



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2021 30 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntetiske studier mot analoger av Clausenalansine A

Synthetic studies toward analogues of
Clausenalansine A

Andrea Sønsterud Jansen

Kjemi og bioteknologi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg ønsker å takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm og professor Trond Vidar Hansen for en spennende oppgave, inspirasjon og god veiledning. Jeg vil også takke medveileder doktor Simen Antonsen for all hjelp med både praktisk og teoretisk arbeid med oppgaven. Jeg har satt veldig pris på å få være en del av organisk syntese-gruppen.

Jeg vil spesielt takke medstudent Kaia Mathea Nersund Steinhaug for et godt samarbeid, godt selskap og mye læring. Arbeidet med masteroppgaven hadde ikke blitt det samme uten deg. Jeg vil også takke alle medstudenter på organisk syntese-gruppen for mange gode samtaler og kaffepauser.

Til slutt, men ikke minst vil jeg takke familie, venner og kjæreste for deres støtte og oppmuntring gjennom hele studiet.

Halden, desember 2021

Andrea Sønsterud Jansen

Sammendrag

Karbazolalkaloider er en type sekundære metabolitter som har vist seg å inneha viktige biologiske aktiviteter. De er derfor svært interessante i utviklingen av nye legemidler. Clausenalansine A er et karbazolalkaloid som har blitt isolert fra sitrusplanten *Clausena lansium* tilhørende planteslekten *Clausena*. Det er kjent at dette naturstoffet besitter nevrobeskyttende egenskaper. Clausenalansine A er derfor interessant å bruke som et utgangspunkt i utvikling av legemidler mot nevrodegenererende sykdommer slik som Parkinsons sykdom og Alzheimers sykdom. I denne oppgaven ble det arbeidet med en syntese mot analoger av Clausenalansine A.

Det ble først gjort en beskyttelse av 4-bromfenol med beskyttelsesgruppen *tert*-butyldifenylsilyl. Reaksjonen resulterte i (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)difenylsilan (**1**) med et utbytte på 83%. Denne ble reagert videre med kommersielt tilgjengelig 3-metoksyanilin (**2**) i en Buchwald-Hartwig aminering som resulterte i *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**) med et utbytte på 91%.

Neste steg i syntesen var en C-C oksidativ krysskobling for dannelsen av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**). Denne reaksjonen har blitt utført gjentatte ganger der det er blitt gjort endringer i reaksjonsbetingelser og ekvivalenter. Reaksjonene har enten vært mislykkede eller gitt lave utbytter. Det som derimot viste seg å gi et signifikant bedre utbytte var å bruke mikrobølgeoppvarming i stedet for konvensjonell termisk oppvarming. Det ble utført en rekke optimaliseringsforsøk på mikrobølgeovn med variasjon av både temperatur og tid der 140 °C i 1 time ga det beste utbyttet på 79%.

Det ble videre gjort en kløving av metyleteren som resulterte i 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**). Denne reaksjonen har tidligere blitt utført på liten skala med godt utbytte. Denne gangen ble reaksjonen utført på stor skala, noe som ga utfordringer med opprensning via flash kromatografi.

Det ble til slutt prøvd å gjøre en orto-formylering på forbindelse **5** som dessverre ikke var vellykket.

Abstract

Carbazole alkaloids are a type of secondary metabolites which possess important biological activities. For that reason, they are very interesting for the development of new pharmaceuticals. Clausenalansine A is an example of such a carbazole alkaloid. It has been isolated from *Clausena lansium*, a citrus plant belonging to the genus *Clausena*. It is known that this natural product possesses neuroprotective activity. Clausenalansine A is thus interesting as a starting point for the development of pharmaceuticals for neurodegenerative diseases like Parkinson's disease and Alzheimer's disease. In this thesis, a synthesis toward analogues of Clausenalansine A has been investigated.

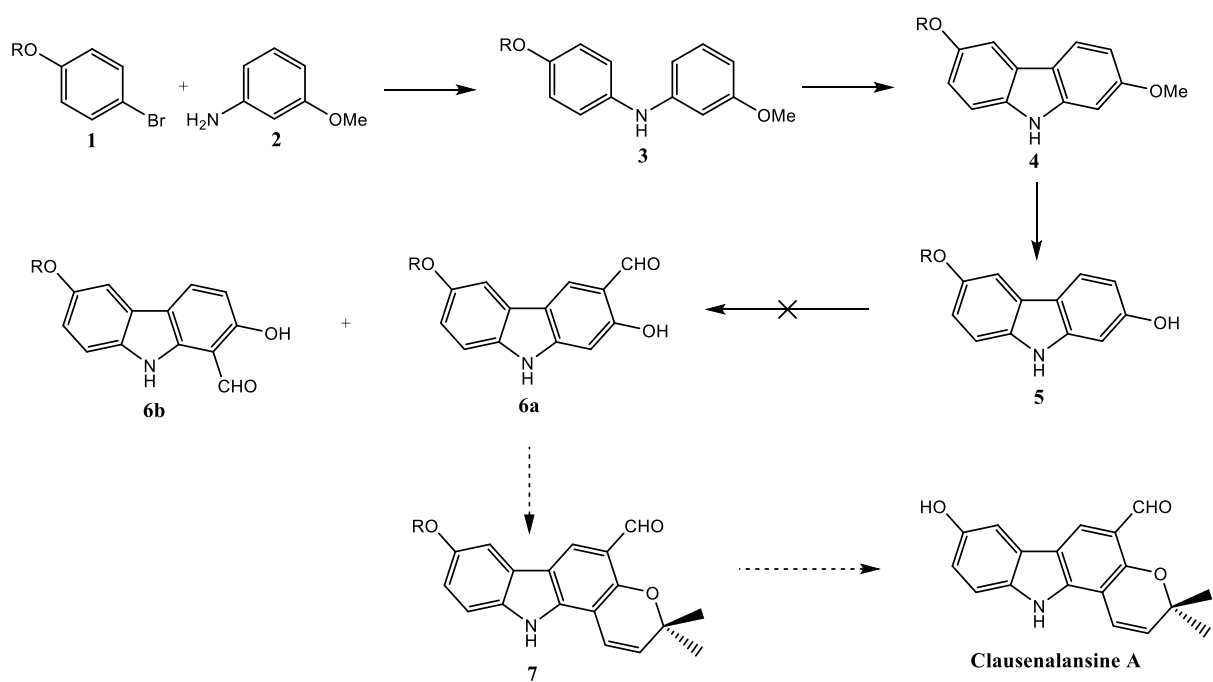
At first, 4-bromophenol was protected with the *tert*-butyldiphenylsilyl protecting group. The resulting (4-bromophenoxy)(*tert*-butyl)diphenylsilane (**1**) was then coupled with 3-methoxyaniline (**2**) in a Buchwald- Hartwig amination reaction. This resulted in *N*-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)phenyl)-3-methoxyaniline (**3**) in a yield of 91%.

The next step in the synthesis was a C-C oxidative cross-coupling to form 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methoxy-9*H*-carbazole (**4**). This reaction has been carried out several times, in which changes in the reaction conditions and equivalents were made. These reactions have either been unsuccessful or given low yields. However, the yield was significantly enhanced by using microwave heating instead of conventional thermal heating. Several optimization attempts were made with variations regarding both temperature and time where 140 °C for 1 hour gave the best yield of 79%.

The next reaction was the cleavage of the methyl ether which gave 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-9*H*-carbazol-2-ol (**5**). This reaction has been carried out before at a low scale resulting in good yields. This time it was done on a larger scale, which caused some problems regarding the purification with flash chromatography.

Finally, an *ortho*-formylation on compound **5** was attempted, but the reaction was unfortunately unsuccessful.

Grafisk sammendrag



Forkortelser

Clausenalansine A	Pyrano[3,2- <i>a</i>]karbazol-5-karboksaldehyd, 3,11-dihydro-8-hydroksy-3,3-dimetyl- (ACI)
DCM	Diklormetan
DMF	Dimetylformamid
EtOAc	Etylacetat
OTf	Trifluormetansulfonat
TBDMSCl	<i>tert</i> -butyldimetylsilylchlorid
TBDPSCI	<i>tert</i> -butyldifenylsilylchlorid
TEA	Trietylamin
THF	Tetrahydrofuran

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	II
Abstract	III
Grafisk sammendrag	IV
Forkortelser	V
1 Introduksjon	1
1.1 Mål med oppgaven	1
1.2 Nevrodegenerative sykdommer	2
1.2.1 Parkinsons sykdom.....	2
1.3 Naturstoffkjemi.....	3
1.4 Alkaloider	5
1.5 Kjemisk bakgrunn.....	7
1.5.1 Beskyttelsesgrupper	7
1.5.2 Buchwald- Hartwig aminering	9
1.5.3 Oksidativ krysskobling.....	11
1.5.4 Orto-formylering	14
1.5.5 Mikrobølgeoppvarming.....	15
2 Resultater og diskusjon	19
2.1 Beskyttelse av 4-bromfenol	19
2.2 Syntese av <i>N</i> -(4-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (3) via Buchwald-Hartwig aminering	20
2.3 Syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (4) via oksidativ krysskobling	22
2.4 Syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5).....	27
2.5 Orto-formylering på 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5)	30
3 Konklusjon og videre arbeid	32
4 Eksperimentelt	34
4.1 Syntese av (4-bromfenoksy)(<i>tert</i> -butyl)difenylsilan (1).....	34
4.2 Syntese av (4-bromfenoksy)(<i>tert</i> -butyl)dimetylsilan	37
4.3 Syntese av <i>N</i> -(4-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (3).....	40
4.4 Syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (4)	43
4.5 Syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5).....	46
4.6 Orto-formylering på 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5)	49
5 Referanser	51

1 Introduksjon

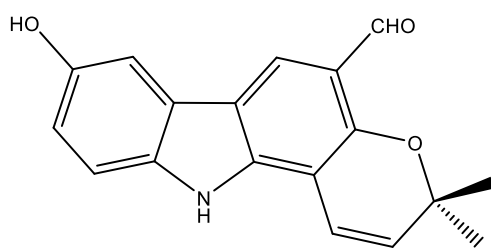
1.1 Mål med oppgaven

Clausena lansium er en sitrusplante med opprinnelse sør i Kina og bærer sitrusfrukter som er kjent for å ha biologisk aktivitet. Frukten blir ofte sett på som helsefremmende, og resten av planten har også blitt brukt i kinesisk naturmedisin.

Undersøkelser har vist at sitrusfrukten inneholder flere ulike naturstoffer, deriblant ulike alkaloider.¹ Av disse ble blant annet karbazolalkaloidet Clausenalansine A rapportert. Karbazolalkaloider er generelt kjent for å inneha biologisk aktivitet og det ble dermed utført ulike tester på Clausenalansine A som viste nevrobeskyttende aktivitet.² På bakgrunn av dette er det derfor ønskelig å bruke Clausenalansine A som et utgangspunkt til å lage analoger som er tilpasset menneskekroppen.

Målet med denne oppgaven er å finne en syntesevei mot slike analoger og også å teste en spesifikk reaksjon, kalt orto-formylering, på et karbazol-system.

Videre arbeid kan så innebære å teste analogene for biologisk aktivitet i sammenheng med prosesser i kroppen. Håpet er at de mulig kan fungere som medisin for neurodegenerative sykdommer, slik som for eksempel Parkinsons sykdom.



Clausenalansine A

Figur 1-1: Molekylstrukturen til alkaloidet Clausenalansine A

1.2 Nevrodegenerative sykdommer

Nevrodegenerative sykdommer er en fellesbetegnelse på tilstander der nervene i sentralnervesystemet og det perifere nervesystemet gradvis brytes ned.³ Sentralnervesystemet omfatter nerveceller i hjernen og ryggmargen, mens det perifere nervesystemet omfatter nerveceller som går ut fra ryggmargen og hjernestammen.⁴

Nerveceller gjennomgår ikke celledeling slik som andre typer celler og kan av den grunn ikke erstattes dersom de skulle bli skadet eller dø.⁵ Nedbrytning av nerveceller får dermed fatale følger for personen som er rammet, gjennom nedsatt mobilitet og/ eller kognitiv svikt.

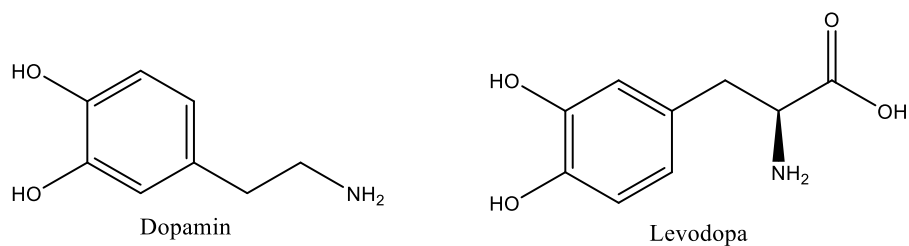
Sykdommer som Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og Alzheimers sykdom er kjente nevrodegenerative sykdommer der nerveceller i hjernen brytes ned. Disse sykdommene rammer som regel den eldre delen av befolkningen og det finnes i dag ingen kur mot nevrodegenerative sykdommer.³

1.2.1 Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er den nest vanligste nevrodegenerative sykdommen etter Alzheimers og kjennetegnes spesielt av ukontrollert skjelving. Sykdommen forekommer sjeldent hos mennesker under 50 år, men risikoen for å utvikle Parkinsons øker med alderen. Omtrent 1 % av befolkningen over 60 år er rammet av Parkinsons sykdom.⁶

Årsaken til Parkinsons sykdom kommer av at nerveceller i et spesielt område av hjernen, kalt *substantia nigra*, brytes ned.⁷ *Substantia nigra* er del av basalgangliene som har en viktig rolle i regulering av bevegelsesaktivitet og bruker dopamin (figur 1-2) som neurotransmitter.⁸ ⁹ Det er nervecellene i *substantia nigra* som produserer dopamin og når disse cellene brytes ned, resulterer dette i en redusert mengde dopamin i hjernen.¹⁰ Dette medfører ukontrollerte bevegelser slik som skjelving på hendene.

Det er i dag ikke mulig å bli frisk fra Parkinsons sykdom eller bremse sykdommen, men det finnes legemidler som kan dempe symptomene. Levodopa (figur 1-2) er et slikt legemiddel og fungerer ved at det omdannes til dopamin i hjernen.⁷ Dessverre gir levodopa en del bivirkninger ved bruk over lenger tid og er dermed ikke foretrukket som første behandlingsvalg.¹¹ Dopaminagonister er en annen gruppe legemidler som direkte kan aktivere dopaminreseptorene til basalgangliene.⁷ Virkningen er dessverre dårligere enn levodopa og bivirkningene kan være alvorlige.^{7, 11}

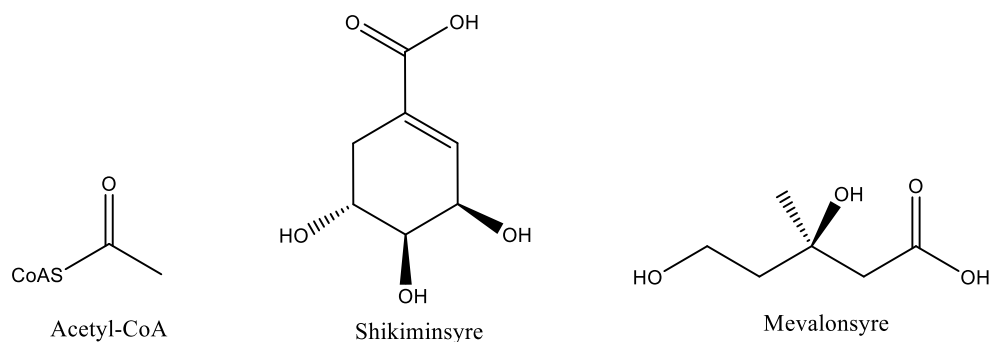


Figur 1-2: Molekylstrukturene til neurotransmitteren dopamin og legemiddelet levodopa

Hvor godt et legemiddel fungerer varierer mellom hvert enkelttilfelle, men det finnes generelt ingen gode legemidler for Parkinsons sykdom som ikke gir negative bivirkninger. Det er derfor interessant å se på muligheter for å lage flere alternative legemidler.

1.3 Naturstoffkjemi

Alle organismer trenger visse molekyler for å kunne vokse, leve, utvikle seg og ikke minst formere seg. Disse grunnleggende molekylerne kalles for primære metabolitter og omfatter blant annet proteiner, fett, karbohydrater og nukleinsyrer. Organismen får ofte mange av disse molekylerne fra eksterne kilder og bruker en prosess kalt primær metabolisme til å utnytte dem. I den primære metabolismen blir molekylerne brutt ned i en rekke reaksjoner som enten resulterer i danning av energi eller mindre byggesteiner slik som acetylkoenzym A, shikiminsyre og mevalonsyre, se figur 1-3. Disse byggesteinene kan så brukes videre i danning av andre stoffer, deriblant sekundær metabolitter.¹²



Figur 1-3: Molekylstrukturene til acetylkoenzym A (acetyl-CoA), shikiminsyre og mevalonsyre

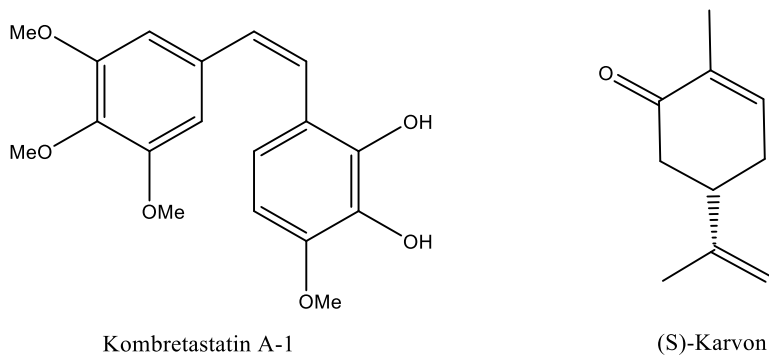
Det er bare visse organismer, slik som bakterier, sopp og planter som kan syntetisere egne molekyler kalt sekundære metabolitter. Disse molekylene er ikke livsviktige for organismen slik som primære metabolitter, men er unike for hver enkelt organisme eller gruppe av organismer.

De sekundære metabolittene har funksjoner som er spesielle for akkurat den organismen som produserer dem, og disse kan blant annet innebære å gjøre organismen bedre tilpasningsdyktig til sine omgivelser. Dette kan for eksempel skje ved at de sekundære metabolittene er involvert i symbiose mellom ulike arter.¹³ En annen funksjon kan være å hjelpe organismen til å overleve ved å være en del av en forsvarsmekanisme. Denne forsvarsmekanismen kan for eksempel innebære å lage giftige stoffer eller gi organismen en sterk farge som er ment for å varsle eller skremme andre fiendtlige organismer.¹²

Mennesker kan også unytte sekundære metabolitter i form av for eksempel smak og farge, men mest av alt er det en stor kilde til mange ulike legemidler.¹² Planter med helsefremmende effekt har blitt brukt til medisinske formål i flere tusen år, mens det var først oppdagelsen av penicillin av Flemming i 1928¹⁴ som satt fart på forskning på legemidler fra mikrobielle kilder og også etter hvert fra marine kilder.¹⁵

For rundt ti år siden ble det estimert at ca. 25% - 50% av alle legemidler som var tilgjengelig på markedet stammet enten direkte fra naturstoffer eller analoger av naturstoffer.¹⁶ Med den interessen og utviklingen som har vært innenfor legemiddelutvikling de siste tiårene¹⁷, så er mest sannsynlig dette tallet høyere i dag.

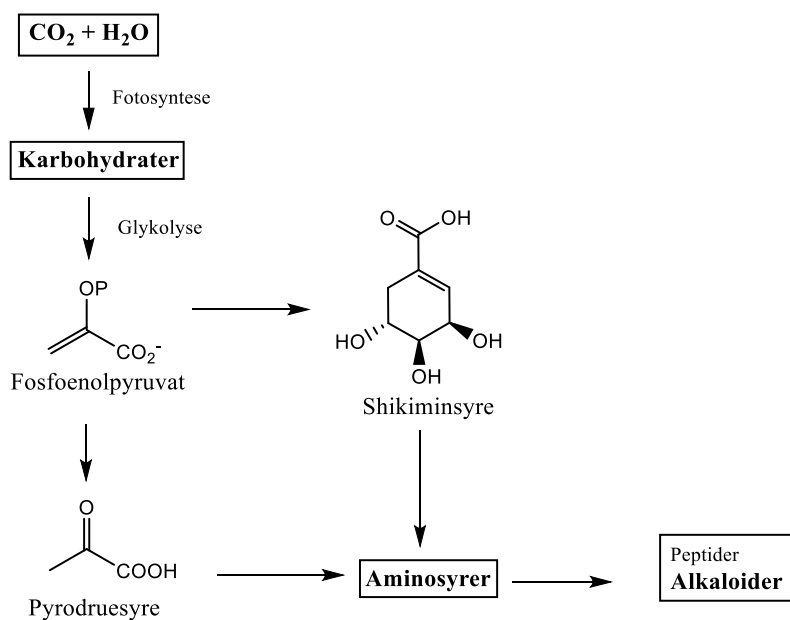
Det er ikke alle sekundære metabolitter som kan fungere som legemidler direkte, men de kan ofte brukes som et utgangspunkt.¹⁸ Dette er også tilfellet for sekundære metabolitter som blir isolert fra planter med helsefremmende effekt. Disse kan brukes som et utgangspunkt for kjemisk syntese av analoger. Blant sekundære metabolitter som har blitt isolert fra slike planter finnes ulike fenoler, terpenener og alkaloider.¹²



Figur 1-4: Eksempler på naturstoffer fra planter. Kombretastatin A-1 tilhører gruppen fenoler og finnes i barken til piletreet *Combretum caffrum*¹⁹. (S)-Karvon tilhører gruppen terpenener og finnes i frøene til *Carum carvi* og *Anethum graveolens*²⁰

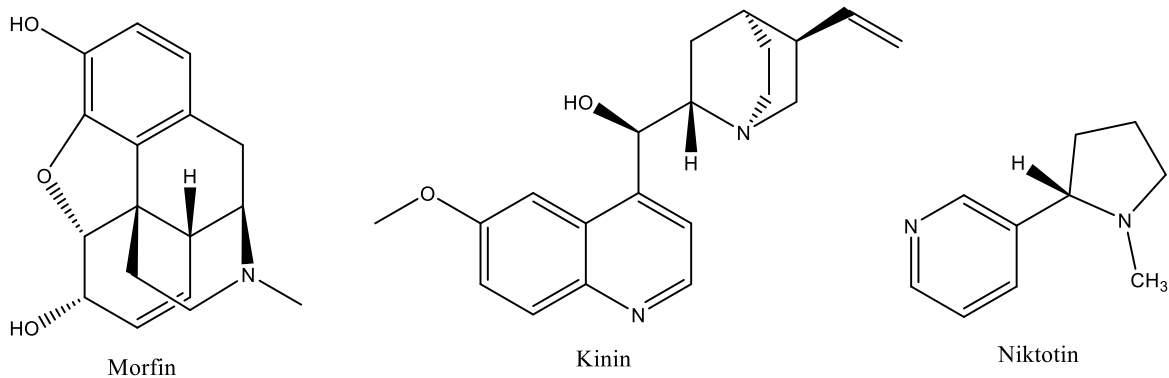
1.4 Alkaloider

Alkaloider inneholder ett eller flere nitrogen-atomer, og finnes hovedsakelig i planter. Ulike alkaloider syntetiseres ofte på forskjellige måter, men felles for alle er at nitrogen-atomet i strukturen kommer fra en aminosyre. Dette nitrogen-atomet foreligger i strukturen som enten et primært, sekundært eller tertiært amin.¹²



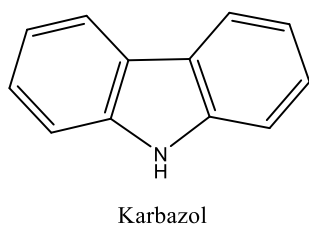
Skjema 1-1: Generell biosyntese for alkaloider. Hentet fra referanse 21.

Alkaloider er svært interessante for videre studier mot utvikling av legemidler. Dette er fordi de innehar viktige biologiske aktiviteter som for eksempel antibakterielle og antivirale effekter.²² Noen har også aktivitet som kan forhindre spredning av kreft.²² Kjente eksempler inkluderer morfin som brukes til medisinsk smertelindring²³, kinin som blant annet brukes som medisin mot malaria og nikotin som finnes i tobakksprodukter²⁴.



Figur 1-5: Molekylstrukturene til tre kjente alkaloider; morfin, kinin og nikotin

Karbazolalkaloider er en undergruppe innenfor alkaloider og kjennetegnes av et karakteristisk skjelett bestående av to benzenringer og en femring som inkluderer et nitrogen-atom, se figur 1-6. Karbazolalkaloider er kjent for å inneha biologisk aktivitet og er spesielt utbredt i planteslekter tilhørende sitrusfamilien, *Rutaceae*. Disse inkluderer blant annet planteslektene *Clausena* og *Murraya*.²



Figur 1-6: Molekylskjelettet til karbazolalkaloider

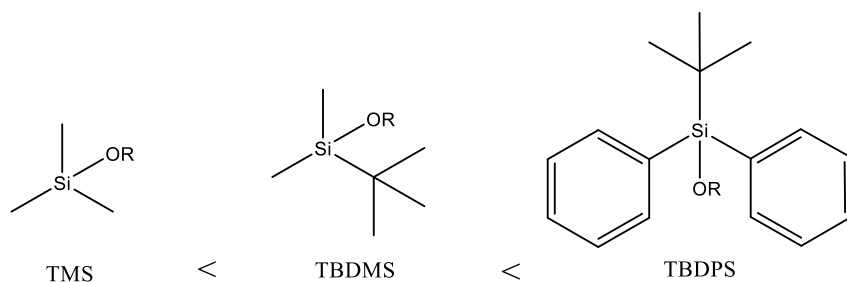
1.5 Kjemisk bakgrunn

1.5.1 Beskyttelsesgrupper

I organisk syntese jobbes det ofte med molekyler som inneholder flere funksjonelle grupper. De ulike funksjonelle gruppene har som regel ulik reaktivitet, og i noen synteser kan det være ønskelig at kun én av flere av de funksjonelle gruppene skal reagere. I disse situasjonene er det mulig å bruke beskyttelsesgrupper. Beskyttelsesgruppen settes da på den funksjonelle gruppen slik at den blir deaktivert og ikke lenger vil reagere.²⁵

Valget av en passende beskyttelsesgruppe avhenger av flere kriterier, deriblant at den må kunne reagere selektivt med den funksjonelle gruppen som skal beskyttes. Det viktigste kriteriet må likevel være at beskyttelsesgruppen må være stabil under de ulike forholdene i syntesen. Den må også selektivt kunne spaltes av uten at resten av molekylet påvirkes.²⁶

Det finnes flere ulike beskyttelsesgrupper avhengig av hvilken type funksjonell gruppe som skal beskyttes, se tabell 1.1. Hydroksylgrupper kan beskyttes av blant annet silyletere.²⁷ Disse er del av en familie av trialkylsilyl-beskyttelsesgrupper og favoriserer på grunn av deres stabilitet til nukleofiler. Graden av stabilitet varierer etter hvilke alkylgrupper som er bundet til silikon-atomet.²⁵ Dette betyr at mer sterisk krevende molekyler også er mer stabile, se figur 1-7.²⁶ Den minst stabile silyleteren trimetylsilyl vil kunne spaltes av ved å tilsette metanol mens andre mer stabile silyletere krever syre eller fluoridsalter for å kunne spaltes av.²⁵



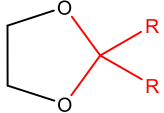
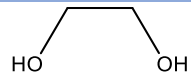
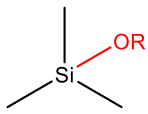
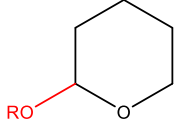
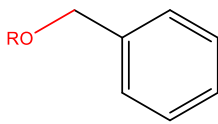
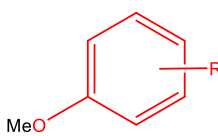
Figur 1-7: Oversikt over stabiliteten til noen silyletere

Andre beskyttelsesgrupper som kan brukes for beskyttelse av hydroksylgrupper er tetrahydropyranyl, benzyletere²⁵, benzyloksybutyrylestere og alkyletere²⁷. Tetrahydropyranyl er kun stabil under basiske forhold, mens benzyletere er stabil under både sure og basiske forhold.²⁵ Metylere kan vanligvis ikke brukes for alkoholer da den sitter godt og er vanskelig å avbeskytte. For fenoler derimot er det også mulig å bruke metyletere for

beskyttelse av hydroksylgruppen. Dette er fordi fenolen er en bedre utgående gruppe enn alkoholen og metylgruppen kan enkelt fjernes med hydrobromsyre.²⁵

Tabell 1.1 Beskyttelsesgrupper

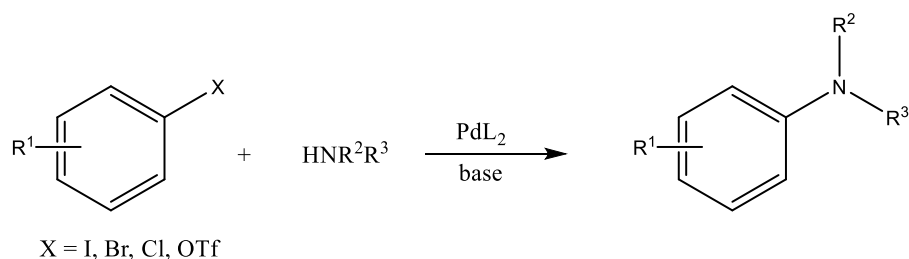
Et utvalg beskyttelsesgrupper for ulike funksjonelle grupper.²⁵ Bindingen mellom beskyttelsesgruppen og målmolekylet (R) er markert i rødt.

Beskyttelsesgruppe	Funksjonell gruppe	Beskyttes med	Avbeskyttes med
acetal (dioksolan) 	ketoner, aldehyder	 og H ⁺	H ⁺ , H ₂ O
silyletere eks. TMS (RO-SiMe ₃) 	alkoholer, generelt OH	C- og N-basiske nukleofiler og R ₃ SiCl	H ⁺ , H ₂ O eller F ⁻
tetrahydropyranol 	alkoholer, generelt OH	dihydropyran (base) under syrekatalyse	H ⁺ , H ₂ O
benzyleter 	alkoholer, generelt OH	NaH, benzylbromid (BnBr)	H ₂ , Pd/C eller HBr
metyleter 	fenoler (ArOH)	NaH, MeI eller Me(O) ₂ SO ₂	BBr ₃ , HBr, HI, Me ₃ SiI
<i>tert</i> -butylester	karboksylsyrer	isobuten, H ⁺	sterk syre

karboksybenzyl (Cbz) 	aminer	BnOCOCl, svak base	HBr, AcOH; eller H ₂ , Pd
<i>tert</i> -butyloksykarbonyl (Boc) 	aminer	(<i>tert</i> -BuOCO) ₂ O, base	H ⁺ , H ₂ O

1.5.2 Buchwald- Hartwig aminering

Buchwald-Hartwig aminering er en palladium-katalysert krysskobling mellom arylhalider og aminer. Reaksjonen brukes for dannelse av karbon-nitrogen-bindinger, som resulterer i arylaminer, se skjema 1-2.^{28, 29} Arylaminer er ofte å finne som en del av kjernestrukturen til ulike naturprodukter med biologisk aktivitet, og Buchwald-Hartwig aminering er derfor en sentral og mye brukt reaksjon innen både medisinsk kjemi og syntese av naturprodukter.³⁰⁻³²



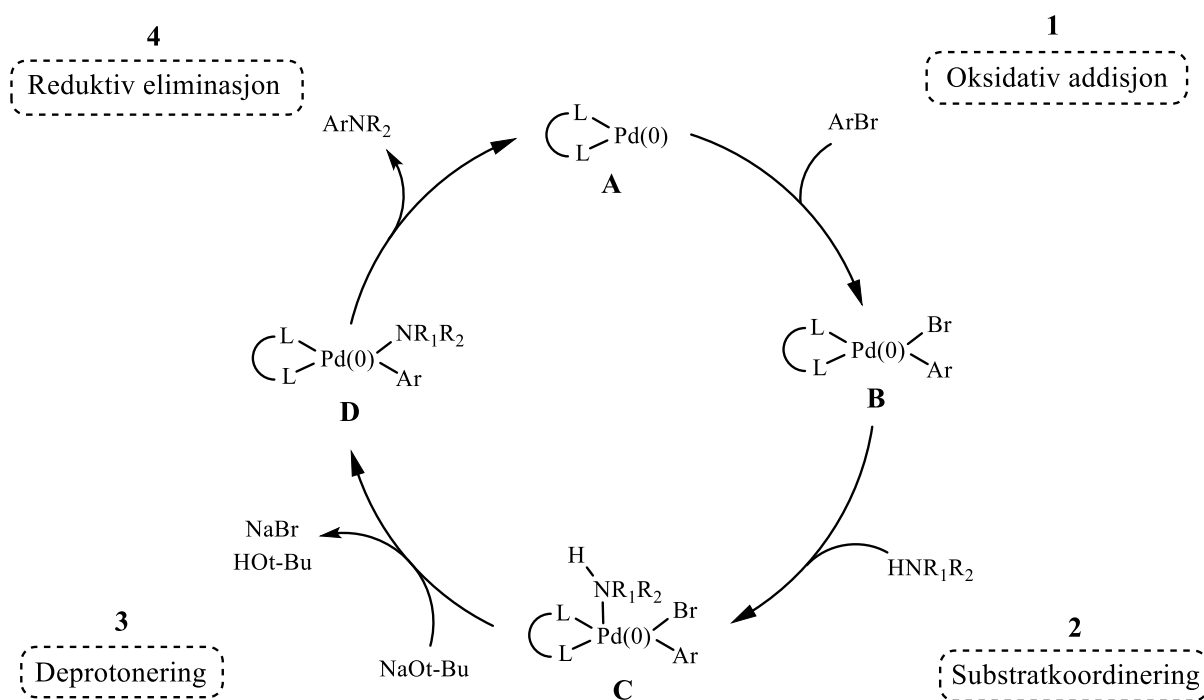
Skjema 1-2: Generell fremstilling av Buchwald-Hartwig aminering. Hentet fra referanse 30.

Det første steget i reaksjonen (se skjema 1-3) er en oksidativ addisjon av arylhalidet til Pd(0)-komplekset (forbindelse A). Den kovalente bindingen mellom arylet og halogenet

brytes før Pd(0) settes inn og blir dermed oksidert til Pd(II). Innsettingen av palladium aktiverer systemet og gir forbindelse B som er en god elektrofil.³³

Videre i steg 2 skjer det en substratkoordinering, der aminet koordineres til palladium. Dette resulterer i en surere forbindelse C som gjør at basen som så kommer inn i steg 3, lettere kan deprotonere forbindelsen.^{31, 34} Det finnes også et annet alternativ der basen kommer inn i steg 2 før aminet og fjerner halogen-atomet som en utgående gruppe. Dette blir så etterfulgt av substratkoordinering av aminet og deprotonering.³⁵ Selv om rekkefølgen i steg 2 er noe usikkert, så skjer det uansett en deprotonering i steg 3 som resulterer i forbindelse D.

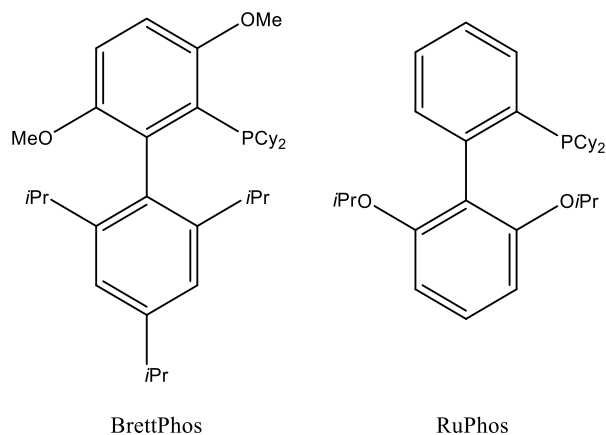
I det siste steget, steg 4, skjer det en reduktiv eliminasjon ved romtemperatur der arylaminet frigjøres og Pd(II) reduseres tilbake til Pd(0). Palladium-katalysatoren kan så katalysere reaksjonen mellom en ny arylforbindelse og et nytt amin.^{31, 34}



Skjema 1-3: Mekanismen bak Buchwald-Hartwig aminering. Hentet fra referanse 28.

Det har blitt jobbet mye med utvikling og optimalisering av katalytiske komplekser for å effektivisere reaksjonen³¹, men mest av alt har det skjedd stor utvikling ved å optimalisere ligandene som har blitt brukt.³⁶

Valg av ligande avhenger som oftest av type system og under hvilke forhold reaksjonen skal foregå. De som vanligvis brukes og som går for å være svært effektive tilhører ulike familier av biaryl fosfinligander.^{29, 32} De første ligandene av denne typen, slik som BrettPhos og RuPhos (figur 1-8), ble utviklet av Buchwald³¹. Disse har i senere tid blitt brukt som et utgangspunkt i utvikling av liknende ligander.²⁹



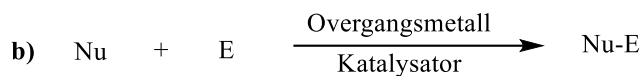
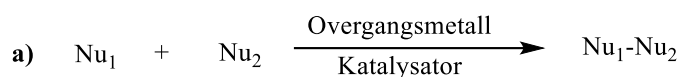
Figur 1-8: Molekylstrukturene til ligandene BrettPhos og RuPhos. Cy₂ = 2x sykkloheksyl, iPr = isopropyl

Biaryl fosfinligander er ofte foretrukket da de gjør at reaksjonen kan skje under mildere betingelser samtidig som at reaksjonstiden reduseres og det kreves en mindre mengde katalysator. Disse fordelene kommer av at ligandene er gode elektron-donerer og det er enkelt å regulere ligandens steriske påvirkning ved å endre størrelsen på sidegruppene.³⁶

Buchwald-Hartwig aminering er en svært allsidig reaksjon da den fungerer på mange ulike substrater og det er derfor mulig å danne et bredt utvalg av arylaminer. Dette er en av grunnen til at den er blitt spesielt populær innenfor farmasøytisk industri og i utvikling av nye legemidler.^{30, 32}

1.5.3 Oksidativ krysskobling

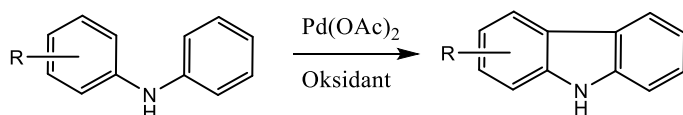
Oksidativ krysskobling er en reaksjon som effektivt danner C-C eller C-X-bindinger mellom to nukleofiler, se skjema 1-4a. Det er et godt alternativ til den klassiske krysskoblingsreaksjonen som danner en binding mellom en elektrofil og en nukleofil, se skjema 1-4b.³⁷



Skjema 1-4: a) oksidativ krysskobling mellom to nukleofiler, C-H eller C-X. b) Klassisk krysskobling mellom en nukleofil R-M / R-BX₂ / R-SiX₃ osv., og en elektrofil C-X, der X = heteroatom. Hentet fra referanse 37.

Det at oksidative krysskoblingsreaksjoner ikke krever en elektrofil er en stor fordel når det kommer til organisk syntese. Elektrofiler er generelt sjeldnere å finne i naturen enn nukleofiler. I tillegg er det ikke like vanlig med karbon bundet til atomer som bor og silisium i organisk kjemi. Dannelsen av C-C bindinger mellom to nukleofiler er ofte essensiell i syntese av komplekse molekyler med biologisk aktivitet, og utviklingen av oksidativ krysskobling har derfor vært svært viktig.^{37, 38}

Oksidativ krysskobling har blant annet blitt brukt i C-C-koblinger mellom fenoler og mellom karboksylsyrer.³⁸ Tidligere arbeid utført av Åkermark *et al.*³⁹ har vist at oksidativ kobling for syklisering av biaryl-systemer fungerer med mange ulike ring-substituenten. Dette har ført til at oksidativ krysskobling har blitt en viktig metode for dannelse av karbazolalkaloider⁴⁰, se skjema 1-5.



Skjema 1-5: Generell dannelse av et karbazolalkaloid via oksidativ krysskobling. Hentet fra referanse 39.

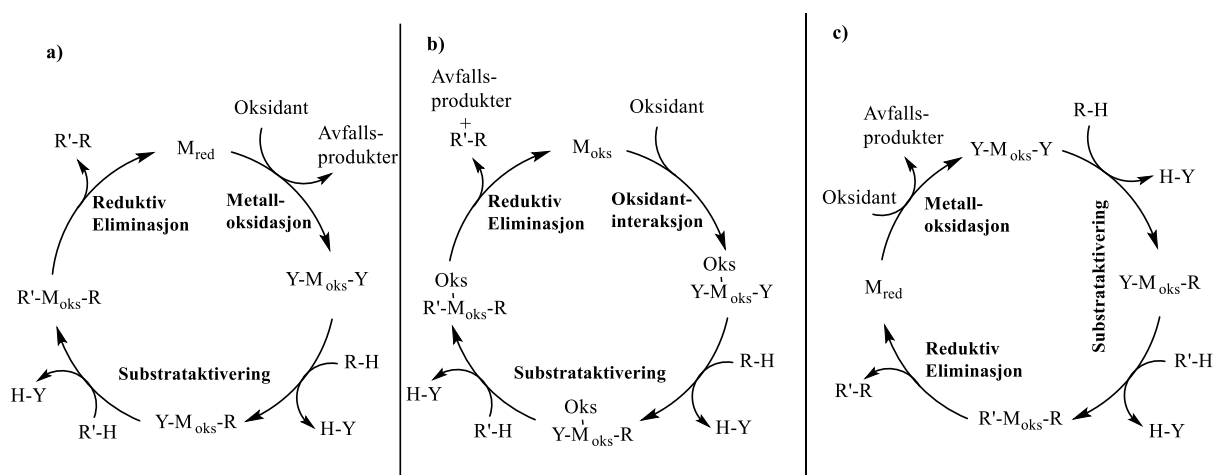
Reaksjonen krever en oksidant og katalyseres ofte av Pd(OAc)₂

Det har blitt brukt ulike typer metaller til å katalysere reaksjonen, men de mest vanlige er overgangsmetallene rhodium, palladium og ruthenium.³⁷ I dannelse av karbazolalkaloider er palladium den mest populære katalysatoren å bruke, og da spesielt Pd(OAc)₂.⁴⁰⁻⁴²

En annen viktig faktor i den oksidative krysskoblingsreaksjonen er at den trenger en oksidant. Dette er for å gjøre reaksjonen elektronøytral ettersom den bruker to nukleofiler som reaktanter. Kobber(II)acetat er en metallisk oksidant som er blitt mye brukt i oksidative krysskoblingsreaksjoner. Populariteten kommer av at oksidanten er både effektiv og

reaksjonsselektiv. Sølv(I)acetat er en annen vanlig metallisk oksidant, men det er også mulig å bruke ikke-metalliske oksidanter slik som molekylært O_2 . Fordeler ved å bruke O_2 er rimelig pris og at det dannes færre uønskede biprodukter.³⁷

Oksidanten har som regel en viktig rolle i reaksjonen, men det er noe usikkert når denne kommer inn i den katalytiske syklusen. Hvilken rolle oksidanten har varierer også mellom ulike typer oksidanter.



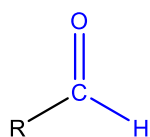
Skjema 1-6: a) Oksidanten aktiverer katalysatoren, b) Oksidanten og katalysatoren samarbeider gjennom syklusen, c) Oksidanten regenererer den katalytiske syklusen. $Y = OAc$ fra oksidanten, $R' = C, R = C, N, O$
Hentet fra referanse 37.

Per nå finnes det tre forskjellige forslag til katalytiske sykluser der oksidanten har ulike roller, se skjema 1-6. Skjema 1-6a viser at oksidanten kommer inn helt i starten av syklusen og aktiverer katalysatoren ved å oksidere den. I skjema 1-6b skjer det et kontinuerlig samarbeid mellom oksidanten og katalysatoren under hele syklusen, der oksidanten fungerer som både elektronakseptor og som med-katalysator. Syklusen i skjema 1-6c er den mest aksepterte og foreslår at den katalytiske syklusen kan regenereres så snart katalysatoren har gjort jobben sin. Det er derimot usikkert om denne kan brukes som en generell syklus for oksidativ krysskobling.³⁷

1.5.4 Orto-formylering

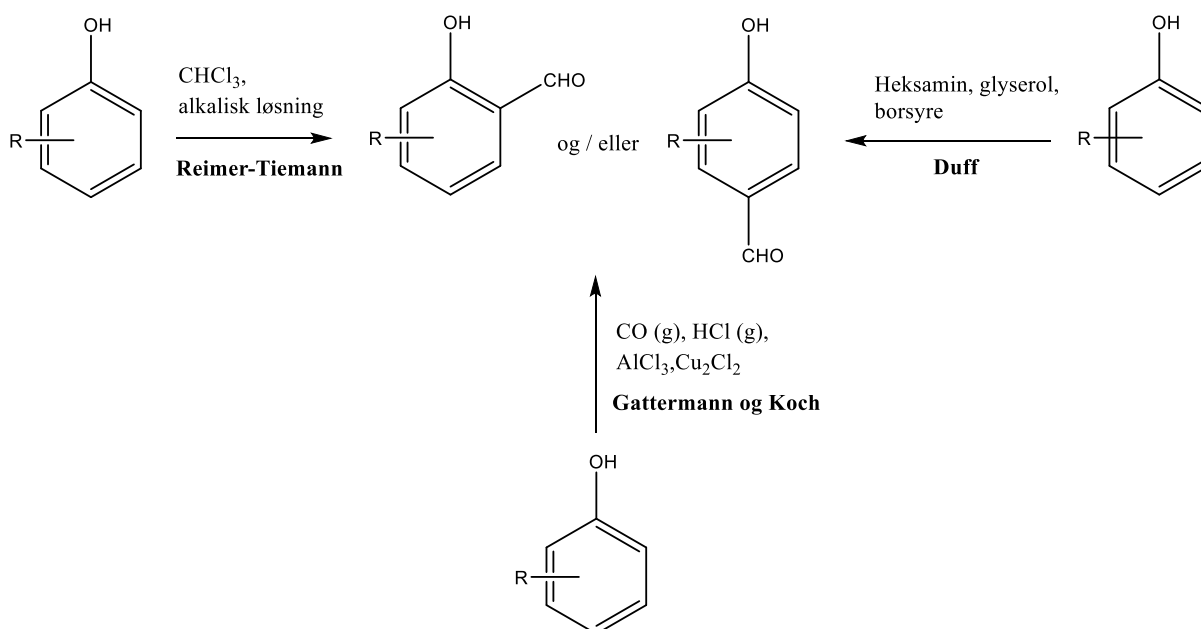
En formylgruppe består av en karbonylgruppe bundet til et hydrogenatom, og omtales som en aldehydgruppe når den også er koblet til en sidegruppe R, se figur 1-9. I

formyleringsreaksjoner blir en formylgruppe introdusert til et molekyl, og det dannes dermed et aldehyd. Aldehyder er gode elektrofiler og er populære i syntese av naturprodukter da de kan omdannes til andre viktige funksjonell grupper.⁴³



Figur 1-9: Generell struktur for den funksjonelle gruppen aldehyd. Formylgruppen er markert i blått

Formylering av aromatiske forbindelser, og da spesielt fenoler, er en viktig og mye brukt reaksjon i organisk syntese.⁴⁴ Det er flere som har utarbeidet ulike metoder for formylering av fenoler, deriblant Reimer-Tiemann⁴⁵, Gattermann og Koch⁴⁶ og Duff⁴⁷, se skjema 1-7.

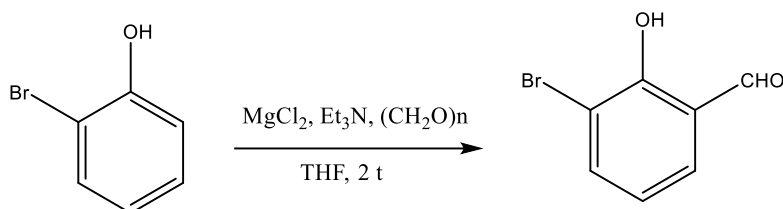


Skjema 1-7: Noen ulike metoder for formylering av fenoler

Dessverre bruker flere av disse reaksjonene skadelige reagenser og harde reaksjonsbetingelser samtidig som at de gir et moderat utbytte og mangler den nødvendige regioselektiviteten.⁴⁸ Metoden av Reimer-Tiemann er orto- og para-selektiv,^{49, 50} metoden av Gattermann og Koch er para-selektiv,⁵¹ mens metoden av Duff er orto-selektiv.⁵¹

Regioselektivitet handler om hvilket sted på molekylet en funksjonell gruppe vil reagere og sette seg, i dette tilfellet formylgruppen. For aromater er regioselektiviteten høyst avhengig av substituentene på aromaten og om de er meta- eller orto-/para-dirigerende. Det vil i teorien dannes en blanding av de tre forskjellige isomerene, men avhengig av type substituent og system, så vil ofte en eller to av isomerene favoriseres. I et slikt tilfelle betyr det at reaksjonen er regioselektiv for den spesifikke isomerene.²⁵

Ved orto-formylering av fenoler vil formylgruppen selektivt introduseres i orto-posisjonen til hydroksylgruppen.⁴⁴ Det er i dette prosjektet tatt utgangspunkt i en metode videreutviklet av Hansen og Skattebøl⁴⁸. Fordelen med denne metoden er at den er orto-selektiv samtidig som at den bruker mildere reagenser og reaksjonsbetingelser enn reaksjonene nevnt tidligere. Metoden bruker vannfri $MgCl_2$, trietylamin og paraformaldehyd, se skjema 1-8, og har vist å gi gode utbytter.



Skjema 1-8: Et eksempel på en orto-formylering etter metoden videreutviklet av Hansen og Skattebøl. Hentet fra referanse 48.

1.5.5 Mikrobølgeoppvarming

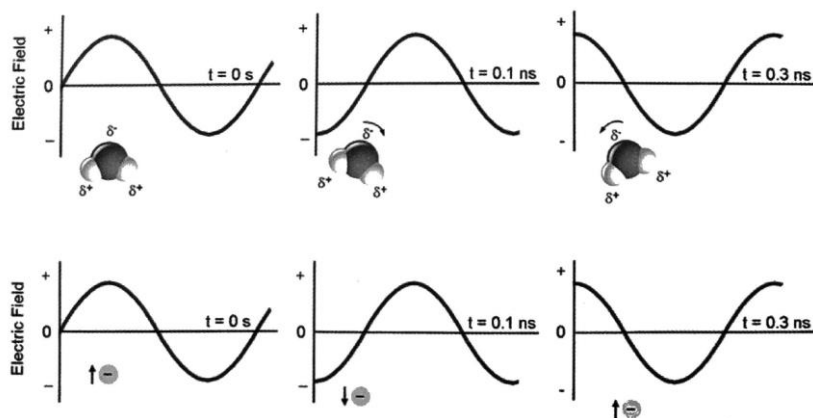
Mikrobølgeoppvarming har blitt et viktig og populært verktøy til oppvarming av kjemiske reaksjoner innen blant annet organisk syntese og medisinsk kjemi/ farmasøytisk industri. Dette er fordi mikrobølgeoppvarming er enkelt å bruke samtidig som at det har svært mange fordeler sammenliknet med konvensjonell termisk oppvarming.^{52, 53}

En av de største fordelene er redusert reaksjonstid. Ofte kan reaksjonstiden reduseres fra dager eller timer til minutter og noen ganger til og med sekunder. Dette gjør at

mikrobølgeoppvarming er praktisk å bruke i optimaliseringsforsøk. Andre fordeler er forbedret utbytte og renere reaksjonsblanding. Dette er fordi oppvarmingen er raskere og mer effektiv enn ved konvensjonell termisk oppvarming slik at uønskede sidereaksjoner unngås.⁵²

Mikrobølgeoppvarming er avhengig av at reagenser eller løsningsmidler som blir brukt i reaksjonen kan absorbere elektromagnetisk energi og omdanne den til varme.^{52, 54} Denne evnen kalles også for dielektriske egenskaper, som betyr at molekylene i stoffet vil bli polariserte når de utsettes for et elektrisk felt.⁵⁵

Det elektriske feltet kan skape varme gjennom to ulike metoder. Den ene metoden er en dipolar polarisasjon. Her vil dipoler i prøven, for eksempel molekylene i et polart løsningsmiddel, innrette seg etter det elektriske feltet. Når feltet svinger vil dipolene hele tiden prøve å innrette seg etter feltet, se figur 1-10a. Varmen oppstår først når feltet svinger litt raskere enn dipolene klarer å innrette seg slik at det dannes kollisjoner og friksjon mellom molekylene.^{52, 53}



Figur 1-10: (a, øverst) Viser dipolar polarisasjon. Dipolare molekyler prøver å innrette seg etter det svingende elektriske feltet. (b, nederst) Viser ionisk konduksjon. Ioner i løsning vil bevege seg i det elektriske feltet. Hentet fra referanse 52.

Den andre metoden er ionisk konduksjon som går ut på at ladete partikler i reaksjonsblandingen, som regel ioner, vil bevege seg i det elektriske feltet, se figur 1-10b. I denne prosessen vil partiklene kollidere med andre molekyler og atomer, noe som vil generere varme.⁵²

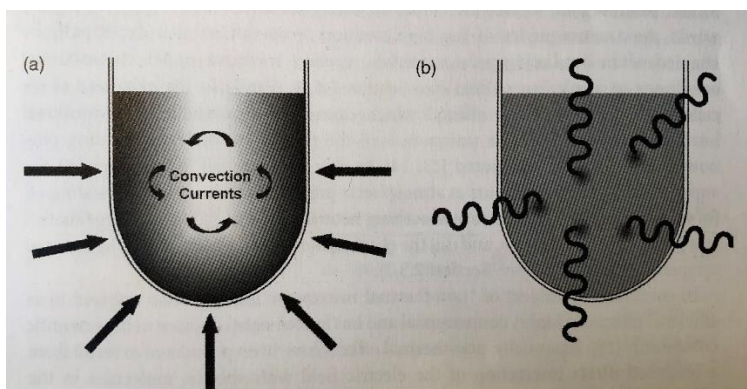
Hvor godt et spesifikt materiale kan absorbere elektromagnetisk energi og omdanne denne til varme er definert av tapsfaktoren, $\tan \delta$. Desto høyere $\tan \delta$, jo bedre er løsningsmiddelet til å absorbere strålingen og omdanne den til varme, se tabell 1.2. Løsningsmidler kan inndeles som gode, middels eller dårlige etter hvor godt de absorberer mikrobølger. Gode defineres som $\tan \delta > 0.5$, middels som $\tan \delta 0.1-0.5$ og dårlige som $\tan \delta < 0.1$.⁵²

Tabell 1.2 Løsningsmidler med tilhørende $\tan \delta$ -verdi

Noen eksempler på løsningsmidler med tilhørende $\tan \delta$ -verdi.

Løsningsmiddel	$\tan \delta$
Etanol	0.941
Eddiksyre	0.174
Vann	0.123
Tetrahydrofuran (THF)	0.047

Ved konvensjonell termisk oppvarming skjer det en gradvis oppvarming med en ekstern varmekilde slik som et oljebad eller en varmemantel. Oppvarmingen skjer sakte og er lite effektiv da den eksterne varmekilden først må varmes opp før denne varmen overføres til reaksjonsbeholderen. En slik oppvarming fører til at reaksjonsblandingen nær veggen til reaksjonsbeholderen varmes opp først, se figur 1-11a. Temperaturen til reaksjonsbeholderen vil generelt være høyere enn temperaturen til selve reaksjonsblandingen.⁵²



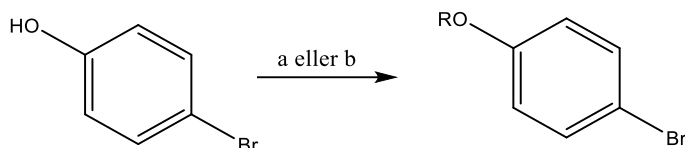
Figur 1-11. Sammenlikning mellom (a) konvensjonell termisk oppvarming og (b) mikrobølgeoppvarming. Hentet fra referanse 52.

Varmeoverføringen er avhengig av hvor godt de ulike materialene leder varme og at blandingen røres godt slik at varmen blir jevnt fordelt, se figur 1-11a. Dersom ikke røringen er god nok, kan det dannes lokal overoppheting som kan føre til at komponenter i blandingen dekomponerer.⁵²

Mikrobølgeoppvarming er effektiv da det skjer en intern oppvarming der mikrobølgeenergien kobles direkte til de polare molekylene.⁵³ Dette resulterer i en jevn oppvarming der hele blandingen varmes opp samtidig uten at veggen i reaksjonsbeholderen varmes opp^{52, 53}, se figur 1-11b.

2 Resultater og diskusjon

2.1 Beskyttelse av 4-bromfenol

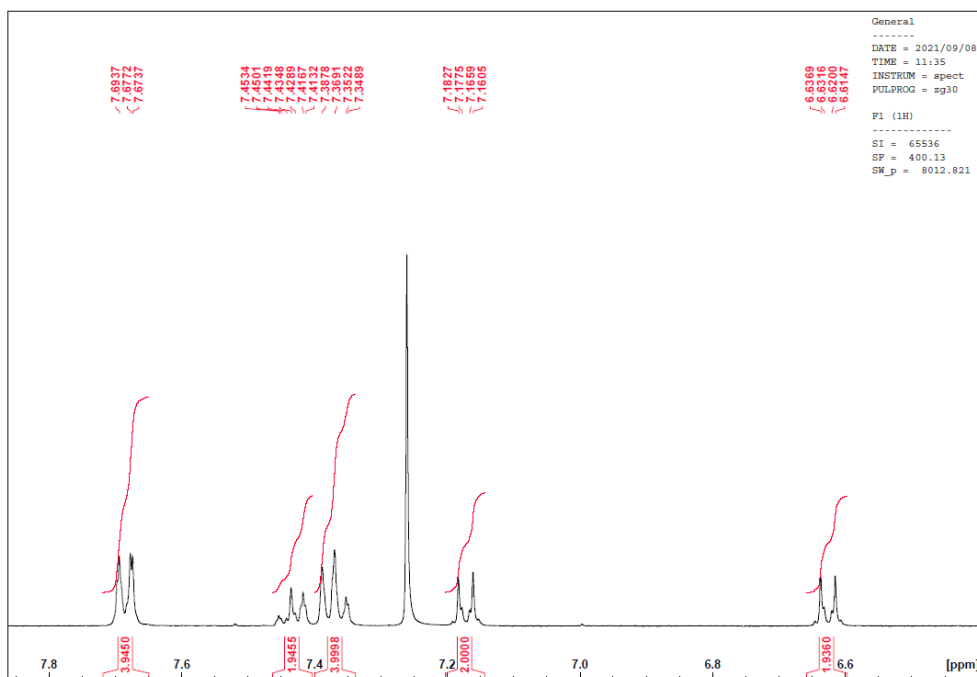


Skjema 2-1 a) imidazol, DMF, TBDPSCl, rt, 24 t, R = TBDPS; b) imidazol, DMF, TBDMSCl, rt, 24 t, R = TBDMS

Beskyttelsen av 4-bromfenol ble utført i henhold til prosedyren beskrevet av Lösle *et al.*². Etersom TBDMSCl er et rimeligere kjemikalie enn TBDPSCl, ble det også besluttet å gjøre den samme reaksjonen med TBDMS som beskyttelsesgruppe. TBDPS er som kjent en mer stabil beskyttelsesgruppe enn TBDMS og det kunne være interessant å se på stabiliteten til TBDMS i senere reaksjoner. Det ble dessverre ikke tid til å gå videre med (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)dimetylsilan, men dette er noe som kan vurderes i videre arbeid.

I prøveopparbeidelsen måtte reaksjonsblandingen vaskes mange ganger med vann da det var vanskelig å fjerne DMF fra den organiske fasen. DMF er veldig polart og det var derfor viktig å få fjernet alt løsningsmiddelet slik at det ikke skulle påvirke separasjonen på kolonnen senere. Opprensning av forbindelsene var ellers enkel og uproblematisk.

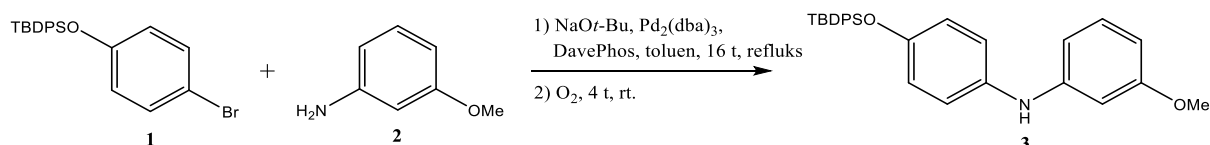
Begge reaksjonene var vellykket og spektrale data fra ¹H NMR bekreftet riktig produkt både etter reaksjon *a* og reaksjon *b*. Spekteret til forbindelse **1** viser et tydelig AB-koblingsmønster for aromaten ved 6.61-6.63 ppm (2H) og 7.16-7.18 ppm (2H), se figur 2-1. Singletten ved 1.09 ppm er signalet fra de tre metylgruppene på beskyttelsesgruppen. For multipllettene ved 7.35-7.38 ppm (4 H), 7.41-7.45 ppm (2 H) og 7.68-7.69 ppm (4H) stammer halvparten av protonene i hver multipllett fra hver av de to fenylgruppene i beskyttelsesgruppen. Dette er fordi fenylgruppene er symmetriske.



Figur 2-1: Et utsnitt av ^1H NMR-spekteret til (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)difenylsilan (**1**) som viser aromatområdet til forbindelsen

Reaksjon *a* med TBDPS som beskyttelsesgruppe ble kun utført en gang og ga forbindelse **1** med et utbytte på 83%. Det er i litteraturen oppgitt et kvantitativt utbytte på 100%². Reaksjon *b* med TBDMS som beskyttelsesgruppe ble utført to ganger. I den ene reaksjonen ble det benyttet DMF som ikke var vannfritt, mens den andre reaksjonen benyttet vannfri DMF. Reaksjonen med vannfri DMF ga beste utbytte på 66%, men det er usikkert om dette skyldes bedre utførelse av reaksjonen, opparbeidelse og opprensing, eller om det skyldes vannfri DMF.

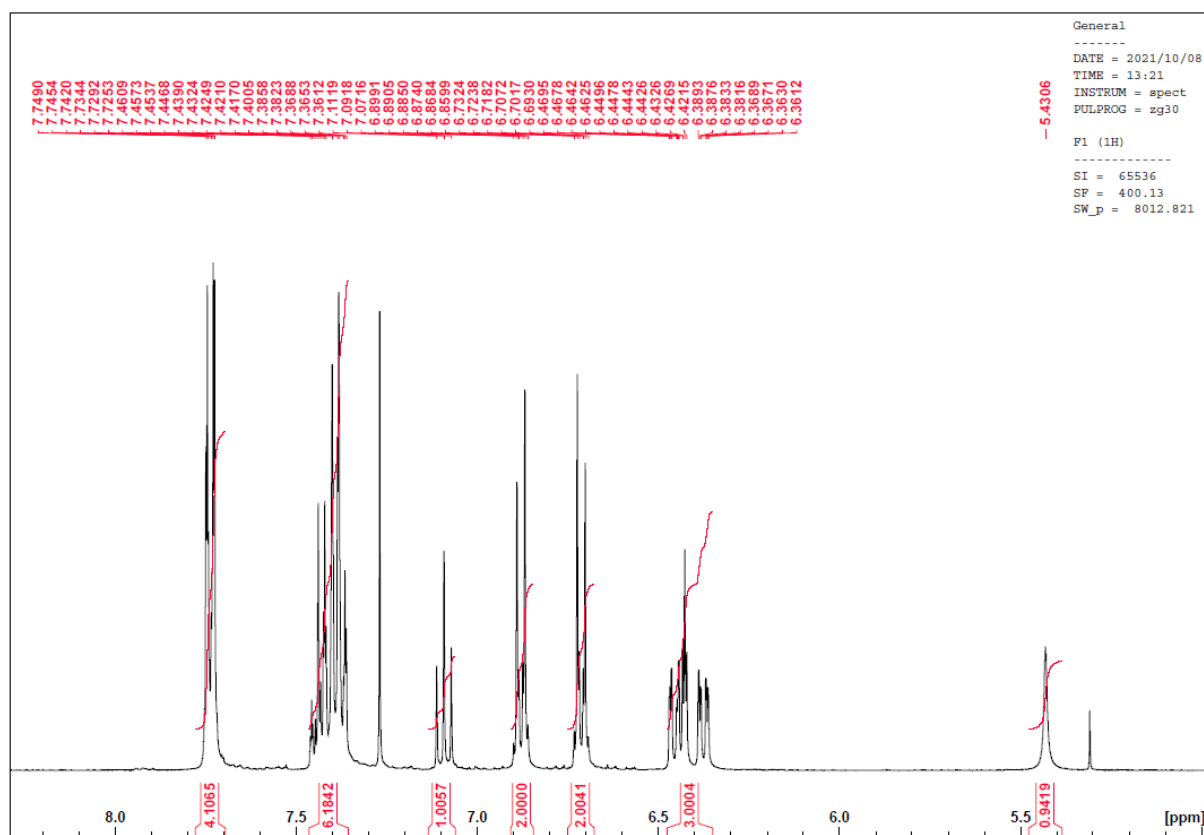
2.2 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**) via Buchwald-Hartwig aminering



Skjema 2-2: Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**)

Syntesen ble utført i henhold til prosedyren beskrevet av Lösle *et al.*². Denne reaksjonen ble først prøvd ut med Pd(OAc)₂ som katalysator på grunn av forsinkelse i leveringstiden til Pd₂(dba)₃. Reaksjonen var ikke vellykket og spektrale data fra ¹H NMR av råoljen viste tydelig at koblingen ikke hadde skjedd. Det så også ut til at beskyttelsesgruppen var blitt spaltet av da AB-koblingsmønsteret var forsvunnet.

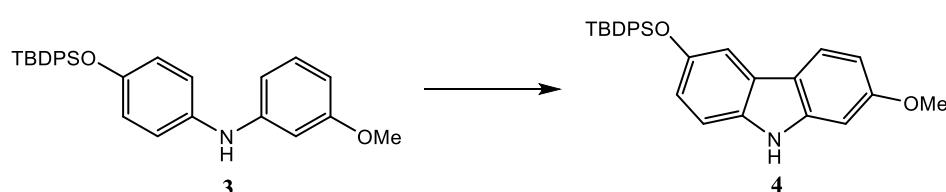
Reaksjonen med Pd₂(dba)₃ som katalysator fungerte utmerket og spektrale data fra ¹H NMR og ¹³C NMR bekreftet forbindelse **3**. ¹H NMR-spekteret viser fortsatt AB-koblingsmønster for aromaten til venstre, men de kjemiske skiftene er blitt noe endret. Andre karakteristiske resonanser er singletten ved 3.74 ppm (3H) som kommer fra metylgruppen på anilinet, samt multipletten ved 6.36-6.46 ppm (3H) og tripletten ved 7.07-7.11 ppm (1H) som også hører til anilinet. Den brede singletten ved 5.43 ppm (1H) kommer fra protonet i amingruppen. Multiplottene ved 7.36-7.46 ppm (6 H) og 7.72-7.75 (4 H) kommer fra beskyttelsesgruppen TBDPS. Grunnen til at beskyttelsesgruppen gir så mange forskjellige topper er fordi fenylgruppene har fri rotasjon. Hvis det ikke hadde vært fri rotasjon, ville mest sannsynlig toppene vært symmetriske.



Figur 2-2: Et utsnitt av ¹H NMR-spekteret til N-(4-((tert-butyldiphenylsilyl)oksi)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**)

Reaksjonsblandingen ble filtrert over celitt for å fjerne så mye som mulig av de svarte restene etter palladium-katalysatoren. Dette var for å gjøre det enklere å separere fasene under vaskeprosedyren og råoljen viste seg også å være renere. Det var ingen problemer med videre opprensing på kolonne og reaksjonen ga et beste utbytte på 91 %.

2.3 Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (4) via oksidativ krysskobling



Skjema 2-3: Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (4)

Denne reaksjonen ble tidligere i prosjektet utført av en tidligere masterstudent i henhold til metode b i prosedyren til Lösle *et al.*². Reaksjonen var vellykket, men utbyttet var svært dårlig. Det ble iverksatt ulike tiltak for å forbedre utbyttet, se tabell 2.1. Dessverre ga ingen av endringene forbedret utbytte, og i flere av tilfellene var reaksjonen mislykket.

Tabell 2.1 Endringer som er blitt gjort for metode b av oksidativ krysskobling

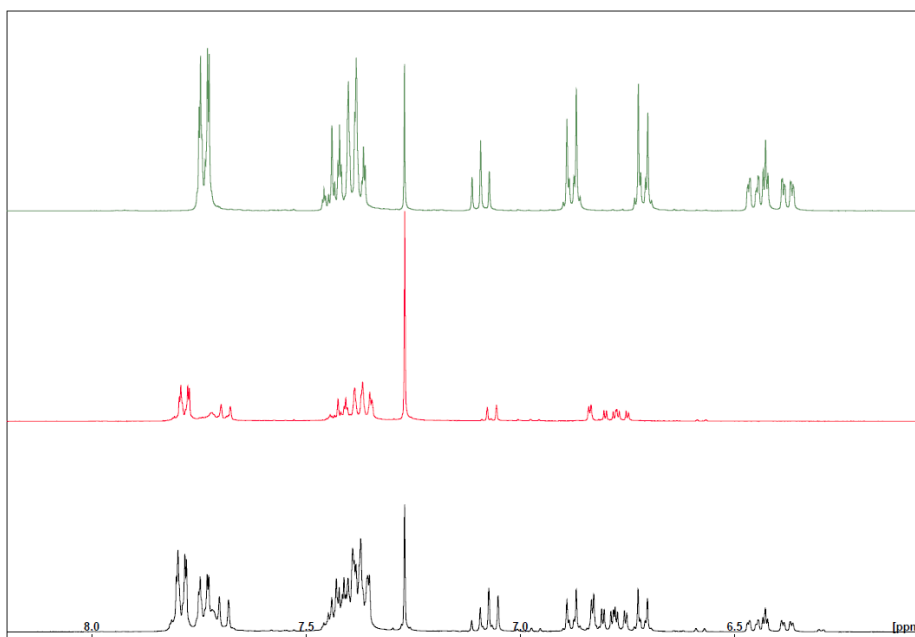
Det er blitt prøvd ut en rekke endringer av metode b for å forbedre utbyttet til oksidativ krysskobling. Endringene markert med * er utført av en tidligere masterstudent.

Endring	Resultat
*Lenger reaksjonstid; Over natten	Verken produkt eller biprodukt ble dannet
*Ammoniumklorid i vaskeprosedyre	Ingen endring i råoljespekter
*Forsøk på beskyttelse av amin	Fikk ikke til å beskytte aminet
*Fjerne reflukskolonne	Ingen endring i råoljespekter
*Ekvivalent mengde Pd(OAc) ₂ og utgangsmateriale	Ingen endring i råoljespekter
*Eddiksyre som løsningsmiddel	Ingen endring i råoljespekter

Tilsetning av H ₂ O ₂ ved 130°C	Råoljespekter tyder på at TBDPS-gruppen hydrolyseres av. Nøytralisering etterfulgt av ekstrahering av vannfasen ble gjort. NMR av dette viste en forbindelse/forbindelser som ikke samsvarer med verken startmateriale eller produkt.
Tilsetning av H ₂ O ₂ ved romtemperatur	Råoljespekter tyder på at TBDPS-gruppen hydrolyseres av.

I metode b står det blant annet at reaksjonen skal skje under luft. Spørsmålet var derfor om oksygen var kritisk for reaksjonen. For å sjekke om dette var tilfellet ble reaksjonen prøvd ut med oksygenballong for ekstern tilførsel av oksygen og med hydrogenperoksid som intern tilførsel av oksygen da denne omdannes til vann og oksygen-gass. Reaksjonen med oksygenballong ga et lite forbedret utbytte, og det var ikke mulig å få stoffet helt rent. Reaksjonen med hydrogenperoksid var kraftig og ¹H NMR-spekteret av råoljen viste at TBDPS var blitt hydrolysert av.

Det ble til slutt bestemt å prøve ut reaksjonen på mikrobølgeovn i henhold til metode a i prosedyren til Lösle *et al.*². Pivalinsyre er fast stoff ved romtemperatur og kunne derfor ikke alene brukes som løsningsmiddel på mikrobølgeovnen. Ved overføring av de faste stoffene til mikrobølge-vialen ble også noe av stoffet sittende igjen langs veggene til vialen. Litt THF ble derfor tilsatt for å skylle veggene og blande alt i prøven godt sammen. Etter reaksjonen viste ¹H NMR-spekteret av råoljen en blanding av produkt (forbindelse **4**) og startmateriale (forbindelse **3**), se figur 2-3. Ettersom reaksjonen var delvis vellykket og ga noe produkt, viste det at oksygen ikke er kritisk for reaksjonen.



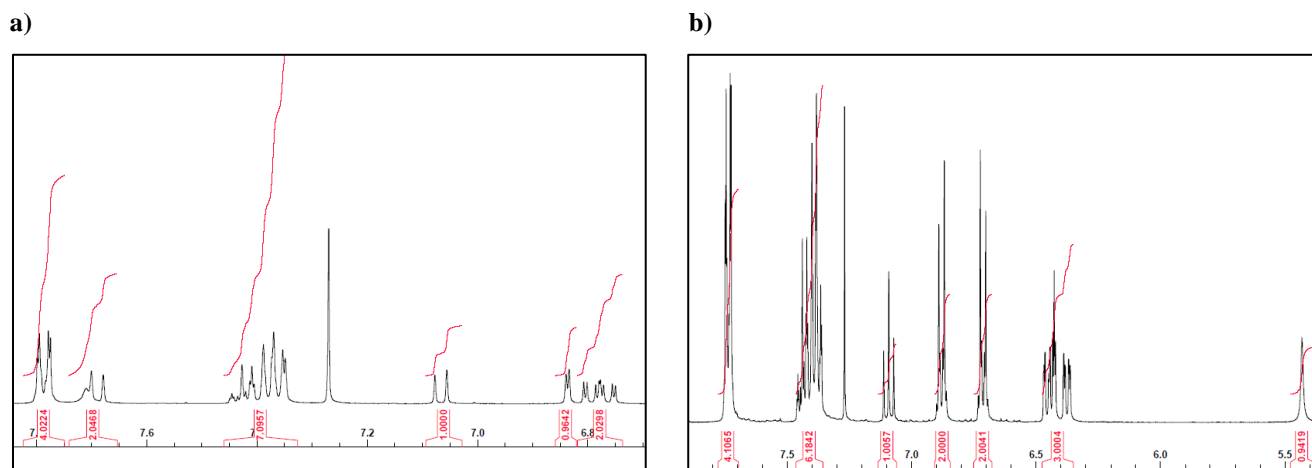
Figur 2-3: Det øverste spekteret er ren forbindelse 3. Det midterste spekteret er ren forbindelse 4 fra reaksjon på mikrobølgeovn med eddiksyre ved 140 °C. Det nederste spekteret er fra råoljen etter den første reaksjonen på mikrobølgeovnen med pivalinsyre og THF ved 130 °C

Reaksjonen ble så prøvd ut med eddiksyre som løsningsmiddel. Dette er fordi eddiksyre er flytende og likner en del på pivalinsyre i forhold til blant annet syrestyrke. Eddiksyre har pKa lik 4.75 mens pivalinsyre har pKa lik 5.03. Fordelen med eddiksyre ovenfor THF er at eddiksyre har et høyere kokepunkt. Dette ga større muligheter til å øke temperaturen til reaksjonen, noe som var en fordel i de senere optimaliseringsforsøkene.

Til tross for at reaksjonsblandingen ble filtrert over celitt var det vanskelig å separere fasene under vaskeprosessen. Dette var på grunn av emulsjonsdannelse når blandingen ble vasket med mettet K_2CO_3 (aq). Det viste seg at separasjonen ble noe enklere ved tilsetning av litt vann, noe som kan bety at K_2CO_3 var for overmettet.

1H NMR-spekteret bekreftet forbindelse 4. Det har skjedd flere endringer i aromatområdet, der blant annet AB-koblingsmønsteret har forsvunnet, se figur 2-4. Dette har i stedet blitt erstattet av en dublett ved 7.05-7.07 ppm (1H) og en multipllett ved 7.67-7.70 ppm (2H). Det ene protonet i denne multipletten kommer fra amingruppen som gir den litt brede toppen, se figur 2-4a. Aminprotonet har fått et høyere kjemiske skift her fordi det har blitt en del av karbazolsystemet. Det er også ett aromat-proton som har blitt inkludert i multipletten til beskyttelsesgruppen ved 7.34-7.44 ppm (7 H). Dette blir til sammen 3 protoner for aromaten

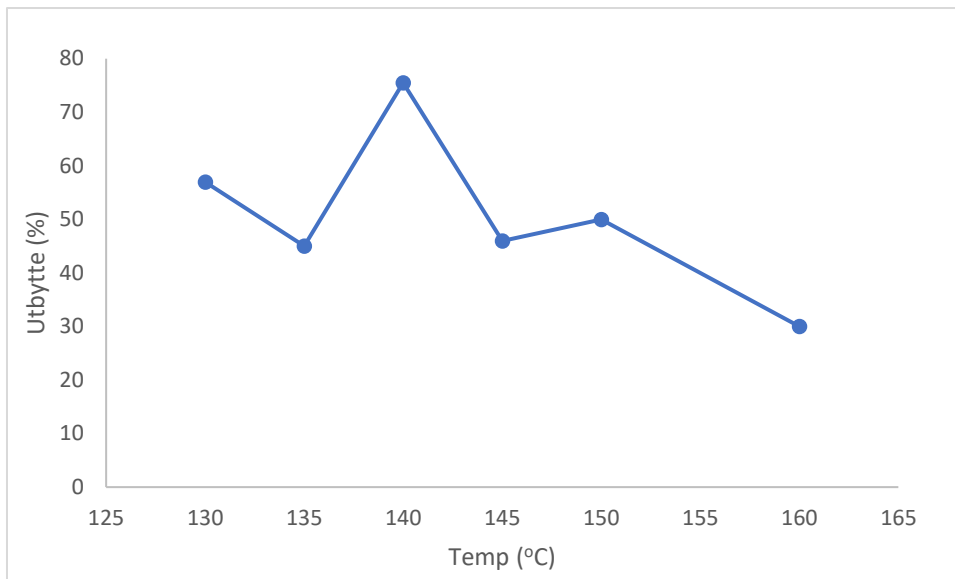
til venstre i karbazolstrukturen, noe som stemmer med at det siste protonet har blitt erstattet av C-C krysskoblingen. C-C krysskoblingen blir også bekreftet ved at forbindelse **4** har 17 H-atomer i aromatområdet, mens forbindelse **3** hadde 19 (inkludert H-N). Multipletten ved 6.67-7.70 ppm (3 H) kommer fra de tre gjenværende aromatprotonene til anilinet.



Figur 2-4: a) Et utsnitt av ^1H NMR-spekteret til forbindelse **4**. b) Et utsnitt av ^1H NMR-spekteret til forbindelse **3**

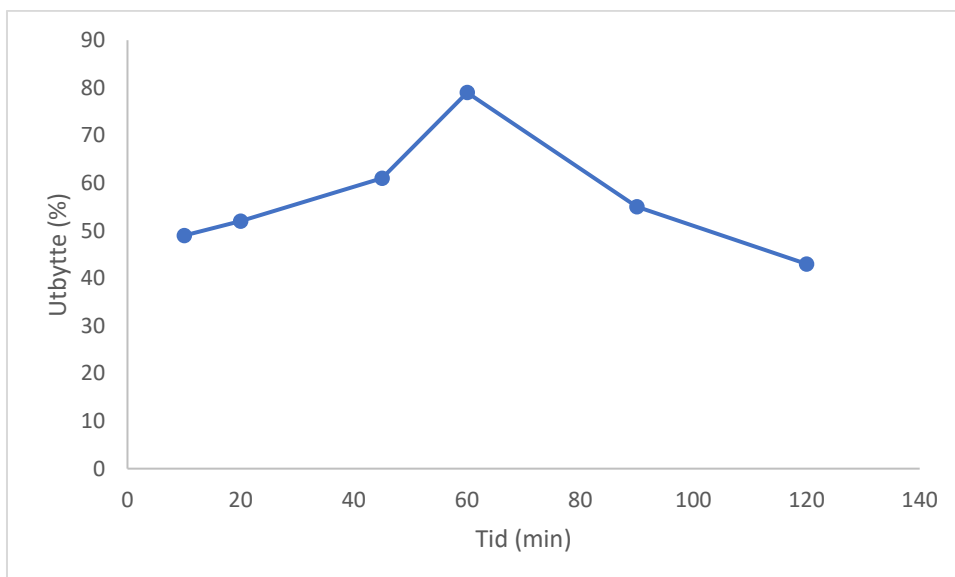
Reaksjonen med eddiksyre som løsningsmiddel ga et klart bedre utbytte og eddiksyre ble derfor brukt videre i en rekke optimaliseringsforsøk på mikrobølgeovnen. Først ble reaksjonen utført ved 1 time, men ved ulike temperaturer. Reaksjonen ble utført to ganger for hver temperatur, noe som viste at det var en del variasjon i utbyttet fra gang til gang og mellom de ulike temperaturene. Det er usikkert om dette skyldes mikrobølgeovnen eller variasjoner i prøveopparbeidelsen.

Reaksjonen ved 140 °C ga likevel alltid best utbytte med et gjennomsnitt på 75.5%, se figur 2-5. Det er usikkert hvorfor reaksjonene ved 135 °C og 145 °C ga lavere utbytte enn ved 130 °C og 150 °C. Det logiske ville være at utbyttet ble gradvis bedre fra 130 °C og opp til 140 °C før det så ble gradvis dårligere igjen.



Figur 2-5: Alle optimaliseringsforsøkene ble utført to ganger for hver av følgende temperaturer: 130, 135, 140, 145, 150 og 160 °C. Figuren viser gjennomsnittet for hver temperatur. Alle reaksjoner sto i 1 time

Ettersom 140 °C ga det beste utbyttet, ble det gjort flere optimaliseringsforsøk ved denne temperaturen, men ved variasjoner på tid, se figur 2-6. Disse forsøkene viste at det var en klar sammenheng mellom utbytte og hvor lenge reaksjonen varte. Forsøkene viste tydelig at 1 time ga det beste utbyttet med 79%.



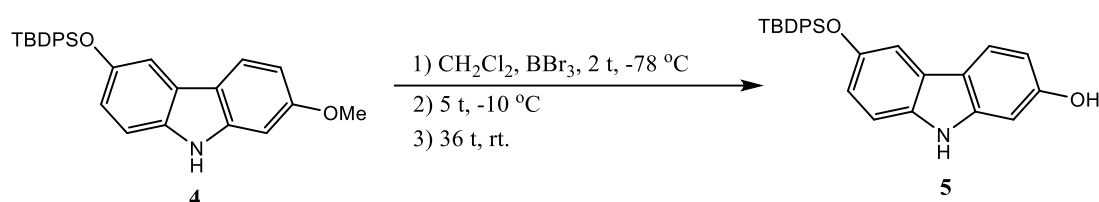
Figur 2-6: Resultatet etter optimaliseringsforsøk ved 140 °C og variasjon i tid. Forsøkene ble utført med følgende tider: 10 min, 20 min, 45 min, 1 time, 1.5 time og 2 timer

Oksidativ krysskobling ble også utført på stor skala (x10) ved 140 °C i 1 time. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste en del ureagert startmateriale og det beste utbyttet var kun på 57%. En grunn til dette kan være at det ble for lite løsningsmiddel i forhold til de andre reagensene. Det var dessverre ikke mulig å tilsette mer løsningsmiddel på grunn av begrenset volum i mikrobølge-vialen (5-10 mL). Det kan også være at magneten som ble brukt ble for liten i forhold til mengde stoff slik at det ble for dårlig røring under reaksjonen.

En annen grunn kan være at alt startmateriale ikke har rukket å reagere på 1 time, og det ble dermed besluttet å la reaksjonen stå i 1 time og 15 minutter. Det ble også brukt en større magnet denne gangen. Dette viste seg å fungere bedre og resulterte i et utbytte på 72%. Opprensingen på kolonne var også enklere når det var mindre startmateriale i reaksjonsblandingen.

Det kan hende at utbyttet kunne blitt forbedret enda mer hvis reaksjonen hadde stått enda lenger på mikrobølgeovnen, for eksempel i 1.5 time. Risikoen ville da vært at det «bikket» over til å gi et dårligere utbytte igjen slik vi så fra optimaliseringsforsøkene, se figur 2-6.

2.4 Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)



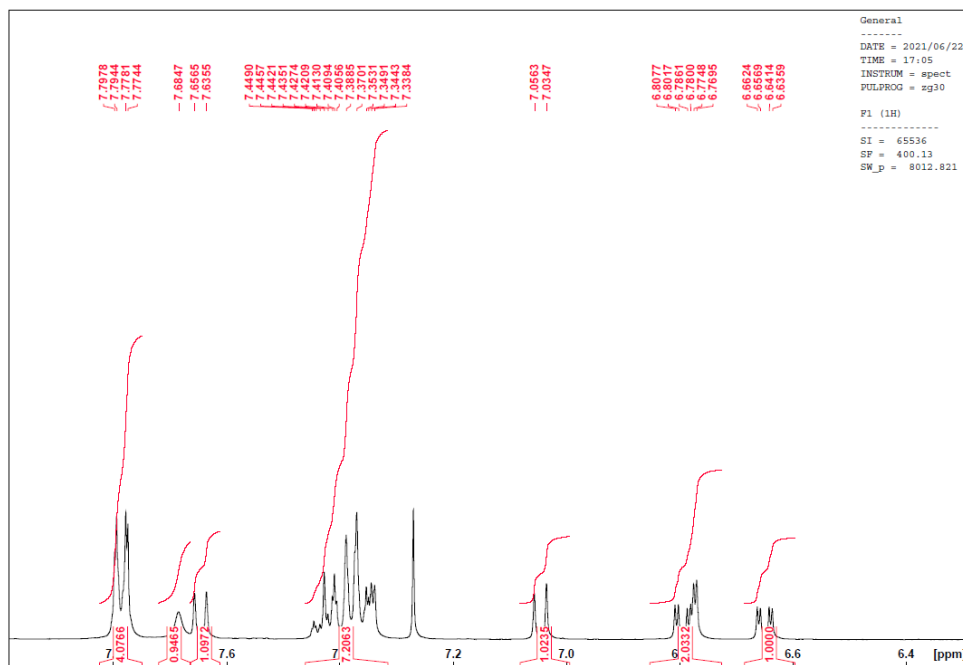
Skjema 2-4: Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)

Kløving av metyleteren ble utført i henhold til prosedyren beskrevet av Lösle *et al.*².

Reaksjonen har blitt gjort en gang før av en tidligere masterstudent som resulterte i en ren forbindelse **5** med et utbytte på 80 %. Etersom dette gikk veldig fint ble det bestemt å gjøre reaksjonen på x12 skala.

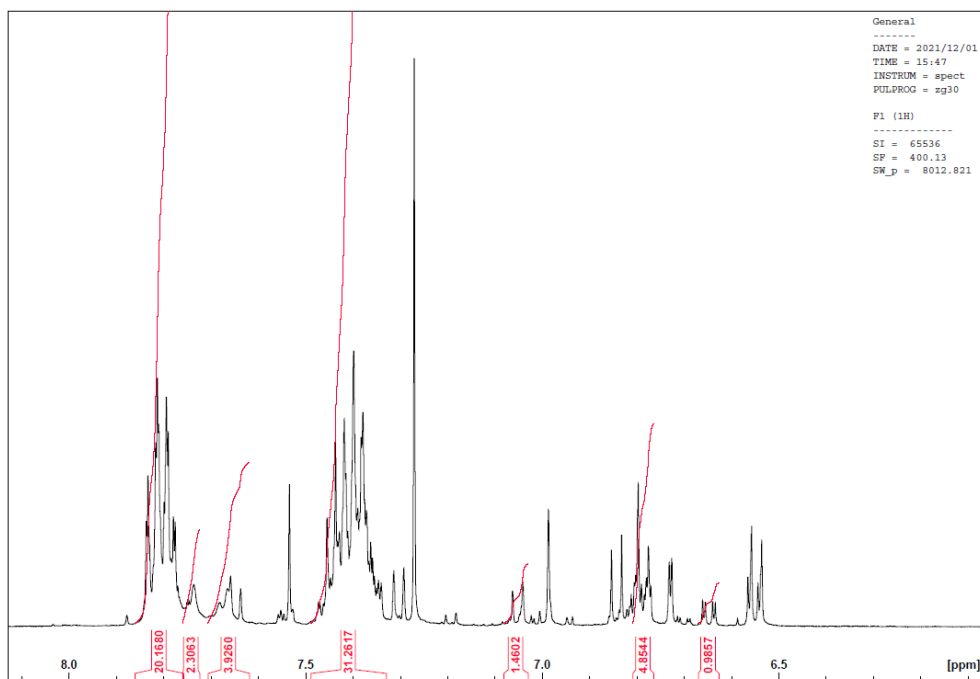
Reaksjonen var vellykket, og forbindelse **5** ble bekreftet med ¹H NMR. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste derimot at det var en del urenheter. Det er flere signaler hvor opphavet er uvisst, og integralene stemmer ikke med integralene for rent stoff, se figur 2-7 for ¹H NMR-spekter

av ren forbindelse **5**. Det ble gjort opprensning med flash kromatografi to ganger, men det var dessverre ikke mulig å få bort alle urenheterne.



Figur 2-7: Et utsnitt av ^1H NMR-spekteret til ren forbindelse **5** tatt opp av en tidligere masterstudent

Tynnsjiktanalysen som ble gjort parallelt med kolonnekromatografien viste at det ikke ble eluert ut andre forbindelser samtidig som forbindelse **5**. Det ble derimot eluert ut noe etter forbindelse **5**, og det kan være noe overlapp akkurat i overgangen mellom de to stoffene. Noe av urenheterne kan dermed komme fra dette stoffet. Stoffet ble ikke eluert opp med DCM i tynnsjiktanalysen, noe som betyr at det må være et svært polart stoff. Dette burde derimot ha blitt fjernet under vaskeprosedyren, men det kan være at denne ikke var god nok.



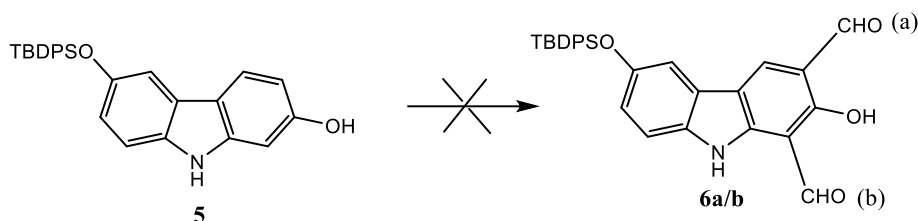
Figur 2-8: Et utsnitt av ^1H NMR-spekteret til uren forbindelse **5**

Integralene i ^1H NMR-spekteret, se figur 2-8, viser urenheter i aromatområdet. Urenhetene burde derfor gi utslag i UV, men dette kommer ikke tydelig fram i tynnsjiktanalysen. En annen mulighet er at urenhetene elueres ut samtidig med forbindelse **5**, men har samme R_f -verdi. Det vil da ikke være mulig å skille urenhetene fra forbindelse **5** i tynnsjiktanalysen.

Det kan også være at BBr_3 ble tilsatt for tidlig i reaksjonen mens reaksjonsblandingen ikke var kald nok, og at dette har medført dannelse av biprodukter. Reaksjonen er avhengig av vannfri DCM da BBr_3 reagerer veldig kraftig med vann, og det kan være at DCM ikke har vært tørr nok eller at den har vært forurenset fra tidligere bruk. Det ble gjort gjentatte reaksjoner, som alle ga samme resultat, noe som betyr at forurensningene mest sannsynlig er biprodukter fra reaksjonen og ikke forurensinger fra utstyret som ble brukt.

Ettersom det ikke var mulig å få stoffet helt rent var det tenkt å regne ut utbyttet over to steg, men dessverre gikk ikke orto-formyleringen. Med 240 mg av urent stoff etter kløvingen av metyleteren ga reaksjonen et utbytte på 41 %. Det er usikkert hvor mye forurensing det er, men det er uansett mulig å si med sikkerhet at utbyttet av forbindelse **5** er noe lavere (5-10 %) enn 41%.

2.5 Orto-formylering på 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)



Skjema 2-5: Orto-formyleringen på karbazol **5** var ikke vellykket og det ble verken dannet 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (**6a**) eller 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9*H*-karbazol-1-karbaldehyd (**6b**)

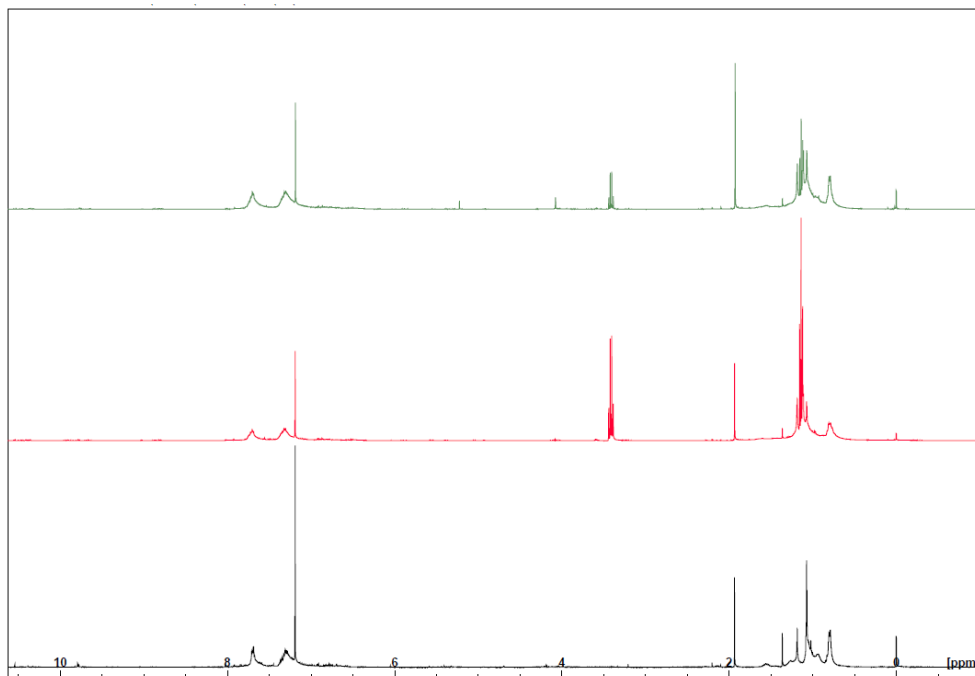
Reaksjonen ble utført i henhold til prosedyren av Hofsløkken og Skattebøl⁵⁶. Det ble først utført en testreaksjon på 4-bromfenol for å sjekke at alle reagensene fungerte. I prosedyren var orto-formyleringen prøvd ut på ulike fenoler, der 4-klorfenol var den forbindelsen som liknet mest på 4-bromfenol. Reaksjonen med 4-klorfenol sto i 3.5 timer⁵⁶, og vi valgte derfor å la reaksjonen med 4-bromfenol stå i 4 timer. Reaksjonen var vellykket, men det var igjen en del ureagert startmateriale, og reaksjonen ga et utbytte på 32%. Denne reaksjonen er avhengig av at alle reagensene er vannfrie. Grunnen til at utbyttet er så lavt kan derfor være at ikke alle reagensene var tørre nok.

Reaksjonen ble så prøvd ut med forbindelse **5** selv om stoffet ikke var helt rent. Det ble utført to reaksjoner på liten skala, en som sto i 4 timer og en som sto i 5 timer. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste at orto-formyleringen ikke hadde skjedd, og det var samme resultat for begge reaksjonene. Fra spekteret kan det derimot se ut til at beskyttelsesgruppen har blitt spaltet av ettersom integralene og de kjemiske skiftene passer med der beskyttelsesgruppen vanligvis gir signaler.

Det er usikkert hva som kan ha skjedd under reaksjonen, men for å være sikker på at ikke noe skjedde under vaskeprosedyren ved tilsetning av 5% HCl, så ble vannfasen nøytralisert og det ble tatt opp et ¹H NMR-spekter av dette. Spekteret viste ikke noe av interesse, og det må derfor ha skjedd noe under selve reaksjonen.

Da TEA ble tilsatt direkte på startmaterialet, var det usikkert om dette kan ha påvirket reaksjonen. Det ble derfor utført en tredje reaksjon på samme skala, men denne gangen med rent stoff av forbindelse **5** som en tidligere masterstudent hadde lagd opp. Dette var også for å

sjekke at ikke forurensingene påvirket reaksjonen. ^1H NMR-spekteret av råoljen viste samme resultat som for de to andre, se figur 2-8.



Figur 2-8: Resultatet av de tre forsøkene på orto-formylering på forbindelse 5

Det kan være at temperaturen har vært for høy, men det var verken voldsom koking eller refluksing under reaksjonen, og temperaturen lå ganske stabilt rundt 90 – 100 °C. Beskyttelsesgruppen har tidligere tålt høyere temperatur under Buchwald-Hartwig amineringen. Basen NaOt-Bu som ble brukt i Buchwald-Hartwig amineringen er en sterkere base enn TEA, og TEA alene burde dermed ikke kunne spalte av beskyttelsesgruppen. TEA og MgCl_2 sammen derimot er en sterkere base enn TEA alene⁵⁶, og det kan være at denne kombinasjonen har vært sterk nok til å spalte av beskyttelsesgruppen. Reaksjonen ble gjort på veldig liten skala, så det kan også være at reaksjonen sto for lenge. Det ble dessverre ikke tid til å prøve ut andre variasjoner og prosedyrer for reaksjonen.

3 Konklusjon og videre arbeid

De to første reaksjonene med beskyttelse av 4-bromfenolen med TBDPS og Buchwald-Hartwig aminering for dannelse av forbindelse **3** gikk veldig fint og resulterte i gode utbytter. 4-Bromfenol ble også beskyttet med TBDMS, men det var dessverre ikke tid til å gå videre med denne. Det hadde derimot vært interessant å se hvor stabil TBDMS er under andre reaksjoner som for eksempel Buchwald-Hartwig amineringen. Dette er derfor noe som kan tas med i videre arbeid.

Dannelse av forbindelse **4** og oksidativ krysskobling var et steg med en god del utfordringer. Det ble prøvd ut en rekke endringer i metode b, men ingen av disse ga gode resultater. Metode b var dermed en lite gunstig metode for systemet i dette prosjektet. Metode a på mikrobølgeovn ga derimot gode resultater og optimaliseringsforsøkene viste at reaksjonen ga best utbytte ved 140 °C i 1 time på liten skala og 1 time og 15 min på stor skala. Det kunne også vært interessant å se om utbyttet for stor skala hadde blitt ytterligere forbedret hvis reaksjonen sto enda lenger.

Kløyving av metyleteren resulterte i forbindelse **5**, men det var ikke mulig å få stoffet helt rent, og utbyttet var også moderat til dårlig. Det er uvisst hvorfor reaksjonen resulterte i et urent stoff da den resulterte i et rent stoff når utført på liten skala tidligere. Videre arbeid kan være å vente lenger før BBr_3 tilsettes for å sikre at reaksjonsblandingen er kald nok. Det er også en mulighet å tørke DCM før bruk for å sikre at denne er helt vannfri.

Orto-formyleringen på forbindelse **5** gikk dessverre ikke. Denne reaksjonen ble utført tre ganger, der det blant annet ble utelukket at forurensningen etter kløyvingen av metyleteren påvirket reaksjonen. Reaksjonen sto i både 4 og 5 timer, men resultatet var det samme. Det kunne være interessant å la reaksjonen stå kortere, for å utelukke at det er tiden som er problemet.

For videre arbeid med orto-formyleringen er det mulig å teste ut andre løsningsmidler enn acetonitril, for eksempel THF. Det kan også være interessant å prøve med ulike ekvivalenter av reagensene. Ettersom det så ut til at beskyttelsesgruppen TBDPS ble spaltet av, kan det være mulig at de spesifikke reaksjonsbetingelsene under orto-formyleringen er for harde for denne beskyttelsesgruppen. Reaksjonen burde derfor prøves ut med andre beskyttelsesgrupper, som for eksempel benzyletere da disse skal være stabile under både sure og basiske forhold. Det kan også være at metoden som ble brukt for orto-formyleringen ikke

er gunstig for forbindelse 5, og det er planlagt å gjøre videre arbeid innenfor orto-formylering, men med andre metoder.

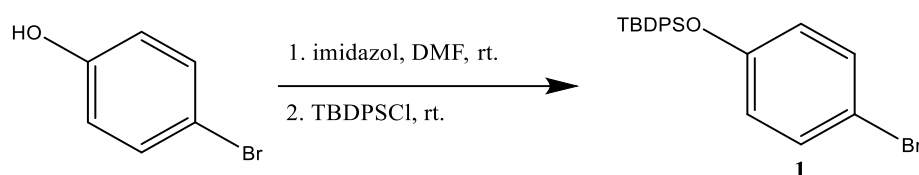
4 Eksperimentelt

Tynnsjiktchromatografi (TLC) ble utført på TLC-aluminiumsplater av typen TLC Silica gel 60 F₂₅₄ fra Merck.

Opprensning av forbindelsene ble gjort via kolonnekromatografi med Silica gel 60 (0.040-0.063 mm) fra Merck, løst i heksan.

NMR spekter ble tatt opp på et instrument av typen Bruker Ascend 400 ved 25 °C og 400 MHz (¹H NMR) eller 100 MHz (¹³C NMR). CDCl₃ ble brukt som løsningsmiddel og referansetoppen ble kalibrert til 7.26 ppm for ¹H NMR og 77.16 for ¹³C NMR.

4.1 Syntese av (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)difenylsilan (1)



Skjema 4-1: Dannelse av (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)difenylsilan (1)

Syntesen ble utført i henhold til prosedyren av Lösle *et al.*².

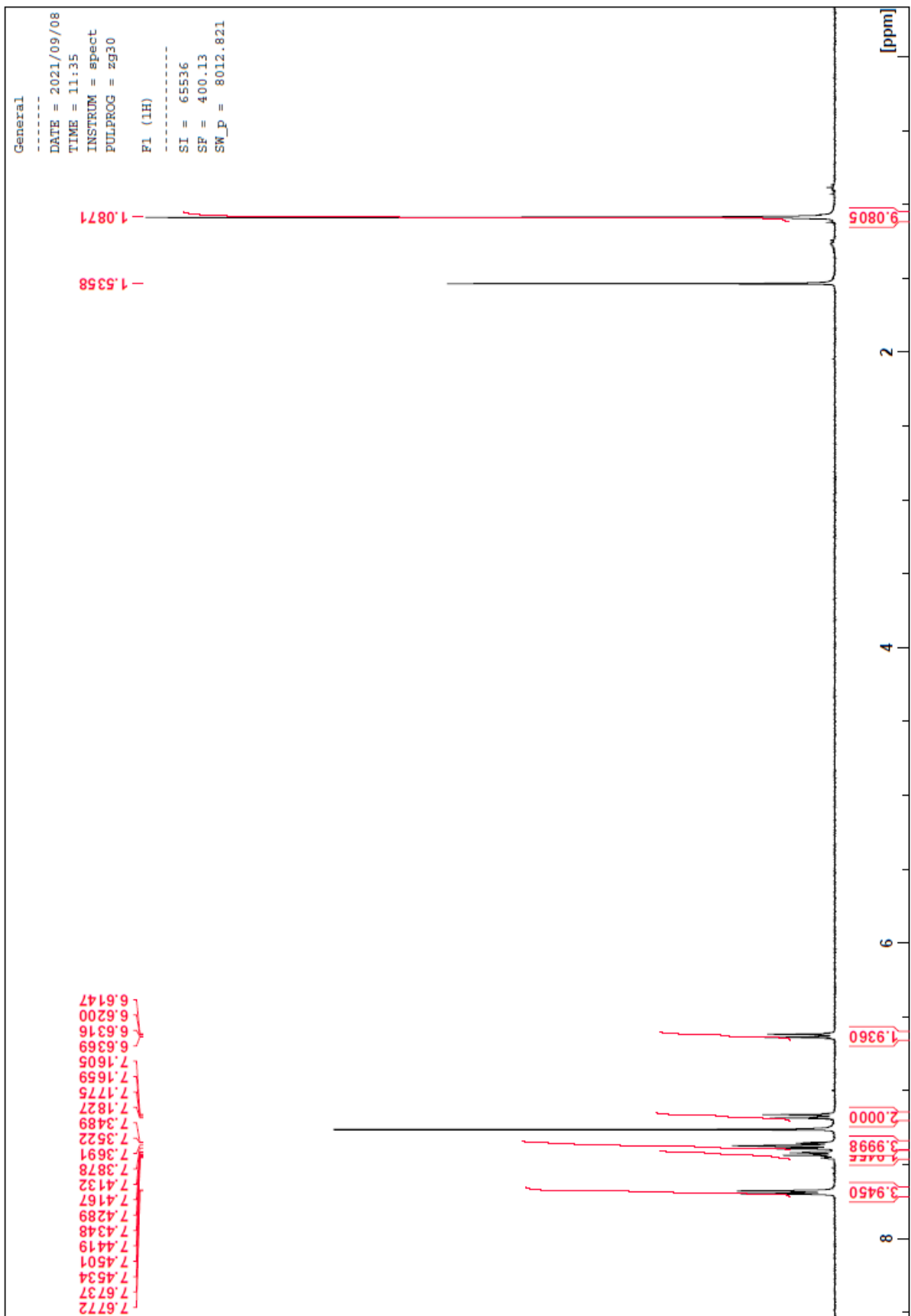
Imidazol (2.37 g, 34.8 mmol) og 4-bromfenol (3.05 g, 17.6 mmol) ble løst i DMF (36 mL) under omrøring. Blandingen ble så rørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i 10 minutter før TBDPSCl (7.4 g, 27 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen sto så videre på røring ved romtemperatur under N₂-atmosfære, før den etter 24 timer ble stanset ved tilsetning av 1 M HCl (40 mL). Vannfasen ble ekstrahert med DCM, før de kombinerte organiske fasene ble vasket først med mettet, vandig NH₄Cl-løsning og deretter med mettet NaCl-løsning. De kombinerte organiske fasene ble så tørket over NaSO₄ og rester av løsningsmiddel ble fjernet ved inndamping under redusert trykk. Råoljen ble deretter rensert med flash-kolonnekromatografi (silikagel, isoheksan/EtOAc, 15:1 til 12:1).

Utbytte: 83% (6 g).

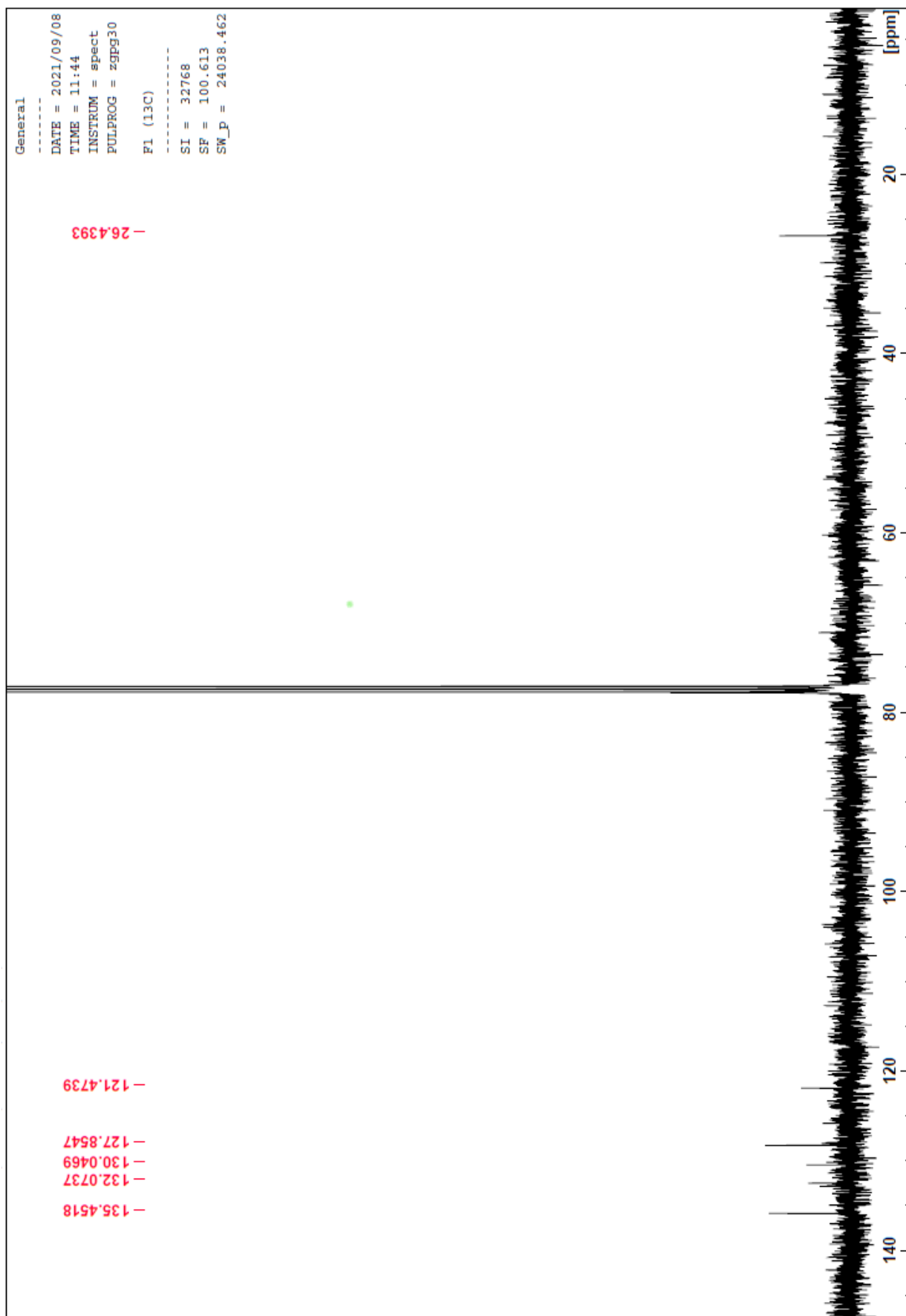
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 9 H), 6.61-6.63 (m, 2 H), 7.16-7.18 (m, 2 H), 7.35–7.38 (m, 4 H), 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.68-7.69 (m, 4H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.43, 121.47, 127.85, 130.04, 132.07, 135.45

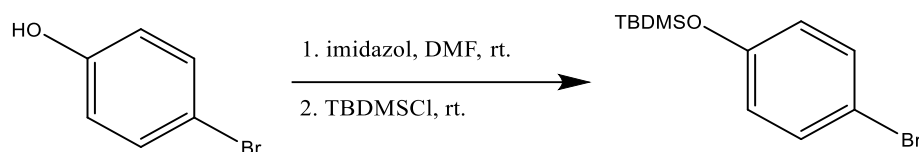


Figur 4-1: ^1H NMR-spektrum av (4-bromfenoksy)(tert-butyl)difenylsilan. Singletten ved 1.53 ppm kommer fra H_2O -forurensing i kloroform som ble brukt som løsningsmiddel



Figur 4-2: ^{13}C NMR-spektrum av (4-bromfenoksy)(tert-butyl)difenylsilan

4.2 Syntese av (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)dimetylsilan



Skjema 4-2: Dannelse av (4-bromfenoksy)(*tert*-butyl)dimetylsilan

Syntesen er basert på prosedyren av Lösle *et al.*².

Imidazol (2.37 g, 34.8 mmol) og 4-bromfenol (3.05 g, 17.6 mmol) ble løst i DMF (36 mL) under omrøring. Blandingen ble så rørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i 10 minutter før TBDMSCl (4.05 g, 27 mmol) ble tilsatt. Reaksjonen sto så videre på røring ved romtemperatur under N₂-atmosfære, før den etter 24 timer ble stanset ved tilsetning av 1 M HCl (40 mL). Vannfasen ble ekstrahert med DCM, før de kombinerte organiske fasene ble vasket først med mettet NH₄Cl-løsning og deretter med mettet NaCl-løsning. De kombinerte organiske fasene ble så tørket over NaSO₄ og rester av løsningsmiddel ble fjernet ved inndamping under redusert trykk. Råoljen ble deretter rensert med flash-kolonnekromatografi (silikagel, isoheksan/EtOAc, 15:1 til 12:1).

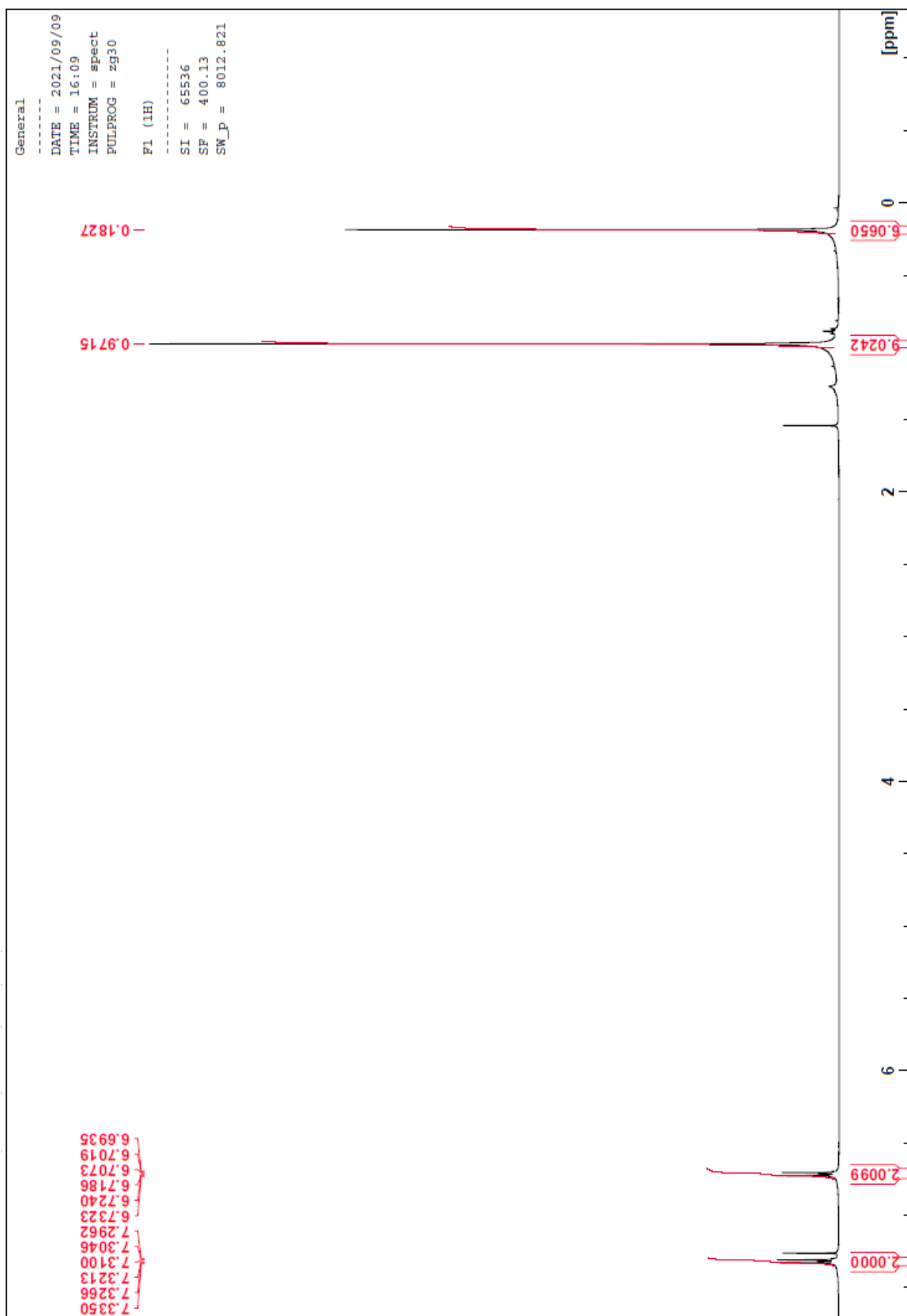
Utbytte: 66% (3.31 g).

Data:

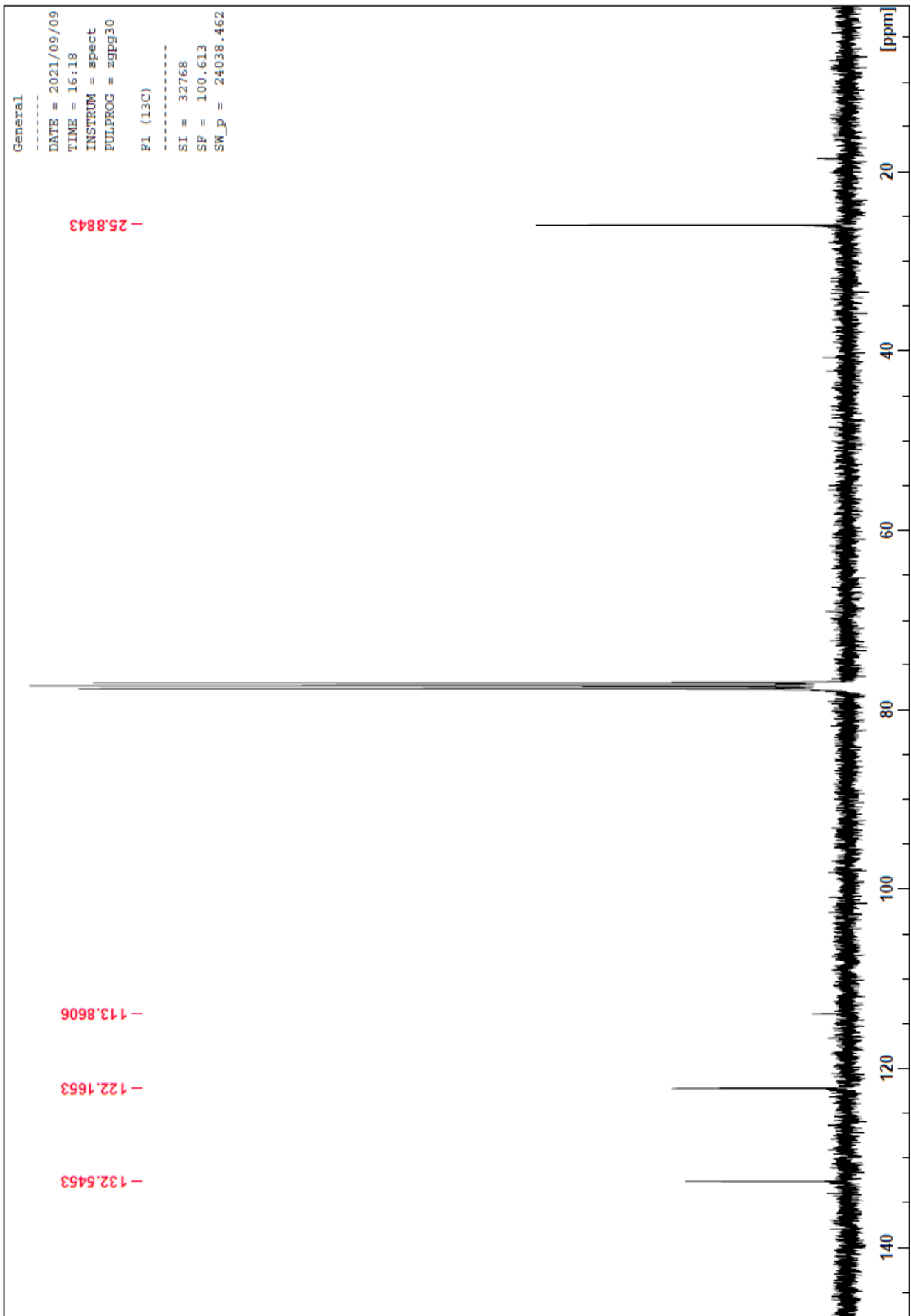
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 6 H), 0.97 (s, 9H), 6.69-6.73 (m, 2 H),

7.29-7.33 (m, 2 H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.88, 113.86, 122.16, 132.54

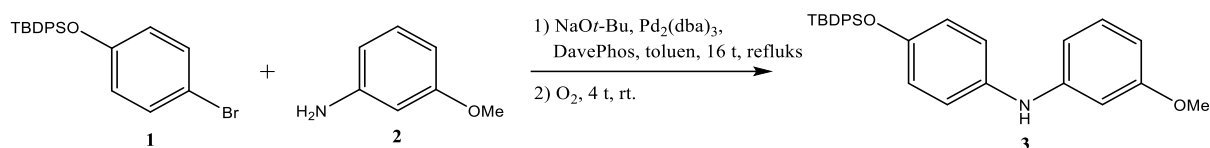


Figur 4-3: ^1H NMR-spektrum av (4-bromfenoksy)(tert-butyl)dimetylsilan



Figur 4-4: ^{13}C NMR-spektrum av (4-bromfenoksy)(tert-butyl)dimetylsilan

4.3 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**)



Skjema 4-3: Dannelse av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin (**3**)

Syntesen er basert på prosedyren av Lösle *et al.*².

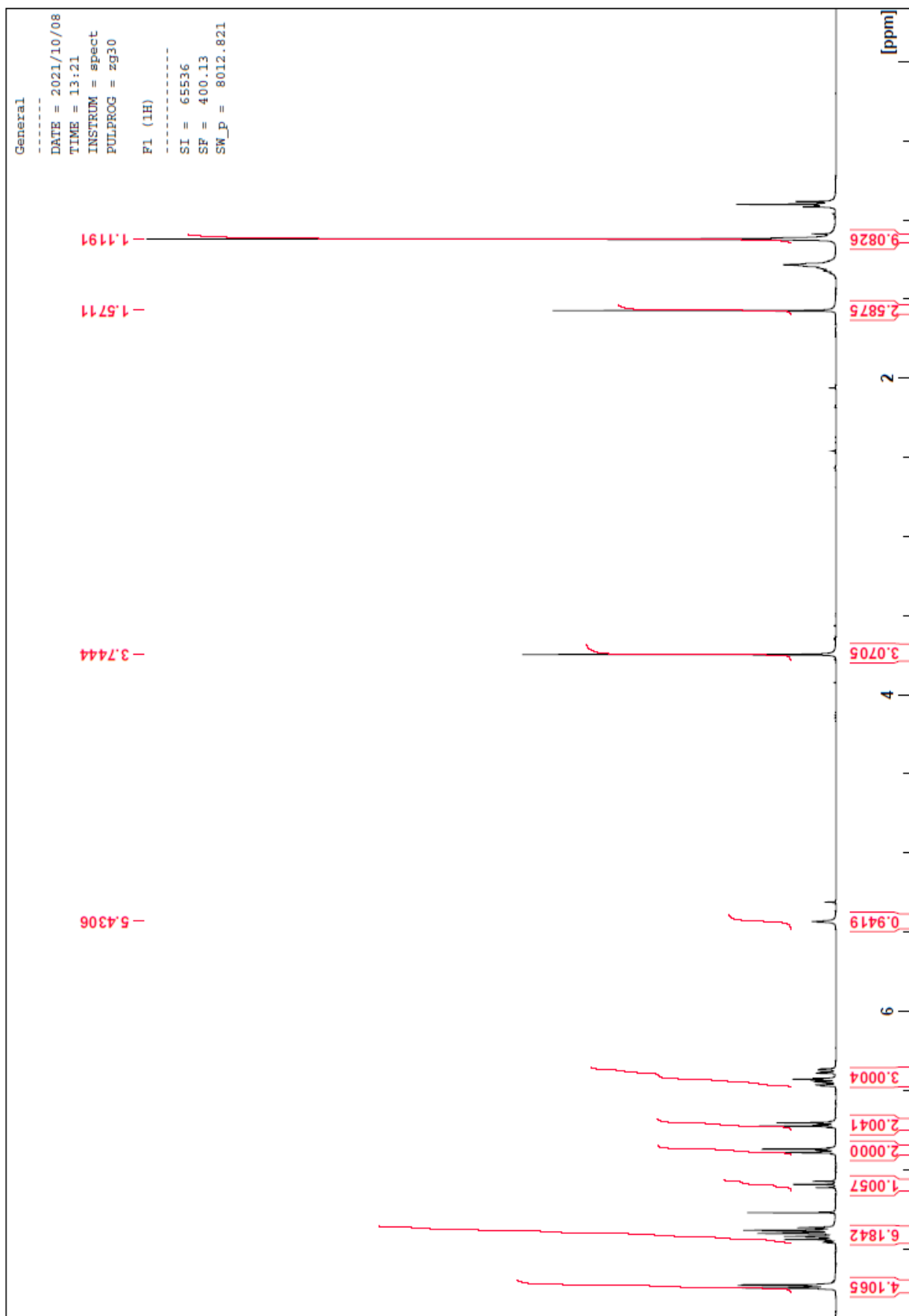
Toluen (66 mL) ble tilsatt til 3-metoksyanilin **2** (788.2 mg, 6.40 mmol) under N₂-atmosfære og satt på kraftig røring. Deretter ble Pd(OAc)₂ (63.76 mg, 284 μmol), DavePhos (248 mg, 630 μmol) og NaOt-Bu (701 mg, 7.29 mmol) tilsatt før TBDPS-bromfenyl **1** (2.01 g, 4.89 mmol) i toluen (30 mL) ble tilsatt ved refluxstemperatur under N₂-atmosfære. Reaksjonen sto så på røring ved refluxstemperatur i 16 timer under N₂-atmosfære, etterfulgt av 4 timer ved romtemperatur under luft. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert over celitt og vasket ved EtOAc før den organiske fasen ble vasket med mettet NaCl-løsning og tørket over MgSO₄. Rester av løsningsmiddel ble fjernet ved inndamping under redusert trykk før råoljen ble rensert med flash-kolonnekromatografi (silikagel, isoheksan/EtOAc, 20:1).

Utbytte: 91% (2.01 g).

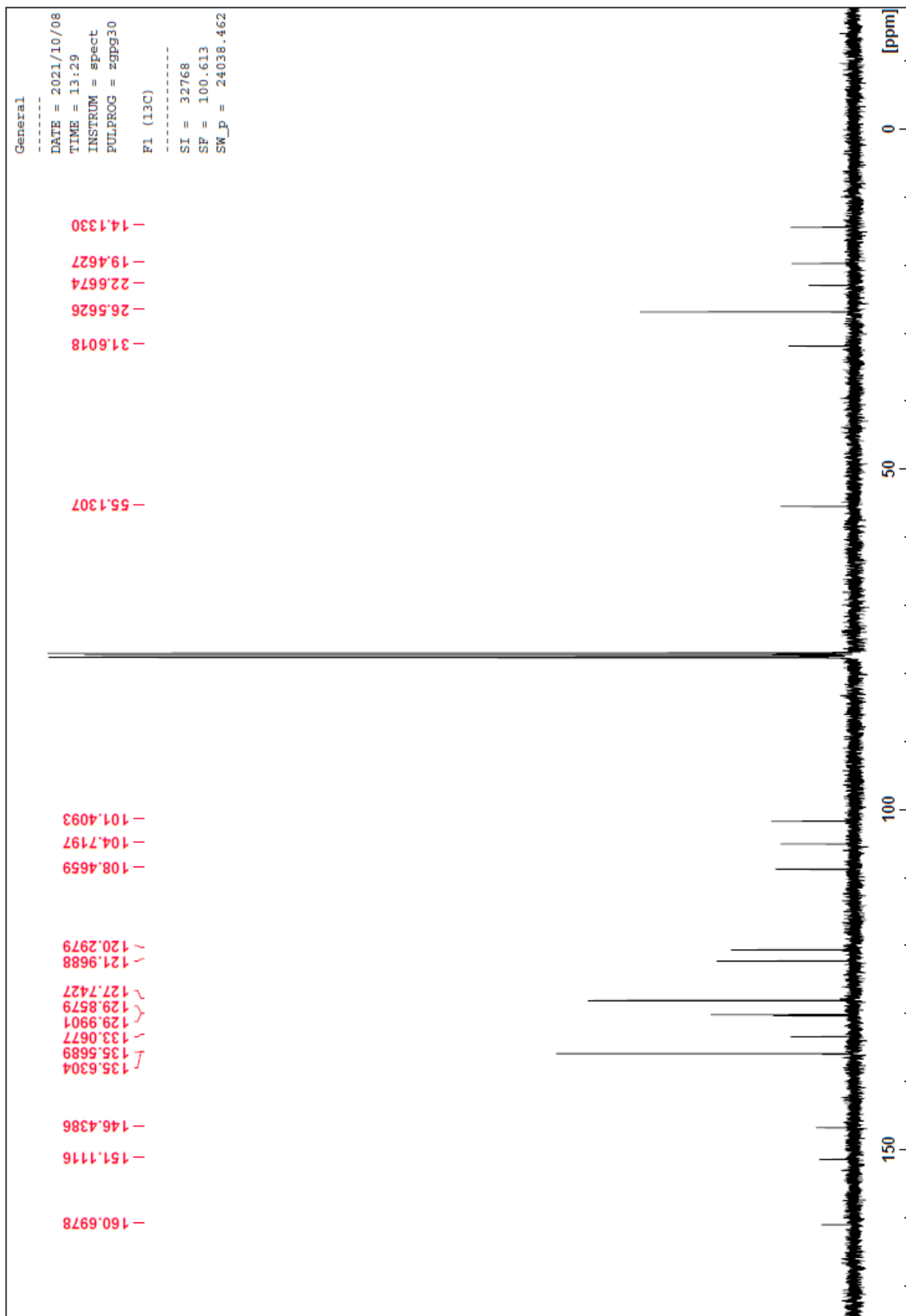
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (s, 9 H), 3.74 (s, 3 H), 6.36-6.46 (m, 3 H), 6.69-6.73 (m, 2 H), 6.86-6.89 (m, 2 H), 7.07-7.11 (t, 1 H), 7.36-7.46 (m, 6 H), 7.72-7.75 (m, 4 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.13, 19.46, 22.66, 26.56, 31.60, 55.13, 101.40, 108.46, 120.29, 121.96, 127.74, 129.85, 129.99, 133.06, 135.56, 135.63, 146.43, 151.11, 160.69

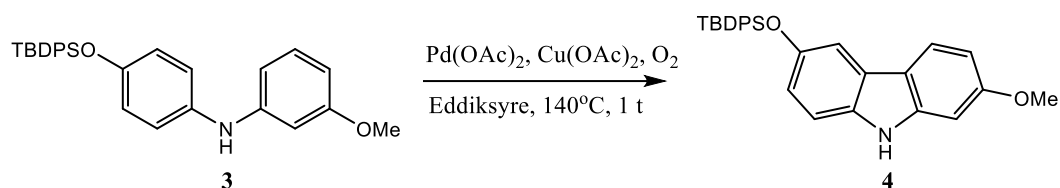


Figur 4-5: ^1H NMR-spektrum av *N*-(4-((*tert*-butyl)difenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin



Figur 4-6: ^{13}C NMR-spektrum av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksyanilin

4.4 Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**)



Skjema 4-4: Dannelse av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**)

Syntesen er basert på metode a i prosedyren av Lösle *et al.*².

Diarylamine **3** (67.57 mg, 122 µmol), Pd(OAc)₂ (5.8 mg, 26 µmol), Cu(OAc)₂ (57.6 mg, 317 µmol) og eddiksyre ble tilsatt til en mikrobølge-vial (0.5 - 2 mL). Blandingen ble så varmet opp til 140°C med mikrobølgestråling i 1 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen filtrert over celitt og vasket med mettet K₂CO₃- løsningsmiddel før vannfasen ble ekstrahert med EtOAc gjentatte ganger. De kombinerte organiske fasene ble deretter vasket med mettet NaCl-løsning og tørket over MgSO₄. Rester av løsningsmiddel ble så fjernet ved inndamping under redusert trykk før råoljen ble renset med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc, 20:1 til 15:1).

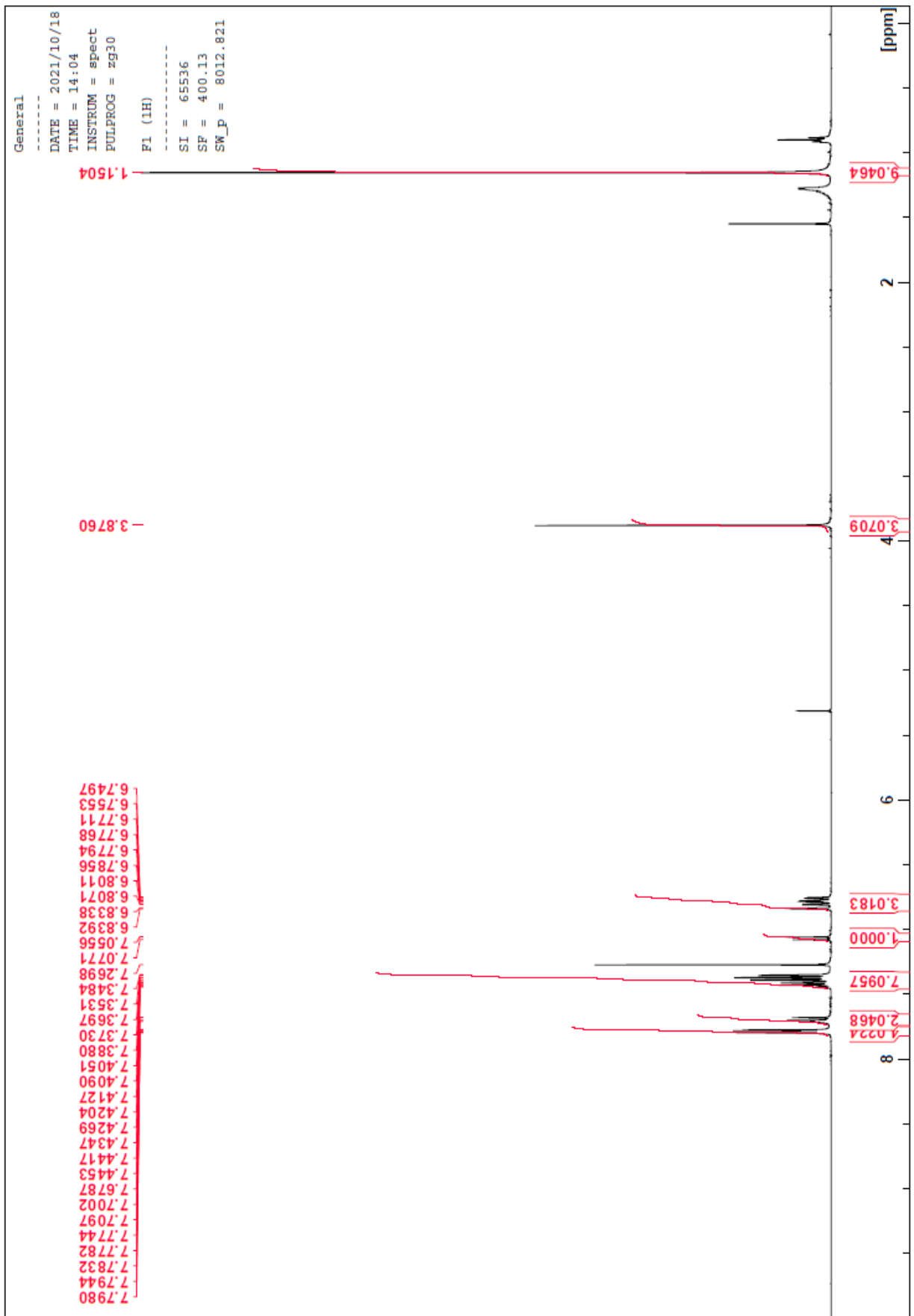
Utbytte: 79% (43.5 mg).

Data:

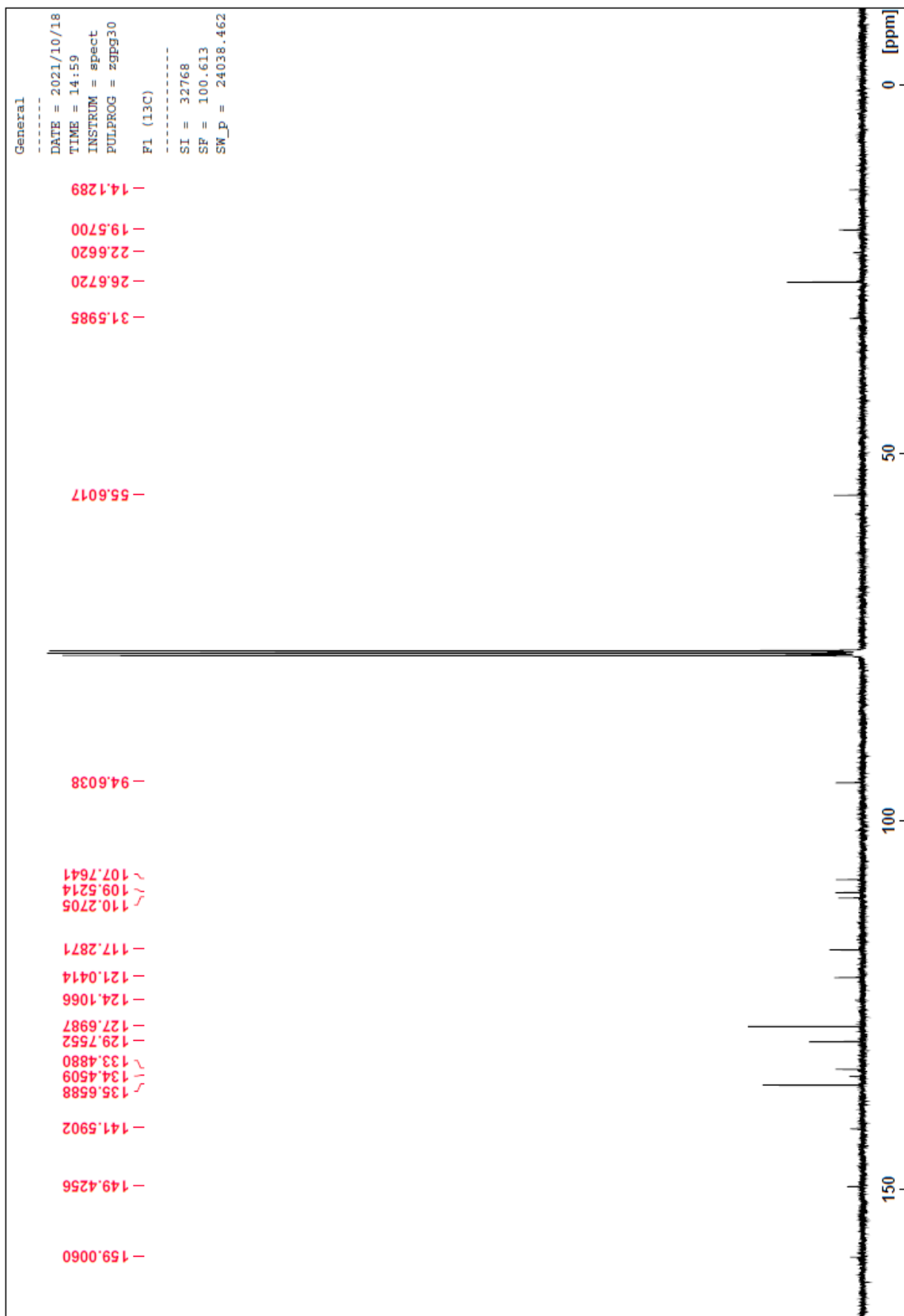
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 6.75-6.83 (m, 3 H),

7.05-7.07 (d, 1 H), 7.34-7.44 (m, 7 H), 7.67-7.70 (m, 2 H), 7.77-7.79 (m, 4 H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.12, 19.57, 22.66, 26.67, 31.59, 55.60, 94.60, 107.76, 109.52, 110.27, 117.28, 121.04, 124.10, 127.69, 129.75, 133.48, 134.45, 135, 65, 141.59, 149.42, 159.00

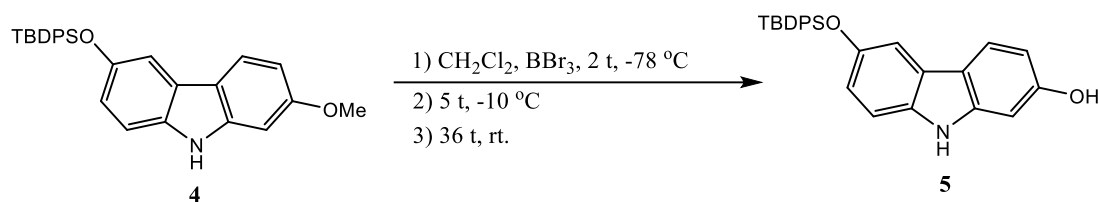


Figur 4-7: ^1H NMR-spektrum av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksi)-2-metoksi-9H-karbazol



Figur 4-8: ^{13}C NMR-spektrum av 6-((tert-butylidiphenylsilyl)oksi)-2-metoksy-9H-karbazol

4.5 Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (5)



Skjema 4-5: Dannelse av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (5)

Syntesen ble utført i henhold til prosedyren av Lösle *et al.*².

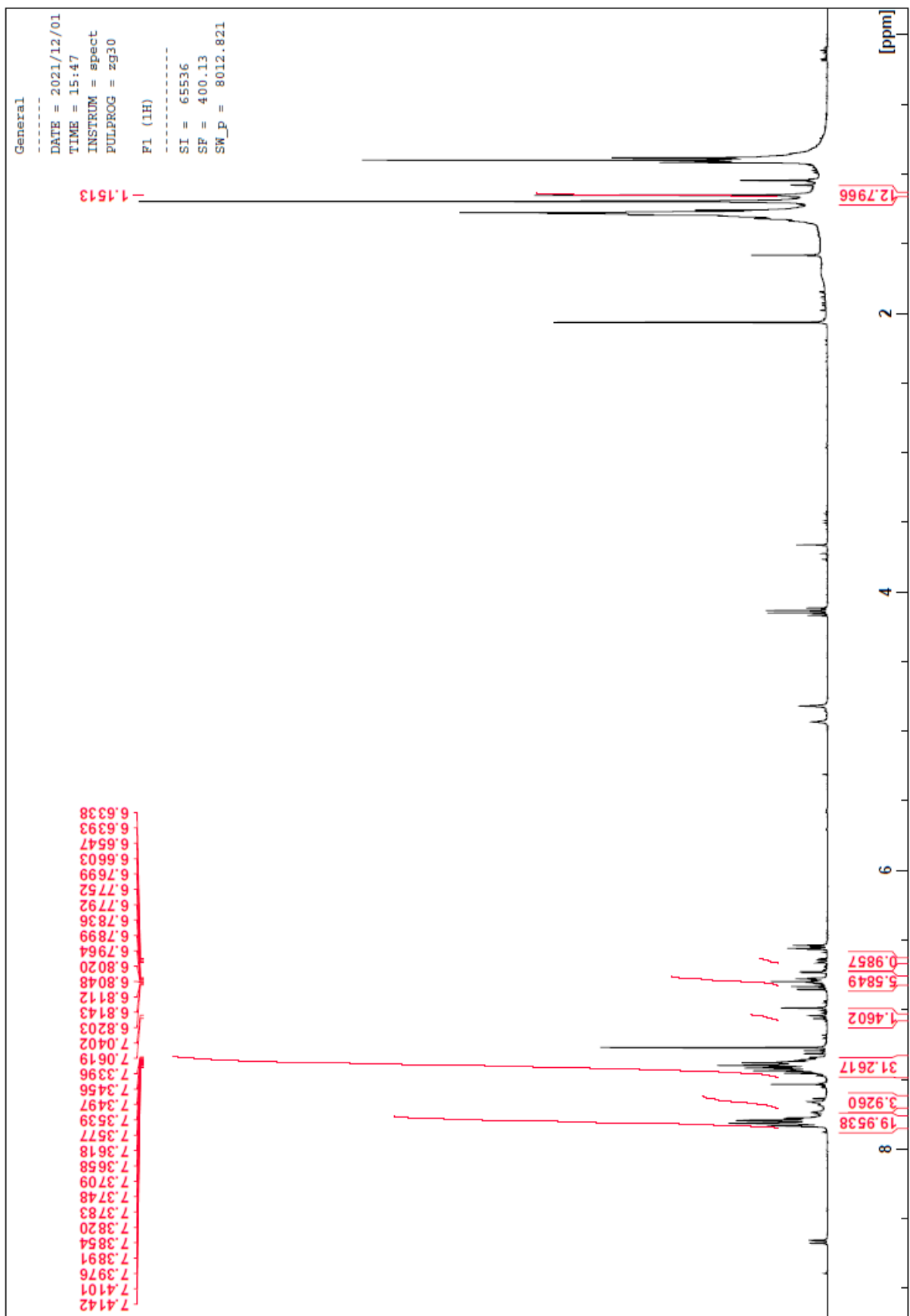
DCM (90 mL) ble tilsatt til karbazol **4** (601 mg, 1.33 mmol) under N₂-atmosfære og satt på røring. Blandingen ble så kjølt ned til -78 °C ved hjelp av tørris etterfulgt av dråpevis tilsetning av 1M BBr₃ i DCM (6.72 mL, 6.72 mmol) over 30 minutter. Reaksjonen sto videre på røring ved -78 °C i 2 timer etterfulgt av 5 timer ved -10 °C og til slutt 36 timer ved romtemperatur. MeOH (60 mL) ble så tilsatt for å stanse reaksjonen før den organiske fasen ble vasket med vann og mettet NaCl-løsning. De kombinerte organiske fasene ble videre ekstrahert med DCM og tørket over MgSO₄. Rester av løsningsmiddel ble fjernet ved inndamping under redusert trykk før råoljen ble rensert med flash-kolonnekromatografi (silikagel, isoheksan/EtOAc, 4:1). Utbyttet skulle i utgangspunktet regnes ut over to steg da det ikke var mulig å få stoffet rent med flash-kolonnekromatografi. Ettersom den siste reaksjonen ikke gikk, så oppgis derfor utbyttet for det urene stoffet.

Utbytte: 41% (totalt 240 mg urent stoff)

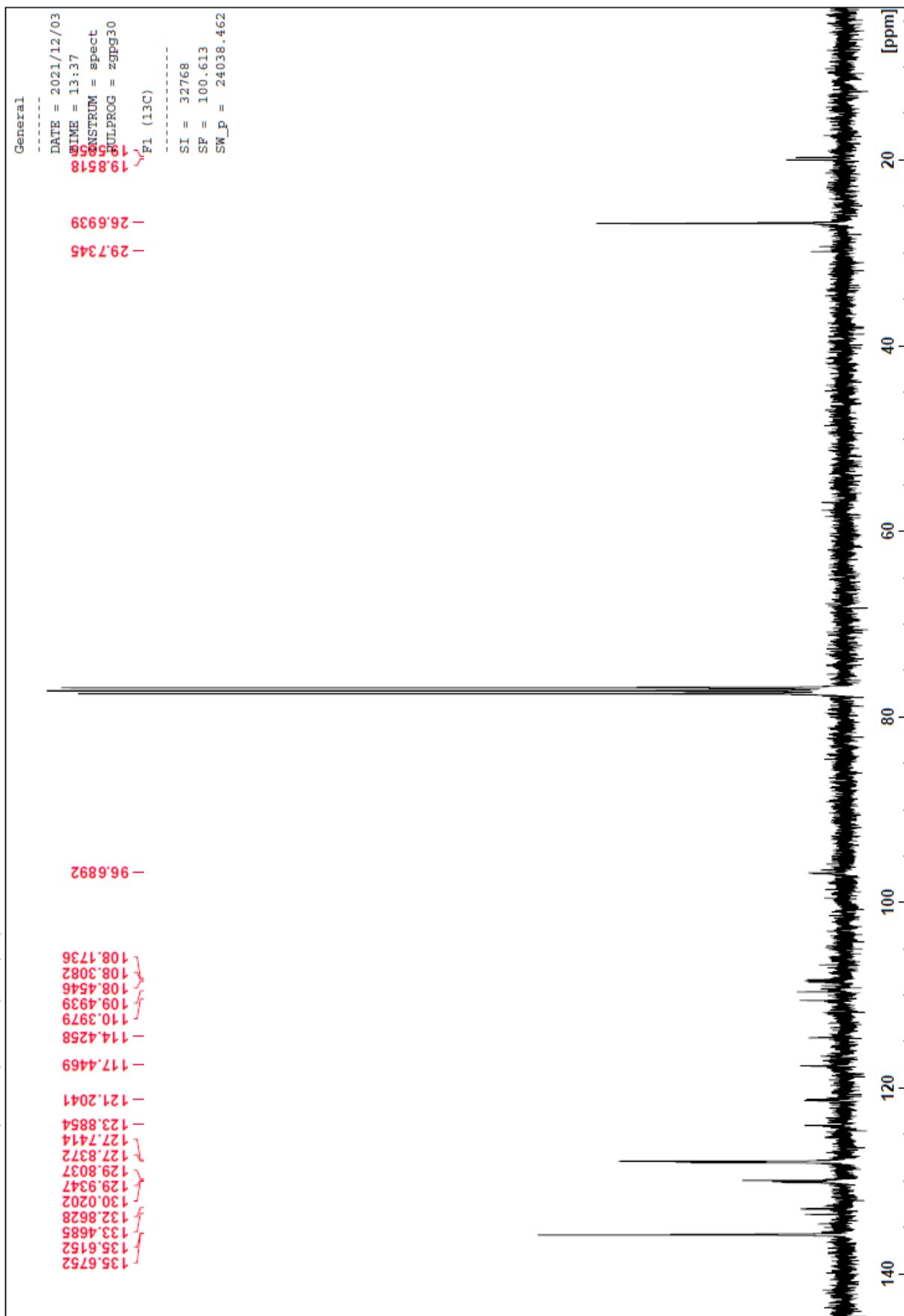
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 9 H), 6.63-6.66 (dd, 1 H), 6.76-6.82 (m, 2 H), 7.04-7.06 (d, 1 H), 7.33-7.47 (m, 7 H), 7.63-7.68 (m, 2 H), 7.76-7.83 (m, 4 H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.58, 19.85, 26.69, 29.73, 96.68, 108.17, 108.30, 108.45, 109.49, 110.39, 114.42, 117.44, 121.20, 123.88, 127.74, 127.83, 129.80, 129.93, 130.02, 132.86, 133.46, 135.61, 135.67

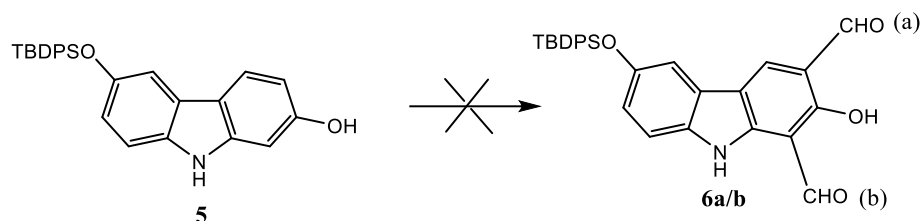


Figur 4-9: ^1H NMR-spektrum av 6-((tert-butyldifenylsilyl)oksi)-9H-karbazol-2-ol. Det er fortsatt mye urenheter etter flash kromatografi. Toppene som er integrert at de som mest sannsynlig tilhører 5



Figur 4-10: ^{13}C NMR-spektrum av uret 6-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)-9H-karbazol-2-ol

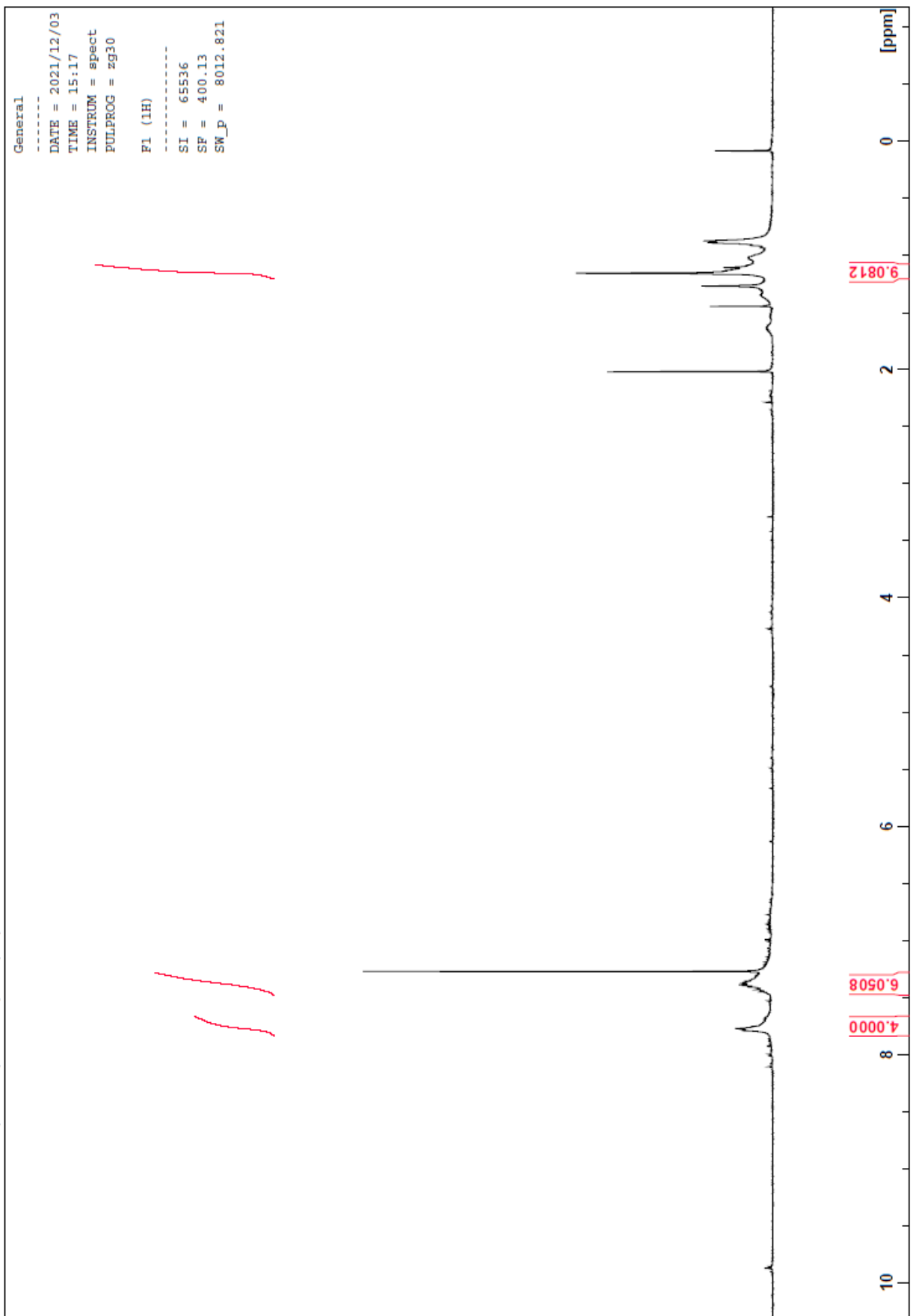
4.6 Orto-formylering på 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)



Skjema 4-6: Orto-formyleringen på forbindelse **5** var ikke vellykket og det ble verken dannet 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (**6a**) eller 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9*H*-karbazol-1-karbaldehyd (**6b**)

Syntesen ble utført i henhold til prosedyren av Hofsløkken og Skattebøl⁵⁶.

Vannfri paraformaldehyd (45.05 mg, 1.5 mmol) ble tilsatt til en løsning av karbazol **5** (100.14 mg, 222.22 μ mol), vannfri $MgCl_2$ (31.74 mg, 333.33 μ mol), vannfri TEA (2 mL) og vannfri acetonitril (5 mL) under N_2 -atmosfære. Blandingen ble varmet opp til reflukstemperatur og sto så videre på refluks i 4 timer. Blandingen ble så avkjølt til romtemperatur og det ble tilsatt 5% vandig HCl. Vannfasen ble vasket med dietyleter og de kombinerte organiske fasene ble videre tørket over $MgSO_4$. Rester av løsningsmiddel ble fjernet ved inndamping under redusert trykk og råoljen ble sjekket med 1H NMR. Spekteret viste at reaksjonen var mislykket.



Figur 4-11: ^1H NMR-spektrum av råoljen etter orto-formyleringen av forbindelse 5

5 Referanser

1. Liu, Y.-P.; Guo, J.-M.; Liu, Y.-Y.; Hu, S.; Yan, G.; Qiang, L.; Fu, Y.-H., Carbazole Alkaloids with Potential Neuroprotective Activities from the Fruits of *Clausena lansium*. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67* (20), 5764-5771.
2. Lösle, V.; Kataeva, O.; Knölker, H.-J., First Total Synthesis and Investigation of the X-ray Crystal Structure of the Pyrano[3,2-a]carbazole Alkaloid Clausenalansine A. *Synthesis* **2021**, *53* (2), 359-364.
3. EU Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research What is neurodegenerative disease? <https://www.neurodegenerationresearch.eu/what/> (accessed 25. oktober).
4. NHI.no Det perifere nervesystemet. <https://nhi.no/kroppen-var/organer/perifere-nervesystem/> (accessed 26. oktober).
5. Holck, P. Nerveceller. <https://sml.snl.no/nerveceller> (accessed 26. oktober).
6. Tysnes, O. B.; Storstein, A., Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* **2017**, *124* (8), 901-905.
7. Gjerstad, L.; Dietrichs, E.; Faiz, K. W. Parkinsons sykdom. https://sml.snl.no/Parkinsons_sykdom (accessed 26. oktober).
8. Best, J. A.; Nijhout, H. F.; Reed, M. C., Homeostatic mechanisms in dopamine synthesis and release: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* **2009**, *6*, 21.
9. Holck, P. Basalgangliene <https://sml.snl.no/basalgangliene> (accessed 26. oktober).
10. Kouli, A.; Torsney, K. M.; Kuan, W. L., Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*, Stoker, T. B.; Greenland, J. C., Eds. Codon Publications: Brisbane (AU), 2018.
11. Helsenorge Parkinsons sykdom. <https://www.helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/parkinsonssykdom/> (accessed 26. oktober).
12. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products - a Biosynthetic Approach* 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, United Kingdom, 2009.
13. Demain, A. L.; Fang, A., The natural functions of secondary metabolites. *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* **2000**, *69*, 1-39.
14. Butler, M. S., The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67* (12), 2141-2153.
15. David, B.; Wolfender, J.-L.; Dias, D. A., The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. *Phytochem. Rev.* **2015**, *14* (2), 299-315.
16. Kingston, D. G. I., Modern Natural Products Drug Discovery and Its Relevance to Biodiversity Conservation. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74* (3), 496-511.
17. Thomford, N. E.; Senthebane, D. A.; Rowe, A.; Munro, D.; Seele, P.; Maroyi, A.; Dzobo, K., Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (6), 1578/1.
18. Bauer, A.; Broenstrup, M., Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31* (1), 35-60.
19. Karatoprak, G. S.; Akkol, E. K.; Genc, Y.; Bardakci, H.; Yucel, C.; Sobarzo-Sanchez, E., Combretastatins: an overview of structure, probable mechanisms of action and potential applications. *Molecules* **2020**, *25* (11), 2560.
20. de Carvalho, C. C. C. R.; da Fonseca, M. M. R., Carvone: Why and how should one bother to produce this terpene. *Food Chem.* **2005**, *95* (3), 413-422.
21. Parsaeimehr, A.; Sargsyan, E.; Vardanyan, A., Expression of secondary metabolites in plants and their useful perspective in animal health. *Anim. Biol. Anim. Husb.* **2011**, *3* (2), 115-124.

22. Qiu, S.; Sun, H.; Zhang, A.-H.; Xu, H.-Y.; Yan, G.-L.; Han, Y.; Wang, X.-J., Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. *Chin J Nat Med* **2014**, *12* (6), 401-406.
23. Christrup, L. L., Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **1997**, *41* (1), 116-122.
24. Benowitz, N. L., Nicotine addiction. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362* (24), 2295-2303.
25. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. second ed.; Oxford University Press: New York 2012; p 548-552.
26. Schelhaas, M.; Waldmann, H., Protecting group strategies in organic synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35* (18), 2056-2083.
27. Jarowicki, K.; Kocienski, P., Protecting groups. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, (18), 2109-2135.
28. Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M., The Buchwald-Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (48), 17118-17129.
29. Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M., Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 17-104.
30. Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Malmir, M.; Mohammadi, L., Buchwald-Hartwig reaction: an update. *Monatsh. Chem.* **2021**, *152* (10), 1127-1171.
31. Forero-Cortes, P. A.; Haydl, A. M., The 25th Anniversary of the Buchwald-Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8), 1478-1483.
32. Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L., Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2016**, *116* (19), 12564-12649.
33. Zeni, G.; Larock, R. C., Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed oxidative addition. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2006**, *106* (11), 4644-4680.
34. Louie, J.; Hartwig, J. F., Palladium-catalyzed synthesis of arylamines from aryl halides. Mechanistic studies lead to coupling in the absence of tin reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (21), 3609.
35. Sunesson, Y.; Lime, E.; Nilsson Lill, S. O.; Meadows, R. E.; Norrby, P.-O., Role of the Base in Buchwald-Hartwig Amination. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (24), 11961-11969.
36. Surry, D. S.; Buchwald, S. L., Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47* (34), 6338-6361.
37. Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F., Oxidative Coupling Mechanisms: Current State of Understanding. *ACS Catal.* **2018**, *8* (2), 1161-1172.
38. Huang, Z.; Tang, S.; Lei, A., Oxidative cross-coupling: an alternative way for C-C bond formations. *Sci. Bull.* **2015**, *60* (16), 1391-1394.
39. Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E., Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (9), 1365.
40. Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H., Palladium-Catalyzed Direct Synthesis of Carbazoles via One-Pot N-Arylation and Oxidative Biaryl Coupling: Synthesis and Mechanistic Study. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (13), 4720-4726.
41. Knoelker, H.-J.; O'Sullivan, N., Indoloquinones. 3. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-cyano-5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones. *Tetrahedron* **1994**, *50* (37), 10893.
42. Schuster, C.; Roennefahrt, M.; Julich-Gruner, K. K.; Jaeger, A.; Schmidt, A. W.; Knoelker, H.-J., Synthesis of the Pyrano[3,2-a]carbazole Alkaloids Koenine, Koenimbine, Koenigine, Koenigicine, and Structural Reassignment of Mukonicine. *Synthesis* **2016**, *48* (1), 150-160.

43. Ramos-Tomillero, I.; Paradis-Bas, M.; Moreira, I. d. P. R.; Bofill, J. M.; Nicolas, E.; Albericio, F., Formylation of electron-rich aromatic rings mediated by dichloromethyl methyl ether and TiCl₄: scope and limitations. *Molecules* **2015**, *20* (4), 5409-5422.
44. Akselsen, Ø. W.; Skattebøl, L.; Hansen, T. V., ortho-Formylation of oxygenated phenols. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (46), 6339-6341.
45. Tiemann, F.; Reimer, K., Action of chloroform on alkaline phenolates. *Deut. Chem. Ges. Ber. ix*, 824.
46. Gattermann, L.; Koch, J. A., A synthesis of aromatic aldehydes. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1897**, *30*, 1622.
47. Duff, J. C., New general method for the preparation of o-hydroxy aldehydes from phenols and hexamethylenetetramine. *J. Chem. Soc.* **1941**, 547.
48. Hansen, T. V.; Skattebøl, L., Discussion addendum for: ortho-formylations of phenols; preparation of 3-bromosalicylaldehyde. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 220-229.
49. Hine, J.; Van der Veen, J. M., Methylene derivatives as intermediates in polar reactions. XVIII. The mechanism of the Reimer-Tiemann reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6446.
50. Wynberg, H., The Reimer-Tiemann reaction. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1960**, *60*, 169.
51. Ferguson, L. N., The synthesis of aromatic aldehydes. *Chem Rev* **1946**, *38*, 227-254.
52. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S., *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2009.
53. Kappe, C. O.; Dallinger, D., The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5* (1), 51-63.
54. El Khaled, D.; Novas, N.; Gazquez, J. A.; Manzano-Agugliaro, F., Microwave dielectric heating: Applications on metals processing. *Renewable Sustainable Energy Rev.* **2018**, *82* (Part_3), 2880-2892.
55. Linder, J. Dielektrikum. <https://snl.no/dielektrikum> (accessed 29.11).
56. Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L., Convenient method for the ortho-formylation of phenols. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53* (4), 258-262.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway