



KIRAALSE MULTIFUNKTSIONAALSE HALOGEENSIDEME- DONOORSE KATALÜSAATORI SÜNTEES

Bakalaureusetöö

Üliõpilane: Mia Peterson

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

Õpperekava: Rakenduskeemia, toidu- ja geenitehnoloogia

Autorideklaratsioon

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

Autor: Mia Peterson

[allkiri ja kuupäev]

Töö vastab bakalaureusetööle esitatavatele nõuetele.

Juhendaja: Kadri Kriis

[allkiri ja kuupäev]

Töö on lubatud kaitsmisele.

Kaitsmiskomisjoni esimees: Vello Tõugu

[allkiri ja kuupäev]



SYNTHESIS OF A CHIRAL MULTIFUNCTIONAL CATALYST WITH A HALOGEN BONDING DONOR SITE

Bachelor's thesis

Student: Mia Peterson

Supervisor: Kadri Kriis PhD, Department of Chemistry and Biotechnology, senior researcher

Study programme: Applied Chemistry, Food and Gene Technology

Tallinn 2022

Sisukord

Sisukord	4
Lühendid	6
Sissejuhatus	7
1. Kirjanduse ülevaade	8
1.1 Asüümmeetriline organokatalüüs	8
1.2 Halogeenside	10
1.3 Halogeensideme katalüüs	14
1.4 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte	18
2. Töö eesmärk	19
3. Tulemused ja arutelu	20
4. Kokkuvõte	27
Abstract	28
5. Eksperimentaalne osa	29
5.1 Katalüsaatorite süntees	29
5.1.1 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-diaminotsükloheksaani vabastamine <i>L</i> -viinhappe soolast	29
5.1.2 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani <i>p</i> -TsOH soola süntees	29
5.1.3 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani vabastamine <i>p</i> -TsOH soolast	30
5.1.4 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül}isoindoliin-1,3-diooni süntees	30
5.1.5 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -dimetüültükloheksaan-1,2-diamiini süntees	31
5.1.6 <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiidi süntees	32
5.1.7 2-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül}isoindoliin-1,3-dioon süntees	33
5.1.8 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(pürrolidiin-1-üül)-1,2-diaminotsükloheksaani süntees	33
5.1.9 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo- <i>N</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)bensamiidi süntees	34
5.2 Katalüüsireaktsioon	34
Tänuavaldused	36
Kasutatud materjalid	37
Lisad	40
Lisa 1. Ühendi 2 ¹ H TMR spekter	40
Lisa 2. Ühendi 3 ¹ H TMR spekter	41
Lisa 3. Ühendi 3 ¹³ C TMR spekter	42
Lisa 4. Ühendi 4 ¹ H TMR spekter	43

Lisa 5. Ühendi 4 ^{13}C TMR spekter	44
Lisa 6. Ühendi 5 ^1H TMR spekter	45
Lisa 7. Ühendi 5 DEPT TMR spekter	46
Lisa 8. Ühendi 6 ^1H TMR spekter	47
Lisa 9. Ühendi 7 ^1H TMR spekter	48
Lisa 10. Ühendi 7 ^{13}C TMR spekter	49
Lisa 11. Ühendi 7 ^{19}F TMR spekter	50
Lisa 12. Ühendi 8 ^1H TMR spekter	51
Lisa 13. Ühendi 8 ^{13}C TMR spekter	52
Lisa 14. Ühendi 9 ^1H TMR spekter	53
Lisa 15. Ühendi 9 ^{13}C TMR spekter	54
Lisa 16. Ühendi 10 ^1H TMR spekter	55
Lisa 17. Ühendi 10 ^{13}C TMR spekter	56
Lisa 18. Ühendi 10 ^{19}F TMR spekter	57
Lisa 19. Ühendi 11 ^1H TMR spekter	58
Lisa 20. Ühendi 11 ^{13}C TMR spekter	59
Lisa 21. Ühendi 11 ratsemaadi HPLC kromatogramm.....	60
Lisa 22. Asümmeetrilise katalüüsiprodukti 11 HPLC kromatogramm.....	61

Lühendid

Boc – *tert*-butüüloksükarbonüül
DACH – diaminotsükloheksaan
DCM – diklorometaan
DMF – dimetüülformamiid
EDC – *N*-(3-dimetüülaminopropüül)-*N'*-etüülkarbodiimiid
ee – enantiomeerne liig
ekv – ekvivalent
Et – etüül
Et₃N – trietüülamiiin
Et₂O – dietüüleeter
EtOH – etanol
HB – vesinikside
Hex - heksaan
HOBr – 1-hüdroksübensotriasool
HPLC – kõrgsurvevedelikkromatograafia
HRMS – körglahutuvusega massispektromeetria
iPA – isopropüülalkohol
IUPAC – Rahvusvaheline Puhta ja Rakenduskeemia Liit
Kat – katalüsaator
LB – Lewisi alus
MCPBA – *meta*-kloroperoksübensoehape
Me – metüül
MeOH – metanool
Mes – mesitüleen (1,3,5-trimetüülbenseen)
mol% – moolprotsent
n – mittesiduv orbitaal
Nu – nukleofiil
σ* – lõdvendav orbitaal
t-Bu – *tert*-butüül
TMR – tuumamagnetresonantsspektroskoopia
OTf – trifluorometaansulfonaat
PE – petrooleeter
Ph – fenüül
p-TsOH – *para*-tolueensulfoonhape
R – orgaaniline funktsionaalne rühm
rt – toatemperatuur
ÕKK – õhukese kihi kromatograafia
X – halogeenaatom
XB – halogeenside

Sissejuhatus

Väikeste orgaaniliste molekulide kasutamisest keemiliste reaktsioonide katalüüsimiseks on üksikuid näiteid juba alates 19. sajandi teisest poolest. Sellest hoolimata uskusid teadlased pikalt, et eksisteerib vaid kahte tüüpi enantioselektiivseid katalüsaatoreid: metallid ja ensüümid.¹ Asüümmeetriline organokatalüüs tõusis nende kõrvale alles 21. sajandi alguses. Selle eest võib tänada Benjamin Listi ja David MacMillanit, kellele anti ka 2021. aasta Nobeli preemia keemias asüümmeetrilise organokatalüüsi arendamise eest.² Üksteisest sõltumatult avaldasid List ja MacMillan aastal 2000 artiklid, kus sellel ajal suhteliselt uut katalüüsitiipi kasutati.^{3,4} Sellest sai alguse niinimetatud „kullapalavik“ – organokatalüüsi vallas tehtav teadustöö hulk kasvas plahvatuslikult.⁵ Kakskümmend aastat hiljem on organokatalüüs jätkuvalt populaarne kaasaegse asüümmeetrilise katalüüsi uurimisvaldkond ning on saanud varem tundud ensümaatilise ja organometallilise katalüüsi kõrval kolmandaks oluliseks enantioselektiivse sünteesi haruks.^{2,5}

Organokatalüüsил on ensümaatilise ja organometallilise katalüüsi ees mitmeid eeliseid, eelkõige lihtsus ja võrdlemisi madalad kulud. Orgaanilised ühendid on enamasti hapniku ja õhuniiskuse käes stabiilsed (erinevalt mitmetest organometallilistest ühenditest), mis tähendab, et nende säilitamisel ja reaktsioonide läbiviimisel ei ole reeglinälgimine vaja erilisi tingimusi (s.t. eriti kuivi reagente ja solvente). Suur valik orgaanilisi ühendeid, mis sobivad organokatalüsaatoriteks või nende sünteesiks, on looduslikest allikatest enantiomeerselt puhasena kättesaadavad (näiteks erinevad aminohapped, süsivesikud ja hüdroksühapped). Seetõttu on kiraalsete organokatalüsaatorite tootmine odav ja kergesti teostatav erinevates kogustes. Tüüpiliselt on katalüsaatoriteks sobivad orgaanilised molekulid mittetoksilised, mis teeb katalüüsi ohutumaks ja keskkonnasõbralikumaks. Viimase kahe kümnendi jooksul on töestatud organokatalüüsi efektiivsust reaktsiooniproduktide stereokeemiat kontrollides ning seetõttu on organokatalüüs leidnud ohtralt rakendusi looduslikest leiduvate ja nendele sarnaste ühendite totaalsünteesil. Kuna suur osa tänapäeva ravimitest põhinevad looduslikel ühenditel, on need heaks allikaks toimeainete avastamisel ning tootmisel.⁵ Organokatalüüs langeb hästi kokku ka rohelise keemia põhimõtetega. Seda tänu väljatöötatud solvendifabadele metoodikatele, selektiivsemate katalüsaatorite disainivõimalustele ja sünteesile, mitmekomponentsetele ühe-anuma („one-pot“) reaktsioonidele ja katalüsaatorite taaskasutamisele.⁶

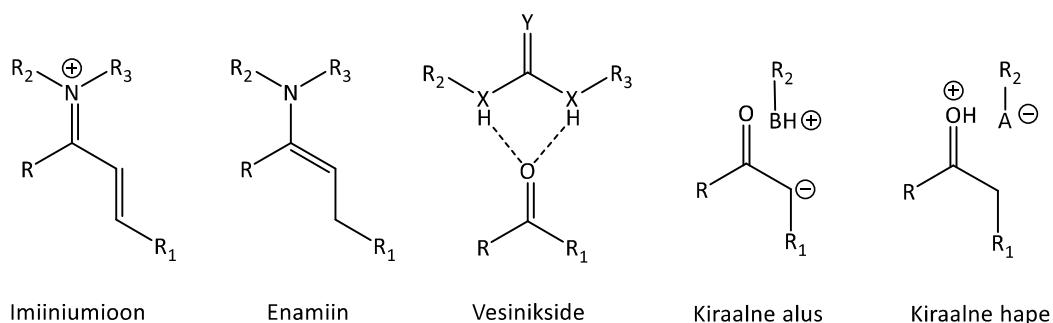
Mittekovalentsel halogeensidemel põhinev aktivatsiooniviis on enantioselektiivses organokatalüüsis võrdlemisi uus ja veel väheuuritud valdkond.⁷ Halogeenside on sarnane vesiniksidemele, mis on üks enimuuritud organokatalüüsi aktivatsiooniviise. Halogeensidet loodetakse kasutada vesiniksideme alternatiivina sobivate katalüsaatorite disainimisel sellistele substraatidele, kus vesiniksideme katalüsaator pole piisavalt efektiivne.⁸ Kiraalsete halogeensideme katalüsaatorite disainil on halogeensideme omadustest tingitud teatavad väljakutsed, mille üheks lahenduseks võib olla bi- või multifunktionsaalsete katalüsaatorite disainimine.⁷

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks oli sünteesida kiraalne multifunktionsaalne katalüsaator, millel on potentsiaalne halogeensideme doonorne fragment ning kontrollida selle efektiivsust valitud katalüüsireaktsioonis.

1. Kirjanduse ülevaade

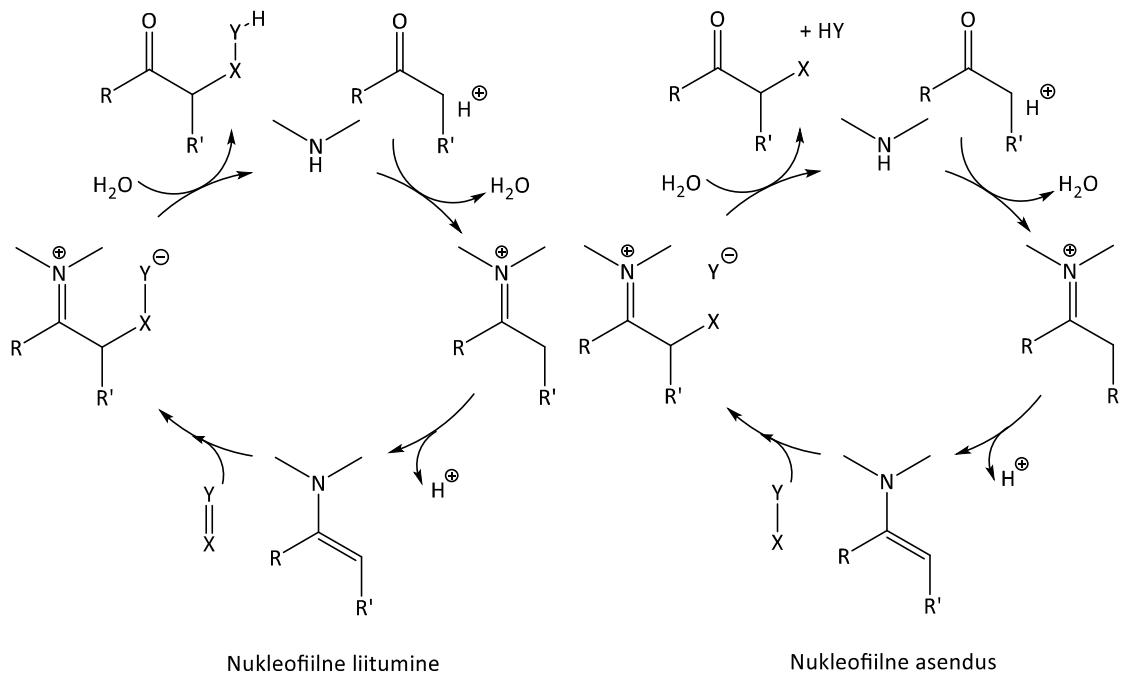
1.1 Asümmeetriline organokatalüüs

Erinevaid lähteainete aktivatsiooniviise silmas pidades saab asümmeetrilise organokatalüüsi jaotada alavaldkondade vahel. Üldine aktivatsiooniviis kirjeldab kiraalsete reaktiivsete orgaaniliste ühendite liiki, mis osaleb katalüsaatorina mitmetes reaktsioonides, andes pidevalt kõrget enantioselektiivsust. Kui üldised aktivatsiooniviisid on kehtestatud, siis saab neid kasutada uute kiraalsete katalüsaatorite disainimisel. Organokatalüüs jaotub aktivatsiooniviiside järgi: kovalentsel sidemel põhinevaks aminokatalüüsiks (enamiin- ja iminiumkatalüüs), mittekovalentsel sidemel põhinevaks vesinik- ja halogeensideme katalüüsiks ja kiraalse ioonpaari abil toimuvaks katalüüsiks (Joonis 1).¹



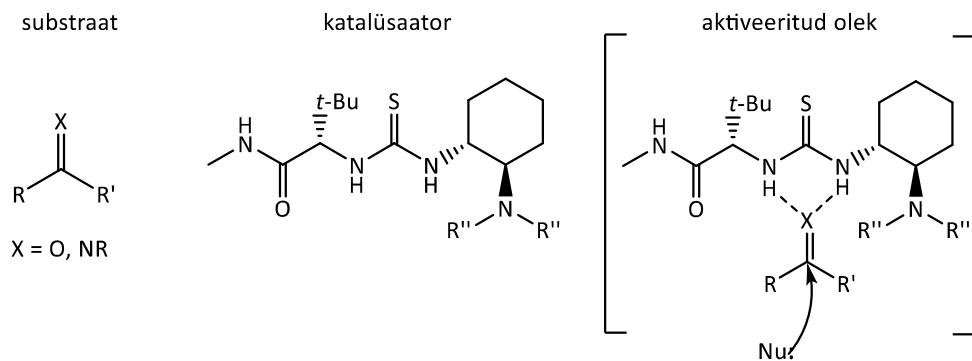
Joonis 1. Erinevad lähteaine aktivatsiooniviisid organokatalüüsides

Esimene defineeritud ja „disainitud“ aktivatsiooniviis, aastast 2000, on iminiumkatalüüs. See põhineb kiraalsete amiiniide võimel funktsioneerida enantioselektiivsete katalüsaatoritena reaktsioonides, kus traditsiooniliselt on kasutatud katalüsaatoritena Lewisi happeid.¹ 1971. aastal avaldasid üksteisest sõltumatult kaks teadlaste gruupi, Hajos ja Parrish⁹ ning Weichert, Sauer ja Eder¹⁰, teadustööd enantioselektiivsest sisemolekulaarsest aldoolreaktsioonist, mida Wieland-Miescheri ketooni sünteesil katalüüsides *L*-proliin. Üldise aktivatsiooniviisina defineeriti aminokatalüüs aga 30 aastat hiljem, 2000. aastal, kui Barbas, Lerner ja List kasutasid asümmeetrilist enamiinkatalüüs, et funktsionaliseerida karbonüürühma sisaldavad ühendid α -süsiniku juures.³ Enamiinkatalüüs toimub nukleofiilse liitumise või asendusena, sõltuvalt elektrofiili tüübist. Kaksiksidemega elektrofiilid (näiteks aldehydid, imiinid või Michaeli aktseptorid) annavad nukleofiilse liitumisreaktsiooni, üksiksidemega elektrofiilid (näiteks alküülhaliidid) annavad nukleofiilset asendusreaktsiooni. Amiini sisaldav katalüsaator interakteerub ketooniga, tekib iminiumion, milles omakorda enamiin-vahéühend. Enamiini atakeerib nukleofiil. Tekkinud iminium hüdrolüüsitsakse, eraldub produkt ning katalüsaator väljub algsel kujul (Skeem 1).¹¹



Skeem 1. Enamiinkatalüüs skeem

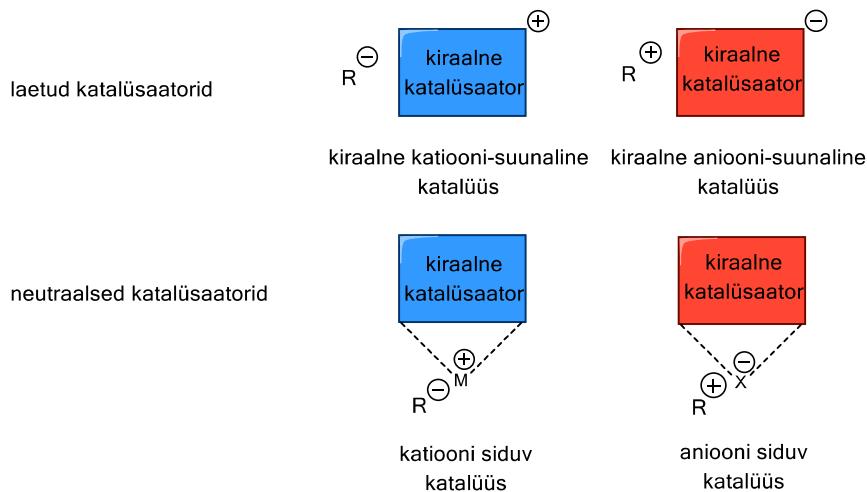
1980. aastate alguses avastati mitmeid katalüütisi asümmeetrisi protsesse, mis viitasid, et substraadi aktiveerimine ja üleminekufaas võksid toimuda tänu vesiniksidemele (HB). Kuid neid avastusi peeti erandlikeks, arvati, et vesinikside pole asümmeetrises katalüüsides piisavalt aktiveeriv ja suunav. Selline mõtteviis lükati ümber 1998.-1999. aastal, kui Jacobsen¹² ja Corey¹³ üksteisest sõltumatult tehtud töödes kirjutasid Streckeri reaktsiooni asümmeetrisest variatsioonist, kus kasutati elektrofiilide imiinide aktiveerimiseks vesiniksidet andvaid kiraalseid organokatalüsaatoreid (Skeem 2).¹ Neli aastat hiljem, 2002. aastal, näitas Jacobsen, et neid tiouurea funktsionaalsusel töötavaid katalüsaatoreid saab kasutada teisteski reaktsioonides – sellest algas enantioselektiivsete vesiniksideme katalüsaatorite üldine kasutamine aktivatsiooniviisisina.¹⁴



Skeem 2. Vesiniksideme katalüüs. Nu – nukleofiiil.

Kiraalne ionpaar võib olla reaktsiooni katalüüsiv faasiülekande katalüsaator, või moodustuda kiraalse happe osalusel, mille abil viakse läbi substraadi protoneerimine, ja ka kiraalse alusega, mis deprotoneerib lähteainet aktiveerides seda seeläbi. Kiraalse ionpaari abil toimuva katalüüs saab jaotada neljaks klassiks. Laetud katalüsaatoritega toimuvad kiraalne katatooni-suunaline katalüüs

ning kiraalne aniooni-suunaline katalüüs, neutraalsete katalüsaatoritega katiooni siduv katalüüs ning aniooni siduv katalüüs (Joonis 2).¹⁵

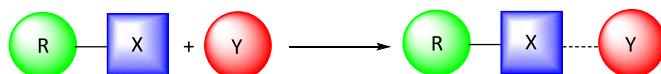


Joonis 2 Kiraalse ionpaari katalüüsi klassid

Kiraalse ionpaari katalüüs on nõrga suunatusega, kuid sellegipoolest on sünteesitud suurepärasest enantioselektiivsust tagavaid kiraalseid ionpaari katalüsaatoreid. Need katalüsaatorid sisaldavad struktuurielemente, mis on võimelised stereoselektiivsust määrvates üleminekufaasides indutseerima spetsiifilisi tõmbe- ja tõukejõudusid.¹⁵

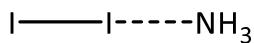
1.2 Halogeenside

Halogeenside (XB) tekib siis, kui molekuli elektrofiilse piirkonna, milleks on halogeenaatomi elektrofiilne osa, ja teise või sama molekuli nukleofiilse piirkonna vahel esinevad tõmbejõul põhinevad interaktsioonid (Skeem 3). Tüüpiliselt tähistatakse halogeensidet kolme täpiga R-X···Y, kus R-X on halogeensideme doonor, milles X on halogeenaatom ja R on halogeniga kovalentselt seotud molekuli osa ning Y on halogeensideme aktseptor, mis on molekul, kus on vähemalt üks nukleofiilne piirkond.¹⁶



Skeem 3. Halogeensideme moodustumine

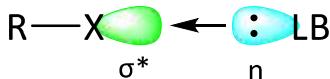
Esimene näide halogeensidemest päritineb 19. sajandi algusest, kui J.J. Colin juhuslikult sünteesis I₂···NH₃ kompleksi (Joonis 3). 50 aastat hiljem tuvastas F. Guthrie selle kompleksi I₂ ja NH₃ vahelise stöhhiomeetrilise suhte (1:1). Sellegipoolest möödus terve sajand kuni R. Mulliken ja O. Hassel avastasid laenguülekande interaktsioonid, mis rajasid teed taolise kompleksi moodustumist põhjustava sideme olemuse mõistmisele.^{8,17}



Joonis 3. Colini sünteesitud kompleksi molekulaarne koostis

Colini $I_2\cdots NH_3$ kompleksi sünteesile järgnenud kahe sajandi jooksul tehti mitmeid teoreetilisi ja eksperimentaalseid uurimusi, mis aitasid mõista halogeensideme olemust ja viisid selle defineerimiseni Rahvusvahelise Puhta ja Rakenduskeemia Liidu (IUPAC) poolt 2013. aastal.^{16,17}

Halogeenside on sisuliselt Lewisi happe-aluse interaktsioon, kus Lewisi happena käitub orgaanilise või anorgaanilise rühmaga kovalentselt seotud halogeenaatom ning Lewisi alusena käitub halogeensideme aktseptor.¹⁷ Halogeensideme interaktsioone selgitati klassikaliselt Mullikeni laenguülekande kontseptsiooniga.¹⁸ Tõmbejöud on selgitatav osalise elektronide ülekandega $n\rightarrow\sigma^*$ Lewisi aluse (LB) mittesiduvalt orbitaalilt R-X sideme lõdvendavale orbitaalile (Joonis 4).⁸



Joonis 4. $n\rightarrow\sigma^*$ laenguülekanne

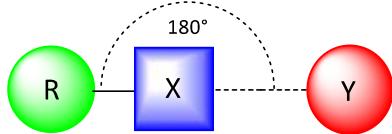
Tüüpilised XB doonorid on dihalogeenid (näiteks I_2 , Br_2 või ICl), haloalkaanid (näiteks CBr_4 või CF_3I), haloareenid (näiteks jodobenseen), haloalküünid (näiteks dijodoatsetülein), halooniumioonid (näiteks difenüüljodoonium) ja haloimiidid (näiteks N -jodosuktsiinimiid). Tüüpilised halogeensideme aktseptorid on jagamata elektronpaariga aatom (näiteks N aatom amiini või püridiini kooseisus ja O aatom karbonüürühmas), π -elektronsüsteem (kordsed sidemed, aromaatsed tuumad) ja anioonid (näiteks haliidi anioon või oksüanion).¹⁶

Tavaliselt peetakse halogeene elektronikasteks, kuid ühendites, kus halogeenaatom on kovalentselt seotud, jaotub selle elektrontihedus anisotroopselt, tekitades erineva elektrontihedusega piirkondi.^{17,19} Halogeenaatomi ümber saab eristada kahte piirkonda (Joonis 5). Kolm vaba elektronpaari moodustavad halogeenaatomi keskosa ümber nii-öelda negatiivse elektrostaatilise potentsiaali vöö – joonisel 5 sinine piirkond. Positiivsema elektrostaatilise potentsiaaliga piirkond, niinimetatud σ -auk, tekib halogeenaatomi R-X telje pikenduse tipus – joonisel 5 punane piirkond. Suhteliselt madalama elektrontihedusega piirkonnana annab σ -auk interaktsioone elektronikaste piirkondadega.^{17,20}



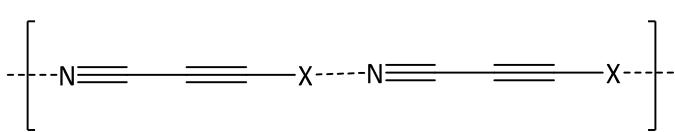
Joonis 5. CF_3I elektrostaatiline potentsiaal

Halogeenside on rohkem suunatud interaktsioon kui vesinikside. Halogeensideme korral paikneb σ -auk halogeeni kovalentse sideme R-X telje pikendusel – seetõttu on R-X…Y nurk alati 180° lähedal (Joonis 6). Nii-öelda „paardumata elektronide vöö“ halogeenaatomi ümber töökub interakteeruva ühendi elektronrikka piirkonnaga ning suurendab veelgi halogeensideme lineaarsust.²¹



Joonis 6. Halogeensideme lineaarsus

Doonori võime halogeensidet moodustada kahaneb reas I > Br > Cl > F. Seda saab seletada σ -augu suurenemisega polariseeritavama halogeenaatomi korral ja vähenemisega elektronegatiivsema halogeenaatomi korral. Näiteks saab tuua katsed 3-X-tsüanoatsetüleenidega ($X = I, Br, Cl$). $N\cdots X$ kaugused nendes ühendites on jodoühendil 2,932 Å, bromoühendil 2,978 Å ja kloroühendil 2,984 Å. Lühem $N\cdots X$ vahemaa tähendab tugevamat seost halogeensideme doonori ja aktseptori vahel (Joonis 7).¹⁷



X	N---X kaugus (Å)
I	2,932
Br	2,978
Cl	2,984

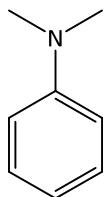
Joonis 7. $N\cdots X$ kaugused 3-X-tsüanoatsetüleenides

Seega on halogeensideme doonori võime sidet anda kergesti häälestatav sobiva halogeeni valimisega. Näiteks joodi vahetamine broomi või kloori aatomist vastu, põhjustab üsnagi suurt interaktsioonienergiate erinevust; fluori aatom üldjuhul halogeensidet ei anna.¹⁷

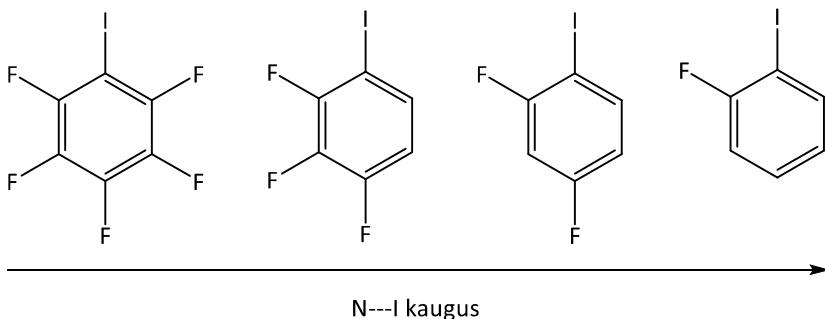
Alternatiivne lähenemine σ -augu magnituudi ehk halogeensideme tugevuse häälestamiseks on XB doonorsaidiga seotud süsinikuatomi hübridisatsiooni muutmine. Mida suurem on s-orbitaali hübridisatsioon halogeenaatomiga kovalentselt seotud süsinikus, seda suurem on XB doonori elektronide sidumise võime (suurenevad elektronaktseptoored omadused). Orgaaniliste XB doonorite, kus teised struktuurierinevused puuduvad, XB moodustumise tugevus kahaneb jadas $C(sp)-X > C(sp^2)-X > C(sp^3)-X$.¹⁷ Halogenitud alküünid on head halogeensideme doonorid.¹⁹

Üldiselt saab XB tugevust häälestada niisuguste kompositsiooniliste ja struktuuriliste muudustustega, mis mõjutavad halogeeniga kovalentselt seotud aatomite, või molekulide osade, elektronaktseptoorseid omadusi. Tugeva elektronaktseptoorse vältmega struktuurifragmentide juuresolek suurendab σ -auku XB doonoraatomil ja tugevdab halogeensidet, mida lähemal elektronaktseptoorne osa halogeenile on, seda tugevam on see efekt. Näiteks haloareenid on head XB doonorid; tundub strateegia halogeenaatomi σ -augu suuruse ja positiivse potentsiaali suurendamiseks on halogeeniga seotud aromaatses tuumas vesinike osaline või täielik väljavahetamine fluoride vastu (Joonis 8).¹⁷

XB aktseptor



XB doonorid



Joonis 8. Fluoriaatomite arvu mõju halogeensideme pikkusele. Lühem kaugus N ja I vahel tähendab tugevamat halogeensidet.

Halogeenide van der Waalsi raadiused (fluor 1,47 Å, kloor 1,75 Å, broom 1,85 Å ja jood 1,98 Å) on suuremad kui vesinikul (1,20 Å), see põhjustab mõningaid erinevusi neid aatomeid hõlmavate interaktsioonide omadustes. Sellel põhjusel on XB moodustumine üldiselt tundlikum steerilisele takistusele kui HB teke.¹⁷

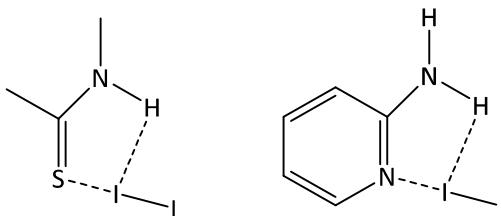
Halogeenaatomeid peetakse tüüpiliselt hüdrofoobseteks. Tüüpiline XB doonorsait (näiteks I või Br aatom) on märkimisväärselt vähem hüdrofiilne kui tüüpiline HB doonorsait (näiteks OH või NH rühm). Halogeensidet võib pidada vesiniksideme hüdrofoobseks analoogiks – XB doonorid ja nendega halogeensideme kaudu seotud aktseptorühendid on pea alati lipofiilsemad, kui struktuurilt analoogsed HB doonorid ja nendega vesiniksideme kaudu seotud reagendid. Tänu nende doonorsaitide erinevusele on halogeenside leidnud kasulikke komplementaarseid rakendusi. Näiteks, ravimi absorptsioon inimese organismis: transpordil sihtmärk-koeni on vaja, et ühend läbiks rakumembraane – halogeenaatomite lisamine suurendab selle lipofiilsust ja võimet rakumembraane läbida.¹⁷

Anioonid, eriti haliidi anioonid, on ühed levinuimad halogeensideme aktseptorid. Üldjuhul XB doonori afiinsus haliidi suhtes kasvab laengu tiheduse kasvades ($\text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{I}^-$).²² Neutraalsed aktseptorid on üldiselt nõrgemad kui elektronrikkad anioonsed aktseptorid. Elementide XB aktseptori tugevus väheneb reas $\text{N} > \text{P} > \text{Se} > \text{S} > \text{O} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Neutraalsetes enimkasutavatest aktseptoraatomitest (O, S, N) on tugevaim lämmastik, seetõttu on just amiine laialdaselt XB aktseptoritena kasutatud. Nii aktseptori polariseeritavus kui ka elektronegatiivsus mõjutavad XB tugevust. Need trendid on näha ka perioodilisustabelis – paremal vasakule liikudes aluselisus ja seega ka aktseptori tugevus kasvab ($\text{N} > \text{O} > \text{F}; \text{P} > \text{S} > \text{Cl}$), aktseptori tugevus kasvab ka rühmades 16 ja 17 ülevalt alla ($\text{Br} > \text{Cl} > \text{F}; \text{Se} > \text{S} > \text{O}$) (Joonis 9).²³

IVA	V A	VI A	VII A	VIII A
C	N	O	F	He
Si	P	S	Cl	Ne
Ge	As	Se	Br	Ar
Sn	Sb	Te	I	Kr
				Xe

Joonis 9. XB aktseptorite tugevuse trendid perioodilisustabelis. Rasvases kirjas on tähistatud levinumad aktseptoraatomid neutraalsetes ühendites.

Mida väiksem on aktseptoraatomi s-orbitaali hübridisatsioon, seda suurem on selle aatomi XB aktseptoorne võime, seda näitlikustab sideme tugevuse kasv järjekorras butaannitriil < püridiin < piperidiin.^{23,24} Asendajad mõjutavad resonantsi, induktsooni, polariseeritavuse ja steeriliste efektide kaudu XB aktseptori tugevust, samuti saab neid efekte kasutada aktseptori tugevuse häälestamiseks vastavale doonorile sobivaks. XB aktseptorühendit võib disainida ka selliselt, et see annab lisaks XB-le ka vesiniksideme (HB), mis saab moodustuda tänu anisotroopsele laengu jaotusele halogeenaatomis (Joonis 10).²³



Joonis 10. Vesiniksideme poolt assisteeritud halogeensidemed

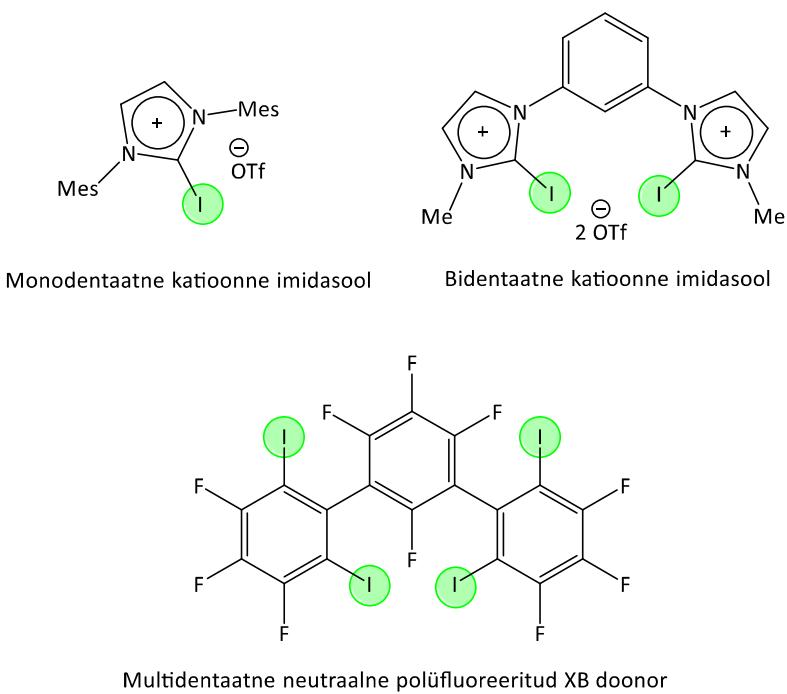
1.3 Halogeensideme katalüüs

Mittekovalentses organokatalüüs on aktivatsioon üle vesiniksideme üks enim uuritud valdkondi. Vesiniksideme baasil on disanitud mitmeid efektiivseid organokatalüsaatoreid. Selle üheks miinuseks on aga fakt, et kõik vesiniksidemel põhinevad katalüsaatorid on suuresti sarnaste omadustega, laialt levinud on kiraalsed tiouuread ja skvaaramiidid. Vesinik- ja halogeensideme sarnasuse töttu hakati uurima võimalust kasutada halogeensidet andvat ühendit katalüsaatorina orgaanilises sünteesis. XB suuremat suunatust saab ära kasutada nii mono-kui ka multidentaatsete XB doonorite disainis eesmärgiga suurendada selektiivsust substraadi suhtes.⁸

XB doonorid on apolaarsetes lahustites parema lahustuvusega kui HB doonorid, mistõttu saab halogeensideme katalüüstist mõelda ka kui vesiniksideme katalüüsi hüdrofoobsest alternatiivist.¹⁷ „Pehmete“ ja „kõvade“ Lewisi hapete teooria järgi on vesinik „kõva“ aatom, aga halogenid „pehmed“ aatomid. „Pehmed“ Lewisi happed seonduvad „pehmete“ ehk polariseeritavate Lewisi alustega, „kõvad“ Lewisi happed „kõvade“ ehk mittepolariseeritavate

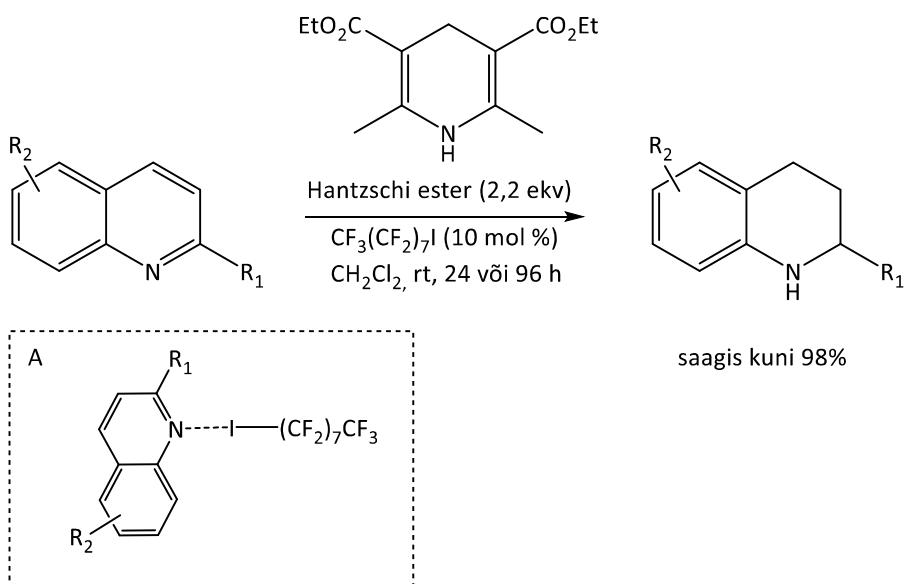
Lewisi alustega.²⁵ Seega kui vesiniksideme kaudu substraadiga interakteeruv katalüsaator pole „pehme“ substraadi jaoks sobiv, siis halogeensideme katalüsaator võib olla heaks alternatiiviks.⁸

Halogeensideme doonorid seonduvad suhteliselt nõrgalt orgaaniliste ühenditega, millel on Lewisi aluseliste omadustega rühmad, näiteks karbonüüli ja imiini funktionsaalsus, seega kasutatakse tugevaid, eelistatult joodil põhinevaid XB doonoreid. Orgaaniliste XB doonorite struktuuri võtmeelemendid põhinevad kas katioonsel skeletil (halotriiasoolid, haloimidasoolid, halobensimidasoolid) või on neutraalsed polüfluoreeritud ja alküüni derivaadid. Nendest enimuuritud XB doonorid on halo-1,2,3-triasoolid ja nende derivaadid. Katioonse skeletiga doonorid on halogeenasesendaja tugevama polariseerituse tõttu tüüpiliselt tugevamad kui vörreldava geomeetriaga neutraalsed doonorid, kuid see-eest on neutraalsed doonorid katioonsetest stabiilsemad. Multidentaatsed XB doonorid, mis annavad rohkem kui ühe halogeensideme, on monodentaatsetest enamasti efektiivsemad (Joonis 11).⁷



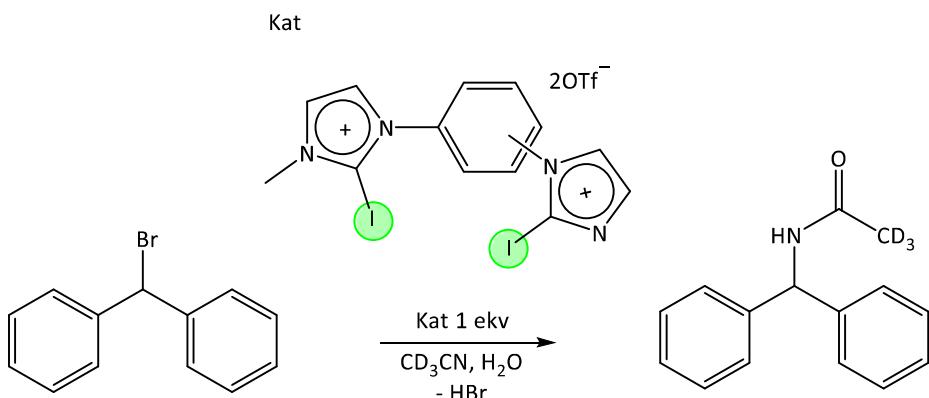
Joonis 11. Mono- ja multidentaatsed XB doonorid.

Halogeensidet kasutati esimest korda teadlikult katalüütisel eesmärgil 2008. aastal kui Bolm et al. kinoliinide redukteerimist Hantzsch estriga katalüüsidsid 1-jodoperfluorooktaaniga (Skeem 4). Oletatavas aktiveeritud olekus tekib halogeenside katalüsaatori joodi ning kinoliini lämmastiku vahel.²⁶



Skeem 4. Esimene teadlikult XB katalüüsitud reaktsioon. A tähistab oletatavat aktiveeritud olekut.

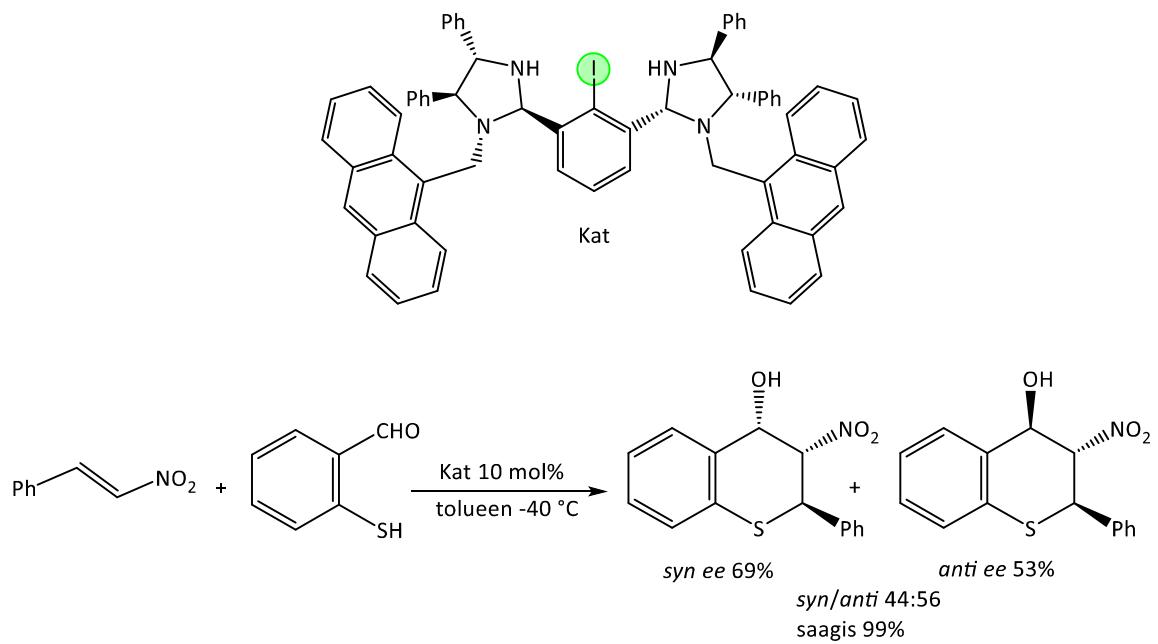
2011. aastal Huber et al. poolt avaldatud artiklis töestati esimest korda lähteainete aktiveerimist üle halogeensideme, nii et Brönstedi happe katalüüs oli kindlalt välisstatud (Skeem 5).²⁷



Skeem 5. Bensüdrüülbromiidi solvolüsüs vesises deutereeritud atsetonitriilis.

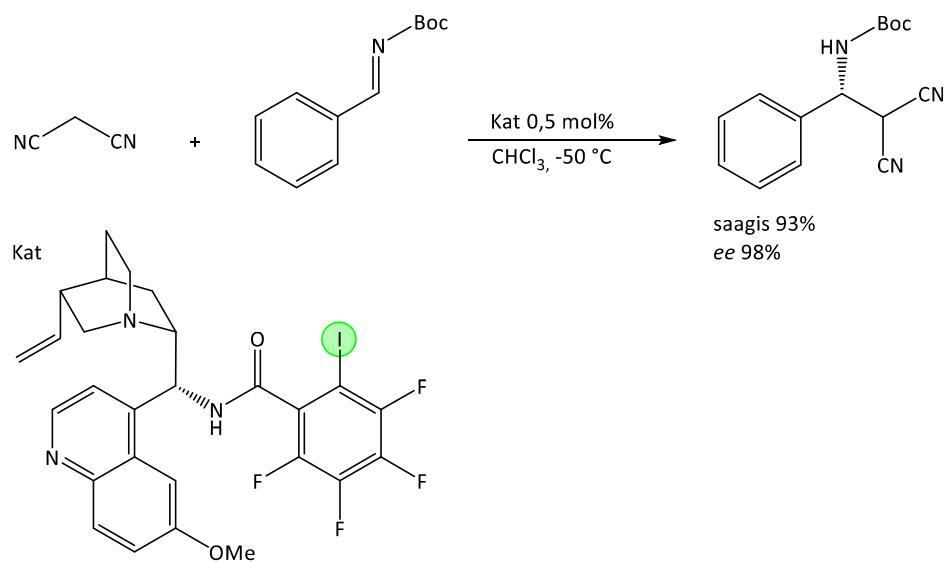
Halogeensideme kasutamist asümmeetrilises katalüüsis on siiani vähe uuritud. Ainult halogeensideme interaktsioonidel põhinevat enantioselektiivset katalüusi raskendab halogenasendaja (tüüpiliselt jood) suurus, vastava kovalentse R-X sideme pikkus XB doonoris ja R-X···Y sirgjoonelisus, mille tõttu kiraalne informatsioon on potentsiaalsest substraadist (XB aktseptor) võrdlemisi kaugel. Alternatiivne lähenemine on disainida bifunktionaalseid katalüsaatoreid, milles XB on kombineeritud teise interakteeruva rühmaga (näiteks Brönstedi alus). Sellel juhul on vaja aga hinnata XB relevantsust.⁷

2017. aastal saavutasid Arai et al. mõõdukaid enantioselektiivsusi tiosalitsüülaldehüüdide Michael/Henry reaktsioonides nitroalkeenidega kasutades organokatalüsaatorina bis(imidasoliin)jodobenseeni (Skeem 6). XB roll selles reaktsioonis ei ole lõpuni selge, kuid fluoresceerimata jodobenseeni derivaadid tüüpiliselt lahustes piisavaid halogeensidemeid ei anna.²⁸



Skeem 6. Tiosalitsüülaldehyüdi Michael/Henry reaktsioon nitroalkeeniga bis(imidasoliin)jodobenseen-9-antratsenüüli katalüüsili.

Hiljem saavutas sama uurimisrühm väga häid enantioselektiivsusi asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis malononitriili ja *N*-Boc imiinide vahel, kasutades kinidiinil põhinevat neutraalse XB doonori funktsiooniga kiraalset katalüsaatorit (Skeem 7). Autorid pakkusid välja oletatava reaktsioonimehhanismi, mis põhines XB doonorse fragmendi ja kinidiini skeleti vastasmöju uuringutel tuumamagnetresonantsspektroskoopia abil ning seda toetas eksperiment katalüsaatori H-analoogiga, mis andis madalama saagise ja selektiivsuse.²⁹



*Skeem 7. Asümmeetriline Mannichi reaktsioon malononitriili ja *N*-Boc imiini vahel.*

1.4 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte

Asümmeetriline organokatalüüs on oluline enantioselektiivse sünteesi haru. Organokatalüüs jaguneb aktivatsiooniviisi järgi: kovalentsel ning mittekovalentsel interaktsioonil põhinevateks katalüüsideks. Viimasel ajal on laialt levinud vesiniksideme katalüüsi kõrval järjest enam tähelepanu pälvinud ka halogeensideme katalüüs.

Halogeensidet iseloomustab:

- 1) suunatus: halogeenside on halogeeni kovalentse sideme suhtes lineaarne,
- 2) hüdrofoobsus: tüüpilised XB doonorsaidid on märkimisväärselt hüdrofoobsemad tüüpilistest vesiniksideme doonorsaitidest,
- 3) doonoraatomi mõõtmed: halogeenide van der Waalsi raadiused on võrdlemisi suured,
- 4) häälestatavus: halogeenside on häälestatav nii doonori kui ka aktseptori kaudu.

Halogeensideme doonori modifitseerimisel saab XB tugevust häälestada kolmel viisil: halogeenaatomi välja vahetamisega, XB doonoriga seotud süsiniku hübridisatsiooni muutes ja XB doonoriga seotud piirkonna elektronaktseptoorset võimekust muutes. Ka halogeensideme aktseptori puhul on XB tugevus reguleeritav aktseptoraatomi valimisega (neutraalsetes ühendites on levinud O, N, S), aktseptoraatomi hübridisatsiooni muutes ning resonantsi, induksiioni, polariseeritavuse ja steeriliste efektide kaudu mõjutavate asendajate valimisega.

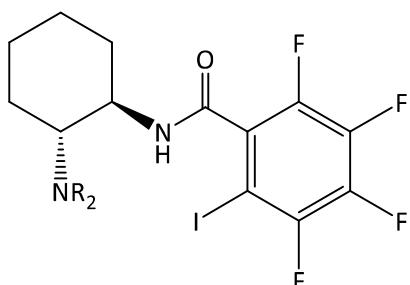
Asümmeetrilises katalüüs on halogeenside võrdlemisi uus aktivatsiooniviis, selle kasutamist on siiani veel vähe uuritud. Ainult halogeensidemel põhinevat enantioselektiivset katalüüsi raskendab halogeenaatomi (tüüpiliselt jood) suurus, vastava kovalentse R-X sideme pikkus halogeensideme doonoris ja R-X···Y sirgjoonelisus, mistõttu jäab kiraalne informatsioon potentsiaalsest substraadist võrdlemisi kaugele. Selle üheks lahenduseks võib olla multifunktsionaalsete katalüsaatorite disain, kus lisaks potentsiaalsele halogeensideme doonorile on näiteks aluseliste omadustega rühm või potentsiaalne vesiniksideme doonor. Selliste katalüsaatorite puhul on tarvis aga hinnata halogeensideme relevantsust.

2. Töö eesmärk

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärgiks oli sünteesida kiraalne multifunktionaalne katalüsaator, mis sisaldab ka potentsiaalset halogeensideme-donoorset fragmenti, ja kontrollida selle efektiivsust valitud katalüüsireaktsioonis. Püstitatud eesmärgi saavutamiseks otsustati sünteesida kaks multifunktionaalse katalüsaatori variandi, millel oleksid erinevad tertsiarse amiini rühmad. Saadud katalüsaatorite efektiivsuse kontrollimiseks valiti asümmeetiline Mannichi reaktsioon (*E*)-*N*-bensülideen-*P,P*-difenüülfosfiinamiidi ja malononitriili vahel. Lisaks kahe erineva katalüsaatori kasutamisele, sooviti uurida ka temperatuuri, kontsentratsiooni ja katalüsaatori koguse mõju reaktsiooni kiirusele ja stereoselektiivsusele. Uuritavat katalüüsimeetodit saab rakendada asendatud aminohapete sünteesiks.

3. Tulemused ja arutelu

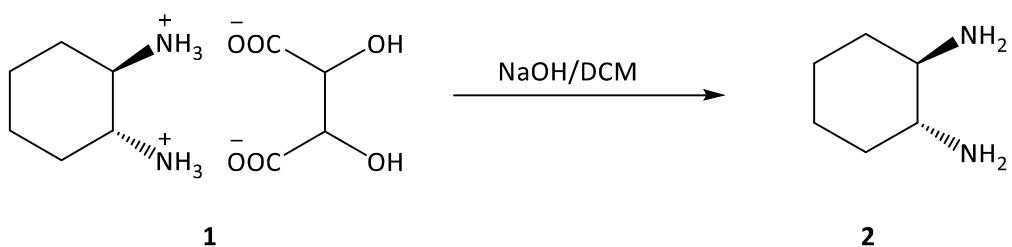
Katalüsaatorite sünteesiks valiti lähteaineeks (*1R,2R*)-1,2-diaminotsükloheksaan (DACH). DACH-i üks aminorühm derivatiseeriti tertiaarseks amiiniiks, mis käitub katalüüsireaktsioonis Lewisi alusena. DACH-i teine aminorühm annab amiidi tetrafluorojdobensoehappega. Amiidne vesinik katalüsaatori struktuuris on potentsiaalne vesiniksideme doonor, jood potentsiaalne halogeensideme doonor ning fluoriaatomid tugevdavad elektronaktseptoorsete omaduste tõttu potentsiaalset halogeensidet (Joonis 12).



Joonis 12. Katalüsaatori üldistatud struktuur

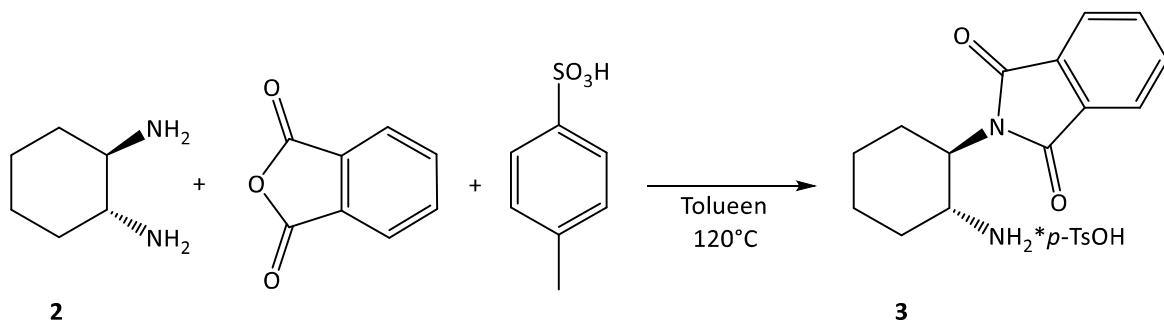
Huvi kasutada DACH-i algmaterjalina enantiomeerselt puaste reagentide, katalüsaatori struktuuriosade ja ligandide sünteesiks, kasvas juba 90ndate lõpus. Mitteratseemiline *trans*-1,2-diaminotsükloheksaan on ratsemaadist mölema enantiomeerina kätesaadav lihtsa diastereomeerse lahutamismeetodi teel, selleks kasutatakse kiraalset viinhapet.³⁰ Saadud enantiomeeri puhtust saab kontrollida kiraalse körgsurvevedelikkromatograafia (HPLC) analüüsil. Kui kasutataval HPLC seadmel on UV detektor, tuleb enne analüüsi DACH derivatiseerida, nii et derivaadil oleks UV-neelduv konjugeeritud kaksikside.

Varasematest töödest laboris oli olemas (*1R,2R*)-1,2-diaminotsükloheksaani *L*-viinhappe sool **1**, mille enantiomeerne puhtus oli piisav (ee 98%). Edasisteks töödeks oli vaja (*1R,2R*)-1,2-diaminotsükloheksaan **2** soolast vabastada, selleks kasutati tugevalt aluselisi tingimusi. Aluselistes tingimustes „tõrjub“ tugevam alus amiini kui nõrga aluse soolast välja. Vabastatud amiin lahustub orgaanilises lahustis, milleks siinjuhul on diklorometaan (DCM). Ülejäänud komponendid lahustuvad vees. Selleks, et kogu amiin „kätte saada“ ekstraheeritakse veekihti korduvalt DCM-ga, sest alifaatsed amiinid on suhteliselt hüdrofiilsed.

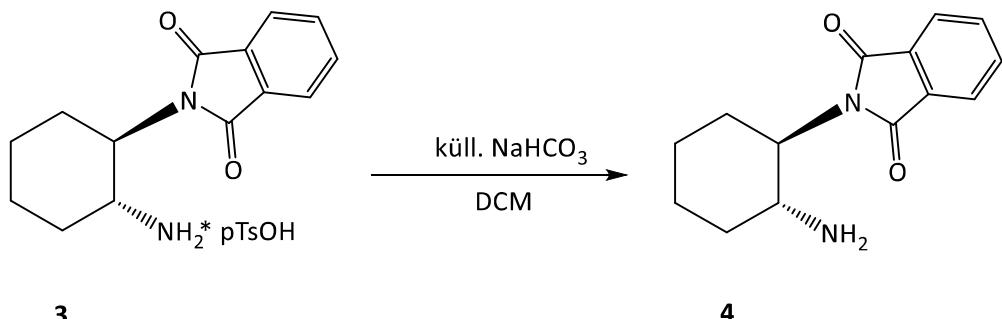


Mittesümmeetriliste asendajatega (*1R,2R*)-1,2-diaminotsükloheksaani derivaadi saamiseks on vajalik ühe aminorühma selektiivne kaitsmine. Kaik ja Gawronski artikli alusel kasutati selleks ftaalanhüdriidi.³¹ Üks ekvivalent kõiki lähteaineid: (*1R,2R*)-1,2-diaminotsükloheksaani **2**, ftaalanhüdriidi ja *p*-tolueensulfoonhapet (*p*-TsOH) kuumutati tolueenis, ja saadi 99% saagisega

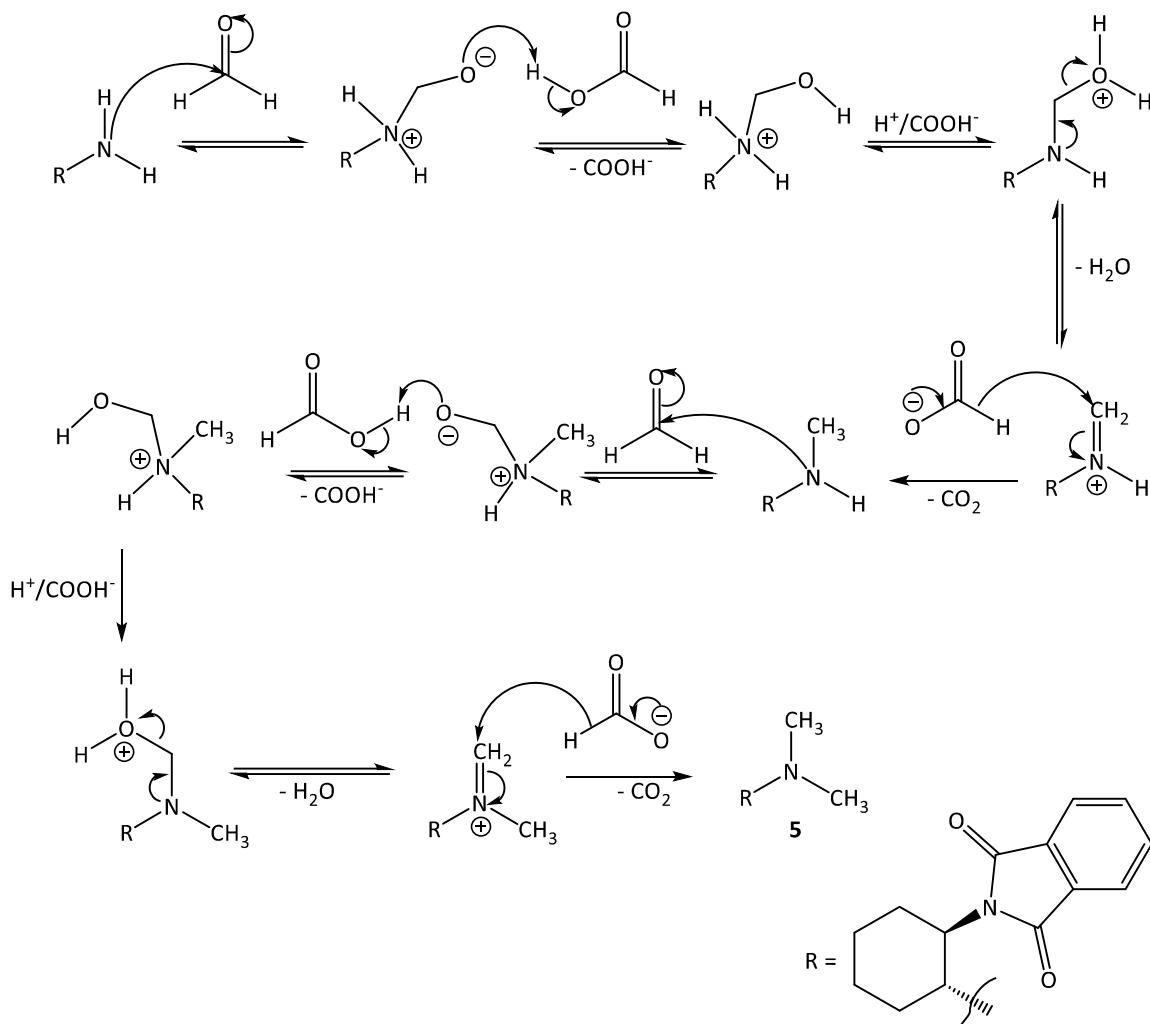
(1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani *p*-TsOH sool **3**. Ftaloüülruhma steeriline efekt takistab teise aminorühma atakeerimist ning produkt eraldub reaktsioonisest *p*-TsOH soola sadenemisega.



Ftaloüülruhmaga kaitstud amiini **3** vabastamiseks *p*-TsOH soolast kasutati aluselisi tingimus, selleks lisati küllastunud NaHCO₃ lahust. Soolast vabastud amiin **4** eraldati DCM-iga ekstraheerides 72% saagisega.

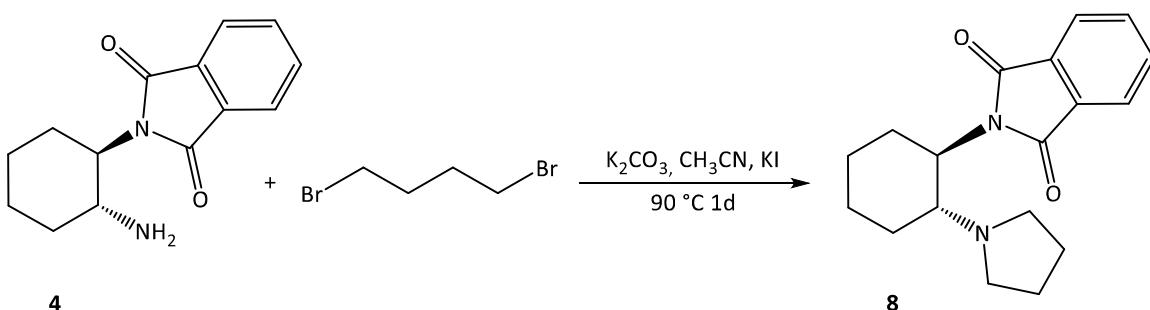


Monokaitstud diamiini saab vaba aminorühma juures derivatiseerida. Esimese katalüsaatori sünteesis metüleeriti primaarne aminorühm. Dimetüülamiini saamiseks viidi läbi Eschweiler-Clarke'i reaktsioon (Skeem 8).³² Amiinile **4** lisati formaldehydi ja sipelghape ning kuumutati. Amiini lämmastik atakeerib formaldehydi elektrofiilset süsinikku. Sipelghape aitab prootoni ülekande etappides, eraldub vesi ja moodustub positiivselt laetud iminiumioon. Seejärel loovutab sipelghape hüdriidiooni imiinile ning eraldub süsihappegaas, mis viib protsessi edasi. Selle etapi lõpuks on saadud sekundaarne amiin. Tertsiaarse amiini saamiseni korduvad kõik samad etapid. Dimetüülamiiin **5** saadi pärast puhtamist 77% saagisega.



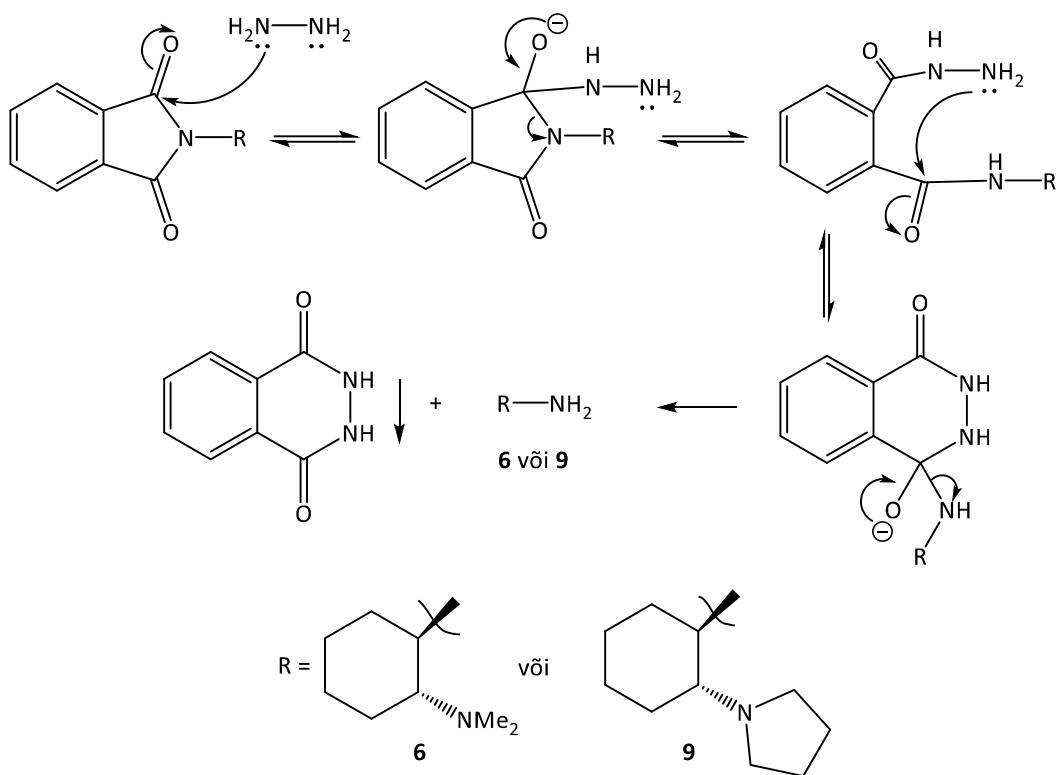
Skeem 8. Eschweiler-Clarke'i reaktsiooni mehhanism

Teise katalüsaatori sünteesis tehti primaarsest aminorühmast pürrolidiini ringi konstrueeriti Berkessel et al. artikli järgi.³³ 1,4-dijodobutaani asemel kasutati 1,4-dibromobutaani ning lisati kaaliumjodiidi, mis katalüüsib halogeenvahetust ja suurendab alküülhalide elektrofiilsust. 2-<{(1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül}isoindoliin-1,3-dioon **8** saadi 74% saagisega.



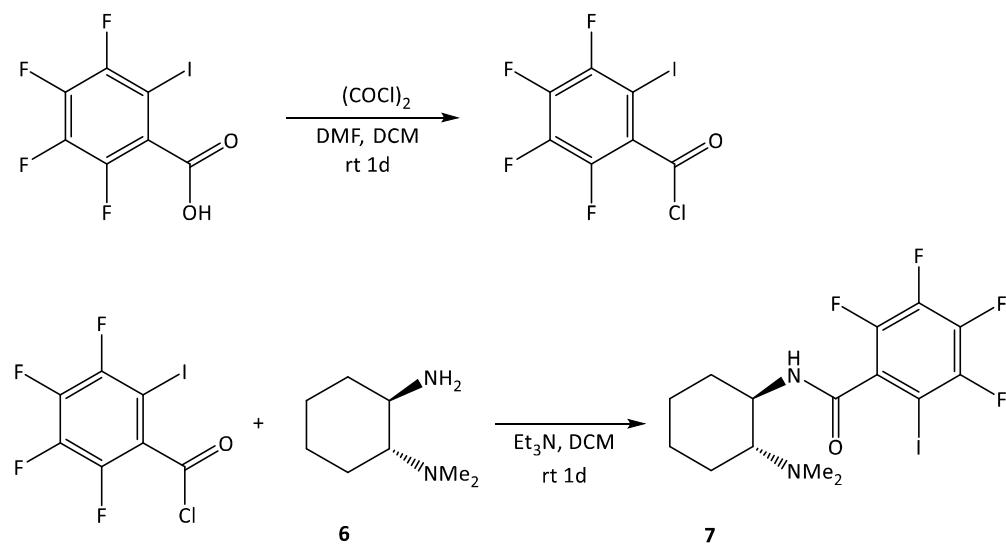
Järgmises etapis eemaldati mölemalt tertsiiaarse aminorühmaga ühendilt **5** ja **8** ftaloüülruhm. See toimus Gabrieli sünteesi mehhanismiga (Skeem 9) hüdrasiiniga etanooli lahuses kuumutades.³⁴ Reaktsiooni lõpetamiseks ja körvalproduktina moodustuvana 2,3-dihüdroftaalasiin-1,4-diooni

täielikuks väljasadestamiseks lisati dietüüleetrit (Et_2O). Saadud toorprodukti tuli puastada kolonnkromatograafiaiga. Ftalaadist vabastud dimetüülamino **6** saadi 88% saagisega, pürrolidiini derivaati **9** saadi 75% saagisega.

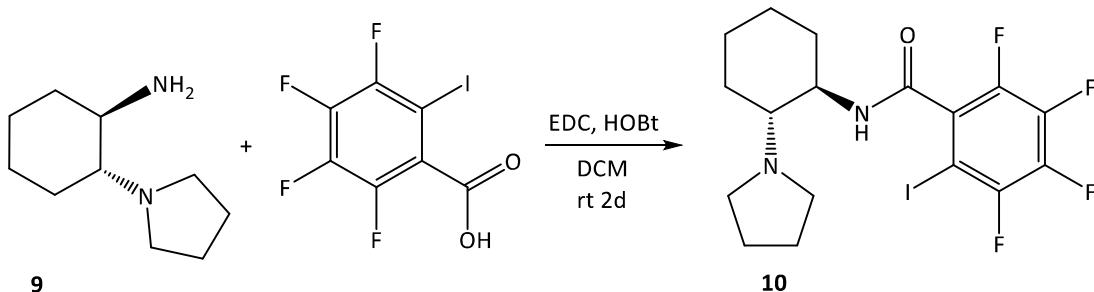


Skeem 9. Gabrieli sünteesi mehhanism

Viimaseks etapiks mõlema katalüsaatori süntesis oli amideerimine tetrafluoreeritud jodobensoehappega. Katalüsaatori **7** puhul viidi amiidi süntees läbi kahes etapis: esimeses etapis tehti happenst oksalüülkloriidiga happen kloriid, mis siis teises etapis amiiniga **6** reageerima pandi. Saadi *N*-((1*R*,2*R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensamiid **7** saagisega 58%.

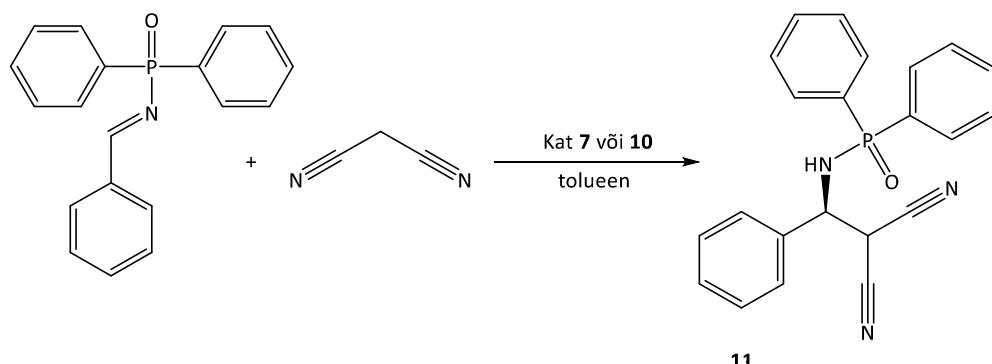


Katalüsaatori **10** süntees viidi läbi Arai et al. artikli järgi.²⁹ Tetrafluoreeritud jodobensoehappele lisati toatemperatuuril segades peptiidsünteesi reagendid 1-(3-dimetüülaminopropüül)-3-etüülkarbodiimiid (EDC) ja 1-hüdroksübensotriatsool (HOt) ning amiin **9**. Saadi katalüsaator **10** 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-N-(1*R*,2*R*)-2-(pürroldiin-1-üül)tsükloheksüülbensamiid 57% saagisega. Saadud katalüsaatorit puhastati kolonnkromatograafia silikageelil kaks korda, see põhjustas suhteliselt madala saagise.



Sünteesitud katalüsaatoreid **7** ja **10** kasutati asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis (*E*-N-bensülideen-*P,P*-difenüülfosfiinamiidi ja malononitrili vahel. Reaktsiooni produktina moodustus (*S*)-*N*-(2,2-ditsüano-1-fenüületüül)-*P,P*-difenüülfosfiinamiid **11**. Varieeriti katalüsaatori kogust, solvendi kontsentratsiooni ja reaktsiooni temperatuuri (Tabel 1).

Tabel 1: Katalüüsireaktsioonid

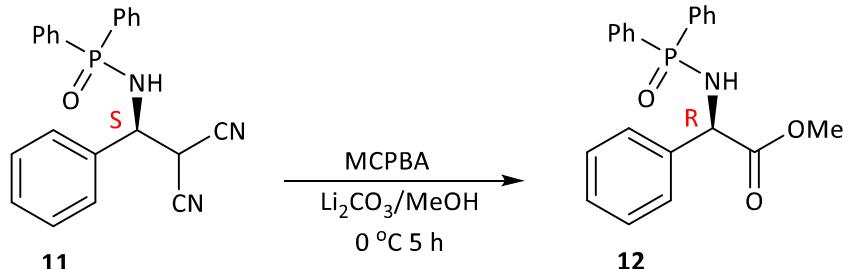


Nr	Kat mol%	Tolueeni kontsentratsioon (M)	Temperatuur	Reaktsiooniaeg (h)	Saagis (%)	ee (%)
1	10 ^a	0,1	rt	1	100 ^b	41
2	10	0,1	rt	1	94 ^b	50
3	10	0,1	0°C	2	89	64
4	10	0,1	-20°C	4	69	74
5	10	0,05	-20°C	4	90	84
6	10	0,03	-20°C	4	80	88
7	2	0,05	-20°C	6	88	77
8	2	0,03	-20°C	6	82	83
9	5	0,03	-20°C	4	91	83

^a kasutati katalüsaatorit **7**; ^b TMR analüüsил saadud imiini konversioon produktiks **11**

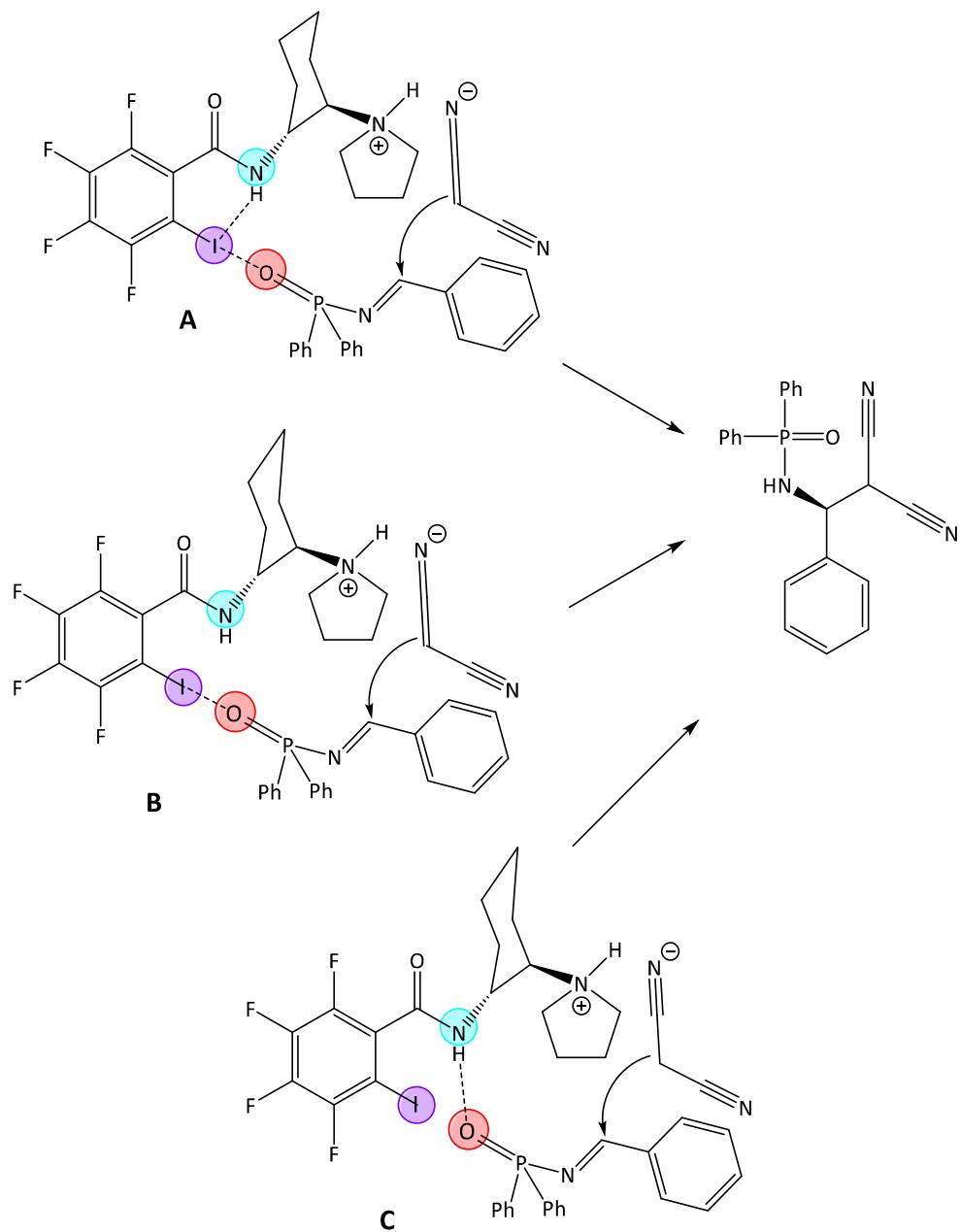
Katalüsaator **10** andis parema enantioselektiivsuse kui katalüsaator **7** (ee vastavalt 50% ja 41%). Järgnevad katsed viidi läbi kasutades katalüsaatorit **10** ning varieeriti temperatuuri, tolueeni kontsentratsiooni ja katalüsaatori kogust. Temperatuuri mõju katalüüsireaktsiooni produkti enantiomeersele puhtusele (ee) oli suur: toatemperatuuril tehtud katsetel oli ee kuni 50% (katse 1, kat **7** ja katse 2, kat **10**), 0 °C juures 64%, -20 °C juures 74-88%. Temperatuuri mõju reaktsiooni saagisele oli ootuspärane: toatemperatuuril toimus reaktsioon kiiremini kui 0 °C ja -20 °C juures. Nii saagiste kui ka enantioselektiivsuse köikumist -20 °C juures (saagised 69-91%, ee 74-88%, katsed 4-9) põhjustas kontsentratsiooni ja katalüsaatori koguse muutmine, kuid kindlasti ka väike kogemus produkti eraldamisel saestades. Toatemperatuuril tehtud katsetel kontrolliti 1h möödudes konversiooni TMR-analüüsiga ja otsustati sellest lähtuvalt reaktsiooni lõpetamine. -20°C juures mõjutas reaktsiooni saagist malononitriili lahustuvuse vähenemine madalamal temperatuuril, kontsentreerituma reaktsionikeskkonna puhul võis see aeglustada produkti teket: 0,1 M puhul 69%, 0,05 M puhul 90% ja 0,03 M 80% (katsed 5-7). Katalüsaatori koguse vähendamine mõjutas natuke enantioselektiivsust: sama tolueeni kontsentratsiooni juures (0,03 M) ja temperatuuril (-20 °C) 10 mol% juures ee 88%, 2 ja 5 mol% juures 83% (katsed 6, 8 ja 9). Kindlasti saab neist katsetest järeladata, et madalamal kontsentratsioonil (0,03-0,05 M) ja vaid 2 mol% katalüsaatorit kasutades toimub reaktsioon kõrge saagise ja väga hea selektiivsusega.

Produkti **11** absoluutne konfiguratsioon oli määratud oksüdatiivsel lagundamisel vastavaks fenüülglütsiini derivaadiks **12** (Skeem 10). Aminoestri **12** spektrid olid identsed metüül-2-difenüülfosfinoülamino-2-fenüülatsetaadi spektritega ja optilise rotatsiooni võrdlus näitas, et algprodukt **11** oli (*S*)-rikastatud.



Skeem 10. Produkti **11** absoluutse konfiguratsiooni määramine

Käesolevas töös sünteesitud katalüsaatoril on mitu potentsiaalset funktsionaalsust, mis võivad interakteeruda erineval moel lähteainetega, seeläbi fikseerida aktiivolekut ja kontrollida reaktsiooni selektiivsust. Katalüsaatori struktuuris sisalduv tertsiarne amiin Lewisi alusena aktiveerib malononitriili, suurendades selle nukleofiilsust. Reaktsiooni enantioselektiivsust mõjutab katalüsaator kas vesiniksideme poolt assisteeritud halogeensideme (A), ainult halogeensideme (B) või vesiniksideme kaudu (C) aktiveerides imiini üle fosfonoülrühma (Skeem 11). Seda milline neist aktiivolekutest tegelikult esineb, käesoleva töö raames ei määratud. Samuti võib esineda teisi mõjusid, näiteks katalüsaatori mahukast struktuurist tingitud sterilisi efekte.

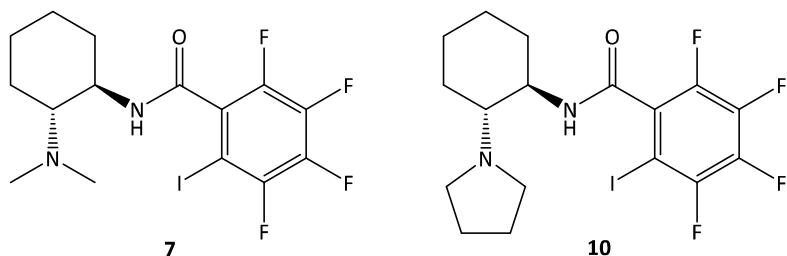


Skeem 11. Oletatavad aktiveeritud olekud

4. Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärk täideti: sünteesiti kaks kiraalset multifunktsionaalset katalüsaatorit, mis sisaldasid ka potentsiaalset halogeensideme doonorit, ning kontrolliti nende efektiivsust valitud katalüüsireaktsioonis.

Sünteesiti *N*-(*1R,2R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensamiid **7** ja 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(*1R,2R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)bensamiid **10** summaarse saagisega vastavalt 24% ja 20%. Potentsiaalseks halogeensideme doonoriks nendes katalüsaatorites on 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensoehappest tulenev joodiaatom, mille σ -auku tugevdavad fluoriaatomid. Tertsiaarne amiin, katalüsaator **7** puhul dimetüülaminoühm ning katalüsaator **10** puhul pürrolidiini ring, käitub Lewisi alusena. Amiidi vesinik on aga potentsiaalne vesiniksideme doonor ning selle töttu on võimalik ka lähteaine aktiveerimine üle vesiniksideme või vesiniksideme poolt assisteeritud halogeensideme.

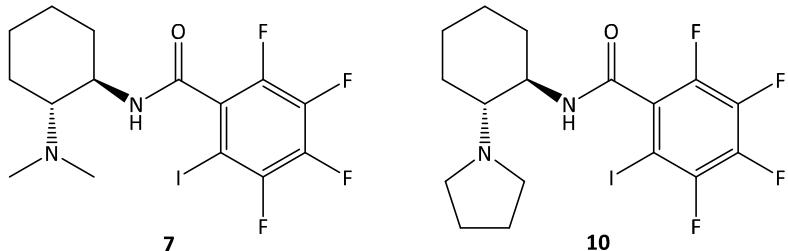


Katalüsaatorite aktiivsust kontrolliti asümmeetrilises Mannichi reaktsioonis (*E*)-*N*-bensülideen-*P,P*-difenüülfosfiinamiidi ja malononitriili vahel. Reaktsiooni produktiks saadi (*S*)-*N*-(2,2-ditsüano-1-fenüületüül)-*P,P*-difenüülfosfiinamiid, mis moodustus väga hea saagise ja enantioselektiivsusega. Katalüsaatorite **7** ja **10** võrdlemisel andis parema tulemuse katalüsaator **10**. Järgnevad katsed tehti katalüsaatoriga **10** – varieeriti temperatuuri, tolueeni kontsentratsiooni ning katalüsaatori kogust. Teostatud katalüüsikatsetest järeltati, et temperatuur möjutab produkti enantiomeerset puhtust – madalamal temperatuuril selektiivsus paranes (-20 °C juures ee kuni 88%). Reaktsiooni selektiivsus kasvas ka madalamatel kontsentratsioonidel (0,03 - 0,05 M). Samuti moodustus produkt kõrge saagise ja väga hea enantiomeerse puhtusega ka katalüsaatori koguse vähendamisel. Teostatud katsete väikese mahu töttu ei saa teha kindlaid järeldusi katalüsaatori ja reaktsiooni lähteainete vaheliste interaktsioonide kohta aktiivolekus.

Abstract

The aim of this Bachelor's thesis was fulfilled: two chiral multifunctional catalysts with a halogen bonding donor site were synthesized and their efficiency in a selected reaction was tested.

In the scope of this thesis two catalysts were synthesized – *N*-(*1R,2R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-iodobenzamide **7** and 2,3,4,5-tetrafluoro-6-iodo-*N*-(*1R,2R*)-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexyl)benzamide **10**, with a total yield respectively 24% and 20%



(*1R,2R*)-1,2-diaminocyclohexane (DACH) was used as the starting material for the catalysts, one of the amino groups was derivatized into a tertiary amine, and the other was amidated with 2,3,4,5-tetrafluoro-6-iodobenzoic acid. In the catalyst **7** the tertiary amine moiety was dimethylamino and in the catalyst **10** a pyrrolidine ring. The tertiary amine acts as a Lewis base, the hydrogen of the amide moiety is a potential hydrogen bonding donor and the iodine from the tetrafluoriodobenzoic acid is a potential halogen bonding donor.

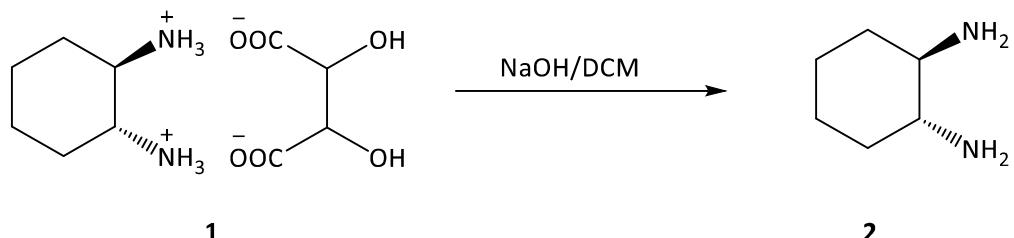
The catalysts were used in an asymmetric Mannich reaction between (*E*)-*N*-bensyldiene-*P,P*-diphenylphosphineamide and malononitrile. The reaction product - (*S*)-*N*-(2,2-dicyano-1-phenylethyl)-*P,P*-diphenylphosphinamide was obtained in very good yield and enantioselectivity. The catalyst **10** with the pyrrolidine ring resulted in higher selectivity than the catalyst **7** with the dimethylamino moiety. Further experiments were performed with catalyst **10** - the temperature, toluene concentration and amount of catalyst were varied. The selectivity of the reaction increased with lowering the reaction temperature (enantiomeric excesses up to 88% at -20 °C). The product was formed in very good enantiomeric excess even at lower concentrations (0,03-0,05 M) and also when the amount of catalyst was reduced (2-5 mol%). Due to the small number of experiments conducted, no definite conclusions could be made about the interactions between the catalyst and the substrates in the transition state.

5. Eksperimentaalne osa

Õhukese kihi kromatograafia (ÕKK) analüüsideks kasutati Mercki silikageeli plaate 60 F₂₅₄. Automaatne kolonnkromatograafia teostati kasutades Kieselgel silikageeli (0,063–0,2 mm). TMR ¹H, ¹³C ja ¹⁹F spektrid mõõdeti deutereeritud kloroformis Brucker Avance III 400 MHz spektromeetriga ja tõlgendati kasutades MestReNova programmi. Solvendi pooke [$\text{CDCl}_3 \delta = 7,26$ (¹H TMR), 77,16 (¹³C TMR)] kasutati keemiliste nihete referentsidena. HRMS spektrid koguti Agilent Technologies 6540 UHD Accurate-Mass Q-TOF LC/MS spektromeetriga kasutades AJ-ESI ionisatsiooni. Enantiomeerne liig määratigi kiraalse HPLC analüüsил kasutades Chiralcel OD-H kolonni (250 × 4.6 mm). Eripõõrangu määramiseks kasutati polarimeetrit Anton Paar GWB MCP500. Kommertsiaalseid reagente kasutati täiendavalt puhastamata.

5.1 Katalüsaatorite süntees

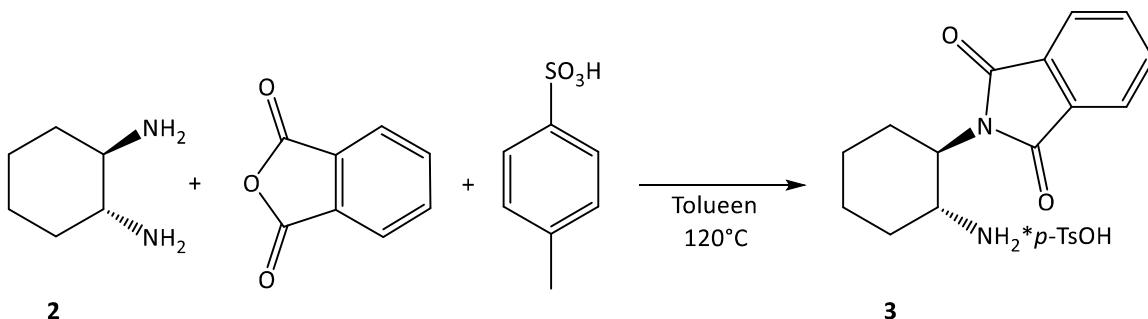
5.1.1 (1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaani vabastamine *L*-viinhappe soolast



(1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaani *L*-viinhappe soolele **1** (5,04 g, 19 mmol) DCM-is (100 mL) lisati tilkhaaval NaOH vesilahus (50 mL, 4M). Vaba amiini moodustumist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (eluent DCM : NH_3/MeOH 10 : 1, ilmuti nihüdriin). Orgaaniline kiht eraldati ja veekihti ekstraheeriti DCM-iga (10 x 40 mL). Orgaanilised ekstraktid liideti ja kuivatati K_2CO_3 -l, kuivataja eraldati filtreerimisel. Solvendi eemaldamine rotaatoraurutil andis (1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaani **2** (1,99 g, saagis 87%).

Lisa 1. ¹H TMR spekter

5.1.2 (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani *p*-TsOH soola süntees



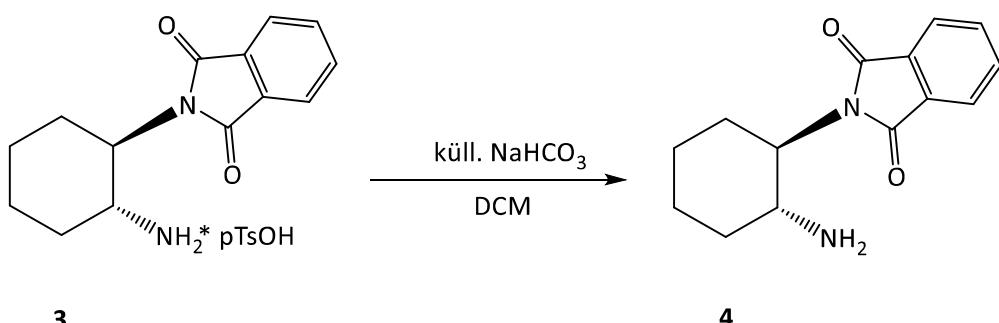
(1*R*,2*R*)-1,2-diaminotsükloheksaan **2** (1,99 g, 17,4 mmol) lahustati tolueenis (40 mL) ja lisati *p*-TsOH (3,38 g, 17,8 mmol). Magnetsegajal segades lisati ftaalhappe anhüdriid (2,61 g, 17,6 mmol) ja

ülejäänud tolueen (22 ml). Reaktsioonisegu kuumutati tolueeni keemistemperatuuril õlivannis (vanni temperatuur 120 °C). Reaktsioon lõpetati järgmisel päeval – segu jahutati toatemperatuurile ning produkt sadenes välja. Sade filtreeriti ning pesti PE-ga. (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani *p*-TsOH soola **3** saadi 7,21 g (saagis 99%).

Lisa 2. ^1H TMR spekter

Lisa 3. ^{13}C TMR spekter

5.1.3 (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani vabastamine *p*-TsOH soolast

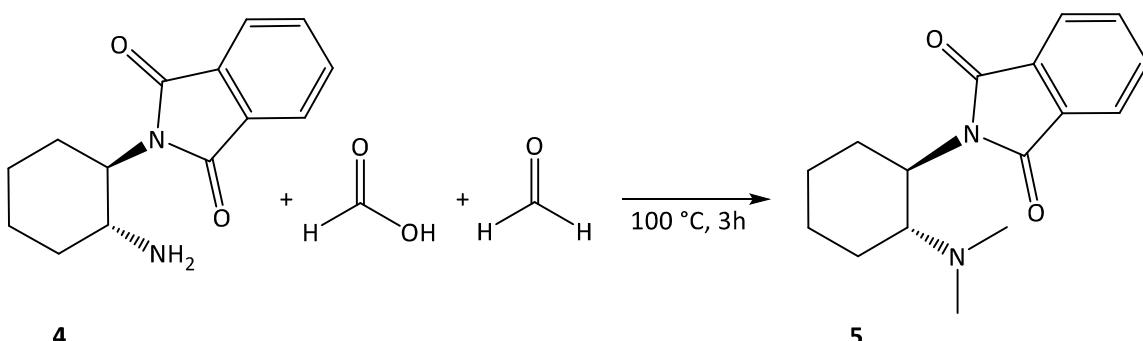


(1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani *p*-TsOH sool **3** (830 mg, 2 mmol) lahustati DCM-is (50 mL) ja lisati küllastunud NaHCO_3 vesilahus (10 mL). Reaktsiooni lõppemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : MeOH/ NH_3 , 10 : 1). Orgaaniline kiht eraldati veekihiist ja veekihti ekstraheeriti DCM-iga (7 x 50 mL). Orgaanilised ekstraktid liideti ja kuivatati K_2CO_3 -l. K_2CO_3 filtreeriti ja pesti DCM-iga. Solvendi eemaldamine rotaatoraurutil andis (1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaani **4** (353 mg, saagis 72%).

Lisa 4. ^1H TMR spekter

Lisa 5. ^{13}C TMR spekter

5.1.4 2-{(1*R*,2*R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül}isoindoliin-1,3-diooni süntees



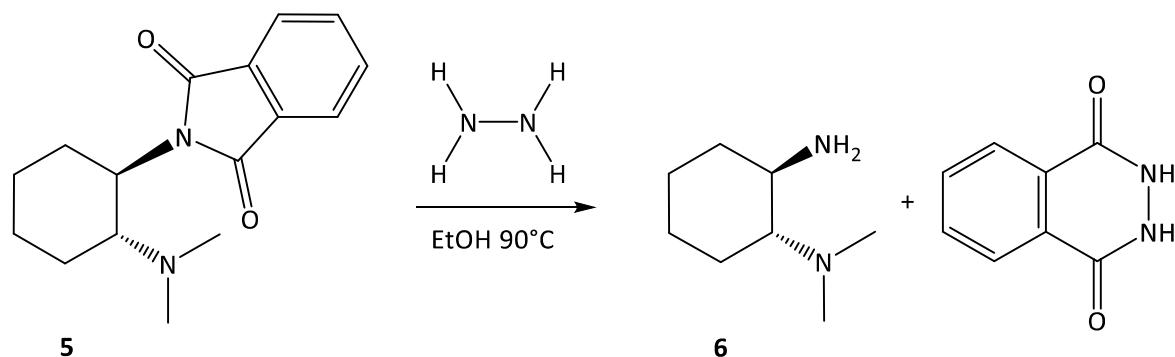
(1*R*,2*R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaan **4** (338 mg, 1,38 mmol) lahustati sipelghappes (1,5 mL, 39,76 mmol) ning lisati formaldehüüd (vesilahus 30%, 1,3 mL, 10,58 mmol). Reaktsioon viidi 3

tunniks segu keemistemperatuurile (õlivanni temperatuur 100 °C), hiljem reaktsioonisegu jahutati ja kontsentreeriti rotaatoraurutil. Saadud kontsentsraat lahustati DCM-is (7 mL) ning lisati NaHCO₃ (6 mL). Kontrolliti veekihi pH-d ja otsustati veekihile lisada täiendavalt NaOH vesilahust (4M, 2 mL). DCM-i kihit eraldati ja veekihti ekstraheeriti DCM-iga (5 x 8 mL). Saadud orgaanilised ekstraktid ühendati ja kuivatati K₂CO₃-l. K₂CO₃ eraldati filtreerides, filtraat kontsentreeriti ja saadud toorprodukt puastati kolonnkromatograafiaga (DCM : NH₃/MeOH, 98 : 2). Fraktsioonide kontsentreerimine rotaatoraurutil andis 2-((1*R*,2*R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)isoindoliin-1,3-diooni **5** (294 mg, saagis 77%).

Lisa 6. ¹H TMR spekter

Lisa 7. DEPT TMR spekter

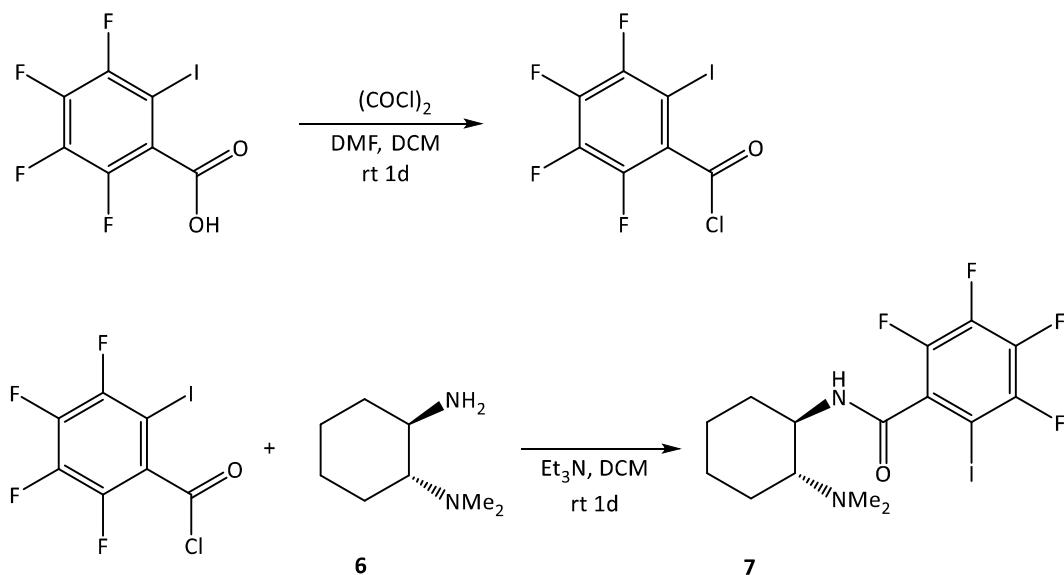
5.1.5 (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*¹-dimetüülsükloheksaan-1,2-diamiini süntees



2-((1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)tsükloheksüül)isoindoliin-1,3-dioon **5** (294 mg, 1,08 mmol) lahustati etanoolis (2,3 mL) ning lisati hüdrasiini monohüdraat (0,13 mL, 2,68 mmol). Reaktsioonisegu viidi etanooli keemistemperatuurile (õlivanni temperatuur 90 °C). Reaktsioonisegu segati kuumutades 2h. Produkti teket kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : NH₃/MeOH, 10 : 1, ilmuti nihüdriin). Reaktsioonisegu jahutati toatemperatuurile ja lisati Et₂O kõrvalprodukti sadestamiseks. Segu filtreeriti Et₂O-ga. Filtreerimise käigus sadenes täiendavalt kõrvalprodukti, filtreeriti teist korda Et₂O-ga. Solvendi eemaldamine rotaatoraurutil andis (1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*¹-dimetüülsükloheksaan-1,2-diamiini **6** (135 mg, saagis 88%).

Lisa 8. ¹H TMR spekter

5.1.6 N-((1*R*,2*R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensamiidi süntees



2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensoehappele (320 mg, 1 mmol) DCM-is (5 mL) lisati DMF (20 μL , 0,26 mmol) ja tilkhaaval oksalüülkloriid (170 μL , 2 mmol). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril segades ühe ööpäeva jooksul. 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensoüülkloriidi sisaldav reaktsioonisegu kontsentreeriti rotaatoraurutil, lahustati DCM-is (3 mL) ning lisati Et_3N (0,18 mL, 1,30 mmol). (1*R*,2*R*)- N^1,N^1 -dimetüültsükloheksaan-1,2-diamiin **6** (135 mg, 0,95 mmol) kanti reaktsionikolbi lahustatuna DCM-is (3 x 1 mL). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril segades ühe ööpäeva jooksul. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaiga (DCM : NH_3/MeOH , 95 : 5, ilmuti nihüdriin). Lõpetamiseks lisati vesi (4 mL). Orgaaniline kiht eraldati ja veekihti ekstraheeriti DCM-iga (3 x 5 mL). Saadud orgaanilised kihid ühendati, vee jälgid eraldati faasiseparaatori abil. Toorprodukt kontsentreeriti rotaatoraurutil ja puastati kolonnkromatograafiaaga silikageelil (DCM : $\text{MeOH} : \text{NH}_3/\text{MeOH}$ 100 : 1 : 1 \rightarrow 50 : 4 : 1). Kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaiga (DCM : NH_3/MeOH 95 : 5, ilmuti nihüdriin). Puastati uuesti kolonnkromatograafiaaga silikageelil (DCM : NH_3/MeOH 20 : 1). Fraktsioonide kontsentreerimine andis *N*-((1*R*,2*R*)-2-(dimetüülamino)tsükloheksüül)-2,3,4,5-tetrafluoro-6-jdobensamiidi **7** (245 mg, saagis 58%).

Sulamistäpp 145 – 149 °C

Eripöörang $[\alpha]_D^{20} = -33,9$ ($c = 0,54$, CHCl_3)

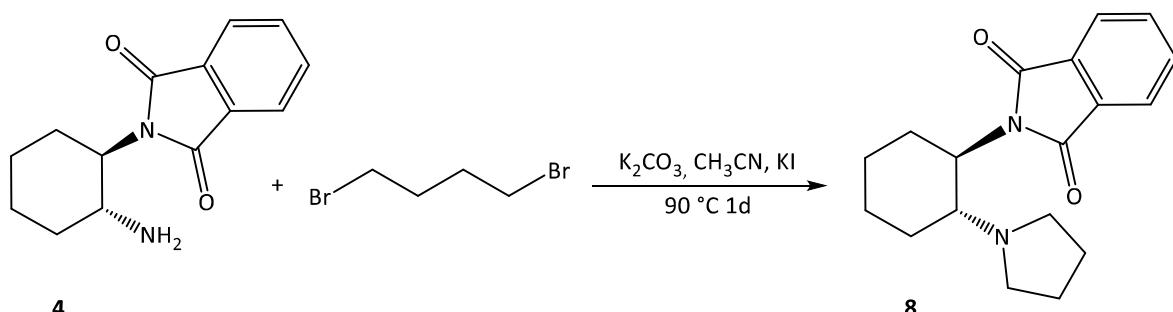
HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ arvutatud $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{IN}_2\text{O}$: 445.0394; mõõdetud: 445.0390.

Lisa 9. ¹H TMR spekter

Lisa 10. ¹³C TMR spekter

Lisa 11. ¹⁹F TMR spekter

5.1.7 2-{(1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül}isoindoliin-1,3-dioon süntees

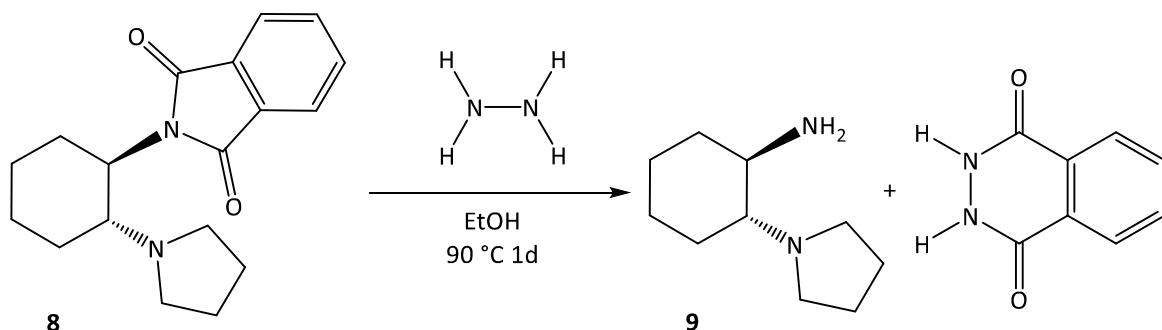


(*1R,2R*)-*N*-ftaloüül-1,2-diaminotsükloheksaan **4** (403,5 mg, 1,65 mmol) lahustati atsetonitriilis (8 mL), lisati K_2CO_3 (543 mg, 3,93 mmol) ja KI (62 mg, 0,376 mmol). Viimasena lisati reaktsioonisegule 1,4-dibromobutaan (0,223 mL, 1,88 mmol). Reaktsioon viidi 24 tunniks atseetonitriili keemistemperatuurile (ölivanni temperatuur 90°C). Produkti moodustumist kontrolliti õhukese kihi kromatograafiaga (DCM : NH_3/MeOH , 40 : 1, ilmuti ninhüdriin). Soolad filtreeriti välja ja pesti DCM-iga. Toorprodukt kontsentreeriti ja puastati kolonnkromatograafiaga silikageelil (DCM : NH_3/MeOH 50 : 1) Fraktsioonide kontsentreerimine rotaatoraurutil andis 2-((*1R,2R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)isoindoliin-1,3-diooni **8** (363 mg, saagis 74%)

Lisa 12. ^1H TMR spekter

Lisa 13. ^{13}C TMR spekter

5.1.8 (*1R,2R*)-*N*-(pürrolidiin-1-üül)-1,2-diaminotsükloheksaani süntees

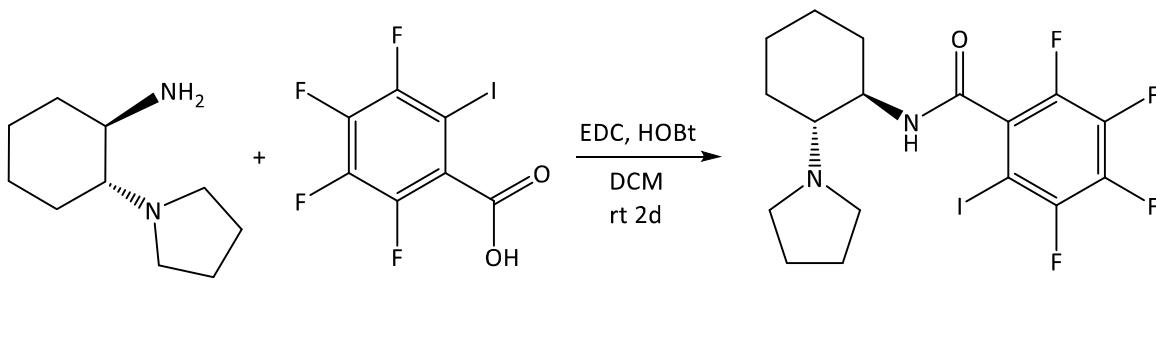


2-((*1R,2R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüül)isoindoliin-1,3-dioon **8** (298 mg, 0,56 mmol) lahustati etanoolis (3 mL). Segades lisati hüdrasiini monohüdraat (70 μL , 1,4 mmol) ning reaktsioonisegu viidi etanooli keemistemperatuurile (ölivanni temperatuur 90°C). Möne minuti pärast tekkis valge sade. Järgmisel päeval reaktsioonisegu jahutati, lisati Et_2O (2 mL) ja sade eraldati filtreerides Et_2O -ga. Filtraadis oli veel sadet tekinud, mistõttu filtreeriti teist korda Et_2O -ga. Kontsentreerimine rotaatoraurutil andis (*1R,2R*)-*N*-(pürrolidiin-1-üül)-1,2-diaminotsükloheksaani **9** (70,5 mg, saagis 75%).

Lisa 14. ^1H TMR spekter

Lisa 15. ^{13}C TMR spekter

5.1.9 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-N-(1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüülbensamiidi süntees



2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodobensoehappele (203,5 mg, 0,64 mmol) lahustati DCM-is (5 mL), lisati EDC (151 mg, 0,79 mmol) ja HOBT (21 mg, 0,14 mmol). (1*R*,2*R*)-*N*-(pürrolidiin-1-üül)-1,2-diaminotsükloheksaani **9** (101 mg, 0,6 mmol) ülekandmiseks reaktsioonikolbi kasutati DCM-i (1 mL). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril segades kahe ööpäeva jooksul. Reaktsioonisegu kontsentreeriti ja toorprodukt puastati kolonnkromatograafia silikageelil (DCM : NH₃/MeOH 50 : 1). TMR analüüs näitas lisandeid, seega produkti puastati uuesti kolonnkromatograafia silikageelil (DCM : NH₃/MeOH 50 : 1). Kontsentreerimine rotaatoraurutil andis 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüülbensamiidi **10** valge tahke ainena (161 mg, saagis 57%).

Sulamistäpp 150 – 153 °C.

Eripöörang $[\alpha]_D^{20} = -44,7$ ($c = 0,59$, CHCl₃).

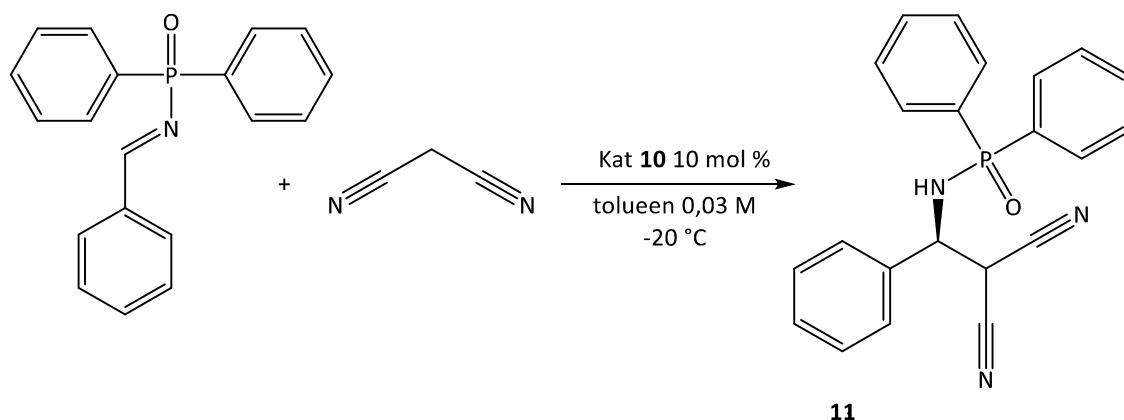
HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ arvutatud C₁₇H₂₀F₄IN₂O: 471.0551; mõõdetud: 471.0542.

Lisa 16. ¹H TMR spekter

Lisa 17. ¹³C TMR spekter

Lisa 18. ¹⁹F TMR spekter

5.2 Katalüüsireaktsioon



(*E*)-*N*-bensülideen-*P,P*-difenülfosfiinamiidile (18,3 mg, 0,06 mmol, 1 ekv) ja katalüsaatorile - 2,3,4,5-tetrafluoro-6-jodo-*N*-(1*R*,2*R*)-2-(pürrolidiin-1-üül)tsükloheksüülbensamiid **10** (2,8 mg,

0,006 mmol, 10 mol%) lisati tolueen (1 mL) ja jahutati -20 °C-ni. Malononitriil (7,9 mg, 0,12 mmol, 2 ekv) lahustati tolueenis (1 mL) eraldi viaalis) ja jahutati (-10 °C-ni). Tolueenis lahustunud malononitriil lisati süstlaga imiini ja katalüsaatori suspensioonile. Reaktsioon kestis 4 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). (*S*)-*N*-(2,2-ditsüano-1-fenüületüül)-*P,P*-difenüülfosfiinamiidi **11** saadi 17,8 mg, 80%. (Tabel 1, katse nr 6)

Teostati kiraalne HPLC analüüs (OD-H, Hex : iPA 9 : 1, 1 mL/min, 215 nm), mis andis produkti enantiomeerseks puhtuseks 88%. Peamine enantiomeer $t_R = 19,3$ min, minoorne enantiomeer $t_R = 26,8$ min.

Lisa 19. ¹H TMR spekter

Lisa 20. ¹³C TMR spekter

Lisa 21. Ratseemilise produkti HPLC kromatogramm

Lisa 22. Asümmeetrilise katalüüsi produkti HPLC kromatogramm

Tänuavalused

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

Tänan ka katalüüsi uurimisrühma juhti, professor Tõnis Kangerit, võimaluse eest tema uurimisrühmas bakalaureusetööd teha.

Samuti tänan katalüüsi uurimisrühma ning teiste orgaanilise sünteesi uurimisrühmade liikmeid nõu ja abi ning meeldiva töökeskkonna loomise eest.

Kasutatud materjalid

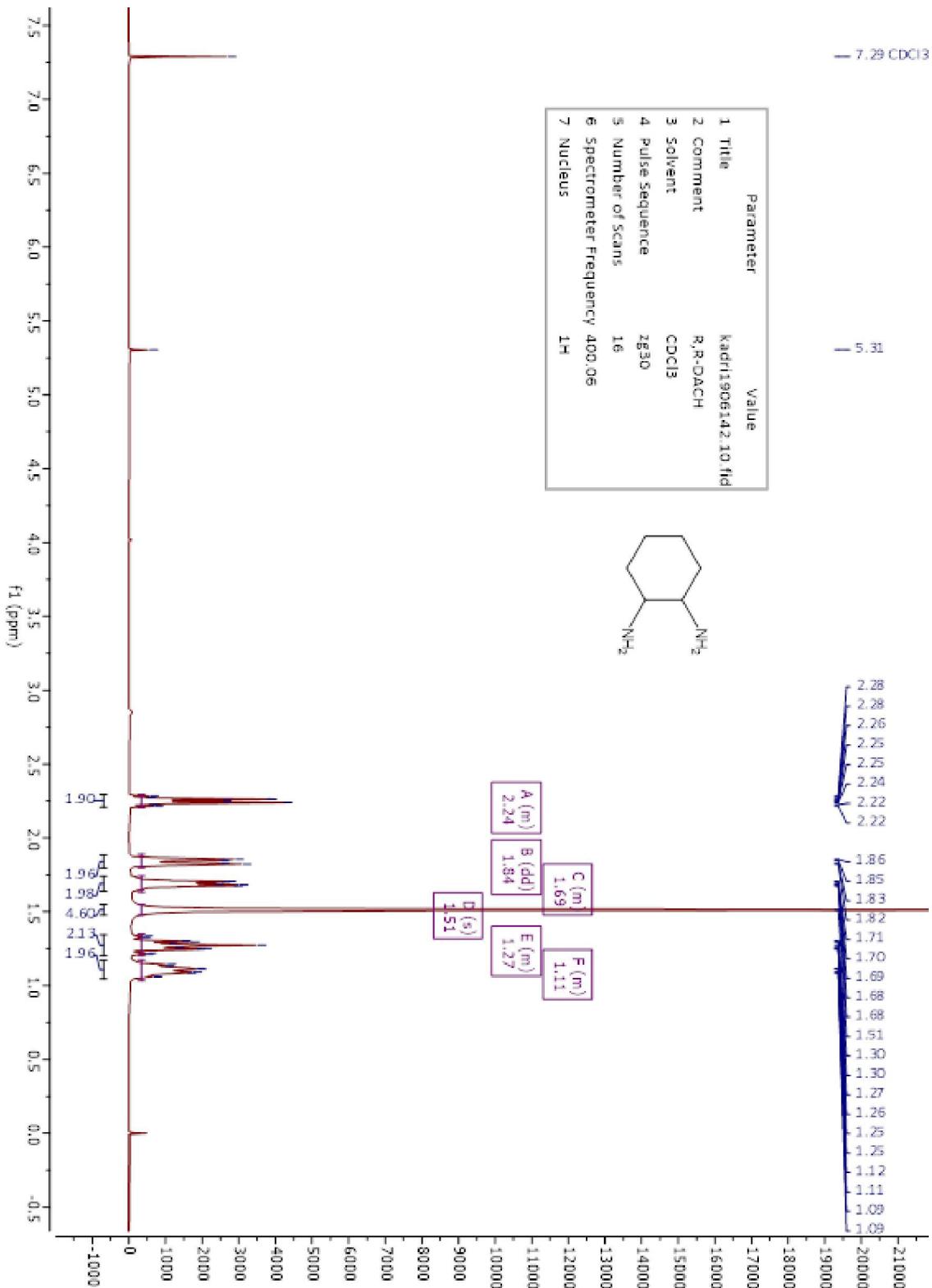
1. MacMillan, D. W. C. The advent and development of organocatalysis. *Nature* **455**, 304–308 (2008).
2. Press release: The Nobel Prize in Chemistry 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Loetud: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>, 04.05.2022
3. List, B., Lerner, R. A. & Barbas, C. F. III. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 2395–2396 (2000).
4. 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.* **122**, 4243–4244 (2000).
5. Parella, R., Jakkampudi, S. & Zhao, J. C.-G. Recent Applications of Asymmetric Organocatalytic Methods in Total Synthesis. *ChemistrySelect* **6**, 2252–2280 (2021).
6. Hernandez, J. G., & Juaristi, E. Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis. *Chem. Commun.* **48**, 5396–5409 (2012).
7. Sutar, L. S., Huber, S. M. Catalysis of Organic Reactions through Halogen Bonding. *ACS Catal.* **9**, 9622–9639 (2019).
8. Bulfield, D., & Huber, S. M. Halogen Bonding in Organic Synthesis and Organocatalysis. *Chem. Eur. J.* **22**, 14434 – 14450 (2016).
9. Hajos, Z. G. & Parrish, D. R. Asymmetric synthesis of optically active polycyclic organic compounds. German patent DE 2102623 (1971).
10. Eder, U., Sauer, G. R. & Wiechert, R. Optically active 1,5-indanone and 1,6-naphthalenedione derivatives. German patent DE 2014757 (1971).
11. Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S. & List, B. Asymmetric enamine catalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5471–5569 (2007).
12. Sigman, M. & Jacobsen, E. N. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 4901–4902 (1998).
13. 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.* **1**, 157–160 (1999).
14. Wenzel, A. G. & Jacobsen, E. N. Asymmetric catalytic Mannich reactions catalyzed by urea derivatives: enantioselective synthesis of β -aryl- β -amino acids. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 12964–12965 (2002).

15. Brak, K., & Jacobsen, E. N. Asymmetric Ion-Pairing Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 534-561 (2013).
16. Desiraju, G. R., Shing Ho, P., Kloo, L., Legon, A. C., Marquardt, R., Metrangolo, P., . . . Rissanen, K. Definition of the halogen bond (IUPAC recommendations 2013). *Pure Appl. Chem.* **85**, 1711-1713 (2013).
17. Cavallo, G., Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G., & Terraneo, G. The halogen bond. *Chem. Rev.* **116**, 2478-2601 (2016).
18. Mulliken, R.S. Molecular Compounds and their Spectra. III. The Interaction of Electron Donors and Acceptors. *J. Phys. Chem.* **56**, 801-822 (1952).
19. Wang, H., Wang, W. & Jin, W. J. σ -Hole Bond vs π -Hole Bond: A Comparison Based on Halogen Bond. *Chem. Rev.* **116**, 5072-5104 (2016).
20. Clark, T., Hennemann, M., Murray, J. S. & Politzer, P. Halogen bonding: The σ -hole. *J. Mol. Model.* **13**, 291-296 (2007).
21. Huber, S. M., Scanlon, J. D., Jimenez-Izal, E., Ugalde, J. M. & Infante, I. On the directionality of halogen bonding. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15**, 10350-10357 (2013).
22. Tepper, R., Schulze, B., Jäger, M. Fribe, C., Scharf, D. H., Görls, H. & Schubert, U. S. Anion Receptors Based on Halogen Bonding with Halo-1,2,3-triazoliums. *J. Org. Chem.* **80**, 3139-3150 (2015).
23. Laurence, C., Graton, J., Berthelot, M & El Ghomari, M. J. The Diiodine Basicity Scale: Toward a General Halogen-Bond Basicity Scale. *Chem. – A Eur. J.* **17**, 10431-10444 (2011).
24. Metrangolo, P., Panzeri, W., Recupero, F., Resnati, G. Perfluorocarbon-hydrocarbon self-assembly Part 16. 19F NMR study of the halogen bonding between halo-perfluorocarbons and heteroatom containing hydrocarbons. *J. Fluor. Chem.* **114**, 27-33 (2002).
25. Pearson, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3533-3539 (1963).
26. Bruckmann, A., Pena, M. A., and Bolm, C. Organocatalysis through halogen-bond activation. *Synlett* **6**, 900-902 (2008).
27. Walter, S. M., Kniep, F., Herdtweck, E. & Huber, S. M. Halogen-Bond-Induced Activation of a Carbon-Heteroatom Bond. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 7187-7191 (2011).
28. Arai, T., Suzuki, T., Inoue, T. & Kuwano, S. Chiral Bis(imidazolidine)iodobenzene (I-Bidine) Organocatalyst for Thiochromane Synthesis Using an Asymmetric Michael/Henry Reaction. *Synlett* **28**, 122-127 (2017).
29. 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.* **54**, 3847-3850 (2018).

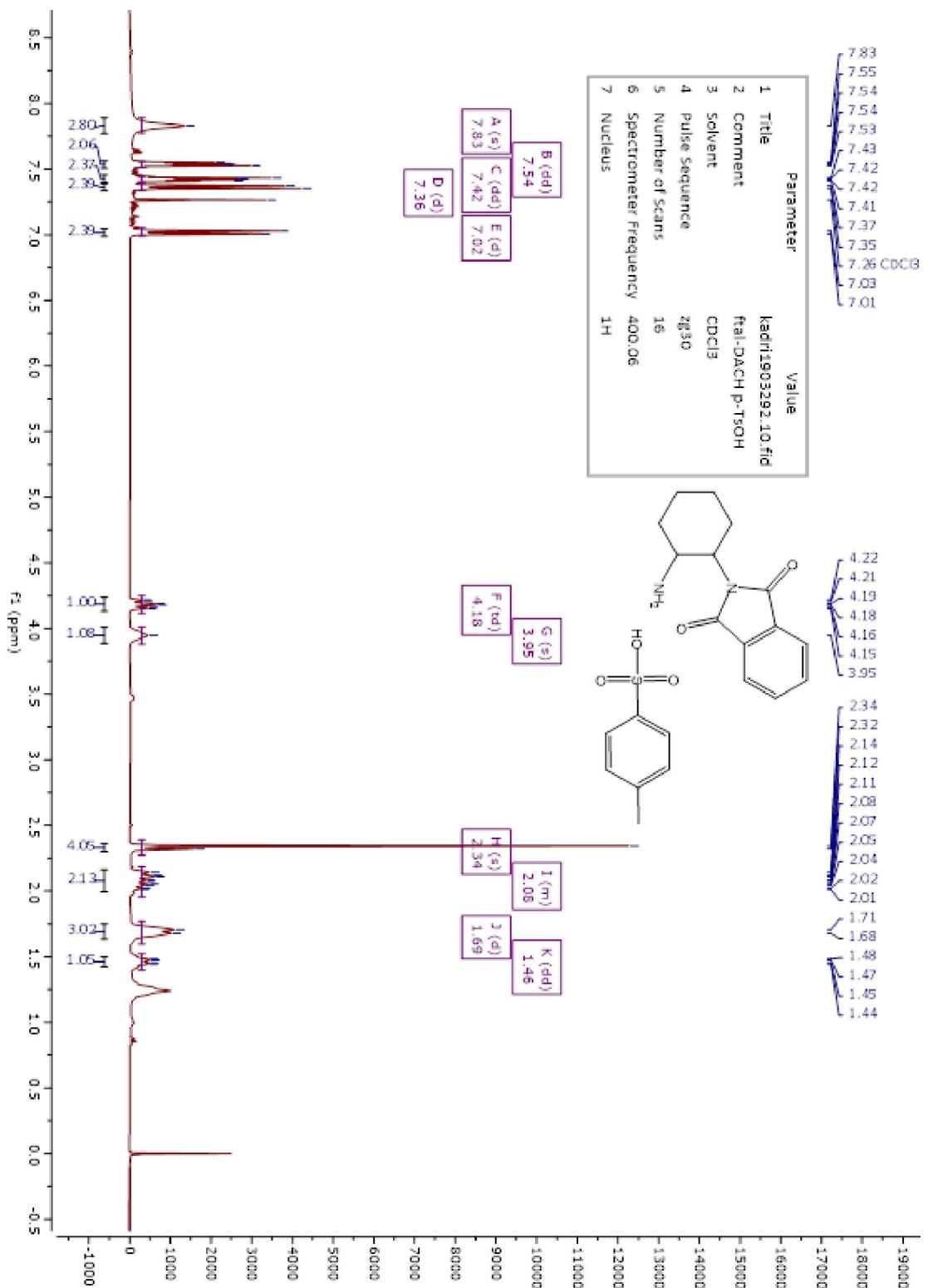
30. Bennani, Y. L.; Hanessian, S. trans-1,2-Diaminocyclohexane Derivatives as Chiral Reagents, Scaffolds, and Ligands for Catalysis: Applications in Asymmetric Synthesis and Molecular Recognition. *Chem. Rev.* **97**, 3161–3195 (1997).
31. Kaik, M, Gawroński, J. Facile monoprotection of trans-1,2-diaminocyclohexane. *Tetrahedron: Asymmetry* **14**, 1559 – 1563 (2003).
32. Organic Chemistry Portal. Eschweiler-Clarke Reaction. Loetud: www.organic-chemistry.org/namedreactions/eschweiler-clarke-reaction.shtm, 04.05.2022
33. Berkessel, A., Mukherjee, S., Müller, T., Cleemann, F., Roland, K., Brandenburg, M., Neudörff, J.-M. & Lex, J. Structural optimization of thiourea-based bifunctional organocatalysts for the highly enantioselective dynamic kinetic resolution of azlactones. *Org. Biomol. Chem.* **4**, 4319-4330 (2006).
34. Organic Chemistry Portal. Gabriel Synthesis. Loetud: www.organic-chemistry.org/namedreactions/gabriel-synthesis.shtm, 04.05.2022

Lisad

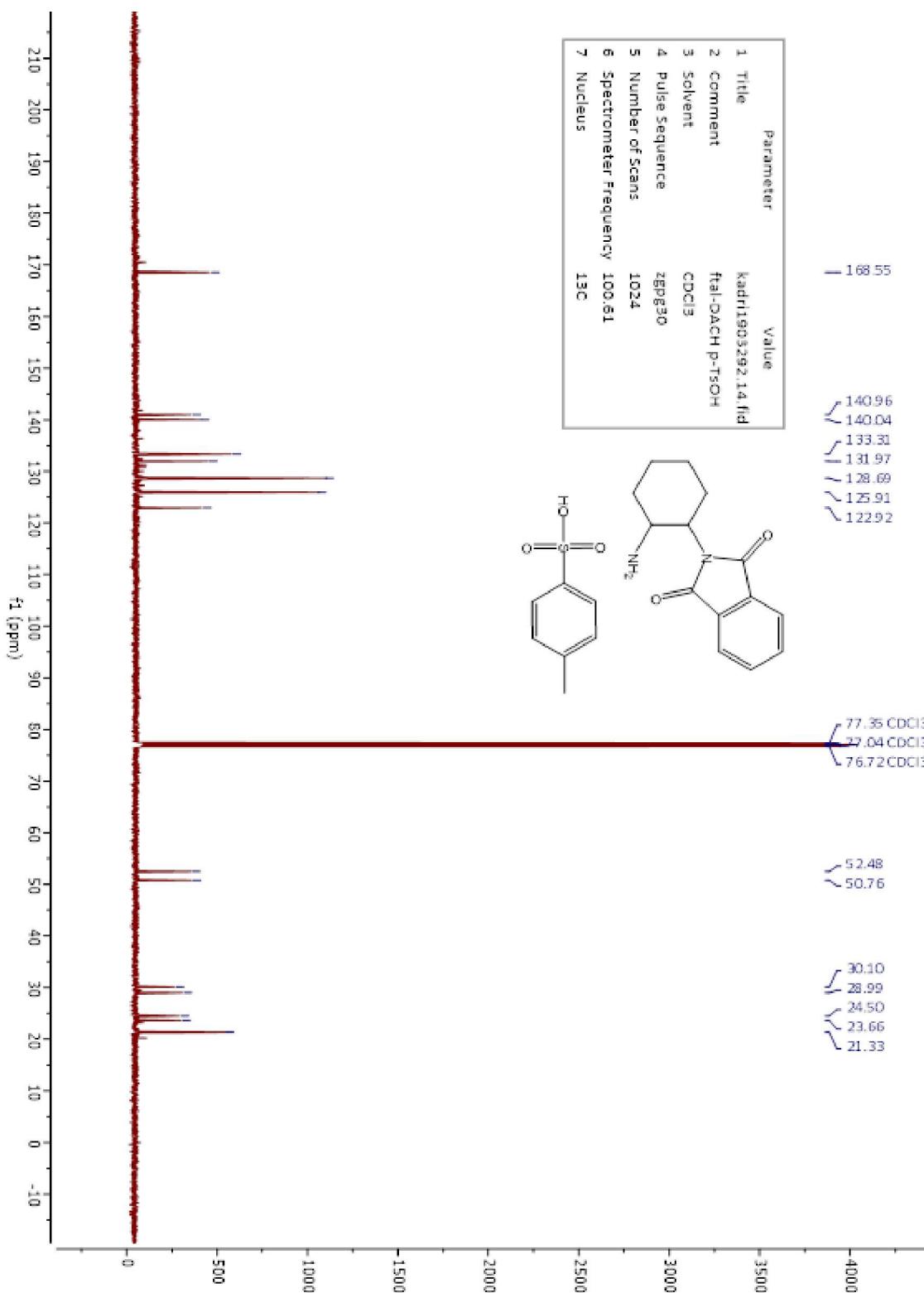
Lisa 1. Ühendi 2 ^1H TMR spekter



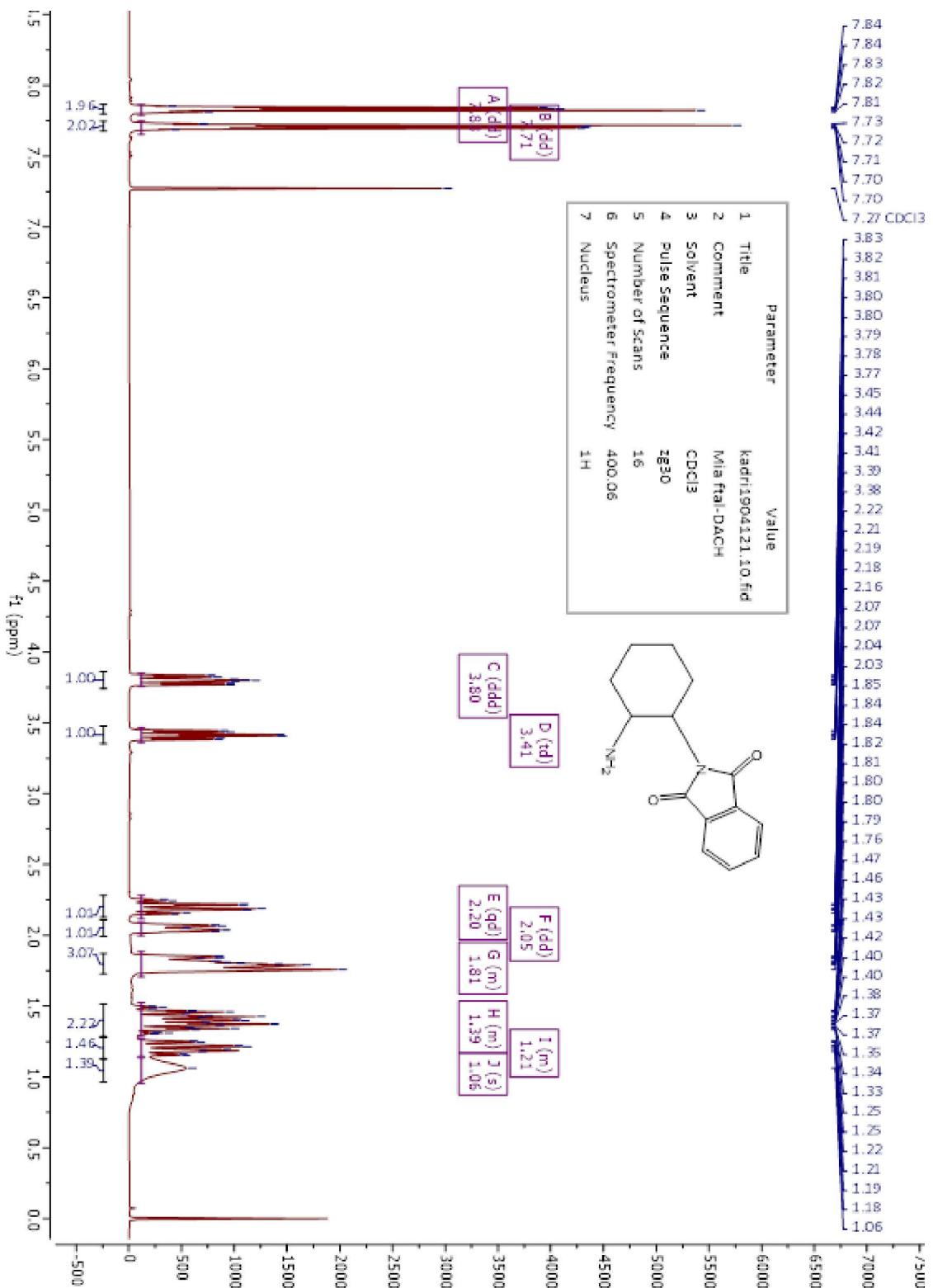
Lisa 2. Ühendi 3 ^1H TMR spekter



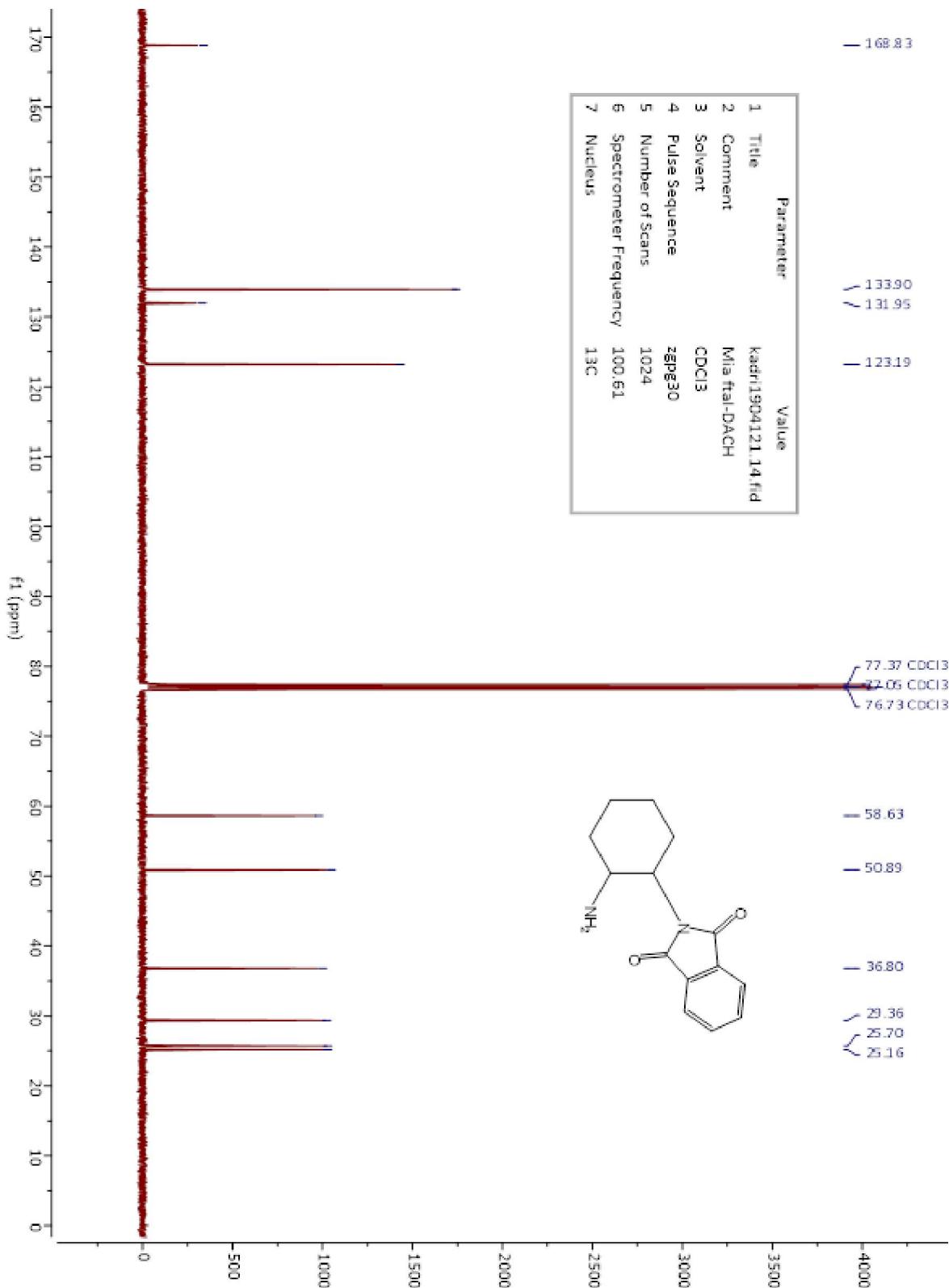
Lisa 3. Ühendi 3 ^{13}C TMR spekter



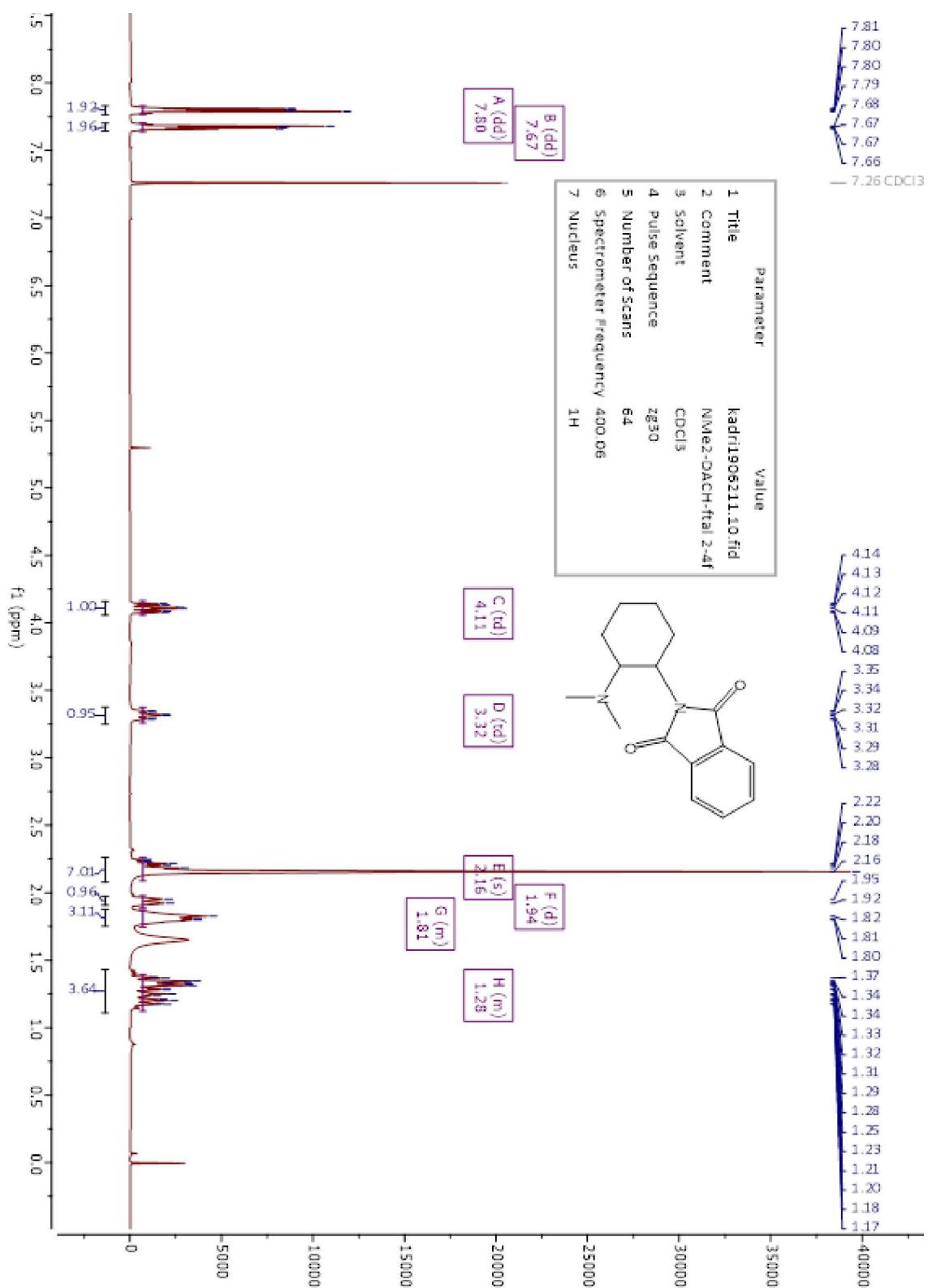
Lisa 4. Ühendi 4 ^1H TMR spekter



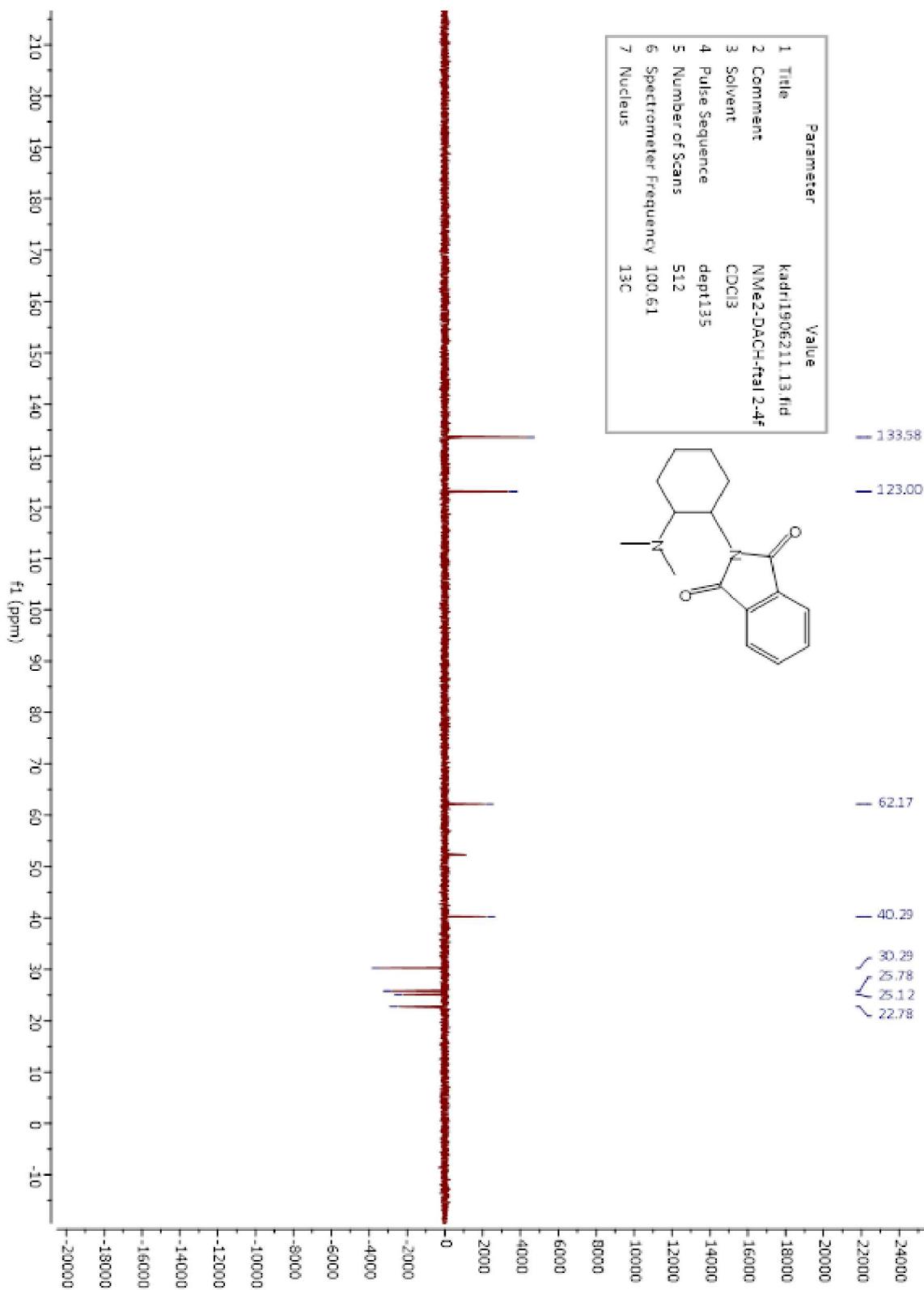
Lisa 5. Ühendi 4 ^{13}C TMR spekter



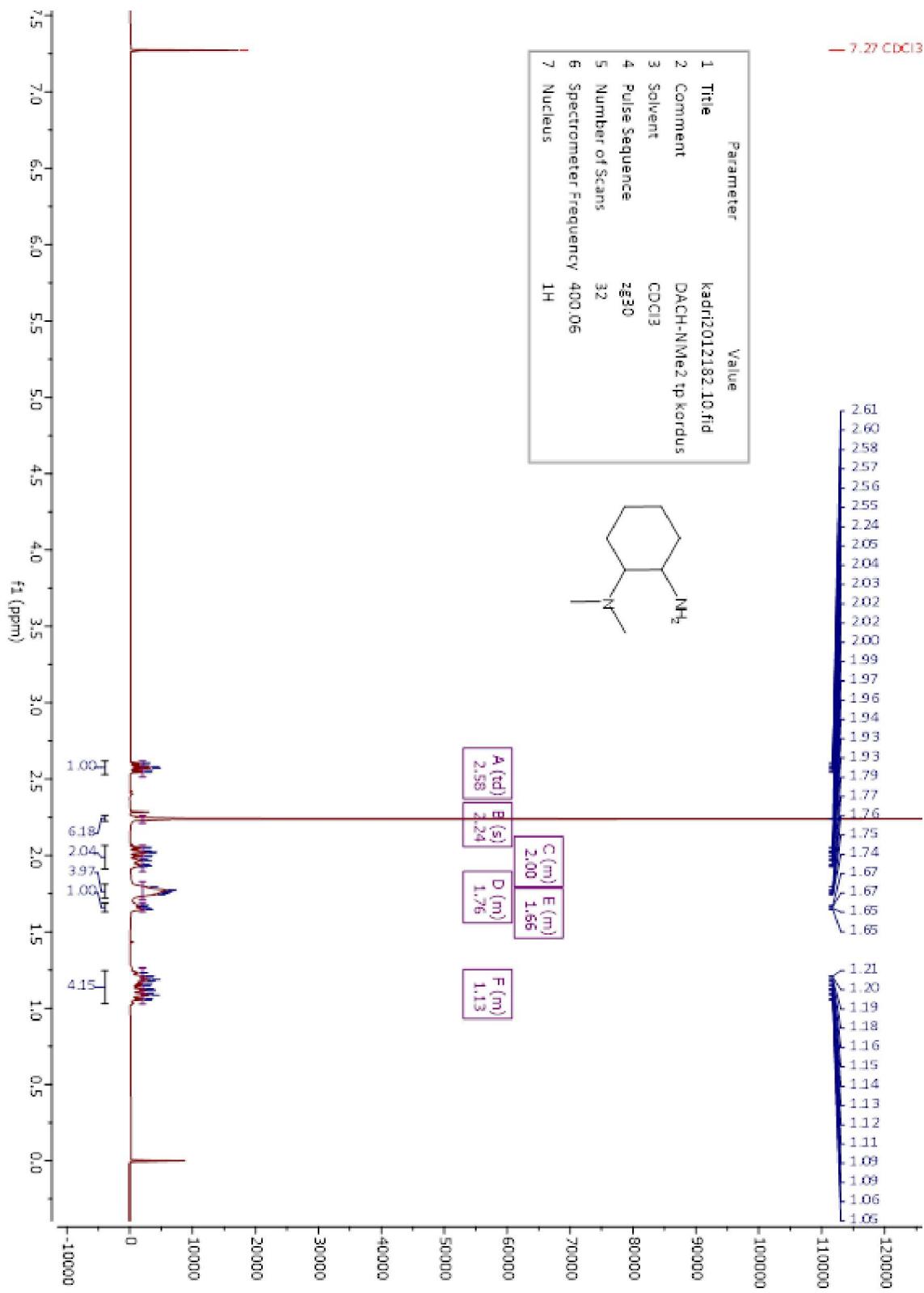
Lisa 6. Ühendi 5 ^1H TMR spekter



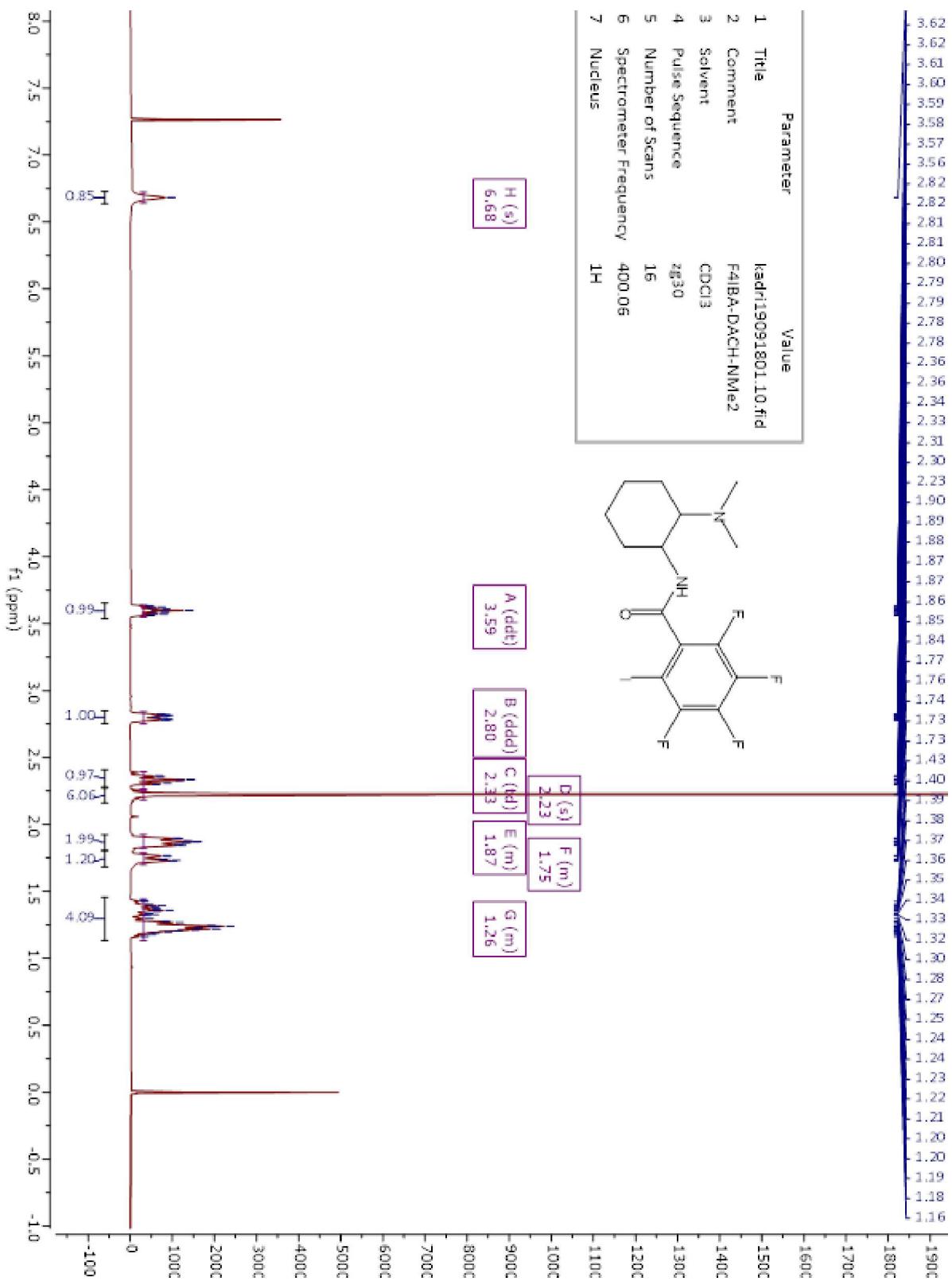
Lisa 7. Ühendi 5 DEPT TMR spekter



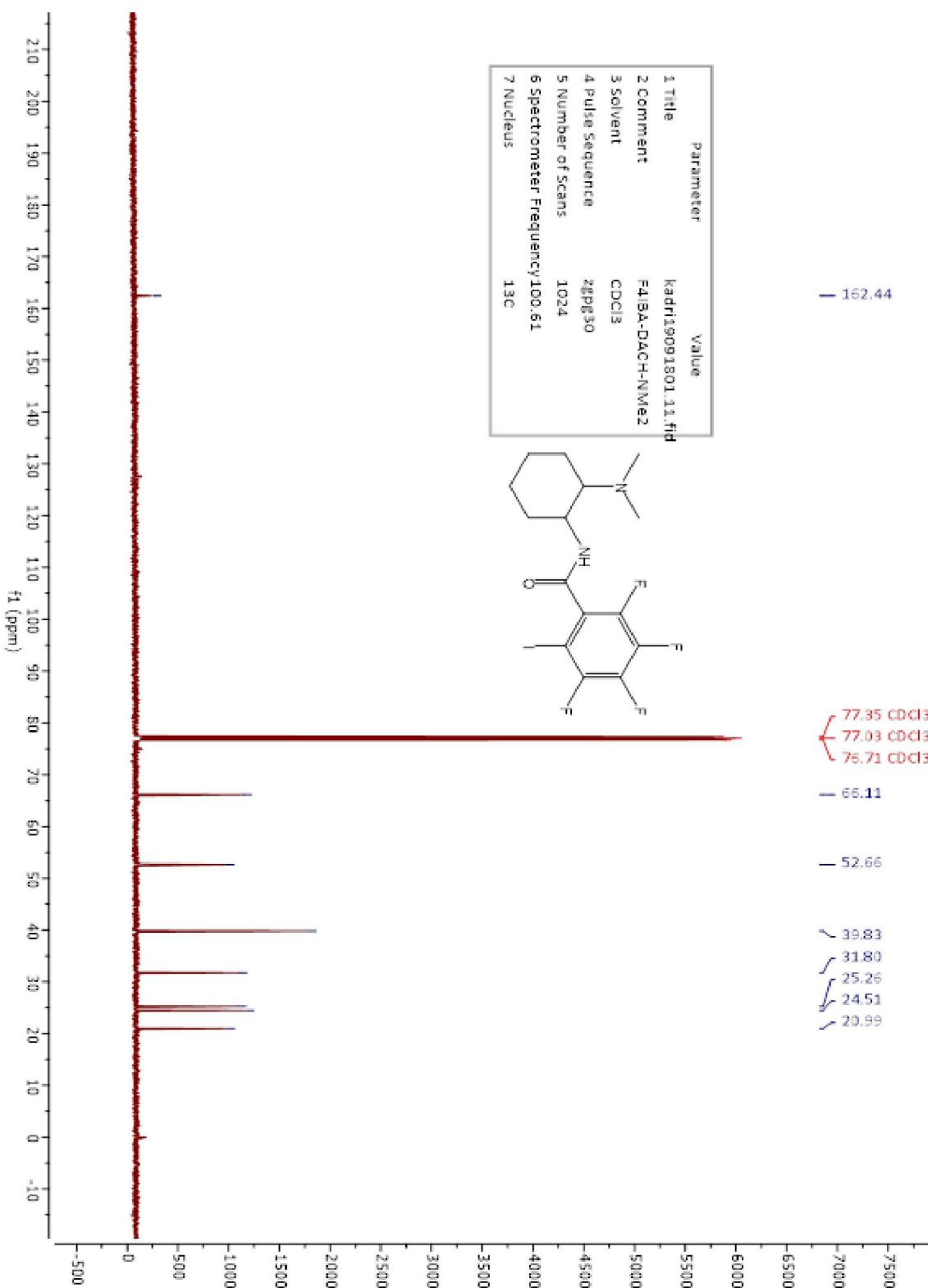
Lisa 8. Ühendi 6 ^1H TMR spekter



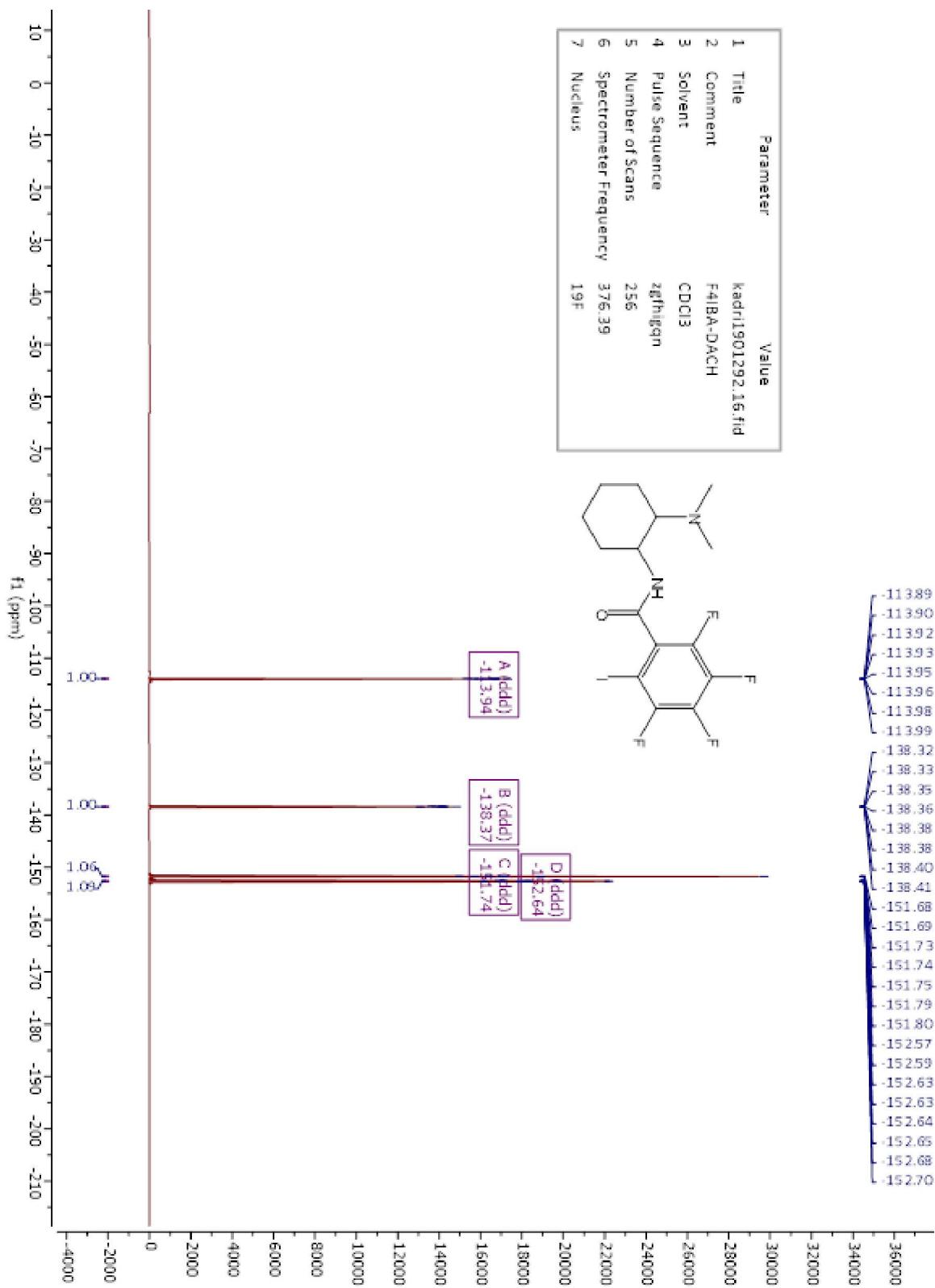
Lisa 9. Ühendi 7 ^1H TMR spekter



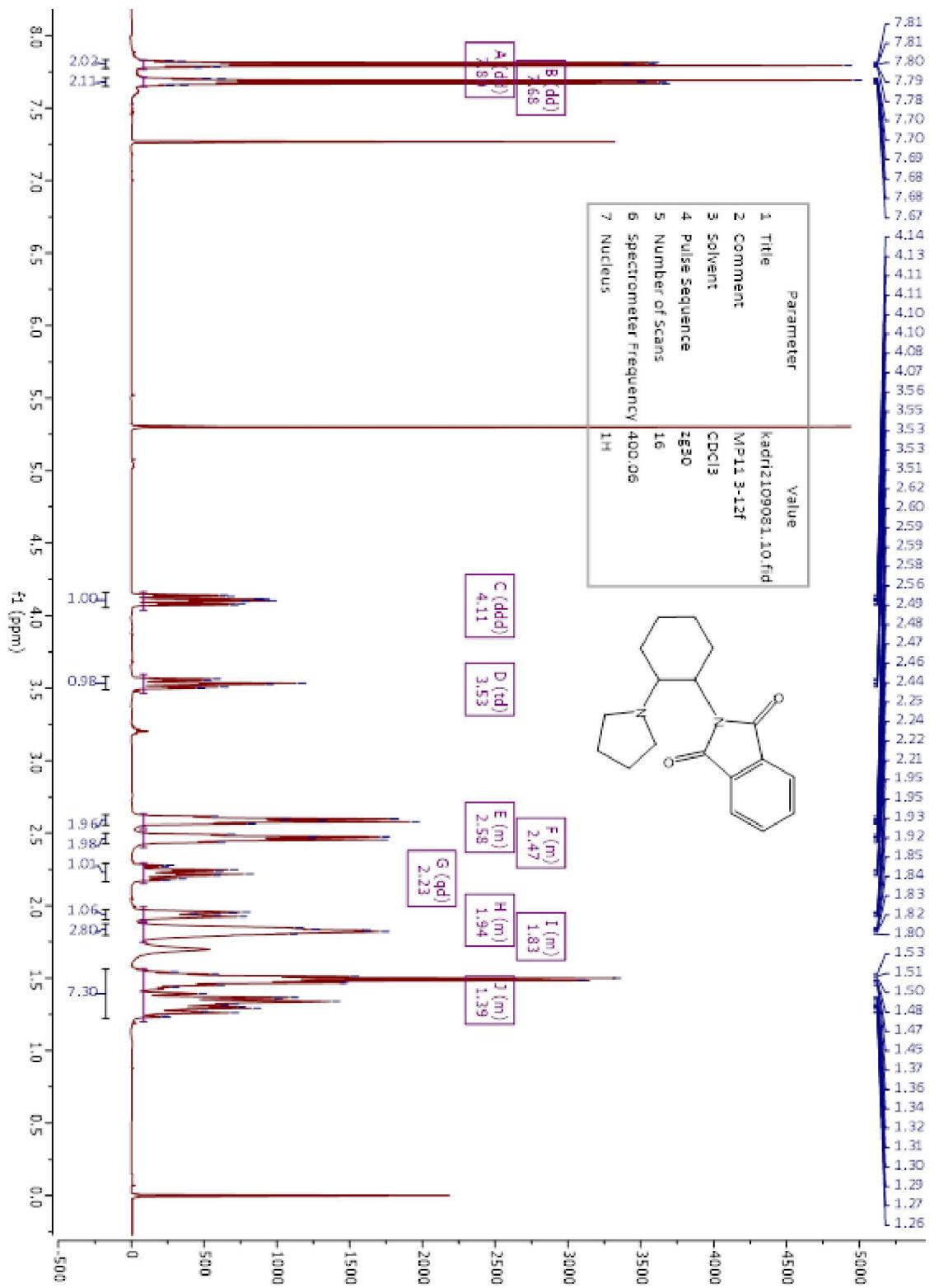
Lisa 10. Ühendi 7 ^{13}C TMR spekter



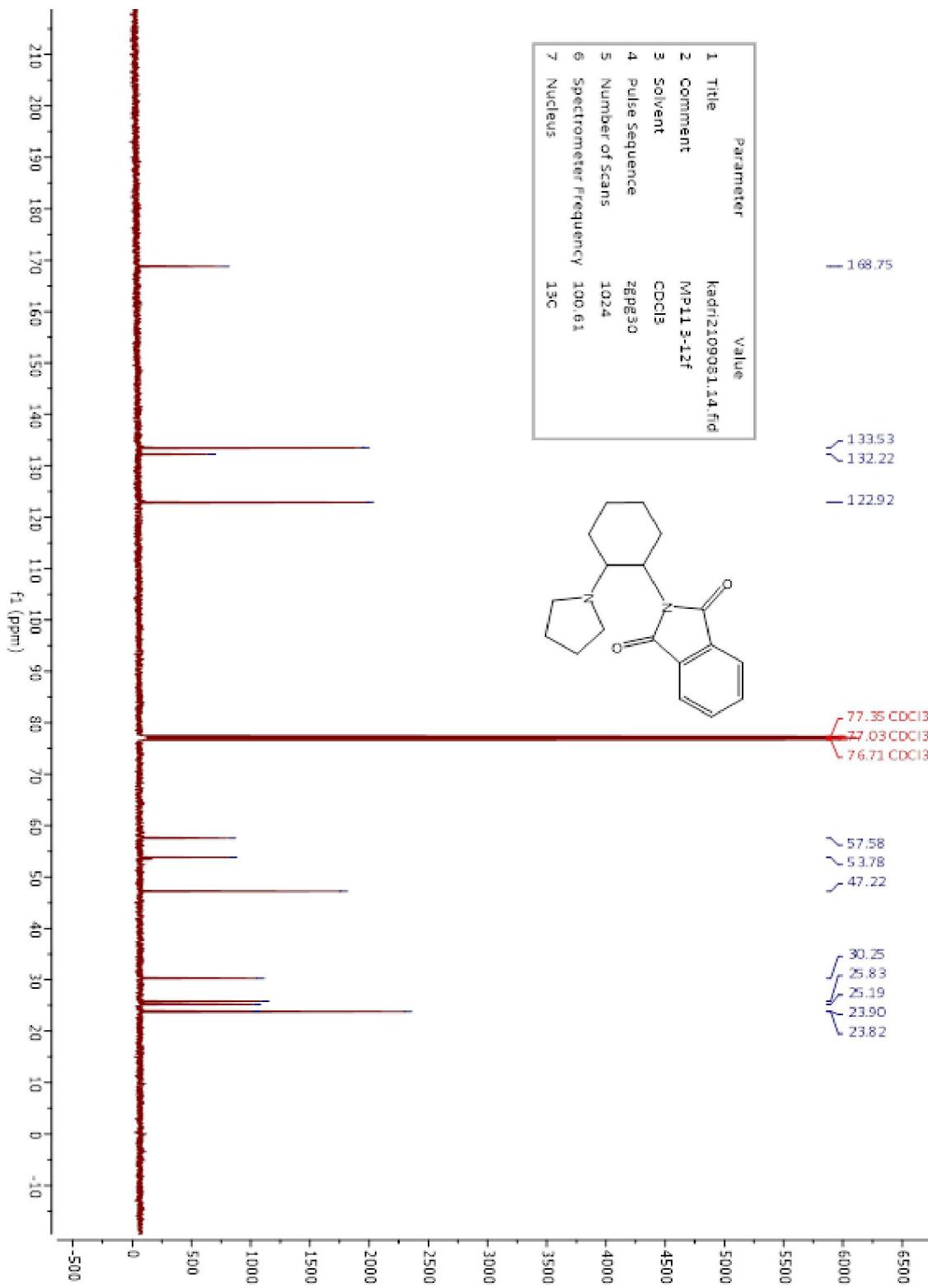
Lisa 11. Ühendi 7 ^{19}F TMR spekter



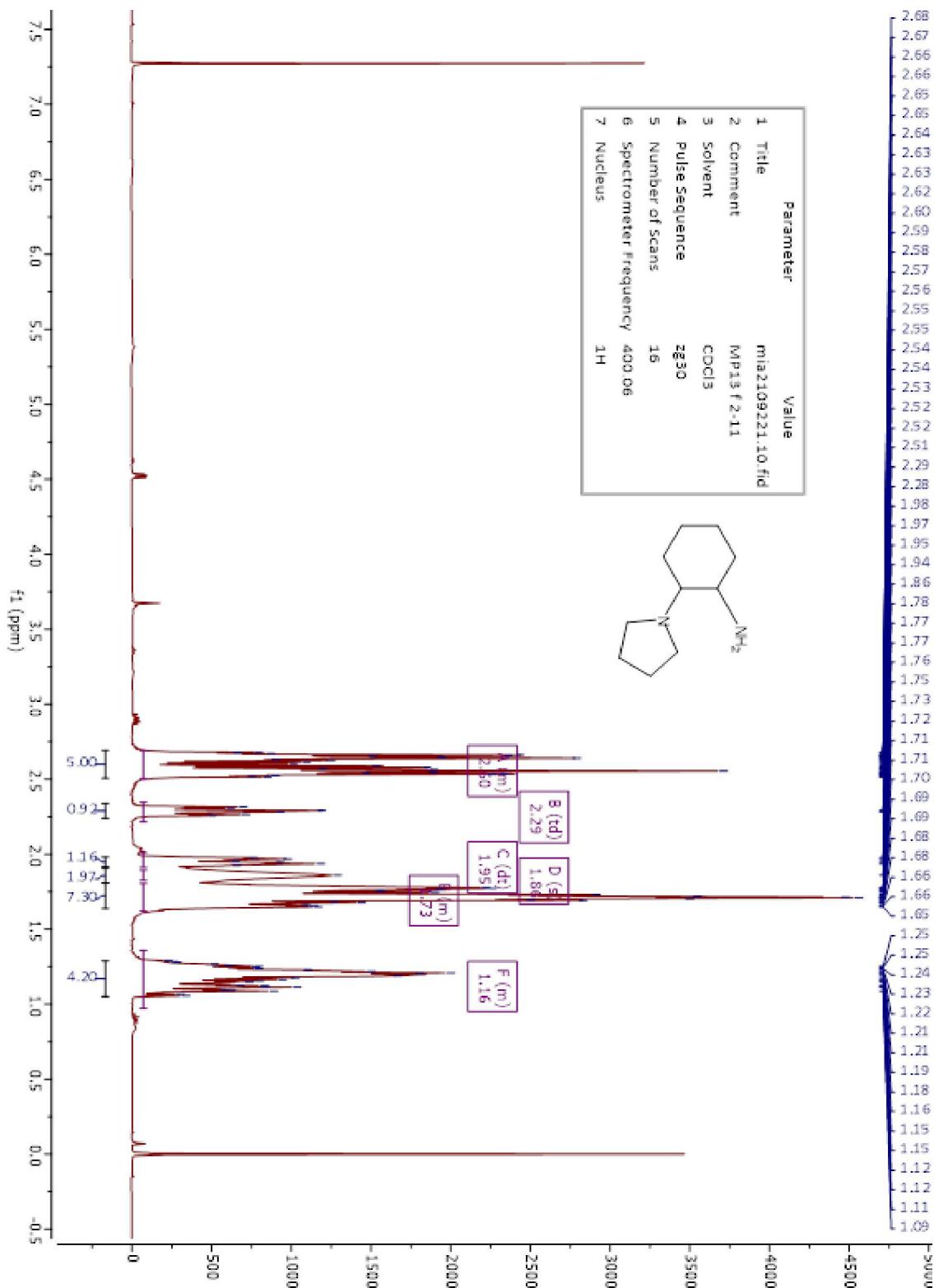
Lisa 12. Ühendi 8 ^1H TMR spekter



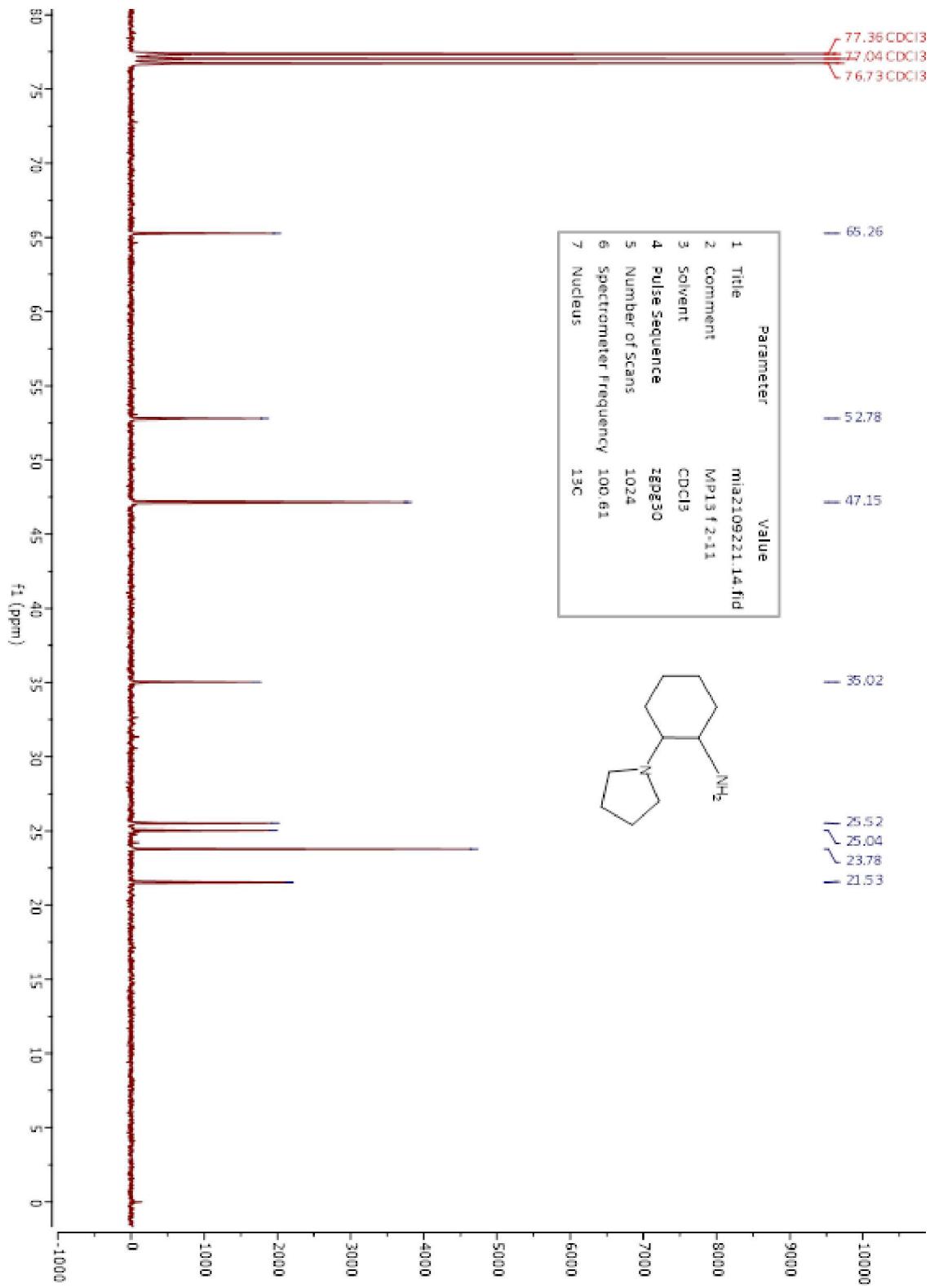
Lisa 13. Ühendi 8 ^{13}C TMR spekter



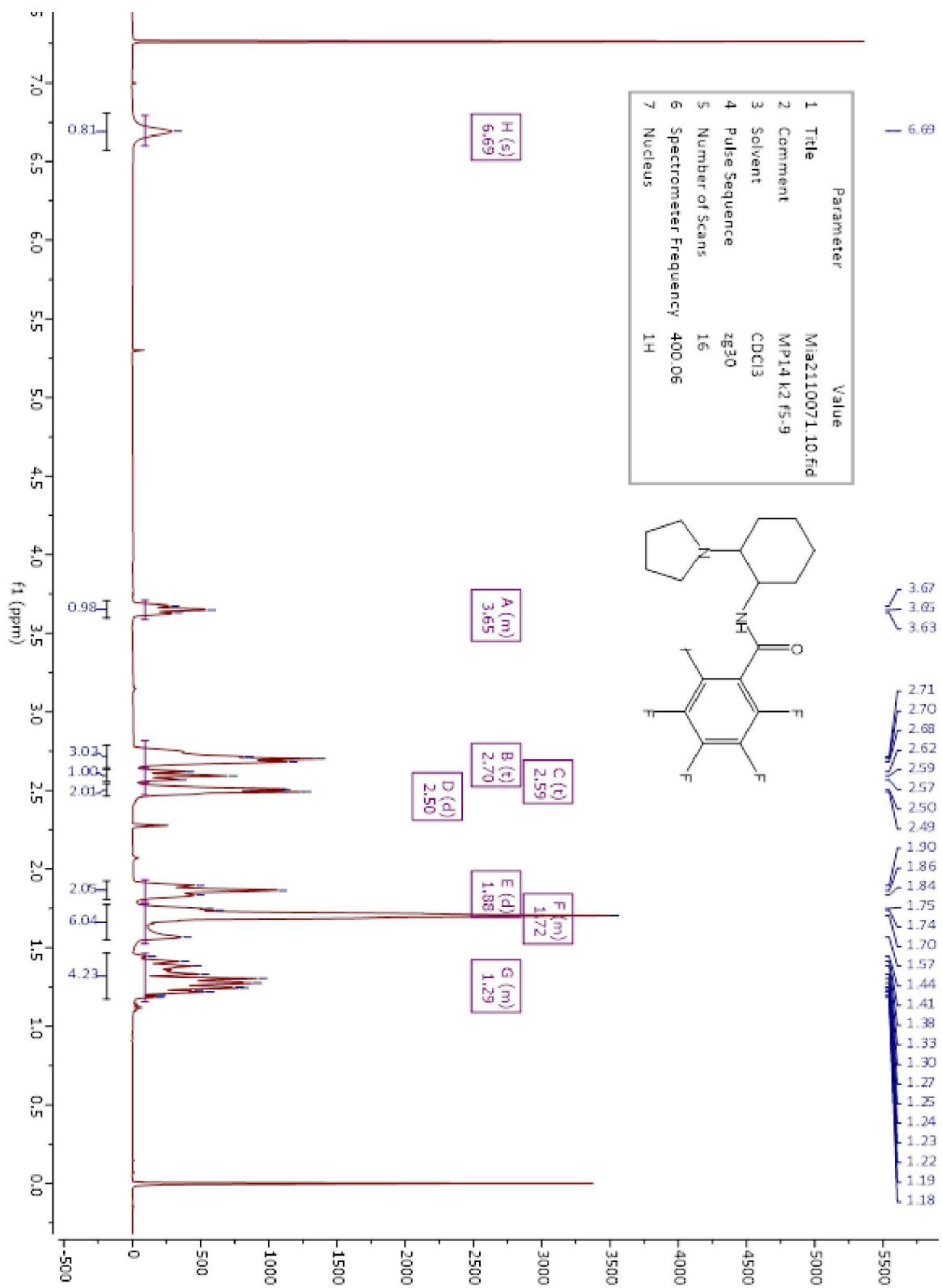
Lisa 14. Ühendi 9 ^1H TMR spekter



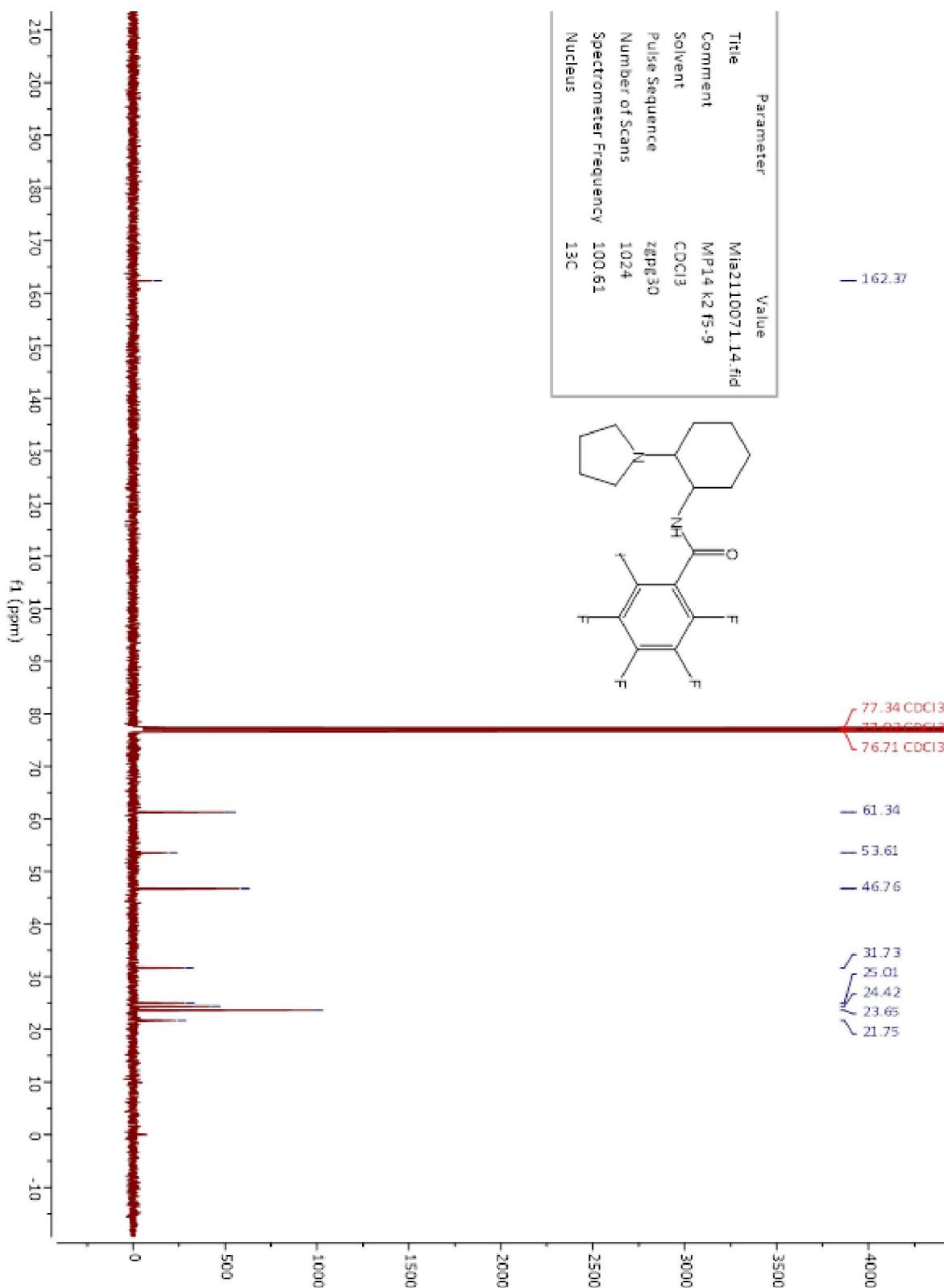
Lisa 15. Ühendi 9 ^{13}C TMR spekter



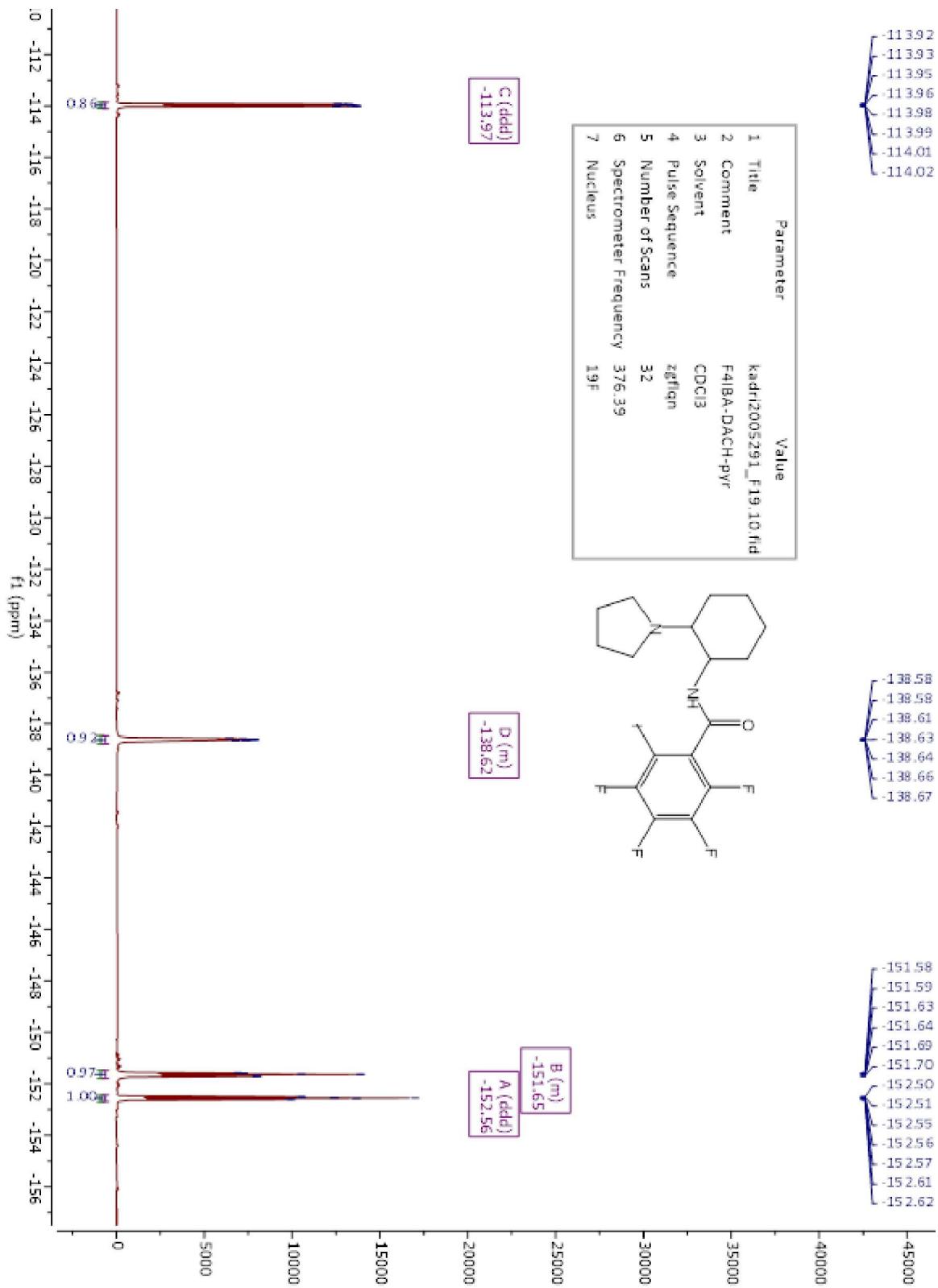
Lisa 16. Ühendi 10 ^1H TMR spekter



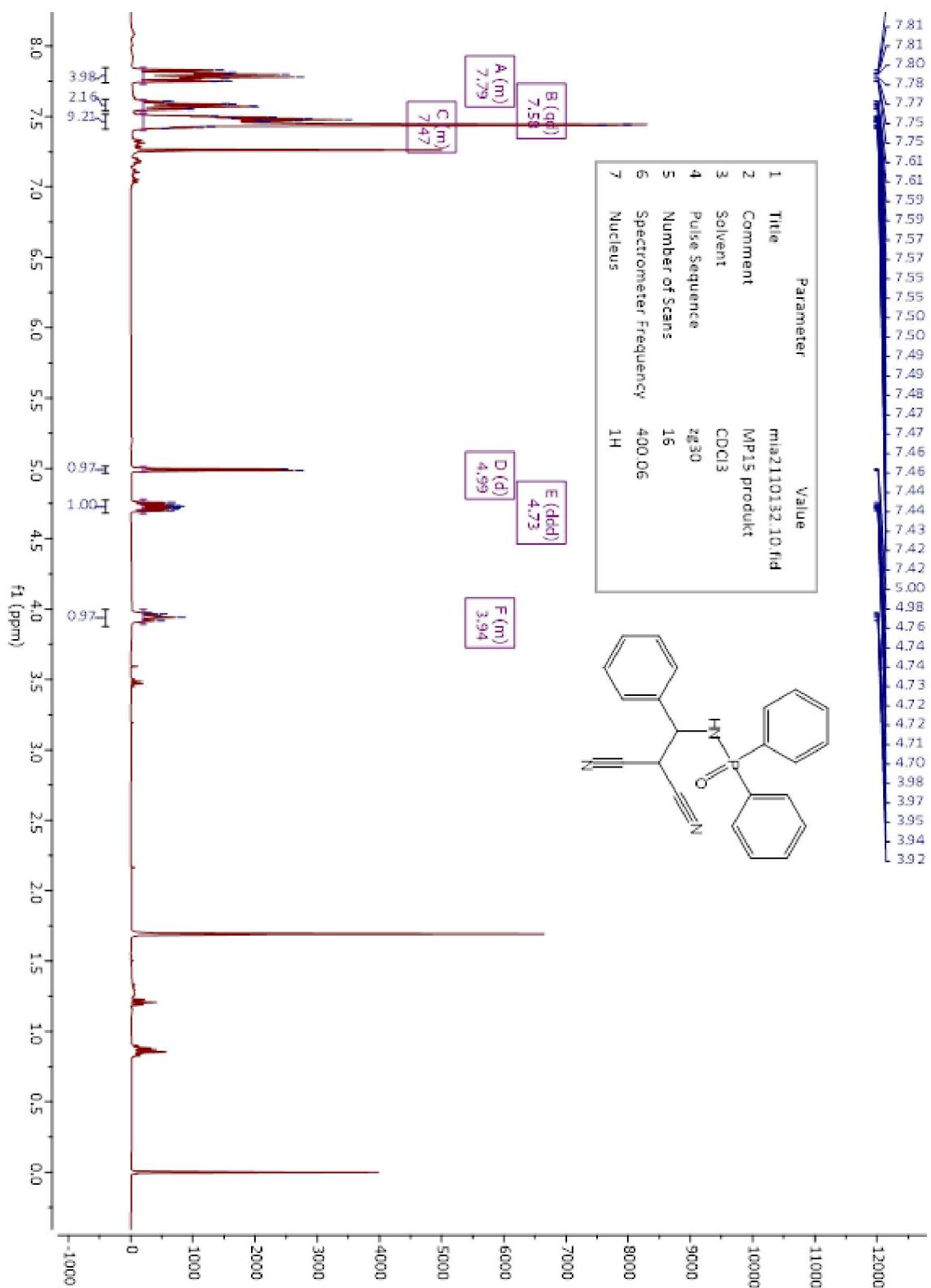
Lisa 17. Ühendi ^{13}C TMR spekter



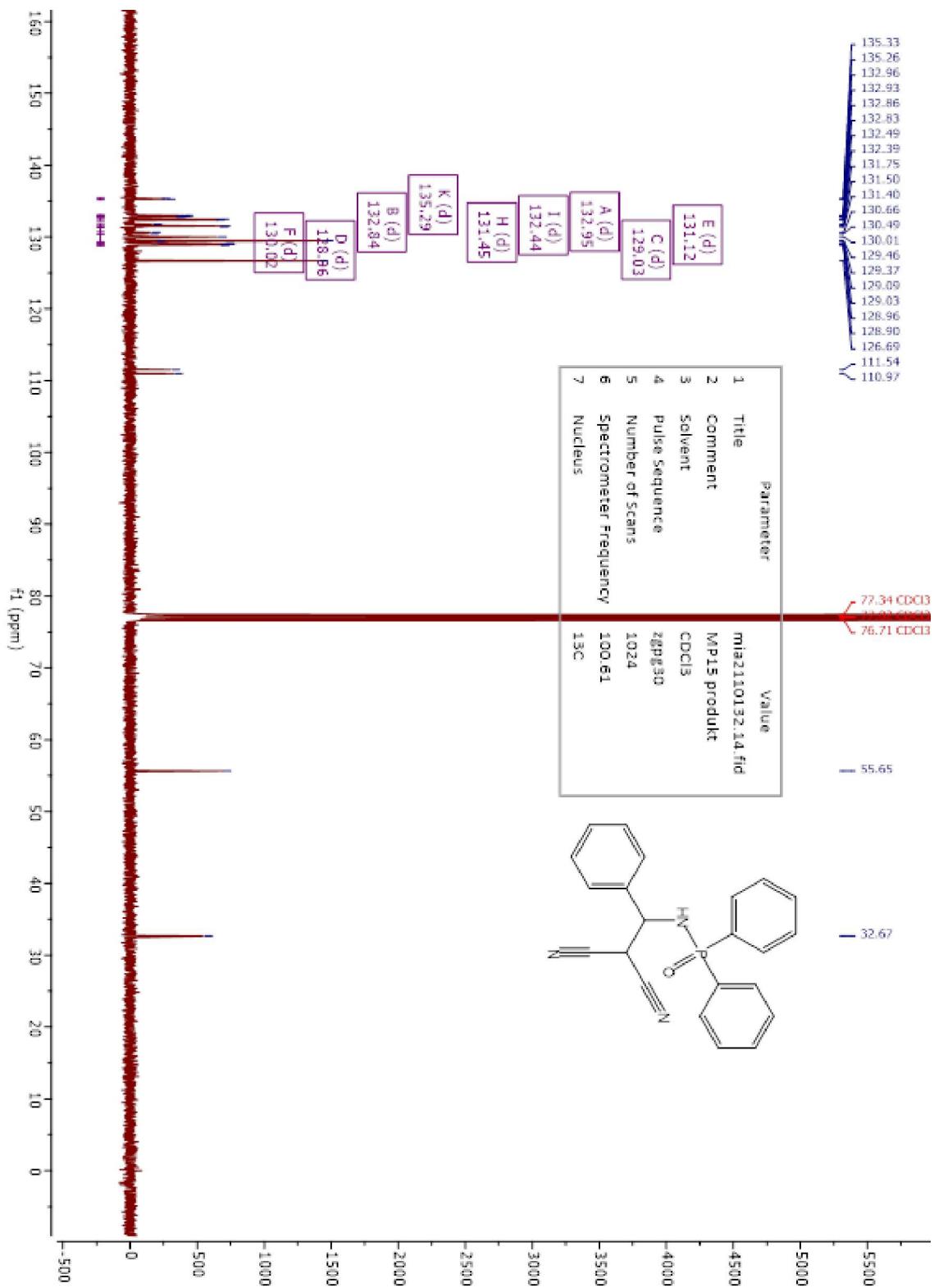
Lisa 18. Ühendi ^{19}F TMR spekter



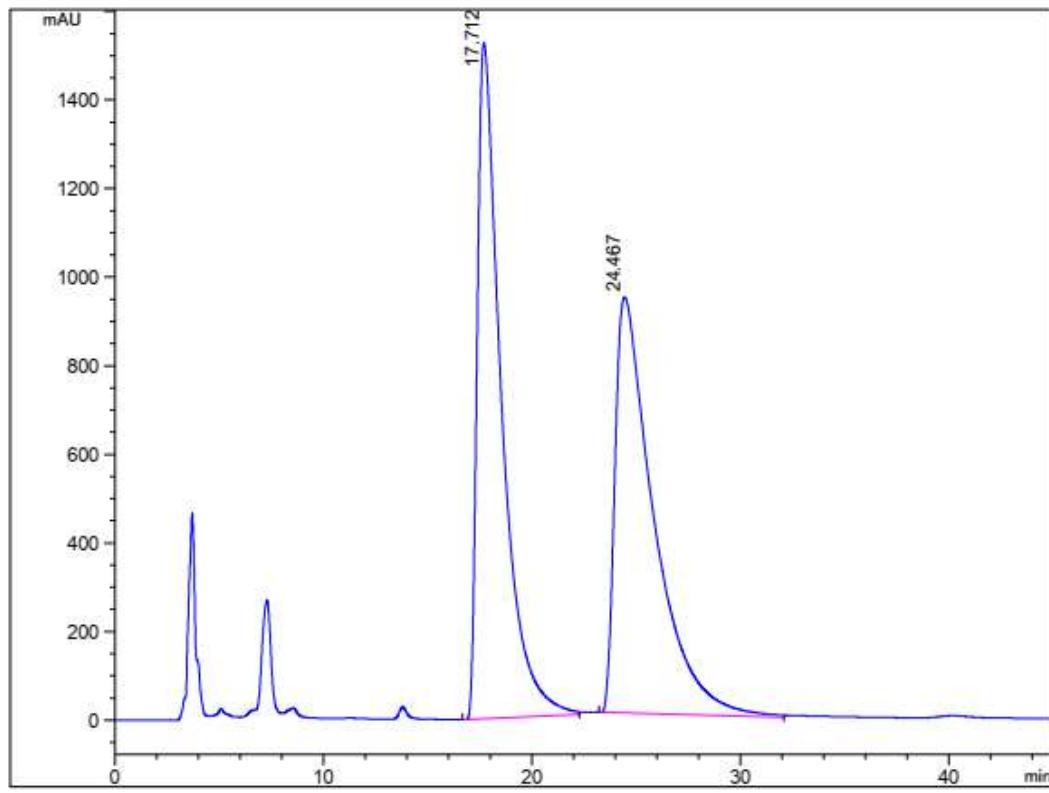
Lisa 19. Ühendi 11¹H TMR spekter



Lisa 20. Ühendi 11 ^{13}C TMR spekter



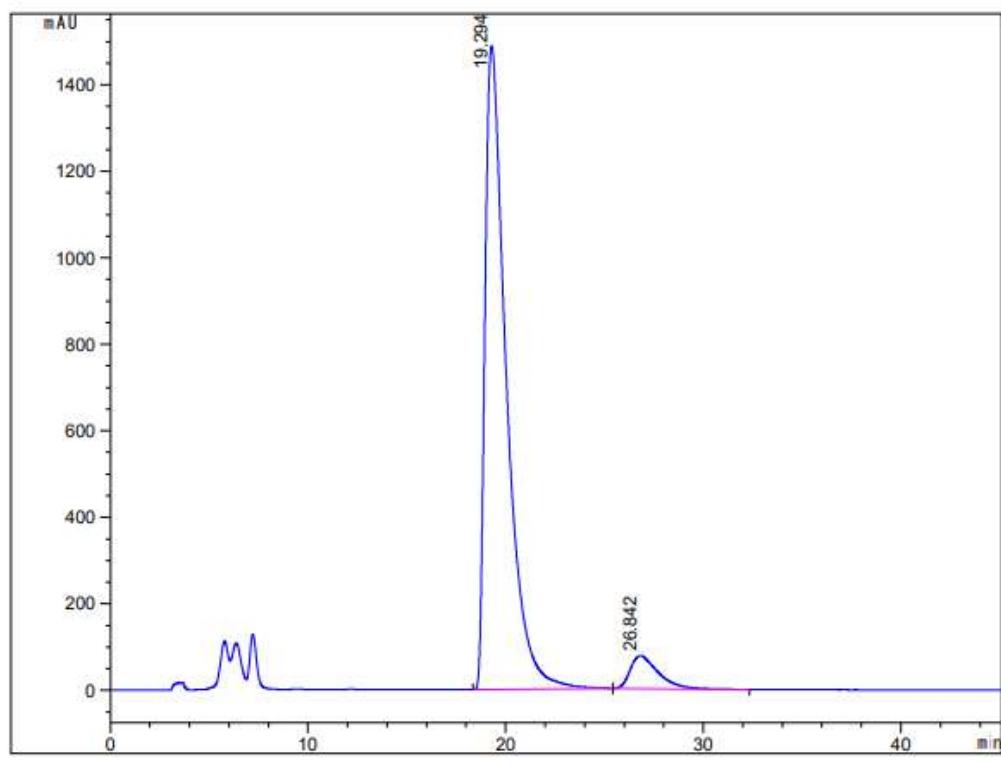
Lisa 21. Ühendi 11 ratsemaadi HPLC kromatogramm



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

Peak	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	17.712	MM	1.342	122852.359	50.399	
2	24.467	MM	2.147	120905.945	49.601	

Lisa 22. Asümmeetrilise katalüüsi produkti 11 HPLC kromatogramm



Signal 1: VWD1 A, Wavelength=215 nm

Peak #	RT [min]	Type	Width [min]	Area	Area %	Name
1	19.294	BB	1.108	111419.633	93.770	
2	26.842	BB	1.410	7403.114	6.230	

Lihtlitsents lõputöö reproduutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks¹

Mina **Mia Peterson**

1. Annan Tallinna Tehnikaülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose
Kiraalse multifunktsionaalse halogeensideme-donoorse katalüsaatori süntees,

mille juhendaja on **Kadri Kriis**,

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

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

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

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

_____ (kuupäev)

¹ Lihtlitsents ei kehti juurdepääsupiirangu kehtivuse ajal vastavalt üliõpilase taotlusele lõputööle juurdepääsupiirangu kehtestamiseks, mis on allkirjastatud teaduskonna dekaani poolt, välja arvatud ülikooli õigus lõputööd reproduutseerida 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 kaitsvale üliõpilasele kindlaks määratud tähtajaks nõusolekut lõputöö reproduutseerimiseks ja avalikustamiseks vastavalt lihtlitsentsi punktidele 1.1. ja 1.2, siis lihtlitsents nimetatud tähtaja jooksul ei kehti.