

TARTU ÜLIKOOL
Füüsika-keemiateaduskond
Orgaanilise ja bioorgaanilise keemia instituut

ALEKSEI BREDIHHIN
**TRIFLUOROATSETÜÜL- JA
TRIFLUOROMETAANSULFONÜÜLHÜDRASIINI
DERIVAATIDE SÜNTEES**

Magistritöö

Juhendajad: dots. UNO MÄEORG
doktorant OLGA TŠUBRIK

Tartu 2005

Sisukord

1. SISSEJUHATUS.....	6
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	7
2.1. Asendatud hüdrasiinide süntees.....	7
2.1.1. Arüül- ja alkoksüfosforüül- kaitsvate rühmade kasutamine.....	7
2.1.2. Alkoksükarbonüül- ja arüülsulfonüül- kaitsvate rühmade kasutamine.....	9
2.1.3. Iminofosforaanidel põhinevad amiinide ja asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid	13
2.1.4. Ftaalimiidide kasutamine asendatud hüdrasiinide sünteesis.	15
2.2. <i>Tert</i> -butoksükarbonüülrühma eemaldamine	17
2.3. Trifluoroatsetüül- ja trifluorosulfonüülhüdrasiini derivaatide süntees	18
2.3.1. Trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.....	18
2.3.2. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees	20
2.3.3. Mõnede teiste trifluoroatsetüül-rühma sisaldavate hüdrasiini derivaatide süntees.....	21
2.3.4. Trifüülhüdrasiini süntees.....	22
2.4. NH-hapete uurimine ja selle tähtsus	22
3. EKSPERIMENTAALNE OSA.....	25
3.1. Kasutatavate ainete füüsikalised konstandid.....	25
3.2. Reagentide valmistamine ja lahustite puhastamine	26
3.3. Kasutatud aparatuur ja töövahendid	27
3.4. Sünteesi üldskeemid	28
3.4.1. BocNHNHCOF ₃ süntees.....	28
3.4.2. CbzNHNHCOF ₃ süntees.....	28
3.4.3. DNPNHNHCOF ₃ süntees	28
3.4.4. CF ₃ CONHNH ₂ süntees	28
3.4.5. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees	28
3.4.6. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.....	29
3.4.7. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees	29
3.4.8. BocNHNHTf süntees	29
3.4.9. TfNHNH ₂ süntees	29
3.4.10. CbzNHNHTf süntees	29
3.5. BocNHNHCOF ₃ süntees	30
3.6. CbzNHNHCOF ₃ süntees.	30
3.7. DNPNHNHCOF ₃ süntees.....	31
3.8. CF ₃ CONHNH ₂ süntees	31
3.8.1. Eksperiment 1	31
3.8.2. Eksperiment 2	32
3.8.3. Eksperiment 3	32
3.9. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.....	32
3.9.1. Eksperiment 1	32
3.9.2. Eksperiment 2	33
3.9.3. Eksperiment 3	33
3.10. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.	34
3.10.1. Eksperiment 1	34
3.10.2. Eksperiment 2	34
3.10.3. Eksperiment 3	35

3.10.4. Eksperiment 4	36
3.11. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.	36
3.11.1. Eksperiment 1	36
3.11.2. Eksperiment 2	36
3.11.3. Eksperiment 3	37
3.12. BocNHNHTf süntees	37
3.13. TfNHNH ₂ süntees.	38
3.14. CbzNHNHTf süntees	38
3.15. DPNHNHTf süntees.	39
3.15.1. Eksperiment 1	39
3.15.2. Eksperiment 2	39
3.16. Bis-Tf-hüdrasiini süntees	40
3.16.1. Eksperiment 1	40
3.16.2. Eksperiment 2	40
3.16.3. Eksperiment 3	40
3.16.4. Eksperiment 4	41
3.17. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini oksüdatsiooni uurimine	41
3.17.1. Eksperiment 1	41
3.17.2. Eksperiment 2	41
3.18. BocNHNHCOCF ₃ atsüülimise selektiivsuse uurimine	41
3.19. Py × HCl süntees	42
4. TULEMUSTE ARUTELU	43
4.1. Hüdrasiini trifluoroatsüül- ja trifüülderivaatide süntees	43
4.1.1. BocNHNHCOCF ₃ süntees.	43
4.1.2. CbzNHNHCOCF ₃ süntees.	44
4.1.3. DPNHNHCOCF ₃ süntees.	44
4.1.4. Trifluoroatsetüülhüdrasiidi süntees.	45
4.1.5. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.	46
4.1.6. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.	47
4.1.6. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.	50
4.1.7. BocNHNHTf süntees	51
4.1.6. TfNHNH ₂ süntees	51
4.1.12. ZNHNHTf süntees.	53
4.1.11. DPNHNHTf süntees.	53
4.1.12. TfNHNHTf süntees.	53
4.1.13. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini oksüdatsiooni uurimine	54
4.1.14. BocNHNHCOCF ₃ atsüülimise selektiivsuse uurimine.	55
4.1.15. Py × HCl süntees.	55
4.2. Happelisuse mõõtmine	56
5. KOKKUVÕTE	57
6. SUMMARY	58
7. KASUTATUD KIRJANDUS	59

Kasutatud lühendid:

- Ac Atsetüül
 - Ar Arüül
 - Boc *Tert*-butoksükarbonüül
 - Bzl Bensüül
 - Bu Butüül
 - Cbs *Para*-tsüanofenüülsulfonüül
 - DNP 2,4-dinitrofenüül
 - Et Etüül
 - Me Metüül
 - Ph Fenüül
 - Pr Propüül
 - Tf Trifüül (trifluorometaansulfonüül)
 - Troc 2,2,2-Trikloroetoksükarbonüül
 - Ts Tosüül ehk 4-metüülfenüülsulfonüül
 - Z Bensüüloksükarbonüül
-
- ACN Atsetonitriil
 - BuLi Butüüllitium
 - DMAP 4-Dimetüülaminopüridiin
 - DMSO Dimetüülsulfoksiid
 - DO Dioksaan
 - Et₂O Etüüleeter
 - EtOAc Etüülatsetaat
 - Hex Heksaan
 - PhH Benseen
 - PhMe Tolueen
 - Py Püridiin
 - TBAHS Tetrabutüülammoniumvesiniksulfaat
 - TFA Trifluoroäädikhape
 - TFAA Tifluoroäädikhape anhüdriid

- THF Tetrahüdrofuraan
- PTC Faasiülekanne katalüüs
- TLC Planaarkromatograafia (õhukese kihi kromatograafia)
- TMR Tuumamagnetresonantsspektroskoopia
- lag. Lagunemine
- r.t Ruumi (toa-) temperatuur
- UV Ultraviolettkiirgus

1. SISSEJUHATUS

Mitmed asendatud hüdrasiinid on praegu kasutusel ravimitena, pestitsiididena ja värvainetena ning neid on palju kasutatud ka orgaanilises sünteesis, näiteks N-N blokkidena heterotsüklite sünteesis [1, 2, 3, 4], asoühendite [5], azatiidide [6], asapeptiidide sünteesis jne. [7, 8]. Hiljuti on välja töötatud mitmed meetodid asendatud hüdrasiinide süstemaatiliseks sünteesiks [7, 12, 13, 14, 15, 16, 24]. Nende abil saab hüdrasiini molekuli selektiivselt sisse viia erinevaid alküül-, atsüül-, arüül- ja teisi rühmi. Sünteesimeetodites kasutatud kaitsvatel rühmadel on reeglina olemas elektronaktseptorne toime. See toime avaldub hüdrasiini derivaatide pK_a väärtuste ning reaktsioonivõime muutumises. On täheldatud korrelatsiooni NH-hapete pK_a ja Mitsunobu reaktsiooni saagise vahel [40, 41]. Asendatud hüdrasiinide pK_a -d ning nende korrelatsiooni uurimine vastavate amiinide pK_a -dega võib anda võtme uute asendatud hüdrasiinide pK_a -de ning selle kaudu nende reaktsioonivõime ennustamiseks. Selleks oleks tähtis et korrelatsiooniga hõlmatud pK_a diapason oleks võimalikult lai. Seejuures on väga oluline madala pK_a -ga ühendite süntees. Mõnede tugevalt happeliste hüdrasiini derivaatide sünteesimeetodid on juba varem kirjeldatud, aga paljud neist on kas ohtlikud, ebamugavad, või annavad madala saagise [30, 37, 38]. Mõnel juhul ei ole soovitud ühendit isegi õnnestunud sünteesida [37, 38]. Paljudel juhtudel on potentsiaalselt happeliste hüdrasiinide pK_a väärtused määramata. Seega, uute paremate sünteesimeetodite väljatöötamine oleks väga kasulik nii teoreetilisest kui ka praktilisest seisukohast lähtudes.

Käesoleva töö eesmärgiks oli sünteesida rida happelisi hüdrasiini derivaate, mis sisaldavad trifluoroatsetüül- ja trifluorosulfonüülrühmasid.

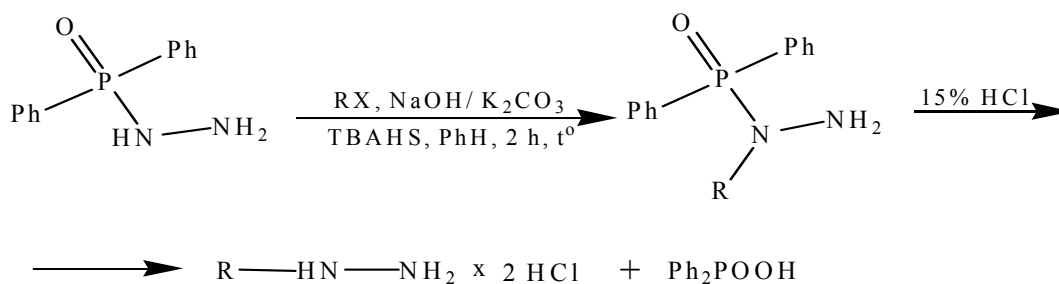
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Asendatud hüdrasiinide süntees

Hüdrasiini otsene reaktsioon vajaliku rühma sisseviivate agentidega annab tihti mono-, di- ja triasendatud produktide segu. Seetõttu tuleb asendatud hüdrasiinide saamisel lähtuda mitut ortogonaalset kaitsvat rühma sisaldavast reagentist. Polüasendatud hüdrasiini saame vaheldumisi asendajate selektiivse sisseviimise ja kaitsvate rühmade selektiivse eemaldamise teel. Sellised meetodid on aeganõudvad ning seejuures kulub palju reagente. Kõrge selektiivsuse tõttu on aga saagised enamasti väga head ja produktid puhtad.

2.1.1. Arüül- ja alkoksüfosforüül- kaitsvate rühmade kasutamine

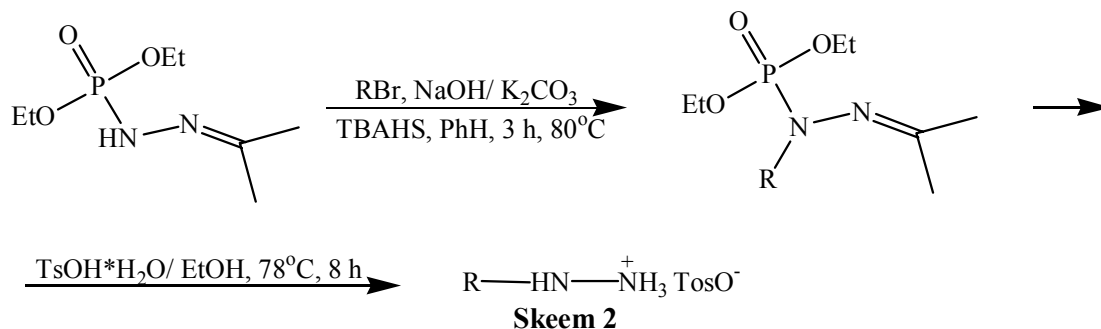
A. Zwierzak töötas välja sünteesimeetodid mono- ja dialküülhüdrasiinide saamiseks [9,10,11]. Esimesel juhul kasutati monoasendatud hüdrasiinide saamiseks reagenti, mis sisaldas ainsa kaitsva rühmana difenüülfosfinorühma [9]. Alküülimine erinevate halogeniididega toimus tahke-vedelik PTC tingimustes enamasti heade saagistega (42-96%). Kaitsva rühma eemaldamise saagised olid samuti head (82-99%):



Skeem 1

R = Me, Et, Pr, (CH₃)₂CH, C₄H₉, *iso*-C₄H₉, *sec*-C₄H₉, CH₂=CH-CH₂,
CH≡C-CH₂, Bzl.

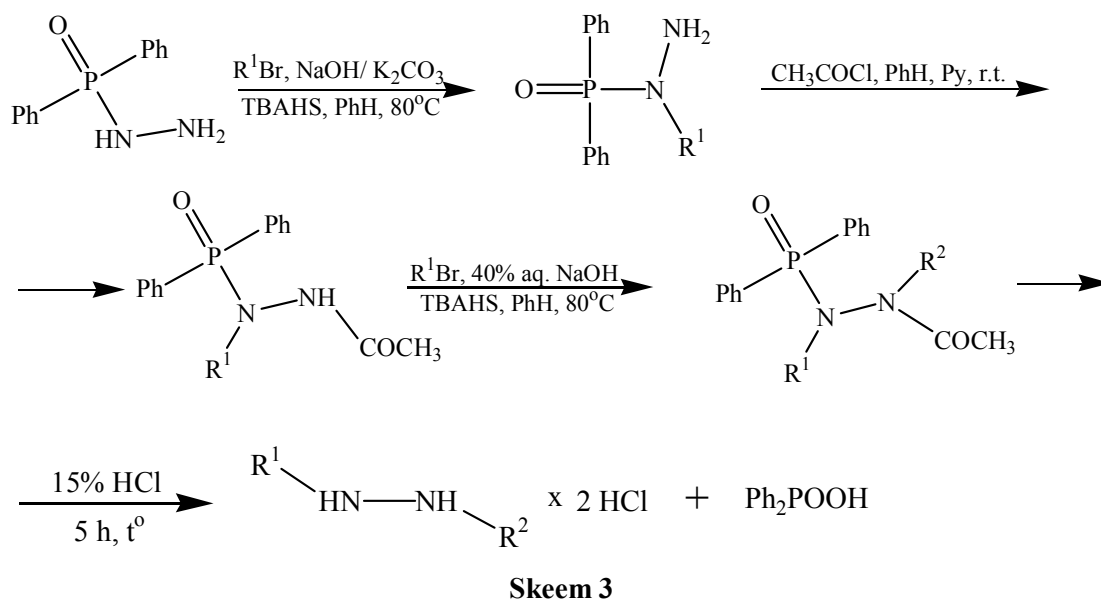
Teisel juhul kasutati kaitsvate rühmadena dietoksüfosforüül- ja 2-propüüldenorühmi [10]:



R = Et, C₄H₉, *iso*-C₄H₉, C₆H₁₃, CH₂=CH-CH₂, Ph(CH₂)₃, Bzl.

Selle meetodi eeliseks on N-(dietoksofosforüül)hüdrasooni odavus võrreldes difenüülfosfiinhappe hüdrasiidiga, kuid selle meetodi puhul õnnestus alküülimiseks kasutada vaid primaarseid alküülhalogeniide. Asendatud hüdrasiinid saadi *p*-tolueensulfonaatide kujul saagistega 47-77%.

Zwierzak uuris ka N,N'-dialküülhüdrasiinide saamise võimalusi [11]. Siin kasutati kaht kaitsvat rühma: difenüülfosfino- ja atsetüülrühma. Nagu monoasendatud hüdrasiinide saamisel, oli ka siin lähteaineks difenüülfosfiinhüdrasiid. Esimene alküülrühm viidi sisse ülalkirjeldatud meetodiga. Teise lämmastiku alküülimiseks tuli see aga eelnevalt atsüülida. Atsetüülrühma sisseviimine toimus heade saagistega (78-85%). Sellele järgnev teise alküülrühma sisseviimine toimus vedelik-vedelik PTC tingimustes saagistega 67-88%. Mõlemad kaitsvad rühmad eemaldati korraga saagistega 77-99%.



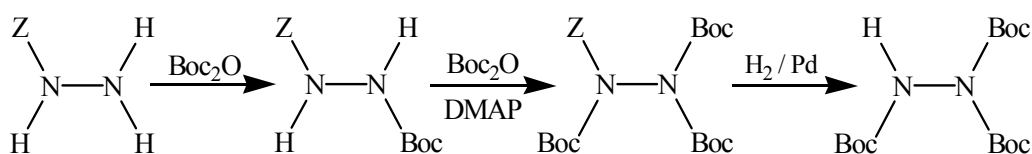
R¹ = Et, Bzl, CH₂=CH-CH₂,

R² = Me, Pr, Bu.

2.1.2. Alkoksükarbonüül- ja arüülsulfonüül- kaitsvate rühmade kasutamine

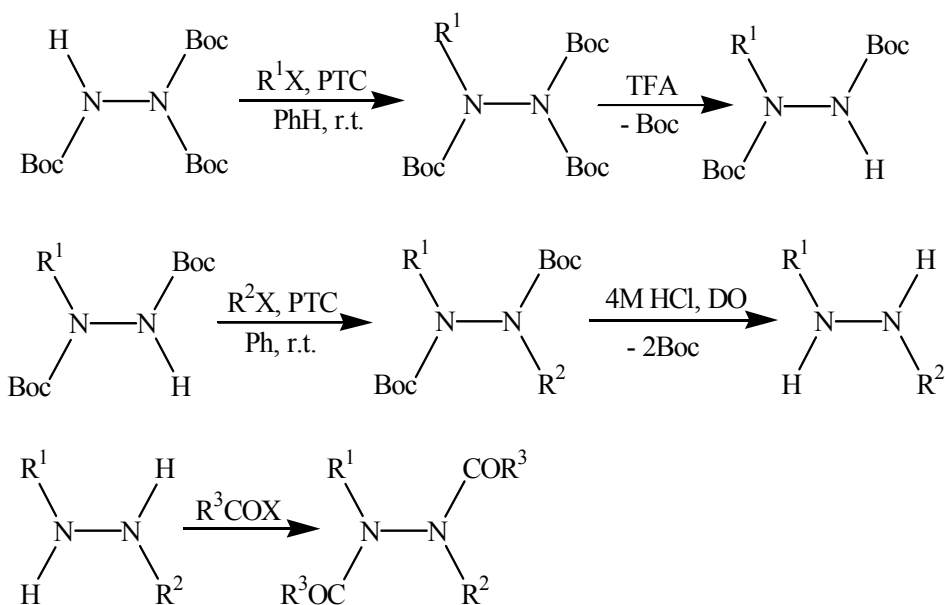
U. Mäeorg ja U. Ragnarsson töötasid välja meetodid tetraasendatud hüdrasiinide saamiseks, kasutades mitmeid kolme ortogonaalset kaitsvat rühma sisaldavat reagenti. Vastavalt sellele meetodikale sünteesitakse kõigepealt kaitsvaid rühmi sisaldav reagent ning seejärel toimub järjestikku vaheldumisi asendaja sisseviimine ja kaitsva rühma eemaldamine. Kõik etapid kulgevad kõrge selektiivsuse ja väga heade saagistega.

Esimesena sünteesiti kaitsvaid rühmi sisaldav prototüüp-reagent - 1,1,2-tri(*tert*-butoksükarbonüül)hüdrasiin [12]:



Skeem 4

Seejärel viidi asendajad sisse kaitstud hüdrasiini alküülimisel ning järgneval alküülitatud hüdrasiini atsüülimisel. Kuna selles reagensis üks Boc-rühm on teistest reaktsioonivõime poolest erinev, saab selle selektiivselt TFA abil eemaldada. Ülejäänud kaks Boc-rühma on ekvivalentsed ning neid saab eemaldada vaid korraga.



Kõik etapid kulgevad kõrgete saagistega.

Skeem5

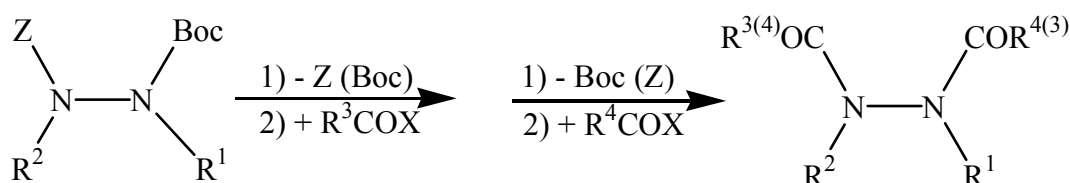
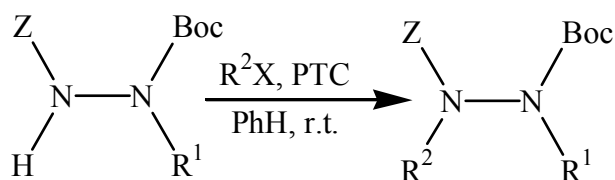
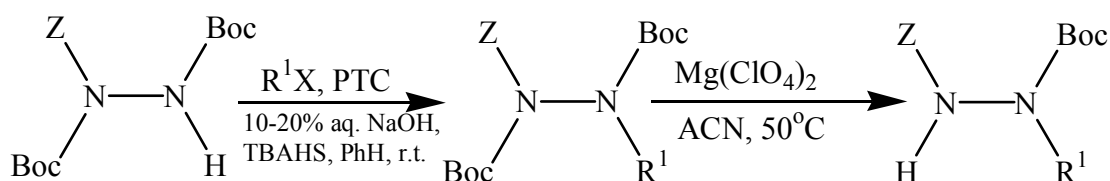
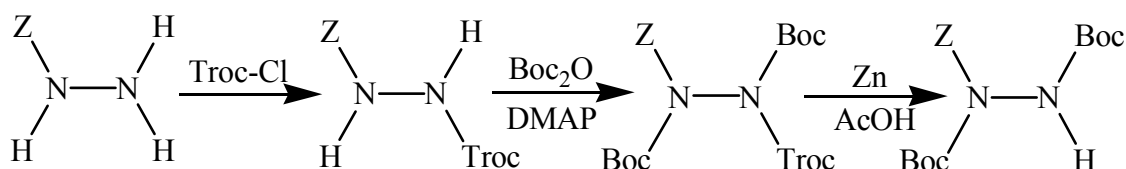
$R^1 =$ Me, C_6H_{13} , Bzl, $p\text{-NO}_2C_6H_4CH_2$, $2,4\text{-(NO}_2)_2C_6H_3$, dansüül e.

5-(dimetüülamino)naftaleen-1-sulfonüül

$R^2 =$ Me, $2,4\text{-(NO}_2)_2C_6H_3$

$R^3 =$ Ac

Järgmisena töötati välja teine kolme kaitsva rühmaga reagent 1,2-di(*tert*-butoksükarbonüül)-1-bensüülloksükarbonüülhüdrasiin [13, 14]. Sellega saab hüdrasiini molekuli sisse viia samuti neli erinevat asendajat (kaks alküül- ja kaks atsüülrühma), sest kõik kolm kaitsvat rühma on erinevad ja neid saab selektiivselt eemaldada.



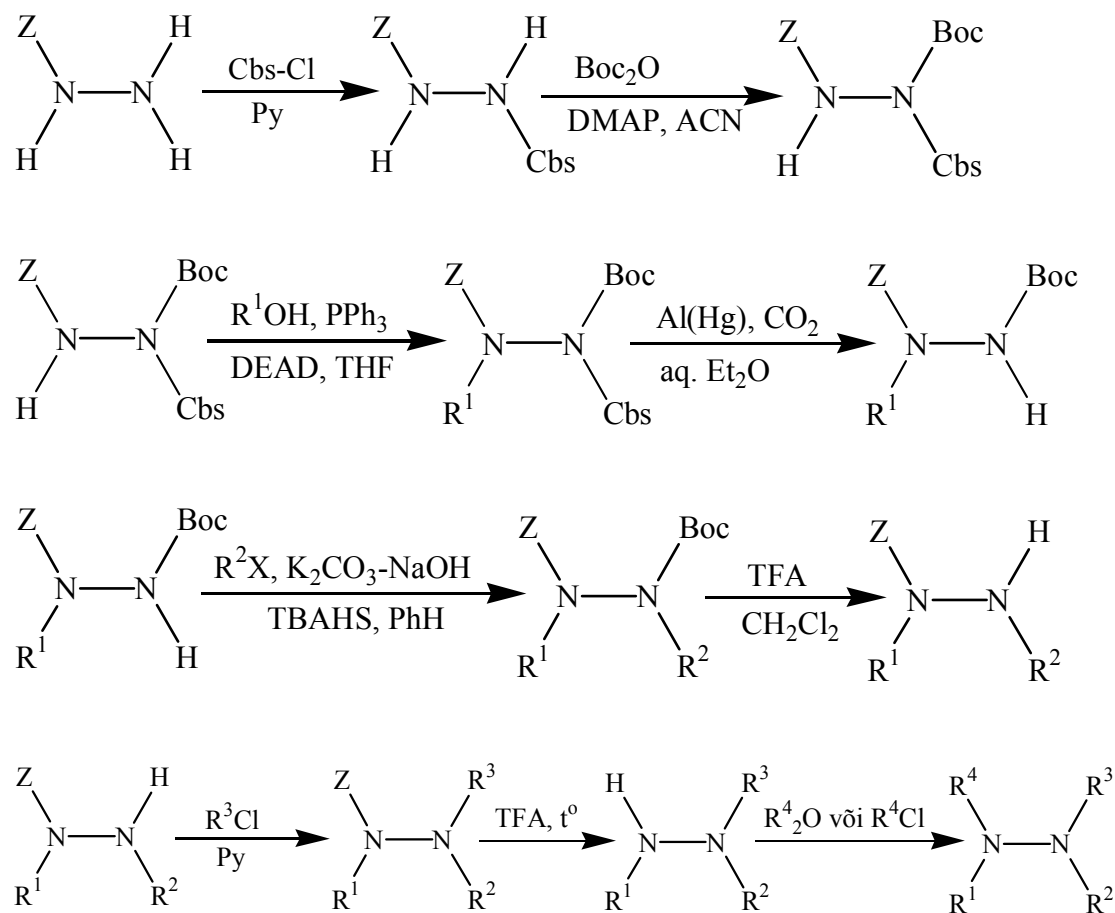
Skeem 6

$R^1 =$ Me, C_6H_{13} , Bzl, $EtOCOCH_2$, $CH_2=CH-CH_2$, $p\text{-NO}_2C_6H_4CH_2$,

$2,4\text{-(NO}_2)_2C_6H_3$, $2,4\text{-(NO}_2)_2\text{-FC}_6H_2$, $4\text{-NO}_2C_6H_4CH_2$, C_6H_{13} , dansüül, CH_2CH_2CN

$R^2 =$ Me, $2,4\text{-(NO}_2)_2C_6H_3$, Bzl, $EtOCOCH_2$, $4\text{-NO}_2C_6H_4CH_2$, CH_2CH_2CN

U. Ragnarsson jt. töötasid välja veel kaks kolme erinevat kaitsvat rühma sisaldavat reagenti, mille abil on võimalik saada kuni nelja erineva asendajaga hüdrasiine. Esimene neist sisaldab lisaks Boc- ja Z-rühmale veel Cbs e. (4-tsüanofenüülsulfonüül)-rühma [15]:



Skeem 7

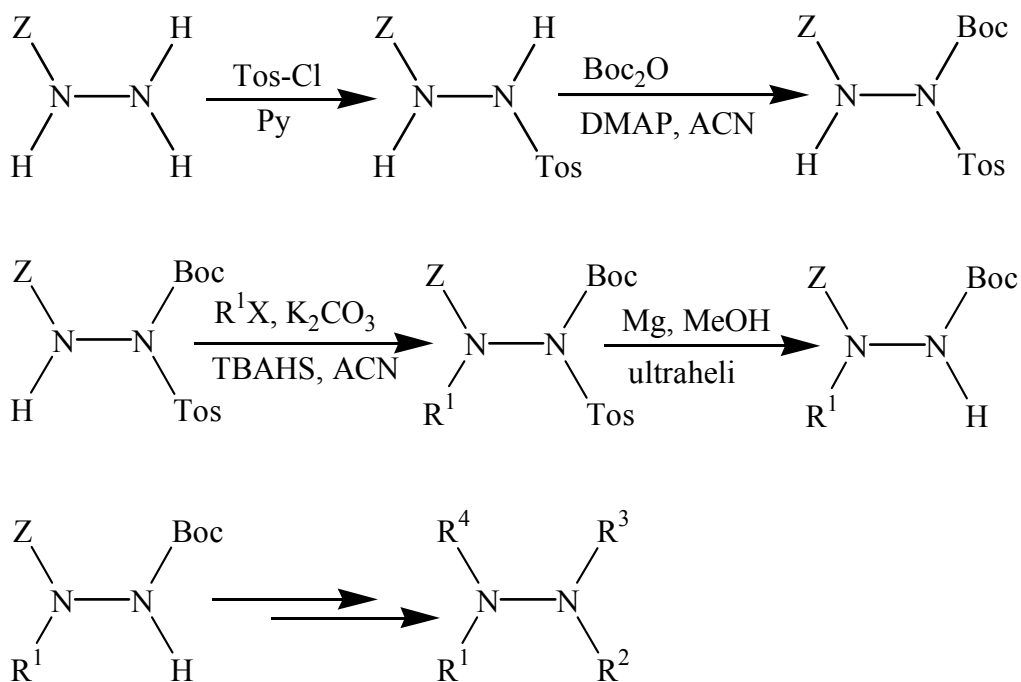
$R^1 =$ Bzl, 4-ClC₆H₄CH₂, (S)-EtMeCHCH₂, 4-MeOC₆H₄CH₂,

$R^2 =$ Me, CH₂COOEt, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃, 2,4-(NO₂)₂C₆H₃CH₂,

$R^3 =$ PhCO, BuCO, C₁₀H₇CO, 4-FC₆H₄CO,

$R^4 =$ Ac, ClCH₂CO, 4-FC₆H₄SO₂,

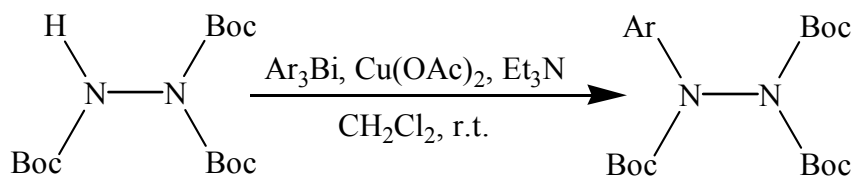
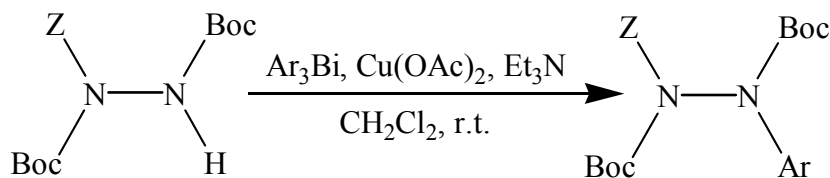
Teine sünteesitud reagent sisaldab Tos e. (4-metüülfenüülsulfonüül)-rühma [16]. Selle reagenti eeliseks võrreldes eelmisega on selle valmistamisel odavam lahteaine tosüülkloriidi kasutamine.



$R^1 = \text{Me, Bzl, CH}_2\text{COOEt}$

Kõiki neid uusi reagente kasutati edukalt ka arüülasendatud hüdrasiinide saamisel.

O. Loog, U. Mäeorg ja U. Ragnarsson kasutasid D. M. T. Chani poolt väljatöötatud tingimusi triasendatud hüdrasiinide arüülimiseks [18]. Kõigepealt arüüliti eelnevalt kirjeldatud kolme kaitsvat rühma sisaldavaid hüdrasiine 1,2-diBoc-1-Z- ja 1,1,2-triBoc-hüdrasiini:

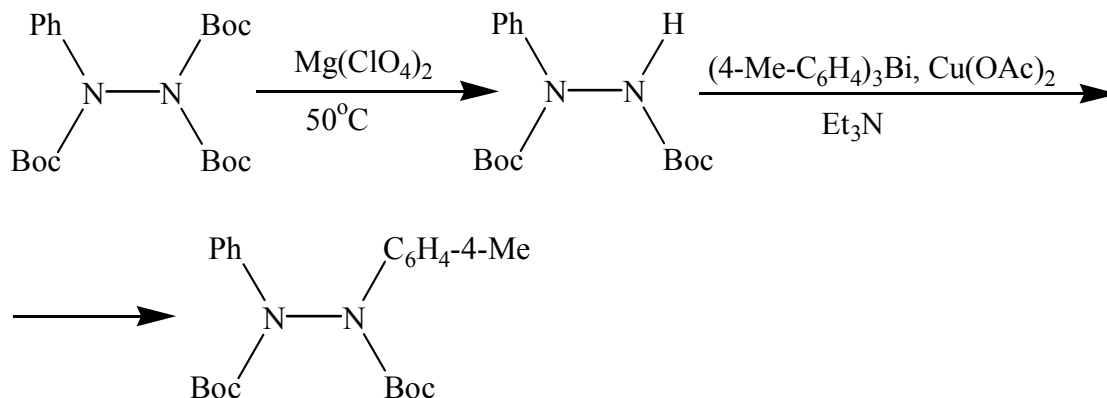


$\text{Ar} = \text{Ph, 4-Me-C}_6\text{H}_4, \text{4-MeO-C}_6\text{H}_4.$

Reaktsioonitingimuste optimeerimiseks kasutati 1,1,2-triBoc-hüdrasiini reaktsiooni trifenüülvismutiga. Saagised olid kõigil juhtudel väga kõrged (97-98%), kuid parimaid tulemusi andis reagentide vahetamine, kus nii Ph_3Bi , Cu(OAc)_2 kui ka

trietüülamiini oli võetud 1,5 ekvivalenti. Reaktsiooniaeg oli sel juhul toatemperatuuril 23 h, püstjahutiga keetes 6 h.

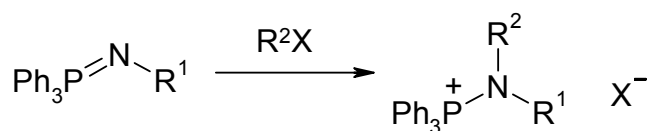
Järgnevalt saadi ka N,N'-diarüülitud hüdrasiine:



Skeem 11

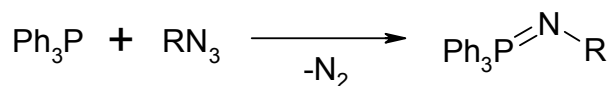
2.1.3. Iminofosforaanidel põhinevad amiinide ja asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid

Iminotrifenüülfosforaanideks ehk trifenüülfosfiinimiinideks nimetatakse ühendeid üldvalemiga $\text{Ph}_3\text{P}=\text{N-R}$. Lämmastiku aatomi negatiivne osalaeng põhjustab sellistel molekulidel märgatavaid nukleofiilseid omadusi, mistõttu need on võimelised reageerima erinevate elektrofiilidega, näiteks alküülhalogeniididega [17]:



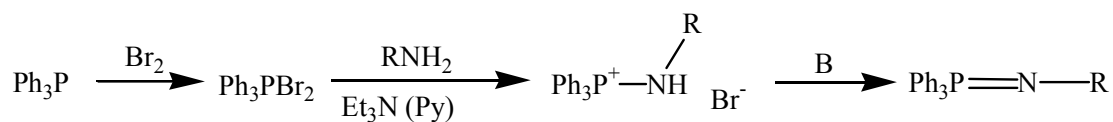
Skeem 12

Iminotrifenüülfosforaane võib saada põhiliselt kahel meetodil. Staudinger lähtus alküül- või atsüülasiidist ja trifenüülfosfiinist [17]:



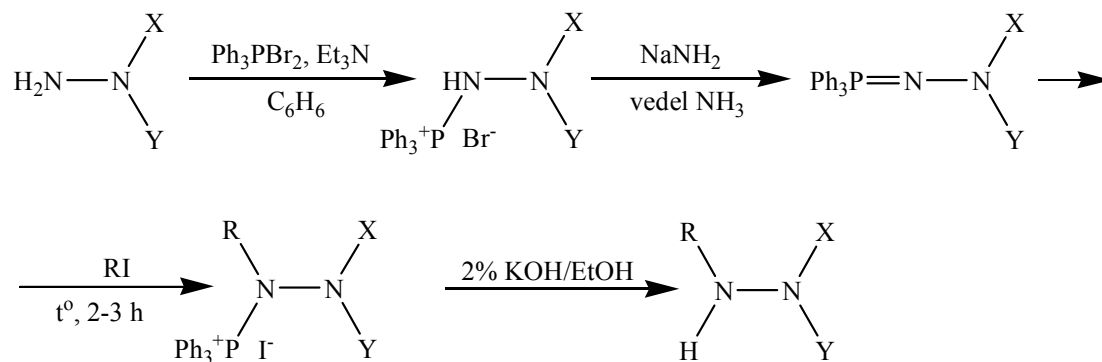
Skeem 13

Teise, enamkasutatava meetodi puhul saadakse iminotrifenüülfosforaane dibromotrifenüülfosforaanist ja vastavast amiinist nõrga aluse juuresolekul. Moodustub trifenüülfosfooniumsool, millest edasisel töötlemisel alusega saadakse vastav imiin [19, 20. 21]:



Skeem 14

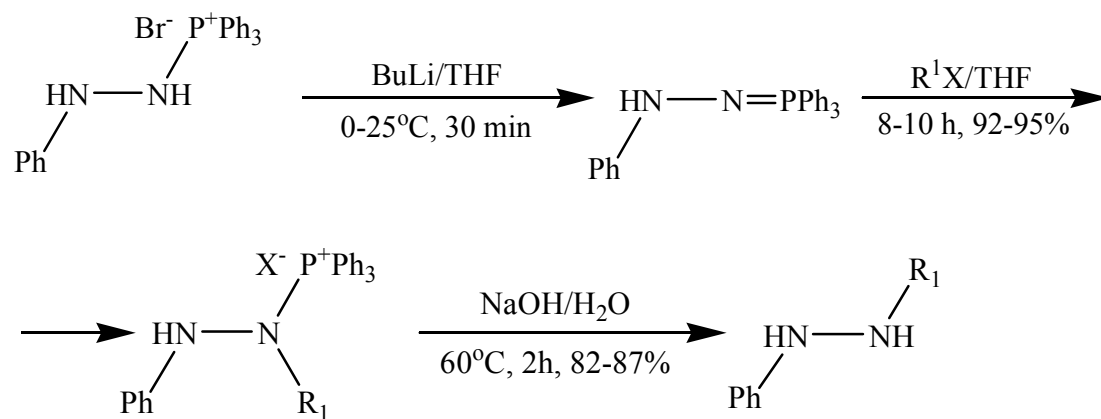
H. Zimmer ja G. Singh kasutasid eeltoodud põhimõtteid amiinide sünteesis [21] ning uurisid sama meetodi rakendamist ka hüdrasiinide korral [22].



Skeem 15

R= Me, Et; X,Y= H, Me, Ph

J. Barluenga töötas välja efektiivse meetodi alküülfenüülhüdrasiinide sünteesiks lähtudes fenüülhüdrasiinist [23]:

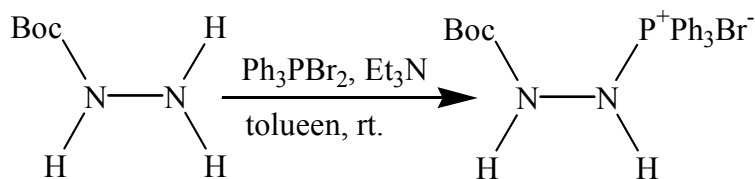


Skeem 16

R¹ = Me, Et, Bzl, CH₂=CH CH₂.

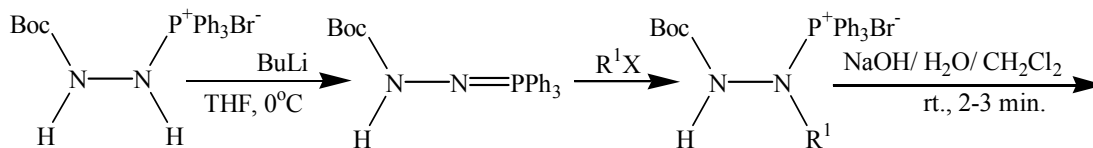
O. Tšubrik ja U. Mäeorg kasutasid erinevate tetraasendatud hüdrasiinide saamisel N-H sidemete kaitseks trifenüülfosfooniumrühma koos tert-

butoksükarbonüülrühmaga [24]. Siin saadi lähtereagent, erinevalt eelnevatest meetoditest, ühe etapiga ja seda saagisega 87%.

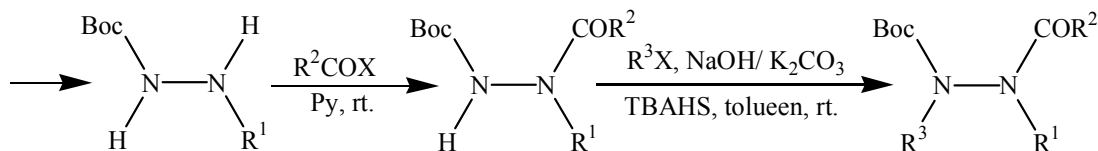


Skeem 17

Järgnev alküülimine viidi läbi ühepotisünteesina. Vastavate alküülitud fosfooniumsoolade moodustumine toimus selektiivselt saagistega 62-76%. Fosfiinimiin reageerib vaid primaarsete alküülhalogeniididega (R = Me, Bzl, 4-NO₂C₆H₄, n-Bu, propargüül, etoksükarbonüülmetüül, allüül). Trifenüülfosfooniumrühma eemaldamiseks kasutati siin uut faasiülekanne katalüüsil põhinevat meetodit, mis on varem kasutatuga võrreldes tunduvalt kiirem. Järgnev atsüülimine ja alküülimine teostati juba varem väljatöötatud tingimuste järgi.



Skeem 18

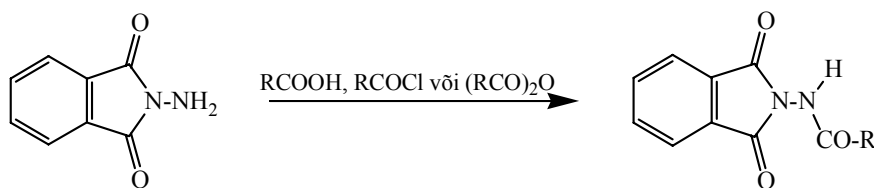


Skeem 19

2.1.4. Ftaalimiidide kasutamine asendatud hüdrasiinide sünteesis.

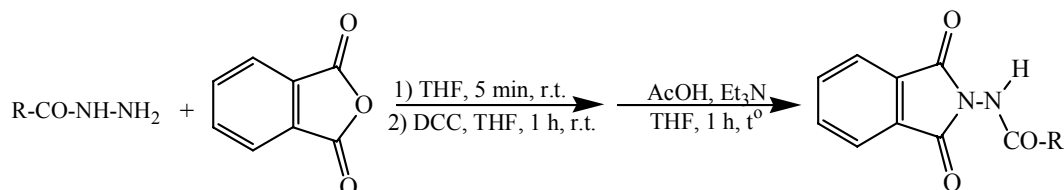
N. Brosse jt. lähtusid 1,1-asendatud hüdrasiinide sünteesil *N*-atsüül- või *N*-allüüloksükarbonüülaminoftaalimiididest [25, 26, 27, 28]. Viimaseid saab valmistada kahel viisil - *N*-aminoftaalimiidi otsesel atsüülimisel [25, 26], või ftaalanhüdrüüdi ja vastava karbasaadi (monoatsüülitud hüdrasiini) vahelisel reaktsioonil [26].

1.



Skeem 20

2.

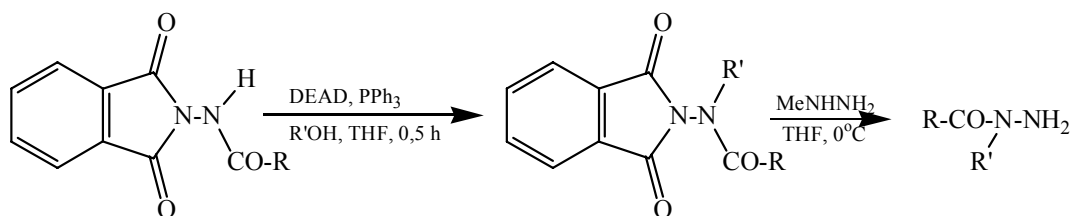


Skeem 21

R = CF_3 , O-*t*-Bu, O- CH_2Ph , Me, Ph, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$

Esimene meetod annab küll enamasti häid saagiseid (65-87%), kuid ei ole alati selektiivne. Samuti ei õnnestunud sellisel teel sisse viia bensüüloksükarbonüülühma. Teisel meetodil saadi üldiselt paremaid saagiseid (78-97%) v.a. COCF_3 korral (52%). Järgnev alküülimine toimus Mitsunobu reaktsiooni tingimustel kõrgete saagistega (67-97%). Erinevalt teistest meetoditest (tri-*tert*-butoksükarbonüülhüdrasiini ei õnnestunud neil tingimustel alküülida), võimaldab see sisse viia ka sekundaarseid alküülühmi.

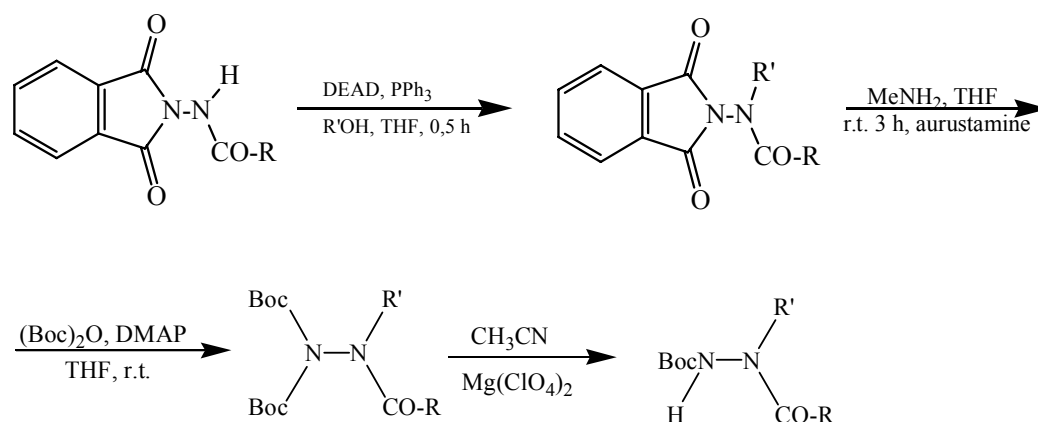
Ftalöülühma eemaldamine toimus metüülhüdrasiini toimel saagistega 40-94%, kuid kaitsva rühma eemaldamine ei õnnestunud trifluoroatsüülühma sisaldavate derivaatide korral.



Skeem 22

R' = Me, Et, CH_2Ph , *i*-Pr, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, tsüklopentüül

Sama teadlastegrupp töötas välja ka meetodi *N*-aminoftalimiidide muutmiseks vastavateks *N*-amino-di-*tert*-butüülimidokarbonaatideks. Reaktsioon teostati ühepotisünteesina ja kõigi etappide saagised olid väga head (75-98%).



Skeem 23

R = Me, Ph, *t*-BuO, OCH₂Ph

R' = Me, CH₂Ph, CH(CH₃)COOEt

Saadud *N*-amino-di-*tert*-butüülimidokarbonaati saab kasutada ka nelja erineva asendajaga hüdrasiini sünteesiks.

Siin on kasutatud ka uut meetodit ftalüülrühma eemaldamiseks. Varasemates töödes [25, 26, 27, 28] kasutati selleks kantserogeenset ja ohtlikku ainet - metüülhüdrasiini, nüüd kasutati selleks aga metüülamiini.

2.2. *Tert*-butoksükarbonüülrühma eemaldamine

Asendatud hüdrasiinide süstemaatilises sünteesis [11, 12, 13, 14, 15] kasutatakse laialdaselt *tert*-butoksükarbonüül- ehk Boc-rühma. See kaitsev rühm, nagu ka mitmed teised karbamaat-tüüpi kaitsvad rühmad (näit. metoksü-, etoksü-, bensüül-, allüül-, 9-fluorenüül-, 2-(trimetüülsilüül)etoksü-, ning 2,2,2-trikloroetoksükarbonüülrühmad) on põhiliselt kasutusel amino-funktsiooni kaitsmiseks [45, 46, 47]. Igasuguse kaitsva rühma kasutamise puhul on samuti väga oluline ka tema eemaldamine. Kirjandusest võib leida mitmeid meetodeid Boc-rühma eemaldamiseks. Neid meetodeid võib liigitada järgmiselt:

- Eemaldamine Brönstedt'i happe toimel. Hapetena kasutatakse TFA, HCl/EtOAc, TsOH/THF+CH₂Cl₂, HF, H₂SO₄/DO, HNO₃/CH₂Cl₂, MeSO₃H/DO.

- Eemaldamine Lewis'i happe toimel. Selleks kasutatakse $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Me_2BBr , TMSOTf , Me_3SiI , Me_3SiCl , SiCl_4 , AlCl_3 , bromokatehoolboraan, SnCl_4 , CAN ehk $\text{Ce}_4(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, $\text{Mg}(\text{OMe})_2/\text{MeOH}$.
- Aluse toimel kulgev eemaldamine. Siin kasutatakse aluseliseks keskkonnaks $\text{MeONa}/\text{MeOH}/\text{THF}$.
- Termiline eemaldamine.

Kõige sagedamini eemaldatakse Boc-kaitset happe toimel. Boc-rühma eemaldamisel tekivad isobutüleen ja süsinikdioksiid. Happelises keskkonnas kulgeb reaktsioon *tert*-butüülkatiooni moodustumise staadiumi kaudu. Kuna see kation on küllaltki reaktsioonivõimeline, siis see võib sobiva nukleofiiliga edasi reageerida. Tulemuseks on mitmesugused *tert*-butüülitud produktid. Kõrvalreaktsioonide vältimiseks lisatakse reaktsioonisegusse "katioonipüüdjat" [47], näiteks PhSH , PhOMe , PhSMe , $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$, $\text{HS-C}_6\text{H}_4\text{-OMe}$ ning Me_2S .

2.3. Trifluoroatsetüül- ja trifluorosulfonylhüdrasiini derivaatide süntees

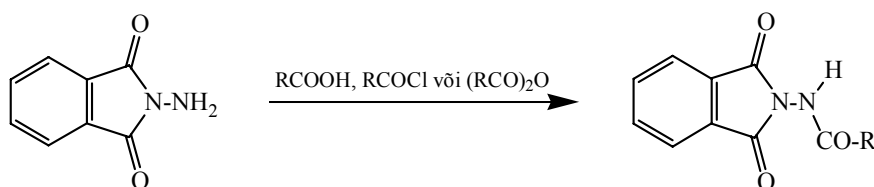
Trifluoroatsetüül- ja trifluorometaansulfonylrühmad täidavad orgaanilises sünteesis mitmesugust funktsiooni: olles tulevad elektronegatiivsed rühmad, suudavad nad naabruses oleva A-H happe tugevust tõsta ning võimaldavad seega genereerida A^- nukleofiile ja sellest tulenevaid derivaate. Trifluoroatsetüül- ja trifluorometaansulfonylrühmi võib kasutada ka kaitserühmadena.

Muidugi võivad need rühmad anda sünteesitavale molekulile mingeid spetsiifilisi eesmärgipäraseid omadusi, toimimaks näiteks pestitsiididena, ravimitena jne.

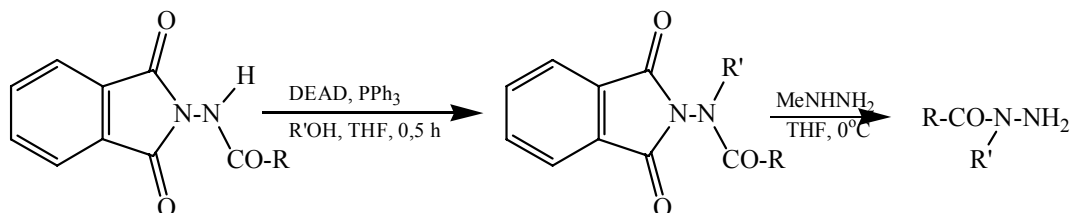
Mitmed trifluoroatsetüül- ja trifluorometaansulfonylhüdrasiini derivaadid olid kas varem sünteesitud või proovitud sünteesida. Järgmisena vaatleme käesolevas töös sünteesitavate ühendite kirjanduses toodud sünteesimeetodeid.

2.3.1. Trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees

N. Brosse jt. lähtusid 1,1-asendatud hüdrasiinide sünteesil *N*-atsüül- või *N*-allüüloksü-karbonüülaminoftaalimiididest [26, 27, 28, 29, 30] vaata ka punkt 2.1.4.



Skeem 24



Skeem 25

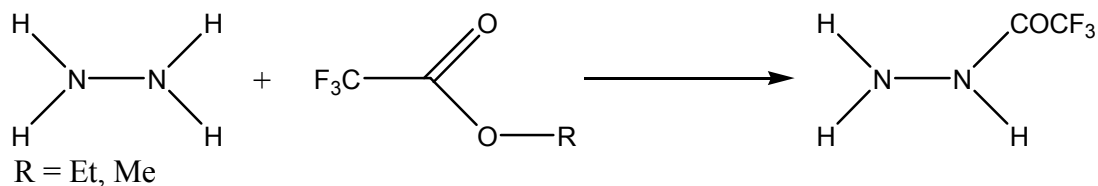
R' = Me, Et, CH₂Ph, *i*-Pr, (CH₂)₅CH₃, CH₂CH=CH₂, tsüklopentüül

R = CF₃, O-*t*-Bu, O-CH₂Ph, Me, Ph, C₅H₄N, CH(CH₃)NH₂

Selle meetodi korral saadi N-aminoftaalimiinidi (18,5 mmol, 3 g) lahustamisel 5 ml TFAA-s 0 °C juures (2h) 90% saagisega N-(trifluorometüülkarbonüülamino)ftaalimid. Saadud aine hüdrasiinlöösil (NH₂NH₂, H₂O, EtOH, rt, 15 min) saadi trifluoroatsetüülhüdrasiin saagisega 70% [25].

Autorid püüdsid sama meetodi abil saada ka 1-trifluoroatsetüül-1-alküül-hüdrasiini, kuid see ei õnnestunud vaatamata sellele, et *N*-metüül-*N*-trifluorometüülkarbonüülaminoftaalimidi saagis oli kõrge - 90% [26].

Mitmed autorid [31, 32, 33, 34, 35] kasutasid oma töödes järgmist üldist skeemi:



Skeem 26

Nii W. Ried ja G. Franz kasutasid sünteesiks trifluoroäädikhappe metüülestrit (71g) ja hüdrasiinhüdraati (25 ml) 0 °C juures metanooli keskkonnas (100 ml). Reaktsiooni aeg oli 2 tundi. Produkt eraldati vaakuumdestillatsiooniga. Saagis oli 84% (60 g) [31].

H. Brown jt. kasutasid sarnast meetodit, kuid hüdrasiinhüdraadi asemel kasutati 95% hüdrasiini ja reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril (4 tundi). Produkt puhastati sublimatsiooniga. Trifluoroatsetüülhüdrasiini saagise kohta informatsiooni ei ole antud, kuid heptafluorobutüülhüdrasiini saagis oli selle meetodi korral 90% [32].

Richard H. Groth lähtus aga trifluoroäädikhappe etülestrist (106.5 g., 0.75 mol) ja 85%-st hüdrasiinhüdraadist (48.9 g., 0.825 mol.) 95% etanooli keskkonnas (150 ml). Reaktsioonisegu keedeti tagasijooksul kolm tundi ning pärast seda aurutati kokku. Toorsaagis oli 88% (96 g., 0.66 mol). Produkt puhastati ümberkristallimise teel butanoolist. Saadud aine oli trifluoroatsetüülhüdrasiini hüdraat [33].

Hiljuti tehtud uuringud [34] näitasid, et trifluoroatsetüülhüdrasiin (st 39-40 °C) on ebastabiilne isegi tahkel kujul, ning toatemperatuuril seistes muutub iseeneslikult N,N'-ditrifluoroatsetüülhüdrasinaadiks (st 132-134 °C). Pöördreaktsioon on võimalik kuumutamisel üle sulamistemperatuuri või korduvdestillatsioonil.

2.3.2. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees

Richard H. Groth kasutas 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesiks järgmist meetodit. Trifluoroatsetüülkloriid (53 g., 0.40 mol.) aurustati ning juhiti Na₃PO₄ (49.5 g., 0.3 mol.) suspensioonisse 245 ml-s kuivas dioksaanis, mis sisaldas trifluoroatsetüülhüdrasiini hüdraati (36.5 g., 0.25 mol.) 0 °C juures. Suspensiooni kaitsti õhuniiskuse eest kuivajää lõksuga. Kui lisamine oli lõpetatud lasti segul soojeneda toatemperatuurini ning jätkati siis segamist mitme tunni jooksul. Produkt eraldati ekstraktsiooniga ning sublimeerimisega. Saagis oli 83% [35].

Prooviti ka teistsugust meetodit, kus lähtuti trifluoroatsetüülhüdrasiini hüdraadi (36.5 g., 0.25 mol.) lahusest püridinis (198 g., 2.5 mol.), millele lisati trifluoroatsetüülkloriid (40.2 g., 0.275 mol.) 0 °C juures. Pärast lisamist lasti segul soojeneda toatemperatuurini ning segati veel 1 tund aega. Eraldati vesi/HCl segu abil ning ümberkristalliti vesi-happe segust. Kuid tulemusena saadi produkt (80-85 %), mis sublimeerimisel andis kerge püridiini lõhnaga kristalle (st 85 °C). Analüüsist selgus, et aine sisaldas 2 mol püridiini 1 mol 1,1-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini kohta [35].

Süntees lähtudes veevabast hüdrasiinist, trifluoroatsetüülkloriidist ja naatriumkarbonaadist dietületris andis soovitud produkti 70% saagisega [35].

H. Brown kasutas 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini saamiseks meetodit, kus trifluoroäädikhappe anhüdrüidi (1.2 ekv) lisati otse trifluoroatsetüülhüdrasiini juurde jäävannil. Pärast lenduvate komponentide aurustamist kristalliti saadud aine ümber trifluoroäädikhapest. Saagis 86% [32].

J. Young jt. lisasid etüültrifluoroatsetaadi lahusele absoluutses etanoolis veevaba hüdrasiini lahust absoluutses etanoolis segu perioodiliselt jahutades. Pärast ööpäevast segamist, etanool aurutati. Saadud osaliselt kristallunud viskoosele vedelikule lisati trifluoroäädikhapet (sademe lahustamiseks) ning TFAA. Pärast ööpäevast segamist lenduvad komponendid aurustati, ning saadud produkt kristalliti ümber tolueenist [35].

2.3.3. Mõnede teiste trifluoroatsetüül-rühma sisaldavate hüdrasiini derivaatide süntees.

H. Ding jt. lisasid trifluoroatsetüülrühma sisseviimiseks N-(1-(3,4-dimetoksüfenüül)-but-3-eenüül)-N-(4-bensüül-2-oksooksasolid-3-üül)amiini (0.206 mmol) lahusele kuivas THF (2 ml), N₂ atmosfääris, -78 °C juures BuLi (1.6 M, 140 µl, 0.224 mmol) ning 40 min möödumisel lisati (50 µl, 0.353 mmol) TFAA. Seejärel lasti segul ööpäeva jooksul soojeneda toatemperatuurini. Produkt eraldati flash-kromatograafiaga. Saagis 81% [36].

J. Young jt. püüdsid sünteesida ka aso-ühendit (CF₃CO-N=N-COCF₃) lähtudes 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiinist, kuid see eriti ei õnnestunud. Kõige paremaks meetodiks osutus (CF₃CON)₂Hg oksüdeerimine ICl abil CCl₄ keskkonnas, kuid ka sellel juhul oli saagis 30-50%, kusjuures produkt sisaldas ~ 20% CCl₄ [35].

J. Young jt. sünteesisid tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini lähtudes 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini elavhõbeda derivaadist (CF₃CON)₂Hg ja trifluoroäädikhappe anhüdrüidist, kuumutades komponente hermeetiliselt suletud „pommis“ [35].

C. F. H. Allen sünteesis 2'-trifluoroatsetüül-2,4-dinitrofenüülhüdrasiini lähtudes DNP-hüdrasiinist ja trifluoroäädikhapest, mille tulemusena sai valgeid nõeljad kristalle, sulamistemperatuuriga 163-164 °C [37]. Antud allikas tundub kahtlasena kuna ainele ei ole antud mitte mingeid analüüsi tulemusi ega täpset protseduuri.

2.3.4. Trifüülhüdrasiini süntees

Püüded sünteesida trifüülhüdrasiini olid ettevõetud juba ammu [38, 39], kuid need ebaõnnestusid.

J. W. Powell ja M. C. Whiting proovisid seda teha lähtudes hüdrasiinist ja trifluorometaansulfoonhappe fluoriidist, kuid soovitud produkti kätte saada ei õnnestunud [38].

A. R. Chamberlin ja F. T. Bond lähtusid trifluorometaansulfoonhappe anhüdriidist ja hüdrasiinist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures diklorometaani keskkonnas, kuid kõik püüded saadud ainet eraldada ebaõnnestusid [39]. Aine eraldati madala saagisega hüdrasooni kujul.

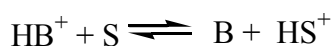
Mõlemad autorid uurisid sulfonüülhüdrasoonide lagunemist, seega on põhjust kahelda trifluorosulfoonhappe hüdrasiini derivaatide stabiilsuses.

Hiljuti tehtud uuringud [40] näitasid et trifluorometaansulfoonüülhüdrasiid laguneb madalal temperatuuril ning moodustub hoopis trifluorosulfiinhappe ise või selle hüdrasoonium sool. Seda kinnitavad ka mõned teised allikad [41].

J. B. Hedrickson and D. D. Sternbach sünteesisid N-bensoüül-N'-trifüülhüdrasiini ja N-*tert*-butoksükarbonüül-N'-trifüülhüdrasiini lähtudes vastavast hüdrasiini derivaadist ja trifüülhappe anhüdriidist $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures diklorometaani keskkonnas heade saagistega: vastavalt 93% ja 50% (kaks ümberkristallimist) [42].

2.4. NH-hapete uurimine ja selle tähtsus

Ainete happelisus on laialt levinud mõiste. Selle mõiste abil väljendatakse aine omadust loovutada oma prootonit. Happelisus oli huvipakkuvaks teemaks juba keskaegsete keemikute jaoks. Läbi aegade on töötatud välja mitmeid happelisuse teooriaid nagu Arrheniuse, Lewis'i ja Brönstedt'i teooriad. Praegusel ajal on kõige mugavamaks enamikul juhtudel kujunenud Bronstedt'i teooria, mille järgi tekib happe ja aluse reageerimisel uus hape ja alus, mis on nõrgemad kui lähtehape ja -alus. Aine happelisuse väljendamiseks on otstarbekohane kasutada dissotsiatsioonikonstandi negatiivset logaritmi ehk pK_a väärtust, sest orgaaniliste ainete happelisus varieerub väga laiades piirides. Kuid pK_a väärtus sõltub ka mõõtmiseks kasutatud solvendist.



$$K_a = \frac{a(HS^+) \cdot a(B)}{a(HB^+)}$$

$$pK_a = -\log K_a$$

Skeem 27

Ainete happelisuse erinevad aspektid on huvi orbiidis ka praegu ning sellel alal toimub kogu maailmas intensiivne uurimistöö [43-50]. Happelisuse uurimine annab võimaluse üldistada suurte hulka faktilist materjali ainete reaktsioonivõime kohta, ennustada uute ainete happelisust ja seega ka reageerimisvõimet, leiutada võimallikke teid uute vajaliku happelisusega ainete sünteesiks, sealhulgas ka superaluste ja superhapete jaoks. Näiteks hiljutised uuringud näitasid, et iminofosforaanide ja fosfaseen-üliidide aluselisis gaasifaasis võib jõuda tugevaimate anorgaaniliste aluste väärtusteni. Nende ainete väga suur aluselisis ja suhteline lihtsus kasutamisel teeb neid eelistatumateks partneriteks spontaansete gaasifaasiliste prootoni üleminekute uurimiseks [48].

Uurides imidodikarbonaatide ning tosüülkarbaamatide happelisust märkasid prof. I. Koppel jt. selget korrelatsiooni aine happelisuse ja Mitsunobu reaktsiooni saagise vahel. Mis seletab ka Mitsunobu ja Wada [52] poolt märgatud nähtust, miks mõned ained ei reageeri selles reaktsioonis [43].

Uurides bensoüülkarbamateide happelisust ning erinevate rühmade mõju sellele, kinnitasid prof. I. Koppel jt. varem saadud järeldusi Mitsunobu alküülimise kohta [44].

Seega selleks, et paremini aru saada ja mõtestada nende kaitstud hüdrasiinide käitumist, oleks kasulik teada nende pK_a väärtusi.

Nagu alküülamiinid ja ammoniaak (NH_3 kaudne happelisuse hinnang DMSO-s on 41). nii on ka alküülhüdrasiinid ja puhas hüdrasiin liiga nõrgad NH -happed selleks, et mõõta nende pK_a -d DMSO-s ($pK_{auto} = 35$ DMSO jaoks). Mõlema, amiinide (XNH_2) ja hüdrasiinide seeriates tõstab ühe elektronaktseptoorse rühma ($X = Ar, CH_3CO, PhCO, PhSO_2, COOEt$) sisseviimine happelisust 10-15 pK_a ühiku võrra. Tugevama elektronaktseptoorse rühma CF_3SO_2 mõju peaks olema palju suurem ~ 31 pK_a -ühikut [47].

Teise asendaja sisseviimine NH_3 molekuli või hüdrasiini teise lämmastiku aatomi juurde omab palju väiksemat efekti, mis tavaliselt ei ületa 2-5 pK_a -ühikut [47]. Diasendatud hüdrasiinide, kus mõlemad asendajad on sama aatomi juures informatsioon happesuse kohta puudub.

Kirjanduse andmete põhjal on näha, et hüdrasiinid X_1NHNHX_2 on sama X_i asendajate korral üldiselt tugevamad happed (2-4 pK ühikut) kui vastavad ammoniaagi derivaadid NHX_1X_2 . Seejuures esineb nende pK_a -de vahel lineaarne korrelatsioon, mis kehtib 17 pK_a ühiku ulatuses. Selle sõltuvuse ekstrapoleerimisel võib saada ligikaudse hüdrasiini pK_a väärtuse DMSO-s, mis näitab, et hüdrasiin (ca 37) on happelisem kui ammoniaak (41). See on üsna heas kooskõlas gaasifaasist mõõdetud happelisusega, mis näitab, et hüdrasiin on ~ 3.6 pK_a ühikut ammoniaagist happelisem. Samuti täheldati varasemates töödes, et kaks reaktsiooniseeriat (meta-asendatud aniliidid ning meta-asendatud aniliidid ja ammoniaak) omavad lineaarset sõltuvust nende gaasifaasi happelisuse ja pK väärtuse vahel DMSO-s. Selle ja varem saadud korrelatsiooni väärtuste keskmine annab hüdrasiini jaoks pK_a väärtuseks DMSO-s 38.0 ± 1 , mis teeb hüdrasiini u. 3 pK_a ühikut happelisemaks ammoniaagist [47]. Nende korrelatsioonide täpsustamiseks ongi vajalikud happelised hüdrasiinid, mida käesolevas töös sünteesiti.

3. EKSPERIMENTAALNE OSA

3.1. Kasutatavate ainete füüsikalised konstandid

Tabel 1.

Aine nimetus (lühend) või valem	M, g/mol	st, °C	kt, °C/mm Hg	$d_{4,}^{20}$, g/ml	$n_D^{20^\circ\text{C}}$	Viide
Atsetonitriil	41.05	-45.72	81.6	0.7857	1.34423	[61]
Boc-hüdrasiin	132.2	39-42	65 /0.03	-	-	[66]
Butanool	74.12	-89.53	117.25	0.8098	1.39931	[61]
<i>sec</i> -Butanool	74.12	-	99.5	1.3954	-	[61]
Butüüllitium	64.06	150 lag	-	-	-	[61]
Diklorometaan	84.93	-95.1	40	1.3266	1.4242	[61]
DMAP	122.17	114	-	-	-	[61]
Etanool	46.07	-117.3	78.5	0.7893	1.3611	[61]
Etüülatsetaat	88.12	-83.58	77.06	0.9003	1.3723	[61]
Etüüleeter	74.12	-116.2	34.51	0.71378	1.3526	[61]
<i>o</i> -fenantroliin	180.22	117	>300	-	-	[61]
Heksaan	86.18	-95	68.95	0.6603	1.37506	[61]
Kloroform	119.38	-63.5	61.7	14.4832	1.4459	[61]
Sidrunhape	192.14	153	lag.	-	-	[61]
Trifluoroäädikhape	114.02	-15.25	72.4	1.5351 ⁰	-	[61]
TFAA	219.49	-	40	1.5357	1.4813	[61]
Tf ₂ O	282.1	-	81-83 /745	1.677	1.321	[66]
THF	72.12	-65	67	0.8892	1.4050	[61]
Tolueen	92.15	-95	110.6	0.8669	1.4961	[61]
Trietüülamiin	101.19	-114.7	89.3	0.7275	1.4010	[61]

3.2. Reagentide valmistamine ja lahustite puhastamine

Butüüllitiumi lahus heksaanis. Kasutati firma „Aldrich“ reagenti.

Etüüleeter. Segude ekstraheerimiseks kasutati puhastamata etüületrit. Veevaba etüüleetri saamiseks hoiti lahustit CaH_2 peal (vähemalt 3 tundi).

Diklorometaan. Kasutati firma „Aldrich“ analüütilise puhtusega lahustit ilma täiendava puhastamiseta.

Atsetonitriil. *HPLC grade* atsetonitriili „Aldrich“ kasutati ilma puhastamiseta.

sec-Butanool. Kasutati firma „Reahim“ reagenti. Enne kasutamist keedeti 2 tundi CaH_2 peal ja destilleeriti, kogudes fraktsiooni 99-100 °C juures.

Etüülatsetaat. Kasutati firma „Reahim“ lahustit ilma puhastamiseta. Vajaduse korral kuivatati MgSO_4 abil 20 min jooksul.

Heksaan. Kasutati firma „Reahim“ lahustit ilma puhastamiseta.

Kloroform. Kasutati firma „Aldrich“ lahustit analüütilise puhtusega ilma puhastamiseta.

Tetrahüdrofuraan. Puhastamiseks keedeti THF Na/bensofenoon segus argooni atmosfääris sinise värvuse ilmumiseni ning destilleeriti seejärel, kogudes fraktsiooni 66-67 °C juures.

Trietüülamiin. Firma „Fluka“ reagenti keedeti 2 tundi CaH_2 peal ja destilleeriti, kogudes fraktsiooni 89-90 °C juures.

Tolueen. Butüüllitiumi tiitrimiseks kasutatava tolueeni kuivatamiseks keedeti seda 2 tundi Na-traadi peal ja destilleeriti siis, kogudes fraktsiooni 111-112 °C juures. Teiste tööde jaoks kasutati firma „Reahim“ täiendavalt puhastamata lahustit.

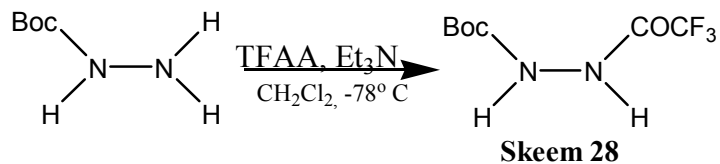
Naatriumkarbonaat. Kuumutati ~ 30 min gaaspõleti leegis.

3.3. Kasutatud aparatuur ja töövahendid

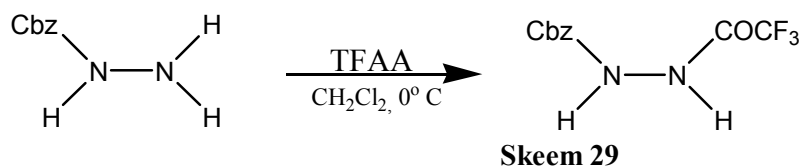
- Tuumamagnetresonantsspektrid mõõdeti spektromeetril Bruker AC 200P (Spektrospin AG, Šveits). ^1H spektrid mõõdeti sagedusel 200 MHz, ^{13}C spektrid sagedusel 50 MHz. Sisestandardiks oli tetrametüülsilaan. Lahustina kasutati deuteroforni või deuterodimetüülsulfoksiidi. Spektrid mõõdeti TÜ Orgaanilise- ja bioorgaanilise keemia instituudi magistrandi Aleksei Bredihhini ja doktorandi Olga Tšubriku poolt. Spektri andmed on esitatud ppm skaalas ja sidestuskonstandid on toodud Hz. Enne TMR spektrite mõõtmist vakumeeriti proove toatemperatuuril rõhul ~ 1 mm Hg.
- IP spektrite mõõtmiseks kasutati FT-IR spektromeetrit Perkin-Elmer PC16. Spektrid mõõdeti kas KBr tabletina (tahkest ainest) või kilena KBr-st alusel (viskoosetest ainetest).
- Planaarkromatograafia teostamiseks kasutati firma Macherey-Nagel silikageelplaate “ Alugram® SIL G/UV 254 ”. Laikude visualiseerimiseks kasutati enamasti plaatide töötlemist fosformolübdeenhappe $\sim 1\%$ lahusega etanoolis ja sellele järgnevat kuumutamist ning UV-kiirgust. Kolonnkromatograafias kasutati firma Aldrich silikageeli 70-230 mesh.

3.4. Sünteesi üldskeemid

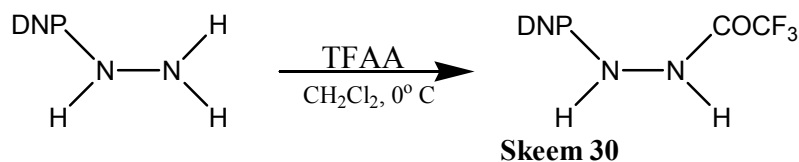
3.4.1. BocNHNHCOCF₃ süntees



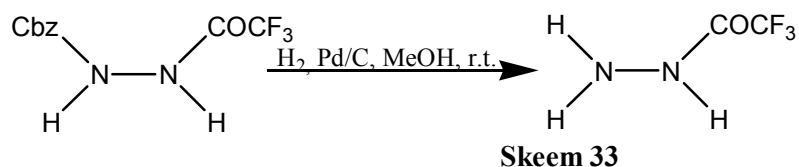
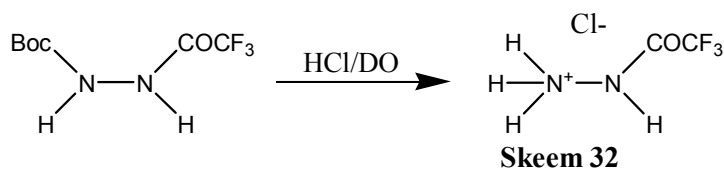
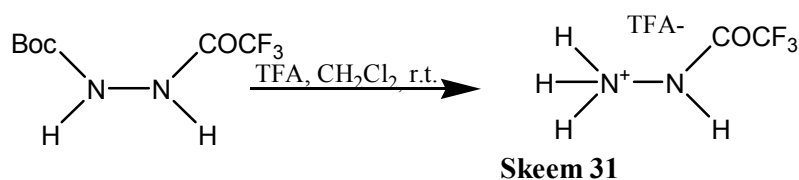
3.4.2. CbzNHNHCOCF₃ süntees



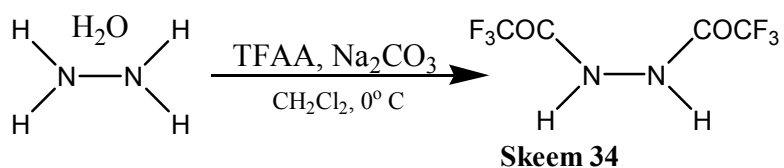
3.4.3. DNPNHNHCOCF₃ süntees

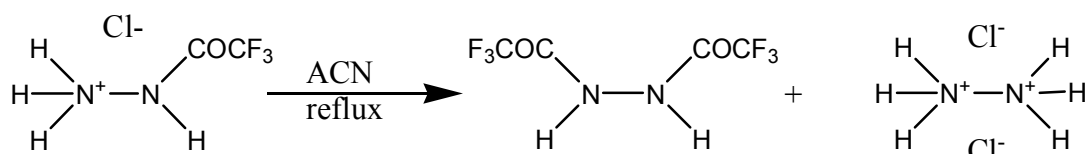


3.4.4 CF₃CONHNH₂ süntees



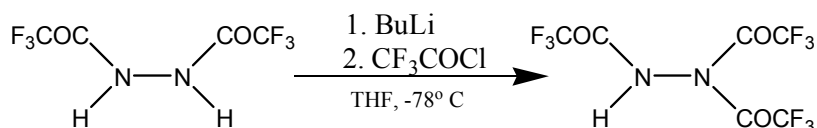
3.4.5. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees





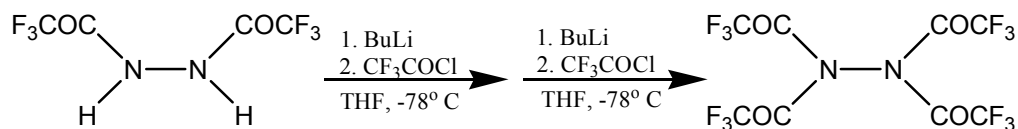
Skeem 35

3.4.6. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees



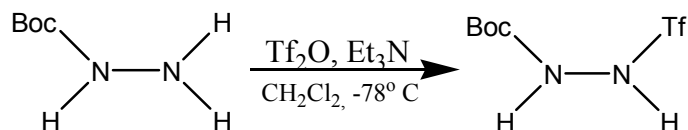
Skeem 36

3.4.7. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees



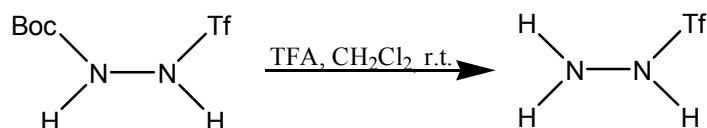
Skeem 37

3.4.8. BocNHNHTf süntees



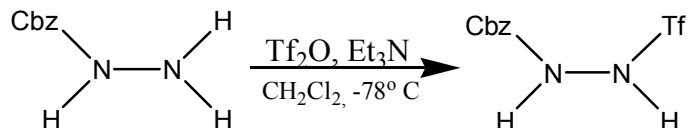
Skeem 38

3.4.9. TfNHNH2 süntees



Skeem 39

3.4.10. CbzNHNHTf süntees



Skeem 40

3.5. BocNHNHCOCF₃ süntees

Reaktsioon viidi läbi analoogiliselt avaldatud BocNHNHTf sünteesi eeskirjale [42]. Kuivatatud kolbi kaaluti 0.132 g (1 mmol) Boc-hüdrasiini, juhiti sisse argoon ja pandi peale septum ning argooniga täidetud pall. Läbi septumi lisati süstlaga 5 ml diklorometaani ning pandi kolb jahutussegusse (-78 °C), seejärel lisati tilkhaaval läbi septumi 0.153 ml (1.1 mmol) TEA ning 0.141 ml TFAA lahus 1 ml diklorometaanis. Pärast seda jäeti segu soojenema toatemperatuurini. Tunni pärast tehti TLC analüüs (eluent 1:3 Hex:EtOAc) kust selgus, et tekkis produkt ning samuti sisaldas proov lähteainet. Seega jäeti reaktsioon ööseks käima. Järgmisel päeval oli TLC analüüsi tulemus täpselt samasugune. Reaktsioonisegu aurutati kokku ning lahutati kolonnkromatograafia abil (eluent 1:3 Hex:EtOAc) komponentideks. Produkti fraktsioonid ühendati ning aurutati kokku ja vakumeeriti. Saadi 219 mg ainet. Saagis 96%. Saadud produktist mõõdeti TMR ja IP spektrid, mis kinnitasid soovitud aine struktuuri (vt. lisa 1).

st 130-132 °C

¹H NMR (d₆-DMSO) δ = 1.42 (s, 9H, Boc), 9.31 (s, 1H, NH), 11.27 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (d₆-DMSO) δ = 27.9 (Me, Boc), 80.1 (C_q, Boc), 115.9 (q, CF₃, J_{CF} = 287 Hz), 154.4 (CO, Boc), 156.2 (q, CF₃CO, J_{CF} = 36 Hz).

IP: 3294 cm⁻¹ (NH), 3192 cm⁻¹ (NH), 3024 cm⁻¹ (CH), 2914 cm⁻¹ (CH), 1740 cm⁻¹ (C=O), 1696 cm⁻¹ (C=O)

3.6. CbzNHNHCOCF₃ süntees.

Kolbi kaaluti 166 mg (1 mmol) Cbz-hüdrasiini, lahustati 4 ml DCM ning jahutati 0 °C-ni. Pärast seda lisati 0.155 ml (1.1 ekv) TFAA ning segati 20 min jäävannil. Seejärel lasti reaktsioonisegul 40 min jooksul soojeneda toatemperatuurini. Selle aja möödudes tehti TLC analüüs, mis näitas et reaktsioon lõppes ja tekkis üks produkt. Reaktsioonisegu aurutati kokku, mass oli ~360 mg. Siis lisati ~3 ml kuiva Et₂O ning aurutati kokku. Sellist protseduuri korrati kolm korda TFA jääkide eemaldamiseks. Saadud produkti mass oli 0.268 mg, mis oli pärast vakumeerimist 0.262 g. Saagis 100%. Produktist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine struktuuri (vt. lisa 2).

st 106-108 °C;

^1H NMR (CDCl_3) δ = 5.15 (s, 2H, PhCH_2), 4.34 (s, 5H, CH_{arom}), 9.10 (s, 1H, NH-Z), 10.92 (s, 1H, NHCOCF_3).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 67.4 (PhCH_2), 116.0 (q, $J_{\text{CF}} = 286$ Hz, CF_3), 128.1, 128.3, 128.5, 136.0 (C_{arom}), 155.8 (CO, Z), 157.1 (q, $J_{\text{CF}} = 38$ Hz, CF_3CO).

3.7. DNP NHNHCOCF_3 süntees

Kolbi kaaluti 198 mg (1 mmol) DNP-hüdrasiini, lisati 4 ml DCM, seejärel jahutati 0 °C-ni ning lisati tilkhaaval 0.155 ml (1.1 ekv) TFAA. Aine ei lahustunud DCM aga TFAA lisamisel muutus suspensiooni värvus punakast erekollaseks. Reaktsioonisegu homogeniseerimiseks lisati 1 ml ACN. Selle tulemusena kogu segu lahustus, kusjuures lähteaine ei lahustu ka ACN. 15 min pärast tehti TLC (eluent 1:1 EtOAc:Hex) mille järgi reaktsioon oli lõppenud ja tekkis üks produkt. Reaktsioonisegu aurutati kokku, seejärel lisati 5 ml kuiva Et_2O ning aurutati uuesti kokku. Sellist protseduuri korrati kolm korda. Saadud produkti mass oli pärast vakumeerimist 289 mg. Saagis 98 %. TLC plaadil aine laguneb või reageerib, sest tekib tumepunane laik. Produktist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine struktuuri (vt. lisa 3).

st 161-163 °C

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ = 7.29 (d, $J_{\text{CH}} = 9.6$ Hz, 1H, Ar), 8.39 (m, 1H, Ar), 8.90 (d, $J_{\text{CH}} = 2.6$ Hz, 1H, Ar), 10.41 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO): δ = 115.1 (C_{arom}), 115.9 ($J_{\text{CF}} = 286$ Hz, COCF_3), 123.1, 130.5, 137.6, 147.1 (C_{arom}), 156.4 ($J_{\text{CF}} = 36$ Hz, COCF_3).

3.8. $\text{CF}_3\text{CONHNH}_2$ süntees

3.8.1. Eksperiment 1

Katse teostati toatemperatuuril ilma argoonita ja kolbi kõrgel temperatuuril kuivatamata. Katseks võeti 0.230 g (1 mmol) Boc NHNHCOCF_3 ja lisati segamisel 4 ml CH_2Cl_2 :TFA 2:1 segu. Tunni pärast tehti TLC analüüs, millest selgus, et reaktsioon on lõppenud. Reaktsioonisegu aurutati kokku. Produkti mass pärast kokkuaurutamist ja vakumeerimist oli 0.309 g. Pärast lahustamist etüületris ja kokkuaurutamist saadi 260 mg produkti ning pärast vakumeerimist $m = 250$ mg. Saagis 100 %. Ainele mõõdeti IP ja TMR spektrid, mis kinnitasid, et aine on puhas sool (vt. lisa 4).

st 104-105 °C

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 8.2$ (lai signaal, NH_3^+)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 115.7$ (q, $J_{\text{CF}} = 286$ Hz, $\underline{\text{CF}_3\text{CONH}}$ ja $\underline{\text{CF}_3\text{COO}^-}$), 155.5 (q, $J_{\text{CF}} = 37$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{COO}^-}$), 158.7 (q, $J_{\text{CF}} = 36$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{CONH}}$).

IP: 3442 cm^{-1} (NH), 3298 cm^{-1} (NH), 3240 cm^{-1} (NH), 1744 cm^{-1} (C=O), 1706 cm^{-1} (C=O).

3.8.2. Eksperiment 2

Katseks võeti 456 mg (2 mmol) BocNHNHCOCF₃, millele lisati 5.3 ml 4 M HCl/DO lahust. Reaktsiooni jälgiti TLC abil (eluent EtOAc:Hex 1:1). Kahe tunniga oli lähteaine kadunud. Reaktsioonisegu filtriti läbi klaasfiltri, pesti DCM-ga ning vakumeeriti. Saadud aine mass oli 0.255 g. Saagis 78 %. Saadud produktist mõõdeti TMR spektrid, mis kinnitasid soovitud aine struktuuri (vt. lisa 4.2).

st 112-114 °C

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 9.3$ (lai signaal, NH_3^+), 8.8 (t, $J = 56$ Hz, NH)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 115.1$ (q, $J_{\text{CF}} = 286$ Hz, $\underline{\text{CF}_3\text{CO}}$), 155.4 (q, $J_{\text{CF}} = 37$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{CO}}$).

3.8.3. Eksperiment 3

Katseks võeti 1 mmol CbzNHNHCOCF₃ lahustati 4 ml metanoolis, lisati 50 mg 5% Pd/C ning pandi vesiniku atmosfääri. Mõne aja pärast pandi sisse veel 20 mg Pd/C. Kolme tunni pärast tehti TLC (eluent EtOAc:Hex 2:1) analüüs, mis näitas, et reaktsioon oli lõppenud ja oli tekkinud üks produkt. Segu filtriti läbi tseliidi, aurutati kokku ning vakumeeriti. Saadi 120 mg ainet. Saagis 94 %. Saadud produktist mõõdeti TMR spektrid, mis kinnitasid soovitud aine struktuuri (vt. lisa 4.3).

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 7.3$ (lai signaal, NH_3^+), 7.9 (s, NH)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 116.8$ (q, $J_{\text{CF}} = 285$ Hz, $\underline{\text{CF}_3\text{CO}}$), 156.1 (q, $J_{\text{CF}} = 35$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{CO}}$).

3.9. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.

3.9.1. Eksperiment 1

Katseks võeti 232 mg (1 mmol) BocNHNHBoc ning lahustati 1 ml ACN. Katse teostati argooni atmosfääris. Kuivatatud kolbi lisati 1 ml (7 mmol) TEA, 0.5 ml ACN,

seejärel jahutati jäävannis ning lisati tilkhaaval 0.71 ml (5 ekv) TFAA, seejärel lasti 5 min segada ning lisati 5 min jooksul BocNHNHBoc lahus 1 ml ACN. Seejärel lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini. Boc rühmad eemaldati HCl/DO seguga. Saadud produkt aurutati kokku ja kromatografeeriti. Saadi 360 mg vedelat ainet. Saadud produktist mõõdeti TMR spektrid, mis näitasid, et saadud aine valem oli $\text{CF}_3\text{COCH}=\text{CHNEt}_2$ (vt. lisa 5).

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.22 (t, 3H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_3), 1.27 (t, 3H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_3), 3.32 (q, 2H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_2), 3.40 (q, 2H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_2), 5.32 (d, 1H, $J_{\text{CH}} = 12.4$ Hz, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{NEt}_2$), 7.88 (d, 1H, $J_{\text{CH}} = 12.4$ Hz, $\text{CF}_3\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 11.6 (CH_3), 14.5 (CH_3), 43.6 (CH_2), 51.3 (CH_2), 87.3 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{NEt}_2$), 118.1 (q, $J_{\text{CF}} = 289$ Hz, CF_3), 155.1 ($\text{CF}_3\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$), 177.3 (q, $J_{\text{CF}} = 31$ Hz).

3.9.2. Eksperiment 2

Katseks võeti 2 ml TEA lisati sellele 2 ml ACN ning viimasena lisati 5 min jooksul 0 °C juures 1.5 ml TFAA. Tunni pärast tehti TLC analüüs, mille järgi oli tekkinud üks produkt. Nelja tunni pärast tehti veel üks TLC analüüs, mille järgi hakkas tekkima teine produkt. Reaktsioonisegu aurutati kokku ja vakumeeriti. Produktist mõõdeti TMR spekter mis näitas, et saadud aine valem oli $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{C}=\text{CHNEt}_2$ (vt. lisa 6).

^1H NMR (CDCl_3) δ = 1.09 (t, 3H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_3), 1.33 (t, 3H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_3), 3.20 (q, 2H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_2), 3.55 (q, 2H, $J_{\text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_2), 7.63 (s, $\text{C}=\underline{\text{CH}}-\text{NEt}_2$).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ = 10.424 (CH_3), 14.271 (CH_3), 46.543 (CH_2), 54.468 (CH_2), 101.1 ($\text{C}=\underline{\text{CH}}-\text{NEt}_2$), 116.4 (q, $J_{\text{CF}} = 289$ Hz, CF_3), 156.4 ($(\text{CF}_3\text{CO})_2\underline{\text{C}}=\text{CH}$), 180.0 (q, $J_{\text{CF}} = 35$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{C}}\text{O}$).

3.9.3. Eksperiment 3

Kuivatatud kolbi kaaluti 5 g veevaba Na_2CO_3 , suleti kolb septumiga ning lisati 30 ml DCM ja 1.22 ml (25 mmol) hüdrasiinhüdraati. Siis jahutati reaktsioonisegu jäävannil ja lisati 3×3.53 ml (3×1 ekv) TFAA. Iga ekvivalendi lisamine toimus tilkhaaval, 10 min jooksul, 15 minutiliste intervalidega. Reaktsiooni käigus tekkib gaas, seega enne iga järgmise ekvivalendi lisamist lasti gaasi välja. Pärast teise ekvivalendi lisamist segu tahkestus. Kolmas ekvivalent lisati ilma jäävannita. 30 min pärast lisati veel 10

ml DCM ning lasti gaas välja. Veel 15 min möödumisel lisati 10 ml EtOH ning lasti gaas välja. Reaktsioonisegu aurutati kokku ning lahutati kolonnkromatograafia abil. Saadud aine mass oli 4.336 g. Toorsaagis 77%. Ümberkristallimisel kloroformist 3.589 g ainet. Saagis 64%. Saadud produktist mõõdeti TMR spektrid, mis kinnitasid soovitud aine struktuuri (vt. lisa 7).

st 176-177 °C (lit. 175-180 °C)

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 12.1 (lai signaal, NH)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 115.9 (q, J_{CF} = 286 Hz, CF_3 CF_3CO), 155.7 (q, J_{CF} = 37 Hz, CF_3CO).

3.10. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.

3.10.1. Eksperiment 1

Kuivatatud kolbi kaaluti 224 mg (1 mmol) $\text{CF}_3\text{CONHNHCOCF}_3$, lisati 8 ml kuiva THF, jahutati -78 °C-ni, lisati 5 min jooksul 0.625 ml 1.6 M BuLi/heksaanis ning segati 15 min. Pärast seda lisati 0.141 ml (1 ekv) TFAA ning segati 15 min. Siis segati reaktsioonisegu üks tund -78 °C juures, ning lasti seejärel soojeneda toatemperatuurini. Reaktsioonisegu aurutati kokku, vakumeeriti, saadi 0.423 g ainet. Saagis 96%. Produktist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine tekkimist.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 1.78 (m, 4H, CH, THF), 3.63 (m, 4H, CH, THF), 13.18 (NH?).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 25.3 (s, C- CH_2 - CH_2 -C), 67.2 (s, - CH_2 -O- CH_2 -), 115.9 (q, J_{CF} = 286 Hz, CF_3), 116.9 (q, J_{CF} = 294 Hz, CF_3), 155.6 (q, J_{CF} = 37 Hz, CF_3CO), 156.3 (q, J_{CF} = 20 Hz, CF_3CO), 158.6 (q, J_{CF} = 33 Hz, CF_3CO).

3.10.2. Eksperiment 2

Kuivatatud kolbi kaaluti 224 mg (1mmol) $\text{CF}_3\text{CONHNHCOCF}_3$, lisati 4 ml kuiva THF ning jahutati -78 °C-ni, siis lisati 0.63 ml (1 ekv) BuLi 5 min jooksul, ja segati 15 min.

Parallelselt tehti ka järgmine reaktsioon

50 ml kolmekaelaga kolbi (oli varustatud voolikuga, mis omakorda oli varustatud teisest otsast nõelaga) pandi 0.6 g (3 ekv) $\text{Py} \times \text{HCl}$, lahustati see 0.6 ml TFA-s, siis

lisati 3 korda 0.5 ml kaupa TFAA, seejuures oli näha gaasi eraldamist, kuid lisati veel 3 g $\text{Py} \times \text{HCl}$ ja 6 korda 0.7 ml kaupa TFAA. Selleks kulus aega ligikaudu 0.5 -1 tundi. Siis segati segu 30 min $-78\text{ }^\circ\text{C}$, pärast seda lasti reaktsioonisegul soojeneda 30 min jooksul toatemperatuurini. Sellega seoses tekkis kolvis suur ülerõhk, mis lasti välja paari minuti jooksul läbi nõela. Reaktsioonisegust eraldus gaasi (CF_3COCl), mis on tunnuseks, et reaktsioonisegus oli CF_3COCl liig. Kokkuaurutamisel saadi 0.5 g ainet, mis oletatavasti sisaldas THF-d.

Õõ vältel sadenesid külmkapis segust ilusad kristallid, mis toatemperatuuril lahustusid. Kloroformi või DCM lisamiselt segule sadenes sealt rohkesti sadet.

Pärast mitmekordset kokkuaurutamist CHCl_3 , DCM, vakumeerimist (10 min) oli jäägi mass 0.318 g. Produktist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine struktuuri (vt. lisa 8).

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 1.78$ (m, 4H, CH, THF), 3.63 (m, 4H, CH, THF), 13.24 (NH).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 25.4$ (s, C- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\underline{\text{CH}_2}$ -C), 67.4 (s, $-\underline{\text{CH}_2}$ -O- $\underline{\text{CH}_2}$ -), 116.1 (q, $J_{\text{CF}} = 286$ Hz, $\underline{\text{CF}_3}\text{CONH}$), 117.1 (q, $J_{\text{CF}} = 294$ Hz, $(\underline{\text{CF}_3}\text{CO})_2\text{N}$), 155.8 (q, $J_{\text{CF}} = 37$ Hz, $\text{CF}_3\underline{\text{CQ}}$), 159.2 (q, $J_{\text{CF}} = 33$ Hz, $(\text{CF}_3\underline{\text{CQ}})_2\text{N}$).

3.10.3. Eksperiment 3

Süntees teostati täiesti analoogiliselt punktis 3.10.2. kirjeldatud eksperimendiga.

Katseks võeti 3 mmol (0.672 g) 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini, lahustati 24 ml kuivas Et_2O , jahutati $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -ni argooni atmosfääris, ning lisati tilkhaaval 1.9 ml 1.6 M BuLi lahust heksaanis. Pärast lisamist lasti reaktsioonil toimuda veel 15 min ning viidi seejärel sisse CF_3COCl .

CF_3COCl genereerimiseks pandi eraldi kolbi 1.8 g (15 mmol) $\text{Py} \times \text{HCl}$, lahustati seda 1.8 ml TFA, ning lisati 2.1 ml (15 mmol) TFAA, 15 min möödumisel pandi veel 1 ml TFAA. Veel 15 min pärast lisati uuesti 2 g $\text{Py} \times \text{HCl}$ ja 3 ml TFAA.

Reaktsioon käis veel 30 min $-78\text{ }^\circ\text{C}$ juures, pärast seda lasti reaktsioonisegul soojeneda 30 min jooksul toatemperatuurini. Toatemperatuuril kolvis tekkis suur ülerõhk, mida lasti välja paari minuti jooksul läbi nõela. Reaktsioonisegu sooenemisel toatemperatuurini sadenes sealt valget pulbrit, mis eraldati filtrimise teel.

Õnnestus eraldada 85 mg ainet. Filtraat aurutati kokku ning vaakuummeriti. Tulemusena saadi 0.805 g ainet. Saagis 85%. Aineist mõõdeti TMR spekter, mis näitas et see sisaldab lähteainet.

3.10.4. Eksperiment 4

Katseks võeti 1 mmol (0.224 g) 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini, lahustati 16 ml kuivas Et₂O, jahutati -78 °C-ni argooni atmosfääris, ning lisati tilkhaaval 1.43 ml (2 ekv) 1.4 M BuLi lahust heksaanis. Pärast lisamist lasti reaktsioonisekul soojeneda toatemperatuurini 30 min jooksul. Seejärel jahutati reaktsioonisegu uuesti -78 °C-ni ning viidi sisse CF₃COCl. Klooranhüdriidi genereerimiseks kasutati 4 g Py × HCl ja 4 ml TFAA. Siis lasti reaktsioonisekul soojeneda toatemperatuurini 1 tunni jooksul, filtriti läbi klaasfiltrit, ning aurutati filtraat kokku. Tulemusena saadi 318 mg ainet. Pärast 30 min vakumeerimist aine oli mass 217 mg. Saagis 68%. Saadud aineist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine struktuuri (vt. lisa 9). Sademe mass oli 91 mg.

3.11. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.

3.11.1. Eksperiment 1

Kuivatatud kolbi kaaluti 224 mg (1 mmol) CF₃CONHNHCOCF₃, lisati 8 ml kuiva THF, jahutati -78 °C-ni, lisati 5 min jooksul 0.625 ml (1 ekv) 1.6 M BuLi/heksaanis ning segati 15 min. Pärast seda lisati 0.141 ml (1 ekv) TFAA ning segati 30 min. Siis lisati veel 1 ekv BuLi 10 min jooksul. Seejärel segati reaktsioonisegu 15 min ning lisati 150 µl TFAA 5 min jooksul. Pärast seda segati 15 min jahutamisel, ning lasti seejärel reaktsioonisekul soojeneda toatemperatuurini ühe tunni jooksul. Reaktsioonisegu aurutati kokku, ning vakumeeriti ühe tunni jooksul, mille tulemusena saadi 507 mg ainet. Produktist mõõdeti TMR spekter, mille järgi produktiks oli tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin.

3.11.2. Eksperiment 2

Eksperiment teostati täpses vastavuses punktis 3.10.2 kirjeldatud katsega. Ainult pärast reaktsiooni lõppu aurutati segu natuke (u. 2 ml võrra) kokku, siis jahutati -78

°C-ni argooni atmosfääris ning lisati 1.2 ekv BuLi. Pärast seda segati veel 15 min ning seejärel lasti reaktsioonisegul ühe tunni jooksul soojeneda toatemperatuurini. Siis aurutati reaktsioonisegu kokku 2-3 ml-ni ja pandi külmkappi. Segust sadenesid kristallid. Emalahusest ja kristallidest mõõdeti eraldi TMR spektrid, mis tõestasid soovitud aine struktuuri (vt. lisa 10). Saagise määramiseks sünteesiti suurem kogus ainet ning eraldati produkti destillatsiooni abil. Saagis 40%.

Emalahus

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 1.78 (m, 4H, CH, THF), 3.63 (m, 4H, CH, THF), 13.18 (NH).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 25.4 (s, C-CH₂-CH₂-C), 67.3 (s, -CH₂-O-CH₂-), 116.7 (q, J_{CF} = 292 Hz, CF₃), 158.8 (q, J_{CF} = 34 Hz, CF₃CO).

Kristallid

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ = 1.84 (m, 4H, CH, THF), 3.69 (m, 4H, CH, THF), 12.72 (NH).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) δ = 25.4 (s, C-CH₂-CH₂-C), 67.6 (s, -CH₂-O-CH₂-), 116.9 (q, J_{CF} = 293 Hz, CF₃), 160.2 (q, J_{CF} = 34 Hz, CF₃CO).

3.11.3. Eksperiment 3

Eksperiment teostati analoogiliselt punktis 3.10.4 kirjeldatud katsega. Katseks võeti 2 mmol (0.448 g) 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini ja 2.86 ml (2 ekv) BuLi lahust heksaanis. CF₃COCl genereerimiseks kasutati 4 g Py × HCl ja 5 ml TFAA (1 ekv). Pärast reaktsiooni esimese etappi lõppu aurutati segu natuke kokku (~3 ml), jahutati siis uuesti -78 °C-ni ning lisati argooni atmosfääris 2 ekv BuLi. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini 30 min jooksul jahutati siis uuesti -78 °C-ni ning juhiti seejärel sisse CF₃COCl. Pärast seda lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ühe tunni jooksul. Seejärel eraldati tekkinud sade filtrimise teel. Tulemusena saadi 710 mg sadet (teor m(LiCl) = 349 mg). Filtraat aurutati kokku ning sadi 276 mg ainet. Sellest mõõdeti TMR spektrid, mille järgi osutus produkt tris-trifluoroatsetüülhüdrasiiniks.

3.12. BocNHNHTf süntees

Kuivatatud kolbi kaaluti 0.132 g (1mmol) Boc-hüdrasiini, juhiti sisse argoon, pandi peale septum ning argooniga täidetud pall. Läbi septumi lisati süstlaga 5 ml DCM

ning pandi kolb seejärel jahutussegusse ($\sim -80\text{ }^{\circ}\text{C}$). Läbi septumi lisati 0.153 ml (1.1 mmol) TEA ning 0.168 ml Tf_2O lahus 1 ml diklorometaanis (tilkhaaval). Reaktsiooni jälgiti TLC abil. Reaktsioonisegu jäeti ööseks segama, aurutati järgmisel päeval kokku ning lahutati kolonnkromatograafia abil (eluent 1:1 Hex: EtOAc). Vastavad fraktsioonid ühendati ning aurutati kokku. Saagis 63 %. Saadud aineksest mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas selle struktuuri (vt. lisa 11).

st $89\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. $92\text{-}94\text{ }^{\circ}\text{C}$)

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.49$ (s, 9H, Boc), 6.90 (lai signaal, 1H, NH), 8.30 (lai signaal, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3) $\delta = 28.0$ (Boc), 84.3 (C_q , Boc), 119.4 (q, $J_{\text{CF}} = 320\text{ Hz}$, CF_3), 155.1 (CO, Boc).

3.13. TfNHNH₂ süntees.

Katse teostati sarnaselt Boc-rühma eemaldamisega BocNHNHCOCF₃-st: toatemperatuuril, ilma argooni atmosfäärita. Katseks võeti 0.263 g (1 mmol) BocNHNHTf, lisati segamisel 4 ml TFA/ CH_2Cl_2 1:2 lahust. Tunni pärast tehtud TLC analüüs näitas, et reaktsioon oli lõppenud. Pärast reaktsioonisegu kokkuaurutamist ja vakumeerimist (30 min) produkti oli mass 0.188 g. Pärast Et₂O lisamist kokkuaurutamist ja vakumeerimist oli produkti mass 0.167g. Pärast sama protseduuri kloroformiga oli produkti mass 0.155g. Saagis 95 %. Saadud aineksest mõõdeti TMR ja IP spektrid (vt. lisa 12).

st $126\text{-}128\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lag)

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 6.6$ (lai signaal, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NHNH}_2$), 7.16 (t, $J_{\text{NH}} = 51\text{ Hz}$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}^-\text{NH}_3^+$)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 124.8$ (q, $J_{\text{CF}} = 355\text{ Hz}$, CF_3)

IP: 3434 cm^{-1} (NH), 1168 cm^{-1} (S-O).

3.14. CbzNHNHTf süntees

Katseks võeti 1.662 g (10 mmol) CbzNHNH₂, lahustati 50 ml DCM, lisati 1.5 ml (11 mmol) TEA. Siis jahutati reaktsioonisegu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni ning lisati tilkhaaval 15 min jooksul 1.682 ml (10 mmol) Tf_2O , mis oli lahustatud 10 ml-s DCM. Lisamisel tekkis kollane värvus, kuid 30 min pärast see kadus. Reaktsioonisegu segati 30 min jooksul jahutamisel, ning pärast seda lasti reaktsioonisekul 1.5 tunni jooksul soojeneda

toatemperatuurini. Reaktsioonisegu muutus häguseks. Seejärel tehti TLC analüüs (EtOAc:Hex 1:1), mille järgi oli segus lisaks produktile veel lähteainet. Seega lisati toatemperatuuril veel 0.16 ml (0.1 ekv) Tf_2O . Segu muutus jälle kollaseks, ning 30 min pärast oli lähteaine ära reageerinud. Hägu eraldati filtrimise teel. Filtraat ekstraheeriti 2×100 ml KHSO_4 küllastatud lahusega ning 100 ml NaCl küllastatud lahusega. Orgaaniline kiht eraldati ning kuivatati 30 min MgSO_4 peal ja aurutati kokku, mille tulemusena saadi ~2.0 g ainet. CbzNHNHTf ümberkristalliti CHCl_3 -st, mille tulemusena saadi 1.254 g puhast ainet. Saagis 68%. Produktist mõõdeti TMR spekter, mis kinnitas soovitud aine struktuuri (vt. lisa 13).

st 140-142 °C

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 5.15$ (s, 2H, PhCH_2), 7.38 (s, 5H, CH_{arom}), 10.12 (s, 1H, NHZ), 11.66 (s, 1H, NHTf).

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 66.9$ (s, PhCH_2), 119.2 (q, $J_{\text{CF}} = 321$ Hz, CF_3SO_2), 127.9 (CH_{arom}), 128.2 (CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 136.0 (CH_{arom}), 156.1 (CO, Z).

3.15. DPNHNHTf süntees

3.15.1. Eksperiment 1

Kolbi kaaluti 198 mg (1mmol) DNP-hüdrasiini, lisati 4 ml DCM ja 0.153 ml TEA. Siis reaktsioonisegu jahutati -78 °C-ni ning lisati 170 μl (1mmol) Tf_2O . Segu segati 15 min jahutamisel ning pärast seda lasti reaktsioonisegul 45 min jooksul soojeneda toatemperatuurini. Siis lisati suspensiooni homogeniseerimiseks 1 ml ACN ja tehti TLC analüüs, mille järgi reaktsioon ei toimunud. Seetõttu lisati veel 1 ekv Tf_2O toatemperatuuril. 0.5 ekv lisamisel muutus suspensioon homogeenseks lahuseks, muutus kollaseks ning mõne aja pärast sadenes välja tahke aine. 15 min pärast tehti TLC analüüs, mille järgi oli reaktsioon lõppenud. Reaktsioonisegu ekstraheeriti CHCl_3 -st KHSO_4 küllastatud lahusega. NaCl küllastatud lahust ei saa kasutada, kuna aine läheb CHCl_3 -st täielikult vette. Saadud ekstrakt kuivatati MgSO_4 peal ja aurutati kokku. Tulemusena saadi pruunikas tahke aine, mille mass olipärast vakumeerimist 235 mg. Produktist mõõdeti TMR spekter, mille järgi tegemist oli ainete seguga.

3.15.2. Eksperiment 2

Kolbi kaaluti 198 mg (1 mmol) DNP-hüdrasiini, lisati 4 ml DCM ja 190 μl (1.1 ekv) Tf_2O . Viie minuti jooksul ei toimunud nähtavaid muutusi, seega lisati 1 ml ACN.

Kohe pärast lisamist sadenes reaktsioonisegust helekollakat sadet. Siis lisati veel 2 ml DCM, ning lasti reaktsioonil toimuda 30 min jooksul. Seejärel sade eraldati filtrimise teel ja vaakummmeriti. Tulemusena saadi 204 mg ainet. Saagis 62 %. Filtraadi vaakummerimisel saadi veel 330 mg osaliselt kristallunud kollast ainet. Sademest ja filtraadist mõõdeti TMR spektrid, mis näitasid et sademe korral tegemist on DNP-hüdrasiini trifluoroäädikhappe soolaga filtraadi korral aga ainete seguga.

3.16. Bis-Tf-hüdrasiini süntees

3.16.1. Eksperiment 1

Kolbi kaaluti 3.18 g Na₂CO₃, lisati 20 ml ACN ja 0.486 ml hüdrasiinhüdraati, jahutati 0 °C-ni ning lisati 5.047 ml Tf₂O (1 ekv = 1.7 ml). Pärast 2.2 ml Tf₂O lisamist segu tahkestus ja hakkas eralduma gaasi. Seejärel lisati veel 10 ml ACN reaktsioonisegu vedeldamiseks. Reaktsioonisegu aurutati seejärel kokku ning lahutati kolonnkromatograafiaga (eluent EtOAc:Hex 3:1). Saadi kolm fraktsiooni: esimene soovitud produkt, teine segafraktsion, kolmas puhas NaOSO₂CF₃ (3 g ei ilmu KMnO₄ abil). Segafraktsiooni puhastati lahustamisega etüülatsetaadis ning sadestamisega DCM abil. Kuid see ei õnnestunud. Edasist analüüsi produktile ei tehtud.

3.16.2. Eksperiment 2

Katseks võeti 49 µl (1 mmol) hüdrasiinhüdraati, sellele lisati 6 ml DCM ja 0.32 ml (3 mmol) TfCl 0 °C juures. Oli näha hüdrasiinhüdraadi tilkasid ja sademe teket. Segule lisati 3 ml ACN mille järel tilgad kadusid ja sadet tekkis juurde. Reaktsioon käis 30 min 0 °C juures ning pärast seda 2 tundi toatemperatuuril. Siis reaktsioonisegu filtriti ning aurutati kokku. Saadi 119 g valget ainet. Soovitud produkti ei tekkinud.

3.16.3. Eksperiment 3

Katseks võeti 0.24 ml (5 mmol) hüdrasiinhüdraati ning lahustati 20 ml ACN, siis jahutati reaktsioonisegu jäävannil ning lisati tilkhaaval 2.52 ml (3 ekv) Tf₂O. Reaktsioon toimus 30 min jahutamisel (0 °C) ning 30 min toatemperatuuril. Seejärel tehti TLC analüüs (EtOAc:Hex 2:1), mille järgi tekkis kolm komponendi, kusjuures suures ülekaalus oli üks mis jäi praktiliselt starti. Reaktsioonisegu aurutati kokku, ning saadi ~5 g läbipaistvat viskooset vedelikku. TLC analüüsi andmetest ja saagise hulgast tehti järeldust, et tegemist ei ole õige ainega. Edasist analüüsi ei tehtud.

3.16.4. Eksperiment 4

Katseks võeti 20 ml ACN milledle lisati toatemperatuuril 2 ml Tf_2O . Tunni aja pärast muutus reaktsioonisegu tumedaks. Tehti TLC analüüs (EtOAc:Hex 2:1), mille järgi tekkis umbes 10 komponenti, kuid suures ülekaalus oli üks alumine. See oli identne (TLC analüüsi järgi) produktiga, mis tekkis eelmisel ekspiremendis. Reaktsioonisegu aurutati kokku, mille tulemusena saadi 5.1 g viskooset vedelikku. Produkt kristalliti ümber mille tulemusena saadi 1.781 g kristalle. Ülejäänud lahutati kolonnkromatograafia abil. Saadud ainest mõõdeti TMR spekter mille järgi saadud aine oli 2,4,6-trimetüültriazini trifluorometaansulfonaat.

3.17. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini oksüdatsiooni uurimine

3.17.1. Eksperiment 1

Kolbi pandi 224 mg (1 mmol) $\text{CF}_3\text{CONHNHCOCF}_3$ lahustati 5 ml ACN ning lisati 0.434 (5 ekv) MnO_2 . Alguses oli näha väga lühikest aega mullide eraldumist, reaktsioonisegu soojenemist ega värvuse muutumist ei esinenud. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC analüüsi abil, mille järgi reaktsioon ei toimunud. Reaktsioonisegu filtriti läbi tseliidi, aurutati kokku ning vakumeeriti 1 tund. Saadi 220 mg lähteainet tagasi.

3.17.2. Eksperiment 2

Kolvi pandi 224 mg (1 mmol) $\text{CF}_3\text{CONHNHCOCF}_3$, lahustati 5 ml ACN, lisati 0.434 (5 ekv) MnO_2 . Reaktsioonisegu kuumutati ACN tagasijooksul. Kahe tunni pärast tehti TLC analüüs, mille järgi oli tekkinud kaks produkti ja oli alles ka lähteainet, 10 tunni pärast oli lähteaine ära reageerinud. Reaktsioonisegu filtriti läbi tseliidi, mida pesti ACN-ga. Analüüsil selgus, et põhikomponendiks oli mingi Mn^{2+} ühend. Saadud produktist (~300 mg) mõõdeti ka TMR spekter, mille järgi soovitud produkti ei tekkinud.

3.18. BocNHNHCOCF₃ atsüülimise selektiivsuse uurimine

Katseks võeti 0.264 mg (2 mmol) Boc-hüdrasiini, lahustati 4 ml DCM, pärast seda reaktsioonisegu jahutati $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -ni ning lisati 0.85 ml (3 ekv) TFAA. Reaktsioon käis üks tund jahutamisel ning pärast seda lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ühe tunni jooksul. Siis aurutati reaktsioonisegu kokku ja eemaldati

Boc-rühm 6.8 ml 4 M HCl/DO lahuse lisamise abil. Sade filtriti ja vaakumeeriti. Saadi 0.195 g ainet. Seejärel kristalliti aine ümber atsetonitriilist. Saadi 115 mg ainet, millest mõõdeti TMR spektrid. Spektrite uurimisel selgus et saadud aine oli 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdraasiin. Saagis 51%.

^1H NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 12.0$ (lai signaal, NH)

^{13}C NMR (d_6 -DMSO) $\delta = 115.6$ (q, $J_{\text{CF}} = 287$ Hz, CF_3 CF_3CO), 155.4 (q, $J_{\text{CF}} = 38$ Hz, CF_3 CO),

3.19. Py \times HCl süntees

Katseks võeti 8.1 ml Py ja 8.3 ml HCl (konts). Ained valati kokku, segati 15 min ja aurutati siis kokku. Saadud aine lahustati ACN ning kuivatati 30 min MgSO_4 peal, seejärel aurutati uuesti kokku ja vakumeeriti temperatuuril ~ 100 °C 2 tundi. Saadi 9.394 g ainet. Saagis 81%.

4. TULEMUSTE ARUTELU

Töö eesmärgiks oli sünteesida rida hüdrasiini derivaate, kus asendajateks oleksid võimalikult tugevalt elektronegatiivsed rühmad: trifluoroatsüül-, 2,4-dinitrofenüül- ja trifluorometaansulfonüülrühm. Vajadus happeliste hüdrasiinide järele on tingitud sellest, et neid on vähe sünteesitud ja nad oleksid vajalikud mitmesuguste pK_a sõltuvuste täpsustamiseks. Samas on uued või täpsustatud sünteesimeetodid olulised uute ravimite, pestitsiidide ja teiste praktikas kasulike ainete saamisel või olemasolevate saamismeetodite täiustamisel.

4.1. Hüdrasiini trifluoroatsüül- ja trifüülderivaatide süntees

4.1.1. *BocNHNHCOF₃* süntees

BocNHNHCOF₃ saamisel lähtuti müügil olevast *BocNHNH₂*-st ning püüti seda atsüülida vastavalt klassikalisele meetodile.

Algul prooviti teha atsüülimist toatemperatuuril puhta trietüülamiini keskkonnas ja lisada TFAA puhtal kujul, kuid seejuures moodustus mitme produkti segu. Reaktsioonisegu aurutati kokku ja püüti vajalik produkt eraldada ekstraktsiooni teel. Ekstrakti analüüsimisel selgus, et see sisaldab TFA trietüülammoniumsoola ja kõiki teisi lisandeid, mis olid ka algselt reaktsioonisegus. Sellest järeldati, et ekstraheerimisega ei saa vajalikku ainet puhastada.

Saadud tulemusi analüüsiti ja otsustati, et mitme produkti teke on tingitud TFAA lisamisest puhtal kujul ja TFAA liiga suures reaktsioonivõimest. Nende faktorite eemaldamiseks otsustati reaktsioon viia läbi madalal temperatuuril ja lisada TFAA lahusega. Samuti otsustati reaktsioon viia läbi diklorometaanis, lisades 1.1 ekv trietüülamiini ning kasutada reaktsioonisegu lahutamiseks kolonnkromatograafiat.

Planeeritud tingimustes teostatud süntees oli edukas ning andis produkti 96%-lise saagisega. Seejuures selgus et TFAA DCM lahus on otstarbekas enne lisamist maha jahutada. See aitab vältida reagenti ja lahusti madalast keemistemperatuurist tingitud kadusid.

BocNHNHCOCF₃ suure koguse sünteesiproducti kromatografeerimise käigus saadi kolm fraktsiooni: üks puhas product, teine segafraktsioon ja kolmas puhas lisand. Saadud lisandit oli vähe (~ 10 mg), kuid seda püüti siiski analüüsida TMR abil. Selgus, et tõenäoliselt on see mingi ümberatsüleerimise product (neli erinevat karbonüülrühma, trifluoroatsetüülrühm puudub). Saadud lisand ei tarvitse olla puhas aine, vaid võib olla ka kahe (või enama) sama liikuvusega ainete segu.

Katsete tulemusena töötati välja väga hea sünteesi- ja puhastamismeetod uue ühendi jaoks. Reaktsioon toimub pehmetes tingimustes ja lihtsalt kättesaadavatest reagentidest väga hea saagisega (96%).

4.1.2. CbzNHNHCOCF₃ süntees.

Reaktsioon viidi läbi DCM keskkonnas, lisamine toimus 0 °C juures. Alust moodustuva TFA sidumiseks ei kasutatud, kuna Cbz-rühm on sellistes tingimustes piisavalt stabiilne. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil. Ühe tunni pärast tekkis üks product, lähteaine oli kadunud, reaktsioonisegu aurutati kokku ning töödeldi Et₂O-ga TFA eemaldamiseks. Hiljem kristalliti product ümber kloroformist. Katsete tulemusena töötati välja väga hea sünteesi- ja puhastamismeetod uue ühendi jaoks. Reaktsioon toimub pehmetes tingimustes ja lihtsalt kättesaadavatest reagentidest kvantitatiivse saagisega.

4.1.3. DNPNHNHCOCF₃ süntees.

Sellel sünteesil lähtuti DNP-hüdrasiinist. Reaktsioon viidi läbi DCM keskkonnas. TFAA lisamine toimus 0 °C juures, ilma aluseta, kuna DNP-rühm on sellistes tingimustes stabiilne. DNP-hüdrasiin lahustub enamikes solventides halvasti, seega tehti reaktsiooni suspensioonis. TFAA lisamisel muutus suspensioon punasest erekollaseks. Segu homogeniseerimiseks lisati ACN. Selle tulemusena lahustusid kõik reaktsioonis osavõtvad komponendid, väljaarvatud DNP-hüdrasiin. Seega on reaktsioonisegu homogeenseks muutumine reaktsiooni toimumise heaks kriteeriumiks. 15 min pärast tehti TLC analüüs, mille järgi oli reaktsioon lõppenud. Tuleb märkida, et TLC analüüs on raskendatud lähteaine halva lahustumise ja producti lagunemise tõttu TLC plaadil (pealekandmisel kollane laik, mis voolutamisel läheb üle punaseks ning adsorbeerub osaliselt pöördumatult plaadil. Seega saadakse

nn „punane saba“). Vaatamata sellele oli erinevus lähteaine ja produkti vahel lihtsasti eristatav. TFA eemaldamiseks kasutati varemkirjeldatud töötlemist eetriga. Katsete tulemusena töötati välja väga hea sünteesi ja puhastamise meetod uue ühendi jaoks. Reaktsioon toimub pehmetes tingimustes ja lihtsalt kättesaadavatest reagentidest kvantitatiivse saagisega.

4.1.4. Trifluoroatsetüülhüdrasiidi süntees

Boc rühma eemaldamiseks kasutati TFA/DCM 30%-list lahust või 4M HCl/DO lahust. Katse teostati ilma argoonita ja kolbi kõrgel temperatuuril kuivatamata. Reaktsiooni kulgu TFA/DCM reagentiga jälgiti TLC abil, kust selgus, et reaktsioon oli lõppenud ühe tunniga. Produkti mass oli pärast kokkuaurutamist ja vakumeerimist kõrgem kui teoreetiline mass. Seega lisati kokkuaurutatud reaktsioonisegule etüületrit ja aurutati uuesti kokku ning vakumeeriti. Saadi puhas tahke aine, mis leidis mõõdetud spektrite uurimisel ka kinnitust.

Katse tulemusena töötati välja väga hea sünteesimeetod uue ühendi jaoks. Süntees toimub pehmetes tingimustes, kasutatakse lihtsalt kättesaadavaid reagente ning saagised on kvantitatiivsed.

Järgmisena teostati analoogiline katse, kuid Boc-rühma eemaldamiseks kasutati HCl/DO lahust. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil, kahe tunni pärast lähteaine oli kadunud. Produkt ($\text{CF}_3\text{CONHNH}_2 \times \text{HCl}$) filtriti ning vakumeeriti. Tulemusena saadi 255 mg tahket ainet. Saagis 78%. Meetodi eeliseks on see, et soovitud produkt sadeneb reaktsiooni keskkonnast välja, seega eraldamine ja puhastamine on väga lihtsad. Katse tulemusena töötati välja väga hea sünteesimeetod uue ühendi jaoks. Süntees toimub pehmetes tingimustes ja saagised on head.

Hiljem tehti veel üks katse, kus lähtuti 1-bensüüloksükarboksüül-2-trifluoroatsetüülhüdrasiinist. Cbz-rühma eemaldamiseks kasutati hüdrogeenimist ja selle tulemusena, saadi puhas trifluoroatsetüülhüdrasiin vabal kujul. Saagis oli väga hea. Saadud aine oli vedelik, mis oli ka varem kirjanduses kirjeldatud [33, 35]. Sublimeerima seda ainet ei hakatud kuna seda oli üsna vähe. Mõõdetud spektri järgi oli aine dimeerses vormis, mis samuti on kirjandusest teada [34].

4.1.5. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.

Alguses prooviti 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesil lähtuda 1,2-bis-Boc-hüdrasiinist. TLC analüüsi järgi reaktsioon hakkas toimuma, kuid vaatamata mitmekordsele reagentide lisemisele (TFAA ja TEA) ei õnnestunud seda lõpuni viia. Kuna reaktsioonisegus oli mitu produkti siis otsustati eemaldada Boc-rühmad 4M HCl/DO segu abil reaktsioonisegu komponentideks lahutamata. Kuna oletati, et segus on nii lähteainet, kui ka mono- ja bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini, siis pidi Boc-rühmade eemaldamise tulemusena lahusesse jääma ainult 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiin ning teised produktid pidid sadenema välja soola kujul. Kuna pärast Boc-rühmade eemaldamist reaktsioonisegus oli ka trietüülammoniumtrifluoroatsetaati, siis lahutati segu filterkromatograafia abil. Selle tulemusena saadi ~100 mg vedelikku, kusjuures see sisaldas kolme komponenti võrreldavates kogustes, seega ei olnud edasine lahutamine ja analüüs otstarbekas.

Kuna TLC analüüsist oli näha, et reaktsioon ikkagi toimub, siis otsustati seda lõpuni viia tingimuste karmistamise teel. Selleks suurendati reagentide kontsentratsiooni ning muudeti lähteainete lisamise järjekorda. Nüüd lisati esimesena kolbi TEA, seejärel ACN, jahutati jäävannil ning lisati TFAA. Reaktsioonisegul lasti esmalt 5 min segada ning alles pärast seda lisati aeglaselt bis-Boc-hüdrasiini lahus. Produkti eraldamiseks eemaldati Boc-rühmad enne reaktsioonisegu lahutamist. Nüüd oli üks produkt suure ülekaalus ning see eraldati kromatografeerimise teel. Kuid mõõdetud TMR spektrid näitasid, et tegemist on hoopis teise ainega nimelt $\text{CF}_3\text{COCH}=\text{CHNEt}_2$. See aine sai tekkida ainult reagentidest mis olid reaktsioonisegus, samas aga on selge, et Boc-hüdrasiinist see produkt ei saanud tekkida.

Selle idee kontrollimiseks tehti sarnane katse Boc-hüdrasiini lisamata. Reaktsioonis oli näha ühe produkti tekkimist. Produktist mõõdeti TMR spekter ning identifitseeriti aine. Selgus et aine valemisk on $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{C}=\text{CH-NEt}_2$. Uurimise põhjal selgus, et need saavad tekkida TEA ja TFAA omavahelisel reaktsioonil. Sellise reaktsiooni toimumine oli väga ootamatu, kuid edasisel uurimisel selgus et kirjanduses on palju viiteid selle reaktsiooni ja antud ühede kasutamise kohta [51-56]. Seega otsustati sünteesida 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini lähtudes hüdrasiinhüdraadist ja TFAA-st. Sarnaste sünteesimeetodite kohta on kirjanduses viiteid [32, 35], kuid nad on enamasti kahe etapilised ja nõuavad kahte tüüpi atsüüleeriva reagenti kasutamist. Uue meetodiga toimub aga reaktsioon ühe-poti sünteesina. Alusena kasutati veevaba

Na_2CO_3 , sest see seob palju vett, mis antud reaktsioonis on üks produktidest (TFA ja Na_2CO_3 reaktsioonil). Samal põhjusel kasutati naatriumkarbonaati liias. Reaktsiooni käigus eraldub gaas, mida tuleb süsteemselt välja lasta, et ei tekiks ülerõhku. Samas ei saa kasutada avatud nõud, kuna TFAA on kergesti lenduv ($t_b = 40\text{ °C}$) vedelik. Produkti lahutamisel kolonnkromatograafiaga saadi kaks fraktsiooni massiga 3.607 g (puhas) ja ~3 g (segafraktsioon). Segafraktsiooni korduval kromatografeerimisel saadi veel 0.729 g puhast ainet. Kromatografeerimisel on probleem selles et, kui kasutada suure polaarsusega eluent, siis tuleb naatriumtrifluoroatsetaat ka kaasa, kui aga kasutada vähempolaarset eluent, siis väheneb saagis, sest osa produktist jääb kolonni. Alternatiivse eraldamise meetodina saab kasutada ekstraktsiooni. Töödeldes reaktsioonisegu lahust orgaanilises solvendis KHSO_4 lahusega. Ekstraktsioon on seda efektiivsem, mida madalam on lahuse pH, sest 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiin lahustub ka vees ja seda parem, mida kõrgem on lahuse pH. Seejuures tekib ka trifluoroäädikhape (naatriumtrifluoroatsetaadist) mida tuleb aurutada välja. Saagis ei sõltu eraldamise meetodist, kuid kolonnkromatograafia abil saadud aine on palju puhtam. Katsete tulemusena töötati välja väga hea sünteesi ja puhastamise meetod. Reaktsioon toimub pehmetes tingimustes ja lihtsalt kättesaadavatest reagentidest hea saagisega (78%).

4.1.6. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees

Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesil teostati terve rida katseid varieerides reagente, reagentide koguseid, temperatuure, substraate ja eraldamise meetodeid. Alustati võimalikult pehmetest tingimustest nagu üks ekvivalent reagente -78 °C juures ja lõpetati peaaegu kahekordse ülehulgaga toatemperatuuril. Sünteesi lähteaineks valiti Boc-hüdrasiin, kuna see on lihtsalt kättesaadav reagent ja Boc-rühma saab kergesti pehmetes tingimustes eemaldada. Katsetest selgus et madalatel temperatuuridel reaktsioon ei toimu. Kõrgematel temperatuuridel (rt) on produktiks reeglina ainete segu, kusjuures reaktsioonisegus on reeglina olemas $\text{CF}_3\text{COCH}=\text{CHNET}_2$, mis on TFAA ja TEA omavahelise reaktsiooni produkt. Boc-hüdrasiini kasutamisel lähteainena tuli alati lisada TEA (et vältida Boc-rühma eemaldamist) millest reaktsiooni käigus tekib lisaks ka trietüülammoniumtrifluoroatsetaat. Seega tuli reaktsioonisegu iga kord lahutada

kolonnkromatograafiaga, sest ekstraktsoon osutus ebaefektiivseks. Raskendavaks asjaoluks oli ka see, et tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin on atsüüliv agent ning järelikult võib ta laguneda ekstraheerimisel (kontakt veega) või kromatografeerimisel (kontakt silikageeliga, mille küljes on ka HO-rühmad). Peale selle ei tohi kasutada alkohole, amiine (v.a. tertsiaarsed) ega vett, kuna tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin reageerib nendega.

Katsete tulemusena jõuti järeldusele et Boc-hüdrasiini ega BocNHNHCOCF₃ ei saa antud juhul lähteainena kasutada, sest Boc-hüdrasiinist tekib esimesel etapil BocNHNHCOCF₃ ja see ei reageeri enam TFAA-ga isegi DMAP juuresolekul. Kuna TEA reageerib TFAA-ga, siis prooviti kasutada tekkiva trifluoroäädikhape sidumiseks püridiini, kuid selle juuresolekul reaktsioon ei toimunud.

Seejärel otsustati kasutada teistsugust lähteaine mis oleks vastupidavam hapete suhtes. See võimaldaks vältida keerulist reaktsioonisegu lahutamist ja aluse kasutamist. Selliseks lähteaineks osutus Cbz-hüdrasiin. Selle lähteainega tehti katsete seeria kus kasutati DMAP, alust ja samuti katsed kus neid ei kasutatud. Produktiks saadi kas CbzNHNHCOCF₃ või lagunes aine ära. Samas kerkis esile probleem kuidas on võimalik eemaldada kaitsvat rühma nii et -N(COCF₃)₂ rühm säiliks. Seetõttu otsustati võtta lähteaineks 1,2-bis- trifluoroatsetüülhüdrasiin. Sel lähteainel on rida kasulikku omadusi. Esiteks pole vaja eemaldada kaitsvat rühma, teiseks ei ole reaktsiooni selektiivsuse küsimust, kolmandaks trifluoroatsetüül-rühmad on piisavalt stabiilsed hapete suhtes (pole vaja kasutada alust).

Edasi prooviti teha soovitud ainet CF₃CONHNHCOCF₃ TFAA-ga trifluoroatsetüülimise teel, kuid see ei õnnestunud.

Ülaltoodud katsete kirjeldused on toodud järgmises tabelis.

Tabel 2.

Substraat	Reaktsiooni tingimused	Eraldamismeetod/ tulemus
BocNHNH ₂	3.5 ekv TFAA, 4 ekv TEA/ ACN, -78 °C, 36 h	kromatograafia/ ainete segu
BocNHNH ₂	3 ekv TFAA, DCM/ ACN, -78 °C, 2 h	kokkuaurutamine/ainete segu, lähteaine
BocNHNH ₂	3 ekv TFAA, 3 ekv TEA/ DCM, -78 °C, 2 h	kolonnkromatograafia/ lähteaine
BocNHNH ₂	3 ekv TFAA, DMAP/ TEA, rt, 2 h	kolonnkromatograafia/ CF ₃ COCH=CH-NEt ₂
BocNHNH ₂	1)5 ekv TFAA, 7 ekv TEA/ ACN, 0 °C, 3 h 2) Mg(ClO ₄) ₂ , 1 h	kolonnkromatograafia/ CF ₃ COCH=CH-NEt ₂
BocNHNHCOCF ₃	1 ekv TFAA, 1.1 ekv TEA/	kolonnkromatograafia/

	ACN, 0 °C, 3 h	lähteaine
CbzNHNH ₂	5 ekv TFAA, DMAP/ DCM, 0 °C, 4 h	kolonnkromatograafia/ ebaselge (CbzN(COCF ₃) ₂ ?)
CbzNHNH ₂	3 ekv TFAA, DMAP, 3 ekv Py/ DCM, rt, 3h	ekstraktsioon/ ebaselge (CbzN(COCF ₃) ₂ ?)
CbzNHNH ₂	5 ekv TFAA, DMAP, 6 ekv Py/ DCM, 0 °C, 3 h	aine lagunes
BocNHNH ₂	5 ekv TFAA, DMAP, 6 ekv Py/ DCM, 0 °C, 3 h	aine lagunes
CF ₃ CONHNHCOCF ₃	1 ekv TFAA/ ACN, rt	kokkuaurutamine/ lähteaine
CF ₃ CONHNHCOCF ₃	1 ekv TFAA, DMAP/ ACN, rt	kokkuaurutamine/ lähteaine

Arvestades kõiki üleval toodud katseid tehti järeldus et CF₃CONH- on liiga nõrk alus ja seda ei õnnestu otseselt atsüülida ning otsustati soovitud ühendit sünteesida üle CF₃CONHNHCOCF₃ metalleerimise.

Reaktsiooni CF₃CONHNHCOCF₃-ga teostati THF-s -78 °C juures ning kasutati 1 ekv BuLi. 5 min pärast reaktsioonisegule lisati 1 ekv TFAA ning lasti reaktsioonisegule soojeneda toatemperatuurini. Saagis oli väga hea. Kuna produkt sisaldas CF₃COOLi siis oli TMR ja IP spektrite ühene interpreteerimine raskendatud. Seega otsustati teha veel üks süntees, kuid kasutada atsüleeriva agendina mitte TFAA vaid CF₃COCl. Reaktsiooni tulemusena moodustub LiCl, mis ei sega IP ega TMR spektri mõtmist. Ainus probleem selle juures on CF₃COCl madal keemistemperatuur (tk = -27 °C [67]). Seda ainet tuli ise sünteesida vahetult enne reaktsiooni. CF₃COCl süntees teostati vastavalt kirjanduses toodud eeskirjale [57]. CF₃COCl on gaas ja seda on raske täpselt doseerida. Antud juhul kasutati mitmekorgset CF₃COCl liiga, et kompenseerida kõik võimalikud kaod. Samas ei reageeri CF₃COCl liig reaktsioonisegu komponentidega (s.h. produktiga) ning reaktsioonisegu temperatuuri tõstmisel toatemperatuurini eraldub reaktsioonisegust gaasina. Produkt eraldati kokkuaurutamise teel kuna saadud aine ei talu vett, silikageeli, alkohole ega amiine (v.a tertsiarsed), sest on ise atsüüliv agent [35]. Samuti täheldati, et tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin (või koos LiCl) moodustab kompleksi THF-ga, mis leidis kinnitust ka TMR spektrite uurimisel. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiinil on samuti kalduvus vakumeerimisel lenduda koos THF-ga. Produkti TMR spektrid on vastavuses oletatud stuktuuriga. Tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin on ebastabiilne ning laguneb seismisel osaliselt (1 kuu, -15 °C).

Järgmisena tehti eelnevaga analoogiline katse, kuid lahustina kasutati dietüületrit. Reaktsioonisegu soojenemisel toatemperatuurini hakkas sealt sadenema LiCl. Seega olid ülaltoodud raskused lahendatud. Sademe massist on selge et mingi osa (~40 mg) LiCl jääb lahusesse kuid see ei moodusta solvaati ja ei mõjuta olulisel määral aine eraldamist ja puhtust. Analüüsist selgus et produkt sisaldab lähteainet.

Edasi prooviti lisada 2 ekv BuLi korruga ning pärast seda viia sisse CF₃COCl. Tulemusena aga saadi tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin. Nendest katsetest võib järeldada et Et₂O keskkonnas toimub reaktsioon teisiti kui THF-s ja on vajalik lisaekvivalent BuLi.

Prooviti nii THF kui ka Et₂O keskkonnas saadud ainet sublimeerida (t = 90-110 °C, p = 62-100 mm Hg), kuid sublimatsiooni saagis oli väike ~30%, ning saadud aine oli hoopis 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiin. Sellest järeldati et produkti ei saa puhastada sublimatsiooni teel.

Katsete tulemusena töötati välja väga hea sünteesimeetodi uue ühendi jaoks. Reaktsioon toimub pehmetes tingimustes väga hea saagisega.

4.1.6. Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini süntees.

Tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesil lähtuti samuti CF₃CONHNHCOCF₃-st. Reaktsioonid viidi läbi THF keskkonnas -78 °C juures. Üldiselt olid need sünteesid analoogilised tris-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesile, ainult reagente lisati kahes etapis. Alguses lisati BuLi, siis TFAA või CF₃COCl, ning siis jälle BuLi ja pärast seda taas TFAA või CF₃COCl. Tuleb märkida, et TFAA korral on doseerimise probleem väga oluline, sest ei ole ette teada kui palju niiskust võib reaktsionisekus olla, kuivõrd täielikult reagentid reageerivad. Kui mõni neist ei reageeri täielikult või on võetud liias, siis järgmisel etapil võib see hakata reageerima mittevajalikul viisil (nt. TFAA liig hakkab reageerima teise BuLi portsioniga). CF₃COCl korral kasutati selle liiga, mis hiljem eemaldati reaktsioonisegust lihsalt kokkuaurutamise teel. Sünteesi produkti analüüsil tekkisid samad probleemid, mis olid ka tris-trifluoroatsetüülhüdrasiiniga. Seetõttu teostati süntees lähtudes CF₃COCl-st. Spektrite analüüsil selgus, et tetrakis-trifluoroatsetüülhüdrasiini sünteesil, kus reagentina kasutati TFAA produktiks saadi tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin.

Järgmisena teostati analoogiline katse, kuid lahustiks kasutati dietüületrit. Esiteks sadeneb sel juhul enamus LiCl välja, teiseks erineb Et₂O keemistemperatuur väga palju produkti keemistemperatuurist. Seega peaks aine eraldamine tugevalt

lihtsustuma. Katse tulemusena saadi viskoosset raskesti lenduvat vedelikku, mille edasisel vaakuummerimisel saadi kristallne aine. Analüüsil selgus et saadud aine on tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin.

Järgmisena prooviti teha analoogilist katset lisades iga kord 2 ekv BuLi. Pärast iga BuLi lisamist lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning seejärel jahutati uuesti. Jahutatud reaktsioonisegule lisati CF_3COCl . Kuid ka selle katse käigus saadi tris-trifluoroatsetüülhüdrasiin. Sellest jareldati et Et_2O keskkonnas tetrakis-trifluoroatsetüül hüdrasiin ei moodustu.

4.1.7. BocNHNHTf süntees

Süntees teostati artiklis [42] toodud eeskirja järgi, kuid produkti lahutamine teostati kolonnkromatograafia abil. Kromatografeerimise käigus tekkisid sorbenti mullid ja praod. Tehti oletus, et eluent läks aine suure adsorbtsioonisojuse eraldamise tõttu keema. Edasistel sünteesidel otsustati teha kromatografeerimist jahutatud eluendiga, mis andis positiivse tulemuse. Katsete tulemusena sünteesiti artiklis toodud eeskirja järgi puhas aine ning võeti kasutusele uus puhastamismeetod.

4.1.6. TfNHNH₂ süntees

Boc-rühm eemaldati tavalise Boc-rühma eemaldamise meetodiga s.t. TFA/ CH_2Cl_2 1:2 seguga. Tunni pärast tehtud TLC analüüs näitas, et reaktsioon oli lõppenud. Osa saadud segust lahustati ACN-is ning lisati 10 ekv K_2CO_3 oletatavasti moodustanud soola lagundamiseks. Segu reageeris kahe päeva jooksul. Pärast seda selgus, et põhiosa ainest oli adsorbeerunud K_2CO_3 peale. Atsetonitriiliga ei õnnestunud soovitud ühendit kaaliumkarbonaadilt maha pesta. Järgnevalt otsustati reaktsioonisegu K_2CO_3 –ga mitte töödelda.

Kordussüntees teostati täpselt samades tingimustes. Kokkuaurutamisel saadud produktile lisati etüületrit, aurutati uuesti kokku ja vakumeeriti ning teostati seejärel sama protseduur kloroformiga. See tegevus oli tingitud sellest, et saadud produkti mass oli teoreetilisest suurem ning produkt oli (nagu esimesel katsel) poolvedel. Samuti võib märkida üldist tendentsi, et Boc-rühma eemaldamisel CH_2Cl_2 /TFA segu abil osa TFA-st jääb produkti sisse (võib olla solvaadi kujul) ning sellest lahti saamiseks tuleb produkti töödelda etüületriga või mõne teise lahustiga.

Katse käigus selgus, et TfNHNH₂ lendub vaakumis koos kloroformiga osaliselt kaasa. Mõõdetud TMR ja IP spektrid kinnitasid, et lendunud aine puhul oli tegemist tekkinud produktiga. Sellest võib teha järeldus, et TfNHNH₂ on piisavalt happeline, et mitte moodustada soola TFA-ga.

Saadud TfNHNH₂ oli juba algselt üsna puhas, lisandiks oli vaid *tert*-butüül-derivaat. Selle tekkimine on päris loogiline, sest Boc-rühma eemaldamisel tekib vaheühendina *tert*-butüülkatioon, mis võib reageerida sobiva substraadiga. Spektri järgi on seda märgatav kogus, kuid arvestades TfNHNH₂ äärmiselt halba detekteeritavust TMR spektrites ning seda, et *tert*-butüül-derivaadil seda probleemi ei ole, võib teha järelduse, et aine on küllaltki puhas.

Varasemates töodes pole erinevatel autoritel TfNHNH₂ kätte saada. Nad said seda ainult jälgedena ning väidavad, et see aine on niivõrd ebastabiilne, et seda pole võimalik puhtal kujul eraldada [38, 39].

Siiski prooviti antud töös saadud ainet puhastada selleks, et seda iseloomustada. Alguses püüti ainet ümberkristallida kuid see ei õnnestunud. Mitmesugused katsed ainet destilleerida ja sublimeerida nii normaalrõhul kui ka vaakumis ei olnud edukad, ning aine kas lendas vaakumis või lagunes. Seega otsustati jätkata ümberkristallimise katseid, mille tulemusena leiti et tekkinud ainet saab ümberkristallida CHCl₃-CH₃OH segust.

Väga hiljuti tehtud uuringud näitasid aga et TfNHNH₂ eksisteerib ainult madalatel temperatuuridel ja temperatuuri tõstmisel ta laguneb sulfiinhape derivaadiks [40]. Uuringud põhinevad ¹³CTMR spektri lõhestamiskonstantide analüüsil. Nii väidetakse et CF₃SO₂X (X = OH, OSO₂CF₃, Cl, NH₂, NR₂, NHSO₂CF₃, N₃) omavad lõhestamiskonstante J_{CF} vahemikus 319-321 Hz, TfNHNH₂ korral see oli 322.8 Hz - 30 °C juures ning 350-360 Hz toatemperatuuri juures. See näitab aine lagunemist ja sulfiinhape või selle derivaadi tekkimist. Saadud tulemusi kinnitati ka IP spektritega triflaatidel on kaks neeldumispirkonda 1220-1160 cm⁻¹ ning 1440-1357 cm⁻¹, triflinaatidel on aga ainult üks 1010-1150 cm⁻¹ [40].

Need andmed on heas kooskõlas käeslovas töös saadud tulemustega. Nimelt BocNHNHTf ja CbzNHNHTf lõhestamiskonstandid olid vastavalt 320 Hz ja 321 Hz, TfNHNH₂ lõhestamiskonstant on aga 355 Hz. IP spekter näitab samuti, et tegemist on triflinaadiga kuna esines üks neeldumismaksimum 1168 cm⁻¹ juures.

4.1.12. ZNHNHTf süntees.

Süntees teostati analoogiliselt kirjanduses olevatele allikatele [42]. Reaktsioonisegule tuli lisada täiendav kogus Tf_2O , sest kaks tundi pärast lisamist oli reaktsioonisegus jäänud veel lähteainet. See võib olla tingitud sellest, et Tf_2O on osaliselt lagunenu. Tf_2O kvaliteeti on raske täpselt määrata. Saadud aine eraldati ekstraktsiooniga ning ümerkristalliti CHCl_3 -st. Saagis 68%.

4.1.11. DNPNNHTf süntees.

Alguses püüti DNPNNH₂ molekuli viia sisse trifluorometaansulfoonüül-rühma „klassikalistes“ tingimustes, kuid reaktsiooni ei toimu. Siis lisati toatemperatuuril ACN juuresolekul veel üks ekvivalent Tf_2O . Oli näha (lähteaine lahustus, värvus muutus) reaktsiooni toimumist ja see leidis kinnitust ka TLC analüüsil. Ainet püüti eraldada ekstraktsiooniga. Seejuures tuleb märkida et küllastatud NaCl lahuse kasutamisel läheb aine täielikult veefraktsioonisse. Ekstraktsiooni tulemusena saadi siiski ainete segu.

Järgmisena tehti katse kõrgemal temperatuuril (0 °C) ning kasutati alusena NaHCO_3 et kergendada ekstraktsiooni. Huvitavaks asjaoluks oli see et alguses reaktsioon ei hakanud toimuma, kuid ACN lisamise järel toimus väga kiresti. Reaktsioonisegu lahutati ekstraheerimisega, ning samuti nagu eelmisel juhul saadi segu.

Kromatograafiat ei kasutatud kuna juba esimesest katsest oli teada et produkt laguneb TLC plaadil, ning järelikult ka kolonnis. Tõenäoliselt toimuvad mingid muutused ka ekstraheerimisel.

Järgnevalt püüti Tf_2O asemel kasutada TfCl , kuid sellega reaktsioon ei toimunud vaatamata TfCl ülehulgale ja lisatud alusele. Atsetonitriili seejuures ei kasutatud.

Arvestades saadud kogemustega tehti katse toatemperatuuril, DCM keskkonnas ja reagentina kasutati Tf_2O (1,1 ekv). Alguses samuti reaktsioon ei toimunud, kuid pärast 1 ml ACN lisamist sadenes rohkesti helekollakat sadet. Sade eraldati filtrimise teel. Filtraat aurutati kokku ja vakumeeriti. Katse idee oli selles, et soovitud produkt sadeneb lahusest välja, trifüülhape aga jääb lahusesse. TMR spektrite järgi aga sadenes DNP-hüdrasiini triflaad, filtraadis aga oli ainete segu.

4.1.12. TfNNHTf süntees.

Esimene katse teostati vastavalt punktis 3.16.1. toodud eeskirjale. 30 min pärast oli lähteaine reageerinud ära. Produkt eraldati kolonnkromatograafiaga. Tulemusena

saadi kolm fraktsiooni. Edasine lahutamine tehti ümberkristallimise abil. Kuna produkti ei õnnestunud täielikult soolast vabastada siis ka TMR spektreid ei mõõdetud.

Järgmisena teostati katse, kasutades reagentina TfCl, kuid sellega tekkisid raskused kuna hüdrasiinhüdraat ei lahustunud reaktsioonikeskkonnas (DCM). Mistõttu ei reageerinud see täielikult ning produktiks saadi hüdrasiiniumkloriidi ja trifüülhüdrasiini segu.

Siis otsustati sünteesida soovitud produkti lähtudes Tf₂O ja hüdrasiinhüdraadist. Selle reaktsiooni mõte oli selles, et tekkiv TfNHNH₂ ei moodusta trifüülhappega soola ning võiks reageerida edasi vaba Tf₂O. Seega puudub vajadus aluse kasutamiseks ning saadud produkti tuleb lahutada hapest mida saab teha mitmel moel. Samas puudub oht, et reaktsioonis tekib mingi teine produkt või aine laguneb. Reaktsiooni tulemusena saadi aga ~5 g viskooset vedelikku, mis seismisel osaliselt kristallus. TLC analüüsi järgi oli reaktsioonisegus kolm komponenti, kusjuures domineerisid need mis olid praktiliselt stardis (iseloolumulik sooladele). Seega otsustati et tegemist on vale produktiga ja edasist analüüsi ei tehtud. Kuna produkti oli väga palju, siis oletati et see sai tekkida solventi osavõtul (ACN).

Selle oletuse kontrollimiseks tehti reaktsiooni ACN ja Tf₂O vahel. Selle tulemusena tekkis mitmekomponendiline segu, kuid siiski suures ülekaalus olid produktid mis olid samad nagu eelmisel reaktsioonil. Reaktsioonisegu aurutati kokku ning ümberkristalliti. Ümberkristallimisega õnnestus saada ~2 g kristalle millest mõõdeti TMR spekter, ülejäänud osa ~2 g lahutati kolonnkromatograafiaga. TMR spektrite analüüsil selgus et tegemist on 2,4,6-trimetüül-1,2,3-triaziini triflaadiga.

4.1.13. 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiini oksüdatsiooni uurimine

Algul prooviti CF₃CONHNHCOCF₃ oksüdeerida MnO₂ abil. Alguses oli näha lühikest aega mullide eraldamist. TLC analüüsi järgi reaktsiooni ei toimunud. Siis otsustati kasutada kuumutamist. Seega järgmine katse tehti atsetonitriilis keetmisel. TLC analüüsi järgi oli näha produkti teket, aga samas ka lähteaine olemasolu. 10 tunni pärast oli lähteaine kadunud. Reaktsioonisegu filtriti läbi tseliidi ning filtraati analüüsiti edasi. Ootamatult selgus aga, et põhiprodukt on hoopis mangaantrifluoroatsetaat väikeste lisanditega. Edasisi katseid CF₃CONHNHCOCF₃ oksüdeerimiseks ei tehtud, kuna see ei olnud antud töö põhieesmärgiks ja kirjandusest

on teada, et $\text{CF}_3\text{CONHNHCOCF}_3$ oksüdeerimine aso-ühendiks on äärmiselt keeruline. [35]

4.1.14. BocNHNHCOCF₃ atsüülimise selektiivsuse uurimine.

Selleks et uurida kas BocNHNHCOCF₃ atsüülimine toimub selektiivselt ja kui toimub siis mis asendisse tehti algul sünteesi lähtudes BocNHNHCOCF₃-st. Reaktsiooni jälgiti TLC abil ning see oli ühe tunniga lõppenud. Reaktsioonisegu aurutati kokku ning saadi 275 mg ainet. Produkti eraldati kolonnkromatograafia abil. Tulemusena saadi kolm fraktsiooni ning kõikidest fraktsioonidest olid mõõdetud TMR spektrid kuid soovitud produkti ei olnud. Spektrite järgi oli eraldatud produkt lähteaine. Sellest järeldati, et produkt laguneb kolonnis lähteaineks. See tähendas aga seda, et reaktsioon toimub selektiivselt ja teine trifluoroatsetüül-rühm läheb olemasoleva trifluoroatsetüül-rühma juurde. Seega produkti eraldamiseks ei saa kasutada kromatograafiat ega ekstraktsiooni, sest tõenäoliselt võib aine reageerida veega. Arvestades ülaltoodud asjaolusid tehti otsus teostada süntees ilma TEA, ning eemaldada Boc-rühm reaktsioonisegu lahutamata. Selle tulemusena saab reaktsiooni läbi viia soovitud tingimustes ning pärast Boc-rühma eemaldamist sadeneb produkt reaktsiooni keskkonnast soolana välja. Sademe spektris on näha kolme erinevat CF_3CO -rühma, kuid tegelikult peaks olema üks. Oletati et tegemist võib olla konformeeridega. Sellel viisil saadud produkt tuleb veel ümberkristallida, kuna see sisaldab lisandina hüdrasiiniumkloriidi. Saadud produkti püüti ümberkristallida keevast atsetonitriilist. Lahustamatu osa filtriti välja ning analüüsiti. See osutuks hüdrasiinkloriidiks. Saadud lahus aurutati kokku ning mõõdeti saadud produktist TMR spekter, mille järgi aine osutuks 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiiniks. Oletatavasti algul Boc-hüdrasiinist tekib BocNHNHCOCF₃, mis edasi ei reageeri. Boc-rühma eemaldamisel saadakse trifluoroatsetüülhüdrasiini hüdrokloriid ning see disproportsioneerub keetmisel atsetonitriilis 1,2-bis-trifluoroatsetüülhüdrasiiniks ja hüdrasiinkloriidiks.

4.1.15. Py × HCl süntees.

Py × HCl on hea reagent CF_3COCl saamiseks. Selleks võeti lihtsalt püridiini ja kontsentreeritud soolhapet vastavates kogustes ning segati kokku. Pärast seda lahustati tahkestunud reaktsioonisegu atsetonitriilis ning kuivatati MgSO_4 peal,

aurutati uuesti kokku, ja vakumeeriti kuumutamiseks 2 tundi. Saadi 9,394 g ainet. Vakumeerimist kuumutamiseks tuli kasutada veest lõplikult lahtisaamiseks. Tavaline vakumeerimine ja kuivatamine MgSO₄ abil ei andnud piisavalt head tulemust. Saagis oli 81 %.

4.2. Happelisuse mõõtmine

Saadud puhastele ainetele mõõdeti Keemilise füüsika instituudi vanemteaduri Juta Koppeli poolt pK_a väärtused, mis on toodud järgmises tabelis.

Sünteesitud hüdrasiinide pK_a (DMSO) väärtused

Tabel 2

Aine	pK _a
CF ₃ CONHNH ₂	16.6
CF ₃ CONHNH ₃ ⁺ TFA ⁻	6.4
CF ₃ CONHNHBoc	10.0
TfNHNHBoc	8.2
TFANHNHTFA	7.4

Mitmed teised saadud ühendid pole veel mõõdetud.

NH-hapete pK_a väärtused määrati DMSO keskkonnas, kasutades potentsiomeetrilist tiitrimist Bu₄NOH lahusega benseen-i-PrOH (4:1) segus ja t-BuP₄ (Fluka) superaluse lahusega benseen-DMSO (1:1 kuni 1:3) segus. Titrandi kontsentratsioon oli u. 10⁻² M ja NH-happe kontsentratsioon oli u. 10⁻³ M. Mõlema tiitrimise seeriade väärtused olid samad 0.2-0.3 pK_a ühiku piirides. Kõik operatsioonid superaluseliste titrantidega tehti Mbraun *professional dry box*-ga.

5. KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks oli sünteesida rida happelisi hüdrasiini derivaate, mis sisaldavad trifluoroatsetüül-, trifüül- ja 2,4-dinitrofenüülühmi. Selle eesmärgi saavutamiseks teostati suur hulk eksperimente uute sünteesimeetodite väljatöötamiseks.

Kõik väljatöötatud sünteesimeetodid võimaldavad läbi viia reaktsioone pehmetes tingimustes lihtsalt kättesadavatest reagentidest (BocNHNH₂, ZNHNH₂, DNPNHNH₂, hüdrasiinhüdraat, trifluoroatsetüül- ja trifluorometaansulfonüülhappe anhüdriidid) suurte saagistega. Samuti leiti efektiivsed puhastamismeetodid, mis võimaldavad saada vajalikku ainet puhtal kujul.

Heade saagistega õnnestus sünteesida järgmised täiesti uued ained CF₃CONHNH₃⁺TFA⁻CF₃CONHNH₃⁺Cl⁻, BocNHNHCOCF₃, ZNHNHCOCF₃, CF₃CONHN(COCF₃)₂, (CF₃CO)₂NN(COCF₃)₂, DNPNHNHCOCF₃, ZNHNHTf.

Käesoleva töö käigus õnnestus leida mitmetele tuntud ainetele (CF₃CONHNH₂, CF₃CONHNHCOCF₃) uued sünteesi ja puhastamismeetodid ning lisaks sellele optimiseerida varem kirjeldatud BocNHNHTf saamist. Samade meetodite abil püüti teostada ka TfNHNH₂ sünteesi, kuid nii nagu ka varem mitmete autorite poolt kirjeldatud meetodite puhul, sei õnnestunud seda ühendit sünteesida.

Enamik püstitatud eesmärkidest on saavutatud, kuna sünteesiti rida uusi happelisi hüdrasiine ning töötati välja juba tuntud ainete uued saamise ja puhastamise meetodid. Samuti mõõdeti sünteesitud ainete pK_a väärtused. Saadud tulemuste põhjal praegu trükkimisel artikkel *Journal of Organic Chemistry* ajakirjas ning saadetud artikkel Synlett ajakirja.

6. SUMMARY

The main goal of the present Master Thesis was to synthesize acidic hydrazine derivatives containing trifluoroacetic-, triflyl- and 2,4-dinitrophenylgroups. In order to obtain these compounds, numerous experiments were carried out.

All new methods developed here allow to carry out the reactions in mild conditions with good yields using readily accessible reagents (BocNHNH₂, ZNHNH₂, DNPNHNH₂, hydrazine hydrate, trifluoroacetic and trifluoromethanesulfonic anhydrides). Efficient methods for purification of products were worked out.

Some absolutely new substances (CF₃CONHNH₃⁺TFA⁻, CF₃CONHNH₃⁺Cl⁻, BocNHNHCOCF₃, ZNHNHCOCF₃, CF₃CONHN(COCF₃)₂, (CF₃CO)₂NN(COCF₃)₂, DNPNHNHCOCF₃, ZNHNHTf) were obtained with high yields.

The preparation of several compounds previously described in literature, was optimized (CF₃CONHNH₂, CF₃CONHNHCOCF₃, BocNHNHTf). Synthesis of TfNHNH₂ was also studied applying the same techniques and strategies, but these efforts failed just as earlier published reports claimed.

In conclusion most of the goals synthetic set for this work were successfully achieved. Also pK_a values of NH-acids have been determined. The obtained results in collaboration with Institute of Chemical Physics will be published (in press) in *Journal of Organic Chemistry*. Also another article is submitted to *Synlett* journal.

7. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Oppolzer, W. Intramolekulare Cycloadditionen von azomethiniminen, Teil I: Reaktion von ungesaettigten Aldehyden mit N-Acyl-N'-Alkylhydraziden. *Tetrahedron Lett.*, 1970, **35**, 3091-3094.
2. Kotschy, A., Hajós, G., Messmer, A., Jones, G. Selective Ring Opening of Linearly and Angularly Fused Triazolium Salts. *Tetrahedron*, 1996, **52**, 4, 1399-1410.
3. Katritzky, A. R., Qiu, G., Yang, B. Preparations of Trisubstituted Hydrazines and Pyrazolidines from N-(1-Benzotriazolylalkyl)hydrazines. *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8210-8214.
4. Košmrlj, J., Kocevar, M., Polanc, S. A Mild Approach to 1,3,4-Oxadiazoles and Fused 1,2,4-triazoles. Diazenes as Intermediates? *Synlett*, 1996, 652-654.
5. Spialter, L., O'Brien, D. H., Untereiner, G. L., Rush, W. A. Synthesis of Unsymmetrical Azoalkanes from Acylalkylhydrazones and 1,2-Dialkylhydrazines. *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 3278-3283.
6. Han, H., Janda, K. D. Azatides: Solution and Liquid Phase Syntheses of a New Peptidomimetic. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11, 2539-2544.
7. Ragnarsson, U. Synthetic methodology for alkyl substituted hydrazines., *Chem. Soc. Rev.*, 2001, 30. 205-213.
8. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grègorie, B. Synthesis of N-(protected)aminophthalamides: application to the Synthesis of singly labelled isoniazid., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1998, **1**, 3683-3688.
9. Miotkowska, B., Zwierzak, A. Solid NaOH/K₂CO₃ – A New Highly Effective Base for Phase-Transfer Catalysed N-Alkylation of Diphenylphosphinic Hydrazide. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4731-4734.
10. Zawadski, S., Osowska-Pasewicka, K., Zwierzak, A. A Simple Alkylative Approach to Monoalkylhydrazines. *Synthesis*, 1987, 485-487.
11. Kluba, M., Zwierzak, A. Synthesis of 1,2-Dialkylhydrazines by Stepwise Phase-Transfer Catalysed N-Alkylation of Diphenylphosphinic Hydrazide. *Synthesis*, 1981, 537-539.

12. Mäeorg, U., Grehn, L., Ragnarsson, U. Prototypical Reagent for Synthesis of Substituted Hydrazines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 22, 2626-2627.
13. Mäeorg, U., Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a New Protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7, 681-684.
14. Mäeorg, U., Pehk, T., Ragnarsson, U. Synthesis of Substituted Hydrazines from Triprotected Precursors. *Acta. Chem. Scand.*, 1999, **53**, 1127-1133.
15. Grehn, L., Löhn, H., Ragnarsson, U. Stepwise Synthesis of Tetrasubstituted Hydrazines. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997, 1-2.
16. Grehn, L., Nyasse, B., Ragnarsson, U. A Practical Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Synthesis*, 1997, 1429-1432.
17. Staudinger, H., Hauser, E. Über neue organische. Phosphorverbindungen IV. Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta.* 1921, **4**, 861-886.
18. Loog, O., Mäeorg, U., Ragnarson, U. Synthesis of Hydrazines with Aromatic Substituents Using Triarylbiomuth Reagents. *Synthesis*, 2000. 1591-1597.
19. Horner, L., Hoffmann, H. Neuere Methoden der präparative organischen Chemie II, Präparative und analytische Bedeutung tertiärer Phosphine und verwadter Verbindungen. *Angew. Chem.*, 1956, **68**, 15, 473-504.
20. Horner, L., Oediger, H. Phosphininino-Verbindungen aus Phosphin-dihalogeniden und primären Aminen. *Lieb. Ann. Chem.*, 1959, Bd. 627, 142-162.
21. Zimmer, H., Singh, G. Synthesis of Some Triphenylphosphinalkylimines and Mono- and Dialkylaminotriphenylphosphonium Halides. *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 483-486.
22. Zimmer, H., Singh, G. Synthesis and some reactions of Triphenylphosphinamino-and (β -N- Disubstituted amino)imines. *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 1579-1581.
23. Barluenga, J., Merino, I., Viña, S.,Palacios, F. Regioselective Synthesis of 1-Alkyl-1-phenylhydrazines, 2-Alkyl-1-phenylhydrazines, and 1,2-Dialkyl-1-phenylhydrazines. *Synthesis*, 1990. **5**, 380-400.

24. Tšubrik, O., Mäeorg, U. Combination of *tert*-Butoxycarbonyl and Triphenylphosphonium Protecting Groups in the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Organic Letters*, 2001, **3**, 15, 2297-2299.
25. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grégoire, B. Synthesis of N-(protected)aminophthalimides: application to the synthesis of singly labelled isoniazid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 3685-3688.
26. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grégoire, B. New Synthesis of 1,1-Substituted Hydrazines by Alkylation of N-Acyl- or N-alkyloxycarbonylaminophthalimide Using the Mitsunobu Protocol. *J. Org. Chem.* 2000. **65**, 4370-4374.
27. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grégoire, B. N-*tert*-Butoxycarbonylaminophthalimide, a versatile reagent for the conversion of alcohols into alkylated *tert*-butylcarbazates or hydrazines via the Mitsunobu protocol. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2000. 205-207.
28. Brosse, N., Pinto, M.-F., Bodiguel, J., Jamart-Grégoire, B. A New Synthetic Route to Protected α -Hydrazinoesters in High Optical Purity Using the Mitsunobu Protocol. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 2869-2873.
29. Brosse, N., Jamart-Grégoire, B. Very efficient one-pot conversion of N-aminophthalimide derivatives into the corresponding N-amino-di-*tert*-butyl imidodicarbonates. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 249-251.
30. Brosse, N., Pinto M.-F., Jamart-Grégoire, B. Synthesis of N-(protected)aminophthalimides: application to the synthesis of singly labelled isoniazid. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 249-251.
31. Ried, W., Franz, G., Glutathion-Synthese nach der Pyrazolid-Methode, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1961, **644**, 141.
32. Brown, H. C., Cheng, M. T., Parcell, L. J., Pilipovich, D., Synthesis of 2,5 Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles, *J. Org. Chem.*, 1961, 4407-4409.
33. Groth, R. H., Effects of perfluoroalkyl groups on adjacent functions, *J. Org. Chem.*, 1960, **25**, 10,2-105.
34. Fritz, H., Kristinsson, H., Mollenkopf, M., Winker, T., ^{15}N and ^{13}C NMR Study of Acylated Hydrazines. The Instability of Trifluoroacetylhydrazide in the Solid State. *Magnetic resonance in chemistry*, 1990, **28**, 331-336.
35. Young, J. A., Durrell, W. S., Dresdner R. D., Fluorocarbon Nitrogen Compounds. VIII. Mono-, Di-, Tri- and Tetra-acyl Derivatives,

- Oxadiazoles and w-Bromo Acyl Isocyanates, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 2105-2109.
36. Ding, H., Friestad, G. K., Trifluoroacetyl-Activated Nitrogen-Nitrogen Bond Cleavage of Hydrazines by Samarium(II) Iodide, *Organic Letters*, 2004, **6**, 4, 637-640..
37. Allen, C. F. H., Identification of Phenyl Vinyl Ketone and Related Compounds as 2,4-Dinitrophenylhydrazones and Pyrazolines, *Can. J. Chem.*, 1975, **53**, 865-868.
38. Powell, J.W., Whiting, M. C. The decomposition of sulphonylhydrazone salts-I. Mechanism and stereochemistry. *Tetrahedron*, 1959, **7**, 305-310.
39. Chamberlin, A. R., Bond, T. F. Leaving-group variation in aprotic Bamford-Stevens carbene generation. *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 154-155.
40. Shainyan, B. A., Tolstikova, L. L., Meshcheryakov, V. I., Danilevich, Yu. S. Trifluoromethanesulfonic Hydrazides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2004, **40**, 8, 1071-1075.
41. US Pat. 3919301
42. Hendrickson, J. B., Sternbach, D. D., A mild oxidation of alkyl halides to aldehyde derivatives. *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 3450-3452.
43. Koppel, I., Koppel, J., Degeribeck, F., Grehn, L., Ragnarson, U. Acidity of imidodicarbonates and tosylcarbamates in dimethyl sulfoxide. Correlation with yields in the Mitsunobu reaction. *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 7172-7174
44. Koppel, Ilmar, Koppel, Jutta, Koppel, Ivar, Leito, I., Pihl, V., Wallin, A., Grehn, L., Ragnarson, U. Acidity of Benzoylcarbamates in dimethyl sulfoxide. Conformation of Mixed N/O Alkylation in the Mitsunobu Reaktion. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2*, 1993, 655—657.
45. Koppel, I., Koppel, J., Maria, P.-C., Gal, J.-F., Notario, R., Vlasov. V. M., Taft, R. W.. Comparison of Brønsted acidities of neutral NH-acids in gas phase, dimethyl sulfoxide and water. *International Journal of mass Spectroscopy and ion processes*, 1998, **175**, 61-69.
46. Yagupolskii, L. M., Petrik, V. N., Kondratenko, N. V., Sooväli, L., Kaljurand, I., Leito, I., Koppel, I. A. The immense acidifying effect of the supersubstituent =NSO₂CF₃ on the acidity of amides and amidines of benzoic acids in acetonitrile. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2*, 2002, 1950-1956.

47. Ragnarsson, U., Grehn, L., Koppel, J., Loog, O., Tšubrik, O., Mäeorg, U., Koppel, I., Bredihhin, A. Acidity of di- and triprotected hydrazine derivatives in dimethyl sulfoxide and aspects of their alkylation. *J. Org. Chem.*, submitted.
48. Koppel, I. A., Schwesinger, R., Breuer, T., Burk, P., Herodes, K., Koppel, I., Leito, I., Mishima, M. Intrinsic basicities of phosphorus imines and ylides: A theoretical study. *J. Phys. Chem. A.*, 2001, **105**, 9575-9586.
49. Kaljurand, I., Rodima, T., Leito, I., Koppel, I. A., Schwesinger, R. Self-consistent spectrophotometric basicity scale in acetonitrile covering the range between pyridine and DBU. *J. Org. Chem.*, 2000. **65**, 6202-6208.
50. Wada, M., Mitsunobu, O. Intermolecular dehydration between alcohols and active hydrogen compounds by means of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine. *Tetrahedron Lett.*, 1972, **13**, 1279-1282.
51. Schreiber, S.L. Hydrogen transfer from tertiary amines to trifluoroacetic anhydride. *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 1027-1030.
52. Платошкин, А.М., Чебурков, Ю.А., Кнунянц, И.Л. Новая реакция третичных аминов с галоидангидридами фторированных кислот. *Изв. АН СССР. Сер. Хим.*, 1969, **1**, 112-119.
53. Soufyane, M., Mirand, C., Levy, J. Synthesis of some fluorinated nitrogen heterocycles from (diethylaminomethylene)hexafluoroacetylacetone (DAMFA). *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 48, 7737-7740.
54. Hojo, M., Masuda, R., Okada, E. O-N, S-N, N-N exchange reactions at olefinic carbon atoms: facile synthetic method for β -trifluoroacetylvinylamines. *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 45, 6173-6176.
55. Zhu, S., Jin, G., Peng, W., Huang, Q. Cycloaddition reactions of β -trifluoroacetylvinyl ethers. *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2899-2905.
56. Пазенок, С., Герус, И., Чайка, Е., Ягупольский, Л. β -трифторметилдикарбоцианины и δ -трифторметилмероцианины. *ЖОрХ*, 1989, **XXV**, 2, 379-384.
57. US Pat. 5532411
58. Zhu, J., Bigot, A., Dau, M. E.T.H. 4-Nitrophenyltriflate as a New Triflating Agent. *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 7, 1181-1182.

59. Willis, M. C., Claverie, C. K. The selective preparation and Suzuki coupling reactivity of cyclic 1,3-dione derived mono- and ditriflates. *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5105-5107.
60. Comins, D. L., Dehghani, A. Pyridine-Derived Triflating Reagents: An Improved Preparation of Vinyl Triflates from Metallo Enolates. *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 42, 6299-6302.
61. Haszeldine, R. N. The Reactions of Metallic Salts of Acids with Halogens. Part 1. The Reaction of Metal Trifluoroacetates with Iodine, Bromine, and Chlorine. *J. Chem. Soc.*, 1951, 584.
62. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 52. ed.: The Chemical Rubber Co., Cleaveland. 1971-1972.
63. Талалаева, Т. В., Кочешков, К. А. Методы элементоорганической химии. Литий, натрий, калий, рубидий, цезий. Москва, Наука, 1971.
64. Мак Оми, Дж. *Защитные группы в органической химии*. Мир, Москва, 1976, 62-65.
65. Kocienski, P. J. *Protecting groups*. Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1994.
66. Green, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc, 1999, 518-525.
67. <http://www.sigmaaldrich.com/>
68. Paquette, L. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, 1995.