

**Pinakoolborüülrühma sisaldava allüüloksümalonaadi süntees ning
rakendamine [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis**

Bakalaureusetöö

Üliõpilane: Karl Buntsev, 206770LAAB

Juhendaja: Aleksandra Murre, TalTech

Kaasjuhendaja: Kristin Erkman, TalTech

Õppekava: Rakenduskeemia, toidu- ja geenitehnoloogia

Autorideklaratsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on töös viidatud.

Autor: Karl Buntsev

[allkiri ja kuupäev]

Töö vastab bakalaureusetööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Aleksandra Murre

[allkiri ja kuupäev]

Töö on lubatud kaitsmisele.

Kaitsmiskomisjoni esimees: [nimi]

[allkiri ja kuupäev]

Sisukord

Autorideklaratsioon	2
Annotatsioon.....	4
Abstract	4
Kasutatud lühendid	5
1. Sissejuhatus	6
2. Kirjanduse ülevaade	7
2.1 [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon	7
2.2 Booriühendite süntees	8
3. Tulemused ja arutelu.....	13
3.1 Lähteühendite süntees	14
3.2 [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni uurimine	17
4. Kokkuvõte	19
5. Eksperimentaalne osa	20
5.1 Üldinfo	20
5.2 Dimetüül-2-diasomalonaadi 9 süntees.....	20
5.3 Dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaadi 10 süntees	20
5.4 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi 11 süntees.....	21
5.5 Aluskatalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon.....	23
5.6 Skvaaramiid-katalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon.....	23
5.7 Ca-PyBox-katalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon	23
Tänuavaldus	24
Kasutatud kirjandus.....	25
Lisad.....	26

Annotatsioon

Antud lõputöös uuriti pinakoolborüülrühma sisaldava allüüloksümalonaadi sünteesi, mille tulemusena saadi soovitud produkt saagisega 80%. Saadud ühendit rakendati [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis eesmärgiga saada dimetüül-2-hüdroksü-2-(1-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)malonaat. Nimetatud ühendit saada ei õnnestunud.

Abstract

The aim of this thesis was to synthesise allyloxymalonate containing pinacolborane group, resulting in the desired product with a yield of 80%. The obtained compound was used in a [2,3]-Wittig rearrangement reaction to get dimethyl 2-hydroxy-2-(1-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)malonate. However, it was not feasible to acquire the mentioned compound.

Kasutatud lühendid

BMS — boraanmetüülsulfiidkompleks

CHZ — bis(tsüklopentadienüül)tsirkoonium(IV)kloriidhüdriid

DBU — 1,8-diasabitsükloundek-7-een

DIPEA — *N,N*-diisopropüületüülamiin

Dppf — 1,1' bis(difenüülfosfiino)ferrotseen

Ekv — ekvivalent

EtOAc — etüülatsetaat

HBpin — pinakoolboraan

KOt-Bu — kaalium *tert*-butoksiid

Mel — metüüljodiid

MeOH — metanool

NaOt-Bu — naatrium *tert*-butoksiid

NMR — tuumamagnetresonants

PE — petrooleeter

TMS — tetrametüülsilaan

1. Sissejuhatus

Antud töö eesmärgiks oli uurida pinakoolborüülrühma sisaldava allüüloksümalonaadi sünteesi ja rakendada seda [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis.

Ümberasetusreaktsioonid kuuluvad laia orgaaniliste transformatsioonide klassi, mis hõlmab molekuli sisest aatomi või rühma migratsiooni ühest tsentrist (migratsiooni alguspunkti) teise (migratsiooni lõpp-punkti). Sellise sidemete ümberasetuse käigus saadakse lähteühendi struktuurisomeer, mida teiste meetodite abil oleks raske saavutada.¹

Sigmatroopilisi ümberasetusreaktsioone iseloomustatakse sigmasideme ning sellele järgneva vähemalt ühe π -süsteemi migratsiooniga uude asendisse. Ümberasetusreaktsioonide järjekord sõltub sealjuures migreeruva rühma algupärasest ning terminaalset asendist, seepärast hõlmavad sigmatroopilised ümberasetused mitmeid σ -sidemete ümberpaiknemisi.²

Sigmatroopne ümberasetus on peritsükiline reaktsioon, milles sigmaside ja sellega seotud asendajad vahetavad asukohad konjugeeritud π -süsteemis. Reaktsioon hõlmab tsüklilist vaheolekut, tagades kõrge diastereoselektiivse kontrolli. Tüüpiline näide sellest on [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon. [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni tulemusena muudetakse allüüleeter homoallüülalkoholiks, mistõttu leiab see reaktsioon laialdast kasutust orgaanilises sünteesis.¹

Antud töös keskendutakse Wittigi [2,3]- ümberasetusreaktsioonile. [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis osalevad mitmesugused karbonüülühendid, erinevate asendajatega. Eelnevalt on kasutatud näiteks aromaatsete asendajate³ ning TMS-ga⁴, antud töös kasutati pinakoolborüül asendajaga karbonüülühendit, järgnevalt selgitatakse sellise otsuse tagamaid.

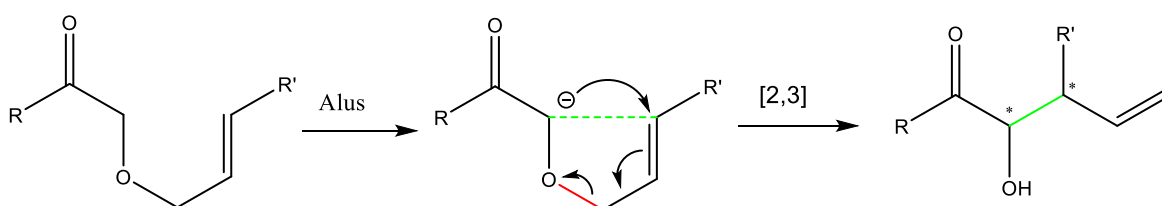
2. Kirjanduse ülevaade

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida pinakoolborüülrühma sisaldava malonaadi **11** sünteesimeetodeid ning töötada välja optimeeritud reaktsioonitingimused soovitud produkti saamiseks. Seetõttu on kirjanduse ülevaates välja toodud erinevad meetodid, mida on võimalik rakendada vastava ühendi sünteesiks. Lisaks uuriti antud töös sünteesitud malonaadi **11** rakendamist [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis.

2.1 [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

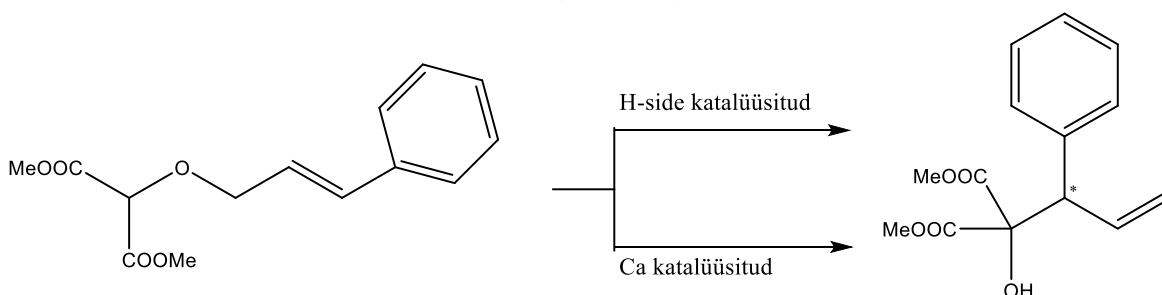
Antud töös käsitletakse konkreetsemalt [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni. Lisaks sellele on olemas ka [3,3]- ja [1,2]-Wittigi ümberasetusreaktsioon ning vähem kirjeldatud [1,4]- ja [3,4]-Wittigi ümberasetusreaktsioon. Numbriline eesliide liigitab ümberasetusreaktsioonid migreeruva rühma nihkumise järgi, sõltudes σ -sideme alg- ja lõppasendist.

[2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis on võimalik lähteainena kasutada erinevaid karbonüülühendeid, näiteks karboksüülhapped, samuti on võimalik lähteainena kasutada erinevaid enamiide. Vastavalt valitud lähteainetele on võimalik, et [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni käigus tekib kuni kaks uut stereogeenset tsentrit. See omadus annab võimaluse sünteesida erinevaid struktuurisomeere (Skeem 1).⁵



Skeem 1 [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni mehhanism

2017. aastal ilmus Kangeri grupi artikkel, milles käsitleti malonaat-derivaatide [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni (Skeem 2).⁶ Reaktsiooni esialgsel uurimisel selgus, et tsüklopropeenimiinil baseeruva vesiniksideme katalüsaatori rakendamine soodustas ümberasetusproduktide moodustumist hea saagisega (kuni 87%) ja mõõduka enantioselektiivsusega (kuni 59%). Märkimisväärne oli see, et samas publikatsioonis tutvustati alternatiivset kaltsium-katalüütilist lähenemisviisi. Huvitaval kombel, näitas kaltsiumisoola kombinatsioon sobiva ligandiga kõrgemat saagist (kuni 97%) ning ka suurenenud enantioselektiivsust ümberasetusreaktsioonis (kuni 85%).

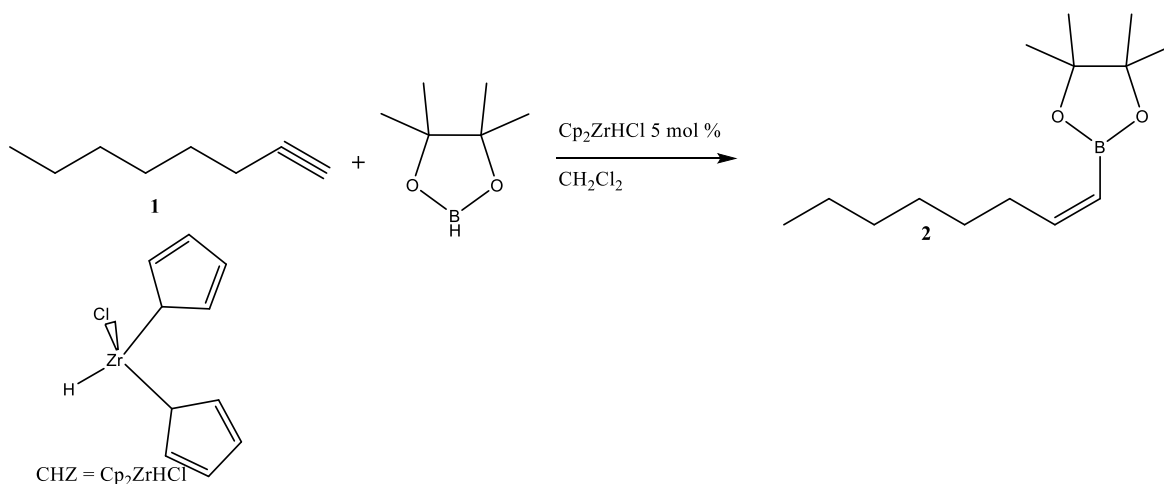


Skeem 2 Vesinikside ning Ca-katalüüsitud [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

Antud reaktsiooni üheks piiranguks võib välja tuua lähteaine spetsiifilisust, mis kujutab endast aromaatsse tuuma kasutamist allüülrühma asendajana. Üheks potentsiaalseks probleemi lahenduseks võib pakkuda aromaatsse tuuma asendust pinakoolborüüli vastu. Pinakoolborüülrühma kasutamine võimaldaks laiendada reaktsiooni ulatust. Lai valik efektiivseid meetodeid on välja töötatud boroonhappe estrite asendamiseks erinevateks sünteetiliselt kasulikeks funktsionaalseteks rühmadeks (sealhulgas hüdroksüülrühmaks, aminorühmaks, kaksik- ja kolmiksidemeks, alküülrühmaks jne).⁷

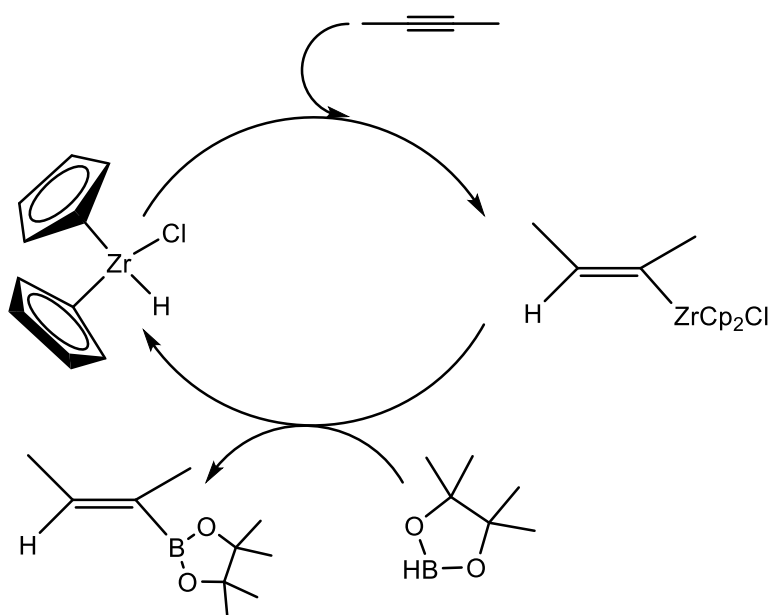
2.2 Boori-ühendite süntees

1995. aastal ilmus Srebniki ning Pereira artikkel alküünide hüdroboreerimise kohta, kus kasutati reagentina CHZ-i.⁸ Reaktsioon toimus ühes etapis, HBpin lahusele, mis sisaldas 5 mol% CHZ-i, lisati alküün **1**, saades produkti **2** saagisega kuni 93% (Skeem 3). Kui reaktsioon viidi läbi ilma CHZ-ta, ei ületanud reaktsiooni saagis 20%.



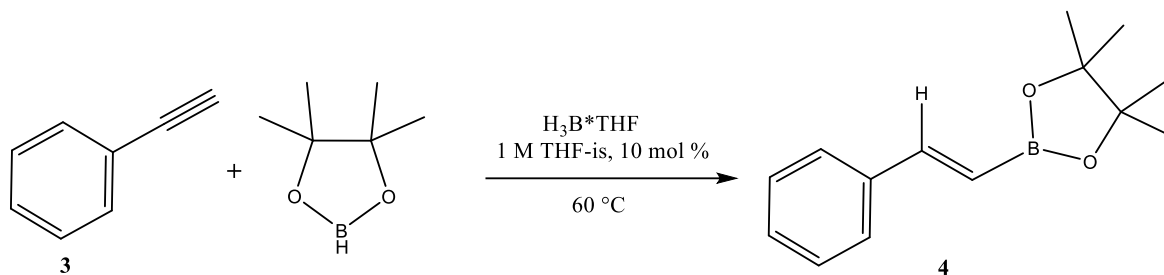
Skeem 3 (Z)-4,4,5,5-tetrametüül-2-(okt-1-een-1-üül)-1,3,2-dioksaborolaani **2** süntees

CHZ katalüütiline tsükkel on järgmine: toimub sisestusreaktsioon, hüdrotsirkonatsioon, vaba alküün seondub lahuses oleva katalüsaatoriga, moodustades omavahel kompleksi, antud kompleksis toimub borüül-demetalatsioon, mille tulemusel vahetub katalüsaator HBpin-i vastu, misjärel vabaneb katalüsaator uuesti tsüklisse (Skeem 4).



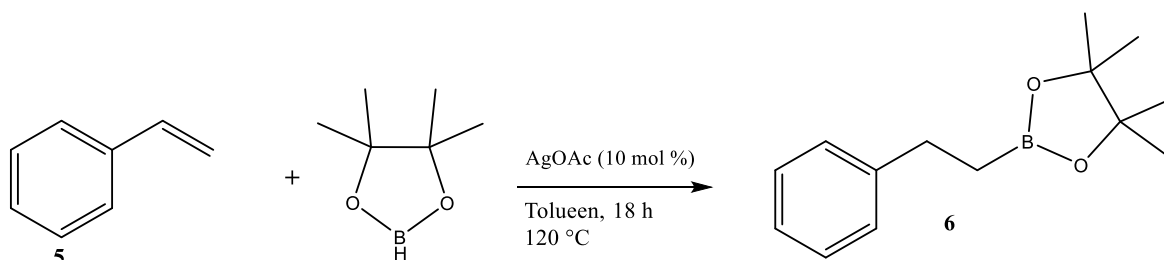
Skeem 4 CHZ katalüütiline tsükkel

2018. aastal ilmus N. W. Ang et al. artikkel, milles käsitletakse boor-katalüüsitud alküünide hüdroboreerimist, kasutades lähteainena fenüülatsetüleeni **3** ning katalüsaatorina kommertsiaalselt kättesaadavat BMS lahust, saades produkti **4** saagisega 75% (Skeem 5).⁹



Skeem 5 (E)-4,4,5,5-tetrametüül-2-stürüül-1,3,2-dioksaborolaani **4** süntees, kasutades BH_3^*THF

2019. aastal ilmus Wangi grupi artikkel, milles käsitletakse hõbe-soolade katalüüsitud, anti-Markovnikovi reegli järgi kulgevat alkeenide, alküünide ja 1,3-dieenide hüdroboreerimist.¹⁰ HBpin molekuli boori aatom käitub antud olukorras Lewise happena, mida atakeerivad stüreeni **5** kaksiksideme elektronid. HBpin liitub kaksiksidemele, mille tulemusena kaksikside kaob ning moodustub produkt **6**, saagisega 83% (Skeem 6).

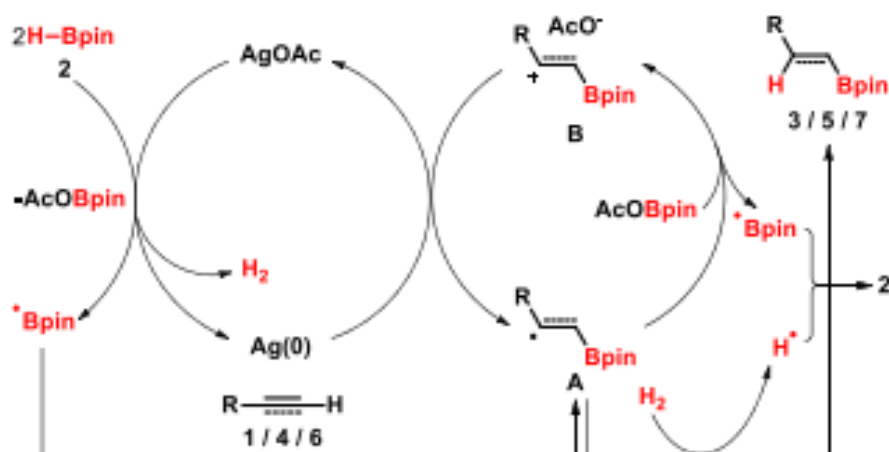


Skeem 6 4,4,5,5-tetrametüül-2-fenüül-1,3,2-dioksaborolaani **6** süntees, kasutades AgOAc

Artikli avaldamisest varasemalt oli välja töötatud kõigest üks hõbe-katalüüsitud hüdroboreerimise protokoll, kuid see nõudis spetsiaalseid ligande ning oli kesise aatomefektiivsuse ja regioselektiivsusega. Sellest tulenevalt oli neid probleeme lahendav protokoll suures huviorbiidis. Antud eeskirja kohaselt on võimalik hüdroboreerida nii süsinik-süsinik kaksik- kui ka kolmiksidemeid suurepärase saagistega. Reaktsioonitingimusi välja selgitades, mõisteti, et karboksülaatanioon omab tähtsat osa reaktsiooni kulgemiseks, prooviti erinevaid hõbeda soolaid, kuid ainult hõbeatsetaat andis soovitud tulemusi.

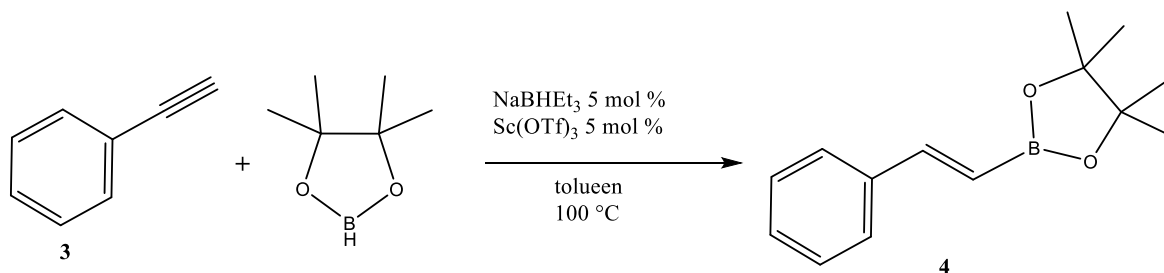
Testides reaktsiooni substraadi ulatust ning limitatsioone leiti, et nii elektronrikkad kui ka -vaesed asendajad lähteainel, ei olnud segavaks faktoriks reaktsiooni kulgemisel, samuti leiti, et eeskiri on rakendatav nii aromaatsetele kui ka alifaatsetele molekulidele. Lisaks on välja toodud, et alkeenid, mis sisaldasid broomiaatomit, eetri ning trimetüülsilüülrühmasid, andsid heade saagistega soovitud produktid. Kahjuks, ei toimunud reaktsioonid α - ning β -asendatud stüreeni derivaatidega.

Võimalik, et antud reaktsioonis on tegemist vesinikradikaal katalüütilise tsükliga (Skeem 7). Tekkinud vesinikradikaal reageerib HBpin'iga, moodustades neutraalse H_2 ning Bpin radikaali, mis omakorda reageerib alküüniga, moodustades radikaal intermediaadi (joonisel A), mis järgnevalt reageerib H_2 -ga, moodustades hüdroboreerimise produkti. Samas, on ka võimalik, et tekkinud radikaal intermediaat annab enda elektroni AcOBpin'ile, moodustamaks katioon intermediaadi (joonisel B) ning Bpin radikaali, mis saab ühineda vesinikradikaaliga. Hõbeatsetaadi regenerereerimine toimub elektron-ülekanne käigus hõbe(0)'lt intermediaadile B.



Skeem 7 AgOAc katalüütiline tsükkel

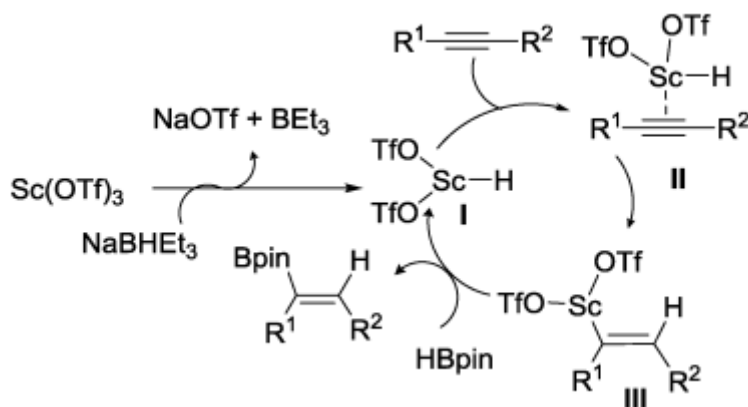
2018. aastal ilmus Mandal et al. artikkel, milles käsitletakse Lewise happe katalüütilist alküünide hüdroboreerimist.¹¹ Reaktsioonitingimused töödeldi välja fenüülatsetüleeniga **3**, kasutades 5 mol% Sc(OTf)₃ Lewise happe katalüsaatorina, HBpin'i juuresolekul. Optimeerimise käigus selgus, et katalüütilise tsükli käivitamiseks oli vaja hüdriidiallikat. Soovitud produkt **4** saadi suurepärase 98%-lise saagisega kasutades initsieerijana NaBHET₃ (Skeem 8).



Skeem 8 (E)-4,4,5,5-tetrametüül-2-stürüül-1,3,2-dioksaborolaani **4** süntees, kasutades $\text{Sc}(\text{OTf})_3$

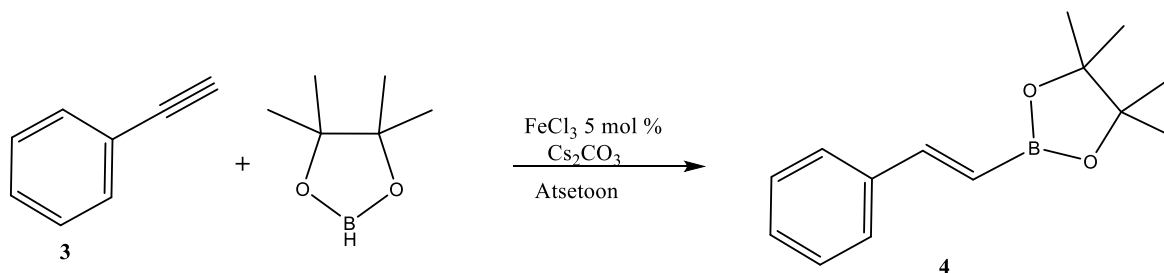
Antud protokoll on rakendatav laiale substraatide valikule, sisaldades aromaatseid ning alifaatseid molekule, tsükliliste ja atsükliliste kõrvalahelatega. Samuti on võimalik protokoll rakendada heteroarüülrühma sisaldavatele lähteainetele. Mehhanismi uurides, selgus, et reaktsioon toimub vaheoleku kaudu skandiumi allika ning HBPIn vahelise σ -sideme metateesi käigus. Skandiumi prekursoreid on laialt kasutatud Lewis happe katalüsaatoritena erinevates orgaanilistes transformatsioonides, kuid seda pole varem rakendatud süsinik-boor sideme loomiseks. Erinevalt teistest d-ploki elementidest, redutseerimisreaktsioonid skandiumiga ei ole nii efektiivsed, mis võib olla põhjustatud selle stabiilsest oksüdatsiooni astmest (+III). See võib olla üheks põhjuseks, miks puuduvad skandium-katalüütilised boreerimise protokollid.

Katalüütiline tsükkel algab aktiivse skandiumi kompleksi **I** (Sc-H) moodustumisest, mis tekib $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ redutseerimise käigus naatriumtrietüülborohüdriidiga. Seejärel, tekkinud katalüütiline Sc-H kompleks **I** koordineerib alküüniga, millele järgneb sisestusreaktsioon, saades Sc -alkenüüli σ -kompleksi **III** ning viimaks annab σ -sideme metatees HBPIn-iga soovitud alkenüülboorestri ja vabastab katalüsaatori uuesti katalüütilisse tsüklisse (Skeem 9).



Skeem 9 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ katalüütiline tsükkel

2014. aastal ilmus Rawat ja Sreedhari artikkel, milles käsitletakse raud-katalüüsitud alküünide boreerimist.¹² Kasutades lähteainena fenüülatssetüleen **3** ning katalüsaatorina nii raud-nanoosakesi kui ka odavat ning kommertsiaalselt kättesaadavat FeCl_3 -di bispinakatodiboraani juuresolekul, saadi isoleeritud *E*-vinüülboronaate **4** saagisega kuni 43% (Skeem 10).



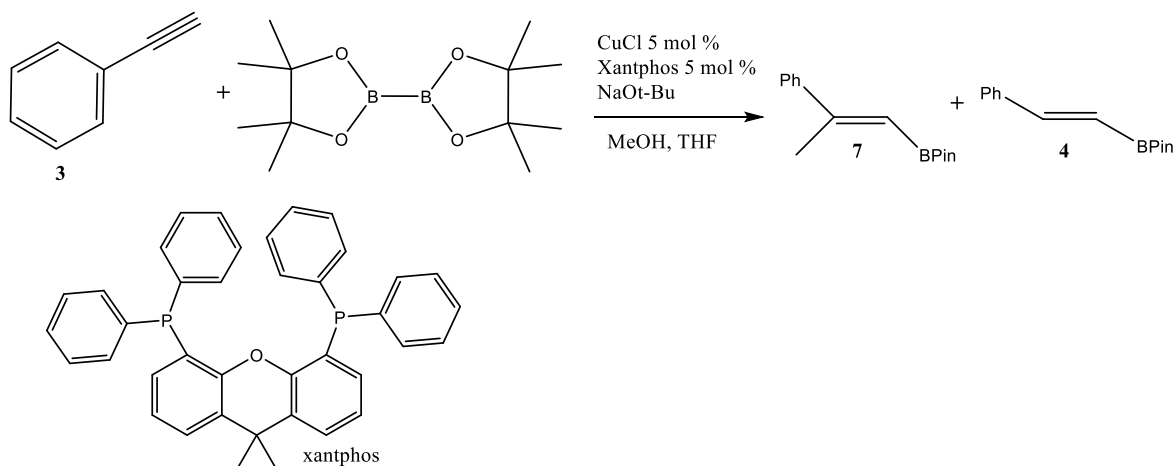
Skeem 10 (E)-4,4,5,5-tetrametüül-2-stürüül-1,3,2-dioksaborolaani 4 süntees, kasutades FeCl_3

Üldiselt toimuvad metall-katalüütilised boreerimised üle nukleofiilse borüül-metall vaheoleku, mis tekib diboorühendi oksüdatiivsel liitumisel madala valentsusega siirdemetallile, boor-boor side katkeb, millele järgneb nukleofiilse boori-ühendi liitumine küllastumata süsinik-süsinik sidemele.

2012. aastal ilmus Alfaro et al. artikkel, milles käsitleti vask (I) katalüüsitud alküünide karboreerimist.¹³ Avaldamise ajal oli tegemist ainukese vask (I) katalüüsitud alküünide karboreerimisele keskenduva meetodiga. Märgiti, et tri- ja tetraasendatud vinüülboraanestrite sünteesimise meetodid on varasemalt olnud märkimisväärselt limiteeritud, kuid tuues heaks näiteks Suginome et al. artikli¹⁴, milles kirjeldati Ni- ja Pd katalüüsitud intramolekulaarset karboreerimist. Taoliste sünteesimeetodite miinusteks toodi välja alküüni vajadust omada hüdroksüülrühmi ja/ning kasutada boorilikkana molekule, mida on raske käidelda. Antud puudujäägid tekitavad vajadust uute meetodite väljatöötamiseks suunatud mittefunktsionaliseeritud alküünide karboreerimisele, kasutades odavamaid metalle ning kommertsiaalselt kättesaadavaid boorilikke. Tööd alustati *cis*-metüülvinüülboraanide sünteesist, mille stereoselektiivsed sünteesi võimalused on limiteeritud.

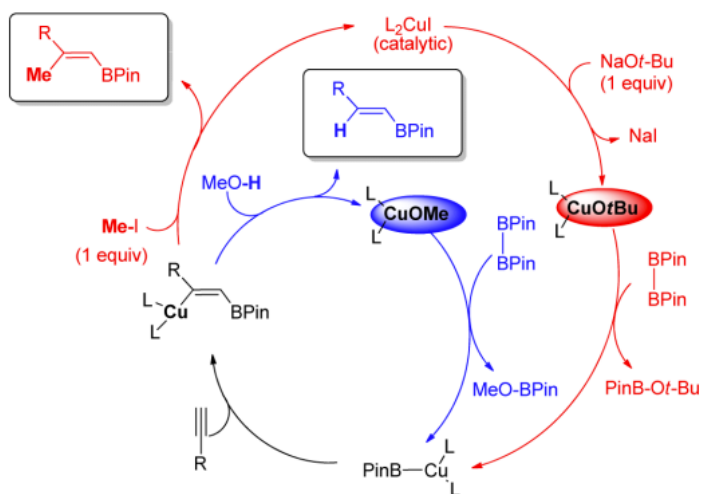
Antud artikli eesmärgiks oli küll välja töötada uus karboreerimise meetod (Skeem 12, punane), kuid kõrvalproduktina tekkis ka hüdroboreerimise produkt (Skeem 12, sinine). Optimeeritud reaktsioonitingimustega — 10 mol% CuCl , 10 mol% xantphos (ligand), 2 ekv. Mel ning 1.1 ekv. NaOt-Bu , saadi produkt 7 saagisega 74%, >98:2 põhi- ja kõrvalprodukti selektiivsusega (Skeem 11). Lähemal uurimisel leiti, et karboreerimisreaktsioon vajab lahusesse elektrofiili (MeOH asemel Mel), samas kui hüdroboreerimisreaktsioon toimub ilma elektrofiilita. Reaktsioonid erinesid omavahel veel mõne aspekti poolest, näiteks kasutati NaOt-Bu karboreerimisel vähemalt 1 ekv., kui hüdroboreerimine nõuab ainult 0.2 ekv.

Optimaalsete reaktsioonitingimuste välja selgitamise järgselt katsetati reaktsiooni erinevate lähteühenditega, näiteks tugevad elektron-donoorsed rühmad *para*- ja *orto*-asendis aeglustasid metüülboreerimist, mida lahendati pikemate reaktsiooniaegade ning kõrgemate kontsentratsioonidega, saades saagisteks kuni 80%. Samuti katsetati reaktsiooni mitteterminaalsete alküünidega, toatemperatuuril jäid saagised kesiseks, kuid tõstes temperatuuri 65 °C-ni, saagised paranesid, küündides kuni 70%-ni. Katsetades elektrofiilina allüülbromiidi, saadi produkt vaid alküüniga terminaalises positsioonis. Probleemi lahendamiseks viidi reaktsiooni läbi ka mitteterminaalse alküüniga, kasutades elektrofiilina allüüljodiidi ning bensüülbromiidi, saadi vastavad produktid saagistega 42% ning 60%.



Skeem 11 (E)-4,4,5,5-tetrametüül-2-(2-fenüülprop-1-een-1-üül)-1,3,2-dioksaborolaani **7** süntees, kasutades xantphosi katalüsaatorit

Vase ning ligandina kasutatava xantphosi vahel tekkinud kompleks aktiveeritakse NaOt-Bu abil vahetades jodiidi butoksiidi vastu. Ligandiga koordineeritud Cu-BPin kompleks, mis tekib *in situ* kirjeldatud vasekompleksist ja pinakoolboraanist loetakse aktiivseks katalüsaatoriks ning seondatakse alküüniga. Reaktsioon läheb edasi vastavalt kasutatud reagentidest, kui sihiks on karboreerimine, kasutatakse MeI elektrofiili ning tekib metüülasendatud boreeritud produkt, kui sihiks on hüdroboreerimine, kasutatakse MeOH-i, saades vesinikasendatud produkti. Mõlemal juhul vabaneb vase-ligandi kompleks, mis osaleb uuesti katalüütilises tsüklis (Skeem 12).



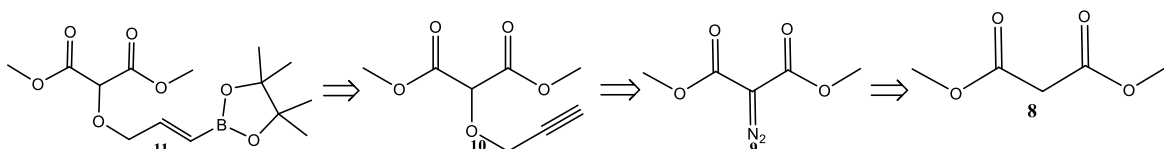
Skeem 12 (E)-4,4,5,5-tetrametüül-2-(2-fenüülprop-1-een-1-üül)-1,3,2-dioksaborolaani **7** sünteesi katalüütiline tsükkel

3. Tulemused ja arutelu

Antud lõputöö raames uuriti erinevaid pinakoolborüülrühma sisaldavate ühendite sünteesimeetodeid ning saadud ühendi rakendamist [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis. HBpin sisaldava molekuli **11** sünteesiks kasutati mitmeid meetodeid, mille peamised erinevused seisnesid erinevate katalüsaatorite ning reagentide kasutamises.

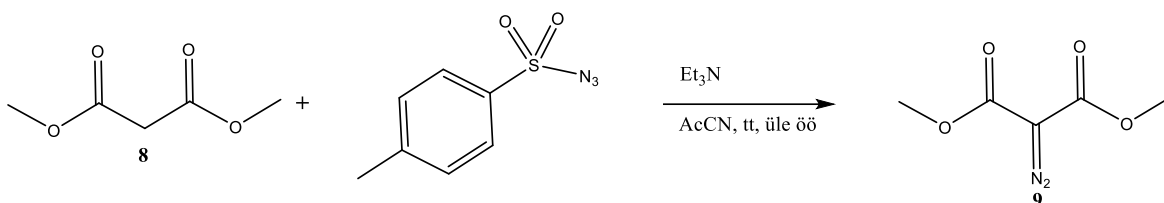
3.1 Lähteühendite süntees

[2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni jaoks vajaliku booriühendi **11** sünteesimeetodite uurimist teostati dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaadi **10** sünteesiga, mis omakorda sünteesiti propargüülalkoholi sisestusreaktsiooni abil dimetüül-2-diasomalonaadiga **9**. Dimetüül-2-diasomalonaadi **9** saamine kujutab endast diasorühma migreerumist tosüülasiidist vastavale dimetüülmalonaadile **8** (Skeem 13).



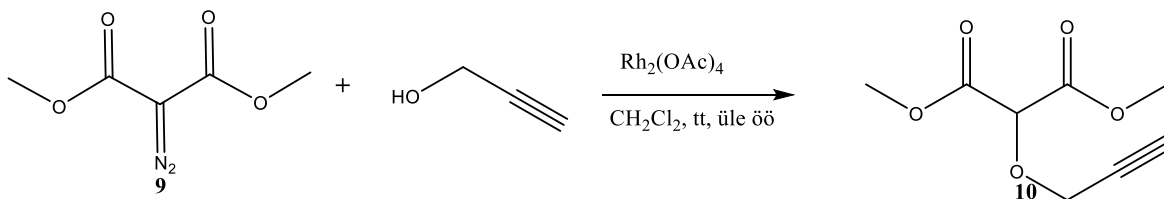
Skeem 13 Retrosünteetiline analüüs

Järgmisteks sünteesi etappideks tuli esmalt sünteesida vajalik dimetüül-2-diasomalonaat **9**, see sünteesiti dimetüülmalonaadist **8**, juhindudes Kanger et al. poolt avaldatud eeskirjast.⁶ Reaktsioon toimus ühes etapis, mille tulemusena saadi produkt **9** kvantitatiivse saagisega (Skeem 14).



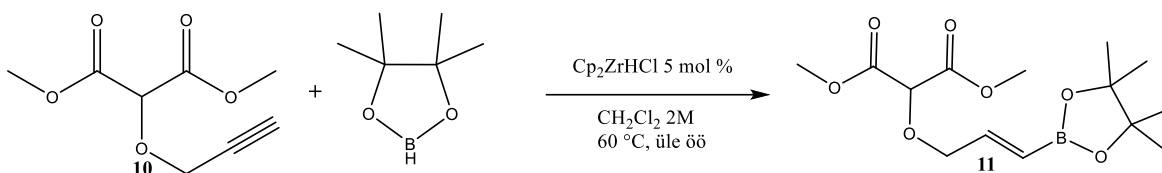
Skeem 14 Dimetüül-2-diasomalonaadi **9** süntees

Järgmisena oli vaja diasooühendist **9** saada dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaat **10**. Tegemist on roodiumkatalüütilise sisestusreaktsiooniga, mis toimus ühes etapis. Reaktsioon alustatakse karbenoidi saamisest roodiumi-sisaldava katalüsaatori liitumise dimetüül-2-diasomalonaadile **9**, mis soodustatakse N₂ eraldumisega. Propargüülalkoholi hüdroksüülrühma nukleofiilse liitumise tulemusena dimetüül-2-diasomalonaadi **9** elektronvaesele süsinikule moodustub uus side. Pärast prootoni ülekannet vabaneb katalüsaator uude tsükliks, jättes soovitud produkti **10** saagisega 45%. Süntees viidi läbi järgides Kanger et al. poolt avaldatud eeskirja (Skeem 15).⁶



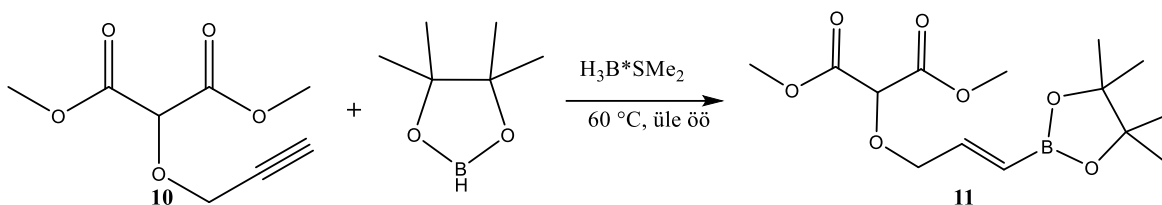
Skeem 15 Dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaadi **10** süntees

Saadud dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaati **10** oli järgmiseks vaja sisse viia pinakoolborüülrühm, selle ülesande lahendamist prooviti mitmetel erinevatel viisidel. Esimene neist baseerus Pereira ning Srebni ki avaldatud artiklil, milles kirjeldatakse Schwartzi reagenti katalüüsitud alküünide hüdroboreerimist pinakoolboraaniga.⁸ Reaktsioon kulges üle Schwartzi reagenti katalüütilise tsükli, mille käigus moodustasid alküün **10** ning katalüsaator omavahel kompleksi, millega toimub borüül-demetallatsioon, saades soovitud produkti **11**. Reaktsiooni kulgu jälgiti ¹H NMR analüüsiga, millest selgus, et reaktsiooni käigus ei õnnestunud soovitud produkti **11** saada, sest reagentid ei reageerinud (Skeem 16).



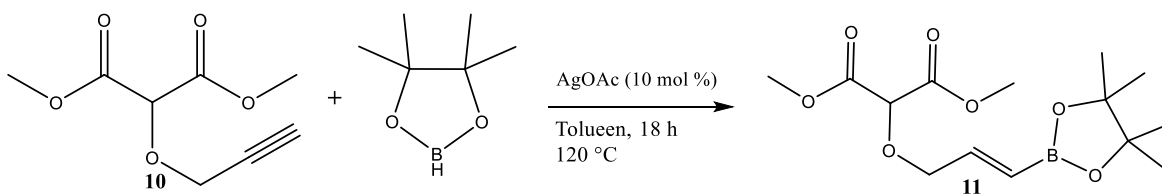
Skeem 16 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades Schwartzi reagenti

Järgmiseks katsetati Ang et al. poolt avaldatud artikli eeskirja, milles käsitleti boorkatalüüsitud alküünide ning alkeenide hüdroboreerimist.⁹ Antud reaktsioon toimub vastupidiselt Markovnikovi reeglile, pinakoolborüülrühm liitub anti-Markovnikovi reaktsioonile kohaselt vähem asendatud positsiooni, see on põhjustatud boori omadusest soosida anti-Markovnikovi produkti. Reaktsiooni kulgu jälgiti ^1H NMR analüüsiga, mille kohaselt tundus pärast 17 tundi segamist olevat tekkinud väike kogus soovitud produkti **11**. Katalüsaatori lisades võeti uus ^1H NMR analüüs, spektrilt lugeda produkti **11** saagiseks 28% (Skeem 17).



Skeem 17 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades $\text{BH}_3^*\text{SMe}_2$

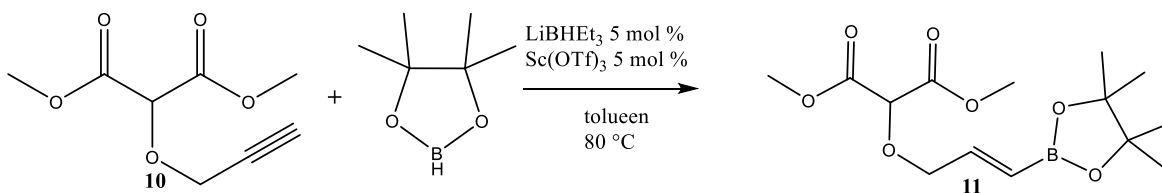
Järgnevalt prooviti dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaati **11** sünteesida järgides Wang et al. avaldatud artikli eeskirja, milles uuritakse hüdroboreerimist, kasutades hõbeda soolasid katalüsaatoritena.¹⁰ Reaktsiooni kulgemist jälgiti ^1H NMR analüüsi abil, millest ilmus, et pärast 25 tundi reaktsiooni käimist polnud produkti **11** tekkinud, sestap lisati veel katalüsaatorit. 48 tundi pärast reaktsiooni käivitamist oli toorproduktist võetud ^1H NMR analüüs endiselt ilma produktita **11**. Teoreetiliselt kulgeb antud reaktsioon üle vesinikradikaal katalüütilise tsükli, milles vesinikradikaal reageerib HBpin-iga, mistõttu moodustub Bpin radikaal, mis oma korda atakeerib reaktsioonis olevat alküüni **10**, moodustades alküün-Bpin radikaali, mis viimaks varem eraldunud vesinikuga reageerides peaks andma soovitud produkti **11** (Skeem 18).



Skeem 18 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades AgOAc

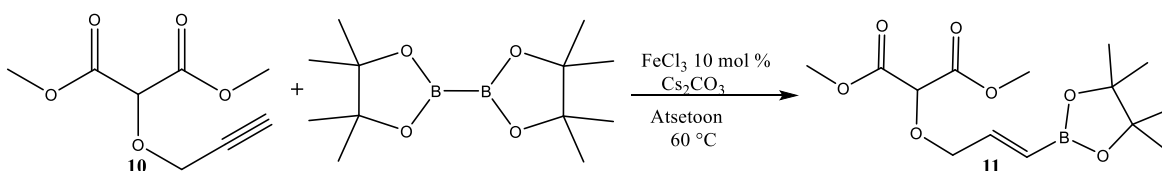
Edasi üritati pinakoolborüül rühma sisaldavat malonaati **11** sünteesida järgides Mandal et al. poolt avaldatud eeskirja, milles käsitletakse hüdroboreerimist, kasutades $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ Lewise happe katalüsaatorina.¹¹ Võttes reaktsioonisegust pärast 27 tundi ^1H NMR proovi, selgus, et soovitud produkti **11** polnud tekkinud. Otsustati lisada 10 mol% katalüsaatorit ning 10 mol% LiBHET_3 , kuid

ka pärast seda, polnud produkti **11** tekkinud. Antud reaktsioon toimib üle aktiivse skandiumi kompleksi (Sc-H), mis koordineerub alküüniga soodustades HBpin-i liitumist viimasele (Skeem 19).



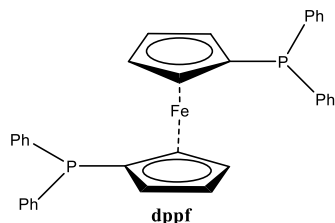
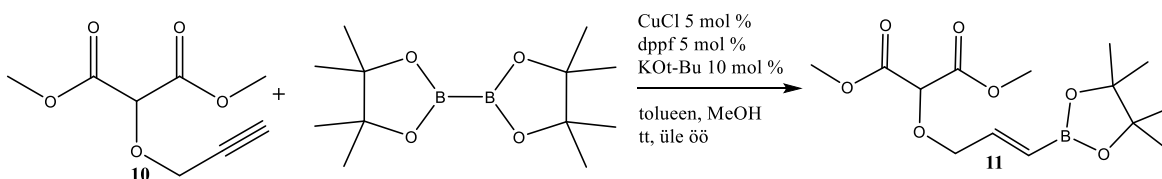
Skeem 19 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades Sc(OTf)₃-i

Kuna kõik meetodid, kus kasutati HBpin-i, osutusid ebaefektiivseteks soovitud lähteühendi saamiseks, otsustati vahetada booriallikas bis(pinakolato)diboraani vastu. Edasine katse sünteesida soovitud pinakoolborüülrühma sisaldavat malonaati **11** viidi läbi juhindudes Rawati ja Sreedhari avaldatud artiklist, milles käsitletakse raudnanoosakeste ning FeCl₃ katalüüsitud alküünide boreerimist.¹² Antud lõputöö raames prooviti reaktsiooni kasutades FeCl₃, kahjuks ei andnud ka see meetod reaktsioonil dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üül)malonaadiga **10** soovitud produkti **11** (Skeem 20).



Skeem 20 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades FeCl₃-i

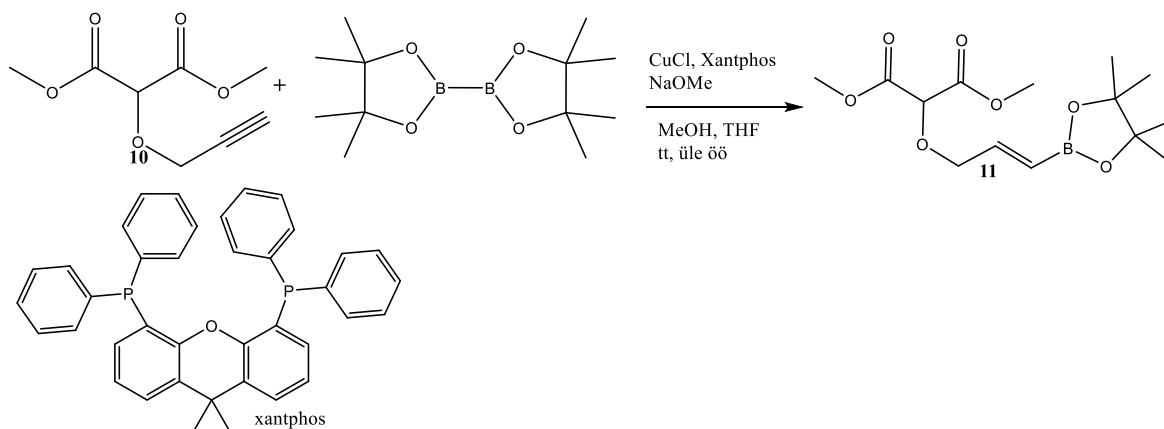
Edasi üritati soovitud boori sisaldavat malonaati **11** sünteesida vastavalt Xiong et al. avaldatud artiklile, milles uuritakse CuCl katalüüsitud borülatiivset tsükliiserimist.¹⁵ Reaktsiooni kulgemist jälgiti ¹H NMR analüüsi abil, millest selgus, et pärast 16 tundi reaktsiooni käimist, oli moodustunud produkt **11**, saades saagiseks 49 % (Skeem 21).



Skeem 21 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades dppf-i

Saadud lootustandev, kuid mõõdukas saagis julgustas jätkama reaktsiooni optimeerimist bis(pinakolato)diboraaniga kui booriallikana, kasutades sarnast vask-katalüütilist süsteemi. Selletõttu üritati järgnevalt dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-

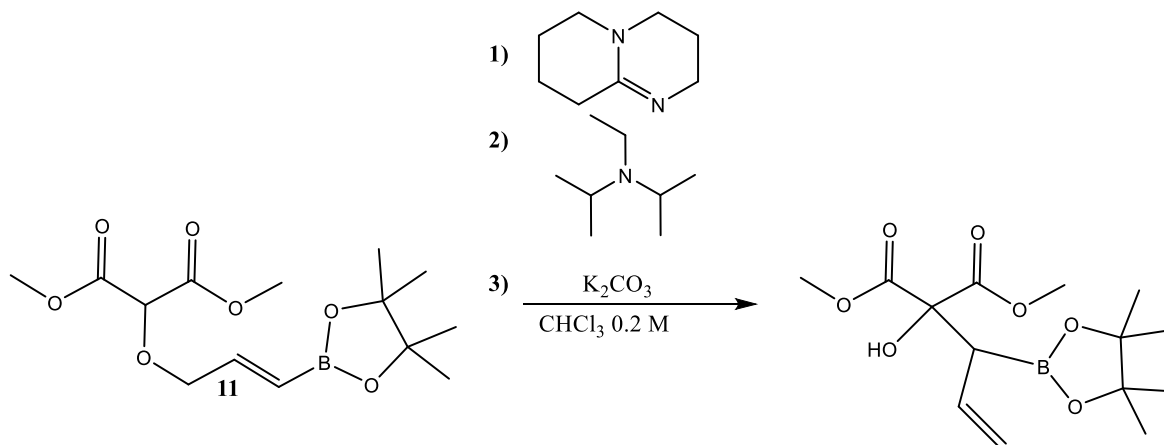
üül)allüül)oksü)malonaati **11** sünteesida vastavalt Alfaro et al. välja antud artiklile, milles uuritakse Cu(I) katalüüsitud alküünide karboboreerimist. Antud reaktsioon viidi algul läbi 0.2 M THF lahuses, saades produkti **11** keskpärase saagisega (45%). Suurendades THF kontsentratsiooni 0.5 M-ni, saadi sama reaktsiooni läbiviimisel produkt **11** isoleeritud saagisega 80 % (Skeem 22).



Skeem 22 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades xantphos-i

3.2 [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni uurimine

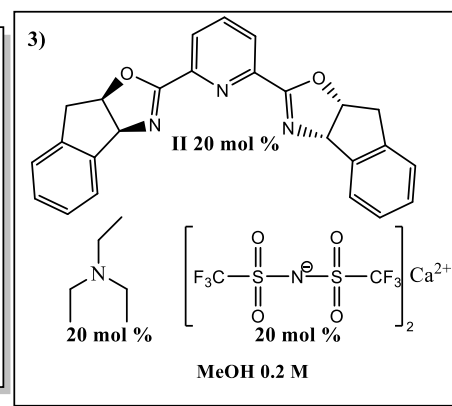
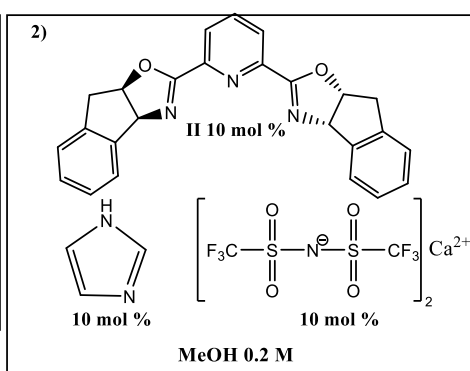
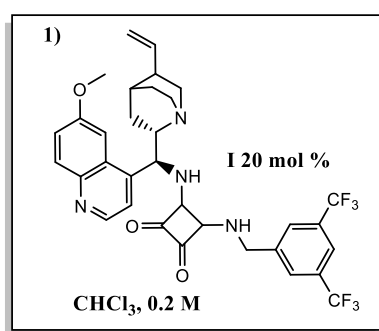
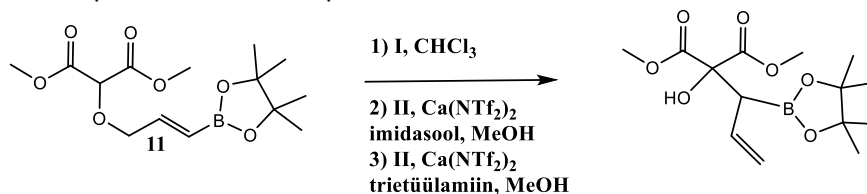
Järgnevalt kasutati sünteesitud dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaati **11** [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis lähteainena. Esimeseks sammuks [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni uurimisel oli viia läbi aluskatalüütilisi reaktsioone eesmärgiga uurida lähteühendi **11** reaktiivsust (Skeem 23). Reaktsiooni jälgiti kasutades ¹H NMR-i.



Skeem 23 Aluskatalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

Pinakoolborüülrühma sisaldava lähteainega **11** teostati 3 katset, kasutades erineva tugevusega aluseid. Esmalt viidi reaktsioon läbi kloroformis, toatemperatuuril, kasutades orgaanilisi aluseid (Skeem 23, 1 ja 2). Nii DIPEA ja kui ka DBU puhul polnud pärast 16 tundi reaktsiooni toimunud. Otsustati, temperatuuri tõsta 60 °C-ni, kuid ka see ei soodustanud soovitud produkti teket. Järgnevalt teostati katse anorgaanilise aluse – kaaliumkarbonaadiga (Skeem 23, 3), algul toatemperatuuril kloroformis, hiljem tõsteti temperatuuri 60 °C-ni, kuid ka sel juhul reaktsiooni ei toimunud. Antud katsed näitasid, et valitud substraat **11** ei ole piisavalt aktiveeritud [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsiooni läbi viimiseks ning vajab suurema mahulist uuringut, optimaalsete reaktsioonitingimuste leidmiseks.

Kuna aluskatalüütilised reaktsioonid ei andnud soovitud tulemust, loodeti, et substrati saab aktiveerida kasutades vesiniksideme- või Ca-PyBox-katalüüsi (Skeem 24). Esimesena kasutati skvaaramiid-katalüsaatorit I kloroformis (Skeem 24, 1). Järgmisena kasutati Ca²⁺-PyBox katalüütilist süsteemi metanoolis, kasutades alusena imidasooli (Skeem 24, 2). Kolmandana kasutati sama Ca²⁺-PyBox katalüütilist süsteemi metanoolis, kuid sel korral kasutati alusena trietüülamiini (Skeem 24, 3). Kõik reaktsioonid teostati alguses toatemperatuuril, kuid reaktsioonisegu uurides selgus, et produkti pole tekkinud, sellepärast tõsteti temperatuuri 50 °C-ni. Kahjuks ei viinud temperatuuri tõstmine produkti tekkimiseni.



Skeem 24 Skvaaramiid ning Ca-PyBox katalüütilised [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonid

4. Kokkuvõte

- Uuriti pinakoolborüülrühma sisaldava allüüloksümalonaadi sünteesi, saades optimeeritud tingimustes produkti 80%-se saagisega.
- Uuriti erinevate aluste mõju produkti **11** [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonile, soovitud produkti saamata.
- Uuriti svaaramiid-katalüsaatori ning Ca^{2+} -PyBox ligand süsteemi mõju produkti **11** [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonile, soovitud produkti saamata.

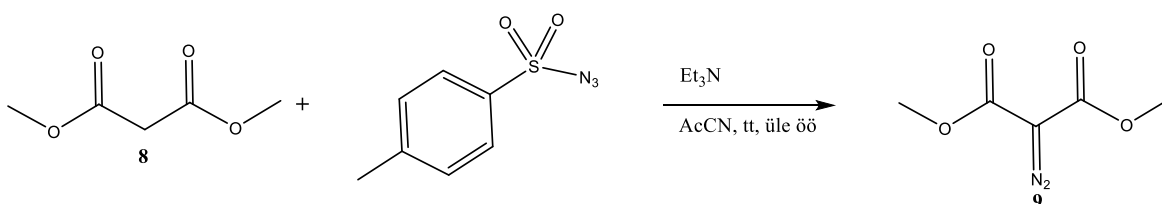
5. Eksperimentaalne osa

5.1 Üldinfo

Ainete struktuurid tõestati NMR analüüsiga. ^1H ja ^{13}C spektrid võeti deuteeritud kloroformis Bruker Avance III 400 MHz spektromeetriga. Solvendi piike ($\text{CHCl}_3/\text{CDCl}_3$ $\delta=7,26/77,16$) kasutati keemiliste nihete referentsidena. Reaktsioonide kulgu jälgiti TLC analüüsiga, kasutades Merck'i DC-Alufolien Kieselgel F₂₅₄ silikageeli plaate. Kolonnkromatograafilise puhastamise jaoks kasutati silikageeli osakeste suurusega 0,040-0,063 mm. Sünteesides kasutatud lahustid kuivatati destillatsioonil vastavalt: THF LiAlH₄-lt, CH₂Cl₂ ja EtOAc P₂O₅-lt, MeOH Na-lt. Kommertsiaalseid reagente kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

5.2 Dimetüül-2-diasomalonaadi 9 süntees

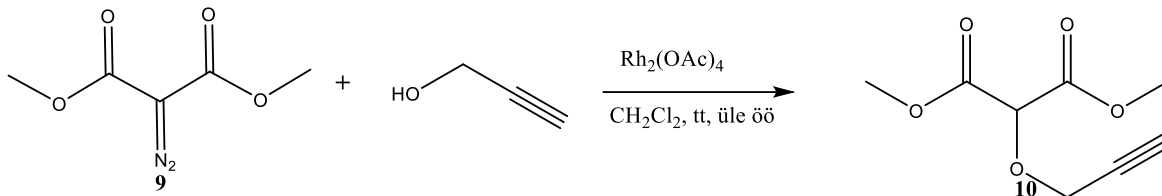
Tosüülasiidi (8.21 g, 41.6 mmol) lahusele atseetonitriilis (76 mL) lisati temperatuuril 0 °C trietüülamiin (5.8 mL, 41.6 mmol) ning dimetüülmalonaat **8** (5 g, 37.8 mmol). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril üle öö. Reaktsiooni lõppedes eemaldati lahustid vaakumis. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent toluen/EtOAc 3-7%), saades soovitud produkti **9** kvantitatiivse saagisega, värvitu õlina (Skeem 25, Lisa 1).



Skeem 25 Dimetüül-2-diasomalonaadi 9 süntees

5.3 Dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaadi 10 süntees

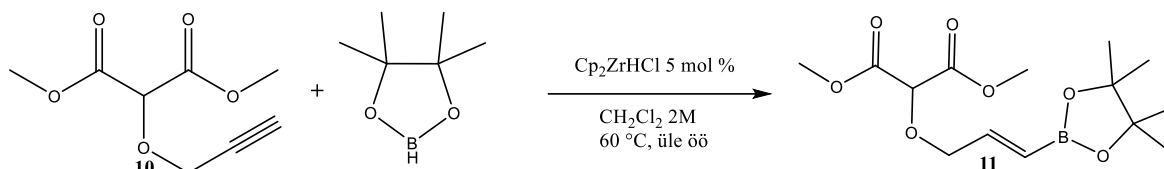
Propargüülalkohol (426 mg, 7.6 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud kolbi, sellele lisati argooni atmosfääris Rh₂(OAc)₄ ning diasühendi **9** (1g, 6.32 mmol) lahus DCM-is (0.2 M, 32 µL) 0 °C juures. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 19 tundi. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent toluen/EtOAc 3-7%), saades produkti **10** 46%-lise saagisega (Skeem 26, Lisa 2).



Skeem 26 Dimetüül-2-(prop-2-üün-1-üüloksü)malonaadi 10 süntees

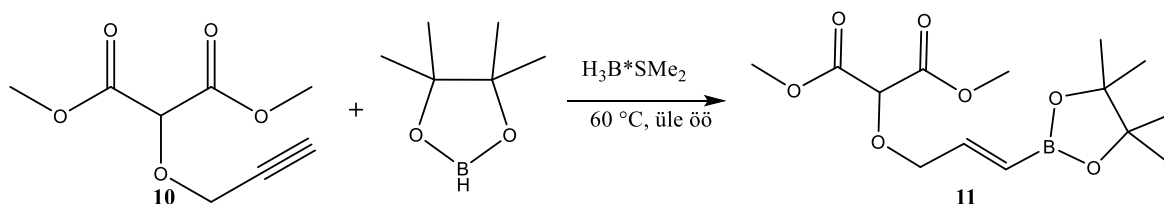
5.4 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees

Alküün **10** (96 mg, 0.52 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud viaali ning sellele lisati argooni atmosfääris tilkhaaval pinakoolboraani (69 mg, 0.54 mmol) lahus DCM-is (258 µL). Seejärel lisati Schwartzi reagent (6.7 mg, 0.026 mmol) ning kloroform (400 µL). Reaktsioonisegu segati temperatuuril 60 °C 17 tundi. Antud reaktsiooniga ei õnnestunud soovitud produkti **11** saada (Skeem 27).



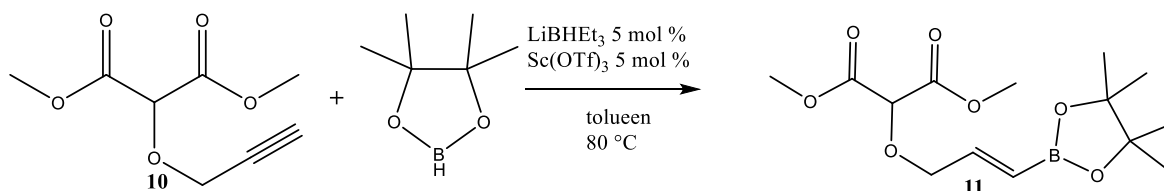
Skeem 27 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades Schwartzi reagenti

Alküün **10** (150 mg, 0.8 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud viaali ning sellele lisati argooni atmosfääris HBpin (129 mg, 1 mmol) ning boraan dimetüülsulfiid (23 µL, 0.24 mmol). Reaktsioonisegu segati temperatuuril 60 °C 17 tundi ning seejärel võeti proov ^1H NMR jaoks, mis näitas reaktsiooni konversiooniks 17%. Lisati dimetüülsulfiid (8 µL, 0.08 mmol). Reaktsioonisegust uue ^1H NMR võtmisel selgus, et konversioon oli 30%. Reaktsiooni lõppedes eemaldati solventid vaakumis. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent PE/EtOAc 5-15%), saades produkti **11** (70 mg, saagis 28%) kollase õlina (Skeem 28, Lisa 3 ja 4).



Skeem 28 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades $\text{H}_3\text{B}^*\text{SMe}_2$ -i

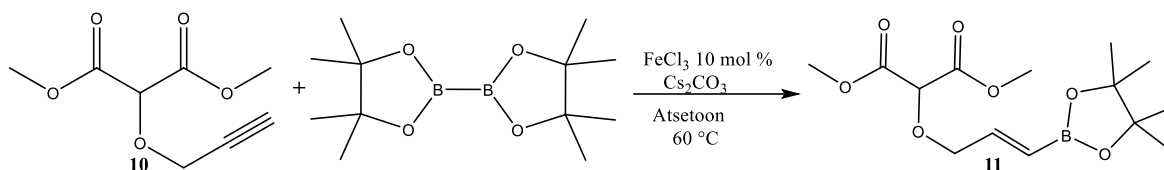
Alküün **10** (140 mg, 0.75 mmol) lahustati ümarkolvis toluenis (4.5 mL). Seejärel jahutati reaktsioonisegu temperatuurini 0 °C ning lisati argooni atmosfääris HBpin (115 mg, 0.9 mmol), LiBHET_3 (38 µL, 0.038 mmol) ning skandiumtriflaat (19 mg, 0.038 mmol). Reaktsioonisegu kuumutati temperatuuril 80 °C 27 tundi. Järgmisel päeval reaktsioonisegust ^1H NMR võttes ilmus, et soovitud produkti **11** pole tekkinud. Lisati LiBHET_3 (76 µL, 0.076 mmol) ning skandiumtriflaat (38 mg, 0.076 mmol) ning temperatuur tõsteti 100 °C-ni. 25 tunni pärast võeti uus proov ^1H NMR analüüsi jaoks, millest ilmus, et soovitud produkti **11** polnud endiselt tekkinud (Skeem 29).



Skeem 29 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades LiBHET_3 -i

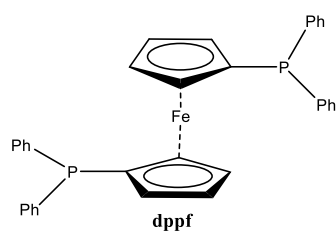
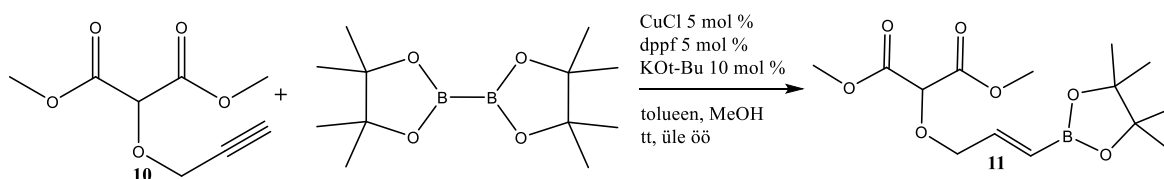
FeCl_3 (5.2 mg, 0.032 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud kolbi ning lisati argooni atmosfääris alküüni **10** (60 mg, 0.32 mmol) lahus atsetoonis (0.2 M, 1.61 mL), B_2Pin_2 (98.2 mg, 0.39 mmol) ja

viimasena Cs₂CO₃ (210 mg, 0.64 mmol). Reaktsioonisegu kuumutati temperatuuril 60 °C 24 tundi. Kuna FeCl₃ ning Cs₂CO₃ on õhuniiskuse suhtes tundlikud, kaaluti ained varem argooni atmosfäärile viidud nõudesse. Reaktsiooni kulgu jälgiti ¹H NMR analüüsiga, millest ilmus et soovitud produkti **11** ei olnud tekkinud (Skeem 30).



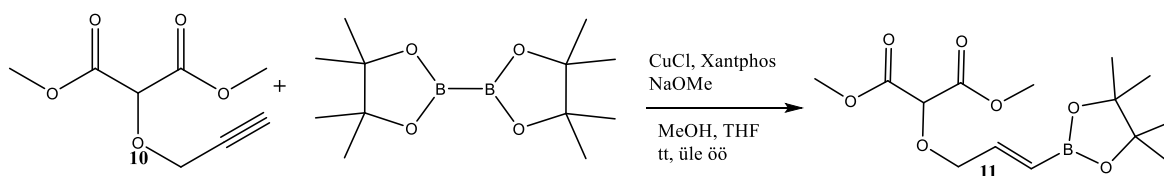
Skeem 30 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades FeCl₃-i

CuCl (2.97 mg, 0.03 mmol), dppf (16.63 mg, 0.03 mmol), KOt-Bu (6.73 mg, 0.06 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud kolbi ning sellele lisati argooni atmosfääris B₂Pin₂ (182.84 mg, 0.72 mmol) lahus toluenis (1 mL). Seejärel lisati argooni atmosfääris alküün **10** (186 mg, 0.6 mmol) lahus toluenis (2 mL) ning MeOH (48 µL, 1.2 mmol). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 24 tundi. Reaktsioonisegu uurimisel selgus, et reaktsioon pole läbi läinud, lisati CuCl (2.97 mg, 0.03 mmol), dppf (16.63 mg, 0.03 mmol), KOt-Bu (6.73 mg, 0.06 mmol) ning MeOH (96 µL, 2.4 mmol). Reaktsiooni lõppedes eemaldati solvent vaakumis. Saadud toorprodukt puhastati silikageelil kolonnkromatograafiliselt (eluent toluen/EtOAc 3-15%), saades produkti **11** (92 mg, saagis 49%) kollase õlina (Skeem 31, Lisa 3 ja 4).



Skeem 31 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades dppf-i

CuCl (3.11 mg, 0.031 mmol), xantphos (18.2 mg, 0.031 mmol) ning NaOMe (5.2 mg, 0.097 mmol) kaaluti eelnevalt vakumeeritud kolbi. Seejärel lisati argooni atmosfääril destilleeritud THF (0.5 ml, 1.6 M) ning segati toatemperatuuril 5 minutit. Järgmiseks lisati argooni atmosfääris B₂Pin₂ (18.2 mg, 0.031 mmol) ning segati toatemperatuuril veel 5 minutit. Järgnevalt lisati segule argooni atmosfääris alküün **10** (150 mg, 0.806 mmol) lahus THF-is (1.5 mL, 0.54 M) ning MeOH (129 µL, 3.2 µmol). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 18 tundi. Reaktsiooni lõppedes eemaldati solvendid vaakumis. Saadud toorprodukt puhastati kaks korda silikageelil kolonnkromatograafiliselt, kasutades eluentideks PE/EtOAc 5-20% ning teisel korral tolueni/EtOAc 3-30%, saades soovitud produkti **11** (202 mg, saagis 80%) kollase õlina (Skeem 32, Lisa 3 ja 4).



Skeem 32 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** süntees, kasutades xantphos katalüsaatorit

5.5 Aluskatalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

Boori sisaldavale malonaadi **11** (15 mg, 0.048 mmol) lahusele kloroformis (240 μ L, 0.2 M) lisati alus (vastavalt DIPEA, trietüülamiin või K_2CO_3 , 1 ekv., 0.048 mmol) varem vakumeeritud viaali. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 16 tundi, misjärel tõsteti temperatuuri 60 °C-ni. Ühelgi reaktsioonil produkti ei saadud (Skeem 23, 1, 2, 3).

5.6 Skvaaramiid-katalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

Boori sisaldavale malonaadi **11** (15 mg, 0.048 mmol) lahusele kloroformis (240 μ L, 0.2 M) lisati skvaaramiid katalüsaator (6.15 mg, 0.0095 mmol) (Skeem 24, 1) varem vakumeeritud viaali. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 21 tundi, misjärel tõsteti temperatuuri 50 °C-ni. Reaktsiooni käigus ei õnnestunud produkti saada.

5.7 Ca-PyBox-katalüütiline [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioon

Boori sisaldavale malonaadi **11** (15 mg, 0.048 mmol) lahusele metanoolis (240 μ L, 0.2 M) lisati $[Ca(NTf_2)_2]$ (2.9 mg, 0.0048 mmol), (R,S)-inda-PyBox (1.88 mg, 0.0048 mmol) ning imidasool (0.32 mg, 0.0048 mmol) varem vakumeeritud viaali. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 21 tundi, misjärel tõsteti temperatuuri 50 °C-ni. Reaktsiooni käigus ei õnnestunud produkti saada (Skeem 24, 2).

Boori sisaldavale malonaadi **11** (70 mg, 0.22 mmol) lahusele metanoolis (240 μ L, 0.2 M) lisati $[Ca(NTf_2)_2]$ (26.42 mg, 0.044 mmol), (R,S)-inda-PyBox (17.31 mg, 0.044 mmol) ning trietüülamiin (6.13 μ L, 0.044 mmol) varem vakumeeritud viaali. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 20 tundi, misjärel tõsteti temperatuuri 50 °C-ni. Reaktsiooni käigus ei õnnestunud produkti saada (Skeem 24, 3).

Tänuavaldus

Soovin tänada enda juhendajaid Dr. Aleksandra Murret ning Dr. Kristin Erkmani juhendamise, kannatlikkuse ja erinevate nõuannete eest nii praktilise töö läbi viimisel kui ka antud lõputöö kirjutamisel.

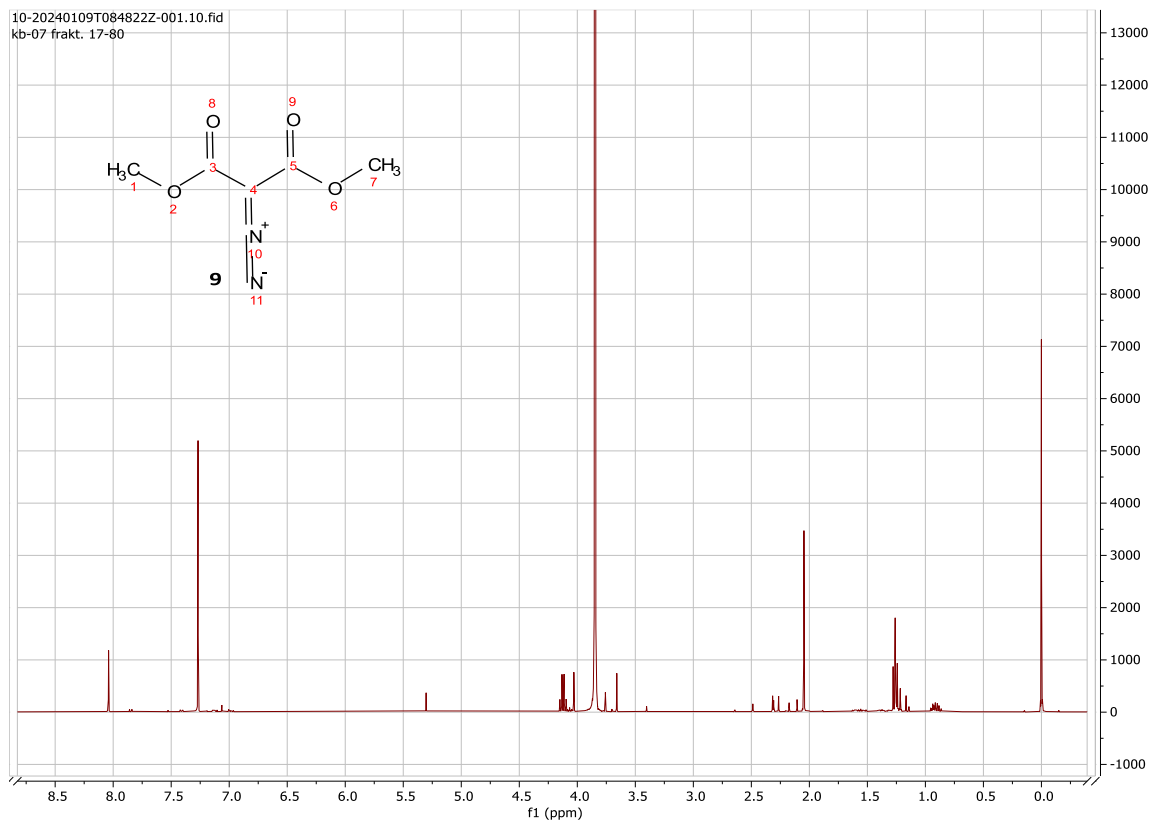
Lisaks soovin tänada professor Tõnis Kangerit julgustavate sõnade ja õpetuste eest läbi kogu lõputöö protsessi.

Samuti soovin tänada kogu labori kollektiivi võrratu koostöö ning suurepärase töökeskkonna loomise eest.

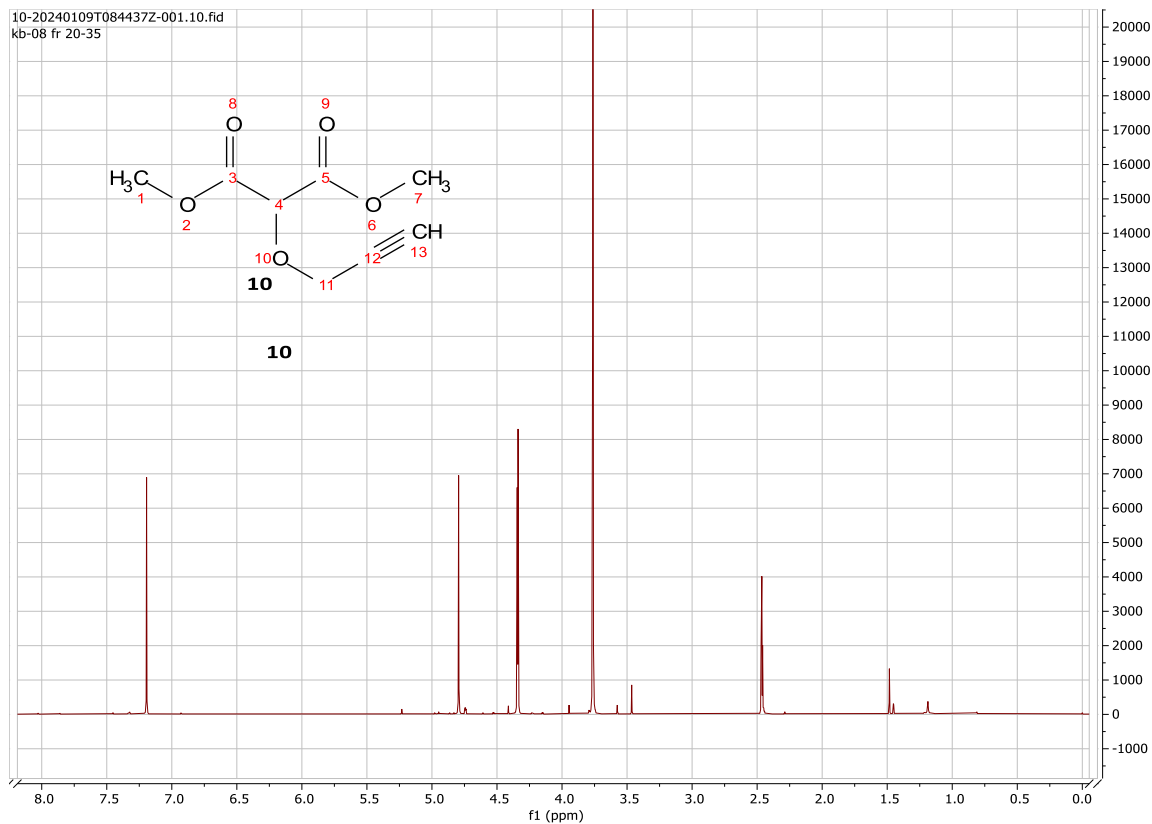
Kasutatud kirjandus

- ¹ H. Wu, Q. Wang, J. Zhu. Recent Advances in Catalytic Enantioselective Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *10*, 1964–1980.
- ² S. Jana, Y. Guo, R. M. Koenigs. Recent Perspectives on Rearrangement Reactions of Ylides via Carbene Transfer Reactions. *Chem.Eur.J.* **2020**, *27*, 1270-1281.
- ³ M. Ošek, M. Kimm, I. Järving, K. Lippur, T. Kanger. Two Catalytic Methods of an Asymmetric Wittig [2,3]-Rearrangement. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6, 2889–2897.
- ⁴ T. Nakai, K. Tomooka. Asymmetric [2,3]-Wittig rearrangement as a general tool for asymmetric synthesis. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 3, 595-600.
- ⁵ M. Murre, V. Mikli, K. Erkman, T. Kanger. Primary amines as heterogeneous catalysts in an enantioselective [2,3]-Wittig rearrangement reaction. *iScience.* **2023**, *26*, 10, 107822.
- ⁶ M. Ošek, M. Kimm, I. Järving, K. Lippur, T. Kanger. Two Catalytic Methods of an Asymmetric Wittig [2,3]-Rearrangement. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6, 2889–2897.
- ⁷ J. R. Lawson, R. L. Melen. Recent developments and applications of Lewis acidic boron reagents. *Organomet. Chem.* **2017**, *41*, 1-27.
- ⁸ S. Pereira, M. Srebnik. Hydroboration of Alkynes with Pinacolborane Catalyzed by HZrCp₂Cl. *Organomet.* **1995**, *14*, 7, 3127–3128.
- ⁹ N. W. J. Ang et al. Borane-Catalysed Hydroboration of Alkynes and Alkenes. *Synthesis* **2017**, *50*, 4, 803-808.
- ¹⁰ Y. Wang et al. Silver-Catalyzed anti-Markovnikov Hydroboration of C–C Multiple Bonds. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4035–4038.
- ¹¹ S. Mandal et al. Lewis acid catalysis: regioselective hydroboration of alkynes and alkenes promoted by scandiumtriflate. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13690.
- ¹² V. S. Rawat, B. Sreedhar. Iron-Catalyzed Borylation Reactions of Alkynes: An Efficient Synthesis of E-Vinyl Boronates. *Synlett* **2014**, *25*, 1132–1136.
- ¹³ R. Alfaro et al. Copper(I)-Catalyzed Formal Carboboration of Alkynes: Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Vinylboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165–15168.
- ¹⁴ M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami. Palladium- and Nickel-Catalyzed Intramolecular Cyanoboration of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 21, 6358–6359.
- ¹⁵ M. Xiong et al. Copper-Catalyzed Borylative Cyclization of in Situ Generated o-Allenylaryl Nitriles with Bis(pinacolato)diboron. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3398–3401.

Lisad

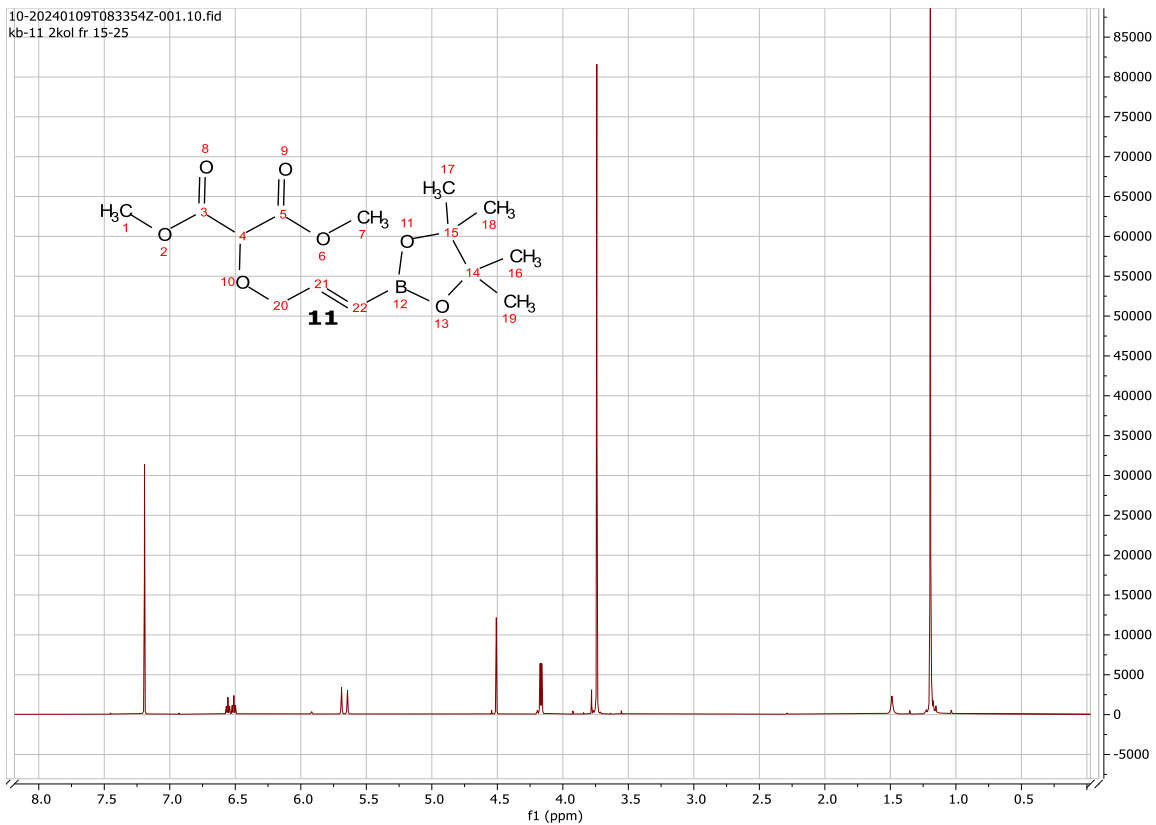


Lisa 1 Dimetüül-2-diasomalonaadi **9** ^1H NMR spekter



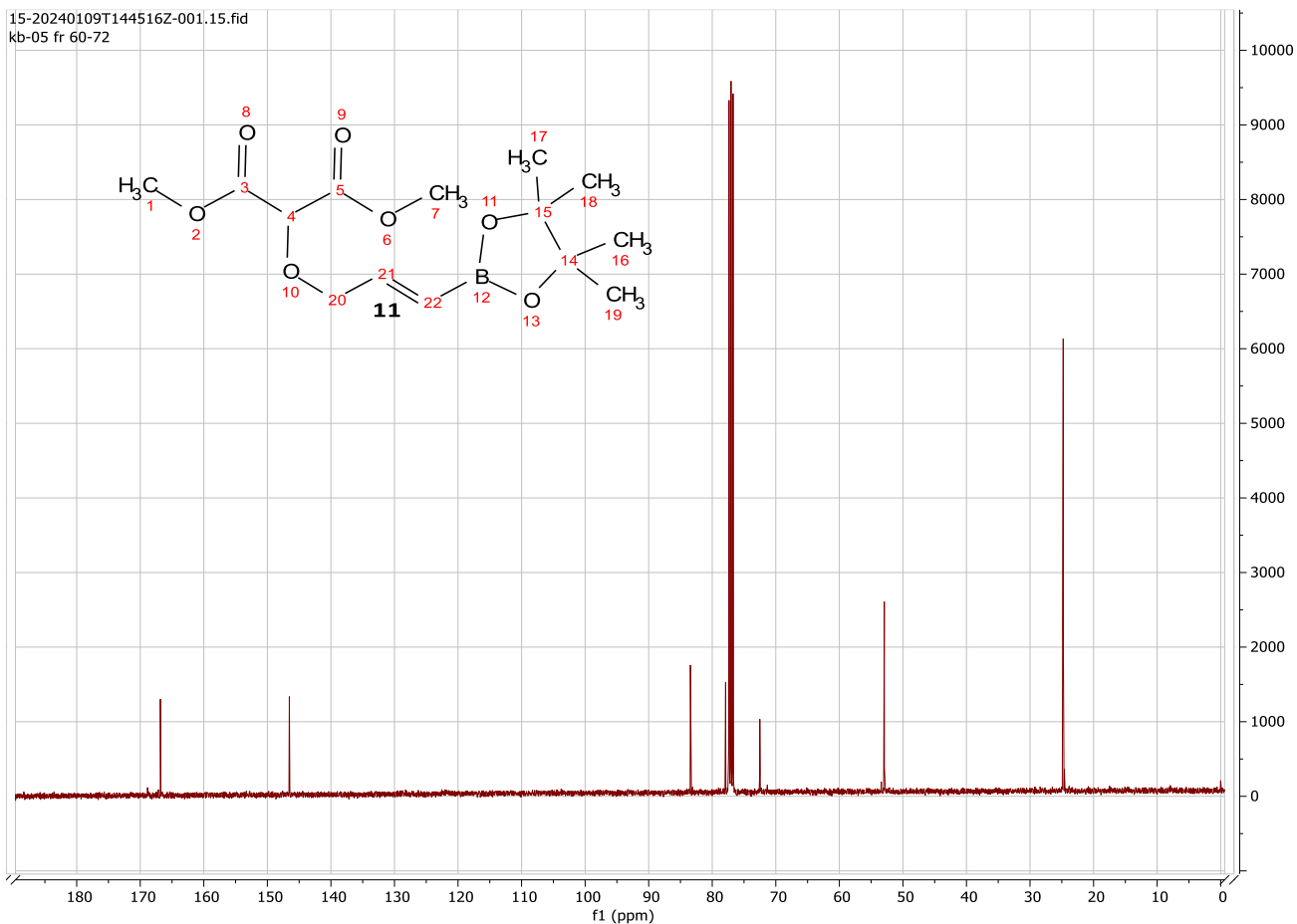
Lisa 2 Dimetüül-2-(prop-2-ün-1-üülöksü)malonaadi **10** ^1H NMR spekter

10-20240109T083354Z-001.10.fid
kb-11 2kol fr 15-25



Lisa 3 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** ¹H NMR spekter

15-20240109T144516Z-001.15.fid
kb-05 fr 60-72



Lisa 4 Dimetüül-(E)-2-((3-(4,4,5,5-tetrametüül-1,3,2-dioksaborolaan-2-üül)allüül)oksü)malonaadi **11** ¹³C NMR spekter

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina, Karl Buntsev,

Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Pinakoolborüülrühma sisaldava allüüloksümalonaadi süntees ning rakendamine [2,3]-Wittigi ümberasetusreaktsioonis“, mille juhendajad on Aleksandra Murre ning Kristin Erkman,

1.1 reprodutseerimiseks lõputöö säilitamise ja elektroonse avaldamise eesmärgil, sh Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogusse lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2 üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tallinna Tehnikaülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas Tallinna Tehnikaülikooli raamatukogu digikogu kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

1. Olen teadlik, et käesoleva lihtlitsentsi punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

2. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest ning muudest õigusaktidest tulenevaid õigusi.

_____ (kuupäev)

¹ Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal vastavalt üliõpilase taotlusele lõputööle juurdepääsupiirangu kehtestamiseks, mis on allkirjastatud teaduskonna dekaani poolt, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reprodutseerida üksnes säilitamise eesmärgil. Kui lõputöö on loonud kaks või enam isikut oma ühise loomingu tegevusega ning lõputöö kaas- või ühisautor(id) ei ole andnud lõputööd kaitsvale üliõpilasele kindlaksmääratud tähtjaks nõusolekut lõputöö reprodutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.