

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND  
Tehnoloogiainstituut

Livia Matt

# **ISOHEKSIIDI DERIVAATIDE HÜDROFORMÜLEERIMINE**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendajad:

Piret Villo, PhD

Lauri Vares, PhD

Tartu 2015

# SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID .....	4
1. SISSEJUHATUS.....	6
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	8
2.1. Hüdroformüleerimine .....	8
2.1.1. Katalüsaatorid ja ligandid hüdroformüleerimises.....	9
2.1.2. Hüdroformüleerimise reaktsioonimehhanism .....	9
2.1.3. Formaldehüüd hüdroformüleerimises sünteetilise gaasi asendajana.....	10
2.1.4. Heterotsükliiliste alkeenide hüdroformüleerimine .....	11
2.2. Isoheksiidid .....	13
2.2.1. Isoheksiidide kasutusala .....	14
3. EKSPERIMENTAALNE OSA.....	17
3.1. Aparatuur ja töövahendid .....	17
3.1.1. Kõrgrõhu-reaktor .....	18
3.2. Reagendid ja solvendid .....	19
3.3. Hüdroformüleerimiste üldeeskirjad.....	21
3.3.1. Hüdroformüleerimine sünteetilise gaasiga kõrgrõhu-reaktoris .....	21
3.3.2. Hüdroformüleerimine kasutades formaldehüüdi.....	24
3.4. Hüdroformüleerimise lähteainete süntees .....	25
3.4.1. Isosorbiidi derivaatide <b>30</b> , <b>25a</b> , <b>31</b> , <b>25c</b> ja <b>25d</b> süntees.....	25
3.4.1.1. Ühendi <b>30</b> süntees <sup>25</sup> .....	25
3.4.1.2. Ühendi <b>25a</b> süntees <sup>25</sup> .....	26
3.4.1.3. Ühendi <b>31</b> süntees <sup>25</sup> .....	27
3.4.1.4. Ühendi <b>25c</b> süntees <sup>25</sup> .....	28
3.4.1.5. Ühendi <b>25d</b> süntees <sup>26</sup> .....	29
3.4.2. Isomanniidi derivaatide <b>32</b> ja <b>25b</b> süntees .....	30
3.4.2.1. Ühendi <b>32</b> süntees <sup>25</sup> .....	30
3.4.2.2. Ühendi <b>25b</b> süntees <sup>25</sup> .....	31
4. TULEMUSED JA ARUTELU.....	32
4.1. Hüdroformüleerimine sünteetilise gaasiga .....	34
4.2. Hüdroformüleerimine kasutades formaldehüüdi.....	38
4.3. <i>Cis</i> -3-heksenüül atsetaadi ja ditsüklopentadieeni hüdroformüleerimine.....	40
4.4. Lähteainete süntees hüdroformüleerimiseks .....	42
5. KOKKUVÕTE.....	44
6. KASUTATUD KIRJANDUS .....	45
7. SUMMARY .....	48
8. LISAD .....	49

8.1. Aldehüüdide <b>26a</b> ja <b>27a</b> <sup>1</sup> H TMR-spekter .....	49
8.2. Aldehüüdide <b>26b</b> ja <b>27b</b> <sup>1</sup> H TMR-spekter .....	50
8.3. TBDPSO-kaitstud aldehüüdide <b>26c</b> ja <b>27c</b> <sup>1</sup> H TMR-spekter .....	51
8.4. CbzO-kaitstud aldehüüdide <b>26d</b> ja <b>27d</b> <sup>1</sup> H TMR-spekter .....	52
8.5. Kloreeritud isosorbiidi <b>30</b> TMR-spektrid .....	53
8.6. Ühendi <b>25a</b> <sup>1</sup> H TMR-spekter.....	54
8.7. Ühendi <b>31</b> TMR-spektrid .....	55
8.8. TBDPSO-kaitstud isoheksiidi derivaadi <b>25c</b> TMR-spektrid .....	56
8.9. Kloreeritud isomanniidi <b>32</b> TMR-spektrid .....	57
8.10. Täiendav tabel: Hüdroformüleerimine sünteetilise gaasiga .....	58
9. TÄNUAVALDUSED .....	60

## KASUTATUD LÜHENDID

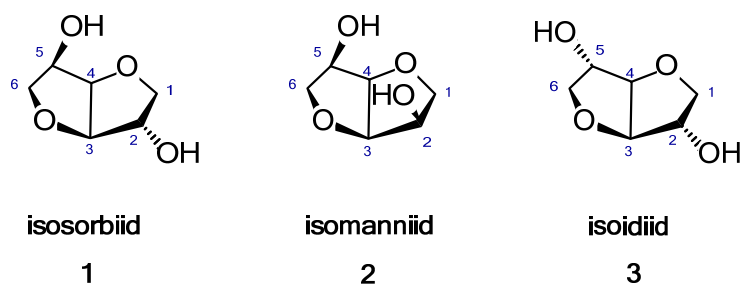
BINAPHOS	( <i>R</i> )-2-(difenüülfosfiino)-1,1'-binaftaleen-2'-üül ( <i>S</i> )-1,1'-binaftaleen-2,2'-diüül fosfiit)
BIPHEP	2,2'-bis(difenüülfosfiino)-1,1'-binaftüül
Cbz-Cl	bensüülkloroformaat
DCM	diklorometaan
DMF	<i>N,N</i> -dimetüülformamiid
<i>ee</i>	enantiomeerne liig
Et <sub>3</sub> N	trietüülamiin
EtOAc	etüülatsetaat
h	tund
Im	imidasool
IP (ATR)	Fourier' teisendusel põhinev infrapunaspetskoopia, mille puhul kasutatakse nõrgendatud täieliku sisepeegelduse meetodit
KLMS (ESI)	kõrglahutus-massispektromeetria, mille puhul kasutatakse ionide tekitamiseks elektropihustus ionisatsiooni
Kt	keemistemperatuur
L	orgaaniline ligand
M	metall
MeOH	metanool
MW	mikrolainesüntesaator
M <sub>w</sub>	molekulmass
nixantphos	4,6-bis(difenüülfosfiino)fenoksasiin
p.eeter	petrooleeter
P(ODBP) <sub>3</sub>	tri(2,4-di- <i>tert</i> -butüülfenüül) fosfiit
( <i>R</i> )-BINAP	( <i>R</i> )-(+)-2,2'-bis(difenüülfosfiino)-1,1'-binaftüül
Rh(CO) <sub>2</sub> acac	dikarbonüül(2,4-pentadienaato)roodium(I)
[RhCl(cod)] <sub>2</sub>	kloro(1,5-tsüklooktadien)roodium(I) dimeer

( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	1,2-bis(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> -2,5-difenüülfosfolano)etaan
r.t.	ruumitemperatuur
St	sulamistemperatuur
TBAI	tetrabutüülammoonium iodiid
TBDPSCI	<i>tert</i> -butüül(kloro)difenüülsilaan
<i>t</i> -BuOK	kaalium <i>tert</i> -butoksiid
THF	tetrahüdrofuraan
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametüületüleendiamiin
TMR	tuumamagnetresonantsspektroskoopia
vl kk	vesilahus küllastatud külmas
xantphos	4,5-bis(difenüülfosfiino)-9,9-dimetüülksanteen

# 1. SISSEJUHATUS

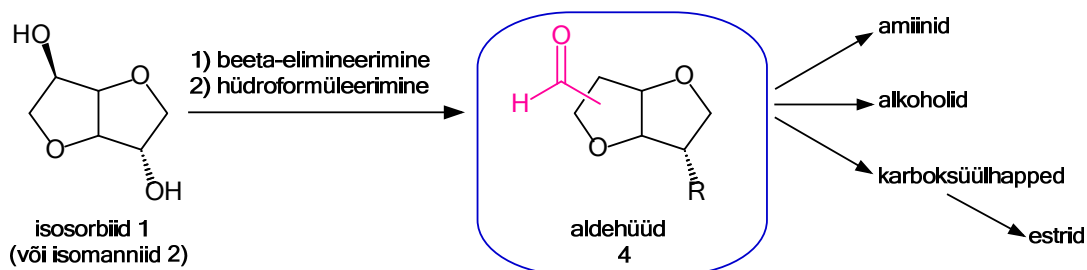
Tänapäeva keemiatööstus tugineb suures osas naftast toodetud ühenditele. Kuna aga see maavara ei ole ammendamatu, tuleb leida alternatiivseid allikaid, mis võimaldaks inimestele harjumuspäraseks kujunenud eluviisi ka tulevikus. Üks valikuvõimalus on biomass kui taastuv loodusvara.

Biomass on taimedest saadav väärtuslik tooraine, mille põhilisteks koostisosadeks on tselluloos, hemitselluloos ja ligniin<sup>1</sup>. Nimetatud komponendid on omakorda võimalikeks lähteaineteks paljudele uutele ainetele. Näiteks olulisteks tselluloosist saadavateks keemilisteks ühenditeks on isosorbiid **1** ja tema vähem esinevad diastereomeerid, isomanniid **2** ja isoidiid **3** (joonis 1) – bitsüklilised dioolid, mis ei ole oma täielikku potentsiaali võimalikes rakendustes veel saavutanud<sup>2,3</sup>.



*Joonis 1:* Isoheksiidid.

Käesoleva töö eesmärk on esmakordselt näidata isosorbiidist **1** ja isomanniidist **2** saadavate alkeenide hüdroformüleerimist ja töötada välja hea regio- ja stereoselektiivsusega meetod saamaks vastavaid aldehüüde. Aldehüüdidest on omakorda hõlpsalt võimalik sünteesida mitmeid teisi olulisi keemilisi ühendeid, nagu amiinid, alkoholid, karboksüülhapped ja estrid (joonis 2).



*Joonis 2:* Töö eesmärk.

Töö eesmärgi saab lahti kirjutada järgmiste alapunktidenä:

- 1) uurida hüdroformüleerimise meetodeid nii sünteetilise gaasi kui ka alternatiivsete vesiniku ja süsinikmonooksiidi allikate abil,
- 2) leida sobiv sünteesitee isosorbiidist ja isomanniidist vastavate heterotsükliiliste alkeenide saamiseks,
- 3) töötada välja meetod saadud alkeenide hüdroformüleerimiseks saamaks hea regio- ja stereoselektiivsusega vastavaid aldehüüde.

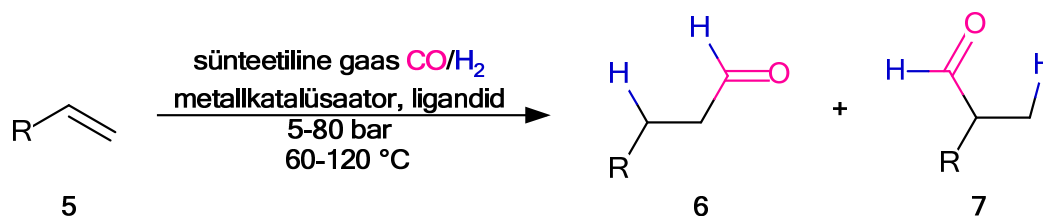
Isoheksiidi alkeen-derivaadi hüdroformüleerimise meetodi väljatöötamisse kaasatakse ka teisi huvitavaid tsükliilisi ja mitteterminaaliseid lineaarseid alkeene. Tulemuste tõlgendamisel kasutatakse erinevaid analüüsimeetodeid, nagu tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR), infrapunäspektroskoopia (IP) ja kõrglahutus-massispektromeetria (KLMS).

## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. HÜDROFORMÜLEERIMINE

1938. aastal Otto Roeleni poolt avastatud oksoreaktsioon, tänapäeval tuntud kui hüdroformüleerimine, on tavapäraselt terminaalse alkeeni ja sünteetilise gaasi (CO/H<sub>2</sub> ehk süsinikmonooksiid ja vesinikgaasi segu) vaheline reaktsioon, mille käigus moodustub saadusena aldehüüd (joonis 3). Kuna CO võib liituda alkeeni **5** kaksiksideme mõlemale süsiniku aatomile, siis tekib reaktsiooni käigus nii lineaarne **6** kui ka hargnenud ahelaga aldehüüd **7**, ainult eteen annab ühe kindla produkti – propanaali.<sup>4,5</sup>

Tööstuses kasutuses olevas protsessis toimub aldehüüdi moodustumine kõrgetel rõhkudel (5-80 bar) ja temperatuuridel (60-120 °C) sünteetilise gaasi (CO/H<sub>2</sub>), katalüsaatori ja ligandi juuresolekul.<sup>6</sup>



**Joonis 3:** Alkeeni **5** hüdroformüleerimine.

Praeguseks on hüdroformüleerimine üks levinumaid reaktsioone tööstuses ning seetõttu uuritakse ja täiustatakse selle reaktsiooni tingimusi pidevalt. Aldehüüde saab kergelt konverteerida teisteks funktsionaalgruppideks, nagu näiteks alkoholideks, karboksüülhapeteks, estrideks ja amiinideks. Kuigi tööstuses on enamasti soovitud produktiks lineaarne aldehüüd, siis ka hargnenud ahelaga aldehüüd võib leida kasutust näiteks bioloogiliselt aktiivsete ainete sünteesimise vaheühendina.<sup>4,6</sup>

Hüdroformüleerimisreaktsiooni katalüüsib metall-ligandkompleks, kus metalliks on enamasti koobalt või roodium. Viimaste kõrge hinna tõttu on püütud leida ka muid hüdroformüleerimist soodustavaid üleminekumetalle, näiteks ruteenium, iriidium, pallaadium, plaatina ja raud, aga nende rakendamine on siiani jäänud labori piiridesse<sup>7</sup>. Regio-, kemo- ja enantioselectiivsuse tagamiseks kasutatakse erinevaid ligande<sup>4</sup>.

Kuna sünteetiline gaas võib kõrgetel rõhkudel kujutada ohtu (plahvatus- või süttimsoht) või ei pruugi uurimislaboratuurites vastav aparatuur alati kättesaadav olla, siis on töötatud välja ka pehmemaid hüdroformüleerimismeetodeid, kus sünteetilise gaasi alternatiivina kasutatakse näiteks formaldehüüdi vesiniku ja süsinikmonooksiidi allikana.<sup>6,8</sup>

### 2.1.1. KATALÜSAATORID JA LIGANDID HÜDROFORMÜLEERIMISES

Hüdroformüleerimise läbiviimiseks kasutatakse homogeenseid kompleksühendeid, mille struktuur on enamasti  $[HM(CO)_xL_y]$ , kus L võib olla CO või mõni orgaaniline ligand ja kus  $x+y$  on võrdne 3 või 4-ga. Vastavaks metalliks M on perioodilisustabelis roodium ja tema läheduses asuvad elemendid.<sup>4,9</sup>

Terminaalsete alkeenide hüdroformüleerimise puhul püütakse tagada regioselektiivsus ja vähendada kõrvalproduktide, tavaliselt hargnenud ahelaga aldehüüdide, osakaalu. Mitteterminaalsete alkeenide puhul lisandub ka stereoselektiivsus. Selektiivsuse saavutamiseks kasutatakse katalüsaatori kompleksis erinevaid ligande. Ligandide põhiklassideks on fosfaanid  $PR_3$  ja fosfiidid  $P(OR)_3$ , kus R tähistab alküül- või arüülrühma. Seejuures fosfiidid on paremad  $\pi$ -aktseptorid, soodustades reaktsioonikulgu, kuna CO dissotsieerumine tsentri küljest lahusesse toimub kiiremini kui fosfaanligandide puhul.<sup>4</sup>

Lisaks fosforile on uuritud ka teiste perioodilisustabeli VA-rühmas esinevate elementide N, As, Sb ja Bi kolmevalentseid ühendeid ligandidena, kuid siiski ei ole need andnud piisavalt häid tulemusi, et oleksid leidnud laialdasemat kasutust. Näiteks ligandidena kasutatud amiinid põhjustavad hüdroformüleerimisreaktsioonil madalamat kemoselektiivsust, lisaks soodustavad alkoholide ja alkaanide moodustumist kõrvalproduktidena.<sup>9</sup>

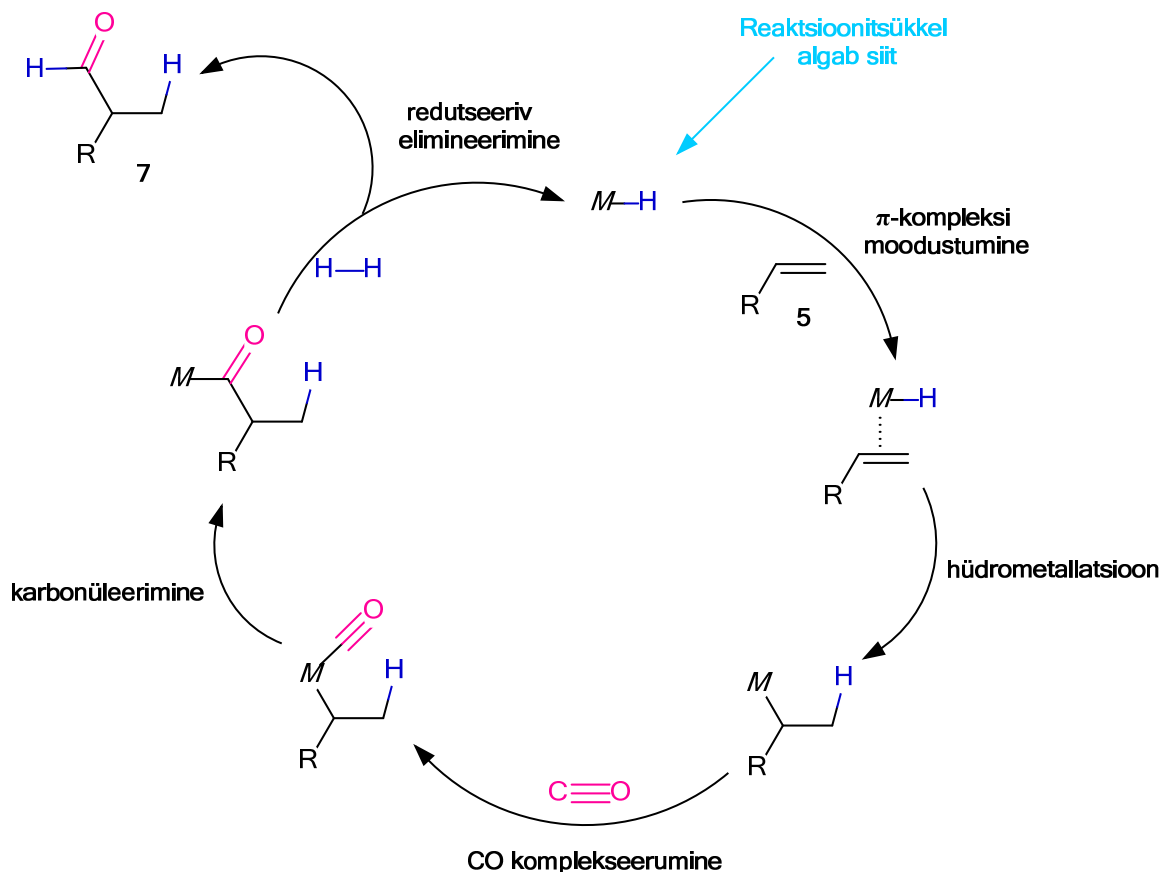
Tänapäeval on laborites sünteesitud ja kasutatud mitmeid ligande, varieerimaks hüdroformüleerimise reaktsioonitulemusi, kuid siiski on neist vähesed jõudnud tööstusprotsessidesse. Enamasti osutuvad määravaks vastava ligandi aktiivsus, selektiivsus ja stabiilsus, kuid ka ligandi kättesaadavusega seotud kulutused. Kuna iga väiksema ümberpaigutus ligandi struktuuris võib viia suure muudatuseni reaktsiooni tulemustes, siis ka kaks üksteisega väga sarnase ehitusega ühendit ei pruugi alati olla võrdväärselt efektiivsed.<sup>9</sup>

### 2.1.2. HÜDROFORMÜLEERIMISE REAKTSIOONIMEHCHANISM

Hüdroformüleerimise reaktsioonimehhanism ei ole tänaseni lõplikult välja selgitatud, mistõttu on see siiani üheks oluliseks uurimisobjektiks.<sup>4,5</sup>

Üldine reaktsiooniskeem näeb aga välja nii nagu joonisel 4. Sellele tuginevalt toimub esmalt  $\pi$ -kompleksi moodustumine metallkompleksi (M-H) ja alkeeni **5** vahel. Järgneb hüdrometallatsioon, metallikompleks seondub kaksiksideme ühe süsinikuga ja vesinikuaatom seondub sama kaksiksideme teise süsinikuga, sealjuures võivad tekkida mõlemad

regioisomeerid. Reaktsioonitsükli järgnevateks sammudeks on süsinikmonooksiidi kompleksseerumine metalliga ja karbonüleerimine. Viimane etapp on redutseeriv elimineerimine, mille tulemusena saadakse aldehüüd **7** ja moodustub tagasi esialgne metallkompleks M-H.<sup>4,5</sup>



**Joonis 4:** Hüdroformuleerimise katalüütiline tsükkel.

### 2.1.3. FORMALDEHÜÜD HÜDROFORMÜLEERIMISES SÜNTEETILISE GAASI

#### ASENDAJANA

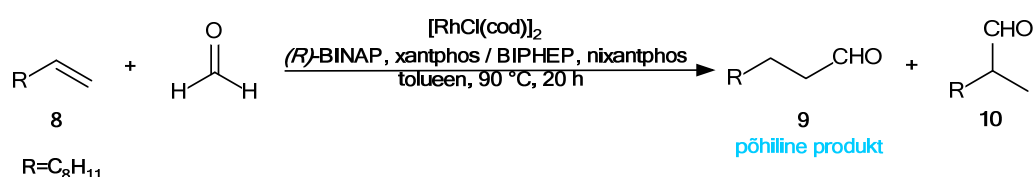
Sünteetilist gaasi kui CO ja H<sub>2</sub> allikat saab hüdroformuleerimise reaktsioonis mõnedel juhtudel asendada formaldehüüdiga. Selle protsessi kasutamine on siiani jäänud uurimislabori piiridesse. Kuna aga traditsiooniline hüdroformuleerimine kõrgetel rõhkudel sünteetilise gaasi abil vajab erilist aparatuuri, siis hüdroformuleerimist formaldehüüdiga on laboritingimustel palju mugavam läbi viia.<sup>6, 10</sup>

Hüdroformuleerimine formaldehüüdi abil koosneb kahest etapist: formaldehüüdi katalüütiline dekarbonüleerimine, et saada karbonüülne osa ja vesinik, ning seejärel alkeeni

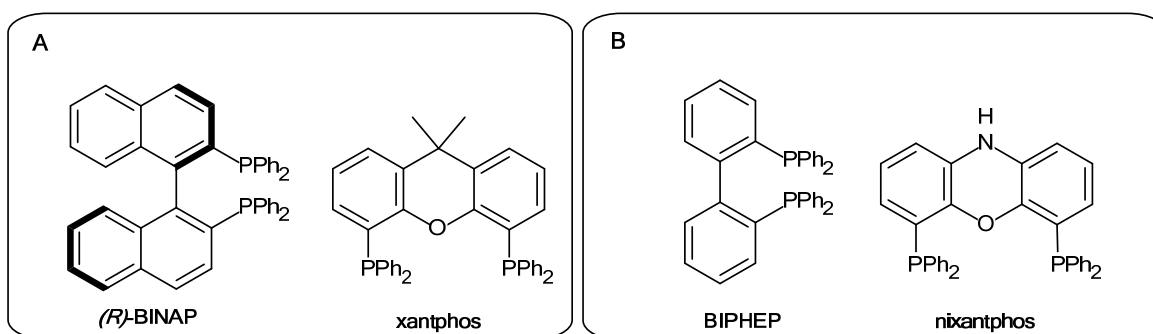
hüdroformüleerimine. Nende etappide läbiviimiseks kasutatakse mitmeligandilisi metallikomplekse, et mõlemad etapid kulgeksid efektiivselt.<sup>10</sup>

Reaktsioon viiakse läbi 90 °C juures ja ligikaudu 20 h jooksul. Taddei ja kolleegid kirjeldasid ka lühemate reaktsiooniaegadega hüdroformüleerimisi mikrolainesüntesaatoris.<sup>6</sup>

Makado töötas välja efektiivse hüdroformüleerimise reaktsiooni saamaks kõrge selektiivsusega just lineaarse ahelaga terminaalseid aldehüüde **9** (joonis 5), kus metallikompleksile [RhCl(cod)]<sub>2</sub> lisatakse kaks erinevat ligandi, (*R*)-BINAP ja xantphos (**A**, joonis 5) või BIPHEP ja nixantphos (**B**, joonis 5), mis soodustavad formaldehüüdi dekarbonüleerimist ja alkeeni **8** hüdroformüleerimist.<sup>10</sup>



Ligandisüsteemid:

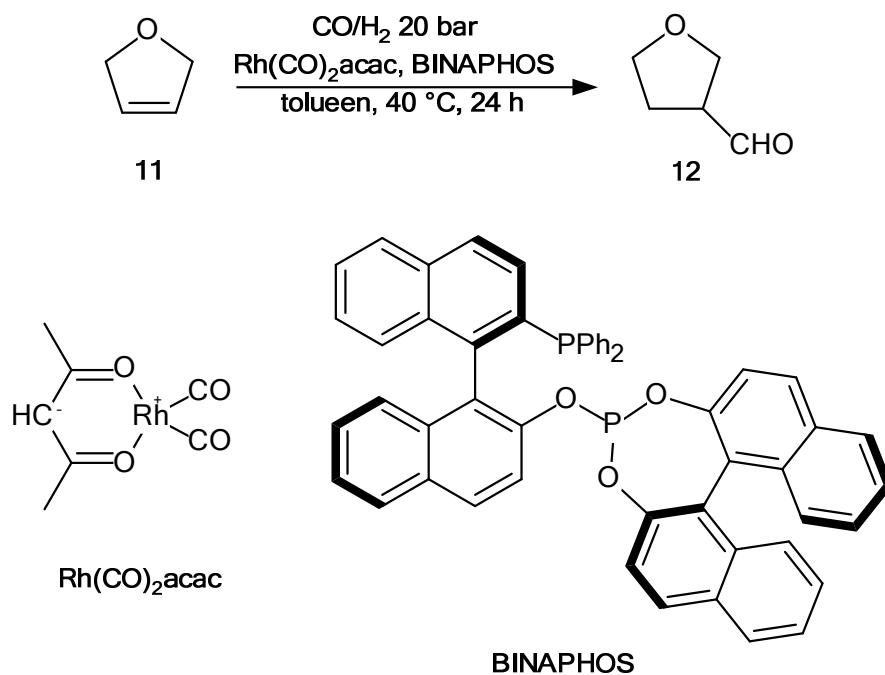


**Joonis 5:** Kõrgelt lineaar-selektiivne hüdroformüleerimise reaktsioon, ligandisüsteemid BINAP ja xantphos (**A**), BIPHEP ja nixantphos (**B**).

#### 2.1.4. HETEROTSÜKLILISTE ALKEENIDE HÜDROFORMÜLEERIMINE

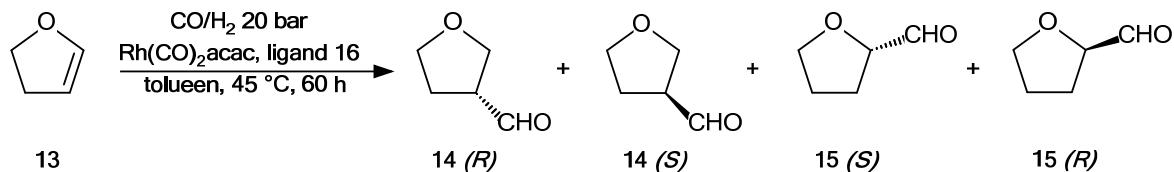
Heterotsükliliste alkeenide, mis lisaks süsinikuaatomitele sisaldavad ka mõnd heteroaatomit nagu O, N ja S, hüdroformüleerimine on võrreldes terminaalse alkeenidega keerukam, kuna regio- ja enantio- või diastereoselektiivsus ei ole niivõrd hästi kontrollitavad. Lähemalt on uuritud nii vinüülareenide, pürroliinide kui ka dihüdrofuraanide hüdroformüleerimist<sup>11, 12</sup>. Kuna käesolevas töös kasutatakse ühendid – isoheksiidid – sisaldavad oma vastavates alkeenides sarnaseid struktuuriühikuid, järgneb lühike ülevaade dihüdrofuraanide hüdroformüleerimisest kirjanduses.

Eelkõige on heterotsükliiliste ühenditega hüdroformüleerimise läbiviimisel katsetatud erinevaid fosforit sisaldavaid ligande ja uuritud nende toimet tekkivate produktide enantio- ja regioselektiivsusele. Regioselektiivsuse osas on ühe positiivseima tulemuse andnud hüdroformüleerimine 2,5-dihüdrofuraaniga **11**, kus roodiumi kompleksi  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja ligandiga BINAPHOS tekkis produktiks ainult üks regioisomeer **12** (joonis 6).<sup>11</sup>



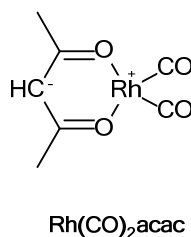
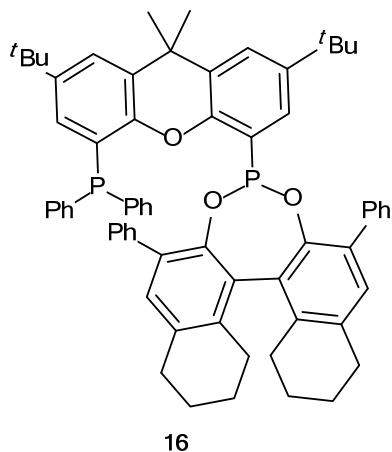
**Joonis 6:** 2,5-dihüdrofuraani **11** hüdroformüleerimine, kasutades metallikompleksi  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja ligandi BINAPHOS.

Raporteeritud on hüdroformüleerimist ka 2,3-dihüdrofuraaniga **13** (joonis 7), mille puhul produktideks saadi ühendid **14** ja **15**. Seejuures püüti saavutada võimalikult kõrget regio- ja enantioselektiivsust. Kõrgeim tulemus ühendile **14** oli *ee* 91%, mis saavutati spetsiaalselt sünteesitud fosfiin-fosfoniit ligandiga **16** (joonis 7).<sup>12</sup>



Konversioon: 69%  
 Regioselektiivsus (14:15) on 77:23  
 Stereoselektiivsus:

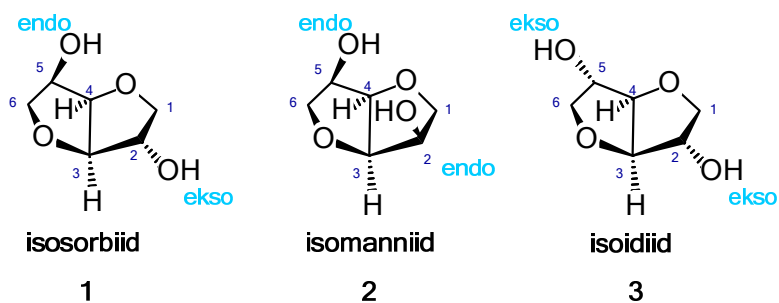
ühendile 14 *ee* 81 (*R*)  
 ühendile 15 *ee* 42



**Joonis 7:** 2,3-dihüdrofuraani **13** hüdroformüleerimine, kasutades metallikompleksi Rh(CO)<sub>2</sub>acac ja ligandina ksanteeni derivaati **16**.

## 2.2. ISOHEKSIIDID

1:4-3:6-dianhüdroheksitoolid ehk isoheksiidid on kiraalsed sekundaarsed dioolid, mille lähteaineks on kuuesüsinikulised sukuralkoholid, mida omakorda saadakse tselluloosist<sup>13</sup>. Olenevalt kiraalsusest võib eristada kolme erinevat isomeeri: isosorbiid **1**, isomanniid **2** ja isoidiid **3** (joonis 8)<sup>2,3</sup>. Isosorbiid on enimesinev isoheksiidi isomeer, kõige harvaesinevaks on aga isoidiid. Kõik isoheksiidid on kahest üksteise suhtes 120° all asetsevast tetrahüdrofuraaniringist koosnevad bitsüklilised V-tähe kujulised ühendid, mis erinevad teineteisest hüdroksüülrühmade ruumilise paiknevuse poolest<sup>14</sup>.



**Joonis 8:** Isoheksiidid.

Isosorbiidis positsioonis C2 olev hüdroksüülrühm on *ekso*-konfiguratsiooniga ja positsioonis C5 *endo*-konfiguratsiooniga. Isomanniidis asetsevad aga mõlemad hüdroksüülrühmad *endo*-asendis ja isoidiidis *ekso*-asendis.<sup>14</sup>

*Ekso*-grupp on defineeritud kui rühm, mis on uuritavas ühendis suunatud eemale sillast, millel on suurim hulk süsinikke. Seevastu *endo*-grupiks loetakse rühma, mis on suunatud selle suurima süsinike hulgaga silla poole. Selgituseks on joonisel 8 märgitud isoheksiidide hüdroksüülrühmade *ekso*- ja *endo*-liigitus.<sup>15</sup>

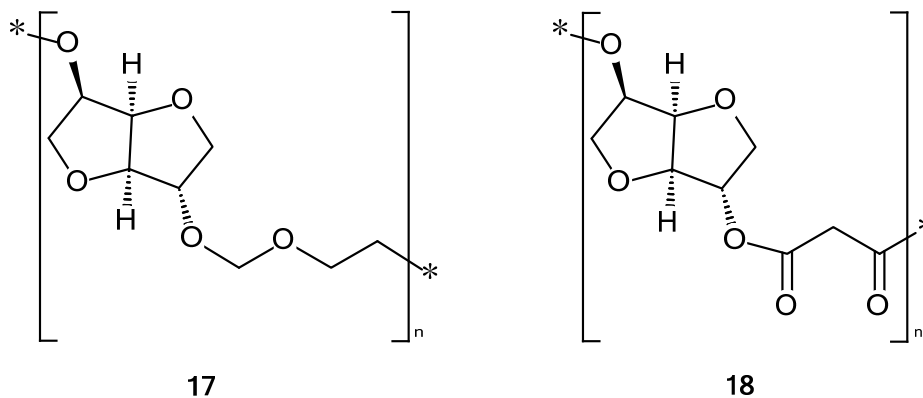
*Endo*- ja *ekso*-gruppidel on erinev reaktiivsus. *Endo*-konfiguratsiooniga hüdroksüülrühm on võimeline moodustama vesiniksidet teises tetrahüdrofuraanitsükli oleva hapnikuga, mistõttu osutub see nukelofiilsemaks kui *ekso*-konfiguratsiooniga hüdroksüülrühm<sup>3, 14</sup>. Näiteks tosüleerimine toimub eelistatult isosorbiidi *endo*-asendis oleva hüdroksüülrühmaga<sup>16</sup>. Veel on oluliseks aspektiks *endo*-konfiguratsiooniga hüdroksüülrühma ruumiline paiknevus, mõningatel juhtudel võib steriline takistus tõkestada suuremate funktsionaalrühmade mahutamist süsiniku C5 külge, siis toimub asendusreaktsioon hoopis vähem reaktiivsema *ekso*-konfiguratsiooniga hüdroksüülrühmaga<sup>14</sup>. Nii on näidatud, et telomerisatsioonireaktsioonid 1,3-butadieeniga toimuvad eelistatult isosorbiidi *ekso*-2-hüdroksüülrühmaga<sup>17</sup>.

Tööstuslikus skaalas toodetakse tänapäeval ainult isosorbiidi, kuna selle saamine biomassist on odavam. Isosorbiidi sünteesitakse sorbitoolist. Isomanniidi ja isoidiidi lähteaineid, vastavalt D-mannitooli ja L-idoosi on biomassis vähem, mistõttu nende saamine on mõnevõrra kallim.<sup>3, 14</sup>

### 2.2.1. ISOHEKSIIDIDE KASUTUSALAD

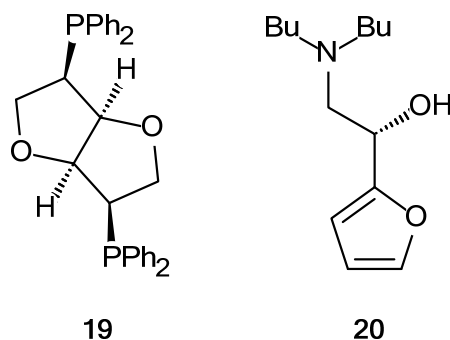
Huvi isoheksiidide vastu on tõusujoonel, millest tulenevalt on neid kasutatud mitmetes rakendustes, eelkõige polümeerides. Siiani on nende puhul üheks piiravaks asjaoluks see, et kõikidesse suurematesse polümeeridesse on isoheksiidi struktuur seotud läbi hapnikuaatomi või mõne muu heteroaatomi. Tulevikuperspektiivina nähakse isosorbiidi nii olulise ehituskivina keemiatööstuses kui ka võimaliku vaheühendina biokütuste saamisel.<sup>3, 14, 18</sup>

Siiani üks tuntumaid isosorbiidi rakendusi on tema kasutamine plastifikaatorina, sealjuures just polüvinüülkloriidi lisandina. Plastifikaatoritena on kasutusel näiteks isosorbiidi sisaldavad polüeeter **17** ja polüester **18** (joonis 9). Veel on isosorbiid lisandina parandanud polü(etüentereftalaadi) ja polü(butüentereftalaadi) kuumakindlust.<sup>3</sup>



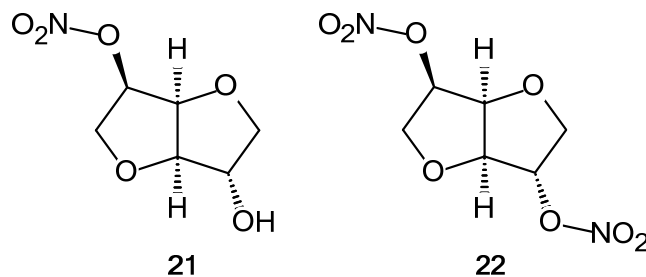
**Joonis 9:** Isosorbiidi sisaldav polümeer 17 ja polüester 18.

Tõusev trend on ka isoheksiidide kasutamine ligandidena enantioselektiivsetes reaktsioonides. Enamus sünteesitud derivaate on struktuuriliselt jäigad fosfiinil, fosfoniidil ja fosforamidiidil põhinevad ligandid, kuid leidub ka amino- ja alkoholrühmadega ligande, näitena ühendid **19** ja **20** (joonis 10).<sup>19</sup>



**Joonis 10:** Isoheksiididest sünteesitud ligandid **19** ja **20**.

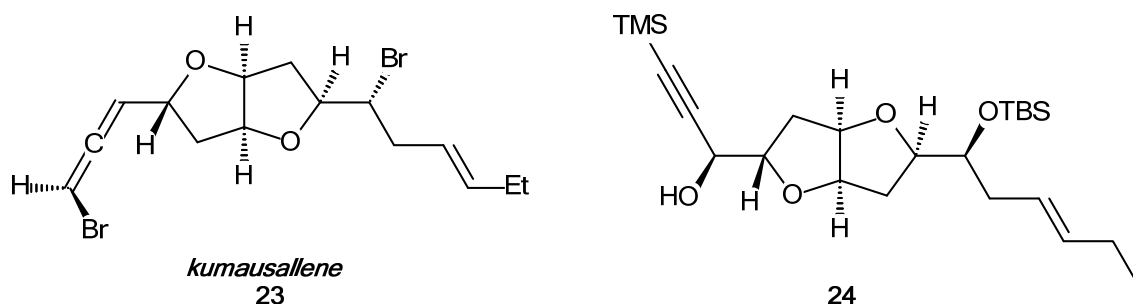
Isosorbiidi rakendusi võib leida ka farmaatsiatööstusest. Puhas isosorbiid on kasutusel diureetikumina, ent lisaks leidub mitmeid derivaate, nagu isosorbiid mononitraat **21** ja isosorbiid dinitraat **22** (joonis 11), mida kasutatakse nii südamepuudulikkuse kui ka erinevate neeruhaiguste raviks.<sup>20, 21</sup>



**Joonis 11:** Isosorbiid mononitraat **21** ja isosorbiid dinitraat **22**.

Lisaks leidub veel huvitavaid looduslikke ühendeid, millesse on isoheksiidid seotud süsinik-süsinik sidemega positsioonide C1 ja/või C6 kaudu, kuid seesuguste ühendite sünteesimisel on süsinik-süsinik sideme loomine nimetatud asenditesse väga keeruline.

Selliseks bioloogiliselt aktiivseks ühendiks on näiteks *kumausallene* **23** (joonis 12)<sup>22</sup>. Kasvajavastaste uuringute raames on sünteesitud veel ühend **24** (joonis 12), milles võib samuti ära tunda isoheksiidi struktuuriühiku, ent selle aine puhul ei olnud ükski isoheksiid otseselt lähtaineks, vaid vastav struktuur sünteesiti läbi mitme etapi teistest lähteainetest<sup>23</sup>.



**Joonis 12:** Isoheksiidi struktuuriühikut sisaldavad ühendid **23** ja **24**.

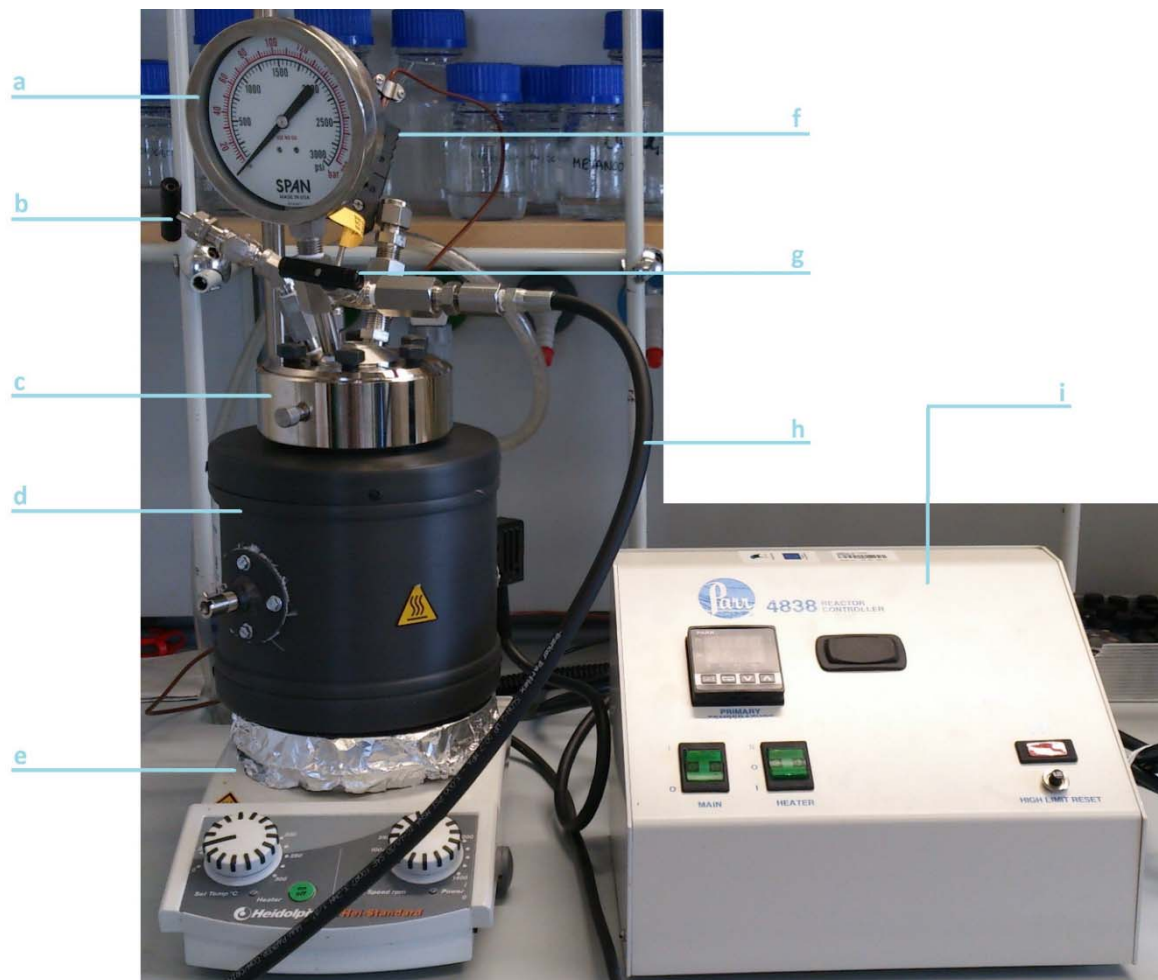
Meie eesmärgiks on aga isoheksiidide selektiivse derivatiseerimise uurimine, seejuures soovime välja töötada meetodi, et saaks sünteesida isoheksiidide derivaate, milles esineksid süsiniksidemed isoheksiidi positsioonides C1 ja/või C6. Sellise efektiivse meetodi olemasolu laiendaks isoheksiidi derivaatide kasutamise võimalusi. Siiani pole ühtegi selektiivset meetodit välja töötatud süsinikahela pikendamiseks isoheksiidide süsinike C1 ja/või C6 kaudu.

## 3. EKSPERIMENTAALNE OSA

### 3.1. APARATUUR JA TÖÖVAHENDID

- **Tuumamagnetresonants-spektrid** mõõdeti Bruker Avance II 400 MHz spektromeetril.  $^1\text{H}$ -spektrid ja  $^{13}\text{C}$ -spektrid mõõdeti vastavalt sagedustel 400.1 MHz ja 100.6 MHz. Ühendite keemilised nihked on spektritel esitatud ppm skaalas deutereeritud solvendi signaali suhtes ( $\text{CDCl}_3$ :  $^1\text{H}$  TMR puhul  $\delta = 7.26$  ppm,  $^{13}\text{C}$  TMR puhul  $\delta = 77.0$  ppm). Multiplitsuse tähistamisel kasutati järgmisi lühendeid: s (singlett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), m (täpsustamata multipllet), bs (lai singlett).
- **Infrapunasppektrite** mõõtmiseks kasutati Shimadzu IRAffinity-1 FT(ATR) infrapunasppektromeetrit. Spektritel on andmed esitatud  $\text{cm}^{-1}$  skaalas.
- **Õhukesekihiplanaarkromatograafiaks** kasutati alumiinium-silikageelplaate. Laikude visualiseerimiseks kasutati UV-valgust lainepikkusega 254 nm ning ilmuteid (fosformolübdeenhappe ja vanilla lahus).
- **Kõrglahutus-massispektromeetria** analüüsiks kasutati LTQ Orbitrap analüsaatorit. Antud spektrid mõõdeti Merilin Saarma ja Sergo Kasvandiku poolt.
- **Optilise pöörangu  $[\alpha]$**  määramiseks kasutati Anton Paar polarimeetrit MCP 200. Mõõtmised viis läbi Piret Villo.
- **Mikrolainesünteeside** jaoks oli kasutusel firma Anton Paar mikrolainesüntesaator Monowave 300.
- **Hüdroformüleerimist sünteetilise gaasiga** viidi läbi Parr Instrument Company kõrgrõhu-reaktoris.

### 3.1.1. KÕRGRÕHU-REAKTOR



**Joonis 13:** Parr Instrument Company kõrgrõhu-reaktor.<sup>24</sup>

Joonisel 13 toodud kõrgrõhu-reaktori osad:

- a – rõhunäidik
- b – rõhu väljalaske ventiil
- c – silinderjas metallist anum, mis on poltide abil suletud
- d – elektrikumuti
- e – magnetsegaja
- f – temperatuuriandur
- g – gaasi sisselaske ventiil
- h – gaasi sisselaske toru
- i – temperatuuri kontrolleri

### 3.2. REAGENDID JA SOLVENDID

**Tabel 1:** Töös kasutatud ainete valitud omadused (võetud vastavate ainete ohutuskaartidelt).

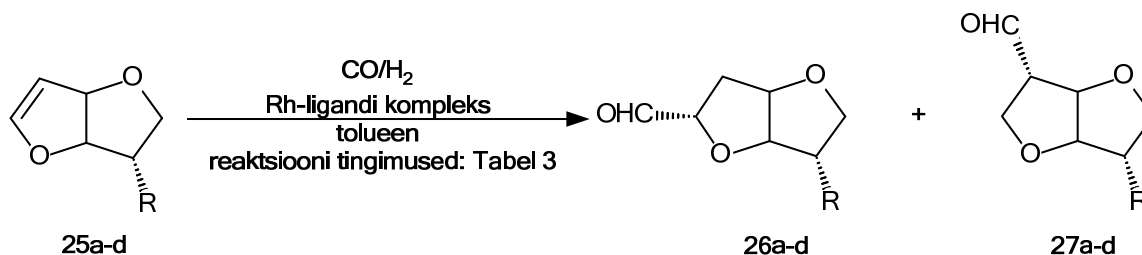
Aine nimetus / lühend (CAS nr)	M <sub>w</sub> (g/mol)	St (°C)	Kt (°C)	Tihedus (g/cm <sup>3</sup> )	Puhtusaste	Firma
bensüülkloroformaat (501-53-1)	170,59	-18	103	1,195	95%	Aldrich
BIPHEP (84783-64-2)	522,57	211-215	–	–	98%	Alfa Aesar
imidasool (288-32-4)	68,08	88-92	256	1,030	99%	Alfa Aesar
isomanniid (641-74-7)	146,14	80-85	–	–	95%	Aldrich
isosorbiid (652-67-5)	146,14	60-63	–	–	98%	Aldrich
magneesiumsulfaat (7487-88-9)	120,37	–	–	–	≥99,5%	Sigma- Aldrich
nixantphos (261733-18-0)	551,55	251-254	–	–	98+%	Alfa Aesar
P(ODBP) <sub>3</sub> (31570-04-4)	646,92	181-184	>400	1,021	98%	Aldrich
püridiin (110-8-1)	79,10	-42	114-116	0,983	≥99%	Fluka
( <i>R</i> )-BINAP (76189-55-4)	622,67	239-241	–	–	–	Aldrich
Rh(CO) <sub>2</sub> acac (14874-82-9)	258,04	144-147	–	–	99%	Alfa Aesar
[RhCl(cod)] <sub>2</sub> (12092-47-6)	493,08	243	–	–	98%	Alfa Aesar
( <i>R,R</i> )-Ph-BPE (528565-79-9)	506,60	143-147	–	–	–	Aldrich
silikageel 0,040-0,063 mm (7631-86-9)	60,08	–	–	–	–	Merck KGaA
sünteetiline gaas (CO/H <sub>2</sub> , 1:1)	–	–	–	–	–	AGA
TBAI (311-28-4)	369,67	141-143	–	–	98%	Aldrich
TBDPSCI (58479-61-1)	274,87	–	90	1,074	≥97%	Fluka
<i>t</i> -BuOK (865-47-4)	112,21	256-258	–	–	≥98%	Aldrich
tionüülkloriid (7719-09-7)	118,97	–	–	1,64	≥99%	Fluka
TMEDA (110-18-9)	116,21	-55	120-122	0,770	99%	Sigma- Aldrich
trietüülamiin (121-44-8)	101,19	-115	88,8	0,762	≥99%	Sigma- Aldrich
xantphos (161265-03-8)	578,62	224-228	–	–	97%	Aldrich

**Tabel 2:** Töös kasutatud solventide valitud omadused (võetud vastavate ainete ohutuskaartidelt).

Solvent (CAS nr)	M <sub>w</sub> (g/mol)	St (°C)	Kt (°C)	Tihedus (g/cm <sup>3</sup> )	Murdumis- näitaja n/D	Puhtusaste	Firma
deutereeritud kloroform (865-49-6)	120,39	-64	60,9	1,5	–	99,8%	Aldrich
diklorometaan (75-09-2)	84,93	-97	39,8-40	1,325	–	99,5%	Lach- Ner
<i>N,N</i> - dimetüülformamiid (68-12-2)	73,9	-61	153	0,944	1,430	≥99,8%	Sigma- Aldrich
etüülatsetaat (141-78-6)	88,11	-83	76,5- 77,5	0,902	–	99,7%	Lach- Ner
metanool (67-56-1)	32,04	-98	65	0,790	–	99,5%	Lach- Ner
petrooleeter (64742-49-0)	–	<-50	40-65	0,650	–	–	Lach- Ner
tetrahüdrofuraan (109-99-9)	72,11	-17	65-67	0,889	1,407	≥99,9%	Sigma- Aldrich
tolueen (108-88-3)	92,14	-93	110-111	0,865	1,496	≥99,7%	Sigma- Aldrich

### 3.3. HÜDROFORMÜLEERIMISTE ÜLDEESKIRJAD

#### 3.3.1. HÜDROFORMÜLEERIMINE SÜNTEETILISE GAASIGA KÕRGRÕHU-REAKTORIS



**Joonis 14:** Isoheksiidi derivaatide **25a-d** hüdroformüleerimine kõrgrõhu-reaktoris.

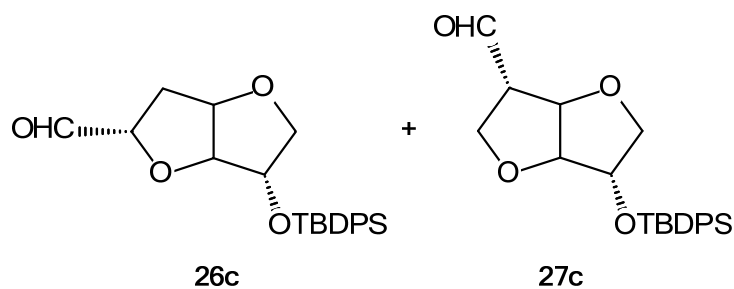
Reaktsiooniviaali (maht 4 ml) kaaluti alkeen (0,1 mmol; 1 ekv), Rh-katalüsaator (0,02 ekv) ja ligand (0,02 või 0,01 ekv). Ainete segu lahustati 1–1,5 ml toluenis magnetsegajal ning asetati seejärel lahtises viaalis kõrgrõhu-reaktorisse. Reaktorisse tekitati veejoapumba abil rõendus ning täideti siis sünteetilise gaasiga (10, 20 või 40 bar). Reaktsiooni segati kõrgendatud temperatuuril (40 °C ... 90 °C) vastava rõhu all 2-48 h.

Reaktsiooni lõpetamiseks lülitati välja reaktori kuumutus, lasti tõmbe all aeglaselt välja sünteetiline gaas ning lasti reaktoril toatemperatuurini jahtuda. Viaal tõsteti reaktorist välja ning peale sünteetilise gaasi hajumist võeti reaktsioonisegust TMR-spekter.

Reaktsioonisegu puhastati kolonnkromatograafia teel silikageelil (15-20% EtOAc/p.eeter või 2-5% MeOH/DCM).

Täpsemad reaktsioonitingimused vaata tabelist 3 (lk 35, Tulemused ja arutelu).





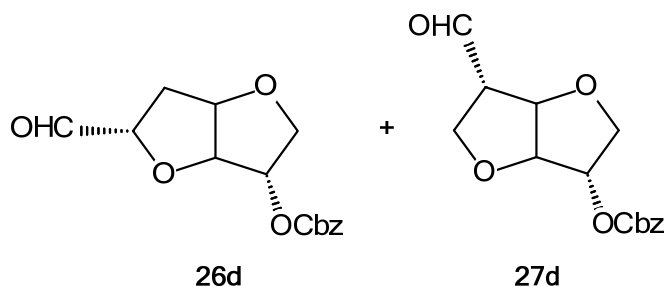
**Joonis 17:** TBDPDSO-kaitstud aldehyüdid **26c** ja **27c**.

TBDPSO-kaitstud aldehyüdide segu **26c** ja **27c**:

$^1\text{H}$  TMR (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,03 (m, 1H); 8,48-8,43 (m, 6H); 8,08-8,04 (m, 4H); 5,40 (m, 1H); 5,19 (m, 1H); 5,11 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,27 (m, 1H); 1,91-1,90 (m, 9H) ppm. (Lisa 8.3.)

$^{13}\text{C}$  TMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199,5; 134,1; 127,7; 127,4; 90,3; 82,6; 82,1; 77,9; 74,9; 34,9; 26,7; 26,4 ppm.

KLMS (ESI): arvutatud ühendile  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  397,1830; leitud 397,1821.



**Joonis 18:** CbzO-kaitstud aldehyüdid **26d** ja **27d**.

CbzO-kaitstud aldehyüdide segu **26d** ja **27d**:

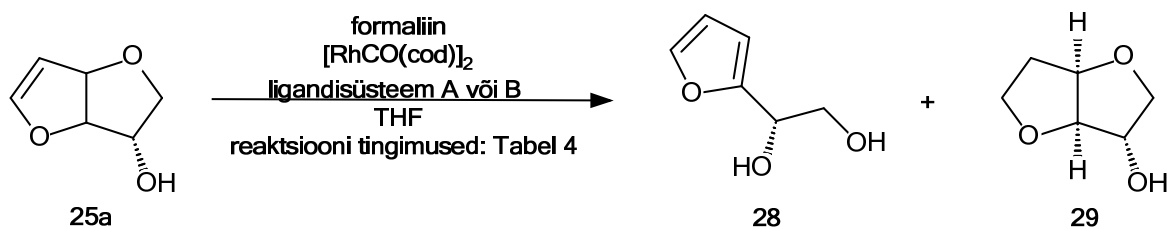
$^1\text{H}$  TMR (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40-7,35 (m, 5H); 6,52 (m, 1H); 5,47 (m, 1H); 5,20-5,17 (bs, 2H); 5,10 (m, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,57 (m, 1H) ppm. (Lisa 8.4.)

$^{13}\text{C}$  TMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  154,1; 149,6; 134,7; 128,6; 128,5; 128,3; 99,9; 85,9; 83,9; 80,9; 69,8; 67,4 ppm.

IP (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2962, 2862, 1743, 1612, 1384, 1342, 1249, 1141, 1049, 945, 914, 786, 736, 698.

KLMS (ESI): arvutatud ühendile  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  285,0733; leitud 285,0727.

### 3.3.2. HÜDROFORMÜLEERIMINE KASUTADES FORMALDEHÜÜDI



**Joonis 19:** Isoheksiidi derivaadi **25a** hüdroformüleerimine formaldehüüdiga.

Alkeen (0,1 mmol; 1,00 ekv), metallikompleks  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  (0,01 ekv) ja kaks erinevat ligandi (mõlemat 0,02 ekv; ligandisüsteem **A** või **B**) lahustati THF-s (2-3 ml) argooni keskkonnas. Seejärel lisati formaliini (1,8-10 ekv) ning reaktsiooni kuumutati 70...90 °C juures 1 h. Järgnevalt toodi reaktsioon toatemperatuurile ning reaktsioonisegust võeti TMR-spekter.

Reaktsioonisegu puhastati kolonnkromatograafia teel silikageelil (2% MeOH/DCM).

Kasutati kahte erinevat ligandisüsteemi **A** või **B**, millest esimene koosnes ligandidest (*R*)-BINAP ja xantphos ning teine ligandidest BIPHEP ja nixantphos (joonis 5, lk 11, Kirjanduse ülevaade).

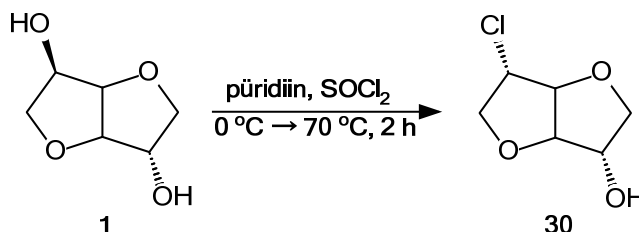
Reaktsiooni viidi sarnastel tingimustel läbi ka mikrolainesüntesaatoris.

Reaktsioonitingimusi vaata tabelist 4 (lk 39, Tulemused ja arutelu).

## 3.4. HÜDROFORMÜLEERIMISE LÄHTEAINETE SÜNTEES

### 3.4.1. ISOSORBIIDI DERIVAATIDE **30**, **25A**, **31**, **25C** JA **25D** SÜNTEES

#### 3.4.1.1. ÜHENDI **30** SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 20:** Isosorbiidi **1** kloreerimine.

Isosorbiidi **1** (3,020 g; 20,66 mmol) lahusele püridiinis (5,0 ml; 61,90 mmol) lisati 0 °C juures argooni keskkonnas tilkhaaval 10 minuti jooksul SOCl<sub>2</sub> (3,3 ml; 45,50 mmol). Pärast seda viidi reaktsioon 70 °C juurde ja kuumutati 2 h.

Seejärel jahutati reaktsioonisegu uuesti 0 °C-ni ning reaktsioon lõpetati, lisades H<sub>2</sub>O (10 ml). Pärast NaCl (vl kk, 30 ml) ja EtOAc (30 ml) lisamist faasid eraldati ja vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 20 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Puhastamata produkti **30** saagiseks oli 93%.

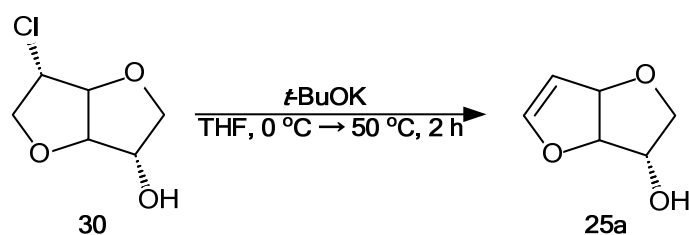
Ühend **30** (joonis 20, Lisa 8.5.):

$[\alpha]_D^{25} = +44,3$  (*c* 2,0; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,72 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 4,59 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H); 4,26 (m, 2H); 4,01–3,92 (m, 2H); 3,85–3,75 (m, 2H); 3,52 (bs, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 87,9; 87,3; 75,4; 75,2; 74,7; 60,4 ppm.

### 3.4.1.2. ÜHENDI **25a** SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 21:** Alkeeni **25a** saamine.

Ühendi **30** (0,977 g; 5,93 mmol) lahusele THF-s (1,4 ml) lisati  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures argooni keskkonnas tilkhaaval 10 minuti jooksul  $t\text{-BuOK}$  (1,998 g; 17,81 mmol) THF-s (10,6 ml). Seejärel kuumutati reaktsiooni  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures 2 h.

Reaktsioon lõpetati, lisades  $\text{H}_2\text{O}$  (40 ml). Pärast seda lahjendati segu EtOAc-ga (20 ml) ja lisati NaCl (vv kk, 10 ml). Faasid eraldati ja vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 30 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades  $\text{MgSO}_4$ , filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Puhastamata produkti **25a** saagiseks oli 76%.

Ühend **25a** (joonis 21):

St  $77\text{-}78\text{ }^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -103,1$  ( $c$  1,1;  $\text{CHCl}_3$ ).

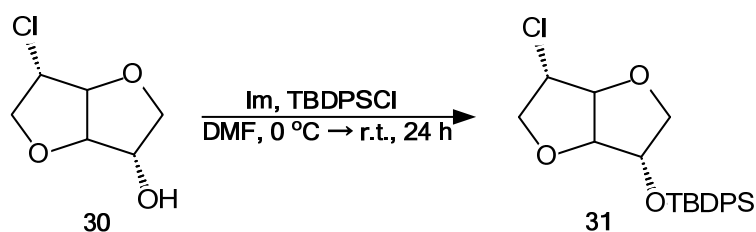
$^1\text{H TMR}$  (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H); 5,39 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 4,96 (m, 1H); 4,68 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,50 (bs, 1H); 3,41 (m, 1H) ppm. (Lisa 8.6.)

$^{13}\text{C TMR}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,7; 99,5; 88,3; 83,5; 75,3; 69,6; 60,3 ppm.

IP (ATR)  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3387, 3086, 2939, 1612, 1361, 1319, 1276, 1265, 1207, 1161, 1060, 1006, 979, 948, 906, 844, 813, 732, 632, 543.

KLMS (ESI): arvutatud ühendile  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  151,0366; leitud 151,0361.

### 3.4.1.3. ÜHENDI 31 SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 22:** Ühendi **31** saamine.

Ühendile **30** (0,584 g; 3,55 mmol) DMF-s (1,0 ml) lisati argooni keskkonnas 0 °C juures imidasoola (0,604 g; 8,86 mmol) DMF-s (1,5 ml) ja automaatpipeti abil ka TBDPSCI (1,170 g 4,26 mmol; 1 ml). Reaktsiooni segati toatemperatuuril 24 h.

Pärast seda lahjendati reaktsioonisegu, lisades EtOAc (20 ml) ja NaCl (vl kk, 20 ml). Faasid eraldati ning vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 15 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Reaktsioonisegu puhastati kolonnkromatograafia teel silikageelil (1% EtOAc/p.eeter).

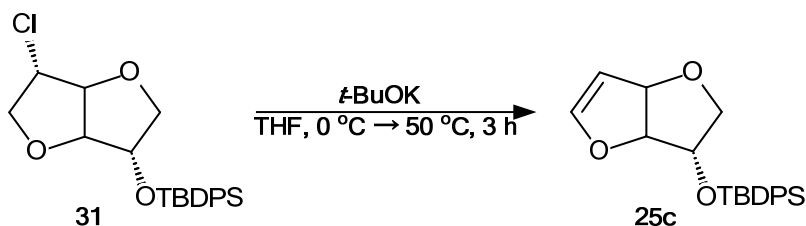
Produkti **31** saagiseks oli 98%.

Ühend **31** (joonis 22, Lisa 8.7.):

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (m, 1H); 7,68-7,63 (m, 4H); 7,48–7,36 (m, 6H); 4,86 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H); 4,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 4,32 (2H); 3,93 (m, 1H); 3,82-3,77 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 1,09 (m, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 135,7; 135,6; 134,8; 133,4; 133,0; 130,0; 129,7; 129,6; 127,9; 127,8; 127,7; 88,2; 87,6; 77,2; 77,2; 75,7; 74,7; 60,6; 26,9; 26,6; 19,2; 19,0 ppm.

### 3.4.1.4. ÜHENDI **25c** SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 23:** Alkeeni **25c** saamine.

Ühendile **31** (0,657 g; 1,63 mmol) THF-s (1,0 ml) lisati argooni keskkonnas 0 °C juures tilkhaaval 8 minuti jooksul *t*-BuOK (0,457 g; 4,08 mmol) THF-s (3,0 ml). Reaktsiooni segati 50 °C juures 3 h.

Seejärel jahutati reaktsioonisegu toatemperatuurini ning lisati H<sub>2</sub>O (10 ml), lahjendati EtOAc-ga (15 ml) ja lisati NaCl (vl kk, 15 ml). Faasid eraldati ning vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 10 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Reaktsioonisegu puhastati kolonnkromatograafia teel silikageelil (7,5% EtOAc/p.ether).

Produkti **25c** saagiseks oli 89%.

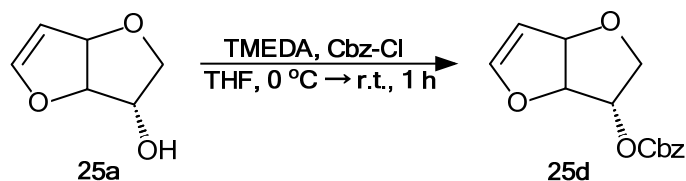
Ühend **25c** (joonis 23, Lisa 8.8.):

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75–7,66 (m, 4H); 7,48–7,36 (m, 6H); 6,40 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H); 5,47 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 4,73 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 3,79–3,73 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 1,13–1,04 (m, 9H) ppm.

<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149,3; 135,7; 135,2; 134,8; 133,5; 133,4; 129,9; 129,9; 129,6; 127,8; 127,8; 127,7; 100,3; 89,3; 83,7; 77,6; 70,2; 26,9; 26,6; 19,2; 19,0 ppm.

IP (ATR) ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3406, 3071, 2932, 2859, 2361, 1612, 1470, 1427, 1366, 1142, 1111, 1057, 1018, 907, 860, 818, 791, 733, 702, 610, 548.

### 3.4.1.5. ÜHENDI **25d** SÜNTEES<sup>26</sup>



**Joonis 24:** Alkeeni **25d** saamine.

Ühendi **25a** (0,551 g; 4,29 mmol) ja *N,N,N',N'*-tetrametüületüleendiamiini (390 µl; 2,58 mmol) lahusele THF-s (3,0 ml) lisati argooni keskkonnas 0 °C juures bensüülkloroformaat (0,953 g; 5,59 mmol; 800 µl).

Peale 1 h reaktsiooni toatemperatuuril täheldati õhukesekihiplanaarkromatograafiaga enamiku lähteaine produktiks muutumist ning reaktsioon lõpetati lisades H<sub>2</sub>O (5 ml). Siis lisati segule NaCl (vl kk, 15 ml) ja CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Faasid eraldati ning vesifaasi ekstraheeriti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ga (3 x 15 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Reaktsioonisegu puhastati kolonnkromatograafia teel silikageelil (10%-20% EtOAc/p.eeter).

Ühend **25d** oli värvitu õlijas aine (966 mg, 86% saagis).

Ühend **25d** (joonis 24):

$[\alpha]_D^{23} = +16,8$  (*c* 1,0; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,35 (m, 5H); 6,52 (m, 1H); 5,47 (m, 1H); 5,20-5,17 (bs, 2H); 5,10 (m, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,88 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 3,57 (m, 1H) ppm.

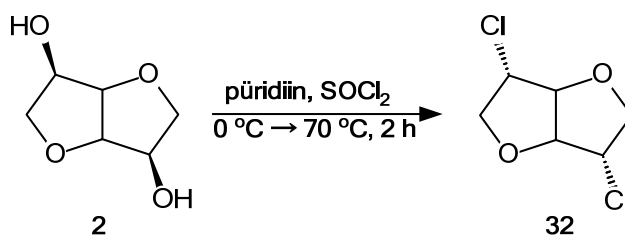
<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 154,1; 149,6; 134,7; 128,6; 128,5; 128,3; 99,9; 85,9; 83,9; 80,9; 69,8; 67,4 ppm.

IP (ATR)  $\nu_{\max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2962, 2862, 1743, 1612, 1384, 1342, 1249, 1141, 1049, 945, 914, 786, 736, 698.

KLMS (ESI): arvutatud ühendile C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 285,0733; leitud 285,0727.

### 3.4.2. ISOMANNIIDI DERIVAATIDE **32** JA **25B** SÜNTEES

#### 3.4.2.1. ÜHENDI **32** SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 25:** Isomanniidi **2** kloreerimine.

Isomanniidi **2** (2,040 g; 13,96 mmol) lahusele püridiinis (3,4 ml; 41,87 mmol) lisati 0 °C juures argooni keskkonnas tilkhaaval 10 minuti jooksul SOCl<sub>2</sub> (3,0 ml; 41,87 mmol). Pärast seda viidi reaktsioon 70 °C juurde ja kuumutati 2 h.

Seejärel jahutati reaktsioonisegu uuesti 0 °C-ni ning reaktsioon lõpetati, lisades H<sub>2</sub>O (30 ml). Pärast NaCl (vl kk, 30 ml) ja EtOAc (40 ml) lisamist faasid eraldati ja vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 40 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Puhastamata produkti **32** saagiseks oli 93%.

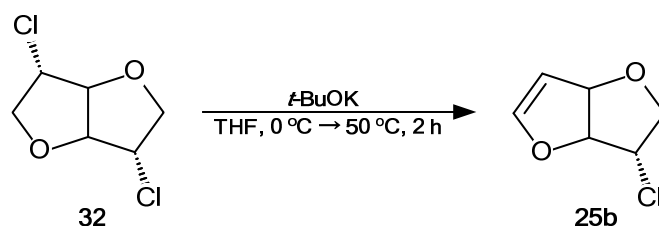
Ühend **32** (joonis 25, Lisa 8.9.):

$[\alpha]_D^{25} = +88,2$  (*c* 3,4; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,85 (s, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,11–4,01 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 88,1; 75,7; 60,2 ppm.

### 3.4.2.2. ÜHENDI **25b** SÜNTEES<sup>25</sup>



**Joonis 26:** Alkeeni **25b** saamine.

Ühendi **32** (1,332 g; 7,27 mmol) lahusele THF-s (2,5 ml) lisati 0 °C juures argooni keskkonnas tilkhaaval 10 minuti jooksul *t*-BuOK (2,132 g; 18,18 mmol) THF-s (10,0 ml). Seejärel kuumutati reaktsiooni 50 °C juures 2 h.

Reaktsioon lõpetati, lisades H<sub>2</sub>O (20 ml). Pärast seda lahjendati segu EtOAc-ga (20 ml) ja lisati NaCl (vl kk, 10 ml). Faasid eraldati ja vesifaasi ekstraheeriti EtOAc-ga (3 x 30 ml). Orgaanika faas kuivatati lisades MgSO<sub>4</sub>-ga, filtreeriti ja aurustati rotaatoraurustil kuivaks.

Puhastamata produkti **25b** saagiseks oli 92%.

Ühend **25b** (joonis 26):

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,49 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 5,49 (m, 1H); 5,04 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 3,70 (m, 1H) ppm.

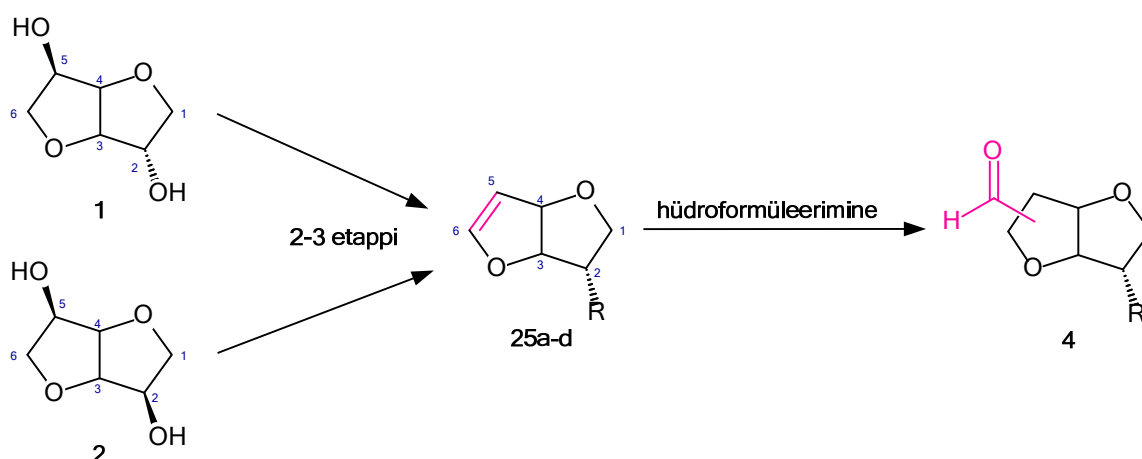
<sup>13</sup>C TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 149,7; 99,9; 89,2; 83,8; 70,2; 60,3 ppm.

## 4. TULEMUSED JA ARUTELU

Käesoleva töö raames uuriti isoheksiidide kui tselluloosist saadavate platvormmolekulidele uusi derivatiseerimise võimalusi. Lähteainetena kasutati enamlevinud isoheksiide isosorbiidi **1** ja isomanniidi **2**.

Uuriti uutset meetodit, milles luuakse uus süsinik-süsinik side isoheksiidi süsinikuga positsioonis C1 ja/või C6 (joonis 27). Leiti, et paljude teiste keemiliste ühendite puhul väga laialdaselt kasutatud meetod – hüdroformüleerimine – võiks sobida ka siin efektiivseks süsinik-süsinik sideme moodustamiseks. Eriti põnevaks tegi selle reaktsiooni uurimise fakt, et isoheksiididega pole hüdroformüleerimist veel kirjanduses kajastatud.

Hüdroformüleerimise läbiviimiseks tuleks aga eelnevalt tekitada isoheksiidi süsinike C1 ja C2 või C5 ja C6 vahele kaksikside, millele järgnevalt oleks võimalik liita karbonüülne süsinik (joonis 27). Aldehüüdrühma kaudu saaks isoheksiide siduda süsinik-süsinik sideme kaudu uutesse suurematesse ühenditesse, näiteks polümeeridesse.

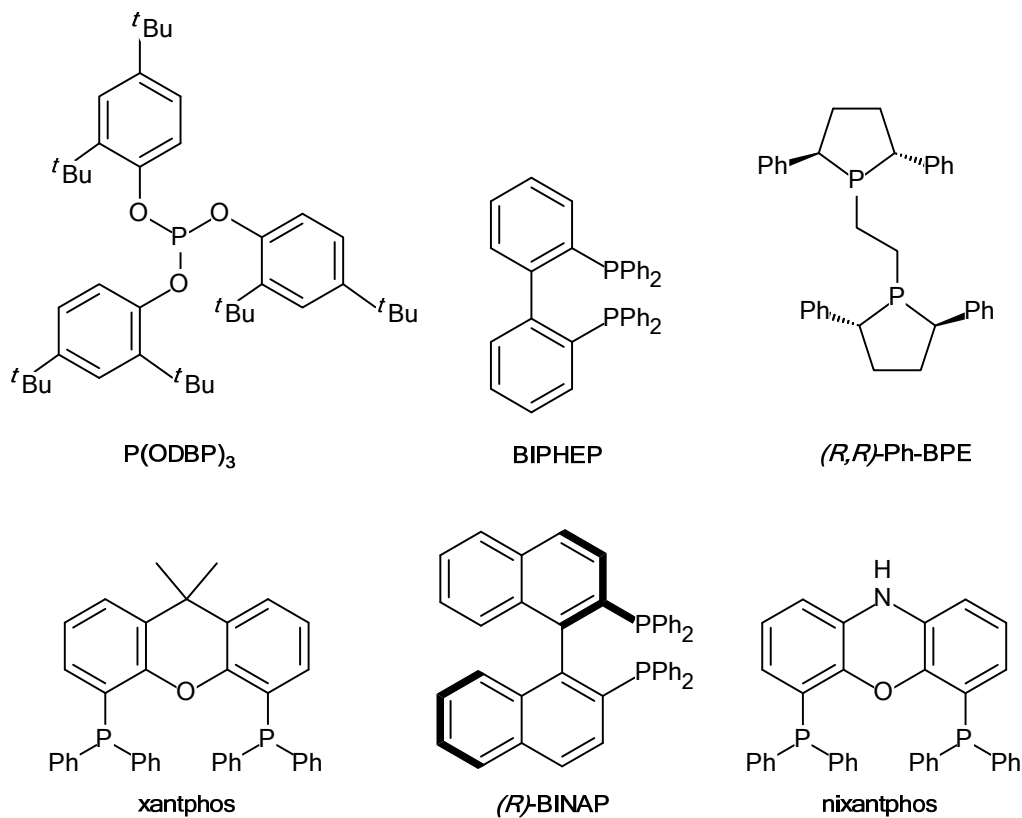


**Joonis 27:** Isoheksiididest alkeeni ja järgnevalt aldehüüdi saamine.

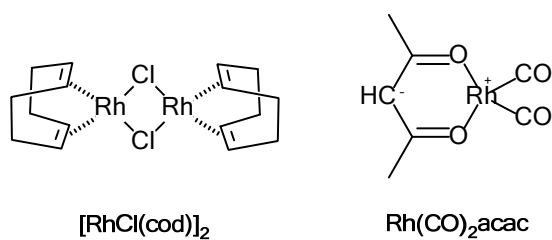
Niisiis konverteeriti isoheksiidid alkeenideks, millele järgnes hüdroformüleerimine (joonis 27). Nii isosorbiidist kui ka isomanniidist valmistati erinevad monodieenid **25a-d** (joonis 33, lk 42). Hüdroformüleerimine viidi läbi sünteesitud monodieenidega **25a-d** ja uuriti ühe aldehüüdrühma liitumist isoheksiidide derivaatidele. Isosorbiidi derivaadi **25a** vaba hüdroksüülrühm kaitsti ka erinevate kaitsegruppidega, et vaadata, kuidas need hüdroformüleerimist mõjutavad.

Hüdroformüleerimise katseid viidi läbi, kasutades CO/H<sub>2</sub> allikana nii sünteetilist gaasi kui ka formaldehüüdi. Uuriti erinevaid kombinatsioone ühest või mitmest ligandist ja kahest erinevast

Rh-kompleksist. Ligandideks olid xantphos, nixantphos, BIPHEP, (*R*)-BINAP, P(ODBP)<sub>3</sub>, (*R,R*)-Ph-BPE (joonis 28) ja roodiumi kompleksideks olid [RhCl(cod)]<sub>2</sub> ja Rh(CO)<sub>2</sub>acac (joonis 29).



**Joonis 28:** Sünteetilise gaasiga hüdroformüleerimisel kasutatud ligandid.

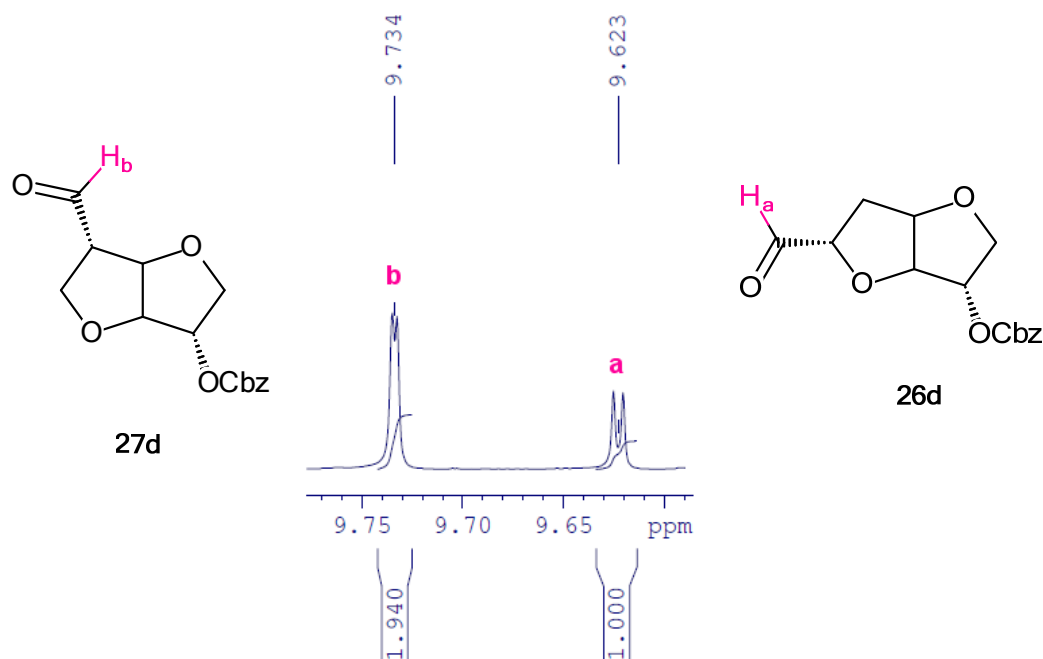


**Joonis 29:** Sünteetilise gaasiga hüdroformüleerimisel kasutatud Rh-kompleksid.

#### 4.1. HÜDROFORMÜLEERIMINE SÜNTEETILISE GAASIGA

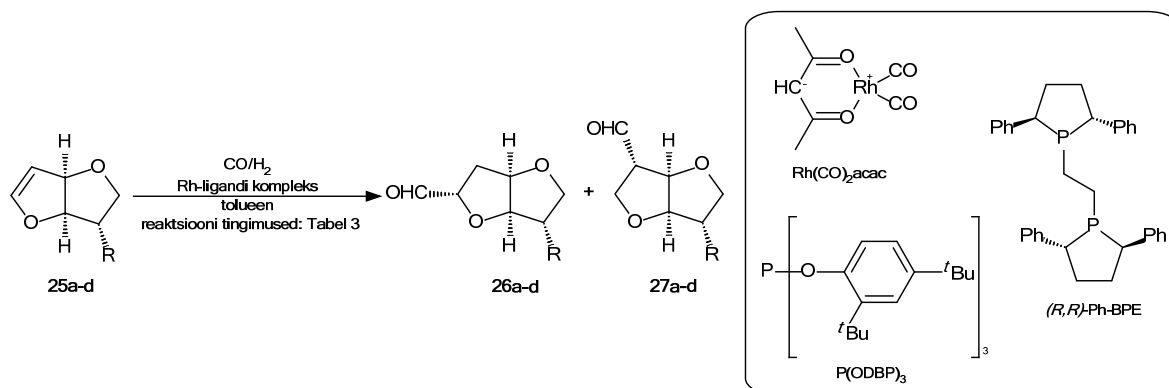
Sünteesilise gaasiga teostatud ühendi **25** hüdroformüleerimisel tekkis põhiliselt aldehüüdide **26** ja **27** segu (tabel 3 joonis). Töö eesmärgiks oli seadud valmistada aldehüüd, kus karbonüülne süsinik liituks dieeni positsioonidesse C5 ja C6 (või C1 ja C2), saadud monodieenide **25** puhul üritati regioselectiivsust suunata nii, et tekiks rohkem aldehüüdi **26**, kus aldehüüdrühm asub positsioonis C6 ning vähem aldehüüdi **27**, kus aldehüüd on positsioonis C5.<sup>27</sup>

Valik olulisemate katsete tulemustest on toodud tabelis 3. Tabelis toodud saagis on aldehüüdide **26a-d** ja **27a-d** summa, mõlema aldehüüdi osakaal määrati puhastamata reaktsioonisegust <sup>1</sup>H TMR-spektri alusel, mis võeti kohe pärast hüdroformüleerimise lõpetamist aldehüüdi prootonite integraaliväärtuste põhjal. Kasutatud on puhastamata reaktsioonisegu spektrit, kuna pärast reaktsioonisegu puhastamist kolonnkromatograafia abil oli spektritel näha aldehüüdide regioonis rohkem piike kui varem, mistõttu järelitati, et kolonni teostamise ajal võisid aldehüüdid mingil määral laguneda. Näitena on toodud joonisel 30 CbzO-kaitstud isosorbiidi derivaadi **25d** hüdroformüleerimisel saadud reaktsioonisegu <sup>1</sup>H TMR-spektri aldehüüdide prootonite regioon, millelt on võimalik välja lugeda, et aldehüüdide **26d** ja **27d** suhe integraalide järgi on 1:2. Lisaks on TMR-spektrite alusel näha ainult üks diastereomeer.



**Joonis 30:** Hüdroformüleerimisel saadud CbzO-kaitstud aldehüüdide **26d** ja **27d** reaktsioonisegu <sup>1</sup>H TMR-spektri aldehüüdide regioon, kus piik 9,73 ppm vastab positsioonis C5 olevale aldehüüdrühma prootonile **H<sub>b</sub>** ja piik 9,62 ppm vastab positsioonis C6 olevale aldehüüdrühma prootonile **H<sub>a</sub>** (tabel 3 rida 9).

**Tabel 3:** Ühendite **25a-d** hüdroformüleerimine sünteetilise gaasi abil.



Ühend			Reaktiooni tingimused				Tulemused	
Nr	Lähteaine	R	Rh-ligand kompleks	Temp. (°C)	Rõhk <sup>a</sup> (bar)	Reakts. aeg	Regio-selek. <b>26:27</b> <sup>b</sup>	Saagis <b>26+27</b> (%) <sup>c</sup>
1	<b>25a</b>	-OH	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	40 bar	16 h	1 : 4	12%
2	<b>25a</b>	-OH	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	40 bar	2 h	1,0 : 1,7	30%
3	<b>25a</b>	-OH	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	20 bar	2 h	1,0 : 1,3	30%
4	<b>25a</b>	-OH	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $(R,R)\text{-Ph-BPE}$	60 °C	40 bar	2 h	–	Jäljed, enamus <b>25a</b>
5	<b>25b</b>	-Cl	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	20 bar	2 h	1,2 : 1,0	80%
6	<b>25c</b>	-OTBDPS	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	40 bar	2 h	1 : 1	67%
7	<b>25c</b>	-OTBDPS	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $(R,R)\text{-Ph-BPE}$	60 °C	40 bar	19 h	1,3 : 1,0	72%
8	<b>25c</b>	-OTBDPS	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	10 bar	22 h	2 : 1	51%
9	<b>25d</b>	-OCbz	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $\text{P}(\text{ODBP})_3$	60 °C	40 bar	14 h	1 : 2	79%
10	<b>25d</b>	-OCbz	$\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ $(R,R)\text{-Ph-BPE}$	60 °C	40 bar	15 h	14 : 1	54%

*a* – sünteetilise gaasi rõhk ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 1:1 segu).

*b* – regioisomeeride **26** ja **27** suhe saadi puhastamata reaktsioonisegu  $^1\text{H}$  TMR-spektrit hinnates; mõlemas põhiproduktina tekkinud regioisomeeris on aldehüüd *ekso*-asendis.

*c* – isoleeritud produkti saagis (**26** ja **27** segu) pärast reaktsioonisegu puhastamist kolonnkromatograafiaga.

Sünteesilise gaasiga hüdroformüleerimise tulemused sõltusid küllaltki palju valitud lähteainetest. Hüdroformüleerimiste saagised olid varieeruvad, väga head saagised olid tabeli 3 ridadel 5-10, esines ka tagasihoidlikumaid saagiseid ridadel 1-3. Kõrgeimad saagised saavutati Rh-ligandi kompleksiga  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$  (tabel 3 read 5 ja 9).

Selgus, et ühendiga **25a** olid nii saagised kui ka selektiivsus tagasihoidlikud (tabel 3, read 1 ja 2), arvatavasti lagunes enamuse lähteainest kasutatud reaktsioonitingimustel. Madalamal rõhul (20 bar) tulemused ei paranenud (tabel 3, rida 3) ja kiraalse ligandi (*R,R*)-Ph-BPE juuresolekul lähteaine lagunes ning soovitud reaktsiooni ei toimunud (tabel 3, rida 4). Samas ühendid **25b-d** andsid oluliselt paremaid tulemusi.

Tabelis 3 toodud katsetes kasutati temperatuuri 60 °C. Ühendite **25a** ja **25b** puhul oli näha kõrgematel temperatuuridel lähteaine lagunemist üle 12 h kestnud reaktsioonidel ja madalamad temperatuurid vähendasid saagist. Ühend **25b** andis 2 tunni jooksul aldehüüdid **26b** ja **27b** kõrge saagisega, kuid madala regioselektiivsuse aldehüüdile **27b** (tabel 3, rida 5). Lisaks tabelis toodud katsetele viidi ühendiga **25b** läbi kaks reaktsiooni rõhul 40 bar, kus Rh-ligandi kombinatsioonina kasutati samuti  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$ , seejuures ühel juhul kestis reaktsioon 14 h ja teisel 15 h, temperatuurid olid vastavalt 60 °C ja teisel 50 °C. Selgus, et madalamal temperatuuril ja pikema reaktsiooniaja jooksul lagunes enamuse ühendist **25b** ära ning  $^1\text{H}$  TMR-spektril võis märgata väga väikeseid aldehüüdi signaale, ent temperatuuril 60 °C oli aldehüüdide saagis isegi 49%, sealjuures **26b:27b** regioselektiivsusega 1:1,5.

Kuid ühendiga **25c** teostati edukas hüdroformüleerimine ka kõrgemal temperatuuril 80 °C tingimustel 40 bar ja 16 h, Rh-ligandi kombinatsiooniks oli  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja (*R,R*)-Ph-BPE. Reaktsiooni saagis oli väga hea, <90% ning **26c:27c** regioselektiivsus 1,6:1.

Rõhku varieeriti vahemikus 10...40 bar. Leiti, et rõhu muutmine mõjutab reaktsiooni saagist ja selektiivsusest vähem kui temperatuuri muutus (tabel 3, rida 2 ja 3) ning seetõttu viidi hilisemad reaktsioonid läbi madalamatel rõhkudel. Samas oli näha vastupidist trendi alkeeniga **25c**, kus madalamad rõhud andsid madalamaid saagiseid (tabel 3, read 7 ja 8). Ka hüdroformüleerimine tingimustel 20 bar, 2 h, 60 °C, Rh-ligandi kompleksiga  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$  andis ühendiga **25c** saagisena vaid 21%, regioselektiivsus **26c:27c** aga üsna hea 1,4:1 (Lisa 8.10., tabel 5 rida 13).

Huvitavaid tulemusi saadi CbzO-kaitstud ühendiga **25d**, kus sarnastel tingimustel saadi ligandi  $\text{P}(\text{ODBP})_3$  juuresolekul regioselektiivsus 1:2 aldehüüdile **27d** (tabel 3, rida 9) ja kiraalse ligandiga (*R,R*)-Ph-BPE väga hea regioselektiivsus (14:1) aldehüüdile **26d** (tabel 3, rida 10).

Võib ka järeldada, et hüdroformüleerimise reaktsioon toimub suhteliselt kiiresti, kuna kahe tunniga oli juba  $^1\text{H}$  TMR-spektritelt näha küllaltki kõrget aldehüüdide saagist, mis oli ainult mõnevõrra väiksem üleöö kestnud reaktsiooni saagisest (tabel 3, rida 6 ja 7).

Võrreldes omavahel tabeli 3 ridasid 1 ja 2 leiti, et 2 h järel ühendi **25a** saagis isegi kõrgem võrreldes 16 h reaktsiooniga. Arvatavasti laguneb kaitsmata hüdroksüüli sisaldav derivaat **25a** pikema aja jooksul. Lisaks tabelis näidatud katsetele viidi ühendiga **25a** läbi 19 tunnine katse tingimustel 60 °C, 40 bar,  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja (*R,R*)-Ph-BPE juuresolekul, mille käigus lagunes samuti lähteaine ära.

Leiti, et reaktsiooni selektiivsus sõltus rohkem lähteühendi ja Rh-ligandi kompleksi omavahelisest sobivusest. Ühendiga **25c** andis väga hea selektiivsuse kombinatsioon  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$ , kuna tekkis rohkem aldehüüdi **26c** (tabel 3 read 7 ja 8). Vastupidiselt sobis aga ühendile **25d** paremini roodiumi ja kiraalse ligandi kompleks  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja (*R,R*)-Ph-BPE, kuna selektiivsus **26d:27d** oli lausa 14:1 (tabel 3 read 10). Viimane osutus ka antud töö raames kõige parema selektiivsusega reaktsiooniks.

Ühendiga **25d** viidi lisaks tabelis toodud katsetele läbi reaktsioon tingimustel 60 °C, 20 bar, 48 h,  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja (*R,R*)-Ph-BPE juuresolekul, tulemusena saadi küll väga hea selektiivsus 8:1, ent saagis jäi sel puhul väga kesiseks, kuna  $^1\text{H}$  TMR-spektril olid näha ainult jäljed olemasolevatest aldehüüdidest. Seega toetab antud katse väidet, et pikk reaktsiooniaeg ei ole hüdroformüleerimiseks vajalik, kuna sel juhul hakkavad toimuma juba muud kõrvalised reaktsioonid.

Sünteesilise gaasiga hüdroformüleerimisel isoheksiidi derivaatidega **25a-d** selgus, et kõrge rõhk ei ole reaktsiooni toimumiseks vajalik, ent vähemalt 10 bar rõhu avaldumine on siiski tarvilik. Temperatuuri tõstmine on oluline, seejuures sobivaks temperatuuriks osutus 60 °C, kuid alates 80 °C hakkavad toimuma juba muud kõrvalreaktsioonid, väga madalatel temperatuuridel on saagised kesised. Kõrgeid saagiseid andis Rh-ligandi kompleks  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$ , kuid parim selektiivsus saavutati just kombinatsiooniga  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja (*R,R*)-Ph-BPE. Samas roodiumkatalüsaator  $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$  kombinatsioonis erinevate ligandidega siin tulemusi ei andnud.

## 4.2. HÜDROFORMÜLEERIMINE KASUTADES FORMALDEHÜÜDI

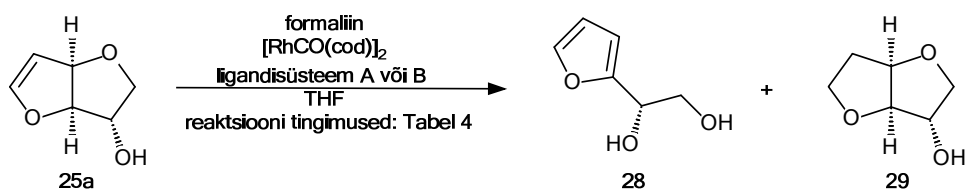
Hüdroformüleerimist viidi läbi ka atmosfäärirõhul, kasutades seejuures sünteetilise gaasi asemel hoopis formaldehüüdi, mis lagunedes annab hüdroformüleerimiseks vajalikud komponendid CO ja H<sub>2</sub>. Võttes eeskujuks kirjandusest leitud terminaalse alkeenidega atmosfäärirõhul teostatud hüdroformüleerimise eeskirjad, katsetati isosorbiidi derivaadi **25a** aldehüüdiks viimiseks erinevaid tingimusi (tabel 4)<sup>6, 10</sup>. Varieeriti ligandisüsteemi (**A** või **B**, tabel 4 joonis), CO allikat, solventi, kuumutussüsteemi (mikrolainesüntesaator või õlivann) ja katse läbiviimisaega, Rh-kompleksiks oli [RhCl(cod)]<sub>2</sub>.

Formaldehüüdiga läbi viidud hüdroformüleerimiskatsed isoheksiidi derivaadiga **25a** ei osutunud kahjuks edukaks. Enamasti oli alkeeni **25a** üks tsükkel reaktsiooni käigus avanenud ehk tekkis ühend **28** või oli kaksikside reaktsiooni tingimuste mõjul ära taandatud ja moodustunud ühend **29**. Tekkis ka kõrvalprodukte, mille identifitseerimisest nende väikeste koguste tõttu loobuti. Veel täheldati, et mitmetes katsetes oli rohkelt alles jäänud lähteainet **25a**.

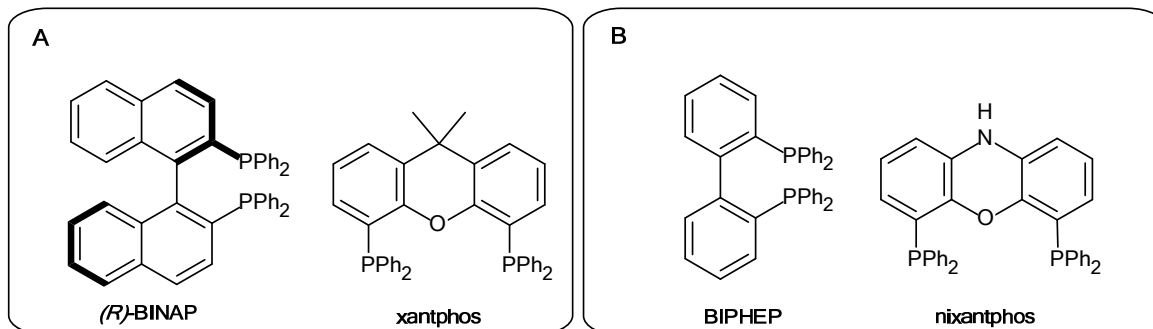
Lisaks teostati hüdroformüleerimine formaliiniga atmosfäärirõhul ka ühendiga **25d** tingimustel 18 h, 70 °C juures õlivannil kuumutades, Rh-ligandi kompleksiks oli Rh(CO)<sub>2</sub>acac ja P(ODBP)<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H TMR-spektril aldehüüde ei täheldatud, näha oli põhiliselt lähteaine piike.

Tulemustest järeldati, et terminaalse alkeenide jaoks mõeldud hüdroformüleerimine formaldehüüdi abil ei sobi sünteesitud isoheksiidi derivaatidele. Ilmselt on keerulisema ruumilise struktuuriga ühendite jaoks siiski vaja kasutada sünteetilist gaasi kõrgendatud rõhul.

**Tabel 4:** Isoheksiidi derivaadi **25a** hüdroformüleerimine formaldehüüdiga.



Ligandisüsteemid:



Nr	Ligandisüsteem A või B <sup>a</sup>	CO allikas	Solvent	Kuumutus-süsteem	Temp. (°C)	Aeg	Tulemused
1	A	paraformaldehyd	THF	õlivann	tagasivool	24 h	<b>28</b>
2	A	formaliin	THF	MW	100 °C	30 min	<b>28</b>
3	A, TBAI	formaliin	THF/ H <sub>2</sub> O	MW	100 °C	30 min	<b>28, 29</b> , kõrvalproduktid
4	A, TBAI, Et <sub>3</sub> N	formaliin	DCM/ H <sub>2</sub> O	MW	100 °C	30 min	<b>28</b> , kõrvalproduktid
5	B <sup>b</sup>	formaliin	THF	MW	90 °C	30 min	<b>25a, 28</b> , kõrvalproduktid
6	B	formaliin	THF	MW	130 °C	30 min	<b>28</b>
7	B	formaliin	THF	õlivann	tagasivool	1 h	<b>25a, 28</b> , kõrvalproduktid
8	B	paraformaldehyd	THF	õlivann	tagasivool	1 h	Enamus <b>25a</b> , veidi <b>28</b>

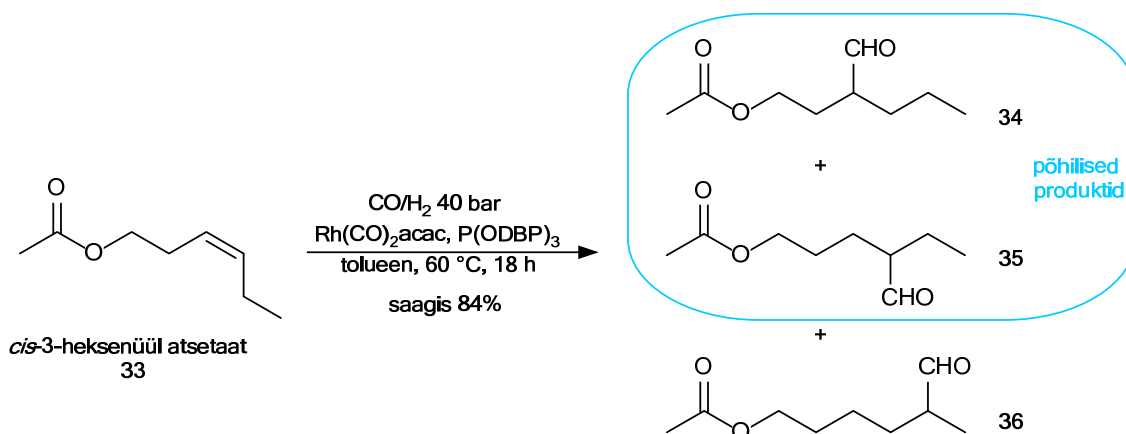
*a* – **A**: (*R*)-BINAP (2 mol%), xantphos (2 mol%) või **B**: BIPHEP (2 mol%), nixantphos (2 mol%), sealjuures katalüsaatorit  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  1 mol%.

*b* –  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  (5 mol%), BIPHEP (10 mol%), nixantphos (10 mol%).

### 4.3. CIS-3-HEKSENÜÜL ATSETAADI JA DITSÜKLOPENTADIEENI HÜDROFORMÜLEERIMINE

Uurimaks hüdroformüleerimist teistsuguste mitteterminalsete alkeenidega isoheksiidi derivaatide kõrval, kaasati ka üks lineaarne alkeen *cis*-3-heksenüül atsetaat **33** (joonis 31) ja üks tsükliline alkeen ditsüklopentadieen **37** (joonis 32). Mõlema ühendiga uuriti hüdroformüleerimist nii sünteetilise gaasiga kõrgendatud rõhul kui ka formaldehüüdi abil atmosfäärirõhul. Nende ühenditega taheti katsetada, kuidas isoheksiidi derivaatide hüdroformüleerimiseks proovitud tingimused sobivad teiste mitteterminalsete alkeenide jaoks.

*Cis*-3-heksenüül atsetaadi **33** hüdroformüleerimine viidi läbi sünteetilise gaasiga kõrgendatud rõhul katalüsaatorkompleksi  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  ja  $\text{P}(\text{ODBP})_3$  juuresolekul toluenis. Reaktsiooni segati temperatuuril 60 °C 18 h 40 bar rõhu all (joonis 31). Reaktsiooni läbiviimiseks kasutati üldeeskirja alkeenide hüdroformüleerimiseks sünteetilise gaasiga, lk 21, Hüdroformüleerimine sünteetilise gaasiga kõrgrõhu-reaktoris. Tulemusena saadi aldehüüdide segu, kus põhiproduktideks olid ühendid **34** ja **35**, väga vähesel määral oli ka näha ühendit **36**, saagis oli 84% (joonis 31).



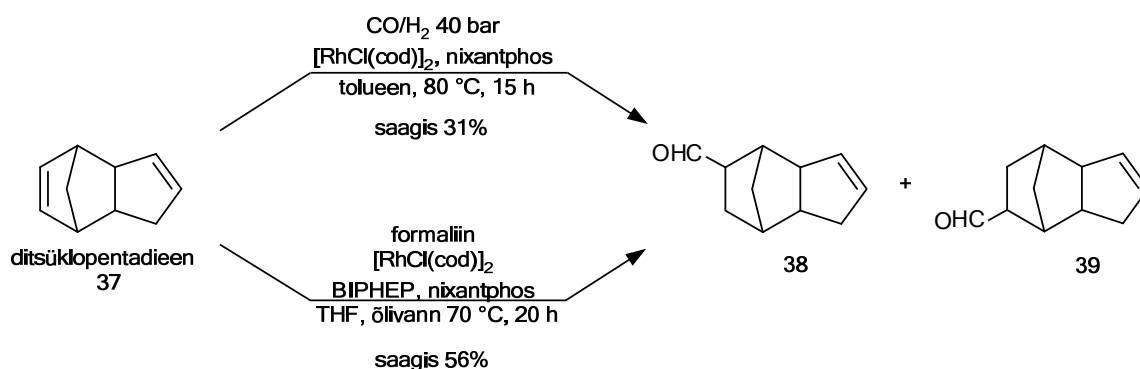
**Joonis 31:** *Cis*-3-heksenüül atsetaadi **33** hüdroformüleerimine kõrgrõhu-reaktoris.

Atmosfäärirõhul *cis*-3-heksenüül **33** atsetaadi hüdroformüleerimine formaliiniga viidi läbi, kasutades katalüsaatorit  $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$  ning kahte ligandi BIPHEP ja nixantphos (joonised 28 ja 29, lk 33). Reaktsiooni segati 70 °C juures ca 15 h, kuid suur enamus lähteainest jäi reageerimata. Puhastamata reaktsioonisegu  $^1\text{H}$  TMR-spektris võis ainult aimata väikeseid produktisegu signaale.

Ditsüklopentadieeni **37** hüdroformüleerimisel nii sünteetilise gaasiga kui formaliini tingimustel tekkis aldehüüdide segu **38** ja **39** (joonis 32). Sealjuures tekkis enam-vähem võrdselt mõlemat

aldehüüdi. Sünteetilise gaasiga teostatud reaktsiooni saagis oli 31% pärast puhastamist kolonnkromatograafiaga. Isoleeritud saagis formaliiniga oli aga 56%.

Sama ühendiga on hüdroformüleerimist sünteetilise gaasi abil varemgi kirjanduses kajastatud, näidatud on just erinevate ligandide osatähtsust<sup>28</sup>. Meie näitasime, et sarnase tulemuse võib saada ka pehmematel reaktsioonitingimustel, kasutades formaliini atmosfäärirõhul.

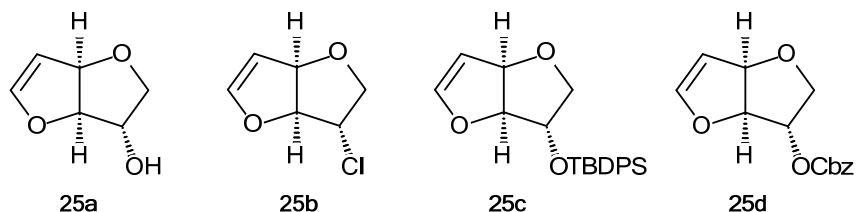


**Joonis 32:** Ditsüklopentadieeni **37** hüdroformüleerimine kõrgrõhu-reaktoris.

Seega sai *cis*-3-heksenüül atsetaadi **33** ja ditsüklopentadieeniga **37** kinnitatud, et valitud roodiumkatalüsaatori ja ligandisüsteemi osalusel on võimalik hüdroformüleerimist läbi viia mitteterminaalsete alkeenidega sünteetilise gaasiga kõrgendatud rõhul. Ditsüklopentadieeniga **37** toimus hüdroformüleerimine ka atmosfäärirõhul, kui sünteetilist gaasi asendas formaliin.

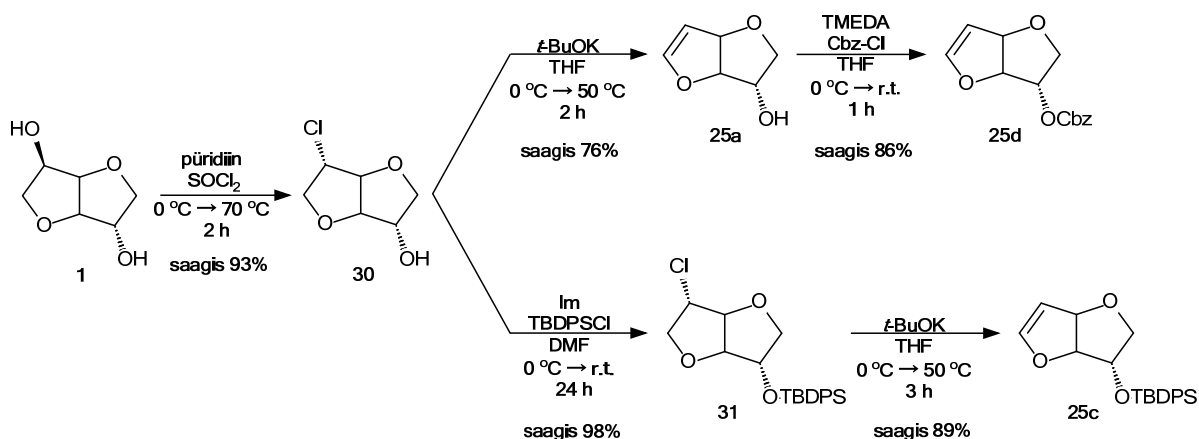
#### 4.4. LÄHTEAINETE SÜNTEES HÜDROFORMÜLEERIMISEKS

Isoheksiidi derivaatide hüdroformüleerimise uurimiseks sünteesiti mitu erinevat alkeeni **25a-d** (joonis 33). Lähteainetena kasutati isosorbiidi **1** ja isomanniidi **2**.



**Joonis 33:** Isosorbiidi derivaadid **25a**, **25c** ja **25d**, ning isomanniidi derivaat **25b**.

Kõigepealt isosorbiid **1** kloreeriti  $\text{SOCl}_2$  ja püridiini juuresolekul  $70^\circ\text{C}$  juures, mille tulemusena saadi monokloreeritud ühend **30** saagisega  $>90\%$  (joonis 34). Asendatud sai just *endo*-asendusega hüdroksüülrühm ning ühendis **30** on nii Cl- kui ka OH-rühm *ekso*-asendis.



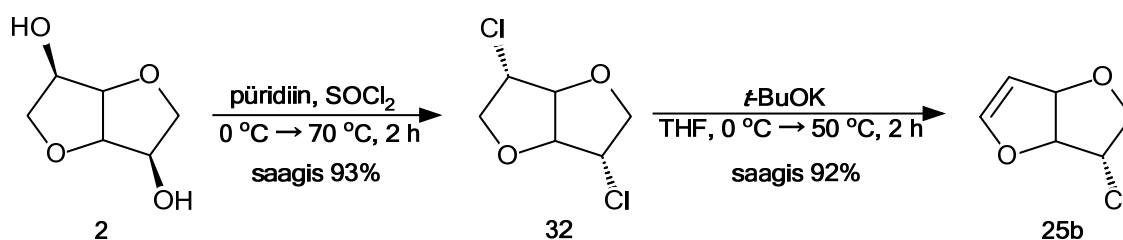
**Joonis 34:** Isosorbiidist ühendite **25a**, **25d** ja **25c** saamine.

Järgnevalt elimineeriti ühendi **30** kloriidrühm  $t\text{-BuOK}$  abil. Sellise beeta-eliminatsiooni läbi saadi ühend **25a** (joonis 34), kus esineb ühes tsükli kaksikside ja teises funktsionaalrühmana hüdroksüülrühm. Elimineerimise saagis oli 70% ringis.

Saadud alkeenist **25a** otsustati sünteesida bensüülkloroformaadi ja  $N,N,N',N'$ -tetrametüületüleendiamiini abil ühend **25d** (joonis 34), milles OH-rühm on kaitstud Cbz-rühmaga. Saagis  $>80\%$ .

Et uurida lisaks ka teiste kaitsegruppide mõju isosorbiidi derivaatide hüdroformüleermisele, otsustati ühendist **30** sünteesida ühend **25c**, millel on OH-rühm kaitstud *tert*-butüüldifenüülsilüülrühmaga. Ühendi **25c** süntees algas ühendis **30** asetseva OH-rühma

kaitsmisega, kasutades selleks TBDPSCl (joonis 34), ühendi **31** saagis oli 98%. Ühendisse **31** kaksiksideme saamiseks viidi läbi juba eelnevalt tuntud beeta-elimineerimine *t*-BuOK-ga (joonis 34). Saadi TBDPSO-kaitstud isosorbiidi derivaat **25c** saagisega >80%.



**Joonis 35:** Isomanniidist ühendite **25b** saamine.

Isomanniidi **2** kloreerimine viidi läbi sama eeskirja järgi nagu isosorbiidi puhulgi, ent seekord saadi produktiks dikloreeritud ühend **32** (joonis 35), saagis samuti >90%. Järgnevalt saadi ühendist **32** *t*-BuOK abil elimineerides ühend **25b** (joonis 35), milles on ühes tsükklis kaksikside ja teises on säilinud kloriid, saagis jällegi väga hea, >90%.

## 5. KOKKUVÕTE

Isoheksiidide kui biomassist saadavate keemiliste ühendite kasutamine on teadusmaastikul ja tööstuses muutumas üha populaarsemaks. Antud töö raames püüti leida efektiivne meetod isosorbiidi ja isomanniidi derivaatide selektiivseks modifitseerimiseks läbi süsiniksideme moodustamise C6 süsinikul. Uuritavaks meetodiks valiti hüdroformüleerimine, mida varem pole isoheksiididega läbi viidud.

Hüdroformüleerimise teostamiseks tuli eelnevalt valmistada isoheksiididest kaksiksidet sisaldavad derivaadid. Läbi beeta-elimineerimise ja vajadusel järele jäänud hüdroksüüli kaitsmise sünteesiti alkeenid, mis sisaldasid ühte kaksiksidet positsioonis C5-C6. Uuritavateks alkeenideks olid isoheksiidi derivaadid, mis omasid positsioonis C2 kas OH-, Cl-, TBDPSO- või CbzO-asendajaid.

Saadud alkeenidega viidi läbi hüdroformüleerimisreaktsioonid nii sünteetilise gaasiga rõhu all kui ka formaliiniga pehmematel reaktsioonitingimustel. Reaktsioonide läbiviimisel varieeriti rõhku, temperatuuri ja reaktsiooni kestvusaega ning kasutati erinevaid roodium-ligandi kombinatsioone, kusjuures sünteetilise gaasiga katsetel osutus kõrgeid saagiseid andvaks kompleksiks Rh(CO)<sub>2</sub>acac ja P(ODBP)<sub>3</sub>, kuid parim regioselektiivsus saavutati kombinatsiooniga Rh(CO)<sub>2</sub>acac ja (*R,R*)-Ph-BPE. Diastereoselektiivsus oli kõikidel juhtudel väga kõrge. Atmosfäärirõhul läbi viidud hüdroformüleerimistel formaliiniga aldehüüdi ei moodustunud, mistõttu on arvatavasti isoheksiidi derivaatide hüdroformüleerimisel ikkagi vaja rakendada ka rõhku.

Lisaks teostati hüdroformüleerimine ka ühe lineaarse alkeeniga, *cis*-3-heksenüül atsetaadiga, ja ühe bitsüklilise dieeniga, ditsüklopentadieeniga. Mõlema ühendiga toimus hüdroformüleerimine edukalt sünteetilise gaasi osalusel kõrgendatud rõhul, ent ditsüklopentadieeni korral õnnestus hüdroformüleerimine esmakordselt ka formaliiniga atmosfäärirõhul.

Hüdroformüleerimine isoheksiidi derivaatidega osutus keeruliseks väljakutseks, siiski suudeti välja töötada uus meetod isoheksiidi derivaatide süsinikahela pikendamiseks C6 süsiniku juures. Hüdroformüleerimiste saagised olid kõrged, produktid olid mõõduka kuni kõrge regio- ja väga kõrge diastereoselektiivsusega.

## 6. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Rinaldi, R.; Schueth, F. Design of solid catalysts for the conversion of biomass. *Energy Environ. Sci.* **2009**, *2* (6), 610-626.
2. Fletcher, H. G., Jr.; Goepp, R. M., Jr. 1,4-3,6-Dianhydro-L-Iditol and the structure of isomannide and isosorbide. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 939-41.
3. Fenouillot, F.; Rousseau, A.; Colomines, G.; Saint-Loup, R.; Pascault, J. P. Polymers from renewable 1,4-3,6-dianhydrohexitols (isosorbide, isomannide and isoidide): A review. *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35* (5), 578-622.
4. Wiese, K.-D.; Obst, D. Hydroformylation. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18* (Catalytic Carbonylation Reactions), 1-33.
5. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic chemistry*. Oxford University Press: United States, New York, **2009**, 1512-1513.
6. Cini, E.; Airiau, E.; Girard, N.; Mann, A.; Salvadori, J.; Taddei, M. Microwave-assisted domino hydroformylation without syngas. *Synlett* **2011**, (2), 199-202.
7. Pospesch, J.; Fleischer, I.; Franke, R.; Buchholz, S.; Beller, M. Alternative Metals for Homogeneous Catalyzed Hydroformylation Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (10), 2852-2872.
8. Ahn, H. S.; Han, S. H.; Uhm, S. J.; Seok, W. K.; Lee, H. N.; Korneeva, G. A. Hydroformylation of olefins with formaldehyde in the presence of RhHCO(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *144* (2), 295-306.
9. Franke, R.; Selent, D.; Boerner, A. Applied Hydroformylation. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2012**, *112* (11), 5675-5732.
10. Makado, G.; Morimoto, T.; Sugimoto, Y.; Tsutsumi, K.; Kagawa, N.; Kakiuchi, K. Highly Linear-Selective Hydroformylation of 1-Alkenes using Formaldehyde as a Syngas Substitute. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (2+3), 299-304.
11. Claver, C.; Dieguez, M.; Pamies, O.; Castillon, S. Asymmetric hydroformylation. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *18* (Catalytic Carbonylation Reactions), 35-64.
12. Chikkali, S. H.; Bellini, R.; de Bruin, B.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H. Highly Selective Asymmetric Rh-Catalyzed Hydroformylation of Heterocyclic Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (15), 6607-6616.
13. Kabascki, S. *Bio-Based Plastics: Materials and Applications*. John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, **2014**, 242-244.

14. Rose, M.; Palkovits, R. Isosorbide as a Renewable Platform chemical for Versatile Applications-Quo Vadis? *ChemSusChem* **2012**, *5* (1), 167-176.
15. Gawley, R. E.; Aubé, J., *Principles of Asymmetric Synthesis*. Second Edition; Elsevier: The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, United Kingdom, **2012**, 45.
16. Lemieux, R. U.; McInnes, A. G. Preferential tosylation of the *endo*-5-hydroxyl group of 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 136-40.
17. Lai, J.; Bigot, S.; Sauthier, M.; Molinier, V.; Suisse, I.; Castanet, Y.; Aubry, J.-M.; Mortreux, A. Telomerization of 1,3-Butadiene with 1,4:3,6-Dianhydrohexitols: An Atom-Economic and Selective Synthesis of Amphiphilic Monoethers from Agro-Based Diols. *ChemSusChem* **2011**, *4* (8), 1104-1111.
18. Dutta, S.; Pal, S. Promises in direct conversion of cellulose and lignocellulosic biomass to chemicals and fuels: Combined solvent-nanocatalysis approach for biorefinary. *Biomass Bioenergy* **2014**, *62*, 182-197.
19. Kadraoui, M.; Maunoury, T.; Derriche, Z.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. Isohexides as Versatile Scaffolds for Asymmetric Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (3), 441-457.
20. Diuretic compositions. GB1067298, **1967**.
21. Loberg, M. D. Methods using hydralazine compounds and isosorbide dinitrate or isosorbide mononitrate. WO2007097951A2, **2007**.
22. Suzuki, T.; Koizumi, K.; Suzuki, M.; Kurosawa, E. Constituents of marine plants. 56. Kumausallene, a new bromoallene from the marine red alga *Laurencia nipponica* Yamada. *Chem. Lett.* **1983**, (10), 1639-42.
23. Crisostomo, F. R. P.; Padron, J. M.; Martin, T.; Villar, J.; Martin, V. S. A short and efficient enantiomeric synthesis of antitumor fused tetrahydrofurans. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, (8), 1910-1916.
24. Parr Instrument Company.  
[http://www.parrinst.com/wp-content/uploads/downloads/2012/12/4500MB\\_Parr\\_Stirred-Reactors-and-Pressure-Vessels-Catalog-v12-Literature.pdf](http://www.parrinst.com/wp-content/uploads/downloads/2012/12/4500MB_Parr_Stirred-Reactors-and-Pressure-Vessels-Catalog-v12-Literature.pdf) viimati alla laetud 02.05.2015.
25. Paolucci, C.; Rosini, G. Approach to a better understanding and modeling of (*S*)-dihydrofuran-2-yl, (*S*)-tetrahydrofuran-2-yl-, and furan-2-yl- $\beta$ -dialkylaminoethanol ligands for enantioselective alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (24), 2923-2946.
26. Adinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. An easy and efficient approach for the installation of alkoxycarbonyl protecting groups on carbohydrate hydroxyls. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (48), 9305-9309.

27. Villo, P.; Matt, L.; Pehk, T.; Vares, L. Hydroformylation of olefinic derivatives of isosorbide and isomannide. Manuscript, **2015**.
28. Luo, R.; Liang, H.-R.; Zheng, X.-L.; Fu, H.-Y.; Yuan, M.-L.; Li, R.-X.; Chen, H. Highly efficient catalytic system for the formation of dialdehydes from dicyclopentadiene hydroformylation. *Catal. Commun.* **2014**, *50*, 29-33.

# Hydroformylation of the derivatives of isohexides

Livia Matt

## 7. SUMMARY

The utilization of isohexides, the chemical components converted from biomass, is becoming more and more popular in science and also in chemical industry. The aim of this work was to develop a method for selective modification of the derivatives of isosorbide and isomannide through the carbon bond in the position C6. The chosen method is called hydroformylation, which has not been carried out with isohexides before.

To carry out hydroformylation, the derivatives containing double bond must be beforehand synthesized from isohexides. The alkenes, which contained one double bond in the position C5-C6, were obtained through beta-elimination and, in case of need, the protection of remaining hydroxyl group. The alkenes under investigation were the derivatives of isohexides, which had OH-, Cl-, TBDPSO- and CbzO-substitutes in the position C2.

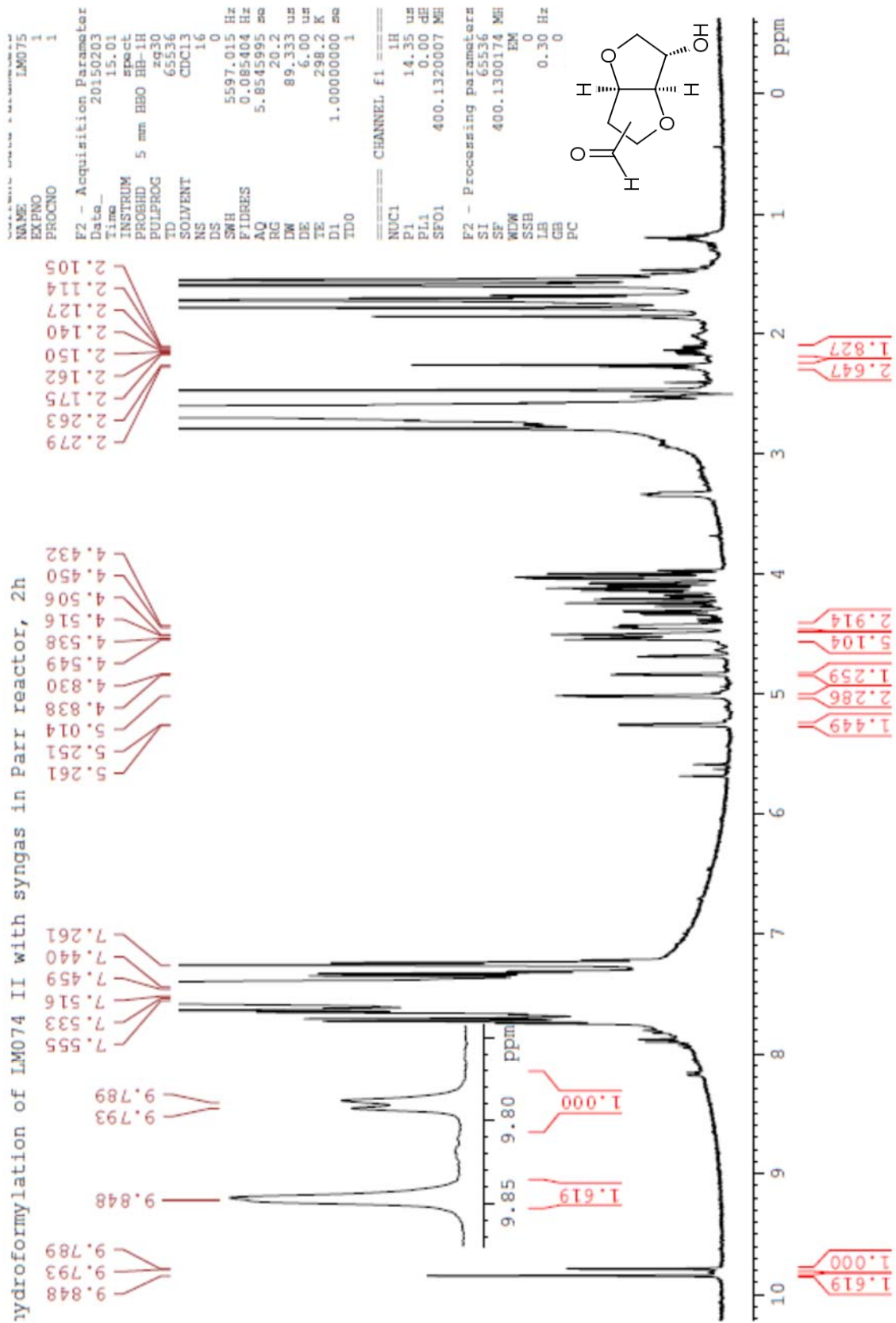
Hydroformylation with the obtained alkenes were carried out with synthesis gas under pressure and also with formaline under milder reaction conditions. The pressure, temperature and reaction time were varied, also different rhodium-ligand combinations were used. Under synthesis gas the complex that gave the best yield was Rh(CO)<sub>2</sub>acac and P(ODBP)<sub>3</sub>, but the best regioselectivity was received with the combination Rh(CO)<sub>2</sub>acac and (*R,R*)-Ph-BPE. Hydroformylation under atmospheric pressure with formaline did not give any aldehydes. So we came to a conclusion, that isohexide derivatives need to be pressurized with synthesis gas, then the formation of aldehydes can be possible.

In addition, hydroformylation with one linear alkene, *cis*-3-hexenyl acetate, and one bicyclic diene, dicyclopentadiene, were carried out. The hydroformylation with synthesis gas under pressure was successful with both substances, but the hydroformylation with formaline under atmospheric pressure succeeded only with dicyclopentadiene.

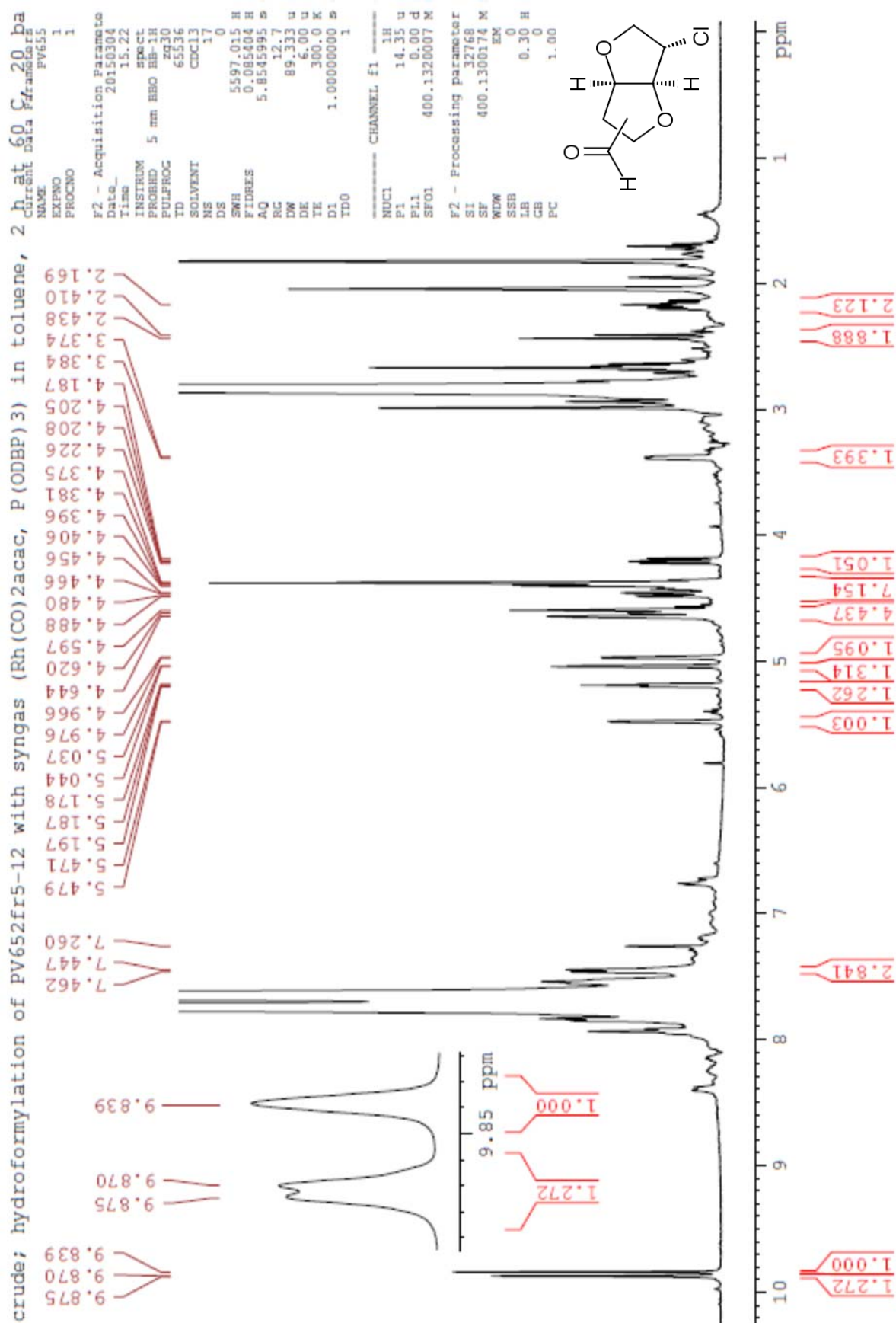
The hydroformylation with the derivatives of isohexides turned out to be a quite complicated challenge, but still it was managed to work out a new method for the elongation of the carbon bond through carbon C6 in the derivatives of isohexides. The resulted yields of hydroformylations were high, the regioselectivity of the products turned out to be moderate to high and diastereoselectivity was very high.

# 8. LISAD

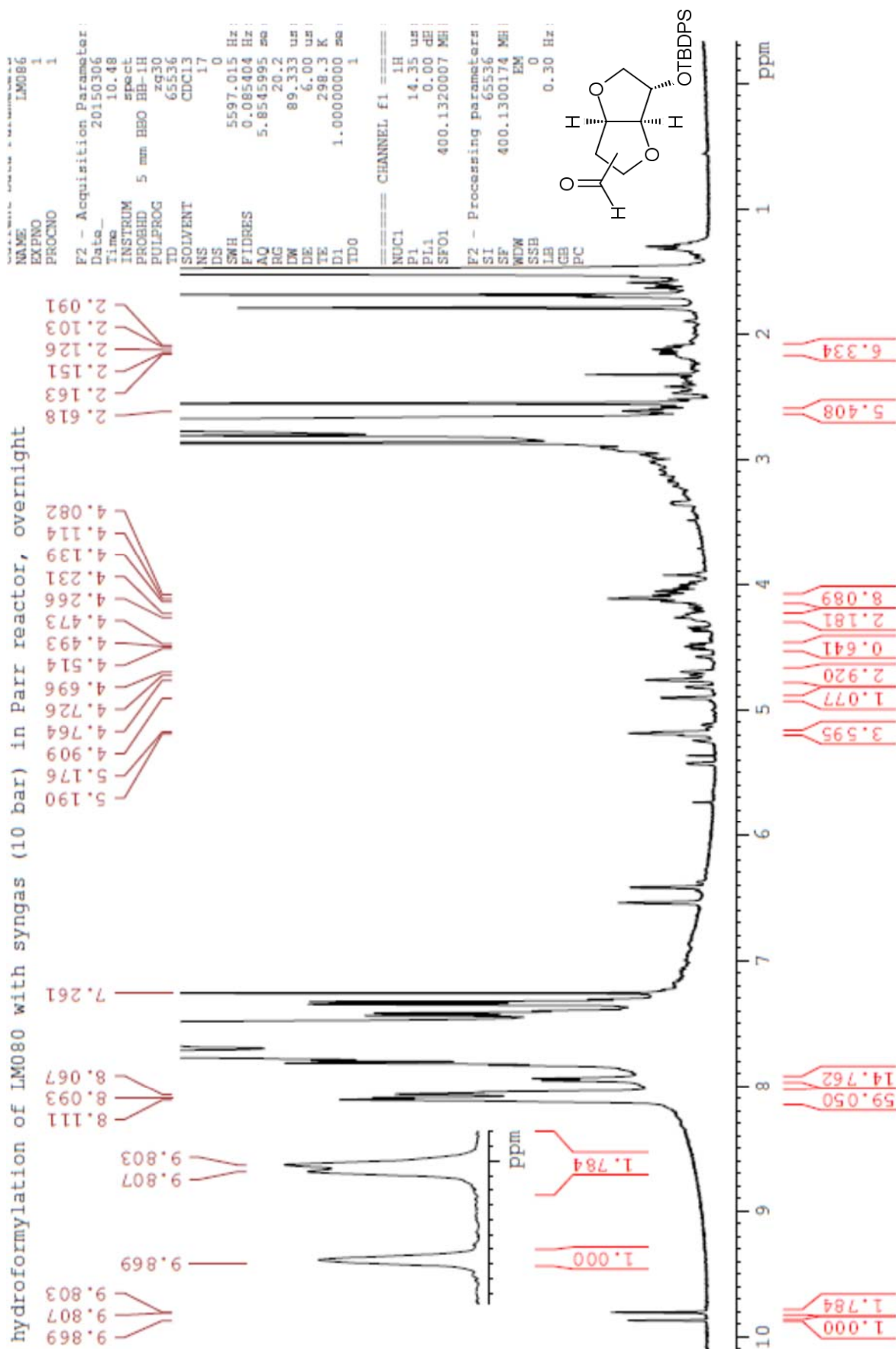
## 8.1. ALDEHÜÜDIDE 26a JA 27a <sup>1</sup>H TMR-SPEKTER



## 8.2. ALDEHÜÜDIDE 26b JA 27b <sup>1</sup>H TMR-SPEKTER

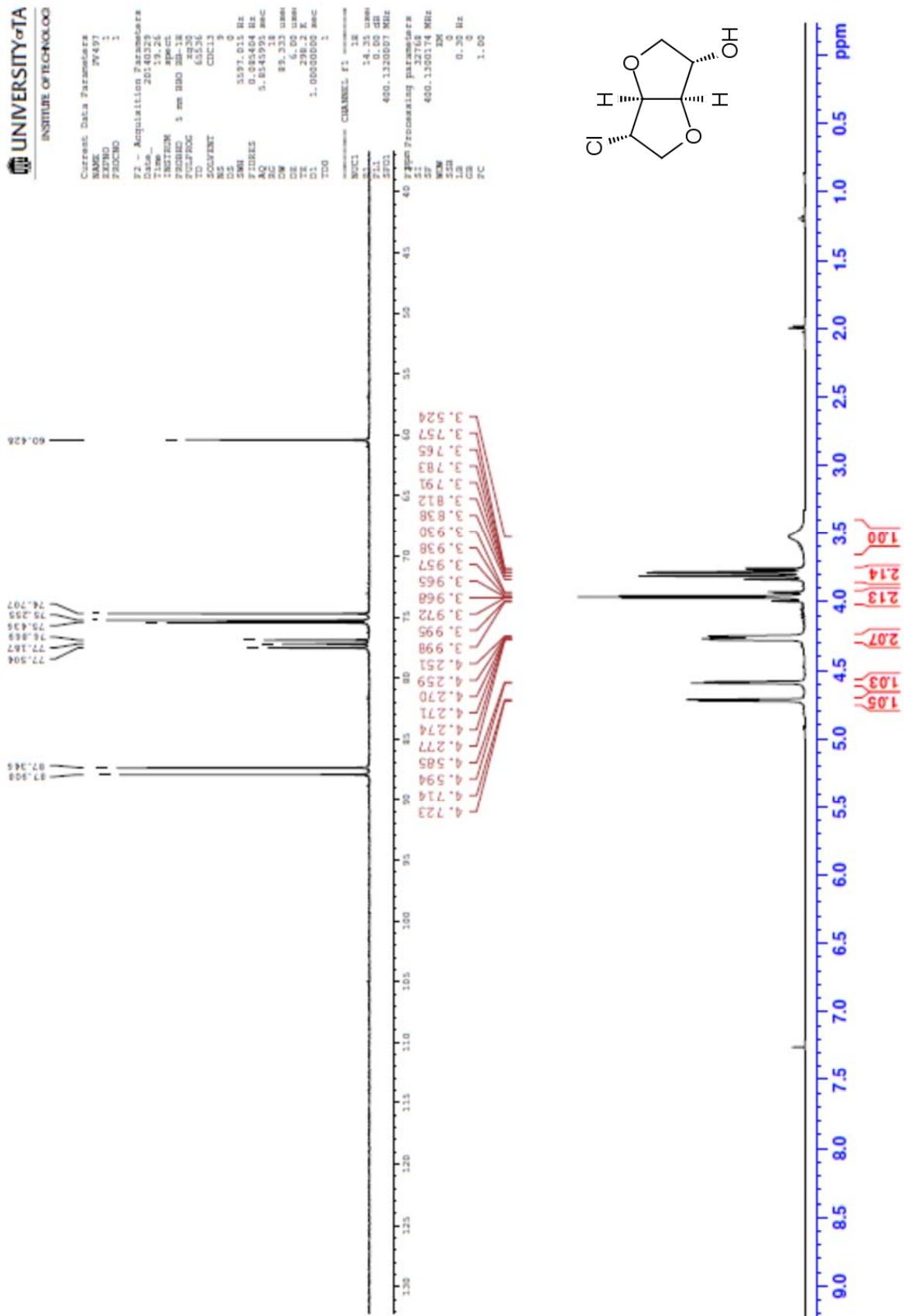


### 8.3. TBDPSO-KAITSTUD ALDEHÜÜDIDE 26c JA 27c <sup>1</sup>H TMR-SPEKTER

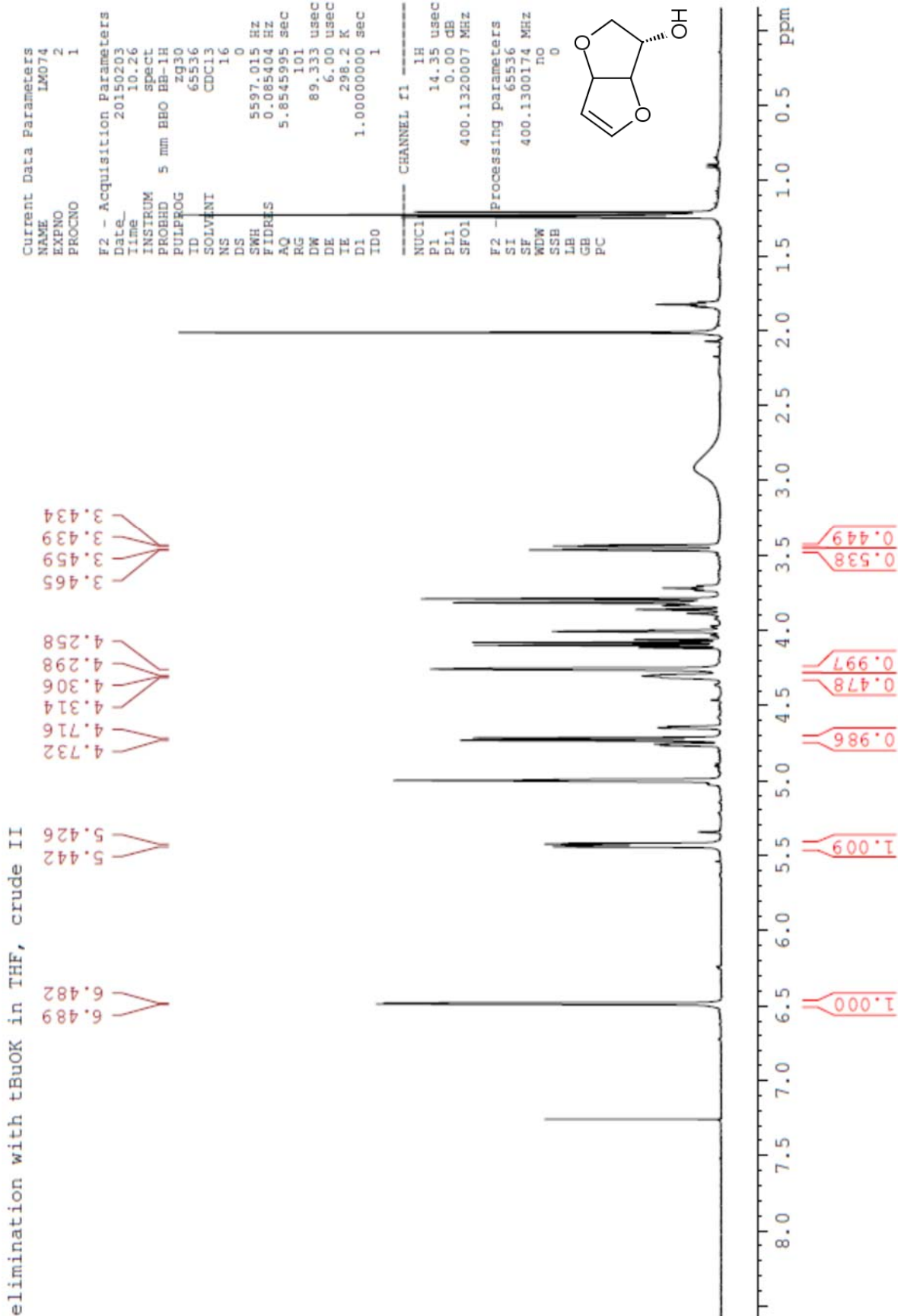




# 8.5. KLOREERITUD ISOSORBIIDI 30 TMR-SPEKTRID

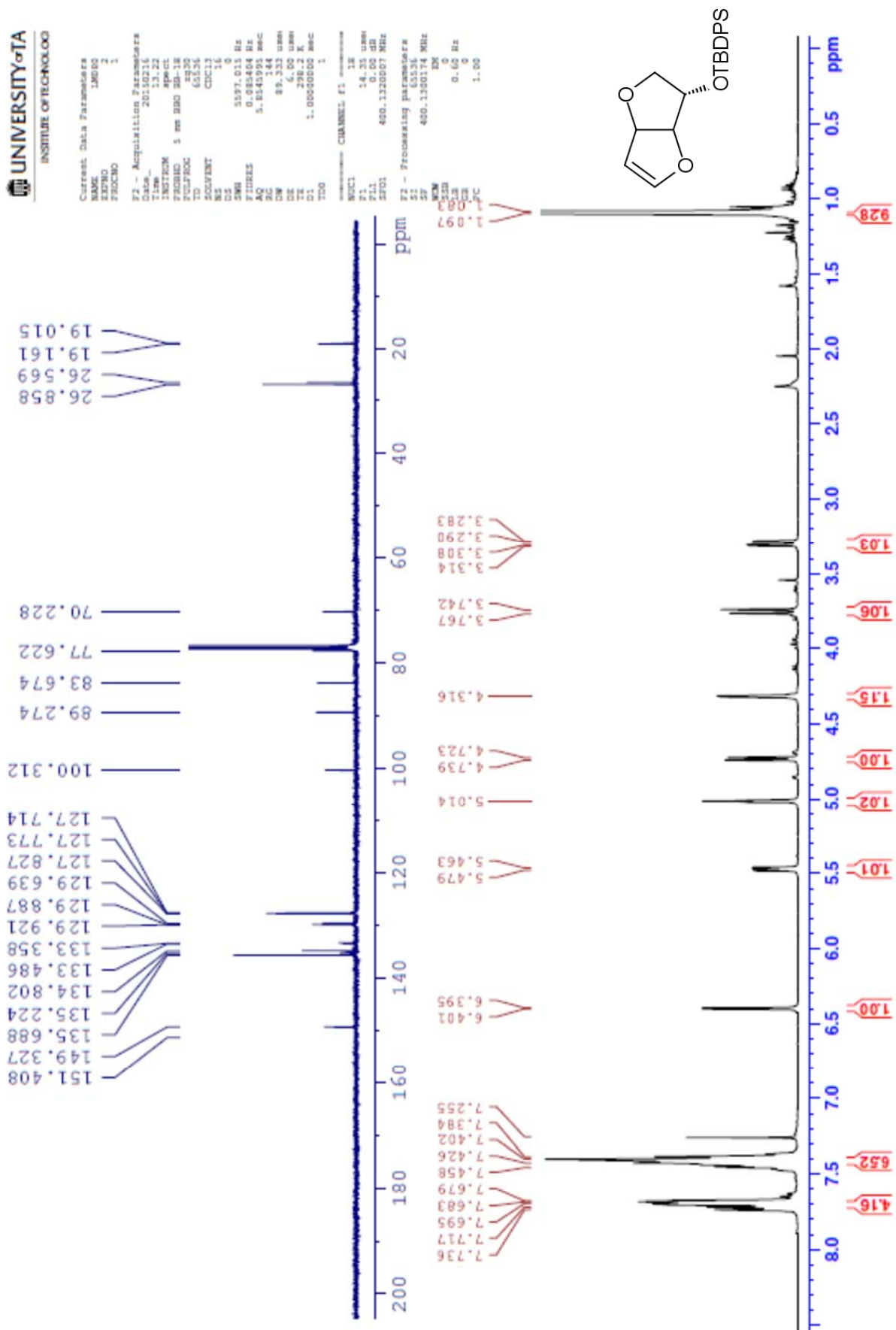


# 8.6. ÜHENDI 25a <sup>1</sup>H TMR-SPEKTER

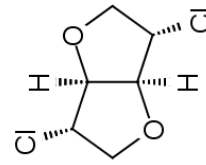
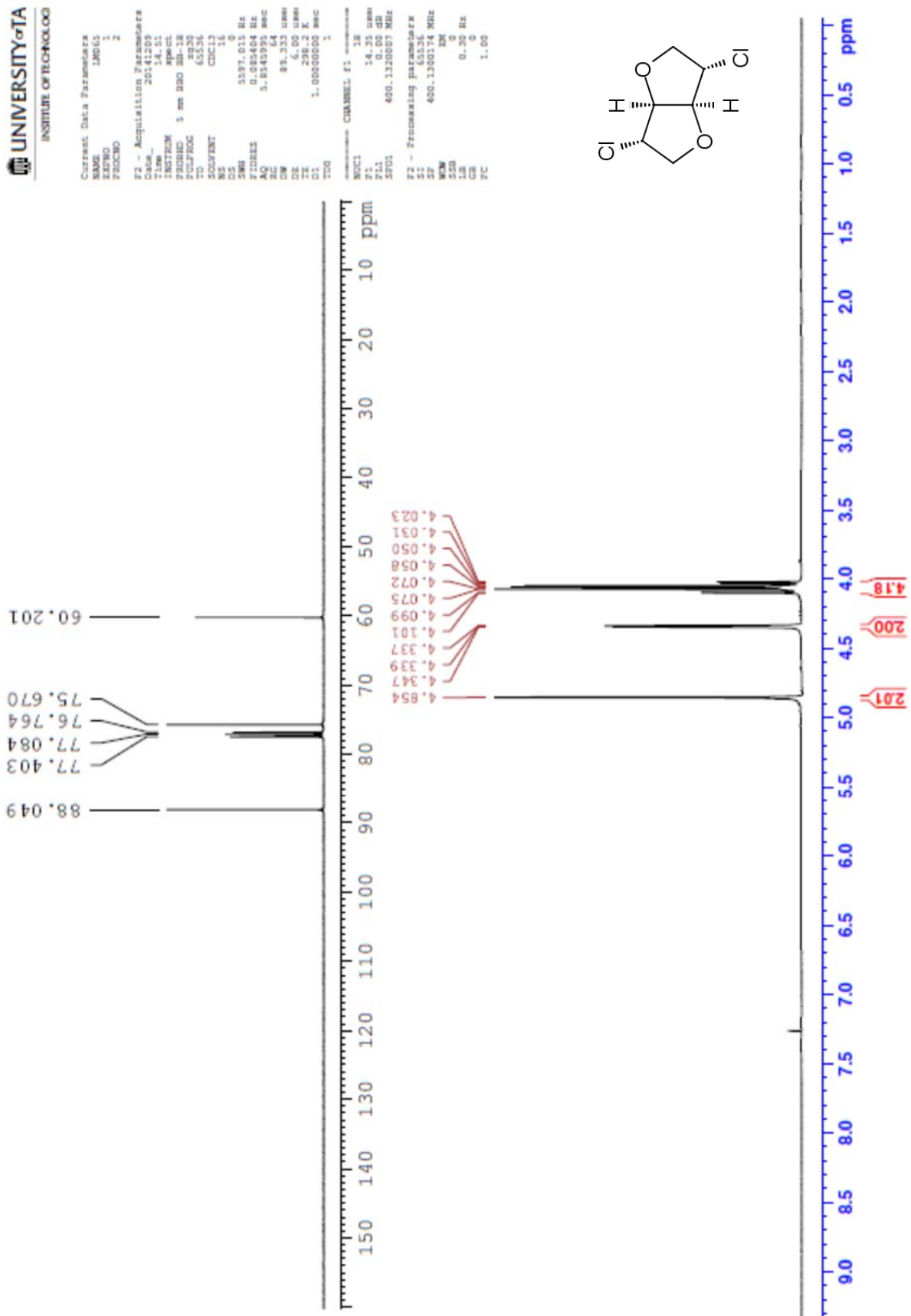




# 8.8. TBDPSO-KAITSTUD ISOHEKSIIDI DERIVAADI **25c** TMR-SPEKTRID



## 8.9. KLOREERITUD ISOMANNIIDI 32 TMR-SPEKTRID



## 8.10. TÄIENDAV TABEL: HÜDROFORMÜLEERIMINE SÜNTEETILISE GAASIGA

**Tabel 5:** Ühendite **25a-d** hüdroformüleerimine sünteetilise gaasi abil.

Ühend			Reaktsiooni tingimused				Tulemused	
Nr	Lähteaine	R	Rh-ligand kompleks	Temp. (°C)	Rõhk <sup>a</sup> (bar)	Reakts. aeg	Regio-selek. <b>26:27</b> <sup>b</sup>	Saagis <b>26+27</b> (%) <sup>c</sup>
1	<b>25a</b>	-OH	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	40 bar	16 h	1 : 4	12%
2	<b>25a</b>	-OH	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	40 bar	2 h	1,0 : 1,7	30%
3	<b>25a</b>	-OH	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	20 bar	2 h	1,0 : 1,3	30%
4	<b>25a</b>	-OH	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	40 bar	2 h	–	jäljed, enamus <b>25a</b>
5	<b>25a</b>	-OH	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	40 bar	19 h	–	jäljed, molekul lagunes
6	<b>25b</b>	-Cl	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	20 bar	2 h	1,2 : 1,0	80%
7	<b>25b</b>	-Cl	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	40	14 h	1 : 1,5	49%
8	<b>25b</b>	-Cl	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	50 °C	40	15 h	–	jäljed, molekul lagunes
9	<b>25c</b>	-OTBDPS	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	40 bar	2 h	1 : 1	67%
10	<b>25c</b>	-OTBDPS	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	40 bar	19 h	1,3 : 1,0	72%
11	<b>25c</b>	-OTBDPS	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	10 bar	22 h	2 : 1	51%
12	<b>25c</b>	-OTBDPS	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	20 bar	21 h	–	60%
13	<b>25c</b>	-OTBDPS	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	20 bar	2 h	1,4 : 1,0	21%

*a* – sünteetilise gaasi rõhk (CO/H<sub>2</sub>, 1:1 segu).

*b* – regioisomeeride **26** ja **27** suhe saadi puhastamata reaktsioonisegu <sup>1</sup>H TMR-spektrit hinnates; mõlemas põhiproduktina tekkinud regioisomeeris on aldehüüd *ekso*-asendis.

*c* – isoleeritud produkti saagis (**26** ja **27** segu) pärast reaktsioonisegu puhastamist kolonnkromatograafiaga.

Tabel 5 jätkub järgmisel lehel.

**Tabel 5:** jätkub

Ühend			Reaktsiooni tingimused				Tulemused	
Nr	Lähteaine	R	Rh-ligand kompleks	Temp. (°C)	Rõhk <sup>a</sup> (bar)	Reakts. aeg	Regio-selek. <b>26:27</b> <sup>b</sup>	Saagis <b>26+27</b> (%) <sup>c</sup>
14	<b>25d</b>	-OCbz	Rh(CO) <sub>2</sub> acac P(ODBP) <sub>3</sub>	60 °C	40 bar	14 h	1 : 2	79%
15	<b>25d</b>	-OCbz	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	40 bar	15 h	14 : 1	54%
16	<b>25d</b>	-OCbz	[RhCl(cod)] <sub>2</sub> BIPHEP nixantphos	90 °C	20 bar	18 h	–	jäljed
17	<b>25d</b>	-OCbz	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	80 °C	40 bar	16 h	1,6 : 1	<90%
18	<b>25d</b>	-OCbz	Rh(CO) <sub>2</sub> acac ( <i>R,R</i> )-Ph-BPE	60 °C	20 bar	48 h	8 : 1	jäljed

*a* – sünteetilise gaasi rõhk (CO/H<sub>2</sub>, 1:1 segu).

*b* – regioisomeeride **26** ja **27** suhe saadi puhastamata reaktsioonisegu <sup>1</sup>H TMR-spektrit hinnates; mõlemas põhiproduktina tekkinud regioisomeeris on aldehüüd *ekso*-asendis.

*c* – isoleeritud produkti saagis (**26** ja **27** segu) pärast reaktsioonisegu puhastamist kolonnkromatograafiaga.

## 9. TÄNUAVALDUSED

Käesoleva töö autor avaldab südamlikku tänu oma juhendajatele Piret Villole ja Lauri Varesele, kes pühendasid rohkelt aega lõputöö juhendamisele ja jagasid väärt nõuandeid. Samuti avaldab autor tänu Merilin Saarmale ja Sergo Kasvandikule, kes viisid läbi KLMS mõõtmised, ja Tartu Ülikooli Tehnoloogiainstituudi viienda korruse orgaanilise keemia labori töökale kollektiivile.

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

Mina, **Livia Matt**,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

### **ISOHEKSIIDI DERIVAATIDE HÜDROFORMÜLEERIMINE,**

mille juhendajateks on **Piret Villo** ja **Lauri Vares**,

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

1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **31.12.2016** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

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

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

Tartus, **28.05.2015**