



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2022 60 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Undersøkelse av noen nye aspekter ved Hammick-Reaksjonen

Investigating some novel aspects of the Hammick-reaction

Daniel Hallvard Lundebrekke

Organisk kjemi

Forord

Alt eksperimentelt arbeid ble utført ved kjemiavdelingen på fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Tusen takk til professor Yngve H. Stenstrøm for muligheten til å ha deg som veileder for min masteroppgave. En stor takk til biveileder doktor Jens M. J. Nolsøe for å få delta i en interessant oppgave. Det var svært trivelig å jobbe på dette prosjektet med deg, og setter stor pris på alle de små forelesningene i kaffekroken. Hjertelig takk for all hjelp underveis. Vil også rette en takk til Anne Gravdahl for presise bestillinger av kjemikalier og alltid godt humør på gruppemøtene.

En siste stor takk til De Kule i kollektivet mitt, dere betyr mye for meg.

Ås, mars 2022

Daniel Hallvard Lundebrekke

Sammendrag

Koblingsreaksjoner er en viktig gruppe med reaksjoner innen kjemi. Felles for reaksjonene er at fragmenter bindes sammen, gjerne ved hjelp av en metallisk katalysator.

2-pikolinsyre vil dekarboksyleres spontant under oppvarming, som danner et karben som vil utføre nukleofilt angrep på et tilstedeværende keton eller aldehyd. Dette legger premisset for Hammick-reaksjonen. Dette er en ikke-katalytisk koblingsreaksjon som danner 2-pyridylkarbinoler.

Målet med denne oppgaven var å undersøke noen aspekter rundt Hammick-reaksjonen. Hovedsakelig var det interessant å finne ut hvilke karbonylgrupper som ville gjennomgå reaksjonen. Det ble også sett på mønstre innenfor karbonylforbindelsene som ikke ga noen reaksjon. Sekundært ble det sett på utbytter av de vellykkede forbindelsene.

Totalt ble 20 av 33 forsøk en suksess, med bevist reaksjon. Fire forskjellige funksjonelle grupper ble testet, men i tro med tidligere litteratur var det kun ketoner og aldehyder som ga reaksjon.

Hammick-reaksjonen viser at det kan danne mange forskjellige, interessante motiver, fulle av potensiale. Det er påvist reaksjon med mange vidt forskjellige karbonyler i denne oppgaven. Reaksjoner har også noen svake punkter. Den krever høy temperatur, lang reaksjonstid og er noen begrensninger i elektrofilen.

Abstract

Coupling reactions are a big part of organic chemistry. It is a branch of reactions that binds two fragments together, often aided by a metallic catalyst.

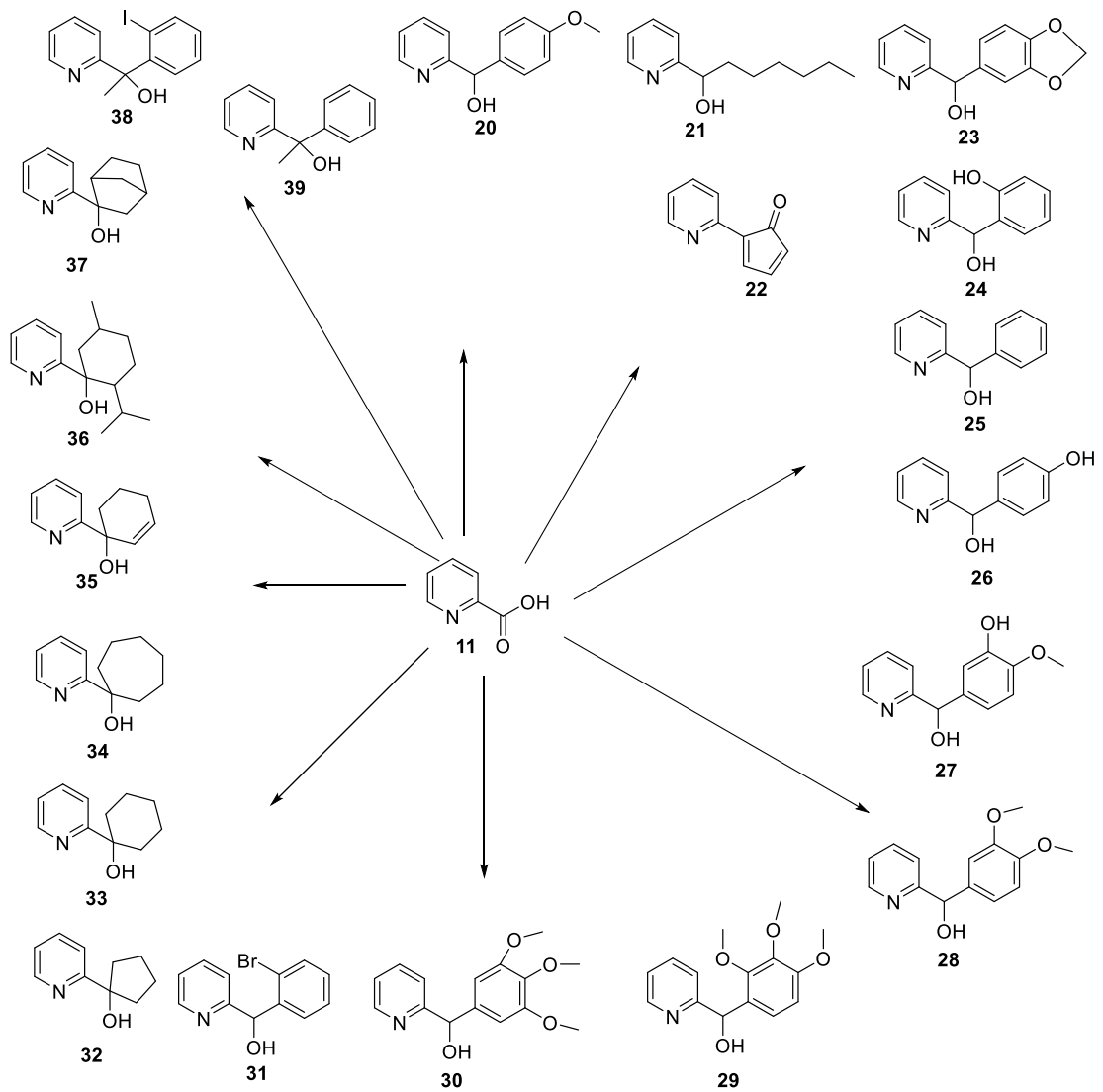
2-picolinic acids will undergo thermal decarboxylation when heated past the critical point. This will spawn a reactive carbene, that will launch a nucleophilic attack upon a nearby carbonylic compound, if present. This reaction is a non-catalytic coupling reaction, that through a successful attempt will create 2-pyridyl-carbinols.

The aim of this work was assessing certain limits of the Hammick-reaction, with main focus being which carbonyls would react. After a negative result, reasons for the failure was also discussed. Lastly, some yields were looked at, though this was meant as secondary information from the start.

In total, 34 different electrophiles were attempted in this work. 20 of those were successful and created unique compounds. Some non-keto and -aldehydes were attempted but where all negative. The Hammick-reaction is a neat coupling reaction wich employs cheap and easy available compounds and creates interesting pyridylic carbinols.

The reaction does have some areas it could need improvement. A high temperature is mandatory, long reaction time and there are som limits in choosing electrophiles, even while staying within ketones and aldehydes

Grafisk sammendrag



Forkortelser

CNS	Central nervous system (Sentralnervesystemet)
DMP	Dess-Martin periodinan
DCM	Diklormetan
TLC	Thin layer chromatography (Tynnsjiktskromatografi)
PivOH	Pivalinsyre
THF	Tetrahydrofuran

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	II
Abstract	III
Forkortelser	IV
1. Introduksjon	1
1.1 Naturprodukter	1
1.2 Alkaloider	2
1.3 Sammenligning av benzen og pyridin	5
1.4 Karbonylgruppen – en nyttig elektrofil	7
1.5 Koblingsreaksjoner	7
1.6 Hammick-reaksjonen	9
1.7 Karbener	11
1.8 Bürgi-Dunitz-banen	12
1.9 Piancatelli-omleiringen	13
1.10 Oksidasjon av 2-pyridylkarbinol	15
1.11 Mål for oppgaven	16
2. Resultater og Diskusjon	17
2.1 Hammick-reaksjon med alkylsubstituerte karbonyler	17
2.2 Hammick-reaksjon med benzylsubstituerte karbonyler	18
2.3 Hammick-reaksjon med α,β -umetta karbonylgruppe	21
2.4 Hammick-reaksjon med furfural	21
2.5 Diverse mislykkede Hammick-reaksjoner	22
2.6 Forsøk på palladiumkatalysert oksidativ kobling på et Hammick-produkt	23
3. Konklusjon og veien videre	24
4. Eksperimentelt	25
5. Referanser	49
6. Vedlegg	55

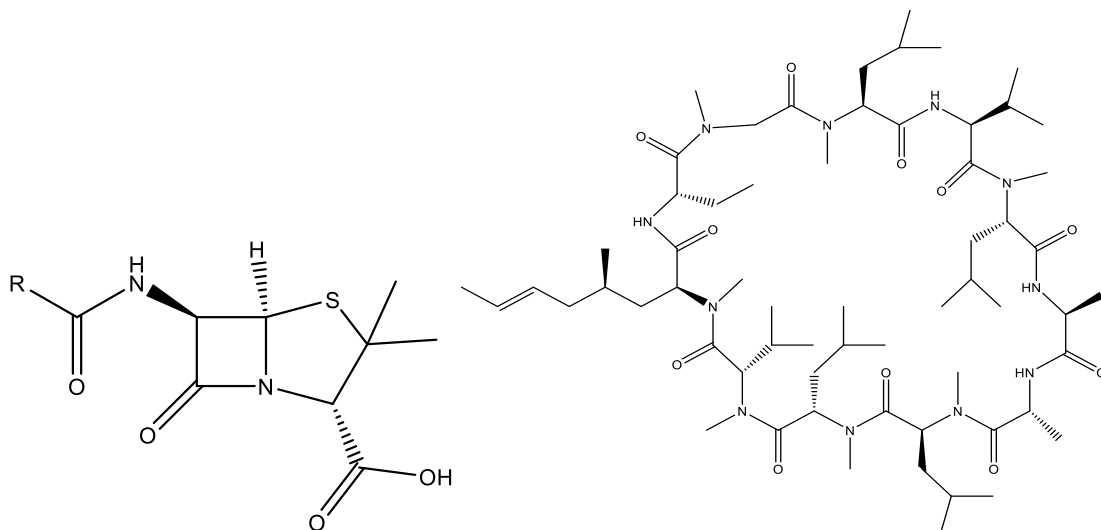
1. Innledning

1.1 Naturprodukter

Naturprodukter som kjemisk begrep omhandler alle forbindelser som produseres av levende organismer. Oftest referert til som metabolitter, blir de delt inn i to grupper, primære og sekundære. Inndelingen er basert på metabolittenes funksjon.

Primære metabolitter brukes av cellene som byggeklosser for essensielle makromolekyler som nukleotider og aminosyrer, eller de kan konverteres til koenzym, som vitaminer. Andre primære metabolitter er produkter fra katabolsk metabolisme, for eksempel sitronsyre og etanol, hvor deres roller inngår utnyttning av substrater og energiproduksjon¹.

Sekundære metabolitter, i motsetning til de primære, finnes i tusenvis og varierer fra organisme til organisme. Funksjonen deres kan ofte knyttes til evolusjonære mekanismer, et utviklet forsvar for å hjelpe til med overlevelsen til organismen². Egenskapen til stoffene kan være gift for at rovdyr skal skygge unna, eller å skjule produsenten fra rovdyr. Et eksempel på sistnevnte er skumsikaden. Denne sikaden produserer et unikt skum, derav navnet, for å gjemme seg for fiender, samt for å hindre uttørking³. Figur 1 viser strukturen til penicillin (1) og ciklosporin (2), som illustrerer et eksempel på strukturforskjellene blant naturprodukter.



Figur 1. Strukturen til naturproduktene 1 & 2.

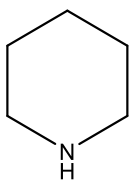
I århundrer har den eneste tilgjengelige medisinen kommet direkte fra naturen. Planter og urter, samt animalske produkter inneholder en rekke stoffer som mennesker har benyttet i millennia. Naturprodukter har blitt brukt systematisk som medisin helt siden oldtidens Mesopotamia, hvor leirtavler med innrissede resepter har blitt gravd ut. Blant funnene er oljer fra sypress⁴, som brukes selv i dag for deres effekt mot blant annet forkjølelse og hodepine⁵. Dog oljer fra sypress ikke spiller den største rolle i medisinen verdensbilde, er det noen naturprodukter, som siden deres oppdagelse, har hatt en altoverskyggende viktighet. Blant de er oppdagelsen og den beviste effekten av antibiotikumet penicillin i løpet av første halvdel av det nittende århundret. Et arbeid som sir Alexander Fleming, sir Howard Florey og Ernst Boris Chain ble belønnet med Nobelprisen i medisin i 1945¹.

Innen organisk kjemi er naturprodukter, og spesielt sekundære metabolitter, et enormt interessepunkt. Stadig vekk finner forskere nye naturprodukter som viser en biologisk effekt hos mennesker, enten på opprinnelig form eller som et derivat. Naturprodukter og deres derivater utgjør en tredjedel av medisiner i dag⁷. På grunn av dette er identifisering og isolering av naturstoffene et uhyre viktig arbeid. Et kjent eksempel på en stor oppdagelse var i 1969 når den sveitsiske biologen Hans Peter Frey oppdaget det sykliske peptidet ciklosporin i en jordprøve på Hardangervidda. Bruken av **2** er i sammenheng med organ- eller benmargstransplantasjoner. Funksjonen til ciklosporin er å dempe immunrespons, som hindrer at kroppen avviser transplantasjonen⁸.

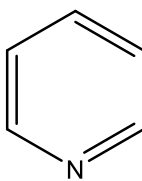
Tilgjengeligheten til naturproduktene er ofte begrenset på basis av at de produseres i svært små mengder. Et stort fokus for en organisk kjemiker er og finne tids- og kostnadseffektive synteseveier for samfunnsnyttige forbindelser.

1.2 Alkaloider

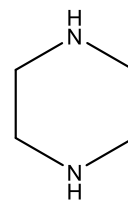
Nitrogeninneholdende naturprodukter klassifiseres som alkaloider, hvor nitrogenet refereres til som heteroatom. En vanlig forekomst av alkaloider er aminer, som er molekyler og funksjonelle grupper som inneholder et basisk nitrogenatom med et ledig elektronpar. Det er fra den basiske egenskapen alkaloider får navnet sitt. Alkaloider kan også forekomme som amider, iminer og nitriler for å nevne noen lineære varianter. Nitrogenatom kan også være en del av et syklisk system, kalt heterosyklisk. For å klassifiseres som heterosyklisk må minst to forskjellige grunnstoff være til stede i ringen⁹. I Figur 2 er en oversikt over vanlige nitrogenheterosyklisk.



3



4

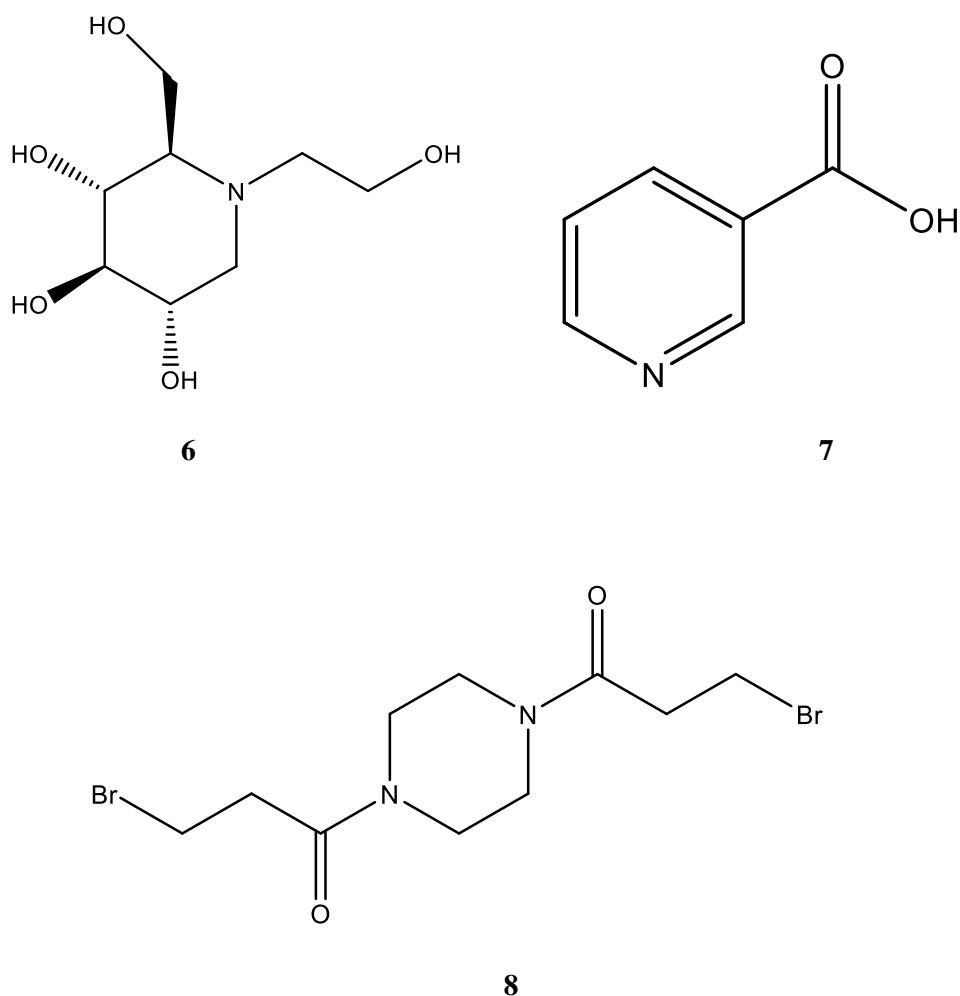


5 Figur 2.

Strukturen til forbindelsene 3-5, henholdsvis piperidin, pyridin og piperazin¹⁰.

Sykdommer og lidelser som affekterer sentralnervesystemet (CNS) er en enorm byrde på de det gjelder. Det kan være neurodegenerative sykdommer som Alzheimers, multipel sklerose eller Parkinsons¹¹. Studier har vist at nevrologiske lidelser er ledende årsak til antall uførejusterte leveår, og på andre plass på pallen av globale dødsårsaker¹².

Alkaloider er kjent for å være CNS-aktive. Derfor er de sentrale i behandlingen av sykdommer som påvirker nervesystemet. En analyse utført på databasen til den amerikanske mat- og legemiddeladministrasjonen viser at 59% av alle unike små-molekylære legemidler inneholder en nitrogenring¹⁰. Nitrogeninnholdene heterosyklisk finnes i mange størrelser og former, men de som er hyppigst sett i legemidler er **3**, **4** og **5**¹⁰. Figur 3 viser tre legemidler (6-8) basert på hvert av de tre heterosykliskene i Figur 2.



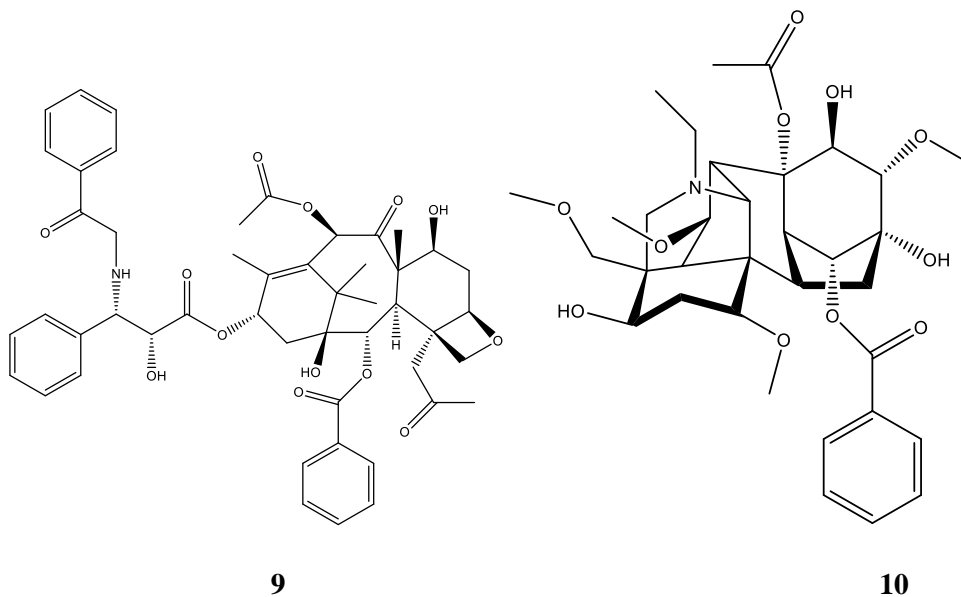
Figur 3. Strukturen til forbindelsene 6-8, henholdsvis miglitol, niacin og pipobroman.

Miglitol er en α -glukosidaseinhibitor som blir brukt av pasienter med type 2 diabetes mellitus. Forbindelsen er et pseudomonosakkarid og fungerer som et antihyperglykemisk middel¹³. Syntesen av iminsukkeret tar utgangspunkt i 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glukopyranose, som må igjennom syv syntesetrinn for å oppnå korrekt stereokjemi. Niacin, også kjent som vitamin B₃, er et essensielt næringsstoff for mennesker. Niacins metabolske rolle er å tillate enzymselektivitet ved å først innarbeides til NAD⁺, som så kan fosforyles til NAD(P)⁺. **7** kan også bidra til kontroll av intracellulær kalsiumsignalisering, som er kritisk for funksjonen til CSN^{15,16}. Niacin har mange matkilder som kjøtt og fisk på bakgrunn av deres høye innhold av tryptofan og nikotinamid, som omsettes til **7** i kroppen¹⁶. Niacin er et relativt enkelt molekyl og har derfor svært mange synteseveier, fra et stort antall utgangsstoff. Et eksempel er den sølvkatalyserte dekarboksyleringen av kinolinsyre¹⁷.

Pipobroman er en piperazinforbindelse, som brukes i behandling av benmargsykdommen polycytemia vera¹⁸. Sykdommen gir en økning av blodceller, spesielt røde blodceller, som gjør blodet tykkere. Dette kan føre til skade på organer, samt til hjerneslag¹⁹. Syntesen av **8** kan gjøres ved å behandle vannfri piperazin med 3-brompropanoylchlorid²⁰. Et mønster **8** er en del av når det gjelder piperazinlegemidler er at nesten samtlige (83%) er disubstituert ved N1- og N4-posisjonen¹⁰.

Anskaffelse av naturprodukter kan enten skje ved syntese eller ved å isoleres fra naturen. Forbindelser kan hentes fra naturressurser gitt at det enkelt kan isoleres og opprinnelsen til stoffet ikke er i en fredet art eller organisme. Om tilgangen til naturproduktet er begrenset eller forbudt, kan syntese være en mulighet for å få tilgang til forbindelsen. Det er derimot ikke alle forbindelser som kan syntetiseres. Noen forbindelser har for kompleks struktur for at det skal lønne seg å syntetiseres, og noen strukturer er så utfordrende at en syntese ennå ikke har blitt gjennomført.

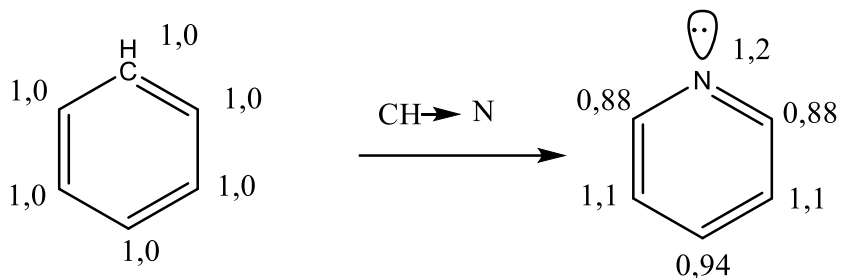
Figur 4 viser strukturene til paclitaxel (**9**) og akonitin (**10**). Forbindelsene **9** og **10** har begge intrikate ringstrukturer, som gjør syntesene desto vanskeligere. Totalsyntesen til paclitaxel er mulig, og ble først gjennomført av Holton et. al. i 1995²¹. Den komplekse strukturen til forbindelsen gjør en totalsyntese ineffektiv, både med tanke på tid og ressurser. Med naturprodukter som dette blir en semisyntetisk tilnærming det beste²². Forbindelse **9** kan også ekstraheres fra treet stillehavsbarlind²³. Akonitin (**10**) representerer en liten gruppe naturprodukter, hvor strukturen er godt kjent, men ingen totalsyntese har blitt publisert²⁴. Forbindelsen produseres av hjelmslekta (*Aconitum*), som finnes også i Norge. Plantene i hjelmslekta har vært brukt i tradisjonell kinesisk medisin i århundrer for dens smertestillende og anti-inflammatoriske effekt. Forbindelsen **10** er derimot svært giftig for mennesker med en anslått minste dødelige dose på 1-2mg/kg²⁵. Akonitin er teknisk sett ikke et alkaloid, siden biosyntesen ikke oppstår fra en aminosyre. Forbindelsen har et tertiært amin, og klassifiseres som et diterpenoid alkaloid. Biosynteseveien for akonitin er fremdeles ikke helt kjent.



Figur 4. Strukturen til forbindelsene 9 & 10, henholdsvis paclitaxel og akonitin.

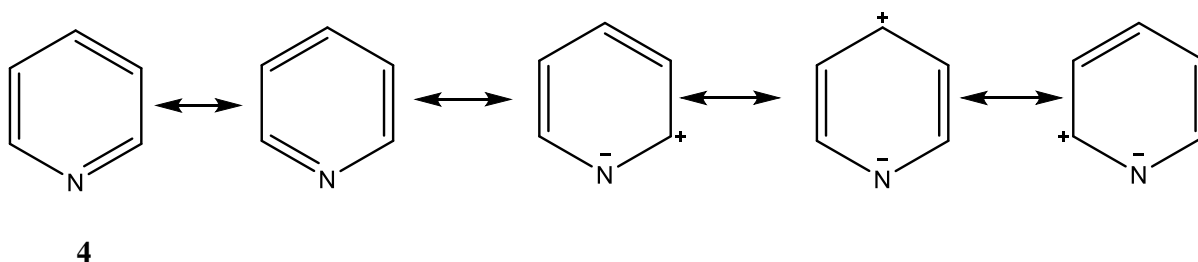
1.3 Sammenligning av benzen og pyridin

Strukturen til pyridin (**4**, Figur 2) er helt analog til benzen, med unntak at en CH er erstattet av et nitrogen. Begge er sykliske, har seks ledd og 6 π -elektroner som gjør at begge innfrir Hückels regel for aromatisitet²⁶. Tilstedeværelsen av nitrogenet gir dog noen viktige forskjeller. Benzen har helt vanlig heksagonal geometri som ikke er i pyridinet, på grunn av heteroatomet. Geometrien i pyridin blir forskjøvet siden karbon-nitrogenbindinger er kortere enn karbon-karbonbindinger²⁷. Pyridin har også det ledige elektronparet til nitrogenatomet. Dette elektronparet, som ligger på utsiden av ringen, er ikke med i π -elektronsystemet som gir pyridinet aromatisitet. Elektronparet er derimot grunnen til den basiske karakteren til pyridin, og for den sterke permanente dipolen i systemet. Dipolen oppstår på bakgrunn av at nitrogen har høyere elektronegativitet enn karbon. Dipolen og elektrontettheten er illustrert i Skjema 1.



Skjema 1. Elektrontetthetsskjema for å vise den induerte dipolen i pyridin som en konsekvens av nitrogenatomet²⁸.

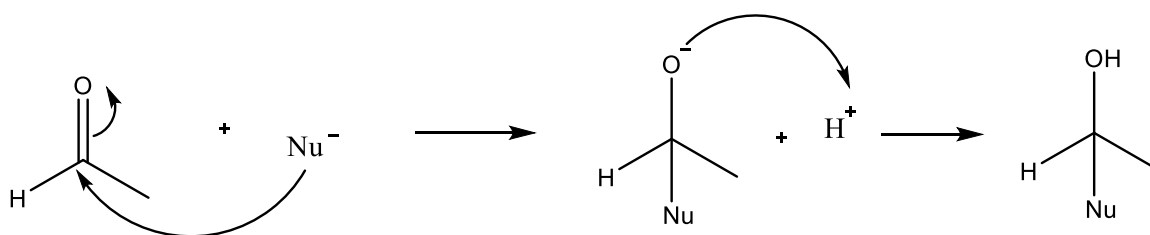
Det elektronegative nitrogenet forårsaker induktiv polarisering, hovedsakelig i σ -bindingssystemet. Polariseringsen som resulterer fra induktive og mesomere effekter er samme retning, mot nitrogenet. Dette gir heteroatomet den permanente dipolen²⁷. En annen konsekvens av dipolen er at det er fraksjonelle positive ladninger på karbonatomene i ringen, hovedsakelig i α - og γ -posisjonene. På grunn av disse positive ladningene blir pyridiner og lignende heterosykler kalt elektronfattige systemer. Slike systemer kan utnyttes i en syntetisk sammenheng, siden de delvis positive karbonene kan utsettes for angrep av nukleofiler eller elektrofiler. Derfor er pyridin interessant og viktig byggestein. Skjema 2 viser strukturen til **4**, med resonansstrukturer som illustrerer den mesomeriske effekten og den skjeve fordelingen av elektroner.



Skjema 2. Pyridin med tilhørende resonansstrukturer. De positive ladningene åpner pyridin opp for nukleofile angrep på forskjellige karboner, avhengig av hvor den positive ladningen sitter.

1.4 Karbonylgruppen – en nyttig elektrofil

Karbonyler er en funksjonell gruppe i kjemi, som har et karbonatom bundet til et oksygenatom med en dobbeltbinding. Nøkkelen til karbonylets status som elektrofil skyldes elektronegativitetsforskjellen mellom oksygen og karbon. Ved samme prinsipp som i pyridinet (Skjema 1), vil bindingen være svært polarisert. Denne forskjellen gjør at oksygenatomet vil ha en delvis negativ ladning, og karbonatomet en delvis positiv ladning. Karbonet i karbonylgruppen blir da et egnet sted for nukleofil addisjon. Under reaksjonen vil π -bindingen mellom karbon og oksygen fjernes, og to nye σ -bindinger dannes. Følgelig, er karbonylgruppen omdannet til den tilsvarende alkoholen. Aldehyder danner sekundære alkoholer, mens ketoner danner tertiære alkoholer. Skjema 3 viser en generell mekanisme for nukleofil addisjonsreaksjon med aldehyd.

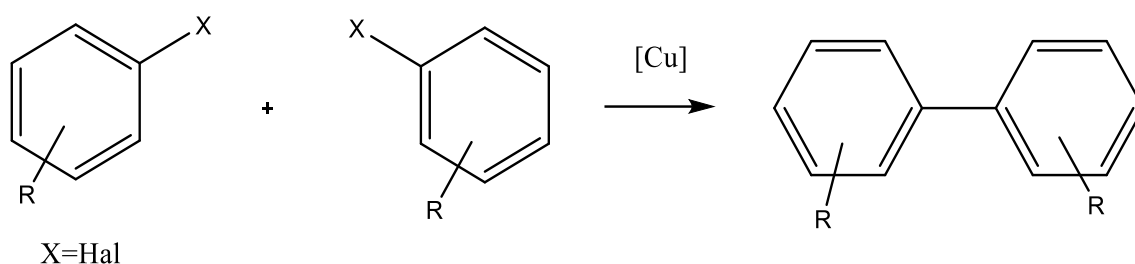


Skjema 3. Skjematisk fremstilling av mekanismen til den generelle nukleofile addisjonsreaksjonen med aldehyd som elektrofil.

1.5 Koblingsreaksjoner

En koblingsreaksjon er det generelle uttrykket for reaksjoner hvor to fragmenter bindes sammen, gjerne ved hjelp av en metallkatalysator. Typiske metaller brukt som katalysatorer er palladium, kobber, jern og nikkel²⁹⁻³². For å gi en pekepinn på hvor viktige denne typen reaksjoner er så fikk Richard Heck, Ei-ichi Negishi og Akira Suzuki Nobelprisen i kjemi i 2010 for deres arbeid på palladium-katalyserte dannelsen av karbon-karbonbindinger²⁹. Koblingsreaksjoner har vært kjent i godt over et hundre år³⁰, og kommer i svært mange

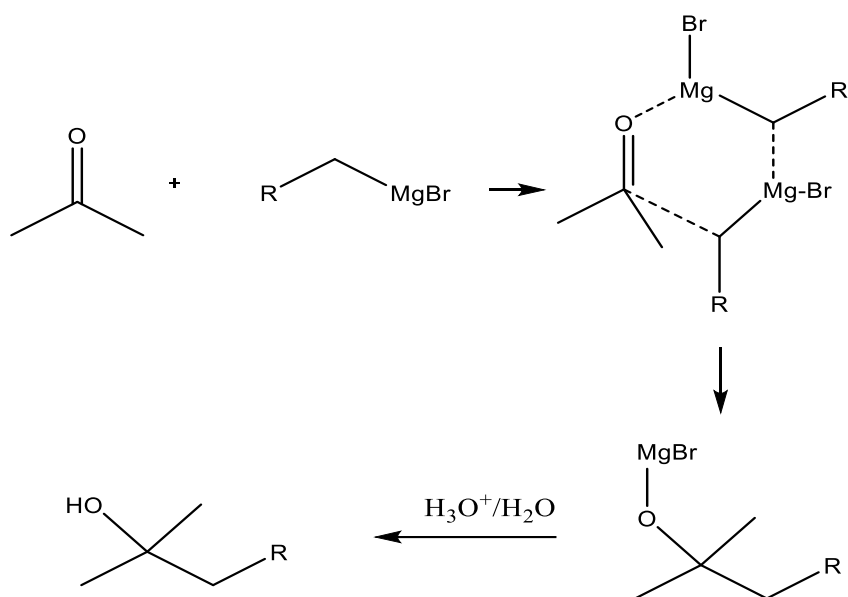
varianter. Generelt sett kan koblingsreaksjoner deles i to grupper: Heterokoblinger; hvor to forskjellige fragmenter kombineres. Den andre er homokoblinger, hvor to like deler bindes til hverandre og danner et symmetrisk produkt. I 1901 presenterte Ullmann & Bielecki deres funn av kobberkatalysert dannelse av aryl-aryl-bindinger. Kobber er innskuddsmetallet som er blitt lengst brukt i biarylisk syntese, og er enda i bruk. Prinsippet for Ullman-reaksjonen er å behandle arylhalider med kobberpulver³³. En skisse av reaksjonen er vist i Skjema 4.



Skjema 4. Enkel skisse av Ullmann-reaksjonen. Reaksjonen er en homokobling av arylhalider med kobber som katalysator³⁰.

Dannelsen av C-C-bindinger i organisk kjemi kan kanskje sies å være den viktigste. En tidløs klassiker er den organometalliske koblingsreaksjonen Grignard-reaksjonen. Victor Grignard fikk Nobelprisen i 1912 for sitt arbeid på denne reaksjonen, som ble publisert i 1900³⁴.

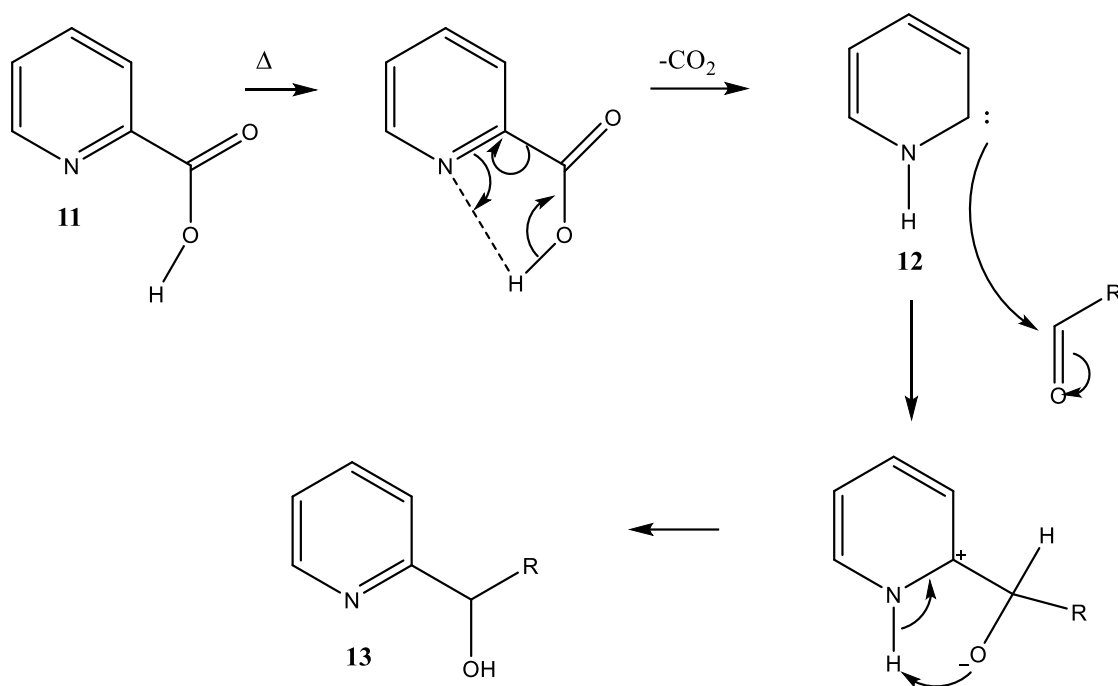
Konseptet bak reaksjonen er at en karbonylgruppe, enten et keton eller aldehyd, tilføres Grignard-reagenset. De mest brukte organometalliske reagensene de siste hundre årene er sannsynligvis Grignard-reagenser. De er enkle å lage, og svært anvendelige. Forbindelsene skrives som oftest på den generelle formelen RMgX og kommer i vannfrie eterbaserte løsemidler. R er en organisk gruppe, typisk aryl eller alkyl, og X er et halogen. Mekanismen for reaksjonen er basert på at karbonet bundet til magnesium fungerer som en nukleofil som beskrevet i Skjema 3. Vanligvis vil en Grignard-reaksjon gå igjennom et seksleddet syklisk mellomprodukt³⁵, vist i Skjema 5. Grignard-reaksjonen er et eksempel på en krysskoblingsreaksjon som går uten katalysator, siden metallet i reaksjonen er en reaktant.



Skjema 5. Generell mekanisme for Grignard-reaksjonen. Nukleofilt angrep utføres av karbonet i organometallet, hvor reaksjonen så går via et seksleddet intermedia, og ender opp som en tertiær alkohol³⁴.

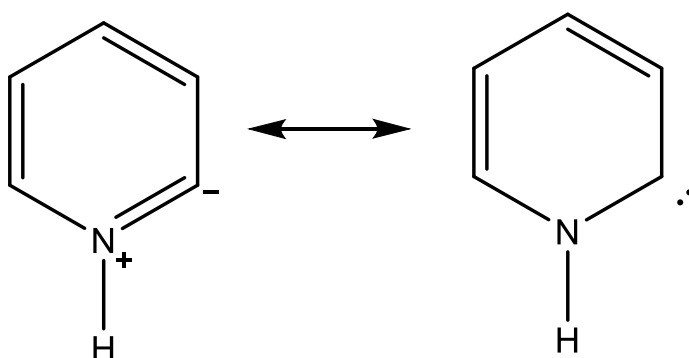
1.6 Hammick-Reaksjonen

Hammick-reaksjonen er en koblingsreaksjon, som i likhet med Grignard, går uten katalysator. Basis for reaksjonen er at 2-pikolinsyre (**11**) undergår termisk dekarboksylering i nærvær av en karbonylforbindelse³⁶. Produktet av reaksjonen er 2-pyridyl-karbinoler³⁷. Mekanismen for reaksjonen er vist i Skjema 6. Omfanget til Hammick-reaksjonens omfang er i stor del begrenset til dekarboksylerende syrer hvor karboksylgruppen er i α -posisjon til nitrogenet, slik som i **11**. Kinolinsyre og isokinolinsyre er også egnede utgangsstoffer for Hammick-reaksjonen. Kurt Mislow publiserte i 1947 at isonikotinsyre vil også kunne inngå i Hammick-reaksjonen. Skjema 1 viser hvorfor det akkurat er forbindelser med syregruppen i α - og γ -posisjon som gir positive utfall. Det er takket være den lave elektrontettheten ved de karbonene. Noe som også tilsier at en β -pyridinsyre som nikotinsyre sannsynligvis vil gi skuffende resultater.



Skjema 6. Mekanisme for Hammick-reaksjonen, en ikke-katalytisk koblingsreaksjon. Først vil 2-pikolinsyre (**11**) undergå termisk dekarboksylering, for å så angripe en sterk elektrofil i form av en karbonylgruppe. Produktet gir 2-pyridyl-karbinoler^{37,38}.

Skjema 6 viser også mekanismen for den termiske dekarboksyleringen til 2-pikolinsyre. Karboksylsyregruppa vil spontant falle av under oppvarming, som gir «Hammick-intermediatet» (**12**) og fri $\text{CO}_2(\text{g})$. Karbenet **12** kan også foreligge som et azametin-ylid, kalt pyridin-2-yliden³⁹. Skjema 7 viser strukturen til de to formene av **12**.

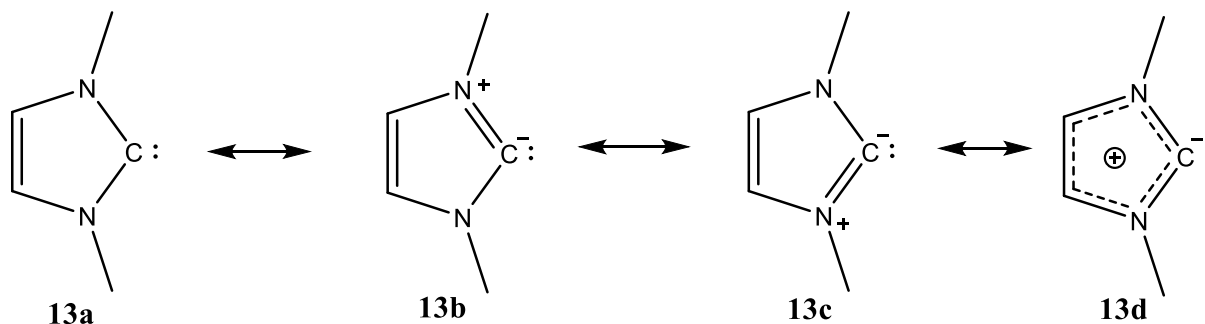


Skjema 6. Struktur av pyridin-2-yliden, også referert til som Hammick-intermediat³⁹.

1.7 Karbener

Karbener er en ettertraktet ressurs i syntetisk kjemi, og spiller en stor rolle som forbigående mellomprodukter. Mangelen på elektroner ved karbonet imponerende reaktivitet. Karbonet vil

også ha elektrofil karakter hvis substituentene ikke er elektrondonorer. Skjema 7 viser hvordan donorgrupper vil håndheve nukleofil karakter ved karbensenteret, med 1,3-dimetylimidazol-2-yliden (**13a-d**) som utgangspunkt⁴⁰. Dette karbenet er en interessant forbindelse, og er en byggestein i for eksempel en ruthenium-basert alken-metatasekatalysator⁴¹.

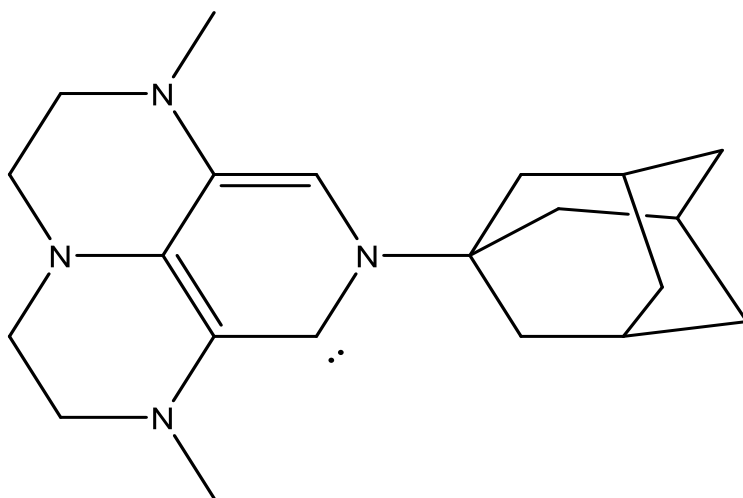


Skjema 7. Skjematisk oppsett av resonansstrukturene som forsikrer nukleofilitet ved karbensenteret.

Karbener ble først postulert av Eduard Buchner i 1903, med hans arbeid i syklopropaneringen av etyl-diazoacetat med toluen⁴². I 1954 ble den syntetiske nytten til karbener oppdaget, når Doering og Hoffmann beviste at diklorkarbenet kan dannes av kloroform. Dette karbenet kan adderes til en rekke alkener for å danne syklopropanderivater⁴³. Et stort problem rundt karbener er deres stabilitet. De er svært sensitive på grunn av deres elektroniske interaksjoner med substituentene. I løpet av første del av 1960, viste Hans-Werner Wanzlick at stabiliteten til karbenene kunne forsterkes med amino-substituent⁴⁴. Etter nesten tretti år med forskning på aminokarbener, kunne Arduengo et.al. i 1991 rapportere isolering, syntese og struktur til det første krystallinske karbenet, 1,3-di-1-adamantyl-imidazol-2-yliden⁴⁵.

Gjennom alt det sterke arbeidet gjort på karbener i løpet av 1900-tallet, ble Hammicks postulat om pyridin-2-yliden for det meste oversett. Frem til 1996 når Lavorato et.al. publiserte sine beviser på at **12** er stabil, selv kun på en mikrosekunds tidsskala⁴⁶. Dette beviset legger grunnlag for å undersøke isoleringen av pyridin-2-ylidenet. i 2008 publiserte Hollóczki og Nyulászi et beregningsmessig arbeid som viser at stabiliteten til karbenet påvirkes av store grupper, som for eksempel adamantyl-gruppen. Denne rigide substituenten holder nitrogenet plant, som aktiverer en effektiv π -overlapp³⁹. Ved å substituere karbonatomene i ringen med π -elektrondonerende grupper, som $-NR_2$, vil stabilitet øke

ytterligere³⁹. I Figur 5 vises strukturen til **14** (2,3,5,6-Tetrahydro-1,6-dimetyl-8-trisyklo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl-1*H*,4*H*-1,3a,6,8-tetraazafenalen-7(8*H*)-yliden), som har indikasjoner på høyere stabilitet enn det allerede syntetiserte og termisk stabile karbenet **13**³⁹.



14

Figur 5. Strukturen til karbenet **14**, en forbindelse beregnet med stabil enn allerede syntetiserte og termisk stabile karbener. Forbindelsen har Hammick-intermediatet **12** som utgangspunkt.

1.8 Bürgi-Dunitz-banen

Nukleofile angrep på π -bindingen til en karbonylisk forbindelse er godt kjent for å komme inn ovenfra eller nedenfra planet til dobbeltbindingen, og ikke ned aksen til p_z -orbitalen (**15**). Sannsynligvis er dette for å tilrettelegge overlapp mellom det ledige elektronparet i nukleofilen og antibindingsorbitalen til karbonylgruppen⁴⁷. Dette er den energisk mest gunstige banen, som kalles Bürgi-Dunitz-banen, oppkalt etter Hans-Beat Bürgi og Jack D. Dunitz⁴⁸. Gjennom undersøkning av et stort antall røntgenbilder av krystallstrukturer, kunne Bürgi og Dunitz dedusere at vinkelen θ i overgangsstrukturen (**16**) i et nukleofilt angrep er stump⁴⁹. Typisk størrelse på vinkelen typisk nært 107° ⁵⁰. Figur 6 viser **15** og **16**, som illustrerer henholdsvis orbitalen og vinkelen i overgangsstrukturen⁵¹.



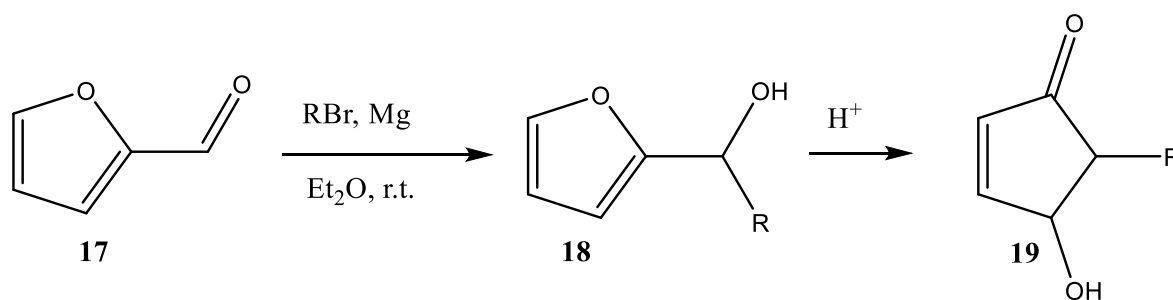
Figur 6. Illustrasjon av **15** og **16**, som viser Bürgi-Dunitz-bane, den energisk mest gunstige vinkelen for å utføre nukleofile angrep på karbonyler.

Stort sett er vinklene Θ ikke spisse, men de kan være det.. I løpet av reaksjonen vil både Θ og θ være stumpe, fordi karbonatomet i karbonylgruppa endres fra trigonal til tetraedrisk struktur. Essensen i Bürgi-Dunitz-banen er at θ skal være noe større enn Θ . For dette er det flere grunner. En av de er at det tetraedriske intermedietet **16** vil ha en stor frastøtning mellom ladningen som utvikles på oksygenatomet og ladning på nukleofilen. Spesielt når basis er på et sterkt elektronegativt atom⁵¹.

Forskning på Bürgi-Dunitz-banen er utført på mange mindre forbindelser, alt fra kloroform til metadon⁵². Også i proteiner vises Bürgi-Dunitz-effekten. Fufezan et.al. rapporterte at Bürgi-Dunitz-interaksjoner er en viktig bidragsyter for stabilitet i proteinstruktur⁵³.

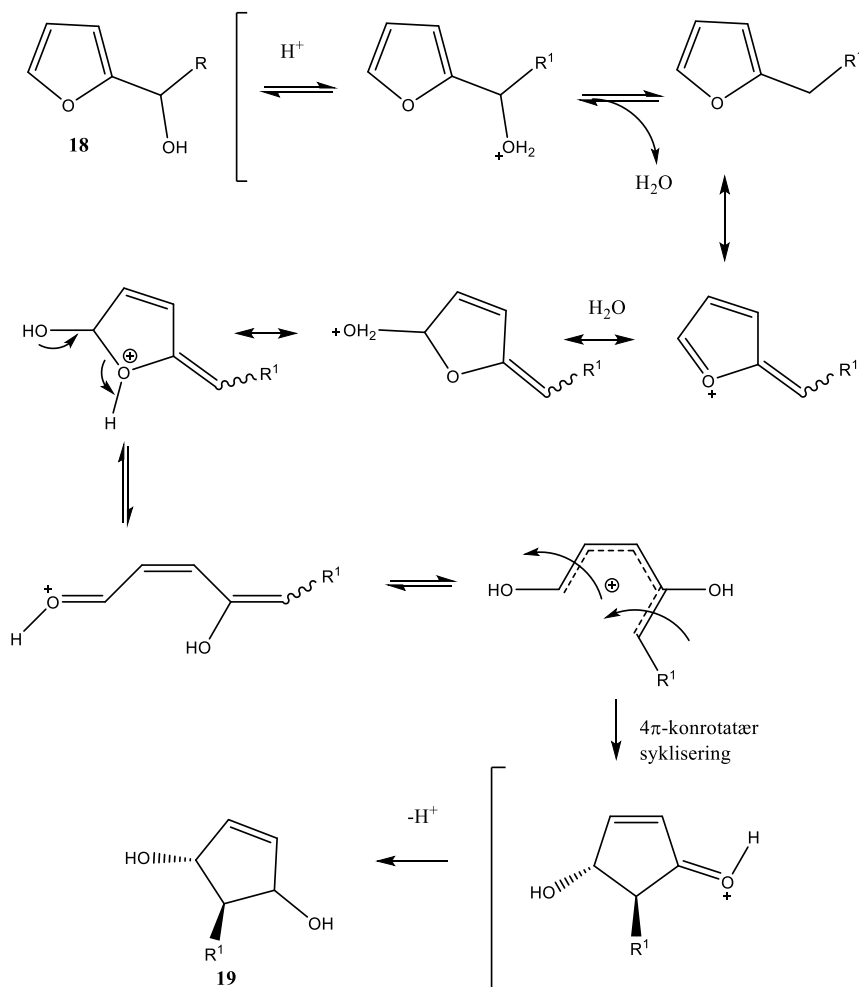
1.9 Piancatelli-omleiringen

Under et prosjekt for å undersøke reaktiviteten til heterosykliske steroider, behandlet Piancatelli et.al. furfural (**17**) med en Grignard-reaksjon. Da observerte de den syrekatalyserte omleiringen av 2-furylkarbinol (**18**) til 4-hydroksisyklopent-2-enon (**19**)⁵⁴. Reaksjonen produserer interessante forbindelser som kan være en forløper i prostaglandinsyntese. Skjema 8 viser den første observerte Piancatelli-reaksjonen.



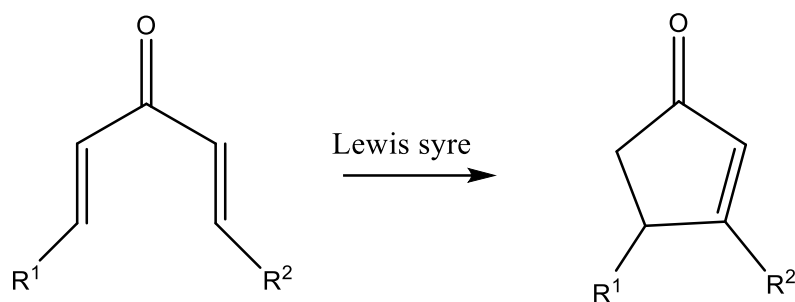
Skjema 8. Oversikt over Piancatelli-omleiringen. Furfural ble utsatt for Grignard-reaksjon for å så undergå syrekatalysert hydrolyse for å oppnå en molekylær omleiring.

Mekanismen bak omleiringen er foreslått å være en 4π -elektrosyklisering. Trinnene i reaksjon anslås å være en kaskade som kulminerer i ringlukkingen av et pentadienyl-kation, men det er ikke publisert en bevist mekanisme. I den anslåtte mekanismen vil dannelsen av karbokationet være på grunn av en protonering-dehydrerings-sekvens. Dette resulterer i trans-4-hydroksi-5-substituert-syklopent-2-enon. Skjema 9 viser den anslåtte mekanismen for reaksjonen⁵⁶.



Skjema 9. Gjennomgang av den foreslåtte mekanismen bak Piancatelli-omleiringen.

Produktene fra denne omleiringen er analoge til de fra Nazarov-syklisering⁵⁵. I likhet til Piancatelli-omleiringen, undergår også Nazarov-syklisering en konrotatær 4π -elektrosyklisering, diktert av Woodward-Hoffman-reglene. Prinsippet til denne reaksjonen er syntesen av syklopentenanoner fra divinyliske ketoner, med en Lewis syre som katalysator⁵⁷. Skjema 10 viser den generelle reaksjonen til Nazarov-syklisering.



Skjema 11. Oversikt over Nazarov-sykliseringen på generell form. Syredrevet reaksjon som sykliserer divinylliske ketoner til syklopentenoner.

1.10 Oksidasjon av 2-pyridylkarbinol.

Karbinoler, som for eksempel produktene fra Hammick-reaksjonen, kan oksideres til ketoner. Brown og Shambhu publiserte i 1971 deres vellykkede forsøk på å oksidere 2-pyridylkarbinoler til ketoner ved bruk av en kromsyreløsning³⁷. Milde oksidasjonsmidler er ønskelige for å oksidere opp til aldehyder og ketoner. Dess og Martin utviklet i 1983 en mild, selektiv oksidant, som har fått navnet Dess-Martin periodinan (DMP)⁵⁸. Forbindelsen er en mye brukt oksidant, både på grunn av dens kjemoselektivitet og dens anvendelighet. DMP kan oksidere alkoholer uten å påvirke furaner, vinylliske etere og sekundære aminer⁵⁹. I tillegg virker DMP under milde betingelser og har kort reaksjonstid⁶⁰, noe som gir forbindelsen en fordel ovenfor kromsyreløsninger. DMP produserer to ekvivalenter eddiksyre per reaksjon, derfor bør man tilsette en buffer om man har syrelabile forbindelser.

Sheldon et. al. publiserte i 2001 deres suksess med å bruke en kombinasjon av ruthenium ($\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$) og TEMPO som katalytisk system. Med >99% selektivitet ved aerob oksidasjon av alifatiske alkoholer, er dette en svært reaktiv katalysator. Men med forsøk på alkoholer med heteroatomer (N, O, S) til stede, ble det ingen reaksjon⁶¹. Metallkatalysatorer deaktiveres lett av heteroatomer på grunn av sterk koordinering.

Tang et.al. publiserte en selvforfremmende vanadiumkatalysator for oksidasjon av pyridinmetanol ved hjelp av molekylært oksygen⁶². Denne katalysatoren lar karbinolen fungere både som substrat og ligand. Ved at nitrogenatomet i pyridinringen *in situ*

koordineres til vanadiumkjernen, så promoterer oksidasjonen av 2-pyridinmetanol av seg selv.

1.11 Mål og bakgrunn for oppgaven

Hensikten med denne oppgaven var å undersøke noen nye aspekter ved Hammick-reaksjonen. Å gjennomføre en masse reaksjoner med forskjellige reagenser er gjort for å se på hvilke forbindelser som vil gjennomføre koblingen med den dekarboksylerte 2-pikolinsyren. Ved å bruke samme nukleofil, kan det oppstå mønstre i hvilke elektrofiler som vil reagere og hvilke som gir negative resultater. Utbytter skal sammenlignes for å se etter mønstre tilsvarende som med karbonylene. Det ble også undersøkt om reaksjonen kan ta plass uten løsemidler, med spesiell tanke på de krystallinske karbonylene som ble brukt.

Produktene av Hammick-reaksjonen **13** er interessante forbindelser med store potensialer, alt ut ifra hvilke elektrofiler som benyttes. Antall unike forbindelser vil gi et anslag for reaksjonens anvendelighet. Eventuelle mangler i reaksjonen vil undersøkes og så diskuteres

2. Resultater og diskusjon.

2.1 Hammick-reaksjon med alkylsubstituerte karbonyler

Det ble forsøkt totalt åtte alkylsubstituerte karbonyler i løpet av dette arbeidet. De utvalgte forbindelsene var et lineært aldehyd, fire sykliske ketoner, to bisykliske ketoner og et monosakkarid. Seks av de ga vellykkede reaksjoner, og resulterte i produktene **21**, **32**, **33**, **34**, **36** og **37**.

Alle de fire sykliske ketonene ga positive resultater. Det kommer frem at i dette arbeidet har størrelsen på ringen ingen påvirkning på utfallet av reaksjonen. Det ble dog kun testet tre ulike størrelser, med syklopentanon, sykloheksanon og sykloheptanon. Derimot er der vesentlig forskjell i utbytter. Reaksjonen med syklopentanon (produkt **32**) ga et utbytte på 19%, mens med sykloheptanon (produkt **34**) var utbyttet kun 7%. Siden alle parameterne for reaksjonene var like, er det sannsynlig at størrelsen til sykloheptanon kan ha bydd på steriske utfordringer under reaksjonsforløpet. Det fjerde sykliske ketonet forsøkt var menton. Menton kunne bydd på steriske hindringer, da forbindelsen har en isopropylgruppe i α -posisjon til ketonet, men spektrale data kunne vise at forsøket var vellykket.

Forbindelse **21** ble syntetisert ved å bruke heptanal som reagens, og er eneste vellykkede reaksjon med et helt lineært molekyl. Monosakkaridet D-fruktose forekommer som en åpen ring som vil være et lineært molekyl. Forsøket med D-fruktose ble forsøkt både med og uten p-cymen som løsemiddel, men det ble ingen reaksjon i noen av forsøkene. Sukkeret gikk svart, og har sannsynligvis denaturert på grunn av den høye temperaturen nødvendig for reaksjonen. NMR-spektra viste ingen Hammick-reaksjon var fullført.

De bisykliske ketonene forsøkt i arbeidet var kamfer og dens analog norkamfer.

Forbindelsene ble valgt på grunn av deres interessante karbonskjelett, norbornan, som er en analog av norbornen. Sistnevnte inngår i Catellani-reaksjonen⁶⁴. Forsøket med kamfer ble forsøkt flere ganger, med og uten p-cymen som løsemiddel. Alle forsøkene hadde negative resultater, ettersom NMR-spektra viste ingen topper. Etter kamfer-forsøkene gikk i vasken, ble norkamfer bestilt for å undersøke om det bisykliske ketonet kunne undergå Hammick-reaksjonen. Første forsøk ble gjennomført som en smelte, og ga ingen Hammick-produkter. Etter endt reaksjon var hvite krystaller å finne, ved fravær av løsemidler, som et bevis på 2-pikolinsyres evne til sublimering. Ved å benytte p-cymen, viste NMR-spektra at forbindelse **37** var et faktum. Ved positivt resultat fra norkamfer-reaksjonen og negativt i dens analog

kamfer, er det høyst sannsynlig at de tre metylgruppene på kamfer saboterer for en gjennomført koblingsreaksjon.

2.2 Hammick-reaksjon med benzylsubstituerte karbonyler

Halvparten av de forsøkte forbindelsene benyttet i dette arbeidet har en benzenring i α -posisjon til den elektrofile gruppa i molekylet. Substituentene på benzenringen varierer i stor grad. Antall substituentene varierer fra null til tre.

2.2.1 Usubstituert benzenring

Det ble forsøkt å lage tre Hammick-produkter med usubstituerte benzenringer i α -posisjon til en karbonylgruppe. To ble vellykkede, og produserte forbindelsene **25** og **39**. Reaksjonene ga utbytter i toppsjiktet i dette arbeidet, henholdsvis 23 og 24 %. Den mislykkede reaksjonen hadde benzofenon som reaktant, et dibenzylisk keton. Det er et stort og klumpete molekyl, så steriske hindringer er nok en gang relevante i forklaringen på hvorfor reaksjonen ikke gikk. Denne påstanden svekkes derimot noe da vellykkede forsøk med benzofenon har blitt publisert^{36,38}. De har derimot brukt isonikotinsyre, også kalt 4-pikolinsyre, som har karbonylgruppen i para-posisjon til nitrogenet.

2.2.2 Hydroksisubstituert benzenring

Etter Hammick-reaksjon med benzaldehyd for å få **25** var en suksess, ble det aktuelt å prøve med de monosubstituerte forbindelsene salisylaldehyd og 4-hydroksibenzaldehyd. Forsøkene ga positive resultater, da begge de ønskede produktene **24** og **26** ble påvist av NMR. Utbyttene fra reaksjonene er derimot lave på henholdsvis 5 og 9%. Øyeblikkelig er det lett å legge skylden på OH-gruppene for nedsatt reaktivitet i karbonylgruppen. Dette kan skyldes at hydroksylgruppen virker elektrondonerende når den er plassert på et umettet karbon, som den er i begge tilfeller her. Det frie elektronparet på oksygenet kan delokaliseres inn i π -systemet og øke elektrontettheten. Elektrondonerende grupper i nærheten av karbonylgruppen vil gjøre den mer negativ og dermed mindre reaktiv. Etter å ha testet 2- og 4-hydroksibenzaldehyd, kunne det vært interessant å undersøke hvilket utbytte en hydroksylgruppe i meta-posisjon ville gi. Dessverre var ikke 3-hydroksibenzaldehyd tilgjengelig på laboratoriet.

Isovanillin, en analog av 3-hydroksibenzaldehyd, var derimot tilgjengelig. NMR-spektra kunne vise at produktet **27** ble syntetisert, men også her med lavt utbytte, på 8%. I dette

molekylet vil også elektrontettheten i π -systemet øke, da metoksigruppen i para-posisjon er elektrondonerende etter Hammett-ligningen⁶⁵.

2.2.3 Metoksisubstituert benzenring

I prosjektet ble benzaldehyder med både en, to og tre metoksigruyper undersøkt om de ville undergå en Hammick-reaksjon. Først ut var *p*-anisaldehyd, som ga det ønskede produktet **20**. Forsøket hadde utbytte på 25%, som var det høyeste målte av alle forsøk. Noe som kan virke underlig, siden $-\text{OCH}_3$ i *p*-posisjon er vist til å være elektrondonerende, som igjen vil svekke karbonylens reaktivitet. Her hadde det vært interessant og testet alle tre monosubstituerte benzaldehyd med en metoksigruppe i hver posisjon.

Produktene **28** (13% utbytte), **29** (5% utbytte) og **30** (23%) ble også vellykket syntetiserte, med gode sprik i utbytter. Å skulle gi en definitiv forklaring basert på kun én parallell av hver kan være unøyaktig. Men med Hammett-ligningen, kan forskjellen på utbytter mellom **29** og **30** gis en forklaring. Om metoksigruppen er elektrontiltrekkende i *meta*, gir det mening at **30** ser et godt utbytte, da den har en metoksi i begge *m*-posisjoner. Forbindelse **29** derimot har en metoksi i *orto*, *meta* og *para*. På grunn av sterisk effekt har Hammett-ligningen begrensninger på å forutsi reaktiviteten til karbonylen med substituenten i *orto*-posisjon. Likevel kan en anta at en metoksigruppe i *orto* kan ha samme påvirkning som i *para*, som fører til forhøyet elektrontetthet i systemet, og senket reaktivitet for karbonylgruppen.

Karbonylen i forbindelsen piperonal sitter ikke på en metoksisubstituert benzenring, den er derimot på en benzodioksol. At piperonal og 3,4-dimetoksibenzaldehyd (reaktant som ga **28**) har tilnærmet lik reaktivitet på deres karbonyl er ikke usannsynlig. Hammick-reaksjon med piperonal ga produkt **23** med 12% utbytte, 1% endring fra **28**. Dette kan bety at elektrontettheten i π -systemet er relativt likt med to metoksigruyper eller en dioksol.

2.2.4 Halosubstituert benzenring

Halogensubstituerte forbindelser er av stor interesse, spesielt med tanke på veien videre. Halogener har høy elektronegativitet, og gjør de til gode forlatende grupper. Dette åpner mange muligheter for videre forsøk. De vellykkede forbindelsene **31** og **38** har henholdsvis brom og jod substituert i *orto*-posisjon på benzenringen. Her var tanken at disse forbindelsene

kunne undergå en oksidativ koblingsreaksjon i et separat forsøk, etter Hammick-reaksjon var utført. Dette ble det ikke tid til. En di-halosubstituert analog av benzaldehyd, 2,3-difluoro-4-metoksibenzaldehyd, ble forsøkt to ganger, men ifølge NMR-spektra var der ingen gjennomført Hammick-reaksjon. Fluor er noe elektrontiltrekkende i *meta*-posisjon, men annulleres av metoksigruppen i *para*-posisjon. Årsaken til mislykket reaksjon i dette tilfelle kan ligge ved den steriske effekten fra de to fluormolekylene, eventuelt nedsatt reaktivitet i karbonylgruppen. Utbyttene på 15% for **31** og 13% for **38** kan tyde på at brom og jod i *orto*-posisjon har lik påvirkning på karbonylets reaktivitet.

2.2.5 Mislykkede forsøk med substituerte benzenringer

Det ble gjennomført reaksjoner med metylgallat og metyl 4-formylbenzoat, for å undersøke om Hammick kan gjennomføres med en ester som karbonyl eller substituent. Basert på dette arbeid, så kan de ikke det, da NMR-spektra viste ingenting etter endt opparbeiding. At metylgallat skulle utføre et nukleofilt angrep var ambisiøst, ettersom metoksigruppen på karbonylgruppen har et ledig elektronpar som kan overlape karbonylens π -binding. En tioester derimot, kunne vært av interesse å utforske.

Et annet mislykket forsøk var med metyl 4-formylbenzoat. Nøyaktig hvorfor denne ikke gikk er vanskelig å si, det kan ha vært de to karbonylene ødelegger for hverandre.

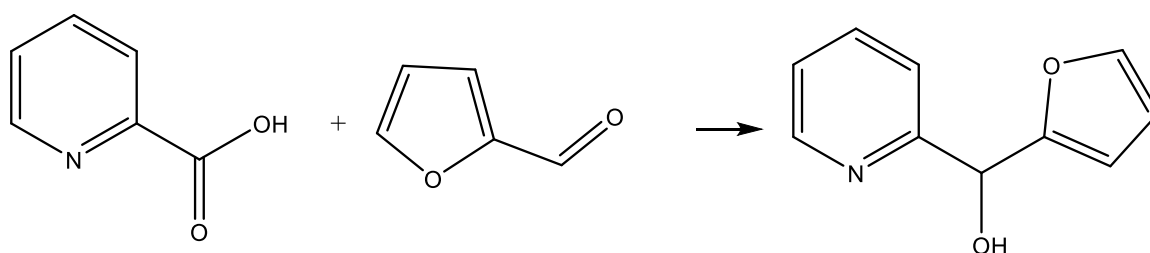
Nitrogruppen er en elektrontiltrekkende gruppe, som da senker elektrontettheten i systemet. Med dette som basis, burde 4-nitrobenzaldehyd ikke ha problemer med å undergå Hammick-reaksjonen med 2-pikolinsyre. Likevel viste spektrale data at reaksjonen ikke var vellykket. Hva som gikk galt, er usikkert.

2.3 Hammick-reaksjon med α,β -umetta karbonylgruppe

Om en dobbeltbinding i α,β -posisjon i forhold til en karbonyl var et interessant motiv med tanke på Hammick-produkter. De utvalgte karbonylforbindelsene å undersøke var α -jonon, kanelaldehyd og 2-sykloheksen-1-on. Etter opparbeidinger kunne spektrale data vise at kun sistnevnte undergikk Hammick-reaksjon, og dannet produkt **35** med 14% utbytte. Hvorfor kun en av de tre enonene ville reagere er uvisst. Kanelaldehyds negative resultat var noe overraskende, så forsøket ble repetert to ganger, da også uten hell. Forbindelsen har ingen substituenten til å skape steriske hindringer. Det kan skyldes at alkenet påvirker reaktiviteten til karbonylgruppen, da alkener er elektronrike og kan donere elektroner via resonans. Sterisk effekt var antageligvis et ekstra problem for α -jonon. Gjennom dette prosjektet har ingen motiver med metylgrupper på en ring vært vellykkede.

2.4 Hammick-reaksjon med furfural

Furfural (**17**) er furanring med en aldehydgruppe substituert i 2-posisjon. Forbindelsen ble reagert med 2-pikolinsyre, og skjema 12 viser reaksjon og produkt fra en Hammick-reaksjon mellom reaktantene:



Skjema 12: Produktet en vellykket Hammick-reaksjon mellom 2-pikolinsyre (**11**) og furfural (**17**) angivelig ville gi.

Produktet vist i skjema 12 var derimot ikke det NMR-spektra viste. Med manglende karakteristisk topp for OH i $^1\text{H-NMR}$ -spekteret, og en tydelig karbonyltopp i $^{13}\text{C-NMR}$ -spekteret tyder det på at produktet fra forsøket er **22**. Produktet i Skjema 12 en analog av **18**, mellomproduktet i Piancatelli-omleiringen vist i Skjema 8. Her har antageligvis skjedd en

kaskadereaksjon hvor Hammick-produktet vist over har undergått mekanismen vist i Skjema 9 for å danne **22**.

Produktene fra Piancatelli-omleiringer kalles 2-furylkarbinoler og har en hydroksigruppe i 4-posisjon, noe forbindelse **22** ikke ser ut til å ha. Basert på spektrale data, som det at $^1\text{H-NMR}$ mangler en topp for OH, og $^{13}\text{C-NMR}$ ikke har noen topper som kan representere en metylengruppe, hverken med eller uten en hydroksigruppe. Antageligvis har hydroksigruppen blitt spaltet av og den andre dobbeltbindingen i furanringen har gjenoppstått. Hvorfor hydroksigruppen har spaltet av er usikkert.

Resultatet av dette forsøket er unikt i denne oppgaven. Ingen andre Hammick-produkter har reagert videre etter endt kobling. Om produktet i Skjema 12 dannes er likevel ikke helt sikkert, og hvis det dannes, hvor lenge varer det. Kanskje kan det stabiliseres ved hjelp av substituenten. En studie på mekanismen hadde vært interessant å gjennomføre. I et annet arbeidet ville det vært interessant å undersøke en Hammick-reaksjon mellom **11** og **22**.

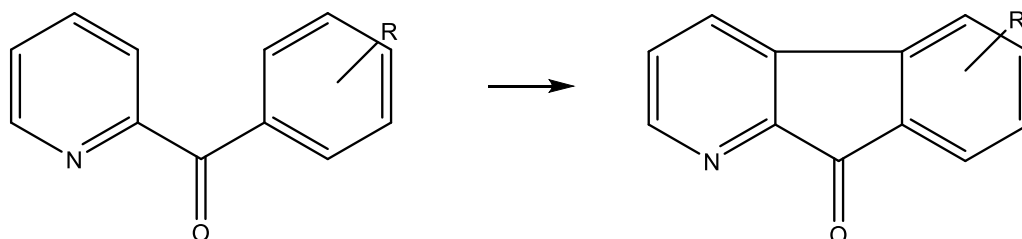
2.5 Diverse mislykkede Hammick-reaksjoner

De fire siste reaksjonene ble gjennomført med noe optimistiske forbindelser. 2-pikolinsyre ble forsøkt reagert med laktonene kumarin og undekanoisk γ -lakton, samt dionene 3,4-dimetoksi-3-syklobuten-1,2-dion og benzokinon. Etter opparbeiding og NMR-spektra var tatt opp ble det konkludert at alle reaksjonene var mislykkede. Det har tidligere i arbeidet blitt vist at estere ikke vil undergå Hammick-reaksjonen. Laktoner er ingen unntak. Siden Dzvinchuk og Lozinskii har publisert en vellykket reaksjon mellom 2-pikolinsyre og laktonet 1,4-benzodioksin-2(3H)-on⁶⁶, var det optimisme rundt forsøket med dens analog kumarin. Det ble likevel ingen suksess. Dette kan skyldes at laktonet i kumarin er konjugert. I likhet med enonene som tidligere ble forsøkt, vil nok det gjøre elektrontettheten hos karbonylgruppen for høy. Negativt resultat med undekanoisk γ -lakton var ingen overraskelse, da det har vært lite suksess med laktoner og forbindelser med store, alifatiske sidegrupper.

Forsøk med dioner kunne vært en egen studie. Det er ikke godt å si om de vil reagere og danne et tradisjonelt Hammick-produkt. Potensielt kan en dimer dannes. Hvis usymmetrisk, hvilket keton ville reagert er også interessant. Begge dioner forsøkt i dette arbeidet var symmetriske og ga mislykkede reaksjoner.

2.6 Forsøk på palladiumkatalysert oksidativ kobling på et Hammick-produkt

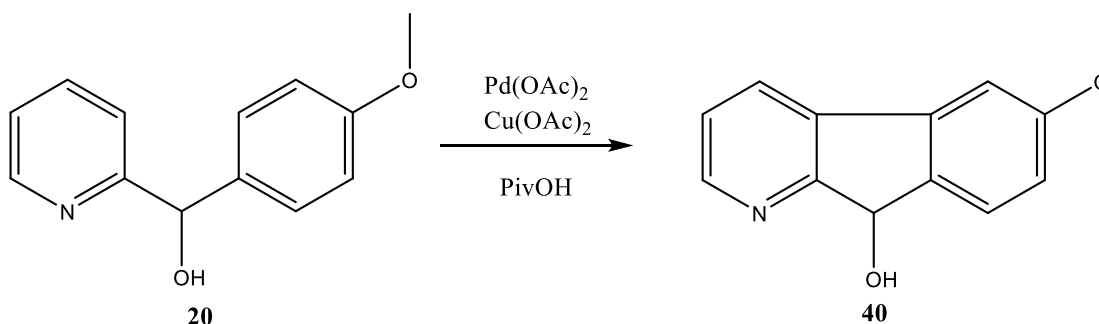
Mot slutten i prosjektet ble det aktuelt forsøke en reaksjon på et syntetisert Hammick-produkt. Ønsket var å danne et trisyklisk system, ved å danne en ny C-C-binding mellom pyridinet og benzenringen, som vist i Skjema 13. Ved vellykket reaksjon vil produktet være en analog av produktene fra Nazarov-sykliseringen og Piancatelli-omleiringen. Det ble utforsket to metoder for å få denne bindingen, begge katalysert av palladium(II).



Skjema 13: Viser hvilken C-C-binding som var ønskelig å oppnå. Dette vil omgjøre et Hammick-produkt til et trisyklisk system og gir forbindelsen et større konjugert system.

2.6.1 Metode A

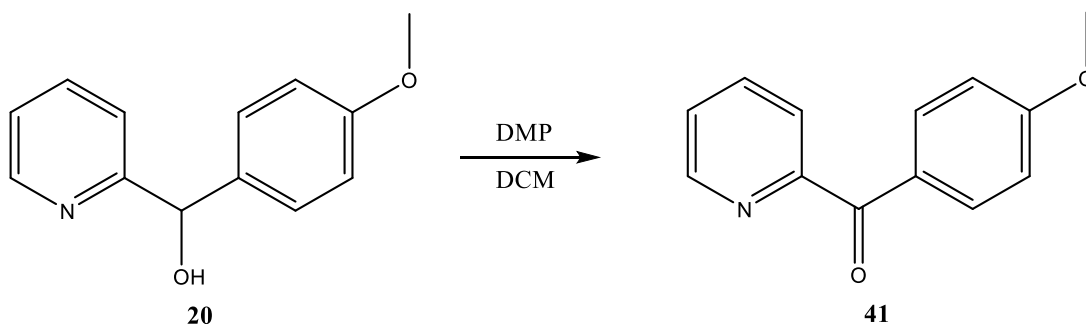
Forsøket på krysskobling ble utført slik som det er vist i Skjema 14, utført i tråd med en litteraturprosedyre⁶⁷. Forsøket på krysskoblingen ble derimot ingen suksess da spektrale data viste ingen forbindelser. Dette ble kun forsøkt en gang, da det frie elektronparet på hydroksigruppen antageligvis har skapt problemet for konfigurasjonen av palladiumkatalysatoren.



Skjema 14: Viser forsøk på oksidativ krysskobling for å oppnå **40**.

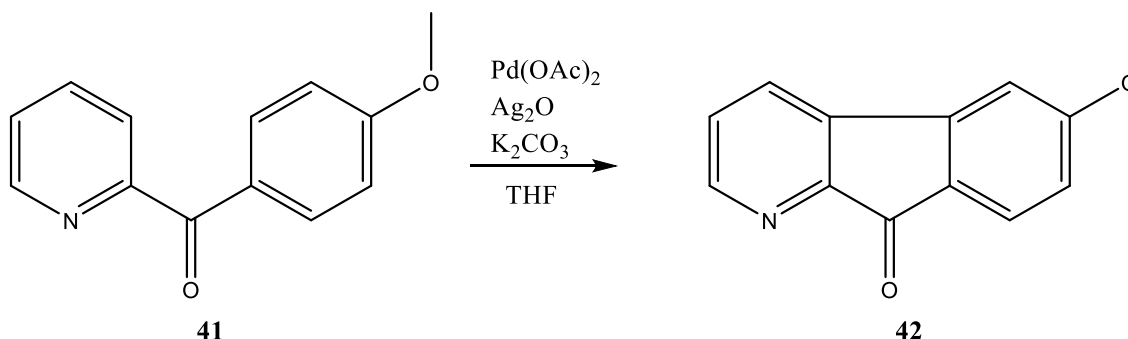
2.6.2 Metode B

Siden hydroksigruppen kan ha skapt problemer for katalysatoren, ble **20** oksidert til **41** før et nytt forsøk på oksidativ krysskobling ble utført. Oksidasjonen, gjort med DMP, ble gjort som vist i Skjema 15.



Skjema 15: Oksidasjon av **20** til **41** ved bruk av Dess-Martin periodinan.

Metode B bruker også en toverdig palladiumkatalysator, men er basert på en annen prosedyre²⁹. Oppsett for reaksjon er vist i skjema 16. Prosedyren bruker benzofenon, som den homosykliske keto-analogen til **25**.



Denne reaksjonen ble gjennomført to ganger, begge uten hell. Etter kromatografi vistest kun utgangsstoffet i spektrale data. Årsaken til at dette ikke går er usikkert. Prosedyren krever en oksygenfri atmosfære, hvor de har benyttet Schlenk-rør. Dette arbeidet brukte en to-halset rundkolbe, som ikke kan forsikre oksygenfri tilstand på samme måte. Reaksjoner som fungerer på benzen, er ikke sikkert at vil automatisk gå på et pyridin. Heteroatomet kan også ha spilt en saboterende rolle på katalysatoren, som i prosedyrens ubekreftede mekanisme, vil konfigureres til ketonet på et punkt i reaksjonen.

Videre var planen å teste metode B på de halo-substituerte produktene **31** og **38**. Dette ble det ikke tid til.

3. Konklusjon og videre arbeid

En rekke 2-pyridylkarbinoler **13** ble syntetisert ved Hammick-reaksjonen. Totalt ble det syntetisert 20 forbindelser **20-39** i dette arbeidet, dog med skuffende utbytter. Det ble vist at det trengs en sterk elektrofil for å få gjennomført reaksjonen, som er en av begrensningene for Hammick-reaksjonen. Noen lovende forbindelser ble dannet, med potensialer for videre reaksjoner. Noen små mønstre blant det negative resultatene ble sett. Basert på utbyttene i arbeidet, har forbindelser med elektrondonerende grupper en tendens til å få lavere utbytter enn uten.

Sterisk effekt ble også vist å være et problem, som ved det dibenzyliske ketonet benzofenon og metylgruppene til kamfer. Siden norkamfer ga en vellykket reaksjon, var antageligvis metylgruppene på kamfer et problem.

Med mer tid på dette prosjektet er det tre hovedveier som virker interessante. En er å forbedre selve reaksjonen. Prøve å få ned reaksjonstid og/eller temperaturkravet ved hjelp av en katalysator. Å få opp utbyttet er også nødvendig skal Hammick-reaksjonen kunne være brukenes fast. Utbytte på 24% er lavt med tanke på det er kun et steg.

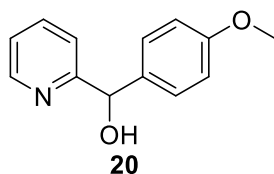
Vei nummer to blir å jobbe videre med selve produktene. Undersøke hva som kan gjøres med dem, enten det er å foreta en krysskobling for å danne et trisyklisk system, eller undersøke om det kan dannes en stabil kromofor med nytte.

Vei nummer tre vil være å undersøke muligheten for stabilisering og isolering av det så kalte Hammick-intermediatet **12**.

4. Eksperimentelt

4.1 Vellykkede synteser

4.1.1 Syntese av (4-metoksifenyl)(pyridin-2-yl)metanol (**20**)



$C_{13}H_{13}NO_2$

Mm: 215,25 g/mol

Utbytte: 25%

Fremgangsmåte:

1g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 5 mL (41 mmol) p-anisaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt.

Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM.

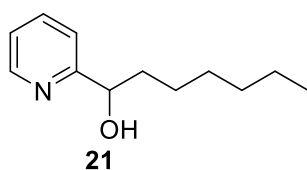
Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **20** lå igjen som et gulhvitt pulver (250 mg).

Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (d, $J = 4.30$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.68, 1.47$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 161.21 (C), 159.16 (C), 147.63 (CH), 136.79 (CH), 135.38 (C), 128.27 (2xCH), 122.26 (CH), 121.23 (CH), 113.87 (2xCH), 74.48 (CH), 55.17 (CH₃).

4.1.2 Syntese av 1-(pyridin-2-yl)heptan-1-ol(**21**)



$C_{12}H_{19}NO$

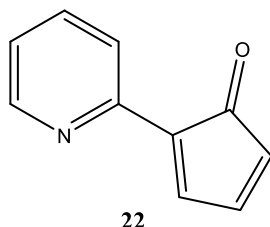
Mm: 193,28 g/mol

Fremgangsmåte:

1g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 5 mL (35 mmol) heptanal og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **21** lå igjen som et hvitt pulver.

Spektrale data mangler.

4.1.3 Syntese av 2-(pyridin-2-yl)syklopenta-2,4-dien-1-on (**22**)



C₁₀H₇NO₂

Mm: 175,18 g/mol

Utbytte: 22%

Fremgangsmåte:

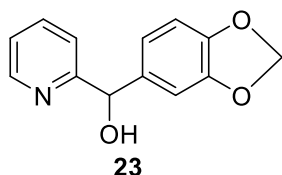
1g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 0,67 mL (8,01 mmol) furfural og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **22** lå igjen som et hvitt pulver (178 mg).

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (dt, *J* = 6.29, 1.65 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.56 Hz, 1H), 7.89 (td, *J* = 9.40, 1.65 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.39 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.62 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 179.14 (C), 153.90 (C), 151.12 (C), 148.66 (CH), 147.71 (CH), 136.98 (CH), 126.64 (CH), 124.21 (CH), 123.88 (CH), 112.41 (CH).

4.1.4 Syntese av benzo[d][1,3]dioksol-5-yl(pyridin-2-yl)metanol (**23**)



C₁₃H₁₁NO₃

Mm: 229,23 g/mol

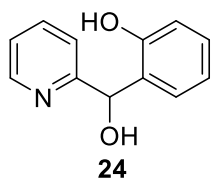
Utbytte: 12%

Fremgangsmåte:

246 g (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,23g (8,2 mmol) piperonal og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **23** lå igjen som et hvitt pulver (30mg).

Spektrale data mangler.

4.1.5 Syntese av 2-(hydroksi(pyridin-2-yl)metyl)fenol (**24**)



C₁₂H₁₁NO₂

Mm: 201.22 g/mol

Utbytte: 5%

Fremgangsmåte:

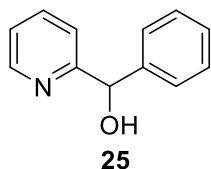
1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 5 mL (46,9 mmol) salisylaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **24** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, *J* = 4.34 Hz, 1H), 7.67 (td, *J* = 7.69, 1.74 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.76 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.21 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.39, 1.04 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.71 (C), 156.42 (C), 147.52 (CH), 138.10 (CH), 130.11 (CH), 128.49 (CH), 126.09 (C), 122.64 (CH), 121.78 (CH), 119.85 (CH), 118.32 (CH), 41.42 (CH).

4.1.6 Syntese av fenyl(pyridin-2-yl)metanol (**25**)



C₁₂H₁₁NO

Mm: 185.22 g/mol

Utbytte: 23%

Fremgangsmåte:

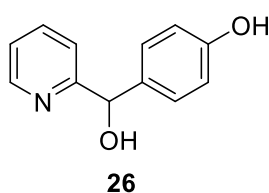
246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 2 mL (19,7 mmol) benzaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **25** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (d, 3.96 Hz, 1H), 8.06 (d, 1.32 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (t, 6.31 Hz, 1H), 7.16 (d, 7.95 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.57 (C), 137.06 (C), 136.94 (CH), 132.94 (CH), 130.99 (CH), 128.59 (2xCH), 128.18 (CH), 127.87 (CH), 127.09 (2xCH), 29.72 (CH).

4.1.7 Syntese av 4-(hydroksi(pyridin-2-yl)metyl)fenol(**26**)



C₁₂H₁₁NO₂

Mm: 201.22 g/mol

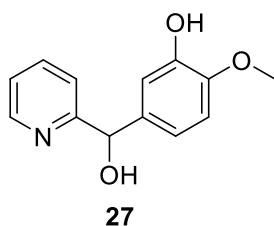
Utbytte: 9%

Fremgangsmåte:

1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 992 mg (8,1 mmol) 4-hydroksibenzaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **26** lå igjen som et hvitt pulver.

Spektrale data mangler.

4.1.8 Syntese av 5-(hydroksi(pyridin-2-yl)metyl)-2-metoksifenol (**27**)



$C_{13}H_{13}NO_3$

Mm: 231,25 g/mol

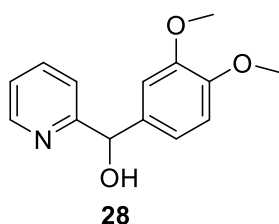
Utbytte: 8%

Fremgangsmåte:

1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,236g (8,1 mmol) 3-hydroksi-4-metoksibenzaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **27** lå igjen som et hvitt pulver.

Spektrale data mangler.

4.1.9 Syntese av (3,4-dimetoksifenyl)(pyridin-2-yl)metanol (**28**)



$C_{14}H_{15}NO_3$

Mm: 245,27 g/mol

Utbytte: 13%

Fremgangsmåte:

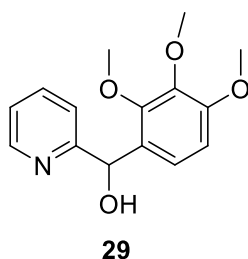
246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,237 mg (7,4 mmol) 3,4-dimetoksibenzaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **28** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, *J* = 4.33 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.67, 1.63 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.13 Hz, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.99 (C), 149.17 (C), 148.70 (C), 147.71 (CH), 136.80 (CH), 135.79 (C), 122.35 (CH), 121.26 (CH), 119.55 (CH), 110.87 (CH), 109.92 (CH), 74.72 (CH), 55.86 (CH₃), 55.79 (CH₃).

4.1.10 Syntese av pyridin-2-yl(2,3,4-trimetoksifenyl)metanol (**29**)



C₁₅H₁₇NO₄

Mm: 275.30 g/mol

Utbytte: 5%

Fremgangsmåte:

1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,598 g (8,1 mmol) 2,3,4-trimetoksibenzaldehyd, løst opp i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **29** lå igjen som et hvitt pulver (50 mg).

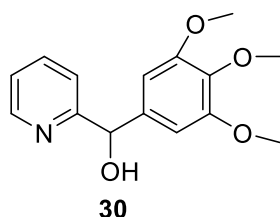
Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, *J* = 4.72 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.70, 1.68 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H)*, 7.10 (dd, *J* = 12.60, 5.17 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.62 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.33 (C), 153.32 (C), 151.45 (C), 147.54 (CH), 142.00 (C), 136.73 (CH), 129.23 (C), 122.59 (CH), 122.12 (CH), 121.21 (CH), 107.37 (CH), 69.79 (CH), 61.00 (CH₃), 60.69 (CH₃), 55.90 (CH₃).

*Toppen til løsemiddelet CDCl₃ havnet i midten av denne dubletten, derav forhøyet integral.

4.1.11 Syntese av pyridin-2-yl(3,4,5-trimetoksifenyl)metanol (**30**)



C₁₅H₁₇NO₄

Mm: 275.30 g/mol

Utbytte: 23%

Fremgangsmåte:

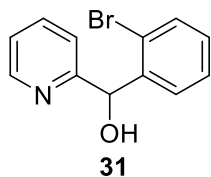
1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,596g (8,1 mmol) 3,4,5-trimetoksibenzaldehyd, løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **30** lå igjen som et hvitt pulver (230 mg).

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22 (d, *J* = 4.82 Hz, 1H), 8.31 (td, *J* = 7.78, 1.84 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.49 (s, 6H), 4.47 (s, 3H). (Spekteret mangler alkoholprotonet, og to pyridinprotoner. Antar de gjemmer seg et sted siden ¹³C-spekteret stemmer).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.64 (C), 153.26 (CH), 147.67 (CH), 138.65 (C), 137.43 (C), 136.92 (2xC), 122.47 (CH), 121.19 (CH), 103.93 (2xCH), 75.04 (CH), 60.69 (CH₃), 56.00 (2xCH₃).

4.1.12 Syntese av (2-bromfenyl)(pyridin-2-yl)metanol (**31**)



$C_{12}H_{10}BrNO$

Mm: 264.12 g/mol

Utbytte: 15%

Fremgangsmåte:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1 g (5,4 mmol) 2-brombenzaldehyd, løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **31** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.59 (d, $J = 4.79$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.76, 1.63$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.11$, 1H), 7.37 (dd, $J = 7.77, 1.64$ Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (td, $J = 8.02, 1.72$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.53 (s, 1H). (Mangler et proton. Toppen for kloroform stikker ut i midten av en multipllett, antar det siste protonet gjemmer seg der).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 159.75 (C), 147.87 (CH), 142.34 (C), 137.01 (CH), 132.81 (CH), 129.25 (CH), 129.19 (CH), 127.91 (CH), 123.11 (C), 122.71 (CH), 121.43 (CH), 73.04 (CH).

4.1.13 Syntese av 1-(pyridin-2-yl)syklopentan-1-ol (**32**)



C₁₀H₁₃NO

Mm: 163,22 g/mol

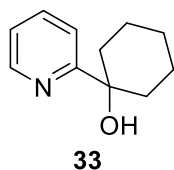
Utbytte: 19%

Fremgangsmåte:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1 mL (11,3 mmol) syklopentanon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **32** lå igjen som et hvitt pulver (47 mg).

Spektrale data mangler.

4.1.14 Syntese av 1-(pyridin-2-yl)sykloheksan-1-ol (**33**)



C₁₁H₁₅NO

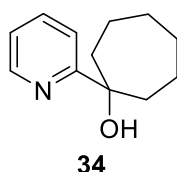
Mm: 177,26 g/mol

Fremgangsmåte:

246 g (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1 mL (9,7 mmol) sykloheksanon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **33** lå igjen som et hvitt pulver.

Spektrale data mangler.

4.1.15 Syntese av 1-(pyridin-2-yl)sykloheptan-1-ol (**34**)



$C_{12}H_{17}NO$

Mm: 191,27 g/mol

Utbytte 7%

Fremgangsmåte:

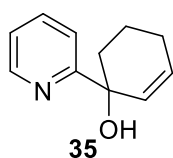
246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1 mL (8,46 mmol) sykloheptanon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **34** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.50 (d, $J = 4.40$ Hz, 1H), 7.69 (td, $J = 7.98, 1.78$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 1.77 (m, 12H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.41 (C), 147.11 (CH), 136.97 (CH), 121.75 (CH), 118.88 (CH), 75.85 (C), 42.67 (2xCH₂), 29.13 (2xCH₂), 22.82 (2xCH₂).

4.1.16 Syntese av 1-(pyridin-2-yl)sykloheks-2-en-1-ol (**35**)



$C_{11}H_{13}NO$

Mm: 175,23 g/mol

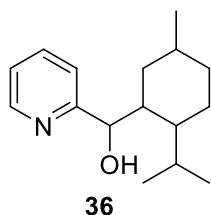
Utbytte: 14%

Fremgangsmåte:

246 g (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 486 mg (46,9 mmol) 2-sykloheksen-1-on, løst opp i 2 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **35** lå igjen som et hvitt pulver (34,4 mg).

Spektrale data mangler.

4.1.17 Syntese av 2-isopropyl-5-metyl-1-(pyridin-2-yl)sykloheksan-1-ol (**36**)



C₁₆H₂₅NO

Mm: 247,38 g/mol

Utbytte: 14%

Fremgangsmåte:

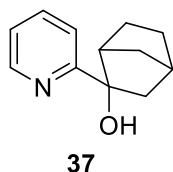
Menton var ikke tilgjengelig på laboratoriet, så 1 gram mentol ble oksidert med 1,2 ekvivalenter DMP. Etter isolering av ketonet ble 430 mg (3,5 mmol) 2-pikolinsyre blandet med 1 mL (5,8 mmol) menton og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **36** lå igjen som en blank væske.

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 14.29, 7.18 Hz, 1H), 2.25-0.5 (m, 19H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.02 (C), 136.97 (CH), 135.85 (CH), 122.13 (CH), 121.96 (CH), 60.40 (CH), 53.69 (CH), 49.70 (CH), 34.89 (CH), 30.27 (CH), 27.46 (CH₂), 23.93 (CH₂), 23.04 (CH₂), 21.05 (CH₃), 17.57 (CH₃), 14.20 (CH₃).

4.1.18 Syntese av 2-(pyridin-2-yl)bisyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**37**)



C₁₂H₁₅NO

Mm: 189.25 g/mol

Utbytte: 14%

Fremgangsmåte:

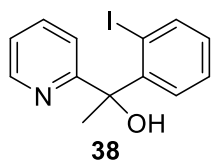
618 mg (5 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 570 mg (5,2 mmol) norkamfer, løst i 3 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **37** lå igjen som et hvitt pulver.

Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, *J* = 4.77 Hz, 1H), 7.70, (td, *J* = 8.07, 1.91, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.34 (m, 4H), 1.47 (m, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.16 (C), 147.85 (CH), 136.65 (CH), 121.71 (CH), 119.59 (CH), 80.46 (C), 48.82 (CH), 45.11 (CH), 38.40 (CH₂), 37.22 (CH₂), 28.75 (CH₂), 22.73 (CH₂).

4.1.19 Syntese av 1-(2-jodfenyl)-1-(pyridin-2-yl)etan-1-ol (**38**)



$C_{13}H_{12}INO$

Mm: 325,14 g/mol

Utbytte: 13%

Fremgangsmåte:

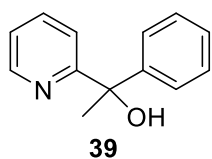
123 mg (1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 255 mg (1 mmol) 2-jodacetofenon, løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **38** lå igjen som et hvitt pulver (16 mg).

Data:

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (d, $J = 4.62$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.81, 1.19$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.95, 1.35$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.84, 1.73$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.82, 1.33$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.72, 1.61$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.86 (s, 3H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 164.29 (C), 147.52 (CH), 145.82 (C), 142.66 (CH), 136.88 (CH), 129.26 (CH), 128.71 (CH), 128.21 (C), 127.70 (CH), 122.12 (CH), 120.87 (CH), 96.96 (C), 31.10 (CH₃).

4.1.20 Syntese av 1-fenyl-1-(pyridin-2-yl)etan-1-ol (**39**)



C₁₃H₁₃NO

Mm: 199,25 g/mol

Utbytte: 24%

Fremgangsmåte:

123 mg (1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 2 mL (17,1 mmol) acetofenon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt.

Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM.

Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Produktet **39** lå igjen som et hvitt pulver.

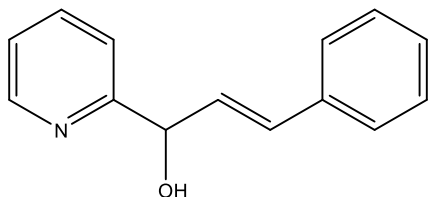
Data:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, *J* = 4.95 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.78, 1.80 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (tt, *J* = 5.36, 1.24 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 1.98 (s, 3H). (Hydroksiprotonet ikke synlig).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 164.65 (C), 147.26 (CH), 147.04 (C), 136.86 (CH), 128.08 (2xCH), 126.84 (CH), 125.77 (2xCH), 121.91 (CH), 120.17 (CH), 74.97 (C), 29.13 (CH₃).

4.2 Mislykkede synteser

4.2.1 Forsøk på syntese av (E)-3-fenyl-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-ol



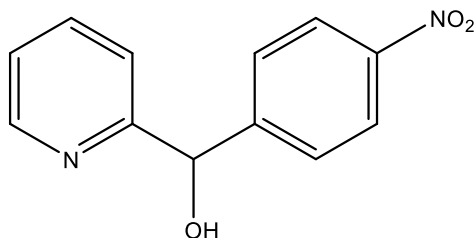
$C_{14}H_{13}NO$

Mm: 211.26 g/mol

Fremgangsmåte:

1 g (8.1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 5 mL (39,7 mmol) kanelaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. Etter damping var rundkolben tom, 1H -NMR viste ingen signaler for utenom løsemiddelet $CDCl_3$.

4.2.2 Forsøk på syntese av (4-nitrofenyl)(pyridin-2-yl)metanol



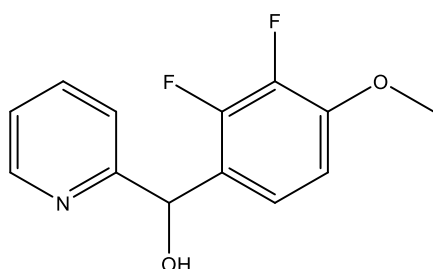
$C_{12}H_{10}N_2O_3$

Mm: 230.22 g/mol

Fremgangsmåte:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 305 mg (2 mmol) 4-nitrobenzaldehyd og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.3 Forsøk på syntese av (2,3-difluoro-4-metoksifenyl)(pyridin-2-yl)metanol



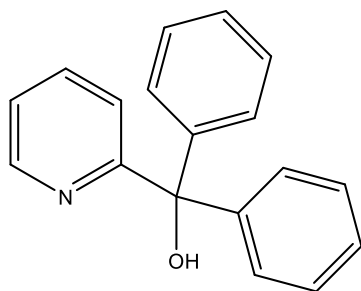
$C_{13}H_{11}F_2NO_2$

Mm: 251.23

Fremgangsmåte:

1g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,4g (8,1 mmol) 2,3-difluoro-metoksibenzaldehyd, løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. 1H -NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.4 Forsøk på syntese av difenyl(pyridin-2-yl)metanol



$C_{18}H_{15}NO$

Mm: 261.32 g/mol

Fremgangsmåte 1:

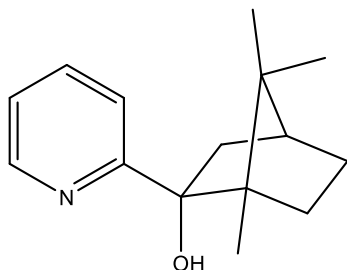
246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,82g (10 mmol) benzofenon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL

etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. $^1\text{H-NMR}$ viste kun CDCl_3 .

Fremgangsmåte 2:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 364 mg (2 mmol) benzofenon og 190 mg (2 mmol) vannfri MgCl_2 . Blandingen ble løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. $^1\text{H-NMR}$ viste kun CDCl_3 .

4.2.5 Forsøk på syntese av (1R,2R,4S)-1,7,7-trimetyl-2-(pyridin-2-yl)bisyklo[2.2.1]heptan-2-ol



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}$

Mm: 230.32 g/mol

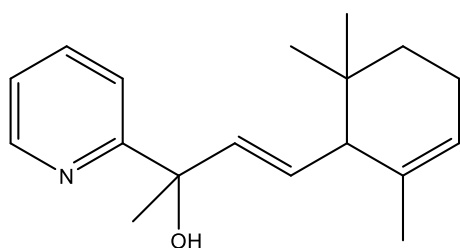
Fremgangsmåte 1:

1g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,235g (8,1 mmol) kamfer og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. $^1\text{H-NMR}$ viste kun CDCl_3 .

Fremgangsmåte 2:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 761 mg (5 mmol) kamfer, løst i 2,5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. ¹H-NMR viste kun CDCl₃.

4.2.6 Forsøk på syntese av (E)-2-(pyridin-2-yl)-4-(2,6,6-trimetylsykloheks-2-en-1-yl)but-3-en-2-ol



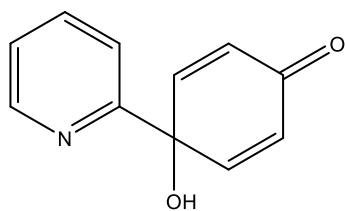
C₁₈H₂₅NO

Mm: 271,40 g/mol

Fremgangsmåte:

615 mg (5 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1 mL (4,85 mmol) α-jonon og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. ¹H-NMR viste kun CDCl₃.

4.2.7 Forsøk på syntese av 4-hydroksi-4-(pyridin-2-yl)sykloheksa-2,5-dien-1-on



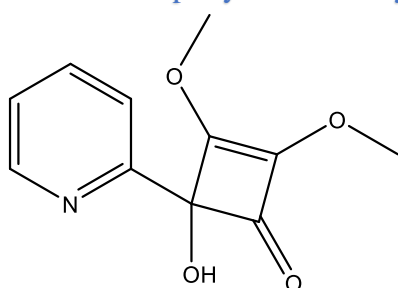
C₁₁H₉NO₂

Mm: 187,20 g/mol

Fremgangsmåte:

1g (8,1mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1g (9,25 mmol) benzokinon, løst i 5 mL p-cymen og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. ¹H-NMR viste kun CDCl₃.

4.2.8 Forsøk på syntese av 4-hydroksi-2,3-dimetoksi-4-(pyridin-2-yl)syklobut-2-en-1-on



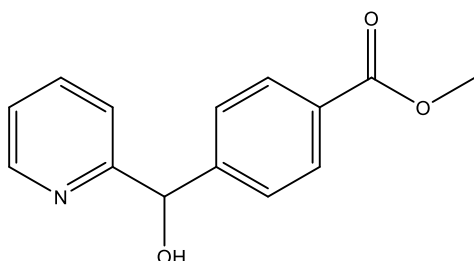
C₁₁H₁₁NO₄

Mm: 221.21 g/mol

Fremgangsmåte:

123 mg (1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 284 mg (2 mmol) 3,4-dimetoksi-3-syklobuten-1-2-dion og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. ¹H-NMR viste kun CDCl₃.

4.2.9 Forsøk på syntese av metyl 4-(hydroksi(pyridin-2-yl)metyl)benzoat



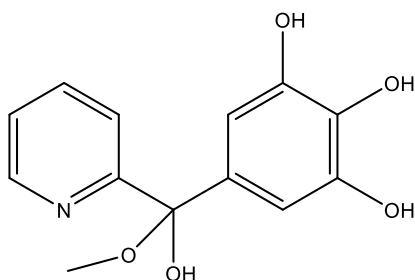
$C_{14}H_{13}NO_3$

Mm: 243,26 g/mol

Fremgangsmåte:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 337 mg (2 mmol) metyl 4-formylbenzoat og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. 1H -NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.10 Forsøk på syntese 5-(hydroksi(metoksi)(pyridin-2-yl)metyl)benzen-1,2,3-triol



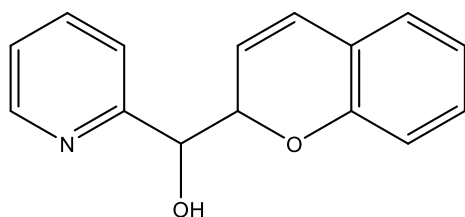
$C_{13}H_{13}NO_5$

Mm: 263,25 g/mol

Fremgangsmåte:

246 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 368 mg (2 mmol) metyl-3,4,5-trihydroksibenzoat og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. 1H -NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.11 Forsøk på syntese av (2H-kromen-2-yl)(pyridin-2-yl)metanol



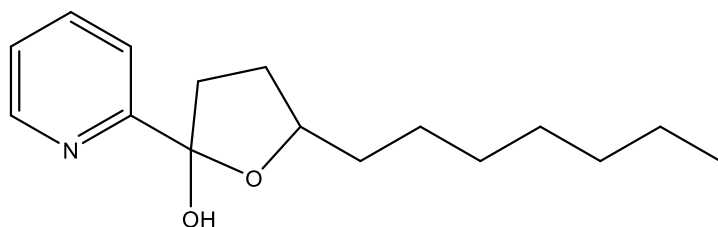
$C_{15}H_{13}NO_2$

Mm: 239,27 g/mol

Fremgangsmåte:

248 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 294 mg (2 mmol) kumarin og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. 1H -NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.13 Forsøk på syntese av 5-heptyl-2-(pyridin-2-yl)tetrahydrofuran-2-ol



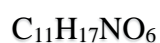
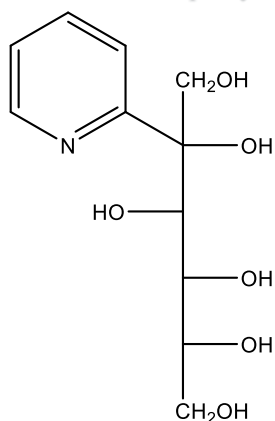
$C_{16}H_{24}NO_2$

Mm: 262,37 g/mol

Fremgangsmåte:

1 g (8,1 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 1,6 mL (8,2 mmol) undekanoisk γ -lakton og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na_2SO_4 , og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. 1H -NMR viste kun $CDCl_3$.

4.2.14 Forsøk på syntese av (3S,4R,5R)-2-(pyridin-2-yl)heksan-1,2,3,4,5,6-heksaol



Mm: 259,26 g/mol

Fremgangsmåte:

248 mg (2 mmol) 2-pikolinsyre ble blandet med 368 mg (2 mmol) D-fruktose og varmet opp i et forseglet rør. Etter 24 timer ble produktet løst i DCM og overført til en skilletrakt. Løsningen ble tilsatt 75 mL 2.5M HCl og vannfasen ble vasket med 3x30 mL DCM. Løsningen ble så tilsatt 75 mL 2.5M NaOH og pH ble sjekket med pH-papir for å bekrefte basisitet i løsningen. Etter ønskelig pH var oppnådd ble vannfasen ekstrahert med 3x30 mL etylacetat. Etter endt ekstrahering ble den organiske fasen tørket med Na₂SO₄, og så filtrert før løsemiddelet ble dampet bort. ¹H-NMR viste kun CDCl₃.

4.2.15 Forsøk på oksidativ kobling

Metode A: 151 mg **20** + 30 mg Pd(II)OAc + 330 mg Cu(II)OAc + 2,9 g pivalinsyre. Satt på 120 grader i et døgn, med en kanyle i septum for oksygentilførsel. reaksjonen sto i 2 ekstra timer uten kork. Etter endt reaksjon ble løsningen vasket med mettet K₂CO₃ og ekstrahert med etyl acetat. Den organiske fasen ble tørket med MgSO₄, filtrert og dampet inn, for den ble analysert på NMR.

Metode B: 70,1 mg Ag₂O, 69,5 mg K₂CO₃, 36,7 mg p-anisaldehydprodukt og 3,0 mg Pd(OAc)₂. Alt løst opp i 0,5 mL TFA, i en to-halset rundkoble. Kolben ble degasset med N₂(g) tre ganger, og sto i 24 timer under nitrogenatmosfære. Etter endt reaksjon ble løsningen dampet inn, og gjenopløst i DCM, og påført en kromatografisk kolonne med silica-gel.

Forbindelsene ble vasket ut med 15:1 forhold mellom *n*-heksan og etyl acetat. Fraksjonene som viste aktivitet i UV-lys ble dampet inn, og NMR-spektra ble undersøkt.

5. Referanser

- 1: Sanchez, S. & Demain, A.L. (2008). Metabolic regulation and overproduction of primary metabolites, *Microbial Biotechnology*, 4, 283-319.
- 2: Aarnes, H. (2020). Metabolitter, *Store norske leksikon*. <https://snl.no/metabolitter> [Hentet 12.03.2022]
- 3: Rogers, K. (2014). Froghopper, *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/animal/froghopper> [Hentet 12.03.2022]
- 4: Dias, D. A., Urban, S., & Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery, *Metabolites*, 2(2), 303–336.
- 5: Ben Nouri, A., Dhifi, W., Bellili, S., Ghazghazi, H., Aouadhi, C., Chérif, A., ... & Mnif, W. (2015). Chemical composition, antioxidant potential, and antibacterial activity of essential oil cones of Tunisian Cupressus sempervirens. *Journal of Chemistry*. 8pp.
- 6: Nordeng, H. (2020). Penicillin, *Store norske leksikon*. <https://sml.snl.no/penicillin> [Hentet 12.03.2022]
- 7: Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. (2010) Introduction to Natural Products Chemistry; Taylor & Francis Group, 978-1-4398-6077-9.
- 8: Ehinger, K. H. J.; Hansson, M. J.; Sjoevall, F.; Elmer, E. (2013). Bioequivalence and Tolerability Assessment of a Novel Intravenous Ciclosporin Lipid Emulsion Compared to Branded Ciclosporin in Cremophor EL. *Clinical Drug Investigation*. 33(1), 25-34.
- 9: Moss, G.P., Smith, P.A.S. & Tavernier, D. (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry*, 67(8-9), 1307-1375.
- 10: Vitaku, E., Smith, D.T. & Njardarson, J.T. (2014). Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medical Chemistry*, 57(24), 10257-10274.
- 11: Nussbaum R.L. & Ellis, C.E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 348(14), 1356-1364.
- 12: Nichols, E., Szoek, C. E., Vollset, S. E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., ... & Murray, C. J. (2019). Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 88-106.
- 13: Scott, L.J. & Spencer, C.M. (2000) Miglitol. *Drugs* 59(3), 521-549
- 14: Zhang, Z. X., Wu, B., Wang, B., Li, T. H., Zhang, P. F., Guo, L. N., ... & Wang, P. G. (2011). Facile and stereo-controlled synthesis of 2-deoxynojirimycin, Miglustat and Miglitol. *Tetrahedron letters*, 52(29), 3802-3804.
- 15: Kamanna, V. S., & Kashyap, M. L. (2008). Mechanism of action of niacin. *The American Journal of Cardiology*, 101(8), 20-26.

- 16: Meyer-Ficca, M. & Kirkland, J.B. (2016). Niacin. *Advances in Nutrition*, 7(3), 556-558.
- 17: Lu, P., Sanchez, C., Cornella, J., & Larrosa, I. (2009). Silver-catalyzed protodecarboxylation of heteroaromatic carboxylic acids. *Organic letters*, 11(24), 5710-5713.
- 18: Passamonti, F., Brusamolino, E., Lazzarino, M., Baraté, C., Klersy, C., Orlandi, E., ... & Bernasconi, C. (2000). Efficacy of pipobroman in the treatment of polycythemia vera: long-term results in 163 patients. *Haematologica*, 85(10), 1011-1018.
- 19: Spivak, J. L. (2002). Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100(13), 4272-4290.
- 20: Guo, B. G., Zhang, Y. X., & Liu, Y. (2001). Synthesis of N, N'-di (3-amino-dithiocarboxylic) propionyl piperazine. *Journal-Shangqiu Teachers College*, 17(2), 89-92.
- 21: Holton, R. A., Somoza, C., Kim, H. B., Liang, F., Biediger, R. J., Boatman, P. D., ... & Liu, J. H. (1995). The total synthesis of paclitaxel starting with camphor. *ACS Symposium Series*, 583, 288-301
- 22: Gennari, C., Carcano, M., Donghi, M., Mongelli, N., Vanotti, E., & Vulpetti, A. (1997). Taxol semisynthesis: A highly enantio- and diastereoselective synthesis of the side chain and a new method for ester formation at C-13 using thioesters. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(14), 4746-4755.
- 23: Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), 2325-2327.
- 24: Zhou, R. J., Dai, G. Y., Zhou, X. H., Zhang, M. J., Wu, P. Z., Zhang, D., ... & Qin, Y. (2019). Progress towards the synthesis of aconitine: construction of the AE fragment and attempts to access the pentacyclic core. *Organic Chemistry Frontiers*, 6(3), 377-382.
- 25: Gao, X., Hu, J., Zhang, X., Zuo, Y., Wang, Y., & Zhu, S. (2020). Research progress of aconitine toxicity and forensic analysis of aconitine poisoning. *Forensic sciences research*, 5(1), 25-31.
- 26: Zhao, L., Grande-Aztatzi, R., Foroutan-Nejad, C., Ugalde, J. M., & Frenking, G. (2017). Aromaticity, the Hückel $4n + 2$ rule and magnetic current. *ChemistrySelect*, 2(3), 863-870.
- 27: Joule, J.A. & Mills, K. (2020) *Heterocyclic Chemistry*. Blackwell Publishing Ltd, 978-1-4051-9365-8
- 28: Pennington, L. D., & Moustakas, D. T. (2017). The necessary nitrogen atom: a versatile high-impact design element for multiparameter optimization. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(9), 3552-3579.
- 29: Li, H., Zhu, R. Y., Shi, W. J., He, K. H., & Shi, Z. J. (2012). Synthesis of fluorenone derivatives through Pd-catalyzed dehydrogenative cyclization. *Organic letters*, 14(18), 4850-4853.
- 30: Ullmann, F., & Bielecki, J. (1901). Ueber synthesen in der biphenylreihe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34(2), 2174-2185.

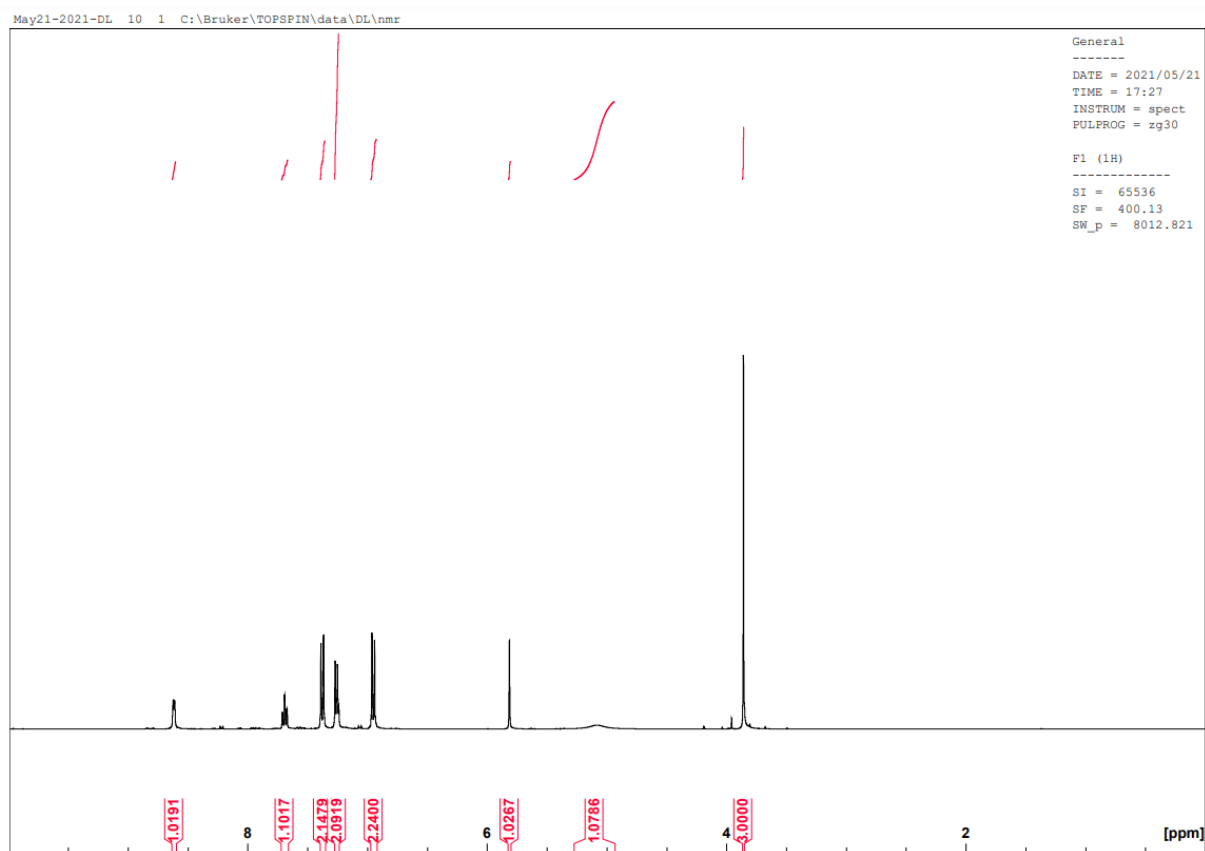
- 31: Bedford, R. B., Brenner, P. B., Carter, E., Cogswell, P. M., Haddow, M. F., Harvey, J. N., ... & Woodall, C. H. (2014). TMEDA in Iron-Catalyzed Kumada Coupling: Amine Adduct versus Homoleptic "ate" Complex Formation. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(7), 1804-1808.
- 32: Bhakta, S., & Ghosh, T. (2020). Emerging nickel catalysis in Heck reactions: Recent developments. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(23), 5257-5274.
- 33: Hassan, J., Sévignon, M., Gozzi, C., Schulz, E., & Lemaire, M. (2002). Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. *Chemical Reviews*, 102(5), 1359-1470.
- 34: Grignard, V. (1900). Alkyl Halides & Aryl Halides. *Synthesis*, 130, 1322.
- 35: Maruyama, K., & Katagiri, T. (1989). Mechanism of the Grignard reaction. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2(3), 205-213.
- 36: Mislow, K. (1947). An Extension of the Scope of the Hammick Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 69(10), 2559-2559.
- 37: Brown, E. V., & Shambhu, M. B. (1971). Hammick reaction of methoxypyridine-2-carboxylic acids with benzaldehyde. Preparation of methoxy-2-pyridyl phenyl ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 36(14), 2002-2004.
- 38: Dyson, P., & Hammick, D. L. (1937). 362. Experiments on the mechanism of decarboxylation. Part I. Decomposition of quinaldinic and iso quinaldinic acids in the presence of compounds containing carbonyl groups. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1724-1725.
- 39: Hollóczki, O. & Nyulaszi, L. (2008). Stabilizing the Hammick Intermediate, *Journal of Organic Chemistry*, 73(13), 4794-4799.
- 40: Regitz, M. (1996). Nucleophilic carbenes: An incredible renaissance. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 35(7), 725-728.
- 41: Anderson, D. R., Lavallo, V., O'Leary, D. J., Bertrand, G., & Grubbs, R. H. (2007). Synthesis and reactivity of olefin metathesis catalysts bearing cyclic (alkyl)(amino) carbenes. *Angewandte Chemie*, 119(38), 7400-7403.
- 42: Buchner, E., & Feldmann, L. (1903). Diazoessigester und toluol. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 36(3), 3509-3517.
- 43: von E. Doering, W., & Hoffmann, A. K. (1954). The addition of dichlorocarbene to olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 76(23), 6162-6165.
- 44: Wanzlick, H. W. (1962). Aspects of nucleophilic carbene chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1(2), 75-80.
- 45: Arduengo III, A. J., Harlow, R. L., & Kline, M. (1991). A stable crystalline carbene. *Journal of the American Chemical Society*, 113(1), 361-363.
- 46: Lavorato, D., Terlouw, J. K., Dargel, T. K., Koch, W., McGibbon, G. A., & Schwarz, H. (1996). Observation of the Hammick intermediate: reduction of the pyridine-2-ylid ion in the gas phase. *Journal of the American chemical society*, 118(47), 11898-11904.

- 47: Choudhary, A., Gandla, D., Krow, G. R., & Raines, R. T. (2009). Nature of amide carbonyl– carbonyl interactions in proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 131(21), 7244-7246.
- 48: Breton, G. W., & Crasto, C. J. (2015). Substituted 2-(Dimethylamino) biphenyl-2'-carboxaldehydes as Substrates for Studying $n \rightarrow \pi^*$ Interactions and as a Promising Framework for Tracing the Bürgi–Dunitz Trajectory. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(15), 7375-7384.
- 49: Dunitz, J. D., Lehn, J. M., & Wipff, G. (1974). Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron*, 30(12), 1563-1572.
- 50: Lodge, E. P., & Heathcock, C. H. (1987). Acyclic stereoselection. 39. The origin of diastereofacial selectivity in additions to chiral aldehydes and ketones: trajectory analysis. *Journal of the American Chemical Society*, 109(9), 2819-2820.
- 51: Fleming, I. (2011). *Molecular orbitals and organic chemical reactions*. John Wiley & Sons.
- 52: Burgi, H. B., Dunitz, J. D., & Shefter, E. (1973). Geometrical reaction coordinates. II. Nucleophilic addition to a carbonyl group. *Journal of the American Chemical Society*, 95(15), 5065-5067.
- 53: Fufezan, C. (2010). The role of buergi-dunitz interactions in the structural stability of proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 78(13), 2831-2838.
- 54: Piancatelli, G., Scettri, A., & Barbadoro, S. (1976). A useful preparation of 4-substituted 5-hydroxy-3-oxocyclopentene. *Tetrahedron Letters*, 17(39), 3555-3558.
- 55: Veits, G. K., Wenz, D. R., & Read de Alaniz, J. (2010). Versatile Method for the Synthesis of 4-Aminocyclopentenones: Dysprosium (III) Triflate Catalyzed Aza-Piancatelli Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(49), 9484-9487.
- 56: Piutti, C., & Quartieri, F. (2013). The piancatelli rearrangement: New applications for an intriguing reaction. *Molecules*, 18(10), 12290-12312.
- 57: Vaidya, T., Eisenberg, R., & Frontier, A. J. (2011). Catalytic Nazarov cyclization: the state of the art. *ChemCatChem*, 3(10), 1531-1548.
- 58: Dess, D. B., & Martin, J. C. (1983). Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(22), 4155-4156.
- 59: Dess, D. B., & Martin, J. C. (1991). A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species. *Journal of the American Chemical Society*, 113(19), 7277-7287.
- 60: Bandgar, S. B., Bandgar, B. P., Korbadi, B. L., & Sawant, S. S. (2007). Dess–Martin periodinane mediated synthesis of thioesters from aldehydes. *Tetrahedron letters*, 48(7), 1287-1290.
- 61: Dijkstra, A., Marino-González, A., Mairata i Payeras, A., Arends, I. W., & Sheldon, R. A. (2001). Efficient and selective aerobic oxidation of alcohols into aldehydes and ketones using ruthenium/TEMPO as the catalytic system. *Journal of the American Chemical Society*, 123(28), 6826-6833.

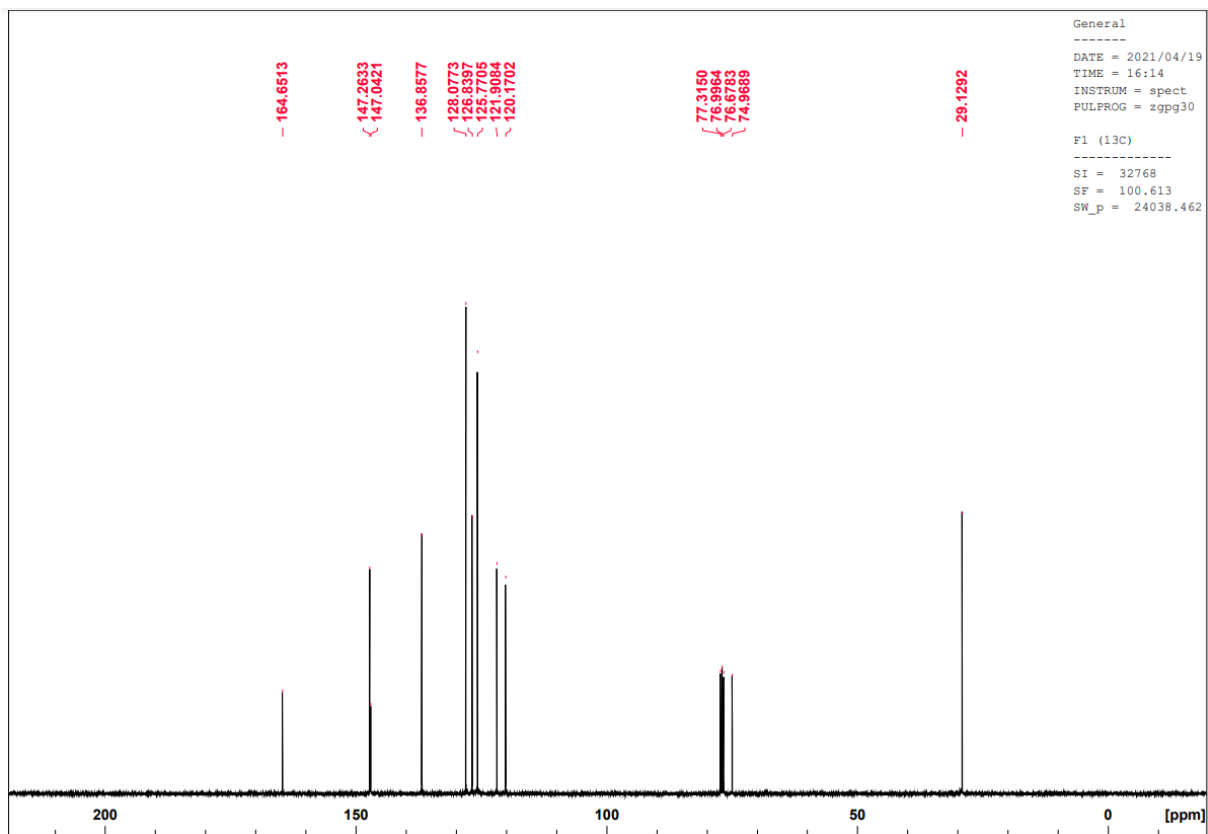
- 62: Tang, Y., Du, Z., Li, M., Wang, W., & Xiao, Y. (2020). Self-promoted vanadium-catalyzed oxidation of pyridinemethanol with molecular oxygen. *Catalysis Communications*, 145, 106114.
- 63: Autelitano, A., Minassi, A., Pagani, A., Taglialatela-Scafati, O., & Appendino, G. (2017). The reaction of cinnamaldehyde and cinnamyl derivatives with thiols. *Acta pharmaceutica sinica B*, 7(4), 523-526.
- 64: Weinstabl, H., Suhartono, M., Qureshi, Z., & Lautens, M. (2013). Total Synthesis of (+)-Linorexpin by Utilizing the Catellani Reaction. *Angewandte Chemie*, 125(20), 5413-5416.
- 65: Jaffe, H. H. (1953). A reexamination of the Hammett equation. *Chemical Reviews*, 53(2), 191-261.
- 66: Dzvinchuk, I. B., & Lozinskii, M. O. (1985). 1,4-Benzodioxin-2 [3h]-one in the hammick reaction. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 21(11), 1295-1295.
- 67: Loesle, V., Kataeva, O., & Knölker, H. J. (2021). First Total Synthesis and Investigation of the X-ray Crystal Structure of the Pyrano [3,2-a] carbazole Alkaloid Clausenalansine A. *Synthesis*, 53(02), 359-364.

6. Vedlegg

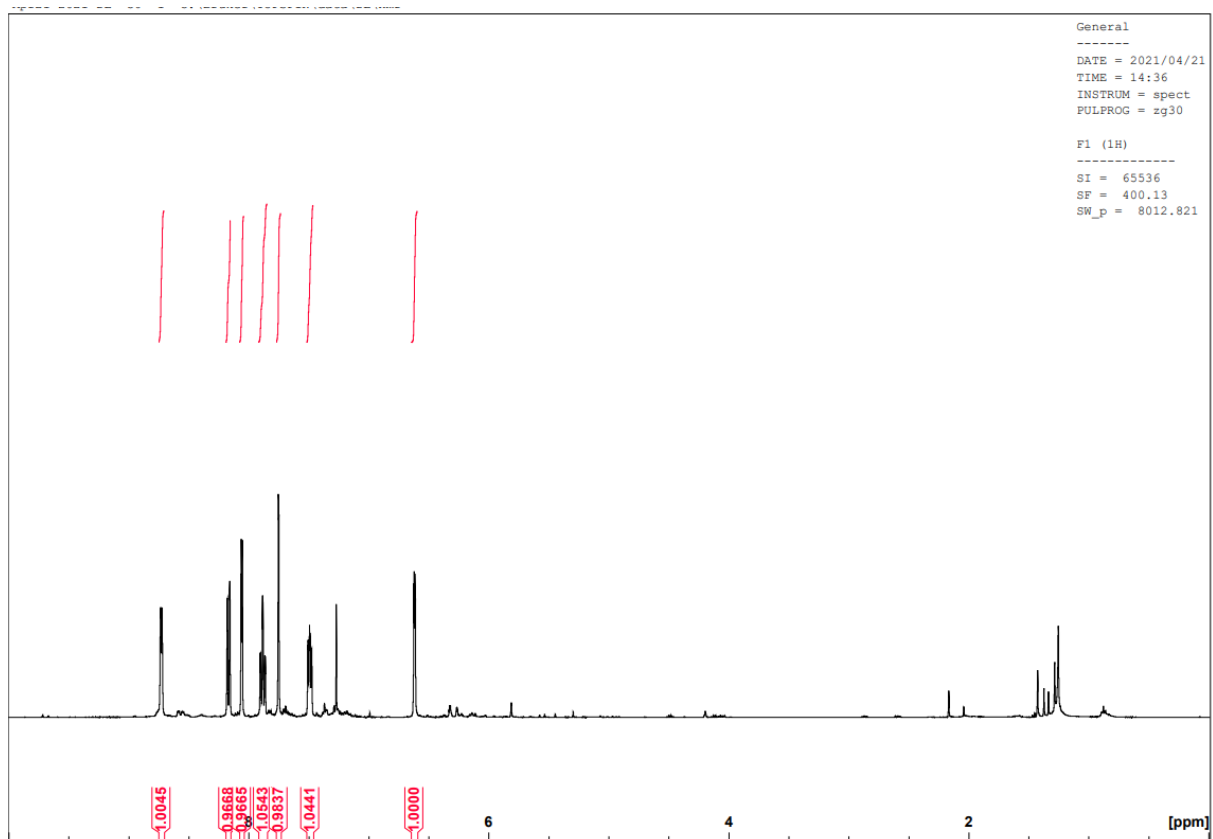
6.1 NMR-spektra



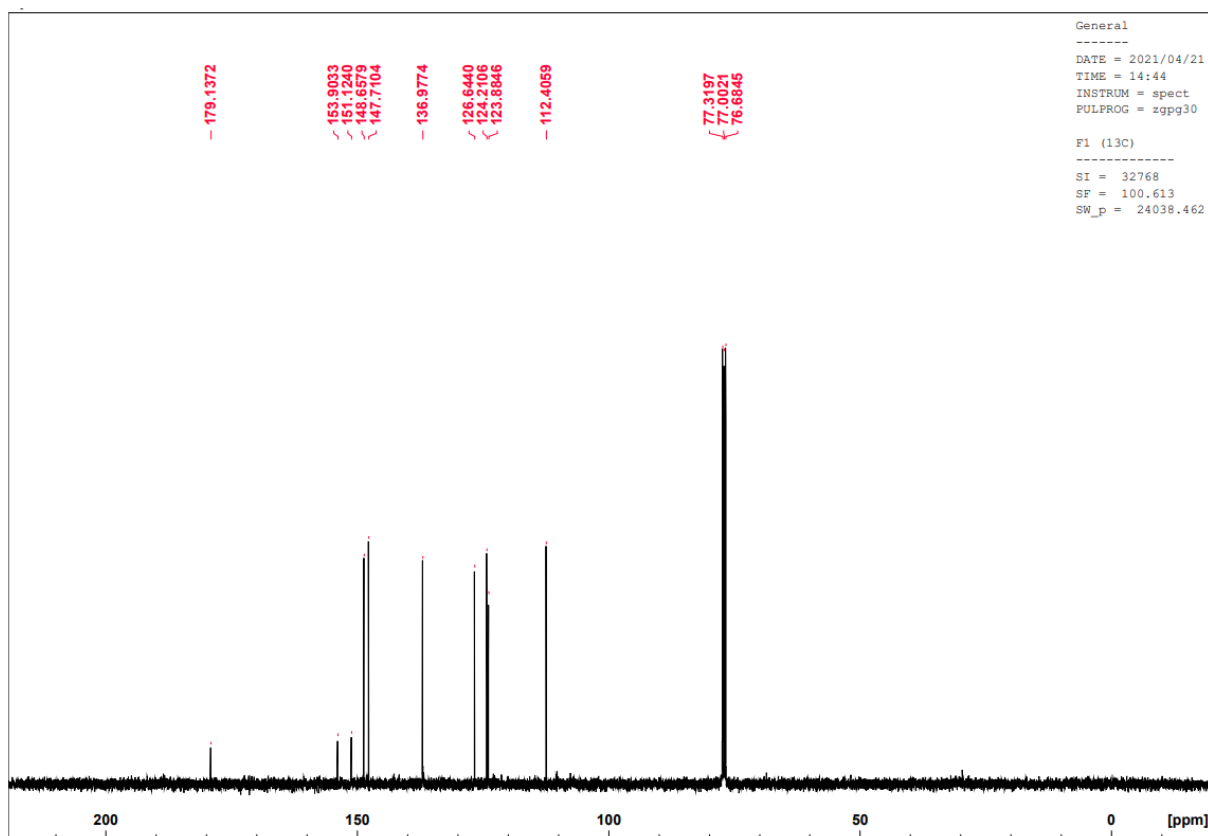
Figur 6.1 ¹H-NMR-spekter av forbindelse **20**.



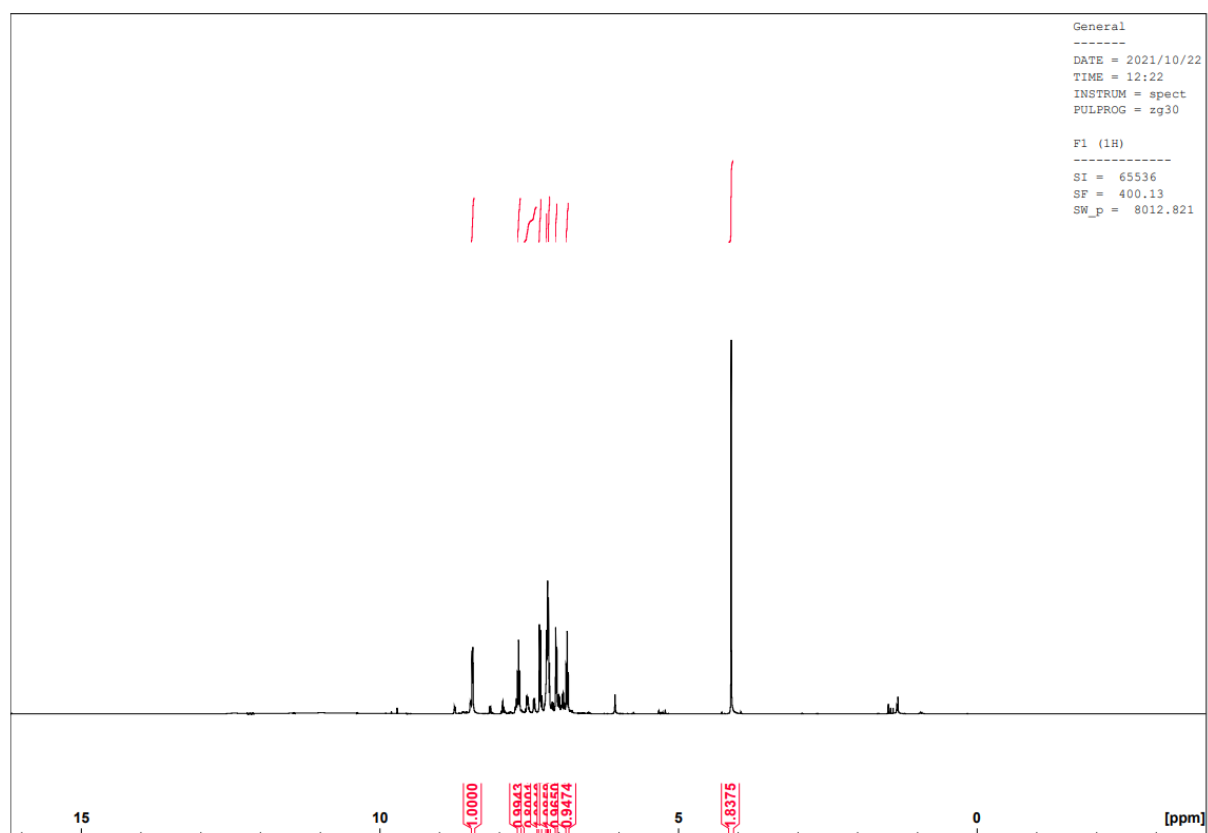
Figur 6.2 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 20



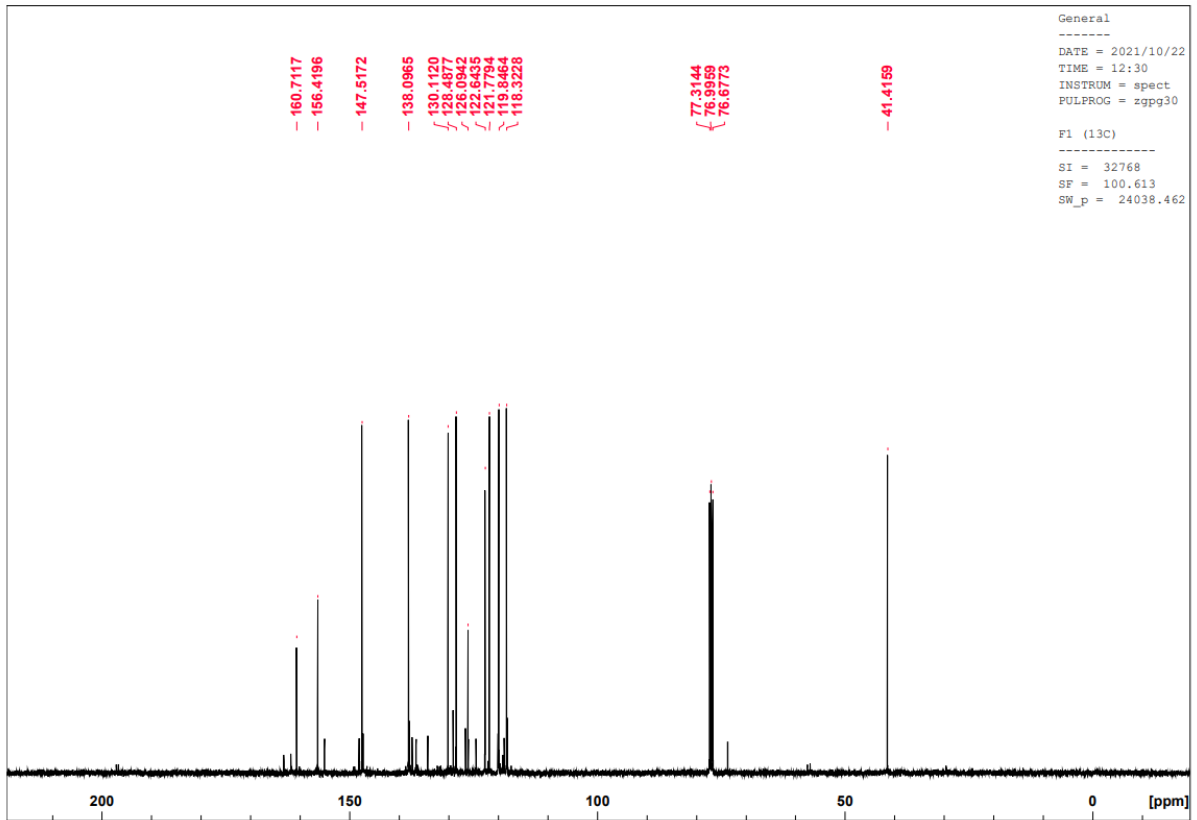
Figur 6.3 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 22



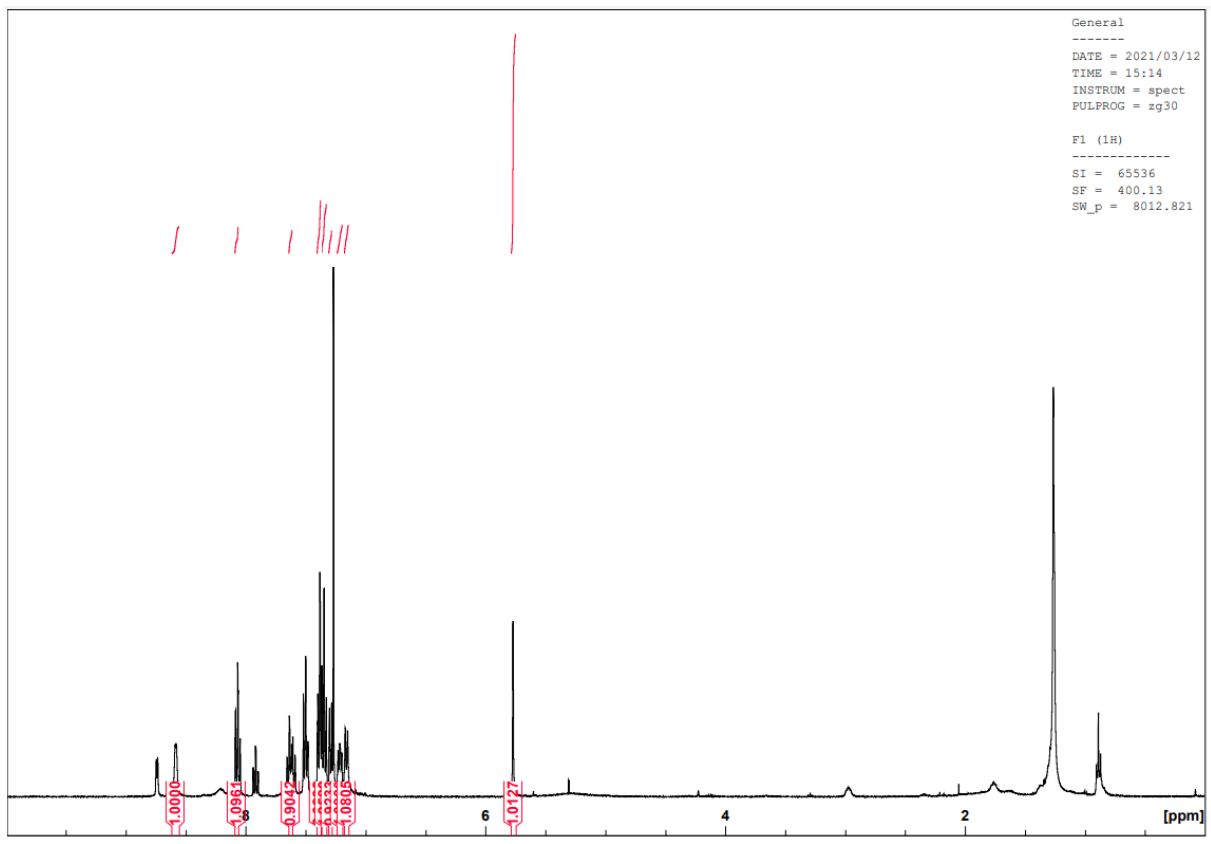
Figur 6.4 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 22



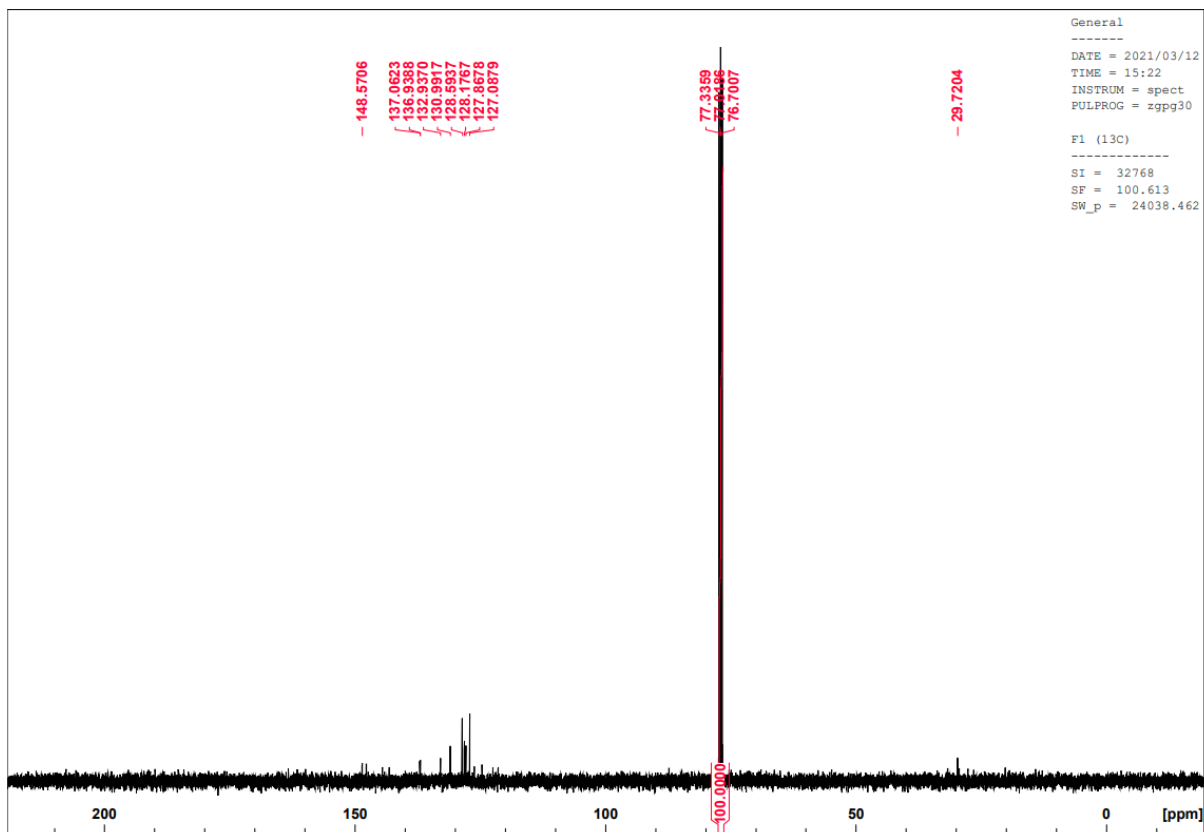
Figur 6.5 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 24



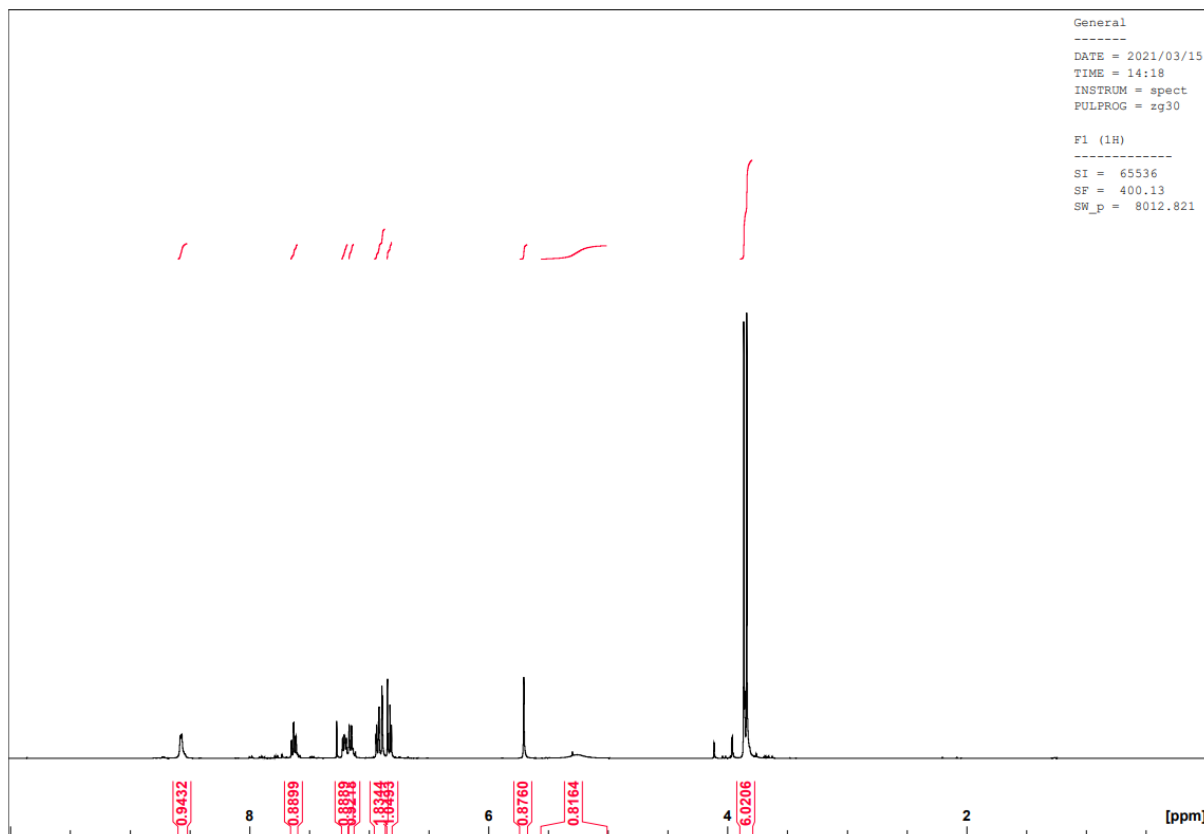
Figur 6.6 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 24



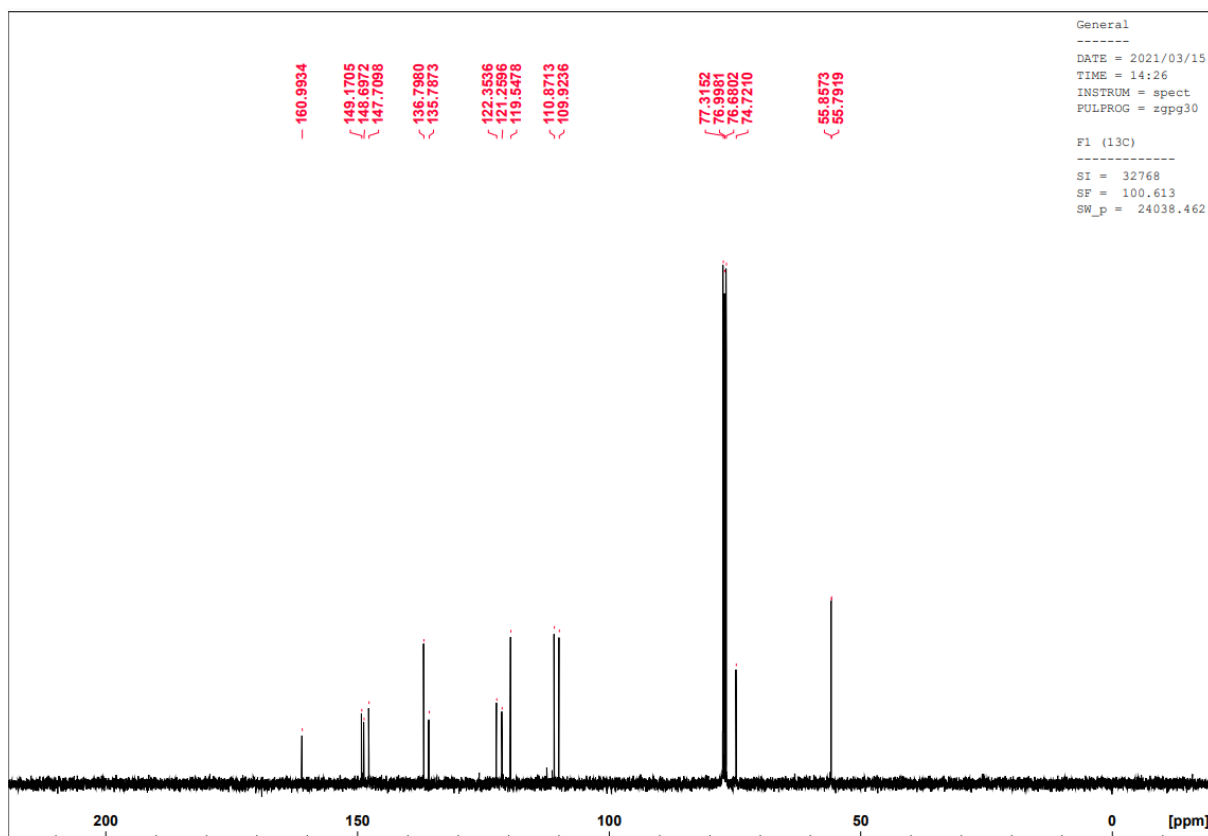
Figur 6.7 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 25



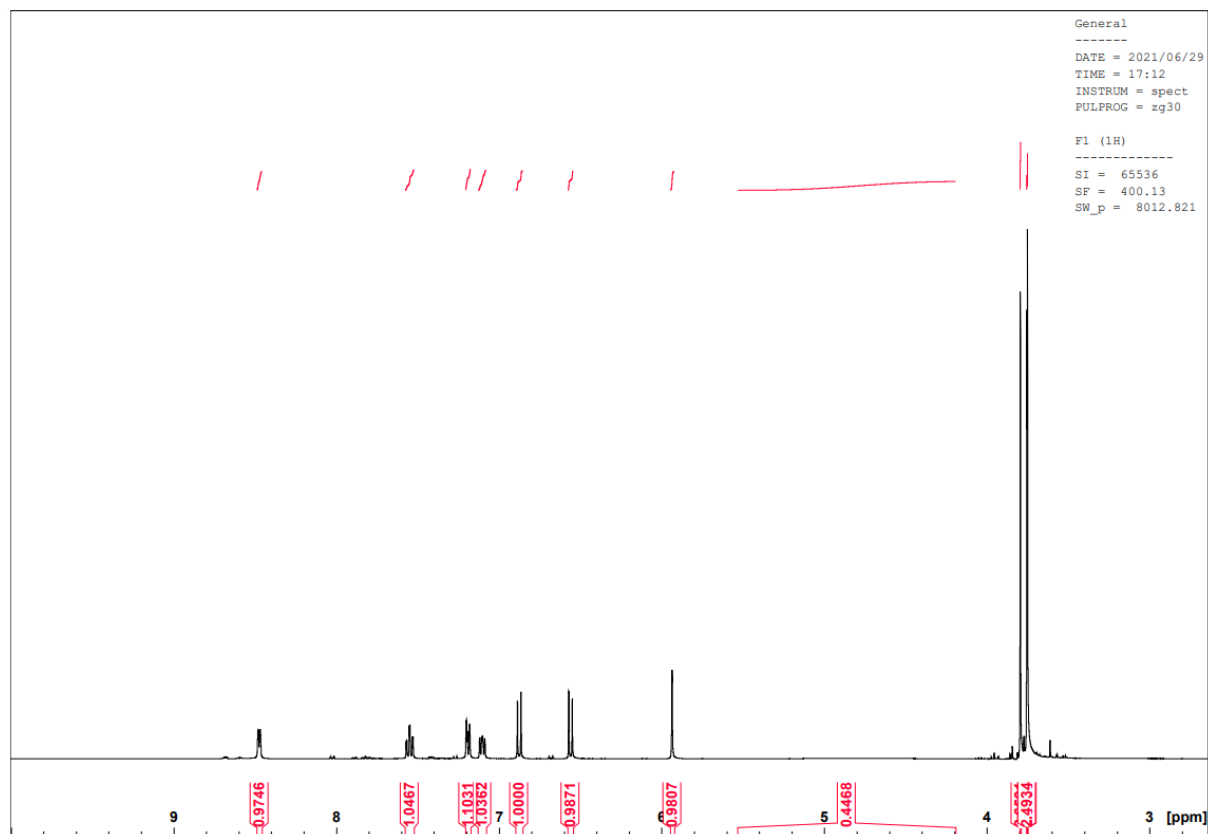
Figur 6.8 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 25



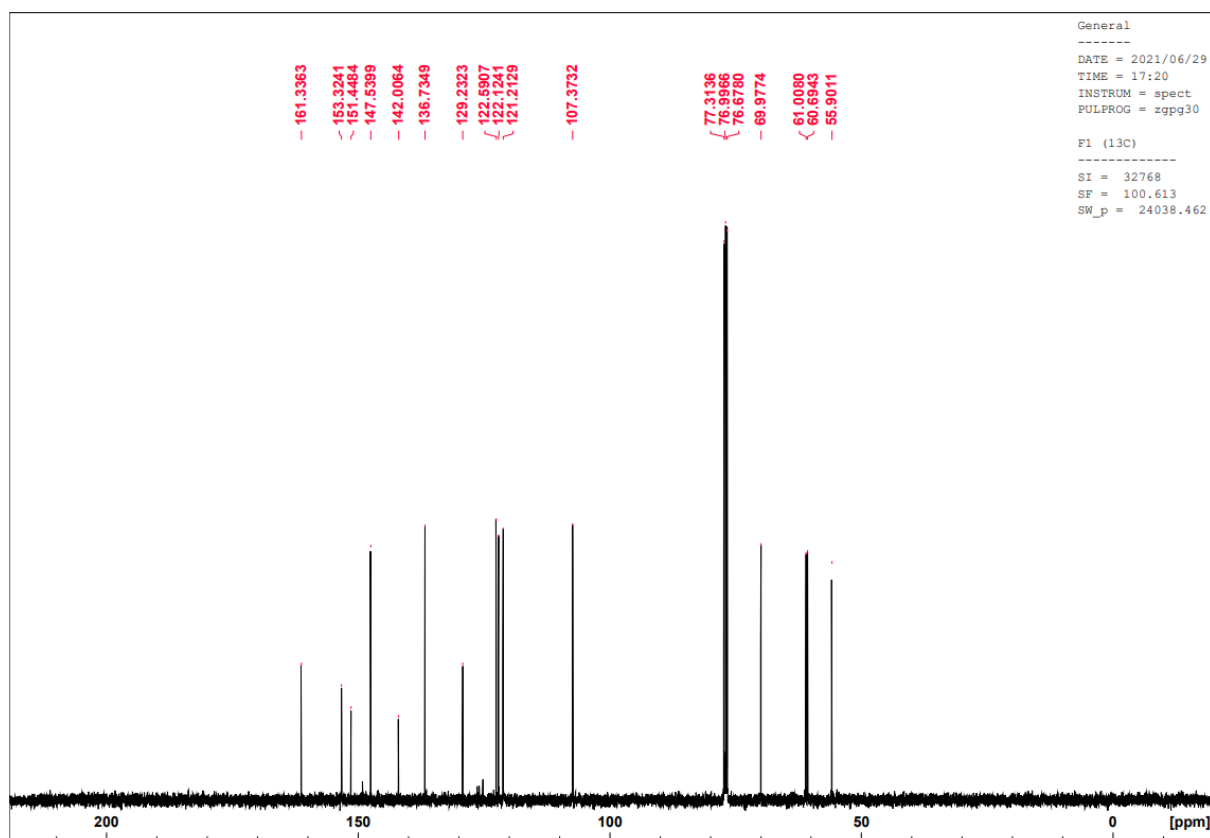
Figur 6.9 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 28



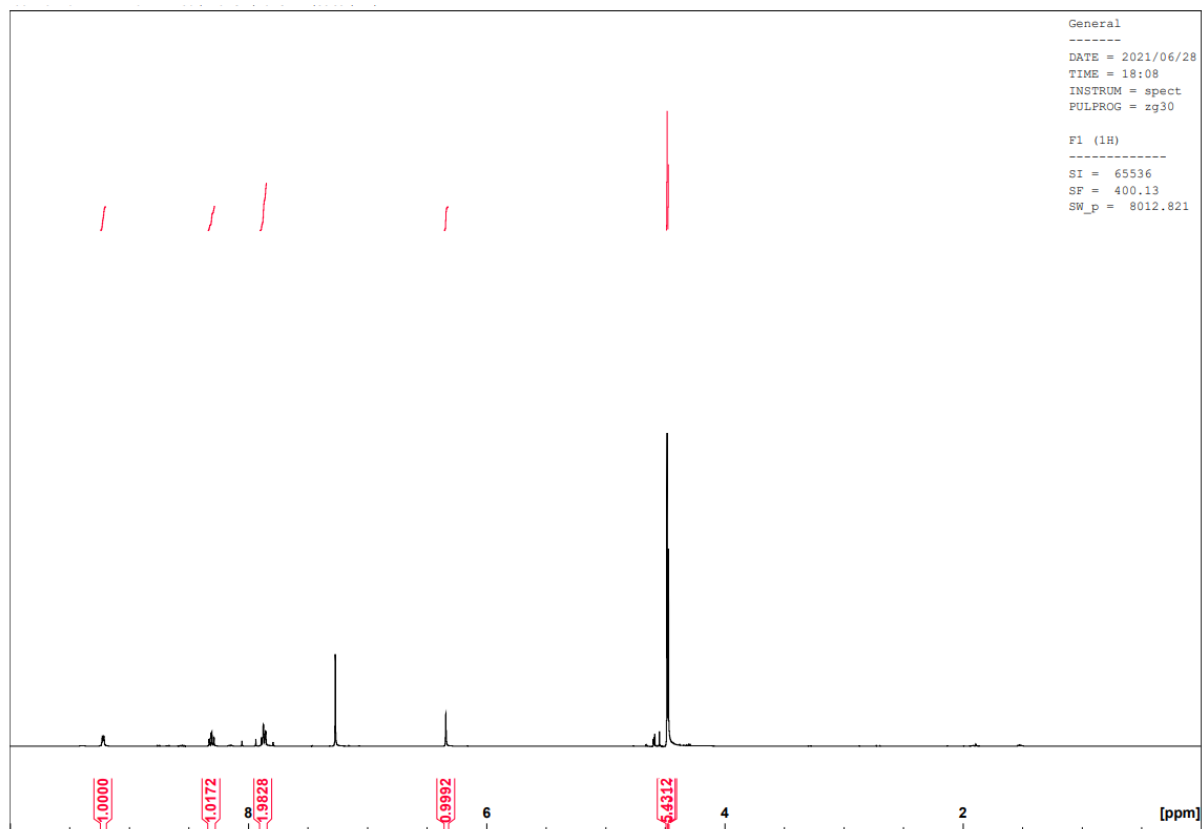
Figur 6.10 ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 28



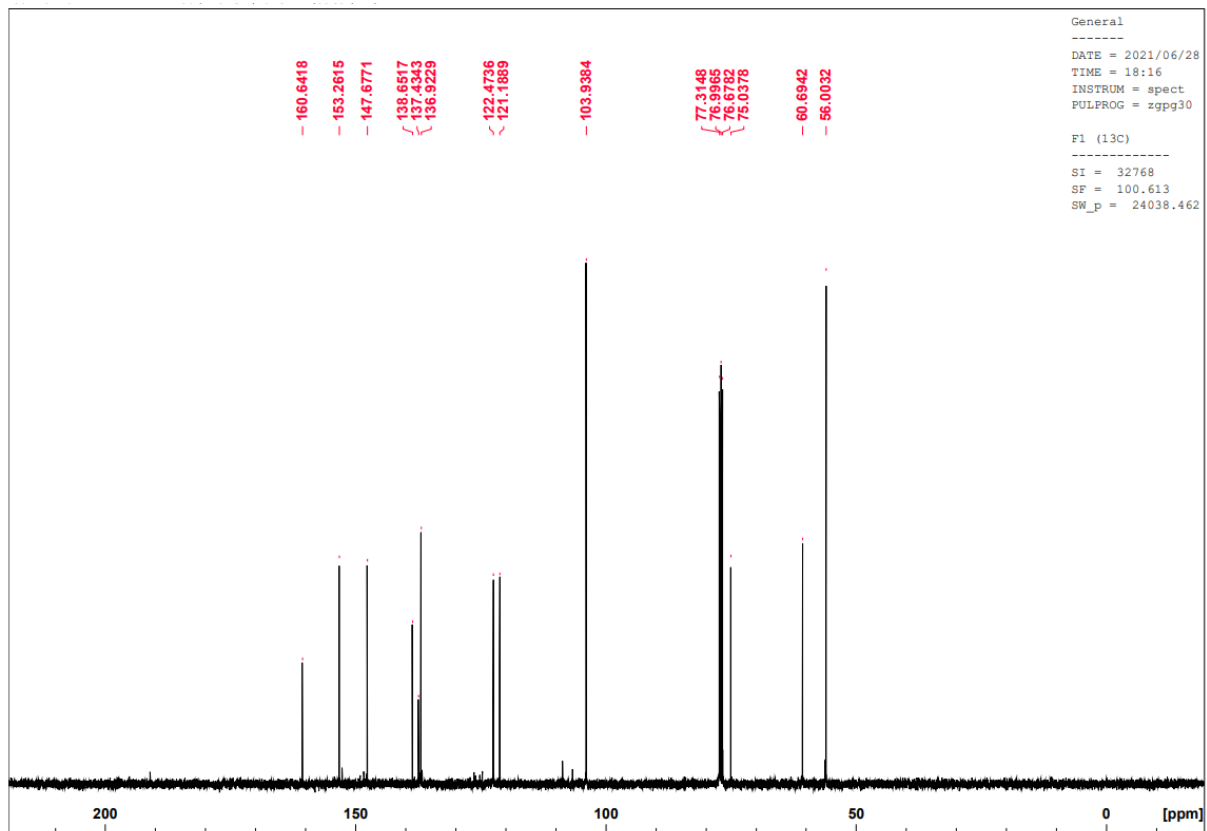
Figur 6.11 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 29



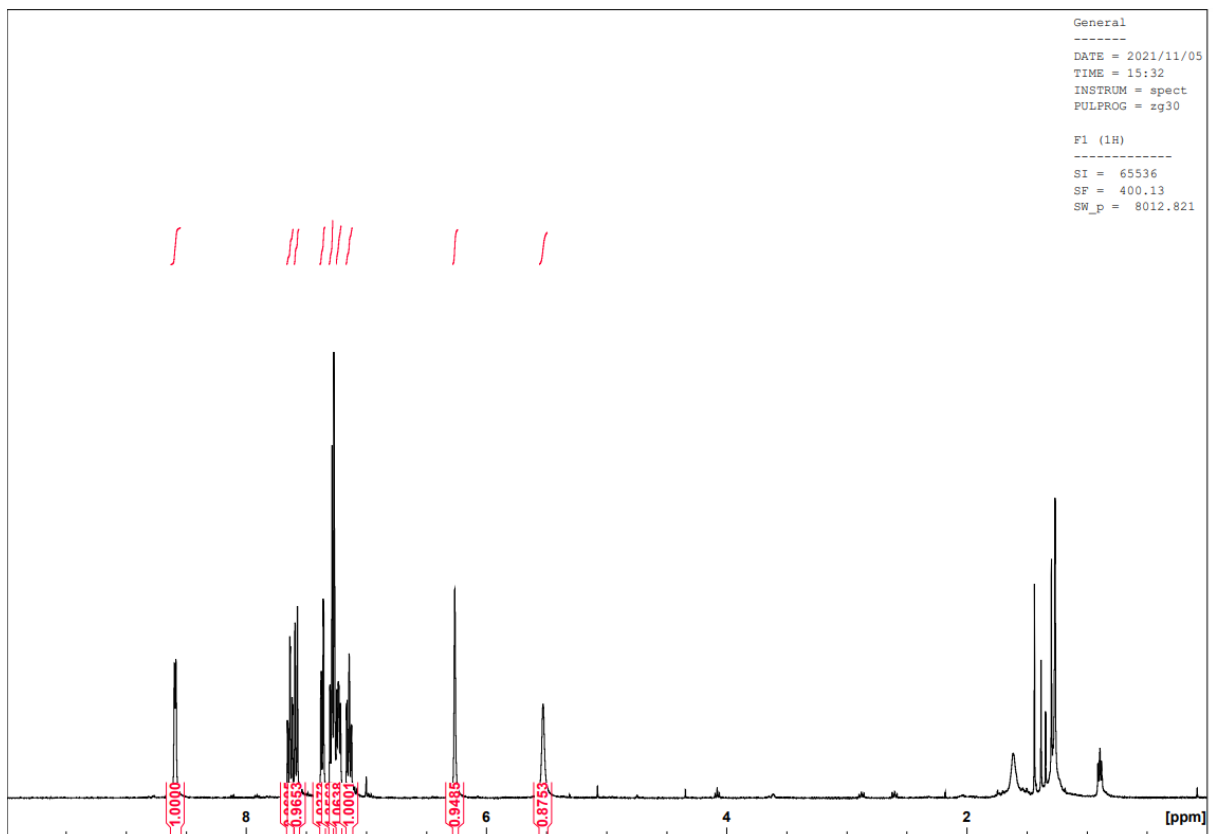
Figur 6.12 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 29



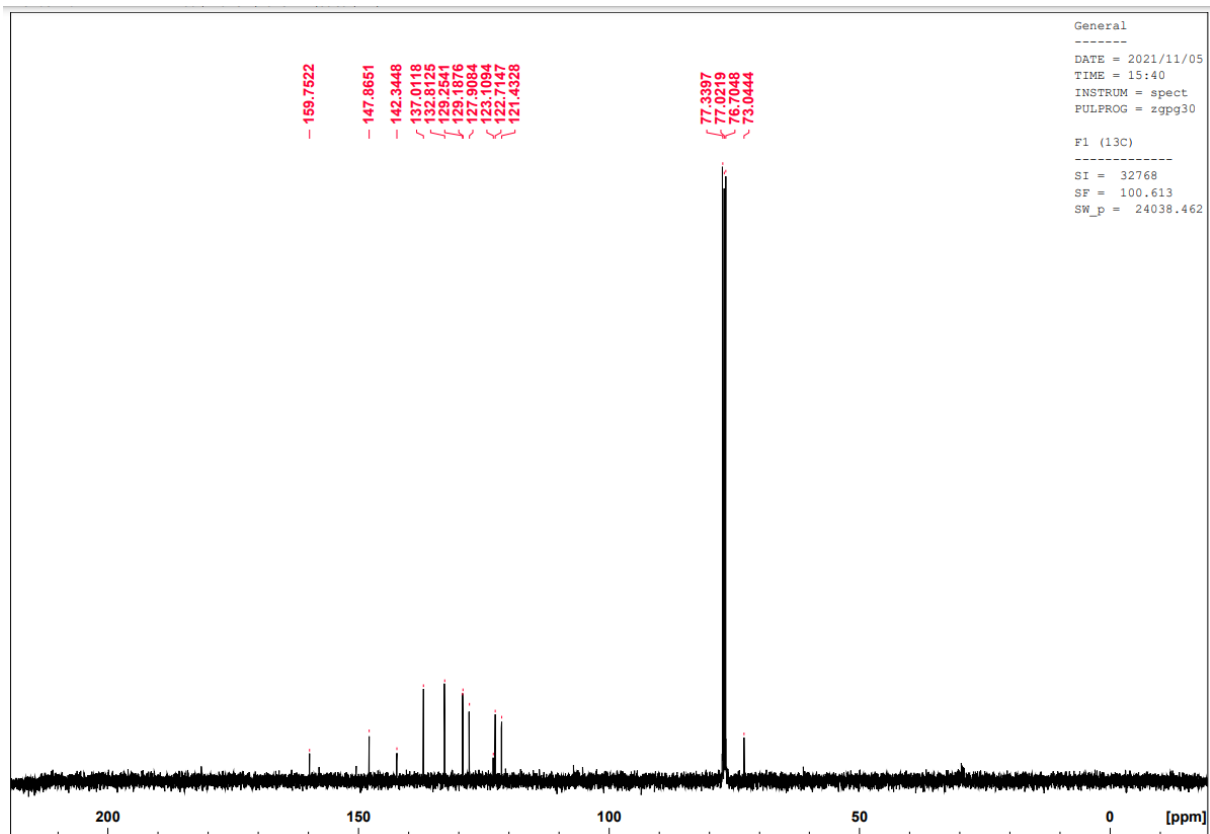
Figur 6.13 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 30



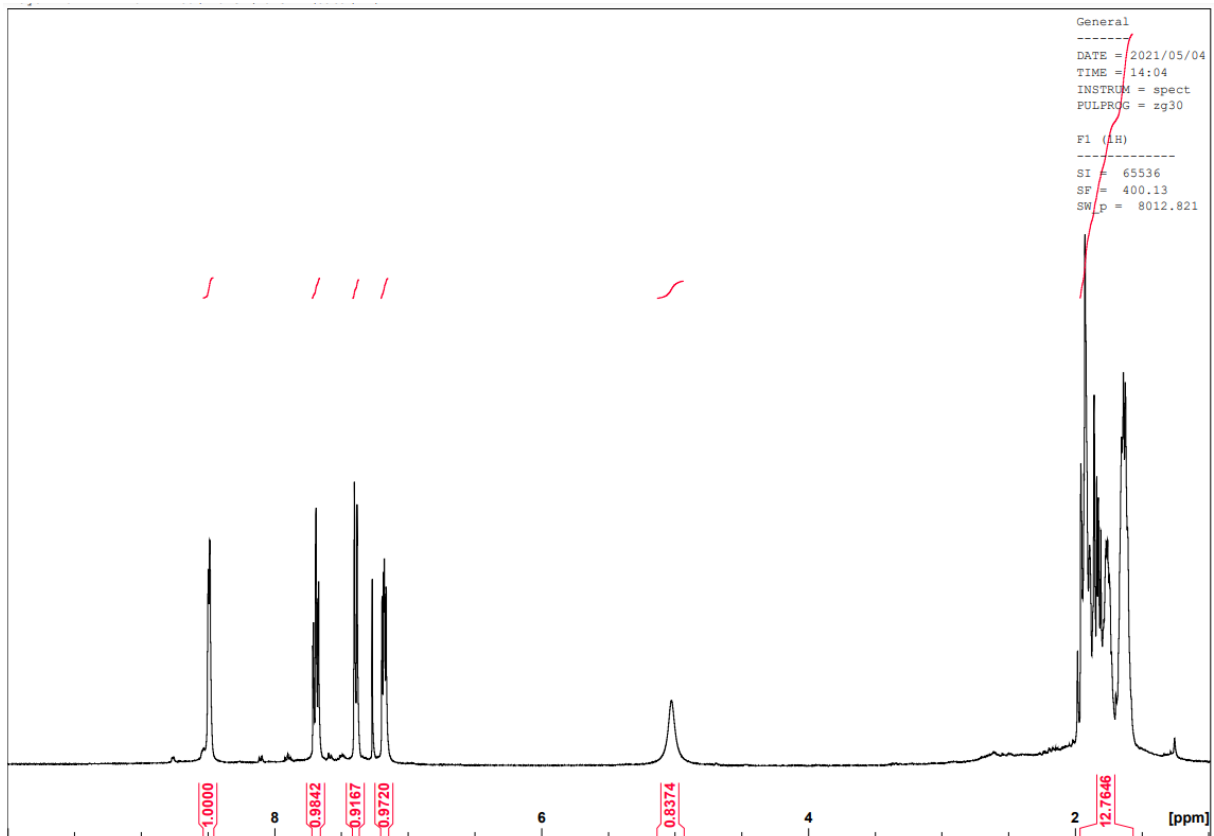
Figur 6.14 ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 30



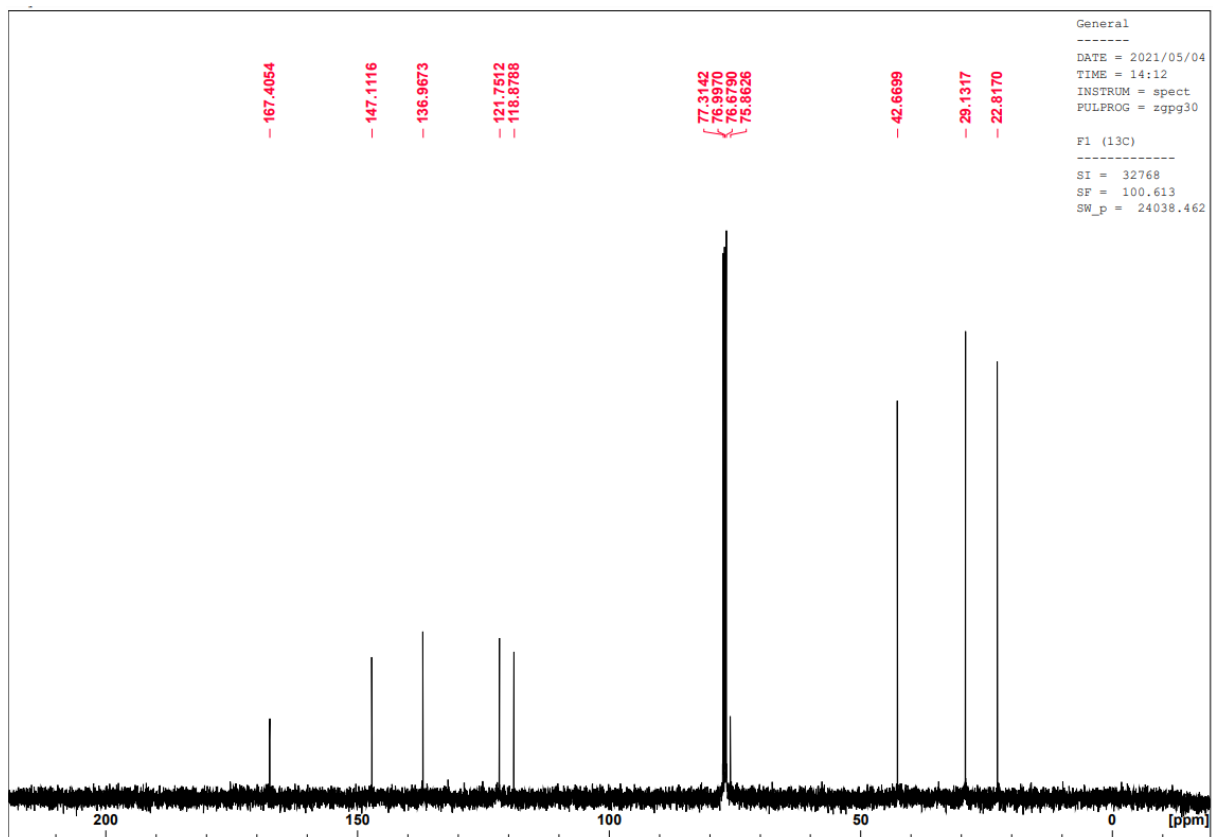
Figur 6.15 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 31



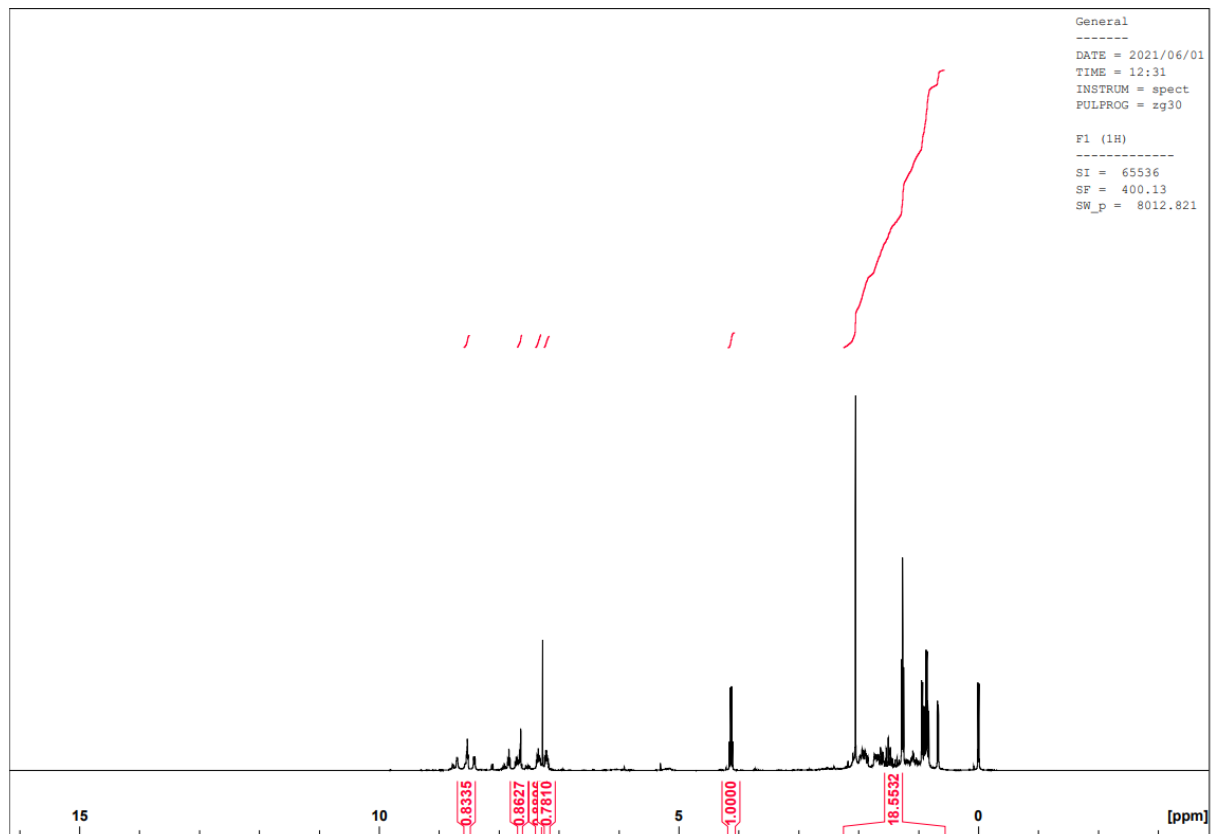
Figur 6.16 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 31



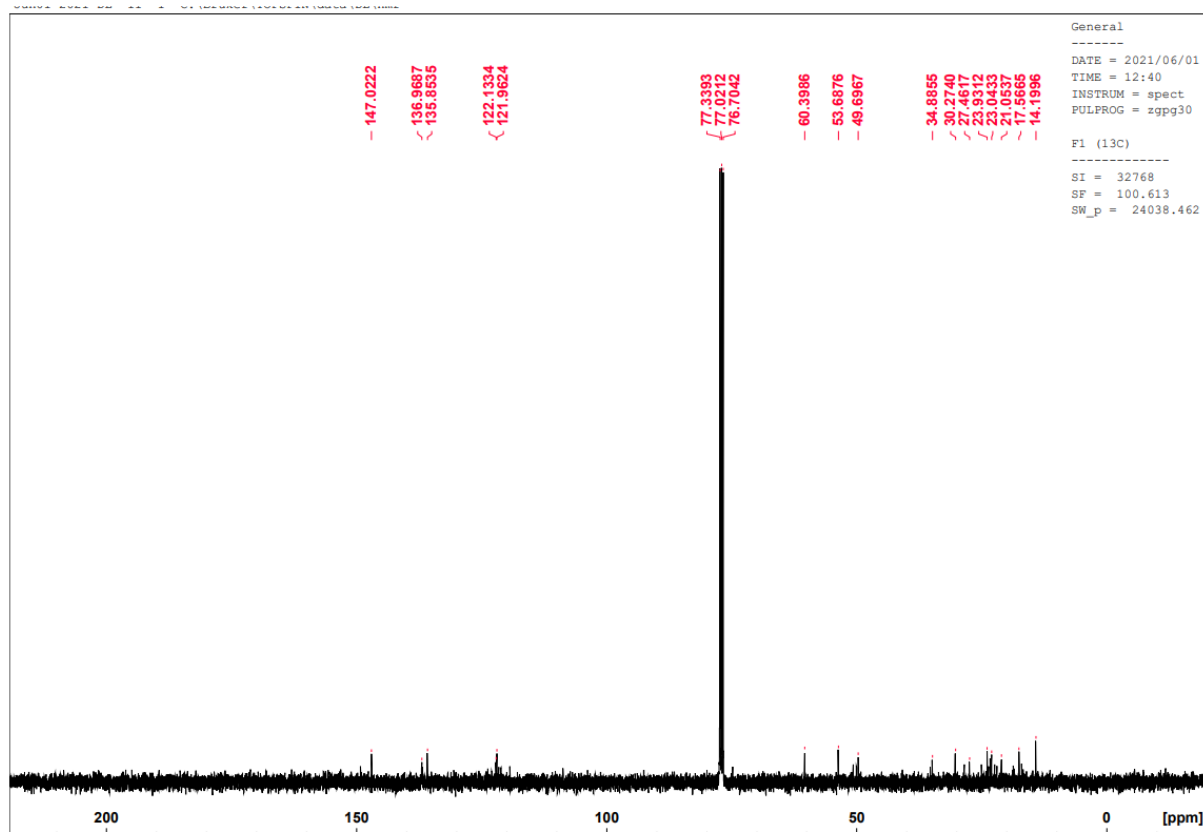
Figur 6.17 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 34



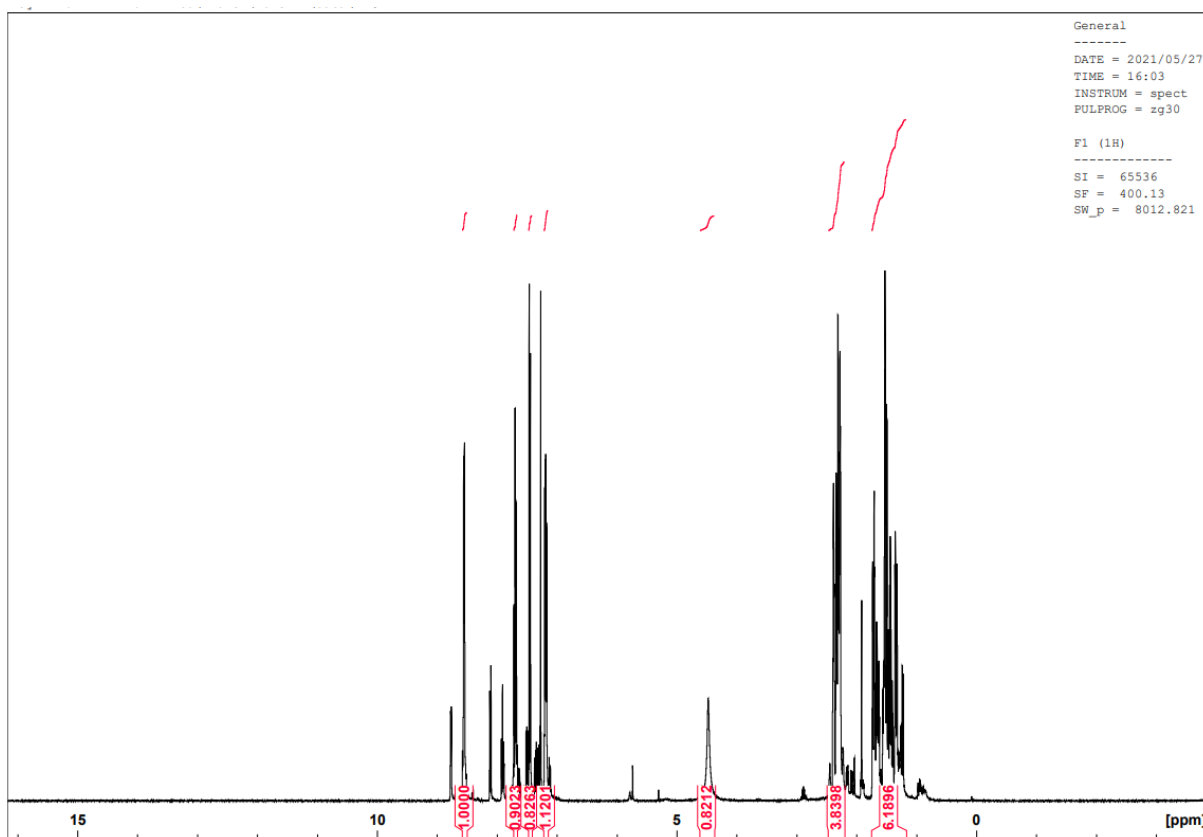
Figur 6.18 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 34



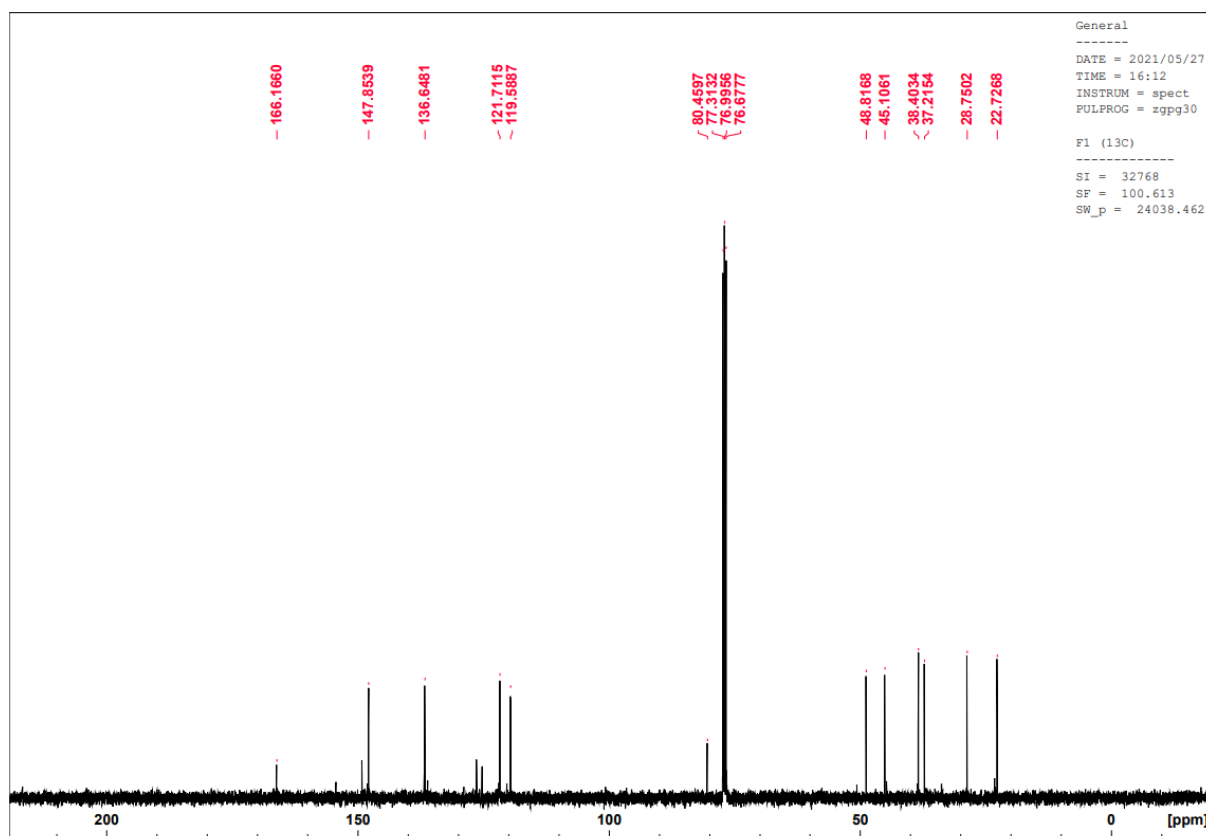
Figur 6.19 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 36



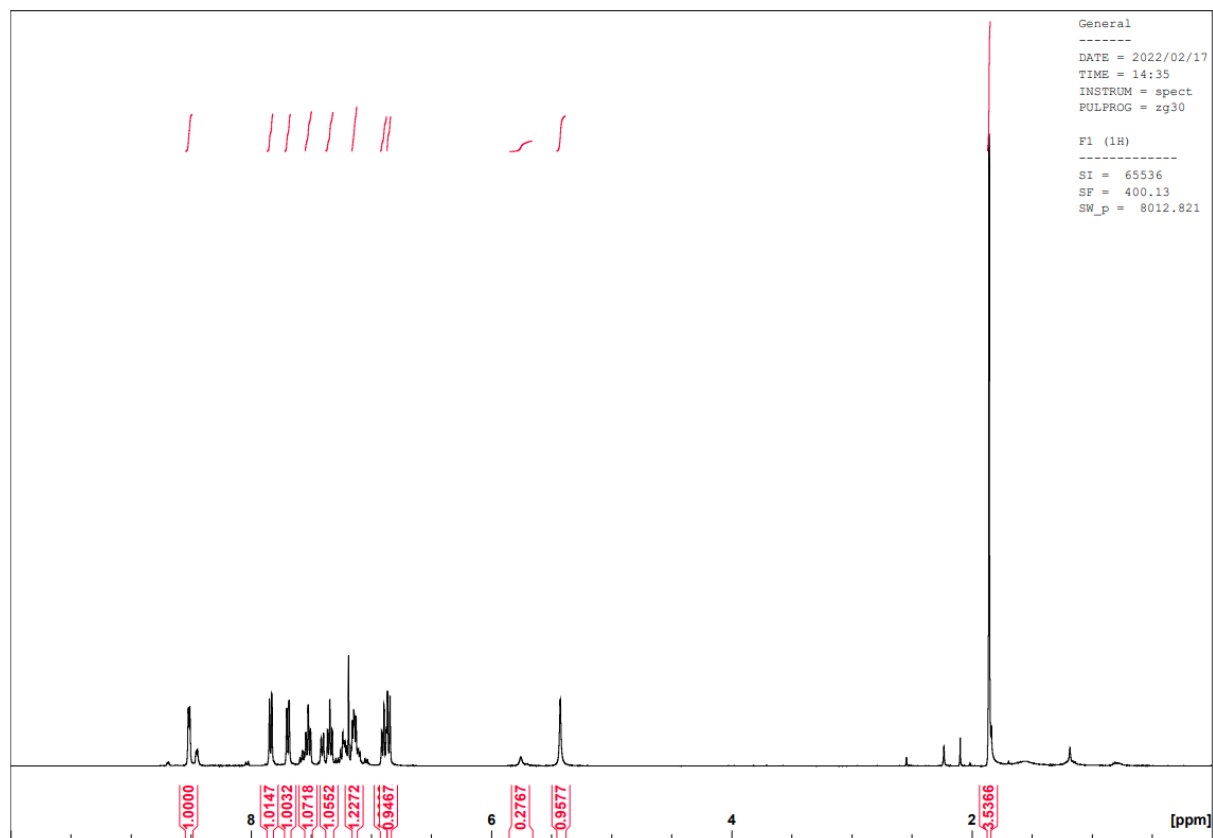
Figur 6.20 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 36



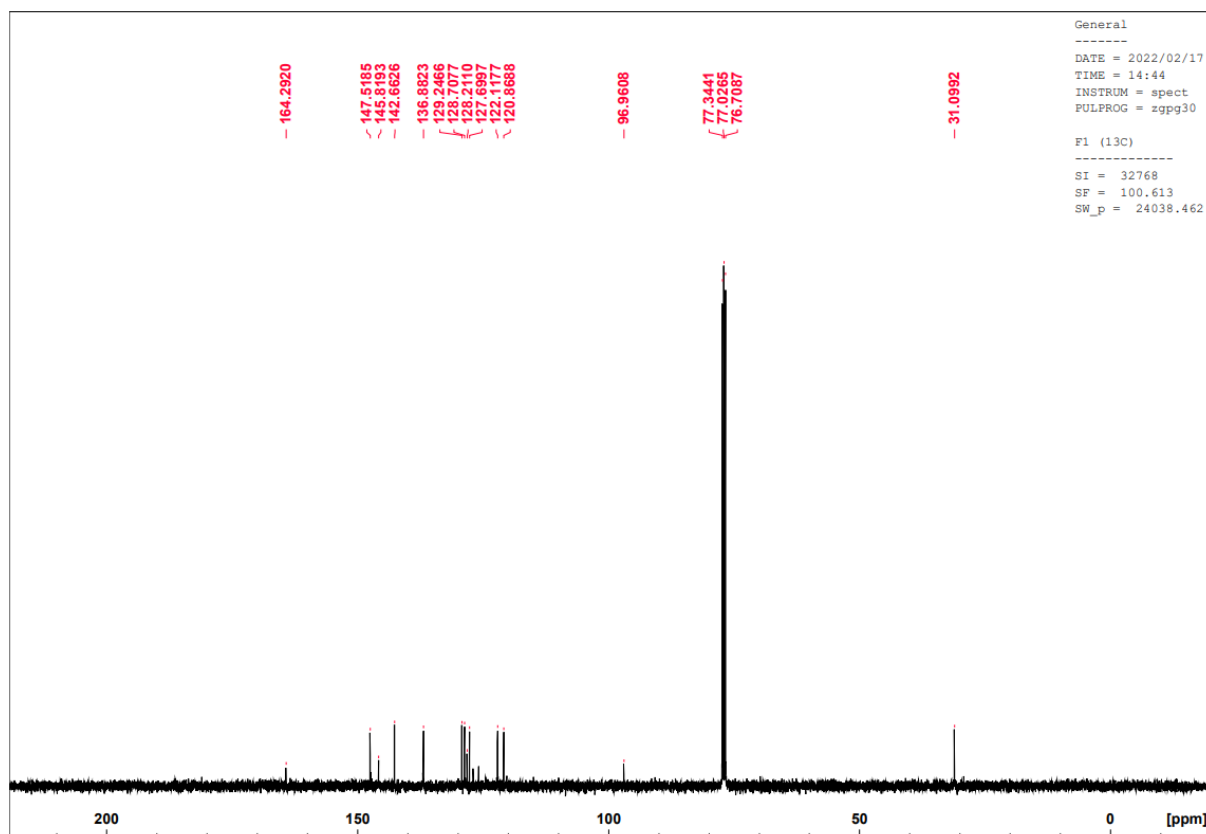
Figur 6.21 ^1H -NMR-spekter av forbindelse 37



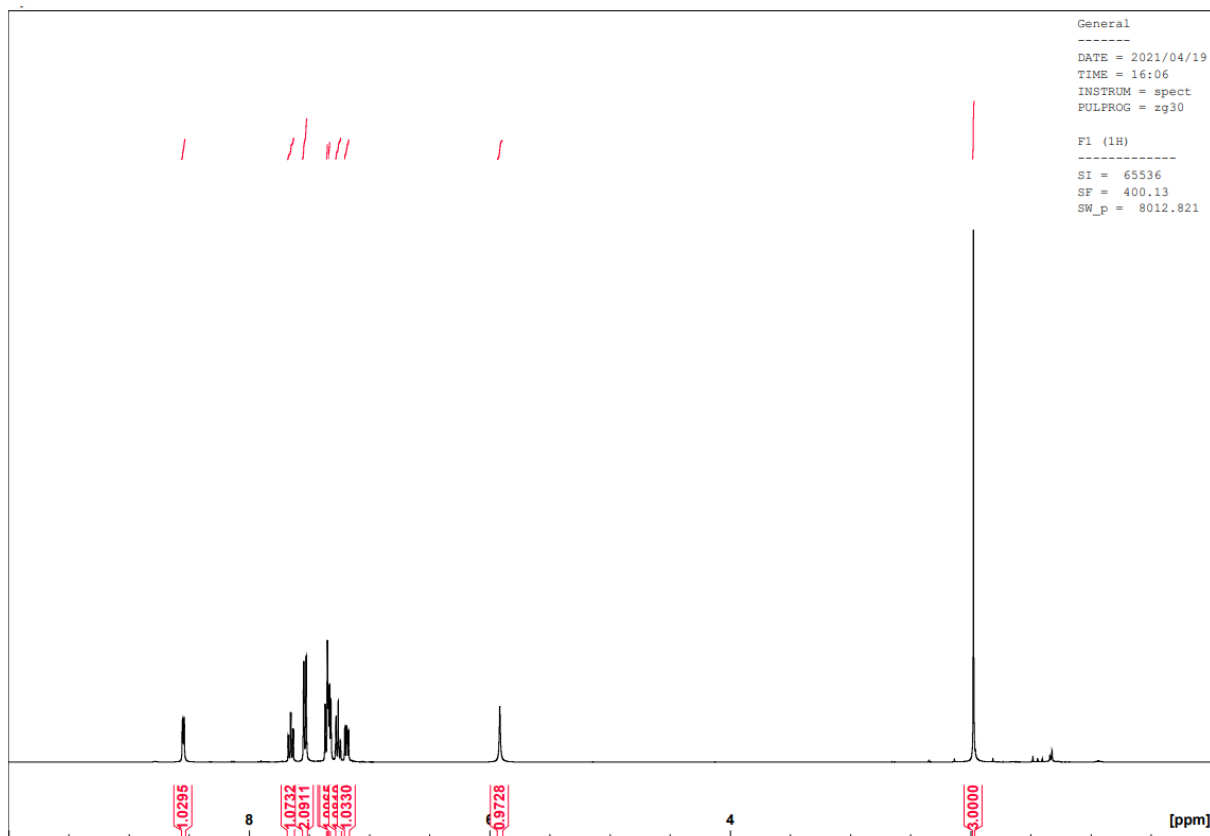
Figur 6.22 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse 37



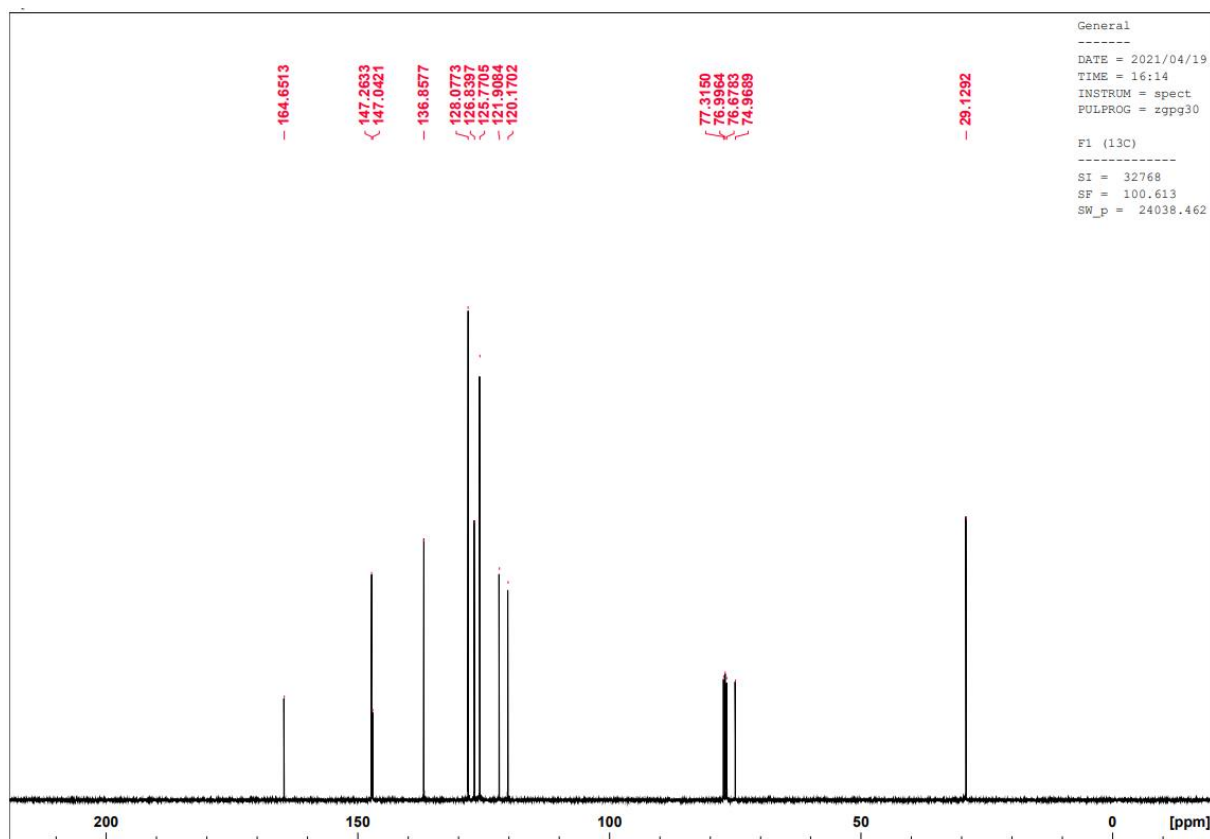
Figur 6.23 ¹H-NMR-spekter av forbindelse 38



Figur 6.24 ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 38



Figur 6.25 ^1H -NMR-spekter av forbindelse **39**



Figur 6.26 ^{13}C -NMR-spekter av forbindelse **39**



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway