

TARTU ÜLIKOOL

Loodus- ja täppisteaduste valdkond

Keemia instituut

Orgaanilise keemia õppetool

Kaspar Uuselu

**Sekundaarsete ning tertsiaarsete amiidide metanolüüs
TfOH/CH₃OH/BBr₃ süsteemis**

Magistritöö (30 EAP)

Keemia

Juhendaja: Anton Mastitski, PhD

Tartu 2021

1 Infoleht

1.1 Sekundaarsete ning tertsiaarsete amiidide metanolüüs

TfOH/CH₃OH/BBr₃ süsteemis

Käesolevas uurimustöös on uuritud erinevate amiidide happekatalüütilist metanolüüsi. Töös kasutatavad amiidid sünteesiti vastavatest amiinidest ning karboksüülhappe klooranhüdriididest. Uuriti nii N-asendajate, kui amiidi struktuuri mõju happekatalüütilise metanolüüsi reaktsioonile. Töö käigus läbiviidud reaktsioone analüüsiti GCMS ja segusid puhastati kolonnkromatograafia abil. Samuti uuriti võimalust amiidi metanolüüsi reaktsiooni kiirendamiseks BBr₃ lisamisel ning analüüsiti saadud tulemusi eesmärgiga leida amiidide metanolüüsi võimalik reaktsioonimehhanism.

Märksõnad: GC-MS, metanolüüs, metüülestrid, trifluorometaansulfoonhape, orgaaniline süntees.

P390 – Orgaaniline keemia.

1.2 Methanolysis of secondary and tertiary amides in the

TfOH/CH₃OH/BBr₃ system

This research is of acid catalysed methanolysis of various amides in the presence of trifluoromethanesulphoric acid. All the starting amides were synthesised from amines and acid chlorides. Main focus was on studying effects of N-substituents and amide structure on the reaction products and reaction feasibility in the presence of different substituents. Also, an addition of BBr₃ was tested to alter the reaction and large scale 3.5 mmol reactions were carried out followed by separation by using column chromatography on silica gel. The progress of the reactions was monitored by using GC-MS quantitative method and possible reaction mechanism was suggested from previous literature.

Key words: GC-MS, methanolysis, methyl esters, trifluoromethanesulfonic acid, organic synthesis.

P390 – Organic chemistry.

Sisukord

1	Infoleht.....	2
1.1	Sekundaarsete ning tertsiaarsete amiidide metanolüüs TfOH/CH ₃ OH/BBr ₃ süsteemis ..	2
1.2	Methanolysis of secondary and tertiary amides in the TfOH/CH ₃ OH/BBr ₃ system.....	2
2	Kasutatud lühendid	5
3	Sissejuhatus.....	6
4	Kirjanduse ülevaade.....	7
4.1	Ajalooline ülevaade ja estrite rakendused.....	7
4.1.1	Fischeri esterdamine	7
4.1.2	Estrite saamine atsüülhaliididest.....	8
4.1.3	Estrite saamine karboksüülhappe anhüdriididest.....	8
4.1.4	Vähemkasutatavad estrite sünteesimeetodid.....	9
4.2	Amiidide happeline solvolüüs.....	12
4.2.1	Amiidide happeline hüdrolyüs.....	12
4.2.2	Amiidide alkoholüüs.....	14
5	Eksperimentaalne osa.....	17
5.1.1	Aparatuur ja töövahendid.....	17
5.1.2	Kasutatud solventide ja reaktiivide füüsikalised omadused [29].....	17
5.2	Üldised sünteesimeetodid.....	18
5.2.1	p-Nitrobensoüülkloriidi süntees.....	18
5.2.2	Nonanoüülkloriidi süntees	19
5.2.3	Amiidide süntees karboksüülhappe klooranhüdriidist.....	19
5.2.4	Ümerkristallimise üldine protseduur.....	19
5.2.5	Amiidide puhastamine vaakumdestillatsiooni teel	20
5.2.6	Amiidide metanolüüs 0.5 mmol skaalal.....	20

5.2.7	Sünteesitud amiidid.....	20
5.2.8	N-etüülbensaniliidi KU-59-2 süntees	23
5.2.9	Metanolüüsi kvantitatiivne analüüs GCMS abil	23
5.2.9.1	Amiidide metanolüüs 3.5 mmol skaalal.....	24
6	Tulemuste arutelu.....	26
6.1	Lähteainete süntees	26
6.2	N-asendatud amiidide metanolüüs	29
7	Kokkuvõte.....	35
8	Summary	36
	Methanolysis of secondary and tertiary amides in the TfOH/CH ₃ OH/BBr ₃ system	36
9	Tänuavaldus	37
10	Kasutatud kirjandus	38
11	Lisa 1. Amiidide IP ja TMR spektrid.....	42
12	Lisa 2. Metanolüüsi GCMS kvantitatiivse analüüsi tulemused	73
	Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	75
	Mina, Kaspar Uuselu,	75

2 Kasutatud lühendid

Alk – alküül

Ar – arüül

Bn – bensüül

Bz – bensoüül

DMSO – dimetüülsulfoksiid

EA – etüülatsetaat

ekv – ekvivalent

Et – etüül

GCMS – gaaskromatograaf-
massispektromeeter

Hex – n-heksaan

HMPA – heksametüülfosforamiid

GC – gaaskromatograafia

IP – infrapunaspetskoopia

Kt – keemistemperatuur

LAH – liitiumalumiiniumhüdriid

Me – metüül

MeOH – metanool

Non – nonanoüül

4-NO₂-Bz – 4-nitrobensoüül

PE – petrooleeter

Ph – fenüül

Pr – propüül

R_f – retentsioonifaktor

R_t – retentsiooniaeg

TLC – planaarkromatograafia

St – sulamistemperatuur

TfOH – trifluorometüülsulfoonhape

TMR – tuumamagnetresonants-
spektroskoopia

UV – ultraviolettkiirgus

3 Sissejuhatus

Amiidide kui võrdlemisi vähereaktiivse aineklassi happelise solvolüüsi kohta varasemad kirjandusandmed peaaegu puuduvad. Solvolüüsi reaktsioonid amiididega kulgevad aeglaselt, kohati erakordselt aeglaselt. Peale selle ei ole ajaloolielt olnud kuigi palju reaktsioone, mis vajaksid amiidist metüülestri sünteesi. Seetõttu pole amiidi alkoholüüsi sünteetilises keemias laialdaselt kasutatud kuni tekkis takistus bioaktiivsete ühendite sünteesil, kus nitrili hüdrolyüsil tekkinud amiid oli vaja metüül- või propüülestriks konverteerida. Meie töörühm töötajate tehtud katsed superhappe TfOH-ga andsid ühe puhta, kuid mitte väga kiire reaktsioonietapiga soovitud metüülestri karfentanüüli sünteesirajal. Edasised katsed primaarsete amiidide metanolüüsil andsid aluse uurida antud metoodikat edasi. Teadaolevalt esmakordselt sooritatud katsed amiidide metanolüüsiks TfOH-ga näitasid, et primaarsete amiidide korral võiks antud reaktsioon leida rakendust sünteetilises keemias metüülestri sünteesil. Edasine huvi sekundaarsete amiidide ning erinevate N-asendusrühmade mõjule ajendas ette võtma käesoleva teadustöö.

Antud töö eesmärkideks oli pakkuda amiidide metanolüüsi reaktsioonile võimalik mehhanismi, uurida meetodi üldist rakendatavust erinevate amiidide korral, uurida nii amiidi struktuuri, kui ka N-asendajate mõju metanolüüsi reaktsioonile ning leida tingimused, mis võimaldaksid muuta amiidide metanolüüsi reaktsiooni veelgi tõhusamaks. Nende eesmärkide täitmiseks viidi läbi antud uurimustöö.

4 Kirjanduse ülevaade

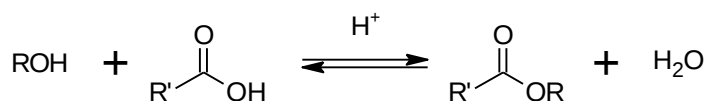
4.1 Ajalooline ülevaade ja estrite rakendused

Termini ester võttis esimest korda kasutusele 1850. aastal Gmelin saksakeelsest sõnast *Essigäther* (äädikester), mis omakorda tähendab etüülatsetaati [1]. Estrite sünteesi teaduslik algus avaldati Emil Fischeri ja Arthur Speieri poolt 1895 saksakeelses väljaandes „Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft“ [2]. Estrite laia leviku tõttu looduses ei ole teada, millal esimesed estrid eraldati. Samal ajal võib üsna kindlalt väita, et rasvhapete triglütseriidid olid esimesed enam-vähem puhtad estrid, mida inimkond õppis eraldama ja toitainetena kasutama ürgsetest aegadest peale. Varajaste allikate põhjal on teada, et estrid on olnud osa pikaajalisest alkoholi destilleerimise kultuurist inimkonna ajaloos [3]. Nüüdseks omavad estrid lugematut arvu rakendusi. Näiteks võib tuua nende kasutust orgaanilises sünteesis kaitserühmadena, lõhna- ja maitseainetena, emulgaatoritena, ravimite toimeainetena ja erinevate polümeeridena (atsetüülselluloos, PET jne) [1].

Lai kasutusala ja tähtsus on tekitanud vajaduse erinevate estrite sünteesimeetodite loomise järgi. Järgnevalt vaatleme põhilisi estrite sünteesimeetodeid.

4.1.1 Fischeri esterdamine

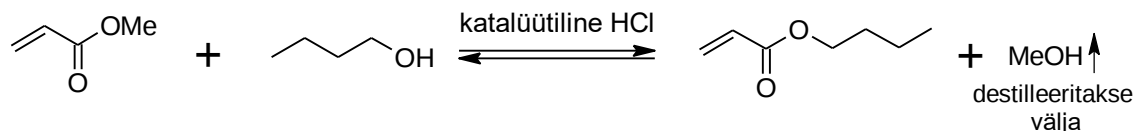
Antud reaktsioon on klassikaline estrite saamise viis, mis leidub pea igas orgaanilise keemia õpikus [4, 5]. Aluseks on karboksüülhappe ja alkoholi vaheline happekatalüütiline reaktsioon (**Skeem 1**). Kuna tegemist on tasakaalulise ehk pöörduva reaktsiooniga, siis kasutatakse reaktsiooni saagise suurendamiseks järgmisi võtteid: (i) ühe reagenti liiga (kas karboksüülhappe või alkoholi), (ii) reaktsioonisegust vee eraldamist või (iii) produkti eemaldamist reaktsioonisegust [5].



Skeem 1. Fischeri esterdamise üldine reaktsioonivõrrand.

Praktiliselt kasutatakse vee eemaldamiseks Dean-Starki aparati, mille abil destilleeritakse vesi reaktsioonisegust benseeniga või mõne teise solvendiga (nt. CHCl_3) välja [5]. Benseen moodustab veega madalalt keeva aseptroobi, milles on 9% vett ning keeb 69 °C juures, kuid kondenseerumisel laguneb ning benseen suunatakse tagasi reaktsioonisegusse.

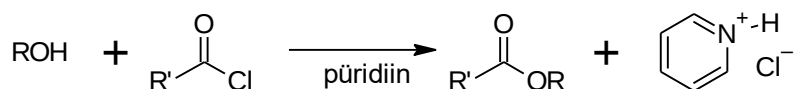
Fischeri esterdamise piirjuht on nn ümberesterdamine, kus reagentideks on ester ja uus alkohol. Reaktsioon on tasakaaluline ning järgib samuti Le Chatelier' printsiipi, mistõttu tuleb reaktsiooni läbiviimiseks tavaliselt eemaldada saadud alkohol destillatsiooni teel (**Skeem 2**).



Skeem 2. Ümberesterdamise üldine reaktsioonivõrrand.

4.1.2 Estrite saamine atsüülhaliididest

Estreid on samuti võimalik saada karboksüülhappe derivatidest, nagu atsüülhaliidid. Reaktsiooni käigus tekib atsüülhaliidi ja alkoholi vahelises reaktsioonis ester ning vesinikhaliid (**Skeem 3**) [5]. Vesinikhaliidi sidumiseks ja atsüülimise reaktsiooni katalüüsiks reeglina kasutatakse nõrka alust, näiteks püridiini [5].



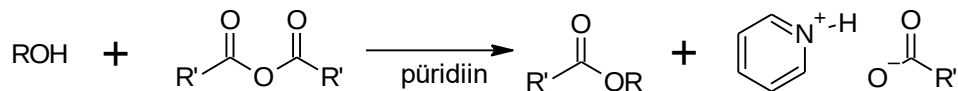
Skeem 3. Atsüülkloriidist estrite saamise üldine reaktsioonivõrrand.

Tekkiva vesinikkloriidi sidumine aitab reaktsiooni saaduste suunas juhtida. Samuti on reaktsioon atsüülkloriidi reaktiivsuse tõttu võrdlemisi kiire.

Peale atsüülimist püridiini või mõne teise nõrgalt nukleofiilse aluse juuresolekul tuntakse ka Schotten-Baumanni meetodit, kus kasutatakse orgaanilist faasi (nt. diklorometaani või kloroformi) ning aluselist vesifaasi (nt. NaOH või KOH vesilahust) [6, 4]. Reaktsiooni käigus tekkiv vesinikhaliid lahustub vesifaasis ning reageerib alusega. Faaside eraldatus aitab vältida OH^- atakki atsüülkloriidile ehk soovimatut karboksüülhappe teket [4].

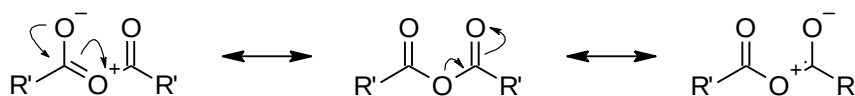
4.1.3 Estrite saamine karboksüülhappe anhüdriididest

Karboksüülhappe anhüdriidid on kondenseerunud karboksüülhappe dimeerid, mis on palju reaktiivsemad kui vastav karboksüülhappe [4]. Estrite saamine käib sarnaselt atsüülhaliididega, kus protsessi katalüüsamiseks ja tekkiva happe sidumiseks lisatakse mõnda nõrka alust (nt. püridiini) [5]. Samuti on võimalik kasutada happekatalüütilist atsüülimist karboksüülhappe anhüdriidiga.



Skeem 4. Happeanhüdriidist estri saamise üldine reaktsioonivõrrand.

Happeanhüdriidi suurem reaktiivsus on seotud hapniku vaba elektronpaari jagamisega kahe karbonüülse rühma vahel (**Skeem 5**). Kuigi hapnik on elektronegatiivsem kui kloor, siis on ta parem elektronpaari doonor sp^2 -süsinikule [5]. Kahe karbonüülrühma vaheline hapniku elektronpaari jagamine vähendab C-O sideme stabiilsust (**Skeem 5**). Seetõttu on happeanhüdriid reaktiivsem kui vastav karboksüülhape. Lisaks anhüdriidiga atsüülides vabanev karboksüülhape on stabiliseeritud resonantsiga ja on heaks lahkuvaks rühmaks.

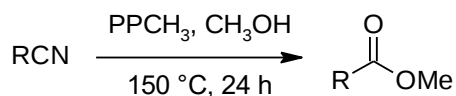


Skeem 5. Happeanhüdriidi resonantsstruktuurid.

Lisaks atsüülimisele karboksüülhpetega ja nende derivaatidega on olemas rida alternatiivseid estrite sünteesimeetodeid, millest mõningad on kirjeldatud allpool (**4.1.4**).

4.1.4 Vähemkasutatavad estrite sünteesimeetodid

Klassikaliste meetodite sobimatuse korral saab estrite sünteesiks kasutada eksootilisemaid meetodeid. Näiteks, nitrilidest on võimalik saada ühe reaktsioonietapiga metüülestreid, kasutades polüfosfaatestreid (**Skeem 6**) [7]. Antud süntees viidi läbi suletud anumaskõrgendatud temperatuuridel ja rõhul [8, 7].

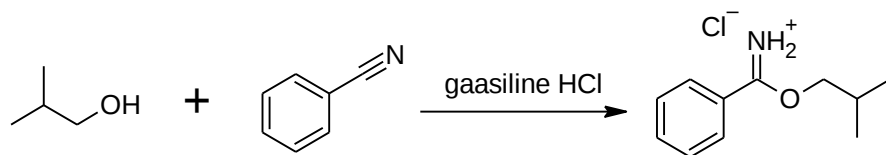


Skeem 6. Polüfosfaatestri katalüüsil nitrilist metüülestri sünteesiskeem [7].

Kasutatud polüfosfaatester sünteesiti kasutades fosforpentoksiidi ja kloroformi vahelist reaktsiooni ning saadud toorprodukti kasutati katalüsaatorina [8, 7].

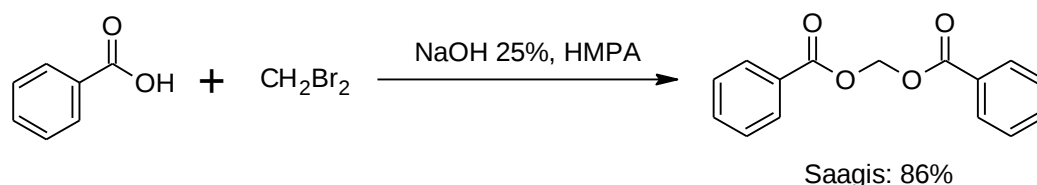
Estrite süntees nitrilidest omab ka tööstuslikku rakendust opioidsete analgeetikute (nt. Meperidiini) sünteesis [9]. Selleks kasutatakse Pinneri reaktsiooni. 1877. aastal avastasid Pinner ja Klein prootonkatalüütilise reaktsiooni alkoholi ja nitrili vahel veevabas keskkonnas (**Skeem 7**)

[10, 11]. Nendel tingimustel saadakse iminoester, mis kergesti hüdrolüüsib vee toimel vastavaks estriks [12].



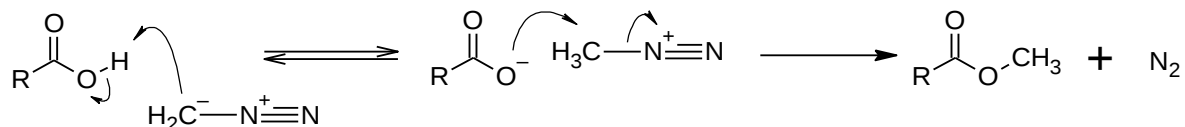
Skeem 7. Pinneri reaktsioon isobutanooli ja bensonitriili vahel.

Lisaks nitriilidele on estreid on võimalik saada võrdlemisi kiire reaktsioonina karboksüülhappe naatriumsoolast ning alküülhaliidist dipolaarse aprotoonse solvendi HMPA solvokatalüüsil aluse juuresolekul [13, 14]. Kasutades dihaliide on antud reaktsiooni abil võimalik hõlpsasti sünteesida diestreid, näiteks bensoehappe ja dibromometaani vahel (**Skeem 8**)[13, 14].



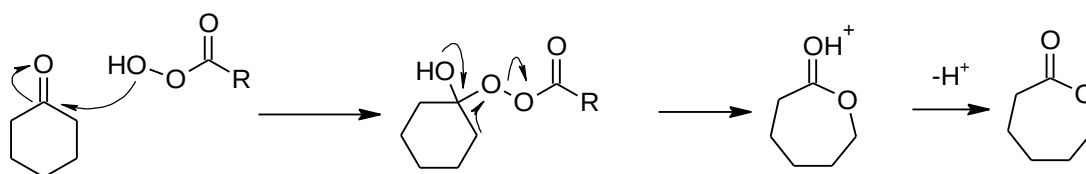
Skeem 8. Diestri süntees bensoehappe Na-soolast ja dibromometaanist HMPA katalüüsil [13].

Metüülestriite saamiseks pehmetel tingimustel saab kasutada diasometaani, mis konverteerib karboksüülhappe vastavaks metüülestriks [6] (**Skeem 9**). Reaktsiooni eeliseks on lahkuva rühma eemaldumine gaasilise N₂ kujul, mistõttu saab reaktsiooni läbi viia toatemperatuuril ning saagised on sageli kuni 100%. Diasometaani suurimaks puuduseks on tema ebastabiilsus. Diasometaan on plahvatusohtlik kollane gaas, mida tavaliselt kasutatakse lahuseks dietüüleetris, kuid sellegipoolest nõuab siledade lihvidega ning teravate nurkadeta aparatuuri plahvatusohu vältimiseks [15]. Samuti valmistatakse diasometaan vahetult enne reaktsiooni, tavaliselt N-metüül-N-nitrosouureast aluse juuresolekul ning destilleeritakse dietüüleetri aseptroobina enne kasutamist [4]. Eelmainitud probleemide tõttu kasutatakse diasometaani vaid nendel juhtudel kui teised meetodid ei võimalda antud estrit sünteesida.



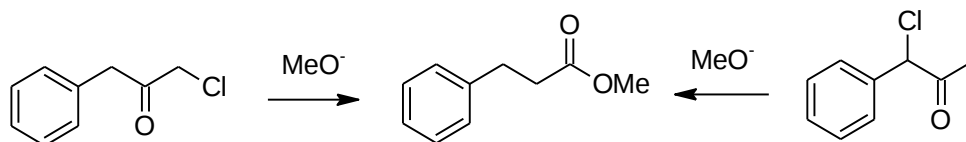
Skeem 9. Diasometaaniga estrite saamine.

Vähem kasutatud estrite sünteesireaktsioonidest saab esile tõsta Baeyer-Villigeri oksüdatsiooni ning Favorskii ümbergrupeerungi. Baeyer-Villigeri reaktsiooni iseloomustab peroksühappe nukleofiilne OH rühm, kuna lahkuvaks rühmaks on karboksülaatioon, mis on stabiliseeritud resonantsiga (**Skeem 10**) [4].



Skeem 10. Baeyer-Villigeri reaktsioon.

Favorskii ümbergrupeerung toimub läbi tsüklilise vaheühendi, tsüklopropanooni, mis on väga elektrofiilne tsükli geomeetria tõttu, mis vähendab karbonüülse süsiniku sp^2 orbitaali stabiilsust [4]. Seega kahe erineva α -kloroketooni reaktsioonil metoksiidiga saadakse sama metüülester [4] (**Skeem 11**).



Skeem 11. Favorskii reaktsioon kahe erineva α -kloroketooniga.

Veel üheks vähem levinud estrite sünteesimeetodiks on amiidide alkoholüüs, mis on üsna harva rakendatav ja mille kohta puudub suur andmete maht. Selle tõttu saab suuremat hulka võrdlusandmeid amiidide madalate alkoholidega alkoholüüsi reaktsiooni jaoks amiidide happelise hüdrolüüsi andmetest. Amiidide happeline hüdrolüüs ja alkoholüüs on põhjalikult vaadeldud punktis 4.2.

4.2 Amiidide happeline solvolüüs

4.2.1 Amiidide happeline hüdroolüüs

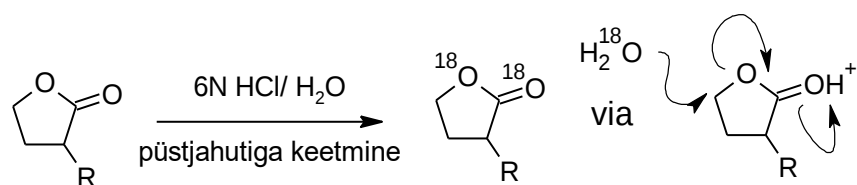
Amiidide happeline hüdroolüüs on analoogne estrite omale ning on põhjalikult uuritud valkudes olevate peptiidsidemete katkemise läbi. Neutraalse pH mittekatalüütiline peptiidsideme hüdroolüüsi poolestusaeg on 350 kuni 600 aastat [16]. Olulist rolli mängib amiidsideme erakordne stabiilsus läbi resonantsstruktuuride. On teada, et amiidrühma π -sideme resonants takistab nukleofiilset rünnakut karbonüülsele süsinikule. Samuti põhjustab resonans sideme tasapinnalisust, mille tulemusel π -orbitaalid saavad elektrontihedust jagada. Arvutuskeemilised arvutused on näidanud, et peptiidsideme tasapinnalisuse lõhkumine suurendab märgatavalt viimase reaktiivsust ning võimaldab kergemini hüdroolüüsuda [17].

Amiidide hüdroolüüsi mehhanism sarnaneb estri hüdroolüüsile. 1969. aastal avaldatud teoses „Structure and Mechanism in Organic Chemistry“ postuleerib C. K. Ingold kaheksa estrite hüdroolüüsi mehhanismi, millest seitse on eksperimentaalselt tõestatud [18, 6]. Ingold jaotas mehhanismid neljaks happeliseks ja neljaks aluseliseks mehhanismiks tähistustega A ja B vastavalt. Happelised mehhanismid jaotati edasi esilgse protoneerumissaidi järgi atsüülseteks A_{AC} , kus protoneerub atsüülne hapnik, ning alküülseteks A_{AL} , kus protoneerub alkoksüülne hapnik [18]. Number mehhanismis tähistab unimolekulaarset reaktsiooni ning bimolekulaarset reaktsiooni, sarnaselt S_N1 ja S_N2 reaktsioonimehhanismidele.

Happekatalüütiline estri hüdroolüüs ei ole ainult pöörduv, tasakaaluline reaktsioon, vaid ka sümmeetriline, ehk sama mehhanism kehtib estri moodustumisel karboksüülhapest ja alkoholist [6]. Enamlevinud A_{AC2} mehhanismi iseloomustab tetraeedriline vaheühend, mistõttu on steerilise takistuse mõju reaktsioonitsentris reaktsiooni kiirusele suurem, takistades nukleofiili atakki optimaalse nurga alt. Unimolekulaarne A_{AC1} mehhanism konkureerib bimolekulaarse A_{AC2} mehhanismiga tugevalt happelistes tingimustes, kus karbokatiooni vaheühend on stabiliseeritud läbi lähteühendi mesomeersete efektide. Mehhanismide A_{AC1} ja A_{AC2} unimolekulaarse ning bimolekulaarse iseloomu tõttu kasutavad paljud teadlased happelise hüdroolüüsi mehhanismide eristamisel lihtsalt A_1 ja A_2 tähistusi.

A_{AC1} mehhanism on tõestatud tugevalt happelistes tingimustes estrite hüdroolüüsil, kus H_2SO_4 kontsentratsioon ületab 90% [19]. Alkoksüülrühma protoneerumisega mehhanismid on vähem levinud, kuid A_{AL1} mehhanismi on täheldatud bensüülatsetaatide hüdroolüüsil kontsentreeritud

H₂SO₄-s ning A_{AL}2 mehhanism raporteeriti esimest korda 1991 aastal γ -laktoonide hüdrolüüsil 6N HCl keskkonnas [18, 20]. Laktoonide hüdrolüüsil on täheldatud laktooni kõrvalrühmade epimeriseerumist C-4 juures, kuid mitte C-3 juures [20]. Seega uurisid Moore ja kaastöölised laktooni hüdrolüüsi ning leidsid, et mõlemad laktooni hapnikud tegid läbi isotoopvahetuse H₂¹⁸O-ga hüdrolüüsil [20]. Antud nähtus saab juhtuda A_{AL}2 mehhanismi korral, kus esmalt protoneerub atsüülne hapnik, seejärel toimub H₂¹⁸O nukleofiilne atakk C-4 süsinikule, mis avab laktooni ja võimaldab atsüülsele hapnikul isotoopvahetust, sest karboksüülhape vahetab kergesti hapnikku vee molekuliga ning lõpuks intramolekulaarne atakk 4-hüdoksüsühma poolt karboksüülhappele andes esialgse laktooni, mille mõlemad hapnikud on vahetunud (**Skeem 12**).



Skeem 12. Laktooni happeline hüdrolüüs A_{AL}2 mehhanismi järgi.

Amiidide happekatalüütilisel hüdrolüüsil moodustuvad amiinide soolad, mistõttu on reaktsioon praktiliselt pöördumatu. Amiidsideme stabiilsus omakorda määrab ka aineklassi reaktsioonivõime. Reaktsioonivõimele avaldavad mõju vastavalt unimolekulaarsele mehhanismile A_{AC}1 asendusrühmade elektroonsed efektid, mistõttu pakub huvi erinevate induktiiv- ja mesomeersete rühmade mõju reaktsiooni kiirusele. Bimolekulaarse mehhanismi A_{AC}2 järgi avaldavad mõju solvendi efektid ning steeriline takistus reaktsioonitsentrile, mistõttu pakuvad huvi asendusrühmad võrdlemisi erineva steerilise takistuse, kuid sarnase elektroonse mõjuga reaktsioonitsentrile.

Amiidi hüdrolüüsi kiirust suurendavad elektronaktseptoorsed asendusrühmad benseenituumas *para*-asendis läbi resonantsstruktuuri vähendades elektrontihedust elektrofiilsel karbonüülsele süsinikule ning elektrondonoorsed rühmad omakorda aeglustavad reaktsioone sama efekti läbi [18]. Bensamiidide korral on antud trendi uuritud juba üle 100 aasta tagasi HCl vesilahustes kõrgendatud temperatuuril (**Tabel 1**) [18].

Amiidi happelise hüdrolüüsi mehhanism on käesoleval hetkel kirjanduses ebaselge [6]. Üldiselt on teada, et protoneerub karbonüülne hapnik ning reaktsioon on teist järku, mis viitab A_{AC}2 mehhanismile [6]. Üldiselt on teada, et bensamiidide happelise hüdrolüüsi puhul asendusrühmad benseenituumas mõjutavad reaktsioonikiirust, kuid amiidsideme stabiilsuse tõttu on võrdlemisi

vähe andmeid sekundaarsete ja tertsiaarsete amiidide hüdrolüüsi kohta. Samuti on vähe uuritud kontsentreeritud väävelhappest tugevamate hapete mõju amiidide hüdrolüüsile.

Asendus	NH ₂	OH	Me	H	I	Br	Cl	NO ₂
para	0.85	-	0.84	1	-	0.86	0.91	1.13
meta	0.81	-	0.87	1	-	0.94	-	0.94
orto	0.085	0.208	0.105	1	0.051	-	0.153	0.026

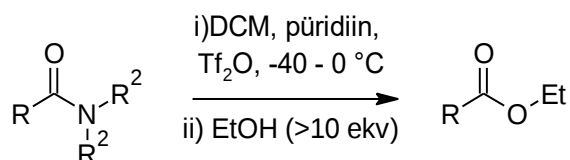
Tabel 1. Bensamiidide hüdrolüüs HCl vesilahuses 100 °C juures [18].

4.2.2 Amiidide alkoholüüs

Amiidide alkoholüüsi uurimisel tasub vaadelda ja toetuda nii lähteamiidide, kui ka reaktsiooni käigus saadavate estrite hüdrolüüsi andmetele. On teada, et karbonüülühendite reas on amiidid kõige stabiilsemad hüdrolüüsi suhtes ning isegi estrid hüdrolüüsuvad amiididest kergemini [4]. Seega nõuab amiidide hüdrolüüs sageli pikaajalist kuumutamist ning happe- või aluselist katalüüsi [4]. Amiidide alkoholüüs on aga veelgi keerukam ROH väiksema nukleofiilsuse tõttu.

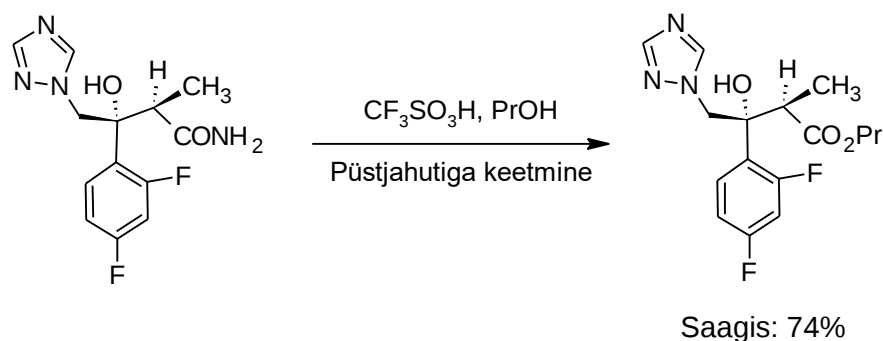
Amiidsideme reaktsioonivõime tõstmiseks kasutatakse tugevaid happeid. Üheks selliseks happeks on trifluorometaansulfoonhape (TfOH), mille Hammetti happelisus on $H_0 = -14.1$ ehk enam kui kaks suurusjärku suurem kui kontsentreeritud väävelhappel, mille $H_0 = -12$, mistõttu TfOH kuulub superhapete hulka [21]. Teiste TfOH omaduste hulka kuulub madal nukleofiilsus, nõrk oksüdeeriv toime, võrdlemisi madal toksilisus, hea lahustuvus orgaanilistes solventides ja omadus mitte hüdrolüüsuda vee toimel võrreldes teiste superhapetega [21]. Nende omaduste tõttu on TfOH leidnud suurt kasutust erinevates happekatalüütilistes sünteesides ning samuti ka selles töös.

Amiidide alkoholüüsi uurimiseks on varasemalt kasutatud tugevaid happeid. Chua ja Charette on uurinud amiidide alkoholüüsi kaheetapilise ühe poti reaktsioonina, kasutades amiidi aktiveerimiseks trifluorometaansulfoonianhüdriidi ehk Tf₂O -40 °C juures lisades 10 ekv EtOH-d (**Skeem 13**) [22].



Skeem 13. Chua ja Charette'i poolt avaldatud amiidi alkoholüüsi reaktsioon [22].

2008. aastal avaldatud artiklis kasutasid Takuya Uchida ja kaastöölised triasooli tuuma ja propüülesterühma sisaldava ühendi sünteesil vastava primaarse amiidi konverteerimist propüülestriks keetes lähteamiidi lahust n-propanoolis 38 ekv TfOH juuresolekul (**Skeem 14**) [23].

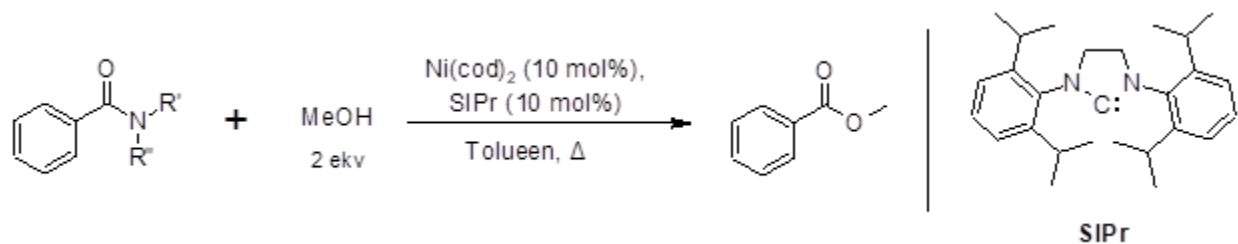


Skeem 14. TfOH katalüüsil amiidi alkoholüüs propanooliga triasooli derivaadi sünteesil [23]. Nitrilide konverteerimine estriteks on sageli üsna tülikas, aeglane ja ei kulge väga kõrgete saagistega. Sellised probleemid esinesid ka väga tugeva sünteetilise opiooni karfentanüüli sünteesirajal. Nimelt, Anthony Kiesslingi ja Cynthia McClure'i raskused karfentanüüli metüülestriist vaheühendi sünteesiga tulid nitrili mitmeetapilisest konverteerimisest metüülestriks. Antud lähenemise kohaselt sünteesiti esmalt nitrilist Pinneri reaktsiooni abil amiid mis järgnevalt oli vaja muuta metüülestriks. Varasem karfentanüüli sünteesitee hõlmas vastava amiidi hüdroolüüsi NaOH-ga Na-karboksülaadiks, mis seejärel alküüliti metüüljodiidiga vastavaks metüülestriks [10]. Antud meetodi puuduseks on võrdlemisi madal saagis. Lahendusena võeti kasutusele Meerweini reagent (trimetüüloksotetrafluoroboraat). Selle tulemusena saadi Pinneri reaktsioonist tuntud vaheühend - imidaatester, mis edasi hüdroolüüsi soovitud estriks [10].

Weltrowska *et al* sünteesisid karfentanüüli nn "carba"-analoogi, mille piperidiinne lämmastik oli asendatud süsinikuga [24]. Antud sünteesirajal kasutati amiidse vaheühendi alkoholüüsiks amiidi metanoolis lahuse 4 päeva pikkust kuumutamist suletud ampullis 110 °C juures 3.5 ekv p-tolueensulfoonhappe monohüdraadi juuresolekul. Vajaliku metüülestri saagis oli 30% [24]. Karfentanüüli vaheühendiks oleva amiidi happelist hüdroolüüsi raskendab kahe aluselise aminorühma olemasolu ning alkoholüüsil tekkiv amiin neutraliseerib samuti reaktsiooni kulgedes osa happest ära. Seetõttu tuleb kasutada vähemalt 3 ekv hapet, et reaktsiooni lõpuks oleks aluselised rühmad kaetud, kuid praktikas kasutati suuremat happe liiga.

2019. aastal avaldatud artiklis täiendasid Eerold Vellemäe ja kaastöölised karfentanüüli sünteesirada, konverteerides vastava amiidi metüülestriks keevas metanooli lahuses 13.3 ekv TfOH juuresolekul, saavutades 65% saagise 96 tunni pikkuse püstjahutiga keetmise tulemusena [25].

Kalifornia ülikooli teadlased avaldasid 2015. Aastal uudse amiidide alkoholüüsi reaktsiooni Ni-katalüüsil, kus kasutati bis(1,5-tsüklooktadien)Ni(0) ehk Ni(cod)₂ kompleksi, millest moodustati *in situ* aktiivne kompleks N-heterotsükliilise karbeeni SIPr abil ning saavutati sekundaarsete amiidide alkoholüüsil kuni kvantitatiivseid saagiseid (**Skeem 15**) [26, 27]. Arvutuslikud ja eksperimentaalsed katsed näitasid, et antud reaktsiooni saagis oli R' = Me, R'' = H korral 0%, R' = Ph, R'' = H korral 55% ja R' = Ph, R'' = Me korral peaaegu kvantitatiivne. Seega kirjeldatud meetod omab üsna piiratud rakendusala kuna on väga sõltuv lähteamiidi N-asendajate elektronefektidest [26]. Eelmainitud reaktsioonid viidi läbi lämmastikkapis niiskuse- ja hapnikuvabades tingimustes suletud anumaski rõhu all 105 °C juures, mis veelgi raskendab Ni-katalüütilise meetodi preparatiivset rakendamist [26].



Skeem 15. Ni-katalüüsitud amiidide metanolüüs Kalifornia ülikooli teadlaste poolt [26].

Primaarsete amiidide metanolüüsi kohta TfOH/ CH₃OH süsteemis on varasemalt uuritud ka meie uurimisrühmas. Töö tulemusena selgus, et TfOH juuresolekul amiidide metanolüüsi reaktsiooni saagiseid on vahemikus 80-98% pärast 24–50 tunni pikkust püstjahutiga keetmist [28]. Samal ajal eelmainitud töö piirdus ainult primaarsete amiidide metanolüüsi uurimisega ja üldiseks meetodi rakendatavuse ja kasutatavuse hindamiseks on vaja varieerida N-asendajaid. See vajadus pani aluse sekundaarsete ja tertsaarsete amiidide metanolüüsi uurimisele, mida uuriti antud töös.

5 Eksperimentaalne osa

5.1.1 Aparatuur ja töövahendid

- TLC analüüsid teostati silikageelplaadidel Macherey-Nagel SIL G-25 UV₂₅₄ lainepikkusel 254 nm. Keemilise ilmutina kasutati KMnO₄ happelist lahust.
- Ainete kolonnkromatograafiliseks lahutamiseks kasutati silikageeli Merck Silica gel 60, mesh 70-230 (0,063-0,2 mm) vahekorras 1:100 massi järgi.
- GCMS analüüsid viidi läbi gaaskromatograafil Agilent Technologies 7890A, millel kasutati massidetektorit Agilent Technologies 5975C inert XL MSD. Kõik analüüsid viidi läbi heeliumiga kasutades meetodit Varvara.MSD.
- IP spektrid mõõdeti seadmel Perkin Elmer Spectrum BX II kasutades ATR mõõtmistehnikat.
- Sulamistäpp määrati seadmel Stuart Melting Point Apparatus SMP11 klaaskapillaarmetodit kasutades. Sulamistäppe ei korrigeeritud.
- TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance-III 700 MHz ja Bruker Avance-II 200 MHz spektromeetril, kasutades solvendina CDCl₃ või DMSO-d₆ ja sisestandardina tetrametüülsilaani.
- Vaakumeerimiseks kasutati rotaatoraurutit BUCHI Rotavapor R-210 ja lüofilisaatori Martin Christ Alpha 1-2 LD plus.

5.1.2 Kasutatud solventide ja reaktiivide füüsikalised omadused [29]

Aine nimetus	M (g/mol)	St (°C)	Kt (°C)	ρ (g/ml)	n _D 20
Allüülamiin	57.09	−88	53	0.761	1.420
Aniliin	93.13	−6	184	1.022	1.586
Atseetaniliid	135.16	113-115	304	-	-
Atsetoon	58.08	-94	56	0.791	1.3590
Bensamiid	121.14	125-128	-	-	-
Bensoüülkloriid	140.57	−1	198	1.211	1.553
Boortribromiid	250.52	−46	~90	2.60	-
DCM	84.93	-97	40	1.325	1.4240
Dietüülamiin	73.14	−50	55	0.707	1.385
Difenüülamiin	169.22	50-53	302	-	-
Diisopropüülamiin	101.19	−61	84	0.722	1.392
DIPEA	129.24	−50	127	0.742	1.414

DMF	73.10	-61	153	0.944	1.4310
DMSO	78.13	16-19	189	1.10	1.479
EtOH	46.07	-130	78	0.785	1.3600
Etüülatsetaat	88.11	-84	76.5-77.5	0.902	1.3720
H ₂ O	18.02	0	100	1.000	1.3328
Heksaan	86.18	-95	69	0.659	1.3750
Klorobenseen	112.56	-45	132	1.107	1.5240
Kloroform	119.38	-63	61	1.492	1.4460
LAH	37.95	125	-	-	-
MeOH	32.04	-98	64.6	0.791	1.3290
Metüülbensoaat	136.15	-12	198-199	1.088	1.516
Metüülnonanoaat	172.26	-	213-214	0.875	1.421
Metüül-p-nitrobensoaat	181.15	94-96	-	-	-
N-bensüülaniliin	183.25	35-38	306-307	1.061	-
Nonanoüülkloriid	176.68	-60.5	108-110 °C/21.8 mmHg	0.94	-
Nonüülhape	158.24	9	268-269	0.906	1.432
p-nitroaniliin	138.12	146-149	260 °C/100 mmHg	-	-
p-nitrobensoehape	167.12	237-240	-	-	-
p-nitrobensoüülkloriid	185.56	71-74	202-205 °C/105 mmHg	-	-
Propüülamiin	59.11	-83	48	0.719	1.388
TfOH	150.08	-	162	1.696	1.327
THF	72.11	-108	67	0.886	1.4070
Tionüülkloriid	118.97	-105	79	1.631	1.518
Tolueen	92.14	-93	111	0.867	1.4960

Tabel 2. Kasutatud solventide ja reaktiivide füüsikalised omadused. *tihedus antud 25°C juures.

5.2 Üldised sünteesimeetodid

Töös kasutatud ained sünteesiti lähteainetest kasutades loetletud sünteesimeetodeid. Laboris töötamisel järgiti vastavaid ohutusnõudeid ja ohutu laboris töötamise võtteid.

5.2.1 p-Nitrobensoüülkloriidi süntees

500 mL kahekaelaga ümarkolbi kaaluti 1.0 ekv p-nitrobensoehapet (46.913 g, 0.281 mol), lisati 100 mL kloroformi ning 0.1 ekv DMF-i (2.090 g, 0.02862 mol). Seejärel lahustati 1.01 ekv SOCl₂ (33.926 g, 0.285 mol) 100 mL kloroformis, millest pool lisati otse reaktsioonisegule. Reaktsioonisegu keedeti püstjahutiga ning ülejäänud SOCl₂ lahus lisati tilklehtri abil aeglaselt 15 min jooksul. Seejärel saadud reaktsioonisegu keedeti 1h N₂ õhupalli all, mis aeglaselt täitus eralduva SO₂ tõttu. Kui SO₂ eraldumine oli visuaalselt lõppenud, siis võeti reaktsioonisegust pipetiga proov (paar tilka), mis derivatiseeriti lisades 0.5 ml metanooliga ja analüüsiti TLC abil

1:1 EA/PE voolutis (R_f metüülester = 0.814). Reaktsiooni lõpuni viimiseks lisati 0.05 ekv SOCl_2 (1.674 g, 0.0139 mol) 15 mL kloroformis ning keedeti püstjahutiga lisaks 30 min, kuni SO_2 eraldumine lõppes ja TLC plaadil lähteaine laik ($R_f \approx 0$) kadus. Saadud reaktsioonisegu lahjendati DCM-iga 250 mL mõõtkolvis märgini ning saadi 1.124 M lahus KU-36-2, mida kasutati edaspidistes amiidide atsüülimise reaktsioonides ilma täiendava puhastamiseta.

5.2.2 Nonanoüülkloriidi süntees

500 mL ümarkolbi kaaluti 1.0 ekv nonaanhapet (43.038 g, 0.272 mol), lisati 100 mL kloroformi ning 0.1 ekv DMF-i (2.077 g, 0.02862 mol). Seejärel valmistati 1.05 ekv SOCl_2 (34.402 g, 0.285 mol) lahus 100 mL kloroformis. SOCl_2 lahus lisati tilklehtri abil aeglaselt 15 min jooksul reaktsioonisegule ning reaktsioonisegu keedeti püstjahutiga N_2 õhupalli all 1 h, kuni SO_2 eraldumine visuaalselt lõppes. Nonüülkloriid ei ole UV-aktiivne, seega TLC analüüsi ei saanud teostada. Happelise KMnO_4 lahusega plaatide ilmutamine ei õnnestunud. Reaktsioonisegu lahjendati DCM-is 250 mL mõõtkolvi märgini. Saadi 1.088 M nonanoüülkloriidi lahus KU-38-1, mida kasutati edaspidistes amiidide atsüülimise reaktsioonides ilma täiendava puhastamiseta.

5.2.3 Amiidide süntees karboksüülhappe klooranhüdriidist

100 mL ümarkolbi kaaluti 1.05 ekv (33.9 mmol) vastavat amiini, mis lahustati 50 mL DCM-is, lisati 1.5 ekv DIPEA-d (9 mL) ning jahutati jäävannil 0 °C-ni. Seejärel lisati tilklehtrist jäävannil segatavale amiini lahusele 15 min jooksul 1.0 ekv (32.3 mmol) vastava karboksüülhappe klooranhüdriidi lahus 30 mL DCM-is. Pärast klooranhüdriidi lisamise lõpetamist jäävann eemaldati ja reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini ning segati magnetsegajaga 24 h. TLC analüüs reaktsiooni jälgimiseks teostati 1:2.5 EA/hex voolutiga. Kui TLC näitas lähteaine täielikku konversiooni, siis saadud reaktsioonisegu lahjendati DCM-iga 200 mL-ni, pesti 4x50 mL 2% HCl lahusega, 2x50 mL H_2O -ga ning 3x50 mL küllast NaCl -ga. Orgaaniline faas kuivatati veevaba Na_2SO_4 kohal, solvent eemaldati rotaatoraurutil (45 °C, 560 torr) ning produkt puhastati ümberkristallimise (vt. 5.2.4) või destillatsiooni teel (vt. 5.2.5). Täpsem informatsioon on toodud iga aine kirjelduses.

5.2.4 Ümberkristallimise üldine protseduur

Ümberkristallitav aine lahustati minimaalses koguses keevas EtOH-s (kuni 10 mL/g toorprodukti kohta). Kui toorprodukt ei lahustunud antud koguses keevas EtOH-s, siis lisati minimaalne kogus

i-PrOH-d lahustuvuse suurendamiseks. Toorprodukti lahustumisel lisati kuumale lahusele kuuma H₂O-d kuni lahuse hägusus jäi püsima, misjärel lisati 1-2 tilka kuuma EtOH-d. Lahusel lasti aeglaselt jahtuda toatemperatuurini ning edasi hoiti külmkapis 4 °C juures. Saadud kristallid koguti vaakumfiltratsiooni abil, pesti külma H₂O-ga, kuivatati Petri tassis tõmbekapi all ning hiljem lüofilisaatoris (0.53 mbar) konstantse massini.

5.2.5 Amiidide puhastamine vaakumdestillatsiooni teel

Vedelad amiidid KU-40-1, KU-38-3 ja KU-38-2, puhastati vaakumdestillatsiooni teel. Vaakumi taset kontrolliti lüofilisaatori vaakumpumba abil, soojendamiseks kasutati õlivanni ning destillaat koguti läbi allonž-ämbliku kolme 25 mL ümarkolbi vastavalt keemistemperatuurile antud vaakumi juures, mis oli üldiselt 0.5 – 0.9 mbar.

5.2.6 Amiidide metanolüüs 0.5 mmol skaalal

10 mL ümarkolbi kaaluti 0.5 mmol lähteamiidi, lisati 3 mL MeOH ning 0.105 mL DMSO-d. Aeglaselt lisati 3 ekv TfOH-d (0.236 mL) või 5 ekv TfOH-d (0.393 mL), kolb täideti N₂-ga ja ettevaatlikult lisati 1 ekv BBr₃ (0.048 mL) N₂ atmosfäri all. Segu keedeti püstjahutiga kuni TLC analüüs (1:2.5 EA/hex) reaktsioonisegust ei tuvastanud lähteamiidi vähenemist, tavaliselt 24 – 48 h. Lähteamiidi R_f leiti läbi lähteamiidi kandmise samale TLC plaadile. Saadud reaktsioonisegu analüüsiti GCMS abil produkti saagise määramiseks ja metanolüüsi reaktsiooni jälgimiseks.

5.2.7 Sünteesitud amiidid

- (1) N-propüülbensamiid KU-25-1. Ümberkristallitud H₂O/EtOH/i-PrOH süsteemis (valged plaadid). Saagis: 3.459 g, 66%. ATR-IP: $\nu(\text{N-H})$ 3299 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne C-H})$ 3079 cm⁻¹ ja 3063 cm⁻¹, $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2966 cm⁻¹, $\nu_s(\text{CH}_2)$ 2965 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ 2929 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{CH}_2)$ 2928 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1633 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II N-H})$ 1549 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.79 – 7.78 (m, 2H, Ar(H)), 7.53 – 7.37 (m, 3H, Ar(H)), 6.29 (s, 1H, NH), 3.42 (q, J = 6.4 Hz, 2H, N-CH₂), 1.64 (sex, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C TMR (CDCl₃): δ = 167.6, 134.9, 131.3, 128.5, 126.9, 41.8, 23.0, 11.4.
- (2) N-bensüülbensamiid KU-28-1. Ümberkristallitud H₂O/i-PrOH-st (valged nõelad). Saagis: 5.867 g, 86.09%. ATR-IP: $\nu(\text{N-H})$ 3821 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1635 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II N-H})$ 1540 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.81 – 7.76 (m, 2H, Ar(H)), 7.50 – 7.25 (m, 8H, Ar(H)),

6.51 (s, 1H, NH), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); ¹³C TMR (CDCl₃): 167.4, 138.2, 134.5, 131.6, 128.8, 128.6, 127.9, 127.6, 127.0, 44.2.

- (3) N,N-diisopropüülbensamiid KU-29-1. Ümberkristallitud H₂O/i-PrOH-st (valged plaadid). Saagis: 3.487 g, 52.66%. ATR-IP: $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2969 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ 2932 cm⁻¹, $\nu(\text{CH})$ 2872 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1716 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne C=C})$ 1626 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.39 – 7.28 (m, 5H, Ar(H)), 3.68 (s, 2H, 2xCH), 1.33 (s, 12H, 4xCH₃); ¹³C TMR (CDCl₃): 171.1, 138.8 (2 signaali koos), 128.5, 125.6, 30.9, 20.7.
- (4) N-prop-2-enüülbensamiid KU-33-1. Vaakumdestillatsioon: 151 °C, 15 - 20 torr (kollakas vedelik). Saagis: 5.276 g, 100.05%. ATR-IP: $\nu(\text{NH})$ 3301 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3064 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1636 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II N-H})$ 1532 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 700 MHz) ¹H: 7.80 – 7.79 (m, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 1H, =CH-), 5.23 – 5.13 (m, 2H, =CH₂), 4.05 – 4.03 (m, 2H); ¹³C TMR (CDCl₃) ¹³C: 167.6, 134.2, 131.5, 128.5, 127.1, 116.5, 42.5.
- (5) N-bensüül-4-nitrobensamiid KU-35-2. Ümberkristallitud H₂O/EtOH-st (kollakad nõelad). Saagis: 4.511 g, 78%. ATR-IP: $\nu(\text{NH})$ 3276 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3038 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1628 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II N-H})$ 1533 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.24 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar(H)), 7.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar(H)), 7.34 – 7.26 (m, 5H, Ar(H)), 6.70 (s, 1H, NH), 4.64 (d, 2H, J = 5.8 Hz, CH₂); ¹³C TMR (CDCl₃): 165.4, 149.7, 140.0, 137.5, 128.9, 128.2, 128.0 (2 signaali), 123.8, 44.5.
- (6) N-prop-2-enüül-4-nitrobensamiid KU-36-1. Ümberkristallitud H₂O/EtOH-st (läbipastvad plaadid). Saagis: 3.936 g, 84%. ATR-IP: $\nu(\text{NH})$ 3319 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3108 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1652 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne C=C})$ 1599 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II N-H})$ 1539 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{ArNO}_2)$ 1515 cm⁻¹, $\nu_s(\text{ArNO}_2)$ 1344 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.29 (d, 2H, J = 9 Hz, Ar(H)), 7.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar(H)), 6.48 (s, 1H, NH), 6.04 – 5.85 (m, 1H, =CH-), 5.33 – 5.20 (m, 2H, =CH₂), 4.14 – 4.08 (m, 2H, CH₂); ¹³C TMR (CDCl₃): 165.4, 149.6, 140.0, 133.5, 128.2, 123.8, 117.4, 42.8.
- (7) N,N-diisopropüül-4-nitrobensamiid KU-37-1. Ümberkristallitud H₂O/EtOH-st (kollased nõelad). Saagis: 6.510 g, 80.62%. ATR-IP: $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2976 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ 2929 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1630 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne C=C})$ 1599 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{ArNO}_2)$ 1519 cm⁻¹, $\nu_s(\text{ArNO}_2)$ 1343 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 8.26 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar(H)), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar(H)),

3.62 (s, 2H, 2x CH), 1.53 – 1.19 (m, 12H, 4x CH₃); ¹³C TMR (CDCl₃, 200 MHz): 168.6, 147.8, 144.8, 126.6, 124.0, (CH vaevu eristuv), 20.6.

- (8) N,N-diisopropüülnonüülamiid KU-38-3. Vaakumdestillatsioon: 180 °C, 15-20 torr (kollakas vedelik). Saagis: 5.976 g, 76.64 %. ATR-IP: $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2961 cm⁻¹, $\nu_s(\text{CH}_2)$ 2925 cm⁻¹, $\nu(\text{CH})$ 2855 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1640 cm⁻¹, $\delta(\text{CH}_2)$ 1439 cm⁻¹, $\delta(\text{CH}_3)$ 1369 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz) ¹H: 4.04 – 3.90 (m, 1H, CH), 3.48 -3.45 (m, 1H, CH), 2.28 (t, 2H, J = 8 Hz, N-CH₂), 1.64 – 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.39 – 1.18 (m, 21H, 5x CH₂ ja 4x CH₃), 0.88 (t, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃). TMR (CDCl₃) ¹³C: 172.1, 48.2, 45.5, 35.3, 31.8, 29.4, 29.4, 29.1, 25.4, 22.6, 20.9, 20.6, 14.0.
- (9) N,N-dietüülbensamiid KU-40-1. Vaakumdestillatsioon: 162 °C, 15-20 torr (kollakas vedelik). Saagis: 2.774 g, 48.52%. ATR-IP: $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3060 cm⁻¹, $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2973 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{CH}_3)$ 2936 cm⁻¹, $\nu(\text{CH})$ 2855 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1634 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne C=C})$ 1602 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 200 MHz): 7.37 (s, 5H, Ar(H)), 3.50 – 3.28 (br m, 4H, 2x CH₂), 1.16 (s, 6H, 2x CH₃); ¹³C TMR (CDCl₃): 171.2, 137.2, 129.0, 128.3, 126.2, 43.1, 39.5, 13.6.
- (10) N,N-difenüülbensamiid KU-51-1. Ümberkristallitud H₂O/i-PrOH-st (kollased nõelad). Saagis: 6.442 g, 73.06%. ATR-IP: $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3066 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3026 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1651 cm⁻¹, $\delta_{\text{oop}}(\text{aromaatne CH})$ 689 cm⁻¹. ¹H TMR (CDCl₃, 700 MHz): 7.45 (d, 2H, J = 8 Hz, Ar(H)), 7.29 – 7.27 (m, 5H, Ar(H)), 7.21 – 7.14 (m, 8H, Ar(H)); ¹³C TMR (CDCl₃): 170.7, 144.0, 136.2, 130.2, 129.2, 129.1 (kattunud üle), 127.9, 127.5, 126.4.
- (11) N-(4-nitro)fenüülbensamiid KU-63-1. Ümberkristallitud EtOH/H₂O-st (kollased kristallid). Saagis: 3.296 g, 42.14 %, st 198 – 200 °C, kirj st 197 – 198 °C [29]. ATR-IP: $\nu(\text{NH})$ 3336 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3120 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3083 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1657 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II C(=O)N})$ 1614 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{nitro N=O})$ 1500 cm⁻¹, $\nu_s(\text{nitro N=O})$ 1344 cm⁻¹. ¹H TMR (DMSO-d₆, 700 MHz): 10.82 (s, 1H, NH), 8.28 – 8.27 (m, 2H, Ar(H)), 8.28 – 8.26 (m, 2H, Ar(H)), 8.10 – 8.00 (m, 2H, Ar(H)), 7.66 – 7.65 (m, 1H, Ar(H)), 7.64 – 7.56 (m, 2H, Ar(H)); ¹³C TMR (DMSO-d₆): 166.8, 146.0, 143.0, 134.7, 132.6, 129.0, 128.4, 125.2, 120.3.
- (12) 4-nitrofenüül-4-nitrobensamiid KU-63-2. Ümberkristallitud EtOH/H₂O-st kollakas kristalne aine. Saagis: 1.628 g, 17.84 %, kirj st 274 °C [29]. ATR-IP: $\nu(\text{NH})$ 3482 cm⁻¹, $\nu(\text{vesiniksideme dimeerne NH})$ 3370 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3114 cm⁻¹, $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3083 cm⁻¹, $\nu(\text{amiid I C=O})$ 1684 cm⁻¹, $\delta(\text{amiid II C(=O)N})$ 1628 cm⁻¹, $\nu_{as}(\text{nitro N=O})$ 1495 cm⁻¹, $\nu_s(\text{nitro N=O})$ 1297 cm⁻¹. ¹H TMR (DMSO-d₆, 700 MHz): 11.10 (s, 1H, NH), 8.41 –

8.21 (m, 6H, Ar(H)), 8.08 – 8.06 (m, 1H, Ar(H)), 7.95 – 7.94 (m, 1H, Ar(H)); ^{13}C TMR (DMSO- d_6): 165.2, 156.2, 149.9, 145.4, 143.3, 140.3, 136.1, 131.1, 126.9, 124.2, 120.6, 112.8.

5.2.8 N-etüülbensaniliidi KU-59-2 süntees

25 mL ümarkolbi, mis oli põletiga kuivatatud ja N_2 all jahutatud, kaaluti 0.2899 g, 1.5 ekv LiAlH_4 (7.5 mmol) lämmastikõhupalli all. Lisati 7 mL THF-i ning jahutati jäävannil 15 min. 7 mL THF-is lahustati 676 mg, 1 ekv atseetaniliidi (5 mmol), mis lisati süstlaga aeglaselt läbi septumi reaktsioonikolbi. Peale 24 h reaktsioon lõpetati, lisades reaktsioonisegule 5 mL etüülatsetaati. Segu kanti 100 mL jaotuslehtrisse, hapestati 2% HCl-ga kuni pH indikaatorpaberil oli pH 1-2, misjärel segu neutraliseeriti küllast NaHCO_3 -ga indikaatorpaberi järgi pH 8-ni ning ekstraheeriti 3x50 mL etüülatsetaati, kuivatati üle Na_2SO_4 , kontsentreeriti rotaatoraurutil (44 °C, 130 torr), solvent eemaldati N_2 joas ning kuivatati lüofilisaatoril (0.43 mbar) 15 min. Saadi N-etüülaniliin kollaka vedelikuna (0.6421g, 105.9%), mis tõenäoliselt sisaldas veel solventi. 10 mL ümarkolbi kaaluti 0.6421 g sünteesitud N-etüülaniliini (5 mmol), lisati 5 mL DCM-i, 1.5 mL, 1.5 ekv DIPEA-d ning jahutati jäävannil 15 min. Klaaspipetiga lisati reaktsioonisegule aeglaselt 0.648 g bensoüülkloriidi (4.6 mmol) lahust 2 mL DCM-is. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini ning magnetsegamisega reageerida 24 h. Segu pesti 3x10 mL 2% HCl-ga, 2x10 mL H_2O -ga, 3x10 mL küllastatud NaCl lahusega, kuivatati üle Na_2SO_4 ning solvent eemaldati rotaatoraurutil (44 °C, 550 torr). Kuivatati lüofilisaatoril (1.2 mbar) 10 min. TLC (1:2.5 EA/hex) näitas uue produkti moodustumist R_f = 0.5 ning atseetaniliidi (R_f = 0.16) puudumist. Saadi 1.103 g (kollakas vedelik) toorprodukti KU-59-2, mille saagis oli 106%. ^1H TMR analüüs näitas DCM olemasolu produktis, mis võib põhjendada teoreetilisest kõrgemat saagist. ^1H TMR (CDCl_3 , 700 MHz) ^1H : 7.29 – 7.00 (m, 14H, Ar(H)), 2.33 (s, 2H, NCH_2), 1.22 (s, 3H, CH_3). ^{13}C TMR (CDCl_3): 170.2, 129.5, 129.1, 129.0, 128.7, 128.3, 127.8, 127.7, 126.7, 125.4, 45.4, 13.0.

5.2.9 Metanolüüsi kvantitatiivne analüüs GCMS abil

Punktis 5.2.6 kirjeldatud sünteesidele viidi läbi GCMS analüüs, kasutades selleks Varvara.MSD GC meetodit. Tulemuste kvantifitseerimiseks valmistati metüülbensoaadi ja metüülpelargonaadi kalibratsioonilahused 3 mg/mL, 2.625 mg/mL, 2.25 mg/mL, 1.875 mg/mL, 1.50 mg/mL, 1.125 mg/mL, 0.75 mg/mL, 0.375 mg/mL, mis mõõdeti Varvara.MSD meetodit kasutades ning

analüüsiti Agilent MassHunter Quantitative programmi kasutades. Kvantitatiivse analüüsi vea vähendamiseks fikseeriti GC poolt analüüsitavate reaktsioonide aeg 24 h peale. Reaktsioonisegu neutraliseeriti 3 mL küllastunud NaHCO_3 -ga, ekstraheeriti 3x7 mL hekseeniga, orgaanilised faasid kombineeriti ning lahjendati 25 mL mõõtkolvis määrgini, millest võeti proov GC analüüsiks. Varvara.MSD meetod kasutas DB-225MS kolonni (30 m x 250 μm x 0.25 μm) 30:1 split režiimis temperatuuriprogrammiga 90 °C 1 min, 15 °C/min kuni 230 °C-ni kandegaasi He voolukiirusel 1.5 mL/min ning eksperimendi mõõtmisaeg oli 10 min. Proovi sisestamine sisaldas enne ja pärast süstlapesu 3x MeOH-iga ning 2x DCM-iga, proovi võtmisel pesti süstalt 1x prooviga. Proovi sisestusruumala oli 0.1 μL külma süstla meetodil. Kromatogramm kvantifitseeriti MassHunter programmi abil, kasutades kalibratsioonigraafikut, mille lineaarsus oli vähemalt $R^2 = 0.99$ (**Skeem 16**).

5.2.9.1 Amiidide metanolüüs 3.5 mmol skaalal

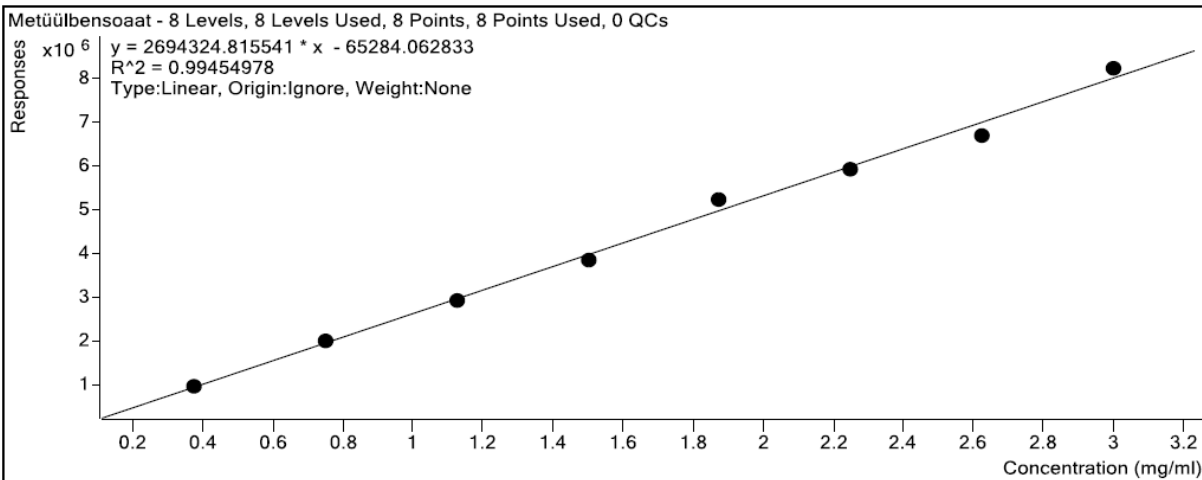
50 mL ümarkolbi kaaluti 3.5 mmol lähteamiidi, lisati 14 mL MeOH, 0.49 mL DMSO ja aeglaselt 5 ekv TfOH (1.55 mL). Segul lasti 5 min jahtuda, kolb puhuti läbi N_2 -ga, isoleeriti N_2 õhupalli abil ning N_2 atmosfääri all lisati aeglaselt 1 ekv BBr_3 (0.332 mL). Segu keedeti püstjahutiga kuni TLC analüüs (1:2.5 EA/hex) reaktsioonisegust ei tuvastanud lähteamiidi vähenemist. Lähteamiidi R_f leiti läbi lähteamiidi kandmise samale TLC plaadile. Reaktsioonisegu neutraliseeriti 20 mL küllast NaHCO_3 -ga, Ekstraheeriti 3x25 mL etüülatsetaati, kuivatati üle Na_2SO_4 ning kontsentreeriti rotaatoraurutil. Saadud lahus puhastati kolonnkromatograafiliselt, kasutades voolutiks 1:10 Et_2O /hex ning voolutamiseks N_2 gaasiliini rõhku. Koguti 75 mL eeljooksu ning seejärel 15 mL fraktsioone, kuni TLC analüüs (1:10 EA/hex) näitas, et metüülbensoaat ($R_f = 0.39$) on kolonnist elueerunud. Sama protseduur sooritati 1:5 Et_2O /hex voolutiga 4-nitrobensoaatide puhastamiseks.

- (13) Metüülbensoaat (KU-63-1): ATR-IP: $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3064 cm^{-1} , $\nu_s(\text{CH}_3)$ 2997 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 2953 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ 1720 cm^{-1} , $\nu(\text{aromaatne C=C})$ 1602 cm^{-1} . ^1H TMR (CDCl_3 , 700 MHz): 8.04 – 8.03 (m, 2H, Ar(H)), 7.53 – 7.52 (m, 1H, Ar(H)), 7.42 – 7.40 (m, 2H, Ar(H)), 3.89 (s, 3H, CH_3).
- (14) 4-nitrometüülbensoaat (KU-35-2): ATR-IP: $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3114 cm^{-1} , $\nu(\text{aromaatne CH})$ 3080 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ 2959 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ 1716 cm^{-1} , $\nu_{\text{as}}(\text{nitro N=O})$ 1522 cm^{-1} , $\nu_s(\text{nitro N=O})$ 1441 cm^{-1} . ^1H TMR (CDCl_3 , 700 MHz): 8.30 – 8.21 (m, 4H, Ar(H)), 3.99 (s, 3H, CH_3).

- (15) Metüülpelargonaat. Preparatiivselt ei sünteesitud, kuid kvantifitseeriti GCMS abil kasutades identifitseerimiseks NIST massispektroskoopia raamatukogu.

Calibration Curve

Metüülbensoaat

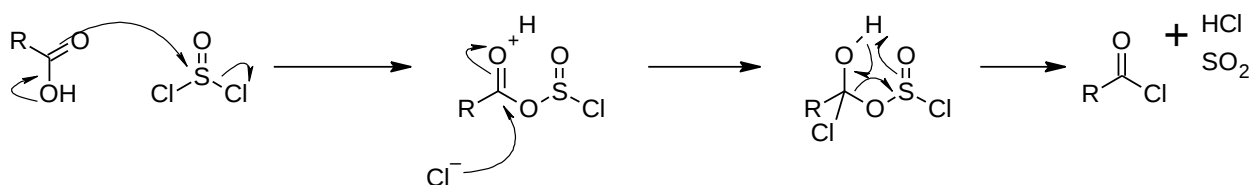


Skeem 16. Metüülbensoaadi kalibratsioonigraafik.

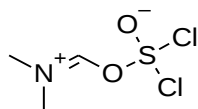
6 Tulemuste arutelu

6.1 Lähteainete süntees

Lähteainete süntees osutus oluliseks osaks antud tööst. Mitmed reaktsioonid ebaõnnestusid ning ebaõnnestunud reaktsioonidele tehti korduskatseid. Atsüükloriidide sünteesil järgiti klassikalist sünteesieeskirja, kus esmane katse viidi läbi klorobenseenis, kuid järgnevad katsed sooritati kloroformis, et lihtsustada solvendi eemaldamist peale reaktsiooni (**Skeem 17**, **Skeem 20**) [30]. Reaktsiooni jälgimine õhupalli abil SO₂ eraldumise tõttu osutus kõige mugavamaks ning leidis kinnitust TLC analüüsil kasutades eluendina 40/60 EA/hex segu. TLC analüüsiks võeti reaktsioonisegust proov ependofinõusse, millele lisati metüülestri saamiseks metanool ning antud metüülestrit analüüsiti TLC abil. DMF-i roll katalüsaatorina on muuta tionüükloriid veelgi elektrofiilsemaks läbi kloro-imiinium vaheühendi (**Skeem 18**).



Skeem 17. Karboksüülhappesest tionüükloriidiga atsüükloriidi saamise mehhanism.



Skeem 18. DMF katalüüsil tionüükloriidist tekkiv elektrofiilsem kloror-imiinium vaheühend.

Amiidide sünteesil kasutati 1.05 ekv amiini liiga, et kindlustada atsüükloriidi reageerimine lõpuni ning lihtsustada peale reaktsiooni reageerimata lähteainete pesu reaktsioonisegust, kasutades 2% HCl lahust. Reaktsiooni käigus tekkiva HCl eemaldamiseks kasutati 1.5 ekv DIPEA-d ning reaktsioonisegust reaktsiooni lõppedes solvendi mugavaks eemaldamiseks kasutati DCM-i.

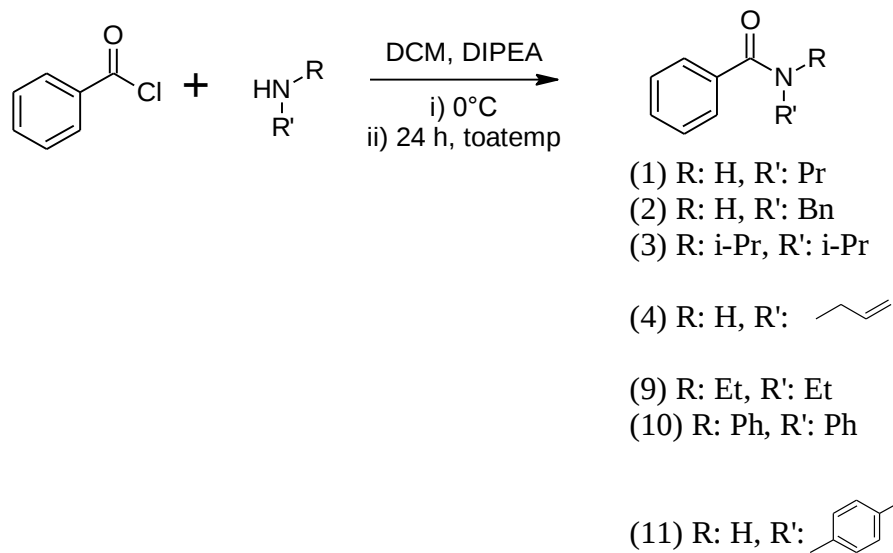
Bensamiidide sünteesil leiti ebakõla benseniliidi eksperimentaalse ja kirjandusliku sulamistäpi vahel: 106 °C ja 162 – 163 °C vastavalt [29]. Ümberkristallimine ning solvendi eemaldamine vaakumis ei andnud tulemusi, mistõttu antud amiid jäi sihteksperimentidest kõrvale. Sama saatus tabas N-bensüülaniliiniga saadud amiide, mille analüüsil TMR abil tuvastati võimalik aniliini lisand lähteaines ning katsed ainet kromatograafiliselt puhastada ebaõnnestusid.

Amiidid, mis on toatemperatuuril vedelikud, puhastati lihtvaakumdestillatsiooni abil. Antud tehnika võimaldas saada aktsepteeritava puhtusega N,N-dietüülbensamiidi (9) (**Skeem 19**). Üldiselt oli vedelate amiidide puhastamine võrreldes tahkete amiididega raskendatud, mistõttu mitmed sünteesitud amiidid jäid sihteksperimentidest kõrvale.

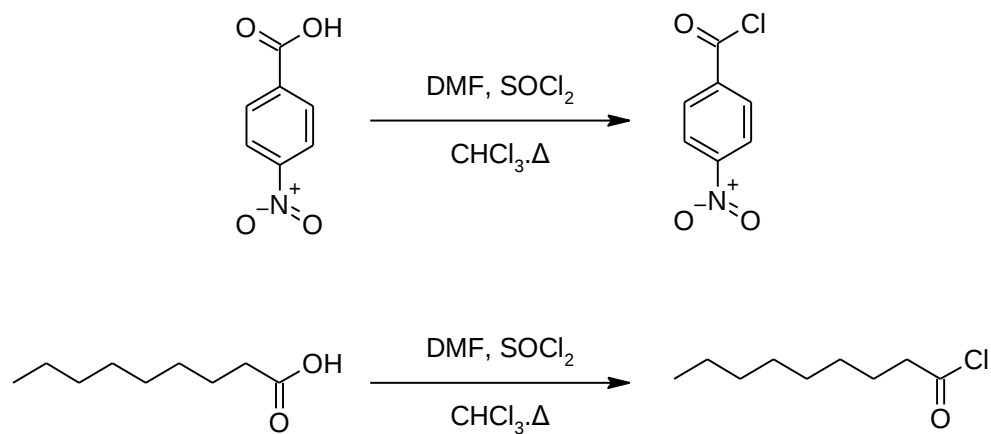
Peale töös kasutatud reagentide, tehti katseid amiinide sünteesiks läbi redutseeriva alküülimise aldehüüdi ja primaarse amiini vahel. Aniliini ja propaani vaheline reaktsioon ebaõnnestus. Probleemiks oli reaktsiooni halb jälgitavus TLC abil, mistõttu jäi selgusetuks, kas aldehüüdi ja propaani vahel on moodustunud imiin või mitte. Kui redutseerivad reagenti liiga vara lisada, siis redutseerub aldehüüd ning reaktsiooni ei toimu, mis arvatavasti ka juhtus. Kirjanduses kirjeldatud reaktsioon osutus oodatust keerukamaks ning peale kolme korduskatset ning redutseerivate reagentide, nagu NaBH_4 ja Red-Al ehk naatriumbis(2-metoksüetoksü)alumiiniumdihüdriidi proovimist otsustati antud reaktsiooniga mitte jätkata [31].

Viidi läbi testreaktsioon atsetaniliidi redutseerimiseks LAH-iga N-etüülaniliiniks (**5.2.8**) ning seejärel testreaktsioon bensoüülkloriidiga eesmärgiga sünteesida N-etüül-N-fenüülbensamiid. Saadud toorprodukti analüüsiti TMR abil ning leiti, et reaktsiooni võiks korrata suuremal skaalal koos kromatograafilise puhastamisega, kuid ajalise piirangu tõttu ei jõutud suure skaala reaktsiooni läbi viia. Amiidide sünteesiks läbiviidud katsed on ära toodud allolevatel skeemidel (**Skeem 19, Skeem 20, Skeem 21, Skeem 22**).

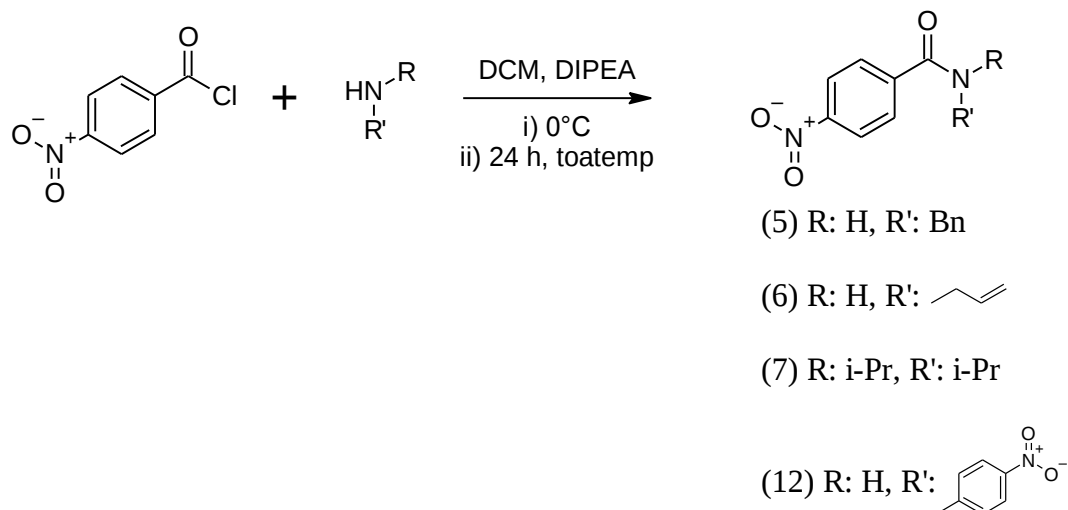
Skeemidel on äratoodud antud töös sünteesitud ja puhastatud amiidid, kuid millest osa amiide töö sihtkatsetes ei kasutatud. Amiidide metanolüüsi reaktsioonideks sobiva puhtuse saavutamine TMR analüüsi järgi osutus ajamahukaks, mistõttu kõiki lähteamiide ei jõutud sihtkatsetes kasutada. Maksimaalse tulemuse saavutamiseks kasutati sihtkatseteks sarnase struktuuriga amiide, mis erinesid üksteisest ühe asendusrühma poolest. Nii oli saadud tulemusi lihtsam ratsionaalselt analüüsida.



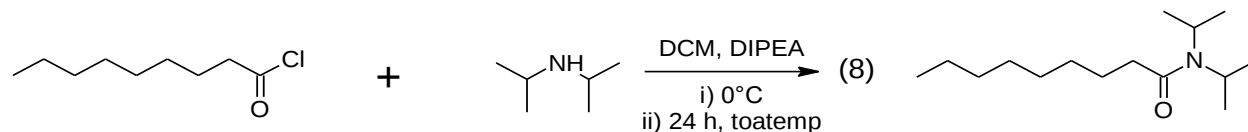
Skeem 19. Bensamiidide süntees.



Skeem 20. Atsüülkloriidide süntees.



Skeem 21. 4-nitrobensamiidide süntees.

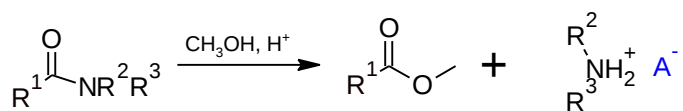


Skeem 22. Nonüülamiidide süntees.

Saadud puhastatud amiide kasutati edasistes metanolüüsi uurimise katsetes. Skeemidelt jäid välja mitmed amiidid, mille puhastamisel ei suudetud eemaldada solventi või kõrvalprodukte. Osade amiidide korral, nagu N,N-dietüülbensamiid (9) sooritati korduskatse, misjärel kasutati puhastamiseks teistsugust tehnikat – lihtvaakumdestillatsiooni. Osade amiidide korral aga ei suudetud piisavat puhtust saavutada isegi mitme ümberkristallimise tulemusena. Selliseks näiteks osutus sünteesitud bensaniliid, mis jäi antud tööst välja.

6.2 N-asendatud amiidide metanolüüs

Metanolüüsi kineetika hindamiseks erinevate amiidide korral kasutati esmalt GCMS mõõtmisi. Kvantitatiivsuse tagamiseks viidi reaktsioone läbi fikseeritud ajaga 24 h 5 ekv TfOH juuresolekul ning kogu reaktsioonisegu ekstraheeriti heksaani (**Skeem 23**).



(13) R: Ph

(14) R: 4-NO₂-Ph

(15) R: CH₃(CH₂)₇

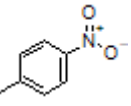
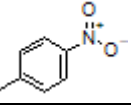
Skeem 23. Amiidide happelise metanolüüsi üldskeem.

Proovi ettevalmistus ja sünteesid on kirjeldatud punktides 5.2.6 ja 5.2.9. Kvantitatiivse analüüsi tulemused näitavad, et sekundaarsete ja tertsiaarsete amiidide metanolüüs kulgeb tunduvalt kauem kui 24 h (**Tabel 3**). Samuti viitavad tulemused N-asendusrühma märkimisväärsele mõjule metanolüüsi kiirusele. Tertsiaarsed amiidid N-alküülrühmadega reageerisid 1-4% saagisega, kuid N,N-difenüülbensamiid (10) saagis oli 55%. Kirjandusest leitud viite alusel prooviti BBr₃ lisamise mõju antud reaktsioonile [32]. 1 ekv BBr₃ lisamisel saadi (10) metanolüüsi saagiseks 75.7 %. Tulemused näitavad, et sekundaarsed amiidid, nagu N-propüülbensamiid ja N-bensüülbensamiid, KU-25-1 ja KU-28-1 vastavalt, on märksa lihtsamini alkoholüüsuvad kui sarnased alifaatsed tertsiaarsed amiidid. BBr₃ lisandi positiivse mõju tõttu reaktsiooni kiirusele viidi 3.5 mmol skaala reaktsioonid läbi 1 ekv BBr₃-ga.

Tingimused	Lähteaine kood R ja R' on amiidi N-asendajad.	Estri saagis (mg)	Teoreetiline estri saagis (mg)	Estri saagis	Lähteaine kogus (mg)
5 ekv TfOH	(1) Bz; R: H, R': Pr	10	69	14%	82
	(2) Bz; R: H, R': Bn	15	70	21%	109
	(3) Bz; R: i-Pr, R': i-Pr	2	68	2%	102
	(8) Non; R: i-Pr, R': i-Pr	1	87	1%	122
	(9) Bz; R: Et, R': Et	3	68	4%	89

	(10) Bz; R: Ph, R': Ph	38	68	55%	137
5 ekv TfOH/ 1 ekv BBr ₃	(10) Bz; R: Ph, R': Ph	52	68	76%	137

Tabel 3. Kvantitatiivse GCMS 24 h metanoolüüsi tulemused.

Lähteaine kood	Estri saagis (mg)	Teoreetiline estri saagis (mg)	Estri saagis	Lähteain e kogus (mg)	Reaktsiooniae g (h)
(1) Bz; R: H, R': Pr	269	477	56%	572	110
(3) Bz; R: i-Pr, R': i-Pr	129	477	27%	719	110
(4) Bn; R: H, R': 	289	475	61%	563	110
(5) 4-NO ₂ -Bz; R: H, R': Bn	494	633	78%	896	110
(9) Bz; R: Et, R': Et	81	470	17%	613	84
(11) Bz; R: H, R': 	435	476	91%	846	84
(12) 4-NO ₂ -Bz; R: H, R': 	507	635	80%	1007	84

Tabel 4. 3.5 mmol skaala metanoolüüsi reaktsioonide saagised. Reaktsioonitingimused: 5 ekv TfOH, 1 ekv BBr₃, 490 µL DMSO, 14 mL MeOH, püstjahutiga keetmine.

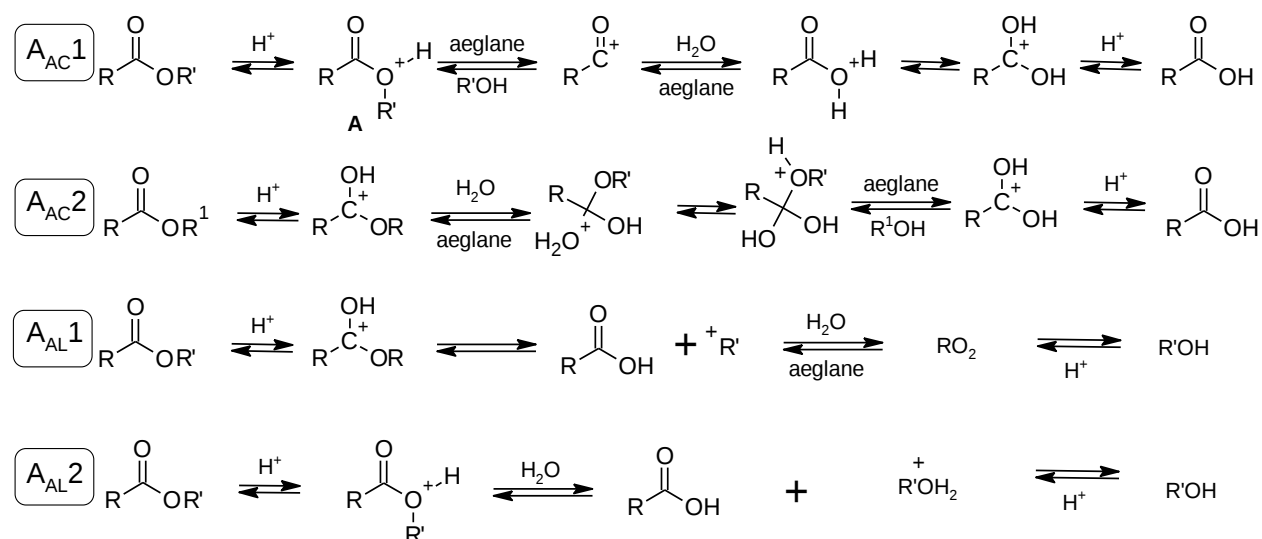
Metanoolüüsi uurimisel 3.5 mmol amiidi skaalas (5 ekv TfOH, 1 ekv BBr₃, 490 µL DMSO, 14 mL MeOH, püstjahutiga keetmine) leiti sarnasusi GCMS katsetega. Alifaatsed N-asendatud tertsiaarsed amiidid (3), (8) ja (9) on kõik kulgenud madate produkti saagistega 2%, 1% ja 4%. Samas on näha, et sekundaarne amiid (1) on mõlemas katses võrdlemisi kõrge saagisega. Samuti on näha, et N,N-diisopropüülamiid (3) on 3.5 mmol katses suurema metüülestri saagise kui N,N-dietüülamiid (9), kuid GCMS mõõtmine annab vastandliku tulemuse samade amiidide korral. Põhjuseks võib olla eksperimentaalne viga 3.5 mmol skaalal reaktsioonisegu puhastamisel kolonnkromatograafiliselt. Silikageeli kokkuhoidmise eesmärgil puhastati mitu metanoolüüsi reaktsioonisegu ühe meediumiga, mis võis mõjutada saadud saagiseid.

Varasem metanoolüüsi uurimustöö primaarsete amiidide korral näitas, et reaktsioon antud happe primaarsete amiididega kulgeb 10 - 12 h jooksul ning saagised olid bensamiidi korral 75%, 4-

nitrobensamiidi korral 93% ja pelargoonamiidi korral 84 % [28]. Antud töös analüüsitud metanolüüsid võtsid tunduvalt rohkem aega, mis näitab N-asendusrühmde negatiivset mõju reaktsiooni kiirusele. Eriti terav muutus on pelargoonamiidi saagis 84 % reaktsioonijaga 10 h võrreldes antud töös kasutatud diisopropüülnonüülamiidi metanolüüsi 1%-ga 24 h möödudes.

Mesomeerne efekt tuleb esile amiidide (11) ja (12) tulemusest, kus mõlema 4-nitroaniliidide saagised on märgatavalt kõrgemad: 91 % ja 80 %. 4-nitrofenüülrühm amiidi lämmastikul destabiliseerib amiidsidet, tõmmates laengutihedust enda poole ning seeläbi suurendades karbonüülse süsiniku elektrofiilsust ja metanolüüsi kiirust. Samuti suurema saagisega on kulgenud N-bensüülamiidi (2) 21%, N,N-difenüülamiid (10) 55% ning N-allüülamiid (4) 61% ehk metanolüüsi reaktsioonid, mis viitab N-asendusrühma elektroonsele mõjule reaktsioonis läbi konjugatsiooni. Sekundaarsed N-alifaatsed amiidid näivad omavat tertsiaarsetest suuremat reaktsioonivõimet, (1) ja (3) 3.5 mmol skaalal saagised on vastavalt 56.49% ja 27.13%. Antud tulemus viitab tugevale steerilisele mõjule reaktsioonitsentris ehk bimolekulaarsele reaktsioonimehhanismile.

Amiidide happelise alhoolüüsi üldskeem (**Skeem 23**) on sarnane estrite hüdrolyüsi reaktsioonile. Estrite happeline hüdrolyüs järgib tavaliselt $A_{AC}2$ mehhanismi lahjas väävelhappes, kuid $A_{AL}1$ mehhanismi kontsentreeritud väävelhappes [18, 6]. Amiidide korral toimub protoneerumine tavaliselt atsüülsele hapnikul ning hüdrolyüs on teist järku, mistõttu on üldiselt amiidide hüdrolyüsi peetud $A_{AC}2$ mehhanismi järgivaks [6].



Skeem 24. Ingoldi estrite happelise hüdrolyüsi reaktsioonimehhanismid.

Mehhanismi A_{AC1} korral, kuna tegemist on unimolekulaarse mehhanismiga, siis peaks reaktsiooni kineetikat märkimisväärselt suurendama elektropositiivne atsüülrühm [18]. Samuti peaks reaktsioonikineetikat märkimisväärselt vähendama elektronegatiivne atsüülrühm, nagu 4-nitroasendus benseenituumas, mis 4-nitroaniliini amiidide (11) ja (12) (**Tabel 4**) korral avaldas mõõdukat mõju reaktsiooni kiirusele, vähendades saagist 11 %. Lisaks sellele üldise tendentsina täheldati 4-nitrobensamiidide reas märkimisväärselt kõrgemaid saagiseid 78 – 80% kui asendamata bensamiidid 1 – 91 %. Seega näib atsüülasenduse mõju olevat vastupidine A_{AC1} mehhanismist oodatule ning pigem elektronegatiivne asendusrühm atsüülrühmas suurendab karbonüülse süsiniku elektrofiilsust, mis toetab metanolüüsi A_{AC2} mehhanismi.

A_{AC2} mehhanismi iseloomustab tugev steeriline mõju reaktsiooni kineetikale [18]. Esialgsed GC tulemused viitavad steerilisele efektile amiidide (3), (8) ja (9) läbi madala produkti saagise. 3.5 mmol skaala katsed kinnitasid steerilise efekti mõju pikema reaktsioonaja korral, kus metüülbensoaadi saagis N,N-diisopropüülbensamiidi (3) metanolüüsil oli kõigest 27 % ning tuli umbes 2 korda madalamaks kui N-propüülbensamiidi (1) metanolüüsil saadud metüülbensoaadi saagis (56.49%). Steeriline efekt vajaks põhjalikumat uurimist rohkemate sekundaarsete ja tertsiaarsete amiidide korral.

Suurendatud saagised 3.5 mmol eksperimentide juures võivad olla tingitud 1 ekv BBr_3 lisamisest reaktsioonisegusse, mis tõstis saagist GC eksperimentides amiidi (10) korral 55%-lt 76%-ni. (**Tabel 3**). BBr_3 mõju reaktsioonile on raske kirjeldada, kuid varasem kirjandus viitab boortriflaadi moodustumisele, mis suurendab triflaathappe aktiivsust $TfOH$ aktiivsust või käitub konkureeriva Lewis happena [32]. Antud artiklist lähtudes otsustati proovida ning esialgsed katsed andsid positiivseid tulemusi. Siiski pole selge, kas boortriflaat moodustub metanoolis või mitte ning milline on mõju reaktsioonil moodustunud vesinikbromiidil. Tuginedes kirjandusandmetele otsustati testida BBr_3 mõju metanolüüsi reaktsioonile ning esialgsed katsed andsid positiivseid tulemusi [32]. Siiski pole hetkel selge, kas boortriflaat moodustub reaktsioonikeskkonas ning milline on mõju BBr_3 -st moodustunud vesinikbromiidil.

Sekundaarsete ja tertsiaarsete amiidide metanolüüs on kõige paremini rakendatav amiidide korral, mis on kas tugevalt konjugeeritud, nagu N,N-difenüülbensamiid (10), või omab elektronegatiivset rühma, nagu 4-nitrofenüülbensamiid (11), mis muudab karbonüülse süsiniku elektrofiilsemaks.

Üldiselt on tertsiaarsete amiidide metanolüüs raskendatud võrreldes sekundaarsete amiididega ning reaktsiooni lõpuni viimiseks kulubenam kui 110 h.

7 Kokkuvõte

Antud töö esimeseks eesmärgiks oli uurida sekundaarsete ja tertsaarsete amiidide metanolüüsi reaktsiooni $\text{TfOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis ja selgitada erinevate asendusrühmade mõju metanolüüsi reaktsioonile. Eesmärgi täitmiseks viidi läbi rida eksperimente ning uuriti asendusrühmade mõju bensamiidide, 4-nitrobensamiidide ning pelargoonhappe amiidide korral.

Töö teiseks eesmärgiks oli võrrelda amiidide metanolüüsi reaktsiooni eraldatud saagiseid kvantitatiivse GCMS abil ning 3.5 mmol skaalal kolonnkromatograafiat kasutades. Tulemusena selgus: tertsaarsete amiididel on väiksem reaktiivsus võrreldes sekundaarsete amiididega, 56 % N-propüülbensamiidil võrreldes 27% saagisega N,N-diisopropüülbensamiidi metanolüüsil, N-asendusrühma suur mõju reaktsioonikiirusele illustreeris N,N-difenüülbensamiidi metanolüüsi 55% võrreldes 21 % saagisega N-bensüülbensamiidi metanolüüsil.

Kuna amiidide alkoholüüsi reaktsiooni kohta on väga vähe kirjanduslikke andmeid, siis töö kolmandaks eesmärgiks oli hinnata alkoholüüsi reaktsiooni potentsiaalset mehhanismi. Töö käigus saadud tulemuste põhjal võib väita, et saadud andmed toetavad bimolekulaarse mehhanismi A_{AC2} järgi toimuvat metanolüüsi, mis on tugevalt mõjutatud steerilisest takistusest. See seletab ka madalaid metüülestri saagiseid steeriliselt takistatud amiidide korral, mille hulgas eriti silmapaistvad olid tertsaarsete amiidide metanolüüsil saadud saagised GCMS analüüsil (N,N-diisopropüülbensamiid: 2 %).

Töö kolmandaks eesmärgiks oli muuta $\text{TfOH}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis toimuv metanolüüs veelgi tõhusamaks. Lahenduseks võeti kasutusele tugeva Lewise happe BBr_3 -e ja uuriti selle 1 ekv lisamise mõju tertsaarse amiidi metanolüüsi reaktsioonile. GCMS tulemuste põhjal sai selgeks, et 1 ekv BBr_3 lisamine reaktsioonisegule kiirendab metanolüüsi reaktsiooni. Edaspidistes 3.5 mmol skaalal teostatud reaktsioonides kasutati 1 ekv BBr_3 lisandit, kuid BBr_3 mõju antud reaktsioonile vajab edasist uurimist.

Kokkuvõtlikult saab öelda, et käesoleva töö kõik eesmärgid said täidetud ja antud tööga on pandud algus sekundaarsete ja tertsaarsete amiidide happelise metanolüüsi uurimisega. Edasine süstemaatiline amiidide metanolüüsi uurimine võiks uurida BBr_3 mõju antud reaktsioonile, reaktsiooni kineetikat erinevate amiidide korral kvantitatiivse GCMS abil ning leida täpne reaktsioonimehhanism isotoobi ^{18}O vahetust kasutades.

8 Summary

Methanolysis of secondary and tertiary amides in the TfOH/CH₃OH/BBr₃ system

Master thesis by Kaspar Uuselu

This thesis concerns itself with methanolysis of secondary and tertiary amides in TfOH/CH₃OH system and tries to answer neighbouring group effects on said reaction. For this research an array of experiments with different benzamides, 4-nitrobenzamides and pelargonic acid amides were carried out.

Work objective was to compare quantitative GCMS analysis to 3.5 mmol scale preparative reaction yields using column chromatography. Results: tertiary amide are less reactive than secondary amides by 56 % yield of N-propylbenzamide vs 27 % yield of N,N-diisopropylbenzamide methanolysis product, N-substituent effect on methanolysis was also noticed as yield of 55 % for N,N-diphenylbenzamide vs 21 % for N-benzylbenzamide.

As there is limited previous research on amide methanolysis, this thesis aims to suggest correct mechanism for TfOH-catalysed amide methanolysis reaction. Results suggest A_{AC}2 mechanism as reaction yields were heavily dependent on steric interaction at the carbonyl site. GCMS yield for N,N-diisopropylamide was only 2 %.

Secondary objective was to optimise TfOH/CH₃OH amide methanolysis reaction. By using 1 ekv Lewis acid BBr₃, it was shown by GCMS analysis that reaction kinetics was improved.

In summary, the work carried out was able to complete all set objectives and set a starting point for further research on acid-catalysed methanolysis of secondary and tertiary amides. Suggestions for further research include experiments to establish BBr₃ effect on the reaction by using quantitative GCMS analysis and isotope exchange experiments with ¹⁸O to establish the exact mechanism for the TfOH/BBr₃ catalysed amide methanolysis.

9 Tänuavaldus

Soovin tänada enda pere ja juhendajat järjekindla toetuse eest, milleta antud töö ei oleks sündinud.

Samuti soovin tänada sõpru ja tuttavaid ning kalleid kursusekaaslasi, kes olid alati abiks.

10 Kasutatud kirjandus

1. Riemenschneider, W. Esters, Organic. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000. DOI: 10.1002/14356007.a09_565.
2. Fischer, E.; Speier, A. Darstellung der Ester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28 (3), 3252–3258. DOI: 10.1002/cber.189502803176.
3. Fairley, T. The Early History of Distillation. *Journal of the Institute of Brewing* **1907**, 13 (6), 559–582. DOI: 10.1002/j.2050-0416.1907.tb02205.x.
4. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. G. *Organic chemistry*, Second edition; Oxford University Press, 2012.
5. Francis A. Carey, Robert M. Giuliano. *Orgaaniline keemia*; TTÜ Kirjastus, 2014.
6. Smith, M. *March's advanced organic chemistry: Reactions, mechanisms, and structure*, 7. ed.; Wiley, 2013.
7. Mills, F. D.; Brown, R. T. One-Step Synthesis of Methyl Esters from Nitriles. *Synthetic Communications* **1990**, 20 (20), 3131–3135. DOI: 10.1080/00397919008051536.
8. Cava, M. P.; Lakshmikantham, M. V.; Mitchell, M. J. Synthesis of caseadine methyl ether. *J. Org. Chem.* **1969**, 34 (9), 2665–2667. DOI: 10.1021/jo01261a039.
9. Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. Analgesics. In *Synthesis of essential drugs*, 1st ed., transferred to digital printing 2007; Vardanyan, R. S., Hruby, V. J., Eds.; Elsevier, 2006 (imp. 2007), pp 19–55. DOI: 10.1016/B978-044452166-8/50003-0.
10. Kiessling, A. J.; McClure, C. K. The Conversion of Amides to Esters with Meerwein'S Reagent. Application to the Synthesis of a Carfentanil Precursor. *Synthetic Communications* **1997**, 27 (5), 923–937. DOI: 10.1080/00397919708004212.
11. Pinner, A.; Klein, F. Umwandlung der Nitrile in Imide. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, 10 (2), 1889–1897. DOI: 10.1002/cber.187701002154.
12. Pfaff, D.; Nemecek, G.; Podlech, J. A Lewis acid-promoted Pinner reaction. *Beilstein journal of organic chemistry* **2013**, 9, 1572–1577. DOI: 10.3762/bjoc.9.179.

13. Shaw, J. E.; Kunerth, D. C. Quantitative conversion of carboxylic acids and phenols to esters and ethers by reaction of their salts with alkyl halides. *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (13), 1968–1970. DOI: 10.1021/jo00927a048.
14. Son, S.; Lobkowsky, E. B.; Lewis, B. A. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): synthesis and X-ray crystallographic analysis. *Chemical & pharmaceutical bulletin* **2001**, 49 (2), 236–238. DOI: 10.1248/cpb.49.236.
15. IPCS Inchem. *Diazomethane MSDS*. <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1256.htm> (accessed 2021-04-30).
16. Radzicka, A.; Wolfenden, R. Rates of Uncatalyzed Peptide Bond Hydrolysis in Neutral Solution and the Transition State Affinities of Proteases. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118 (26), 6105–6109. DOI: 10.1021/ja954077c.
17. Mujika, J. I.; Mercero, J. M.; Lopez, X. Water-promoted hydrolysis of a highly twisted amide: rate acceleration caused by the twist of the amide bond. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (12), 4445–4453. DOI: 10.1021/ja044873v.
18. Ingold, C. *Structure and mechanism in organic chemistry. Second edition*; G. Bell & Sons, 1969.
19. Yates, K. Kinetics of ester hydrolysis in concentrated acid. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4 (4), 136–144. DOI: 10.1021/ar50040a003.
20. Moore, J. A.; Schwab, J. M. Unprecedented observation of lactone hydrolysis by the AAl2 mechanism. *Tetrahedron Letters* **1991**, 32 (21), 2331–2334. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)79916-3.
21. Kazakova, A. N.; Vasilyev, A. V. Trifluoromethanesulfonic acid in organic synthesis. *Russ J Org Chem* **2017**, 53 (4), 485–509. DOI: 10.1134/S1070428017040017.
22. Charette, A. B.; Chua, P. A New Mild Method for the Cleavage of the Amide Bond: Conversion of Secondary and Tertiary Amides to Esters. *Synlett* **1998**, 1998 (2), 163–165. DOI: 10.1055/s-1998-1612.

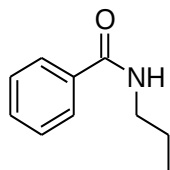
23. Uchida, T.; Somada, A.; Kagoshima, Y.; Konosu, T.; Oida, S. Carbon analogs of antifungal dioxane-triazole derivatives: synthesis and in vitro activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, *18* (24), 6538–6541. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.10.055.
24. Weltrowska, G.; Lemieux, C.; Chung, N. N.; Guo, J. J.; Wilkes, B. C.; Schiller, P. W. 'Carba'-carfentanil (trans isomer): a μ opioid receptor (MOR) partial agonist with a distinct binding mode. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2014**, *22* (17), 4581–4586. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.07.033.
25. Vellemäe, E.; Mastitski, A.; Järv, J.; Veli Hiltunen, J. A Convenient Methanolysis in the Synthesis of Carfentanyl. *Organic Preparations and Procedures International* **2018**, *50* (5), 522–526. DOI: 10.1080/00304948.2018.1526034.
26. Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. Conversion of amides to esters by the nickel-catalysed activation of amide C-N bonds. *Nature* **2015**, *524* (7563), 79–83. DOI: 10.1038/nature14615.
27. Fantasia, S.; Petersen, J. L.; Jacobsen, H.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands: Synthetic, Structural, and Spectroscopic Studies of (NHC)Platinum(II) Complexes. *Organometallics* **2007**, *26* (24), 5880–5889. DOI: 10.1021/om700857j.
28. Varvara Smorodina. Primaarsete amiidide metanolüüs CF₃SO₃H/CH₃OH süsteemis: meetodi rakendatavuse uurimine. Bakalaureusetöö, Tartu, 2020.
29. Sigma-Aldrich. https://www.sigmaaldrich.com/united-kingdom.html?gclid=Cj0KCQjw7pKFBhDUARIsAFUoMDZtrTD87mQHFJlnx4RdDBdgXuXYsp9DJUCT6awiAeKlimOvwlyWz38aAmsBEALw_wcB (accessed 2021-05-20).
30. Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. Eine Methode zur katalysierten Herstellung von Carbonsäure- und Sulfosäure-chloriden mit Thionylchlorid. *HCA* **1959**, *42* (5), 1653–1658. DOI: 10.1002/hlca.19590420526.
31. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures(1). *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849–3862. DOI: 10.1021/jo960057x.

32. Olah, G. A.; Laali, K.; Farooq, O. Chemistry in superacids. 6. Perfluoroalkanesulfonic acid-boron perfluoroalkanesulfonates: new superacid systems for generation of carbocations and catalysts for electrophilic transformations of hydrocarbons. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (24), 4591–4594. DOI: 10.1021/jo00198a004.

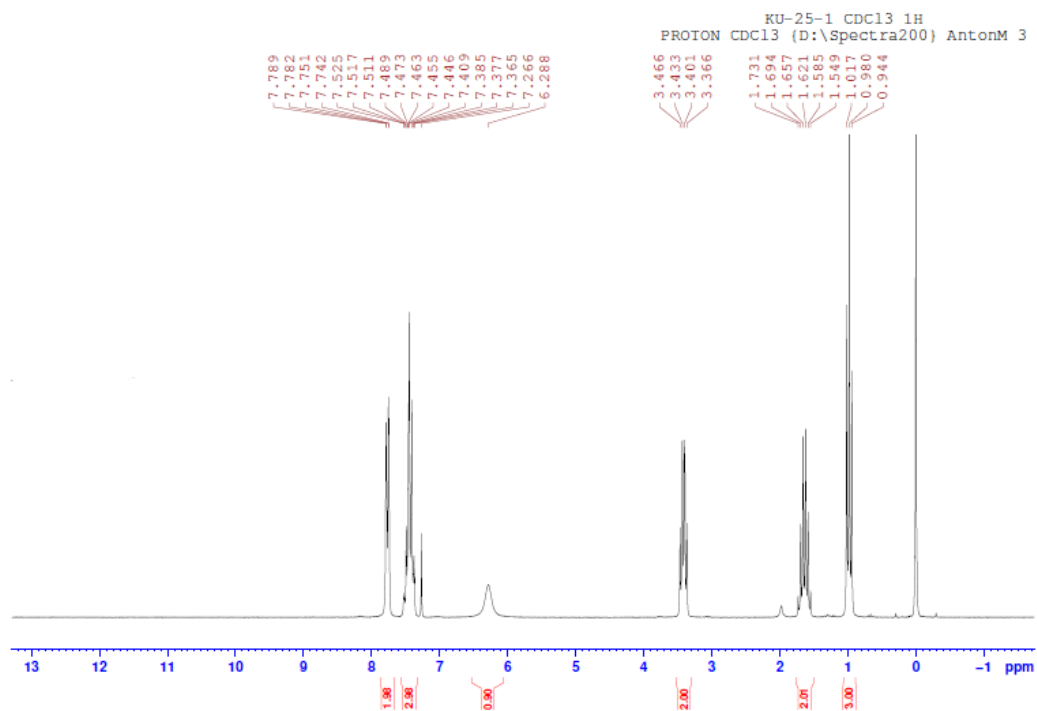
11 Lisa 1. Amiidide IP ja TMR spektrid

KU-25-1

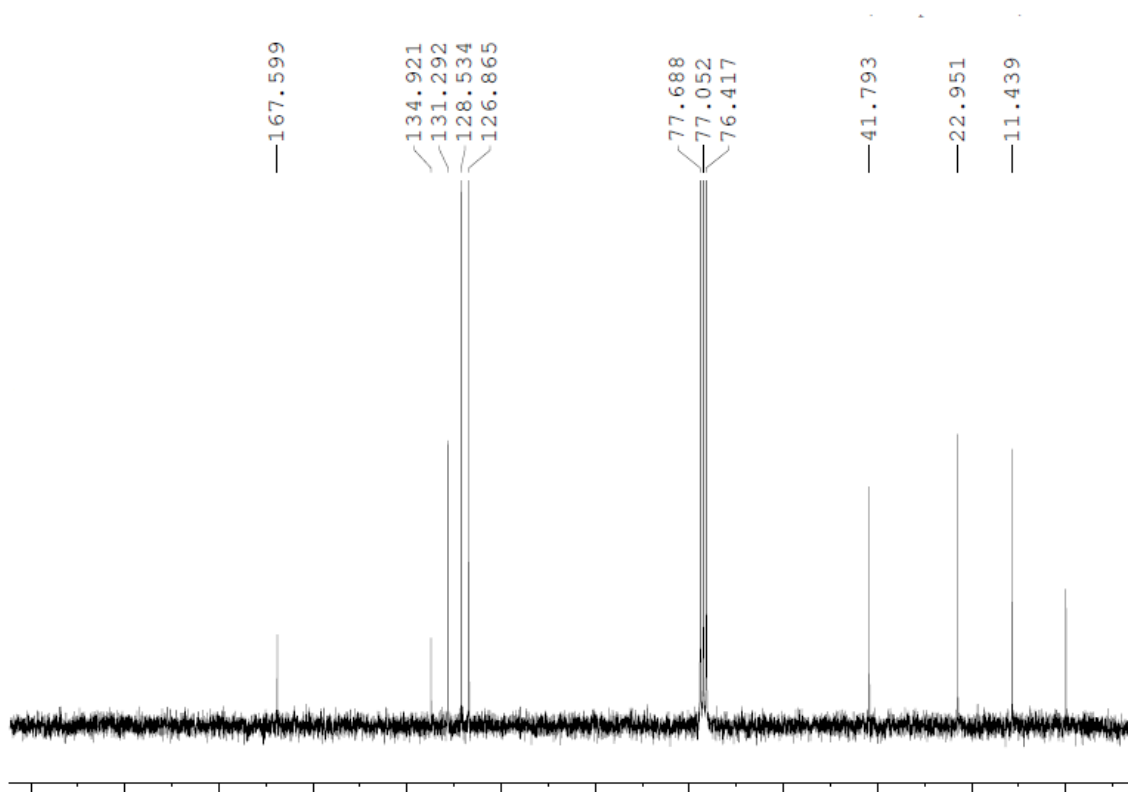
Struktuur:



^1H TMR spekter

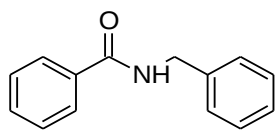


^{13}C TMR spekter

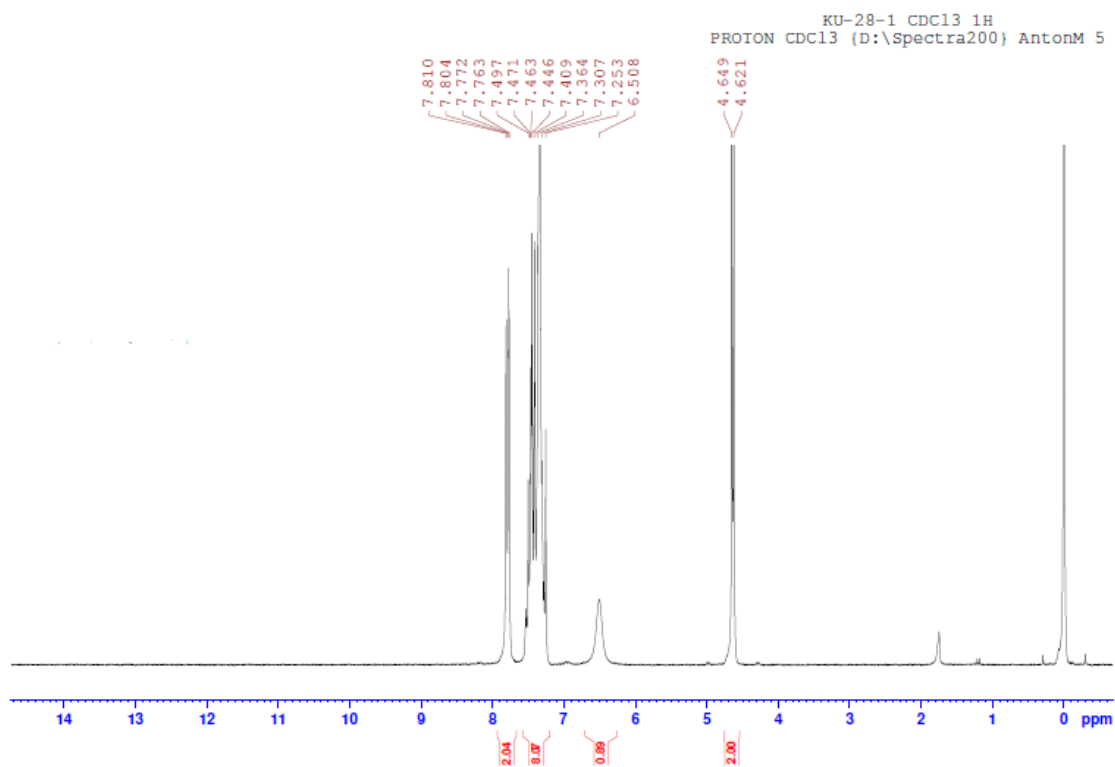


KU-28-1

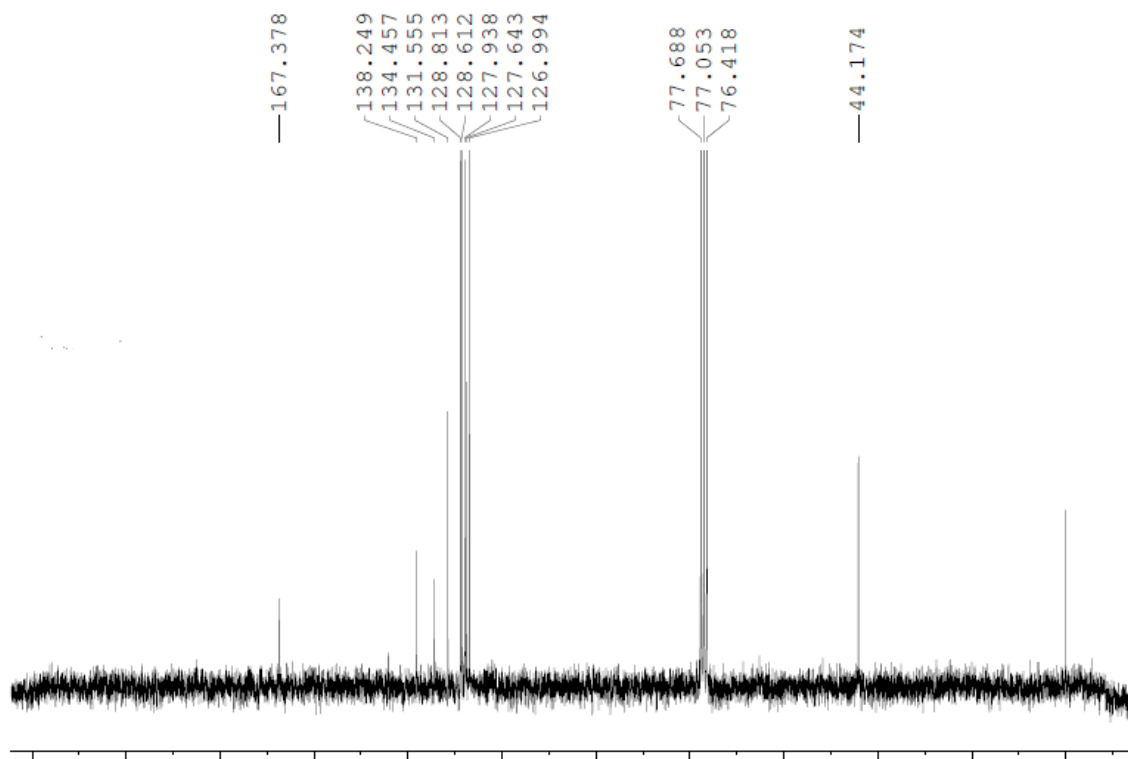
Struktur:



¹H TMR spekter

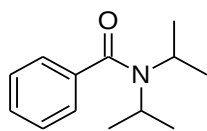


¹³C TMR spekter

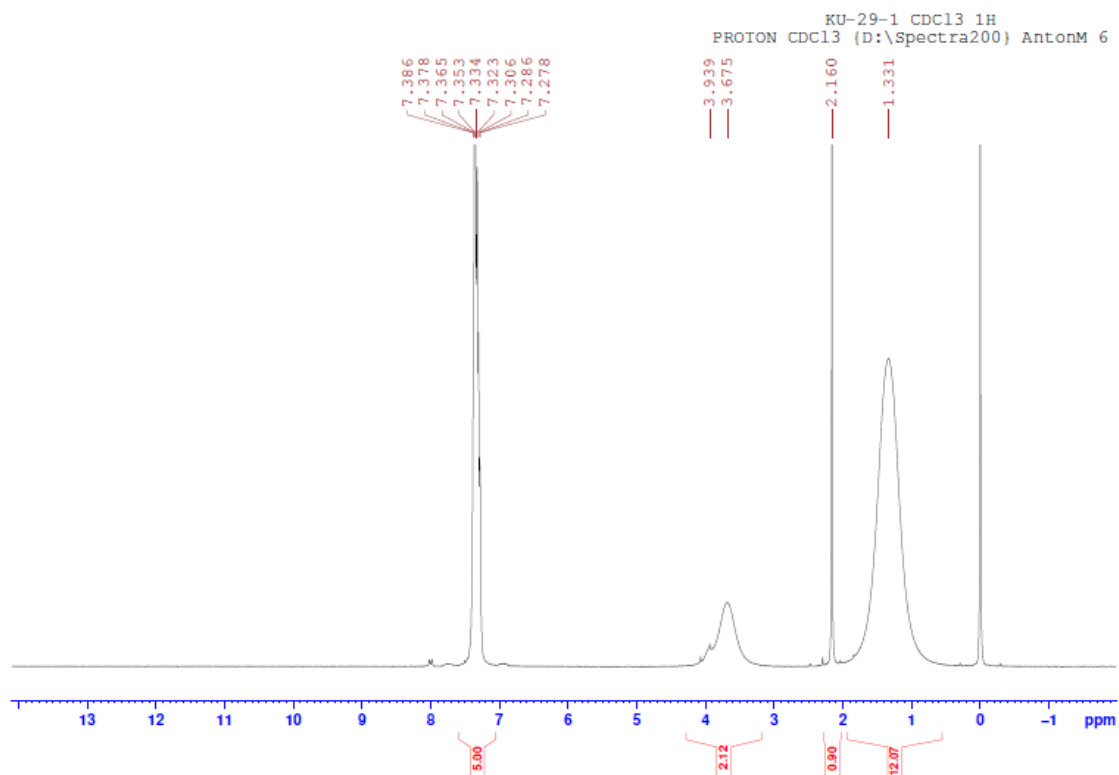


KU-29-1

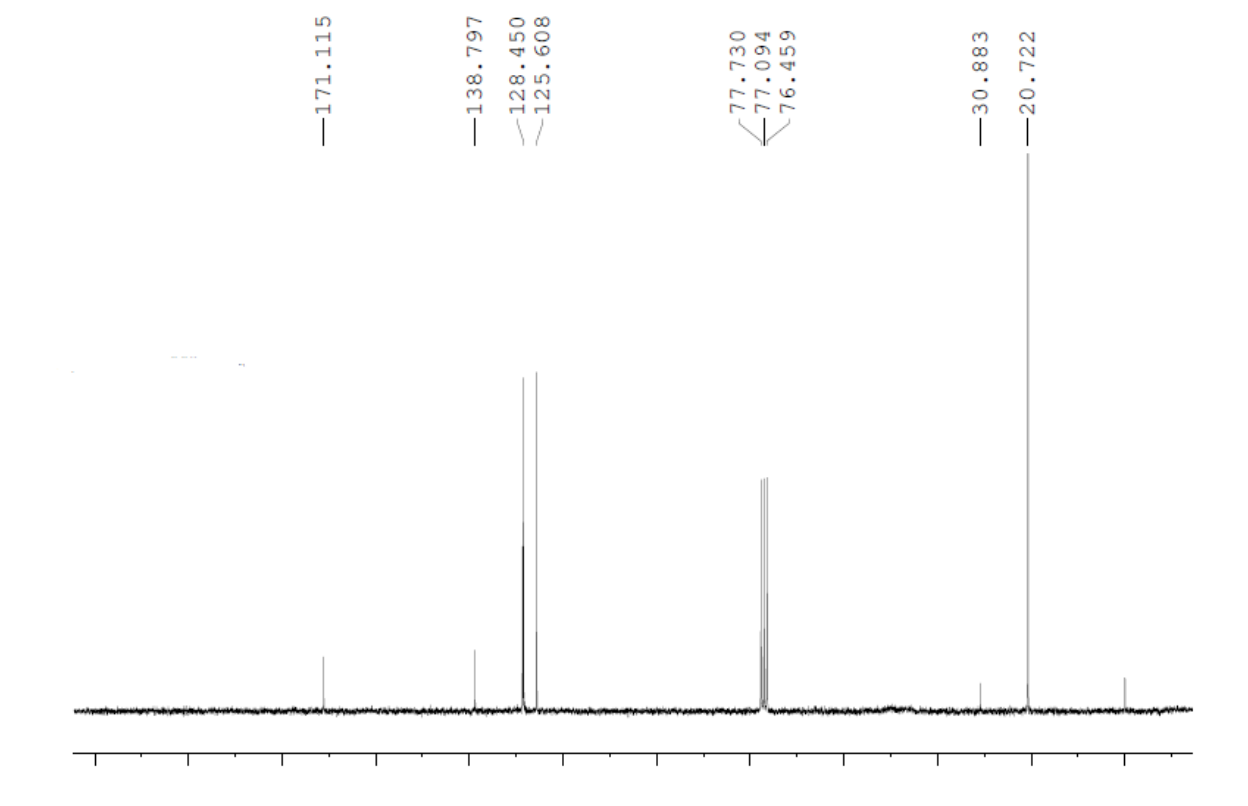
Struktur:



¹H TMR spekter

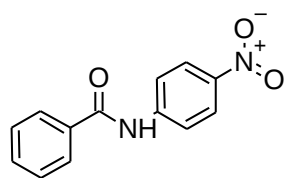


¹³C TMR spekter

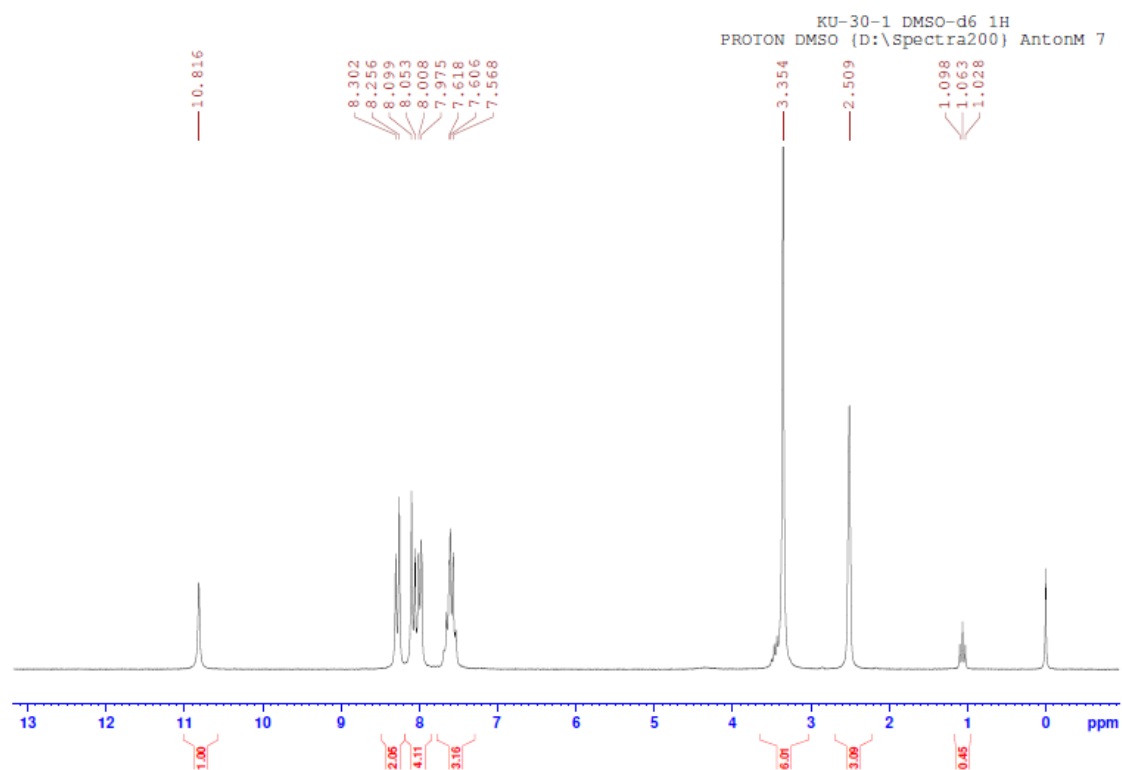


KU-30-1

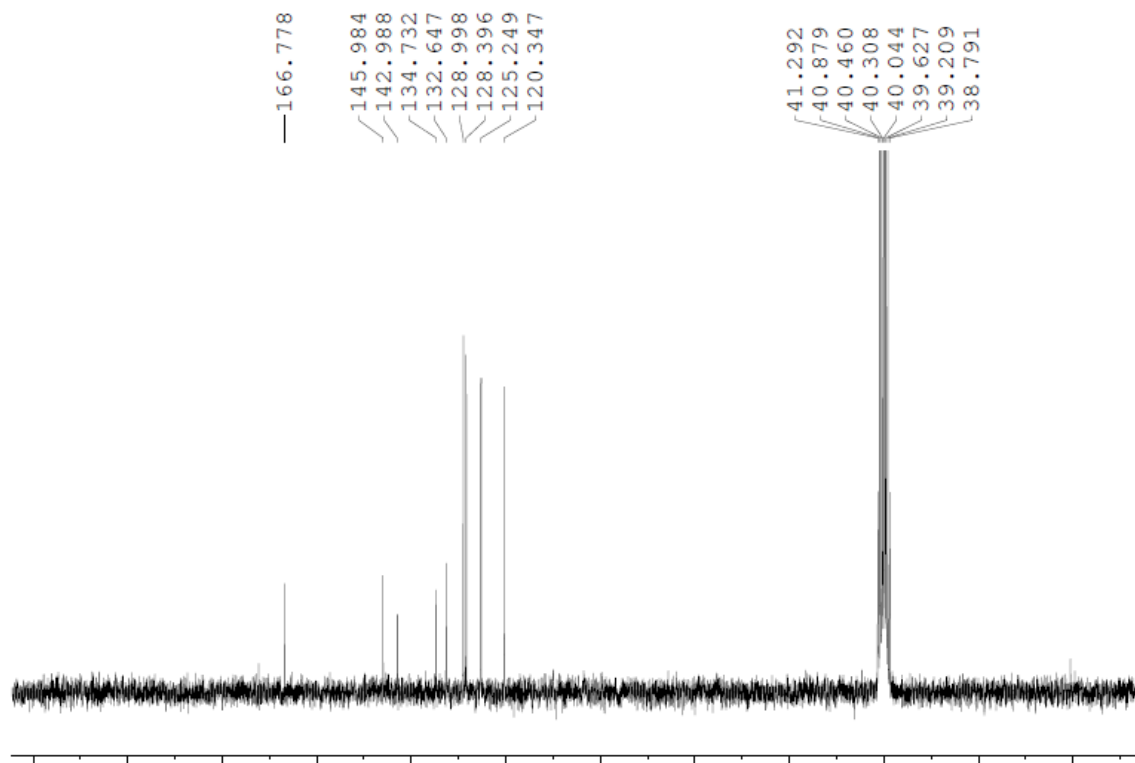
Struktur:



¹H TMR spekter

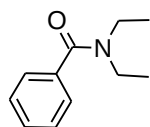


^{13}C TMR spekter

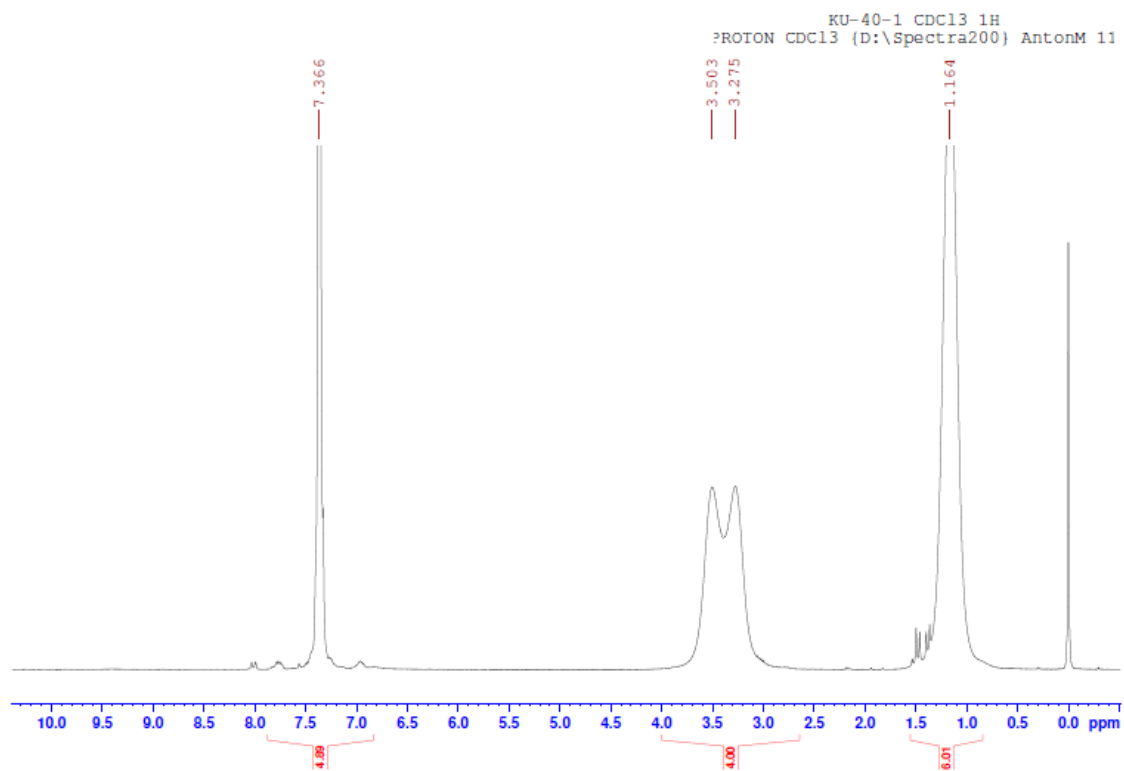


KU-40-1

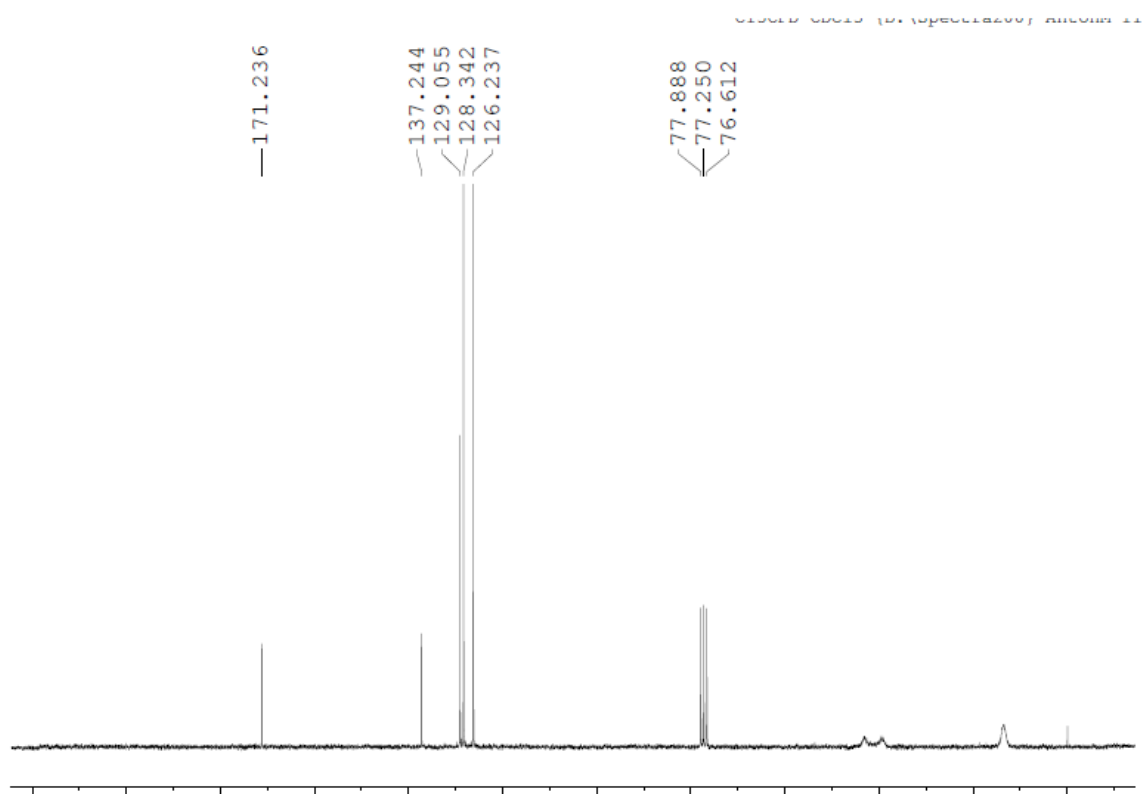
Struktur:



¹H TMR spekter

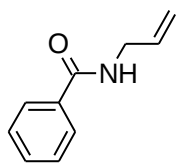


¹³C TMR spekter

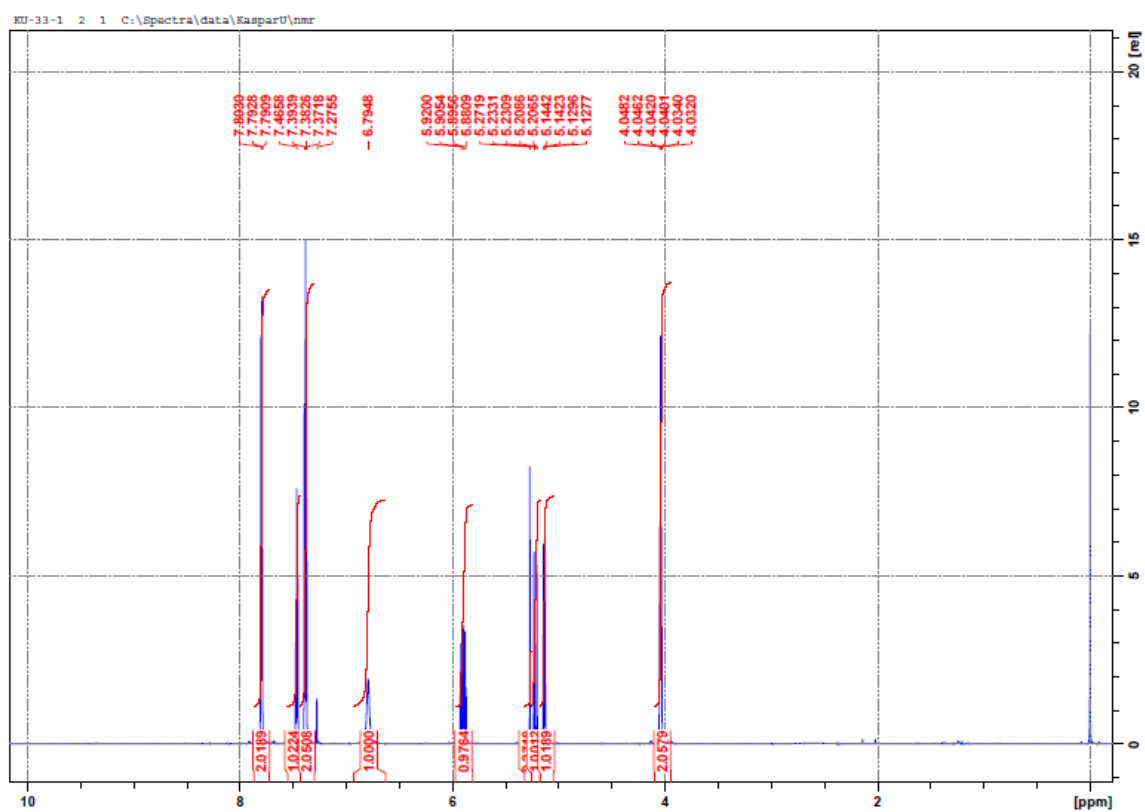


KU-33-1

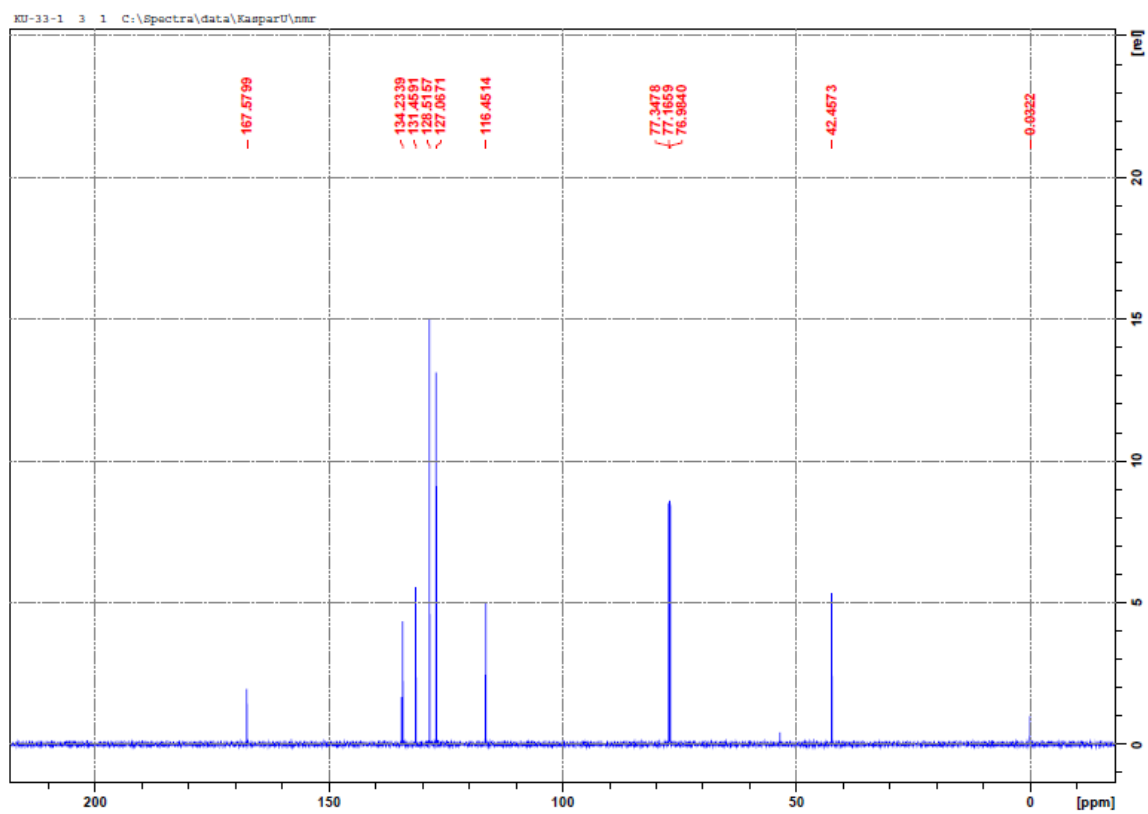
Struktur:



^1H TMR spekter

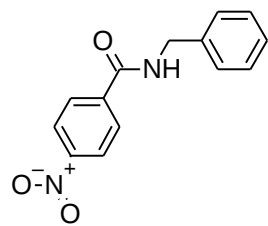


^{13}C TMR spekter

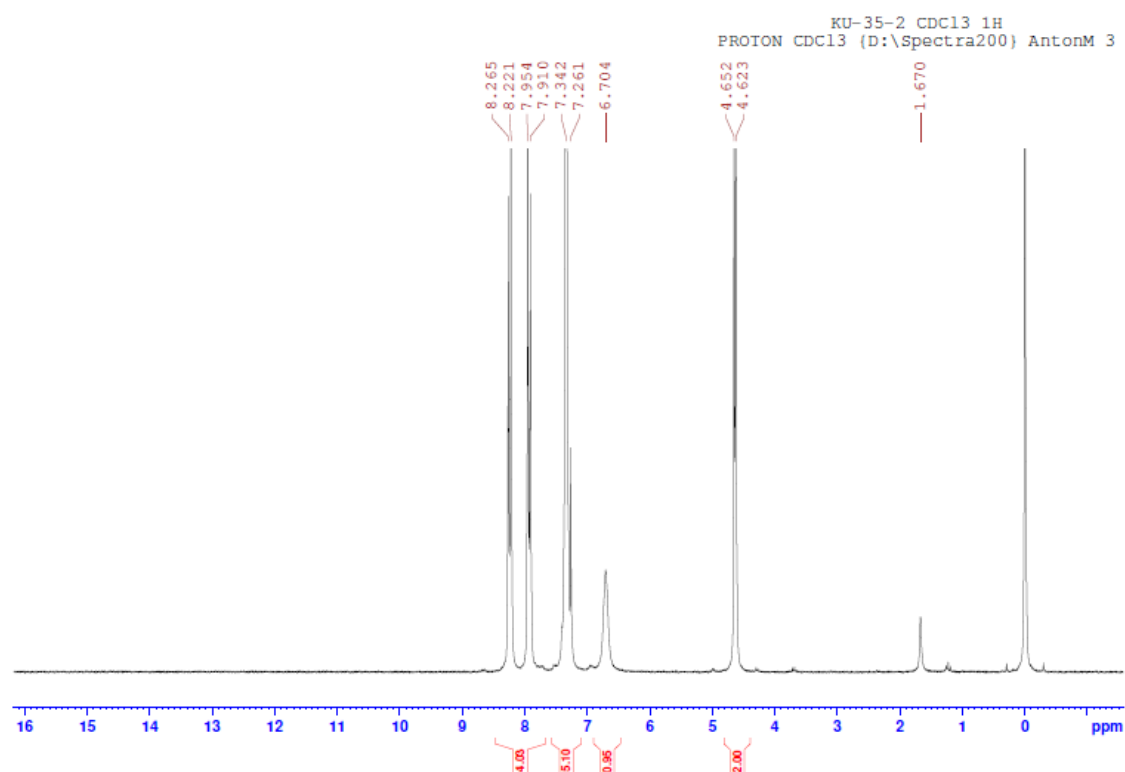


KU-35-2

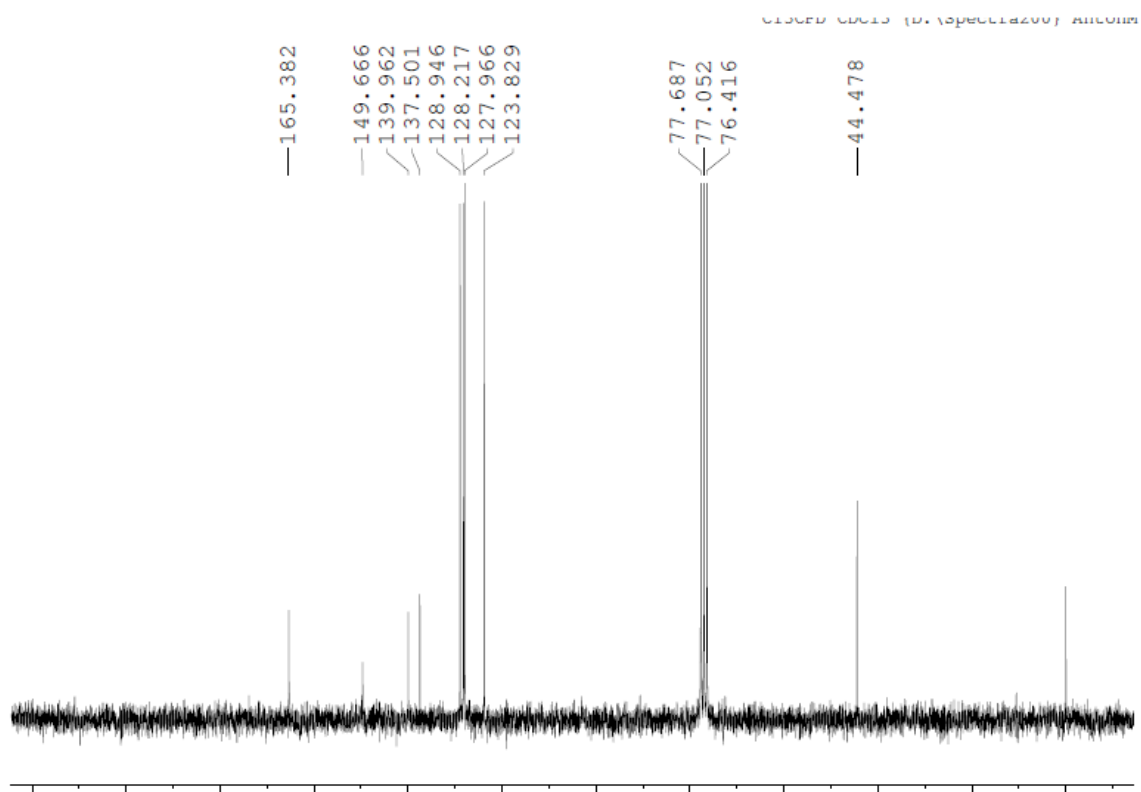
Struktur:



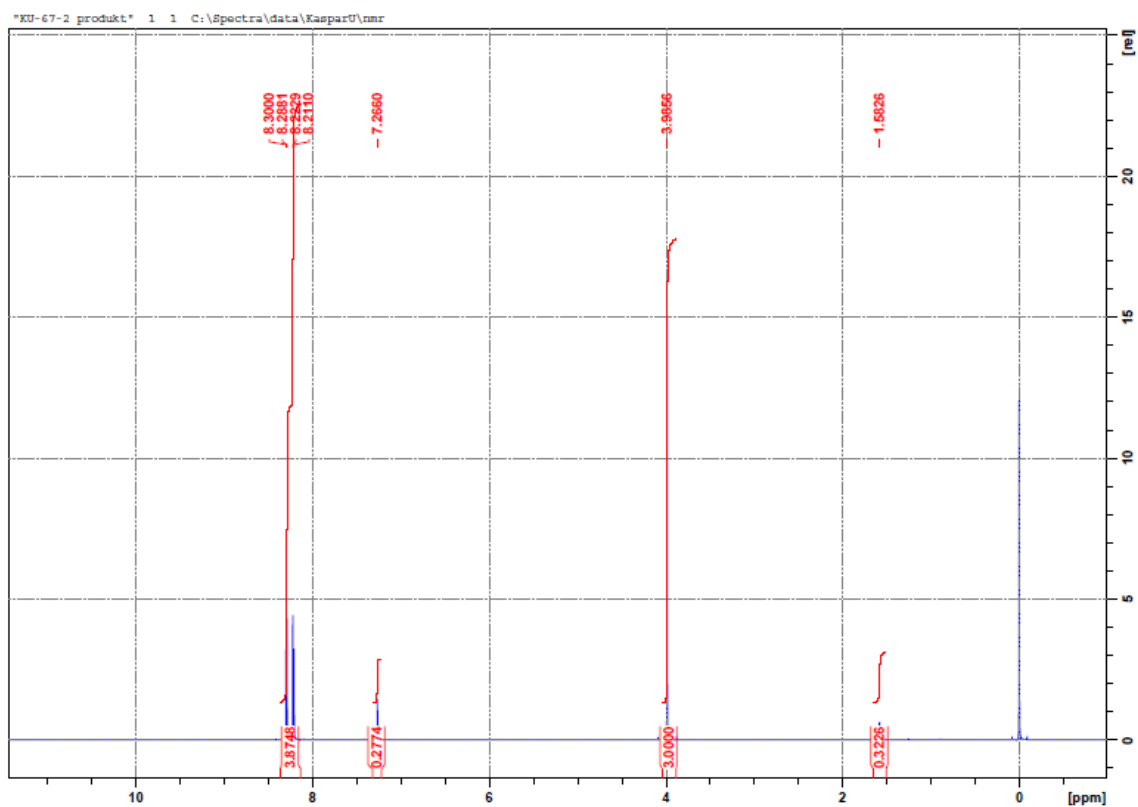
¹H TMR spekter



¹³C TMR spekter

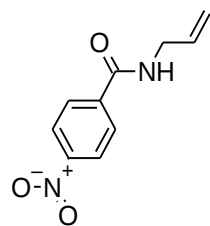


Metanolüüsi produkti spekter (4-nitrometüülbensoaat)

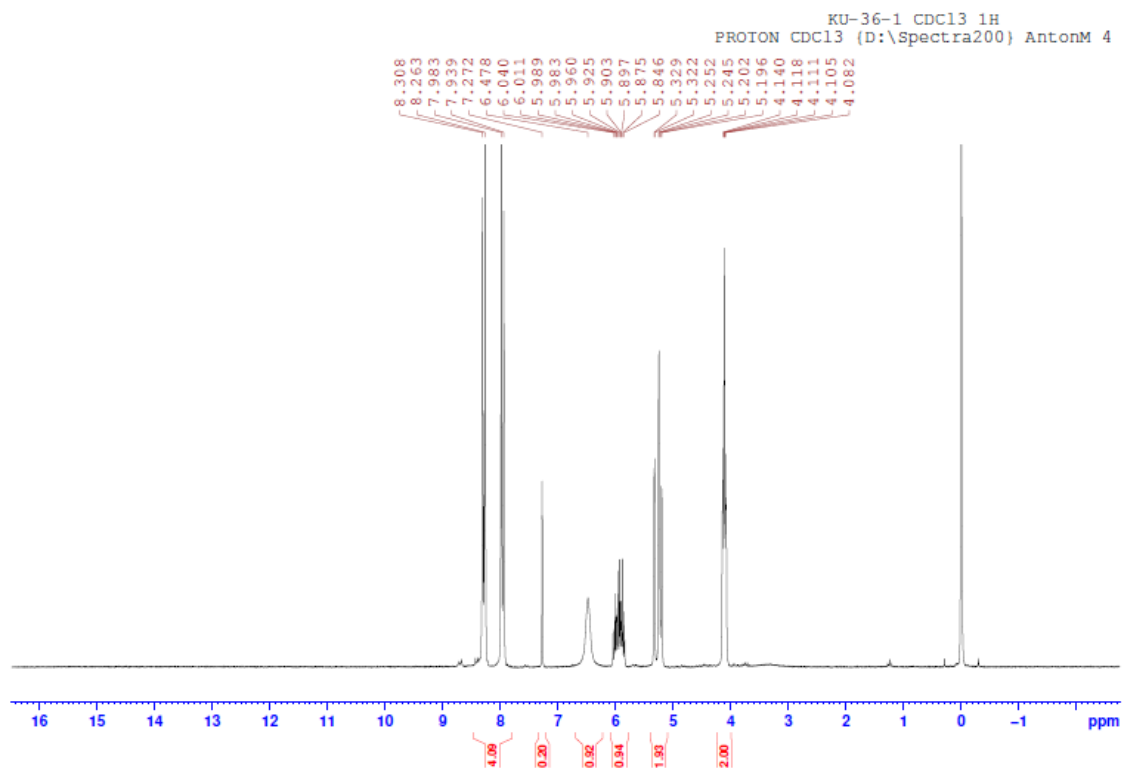


KU-36-1

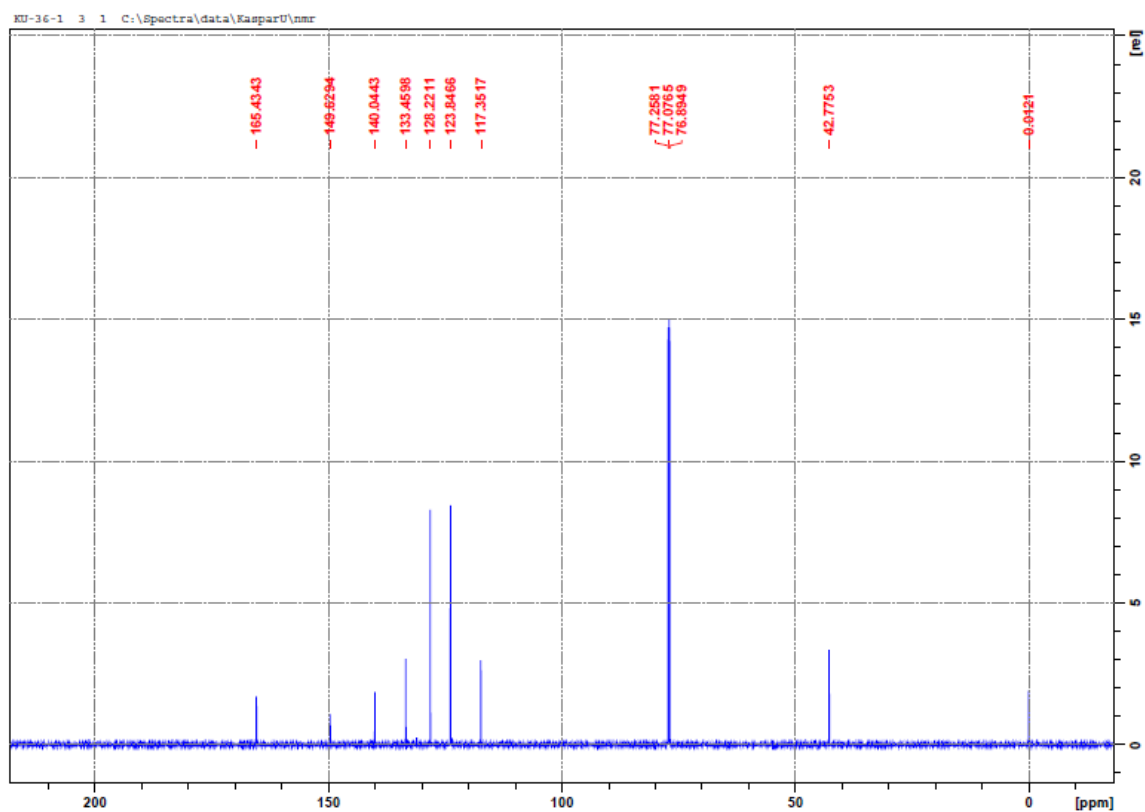
Struktur:



¹H TMR spekter

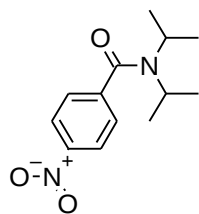


¹³C TMR spekter

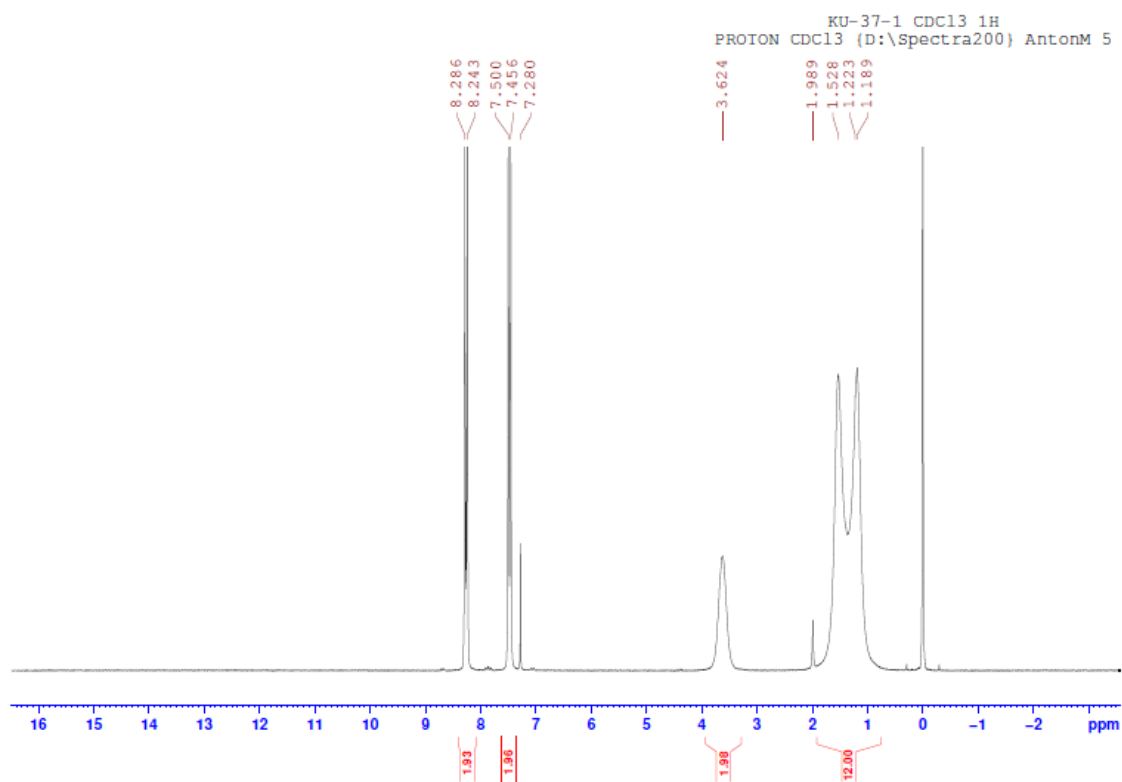


KU-37-1

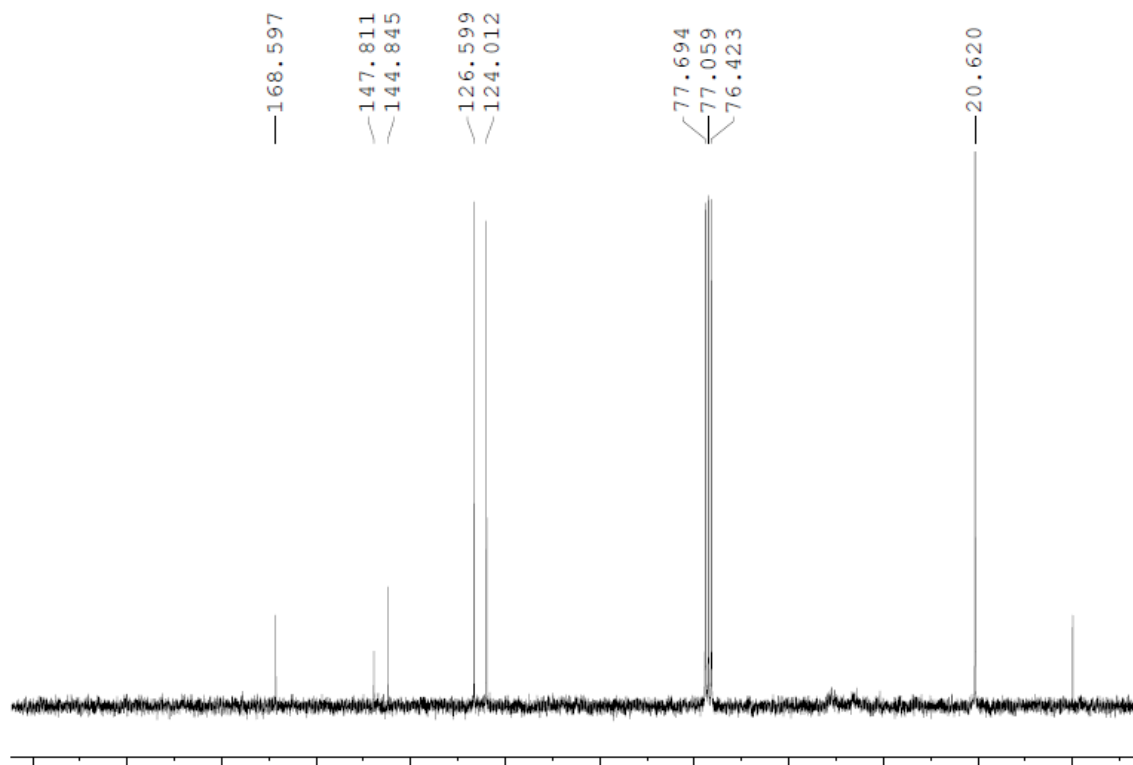
Struktur:



¹H TMR spekter

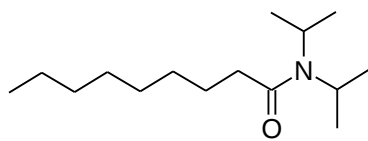


^{13}C TMR spekter

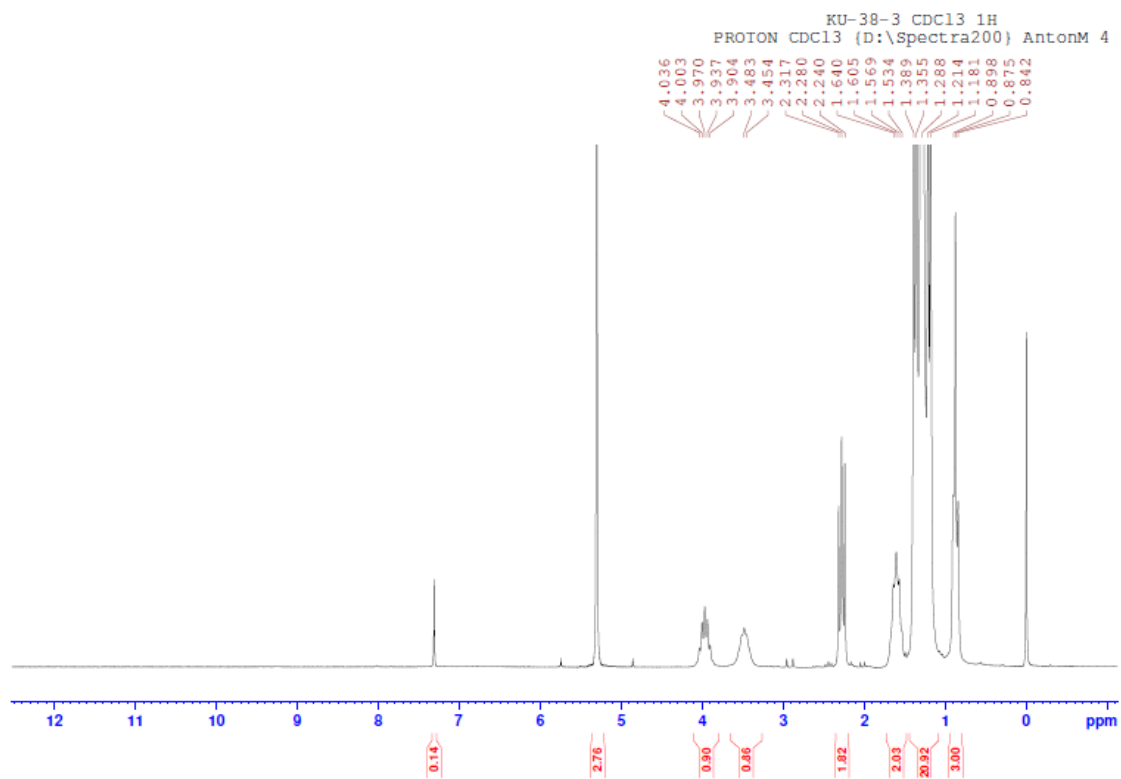


KU-38-3

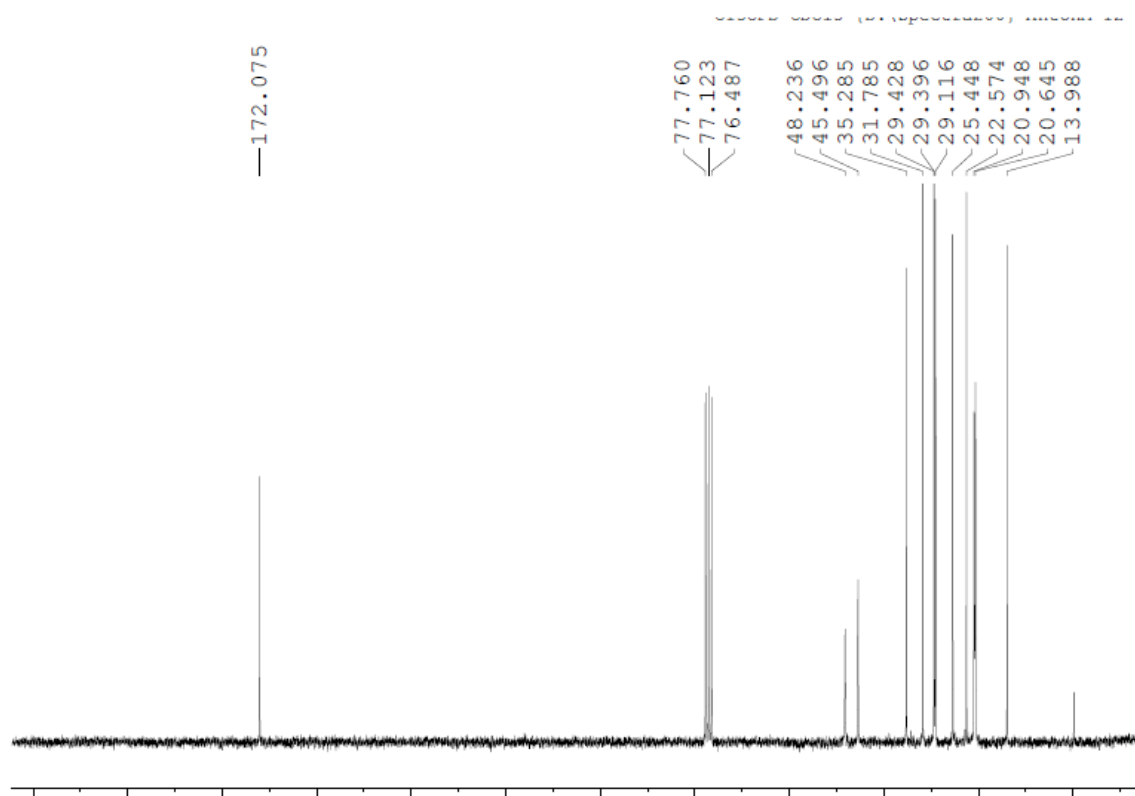
Struktur:



¹H TMR spekter

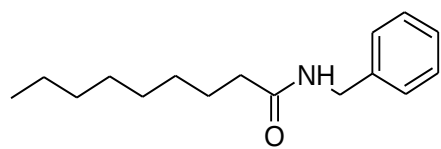


¹³C TMR spekter

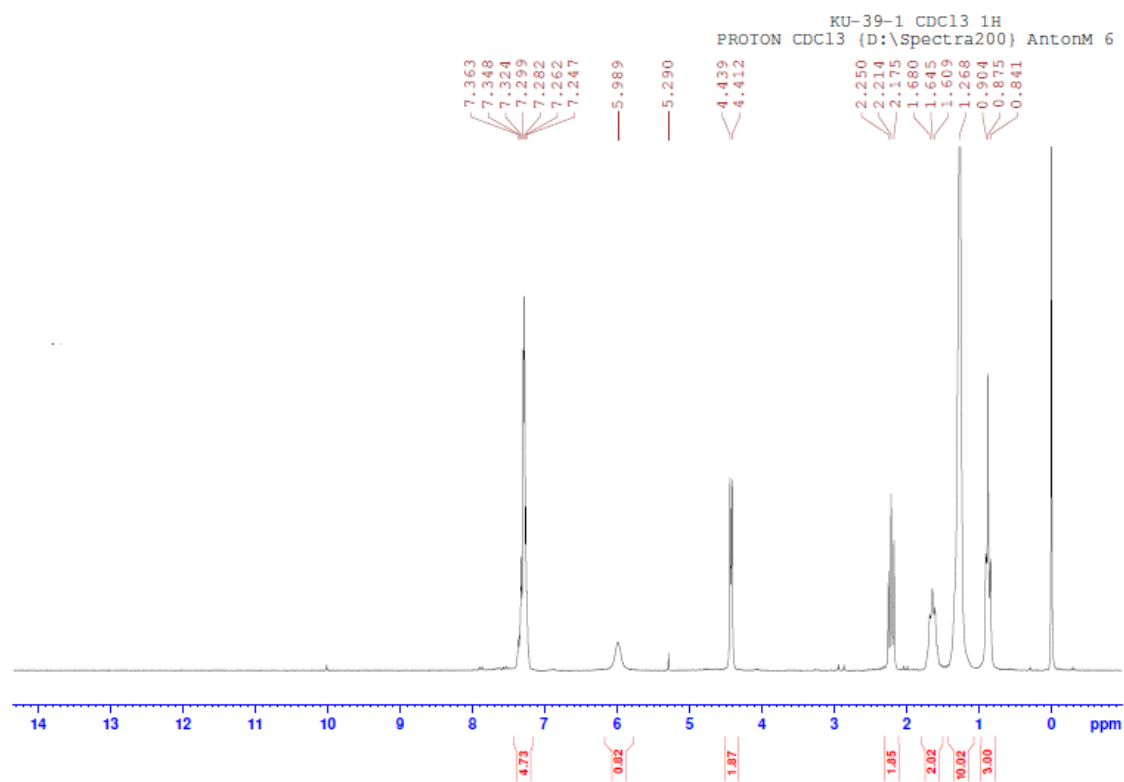


KU-39-1

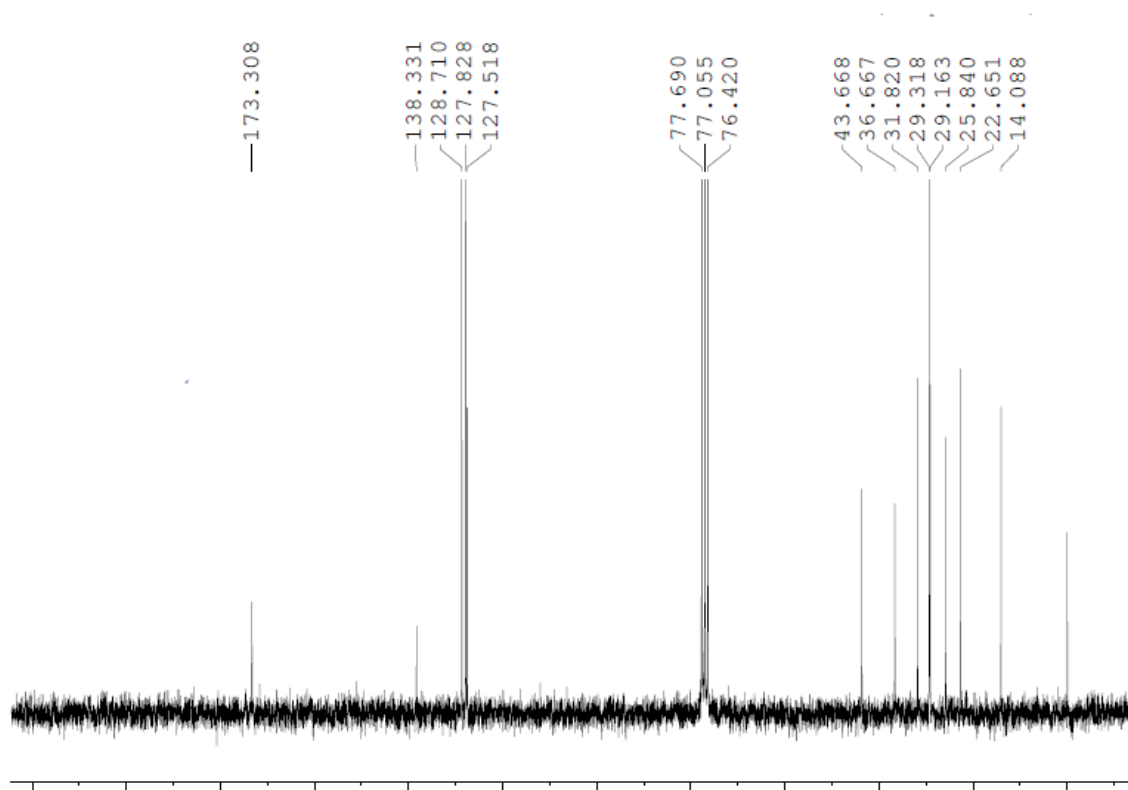
Struktur:



¹H TMR spekter

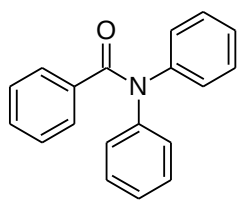


¹³C TMR spekter



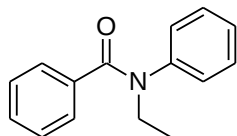
KU-51-1

Struktur:

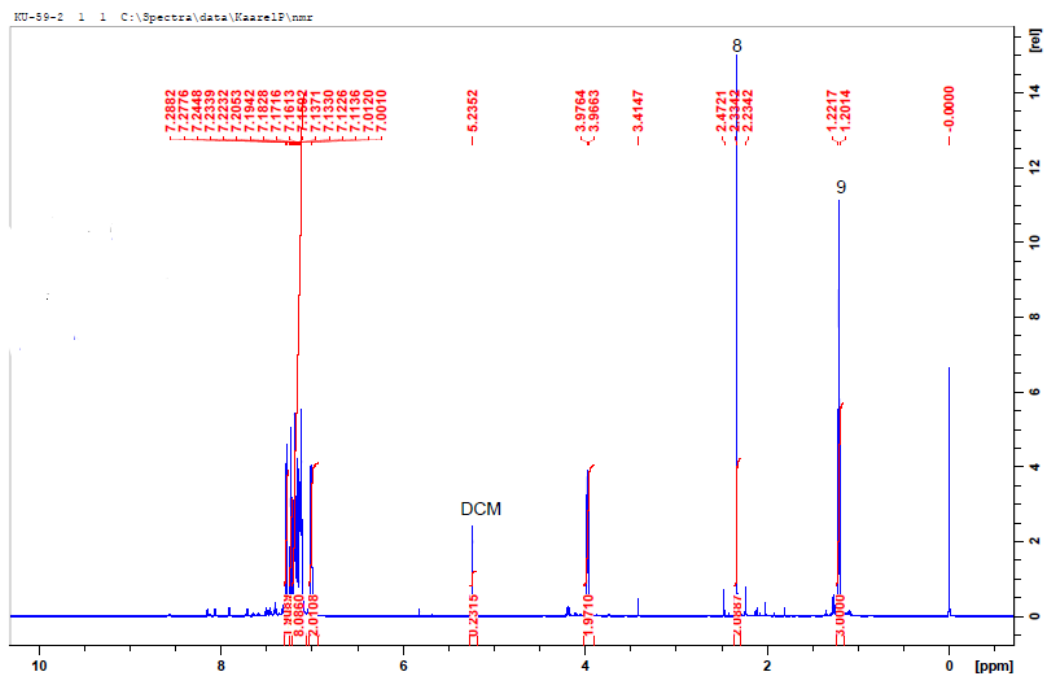


¹H TMR spekter

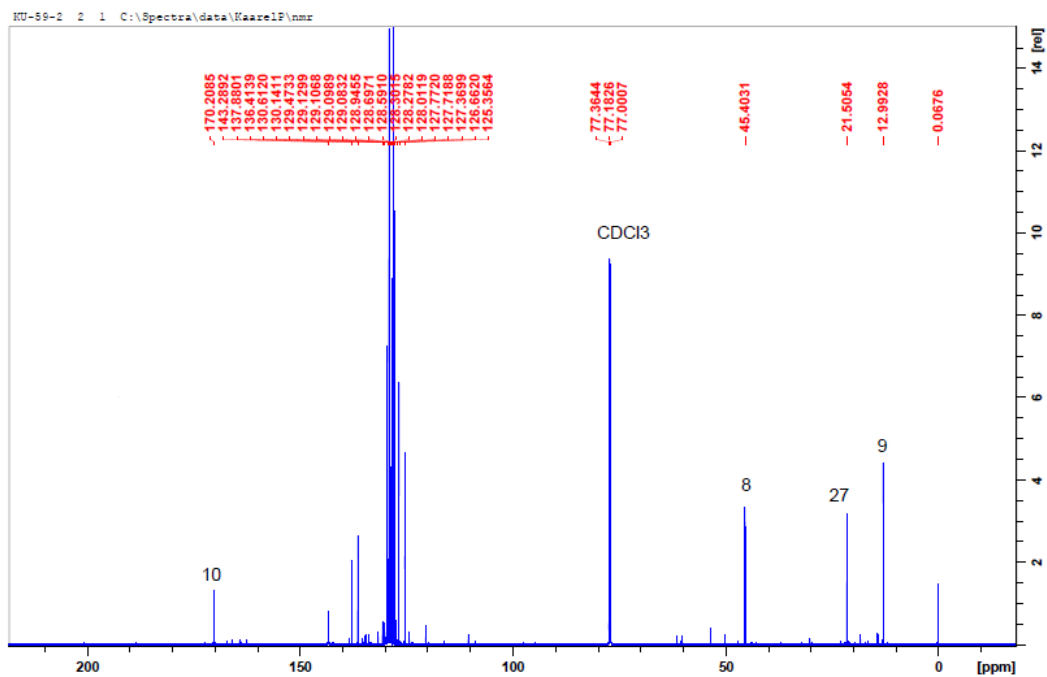
Struktur:



^1H TMR spekter

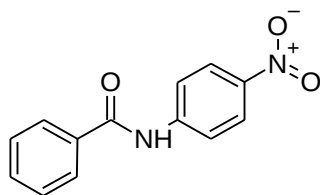


^{13}C TMR spekter

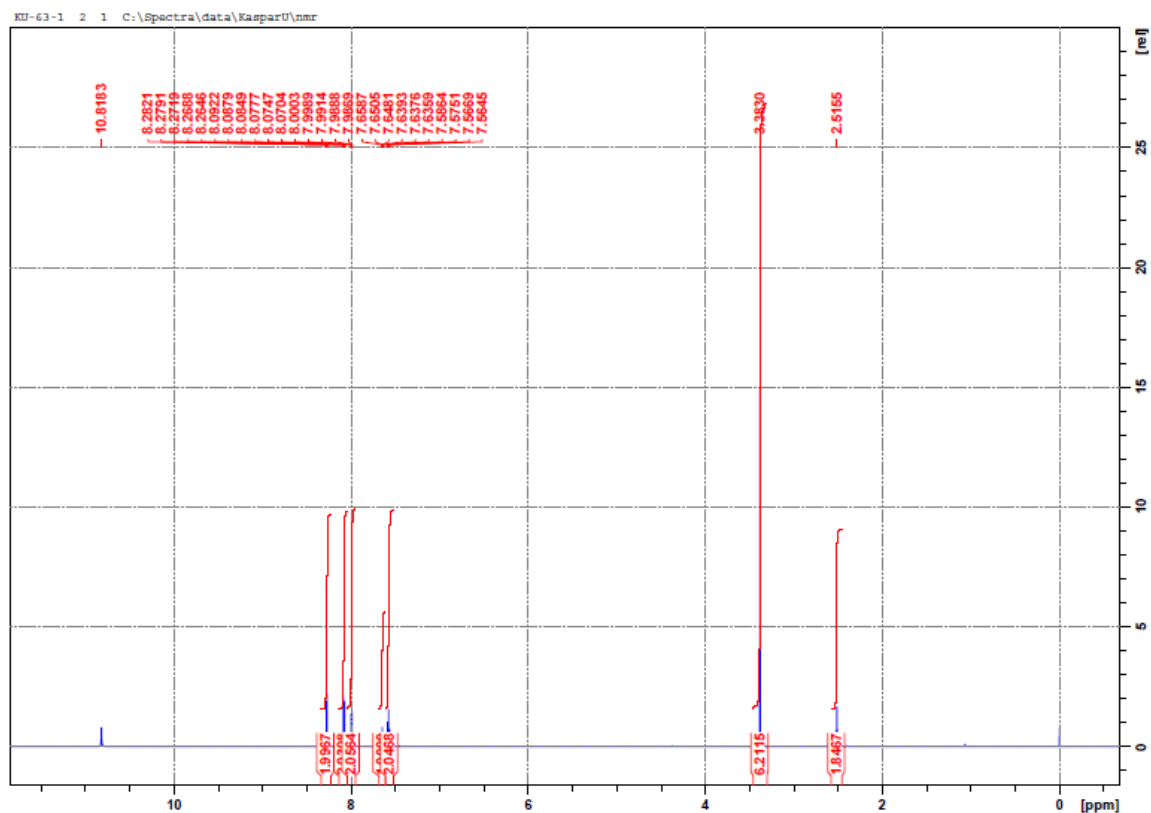


KU-63-1

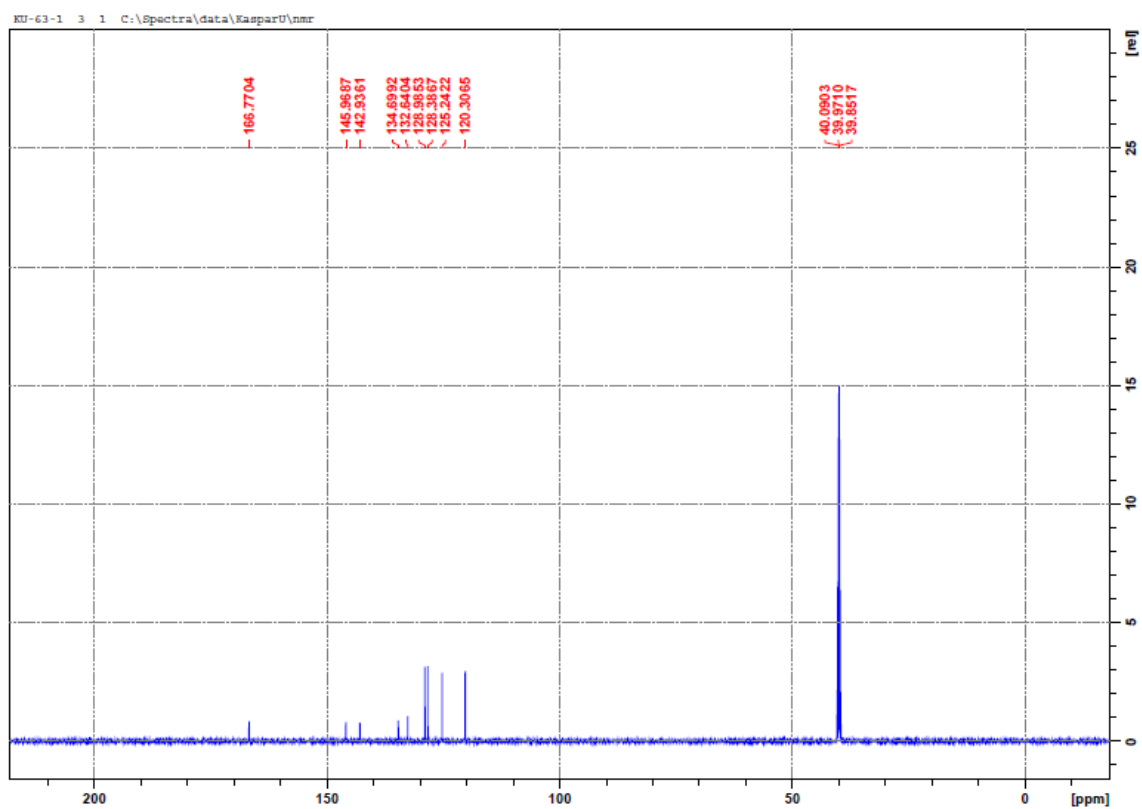
Struktur:



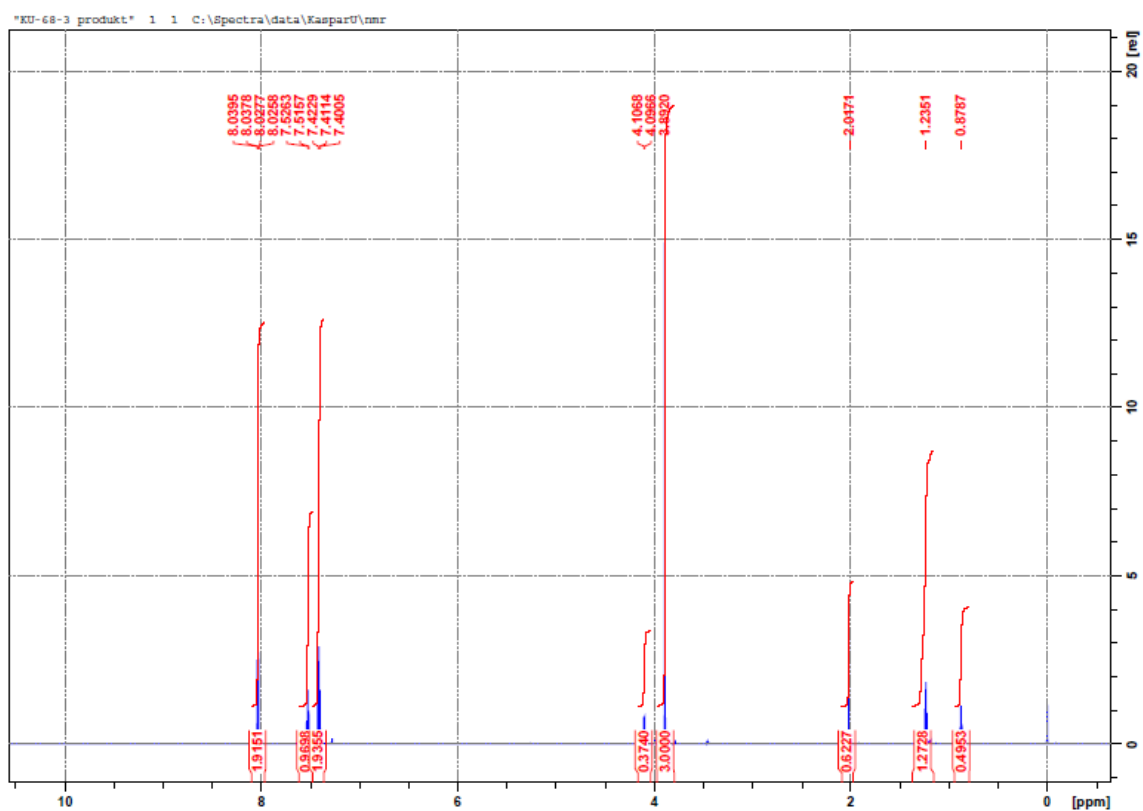
¹H TMR spekter



^{13}C TMR spekter

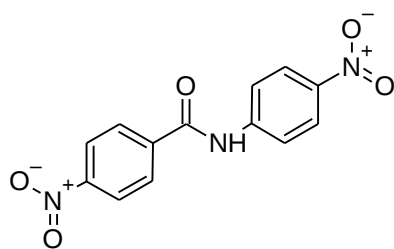


Metanolüüsi produkti spekter (metüülbensoat)

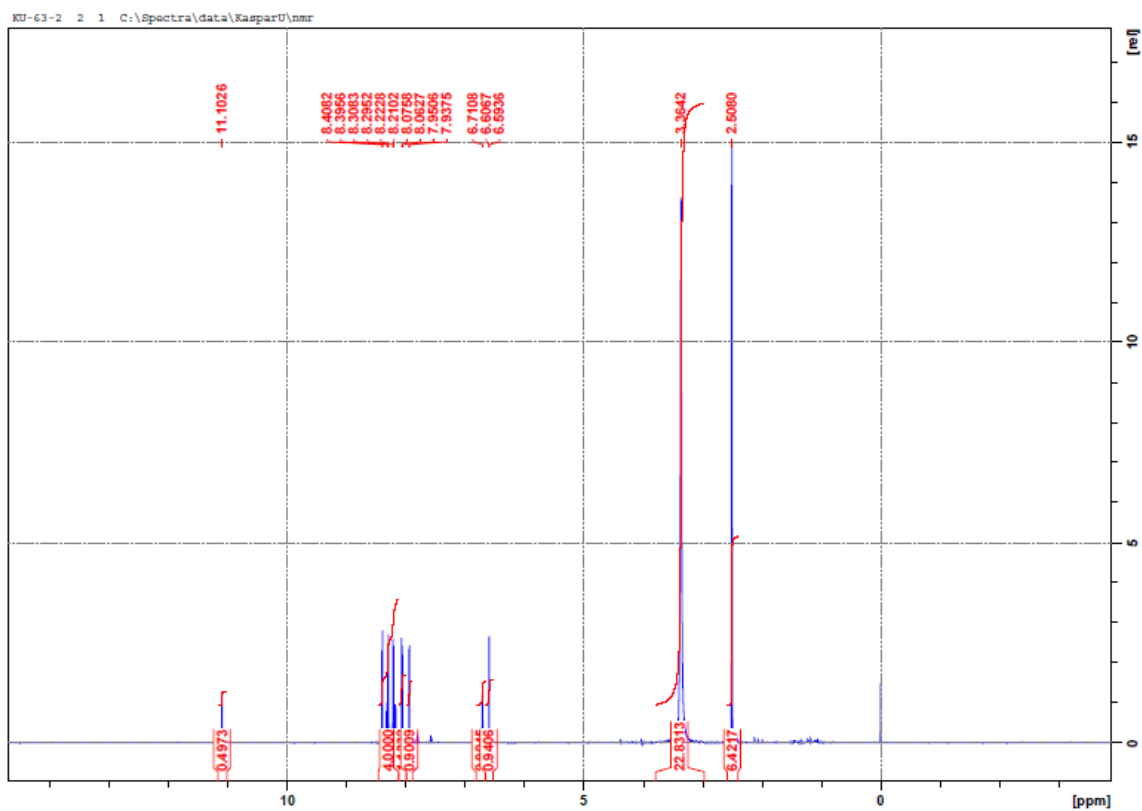


KU-63-2

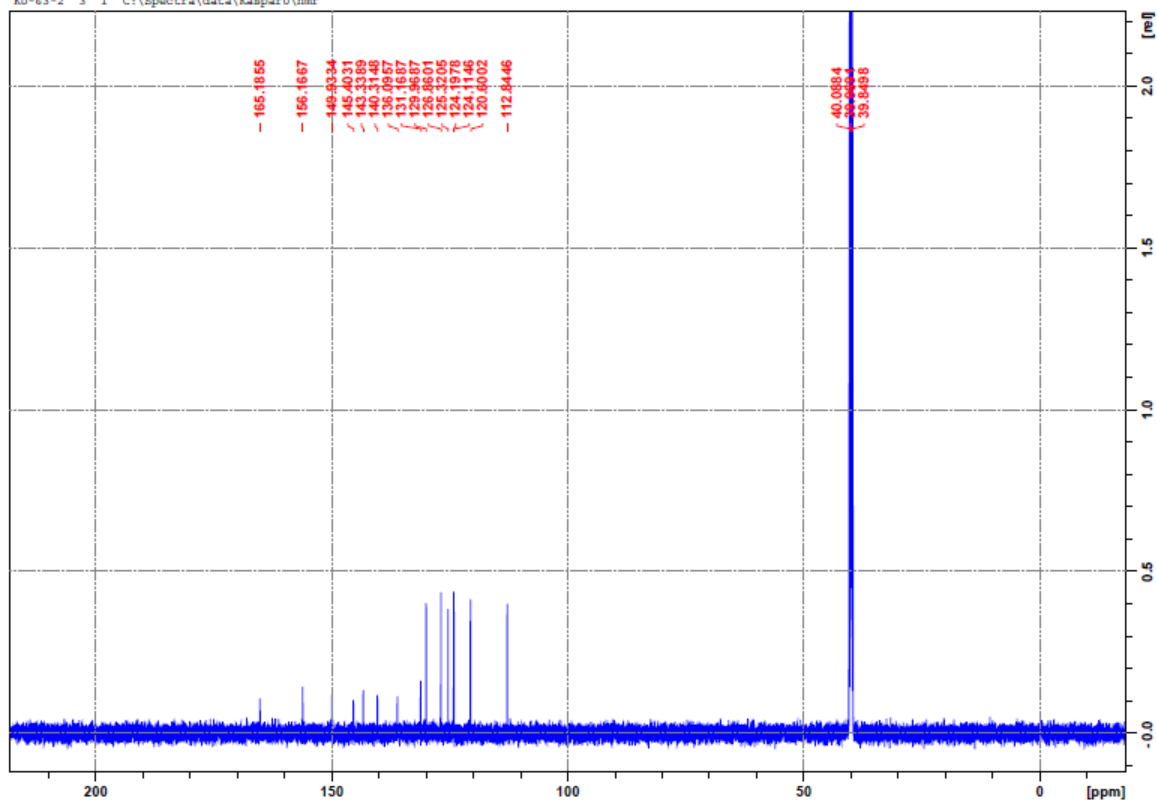
Struktur:



¹H TMR spekter



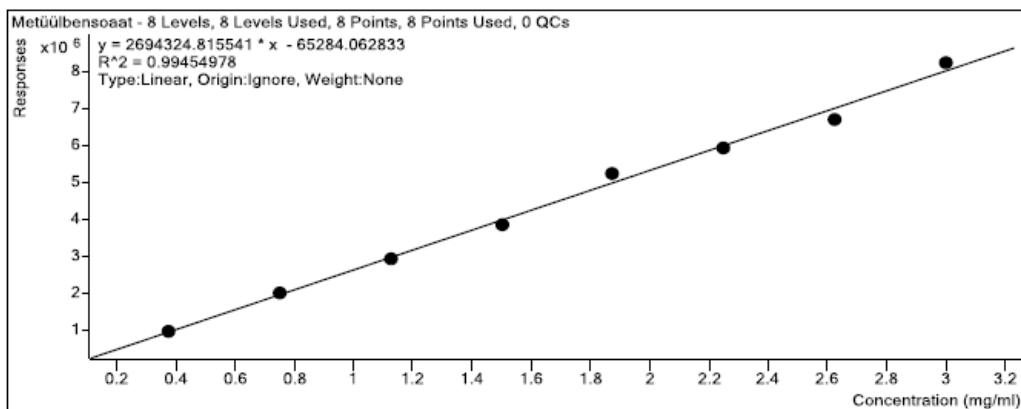
¹³C TMR spekter



12 Lisa 2. Metanoolüüsi GCMS kvantitatiivse analüüsi tulemused

Calibration Curve

Metüülbensoaat



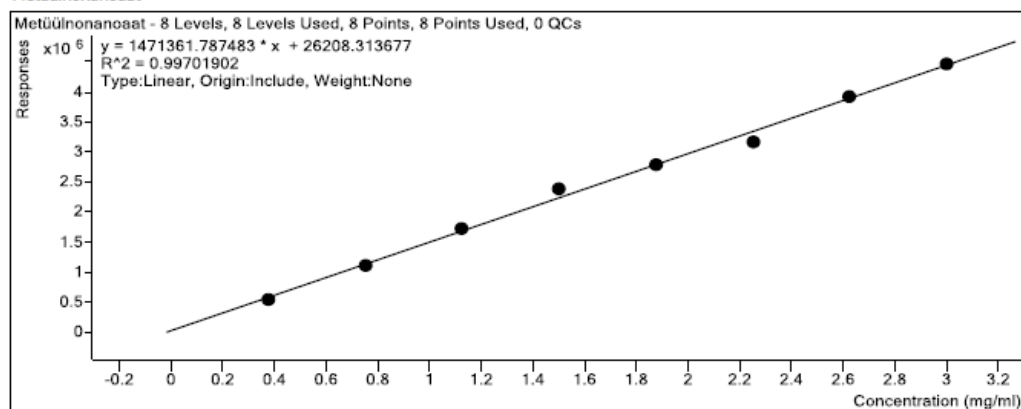
Quantitation Results

Data File	Type	Sample Name	Compound	RT	Final Conc	
KU-58-3.D	Sample	Sample 1	Metüülbensoaat	6.553	3.8555	mg/ml
KU-58-4.D	Sample		Metüülbensoaat	6.553	1.2021	mg/ml
KU-58-3_.D	Sample		Metüülbensoaat	6.548	3.7970	mg/ml
KU-58-3_2.D	Sample		Metüülbensoaat	6.531	3.9036	mg/ml
KU-58-5.D	Sample	Sample 2	Metüülbensoaat	6.504	0.3916	mg/ml
KU-58-7.D	Sample		Metüülbensoaat	6.548	0.3800	mg/ml
KU-58-8.D	Sample		Metüülbensoaat	6.553	0.1057	mg/ml
KU-60-1.D	Sample		Metüülbensoaat	6.544	0.0668	mg/ml
KU-60-3.D	Sample	Sample 3	Metüülbensoaat	6.544	1.5056	mg/ml
KU-60-4.D	Sample	Sample 4	Metüülbensoaat	6.548	0.5964	mg/ml
KU-61-1.D	Sample		Metüülbensoaat	6.537	5.0862	mg/ml
KU-61-2.D	Sample		Metüülbensoaat	6.562	0.9416	mg/ml
KU-61-3.D	Sample		Metüülbensoaat	6.566	2.0606	mg/ml

Quantitative Analysis Compound Report

Calibration Curve

Metüülnonanoaat



Quantitation Results

Data File	Type	Sample Name	Compound	RT	Final Conc	
KU-56-2.D	Sample		Metüülnonanoaat	6.135	0.3769	mg/ml
KU-56-3.D	Sample		Metüülnonanoaat	6.184	0.8787	mg/ml
KU-58-2_.D	Sample		Metüülnonanoaat	6.193	0.0462	mg/ml
KU-61-4.D	Sample		Metüülnonanoaat	6.206	0.9104	mg/ml
KU-60-2-3.D	Sample		Metüülnonanoaat	6.197	0.3581	mg/ml

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kaspar Uuselu,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Sekundaarsete ning tertsiaarsete amiidide metanolüüs $\text{TfOH/CH}_3\text{OH/BBR}_3$ süsteemis“, mille juhendaja on Anton Mastitski (PhD), reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **05.06.2023** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kaspar Uuselu

24.05.2021