



Kiraalsete multifunktsionaalsete organokatalüsaatorite süntees ja rakendus

Magistritöö

Üliõpilane: Mia Peterson

Üliõpilaskood: 221568YASM

Juhendaja: Kadri Kriis PhD, Keemia ja biotehnoloogia instituut, vanemteadur

Õppekava: Rakenduskeemia ja biotehnoloogia

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: Mia Peterson

Töö vastab magistritööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Kadri Kriis

Sisukord

Autorideklaratsioon	2
Sisukord	3
Lühendite ja mõistete sõnastik	5
Sissejuhatus.....	7
1. Kirjanduse ülevaade	9
1.1 Asümmeetriline organokatalüüs	9
1.2 Aktivatsiooniviisid.....	11
1.3 Halogeenside	14
1.4 Multifunktsionaalsed katalüsaatorid.....	18
1.5 Mannichi reaktsioon.....	21
1.6 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte	24
2. Töö eesmärk.....	25
3. Tulemused ja arutelu.....	26
3.1 Katalüsaatorite süntees.....	26
3.2 Substraatide süntees	30
3.3 Katalüüsikatsed	31
4. Kokkuvõte.....	36
5. Abstract	37
6. Eksperimentaalne osa	38
6.1 Katalüsaatorite süntees.....	38
6.1.1 <i>tert</i> -butüül-(<i>S</i>)-(3,3-dimetüül-1-okso-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)karbamaadi 2 süntees	38
6.1.2 (<i>S</i>)-2-amino-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-1-ooni 3 süntees	39
6.1.3 (<i>S</i>)-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-amiini 4 süntees.....	39
6.1.4 (<i>tert</i> -butoksükarbonüül)- <i>L</i> -fenüülalaniini 6 süntees	40
6.1.5 <i>tert</i> -butüül-(<i>S</i>)-(1-okso-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-üül)karbamaadi 7 süntees	40
6.1.6 (<i>S</i>)-2-amino-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-1-ooni 8 süntees	41
6.1.7 (<i>S</i>)-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-amiini 9 süntees	41
6.1.8 <i>tert</i> -butüül-(<i>S</i>)-(2-okso-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)karbamaadi 11 süntees	42
6.1.9 (<i>S</i>)-2-amino-2-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-ooni 12 süntees	42
6.1.10 (<i>S</i>)-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-amiini 13 süntees	43
6.1.11 Metüül-6-jodonikotinaadi 15 süntees.....	43
6.1.12 6-jodonikotiinhappe 16 süntees	44
6.1.13 Metüül -2-jodonikotinaadi 18 süntees.....	44
6.1.14 2-jodonikotiinhappe 19 süntees	45
6.1.15 6-jodo- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi 21 süntees.....	45

6.1.16	1-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(6-jodonikotiinamido)tsükloheksüül)-1-metüül-1-pürrolidiinium jodiidi 22 süntees	46
6.1.17	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2-jodonikotiinamiidi 23 süntees	46
6.1.18	2-jodo- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi 24 süntees.....	47
6.1.19	(<i>S</i>)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo- <i>N</i> -(1-fenüül-3-(pürrolidiin-1-üül)propan-2-üül)bensamiidi 28 süntees	47
6.1.20	(<i>S</i>)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo- <i>N</i> -(1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)bensamiidi 29 süntees	48
6.2	Substraatide süntees	49
6.2.1	Püridiin-2-sulfoonamiidi 36 süntees	49
6.2.2	(<i>E</i>)- <i>N</i> -bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi 37 süntees	49
6.2.3	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi 38 süntees	50
6.2.4	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(3-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi 39 süntees	50
6.2.5	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi 40 süntees	51
6.3	Katalüüsikatsed	51
6.3.1	Dimetüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 41 süntees.....	51
6.3.2	Dimetüül-2-((2-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 42 süntees.....	52
6.3.3	Dimetüül-2-((3-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 43 süntees.....	53
6.3.4	Dimetüül-2-((4-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 44 süntees.....	54
6.3.5	Dietüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 45 süntees.....	54
6.3.6	Dibensüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 46 süntees	55
	Tänuavaldused	57
	Kasutatud materjalid.....	58
	Lisad.....	63
	Lisa 1. Ühendi 41 HPLC kromatogrammid.....	63
	Lisa 2. Ühendi 42 HPLC kromatogrammid.....	64
	Lisa 3. Ühendi 43 HPLC kromatogrammid.....	65
	Lisa 4. Ühendi 44 HPLC kromatogrammid.....	66
	Lisa 5. Ühendi 45 HPLC kromatogrammid.....	67
	Lisa 6. Ühendi 46 HPLC kromatogrammid.....	68
	Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks.....	69

Lühendite ja mõistete sõnastik

AcCl – atsetüülkloriid

AcOH – äädikhape

Ar – arüül

B – alus

BArF₄⁻ – tetra(3,5-bis(trifluorometüül)fenüül)boraat

BH⁺ – protoneeritud alus

Bn – bensüül

Boc – *tert*-butoksükarbonüülrühm (aminorühma kaitsva rühmana)

celite – diatomiidist valmistatud filtermaterjal, kaubanduslik nimetus

DACH – (1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaan

DCM – diklorometaan

DMAP – 4-dimetüülaminopüridiin

DMF – dimetüülformamiid

DMSO – dimetüülsulfoksiid

E – elektrofiil

EDC – 1-etüül-3-(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimiid

ee – enantiomeerne liig

ekv – ekvivalent

Et – etüül

Et₂O – dietüüleeter

EtOAc - etüülatsetaat

EtOH – etanool

EWG – elektronaktseptorne rühm (*electron-withdrawing group*)

F₄IBA – 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensoehape

HA – hape

HB – vesinikside

HBD – vesiniksideme doonor

HBeXB – vesiniksideme poolt tugevdatud halogeenside

Hex – heksaan

HOBT – hüdroksübensotriasool

HPLC – kõrgsurvevedelikkromatograafia

HRMS – kõrglahutuvusega massispektromeetria

in situ – (tekib) reaktsiooni käigus/keskkonnas

iPA – isopropüülalkohol

IUPAC – Rahvusvaheline Puhta ja Rakenduskeemia Liit

Kat – katalüsaator

konv – konversioon

LB – Lewise alus

LUMO – madalaim hõivamata molekulaarorbitaal (*lowest unoccupied molecular orbital*)

Me – metüül
Mel – metüüljodiid
MeOH – metanool
mol% – moolprotsent
MS – molekulaarsõelad
n – mittesiduv orbitaal
Nu – nukleofiil
PE – petrooleeter
Ph – fenüül
PMP – polümetüülpenteen
PTSA – *p*-tolueensulfoonhape
R – orgaaniline funktsionaalne rühm
rt - toatemperatuur
SOMO – ühe elektroniga hõivatud molekulaarorbitaal (*singly occupied molecular orbital*)
TBME – *tert*-butüülmetüüleeter
t-Bu – *tert*-butüül
Tf – trifluorometaansulfonüül
TFAA – trifluoroäädikhape
THF – tetrahüdrofuraan
TMR – tuumamagnetresonants spektroskoopia
TMSCl – trimetüülsilüülkloriid
ÕKK – õhukese kihi kromatograafia
XB – halogeenside
 σ^* – lödvendav orbitaal

Sissejuhatus

Asümmeetrilise organokatalüüsi ehk väikeste kiraalsete orgaaniliste molekulide kasutamine katalüsaatoritena enantioselektiivsetes keemilistes reaktsioonides on viimaste aastakümnete jooksul tõusnud ensümaatilise ning metallkatalüüsi kõrval kolmandaks asümmeetrilise katalüüsi põhisambaks.¹ Alates sajandivahetusest on see valdkond teinud suure arenguhüppe. Huvi on liikunud metodoloogia arenduselt reaalsete rakenduste suunas - võtmeetapina bioloogiliselt aktiivsete või meditsiinilise keemia seisukohalt oluliste molekulide sünteesile.²

Organokatalüsaatoritel on võrreldes ensüümide või metallkatalüsaatoritega omad eelised. Ensüümid, kuigi ohutud ning toimivad füsioloogilistel tingimustel suurepäraselt, on kallid ning ei tööta nii hästi orgaanilises sünteesis kasutatavatel tingimustel (nagu näiteks kõrgematel või madalamatel temperatuuridel või orgaanilistes solventides) ning võivad substraatide osas väga spetsiifilised olla. Metallkatalüsaatorid on jällegi väga efektiivsed, kuid on tihti ohtlikud nii keskkonnale kui ka inimestele.² Organokatalüsaatoritena või nende sünteesiks saab kasutada looduslikest allikatest enantiomeerselt puhastena kättesaadavaid ühendeid (näiteks erinevad aminohapped, süsivesikud ja hüdroksühapped). See teeb kiraalsete organokatalüsaatorite tootmise võrdlemisi odavaks ning kergesti teostatavaks ka suuremates kogustes. Reeglina on need ühendid ka mittetoksilised, selle arvelt on katalüüs ka ohutum ning keskkonnasõbralikum. Organokatalüsaatorite efektiivsus reaktsioonide enantioselektiivsuse kontrollimisel on aidanud kaasa nende rakendamisele looduses leiduvate ja nendele sarnaste ühendite totaalsünteesile.³

Ravimitööstuses mängivad organokatalüsaatorid olulist rolli enantiomeerselt puhaste molekulide (toimeainete) sünteesimisel ning uute ravimikandidaatide avastamisel. Põllumajanduses võimaldavad organokatalüsaatorid keskkonnasäästlikult toota insektitsiide ja teisi agrokeemilisi ühendeid. Materjaliteaduses kasutatakse neid biolagunevate polümeeride ja nanomaterjalide sünteesiks. Peenkeemias tõhustavad organokatalüsaatorid lõhnaainete ja maitsete tootmist. Organokatalüsaatorid leiavad rakenduse ka rohelises keemias, toetades erinevaid solvendivabu ning jätkusuutlikke protsesse.⁴

Käesolevas magistritöös antakse ülevaade asümmeetrilise organokatalüüsi ajaloost ning arengust, erinevatest aktivatsiooniviisidest, sealhulgas halogeensidemest, pöörates erilist tähelepanu erinevaid aktivatsiooniviise ühendavatele multifunktsionaalsetele katalüsaatoritele ja nende rakendustele, näiteks Mannichi reaktsioonis. Mannichi reaktsioon on asümmeetrilise organokatalüüsis oluline süsinik-süsinik sideme moodustamise reaktsioon. Selle produktid, β -aminokarbonüülühendid, on olulised vaheühendid bioloogiliselt aktiivsete ühendite (sealhulgas ravimite toimeainete) sünteesiks.⁵

Halogeenside ning teised vesiniksidemele analoogsed mittekovalentsed interaktsioonid on viimase paari kümnendi jooksul pärvinud järjest suuremat tähelepanu potentsiaalsete aktivatsiooniviisidena organokatalüüsis.⁶ Halogeensideme uurimist aktivatsiooniviisina on inspireerinud nii selle sarnasus kui ka erinevus vesiniksidemest. Erinevalt vesiniksidemest on halogeenside tugevalt suunatud interaktsioon, samuti on halogeensideme pikkus ja tugevus erinevate doonorite ja aktseptorite valiku kaudu häälestatav.⁷ Halogeensideme kasutamine aktivatsiooniviisina on väljunud esmasest kontseptsiooni tõestamise etapist ning ilmunud on ka

esimesed enantioselektiivsed näited, kuigi paremaid enantioselektiivsuseid on saavutatud multifunktsionaalsetes katalüsaatorites teiste aktivatsiooniviisidega kombineerides.⁸

Magistritöö eesmärgiks seati sünteesida erinevaid kiraalseid multifunktsionaalseid katalüsaatoreid, mis muuhulgas sisaldaks ka potentsiaalset halogeensideme-donoorset fragmenti ning katsetada neid katalüsaatoreid asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis.

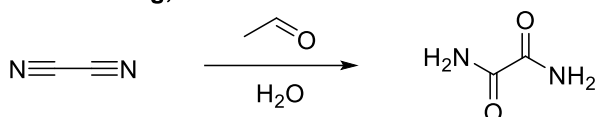
1. Kirjanduse ülevaade

1.1 Asümmeetriline organokatalüüs

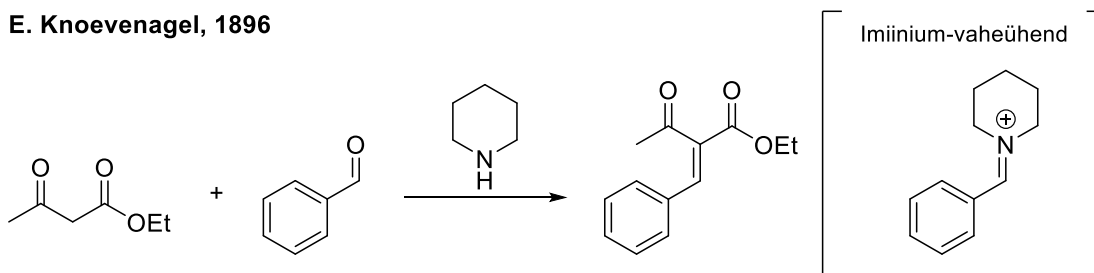
Asümmeetrilise organokatalüüsi all mõistetakse (suhteliselt) väikeste kiraalsete orgaaniliste molekulide kasutamist katalüsaatoritena stereoselektiivsetes reaktsioonides eesmärgiga sünteesida enantiomeerselt puhtaid aineid.⁹ Kuigi valdkonna suurem, plahvatuslik areng sai stardipaugu sajandivahetusel Benjamin Listi ning David MacMillani poolt avaldatud murdeliste publikatsioonidega, ei olnud nad esimesed, kes niinimetatud organokatalüsaatoreid kasutasid – eelnenud pooleteise sajandi jooksul ilmus mitu märkimisväärset teadustööd. Need varased organokatalüsaatorite kasutused oma kaasajal laiemat tähelepanu ei pälvinud ning neid nähti kui üksikuid katalüüsimeetodeid, mitte kui laiemat katalüüsipõhimõtet. Ometi väärivad need varased näited ära märkimist olulisteks verstapostideks organokatalüüsi arenemise loos.¹

Esimesed organokatalüsaatorid olid akiraalsed. Kõige esimeseks organokatalüüsi näiteks võib tuua Justus von Liebigi poolt 1860. aastal avaldatud teadustöö, kus etaandinitriili hüdroolüüsil oksamiidiks toimus katalüsaatorina atseetaldehüüd (skeem 1).¹⁰ Organokatalüsaatoriks või täpsemalt orgaaniliseks katalüsaatoriks nimetati seda alles seitsekümmend aastat hiljem – 1929. aastal kasutas Langenbeck atseetaldehüüdi rolli kirjeldamiseks selles reaktsioonis saksakeelset terminit „Organische Katalysatoren“.¹¹ Teise näite organokatalüsaatorist avaldas 1896. aastal Knoevenagel, kes kasutas sekundaarseid amiine katalüsaatoritena atseetoatsetaadi ning bensaldehüüdi vahelises kondensatsioonireaktsioonis (skeem 1). Reaktsioon kulgeb üle *in situ* tekkiva imiinium-vaheühendi.¹²

J. von Liebig, 1860



E. Knoevenagel, 1896

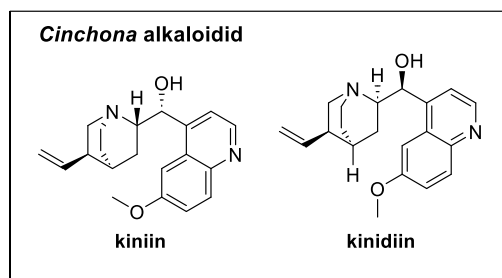
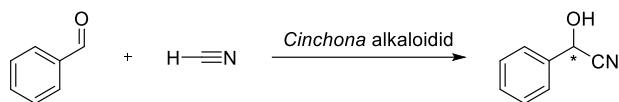


Skeem 1. Esimesed (akiraalsed) organokatalüsaatorid

Esimene näide kiraalsest organokatalüsaatorist on 1912. aastast kui Bredig kasutas vesiniksüaniidi liitmisel bensaldehüüdile katalüsaatorina looduslikult esinevaid *Cinchona* alkaloide kiniini ja kinidiini (skeem 2).¹³ Eelmise sajandi teisest poolest on veel esmaseid näiteid asümmeetrilistest organokatalüsaatoritest. *Cinchona* alkaloide kasutasid ka 1960. aastal Pracejus¹⁴ keteeni

enantioselektiivsel metanolüüsil ning alates 1975. aastast Wynberg¹⁵ kiraalsete aluseliste ning faasiülekanne katalüsaatoritena.

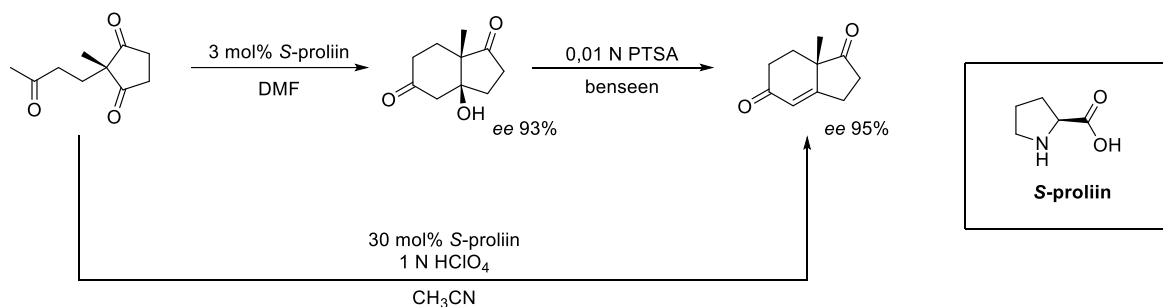
G. Bredig, 1912



Skeem 2. Esimene kiraalne näide organokatalüüsist

Enamiin-aktivatsiooni esimesed näited pärinevad seitsmekümnendate algusest: Eder, Sauer ja Wiechert¹⁷ ning Hajos ja Parrish¹⁸ kasutasid intramolekulaarsetes aldoolreaktsioonides katalüsaatorina *S*-proliini (skeem 3).

Hajos-Parrish, 1974



Eder-Sauer-Wiechert, 1971

Skeem 3 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecherti reaktsioon

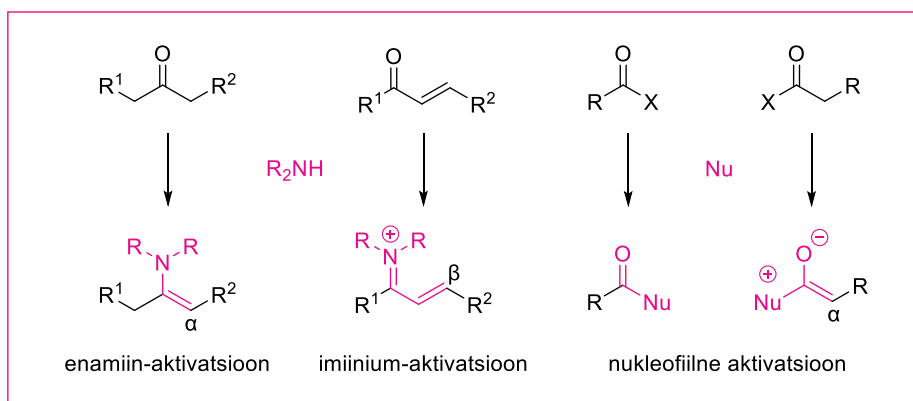
Hajos ja Parrish nimetasid seda bioloogilise süsteemi lihtsustatud mudeliks, kus *S*-proliin käitub sarnaselt ensüümile.¹⁸ Üheksakümnendatel tutvustati veel mitmeid, erinevate mehhanismidega asümmeetrilisi organokatalüsaatoreid ning aktivatsiooniviise. Nendest väärivad märkimist Jacobseni¹⁹ tiourea katalüsaator, Milleri²⁰ peptiid-katalüsaatorid, Fu²¹ kiraalsed DMAP-i derivaadid, Shi²² ja Yangi²³ kiraalsed ketoonipõhised katalüsaatorid, Denmarki²⁴ kiraalsed fosforamiidid ning Maruoka²⁵ kvaternaarse ammooniumsoola katalüsaator.

Kuigi need varased näited tõestasid kiraalsete orgaaniliste molekulide potentsiaali enantioselektiivsete reaktsioonide katalüsaatoritena, nähti neid sel ajal siiski kui eraldi arenguid oma spetsiifilistes valdkondades mitte kui laiemat üldist katalüüsipõhimõtet.¹ Organokatalüüsi jaoks oli murranguline 2000. aasta kui List ja MacMillan avaldasid märgilised artiklid, millega pandi alus enamiin- ja imiiniumkatalüüsi kontseptsioonidele.^{26,27} Sellest sai alguse nii-öelda asümmeetrilise organokatalüüsi kullapalavik – valdkonda puutuvate publikatsioonide ning teadusgruppide arv kasvas plahvatuslikult. See muutis orgaanilise sünteesi kogukonna vaadet katalüüsi osas – nähti lihtsate ning odavate katalüsaatorite jõudu ning kiraalsete orgaaniliste molekulide laiemat potentsiaali. Kiiresti kerkisid enamiin- ning imiiniumkatalüüsi kõrvale ka teised aktivatsiooniviisid.¹

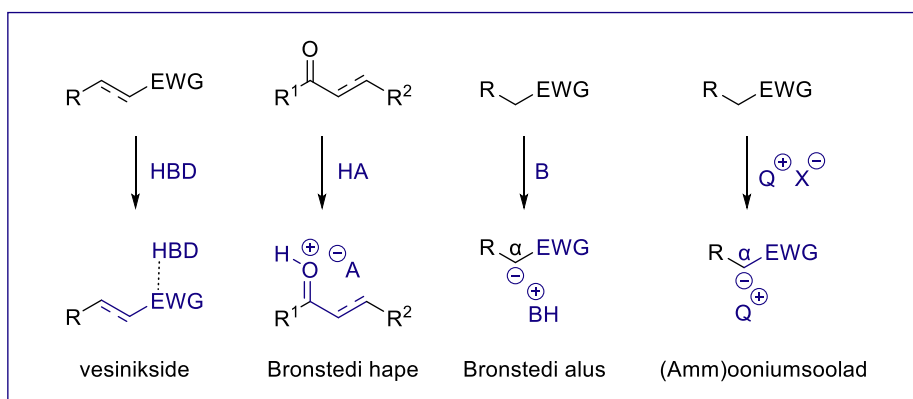
1.2 Aktivatsiooniviisid

Asümmeetrilise organokatalüüsi plahvatusliku edu taga on mitmeid põhjuseid, nende hulgas lai kättesaadavus, võrdlemisi madalad kulud, ohutus ning protseduuri lihtsus, kuid ilmselt olulisimaks neist on üldiste aktivatsiooniviiside avastamine. Aktivatsiooniviis kirjeldab reaktiivsete ühendite liiki, mis võib osaleda mitmetes erinevates reaktsioonitüüpides, andes järjepidevalt kõrget enantioselektiivsust. Üldiste aktivatsiooniviiside väärtus seisneb selles, et pärast nende defineerimist on suhteliselt lihtne kasutada neid uute enantioselektiivsete reaktsioonide disainimise alusena. Aktivatsiooniviiside arv on jäänud küllaltki väikseks, kuid nendel põhinevate reaktsioonide arv on mitmekordne.⁹ Üldiste aktivatsiooniviisidena nimetas 2008. aastal David MacMillan enamiin- ja imiiniumkatalüüsi (aminokatalüüs), vesiniksideme (HB) katalüüsi, SOMO katalüüsi (radikaalse katiooni katalüüs) ning ioonpaari katalüüsi (alus- ja happekatalüüs, vastasiooni katalüüs), tänaseks on nende aktivatsiooniviiside kõrvale kerkinud uued alternatiivsed vähem või rohkem väljaarendatud aktivatsiooni- ning stereoselektiivsuse indutseerimise viisid. Aktivatsiooniviisid saab laias laastus jagada kovalentsetel ja mitte-kovalentsetel interaktsioonidel põhinevateks (skeem 4).¹

Klassikalised kovalentsed aktivatsiooniviisid



Klassikalised mittekovalentsed aktivatsiooniviisid

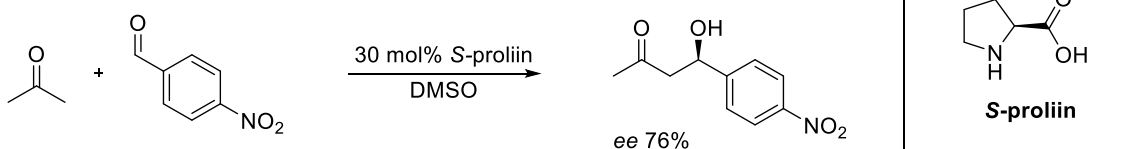


Skeem 4. Ülevaade üldistest aktivatsiooniviisidest

Esimesena defineeritud aktivatsiooniviisiks oli enamiinkatalüüs. 1971. ja 1974. aastatest pärineb kaks eraldiseisvat raportit – üks Hajoselt ja Parrishilt¹⁸, teine Wiechertilt, Sauerilt ja Ederilt¹⁷ – kus

sisemolekulaarses aldoolreaktsioonis kasutati Wieland-Miescheri ketooni sünteesil katalüsaatorina S-proliini. Kuigi need tulemused said ka omal ajal positiivset vastukaja, nähti seda tollal siiski vaid eraldiseisva näitena. Aktivatsiooniviisi defineerimiseni jõuti kolmkümmend aastat hiljem, 2000. aastal kui Barbas, Lerner ja List kasutasid enamiinkatalüüsi karbonüülühendite α -süsiniku funktsionaliseerimiseks (skeem 5).²⁶

Barbas-Lerner-List, 2000

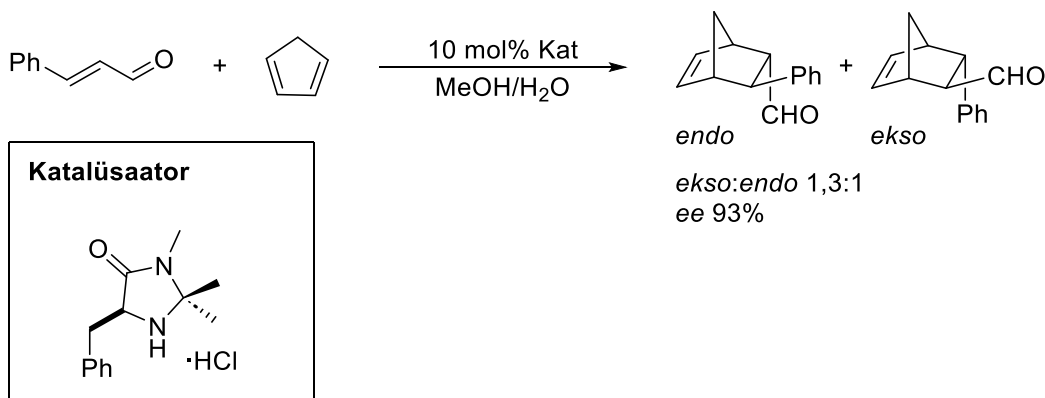


Skeem 5. Listi, Barbasi ja Lerner'i aldoolreaktsioon

Aktivatsiooniviisi, kus enamiin nukleofiilina käitub, on edasi rakendatud veel erinevat tüüpi reaktsioonides, erinevaid katalüsaatoreid kasutades: sisemolekulaarsed alküleerimise reaktsioonid, Mannichi reaktsioonid, Michaeli liitumised, α -oksüdeerimised, α -sulfenüülimised, α -amineerimised, α -halogeenimised.²

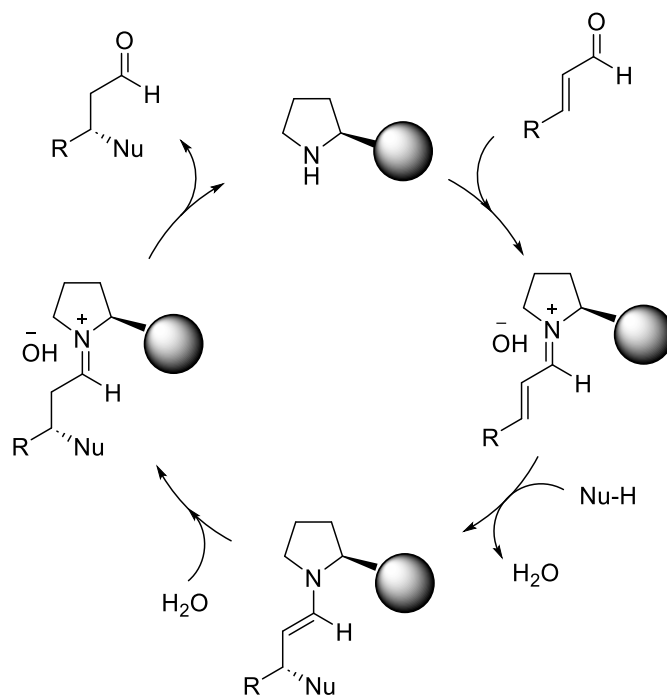
Imiiniumkatalüüsi defineerimiseni jõuti lühikest aega hiljem. MacMillani grupp avaldas samuti 2000. aastal raporti Diels-Alder'i reaktsioonist dieeni ning α,β -küllastamata aldehüüdi vahel, kus katalüsaatorina toimusid sekundaarsed amiinid (skeem 6).²⁷ Imiiniumkatalüüsi katalüütiline tsükkel algab kiraalse aminokatalüsaatori ja α,β -küllastamata karbonüülühendi vahelise kondensatsiooniga, tekib imiinium-vaheühend, milles β -positsiooni liitub nukleofiil, pärast hüdroolüüsi vabaneb aminokatalüsaator algsel kujul (skeem 7). Imiiniumkatalüüsi põhimõte seisneb konjugeeritud π -süsteemi LUMO energia langetamises ning seeläbi β -positsiooni elektrofiilsuse suurendamises.⁹

D. W. C. MacMillan, 2000



Skeem 6. MacMillani Diels-Alder'i reaktsioon

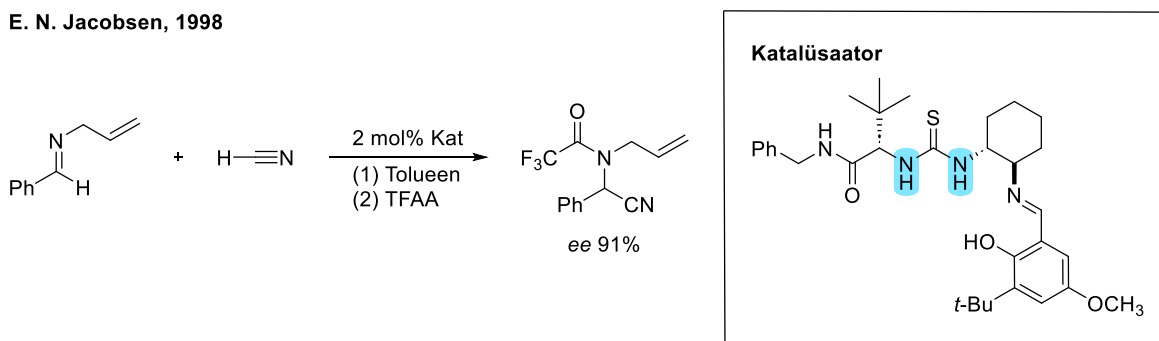
Lisaks Diels-Alder'i reaktsioonile ning teistele tsükkel-liitumistele on imiiniumkatalüüsi rakendatud paljudes erinevat tüüpi reaktsioonides: Michaeli liitumine, Friedel-Craftsi reaktsioonis, nitrometaani liitumistes, taandamisreaktsioonides, amineerimisreaktsioonides ning epoksüdeerimistes.²



Skeem 7. Iimiiniumkatalüüsi katalüütiline tsükkel

Mittekovalentse organokatalüüsi ilmselt levinuimaks aktivatsiooniviisiks on vesiniksideme katalüüs. 1998. ja 1999. aastal avaldasid Jacobsen¹⁹ ja Corey²⁸ teineteisest sõltumatult asümmeetrilise Streckeri reaktsiooni variandi, kus elektrofiilist imiinide aktiveerimiseks kasutati HB doonorset katalüsaatorit (Skeem 8). Jacobseni reaktsiooni mehhanismi uurimisel tõestati, et katalüütiline aktiivsus tuleneb tiourea kahest vesiniksidemest imiini lämmastikuga. Erinevad tiouread ning dioolid on levinuimad vesiniksideme katalüsaatorid. Tiourea katalüsaatoreid on rakendatud mitmetes erinevat tüüpi reaktsioonides, sealhulgas näiteks Friedel-Craftsi, Mannichi, Michaeli ja aldoolreaktsioonides.²

E. N. Jacobsen, 1998

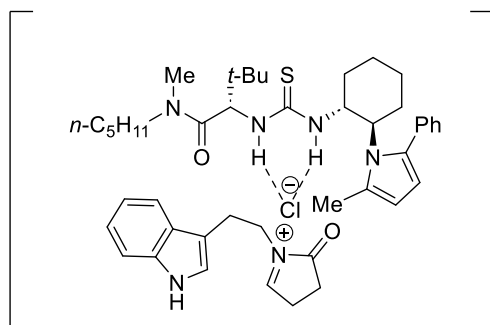
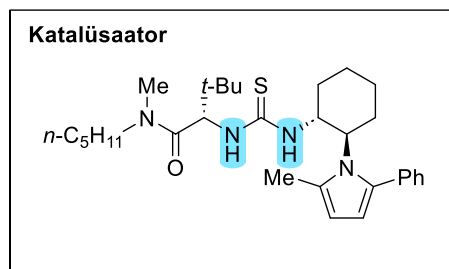
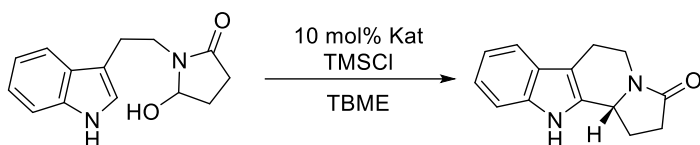


Skeem 8 Jacobseni tiourea-katalüüsitud Streckeri reaktsioon (Sinine – HB doonorid).

Mittekovalentse katalüüsi alla kuulub ka kiraalse ioonpaari abil toimuv katalüüs. Selle aktivatsiooniviisi töötas välja samuti Jacobsen, kelle 2007-2008. aasta töödes suunati suure enantioselectiivsusega liitumisreaktsioone vaheolekus genereeritud *N*-atsüülimiinium ja oksokarbenium ionidega. Kiraalsed tiourea-katalüsaatorid ioniseerivad ning seovad elektrostaatiliselt kloroamiidide ja -atsetaalide nõrku süsinik-kloor sidemeid ning genereerivad vaheolekus ioon-paari (skeem 9). Anioonne katalüsaator-kloriidkompleks käitub kiraalse

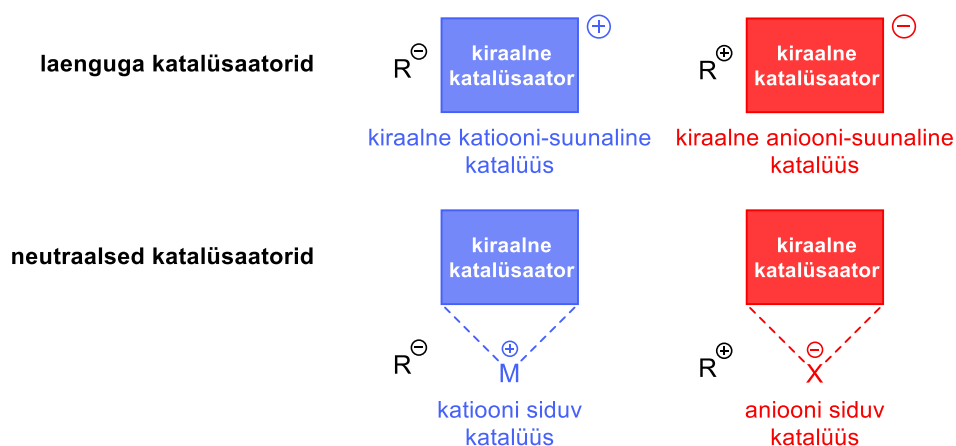
vastasioonina ning nukleofiilne atakk toimub katioonsele vaheühendile eelistades ühe enantiomeeri teket.^{9,29,30}

E. N. Jacobsen, 2007



Skeem 9. Jacobseni kiraalne tiourea-katalüsaator iooni-paari katalüüsis (Sinine – HB doonorid).

Jacobseni poolt on välja pakutud ka kiraalse ioonpaari katalüüsi klassifitseerimine neljaks tüübiks: laetud katalüsaatoritega katiooni-suunaline ning aniooni-suunaline katalüüs ning neutraalsete katalüsaatoritega katiooni siduv ja aniooni siduv katalüüs (joonis 1).³¹



Joonis 1. Kiraalse ioonpaari katalüüsi tüübid

Kuigi elektrostaatilisid jõud on vaid nõrgalt suunavad, siis on ioonpaari katalüüsis saavutatud kõrgeid stereoselektiivsusi sekundaarsete mittekovalentsete interaktsioonide koostoimel.³¹

1.3 Halogeenside

Mittekovalentsetel interaktsioonidel põhinevate aktivatsiooniviiside kogum on viimase kümnendi jooksul laienenenud. Lisaks vesiniksidemele on teadlaste huvi püüdnud ka teiste elementide elektrofiilsete tsentrite poolt antavad interaktsioonid. Nendest interaktsioonidest on enim uuritud

halogeensidet (XB), mida on edukalt rakendatud kristallograafias, polümeeride keemias, ravimiarenduses ning organokatalüüsis. Halogeensideme edulugu on inspireerinud ka teiste elementide: kalkogeenide, lämmastiku ning süsiniku rühma elementide interaktsioonide uurimist.⁶ Halogeenside defineeriti IUPAC-i poolt 2013. aastal kui mittekovalentne interaktsioon halogeenaatomi elektrofiilse osa ning Lewise aluse (LB) vahel.³² XB-sarnaste interaktsioonide elektroonseks eelduseks on Mullikeni laenguülekande põhimõtte elektronidoonorite ning aktseptorite vahel.³³ Täpsemalt seletati tõmbejõudu osalise elektronide ülekandega Lewise aluse mittesiduvalt orbitaalilt n R–X sideme lõdvendavale orbitaalile σ^* .^{34,35} Levinuim elektrostaatiline põhjendus halogeensideme tekkimisele on halogeenasendajate anisotroopne laengujaotus: R–X sidemega risti on elektronihi piirkond ning R–X sideme telje pikendusel elektronvaene piirkond. Seda elektronvaest piirkonda nimetatakse σ -auguks (joonis 2).³⁶



Joonis 2. Halogeensideme elektroonsed eeldused

Halogeenside on analoogne vesiniksidemele, kuid omab teatud erinevaid omadusi, mis on selle uurimist võimaliku aktivatsiooniviisina inspireerinud. Erinevalt vesiniksidemest on halogeenside tugevalt suunatud interaktsioon ($R-X \cdots LB \approx 180^\circ$). See tuleneb halogeeni elektronikka piirkonna ning Lewise aluse ioonpaaride vahelistest tõukejõududest.⁷

Halogeenside on ka rohkem häälestatav kui vesinikside, see tähendab, et sideme tugevust/pikkust saab reguleerida erinevaid doonoreid (halogeen) ja aktseptoreid (Lewise alus) valides. Halogeeniaatomite polariseeritavus suureneb järjestuses $Cl < Br < I$, samas järjestuses kasvab vastavate halogeensideme doonorite Lewise happelisus ning lüheneb vastava halogeensideme pikkus.⁷ Enamasti on halogeensideme doonorite valikul eelistatud võimalikult tugev halogeenside, mistõttu on enim levinud joodiga XB doonorid, kuid teatud olukordades on substraadi orbitaaliga sobivuse või steerilistel põhjustel kasulik rakendada broomi või klooriaatomeid. Fluori kõrge elektronegatiivsuse tõttu on vähe näited fluoriga halogeensideme doonoritest.³⁴

Halogeeniga seotud asendajal, halogeensideme doonori skeetil on samuti mõju halogeensideme tugevusele – skeleti elektronegatiivsuse suurendamisel saadakse reeglina rohkem Lewise happelised elektronsideme doonorid. Enamasti on skeletina kasutatud polüfluoreeritud areene või alküleeritud heteroaromaatseid ühendeid.³⁴ Katioonsete skelettidega on saavutatud tugevamaid halogeensidemeid halogeeniaatomi suurema polariseerituse tõttu.³⁷ Erinevus vesiniksidemest on tingitud ka interakteeruva aatomi elektroonsetest omadustest. Vesinik ja jood (enim kasutatud XB-doonor) on perioodilisustabeli erinevates otstes ning on väga erineva suuruse ning polariseeritavusega.³⁴

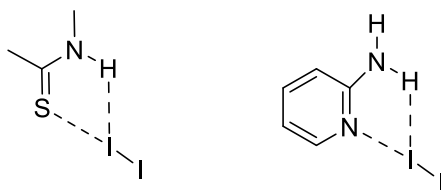
Lisaks halogeensideme doonoritele on oluline ka aktseptorite valik. Halogeensideme aktseptorite tugevus sõltub märkimisväärselt aktseptoraatomist: elementide XB-aktseptoorne tugevus väheneb reas: $N > P \approx Se > S > I \approx O > Br > Cl > F$. Neutraalsetes ühendites enimkasutatavatest aktseptoraatomitest (O, S, N) on tugevaim lämmastik. Selle järjekorra määravad nii aatomi

polariseeritavus kui ka elektronegatiivus – vastav trend on jälgitav ka perioodilisustabelis, XB aktseptori tugevus kasvab ridades paremalt vasakule ning rühmades ülevalt alla (joonis 3).³⁸ Samuti mõjutab XB tugevust aktseptoraatomi sp-hübridisatsioon – aatomi XB aktseptorne võime väheneb järjekorras: $sp^3 > sp^2 > sp$. Lämmastiku näitel väheneb XB tugevus reas piperidiin > püridiin > butaannitriil.^{38,39}

				VIII A
				He
IV A	← VA	VIA	VII A	
C	N	O	F	Ne
Si	P	S	Cl	Ar
Ge	As	Se	Br	Kr
Sn	Sb	Te	I	Xe

Joonis 3. XB aktseptorite tugevuse trendid perioodilisustabelis

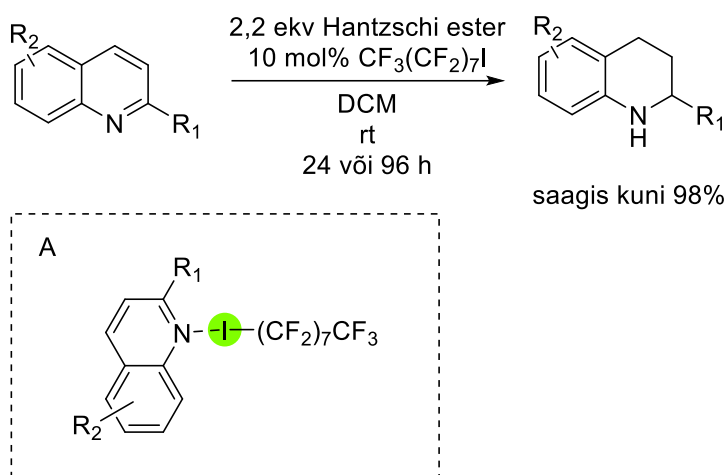
Vesiniksideme poolt tugevdatud halogeenside ($HBeXB$) on samuti võimalus halogeensideme tugevdamiseks. See interaktsioon on võimalik tänu anisotroopsele laengujaotusele XB-donoorses halogeenaatomis – vesinikside moodustub halogeenaatomi negatiivse laenuga piirkonna ning vesinikuaatomi vahel. Samal ajal annab halogeenaatom oma positiivse piirkonna (σ -auk) kaudu halogeensideme (joonis 4). HB tugevdab XB elektrostaatiliselt komponenti ja stabiliseerib katalüütilisi komplekse, võimaldades suuremat selektiivsust ja aktiivsust. Intramolekulaarsed vesiniksidemed halogeensideme doonori lähedal suurendavad halogeensideme suunatust ja tugevust.^{38,40}



Joonis 4. Vesinikside poolt tugevdatud halogeenside

Halogeensideme kasutamine aktivatsiooniviisina sai alguse 2008. aasta Bolm *et al.* ning 2011. aasta Huber *et al.* töödega.^{41,42} Bolm *et al.* olid esimesed, kes XB doonorite katalüütilist aktiivsust näitasid – kinoliinide taandamisel Hantzchi estriga kasutati katalüsaatorina 1-jodoperfluurooktaani, mis vaheolekus kinoliini lämmastikuga halogeensideme moodustab (skeem 10).⁴²

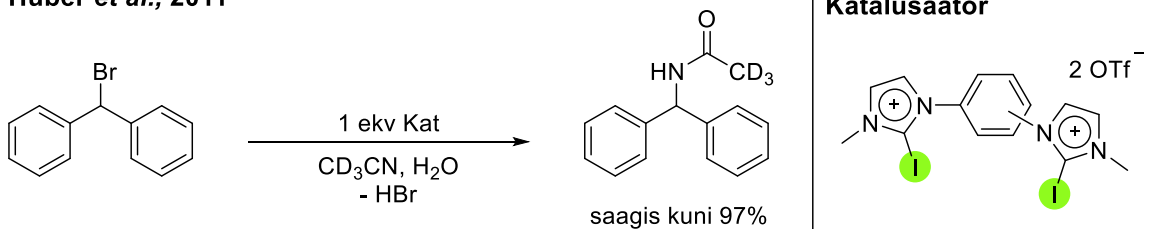
Bolm et al., 2008



Skeem 10. Esimene näide halogeensideme katalüüsist Bolm et al. poolt (Roheline – XB doonor).

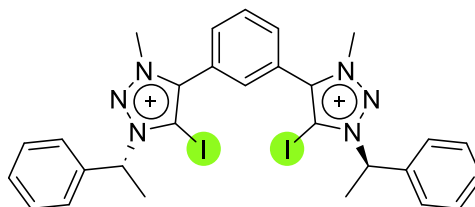
Huber *et al.* kinnitasid halogeensideme rolli organokatalüüsis, välistades võimaliku konkureeriva Bronstedi happe katalüüsi. Bidentaatsel katioonse skeletiga XB doonorit kasutati süsinik-heteroaatom sideme aktiveerimiseks. Substraadiks valitud benshüdrüülbromiidi C–Br side aktiveeriti katalüsaatori poolt ning nukleofiilina käitus solvendina kasutatud deutereeritud atsetonitriil, nitrilium-vaheühendi hüdrolyüsil saadi produktina deutereeritud *N*-benshüdrüülsetamiid (skeem 11).⁴¹

Huber et al., 2011



Skeem 11. Huber et al. halogeensideme katalüüs (Roheline – XB doonorid).

Bidentaatsete XB-donoorsete katalüsaatoritega edasi töötades avaldasid Huber *et al.* ka esimese kiraalse katalüsaatori variandi – sünteesiti erinevaid 1,3-bis-(jodotriazolüül)-benseeni derivaate, millest ühel oli kiraalne asendaja (joonis 5).⁴³

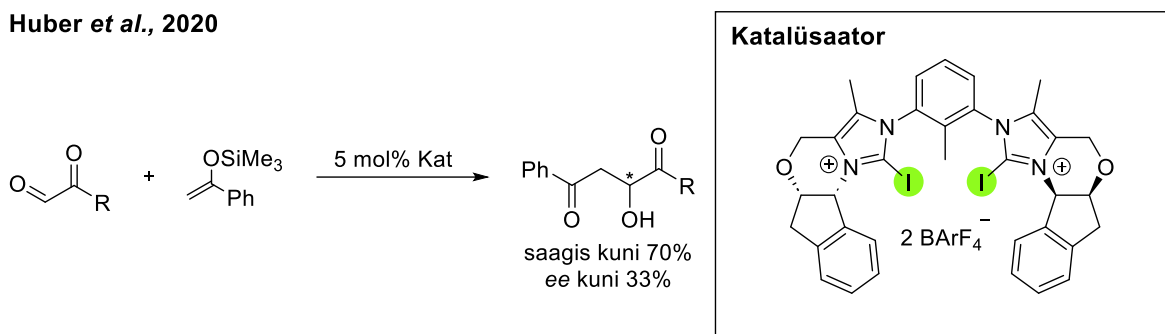


Joonis 5. Esimene kiraalne XB katalüsaator (Roheline – XB doonorid).

Kiraalse skeletiga katalüsaatorid on üks kahest võimalusest halogeensideme katalüüsis kiraalsete produktide sünteesimiseks, teine variant on variatsioon kiraalse ioon-paari katalüüsist.⁶ Kiraalsete XB katalüsaatoritega on olukord keeruline, ainult halogeensideme kaudu enantioselectiivsust

suunavate katalüsaatoritega on saadud vaid tagasihoidliku enantiomeerse liigaprodukte (skeem 12).^{6,44}

Huber *et al.*, 2020

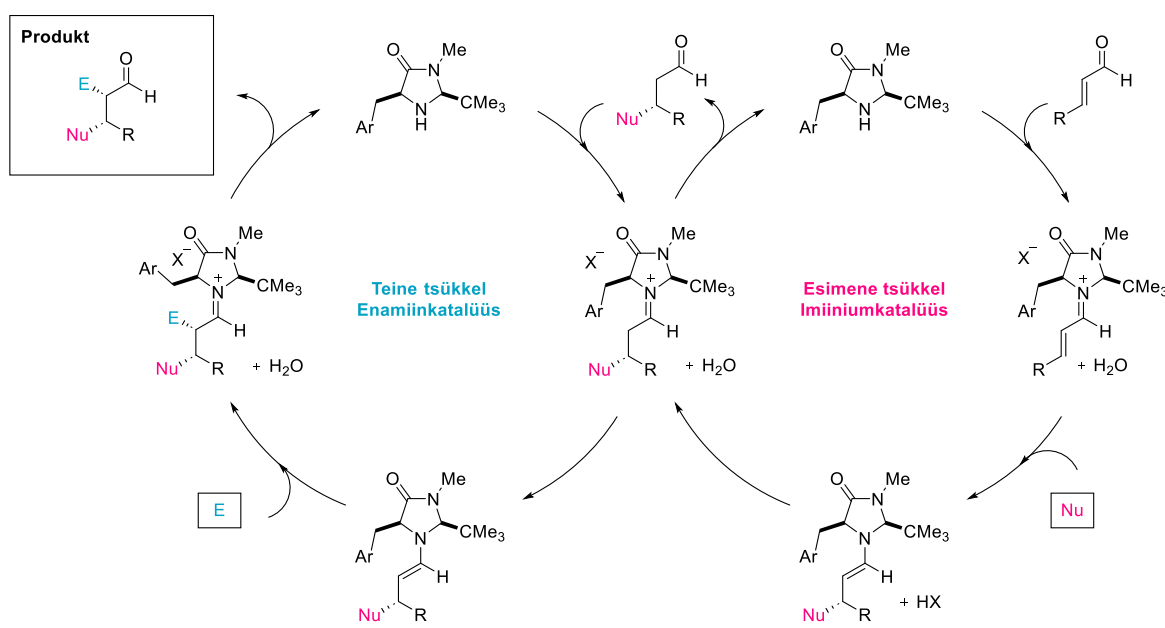


Skeem 12. Huber *et al.* ainult halogeensidemel põhinev asümmeetriline katalüüs (Roheline – XB doonorid).

Halogeensideme kombineerimisel teiste aktivatsiooniviisidega (multifunktsionaalsete katalüsaatoritega) on kõrgeid enantioselektiivsusi saavutatud, kuigi halogeensideme roll nendes süsteemides on jäänud sageli ebaselgeks ning on võimalik, et halogeenside ei ole peamine enantioselektiivsust kontrolliv interaktsioon.^{8,37}

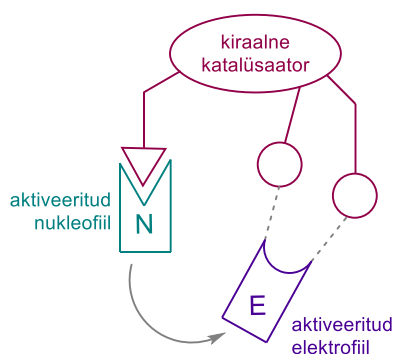
1.4 Multifunktsionaalsed katalüsaatorid

Organokatalüüsi uuemad trendid on keskendunud organokatalüüsi strateegiate laiendamisele, erinevatele kombineerimistele teiste katalüüsipõhimõtete või tehnoloogiatega ning uutele lähenemisele substraatide aktiveerimiseks. Juba väljakujunenud aktivatsiooniviise kombineeritakse eesmärgiga keerulisemaid üleminekuid läbi viia.¹ Selle põhimõtte potentsiaali näitas MacMillan juba 2005. aastal, kasutades ära aminokatalüsaatori võimet anda järjestikku imiinium-enamiin aktivatsiooni kaskaadreaktsioonis (skeem 13).⁴⁵



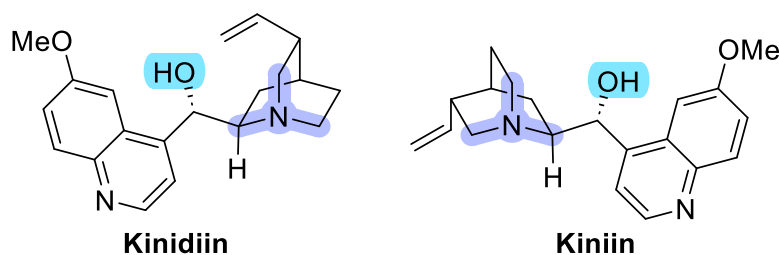
Skeem 13. MacMillani aminokatalüsaatori kaskaadreaktsioon (E – elektrofiil, Nu – nukleofiil).

Aktivatsiooniviiside kombineerimiseks on erinevaid võimalusi: eelnevalt mainitud kaskaadreaktsioonid (sama katalüsaator võib substraadiga reageerida kõigepealt ühe aktivatsiooniviisi järgi ning vaheproduktiga teise aktivatsiooni järgi), multifunktsionaalsed katalüsaatorid (sisaldavad erinevaid katalüütiliselt aktiivseid rühmi ühes molekulis) ning sünergilised katalüsaatorite süsteemid (koosnevad kahest või enamast eraldi katalüsaatorist).¹ Multifunktsionaalsed katalüsaatorid on olnud keemilises sünteesis aktiivne uurimisvaldkond juba mõne viimase kümnendi jooksul. Lisaks metall-orgaanilistele kompleks-katalüsaatoritele on välja töötatud lai valik erinevaid bifunktsionaalseid organokatalüsaatoreid, mis sisaldavad vesiniksideme doonoreid, Lewis/Bronstedi aluseid, nukleofiile ja happeid. Bifunktsionaalses katalüsaatoris on samas molekulis erinevad funktsionaalsused, millest üks aktiveerib nukleofiili ning teine elektrofiili (joonis 6). Struktuurilt on nende varieeruvus samuti lai, ulatudes proliinist ja selle derivaatidest,^{46,49} diamiinidest ja nende sooladest,^{50,51} *Cinchona* alkaloididest ja nende derivaatidest,^{52,53} tiouureatest,^{54,55} skvääramiididest,^{56,57} fosforhappe derivaatidest⁵⁸ ning faasiülekanne katalüsaatoritest^{59,60} peptiidideni^{61,62}.



Joonis 6. Bifunktsionaalse katalüsaatori põhimõte

Cinchona alkaloidide kasutati katalüsaatoritena juba enne asümmeetrilise organokatalüüsi mõiste defineerimist. 1960. aastal kasutas Pracejus keteeni enantioselektiivsel metanolüüsil katalüsaatorina *O*-atsetüülkiniini – see oli üks esimesi näiteid kiraalsest bifunktsionaalsest katalüsaatorist.¹⁴ *Cinchona* alkaloidide kasutamist kiraalsete Lewis aluse katalüsaatoritena uuris põhjalikult Wynbergi rühm – tulemused näitasid, et looduslikku päritolu alkaloidid andsid reaktsioonides paremaid saagiseid ning enantioselektiivsuseid kui C9 positsioonis derivatiseeritud hüdrosüülrühmaga alkaloidid. Wynberg pakkus põhjuseks, et looduslikud alkaloidid käituvad bifunktsionaalsete katalüsaatoritena, aktiveerides nukleofiili Lewis alusena käituvat tertsiarset amiinina ning elektrofiili happelise hüdrosüülrühmaga (joonis 7).

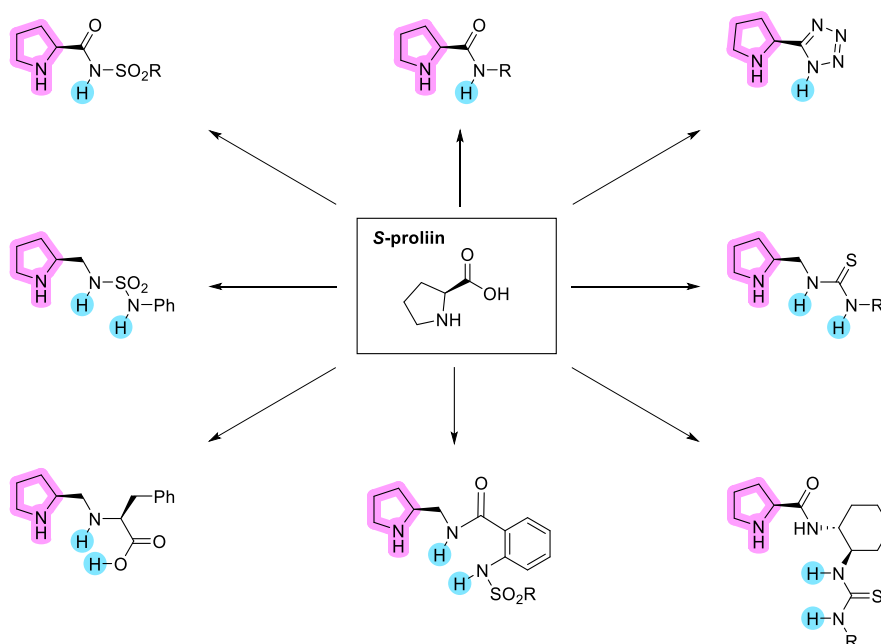


Joonis 7. Looduslikud *Cinchona* alkaloidid kinidiin ja kiniin (*Sinine* – HB doonor, violetne – tertsiarne amiin)

Kuigi looduslikud *Cinchona* alkaloidid näitasid katalüsaatoritena potentsiaali tiolide 1,4-liitumisel tsükliiliste enoonidega, siis substraatide valik jäi piiratuks ning teiste katalüüsivate reaktsioonide leidmine osutus keeruliseks.⁶³

2004. aastal kasutasid Tian *et al.* modifitseeritud bifunktsionaalseid *Cinchona* alkaloidide. Nende hüpotees oli, et need modifitseeritud alkaloidid aktiveerivad nii nukleofiili kui ka elektrofiili ning samal ajal moodustavad aktiveeritud nukleofiili ja elektrofiili ümber ensüümi-sarnase „tasku“. Need modifitseeritud alkaloidid toimisid efektiivselt erinevates reaktsioonides, moondades laialdaselt kättesaadavaid meso-, akiraalsed ning ratseemilised ühendid kiraalseteks produktideks.⁵³

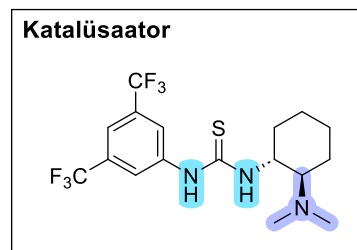
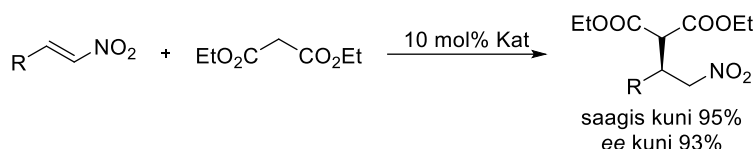
Proliin on asümmeetrilises organokatalüüsis oluline molekul, mille potentsiaali näidati juba 1971. aastal Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecherti reaktsioonis ning kinnitati 2000. aastal Listi ja MacMillani enamiin- ja imiiniumkatalüüsi näidetega.^{17,18,26,27} Aldoolreaktsiooni aminokatalüüsi mehhanismi lähemalt uurides tähendati, et kui sekundaarne amiin aktiveerib doonori kovalentselt enamiini moodustades, siis on mehhanismis veel teinegi oluline aktiveeriv interaktsioon – karboksüülhappe rühm aktiveerib aktseptori mittekovalentselt osalise prootoni ülekandega.⁶⁴ Nende kahe aktivatsiooniviisi koosmõju suunab reagentid eelistatult ühte diastereotoopsesse vaheolekusse ning saavutatakse kõrged stereoselektiivsused. Selline topelt aktivatsioon on inspireerinud uute proliinist derivatiseeritud bifunktsionaalsete katalüsaatorite disaini, kus on kombineeritud proliini pürrolidiini ringist tulenev aminokatalüüs ning erinevate linkerite kaudu saavutatud vesiniksideme katalüüs. Vesiniksideme-donoorsed linkerid erinevad oma pikkuselt ja jäikuselt, happelisuselt ning komplementaarsuselt substraadiga, kuid suures plaanis saab neid jagada kaheks selle järgi, kas moodustavad substraadiga ühe või kaks vesiniksidet. Ühe vesinikside moodustavad näiteks proliinamiid, 1*H*-tetrasooli fragment ja *N*-atsüülsulfoonamiid fragment, kaks vesiniksidet annavad näiteks erinevad tiourea derivaadid ning teised fragmendid, kus vesiniksideme-donoorsed rühmad on eraldatud ühe-, kahe- või kolmeaatomilise linkeriga (skeem 14).⁴⁹



Skeem 14. Proliinist derivatiseeritud bifunktsionaalsed katalüsaatorid (Sinine – HB doonor(id), lilla – aminokatalüüsi fragment).

Tiouureatest bifunktsionaalsete katalüsaatorite sünteesimine on võrdlemisi lihtne tänu isotiotsüanaatide sidestusreaktsiooni on kõrgele taluvusele erinevate funktsionaalrühmade suhtes. Need bifunktsionaalsed tioureed katalüüsivad enantioselektiivseid reaktsioone mitmesuguste struktuurilt erinevate elektrofiilidega.⁶⁵ Takemoto *et al.* kasutasid aluselist tertsiarset amiini dimetüülaminorühma sisaldavat tiourea katalüsaatorit esimeses enantioselektiivses Michael'i liitumises nitroolefiinidele (skeem 15).⁵⁵

Takemoto *et al.*, 2003

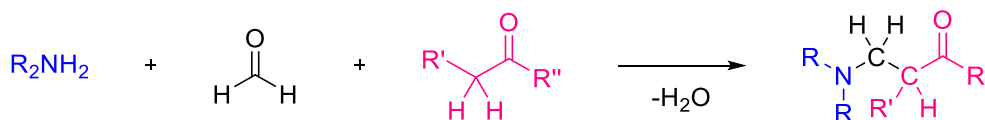


Skeem 15. Takemoto *et al.* bifunktsionaalne tiourea katalüsaator (Sinine – HB doonorid, violetne – Lewis alus)

1.5 Mannichi reaktsioon

Kondensatsioonireaktsiooni primaarse või sekundaarse amiini, mitte-enoliseeritava aldehüüdi ning enoliseeritava karbonüülühendi vahel nimetatakse 1912. aastal selle esimese näite avaldanud Carl Mannichi järgi Mannichi reaktsiooniks.^{66,67} Mannichi reaktsioon on üks olulisemaid süsinik-süsinik sideme moodustamise reaktsioone. Selle produktid – β -aminokarbonüülühendid, niinimetatud Mannichi alused – on orgaanilises sünteesis olulised ning mitmekülgsed vaheühendid. Mannichi aluseid saab derivatiseerida vajalikeks ühendideks nagu Michaeli aktseptorid (α,β -küllastamata elektronaktseptoorse rühmaga ühendid), 1,3-aminoalkoholid ning funktsionaliseeritud karbonüülühendid. Mannichi produktide olulisus seisneb just ravimina toimivate molekulide sünteesis.^{5,68}

Klassikalises Mannichi reaktsioonis reageerib amiinist ning aldehüüdist moodustunud imiinium-vaheühend enoliseeritud karbonüülühendiga (skeem 16).⁶⁸



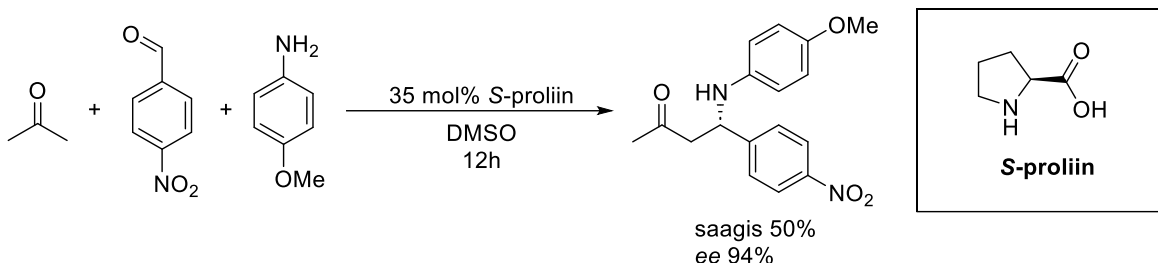
Skeem 16. Klassikalise Mannichi reaktsiooni skeem.

Klassikalisel Mannich reaktsioonil on omajagu puudujääke – karmide reaktsioonitingimuste ning pika reaktsiooniaja tõttu tekib erinevaid soovimatuid kõrvalprodukte. Klassikalise Mannichi reaktsiooni puudujääkide vältimiseks otsiti lihtsamaid sünteesimeetodeid – edu võti leiti Mannichi reagentide (imiinide, imiiniumsoolade, aminaalide ja N,O-atsetaalide) ette sünteesimises.⁶⁸

Mannichi reaktsiooni substraatide ulatus on ketoonidelt laienenud ning hõlmab endas ka aldehüüde, karboksüülhappeid, estreid, nitroalkaane, nitrile, fenoole ja alküüne. Esiolguks lainenud ulatuse tõttu nimetatakse neid ka Mannichi-tüüpi reaktsioonideks. Mannichi-tüüpi reaktsioonide produktid on olulised laia valiku ravimite või looduslike produktide sealhulgas alkaloidide, nukleotiidide, steroidide, peptiidide, antibiootikumide ning vitamiinide sünteesil. β -

aminoühendeid saab muundada füsioloogiliselt aktiivseteks β -aminoalkoholideks, β -nitroamiinide nitrorühmi saab konverteerida amiinideks või ketoonideks, β -aminonitriilidest saab sünteesida vastavaid β -aminohappeid ja -amiide. Mannichi produktide väärtus meditsiinis on kõrge, nende hulgas on põletikuvastaste, vähivastaste, valuvaigistava, seen- ning viirusvastaste omadustega produkte. Lisaks meditsiinilistele rakendustele on Mannichi produktid rakendust leidnud ka pesuvahendite (detergentide) lisanditena, vaikudes, polümeerides ning pindaktiivsetes ainetes.⁶⁹ Mannichi reaktsioon on oluline ka asümmeetrilises organokatalüüsis. 2000. aastal avaldas Benjamin List kolme komponendiga Mannichi reaktsiooni, kus kasutati katalüsaatorina aminohapet *L*-proliin (skeem 17). Atsetoon, *p*-nitrobensaldehüüd ning *p*-metoksüaniliini segati DMSO-s, katalüsaatorit *S*-proliini lisati 35 moolprotsenti. Mannichi produkt saadi keskmise saagisega kuid kõrge enantiomeerse puhtusega.⁷⁰

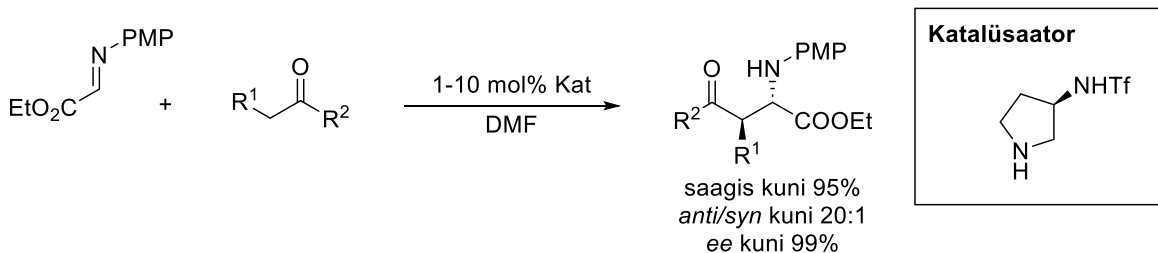
B. List, 2000



Skeem 17. List et al. kolme komponendiga Mannichi reaktsioon

Mannichi tüüpi reaktsioonide katalüsaatoritena on kasutatud ka teisi pürrolidiini fragmenti sisaldavaid katalüsaatoreid – 2008. aastal kasutasid Rouden et al. Mannichi-tüüpi reaktsioonis polümetüülpenteen (PMP) rühmaga kaitstud glüoksülaatimiinide ning aldehüüdide ja ketoonide vahel katalüsaatorina 3-trifluorometaansulfoonamiidopürrolidiini ning saavutasid suurepäraseid saagiseid ning enantioselektiivsusi (skeem 18).⁷¹

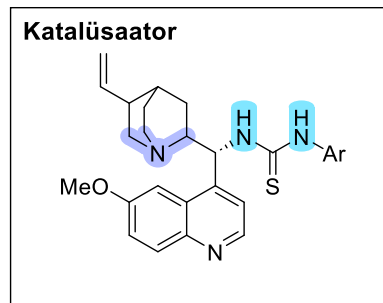
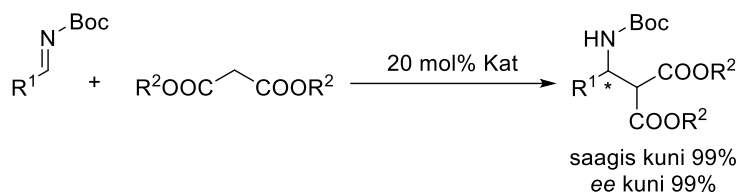
Rouden et al., 2008



Skeem 18. Rouden et al. asümmeetriline Mannichi tüüpi reaktsioon

Samuti on Mannichi-tüüpi reaktsioonide katalüsaatoritena levinud bifunktsionaalsed tiouuread ja *Cinchona* alkaloidide derivaadid – 2006. aastal avaldasid Deng et al. artikli kõrge enantioselektiivsusega Mannichi reaktsioonist *N*-Boc imiinide ning maloonestrite vahel kasutades tiouurea ning alkaloidi derivaadi fragmentidega katalüsaatorit (skeem 19).⁷²

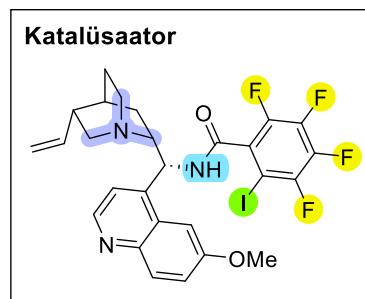
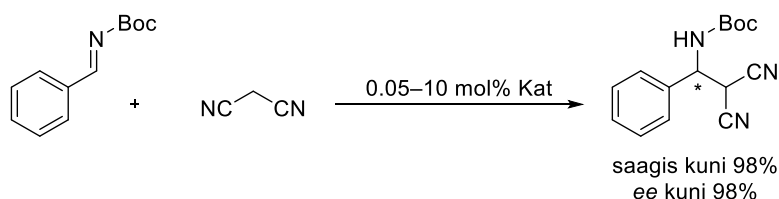
Deng et al., 2006



Skeem 19. Deng et al. asümmeetriline Mannichi reaktsioon (Sinine – HB doonor, violetne – Lewis alus)

Mannichi reaktsioonis on demonstreeritud multifunktsionaalsete XB-katalüsaatorite efektiivsust – 2018. aastal kasutasid Arai et al. alkaloidskeletiga multifunktsionaalseid XB-katalüsaatoreid asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis *N*-Boc-imiinide ja malononitriili vahel ning saavutasid kõrged saagised ning suurepärase enantioselektiivsuse (skeem 20).⁷³

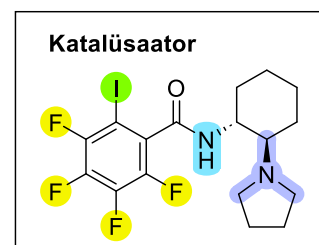
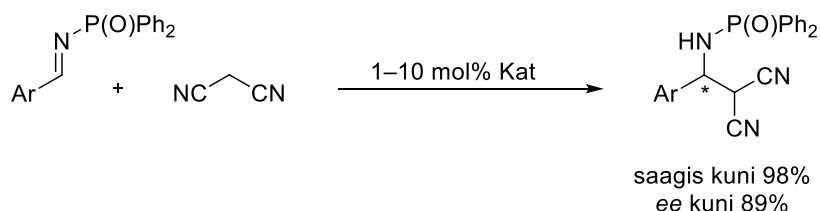
Arai et al., 2018



Skeem 20. Arai et al. multifunktsionaalne XB-katalüsaator (Roheline – XB doonor, sinine – HB doonor, violetne – Lewis alus, kollane – elektronaktseptsioonid rühmad).

Meie uurimisrühm on samuti uurinud multifunktsionaalseid XB-katalüsaatoreid Mannichi reaktsioonis – 2022. aastal avaldatud artiklis kasutati multifunktsionaalset katalüsaatorit Mannichi reaktsioonis difenüülfosfinoül-kaitstud aldimiinide ning malononitriili vahel (skeem 21).⁷⁴ Kontroll-eksperimendid näitasid, et antud katalüsaatoris on enantioselektiivsust kontrolliv roll HB-doonoril mitte XB-doonoril. Siiski on tegu multifunktsionaalse katalüsaatoriga, millega saavutati asümmeetrilise Mannichi reaktsiooni produkt kõrgete saagiste ning enantioselektiivsusega.

Kriis et al., 2022



Skeem 21. Meie teadusrühma poolt avaldatud multifunktsionaalne katalüsaator Mannichi reaktsioonis (Roheline – XB doonor, sinine – HB doonor, violetne – Lewis alus, kollane – elektronaktseptsioonid rühmad).

1.6 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte

Asümmeetriline organokatalüüs on kiraalsete orgaaniliste molekulide kasutamine katalüsaatoritena stereoselektiivsetes reaktsioonides, et sünteesida enantiomeerselt puhtaid ühendeid. Kuigi valdkonna kiire areng ning niinimetud „kullapalavik“ sai alguse sajandivahetusel ilmunud Benjamin Listi ja David MacMillani töödega, olid varasemad teaduslikud avastused loonud olulise aluse organokatalüüsi kontseptsioonile. Need varased näited jäid aga laiema tähelepanuta, sest neid nähti eraldiseisvate mitte laiema katalüüsipõhimõttena. Organokatalüüsi edu taga on mitmeid tegureid, sealhulgas odavus, ohutus, lihtsus ja lai kättesaadavus. Kõige olulisemaks teguriks peetakse siiski üldiste aktivatsiooniviiside avastamist, mis võimaldasid uute stereoselektiivsete reaktsioonide arendamist. Aktivatsiooniviisid, nagu enamiin-, imiinium-, vesiniksideme- ja ioonpaaride katalüüs, on osutunud tõhusateks tööriistadeks reaktsioonide suunamiseks kõrge enantioselektiivsusega.

Viimase kümnendi jooksul on aktivatsiooniviiside tööriistakast laienenud mittekovalentsetel interaktsioonidel põhinevate aktivatsiooniviiside arvelt. Peamiseks neist on halogeenside (XB), mis on analoogne vesiniksidemega, kuid omab siiski unikaalseid omadusi, mis selle uurimist aktivatsiooniviisina inspireerinud on. XB on tugevalt suunatud interaktsioon, mis tuleneb halogeeniaatomi anisotroopsest laengujaotusest ning elektrofiilse piirkonna (σ -auk) paiknemisest R–X sideme telje pikendusel. Halogeensideme pikkus ja tugevus on erinevate doonorite ja aktseptorite valiku kaudu häälestavav. Halogeensideme kasutamine aktivatsiooniviisina on väljunud esmasest kontseptsiooni tõestamise etapist ning ilmunud on ka esimesed (möödukalt) enantioselektiivsed näited. Multifunktsionaalsete XB-donorsete katalüsaatoritega on saavutatud suurepäraseid saagiseid ning enantioselektiivsuseid. Multifunktsionaalsed katalüsaatorid ühendavad ühes katalüsaatoris erinevaid aktivatsiooniviise ning võimaldavad samaaegselt aktiveerida nii nukleofiili kui ka elektrofiili.

Mannichi reaktsioon, mis on üks tähtsamaid süsinik-süsinik sideme moodustamise reaktsioone, on muuhulgas multifunktsionaalsete katalüsaatorite jaoks oluline mudelreaktsioon. Selle reaktsiooni produktid, β -aminokarbonüülühendid, on mitmekülgsed vaheühendid, mida kasutatakse laialdaselt looduslike ühendite (sealhulgas ravimite toimeainete) sünteesis. Klassikalise Mannichi reaktsiooni piiranguid, nagu kõrvalproduktide moodustumine ja karmid reaktsioonitingimused, on ületatud substraatide valiku laiendamisega ja reagentide eelsünteesiga. Tänapäeval võimaldavad asümmeetrilised Mannichi-tüüpi reaktsioonid selektiivselt sünteesida keerukaid molekule.

2. Töö eesmärk

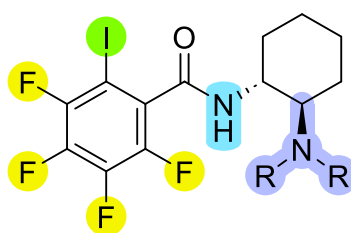
Käesoleva magistritöö eesmärk oli arendada ja katsetada kiraalseid multifunktsionaalseid organokatalüsaatoreid, mis ühendavad potentsiaalset halogeensideme-donorset, vesiniksideme-donorset ning nukleofiili aktiveerivat Lewise aluselist fragmenti. Samuti oli eesmärk analüüsida, kuidas katalüsaatori erinevad struktuuri-osad mõjutavad selleks valitud mudelreaktsiooni kiirust ja enantioselektiivsust. Püstitatud eesmärgi saavutamiseks sünteesiti katalüsaatoreid nii erinevate halogeensideme-donorsete fragmentidega kui ka erinevate kiraalsete diamiinskelettidega, mis sisaldavad tertsiarset amiini. Need kaks struktuurifragmenti seoti amiidsidemega, mis omakorda võimaldab aktivatsiooni üle vesiniksideme. Saadud katalüsaatorite efektiivsuse kontrollimiseks valiti asümmeetriline Mannichi tüüpi reaktsioon (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi ning dimetüülmalonaadi vahel.

3. Tulemused ja arutelu

3.1 Katalüsaatorite süntees

Magistritöö eesmärgiks seati erinevate halogeensideme-donoorsed fragmenti sisaldavate multifunktsionaalsete katalüsaatorite sünteesimine. Halogeensideme-donoorne fragment Lewise happena aktiveerib elektrofiili. Halogeensidet toetab vesinikside, mis samuti elektrofiiliga interakteerub. Nukleofiili aktiveerimiseks on vaja Lewise alust. Enantioselektiivsuse tagab katalüsaatori kiraalne skelett. Katalüsaatori sünteesi üldised etapid on kiraalse diamiini süntees, halogeendonoorse happe süntees ning lõpuks nende liitmine amideerimise teel.

Varasemate tööde raames sünteesiti samuti multifunktsionaalseid katalüsaatoreid – tertsiarne amiin kui Lewise alus nukleofiili aktiveerimiseks, tetrafluorjodobensoehape halogeensideme-donoorseks fragmendiks ning amiidne vesinik halogeensidet toetava vesiniksideme andmiseks (joonis 8).



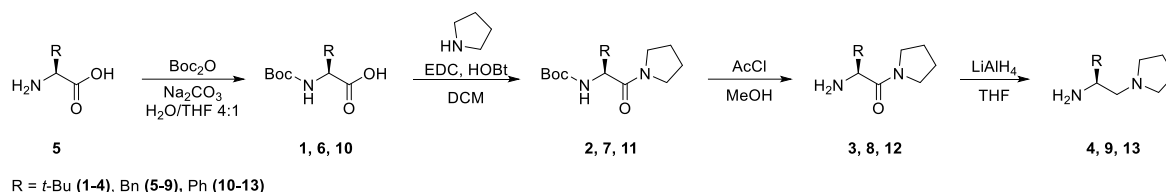
Joonis 8. Bakalaureusetöös sünteesitud katalüsaatorite üldistatud struktuur (Roheline – XB doonor, sinine – HB doonor, violetne – Lewise alus, kollane – elektronaktseptoorseid rühmad).

Bakalaureusetöös jõuti järeldusele, et sünteesitud katalüsaatorite kasutamisel halogeenside ei mõjutanud reaktsiooni selektiivsust ega toimumise kiirust. Need tulemused ja järeldused on välja toodud ka meie teadusrühma poolt 2022. aastal avaldatud teadusartiklis.⁷⁴ Magistritöös oli eesmärgiks sünteesida uusi katalüsaatoreid, kus halogeensidemel võiks olla katalüüsi toetav roll ning mudelreaktsiooni abil uurida, millised sünteesitud multifunktsionaalsete katalüsaatorite osad tagavad reaktsiooni kiiruse ja enantioselektiivsuse.

Katalüsaatorite skeletina kasutati erinevaid kiraalseid diamiine. Ühe diamiini variandina katsetati bakalaureusetöö raames (1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaanist (DACH) sünteesitud diamiini, mille üks aminorühm oli derivatiseeritud tertsiarseks amiiniks – pürrolidiini ringiks: (1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksaan-1-amiin **20**. DACH on levinud algmaterjal kiraalsete reagentide, katalüsaatorite struktuuri- ja reagentide sünteesil. Diastereomeerse lahutamismeetodiga kiraalse viinhappega saadakse DACH ratseemilisest segust mõlema enantiomeerina lihtsalt ja puhtalt kätte.⁷⁵

Enantiomeerselt puhtaid kiraalseid diamiine saab sünteesida ka aminohapetest ja nende derivaatidest. Aminohapped esinevad looduslikult ühe enantiomeerina, mistõttu on sobivad lähteained enantiomeerselt puhaste produktide sünteesiks. Jiang *et al.* avaldatud töö alusel

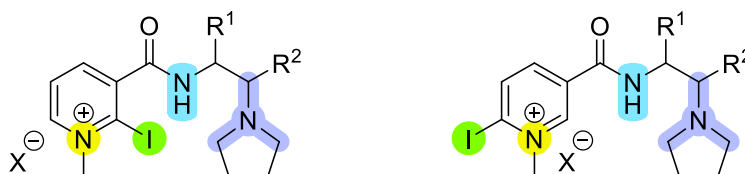
sünteesiti soovitud kiraalne diamiin *L-tert*-leutsiinist, *L*-fenüülalaniinist ning *L*-fenüülglytsiinist (skeem 22).⁷⁶ Amideerimise etapp viidi läbi Arai et al. artiklis avaldatud meetoodika järgi.⁷³



Skeem 22. Diamiinide süntees

Diamiini sünteesi alustati *tert*-butüüloksükarbonüül (Boc) *N*-kaitstud *L*-aminohappest, laboris olid olemas varasemalt sünteesitud *L-tert*-leutsiini ning *L*-fenüülglytsiini *N*-Boc-ühendid, *L*-fenüülalaniin oli enne sünteesi alustamist vaja ka Boc-rühmaga kaitsta. Boc-rühma lisamiseks aminorühmale kasutati Boc-anhüdrüüdi ning alust (naatriumkarbonaat). *N*-Boc-aminohappe karboksüülhappe osa amideeriti pürrolidiiniga, kasutades peptiidsünteesi reagenti 1-etüül-3-(3-dimetüülaminopropüül)karbodiimiid (EDC) ning katalüütilises koguses hüdroksübensotriasooli (HOBt). Karbodiimiidid nagu EDC on levinud peptiidsünteesi reagentid, mis aktiveerivad karboksüülhappe. Karbodiimiidide puhul on probleemiks ratsemiseerumine, mistõttu kasutatakse katalüsaatorit nagu HOBt, mis ratsemiseerumist pärsib.⁷⁷ Pärast amideerimist eemaldati aminorühmalt kaitsev rühm ning karbonüülrühm taandati liitiumalumiiniumhüdrüüdiga (LiAlH₄). *N*-Boc-*L*-*tert*-Leutsiinist diamiini **4** süntees kulges heade saagistega (summaarne saagis 58%) ning ei nõudnud vaheetappide produktide puhastamist kolonnkromatograafiaga. *N*-Boc-*L*-fenüülalaniinist (diamiin **9**) ja *N*-Boc-*L*-fenüülglytsiinist (diamiin **13**) alustatud sünteeside kõikide vaheetappide ning lõppprodukte oli vaja kolonnkromatograafiaga puhastada, sellest tingitult olid ka saagised madalamad (summaarsed saagised vastavalt 32% ja 23%).

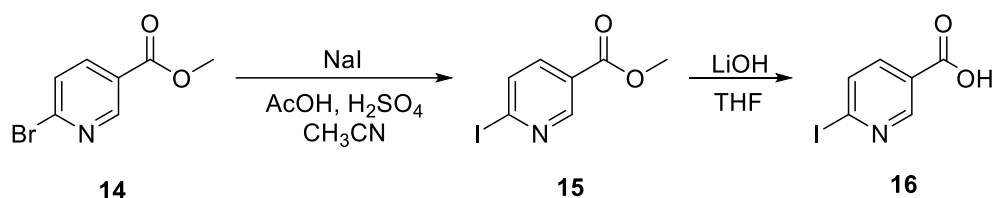
Magistritöö eesmärgi saavutamiseks sooviti sünteesida efektiivse XB-donoorse fragmendiga katalüsaator. Kirjanduse põhjal seati hüpotees, et lühem/tugevam halogeenside tagaks katalüsaatori suurema enantioselektiivsuse, samuti on tähendatud, et katioonsed XB-doonorid annavad substraatidega tugevamaid interaktsioone kui neutraalsed (polüfluoreeritud) XB-doonorid. Potentsiaalseks katioonseks XB-doonoriks valiti jodopüridiinium fragment – heteroaromaatses püridiini ringis asetseb joodiga seotud süsiniku kõrval kvaternariseeritud, positiivse laenguga lämmastikuaatom. Joonisel 9 on esitatud katalüsaatorite struktuurid, mida oli eesmärk sünteesida.



Joonis 9. Soovitud katalüsaatorite struktuur (Roheline – XB doonor, sinine – HB doonor, violetne – Lewise alus, kollane – elektronaktseptoorne katioonne fragment; X⁻ – OTf⁻, või I⁻; R¹R² – diamiini kiraalne skelett).

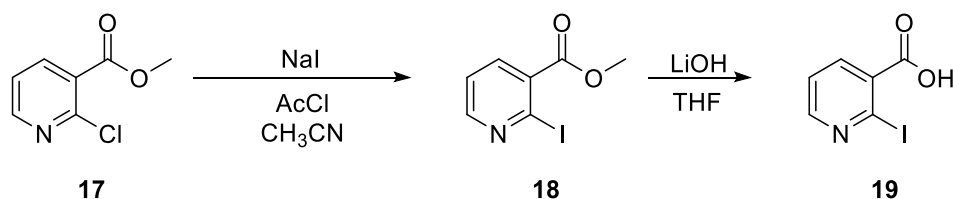
Nende katalüsaatorite sünteesi plaan nägi ette 6- ja 2-jodonikotiinhappe sünteesi, amideerimist valitud kiraalse diamiiniga ning lõpuks püridiini lämmastiku kvaternariseerimist. Alustati 6-jodonikotiinhappe sünteesist, mis viidi läbi Yoon et al. artiklis avaldatud meetoodikaga (skeem 23).⁷⁸

Lähteainena kasutati kommertsiaalse reagentina olemas olnud 6-bromonikotiinhappe metüleestrit **14**. Esimeses etapis viidi läbi halogeenivahetus – reaktsioon viidi läbi happelistes tingimustes (äädikhape ning katalüütilises koguses väävelhape) ning joodi allikana kasutati naatriumjodiidi. Teises etapis hüdroolüüsi ester leeliselistes tingimustes 6-jodonikotiinhappeks **16** (summaarse saagisega 47%).



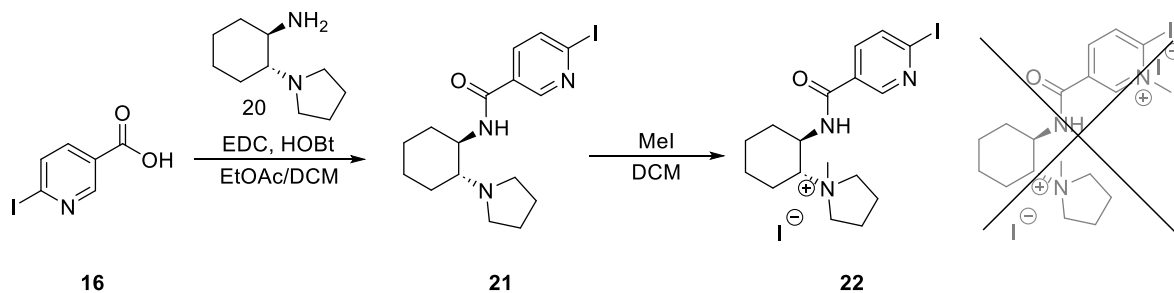
Skeem 23. 6-jodo-nikotiinhappe süntees

Sama meetodit katsetati ka 2-jodonikotiinhappe sünteesiks, kuid kahjuks suudeti ka pikema reaktsioonijaga (üle nädalavahetuse) produktiks konverteerida vaid 40% lähteainest. Leiti teine Corcoran *et al.* poolt avaldatud meetod, kus äädikhappe/väävelhappe asemel kasutati atsetüülkloriidi (skeem 24).⁷⁹ Antud meetodil saadi metüül-2-jodonikotinaat ning estri hüdroolüüsi viidi läbi samamoodi nagu metüül-6-jodonikotinaadiga – 2-jodonikotiinhappe saadi summaarse saagisega 94%.



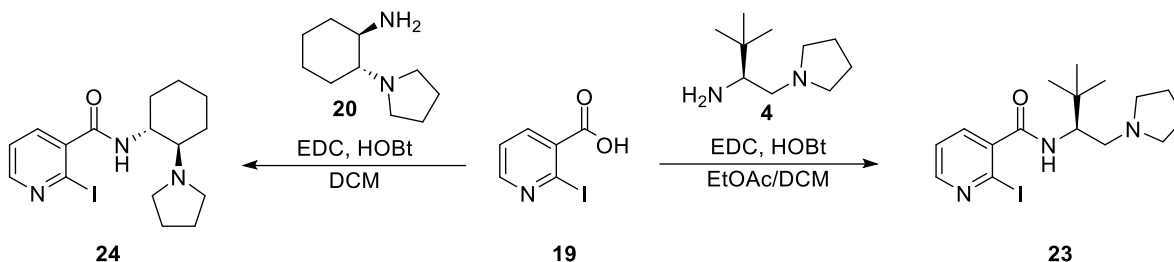
Skeem 24. 2-jodonikotiinhappe süntees

Katalüsaatori sünteesi jätkati amideerimisega valitud diamiiniga – esialgu (1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksaan-1-amiiniga **20**. Katsetati ühendis **21** püridiini ringi metüleerimist metüüljodiidiga. Katse ebaõnnestus, sest kvaternariseerus vaid pürrolidiini lämmastik ning püridiini fragment jäi neutraalseks. Pürrolidiini metüleerimisega kaotas katalüsaator ka Lewise aluse funktsionaalsuse (skeem 25). Prooviti sünteesida ka juba *N*-metüleeritud jodonikotiinhapet, mida hiljem katalüsaatori saamiseks amideerida. Metüültriflaadiga õnnestus saada metüül-6-jodonikotinaat, kuid estri hüdroolüüsi etapis katse ebaõnnestus.



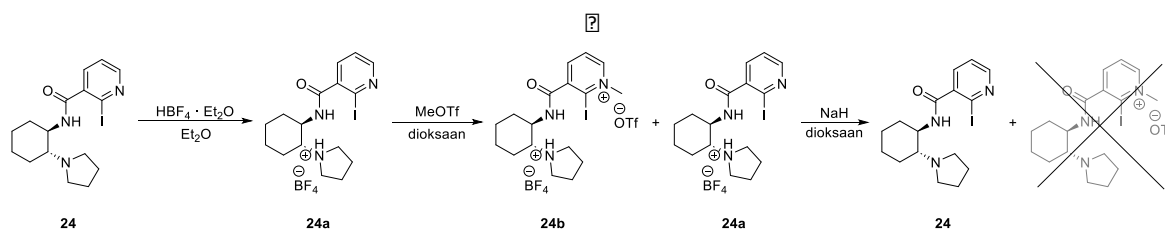
Skeem 25. Kvaternariseerimise katse

Erinevate katalüsaatorite omaduste võrdlemiseks otsustati katalüsaatoritena katsetada ka neutraalse jodopüridiin fragmendigaprodukte. Lisaks 6-jodonikotiinamiidile sünteesiti ka 2-jodonikotiinhapest nii DACH diamiiniga **20** kui ka *L*-tert-leutsiini diamiiniga **4** amideeritud produktid **23** (saagis 90%) ja **24** (saagis 79%) (skeem 26).



Skeem 26. 2-jodonikotiinhappega amideerimisreaktsioonid

Nendest neutraalsetest produktidest katioonse XB-donoorse fragmendiga katalüsaatori sünteesiks katsetati veel ühte meetodit – Pfaltz *et al.* poolt avaldatud tertsaarset amiini sisaldavate püridiinühendite *N*-metüleerimise strateegiat, mille põhimõte seisneb tertsaarse amiini protoneerimises, seejärel püridiini *N*-metüleerimises ning lõpuks tertsaarse amiini deprotonerimises (skeem 27).⁸⁰



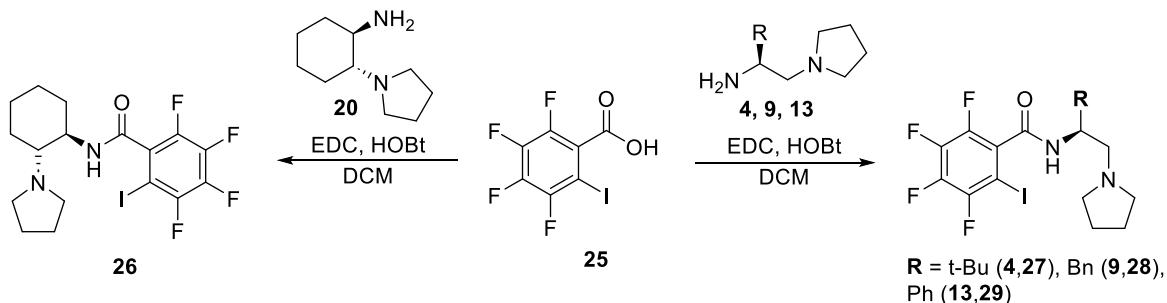
Skeem 27. Tertsaarset amiini sisaldava püridiiniumsoola sünteesi plaan

Ühendi **24** pürrolidiini protoneerimiseks kasutati fluoroboorhappe dietüleetri kompleksi ning see etapp õnnestus edukalt – protoneeritud **24a** saadi saagisega 80% kuigi saadud sool on silikageelil ebastabiilne, mistõttu on selle puhastamine keeruline. Suuremad raskused tekkisid metüleerimise etapis, ka seitsmepäevase reaktsiooniajaga õnnestus metüleerimine vaid osaliselt (lähteaine **24a**/produkti **24b** suhe 60:40).

Ka Pfaltz *et al.* eeskirjas õnnestus metüleerimine vaid kuni 70% ulatuses, kuid deprotonerimisel saadi koos produktiga koos tagasi lähteaine, mille eraldamine ei valmistanud solvendis erineva lahustuvuse tõttu raskusi. Seda arvesse võttes jätkasime eksperimenti osaliselt metüleeritud seguga. Kahjuks ei õnnestunud siiski metüleeritud produkti kätte saada, sest viimases, deprotonerimise etapis kasutatud naatriumhüdriid osutus liiga karmiks reagentiks ning jood eemaldus püridiini ringist. Raskusi oli produktide puhastamisega, sest vaheetappide produktid ei ole silikageelil stabiilsed. Lõpp-produkti puhastamisel preparatiivset õhukese kihi kromatograafiat kasutades saadi tagasi puhast lähteainet **24**, kuid püridiiniumsoolas oli jood asendunud aminorühmaga.

Kuivõrd katioonse XB-donoorse fragmendiga katalüsaatorite süntees ebaõnnestus, otsustati katalüsaatorite valiku suurendamiseks sünteesida halogeensideme-donoorse

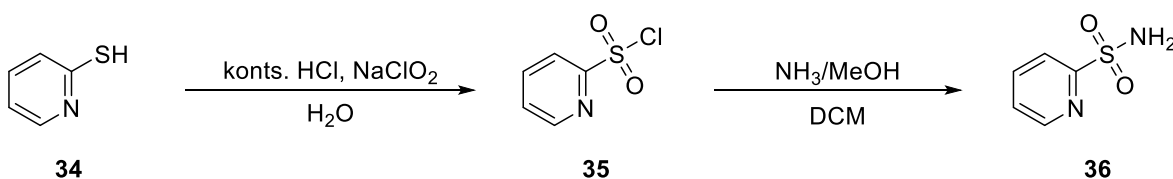
tetrafluorjodobensoehappe fragmendiga katalüsaatoreid. Katalüsaatorid 26 ning 27 olid laboris juba varasemalt sünteesitud ning varasemates töödes kasutatud. Katalüsaatorit 26 sünteesisin ka oma bakalaureusetöö raames. L-fenüülalaniinist ja L-fenüülglütsiinist valmistasin katalüsaatorid 28 (saagis 58%) ja 29 (saagis 56%) vastavate diamiinide amideerimisel tetrafluorjodobensoehappega 25 (skeem 28).



Skeem 28. F₄BA katalüsaatorite süntees

3.2 Substraatide süntees

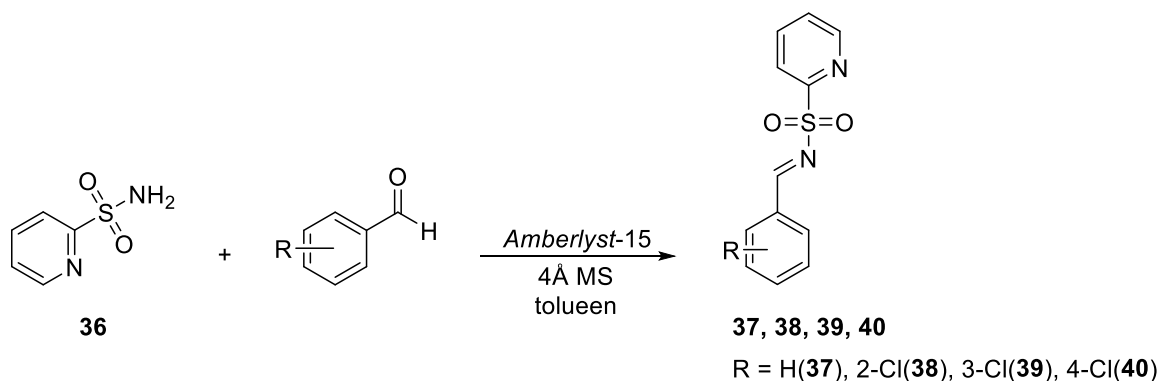
Mannichi tüüpi reaktsiooni substraadiks sünteesiti püridiin-2-sulfoonamiidiga 36 kaitstud aldimiine. Vastav kaitserühm valiti heade XB-aktseptoorsete omaduste tõttu. Püridiin-2-sulfoonamiid sünteesiti Yang *et al.* artikli järgi (skeem 29).⁸¹



Skeem 29. Sulfoonamiidi süntees

Lähteainena kasutati 2-merkaptopüridiini 34, reaktsioonil naatriumkloritiga saadi vastav sulfonoüülkloriid, mille toorsegu töötlusel ammoniaakse metanooliga saadi produkt püridiin-2-sulfoonamiid 36.

Imiinide sünteesimise metodika valiti Carretero *et al.* poolt avaldatud töö järgi (skeem 30).⁸² Reaktsioon on niiskustundlik, mistõttu kasutati hoolikalt aktiveeritud 4Å molekulaarsõelu. Happelise katalüsaatorina kasutati Amberlyst-15 vaiku. Reaktsioon viidi läbi toluenis 130°C õlivannis üleöö segades argooni keskkonnas. Pärast reaktsiooni lõppu filtreeriti reaktsioonisegu tolueniga läbi *celite*-i. Toluenis lahustuvad imiin ning lähtealdehüüd – filtraat kontsentreeriti ning saadud sadet pesti dietüleetriaga. Lähtealdehüüd on kollaka värvusega, seega oli ka visuaalselt näha, kas saadud imiin oli puhas. Imiinid on õhu käes võrdlemisi ebastabiilsed, mistõttu tuli töötlus läbi viia võimalikult kiiresti, et vähendada õhuga kokkupuutumise aega. Külmpapis ning inertgaasi (argoon) all säilis imiin 37 hästi – 6 kuud pärast selle sünteesimist võetud ¹H TMR proovis ei olnud lagunemise märke (imiin laguneb lähteaineteks aldehüdiks ning sulfoonamiidiks).

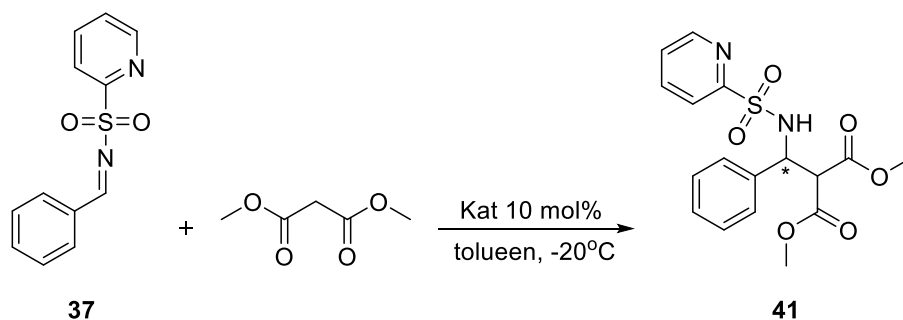


Skeem 30. Substraadi süntees

Lisaks asendamata bensaldehüüdist sünteesitud imiinile **37** sünteesiti ka *orto*-, *meta*- ja *para*-kloro asendatud imiinid vastavalt **38**, **39** ja **40**. Asendamata bensaldehüüdist imiine pesti puhta dietüüleetriga, kuid kloroasendatud produktide puhastamiseks tuli nende lahustumise tõttu lisada dietüüleetrile heksaani. Lisaks kloro-asendatud imiindele prooviti sünteesida ka *meta*- ja *para*-nitro produkte, kuid nende puhul oli probleemiks aldehüüdist puhastamine – aldehüüd ei lahustunud dietüüleetris, seega pestes ei saanud seda imiinist lahutada. Teiste puhastamise meetodite jaoks on imiin liiga ebastabiilne. Tehti katse kasutades kahekordses liias sulfoonamiidi, kuid ka siis ei reageerinud aldehüüd täielikult ning produkti sellest puhastamine oli jätkuvalt probleem. Reaktsiooni saagis on võrdlemisi madal (41-55%) ning asendatud imiinide korral on saagised veelgi madalamad (22–28%). Reageerimata sulfoonamiidi sai tagasi *celite*’ist filtreerimisel kuuma etüülatsetaadiga. Asendamata imiini korduval sünteesimisel märgati, et reaktsiooni saagist mõjutas niiskus molekulaarsõeltes – niiskuse maksimaalsel eemaldamisel saadi märgatavalt kõrgem saagis.

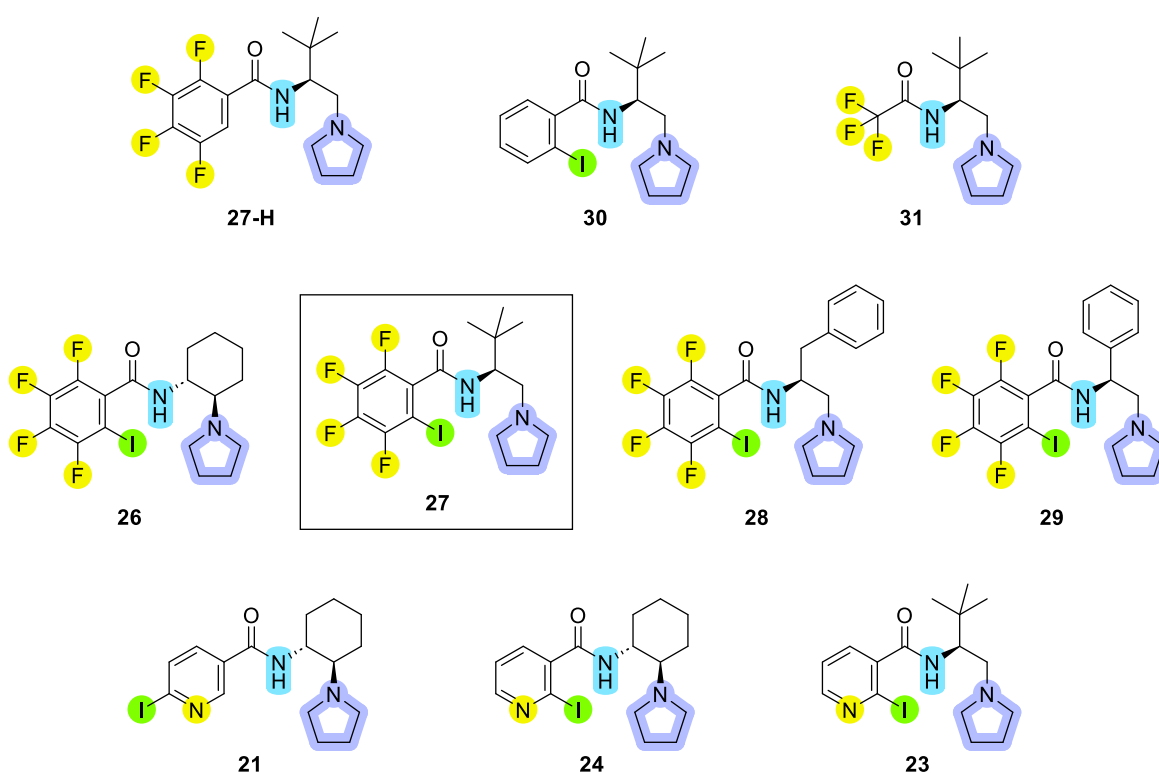
3.3 Katalüüsikatsed

Katalüüsikatsete läbiviimiseks valiti asümmeetriline Mannichi tüüpi reaktsioon püridiin-2-sulfonüül-kaitstud aromaatsete aldimiinide ning maloonestrite vahel, Mannichi produktiks on kiraalne β -aminomalonaat (skeem 31). β -aminoestrid on sünteetilises orgaanilises keemias olulised struktuurid, nende otsesed produktid β -aminohapped ja -laktaamid on mitmete looduslike ühendite ning ravimite toimeainete sünteesiks olulised sünteesielemendid.⁸³ Reaktsiooni produktist saab β -aminomalonaadi kaitsva rühma püridiin-2-sulfonüüli mahavõtmisel.⁸⁴



Skeem 3131. Valitud Mannichi reaktsioon

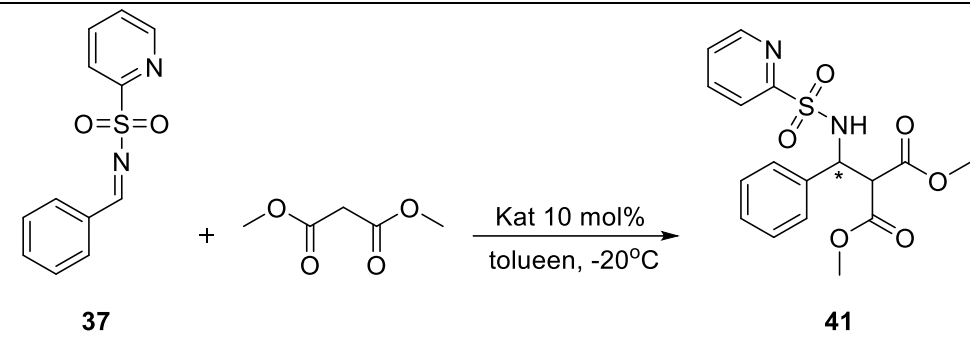
Katalüüsieksperimente alustati erinevate multifunktsionaalsete katalüsaatorite (joonis 10) toimel saadud selektiivsuse ja aktiivsuse hindamisega. Katalüsaatoritel on erinevad happefragmendid (XB-donoorsed fragmendid): tetrafluorjodobensoehappega XB-donoorne fragment **26**, **27**, **28**, **29** – neutraalne jodonikotiinhappe XB-donoorne fragment **21** (*para*-jodo), **23**, **24** (*orto*-jodo), *orto*-jodobensoehappe fragment **30** ja trifluoroäädikhappe fragment **31** (puudub potentsiaalne XB-donoorne osa). Erinevaid XB-donoorseid happefragmente on meie teadusrühmas ka varasemalt uuritud – 2021. aastal avaldatud artiklis võrreldi polüfluoreeritud jodobensoehappega erinevates positsioonides jodo- ja nitroasendatud bensoehappeid ning nende halogeenimata analooge.⁸⁵ Samuti erinevad katalüsaatorid ka diamiinist saadud kiraalse skeleti poolest: DACH-i diamiiniga **21**, **24**, **26**, fenüülalaniinist **28**, fenüülglytsiinist **29**, *tert*-leutsiinist sünteesitud diamiiniga **23**, **27**, **30** ja **31**. Katsetati ka katalüsaatori **27** vesinikanaloogi **27-H** (tetrafluorobensoehappe fragment – *orto*-asendis on vesinik).



Joonis 10. Katsetatud katalüsaatorid, roheline – XB doonor, sinine – HB doonor, violetne – Lewis alus, kollane – elektronaktseptoorsed rühmad (magistritöö autori poolt sünteesiti katalüsaatorid **21**, **23**, **24**, **28**, **29**, katalüsaatorid **26**, **27**, **27-H**, **30** ja **31** on sünteesitud teiste uurimisrühma liikmete poolt).

Katalüsaatoreid testiti asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi **37** ja dimetüülmalonaadi vahel, produkti dimetüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi **41** konversioon ja saagis määrati reaktsioonisegust ¹H TMR analüüsil, sadestatud produkti enantiomeerne puhtus määrati kiraalse HPLC analüüsil (Tabel 1).

Tabel 1. Katalüsaatorite võrdlus

						
Katse	Katalüsaator	Aeg (h)	TMR (%)	konv. (%)	TMR saagis (%)	ee (%)
1	26	5	97		95	62 ^a
2	27	5	99		95	82
3	27-H	5	93		87	71
4	29	48	93		89	28
5	28	48	99		95	38
6	21	144	69		44	30 ^a
7	24	24	99		97	17 ^a
8	23	5	100		94	77
9	30	5	100		96	78
10	31	24	100		94	74

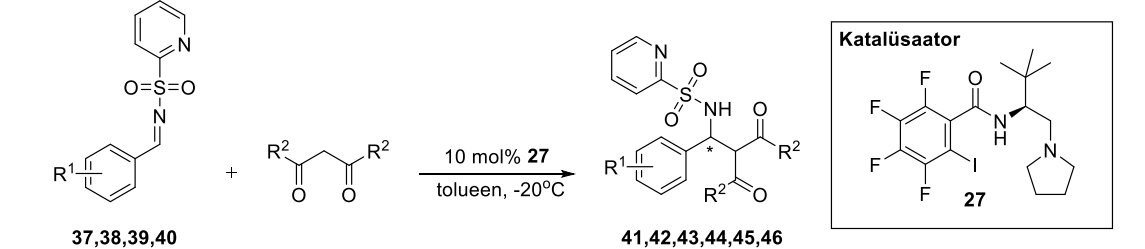
^aVastupidine enantioeelistus

Parim tulemus saavutati katalüsaatoriga **27** (reaktsiooni aeg 5 tundi, *ee* 83%, tabel 1, katse 2), mille XB-donoorseks fragmendiks on tetrafluorjodobensoehape ning kiraalseks skeletiks *tert*-leutsiini diamiin. Aromaatset tuuma sisaldavate diamiinidega katalüsaatorid **28** ja **29** olid vähem aktiivsemad (reaktsiooniaeg 5h asemel 48h) ning andsid kehvema enantioselektiivsuse (*ee* vastavalt 38% ja 28%, katsed 4 ja 5). DACH diamiiniga katalüsaator **26** andis samuti hea tulemuse (reaktsiooni aeg 5h, *ee* 62%, katse 1) kuid erineva enantioeelistuse – katalüsaatorite **26** ja **27** struktuure kõrvuti vaadates on diamiini amideeritud lämmastikuga seotud süsinik erineva absoluutse konfiguratsiooniga. Kuivõrd kõige parem tulemus saadi katalüsaatoriga **27** katsetati ka selle vesinikanaloogi **27-H**, et hinnata XB rolli katalüsaatoris. Vesinikanaloogiga **27-H** saadi madalam enantioselektiivsus (*ee* 71%, katse 3) – kuid see ei ole päris piisav, et hinnata XB rolli enantioselektiivsuse indutseerimisel produkti moodustumisel – jood on mõõdetmetelt vesinikust oluliselt suurem aatom, seega võib selektiivsuse mõningast erinevust põhjustada steeriline efekt.

Neutraalse jodo-nikotiinhappe fragmendiga katalüsaatorite puhul võrreldi esialgu joodi asendit püridiini ringis (mõlema katalüsaatori skelett sisaldas DACH diamiini): katalüsaatoril **21** on jood *para*-asendis ning katalüsaatoril **24** *orto*-asendis. Katalüsaatoriga **21** oli reaktsioon väga aeglane (6 päeva reaktsiooniaja järel määrati TMR analüüsil konversiooni 69%, katse 6) ning head enantioselektiivsust ei saavutatud (*ee* 30%), katalüsaatoriga **24** oli reaktsioon kiirem (24h – 99% TMR konversioon, katse 7) kuid enantioselektiivsus madal (*ee* 17%). Selline aktiivsuse erinevus võib tuleneda sellest, et *orto*-asendis jood toetab aktiivses vaheolekus amiidse lämmastiku poolt antavat vesiniksidet ning selle tõttu on katalüsaatoriga **24** reaktsioon kiirem. Teise kiraalse skeletiga, *tert*-leutsiini diamiiniga *orto*-jodonikotiinhappe katalüsaator **23** andis see-eest väga hea tulemus (reaktsioon lõpuni 5 tunniga, *ee* 77%, katse 8), katsetati ka *orto*-jodobensoehappe katalüsaatorit **30**, mis erineb katalüsaatorist **27** elektronaktseptoorsete fluoriaasendajate puudumise poolest. Samuti sarnaneb katalüsaator **30** *orto*-jodonikotiinhappega katalüsaatorile **23**. Katalüsaatoriga **30** saavutati samuti väga hea tulemus (reaktsioon lõpuni 5 tunniga, *ee* 78%, katse 9). See viitab, et halogeensidemel ei ole erilist rolli katalüsaatori enantioselectiivsuse tagamisel (polüfluoreeritud ühendid annavad σ -augu suurenemise tõttu märkimisväärselt tugevamaid XB interaktsioone). Pigem viitab saadud tulemus joodiaatomi steerilisele efektile. Katsetati ka trifluoroäädikhappega katalüsaatorit **31**, mis samuti hea tulemus andis (reaktsioon lõpuni 24 tunniga, *ee* 74%, katse 10). See viitab sellele, et reaktsiooni kiirust mõjutab katalüsaatori happeosas elektronaktseptoorsete rühmade olemasolu, samuti kinnitab seda katalüsaatoriga **27-H** saadud tulemus. Reaktsiooni enantioselectiivsuse määrab põhiliselt katalüsaatori kiraalne osa, parima tulemus andis käesolevas töös selgelt *tert*-leutsiini diamiin, teistel interaktsioonidel on toetav roll.

Edasisteks katseteks valiti katalüsaator **27**. Lisaks katalüsaatorite varieerimisele võrreldi ka Mannichi reaktsiooni substraate (imiine ning malonaate). Imiinidest võrreldi erinevas positsioonides kloro-asendatud bensülideene ning malonaatidest erinevaid maloonestreid (dimetüül-, dietüül ning dibensüülmalonaati).

Tabel 2. Substraatide võrdlus

						
Katse	R ¹	R ²	TMR konv. (%)	TMR saagis (%)	Isoleeritud saagis (%)	ee (%)
1	H (37 , 41)	OMe	99 (5h)	95	71	82
2	2-Cl (38 , 42)	OMe	100 (5h)	98	82	68
3	3-Cl (39 , 43)	OMe	100 (5h)	98	70	82

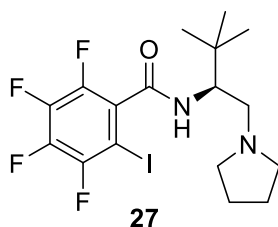
4	4-Cl (40, 44)	OMe	100 (5h)	99	72	82
5	H (37, 45)	OEt (45)	100 (23h)	92	70	61
6	H (37, 46)	OBn (46)	99 (5h)	98	83	38

Kloroasendatud imiinidest saadi 3-kloro- ning 4-klorobensülideenamiididega sisuliselt sama tulemus nagu asendamata bensülideenamiidiga (ee 82%, tabel 2, katsed 1, 3 ja 4), kuid 2-klorobensülideenamiidiga oli tulemus kehvem (ee 68%, katse 2).

Võrdlusesse oleks hea lisada veel erinevates positsioonides elektrondonoorsete ning aktseptoorsete asendajatega imiine ning erinevaid aromaatsid ja alifaatsid aldimiine, kahjuks ei jõutud seda käesoleva töö raames teha. Maloonestri varieerimisel dietüül- (ee 61%) ning dibensüülmalonaadiks (ee 38%) saadi dimetüülmalonaadiga (ee 82%) võrreldes kehvem tulemus (tabel 2, katsed 1, 5 ja 6).

4. Kokkuvõte

Käesolevas magistritöös eesmärk oli arendada ja katsetada kiraalseid multifunktsionaalseid organokatalüsaatoreid, mis ühendavad potentsiaalset halogeensideme-donoorset, vesiniksideme-donoorset ning nukleofiili aktiveerivat Lewise aluselist fragmenti ning analüüsida, kuidas katalüsaatori erinevad struktuuri-osad mõjutavad reaktsiooni kiirust ja enantioselektiivsust. Püstitatud eesmärgi saavutamiseks sünteesiti katalüsaatoreid nii erinevate halogeensideme-donoorsete fragmentidega kui ka erinevate kiraalsete tertsiaarset amiini sisaldavate diamiinskelettidega. Potentsiaalne halogeensideme-donoorne fragment pärines kas jodonikotiinhappest või tetrafluorjodobensoehappest, katioonse jodopüridiinium-fragmendiga XB-doonorit sünteesida ei õnnestunud. Katalüsaatori kiraalseks diamiin-skeletiks kasutati erinevatest *L*-aminohapetest ning (1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaanist sünteesitud diamiine. Saadud katalüsaatorite efektiivsuse kontrollimiseks valiti asümmeetriline Mannichi tüüpi reaktsioon (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi ning dimetüülmalonaadi vahel.



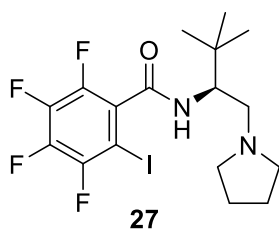
Töö tulemusena leiti, et kõige efektiivsem katalüsaator oli (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiid **27**, millega saadi asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi ning dimetüülmalonaadi vahel kõrge enantioselektiivsuse (*ee* 82%) ja saagisega produkt (TMR saagis 95%, isoleeritud saagis 71%).

Erinevate happeosadega katalüsaatorite võrdlusest selgus, et halogeenside reaktsiooni enantioselektiivsusele mõju ei avaldanud – pigem on tegemist joodi sterilise efekti ning elektronaktseptoorsete rühmade mõjuga. Kõrge enantioselektiivsuse saavutamisel on võtmetähtsusega siiski katalüsaatori kiraalne osa, teistel interaktsioonidel on oluline roll reaktsiooni kiiruse määramisel.

Mannichi reaktsiooni substraatide võrdlemisel andis nukleofiilidest dimetüülmalonaat (*ee* 82%) dietüül- ja dibensüülmalonaadiga (*ee* vastavalt 61% ja 38%) võrreldes parima tulemuse. Imiini aromaatses tuumas *meta*- ja *para*-kloro asendajad reaktsiooni enantioselektiivsust (*ee* 82%) ei mõjutanud, kuid *orto*-kloroasendatud imiiniiga oli enantioselektiivsus madalam (*ee* 68%).

5. Abstract

The aim of this Master's thesis was to develop and evaluate chiral multifunctional organocatalysts that integrate a potential halogen-bond donor, hydrogen-bond donor, and Lewis basic nucleophile-activating fragments, as well as to analyze how different structural components of the catalysts influence reaction rate and enantioselectivity. To achieve this goal, catalysts were synthesized featuring various halogen-bond donor fragments and chiral tertiary amine-containing diamine backbone. The potential halogen-bond donor fragments were derived from either iodonicotinic acid or tetrafluoroiodobenzic acid; however attempts to synthesize a cationic iodopyridinium-based XB donor were unsuccessful. The chiral diamine structures of the catalysts were synthesized from different *L*-amino acids and (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexane. The efficiency of the synthesized catalysts was evaluated in an asymmetric Mannich-type reaction between (*E*)-*N*-benzylidene-2-pyridinesulfonamide and dimethyl malonate.



The results showed that the most effective catalyst was (*S*)-*N*-(3,3-dimethyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-iodobenzamide **27**, which achieved high enantioselectivity (*ee* 82%) and yield (TMR yield 95%, isolated yield 71%) in the asymmetric Mannich reaction between (*E*)-*N*-benzylidene-2-pyridinesulfonamide and dimethyl malonate.

The comparison of catalysts with different acid components revealed that halogen-bonding did not influence the enantioselectivity of the reaction; instead, the observed effects were attributed to the steric influence of the iodine atom and the impact of electron-withdrawing groups. Achieving high enantioselectivity was primarily determined by the chiral framework of the catalyst, other interactions play an important role in determining the reaction rate.

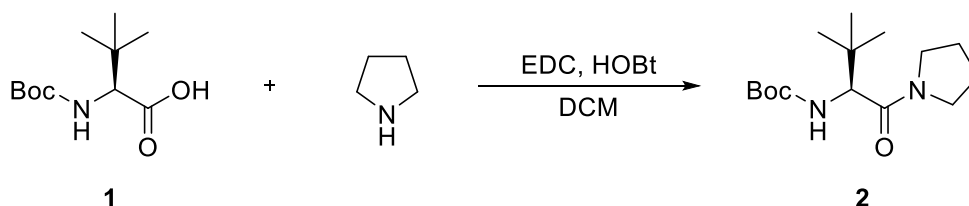
Among the nucleophiles tested for the Mannich reaction, dimethyl malonate (*ee* 82%) provided the best results compared to diethyl malonate and dibenzyl malonate (*ee* 61% and 38%, respectively). In the aromatic ring of the imine, *meta*- and *para*-chloro substituents did not affect enantioselectivity (*ee* 82%), whereas the *ortho*-chloro-substituted imine resulted in lower enantioselectivity (*ee* 68%).

6. Eksperimentaalne osa

Kõik õhuhapniku- ja niiskustundlikud reaktsioonid teostati argooni atmosfääris. Õhukese kihi kromatograafia (ÕKK) analüüsideks kasutati Mercki silikageeli plaate 60 F₂₅₄. Käsitsi kolonnkromatograafia (MeOH/NH₃ sisaldavad eluentsüsteemid) teostati kasutades silikageeli Kieselgel (0,063-0,2 mm). Automaatne kolonnkromatograafia teostati Biotage Isolera Prime masinal kasutades silikageeli Kieselgel 60 (0,04-0,063 mm). TMR ¹H ja ¹³C ja spektrid mõõdeti deutereeritud kloroformis või metanoolis Brucker Avance III 400 MHz spektromeetriga ja tõlgendati kasutades MestReNova programmi. Solvendi piike [CDCl₃ δ = 7,26 (¹H TMR), 77,16 (¹³C TMR); MeOD δ = 3,31 (¹H TMR), 49,00 (¹³C TMR) ppm] kasutati keemiliste nihete referentsidena. HRMS spektrid koguti Agilent Technologies 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS spektromeetriga kasutades AJ-ESI ionisatsiooni. Enantiomeerne liig määrati kiraalse HPLC analüüsil kasutades Chiralpak AD-H kolonni (250 x 4.6 mm). Kommertsiaalseid reagente kasutati täiendavalt puhastamata.

6.1 Katalüsaatorite süntees

6.1.1 *tert*-butüül-(*S*)-(3,3-dimetüül-1-okso-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)karbamaadi **2** süntees⁷³

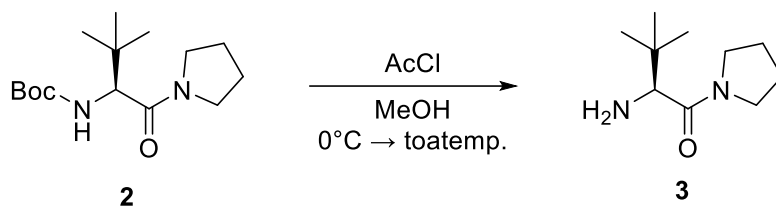


(*S*)-2-((*tert*-butoksükarbonüül)amino)-3,3-dimetüüllbutaanhappele **1** (464 mg, 2 mmol) DCM-is (20 ml) lisati EDC·HCl (498,5 mg, 2,6 mmol, 1,3 ekv) ja HOBT (61,5 mg, 0,4 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati pürrolidiin (364 µl, 4,4 mmol, 2,2 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH, 9 : 1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegu maht viidi DCM-iga 60 ml-ni. Reaktsioonisegu pesti sidrunhappe vesilahusega (1M, 2 x 10 ml), NaHCO₃ küllastunud vesilahusega (1 x 10 ml) ning NaCl küllastunud vesilahusega (1 x 10 ml). DCM-i ekstrakt kuivatati Na₂SO₄-l. Na₂SO₄ eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ja saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM : MeOH 100 : 0 → 95 : 5). Fraktsioonide kontsentreerimine andis *tert*-butüül-(*S*)-(3,3-dimetüül-1-okso-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)karbamaadi **2** (413,6 mg, saagis 73%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.29 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 3.60 – 3.44 (m, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 1.99 – 1.79 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.43, 155.71, 79.35, 58.45, 47.53, 45.66, 35.52, 28.39(3 CH₃), 26.38(3 CH₃), 26.08, 24.28.

6.1.2 (S)-2-amino-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-1-ooni **3** süntees⁷⁶

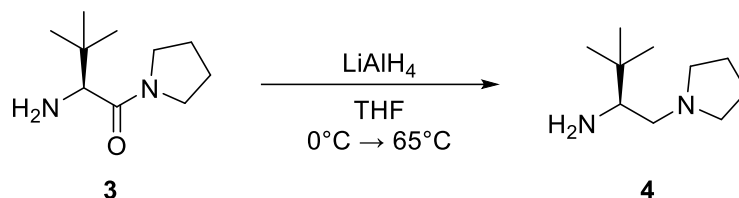


Metanoolile (45 ml) jäävannis lisati tilkhaaval süstlast atsetüülkloriid (500 µl, 7,05 mmol, 5 ekv) ning hiljem *tert*-butüül-(S)-(3,3-dimetüül-1-okso-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)karbamaat **2** (401,6 mg, 1,41 mmol) DCM-is (4 ml). Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH, 95 : 5, ilmuti ninhüdrin). Reaktsioon lõpetati järgmisel päeval rotatsiooniaurutil kontsentreerides Sadet pesti PE : Et₂O seguga (1:1, 1 x 10 ml). Pestud sade lahustati DCM-is (10 ml), lisati NaHCO₃ küllastunud vesilahus (10 ml) ning kihid eraldati jaotuslehtis. Veekihti ekstraheeriti DCM-iga (7 x 10 ml), orgaanika kihid ühendati ning veejäägid eemaldati faasiseparaatori abil. Kontsentreerimine andis (S)-2-amino-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-1-ooni **3** (226 mg, saagis 87%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.58 – 3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 1H), 1.97 – 1.80 (m, 4H), 1.60 (s, 2H), 0.98 (s, 9H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173.24, 60.74, 47.39, 45.79, 35.34, 26.41, 26.31(3 CH₃), 24.34.

6.1.3 (S)-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-amiini **4** süntees⁷⁶

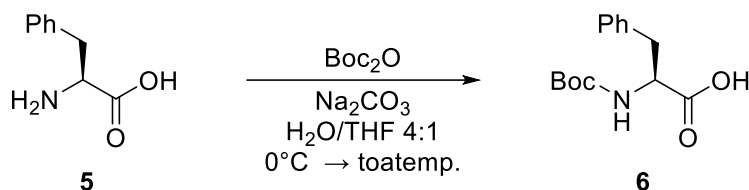


Destilleeritud THF-ile (1 ml) jäävannis lisati raputades LiAlH₄ (104,2 mg, 2,6 mmol, 2,1 ekv). Süstlaga tilgutades lisati (S)-2-amino-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-1-oon **3** (225 mg, 1,22 mmol) THF-is (4 ml). Kui reaktsioonisegust visuaalselt gaaside eraldumist enam ei märka lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini. Neljaks tunniks viidi reaktsioonisegu 65°C juurde õlivanni ning seejärel jäeti üleöö toatemperatuuril segama. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 9 : 1, ilmuti ninhüdrin). Lõpetamiseks jahutati reaktsioonisegu jäävannis 0°C-ni, lisati Et₂O (10 ml), H₂O (300 µl) ning NaOH vesilahus (4M, 100 µl). Kui gaaside eraldumine oli lõppenud soojendati segu toatemperatuurile ning lisati kuivatava K₂CO₃. Kuivatava eraldati filtreerides, filtraadi kontsentreerimine andis (S)-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-amiini **4** (189,5 mg, saagis 91%)

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57 – 2.48 (m, 3H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.17 (ddd, J = 11.6, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 4H), 1.61 (bs, 2H), 0.82 (d, J = 1.2 Hz, 9H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 58.6, 58.3, 54.4 (2 CH₂), 33.2, 26.3 (3 CH₃), 23.6 (2 CH₂).

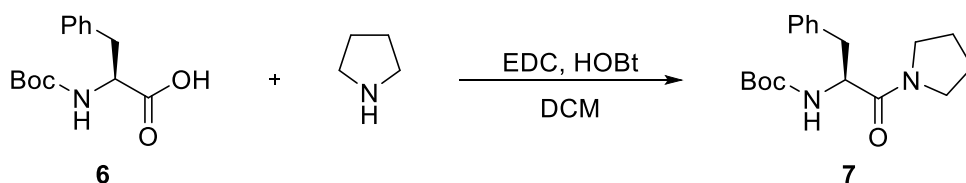
6.1.4 (*tert*-butoksükarbonüül)-*L*-fenüülalaniini **6** süntees⁷⁶



L-fenüülalaniinile **5** (1000 mg, 6,05 mmol) H_2O ja THF segus (4:1, 15 ml) jäävannis lisati Na_2CO_3 (1283,1 mg, 12,108 mmol, 2 ekv) ja di-*tert*-butüüldikarbonaat (1585,6 mg, 7,265 mmol, 1,2 ekv). Pärast reagentide lisamist lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (*s*-BuOH : AcOH : H_2O 4 : 1 : 1, ilmuti ninhüdriin). Lõpetamiseks jahutati reaktsioonisegu jäävannis, segades lisati tilgutades HCl vesilahus (1M) kuni pH = 2. Reaktsioonisegu ekstraheeriti EtOAc-ga (5 x 30 ml), orgaanika kihid ühendati ning pandi kuivatajale Na_2SO_4 , kuivataja eemaldati filtreerides. Filtraadi kontsentreerimine andis (*tert*-butoksükarbonüül)-*L*-fenüülalaniini **6** (1811,4 mg, saagis kvantitatiivne, puhtus ^1H TMR-i järgi 89%).

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.24 – 2.87 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

6.1.5 *tert*-butüül-(*S*)-(1-okso-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-üül)karbamaadi **7** süntees⁷³

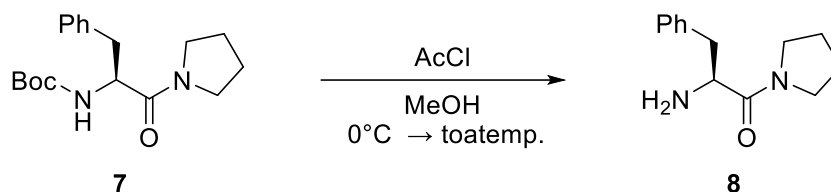


(*tert*-butoksükarbonüül)-*L*-fenüülalaniinile **6** (606,4 mg, 2,286 mmol) DCM-is (23 ml) lisati EDC·HCl (569,7 mg, 2,927 mmol, 1,3 ekv) ja HOBT (70 mg, 0,457 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati pürrolidiin (416 μl , 5,029 mmol, 2,2 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc, 1:1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegu maht viidi DCM-iga 100 ml-ni. Reaktsioonisegu pesti sidrunhappe vesilahusega (1M, 2 x 15 ml), NaHCO_3 küllastunud vesilahusega (2 x 15 ml) ning NaCl küllastunud vesilahusega (1 x 15 ml). DCM-i ekstrakt kuivatati Na_2SO_4 -l. Na_2SO_4 eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ja saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (PE:EtOAc 70:30 \rightarrow 60:40). Fraktsioonide kontsentreerimine andis *tert*-butüül-(*S*)-(1-okso-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-üül)karbamaadi **7** (479,4 mg, saagis 66%).

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 – 7.17 (m, 5H), 5.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58 (td, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 3.37 – 3.24 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 2.56 (dt, J = 9.8, 6.3 Hz, 1H), 1.79 – 1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 170.1, 155.2, 136.7, 129.6 (2 CH), 128.5 (2 CH), 127.0, 79.7, 53.7, 46.4, 45.8, 40.4, 28.5 (3 CH_3), 25.9, 24.1.

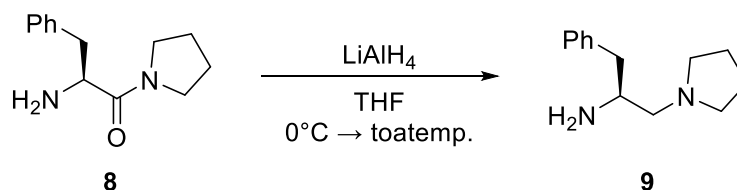
6.1.6 (S)-2-amino-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-1-ooni 8 süntees⁷⁶



tert-butüül-(*S*)-(1-okso-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-üül)karbamaadile **7** (469,1 mg, 1,473 mmol) metanoolis (15 ml) lisati jäävannis tilkhaaval süstlast atsetüülkloriid (850 µl, 11,786 mmol, 8 ekv). Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini ning segada üleöö. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc 1:1, ilmuti ninhüüriin). Reaktsiooni lõpetati kontsentreerides rotatsiooniaurutil. Sadet pesti PE : Et₂O seguga (1:1, 1 x 10 ml). Pestud sade lahustati DCM-is (20 ml), lisati NaHCO₃ küllastunud vesilahus (20 ml) ning kihid eraldati jaotuslehtis. Vee kihti ekstraheeriti DCM-iga (6 x 30 ml), orgaanika kihid ühendati ning veejäägid eemaldati faasiseparaatori abil. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM:MeOH/NH₃ 97:3 → 92:8). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (*S*)-2-amino-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-1-ooni **8** (229,6 mg, saagis 71%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 – 7.17 (m, 5H), 3.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.51 – 3.29 (m, 3H), 2.95 (dd, *J* = 13.1, 7.4 Hz, 1H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 1.87 – 1.60 (m, 6H).

6.1.7 (S)-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-amiini 9 süntees⁷⁶

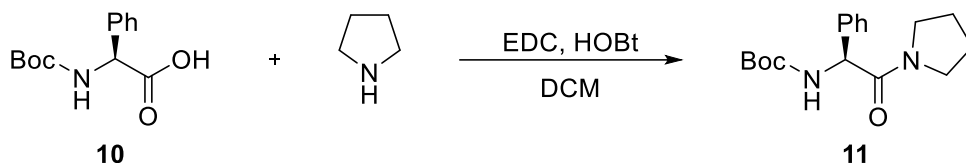


Destilleeritud THF-ile (900 µl) jäävannis lisati LiAlH₄ (123 mg, 3,08 mmol, 3 ekv). Süstlast tilgutades lisati (*S*)-2-amino-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-1-oon **8** (223 mg, 1,022 mmol) THF-is (2,5 ml). Kui reaktsioonisegust visuaalselt gaaside eraldumist enam ei märka lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning jäeti üleöö toatemperatuuril segama. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 93 : 7, ilmuti ninhüüriin). Lõpetamiseks jahutati reaktsioonisegu jäävannis 0°C-ni, lisati Et₂O (10 ml), H₂O (500 µl) ning NaOH vesilahus (4M, 300 µl). Kui gaaside eraldumine oli lõppenud soojendati segu toatemperatuurile ning lisati kuivatava K₂CO₃. Kuivatava eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ning toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM:MeOH/NH₃ 97,5:2,5 → 90:10). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (*S*)-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-amiini **9** (140,2 mg, saagis 68%)

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.63 – 2.41 (m, 6H), 2.33 (dd, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 1.76 (td, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 4H), 1.65 (s, 2H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 139.6, 129.4 (2 CH), 128.5 (2 CH), 126.3, 63.3, 54.5 (2 CH₂), 51.5, 42.7, 23.7 (2 CH₂).

6.1.8 *tert*-butüül-(*S*)-(2-okso-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)- karbamaadi **11** süntees⁷³

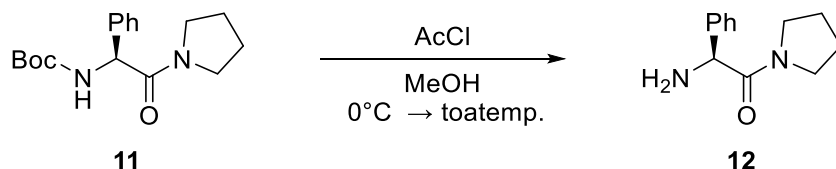


(*S*)-2-((*tert*-butoksükarbonüül)amino)-2-fenüületaanhappele **10** (830 mg, 3,303 mmol) DCM-is (33 ml) lisati EDC·HCl (823,2 mg, 4,294 mmol, 1,3 ekv) ja HOBT (101,1 mg, 0,661 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati pürrolidiin (600 µl, 7,267 mmol, 2,2 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc, 1:1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegu maht viidi DCM-iga 100 ml-ni. Reaktsioonisegu pesti sidrunhappe vesilahusega (1M, 3 x 15 ml), NaHCO₃ küllastunud vesilahusega (1 x 15 ml) ning NaCl küllastunud vesilahusega (1 x 15 ml). Orgaanika kuivatati Na₂SO₄-l. Na₂SO₄ eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ja saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (PE:EtOAc 75:25 → 50:50). Fraktsioonide kontsentreerimine andis *tert*-butüül-(*S*)-(2-okso-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)karbamaadi **11** (499 mg, saagis 50%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 6.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.56 (qd, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 2H), 3.42 (dt, *J* = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 3.06 (dt, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.70 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.41, 155.07, 137.86, 128.90, 128.11, 127.94, 79.61, 56.56, 46.23, 46.12, 28.38, 25.92, 23.99.

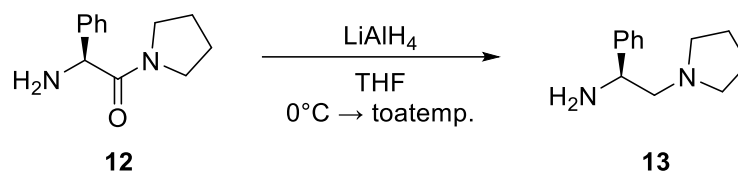
6.1.9 (*S*)-2-amino-2-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-ooni **12** süntees⁷⁶



tert-butüül-(*S*)-(2-okso-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)karbamaadile **11** (486,2 mg, 1,597 mmol) metanoolis (16 ml) lisati jäävannis tilkhaaval süstlast atsetüülkloriid (910 µl, 12,778 mmol, 7,5 ekv). Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini ning segada üleöö. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc 1:1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioon lõpetati kontsentreerides rotatsiooniaurutil. Sadet pesti PE : Et₂O seguga (1:1, 1 x 10 ml). Pestud sade lahustati DCM-is (20 ml), lisati NaHCO₃ küllastunud vesilahus (20 ml) ning kihid eraldati jaotuslehttris. Vee kihti ekstraheeriti DCM-iga (6 x 20 ml), orgaanika kihid ühendati ning veejäägid eemaldati faasiseparaatori abil. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM:MeOH/NH₃ 97:3 → 95:5). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (*S*)-2-amino-2-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-ooni **12** (282,2 mg, saagis 87%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.25 (m, 5H), 4.57 (s, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.93 – 1.71 (m, 4H).

6.1.10 (S)-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-amiini 13 süntees⁷⁶

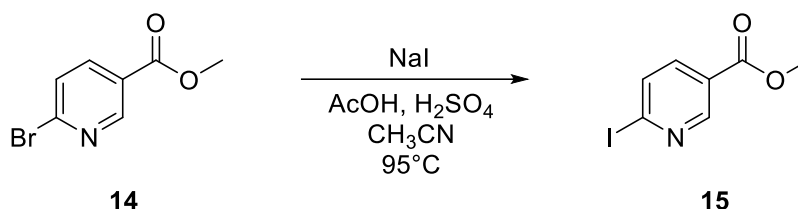


Destilleeritud THF-ile (1,2 ml) jäävannis lisati LiAlH_4 (113,8 mg, 2,85 mmol, 2,2 ekv). Süstlaga tilkhaaval lisati (S)-2-amino-2-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-oon **12** (268,4 mg, 1,314 mmol) THF-is (3,2 ml). Kui reaktsioonisegust visuaalselt gaaside eraldumist enam ei märka lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning jäeti üleöö toatemperatuuril segama. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 93 : 7, ilmuti ninhüriin). Lõpetamiseks jahutati reaktsioonisegu jäävannis 0°C-ni, lisati Et₂O (10 ml), H₂O (600 µl) ning NaOH vesilahus (4M, 400 µl). Kui gaaside eraldumine oli lõppenud soojendati segu toatemperatuurile ning lisati kuivataja K₂CO₃. Kuivataja eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ning toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM:MeOH/NH₃ 95:5 → 92,5:7,5). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (S)-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-amiini **13** (128,6 mg, saagis 52%)

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.21 (m, 5H), 4.08 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 2.66 (tdd, *J* = 6.5, 3.2, 1.6 Hz, 2H), 2.49 (qdd, *J* = 7.9, 4.3, 2.2 Hz, 2H), 2.38 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H), 1.83 (s, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 4H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 144.8, 128.5 (2 CH), 127.2, 126.8 (2 CH), 65.2, 54.7, 54.4 (2 CH₂), 23.7 (2 CH₂).

6.1.11 Metüül-6-jodonikotinaadi 15 süntees⁷⁸

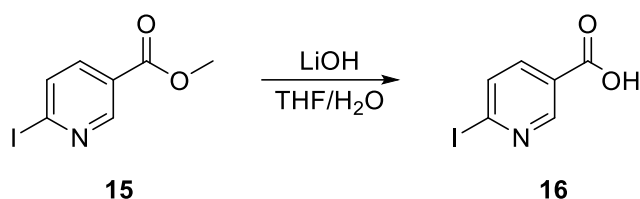


Metüül-6-bromonikotinaadile **14** (1000 mg, 4,64 mmol) atsetonitriilis (6 ml) lisati naatriumjodiid (1596,2 mg, 10,65 mmol, 2,3 ekv), äädikhape (530 µl, 9,26 mmol, 2 ekv) ning väävelhape (25 µl, 0,46 mmol, 0,1 ekv). Reaktsioon viidi läbi õlivannis 95°C juures üleöö segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti ¹H TMR analüüsiga. Lõpetamiseks lisati reaktsioonisegule etüülatsetaati (15 ml), küllastunud NaHCO₃ vesilahus (5 ml) ning destilleeritud vesi (5 ml) ning kihid eraldati jaotuslehttris. Veekihti ekstraheeriti EtOAc-ga (4 x 15 ml), orgaanika kihid ühendati ning pandi kuivatajale Na₂SO₄. Kuivataja eraldati filtreerides, kontsentreeritud filtraat puhastati kolonnkromatograafiaga (PE : EtOAc 90:10 → 75:25). Fraktsioonide kontsentreerimine andis metüül-6-jodonikotinaadi **15** (1217,8 mg, saagis 75%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (dt, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 165.5, 151.7, 138.2, 135.0, 125.7, 123.6, 52.8.

6.1.12 6-jodonikotiinhappe 16 süntees⁷⁸

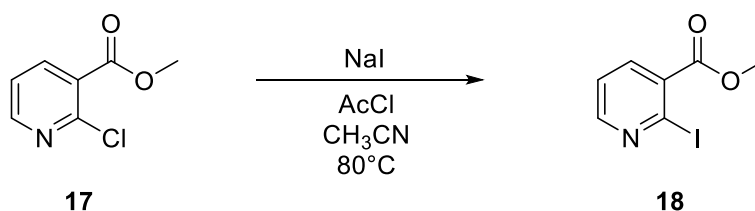


Metüül-6-jodonikotinaadile **15** (495 mg, 2,31 mmol) THF-is (10 ml) lisati LiOH vesilahus (1M, 5 ml). Reaktsioon viidi läbi 5 tunni jooksul toatemperatuuril segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc 2:1). Reaktsioonisegu kontsentreeriti rotatsiooniaurutil, jahutati 0 °C-ni ning tilkhaaval lisati HCl vesilahus (1M, 6 ml). Toorsegu ekstraheeriti EtOAc-ga (5 x 15 ml) ning ühendatud orgaanika kihid pandi kuivatajale MgSO₄. Kuivataja eraldati filtreerides, kontsentreeritud filtraat puhastati kolonnkromatograafiaga (PE/0,1% HCOOH : EtOAc 70:30 → 60:40). Fraktsioonide kontsentreerimine andis 6-jodonikotiinhappe **16** (358 mg, saagis 62%).

¹H TMR (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H).

¹³C TMR (101 MHz, MeOD) δ = 167.5, 152.6, 139.8, 136.6, 127.9, 123.6.

6.1.13 Metüül -2-jodonikotinaadi 18 süntees⁷⁹

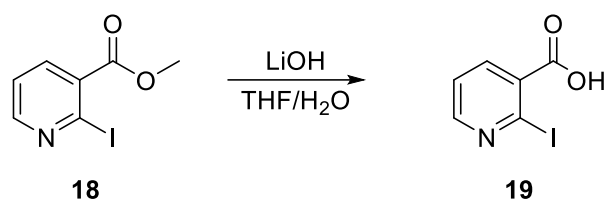


Metüül-2-kloronikotinaadile **17** (1156,4 mg, 6,74 mmol) atsetonitriilis (27 ml) lisati naatriumjodiid (5051 mg, 33,7 mmol, 5 ekv) ja atsetüülkloriid (720 µl, 10,11 mmol, 1,5 ekv) viidi läbi õlivannis 80°C kahe tunni jooksul segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti ¹H TMR analüüsiga. Lõpetamiseks lisati kontsentreeritud reaktsioonisegule etüülatsetaati (25 ml) ja küllastunud NaHCO₃ vesilahus (20 ml) ning kihid eraldati jaotuslehtis. Veekihti ekstraheeriti EtOAc-ga (4 x 20 ml), ühendatud EtOAc-ekstrakte pesti Na₂S₂O₃ küllastunud vesilahusega (1 x 20 ml) ning pandi kuivatajale Na₂SO₄. Kuivataja eraldati filtreerides, kontsentreeritud filtraat puhastati kolonnkromatograafiaga (PE : EtOAc 95:15 → 60:40). Fraktsioonide kontsentreerimine andis metüül-2-jodonikotinaadi **18** (1504,4 mg, saagis 97%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (ddt, *J* = 4.7, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 7.8, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 7.8, 4.7, 0.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 166.0, 152.5, 138.3, 133.2, 122.4, 117.5, 53.0.

6.1.14 2-jodonikotiinhappe 19 süntees⁷⁸

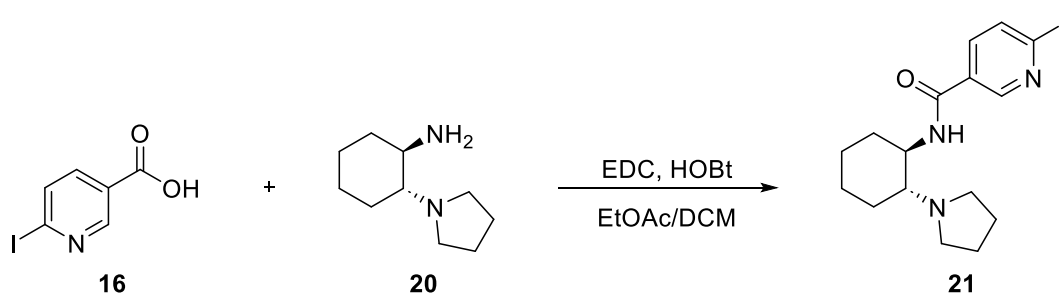


Metüül-2-jodonikotiinaadile **18** (1491 mg, 5,67 mmol) THF-is (18 ml) lisati LiOH vesilahus (1M, 11 ml). Reaktsioon viidi läbi üleöö toatemperatuuril segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (PE:EtOAc 2:1). Reaktsioonisegu kontsentreeriti rotatsiooniaurutil, jahutati 0 °C- ni ning tilkhaaval lisati HCl vesilahus (1M, 12 ml). Toorsegu ekstraheeriti EtOAc-ga (5 x 20 ml) ning ühendatud orgaanika kihid pandi kuivatajale MgSO₄. Kuivataja eraldati filtreerides, kontsentreerimine andis 2-jodonikotiinhappe **19** (1375 mg, saagis 97%).

¹H TMR (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H).

¹³C TMR (101 MHz, MeOD) δ = 168.7, 153.1, 139.3, 136.2, 124.0, 117.3.

6.1.15 6-jodo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi **21** süntees⁷³



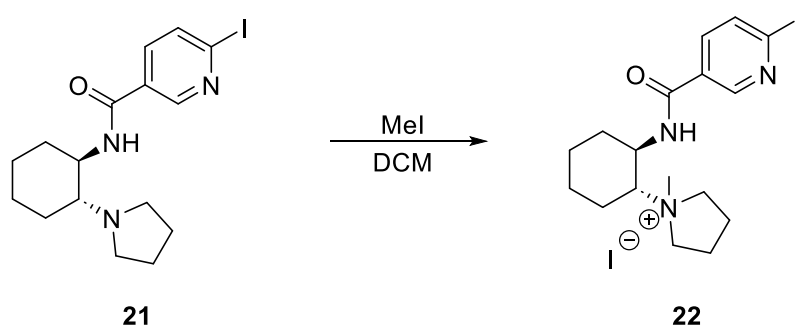
6-jodonikotiinhappele **16** (100 mg, 0,402 mmol) EtOAc-s (2 ml) lisati EDC·HCl (95,3 mg, 0,497 mmol, 1,3 ekv) ja HOBT (11,7 mg, 0,076 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati (1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksaan-1-amiin **20** (64,7 mg, 0,382 mmol, 0,95 ekv) DCM-is (2 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 10 : 1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegule lisati DCM (10 ml) ja destilleeritud vesi (10 ml) ning eraldati jaotuslehtris. Veekihti ekstraheeriti veel DCM-iga (6 x 15 ml). Orgaanika kihid ühendati ning veejägid eemaldati faasiseparaatoris. Kontsentreeritud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM: MeOH/NH₃ 95: 5). Fraktsioonide kontsentreerimine andis 6-jodo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi **21** (130,9 mg, saagis 85%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (dd, *J* = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.57 (tt, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 2.76 – 2.51 (m, 6H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.62 (m, 5H), 1.48 – 1.24 (m, 3H), 1.17 (tdd, *J* = 12.7, 10.7, 3.7 Hz, 1H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 165.3, 148.9, 136.7, 135.0, 130.6, 121.1, 61.9, 53.3, 47.1, 32.2, 25.2, 24.6, 23.9, 22.1.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₆H₂₂IN₃O: 400.0880; mõõdetud: 400.0878

6.1.16 1-((1*R*,2*R*)-2-(6-jodonikotiinamido)tsükloheksüül)-1-metüül-1-pürrolidiinium jodiidi **22** süntees

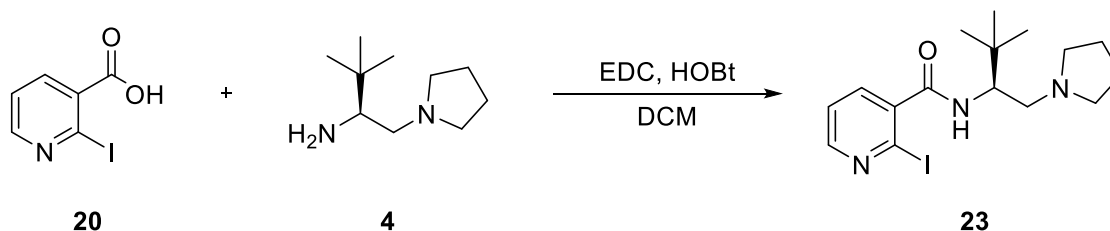


6-jodo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidile **21** (76,3 mg, 0,19 mmol) DCM-is (0,5 ml) lisati metüüljodiid (20 µl, 0,38 mmol, 2 ekv). Reaktsioon viidi läbi 2 päeva jooksul toatemperatuuril segades. Reaktsiooni kulgu kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃ 9:1, ilmunti ninhüdrin). Reaktsioonisegu kontsenteeriti rotatsiooniaurutil ning puhastati kolonnkromatograafiaga (DCM: MeOH/NH₃ 9:1). Fraktsioonide kontsenteerimine andis 1-((1*R*,2*R*)-2-(6-jodonikotiinamido)tsükloheksüül)-1-metüül-1-pürrolidiinium jodiidi **22** (105 mg, kvantitatiivne saagis).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (q, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 9.3 Hz, 3H), 3.60 (dt, *J* = 39.1, 10.1 Hz, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.44 – 1.80 (m, 9H), 1.63 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.37 (dd, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.96, 150.88, 136.79, 134.81, 127.55, 122.73, 75.82, 66.28, 65.99, 49.70, 42.66, 33.85, 28.47, 24.59, 24.40, 22.08, 19.58.

6.1.17 (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2-jodonikotiinamiidi **23** süntees⁷³



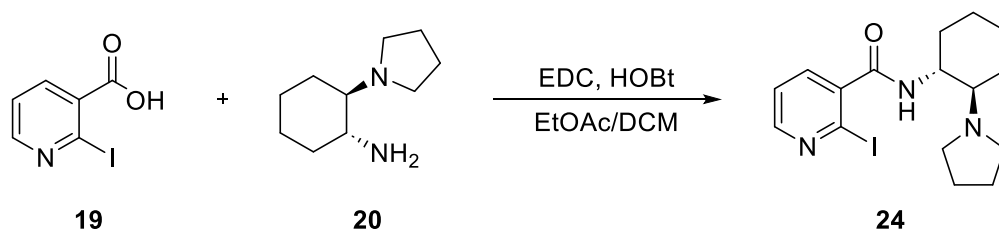
2-jodonikotiinhappele **19** (135,7 mg, 0,545 mmol) DCM-is (5 ml) lisati EDC·HCl (136,2 mg, 0,709 mmol, 1,3 ekv) ja HOBt (16,7 mg, 0,109 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati (*S*)-3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-amiin **4** (84,3 mg, 0,495 mmol, 0,9 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 10 : 1, ilmuti ninhüdrin). Reaktsioonisegule lisati DCM (10 ml) ja destilleeritud vesi (10 ml) ning eraldati jaotuslehtris. Veekihti ekstraheeriti veel DCM-iga (8 x 20 ml). Orgaanika kihid ühendati ning pandi kuivatajale Na₂SO₄. Kuivataja eemaldati filtreerides, kontsenteeritud filtraat puhastati kolonnkromatograafiaga (PE: DCM : MeOH/NH₃ 75: 97 : 3 → 60 : 97 : 3). Fraktsioonide kontsenteerimine andis (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2-jodonikotiinamiidi **23** (177,8 mg, saagis 90%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 11.3, 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 3H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 1.75 (q, *J* = 3.3 Hz, 4H), 1.03 (s, 9H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.0, 151.2, 140.6, 136.0, 122.8, 116.0, 56.8, 55.5, 54.3, 35.0, 26.9 (3 CH₃), 23.7 (2 CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₆H₂₄N₃O: 402.1037; mõõdetud: 402.1037

6.1.18 2-jodo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi 24 süntees⁷³

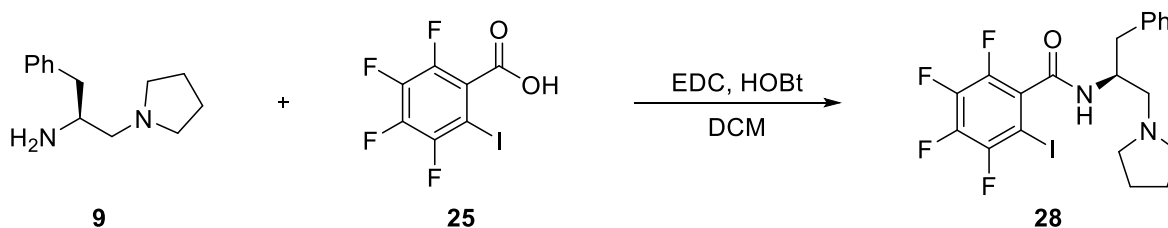


2-jodonikotiinhappele **19** (197,3 mg, 0,792 mmol) EtOAc-is (4 ml) lisati EDC·HCl (197,5 mg, 1,03 mmol, 1,3 ekv) ja HOBT (24,2 mg, 0,158 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati (1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksaan-1-amiin **20** (126,8 mg, 0,754 mmol, 0,95 ekv) DCM-is (4 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 10 : 1, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegule lisati DCM (20 ml) ja destilleeritud vesi (10 ml) ning eraldati jaotuslehtis. Veekihti ekstraheeriti veel DCM-iga (8 x 20 ml). Orgaanika kihid ühendati ning pandi kuivatajale Na₂SO₄. Kuivataja eemaldati filtreerides, kontsentreeritud filtraat puhastati kolonnkromatograafiaga (PE: DCM : MeOH/NH₃ 75: 95 : 5 → 0 : 95 : 5). Fraktsioonide kontsentreerimine andis 2-jodo-*N*-((1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)nikotiinamiidi **24** (454 mg, saagis 79%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.70 (dq, *J* = 10.2, 5.0, 4.1 Hz, 1H), 2.81 – 2.48 (m, 6H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.73 (h, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 5H), 1.50 – 1.12 (m, 4H). ¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.9, 151.1, 140.5, 135.8, 122.9, 116.0, 61.8, 53.2, 47.3 (2 CH₂), 31.8, 25.0, 24.6, 23.9 (2 CH₂), 22.2.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₆H₂₂N₃O: 400.0880; mõõdetud: 402.0879

6.1.19 (*S*)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1-fenüül-3-(pürrolidiin-1-üül)propan-2-üül)bensamiidi 28 süntees⁷³

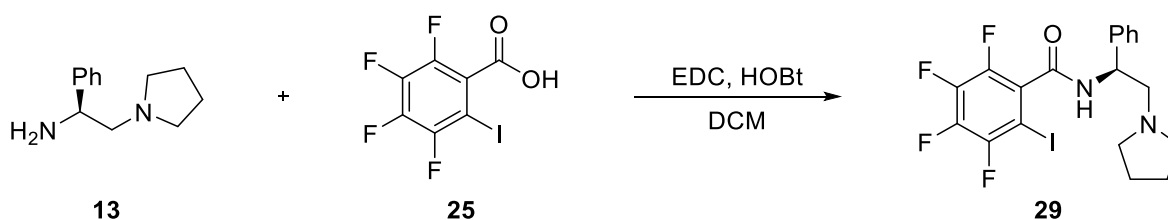


2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensoehappele **25** (104,6 mg, 0,327 mmol) DCM-is (3 ml) lisati EDC-HCl (81,5 mg, 0,425 mmol, 1,3 ekv) ja HOBt (10 mg, 0,065 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati (*S*)-3-fenüül-1-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-amiin **9** (60 mg, 0,297 mmol, 0,9 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 94 : 6, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegule lisati DCM (22 ml) ja destilleeritud vesi (15 ml) ning eraldati jaotuslehttris. Vee kihti ekstraheeriti veel DCM-iga (3 x 20 ml). Orgaanika kihid ühendati ning veejääd eemaldati faasiseparaatori abil. Kontsentreeritud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (PE: DCM : MeOH/NH₃ 200: 65 : 2 → 150 : 65 : 2). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (*S*)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1-fenüül-3-(pürrolidiin-1-üül)propaan-2-üül)bensamiidi **28** (88,4 mg, saagis 58%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.13 (m, 5H), 6.41 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.76 – 2.56 (m, 3H), 2.46 (dt, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 3H), 1.75 (p, *J* = 3.3 Hz, 4H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 162.4, 137.4, 129.9 (2 CH), 128.6 (2 CH), 126.8, 57.3, 54.2 (2 CH₂), 50.7, 38.8, 23.7 (2 CH₂)

6.1.20 (*S*)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)bensamiidi **29** süntees⁷³



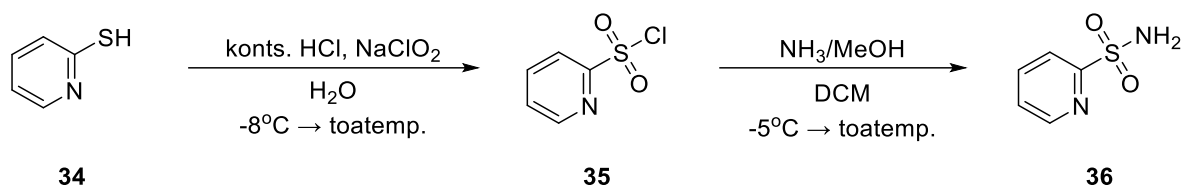
2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensoehappele **25** (100,5 mg, 0,314 mmol) DCM-is (3 ml) lisati EDC-HCl (78,2 mg, 0,408 mmol, 1,3 ekv) ja HOBt (10 mg, 0,065 mmol, 0,2 ekv). Pärast 10 minutit segamist magnetsegajal lisati (*S*)-1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etaan-1-amiin **13** (53,7 mg, 0,285 mmol, 0,9 ekv). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril üleöö segades. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/NH₃, 95 : 5, ilmuti ninhüdriin). Reaktsioonisegule lisati DCM (12 ml) ja destilleeritud vesi (15 ml) ning eraldati jaotuslehttris. Vee kihti ekstraheeriti veel DCM-iga (4 x 15 ml). Orgaanika kihid ühendati ning veejääd eemaldati faasiseparaatori abil. Kontsentreeritud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (PE: DCM : MeOH/NH₃ 100: 48 : 2 → 89 : 48 : 2). Fraktsioonide kontsentreerimine andis (*S*)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1-fenüül-2-(pürrolidiin-1-üül)etüül)bensamiidi **29** (86,7 mg, saagis 56%).

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.02 (dt, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 12.5, 10.2 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 3H), 2.53 – 2.41 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 4H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 162.3, 140.3, 128.7 (2 CH), 127.7, 126.4 (2 CH), 61.0, 53.9 (2 CH₂ ja CH), 23.7 (2 CH₂).

6.2 Substraatide süntees

6.2.1 Püridiin-2-sulfoonamiidi **36** süntees⁸¹



2-merkaptopüridiinile **33** (1998,2 mg, 18 mmol) kontsentreeritud HCl vesilahuses (9 ml) lisati -8°C juures 20 minuti jooksul tilkhaaval naatriumklorit (4072,5 mg, 36 mmol, 2 ekv) vesilahuses (9 ml). Kui kõik reagentid olid lisatud soojendati reaktsioonisegu 0°C-ni ning segati 40 minutit, seejärel toatemperatuurini ning segati veel 15 minutit. Reaktsioonisegu ekstraheeriti DCM-ga (4 x 40 ml), orgaanika kihid ühendati ning veejäädgid eemaldati faasiseparaatoris. Toorsegu kontsentreeriti rotatsiooniaurutil ning viidi vahepeal kaalumata järgmisesse etappi. Vaheprodukti püridiin-2-sulfonüülkloriidi **35** kontrolliti ¹H TMR analüüsil.

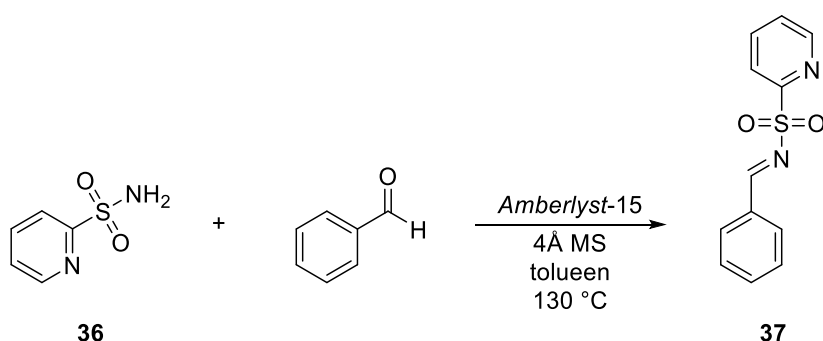
¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (ddd, *J* = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.06 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H).

Kontsentreeritud toorsegu ekstrakt jahutati -5°C-ni ning tilkhaaval lisati süstlast NH₃/MeOH (7N, 40 ml). Seejärel soojendati ühe tunni jooksul reaktsioonisegu 0°C-ni ning veel ühe tunni jooksul toatemperatuurini. Toorsegu kontsentreeriti rotatsiooniaurutil, lisati EtOAc (5 x 30 ml), kuumutati ning filtreeriti. Filtraadi kontsentreerimine andis püridiin-2-sulfoonamiidi **36** (1988,2 mg, saagis 70%).

¹H TMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.48 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H).

¹³C TMR (101 MHz, DMSO) δ = 159.8, 149.6, 138.5, 126.6, 120.4.

6.2.2 (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidi **37** süntees⁸²

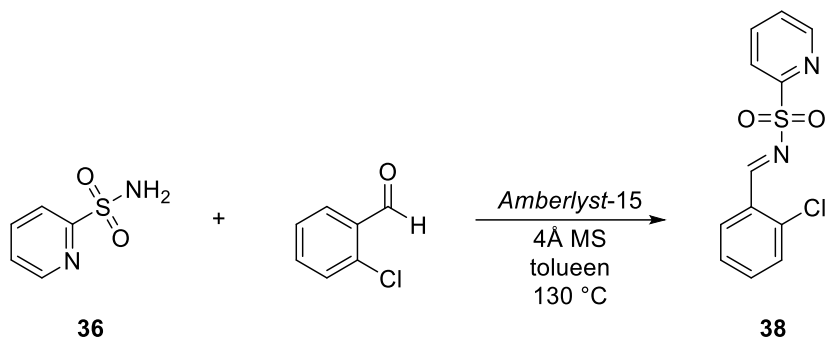


Aktiveeritud 4Å molekulaarsõeltega (1286,3 mg), püridiin-2-sulfoonamiidile **36** (237,3 mg, 1,5 mmol) ning Amberlyst-15 vaigule (30 mg) tolueenis (3 ml) lisati bensaldehüüd (153 µl, 1,5 mmol). Reaktsioon viidi läbi 130°C õlivannis üleöö segades. Lõpetamiseks reaktsioonisegu jahutati ning filtreeriti läbi *celite*-i. Filtraat kontsentreeriti rotatsiooniaurutil ning saadud sadet pesti Et₂O-ga (4 x 3 ml). Solvendijäädgid eemaldati rotatsiooniaurutil ning saadi produkt (*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiid **37** (151,6 mg, saagis 41%)

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.73 (ddd, $J = 4.6, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 3H), 7.70 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 3H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.5$ (C=N), 156.0 (C), 150.6 (CH), 138.2 (CH), 135.6 (CH), 132.5 (C), 131.9 (2 CH), 129.4 (2 CH), 127.4 (CH), 123.5 (CH).

6.2.3 (*E*)-*N*-(2-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi **38** süntees⁸²

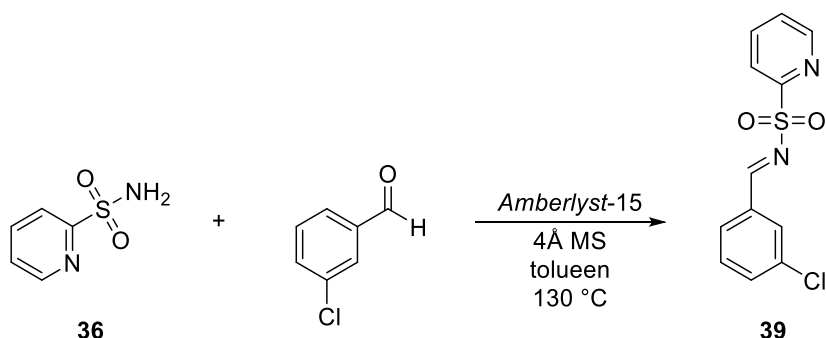


Aktiveeritud 4Å molekulaarsõeltega (1251,2 mg), püridiin-2-sulfoonamiidile **36** (237,3 mg, 1,5 mmol) ning *Amberlyst*-15 vaigule (30 mg) tolueenis (3 ml) lisati 2-klorobensaldehüüd (170 μl , 1,5 mmol). Reaktsioon viidi läbi 130°C õlivannis üleöö segades. Lõpetamiseks reaktsioonisegu jahutati ning filtreeriti läbi *celite*-i. Filtraat kontsentreeriti rotatsiooniaurutil ning saadud sadet pesti Hex:Et₂O-ga (3:1, 4 x 3 ml). Solvendijäägid eemaldati rotatsiooniaurutil ning saadi produkt (*E*)-*N*-(2-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiid **38** (93,7 mg, saagis 22%)

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 8.76 (ddd, $J = 4.6, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.25 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.99 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (ddt, $J = 7.9, 7.2, 0.7$ Hz, 1H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 170.9$ (C=N), 155.7 (C), 150.6 (CH), 139.6 (C), 138.3 (CH), 136.2 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.9 (C), 127.55 (CH), 127.52 (CH), 123.6 (CH).

6.2.4 (*E*)-*N*-(3-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi **39** süntees⁸²

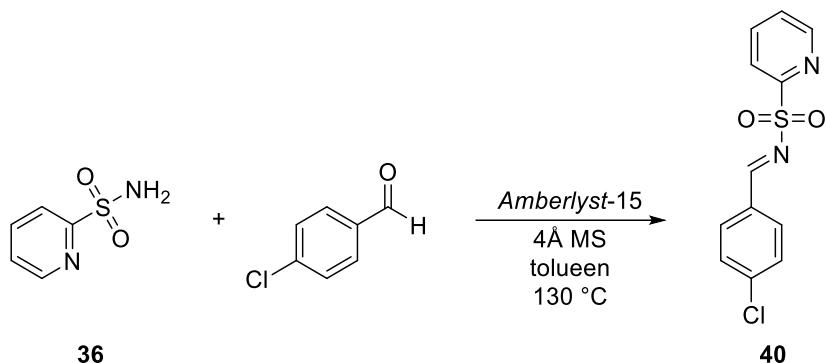


Aktiveeritud 4Å molekulaarsõeltega (1275,3 mg), püridiin-2-sulfoonamiidile **36** (237,3 mg, 1,5 mmol) ning *Amberlyst*-15 vaigule (30 mg) tolueenis (3 ml) lisati 3-klorobensaldehüüd (170 μl , 1,5 mmol). Reaktsioon viidi läbi 130°C õlivannis üleöö segades. Lõpetamiseks reaktsioonisegu jahutati ning filtreeriti läbi *celite*-i. Filtraat kontsentreeriti rotatsiooniaurutil ning saadud sadet pesti Hex:Et₂O-ga (3:1, 4 x 3 ml). Solvendijäägid eemaldati rotatsiooniaurutil ning saadi produkt (*E*)-*N*-(3-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiid **39** (116,3 mg, saagis 28%)

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.73 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.83 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.0, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.8, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.0$ (C=N), 155.7 (C), 150.7 (CH), 138.3 (CH), 135.7 (C), 135.3 (CH), 134.1 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 127.6 (CH), 123.7 (CH).

6.2.5 (*E*)-*N*-(4-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidi **40** süntees⁸²



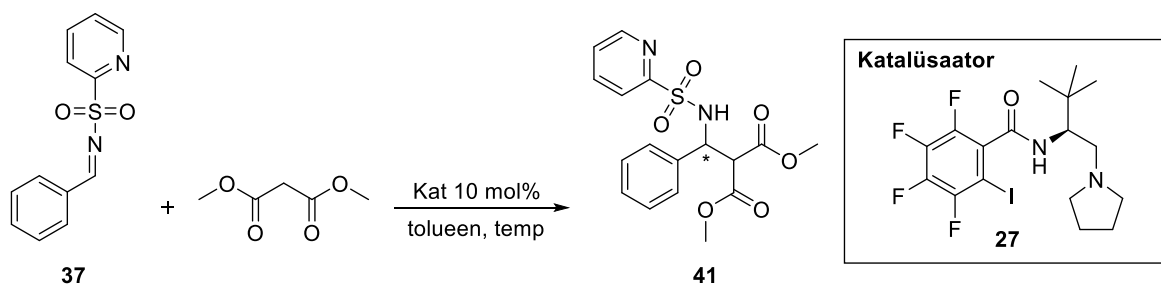
Aktiveeritud 4Å molekulaarsõeltega (1232,8 mg), püridiin-2-sulfoonamiidile **36** (237,3 mg, 1,5 mmol) ning *Amberlyst-15* vaigule (30 mg) toluenis (3 ml) lisati 4-klorobensaldehüüd (217 mg, 1,5 mmol). Reaktsioon viidi läbi 130°C õlivannis üleöö segades. Lõpetamiseks reaktsioonisegu jahutati ning filtreeriti läbi *celite*-i. Filtraat kontsentreeriti rotatsiooniaurutil ning saadud sadet pesti Hex:Et₂O-ga (3:1, 4 x 3 ml). Solvendijäägid eemaldati rotatsiooniaurutil ning saadi produkt (*E*)-*N*-(4-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiid **40** (118,6 mg, saagis 28%)

^1H TMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.73 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.25 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.98 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.54 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 173.0$ (C=N), 155.8 (C), 150.6 (CH), 142.2 (C), 138.3 (CH), 132.9 (2 CH), 130.9 (C), 129.9 (2 CH), 127.5 (CH), 123.6 (CH).

6.3 Katalüüsikatsed

6.3.1 Dimetüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi **41** süntees



(*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidile **37** (13,9 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **27** (2,7

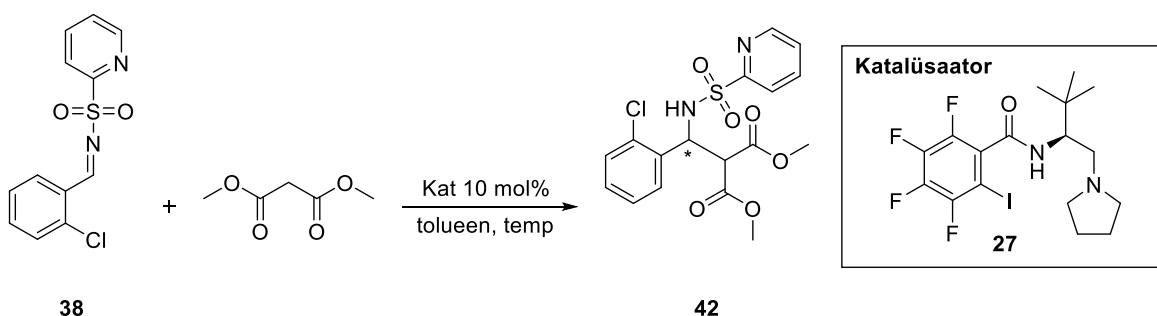
mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati toluen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dimetüülmalonaat (20 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 5 tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks lisati PE : Et₂O segu (4 : 1, 3 mL), mille tulemusel produkt sadenes. Sade filtreeriti ning pesti PE : Et₂O seguga (4 : 1, 5 x 2 mL). Produkt dimetüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **41** saadi 15,2 mg, 71%. (Tabel 1, katse nr 2)

Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 82%. Peamine enantiomeer t_R = 25.3 min, minoorne enantiomeer t_R = 32.7 min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **41** HPLC kromatogrammide Lisas 1.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.09 (s, 5H), 6.65 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.66 (s, 3H). ¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.0 (C=O), 166.8 (C=O), 157.7 (C), 149.9 (CH), 137.6 (CH), 137.3 (C), 128.5 (2 CH), 128.0 (CH), 126.9 (2 CH), 126.3 (CH), 122.0 (CH), 57.7 (CH), 57.4 (CH), 53.1 (CH₃), 52.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₇H₁₈N₂O₆S: 379.0958; mõõdetud: 379.0955

6.3.2 Dimetüül-2-((2-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi **42** süntees



(*E*)-*N*-(2-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidile **38** (16 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **27** (2,7 mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati toluen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dimetüülmalonaat (20 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 5 tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks kontsentreeriti rotatsiooniarutil, saadud sadet pesti PE-ga (5 x 3 ml). Produkt dimetüül-2-((2-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **42** saadi 19,2 mg, saagis 82%. (Tabel 2, katse nr 2)

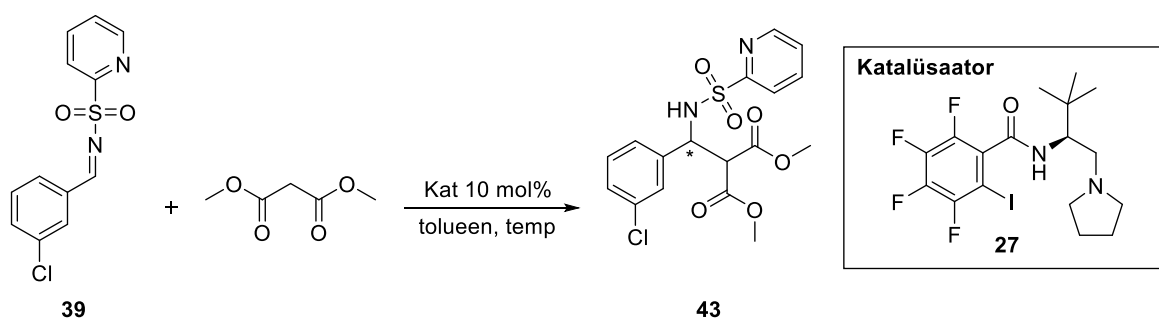
Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 68%. Peamine enantiomeer t_R = 23.6 min, minoorne enantiomeer t_R = 33.3 min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **42** HPLC kromatogrammide Lisas 2.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 7.8, 2.5, 1.5 Hz, 2H), 7.07 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 168.1 (C=O), 166.7 (C=O), 157.5 (C), 150.0 (CH), 137.7 (CH), 134.7 (C), 132.2 (C), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 121.9 (CH), 54.9 (CH), 54.5 (CH), 53.2 (CH₃), 52.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₇H₁₇ClN₂O₆S: 413.0569; mõõdetud: 413.0562

6.3.3 Dimetüül-2-((3-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 43 süntees



(*E*)-*N*-(3-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidile **39** (16 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **25** (2,7 mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati tolupeen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dimetüülmalonaat (20 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 5 tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks kontsentreeriti rotatsiooniaurutil, saadud sadet pesti heksaaniga (5 x 3 ml). Produkt dimetüül-2-((3-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **43** saadi 20,2 mg, puhtus 82%, saagis 70%. (Tabel 2, katse nr 3)

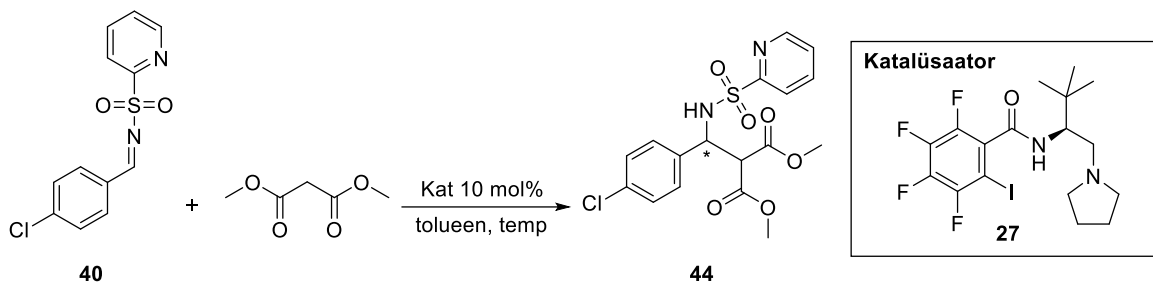
Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks %. Peamine enantiomeer *t_R* = 18.6 min, minoorne enantiomeer *t_R* = 21.0 min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **43** HPLC kromatogrammide Lisas 3.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (dt, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.3, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.8 (C=O), 166.6 (C=O), 157.6 (C), 150.0 (CH), 139.4 (C), 137.7 (CH), 134.4 (C), 129.8 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.2 (CH), 121.9 (CH), 57.4 (CH), 56.8 (CH), 53.3 (CH₃), 53.1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₇H₁₇ClN₂O₆S: 413.0569; mõõdetud: 413.0565

6.3.4 Dimetüül-2-((4-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 44 süntees



(*E*)-*N*-(3-klorobensülideen)püridiin-2-sulfoonamiidile **40** (16 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **27** (2,7 mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati toluen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dimetüülmalonaat (20 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 5 tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks lisati PE : Et₂O segu (4 : 1, 2 mL), mille tulemusel produkt sadenes. Sade filtreeriti ning pesti PE : Et₂O seguga (4 : 1, 5 x 2 mL). Produkt dimetüül-2-((4-klorofenüül)(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **44** saadi 17 mg, 72%. (Tabel 1, katse nr 4)

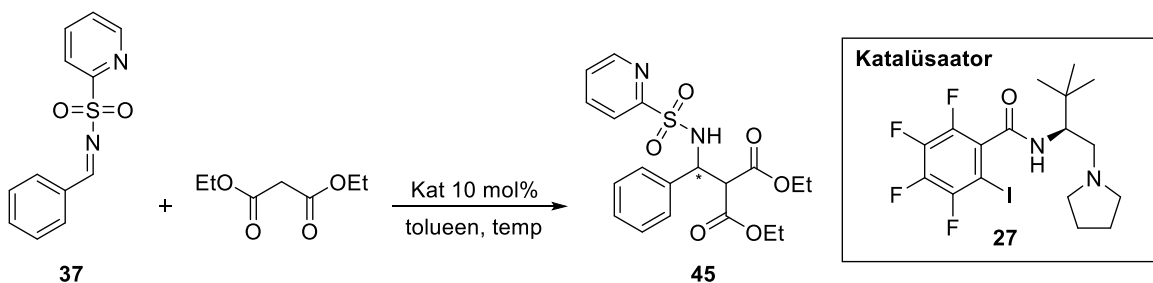
Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 82%. Peamine enantiomeer $t_R = 32.1$ min, minoorne enantiomeer $t_R = 41.1$ min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **44** HPLC kromatogrammide lisas 4.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (dt, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 6.8, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 6.66 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.9 (C=O), 166.6 (C=O), 157.7 (C), 150.0 (CH), 137.7 (CH), 136.1 (C), 134.0 (C), 128.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 126.5 (CH), 122.0 (CH), 57.4 (CH), 56.8 (CH), 53.2 (CH₃), 53.1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ arvutatud C₁₇H₁₇ClN₂O₆S: 413.0569; mõõdetud: 413.0561

6.3.5 Dietüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi 45 süntees



(*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidile **37** (13,9 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **27** (2,7 mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati toluen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dietüülmalonaat (26 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 23

tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks lisati PE : Et₂O segu (4 : 1, 3 mL), mille tulemusel produkt sadenes. Sade filtreeriti ning pesti PE : Et₂O seguga (4 : 1, 5 x 2 mL). Produkt dietüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **45** saadi 15,2 mg, 70%. (Tabel 1, katse nr 5)

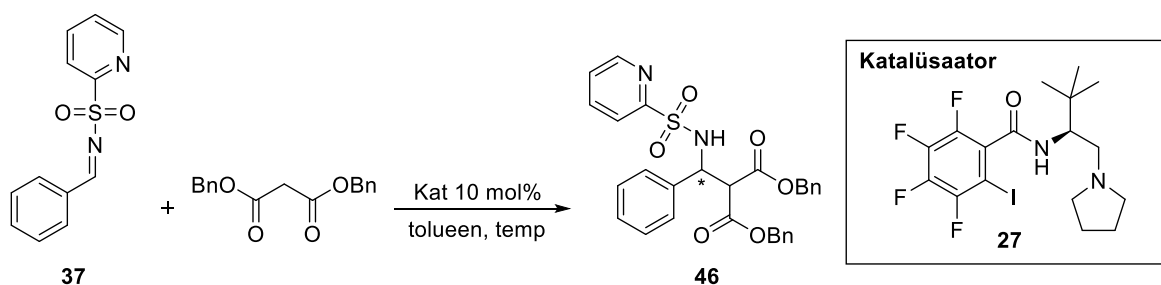
Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 61%. Peamine enantiomeer $t_R = 23.2$ min, minoorne enantiomeer $t_R = 28.7$ min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **45** HPLC kromatogrammid Lisas 5.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.23 – 4.03 (m, 4H), 3.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C TMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 167.7 (C=O), 166.4 (C=O), 157.8 (C), 149.9 (CH), 137.5 (CH), 137.3 (C), 128.4 (2 CH), 127.9 (CH), 127.0 (2 CH), 126.3 (CH), 122.0 (CH), 62.3 (CH₂), 62.1 (CH₂), 57.9 (CH), 57.4 (CH), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ arvutatud C₁₉H₂₂N₂O₆S: 407.1271; mõõdetud: 407.1270

6.3.6 Dibensüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaadi **46** süntees



(*E*)-*N*-bensülideenpüridiin-2-sulfoonamiidile **37** (13,9 mg, 0,057 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile (*S*)-*N*-(3,3-dimetüül-1-(pürrolidiin-1-üül)butaan-2-üül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidile **27** (2,7 mg, 0,0057 mmol, 10 mol%) lisati tolupeen (285 µl) ja jahutati -20 °C-ni. Dibensüülmalonaat (43 µl, 0,17 mmol, 3 ekv) lisati automaatpipetiga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 5 tundi temperatuuril -20 °C, lõpetamiseks lisati PE : Et₂O segu (4 : 1, 3 mL), mille tulemusel produkt sadenes. Sade filtreeriti ning pesti PE : Et₂O seguga (4 : 1, 5 x 2 mL). Produkt dibensüül-2-(fenüül(püridiin-2-sulfoonamido)metüül)malonaat **46** saadi 25,1 mg, 83%. (Tabel 1, katse nr 6)

Teostati kiraalne HPLC analüüs (AD-H, Hex : iPA 8 : 2, 35 °C, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 38%. Peamine enantiomeer $t_R = 43.1$ min, minoorne enantiomeer $t_R = 57.0$ min. Ratsemaadi ning kiraalse produkti **46** HPLC kromatogrammid Lisas 6.

¹H TMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.67 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 6H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.00 (m, 5H), 6.68 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H).

^{13}C TMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 167.5 (C=O), 166.2 (C=O), 157.7 (C), 149.9 (CH), 137.5 CH), 137.1 (C), 134.9 (C), 134.8 (C), 128.73 (CH), 128.66 (CH), 128.61 (C), 128.57 (C), 128.50 (CH), 128.45 (CH), 128.41 (CH), 127.9 (C), 127.0 (CH), 126.3 (C), 122.0 (CH), 68.0 (CH_2), 67.8 (CH_2), 57.9 (CH), 57.4 (CH).

Tänuavaldused

Eelkõige soovin tänada oma juhendajat, katalüüsi uurimisrühma vanemteadur Kadri Kriisi, suurepärase juhendamise, nõuannete ja toetuse eest nii eksperimentaalse osa teostamisel kui ka käesoleva töö koostamisel.

Samuti avaldan tänu professor Tõnis Kangerile toetuse ja võimaluse eest osaleda tema uurimisrühma töös.

Tänan katalüüsi uurimisrühma doktorant-nooremteadureid Annette Millerit ja Harry Martõnovit, kes panustasid sellesse projekti katalüsaatorite sünteesi ja katalüüsikatsete läbiviimisega. Samuti tänan keemia- ja biotehnoloogia instituudi vanemlektorit Ivar Järvingut HRMS-analüüside teostamise eest.

Lõpetuseks tänan katalüüsi uurimisrühma ja teiste orgaanilise sünteesi uurimisrühmade liikmeid nende nõuannete ja abi ning meeldiva töökeskkonna loomise eest.

Kasutatud materjalid

- (1) García Mancheño, O.; Waser, M. Recent Developments and Trends in Asymmetric Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26* (1). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200950>.
- (2) Reyes, E.; Prieto, L.; Milelli, A. Asymmetric Organocatalysis: A Survival Guide to Medicinal Chemists †. *Molecules* **2023**, *28* (1). <https://doi.org/10.3390/molecules28010271>.
- (3) Parella, R.; Jakkampudi, S.; Zhao, J. C. -G. Recent Applications of Asymmetric Organocatalytic Methods in Total Synthesis. *ChemistrySelect* **2021**, *6* (9), 2252–2280. <https://doi.org/10.1002/slct.202004196>.
- (4) Aman, L.; Khalid, S.; Rasool, N.; Zia, A.; Imran, M.; Irimie, M.; Ciurea, C. I. Organocatalyst as a Synthetic Gadget for Pharmaceutically Potent Molecules. *Arab. J. Chem.* **2024**, *17* (12), 106027. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.106027>.
- (5) Verkade, J. M. M.; Van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. Organocatalysed Asymmetric Mannich Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 29–41. <https://doi.org/10.1039/b713885g>.
- (6) Jovanovic, D.; Poliyodath Mohanan, M.; Huber, S. M. Halogen, Chalcogen, Pnictogen, and Tetrel Bonding in Non-Covalent Organocatalysis: An Update. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2024**, *63* (31). <https://doi.org/10.1002/anie.202404823>.
- (7) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. The Halogen Bond. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (4), 2478–2601. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00484>.
- (8) Kaasik, M.; Kanger, T. Supramolecular Halogen Bonds in Asymmetric Catalysis. *Front. Chem.* **2020**, *8*. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.599064>.
- (9) MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>.
- (10) von Liebig, J. Ueber Die Bildung Des Oxamids Aus Cyan. *Ann. Chem. Pharm.* **1860**, *113* (2), 246–247.
- (11) Langenbeck, W. Über Organische Katalysatoren. III. Die Bildung von Oxamid Aus Dicyan Bei Gegenwart von Aldehyden. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *469* (1), 16–25. <https://doi.org/10.1002/jlac.19294690103>.
- (12) Knoevenagel, E. Ueber Eine Darstellungsweise Des Benzylidenacetessigesters. *Ber Dtsch Chem Ges* **1896**, *29* (1), 172–174. <https://doi.org/10.1002/cber.18960290133>.
- (13) Bredig, G.; Fiske, P. S. Beiträge Zur Chemischen Physiologie Und Pathologie. *Biochem Z* **1912**, *7*–23.
- (14) Pracejus, H. Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen Mit Ketenen, I. Alkaloid-Katalysierte Asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-Propionsäureestern. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634* (1), 9–22. <https://doi.org/10.1002/jlac.19606340103>.
- (15) Wynberg, H.; Helder, R. Asymmetric Induction in the Alkaloid-Catalysed Michael Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (46), 4057–4060. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91235-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91235-8).
- (16) Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. Homogeneous Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88* (15), 3666–3667. <https://doi.org/10.1021/ja00967a049>.
- (17) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. Neuartige Asymmetrische Cyclisierung Zu Optisch Aktiven Steroid-CD-Teilstücken. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493. <https://doi.org/10.1002/ange.19710831307>.
- (18) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615–1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>.
- (19) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (19), 4901–4902. <https://doi.org/10.1021/ja980139y>.

- (20) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. Kinetic Resolution of Alcohols Catalyzed by Tripeptides Containing the N-Alkylimidazole Substructure. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (7), 1629–1630. <https://doi.org/10.1021/ja973892k>.
- (21) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)Pyridine. Use of the Fe(C₅H₅)₂ Group in Asymmetric Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (6), 1492–1493. <https://doi.org/10.1021/ja963835b>.
- (22) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for Trans-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (40), 9806–9807. <https://doi.org/10.1021/ja962345g>.
- (23) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. A C₂ Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (2), 491–492. <https://doi.org/10.1021/ja9529549>.
- (24) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. Chemistry of Trichlorosilyl Enolates. 1. New Reagents for Catalytic, Asymmetric Aldol Additions. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (31), 7404–7405. <https://doi.org/10.1021/ja9606539>.
- (25) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. Molecular Design of a C₂-Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (27), 6519–6520. <https://doi.org/10.1021/ja991062w>.
- (26) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (27) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (28) Corey, E. J.; Grogan, M. J. Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from *N*-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst. *Org. Lett.* **1999**, *1* (1), 157–160. <https://doi.org/10.1021/ol990623l>.
- (29) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Pictet-Spengler-Type Cyclizations of Hydroxylactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13404–13405. <https://doi.org/10.1021/ja076179w>.
- (30) Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (23), 7198–7199. <https://doi.org/10.1021/ja801514m>.
- (31) Brak, K.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 534–561. <https://doi.org/10.1002/anie.201205449>.
- (32) Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. Definition of the Halogen Bond (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85* (8), 1711–1713. <https://doi.org/10.1351/PAC-REC-12-05-10>.
- (33) Mulliken, R. S. Molecular Compounds and Their Spectra. III. The Interaction of Electron Donors and Acceptors. *J. Phys. Chem.* **1952**, *56* (7), 801–822. <https://doi.org/10.1021/j150499a001>.
- (34) Bulfield, D.; Huber, S. M. Halogen Bonding in Organic Synthesis and Organocatalysis. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22* (41), 14434–14450. <https://doi.org/10.1002/chem.201601844>.
- (35) Bent, H. A. Structural Chemistry of Donor-Acceptor Interactions. *Chem. Rev.* **1968**, *68* (5), 587–648. <https://doi.org/10.1021/cr60255a003>.
- (36) Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. An Overview of Halogen Bonding. *J. Mol. Model.* **2007**, *13* (2), 305–311. <https://doi.org/10.1007/s00894-006-0154-7>.
- (37) Sutar, R. L.; Huber, S. M. Catalysis of Organic Reactions through Halogen Bonding. *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 9622–9639. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02894>.

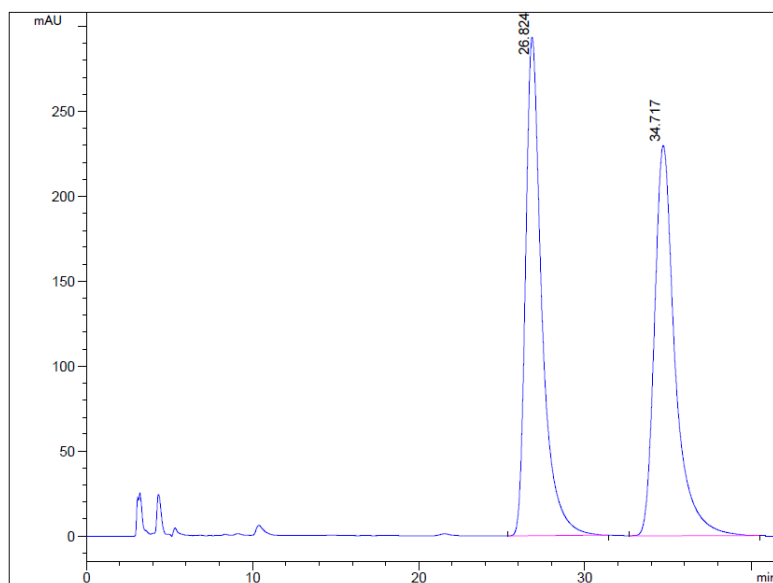
- (38) Laurence, C.; Graton, J.; Berthelot, M.; El Ghomari, M. J. The Diiodine Basicity Scale: Toward a General Halogen-Bond Basicity Scale. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (37), 10431–10444. <https://doi.org/10.1002/chem.201101071>.
- (39) Metrangolo, P.; Panzeri, W.; Recupero, F.; Resnati, G. Perfluorocarbon–Hydrocarbon Self-Assembly. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *114* (1), 27–33. [https://doi.org/10.1016/S0022-1139\(01\)00558-9](https://doi.org/10.1016/S0022-1139(01)00558-9).
- (40) Riel, A. M. S.; Decato, D. A.; Sun, J.; Berryman, O. B. Halogen Bonding Organocatalysis Enhanced through Intramolecular Hydrogen Bonds. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (9), 1378–1381. <https://doi.org/10.1039/D1CC05475A>.
- (41) Walter, S. M.; Kniep, F.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. Halogen-Bond-Induced Activation of a Carbon–Heteroatom Bond. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (31), 7187–7191. <https://doi.org/10.1002/anie.201101672>.
- (42) Bruckmann, A.; Pena, M.; Bolm, C. Organocatalysis through Halogen-Bond Activation. *Synlett* **2008**, *2008* (6), 900–902. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1042935>.
- (43) Kniep, F.; Rout, L.; Walter, S. M.; Bensch, H. K. V.; Jungbauer, S. H.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. 5-Iodo-1,2,3-Triazolium-Based Multidentate Halogen-Bond Donors as Activating Reagents. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (74), 9299. <https://doi.org/10.1039/c2cc34392d>.
- (44) Sutar, R. L.; Engelage, E.; Stoll, R.; Huber, S. M. Bidentate Chiral Bis(Imidazolium)-Based Halogen-Bond Donors: Synthesis and Applications in Enantioselective Recognition and Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (17), 6806–6810. <https://doi.org/10.1002/anie.201915931>.
- (45) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organo-Cascade Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (43), 15051–15053. <https://doi.org/10.1021/ja055545d>.
- (46) Jin, H.; Kim, S. T.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. L-Proline Derived Bifunctional Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition of Dithiomalonates to Trans- β -Nitroolefins. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (8), 3263–3274. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00218>.
- (47) Reddy, U. V. S.; Anusha, B.; Begum, Z.; Seki, C.; Okuyama, Y.; Tokiwa, M.; Tokiwa, S.; Takeshita, M.; Nakano, H. Catalytic Efficiency of Primary α -Amino Amides as Multifunctional Organocatalysts in Recent Asymmetric Organic Transformations. *Catalysts* **2022**, *12* (12). <https://doi.org/10.3390/catal12121674>.
- (48) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. Amide-Based Bifunctional Organocatalysts in Asymmetric Reactions. *Chem. Commun.* **2009**, No. 41, 6145. <https://doi.org/10.1039/b913411e>.
- (49) Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. Hydrogen-Bonding in Aminocatalysis: From Proline and Beyond. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (2), 358–368. <https://doi.org/10.1002/chem.201303982>.
- (50) Gualandi, A.; Grilli, S.; Savoia, D. Octa-1,7-diene-4,5-diamine Derivatives: Useful Intermediates for the Stereoselective Synthesis of Nitrogen Heterocycles and Ligands for Asymmetric Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (19), 3143–3156. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600310>.
- (51) Kizirian, J.-C. Chiral Tertiary Diamines in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (1), 140–205. <https://doi.org/10.1021/cr040107v>.
- (52) Melchiorre, P. Cinchona-based Primary Amine Catalysis in the Asymmetric Functionalization of Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (39), 9748–9770. <https://doi.org/10.1002/anie.201109036>.
- (53) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. Asymmetric Organic Catalysis with Modified Cinchona Alkaloids. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 621–631. <https://doi.org/10.1021/ar030048s>.
- (54) Madarász, Á.; Dósa, Z.; Varga, S.; Soós, T.; Csámpai, A.; Pápai, I. Thiourea Derivatives as Brønsted Acid Organocatalysts. *ACS Catal.* **2016**, *6* (7), 4379–4387. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00618>.

- (55) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12672–12673. <https://doi.org/10.1021/ja036972z>.
- (56) Andrés, J. M.; Losada, J.; Maestro, A.; Rodríguez-Ferrer, P.; Pedrosa, R. Supported and Unsupported Chiral Squaramides as Organocatalysts for Stereoselective Michael Additions: Synthesis of Enantiopure Chromenes and Spirochromanes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8444–8454. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01177>.
- (57) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. Bifunctional Amine-Squaramides: Powerful Hydrogen-Bonding Organocatalysts for Asymmetric Domino/Cascade Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (2–3), 253–281. <https://doi.org/10.1002/adsc.201401003>.
- (58) Mori, K.; Akiyama, T. Brønsted Acids: Chiral Phosphoric Acid Catalysts in Asymmetric Synthesis. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley, 2013; pp 289–314. <https://doi.org/10.1002/9783527658862.ch11>.
- (59) Lu, N.; Li, R.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. Enantio- and Diastereoselective Nitro-Mannich Reaction of α -Aryl Nitromethanes with Amidosulfones Catalyzed by Phase-Transfer Catalysts. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (9), 4668–4676. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00306>.
- (60) Wang, B.; Liu, Y.; Sun, C.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Bearing Multiple Hydrogen-Bonding Donors: Highly Efficient Catalysts for Enantio- and Diastereoselective Nitro-Mannich Reaction of Amidosulfones. *Org. Lett.* **2014**, *16* (24), 6432–6435. <https://doi.org/10.1021/ol503264n>.
- (61) Freund, M.; Tsogoeva, S. B. Peptides for Asymmetric Catalysis. In *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis*; Gruttadauria, M., Giacalone, F., Eds.; Wiley, 2011; pp 529–578. <https://doi.org/10.1002/9781118087992.ch13>.
- (62) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. Asymmetric Catalysis Mediated by Synthetic Peptides. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5759–5812. <https://doi.org/10.1021/cr068377w>.
- (63) Asymmetric Catalysis by Alkaloids. In *Topics in Stereochemistry*; Wynberg, H., Ed.; Topics in Stereochemistry; Wiley, 1986; Vol. 16, pp 87–129. <https://doi.org/10.1002/9780470147252>.
- (64) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. Mechanisms in Aminocatalysis. *Chem Commun* **2011**, *47* (2), 632–649. <https://doi.org/10.1039/C0CC02417A>.
- (65) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. Asymmetric Catalysis by Chiral Hydrogen-Bond Donors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (10), 1520–1543. <https://doi.org/10.1002/anie.200503132>.
- (66) Mannich, C.; Krösche, W. Ueber Ein Kondensationsprodukt Aus Formaldehyd, Ammoniak Und Antipyrin. *Arch Pharm* **1912**, *250* (1), 647–667. <https://doi.org/10.1002/ardp.19122500151>.
- (67) Mannich Reaction. Organic Chemistry Portal. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/mannich-reaction.shtml>.
- (68) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. Modern Variants of the Mannich Reaction. *Angew. Chem. - Int. Ed.* **1998**, *37* (8), 1044–1070. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(19980504\)37:8<1044::aid-anie1044>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(19980504)37:8<1044::aid-anie1044>3.0.co;2-e).
- (69) Lv, H.; Du, Y.; Zhang, H.; Zheng, Y.; Yan, Z.; Dong, N. Advances in Mannich-type Reactions Based on the Classification of Compounds with Activated α -H. *ChemistrySelect* **2023**, *8* (21), e202300173. <https://doi.org/10.1002/slct.202300173>.
- (70) List, B. The Direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (38), 9336–9337. <https://doi.org/10.1021/ja001923x>.
- (71) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. 3-Trifluoromethanesulfonamido-Pyrrolidine: A General Organocatalyst for *Anti*-Selective Mannich Reactions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 1029–1032. <https://doi.org/10.1021/ol8000975>.
- (72) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. The Mannich Reaction of Malonates with Simple Imines Catalyzed by Bifunctional Cinchona Alkaloids: Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (18), 6048–6049. <https://doi.org/10.1021/ja060716f>.

- (73) Kuwano, S.; Suzuki, T.; Hosaka, Y.; Arai, T. A Chiral Organic Base Catalyst with Halogen-Bonding-Donor Functionality: Asymmetric Mannich Reactions of Malononitrile with *N*-Boc Aldimines and Ketimines. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (31), 3847–3850. <https://doi.org/10.1039/C8CC00865E>.
- (74) Kriis, K.; Martõnov, H.; Miller, A.; Erkman, K.; Järving, I.; Kaasik, M.; Kanger, T. Multifunctional Catalysts in the Asymmetric Mannich Reaction of Malononitrile with *N*-Phosphinoylimines: Coactivation by Halogen Bonding versus Hydrogen Bonding. *J. Org. Chem.* **2022**, 87 (11), 7422–7435. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00674>.
- (75) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Trans*-1,2-Diaminocyclohexane Derivatives as Chiral Reagents, Scaffolds, and Ligands for Catalysis: Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (8), 3161–3196. <https://doi.org/10.1021/cr9407577>.
- (76) Duan, S.; Li, S.; Ye, X.; Du, N.-N.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. Enantioselective Synthesis of Dialkylated α -Hydroxy Carboxylic Acids through Asymmetric Phase-Transfer Catalysis. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (15), 7770–7778. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01081>.
- (77) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (2), 140–177. <https://doi.org/10.1021/op500305s>.
- (78) Schultz, D. M.; Sawicki, J. W.; Yoon, T. P. An Improved Procedure for the Preparation of Ru(Bpz)₃(PF₆)₂ via a High-Yielding Synthesis of 2,2'-Bipyrazine. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 61–65. <https://doi.org/10.3762/bjoc.11.9>.
- (79) Corcoran, R. C.; Bang, S. H. Iodopyridines from Bromo- and Chloropyridines. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (47), 6757–6758. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97163-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97163-6).
- (80) Auth, J.; Mauleón, P.; Pfaltz, A. Synthesis of Functionalized Pyridinium Salts Bearing a Free Amino Group. *Arkivoc* **2014**, 2014 (3), 154–169. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.398>.
- (81) Xu, D.; Yang, S.; Gao, A.; Yang, Z. NaClO₂-Mediated Preparation of Pyridine-2-Sulfonyl Chlorides and Synthesis of Chiral Sulfonamides. *J. Sulfur Chem.* **2020**, 41 (5), 463–473. <https://doi.org/10.1080/17415993.2020.1775834>.
- (82) Esquivias, J.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. Alkylation of Aryl *N*-(2-Pyridylsulfonyl)Aldimines with Organozinc Halides: Conciliation of Reactivity and Chemoselectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (48), 9257–9260. <https://doi.org/10.1002/anie.200703239>.
- (83) Yang, K.; Jiang, M.; Liu, J. Synthesis of Chiral β -Aminomalonates from 2-Chlorotetrafluoroethanesulfinyl Aldimines through the Mannich Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015 (14), 3109–3115. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500134>.
- (84) Pak, C. S.; Lim, D. S. DEPROTECTION OF 2-PYRIDYL SULFONYL GROUP FROM PYRIDINE-2-SULFONAMIDES BY MAGNESIUM IN METHANOL. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (14), 2209–2214. <https://doi.org/10.1081/SCC-100104475>.
- (85) Kaasik, M.; Martõnova, J.; Erkman, K.; Metsala, A.; Järving, I.; Kanger, T. Enantioselective Michael Addition to Vinyl Phosphonates via Hydrogen Bond-Enhanced Halogen Bond Catalysis. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (21), 7561–7568. <https://doi.org/10.1039/D1SC01029H>.

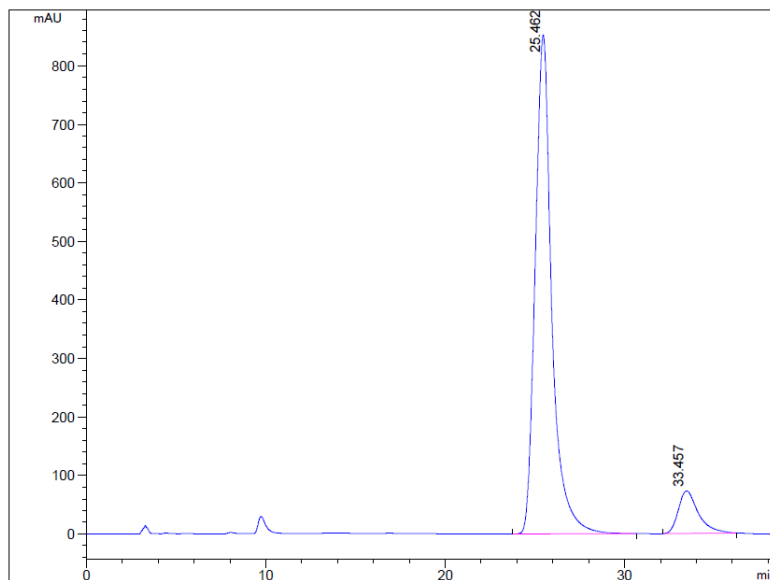
Lisad

Lisa 1. Ühendi 41 HPLC kromatogrammid



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

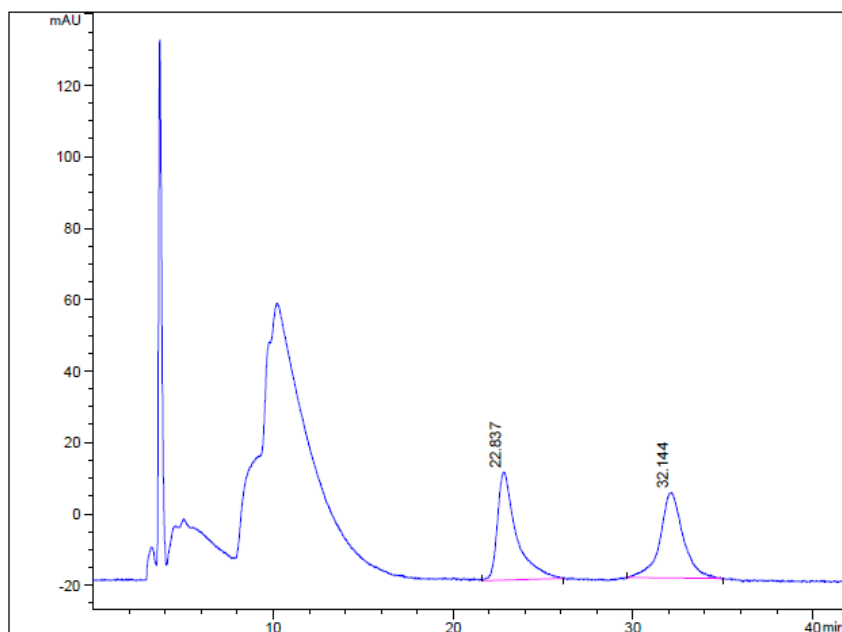
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	26.824	BB	1.011	19970.770	50.319	
2	34.717	BB	1.275	19717.193	49.681	



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

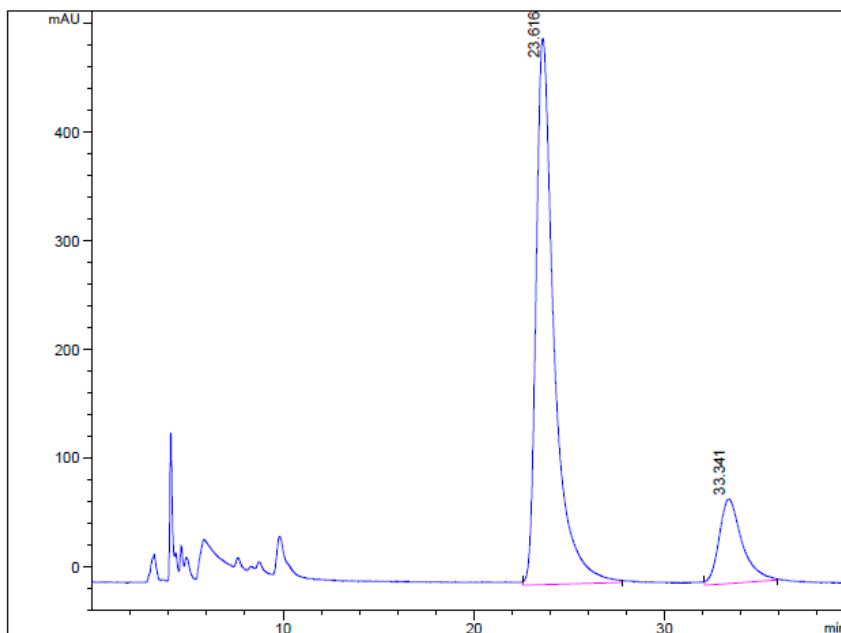
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	25.462	BB	0.964	54601.063	90.644	
2	33.457	MM	1.292	5635.609	9.356	

Lisa 2. Ühendi 42 HPLC kromatogrammid



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

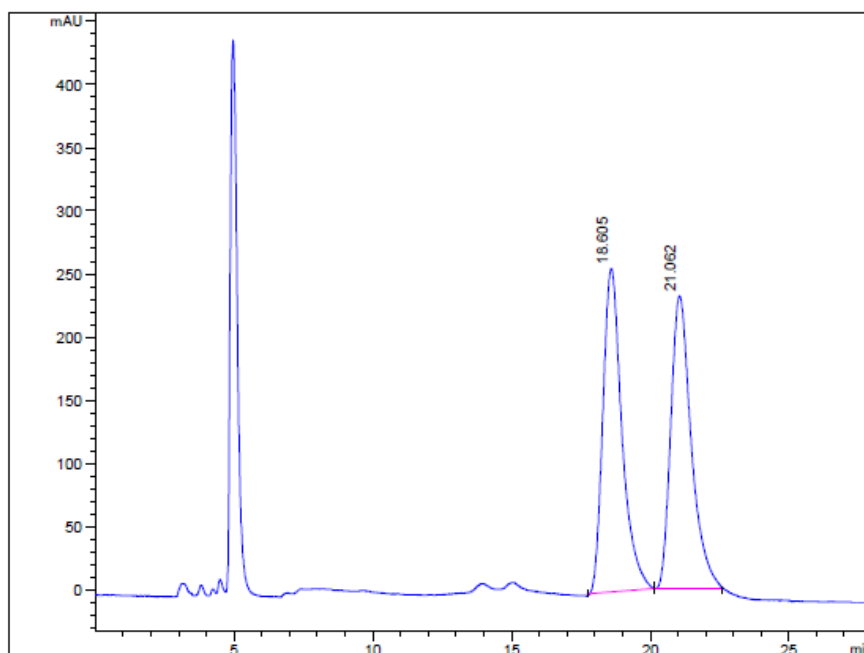
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	22.837	MM	1.210	2200.056	50.850	
2	32.144	MM	1.483	2126.539	49.150	



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

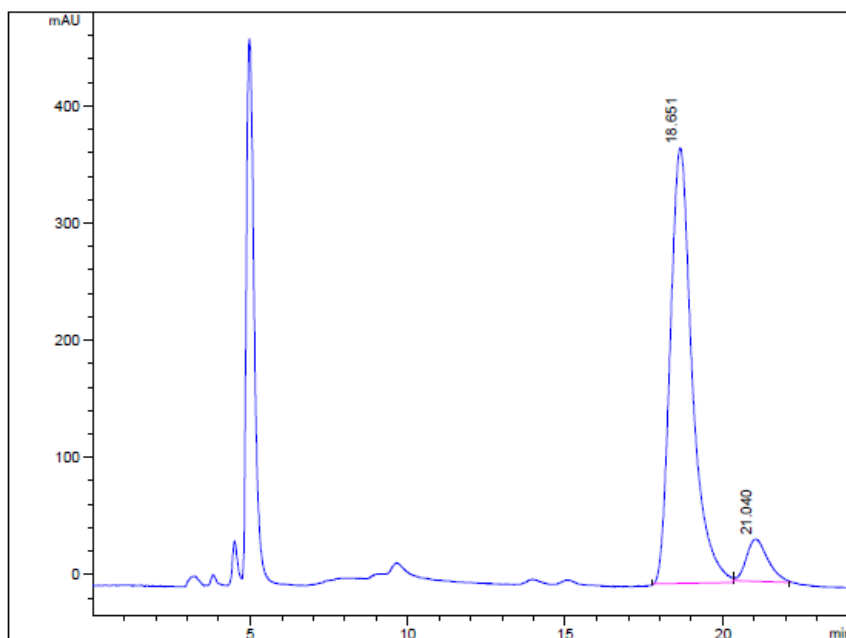
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	23.616	MM	1.098	33141.668	83.602	
2	33.341	MM	1.394	6500.412	16.398	

Lisa 3. Ühendi 43 HPLC kromatogramm



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

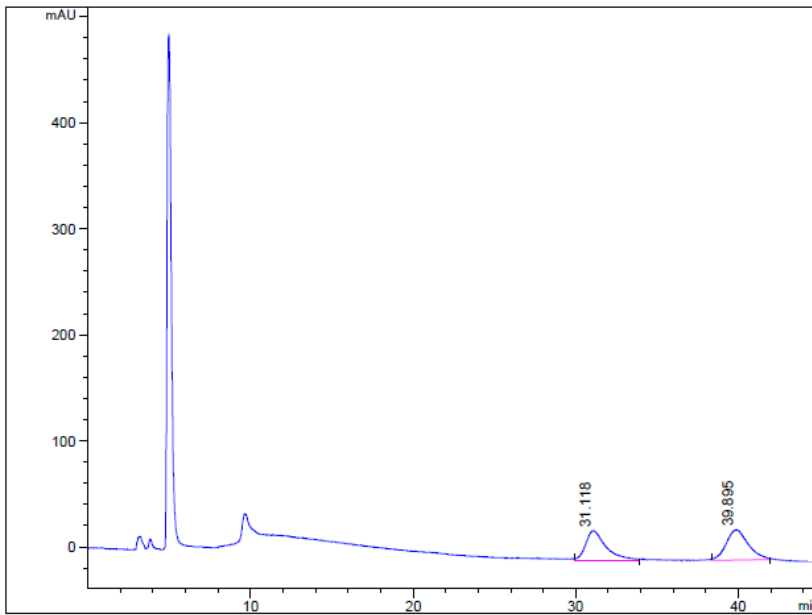
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	18.605	MM	0.793	12170.794	50.647	
2	21.062	MM	0.854	11859.655	49.353	



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

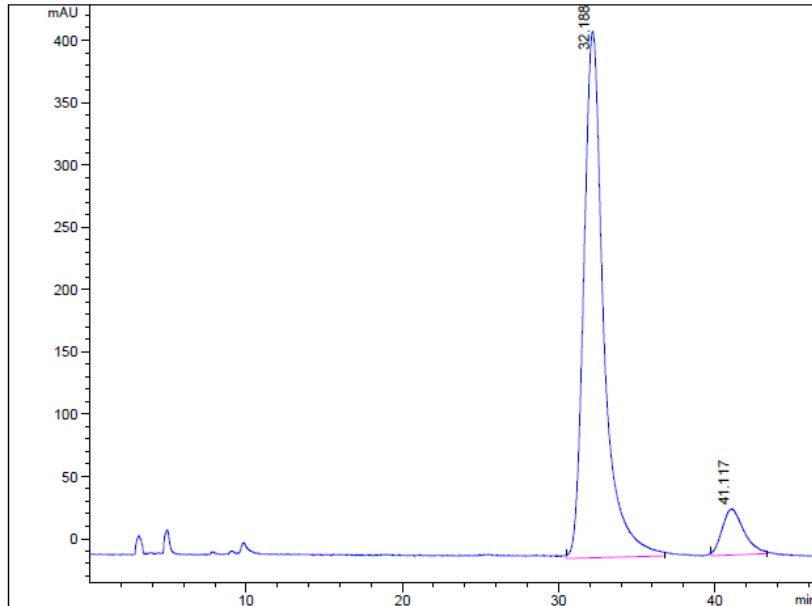
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	18.651	MM	0.807	17996.297	91.330	
2	21.040	MM	0.791	1708.401	8.670	

Lisa 4. Ühendi 44 HPLC kromatogramm



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

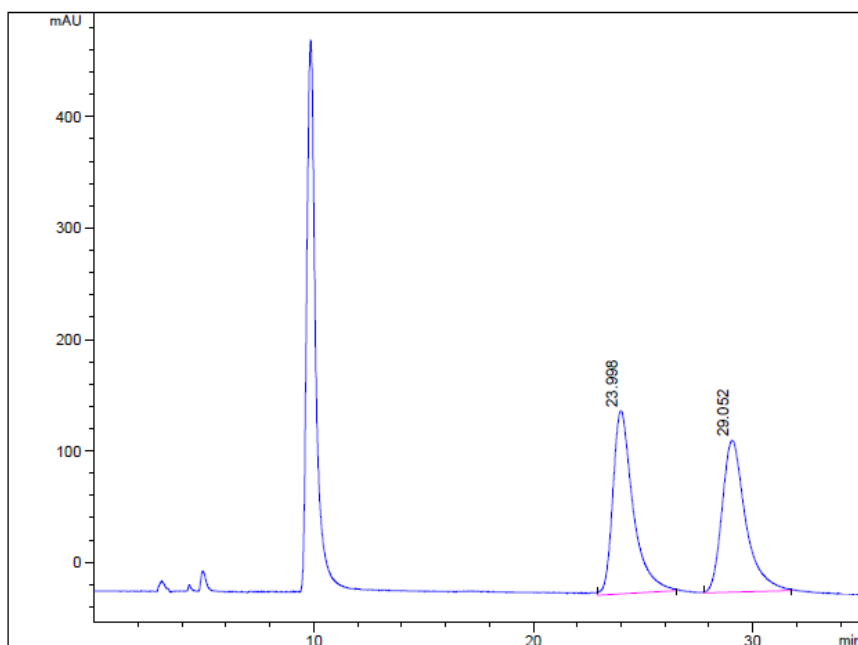
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	31.118	MM	1.476	2479.702	47.913	
2	39.895	MM	1.573	2695.774	52.087	



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

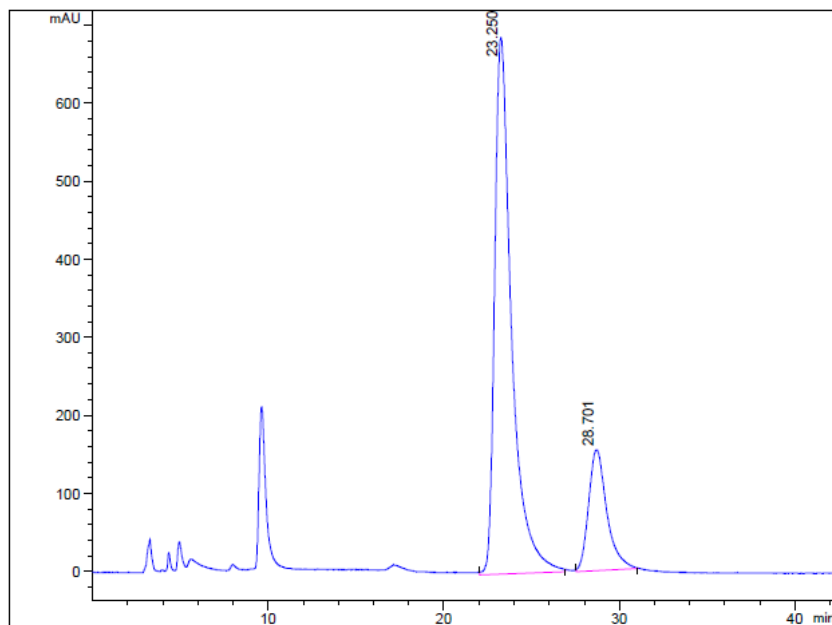
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	32.188	MM	1.475	37410.918	91.254	
2	41.117	MM	1.613	3585.338	8.746	

Lisa 5. Ühendi 45 HPLC kromatogrammid



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

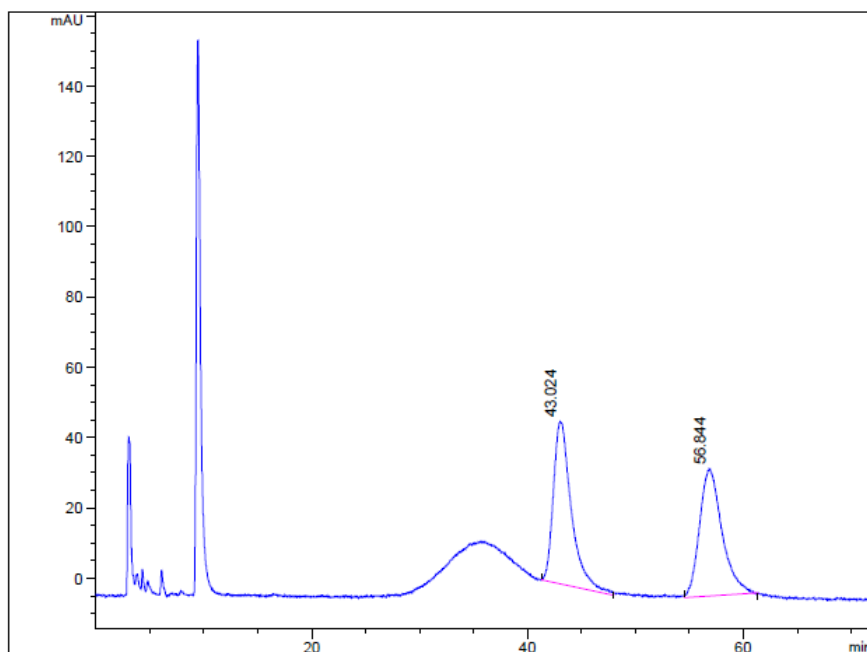
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	23.998	MM	1.073	10575.596	50.965	
2	29.052	MM	1.244	10175.152	49.035	



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

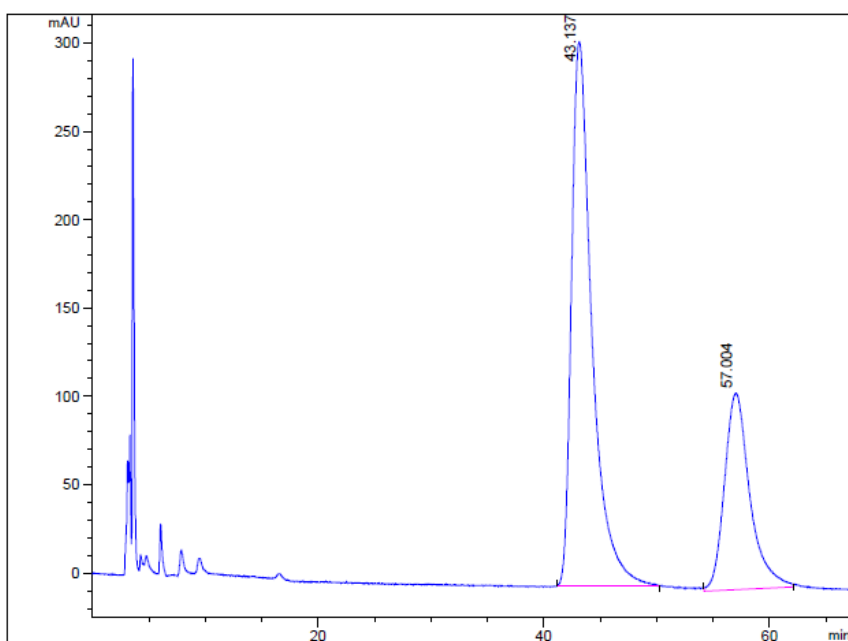
Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	23.250	MM	1.116	46070.250	80.418	
2	28.701	MM	1.205	11218.050	19.582	

Lisa 6. Ühendi 46 HPLC kromatogramm



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	43.024	MM	1.930	5338.261	50.456	
2	56.844	MM	2.419	5241.727	49.544	



Signal 1: MWD1 A, Sig=215,50 Ref=360,100

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	43.137	MM	2.104	38890.613	69.088	
2	57.004	MM	2.607	17400.531	30.912	

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina Mia Peterson

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Kiraalsete multifunktsionaalsete organokatalüsaatorite süntees ja rakendus,
mille juhendaja on Kadri Kriis,

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.

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

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

13. jaanuar 2025

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 loomingulise tegevusega ning lõputöö kaas- või ühisautor(id) ei ole andnud lõputööd kaitstvale üliõpilasele kindlaksmääratud tähtjaks nõusolekut lõputöö reprodutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.