



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2021 30 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese mot et glykokonjugat basert på xylan

Synthesis towards a glycoconjugate based on xylan

Karoline Sætersdal Nilssen

Kjemi og bioteknologi

Forord

Denne oppgaven er skrevet og gjennomført våren 2021. Det praktiske arbeidet med oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil først og fremst takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm og Dr. Simen Antonsen for en interessant oppgave. Takk for god veiledning gjennom hele prosessen, og tilrettelegging i en spesiell situasjon som oppstod grunnet koronapandemien. Deres veiledning og tilbakemeldinger har vært en trygghet i en uforutsigbar tid.

Takk også til Bjørge Westereng og Shaun Leivers for bakgrunnen til prosjektet.

Takk til overingeniør Anne Gravidahl for bestilling av kjemikalier.

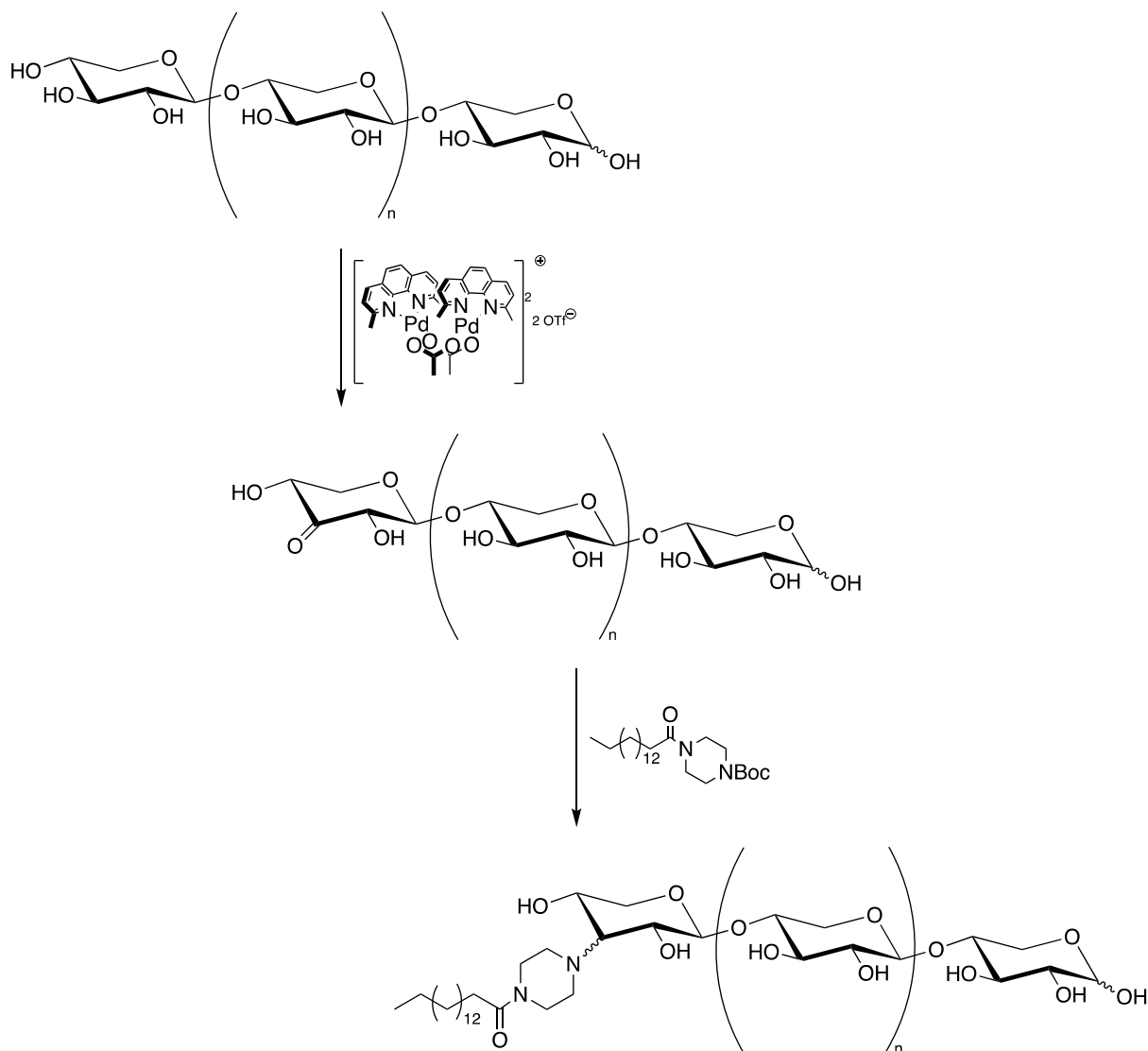
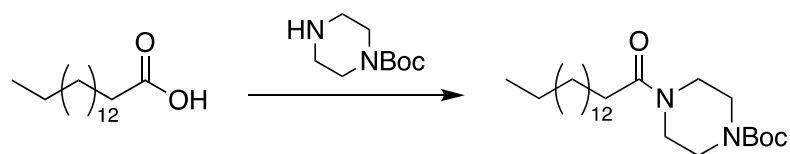
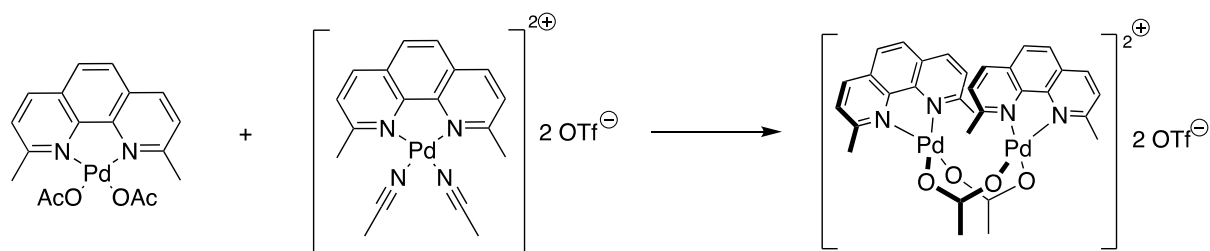
Takk til alle de andre studentene på syntesegruppen for fine dager sammen på laboratoriet.

Til slutt en stor takk til min samboer Jonas, familie, gode venner og mine tålmodige hunder for deres støtte og oppmuntring gjennom hele studiet.

Ås, mai 2021

Karoline Sætersdal Nilssen

Grafisk sammendrag



Sammendrag

I denne oppgaven skulle xylan hentet fra biomasse fra løvtrær modifiseres, og forhåpentligvis gi ønskede reologiske egenskaper i fôr-pellets. I oppgaven skulle en palladiumkatalysator syntetiseres og brukes til å oksidere xylan, som videre skulle modifiseres til et glykokonjugat.

Første del av oppgaven innebar syntese av en palladiumkatalysator. Denne ble laget gjennom tre steg; først ble (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ laget ved å reagere neocuproine og palladium(II)acetat. Videre ble (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ laget ved å reagere produktet fra steg én, (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂, med acetonitril og trifluormetansulfonsyre. Til slutt ble katalysatoren [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ laget ved å reagere produktene fra steg én og to.

Videre skulle katalysatoren brukes til å oksidere den reduserende enden av xylan. Denne oksidasjonen ville oksidert C3 hydroksylgruppen til en karbonylgruppe. Deretter skulle palmitinsyre og *N*-Boc-piperazin kobles sammen i en amidkobling, før piperazin-enheten skulle avbeskyttes. Til slutt skulle amidet kobles til karbonylgruppen på xylankjeden gjennom reduktiv aminering. Denne delen av oppgaven kunne ikke gjennomføres grunnet restriksjoner i forbindelse med koronapandemien.

Abstract

In this thesis, xylan obtained from biomass from hardwood was to be modified, and hopefully give the desired rheological properties in feed pellets. In the task, a palladium catalyst was to be synthesized and used to oxidize xylan, which was to be further modified into a glycoconjugate.

The first part of the task involved the synthesis of a palladium catalyst. This was made through three steps; first, (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Pd(OAc)₂ was made by reacting neocuproine and palladium (II) acetate. Furthermore, (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ was made by reacting the product from step one, (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Pd(OAc)₂, with acetonitrile and trifluoromethanesulfonic acid. Finally, the catalyst [(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ was made by reacting the products from steps one and two.

Furthermore, the catalyst was to be used to oxidize the reducing end of xylan. This oxidation would oxidize the C3 hydroxyl group to a carbonyl group. Then palmitic acid and *N*-Boc-piperazine were to be coupled together in an amide coupling, before the piperazine unit was to be deprotected. Finally, the amide was to be attached to the carbonyl group on the xylan chain through reductive amination. This part of the task could not be completed due to restrictions in connection with the corona pandemic.

Forkortelser

ATP	Adenosin trifosfat (<i>Adenosine triphosphate</i>)
Bn	Benzyl
Boc	Tert-butyloksykarbonyl
Bz	Benzoyl
CBS	Corey–Bakshi–Shibata
CDI	<i>N,N'</i> -karbonyldiimidazol
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DMC	2-klor-1,3-dimetylimidazoliumklorid
DMSO	Dimetylsulfoxid
DNA	Deoksyribonukleinsyre
FAA	Fettsyreamid (<i>Fatty acid amid</i>)
LPMO	<i>Lytic polysaccharide monooxygenases</i>
PUFA	Flerumettet fettsyre (<i>Polyunsaturated fatty acid</i>)
RNA	Ribonukleinsyre
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oksyl eller (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oksidanyl
TMSI	Trimetylsilyliodid

Innholdsfortegnelse

Forord	i
Grafisk sammendrag	ii
Sammendrag	iii
Abstract	iv
Forkortelser	v
Innholdsfortegnelse	vi
1. Introduksjon	1
1.1 Mål med oppgaven.....	1
1.2 Karbohydrater.....	2
1.2.1 Glykokonjugater.....	3
1.2.2 Karbohydratkjemi.....	4
1.2.3 Xylan.....	10
1.3 Regioselektive reaksjoner.....	13
1.4 Kjemisk bakgrunn.....	17
1.4.1 Regioselektiv oksidasjon.....	17
1.4.2 Organometallisk kjemi.....	23
1.4.3 Amidsyntese.....	26
1.4.4 Aminering.....	29
1.5 Syntesestrategi.....	33
2. Resultater og diskusjon	36
2.1 Syntese av palladiumkatalysator.....	36
2.1.1 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (34).....	36
2.1.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ (OTf) ₂ (35).....	37
2.1.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)] ₂ (OTf) ₂ (33).....	37
3. Konklusjon og videre arbeid	38
4. Eksperimentelt	40
4.1 Generelle bemerkninger.....	40
4.2 Syntese av palladiumkatalysator.....	40
4.2.1 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (34).....	40
4.2.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ (OTf) ₂ (35).....	40
4.2.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)] ₂ (OTf) ₂ (33).....	41
4.3 Test av palladiumkatalysator.....	42
4.3.1 Test med mannose.....	42
5. Planlagt fremgangsmåte	43
5.1 Oksidasjon av xylan.....	43

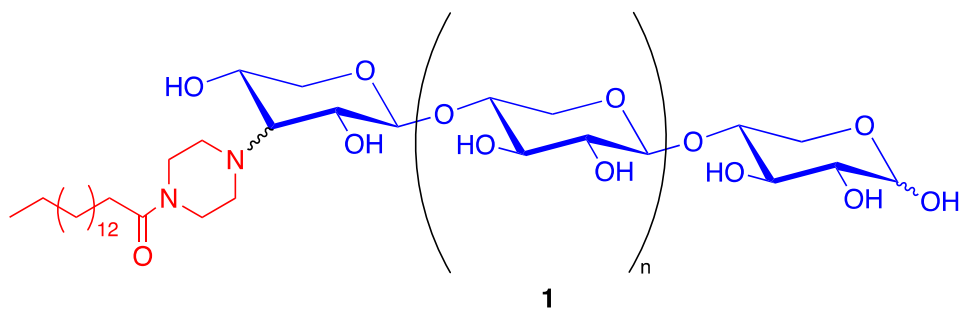
5.5.1 Metode 1 – Chung og Waymouth	43
5.5.2 Metode 2 – Minnaard-gruppen	44
5.2 Amidkobling	44
5.3 Avbeskyttelse av <i>N</i> -Boc	45
5.4 Reduktiv aminering	46
6. Referanser	47
7. Vedlegg	58
7.1 Spektrale data av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (34)	58
7.2 Spektrale data av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ (OTf) ₂ (35)	59

1. Introduksjon

1.1 Mål med oppgaven

Polysakkarider fra plantebiomasse er den største kilden til fornybare kjemikalier på jorden og kan potensielt omdannes til et bredt utvalg av nyttige glykokonjugater. Potensielle anvendelser av glykokonjugater kan være innen terapeutisk medisin, vaksineutvikling, fine kjemikalier, mat- og fôrmodifiserende midler og prebiotika. Westereng *et al.* har jobbet med slike modifikasjoner av glykokonjugater, blant annet ved hjelp av LPMOer (*Lytic polysaccharide monoxygenases*).¹ LPMOer er kraftige enzymer kjent for deres anvendelse i cellulosenedbrytning. Westereng *et al.* benyttet disse enzymene til å spesifikt oksidere ikke-reduserende ender av karbohydrater for å introdusere karbonylgrupper som kunne brukes til kjemisk kobling.¹

Oksidasjon av den ikke-reduserende enden av karbohydrater kan også gjøres kjemisk. Målet med denne oppgaven var å bruke etablerte prosedyrer til å selektivt oksidere et karbohydrat, xylan, og bruke det oksiderte karbohydratet til å syntetisere et glykokonjugat (**1**), vist i figur 1-1. Den planlagte syntesen benyttet en palladiumkatalysator som også måtte syntetiseres.



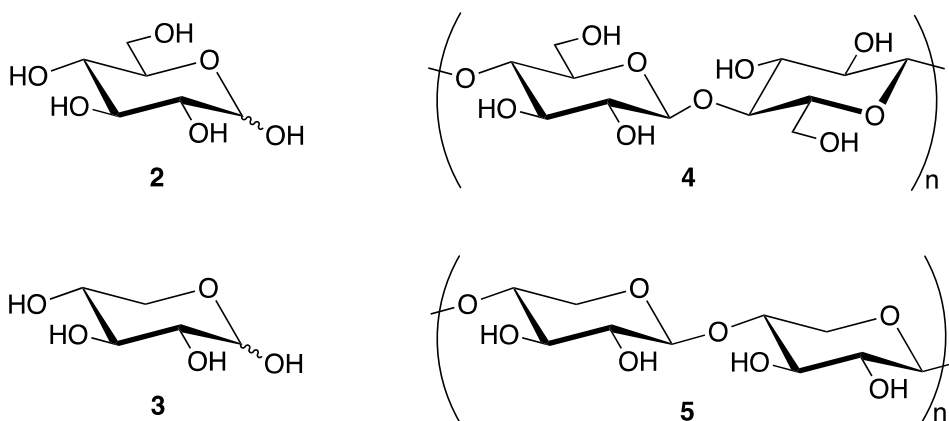
Figur 1-1. En generisk struktur av målmolekylet **1** – et glykokonjugat med en polar (blå) og upolar (rød) ende.

Målmolekylet (**1**) består av både en polar og en upolar del, og er et syntetisk molekyl som ikke forekommer i naturen. Det endelige målet med oppgaven er å benytte biomasseavfall til å produsere forbindelser, som med oppgavens modifiseringer, kan være biologisk viktige. Målmolekylet (**1**) er tenkt til å brukes til å endre reologiske egenskaper i fôr og forhåpentligvis gi ønskede egenskaper i pellets.

1.2 Karbohydrater

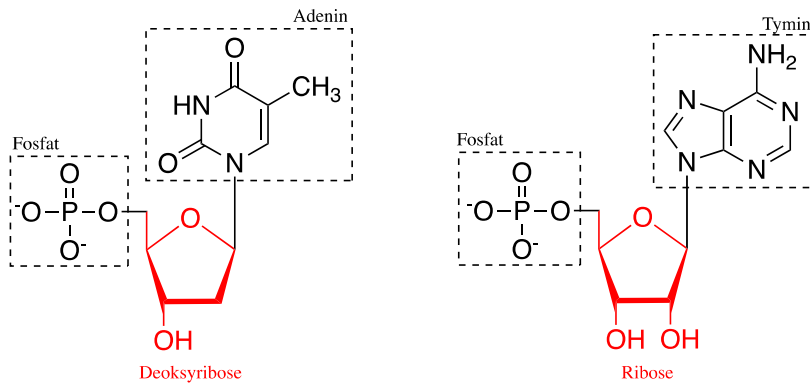
Ordet "karbohydrater" kommer av at den empiriske formelen til disse forbindelsene kan uttrykkes som $C_x(H_2O)_y$, eller med andre ord hydrater av karbon. Imidlertid kan ikke alle karbohydrater falle under denne presise støkiometriske definisjonen, men det gamle navnet har forblitt det samme. Nå defineres heller karbohydrater som polyhydroksyaldehyder, polyhydroksyketoner eller substrater som lager de nevnte forbindelsene ved hydrolyse. Det er i hovedsak to funksjonelle grupper som utgjør de kjemiske egenskapene til karbohydrater; hydroksylgrupper og karbonylgrupper.²

Sakkarider er synonymt med karbohydrater, og har opphav i det latinske ordet for sukker, *saccharum*, etter den søte smaken av noen enkle karbohydrater, som glukose³. Karbohydrater klassifiseres etter deres struktur som monosakkarider (én sukkerenhet), oligosakkarider (to-ti sukkerenheter) eller polysakkarider (flere enn ti sukkerenheter). Glukose (2) og xylose (3) er eksempler på monosakkarider, og cellulose (4) og xylan (5) er eksempler på polysakkarider bestående av henholdsvis glukose- og xyloseenheter (skjema 1-1).



Skjema 1-1. Struktur av glukose (2), xylose (3), cellulose (4) og xylan (5).

En sukkerenhet som finnes i alle levende organismer er ribose. Ribose er en essensiell del av nukleinsyrene som inngår i arvematerialet til alle levende organismer. Ribose og deoksyribose (avledet fra ribose) er sukkerenhetene som inngår i «ryggraden» av henholdsvis RNA og DNA (figur 1-2).



Figur 1-2. Nukleotider som inngår i henholdsvis DNA og RNA.

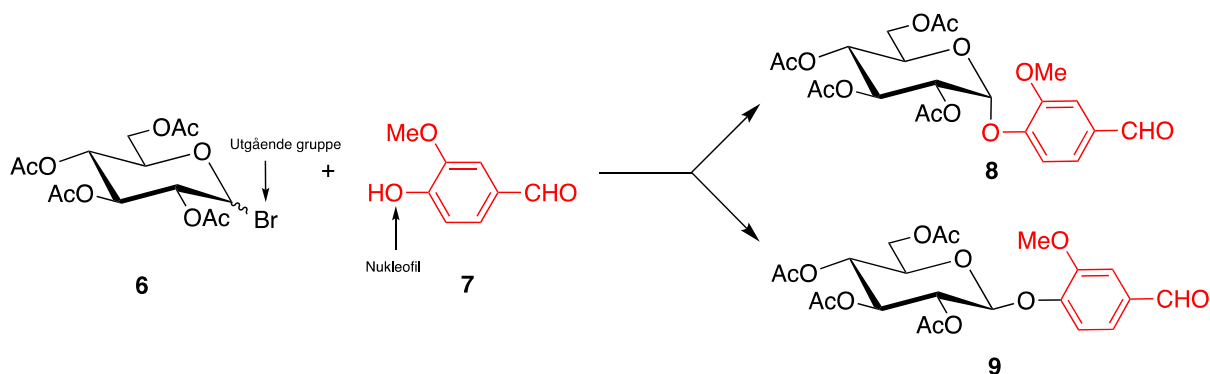
I fotosyntesen er karbohydrater blant de første organiske forbindelsene som produseres. Disse karbohydratene kan brukes som umiddelbar kilde til energi eller som strukturelle komponenter i celleveggen. Cellulose kan eksempelvis brukes som en komponent i celleveggen, men kan også brukes i syntesen av energilagerforbindelser som stivelse. Disse viktige forbindelsene er også mat for andre dyr og mikroorganismer. Under metabolismen brytes lange karbohydratkjeder ned til mindre enheter, eksempelvis glukose, som videre oksideres til pyruvat i glykolyesen. Pyruvat brytes ytterligere ned i sitronsyresyklusen for å gi energi i form av ATP.^{2, 3}

1.2.1 Glykokonjugater

Mer komplekse karbohydrater betegnes ofte som glykaner eller karbohydratpolymerer. Glykaner som danner kovalente bindinger til andre kjemiske forbindelser som proteiner, peptider, lipider eller andre forbindelser kalles glykokonjugater. I tillegg til sine egenskaper som energireservoarer og strukturelle komponenter, kan glykokonjugater være informasjonsbærere. Noen fungerer som signaler mellom celler eller gjenkjenningssteder for ekstracellulære signalmolekyler (for eksempel vekstfaktorer) eller ekstracellulære parasitter (som bakterier eller virus). Andre glykokonjugater kan merke proteiner som for å informere om proteinets intracellulære destinasjon eller om misdannede proteiner skal destrueres. I nær alle eukaryotiske celler er plasmamembranen dekket av et lag med oligosakkarider, som danner en informasjonsrik overflate som cellen viser til sine omgivelser. Disse oligosakkaridene er sentrale i celle-celle-gjenkjennelse og -adhesjon, cellemigrasjon under utviklingsfasen, blodproppdannelse, immunrespons, sårlegning, og andre cellulære prosesser.³

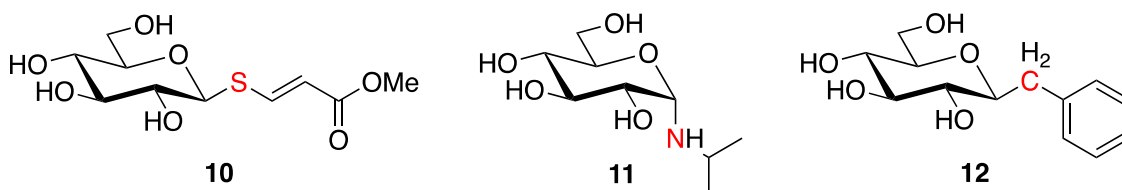
1.2.2 Karbohydratkjemi

Karbohydratkjemi omfavner syntesen, strukturen og funksjonen av karbohydrater. Karbohydrater deler en generell struktur, og det er av denne grunn stor interesse for selektiv formasjon av glykosidbindinger og selektiv reaksjon av hydroksylgrupper, som ofte er avhengig av beskyttelsesgrupper.



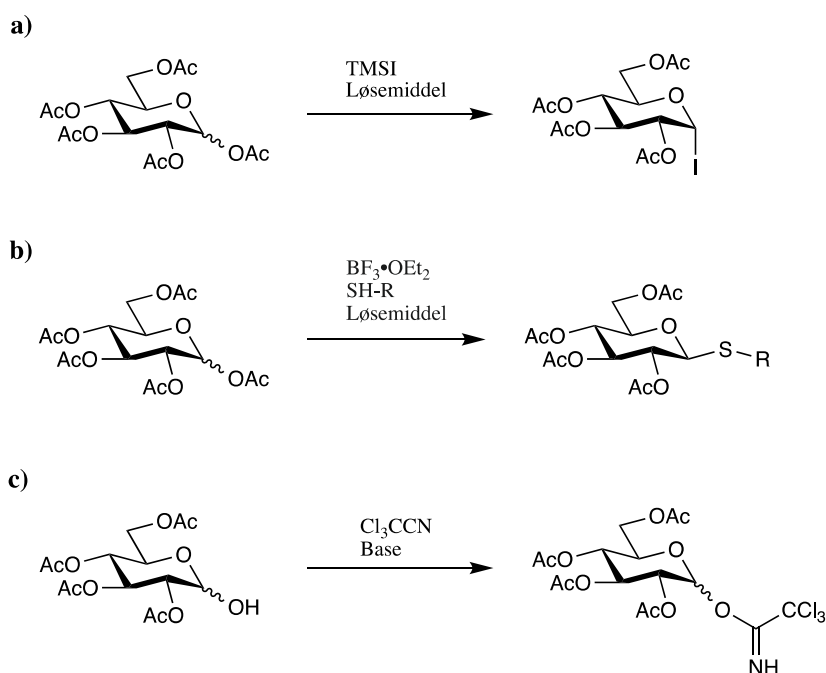
Skjema 1-2. Glykosyleringsreaksjon mellom en glykosyldonor (svart) (6) og en glykosylakseptor (rød) (7) som lager et α - og β -O-glykosid (8 & 9).

En av de mest sentrale reaksjonene i karbohydratkjemi glykosyleringsreaksjonen. I denne reaksjonen dannes det en glykosidbinding mellom en glykosyldonor og en glykosylakseptor (skjema 1-2). En glykosyldonor (6) er et karbohydrat med en utgående gruppe på det anomere karbonet, og en glykosylakseptor (7) er en nukleofilinnholdende forbindelse som vil reagere med det anomere karbonet på glykosyldonoren. Dersom glykosylakseptoren er et aglykon (et ikke-karbohydrat) vil produktet betegnes som et glykosid, men dersom akseptoren er et sakkariid vil produktet være et oligosakkariid.² Glykosyleringen danner et nytt stereogent senter ved glykosidbindingen, og det forventes at det produseres en blanding av produkter med aksial (8) og ekvatorial (9) glykosidbinding, som betegnes henholdsvis α - og β -anomerer. Glykosidbindinger går ofte gjennom oksygen, men er ikke begrenset til oksygen, da S-, N- og C-glykosider er velkjente forbindelser (figur 1-3).



Figur 1-3. Struktur av et S-glykosid (10), N-glykosid (11), og C-glykosid (12).

I tradisjonelle syrekatalyserte reaksjoner vil glykosyldonoren bli aktivert for å danne en elektrofil spesie som vil reagere med den nukleofile glykosylakseptoren. Flere former for aktivering er brukt i dag, blant annet å danne glykosyliodider, tioglykosider og trikloracetimidater. Glykosyliodider kan blant annet lages ved reaksjon med trimetylsilyliodid (TMSI) (skjema 1-3a)⁴, tioglykosider blir ofte laget ved reaksjon med bortrifluorideterat (BF₃•OEt₂) og den ønskede tiolen (SH-R) (skjema 1-3b)⁵⁻⁷, og trikloracetimidater lages ved tilsetning av trikloracetonitril (Cl₃CCN) i et basisk miljø (skjema 1-3c)⁸. De overnevnte reaksjonene utføres på beskyttede sukkerenheter.



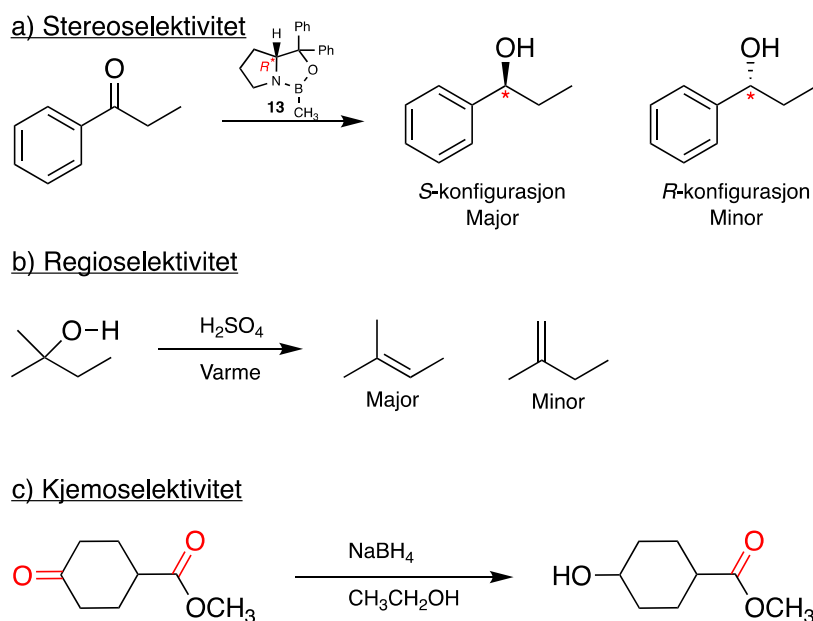
Skjema 1-3. Aktivering av glykosyldonorer. **a)** glykosyliodider⁴, **b)** tioglykosider⁵⁻⁷ og **c)** trikloracetimidater⁸.

1.2.2.1 Beskyttelsesgrupper

Beskyttelsesgrupper brukes aktivt innen organisk syntese av komplekse molekyler. Disse gruppene kan bidra til å spesifikt styre stereo-, regio- og/eller kjemoselektiviteten i en reaksjon. En god beskyttelsesgruppe vil selektivt blokkere den eller de ønskede funksjonelle gruppene, vil være stabil i den påfølgende reaksjonen og vil kunne fjernes under milde betingelser.⁹

Stereo- og regioselektivitet i en reaksjon betyr at en enantiomer eller isomer er favorisert som produkt over en annen. For eksempel, slik som illustrert i skjema 1-4a og -b, er *S*-enantiomeren og det trisubstituerte alkenet er favorisert over henholdsvis *R*-enantiomeren og det disubstituerte alkenet. CBS (Corey–Bakshi–Shibata) oksazaborolidinkatalysatoren (**13**) har gjort det mulig å


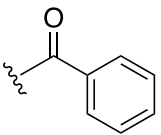
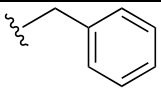
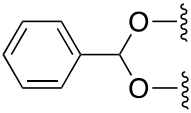
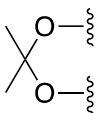
styre stereoselektiviteten i en reaksjon til å nesten utelukkende produsere den ene enantiomeren.¹⁰ Dersom katalysatoren har en *R*-konfigurasjon, slik som i skjema 1-4, vil produktet stort sett være i *S*-konfigurasjon, og omvendt dersom katalysatoren har en *S*-konfigurasjon. Ved kjemoselektivitet er en funksjonell gruppe favorisert over en annen, slik som vist i skjema 1-4c.



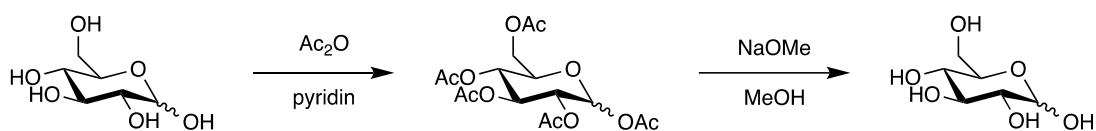
Skjema 1-4. Reaksjoner som demonstrerer a) stereo-, b) regio- og c) kjemoselektivitet. Major = hovedprodukt, Minor = ikke-hovedprodukt.

Karbohydrater inneholder mange funksjonelle grupper, og mange av dem er av samme type; hydroksylgrupper. Ved ønske om kjemoselektiv reaksjon ved kun én av disse gruppene brukes det ofte beskyttelsesgrupper. Beskyttelsesgrupper blokkerer midlertidig de andre funksjonelle gruppene for å unngå reaksjon ved disse. En god beskyttelsesgruppe må møte en rekke krav: 1) den må selektivt reagere med de ønskede funksjonelle gruppene, 2) den må selektivt fjernes med godt utbytte med et reagens som er lett tilgjengelig, 3) den bør danne et derivat, uten å generere nye stereogene sentre, og som lett kan skilles fra sideprodukter, og 4) den bør ha minimalt med funksjon for å hindre andre uønskede reaksjoner.¹¹ Noen av de vanligste beskyttelsesgruppene¹², også brukt under glykosylering, er presentert i tabell 1-1.

Tabell 1-1. Noen av de vanligste beskyttelsesgruppene brukt til å beskytte hydroksylgrupper på karbohydrater.¹²

Funksjonalitet	Beskyttelsesgr.	Struktur	Introduseres med:	Avbeskyttes med:
Ester	Acetyl (Ac)		Ac ₂ O, pyridin	CH ₃ NaO og MeOH, NH ₄ ⁺ og MeOH
	Benzoyl (Bz)		BzCl	CH ₃ NaO og MeOH, NH ₄ ⁺ og MeOH
Eter	Benzyl (Bn)		BnBr, NaH	H ₂ og Pd(C) i EtOH, Na/NH ₃ (l)
Sykliske acetal	Benzyliden		Dimetoksy- metylbenzen, H ⁺	AcOH, TFA
	Isopropyliden		Dimetoksypropan, H ⁺	AcOH

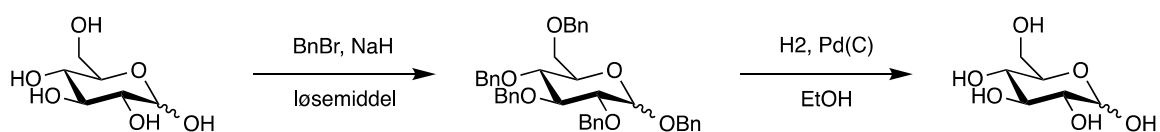
Som vist i tabell 1-1 er acetyl- og benzoylgrupper de mest brukte beskyttelsesgruppene som danner en esterbinding til suktermolekylet. Disse introduseres vanligvis ved bruk av acylhalider eller anhydrider (skjema 1-5).¹³ Avbeskyttelse av disse gruppene skjer normalt ved bruk av natriummetoksid i metanol (skjema 1-5).¹⁴ Denne metoden ble først rapportert av Zémplen og Knutz i 1924^{14, 15}, og disse reaksjonsbetingelsene er derfor også kjent som Zémplenbetingelsene. Avbeskyttelsesreaksjonen er en *O*-avbeskyttelse av acylgrupper ved transesterifisering.¹⁴ Metoksidet angriper karbonylkarbonet til acylgruppen og danner en ny ester med acylgruppen, og hydroksylgruppen på sukkeret står igjen ubeskyttet. De milde betingelsene og generelt gode utbyttene har gjort at denne teknikken er mye brukt i dag.¹⁴



Skjema 1-5. Acetylering med eddiksyreanhydrid og deacetylering ved Zémplenbetingelser

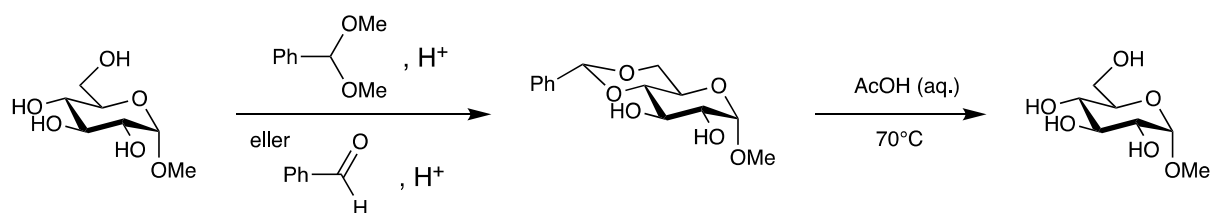
Benzyleter er en av de vanligste beskyttelsesgruppene i eterklassen. Denne beskyttelsesgruppen er resistent mot både sterke syrer og baser¹⁶, og introduseres med benzylbromid og natriumhydrid i et aprotisk polart løsemiddel (MeCN, EtOAc, THF) (skjema 1-6).¹² Dersom det er base-sensitive grupper i molekylet kan Ag₂O brukes som base, alternativt benzyl-

trikloracetimidat eller benzyl-triflat som reagens. Disse alternative metodene er mindre effektive, og kan bare brukes ved beskyttelse av én eller få grupper.¹²



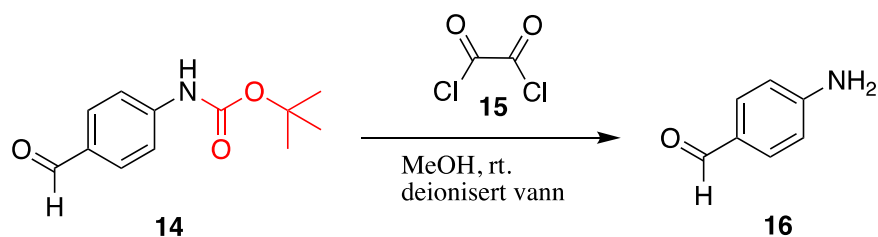
Skjema 1-6. Benzylering og debenzylering av et suktermolekyl.

Sykliske acetaler kan beskytte to hydroksylgrupper om gangen. Benzyliden og isopropyliden er de to mest brukte beskyttelsesgruppene av denne typen. Fordelen med slike beskyttelsesgrupper er at de enkelt kan introduseres regioselektivt og kan modifiseres på mange ulike måter for å gi ulike beskyttelsesmønstre.¹² Beskyttelse med benzyliden skjer under standard acetyleringsforhold; aldehydet eller dimetoksyacetalet fungerer som reagenser sammen med en syrekatalysator (skjema 1-7).¹⁷ Avbeskyttelse av benzylgruppen kan oppnås ved behandling med syrehydrolyse, hvor for eksempel eddiksyre ved høytemperatur kan benyttes (skjema 1-7).¹²



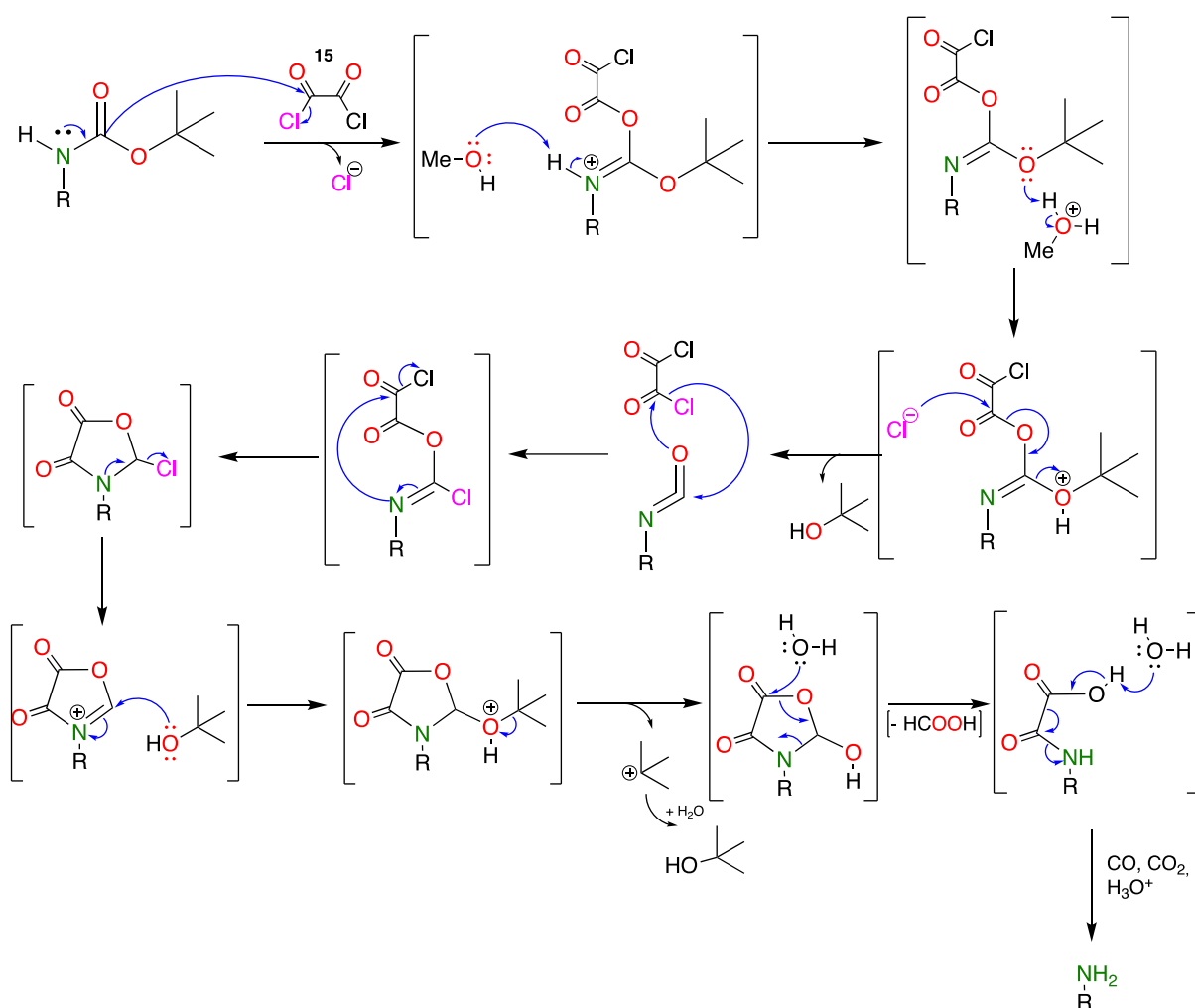
Skjema 1-7. Beskyttelse og avbeskyttelse av isopropyliden eller benzyliden på metyl- α -D-glukopyranosid.

Beskyttelsesgrupper brukes også utenfor karbohydratkjemi og tjener samme formål. En tert-butylloksykarbonylgruppe, eller en Boc-gruppe, er en etablert beskyttelsesgruppe som ofte brukes til å beskytte aminogrupper, slik som for eksempel 4-(Boc-amino)benzaldehyd (**14**) skjema 1-8.¹⁸⁻²⁰ Boc-gruppen er ofte foretrukket i aminobeskyttelse på grunn av dens stabilitet mot nukleofile reagenser, hydrogenolyse og basehydrolyse.^{21, 22}



Skjema 1-8. Avbeskyttelse av 4-(Boc-amino)benzaldehyd (**14**) med prosedyren av George et al.⁹ (Boc = rød)

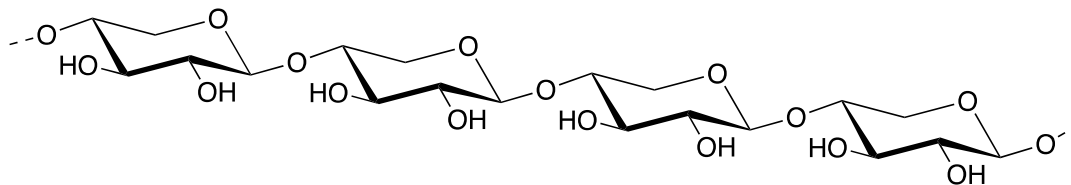
George *et al.*⁹ ønsket å lage en mild avbeskyttelsesprosedyre som skånet sensitive molekyler som ikke tålte sterke avbeskyttelsesmetoder. De foreslo å bruke oksalyklorid (**15**) (Skjema 1-8) som reagens i avbeskyttelsen av Boc-gruppen ettersom oksalyklorid er et lett tilgjengelig organisk reagens med mange anvendelsesområder. De utviklet en prosedyre som brukte 3 ekvivalenter oksalyklorid i metanol, se skjema 1-8, som ga gode til utmerkede utbytter på ulike aromatiske, alifatiske og heterosykliske substrater. Gjennom gasskromatografi studerte George *et al.*⁹ avbeskyttelsen av en modellforbindelse, og ut ifra de observerte mellomproduktene la de frem et forslag til en mulig mekanisme for avbeskyttelsen av *N*-Boc-gruppen, vist i skjema 1-9.



Skjema 1-9. Foreslått mekanisme for avbeskyttelse av *N*-Boc med oksalyklorid (**15**).⁹

1.2.3 Xylan

Karbohydratkjemi utføres stort sett på mono- og disakkarider, og mer sjeldent på større molekyler som oligosakkarider da det er utfordrende å holde oversikt over endringer i større molekyler. Særlig kan det bli vanskelig med oligosakkarider med udefinerte lengder på kjedene sine. Xylan er en slik forbindelse (figur 1-4), og i denne oppgaven skal karbohydratkjemi forsøkes på dette oligosakkaridet hentet fra biomasse av løvtrær.



Figur 1-4. Generisk struktur av xylan

Trær deles inn i to undergrupper, løvtrær og bartrær, og klassifiseres ut ifra treets biologi. Løvtrær er angiospermer og har frøene sine lukket i blomstens eggstokk. Eksempler på løvtrær er bjørk, ask og eik. Bartrær er gymnospermer og hvor treets frø ikke er innelukket. Slike trær er eksempelvis gran, furu og edelgran.²³

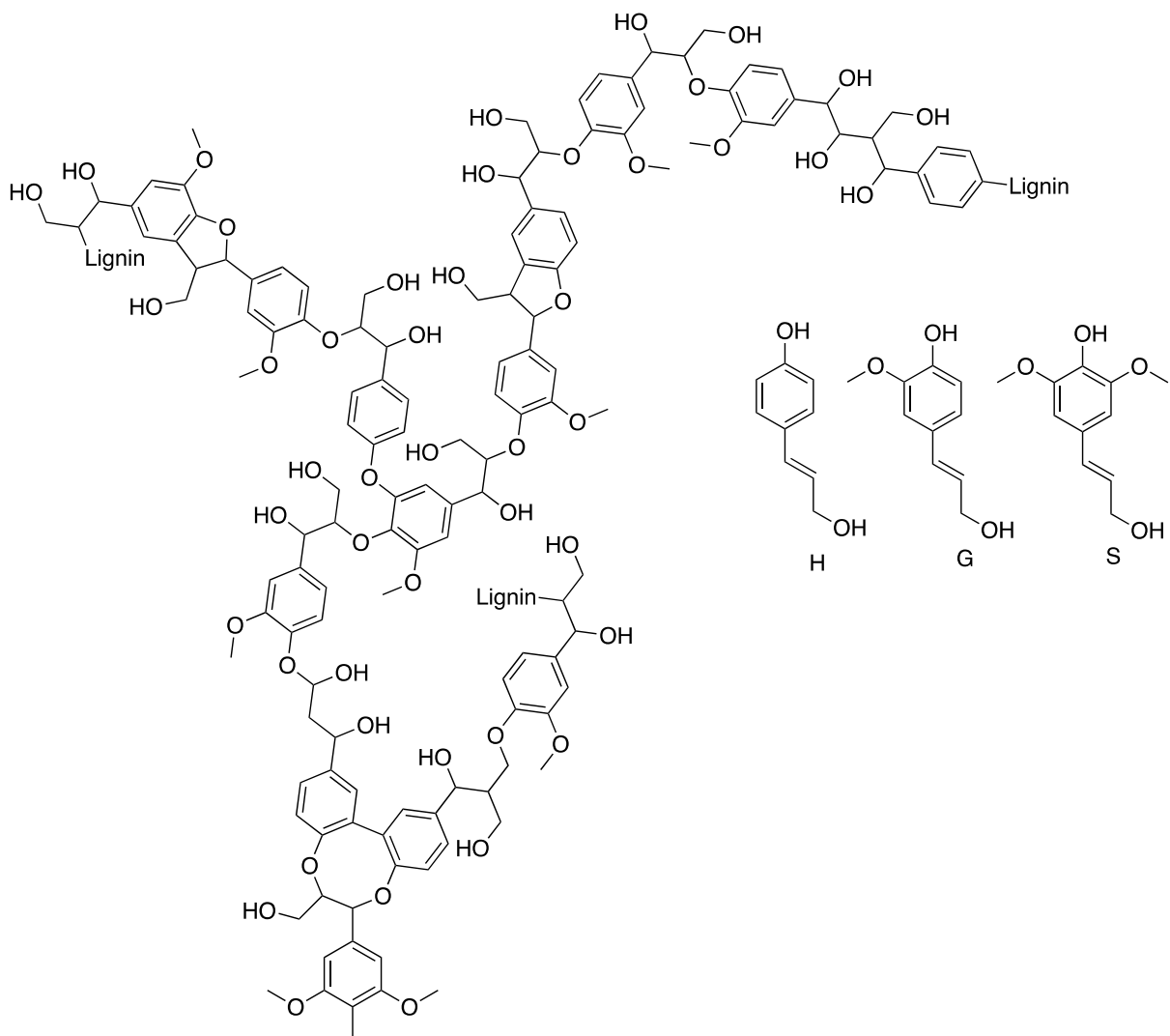
Alt organisk plantemateriale er sammensatt av hovedsakelig tre forskjellige bestanddeler; cellulose, hemicellulose og lignin. Forholdet mellom disse bestanddelene varierer mellom arter og individer, men består vanligvis av 40-50% cellulose, 25-35% hemicellulose og 20-35% lignin. I tillegg vil materialet bestå av noen lipider, proteiner og uorganisk materiale (aske), men dette utgjør ikke mer enn 5-10%.²⁴

Cellulose er den mest utbredte organiske polymeren på planeten. Cellulose er en homopolymer av cellobiose, som er en dimer av β -D-glukose, hvor hver glukoseenhet er rotert 180° i forhold til naboenheten. Dimerene er koblet sammen i en (1-4)-glykosidbinding og kjedene kan inneholde opp til 15 000 enheter.²⁵⁻²⁷

Den andre bestanddelen i plantemateriale er hemicellulose. Dette er en heteropolymer, som i likhet med cellulose har en karbohydrat-rygggrad. Hemicellulose er imidlertid mer kompleks og amorf enn cellulose, og med kortere kjeder på opp til 3 000 enheter. Strukturen er forgrenet og består av flere ulike karbohydrater.²⁵ Den kjemiske sammensetningen av karbohydrater varierer

mellom løvtrær og bartrær, i tillegg til hvor i celleveggen materialet er hentet fra. De to viktigste hemicellulosene er xylan og glukomannan.²⁸

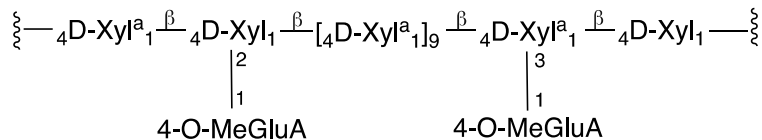
Lignin er den tredje bestanddelen i biomassen, og er det største reservoaret av fornybare aromatiske forbindelser i verden.^{29, 30} Lignin er et komplekst molekyl med forgrening og en amorf struktur som fyller rommet i celleveggen mellom cellulose og hemicellulose.²⁵ Lignin består av tre ulike byggeklosser som kalles monolignoler. Monolignolene er 4-(3-hydroksey-1-propenyl)fenol (**H**), 4-(3-hydroksey-1-propenyl)-2-metoksyfenol (**G**) og 4-(3-hydroksey-1-propenyl)-2,6-dimetoksyfenol (**S**) (figur 1-5).



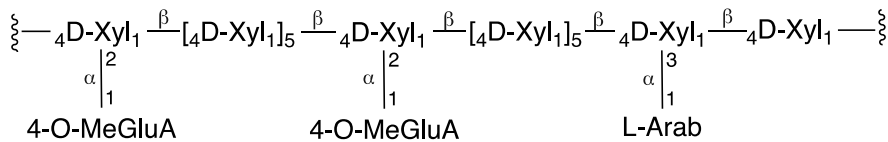
Figur 1-5. Lignin markstruktur og monolignolene; 4-(3-hydroksey-1-propenyl)fenol (**H**), 4-(3-hydroksey-1-propenyl)-2-metoksyfenol (**G**) og 4-(3-hydroksey-1-propenyl)-2,6-dimetoksyfenol (**S**).³¹

Som nevnt er xylan en av de viktigste karbohydratene i hemicellulose. Xylan hentet fra biomasse av løvtrær og bartrær har en ryggrad av β -1,4-bundet xylosemolekyler som er substituert av 1) α -4-O-metylglukuronsyre i C2-posisjonen på xylose, 2) α -arabinose i C2- eller C3-posisjonen på xylose (mest vanlig på bartrær), og 3) acetylestere på C2- eller C3-posisjonen på xylose (mest vanlig på løvtrær) (figur 1-6).²⁸

Xylan - Løvtrær



Xylan - Bartrær



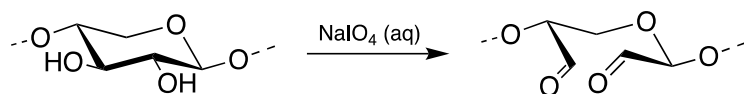
Figur 1-6. Xylanstruktur i løvtrær og bartrær. $D\text{-Xyl}/D\text{-Xyl}^{\alpha} = D\text{-xylose}$ eller $D\text{-xylose}$ acetylerert i C2 posisjon, $4\text{-O-MeGluA} = 4\text{-O-metylglukuronsyre}$, $L\text{-Arab} = L\text{-arabinose}$.³²

Xylan har lenge vært av interesse for materialforskere.³³⁻³⁹ Ikke-modifisert xylan kan ikke brukes i industrien på grunn av xylans dårlige materialeegenskaper. Dagens forskning fokuserer derfor på å modifisere xylan for å øke dens anvendelighet. Kjemiske modifikasjoner som har blitt forsøkt er kationisering^{40, 41}, karboksymetylering^{42, 43}, acylering^{44, 45}, og «polymer grafting»⁴⁶.

En metode for å forbedre materialeegenskapene til xylan er ved oksidasjon. I tillegg til å forbedre materialeegenskapene vil oksidasjonen også utstyre xylan med et reaktivt punkt. Dette reaktive punktet kan virke som en ankergruppe for funksjonelle molekyler, som antigener og enzymer, eller som en reaktiv posisjon som kan binde molekyler fra omgivelsene.⁴⁷

TEMPO oksidasjon, en forkortelse for (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oksyd eller (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oksidanyl oksidasjon, er en metode mye brukt på cellulosematerialer. Denne metoden kan derimot ikke brukes på xylan ettersom xylose (monomeren i xylan) ikke har en primær hydroksylgruppe på C6 posisjonen, slik som glukose (monomeren i cellulose) har. C6 hydroksylgruppen er TEMPO sitt angrepspunkt, og vil derfor ikke kunne angripe xylan.

Derimot har periodat vist seg å løse problemet med oksidasjon av xylan (skjema 1-10), og kan enkelt brukes på både laboratorieskala og industriell skala.^{48, 49}



Skjema 1-10. Oksidasjon av xylan med periodat.⁴⁸

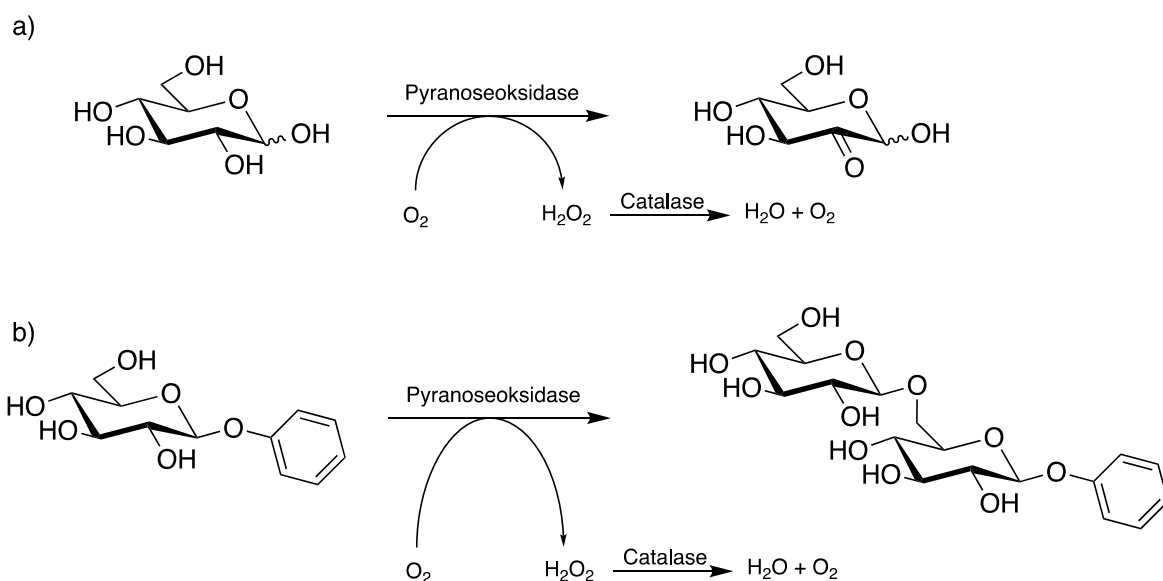
Periodat oksidativ spaltning av vicinale glykoler ble oppdaget av Malaprade⁵⁰, og siden da har reaksjonen funnet anvendelse i syntese og som et analytisk verktøy i karbohydratkjemi. Kjemisk modifisering av polysakkarider av periodater produserer dialdehydpolymerer, som har en rekke interessante applikasjoner innen vevsteknikk^{51, 52}, legemiddeltilførsel^{53, 54}, som flokkuleringsmidler⁵⁵ og for separasjon av ionebytte.⁵⁶

1.3 Regioselektive reaksjoner

Innen karbohydratkjemi er som nevnt bruk av beskyttelsesgrupper svært utbredt. Beskyttelsesgrupper tillater regio- og stereoselektivitet ved reaksjoner som eksempelvis glykosylering.⁵⁷ Beskyttelsesgrupper kan derimot ofte gjøre en syntese logistikkmessig ineffektiv, både med hensyn til antall syntesetrinn og atomøkonomi og mengde reagens, løsningsmidler etc. som trengs. Med karbohydrater kan beskyttelses- og avbeskyttelsestrinnene føre til spaltning av indre glykosidbindinger i lengre oligosakkarider. Selektiv oksidasjon av karbohydrater uten bruk av beskyttelsesgrupper har historisk sett vært begrenset til enzymer⁵⁸, men i nyere tid har interessen for å gjøre dette kjemisk økt.

Freimund *et al.*⁵⁸ oksiderte karbohydrater med pyranoseoksidase fra *Peniophora gigantea*, og fant at enzymet effektivt kunne oksidere et vidt spekter av substrater, men at den enzymatiske aktiviteten varierte mellom ulike substrater. De observerte regioselektiv oksidasjon ved C2 og C3, men også hydrolyse av glykosidbindinger i disakkarider og overføring av glykosylenheter som dannet disakkarider (skjema 1-11). Dette antydte at enzymet hadde to egenskaper, både oksidative og hydrolytiske egenskaper. På grunn av den varierende enzymaktiviteten var ikke denne metoden egnet for allsidig oksidasjon av karbohydrater. Haltrich-gruppen forsøkte også enzymatisk oksidasjon med pyranosedehydrogenase fra *Agaricus meleagris*.^{59, 60} De observerte vellykket oksidasjon med denne metoden, men oksidasjonen var ikke selektiv og produserte

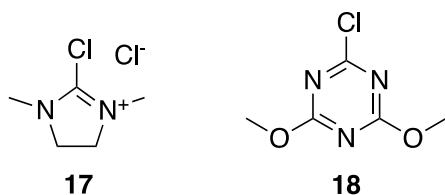
flere ulike produkter for hvert substrat. Derfor var heller ikke denne metoden egnet for stereo- og regioselektiv syntese.



Skjema 1-11. a) Oksidasjon av *D*-glukose med pyranoseoksidase b) Overføring av glukoseenheter fra fenyl- β -*D*-glukose til fenyl- β -*D*-glukose- β (1-6)-*D*-glukose med pyranoseoksidase.⁵⁸

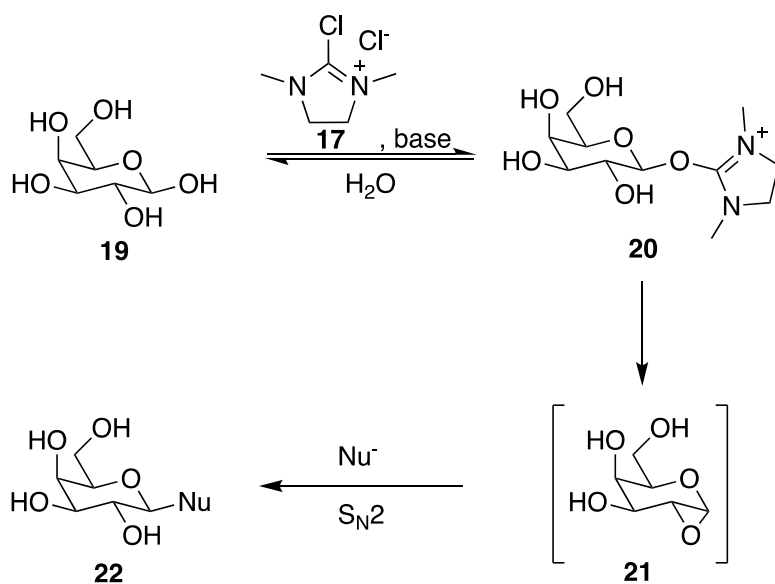
Ved kjemiske metoder for selektiv reaksjon på karbohydrater har ofte det anomere karbonet eller en primær hydroksylgruppe blitt reagert. Til nå har det blitt gjort lite arbeid med å utvikle metoder for selektiv reaksjon på de sekundære hydroksylgruppene. En grunn til dette er at det er betydelig enklere å reagere den funksjonelle gruppen på det anomere karbonet. På et ubeskyttet monosakkarid er pK_a -verdien av den anomere hydroksylgruppen betydelig høyere enn de andre hydroksylgruppene ($pK_a \sim 12.1-12.5$).⁶¹⁻⁶⁴ Den anomere hydroksylgruppen har dermed nukleofile egenskaper som skiller seg fra de andre hydroksylgruppene, en egenskap som tillater selektive reaksjoner ved den anomere hydroksylgruppen.

Bruk av 2-klor-1,3-dimetylimidazoliumklorid (DMC) (**16**) (figur 1-7) i organisk syntese har vært aktuelt siden 1972 da det ble brukt til amidering av penicillansyre⁶⁵, men fikk ikke mange bruksområder⁶⁶ før den ble utviklet til å være et allsidig dehydreringsmiddel som kunne erstatte disykloheksylcarbodiimid (DCC) av Isobe og Ishikawa sent på 1990-tallet.⁶⁷⁻⁶⁹ Et tiår senere innså Shoda og medarbeidere den potensielle bruken av **16** innen karbohydratkjemi for selektive reaksjoner på det anomere karbonet.⁷⁰



Figur 1-7. Struktur av 2-klor-1,3dimetylimidazoliumklorid (DMC) (17) og 2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin (18).

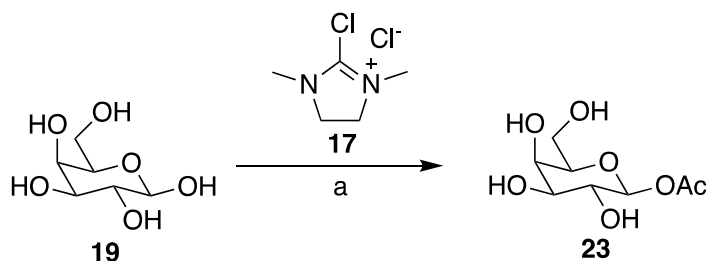
Nøkkelen til selektiv aktivering av det anomere senteret med DMC er den økte surheten av den anomere hydroksylgruppen. Shoda *et al.*'s prosedyre viser at reaksjonen krever et basisk miljø (skjema 1-12), hvor det antas at den anomere hydroksylgruppen deprotoneres. Deprotoneringen øker nukleofilisiteten av den funksjonelle gruppen på det anomere karbonet i så stor grad at den deprotonerte gruppen utkonkurrerer både vann og de andre hydroksylgruppene som nukleofil for reaksjonen med DMC (17).



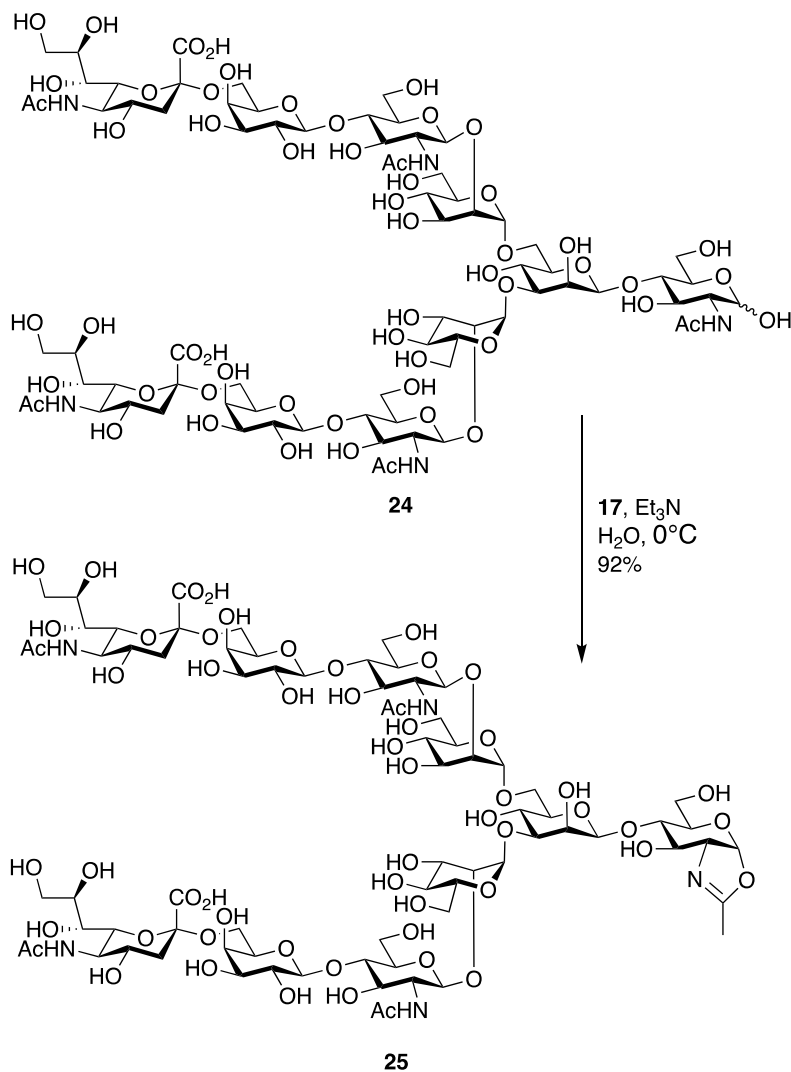
Skjema 1-12. Foreslått mekanisme av DMC (17) aktivering av ubeskyttet galaktose.⁷¹

DMC (17) er tydelig elektrofil og kan bli angrepet av en nukleofil på karbonatomet mellom nitrogenatomene i imidazolringen. Videre må en god nukleofil forbindelse tilsettes, som kan utkonkurrere både vann og andre hydroksylgrupper fra suktermolekyler for å koble seg til det aktiverte intermediet (21) (skjema 1-12). Shoda gruppen brukte denne metoden på både ubeskyttede mono- og oligosakkarider ved hjelp av både 2-klor-1,3dimetylimidazoliumklorid (DMC) (17) og 2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin (18) (figur 1-7) som aktiveringsmidler.⁷²⁻⁷⁴ Fairbanks er blant dem som har jobbet videre med Shoda-gruppens funn, og har blant annet

brukt DMC til å selektivt acetylere ubeskyttede sukkere (skjema 1-13).⁷⁵ Shoda gruppens prosedyre har også blitt vist å fungere på større, forgrenede oligosakkarider med svært gode utbytter, illustrert i skjema 1-14.⁷¹



Skjema 1-13. Selektiv acetylering av det anomere hydroksylgruppen av galaktose (**19**) i vann. Reagenser og forhold: a) Et₃N (10 ekvivalenter), AcSH (5 ekvivalenter), H₂O, 0°C, så DMC (**17**) (3 ekvivalenter), 30 minutter, 78% utbytte, kun β-anomerer.⁷⁵

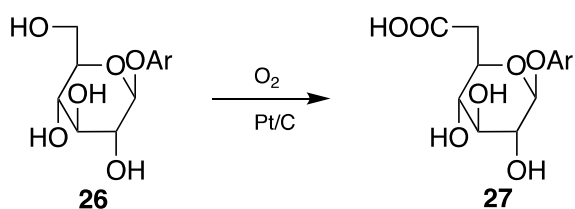


Skjema 1-14. Produksjon av N-glykanoksazoliner (**25**) fra N-glykaner (**24**) isolert fra naturlige kilder med prosedyren av Shoda et al.^{71, 73}

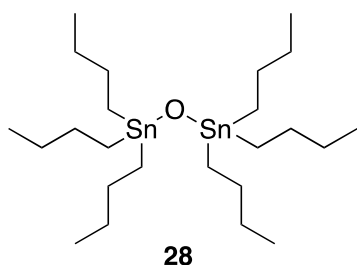
1.4 Kjemisk bakgrunn

1.4.1 Regioselektiv oksidasjon

En annen metode for selektiv modifikasjon av karbohydrater er selektiv oksidasjon. Dersom den primære hydroksylgruppen på et monosakkarid oksideres til en karboksylgruppe dannes det som betegnes som en uronsyre.⁷⁶ Uronsyre er en klasse av sukkersyrer og kjennetegnes ved den relative reaktivitet av hydroksylgruppene sine, sin motstand mot hydrolyse av *O*- og *N*-glykosidbindinger og sin tendens til å gjennomgå β -eliminasjon.⁷⁶ Syntesen av uronsyre fenyl- og naftyl- β -D-glukuronid (**27**) fra de korresponderende arylglykosidene (**26**) (skjema 1-15) er et eksempel på uronsyresyntese fra oversiktsartikkelen til Timoshchuk hvor sentrale synteseveier av uronsyre er samlet.⁷⁶



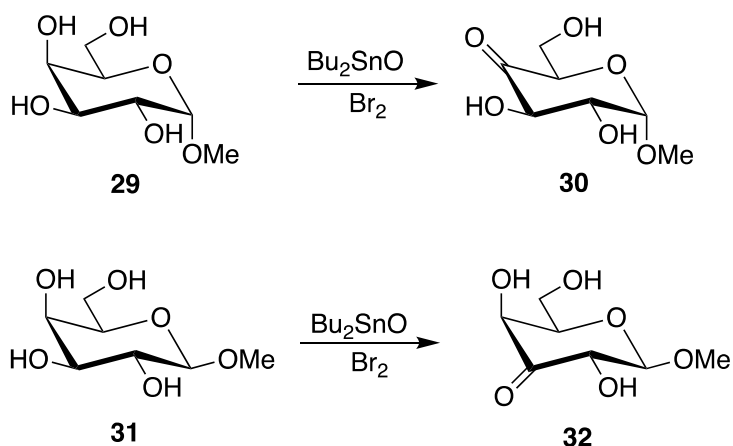
Skjema 1-15. Syntesen av fenyl- og naftyl- β -D-glukuronider (**27**) fra de korresponderende arylglykosidene (**26**)⁷⁶



Figur 1-8. Struktur av bis(tributyltin)oksid (**28**)

En av de første publikasjonene om regioselektiv oksidasjon av sekundære hydroksylgrupper på ubeskyttede karbohydrater behandlet karbohydratene med bis(tributyltin)oksid (**28**) (figur 1-8) etterfulgt av brominolyse og oppnådde oksidasjon av de fleste av de undersøkte forbindelsene.⁷⁷ Tsuda *et al.*⁷⁷ avdekket også et mønster ved oksidasjonen, som viste at oksidasjonen ville skje ved C-4 for glykosider som hadde en aksial glykosidbinding (**29**), og ved C-3 for de som har en ekvatorial glykosidbinding (**31**), slik som vist i skjema 1-16. I tillegg fant de at det vil skje en aksial oksidasjon for *cis*-1,2-glykoler. Muramatsu⁷⁸ sitt arbeid på regioselektiv oksidasjon av 1,2-diol enhetene av galaktopyranosider viser det samme mønsteret som presentert av Tsuda

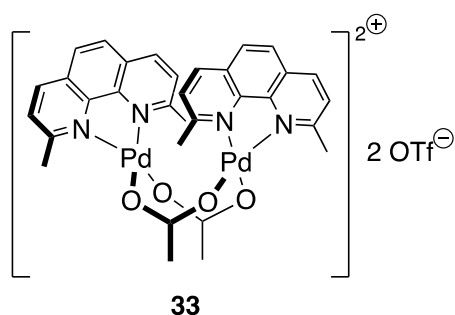
et al. Disse metodene for selektiv oksidasjon er begrenset av den store støkiometriske mengden av organotinreagenser de krever.⁷⁹



Skjema 1-16. Oksidasjon av metyl α -D-Galaktopyranosid (29) og metyl β -D-Galaktopyranosid (31) med bis(tributyltin)oksid-brom.⁷⁷

1.4.1.1 Overgangsmetall-katalysator

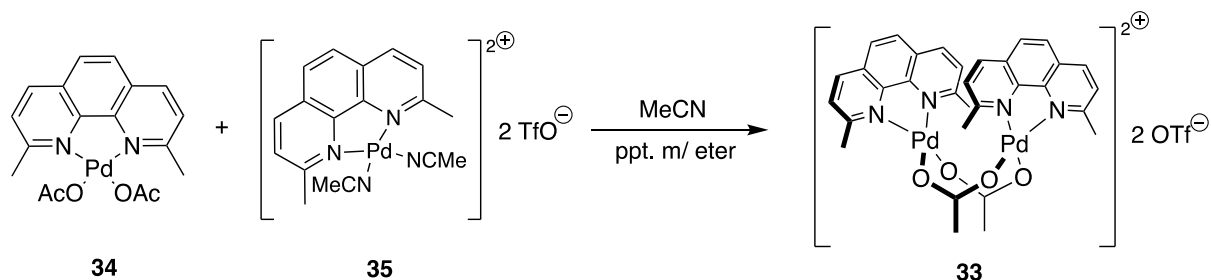
Overgangsmetall-katalysatorer har ofte blitt anvendt ved selektiv oksidasjon av sekundære hydroksylgrupper på karbohydrater. Et gjennombrudd ble gjort av Waymouth-gruppen, da de var de første til å syntetisere og ta i bruk palladiumkatalysatoren [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$ (33), som også omtales som Waymouth-katalysatoren (figur 1-9).⁸⁰



Figur 1-9. Struktur av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$ (33)

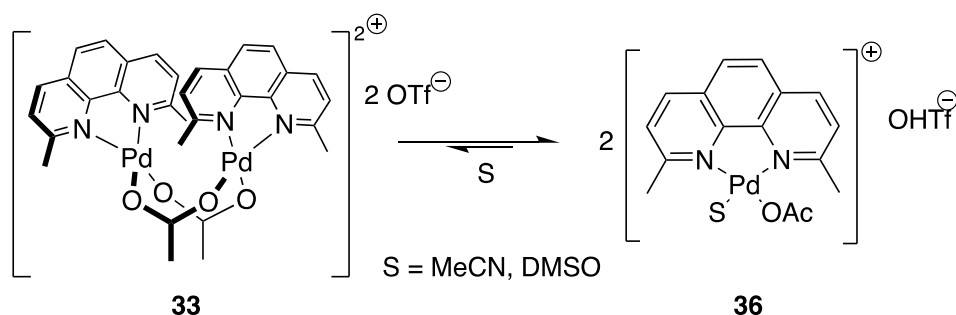
Waymouth-gruppen ønsket å utvikle en svært aktiv oksidasjonskatalysator for potensiell bruk i brenselceller med lav temperatur, og undersøkte derfor aktive katalysatorsystemer som ville bidra i oksidative transformasjoner, særlig de som var aktive ved romtemperatur. De jobbet ut ifra det som på den tiden var ny forskning, nemlig å bruke et ligert palladium(II)kompleks som

kunne gjennomføre en selektiv oksidativ transformasjon med luft som terminal oksidant.^{81, 82} De ønsket særlig en katalysator som kunne oksidere alkoholer til aldehyder og ketoner, noe som hadde være et tema for mange tidligere publikasjoner. Waymouth-gruppen bestemte seg for å ligere palladium(II)komplekset med både et basisk, koordinerende acetation og et ikke-koordinerende triflat-motjon som de håpet ville gi en svært aktiv alkoholoksidierende katalysator.⁸⁰



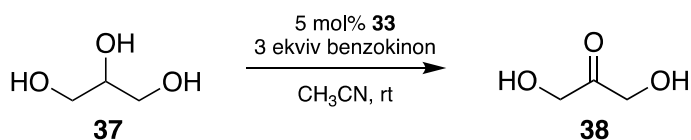
Skjema 1-17. Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (**33**).⁸⁰

Katalysatoren ble syntetisert ved å proporsjonere (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**) og ditriflatanalogen (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**) (fremstilt ved å behandle **34** med trifluormetansulfonsyre) i acetonitril, som vist i skjema 1-17. Undersøkelser med ¹H NMR spektroskopi viste at forbindelsen spesifiserer som en dimer og monomer i rask likevekt, slik som skjema 1-18 illustrerer.⁸⁰



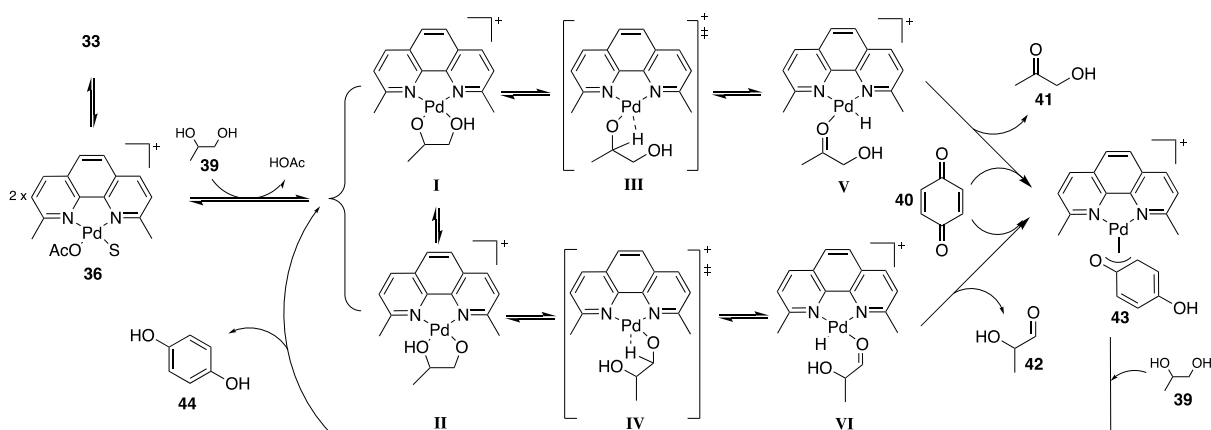
Skjema 1-18. Resonans av palladiumkatalysatoren.⁸⁰

Etter publikasjonen av den nye katalysatoren presenterte Waymouth-gruppen en kjemoselektiv katalytisk oksidasjon av glyserol og 1,2-propandiol ved hjelp av palladiumkomplekset (**33**) i løsning med enten benzokinon eller luft som terminal oksidant.⁸³ De viste at ved bruk av 5 mol% palladiumkompleks og 3.0 ekvivalenter av benzokinon i acetonitril ved romtemperatur ble 97% av glyserolen konvertert i løpet av 15 minutter, med en selektivitet for ketonproduktet på 99% (skjema 1-19).



Skjema 1-19. Selektiv oksidasjon av glyserol (**37**) til dihydroksyacetone (**38**).

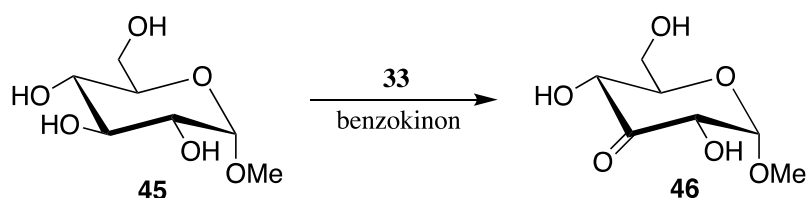
Under de samme betingelsene, men løst i DMSO konverterte de også 98% av 1,2-propandiol i løpet av 20 minutter med en selektivitet på 96% for ketonproduktet. Ved oksidasjon av 1- og 2-heptanol var reaksjonen i motsetning saktegående og var ikke selektiv (10 timer, 45:55 keton/aldehyd). I samme publikasjon presenterte Waymouth-gruppen et forslag til mekanismen for den katalytiske oksidasjonen av 1,2-propandiol (**39**), gjengitt i skjema 1-20.⁸³



Skjema 1-20. Foreslått mekanisme for katalytisk oksidasjon av 1,2-propandiol ved hjelp av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (**33**) med 1,4-benzokinin(**40**) som terminal oksidant.⁸³

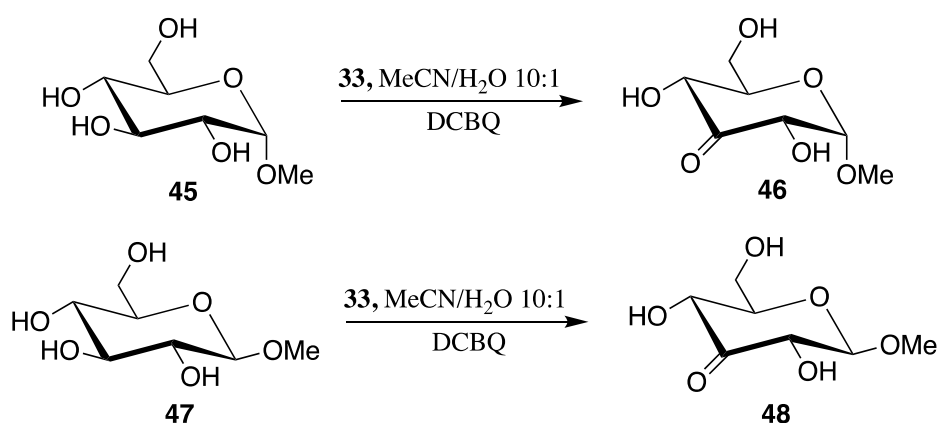
Som nevnt observerte Waymouth-gruppen en høyere selektivitet for oksidasjonen av glyserol og 1,2-propandiol enn for 1- og 2-heptanol.⁸³ De mente at dette antydte at de produktbestemmende trinnene for intra- og intermolekylær oksidasjon var ulike. En mulighet var at β -hydrid-eliminering ikke var det eneste produktbestemmende steget, men at både den reversible dannelsen av palladiumalkoksider og β -hydrid-eliminering bidro til selektiviteten. Dersom β -hydrid-eliminering var det eneste produktbestemmende steget ville de relative ratene for β -hydrid-eliminering for primære og sekundære alkoholer være ulike for 1,2-dioler og monoalkoholer. Alternativt, hvis β -hydrid-elimineringen var reversibel, så kunne selektiv forskyvning av det bundne ketonet fra Pd-H intermedietet forklare den høye selektiviteten for hydroksyketonformasjonen.⁸³

Minnaard-gruppen tok i bruk Waymouths katalysator og var med det de første til å publisere en katalytisk regioselektiv oksidasjon av ubeskyttede pyranosylglykosider, både mono- og disakkarider, til de korresponderende ketosakkaridene.⁷⁹ De hentet inspirasjon fra arbeidet til Waymouth-gruppen om palladiumkatalysert oksidasjon av glyserol og 1,2-propandiol.⁸⁰ Minnaard-gruppen ønsket å undersøke om katalysatoren kunne skille mellom de ulike sekundære hydroksylgruppene i karbohydratene, og gjennomføre selektiv oksidasjon. Minnaard-gruppen innledet forsøket med å behandle metyl- α -D-glukopyranosid (**45**) med katalysatoren (**33**) (2.5 mol%) i en vandig løsning av acetonitril med benzokinon som terminal oksidant, vist i skjema 1-21. Med ¹H NMR og IR spektroskopi fant de at produktet **46** hadde blitt dannet.



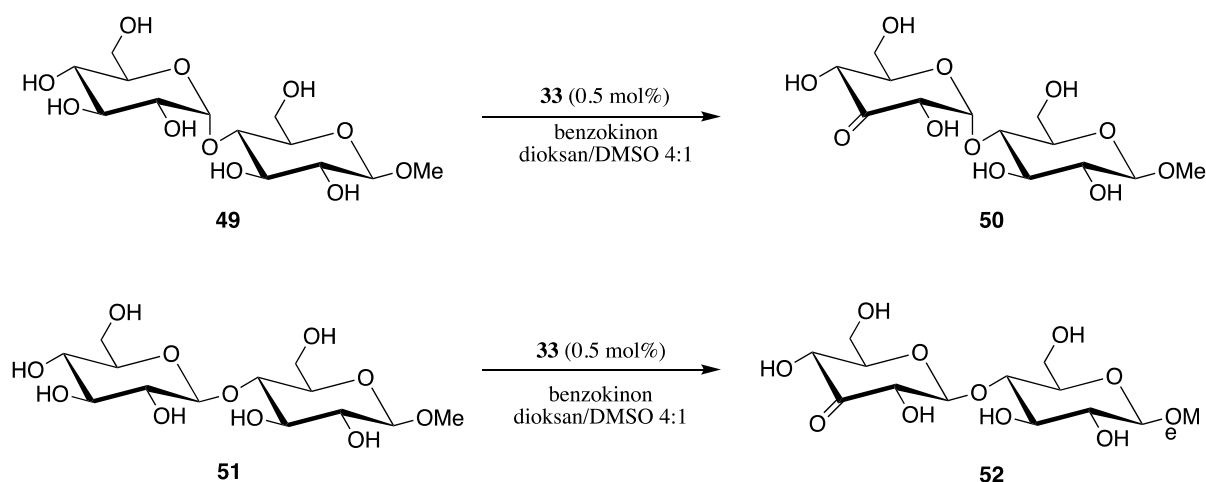
Skjema 1-21. Selektiv oksidasjon av metyl- α -D-glukopyranosid (**45**)

Da Minnaard-gruppen forsøkte samme reaksjon med DMSO som løsemiddel ble reaksjonstiden merkbart redusert, som førte til at de forsøkte å optimalisere katalyatorsystemet ytterligere. Ved forsøk med diklorbenzokinon (DCBQ) i stedet for benzokinon ble en raskere reaksjonstid oppnådd, men reaksjonen krevde større mengder katalysator, 1.1 mol% fremfor 0.5 mol% med benzokinon. Det ble også forsøkt å ha oksygen som terminal oksidant, men dette førte til en svært treg reaksjon, hvor 2.5 mol% katalysator og 48 timer ikke var nok til å oppnå en fullstendig konvertering av utgangsstoffet.⁷⁹



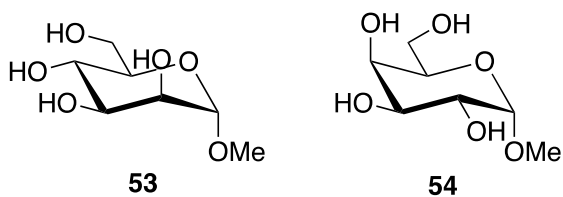
Skjema 1-22. Oksidasjon av metyl- α -D-glukopyranosid (**45**) og metyl- β -D-glukopyranosid (**47**).⁷⁹

Isolasjon av produktet **46** var opprinnelig problematisk grunnet produktets polaritet og antatte syre- og basesensitivitet. Når reaksjonen ble utført i vandig acetonitril viste det seg at **46** kunne isoleres rent og i 96% utbytte ved påfølgende vasking med eter og toluen, etterfulgt av fordampning av restvannet.⁷⁹ I tilfellene hvor reaksjonen ble utført i DMSO ble hele blandingen perklorert over en kullkolonne med vann som elueringsmiddel. Denne behandlingen fjernet det meste av løsemiddelet, og påfølgende kromatografi på silikagel ved bruk av en mikstur av CH₂Cl₂/aceton/metanol/vann resulterte i det rene produktet, en metode inspirert av Besset *et al.*⁸⁴ Minnaard-gruppen oksiderte en rekke karbohydrater, hvor noen av forsøkene er gjengitt i skjema 1-22 og skjema 1-23. De oppnådde et utbytte av **46**, **48**, **50** og **52** på henholdsvis 96%, 85%, 69% og 53%.⁷⁹



Skjema 1-23. Selektiv oksidasjon av metyl β-D-maltosid (**49**) og metyl β-D-cellobiosid (**51**).⁷⁹

Gjennom sine forsøk fant Minnaard-gruppen at katalysatoren hadde en selektivitet for å oksidere C3 hydroksylgruppen, men de kunne ikke forklare selektiviteten i sin helhet på tidspunktet.⁷⁹ Ut ifra sine forsøk hadde de vist at stereokjemien på det anomere senteret C1 eller typen substituent på C1 var ikke relevant for reaksjonens forløp. De viste også at heller ikke C2 hydroksylgruppen spilte inn, ettersom den kunne utelates eller utveksles med en acetamidsubstituent og fortsatt oppnå samme resultat. Derimot viste de at metyl α-mannopyranosid (**53**) og metyl α-galactopyranosid (**54**) (figur 1-10) med henholdsvis aksial C2 hydroksylgruppe og aksial C4 hydroksylgruppe ikke ble selektivt oksidert. Den primære C6 hydroksylgruppen forble uberørt ved alle forsøkene, i tråd med observasjonene av Waymouth-gruppen. Minnaard-gruppen fant heller ikke at substitusjoner påvirket selektiviteten av oksidasjonen.⁷⁹



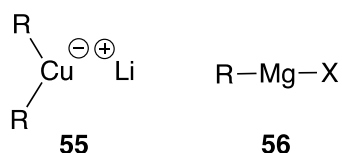
Figur 1-10. Struktur av metyl α -mannopyranosid (**53**) og metyl α -galactopyranosid (**54**)

Minnaard-gruppen hadde en hypotese om at e regioselektiviteten til katalysatoren kunne skyldes en kinetisk kontrollert koordinasjon av katalysatoren til C3 hydroksylgruppen, etterfulgt av deprotonering og påfølgende hydrid-eliminasjon. Om katalysatoren samtidig var koordinert med C4 hydroksylgruppen var ikke helt klart, men dette kunne ha forklart den selektive oksidasjonen av disakkaridene **49** og **51** på den venstre enheten, men sterisk hindring kunne også forårsaket den samme effekten.

1.4.2 Organometallisk kjemi

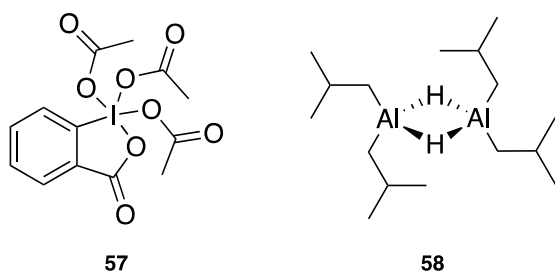
Organometallisk kjemi er studiet av organometalliske forbindelser, forbindelser bestående av minst én kovalent binding mellom et karbonatom i et organisk molekyl og et metall, inkludert alkaliske, jordalkaliske og overgangsmetaller, og noen ganger utvidet til å omfatte metalloider som bor, silisium og selen.⁸⁵ Det beslektede, men egne uttrykket "metallorganisk forbindelse" refererer til metallholdige forbindelser som mangler direkte metall-karbonbindinger, men som inneholder organiske ligander. Feltet organometallisk kjemi kombinerer aspekter av tradisjonell uorganisk og organisk kjemi.⁸⁶

Organometalliske forbindelser brukes mye både støkiometrisk i forskning og i industrielle kjemiske reaksjoner. De kan også brukes som katalysatorer for å øke hastigheten på slike reaksjoner, hvor målmolekyler inkluderer polymerer, legemidler og mange andre typer praktiske produkter. Eksempler på organometalliske forbindelser inkluderer Gilman-reagenser (**55**), som inneholder litium og kobber, og Grignard-reagenser (**56**), som inneholder magnesium (figur 1-11). Et naturlig forekommende organometallisk kompleks er metylkobalamin (en form for vitamin B12), som inneholder en kobolt-metylbinding.⁸⁷

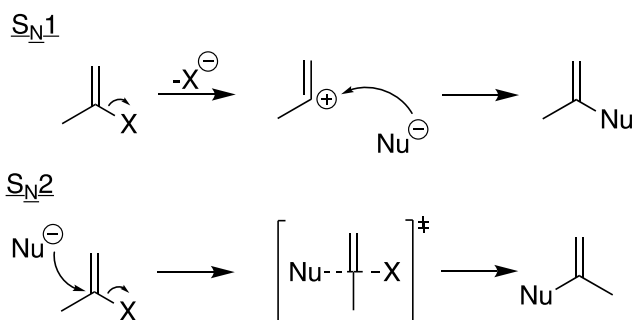


Figur 1-11. Generell struktur av Gilman-(55) og Grignard-reagenser (56). R = Organisk gruppe, X = halogen.

Flere Nobelpriser har blitt delt ut til innenfor feltet organometallisk kjemi, blant annet for metodeutviklingen av metallkatalysert alkenmetatase til Yves Chauvin, Robert Grubbs og Richard Schrock i 2005⁸⁸ og for palladiumkatalysert krysskobling i organisk syntese til Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki i 2010⁸⁹. Mange metallorganiske forbindelser brukes også i oksidasjons- og reduksjonsreaksjoner, slik som eksempelvis Dess-Martin periodinane (57) og diisobutylaluminium (DIBAL-H) (58) (figur 1-12).



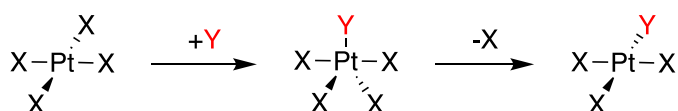
Figur 1-12. Struktur av Dess-Martin periodinane (57) og DIBAL-H (58)



Skjema 1-24. S_N1- og S_N2-mekanisme.

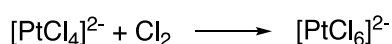
Mange organiske molekyler kan syntetiseres ved hjelp av organometalliske komplekser og deres reaksjoner. Assosiativ substitusjon er eksempelvis en slik reaksjon og beskriver en prosess hvor forbindelser bytter ligander. Terminologien brukes vanligvis om koordinerings- og organometalliskekomplekser, men likner på S_N2-mekanismen i organisk kjemi (skjema 1-24). Assosiative reaksjonsveier karakteriseres av binding av den angripende nukleofilen for å gi et kortvarig mellomprodukt etterfulgt av tap av en annen ligand (skjema 1-25). Komplekser

som gjennomgår assosiativ substitusjon er enten koordinativt umettet eller inneholder en ligand som kan endre sin binding til metallet. Den motsatte reaksjonen er dissosiativ substitusjon, og er analog med S_N1-reaksjonen (skjema 1-24).^{90, 91} Dissosiativ substitusjon beskriver også en reaksjonsvei hvor forbindelser bytter ligander (skjema 1-25). Denne banen kan beskrives godt av *cis*-effekten, eller labiliseringen av CO-ligander i *cis*-stillingen. Forskjellen fra assosiativ substitusjon er at ved dissosiativ substitusjon er kompleksene ofte koordinativt mettet og har ofte oktaedrisk molekylær geometri.^{90, 91}



Skjema 1-25. Assosiativ og dissosiativ substitusjon.

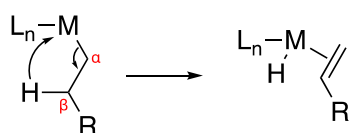
Oksidativ addisjon er en annen type organometallisk reaksjon som øker både oksidasjonstilstanden og koordinasjonsnummeret til et metallsenter. Oksidativ addisjon er ofte et trinn i katalytiske sykluser i forbindelse med den omvendte reaksjonen; reduktiv eliminering.⁹² I klassisk organometallisk kjemi øker metallens formelle oksidasjonstilstand og elektronantallet av komplekset med som oftest med to, men én-elektron-endringer er også mulige. Oksidativ addisjon er foretrukket for metaller som er basiske og/eller lett oksidert. Metaller med relativt lav oksidasjonstilstand tilfredsstiller ofte ett av disse kravene, men selv metaller med høy oksidasjonstilstand gjennomgår oksidativ addisjon, som illustrert ved oksidasjon av Pt (II) med klor i skjema 1-26.



Skjema 1-26. Oksidativ addisjon av platinum(II)klorid med klor.

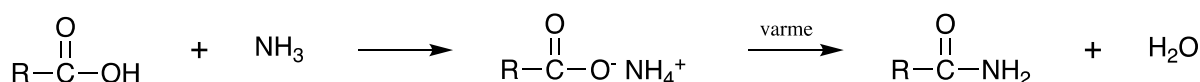
Reduktiv eliminering er den motsatte reaksjonen av oksidativ addisjon, hvor oksidasjonstilstanden til metallsenteret avtar mens det dannes en ny kovalent binding mellom to ligander. Reduktiv eliminering er ofte et produktdannende trinn i mange katalytiske prosesser. Fordi oksidativ addisjon og reduktiv eliminering er omvendte reaksjoner, gjelder de samme mekanismene for begge prosesser, og produktets likevekt avhenger av termodynamikken i begge retninger.^{92, 93}

β -hydrid-eliminering er en organometallisk reaksjon der en alkylgruppe bundet til et metallsentrum blir omdannet til det tilsvarende metallbundne hydridet og et alken (skjema 1-27).⁸⁶ Alkylet må ha hydrogen på β -karbonet. For eksempel kan butylgrupper gjennomgå denne reaksjonen, men metylgrupper kan ikke. Metallkomplekset må ha et tomt (eller ledig) sted *cis* til alkylgruppen for at denne reaksjonen skal skje.



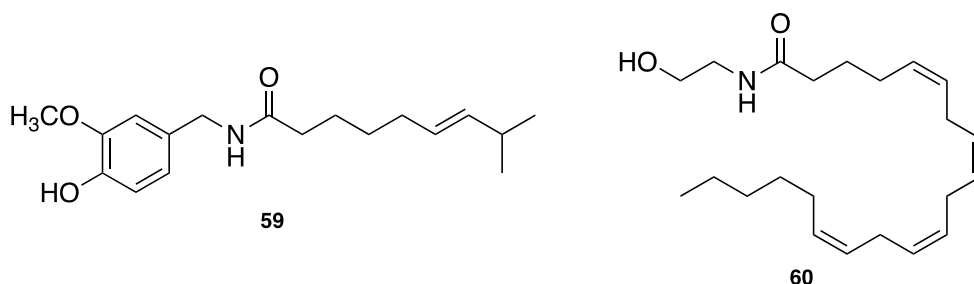
Skjema 1-27. β -hydrid-eliminering.

1.4.3 Amidsyntese



Skjema 1-28. Generell syntese av fettsyreamider.

Fettsyreamider (FAAer) er amider formet av en fettsyre og et amin, ofte laget slik som skjema 1-28 viser. Disse danner grunnlaget for en rekke ulike metabolitter. Capsaicinoider og ceramider er FAAer som har vært kjent i mer enn et århundre, men det var først oppdagelsen av anandamid (**60**) (figur 1-13), også kalt N-arakidonyletanolamin, som førte til en økt interesse for FAAer.⁹⁴ I dag er mange FAAer i ulike klasser kjent, og de utviser et stort spekter av egenskaper.

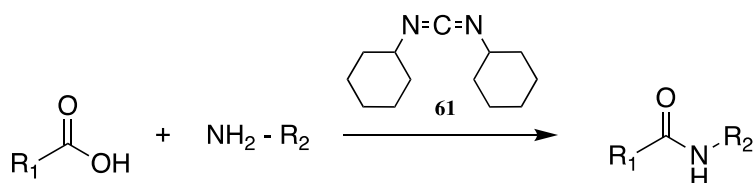


Figur 1-13. Capsaicin (**59**), den mest kjente capsaicinoiden, og anandamid (**60**)

Det har blitt vist at FAAer kan modulere kjernerresponsen i pattedyrs nervesystemer og kontrollere en rekke basale fysiologiske prosesser, enten direkte eller indirekte. Dette betyr at FAAer kan virke som enten neurotransmittere eller oppføre seg som hormoner.⁹⁵⁻⁹⁷ Det har også blitt vist at FAAer kan påvirke energibalansen, immunsystemet, matinntak, metabolsk homeostatis, fertilitet, depresjon og angst.^{98,99} De har også blitt vist å påvirke celleproliferasjon,

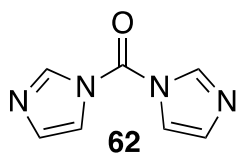
og er derfor av stor interesse innen kreftforskning.^{100, 101} Dette er kun noen av de oppdagede egenskapene til FAAer, og de har av den grunn blitt svært interessante innen biomedisinsk forskning. Det blir fortsatt oppdaget nye FAAer, som bidrar til det vedvarende fokuset på disse molekylene innen kjemisk og biologisk forskning.¹⁰² En effektiv og generell syntese er derfor viktig for å kunne fremstille større mengder av disse molekylene, da de ofte forekommer i svært små mengder i naturen.¹⁰²

Karboksylyser har en relativt lav reaktivitet. Derfor har amidsyntese tradisjonelt blitt gjennomført gjennom det korresponderende acylkloridet eller anhydridderivatet.¹⁰³⁻¹⁰⁹ Den første milde amidkoblingsprotokollen brukte *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (**61**) som et koblingsmiddel, som transformerte syrer til acylekvivalenter i nærvær av et ikke-halogenbasert dehydreringsmiddel (skjema 1-29).¹¹⁰ Slike protokoller er effektive og allsidige, men er også begrenset med tanke på kostnad, komplekse reagenshåndteringsprosedyrer og utfordringer med fjerning av biprodukter fra amidet.¹¹¹⁻¹¹⁵



Skjema 1-29. Generell amidkobling med DCC (**61**).

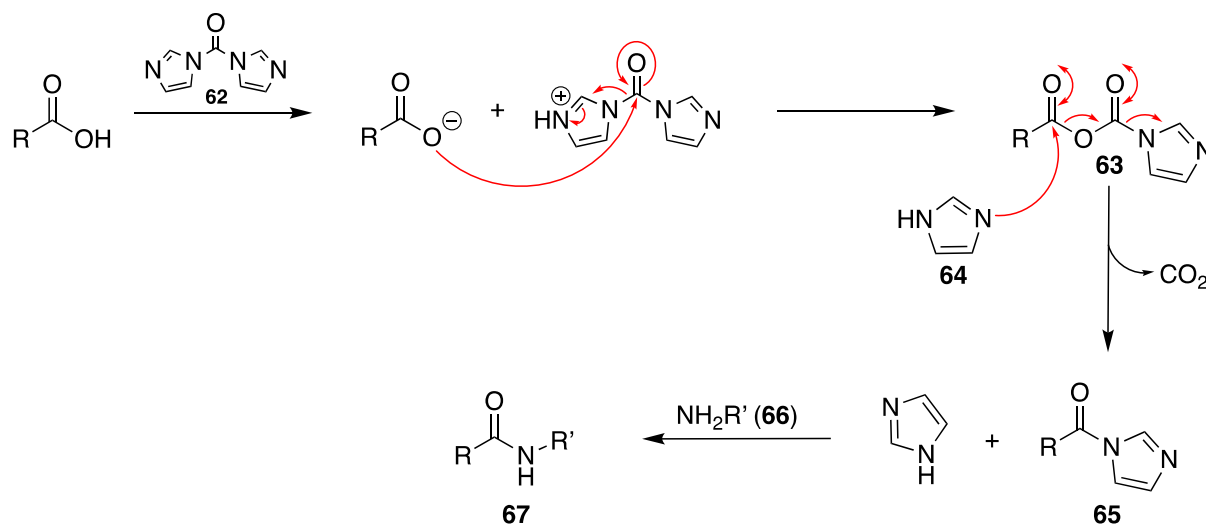
Johansson *et al.*¹⁰² rapporterte en prosedyre som unngikk de overnevnte utfordringene, og påpekte at *N,N'*-karbonyldiimidazol (CDI) (**62**) (figur 1-14) var et reagens som var velkjent for å aktivere syrer, men som ofte ble oversett til fordel for andre metoder. CDI er rimeligere, mindre giftig og gir færre giftige biprodukter enn eksempelvis DCC.



Figur 1-14. Struktur av *N,N'*-karbonyldiimidazol (CDI) (**62**).

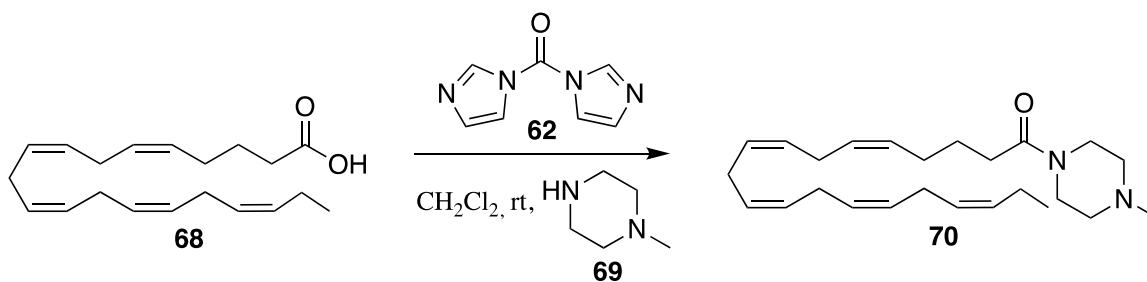
CDI har som rolle å omdanne karboksylyser til de korresponderende acylimidazolene under amidsyntese. CDI kan brukes på en rekke alifatiske, aromatiske og heterosykliske karboksylyser. Acylimidazoler har fordelen med at de generelt er krystallinske og er lett

håndterlige.¹¹⁶ Isolasjon av acylimidazoler er også enkelt, men ofte unødvendig da de som regel reagerer videre med en nukleofil i samme reaksjonskammer.¹¹⁶ Montalbetti *et al.* presenterte et forslag til hvordan CDI aktiverer fettsyren, gjengitt i skjema 1-30.¹¹⁷ Mekanismeforslaget viser først at acylkarboksylimidazol (**63**) og imidazol (**64**) blir laget, men at de raskt reagerer og lager et aktivert acylimidazol (**65**). Ved tilsetning av aminet (**66**) reageres aminet med acylimidazolet (**65**) og lager til slutt amidet (**67**).



Skjema 1-30. Foreslått mekanisme av amidsyntese med CDI (**62**) som koblingsmiddel.¹¹⁷

Johansson *et al.* presenterte en «one-pot»-prosedyre som aktiverte fettsyrer med CDI og reagerte dem med utvalgte aminer.¹⁰² Reaksjonen foregikk i romtemperatur med diklormetan som løsemiddel (skjema 1-31). I de utprøvde reaksjonene fant Johansson *et al.* ingen eller kun spormengder av biprodukter eller startmaterialer. De oppnådde utmerkede utbytter på de fleste av de undersøkte forbindelsene. De fant også at prosedyren kunne brukes til den direkte koblingen av aminhydrokloridsalter i romtemperatur, som er svært nyttig for syntese av sensitive FAAer.¹⁰²



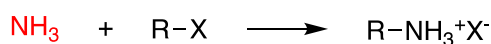
Skjema 1-31. Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-on (70) med prosedyren av Johansson *et al.*¹⁰²

Johansson *et al.* brukte den nye prosedyren til å syntetiserte mer enn 35 ulike amider av N-benzyl FAAer og sekundære amider.¹⁰² De oppnådde noe lavere utbytte når de koblet mettede fettsyrer enn de tilsvarende flerumettete fettsyrene (PUFAs). De undersøkte om problemet var relatert til løselighet ved å prøve ut andre løsemidler, men det var ikke mulig å konkludere med en begrunnelse. De undersøkte også om bruk av beskyttelsesgrupper kunne øke utbyttet, men oppnådde ikke annet enn sammenliknbare resultater.¹⁰²

1.4.4 Aminering

Begrepet aminering brukes om kjemiske reaksjoner hvor en aminogruppe introduseres inn i et annet molekyl. I Tripathi *et al.* sin oversiktsartikkel oppsummeres det at aminering kan oppnås gjennom en alkylering av ammoniakk eller aminer, reduktiv aminering, elektrofil aminering eller Mannich reaksjonen.¹¹⁸

Ved alkylering av ammoniakk lages aminer gjennom en to-steps-prosess. Det første steget er en nukleofil substitusjon (S_N2 reaksjon). Ved å deretter tilsette en sterk base vil det frie aminet være tilgjengelig.¹¹⁹ (Skjema 1-32)

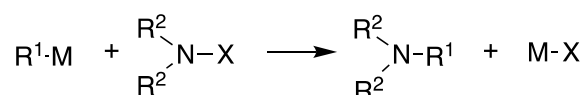


Skjema 1-32. Alkylering av ammoniakk (rød) til et primært amin (blå). X = halid.¹¹⁹

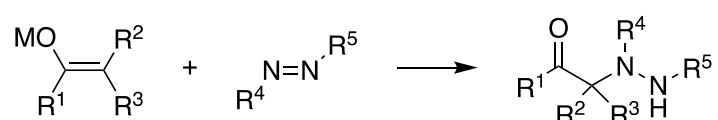
En utfordring med å lage aminer på denne måten er at det primære aminet som produseres er fortsatt i en blanding med både ammoniakk og alkylhalid. Det primære aminet vil derfor kunne reagere med alkylhalidet og lage et sekundært amin. I tillegg er det primære aminet mer reaktivt enn ammoniakk, som vil si at det vil produseres mer av det sekundære aminet enn det primære

aminet. Videre vil naturligvis også det sekundære aminet reagere med alkylhalidet og lage et tertiært amin, og i en enda større mengde, ettersom det sekundære aminet er enda mer reaktivt enn både ammoniakk og det primære aminet. For å unngå dette og oppnå gode utbytter kan forholdet mellom reaktantene justeres. For eksempel kan reaksjoner med overflødig ammoniakk produsere et primært amin som hovedprodukt.¹¹⁹

Substitusjon

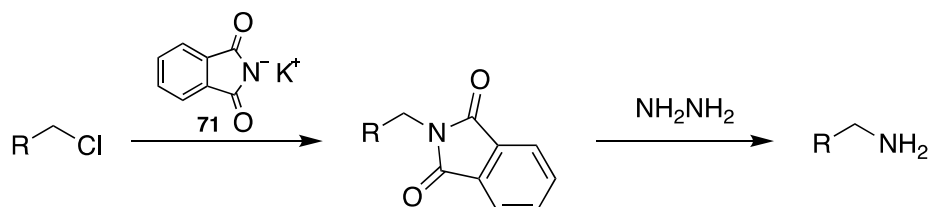


Addisjon



Skjema 1-33. Elektrophil substitusjon og -addisjon. $M = \text{metall}$, $X = \text{halid}$

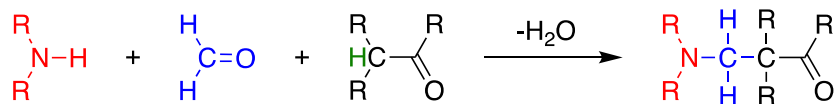
Elektrophil aminering kan klassifiseres som enten elektrophil substitusjon eller elektrophil addisjon (skjema 1-33). Disse reaksjonene produserer ikke alltid i et amin, men lager en forbindelse som inneholder en karbon-nitrogenbinding ved hjelp av et elektrophil amineringsmiddel, som blant annet kan lage aminer. Amineringsmidlene består av en elektrontiltrekkende funksjonell gruppe bundet til et nitrogen. Ved elektrophil substitusjon er metalaminer, haloaminer (kloraminer), hydroksylaminer, hydroziner og oksaziridiner de vanligste amineringsmidlene. Addisjonsreaksjonene bruker vanligvis iminer, oksimer, azider, diazonium salter, og diazo- og azoforbindelser.¹²⁰ Et eksempel på en elektrophil substitusjon er Gabriels syntese som bruker kaliumftalimid (**71**) som amineringsmiddel (skjema 1-34).¹²¹



Skjema 1-34. Gabriels syntese av et primært amin med kaliumftalimid (**71**) som amineringsmiddel.¹²¹

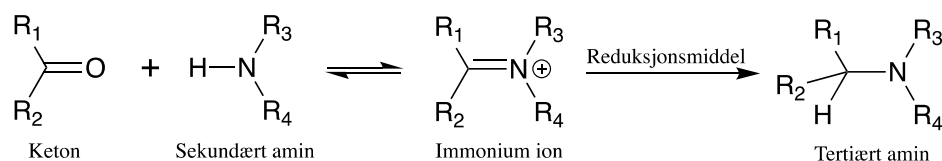
Mannichreaksjonen innebærer kondensasjonen av ammoniakk, et primært eller et sekundært amin med formaldehyd og en forbindelse som inneholder minst ett surt hydrogenatom (markert grønt i skjema 1-35). Kjennetegnet ved en Mannichreaksjon er at det sure hydrogenatomet

erstattes av en aminometyl eller substituert aminometylgruppe.¹²² Dersom kondensasjonen utføres med en forbindelse med mer enn ett surt hydrogenatom vil den substituerte aminometylgruppen feste seg ved ulike plasseringer på molekylet og det vil dannes isomerer.¹²²



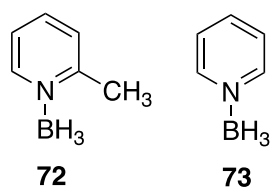
Skjema 1-35. Mannichreaksjon med et amin (rødt), formaldehyd (blått) og en forbindelse med et surt hydrogenatom (grønt).

Av de overnevnte metodene er reduktiv aminering blant de eldste, men også mest brukte syntetiske transformasjoner for å danne et amin.¹²³⁻¹²⁷ Ved reduktiv aminering reageres et aldehyd eller et keton med et amin i en «one-pot»-blanding med et reduksjonsmiddel, se skjema 1-36. Denne metoden er svært nyttig og allsidig for å lage aminer og relaterte funksjonelle forbindelser i organisk syntese.¹²⁵⁻¹²⁷



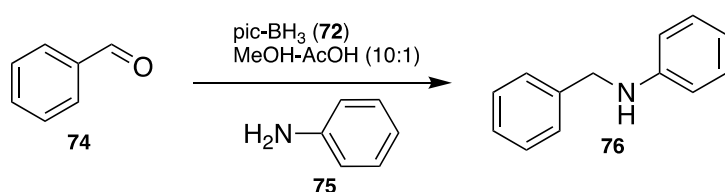
Skjema 1-36. Reduktiv aminering av et keton og et sekundært amin.¹¹⁹

Valg av reduksjonsmiddel er kritisk for reaksjonen ettersom reduksjonsmiddelet må redusere iminer eller iminiumioner fremfor aldehyder og ketoner. Mange ulike reduksjonsmidler er kjent, blant annet natriumcyanoborhydrid (NaBH_3CN), natriumtriacetoksyhydroborat ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) og boranpyridinkompleks (pyr-BH_3). NaBH_3CN har tidligere blitt brukt som et reduksjonsmiddel, men fordi det lager det svært giftige biproduktet cyanid brukes ikke dette middelet i dag. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ har også blitt mye brukt, men det blir raskt redusert i metanol og vann, og er derfor ikke mulig å anvende i alle situasjoner. Det må også brukes store mengder av $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ettersom det kun har ett fritt hydrogen.



Figur 1-15. Struktur av α -picolinboran (pic-BH_3) (72) og boranpyridinkompleks (pyr-BH_3) (73).

Sato *et al.*¹²⁸ ønsket å finne et grønnere og mer anvendelig alternativ til de overnevnte reduksjonsmidlene, og fant at α -picolinboran (pic-BH₃) (**72**) (figur 1-15) var et rimelig, kommersielt tilgjengelig stoff som kunne erstatte de tidligere reduksjonsmidlene. I sammenlikning med boranpyridinkompleks (pyr-BH₃) (**73**) er pic-BH₃ et kommersielt tilgjengelig stoff i krystallinsk, fast form som er mer stabilt mot varme, og pic-BH₃ kan renses ved omkrystallisering fra heksan og lagres i lange perioder uten merkbar spaltning, i forhold til pyr-BH₃ som har en holdbarhet på rundt 6 måneder. Sato *et al.* undersøkte virkningen av pic-BH₃ ved reduktiv aminering på et spekter av aldehyder og ketoner med både primære og sekundære aminer og oppnådde gode til utmerkede utbytter. Gruppen reagerte benzaldehyd (**74**) med anilin (**75**) som produserte *N*-benzylalinin (**76**) i 95% utbytte (skjema 1-37).¹²⁸



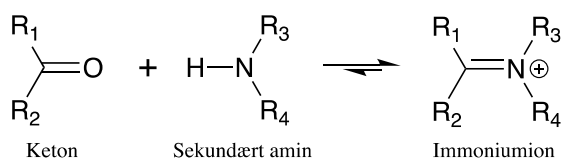
Skjema 1-37. Reduktiv aminering av benzaldehyd (**74**) med anilin (**75**) med pic-BH₃ (**72**) som reduksjonsmiddel.¹²⁸

Sato *et al.*¹²⁸ forsøkte reduktiv aminering i tre ulike løsemiddelblandinger; i metanol, i vann og uten løsemidler. De forsøkte å reduktivt aminere en rekke aldehyder og ketoner med både primære og sekundære aminer. Med metanol som løsemiddel (MeOH-AcOH, 10:1) oppnådde Sato *et al.* gode utbytter.¹²⁸ Det er generelt akseptert at strengt vannfrie forhold er gunstige for å danne iminer og iminiumion, som deretter reduseres av et reduksjonsmiddel. Det er imidlertid vanskelig å opprettholde et vannfritt miljø, derfor forsøkte Sato *et al.* å også utføre reaksjonen i et løsemiddelsystem som inneholdt en liten mengde vann (MeOH-AcOH-H₂O (10:1:1)). Dette løsemiddelsystemet ga noe senket, men tilnærmet like utbytter som i det vannfrie miljøet.¹²⁸

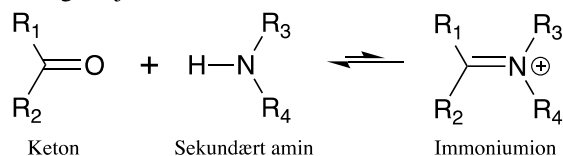
Vann er et billig, ikke-giftig, ikke-brennbart og miljøvennlig løsemiddel, men kan også føre med seg vanskeligheter. Det er kjent at dehydrering er en utfordring å gjennomføre i vann¹²⁹, og det har ikke blitt rapportert om reduktiv aminering i et løsemiddelsystem som inneholder vann annet enn på noen aldehyder som kun er tilgjengelig i vandig løsning kommersielt. Dette skyldes at likevektsdannelsen av iminer eller iminiumioner fra karbonylforbindelser og aminer ved eliminering av vannmolekyler er foretrukket under vannfrie forhold, men ville forventes å være svært ugunstig i et vandig miljø (skjema 1-38).¹²⁸ Sato *et al.* fant at vannløselige aminer

ikke ble reduktivt aminert i tilfredsstillende utbytte i det vandige miljøet. Derimot gikk reaksjoner med lite vannløselige karbonylforbindelser og aminer jevnt og ga et høyt utbytte. Selv om vannets rolle ikke var helt klart, konkluderte gruppen med at det vandige miljøet promoterte hydrofob tilknytning av karbonylforbindelser, aminer og pic-BH₃, når de respektive substratene var lite vannløselige. Ut ifra resultatene til gruppen konkluderte de også med at pic-BH₃ hadde en god selektivitet for reduksjon av iminer over aldehyder og ketoner.¹²⁸

Vannfritt miljø



Vandig miljø



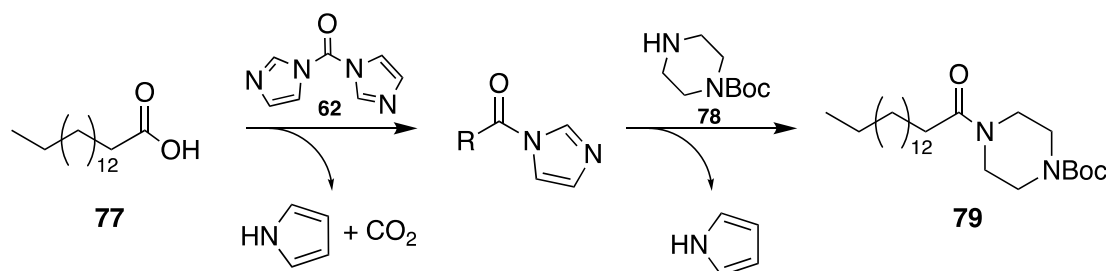
Skjema 1-38. Amidsyntese i vannfritt vs. vandig miljø.

Sato *et al.*¹²⁸ gjennomførte også forsøket uten løsemidler til stede. De begrunnet dette med at løsemidler er økologisk skadelige, og at derfor, fra et økologisk standpunkt, er den beste løsningsmiddelformuleringen ingen løsemiddel. Flere karbonylforbindelser og aminer, selv vannløselige aminer, oppnådde et høyt utbytte ved denne metoden. Derimot ble utelukkende primære karbonyl- og aminforbindelser undersøkt. Ettersom de aktuelle forbindelsene i denne oppgaven begge er sekundære ble ikke denne metoden vurdert da en metode skulle velges, da denne metoden antagelig ikke ville gi tilfredsstillende resultater.

1.5 Syntesestrategi

I syntesen mot målmolekylet **1** skulle etablerte prosedyrer benyttes. Først skulle palladiumkatalysatoren **33** syntetisert etter Waymouth-gruppens prosedyre, som var de første til å syntetisere og ta i bruk denne katalysatoren.⁸⁰ Denne katalysatoren har blitt mye brukt til selektiv oksidasjon av karbohydrater og er katalysatorens meget gode selektivitet er godt dokumentert. Katalysatoren **33** skulle brukes til å oksidere C3 hydroksylgruppen på xylan til en karbonylgruppe etter prosedyren til Chung og Waymouth.¹³⁰

Videre skulle palmitinsyre og *N*-Boc-piperazin skulle kobles sammen i en amidkobling etter prosedyren til Johansson *et al.* (skjema 1-39).¹⁰² Piperazin er et syklisk, symmetrisk molekyl med to aminogrupper. Der var av den grunn foretrukket å kjøpe *N*-Boc-piperazin kommersielt fremfor å syntetisere den selv, ettersom kun én av aminogruppene skulle være beskyttet. Dette var for å kontrollere at kun én fettsyre festet seg til aminet, og slik at én aminogruppe kunne kobles til karbohydratet etter avbeskyttelse.



Skjema 1-39. Amidkobling av palmitinsyre (**77**) og *N*-Boc-piperazin (**78**) med Johansson *et al.*¹⁰² sin prosedyre, skisse inspirert av Woodman *et al.*¹³¹

Etter amidkoblingen skulle Boc-gruppen avbeskyttes fra piperazinenheten med George *et al.*⁹ sin prosedyre. Blant George *et al.*⁹ sine resultater presentere de avbeskyttelsen av to ulike sekundære aminer. Avbeskyttelsen ga gode resultater med 64% og 87% utbytte, men reaksjonstidene var blant de lengste i resultatene. Resultatene er presentert i tabell 1-2. De gode utbyttene oppnådd av George *et al.* indikerer gode resultater for avbeskyttelsen fra piperazinenheten, som også er et sekundært amin.

Tabell 1-2. Avbeskyttelse av strukturelt ulike *N*-Boc-aminer⁹

Substrat	Tid (h)	Produkt	Utbytte (%)
	2.5		64
	4		87

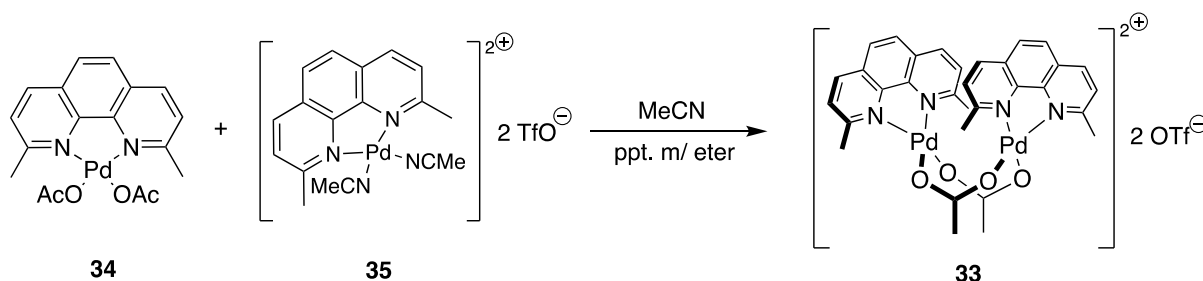
Til slutt skulle det avbeskyttede amidet kobles til C3 karbonylgruppen på xylan gjennom reduktiv aminering etter Sato *et al.*¹²⁸ sin prosedyre. Som nevnt tidligere utførte Sato *et al.* den reduktive amineringen i tre ulike miljøer; i metanol, i vann og uten løsemidler. Ved valg av prosedyre sto valget mellom to aktuelle metoder; i et vannfritt miljø (i metanol) og en i et vandigmiljø.¹²⁸ Sato *et al.*¹²⁸ påpekte i sin publikasjon at det er mer krevende å opprettholde et vannfritt miljø, og reaksjonen i et vandig miljø vil være enklere å gjennomføre. Ved reduktiv aminering mellom en sekundær karbonylforbindelse og et sekundært amin, som likner vår syntese, ble best utbytte oppnådd i det vannfrie miljøet (98%). Likevel ble et meget godt utbytte oppnådd i det vandige miljøet (90%), som er et tilstrekkelig godt resultat med den enkleste metoden. Derfor ble prosedyren i det vandige miljøet valgt i denne oppgaven.

2. Resultater og diskusjon

Det ble kun mulighet til å syntetisere palladiumkatalysatoren på laboratoriet, resultater og diskusjon av dette er beskrevet nedenfor. Det videre arbeidet som ikke kunne gjennomføres er beskrevet under «Planlagt fremgangsmåte».

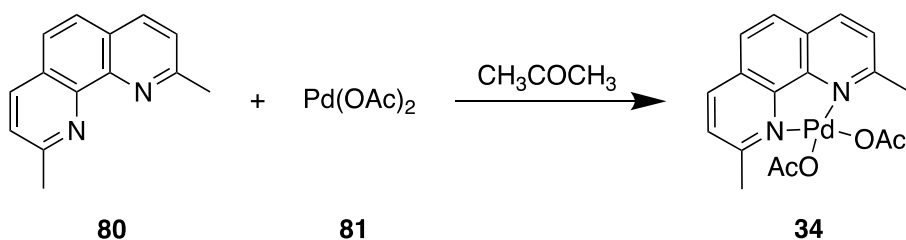
2.1 Syntese av palladiumkatalysator

For å syntetisere målmolekylet **1** skulle C3 posisjonen av den reduserende enden på xylan oksideres. Denne oksidasjonen skulle katalyseres av katalysatoren [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (**33**). Syntesen av denne katalysatoren ble gjort etter den etablerte prosedyren utarbeidet av Waymouth-gruppen (skjema 2-1).⁸⁰



Skjema 2-1. Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (**33**).

2.1.1 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**)

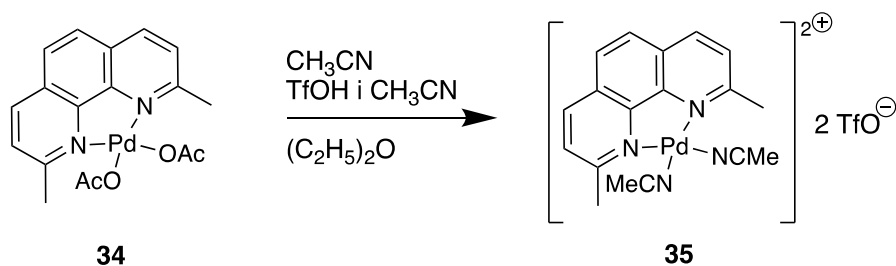


Skjema 2-2. Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**).

Syntese av **34** ble utført med neocuproine (**80**) og palladium(II)acetat (**81**) etter prosedyren til Waymouth-gruppen.¹³² Reaksjonen ga **34** i et utbytte på 84%, mot Waymouth-gruppens 77%. Spektrale data stemte overens med tidligere rapportert data.¹³³

I ¹H NMR spekteret vises de karakteristiske resonansene for metylgruppene ved 2.98 ppm (6H) og 2.06 ppm (6H). Aromatprotonene vises ved de karakteristiske resonansene ved 8.31 ppm (2H), 7.85 ppm (2H) og 7.50 ppm (2H).

2.1.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**)

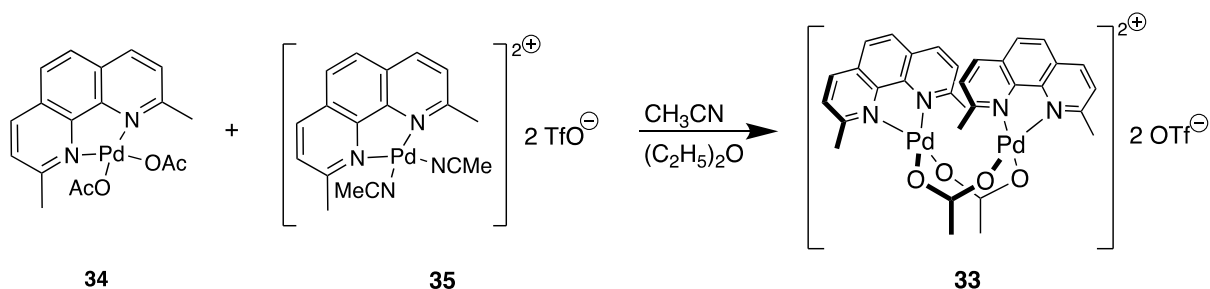


Skjema 2-3. Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**).

Syntese av **35** ble utført med **34**, acetonitril og trifluormetansulfonsyre etter prosedyren til Waymouth-gruppen.⁸⁰ Reaksjonen ga et utbytte på 89%, mye bedre enn Waymouth-gruppens 31%.⁸⁰ Spektrale data stemte overens med tidligere rapportert data.

I ¹H NMR spekteret vises de karakteristiske resonansene for metylgruppene ved 2.08 ppm (6H) og 3.11 ppm (6H). Aromatprotonene vises ved de karakteristiske resonansene ved 7.92 ppm (2H), 8.19 ppm (2H) og 8.81 ppm (2H).

2.1.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (**33**)



Skjema 2-4. Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (**33**).

Syntese av **33** ble utført med reaksjon mellom **34** og **35** i acetonitril etter prosedyren til Waymouth-gruppen.⁸⁰ Ettersom prosedyren produserte svært lite stoff ble prosedyren doblet. Reaksjonen ga et utbytte på 32%, mye lavere enn Waymouth-gruppens 61%.⁸⁰ Det lave utbytte kan være en konsekvens av fordoblingen av prosedyren, eller for dårlig utfelling med dietyler. Katalysatoren (**33**) var ikke mulig å observere ved ¹H NMR analyse. Dette var trolig grunnet i at analysen ble gjennomført flere måneder etter syntesen, og katalysatoren trolig hadde dekomponert.

3. Konklusjon og videre arbeid

På grunn av stengte laboratorier under koronapandemien ble det ikke mulig å gjennomføre alt det planlagte laboratoriearbeidet. Syntesen av palladiumkatalysatoren ble gjennomført, men det gjenstående arbeidet med modifikasjon av xylan ble ikke mulig å gjennomføre. Det planlagte arbeidet som ikke kunne gjennomføres er beskrevet under «Planlagt fremgangsmåte». Dette arbeidet bør gjennomføres på laboratoriet når tiden tillater det.

Syntesen av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**) og (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**) resulterte i gode utbytter (>80%). Derimot produserte syntesen av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ-OAc)]₂(OTf)₂ (**33**) lavere utbytte enn ønsket (32%). Prosedyren av **33** ble forsøkt doblet, og kan være grunnen til det lave utbyttet. Dersom oppskaleringen er grunnen til det lave utbyttet bør det videre jobbes med å utvikle en bedre, oppskalert syntese. Waymouth-gruppen oppnådde kun 0.0589g av katalysatoren ved sin syntese. Denne mengden ville ikke vært nok til å forsøke en oksidasjon av et så stort molekyl som xylan, og det er derfor nødvendig å finne en syntese som kan produsere større mengder av katalysatoren for å oppnå en effektiv, helhetlig prosedyre. Dersom oppskaleringen på sikt er vellykket bør også de foregående syntesetrinnene også oppskaleres slik at nok **34** og **35** produseres til syntesen av **33**.

Alternative metoder for oksidasjon, amidkobling og aminering bør også undersøkes. Andre metoder med ulike reagenser og reaksjonsmiljøer kan muligens gi mer spesifikke eller høyere utbytter dersom prosedyrene under «Planlagt fremgangsmåte» gir dårligere utbytte enn ønsket.

En enzymatisk tilnærming til oksidasjonen av xylan kan også undersøkes. Dette vil eliminere problemstillingen med prosedyren til katalysatoren. Enzymer er kjente for sin evne til å spesifikt reagere med karbohydrater, også å spesifikt oksidere karbohydrater. Det bør undersøkes om det er et enzym som kan oksidere xylan selektivt ved C3.

Fra tidligere arbeid av Leivers *et al.* viste det seg at oppskalering av det planlagte arbeidet under «Planlagt fremgangsmåte» ikke var vellykket ettersom oksidasjonen av karbohydratet ga en blanding av C3- og C4-oksiderede produkter. Dette ble undersøkt med MALDI-TOF med ulike reaksjonstider. Fordi arbeidet er preliminært var det ikke mulig å få ytterligere innsyn i dette arbeidet eller tilhørende data. Ønsket vårt var å videre undersøke hvordan reaksjonsbetingelser som temperatur og tid ville påvirke oksidasjonen. Dette skulle undersøkes ved hjelp av MALDI

og HPLC, som også ville kreve tilgang på andre medarbeidere, som på grunn av begrensningene på laboratorietilgang kunne bli vanskelig å gjennomføre. Dette skal forsøkes når tiden tillater det.

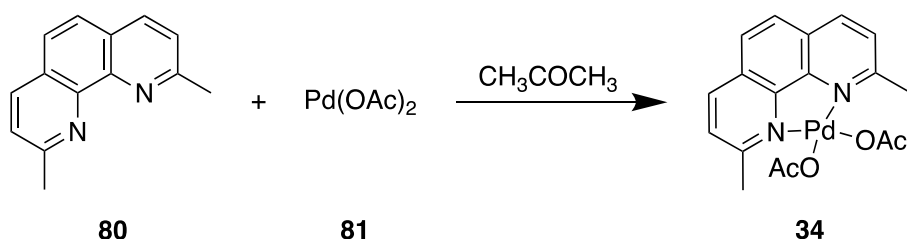
4. Eksperimentelt

4.1 Generelle bemerkninger

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Spektrene er tatt opp ved 25°C, 400 MHz for ¹H NMR. Kloroform (CDCl₃) eller DMSO-*d*₆ ble brukt som løsemiddel for alle prøver.

4.2 Syntese av palladiumkatalysator

4.2.1 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**)

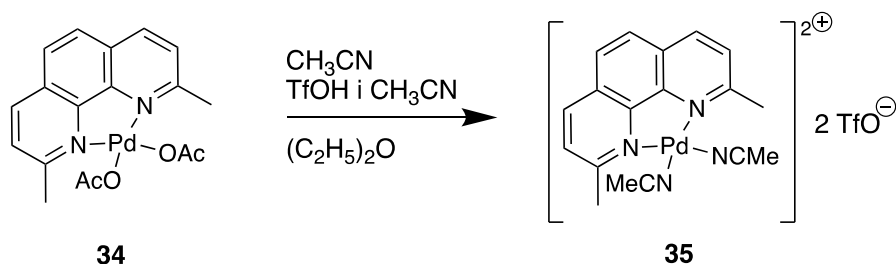


Skjema 4-1. Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (**34**).

Til en 100 mL rundkolbe ble neocuproine (**80**) (0.600 g, 2.88 mmol), palladium(II)acetat (**81**) (0.588 g, 2.62 mmol) og aceton (55 mL) tilsatt og rørt over natten med en magnetrører. Det gule bunnfallet ble isolert ved sentrifugering. Grunnet stor mengde fast stoff ble blandingen fordelt på fire sentrifugeglass for å sikre god opprensning av stoffet. Blandingen ble først sentrifugert i 10 minutter ved 4000 rpm. Deretter ble supernatanten dekantert og bunnfallet i hvert glass ble vasket to ganger med aceton, etterfulgt av sentrifugering etter hver vask. Det faste stoffet (**34**) ble tørket under vakuum over natten. (Utbytte: 0.956 g, 84%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.85 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, *J* = (8.0 Hz), 2.98 (s, 6H), 2.06 (s, 6H)

4.2.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**)

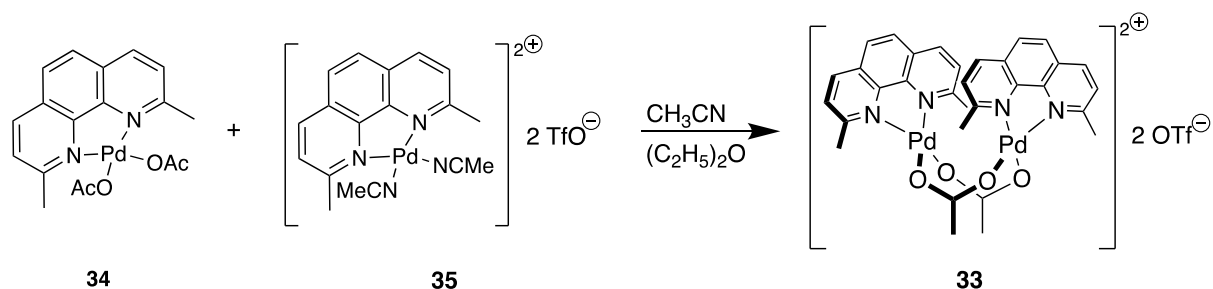


Skjema 4-2. Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (**35**).

I en 25 mL rundkolbe ble en løsning av **34** (0.221 g, 0.511 mmol) i acetonitril (1.0 mL) tilsatt en løsning av trifluormetansulfonsyre i acetonitril (0.33 M, 3.8 mL, 2.5 ekvivalenter). Blandingen ble rørt i 10 minutter og deretter utfelt med 10 mL dietyleter for å gi et gult, fast stoff (**35**). Det faste stoffet ble isolert ved sentrifugering. Blandingen ble overført til sentrifugerør av glass og sentrifugert ved 4000 rpm i 15 minutter. Bunnfallet ble oppløst med acetonitril og deretter utfelt igjen med dietyleter to ganger for opprensning. Supernatanten fra den første sentrifugeprosessen ble tilsatt en løsning av trifluormetansulfonsyre i acetonitril (0.33 M, 1.0 mL, 2.5 ekvivalenter), rørt i 2 minutter og deretter tilsatt omtrent 2 mL dietyleter for å felle ut ytterligere mengde **35**. Samme prosedyre som nevnt over ble gjennomført for å isolere og rense bunnfallet, som til slutt ble overført til samme sentrifugerør som det originale bunnfallet. Det faste stoffet (**35**) ble tørket under vakuum over natten. (Utbytte: 0.319 g, 89%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.08 ppm (s, 6H), 3.11 ppm (s, 6H), 7.92 ppm (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.19 ppm (s, 2H), 8.81 ppm (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$)

4.2.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$] (**33**)



Skjema 4-3. Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$] (**33**).

Til en 100 mL rundkolbe med magnetrører ble **34** (0.0816 g, 0.1886 mmol), **35** (0.1289 g, 0.1855 mmol) og acetonitril (20 mL) tilsatt. Blandingen ble rørt i 20 minutter til alt fast stoff var oppløst, og ble deretter tilsatt 50 mL dietyleter for å felle ut et oransje, fast stoff (**33**). Blandingen ble rørt videre i 5 minutter for å sikre at utfellingen var fullstendig. Det faste stoffet ble deretter isolert ved sentrifugering. Blandingen ble overført til sentrifugerør av glass og sentrifugert ved 4000 rpm i 10 minutter. Videre ble det faste stoffet vasket med dietyleter og sentrifugert (4000 rpm, 10 minutter) igjen to ganger. Det faste stoffet (**33**) ble så tørket under vakuum over natten. (Utbytte: 0.089 g, 32%)

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): ikke observert¹

4.3 Test av palladiumkatalysator

4.3.1 Test med mannose

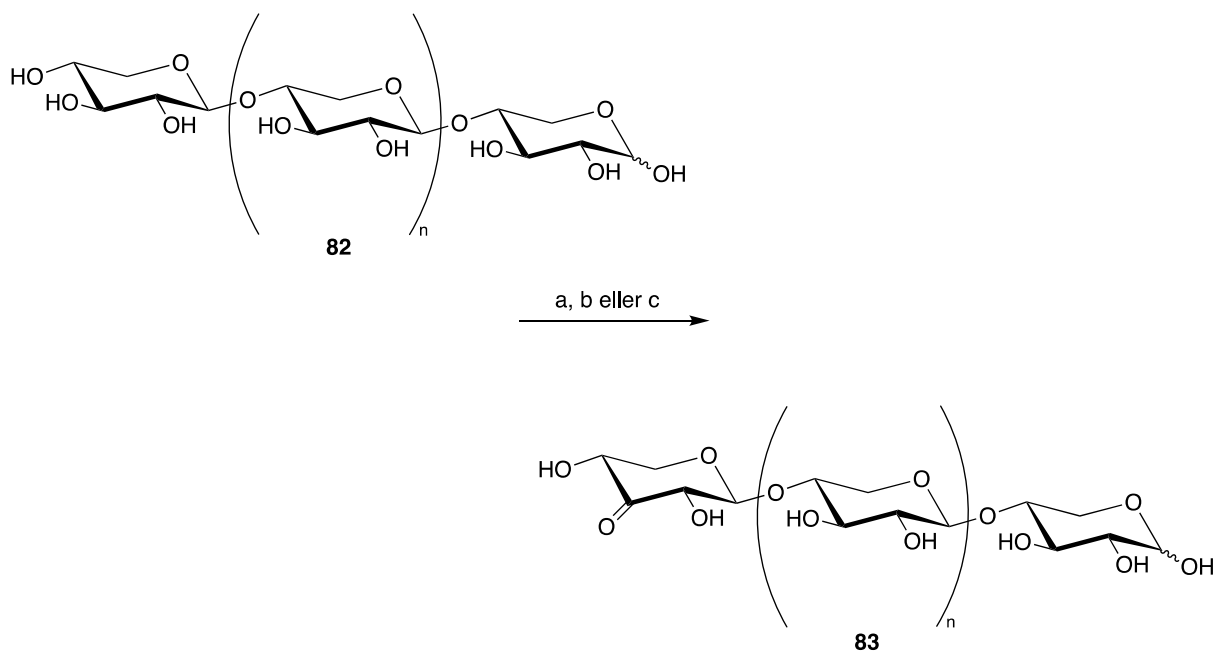
Til en 10 mL pærekolbe ble mannose (0.099 g, 0.550 mmol), benzokinon (0.091 g, 0.842 mmol), palladiumkatalysator (**33**) (0.0435 g, 0.083 mmol) og DMSO (4 mL, 0.056 mol) tilsatt, og rørt over natten. Løsningen ble destillert under lavt trykk (3 mbar) ved stigende temperatur (maks 70°C) for å fjerne DMSO fra løsningen. Destillasjonen ble etterfulgt av analyse av ^1H NMR og ^{13}C NMR, som viste at oksidasjonen og destillasjonen ikke var vellykket.

¹ Grunnet koronapandamien ble laboratoriet stengt på kort varsel. Det ble derfor ikke tatt en ^1H NMR analyse av **33** rett etter syntese. Det ble derimot forsøkt omtrent to måneder etter nedstengningen, men da ble kun løsemiddel observert på spekteret. Dette tyder kanskje på at **33** hadde oksidert under nedstengningen og var derfor ikke lenger mulig å observere.

5. Planlagt fremgangsmåte

De følgende prosedyrene skulle syntetisere oppgavens målmolekyl, men kunne ikke gjennomføres på laboratoriet på grunn av korona-restriksjonene våren 2021.

5.1 Oksidasjon av xylan



Skjema 5-1. a) Metode 1 av Chung og Waymouth¹³⁰, b) Metode 2 av Minnaardgruppen⁷⁹, c) Metode 3 av Eisink et al.¹³⁴

5.5.1 Metode 1 – Chung og Waymouth

Ved metode 1 skulle oksidasjonen av sukkeret gjøres etter prosedyren av Chung og Waymouth.¹³⁰ Metoden hadde blitt brukt til å oksidere ubeskyttede monosakkarider av Chung og Waymouth. I publikasjonen var det beskrevet en høy selektivitet for oksidasjon ved C3, som trolig også ville gjelde i dette forsøket.

Proseduren til Chung og Waymouth¹³⁰ var som følger: Xylan² (**82**) (134 mg, 0.1 mmol), benzokinon (16.2 mg, 0.15 mmol), dimetylsulfon (4.7 mg, 0.05 mmol) og katalysatoren (**33**) (1.57 mg, 1.05 μ mol) skulle tilsettes til 1 mL 10:1 acetonitril:deuterert vann eller 2,2,2-trifluoretanol. Reaksjonsblandingen skulle røres ved 50°C i 2 timer inntil fullstendig omdannelse hadde skjedd.

² Grad av polymerisering er i gjennomsnitt 10 xyloseenheter.

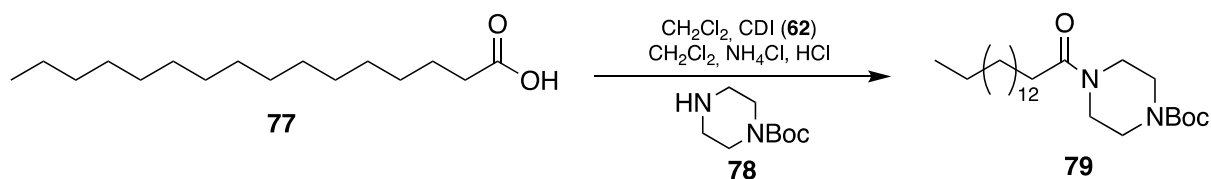
5.5.2 Metode 2 – Minnaard-gruppen

Minnaard-gruppen utviklet flere prosedyrer for selektiv oksidasjon av ubeskyttede karbohydrater basert på prosedyren av Chung og Waymouth.^{79, 134} En av prosedyrene ble forsøkt på større oligosakkarider, hvor de observerte svært god kjemo- og regioselektivitet og relativt gode utbytter.¹³⁴ Det ville vært interessant å undersøke om denne kunne oppskaleres uten tap av regioselektivitet.

Proseduren til Minnaard-gruppen¹³⁴ var som følger: Xylan³ (**82**) (70.4 mg, 52.6 μmol , 1 ekvivalent) skulle løses i DMSO (350 μl , 0,15 M), før benzokinon (17 mg, 158 μmol , 3 ekvivalenter) og [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (**33**) (8 mg, 8 μmol , 15 mol%) skulle tilsettes. Reaksjonsblandingen skulle røres ved romtemperatur til alt startmaterialet hadde reagert (indikert av TLC (elueringsmiddel: 40% H₂O / CH₃CN)). Videre skulle reaksjonsblandingen fortynnes med H₂O (5 mL) og deretter skulle hele den vandige løsningen renses ved kullkolonnekromatografi (3,5% ^tBuOH/H₂O eluerer det ønskede produktet). Produktet skulle frysetørkes for å gi et hvitt, fast stoff som inneholdt spor av hydrokinon. Hydrokinonen skulle fjernes ved å vaske produktet i vann med dietyleter for å gi det oksiderte produktet (**83**)

5.2 Amidkobling

Amidet **78** skulle lages etter prosedyren av Johansson *et al.*¹⁰² Prosedyren var en generell prosedyre som skulle fungere for mange ulike amidkoblinger, da de selv hadde forsøkt prosedyren på en rekke ulike forbindelser. Johansson *et al.* observerte ingen eller kun spormengder av biprodukter eller utgangsmaterialer¹⁰², og vi forventer derfor samme resultat.



Skjema 5-2. Amidkobling av palmitinsyre (**65**) og N-Boc-piperazin (**78**) etter Johansson *et al.* sin prosedyre.¹⁰²

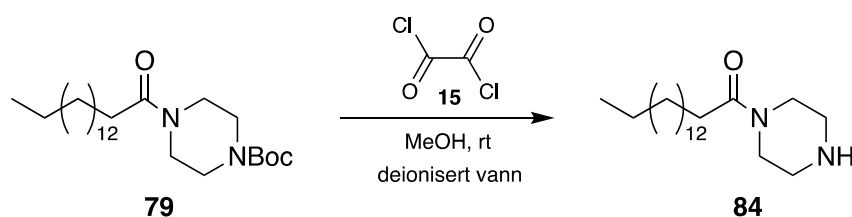
Proseduren til Johansson *et al.*¹⁰² var som følger: Til en rørt løsning av palmitinsyre (1.0 mmol, 1.0 ekvivalenter) i CH₂Cl₂ (5 mL) skulle det tilsettes CDI (**62**) (0.178 g, 1.1 mmol, 1.1

³ Grad av polymerisering er i gjennomsnitt 10 xyloseenheter.

ekvivalenter). Etter 30 minutter ved romtemperatur skulle *N*-Boc-piperazin (**78**) (1.1 mmol, 1.1 ekvivalenter) tilsettes. Etter 12 timer skulle ytterligere 25 mL CH₂Cl₂ tilsettes, etterfulgt av mettet vannløst NH₄Cl. Løsningen skulle så surgjøres til pH 2 ved tilsetning av HCl. Den organiske fasen skulle så separeres og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ i tre runder av 10 mL. De organiske fasene skulle sammenslås, tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres CH₂Cl₂ *in vacuo* for å danne amidet (**79**).

5.3 Avbeskyttelse av *N*-Boc

Avbeskyttelsen av *N*-Boc gruppen skulle gjøres etter prosedyren av George *et al.*⁹ De hadde publisert en mild avbeskyttelsesstrategi ved bruk av oksalyklorid. George *et al.* hadde gjennomført avbeskyttelsesreaksjoner på en rekke forbindelser, også noen som deler likheter med vår forbindelse, og vil derfor anta at dette ville vært en vellykket reaksjon.

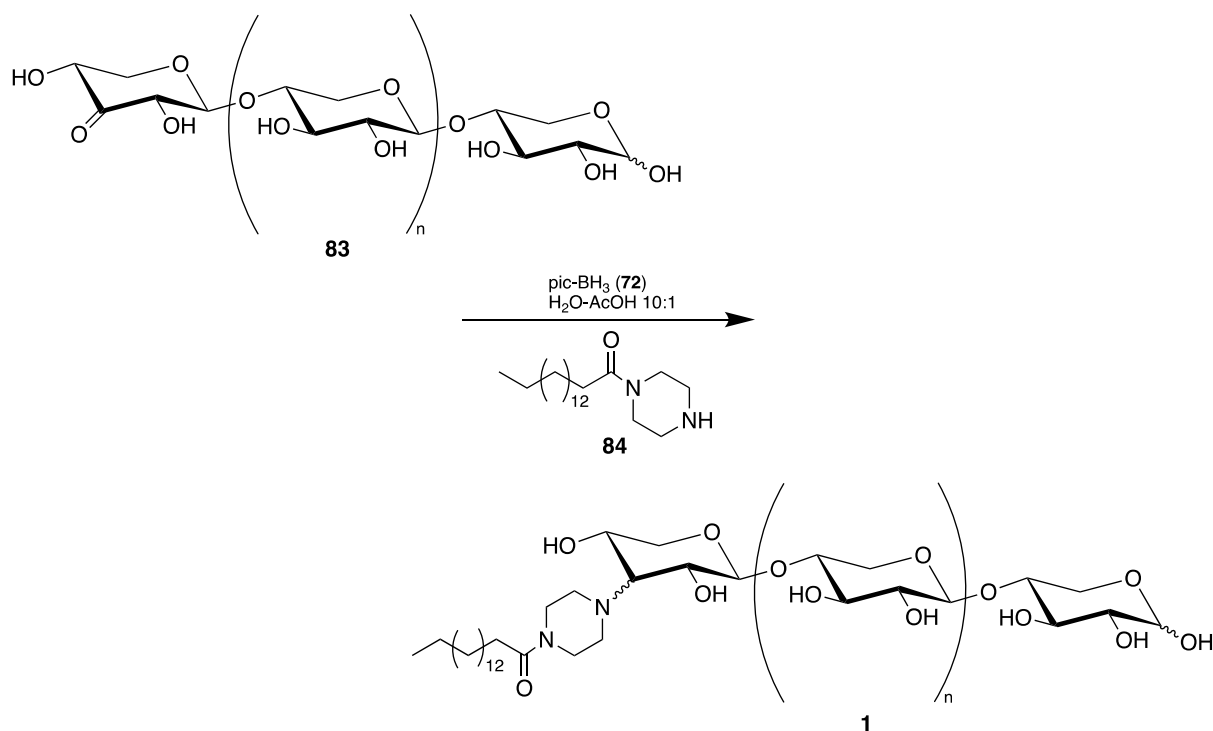


Skjema 5-3. Avbeskyttelse av *N*-Boc-gruppen etter George *et al.* sin prosedyre.⁹

Prosedyren George *et al.*⁹ publiserte var som følger: Til en tørr 25 mL rundkolbe med en magnet i skulle 50 mg av amidet (**79**) løses i 3 mL MeOH og røres ved romtemperatur i 5 minutter. Oksalyklorid (**15**) (3 ekvivalenter) skulle så tilsettes løsningen ved hjelp av en sprøyte eller mikropipette. Løsningen skulle så røres opp til 4 timer, avhengig av forbindelsen vår. Reaksjonen skulle følges via TLC for å avgjøre når reaksjonen var gjennomført. Etter fullstendig omdannelse av det beskyttede aminet skulle 5 mL deionisert vann tilsettes langsomt til kolben. Råmaterialet skulle deretter ekstraheres med 5 mL diklormetan og deretter vaskes med deionisert vann to ganger (2 x 5 mL). Det organiske laget skulle så tørkes over vannfritt MgSO₄, filtreres og konsentreres under lavt vakuum på en rotasjonsfordamper. Noen produkter ville kreve ytterligere rensing via flash kolonne kromatografi for å stå igjen med et rent, avbeskyttet amin (**84**).

5.4 Reduktiv aminering

Den reductive amineringen mellom oksidert xylan (**83**) og det sekundære aminet (**84**) skulle gjøres etter prosedyren av Sato *et al.*¹²⁸ Sato *et al.* hadde gjennomført prosedyren med blant annet en sekundær karbonylforbindelse og et sekundært amin og oppnådd gode utbytter (90%). Vi antar derfor at vi ville ha sett et vellykket resultat i vårt forsøk.



Skjema 5-4. Syntese av glykokonjugat basert på xylan etter prosedyren til Sato *et al.*¹²⁸

Proseduren til Sato *et al.*¹²⁸ var som følger: En blanding av oksidert xylan⁴ (**83**) (2.73g, 2.04 mmol), aminet (**84**) (0.662g, 2.04 mmol) og pic-BH₃ (**72**) (218 mg, 2.04 mmol) skulle røres i én time ved romtemperatur i en løsning av H₂O - AcOH (10:1, 5.5 mL). Etter reaksjonen skulle 10% Na₂CO₃ (20 mL) tilsettes og den vandige løsningen skulle ekstraheres med EtOAc (2 x 30 mL), og den organiske fasen skulle vaskes med saltlake (15 mL), tørkes over Na₂SO₄, og deretter konsentreres. Råproduktet skulle så kromatograferes på en silikagel kolonne med EtOAc/*n*-heksan (1:3) for å gi glykokonjugatet (**1**).

⁴ Grad av polymerisering er i gjennomsnitt 10 xyloseenheter.

6. Referanser

1. Westereng, B.; Kračun, S. K.; Leivers, S.; Arntzen, M. Ø.; Aachmann, F. L.; Eijsink, V. G. H., Synthesis of glycoconjugates utilizing the regioselectivity of a lytic polysaccharide monoxygenase. *Scientific Reports* **2020**, *10* (1), 13197. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69951-7>
2. Dewick, P. M., Carbohydrates. In *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2009; pp 485-508. ISBN 9780470741689.
3. Nelson, D. L.; Cox, M. M., Carbohydrates and Glycobiology. In *Lehninger Principles of Biochemistry: International Edition*, 7th edition ed.; W. H. Freeman: New York, New York, 2017; pp 241-278. ISBN 978-1319108243.
4. Gervay, J.; Nguyen, T. N.; Hadd, M. J., Mechanistic studies on the stereoselective formation of glycosyl iodides: first characterization of β -d-glycosyl iodides. *Carbohydrate Research* **1997**, *300* (2), 119-125. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(96\)00321-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(96)00321-7)
5. Agnihotri, G.; Tiwari, P.; Misra, A. K., One-pot synthesis of per-O-acetylated thioglycosides from unprotected reducing sugars. *Carbohydrate Research* **2005**, *340* (7), 1393-1396. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.02.027>
6. Hasegawa, J.-y.; Hamada, M.; Miyamoto, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Uenishi, J.-i.; Node, M., The application of phenylmethanethiol and benzenethiol derivatives as odorless organosulfur reagents in the synthesis of thiosugars and thioglycosides. *Carbohydrate Research* **2005**, *340* (15), 2360-2368. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.07.011>
7. Tai, C.-A.; Kulkarni, S. S.; Hung, S.-C., Facile Cu(OTf)₂-Catalyzed Preparation of Per-O-acetylated Hexopyranoses with Stoichiometric Acetic Anhydride and Sequential One-Pot Anomeric Substitution to Thioglycosides under Solvent-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (22), 8719-8722. <https://doi.org/10.1021/jo030073b>
8. Zhu, X.; Schmidt, R. R., New Principles for Glycoside-Bond Formation. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (11), 1900-1934. <https://doi.org/10.1002/anie.200802036>
9. George, N.; Ofori, S.; Parkin, S.; Awuah, S. G., Mild deprotection of the N-tert-butyloxycarbonyl (N-Boc) group using oxalyl chloride. *RSC Advances* **2020**, *10* (40), 24017-24026. <https://doi.org/10.1039/d0ra04110f>
10. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K., A stable and easily prepared catalyst for the enantioselective reduction of ketones. Applications to multistep syntheses. *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109* (25), 7925-7926. <https://doi.org/10.1021/ja00259a075>
11. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., The Role of Protective Groups in Organic Synthesis. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2006; pp 1-15. ISBN 9780470053485.
12. Levy, D. E.; Fügedi, P., Protective Group Strategies. In *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press: Boca Raton, Florida, 2006. ISBN 0-8247-5355-0

13. Vidal, S.; Goekjian, P. G., Protecting groups at the secondary positions of carbohydrates. In *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2018; pp 69-108. ISBN 9783527340101.
14. Wang, Z., Zemplén Deacetylation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wang, Z., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2010; pp 3123-3128. ISBN 9780470638859.
15. Zemplén, G.; Kunz, A., Studien über Amygdalin, IV: Synthese des natürlichen l-Amygdalins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1924**, 57 (8), 1357-1359. <https://doi.org/10.1002/cber.19240570825>
16. Hung, S.-C.; Wang, C.-C., Protecting group strategies in carbohydrate synthesis. In *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2016; pp 35-68. ISBN 9781118299845.
17. de Belder, A. N., Cyclic Acetals of the Aldoses and Aldosides. In *Advances in Carbohydrate Chemistry*, Wolfrom, M. L., Ed. Academic Press: Cambridge, Massachusetts, 1965; Vol. 20, pp 219-302. ISBN 0096-5332.
18. Curran, T. P.; Pollastri, M. P.; Abelleira, S. M.; Messier, R. J.; McCollum, T. A.; Rowe, C. G., Loss of the tert-butyloxycarbonyl (Boc) protecting group under basic conditions. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35 (30), 5409-5412. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)73512-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)73512-X)
19. Lin, L. S.; Lanza, T.; de Laszlo, S. E.; Truong, Q.; Kamenecka, T.; Hagmann, W. K., Deprotection of N-tert-butoxycarbonyl (Boc) groups in the presence of tert-butyl esters. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41 (36), 7013-7016. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01203-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01203-X)
20. Ravinder, K.; Vinjender Reddy, A.; Chinni Mahesh, K.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y., Simple and Selective Removal of the t-Butyloxycarbonyl (Boc) Protecting Group on Indoles, Pyrroles, Indazoles, and Carbolines. *Synthetic Communications* **2007**, 37, 281-287. <http://doi.org/10.1080/00397910601033724>
21. Liu, Y.-S.; Zhao, C.; Bergbreiter, D. E.; Romo, D., Simultaneous Deprotection and Purification of BOC-amines Based on Ionic Resin Capture. *The Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63 (10), 3471-3473. <http://doi.org/10.1021/jo972001o>
22. Neelarapu, R.; Petukhov, P. A., A One-Pot Selective Synthesis of N-Boc Protected Secondary Amines: Tandem Direct Reductive Amination/N-Boc Protection. *Tetrahedron* **2012**, 68 (35), 7056-7062. <http://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.055>
23. Miller, R. B., Characteristics and Availability of Commercially Important Woods. In *Wood handbook: wood as an engineering material*, Laboratory, F. P., Ed. University Press of the Pacific: 1999; pp 1-2. <https://doi.org/10.2737/FPL-GTR-113>
24. Pettersen, R. C., The Chemical Composition of Wood. In *The Chemistry of Solid Wood*, American Chemical Society: Washington, D.C., 1984; Vol. 207, pp 57-126. ISBN 9780841207967.

25. Moulijn, J. A.; Makkee, M.; Diepen, A. E. v., *Chemical Process Technology*. 2 ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2013; p 7-40. ISBN 978-1-444-32025-1
26. McNamara, J. T.; Morgan, J. L. W.; Zimmer, J., A Molecular Description of Cellulose Biosynthesis. *Annual Review of Biochemistry* **2015**, *84* (1), 895-921. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033930>
27. Gardner, K. H.; Blackwell, J., The hydrogen bonding in native cellulose. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **1974**, *343* (1), 232-237. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(74\)90256-6](https://doi.org/10.1016/0304-4165(74)90256-6)
28. Brett, C. T.; Waldron, K. W., Cell wall structure and the skeletal functions of the wall. In *Physiology and Biochemistry of Plant Cell Walls*, Springer Netherlands: Heidelberg, 1990; pp 4-57. ISBN 978-94-010-9641-6.
29. Lora, J. H.; Glasser, W. G., Recent Industrial Applications of Lignin: A Sustainable Alternative to Nonrenewable Materials. *Journal of Polymers and the Environment* **2002**, *10* (1), 39-48. <https://doi.org/10.1023/A:1021070006895>
30. Gosselink, R. J. A.; de Jong, E.; Guran, B.; Abächerli, A., Co-ordination network for lignin—standardisation, production and applications adapted to market requirements (EUROLIGNIN). *Industrial Crops and Products* **2004**, *20* (2), 121-129. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2004.04.015>
31. Christopher, L. P., Integrated forest biorefineries: challenges and opportunities. In *Integrated Forest Biorefineries*, Royal Society of Chemistry: London, 2013; pp 1-66. ISBN 978-1-84973-321-2.
32. Holtzapfle, M. T., Hemicelluloses. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, Caballero, B., Ed. Academic Press: Cambridge, Massachusetts, 2003; pp 3060-3071. ISBN 978-0-12-227055-0.
33. Mikkonen, K. S.; Tenkanen, M., Sustainable food-packaging materials based on future biorefinery products: Xylans and mannans. *Trends in Food Science & Technology* **2012**, *28* (2), 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2012.06.012>
34. Söderqvist Lindblad, M.; Ranucci, E.; Albertsson, A.-C., Biodegradable Polymers from Renewable Sources. New Hemicellulose-Based Hydrogels. *Macromolecular Rapid Communications* **2001**, *22* (12), 962-967. [https://doi.org/10.1002/1521-3927\(20010801\)22:12<962::AID-MARC962>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1521-3927(20010801)22:12<962::AID-MARC962>3.0.CO;2-E)
35. Nypelö, T.; Laine, C.; Aoki, M.; Tammelin, T.; Henniges, U., Etherification of Wood-Based Hemicelluloses for Interfacial Activity. *Biomacromolecules* **2016**, *17* (5), 1894-1901. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.6b00355>
36. Peng, X.-w.; Ren, J.-l.; Zhong, L.-x.; Sun, R.-c., Nanocomposite Films Based on Xylan-Rich Hemicelluloses and Cellulose Nanofibers with Enhanced Mechanical Properties. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (9), 3321-3329. <https://doi.org/10.1021/bm2008795>
37. Hartman, J.; Albertsson, A.-C.; Sjöberg, J., Surface- and Bulk-Modified Galactoglucomannan Hemicellulose Films and Film Laminates for Versatile Oxygen Barriers. *Biomacromolecules* **2006**, *7* (6), 1983-1989. <https://doi.org/10.1021/bm060129m>

38. Saxena, A.; Elder, T. J.; Ragauskas, A. J., Moisture barrier properties of xylan composite films. *Carbohydrate Polymers* **2011**, *84* (4), 1371-1377. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.01.039>
39. Köhnke, T.; Lin, A.; Elder, T.; Theliander, H.; Ragauskas, A. J., Nanoreinforced xylan–cellulose composite foams by freeze-casting. *Green Chemistry* **2012**, *14* (7), 1864-1869. <https://doi.org/10.1039/C2GC35413F>
40. Ren, J. L.; Sun, R. C.; Liu, C. F.; Chao, Z. Y.; Luo, W., Two-step preparation and thermal characterization of cationic 2-hydroxypropyltrimethylammonium chloride hemicellulose polymers from sugarcane bagasse. *Polymer Degradation and Stability* **2006**, *91* (11), 2579-2587. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2006.05.008>
41. Schwikal, K.; Heinze, T.; Ebringerová, A.; Petzold, K., Cationic Xylan Derivatives with High Degree of Functionalization. *Macromolecular Symposia* **2005**, *232* (1), 49-56. <https://doi.org/10.1002/masy.200551406>
42. Peng, X.-W.; Ren, J.-L.; Zhong, L.-X.; Cao, X.-F.; Sun, R.-C., Microwave-Induced Synthesis of Carboxymethyl Hemicelluloses and Their Rheological Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2011**, *59* (2), 570-576. <https://doi.org/10.1021/jf1036239>
43. Ren, J.-L.; Sun, R.-C.; Peng, F., Carboxymethylation of hemicelluloses isolated from sugarcane bagasse. *Polymer Degradation and Stability* **2008**, *93* (4), 786-793. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2008.01.011>
44. Ren, J.-L.; Xu, F.; Sun, R.-C.; Peng, B.; Sun, J.-X., Studies of the Lauroylation of Wheat Straw Hemicelluloses under Heating. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2008**, *56* (4), 1251-1258. <https://doi.org/10.1021/jf072983q>
45. Ren, J. L.; Sun, R. C.; Liu, C. F.; Cao, Z. N.; Luo, W., Acetylation of wheat straw hemicelluloses in ionic liquid using iodine as a catalyst. *Carbohydrate Polymers* **2007**, *70* (4), 406-414. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.04.022>
46. Peng, X.; Ren, J.; Zhong, L.; Sun, R.; Shi, W.; Hu, B., Glycidyl methacrylate derivatized xylan-rich hemicelluloses: synthesis and characterizations. *Cellulose* **2012**, *19* (4), 1361-1372. <https://doi.org/10.1007/s10570-012-9718-0>
47. Johansson, C.; Bras, J.; Mondragon, I.; Nechita, P.; Plackett, D.; Simon, P.; Svetec, D. G.; Virtanen, S.; Baschetti, M. G.; Breen, C.; Clegg, F.; Aucejo, S., Renewable fibers and bio-based materials for packaging applications - a review of recent developments. *BioResources* **2012**, *7* (2), 2506-2552. <https://doi.org/10.15376/biores.7.2.2506-2552>
48. Köhnke, T.; Elder, T.; Theliander, H.; Ragauskas, A. J., Ice templated and cross-linked xylan/nanocrystalline cellulose hydrogels. *Carbohydrate Polymers* **2014**, *100*, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.03.060>
49. Koprivica, S.; Siller, M.; Hosoya, T.; Roggenstein, W.; Rosenau, T.; Potthast, A., Regeneration of Aqueous Periodate Solutions by Ozone Treatment: A Sustainable Approach for Dialdehyde Cellulose Production. *ChemSusChem* **2016**, *9* (8), 825-833. <https://doi.org/10.1002/cssc.201501639>

50. Malaprade, L., Oxidation of some polyalcohols by periodic acid-applications. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences* **1928**, 186, 382-4.
51. Jayakumar, G. C.; Usharani, N.; Kawakami, K.; Rao, J. R.; Nair, B. U., Preparation of antibacterial collagen–pectin particles for biotherapeutics. *RSC Advances* **2014**, 4 (81), 42846-42854. <https://doi.org/10.1039/C4RA07683D>
52. Inci, I.; Kirsebom, H.; Galaev, I. Y.; Mattiasson, B.; Piskin, E., Gelatin cryogels crosslinked with oxidized dextran and containing freshly formed hydroxyapatite as potential bone tissue-engineering scaffolds. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* **2013**, 7 (7), 584-588. <https://doi.org/10.1002/term.1464>
53. Dash, R.; Ragauskas, A. J., Synthesis of a novel cellulose nanowhisker-based drug delivery system. *RSC Advances* **2012**, 2 (8), 3403-3409. <https://doi.org/10.1039/C2RA01071B>
54. Li, X.; Weng, Y.; Kong, X.; Zhang, B.; Li, M.; Diao, K.; Zhang, Z.; Wang, X.; Chen, H., A covalently crosslinked polysaccharide hydrogel for potential applications in drug delivery and tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2012**, 23 (12), 2857-2865. <https://doi.org/10.1007/s10856-012-4757-5>
55. Sirvioe, J.; Honka, A.; Liimatainen, H.; Niinimaeki, J.; Hormi, O., Synthesis of highly cationic water-soluble cellulose derivative and its potential as novel biopolymeric flocculation agent. *Carbohydrate Polymers* **2011**, 86 (1), 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.04.046>
56. Kim, U.-J.; Kuga, S., Ion-exchange separation of proteins by polyallylamine-grafted cellulose gel. *Journal of Chromatography A* **2002**, 955 (2), 191-196. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(02\)00246-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(02)00246-7)
57. Guo, J.; Ye, X. S., Protecting groups in carbohydrate chemistry: influence on stereoselectivity of glycosylations. *Molecules* **2010**, 15 (10), 7235-65. <https://doi.org/10.3390/molecules15107235>
58. Freimund, S.; Huwig, A.; Giffhorn, F.; Kopper, S., Rare keto-aldoes from enzymic oxidation: substrates and oxidation products of pyranose 2-oxidase. *Chemistry - A European Journal* **1998**, 4 (12), 2442-2455. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19981204\)4:12<2442::AID-CHEM2442>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19981204)4:12<2442::AID-CHEM2442>3.0.CO;2-A)
59. Volc, J.; Sedmera, P.; Halada, P.; Daniel, G.; Prikrylova, V.; Haltrich, D., C-3 oxidation of non-reducing sugars by a fungal pyranose dehydrogenase: spectral characterization. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2002**, 17 (2), 91-100. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(02\)00014-0](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(02)00014-0)
60. Sedmera, P.; Halada, P.; Kubatova, E.; Haltrich, D.; Prikrylova, V.; Volc, J., New bio-transformations of some reducing sugars to the corresponding (di)dehydro(glycosyl) aldoes or aldonic acids using fungal pyranose dehydrogenase. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2006**, 41 (1-2), 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2006.04.004>
61. Christensen, J. J.; Rytting, J. H.; Izatt, R. M., Thermodynamics of proton dissociation in dilute aqueous solution. Part XV. Proton dissociation from several monosaccharides at 10 and 40 °C. *Journal of the Chemical Society B: Physical Organic* **1970**, (0), 1646-1648. <https://doi.org/10.1039/J29700001646>

62. Sergeant, E. P.; Dempsey, B., *Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution; IUPAC Chemical Data Series No 23*. Pergamon Press: New York, New York, 1979; p 175-177. ISBN 0080223397
63. Feng, S.; Bagia, C.; Mpourmpakis, G., Determination of Proton Affinities and Acidity Constants of Sugars. *The Journal of Physical Chemistry A* **2013**, *117* (24), 5211-5219. <https://doi.org/10.1021/jp403355e>
64. Izatt, R. M.; Rytting, J. H.; Hansen, L. D.; Christensen, J. J., Thermodynamics of Proton Dissociation in Dilute Aqueous Solution. V. An Entropy Titration Study of Adenosine, Pentoses, Hexoses, and Related Compounds^{1a,b}. *Journal of the American Chemical Society* **1966**, *88* (12), 2641-2645. <https://doi.org/10.1021/ja00964a003>
65. Koenig, H. B.; Schroeck, W.; Metzber, K. G.; Disselnkoetter, H. Bactericidal α -[(2-imidazolidinone-1-yl)carbonylamino]benzylpenicillin derivatives. DE2104579A, 1972.
66. Fujisawa, T.; Mori, T.; Fukumoto, K.; Sato, T., *N,N,N',N'*-Tetramethylchloroformamidinium chloride as an efficient condensation reagent for a novel esterification applicable to the macrolide synthesis. *Chemistry Letters* **1982**, *11* (12), 1891-1894. <https://doi.org/10.1246/cl.1982.1891>
67. Isobe, T.; Ishikawa, T., 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride. 1. A Powerful Dehydrating Equivalent to DCC. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (19), 6984-6988. <https://doi.org/10.1021/jo990210y>
68. Isobe, T.; Ishikawa, T., 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride. 2. Its Application to the Construction of Heterocycles through Dehydration Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (19), 6989-6992. <https://doi.org/10.1021/jo9909756>
69. Isobe, T.; Ishikawa, T., 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Chloride. 3. Utility for Chlorination, Oxidation, Reduction, and Rearrangement Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64* (16), 5832-5835. <https://doi.org/10.1021/jo990211q>
70. Noguchi, M.; Tanaka, T.; Gyakushi, H.; Kobayashi, A.; Shoda, S.-i., Efficient Synthesis of Sugar Oxazolines from Unprotected N-Acetyl-2-amino Sugars by Using Chloroformamidinium Reagent in Water. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (5), 2210-2212. <https://doi.org/10.1021/jo8024708>
71. Fairbanks, A. J., Applications of Shoda's reagent (DMC) and analogues for activation of the anomeric centre of unprotected carbohydrates. *Carbohydrate Research* **2021**, *499*, 108197. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.108197>
72. Tanaka, T.; Nagai, H.; Noguchi, M.; Kobayashi, A.; Shoda, S., One-step conversion of unprotected sugars to beta-glycosyl azides using 2-chloroimidazolium salt in aqueous solution. *Chemical Communications* **2009**, (23), 3378-9. <https://doi.org/10.1039/b905761g>
73. Noguchi, M.; Tanaka, T.; Gyakushi, H.; Kobayashi, A.; Shoda, S., Efficient synthesis of sugar oxazolines from unprotected N-acetyl-2-amino sugars by using chloroformamidinium reagent in water. *The Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (5), 2210-2. <https://doi.org/10.1021/jo8024708>

74. Tanaka, T.; Kikuta, N.; Kimura, Y.; Shoda, S.-i., Metal-catalyzed stereoselective and protecting-group-free synthesis of 1,2-cis-glycosides using 4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl glycosides as glycosyl donors. *Chemistry Letters* **2015**, *44* (6), 846-848. <https://doi.org/10.1246/cl.150201>
75. Lim, D.; Fairbanks, A. J., Selective anomeric acetylation of unprotected sugars in water. *Chemical Science* **2017**, *8* (3), 1896-1900. <https://doi.org/10.1039/C6SC04667C>
76. Timoshchuk, V. A., Uronic acids: Synthesis and reactions. *Russian Chemical Reviews* **1995**, *64* (7), 675 - 703. <https://doi.org/10.1070/RC1995v064n07ABEH000169>
77. Tsuda, Y.; Hanajima, M.; Matsuhira, N.; Okuno, Y.; Kanemitsu, K., Utilization of sugars in organic synthesis. XXI. Regioselective mono-oxidation of non-protected carbohydrates by brominolysis of the tin intermediates. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1989**, *37* (9), 2344-50. <https://doi.org/10.1248/cpb.37.2344>
78. Muramatsu, W., Catalytic and regioselective oxidation of carbohydrates to synthesize keto-sugars under mild conditions. *Organic Letters* **2014**, *16* (18), 4846-9. <https://doi.org/10.1021/ol502344h>
79. Jäger, M.; Hartmann, M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J., Catalytic Regioselective Oxidation of Glycosides. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (30), 7809-7812. <https://doi.org/10.1002/anie.201301662>
80. Conley, N. R.; Labios, L. A.; Pearson, D. M.; McCrory, C. C. L.; Waymouth, R. M., Aerobic alcohol oxidation with cationic palladium complexes: insights into catalyst design and decomposition. *Organometallics* **2007**, *26* (23), 5447-5453. <https://doi.org/10.1021/om700492n>
81. Stahl, S. S., Palladium oxidase catalysis. Selective oxidation of organic chemicals by direct dioxygen-coupled turnover. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (26), 3400-3420. <https://doi.org/10.1002/anie.200300630>
82. Stahl, S. S., Palladium-catalyzed oxidation of organic chemicals with O₂. *Science* **2005**, *309* (5742), 1824-1826. <https://doi.org/10.1126/science.1114666>
83. Painter, R. M.; Pearson, D. M.; Waymouth, R. M., Selective catalytic oxidation of glycerol to dihydroxyacetone. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (49), 9456-9. <https://doi.org/10.1002/anie.201004063>
84. Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y., Direct azidation of unprotected carbohydrates under Mitsunobu conditions using hydrazoic acid. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (50), 7043-7047. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.09.173>
85. Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 5th ed.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, New York, 2009. ISBN 978-0470257623.
86. Oliveira, J.; Elschenbroich, C., *Organometallics*. Wiley-VCH: Weinheim, 2006. ISBN 978-3-527-29390-2.
87. Berg, J. M.; Lippard, S. J., *Principles of bioinorganic chemistry*. University Science Books: Mill Valley, California, 1994. ISBN 978-0-935702-73-6

88. The Nobel Prize in Chemistry 2005. NobelPrize.org, <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2005/summary/>> (accessed 21 May).
89. The Nobel Prize in Chemistry 2010. NobelPrize.org, <<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>> (accessed 21 May).
90. Basolo, F.; Pearson, R. G., *Mechanisms of Inorganic Reactions*. John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 1967. ISBN 0-471-05545-X.
91. Wilkins, R. G., *Kinetics and Mechanism of Reactions of Transition Metal Complexes* 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 1991. ISBN 1-56081-125-0.
92. Hartwig, J. F., *Organotransition Metal Chemistry, from Bonding to Catalysis*. University Science Books: New York, New York, 2010. ISBN 978-1-891389-53-5
93. Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 6th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2014. ISBN 978-1-118-13807-6
94. Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Etinger, A.; Mechoulam, R., Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* **1992**, 258 (5090), 1946. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
95. Coyne, L.; Lees, G.; Nicholson, R. A.; Zheng, J.; Neufield, K. D., The sleep hormone oleamide modulates inhibitory ionotropic receptors in mammalian CNS in vitro. *Br J Pharmacol* **2002**, 135 (8), 1977-1987. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704651>
96. Hedlund, P. B.; Carson, M. J.; Sutcliffe, J. G.; Thomas, E. A., Allosteric regulation by oleamide of the binding properties of 5-hydroxytryptamine₇ receptors. *Biochemical Pharmacology* **1999**, 58 (11), 1807-1813. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00274-9](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00274-9)
97. Huidobro-Toro, J. P.; Harris, R. A., Brain lipids that induce sleep are novel modulators of 5-hydroxytryptamine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1996**, 93 (15), 8078. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8078>
98. Micale, V.; Mazzola, C.; Drago, F., Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research* **2007**, 56 (5), 382-392. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.09.008>
99. Pillarisetti, S.; Alexander, C. W.; Khanna, I., Pain and beyond: fatty acid amides and fatty acid amide hydrolase inhibitors in cardiovascular and metabolic diseases. *Drug Discovery Today* **2009**, 14 (23), 1098-1111. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.08.002>
100. Burstein, S.; Salmonsén, R., Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**, 16 (22), 9644-9651. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.015>
101. Flygare, J.; Sander, B., Flygare J, Sander B The endocannabinoid system in cancer-potential therapeutic target? *Semin Cancer Biol* 18: 176-189. *Seminars in cancer biology* **2008**, 18, 176-89. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2007.12.008>

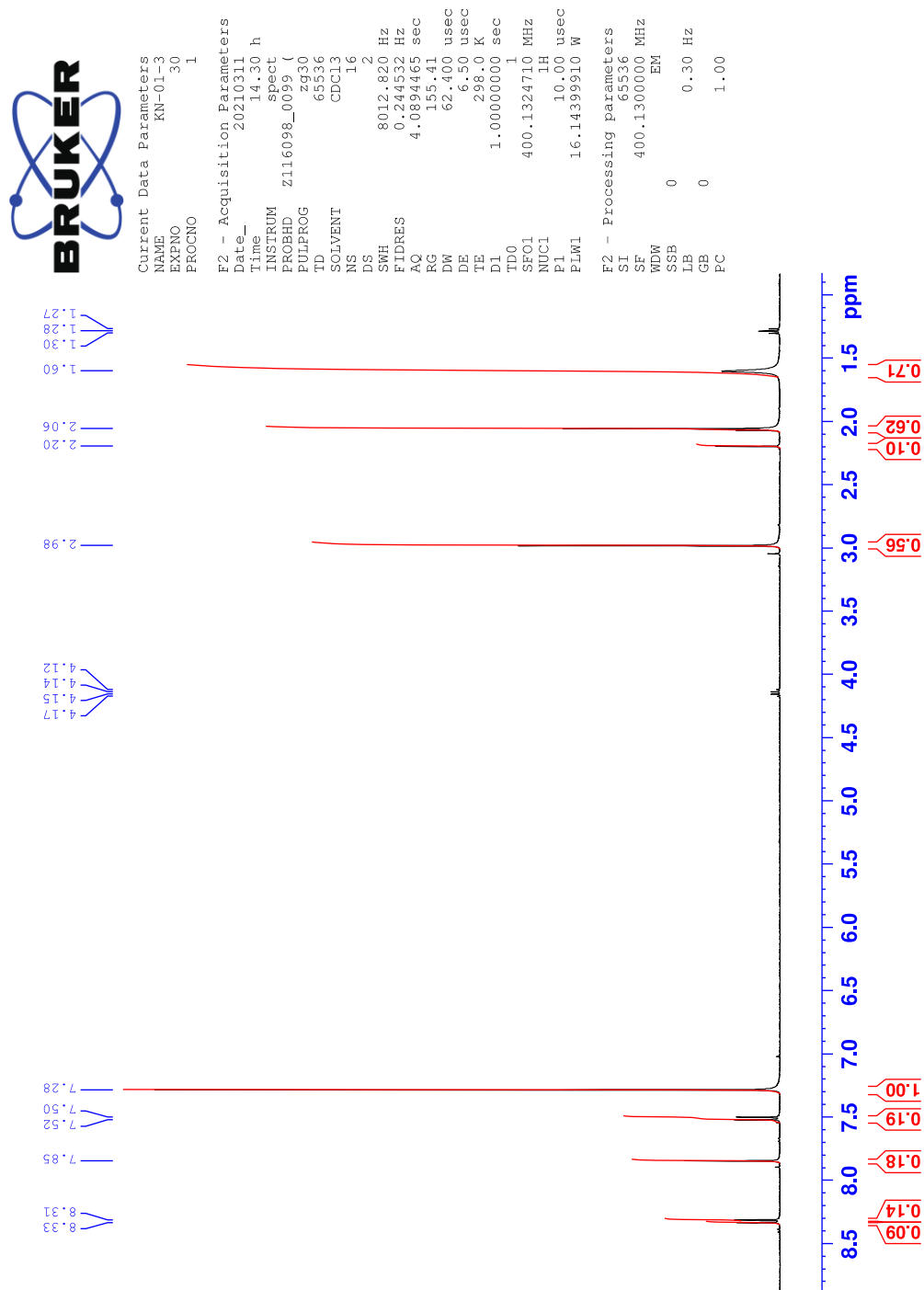
102. Johansson, S. J. R.; Johannessen, T.; Ellefsen, C. F.; Ristun, M. S.; Antonsen, S.; Hansen, T. V.; Stenstroem, Y.; Nolsoe, J. M. J., A Convenient Protocol for the Synthesis of Fatty Acid Amides. *Synlett* **2019**, *30* (2), 213-217. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611939>
103. Baumann, E., Ueber eine einfache Methode der Darstellung von Benzoësäureäthern. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1886**, *19* (2), 3218-3222. <https://doi.org/10.1002/cber.188601902348>
104. Bergmann, M.; Zervas, L.; Salzmann, L.; Schleich, H., Proteolytic enzymes. III. B. Dipeptides with predominantly acid properties and their behavior toward enzymes. *Zeitschrift für Physiologische Chemie* **1934**, *224*, 17-26. <https://doi.org/10.1515/bchm2.1934.224.1-2.17>
105. Boissonnas, R. A., Une nouvelle méthode de synthèse peptidique. *Helvetica Chimica Acta* **1951**, *34* (3), 874-879. <https://doi.org/10.1002/hlca.19510340318>
106. Fischer, E.; Fourneau, E., Ueber einige Derivate des Glykocolls. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34* (2), 2868-2877. <https://doi.org/10.1002/cber.190103402249>
107. Schotten, C., Ueber die Oxydation des Piperidins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1884**, *17* (2), 2544-2547. <https://doi.org/10.1002/cber.188401702178>
108. Shendage, D. M.; Fröhlich, R.; Haufe, G., Highly Efficient Stereoconservative Amidation and Deamidation of α -Amino Acids. *Organic Letters* **2004**, *6* (21), 3675-3678. <https://doi.org/10.1021/ol048771l>
109. Vaughan, J. R., ACYLALKYLCARBONATES AS ACYLATING AGENTS FOR THE SYNTHESIS OF PEPTIDES. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73* (7), 3547-3547. <https://doi.org/10.1021/ja01151a554>
110. Sheehan, J. C.; Hess, G. P., A New Method of Forming Peptide Bonds. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77* (4), 1067-1068. <https://doi.org/10.1021/ja01609a099>
111. Adam, S., HBTU: a mild activating agent of muramic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1992**, *2* (6), 571-574. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(01\)81199-9](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)81199-9)
112. Amblard, M.; Fehrentz, J.-A.; Martinez, J.; Subra, G., Methods and protocols of modern solid phase peptide synthesis. *Molecular Biotechnology* **2006**, *33* (3), 239-254. <https://doi.org/10.1385/MB:33:3:239>
113. Dourtoglou, V.; Ziegler, J. C.; Gross, B., O-Benzotriazolyl-N,N-tetramethyluronium hexafluorophosphate: a new and effective reagent for peptide coupling. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19* (15), 1269-72. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(78\)80103-8](https://doi.org/10.1016/0040-4039(78)80103-8)
114. El-Faham, A.; Funosas, R. S.; Prohens, R.; Albericio, F., COMU: A Safer and More Effective Replacement for Benzotriazole-Based Uronium Coupling Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (37), 9404-9416. <https://doi.org/10.1002/chem.200900615>
115. Han, S.-Y.; Kim, Y.-A., Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis. *Tetrahedron* **2004**, *60* (11), 2447-2467. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.01.020>
116. Armstrong, A., N,N'-Carbonyl diimidazole. John Wiley & Sons, Ltd.: 2007; pp 1-8. <https://doi.org/10.1002/9780470842898.rc024.pub2>

117. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**, *61* (46), 10827-10852. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.031>
118. Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K., Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications. *Current Organic Chemistry* **2008**, *12* (13), 1093-1115. <http://dx.doi.org/10.2174/138527208785740283>
119. Hart, D. J.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, H., *Organic Chemistry: A Brief Course, International Edition*. 13th ed.; Brooks Cole: 2011. ISBN 9781111426248
120. Ciganek, E., Electrophilic Amination of Carbanions, Enolates, and Their Surrogates. In *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, New York, 2009; pp 1-366. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or072.01>
121. Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W., The Gabriel Synthesis of Primary Amines. *Angewandte Chemie International Edition* **1968**, *7* (12), 919-930. <https://doi.org/10.1002/anie.196809191>
122. Blicke, F. F., The Mannich Reaction. In *Organic Reactions*, John Wiley and Sons, Inc.: New York, New York, 2011; pp 303-341. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or001.10>
123. Tarasevich, V. A.; Kozlov, N. G., Reductive amination of oxygen-containing organic compounds. *Russian Chemical Reviews* **1999**, *68* (1), 55-72. <https://doi.org/10.1070/RC1999v068n01ABEH000389>
124. Emerson, W. S., Preparation of amines by reductive alkylation. *Organic Reactions* **1948**, *4*, 174-255. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or004.03>
125. Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T., The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344* (10), 1037-1057. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200212\)344:10<1037::AID-ADSC1037>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200212)344:10<1037::AID-ADSC1037>3.0.CO;2-3)
126. Robichaud, A.; Nait Ajjou, A., First example of direct reductive amination of aldehydes with primary and secondary amines catalyzed by water-soluble transition metal catalysts. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (22), 3633-3636. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.153>
127. Tararov, V.; Borner, A., Approaching Highly Enantioselective Reductive Amination. *Synlett* **2005**, *2005* (2), 203-211. <https://doi.org/10.1055/s-2004-837225>
128. Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y., One-pot reductive amination of aldehydes and ketones with α -picoline-borane in methanol, in water, and in neat conditions. *Tetrahedron* **2004**, *60* (36), 7899-7906. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.045>
129. Manabe, K.; Imura, S.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S., Dehydration Reactions in Water. Brønsted Acid-Surfactant-Combined Catalyst for Ester, Ether, Thioether, and Dithioacetal Formation in Water. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (40), 11971-11978. <https://doi.org/10.1021/ja026241j>
130. Chung, K.; Waymouth, R. M., Selective Catalytic Oxidation of Unprotected Carbohydrates. *ACS Catalysis* **2016**, *6* (7), 4653-4659. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01501>

131. Woodman, E. K.; Chaffey, J. G. K.; Hopes, P. A.; Hose, D. R. J.; Gilday, J. P., N,N'-Carbonyldiimidazole-Mediated Amide Coupling: Significant Rate Enhancement Achieved by Acid Catalysis with Imidazole·HCl. *Organic Process Research & Development* **2009**, *13* (1), 106-113. <https://doi.org/10.1021/op800226b>
132. Pearson, D. M.; Conley, N. R.; Waymouth, R. M., Palladium-Catalyzed Carbonylation of Diols to Cyclic Carbonates. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353* (16), 3007-3013. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100240>
133. Brink, G.-J. t.; Arends, I. W. C. E.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A., Catalytic Conversions in Water. Part 23: Steric Effects and Increased Substrate Scope in the Palladium-Neocuproine Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols in Aqueous Solvents. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2003**, *345* (12), 1341-1352. <https://doi.org/10.1002/adsc.200303134>
134. Eisink, N. N. H. M.; Lohse, J.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J., Regioselective oxidation of unprotected 1,4 linked glucans. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (21), 4859-4864. <https://doi.org/10.1039/C6OB00608F>

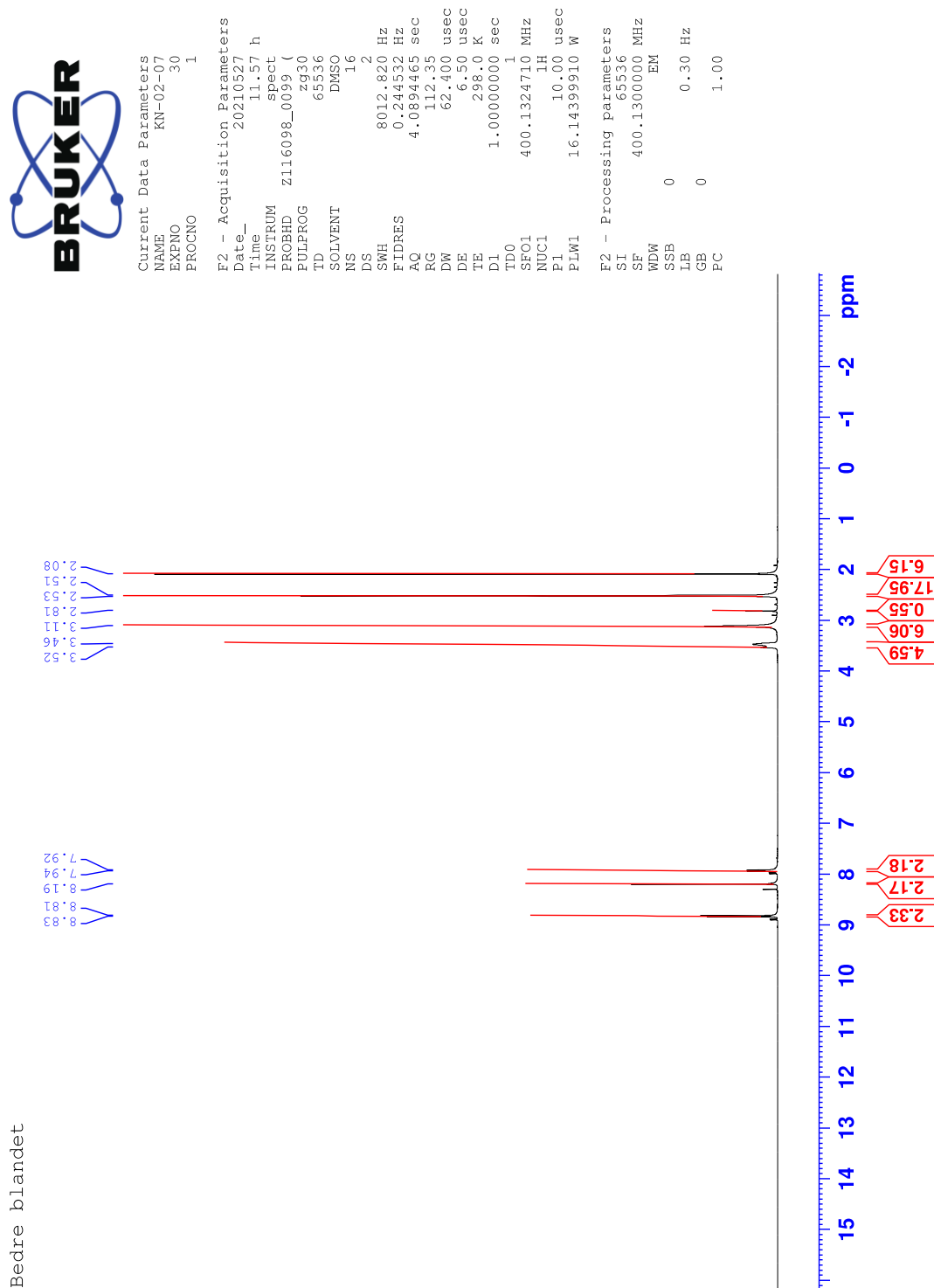
7. Vedlegg

7.1 Spektrale data av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (34)



Figur 7-1. ¹H NMR spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (34).

7.2 Spektrale data av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (35)



Figur 7-2. ¹H NMR spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂(OTf)₂ (35).



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway