



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2017 60 stp
Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet

Nitrogen-basert halosyklisering av 2-(alkenyl)pyridiner

Nitrogen-centred halocyclization of 2-
(alkenyl)pyridines

Lars-Inge Gammelsæter Johnsen
Organisk kjemi

Forord

Det eksperimentelle arbeidet utført i forbindelse med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil takke Professor Yngve Stenstrøm for muligheten til å ta en mastergrad innen organisk syntese, og for god veiledning ved vanskelige spørsmål.

Takk til Forsker Jens M. J. Nolsøe for en spennende oppgave, samt god veiledning og inspirasjon til å utføre lab-arbeid så vel som skrive-arbeid på best mulig vis.

Takk til stipendiat Simen G. Antonsen for hjelp til korrigerings av oppgaven.

Takk til stipendiat Ida S. Aarum for «Tech-support» når PC-en har vært litt vanskelig.

Takk til labingeniør Anne Gravidahl for bestilling av kjemikalier.

Takk til Dag Ekeberg for å ha utført MS-analyser.

Jeg vil også gjerne takke lab-gjengen, da spesielt mine to lab-partnere Silje J. Johansson og Anders Haukebø, for mange morsomme stunder på og utenfor labben.

Sist, men ikke minst, vil jeg takke familien min for å være der samme hva det gjelder.

Ås, mai 2017.

Lars-Inge G. Johnsen

Sammendrag

Målet med oppgaven var å utforske de fundamentale aspektene ved jodsyklisering av 2-(alkenyl)pyridiner, og på den måten utvikle en metode for å syntetisere flersubstituerte alkaloider med bisykliske motiver slik de som er observert i noen typer pilgiftfrosker.

Ideen bak utviklingen av en slik syntesemetode baserer seg på å kombinere halosyklisering med det elektronfattige systemet til et heterosyklisk onium-salt. Slike salter er svært reaktive og vil interagere med mange ulike nukleofile spesier som gjør dem til verdifulle byggesteiner innen organisk syntese. I denne oppgaven ble de nukleofile egenskapene til N-atomet i pyridin utnyttet til å danne pyridinium ved jodsyklisering.

Det å undersøke hva som er det regioselektivt favoriserte produktet ved ulike systemer har vært av stor interesse i denne oppgaven, da kunnskap om hvordan produktdannelsen kan påvirkes er av stor betydning for å kunne planlegge synteser av alkaloider med ønskelig bisyklisk motiv. Det ble derfor utført halosykliseringer med substituerte og ikke-substituerte 2-(butenyl)pyridiner med alkenet i terminal posisjon. De substituerte systemene var i form av homo-allyliske beskyttede og ikke-beskyttede alkoholer. For sammenligning ble jodsyklisering utført på den substituerte propenyl-forbindelsen **86**.

Jodsyklisering av forbindelse **64** ga forventet produkt i form av fem-ringen med godt utbytte etter kort tid. Jodsyklisering av forbindelsen **81** ga uventet seks-ringen med lavere utbytte etter relativt lang tid. Med andre ord ga jodsyklisering av 2-(butenyl)pyridin med og uten substituent til to ulike bisykliske motiver, henholdsvis indolizidin-skjelettet og quinolizidin-skjelettet. Jodsyklisering av den substituerte propenyl-forbindelsen **86** ga dannelse av fem-ringen, men med lavt utbytte etter lang tid. Det tyder på at substituenten tvinger frem en alternativ mekanisme for halosyklisering som gir lavere utbytte og krever lang tid, trolig av steriske årsaker.

Indolizidin-forbindelsen **65** ble videre delvis redusert med natriumborhydrid, til forbindelse **76** eller **78**. Hvilken forbindelse som ble dannet er uklart kun basert på NMR-data, men tilsvarende forsøk i litteraturen foreslår forbindelse **76**. Upjohn-dihydroksylering til forbindelse **77** ble forsøkt, men uten hell.

I denne oppgaven har reaksjonene blitt utført rasemisk, da hensikten har vært å utforske produktbildningen og effektiviteten av jodsyklisering til alkaloid-dannelse. Målet er så å utvikle metoden videre innen asymmetrisk syntese.

I tillegg til dette prosjektet ble det forsøkt utført reagenskontrollerte halosykliseringer av forbindelsen **91**, men uten hell til tross for at flere ulike halogen-aktivatorer ble brukt. Denne forbindelsen skiller seg strukturelt sett fra 2-(alkenyl)pyridinene i hovedprosjektet, men kan i likhet med dem betraktes som 1,2-diaminoalkoholer.

Abstract

The aim of this project was to explore the fundamental aspects of iodocyclization of 2-(alkenyl)pyridines, thus developing a method for synthesizing polysubstituted alkaloids with the bicyclic core motif observed in some amphibians, such as the poison dart frogs.

Developing such a method is based on the idea of combining the powerful transformation that is halocyclization with the inherent electron poor nature common to heterocyclic onium salts. As these salts are highly reactive they will easily interact with a range of nucleophilic species, making them valuable building blocks regarding further synthesis. In this project, taking advantage of the nucleophilic properties of the N-atom in pyridine, intramolecular quaternization into the pyridinium salt was accomplished.

Determining the favored product in terms of regioselectivity has been an important part of this project, as knowledge as how to affect product formation is essential to successfully plan synthesis of alkaloids with the desired bicyclic core motif. Thus, halocyclization reactions were conducted on substituted as well as non-substituted 2-(butenyl)pyridines with the alkene in the terminal position. As for the substituted systems, protected and non-protected alcohols in the homo-allylic position were used. For comparison iodocyclization of the substituted propenyl compound **86** was performed.

Iodocyclization of compound **64** gave the expected five ring in good yields after just 1 hour. As for compound **81** the only formed product was the six ring in less yields even after days. So iodocyclization of substituted and non-substituted 2-(alkenyl)pyridines resulted in two different bicyclic core motifs, the indolizidine skeleton and quinolizidine skeleton, respectively. Iodocyclization of the substituted propenyl compound **86** gave the five ring in low yields even after days. The slow rate of the formation of the substituted products (**81** and **86**) suggests a different mechanism than that of standard halocyclization, that results in lower yields and requires more time. Steric hindrance and instability may be a possible solution why the normal mechanism is avoided.

The formed Indolizidine-compound **65** was further partially reduced with sodium borohydride, to compound **76** or **78**. It is hard to determine which of the two was formed based on NMR data alone. However, similar reactions in literature suggests compound **76**. An attempt to dehydroxylate the formed product by Upjohn-dihydroxylation to compound **77** was attempted, but was not achieved during this project.

All of the reactions were performed racemically, as the goal was mainly to explore the regioselectivity and the effectivity of halocyclization. However, further on the purpose is to develop an asymmetric methodology and so extend the chemistry into alkaloid synthesis.

In addition to this project reagent controlled halocyclization on compound **91** was attempted, but without success even though several different halogen-initiators were used. This compound is structurally quite different than the 2-(alkenyl)pyridines used in the main project. However, just like those compounds it can be regarded as a 1,2-aminoalcohol.

Forkortelser

Aux	Auxilliary (kiralt hjelpestoff)
BTX	Batrachotoksin
CNS	Central Nerve System (Sentralnervesystemet)
DCM	Diklormetan
DMF	Dimetylformamid
MP	Mobilfase
NBS	N-bromosuccinimide
NIS	N-iodosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
NMO	N-metylmorfolinoksid
Pg	Protection group (beskyttelsesgruppe)
SP	Stasjonærfase
TBDMSCl	t-butyldimetylsilylklorid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjikt-kromatografi
TS	Transition State (overgangstilstand)

Generelle Bemerkninger

Forbindelsene i denne oppgaven har i størst mulig grad blitt oppgitt ved IUPAC-nomenklatur. Alle strukturer er tegnet i Chemdraw Professional 16.0. For δ -verdier i NMR benyttes punktum i stedet for komma.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	II
Abstract.....	IV
Forkortelser.....	VI
Generelle Bemerkninger.....	VII
1. Introduksjon.....	1
1.1 Naturprodukter.....	1
1.2 Alkaloider.....	2
1.2.1 Quinolizidiner og deres biosyntese.....	4
1.2.2 Indolizidiner og deres biosyntese.....	5
1.2.3 Indolizidin- og quinolizidin-alkaloider i amfibier og deres biologiske aktivitet.....	6
1.3 Kjemisk Bakgrunn.....	9
1.3.1 Syntese av flersubstituerte indolizidin- og quinolizidin-alkaloider.....	9
1.3.2 Pyridin – Et elektronfattig system.....	12
1.3.3 Halosyklisering.....	12
1.3.4 Asymmetrisk syntese.....	16
1.3.5 Curtin-Hammett-prinsippet.....	19
1.3.6 Barbier-allylering.....	21
1.3.7 Upjohn-dihydroksylering.....	22
1.3.8 Stereoselektiv reduksjon med NaBH ₄	23
1.4 Mål og bakgrunn for oppgaven.....	25
2 Resultater og diskusjon.....	26
2.1 Syntese av azasukkeret 77	26
2.2 Syntese av quinolizidin-kjernen 82	29
2.3 Syntese av indolizidin-kjernen 87	31
2.4 Forsøk på forbindelse 92	32
3 Oppsummering og veien videre.....	35
4 Konklusjon.....	36
5 Eksperimentelt.....	37
5.1 Syntese av 2-(but-3-en-1-ol)pyridin (80).....	37
5.2 Syntese av 2-(1-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)but-3-en-1-yl)pyridin (81).....	40
5.3 Syntese av 1-hydroksy-3-jodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizin-5-ium (93).....	43
5.4 Syntese av 1-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3-jodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizin-5-ium (82) 45	
5.5 Syntese av 2-(prop-3-en-1-ol)pyridin (43).....	48

5.6	Syntese av 2-(1-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)allyl)pyridin (86)	51
5.7	Syntese av 1-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-2-jodo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolizin-4-ium (87)... 54	54
5.8	Syntese av 2-(but-3-en-1-yl)pyridin (64)	57
5.9	Syntese av 3-(jodmetyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -indolizin-4-ium (65)	60
5.10	Syntese av 3-(metoksymetyl)-1,2,3,5,8,9-heksahydroindolizin (76)	63
5.11	Forsøk på syntese av 3-(metoksymetyl)oktahydroindolizin-6,7-diol (77)	66
5.12	Syntese av penta-1,4-dien-3-ol (89)	67
5.13	Syntese av penta-1,4-dien-3-yl-1 <i>H</i> -imidazol-1-karboksylat (90).....	69
5.14	Syntese av penta-1,4-dien-3-yl-(<i>S</i>)-(fenyletyl)karbamat (91)	71
5.15	Forsøk på syntese av 4-(jodmetyl)-3-((<i>S</i>)-1-fenyletyl)-5-vinyloksazolidin-2-on (92)	74
6	Referanser.....	75
7	Vedlegg	79

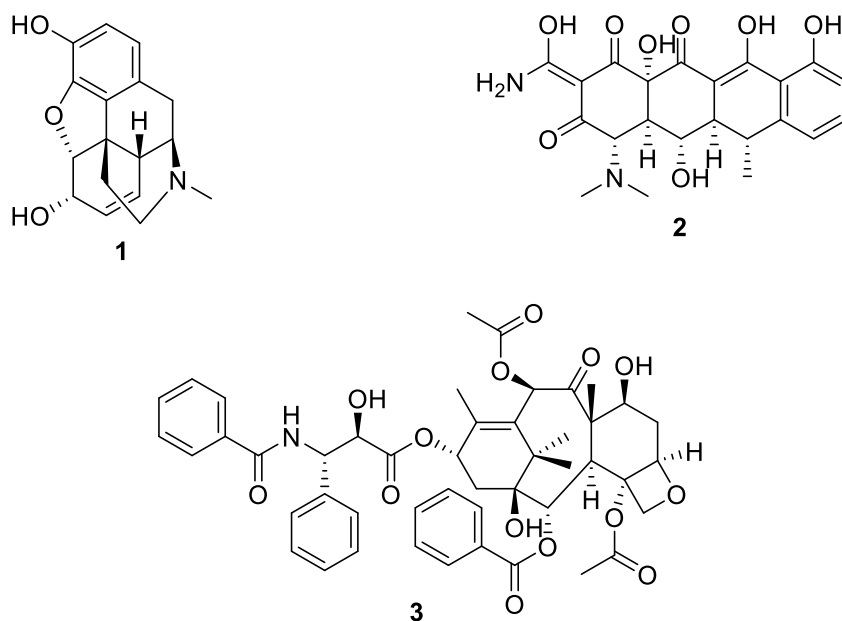
1. Introduksjon

1.1 Naturprodukter

Alle organiske forbindelser som er produsert i levende organismer går under fellesbegrepet naturprodukter. Innen organisk kjemi er dette begrepet begrenset til isolerte forbindelser som er produsert ved primær eller sekundær metabolisme.¹

Primærmetabolitter er essensielle forbindelser som enhver organisme må produsere for å opprettholde normal vekst, utvikling og reproduksjon. Denne gruppen inkluderer karbohydrater, lipider, aminosyrer og nukleinsyrer. Disse forbindelsene og deres syntesevei er den samme i ulike organismer til tross for ellers store forskjeller. Eksempler på synteseveier er β -oksidasjon, glykolyse, fotosyntese og Krebs-syklusen. Produktene og intermediatene i disse syklusene er ofte utgangsstoffer i den sekundære metabolismen.

Sekundære metabolitter er ikke-essensielle forbindelser som ofte er karakteristisk for enkelte organismer eller organismegrupper. Funksjonen til slike metabolitter er i mange tilfeller uviss, men kan ofte ha funksjoner relatert til organismens overlevelse i naturen. Dette inkluderer giftstoffer som benyttes i forsvar mot rovdyr, signalmolekyler som tiltrekker eller frastøter ved lukt eller pigmentdannelse. Sekundære metabolitter inkluderer alkaloider, terpenoider, fenoler og lipider.² Figur 1 viser noen typiske naturprodukter og illustrerer hvor strukturelt forskjellig de er.



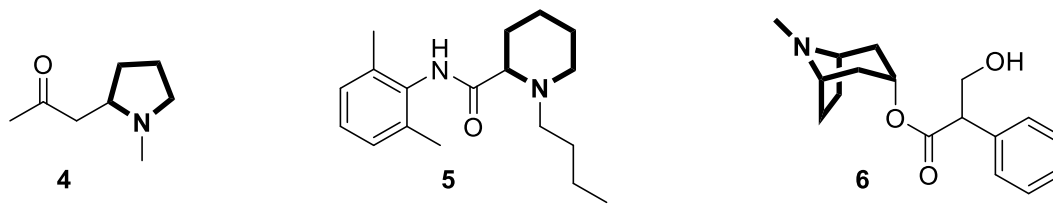
Figur 1. Strukturer av naturstoffene 1-3.

Isolering, identifisering og analyse av naturprodukter er av stor interesse innen medisin da de kan benyttes til å utvikle nye legemidler. Sekundære metabolitter er spesielt interessante med sine biologisk aktive egenskaper. Av dagens medisiner er 1/3 enten naturprodukter eller naturproduktderivater og består av alt fra små enkle forbindelser til store komplekse proteinstrukturer.³ Noen eksempler inkluderer morfin (**1**), doksosyklin (**2**) og paklitaxel (**3**). Etter som mange naturprodukter kun finnes i ekstremt små mengder i naturen, er det viktig å kunne fremstille disse på alternativt vis. Innen organisk kjemi er det derfor stort fokus på å finne effektive synteseveier for å produsere naturprodukter som kan brukes til å framstille legemidler.

1.2 Alkaloider

Alkaloider er en klasse naturstoffprodukter som inneholder en eller flere nitrogenatomer, ofte som en del av en heterosyklisk ring. Nitrogenatomene foreligger ofte som primære, sekundære eller tertiære aminer som gjør at alkaloidene kan isoleres som et vannløselig salt grunnet sin basiske karakter. Det er nettopp denne basisiteten som har gitt opphavet til navnet alkaloider som er utledet fra ordet alkali.⁴

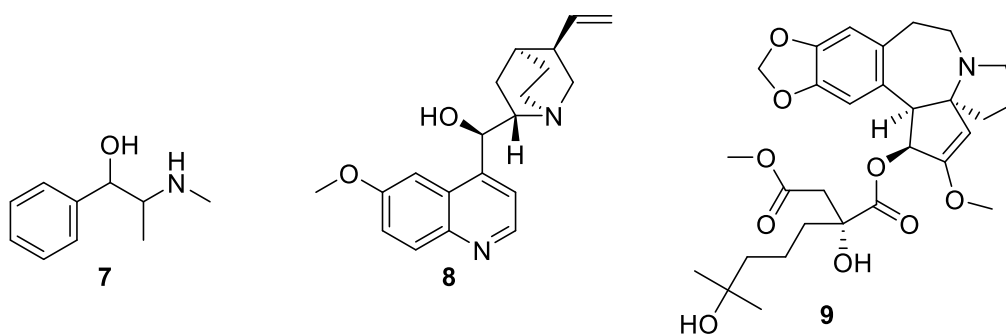
Alkaloider varierer veldig i struktur, som gjør at de har blitt klassifisert på vidt forskjellige måter. Til å begynne med ble alkaloidene fra en bestemt type plante ansett å tilhøre en klasse, og siden har de blitt klassifisert ut i fra hvilke aminosyrer biosyntesen starter fra. I dag er det for det meste karbonskjelettet rundt N-atomet som avgjør hva slags klasse en viss forbindelse tilhører.⁴ Forbindelsene **4**, **5** og **6** tilhører tre ulike alkaloidklasser, der de uthevede delstrukturene viser de definerende karbonskjelettene.



Figur 2. Strukturer for forbindelser 4-6, som tilhører henholdsvis pyrrolidin-, piperidin- og tropan-alkaloider.⁴

Over 27 000 alkaloidstrukturer er kjent per i dag, hvorav rundt 21 000 i planter og de øvrige i andre organismer som bakterier, sopp og dyr.(ref.)⁴ Det første alkaloidet som ble isolert var morfin (**1**) funnet i opiumvalmuen (*Papaver Somniferum*).⁵ Dette alkaloidet fungerer som et analgetikum som er ett av flere farmakologiske egenskaper et alkaloid kan ha.⁶

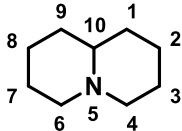
Alkaloider som efedrin (**7**), Kinin (**8**) og omacetaxine mepesuccinate (**9**) benyttes som medisin mot henholdsvis astma, malaria og kreft. Hvorvidt forbindelsene blir syntetisert, semi-syntetisert eller ekstrahert direkte fra kilden varierer og er avhengig av hva som er mest økonomisk. Forbindelse **8** blir ekstrahert fra Cinchona-trærne, til tross for at flere ulike synteseveier er utviklet, deriblant en totalsyntese.⁷ Forbindelse **9** som er å finne i druebarlind (*Cephalotaxus harringtonii*) blir produsert ved semi-syntese.⁸



Figur 3. Struktur av forbindelsene 7-9.

1.2.1 Quinolizidiner og deres biosyntese

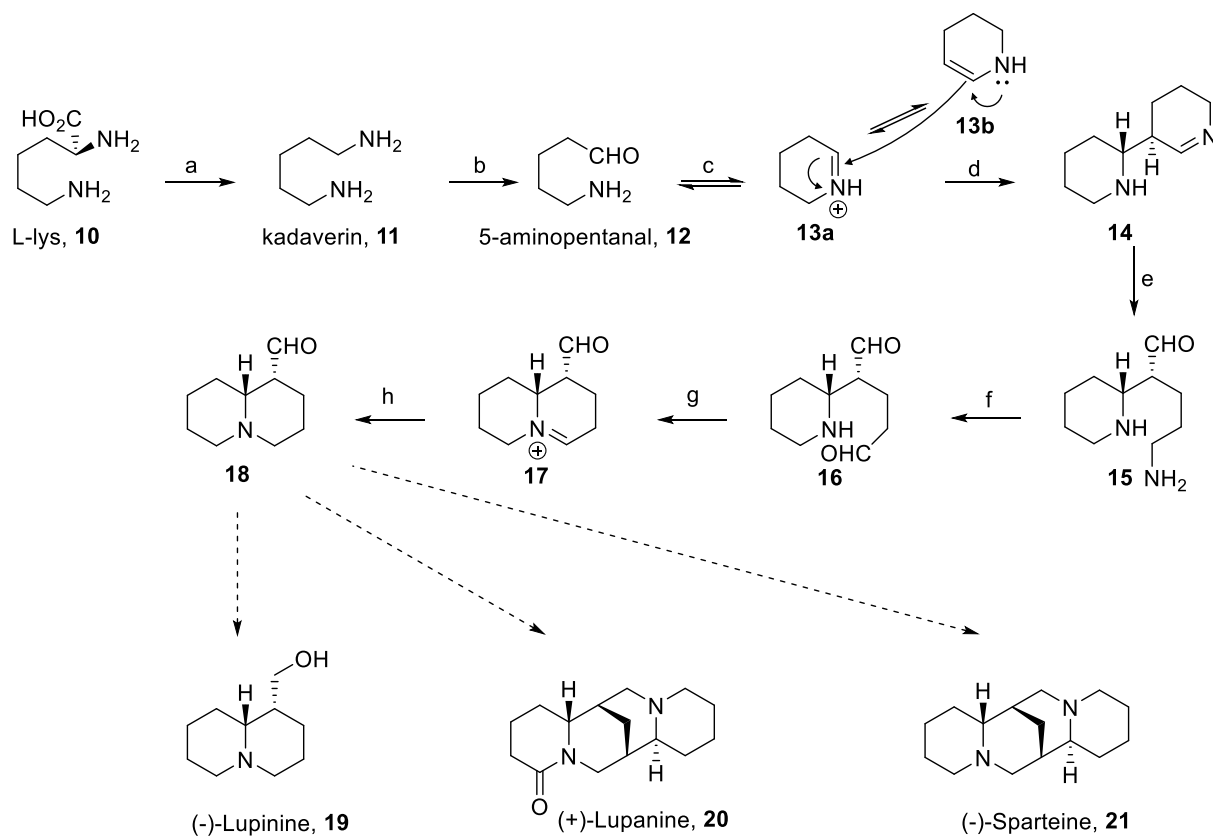
Quinolizidin-alkaloider kan karakteriseres ved et heterosyklisk dobbeltring-system, der to seksringer deler ett N-atom og ett C-atom (Figur 4).



Figur 4. Struktur for quinolizidin-skjelettet med nummerering.

De er i hovedsak å finne i ulike slekter i erteblomstfamilien, deriblant Lupiner (*Lupinus*) som er en del av familien *Fabaceae*.^{4,9} Disse plantene er utbredt i Asia, Nord-Afrika og Europa hvorav tre arter har spredd seg videre til Norge.¹⁰ Quinolizidiner er viktige kilder til medisin da de har flere ulike farmakologiske egenskaper.

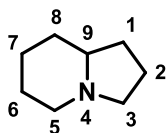
In vivo farmakologiske screening-tester har bekreftet at de viser cytotoxisk, oxytoksisk, antipyretisk, antiviral så vel som hypoglykemisk aktivitet.¹¹ I deres biosyntese blir quinolizidin-alkaloider produsert fra aminosyren L-lysin (**10**), gjennom syklisering av kadaverin (**11**) ved dekarboksylering med lysin dekarboksylase (LDC).¹² Skjema 1 viser hvordan quinolizidin-skjelettet bli dannet gjennom en rekke reaksjoner, hvorfra quinolizidin-alkaloider med veldig variert struktur kan dannes.¹³



Skjema 1. Biosyntetisk reaksjonsvei for dannelse av quinolizidin-skjelettet **18** gjennom syklisering av kadaverin (**11**)¹². Fra forbindelse **18** kan flere ulike quinolizidin-alkaloider dannes ved ulike reaksjoner.

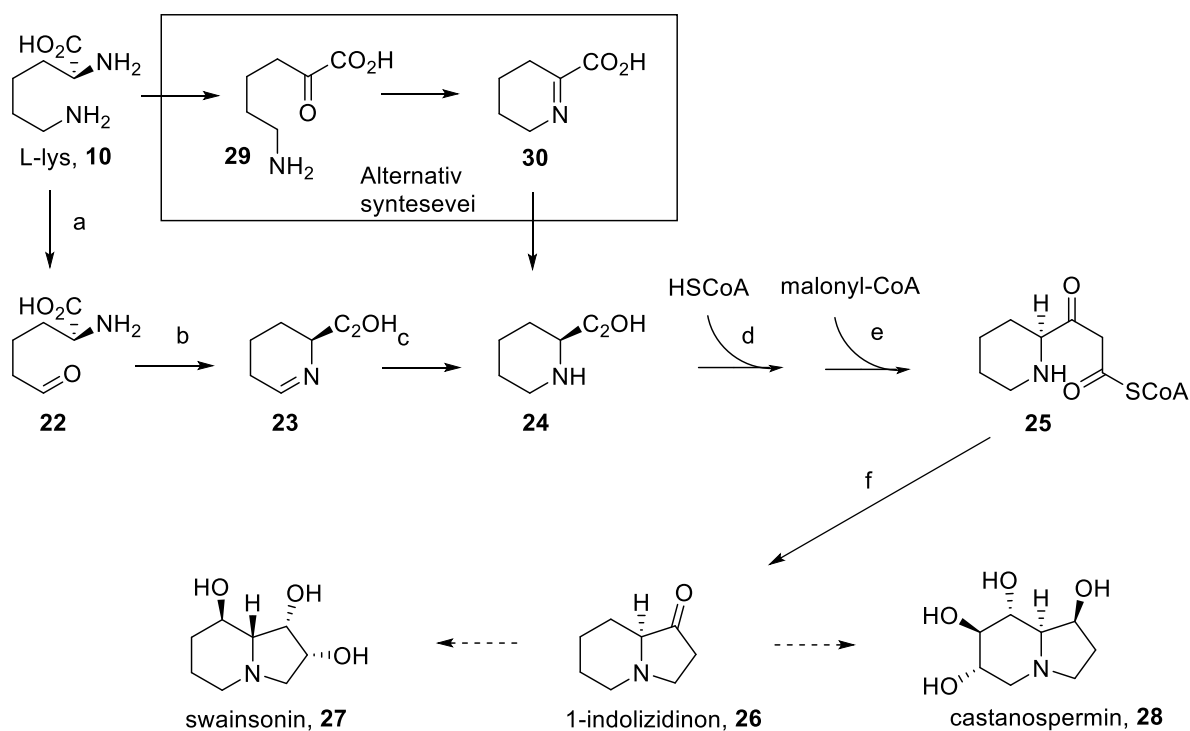
1.2.2 Indolizidiner og deres biosyntese

Indolizidin-alkaloider karakteriseres ved heterosyklisk dobbeltring-system bestående av en fem-ring og en seks-ring som vist på Figur 5.⁴



Figur 5. Struktur for indolizidin-skjelettet med nummerering.

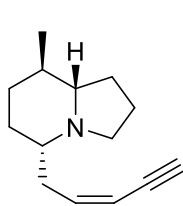
Indolizidin-alkaloider er, i likhet med quinolizidiner, avledet fra L-lysin (**10**). Skjema 2 nedenfor viser hvordan indolizidin-skjelettet blir dannet i form av 1-indolizidinon (**26**) ved biosyntese. Denne forbindelsen er utgangspunktet for dannelse av mange ulike, strukturelt forskjellige indolizidiner.



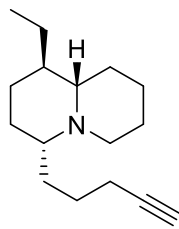
Skjema 2. Biosyntetisk reaksjonsvei for dannelse av indolizidine-skjelettet i form av 1-indolizidinon.⁴ Flere ulike indolizidiner som swainsonin (**27**) og castanospermin (**28**) dannes ved ulike reaksjoner, deriblant hydroksylering. I visse organismer dannes piperidinet **24** via en alternativ syntesevei.

1.2.3 Indolizidin- og quinolizidin-alkaloider i amfibier og deres biologiske aktivitet

Daly *et al.* foretok i 1999 en undersøkelse av alkaloider observert under huden på amfibier. Antallet isolerte alkaloider fra denne undersøkelsen var på over 500, og fortsatt er ikke alle strukturene fullstendig karakterisert.¹⁴ Siden har dette antallet økt til over 800.¹⁵ Av disse alkaloidene har de fleste vist seg å være 5,8-disubstituerte indolizidiner (Figur 6), der rundt 80 ulike typer har blitt isolert. Også 1,4-disubstituerte quinolizidiner er godt representert med rundt 20 identifiserte medlemmer.¹⁶ Flere av de isolerte strukturene er tentative etter som de kun er blitt identifisert ved massespektrale og FTIR-spektroskopiske data.



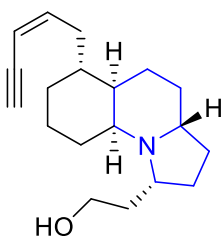
indolizidin 203A, **31**



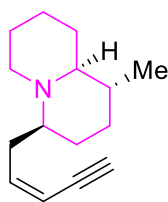
quinolizidin 233A, **32**

Figur 6. To av hundrevis av alkaloider detektert i amfibier.¹⁶

I denne oppgaven har quinolizidiner og indolizidiner funnet i pilgiftfrosker vært av spesiell interesse, som strukturene funnet i familiene *Dendrobatidae* og *Mantellidae* (Figur 7). Disse alkaloidene fungerer som toksiner som gjør disse froskene så giftige. Toksinene blir lagret i kjertler og blir skilt ut som en forsvarsmekanisme mot predatorer. Det har blitt eksperimentelt bevist at observerte alkaloider kommer fra deres diett av maur og midd, og ikke er noe de selv produserer. I fangenskap mister de sin toksisitet etter som kilden til toksinene blir borte.¹⁷



Gephyrotoxin, **33**
indolizidin-kjerne
(*Dendrobates histrionicus*)

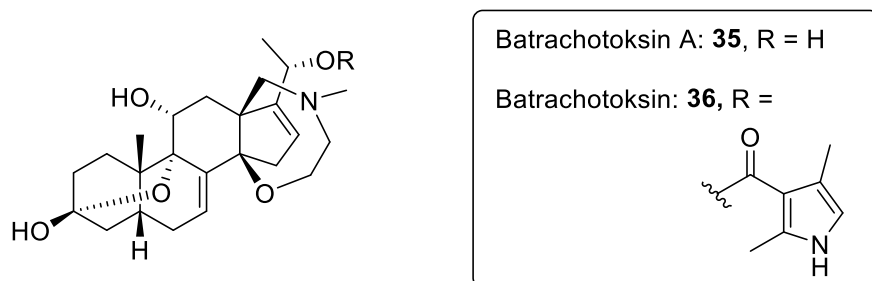


Quinolizidin (-)-217A, **34**
quinolizidin-kjerne
(*Mantella baroni*)

Figur 7. Alkaloider funnet i pilgiftfrosker. Navnet på froskearten er oppgitt i parentes, og henviser til familie og art.

Blant toksinene observert i de ulike artene av pilgiftfroskene er pumiliotoksiner, gephyrotoksiner, histrionicotoksiner og batrachotoksiner de mest vanlige. Det er per i dag funnet rundt 500 ulike toksiner i de ulike froskeartene tilhørende familien *Dendrobatidae*. Av disse har rundt 60 vist seg å ha kjent biologisk aktivitet. Du Bois *et al.* har utviklet en 24-steps syntese av toksinet Batrachotoksin (**36**) (Figur 8) funnet i froskearten *Phyllobates terribilis*, et toksin så potent at giften fra en frosk kan ta livet av over ett tusen mennesker.¹⁸ Dette toksinet ble isolert for første gang av Märki og Witkop i 1963 og har, i likhet med mange av de andre toksinene funnet i pilgiftfrosker, evnen til å påvirke nervesystemet.¹⁹ Selv om strukturen ikke

faller inn under de to alkaloidklassene det er fokus på i oppgaven, nevnes batrachotoksin for å illustrere den strukturelle variasjonen i toksinene i pilgiftfrosker.



Figur 8. Det meget potente toksinet Batrachotoksin **36** detektert i froskearten *Phylllobates terribilis* syntetisert fra Batrachotoksin A **35**.

Felles for pumiliotoksiner, batrachotoksiner, histrionicotoksiner og gephyrotoksiner er at de vil hindre elektriske impulser gjennom nerver og muskler, inkludert hjertet ved å hindre ione kanalenes (natrium- og kalsiumkanalene) normale funksjon.^{20,21,17} Resultatet av å få slike toksiner i blodstrømmen kan være paralyse, muskelkramper og hjerteinfarkt.

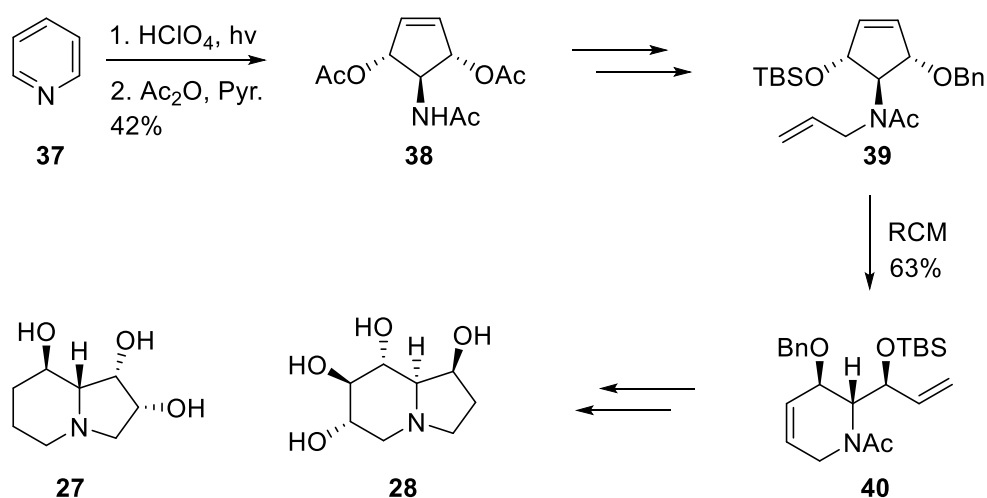
Det å syntetisere slike toksiner som Du Bois *et al.* har utført kan, ved kunnskap om deres handlingsmønster, føre til økt forståelse av rollen elektriske impulser har ved fundamentale prosesser i kroppen som hjertefunksjon og følelse av smerte. Med andre ord vil det kunne føre til bedre forståelse av nervesystemet. Fra et medisinsk perspektiv er det viktig å utvikle syntesemetoder for slike forbindelser som kan benyttes til å utvikle legemidler som kan behandle funksjonsfeil i det menneskelige nervesystemet.

En annen grunn til at det er viktig å produsere disse forbindelsene enten ved total- eller semi-syntese er at flere av disse froskeartene er utrydningstruet samt at de enkelte individene inneholder ekstremt små mengder stoff, gjør isolering uaktuelt.²² Batrachotoksin har eksempelvis blitt syntetisert fra Batrachotoksinin A (**35**) som deler samme steroidale struktur (Figur 8). Batrachotoksin A ble semi-syntetisert fra (+)-progesterone av Imhof *et al.* i 1972.²³ En totalsyntese ble siden utviklet av Kishi *et al.* i 1998.^{24,25}

1.3 Kjemisk Bakgrunn

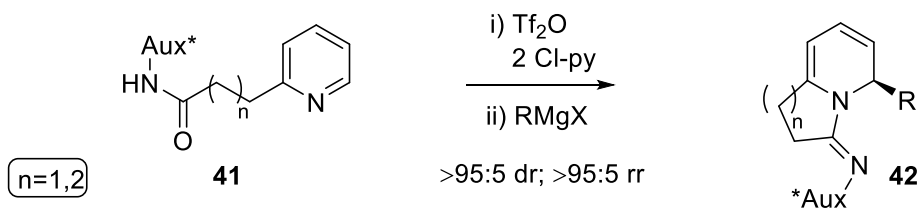
1.3.1 Syntese av flersubstituerte indolizidin- og quinolizidin-alkaloider

Det er rapportert mange ulike synteseveier av indolizidin- og quinolizidin-alkaloider med et bredt spekter av ulike startforbindelser.¹⁶ Syntesestrategiene som tar utgangspunkt i pyridin utnytter de fysikalskjemiske egenskapene (beskrevet i 1.3.2) det aromatiske systemet i videre syntese­steg, foruten fotokjemiske syntese­er slik som Mariano *et al.* har rapportert i sitt arbeid med syntese av swainsonin og castanospermin (Skjema 3).²⁶



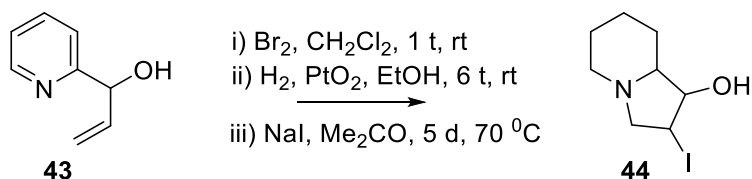
Skjema 3. Syntese av forbindelser **27** (swainsonin) og **28** (castanospermin) med pyridin som utgangspunkt. Det første trinnet danner fem-ringen i indolizidin-skjelettet ved fotokjemi.²⁶

Charette *et al.* benytter monosubstituert pyridin i sin asymmetriske metode for å danne flersubstituerte indolizidin- og quinolizidin-alkaloider (Skjema 4). Etter den intramolekylære ringslutningen er den elektronfattige pyridinringen mottakelig for et nukleofilt angrep med høy grad av stereoselektivitet grunnet det kirale hjelpestoffet.²⁷



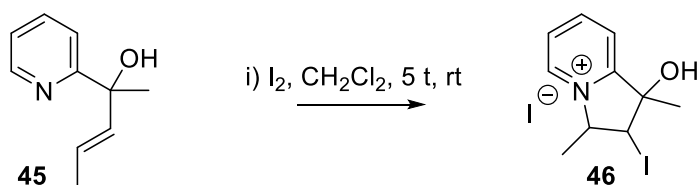
Skjema 4. Syntese av flersubstituerte indolizidin- og quinolizidin-alkaloider med høy grad av stereo- og regioselektivitet.²⁷ Diastereoselektiviteten og regioselektiviteten for reaksjonen er oppgitt ved henholdsvis dr og rr.

Giomi *et al.* har benyttet halosyklisering i syntese av ulike stereoisomerer av lentiginosin (**44**) (Skjema 5).²⁸ Brom har vært brukt som halogen-aktiverende spesie på allyliske alkoholer med et terminalt alken. Siden har bromid blitt byttet ut med jodid via nukleofil substitusjon. Rapportert utbytte for totalsyntesen var ca. 27%, men med generelt høyere utbytter (>40%) for halosykliseringsreaksjonene.



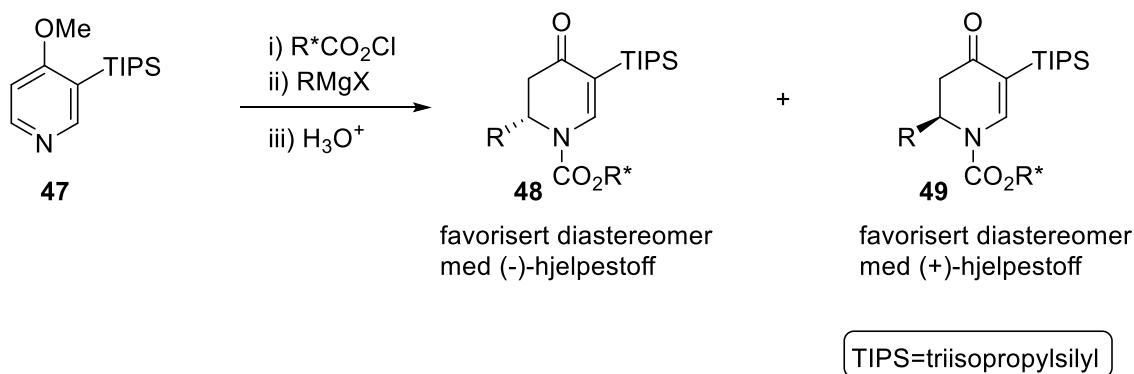
Skjema 5. Syntese av ulike stereoisomerer av lentiginosin ved i) brom-aktivert halosyklisering, ii) Pt-katalysert reduksjon, iii) nukleofil substitusjon fra bromid til jodid.²⁸

Videre har Choi *et al.* utført flere forsøk med jodsyklisering på ulike allyliske pyridinalkoholer med interne alkener.²⁹ Til tross for ulike substituentter ved ulike posisjoner i molekylet dannes fem-ringene etter relativt kort reaksjonstid (ca. 5 timer) med utbytter på 50-70%. Med en terminal fenylgruppe på alkenet er rapportert utbytte på over 90%.



Skjema 6. Choi *et. al* har rapportert syntese av flere substituerte propargyliske og allyliske alkoholer ved jodsyklisering.²⁹

Pyridin har også blitt benyttet som utgangspunkt innen asymmetrisk syntese. Comins *et al.* utviklet en reagenskontrollert metode for asymmetrisk 1,2-addisjon til den 3,4-disubstituerte pyridinforbindelsen **47** (Skjema 7).³⁰ Elektrofild addisjon til C-1 åpner for nukleofil addisjon på acylpyridiniumet. Substituentene dirigerer addisjon av Grignard-reagenset til C-6 ved å hindre addisjon til C-2 og C-4. Det kirale hjelpestoffet blokkerer så addisjon til den ene siden av pyridin-ringene som gir høy grad av diastereoselektivitet; ved syntese med de mest effektive hjelpestoffene er det rapportert utbytte på over 90%. Det dannede kirale produktet er et godt utgangspunkt for videre alkaloid-syntese, der det interne stereogene senteret potensielt kan benyttes for substrat-kontrollert induksjon.



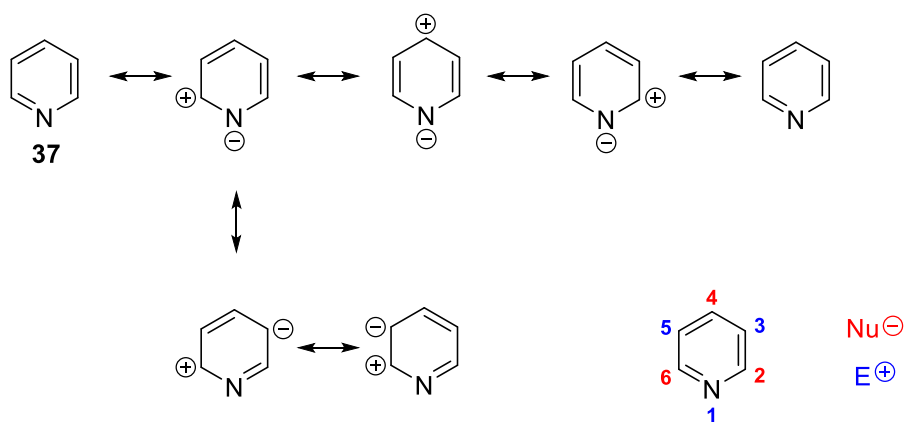
Skjema 7. En asymmetrisk syntese-metode for 1,2-addisjon til 3-silyl-4-metoksypridin utviklet av Comins *et al.* Ved å benytte et kiralt hjelpestoff oppnås høy grad av stereoselektivitet.³⁰

Tidligere synteser illustrerer med dette hvordan intramolekulære ringslutningsreaksjoner av pyridinforbindelser kan brukes til å effektivt syntetisere flersubstituerte indolizidin- og quinolizidin-alkaloider. Det er imidlertid ikke rapportert noe om halosyklisering av homoallyliske 2-(alkenyl)pyridinalkoholer som er interessant fra et regioselektivt og stereoselektivt

perspektiv og i forhold til sin allyliske analog. Ved å benytte slike syntesemetoder på asymmetriske funksjonaliserte pyridinsystemer tilsvarende Comins *et al.* sitt 1-acylpyridiniumsystem kan effektive asymmetriske alkaloid-synteser bli utviklet.

1.3.2 Pyridin – Et elektronfattig system

Pyridin har i likhet med benzen et konjugert system med seks π -elektroner fordelt over ringen. Forbindelsen oppfylder i så måte Hückels regel for aromatiske systemer.³¹ Den har imidlertid en ujevn distribusjon av elektroner grunnet nitrogen-atomets negative induktive effekt. Distribusjonen kan forklares ved resonans-strukturene i Skjema 8. Pyridin kan reagere med nukleofile og elektrofile addisjonsreaksjoner ved alternerende posisjoner som angitt. Denne egenskapen gjør pyridin til en interessant forbindelse innen organisk syntese, da det kan utnyttes til kraftfulle transformasjoner og med det er et interessant utgangsstoff for syntese av indolizidin- og quinolizidin-alkaloider.

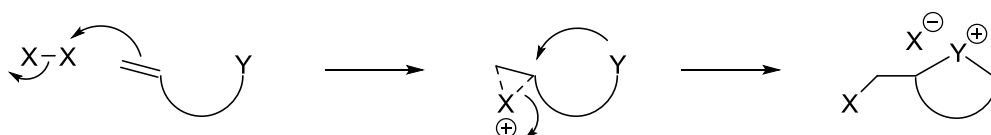


Skjema 8. Resonans-strukturer for pyridin. Den ujevne distribusjonen av elektroner i den aromatiske ringen gjør systemet mottakelig for nukleofile og elektrofile angrep ved alternerende posisjoner, som vist på det nummererte pyridinet.

1.3.3 Halosyklisering

Halogen-initiert intramolekylær syklisering ble rapportert først på slutten av 1800-tallet da Fittig og Stobbe jobbet med halolaktonisering. I dette arbeidet blir det beskrevet hvordan noen umettede fettsyrer reagerer ved bromaddisjon.³²⁻³⁵ Noen år senere, på starten av 1900-tallet, videreutviklet Bougalt denne metoden ved å bruke jod som aktivator.^{36,37} Også

klorlaktonisering har blitt utforsket, men per i dag ser det ut til at jod har bredest bruksområde. Senere har denne formen for intramolekylær syklisering blitt benyttet i syntese der karboksylsyren har blitt byttet ut med andre nukleofiler, som alkoholer og aminer.^{38,39} En slik halogen-initiert intramolekylær sykliseringsreaksjon der en nukleofil adderes til en nærliggende dobbeltbinding betegnes som halosyklisering (Skjema 9). Halogenet danner et aktivert haliranium-spesie som gjør et nukleofilt angrep energetisk gunstig.

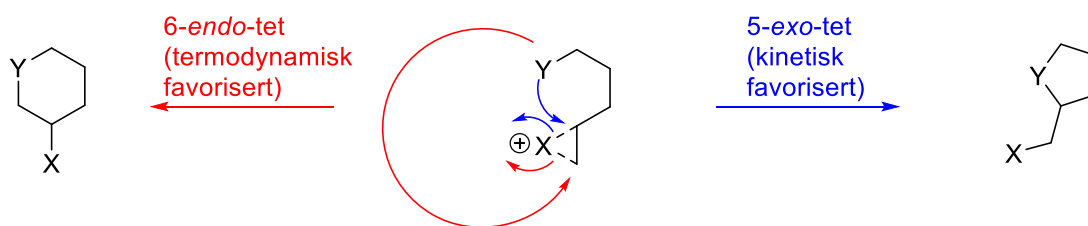


Skjema 9. Mekanisme for halosyklisering. X representerer et halogen (som jod), og Y representerer en nukleofil.

Ideen om et slikt haliranium-intermediat ble foreslått av Roberts *et al.* allerede i 1937 for å tolke den stereoselektive bromineringen av 2-butener, men ble først bevist i 1966 av Fahey *et al.*⁴⁰ Haliraniumets plassering vil føre til at det nukleofile angrepet kommer fra motsatt side, som gir et *anti*-stereospesifikt produkt. Halosyklisering er en kraftfull transformasjon nettopp på grunn av dette.⁴¹⁻⁴³ Ved å kombinere dette med egenskapene til pyridin (beskrevet i 1.3.2) vil produktet som er et isolerbart oniums salt være en verdifull byggestein for videre syntese grunnet deres evne til å reagere med nukleofiler som en konsekvens av deres elektronfattige system.

1.3.3.1 Regioselektivitet ved halosyklisering

Ved hver halosykliseringsreaksjon er det to mulige produkter som kan dannes, regioselektivt sett. Dette skyldes at det ved ringslutning vil være mulig for et nukleofilt angrep på hver av C-atomene i dobbeltbindingen (Skjema 10).

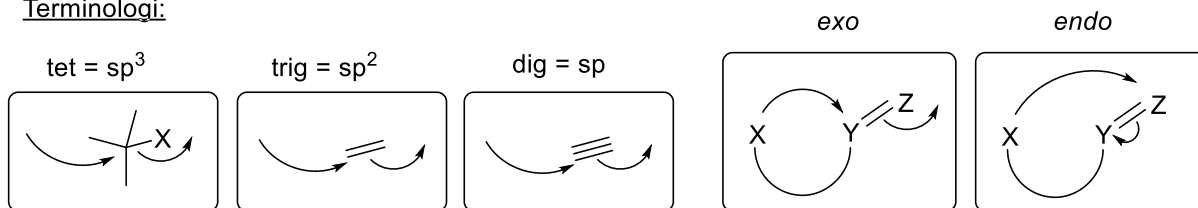


Skjema 10. Ved halosyklisering vil produktet avhenge av regioselektiviteten i reaksjonen. Graden av regioselektivitet kan forklares ved hjelp av Baldwins regler for ringslutning.⁴⁴

Baldwin utviklet 1976 et sett med regler til å forutsi regioselektiviteten ved ringslutning basert på termodynamikk og kinetikk. I disse reglene klassifiserer han produktet ved ringslutningen på tre måter:⁴⁴ i) Hvor mange atomer det er i ringen; ii) Om bindingen som blir brutt er utenfor eller innenfor ringen; iii) Hva slags geometri det er på atomet som blir angrepet av nukleofilen. Ved ii) blir produktene referert til som *exo* (utenfor) eller *endo* (innenfor). Ved iii) blir geometrien referert til ved forkortelsene tet (tetrahedralt), trig (trigonalt) eller dig (digonalt).

De energetisk favoriserte og ikke-favoriserte produktene ved ulike systemer er vist skjematisk nedenfor (Skjema 11). Hvilket produkt som blir dannet er avhengig av den relative hastigheten til dannelsen av hvert av produktene. Den reaksjonen med størst hastighet er favorisert til fordel for det trege alternativet.

Terminologi:



	3	4	5	6	7
exo-tet / endo-tet	✓	✓	✓	✓	✓
exo-trig / endo-trig	✓	✓	✓	✓	✓
exo-dig / endo-dig	✗	✗	✓	✓	✓

✓ = Favorisert ✗ = Ufavorisert

Skjema 11. Regioselektivt favoriserte og ikke-favoriserte produkter ved halosyklisering for tetrahedrale, trigonale og digonale ringsystemer.

Det er noen unntak til Baldwins regler der det uventede produktet dannes, som når kationer er til stede i reaksjonen eller et atom i tredje rad i periodesystemet er en del av ringen.⁴⁵

Hvilket produkt som blir dannet er bestemt av kinetiske og termodynamiske faktorer. Tabell 1 gir en generell oversikt over hvordan disse påvirker ringdannelsen avhengig av størrelsen på ringen som blir dannet.⁴⁶

Tabell 1. Kinetiske og termodynamiske faktorer påvirker ringslutningen.⁴⁶

Ring-størrelse	Kinetiske faktorer	Termodynamiske faktorer
4	Ugunstig	ugunstig (sterisk hindring)
5	Gunstig	gunstig
6	noe gunstig	veldig gunstig

Dannelse av 5-ringer er gunstige både fra et termodynamisk og kinetisk perspektiv. Dette skyldes henholdsvis at det er liten grad av ringspenning og at konformasjonen forut for

ringdannelse er ideell. 6-ringer er termodynamisk sett enda mer stabile, men vil kun syklisere dersom kjeden har inntatt en stol-konformasjon. 4-ringer er generelt ikke favoriserte grunnet stor ringspenning og en lite hensiktsmessig konformasjon forut for syklisering.⁴⁶

Bartletts regler for ringdannelse når det gjelder kinetisk kontrollerte halosykliseringer er i samsvar Markovnikovs addisjonsregel fra 1870.⁴⁷ Denne regelen baserer seg på ulik stabilitet for karbokationer med ulikt antall alkylerte substituenten. Ved addisjon til asymmetriske alkener vil anionet binde seg til C-atomet med flest slike substituenten og kationen til C-atomet til det med færrest. Ved halosyklisering vil altså exo-syklisering være det regioselektivt favoriserte produktet, akkurat som Bartlett har demonstrert (Skjema 10).

1.3.4 Asymmetrisk syntese

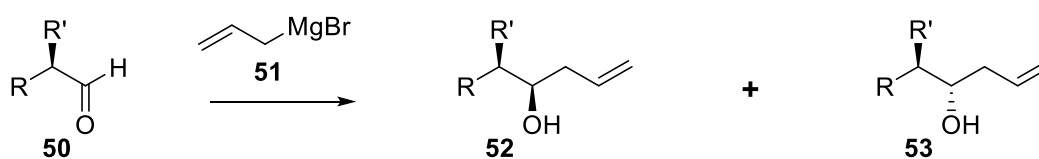
Asymmetrisk syntese kan defineres på flere måter. IUPAC har en definisjon som lyder: «En kjemisk reaksjon (eller reaksjonssekvens) der en eller flere kirale elementer blir dannet i substratmolekylet og hvor de stereoisomere (enantiomeriske eller diastereomeriske) produktene blir dannet i ulike mengder».⁴⁸ Med andre ord vil produktannelsen påvirkes slik at en stereoisomer blir favorisert fremfor en annen. Hermann Emil Fischer var den som introduserte dette konseptet gjennom hans arbeid med karbohydrater i 1894.⁴⁹

Denne måten å påvirke stereoselektiviteten på er viktig innen organisk kjemi da de ulike stereoisomerene av et molekyl har ulik biologisk aktivitet. I biologiske systemer vil kirale molekyler binde seg til kirale enzymer og reseptorer. Stort sett vil kun en av enantiomerene binde seg til enzymet/reseptoren og gi hensiktsmessig biologisk aktivitet, mens den andre enantiomere formen vil kunne være inaktiv, hemmende eller i verste tilfelle skadelig. De to enantiomerene av et molekyl kan altså ha ulike farmakologiske effekter.⁵⁰ I naturen eksisterer molekyler i stereoisomere former, og asymmetrisk syntese er helt essensielt for å danne det ønskede produktet. Etter som halosyklisering har vist seg å være en nyttig og kraftfull transformasjon innen organisk syntese, har også asymmetrisk halosyklisering blitt utviklet.^{38,51}

1.3.4.1 Asymmetrisk induksjon

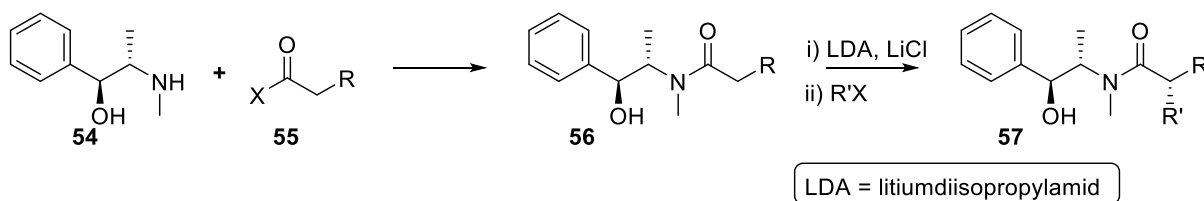
Asymmetrisk induksjon beskriver dannelsen av den favoriserte enantiomeren eller diastereomeren av et molekyl som et resultat av påvirkningen av et kiralt element tilstede enten i substratet, reagenset, katalysatoren eller miljøet. Det var den tyske kjemikeren Gustav Kortüm som i 1932 var den første til å stereoselektivt manipulere reaksjoner på denne måten.⁴⁹ Asymmetrisk induksjon er et nøkkelement innen asymmetrisk syntese.

Asymmetrisk induksjon kategoriseres ut ifra om den kirale informasjonen blir introdusert internt eller eksternt. Ved intern induksjon er det et kiralt element tilstede i substratet forut for reaksjonen, som påvirker produktannelsen slik at ønsket diastereomer dannes (Skjema 12).⁴⁹ Det er derfor vanlig å referere til slike reaksjoner som substrat-kontrollerte reaksjoner. Dannelsen av det nye stereogene senteret skjer i de fleste tilfeller mellom substratet og et akiralt reagens ved en diastereotopisk flate kontrollert av det nærliggende stereogene senteret.



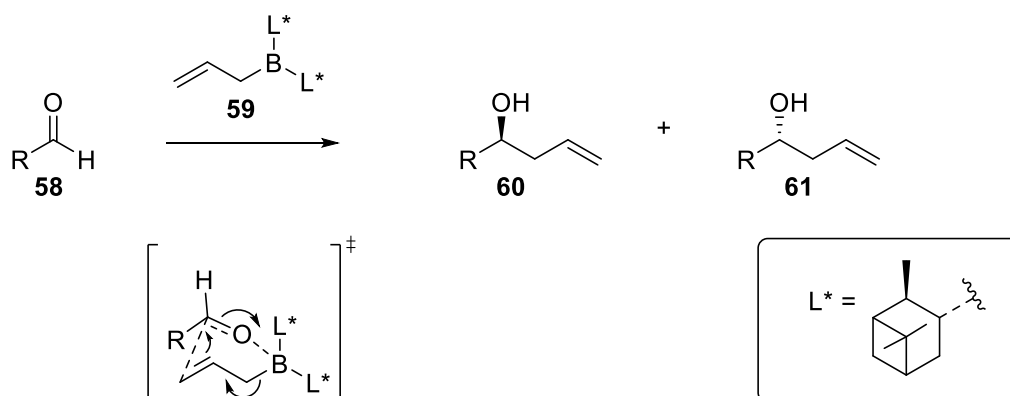
Skjema 12. Grignard-reaksjon med substrat-kontrollerte betingelser. De to diastereomeriske produktene blir dannet i ulike mengder grunnet det kirale elementet i utgangsforbindelsen.

Et kiralt hjelpestoff kan også utnyttes til å gi en substrat-kontrollert reaksjon (Skjema 13). Denne formen for intern induksjon krever to ekstra steg, ett for å binde hjelpestoffet til det akirale substratet og ett for å kløve det av.⁴⁹ Det – i tillegg til at hjelpestoffet ofte går tapt – gjør det til en økonomisk ugunstig metode. Det er imidlertid et alternativ dersom det ikke er noe kiralt element tilstede i substratet fra før, og dersom det er ønskelig med enantioselektiv produktdannelse. Med det kirale hjelpestoffet tilstede vil hovedreaksjonen være diastereoselektiv da det i produktet er minst to stereogene sentre. Substrat-kontrollerte reaksjoner tilhører første generasjon innen asymmetrisk syntese.



Skjema 13. Myers *et al.* benyttet pseudoefedrin **54** som kiralt hjelpestoff i sine enantioselektive synteser av karboksylsyrer, alkoholer, aldehyder og ketoner. Pseudoefedrin kløyves av etter de stereoselektive syntesestegene.⁵²

Ved eksternt asymmetrisk induksjon blir en kiralt katalysator, ligand eller et kiralt reagens utnyttet til å danne et ønsket kiralt produkt fra et akiralt substrat.⁴⁹ Brown-allylering er et klassisk eksempel på en enantioselektiv reagenskontrollert syntese-metode (Skjema 14).⁵³ Kiraliteten introduseres i molekylet i overgangstilstanden mellom utgangsstoff og produkt. Denne formen for asymmetrisk induksjon kalles også for reagenskontrollert syntese.

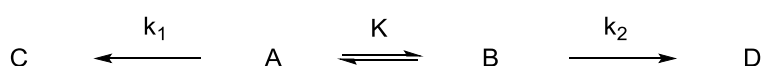


Skjema 14. Allylborering utviklet av Brown *et al.* der stereoselektiviteten blir kontrollert med et kiralt reagens, altså reagens-kontrollert syntese.⁵³ Liganden og R-gruppen vil påvirke måten forbindelsen vil orientere seg på i forhold til reagenset og påvirke stereoselektiviteten i reaksjonen.

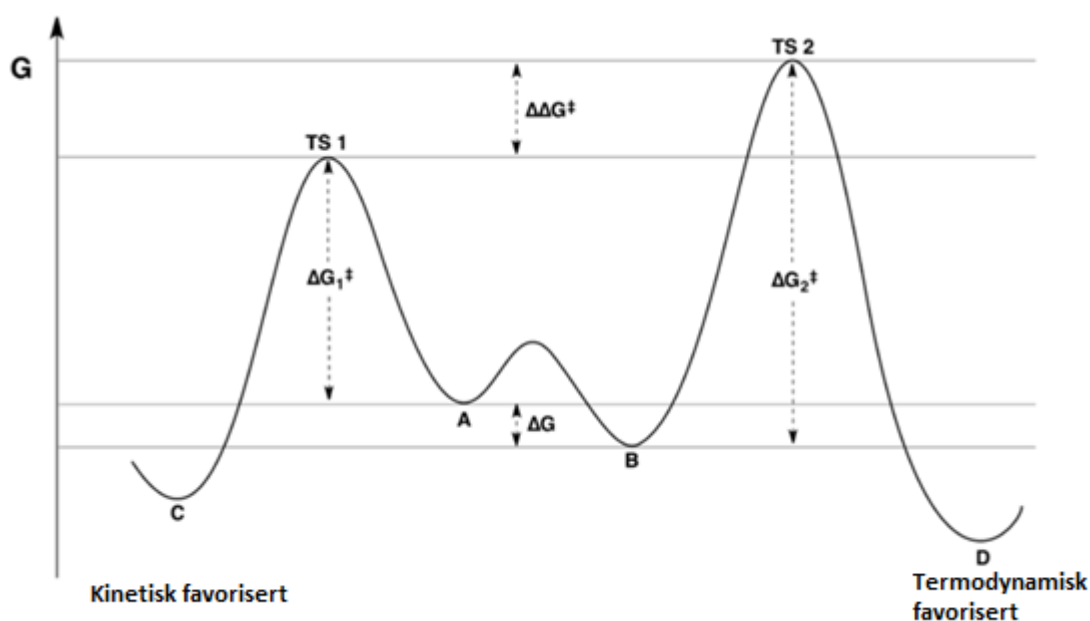
Noyori *et al.* utviklet i 1984 en enantioselektiv syntese-metode som baserer seg på å benytte det kirale reagenset binaftol litium aluminium hydrid (BINAL-H) til enantioselektiv reduksjon.⁵⁴ Siden har det vært stor progresjon innen denne formen for syntese. Det skyldes i stor grad at det kun trengs små mengder av den kirale katalysatoren for produktdannelse som gjør metoden økonomisk gunstig.

1.3.5 Curtin-Hammett-prinsippet

Det favoriserte produktet i en reaksjon kan forklares ved Curtin-Hammett-prinsippet. Prinsippet ble i utgangspunktet brukt på konformasjonelle isomerer, men har siden blitt brukt til å forklare selektiviteten på regio- og stereoselektive systemer.^{55,56} Dette prinsippet sier at forholdet mellom de mulige produktene i en reaksjon avhenger av energiforskjellen mellom utgangsstoffet og produktene så vel som den frie energien til overgangstilstandene til hvert produkt. Dersom utgangsstoffene A og B (som er i likevekt) går irreversibelt til produktene C og D, henholdsvis, kan likevekten uttrykkes ved likevektskonstanten K og produktdannelsen ved hastighetskonstantene k_1 og k_2 :



Energiprofilen til et slikt system kan skjematisk illustreres på følgende måte:



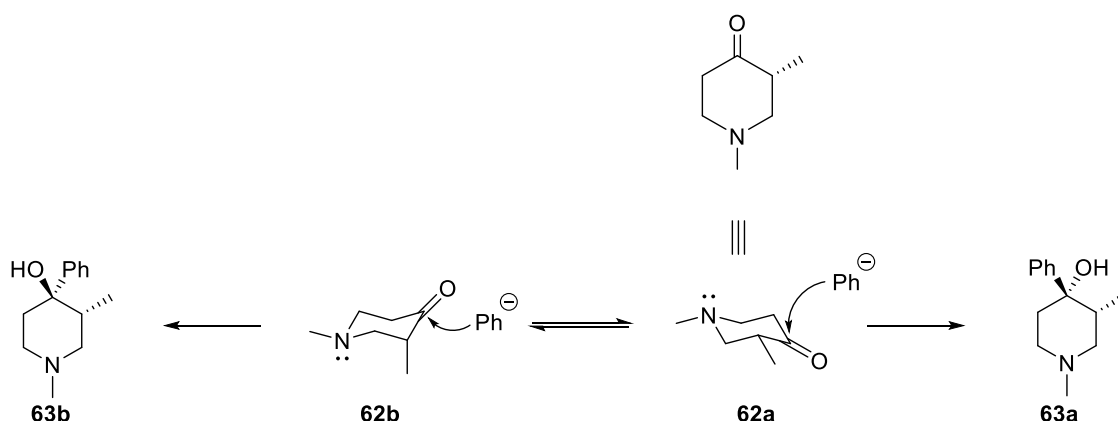
Figur 9. Diagram for den relativt frie energien til en reaksjon med to mulige produkter. Forholdet mellom produktene C og D avhenger av verdien på $\Delta\Delta G^\ddagger$.

Dersom utgangsstoffene og reagensene i en reaksjon er akirale vil det resultere i en rasemisk produktblanding da overgangstilstandene til hver av produktene er lik i energi, altså at

$\Delta G_1^\ddagger = \Delta G_2^\ddagger$. Ved asymmetrisk syntese – enten enantioselektiv eller diastereoselektiv – vil energien til de to overgangstilstandene være forskjellige, slik at den ene stereoisomeren vil være favorisert, som på Figur 9.

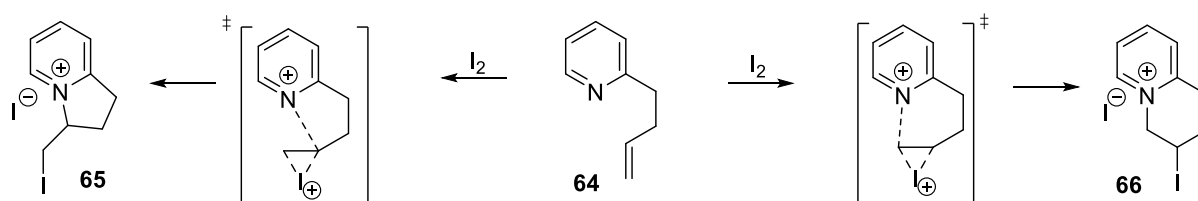
Ved substrat-kontrollert syntese (diastereomerisk) vil det intramolekulære stereogene senteret kontrollere stereoselektiviteten gjennom å påvirke overgangstilstandene til produktene. Ved reagens-kontrollert syntese (enantioselektiv) er det et rent kiralt reagens/katalysator som påvirker produktbildingen. Hvor effektivt påvirkningen av det kirale elementet er bestemmes av elektroniske og steriske faktorer.⁵⁷

Skjema 15 viser en substrat-kontrollert addisjonsreaksjon der nukleofilen kan angripe fra over- eller undersiden av piperidin-ringen. Nukleofilens angrepsbane (forklart ved Bürgi-Dunitz) tvinger den i nær posisjon til planet på ringen, som åpner for sterisk hindring.⁵⁸ Det stereogene senteret gir så ulike overgangstilstander (jmfør Figur 9) for hver av produktene og fører til stereoselektiv produktdannelse. Metylgruppen på aminet vil, i hver av de konformere formene, innta ekvatorial posisjon grunnet pyrimidal inversjon og derfor ikke ha noen påvirkning.



Skjema 15. Reaksjon med mulighet for to ulike stereoisomere produkter. Det er konkurranse mellom det termodynamiske eller det kinetiske produktet vil være favorisert grunnet påvirkningen fra det stereogene senteret.

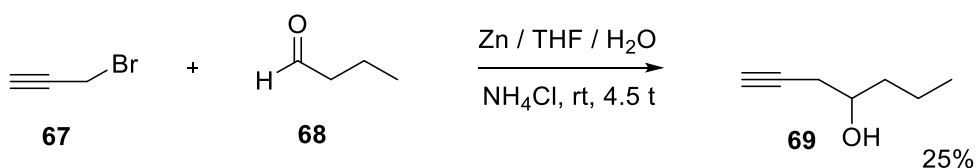
Skjema 16 viser tilsvarende den regiostereoselektive jodsykliseringsreaksjonen som er utført i forbindelse med syntese av azasukkeret **77** i denne oppgaven. Forventet produkt er femringen, basert på Baldwins regler. Analogt med kirale elementers mulighet til å endre overgangstilstanden til produktene i asymmetriske reaksjoner, vil substituentene på ring-systemet på samme måte kunne virke som en katalysator i regioselektive reaksjoner.



Skjema 16. Reaksjon med mulighet for to ulike produkter regioselektivt sett. Det favoriserte produktet er det med lavest aktiveringsenergi, der dannelsen kan forklares ut i fra Baldwins ringslutningsregler og Markovnikovs regler for stabilisering.

1.3.6 Barbier-allylering

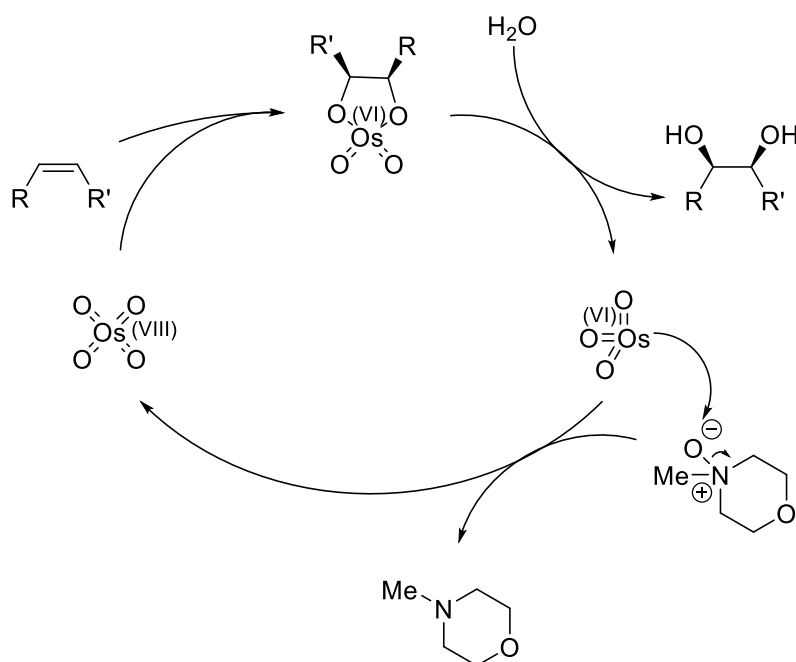
Barbier-allylering er en reaksjon mellom et allylhalid og en karbonylgruppe, i nærvær av Mg, Al, Zn, In, Sn eller salter av disse. Produktet som dannes er en primær, sekundær eller tertiær alkohol (Skjema 17). Metoden ble utviklet av Philippe Barbier, som var mentoren til Victor Grignard i en periode. Det er klare likhetstrekk mellom denne allyleringsreaksjonen og Grignard-reaksjonen, men det er likevel noen distinkte forskjeller. For det første omgjøres allylhalidet, en god elektrofil gruppe, til en nukleofil ved metalltilsetning forut for reaksjonen med karbonylgruppa (også kalt "umpolung"). Videre er Barbier-allylering en «one-pot»-syntese med relativt billige metaller som er lite sensitive for vann, i motsetning til Grignard-reaksjonen som krever tørre betingelser.⁵⁹



Skjema 17. Barbier-allylering av et propargylisk alkylhalid og butanal med sinkmetall.⁶⁰ Det lave utbyttet i denne reaksjonen skyldes at forbindelse **67** i stor grad omdannes til det respektive allenet.

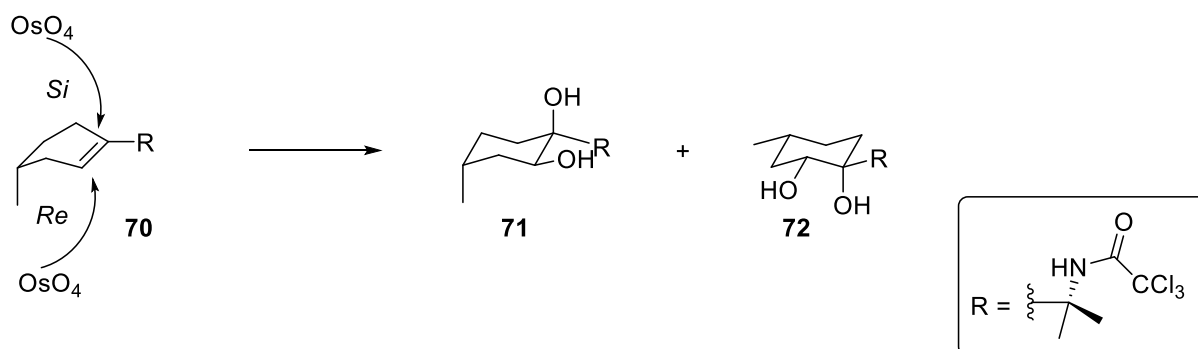
1.3.7 Upjohn-dihydroksylering

Dihydroksylering av alkener som gir *syn*-selektiv dannelselse av 1,2-dioler med katalytiske mengder OsO_4 som oksidasjonsreagens kalles Upjohn dihydroksylering. Støkiometriske mengder av en ko-oksidant, slik som NMO (N-metylmorfolin-N-oksid), reoksidierer OsO_4 som så reagerer videre med alkenet i en katalytisk sirkel.⁶¹ Mekanismen for reaksjonen er vist i Skjema 18.



Skjema 18. Mekanisme for *syn*-stereoselektiv dihydroksylering. NMO regenererer OsO_4 ved å reagere med osmat-intermediatet, slik at kun katalytiske mengder av oksidasjonsreagenset er nødvendig.⁶²

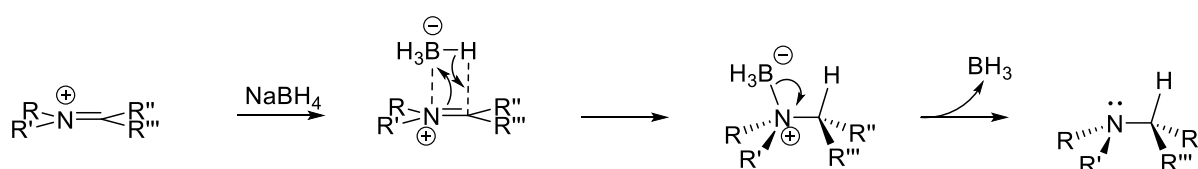
Ved addisjon av OsO_4 til alkenet dannes det et syklisk osmat som intermediat. Det er nettopp dette osmatet som er nøkkelen til det *syn*-spesifikke produktet; osmatet angriper alkenet fra *Re*- eller *Si*-siden, som gir dioler ved kløyving av osmatet. Gonda *et al.* benyttet Upjohn-dihydroksylering ved deres stereoselektiv syntese av aminodioler (Skjema 19).⁶³ Ved bisykliske systemer vil den romlige orienteringen av ringene i forhold til hverandre, samt substituentene bestemme hvilken side oksidasjonsreagenset angriper fra, og følgelig hvilken stereoisomer av produktet som blir dannet. Ofte vil *exo*-angrep på ringsystemet være favorisert da dette gir minst sterisk hindring og mest stabilt produkt.



Skjema 19. OsO₄ angriper sykkloheksenringen fra over- og/eller undersiden og danner det stereoselektive produktet på *syn*-spesifikt vis.⁶³

1.3.8 Stereoselektiv reduksjon med NaBH₄

Natriumborhydrid er et reduksjonsmiddel som stort sett blir brukt til å redusere ketoner og aldehyder til alkoholer.⁶⁴ Det kan imidlertid brukes til å redusere iminer og iminium-salter, selv om det da ofte benyttes den analoge NaBH₃CN som er et litt mildere reduksjonsreagens og som ikke vil redusere karbonylgrupper. Dermed kan det brukes strategisk for kjemoselektivitet. Mekanismen for reduksjon i Skjema 20 av et iminium-salt, viser hvordan reduseringsreagenset gjør reaksjonen *syn*-spesifikk.

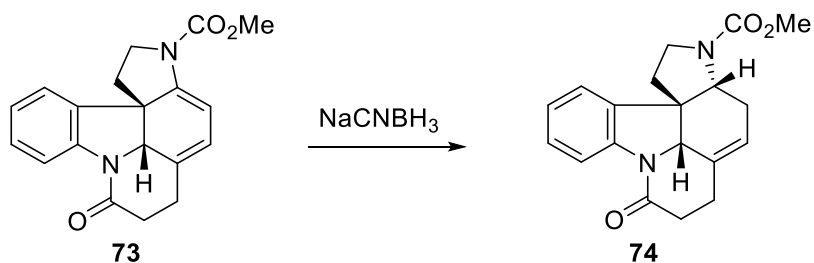


Skjema 20. Mekanisme for reduksjon med NaBH₄.

Borhydrid-gruppen vil angripe det planare iminium-saltet fra en av sidene (*Re* eller *Si*), avhengig av hvilken side som gir minst sterisk hindring. Reduksjon med natriumborhydrid vil på denne måten gi høy grad av stereoselektivitet, som gjør den til et strategisk reagens ved asymmetrisk syntese av alkaloider.

NaBH₃CN ble brukt stereoselektivt på et enamin i arbeidet Reissig *et al.* gjorde i forbindelse med deres totalsyntese av stryknin.⁶⁵ Det siste trinnet i syntesen (Skjema 21) viser

reduksjonen der produktet har høy grad av stereoselektivitet da hydridet kun angriper fra en *exo*-side grunnet den lukkede formen til forbindelse **73**.



Skjema 21. Delsteg i totalsyntesen av stryknin, der NaBH_3CN ble benyttet som reduksjonsmiddel.⁶⁵

$\text{NaBH}_4/\text{NaBH}_3\text{CN}$ kan benyttes til å redusere enaminer. I praksis blir imidlertid forbindelsen redusert i form av iminium-ionet.^{66,67} Det betyr at det er den romlige anordningen til iminiumet, og ikke enaminet, som bestemmer stereoselektiviteten til reduksjonen.

1.4 Mål og bakgrunn for oppgaven

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke jodsyklisering av 2-(alkenyl)pyridinene **81** og **64**. Ved å bruke en substituert og en ikke-substituert forbindelse kan regioselektiviteten ved denne intramolekylære reaksjonen studeres. Regiosektiv kontroll kan så utnyttes til å danne alkaloider med ønskelig bisyklisk struktur. Det er ikke rapportert noe om halosyklisering av disse 2-(butenyl)pyridinene tidligere. Ved ringslutning vil det elektronfattige pyridinium-systemet være et godt utgangspunkt for nukleofil addisjon som kan benyttes videre til å gi flersubstituerte alkaloider.

Intramolekylære ringslutninger på slike pyridinforbindelser vil danne alkaloider med bisykliske kjernestrukturer (indolizidiner og quinolizidiner) som er å finne i pilgiftfrosker (eksempelvis i familien *Dendrobatidae*). Omfattende undersøkelser er blitt gjort av slike alkaloider, der mange av strukturene har blitt kartlagt. Deres rolle som sekundære metabolitter er i mange tilfeller uviss, men det disse alkaloidene har til felles er at de er meget giftige, om enn i varierende grad.

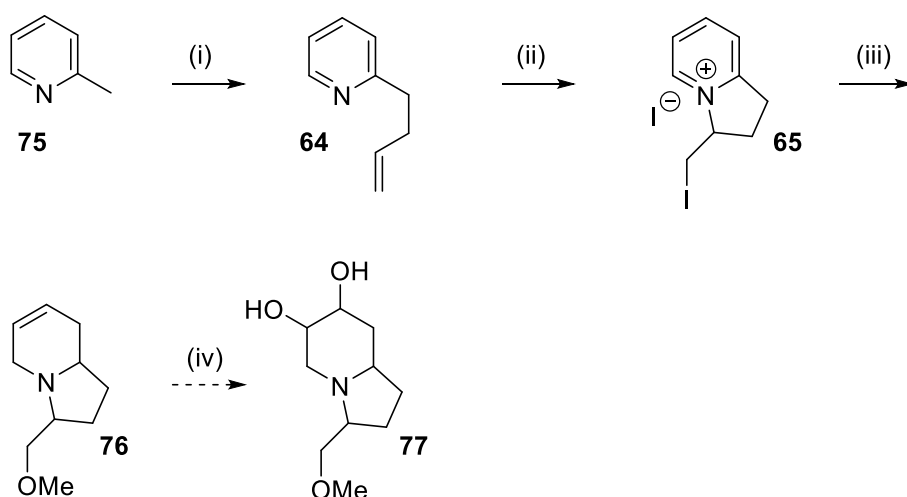
Disse alkaloidene påvirker nervesystemet ved å hindre ionekanalenes normale funksjon, noe som kan føre til paralyse, muskelkramper og i verste fall død. Syntese av slike alkaloider kan føre til økt kunnskap om deres virkemåte og om hvordan nervesystemet fungerer, informasjon som kan benyttes til å framstille legemidler som forebygger nerverelaterte sykdommer.

Målet videre er å videreutvikle metoden innen asymmetisk syntese.

2 Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av azasukkeret 77

Syntese av azasukkeret **77** (Skjema 22) startet med omdannelse av kommersielt tilgjengelig 2-metylpyridin (**75**) til forbindelse **64** ved metode (i) beskrevet i litteraturen.⁶⁸ Etter påfølgende halosyklisering (ii) ble forbindelse **65** redusert til forbindelse **76**. MeOH som ble benyttet som løsemiddel i reaksjonen reagerte med alkylhalidet i en S_N2-reaksjon i samme reaksjon. Det ikke-reduerte alkenet ble forsøkt dihydroksylert i en Upjohn-hydroksylering (iv) med OsO₄ og NMO som ko-oksidant, men ønsket produkt **77** ble ikke dannet.⁶⁹

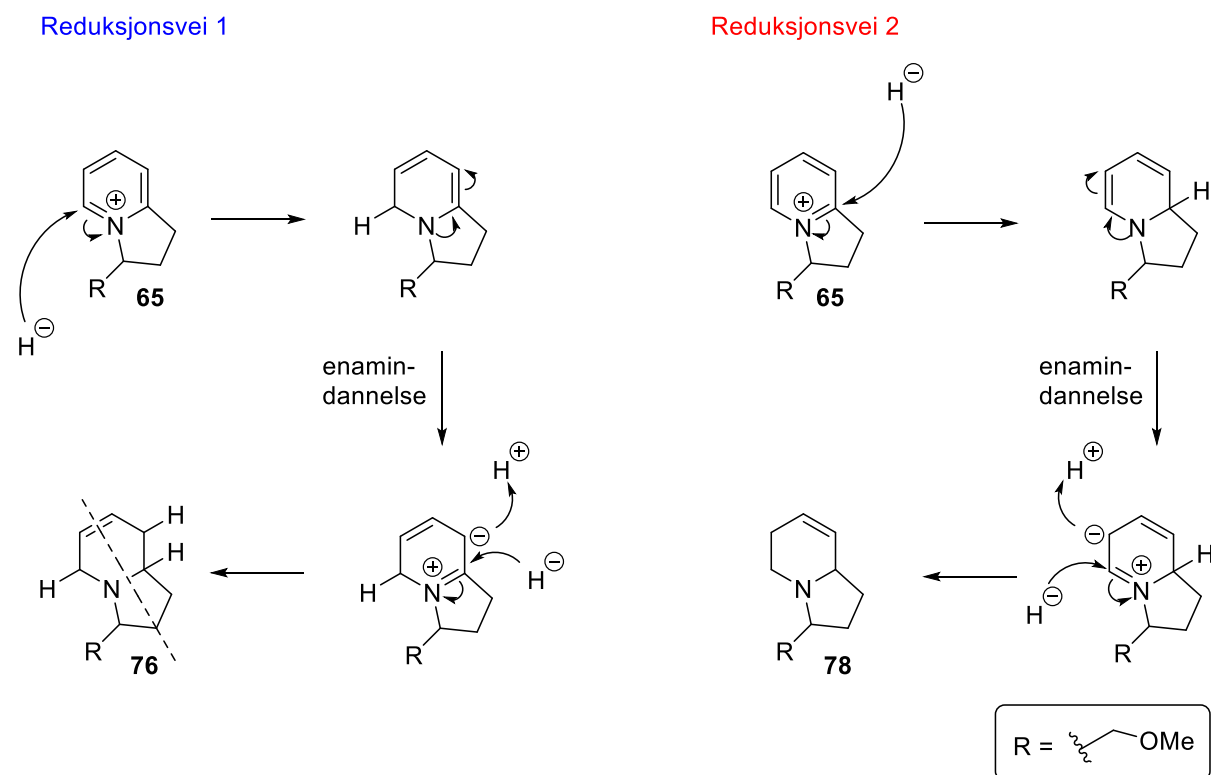


Skjema 22. Reagenser og forhold: (i) 2,5 M BuLi (i heksan), allylisk bromid, THF, -78 °C, 1 t, 93%; (ii) I₂, DCM, rt, 24 t, kvant.; (iii) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 24 t, 67%; (iv) NMO, OsO₄, (CH₃)₂CO, rt.

Produktet ved halosyklisering (ii) ga som forventet kun det kinetiske produktet, altså fem-ringen. Den intramolekylære ringslutningen gikk veldig fort, som er ventet i forbindelse med dannelse av det kinetiske produktet.

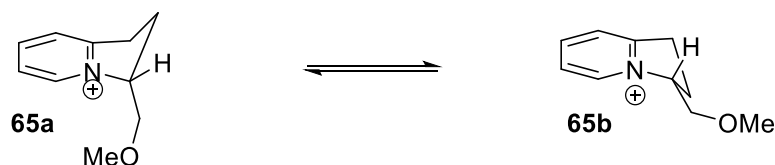
Ved påfølgende reduksjon (iii) ble ikke pyridinium-ringen fullstendig redusert. Basert på NMR-data er det vanskelig å bestemme strukturen med hensyn til alkenets posisjon. Det favoriserte produktet avhenger av hvorvidt hydridet angriper pyridinet regioselektivt i posisjon C-5 eller C-9, som gir henholdsvis produktene **76** og **78** (Skjema 23). Charette *et al.* har i sin syntese av flersubstituerte indolizidiner utført nukleofil addisjon etter den intramolekylære ringslutningen.²⁷ Addisjonen skjer ved C-5 grunnet minst sterisk hindring (jamfør [reduksjonsvei 1](#)), selv med metyl som nukleofil. Dette gjelder også for hydrid, som er en enda mindre nukleofil gruppe, basert på synteser av 1,2-dihydroxyindolizidiner rapportert

i arbeidet til Giomi et al.²⁸ Ved reduksjon med natriumborhydrid dannes hovedsakelig det analoge produktet til forbindelse **76**, samt en kompleks blanding av regio- og diastereomerer. Det kan derfor være rimelig å anta denne forbindelsen er hovedproduktet. Giomi *et al.* testet også reduksjon med hydrogen med palladium på kull som katalysator som ga fullstendig reduksjon av pyridiniumringen.



Skjema 23. Reduksjon av **65** vil forløpe ved to ulike reaksjoner, avhengig av hvilken posisjon på pyridinringen hydridet vil angripe. Reduksjonsvei 1 fører til **76** med pseudosymmetri, som er det dannede produktet basert på rapporterte analoge reduksjoner.

Reduksjonen vil også ha mulighet for å danne to mulige produkter stereoselektivt sett. Ved en *syn*-spesifikk mekanisme vil reduksjonsreagenset angripe pyridiniumet fra over- eller undersiden (ved mekanisme forklart i 1.3.8), og gi henholdsvis kinetisk eller termodynamisk produkt. Skjema 24 viser den ene enantiomeren av forbindelsen. Sterisk sett er substituenten mest stabil i ekvatorial posisjon, men coulombiske krefter mellom ionet og eter-gruppen vil motvirke dette. Det er derfor sannsynlig en jevn distribusjon av de to konformasjonene **65a** og **65b**. Substituenten vil hindre borhydridets angrep fra undersiden, så det kan være rimelig å anta at angrepet kommer fra oversiden.



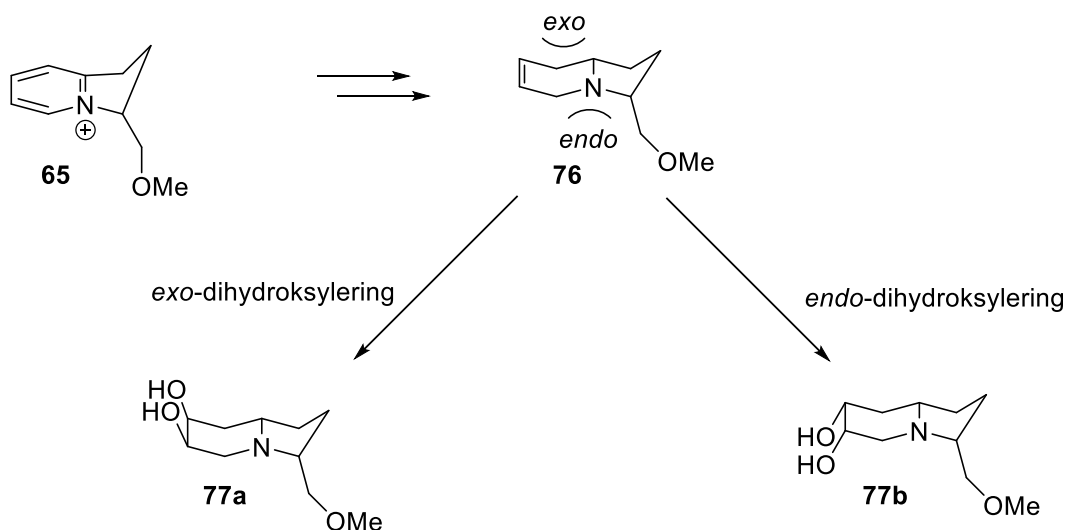
Skjema 24. Forbindelse **65** er mest stabil med metoksy-gruppen i ekvatorial posisjon.

Dette produktet vil være termodynamisk mindre stabilt, men dette samsvarer med liknende reduksjoner rapportert i litteraturen der den kinetisk favoriserte posisjonen til borhydridet er sentral.^{65,70}

Ved *syn*-reduksjon vil det bisykliske systemet få en *exo*- og en *endo*-side som vist ved forbindelse **76** i Skjema 25. Ved pyramidal inversjon av aminet vil systemet fortsatt være tilnærmet planart, men det er lite sannsynlig da dette vil føre til økt ringspenning. Analogt med hydrindan-systemet vil *cis*-isomeren være mest stabil, noe som har vært erfart innen vår syntese-gruppe i forbindelse med syntese av mucosin.^{71,72} Det er derfor grunn til å tro at den reduserte forbindelsen vil ha stereokjemi som vist ved forbindelse **76** nedenfor.

Ved påfølgende *syn*-dihydroksylering vil angrep fra *exo*-side være favorisert, da den romlige orienteringen av ringene i forhold til hverandre, samt substituenten på C-3, vil hindre det relativt store oksidasjonsreagenset på *endo*-side. I noen systemer med substituenten som kan interagere med osmiumtetroksidet ved hydrogenbindinger (som alkoholer) har stereoselektiviteten vist å være dårligere.⁷³ Eteren har ikke noe hydrogen og vil da kun påvirke reaksjonen gjennom sterisk hindring. Det er derfor sannsynlig at dihydroksylering vil gi det flersubstituerte indolizidinet **77a**.

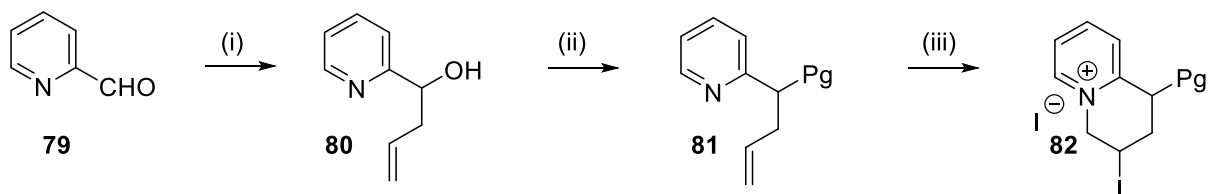
Det trengs imidlertid spektroskopiske data av det dihydroksylerte produktet for å kunne bekrefte dette.



Skjema 25. Etter reduksjon av pyridinium-saltet, vil den romlige strukturen til forbindelse **76** bestemme den faciale selektiviteten ved dihydroksylering. *Exo*-angrep er favorisert da osmiumtetroksidet kan angripe uhindret.

2.2 Syntese av quinolizidin-kjernen **82**

Syntese av quinolizidin-kjernen **82** startet med syntese av kommersielt tilgjengelig 2-pyridinkarboksaldehyd (**79**) til den homoallyliske alkohol-forbindelsen **80** i en Barbier allyleringsreaksjon (i). I steg (ii) ble alkoholen beskyttet, for å kontrollere kjemoselektiviteten i den påfølgende halosykliseringsreaksjonen (iii).⁷⁴

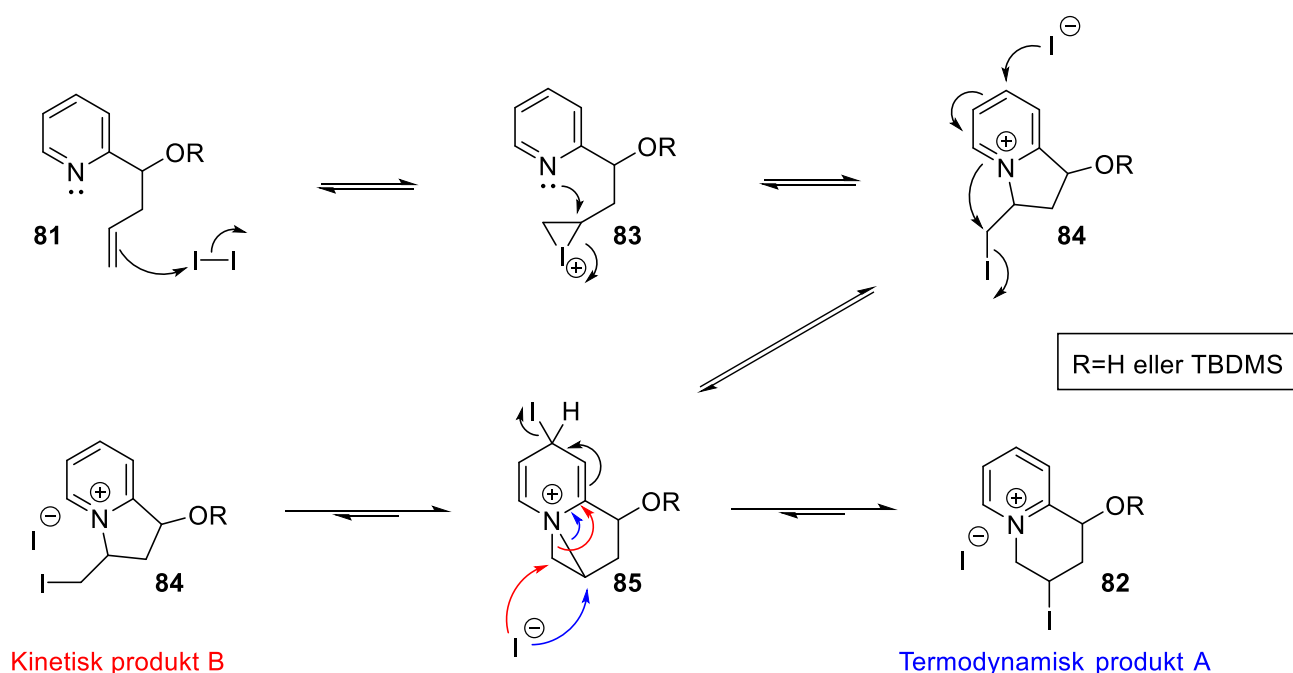


Skjema 26. Reagenser og forhold: (i) Cu(II)OAc/Zn, CH₃CO₂H, allylisk bromid, THF, 0 °C, 24 t, 64%; (ii) imidazol, TBDMSCl, N,N-DMF, rt, 24 t, 80%; (iii) K₂CO₃, I₂, CHCl₃, 0 °C, 5 d, 85%.

Halosykliseringsreaksjonen (iii) ga regioselektivt kun det termodynamiske produktet, altså seks-ringen. Dette er i konflikt med forventet produkt, da Baldwins ringregler (samt Markovnikovs addisjonsregel) tilsier at det er femringen som vil bli dannet, som i ringslutningen for forbindelse **64** i avsnitt 2.1.

I tillegg krever konverteringen til det bisykliske produktet lang tid. Det tyder på en alternativ, mer omfattende mekanisme, som omgår femringdannelse og som gir det termodynamiske produktet.

I litteraturen er det fremlagt hypoteser til alternative mekanismer for halosyklisering av aminer som forklarer avviket fra forventet produkt.⁷⁵ Basert på disse og viten om det elektronfattige systemet til pyridin (avsnitt 1.3.2), er det foreslått en mulig mekanisme. Denne er skjematisk presentert i Skjema 27 nedenfor.



Skjema 27. Mulig reaksjonsmekanisme for halosyklisering av forbindelse **81**. Substituenten som sitter homoallylisk til alkenet påvirker produktbildningen både som alkohol og beskyttet alkohol slik at kun seksringen dannes.

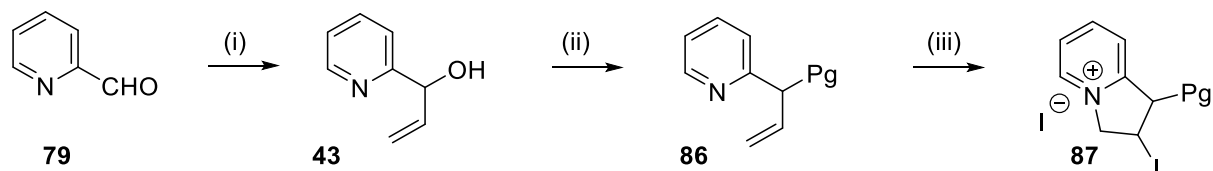
Aktivering av alkenet gir fem-ringen ved intramolekylær *exo*-ringslutning. Det virker som denne disubstituerte forbindelsen ikke er stabil, trolig grunnet frastøtning mellom substituentene, og derfor reagerer videre. Et nukleofilt jodid-angrep i C-4 på pyridin-ringen åpner for en intramolekylær S_N2-reaksjon som gir aziridiniumet **85**. I praksis skjer det en intramolekylær forflytning av jodidet. Jodidet har da to mulige angrepspunkter (**A** og **B**) som gir henholdsvis **termodynamisk** og **kinetisk** produkt. Etter som seks-ringen har mindre ringspenning enn fem-ringen vil det være plausibelt å anta at det er seks-ringen som dannes.

En slik kompleks likevekts-mekanisme vil også forklare grunnen til at omdannelsen til produktet er tregere enn for forbindelse **64** som ikke har noen destabiliserende alkoholgruppe.

Intramolekylære sykliseringsreaksjoner som går imot Baldwins regler er sjeldne, men forekommer. Diaba *et al.* utførte jodsyklisering av homoallyliske sekundære aminer og viser med det at regioselektiviteten påvirkes av substituenten på aminet.⁷⁵ Det vil derfor være interessant å se hvordan en annen substituent på forbindelse **81** vil påvirke regioselektiviteten på pyridinsystemet.

2.3 Syntese av indolizidin-kjernen **87**

Syntese av indolizidine-kjernen **87** (Skjema 28) startet med forbindelse **79** som ble omdannet til den allyliske alkohol-forbindelsen **43** ved en Grignard-reaksjon (i) som beskrevet i litteraturen.^{76,77} I neste steg (ii) ble **43** beskyttet for å kjemoselektivt kontrollere reaksjonen i påfølgende halosyklisering (iii).⁷⁴ Halosykliseringen ble utført med jod som aktivator på samme måte som for den homoallyliske alkoholen (Skjema 26), som skiller seg fra protokollen til Donatelli *et al.* som brukte brom.²⁸



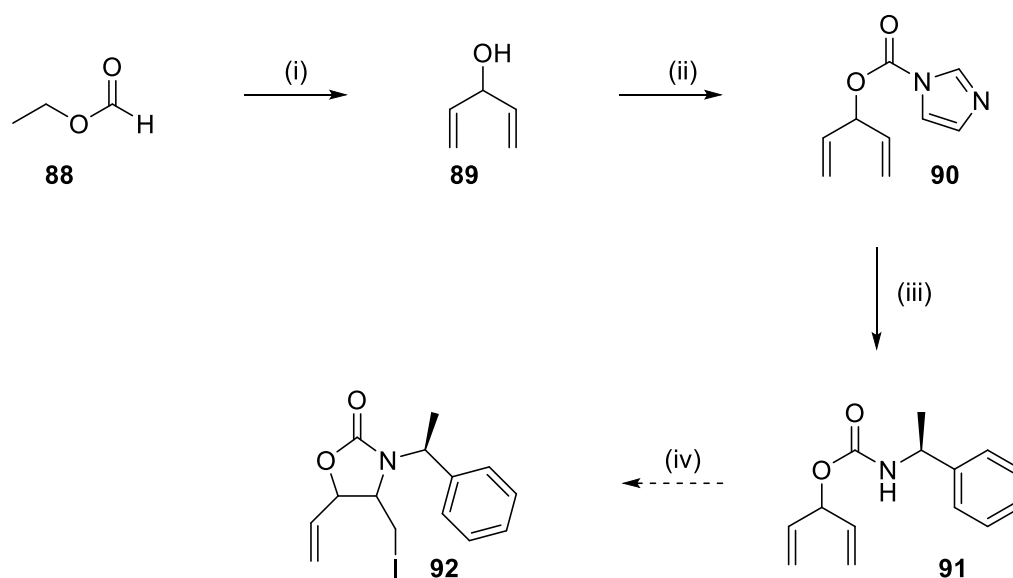
Skjema 28. Reagenser og forhold: (i) vinylisk magnesiumbromid, THF, 0 °C, 2 t, 90%; (ii) Imidazol, TBDMSCl, N,N-DMF, rt, 24 t, 83%; (iii) K₂CO₃, I₂, CHCl₃, 0 °C, 9d, 38%.

Halosykliseringen (iii) av forbindelse **86** ga som forventet fem-ringen ved *exo*-ringslutning, men utbyttet var nokså lavt selv etter lang reaksjonstid. Dette kan stemme med hypotesen (gitt i avsnitt 2.2) om at substituenten gjør femring-dannelse mindre stabil. I motsetning til den homoallyliske forbindelsen **81** som kan gjøres mer stabil ved å reagere videre til seks-ringen (Skjema 27), vil eneste alternativ være fire-ringen som er et termodynamisk og kinetisk ugunstig produkt. Med fem-ringen som eneste mulige produkt vil reaksjonen gå langsomt og

forbindelse **86** vil ikke bli fullstendig omdannet da aktiveringsenergien er for høy, noe det lave utbyttet, selv etter flere dager, er et bevis på.

2.4 Forsøk på forbindelse **92**

Synteseveien mot forbindelse **92** startet med omdannelse av formatester **88** til alkohol **89** ved en Grignard-reaksjon (i) beskrevet i litteraturen.⁷⁸ Etter påfølgende addisjonsreaksjon (ii) med CDI, ble imidazol-gruppen byttet ut med det kirale hjelpestoffet i en substitusjonsreaksjon (iii).⁷⁹ Flere ulike halogen-aktivatorer ble benyttet i halosykliseringen (iv) som utgjør nøkkeltrinnet i syntesen, men ønsket produkt **92** ble ikke dannet.



Skjema 29. Reagenser og reaksjonsforhold: (i) vinyllisk MgBr, THF, 0 °C, 24 t; (ii) CDI, CH₂Cl₂, rt, 24 t; (iii) (S)-1-amino-1-fenyletan, DMF, rt, 67%; (iv) benyttede halogen-aktivatorer: I₂, NIS, NCS, NBS.

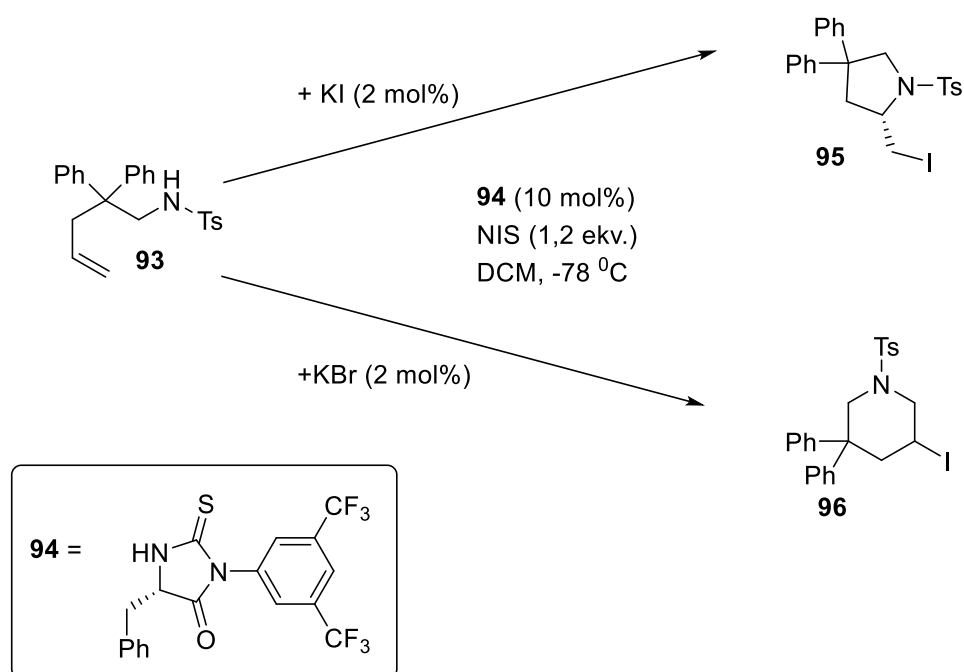
Det har blitt rapportert om halosyklisering på forbindelser med liknende struktur. Generelt er det erfart at jodaminering er utfordrende, spesielt på komplekse systemer som forbindelse **91**, da det er ofte er stabilitetsproblemer og uønskede sidereaksjoner. Gunstige reaksjonsbetingelser er derfor ikke bare ønskelig, men nødvendig.

En av utfordringene er å kontrollere kjemoselektiviteten, slik at ønsket nukleofil (N-atomet) angriper haliraniumet. Taguchi *et al.* undersøkte kjemoselektiviteten i *N*-etoksykarbonyl-*N'*-allylurea ved ulike reaksjonsforhold. Ved normal jodsyklisering (med NaHCO₃) var det kun

dannelse av det O-sykliserte produktet, mens når en litium-reagens ble brukt (N-BuLi eller $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_4$) var den N-sykliserte forbindelsen det eneste observerte produktet.⁸⁰ Den nukleofile gruppa må med andre ord bli aktivert forut for intramolekylær syklisering, noe den samme forskningsgruppa viste i forbindelse med halosyklisering der nukleofilen (allylisk tosylamid) kun reagerte med *t*-BuOK tilstede.⁸¹

Wirth *et al.* har utviklet en enantioselektiv metode der en kiral organokatalyst blir brukt for stereoselektiv kontroll, mens tilleggsreagenser i form av kaliumjodid og kaliumbromid påvirker regioselektiviteten i systemet (Skjema 30).⁸² Ved å tilsette katalytiske mengder av tilleggsreagensene dannes det ulike jodspesier med ulik reaktivitet, noe som kan benyttes til å kontrollere reaksjonen.

Disse arbeidene illustrerer hvordan de rette betingelsene er helt nødvendig, ikke bare for stereo- og regioselektiv kontroll, men for produktdannelse i det hele tatt.



Skjema 30. Regio- og stereoselektiv jodsyklisering.

Det kan derfor være interessant å forsøke halosyklisering av forbindelse **91** videre ved å prøve forskjellige halogen-aktiverende spesier i kombinasjon med tilleggsreagenser. Det kan også være interessant å undersøke om hypervalent jod vil gi intramolekylær syklisering.

3 Oppsummering og veien videre

Dannelsen av forbindelse **65** ble dannet etter kort tid, og står så i kontrast til dannelsen av **82** som krevde lang tid. I fremtidig arbeid er det derfor av interesse å nærmere utforske de respektive hastighetsratene ved fem- og seks-ringdannelse. Det kan i den forbindelse også være interessant å teste ut andre typer jod-aktivatorer, så vel som andre halogener for å se hvordan dette påvirker reaksjonen. Giomi *et al.* har benyttet bromsyklisering på forbindelse **86** der bromidet så ble substituert med et jodid.²⁸ En tilsvarende substitusjon kan gjøres på forbindelsene **64** og **81**, dersom det skulle vise seg å være ønskelig.

I denne oppgaven ble det fokusert på regioselektiviteten i halosykliseringsreaksjonene. Det framtidige målet er imidlertid å utvikle en asymmetrisk variant av metoden, ved substratkontrollerte og reagenskontrollerte betingelser. Eksempelvis kan halosykliseringen av forbindelse **64** gjøres enantioselektiv ved å benytte et kiralt reagens, som var hensikten i halosykliseringen av forbindelse **92**.

Generelt var det vanskelig å renfremstille de halosykliserte forbindelsene, som førte til at det var vanskelig å få gode NMR-spektre av rene forbindelser. Siden det i denne oppgaven hovedsakelig var fokus på å utforske produktannelsen ved halosyklisering, ble ikke opparbeidingen prioritert utover. Det er mulig produktet kan isoleres ved å bruke omvendt fase-kromatografi.

4 Konklusjon

Alkaloider med indolizidin- og quinolizidin-motiver ble syntetisert ved jodsyklisering av 2-(alkenyl)pyridiner. Forbindelse **64** ble omdannet med høy hastighet til forbindelse **65** (indolizidin-kjerne), og den tilsvarende substituerte forbindelsen **81** ga noe uventet forbindelse **82** (quinolizidin-kjerne), men krevde lengre tid. Det ble med andre ord vist at en substituent (i form av beskyttet og ikke-beskyttet alkohol) kan benyttes til å påvirke regioselektiviteten på dette systemet, noe som kan utnyttes til å syntetisere alkaloider funnet i pilgiftfrosker med tilsvarende bisykliske motiver.

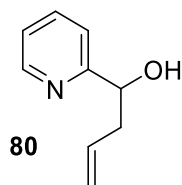
Den substituerte forbindelsen **86** ble omdannet ved samme metode til forbindelse **87** (indolizidin-kjerne). Denne jodsykliseringen krevde i likhet med forbindelse **82** lang tid for omdannelse. Dette underbygger hypotesen om at det disubstituerte bisykliske systemet er energetisk ugunstig og at den intramolekulære sykliseringen skjer ved en alternativ mekanisme, hvis mulig.

Den mono-substituerte forbindelsen **65** ble videre delvis redusert med natriumborhydrid. Det var vanskelig å bestemme posisjonen til dobbeltbindingen, men basert på analoge reduseringsreaksjoner i litteraturen er det grunn til å anta at forbindelse **76** var det dannede produktet. Den dannede forbindelsen ble videre forsøkt omdannet til det flersubstituerte indolizidinet **77** ved Upjohn-dihydroksylering, men uten hell.

Det ble forsøkt halosyklisering av forbindelse **91** til **92** uten hell, til tross for at mange ulike jod-aktiverende spesier ble benyttet ved ulike betingelser. Slike systemer er, basert på tidligere rapportert arbeid, utfordrende og krever derfor strenge reaksjonsbetingelser, noe som ble erfart i forbindelse med denne oppgaven.

5 Eksperimentelt

5.1 Syntese av 2-(but-3-en-1-ol)pyridin (**80**)



$C_9H_{11}NO$

Mm: 149,19 g/mol

Utbytte: 64%

Fremgangsmåte:

Zn (2,37 g, 0.036 mol), Cu(II)OAc (0,14 g, 0,7 mmol) og HCO₂H (10 mL) ble blandet sammen og varmet opp. Etter avfarging av det blå komplekset ble løsningen vasket med Et₂O før den ble flushet med N₂. Zn/Cu-komplekset ble så løst i THF og blandet med allylisk bromid (5,0 mL, 58 mmol). 2-pyridinkarboksaldehyd (6 mL, 63 mmol) ble så tilsatt dråpevis til blandingen som ble nedkjølt med isbad. Konverteringen ble overvåket ved bruk av TLC med et 1:1 Heksan/EtOAc eluent system. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette ved å tilsette en mettet NH₄Cl-løsning (20 mL). En vandig NaOH-løsning ble tilsatt (pH=9) før den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (3x20 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (15 mL), dekantert og tørket med Na₂SO₄ i ca. 30 min. Løsemiddelet ble dampet bort og overflødig Zn ble filtrert bort ved bruk av en liten kolonne. Forbindelse **80** er en lys gul væske (5,5 g).

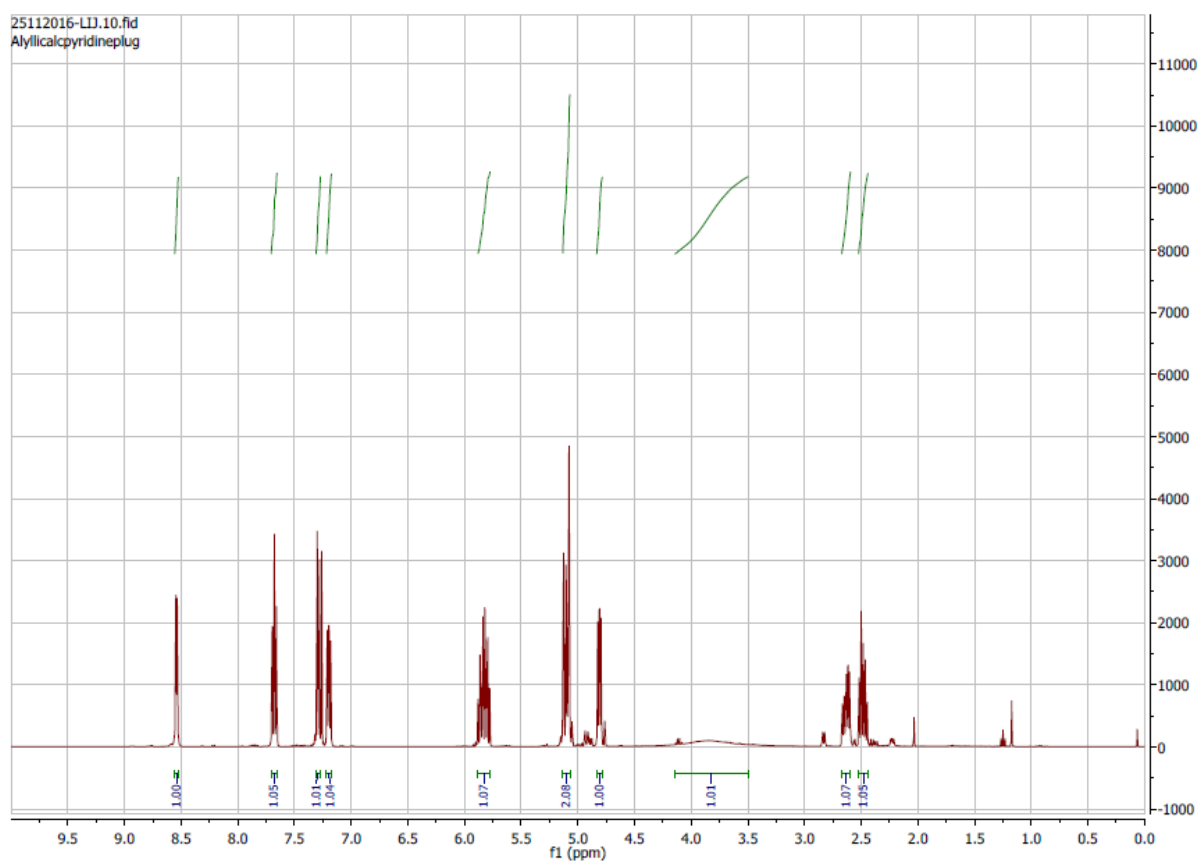
Data:

R_f: 0,15 (1:1 Heksan:EtOAc)

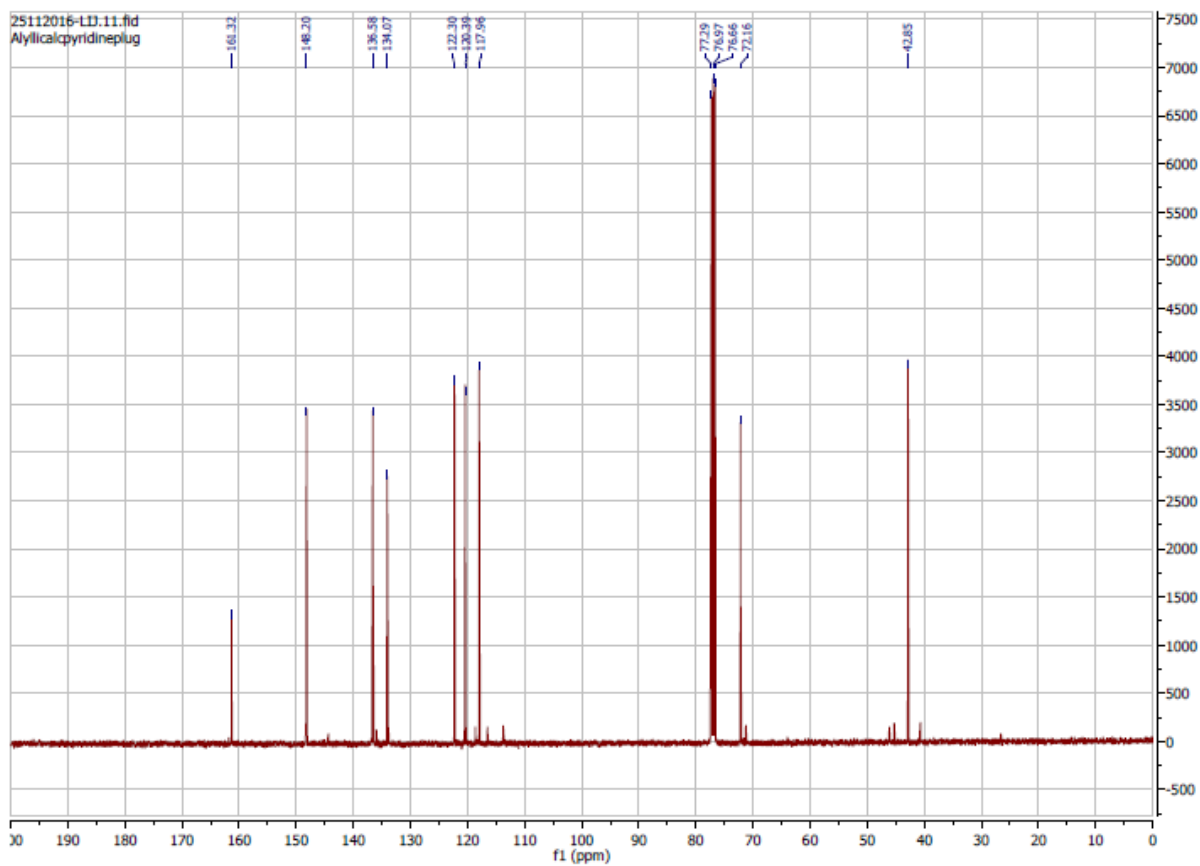
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, *J* = 4.9, 1H), 7.68 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, 7.7 Hz, 1H), 7.20 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 2H), 4.81 (dd, *J* = 7.3, 4.7 Hz, 1H), 3.92 (bs, 1H) 2.63 (m, 1H), 2.48 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.32 (C), 148.20 (CH), 136.58 (CH), 134.07 (CH), 122.30 (CH), 120.39 (CH), 117.96 (CH₂), 72.16 (CH), 42.85 (CH₂).

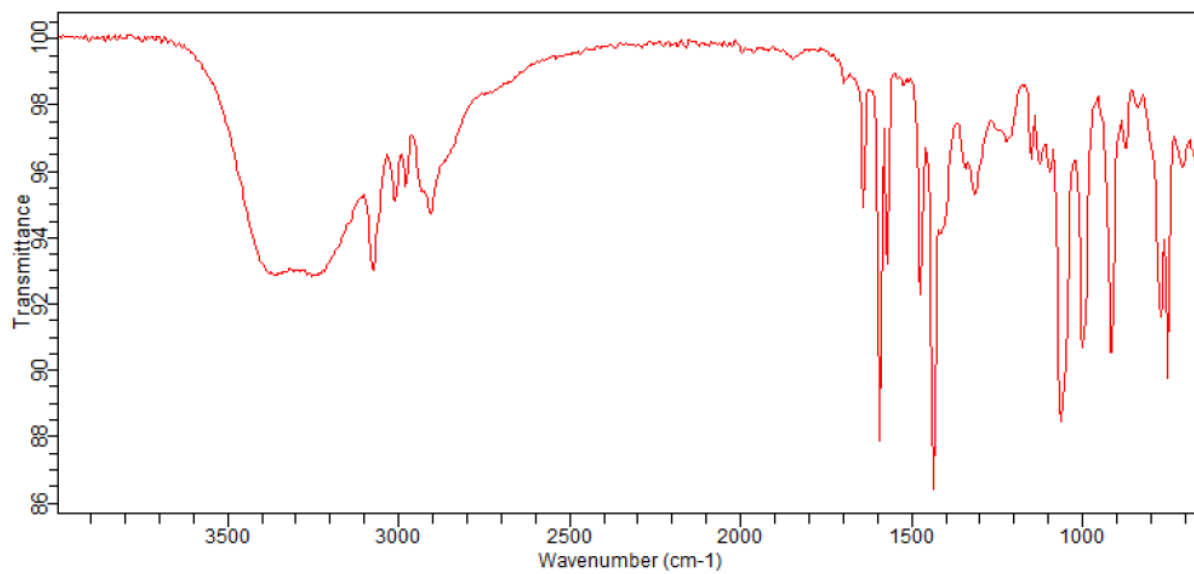
IR: 3500 – 3100, 3050, 2900, 1580 cm⁻¹.



Figur 10. ¹H-NMR-spekter av forbindelse **80**.

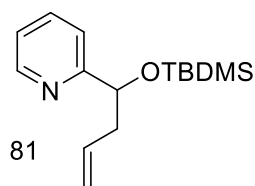


Figur 11. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **80**.



Figur 12. IR-spekter av forbindelse **80**.

5.2 Syntese av 2-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)but-3-en-1-yl)pyridin (**81**)



$C_{15}H_{25}NOSi$

Mm: 263,45 g/mol

Utbytte: 80%

Fremgangsmåte:

Det homoallyliske alkoholpyridinet **80** (500 mg, 3,35 mmol) ble løst i N,N-DMF (10 mL) før TBDMSCl (510 mg, 3,40 mmol) og Imidazole (570 mg, 8,4 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen forløp ved romtemperatur og ble overvåket ved TLC. Eluentsystemet bestod av EtOAc. Etter 24 timer var det full konvertering. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann (20 mL). Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (3x20 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (20 mL) og tørket med Na_2SO_4 i 30 min. før inndamping på rotavapor. Forbindelsen ble isolert ved kromatografi med silika gel som pakkemateriale og en 1:1-blanding av heksan:EtOAc som eluentsystem. Løsemidlene ble dampet bort og resultatet var en lys gul væske (0,738 g) av forbindelse **81**.

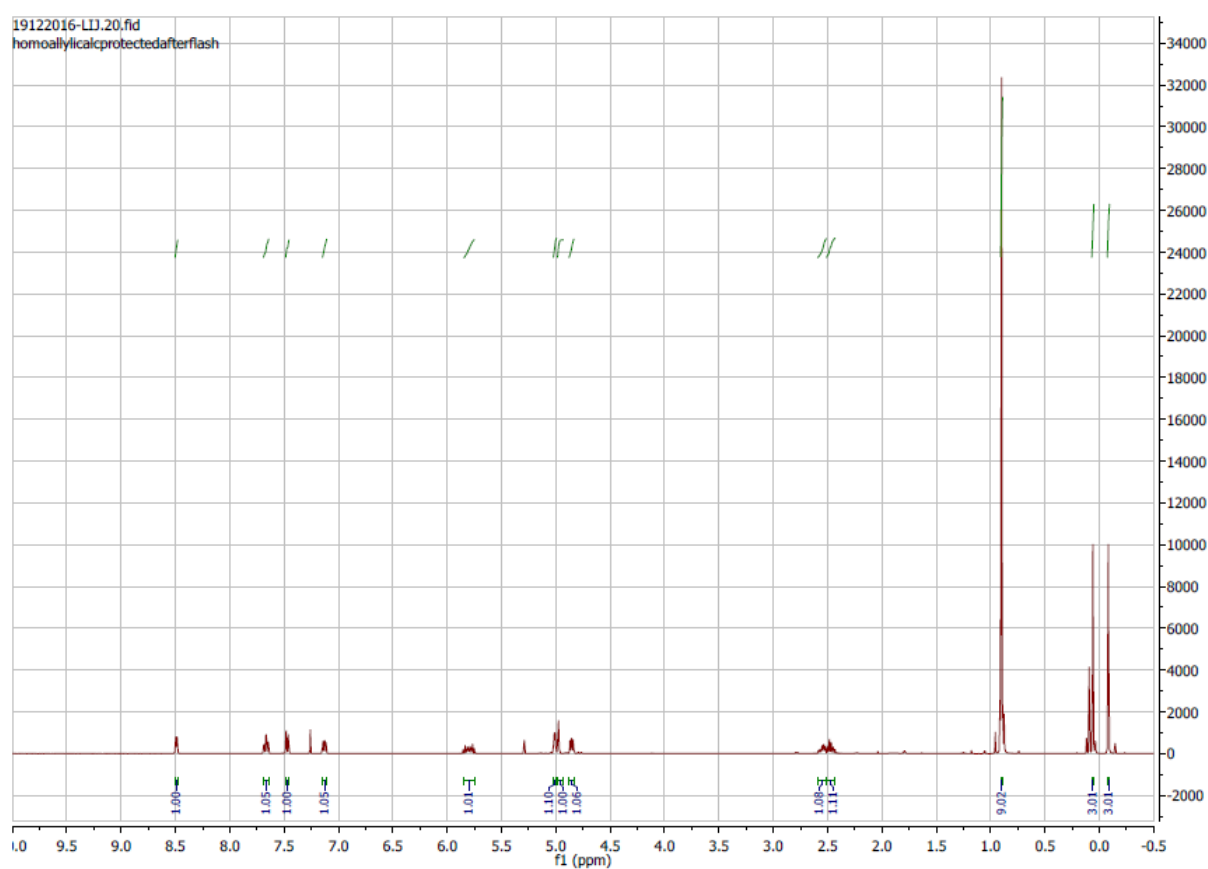
Data:

R_f: 0,69 (EtOAc)

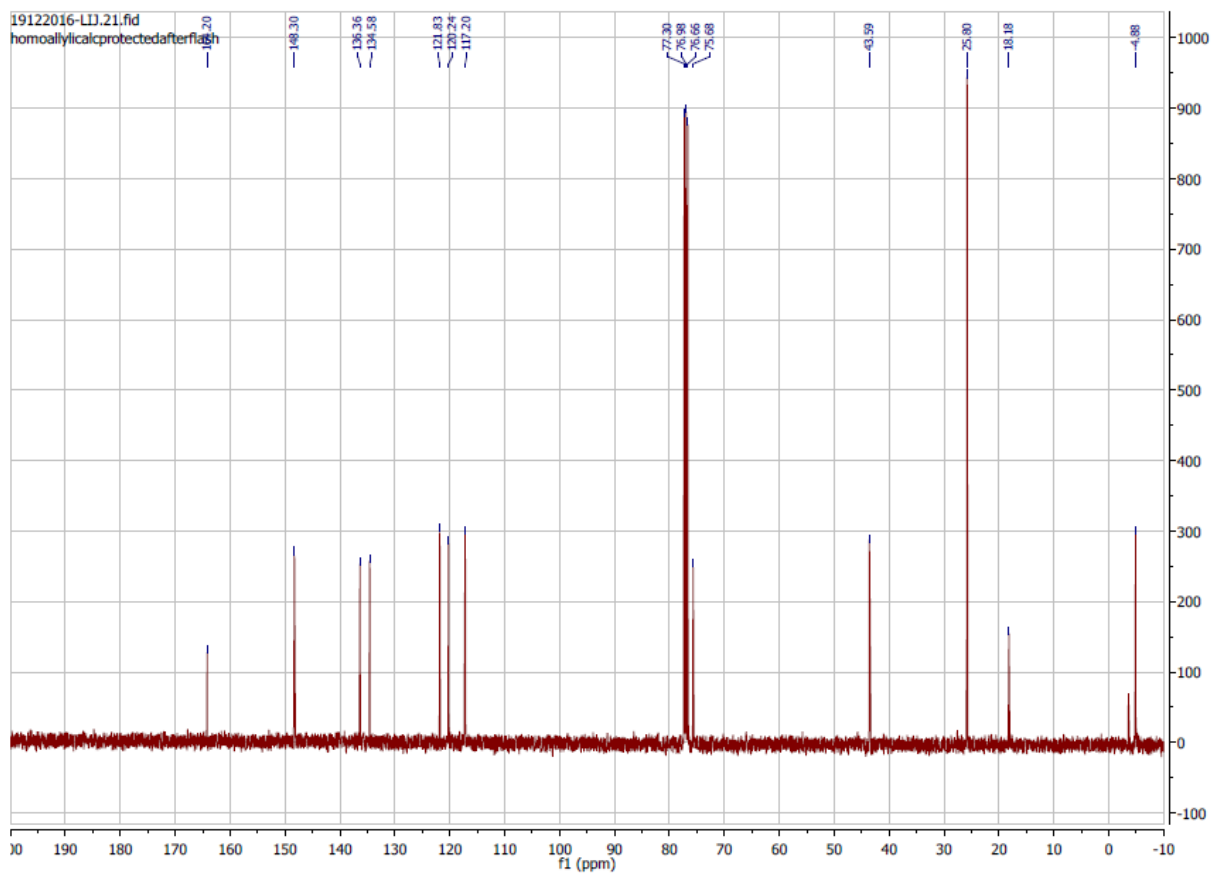
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.49 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (ddt, $J = 7.5, 4.8, 1.2$, 1H), 5.86 – 5.73 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.86 (dd, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.08 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3Cl_3): δ 164.20 (C), 148.30 (CH), 136.36 (CH), 134.58 (CH), 121.83 (CH), 120.24 (CH), 117.20 (CH₂), 75.68 (CH), 43.59 (CH₂), 25.80 (3xCH₃), 18.18 (C), -4,88 (2xCH₃).

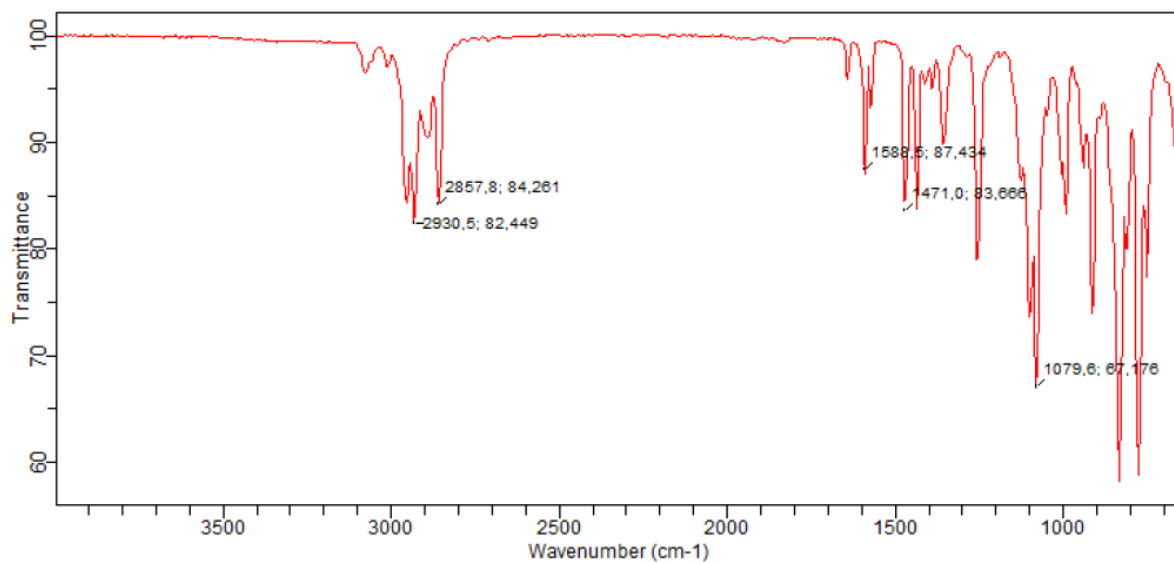
IR: 2930, 2857, 1588, 1471 cm^{-1}



Figur 13. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **81**.

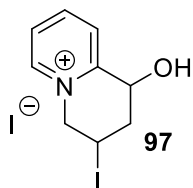


Figur 14. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **81**.



Figur 15. Figur 16. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **81**.

5.3 Syntese av 1-hydroksy-3-jodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizin-5-ium (93)



C₉H₁₁NOI₂

Mm: 403,00 g/mol

Utbytte: 40%

Fremgangsmåte:

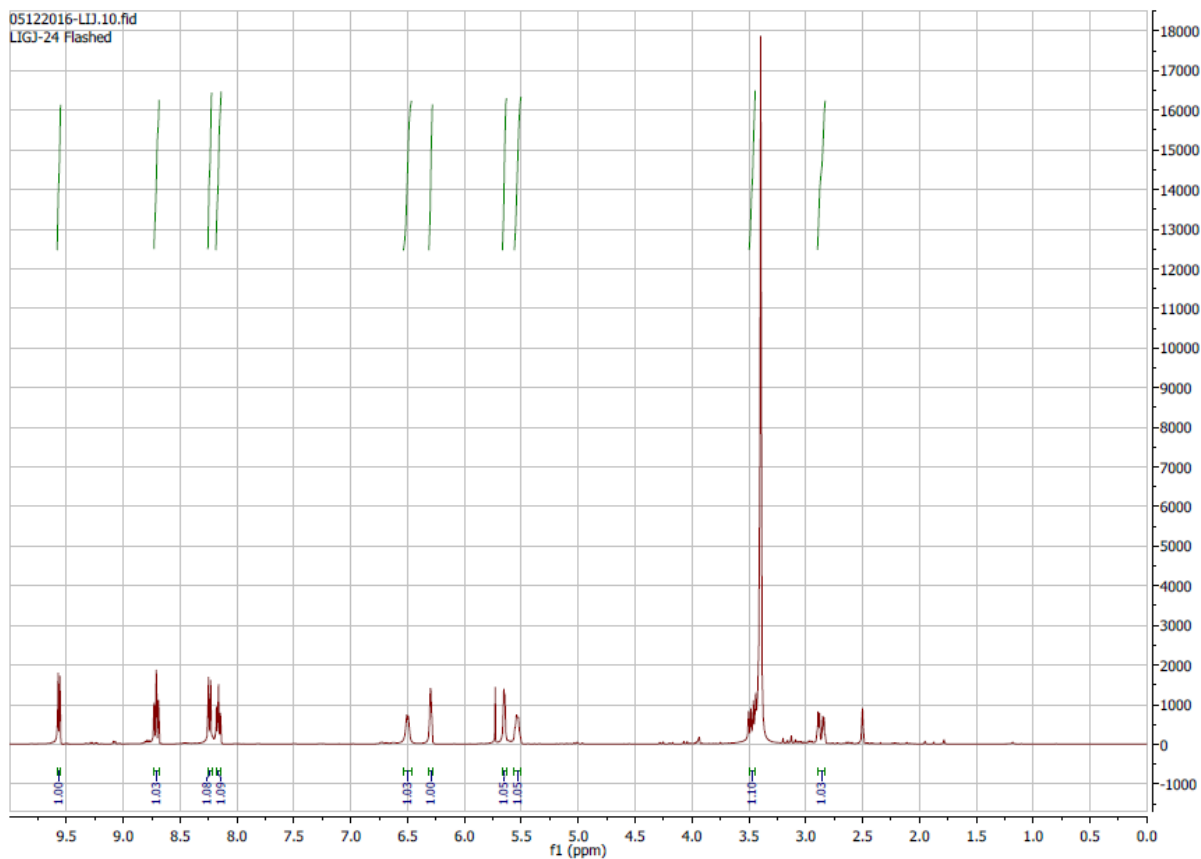
Forbindelse **80** (298 mg, 2,0 mmol) ble blandet med THF (10 mL) og avkjølt til 0°C. K₂CO₃ (553 mg, 4,0 mmol) ble tilsatt og 15 min. senere ble I₂ (1,015g, 4,0 mmol) tilsatt. Reaksjonen ble overvåket ved TLC med EtOAc som eluentsystem. Løsningen ble filtrert med MeOH. Forbindelsen ble blandet med MeOH og tilsatt silika gel. MeOH ble forsiktig dampet bort, slik at forbindelsen kunne bli applisert på kolonne som fast materiale. Det ble brukt MeOH:DCM (1:1) som eluentsystem. Løsningen ble dampet bort og resultatet var forbindelse **81** (0,314g).

Data:

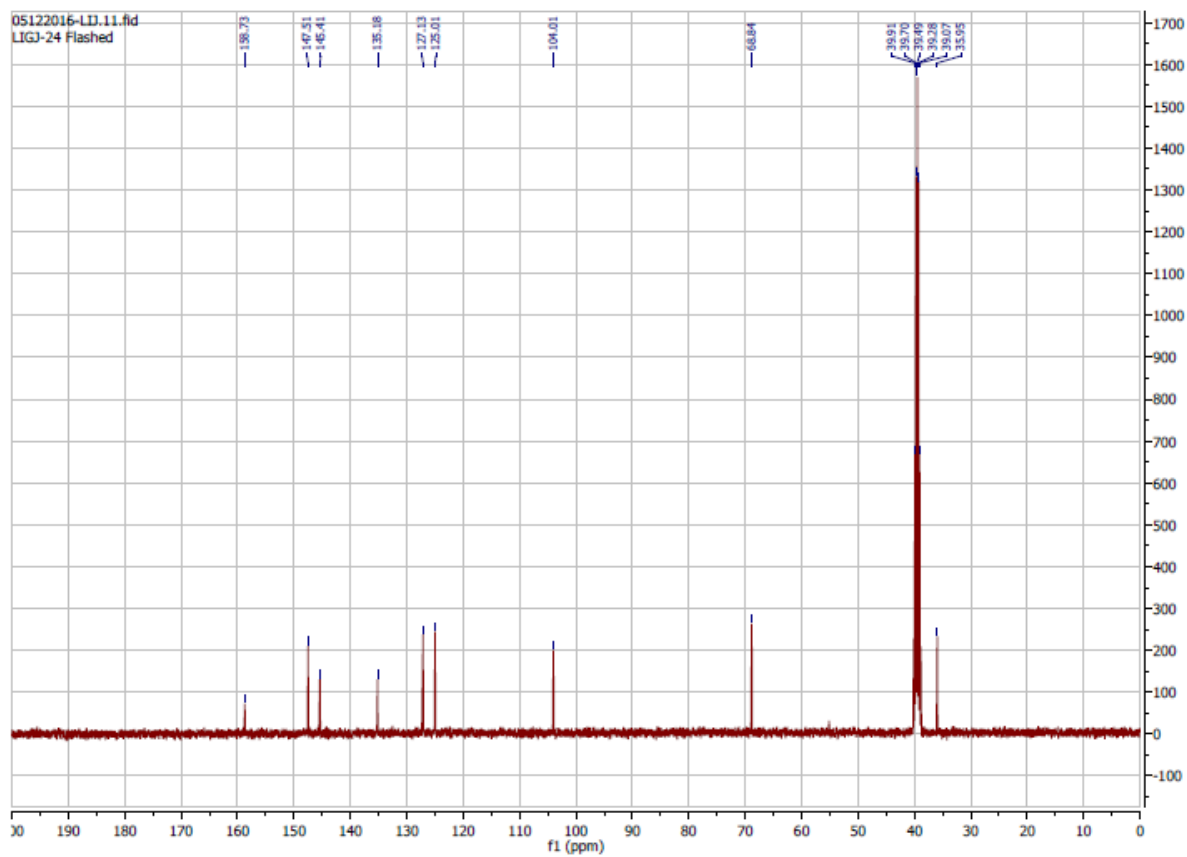
Rf: 0-0,29 (EtOAc)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.71 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 2.86 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.73 (C), 147.51 (CH), 145.51 (CH), 135.18 (CH), 127.13 (CH), 125.01 (CH), 104.01 (CH₂), 68.84 (CH₂), 35.95 (CH).

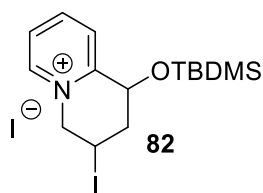


Figur 17. ^1H -NMR-spekter av forbindelse 97.



Figur 18. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 97.

5.4 Syntese av 1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3-jodo-1,2,3,4-tetrahydroquinolizin-5-ium (**82**)



C₁₅H₂₅NOI₂Si

Mm: 517,26 g/mol

Utbytte: 85%

Fremgangsmåte:

Den beskyttede homoallyliske alkoholen **81** (107 mg, 0,406 mmol) ble løst i CHCl₃ (8 mL) og kjølt ned til 0⁰C i N₂-atmosfære. K₂CO₃ (122 mg, 0,883 mmol) ble tilsatt. Etter 15 min. ble I₂ (200 mg, 0,788 mmol) tilsatt og kolben ble dekket til med Al-folie. Konvertering til forbindelse **82** ble overvåket med TLC med EtOAc som eluentsystem. Etter 5 dager ble reaksjonen stoppet. Overflødig K₂CO₃ ble filtrert bort med CHCl₃. En vandig mettet løsning av Na₂SO₃ og saltlake (10 mL, 1:1-forhold) ble tilsatt og vannfasen ekstrahert med DCM (4 x 15 mL). Organisk løsemiddel ble dampet bort og resultatet var en sterk gul, høyt viskøs olje (178 mg).

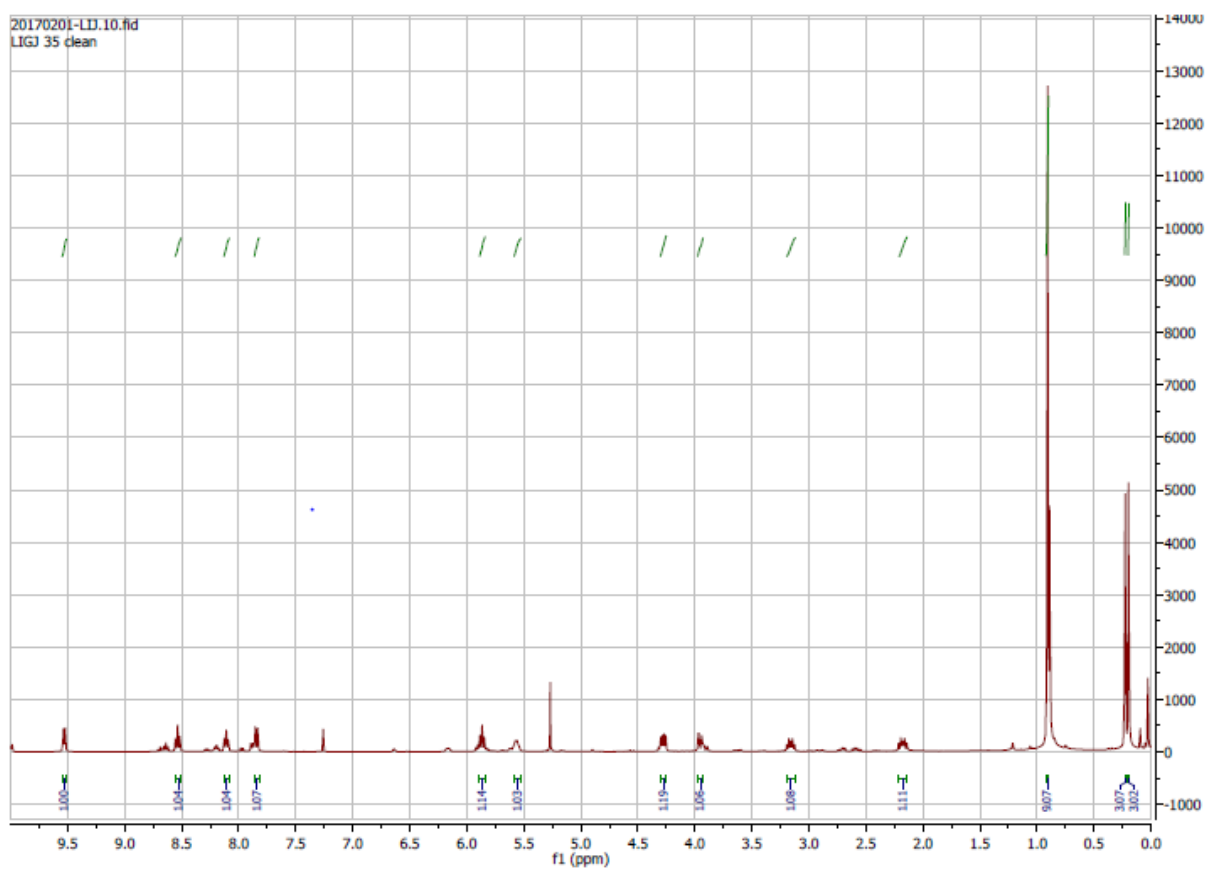
Data:

R_f: 0,16-0,55 (EtOAc)

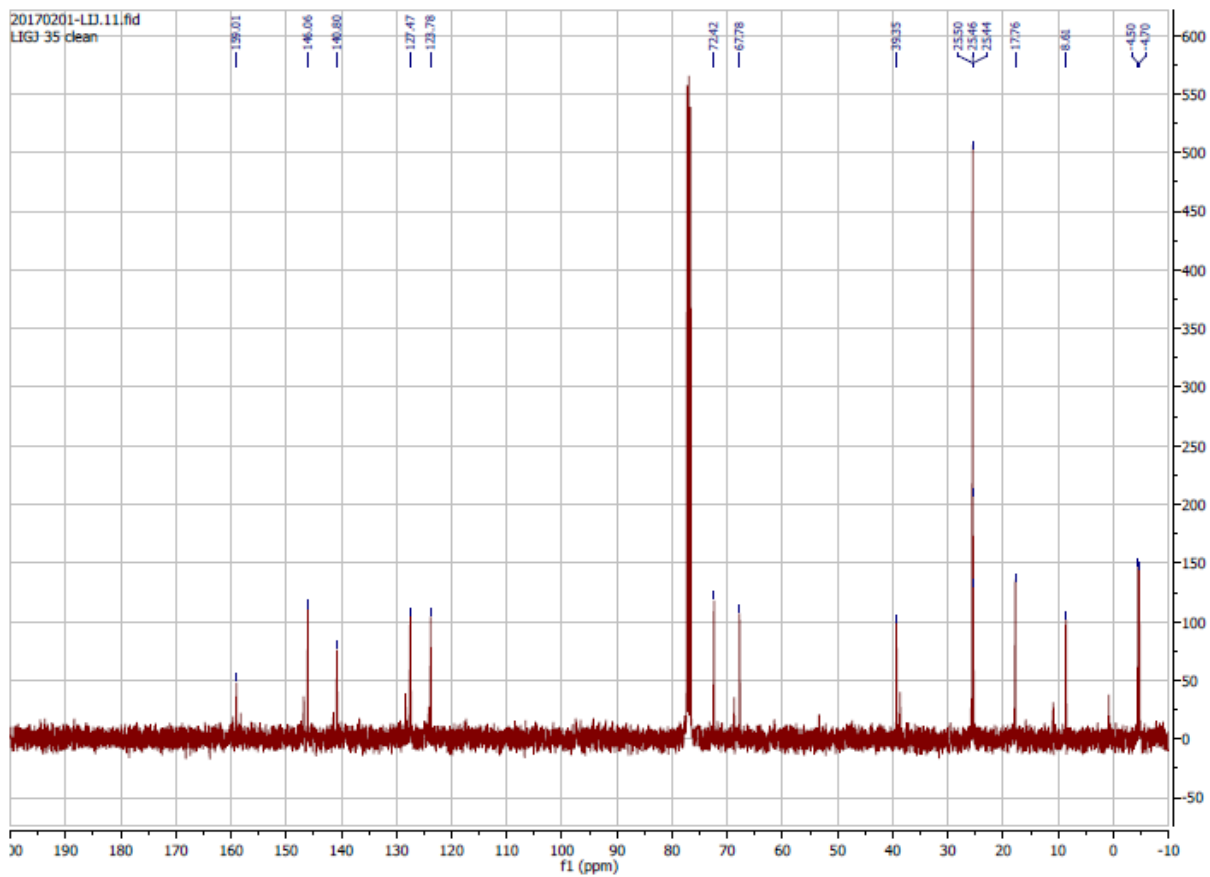
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.95 – 5.71 (m, 1H), 5.60 – 5.51 (m, 1H), 4.28 (dd, *J* = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.01 (C), 146.06 (CH), 140.80 (CH), 127.47 (CH), 123.78 (CH), 72.42 (CH), 67.78 (CH_2), 39.35 (CH_2), 25.46 ($3\times\text{CH}_3$), 17.76 (C), 8.61 (CH), 4.70 ($2\times\text{CH}_3$).

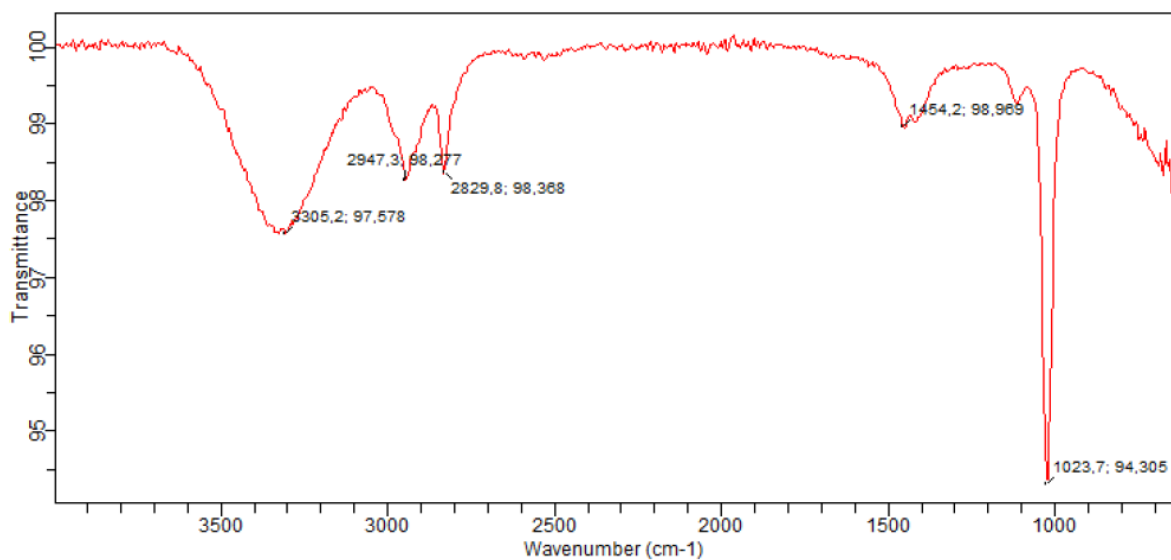
IR: (3305), 2947, 2829, 1454, 1023 cm^{-1} .



Figur 19. $^1\text{H-NMR}$ -spekter av forbindelse **82**.



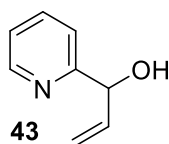
Figur 20. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **82**.



Figur 21. IR-spekter av forbindelse **82**.

Dette IR-spekteret skal ikke ha en OH-gruppe, men var løst i MeOH.

5.5 Syntese av 2-(prop-3-en-1-ol)pyridin (**43**)



C₈H₉NO

Mm: 135,16 g/mol

Utbytte: 90%

Fremgangsmåte:

2-pyridinkarboksaldehyd (**79**) (1,071 g, 10 mmol) ble løst i THF (50 mL) og nedkjølt til 0°C før vinyllisk magnesiumbromid (1,0 M i THF, 15 mL, 15 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble overvåket med TLC med Heksan:EtOAc (1:1) som eluentssystem. Etter 2 timer var aldehydet fullstendig omgjort. Reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av en mettet NH₄Cl-løsning (20 mL) under nedkjøling. En 10% NaOH-løsning ble så tilsatt til løsningen ble homogen. Den vandige fasen ble ekstrahert med dietyleter (4x30 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (20 mL) og tørket med Na₂SO₄ i ca. 30 min. Organisk løsemiddel ble dampet bort. Produktet ble rensert ved kromatografi med silika gel som SP og Heksan:EtOAc (1:1) som MP. Resultatet var en lys gul olje, det allyliske pyridinalkoholet **43** (1,35 g).

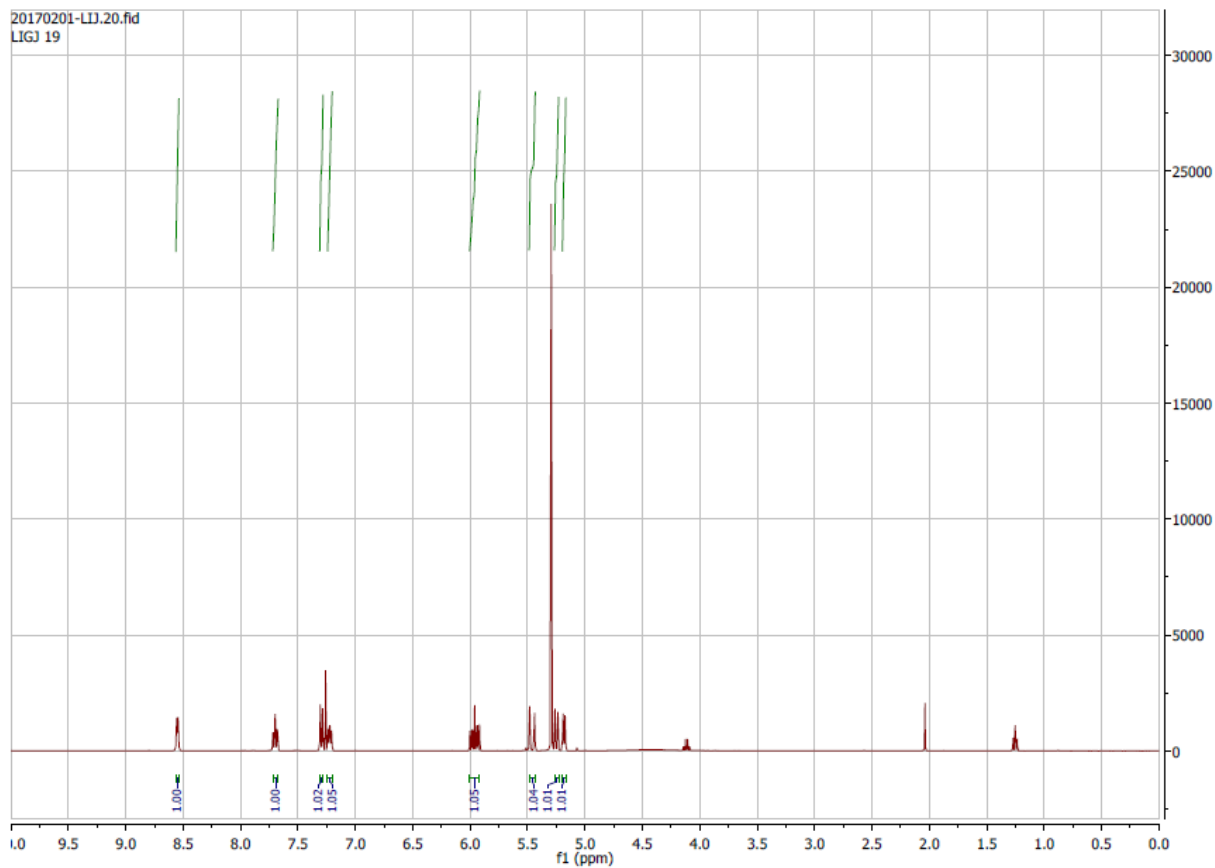
Data:

R_f: 0,2 (1:1 Heksan:EtOAc)

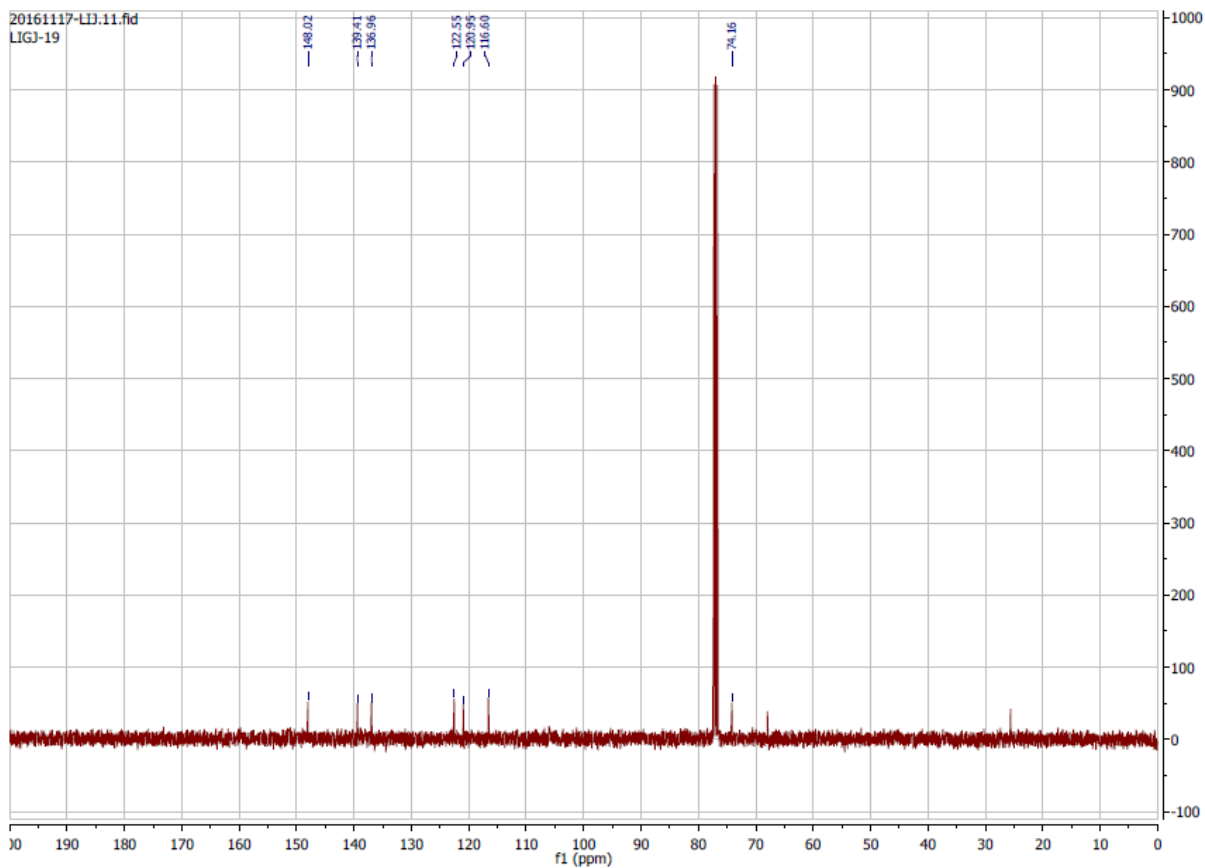
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.46 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 5.24 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 5.18 (d, *J*=6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 148.02 (C), 139.41 (CH), 136.96 (CH), 122.55 (CH), 120.95 (2xCH), 116.60 (CH_2), 74.16 (CH).

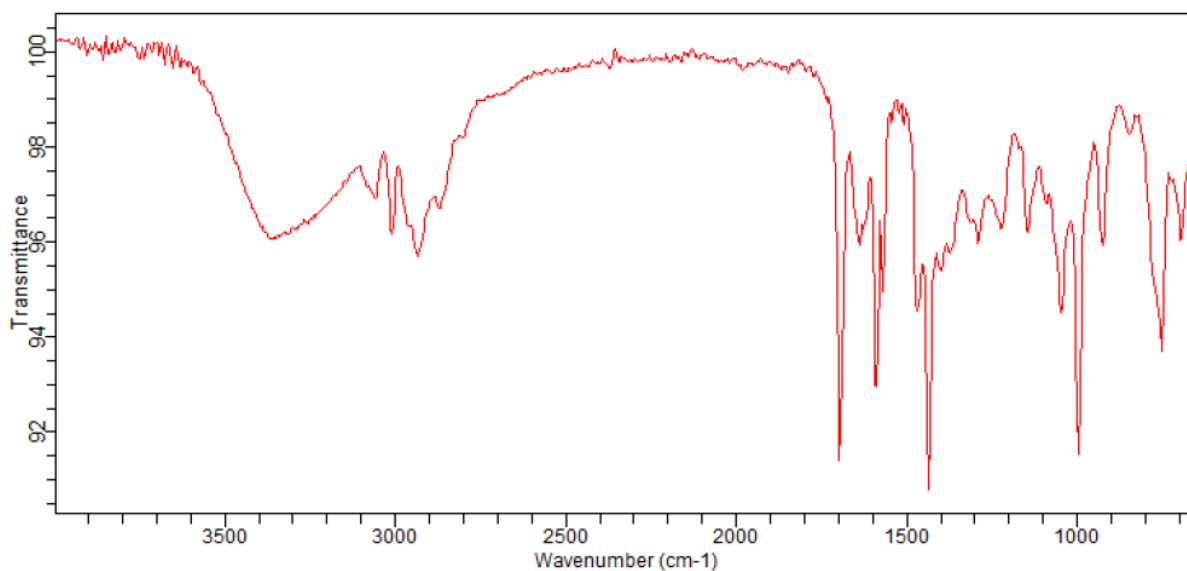
IR: 3500 – 3100, 3000, 2910, 1695, 1580 cm^{-1} .



Figur 22. ^1H -NMR-spekter av forbindelse 43.

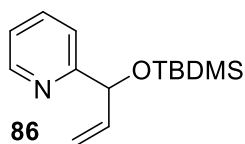


Figur 23. C-NMR-spekter av forbindelse 43.



Figur 24. IR-spekter av forbindelse 43.

5.6 Syntese av 2-(1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)allyl)pyridin (**86**)



C₁₄H₂₃NOSi

Mm: 249,42 g/mol

Utbytte: 83%

Fremgangsmåte:

Det allyliske pyridinalkoholet **43** (0,500 g, 3,70 mmol) ble løst i DMF (10 mL). Imidazol (0,631 g, 9,27 mmol) og TBDMSCl (0,587 g, 3,89 mmol) ble tilsatt ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket med TLC med EtOAc som eluentsystem. Etter 24 timer ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av vann (20 mL). Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (3x20 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (20 mL) og tørket med Na₂SO₄ i ca. 30 min. Løsemiddelet ble dampet bort. Produktet ble rensert ved kromatografi med silika gel som SP og heksan:EtOAc (1:1) som MP. Resultatet var en lys gul olje, den beskyttede allyliske pyridinalkoholen **86** (0,7380 g).

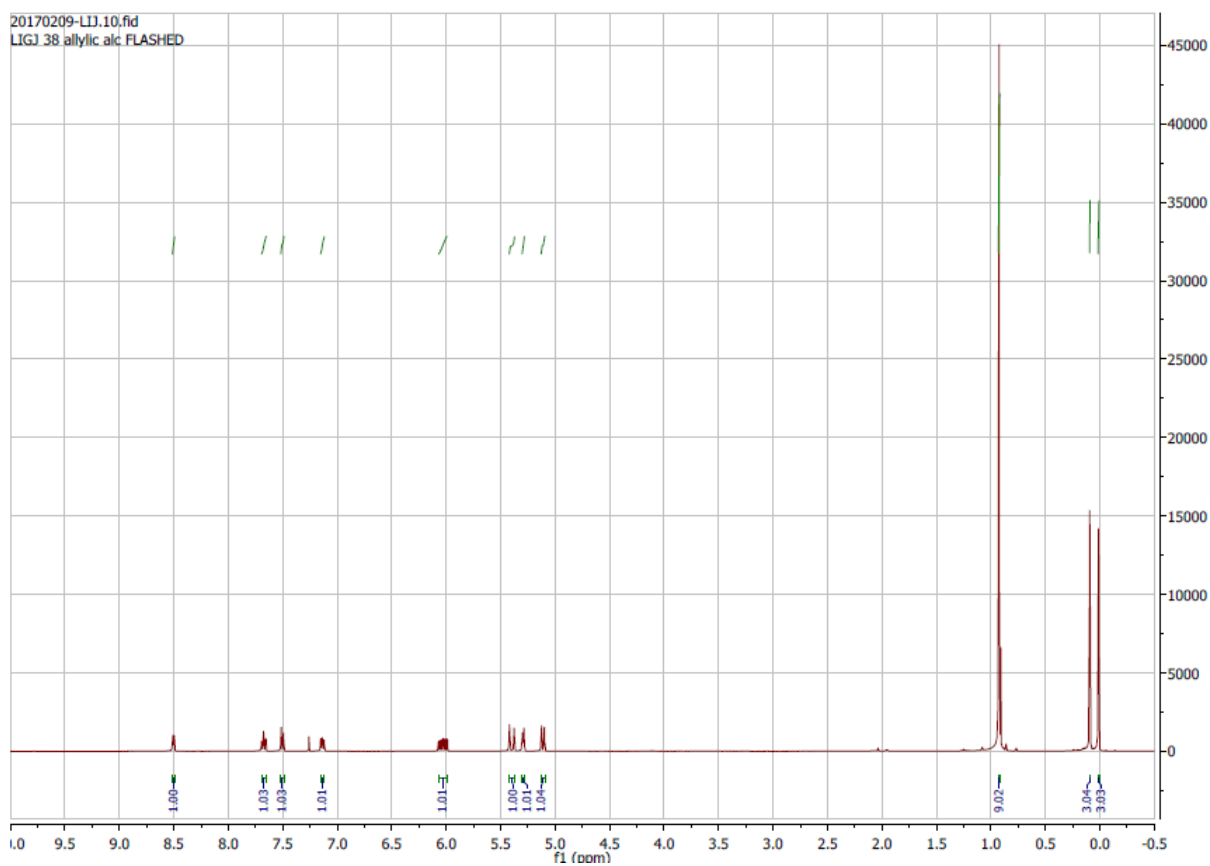
Data:

Rf: 0,69 (EtOAc)

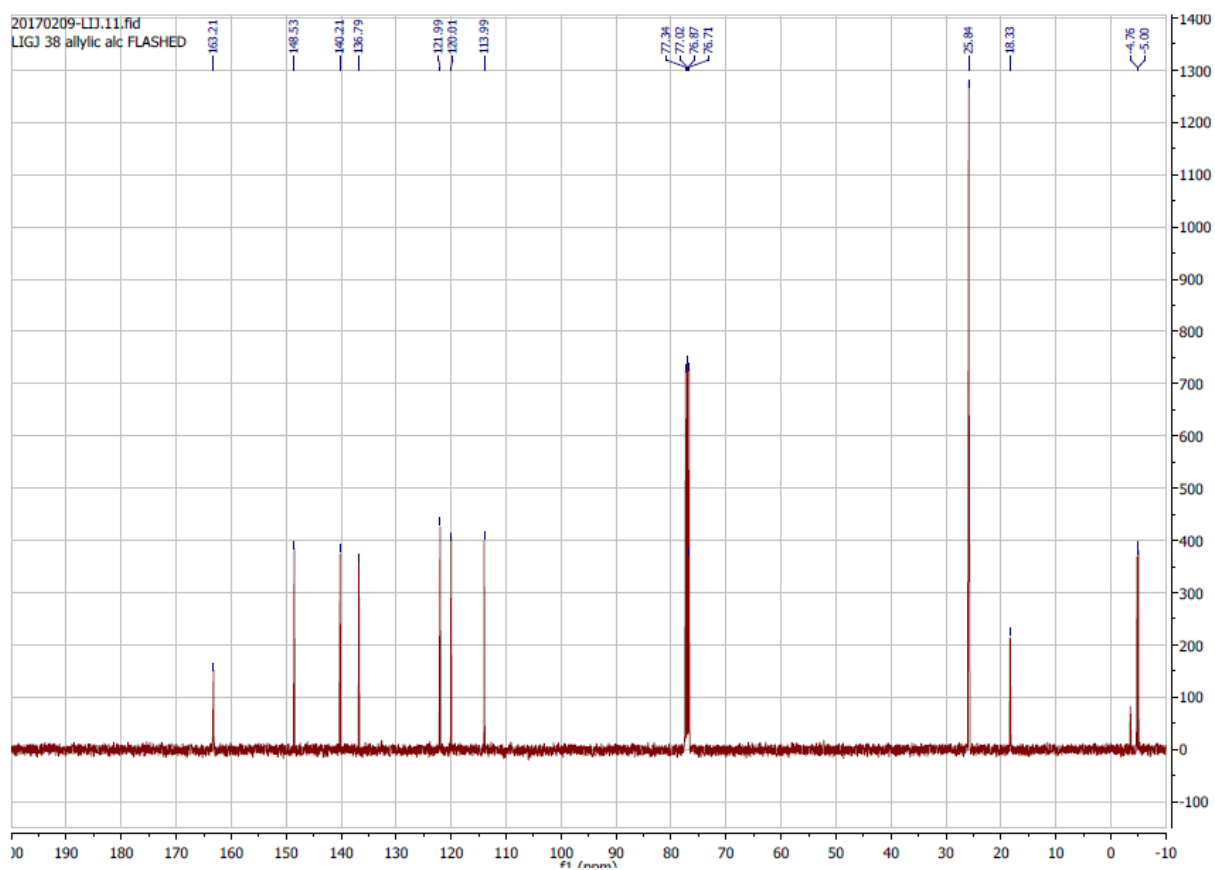
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, *J* = 4.9, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5, 4.9, 1.2, 1H), 6.07 – 5.99 (m, 1H), 5.40 (dt, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.11 (dt, *J* = 10.4, 1.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 163.21 (C), 148.53 (CH), 140.21 (CH), 136.79 (CH), 121.99 (CH), 120.01 (CH), 113.99 (CH_2), 76.71 (CH), 25.84 ($3\times\text{CH}_3$), 18.33 (C), -4.76 (CH_3), -5.00 (CH_3).

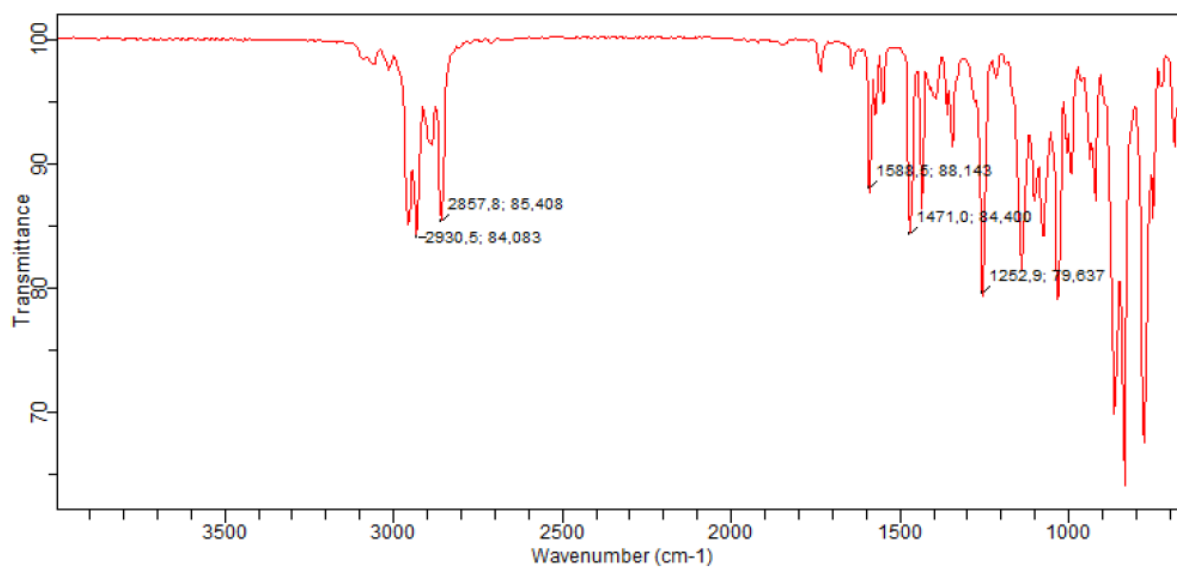
IR: 2930, 2857, 1588, 1471 cm^{-1} .



Figur 25. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **86**.

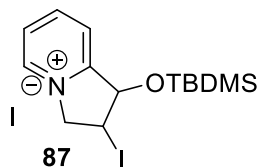


Figur 26. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **86**.



Figur 27. IR-spekter av forbindelse **86**.

5.7 Syntese av 1-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-2-jodo-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-4-ium (**87**)



$C_{14}H_{23}NOSi_2$

Mm: 503,23 g/mol

Utbytte: 38%

Fremgangsmåte:

Forbindelse **86** (100 mg, 0,40 mmol) ble løst i $CHCl_3$ (8 mL). K_2CO_3 (111 mg, 0,80 mmol) ble tilsatt og 15 min. senere ble I_2 (204 mg, 0,80 mmol). Reaksjonen ble overvåket ved TLC med EtOAc som eluentssystem. Etter 9 dager ble reaksjonen stoppet. Løsningen ble filtrert med $CHCl_3$ og så blandet med en vandig $NaSO_4:NaCl$ -løsning. Løsningen ble ekstrahert med DCM (3 x 20 mL). Løsemiddelet ble dampet bort og løsningen ble så applisert på kolonne der en 1:10 MeOH:DCM-løsning ble brukt som eluentssystem. Resultatet var ett pulver-aktig hvitt stoff av forbindelsen **87** (76,5 mg).

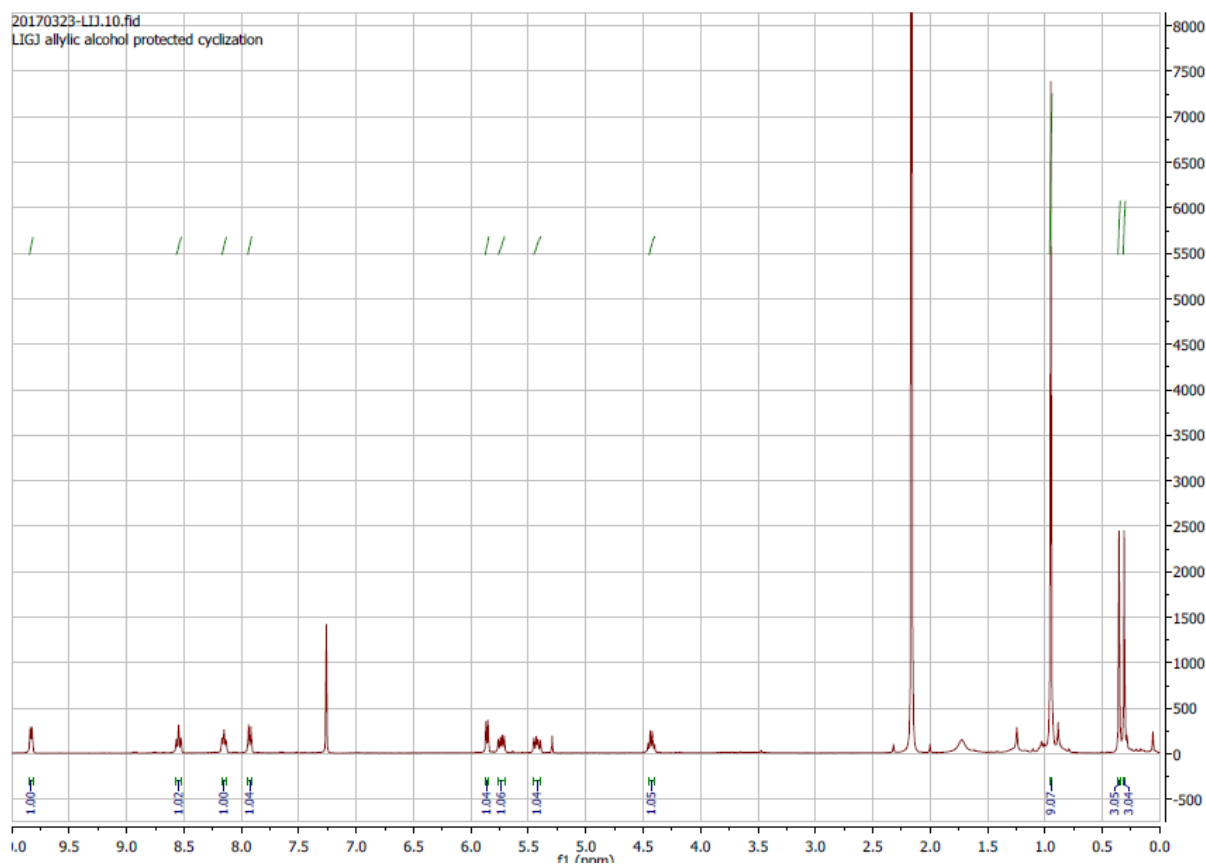
Data:

R_f: 0-0,25 (EtOAc)

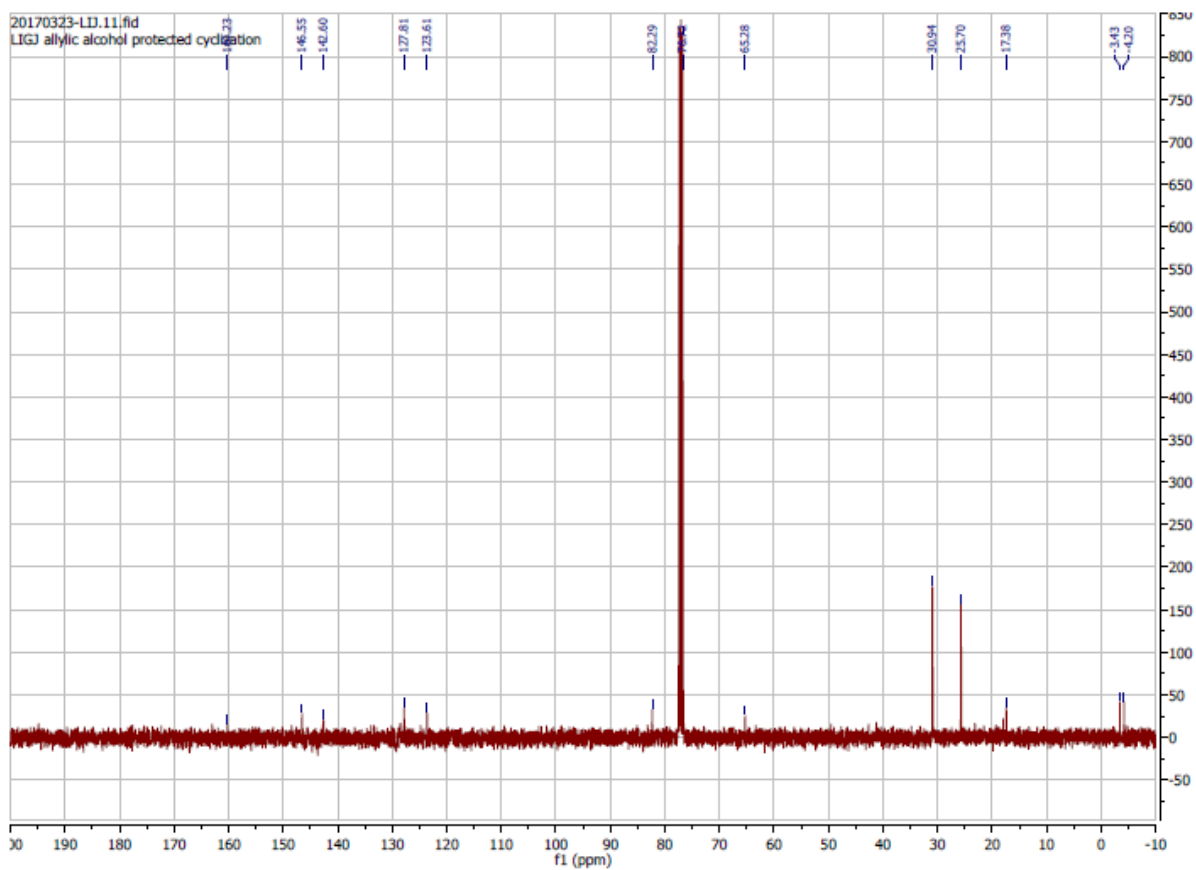
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 13.7, 8.4$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.35 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): 161.23 (C), 146.55 (CH), 142.60 (CH), 127.81 (CH), 123.61 (CH), 82.29 (CH), 65.28 (CH_2), 30.94 ($3\times\text{CH}_3$), 25.70 (CH), 17.38 (C), -3.43 (CH_3), -4.20 (CH_3).

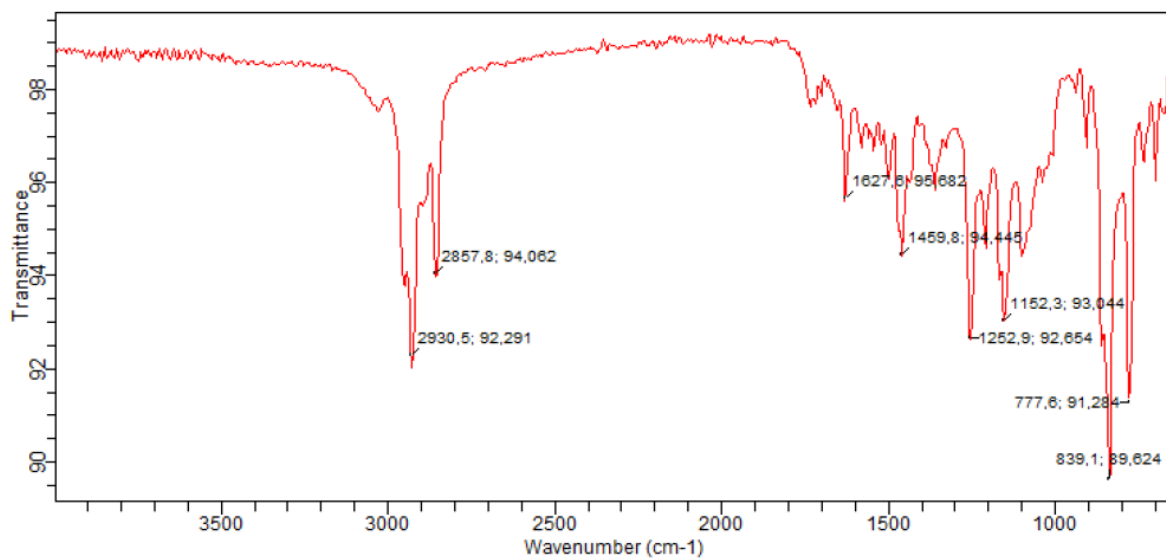
IR: 2930, 2857, 1627, 1459 cm^{-1} .



Figur 28. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **87**.

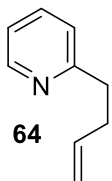


Figur 29. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **87**.



Figur 30. IR-spekter av forbindelse **87**.

5.8 Syntese av 2-(but-3-en-1-yl)pyridin (**64**)



C₉H₁₁N

Mm: 133,19 g/mol

Utbytte: 93%

Fremgangsmåte:

2-metylpyridin (**75**) (5 g, 53,6 mmol) ble løst i THF (50 mL) og nedkjølt til -78 °C med tørris under N₂-atmosfære. BuLi (2,5 M i heksan, 25,7 mL, 64,4 mmol) ble tilsatt dråpevis og rørt i 1 time før allylisk bromid (12,99 g, 107,4 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble overvåket med TLC med heksan/EtOAc (1:1) som eluentssystem. Etter 1 time ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av en mettet NH₄Cl-løsning (20 mL). NaOH (10%) ble tilsatt til løsningen var homogen. Den vandige fasen ble ekstrahert med EtOAc (4x30 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (25 mL) og tørket med Na₂SO₄ i 30 min. Løsemiddelet ble dampet bort og resultatet var forbindelsen **64**, i form av en mørk brun væske (6,645 g).

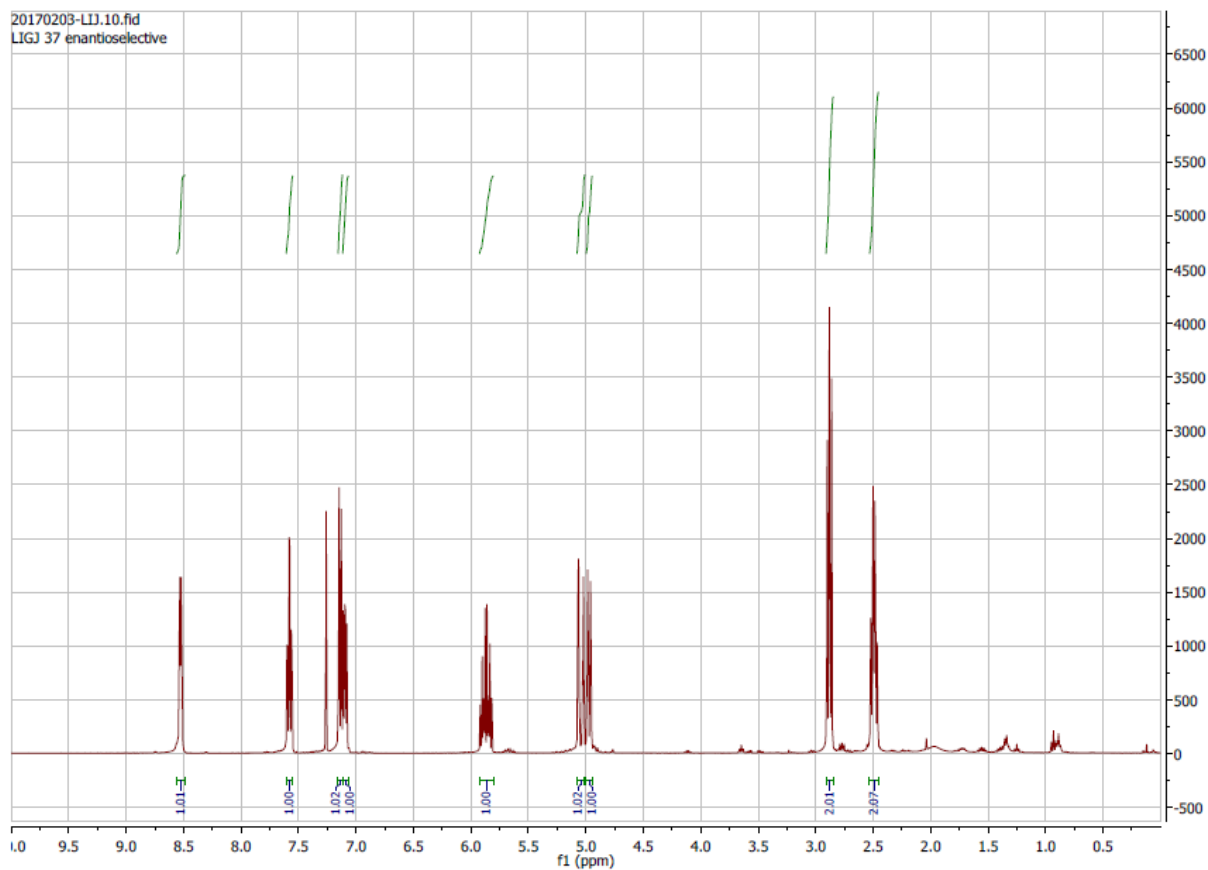
Data:

R_f: 0,54 (1:1 heksan:EtOAc)

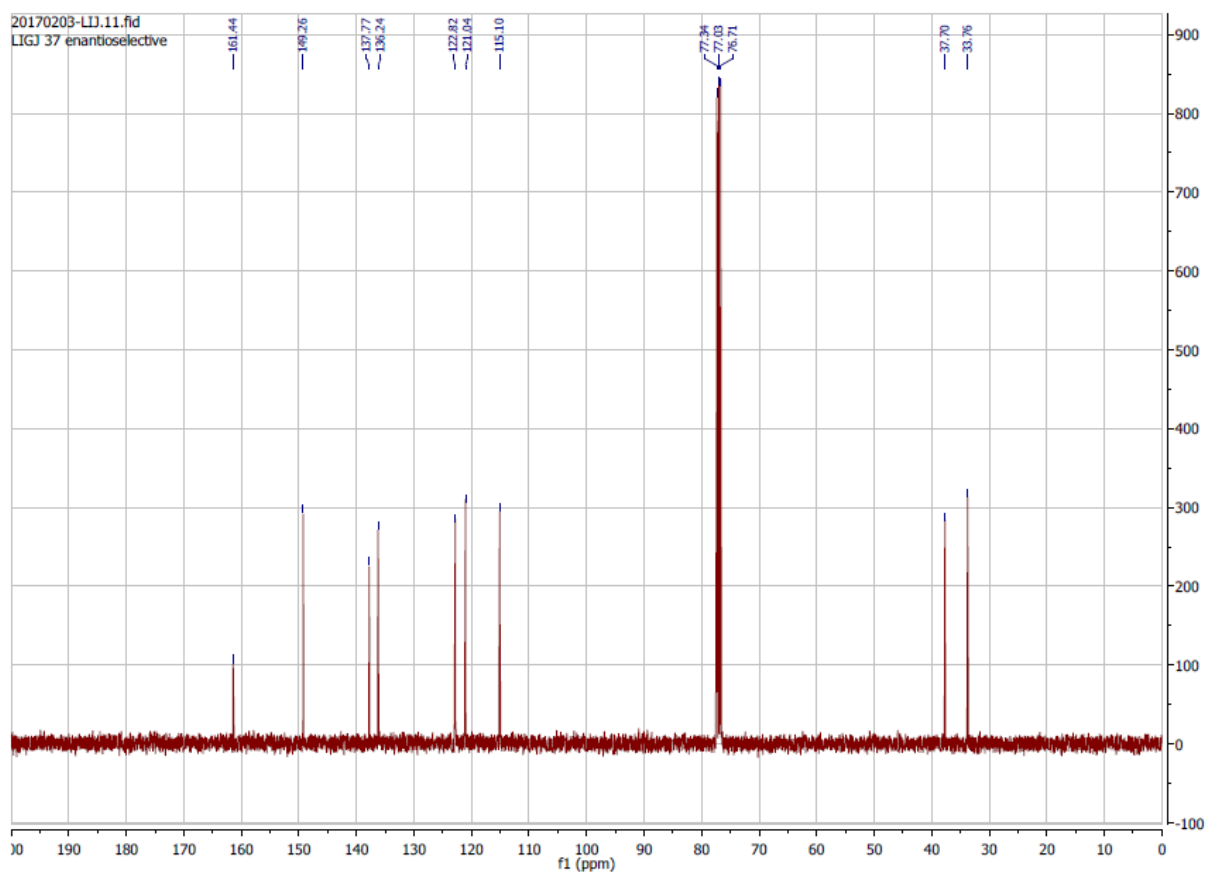
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃): δ 161.44 (C), 149.26 (CH), 137.77 (CH), 136.24 (CH), 122.82 (CH), 121.04 (CH), 115.10 (CH₂), 37.70 (CH₂), 33.76 (CH₂).

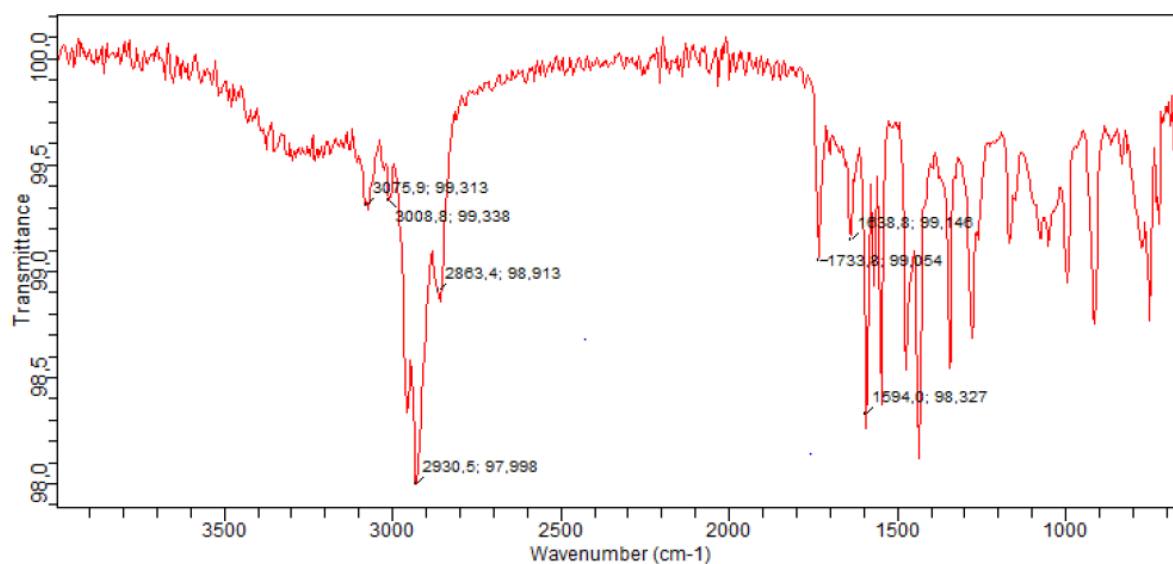
IR: 3075, 2930, 2863, 1733, 1594 cm^{-1} .



Figur 31. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **64**.

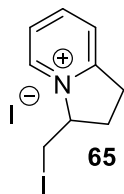


Figur 32. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **64**.



Figur 33. IR-spekter av forbindelse **64**.

5.9 Syntese av 3-(jodmetyl)-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-4-ium (65)



$C_9H_{11}NI_2$

Mm: 387,00 g/mol

Utbytte: kvant.

Fremgangsmåte:

Forbindelse **64** (0,1015 g, 0,76 mmol) ble løst i DCM (10 mL) ved romtemperatur under N_2 -atmosfære før I_2 (0,193 g, 0,76 mmol) ble tilsatt. Kolben var dekket med Al-folie under reaksjonstiden. Reaksjonen ble overvåket med TLC med heksan:EtOAc (1:1) som eluentsystem. Etter 72 timer ble det påvist fullstendig konvertering. DCM ble dampet bort og resultatet var brunt solid stoff av forbindelse **65** (0,361 g).

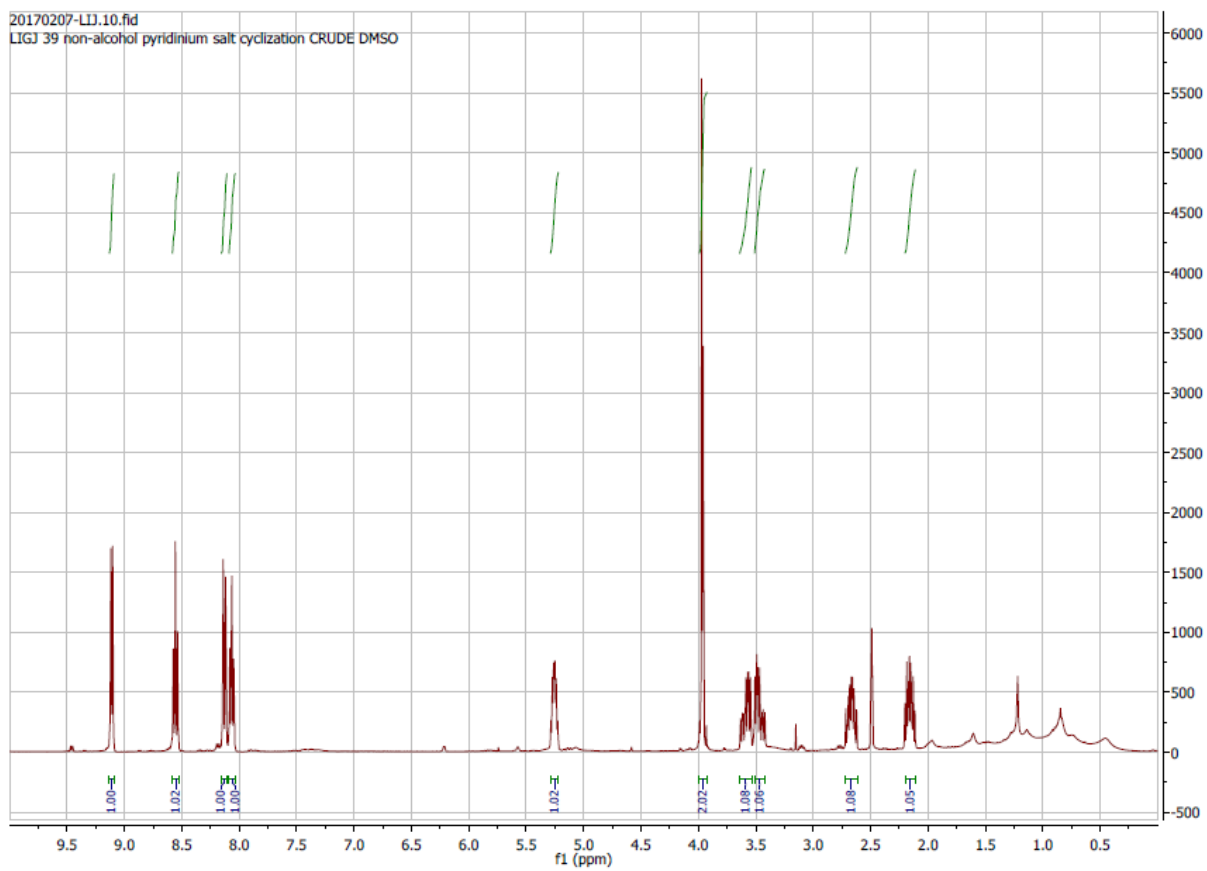
Data:

Rf: 0,05-0,10 (1:1 heksan/EtOAc)

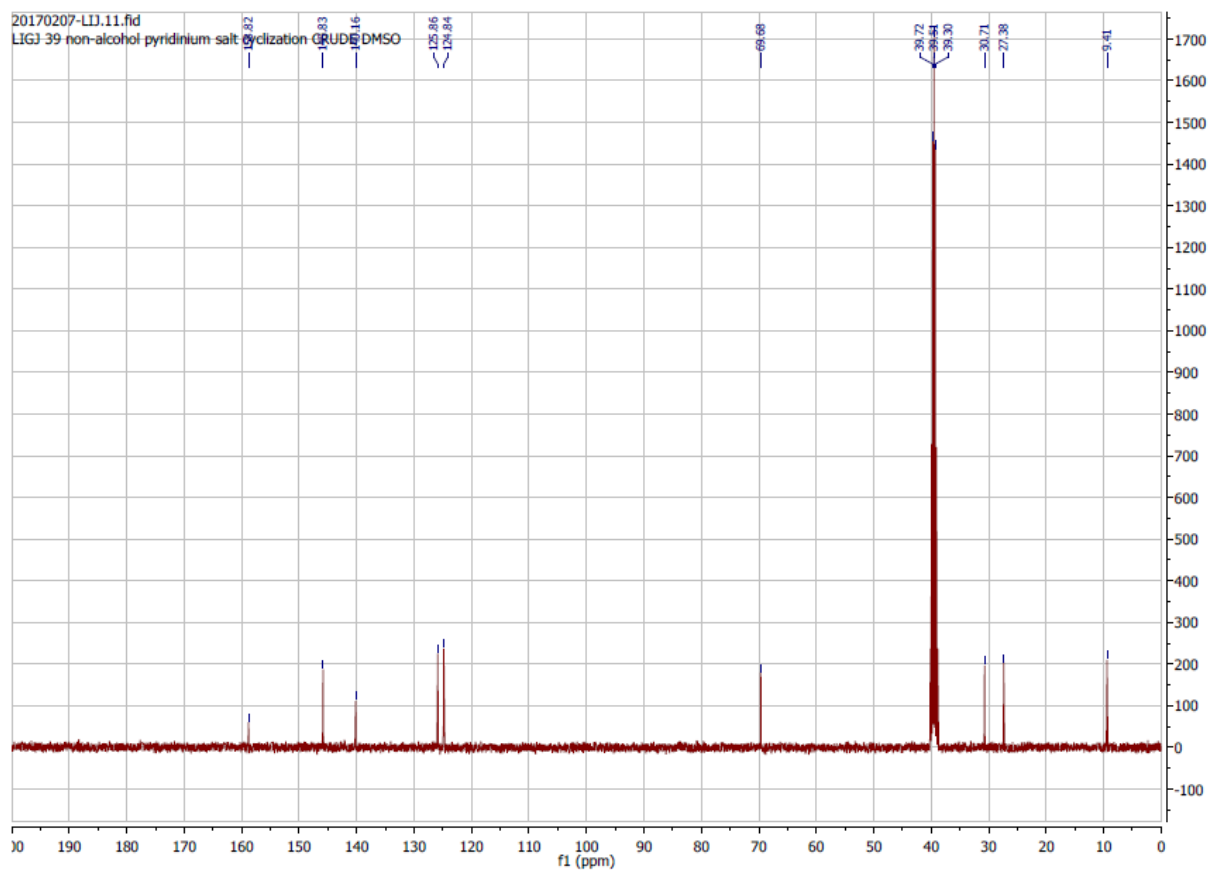
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.11 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.66 – 3.35 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 158.82 (C), 145.83 (CH), 140.16 (CH), 125.86 (CH), 124.84 (CH), 69.68 (CH), 30.71 (CH₂), 27.38 (CH₂), 9.41 (CH₂).

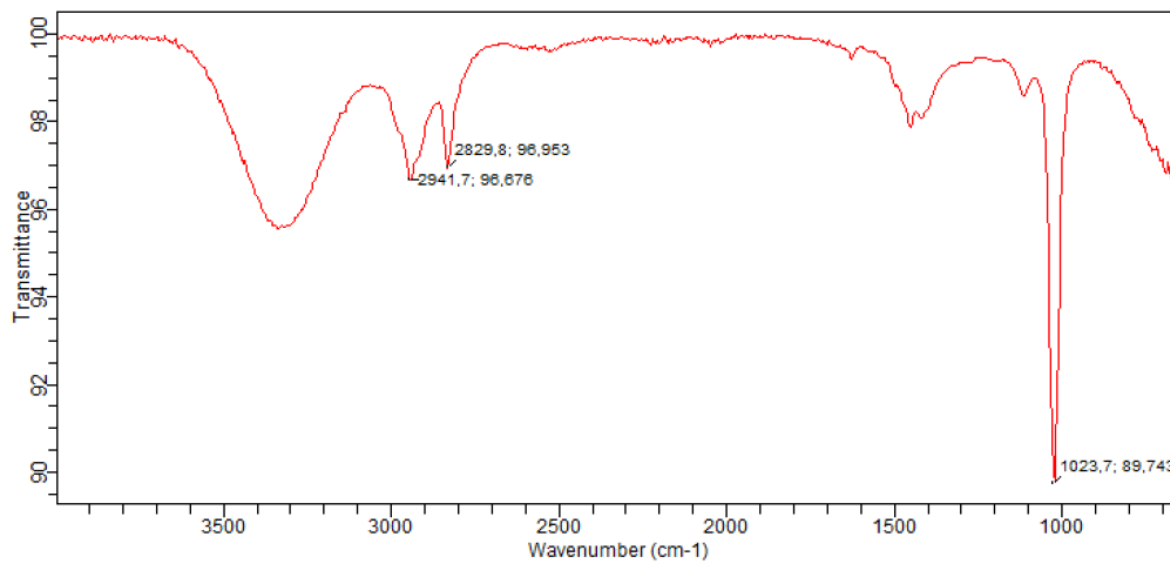
IR: 2941, 2829, 1420, 1023 cm^{-1}



Figur 34. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **65**.



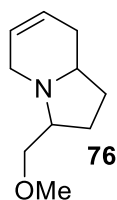
Figur 35. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **65**.



Figur 36. IR-spekter av forbindelse **65**.

Dette IR-spekteret skal ikke ha en OH-gruppe, men var løst i MeOH.

5.10 Syntese av 3-(metoksymetyl)-1,2,3,5,8,9-heksahydroindolizin (76)



$C_{10}H_{17}NO$

Mm: 167,25 g/mol

Utbytte: 67%

Fremgangsmåte:

Forbindelse **65** (5,80 g, 15 mmol) ble løst i MeOH og nedkjølt til 0 °C. NaBH₄ ble tilsatt forsiktig. Løsningen fortsatte ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket med TLC med MeOH/DCM (1:10) som eluentsystem. Reaksjonen ble avsluttet etter 24 timer ved tilsetning av NaOH (10%). Den vandige fasen ble ekstrahert med CHCl₃ (3x20 mL) før organisk fase ble tørket med Na₂SO₄ i ca. 30 min. Løsemiddel ble dampet bort. Forbindelsen ble renset på kolonne med Heksan:EtOAc (1:1) som MP. Resultatet var en lys brun olje av forbindelsen **76** (1,678 g).

Reduksjon av **65** ble først forsøkt ved å bruke HCO₂NH₄ som hydrid-donerende spesie og Pt(IV)O₂ som katalysator. Pt(IV)O₂ ble filtrert bort med Celitt (porestørrelse), men ble forbindelsen ikke funnet etter endt filtrering. TLC viste imidlertid konvertering av utgangsstoffet, så det kan være en mulig løsning å bruke Celitt med en annen porestørrelse.

Data:

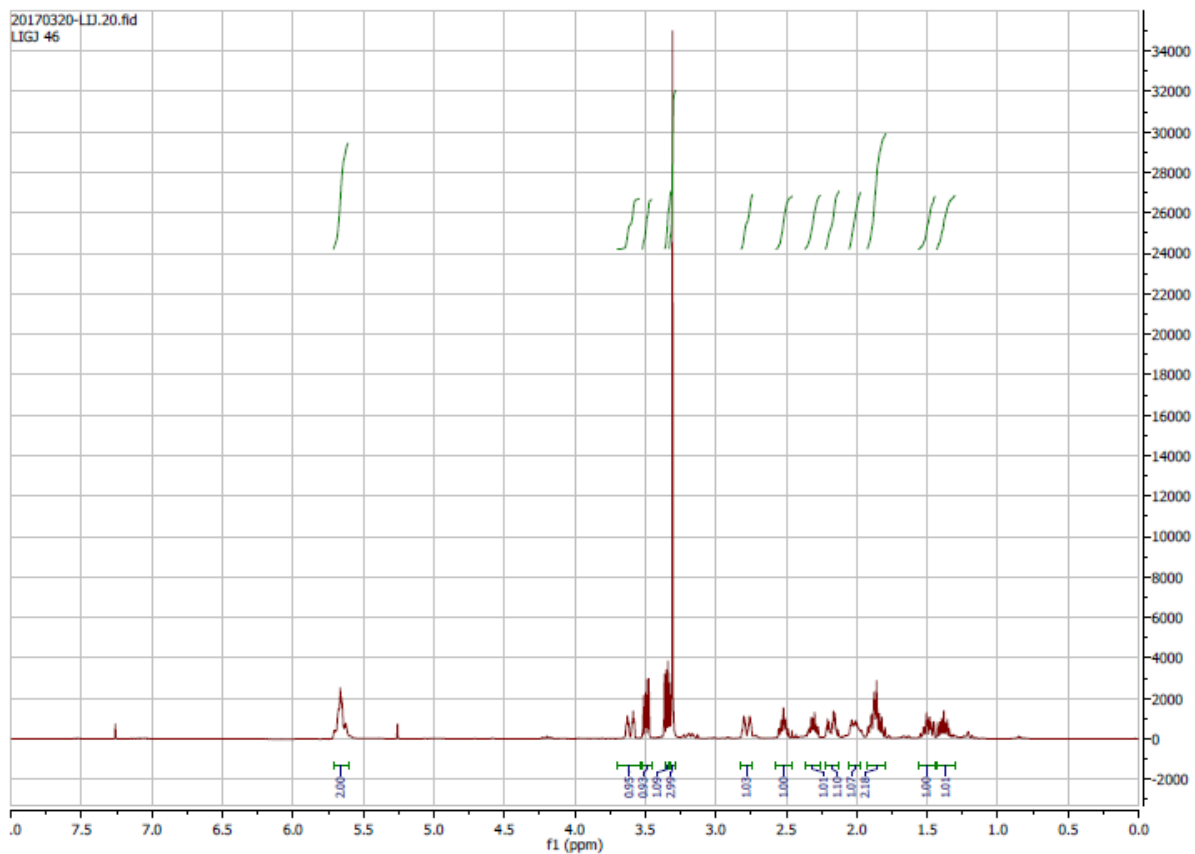
R_f: 0,45 (10% MeOH i DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 – 5.59 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.58 – 2.46 (m,

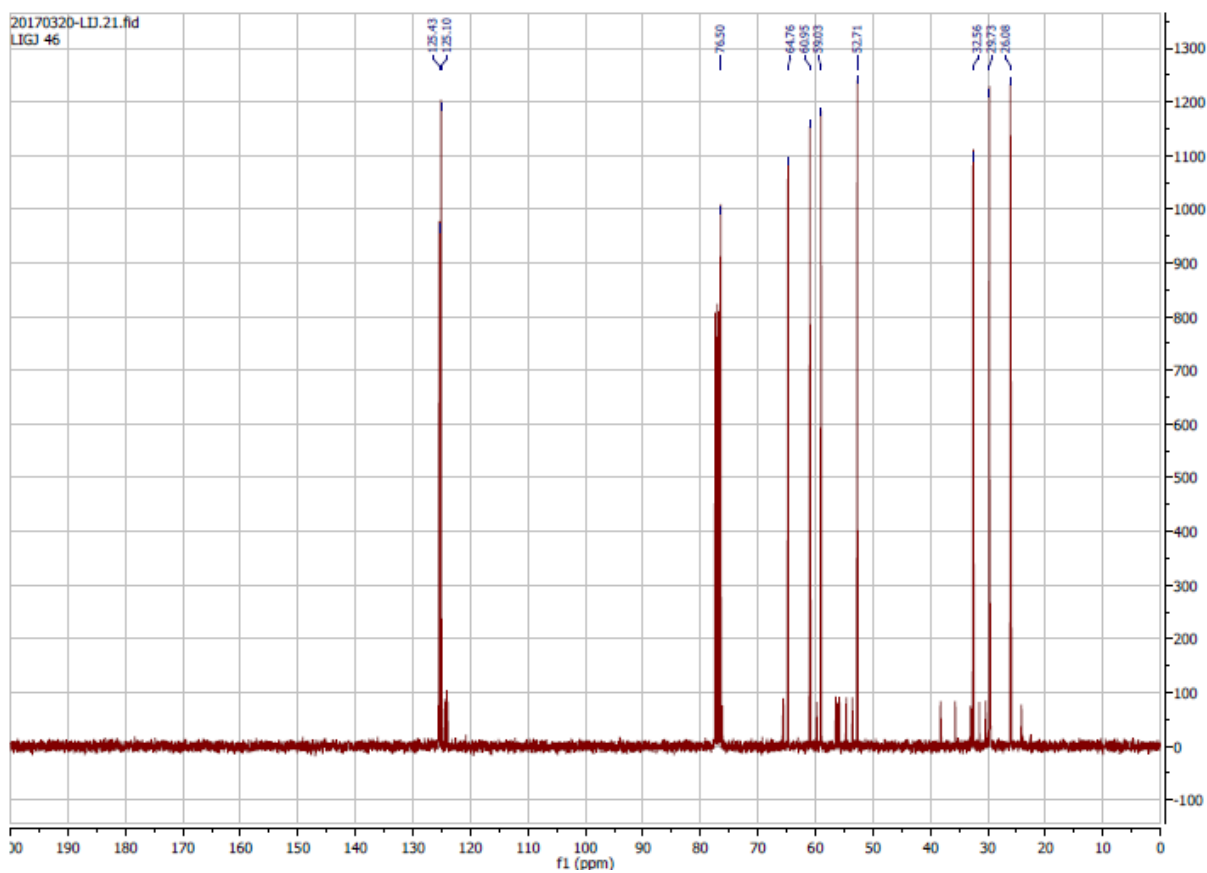
1H), 2.36 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.43 – 1.32 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 125.43 (CH), 125.10 (CH), 76.50 (CH₂), 64.76 (CH), 60.95 (CH), 59.03 (CH₃), 52.71 (CH₂), 32.56 (CH₂), 29.73 (CH₂), 26.08 (CH₂).

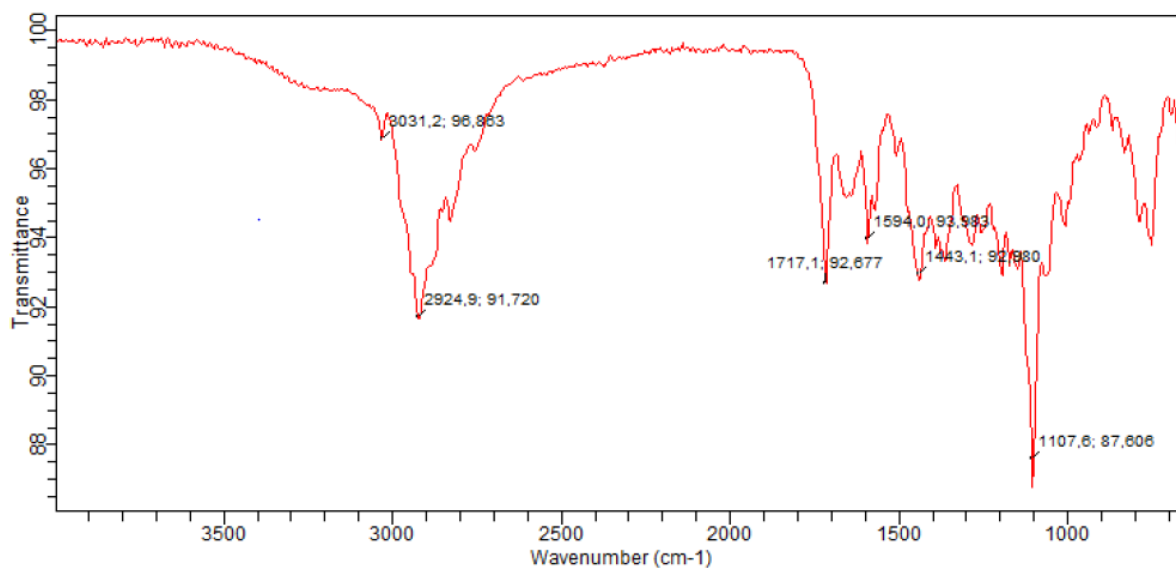
IR: 3031, 2924, 1717, 1594 cm⁻¹.



Figur 37. ¹H-NMR-spekter av forbindelse **76**.

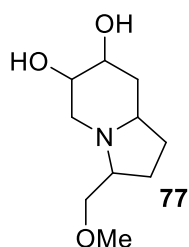


Figur 38. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 76.



Figur 39. IR-spekter av forbindelse 76.

5.11 Forsøk på syntese av 3-(metoksymetyl)oktahydroindolizin-6,7-diol (**77**)



$C_{10}H_{19}NO_3$

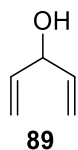
Mm: 201,26 g/mol

Utbytte: --

Forut for dihydroksylering av forbindelse **76** ble modellforsøk med syklopenten utført. OsO_4 ble brukt som oksidasjonsmiddel i katalytiske mengder (1 mol-%) og henholdsvis kaliumperoksymonosulfat (Okson) og N-metylmorfolinoksid (NMO) som kooksidanter. Med okson ble alkenet kløyyet ved oksidasjon til karboksylsyrer. Med NMO ble den ønskede diolen dannet, så samme reaksjonsbetingelser ble brukt på forbindelse **76**. NMR-data viste imidlertid kun utgangsstoff etter opparbeiding.

Det er ingen spektroskopiske data på denne forbindelsen, da syntesen ikke var vellykket.

5.12 Syntese av penta-1,4-dien-3-ol (**89**)



C_5H_8O

Mm: 84.12 g/mol

Utbytte: --

Fremgangsmåte:

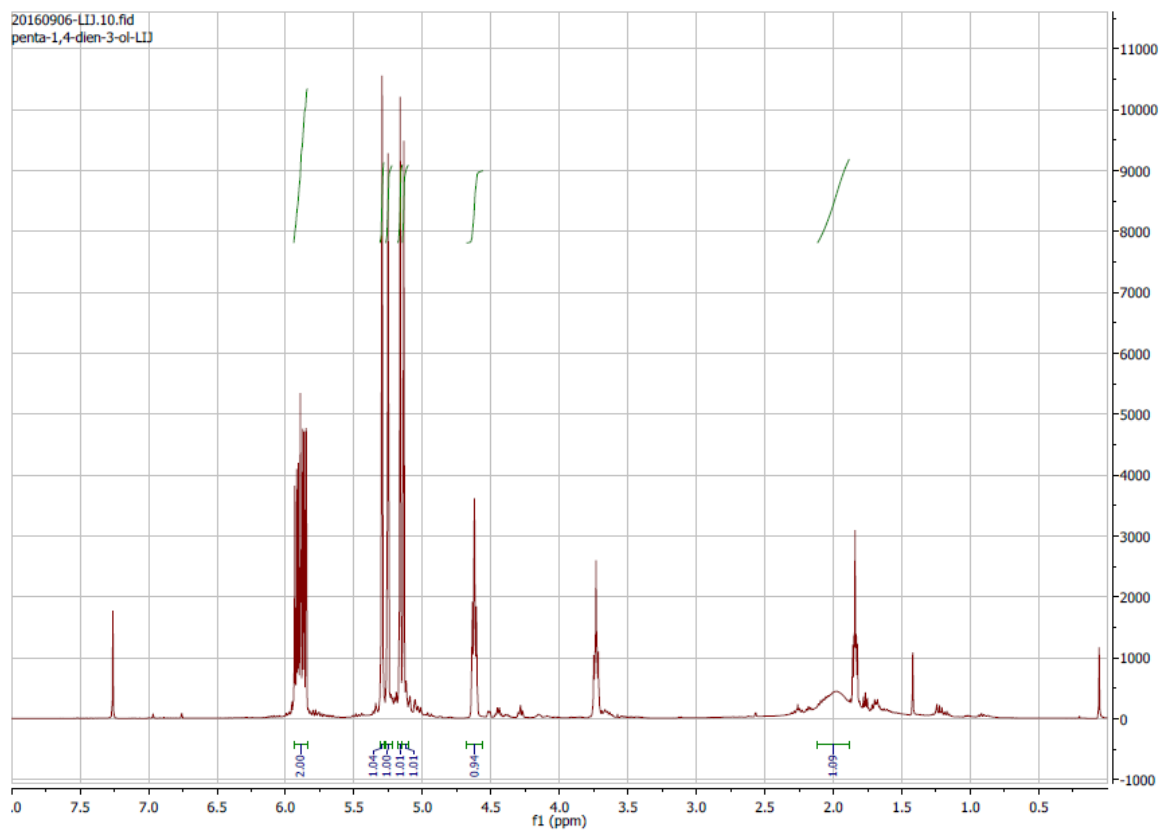
Formatester (10,0 mmol) ble løst i tørr THF (10 mL) og nedkjølt til 0 °C. vinylisk magnesiumbromid (25 mmol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble overvåket ved TLC med EtOAc:pentan (15% EtOAc). En vandig mettet NH_4Cl -løsning (15 mL) ble tilsatt. Den vandige fasen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (4x40 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake og tørket med $NaSO_4$ i 30 min. Løsemiddelet ble dampet bort og resultatet var alkoholen **89**.

Data:

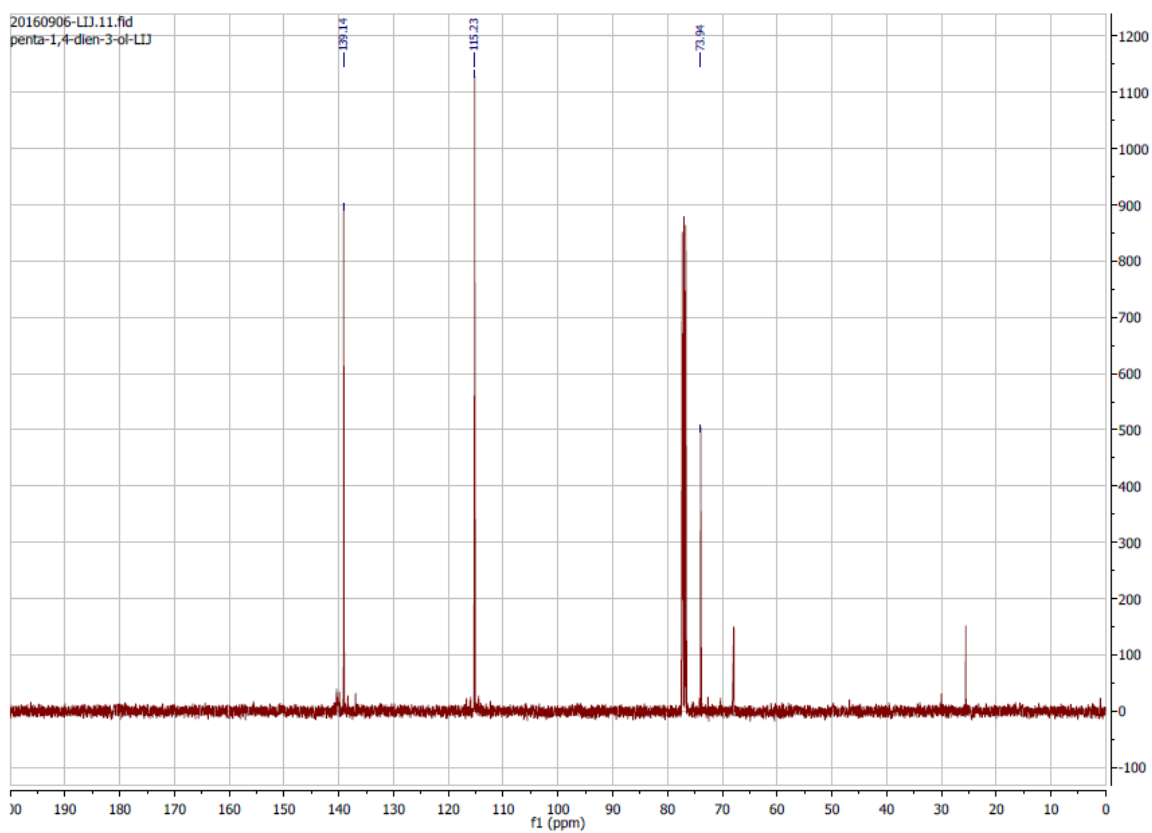
R_f: 0,41

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.89 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.9$ Hz, 2H), 5.29 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.62 (tt, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 1H), 1.97 (bs, 1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 139.14 (2xCH), 115.23 (2xCH₂), 73.94 (CH).

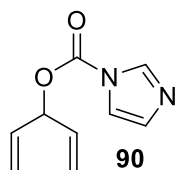


Figur 40. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **89**.



Figur 41. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **89**

5.13 Syntese av penta-1,4-dien-3-yl-1*H*-imidazol-1-karboksylat (**90**)



$C_9H_{10}N_2O_2$

Mm: 178.19 g/mol

Utbytte: --

Fremgangsmåte:

Alkoholen **89** (5,94 mmol) ble løst i CH_2Cl_2 (15 mL). CDI (11,9 mmol) ble tilsatt.

Reaksjonen ble overvåket ved TLC med EtOAc:pentan (15% EtOAc) som eluentsystem.

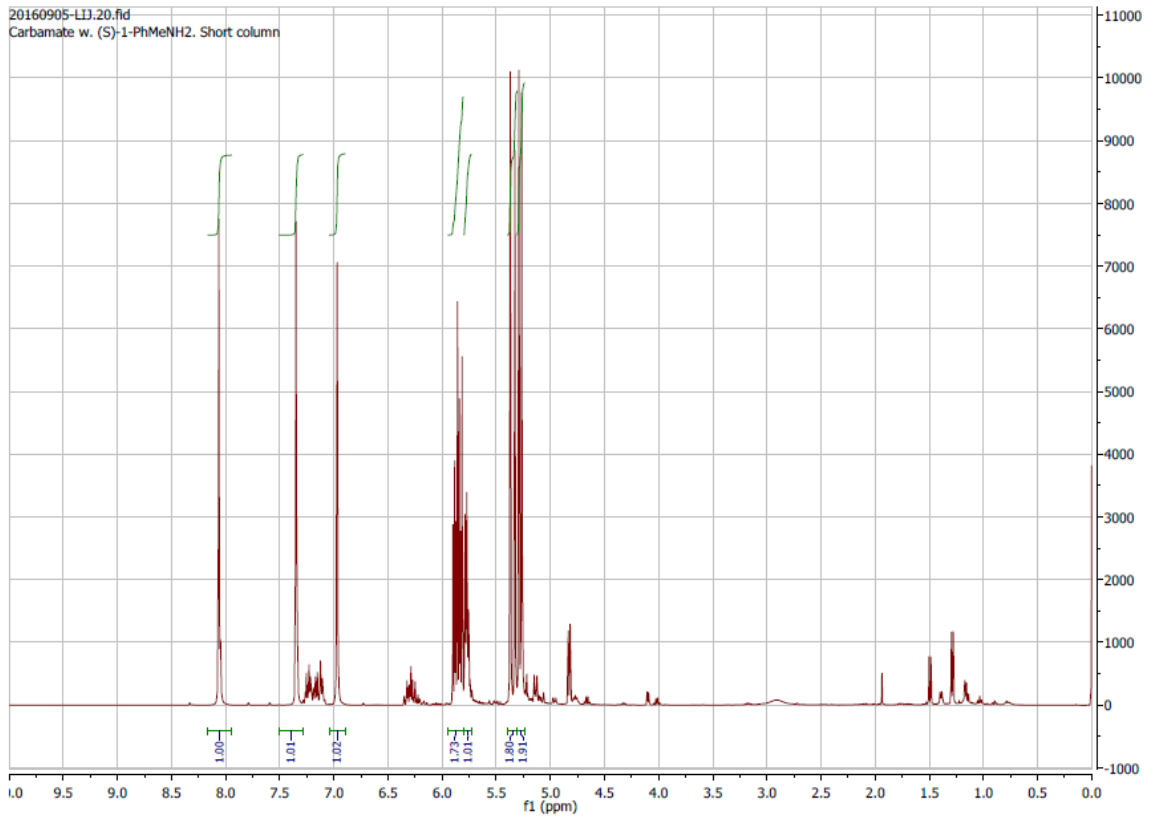
Forbindelse **90** ble renfremstillet ved kolonne med samme eluentsystem. Løsemiddelet ble dampet bort og resultatet var forbindelse **90**.

Data:

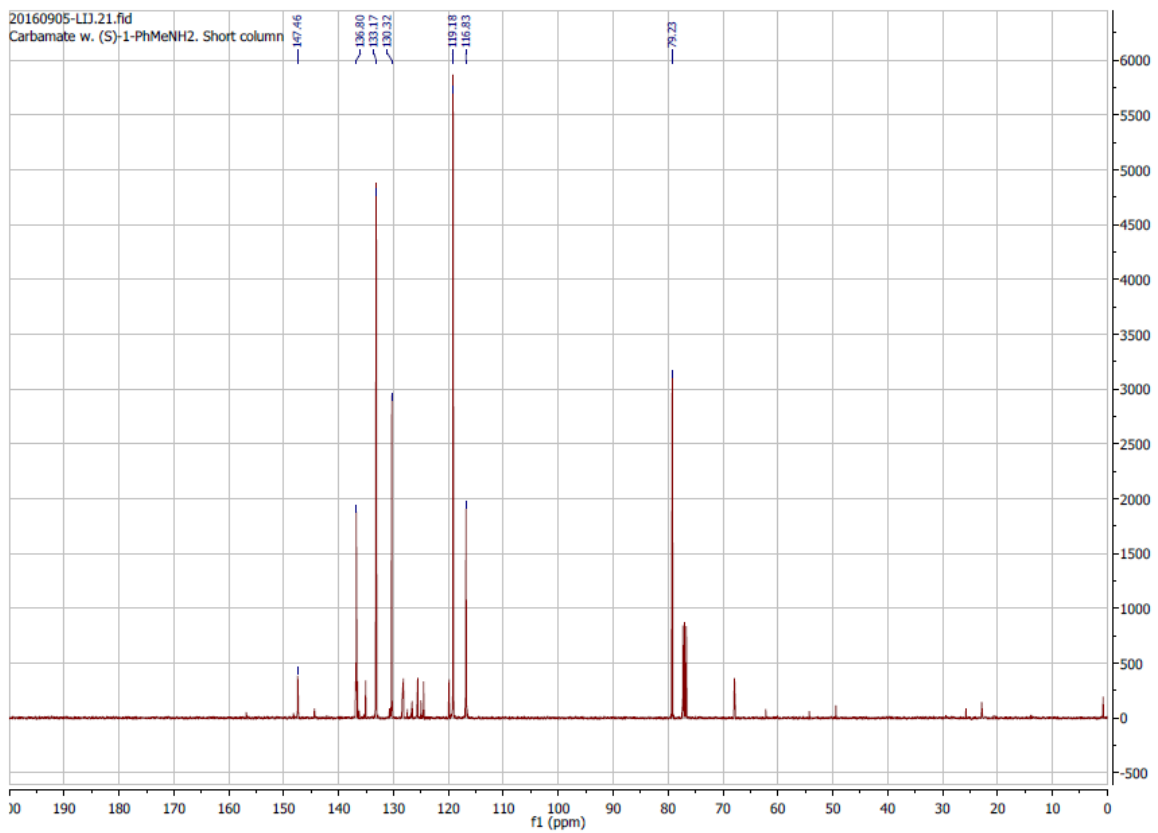
R_f: 0,24 (15% EtOAc i pentan)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.86 (ddd, $J = 16.8$, 10.3, 6.3 Hz, 2H), 5.80 – 5.73 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H), 5.28 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147.46 (C), 136.80 (2xCH), 133.17 (CH), 130.32 (CH), 119.18 (CH), 116.83 (2xCH₂), 79.23 (CH).

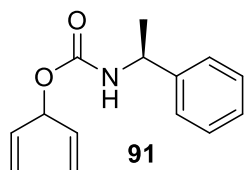


Figur 42. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **90**.



Figur 43. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **90**.

5.14 Syntese av penta-1,4-dien-3-yl-(*S*)-(fenyletyl)karbamat (**91**)



$C_{14}H_{17}NO_2$

Mm: 231.29 g/mol

Utbytte: 67%

Fremgangsmåte:

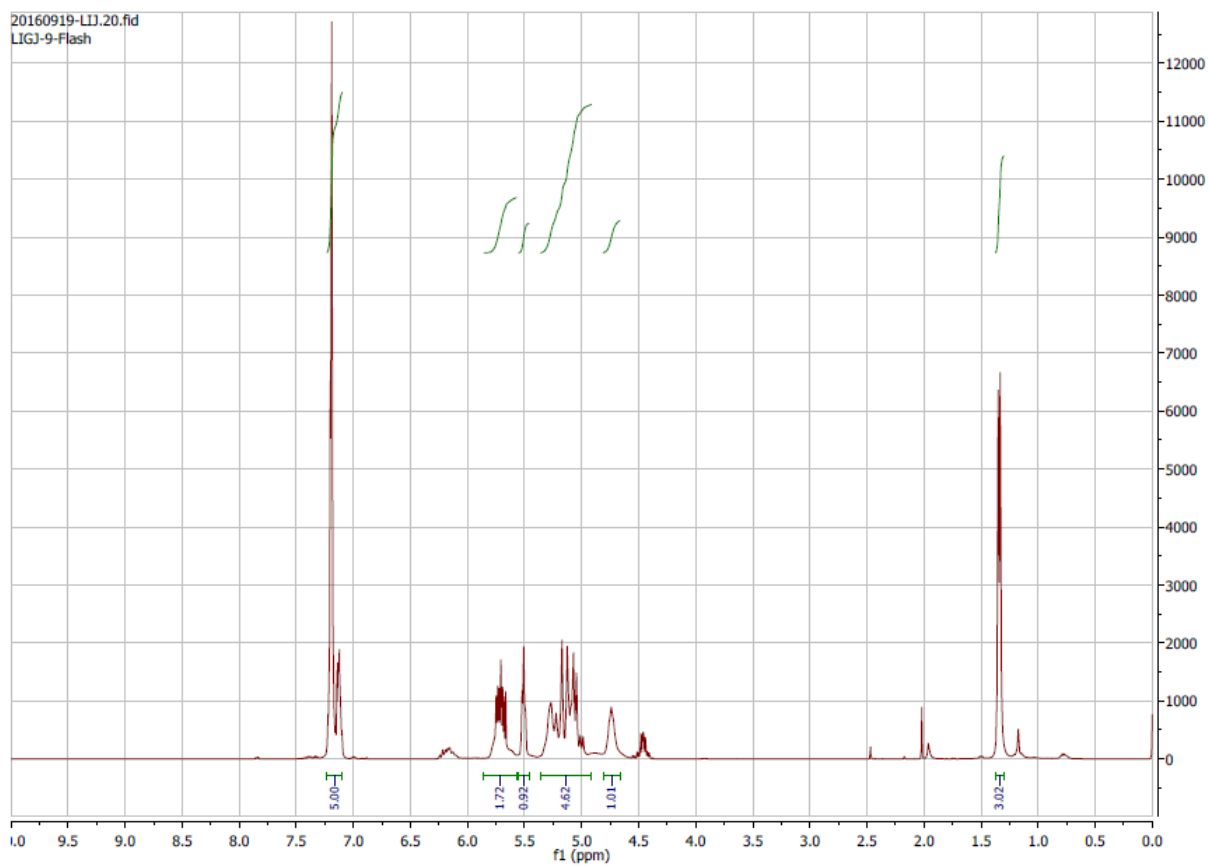
Forbindelse **90** (0,611 g, 3,43 mmol) ble løst i DMF (5 mL). (*S*)-1-amino-1-fenyletan (0,499 g, 4,11 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen ble overvåket ved TLC med EtOAc:pentan (15% EtOAc) som eluentssystem. Ekstraksjon ble utført med Et₂O (3x30 mL), og den organiske fasen ble vasket med saltlake (2x25 mL). Renfremstilling av produktet ble gjort ved å applisere løsningen på kolonne med DCM som eluentssystem. Løsemiddelet ble dampet bort og resultatet var den kirale forbindelsen **91** (531 mg).

Data:

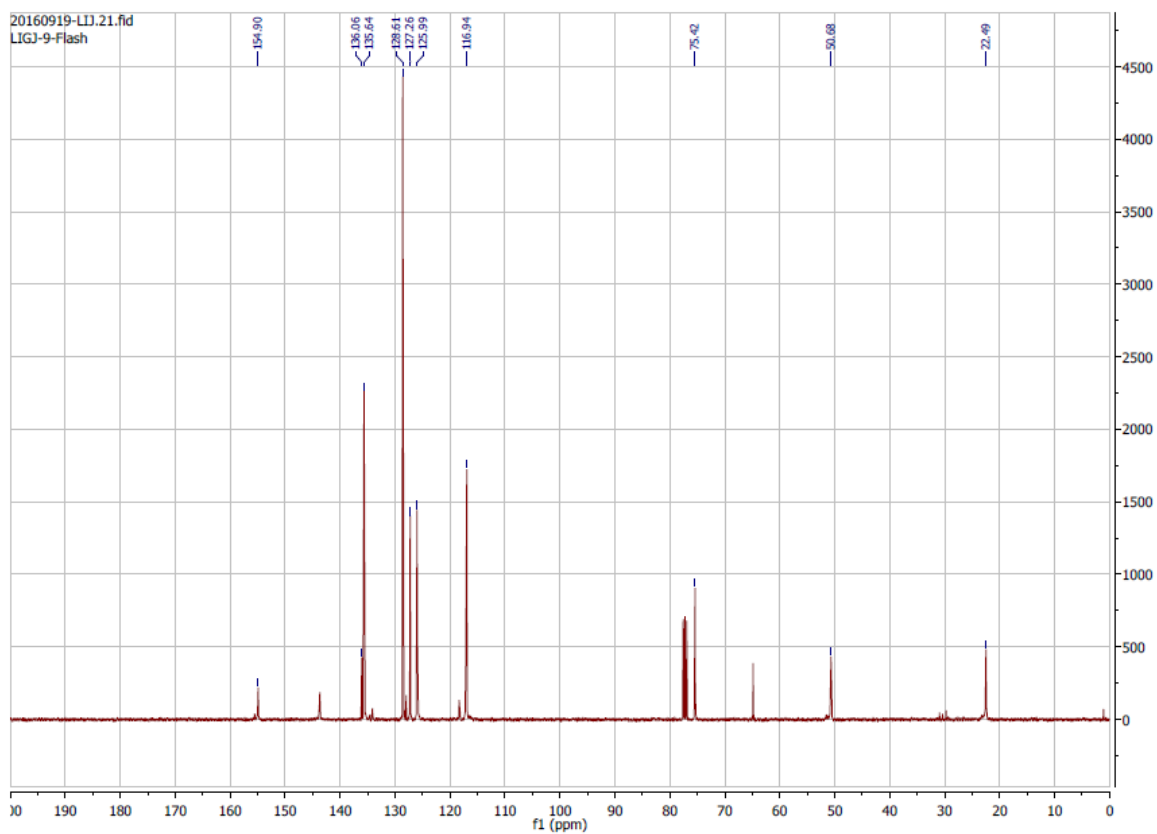
R_f: 0,35 (15% EtOAc i heksan)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 – 6.95 (m, 5H), 5.71 (ddd, *J* = 16.8, 10.5, 5.8 Hz, 2H), 5.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.33 – 4.93 (m, 5H), 4.74 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 154.90 (C), 136.06 (C), 135.64 (2xCH), 128.61 (2xCH), 127.26 (2xCH), 125.99 (CH), 116.94 (2xCH₂), 75.42 (CH), 50.68 (CH), 22.49 (CH₃).

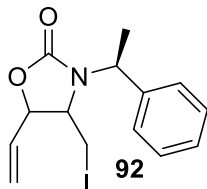


Figur 44. ^1H -NMR-spekter av forbindelse **91**.



Figur 45. ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **91**.

5.15 Forsøk på syntese av 4-(jodmetyl)-3-((S)-1-fenyletyl)-5-vinyloksazolidin-2-on (**92**)



$C_{14}H_{16}NO_2I$

Mm: 357.19 g/mol

Utbytte: --

Forbindelse **92** ble forsøkt syntetisert ved å bruke flere ulike halogen-aktiverende spesier. Kombinasjonene av disse og løsemidlene er oppgitt nedenfor, NIS, NBS, NCS

Jod: DCM; THF (med BuLi som base); THF (med $LiNH_2$ som base); Acetonitril med TMSCl (og Et_3N som base).

NIS: Aceton med CH_2Cl_2 .

NBS: Aceton med DCM; THF (med BuLi som base).

NCS: THF (med BuLi som base).

Ingen av disse kombinasjonene ga det ønskede produktet **92**,

6 Referanser

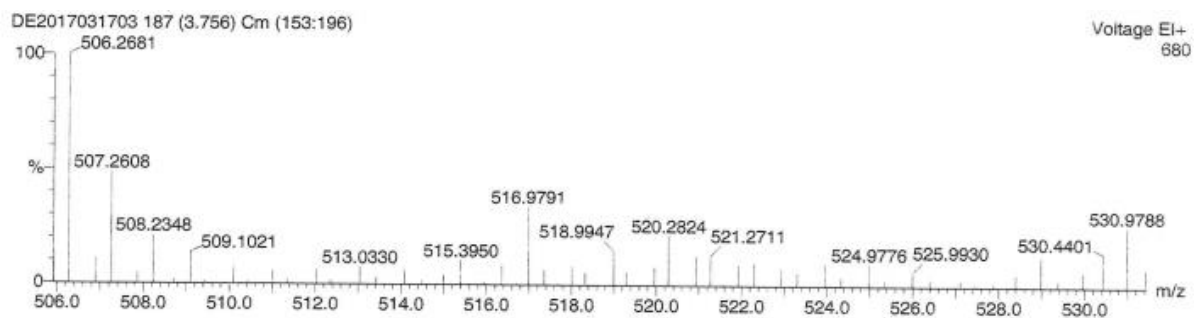
1. Kossel, A. Ueber die chemische Zusammensetzung der Zelle. *Du Bois-Reymond's Archiv/Arch Anat Physiol Physiol Abt* **1891**, 181-186.
2. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 3 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2009, 7-8, 978-0-470-74167-2.
3. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. *Introduction to Natural Products Chemistry*; Taylor & Francis Group: Boca Rata, Florida, 2010, 1-3, 978-1-4398-6077-9.
4. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 3 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2009, 311-324, 978-0-470-74167-2.
5. Blakemore, P. R.; White, J. D. Morphine, the Proteus of organic molecules. *Chemical Communications* **2002**, 11, 1159-1168.
6. Sinatra, R. S.; Jahr, J. S.; Watkins-Pitchford, J. M. *The essence of analgesia and analgesics*; Cambridge University Press, 2010, 82-85, 978-0-521-14450-6.
7. Woodward, R. B.; Doering, W. v. E. The total synthesis of quinine¹. *Journal of the American Chemical Society* **1944**, 66, 5, 849-849.
8. Robin, J.-P.; Dhal, R.; Dujardin, G.; Girodier, L.; Mevellec, L.; Poutot, S. The first semi-synthesis of enantiopure homoharringtonine via anhydrohomoharringtonine from a preformed chiral acyl moiety. *Tetrahedron letters* **1999**, 40, 15, 2931-2934.
9. Ohmiya, S.; Saito, K.; I., M. *The Alkaloids: Lupine Alkaloids*; Academic Press: London, 1995; Vol. 47, 1-114, 978-0-12-469549-8.
10. Vik, U. **28.03.2017**, <https://snl.no/lupin>.
11. Saito, K.; Murakoshi, I. *Chemistry, biochemistry and chemotaxonomy of lupine alkaloids in the Leguminosae*; Elsevier: Amsterdam, 1995; Vol. 15, 978-0-444-82083-9.
12. Golebiewski, W. M.; Spenser, I. D. Biosynthesis of the lupine alkaloids. II. Sparteine and lupanine. *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 1734-1748.
13. Bunsupa, S.; Yamazaki, M.; Saito, K. Quinolizidine alkaloid biosynthesis: recent advances and future prospects. *Frontiers in plant science* **2012**, 3, 239.
14. Daly, J. W.; M., G. H.; F., S. T. *Alkaloids: chemical and biological perspectives*; Springer: Amsterdam, 1999; Vol. 13, 1-161, 978-1-4612-7756-9.
15. Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds. *Journal of Natural Products* **2005**, 68, 10, 1556.
16. Michael, J. P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids. *Natural product reports* **2008**, 25, 1, 139-165.
17. Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Clark, V. C.; Ma, J.; Ziffer, H.; Cover, J. F. Evidence for an enantioselective pumiliotoxin 7-hydroxylase in dendrobatid poison frogs of the genus *Dendrobates*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**, 100, 19, 11092-11097.
18. Logan, M. M.; Toma, T.; Thomas-Tran, R.; Du Bois, J. Asymmetric synthesis of batrachotoxin: Enantiomeric toxins show functional divergence against NaV. *Science* **2016**, 354, 6314, 865-869.
19. Märki, F.; Witkop, B. The venom of the Colombian arrow poison frog *Phylllobates bicolor*. *Cellular and Molecular Life Sciences* **1963**, 19, 7, 329-338.
20. Marban, E.; Yamagishi, T.; Tomaselli, G. F. Structure and function of voltage-gated sodium channels. *The Journal of physiology* **1998**, 508, 3, 647-657.
21. Oberthür, W.; Muhn, P.; Baumann, H.; Lottspeich, F.; Wittmann-Liebold, B.; Hucho, F. The reaction site of a non-competitive antagonist in the delta-subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *The EMBO journal* **1986**, 5, 8, 1815.
22. Bichell, R. E. **09.04.2017**, <http://www.npr.org/sections/health-shots/2016/11/17/502324984/chemists-recreate-deadly-frog-poison-in-the-lab>.

23. Imhof, R.; Gössinger, M. E.; Graf, W.; Berner, H.; Berner-Fenz, M.; Wehrli, H. Steroids and sex hormones. Part 245. Partial synthesis of batrachotoxinin A. Preliminary communication. *Helvetica chimica acta* **1972**, *55*, 4, 1151-1153.
24. Tokuyama, T.; Daly, J. Structure of batrachotoxin, a steroidal alkaloid from the Colombian arrow poison frog, *Phyllobates aurotaenia*, and partial synthesis of batrachotoxin and its analogs and homologs. *Journal of the American Chemical Society* **1969**, *91*, 14, 3931-3938.
25. Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. Total synthesis of (±)-batrachotoxinin A. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120*, 26, 6627-6628.
26. Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P. S. A concise sequential photochemical-metathesis approach for the synthesis of (+)-castanospermine and possible uniflorine-A stereoisomers. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 37, 8888-8894.
27. Barbe, G.; Pelletier, G.; Charette, A. B. Intramolecular Pyridine Activation– Dearomatization Reaction: Highly Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Indolizidines and Quinolizidines. *Organic letters* **2009**, *11*, 15, 3398-3401.
28. Giomi, D.; Alfini, R.; Micoli, A.; Calamai, E.; Faggi, C.; Brandi, A. Synthesis of 1,2-dihydroxyindolizidines from 1-(2-pyridyl)-2-propen-1-ol. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 22, 9536-9541.
29. Choi, J.; Lee, G. H.; Kim, I. Efficient Synthesis of Highly Substituted Indolizinones via Iodocyclization and 1, 2-Shift. *Synlett* **2008**, *2008*, 08, 1243-1249.
30. Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Goehring, R. R. Asymmetric synthesis of 2-alkyl (aryl)-2, 3-dihydro-4-pyridones by addition of Grignard reagents to chiral 1-acyl-4-methoxypyridinium salts. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 11, 4719-4728.
31. McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 8 ed.; Brooks/Cole CENGAGE learning, 2012, 546-547, 978-0-8400-5453-1.
32. Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *331*, 88-150.
33. Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *216*, 26-29.
34. Fittig, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1884**, *226*, 322-325.
35. Stobbe, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *282*, 280-319.
36. Bougault, M. J. *Ann. Chim. Phys.* **1908**, *14*, 145-183.
37. Bougault, M. J. *Ann. Chim. Phys.* **1911**, *22*, 125-136.
38. Wang, Y.-M.; Wu, J.; Hoong, C.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. Enantioselective halocyclization using reagents tailored for chiral anion phase-transfer catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 31, 12928-12931.
39. Chen, G.; Ma, S. Enantioselective halocyclization reactions for the synthesis of chiral cyclic compounds. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 45, 8306-8308.
40. Roberts, I.; Kimball, G. E. The halogenation of ethylenes. *Journal of the American Chemical Society* **1937**, *59*, 5, 947-948.
41. Ruasse, M. F. Bromonium ions or β-bromocarocations in olefin bromination. A kinetic approach to product selectivities. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 3, 87-93.
42. Olah, G. A.; Bollinger, J. M. Stable carbonium ions. XLVIII. Halonium ion formation via neighboring halogen participation. Tetramethylethylene halonium ions. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 18, 4744-4752.
43. Fahey, R. C. Polar Additions to Olefins. II. The Chlorination of Di-t-butylethylene. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88*, 20, 4681-4684.
44. Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1976**, 18, 734-736.
45. Perkins, M. J.; Wong, P. C.; Barrett, J.; Dhaliwal, G. Formation of dioxolanes from carbonyl compounds: favored 5-trigonal cyclizations. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46*, 10, 2196-2199.
46. Warren, S.; Wyatt, P. *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2008, 217-227, 978-0-470-71236-8.

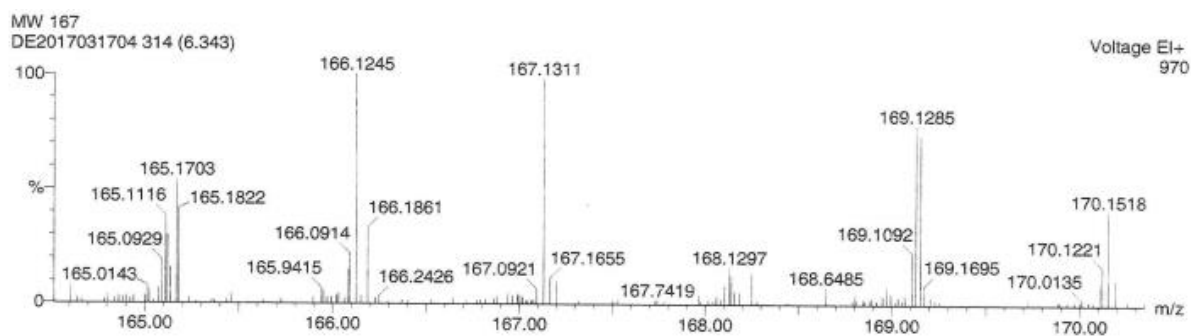
47. McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 8 ed.; Brooks/Cole CENGAGE learning, 2012, 240-241, 978-0-8400-5453-1.
48. IUPAC Goldbook. **09.05.17**, <http://www.goldbook.iupac.org/html/S/S05990.html>.
49. Koskinen, A. M. *Asymmetric synthesis of natural products*; John Wiley & Sons, 2012, 1118347331.
50. Draffan, A. G.; Evans, G. R.; Henshilwood, J. A. Chirality and biological activity. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* **2003**, 781-826.
51. Liu, N.; Wang, H. Y.; Zhang, W.; Jia, Z. H.; Guzei, I. A.; Xu, H. d.; Tang, W. Stereoselective Halocyclization of Alkenes With N-Acyl Hemiaminal Nucleophiles. *Chirality* **2013**, *25*, 11, 805-809.
52. Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinstry, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. Pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for the synthesis of highly enantiomerically enriched carboxylic acids, alcohols, aldehydes, and ketones. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 28, 6496-6511.
53. Brown, H. C.; Jadhav, P. K. Asymmetric carbon-carbon bond formation via. beta.-allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 7, 2092-2093.
54. Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. Asymmetric synthesis via axially dissymmetric molecules. 6. Rational designing of efficient chiral reducing agents. Highly enantioselective reduction of aromatic ketones by binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagents. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106*, 22, 6709-6716.
55. Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Kumobayashi, H. Stereoselective hydrogenation via dynamic kinetic resolution. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 25, 9134-9135.
56. Roelens, S. Organotin-Mediated Monoacylation of Diols with Reversed Chemoselectivity. Mechanism and Selectivity 1. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 16, 5257-5263.
57. Zecchina, A.; Bordiga, S.; Groppo, E. *Selective Nanocatalysts and Nanoscience: Concepts for Heterogeneous and Homogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons, 2011, 242-244, 978-0-470-71236-8.
58. Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipf, G. Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 12, 1563-1572.
59. Barbier, P. Synthèse du diéthylheptenol. *CR Hebd Seances Acad Sc* **1899**, *128*, 110.
60. Jögi, A.; Mäeorg, U. Zn Mediated Regioselective Barbier Reaction of Propargylic Bromides in THF/aq. NH₄Cl Solution. *Molecules* **2001**, *6*, 12, 964-968.
61. McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 8 ed.; Brooks/Cole CENGAGE learning, 2012, 283-284, 978-0-8400-5453-1.
62. Organic Chemistry Portal. **22.04.2017**, <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/upjohn-dihydroxylation.shtm>.
63. Gonda, T.; Szakonyi, Z.; Csámpai, A.; Haukka, M.; Fülöp, F. Stereoselective synthesis and application of tridentate aminodiols derived from (+)-pulegone. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 11, 480-486.
64. McMurry, J. E. *Organic Chemistry*, 8 ed.; Brooks/Cole CENGAGE learning, 2012, 630-632, 978-0-8400-5453-1.
65. Beemelmans, C.; Reissig, H. U. A short formal total synthesis of strychnine with a samarium diiodide induced cascade reaction as the key step. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 43, 8021-8025.
66. Cook, G. *Enamines: Synthesis: Structure, and Reactions*; CRC Press, 1987, 247-277, 978-0-824-77764-7.
67. Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive organic synthesis: reduction*; Elsevier, 1991; Vol. 8, 55, 978-0-080-40599-5.

68. Nunez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. Ring-Closing Metathesis Reactions on Azinium Salts: Straightforward Access to Quinolizinium Cations and Their Dihydro Derivatives. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 11, 4166-4176.
69. Kumar, G.; Kaur, A.; Singh, V. (S)-Garner aldehyde derived Baylis-Hillman adduct: A potential substrate for the synthesis of D-lyxo phytosphinosine analogue. *Journal of Chemical Sciences* **2014**, *126*, 6, 1841-1847.
70. Marshall, J. A.; Johnson, W. S. Reduction of steroidal enamines. *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28*, 2, 421-423.
71. Gordon, H.; Freeman, S.; Hudlicky, T. Stability relationships in bicyclic ketones. *Synlett* **2005**, *19*, 2911-2914.
72. Gallantree-Smith, H. C.; Antonsen, S. G.; Görbitz, C. H.; Hansen, T. V.; Nolsøe, J. M.; Stenstrøm, Y. H. Total synthesis based on the originally claimed structure of mucosin. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14*, 36, 8433-8437.
73. Donohoe, T. J.; Garg, R.; Moore, P. R. On the dihydroxylation of cyclic allylic alcohols. *Tetrahedron letters* **1996**, *37*, 19, 3407-3410.
74. Pelletier, R.; Panek, J. S. "t-Butyldimethylsilyl Perchlorate", 2001.
75. Diaba, F.; Bonjoch, J. NMR evidence of the kinetic and thermodynamic products in the NIS promoted cyclization of 1-phenyl-4-pentylamines. Synthesis and reactivity of trans-2-phenyl-5-iodopiperidines. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 11, 3251-3253.
76. Zheng, H.-X.; Xiao, Z.-F.; Yao, C.-Z.; Li, Q.-Q.; Ning, X.-S.; Kang, Y.-B.; Tang, Y. Transition-Metal-Free Self-Hydrogen-Transferring Allylic Isomerization. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 24, 6102-6105.
77. Loutchnikov, A., **2003**.
78. Zhang, Z.; Altaher, M.; Zhang, H.; Wang, D.; Hadjichristidis, N. Synthesis of Well-Defined Polyethylene-Based 3-Miktoarm Star Copolymers and Terpolymers. *Macromolecules* **2016**, *49*, 7, 2630-2638.
79. McBurney, R. T.; Harper, A. D.; Slawin, A. M.; Walton, J. C. An all-purpose preparation of oxime carbonates and resultant insights into the chemistry of alkoxy-carbonyloxy radicals. *Chemical Science* **2012**, *3*, 12, 3436-3444.
80. Kitagawa, O.; Taguchi, T. Iodocarbocyclization and iodoaminocyclization reactions mediated by a metallic reagent. *Synlett* **1999**, *8*, 1191-1199.
81. Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. t-BuOK-Mediated Iodoaziridination Reaction of N-Allylic Tosylamide Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 14, 4842-4845.
82. Mizar, P.; Burrelli, A.; E., G.; Soeftje, M.; Farooq, U.; Wirth, T. Organocatalytic Stereoselective Iodoamination of Alkenes. *Chemistry-A European Journal* **2014**, *20*, 41, 13113-13116.

7 Vedlegg



Figur 46. MS-spekter av forbindelse **82**. (MV:516,98)



Figur 47. MS-spekter av det flersubstituerte indolizidinet **76** (MV: 167,13 g).



Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway