



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2022 60 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese mot analoger av Clausenalansine A - et karbazol alkaloid

Synthesis towards analogues of
Clausenalansine A - a carbazole alkaloid

Kaia Mathea Nersund Steinhaug

Sivilingeniør i kjemi og bioteknologi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, i perioden februar 2021 til desember 2021.

Jeg vil takke min hovedveileder professor Yngve Stenstrøm og medveileder Trond Vidar Hansen for en spennende og utfordrende oppgave. Jeg vil også takke medveiledere Simen Gjelseth Antonsen, som nå er på OsloMet, og Jens Mortansson Jelstrup Nølsøe for god hjelp og veiledning med det praktiske arbeidet. En stor takk til samtlige for god veiledning av det teoretiske arbeidet og for hyggelige samtaler over utallige kaffekopper.

Jeg vil også takke mine medstudenter for et flott år og oppmuntrende ord. En spesielt stor takk til medstudent Andrea Sønsterud Jansen for et hyggelig og givende samarbeid med store deler av oppgaven.

Denne oppgaven ble skrevet under spesielle omstendigheter, med nedstenging av samfunnet som følge av COVID-19 og strenge restriksjoner for å kunne overholde regjeringens krav for smittevern. I tillegg har det vært forsinkelser i leveranse av kjemikalier grunnet COVID-19. Takk til alle som har lagt best mulig til rette for oss studenter, samt vist forståelse for omstendighetene.

Til slutt vil jeg rette en stor takk til min samboer Martin for uvurderlig støtte og oppmuntring. Takk til min kjære familie som alltid har troen på meg i det jeg gjør.

Longyearbyen, mars 2022

Kaia Mathea Nersund Steinhaug

Sammendrag

Alkaloider er naturstoffer som er kjent for å ha sentralstimulerende egenskaper. Karbazol-alkaloidet pyrano[3,2-*a*]karbazol-5-karboksaldehyd, 3,11-dihydro-8-hydroksey-3,3-dimetyl (Clausenalansine A) er et naturstoff som har blitt isolert fra sitrusplanten *Clausena Lansium*. Clausenalansine A har vist nevrobeskyttende effekter mot nevrodegenererende lidelser, deriblant Parkinson sykdom. Følgelig er videre forskning og biologisk testing av Clausenalansine A av interesse knyttet til utvikling av nye og effektive legemidler mot nevrodegenererende lidelser. I denne oppgaven ble det arbeidet med en syntese mot analoger av Clausenalansine A.

Startmaterialene 4-bromfenol og 3-aminofenol ble beskyttet med henholdsvis *tert*-butyldifenylsilyl og *tert*-butyldimetylsilyl. Produktene fra disse reaksjonene var henholdsvis (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan og (3-aminofenoksy)-*tert*-butyl-dimetylsilan, der utbyttene var henholdsvis 94% og 88%.

Disse to produktene ble deretter reagert videre i en Buchwald-Hartwig aminering. Det ble dannet to produkter, N-[4-(*tert*-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-[3-(*tert*-butyldimetylsilyloksy)anilin] og 3-((4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)amino)fenol. Utbyttet for førstnevnte var 17%. Et forsøk på direkte syntese av 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9H-karbazol ble utført. Det ble tilsynelatende ikke dannet noe produkt. Buchwald-Hartwig aminering ble også utført mellom (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan og 3-metoksyanilin og ga produktet N-[4-(*tert*-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-3-metoksyanilin. Utbyttet av dette produktet var 94%.

For dannelse av karbazol-enheten ble det utført en oksidativ krysskobling. Den første metoden tok i bruk konvensjonell oppvarming. Dette ga lave utbytter av produktet 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9H-karbazol til tross for mange forsøk på optimaliseringer. Den andre metoden tok i bruk mikrobølgeassistert oppvarming. Dette resulterte i betraktelig høyere utbytter. Optimalisering av reaksjonstemperatur og reaksjonstid ga 79% som høyeste utbytte ved bruk av eddiksyre som løsemiddel, ved 140°C i 1 time.

Kløving av metyleter ga produktet 6-(*tert*-Butyldifenylsilyloksy)-2-hydroksy-9*H*-karbazol med et utbytte på 85%. Utførelse av reaksjonen på større skala ga derimot halverte utbytter og en ukjent forurensning sammen med produktet.

Orto-formylering ga ikke ønsket produkt 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksy-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd. Det ser ut til at *tert*-butyldifenylsilyl gruppen hydrolyseres av under reaksjonen.

Abstract

Alkaloids are natural compounds that are known to possess stimulant properties. The carbazole alkaloid pyrano[3,2-a]carbazole-5-carboxaldehyde, 3,11-dihydro-8-hydroxy-3,3-dimethyl (Clausenalansine A) is a natural compound that has been isolated from the citrus plant *Clausena Lansium*. Clausenalansine A has displayed neuroprotective effects against neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease. Consequently, further research and biological testing of Clausenalansine A is of interest in the development of new and effective pharmaceuticals for neurodegenerative disorders. In this thesis, work was done on a synthesis towards analogues of Clausenalansine A.

The starting materials 4-bromophenol and 3-aminophenol were protected with *tert*-butyldiphenylsilyl and *tert*-butyldimethylsilyl, respectively. The products of these reactions were (4-bromophenoxy)-*tert*-butyl-diphenylsilane and (3-aminophenoxy)-*tert*-butyl-dimethylsilane, where the yields were 94% and 88%, respectively.

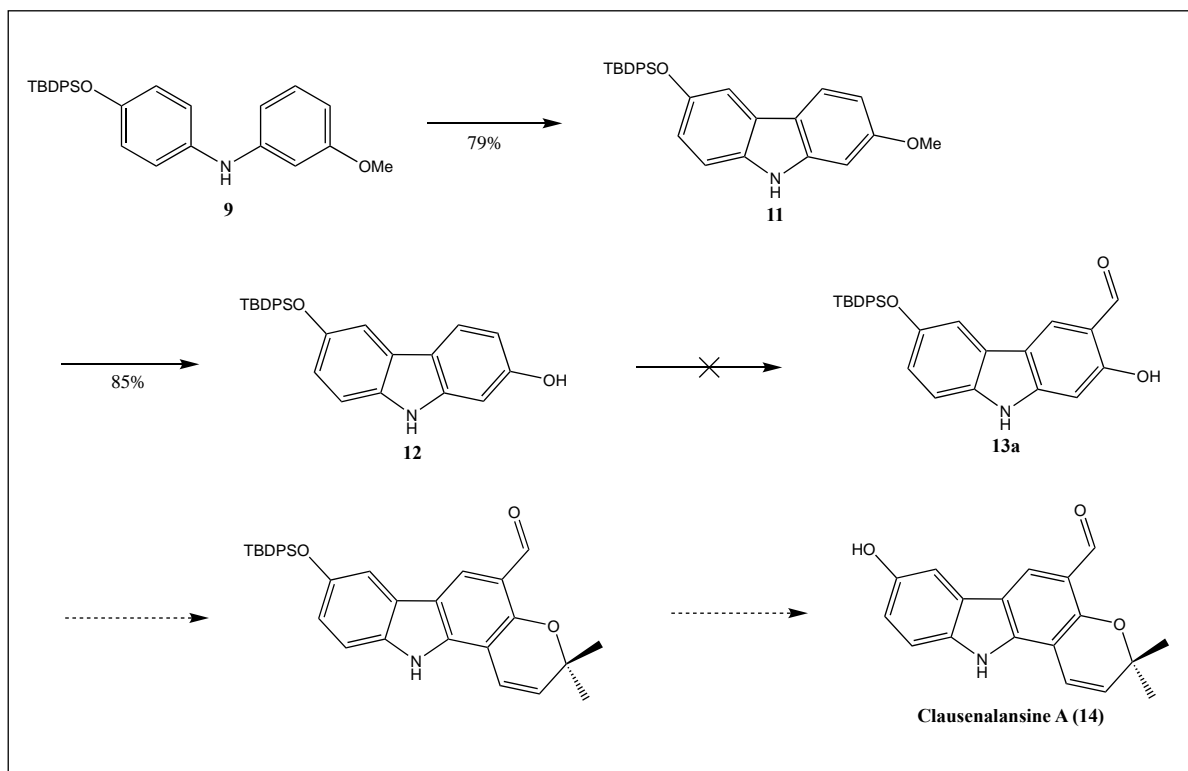
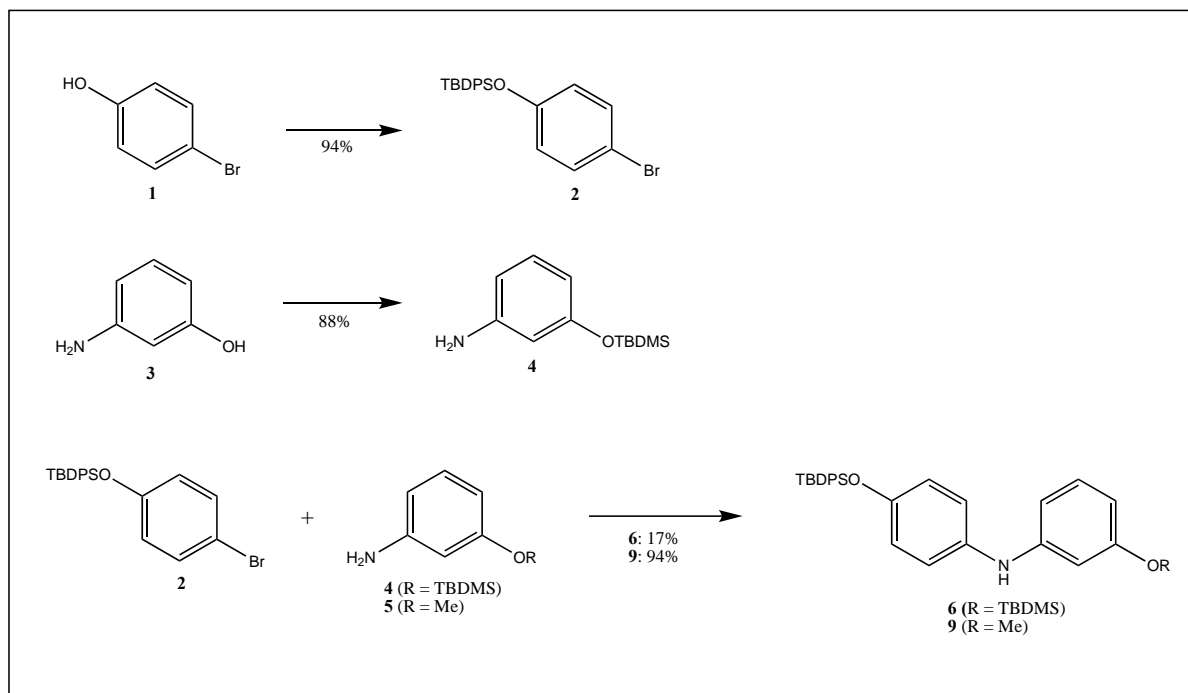
These two products reacted further in a Buchwald-Hartwig amination. Two products were formed, N-[4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)phenyl]-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)aniline] and 3-((4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)phenyl)amino)phenol. The yield for the former was 17%. An attempt was done to perform direct synthesis of 2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-9H-carbazole. No product was formed. Buchwald-Hartwig amination was also carried out between (4-bromophenoxy)-*tert*-butyl-diphenylsilane and 3-methoxyaniline to give the product N-[4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)phenyl]-3-methoxyaniline. The yield of this reaction was 94%.

For the formation of the carbazole unit, two methods of oxidative cross-coupling were performed. The first method used conventional heating. This resulted in low yields of the product 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methoxy-9H-carbazole despite many attempts at optimization. The second method used microwave-assisted heating. This resulted in substantially higher yields. Optimization of reaction temperature and reaction time resulted in the highest yield, 79%, using acetic acid as solvent, at 140°C for 1 hour.

Cleavage of methyl ether resulted in the product 6-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-hydroxy-9H-carbazole in 85% yield. Unfortunately, carrying out the reaction on a larger scale gave halved yields and unknown contamination together with the product.

Ortho-formylation did not give the desired product 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxy-9H-carbazole-3-carbaldehyde. It appears that the *tert*-butyldiphenylsilyl group is hydrolyzed during the reaction.

Grafisk sammendrag



Ordliste

Clausenalansine A	Pyrano[3,2- <i>a</i>]karbazol-5-karboksaldehyd, 3,11-dihydro-8-hydroksey-3,3-dimetyl
DavePhos	2'-(disykhloheksylfosfanyl)- <i>N,N</i> -dimetyl-[1,1'-bifenyl]-2-amin
DCM	Diklormetan
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetylformamid
EtMgBr	Etylmagnesium bromid
HMPA	Heksametylfosforamid
HMT	Heksametylentetramin
LiHMDS	Litium bis(trimetylsilyl)amid
MAOS	Mikrobølgeassistert organisk syntese
MgCl ₂ /TEA	Magnesiumdiklorid-trietylamin
NaO <i>t</i> -Bu	Natrium <i>tert</i> -butoksid
PCC	Pyridin klorkromat
PD	Parkinson sykdom
PivOH	Pivalinsyre
<i>p</i> -nosyl	<i>p</i> -nitrobenzensulfonyl
<i>p</i> -NsCl	4-nitrobenzen-1-sulfonyl klorid
TBA	Tributylamin
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimetylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimetylsilylklorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldifenylsilyl
TBDPSCl	<i>tert</i> -Butyldifenylsilylklorid
TEA	Trietylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimetylsilyl

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	II
Abstract	IV
Grafisk sammendrag	VI
Ordliste	VII
1. Innledning	1
1.1. <i>Bakgrunn og mål med oppgaven</i>	1
1.1.1. Bakgrunn.....	1
1.1.2. Parkinson sykdom.....	3
1.1.2. Mål med oppgaven.....	5
1.2. <i>Naturstoffer</i>	5
1.2.1. Primære og sekundære metabolitter.....	5
1.2.2. Alkaloider.....	6
1.2.3. Karbazol-alkaloider.....	8
1.3. <i>Kjemisk bakgrunn</i>	9
1.3.1. Kjemoselektivitet	9
1.3.2. Beskyttelsesgrupper	10
1.3.3. Krysskoblingsreaksjoner	12
1.3.4. Buchwald-Hartwig aminering.....	14
1.3.5. Oksidativ krysskobling	18
1.3.6. Mikrobølgeassistert organisk syntese	21
1.3.7. <i>Orto</i> -formylering.....	26
2. Resultater og diskusjon	31
2.1. <i>Beskyttelse av fenoler</i>	31
2.1.1 Syntese av (4-bromfenoksy)- <i>tert</i> -butyl-difenylsilan (2).....	31
2.1.2. Syntese av (3-aminofenoksy)- <i>tert</i> -butyl-dimetylsilan (4).....	33
2.2. <i>Buchwald-Hartwig aminering</i>	36
2.2.1. Syntese av N-[4-(<i>tert</i> -butyldifenylsilyloksy)fenyl]-[3-(<i>tert</i> -butyldimetylsilyloksy)anilin] (6)	36
2.2.2. Forsøk på syntese av 3-((4-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)amino)fenol (7)	41
2.2.3 Syntese av N-[4-(<i>tert</i> -butyldifenylsilyloksy)fenyl]-3-metoksyanilin (9).....	43
2.3. <i>Forsøk på direkte syntese av karbazol</i>	44
2.3.1. Forsøk på syntese av 2-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9H-karbazol (8).....	44
2.4. <i>Oksidativ krysskobling</i>	45
2.4.1. Syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9H-karbazol (11).....	45
2.5. <i>Kløving av metyleter</i>	58
2.5.1. Syntese av 6-((<i>tert</i> -butylfenylsilyl)oksy)-9H-karbazol-2-ol (12)	58
2.5. <i>Orto</i> -formylering.....	62
2.5.1. Forsøk på syntese av 6-((<i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9H-karbazol-3-karbaldehyd (13a)	62
3. Konklusjon og videre arbeid	68
4. Eksperimentelt	70

4.1. Syntese av (4-bromfenoksy)-tert-butyl-difenylsilan (2)	71
4.2. Syntese av (3-aminofenoksy)-tert-butyl-dimetylsilan (4)	74
4.3. Syntese av N-[4-(tert-butyl-difenylsilyloksy)fenyl]-[3-(tert-butyl-dimetylsilyloksy)anilin] (6).....	77
4.4. Forsøk på syntese av 3-((4-((tert-butyl-difenylsilyl)oksy)fenyl)amino)fenol (7).....	80
4.5. Forsøk på syntese av 2-((tert-butyl-dimetylsilyl)oksy)-6-((tert-butyl-difenylsilyl)oksy)-9H-karbazol (8).....	81
4.6. Syntese av N-[4-(tert-butyl-difenylsilyloksy)fenyl]-3-metoksyanilin (9).....	82
4.7. Syntese av 6-((tert-butyl-difenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9H-karbazol (11).....	85
4.7.1. Metode 1	85
4.7.2. Metode 2	85
4.8. Forsøk på syntese av N-(4-((tert-butyl-difenylsilyl)oksy)fenyl)-N-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (10).....	89
4.8.1. Metode 1	89
4.8.2. Metode 2	89
4.8.2. Metode 3	89
4.9. Syntese av 6-(tert-Butyl-difenylsilyloksy)-2-hydroksey-9H-karbazol (12).....	90
4.10. Forsøk på syntese av 6-((tert-butyl-difenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9H-karbazol-3-karbaldehyd (13a)	93
4.10.1. Metode 1	93
4.10.2. Metode 2	93
5. Referanser	94

1. Innledning

1.1. Bakgrunn og mål med oppgaven

1.1.1. Bakgrunn

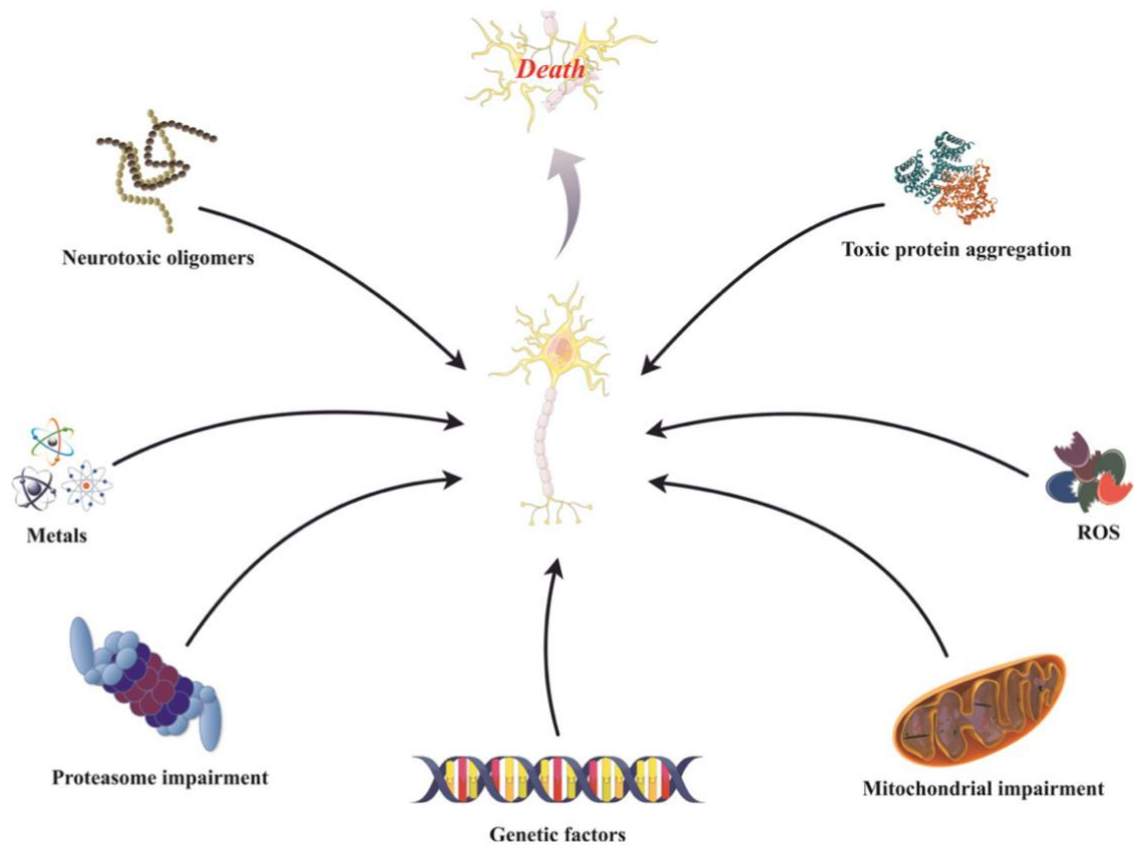
I 2019 ble det publisert en forskningsartikkel som presenterte arbeid og undersøkelser av potensielle nevrobeskyttende egenskaper hos frukter fra arten *Clausena lansium*, bedre kjent under navnet Wampee, se figur 1.1. Slekten *Clausena* er en slekt som består av omtrent 30 arter. Flere av disse artene vokser i sørlige Kina og bærer frukter som er kjent for å ha helsefremmede effekter. Frukten har i lang tid vært brukt i tradisjonell kinesisk folkemedisin, blant annet som medisin mot malaria, slangebitt og magesmerter ¹.



Figur 1.1: Bilde av frukten *C. lansium* ².

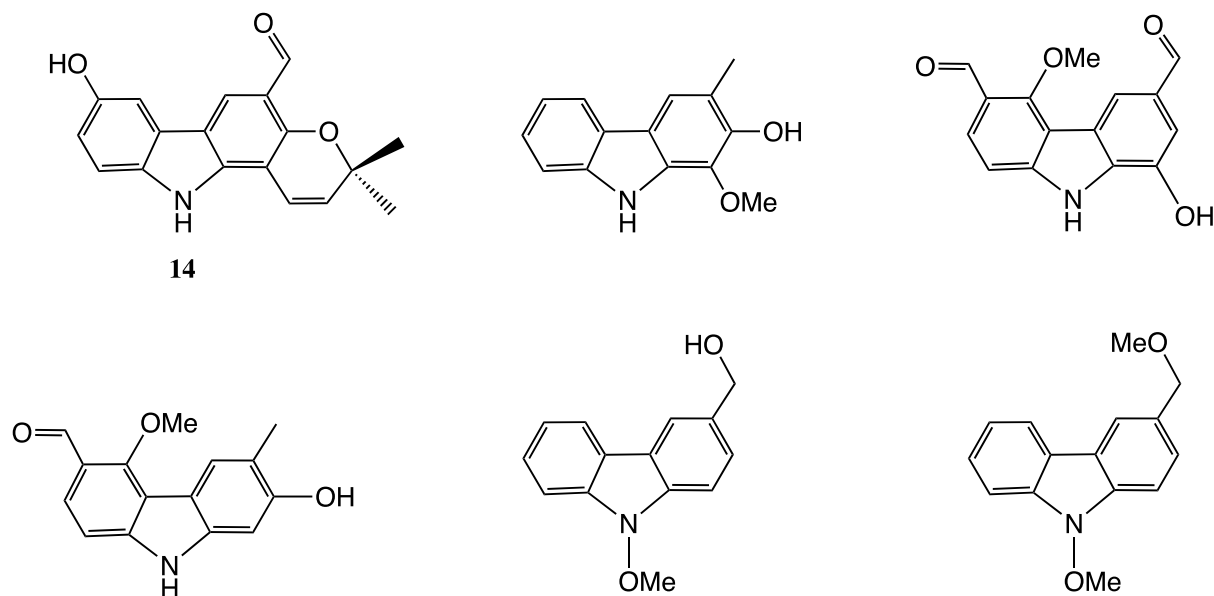
Nevrobeskyttende egenskaper kan kort defineres som egenskaper som beskytter nevrale funksjoner hos en organisme ³. De bidrar til å opprettholde normal intercellulær kommunikasjon i hjernen ved å enten forhindre degenerering eller ved å inducere gjenoppretting av celler, struktur og funksjoner av nervesystemet ⁴. Nevrobeskyttelse kan være profylaktisk eller terapeutisk. Profylaktisk nevrobeskyttelse har som hensikt å forhindre tap av funksjon før degenerering har startet, mens terapeutisk nevrobeskyttelse har som hensikt å ivareta så mye som mulig av gjenværende funksjon. Terapeutisk nevrobeskyttelse vil dermed bidra til å mildne symptomer som oppstår som følge av tap/delvis tap av en funksjon i nervesystemet ³. Tap og delvis tap av funksjoner i nervesystemer skyldes utvikling av neurodegenerative lidelser. De vanligste neurodegenerative lidelsene er Alzheimer sykdom, Parkinson sykdom

(PD), multippel sklerose (MS), Huntingtons sykdom og amyotrofisk lateral sklerose (ALS). Forskere jobber kontinuerlig for å finne nye og bedre behandlingsmetoder for disse lidelsene. Disse behandlingsmetodene involverer bruk av forbindelser som gir profylaktisk og/eller terapeutisk beskyttelse. Årsakene til at noen individer utvikler neurodegenerative lidelser kan være mange og sammensatt ⁵, se figur 1.2.



Figur 1.2: Faktorer som bidrar til nedbrytning av nervevevet ⁵.

Det er tidligere blitt utført kjemiske undersøkelser av den biologiske aktiviteten til *C. Lansium*. Frukten inneholder flere biologisk aktive naturprodukter, deriblant sesquiterpener, glykosider, alkaloider og kumariner, samt seks nye karbazol-alkaloider, se figur 1.3. Hver og én av disse alkaloidene har blitt isolert og biologisk testet *in vitro* ¹. Disse *in vitro*-studiene avdekket at disse alkaloidene hadde betydelig neurobeskyttende effekt mot 6-hydroksydopamin (6-OHDA) induisert celledød i dopaminproduserende celler ¹. Én av disse alkaloidene, med IUPAC navnet pyrano[3,2-*a*]karbazol-5-karboksaldehyd, 3,11-dihydro-8-hydroksy-3,3-dimetyl, har fått navnet Clausenalansine A (**14**).



Figur 1.3: Struktur til karbazol-alkaloidene isolert fra *C. Lansium*.

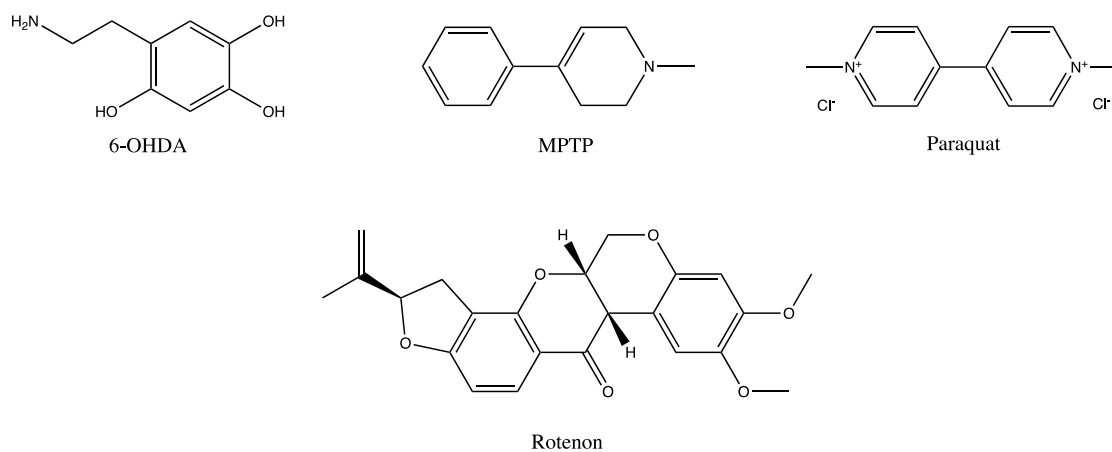
De neurobeskyttende egenskapene til disse alkaloidene gjør dem aktuell for utvikling av medisiner mot den neurodegenerative lidelsen Parkinsons sykdom (PD), en lidelse som er forårsaket av at dopaminergiske nerveceller i hjernen brytes ned. Dette fører videre til dopaminmangel i nerveceller lokalisert i basalgangliene i hjernen. Disse nervecellene trenger dopamin for å opprettholde normal bevegelsesfunksjon i musklene, følgelig vil dopaminmangel føre til en rekke motoriske symptomer. Typiske symptomer på PD er skjelvninger, stivhet i muskler og vanskeligheter med å utføre bevegelser raskt. Det er også avdekket ikke-motoriske symptomer som problemer med søvn, psykiske plager, smerter og følelse av utmattelse. Pasienter diagnostisert med PD har også fått avdekket økte mengder Lewylegemer, avleiringer av protein, i hjernen. Lewylegemer knyttes til nedbrytningen av nerveceller, noe som tyder på sammenheng mellom utvikling av både PD og demens.⁶

1.1.2. Parkinson sykdom

PD er en kompleks neurodegenerativ lidelse, og den er den nest mest forekommende neurodegenerative lidelsen etter Alzheimer sykdom. Fra en artikkel fra 2019 fremkommer det at omtrent 1% av mennesker over 60 år er rammet av PD i varierende grad⁷. Forskning tyder på at årsakene til sykdomsforløpet er et komplisert samspill mellom miljøpåvirkende og genetiske faktorer. Den fullstendige mekanismen bak årsaken til at noen individer utvikler PD er enda ikke kjent. Det viser seg at utvikling av sykdommen starter flere år før diagnosen kan bli stilt, noe som naturlig nok skaper utfordringer knyttet til rask behandling av sykdommen. I

dag behandles pasienter diagnostisert med PD med medisiner som stimulerer dopaminreseptorer eller øker konsentrasjonen av dopamin i basalgangliene. Denne behandlingen mildner symptomene, men bremser ikke opp nedbrytingen av dopaminerge nerveceller, i tillegg til at effekten av behandlingen avtar i de siste fasene av sykdomsforløpet. Det er derfor et stort behov for utvikling av nye medisiner som kan bremse opp eller stoppe nedbrytingen av dopaminergiske nerveceller. Dette krever en større forståelse av mekanismene knyttet til nedbrytningsprosessen ⁶.

Det økende behovet for å tilegne seg mer kunnskap om disse mekanismene har ført til at det har blitt utviklet en rekke eksperimentelle modeller med hensikt om å etterligne aspekter ved PD. Disse modellene blir anvendt eksperimentelt på dyr eller i celler som er dyrket *in vitro*, der modellen enten er nevrotoksin-basert eller genetikk-basert. Genetikk-baserte modeller tar utgangspunkt i genetiske mutasjoner knyttet til PD patogenese, mens nevrotoksin-baserte modeller inducerer degenerering av dopaminergiske celler ved å introdusere ulike typer nevrotoksiner til cellen. Nevrotoksinene vil føre til oksidativt stress i cellen, som dermed kan inducere celledød i dopaminergiske nerveceller. Aktuelle nevrotoksiner som modellen bruker er 6-OHDA, 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), rotenon og paraquat ⁸, se figur 1.4.



Figur 1.4: Nevrotoksiner som er vanlig å bruke i nevrotoksin-baserte modeller.

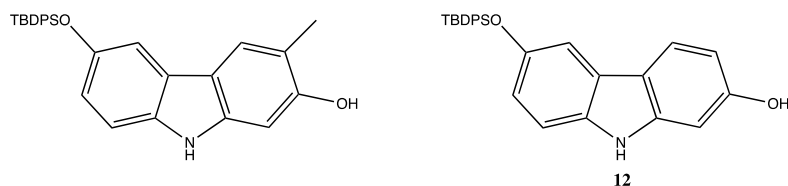
Til tross for at verken genetikk-baserte eller nevrotoksin-baserte modeller til nå har lyktes i å gi et fullstendig bilde av PD patogenese, så har det likevel gitt en signifikant innsikt og økt kunnskap om mulige mekanismer ⁸.

1.1.2. Mål med oppgaven

Som nevnt har biologisk testing av disse alkaloidene avdekket signifikant nevrobeskyttende effekt mot 6-OHDA induisert celledød i dopaminproduserende celler. Dette gjøre alkaloidene interessant for videre forskning relatert til utvikling av fremtidig behandling av PD.

Denne oppgaven tar utgangspunkt i en totalsyntese av alkaloidet Clausenalansine A, samt utvikling av analoger av denne. Et av syntesetrinnene involverer en *orto*-formylering av en fenol. Det er ønskelig å utforske denne reaksjonen på karbazol-systemer, der hovedfokuset er rettet mot undersøkelse og optimalisering av *orto*-formyleringen og regioselektiviteten.

Den første totalsyntesen av Clausenalansine A ble rapportert av Knölker og medarbeidere ⁹. Store deler av arbeidet utført i denne oppgaven baserer seg på deres fremgangsmåte i deres publikasjon. Det er likevel én viktig forskjell fra systemet benyttet i publikasjonen. Systemet i denne oppgaven mangler en metylgruppe på den ene fenolen, se figur 1.5.



Figur 1.5: Systemet som benyttes i publikasjonen til Knölker og medarbeidere ⁹ (til venstre) og systemet **12** benyttet i denne oppgaven (til høyre).

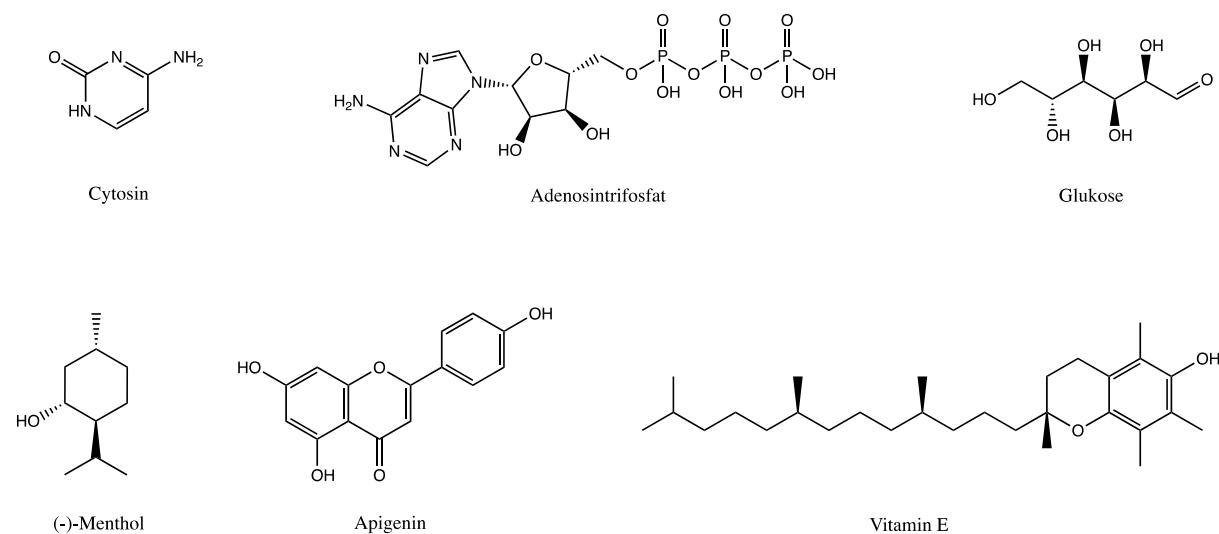
Figur 1.4 viser at vårt system, 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-9*H*-carbazol-2-ol (**12**), mangler metylgruppen i *orto*-posisjon til hydroksylgruppen. Dette gjør systemet generelt mindre aktiverende, i tillegg til at to tilgjengelige *orto*-posisjoner til hydroksylgruppen kan by på utfordringer for *orto*-formyleringen med tanke på regioselektivitet.

1.2. Naturstoffer

1.2.1. Primære og sekundære metabolitter

Kjemiske stoffer som produseres av levende organismer kalles naturstoffer ¹⁰. For at en organisme skal kunne overleve og opprettholde sin biologiske funksjon er den avhengig av å biosyntetisere en rekke naturstoffer i deres metabolisme. Syntese av slike naturstoffer blir katalysert av ulike typer enzymer.

Naturstoffer kan karakteriseres som enten primær metabolitt eller sekundær metabolitt, avhengig av om de er involvert i primær eller sekundær metabolisme. Primær metabolisme inkluderer biosyntese av fundamentale naturstoffer som er å finne i alle levende organismer. Dette er naturstoffer som er viktig for vekst, utvikling og reproduksjon hos organismen, med andre ord prosesser som er essensiell og er tilnærmet like for alle levende organismer. Slike naturstoffer er typisk fett, karbohydrater, proteiner og nukleinsyrer. Sekundær metabolisme inkluderer metabolitter som eksisterer i kun én type organisme eller i en avgrenset gruppe organismer. Funksjonen til mange sekundære metabolitter er ikke kjent, men de har høyst sannsynlig en vital funksjon knyttet til organismens velvære. Eksempler er produksjon av giftige stoffer for beskyttelse mot andre organismer, eller produksjon av fargestoffer for å tiltrekke seg andre organismer. Blant sekundære metabolitter finner vi flere naturstoffer som er farmakologisk aktive. Eksempelvis har mange spiselige planter i hundrevis av år blitt brukt i folkemedisin, lenge før noen var klar over hva et naturstoff var. Det finnes utallige naturstoffer med en biologisk aktivitet som kan utnyttes i legemidler ¹⁰. Figur 1.6 presenterer en rekke naturstoffer, både primære og sekundære metabolitter.

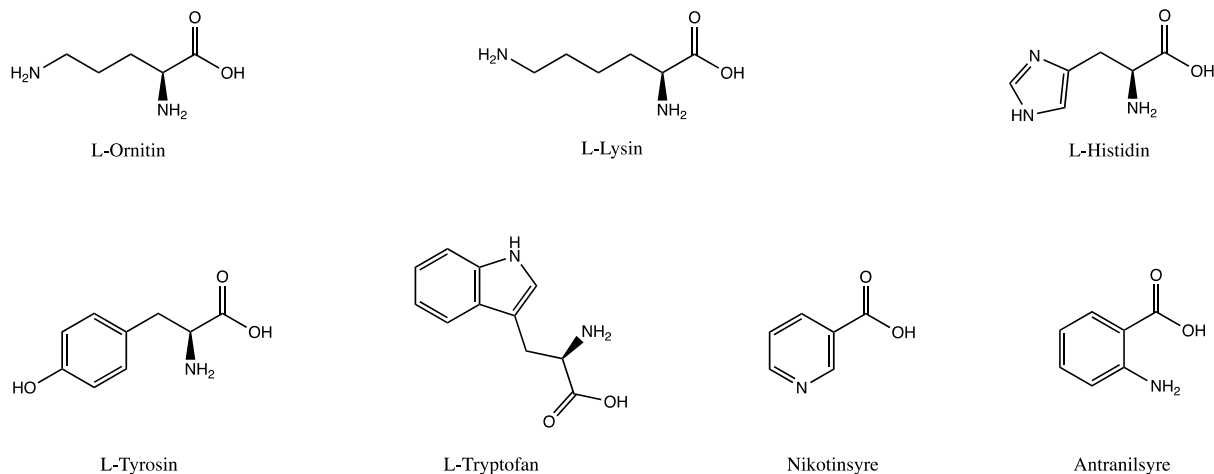


Figur 1.6: Eksempler på primære metabolitter (øverste rekke) og sekundære metabolitter (nederste rekke).

1.2.2. Alkaloider

Alkaloider er en fellesbetegnelse på nitrogenholdige naturstoffer, og de har vanligvis et heterosyklisk system. Nitrogenatomene har opphav fra et utvalg aminosyrer, se figur 1.7. Det er vanlig at store deler av karbonskjelettet fra aminosyren også beholdes når et alkaloid biosyntetiseres. De fleste alkaloidene er funnet i planter, men er også funnet i andre organismer. Alkaloider er ofte basiske som følge av at de inneholder minst ett nitrogenatom, i

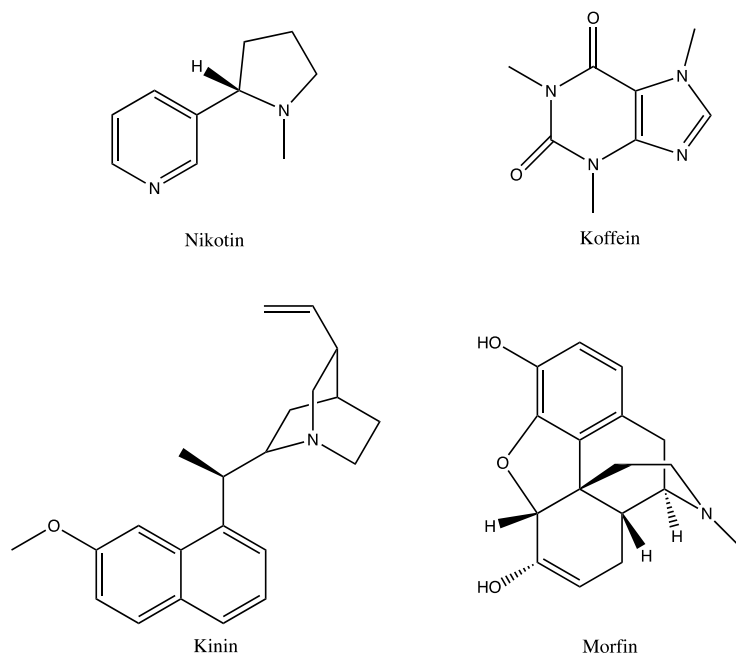
form av primære, sekundære eller tertiære aminer. Grad av basisitet varierer stort, da dette er avhengig av strukturen, tilstedeværelse og plasseringen av andre funksjonelle grupper. Det er dessuten velkjent at mange alkaloider er giftige ¹¹.



Figur 1.7: Aminosyrer som kan være byggesteiner for alkaloid forbindelser.

Alkaloider har sentralstimulerende egenskaper som i stor grad benyttes i legemiddelindustrien. De utøver med andre ord en stimulerende effekt på sentralnervesystemet. Noen produkter er lett tilgjengelig på markedet mens andre er begrenset til kun medisinsk bruk. Eksempler på egenskaper hos alkaloider kan være antiinflammatoriske, smertelindrende, nevrofarmalogiske og noen brukes også i kreftmedisiner ¹².

Eksempler på lett tilgjengelige produkter er blant annet alkaloidet nikotin fra tobakk og alkaloidet koffein som befinner seg i blant annet kaffe og te, se figur 1.7. Produkter som er rettet mot medisinsk bruk er for eksempel alkaloidet kinin som tidligere ble brukt som medisin mot malaria. Morfin er et annet alkaloid, som er et sterkt smertelindrende middel. Strukturen til kinin og morfin er også vist i figur 1.8.

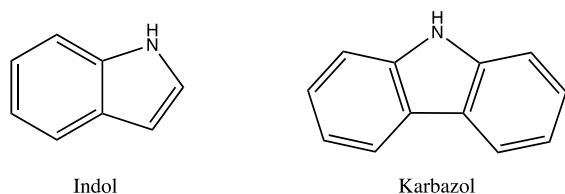


Figur 1.8: Kjemisk struktur til alkaloidene nikotin, koffein, kinin og morfin.

Flere alkaloider har en avhengighetsskapende effekt, eksempelvis rusmidler, og kan bringe med seg en rekke uheldige bivirkninger, spesielt ved bruk over lengre tid. Følgende er det viktig at slike legemidler blir brukt med fornuft og begrensninger ¹³.

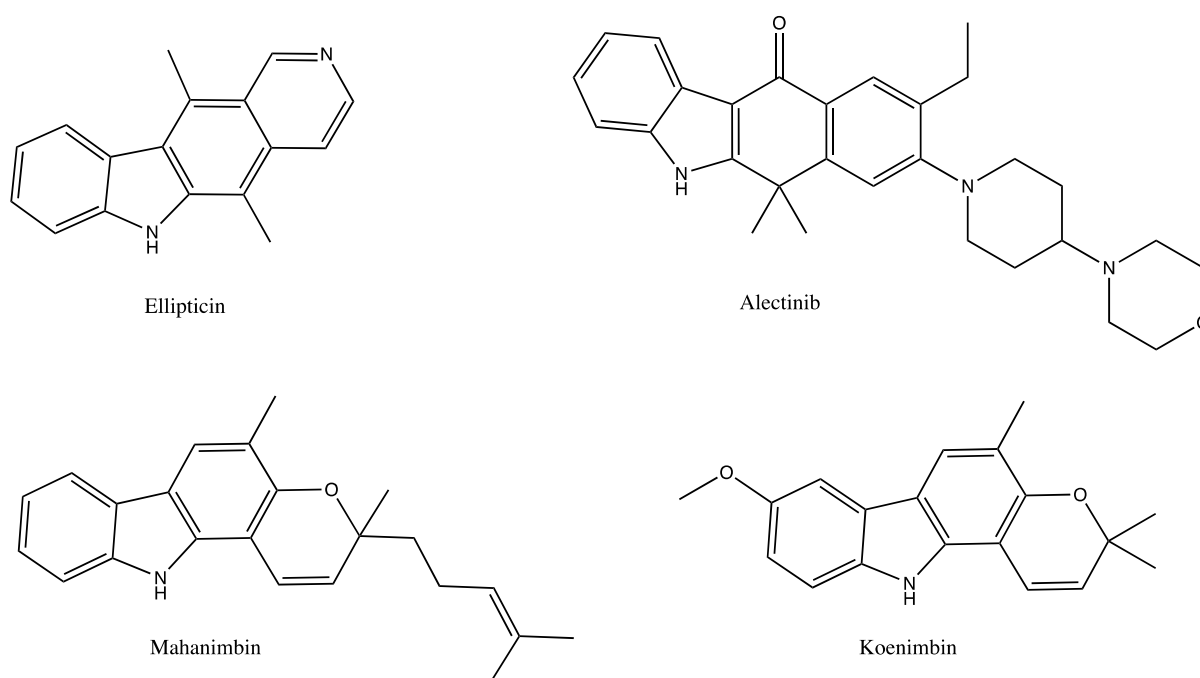
1.2.3. Karbazol-alkaloider

Innledningsvis ble det snakket om funn av karbazol-alkaloider i frukten *C. Lansium*. Disse alkaloidene har en et karbazol-enhet som basis i sin struktur, vist i figur 1.6. Et karbazol-alkaloid er en triysyklisk, aromatisk hydrokarbon. På hver side av en femring er det plassert to aromatiske seksringer. I femringen er det plassert et nitrogen atom på en slik måte at elektronparet tilhørende nitrogenet blir en del av det aromatiske systemet. Dette resulterer i et stort system av delokaliserte elektroner, følgende er karbazoler svakt basiske. Karbazolstrukturen har opphav i alkaloidet indol, som kun har én aromatisk seksring på femringen ¹⁴. Strukturen til indol og karbazol er vist i 1.9.



Figur 1.9: Strukturen til 1H-indol og 9H-karbazole.

En rekke karbazol-alkaloider har nylig blitt autorisert som kreftlegemiddel for behandling av flere kreftsykdommer. Blant disse er alkaloidene ellepticin og alectinib, strukturen til disse er vist i figur 1.10. Den vanligste kreftbehandlingen som benyttes i dag er bruk av kjemoterapi. Bruk av kjemoterapi har sine ulemper ved at behandlingen medfører flere alvorlige bivirkninger, i tillegg til at kreftceller har utviklet resistens mot legemidlene som benyttes. Utvikling av nye legemidler som ikke medfører disse ulempene er derfor av stor interesse i forskning. Karbazol-alkaloider fra familien *Rutaceae* har vist antikreft egenskaper, eksempelvis interferering med topoisomeraser og telomeraser, inhibering av estrogen reseptorer og en rekke kinaser, samt at de kan interkalere med DNA. Pyranokarbazol-alkaloider som for eksempel mahanimbin og koenimbin har vist antikreft egenskaper ¹⁵. Strukturen til disse er også vist i figur 1.10.



Figur 1.10: Karbazol-alkaloider som blir benyttet som kreftlegemidler (øverst) og pyranokarbazol-alkaloider som har vist antikreft egenskaper (nederst).

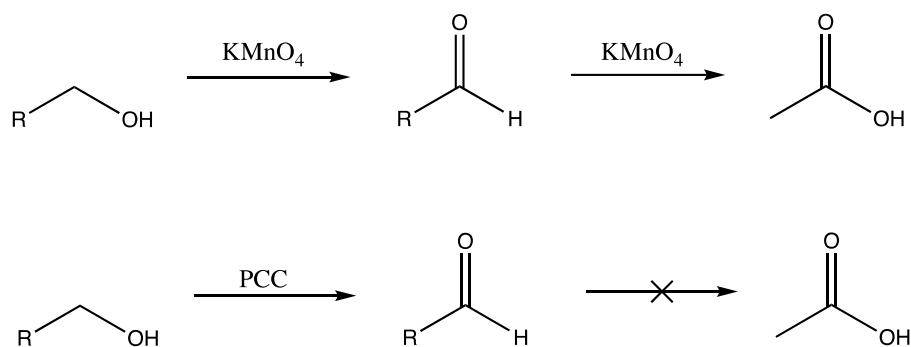
1.3. Kjemisk bakgrunn

1.3.1. Kjemoselektivitet

Kjemoselektivitet beskriver et reagens preferanse til å reagere med én funksjonell gruppe i molekylet fremfor en annen funksjonell gruppe i det samme molekylet. Reagenset vil selektivt reagere med én funksjonell gruppe så lenge denne funksjonelle gruppen er tilgjengelig under de rette betingelsene. Eksempelvis vil sure og basiske betingelser kunne

endre kjemoselektiviteten. Derfor er det viktig å vurdere hvilke funksjonelle grupper som vil reagere med et gitt reagens når det jobbes med komplekse molekyler ¹⁶.

Et godt eksempel er kjemoselektivitet i oksidasjonsreaksjoner, der ulike oksidasjonsmidler er kjemoselektive for ulike funksjonelle grupper. For eksempel er ozon et oksidasjonsmiddel som er kjemoselektiv for C=C dobbeltbindinger. Krom(VI) eller mangan(VII) baserte forbindelser er gode oksiderende midler som er kjemiselektive for hydroksylgrupper og/eller karbonylgrupper. Oksidasjonsmiddelet kaliumpermanganat er et sterkt oksidasjonsmiddel og vil kunne oksidere en primær alkohol til et aldehyd, og deretter videre til en karboksylsyre. Ved å bruke et mildere oksidasjonsmiddel, eksempelvis pyridin klorkromat (PCC) under vannfrie betingelser, så vil ikke en videre oksidasjon til karboksylsyre forekomme, se skjema 1.1.



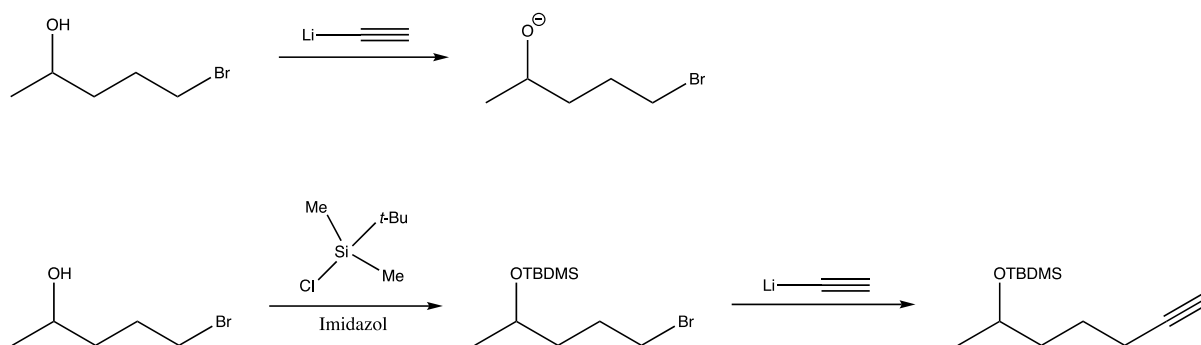
Skjema 1.1: Primær alkohol reagerer med et sterkt oksidasjonsmiddel (øverst) og et mildt oksidasjonsmiddel (nederst).

Reaktiviteten til de funksjonelle gruppene er en avgjørende faktor for kjemoselektiviteten til et reagens. Blant de funksjonelle gruppene er aldehyder og ketoner mer reaktive enn karboksylsyrer og amider. Hydroksyl grupper er meget reaktive som følge av høy polaritet, og aminer har varierende reaktivitet på grunn av sin basiske karakter. I tilfeller der du vil at en mindre reaktiv gruppe skal reagere fremfor den mer reaktive gruppen(ene) er det vanlig å benytte seg av beskyttelsesgrupper ¹⁶.

1.3.2. Beskyttelsesgrupper

Beskyttelsesgrupper blir hyppig brukt i syntese, og er et nyttig verktøy for å maskere reaktive grupper i et molekyl slik at den ikke vil reagere med reagenset. Skjema 1.2 viser et eksempel på hvordan kjemoselektivitet endrer seg når hydroksylgruppen er bundet til en beskyttelsesgruppe. En alkylering av en sterk base, her vist med litium acetylid, med 5-

brompentan-2-ol vil ikke skje om en fri hydroksylgruppe er til stede. Basen vil ha kjemoselektivitet for hydroksylgruppen og vil deprotonere den. Om hydroksygruppen derimot er maskert som en beskyttelsesgruppe, her vist med *tert*-butyldimetylsilyl (TBDMS), så vil alkylering skje ¹⁶.

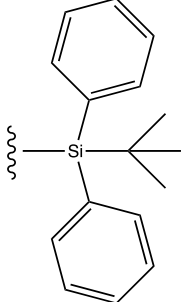
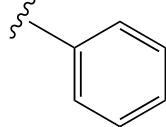
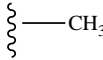
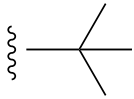
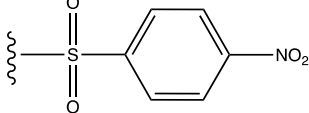
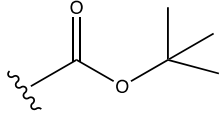
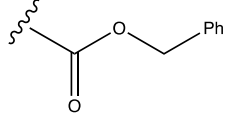


Skjema 1.2: Reaksjon mellom et litium acetylid og 5-brompentan-2-ol uten beskyttelsesgruppe (øverst) og med beskyttelsesgruppe (nederst).

En egnet beskyttelsesgruppe skal være enkel å sette på, den skal ikke reagere med andre reagenser underveis, og den skal være lett å ta av uten at andre deler av molekylet reagerer og/eller dekomponerer. Om det skal brukes en sterk base underveis så må beskyttelsesgruppen være stabil mot baser. Skal påfølgende reaksjoner foregå under milde forhold vil behovet for en beskyttelsesgruppe som sitter ekstra godt reduseres, og følgende vil det være fornuftig å velge en beskyttelsesgruppe som er lett å ta av. Ulempen med beskyttelsesgrupper er at det introduserer to ekstra trinn i syntesen, som er både tidkrevende, medfører større forbruk av kjemikalier og reduserer utbytte ¹⁶. En oversikt over nyttige og mye brukte beskyttelsesgrupper er vist i tabell 1.

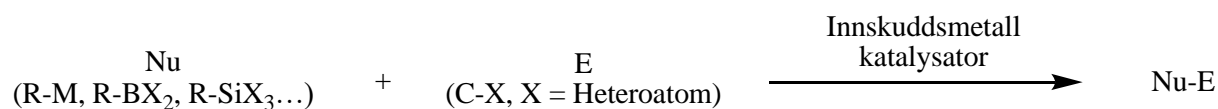
Tabell 1.1: Oversikt over ulike beskyttelsesgrupper og betingelser som kreves for beskyttelse og avbeskyttelse for en rekke funksjonelle grupper ¹⁶.

Beskyttelsesgruppe	Struktur	Beskytter	Beskyttelse ved bruk av	Avbeskyttelse ved bruk av
Trimetylsilyl (TMS) eter		Alkoholer	Base	H ⁺ , H ₂ O eller F ⁻
TBDMS eter		Alkoholer	Base Eks. DMAP, TEA	H ⁺ , H ₂ O eller F ⁻ Eks. TBAF

<i>tert</i>-Butyldifenylsilyl (TBDPS) eter		Alkoholer	Base Eks. Imidazole	H ⁺ , H ₂ O eller F ⁻ Eks. NaH
Benzyl eter		Alkoholer	NaH, BnBr	H ₂ , Pd/C, eller HBr
Metyl eter		Fenoler	NaH, MeI, eller (MeO) ₂ SO ₂	BBr ₃ , HBr, HI, Me ₃ SiI
<i>t</i>-butyl ester		Karboksylsyrer	Isobuten, H ⁺	Sterk syre
<i>p</i>-nitrobenzensulfonyl (<i>p</i>-nosyl)		Aminer	Sterk base Eks. NaH	PhSH, base ¹⁷
T-Boc (OCOt-Bu)		Aminer	(<i>t</i> -BuOCO) ₂ O, base	H ⁺ , H ₂ O
Cbz (Z) (OCOBn)		Aminer	BnOCOCl, base	HBr, AcOH, eller H ₂ , Pd

1.3.3. Krysskoblingsreaksjoner

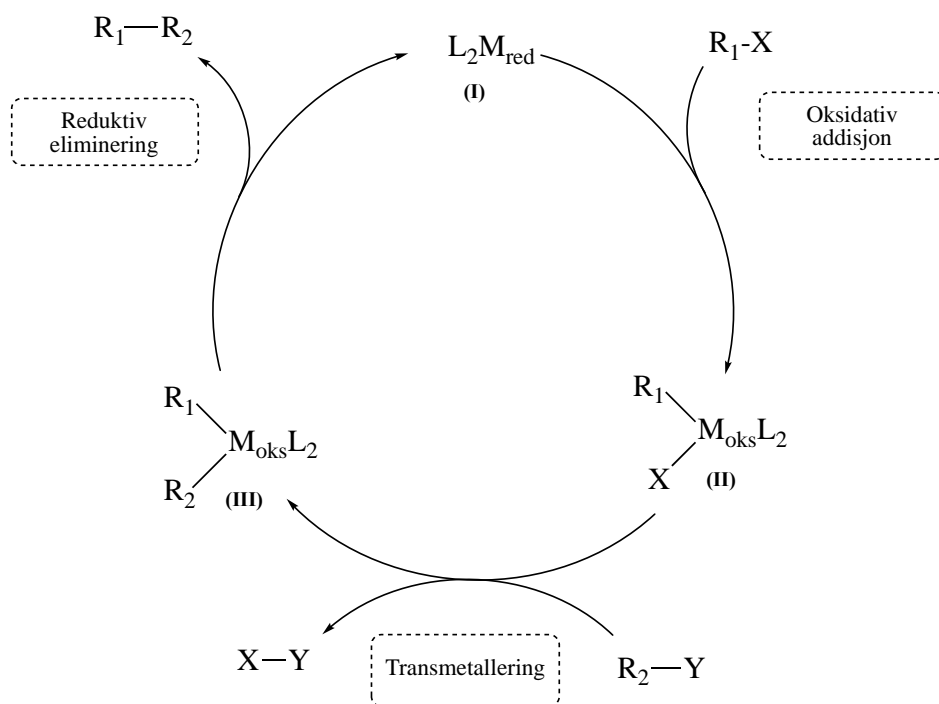
En krysskoblingsreaksjon er en reaksjon der to molekyler blir koblet sammen ved hjelp av et innskuddsmetall som katalysator. Bindingen som dannes er enten en C-C binding eller en C-heteroatom binding. Den ene koblingspartneren må inneholde et elektrofilt karbon bundet til et heteroatom. Ofte er dette et halid. Den andre koblingspartneren inneholder et nukleofilt karbon, og er vanligvis et organometall. Katalysatorer som er vanlige å bruke i krysskoblingsreaksjoner er blant annet palladium, nikkel, jern og kobber ¹⁸. En generell krysskoblingsreaksjon er vist i skjema 1.3.



Skjema 1.3: Generell krysskoblingsreaksjon mellom en nukleofil og en elektrofил ¹⁹.

Siden 1970-tallet har en rekke forskere rapportert forskning på flere krysskoblingssystemer med ulike koblingspartnere og katalysesystemer av metaller og ligander. Suksessfulle resultater knyttet til Pd-katalyserte krysskoblinger ble rapportert av forskerne R. F. Heck, A Suzuki og E.-i. Negishi, og for dette ble de tildelt Nobelprisen i kjemi i 2010 ²⁰.

Mekanismen til en generell C-C krysskoblingsreaksjon er vist i skjema 1.4. En oversikt over ulike koblingsreaksjoner og deres koblingspartnere (R_1 , R_2 og Y) er vist i tabell 1.2.



Skjema 1.4: Mekanisme for en generell C-C krysskoblingsreaksjon ²¹.

Tabell 1.2: Eksempler på en rekke koblingspartnere som brukes i krysskoblingsreaksjoner ²¹.

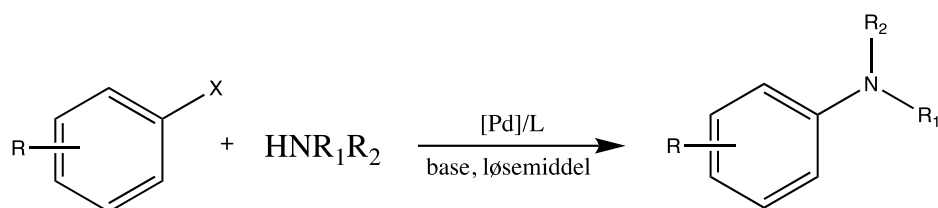
Type krysskobling	Y	R_1	R_2
Suzuki	$B(OH)_2$	Alkyl, alkenyl, alkynyl	Alkyl, alkenyl, alkynyl
Kumada	MgBr	Alkenyl, aryl	Alkyl, alkenyl, aryl
Negishi	ZnBr	Alkyl, alkenyl, aryl,...	Alkenyl, aryl,...
Stille	$Sn(Bu)_3$	Alkenyl, aryl, allyl,...	Alkyl, alkenyl, aryl, alkynyl
Hiyama	SiF_3	Alkyl, aryl	Aryl, alkenyl, alkynyl

Av skjema 1.4 er det vist at mekanismen er tredelt. I (I) har vi et redusert overgangsmetall (M) bundet til elektronrike ligander (L). Dette er katalysatorsystemet. Addisjon av molekylet med et elektrofilet karbon bundet til et heterotom (X) til metallkatalysatoren gir det aktiverte

komplekset vist i (II). Deretter skjer det en transmetallering, der den utgående gruppen, X, og gruppen med det nukleofile karbonet i organometallet (R_2-Y) bytter plass. Dette gir komplekset vist i (III). Til slutt skjer det en reduktiv eliminering, der C-C bindingen dannes og katalysatoren går tilbake til sin reduserte tilstand (I). Flere krysskoblingsreaksjoner bruker også base for å optimalisere reaksjonsbetingelser. For Suzuki-Miyara krysskobling er tilstedeværelse av base avgjørende for å oppnå høye utbytter, da basen aktiverer borsubstituenten slik at den får økt nukleofil karakter ¹⁸.

1.3.4. Buchwald-Hartwig aminering

Buchwald-Hartwig aminering er i dag en veletablert krysskoblingsreaksjon som regnes som den viktigste metoden for dannelse av C-N bånd. Skjema 1.5 viser en generell Buchwald-Hartwig aminering, der X = Cl, I, Br eller OTf ²².

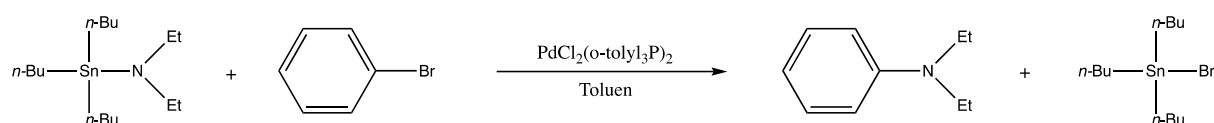


Skjema 1.5 :Pd-katalysert Buchwald-Hartwig aminering ved bruk av ligand og base ²².

Reaksjonen er en palladium-katalysert krysskobling mellom arylhalider og aminer, med en ikke-nukleofil base til stede. I mange naturprodukter er C-N bånd sterkt representert, følgelig er denne reaksjonen mye anvendt i organisk syntese. I tiden etter at Buchwald ^{23, 24} og Hartwig ²⁵ gjorde sine oppdagelser på midten av 90-tallet har anvendelsen av reaksjonen vokst i omfang med tanke på katalysesystemer, reaksjonsbetingelser og koblingspartnere. ²²

Syntese av C-N ble utført lenge før 90-tallet – enten ved å utføre nukleofile aromatiske substitusjoner eller gjennom krysskoblinger ved bruk av kobber som katalysator. Førstnevnte krever at det befinner seg en sterkt aktiverende elektrontiltrekkende gruppe på det aromatiske substratet ²⁶. Krysskoblingsreaksjoner som benyttet kobberkatalyse ble utviklet av Goldberg ²⁷ og Ullmann ²⁸ på tidlig 1900-tallet. Disse publikasjonene beskriver substitusjon mellom aminer og arylhalider med støkiometriske mengder kobber til stede. Disse metodene hadde sine ulemper i form av begrenset omfang av egnede substrater, lange reaksjonstider som krevde høye temperaturer, bruk av giftige løsemidler og høyt forbruk av kobber.

I 1983 utviklet Migita og medarbeidere ²⁹ en ny metode for dannelse av C-N bånd. Ved bruk av ulike palladium-komplekser av P(o-tolyl)₃ som katalysesystem ble arylaminer dannet fra arylbromider og tinnamid reagenser, se skjema 1.6. Skjema 1.6 viser reaksjonen som ga høyest utbytte (87%), der arylbromidet ikke har andre substituenten. Bruk av p-metyl som substituent ga også høye utbytter (80%), mens andre substituenten ga moderate (m-metyl, p-Cl, p-MeO som substituenten) eller lave utbytter (blant disse o-Me og p-O₂N som substituenten). Arylhalider (Br, Cl eller I) uten substituenten med andre katalysatorsystem enn det som er presentert i skjema 1.6 ga lave eller ingen utbytter. Omfanget av substrater som ga høye eller moderate utbytter var derfor begrenset ²⁹.



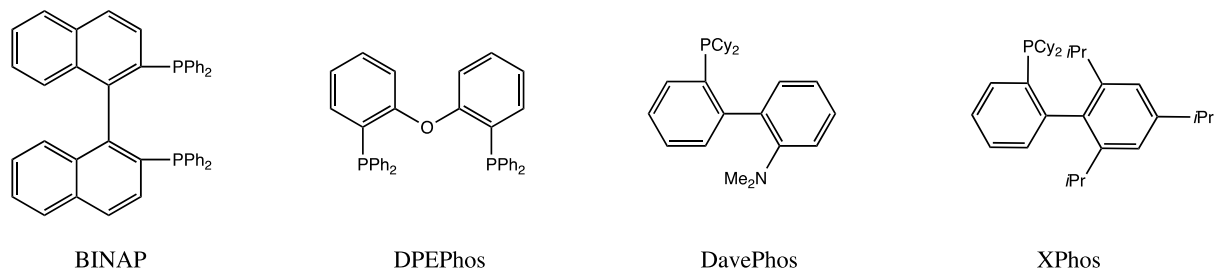
Skjema 1.6: Pd-katalysert aminering utviklet av Migita og medarbeidere ²⁹.

Migita og medarbeidere presenterte også en mulig mekanisme for amineringen bestående av oksidativ addisjon, transmetallering og reduktiv eliminering. Likevel var en forståelse av detaljene ikke kjent ²⁹. Det var derfor et stort gjennombrudd da Buchwald, Hartwig og deres grupper i 1994 klarte å kartlegge en dypere forståelse av mekanismen bak metoden til Migita og medarbeidere, der metoden ble både effektivisert og forbedret med hensyn på økt omfang av substrater, katalysesystemer og tinnamid reagenser. Det ble rapportert at en rekke tinnamid reagenser, under Pd-katalyse, reagerte med arylbromider med enten elektrontiltrekkende eller elektrondonerende grupper ²³.

Året etter presenterte Buchwald og medarbeidere en forbedret metode. Bruken av giftige tinn reagenser i stor skala var uheldig selv om metoden ble ansett som effektiv, samt at reaksjonstidene var lange. Det var også ønskelig at metoden kunne anvendes på alifatiske primære aminer, noe som hittil ikke hadde gitt resultater. Buchwald og medarbeidere fant ut at arylbromider reagerte effektivt med aminer med natrium *tert*-butoksid (NaOt-Bu) til stede, under Pd-katalyse. Dette gjaldt både primære og sekundære aminer ²⁴. På bakgrunn av disse oppdagelsene har denne reaksjonen fått navnet Buchwald-Hartwig aminering.

Siden disse publikasjonene har Buchwald-Hartwig aminering blitt utført med mange ulike koblingspartner av aminer og aromatiske hydrokarboner, ved bruk av ulike typer katalysesystemer av palladium og ligander med en base til stede ²². Det eksisterer i dag ulike

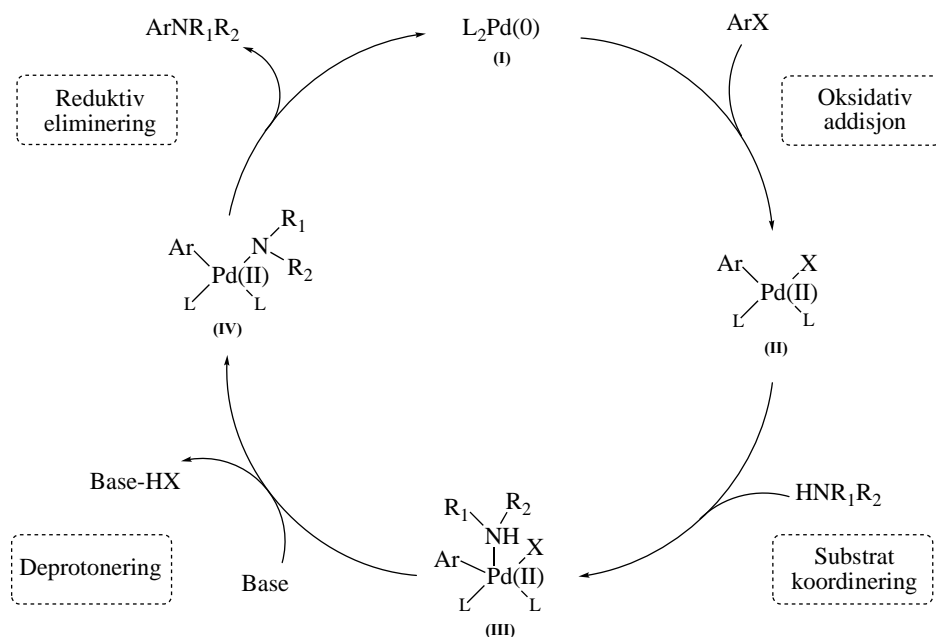
typer ligander som kan brukes i katalysesystemet. Blant disse er blant annet aromatiske bifosfin-ligander (eksempelvis BINAP og POP-type DPEPhos) og aromatiske monofosfin-ligander (eksempelvis XPhos og Davephos), se figur 1.11, ²².



Figur 1.11: Struktur til utvalgte ligander.

Buchwald og medarbeidere syntetiserte blant annet DavePhos og brukte den i Pd-katalysert C-N kobling reaksjonen, noe som viste seg å gi en meget aktiv katalysator for aminering av arylbromider og arylklorider. Det ble diskutert om den oksidative addisjonen var det ratebegrensende trinnet i mekanismen. Følgende kom ideen om å syntetisere elektronrike bidentate fosfine ligander som kunne undersøkes. Ved bruk av disse ligandene ble katalysesystemet sterkt aktivert, reaksjoner gikk ved 25-100°C, og utbyttene ble høye, 80%>, for flere koblingspartnere. Dette katalyse systemet ble også testet på danning av C-C bånd for å se om dette ga lignende resultater, spesifikt rettet mot Suzuki krysskoblinger, da denne krysskoblingen er mindre effektiv om arylhalidet ikke er i besittelse av en elektron-tiltrekkende gruppe. Det viste seg at katalysesystemet, sammen med CsF i dioksan, også ga gode resultater for flere varianter av Suzukikoblinger ³⁰.

Mekanismen til en generell Buchwald-Hartwig aminering med L₂Pd katalysesystem er vist i skjema 1.7. Basen kan eksempelvis være NaOt-Bu eller litium bis(trimetylsilyl)amid (LiHMDS). Det er viktig at basen er svake nukleofiler slik at det begrenser reaktiviteten. Av den grunn brukes bulkete baser som gir sterisk hindring.



Skjema 1.7: Mekanismen til en L_2Pd -katalysert C-N krysskobling reaksjon, ²⁶.

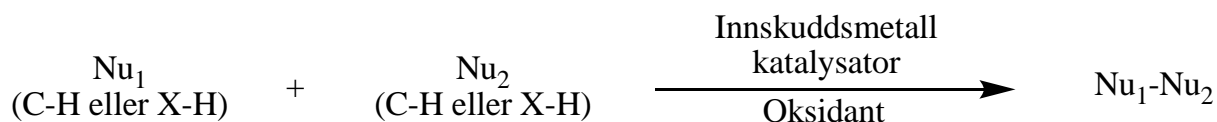
Mekanismen tar utgangspunkt i et metallkompleks bestående av Pd(0) tilknyttet to ligander (trinn I), eksempelvis DavePhos. Gjennom oksidativ addisjon av arylhalidet til Pd(0) blir det dannet et aktivert Pd(II) kompleks (trinn II). Deretter vil aminet utføre nukleofilt angrep på Pd(II) og danne et intermediat (trinn III), der basen favoriserer substitusjonen mellom aminet og X samtidig som den deprotonerer aminet. Komplekset (trinn IV) vil til slutt gjennomgå reduktiv eliminering. Dette vil gi produktet som et arylamin, i tillegg til at Pd(0) blir gjendannet.

Flere av ligandene som ble utviklet av gruppene Buchwald og Hartwig er i dag kommersielt tilgjengelig. En artikkel publisert av Buchwald gir en oversikt over flere syntetiserte biaryl fosfine ligander, samt foretrukket applikasjon med hensyn på reaksjonsbetingelser og selektivitet ³¹.

Fram til i dag har Buchwald-Hartwig aminering gjort det mulig å utføre C-N krysskoblinger med store variasjoner i koblingspartnere. Omfattende forskning har bidratt til optimaliseringer, spesielt rettet mot bruk av mindre mengde metallkatalysatorer og lavere reaksjonstemperaturer. Med andre ord kan Buchwald-Hartwig aminering regnes som en svært robust og anvendelig metode i organisk syntese ²⁶.

1.3.5. Oksidativ krysskobling

Oksidativ krysskobling er en krysskobling som skiller seg fra klassisk krysskobling. I klassisk krysskobling, som vist i skjema 1.3, vil koblingen skje mellom en et nukleofilt senter på et molekyl og et elektrofilt senter på et annet molekyl. Disse nukleofile sentrene kan være karbon, nitrogen, oksygen eller andre. De aller fleste kjemiske reaksjonene tar utgangspunkt i en kobling mellom en nukleofil og en elektrofil, som er en elektronøytral prosess. I en oksidativ krysskobling er det derimot to nukleofile sentre som blir koblet sammen. Derfor må en oksidant være involvert i reaksjonen for å holde prosessen elektronøytral, noe den gjøre ved at den fanger to elektroner fra reaktantene ¹⁹. Skjema 1.8 viser en generell oksidativ krysskoblingsreaksjon.



Skjema 1.8: Generell oksidativ krysskoblingsreaksjon mellom to nukleofile senter ¹⁹.

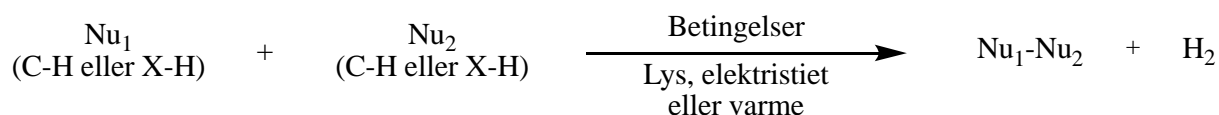
Som følge av omfattende forskning innenfor klassisk krysskobling har det blitt trukket frem flere begrensinger ved slike krysskoblinger. Følgende har oksidativ krysskobling gradvis vokst fram som et passende alternativ, da den følger en annen mekanisme som ikke vil gi samme begrensinger som klassisk krysskobling. Substratene som vanligvis brukes i klassiske krysskobler, organiske halider og organometaller, er ikke alltid lett tilgjengelige. Derfor vil det, før selve krysskoblingen, ofte være nødvendig å lage substratene gjennom prefunksjonalisering av en reagens som er kommersielt tilgjengelig. Ved funksjonalisering oppnås kjemiske egenskaper, en aktivering av substratet, som er nødvendig for at krysskoblingen skal skje. En slik funksjonalisering kan også bestå av mer enn ett trinn, noe som koster både tid, energi, og forbruk av reagenser. I en oksidativ krysskobling, som involverer C-H/X-H aktivering, vil ikke prefunksjonalisering være nødvendig, da egnede substrater i større grad er kommersielt tilgjengelige. Da behovet for prefunksjonalisering og bruk av organometaller ikke er til stede, så har oksidativ krysskobling potensialet til å bli et mer miljøvennlig alternativ innen krysskobling som følge av mindre kjemisk avfall ³².

Oksidativ krysskobling har også sine begrensninger. Det er først og fremst en fordel at det ikke er behov for prefunksjonalisering, men det kan gi begrensninger relatert til robustheten til funksjonelle grupper. I tillegg kan konkurrerende C-H bindinger påvirke

regioselektiviteten, og da oppstår behovet for å ha en dirigerende gruppe for å oppnå ønsket selektivitet ¹⁹.

Oksidanten i en oksidativ krysskobling kan være ekstern eller intern, og den kan være metallbasert eller ikke-metallbasert. Eksempler på de vanligste metallbaserte oksidantene er kobber(II)acetat ($[\text{Cu}(\text{OAc})_2]_2$) og sølvsalter (AgOAc , Ag_2O , Ag_2CO_3). En kombinasjon av disse kan også brukes i samme krysskobling. Radikale forløpere, benzoquinon og oksygen er eksempler på ikke-metallbaserte oksidanter. En ulempe med å bruke eksterne oksidanter er at de ofte produserer reduserte biprodukter som må samles opp og elimineres. Unntaket er når oksygen blir brukt som ekstern oksidant, da biproduktet er vann ¹⁹.

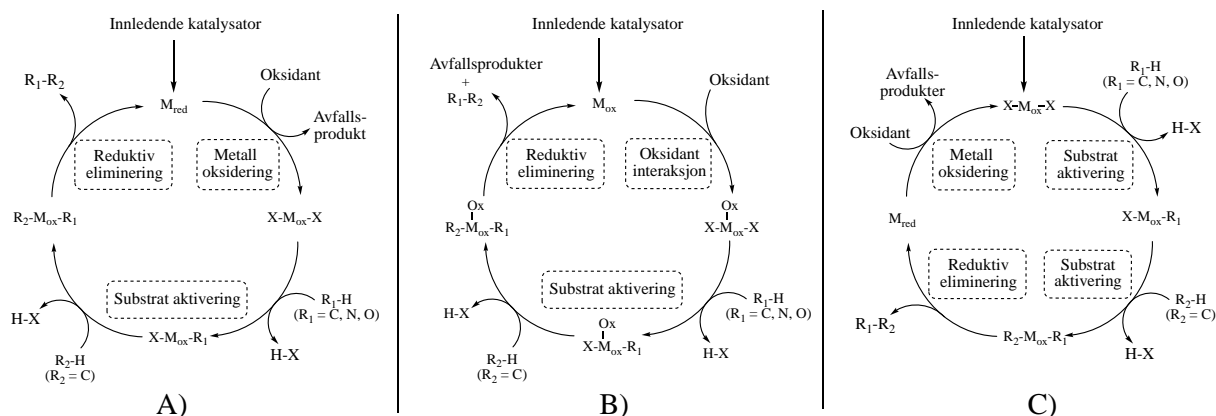
Det har blitt utviklet metoder for oksidativ krysskobling, uten bruk av ekstern oksidant, der hydrogengass er det eneste biproduktet. Aktivering av C-H/X-H bånd kan også skje ved fotokjemisk og elektrokjemisk oksidering, der det ofte ikke er behov for et overgangsmetall som katalysator, se skjema 1.9. Hydrogengass er regnet som en kilde til grønn energi, et forskningsområde som vokser i størrelse som følge av økt søkelys mot miljøvennlige energikilder. Det å kunne utnytte ulike systemer i oksidative krysskoblinger til å frigjøre hydrogengass vil være en miljøvennlig syntese strategi som høyst sannsynlig vil utvikles i fremtidig forskning ³².



Skjema 1.9: Viser oksidativ krysskobling med hydrogengassutvikling som biprodukt ³².

Den fulle forståelsen bak mekanismen i oksidativ krysskobling er ikke komplett, og den katalytiske syklusen er komplisert. Det er vanskelig å si med sikkerhet hvor i syklusen oksidanten vil utspille sin rolle, følgende vil det være vanskelig å si spesifikt hvilken rolle oksidanten har. Beregninger ved bruk av tetthetsfunksjon teori er brukt for å gi et bilde av mekanismen. Det virker sannsynlig at ulike oksidanter, ekstern/intern eller metallbasert/ikke-metallbasert, har ulike roller i mekanismen. Eksempelvis ser det ut til at bruk av interne oksidanter i enkelte systemer kan påvirke både kjemoselektivitet og regioselektivitet ¹⁹.

Det er foreslått tre ulike sykluser, der det er rollen til oksidanten som varierer, se skjema 1.10.



Skjema 1.10: Viser tre foreslåtte sykluser for oksidativ krysskobling ¹⁹.

Syklusene A)-C) illustrerer tre ulike sykluser som kan beskrive oksidativ krysskobling.

Trinnene for substrat aktivering og reduktiv eliminering gjelder alle syklusene. Det er derimot rollen til oksidanten som varierer.

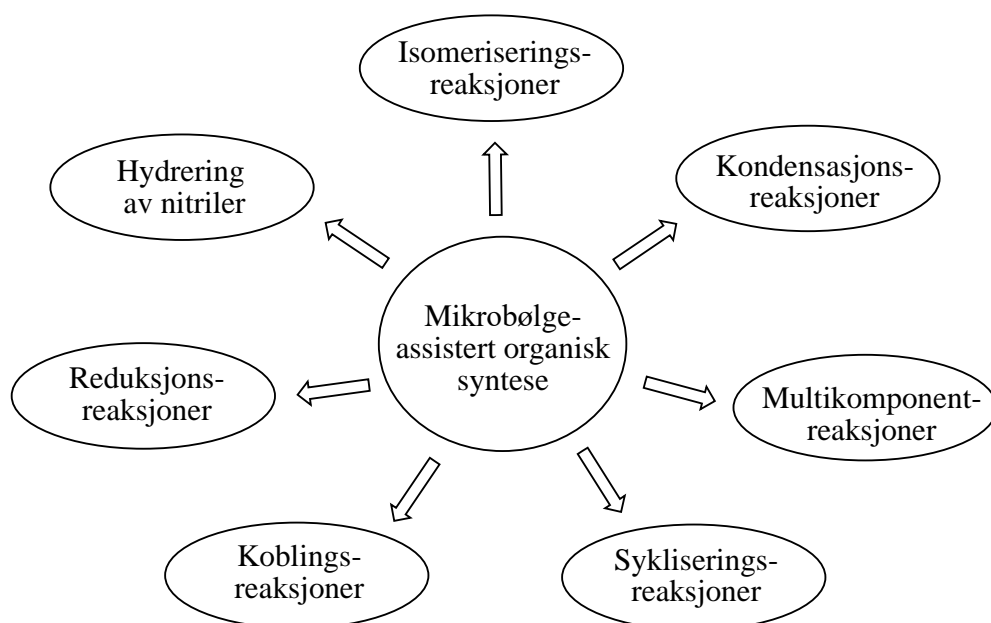
I syklus A) blir den innledende katalysatoren (M_{red}) aktivert av oksidanten (X) ved at den går fra redusert tilstand til oksidert tilstand (M_{ox}). I oksidert tilstand vil katalysator komplekset ($X-M_{ox}-X$) reagere med substratene i to omganger, der oksidanten (X) vil være elektronakseptor og fange hydrogenene fra substratene. Ved reduktiv eliminering vil koblingen mellom substratene skje når katalysatoren går tilbake til sin reduserte form. Dette gir produktet R_1-R_2 . I syklus B) vil den innledende katalysatoren være på oksidert form (M_{ox}). Her vil oksidanten ha en dobbeltrolle, der den fungerer både som elektronakseptor (X) og som ko-katalysator (Ox). Oksidanten aktiverer med andre ord ikke katalysatoren ved metall oksidasjon, men den aktiverer komplekset ved at den deltar direkte i hele prosessen. Det virker sannsynlig at rollen til interne oksidanter følger prosessen i B). I syklus C) vil oksidantens rolle være å regenerere den innledende katalysatoren ($X-M_{ox}-X$) etter endt reaksjon ved reduktiv eliminering. Dette er prosessen som i størst grad har blitt foreslått for oksidativ krysskobling. Grunnen til det er fordi den følger samme mekanisme som klassisk krysskobling med kun et ekstra trinn, noe som forenkler mekanismen betraktelig. Likevel vil en slik mekanisme ikke gi noen forklaring på hvorfor oksidanten ser ut til å påvirke kjemoselektivitet og regioselektivitet for noen reaksjoner ¹⁹.

1.3.6. Mikrobølgeassistert organisk syntese

Det eksisterer en rekke metoder for å tilføre varme til kjemiske reaksjoner, deriblant bruk av varmemantler, bunsenbrenner, oljebad og varmeplater. Dette er regnet som tradisjonelle metoder for oppvarming, men de siste tiårene har oppvarming ved bruk av mikrobølger blitt mer utbredt. I dag er denne metoden kjent som mikrobølgeassistert organisk syntese (MAOS).

De første publikasjonene om bruk av mikrobølger i organisk syntese ble utgitt i 1986 av Gedye med medarbeidere³³ og Giguere med medarbeidere³⁴. Utover 90-tallet og tidlig 2000-tallet har det blitt utviklet flere optimaliseringer ved bruk av mikrobølger, noe som har resultert i en rekke publikasjoner. Disse har avdekket mange fordeler ved å bruke mikrobølger fremfor tradisjonelle oppvarmingsmetoder. Bruk av mikrobølger viser seg å gi økte utbytter, redusert reaksjonstid og økt renhet på råoljen, noe som forenkler videre opparbeiding av råoljen. Slike fordeler gjør det enklere å optimalisere reaksjonsbetingelse på kortere tid, i tillegg til at høye utbytter og renhet i råoljen gjør resultater etter opparbeiding mer troverdig selv om reaksjonen er utført på svært liten skala. Da vil ikke økt og hyppigere testing av reaksjoner i mikrobølgeovn resultere i at mye startmateriale går tapt³⁵.

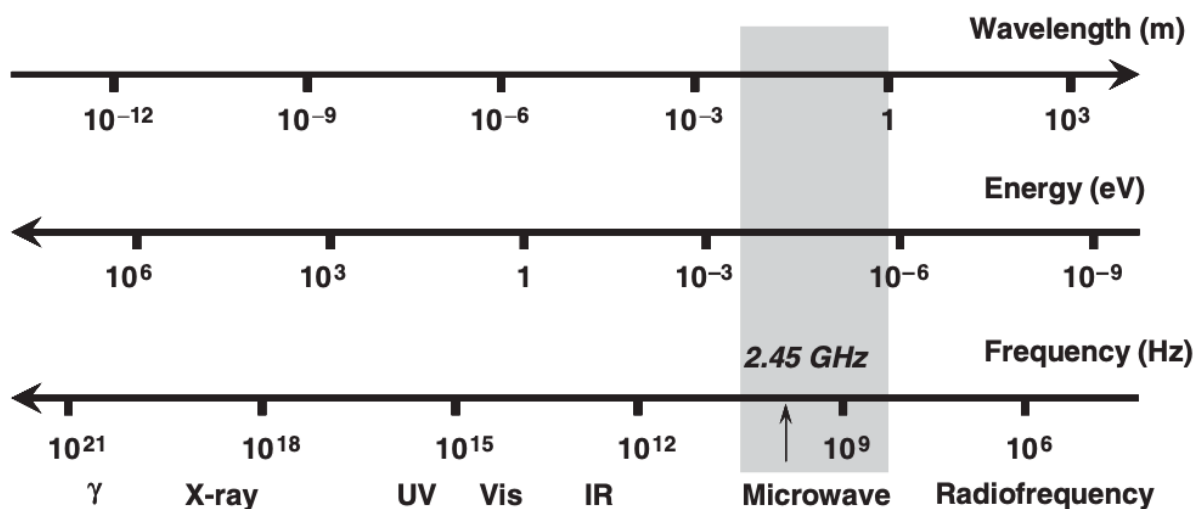
Mikrobølgeoppvarming kan brukes for flere typer reaksjoner, og en oversikt over disse er vist i figur 1.12.



Figur 1.12: Ulike typer reaksjoner som kan utføres ved bruk av mikrobølgeoppvarming.³⁶

For å forstå hvorfor bruk av MAOS gir så mange fordeler må man ha en forståelse av interaksjonene mellom mikrobølgene og molekylene i reaksjonsblandingen.

Mikrobølgestråler ligger mellom infrarød stråling og radiobølgestråler på det elektromagnetiske spekteret. Dette vil være i frekvensområdet 0.3 - 300 GHz, som vil korrespondere til bølgelengde 1 nm - 1 m. I dag vil alle mikrobølgeovner, både de som brukes på vanlige kjøkken og de som brukes for organisk syntese, bruke mikrobølgefrequens på 2.45 GHz, det vil si bølger på 12.25 cm, se figur 1.13. Dette er for å unngå interferenser som kan oppstå med frekvenser relatert til blant annet telefonnett og trådløse nettverk. En frekvens på 2.45 GHz vil tilsvare en energimengde på kun 0.0016 eV, som er mindre enn energimengden relatert til Brownske bevegelser. Dette betyr at mikrobølger verken kan bryte bånd eller indusere kjemiske reaksjoner direkte, slik som for eksempel ultrafiolett stråling kan ³⁷.

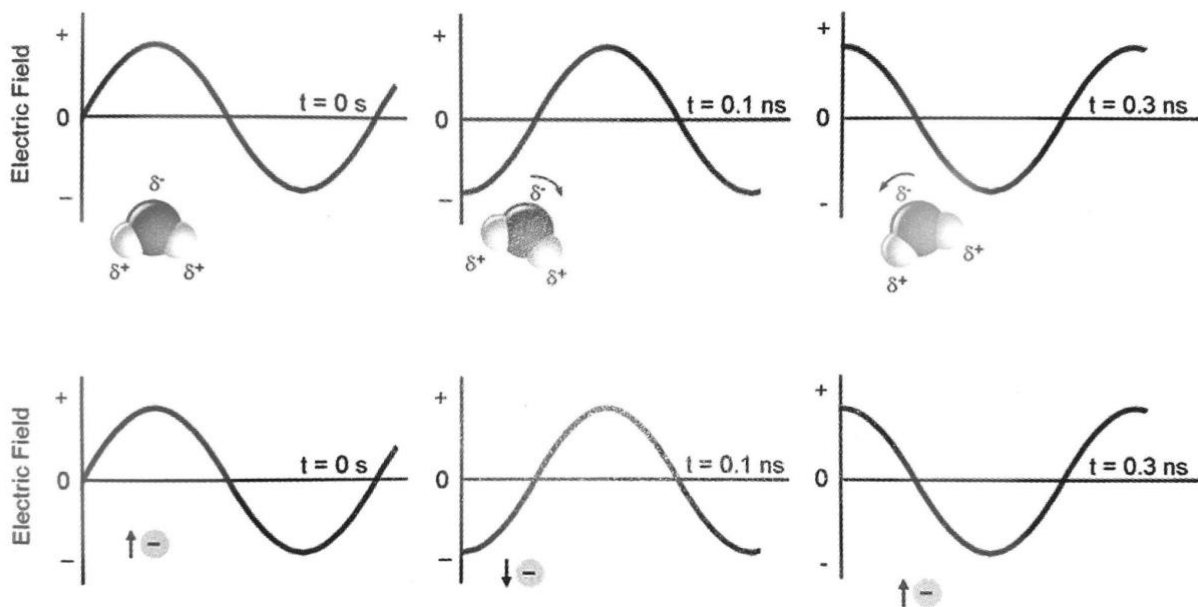


Figur 1.13: Det elektromagnetiske spekteret, med området for mikrobølger er markert i grå ³⁷.

Oppvarmingen av reaksjonsblandingen skjer ved såkalt dielektrisk oppvarming. Graden av oppvarming vil være avhengig av egenskapene til molekylene og ionene i blandingen, som utspiller seg gjennom to hovedmekanismer; dipolar polarisering og ionisk konduksjon. Førstnevnte mekanisme avhenger av molekylens evne til å absorbere energien fra mikrobølgestrålene, en evne som er knyttet til molekylets dipolmoment. Dipoler i blandingen, altså et polart løsemiddel eller reagens, vil absorbere energi når de justerer seg etter det elektromagnetiske feltet som følge av mikrobølgestrålene. Det magnetiske feltet oscillerer, og dipolene vil derfor konstant rejustere seg slik at det oppstår en faseforskyvning. Den absorberte energien konverteres til varme som følge av friksjon og kollisjoner mellom molekylene. Dette kalles dielektrisk tap, og det er dette som fører til dielektrisk oppvarming av reaksjonsblandingen. Frekvensen til mikrobølgene er en svært viktig faktor for grad av oppvarming. En dipol må ha tid til å rejustere seg for å skape varme. Dette betyr at høye

frekvenser fører til at dipolene ikke rekker å rejustere seg før det magnetiske felt er tilbake i samme fase. Ved lave frekvenser vil dipolene derimot har nok tid til å rejustere seg, følgende vil det ikke oppstå en faseforskyvning. Da vil friksjon og kollisjoner mellom molekylere minke betraktelig. Ved å bruke en frekvens på 2.45 GHz så vil ikke dette være et problem da dette ligger på et nivå som fører til rejustering av dipolene og faseforskyvning på samme tid. Avstand mellom molekylere er også en viktig faktor, da kollisjoner mellom molekylere vil avta med økende avstand mellom hverandre. Dette er grunnen til at gass ikke kan bli varmet på ved bruk av mikrobølger³⁸.

Den andre mekanismen som bidrar til oppvarming, er ionisk induksjon. Prinsippet er svært likt som for dipolar polarisering. Ioner i blandingen vil også justere seg etter det magnetiske feltet, som igjen bidrar til kollisjoner med andre molekylere og atomer. Samme prinsippet gjelder for metaller. I metallbindingene oppstår det en flyt av elektroner ved bestråling av mikrobølger, noe som fører til friksjon og oppvarming^{37, 38}. Figur 1.14 illustrerer mekanismene dipolar polarisering og ionisk induksjon.



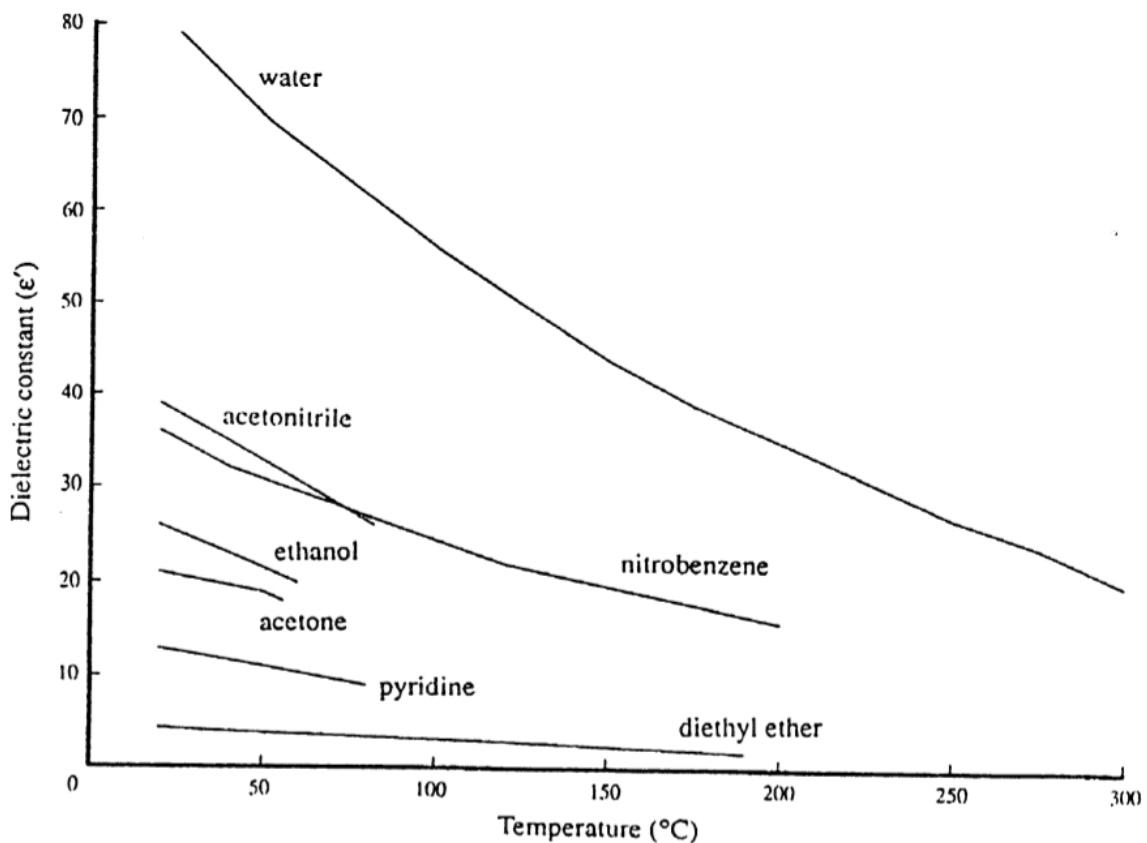
Figur 1.14: Øverst del viser hvordan dipol justerer seg i forhold til det magnetiske feltet. Nederste del viser hvordan ioner justerer seg i forhold til det magnetiske feltet³⁸.

Det er materialets dielektriske egenskaper som avgjør grad av oppvarming ved bestråling av mikrobølger. Et mål på materialets evne til å konvertere elektromagnetisk energi til varme

kalles tapsfaktoren ($\tan \delta$). Et material har én spesifikk tapsfaktor ved gitt temperatur og frekvens. Her er $\tan \delta$ gitt ved likning I:

$$I: \tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'}$$

Hvor ϵ'' er dielektrisk tap og ϵ' er den dielektriske konstanten som beskriver polariserbarheten til molekylene. Mengde dielektrisk tap er ekvivalent med absorbert energi av materialet som omdannes til varme. Den dielektriske konstanten relateres til mengde elektromagnetisk energi som blir absorbert av materialet. Da det er forholdet mellom disse verdiene som bestemmer tapsfaktoren er det tydelig å se at en høy dielektrisk konstant ikke nødvendigvis gir høy tapsfaktor, og omvendt. Jo høyere $\tan \delta$ verdien er, desto mer effektiv er absorbering og oppvarming, derav raskere oppvarming av reaksjonsblanding. For å få raskere oppvarming av en blanding kan det tilsettes et løsemiddel med høyt $\tan \delta$ verdi ³⁸. Den dielektriske konstanten avhenger av frekvensen på mikrobølgene og temperaturen. Da frekvensen som benyttes i mikrobølgeoppvarming alltid er 2.45 GHz så vil temperatur være den avgjørende faktoren. Figur 1.15 presenterer en graf som viser hvordan sammenhengen mellom den dielektriske konstanten og temperaturen varierer for ulike løsemidler. Denne viser at økende temperatur minker den dielektriske konstanten for et løsemiddel ³⁹.



Figur 1.15: Graf som viser sammenhengen mellom den dielektriske konstanten og temperaturen for utvalgte løsemidler³⁹.

Det er viktig å huske på at en høy dielektrisk konstant ikke alltid gir en høy tapsfaktor, da det dielektriske tapet vil variere fra løsemiddel til løsemidler. For eksempel så har vann høyere dielektrisk konstant enn etanol, henholdsvis 80.4 og 24.3 ved 25°C, men etanol har likevel høyere tapsfaktor enn vann, henholdsvis 0.941 og 0.123³⁸.

Oppvarming ved bruk av mikrobølger eliminerer mange av ulempene som tradisjonell oppvarming fører med seg. Tradisjonell oppvarming tar lengre tid og har mindre effektiv flyt av energi. Eksempelvis, i et oljebad vil temperaturen være høyere enn i selve reaksjonsbeholder/kolben, som igjen vil ha høyere temperatur enn reaksjonsblandingen. Dette kan føre til temperaturgradienter i reaksjonsblandingen og områder med lokal overoppheting. En slik overoppheting kan føre til nedbrytning av reagenser og produkter. Ved bruk av mikrobølger vil det være tilnærmet uniform oppvarming av reaksjonsblandingen, der oppvarmingen til ønsket temperatur skjer meget raskt⁴⁰.

Den fulle forståelsen for hvorfor MAOS forbedrer kjemiske reaksjoner er enda ikke oppnådd. Kort oppsummert er de fleste forskere enige om at det er tre bidrag som kan gi en forklaring; termiske mikrobølge effekter, spesifikke mikrobølge effekter og ikke-termiske mikrobølge effekter. Termisk effekt kommer av at ønsket reaksjonstemperatur kan oppnås raskt. I tradisjonell oppvarming vil oppvarmingen skje saktere, og temperaturgradienter kan oppstå. Det er blitt argumentert for at en tradisjonell oppvarming typisk gir flere biprodukter hvis produktfordelingen er kontrollert av komplekse temperaturavhengige kinetiske profiler⁴¹.

Spesifikke mikrobølge effekter er knyttet til den dielektriske oppvarmingen. Eksempler på at slike effekter forbedrer reaksjoner er flere. Et eksempel er at det er mulig å oppnå superoppvarming, det vil si at kokepunktet til løsemiddelet øker fordi reaksjonene kan utføres i lukkede beholdere og høyere ytre trykk. Dette gir mulighet til å benytte løsemidler som hadde vært ugunstig å bruke ved tradisjonell oppvarming, da man ved tradisjonell oppvarming må ta hensyn til normalkokepunktet til løsemiddelet. Et annet eksempel er eliminering av temperaturgradient på veggene, såkalt «wall-effects», i reaksjonsbeholderen. Dette kan hindre at temperatursensitive specier, eksempelvis katalysatorer, vil brytes ned om de befinner seg nært veggene. Et annet viktig eksempel er selektiv oppvarming av sterkt mikrobølgeabsorberende heterogene katalysatorer og reagenser i en reaksjonsblanding som er

lite polar. Da vil overflatetemperaturen til disse speciene være høyere enn ellers i reaksjonsblandingen. Dette ser ut til å spesifikt aktivere dem for de kjemiske reaksjonene ⁴². Det har blant annet blitt observert forbedring av kjemiske reaksjoner som involverer Pd-katalysert hydrogenering av ulike karbon-karbon dobbelbindingssystem ⁴³. Det samme har blitt observert med Suzuki koblinger av arylbromider ⁴⁴.

Ikke-termiske effekter relateres til den direkte interaksjonen mellom det elektriske feltet og spesifikke molekyler i reaksjonsblandingen. Det har blitt argumentert at dette gir en orienteringseffekt til dipolare molekyler slik at dette øker den pre-eksponentielle faktoren (A) og/eller senker aktiveringsenergien (E_a) i Arrhenius likningen ⁴⁵. Dette vil da påvirke reaktiviteten til speciene ved at reaksjonsraten (k) øker, se likning II.

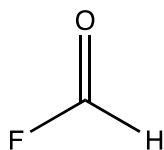
$$II: \quad k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$$

Der R er gasskonstanten og T er temperatur angitt i kelvin.

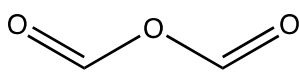
Det er også blir diskutert om ekstern avkjøling av reaksjonsblandingen under bestråling av mikrobølger er med på å forbedre den kjemiske prosessen. Med ekstern avkjøling menes det at reaksjonsbeholderen ikke er omringet av en varmekilde, men av luft ⁴⁵.

1.3.7. Orto-formylering

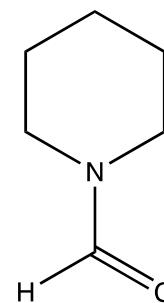
Formylgruppen er en meget nyttig funksjonell gruppe som utnyttes i organisk syntese. Denne gruppen er svært reaktiv som følge av sitt polariserte karbon-oksygen dobbeltbånd, der oksygenet vil kunne være en sterk elektrondonor mens karbonet vil kunne være en elektronakseptor. Reaktiviteten til en formylgruppe avhenger av de kjemiske egenskapene til gruppen den er bundet til. I syntese er det også nyttig at formylgruppe kan reduseres til alkoholer og oksideres til karboksylsyrer ved bruk av reduksjons- og oksidasjonsmidler. Formylering av aromatiske og alifatiske systemer kan oppnås gjennom enten elektrofil eller nukleofil formylering, og visse reaksjoner krever tilstedeværelse av syre. Eksempler på formylerende midler er vist i skjema 1.15 ⁴⁶.



Formylfluorid



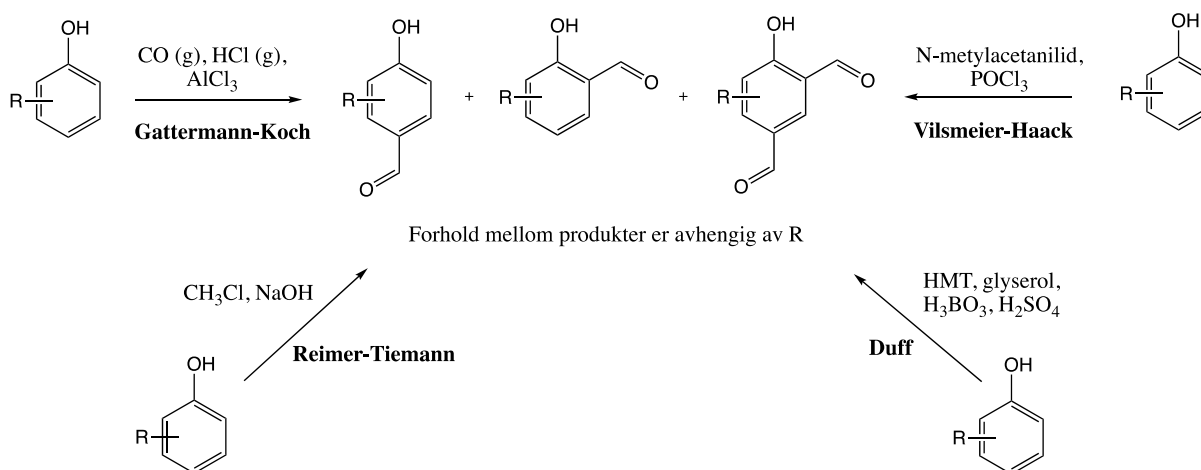
Formanhydrid



N-Formylpiperdin

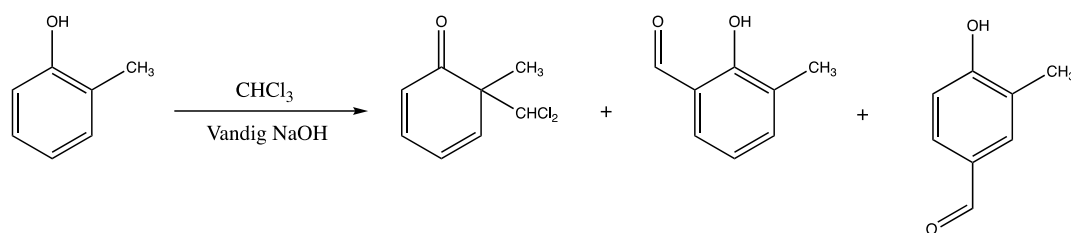
Skjema 1.15: Viser eksempler på formylerende midler, ⁴⁶.

Det eksisterer flere metoder for direkte formylering av aromatiske forbindelser, deriblant Gattermann-Koch ⁴⁷, Duff ⁴⁸, Vilsmeier-Haack ⁴⁹ og Reimer-Tiemann reaksjonen ⁵⁰, se skjema 1.12. Disse metodene gir ulike produktforhold av monosubstituerte og disubstituerte fenoler på *orto*- og *para*-posisjon, avhengig av R og reaksjonsbetingelsene ⁵¹.

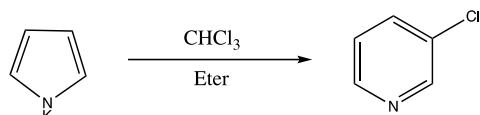


Skjema 1.12: Ulike metoder for direkte formylering av fenoler.

Reimer-Tiemann metoden ble rapportert så tidlig som i 1876. I en vandig, alkalisk løsning med kloroform ble fenoler, under oppvarming, omdannet til hydroksybenzaldehyder. Forholdet mellom *orto*- og *para*-formylerte hydroksybenzaldehyder vil være avhengig av løsemiddel kombinasjon, substituenten på fenolen og alkalihydroksidet som blir benyttet. I tillegg til fenoler er det vist at det er mulig å introdusere en formylgruppe på blant annet indoler, pyrroler og tiazoler. Det er rapportert at det kan dannes flere biprodukter, eksempelvis hydrokysyrer. Utvidede ringstrukturer og dannelse av disubstituerte sykloheksadienoner er også biprodukter som kan også dannes, se skjema 1.13 og 1.14 ⁵²

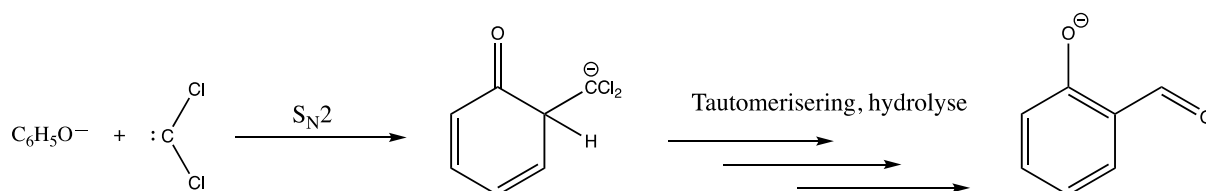


Skjema 1.13: Dannelse av disubstituerte sykloheksadienoner og hydroksybenzaldehyder ved bruk av Reimer-Tiemann metoden ⁵².



Skjema 1.14: Dannelse av utvidet ringstruktur ved bruk av Reimer-Tiemann metoden ⁵².

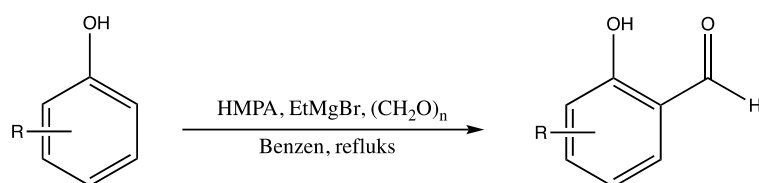
I korte trekk har følgende trinn blitt rapportert for mekanismen bak Reimer-Tiemann reaksjonen; utgangspunktet er en nukleofil substitusjon (S_N2), der karbonet i *orto*- eller *para*-posisjon på fenolen utfører et nukleofilt angrep på diklorkarben, som har blitt dannet som følge av deprotonering av basen. Basen vil også deprotonere fenolen, følgelig vil systemet være sterkt basekatalysert. Deretter følger tautomerisime og et substituert benzal klorid intermediat dannes. Videre vil dette hydrolyseres og hydroksybenzaldehydet dannes, se skjema 1.15 ⁵³.



Skjema 1.15: Kort oppsummering av mekanismen for Reimer-Tiemann reaksjon av fenol ⁵³.

Utfordringer knyttet til direkte formylering av fenoler har vært harde reaksjonsbetingelser, skadelige reagenser og mangelen på regioselektivitet. Sistnevnte har ført til at det dannes flere regioisomerer i ulike forhold, der utbyttene har vært moderate eller lave ⁵⁴. I 1978 rapporterte Casiraghi med medarbeidere ⁵⁵ en metode der fenoler ble monoformylert utelukkende på *orto*-posisjonen. Utbyttene var også betydelig høyere enn det de har vært ved bruk av andre metoder.

Da magnesium fenoksider tidligere har vist seg å reagere regioselektivt med en rekke reagenser, så utførte Casiraghi og hans gruppe reaksjoner mellom paraformaldehyd og magnesium fenoksider, med ulike substituenten, for å undersøke regioselektiviteten og dannelsen av produkter. Resultatene rapportert av Casiraghi og hans gruppe viste at reaksjonen mellom paraformaldehyd og en fenol kunne bli kontrollert mot en *orto*-regioselektiv syntesevei. Dette ble oppnådd ved å benytte et system bestående av etylmagnesium bromid (EtMgBr), paraformaldehyd, støkiometriske mengder heksametylfosforamid (HMPA) og benzen under reflux ⁵⁵, se skjema 1.16.

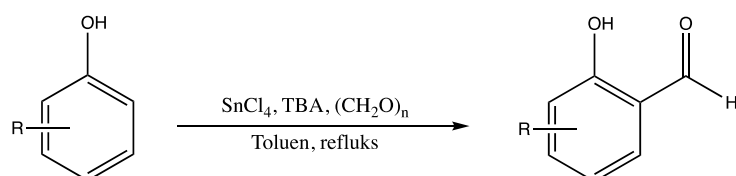


R = H, alkyl, OMe, Cl

Skjema 1.16: Viser dannelse av salisylaldehyder gjennom orto-formylering ved å bruke metoden utviklet av Casiraghi og hans gruppe i 1978 ⁵⁵.

Det ble observert høye utbytter, mellom 50-98%, av 2-hydroksybenzaldehyder for fenoler med ingen substituenten, samt elektrondonerende eller svakt elektrontiltrekkende substituenten, blant disse alkyl- og kloridgrupper. I tillegg var 2-hydroksybenzaldehydet den eneste regioisomeren som ble observert ⁵⁵.

Den samme gruppen rapporterte en forbedret metode i 1980, der HMPA og EtMgBr er erstattet med tinntriklorid og tributylamon (TBA), samt at benzen er byttet ut toluen ⁵⁶, se skjema 1.17.

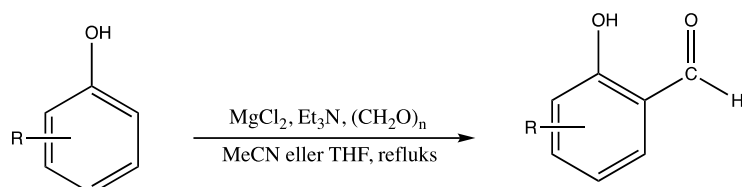


R = H, alkyl, OMe, Cl

Skjema 1.17: Viser dannelse av salisylaldehyder gjennom orto-formylering ved å bruke metoden utviklet av Casiraghi og hans gruppe i 1980 ⁵⁶.

I 1999 rapportert Hofsløkken og Skattebøl en forbedret metode ved å benytte vannfritt magnesiumdiklorid-trietylamin (MgCl₂/TEA) som base system fremfor systemene beskrevet

av Casiraghi og hans gruppe, se skjema 1.18. Det ble benyttet overskudd av paraformaldehyd for å senke reaksjonstiden. De fleste reaksjonene som ble rapportert hadde en reaksjonstid på mellom 2-4 timer. Metoden ga mindre biprodukter og høyere utbytter, samt at de ikke inkluderer bruk av HMPA. HMPA regnes som en sterk karsinogen, følgelig burde bruken av forbindelsen være minimal ⁵⁷.

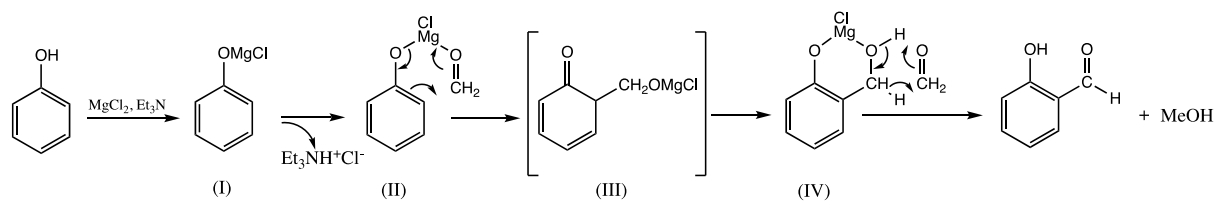


R = H, Me, OMe, *t*-Bu, COOMe, CN

Skjema 1.18: Viser dannelse av salisylaldehyder gjennom orto-formylering ved å bruke MgCl₂/Et₃N base systemet utviklet av Hofsløkken og Skattebøl ⁵⁷.

Som forventet fremmet elektrondonerende substituenten reaksjonen i motsetning til elektrontiltrekkende grupper. Alkyl- og alkokysubstituerte fenoler ga høye utbytter på mellom 70-99%. Klorsubstituerte fenoler ga også høye utbytter, og det var ikke behov for å forlenge reaksjonstiden i stor grad til tross for at klor er en elektrontiltrekkende, men dog aktiverende, gruppe. Andre elektrontiltrekkende grupper reagerte tregt, ga lave utbytter selv ved lange reaksjonstider, samt at metoksymetyl (MOM) derivater ble dannet som biprodukt. I tillegg til acetonitril så egner tetrahydrofuran (THF) og diklormetan (DCM) seg også som løsemiddel for dette systemet ⁵⁷.

En mulig mekanisme for MgCl₂/Et₃N basesystemet utviklet av Hofsløkken og Skattebøl er vist i skjema 1.19, med fenol som startmaterial. I MgCl₂/Et₃N vil fenol omdannes til fenoksymagnesium saltet i (I). Deretter reagerer saltet med formaldehyd (II) gjennom sykloheksadienone intermediet (III), som videre omleires til magnesiumsaltet av salisyl alkohol (IV). Dette saltet vil reagere med et nytt formaldehyd molekyl i en redoksreaksjon og gi produktet salisylaldehydet og metanol. Følgelig kreves det to mol formaldehyd per mol fenol for denne formyleringen ⁵⁷.

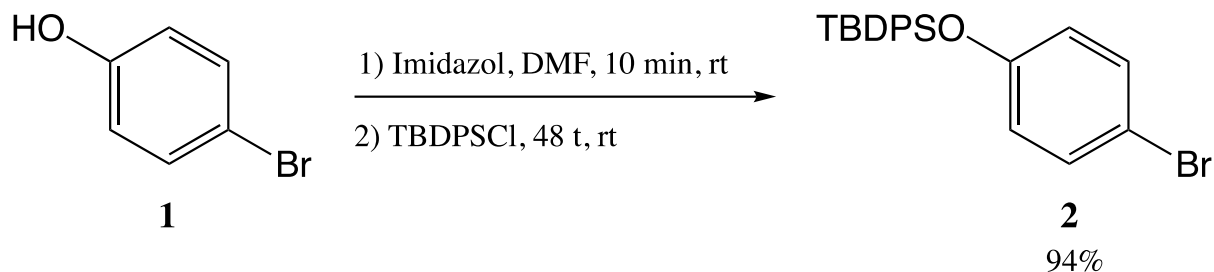


Skjema 1.19: Viser foreslått mekanisme av dannelse av salisylaldehyd gjennom orto-formylering ved å bruke MgCl₂/Et₃N basesystemet ⁵⁷

2. Resultater og diskusjon

2.1. Beskyttelse av fenoler

2.1.1 Syntese av (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (**2**)



Skjema 2.1: Beskyttelse av 4-bromfenol **1** med TBDPS.

Beskyttelse av 4-bromfenol (**1**) ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹. Reaksjon mellom utgangsstoffene bromfenol **1** og *tert*-butyldifenylsilylchlorid (TBDPSCl), med imidazol som katalysator, ga *tert*-butyldifenylsilyl (TBDPS)-beskyttet bromfenol **2** med et utbytte på 94%.

Spektrale data fra NMR (figur 4.1 og 4.2) stemte godt overens med tidligere rapporterte data fra Knölker med medarbeidere ⁹. Det var heller ikke antydning til utgangsstoff eller annen forurensing etter opprensing på kolonne. Dette tydet på at TBDPS-beskyttet bromfenol **2** hadde blitt dannet og at den var ren.

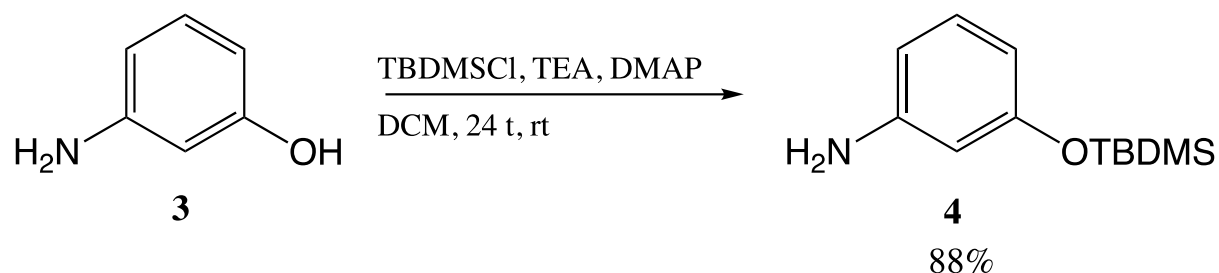
¹H NMR-spekteret for produktet **2** er vist i figur 4.1. Det laveste skiftet, 1.11 ppm (9H), er en singlett som viser protonene fra *tert*-butyl gruppen på TBDPS. Resten av protonene fra TBDPS, fra fenylingene, befinner seg i atomområdet mellom 7.72-7.36 ppm (4H og 6H) som multipler. Koblingsmønsteret mellom de doble tripletten på 7.19 ppm (2H) og 6.64 ppm (2H) har identiske koblingskonstanter og viser symmetri i form av «tak effekt». Dette er forenelig med symmetrien som protonene på fenolen vil gi. ¹³C NMR-spekteret for produktet **2** er vist i figur 4.2. Her ser vi at spekteret viser kun 10 signaler, da flere karbonkjerner befinner seg i samme kjemiske miljø. Det laveste skiftet ved 19.57 ppm er den trisubstituerte karbonkjernen i *tert*-butyl gruppen, mens skiftet ved 25.29 ppm viser disse de tre kjemiske ekvivalente karbonkjernene i *tert*-butyl. Karbonkjernene på fenylingene vil komme ut som fire signaler på to, to, fire og fire karbonkjerner i atomområdet, mens de fire karbonkjernene i symmetriplanet til fenolen vil komme ut som to signaler med to ekvivalente karbonkjerner. Disse seks signalene befinner seg mellom 121.62- 135.60 ppm. De resterende signalene på

113.49 og 154.89 ppm er de laveste signalene og viser karbonkjernene på fenolen som er bundet til henholdsvis brom og oksygen.

Spektrale data av råoljen etter opparbeiding viste høyt innhold av løsemiddelet *N,N*-dimetylformamid (DMF), bortimot ti ganger mer enn det var av produktet **2**. Før videre opprensing ved kolonnekromatografi var det fordelaktig å fjerne mesteparten av DMF. Om råoljen inneholdt store mengder DMF, som er sterkt polar, så er det sannsynlig at dette ville påvirke eluentssystemet i kolonnen rett etter at prøven ble applisert. Følgelig ble råoljen vasket med natriumkloridløsning totalt 6-7 ganger for å få fjernet mesteparten av DMF. Ulempen med introdusering av flere vasketrinn er at dette vil redusere utbyttet noe, men denne ulempen betraktes som mindre enn fordelene med en enkel og rask separering. Produktet **2** har en sterk upolar karakter og følgende vil forbindelsen i liten grad binde seg til silika og derfor ha kort elueringsstid ved bruk av heksan som eluent. Overskuddet av TBDPSCl omdannes til silanolen *tert*-butyldifenylsilanol. Denne silanolen har mye mer polar karakter enn produktet og vil holdes igjen ved bruk av heksan som eluent. Om det hadde vært store mengder av DMF igjen i råoljen så hadde det vært sannsynlig at noe av silanolen hadde eluert ut sammen med produktet.

Som følge av ulik polaritet mellom produkt og silanol, samt fravær av andre urenheter var opprensing på kolonne enkel. TBDPS-bromfenol ble eluert ut relativt raskt med heksan som eluent, slik at kolonne prosessen var både effektiv og benyttet lite løsemiddel. Med et utbytte på 94% mot et rapportert kvantitativt utbytte⁹ så kan reaksjonen ansees som vellykket til tross for introduksjon av flere vasketrinn.

2.1.2. Syntese av (3-aminofenoksy)-tert-butyl-dimetylsilan (**4**)



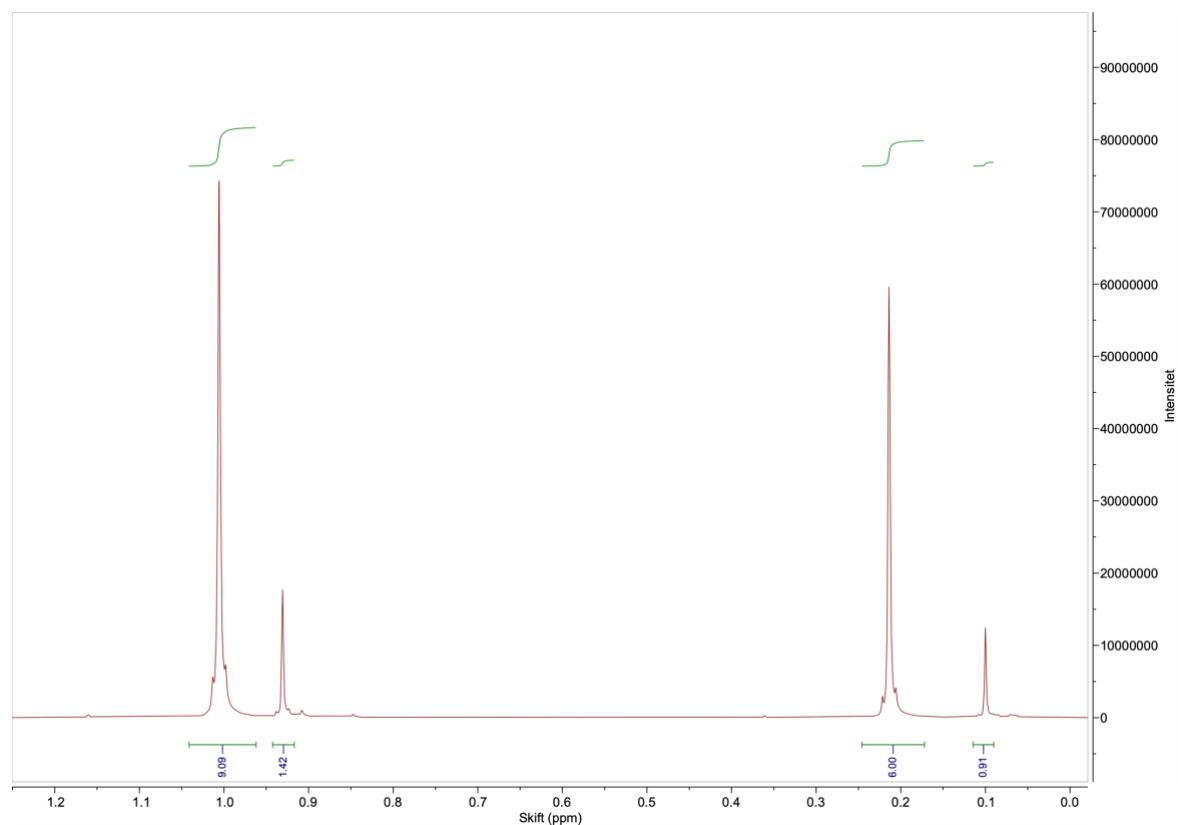
Skjema 2.2: Beskyttelse av aminofenol (**3**) med TBDMS.

Beskyttelse av 3-aminofenol (**3**) ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til ⁵⁸. Reaksjon mellom utgangsstoffene aminofenol **3** og *tert*-butyldimetylsilylchlorid (TBDMSCl), med trietylammin (TEA) som base og 4-dimetylamino-pyridin (DMAP) som katalysator, ga *tert*-butyldimetylsilyl (TBDMS)-beskyttet aminofenol **4** med et utbytte på 88%.

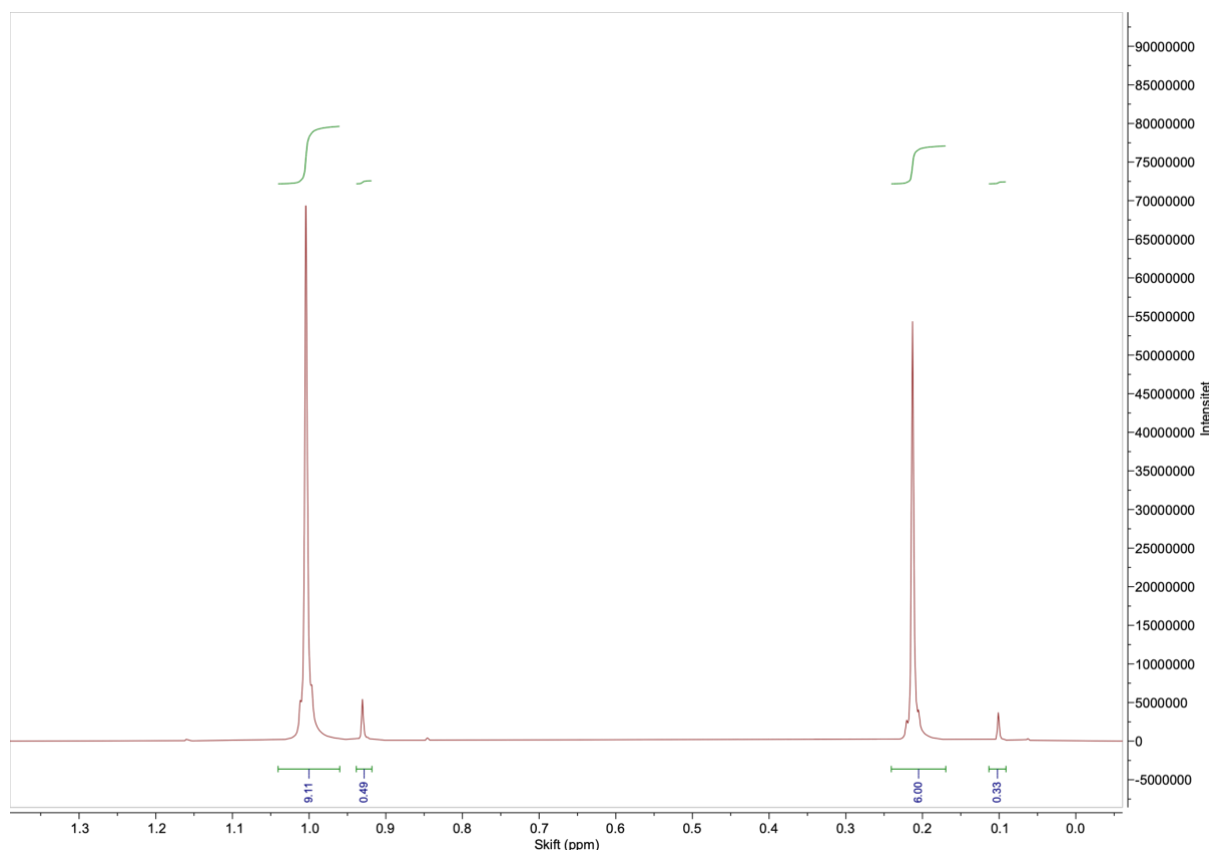
Spektrale data fra NMR (figur 4.3 og 4.4) viser at produktet **4** er blitt dannet. I ¹H NMR-spekteret finner vi protonene fra *tert*-butyl gruppen og protonene fra metylgruppene fra TBDMS ved henholdsvis 1.02 ppm (9H) og 0.22 ppm (6H). Den brede singletten ved 3.61 ppm (2H) korresponderer til protonene bundet til nitrogenet. De resterende fire protonene fra fenolen befinner seg i aromatområdet, med en triplett ved 6.22 ppm (1H), en multipllett ved 6.32-6.27 ppm (2H), og en triplett ved 7.01 ppm (1H). Antall signaler i ¹³C NMR-spekteret er 9, der flere karbonkjerner i TBDMS-gruppen befinner seg i samme kjemiske miljø. Skiftet ved 4.31 ppm korresponderer til karbonkjernene i metylgruppene bundet til silisium, mens ved 18.26 og 25.79 ppm befinner karbonkjernene fra *tert*-butyl seg. De resterende seks signalene mellom 107.16-158.75 ppm korresponderer til karbonkjernene i aromaten.

Opparbeidingen av reaksjonsblandingen var enkel og bydde ikke på noen utfordringer. Første gang reaksjonen ble utført viste spektrene av råoljen at det var en betydelig mengde av *tert*-butyldimetylsilanol igjen sammen med produktet **4**. Det ble tilsatt et overskudd av TBDMSCl, 3 ekvivalenter mot 1 ekvivalent med aminofenolen **2**, så dette var ikke uventet. Videre opprensning på kolonne var krevende som følge av at mesteparten av produktet **4** og overskuddet av silanol koeluerte. Det var mulig å isolere en svært liten mengde av produktet **4**, da etter to opprensninger på kolonne. Reaksjonen ble utført på nytt der mengde TBDMSCl ble justert ned til 1.4 ekvivalenter fremfor 3 ekvivalenter. Dette gjorde opprensningen noe enklere og det ble isolert en større mengde rent produkt etter én runde på kolonne, omtrent 1.6 gram. Det ble også isolert fraksjoner som var 86% og 95% rene på henholdsvis 2.52 gram og

1.52 gram, der andelen rent produkt ble beregnet til å være henholdsvis 2.31 gram og 1.48 gram. Utdrag fra de urene ^1H NMR-spektrene er vist i figur 2.1 og 2.2. Her ser vi singlett toppene som korresponderer til protonene fra TBDMS-gruppen fra både produktet **4** og silanolen, det vil si de ni protonene på *tert*-butyl gruppen og de seks protonene på metyl gruppene. Integralforholdene viser at de to fraksjonene inneholder omtrent 86% og 95% av produktet **4**.



Figur 2.1: Utdrag fra urent ^1H NMR-spekter med TBDMS-beskyttet aminofenol **4** og silanol, 86% rent.



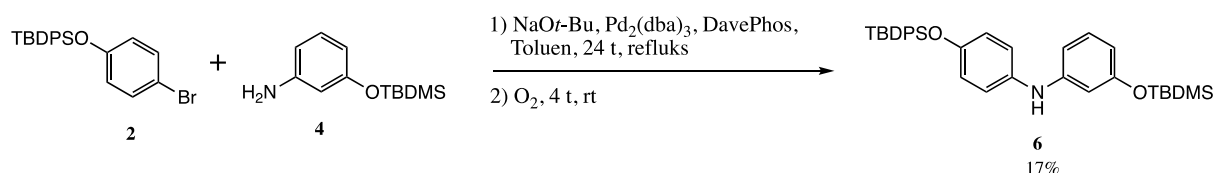
Figur 2.2: Utdrag fra urent ^1H NMR-spekter med TBDMS-beskyttet aminofenol **4** og silanol, 95% rent.

Utbyttet ble beregnet fra det rene og de urene spektrene ved å ta utgangspunkt i integral- og molforholdene. Det ble beregnet et utbytte på omtrent 88%, mot et rapportert kvantitativt utbytte⁵⁸. Reaksjonen var vellykket, men hadde en krevende opprensing på kolonne for å få mest mulig rent produkt. Det er sannsynlig at opprensingen kan forenkles ved å nedjustere ekvivalentene enda mer, for eksempel fra 1.4 til 1.1 ekvivalenter av TBDMSCl. Dette kan selvfølgelig føre til at utbyttet av produktet **4** blir lavere, men fordelene ved å få en raskere opprensing og større mengde rent produkt vil være å foretrekke.

2.2. Buchwald-Hartwig aminering

Buchwald-Hartwig aminering ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

2.2.1. Syntese av N-[4-(tert-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-[3-(tert-butyldimetylsilyloksy)anilin] (**6**)



Skjema 2.3: Syntese av diarylaminet **6** ved Buchwald-Hartwig aminering.

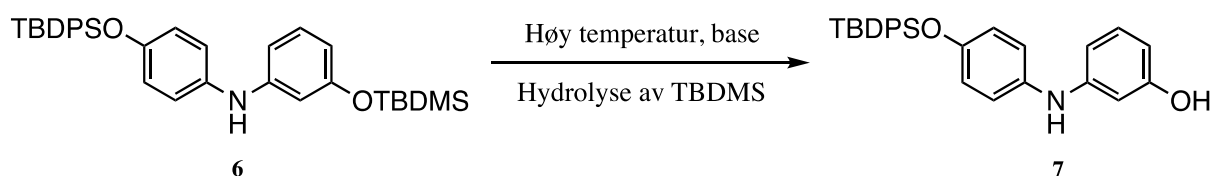
Reaksjon mellom utgangsstoffene TBDPS-beskyttet bromfenol **2** og TBDMS-beskyttet aminofenol **4**, med NaOt-Bu som base og et katalysatorsystem bestående av Pd₂(dba)₃ og 2'-(disykloheksylfosfanyl)-*N,N*-dimetyl-[1,1'-bifeny]-2-amin (DavePhos) ligander, ga diarylaminet **6** med et utbytte på 17%.

Spektrale data fra NMR (figur 4.5 og 4.6) stemte godt overens med tidligere rapporterte data fra Knölker med medarbeidere ⁹, sett bort i fra at systemet i denne oppgaven mangler metylgruppen i *ortho*-posisjonen til aminofenoldelen samt at den er beskyttet med en silyleter fremfor en metyleter.

I ¹H NMR-spekteret (figur 4.5.) korresponderer 0.18 ppm (6H) til protonene fra metylgruppene på TBDMS-gruppen. Skiftene ved 0.99 ppm (9H) og 1.14 ppm (9H) korresponderer til protonene fra *tert*-butyl gruppene på TBDMS og TBDPS-gruppene. Ved 5.39 ppm (1H) er det en bred singlett som er signalet til protonet på nitrogenet. Multipletten ved 6.32-6.34 ppm (1H), tripletten ved 6.39 ppm (1H), multipletten ved 6.46-6.49 ppm (1H) og tripletten ved 7.07 ppm (1H) korresponderer til de fire aromat-protonene på TBDMS-fenolen. Det symmetriske koblingsmønsteret for de fire aromat-protonene på TBDPS-fenolen ser vi ved 6.73 ppm (2H) og 6.87 ppm (2H). De resterende protonene fra fenylgruppene på TBDPS-gruppen befinner seg ved 7.36-7.47 (6H) ppm og 7.74-7.77 ppm (4H) som multipler. Spektrale data fra ¹³C NMR-spekteret (figur 4.6) har 19 signaler, og samsvarer med ¹³C NMR-spektrene fra utgangsstoffene (figur 4.2 og 4.4) om man overlapper disse og trekker fra ett proton på aminet.

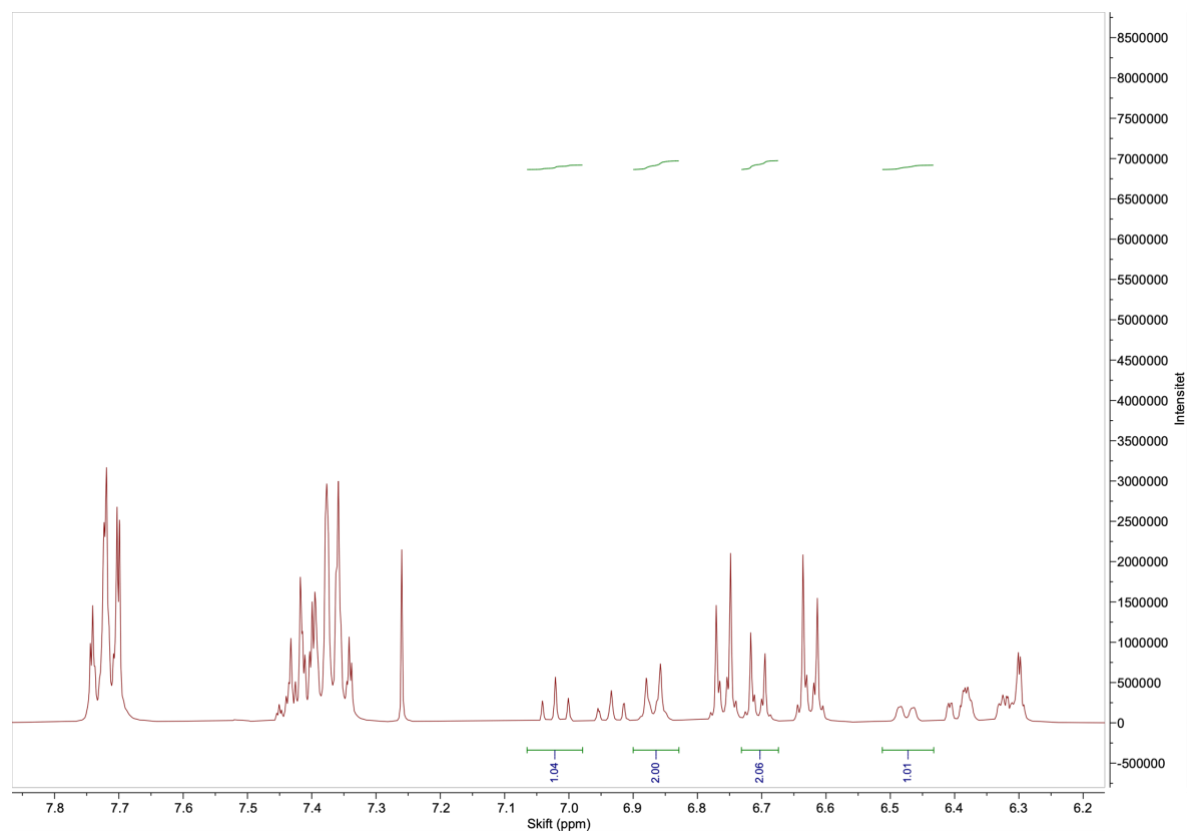
NMR-spektrene vist i figur 4.5 og 4.6 viser at oljen ikke er helt ren. Fra integral- og molforhold er det beregnet at oljen har en renhet på omtrent 95%. Tolkning av ^1H NMR-spekteret fra råoljen resulterte i to forslag for hva råoljen besto av. Dette var på bakgrunn av at det var mange singletter i området rundt 1 ppm samt at det karakteriste koblingsmønsteret for aromat-protonene på TBDPS-fenolen var til stede flere plasser i ^1H NMR-spekteret. Dette tydet på at råoljen besto av en blanding av to produkter, der det ene produktet var det ønskede diarylaminet **6** og det andre produktet var diarylaminet uten TBDMS og/eller TBDPS-gruppen. Det andre som kunne ha skjedd var at det i tillegg til diarylamin **6** var betydelige mengder utgangsstoff igjen i råoljen.

Opparbeiding av reaksjonsblanding var ikke spesielt krevende, men det var viktig å få filtrert tilstrekkelig gjennom celite for å få fjernet mest mulig av de svarte palladium-partiklene. Mye palladium-partikler gjorde separasjon ved ekstrahering vanskeligere da partiklene la seg i skillet mellom organisk fase og vannfase. Ved opprensing på kolonne ble det ved bruk av tynnsjikt raskt tydelig at det var en blanding mellom to produkter som koeluerte. ^1H NMR-spekter etter opprensingen viste mindre urent produkt enn råoljen slik at det ble enklere å sammenligne integralene. Koblingsmønsteret for de fire aromat-protonene på TBDPS-fenolen var synlig to steder i spekteret. Signalene var tilstrekkelig adskilt fra hverandre og de andre signalene slik at det var gunstig å ta utgangspunkt i disse ved integrering. Ved å integrere disse toppene til to i hver sin omgang og deretter sammenligne med andre separerte signaler i spekteret ble det tydelig at den ene forbindelsen var diarylaminet **6**. Den andre forbindelsen så ut til å være diarylaminet der TBDMS-gruppen har blitt hydrolysert av, da singlettene for 9 protoner og 6 protoner tilhørende TBDMS-gruppen ikke samsvarer med resten av integralene. Skjema 2.4 illustrerer hydrolyse av diarylaminet **6** til 3-((4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)amino) fenol (**7**). Det ser altså ut til at den høye temperaturen og tilstedeværelse av base har ført til hydrolyse av TBDMS etter at aminering har funnet sted, se figur 2.4. En annen mulighet er at TBDMS har blitt spaltet av aminofenol **4** før aminering har skjedd, men dette er mindre sannsynlig med tanke på endring av kjemoselektivitet.

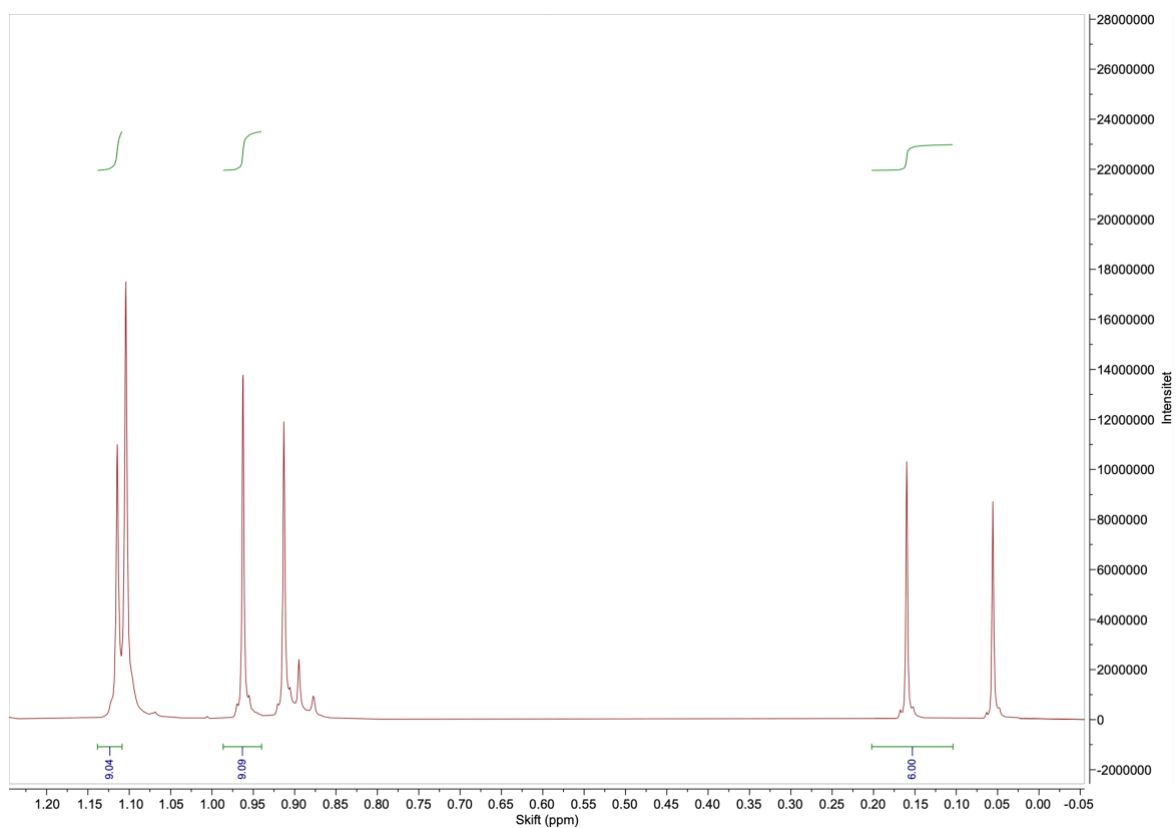


Skjema 2.4: Hydrolyse av diarylamin **6** etter Buchwald-Hartwig aminering.

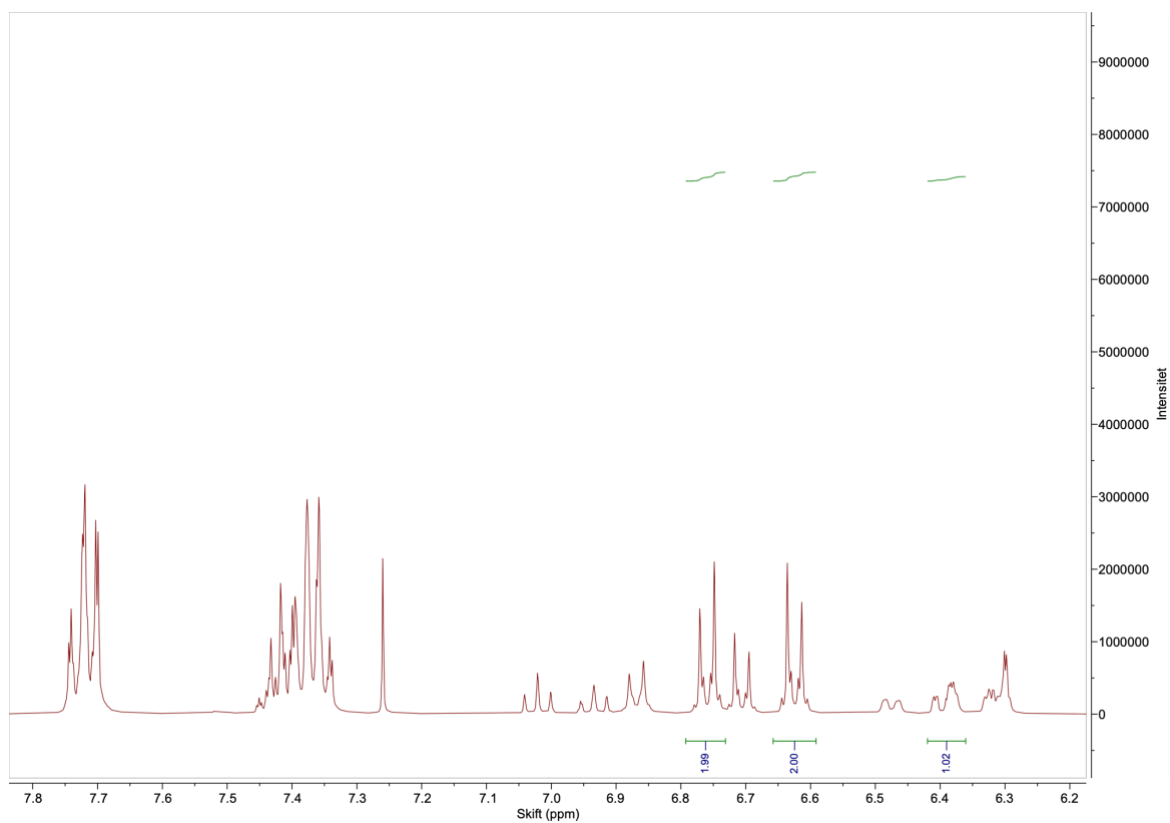
Det ble forsøkt å rense opp oljen på kolonne enda en gang, og dette resulterte i to fraksjoner som viste 40% rent og 95% rent. Utdrag fra ^1H NMR-spekteret av fraksjonen som var 40% ren er vist under i figur 2.3-2.6. Figur 2.3 og 2.4 har integraler som korresponderer til diarylamin **6**, mens figur 2.5 og 2.6 har integraler som høyst sannsynlig korresponderer til diarylamin **7**. I figur 2.6 ser vi tydelig at signalene som korresponderer til TBDMS-gruppen ikke har integralene ni og seks med hensyn på det som ser ut til å være diarylamin **7**.



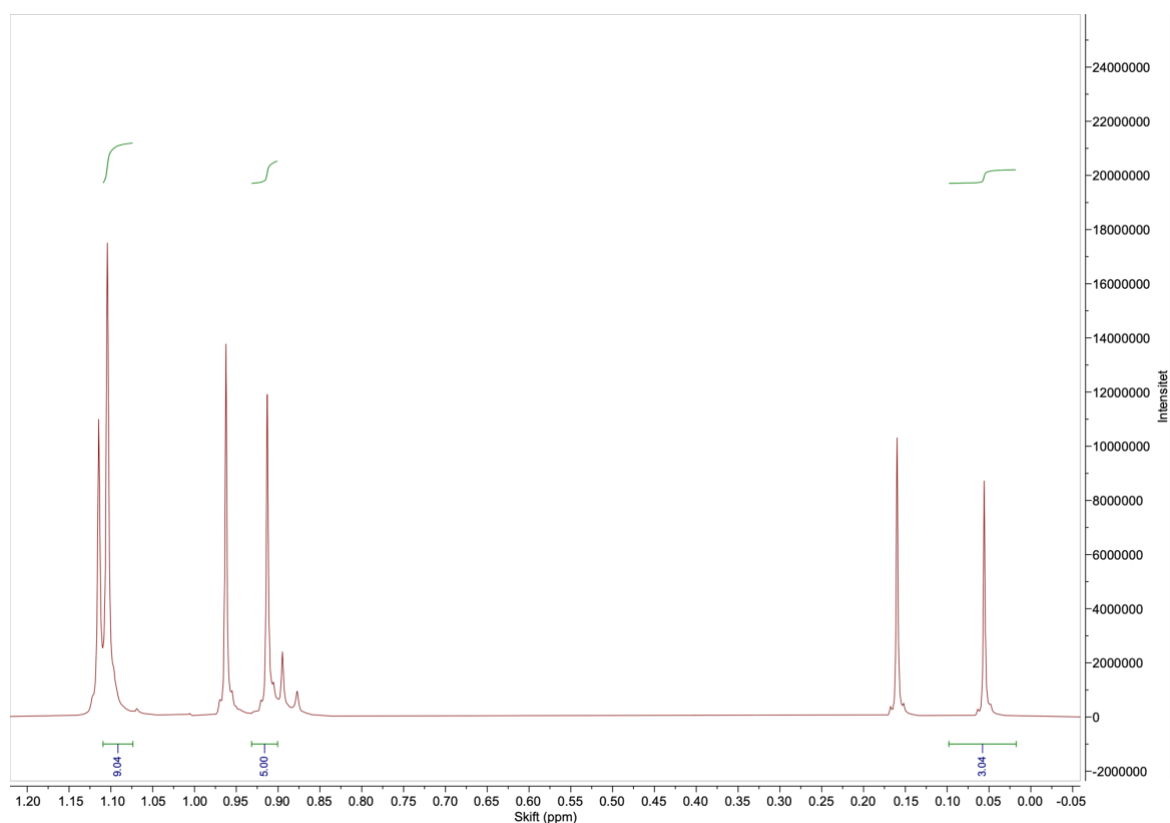
Figur 2.3: Utdrag fra ^1H NMR-spekteret som er 40% rent. Skift i aromatområdet og integraler med hensyn på diarylamin **6**.



Figur 2.4: Utdrag fra ^1H NMR-spekteret som er 40% rent. Skift i alkanområdet og integraler med hensyn på diarylamin 6.



Figur 2.5: Utdrag fra ^1H NMR-spekteret som er 40% rent. Skift i aromatområdet og integraler med hensyn på diarylamin 7.



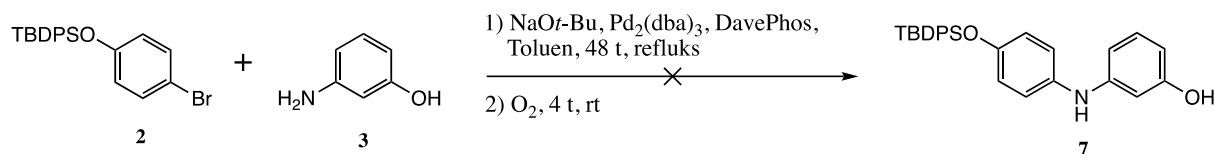
Figur 2.6: Utdrag fra ^1H NMR-spekteret som er 40% rent. Skift i alkanområdet og integraller med hensyn på diarylamin 7. Integralene fra protonene på TBDMS-gruppen samsvarer ikke med diarylamin 7.

Det ble ikke gjort videre opprensing på fraksjonen som var 95% ren, da dette ville være både tidkrevende og kreve mye løsemiddel for en fraksjon som kun veide 120 mg, med omtrent 115 mg produkt. Fraksjonen som var 40% ren veide 667 mg, med omtrent 336 mg produkt. Fra dette ble utbyttet beregnet til å være kun 17% mot et utbytte på 93% i referanseprosedyren, og reaksjon ble ikke ansett som vellykket.

Reaksjonen ble kun utført én gang, og det var på samme skala som i litteraturen. En repetisjon av prosedyren 1-2 ganger, gjerne på en lavere skala, hadde vært gunstig for å utelukke at det har blitt gjort en tilfeldig feil. Det lave utbyttet kan også være et resultat av at reaksjonskolbene ikke ble degasset tilstrekkelig før reaksjonen ble satt i gang. Siden liganden er svært sensitiv for oksygen, så kan en liten mengde oksygen være nok til å hindre at ligandene aktiverer palladium-komplekset. Reaksjonen sto på reflux over natten. Det er ikke usannsynlig at temperaturen har vært ustabil og/eller for høy i perioder, noe som øker sannsynlighet for hydrolyse, spesielt når en base er til stede. Til tross for dette ser det ut til at TBDMS er en beskyttelsesgruppe som spaltes relativt lett av under Buchwald-Hartwig betingelser. Derfor burde denne reaksjonen repeteres med mer hardføre beskyttelsesgrupper

som tåler betingelsene samtidig som de er enkle å avbeskytte uten at TBDPS samtidig blir spaltet av.

2.2.2. Forsøk på syntese av 3-((4-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)amino)fenol (**7**)



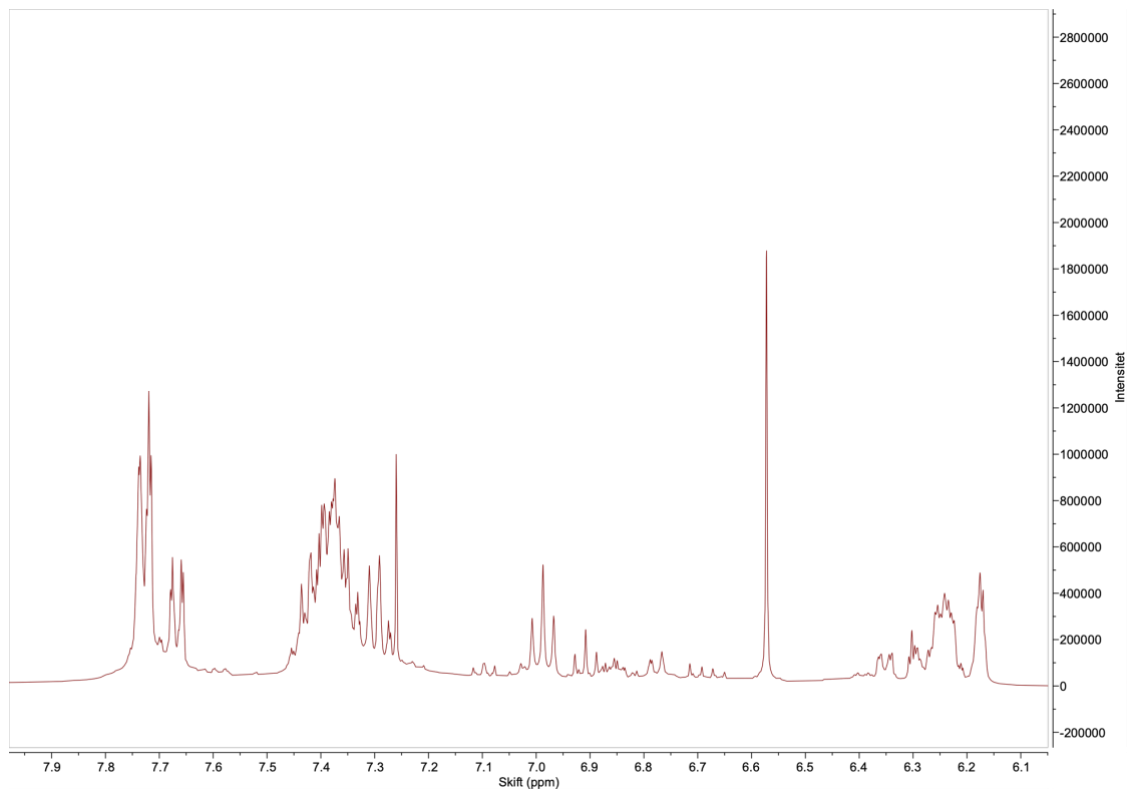
Skjema 2.5: Forsøk på syntese av diarylamin **7** ved Buchwald-Hartwig aminering.

Reaksjon mellom utgangsstoffene bromfenol **2** og aminofenol **3**, med NaOt-Bu som base og et katalysatorsystem bestående av Pd₂(dba)₃ og DavePhos ligander, ga ikke diarylaminet **7**.

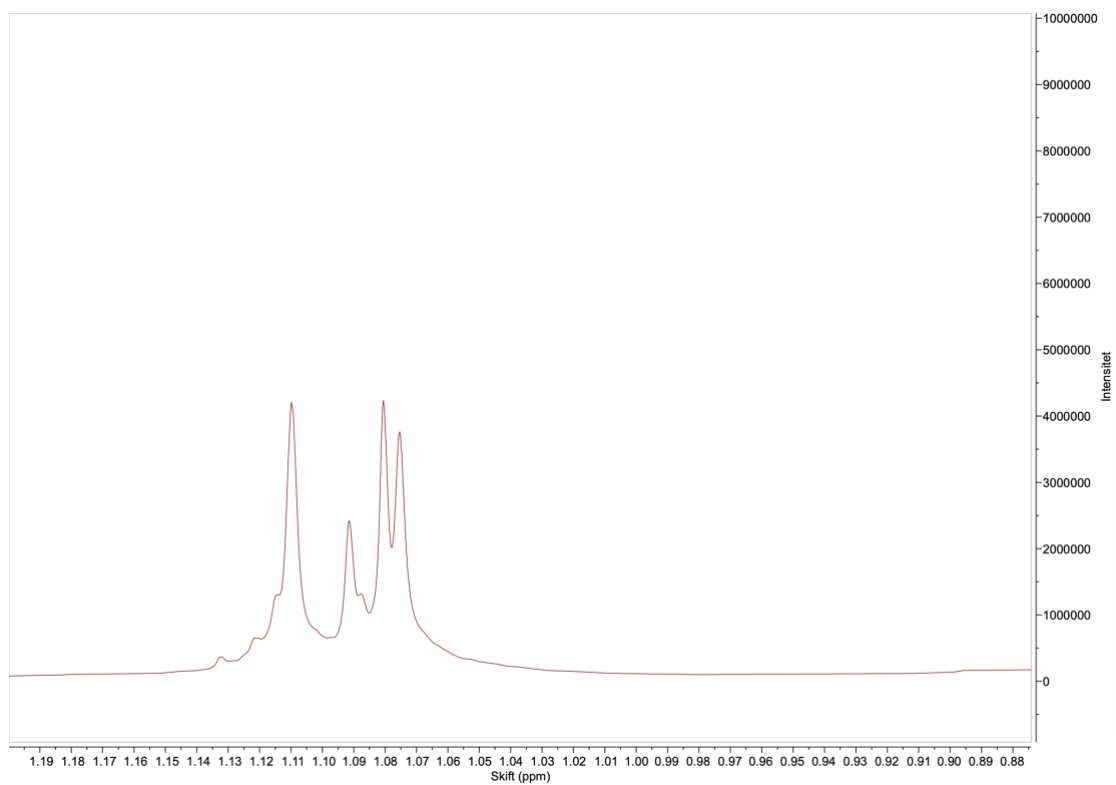
Som følge av at diarylamin **7** ble dannet under aminering av bromfenol **2** og aminofenol **4**, så var det interessant å undersøke om det var mulig å danne diarylamin **7** direkte fra bromfenol **2** og ubeskyttet aminofenol **3**. Det hadde vært fordelaktig om en slik reaksjon hadde gitt moderate eller høye utbytter av diarylaminet **7**. Dette kunne redusert totalsyntesen med to trinn, ett trinn for beskyttelse av aminofenolen og et for avbeskyttelse.

¹H NMR-spekteret av råoljen viste signaler som samsvarer med utgangsstoffene i tillegg til andre svakere signaler som ikke var mulig å identifisere. Det ser blant annet ut til TBDPS-gruppen har blitt spaltet av da koblingsmønsteret til aromat-protonene på bromfenolen ikke er fremtredende i spekteret, se figur 2.7 og 2.8.

Det er tydelig at kjemoselektiviteten i reaksjonen endres når aminofenolen ikke er beskyttet, noe som resulterer i at Buchwald-Hartwig aminering ikke vil skje.

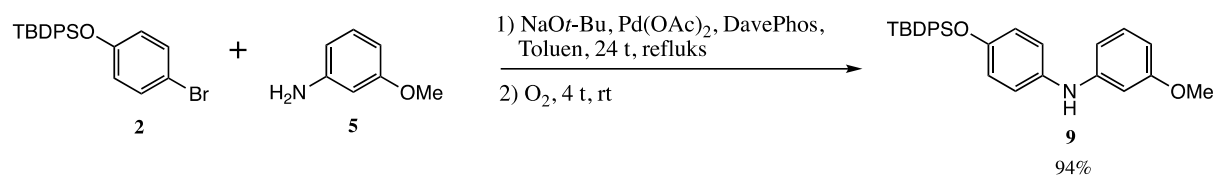


Figur 2.7: Utdrag fra ^1H NMR-spekter av råoljen etter Buchwald-Hartwig aminering uten TBDMS-beskyttelse, signaler i aromatområdet.



Figur 2.8: Utdrag fra ^1H NMR-spekter av råoljen etter Buchwald-Hartwig aminering uten TBDMS-beskyttelse, signaler i alkanområdet.

2.2.3 Syntese av N-[4-(tert-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-3-metoksyanilin (**9**)



Skjema 2.6: Syntese av diarylamin **9** ved Buchwald-Hartwig aminering.

Reaksjon mellom utgangsstoffene bromfenol **2** og 3-metoksyaniline (**5**), med NaOt-Bu som base og et katalysatorsystem bestående av Pd₂(dba)₃ og DavePhos ligander, ga diarylaminet **9** med et utbytte på 94%.

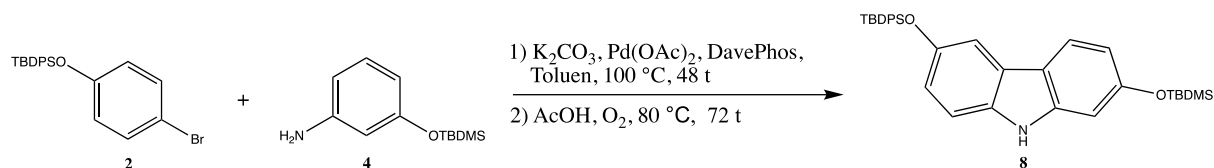
Spektrale data fra NMR (figur 4.7 og 4.8) stemte godt overens med tidligere rapporterte data fra Knölker med medarbeidere ⁹, sett bort i fra at systemet i denne oppgaven mangler metylgruppen i *orto*-posisjonen til metyleteren.

¹H NMR-spekteret (figur 4.7) ligner i stor grad på ¹H NMR-spekteret til diarylamin **6** (figur 4.6), der forskjellen er at diarylamin **9** har en metyleter istedenfor en TBDMS-gruppe. Singlettene med integralene ni og seks fra TBDMS-gruppen er erstattet med en singlett på 3.74 ppm (3H), som korresponderer til metylgruppen fra metyleteren. Samme gjelder ¹³C NMR-spekteret (figur 4.8), der vil to signaler fra TBDMS erstattes med ett signal for metylgruppen på metyleteren. Både ¹H NMR og ¹³C NMR-spektrene er rene.

Opparbeidingen for denne reaksjonen var enklere enn det var for aminering med TBDMS-beskyttet aminofenol **4**. Det var tilsynelatende mindre palladium-partikler igjen i reaksjonsblandingen. ¹H NMR-spekteret fra råoljen viste et veldig rent produkt - det var ingen biprodukter å se, samt at det var svært lite utgangsstoff igjen. Opprensingen på kolonne var også enkel. Denne reaksjonen ble utført flere ganger der alle utbyttene var 67-94% eller høyere. Dette tyder på at metyleter er en beskyttelsesgruppe som holder seg på molekylet under reaksjonen. Dette samsvarer med referanseprosedyren, som også benytter metyleter. Metyleter har også større elektron-donerende egenskaper enn det silyletere har, følgelig vil dette sannsynligvis være et mer aktivert system enn det vi hadde da vi bruke TBDMS-beskyttet aminofenol **4** som utgangsstoff. Med beste utbytte på 94% mot et rapportert utbytte 93% ⁹ så var denne reaksjonen svært vellykket.

2.3. Forsøk på direkte syntese av karbazol

2.3.1. Forsøk på syntese av 2-((tert-butyldimetylsilyl)oksy)-6-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)-9H-karbazol (**8**)



Skjema 2.7: Direkte syntese av karbazol **8**.

Direkte syntese av karbazol ble utført med utgangspunkt til det publiserte til Watanbe og medarbeidere ⁵⁹.

Det ble gjort et forsøk på direkte syntese av karbazol **8** fra utgangsstoffene bromfenol **2** og aminofenol **4**. Reaksjonen var todelt, én del for C-N krysskoblingen, det vil si danning av diarylamin **6**, og én del for C-C krysskoblingen for å danne karbazol **8**. ^1H NMR-spekteret av råoljen var kompleks, og det var ikke mulig å trekke en konklusjon. Spekteret viste en mulig blanding av utgangsstoffer og muligens noe produkt, diarylamin **6** og/eller karbazol **8**. Det ble ikke prioritert å ta en videre opprensing av råoljen

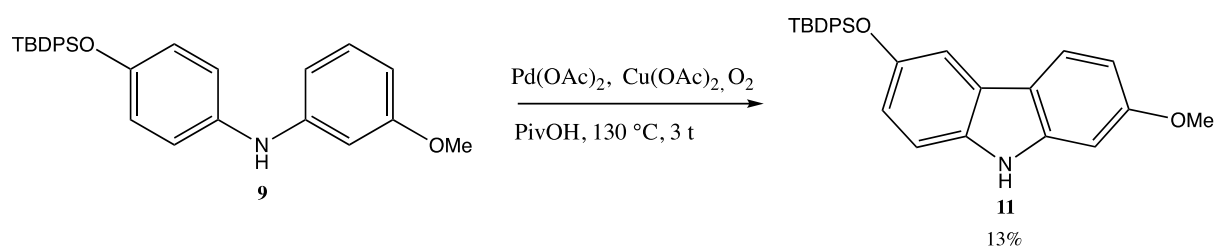
Reaksjonen ble utført med flere avvik fra prosedyren av Watanbe og medarbeidere. I referanseprosedyren ble det brukt CS_2CO_3 som base. Dette er en sterkere base enn K_2CO_3 . Derfor ble reaksjonen stående mye lengre sammenlignet med referanseprosedyren. Det ble også brukt en annen ligand, DavePhos istedenfor XPhos. DavePhos er noe mindre bulkete enn XPhos, se figur 1.10, noe som kan påvirke grad av aktivering av palladium-komplekset. Det ble heller ikke brukt oksygenballong i trinn to av prosedyren. Underskudd av oksygen i reaksjonen kan ha ført til at den oksidative krysskoblingen ikke skjer eller skjer i liten grad. En oksygenballong skulle vært brukt for å opprettholde en oksygenatmosfære under hele reaksjonen. En annen viktig forskjell er at det ene utgangsstoffet som ble benyttet er annerledes enn det i litteraturen hvor det benyttes fenyl triflat, med andre substituent, fremfor TBDPS-beskyttet bromfenol **2**. Ulike substituent påvirker naturligvis grad av elektron-donering og aktivering av systemet. Alt i alt så ble denne reaksjonen utført med mange avvik fra referanseprosedyren. Det ville derfor være interessant å prøve ut denne reaksjonen under reaksjonsbetingelser som er mer like enn de i litteraturen for å se om dette gir et moderat/høyt utbytte av karbazol **8**. Et høyt/moderat utbytte hadde vært fordelaktig da reaksjonen vil redusere opparbeiding og opprensing med ett trinn i totalsyntesen.

2.4. Oksidativ krysskobling

2.4.1. Syntese av 6-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9H-karbazol (**11**)

Oksidativ krysskobling metode A ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹. Metode B ble utført med utgangspunkt i det samme arbeidet, der det ble gjort en del endringer for å forsøke å optimalisere reaksjonen.

Metode A:



Skjema 2.8: Syntese av karbazol **11** fra diarylamin **9** ved oksidativ krysskobling med konvensjonell oppvarming i oljebad.

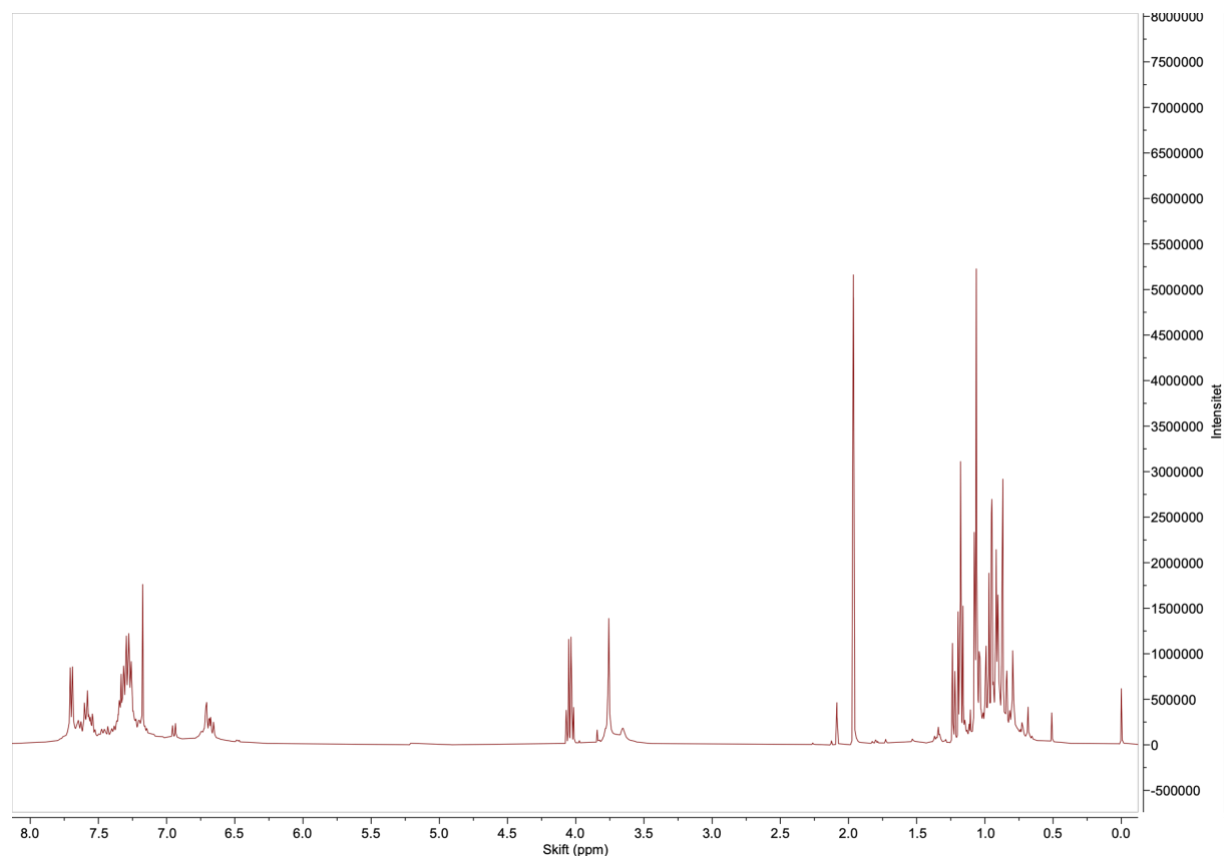
Ved å benytte Pd(OAc)₂ og Cu(OAc)₂ som katalysatorsystem under oksygenatmosfære og med konvensjonell oppvarming, ble diarylamin **9** dannet til karbazol **11** med et utbytte på 13%.

Spektrale data fra NMR (figur 4.9 og 4.10) stemte godt overens med tidligere rapporterte data fra Knölker med medarbeidere ⁹, sett bort i fra at systemet i denne oppgaven mangler metylgruppen i *orto*-posisjonen til metyleteren.

¹H NMR-spekteret (figur 4.9) er synlig forskjellig fra ¹H NMR-spekteret til utgangsstoffet **9**. Danning av karbazolstruktur vil gi en plan forbindelse som ikke har evne til å rotere, samt at vi får dannet et større konjugert system. ¹H-NMR-spekteret viser tydelig at det symmetriske koblingsmønsteret til TBDPS-fenolen er borte. Dette er erstattet med tre separate signaler, mest sannsynlig er dette dublettene ved 7.69 ppm (1H) og 7.03 ppm (1H), i tillegg til at ett proton er inkludert i multipletten ved 7.45-7.35 ppm (7H). Denne multipletten korresponderer også til seks protoner fra fenylgruppene på TBDPS. De resterende protonene fra fenylgruppen er multipletten ved 7.81-7.78 ppm (4H), og de resterende protonene fra TBDPS er funnet ved 1.16 ppm (9H). Den brede singletten ved 7.65 ppm (1H) ser ut til å være protonet på aminet, da dette protonet ikke er å se ved 5.4-5.5 ppm slik som tidligere. Dette skiftet blir flyttet lengre opp da aminet blir inkludert i det aromatiske systemet. Tripletten ved 3.85 ppm (3H) er

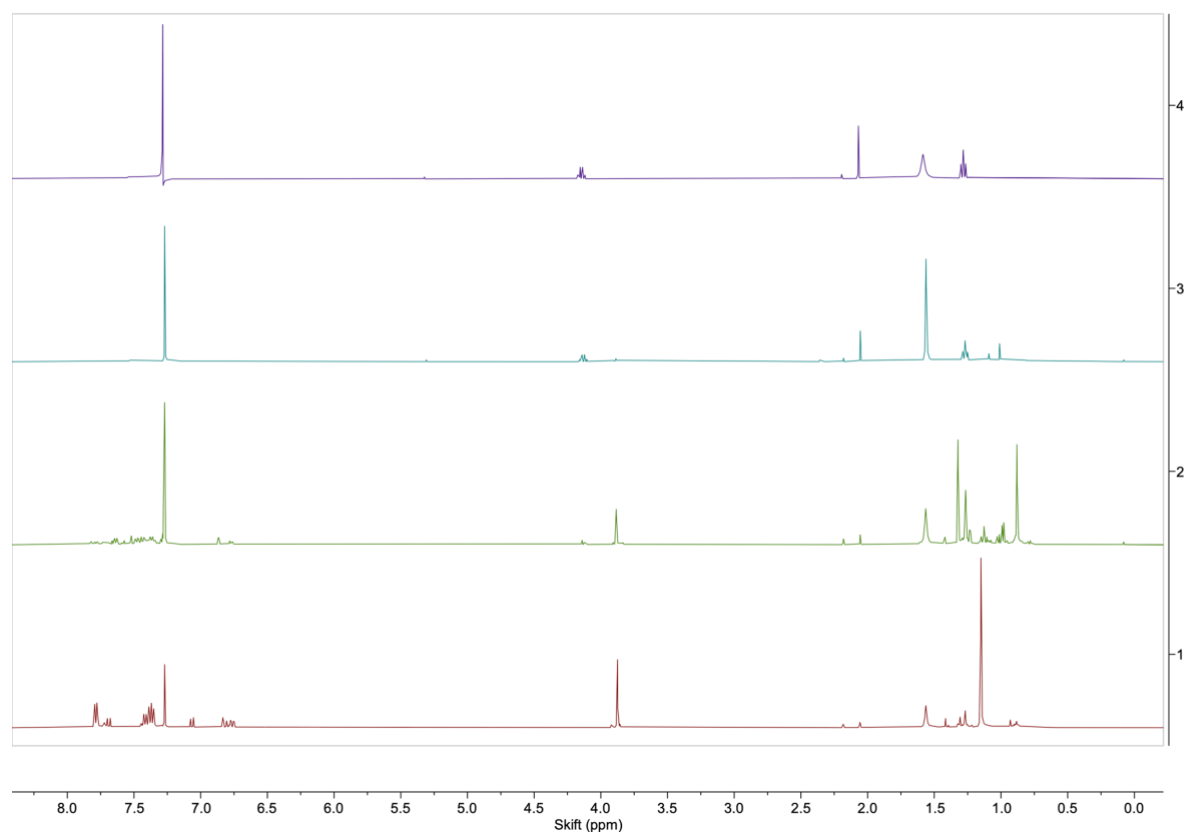
metylgruppen på metyleteren, mens multipletten ved 6.81-6.75 ppm (3H) er protonene på aminofenoldelen. ^{13}C NMR-spekteret (figur 4.10) viser 19 signaler mot 17 signalet i ^1H NMR-spekteret til utgangsstoff **9** (figur 4.8), til tross for at det ikke er endring i karbonkjerner. Dette er som følge av at det symmetriske koblingsmønsteret på TBDPS-fenolen er brutt, slik at to signaler blitt til fire signaler i ^{13}C NMR-spekteret.

Opparbeidningen av reaksjonsblandingen var noe utfordrende. Ved ekstrahering la svarte palladium-partikler seg som en egen tredje fase mellom vannfasen og den organiske fasen. Denne fasen løser seg opp etter en stund, og den er sannsynligvis et resultat av en emulsjon som dannes mellom pivalinsyre (PivOH) og kaliumkarbonat fasen. Likevel var det vanskelig å unngå at noe organisk fase ble med i kaliumkarbonatfasen. Derfor var det viktig å vaske denne fasen flere ganger med stylacetat for å unngå å miste produkt. ^1H NMR-spekter av råoljen viste urenheter og mengden var tilsynelatende liten, men det var tydelig at det hadde skjedd en reaksjon da spekteret skiller seg godt fra ^1H -NMR-spekteret (figur 4.7) til utgangsstoffet **9**. Som nevnt ovenfor så var den tydeligste endringen at det symmetriske koblingsmønsteret var borte. Det ser heller ikke ut til at det var noe utgangsstoff igjen. Signalene som ligger rundt 1 ppm er derimot vanskelige å forklare.



Figur 2.9: ^1H NMR-spekteret av råoljen etter oksidativ krysskobling ved konvensjonell oppvarming.

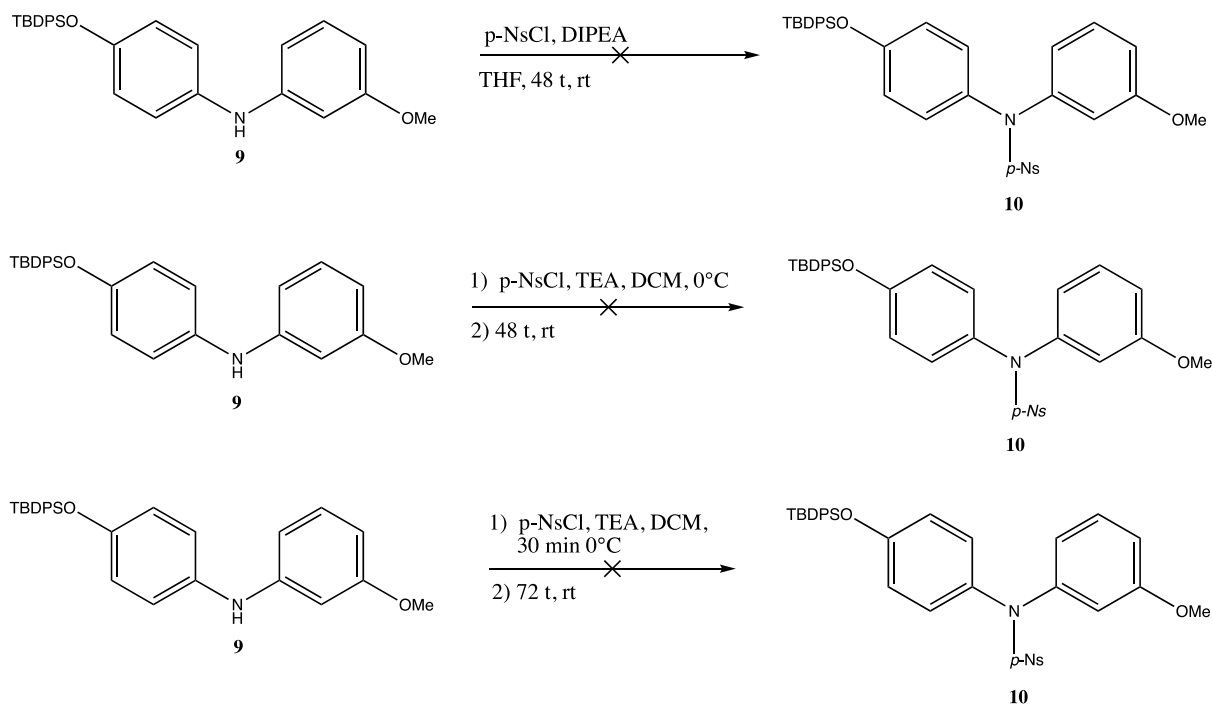
Opprensing på kolonne første gang tok lang tid, brukte mye løsemiddel og var veldig krevende. Tynnsjikt viste at det kom ut flere ulike forbindelser kontinuerlig over veldig mange fraksjoner. Det ble isolert fire fraksjoner med tilsynelatende fire ulike forbindelser, der alle disse ble eluert ut ved heksan/EtOAc 15:1 eller ved et eluentssystem med større andel etylacetat. Det var svak overlapp av forbindelser, og det var ingen av forbindelse som så ut til å være i større mengde enn de andre. Det ble tatt ^1H NMR av disse fire fraksjonene for å avgjøre hvilken av disse som var produktet **11**. Det viste seg at forbindelsen som kom ut først var karbazol **11**, noe som heldigvis forkortet opprensingen på kolonne ved senere utførte reaksjoner. ^1H NMR-spekter av alle fire fraksjonene er vist i figur 2.10. Her ser vi ^1H NMR-spekter av rent karbazol **11** nederst. De andre tre fraksjonene er ikke mulig å gi en god tolkning på, men de viser verken utgangsstoff eller produkt. Stort sett er det mest løsemiddel. Fraksjonen nest nederst viser noen svake signaler i aromatområdet, i tillegg til at det ser ut til at metylgruppen fra metyleteren er der.



Figur 2.10: ^1H NMR-spekter av alle fraksjonene etter opprensing på kolonne. Nederst er første fraksjon, karbazol **11**, nest nederst er andre fraksjon, nest øverst er tredje fraksjon og øverst er fjerde fraksjon.

Utbyttet for reaksjonen var også mye lavere enn forventet, kun 10%. Reaksjonen ble utført på nytt i større skala. Opparbeiding, spekter av råoljen og opprensing opplevdes likt på større skala, og utbyttet ble også lavt, kun 13%. I litteraturen ⁹, som har et noe mer aktivt system som følge av én ekstra metylgruppe, rapporteres et utbytte på 50%. Som følge av disse lave utbyttene ble det utført en rekke forsøk på optimaliseringer av denne reaksjonen.

Det ble i starten rettet søkelys på opparbeidingen og om problemet lå der. Som nevnt var det vanskelig å få skilt organisk fase fra vannfasen, og dermed kan noe av produktet ha blitt værende igjen i vannfasen. Mettet kaliumkarbonat ble brukt for å vaske ut rester av kobber, og det er en sannsynlighet for at kobber kan ha dannet en kompleksbinding til aminet på karbazol **11**, som videre vil kunne dra produktet videre med i vannfasen. Derfor ble det forsøkt å beskytte diarylamin **9** med en *p*-nitrobenzensulfonyl (*p*-nosyl)-gruppe i forkant av oksidativ krysskobling for å forhindre en eventuell kompleksdannelse. Det ble utført tre forsøk på beskyttelse av aminet, der det ble forsøkt med tre noe ulike prosedyrer. Alle var mislykket, og grunnen til dette er nok fordi basene som ble brukt var for svake. Et sterkere base, eksempelvis NaH, ville sannsynlig gitt noe utbytte. Dannelse av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**10**) fra diarylamin **9** var mislykket for alle tre forsøkene, se skjema 2.9.

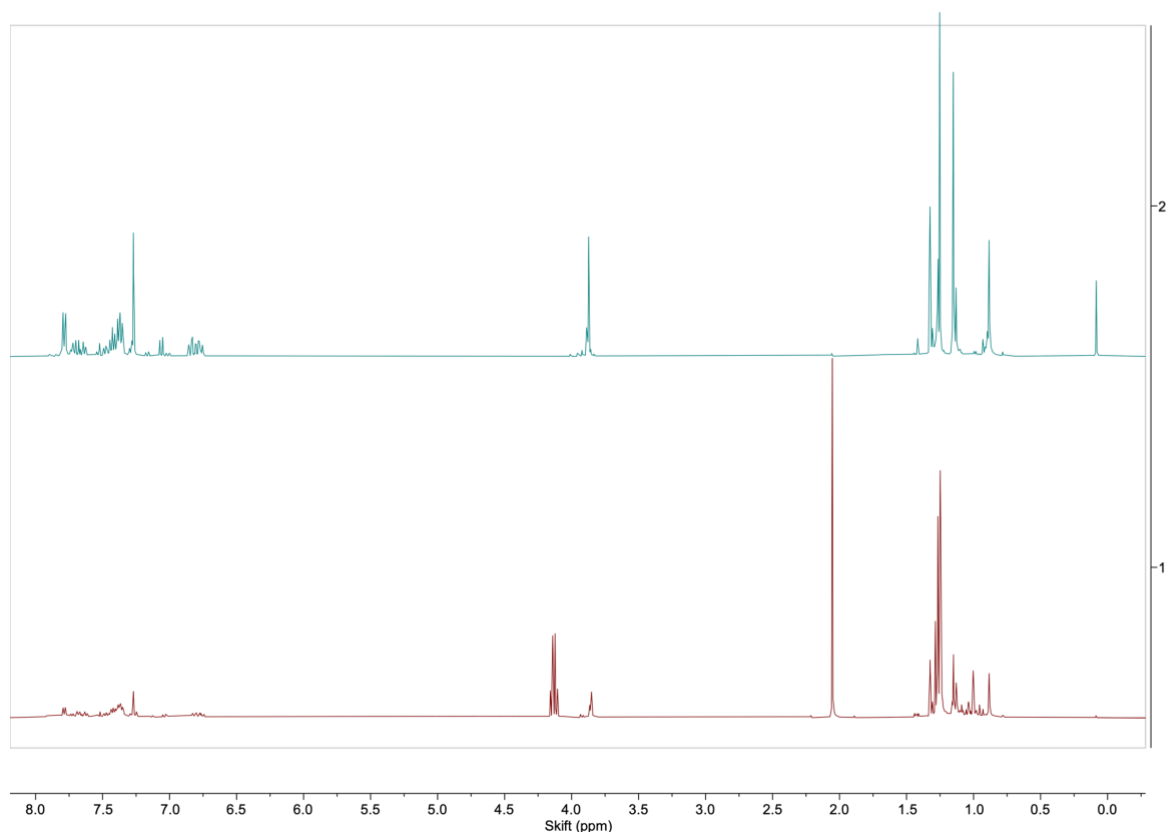


Skjema 2.9: Forsøk på *p*-nosyl beskyttelse av diarylamin **9** ved tre ulike prosedyrer.

Etter tre mislykkede forsøk ble det bestemt å ta fokuset bort fra beskyttelse av amin og se på andre mulige grunner til at reaksjonen ikke gir ønsket utbytte.

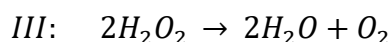
Det ble forsøkt å innføre et ekstra vasketrinn i opparbeidingen, der reaksjonsblandingen ble vasket med mettet ammoniumklorid før det ble vasket med mettet kaliumkarbonat. Da vasket mettet ammoniumklorid først ut restene av kobber, før mettet kaliumkarbonat vasket ut PivOH. Dette ga dessverre ingen endring i ^1H NMR råolje-spekteret og mengde råolje var også svært liten. Det ble også satt på en reaksjon som sto over natten for å se om reaksjonstiden var for kort til at nok produkt rakk å bli dannet. Her viste ^1H NMR-spekteret av råoljen verken produkt eller andre biprodukter, det var så og si kun løsemiddel til stede.

For å forenkle opparbeidingen ble reaksjonsblandingen først filtrert gjennom celite, slik at mesteparten av palladium-partiklene ble fjernet før ekstrahering. Råolje spekteret ble renere, men dette så ikke ut til å påvirke utbyttet. Filtrering gjennom celite ble innført som et ekstra trinn i alle optimaliseringsforsøk som etterfulgte. Én av reaksjonsbetingelsene er at reaksjonen skal skje med oksygen til stede, og derfor ble reflukskolonnen fjernet for å se om god oksygentilgang var kritisk for reaksjonen. I utgangspunktet skal ikke en reflukskolonne være nødvendig å bruke, da blandingen ikke skal koke ved $130\text{ }^\circ\text{C}$. Dette alene ga heller ingen endring i råoljen. For å gi enda bedre oksygentilgang ble det koblet til en forenklet oksygenballong til systemet for å danne oksygenatmosfære i reaksjonskolben. Det så ut til at mengde råolje var noe større, men renheten ble derimot ikke forbedret, se ^1H NMR-spekter av råoljen nederst i figur 2.11. Råoljen ble rensert opp på kolonne for å se om utbyttet var forbedret. Fra tynnsjikt ble det observert at en annen forbindelse, i svært liten mengde, koeluerte med produktet. ^1H NMR-spekter av produktet bekrefter dette, se øverste spekter i figur 2.11. Her ser vi at det er urenheter sammen med karbazol **11**. Det var ikke mulig å identifisere hva denne urenheten var. Fra vekt av fraksjonen og ved å vurdere integralene i spekter, ble det estimert at utbyttet sannsynlig lå på en plass mellom 10-20%. Det var med andre ord ingen stor forbedring.



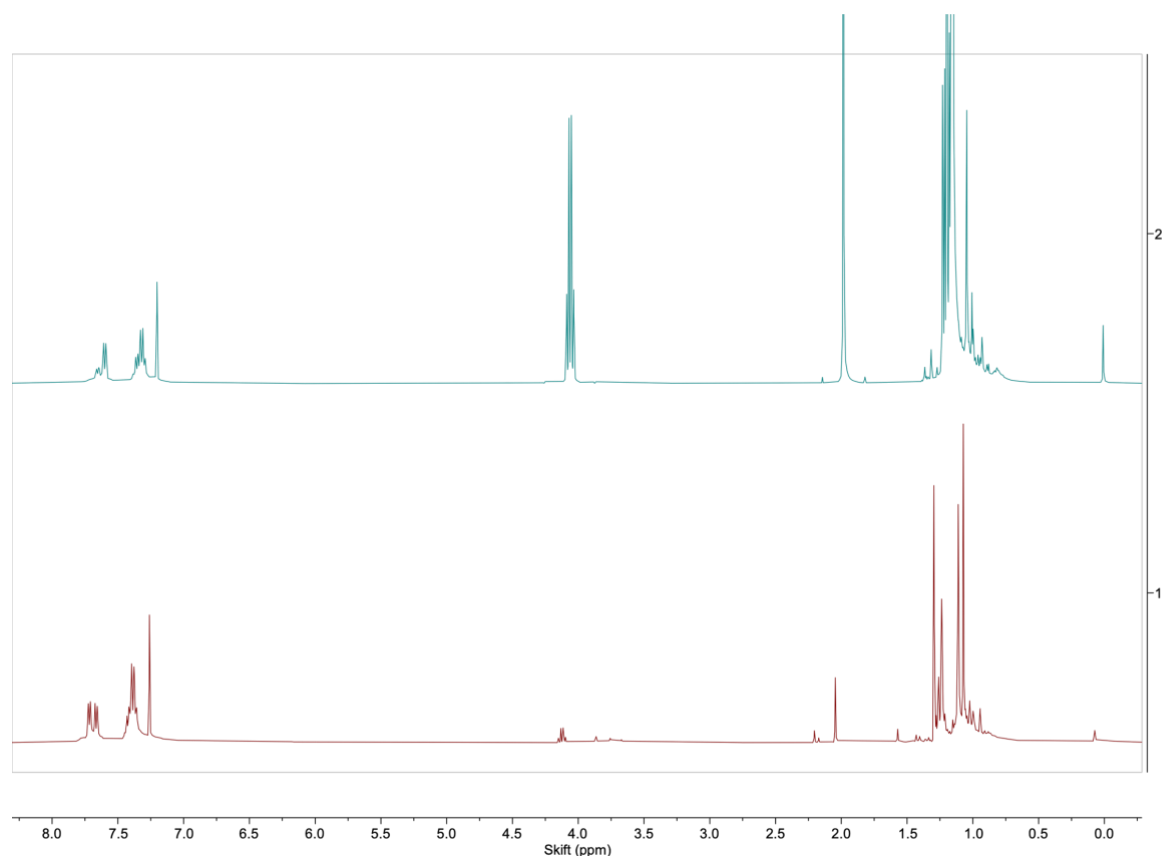
Figur 2.11: ^1H NMR-spektrene etter oksidativ krysskobling med bruk av oxygenballong. Øverste spekter viser urent produkt etter kolonne, nederste spekter viser råoljen.

Et siste forsøk som ble gjort for å forbedre oksygentilgangen var å tilsette hydrogenperoksid. Hydrogenperoksid vil etter tilsetning raskt dekomponere til vann og oksygen, se likning III.



Denne reaksjonen vil generere oksygen direkte i løsning. På denne måten vil oksygen i større grad bli gjort tilgjengelig i reaksjonsblandingen. Tilsetning av hydrogenperoksid ble gjort for to reaksjoner, der forskjellen mellom disse reaksjonene var tidspunktet hydrogenperoksid ble tilsatt. For første reaksjon ble hydrogenperoksid tilsatt dråpevis etter at reaksjonsblandingen var oppvarmet til 130 grader. Dette ga en kraftig reaksjon da dekomponering av hydrogenperoksid er eksoterm og avgir varme. ^1H NMR-spekteret av råoljen er vist nederst i figur 2.12. I aromatområdet ser vi kun signaler i området der fenyl protonene fra TBDPS-gruppen er. I tillegg er det flere signaler som kan være de ni protonene på *tert*-butyl gruppen. Dette tyder på at TBDPS-gruppen har blitt spaltet av som følge av tilsetning av hydrogenperoksid. Det ble mest sannsynlig perioder med for høy temperatur, i kombinasjon med at vi har pivalinsyre til stede, slik at dette har resultert i hydrolyse av TBDPS.

Reaksjonen ble derfor utført på nytt der hydrogenperoksid ble tilsatt etter at PivOH hadde smeltet, det vil si omtrent 35-40 grader. Ved å gjøre dette ble reaksjonen mindre voldsom og vi unngikk at temperaturen steg mye over 130 grader. Etter tilsetning ble reaksjonsblandingen raskt varmet opp til 130 grader. ^1H NMR-spekteret etter råoljen er også vist i figur 2.12, øverst. Resultatet ser ut til å bli det samme som for begge forsøkene. Dette viser at hydrogenperoksid er et for kraftig reagens til at TBDPS klarer å holde seg på molekylet.



Figur 2.12: ^1H NMR-spekter av råoljen etter oksidativ krysskobling med tilsetning av hydrogenperoksid. Tilsetning ved 130°C nederst, ved romtemperatur øverst.

Da resten av utgangsstoffet og/eller produktet ikke var å se i råolje spektrene i figur 2.12, så ble det foretatt en videre undersøkning av vannfasene fra opparbeidingen for å se om det var mulig å se rester av disse. Dette ble kun gjort for vannfasene fra reaksjonene der hydrogenperoksid ble tilsatt ved 130°C . Vannfasene, mettet natriumkloridløsning og mettet kaliumkarbonat, ble nøytralisert med fortynnet natriumhydroksid, før de ble ekstrahert med EtOAc, løsemiddel ble dampet av og ^1H NMR-spektre ble tatt opp. Disse spektrene viste ingenting annet enn løsemiddel. Signaler som samsvarer med verken diarylamin **9** eller karbazol **11** var ikke mulig å se.

Det ble også forsøkt å justere på ekvivalenten til palladiumacetat for å se om dette er kritisk for at reaksjonen skal kunne skje. Fra det publiserte arbeidet til Akermark og medarbeidere⁶⁰, så viste det seg at det var nødvendig med 1 ekvivalent med palladiumacetat for å få syklisering av difenylaminer til å skje. Følgelig ble det utført en reaksjon, på svært liten skala, der ekvivalente mengder med utgangsstoff **9** og palladiumacetat ble brukt. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste dessverre at dette ikke førte til noen endringer. Det ble også forsøkt å bruke eddiksyre som løsemiddel, da med refluxkolonne siden kokepunktet til eddiksyre er mye lavere enn for PivOH. Dette ga heller ingen endring i ¹H NMR-spekteret til råoljen.

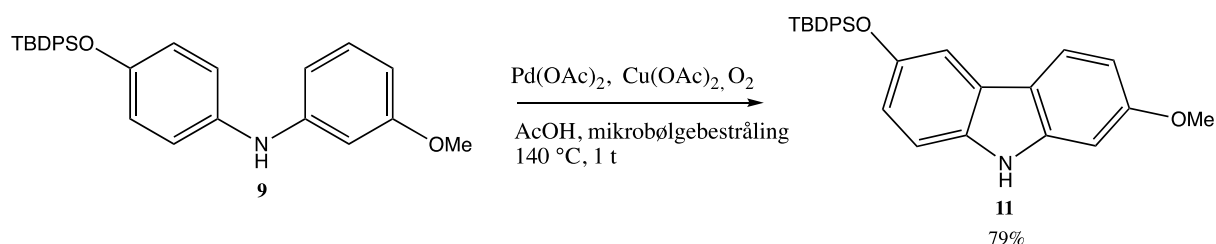
Ved dette stadiet i syntesen ble det diskutert mulige årsaker til hvorfor vårt system gir lave eller ingen utbytter. Utenom metylgruppen i *orto*-posisjon til metyleteren så er systemet i denne oppgaven identisk med den i referanseprosedyren. Systemet her er mindre aktivt på grunn av dette, men det virker usannsynlig at grad av aktivering mellom disse systemene skal være veldig ulike. TBDPS-gruppen er en stor og bulkete gruppe, og det er sannsynlig at dette bidrar til sterisk hindring og at C-C koblingen dermed ikke kan skje. Fenolene og fenygruppen har fri rotasjon i forhold til hverandre, og det er mulig at den oksidative krysskobling kan skje ved to andre nukleofile CH sentre. Denne forbindelsen har ikke blitt observert i noen spekter, i tillegg til at den byr på enda større grad av sterisk hindring sammenlignet med ønsket produkt karbazol **11**. Derfor kan det hende at et diarylamin med en mindre bulkete beskyttelsesgruppe vil gi et høyere utbytte og/eller dannelse av flere produkter.

Tabell 2.1 viser oversikt over endringene som nettopp har blitt diskutert, i tillegg til resultatene fra disse.

Tabell 2.1: Oversikt over endringer i reaksjonsbetingelsene og resultater.

Endringer som ble gjort som et forsøk på optimalisering	Resultat
Forsøk på <i>p</i> -nosyl beskyttelse av amin	Beskyttelse av amin var mislykket
Ammoniumklorid lagt til som ekstra trinn i vaskeprosedyren	Ingen endring av råoljespekter eller mengde råolje
Lengre reaksjonstid, over natten	Råoljespekter viste at verken produkt eller andre biprodukter hadde blitt dannet.
Filtrere reaksjonsblandingen gjennom celite før ekstrahering	Gjorde opparbeiding enklere og spekteret noe renere.
Fjerner refluskolonner	Ingen endring i råoljespekter.
Koble reaksjonskolben til oksygenballong.	Mulig at mengde råolje er noe større. Fikk ikke 100% ren olje etter kolonne. Utbyttet ble beregnet til være mellom 15-20%.
Tilsetning av H ₂ O ₂ ved 130°C	Råoljespekter tyder på at TBDPS-gruppen spaltes av. Videre undersøkning av vannfasene ga ingen resultater.
Tilsetning av H ₂ O ₂ ved romtemperatur	Råoljespekter tyder på at TBDPS-gruppen spaltes av.
Ekvivalent mengde Pd(OAc) ₂ og utgangsmaterial	Ingen endring av råoljespekter
Eddiksyre som løsemiddel fremfor PivOH	Ingen endring av råoljespekter

Metode B:



Skjema 2.10: Syntese av karbazol **11** fra diarylamin **9** ved oksidativ krysskobling med mikrobølge assistert oppvarming.

Ved å benytte Pd(OAc)₂ og Cu(OAc)₂ som katalysatorsystem under oksygen og mikrobølge-assistert oppvarming, ble diarylamin **9** dannet til karbazol **11** med et utbytte på 79%.

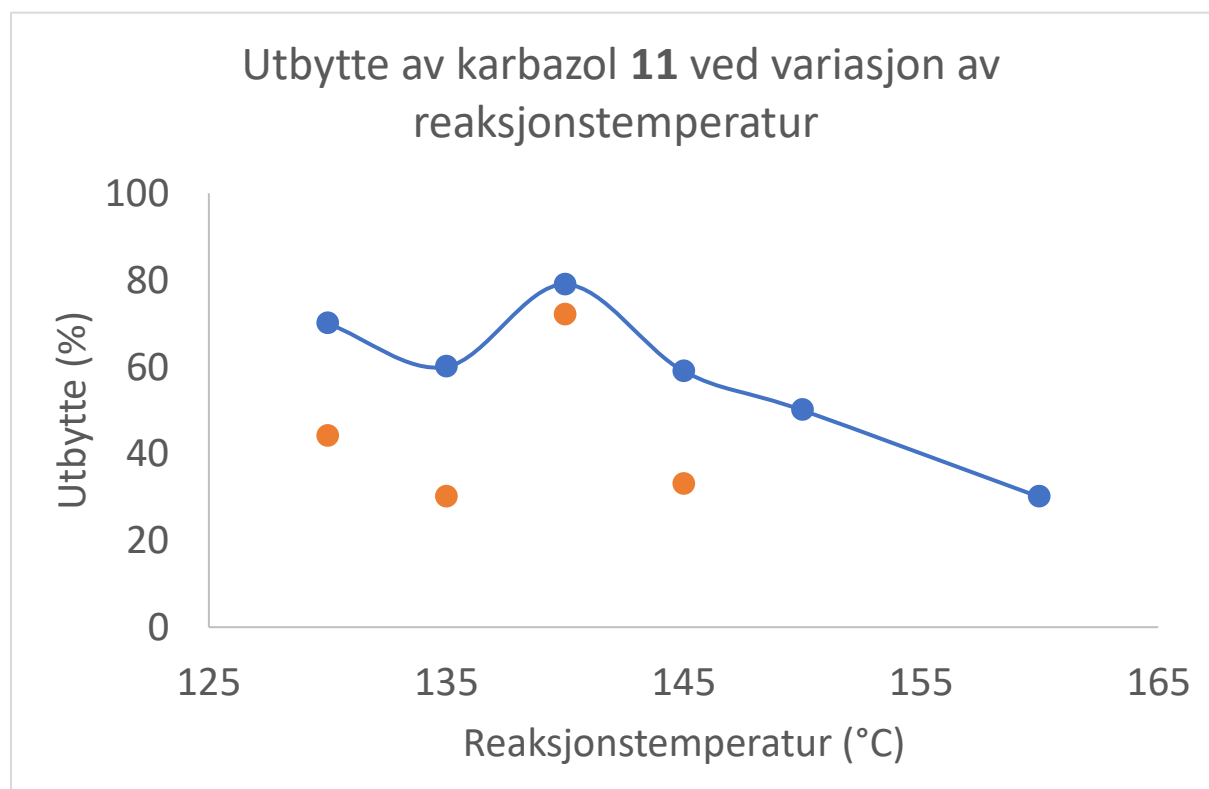
Denne reaksjonen skiller seg fra metode A ved at den bruker mikrobølge-assistert oppvarming fremfor konvensjonell oppvarming i oljebad. Som nevnt i innledningen så har mikrobølge-assistert oppvarming, for enkelte reaksjoner, vist seg å gi renere råoljer og kortere reaksjonstider, noe som gir enklere og mer effektivisert opprensing. Det har også vist seg å gi høyere utbytter for flere reaksjoner. Det ble benyttet eddiksyre fremfor PivOH da eddiksyre er flytende ved romtemperatur. Det er nemlig viktig at reagenser er godt blandet i forkant av oppvarmingen slik at det ikke dannes temperaturgradienter med overoppheting av reagenser, da dette kan bryte reagensene ned. For å sikre god blanding av reagenser ble det også satt på 2 minutters forhåndsrøring før mikrobølgeoppvarmingen startet.

Den første reaksjonen ble utført på liten skala med en blanding av løsemidlene tetrahydrofuran (THF) og PivOH, da THF bidro til å gjøre reaksjonsblandingen flytende ved romtemperatur. Temperaturen ble satt til å være 130 grader, i én time, slik som i litteraturen. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste tydelig at produktet **11** hadde blitt dannet, der mengden urenheter var mye mindre enn tidligere. Det var også noe utgangsstoff igjen. Dette så veldig lovende ut, så derfor ble det bestemt å utføre flere reaksjoner på mikrobølgeovnen for videre optimalisering fremfor å utføre videre opprensing på råoljen. Det ble heretter benyttet eddiksyre som løsemiddel, da eddiksyre både er flytende ved romtemperatur og har høyere kokepunkt enn THF. Et høyere kokepunkt på løsemiddelet ga større spillerom med tanke på optimalisering av reaksjonstemperatur, da det var mulig å øke temperaturen betraktelig uten å risikere at trykket i reaksjonsrøret ble så høyt at mikrobølgeovnen ble skadet eller ødelagt.

Siden dette er en reaksjon som er enkel og rask å gjennomføre, så var det effektivt å utføre mange reaksjoner på liten skala for å optimalisere reaksjonsbetingelsene. Variasjon i reaksjonstemperatur var det første som ble undersøkt nærmere. Reaksjonen ble utført ved 130, 135, 140, 145, 150 og 160 °C for å se hvilken temperatur som ga høyest utbytte. Det ble også utført 2 paralleller for de fire laveste temperaturene. Tabell 2.2 viser beregnet utbytte for hvert forsøk. Tallene er plottet i figur 2.13.

Tabell 2.2: Oversikt over beregnet utbytte fra hvert forsøk ved de ulike reaksjonstemperaturene.

Temperatur (°C)	Utbytte (%)
130	70, 44
135	30, 60
140	72, 79
145	33, 59
150	50
160	30



Figur 2.13: Graf (blå) som viser hvordan utbyttet varierer med reaksjonstemperaturen. De oransje punktene viser utbytte for den andre parallellen. Det er de høyeste utbyttene som er inkludert i grafen.

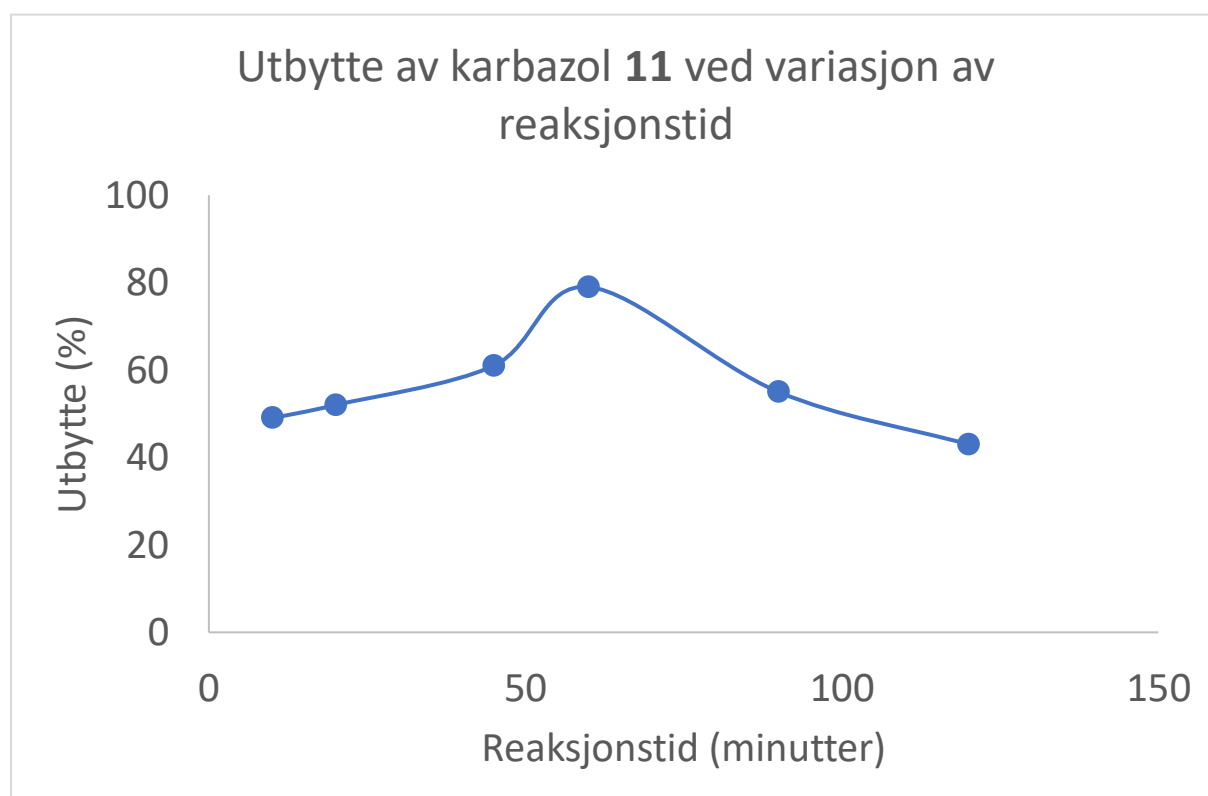
Grafen viser at alle forsøkene ga bedre utbytte enn når det ble brukt konvensjonell oppvarming. Her viser grafen, som er basert på de blå punktene, hvordan utbytte av karbazol **11** varierer ved å benytte de ulike reaksjonstemperaturene. Det var forventet å få en konkav-liknende kurve med et maksimalt utbytte på én av temperaturene før kurven vil begynne å gå nedover. Ved høy nok temperatur er det sannsynlig at det skjer en nedbrytning av produktet. Det ble utført seks forsøk, én for hver av temperaturene. Plotting av disse punktene ga et sikksakkmønster fremfor en konkav kurve. Derfor ble det utført fire nye forsøk ved de 4 fire temperaturene, da maksimumet så ut til å ligge ved ca. 140°C. Disse ble inkludert i plottet, og det var store forskjeller mellom parallellene ved 130°C, 135°C og 145 °C. Den blå grafen er basert på de høyeste utbyttene som ble beregnet, og viser en konkav kurve om vi ser bort i fra utbyttet på 135°C. Det er likevel ikke den største forskjellen mellom utbyttene ved 130°C og 135°C, som var henholdsvis 70% og 60%. De oransje punktene viser de laveste utbyttene.

Variasjonen i utbyttene kan skyldes flere faktorer. For det første var vi to personer som jobbet med reaksjonene og opprensingene, følgelig kan utførelsen av prosedyren variere noe. Det ble også jobbet med utbytter på liten skala (57.6 mg), noe som også gir større usikkerhet i beregnet utbytte. Konsekvensen av å miste produkt underveis er større ved mindre skala sammenlignet med større skala. Spektrale data av råoljen til alle forsøkene var relativt ren, men det var antydning til noe mindre rene råoljer ved 130°C. Om disse urenheterne ikke ble fjernet under opprensing på kolonne så kan de ha bidratt til høyere vekt, og derav høyere beregnet utbytte ved 130°C. Reaksjonene ved 135°C, 145°C og 160°C som ga de laveste utbyttene (30%, 33% og 30%) ble også forberedt i samme omgang og av samme person. Det kan med andre ord ha skjedd en systematisk feil her. Ved å utføre flere paralleller ved de ulike temperaturene, utført av samme person, så kunne et gjennomsnittlig utbytte ved hver temperatur ha produsert en mer troverdig graf enn den i figur 2.13. Dette var det dessverre ikke tid til å gjøre her. Det ser uansett ut til at 140°C er den temperaturene som gir høyest utbytte (79% og 72%). Derfor ble det besluttet å bruke 140°C for videre optimalisering. De høye utbyttene viste også at kontinuerlig tilførsel av oksygen atmosfære ikke var kritisk for reaksjonen.

Videre ble det utført reaksjoner ved 140°C der reaksjonstiden varierte. Det ble utført reaksjoner over 10, 20, 45, 90 og 120 minutter, i tillegg til at det allerede hadde blitt utført to reaksjoner ved 60 minutter. Tabell 2.3 viser beregnet utbytte for hvert forsøk. Høyeste utbytte for 60 minutter er inkludert her. Tallene er plottet i figur 2.14.

Tabell 2.3: Oversikt over beregnet utbytte fra hvert forsøk ved de ulike reaksjonstidene.

Reaksjonstid (minutter)	Utbytte (%)
10	49
20	52
45	61
60	79
90	55
120	43



Figur 2.14: Graf som viser hvordan utbytte varierer med reaksjonstemperaturen.

Grafen i figur 2.14 viser en konkav liknende kurve, der det er tydelig at en reaksjonstid på 60 minutter gir høyest utbytte (79%). Videre optimalisering kunne vært gjort ved å utføre flere paralleller og med kortere tidsintervaller mellom 60 minutter og 90 minutter for å se om det er mulig å oppnå et høyere utbytte. Dette tok vi ikke oss tid til her.

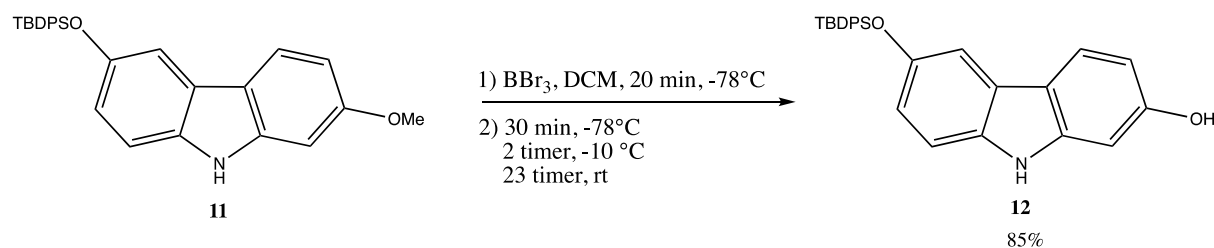
Da denne reaksjonen ble utført på større skala, her ti ganger større, så viste ^1H NMR-spektrene av råoljen at det var større andel av utgangsstoff igjen. Opprensing på kolonne tok

også lengre tid og utbyttene var lavere (47% og 49%). Reaksjonsrøret som ble brukt for stor skala var større enn det som ble brukt for liten skala, men var ikke ti ganger så stort. Det ble med andre ord ikke tilsatt ti ganger så mye løsemiddel, og det er sannsynlig at mikrobølgestrålene ikke når fram til reagensene like effektivt som ved liten skala. Bruk av større reaksjonsrør var ikke mulig for mikrobølgeovnen brukt her. Derfor ble det ved et nytt forsøk brukt en større røremagnet for bedre omrøring, samt at reaksjonstiden ble forlenget til 75 minutter for å gi reagensene bedre tid til å reagere. Dette ga utbytter på 72-78%. Det var fortsatt noe utgangsstoff igjen, så det er mulig at ved å øke reaksjonstiden enda mer vil gi bedre utbytte på større skala.

Med beste utbytte på 79% mot et utbytte 70% i litteraturen ⁹ så var denne reaksjonen svært vellykket. Det ser ut til at en temperatur på 140°C fremfor 130°C gir et bedre utbytte, samt at en reaksjonstid på minst 75 minutter gir bedre utbytte for reaksjoner på større skala. Bruk av eddiksyre er mer gunstig enn å bruke PivOH, da dette sikrer en bedre blanding av reagenser før mikrobølgeoppvarmingen.

2.5. Kløving av metyleter

2.5.1. Syntese av 6-((tert-butyldiphenylsilyl)oksy)-9H-karbazol-2-ol (**12**)



Skjema 2.10: Syntese av monobeskyttet karbazol **12** ved kløving av metyleter på dobbeltbeskyttet karbazol **11**.

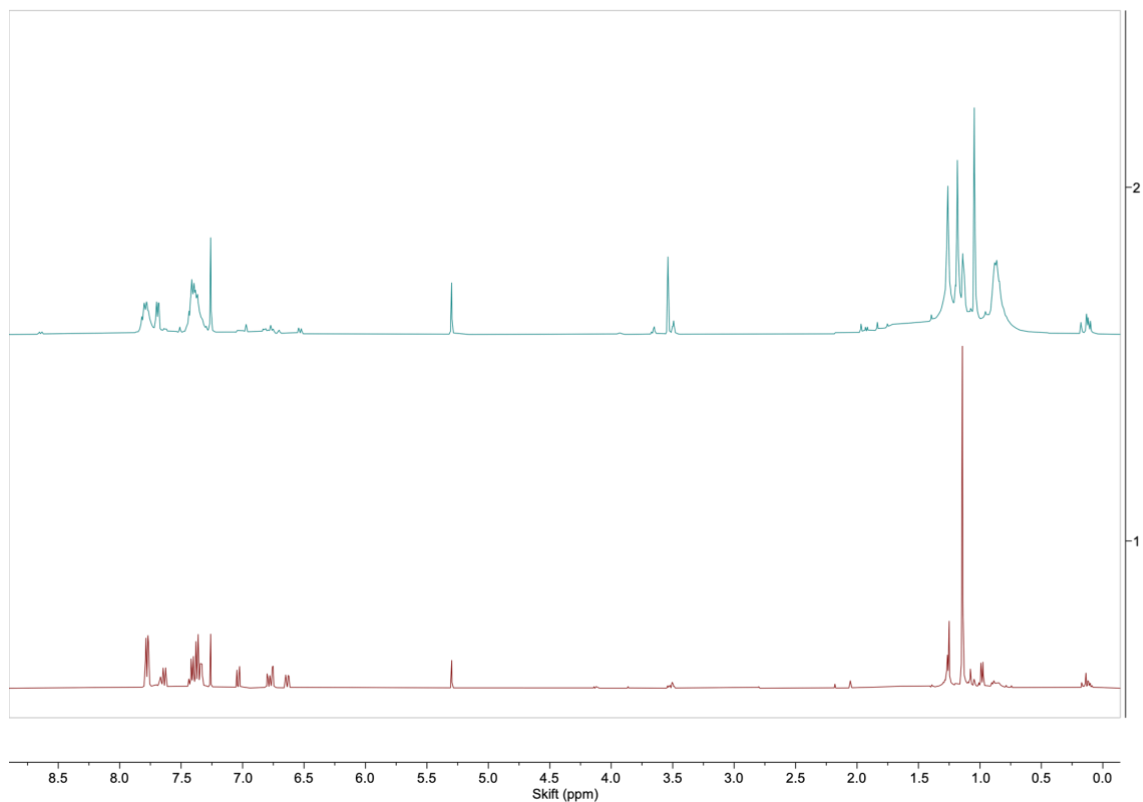
Kløving av metyleter ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹. Ved forsiktig tilsetning av bortribromid (BBr_3) ved -78°C , ble dobbeltbeskyttet karbazol **11** dannet til monobeskyttet karbazol **12** med et utbytte på 85%.

Spektrale data fra NMR (figur 4.11 og 4.12) stemte godt overens med tidligere rapporterte data fra Knölker med medarbeidere ⁹, sett bort i fra at systemet i denne oppgaven mangler metylgruppen i *orto*-posisjonen til metyleteren.

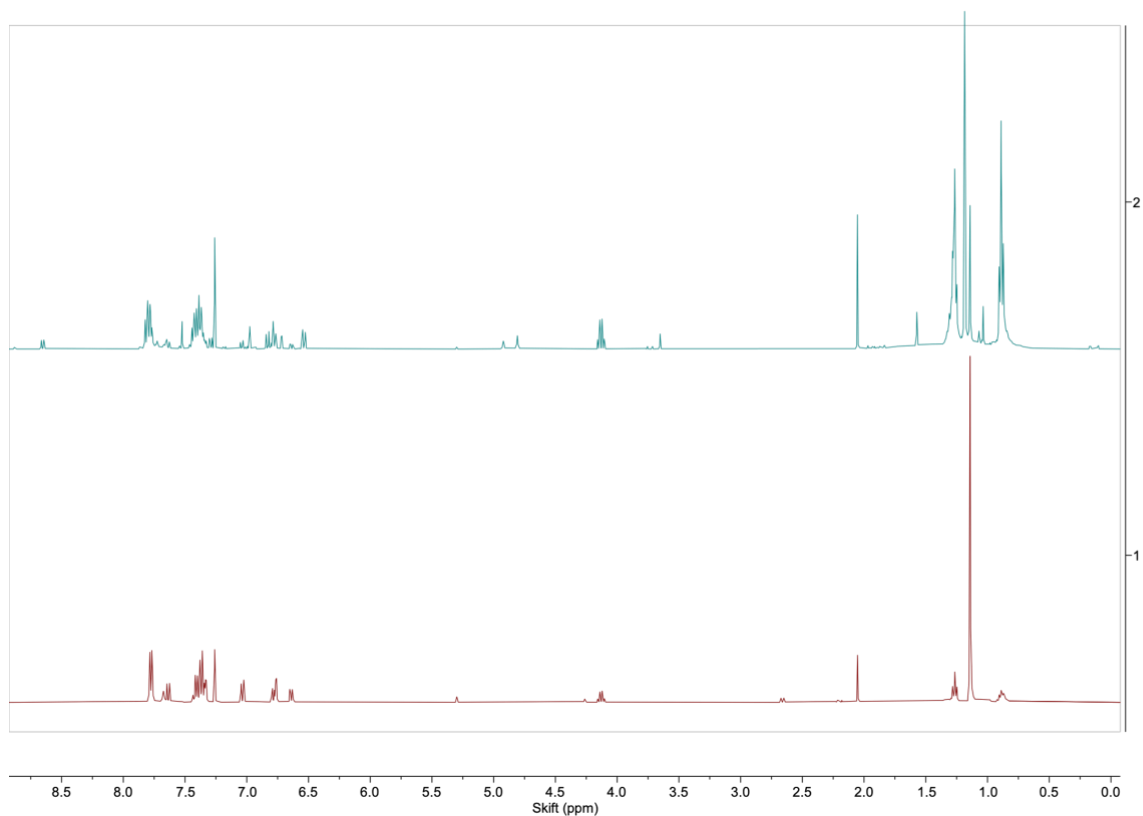
^1H NMR-spekteret (figur 4.11) samsvarer godt med ^1H NMR-spekteret for karbazol **11** (figur 4.9), der eneste forskjellen er at singletten for metylgruppen på metyleteren ved 3.85 ppm ikke er å se. Det samme gjelder for ^{13}C NMR-spekteret (figur 4.12). Signalet ved 55.59 ppm, som vi finner ^{13}C NMR-spekteret (figur 4.10) for karbazol **11**, er ikke å se i figur 4.12.

Utføring av reaksjonen var uproblematisk. Det var viktig å være svært forsiktig med tilsetning av BBr_3 for å unngå at reaksjonen ble for voldsom. Første gang reaksjonen ble utført som var på liten skala (50.01 mg), ble et høyt utbytte oppnådd (80%). ^1H NMR-spekter av råoljen viste svært rent produkt og uten antydning til startmateriale. Det ble utført opprensing på kolonne til tross for at dette kanskje ikke var nødvendig. Opprensingen var enkel.

Da reaksjonen ble utført på større skala (501 mg), totalt fire ganger, ble utbyttene derimot halvert (mellom 33-45%). Råoljen var også mye mer uren og opprensing på kolonne var svært tidkrevende. Det var ikke mulig å få det helt rent på kolonne, og eksakt hva slags forurensingen som koeluerte med produktet var ikke mulig å bestemme. Derfor var det kun mulig å beregne et omtrentlig utbytte. Ved bruk av tynnsjikt under opprensing på kolonne så det tilsynelatende ut til at kun produktet eluerte ut ved EtOAc/heksan 1:4. Av ^1H NMR-spekteret ser vi at dette derimot ikke stemmer. Spekteret viste antydning til en eller anen forurensing. Det ble forsøkt å rense opp på kolonne i to omganger, men oljen forblir like uren. Tynnsjikt av råoljen viste også en svært intens flekk på tynnsjikt som ikke eluerte i diklormetan (DCM), og som følgende må være veldig polar. Det ble ikke konkludert med hva denne forbindelsen var, men det kunne muligens være et salt. Denne flekken ble ikke observert på tynnsjikt av råoljen etter reaksjon ved liten skala. Figur 2.15 viser ^1H NMR-spektrene av råoljen for både liten og stor skala. Her er det tydelig at ved liten skala er råoljen renere. Figur 2.16 viser ^1H NMR-spektrene av produkt etter kolonne for både liten og stor skala. Også her ser vi stor forskjell i renhet.



Figur 2.15: Viser ^1H NMR-spekter av råoljen ved liten skala (nederst) og stor skala (øverst).



Figur 2.16: Viser ^1H NMR-spekter av produkt etter opprensing på kolonne, både ved liten skala (nederst) og stor skala (øverst).

Det ble forsøkt flere endringer i betingelsene for å forbedre utbyttene. Det ble først forsøkt å tørke DCM i forkant av reaksjonen, da reaksjonen var svært sensitiv for vann. Dette ga ikke bedre utbytte. Siden det var 4 måneder siden reaksjonen ble utført første gang på liten skala, så ble reaksjonen forsøkt igjen på liten skala for å sjekke om det var noe i veien med BBr_3 -løsningen. Reaksjonen gikk utmerket, råoljen var ren og utbyttet ble 85%. Da det ikke så ut til at det var noe galt med reagensene, så ble det forsøkt å forlenge reaksjonstidene for alle trinnene. Tilsetningen av BBr_3 ble utført over 1 time, reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78°C i 2 timer, deretter omrøring ved -10°C i 5 timer, og til slutt omrøring ved romtemperatur i 36 timer. Det ble også innført to ekstra vasketrinn med natriumkloridløsning for å se om dette gjorde råoljen renere. Ingen av disse endringene ga høyere utbytte.

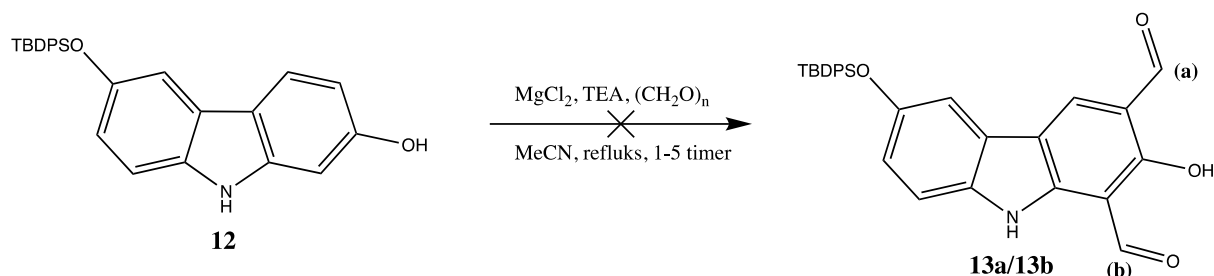
Hva som er forklaringen på hvorfor reaksjonen oppfører seg annerledes og gir halvert utbytte på større skala er ukjent. Det er mulig at reaksjonen med BBr_3 blir for kraftig ved større skala, slik at en andel av dannet produkt enten brytes ned og/eller at en andel av utgangsstoffet brytes ned. Dette virker ikke veldig sannsynlig siden det er snakk om en skala på kun 501 mg utgangsstoff, noe som ikke regnes som stor skala om vi sammenlikner med industriell skala. Det er også mulig at det skjer en reaksjon mellom BBr_3 og nitrogenet på karbazol-enheten, enten før eller etter dannelse av produkt, men dette er bare spekulasjoner. Det kan være interessant å beskytte aminet på diaraylaminet **9** i forkant av den oksidative krysskoblingen og kløvingen av metyleteren for å se om dette vil gi høyere utbytter av produktet **12**.

Med beste utbytte på 85% mot et rapportert utbytte på 80%⁹ så var denne reaksjonen svært vellykket på liten skala (50.1 mg). Ved større skala blir utbyttet halvert og det var ikke mulig å få produktet som en ren olje, følgelig var reaksjonen mindre vellykket ved oppskalering av utgangsstoff.

2.5. Orto-formylering

2.5.1. Forsøk på syntese av 6-((tert-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydrokxy-9H-karbazol-3-karbaldehyd (**13a**)

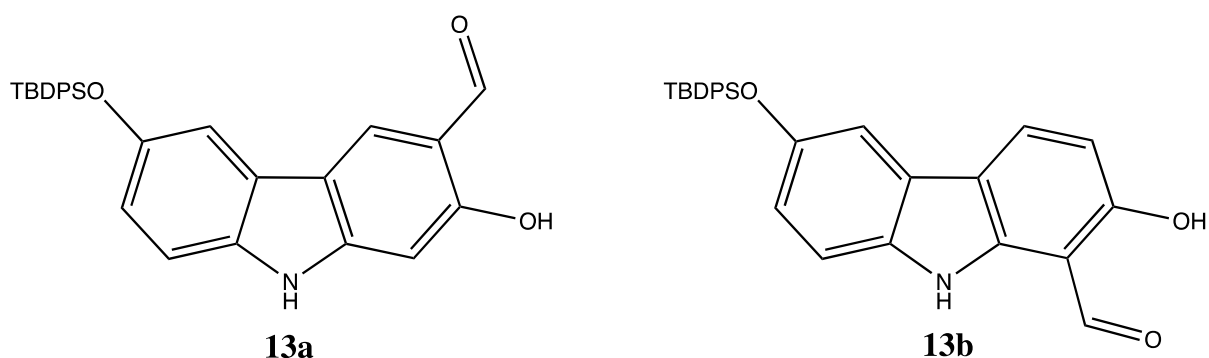
Metode 1:



Skjema 2.11: Forsøk på syntese av formylert karbazol **13a** fra karbazol **12** ved bruk av ordo-formylering utviklet av Skattebøl og Hofsløkken.

Orto-formyleringen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Hofsløkken og Skattebøl⁵⁷. En reaksjonsblanding bestående av karbazol **12** i tørket acetonitril, med tørket MgCl_2/TEA som basesystem, ble tilsatt tørket paraformaldehyd. Denne reaksjonen ga ikke ønsket produkt **13a**.

Orto-formylering av karbazol **12** vil høyst sannsynlig gi en blanding av to produkter, forbindelse **13a** og 6-((tert-butyldiphenylsilyl)oksy)-2-hydrokxy-9H-karbazol-1-karbaldehyd (**13b**), da begge ordo-posisjonene til hydroksylgruppen er tilgjengelige, se figur 2.17. For denne reaksjonen var det knyttet spenning til utbytteforholdet mellom disse regioisomerene, samt hvor krevende en separasjon av disse ville vært.

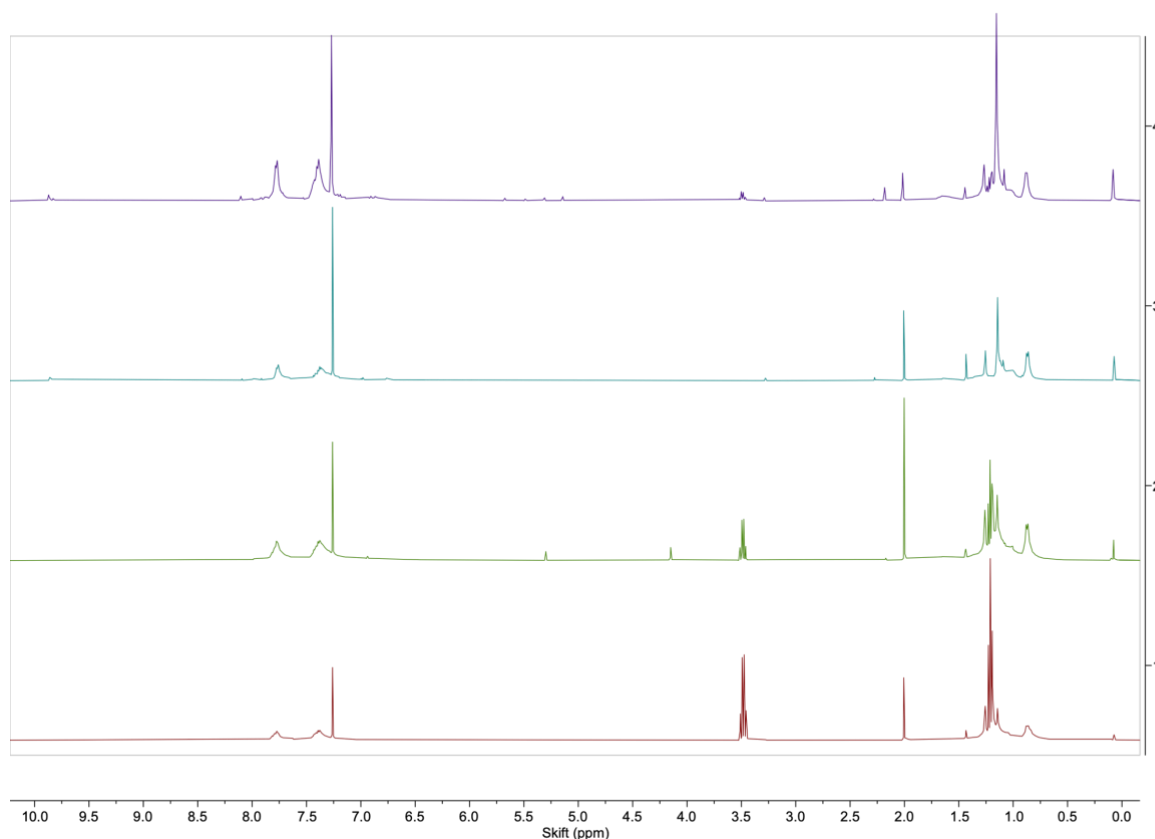


Figur 2.17: Strukturen til regioisomerene **13a** og **13b** som kan bli dannet etter ordo-formyleringen.

Reaksjonen ble utført til sammen fire ganger, der temperaturen og renheten på utgangsstoffet **12** varierte. I forkant ble en testreaksjon med 4-bromfenol **2** ble utført for å sjekke om det var

noe i veien med reagensene. Både TEA og acetonitril ble tørket ved destillasjon før testreaksjonen, og reaksjonen sto under reflux i 4 timer. Utbyttet av testreaksjonen ble 32%, der det var en god del startmaterialet igjen. Dette er et relativt lavt utbytte med tanke på at Skattebøl og Hofsløkken fikk 78% utbytte etter *orto*-formylering av 4-klorfenol etter 3.5 timer ved reflux ⁵⁷. Dette er en forbindelse som er veldig lik 4-bromfenol **2**. Det er avgjørende at vi har helt tørre betingelser under reaksjonene for at *orto*-formyleringen skal skje. Det lave utbyttet kan derfor skyldes at reagensene MgCl₂ og paraformaldelyd ikke var tørre nok. Disse ble ikke tørket på forhånd. Det er mulig at en forlenget reaksjonstid ville gitt økt utbytte.

MgCl₂ og paraformaldehyd ble tørket i vakuumkanne under varme før *orto*-formylering ble forsøkt på karbazol **12**. Det ble satt på to reaksjoner, én ved 4 timer og én ved 5 timer. Utgangsstoffet var heller ikke helt rent etter kløving av metyleteren. ¹H NMR-spektrene av råoljen viste ingen tegn til at verken produkt **13a** eller **13b** hadde blitt dannet. Tilstedeværelse av disse forbindelsene ville gitt en singlett ved 9-10 ppm for formylgruppen. Det var heller ikke synlig tegn til at det var utgangsstoff igjen. ¹H NMR-spekteret ser derimot ut til å inneholde rester av TBDPS-gruppen, da vi ser ujevne bredde topper i aromatområdet og en singlett ved omtrent 1.3 ppm, se figur 2.18. I samme figur er også råoljespekteret etter ny reaksjon ved 4 timer, med rent utgangsstoff **12**, samt ny reaksjon ved kun 1 time, med urent utgangsstoff. Alle fire reaksjonene gir samme resultat. Det er antydning til en svært liten singlett rett under 10 ppm for de to siste reaksjonene, noe som kan tyde på at det har blitt dannet en svært liten mengde av enten **13a** eller **13b**. Hvis dette er tilfellet, er uansett utbyttet ekstremt lavt.

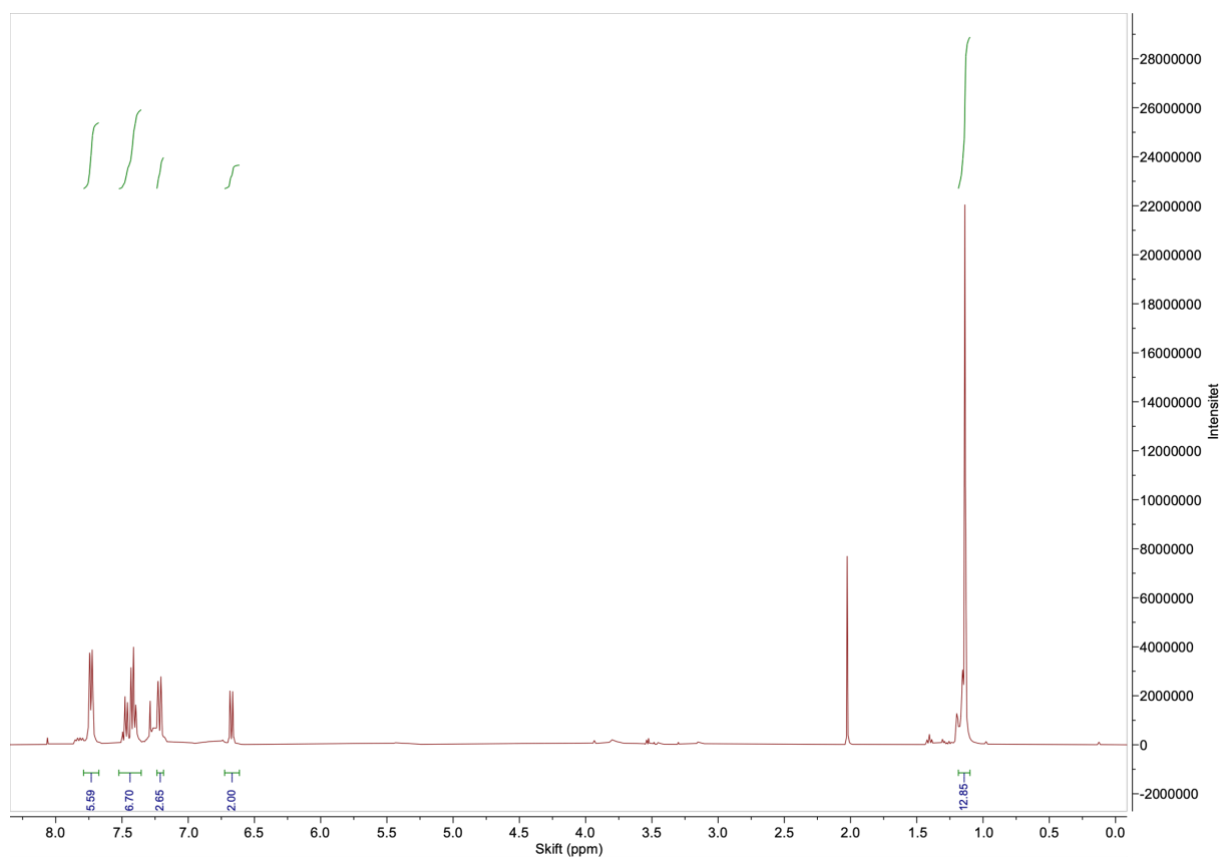


Figur 2.18: ^1H NMR-spektrene av råoljen etter reaksjon ved 1 time med urent utgangsstoff (øverst), ved 4 timer med rent utgangsstoff (nest øverst), ved 4 timer med urent utgangsstoff (nest nederst), ved 5 timer med urent utgangsstoff (nederst).

Det er tydelig at reaksjonstiden ikke har noe å si. Samme gjelder for renheten på utgangsstoffet **12** og tørrheten til reagensene. Reaksjonsbetingelsene ser ut til å være for kraftig til at TBDPS-gruppen klarer å holde seg på molekylet, og kombinasjonen av basesystemet og høy temperatur ser ut til å hydrolysere bindingen mellom TBDPS og resten av molekylet. Det ble ikke funnet en god forklaring på hvorfor dette skjer. TBDPS-gruppen har tidligere klart å holde seg på molekylet under Buchwald-Hartwig betingelser, som har et annet basessystem, men har en høyere temperatur og en betraktelig lengre reaksjonstid enn det som ble brukt i *orto*-formyleringen. Det er også en mulighet at nitrogenet på karbazol-enheten forstyrrer reaksjonen på en eller annen måte, slik det også ble foreslått for kløvingen av metyleteren. Nitrogenet kan muligens påvirke graden av hvor aktivt systemet er for hydrolyse av TBDPS-gruppen.

Det ble utført to nye testreaksjoner for å undersøke teorien om reaktiviteten til nitrogenet nærmere. *Orto*-formyleringen ble utført på TBDPS-bromfenol **4** for å se om TBDPS ble spaltet av. Reaksjonstiden var 4 timer. ^1H NMR-spekter av råoljen viste kun utgangsstoff,

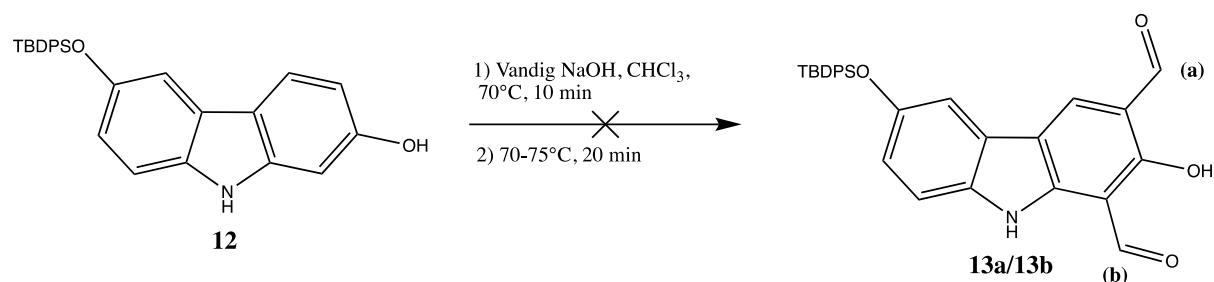
som både var rent og intakt. TBDPS-gruppen ble altså ikke spaltet av. *Orto*-formyleringen ble også utført på en blanding av ekvivalente mengder av TBDPS-bromfenol **4** og karbazol **11** for å se om TBDPS-gruppen ble hydrolysert av på begge forbindelsene. Fra ^1H NMR-spekteret ser det ut til at TBDPS-bromfenol **4** forblir intakt, mens karbazol **11** blir brutt ned, se figur 2.19. Integralene for TBDPS-protonene er høyere enn fire, seks og ni, noe som mest sannsynlig skyldes tillegg av avspaltet TBDPS fra karbazol **11**. Protonsignalene fra karbazol-enheten og metoksygruppen er heller ikke å se her. Dette styrker teorien om at nitrogenet i karbazol-enheten påvirker reaksjonen på én eller annen måte.



Figur 2.19: ^1H NMR-spekter av råoljen etter *orto*-formylering med karbazol **11** og TBDPS bromfenol **4** i reaksjonsblandingen.

Orto-formylering av karbazol **12** var mislykket, og det er mulig at nitrogenet kan være årsaken til dette. Beskyttelse av diarylaminet **9** burde prøves ut for å se om dette gir utbytte av de formylerte karbazolene **13a** og **13b**. Bruk av en beskyttelsesgruppe som sitter enda bedre på molekylet enn det TBDPS-gruppen gjør burde også undersøkes nærmere.

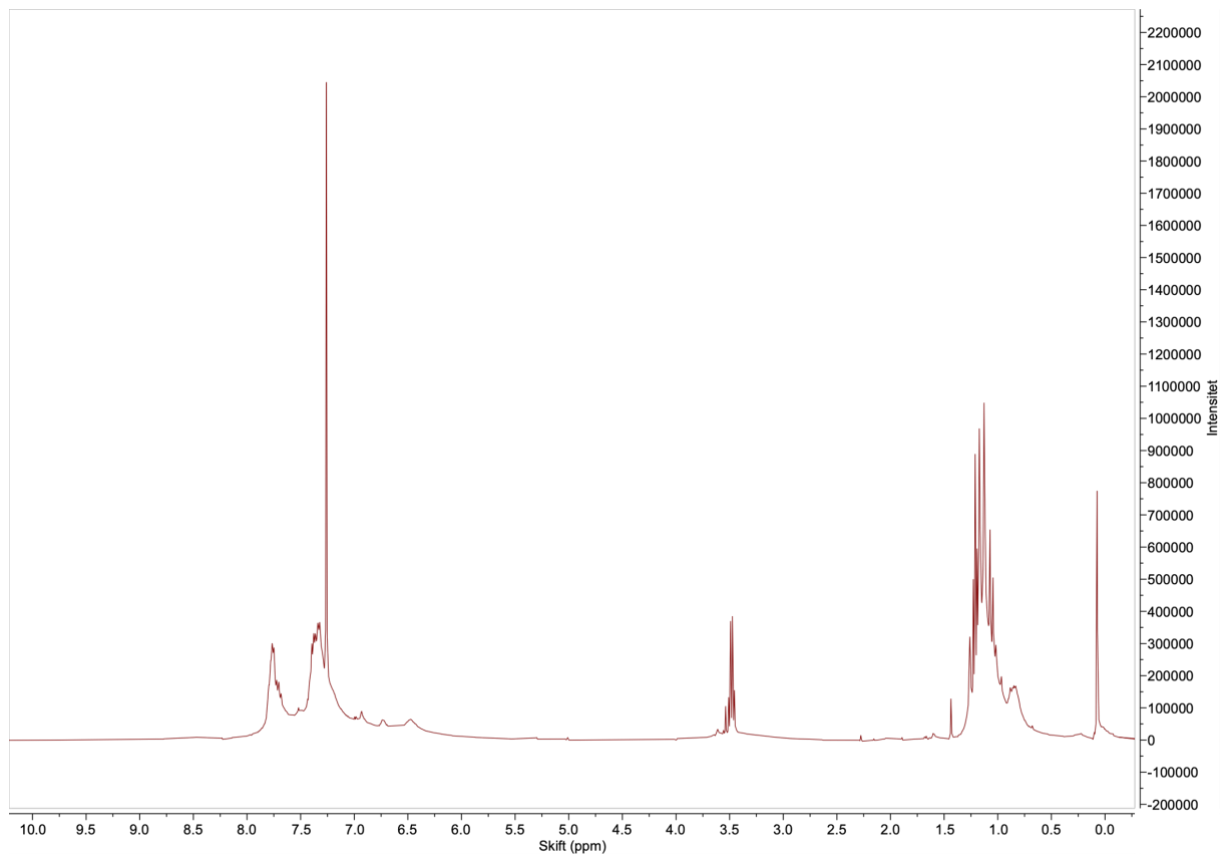
Metode B:



Skjema 2.12: Forsøk på syntese av formylert karbazol **13a** fra karbazol **12** ved bruk av *orto*-formylering utviklet av Reimer og Tiemann.

Orto-formyleringen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Wynberg og Meijer⁶¹. En reaksjonsblanding bestående av vandig NaOH og karbazol **12** ble forsiktig tilsatt kloroform. Denne reaksjonen ga ikke ønsket produkt karbazol **13a**.

Reimer-Tiemann-reaksjonen er en tradisjonell *orto*-formylerings-reaksjon som involverer relativt harde betingelser. Reaksjonen mellom den sterke basen og kloroform er kraftig og må utføres med forsiktighet. Det var ikke store forhåpninger om at denne reaksjonen skulle være vellykket, da *orto*-formyleringen til Skattebøl og Hofsløkken bruker mildere betingelser. Det var likevel interessant å prøve ut Reimer-Tiemann-betingelser for å se om systemet vårt reagerer på samme måte her. Reaksjonen ble kun utført én gang, og selv med forsiktig tilsetning var det synlig kraftig reaksjon ved tilsetning av kloroform. ¹H NMR-spekteret av råoljen viste omtrent samme resultat som tidligere. TBDPS-gruppen ser ut til å bli spaltet av, se figur 2.20.



Figur 2.20: ^1H NMR-spekteret av råoljen etter Reimer-Tiemann reaksjon.

Orto-formylering ved bruk av Reimer-Tiemann-reaksjonen var mislykket. Om dette skyldes at reaksjonsbetingelsene er for harde, at nitrogenet reagerer med reagensene, eller som følge av en kombinasjon av dette, er ikke mulig å gi en endelig konklusjon på.

3. Konklusjon og videre arbeid

Beskyttelse av 2-bromfenol **1** med TBDPS var en uproblematisk reaksjon som ga høye utbytter. Beskyttelse av 3-aminofenol **3** med TBDMS var en reaksjon som ga høye utbytter, men det var ikke mulig og få isolert alt av produktet **4**. Nedjustering fra 3 til 1.4 ekvivalenter av TBDMSCl gjorde opprensing enklere og en høyere andel produkt ble isolert. En videre nedjustering av ekvivalenter ble ikke utført. Dette er noe som kan bli utprøvd videre for å se om opprensingen blir enda enklere.

Aminering ved bruk av Buchwald-Hartwig-reaksjonen ble først utført med TBDMS-beskyttet aminofenol **4**. Denne reaksjonen så ut til å gi to produkter – det ønskede produktet diarylamin **6** og diarylamin **7**, der TBDMS-gruppen hadde blitt hydrolysert av på diarylamin **7**. TBDMS-gruppen ser ut til å være en gruppe som ikke tåler Buchwald-Hartwig-betingelsene. Utbyttet av diarylamin **6** var dessuten lavt. Aminering ble deretter forsøkt ved bruk av ubeskyttet 3-aminofenol **3**. Aminering ble deretter forsøkt ved bruk av 3-metoksyanilin **5**. Denne reaksjonen gikk utmerket og ga høye utbytter.

Oksidativ krysskobling var reaksjonen som bydde på mest utfordringer. Det ble investert mye tid for å oppnå gode utbytter av produkt **11**. Ved bruk av konvensjonell oppvarming ble utbyttene lave. Det ble forsøkt en rekke endringer i reaksjonsbetingelser, men utbyttene forble lave. Forsøk på beskyttelse av diarylaminet **9** med *p*-nosyl var mislykket. Ved bruk av mikrobølge-assistert oppvarming ble utbyttene betraktelig høyere. Det ble gjort optimaliseringer med hensyn på reaksjonstemperatur og reaksjonstid, der beste utbytte ble oppnådd ved å bruke eddiksyre som løsemiddel, ved 140 °C i 1 time. Ved en tidobling av mengde utgangsstoff måtte reaksjonen stå i 1 time og 15 minutter for å oppnå tilsvarende utbytter. Det er mulig at en forlenging av reaksjonstiden med 5-10 minutter hadde gitt enda bedre utbytter på større skala.

Kløving av metyleter var en reaksjon som gikk utmerket og ga høye utbytter når den ble utført på liten skala. En tidobling av utgangsstoff ga derimot et halvert utbytte i tillegg til at det ikke var mulig å oppnå et rent produkt. Forurensingen ble ikke identifisert. Det er mulig at reaksjonsbetingelsene ble for kraftige ved å bruke større mengde utgangsstoff. En annen teori

er at nitrogenet i karbazol-enheten påvirker reaksjonen på en eller annen måte. Det hadde vært interessant å undersøke om en beskyttelsesgruppe knyttet til aminet ville gi endringer i renhet og utbytte ved stor skala.

Orto-formyleringen ved bruk av Skattebøl-Hofsløkken-betingelser og Reimer-Tiemann betingelser var ikke vellykket. Reaksjonene ble utført ved 1, 4 og 5 timer. Verken produkt **13a** eller **13b** ble dannet. Råoljespekteret indikerer at TBDPS-gruppen blir hydrolysert av. Dette tyder på at TBDPS-gruppen tilknyttet dette systemet ikke tåler reaksjonsbetingelsene. Test med TBDPS-bromfenol **2** under Skattebøl-Hofsløkken betingelser ga tilsynelatende ikke hydrolyse av TBDPS-gruppen, mens test med karbazol **11** så ut til å hydrolysere TBDPS-gruppen. Vi har ingen god forklaring på hvorfor denne uventede hydrolysen skjer. Det er mulig at nitrogenet på karbazol-enheten påvirker reaksjonen slik som foreslått for kløvingen av metyleteren. Det kunne også være aktuelt å ta utgangspunkt i en annen, mer robust beskyttelsesgruppe framfor TBDPS-gruppen. Beskyttelse ved bruk av en benzyleter kunne være én mulighet. For Skattebøl-Hofsløkken-reaksjonen kunne det vært interessant å variere reaksjonsbetingelsene for å se om dette gir utbytte. Eksempelvis kan løsemiddelet acetonitril byttes ut med THF eller DCM, i tillegg til at justering av ekvivalentene til reagensene kunne være aktuelt å teste ut. Det eksisterer i dag en rekke velkjente metoder for orto-formylering. Utprøving av disse metodene er noe som tas med i videre arbeid.

For å nå målemolekylet Clausenalanine A gjensto det tre trinn i totalsyntesen som var utgangspunktet for oppgaven. Blant disse er orto-formyleringen. Det kunne vært interessant å forsøke å danne karbazol-enheten ved bruk av andre prosedyrer. Blant annet kunne prosedyren utviklet av Watanabe og medarbeidere ⁵⁹ blitt forsøkt på nytt, da med mindre avvik fra prosedyren. Narlawar og medarbeidere ⁶² har også utviklet en prosedyre som gir karbazol-enheten ved å bruke Suzuki-Miyaura-reaksjonen etterfulgt av syklisering ved bruk av trifenyfosfin. Generelt kunne det vært interessant å teste ut systemet i denne oppgaven med andre beskyttelsesgrupper, både på hydroksylgruppene og på nitrogenet.

4. Eksperimentelt

Alle oksygen- og vannsensitive reaksjoner ble utført under nitrogen atmosfære.

Alle reagensene som ble brukt ble kjøpt fra kommersielle leverandører.

Løsemidlene som ble benyttet var av teknisk kvalitet. I reaksjoner der tørre løsemidler var nødvendig ble flasker forseglet med septum benyttet, og løsemiddelet ble tatt ut med sprøyte. Tørre løsemidler og faste kjemikalier som allerede var åpnet og oppbevart en lengre periode ble tørket for å fjerne vann.

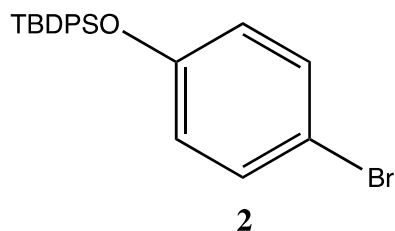
Alle syntetiserte forbindelser ble oppbevart kaldt (0 – 4 °C).

Tynnsjiktskromatografi (TLC) ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, der UV-lys ble brukt til detektering av kromoforer.

Silica gel 60 (40-63 µm) fra Merck ble brukt som stasjonærfase til opprensing i flashkolonnekromatografi.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascent 400-instrument ved 25°C ved 400 MHz for ¹H NMR og 100 MHz for ¹³C NMR. CDCl₃ ble brukt som løsemiddel der referanse toppene ble kalibrert til 7.26 ppm (¹H NMR) og 77.00 ppm (¹³C NMR). Koblingskonstanter rapporteres i Hertz (Hz) og kjemiske skift rapporteres i parts per million (ppm). Spektrene ble behandlet i MestReNova 14.2.2.

4.1. Syntese av (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (**2**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

Til en blanding av 4-bromfenol (**1**) (3.05 g, 17.6 mmol) i DMF (36 mL) ble det tilsatt imidazol (2.37 g, 34.8 mmol). Blandingen ble omrørt i 10 min ved romtemperatur før TBDPSCI (7.0 mL, 7.4 g, 27 mmol) ble tilsatt dråpevis. Blandingen sto på omrøring i to døgn ved romtemperatur før vandig 1 M HCl (40 mL) ble tilsatt. Vannfasen ble separert og ekstrahert med DCM flere ganger. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet, vandig NH₄Cl, deretter flere ganger med natriumkloridløsning, og til slutt tørket over MgSO₄. Løsemiddelet ble fjernet *in vacuo* og råoljen ble rensert opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, heksan). Dette ga produktet **2** som en ren fargeløs olje.

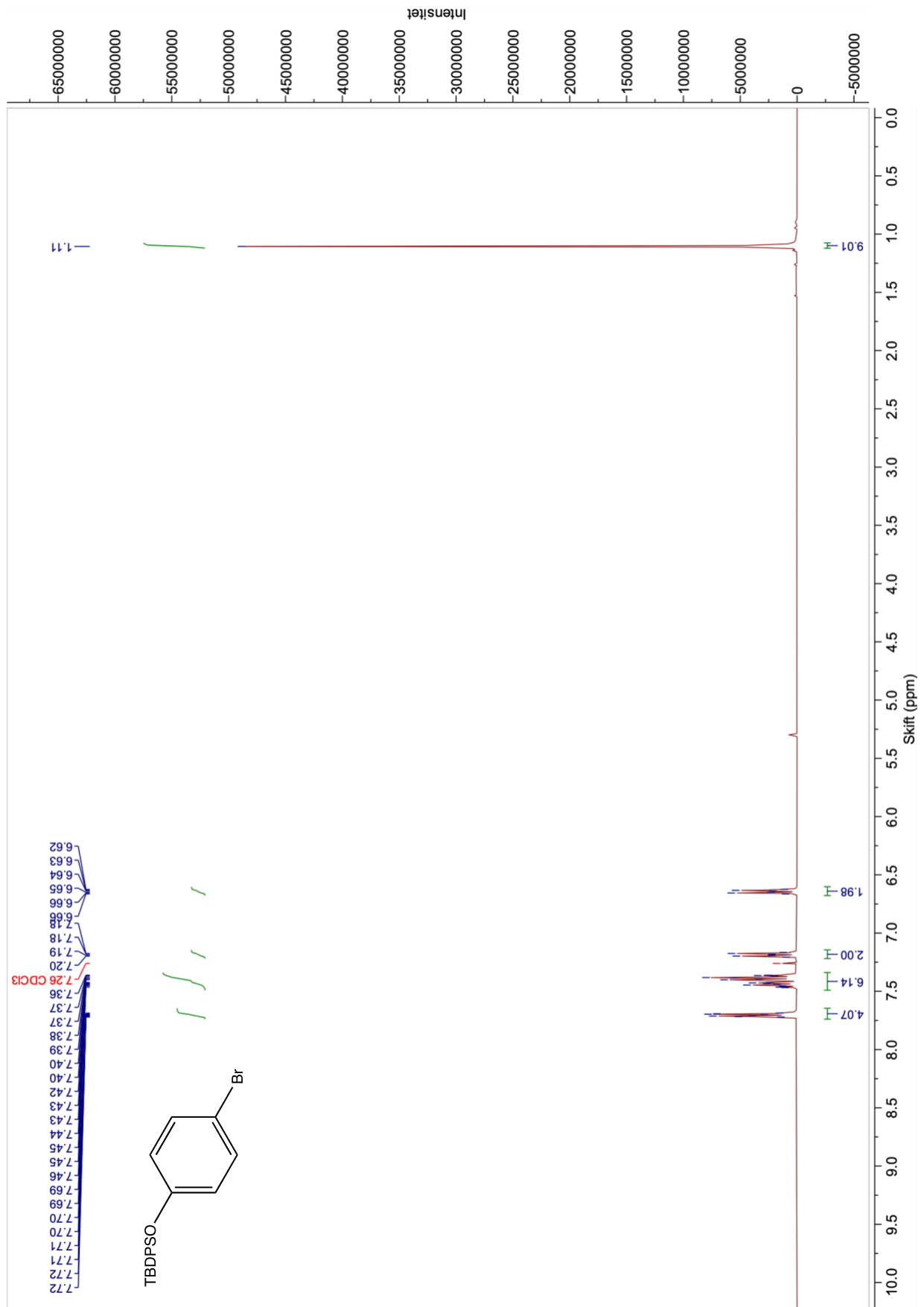
Utbytte: 6.8353 g (94%)

R_f - verdier: 0.217 (heksan), 0.864 (DCM)

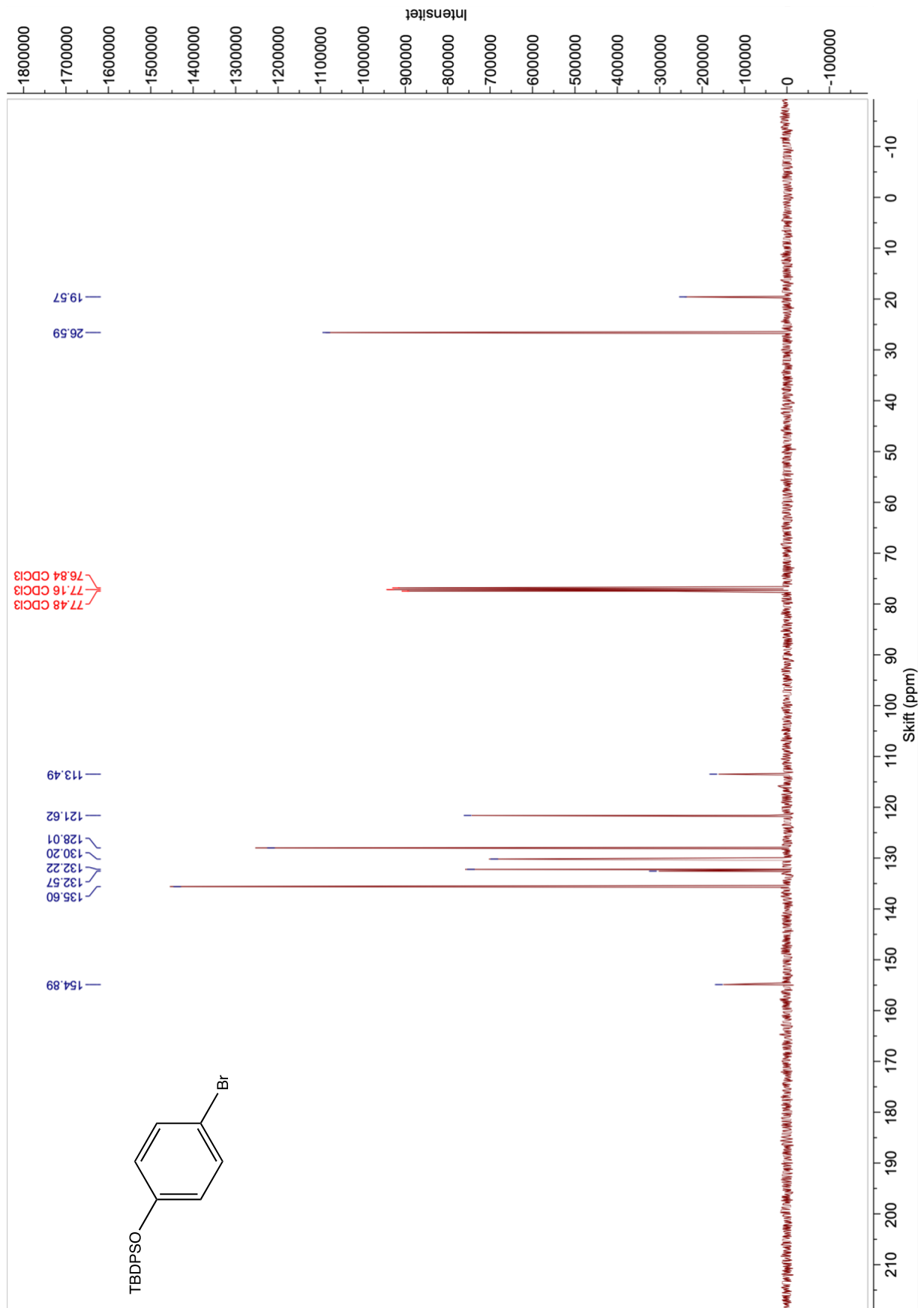
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.69 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 7.19 (dt, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 2H), 6.64 (dt, *J* = 8.8, 2.2, 2H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.89, 135.60, 132.57, 132.22, 130.20, 128.01, 121.62, 113.49, 25.29, 19.57.

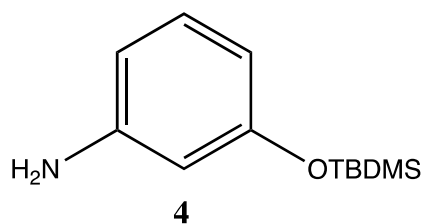


Figur 4.1: ¹H NMR-spekter av (4-bromfenoksy)-tert-butyl-difenylsilan (2).



Figur 4.2: ^{13}C NMR -spekter av (4-bromfenoksy)-tert-butyl-difenylsilan (2).

4.2. Syntese av (3-aminofenoksi)-*tert*-butyl-dimetylsilan (**4**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Schiaffino-Ortega og medarbeidere ⁵⁸.

Til en løsning av 3-aminofenol (**3**) (1 equiv) i DCM ble TBDMSCl (1,4 equiv), DMAP (0.1 equiv) og TEA (3 equiv) tilsatt. Løsningen ble omrørt i ett døgn ved romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med H₂O flere ganger, og de kombinerte organiske fasene ble ekstrahert med DCM to ganger. De kombinerte organiske lagene ble tørket over N₂SO₄ og filtrert før løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. Råoljen ble rensert opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Heksan, 1:50). Dette ga produktet **4** som en oransje olje. Utbyttet ble beregnet fra andel ren olje som ble isolert (1.6052 g) samt fra de urene andelene ved å bruke ¹H NMR-spektrene (95% og 85% rent, ble beregnet til å være omtrent 1.4780 g og 2.3090 g produkt).

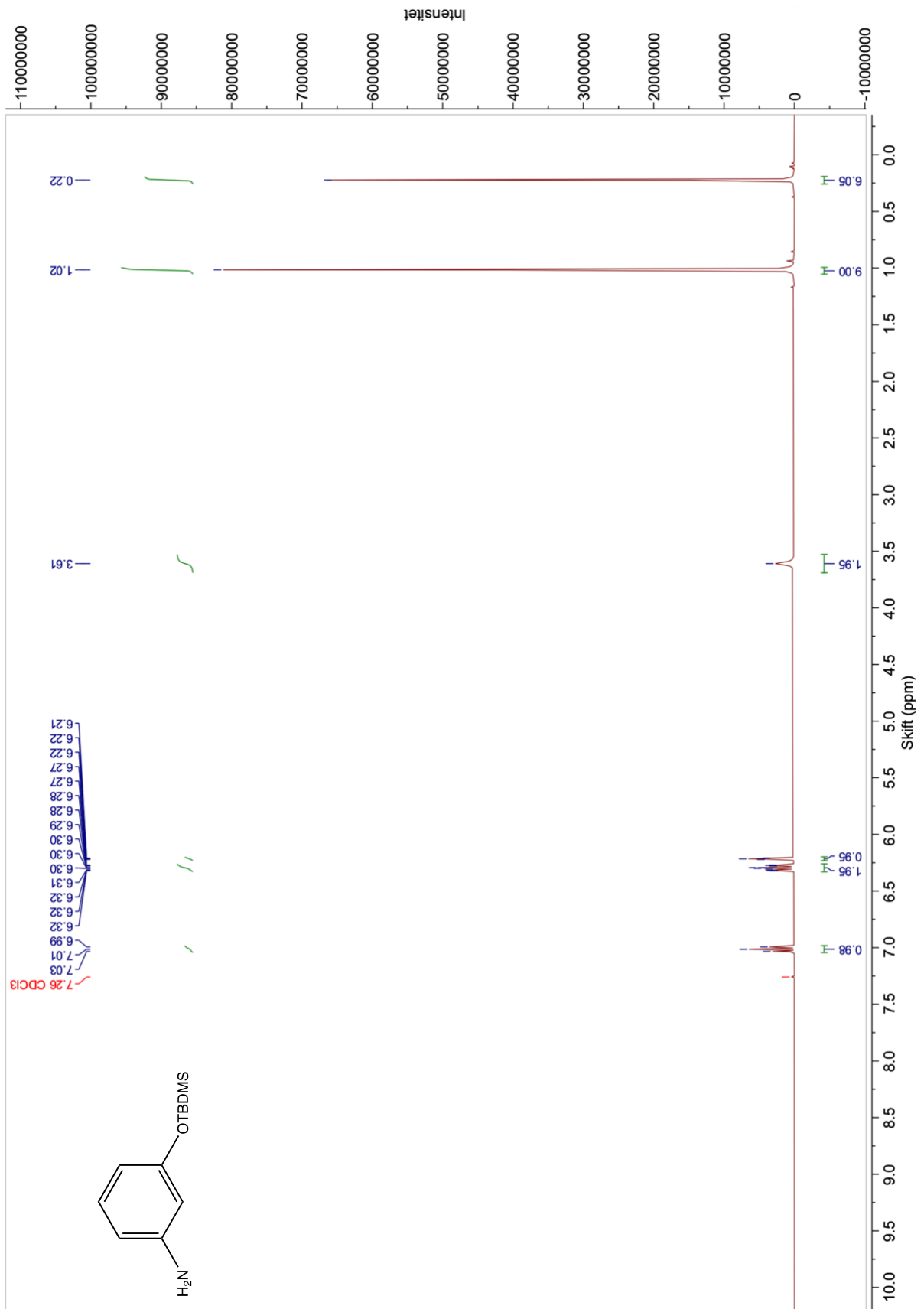
Utbytte: 5.3922 g (88%)

R_f- verdier: 0.074 (EtOAc/heksan, 1:50) og 0.571 (DCM)

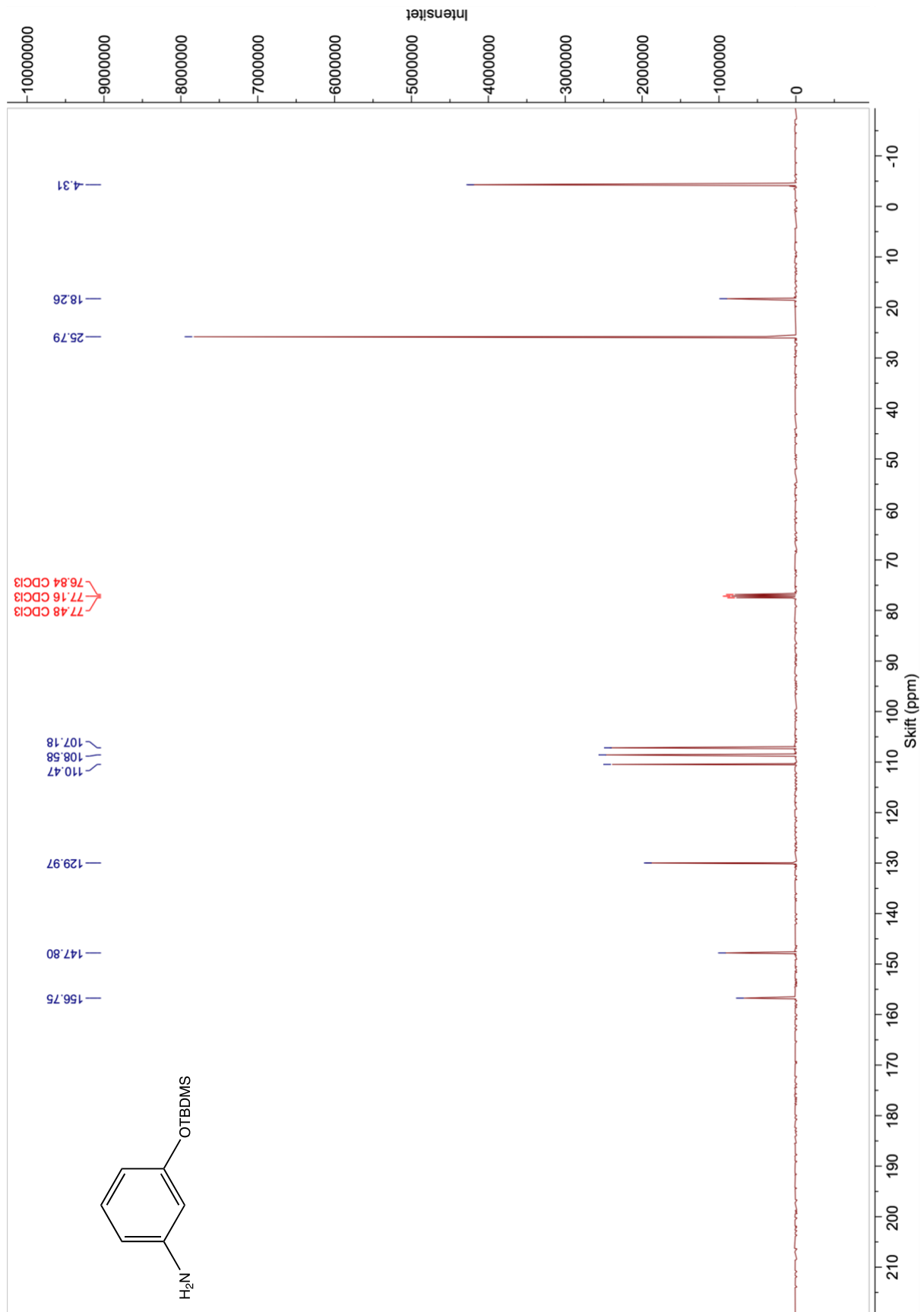
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.32-6.27 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.75, 147.80, 129.97, 110.47, 108.58, 107.18, 25.79, 18.26, 4.31.

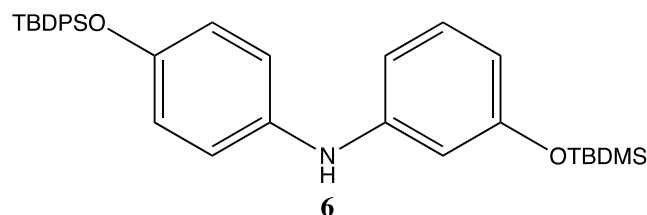


Figur 4.3: ^1H NMR-spekter av (3-aminofenoksy)-tert-butyl-dimetylsilan (**4**).



Figur 4.4: ¹³C NMR-spekter av (3-aminofenoksy)-tert-butyl-dimetylsilan (4).

4.3. Syntese av *N*-[4-(*tert*-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-[3-(*tert*-butyldimetylsilyloksy)anilin] (**6**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

En løsning av anilinet (**4**) (6.40 mmol), Pd₂(dba)₃ (260 mg, 284 mmol), DavePhos (248 mg, 630 mmol) og NaO*t*-Bu (701 mg, 7.29 mmol) i toluen (66 mL) ble degasset og varmet opp til refluksstemperatur under kraftig omrøring. En degasset løsning av **2** (2.01 g, 4.89 mmol) i toluen (28 mL) ble tilsatt reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen sto under omrøring ved refluks i ett døgn under nitrogen atmosfære, deretter i 4 timer under luft. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celite og vasket med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med natriumkloridløsning, tørket over MgSO₄, og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. Råoljen ble rensert opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Hexane, 1:40). Dette ga produktet (**6**) som en oransje olje med 95% renhet. Utbyttet ble beregnet fra de urene andelene ved å bruke ¹H NMR (40% og 95% rent, henholdsvis 0.3364 g og 0.1150 g produkt).

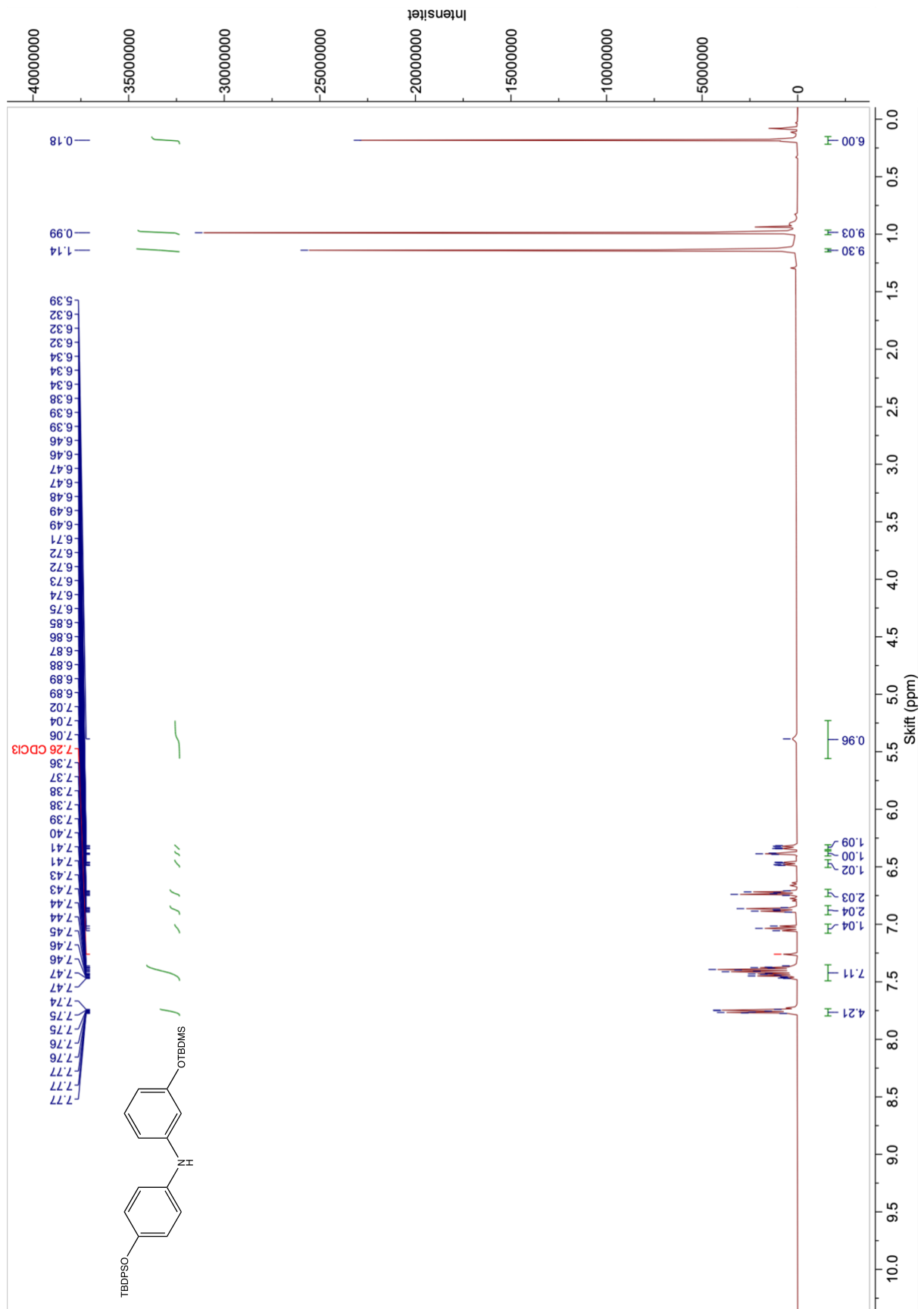
Utbytte = 0.4514 g (17 %)

R_f - verdier: 0.480 (EtOAc/heksan 1:40) og 0.938 (DCM)

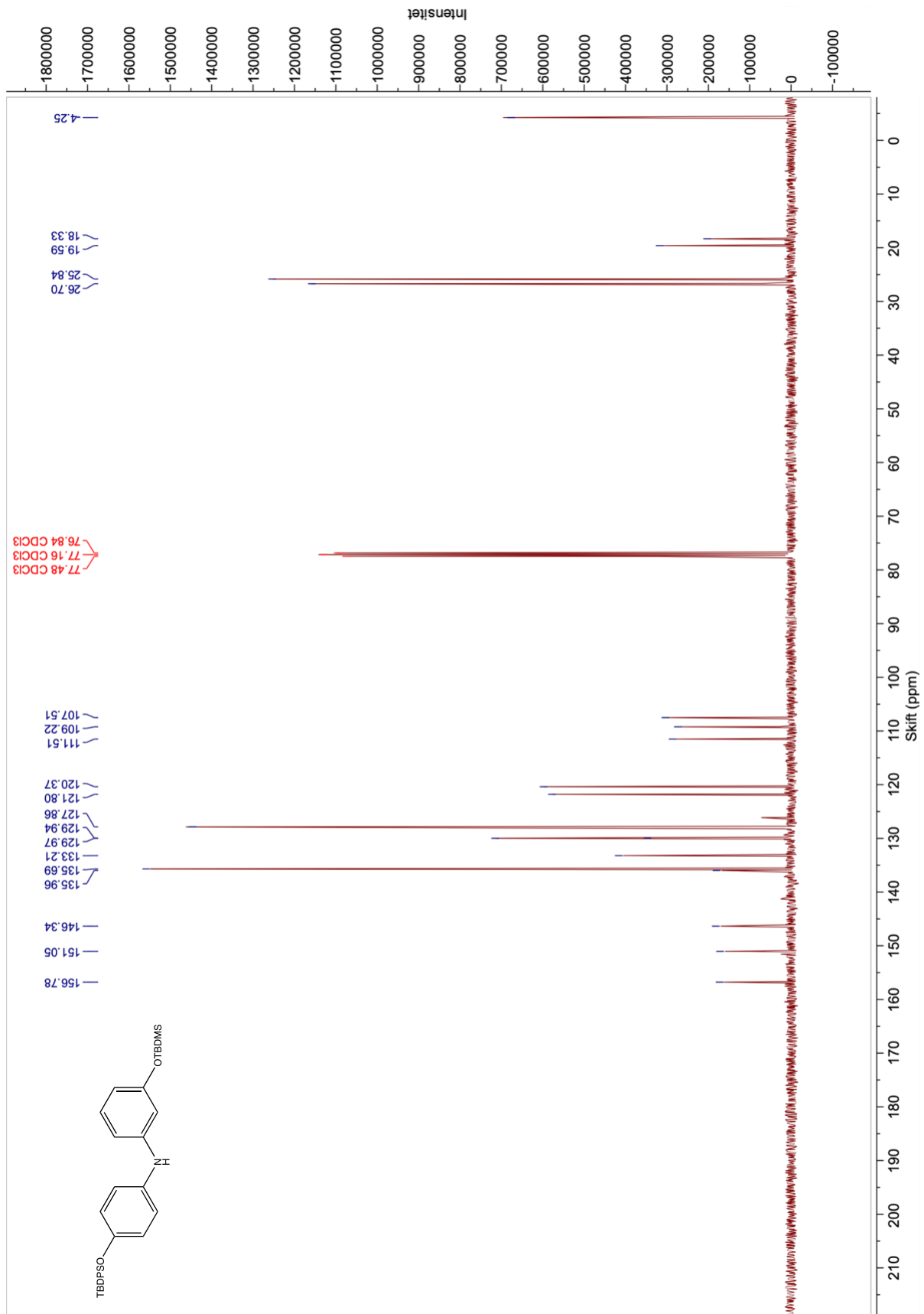
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.74 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 7.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 6.73 (dt, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 6.49-6.46 (m, 1H), 6.39 (t, *J* = 2.2, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.78, 151.05, 146.34, 135.96, 135.69, 133.21, 129.97, 129.94, 127.88, 121.80, 120.37, 111.51, 109.22, 107.51, 26.70, 25.84, 19.59, 18.33, 4.25.

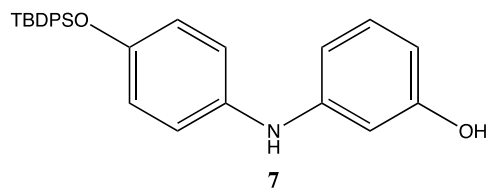


Figur 4.5: ¹H NMR-spekter av *N*-[4-(*tert*-butylidiphenylsilyloxy)fenyl]-[3-(*tert*-butylidimetylsilyloxy)anilin] (6).



Figur 4.6: ¹³C NMR-spekter av *N*-[4-(*tert*-butyldifenyilsilyloxy)fenyl]-[3-(*tert*-butylidimetylsilyloxy)anilin] (6).

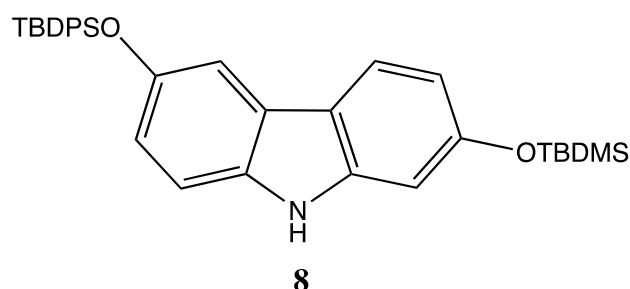
4.4. Forsøk på syntese av 3-((4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)amino)fenol (7)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

En løsning av 3-aminofenol (**3**) (6.40 mmol), Pd₂(dba)₃ (260 mg, 284 mmol), DavePhos (248 mg, 630 mmol) og NaOt-Bu (701 mg, 7.29 mmol) i toluen (66 mL) ble degasset og varmet opp til reflukstemperatur under kraftig omrøring. En degasset løsning av **2** (2.01 g, 4.89 mmol) i toluen (28 mL) ble tilsatt reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen sto under omrøring ved reflux i 2 døgn under nitrogen atmosfære, deretter i 4 timer under luft. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celite og vasket med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med natriumkloridløsning, tørket over MgSO₄, og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at diarylaminet (**7**) ikke ble dannet.

4.5. Forsøk på syntese av 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol (**8**)

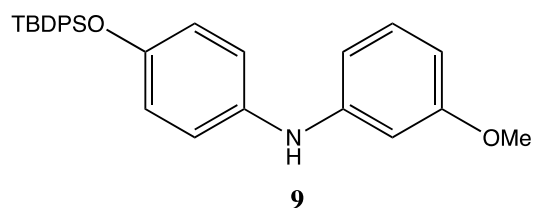


Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Watanbe og medarbeidere ⁵⁹.

Til en rundkolbe med bromfenol **2** (164.6 mg, 0.40 mmol), anilinet **4** (98.3 mg, 0.44 mmol), Pd(OAc)₂ (8.98 mg, 10 mol%), DavePhos (23.6 mg, 15 mol%) og K₂CO₃ (66.3 mg 0.48 mmol) ble tilsatt toluen (0.8 mL) under argon atmosfære og med reflukskolonne.

Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i to døgn, deretter ble den avkjølt til romtemperatur før AcOH (3.2 mL) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 80°C og omrørt i 3 døgn under luft, deretter avkjølt til romtemperatur før den ble fortynnet med EtOAc, vasket med mettet NaHCO₃, og til slutt tørket over MgSO₄. Løsemiddel ble dampet av *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste en blanding av utgangsstoffene **2** og **4**, samt flere andre signaler som kan indikere at noe diarylamin **6** og noe karbazol **8** kan ha blitt dannet. Det var ikke mulig å trekke en konklusjon, og råoljen ble ikke videre opparbeidet.

4.6. Syntese av *N*-[4-(*tert*-butyldifenylsilyloksy)fenyl]-3-metoksyanilin (**9**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

En løsning av 3-metoksyanilin (**5**) (6.40 mmol), Pd₂(dba)₃ (260 mg, 284 mmol), DavePhos (248 mg, 630 mmol) og NaOt-Bu (701 mg, 7.29 mmol) i toluen (66 mL) ble degasset og varmet opp til reflukstemperatur under kraftig omrøring. En degasset løsning av **2** (2.01 g, 4.89 mmol) i toluen (28 mL) ble tilsatt reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen sto under omrøring ved reflux i ett døgn under nitrogen atmosfære, deretter i 4 timer under luft. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celite og vasket med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med natriumkloridløsning, tørket over MgSO₄, og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. Råoljen ble rensert opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Hexane, 1:40). Dette ga produktet **9** som en ren oransje olje.

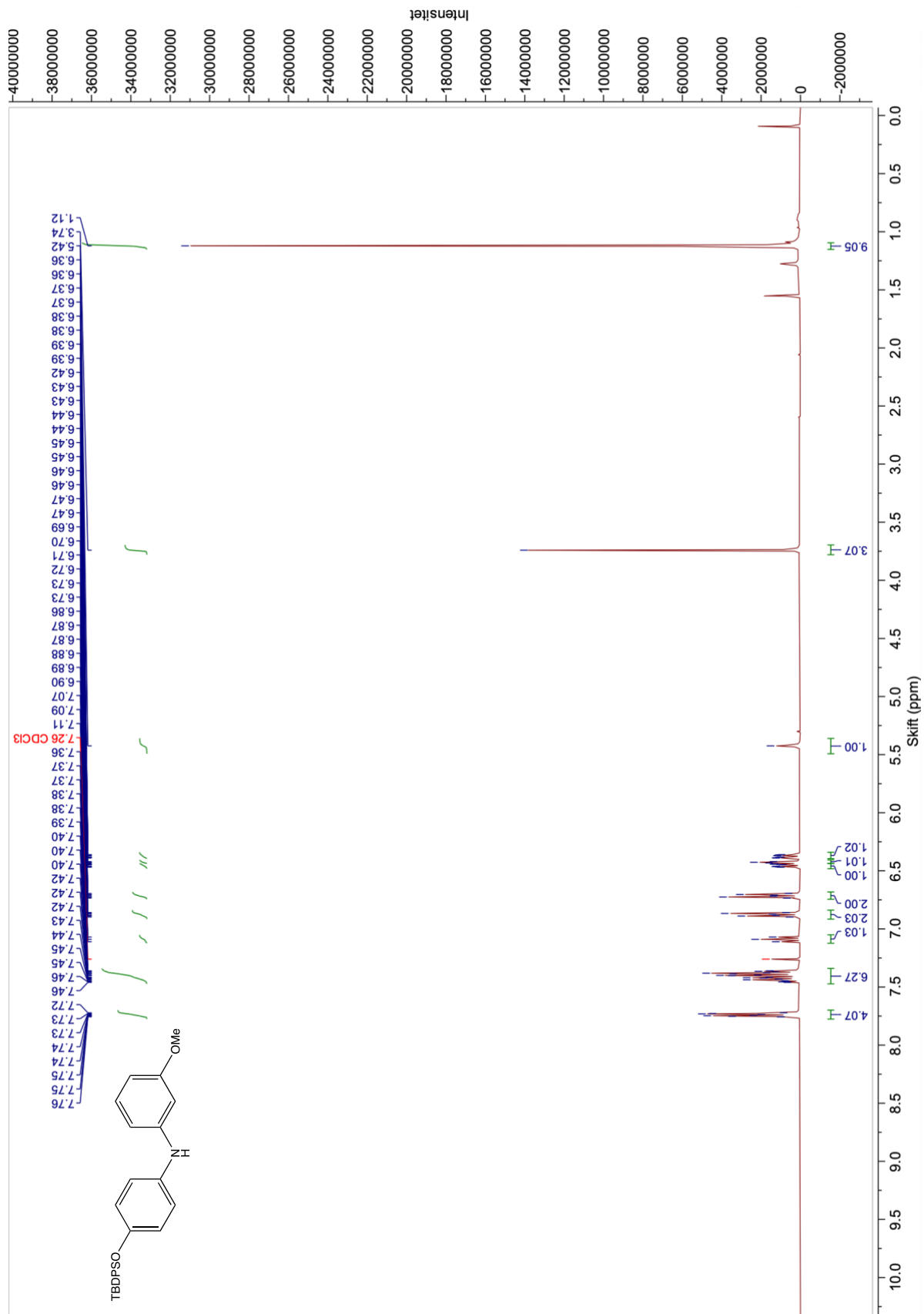
Utbytte = 2.0806 g (94%)

R_f - verdier: 0.061 (EtOAc/heksan 1:40) og 0.814 (DCM)

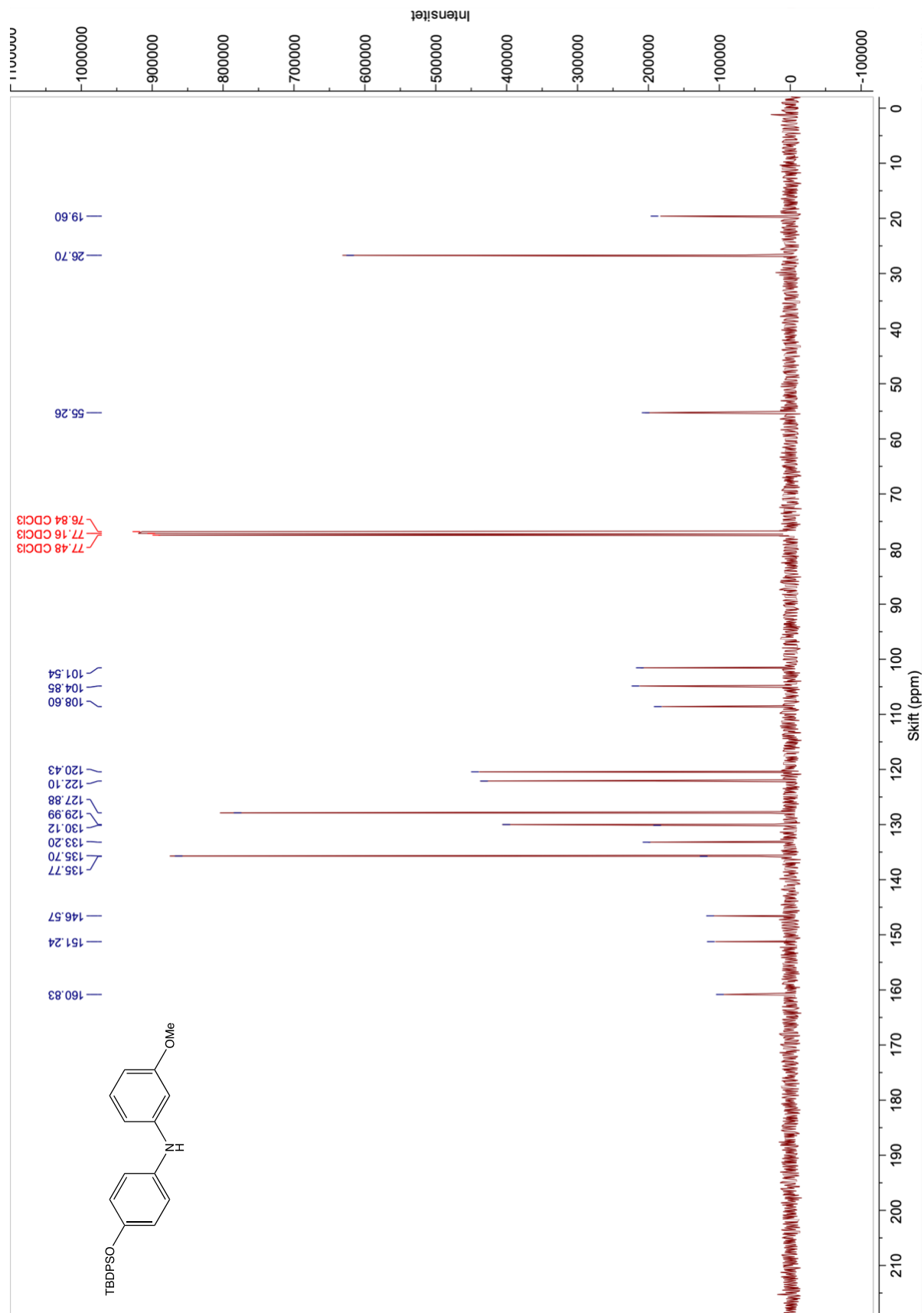
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.72 (m, 4H), 7.46-7.36 (m, 6H), 7.09 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dt, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 2H), 6.71 (dt, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 6.45 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.9, 1H), 6.43 (t, 2.3, 1H), 6.37 (ddd, *J* = 8.2, 2.4, 0.9 1H), 5.42 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.2 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.83, 151.24, 146.57, 135.77, 135.70, 133.20, 130.12, 129.99, 127.88, 122.10, 120.43, 108.60, 104.85, 101.54, 55.26, 26.70, 19.60.

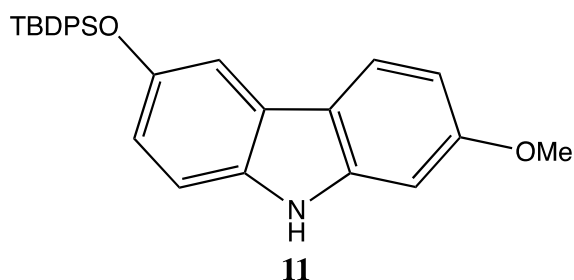


Figur 4.7: ^1H NMR-spekter av *N*-[4-(*tert*-butyldifenylyloxy)fenyl]-3-metoksyanilin (8).



Figur 4.8: ^{13}C NMR-spekter av *N*-[4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)fenyl]-3-metoksyanilin (8).

4.7. Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**11**)



4.7.1, Metode 1

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

En løsning av diarylaminet **9** (1.60 g, 3.52 mmol), Pd(OAc)₂ (166 mg, 0.74 mmol) Cu(OAc)₂ (1.65 g, 9.2 mmol) og PivOH (11 g) ble under luft og med refluskolonne varmet opp til 130 °C og omrørt kraftig i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og vasket med K₂CO₃. Den vandige fasen ble ekstrahert flere ganger med EtOAc, før de kombinerte organiske fasene ble vasket med natriumkloridløsning og tørket over MgSO₄. Løsemiddel ble dampet av *in vacuo* og råoljen ble rensset opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Hexane, 1/15). Dette ga produktet **11** som et fast, porøs og lys brun forbindelse.

Utbytte: 196.2 mg (13%)

4.7.2. Metode 2

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

Til en 5 mL mikrobølge reaksjonsbeholder ble det overført diarylamin **9** (55.3 mg, 122 μmol), Pd(OAc)₂ (5.8 mg, 26 μmmol) Cu(OAc)₂ (57.6 mg, 317 μmol) og eddiksyre (1/3 av reaksjonsbeholder) under luft. Reaksjonblandingen ble varmet opp til 140 °C ved bruk av mikrobølge bestråling (75-400 W) i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert gjennom celite, og vasket med EtOAc og K₂CO₃. Den vandige fasen ble ekstrahert flere ganger med EtOAc, før de kombinerte organiske fasene ble vasket med natriumkloridløsning og tørket over MgSO₄. Løsemiddel ble dampet av *in vacuo* og råoljen ble rensset opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Heksane 1:15). Dette ga produktet **11** som et fast, porøs og lys brun forbindelse.

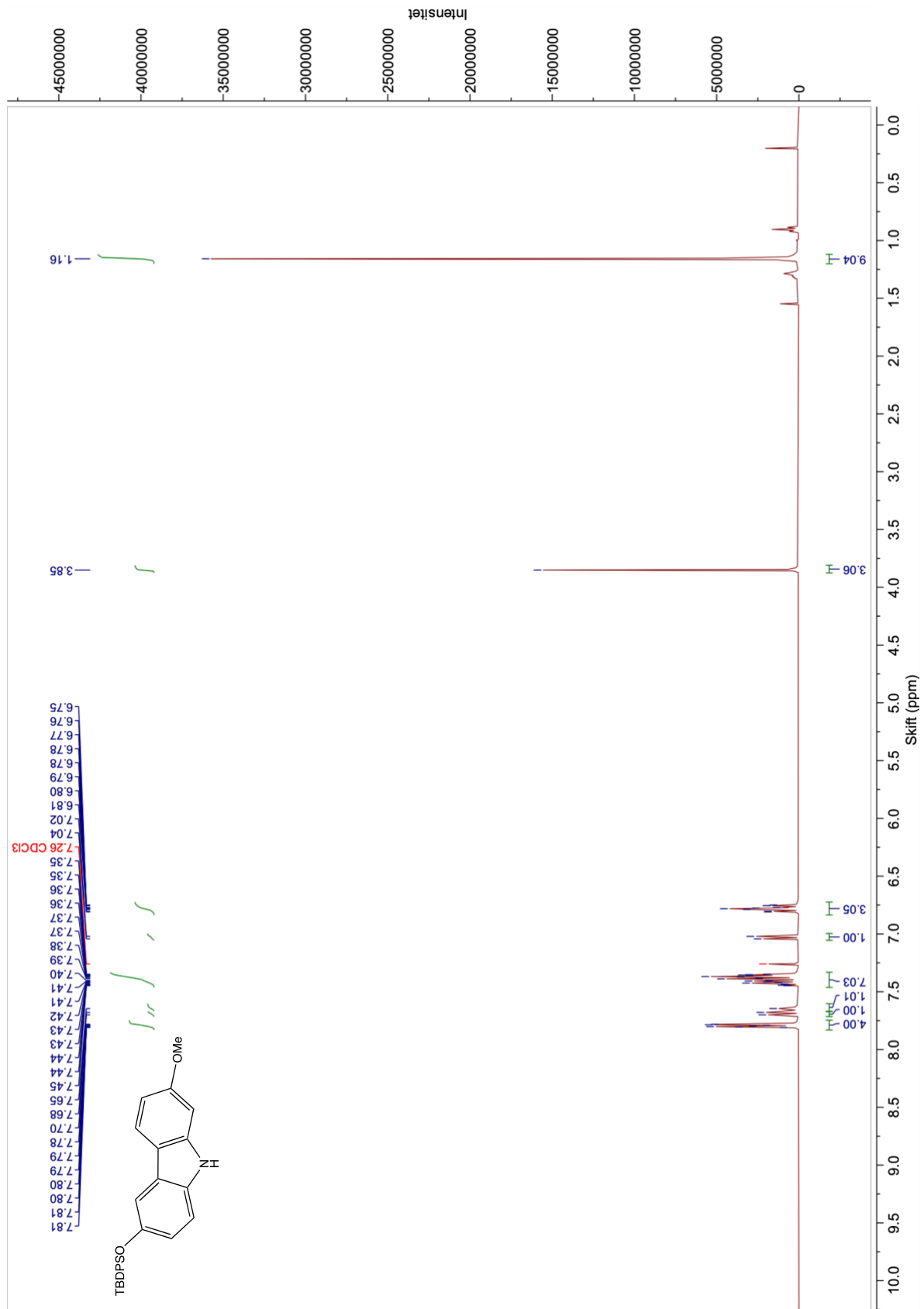
Utbytte: 43.5 mg (79%)

R_f- verdier: 0.064 (EtOAc/heksan 1:15) og 0.848 (DCM)

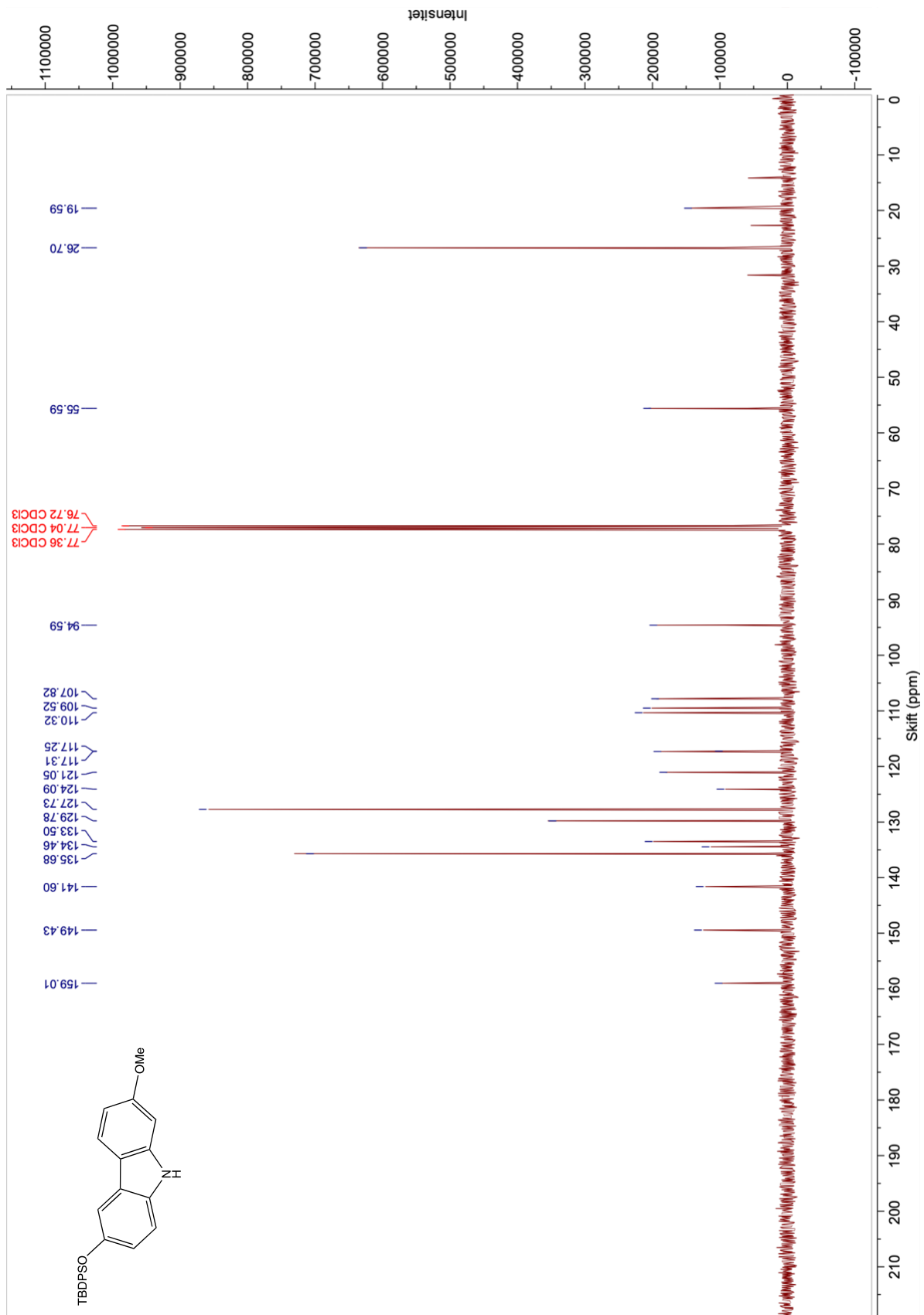
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.81-7.78 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 7H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.01, 149.43, 141.60, 135.68, 134.46, 133.50, 129.78, 127.73, 124.09, 121.05, 117.31, 117.25, 110.32, 109.52, 107.82, 94.59, 55.59, 26.70, 19.59.

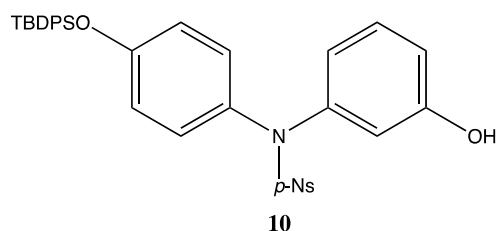


Figur 4.9: ^1H NMR-spekter av 6-(tert-Butyldifenylsilyloxy)-2-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-9H-karbazol (**10**).



Figur 4.10: ^{13}C NMR-spekter av 6-(tert-Butyldifenylsilyloxy)-2-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-9H-karbazol (**10**).

4.8. Forsøk på syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**10**)



4.8.1. Metode 1

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Wu og medarbeidere ⁶³.

En blanding av 4-nitrobenzen-1-sulfonyl klorid (101.5 mg, 0.5 mmol), diarylaminet **9** (226 mg, 0.5 mmol), DIPEA (154 mg, 0.6 mmol, 0.10 mL) og THF (5 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 2 døgn. Reaksjonsblandingen ble vasket med natriumkloridløsning og DCM, den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at diarylaminet **10** ikke ble dannet.

4.8.2. Metode 2

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Venkateswarlu og medarbeidere ⁶⁴.

En løsning av diarylamin **9** (100 mg, 0.221 mmol) i TEA (0.05 mL, 0.663 mmol) og DCM (5 mL) ble avkjølt under isbad (0 °C). Til denne løsningen ble 4-nitrobenzen-1-sulfonyl klorid (53.9 mg, 0.243 mmol) tilsatt langsomt. Isbadet ble fjernet og reaksjonen sto på omrøring i 2 døgn. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med natriumkloridløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at diarylaminet **10** ikke ble dannet.

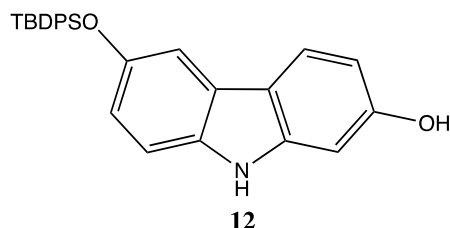
4.8.2. Metode 3

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Yang og medarbeidere ⁶⁵.

En omrørt løsning av diarylamin **9** (109 mg, 0.241 mmol) i DCM (4 mL) ble avkjølt under isbad (0 °C). Deretter ble DIPEA (0.12 mL, 0.723 mmol) tilsatt, før 4-nitrobenzen-1-sulfonyl klorid (58.7 mg, 0.241) ble tilsatt dråpevis over 30 minutter. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen sto i 3 døgn ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med

vann og EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med natriumkloridløsning, tørket over Na₂SO₄, filtrert og løsemiddelet ble dampet av *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at diarylaminet **10** ikke ble dannet.

4.9. Syntese av 6-(*tert*-Butyldifenylsilyloksy)-2-hydroksy-9*H*-karbazol (**12**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Knölker og medarbeidere ⁹.

Til en løsning av karbazol **11** (50.1 mg, 111 μmol) i DCM (7.5 mL) ved -78 °C ble 1 M BBr₃ i DCM (0.56 mL, 550 μmol) tilsatt dråpevis over en periode på 20 min. Reaksjonsblandingen sto under omrøring i 30 min ved -78 °C, deretter 2 timer ved -10 °C, og til slutt et døgn ved romtemperatur. Under avkjøling i is ble det tilsatt MeOH (5 mL). Den organiske fasen ble vasket med H₂O og natriumkloridløsning og de vandige fasene ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO₄, løsemiddel ble dampet av *in vacuo* og råoljen ble rensert opp ved flashkolonne kromatografi (silika gel, AcOEt/Heksan 1:4). Dette ga produktet **12** som en mørk brun olje.

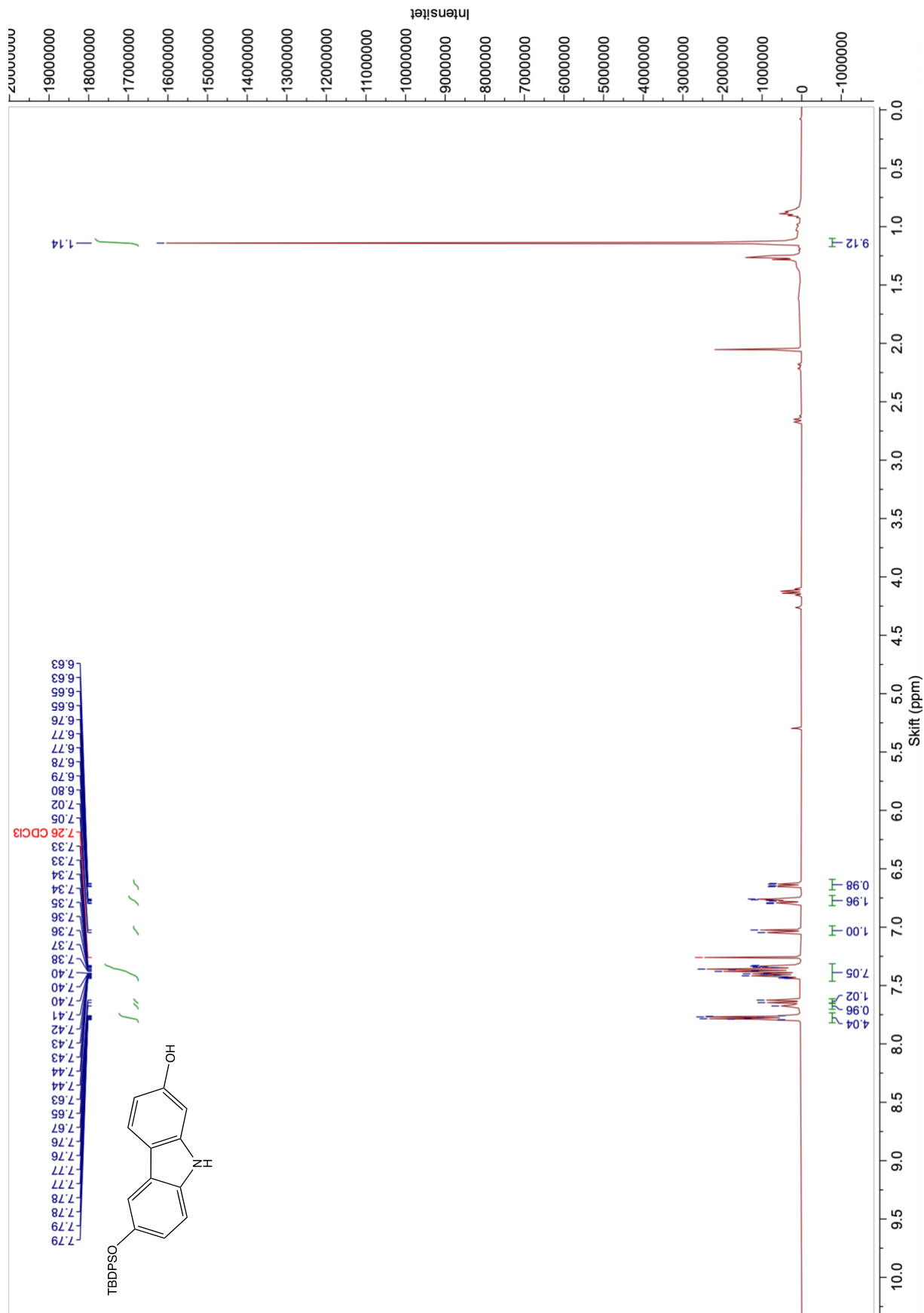
Utbytte: 42.5 mg (85%)

R_f - verdier: 0.043 (EtOAc/heksan 1:4) og 0.140 (DCM)

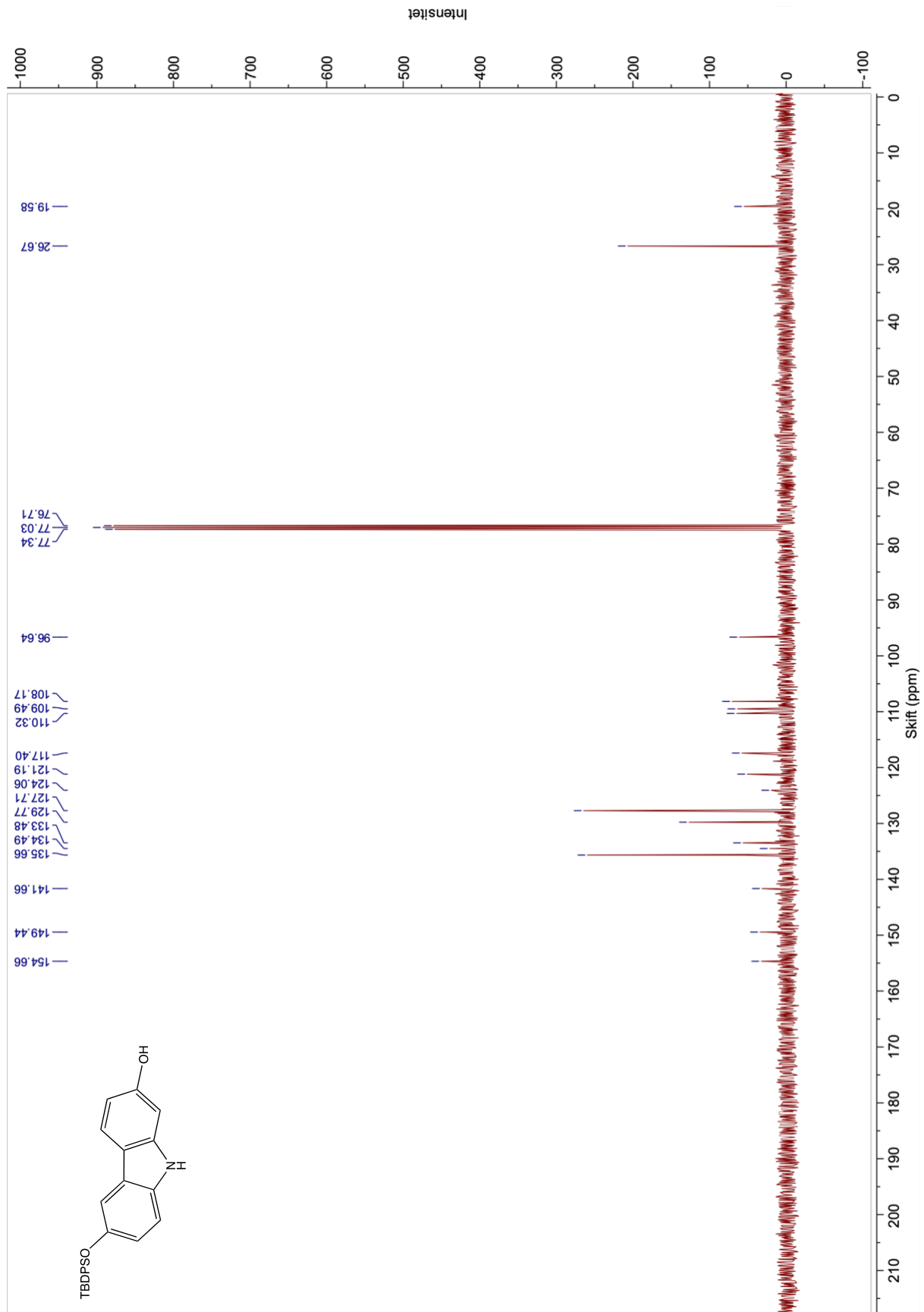
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79-7.76 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 7H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.64 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.66, 149.44, 141.66, 135.66, 134.49, 133.48, 129.77, 127.71, 124.08, 121.19, 117.54, 117.40, 110.32, 109.49, 108.17, 96.64, 26.67, 19.58

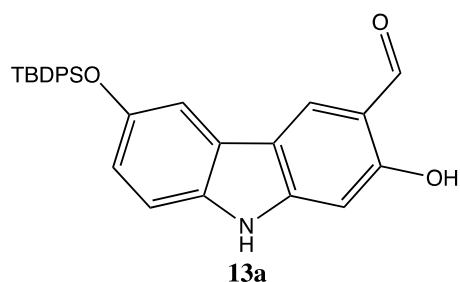


Figur 4.11: ¹H NMR-spekter av 6-(tert-Butyldifenylsilyloxy)-2-hydroksey-9H-karbazol (**11**).



Figur 4.12: ^{13}C NMR-spekter av 6-(tert-Butyldifenylsilyloxy)-2-hydrokxy-9H-karbazol (**II**).

4.10. Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-hydroksey-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (**13a**)



4.10.1. Metode 1

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Hofsløkken og Skattebøl ⁵⁷.

Til en løsning med karbazol **12** (100 mg, 0.222 mmol), vannfri MgCl₂ (31.7 mg, 0.333 mmol) og TEA (0.12 mL, 0.833 mmol; destillert over Na) i acetonitril (5 mL; destillert over CaH₂) ble det tilsatt tørr paraformaldehyd (45.0 mg, 1.5 mmol). Reaksjonsblandingen ble varmet opp til refluksstemperatur under omrøring i 4 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble det tilsatt 5% vandig HCl. Deretter ble reaksjonsblanding ekstrahert med dietyleter, tørket over MgSO₄, og løsemiddel ble dampet bort *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at karbazol **13a** ikke ble dannet.

4.10.2. Metode 2

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Wynberg og Meijer ⁶¹.

En varm løsning av NaOH (4.0 g) i 5 mL vann ble tilsatt en rundkolbe med karbazol **12** (217 mg, 1 equiv). Det ble satt på en reflukskolonne på rundkolben, og reaksjonsblandingen ble varmet opp til 70°C før kloroform (0.08 mL, 2 equiv) ble tilsatt dråpevis over en periode på 10 minutter. Reaksjonsblandingen sto i 20 minutter på 70-75°C, før den ble avkjølt til romtemperatur. Deretter ble 1 mL 10 *N* svovelsyre tilsatt forsiktig. Reaksjonsblandingen ble vasket med dietyleter og natriumkloridløsning, den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, og løsemiddel ble dampet bort *in vacuo*. ¹H NMR og ¹³C NMR-spekter av råoljen viste at karbazol **13a** ikke ble dannet.

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), pp 5764-5771.
2. Contributors, W. C., File:Clausena lansium.jpg. In *Wikimedia Commons* Wikimedia Commons, the free media repository: 2020
3. Ehrenreich, H.; Sirén, A. L., Neuroprotection--what does it mean?--What means do we have? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **2001**, *251* (4), pp 149-151.
4. Vajda, F. J., Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J Clin Neurosci* **2002**, *9* (1), pp 4-8.
5. Shariati, A.; Nemati, R.; Sadeghipour, Y.; Yaghoubi, Y.; Baghbani, R.; Javidi, K.; Zamani, M.; Hassanzadeh, A., Mesenchymal stromal cells (MSCs) for neurodegenerative disease: A promising frontier. *Eur. J. Cell Biol.* **2020**, *99* (6), p 151097.
6. Kalia, L. V.; Lang, A. E., Parkinson's disease. *Lancet* **2015**, *386* (9996), pp 896-912.
7. McGregor, M. M.; Nelson, A. B., Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron* **2019**, *101* (6), pp 1042-1056.
8. Chia, S. J.; Tan, E.-K.; Chao, Y.-X., Historical perspective: models of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21* (7), p 2464.
9. Loesle, V.; Kataeva, O.; Knoelker, 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), pp 359-364.
10. Dewick, P. M., Secondary Metabolism: The Building Blocks and Construction Mechanisms In *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd.: **2012**; pp 7-8.
11. Dewick, P. M., Alkaloids. In *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd.: 2012; p 311.
12. Kurek, J. In *Introductory chapter: alkaloids - their importance in nature and for human life*, IntechOpen Ltd.: 2019; p 1.
13. Debnath, B.; Singh, W. S.; Das, M.; Goswami, S.; Singh, M. K.; Maiti, D.; Manna, K., Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Mater. Today Chem.* **2018**, *9*, pp 56-72.
14. Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N.; Kruger, H. G., *Metal-Free Synthetic Organic Dyes*. Elsevier: 2018; p 286.
15. Song, F.; Liu, D.; Huo, X.; Qiu, D., The anticancer activity of carbazole alkaloids. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **2022**, *355* (1), p 2100277.
16. Clayden, J. G.; Nick. Warren, Stuart. , Chemoselectivity and Protecting Groups. In *Organic Chemistry*, 2nd ed.; 2012; pp 546-552.
17. De Porter, S. M.; Jacobsen, A. C.; Partridge, K. M.; Williamson, K. S.; Yoon, T. P., N-Nosyl oxaziridines as terminal oxidants in copper(II)-catalyzed olefin oxyaminations. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (40), pp 5223-5225.
18. Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S., Advances in Transition Metal (Pd, Ni, Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-organometallics as Reaction Partners. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2011**, *111* (3), pp 1417-1492.
19. Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F., Oxidative Coupling Mechanisms: Current State of Understanding. *ACS Catal.* **2018**, *8* (2), pp 1161-1172.
20. Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M., Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), pp 2249-2295.
21. Busch, M.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C., A Generalized Picture of C-C Cross-Coupling. *ACS Catal.* **2017**, *7* (9), pp 5643-5653.
22. Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M., The Buchwald-Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (48), pp 17118-17129.
23. Guram, A. S.; Buchwald, S. L., Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), p 7901.
24. Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L., A simple catalytic method for the conversion of aryl bromides to arylamines. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (12), p 1348.
25. Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F., Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), p 5969.
26. 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), pp 1478-1483.
27. Goldberg, I., Phenylation with presence of copper as catalyst. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1906**, *39*, p 1691.
28. Ullmann, F., New formation of diphenylamine derivatives. *Ber.* **1903**, *36*, p 2382.

29. Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T., Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides with N,N-diethylaminotributyltin. *Chem. Lett.* **1983**, (6), p 927.
30. Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L., A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (37), pp 9722-9723.
31. Surry, D. S.; Buchwald, S. L., Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), pp 27-50.
32. Tang, S.; Zeng, L.; Lei, A., Oxidative R1-H/R2-H Cross-Coupling with Hydrogen Evolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (41), pp 13128-13135.
33. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (3), p 279.
34. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (41), p 4945.
35. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Synthesis - An Introduction In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; pp 1-2.
36. Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S., Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (4), pp 1338-1348.
37. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; pp 11-12.
38. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; pp 13-18.
39. Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J., Microwave assisted organic synthesis: a review. *Tetrahedron* **2001**, *57* (45), pp 9225-9283.
40. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; p 19.
41. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 1st ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; p 28.
42. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 2nd ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; pp 31-34.
43. Vanier, G. S., Simple and efficient microwave-assisted hydrogenation reactions at moderate temperature and pressure. *Synlett* **2007**, (1), pp 131-135.
44. Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K., Microwave-assisted Suzuki coupling reactions with an encapsulated palladium catalyst for batch and continuous-flow transformations. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12* (16), pp 4407-4416.
45. Kappe, C. O., Dallinger, D, Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists* 2nd ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co: 2009; pp 37-39.
46. Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M., Formylating agents. *Chem. Rev.* **1987**, *87* (4), p 671.
47. Gattermann, L.; Koch, J. A., A synthesis of aromatic aldehydes. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1897**, *30*, p 1622.
48. Duff, J. C., New general method for the preparation of o-hydroxy aldehydes from phenols and hexamethylenetetramine. *J. Chem. Soc.* **1941**, p 547.
49. Vilsmeier, A.; Haack, A., Action of phosphorus halides on alkylformanilides. A new method for the preparation of secondary and tertiary p-alkylaminobenzaldehydes. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1927**, *60B*, p 119.
50. Tiemann, F.; Reimer, K., Action of chloroform on alkaline phenolates. *Deut. Chem. Ges. Ber. ix*, p 824.
51. Ferguson, L. N., The synthesis of aromatic aldehydes. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, p 227.
52. Wynberg, H., The Reimer-Tiemann reaction. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **1960**, *60*, p 169.
53. 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*, p 6446.
54. Hansen, T. V.; Skatteboel, L., Ortho-formylation of phenols; Preparation of 3-bromosalicylaldehyde. *Org. Synth.* **2005**, *82*, pp 64-68.
55. Casiraghi, G.; Casnati, G.; Cornia, M.; Pochini, A.; Puglia, G.; Sartori, G.; Ungaro, R., Selective reactions using metal phenoxides. Part 1. Reactions with formaldehyde. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, (4), p 318.
56. Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G., Selective reactions between phenols and formaldehyde. A novel route to salicylaldehydes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, (9), p 1862.
57. Hofsløkken, N. U.; Skattebol, L., Convenient method for the ortho-formylation of phenols. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53* (4), pp 258-262.

58. Schiaffino-Ortega, S.; Lopez-Cara, L. C.; Rios-Marco, P.; Carrasco-Jimenez, M. P.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Marco, C.; Entrena, A., New non-symmetrical choline kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (22), pp 7146-7154.
59. 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), pp 4720-4726.
60. Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E., Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds. *J. Org. Chem.* **1975**, *40* (9), p 1365.
61. Wynberg, H.; Meijer, E. W., The Reimer-Tiemann reaction. *Org. React. (N. Y.)* **1982**, *28*, 1-36.
62. Narlawar, R.; Perez Revuelta, B. I.; Baumann, K.; Schubnel, R.; Haass, C.; Steiner, H.; Schmidt, B., N-Substituted carbazolyloxyacetic acids modulate Alzheimer associated γ -secretase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (1), pp 176-182.
63. Wu, L.; Lu, M.; Yan, Z.; Tang, X.; Sun, B.; Liu, W.; Zhou, H.; Yang, C., 1,2-Benzisothiazol-3-one derivatives as a novel class of small-molecule caspase-3 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22* (8), pp 2416-2426.
64. Venkateswarlu, V.; Pathania, A. S.; Aravinda Kumar, K. A.; Mahajan, P.; Nargotra, A.; Vishwakarma, R. A.; Malik, F. A.; Sawant, S. D., 4-(N-Phenyl-N'-substituted benzenesulfonyl)-6-(4-hydroxyphenyl)quinolines as inhibitors of mammalian target of rapamycin. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23* (15), pp 4237-4247.
65. Yang, P.; Wang, L.; Feng, R.; Almhizia, A. A.; Tong, Q.; Myint, K.-Z.; Ouyang, Q.; Alqarni, M. H.; Wang, L.; Xie, X.-Q., Novel Triaryl Sulfonamide Derivatives as Selective Cannabinoid Receptor 2 Inverse Agonists and Osteoclast Inhibitors: Discovery, Optimization, and Biological Evaluation. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (5), pp 2045-2058.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway