

Tartu Ülikool

Loodus- ja tehnoloogia teaduskond

Keemia instituut

Sirvo Luiga

**Epoksiidide stereoselektiivne süntees kasutades bis-epoksiidide kineetilist lahutamist ja
Payne ümberasendust.**

Bakalaureusetöö

Juhendaja: Lauri Vares, PhD

Kaitsmisele lubatud

Juhendaja

allkiri, kuupäev

Tartu 2013

Sisukord.

Kasutatavad lühendid	3
1. Sissejuhatus	4
2. Valdkonna ülevaade kirjanduse põhjal	6
2.1 Enantiomeerid ja diastereomeerid	6
2.2 Epoksiidide sünteesimise võimalused	7
2.3 Analüüs.....	8
2.4 Diepoksiidide hüdrofüütiline kineetiline lahutamine	9
2.5 Kaitsegruppide kasutamine	12
2.6 Payne ümberasendus	13
3. Tulemused ja arutelu	15
4. Eksperimentaalne osa	20
4.1 Hüdrofüütiline kineetiline lahutamine.....	20
4.1.1 Eeskiri.....	20
4.1.2 Tulemused	21
4.2 Silüleerimine	21
4.2.1 Eeskiri.....	21
4.3 Payne ümberasendus	22
4.3.1 Eeskiri.....	22
5. Kokkuvõte	23
5.1 Summary	23
Viited ja kasutatud kirjandus.....	24
Lisa 1	26
Lisa 2.....	27
Lisa 3.....	28
Lisa 4.....	29
Lisa 5.....	30
Lisa 6.....	31
Lisa 7.....	32
Lisa 8.....	33
Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	34

Kasutatavad lühendid.

Ac- atsetaat

AKL- aminolüütiline kineetiline lahutamine

Boc- tert-butoksükarbonüül

Bu- butüül

Cbz- karboksübensüül

DMF- dimetüül-formamiid

e.s.- enantiomeeride suhe

Et- etüül

HKL- hüdrolüütiline kineetiline lahutamine

HPLC- Kõrgsurvevedelikkromatograafia

iPr- isopropüül

Me- metüül

Nu- nukleofiil

OH- hüdroksü

Ph- fenüül

TBDPS- tert-butüül-difenüül-silüül

THF- tetrahüdrofuraan

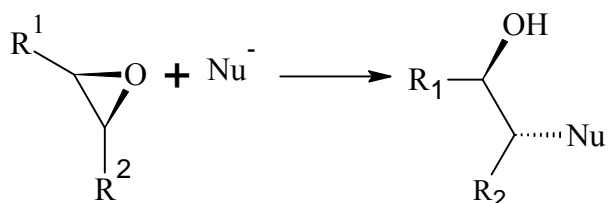
TLC- õhukese kihi kromatograafia

TMR, NMR- tuumamagnet resonants

ÜA- ümberasendus

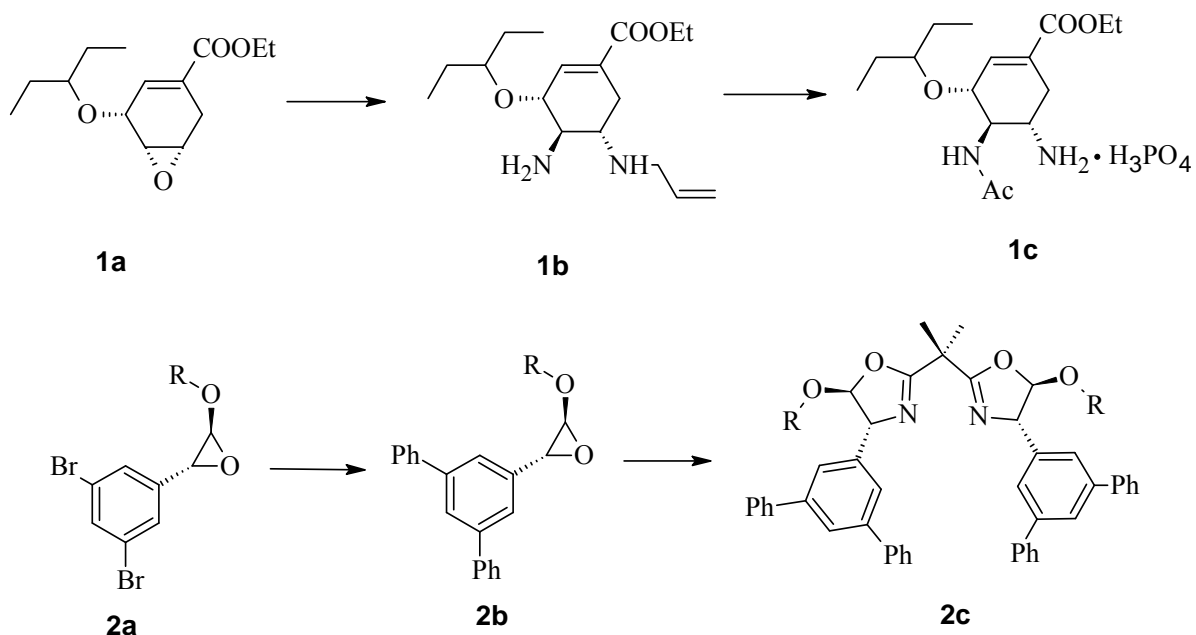
1. Sissejuhatus.

Epoksiidid on tsüklilised eetrid, kus hapnik moodustab kahe kõrvuti asetseva süsinikuga tritsükli. Selline tsükkel on üsna pingestatud ja reageerib kergesti nukleofiilidega (Skeem 1).



Skeem 1. Epoksiidi nukleofiilne avamine.

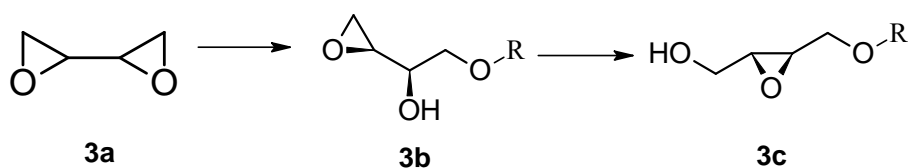
Selline nukleofiilne epoksiidi avamine kulgeb üldjuhul S_N2 mehhanismi kaudu ning seetõttu reaktsiooni käigus ühendi enantimeerne puhtus ei vähene. Kui epoksiidi süsinikel asuvad asendajad on teineteisest piisavalt erinevad, võib eeldada ka head regioselectiivsust, kus nukleofiil atakeerib selektiivselt vaid ühte epoksiidi süsinikku [1]. Epoksiidide kõrge reaktiivsus ning kirjeldatud avamine nukleofiilidega teeb epoksiididest väga ihaldusväärse lõpp- või vaheprodukti orgaanilises keemias [2,3]. Skeemil 2 on toodud kaks näidet epoksiidide kasutamise kohta. Esimesel juhul määrab enantimeeriselt puhas epoksiid **1a** gripiravimi TamifluTM kaks kiraalset tsentrit kolmest, olles seetõttu oluliseks vaheühendiks TamifluTM sünteesil [2]. Teisel juhul kasutatakse epoksiidi **2a** vaheühendina kiraalse ligandi **2c** saamiseks.



Skeem 2. Näiteid enantiomeerselt puhaste epoksiidide kasutamisest sünteesis: (I) Osteltamivir fosfaadi (Tamiflu™) süntees [2]. (II) Suzuki couplingu kasutamine amiinoalkoholide saamiseks [3].

Epoksiide leidub looduses näiteks paljude putukate suguhormoonides, vaikudes ja taimede pigmentides [4]. Ravimitööstuses kasutatakse epoksiide vaheühenditena, et saada stereoselektiivselt soovitud lõpp-produkte [2]. Polümeriseeritud epoksiide kasutatakse paljudes liimides [5]. Kuna looduses esinevad epoksiidid on üsna keerulise ehitusega ja raskesti eraldatavad, ei ole praktiline nende tootmine looduslikest allikatest. Seega on vajalik odavate ja kergesti kasutatavate meetodite väljatöötamine.

Antud uurimustöö eesmärk on pakkuda välja uudne viis enantiomeerselt rikastatud epoksiidide **3b** ja **3c** saamiseks, mis on mõlemad olulised ehituskivid orgaanilises sünteesis. Selleks viiakse esmalt läbi diepoksiidi **3a** hüdrolüütiline kineetiline lahutamise (HKL) ning seejärel uuritakse epoksüalkoholi **3b** (Skeem 3) Payne ümberasendust. Töö õnnestumise korral oleks meie käsutuses lühike, efektiivne ning loodetavasti enantio- ja diastereoselektiivne meetod kahe olulise epoksiidi (**3b**, **3c**) saamiseks.



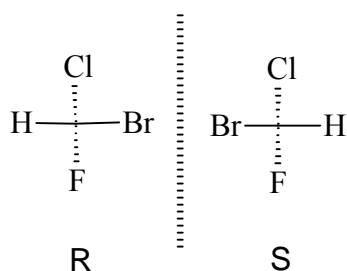
Skeem 3. HKL ja Payne ümberasendus.

2. Valdonna ülevaade kirjanduse põhjal.

2.1 Enantiomeerid ja diastereomeerid.

Enantiomeerideks nimetatakse kahte ruumilist isomeeri, mis on teineteise peegelpildid ja mida ei ole võimalik ühitada. Sellised ühendid on kiraalsed, ehk käelised molekulid. Kõige tavalisemalt tekivad kiraalsed molekulid siis, kui süsinik on seotud nelja erineva aatomi või funktsionaalrühmaga. Sellist süsinikku kutsutakse ka molekuli kiraalseks tsentriks [6]. Kui enantiomeerid esinevad 1:1 suhtega segus, nimetatakse segu ratseemiliseks.

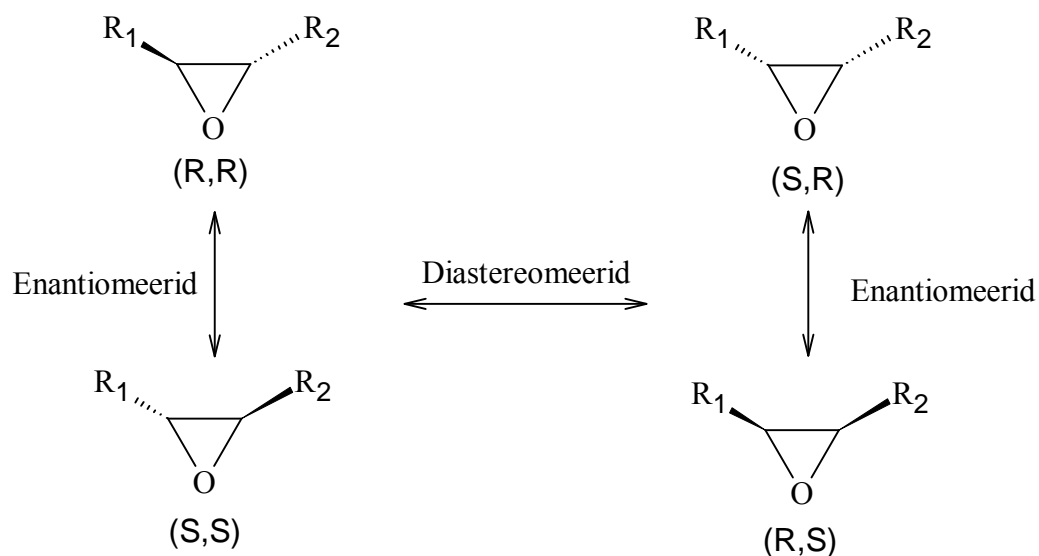
Kõige enam kasutatakse enantiomeeride nomenklatuuris *R/S* süsteemi, kus määratakse molekuli igale kiraalsele tsentrile täht *R* või *S*. Selleks määratakse igale süsinikuga ühenduses olevale asendajale prioriteet vastavalt Cahn-Ingold-Prelog-i reeglitele, kus kõige suurema aatommassiga asendaja saab kõrgeima prioriteedi. Kui kujutada süsinik nii, et kõige madalama prioriteediga asendaja on suunatud vaatejast eemale, jääb vaatejale kaks võimalust: kui ülejäänud asendajate prioriteedid vähenevad päripäeva, on tegemist *R* tsentriga, kui prioriteedid vähenevad vastupäeva, nimetatakse seda *S* tsentriks (Skeem 4) [7].



Skeem 4. Kiraalsed molekulid.

Diastereomeerideks kutsutakse struktuurilisi isomeere, mis ei ole üksteise peegelpildid. Kui molekulis on kaks kiraalset tsentrit on võimalik neli erinevat konfiguratsiooni: (*R,R*), (*S,S*), (*R,S*) ja (*S,R*). Üksteise peegelpildid on isomeerid (*R,R*) ja (*S,S*) või (*R,S*) ja (*S,R*), mis teeb neist enantiomeerid. (*R,R*) ja (*R,S*) ei ole üksteise peegelpildid, mis

teeb neist diastereomeerid. Skeemil 5 on toodud näide ühe epoksiidi põhjal.



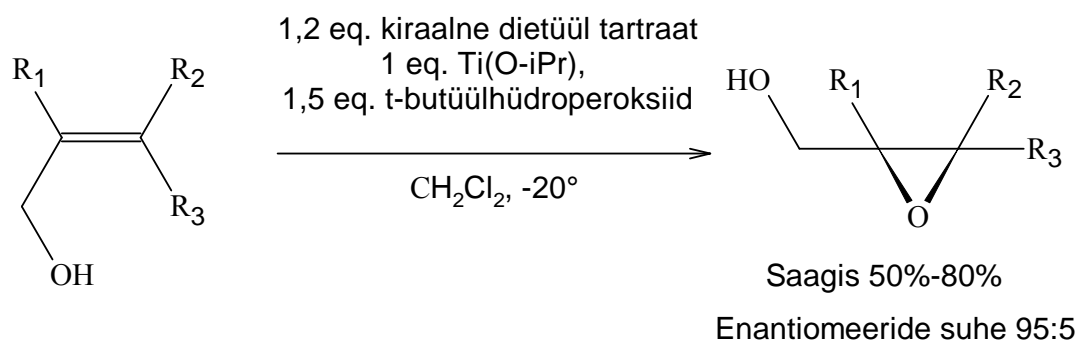
Skeem 5. Enantiomeerid ja diastereomeerid (asendaja R_1 on kõrgema prioriteediga kui R_2).

2.2 Epoksiidide sünteesimise võimalused

Epoksiidide saamiseks on mitmeid meetodeid. Tööstuses toodetakse ratseemilisi epoksiide eteeni reageerimisel hapnikuga kõrgetel temperatuuridel hõbeda katalüsaatoriga [8]. Kuid laboris ei ole võimalik tavaliselt selliseid tingimusi luua. Pikema süsinikahelaga epoksiide on võimalik teha vastavate alkeenide reageerimisel peroksiididega, kuid need reaktsioonid ei ole stereoselektiivsed ja annavad produktiks ratsemaadid [9].

Enantiomeerselt puhtad epoksiidid on orgaanilises sünteesis väga nõutud ehituskivid [2,3], seetõttu on tehtud väga palju uurimustöid, et leida meetodeid erinevate epoksiidide enantio-selektiivseks sünteesiks [10,11].

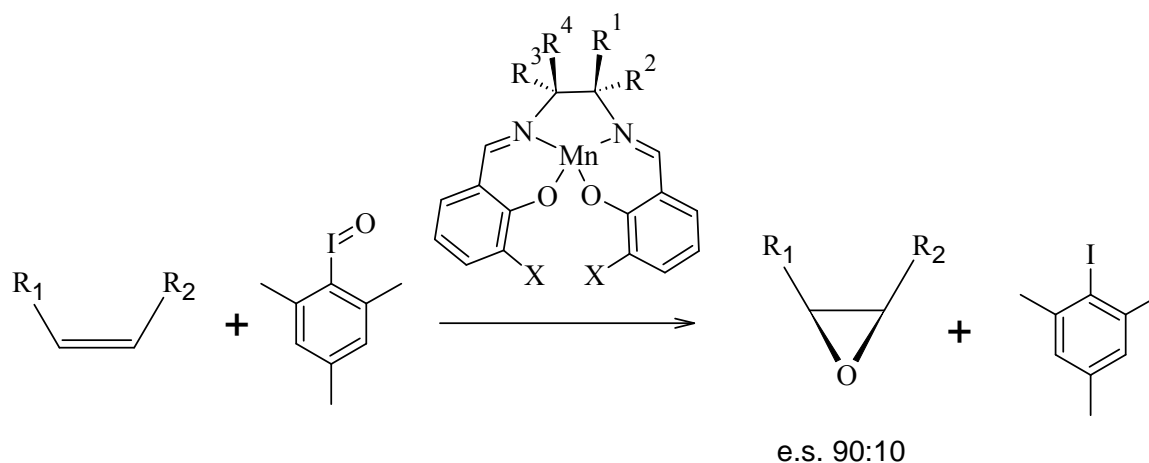
Pärast allüülsete alkoholide katalüütilise assümeetrilise epoksüdeerimise avastamist Barry Sharplessi poolt, on võimalus saada enantiomeerselt rikastatud epoksiidide oluliselt tõusnud [10]. Selles reaktsioonis kasutatakse epoksüdeerimise suunajana kiraalseid viinhappel baseeruvaid Ti katalüsaatoreid ning epoksüdeerijatena hüdroperoksiide (Skeem 6).



Skeem 6. Sharplessi epoksüdeerimine.

Nende reaktsioonide tulemusel tekkivad epoksiidid on väga enantio-rikastatud, tavaliselt on produkti enantiomeeride suhe 95:5 või parem.

Teine näide sellisest protsessist on Jacobseni epoksüdeerimine, kus kasutatakse kiraalseid Mn katalüsaatoreid, et muuta kaksiksidemeid epoksiidideks (Skeem 7) [11]. Antud näites on *cis*-alkeeni epoksüdeerimisel saadud *cis*-epoksiid enantiomeeride suhtega 90:10. Selliste epoksüdeerimiste produktide enantiomeeride suhted jäävadki tavaliselt 80:20 ja 90:10 vahele.



Skeem 7. Jacobseni epoksüdeerimine [11].

2.3 Analüüs

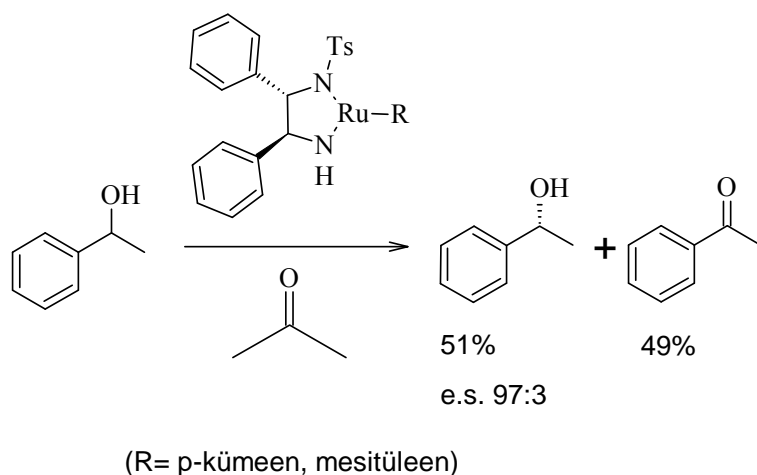
Peamine meetod kiraalsete orgaaniliste molekulide analüüsimiseks on kõrgsurvevedelikkromatograafia (edaspidi HPLC). HPLC on kromatograafiline tehnika, mille puhul liikuvaks faasiks on vedelik ja statsionaarseks faasiks on peeneteralised kromatograafiakoloni täidised. Kromatograafilised meetodid põhinevad faktil, et erinevatel molekulidel kulub erinev aeg statsionaarse faasi läbimiseks. Molekulid, mis on sarnase polaarsusega liikuvale faasile, liiguvad kolonnist läbi kiiremini, kui ained mille polaarsus on pigem sarnane statsionaarsele faasile. Selle efektiga on võimalik lahutada üksteisest ainete

segusid [12]. Juhul kui kasutada kiraalseid statsionaarseid faase, on võimalik mõjutada proovis olevaid enantiomeere erinevalt, mis lubab nende enantiomeeride lahutamise ja mõõtmise UV-detektoriga. Seda meetodit kasutatakse enamasti ravimitööstuses, kus on ülitähtis ainete enantiomeerne puhtus [13].

Teiseks oluliseks absoluutse konfiguratsiooni määramise meetodiks on Röntgenkiirte difraktsiooni meetod, mida kirjeldas esmakordselt J. M. Bijvoet aastal 1951 [14]. Meetod põhineb röntgenkiirte peegeldumisel, hajumisel ja difraktsioonil kristallstruktuuriga ainete pinnalt. Röntgendifraktsiooni andmeid loetakse parimateks tõestusmaterjalideks molekulide absoluutse konfiguratsiooni kohta.

2.4 Diepoksiidide hüdrolüütiline kineetiline lahutamine

Kineetiline lahutamine tähendab ratseemilisest segust ühe enantiomeeri eraldamist. Seda saavutatakse kiraalsete katalüsaatoritega, mis reageerivad ühe enantiomeeriga kiiremini kui teisega. Näiteks on võimalik lahutada bensüülseid ja allüülseid alkohole, kasutades katalüsaatorina kiraalseid ruteeniumi katalüsaatoreid (Skeem 8) [15].

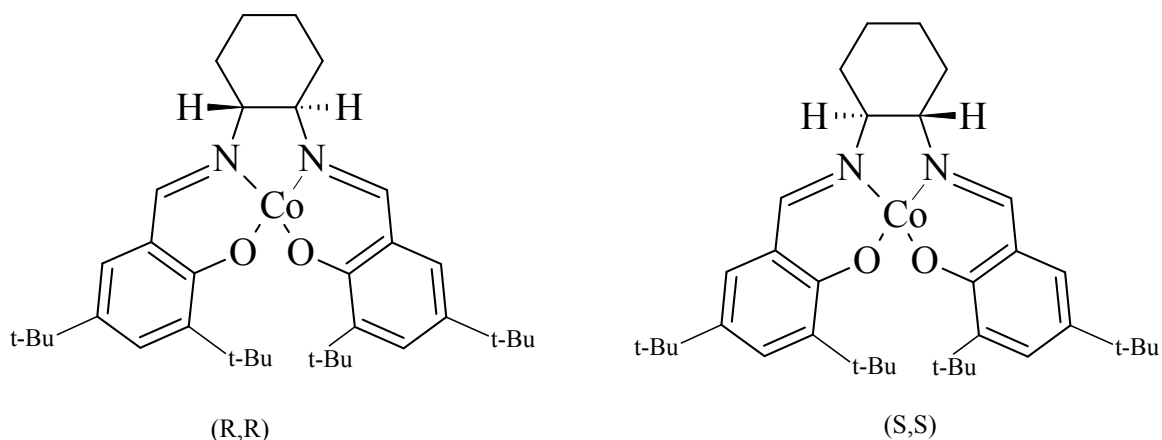


Skeem 8. Kineetiline lahutamine.

Selles näites oksüdeerib (*S,S*)Ru(II)-katalüsaator vaid *S*-konfiguratsioonis alkoholi andes tulemuseks ketooni. Reageerimata jäänud *R*-konfiguratsioonis alkohol eraldati 51% saagise ja enantiomeeride suhtega 97:3.

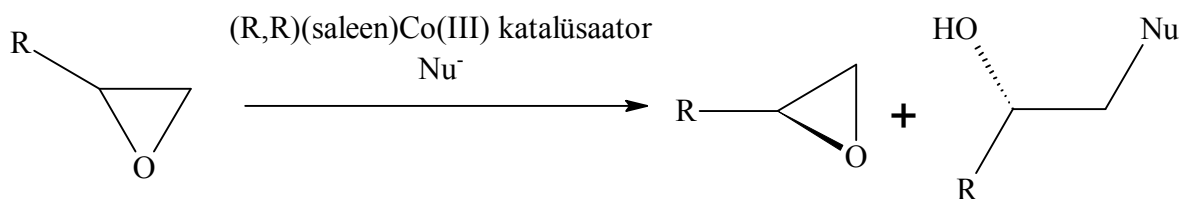
Ratseemilisi terminaalseid epoksiide on võimalik kineetiliselt lahutada kasutades hüdrolüütilist- või aminolüütilist kineetilist lahutamist (Skeem 10) [16,17]. Selleks kasutatakse kiraalseid (salaen)Co(III) katalüsaatoreid (Skeem 9), mis aitavad nukleofiilidel

liituda epoksiididele vaid siis, kui epoksiid on konfiguratsiooniga, mida katalüsaator suudab mõjutada.



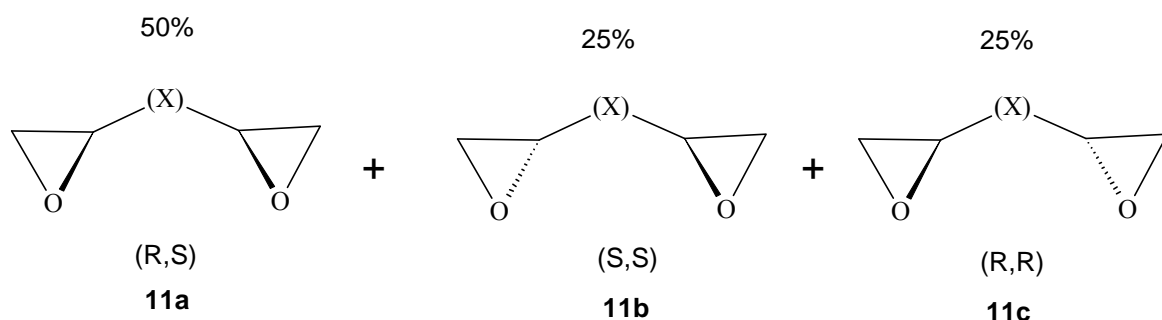
Skeem 9. (Saleen)Co(II) katalüsaatorid.

Meetodi kasutamise tulemusel tekib ratsioonilisest segust 50% avanemata epoksürühmaga ainet ja 50% avanenud produkti. Need protsendid on teoreetilised saagised.



Skeem 10. Terminaalse epoksiidi kineetiline lahutamine.

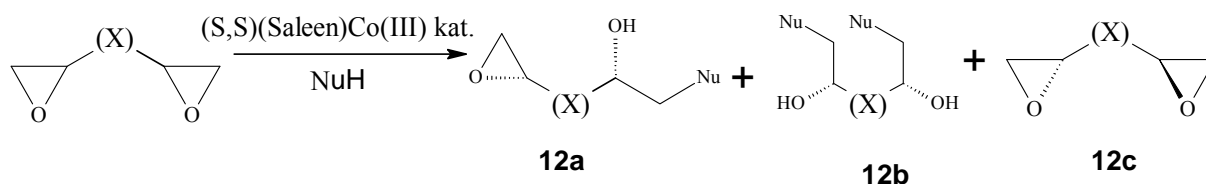
Enamlevinud kommertsiaalsed diepoksiidid on segud, mis koosnevad kolmest võimalikust epoksiidi stereoisomeerist.



Skeem 11. Epoksiidide struktuurid segus.

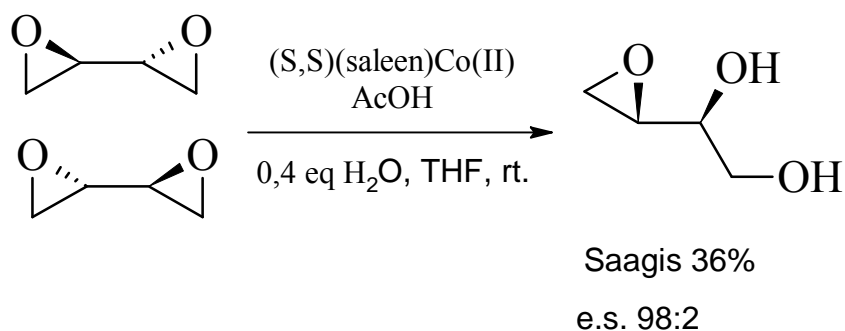
(*R,S*)-struktuuri kutsutakse ka meso-struktuuriks, sest (*R,S*)- ja (*S,R*)-konfiguratsioonid on identsed ja seega on teda segus alati 50% , samas kui (*S,S*) ja (*R,R*) on enantiomeerid, mida

kumbagi on segus 25% (Skeem 11). Kui sellise segu peal kasutada hüdrolüütilist- või aminolüütilist kineetilist lahutamist saame 3 produkti (Skeem 12).



Skeem 12. Diepoksiidi kineetilise lahutamise produktid.

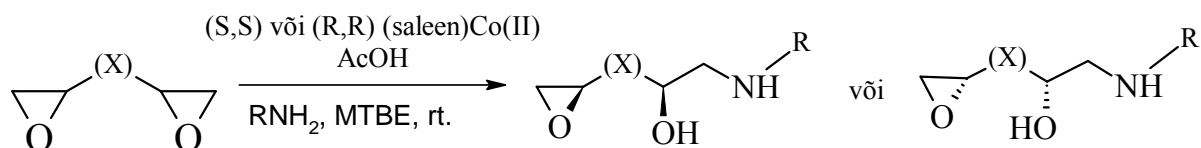
Epoksüalkoholi **12a** on võimalik teoreetiliselt kuni 50% saada ja lisaks tekib kuni 25% diooli **12b** ja 25% bis-epoksiidi jääb reageerimata (**12c**). Selliseid lahutamisi on varem uuritud pikemate süsinikahelatega bis-epoksiidides [17], kuid antud töös on esmakordselt seda meetodit kasutatud nelja süsinikuga diepoksiidis, milles leidub ka meso-isomeer, Jacobseni töös [16] see puudus. Tema kasutas ratseemilist segu (*S,S*) ja (*R,R*) enantiomeeridega, saades tulemuseks 36% saagisega ja 98:2 enantiomeeride suhtega produkti (Skeem 13).



Skeem 13. Jacobseni diepoksiidi hüdrolüütiline kineetiline lahutamine.

Hüdrolüütilise kineetilise lahutamise puhul on kasutatud nukleofiiliks vesi ning produktiks epoksüdiol.

Aminolüütilises kineetilises lahutamises kasutatakse nukleofiilidena amiine (Skeem 14), Reaktsiooni kiirust saab reguleerida erinevate kaitsegruppide kasutamisega lämmastik nukleofiilil. Üldiselt on Cbz-NH₂ vähem reaktiivne kui Boc-NH₂ [17].

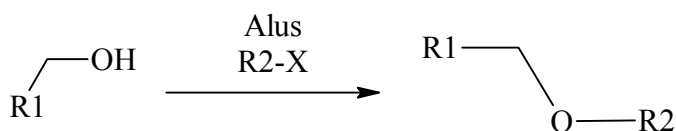


Skeem 14. Aminolüütiline kineetiline lahutamine.

2.5 Kaitsegruppide kasutamine

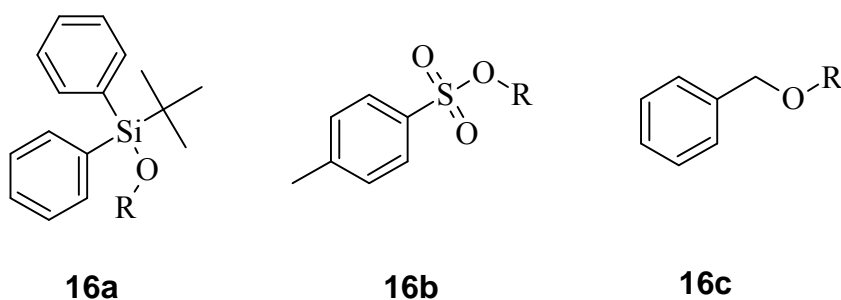
Kaitstmise all mõistetakse orgaanilises keemias teatud funktsionaalrühmade asendamist teiste funktsionaalrühmadega, et oleks võimalik viia läbi reaktsioone, mida esimene funktsionaalrühm oleks seganud. Peamised omadused, mida kaitsegruppidele nõutakse, on selektiivsus kaitsmist vajavate rühmade suhtes ja võime neid kaitsegruppe hiljem eemaldada, ilma et molekulis midagi muud muutuks [18].

Alkoholide kaitsmine on väga lai uurimisvaldkond, peamiselt kasutatakse alkoholide kaitsmiseks erinevaid eetreid ja estreid. Selliste kaitsmiste tavapärane eeskiri on kujutatud skeemil 15.



Skeem 15. OH-rühma kaitsmine. OH-rühm deprotoneeritakse ja seejärel liitub hapnikule elektrofiilne kaitsegrupp.

Populaarsed kaitsegrupid on näiteks tert-butüül-difenüül-silüül (TBDBS) eeter (**16a**, Skeem 16), mille rakendamist kirjeldasid esmakordselt Y. Torisawa, M. Shibasaki and S. Ikegami 1983 aastal [19], Alkoholide silüleerimiseks kasutatakse tavaliselt nõrka alust imidasooli ja vastavat silüülkloriidi.



Skeem 16. Mõned levinumad hüdrosüüli kaitsegrupid.

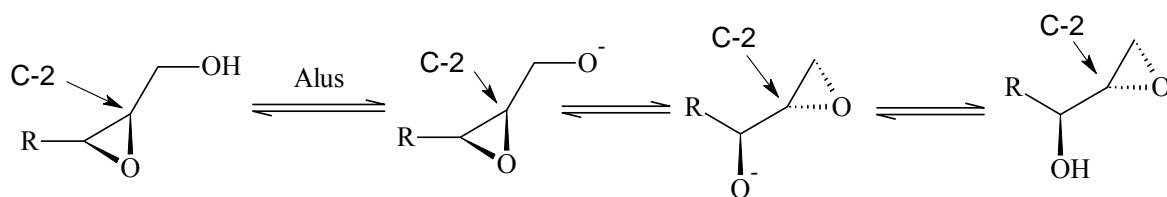
Teiseks populaarseks kaitsegrupiks alkoholide kaitsmisel on näiteks tosüül (**16b**), mida on võimalik peale panna kasutades tosüülkloriidi, trietüülamiini ja di-n-butüül-tinaoksiidi [20]. Samuti kasutatakse laialt bensüül eetreid (**16c**), mida on võimalik lisada

alkoholidele standartsel meetodil bensüülbromiidi ja naatriumhüdriidiga [21] või veidi vähemtuntumal meetodil hõbe(I)oksiidiga [22].

Peamine põhjus miks alkoholirühmasid kaitstakse fenüülrühmi sisaldavate kaitsegruppidega on see, et sellised kaitsegrupid on UV-aktiivsed, mis teeb nende ühendite detekteerimise lihtsamaks.

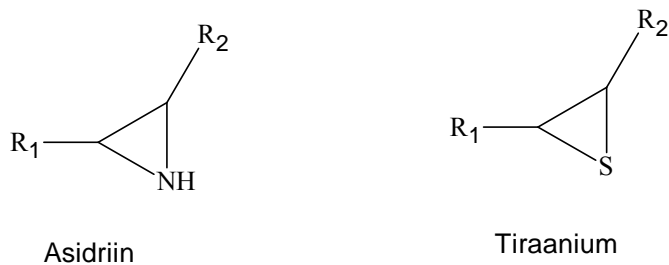
2.6 Payne ümberasendus

Payne ümberasendus on reaktsioon, kus aluselises keskkonnas 2,3-epoksüalkoholis toimub alkoholi- ja epoksürühma inversioon C-2 ümber (Skeem 17). Reaktsioon toimub tugevalt aluselistes tingimustes ja prootonsetes solventides. Tavaliselt kasutatakse reaktsioonide läbiviimiseks leelismetallide hüdroksiidide vesilahuseid. Reaktsioon ei vaja kuumutamist ja toimub toatemperatuuril. Reaktsiooni lihtsustatud mehhanism on kujutatud skeemil 17.



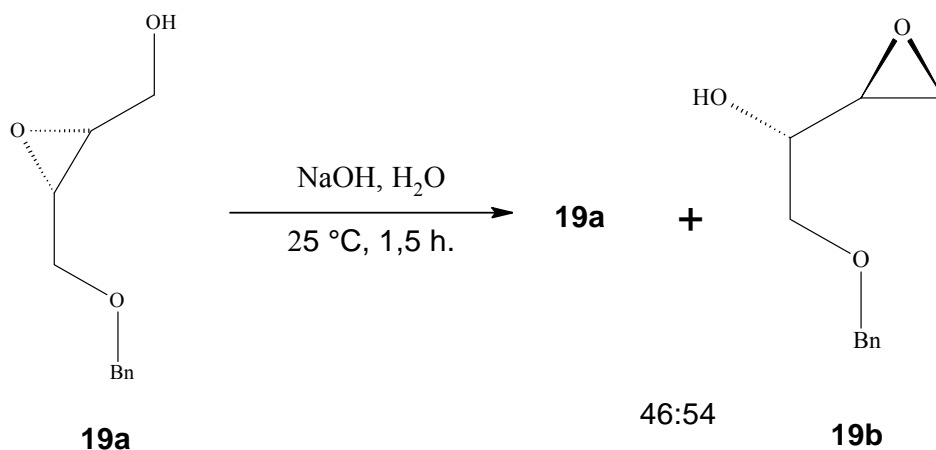
Skeem 17. Payne ümberasenduse reaktsiooni mehhanism [20].

Alkoholi rühm deprotoneeritakse, toimub laengu ülekanne ja seejärel toimub hapniku reprotooneerimine alkoholiks. Tavaliselt on selline ümberasendus tasakaaluline, kuid teatud tingimustes on võimalik tasakaalu nihutada soovitud produkti poole. Võib kasutada nn „lõksu püüdmise“ strateegiaid, need seisnevad tavaliselt ümberasenduse läbinud epoksiidi rõnga avamises mõne kergesti eemaldatava nukleofiiliga. Üldiselt on sellised ained madalama energiaga ja reaktsioon kulgeb täielikult lõpuni. Tuntakse ka veel asa- ja tia-Payne ümberasendusi, mis toimuvad vastavalt asidriinides ja tiraaniumites. Asidriinid ja tiraaniumid on sarnased epoksiididele, lihtsalt hapniku asemel on rõngas vastavalt siis lämmastik või väävel (Skeem 18) [20].



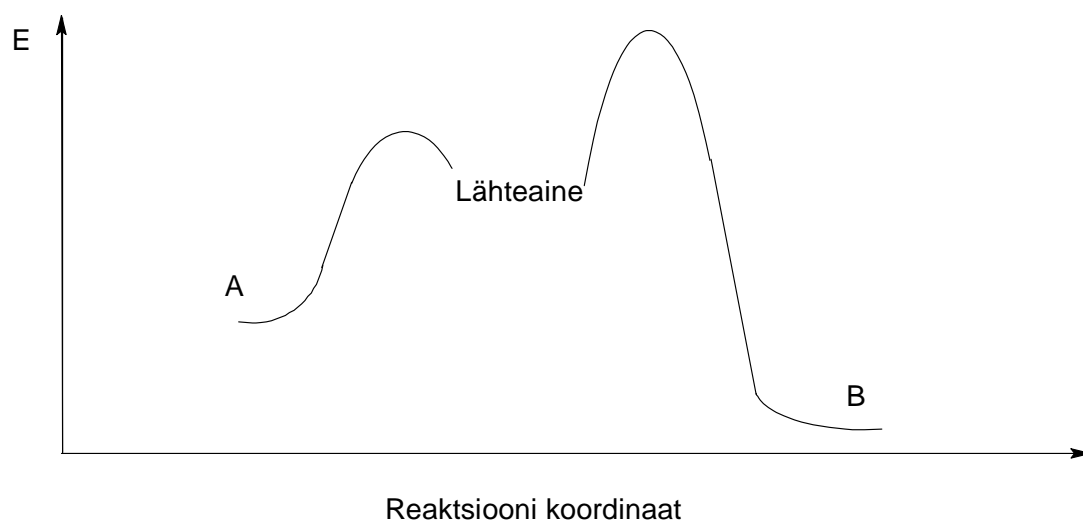
Skeem 18. Asidriinid ja tiraaniumid.

Varasemates töödes on leitud, et Payne ümberasendust kasutades tekib tasakaaluline 1:1 suhe lähteainest ja produktist (Skeem 19) [23]. Näiteks epoksiidi **19a** töötlemisel NaOH vesilahusega toatemperatuuril saadi ca 1:1 segu produktist **19b** ja lähteainest **19a**. Saadud produktid on küll kromatograafiliselt eraldatavad, reaktsioon on stereospetsiifiline, kuid saagis on antud tasakaaluoleku juures kesine. Reaktsioonitingimusi varieerides ei õnnestunud tasakaalu nihutada. Tegemist on termodünaamilise tasakaaluga.



Skeem 19. Hansoni Payne ÜA. tulemused [23].

Reaktsiooni tasakaalu on võimalik mõjutada kas kineetilise- või termodünaamilise kontrolliga. Oletades, et reaktsioonis on kaks konkureerivat reaktsiooni rada, mille tulemusel on võimalikud kaks erinevat produkti A ja B. Produkti A saamise aktivatsioonenergia on madalam kui produktil B. Samas on produkt B termodünaamiliselt stabiilsem kui produkt A.

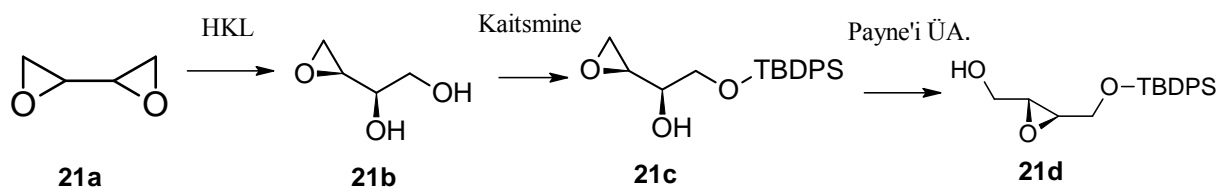


Skeem 20. Kineetiline vs. termodünaamiline kontroll.

Juhul kui reaktsioon ei ole tasakaaluline tekib suuremas koguses produkti A, sest selle tekkimine on kiirem. Sellist nähtust nimetatakse kineetiliseks kontrolliks. Samas kui reaktsioon on tasakaaluline, on võimalik termodünaamiliselt soodsama produkti B teke. Sellist olukorda nimetatakse termodünaamiliseks kontrolliks [24]. Payne ümberasenduse produkti mõjutab enim termodünaamiline kontroll. Selles töös aga püüti leida võimalusi termodünaamilise tasakaalu nihutamiseks produkti poole kasutades primaarsel alkoholil erinevaid kaitsegrupe.

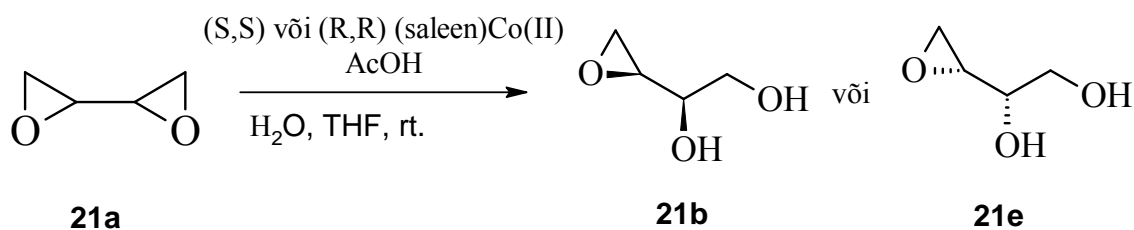
3. Tulemused ja arutelu

Esialgne plaan oli viia läbi järgmine sünteeside jada: esmalt lahutada 1,3-diepoksübutaan **21a** HKL-i meetodil, et saada enantiomeerselt puhas epoksüalkohol **21b**. Teise sammuna kaitsta saadud diool terts-butüül-difenüül-silüüleetriga ja seejärel uurida saadud ainega **21c** Payne ümberasendust. (Skeem 21)



Skeem 21. Esialgne uurimustöö plaan.

Esimene samm, hüdrolüütiline kineetiline lahutamine, viidi läbi kasutades Jacobseni katalüsaatorit.



Skeem 22. HKL.

Kasutades (S,S) katalüsaatorit saadi produktiks diool **21b**, kasutades aga (R,R) katalüsaatorit saadi produktiks **21e**. Tulemused on esitatud tabelis 1. Reaktsiooni tingimusi optimeerides varieeriti nii lahustit kui ka reaktsiooniaega.

Tabel 1. HKL-i tulemused

Rida	Kasutatud katalüsaator	Kasutatud lahusti	Reaktsiooni aeg (h)	Saagis (%)
1	(R,R) (saleen)Co(III)	isopropanool	16	21% ^a 21e
2	(S,S) (saleen)Co(III)	isopropanool	16	20% ^a 21b
3	(R,R) (saleen)Co(III)	THF	16	18% 21e
4	(S,S) (saleen)Co(III)	THF	16	17% 21b
5	(S,S) (saleen)Co(III)	THF	120	12% 21b

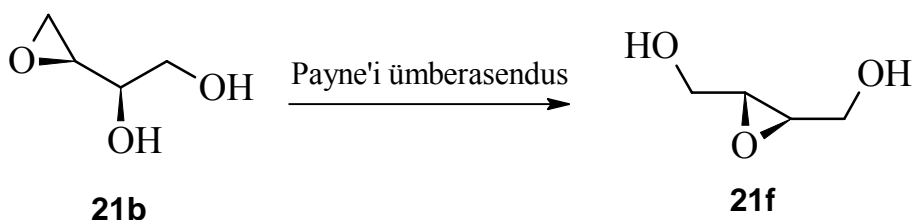
^a produkt sisaldas kõrvalprodukti

Tabelist 1 on näha, et epoksüdioolide **21b** ja **21e** saagised olid väiksemad, kui teoreetiline maksimum, mis oli 50%. Põhjuseks võis olla bis-epoksiidi suur lenduvus. Reaktsioonis, mis kestis 5 ööpäeva (rida 5) oli märgata rohkelt väljasadenenud butaan-1,2,3,4-tetraooli, mille maksimaalne teoreetiline saagis oli 25%, samuti oli selle reaktsiooni saagis teistest tunduvalt madalam. Lahustitena prooviti isopropanooli (read 1-2) ja THF-i (read 3-5). Kuigi THF-is tehtud reaktsioonide saagised olid veidi madalamad, kui isopropanoolis tehtud reaktsioonid, oli tuumamagnetresonants spektritelt näha, et THF-is tehtud reaktsioonide produktid olid puhtamad, kui isopropanoolis tehtud reaktsioonides. Isopropanoolis tehtud reaktsioonide TMR spektrites oli näha kõrvalproduktist pärinevaid signaale, mis ei lahutunud soovitud epoksü-dioolist ka flash-kromatograafiaga puhastades. Nimetatud kõrvalprodukt on ilmselt

ühend, kus isopropanool on avanud epoksiidi. THF-i kasutades sellist kõrvalprodukti ei tekkinud ja isoleeritud epoksü-dioolid oli puhtad.

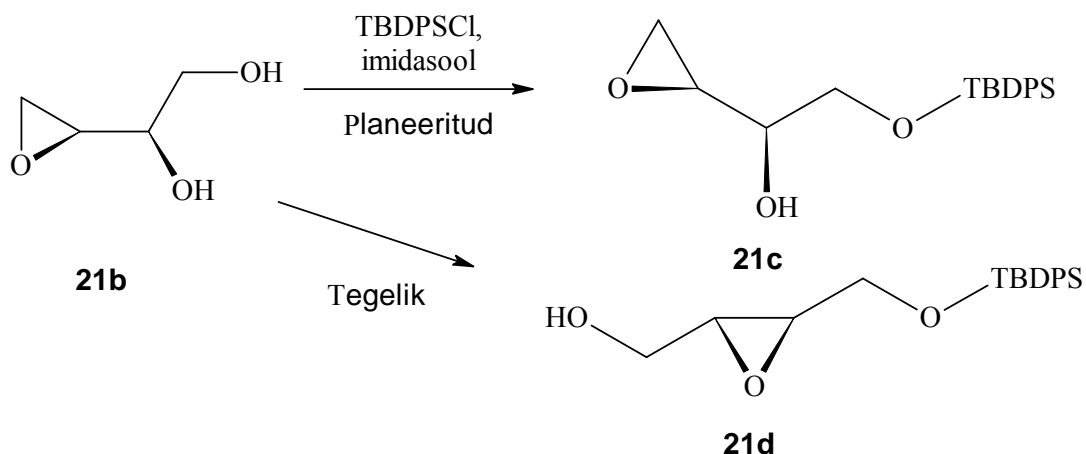
Prooviti teha ka aminolüütilist kineetilist lahutamist kasutades nukleofiilidena $\text{NH}_2(\text{Boc})$ -i ja $\text{NH}_2(\text{Cbz})$ -i. Lähteaine küll kadus, kuid kahjuks soovitud amiinoalkoholi ei detekteeritud.

Järgmise sammuna sünteesis üritati kaitsta HKL-ist saadud epoksüdioli primaarset OH rühma erinevate kaitsegruppidega. Sellel oli kolm eesmärki: (I) kui ilma primaarse hüdroksüüli kaitsmiseta viia läbi Payne ümberasendus, siis tekiks sümmeetriline kahe primaarse hüdroksüülrühmaga ühend (**21f**, Skeem 23), kus hüdroksüüle on raske selektiivselt eristada, (II) uurida kaitsegruppide mõju Payne ÜA tasakaalule ning (III) UV-aktiivse kaitsegruppi sisseviimine peaks lihtsustama epoksü-diooli **21b** enantimeeride analüüsi.



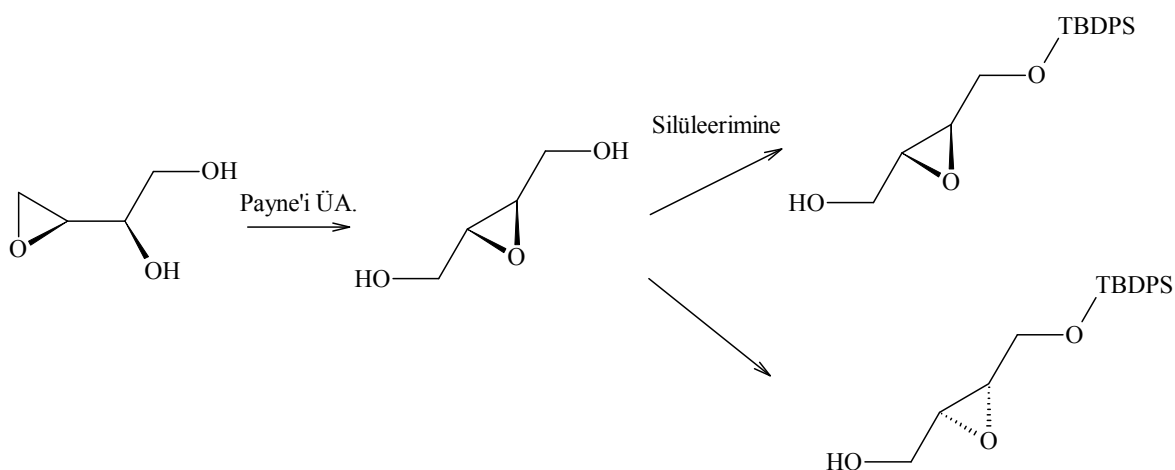
Skeem 23. Payne ümberasendus.

Esiteks prooviti panna peale tert-butüül-difenüül-silüüleetri rühm vastavalt standartsele eeskirjale [19]. Silüleerimiste produktide saagised olid keskmiselt 29%. Kui silüleerimise produktide TMR spektreid üritati võrrelda kirjanduses leiduvate sarnaste ühenditega, ei suudetud leida ühtivaid TMR andmeid. Püstitati hüpotees, et kuna reaktsioonis kasutati imidasooli, mis on alus, võis reaktsioonis toimuda ka Payne ümberasendus ning seega saadi kohe produktiks **21d** (vt skeemi 21).



Skeem 24. Silüleerimise tulemused.

Saadud produktile **21d** tehti ka uuesti Payne ümberasendus, kasutades LiOH vesilahust. Saadi 90% saagisega produkt **21c**, mille TMR spektrist oli näha epoksiidi signaali asukohtade muutus. Payne ümberasenduse produktile tehti ka HPLC analüüs kiraalse kolonniga, et määrata produktide enantiomeerne puhtus. Tulemused näitasid, et (*R,R*)(saleen)Co(III) katalüsaatoriga tehtud epoksüdiolide produktide enantiomeeride suhe oli 91:9 ja (*S,S*)(saleen)Co(III) katalüsaatoritega tehtud ainete enantiomeeride suhe oli 94:6. Sellest võib järeldada, et silüleerimisel toimus Payne ümberasendus enne kaitsegrupi liitumist vaid väga vähesel määral või üldse mitte. Kui ümberasendus oleks esimesena toimunud, oleks tulemuseks ratsemaat, sest silüülgruppil oleks kaks võimalust primaarsele OH-rühmale liituda (Skeem 25).



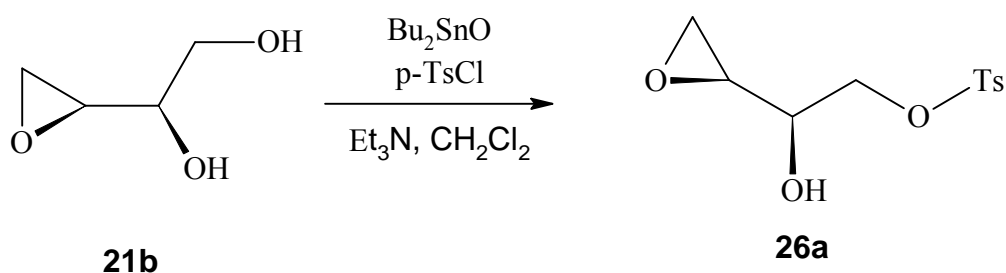
Skeem 25. Silüleerimine juhul, kui Payne ümberasendus toimub esimesena.

Uuriti ka erinevate aluste võimet viia läbi epoksüdiooli **21b** Payne ümberasendus. Selleks lisati epoksüdioolile viite erinevat alust ja tunni aja pärast võrreldi saadud segude TMR spektreid **21b** spektrile. Tulemused on esitatud tabelis 2. Leiti, et imidasool põhjustas Payne ümberasenduse (rida 1), Et₃N ja DIPEA korral toimus ümberasendus väga väheses ulatuses (>5%) (read 2-3) ning tugevamad alused NaH ja NaHMDS (read 4-5) ümberasendust ei põhjustanud. Ka kirjandusest on teada, et tugev alus NaH ümberasendust ei põhjusta [23]. Seetõttu võib oletada, et reaktsiooni tegelik mehhanism on keerulisem kui näidatud Skeemil 17. Ainuüksi alkoholi deprotoneerimisest Payne ümberasenduse initsieerimiseks ilmselgelt ei piisa. Reaktsiooni täpne mehhanism ei ole teada ja vajaks täpsemat uurimist.

Tabel 2. Erinevate aluste mõju epoksüdioolile.

Rida	Alus	Kas Payne ümberasendus toimus?
1	Imidasool	Jah
2	Trietüülamiin	Vähesel määral
3	(Diisopropüül)(etüül)amiin	Vähesel määral
4	Naatriumhüdriid	Ei
5	Na-bis(trimetüülsilüül)amiid	Ei

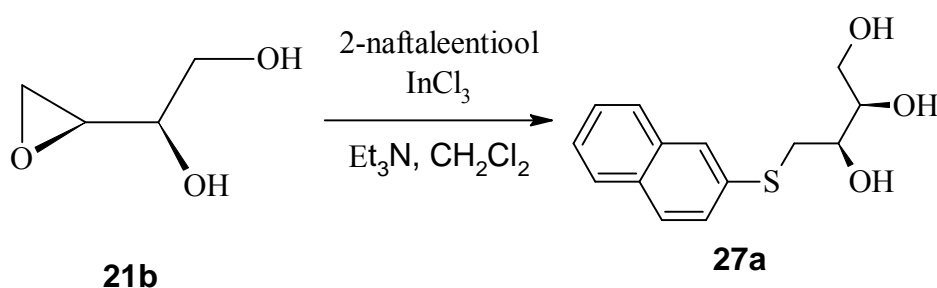
HKL-ist saadud epoksüdioolide **21b** ja **21e** primaarseid hüdroksüüle üritati kaitsta ka teiste kaitsegruppidega. Kasutades naatriumhüdriidi ja bensüülbromiidi taheti epoksüdiooli primaarne OH-rühm muuta bensüüleetri rühmaks, kuid produkti TMR H-spektrist ei olnud võimalik enam leida epoksiidi signaale, mis tähendas seda, et epoksiid oli avanenud ning ei saadud soovitud produkti. Katsetati ka tosüleerimist, kasutades tosüülkloriidi, dibutüülinaoksiidi ja trietüülamiini (Skeem 26), kuid produkti **26a** TMR spekter ei vastanud oodatule ja soovitud produkt jäi samuti saamata.



Skeem 26. Tosüleerimine, Bu₂SnO-d kasutati katalüütiline kogus.

Kuna ei tahetud, et kaitsmise käigus toimuks Payne ümberasendust, otsustati proovida teha kaitsmist ka täiesti neutraalses keskkonnas kasutades hõbe(I)oksiidi ja bensüülbromiidi, kuid nagu ka naatriumhüdriidiga tehtud kaitsmises oli TMR-i ^1H spektrist näha, et epoksiid oli avanenud.

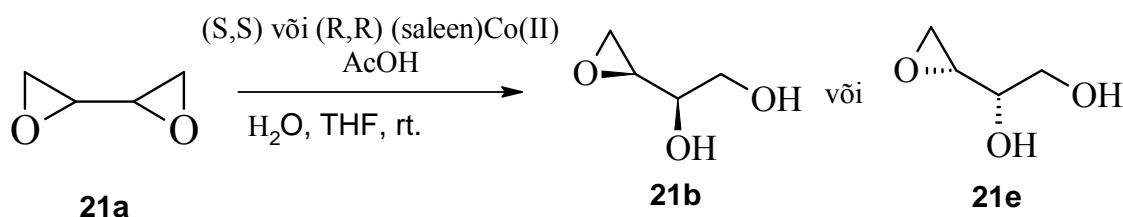
Üks põhjustest, miks nii palju erinevaid kaitsegruppe prooviti, oli soov mõõta epoksüalkoholide **21b** ja **21e** enantiomeerset puhtust, kuid need ained ei ole UV-aktiivsed, seega ei ole neid võimalik HPLC-ga otseselt uurida. Prooviti ka 2-naftaleentiooliga avada epoksiide **21b** ja **21e** (Skeem 27). Avamine õnnestus, kuid HPLC-s ei suudetud kiraalsete kolonnidega aine **27a** enantiomeere kahjuks lahutada.



Skeem 27. Epoksüdioli avamine 2-naftaleentiooliga.

4. Eksperimentaalne osa.

4.1 Hüdrolüütiline kineetiline lahutamine.



Skeem 28. HKL.

4.1.1 Eeskiri

20 mg (S,S) või (R,R) saleen Co(II) katalüsaatorit lahustati 1 ml CH_2Cl_2 -s. Lahusele lisati 2 μl AcOH-d ja segati 30 minutit magnetsegajal, kuni lahuse värvus muutus punasest tumepruuniks. Toimus katalüsaatori oksüdeerimine saleen Co(III)-ks. Seejärel eemaldati lahusti rotaatoraurutil. Katalüsaator lahustati 0,2 ml-s lahustis. Lahus jahutati $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ni jäävannis. Seejärel lisati lahusele 250 μl 1,3-diepoksübutaani **21a** ja 61 μl H_2O -d.

Reaktsioonisegu segati magnetsegajal 16 tundi toatemperatuuril. Reaktsiooni toimumist kontrolliti TLC-ga. Saadud produkt puhastati Flash kromatograafia meetodil kasutades eluendina 5% CH₃OH-d CH₂Cl₂-s

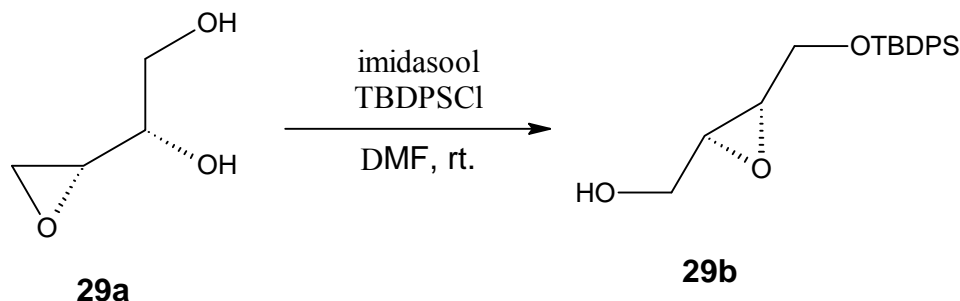
4.1.2 Tulemused.

Kasutatud katalüsaator	Kasutatud lahusti	Reaktsiooni aeg (h)	Saagis (%)
(R,R)(saleen)Co(III)	isopropanool	16	21% ^a 21e
(S,S)(saleen)Co(III)	isopropanool	16	20% ^a 21b
(R,R)(saleen)Co(III)	THF	16	18% 21e
(S,S)(saleen)Co(III)	THF	16	17% 21b
(S,S)(saleen)Co(III)	THF	120	12% 21e

^a Produkt sisaldas kõrvalprodukti.

21b TMR andmed: ¹H TMR (400 Mhz, CDCl₃) δ 2.75 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.15-3.47 (m, 2H), 3.6-3.85 (m, 3H); Vaata lisa 1. ¹³C TMR (100 Mhz, CDCl₃) δ 44.11, 52.82, 64.37, 71.40; Vaata lisa 2.

4.2 Silüleerimine.



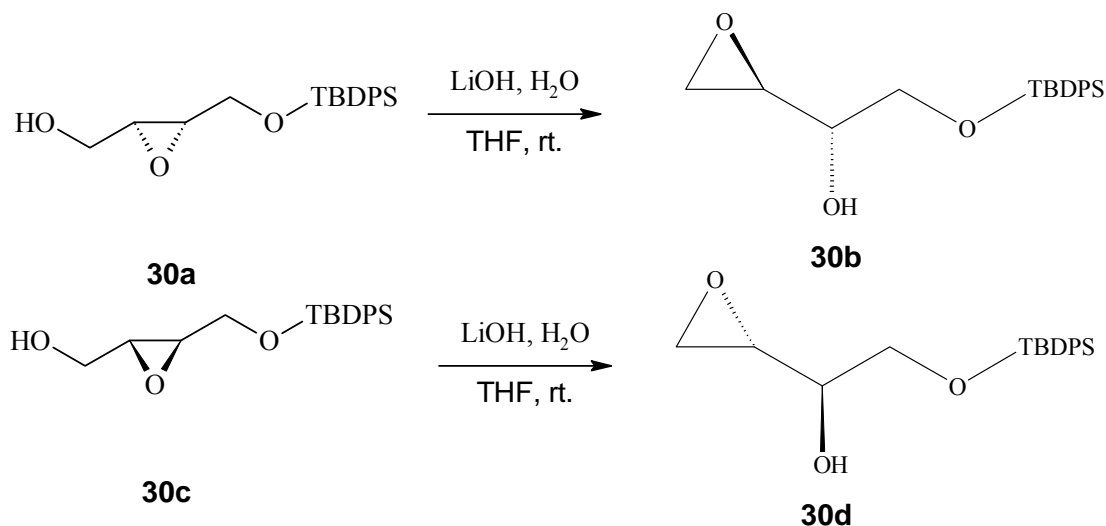
Skeem 29. Silüleerimine.

4.2.1 Eeskiri

40 mg epoksüdiolile **29a** lisati 1,1 ekvivalenti (28 mg) imidasooli ning lahustati 1 ml dimetüülformamiidi (DMF) argooni keskkonnas. Lahus jahutati 0 C°-ni. Süstlaga lisati 2 ekvivalenti (0,2 ml) TBDPSCI-i. Seejärel lasti segul 16 h reageerida. Reaktsiooni toimumist kontrolliti TLC-ga. Produkt eraldati reaktsioonisegust ekstraheerimisel küllastunud NaCl vesilahuse ja etüülatsetaadiga (EtOAc). Pärast EtOAc kokku aurutamist puhastati produkt flash kromatograafia meetodiga kasutades eluendina 10% EtOAc heksaanis. Saadi 76 mg (29%) värvuseta õli **29b**.

29b TMR andmed: ^1H TMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 1.08 (s, 9H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 4H), 7.39-7.45 (m, 6H), 7.54 (m, 4H); vaata lisa 3. ^{13}C TMR (100 Mhz, CDCl_3) δ 19.17, 26.85, 45.59, 65.65, 70.64, 71.81, 127.77, 130.01, 132.59, 135.79; vaata lisa 4.

4.3 Payne ümberasendus



Skeem 30. Payne ümberasendus.

4.3.1 Eeskiri

15 mg epoksüalkoholi **30a** või **30c** lahustati tetrahüdrofurfuraalis. Lisati 2 ml 1M LiOH vesilahust. Lasti segul reageerida 3h. Segu neutraliseeriti ammoniumkloriidiga ja puhastati flash kolonninga, kasutades eluendina 10% EtOAc heksaanis. Saadi 13,5 mg (90%) värvusetä õli **30b** või **30d**.

30b TMR andmed: ^1H TMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 1.07 (s, 9H), 2.25(d, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 6H), 7.66 (m, 4H); vaata lisa 5. ^{13}C TMR (100 Mhz, CDCl_3) δ 19.23, 26.81, 43.84, 52.56, 65.57, 70.83, 127.81, 129.89, 133.02, 135.55; vaata lisa 6.

HPLC andmed: DAICEL CHIRALPAK® IB kolonn, 95:5 n-heksaan/ $i\text{PrOH}$, 1 ml/min. **30b** põhiisomeer 7,03 min. enantiomeeride suhe 91:9 (Lisa 7); **30d** põhiisomeer 6,48 min. enantiomeeride suhe 94:6 (Lisa 8).

5. Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärgiks oli leida uudne meetod enantiomeerselt rikastatud epoksiidide sünteesimiseks laboris. Kasutades terminaalse epoksiidide hüdrofüütilise kineetilise lahutamise meetodit saadi 1,3-diepoksubutaanist enantiomeerselt rikastatud epoksüdiol. Epoksüdioli edasisel kaitsmisel TBDPSCl-i ja imidasooliga saadi üllatuseks produkt, mis oli juba läbinud Payne ümberasenduse. Saadud produktidele tehti veelkord Payne ümberasendus liitiumhüdrosiidi vesilahusega, tulemuseks saadi kõrge saagisega enantiomeerse puhtusega produkt, mis tähendas seda, et kuigi Payne reaktsioon toimus silüleerimise käigus, oli silüleerimise produkt siiski enantiomeerselt võrdlemisi puhas (94:6). Üritati ka kasutada aminolüütilist kineetilist lahutamist ja erinevaid OH rühmade kaitsmisi. Kõiki tehtud reaktsioone kontrolliti TLC-ga ja produkte uuriti tuumamagnet resonants spektroskoopiaga, Payne ümberasenduse produkte kontrolliti lisaks veel ka HPLC-s kiraalse kolonniga.

Saadud produkte on võimalik kasutada vaheühenditena huvipakkuvate orgaaniliste ühendite sünteesis, kus on vajalik spetsiifiliste enantiomeerselt rikastatud epoksiidide, või epoksüalkoholide kasutamine.

5.1 Summary

The stereoselective synthesis of epoxides, using hydrolytic kinetic resolution on bis-epoxides and the Payne rearrangement.

Sirvo Luiga

The purpose of this thesis was to offer a new and alternative method to synthesize epoxides stereoselectively, and to check the effectiveness of this method. Using hydrolytic kinetic resolution of terminal epoxides, described by Jacobsen [16], 1,3-diepoxybutane was successfully resolved to afford an enantiomerically enriched epoxydiol. This epoxy alcohol was treated with tert-butyl-diphenylsilyl chloride and imidazole to protect the primary OH group. To our surprise this reaction triggered a Payne rearrangement using imidazole as a base. The product of this reaction was treated with a lithium hydroxide solution, to trigger another Payne rearrangement. Afterwards the product was analyzed and found to be highly enantiomerically enriched. This also means that the product of the silylation was also highly enantiomerically enriched. Many different methods to protect primary OH-groups were tried. All reactions in this thesis were monitored using TLC, and the products were analyzed using nuclear magnetic resonance spectroscopy. In addition the chirality of the products of Payne rearrangements were studied using a chiral column in HPLC.

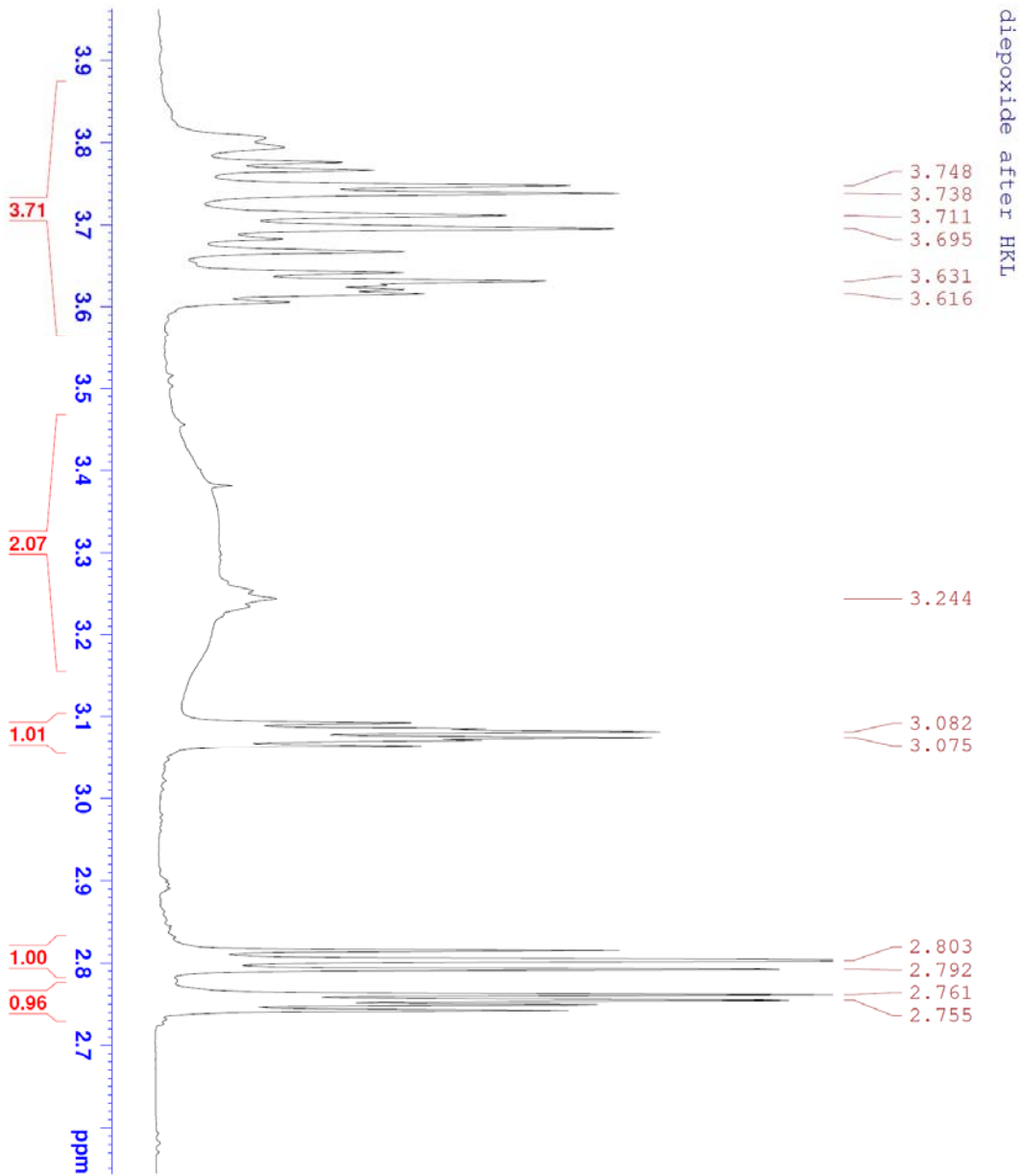
All products synthesized in this thesis can be used as starting materials or intermediates for organic synthesis, that require stereospecific epoxides or epoxyalcohols.

Viited ja kasutatud kirjandus

1. Yudin, A. K. *Azidrines and Epoxides in organic synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, 2006, p. 7.
2. Karpf, M.; Trussardi, R. New, Azide-Free Transformation of Epoxides into 1,2-Diamino Compounds: Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir Phosphate (Tamiflu). *J. Org. Chem*, **2001**, 66(6), 2044-2051.
3. Cattoën, X.; Pericàs, M. A. Suzuki Cross-Coupling on Enantiomerically Pure Epoxides: Efficient Synthesis of Diverse, Modular Amino Alcohols from Single Enantiopure Precursors. *The Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 72 (9), 3253-3258.
4. Millar, J. G. Polyene hydrocarbons and epoxides: A Second Major Class of Lepidopteran Sex Attractant Pheromones. *Annual Review Of Entomology*, **2000**, 45(1), 575.
5. Ito, H.; Shiraishi, N. Epoxy resin adhesives from thiolignin. *Mokuzai Gakkaishi*, **1987**, 33(5), 393-399.
6. Clayden; Greeves; Warren; Wothers. *Organic chemistry*; Oxford University press, Oxford, 2007, p. 382-384.
7. Clayden; Greeves; Warren; Wothers. *Organic chemistry*; Oxford University press, Oxford, 2007, p. 387.
8. Rebsdats, S.; Mayer, D. Ethylene oxide. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005, vol. 13, p. 547-553.
9. Kahlich, D.; Wiechern, U.; Lindner J. Propylene oxide. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
10. Katsuki, T.; Sharpless K. B. The first practical method for asymmetric epoxidation. *Journal of the American Chemical Society*, **1980**, 102(18), 5974-6.
11. Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *Journal of the American Chemical Society*, **1990**, 112 (7), 2801-3.
12. Cazes, J.; Scott, R. P.W. *Chromatography theory*; Taylor & Francis, 2002, p. 4.

13. Cazes, J.; Scott, R. P.W. *Chromatography theory*; Taylor & Francis, 2002, p. 80.
14. Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; Van Bommel, A. J. Determination of the Absolute Configuration of Optically Active Compounds by Means of X-Rays. *Nature*, 168, **1951**, 271 – 272.
15. Noyori R. Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols by RuII-Catalyzed Hydrogen Transfer. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36 (3), 288–290.
16. Schaus, S. E; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. Highly Selective Hydrolytic Kinetic Resolution of Terminal Epoxides Catalyzed by Chiral (salen)CoIII Complexes. Practical Synthesis of Enantioenriched Terminal Epoxides and 1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(7), **2002**, 1307-1315.
17. Breddihina, J.; Villo, P.; Andersons, K.; Toom, L.; Vares, L. Hydrolytic- and Aminolytic Kinetic Resolution of Terminal Bis-Epoxides. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (6), 2379–2385.
18. Clayden; Greeves; Warren; Wothers. *Organic chemistry*; Oxford University press, Oxford, 2007, p. 632-637.
19. Torisawa, Y.; Shibasaki, M.; Ikegami, S. Novel Reactivities on *tert*-Butyldimethylsilyl and *tert*-Butyldiphenylsilyl Ethers. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 2607-2615.
20. Martinelli, M. J.; Vaidyanathan, R.; Van Khau, V. Selective monosulfonylation of internal 1,2-diols catalyzed by di-n-butyltin oxide. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41(20), 3773-6.
21. Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience, New York, 1999, p. 708-711.
22. Bouzide, A.; Sauve, G. Highly Selective Silver(I) Oxide Mediated Monoprotection of Symmetrical Diols. *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38(34), 5945-8.
23. Hanson, R. M. Epoxide migration (Payne rearrangement) and related reactions. *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2002, vol. 60.
24. Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th ed.*; Wiley-Interscience; 2007, p. 308.

Lisa 1.



diepoxide after HKL

3.748
3.738
3.711
3.695
3.631
3.616

3.244

3.082
3.075

2.803
2.792
2.761
2.755

3.9
3.8
3.7
3.6
3.5
3.4
3.3
3.2
3.1
3.0
2.9
2.8
2.7
ppm

3.71

2.07

1.01

1.00

0.96

UNIVERSITY OF TARTU
INSTITUTE OF TECHNOLOGY

Current Data Parameters
NAME SL023
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130129

Time 15.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32

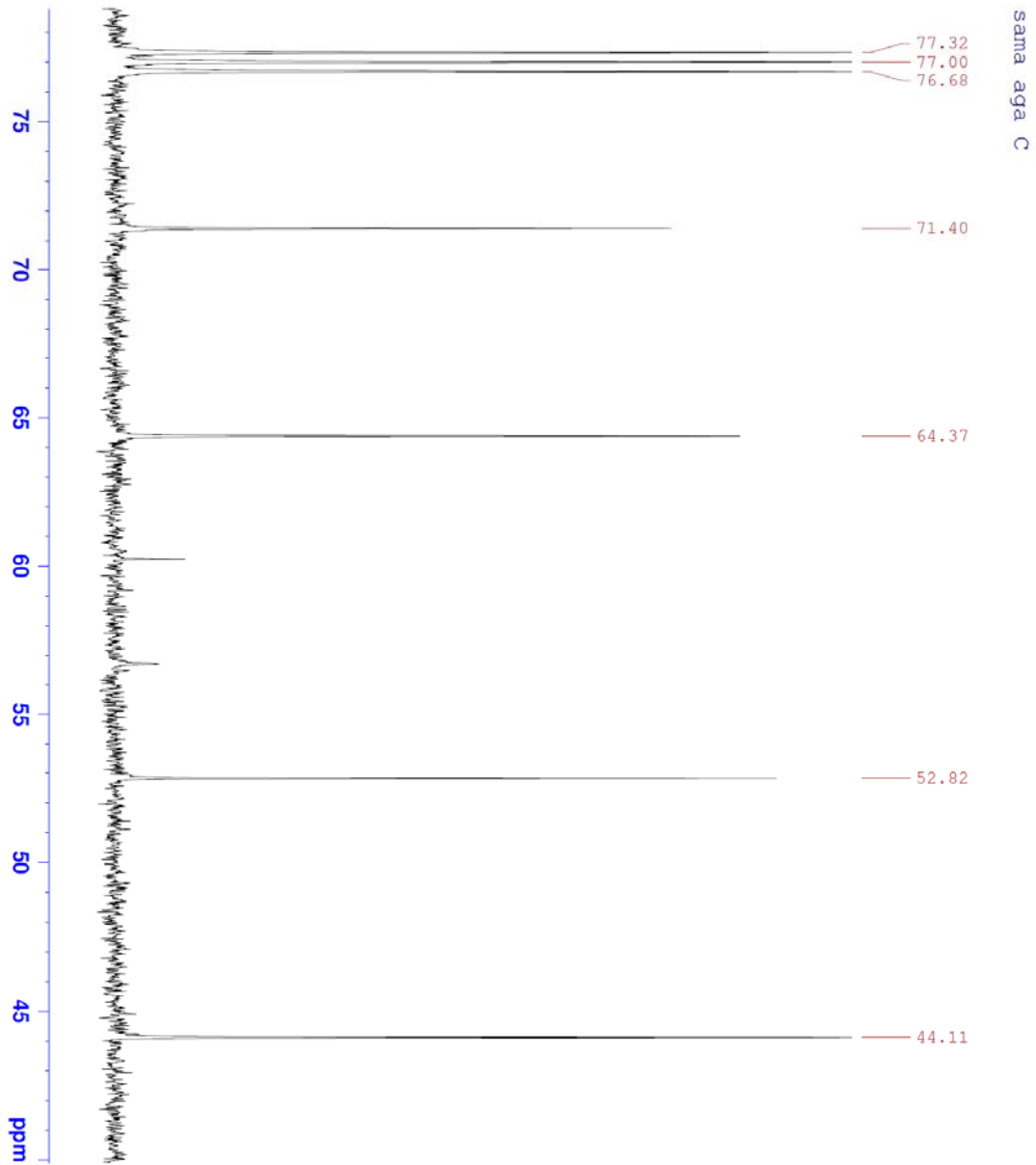
DS 0
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7263477 sec

RG 101
DW 83.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 1H
P1 14.35 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1318727 MHz
F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300174 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Lisa 2.



Current Data Parameters
NAME S1023
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130129

Time 16.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 237
DS 4

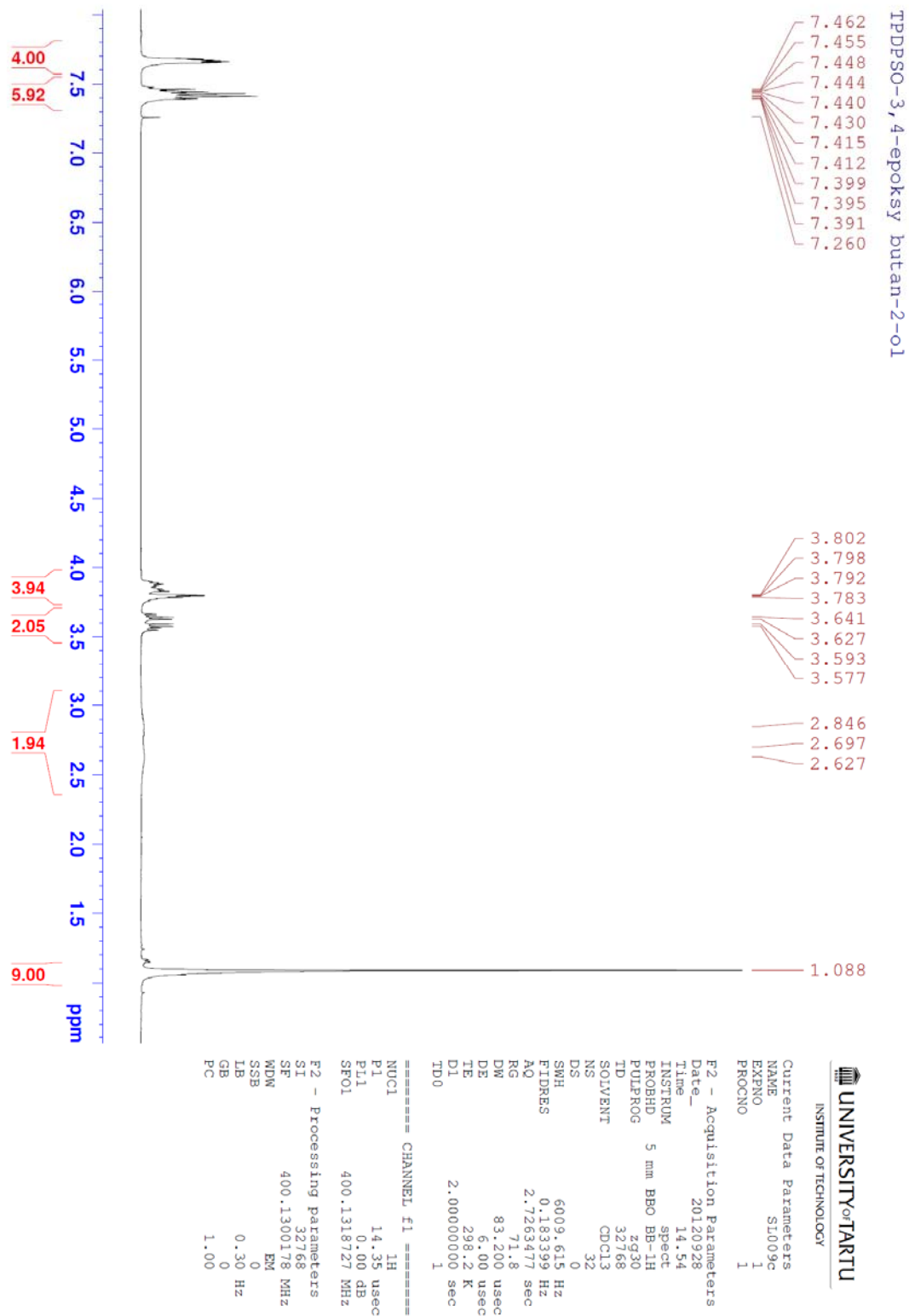
SMH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631988 sec
RG 32800
DM 20.800 usec
DE 6.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
PL1 -2.00 dB
SFO1 100.6228236 MHz

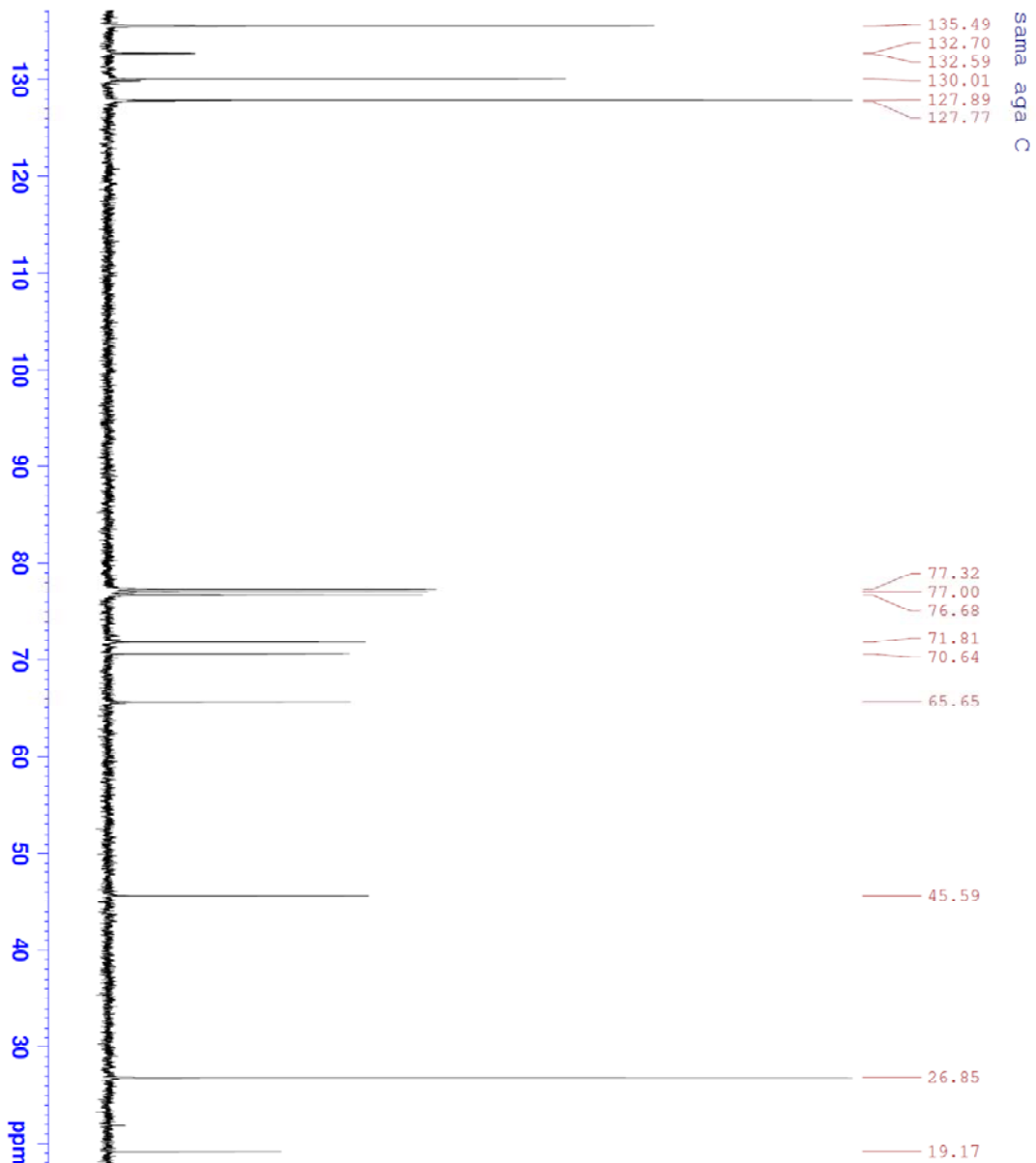
==== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PL12 13.76 dB
PL13 14.00 dB
PL2 0.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz


F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 100.612757 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Lisa 3.



Lisa 4.




UNIVERSITY OF TARTU
 INSTITUTE OF TECHNOLOGY

sama aga C

Current Data Parameters
 NAME SL009c
 EXPNO 2
 PROCNO 1

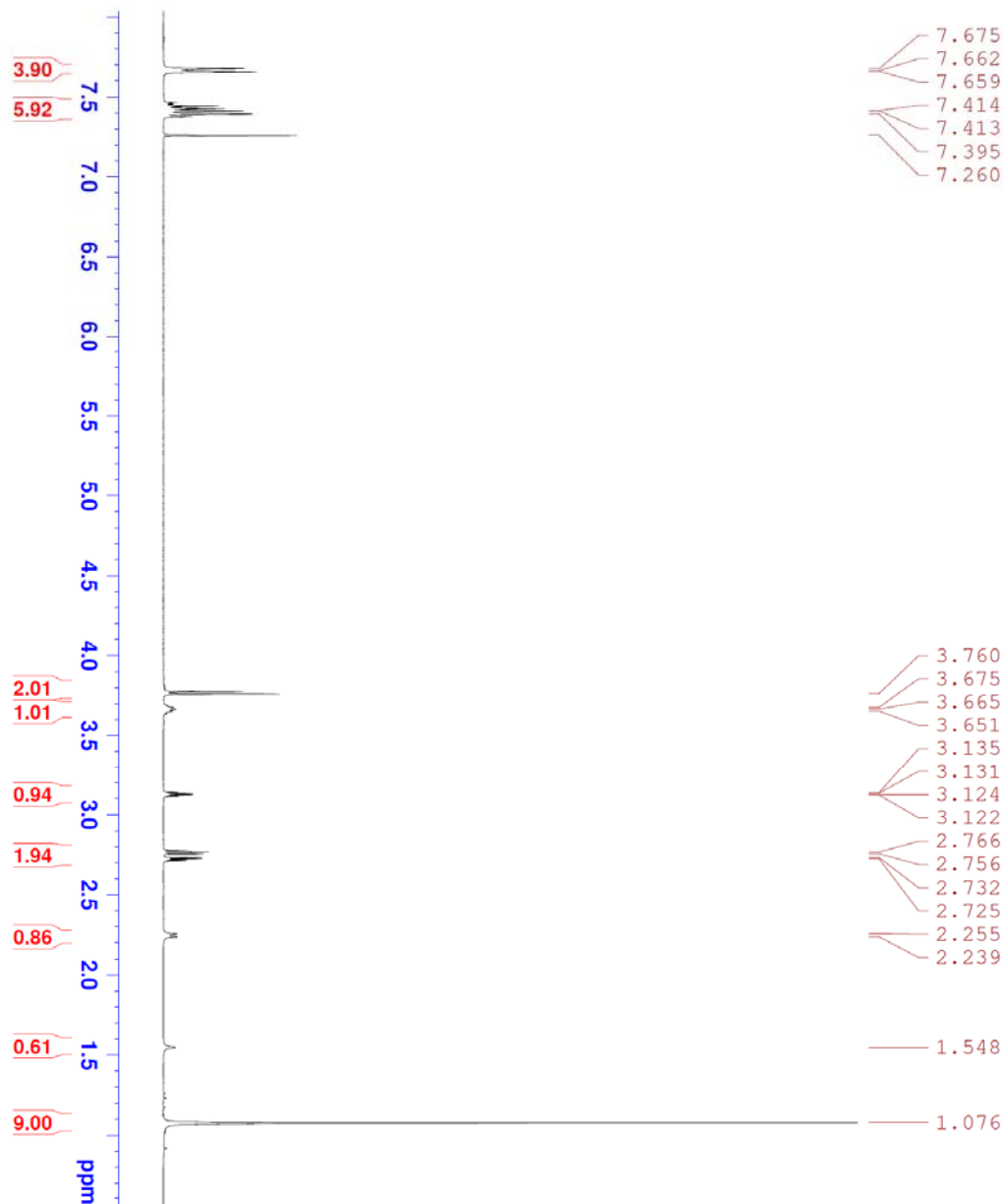
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20120928
 Time 15:05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 171
 DS 4
 SMH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631988 sec
 RG 32800
 DM 20.800 usec
 DE 6.00 usec
 TE 296.2 K
 D1 2.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 1.899999998 sec
 TD0 1

CHANNEL f1
 NUC1 13C
 P1 9.50 usec
 P11 -2.00 dB
 SFO1 100.6228298 MHz

CHANNEL f2
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 70.00 usec
 P112 13.75 dB
 P113 14.00 dB
 P12 0.00 dB
 SFO2 400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127743 MHz
 MDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Lisa 5.



TPDPPO-2, 3-epoksy butan-4-ol-1

UNIVERSITY OF TARTU
INSTITUTE OF TECHNOLOGY

```

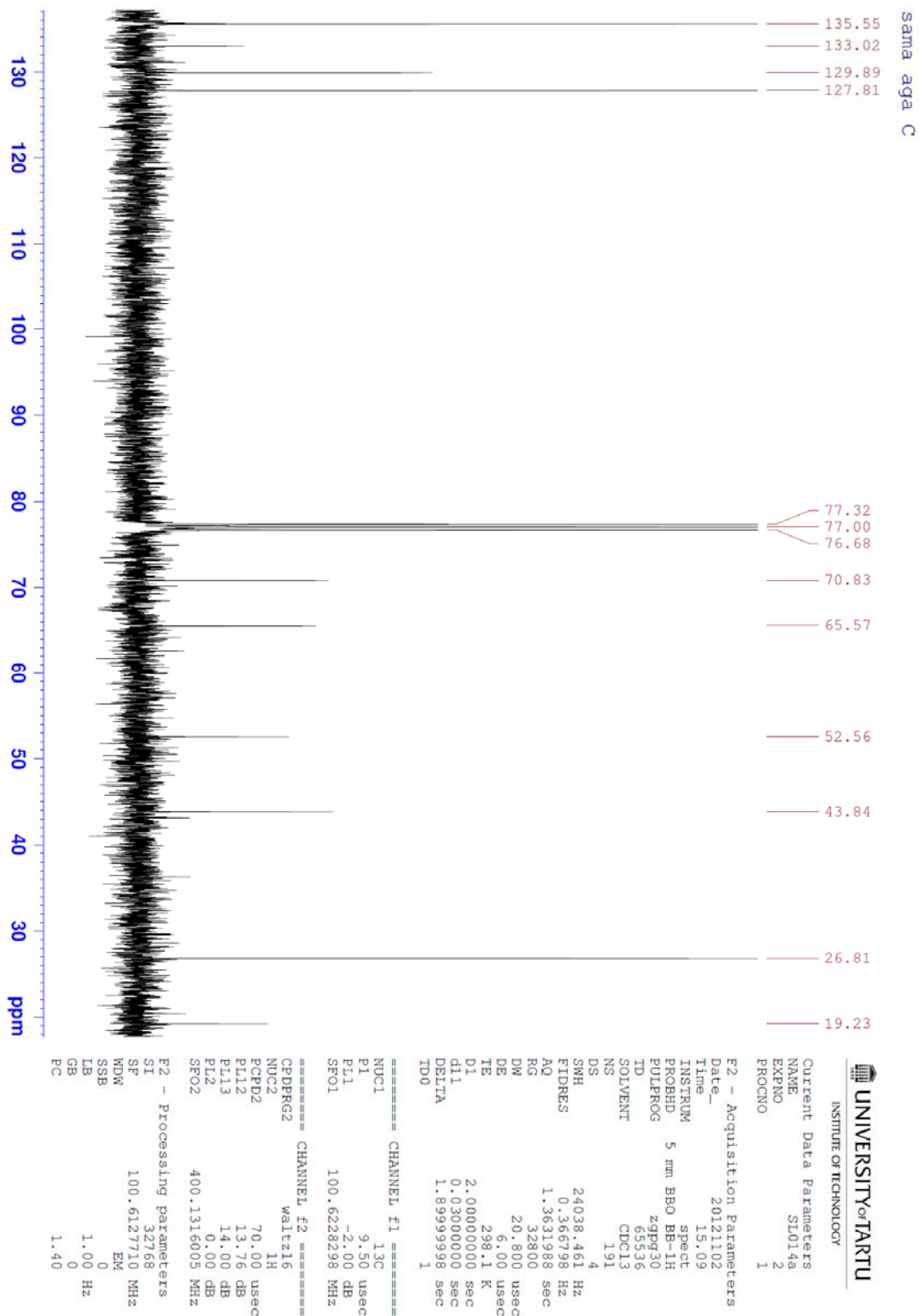
Current Data Parameters
NAME          SI014a
EXPNO         1
PROCNO       1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20121102
Time          14.57
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm BBO BB-1H
PULPROG      zg30
TD           32768
SOLVENT      CDCl3
NS           32
DS           0
SWH          6009.615 Hz
FIDRES       0.183399 Hz
AQ           2.7263477 sec
RG           322
DE           83.200 usec
TE           298.2 K
D1           2.00000000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         1H
P1           14.35 usec
PL1         0.00 dB
SFO1        400.1318727 MHz

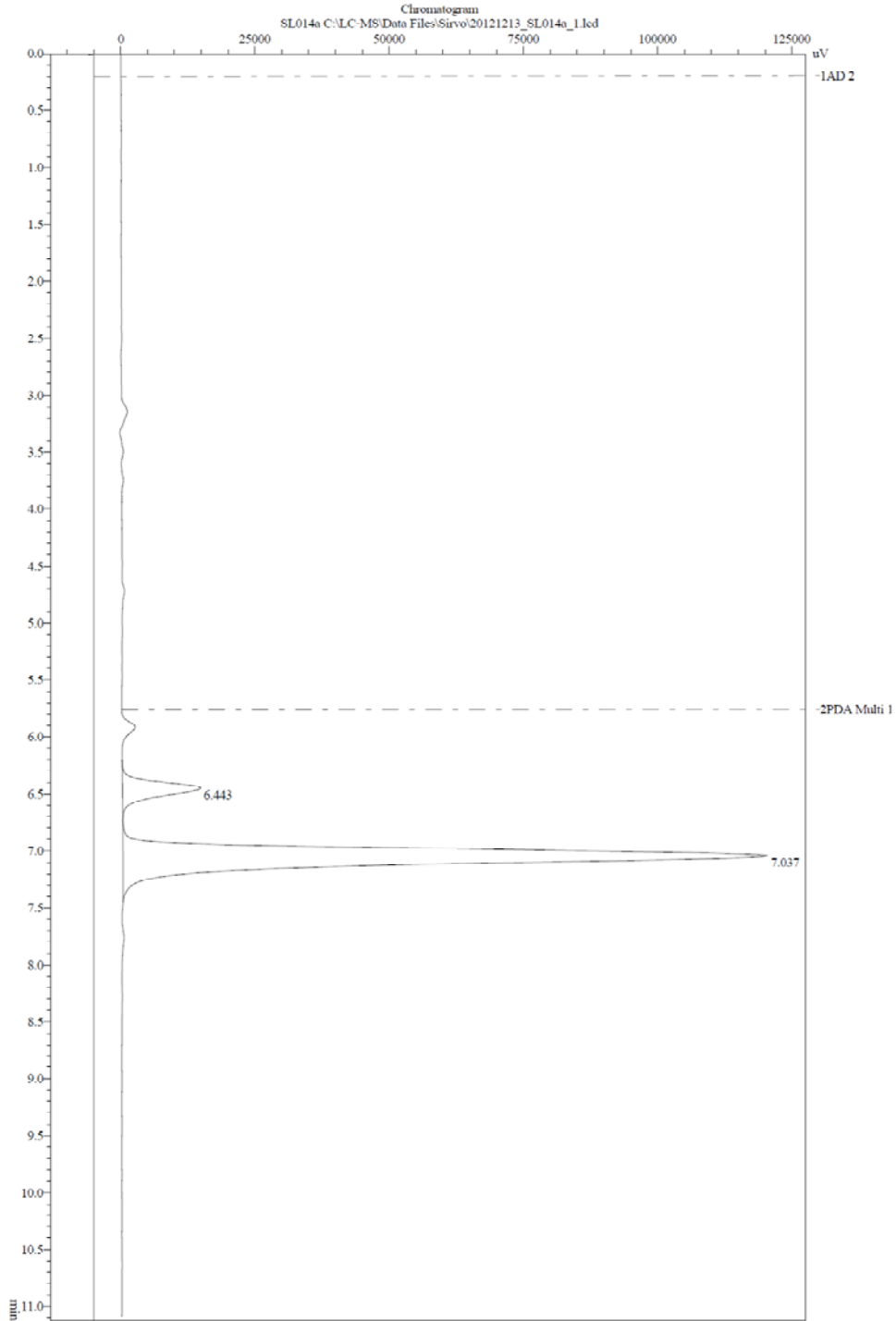
F2 - Processing parameters
SI           32768
SF          400.1300177 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00
    
```

Lisa 6.



Lisa 7.

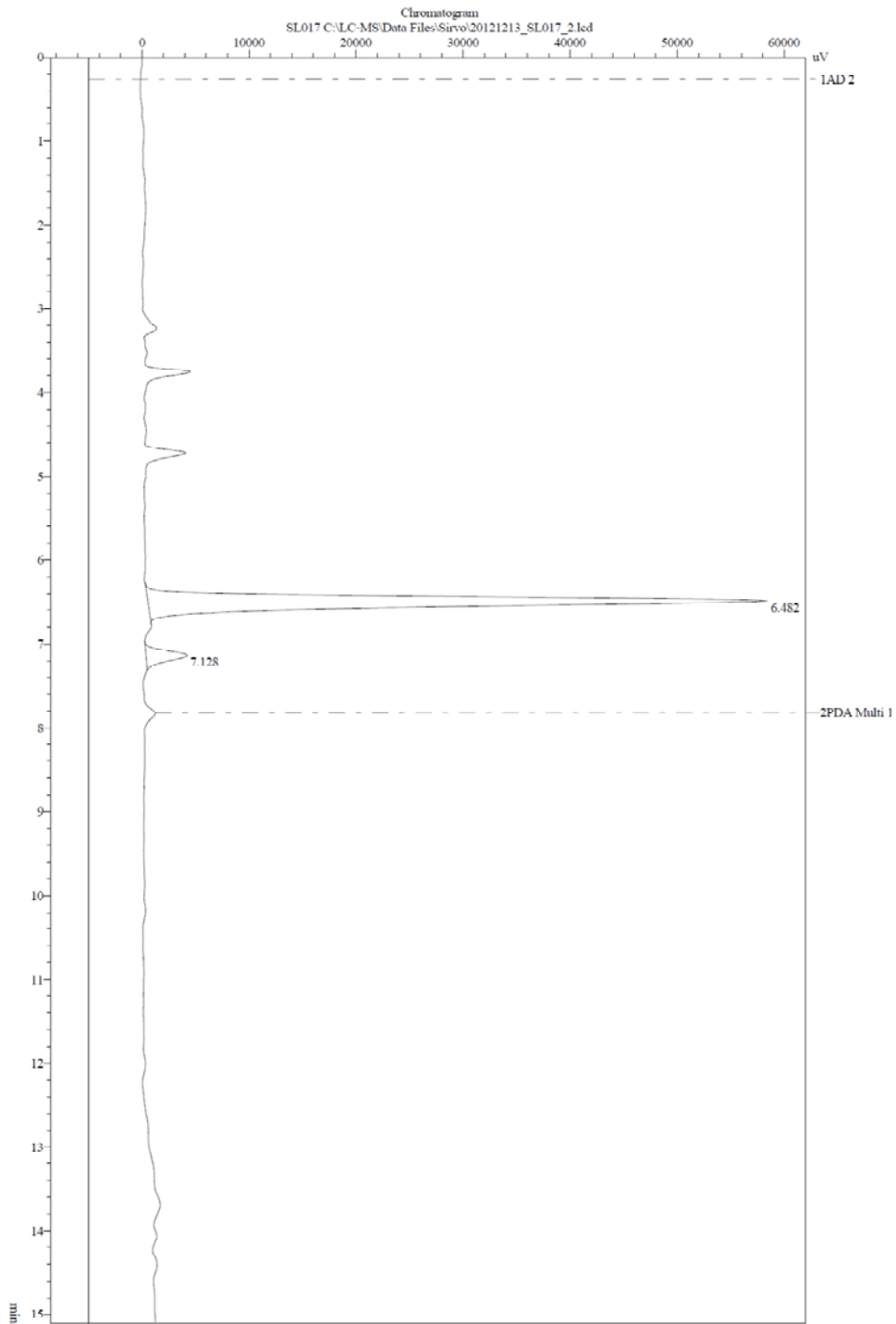
13.05.2013 13:59:06 1 / 3



C:\LC-MS\Data Files\Sirvo\20121213_SL014a_1.lcd

Lisa 8.

13.05.2013 14:00:25 1 / 4



C:\LC-MS\Data Files\Sirvo\20121213_SL017_2.lcd

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina Sirvo Luiga,

(autori nimi)

(sünnikuupäev:12.07.1990)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Epoksiidide stereoselektiivne süntees kasutades bis-epoksiidide hüdrolüütilist kineetilist lahutamist ja Payne ümberasendust.“

(lõputöö pealkiri)

mille juhendaja on Lauri Vares,

(juhendaja nimi)

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **29.05.2013**