



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Masteroppgave 2022 30 stp**

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

## **Syntese av karbazoler – et intermediat mot Clausenalansine A**

Synthesis of carbazoles – an intermediate towards  
Clausenalansine A

**Ingunn Eggen Storliløkken**

Kjemi og bioteknologi



## Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven er utført hos kjemiavdelingen på fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (KBM) ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) våren 2022. Oppgaven er på 30 studiepoeng og markerer slutten på sivilingeniørstudiet i kjemi og bioteknologi.

Jeg vil takke min hovedveileder professor Yngve Stenstrøm for muligheten til å gi meg muligheten til å jobbe på dette prosjektet, det har vært utrolig spennende. Takk for all oppmuntring og hjelp under hele arbeidet.

Jeg vil gi en takk til medstudenter på syntesegruppa for hjelp, støtte og godt selskap dette halvåret. Dagene på lab hadde ikke blitt det samme uten dere. Takk også til Anna Imsgard Strøm for å korrekturlese oppgaven min.

Til slutt vil jeg takke klassekamerater og venner for en fin studietid og fem fantastiske år på Ås.

Ås, juni 2022

Ingunn Eggen Storliløkken

## Sammendrag

Karbazoler er heterosykliske alkaloider som har vist å inneha spennende, biologiske egenskaper. Blant disse er clausenalansine A isolert fra planten *Clausena lansium*. Forbindelsen og analoger av denne har vist seg å ha nevroaktive egenskaper, og kan muligens brukes som medisin mot nevrodegenerende sykdommer som Parkinson sykdom. I denne oppgaven er det utprøvd metoder for syntese mot clausenalansine A og analoger av denne.

Arbeidet har gitt beskyttelse av 4-bromfenol med TBDPS til (4-bromfenoksy)-*tert*-butyldifenylsilan (**1**). Buchwald-Hartwig aminering av **1** og 3-metoksyanilin (**2**) ga *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**) i gode utbytter, før oksidativ krysskobling til 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**) ble utprøvd. Dette ga vellykket reaksjon, men i lavere utbytte enn tidligere rapportert. Videre ble det utført vellykket kløving av metyleter til 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**), men det ikke var mulig å få ren forbindelse. *Orto*-formylering av karbazol **5** ble utprøvd med mikrobølgeoppvarming, men dette var mislykket.

Beskyttelse av amin **3** ble utprøvd, og ga vellykket reaksjon til *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**). Oksidativ krysskobling ble prøvd ut for amin **16** i med mikrobølgeoppvarming, men dette var ikke vellykket.

3-aminofenol ble beskyttet med TBDPS i en syntese som ga 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**). Videre ble det utført Buchwald-Hartwig aminering som ga 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**) i et moderat utbytte, men det var ikke mulig å få produktet rent. Oksidativ krysskobling til 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**) ble utført med mikrobølgeoppvarming i 1 time ved 140°C. Denne reaksjonen var vellykket, men ga lavt utbytte og produktet var urent. Til slutt ble det utført avbeskyttelse av fenol til 6-metoksy-9*H*-karbazol-2-ol (**13**) i en vellykket reaksjon.

## Abstract

Carbazoles are heterocyclic alkaloids that have shown interesting biological activities. Among these is clausenalansine A isolated from the plant *Clausena lansium*. This compound and its analogues have shown neuroactive traits and can possibly be used as medicine for neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease. In this thesis, synthetic methods toward clausenalansine A and its analogues have been investigated.

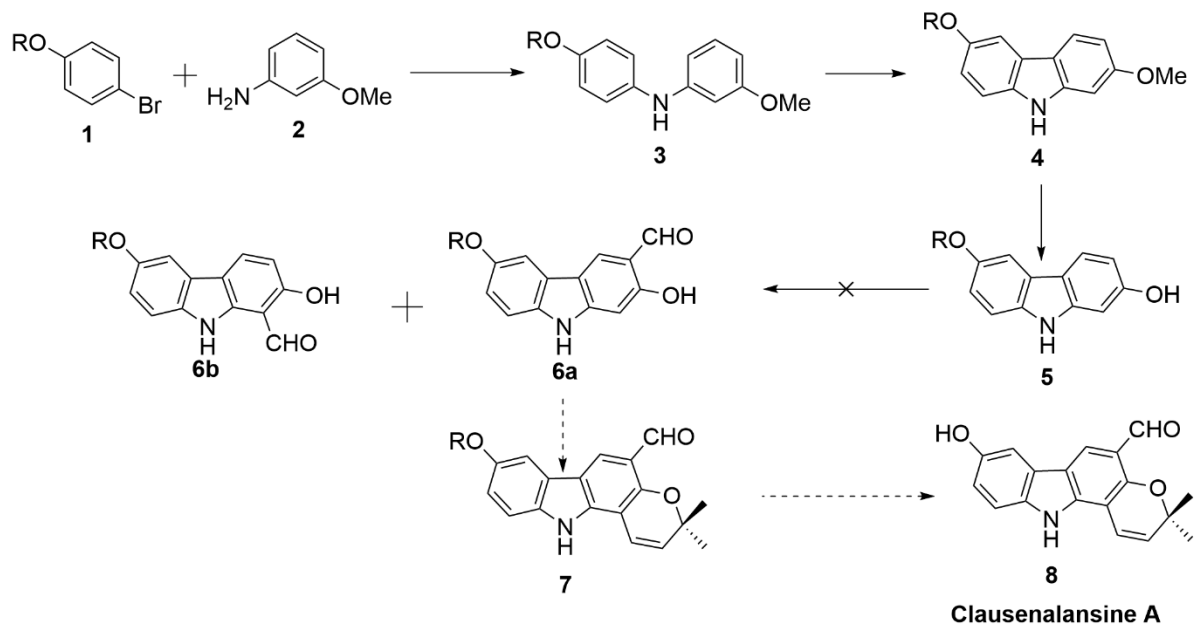
Work has shown protection of 4-bromophenol with TBDPS to (4-bromophenoxy)-*tert*-butyldiphenylsilylan (**1**). Buchwald-Hartwig amination of **1** and 3-metoxyaniline (**2**) was successful and produced *N*-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)phenyl)-3-metoxyaniline (**3**) in good yield. Oxidative cross-coupling of compound **3** to 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-metoxy-9*H*-carbazole (**4**) was attempted. This resulted in a successful reaction, but the yield was lower than previous reported. Successful cleavage of the methyl group gave compound 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-9*H*-carbazole-2-ol (**5**), but it was not possible to purify the product. *Ortho*-formylation of carbazole **5** was attempted by microwave heating, but this was not successful.

Protection of amine **3** was attempted in a successful reaction to *N*-(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)phenyl)-*N*-(3-metoxyphenyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (**16**). Oxidative cross-coupling of **16** was attempted by microwave heating, but this was unsuccessful.

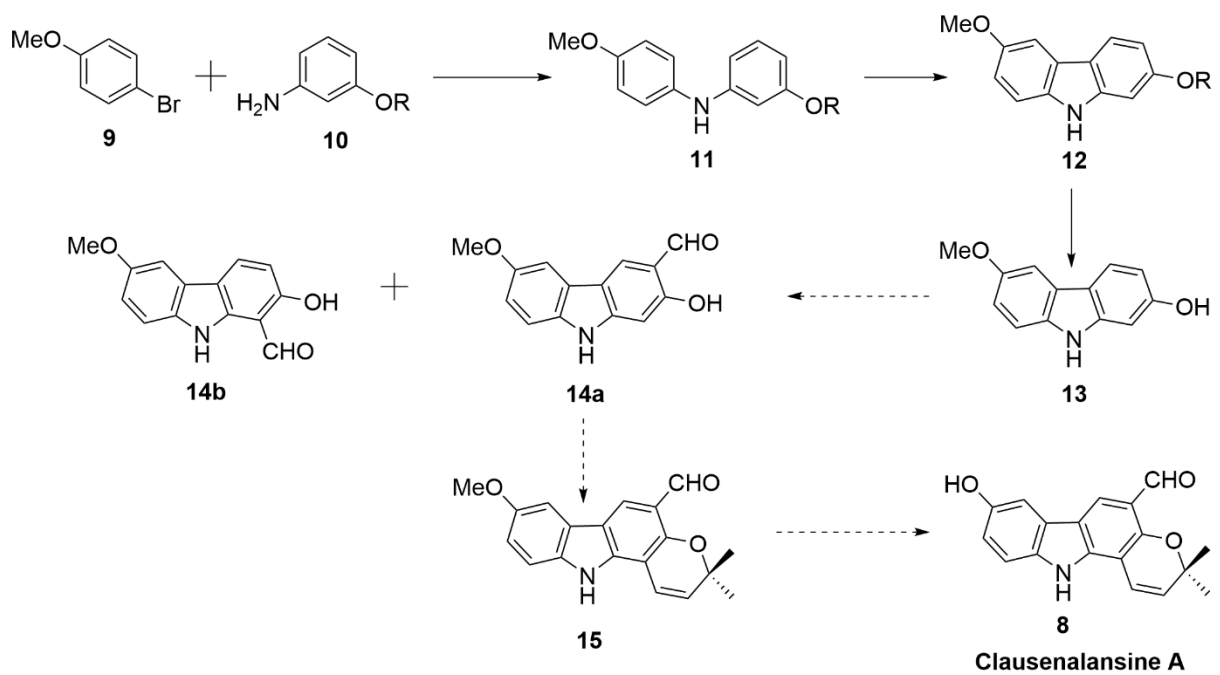
3-aminophenol was in a synthesis protected with TBDPS producing 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)aniline (**10**). Then, Buchwald-Hartwig amination to 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-*N*-(4-metoksyphenyl)aniline (**11**) was successfully executed in a moderate yield, but it was not possible to purify the product. Oxidative cross-coupling by microwave heating for 1 hour by 140°C was completed, resulting in 2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-metoxy-9*H*-carbazole (**12**). This reaction was successful, but yield was low, and purification not possible. For the last reaction, carbazole **12** was deprotected to 6-metoxy-9*H*-carbazole-2-ol (**13**) in a successful reaction.

## Grafisk sammendrag

### Strategi 1:



### Strategi 2:



## Forkortelser

Bus	<i>tert</i> -butylsulfonyl
Cbz	Karboksybenzyl beskyttelsesgruppe
Clausenalansine A	Pyrano[3,2- <i>a</i> ]karbazol-5-karboksaldehyd, 3,11-dihydro-8-hydroksey-3,3-dimetyl
DavePhos	2-disykloheksylfosfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetylamino)bifenyl
DCM	Diklormetan
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	Dimetylformamid
EtOAc	Etylacetat
Fmoc	Fluorenylmetoksykarbonyl beskyttelsesgruppe
NaOt-Bu	Natrium <i>tert</i> -butoksid
OTf	Trifluormetansulfonat
<i>p</i> -nosyl	4-nitrobenzensulfonyl
<i>t</i> -Boc	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl beskyttelsesgruppe
TEA	Trietylamin
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldipenylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjikkromatografi
TMS	Trimetylsilyl

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>i</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>ii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iii</b>
<b>Grafisk sammendrag</b> .....	<b>iv</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>1</b>
1.1 Bakgrunn og mål for oppgaven .....	1
1.2 Nevrodegenerative sykdommer .....	2
1.3 Naturstoff .....	3
1.4 Alkaloider.....	4
1.4.1 Karbazol .....	5
1.5 Kjemisk bakgrunn .....	6
1.5.1 Beskyttelse av fenoler og aminer .....	6
1.5.2 Buchwald-Hartwig aminering.....	8
1.5.3 Oksidativ krysskobling .....	11
1.5.4 <i>Orto</i> -formylering.....	13
1.5.5 Mikrobølgeovnassistert organisk syntese .....	15
<b>2 Resultat og diskusjon</b> .....	<b>18</b>
2.1 Syntese av (4-bromfenoksy)- <i>tert</i> -butyl-difenylsilan (1) .....	18
2.2 Syntese av <i>N</i> -(4-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (3) .....	19
2.3 Syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (4) .....	22
2.4 Syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5).....	25
2.5 Forsøk på syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbaldehyd (6a) .....	27
2.6 Syntese av <i>N</i> -(4-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)- <i>N</i> -(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (16).....	29
2.7 Forsøk på syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9 <i>H</i> -karbazol (17).....	32
2.8 Syntese av 3-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)anilin (10).....	35
2.9 Syntese av 3-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)- <i>N</i> -(4-metoksyfenyl)anilin (11) .....	37
2.10 Syntese av 2-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (12).....	40
2.11 Syntese av 6-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (13) .....	44
<b>3 Konklusjon og videre arbeid</b> .....	<b>46</b>
<b>4 Eksperimentelt</b> .....	<b>48</b>
4.1 Syntese av (4-bromfenoksy)- <i>tert</i> -butyl-difenylsilan (1) .....	49
4.2 Syntese av <i>N</i> -(4-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (3) .....	52



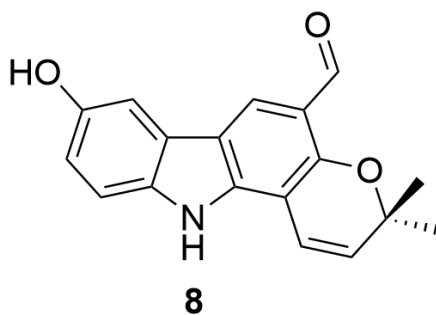
4.3 Syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (4).....	55
4.4 Syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (5).....	58
4.5 Forsøk på syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-9 <i>H</i> -karbazol-3-karbaldehyd (6a) .....	61
4.6 Syntese av <i>N</i> -(4-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)- <i>N</i> -(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (16).....	62
4.7 Forsøk på syntese av 6-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9 <i>H</i> -karbazol (17).....	65
4.8 Syntese av 3-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)anilin (10).....	66
4.9 Syntese av 3-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)- <i>N</i> -(4-metoksyfenyl)anilin (11) .....	69
4.10 Syntese av 2-(( <i>tert</i> -butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol (12).....	72
4.11 Syntese av 6-metoksy-9 <i>H</i> -karbazol-2-ol (13) .....	75
<b>5 Referanser.....</b>	<b>77</b>

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn og mål for oppgaven

*Clausena lansium* er en sitrusplante innenfor planteslekten *Clausena* med opprinnelse sør i Kina. Plantens frukt har blitt rapportert til å ha flere biologisk aktive egenskaper, og er blitt brukt i tradisjonell kinesisk medisin<sup>1</sup>.

De senere årene har ulike alkaloider, kalt karbazoler, blitt isolert som naturstoffprodukter fra planter, slimsopp, mikroorganismer og alger<sup>2</sup>. I tidligere studier har karbazoler vist å ha et bredt spekter av biologisk aktivitet. Blant disse har clausenalansine A (figur 1-1, forbindelse **8**) blitt isolert fra frukten til *C. lansium*. Studier har vist at denne forbindelsen har neuroprotektive egenskaper og har potensial til å kunne brukes til medisin for den neurodegenerative sykdommen Parkinsons sykdom<sup>1</sup>.

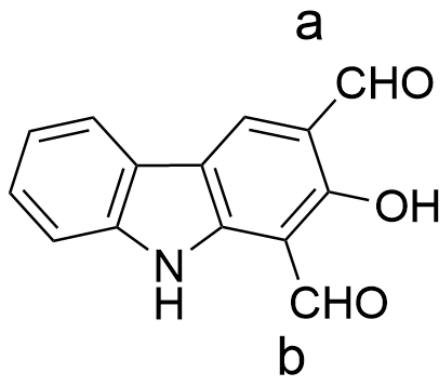


Clausenalansine A

Figur 1-1: Karbazol clausenalansine A (**8**)

Karbazoler har fått økt fokus grunnet ønskede egenskaper, men for at de skal kunne brukes i medisin er det av stor interesse å finne synteseveier for slike molekyler. Selv om de finnes i naturen, må de kunne syntetiseres. Dette skyldes at disse molekylene i naturen ofte er lite tilgjengelig, finnes i små mengder eller hos utrydningstruede arter. Det er også ønskelig å kunne lage analoger av karbazoler som finnes i naturen, da disse kan inneha andre ønskede egenskaper.

Målet med denne oppgaven er å syntetisere clausenalansine og analoger av denne. Spesielt er det ønskelig å teste ut *orto*-formylering av karbazol (figur 1-2). Her er det to mulige posisjoner hvor formyl-gruppa kan feste seg, og det er ønskelig å finne ut om man kan få noen form for regioselektivitet.



Figur 1-2: To muligheter for *orto*-formylering, a og b, for karbazol

## 1.2 Nevrodegenerative sykdommer

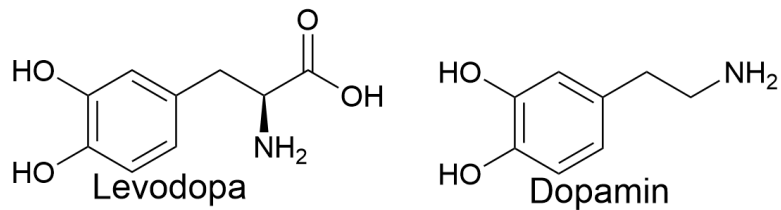
Nevrodegenerative sykdommer er fellesbetegnelsen på sykdommer hvor nerveceller i nervesystemet gradvis brytes ned og dør<sup>3</sup>. Nervesystemet består av sentralnervesystemet og det perifere nervesystem<sup>4</sup>. Sentralnervesystemet består av hjernen og ryggmargen, mens det perifere nervesystemet omfatter nervene som kommer ut fra hjernen og ryggmargen, samt nerveceller i tarmene. Nerveceller kan ikke gjennomgå celledeling, så skadet eller døde nerveceller kan ikke erstattes<sup>5</sup>.

De vanligste nevrodegenerative sykdommene er Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom. Problemer med mentale funksjoner, kalt demens, står for den største byrden, hvor Alzheimers sykdom står for 60-70 % av tilfellene<sup>6</sup>.

Parkinsons sykdom er den nest mest vanlige nevrodegenerative sykdommen og rammer stort sett mennesker i siste del av livet<sup>1</sup>. Sykdommen skyldes bortfall av nerveceller i hjernestammen hvor dopamin frigjøres<sup>7</sup>. Sykdommen karakteriseres av skjelving, muskelstivhet, trege bevegelser, økt muskelspenning og dannelse av lewylegemer, hvor proteinet alfa-synuklein har en unormal opphoping i nervecellene. Det er i dag ukjent

hvorfor noen utvikler Parkinsons sykdom, men det er antydninger til at sykdomsutviklingen skyldes en kombinasjon av arv og miljø<sup>8</sup>.

Det finnes i dag ingen behandling for Parkinsons sykdom som kan bremse eller stoppe sykdommen, men det finnes legemidler som kan behandle symptomene i de senere stadiene. I dag er behandling ved bruk av levodopa mest brukt (figur 1-3). Denne forbindelsen omgjøres til dopamin i hjernen, da dopamin selv ikke kan tilføres hjernen<sup>7</sup>.



Figur 1-3: Molekylene levodopa og dopamin

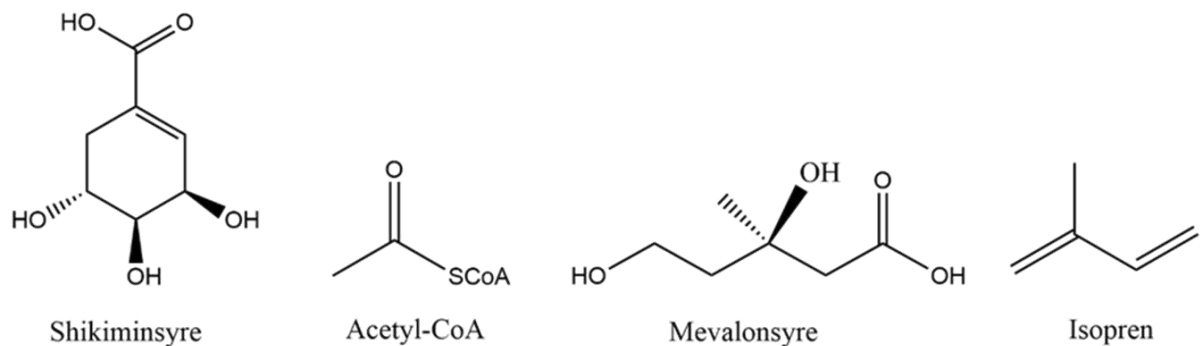
Det er i dag et stort mål å finne en behandling som ikke kun behandler symptomene, men som også bremser og stopper sykdommen<sup>8</sup>. Dette har tidligere vært vanskelig, da flere prosesser i cellene bidrar til sykdomsløpet. Grunnet en økende eldre befolkning er det ventet at antall pasienter med Parkinsons sykdom kommer til å øke, og etterspørsel etter en fungerende behandling er til stede.

### 1.3 Naturstoff

Naturstoffer er organiske forbindelser som produseres av levende organismer<sup>9</sup>. Naturstoffer deles inn i to grupper: primære metabolitter og sekundære metabolitter. Karbohydrater, fett, proteiner og nukleinsyrer er alle primære metabolitter<sup>10</sup>. Dette er forbindelser som er essensielle for alle organismer, og er nødvendig for at organismer kan leve, vokse og reproducere seg.

Sekundære metabolitter er, i motsetning til primære metabolitter, organismespesifikk og ikke nødvendig for organismens overlevelse<sup>10</sup>. Noen av disse har en ukjent funksjon, mens andre er det kjent at syntetiseres som giftstoff brukt som forsvar, fargestoff eller andre funksjoner som er til fordel for organismen. Alkaloider og steroider er eksempler på

sekundære metabolitter. Byggesteinene som bygger opp sekundære metabolitter, har opprinnelse fra primære metabolitter. Noen eksempler på vanlige byggesteiner er shikiminsyre, acetyl koenzym A, mevalonsyre og isopren (figur 1-4).



Figur 1-4: Byggesteiner i sekundære metabolitter

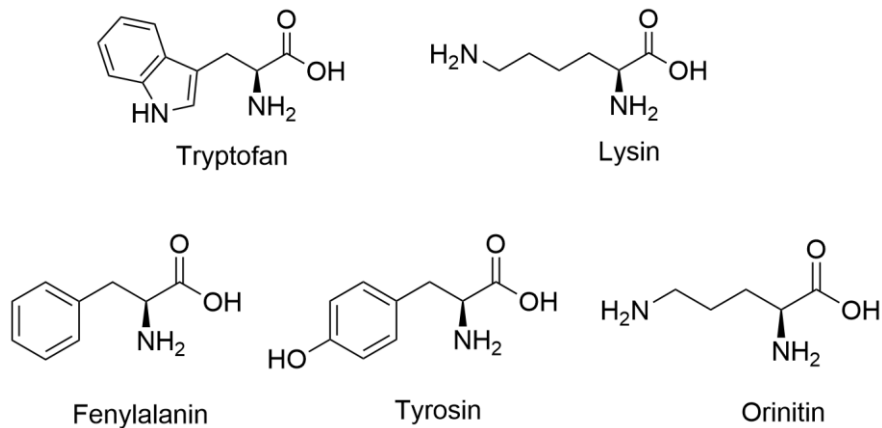
Naturstoffer og analoger av disse har vært historisk viktig i medisin<sup>11</sup>. På 1600-tallet ble Europa kurert for malaria etter at barken fra den søramerikanske planteslekten *Cinchora* ble importert til kontinentet<sup>9</sup>. I 1820 ble den aktive komponenten som var ansvarlig for effekten mot malaria, kinin, isolert. Den tradisjonelle bruken av naturstoffer i medisin vil kunne gi innsikt når det kommer til effektivitet og bivirkninger, da disse allerede har vært i bruk. Grunnet stor variasjon av naturstoffer, kan de ha mange bruksområder. Det er likevel noen utfordringer knyttet til bruk av naturstoffer i medisin, for eksempel i å identifisere, isolere og beskrive riktig biologisk aktivt molekyl<sup>11</sup>.

#### 1.4 Alkaloider

Alkaloider er lavmolekylære naturstoffer som inneholder nitrogen<sup>12</sup>. Forbindelsene kan ha en eller flere nitrogenatomer, som kan være primære, sekundære eller tertiære aminer og være en del av aromatisk system. Grunnet nitrogenatomet viser ofte alkaloider basiske egenskaper. Alkaloider kan grupperes etter strukturell likhet, biosyntetisk opphav eller hvilke planter de er isolert fra. For det siste skyldes at alkaloider først ble isolert fra planter. Historisk har alkaloider vært gruppert etter plantefamilien, men i dag brukes de andre grupperingene mer hyppig. Flere alkaloider er giftige, men noen har vist seg å kunne brukes som medisin i små doser. Mange har neuroaktive egenskaper og kan binde seg til reseptorer

på nerver, da disse har strukturell likhet til neurotransmitterene som binder seg til reseptorene<sup>9</sup>.

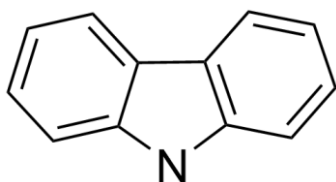
Alkaloider syntetiseres fra aminosyrer som tryptofan, lysin, fenylalanin, tyrosin og ornitin (figur 1-5). Variasjon i opphavsmolekyl gjør at alkaloider har stor strukturell og funksjonell variasjon, men de har til felles at nitrogenatomet stammer fra en aminosyre.



Figur 1-5: Aminosyrer brukt i syntese av alkaloider

#### 1.4.1 Karbazol

Karbazoler er heterosykliske alkaloider isolert fra flere planteslekter og har vist et bredt spekter av biologisk aktivitet (figur 1-6). Karbazolskjelletet kan substitueres, og det høye antallet isolerte forbindelser har vist stor variasjon i funksjonelle grupper og substitusjonsmønster. Dette gir også stort potensial og stor variasjon i bruksområder. Karbazoler er isolert fra planteslektene *Clausena*, *Glycosmis*, *Micromelum* og *Murraya*<sup>13</sup>.



Figur 1-6: Alkaloidet karbazol

I tillegg til biologisk aktivitet har karbazolderivater mulige bruksområder innen optoelektronikk, som i dioder eller fluoroserende sensorer<sup>14</sup>. Grunnet interessante egenskaper, har ulike syntesemetoder blitt utviklet for karbazoler. Ofte brukte metoder som er beskrevet tar utgangspunkt i palladium(II)-katalysert syklisering av diarylaminer til karbazoler, hvor diarylaminene er syntetisert ved Buchwald-Hartwig aminering<sup>2, 13-15</sup>. Diarylaminer er ofte elektronrike, og gjør de til utfordrende substrater<sup>14</sup>. Dette gjelder spesielt dersom karbazolet inneholder substituentter som er elektronrike, som alkoksygrupper, da de kan dekomponere i reaksjonsblandingen. Grunnet disse utfordringene vil syklisering av diarylaminer gi moderat utbytte. Dette er en stor ulempe da det fører til bruk av hardere betingelser i reaksjonen. Mikrobølgeassisterte metoder har bidratt til å øke utbyttene, men denne metoden krever betydelige mengder av kostbare palladium(II)acetat, i tillegg til kobber(II)acetat<sup>14</sup>. Campbell *et al.*<sup>15</sup> har gjort synteser for tetrasykliske karbazoler hvor dannelse av diarylamin og syklisering skjer i et trinn ved bruk av mikrobølgeovnteknikk. Disse har gitt gode utbytter, og bidrar til å effektivisere syntesen ved å slå sammen flere syntesetrinn. Detaljer i disse reaksjonene er nærmere beskrevet i kapitlene nedenfor.

## 1.5 Kjemisk bakgrunn

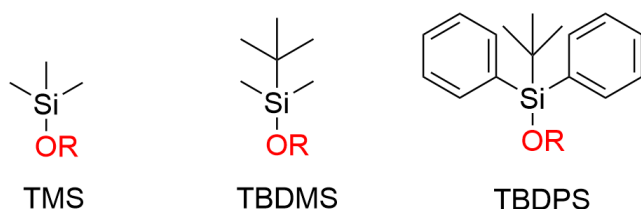
### 1.5.1 Beskyttelse av fenoler og aminer

Organiske forbindelser har ofte flere funksjonelle grupper. For å sikre at kun ønskede funksjonelle grupper reagerer i syntesereaksjoner, kan beskyttelsesgrupper benyttes. Dette gjør at mindre selektive reaksjoner som i utgangspunktet ikke kan utføres vil være mulig. Dette kan være funksjonelle grupper som ikke tåler betingelsene i en reaksjon og trenger beskyttelse eller funksjonelle grupper som vil hindre reaksjon<sup>16</sup>.

Det er flere faktorer å ta hensyn til om beskyttelsesgruppe skal brukes<sup>17</sup>. Utbytte i syntesen kan reduseres, da to ekstra syntesetrinn introduseres. Det er derfor essensielt at utbyttene for beskyttelse- og avbeskyttelsesreaksjonene er høyt. Funksjonell gruppe som skal beskyttes og betingelser i videre syntese må vurderes. Flere funksjonelle grupper kan beskyttes på flere måter, og da må videre syntesetrinn være avgjørende for valget. For

eksempel hvis videre syntese foregår i surt miljø, kan ikke beskyttelsesgrupper som hydrolyserer i surt miljø velges<sup>17</sup>.

Hydroksygrupper er reaktive og denne gruppa må derfor beskyttes dersom det er nukleofiler i reaksjonen<sup>16</sup>. Silyleter beskytter hydroksylgrupper mot nukleofiler og noen baser. TBDPS har også vist beskyttelse mot syrer<sup>18</sup>. En slik eter dannes ved reaksjon mellom hydroksygruppa, trialkylsilylklorid og en svak base. Avbeskyttelse kan skje med vann for de minst stabile silyl-gruppene, ellers kreves fluorider. Stabiliteten til silyl-gruppene øker når det blir mer sterisk krevende rundt silisiumatomet<sup>17</sup>. TBDPS vil derfor være mer stabilt enn både TBDMS og TMS, og TBDMS er mer stabilt enn TMS (figur 1-7).



Figur 1-7: Beskyttelsesgruppene TMS, TBDMS og TBDPS

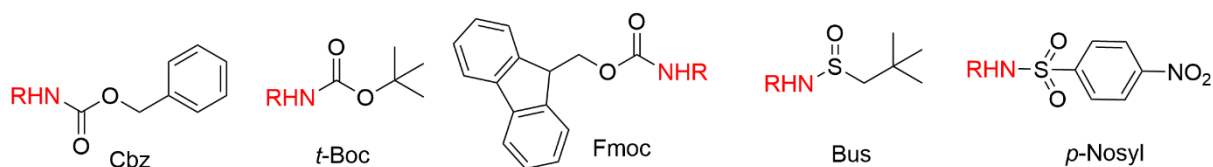
Alkyletere, som metyletere, kan også brukes som beskyttelsesgrupper for hydroksylgrupper, spesielt for fenoler<sup>16</sup>. I utgangspunktet kan disse også benyttes for beskyttelse av alkoholer, utfordringen ligger da i avbeskyttelsen av alkyleteren. Dette skyldes at avbeskyttelsen krever betingelser som kan skade syntetiserte molekyler. Dette gjelder imidlertid ikke for fenoler, hvor alkyletere kan brukes som beskyttelse mot baser. Grunnen til at fenoler, men ikke alkoholer, kan beskyttes med alkyletere skyldes at ArOH er en bedre utgående gruppe enn ROH, så alkyleteren kan fjernes med HBr eller BBr<sub>3</sub><sup>16</sup>. Dette gjør avbeskyttelsen av fenoler lettere. Benzylgrupper kan også brukes til å beskytte hydroksylgrupper. Disse beskytter OH-grupper mot både syrer og baser, og er meget stabile<sup>16</sup>.

Primære og sekundære aminer kan også beskyttes med beskyttelsesgrupper.

Karboksybenzyl (Cbz), *tert*-butyloksykarbonyl (*t*-Boc) og fluorenylmetoksykarbonyl (Fmoc) er vanlige beskyttelsesgrupper som brukes<sup>16</sup> (figur 1-8). Disse er alle karbonyl-forbindelser og beskytter aminet mot elektrofiler.



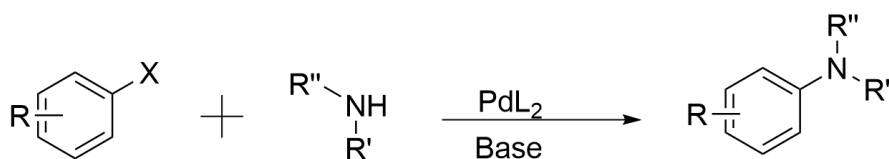
Aminer kan også beskyttes med sulfonyl-grupper til sulfonamider<sup>19</sup>. Disse har vist seg å være stabile under flere betingelser, og utfordringen har derfor ligget i avbeskyttelse hos sensitive molekyler. Det trengs base for å få reaksjon mellom beskyttelsesgruppa og aminet, og avbeskyttelse skjer med syre. For beskyttelsesgruppa *tert*-butylsulfonyl (Bus) har det vist seg å være lettere å avbeskytte sekundære enn primære aminer<sup>16</sup>. 4-nitrobenzensulfonyl (*p*-Nosyl) er også ei sulfonyl-gruppe som kan beskytte aminer.



Figur 1-8: Beskyttelsesgrupper for aminer

### 1.5.2 Buchwald-Hartwig aminering

Buchwald-Hartwig aminering er aminering av arylhalider til arylaminer ved bruk av palladium som katalysator. Dette er i dag en hyppig brukt reaksjon for dannelse av karbon-nitrogenbindinger<sup>20</sup>. Under reaksjonen vil arylhalidet reagere med et primært eller sekundært amin. Reaksjonen er katalysert av Pd(0), ligand og base og gir arylamin (skjema 1-1). Syntese av bindinger mellom karbon og nitrogen er mye brukt i organisk kjemi, spesielt innen farmasøytisk kjemi, og tidligere reaksjoner har krevd hardere betingelser enn det som brukes i Buchwald-Hartwig aminering<sup>21, 22</sup>.



X = I, Br, Cl, OTf

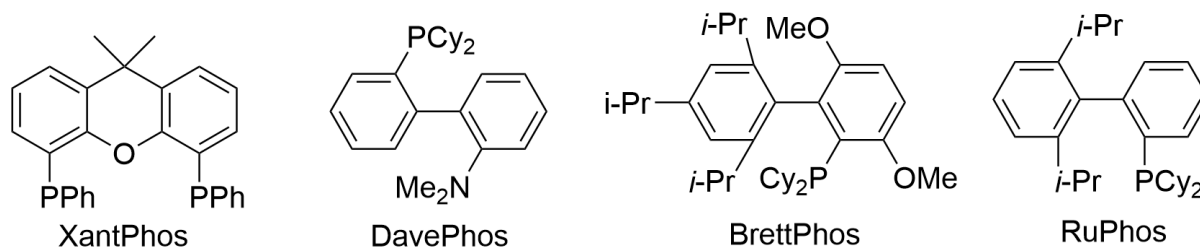
Skjema 1-1: Buchwald-Hartwig aminering<sup>21</sup>.

Utviklingen av Buchwald-Hartwig amineringen har først og fremst fokusert på utvikling av ligander for å kunne effektivisere reaksjonen<sup>20</sup>. Valg av ligand påvirkes av substratenes

geometriske og elektroniske egenskaper. Dette har ført til bred utvikling av ligander med forskjellige egenskaper og bruksområder<sup>21</sup>.

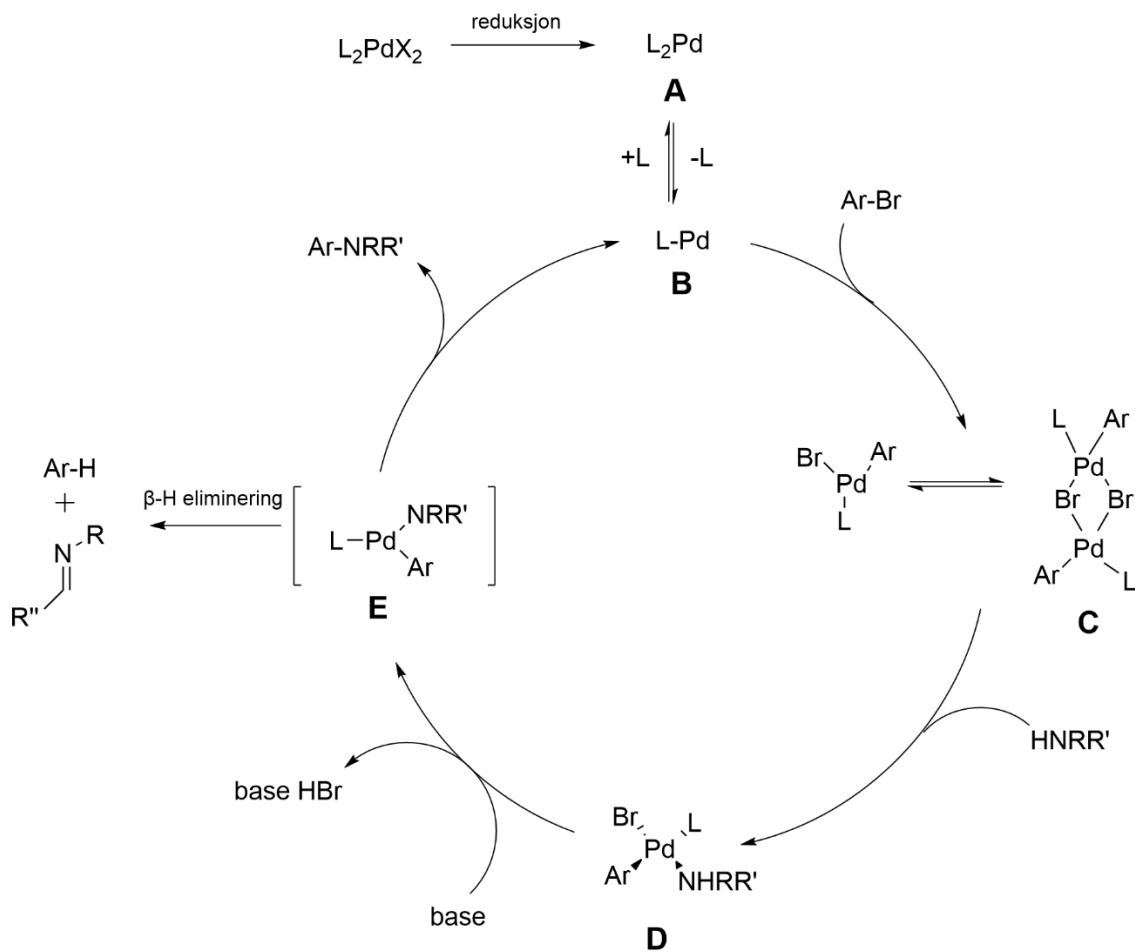
Fosfiner ble tidlig utviklet som ligander, og er fortsatt mye brukt. Aromatiske bisfosfiner har bidratt til at triflater og klorider kan brukes, også under milde betingelser. Dette er i tillegg til bromider og jodider som er mest effektive under oksidativ addisjon<sup>21, 23</sup>. Bisfosfiner har vist at de kan være effektive for både primære og sekundære aminer, og har gitt karbon-nitrogenkobling med andre nukleofiler, som amider, sultamer og urea<sup>21</sup>.

Monofosfiner er mer elektronrike, og vil gi høyere elektrontetthet rundt metallkjernen, og dermed øke effektiviteten for oksidativ addisjon<sup>21</sup>. Dette har gitt veldig aktive reaksjoner for bromid- og jodidhalider. Dette har ført til utviklingen av bisarylfosfiner, som har vist seg å ha ulike bruksområder. Liganden BrettPhos vil katalysere primære aminer, men er ineffektiv for sekundære aminer. For liganden RuPhos vil tilfelle være motsatt<sup>24</sup>. Små forskjeller i substituentene vil gi ulike bruksområder, som fører til at små endringer i liganden kan åpne for nye reaksjoner (figur 1-9). Til tross for ulemper som lav selektivitet av primære aminer og krav om stor mengde ligand for katalysen er fosfinligander effektive og hyppig brukt<sup>21</sup>.



Figur 1-9: Bisfosfinet XantPhos og monofosfinene DavePhos, BrettPhos og RuPhos

Mekanismen til Buchwald-Hartwig amineringen vil påvirkes av ligand og andre reaktanter tilstede<sup>21</sup>. I denne oppgaven er det brukt det elektronrike monofosfinet DavePhos som ligand, og mekanismen til arylbromid er studert (skjema 1-2).



Skjema 1-2: Mekanisme for Buchwald-Hartwig aminering for arylbromider med monofosfin som ligand<sup>21</sup>.

Komplekset A, bestående av Pd(0) og to ligander, reagerer i en oksidativ addisjon til forbindelse C, med forbindelse B som intermediat<sup>21</sup>. Her vil Pd(0) sette seg mellom aromaten og brom, og oksiderer til Pd(II). Komplekset C vil kløves med amin til stede, og aminet vil binde seg til palladium i substrat-koordinering til forbindelse D<sup>21, 22</sup>. Dette vil øke aminets surhet, som vil gjøre det mulig for basen å deprotonere kompleks D. Her vil basen ta opp protonet fra aminet, mens basens kation, som natrium eller litium, tar til seg halogenet<sup>20</sup>. Rekkefølgen mellom substrat-koordinering og deprotonering er uklar, da disse stegene skjer raskt<sup>25</sup>. Dette gir komplekset E, hvor palladium(II) har amin, aromat og ligand som substrater. Kompleks E vil nå gjennomgå reduktiv eliminasjon med produktet arylamin og reduserte Pd(0) som resultat. Under reduktiv eliminasjon vil det i tillegg kunne skje  $\beta$ -eliminering som en konkurrerende reaksjon<sup>21, 22</sup>. Dette kan skje dersom det er et amid med

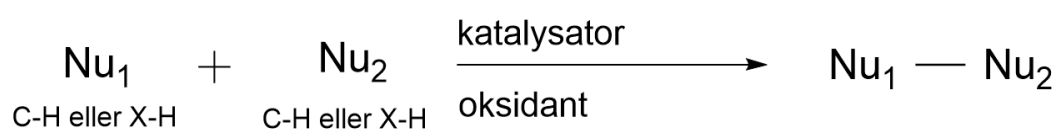
$\beta$ -hydrogen i reaksjonen, og fører til dannelse av imin og reduksjon av arylhalidet. For å sørge for selektiv reduktiv eliminasjon kan det brukes større ligander, halider med større elektronmangel og aminer som er mer nukleofile<sup>21</sup>. Valg og utvikling av nye ligander vil derfor være viktig for å favorisere reduktiv eliminasjon.

Ligander i dag er effektive og kommersiell tilgjengelig. De gir reaksjoner med høyt utbytte, også ved oppskalering<sup>22</sup>. Utvikling av ligander og andre substrater har gjort at Buchwald-Hartwig aminering i dag er en viktig reaksjon for dannelse av bindinger mellom karbon- og nitrogenatomer og brukes hver dag av kjemikere verden over<sup>26</sup>.

### 1.5.3 Oksidativ krysskobling

Oksidativ krysskobling danner nye bindinger mellom to karbonatomer eller mellom karbonatom og heteroatomer som nitrogen-, oksygen- eller svovelatomer<sup>27</sup>. Her vil to nukleofiler danne binding mellom seg (skjema 1-3). C-H-bindingen er vanligvis lite reaktiv, men organometalliske forbindelser vil aktivere bindingen og gjøre oksidativ krysskobling mulig<sup>27</sup>.

Koblingsreaksjoner mellom en nukleofil og en elektrofil er mest studert, hvor nukleofilen vil donere elektroner<sup>28</sup>. I organisk kjemi er det imidlertid ofte ingen elektrofil i molekylet, som bor eller sink, og gjør at det trengs en reaksjon hvor to nukleofiler danner bindinger<sup>29</sup>.



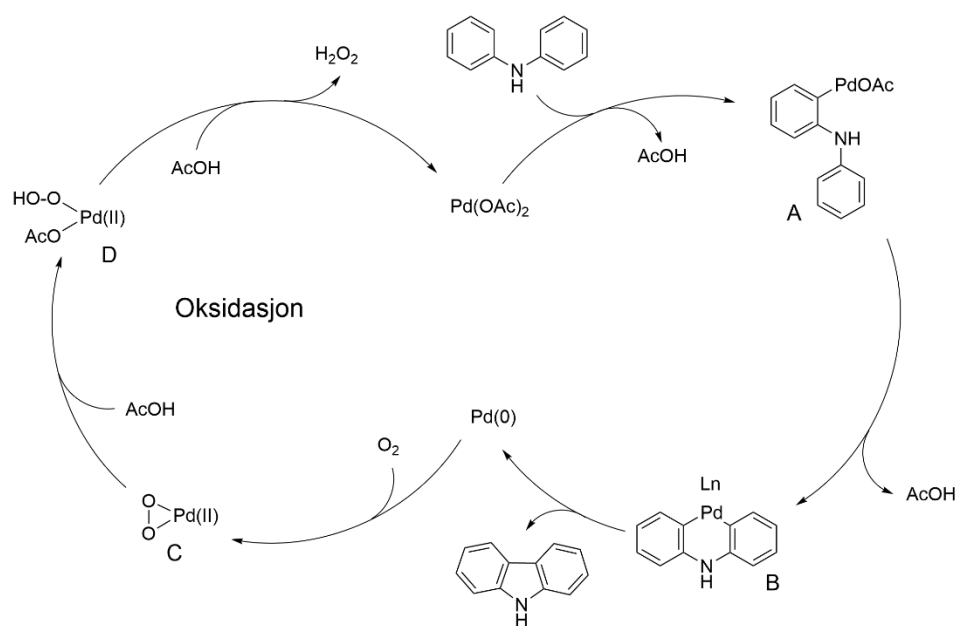
Skjema 1-3: Generell oksidativ krysskobling<sup>29</sup>.

Som katalysator er palladium-, rhodium- og rutheniumforbindelser mest brukt<sup>29</sup>.

Sykliseringsreaksjoner av aromater som er koblet sammen og hvor palladium(II)acetat er brukt, viser at elektronmengden i aromatringsene påvirker hvor mye katalysator som er nødvendig og reaksjonstiden<sup>30</sup>. Dersom molekylet inneholder elektrontiltrekkende grupper vil mengden katalysator nødvendig og reaksjonstid være høyere enn for mer elektrondonerende grupper.

Da det ikke er noe elektrofil i oksidativ krysskobling trengs det en oksidant til å motta elektronene<sup>29</sup>. Metaller har tradisjonelt blitt mest brukt, hvor kobber(II)acetat er mest benyttet, da denne er reaksjonsselektiv og effektiv. Det er også mulig å bruke sølv(I)acetat. Metalliske oksidanter gir imidlertid biprodukter, så ikke-metalliske oksidanter, som oksyngengass, er også utviklet. Disse gir fordeler som færre skadelige biprodukter og er med det mer bærekraftig. Ulemper er at de er mindre effektive og byr på andre utfordringer, eksempelvis er oksyngengass svært stabil. Bruk av metalliske og ikke-metalliske oksidanter i kombinasjon har også gitt økte utbytter<sup>29, 31</sup>. Mekanismen til reaksjonen er avhengig av hvilken oksidant som brukes<sup>29</sup>.

Krysskobling har blitt en viktig reaksjon for syntese av karbazoler og andre biaryler med ulike substituent<sup>30, 32</sup>. Palladium(II)acetat er hyppigst brukt som katalysator, og pivalinsyre og eddiksyre har begge suksessfullt blitt brukt som løsningsmiddel<sup>2, 30, 32</sup>.



Skjema 1-4: katalytisk sirkel for krysskobling av karbazol med  $O_2$  som oksidant<sup>32</sup>.

Skjema 1-4 viser katalytisk sirkel for krysskobling av karbazol hvor  $O_2$  brukes som oksidant<sup>32</sup>. C-H binding i diarylaminet vil aktiveres av katalysatoren  $Pd(OAc)_2$  og gi mellomproduktet A. Her vil det skje en syklisering til mellomprodukt B hvor aktivering av enda en C-H binding gir avspaltning av acetat. Det vil nå skje en reduktiv eliminering som gir produktet karbazol og

palladium(0). Katalysatoren må nå oksideres for å kunne brukes videre, og oksidanten O<sub>2</sub> vil sammen med Pd(0) danne intermediet C. Eddiksyre vil gi mellomproduktet D, før ligandbytte med acetat gir Pd(OAc)<sub>2</sub> og hydrogenperoksid, hvor katalysatoren nå kan brukes på nytt<sup>32</sup>.

#### 1.5.4 *Orto*-formylering

Formylering er en reaksjon hvor en formylgruppe, bestående av en karbonylgruppe og hydrogen, blir introdusert til et molekyl. Dersom det er en karbonkjede koblet til karbonylgruppa kalles dette et aldehyd. Formylering av aromatiske forbindelser er en viktig reaksjon, og flere metoder er utviklet<sup>33</sup>.

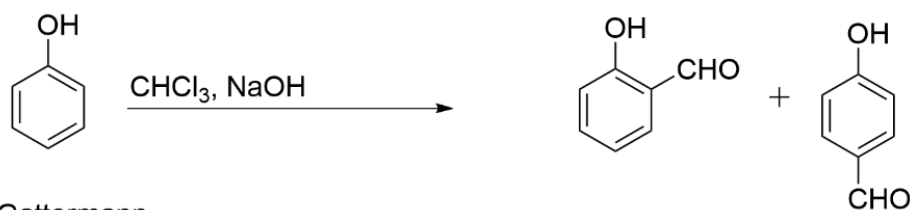
Utbytte av formylering av fenoler avhenger av hvilke grupper som sitter på fenolen, men disse vil ikke påvirke om selve *orto*-formyleringen vil skje<sup>34, 35</sup>.

Et viktig element i formylering av aromatiske forbindelser er regioselektivitet<sup>33</sup>.

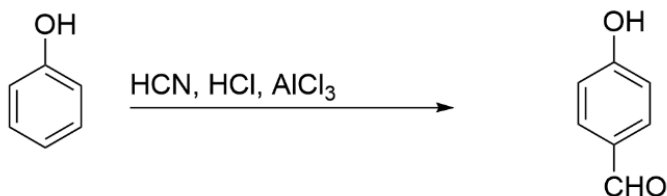
Elektron-donerende substituent er *orto/para*-dirigerende, mens elektrontiltrekkende grupper er *meta*-dirigerende. Ved organisk syntese er det som regel ønskelig å kunne kontrollere dette, men ved formylering av aromater er det flere metoder som har manglet regioselektivitet<sup>36</sup>. Det er derfor viktig å utvikle metoder med god regioselektivitet.

Det er utviklet flere reaksjoner for formylering av fenoler, deriblant Reimer-Tiemann-reaksjon, Gattermann-reaksjon og Duff-reaksjon<sup>37</sup>. Disse bruker ulike reagenser og gir aldehyd i både *orto*- (Duff og Reimer-Tiemann) og *para*-posisjon (Gattermann og Reimer-Tiemann)<sup>38, 39</sup> (skjema 1-5). Disse reaksjonene gir produkt i moderat utbytte, men benytter seg av harde betingelser og skadelige kjemikaler.

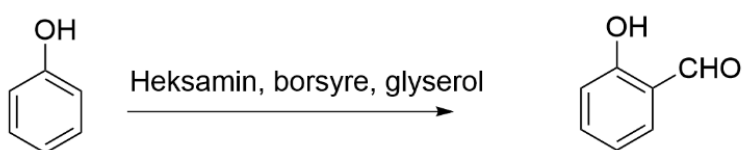
### Reimer-Tiemann



### Gattermann

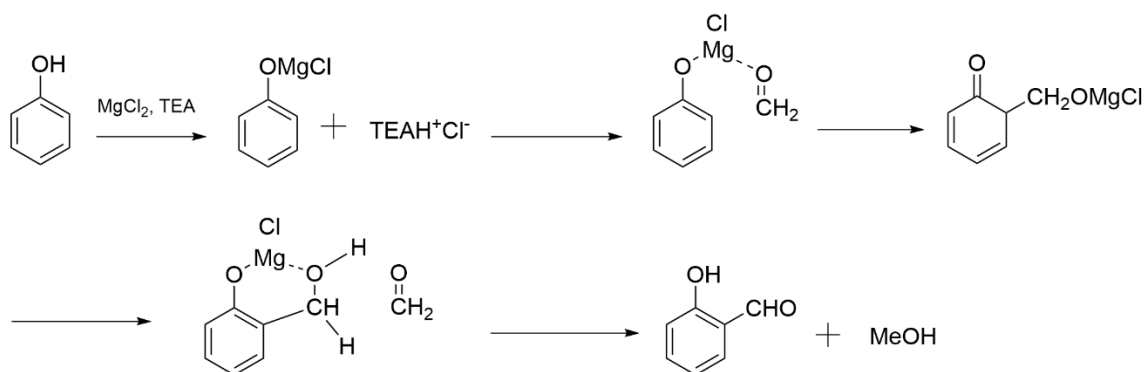


### Duff



Skjema 1-5: Metoder for formylering av fenoler

En nyere metode for formylering av aromater i *orto*-posisjon er utviklet, hvor magnesiumhalid og TEA brukes som basesystem, i tillegg til paraformaldehyd brukes (skjema 1-6). Denne metoden har gitt bedre utbytte, gir færre biprodukter og benytter seg av mildere betingelser<sup>34</sup>.



Skjema 1-6: Mekanisme for *orto*-formylering med  $\text{MgCl}_2$  og TEA<sup>34</sup>.

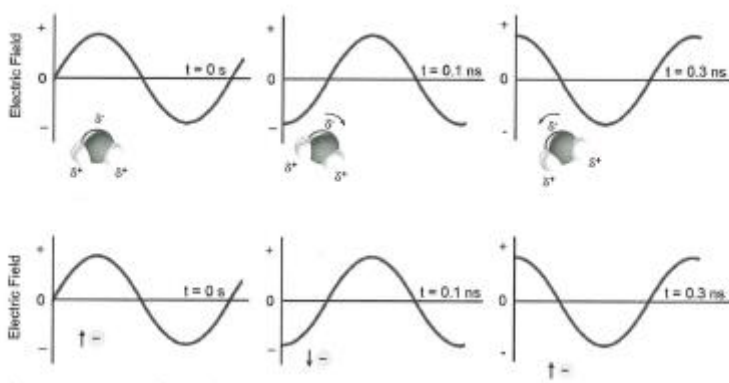
Mekanismen for denne reaksjonen viser at  $\text{MgCl}_2$  danner salt med fenolen<sup>34</sup>. Både aminet og magnesiumklorid er nødvendig for at dette skal skje. Dette mellomproduktet reagerer så med paraformaldehyd som gir sykloheksadienon som intermediat, og som selv kan reagere

videre og gi andre produkter. Primærproduktet er likevel magnesiumsaltet til salisylalkohol. I en redoksreaksjon med paraformaldehyd dannes salisylaldehyd i tillegg til metanol. Denne reaksjonsmekanismen viser hvorfor reaksjonen er selektiv for *orto*-formylering<sup>34</sup>.

### 1.5.5 Mikrobølgeovnassistert organisk syntese

Bruk av mikrobølgeovnassistert oppvarming i organisk syntese har økt de siste årene<sup>40</sup>. Bruk av denne teknikken har vist seg å ha flere fordeler, for eksempel raskere reaksjonstid, bedre utbytter og renere produkter<sup>41</sup>.

Mikrobølger er elektromagnetiske bølger som har bølgelengde mellom 1 mm og 30 cm og har en frekvens på 300 GHz til 1 GHz<sup>42</sup>. Dette gir en energimengde som er for lav til å kunne bryte bindinger i molekyler, men energien absorbert fra det elektriske feltet brukes til å lage varme<sup>41</sup>. Dette skjer enten ved dipolar polarisering eller ionisk konduksjon (figur 1-10). Ved dipolar polarisering vil dipolare forbindelser prøve å orientere seg etter det elektriske feltet, og energien overføres til varme. Ved ionisk konduksjon vil ioner eller andre ladede partikler kollidere når de prøver å orientere seg etter det elektriske feltet og dette skaper varme<sup>41, 43</sup>.

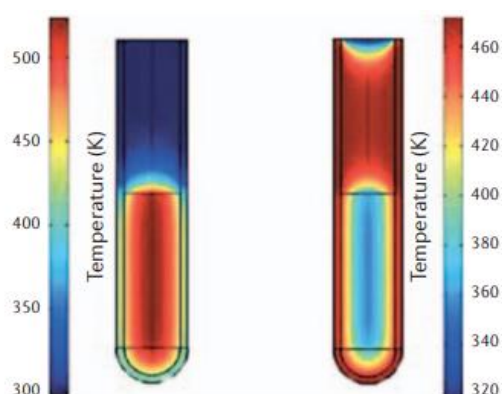


Figur 1-10: Dipolar polarisering (øverst) og ionisk konduksjon (nederst)<sup>43</sup>.

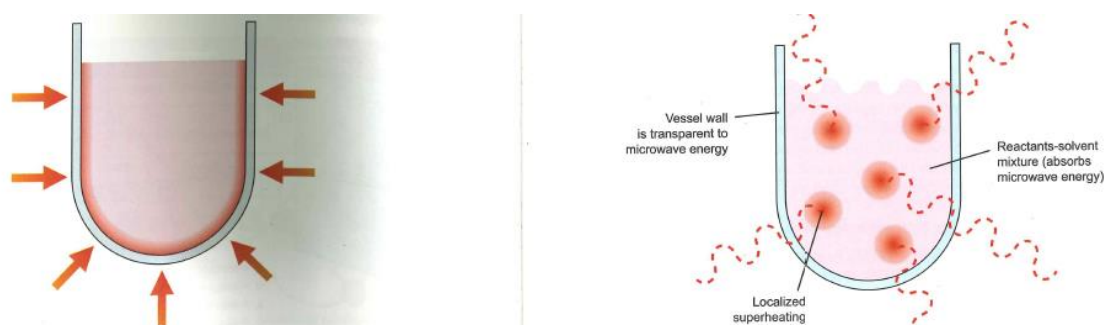
Ved bruk av konvensjonell oppvarming blir reaksjonen varmet opp med en ekstern varmekilde, som oljebad eller varmemantel<sup>40</sup>. Her må først varmekilden, deretter



reaksjonsbeholderen og reaksjonsblandingen varmes opp. Temperaturen utenfor reaksjonsbeholderen vil være høyere enn på innsiden og fører til at det trengs høy varme for å varme reaksjonsblandingen (figur 1-11). Dette er tidkrevende. Dette fører også til at reaksjonsblanding nærmest reaksjonsbeholderen får en høyere temperatur. Dette fører til at det blir ulik temperatur i reaksjonsblandingen. Ved bruk av mikrobølger vil derimot den innvendige oppvarmingen av molekylene gi en jevn oppvarming i hele reaksjonsblandingen (figur 1-12)<sup>41, 43</sup>.



Figur 1-11: Temperaturer for reaksjonen for mikrobølgeassistert oppvarming (venstre) og konvensjonell oppvarming (høyre)<sup>40</sup>.



Figur 1-12: Oppvarming ved konvensjonelle teknikker (venstre) og ved mikrobølgeovn (høyre)<sup>41</sup>.

En stor fordel med mikrobølgeassistert organisk syntese er reduksjon i reaksjonstid, hvor reaksjoner som tidligere kunne ta dager og timer, nå skjer på minutter eller sekunder. Dette har ført til molekylar syntetiseringer raskere, og gir et raskere svar på om en reaksjon har

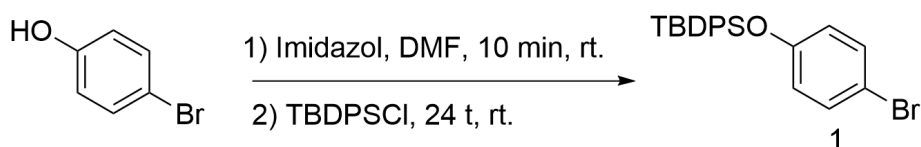
vært vellykket eller ikke<sup>40</sup>. Dette gjør også at utbytte blir høyere, da det blir dannet færre biprodukter og produktet ikke rekker å reagere videre.

I tillegg til redusert reaksjonstid og jevnere oppvarming av reaksjonsblandingen har mikrobølgeassistert oppvarming flere fordeler. Oppvarmingen foregår i lukket beholder. Dette gjør at reaksjoner kan skje ved høyere temperaturer enn kjemikalenes og løsningsmiddelets kokepunkt, og bidrar til at reaksjoner som ikke vil skje ved konvensjonelle teknikker vil skje<sup>40, 44</sup>. Muligheten til å bruke løsningsmiddel med lavere kokepunkt vil også gjøre det lettere å fjerne løsningsmiddelet etter reaksjonen.

Selv om mikrobølgeassistert oppvarming har flere fordeler, er det også begrensninger og ulemper ved bruk av teknikken<sup>40</sup>. Prisen for instrument og utstyr er høyere enn for konvensjonelle metoder. I tillegg er skalaen reaksjonene kan utføres på en begrensning, spesielt for industrien. De fleste forsøk foregår på skala under 1 gram og eksperimenter over 1 kg er sjeldent publisert<sup>44</sup>. Oppskalering er nødvendig for at mikrobølgeovnteknikk skal kunne brukes i industriell skala.

## 2 Resultat og diskusjon

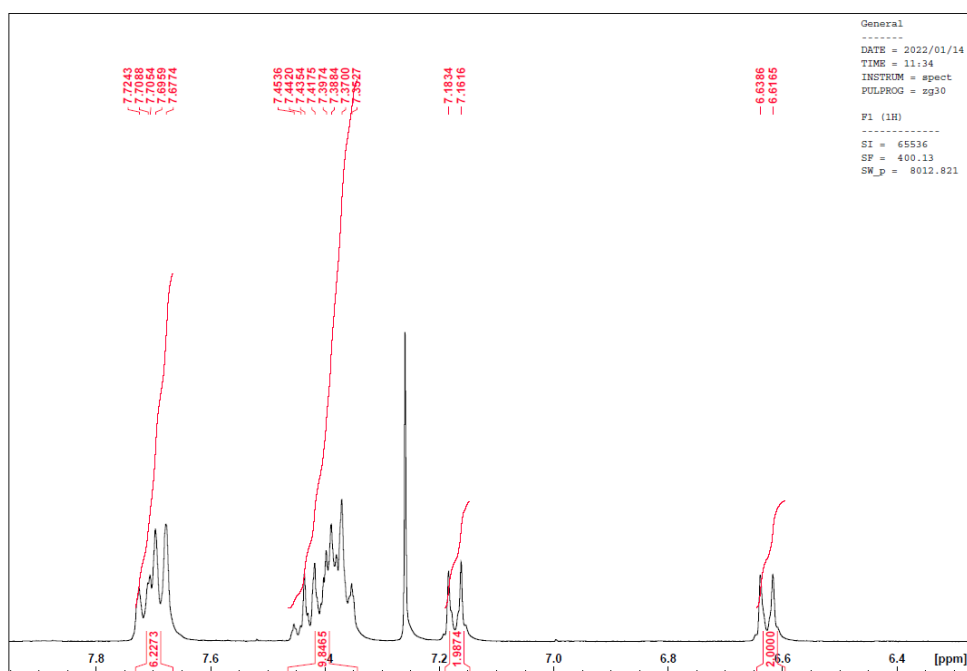
### 2.1 Syntese av (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (1)



Skjema 2-1: Beskyttelse av 1-bromfenol med TBDPS.

Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al.*<sup>2</sup> 4-bromfenol ble tilsatt imidazol, DMF og TBDPSCI og satt på omrøring. Dette ga produkt **1** i utbytte på 58 %. TBDPS ble valgt som beskyttelsesgruppe da den er stabil, noe som kreves for betingelsene i senere reaksjoner.

Spektrale data fra NMR viste at reaksjonen var vellykket. Singletten ved 1.08 ppm (9 H) viser *tert*-butylgruppa i beskyttelsesgruppa. Protonene er identiske og vil derfor komme som ett signal. Dublettene ved 6.61-6.63 ppm og 7.16-7.18 ppm viser begge 2 protoner og er protonene i halidaromaten (figur 2-1). Her er det symmetri, som gjør at 4 protoner vil bli to signaler. Multipliettene ved 7.35-7.45 ppm (6 H) og 7.67-7.72 (4 H) ppm viser fenylgruppene i beskyttelsesgruppa. Fordi det er symmetri i silyl-gruppa, består signalene av protoner fra begge fenylgruppene. <sup>13</sup>C NMR spekter var også i overensstemmelse med strukturen.



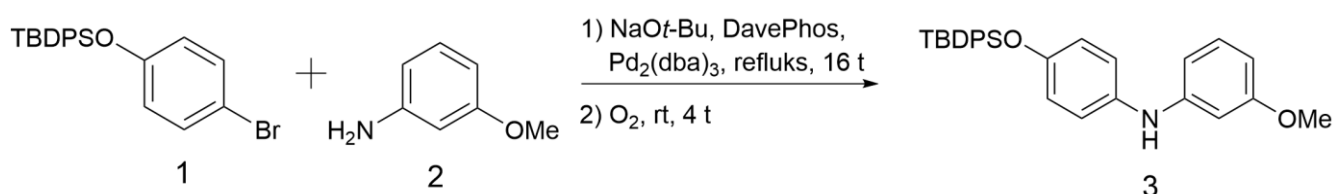
Figur 2-1: Utsnitt av <sup>1</sup>H NMR spekteret til (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (**1**)

DMF er en polar forbindelse, og viste seg å være vanskelig å fjerne. Det ble derfor lagt inn ekstra vasketrinn med vann i opparbeidingen for å fjerne alle restene av DMF.

For å spare tid og kjemikaler ble det ikke foretatt opprensing ved flash-kolonnekromatografi, da restene av TBDPSCI i reaksjonsblandingen ikke vil kunne forstyrre neste reaksjon. Dette er synlig i  $^1\text{H}$  NMR-spekteret, da integralene for silyl-gruppa ikke stemmer overens med antall protoner i forbindelse **1**. Det er for mange protoner i aromatområdet, og dette vil skyldes ureagert TBDPSCI. Dette gjelder kun for protonene i beskyttelsesgruppa, så ureagert 4-bromfenol er fjernet i opparbeidingen.

Denne reaksjonen ble gjennomført to ganger og ga utbytter på henholdsvis 58 % og 53 %. Dette er lavere enn utbytte rapportert i litteraturen (100 %) <sup>2</sup> og lavere enn tidligere masterstudenter har fått (83% - 94 %) <sup>45, 46</sup>. Det er vanskelig å si hvorfor utbytte denne gangen har blitt lavere. Kjemikalene brukt i reaksjonen var åpnet og dermed eldre enn da de ble brukt av tidligere masterstudenter, så kvaliteten til kjemikalene kan ha blitt dårligere. Det er også mulig reaksjonen ikke sto under omrøring lenge nok, og at en lenger reaksjonstid ville kunne økt utbyttet. Dette er usikkert, da reaksjonstiden i denne reaksjonen er den samme som er brukt i referanseprosedyren og av tidligere masterstudenter. Da det ble lagt til flere vasketrinn, kan dette også gi et lavere utbytte.

## 2.2 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)



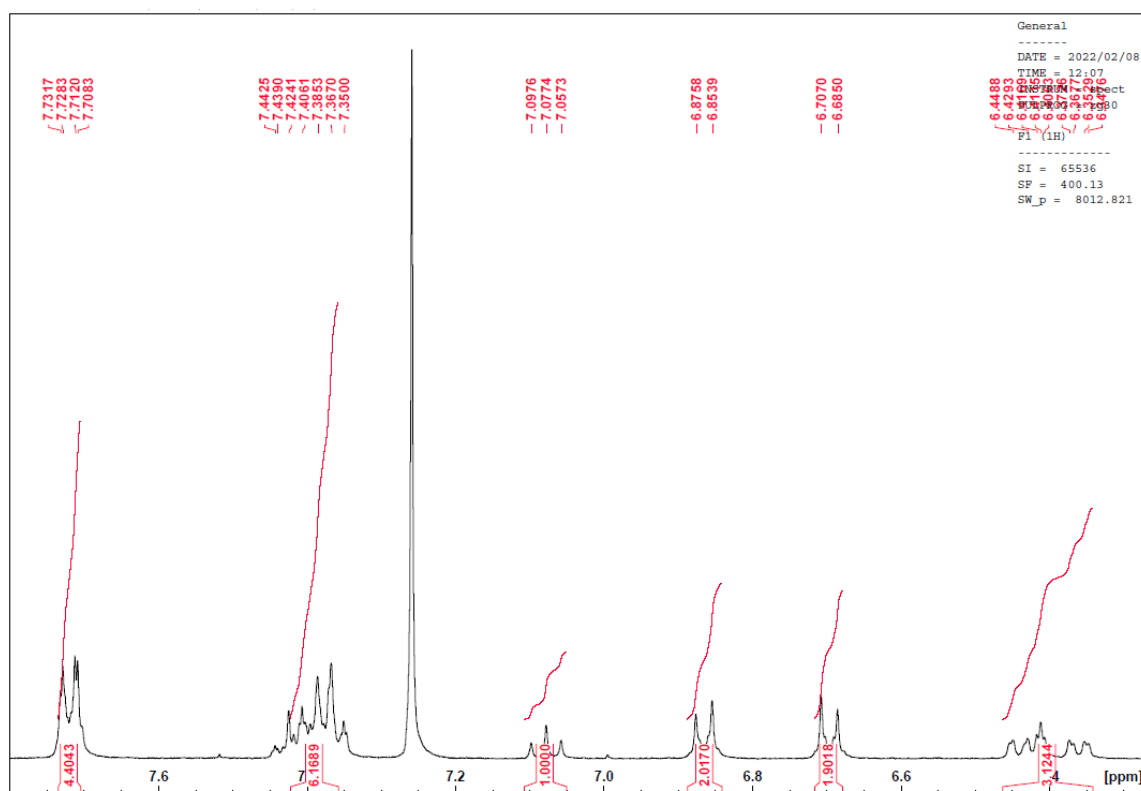
Skjema 2-2: Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)

Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al.* <sup>2</sup> Halidet **1**, aminet **2**, basen NaOt-Bu, liganden DavePhos og katalysatoren Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ble tilsatt toluen og satt på omrøring, hvor

den sto i 16 timer ved reflux og nitrogenatmosfære og deretter 4 timer i luft ved romtemperatur. Dette ga produktet **3** i et utbytte på 66 %.

Data fra  $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR viste vellykket reaksjon. Singlettene ved 1.10 ppm (9 H) og 3.73 ppm (3 H) viser henholdsvis *tert*-butylgruppa fra silyl-gruppa og metoksygruppa.

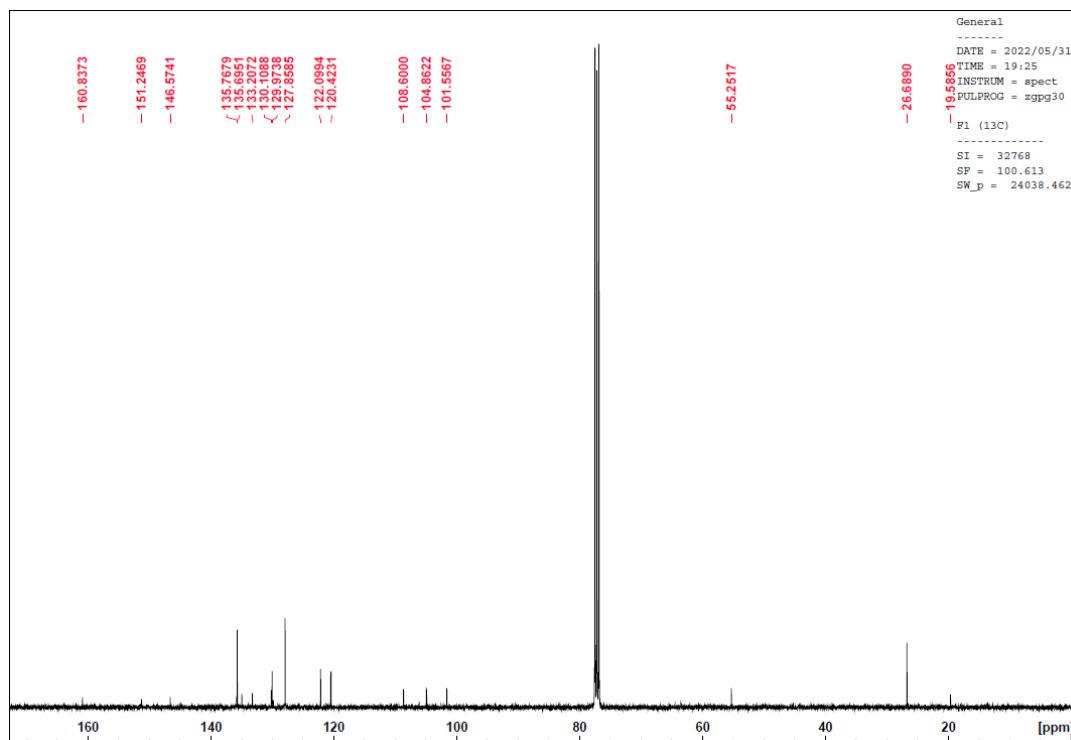
Multiplottene ved 7.35-7.44 ppm (6 H) og 7.70-7.73 (4 H) viser protonene i fenylgruppene i silyl-gruppa (figur 2-2). Her er integralene litt høye, noe som tyder på at prøven ikke er helt ren, til tross for opprensing med flash-kolonnekromatografi. Triplet ved 7.05-7.09 ppm (1 H), dublettene ved 6.68-6.70 ppm (2 H) og 6.85-6.87 ppm (2 H) og multiplott ved 6.34-6.44 ppm (3 H) stammer alle fra diarylaminet. Dublettene er fra aromaten hvor silyl-gruppa sitter, og har samme kobling som hos forbindelse **1**. Kjemiske skift har imidlertid endret seg.



Figur 2-2: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekteret for *N*-(4-((*tert*-butyl)difenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)

For  $^{13}\text{C}$  NMR viser spekteret signaler ved 19.58 og 26.68 ppm for *tert*-butylgruppa (figur 2-3). Signalet ved 55.25 ppm korresponderer til metoksygruppa. Signaler ved 101.15-135.76 ppm viser alle til karbonatomer i aromaten, både i diarylaminet og beskyttelsesgruppa. For

topper ved 146.57 ppm, 151.24 ppm og 160.83 ppm er dette signaler som viser aromatkarboner som er koblet til oksygen og nitrogen.



Figur 2-3:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter for *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)

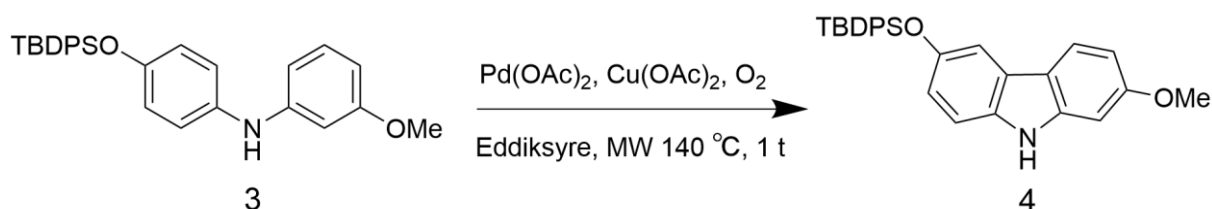
Denne reaksjonen ble utført 3 ganger med vellykket resultat og ga utbytte på henholdsvis 66 %, 64 % og 64 %. Den ble også utført med en lavere mengde katalysator (63.74 mg, 69.58  $\mu\text{mol}$ ), men dette ga ingen reaksjon, noe som sannsynligvis skyldes for lite katalysator.

Utbyttet er lavere enn det som tidligere er rapportert. Dette skyldes nok delvis at forbindelse **1** ikke var helt ren, noe som gjør at det i praksis vil være mindre utgangsmateriale i reaksjonen enn oppgitt. Over to trinn ble utbyttet beregnet til 66 %. Det kan også være at forurensinger herfra har påvirket reaksjonen og gitt et dårligere utbytte, men det blir ikke sett på som veldig sannsynlig at urenheterne vil forstyrre reaksjonen. Kjemikalene brukt i syntesen var også brukt av tidligere masterstudenter, noe som vil si at de allerede var åpnet. Det er likevel lite trolig at kvaliteten til kjemikalene er sterkt påvirket av dette.

Aminet **3** viser basiske egenskaper grunnet nitrogenatomet, mens silika brukt i flash-kolonnekromatografi har svakt sure egenskaper. Dette kan påvirke affiniteten til kolonnen,

og dermed redusere utbyttet. Det er usikkert om dette kan ha skjedd i denne reaksjonen, men i så fall vil det ikke ha påvirket utbytte i stor grad. Opparbeidingen og opprensingen besto av flere trinn med filtrering gjennom celitt, vasking og flash-kolonnekromatografi. Utførelsen av alle trinnene var uproblematisk, men flere trinn i opparbeiding og opprensing kan redusere utbytte.

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



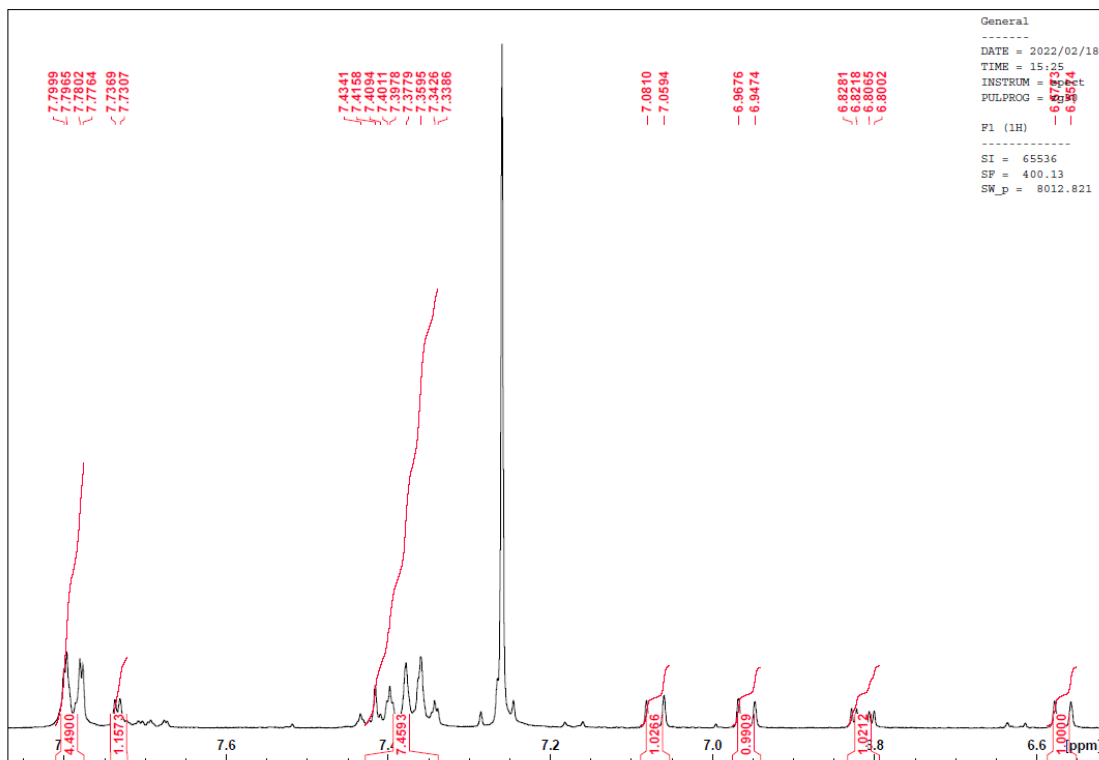
Skjema 2-3: Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**))

Syntesen ble utført etter metode A i prosedyren til Lösle *et al.*<sup>2</sup> Anilin **3** ble tilsatt i en mikrobølgevial sammen med Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub> og eddiksyre og satt til oppvarming i mikrobølgeovn ved 140°C i 1 time. Dette ga karbazol **4** som produkt med et utbytte på 40 %.

Tidligere masterstudenter har tidligere gjort grundige forsøk på syntese av **4**<sup>45,46</sup>. Her ble det konkludert med at 1 time reaksjon ved 140°C ga best utbytte ved mindre skala. Det ble derfor tatt utgangspunkt i dette i denne syntesen.

Spektrale data fra <sup>1</sup>H NMR og <sup>13</sup>C NMR viser vellykket reaksjon. Singlett ved 1.14 ppm (9 H) korresponderer til *tert*-butylgruppa og singletten ved 3.90 ppm korresponderer til metoksygruppa. Dublettene ved 6.55-6.57 ppm (1 H), 6.94-9.96 ppm (1 H), 7.05-7.08 ppm (1 H) og 7.73 ppm (1 H), samt dobbeltdublett ved 6.80-6.82 ppm (1 H) viser alle protoner på aromaten i karbazol (figur 2-4). Multipllett 7.77-7.79 ppm (4 H) kommer fra fenylgruppene. Multipletten 7.33-7.43 ppm (7 H) gir resten av protoner i fenylgruppene, i tillegg viser integral og signal at ett proton fra karbazol også kommer i denne multipletten. I området

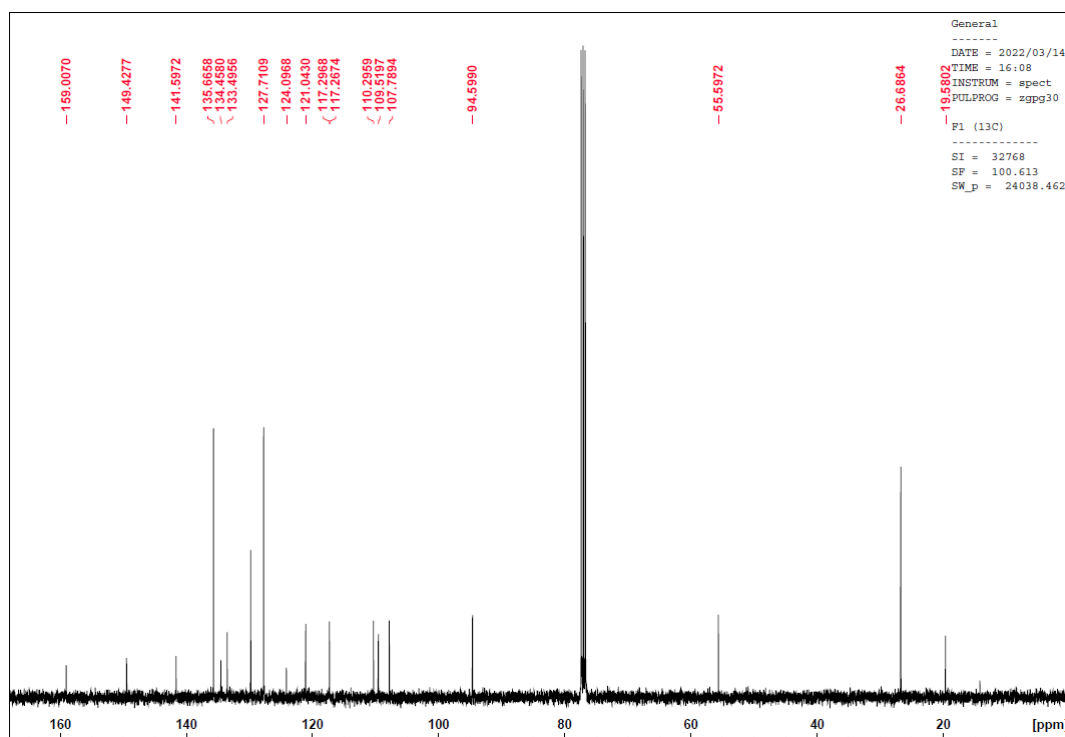
rundt 1 ppm er det flere signaler. Dette skyldes løsningsmiddel som det ikke var mulig å fjerne.



Figur 2-4: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av karbazol **4**.

$^{13}\text{C}$  NMR spekteret viser signal ved 19.58 ppm og 26.68 ppm for *tert*-butylgruppa, mens signalet ved 55.59 ppm gir metoksygruppa (figur 2-5). For aromatkarbonene, kommer disse mellom 94.59 ppm og 159.00 ppm, hvor karbonene som gir høyest kjemisk skift er de som er bundet til oksygen og nitrogen. Beskyttelsesgruppa er symmetrisk, derfor vil karbonene herfra gi like signaler.





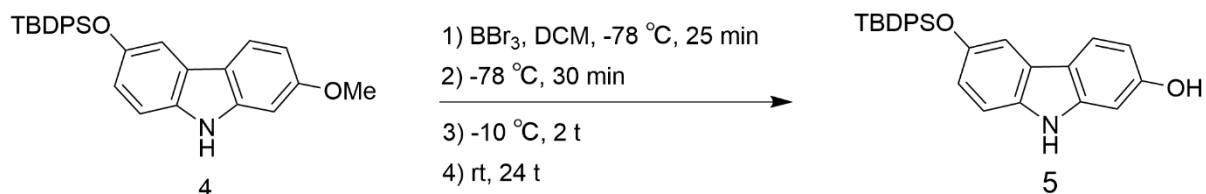
Figur 2-5:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 6-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksi)-2-metoksi-9*H*-karbazol (**4**)

Denne reaksjonen ble utført flere ganger for å få stor nok mengde av **4**. Utbytte for alle reaksjonene er lavere enn det som er rapportert av tidligere masterstudenter. Det er usikkert hvorfor dette er tilfelle, men det kan skyldes dårligere kvalitet på kjemikaler da de har vært åpnet i lenger tid, systematisk feil i opparbeidingen eller opprensingen eller feil på utstyr. Det er også en mulighet at mye forbindelse har gått tapt i opprensingen med flash-kolonnekromatografi, men det er ikke noe som tyder på at dette kan ha skjedd.

Opparbeiding med filtrering gjennom celitt, ekstrahering og vasking var krevende da separasjon mellom EtOAc og mettet  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -løsning ga emulsjon. Det ble derfor nødvendig å tilsette mer vann for å få tilstrekkelig separasjon mellom fasene i skilletrakten. Dette kan ha gitt et lavere utbytte da forbindelse kan ha gått tapt.

For å øke mengden produkt fra mikrobølgeovnen ble det foretatt et forsøk på å tredoble skalaen. Reaksjonstiden ble da økt til 1.5 time. Dette viste seg å ikke gi noe høyere utbytte (26 %). Grunnet størrelsen på mikrobølgevial var det ikke mulig å tredoble mengden løsningsmiddel tilsatt, noe som kan være med å påvirke utbyttet.

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

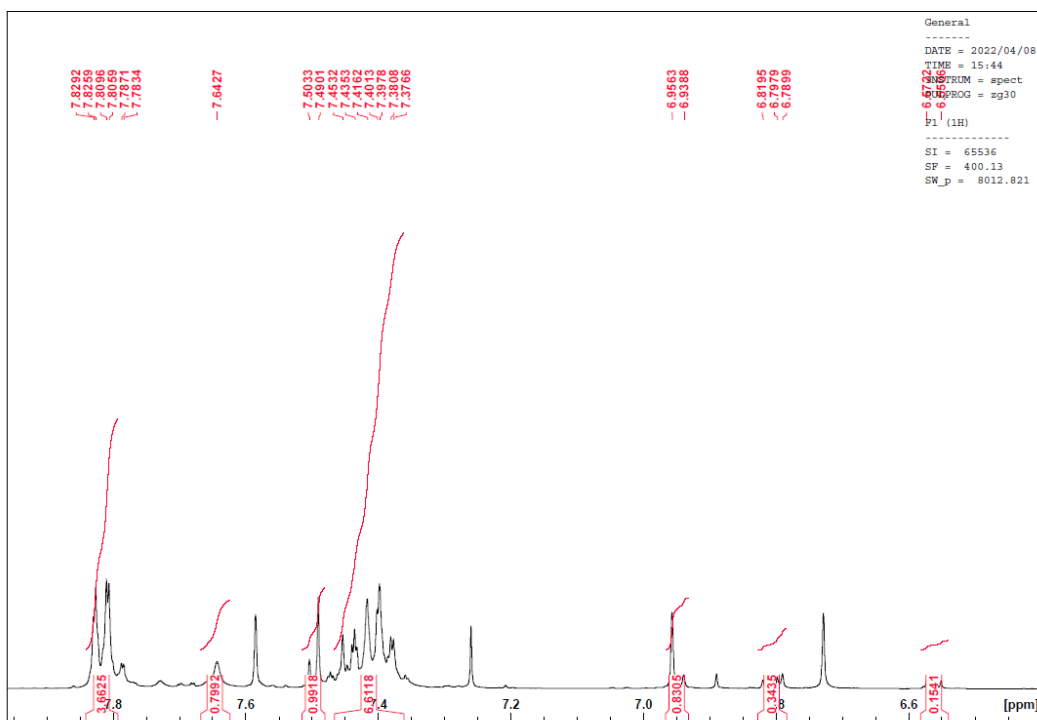


Skjema 2-4: Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (5)

Syntesen ble utført etter prosedyre av Lösle *et al*<sup>2</sup>. Karbazol **4** i DCM ble tilsatt BBr<sub>3</sub> i DCM og satt på omrøring ved først -78°C i 30 min, deretter -10°C i 2 timer og deretter 24 timer i romtemperatur. Dette ga forbindelse **5** med et utbytte på 50 %.

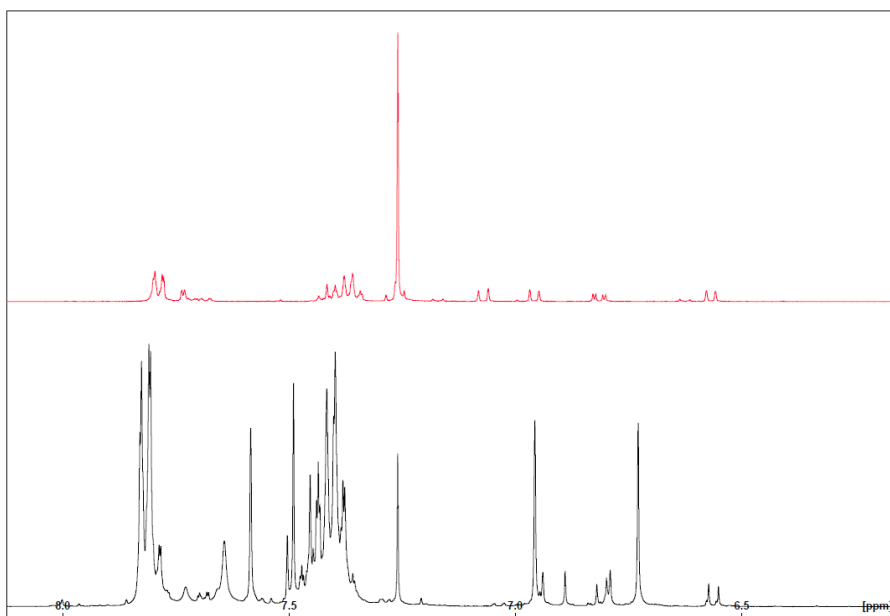
Denne reaksjonen er utført av tidligere masterstudenter ved ulik skala<sup>45</sup>. Ved skala på 50 mg var reaksjonen vellykket og det var mulig å rense produktet med flash-kolonnekromatografi, mens ved 500 mg-skala ble reaksjonen vellykket, men det var ikke mulig å få rent produkt med kolonnekromatografi. Det var også betydelig dårligere utbytte ved oppskalering av reaksjonen. Det ble derfor besluttet å prøve ut reaksjonen på 100 mg-skala for å se om det ville være mulig å rense produktet ved denne skalaen.

Spektrale data fra reaksjon viste at reaksjonen var vellykket. Singletten ved 1.18 ppm (9 H) kommer fra *tert*-butylgruppa i beskyttelsesgruppa. Multiplottene ved 7.37-7.45 ppm (6 H) og 7.78-7.84 ppm (4 H) er fra fenylgruppene i beskyttelsesgruppa (figur 2-6). Dubletter ved 6.55-6.57 ppm (1H), 6.93-6.95 ppm (1 H) og 7.49-7.50 ppm (1 H), singletten ved 7.64 ppm (1 H) og multiplotten 6.78-6.81 (2 H) kommer alle fra protoner i karbazolskjelletet. Grunnet uren forbindelse stemmer ikke integralene i spekteret overens med antall protoner.



Figur 2-6: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter tatt av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)

Ved sammenlikning med  $^1\text{H}$  NMR spekter tatt opp av ren forbindelse **4** er det tydelig at det har skjedd en reaksjon (figur 2-7). Det er urenheter i spekteret, men verdier for kjemiske skift og signaler har endret seg og viser at det har skjedd en reaksjon.



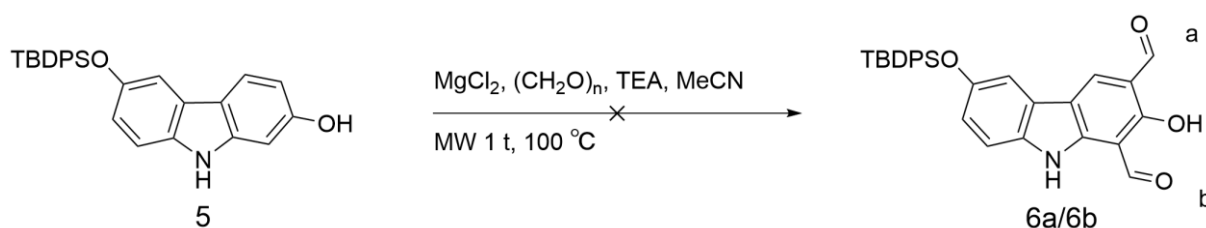
Figur 2-7: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av forbindelse **5** (i svart) og forbindelse **4** (i rødt).

Det ble gjort forsøk på å rense produktet med flash-kolonnekromatografi, men NMR-spekter viste at dette ikke var vellykket. Det er usikkert hvorfor det ikke er mulig å rense forbindelsen ved denne skalaen når det har vært uproblematisk ved lavere skala. Det er mulig reaksjonen vil gi flere biprodukter som er vanskelig å fjerne eller mengden ureagert materiale er høyere som gjør opprensing vanskeligere. TLC tatt av prøven etter rensing ved kolonnekromatografi viser urenheter med  $R_f$ -verdi nær  $R_f$ -verdi til forbindelse **5**. Dette var ikke mulig å se ved TLC tatt av fraksjoner under flash-kolonnekromatografien.

Da det ikke var mulig med opprensing ved flash-kolonnekromatografi ble det forsøkt å fjerne organisk materiale med ekstrahering med syre og base. Dette viste seg å ikke være vellykket, da deprotonering av fenolen ved tilsetning av base ikke gjorde at forbindelse **5** ble overført til vannfasen. Dette skyldes trolig at den upolare delen av molekylet fortsatt er ganske stor.

Utbyttet av uren forbindelse **5** var 50 %. Det er ukjent hva utbytte til den rene forbindelsen er, men det er lavere enn 50 %. Dette gir et utbytte lavere enn tidligere masterstudenter fikk ved 50 mg skala (80 %), men høyere enn ved skala på 600 mg (41 %) <sup>45, 46</sup>.

## 2.5 Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (6a)

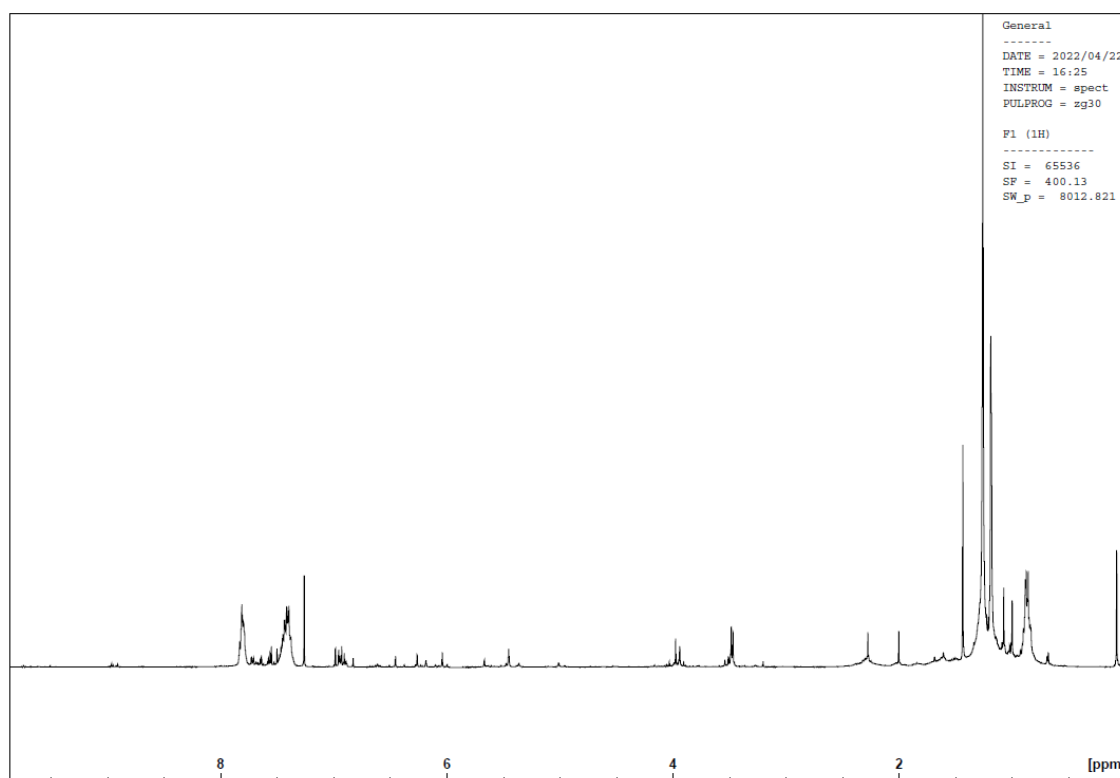


Skjema 2-5: Forsøk på ortoformylering av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (**5**)

Syntesen ble utført etter prosedyren til Hofsløkken og Skattebøl <sup>34</sup>. Karbazol **4**,  $\text{MgCl}_2$ , TEA, paraformaldehyd og acetonitril ble tilsatt i en mikrobølgevial og reaksjonen ble varmet med mikrobølgeteknikk. Syntesen var mislykket.

*Orto*-formylering av karbazol **5** er tidligere prøvd av tidligere masterstudenter uten vellykket resultat<sup>45, 46</sup>. Bruk av mikrobølge-teknikk har tidligere i oppgaven gitt positive resultater for andre reaksjoner, og det ble derfor besluttet å prøve mikrobølgeovn for *orto*-formylering av **5**. Denne reaksjonen er ikke tidligere prøvd med mikrobølgeovn, og det ble bestemt at reaksjonen skulle prøves i mikrobølgeovn i 1 time ved 100°C.

Resultatene viser at reaksjonen er mislykket. Dannelse av aldehyd ville vært lett påviselig både i <sup>1</sup>H NMR og <sup>13</sup>C NMR, og det er også mulig å si noe om både **6a** og **6b** eller kun en av dem er syntetisert. Spektrene viser at det ikke er noe som tyder på at aldehyd er blitt dannet (figur 2-8). I tillegg ser det ut til at silyl-gruppa ikke lenger er bundet til karbazolmolekylet. Dette tyder på at betingelsene i denne reaksjon er for harde til at molekylet tåler den. I alifatisk område er det mye urenheter i tillegg til *tert*-butylgruppa i silyl-gruppa. Dette kan være forurensinger fra løsningsmiddel, biprodukter fra reaksjonen eller ureagert materiale.

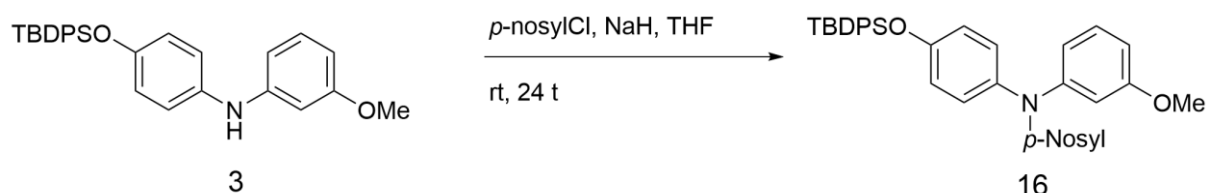


Figur 2-8: <sup>1</sup>H NMR spekter av forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9H-karbazol-3-karbaldehyd (**6a**).

Det er mulig mikrobølgeovnbetingelsene med 1 time ved 100°C er for harde for molekylet og at andre betingelser her kunne gitt vellykket resultat. Dette ble midlertid sett på som veldig lite trolig, da spektrene ikke viste noe tegn til en vellykket reaksjon, og det ble besluttet å ikke prøve andre mikrobølgeovnbetingelser på dette molekylet. Reaksjonen er tidligere prøvd ved reflukstemperatur (90°C-100°C), men dette var mislykket. Litteraturen viser at *orto*-formylering av fenol har vært vellykket for andre molekyler ved disse temperaturene tidligere, så reaksjonen skal tåle dette<sup>34</sup>. Kombinasjonen magnesium og TEA vil gi en sterk base, og det er en mulighet at dette basesystemet gir for harde betingelser<sup>34</sup>. Det er derimot ikke sikkert om det er silyl-gruppa eller karbazol som ikke tåler betingelsene.

Det ble foreslått at aminet, som er basisk, kunne hatt påvirkning på reaksjonen. Det ble derfor bestemt å prøve å beskytte aminet. Dette er forsøkt av tidligere masterstudenter, men dette har vært mislykket.

## 2.6 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)



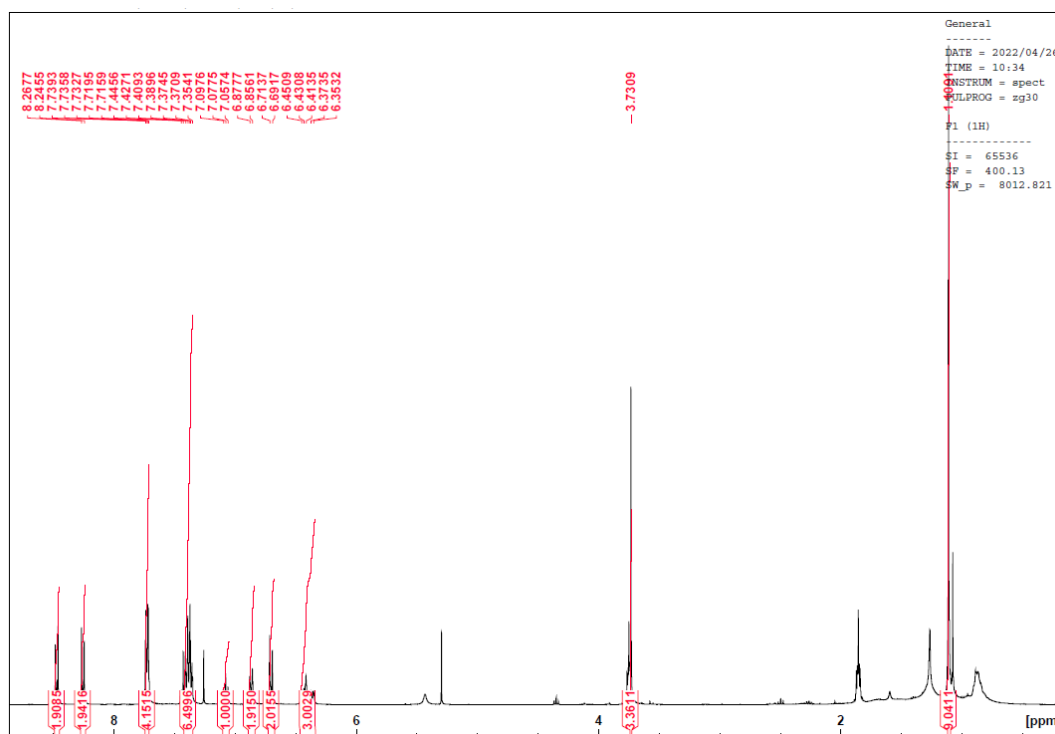
Skjema 2-6: Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)

Syntesen ble utført etter prosedyren til Wu *et al*<sup>47</sup>. *p*-Nosyl, NaH og THF ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Dette ga produkt **16** med et utbytte på 94 %.

Denne syntesen er utført av tidligere masterstudent uten vellykket resultat<sup>45</sup>. Det ble denne gangen besluttet å bruke NaH, som er sterkere base enn DIPEA og TEA som ble benyttet tidligere. Bruk av sterkere base ga vellykket reaksjon.

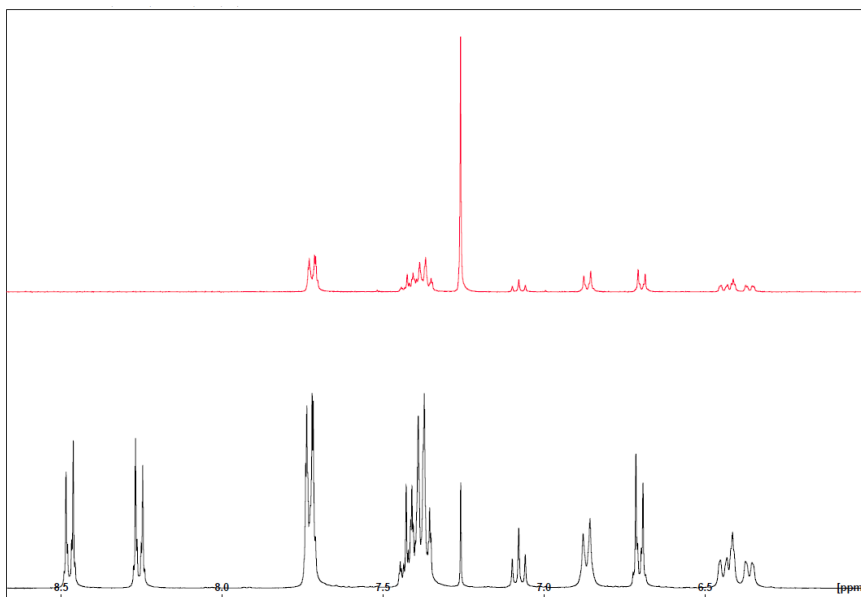
Beskyttelsen av aminet ble gjennomført før syklisering til karbazol, da nitrogenatomet i karbazol vil være en del av aromatsystemet, og vil derfor være mindre tilgjengelig enn for amin **3**.

Spektrale data fra  $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR viser at reaksjonen er vellykket. De karakteristiske singlettene ved 1.10 ppm (9 H) og 3.37 ppm (3 H) viser henholdsvis *tert*-butylgruppa i silyl-gruppa og metoksygruppa (figur 2-9). For metoksygruppa er integralet noe høyt, og skyldes urenheter i dette området. Multipllett 6.35-6.45 ppm (3 H), dublett 6.69-6.71 ppm (2 H), dublett 6.85-6.87 ppm og tripllett 7.05-7.09 ppm (1 H) viser protoner i karbazolskjelletet. Multiplletter 7.35-7.44 ppm (6 H) og 7.71-7.73 ppm viser silyl-gruppa. Dublettene ved 8.24-8.26 ppm (2 H) og 8.46-8.48 ppm (2 H) viser protoner i *p*-Nosyl-gruppa, som viser kobling til hverandre. Denne gruppa er symmetrisk og derfor vil protonene komme som to signaler.



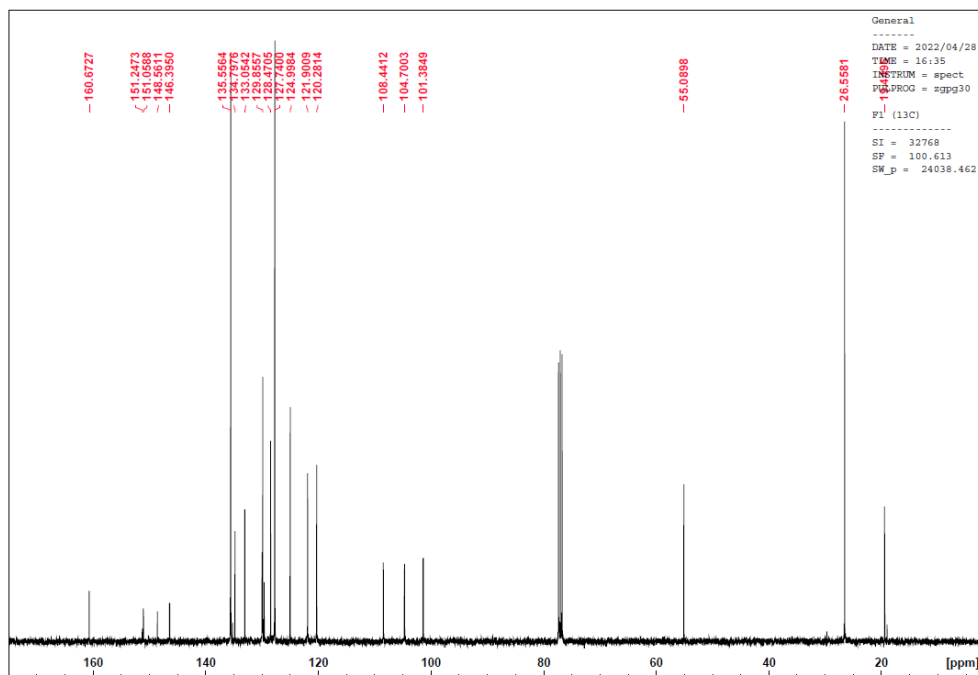
Figur 2-9:  $^1\text{H}$  NMR spekter av forbindelse **16**.

Sammenlikning av utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av utgangsmaterial **3** og produkt **16** viser tydelig at det har skjedd en vellykket reaksjon (figur 2-10). Alle signalene for silyl-gruppa og protonene i karbazolskjelletet kommer ved samme kjemisk skift som tidligere. Som eneste endring, viser spekteret for produkt **16** to dubletter fra *p*-Nosyl-gruppa.



Figur 2-10: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av ubeskyttet amin (**3**) i rødt og beskyttet amin (**16**) i svart.

Figur 2-11 viser  $^{13}\text{C}$  NMR spekteret hvor det er flere signaler for aromatprotoner enn for ubeskyttet amin **3** (figur 2-5). Disse stammer fra *p*-Nosyl-gruppa. To av disse karbonene er bundet til nitrogen- og svovelatom, og vil få et høyere kjemisk skift ved 148.56 ppm og 151.05 ppm.

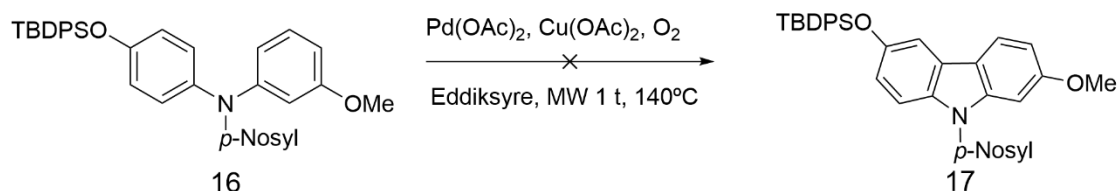


Figur 2-11:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter for *N*-(4-((*tert*-butyl)diphenylsilyl)oksi)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)



Syntesen ble utført to ganger, både med 50 mg og med 100 mg som substratmengde. Begge syntesene var vellykkede, og utbyttet var høyt for begge reaksjonene. Ved 50 mg skala ble utbytte beregnet til 114 %. Dette er selvsagt ikke realistisk, og det høye utbytte skyldes urenheter. For 100 mg skala ble utbytte 94 %, her var det også urenheter, så utbytte her er nok også noe lavere. Selv om det var urenheter i produktet viser resultatene at dette mest trolig er rester av løsningsmiddel, og ikke noe som vil kunne påvirke senere reaksjoner. Det ble derfor ikke utført opprensing med flash-kolonnekromatografi for å spare tid.

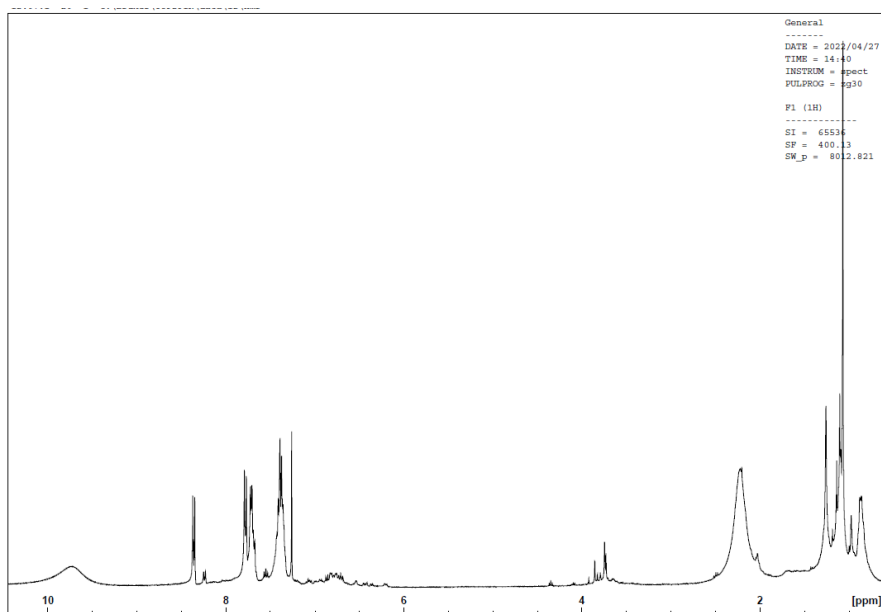
## 2.7 Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**)



Skjema 2-7: Syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**)

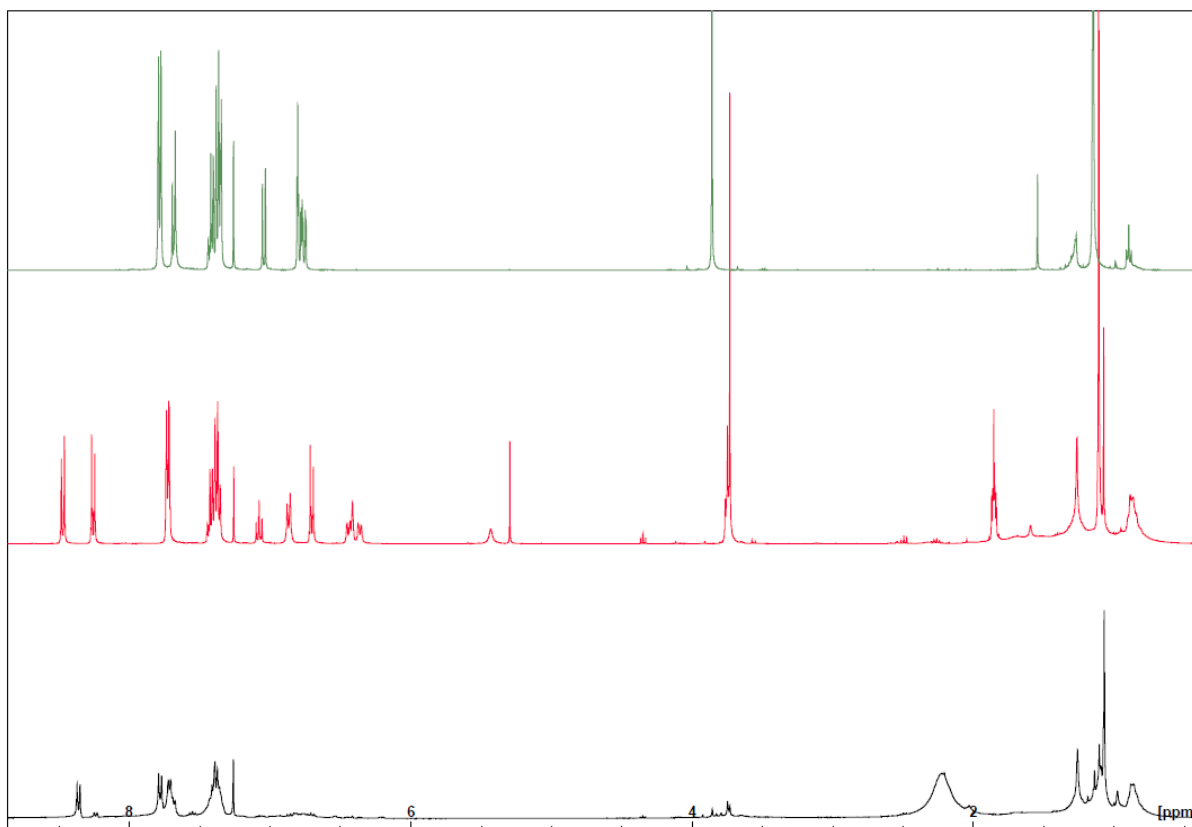
Syntesen ble utført etter metode A i prosedyren til Lösle *et al.*<sup>2</sup> Forbindelse **15** ble tilsatt sammen med Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub> og eddiksyre i en mikrobølgevial. Den sto i mikrobølgeovn i 1 time ved 140°C, før den ble opparbeidet med filtrering gjennom celitt, ekstraksjon og vasking. Resultatene viser at forbindelse **17** ikke er dannet.

<sup>1</sup>H NMR spekteret viser at reaksjonen er mislykket (figur 2-12). En av de to dublettene fra *p*-Nosyl-gruppa er borte, noe som tyder på at beskyttelsesgruppa er borte eller hydrolysert. I tillegg er den klare toppen for metoksygruppa tilnærmet forsvunnet.



Figur 2-12:  $^1\text{H}$  NMR spekter av forsøk av syntese av 6-((*tert*-butyldifenyilsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**)

Ved sammenlikning av  $^1\text{H}$  NMR spekteret med utgangsmaterialet **16** og tilsvarende karbazolmolekyl uten beskyttet amin **4**, er det tydelig at protonene for karbazol ikke er til stede og at toppene for diarylaminet er forsvunnet (figur 2-13). Det har derfor skjedd en reaksjon, uten at det har gitt noe produkt.

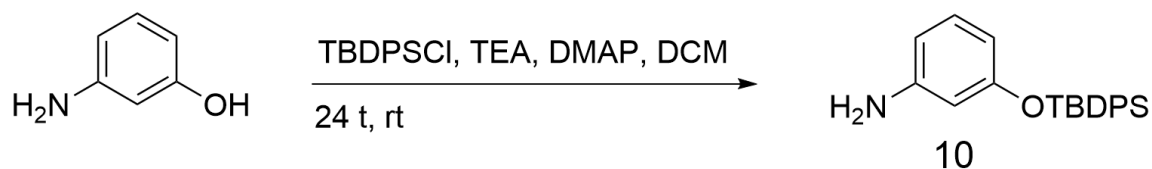


Figur 2-13: Sammenlikning av  $^1\text{H}$  NMR spekter for 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**) i grønn, *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**) i rødt og forsøk av syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**) i svart.

Det er usikkert hvorfor syklisering til karbazol ikke er vellykket, da den har vært vellykket tidligere uten beskyttet amin. Det er en mulighet at Nosyl-gruppa ødelegges fordi reaksjonsbetingelsene er for harde, og det vil føre til at molekylet ødelegges. Lavere reaksjonstid eller lavere temperatur kan gjøre at Nosyl-gruppa tålte reaksjonen, men dette kunne forhindret oksidativ krysskobling eller gitt et lavt utbytte. Det er også mulig at beskyttelsesgruppa er i veien for reaksjonen ved sterisk hindring og gjør at oksidativ krysskobling forhindres eller at *p*-Nosyl-gruppa reagerer med kjemikalene i reaksjonen og dermed blir det ingen reaksjon.

Da denne reaksjonen mislyktes ble det besluttet å ikke gå videre med beskyttelse av aminet, men se på andre beskyttelsesgrupper som tåler betingelsene i *orto*-formyleringen.

## 2.8 Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**)



Skjema 2-8: Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**)

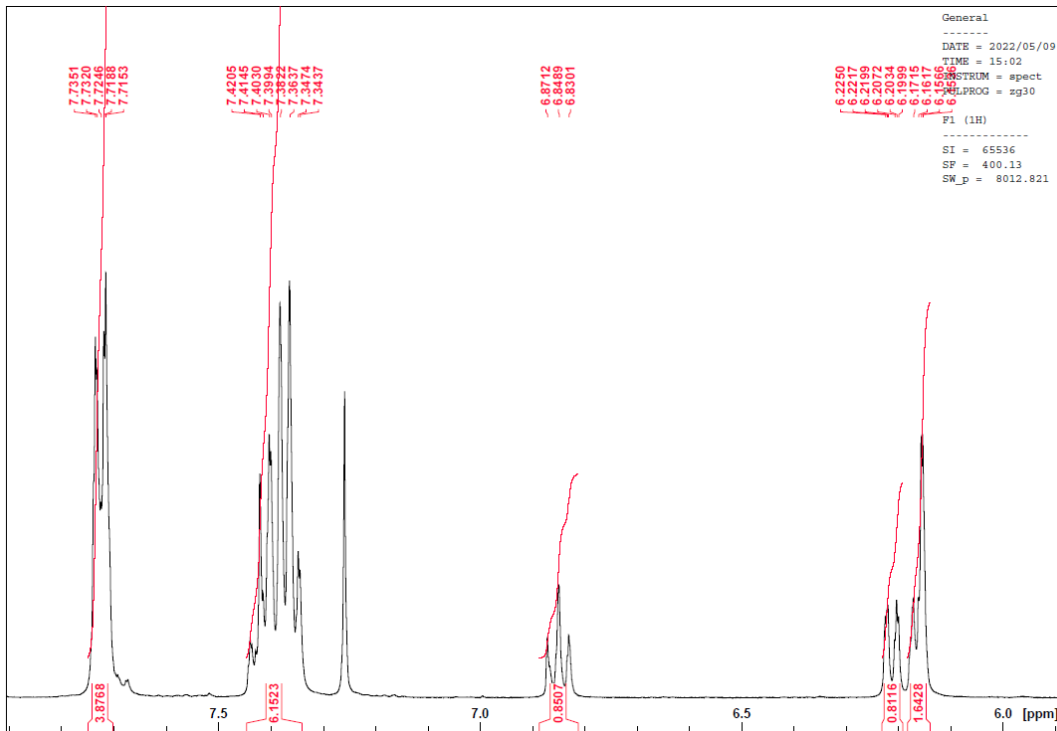
Syntesen ble utført etter prosedyren til Schiaffino-Ortega *et al*<sup>48</sup>. Aminet **10** ble syntetisert etter omrøring av 3-aminofenol, TBSPSCI, basen TEA, katalysatoren DMAP og DCM i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ga produktet **10** i et utbytte på 41 %.

Karbazol **4** har to fenoler som begge er beskyttet, henholdsvis med metylgruppe og en silylgruppe. Da disse må kunne fjernes selektivt, er det ikke mulig å ha samme beskyttelsesgruppe på begge fenolgruppene. Da det viste seg at silyl-gruppa ikke tåler betingelsene for *orto*-formyleringa ble det besluttet å bytte posisjon for beskyttelsesgruppene, og silyl-gruppa vil da derfor kløyves av før *orto*-formyleringa.

Spektrale data fra NMR viser at syntesen er vellykket. For <sup>1</sup>H NMR viser spekteret ett signal ved 1.08 ppm (9 H), dette korresponderer til *tert*-butylgruppa i beskyttelsesgruppa.

Multipllettene ved 7.34-7.42 ppm (6 H) og 7.71-7.73 ppm (4 H) viser fenylgruppene i silyl-gruppa (figur 2-14). Grunnet symmetri i beskyttelsesgruppa kommer signalene fra fenylgruppene ut sammen og signalene viser derfor til protoner i begge gruppene.

Multipllettene ved 6.15-6.17 ppm (2 H) og 6.19-6.22 ppm (1 H), samt tripllett ved 6.83-6.87 ppm (1 H) viser protonene i anilin. Data fra <sup>13</sup>C NMR er også i overensstemmelse med strukturen.

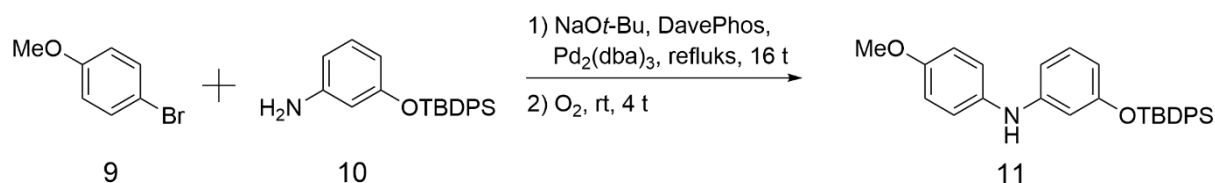


Figur 2-14: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**).

Opparbeiding og opprensing var uproblematisk, men spesielt opprensingen var tidkrevende. TLC viste mye urenheter, og grunnet dette ble det valgt en lang kolonne for best separasjon av forbindelsene. Dette førte til at eluering av forbindelse **9** tok tid, og det er mulig at ikke all forbindelsen eluerte ut. Dette kan ha gitt et lavere utbytte, og er mulig at dette kunne vært forhindret ved bruk av et mer polart elueringsmiddel.

Utbytte er lavere enn tidligere masterstudenter har rapportert med en annen beskyttelsesgruppe (TBDMS)<sup>45</sup>. Et lavere utbytte kan skyldes lavere kvalitet på kjemikalene grunnet lenger åpningstid, tilfeldig feil eller at mye forbindelse fortsatt var igjen i kolonnen. Reaksjonen ble kun utført én gang.

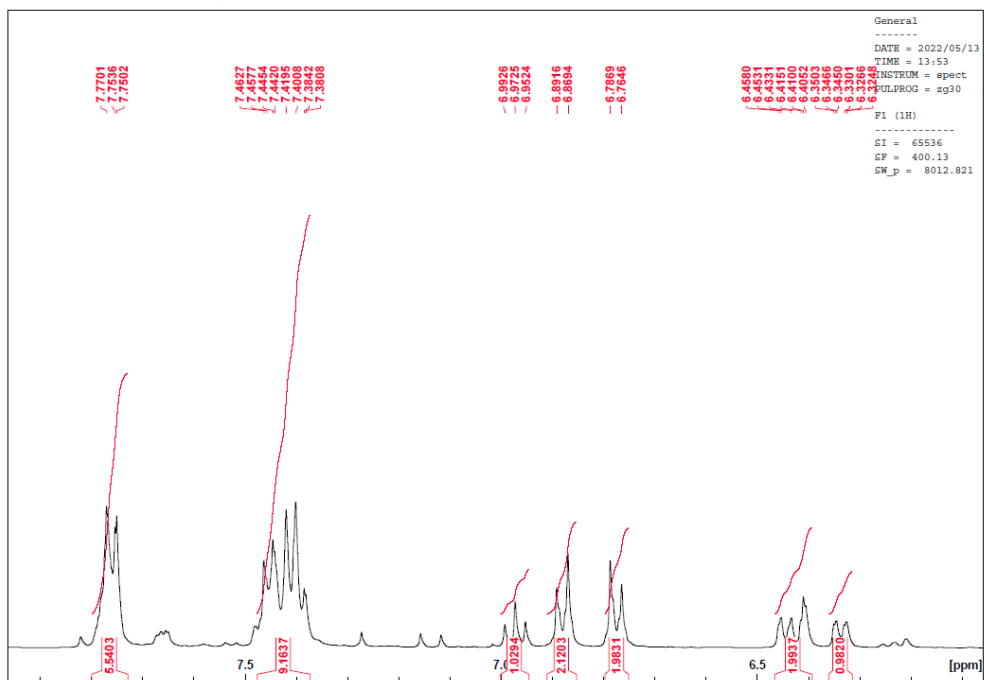
## 2.9 Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)



Skjema 2-9: Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)

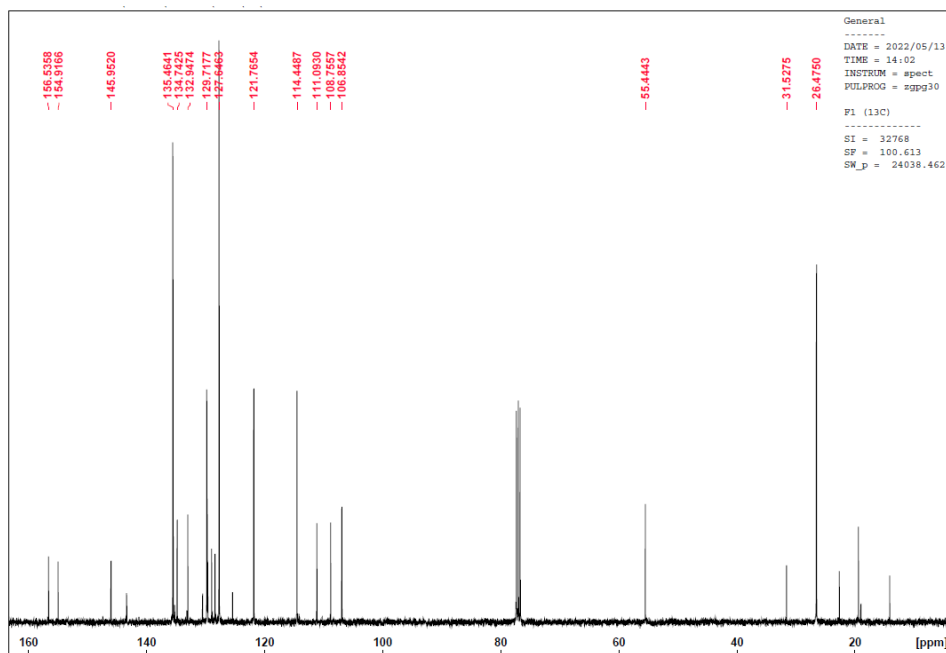
Syntesen ble gjennomført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>. Halidet **9**, anilinet **10**, basen NaOt-Bu, liganden DavePhos og katalysatoren Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ble tilsatt toluen og satt til omrøring ved refluksstemperatur i 16 timer under nitrogenatmosfære og deretter 4 timer under luft ved romtemperatur. Deretter ble prøven opparbeidet med filtrering gjennom celitt, ekstraksjon og vasking. Syntesen resulterte i forbindelse **11** i et utbytte på 41 %.

Spektrale data viser at reaksjonen er vellykket. Singlettene ved henholdsvis 1.14 ppm (9 H) og 3.80 ppm (3 H) viser til *tert*-butylgruppa og metoksygruppa. Multipletter ved 6.32-6.35 ppm (1 H) og 6.40-6.45 ppm (2 H), dublettene ved 6.76-6.78 ppm (2 H) og 6.86-6.89 ppm (2 H) og tripletten ved 6.95-6.99 ppm (1 H) stammer alle fra protonene i anilinet (figur 2-15). Dublettene viser tydelig kobling til hverandre, og korresponderer til protonene på aromat hvor metoksygruppa er. Her er det symmetri og dette gir samme signal. Integralene for protonene i silyl-gruppa er høyere enn det de skal være. Dette skyldes urenheter, mest trolig ureagert utgangsmateriale som fortsatt er til stede i prøven.



Figur 2-15: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)

$^{13}\text{C}$  NMR spekteret viser signaler ved 26.47 ppm og 31.52 ppm som korresponderer til *tert*-butyl-gruppa (figur 2-16). Signal ved 55.44 ppm viser metoksygruppa. Aromatkarbonene fra både fenylgruppa i beskyttelsesgruppa og diarylaminet viser signal mellom 106.85 ppm og 156.53 ppm. Signalene med høyest kjemisk skift er signaler ved 135.46 ppm, 145.95 ppm, 154.91 ppm og 156.53 ppm og viser karbonatomer som er koblet til oksygen- eller nitrogenatom.



Figur 2-16:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)

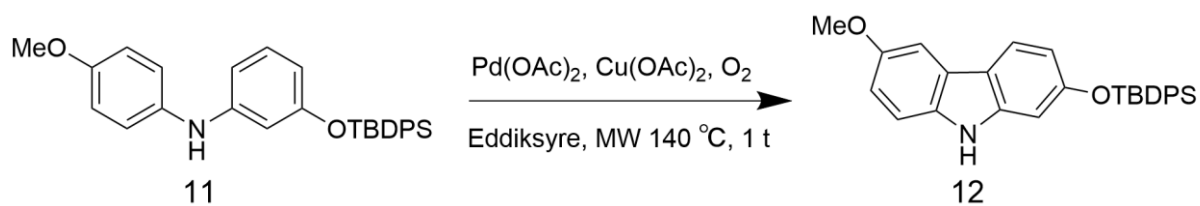
Etter opparbeiding ble prøven rensert ved flash-kolonnekromatografi. Urenheter eluerte sammen med forbindelse **11**, og det var derfor ikke mulig å få forbindelsen helt ren. Fraksjoner hvor det tydelig var mye urenheter sammen med **11** ble tatt ut og ble rensert på nytt med kolonnekromatografi, men dette ga ikke noe renere stoff. Disse fraksjonene ble derfor utelatt, og utbyttet ble derfor lavere enn om opprensing hadde vært vellykket. Det er usikkert hvorfor det ikke var mulig å få ren forbindelse. Et annet elueringsmiddel, lenger kolonne eller annen metode for opprensing kan ha gitt et renere produkt, men dette ble det ikke tid til å prøve ut.

Tilsvarende syntese utført for å syntetisere anilin **3** ga rent produkt hvor det ikke var problemer med opprensing av forbindelsen. Det er derfor interessant hvorfor det for anilin **11** ikke er mulig å få ren forbindelse. Forurensingene kan skyldes ureagert forbindelse eller biprodukter fra reaksjonen. Det vil kunne være mulig å prøve ut reaksjonen på en mindre skala for å undersøke om det er mulig å få rent produkt. Det ble det ikke tid til her.

Det ble besluttet å gå videre til oksidativ krysskobling av forbindelse **11** selv om forbindelsen ikke var ren. Dette kan påvirke reaksjonen ved å gi biprodukter fra reaksjonen, gi et lavere utbytte eller forurense prøven.



## 2.10 Syntese av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)

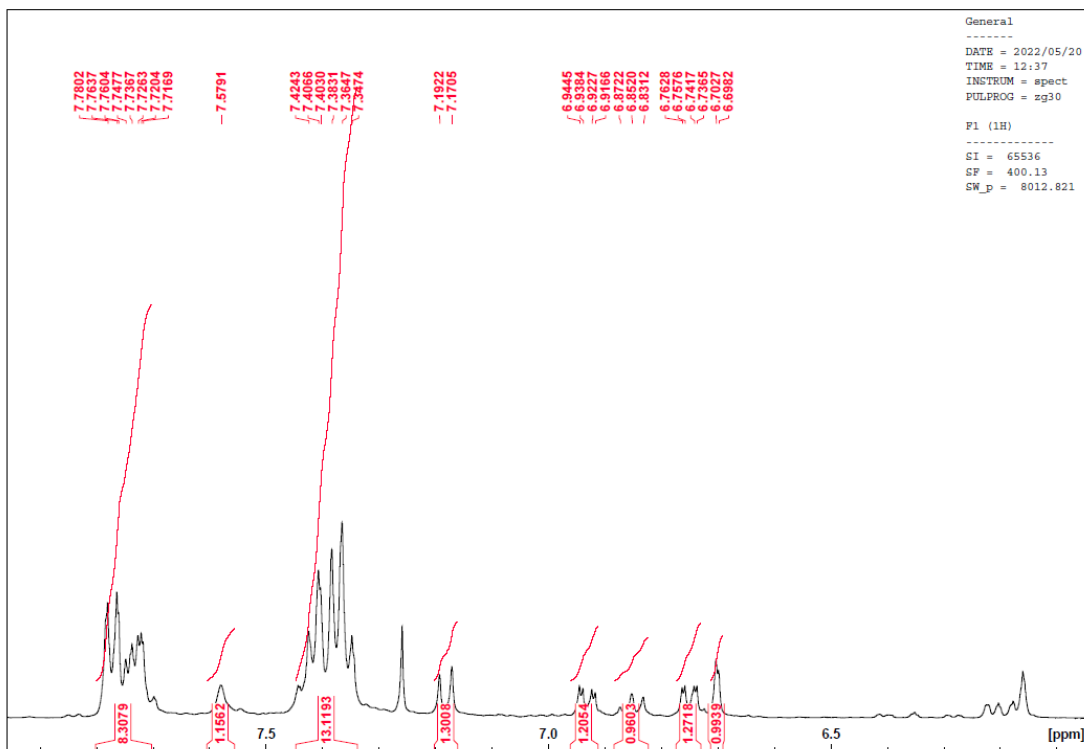


Skjema 2-10: Syntese av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)

Syntesen ble gjennomført etter metode A i prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>. Anilinet **11**, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub> og eddiksyre ble tilsatt i en mikrobølgevial og ble varmet opp med mikrobølgeassistert oppvarming i 1 time ved 140°C. Dette ga karbazol **12** i et utbytte på 14 %.

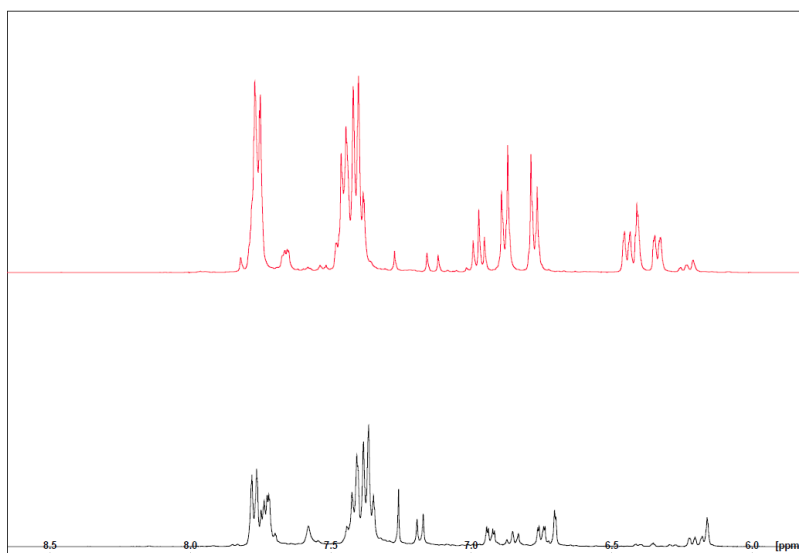
Det er tidligere utført en lignende reaksjon for dannelse av karbazol **4** med disse reaksjonsbetingelsene. Det ble derfor besluttet å prøve også denne reaksjonen ved 140°C i 1 time. Det kan ikke utelukkes at det for denne reaksjonen er mikrobølgebetingelser som vil gi et bedre utbytte. Det ble ikke tid til å teste ut dette denne gangen.

Spektrale data viser vellykket syntese. Singletten ved 1.13 ppm (9 H) viser *tert*-butylgruppa, mens singletten ved 3.88 ppm (3 H) viser metoksygruppa. Multipletter ved 6.69-6.70 ppm (1 H), 6.73-6.76 ppm (1 H), 6.83-6.87 ppm (1 H), 6.91-6.94 ppm (1 H), samt dublett ved 7.17-7.19 ppm (1 H) og singlett ved 7.57 ppm (1 H) viser alle signaler for protoner på karbazol (figur 2-17). Det er også signaler for protoner i silyl-gruppa, disse kommer som multipletter ved 7.34-7.42 ppm (6 H) og 7.71-7.78 ppm (4 H). I tillegg er det noen urenheter i spekteret, noe som også påvirker integralene for fenylgruppene i silyl-gruppa.



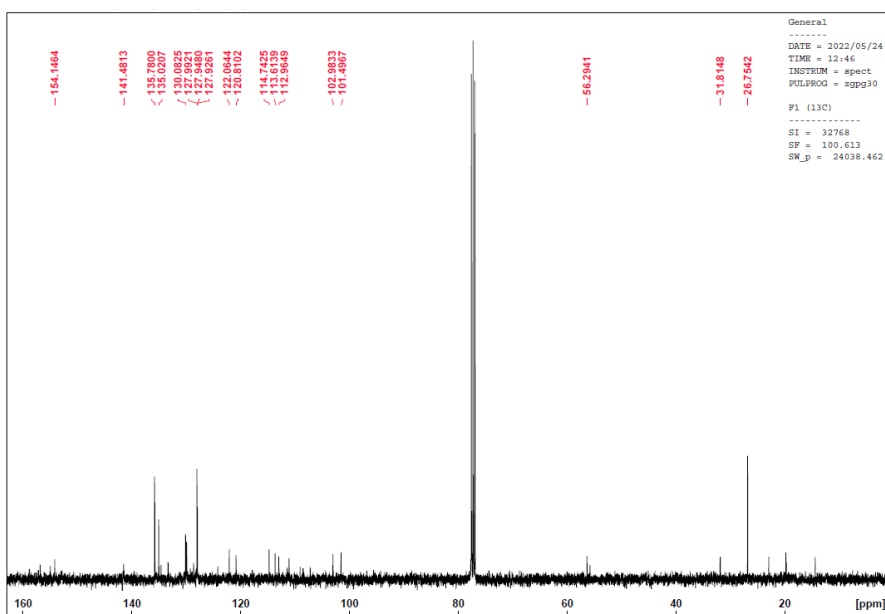
Skjema 2-17: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter for 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)

Ved sammenlikning av spekter mellom utgangsmaterial **11** og produkt **12** er det tydelig at det har skjedd en reaksjon (figur 2-18). De tydelige dublettene og tripletten for **11** er forsvunnet, og andre signal vises nå for protonene i karbazolen. Signalene for fenylgruppene i silyl-gruppa er fortsatt der, men også disse har endret seg noe.



Figur 2-18: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter som sammenlikner utgangsmaterial **11** (rødt) og produkt **12** (svart).

$^{13}\text{C}$  NMR spekteret viser signaler ved 26.75 ppm og 31.81 ppm for *tert*-butylgruppa og ved 56.29 ppm for metoksygruppa. Karbon fra aromaten gir signaler mellom 101.49 ppm og 154.14 ppm. For signalene ved 141.48 ppm og 154.14 ppm er det signaler som korresponderer med karbonatomene bundet til oksygen. Signaler ved 135.02 ppm og 135.78 ppm kommer fra nitrogenbundet karbon. Det er i tillegg flere signaler i spekteret, dette skyldes urenheter.



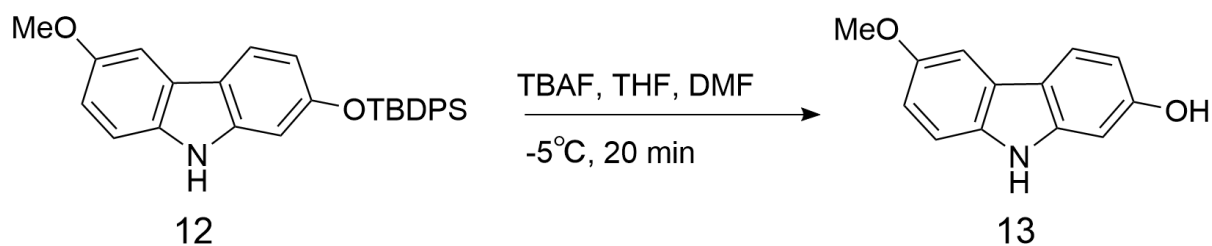
Figur 2-19:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 2-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksi)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)

Etter opparbeiding ble det foretatt opprensing med flash-kolonnekromatografi. TLC viste mye urenheter med  $R_f$ -verdi nær forbindelse **12**. Det ble derfor valgt å bruke en lang kolonne for å sikre bedre separasjon. Dette var likevel ikke godt nok, og det var ikke mulig å få ren forbindelse **12** da urenheter koeluerte sammen med **12**. Det ble tatt TLC av rensset prøve i et mer polart løsningsmiddel, men dette ga kun en endret  $R_f$ -verdi for både **12** og forurensing, men ikke større distanse mellom dem. Det ble derfor sett på som lite trolig at et nytt forsøk med kolonnekromatografi med dette elueringsmiddelet ville gi bedre separasjon. Grunnet begrenset tid ble det ikke prøvd ut flere metoder for å rense opp forbindelse **12**. Selv om det ikke var mulig å få ren forbindelse ble det besluttet å prøve å fjerne silyl-gruppa i neste syntesetrinn.

Det er ukjent hva urenheterne i forbindelse **12** er. Det kan være ureagert materiale **11**, biprodukter eller rester av urenheter fra forbindelse **11**. Det er usikkert hvorfor det ikke er mulig å få ren forbindelse **12**, da tilsvarende reaksjon med andre beskyttelsesgrupper på fenolene ble utført for å syntetisere karbazol **4**, hvor opprensing av produktet var uproblematisk.

Urent utgangsmaterial **11** og urent produkt **12** gjør det vanskelig å regne ut utbyttet, da det er usikkert hvor stor mengden forbindelse som ble brukt som utgangsmaterial og hvor mye som faktisk ble syntetisert. Trolig er det tilsatt en lavere mengde **11** enn oppgitt, samt at mengden forbindelsen **12** er veldig uklar. Dette skyldes at det ikke var mulig å få rent produkt og at utbytte ble begrenset da tydelige urene fraksjoner under kolonnekromatografien ikke ble tatt med. Utbytte er derfor beregnet som om alle forbindelsene var rene.

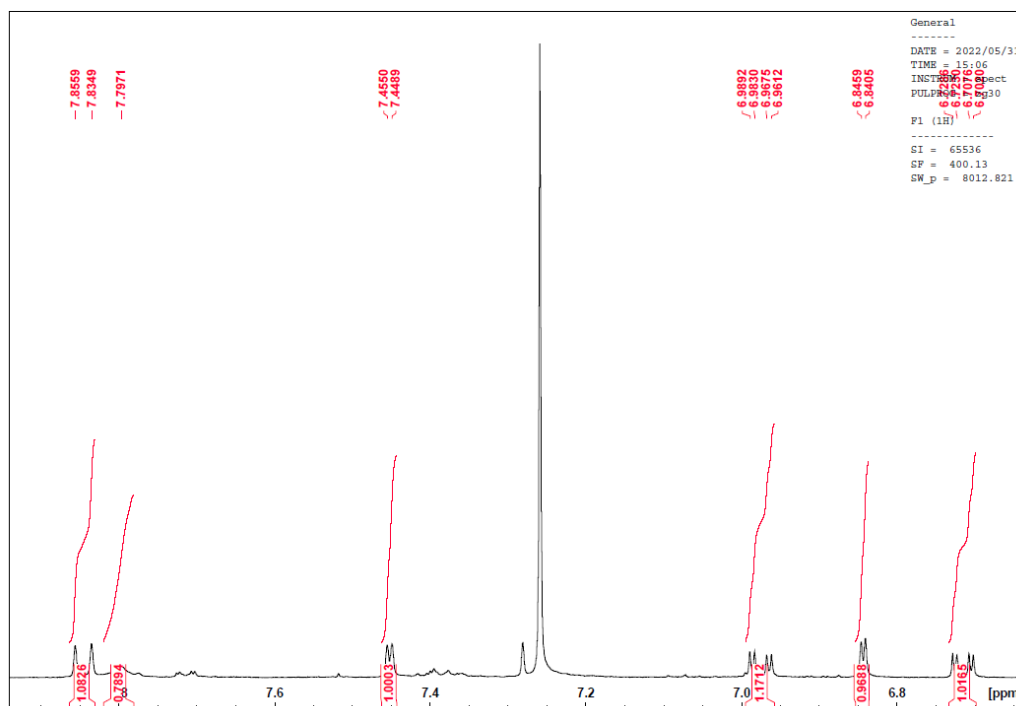
## 2.11 Syntese av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (13)



Skjema 2-11: Syntese av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (**13**)

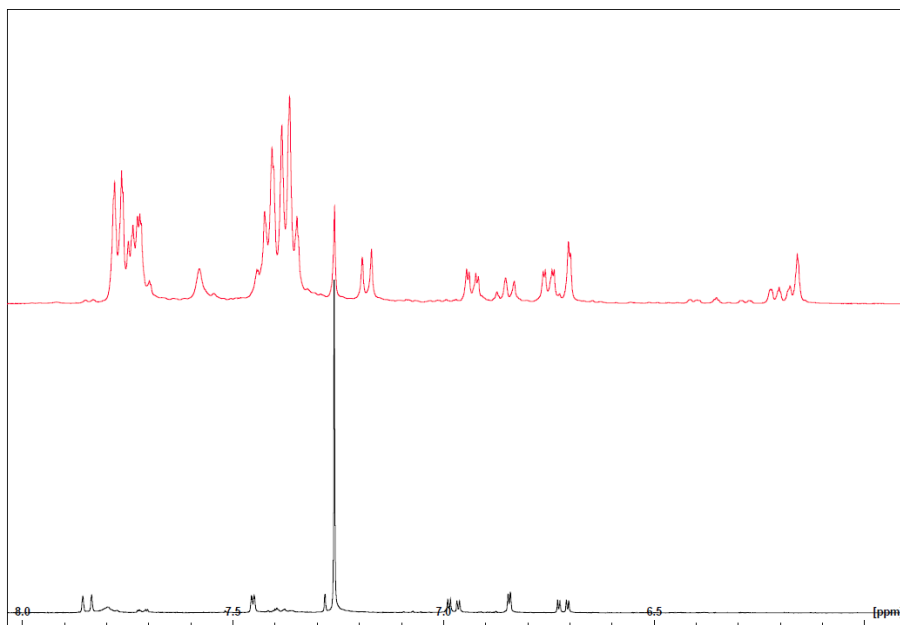
Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>. Karbazol **12**, TBAF i THF og DMF ble satt til omrøring i 20 min ved -5°C. Dette ga produkt **13** i et utbytte på 53 %.

Spektrale data fra <sup>1</sup>H NMR viser at reaksjonen var vellykket (figur 2-20). Singletten ved 3.91 ppm (3 H) viser metoksygruppa. Karbazolskjelletet har 6 protoner som alle får signaler mellom 6.70 ppm og 7.85 ppm. Disse kommer som dobbeldublett ved 6.70-6.72 ppm (1 H), dublett ved 6.84 ppm (1 H), dobbeldublett ved 6.96-6.98 ppm (1 H), dublett ved 7.44-7.45 ppm (1 H), bred singlett ved 7.79 ppm (1 H) og dublett ved 7.83-7.85 ppm (1 H).



Figur 2-20: Utsnitt av <sup>1</sup>H NMR spekter av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (**12**)

Ved å sammenligne  $^1\text{H}$  NMR spekter for produkt **13** med spekteret for utgangsmaterialet **12** er det tydelig at multiplettene som tidligere har vist fenylgruppene i silyl-gruppa nå er borte (figur 2-21). Dette viser at beskyttelsesgruppa er hydrolysert og fjernet fra løsningen under opprensing av produktet.



Figur 2-21: Utsnitt av  $^1\text{H}$  NMR spekter som viser sammenligning mellom av forbindelse **13** i svart og forbindelse **12** i rødt.

Løsningsmiddelet DMF er vanskelig å fjerne, og selv om det ble utført flere vasketrinn med både vann og mettet NaCl-løsning var det ikke mulig å fjerne all DMF fra råolja. Det ble besluttet å likevel prøve å rense prøven med kolonnekromatografi. Opprensing med kolonnekromatografi var uproblematisk, selv om råolja hadde urenheter.

Utbytte ble beregnet til 53 %. Dette er imidlertid vanskelig å beregne da utgangsmaterialet ikke var rent. Trolig er det reelle utbytte noe høyere.  $^1\text{H}$  NMR viser også at produktet har noe forurensing i alifatområdet. Dette er mest trolig rester av løsningsmiddel. Det ble også tatt opp  $^{13}\text{C}$  NMR spekter, men dette ga ikke noen signaler annet enn for kloroformen. Det var heller ikke mulig å tilsette mer prøve, da det ikke var mer av forbindelsen tilgjengelig.

Det ble ikke tid til å gå videre med *orto*-formylering med **13**, men dette vil være neste trinn i syntesen. Karbazol **13** har ikke noe silyl-gruppe, så forhåpentligvis er det nå mulig å få til en *orto*-formylering på karbazol.

### 3 Konklusjon og videre arbeid

Reaksjonene for å beskytte 4-bromfenol, Buchwald-Hartwig aminering til forbindelse **3** og oksidativ krysskobling til forbindelse **4** var alle vellykket. For krysskobling ble utbytte lavere enn det som tidligere er rapportert. Et videre arbeid her vil være å forbedre utbytte slik at det blir like høyt som tidligere rapportert, i tillegg til å øke forbedre utbytte ved en større skala.

Kløving av metylgruppe til forbindelse **5** var vellykket, men opprensing til ren forbindelse har vist seg å være vanskelig, spesielt ved høyere skala. Det er usikkert hvorfor dette skjer, men det er mulig en annen opprenningsmetode eller annet elueringsmiddel kan prøves ut for å sikre renest mulig forbindelse.

*Orto*-formylering til forbindelse **6a** var mislykket. Reaksjonen ble prøvd ut med mikrobølgeassistert oppvarming, men dette ga ikke forbindelse **6a**. I stedet ser det ut til at forbindelsen ødelegges og silyl-gruppa som brukes som beskyttelsesgruppe ikke tåler reaksjonen. Det er nå prøvd ut flere reaksjonsbetingelser for *orto*-formylering av forbindelse **5** som alle har vært mislykkede, og fokuset ble flyttet til andre beskyttelsesgrupper.

Beskyttelse av aminet til forbindelse **3** var vellykket med NaH som base og *p*-Nosyl som beskyttelsesgruppe. Da det videre ble prøvd ut oksidativ krysskobling av beskyttet amin **16** var dette mislykket. Veien videre ble derfor å se på andre beskyttelsesgrupper for fenoler, men dersom det viser seg at beskyttet amin er nødvendig, vil det være spennende å se på andre reaksjonsbetingelser for krysskoblinga.

Ved å bytte beskyttelsesgrupper på karbazol **4**, ble 3-aminofenol beskyttet med TBDPS til forbindelse **10** i en vellykket reaksjon, hvor opparbeiding og opprensing var uproblematisk. Videre ble Buchwald-Hartwig aminering utført mellom forbindelse **9** og **10** til forbindelse **11**. Reaksjonen var vellykket, men opprensing av produktet var vanskelig og det var ikke mulig å få et rent produkt. Her kan et annet elueringsmiddel eller annen metode for opprensing testes ut.

Oksidativ krysskobling av **11** til forbindelse **12** ble prøvd ut under sammen betingelser som for dannelse av **4**. Dette ga en vellykket reaksjon, men utbytte var lavt og det var ikke mulig å få ren forbindelse etter opprensinga. Her vil andre betingelser for mikrobølgeoppvarming

kunne prøves ut for å forbedre utbytte, i tillegg til å finne metoder for opprensing. Her er det mulig andre mer polare elueringsmiddel kan testes ut.

Avbeskyttelse av fenol til forbindelse **13** var vellykket, og det var mulig å få ren forbindelse med flash-kolonnekromatografi. Denne reaksjonen ble utført ved liten skala, så det er interessant om reaksjonen gir like høyt utbytte ved en større skala.

Neste trinn i syntesen vil være *orto*-formylering av forbindelse **13**. Dette ble det ikke tid til å prøve ut, men veien videre vil være å finne ut om denne reaksjonen er vellykket når det ikke er en silyl-gruppe på forbindelsen. Reaksjonen kan gi to produkter, **14a** og **14b**, så det blir spennende å se om vellykket reaksjon vil gi ett eller to produkter.



## 4 Eksperimentelt

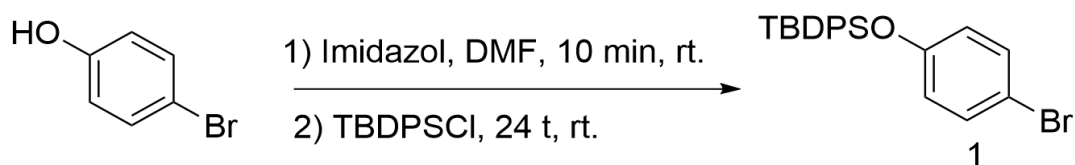
Kjemikaler som er benyttet er av teknisk kvalitet. Dersom reaksjonen krevde tørre løsningsmiddel, ble flasker forseglet med septum bruk, og løsningsmiddelet ble tatt ut med sprøyte.

Tynnsjikt-kromatografi ble utført på TLC-plater av typen TLC Silica Gel 60 F<sub>254</sub> fra Merck. UV-lys ble benyttet til deteksjon.

Til opprensing med flash-kolonnekromatografi ble det benyttet Silica gel 60 (0.040-0.063 mm) fra Merck.

NMR spekter ble tatt opp på et instrument av typen Bruker Ascend 400. Spektrene ble tatt opp ved 25°C og 400 MHz for <sup>1</sup>H NMR og 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR. Løsningsmiddel benyttet er CDCl<sub>3</sub>. Referansetoppen ble kalibrert til 7.26 ppm for <sup>1</sup>H NMR og 77.16 ppm for <sup>13</sup>C NMR. Koblingskonstanter er rapportert i hertz (Hz) og kjemisk skift i parts per million (ppm).

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



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

Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>.

Imidazol (2.37 g, 34.8 mmol) ble tilsatt en løsning av 4-bromfenol (3.05 g, 17.6 mmol) i DMF (36 mL) og satt på omrøring i 10 min under N<sub>2</sub>-atmosfære. TBDPSCI (7.0 mL, 7.4 g, 27 mmol) ble tilsatt dråpevis og reaksjonen sto på omrøring i 24 timer i romtemperatur og under N<sub>2</sub>-atmosfære, før den ble stoppet ved tilsats av 1 M HCl (40 mL). Vannfasen ble ekstrahert med DCM. De organiske fasene ble vasket med mettet, vandig NH<sub>4</sub>Cl-løsning og deretter mettet, vandig NaCl-løsning. De organiske fasene ble deretter tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsemiddelet ble fjernet med inndamping ved redusert trykk. Opprensing av råolje gjøres med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc, 15:1 til 12:1).

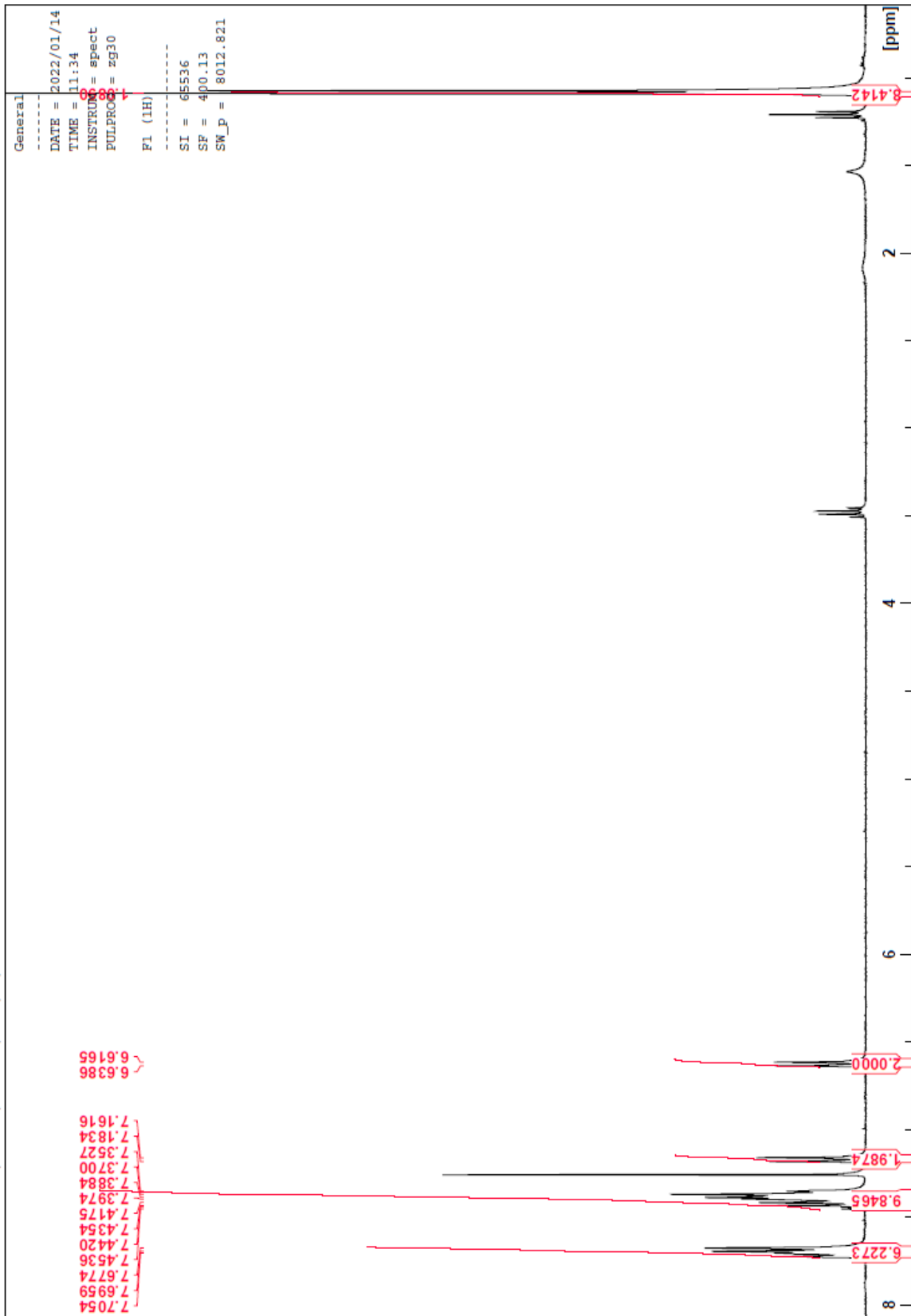
Utbytte: 58 % (4.14 g)

R<sub>f</sub>-verdi: 0.13 (heksan/EtOAc 20:1)

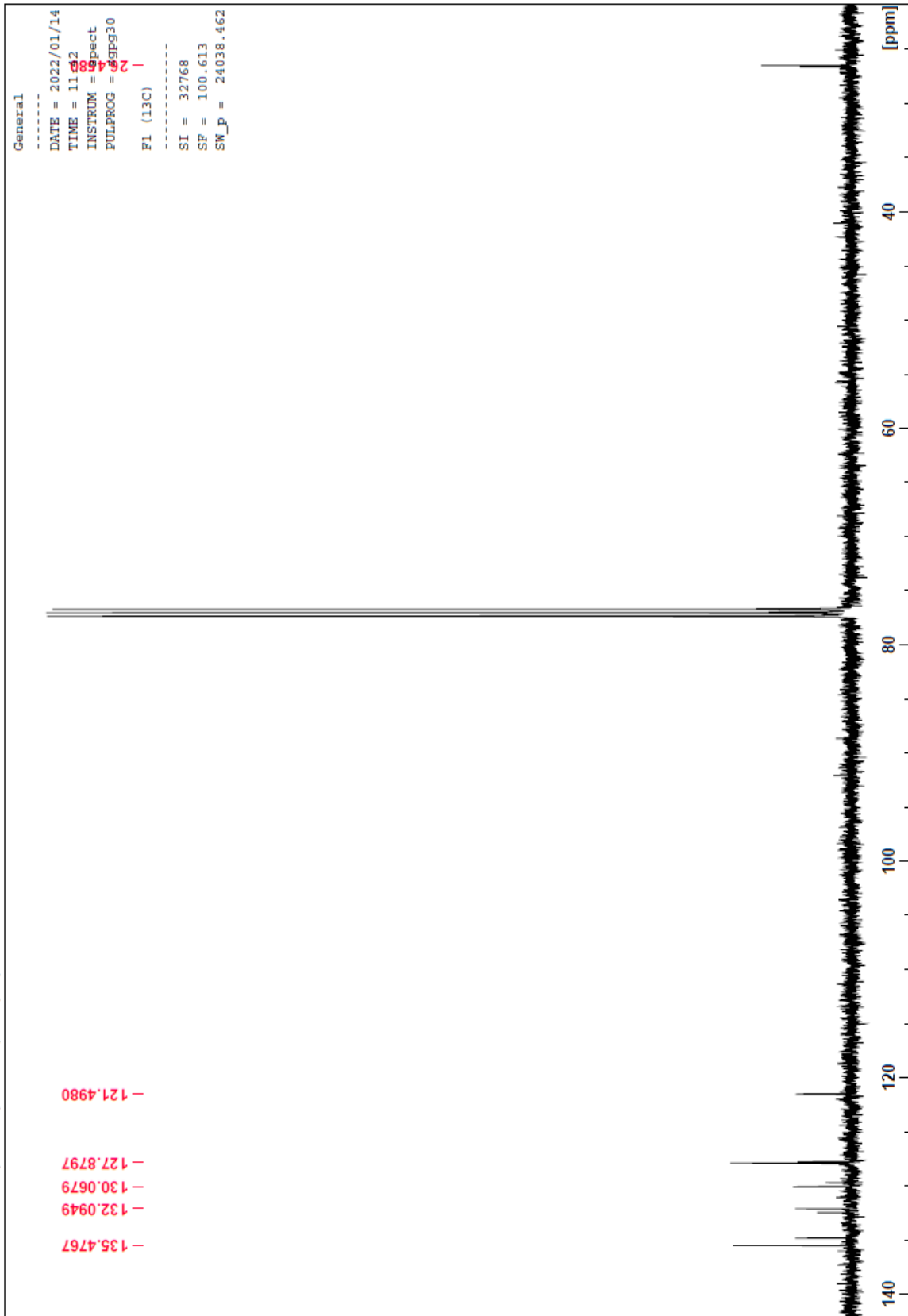
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (s, 9 H), 6.61-6.63 (d, 2 H, *J* = 8.8), 7.16-7.18 (d, 2 H, *J* = 8.7), 7.35-7.45 (m, 6 H), 7.67-7.72 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.45, 121.49, 127.87, 130.06, 132.09, 135.47

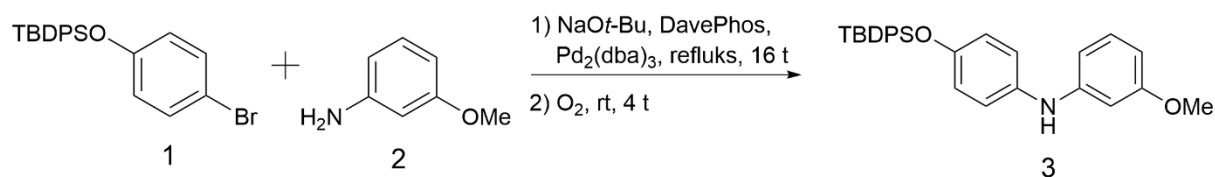


Figur 4-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter av (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (**1**)



Figur 4-2:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av (4-bromfenoksy)-*tert*-butyl-difenylsilan (**1**)

## 4.2 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)



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

Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>.

Til 3-metoksyanilin (**2**) (778 mg, 6.40 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (260 mg, 284 μmol), DavePhos (248 mg, 630 μmol) og NaOt-Bu (701 mg, 7.29 mmol) ble toluen (66 mL) tilsatt og satt på omrøring under N<sub>2</sub>-atmosfære. Ved refluksstemperatur ble TBDS-bromfenyl **1** (2.01 g, 4.89 mmol) i 30 mL toluen tilsatt under N<sub>2</sub>-atmosfære, hvor den sto på omrøring i 16 timer, for deretter å stå på omrøring 4 timer under luft i romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble filtrert over celitt og vasket med EtOAc. Organisk fase ble deretter vasket med mettet, vandig NaCl-løsning og tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsningsmiddelet ble fjernet med fordamping ved redusert trykk. Opprensing av råolje med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc 20:1).

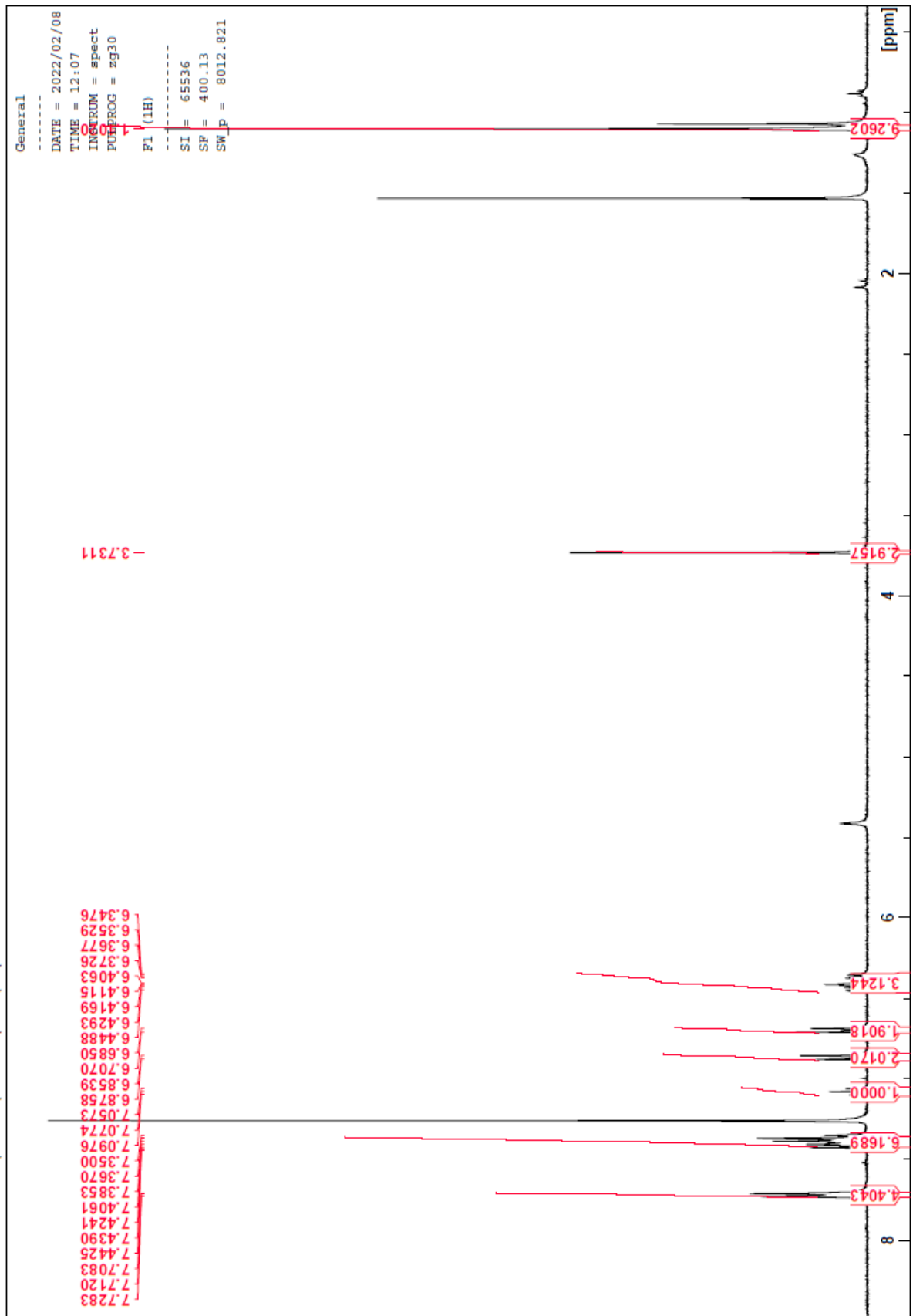
Utbytte: 66 % (1.46 g)

R<sub>f</sub>-verdi: 0.41 (heksan/EtOAc 20:1)

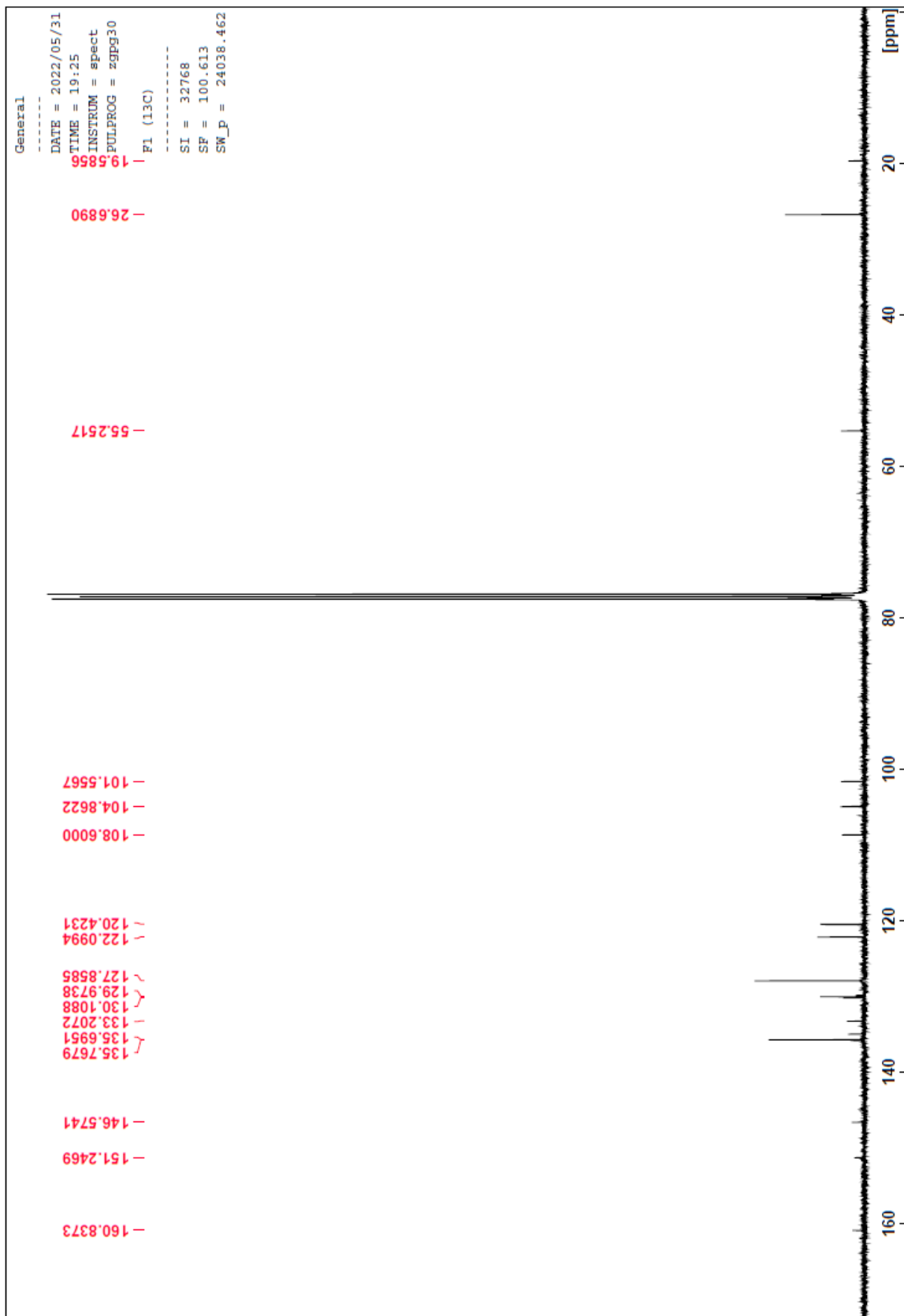
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.10 (s, 9 H), 3.73 (s, 3 H), 6.34-6.44 (m, 3 H), 6.68-6.70 (d, 2H, *J* = 8.8), 6.85-8.87 (d, 2 H, *J* = 8.7), 7.05-7.09 (t, 1 H, *J* = 8.0), 7.35-7.44 (m, 6 H), 7.70-7.73 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 19.58, 26.68, 55.25, 101.55, 104.86, 108.60, 120.42, 122.09, 127.85, 129.97, 130.10, 133.20, 135.69, 135.76, 146.57, 151.24, 160.83

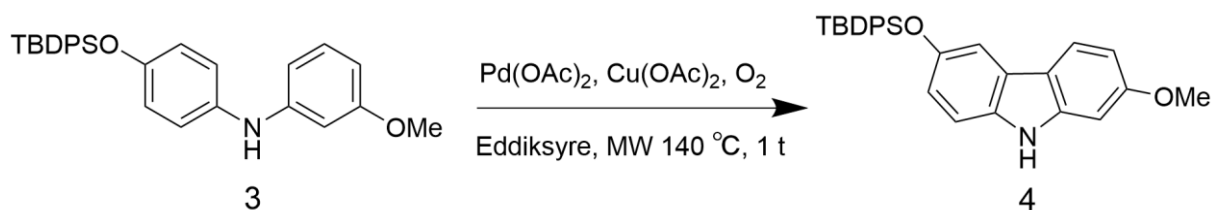


Figur 4-3: <sup>1</sup>H NMR spekter av *N*-(4-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)



Figur 4-4:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oxy)fenyl)-3-metoksianilin (**3**)

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



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

Syntesen er utført etter prosedyren i metode A av Lösle *et al*<sup>2</sup>.

Mikrobølgeval ble fylt med diarylamin **3** (67.57, 122 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.8 mg, 26 μmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (57.6 mg, 317 μmol) og eddiksyre (2-2.5 mL) og reaksjonsblandingen ble varmet opp med mikrobølgeovnstråling i 1 time ved 140°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom celitt og vasket med mett, vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc gjentatte ganger før de kombinerte organiske fasene ble vasket med mett, vandig NaCl-løsning, tørket med MgSO<sub>4</sub> og løsningsmiddelet fjernet med inndamping ved redusert trykk. Råolje ble rensert med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc, 20:1 til 15:1).

Utbytte: 40 % (28 mg)

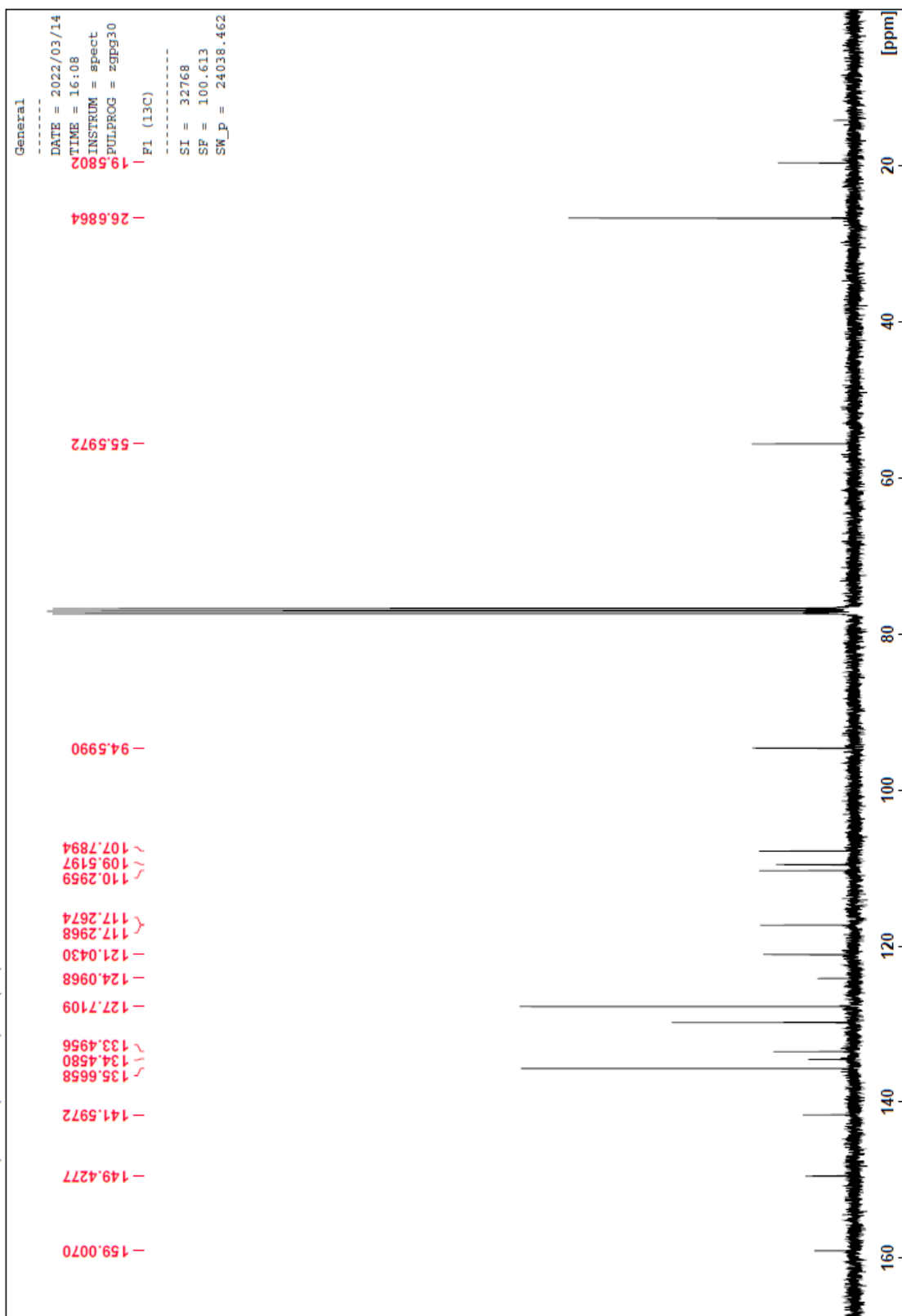
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.14 (s, 9 H), 3.90 (s, 3 H), 6.55-6.57 (d, 1 H, *J* = 7.9), 6.80-6.82 (dd, 1 H, *J* = 8.4, 2.5), 6.94-6.96 (d, 1 H, *J* = 8.0), 7.05-7.08 (d, 1 H, *J* = 8.6), 7.33-7.43 (m, 7 H), 7.73 (d, 1 H, *J* = 2.4), 7.77-7.79 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 19.58, 26.68, 55.59, 94.59, 107.78, 109.51, 110.29, 117.26, 117.29, 121.04, 124.09, 127.71, 133.49, 134.45, 135.66, 141.59, 149.42, 159.00

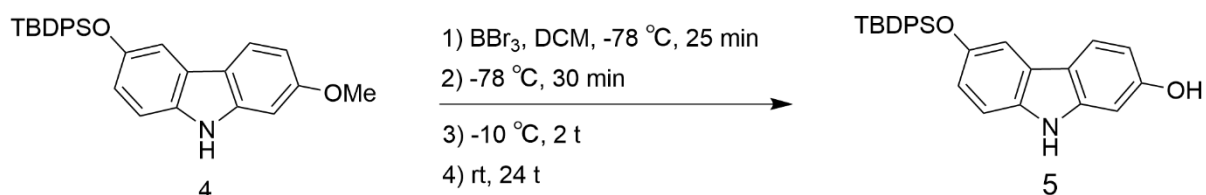






Figur 4-6:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 6-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksi)-2-metoksy-9*H*-karbazol (**4**)

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



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

Syntesen etter utført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>.

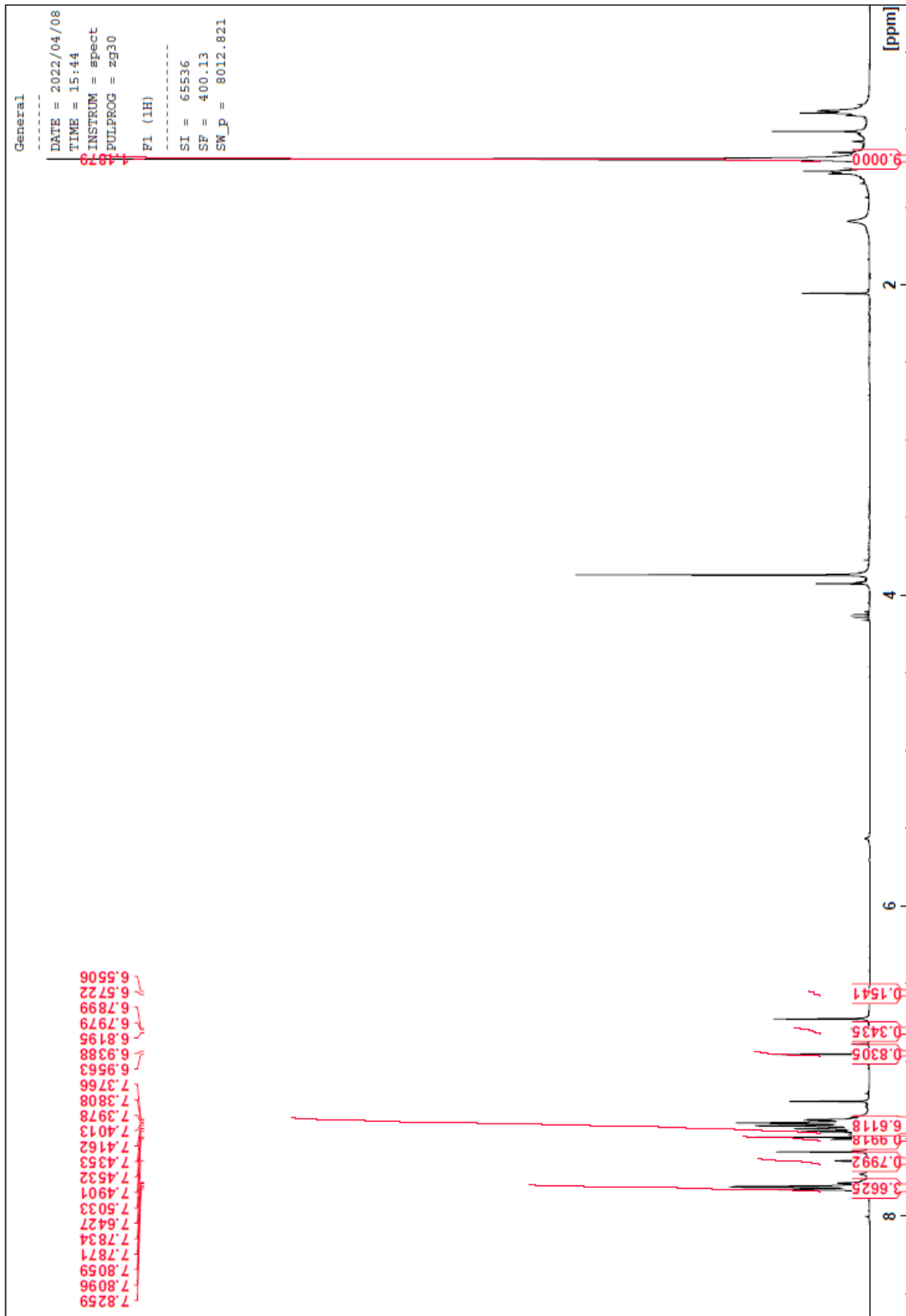
Til en løsning med karbazol **4** (100 mg, 222  $\mu\text{mol}$ ) i DCM (15 mL) ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ble 1 M  $\text{BBr}_3$  i DCM (1.12 mL, 1.1 mmol) dråpevis tilsatt over en periode på 25 min. Reaksjonen sto på omrøring ved  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  i 30 min og deretter ved  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  i 2 timer og til slutt i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet ved tilsats av MeOH (10 mL) under avkjøling. Organisk fase ble vasket med vann og mettet, vandig NaCl-løsning. De kombinerte vannfasene ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket med  $\text{MgSO}_4$  før løsemiddelet ble fjernet ved inndampingen ved redusert trykk. Opprensing av råolje med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc 4:1).

Utbytte: 50 % (48.5 mg urent stoff)

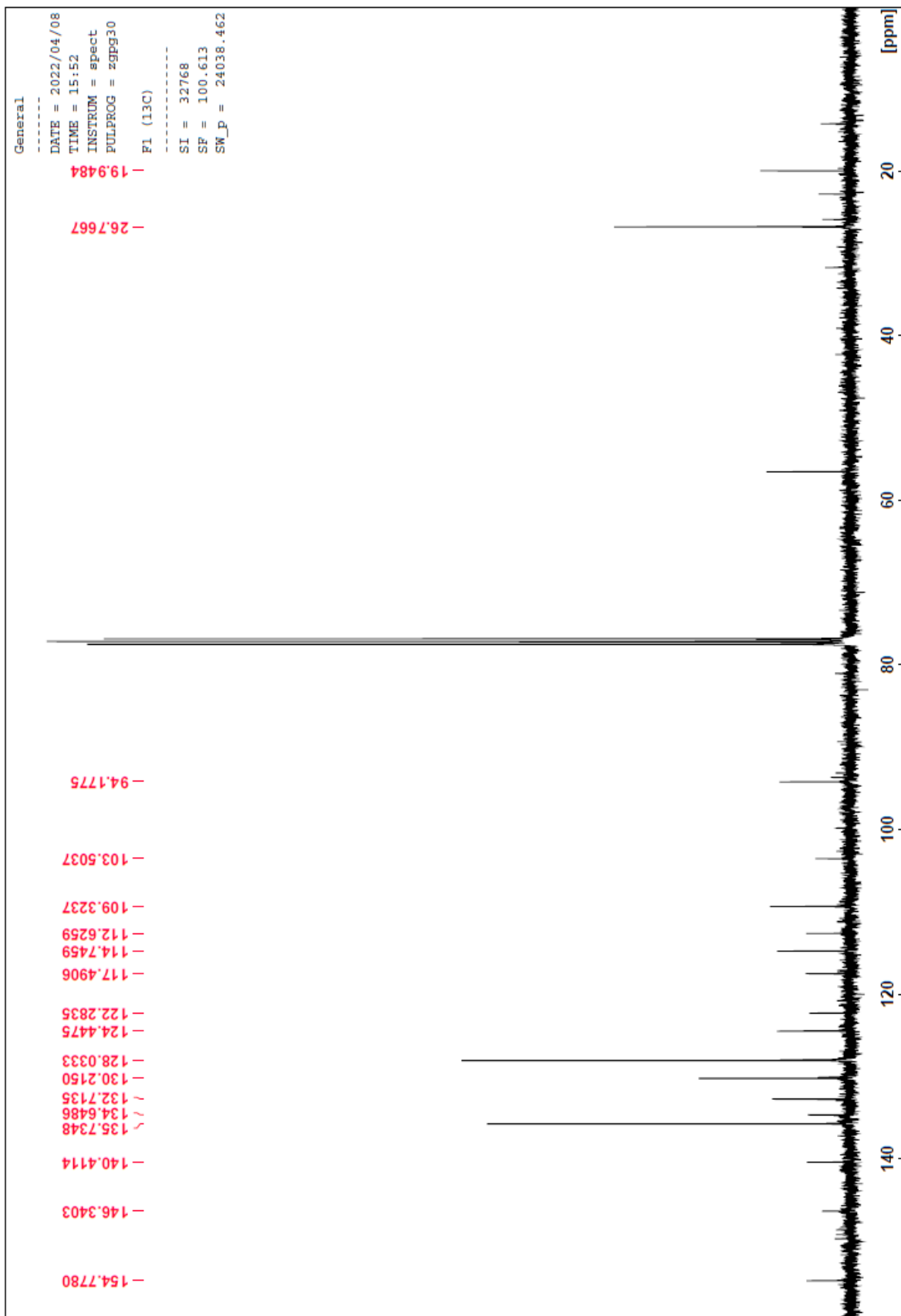
Data:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.18 (s, 9 H), 6.55-6.57 (d, 1 H,  $J$  = 8.6), 6.78-6.81 (m, 1 H), 6.93-6.95 (d, 1 H), 7.37-7.45 (m, 6 H), 7.49-7.50 (d, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.78-7.82 (m, 4 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.94, 26.76, 94.17, 103.50, 109.32, 112.62, 114.74, 117.49, 122.28, 124.44, 128.03, 130.21, 132.71, 134.64, 135.73, 140.41, 146.34, 154.77

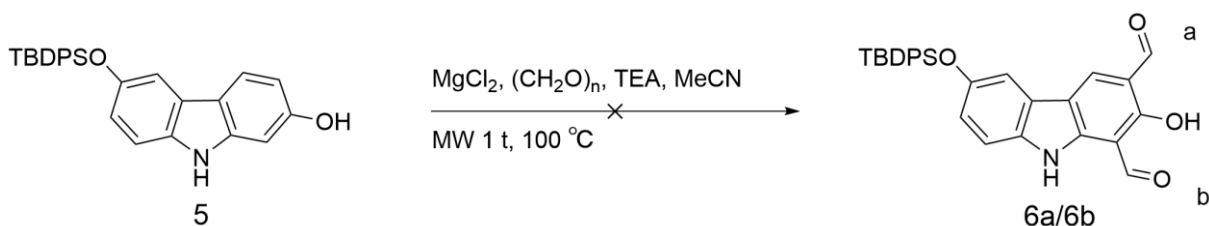


Figur 4-7:  $^1\text{H}$  NMR spekter av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-2-ol (5)



Figur 4-8:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oksi)-9*H*-karbazol-2-ol (5)

#### 4.5 Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (6a)

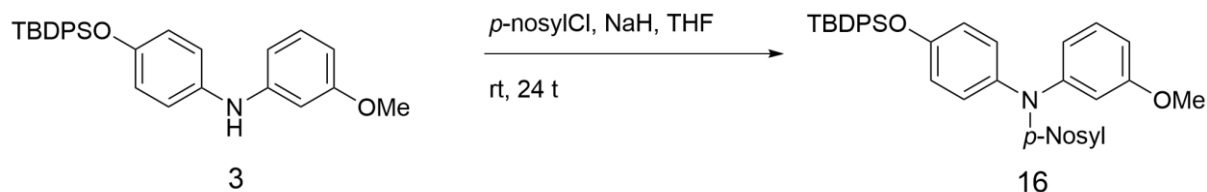


Skjema 4-5: Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-9*H*-karbazol-3-karbaldehyd (6a)

Syntesen er utført etter prosedyren til Hofsløkken og Skattebøl<sup>34</sup>.

Karbazol **5** (50 mg, 0.111 mmol), vannfri  $\text{MgCl}_2$  (15.85 mg, 0.166 mmol), TEA (1 mL, destillert over Na), acetonitril (2.5 mL, destillert over  $\text{CaH}_2$ ) og tørr paraformaldehyd (22.5 mg, 0.75 mmol) ble tilsatt i en mikrobølgevial og varmet opp med mikrobølgestråling i 1 time ved 100°C. Etter nedkjøling til romtemperatur ble det tilsatt 5 % vandig HCl, før reaksjonsblandingen ble ekstrahert med dietyleter og tørket med  $\text{MgSO}_4$ . Løsningsmiddelet ble fjernet ved inndamping ved redusert trykk. NMR spekter av råolja viser at karbazol **6a** ikke er dannet.

#### 4.6 Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)



Skjema 4-6: Syntese av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)

Syntesen ble basert på syntesen til Wu *et al.*<sup>47</sup>

En blanding med diarylamin **3** (100 mg, 220  $\mu$ mol), 4-nitrobenzensulfonylchlorid (53.6 mg, 242  $\mu$ mol), og NaH (5.2 mg, 220  $\mu$ mol) i THF (10 mL) ble omrørt i 24 timer i romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med mettet, vandig NaCl-løsning og DCM og den organiske fasen ble tørket med MgSO<sub>4</sub> og løsningsmiddelet ble fordampet ved redusert trykk.

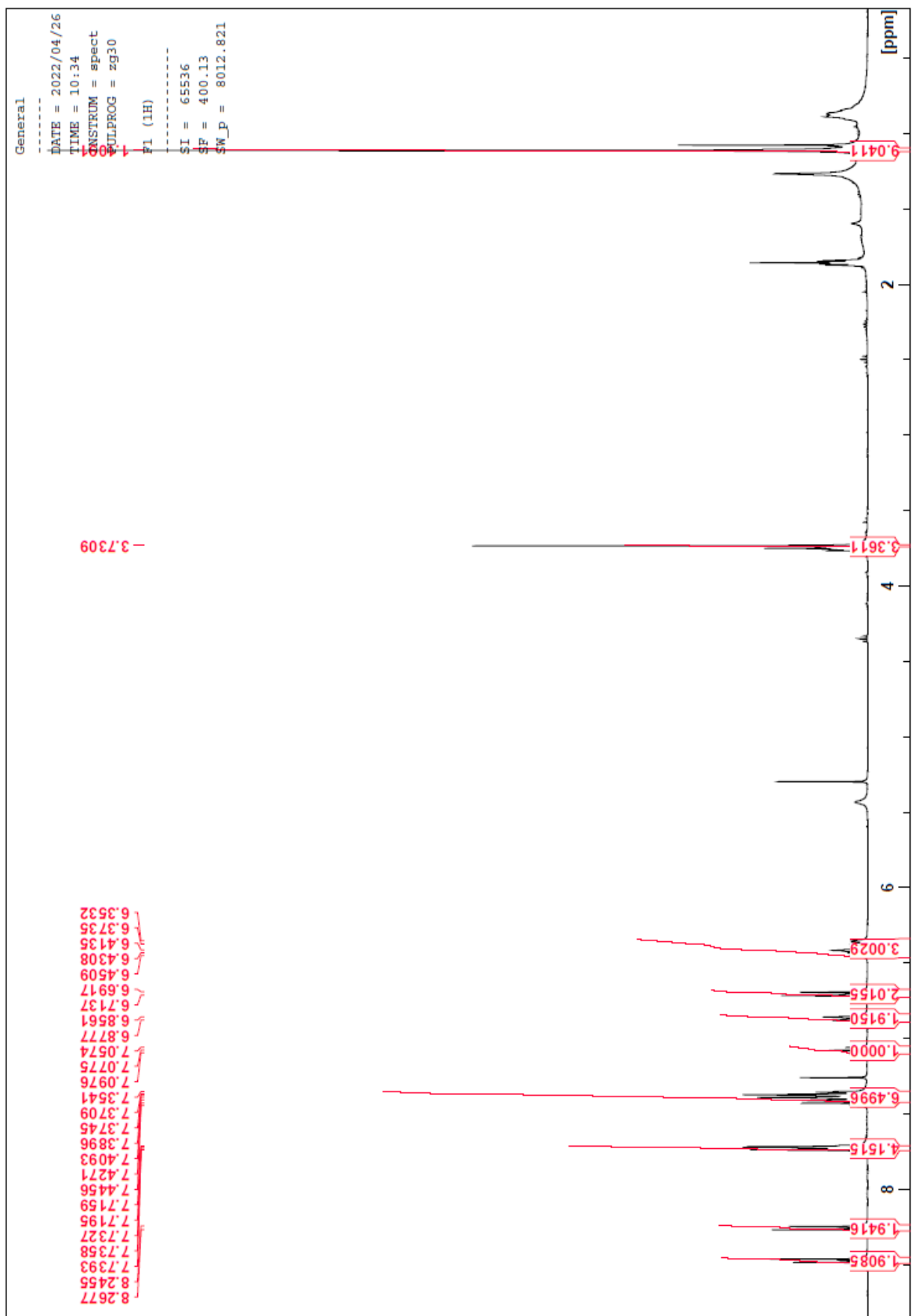
Utbytte: 94 % (132 mg)

R<sub>f</sub>-verdi: 0.18 (heksan/EtOAc 9:1)

Data:

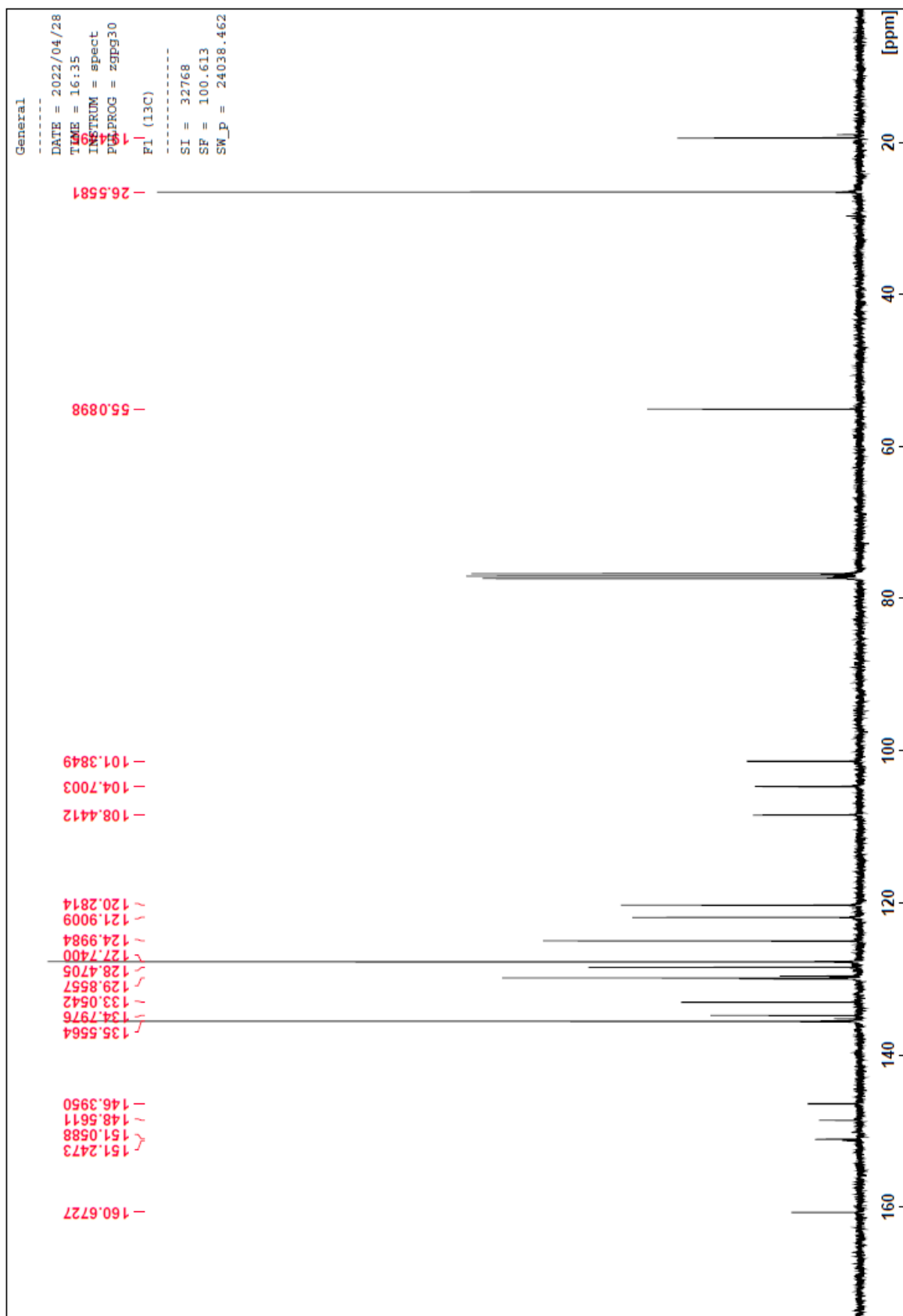
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.10 (s, 9 H), 3.73 (s, 3 H), 6.35-6.45 (m, 3 H), 6.69-6.71 (d, 2 H, *J* = 8.8), 6.85-6.87 (d, 2 H, *J* = 8.6), 7.05-7.09 (t, 1 H, *J* = 8.0), 7.35-7.44 (m, 6 H), 7.71-7.73 (m, 4 H), 8.24-8.26 (d, 2 H, *J* = 8.8), 8.46-8.48 (d, 2 H, *J* = 8.8)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.44, 26.55, 55.08, 101.38, 104.70, 108.44, 120.28, 121.90, 124.99, 127.74, 128.47, 129.85, 133.05, 134.79, 135.55, 146.39, 148.56, 151.05, 151.24, 160.67



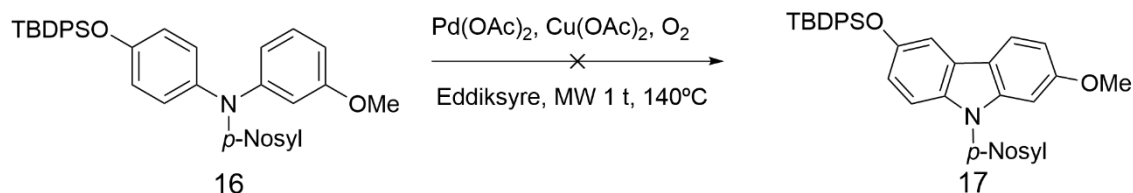
Figur 4-9:  $^1\text{H}$  NMR spekter av *N*-(4-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oxy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)





Figur 4-10:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av *N*-(4-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)fenyl)-*N*-(3-metoksyfenyl)-4-nitrobenzensulfonamid (**16**)

#### 4.7 Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**)

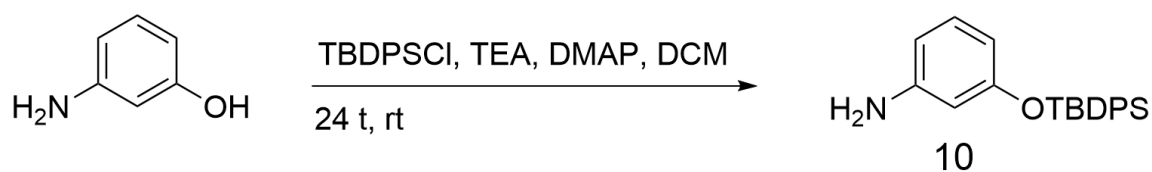


Skjema 4-7: Forsøk på syntese av 6-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-2-metoksy-9-((4-nitrofenyl)sulfonyl)-9*H*-karbazol (**17**)

Syntesen er utført etter prosedyren i metode A av Lösle *et al*<sup>2</sup>.

En mikrobølgeval ble fylt med diarylamin **16** (67.57, 122 μmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.8 mg, 26 μmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (57.6 mg, 317 μmol) og eddiksyre (2-2.5 mL) og reaksjonsblandingen ble varmet opp med mikrobølgeovnstråling i 1 time ved 140°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom celitt og vasket med mettet, vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc gjentatte ganger før de kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet, vandig NaCl-løsning og tørket med MgSO<sub>4</sub>. Løsningsmiddelet fjernet med inndamping ved redusert trykk. NMR spekter av råolja viser at syntesen var mislykket.

#### 4.8 Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**)



Skjema 4-8: Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**)

Syntesen er utført etter prosedyren til Schiaffino-Ortega *et al*<sup>48</sup>.

Til en løsning med 3-aminofenol (4.01 g, 36.65 mmol), i DCM (120 mL), ble det tilsatt TBDPSCI (14.10 g, 14.34 mL, 51.31 mmol), DMAP (0.45 g, 3.66 mmol) og TEA (11.13 g, 15.33 mL, 110 mmol) som sto på omrøring i 24 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble vasket med vann gjentatte ganger før de kombinerte vannfasene ble ekstrahert med DCM. De kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsningsmiddelet ble fjernet med fordamping ved redusert trykk. Råolja ble rensset med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc 50:1).

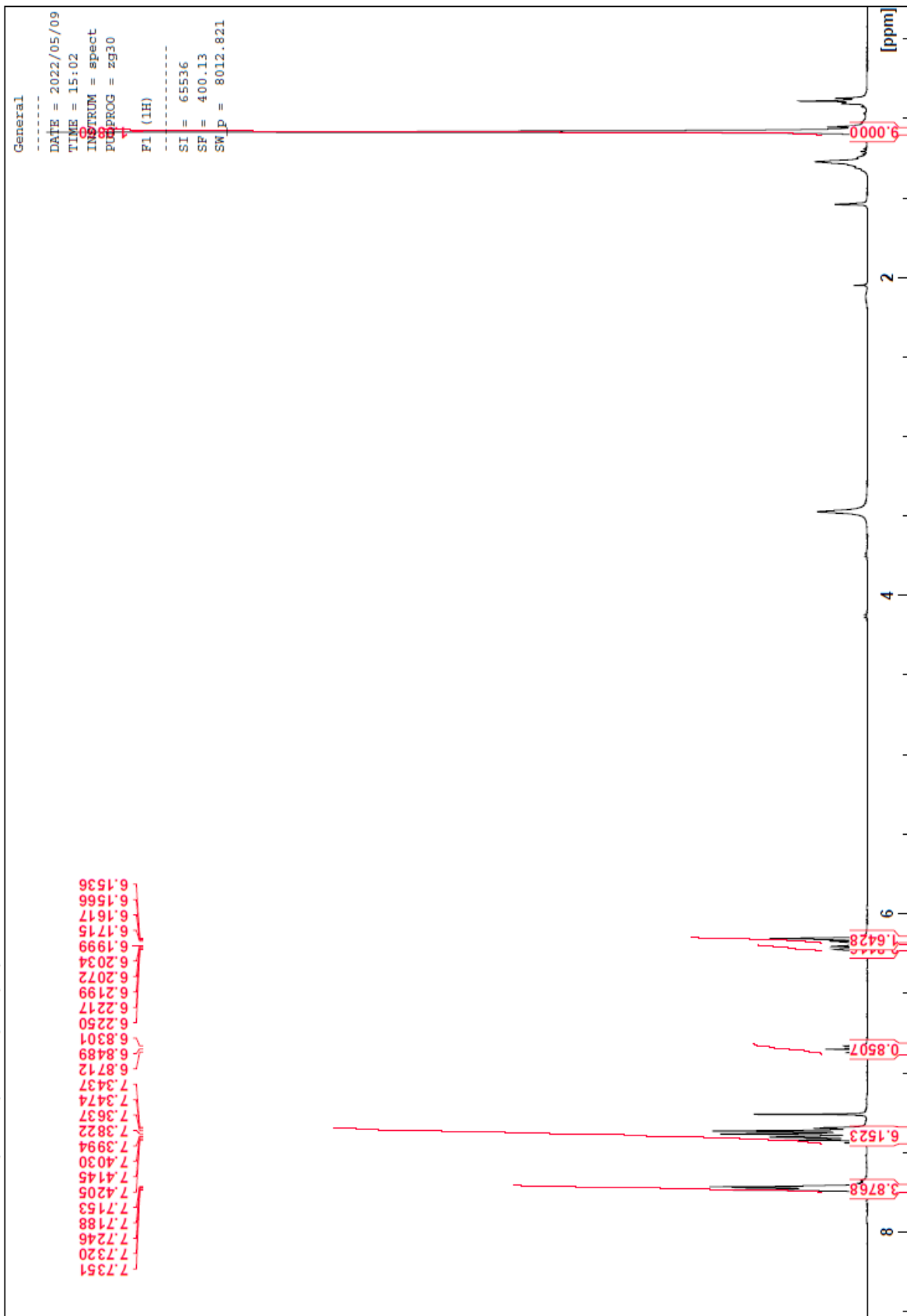
Utbytte: 41 % (5.25 g)

R<sub>f</sub>-verdi: 0.08 (heksan/EtOAc 50:1)

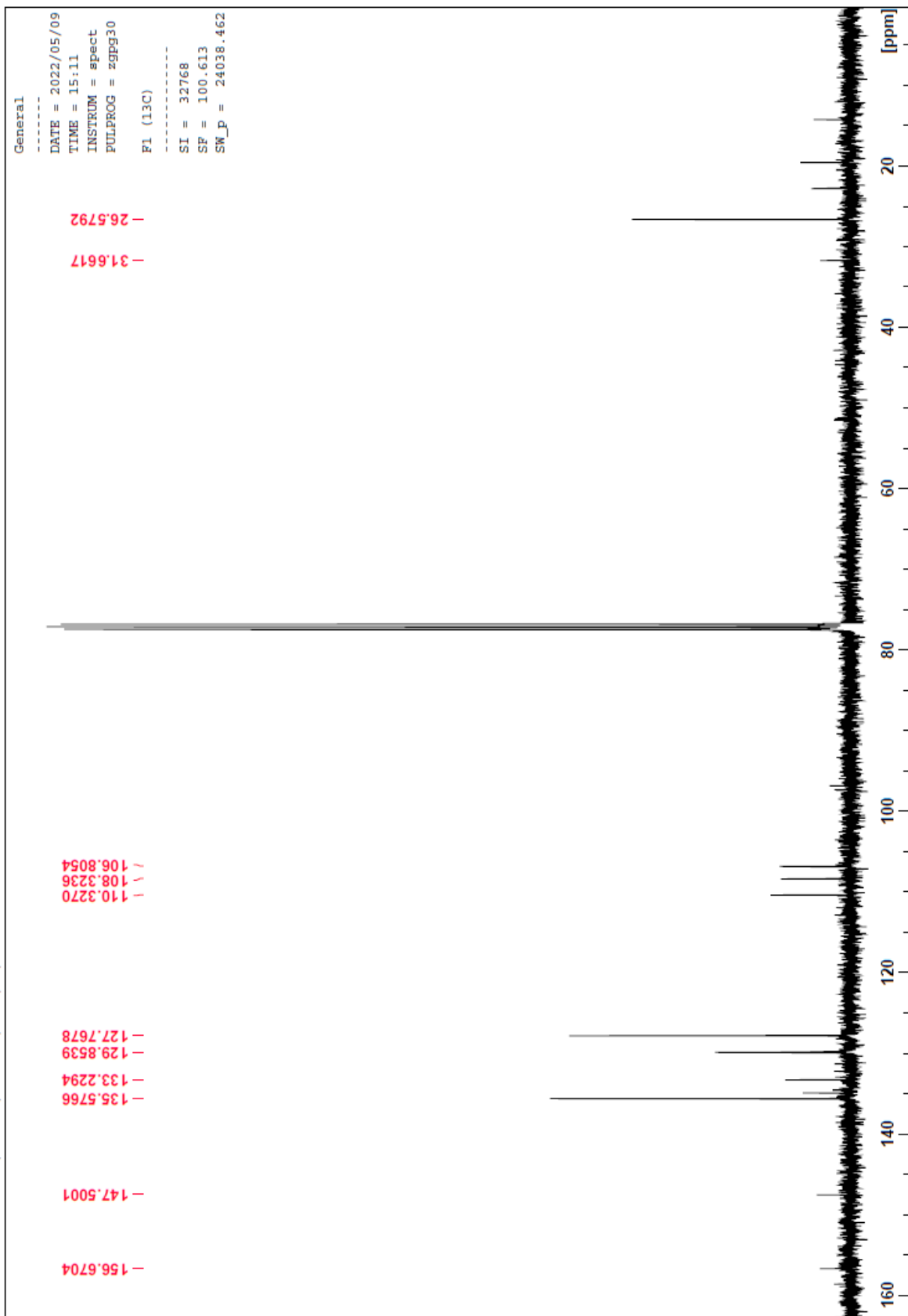
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.08 (s, 9 H), 6.15-7.17 (m, 2 H), 6.19-6.22 (m, 1 H), 6.83-6.87 (t, 1 H, *J* = 16.4), 7.34-7.42 (m, 6 H), 7.71-7.73 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.57, 31.66, 106.80, 108.32, 110.32, 127.76, 129.85, 133.22, 135.57, 147.50, 156.67

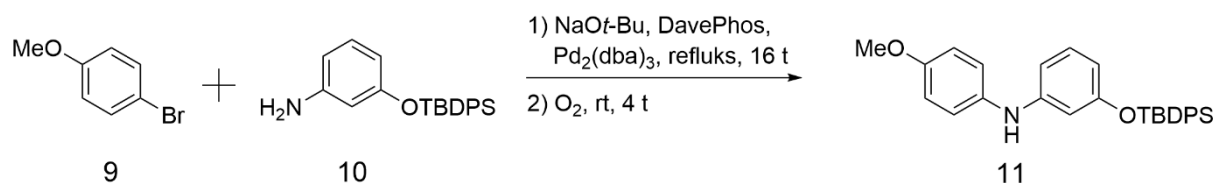


Figur 4-11: <sup>1</sup>H NMR spekter av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)anilin (**10**)



Figur 4-12:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksi)anilin (**10**)

#### 4.9 Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)



Skjema 4-9: Syntese av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)

Syntesen ble utført etter prosedyren til Lösle *et al*<sup>2</sup>.

Til anilin **10** (778 mg, 6.40 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (260 mg, 284 μmol), DavePhos (248 mg, 630 μmol) og NaOt-Bu (701 mg, 7.29 mmol) ble toluen (66 mL) tilsatt og satt på omrøring under N<sub>2</sub>-atmosfære. Ved refluksstemperatur ble 4-bromanisol (**9**) (2.01 g, 4.89 mmol) i 30 mL toluen tilsatt under N<sub>2</sub>-atmosfære, hvor reaksjonsblandingen sto på omrøring i 16 timer ved refluksstemperatur, for deretter å stå på omrøring 4 timer i romtemperatur i luft.

Reaksjonsblandingen ble filtrert over celitt og vasket med EtOAc. Organisk fase ble deretter vasket med mettet, vandig NaCl-løsning og tørket med MgSO<sub>4</sub> før løsningsmiddelet ble fjernet med fordamping ved redusert trykk. Opprensing av råolje ble gjort med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc 20:1).

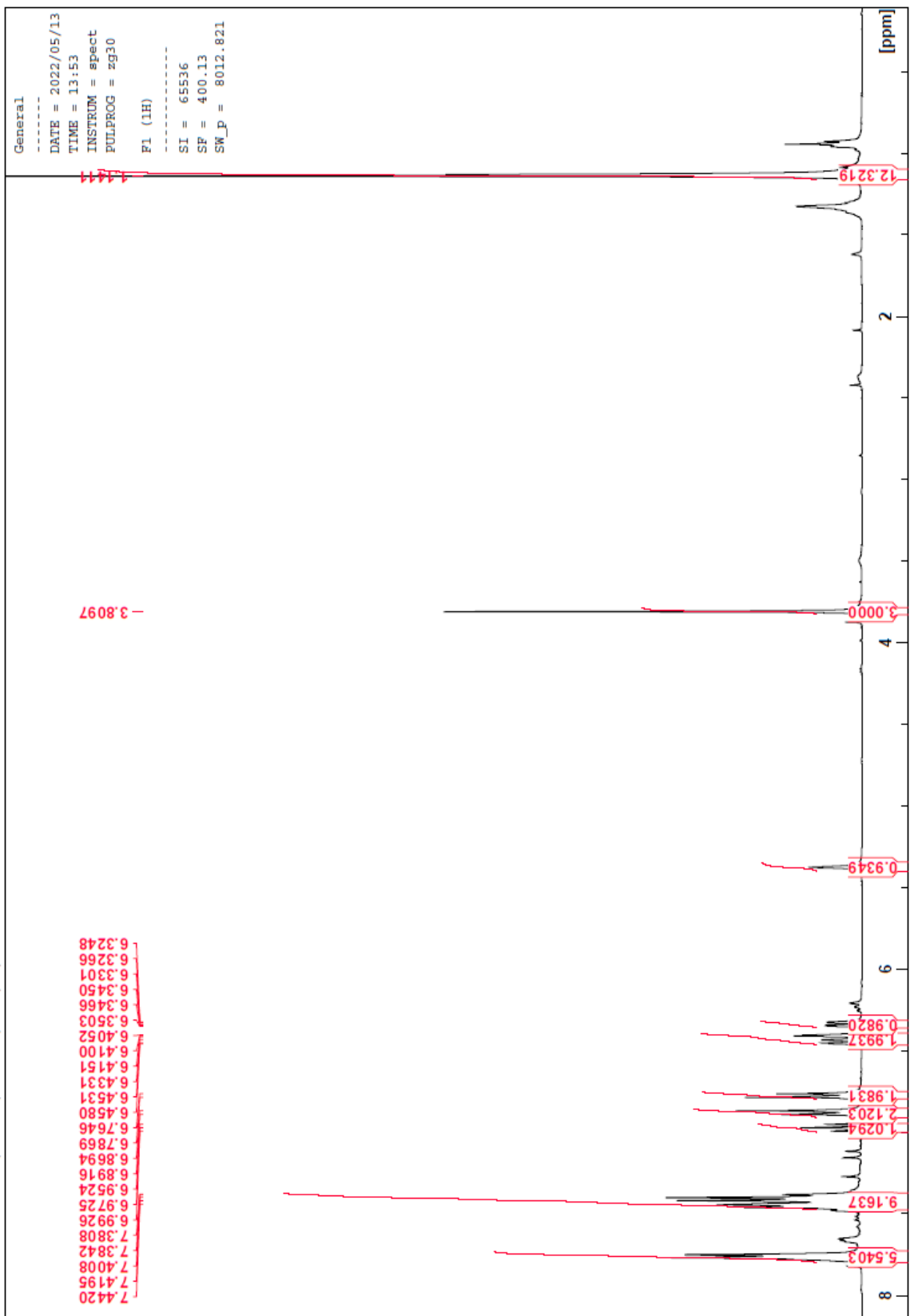
Utbytte: 41 % (0.91 mg urent stoff)

R<sub>F</sub>-verdi: 0.16 (heksan/EtOAc 20:1)

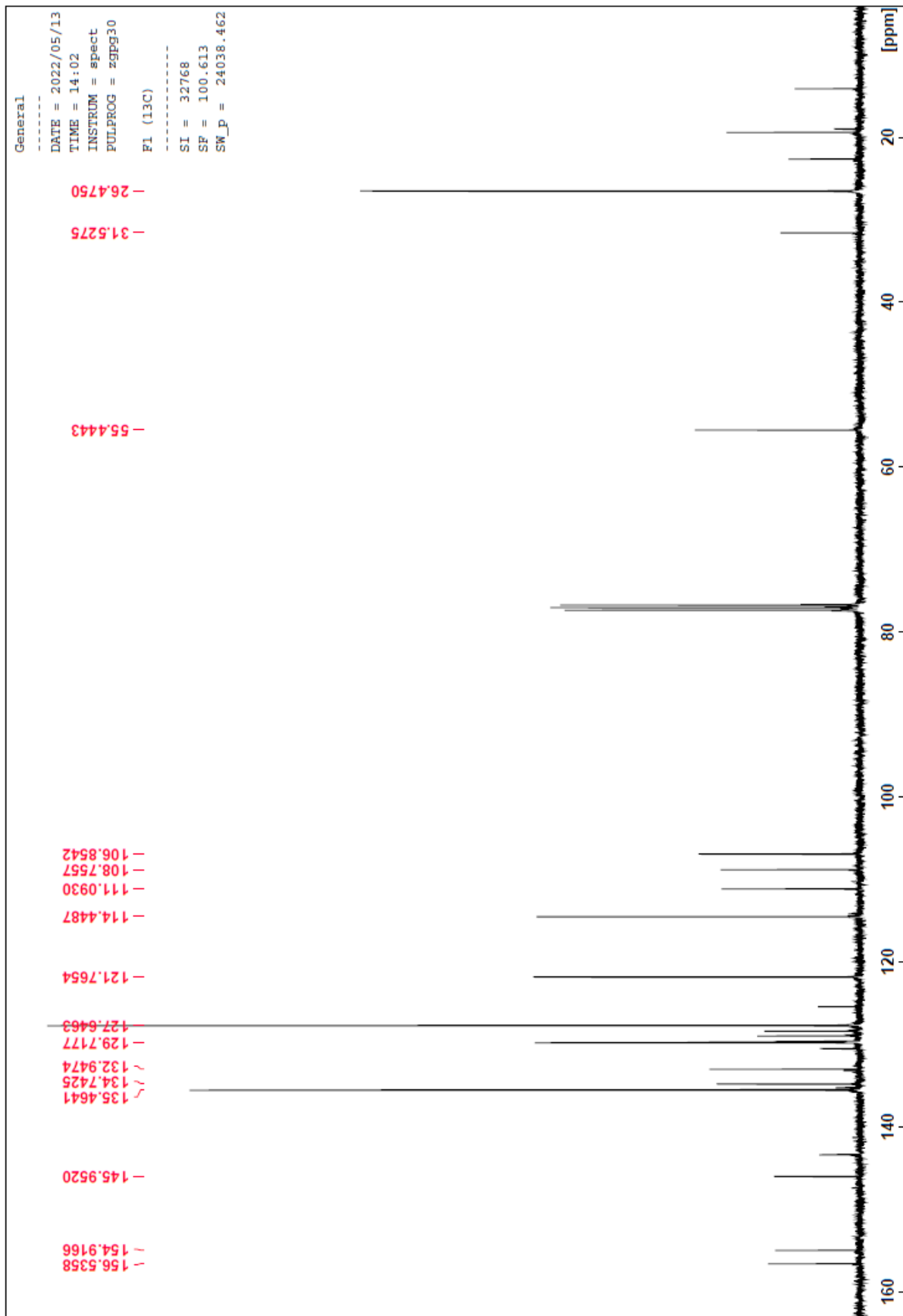
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.14 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 6.32-6.35 (m, 1 H), 6.40-6.45 (m, 2 H), 6.76-6.78 (d, 2 H, *J* = 8.9), 6.86-6.89 (d, 2 H, *J* = 8.8), 6.95-6.99 (t, 1 H, *J* = 8.0), 7.38-7.46 (m, 6 H), 7.75-7.77 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.47, 31.52, 55.44, 106.85, 108.75, 111.09, 114.76, 121.76, 127.64, 129.71, 132.94, 134.74, 135.46, 145.95, 154.91, 156.53



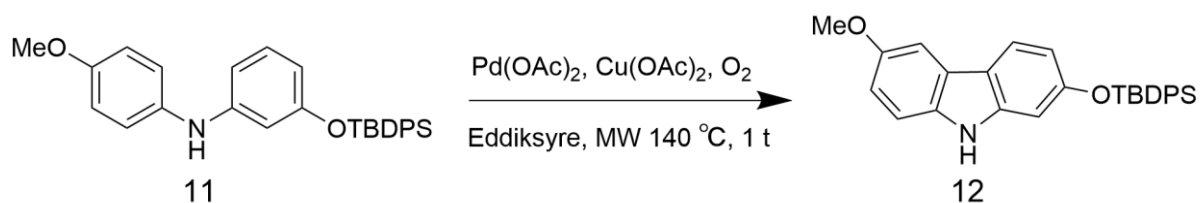
Figur 4-13:  $^1\text{H}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)



Figur 4-14:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 3-((*tert*-butylidiphenylsilyl)oksy)-*N*-(4-metoksyfenyl)anilin (**11**)



#### 4.10 Syntese av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)



Skjema 4-10: Syntese av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)

Syntesen er utført etter prosedyren i metode A av Lösle *et al*<sup>2</sup>.

Mikrobølgeval ble fylt med diarylamin **11** (67.57, 122  $\mu$ mol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5.8 mg, 26  $\mu$ mol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (57.6 mg, 317  $\mu$ mol) og eddiksyre (2-2.5 mL) og reaksjonsblandingen ble varmet opp med mikrobølgeovnstråling i 1 time ved 140°C. Etter avkjøling til romtemperatur ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom celitt og vasket med mettet, vandig K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-løsning. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc gjentatte ganger. De kombinerte organiske fasene ble vasket med mettet, vandig NaCl-løsning, tørket med MgSO<sub>4</sub> og løsningsmiddelet fjernet med inndamping ved redusert trykk. Opprensing av råolje ble gjort med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc, 15:1).

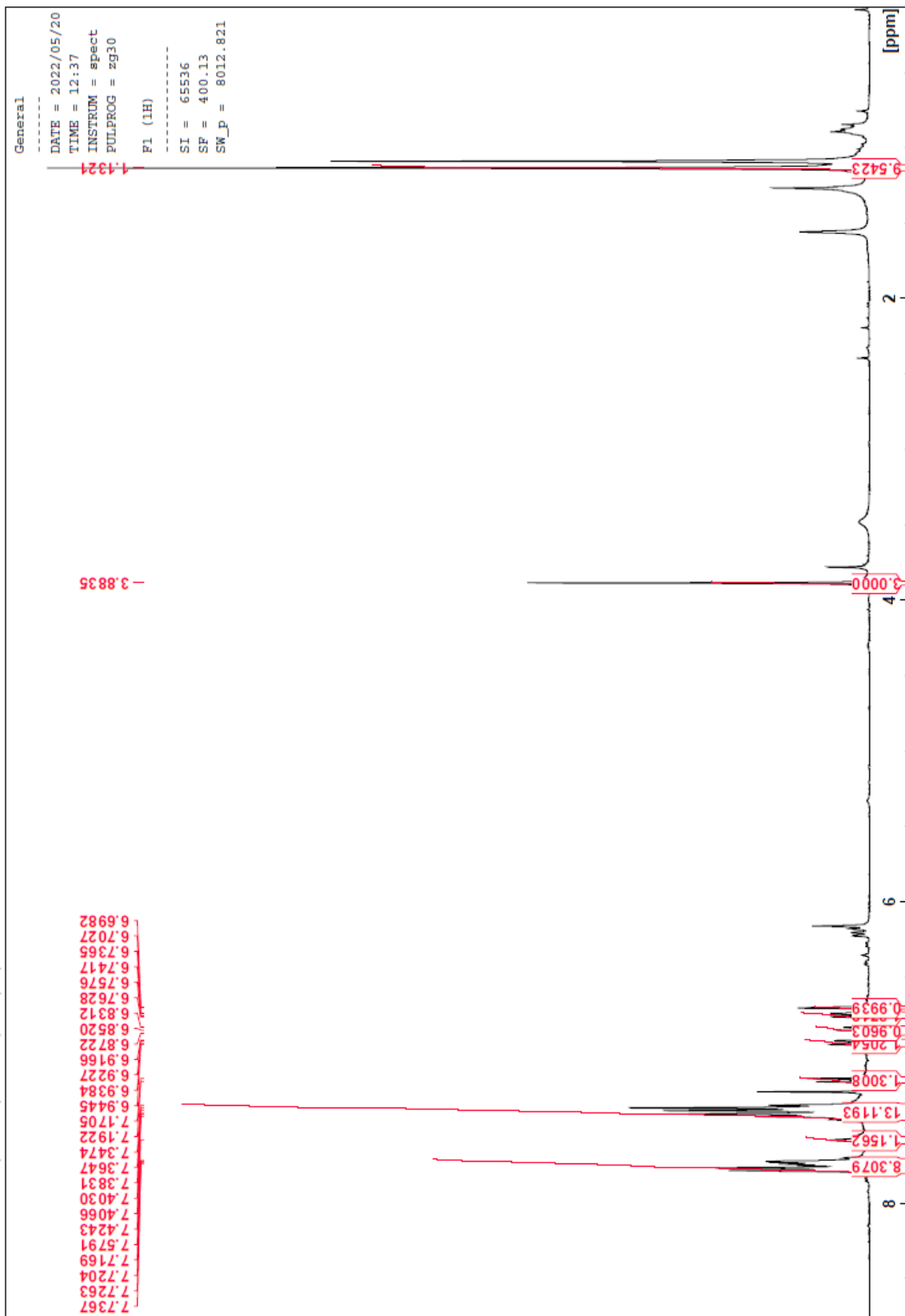
Utbytte: 14 % (9.40 mg)

R<sub>f</sub>-verdi: 0.79 (heksan/EtOAc 4:1) og 0.24 (heksan/EtOAc 15:1)

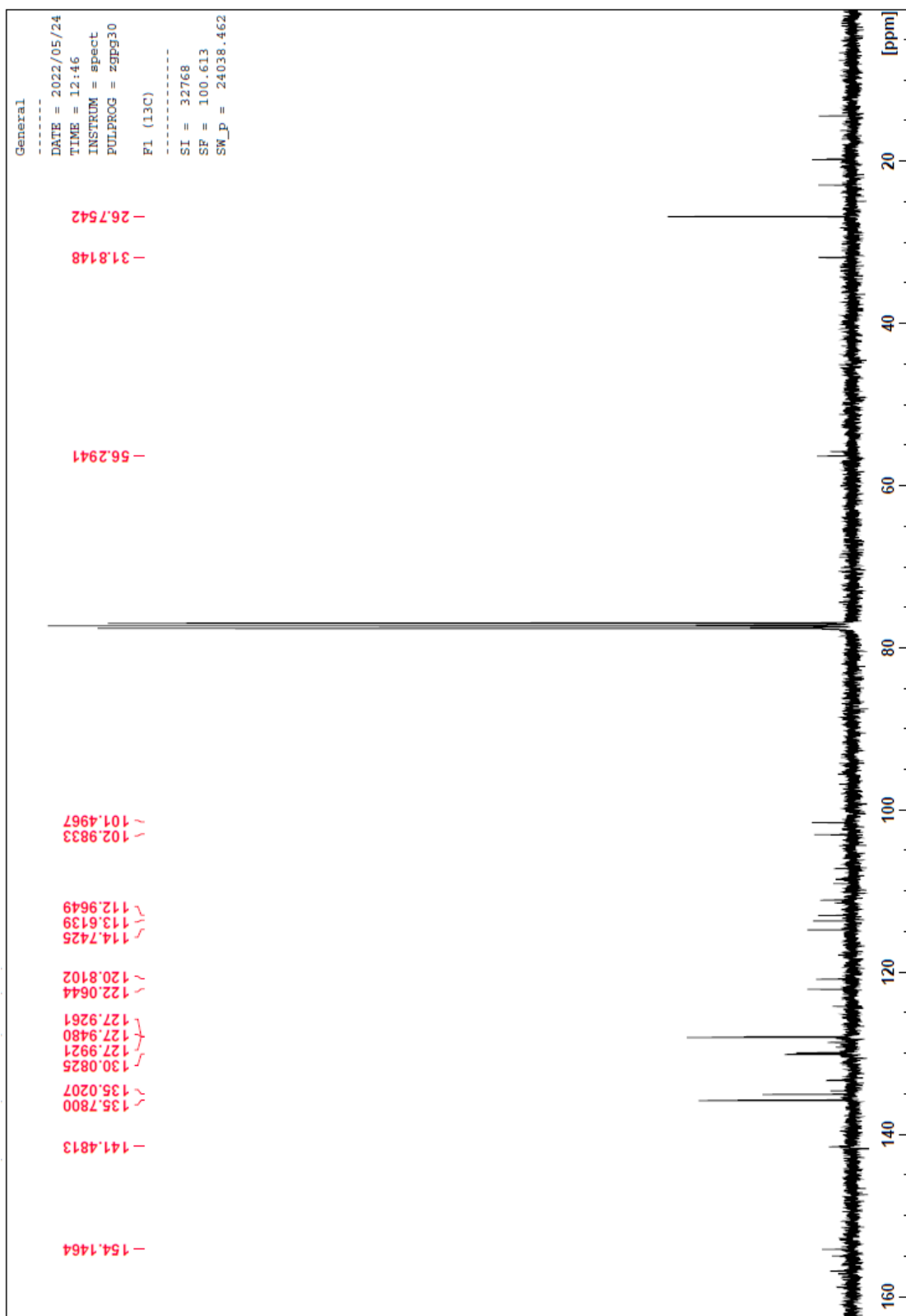
Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.13 (s, 9 H), 3.88 (s, 3 H), 6.69-6.70 (m, 1 H), 6.73-6.76 (m, 1 H), 6.83-6.87 (m, 1 H), 6.91-6.94 (m, 1 H), 7.17-7.19 (d, 1 H, *J* = 8.6), 7.34-7.42 (m, 6 H), 7.57 (s, 1 H), 7.71-7.78 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 26.75, 31.81, 56.29, 101.49, 102.98, 112.96, 113.61, 114.74, 120.81, 122.06, 127.92, 127.94, 127.99, 130.08, 135.02, 135.78, 141.48, 154.14

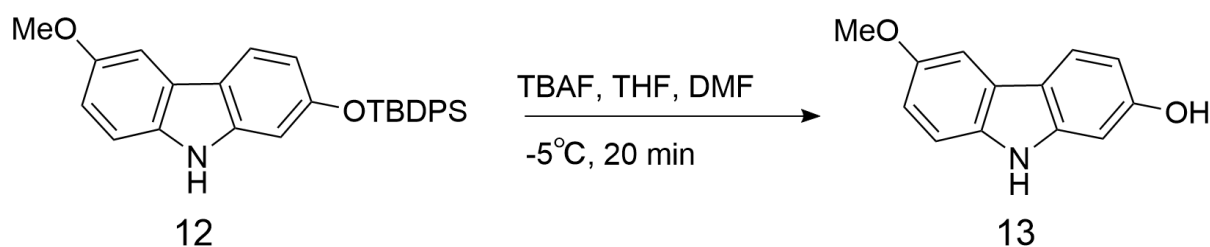


Figur 4-15:  $^1\text{H}$  NMR spekter av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksy)-6-metoksy-9*H*-karbazol (**12**)



Figur 4-16:  $^{13}\text{C}$  NMR spekter av 2-((*tert*-butyldifenylsilyl)oksi)-6-metoksi-9*H*-karbazol (12)

#### 4.11 Syntese av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (13)



Skjema 4-11: Syntese av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (**13**)

Syntesen er utført etter prosedyren av Lösle *et al*<sup>2</sup>.

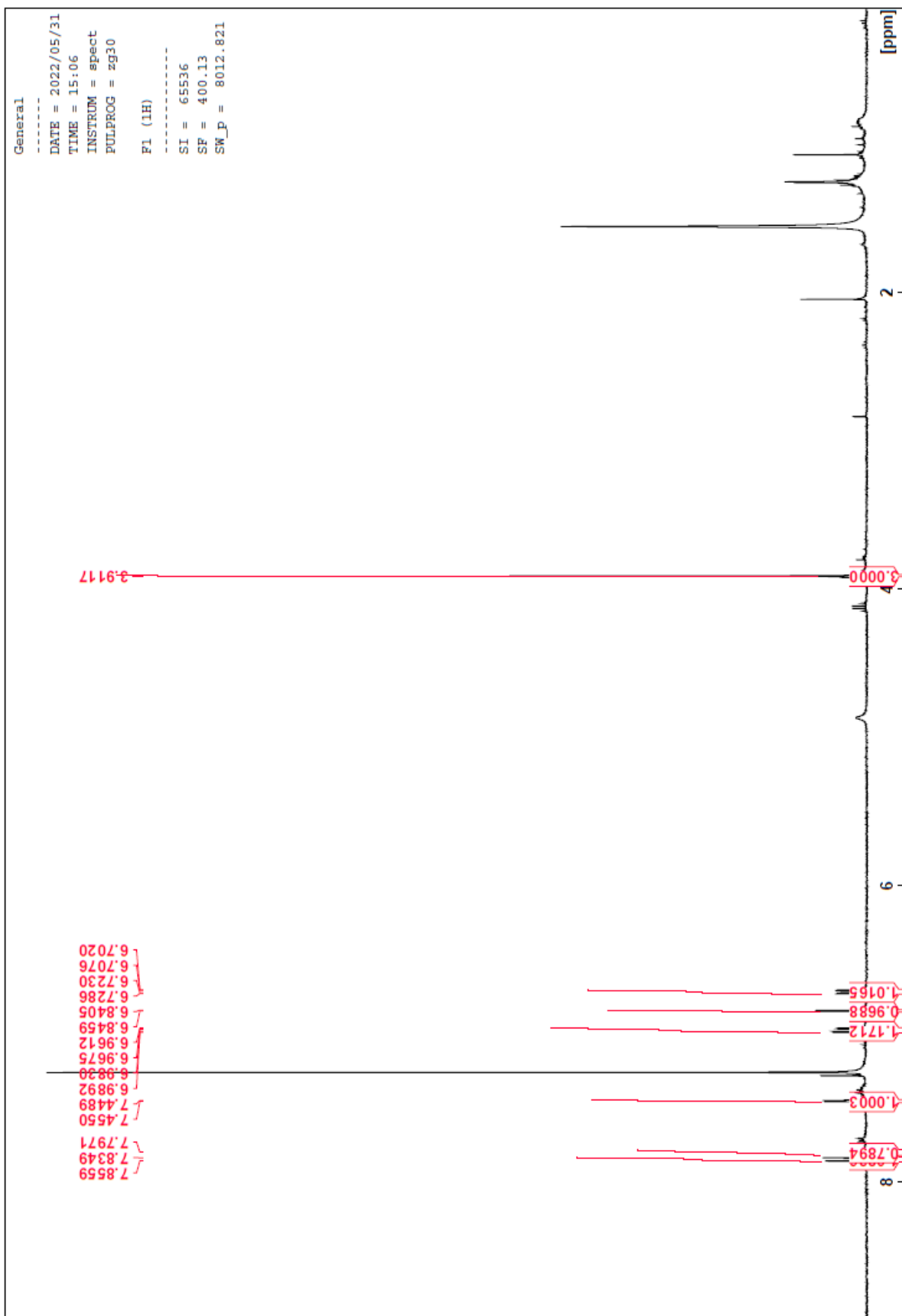
En løsning av karbazol **12** (46.7 mg, 106  $\mu$ mol) i DMF (3.3 mL) ble satt på omrøring ved -5°C i luft og 1 M TBAF i THF (0.13 mL, 130  $\mu$ mol) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen sto på omrøring ved -5°C i 20 min, før den ble stoppet ved tilsats av vann under kjøling. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og organisk fase ble vasket med vann og mettet, vandig NaCl-løsning. De kombinerte vannfasene ble ekstrahert med EtOAc og de kombinerte organiske fasene ble tørket med MgSO<sub>4</sub>, før løsningsmiddelet ble fjernet ved inndamping ved redusert trykk. Opprensing av råolje med flash-kolonnekromatografi (silikagel, heksan/EtOAc 2:1).

Utbytte: 53 % (12 mg)

R<sub>F</sub>-verdi: 0.05 (heksan/EtOAc 2:1)

Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.91 (s, 3 H), 6.70-6.72 (dd, 1 H,  $J$  = 3.5, 2.4), 6.84 (d, 1 H,  $J$  = 6.8), 6.96-6.98 (dd, 1 H,  $J$  = 3.7, 2.5), 7.44-7.45 (d, 1 H,  $J$  = 2.4), 7.79 (bs, 1 H), 7.83-7.85 (d, 1 H,  $J$  = 7.8)



Figur 4-17:  $^1\text{H}$  NMR spekter av 6-metoksy-9H-karbazol-2-ol (**13**)

## 5 Referanser

1. Liu, Y. P.; Guo, J. M.; Liu, Y. Y.; Hu, S.; Yan, G.; Qiang, L.; Fu, Y. H., Carbazole Alkaloids with Potential Neuroprotective Activities from the Fruits of *Clausena lansium*. *J Agric Food Chem* **2019**, *67* (20), 5764-5771.
2. Losle, V.; Kataeva, O.; Knolker, H. J., First Total Synthesis and Investigation of the X-ray Crystal Structure of the Pyrano[3,2-a]carbazole Alkaloid Clausenalansine A. *Synthesis-Stuttgart* **2021**, *53* (02), 359-364.
3. Koht, J. Nevrodegenerative sykdommer. [https://snl.no/nevrodegenerative\\_sykdommer](https://snl.no/nevrodegenerative_sykdommer) (accessed 06.04.2022).
4. Jansen, J. K. S., Glover, J. & Holck, P. Nervesystemet. <https://sml.snl.no/nervesystemet> (accessed 06.04.2022).
5. Holck, P. Nerveceller. <https://sml.snl.no/nerveceller> (accessed 06.04.2022).
6. JPNP What is neurodegenerative disease? <https://www.neurodegenerationresearch.eu/what/> (accessed 06.04.2022).
7. Gjerstad, L., Dietrichs, E. & Faiz, K. W. Parkinsons sykdom. [https://sml.snl.no/Parkinsons\\_sykdom](https://sml.snl.no/Parkinsons_sykdom) (accessed 06.04.2022).
8. Kalia, L. V.; Lang, A. E., Parkinson's disease. *Lancet* **2015**, *386* (9996), 896-912.
9. Hanson, J. R., The classes of natural product and their isolation. In *Natural Products: The Secondary Metabolites*, Abel, E. W., Ed. 2003.
10. Dewick, P. M., Secondary Metabolism: The Building Blocks and Construction Mechanisms. In *Medicinal Natural Products* 3ed.; John Wiley & Sons: 2009; pp 7-8.
11. Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; International Natural Product Sciences, T.; Supuran, C. T., Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **2021**, *20* (3), 200-216.
12. Dewick, P. M., Alkaloids. In *Medicinal Natural Products*, 3 ed.; John Wiley & sons: 2009; pp 311-312.
13. Bautista, R.; Montoya, P. A.; Rebolgar, A.; Burgueno, E.; Tamariz, J., Palladium-catalyzed synthesis of natural and unnatural 2-, 5-, and 7-oxygenated carbazole alkaloids from N-arylcylohexane enaminones. *Molecules* **2013**, *18* (9), 10334-51.
14. Sridharan, V.; Martin, M. A.; Menendez, J. C., Acid-Free Synthesis of Carbazoles and Carbazolequinones by Intramolecular Pd-Catalyzed, Microwave-Assisted Oxidative Biaryl Coupling Reactions - Efficient Syntheses of Murrayafoline A, 2-Methoxy-3-methylcarbazole, and Glycozolidine. *Eur J Org Chem* **2009**, *2009* (27), 4614-4621.
15. Campbell, E.; Taladriz-Sender, A.; Paisley, O. I.; Kennedy, A. R.; Bush, J. T.; Burley, G. A., A Chemo- and Regioselective Tandem [3 + 2]Heteroannulation Strategy for Carbazole Synthesis: Combining Two Mechanistically Distinct Bond-Forming Processes. *J Org Chem* **2022**, *87* (7), 4603-4616.
16. Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S., Chemoselectivity and protecting groups. In *Organic Chemistry*, Oxford University Press: 2012; pp 548-560.
17. Schelhaas, M.; Waldmann, H., Protecting group strategies in organic synthesis. *Angew Chem Int Edit* **1996**, *35* (18), 2056-2083.
18. Hanessian, S.; Lavalley, P., Preparation and Synthetic Utility of Tert-Butyldiphenylsilyl Ethers. *Can J Chem* **1975**, *53* (19), 2975-2977.
19. Sun, P.; Weinreb, S. M.; Shang, M., tert-Butylsulfonyl (Bus), a New Protecting Group for Amines. *J Org Chem* **1997**, *62* (24), 8604-8608.
20. Heravi, M. M.; Kheilkordi, Z.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Malmir, M., Buchwald-Hartwig reaction: An overview. *J Organomet Chem* **2018**, *861*, 17-104.
21. Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M., The Buchwald-Hartwig Amination After 25 Years. *Angew Chem Int Ed Engl* **2019**, *58* (48), 17118-17129.

22. Forero-Cortes, P. A.; Haydl, A. M., The 25th Anniversary of the Buchwald-Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org Process Res Dev* **2019**, *23* (8), 1478-1483.
23. Clayden, J., Greeves, N., & Warren, S., Organometallic Chemistry. In *Organic Chemistry*, Oxford University Press: 2012; pp 1092-1095.
24. Fors, B. P.; Buchwald, S. L., A multiligand based Pd catalyst for C-N cross-coupling reactions. *J Am Chem Soc* **2010**, *132* (45), 15914-7.
25. Sunesson, Y.; Lime, E.; Nilsson Lill, S. O.; Meadows, R. E.; Norrby, P. O., Role of the base in Buchwald-Hartwig amination. *J Org Chem* **2014**, *79* (24), 11961-9.
26. Buchwald, S. L.; Hartwig, J. F., In Praise of Basic Research as a Vehicle to Practical Applications: Palladium-Catalyzed Coupling to Form Carbon-Nitrogen Bonds. *Isr J Chem* **2020**, *60* (3-4), 177-179.
27. Guo, S. R.; Kumar, P. S.; Yang, M. H., Recent Advances of Oxidative Radical Cross-Coupling Reactions: Direct alpha-C(sp<sup>3</sup>)-H Bond Functionalization of Ethers and Alcohols. *Adv Synth Catal* **2017**, *359* (1), 2-25.
28. Huang, Z. Y.; Tang, S.; Lei, A. W., Oxidative cross-coupling: an alternative way for C-C bond formations. *Sci Bull* **2015**, *60* (16), 1391-1394.
29. Funes-Ardoiz, I.; Maseras, F., Oxidative Coupling Mechanisms: Current State of Understanding. *Acs Catal* **2018**, *8* (2), 1161-1172.
30. Akermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E., Palladium-Promoted Cyclization of Diphenyl Ether, Diphenylamine, and Related Compounds. *Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (9), 1365-1367.
31. Bauer, I.; Knolker, H. J., Synthesis of Pyrrole and Carbazole Alkaloids. *Top Curr Chem* **2012**, *309*, 203-253.
32. 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. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74* (13), 4720-4726.
33. Akselsen, O. W.; Skattebol, L.; Hansen, T. V., ortho-Formylation of oxygenated phenols. *Tetrahedron Lett* **2009**, *50* (46), 6339-6341.
34. Hofsløkken, N. U.; Skattebol, L., Convenient method for the ortho-formylation of phenols. *Acta Chem Scand* **1999**, *53* (4), 258-262.
35. Hansen, T. V.; Skattebøl, L., Discussion addendum for: ortho-formylations of phenols; preparation of 3-bromosalicylaldehyde. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 220-229.
36. Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M., Synthetic Methods and Reactions .130. Formylating Agents. *Chem Rev* **1987**, *87* (4), 671-686.
37. Wynberg, H., The Reimer-Tiemann Reaction. *Chem Rev* **1960**, *60* (2), 169-184.
38. Ferguson, L. N., The Synthesis of Aromatic Aldehydes. *Chem Rev* **1946**, *38* (2), 227-254.
39. Gattermann, L., Koch, J. A., A synthesis of aromatic aldehydes. *Ber. Dtsch. chem. Ges* **1897**, *30*, 1622-1624.
40. Kappe, C. O.; Dallinger, D., The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* **2006**, *5* (1), 51-63.
41. Hayes, B. L., Introduction to Microwave Chemistry. In *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing: 2002; pp 11-18.
42. Grøn, Ø. Mikrobølger. [https://snl.no/mikrobølger](https://snl.no/mikrob%C3%B8lger) (accessed 16.06.2022).
43. Kappe, C. O., Dallinger D., Murphree, S. S., Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH: 2009; pp 11-20.
44. Kappe, C. O., Dallinger D., Murphree, S. S., Starting with Microwave Theory. In *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH: 2009; pp 192-194.
45. Steinhaug, K. M. N., Syntese mot analoger av Clausenalsine A - et karbazol alkaloid. Masteroppgave, NMBU. **2022**.
46. Jansen, A. S., Syntetiske studier mot analoger av Clausenalsine A. Masteroppgave, NMBU. **2021**.

47. 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), 2416-26.
48. 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. *Bioorgan Med Chem* **2013**, *21* (22), 7146-7154.







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

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway