



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2023 60 stp

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese mot glykonjugater med anilin derivater

Synthesis towards glycoconjugates with aniline
derivatives

Ida Eline Nes Myrvold

Kjemi og bioteknologi

Forord

Det praktiske arbeidet i denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet.

Jeg ønsker å takke mine veiledere Førsteamanuensis Kenneth Aase Kristoffersen og Professor Yngve Stenstrøm for oppgaven og veiledning.

Takk til overingenør Anne Gravdahl for bestilling av kjemikaler til prosjektet.

Takk til de andre studentene i kjemigangen for fine dager på laboratoriet.

Til slutt en stor takk til familie og gode venner for støtte og oppmuntring gjennom studiet.

Ida Eline Nes Myrvold

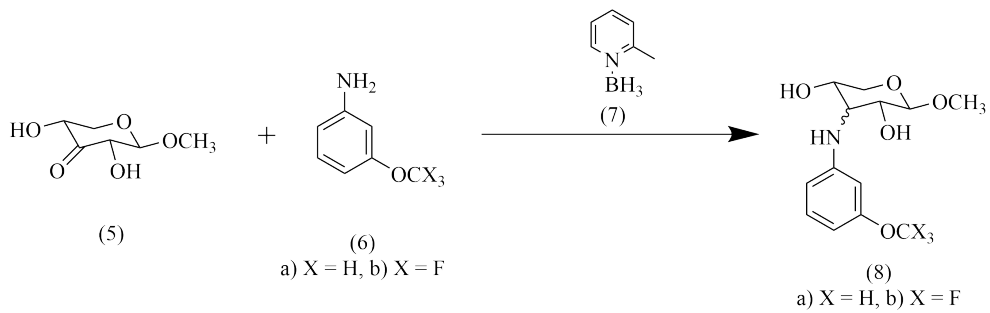
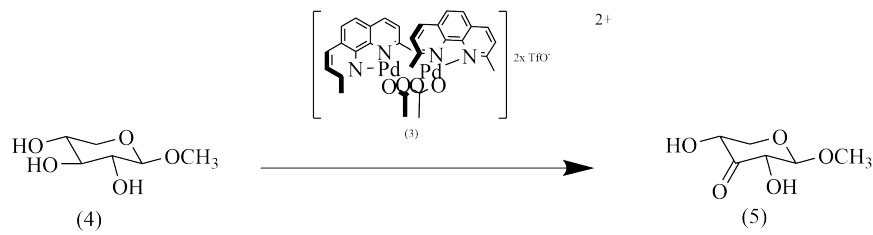
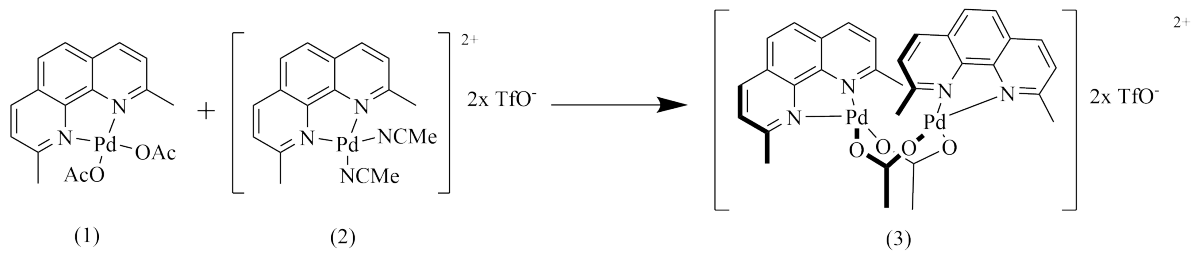
Sammendrag

Palladiumkatalysatoren $[(2,9\text{-dimetyl-}1,10\text{-fenantrolin})\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2](\text{OTf})_2$ ble benyttet til å selektiv oksidere metyl- β -D-xylopyranosid i C-3 posisjonen, og reagere denne forbindelsen videre til ulike UV-aktive glykokonjugat. Reduktiv aminering ble testet ut med anilinderivatene m-anisidin og 3-(Trifluoromethoxy)anilin

Abstract

The palladium catalyst $[(2,9\text{-dimethyl-1,10-fenantrolin})\text{Pd}(\mu\text{-OAc})]_2(\text{OTf})_2$ was used to oxidize methyl- β -D-xylopyranoside in the C-3 position. To transform monosacharides to a UV active glycoconjugate by reductive amination with aniline derivatives m-anisidin and 3-(Trifluoromethoxy)aniline.

Grafisk sammendrag



Forkortelser

DCBQ	diklorbenzokinon
DMC	2-klor- 1,3-dimetylimidazoliumklorid
DMSO	Dimetylsulfoksid
DMT	2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin
DOX	Doxorubicin
LPMO	Lytic Polysakkarid Monooksydaser
TLC	Tynnsljikt-kromatografi

Innhold

Forord	i
Sammendrag	ii
Abstract	iii
Grafisk sammendrag	iv
Forkortelser	v
1 Introduksjon	1
1.1 Mål med oppgaven	1
1.2 Naturprodukter	2
1.3 Karbohydrater	3
1.3.1 Glykokonjugater	4
1.3.2 Monosakkarider	4
1.3.3 Karbohydratkjemi	5
1.3.4 Regioselektive reaksjoner av karbohydrater	7
1.4 Organometallisk kjemi	9
1.5 Reduktiv aminering	12
2 Resultater og diskusjon	14
2.1 Syntese av palladiumskatalysator	14
2.1.1 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (1)	14
2.1.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ OTf ₂ (2)	17
2.1.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)] ₂ (OTf) ₂ (3)	18
2.2 Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4)	19
2.2.1 Forsøk på yttligere opprensing av forbindelse (5)	20
2.2.2 Forsøk på optimalisering av reaksjonsbetingelsene	20
2.3 Reduktiv aminering av forbindelse (5)	21
3 Konklusjon	22
4 Eksperimentelt	23
4.1 Generelle bemerkninger	23

4.2	Syntese av palladiumkatalysator	24
4.2.1	Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (1)	24
4.2.2	Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ OTf ₂ (2)	25
4.2.3	Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)] ₂ (OTf) ₂ (3)	26
4.3	Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4)	27
4.4	Reduktiv Aminering	28
4.4.1	m-anisdin	28
4.4.2	3-(Trifluoromethoxy)anilin	29
5.	Referanser	30
Vedlegg A	Spektraldata	34
A.1	(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc) ₂ (1) spektraldata	34
A.2	(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN) ₂ OTf ₂ (2) spektraldata	37
A.3	[(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)] ₂ (OTf) ₂ (3) spektraldata	38
A.4	Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4) I DMSO spektraldata	41
A.5	Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4) I MeOD spektraldata	44
A.6	Reduktiv aminering med m-anisdin (6a) spektraldata	49
A.7	Reduktiv aminering med 3-(Trifluoromethoxy)aniline (6b) spektraldata	50

1. Introduksjon

1.1 Mål med oppgaven

FN sitt 2. bærekraftsmål omhandler å utrydde sult, forebygge feilnæring og sikre mattrygghet for alle mennesker innen 2030.¹ For å nå dette målet trengs det teknologier som effektiviserer matproduksjonen, uten at naturen og økosystemer ødelegges.¹

Oppdrettfisk er en teknologi som øker global produksjon av fisk og skalldyr, men har en rekke utfordringer.² I 2016 var halvparten av sjømaten som ble konsumert i verden oppdrettfisk.³ Et stort problem i oppdrettsnæringen er fôr, spesielt til kjøttetende fiskearter.² Bransjen har blitt så stor de siste årene, at å benytte villfisk som fôr ikke lenger er bærekraftig.³ Karbohydrater er jordas største kilde av energigivende næringsstoffer,⁴ men opprettsfisker, spesielt kjøttetende fiskearter, er dårlige på å utnytte energien lagret i fordøyelige karbohydrater.⁵

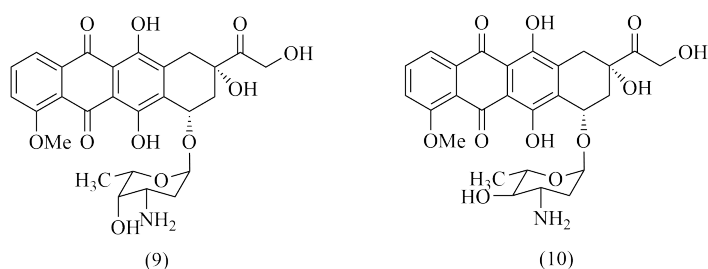
Kitosan, et polysakkarid av N-acetylglukosamin, har vist seg å ha en rekke positive biologiske egenskaper på oppdrettfisk, polysakkaridet fremmer vekst, virker antimikrobielt og er immunstimulerende.⁶ Det forskes stadig på plantebaserte alternativer som fôr, men det er usikkert hvordan dette påvirker fiskens helse, samt helsen til menneskene som spiser den.³

Målet med oppgaven var å etablere en prosedyre som selektivt oksiderer den ikke-reduserende enden på ulike karbohydrater ved å bruke en palladiumkatalysator. Ved å oksidere karbohydrater blir de utstyrt med et reaktivt punkt som kan syntetiseres videre til glykokonjugater ved å koble på ulike anilinforbindelser som er UV-aktive. Denne prosedyren ble først forsøkt på monosakkaridet metyl- β -D-xylopyranosid, før den skulle testes ut på større og mer komplekse karbohydrater.

1.2 Naturprodukter

Naturprodukter er en samlebetegnelse som brukes om organiske forbindelser produsert i metabolske metabolske pathways"av levende organismer.⁷ Metabolittene deles i primære og sekundære metabolitter, hvor primære metabolitter er vitale for vekst og utvikling, mens sekundære metabolitter gjennomfører spesielle oppgaver i organismen.⁷ Primære metabolitter finnes i alle livsformer, og det skiller liten eller ingen variasjon i strukturen mellom ulike organismer og eksempler på slike forbindelser er karbohydrater, aminosyrer og lipider.⁷ Sekundære metabolitter finnes ofte kun i enkelte organismer, og har egenskaper som gjør at organismen får et fortrinn mot andre konkurrerende arter.⁷ En del av disse forbindelsene har terapeutiske egenskaper, og kan kjemisk modifiseres for å oppnå ønskede egenskaper som medisiner.⁸

Et eksempel på en sekundær metabolitt er doxorubicin (DOX) ((9), figur 1.1), et kjemoterapeutisk legemiddel mot et bredt spekter av ulike kreftformer, eksempel leukemi og brystkreft.⁹ DOX produseres av bakterien *Streptomyces peucetius* og ble første gang isolert på 1960-tallet.¹⁰ Forbindelsens kjemoterapeutiske egenskaper skyldes at det inhiberer enzymet topoisomerase, som er viktig i DNA replikasjon.¹⁰ Desverre har DOX alvorlige bivirkninger som kardiotoksitet og hjertesvikt på grunn av oksidativ stress forårsaket av kinon-delen av molekylet som er mottakelig for redoksreaksjoner.¹⁰ Epirubicin ((10), figur 1.1) brukes i behandling av brystkreft, og er en epimer av DOX.¹¹ Hydroksylgruppen i 4' posisjonen på daunosaminringen er i ekvatorial posisjon, ikke aksial som i DOX. Forskning tyder på at (10) har mindre kardiotoksitet enn DOX, en pasient kan innta doser på 90-100 mg/m² av (10) kontra 60 mg/m² av DOX uten at det medfører høyere risiko for alvorlig hjertesykdom.¹¹

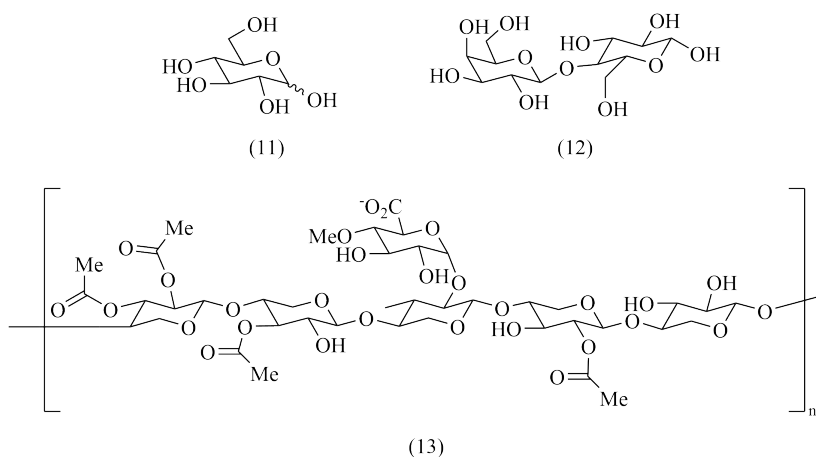


Figur 1.1: Viser strukturen til doxorubicin (9) og den strukturelle analogen epirubicin (10)

1.3 Karbohydrater

Karbohydrater er en bred gruppe forbindelser som består av polyhydroksyaldehyder og polyhydroksyketoner samt deres derivater,¹² og er essensielle for livsprosser i alle organismer.¹³ Fra gamelt av ble den empiriske formelen $C_x(H_2O)_y$ benyttet for å beskrive karbohydrater, men denne definisjonen dekker ikke alle forbindelsene som regnes som karbohydrater i dag.¹⁴ Det er hydroksyl- og karbonylgruppene som gir karbohydrater sine kjemiske egenskaper.¹² Karbohydrater regnes som primære metabolitter, planter med klorofyll produserer glukose ((11), figur 1.2) fra CO_2 , mens dyr og mikroorganismer er avhengig av å innta karbohydrater som plantene produserer for å overleve.¹² I tillegg er også karbohydrater viktige utgangstoffer for mange sekundære metabolismer, og bestanddeler i medisinske sekundære metabolitter.¹⁴

En måte å klassifisere karbohydrater er basert på strukturen. De enkleste forbindelsene inneholder 3-9 karbonatomer som danner en sukkerenhet¹⁴ og kalles monosakkarid, i naturen er det vanligst med enheter som består av 5 (pentoser) eller 6 karbonatomer (heksoser).¹⁴ Et eksempel er glukose ((11), figur 1.2) som er sluttproduktet i fotosyntesen. Glukose kan brukes som energi umiddelbart, eller kobles sammen mer komplekse karbohydrater.¹⁵ Oligosakkarider består av 2-10 monosakkarider koblet sammen med glykosidbindinger. Et eksempel er disakkaridet laktose ((12), figur 1.2) som er hovedkomponent i kumelk, og består av et galaktosemolekyl bundet β 1-4 til et glukosemolekyl.¹⁴ De største og mest kompliserte karbohydratene kalles polysakkarid eller glykaner, og har to viktige funksjoner i kroppen: de lagrer energi og har strukturelle egenskaper.¹⁴ Et eksempel er xylan ((13), figur 1.2), en type hemicellulose i celleveggen til en rekke ulike trearter, som har korte, forgrenede kjeder på opptil 3000 karbohydratenheter.¹⁶ (13) er av interesse for matrialforskere,¹⁷⁻¹⁹ som ønsker å modifisere (13) for å øke anvendeligheten, eksempel kan kationiske xylanderivater brukes i produksjon av ark/papir for å øke styrken til papiret.²⁰

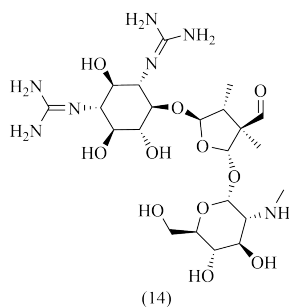


Figur 1.2: Viser strukturen til glukose (11), laktose (12) og xylan(13)

1.3.1 Glykokonjugater

Glykokonjugater er en fellesbetegnelse på forbindelser som består av et karbohydrat kovalent bundet til andre kjemiske forbindelser, ofte proteiner og lipider.¹⁵ De biologiske egenskapene til disse forbindelsene er svært varierte, eksempel benyttes glykokonjugater til lagring av energi, strukurelle komponenter og kommunikasjon mellom celler.¹⁵ Glykolipider er viktige i flere biologiske prosesser i prokaryote og eukaryote organismer på grunn av at forbindelsene inneholder både en hydrofil og hydrofob del.²¹ Cellemembraner består av oligosakkarider bundet til fosfolipider, og brukes til blant annet gjenkjennelse og cellemigrasjon.²²

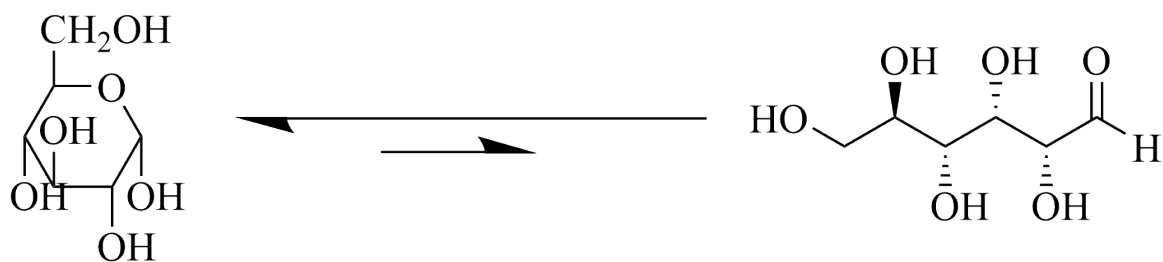
Ved glykolisering av proteiner endres de Kjemiske og biologiske egenskapene til proteiner,^{23,24} blant annet benyttes karbohydratstrukturen i en adhesive mekanisme for å markere betennelsesområder for leukocytter.²⁵ Kommersielt blir glykoproteiner benyttet i vaksiner, blant annet mot influensa forårsaket av bakterien *Haemophilus influenzae* og tyfoidfeber forårsaket av bakterien *Salmonella typhi*.²⁶ Streptomycin ((14), figur 1.3), ble isolert fra **Streptomyces griseus** som det første aminoglykosidet med antibiotisk effekt, og brukes fortsatt i dag mot tuberkulose.²⁷



Figur 1.3: Viser strukturen til streptomycin (14), antibiotika brukt mot tuberkulose

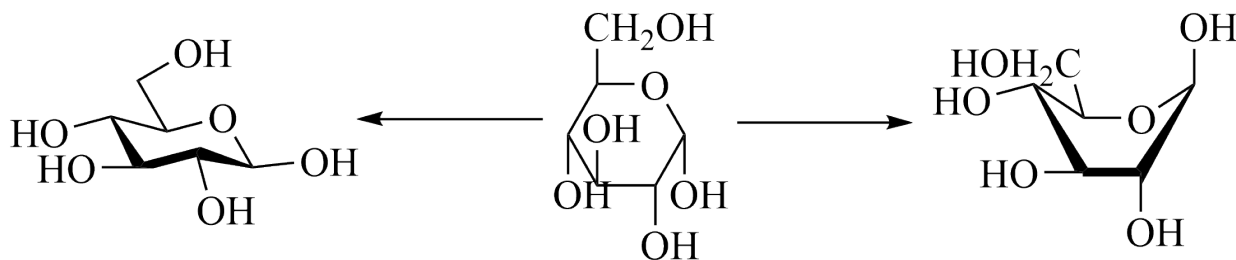
1.3.2 Monosakkarider

Monosakkarider er de minste og enkleste av karbohydratene,¹⁴ og inngår i strukturen til mange ulike biologiske aktive molekyler.²⁸ Monosakkarider opptrer oftest i ringform som heterosykliske hemiacetaler (skjema 1.5), en OH-gruppe har angrepet karbonylgruppen med nukleofil addisjon. I sure vandige miljøer kan ringstrukturen brytes, initieres av protonering av oksygenatomet i ringen, slik at bindingen mellom oksygenatomet og C-1 brytes.²⁹ Monosakkarider kan deles opp i pyranoser og furanoser, i pyranoser er det OH-gruppen på C-5 reagert med karbonylgruppen og C-4 i furanoser.¹² Pyranoser er mest vanlig i naturen, men det finnes enkelte monosakkarider som foretrekker 5 ring.¹²



Skjema 1.4: Viser strukturen til glukose (11) i foretrukket ringform og åpen form

Fordi monosakarider inneholder et eller flere stereogene sentere blir de benyttet som kirale startmaterialer i kjemiske synteser, for eksempel Dies-Alder, åpning av ringstrukturen, Wittig reaksjoner.²⁸ To monosakkarider som er identiske unntatt ett stereogent senter kalles epimerer.¹² Når monosakkarid tegnes blir ofte stol- og båtkonfigurasjon brukt for å forklare 3D-strukturen til monosakkarider. Stolkonfigurasjonen foretrekkes da den er mest stabil.¹⁴

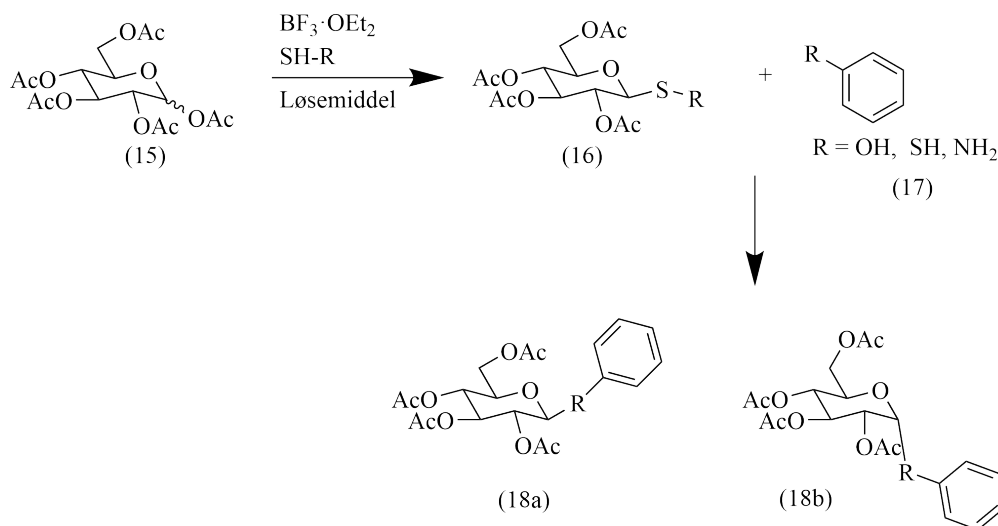


Skjema 1.5: Viser strukturen til glukose (11) i foretrukket ringform og åpen form

1.3.3 Karbohydratkjemi

Karbohydrater er en av jordas største fornybar kilde til karbon,^{4,30} men utnyttelsen av karbohydrater i kjemisk industri er svært begrenset på grunn av utfordringene knyttet til regio- og stereokjemisk selektivitet.³¹ Karbohydrater består av flere funksjonelle grupper med lik reaktivitet, spesielt hydroksylgruppene. Dette gjør organiske synteser utfordrende.¹² Historisk har selektive reaksjoner med karbohydrater blitt oppnådd ved sofistikert bruk av beskyttelsegrupper,³² eller bruk av enzymer.³³ Eksempel på enzymreaksjon, er enzymet *Lytic Polysakkarid Monooksydaser* (LPMO) som brukes til å oksidere C1 og C4 i flere typer komplekse karbohydrater, for eksempel cellulose og kitin.³⁴ I nyere tid er det gjort flere fremskritt i utvikling av kjemoselektive metoder hvor kun en av de funksjonelle gruppene i en ønsket posisjon reagerer.^{35,36}

Dannelse av glykosidbinding er en av de viktigste reaksjonene i karbohydratkjemi, ofte gjennom et oksygenatom, men det finnes tilfeller med andre atomer for eksempel sølv eller nitrogen.¹⁴ I reaksjonen reagerer en glykosyldonor (16), karbohydrat med en utgående gruppe på det anomere karbonet, med en glykosylakseptor (17), en nuklofil forbindelse.¹⁴ Det finnes flere prosedyrer for å hekte på en utgående gruppe på karbohydratet, for eksempel å reagere et karbohydrat med bortrifluorideterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) og en ønsket tiol (SH-R) for å danne (15) (Skjema 1.6).^{37,38}



Skjema 1.6: Glykosylering

Produktet som dannes avhenger av den nukleofile forbindelsen, dersom det er et karbohydrat dannes det et oligosakkarid og et glykosid hvis det er en annen forbindelse. Ved glykosidbindingen dannes det et nytt stereogent senter, og det dannes en blanding av α - (18a) og β -anomer-produkter (18b).¹⁴

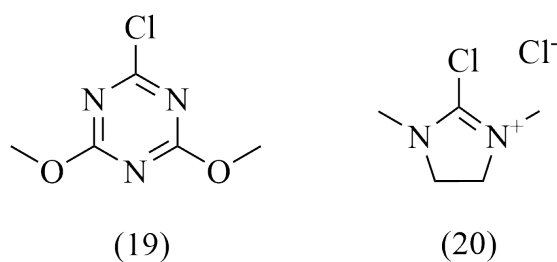
I skjema 1.6 blir beskyttelsesgrupper benyttet for å danne (15). Beskyttelsesgrupper er viktige i organiske synteser, de favorittseirer utbytte av en ønsket isomer eller enantiomer ved å binde til funksjonelle grupper og dermed blokkere de fra å reagere.³⁹ På denne måten kan reaksjoner bli stereo-, regio- og kjemioselektive.³⁹ En god beskyttelsesgruppe bør ha egenskaper som god selektivitet og kan fjernes med bra utbytte i milde betingelser.³² I karbohydratkjemi er acetyl og benzoyl mye brukt og kan introduseres ved acylhalider eller anhydrider.⁴⁰ En vanlig avbeskyttelsesreaksjon er deacetylering basert på Zemplenbetingelsene fra 1924, natriummetoksid ($\text{CH}_3 \text{ONa}$) løses i metanol.⁴¹ Metoksidet danner en ester med acylgruppen slik at hydroksylgruppen på karbohydratet igjen blir ubeskyttet.⁴² Milde betingelser og godt utbytte gjør den relevant i den dagen i dag. Dersom nødvendig på grunn av reaksjoner med sterke syrer eller baser, er benzyleter godt egnet som beskyttelsesgrupper.⁴³

1.3.4 Regioselektive reaksjoner av karbohydrater

Historisk har selektive reaksjoner med karbohydrater vært avhengig av enzymer,³³ eller sofistikert bruk av beskyttelsesgrupper.³¹ Noen kjente enzymer er pyranoseoksidase fra *Peniophora gigantea*, som kan oksidere et bredt spekter av substrater ved C2 og C3, men med varierende aktivitet.³³ I tillegg ble det observert hydrolyse av glykosidbindinger, altså er enzymet både oksidativ og hydrolytisk. Et annet enzym er pyranosedehydrogenase isolet fra *Agaricus meleagris*, men heller ikke denne oksidasjonen var selektiv da det ble dannet ulike produkt fra samme substrat.^{44,45}

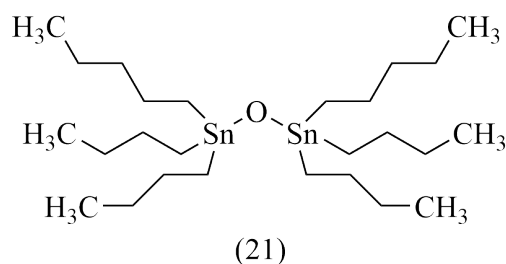
Som nevnt er beskyttelsegrupper mye brukt innen karbohydratkjemi for å kunne gjøre reaksjoner regio- og stereoselektive, for eksempel i glykosylering.⁴⁶ I Dette er en av årsakene som gjør karbohydratsynteser utfordrende, både logistikk-, økonomi- og miljømessig. Antall syntestrikk økes, som fører til at reagenser og løsemidler som trengs økes betraktning. Det er i tillegg fare for at beskyttelse- og avbeskyttelsetrinnene kan føre til spalting av glykosidbindinger i oligo- og polysakkarider.

Historisk sett var det kun oksidasjon av primære hydroksylgrupper eller kjemiske reaksjoner på det anomere karbonet som har foregått selektivt. Hydroksylgruppen på det anomere karbonet har nukleofile egenskaper grunnet høyere pK_a verdi, som gjør at karbonet tillater mer selektive reaksjoner enn de sekundære hydroksylgruppene.^{47,48} I et basisk miljø deprotonerer hydroksylgruppen på det anomere karbonet, som øker nukleofilisiteten slik at den funksjonelle gruppen utkonkurrerer både andre hydroksylgrupper samt vann.⁴⁹



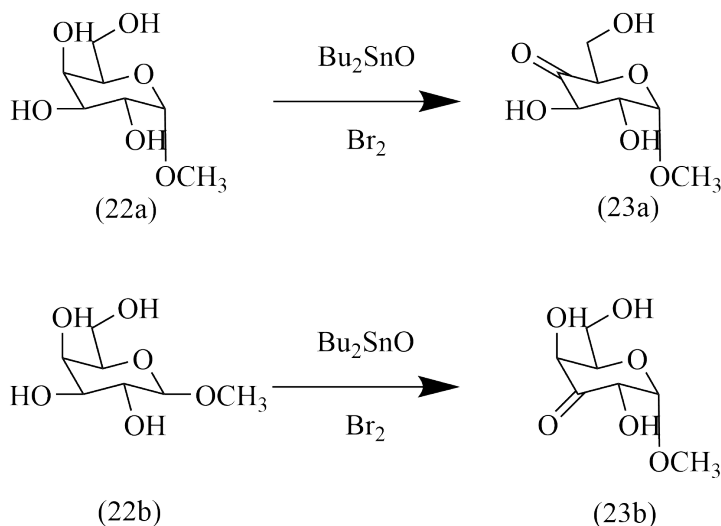
Figur 1.7: 2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin (DMT) (19) og 2-klor-1,3-dimetylimidazoliumklorid (DMC) (20)

De elektrophile forbindelsene 2-klor-4,6-dimetoksy-1,3,5-triazin (DMT) (19) og⁵⁰ 2-klor-1,3-dimetylimidazoliumklorid (DMC) ((20) i figur 1.7)⁵¹ har vist seg å fungere bra til å selektivt aktivere den anomere hydroksylgruppen på monosakkarider og oligosakkarider uten behovet for beskyttelsesgrupper. Den nukleofile hydroksylgruppen angriper imidazoringen på karbonet mellom de 2 nitrogenatomene, slik at et intermediat dannes.⁵¹ Videre tilsettes en nukleofil forbindelse, som utkonkurrerer vann og hydroksylgrupper fra andre karbohydratmolekyler i reaksjonen.⁵¹ I tillegg har forbindelse (19) OG (20) blitt brukt til å selektivt acetylere det anomere karbonet.⁵²



Figur 1.8: bis(tributyltin)oksid (21)

I 1989 kom en av de første publikasjonene om at sekundære hydroksylgrupper hadde blitt selektivt kjemisk oksidert uten bruk av beskyttelsesgrupper.⁵³ Ubeskyttede karbohydrater ble først behandlet med bis(tributyltin)oksid ((21) i figur 1.8), deretter fulgte brominolyse.⁵³ Flere ulike forbindelser ble vellykket oksidert, oksidasjonen var selektiv på C4 posisjonen for forbindelser med aksial glykosidbinding, og for C3 posisjonen for forbindelsene som hadde glykosidbinding i ekvatorialposisjon (Skjema 1.9).⁵³



Skjema 1.9: Oksidasjon med bis(tributyltin)oksid og brominolyse av metyl- α -D-Galaktopyranosid (22a) og metyl- β -D-Galaktopyranosid (22b)⁵³

Dette "mønsteret" for oksidasjoner ble også observert i selektiv oksidasjon av 1,2-dioler av galaktopyranosider.⁵⁴ Problemet med disse metodene er at det kreves store støkiometriske mengder av organotinreagenser.^{53,54} I tillegg viste det seg at organotin kan være giftig.⁵⁵

1.4 Organometallisk kjemi

Organometallisk kjemi kombinerer fagfeltene uorganisk og organisk kjemi,⁵⁶ i dag brukes organometalliske forbindelser til både forskning og industrielle reaksjoner, ofte som katalysatorer for å øke reaksjonshastigheter.⁵⁷ Siden begynnelsen av 2000-tallet har organometallisk kjemi blitt stadig mer aktuelt, som en metode for å erstatte kjemiske transformasjoner som krever støkiometriske mengder av diverse reaktanter og skadelige løsemidler, ved å ta i bruk organo-katalysatorer som kobolt⁵⁸ og ruthenium⁵⁹ for å gjøre transformasjonene mer bærekraftige og billigere.⁶⁰ På denne måten reduseres bruken av skadelige reaktanter som bikromat.⁶¹

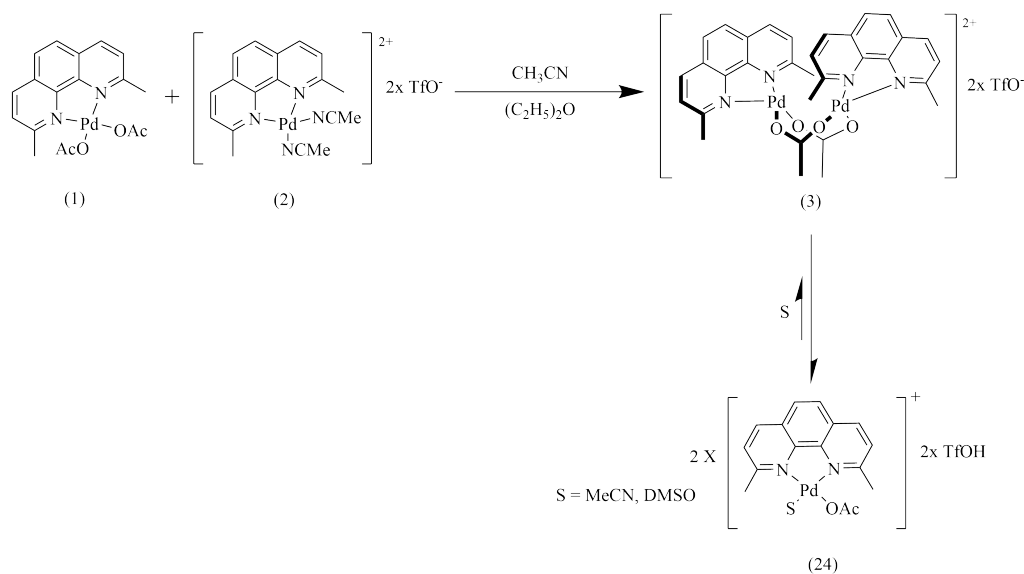
En del av disse organometall-katalysatorene har et par ulemper, de har liten toleranse for vann som dannes som biprodukt, bruk av brenbart løsemiddel med ren dioksygen er uheldig, samt krevende opparbeiding og fare for at katalysatoren dekomponerer.⁶² Ved å benytte komplekser av bathofenantrolin og palladium (FenS*)Pd-(OAc)₂ som katalysator til oksidasjon av alkoholer unngås de nevnte problemene.⁶³ Bruk av vann som løsemiddel senker sjansen for eksplosjoner, samtidig som at katalysatoren kan skilles fra produktet gjennom faseekstraksjon og gjenbrukes fra de organiske lagene.⁶³ En negativ konsekvens er at mange substrater ikke løser seg i vann, samt at denne katalysatoren har lav toleranse for andre funksjonelle grupper på alkoholene.

ten Brink og hans team utviklet en metode for aerobisk oksidering av alkoholer ved å benytte molekyl (1) som katalysator, denne katalystoren tolererer mange sensitive eller koordinerende funksjonelle grupper, for eksempel dobbelt- og eller trippel-bindinger, *alpha*-karbonyler og estere for å nevne noen.⁶² Waymouth og hans gruppe videreutviklet katalysatoren til det dimeriske varianten, molekyl (3), som viste seg å oksidere alkoholer under enda mildere forhold, i romtemperatur og luft som siste-oksidant.⁶⁴ Luft er en svært attraktiv, da den kan reduseres til vann og dermed lager miljøvennlige biprodukter.⁶⁴ Et problem med katalysatoren er den blir inaktivert når en metylgruppe på ligandet blir oksidert til et karboksylat.⁶⁴

Et eksempel er Grignard-reagenser som inneholder magnesium og brukes i en rekke organiske synteser blant annet til å syntetisere alkoholer fra aldehyder og ketoner.⁶⁵ Organometalliske forbindelser har minst en kovalent binding mellom et metall og et karbon fra en organisk forbindelse, metallatomet kan være alkalisk, jordalkalisk, overgangsmetall og enkelte ganger metalloider.⁶⁶ Det finnes slike forbindelser i naturen, f.eks vitamin B-12 inneholder kobolt bundet til en metylgruppe.⁵⁷

Forbindelse (1) samt lignende molekyler med andre substituenten i 2- og 9-posisjonen ble undersøkt av ten Brink og hans team fra Delft University i Nederland for den steriske effekten gruppene i posisjon 2 og 9 kunne ha.⁶² (1) viste seg å være svært aktiv for å katalysere alkoholer i 1:1 løsning av vann og DMSO, samtidig som den tolerer vann, polare løsemidler og rikelig med funksjonelle grupper hos alkoholene samt gode turn-over frekvenser.⁶²

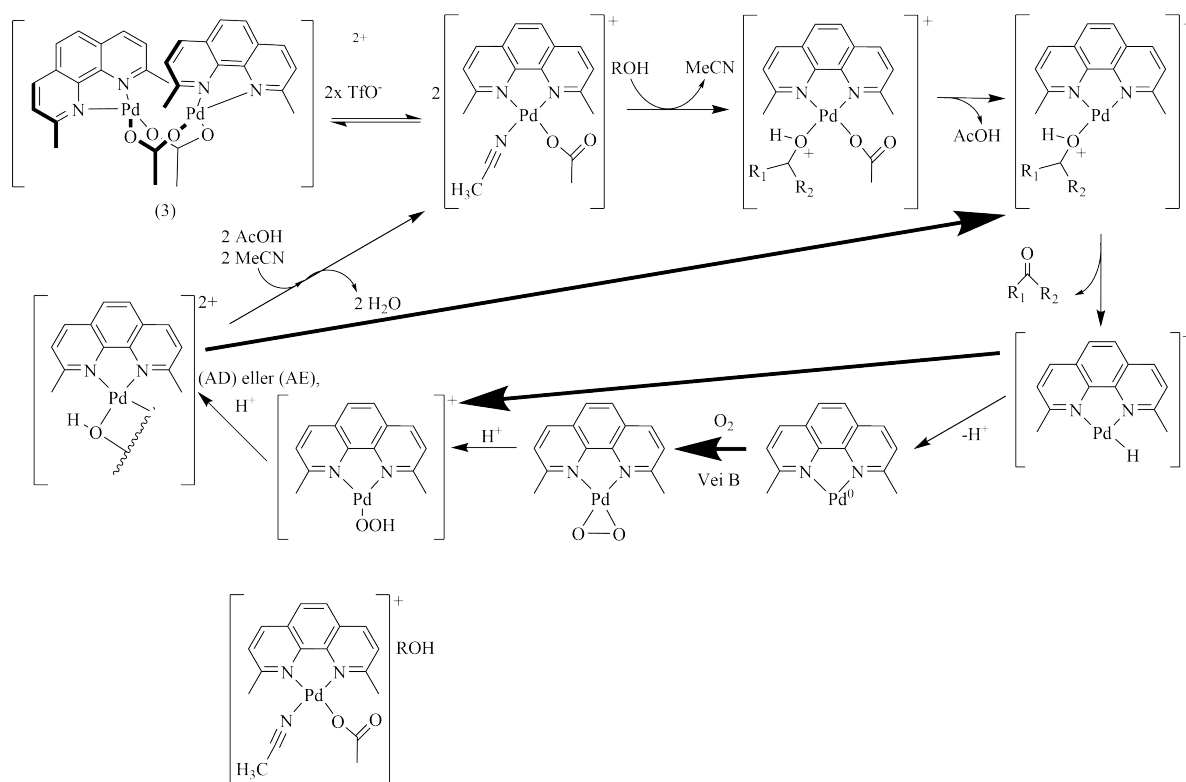
Katalysatorer med overgangsmetaller har vist seg å ha et potensiale ved selektiv oksidering av hydroxylgrupper på karbohydrater.³¹ Et eksempel er katalysatoren [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3), utviklet av Waymouth-gruppen ved Stanford University.⁶⁴ Utgangspunktet var å utvikle en oksidasjonskatalysator som kunne brukes i brenselceller ved lav temperatur,⁶⁴ og gruppen til Waymouth undersøkte flere katalysatorsystemer som var aktive ved romtemperaturer på jakt etter en katalysator som oksiderte alkoholer med oksygen i luften som terminal oksidant.^{67,68} Ideen var å ligere et palladium(II)komplek med basisk og koordinerende acetation, og samtidig også triflatmotion som ikke er ikke-koordinerende og kan syntetiseres som vist under i (skjema 1.11).⁶⁴ NMR undersøkelser av (3) viste at det ble dannet både dimer og monomer av katalysatoren, i rask likevekt.³¹



Skjema 1.10: Syntese av (3) og dannelse av likevekt med monomer (24)

Videre utforsket Waymouth-gruppen palladium-katalysatoren på mer komplekse molekyler, blant annet glyserol og 1,2-propandiol.⁶⁹ I tillegg til luft som terminal oksidant, ble red/oks-middelet benzokinin undersøkt.⁶⁹ 97% av glyserol kunne oksideres på 15 minutter ved 5 molprosent (3) og 3 ekvivalenter av benzokinin ved romtemperatur, produktet var 99% for ketonproduktet.⁶⁹ Derimot var selektiviteten ved sammen betingelser for 1- og 2-heptanol dårlig med 45:55 keton/aldehyd, og i tillegg trengtes det 10 timer.⁶⁹

På bakgrunn av dette mente de at trinnene som bestemte produktet, intra- og intermolekylær oksidasjon var ulike for forbindelsene nevnt i avsnittet over.⁶⁹ Det ble forslått at det som bidro til selektiviteten var reversibel dannelse av palladiumalkoksider og β -hydrid-eliminering, ikke kun sistnevnte som først antatt.⁶⁹ Dersom β -hydrid-eliminering er reversibel, kan forskyvning av Pd-H intermediet med bundet keton forklare høy selektivitet for hydroksyketonformasjonen. Hvis dette ikke er tilfellet, slik at β -hydrid-eliminering er det eneste trinnet som er bestemmende vil ratene til primære og sekundære alkoholer for β -hydrid-eliminering være ulike for 1,2-diolene og alkoholer med kun en hydroksylgruppe.⁶⁹



Skjema 1.11: Foreslåtte mekanismer til katalysator (3). Hentet fra⁶⁴

Det var forskere fra Minnaard-gruppen som først tok i bruk (3) til å katalysere regioselektiv oksidasjon av flere ubeskyttede pyranosylglykosider.³⁵ De undersøkte om (3) selektivt oksiderte en av de sekundære hydroksylgruppene til karbohydrater ved å løse monosakkaridet metyl- α -D-glukopyranosid, (3) (2,5 mol%) og benzokinon (burde det være skjema?) i en løsning av vann og acetonitril, ¹HNMR og IR viste at monosakkaridet hadde blitt selektivt oksidert i 4-posisjonen.³⁵ Ved å først bytte løsemiddelet til DMSO og deretter bytte benzokinon ut med diklorbenzokinon (DCBQ) ble reaksjonstiden senket, men behovet for katalysator økt fra 0,5 mol% til 1,1 mol%.³⁵ Oksygen som terminal oksidant var ikke suksessfull, 2,5 mol% katalysator og 48 timer holdt ikke til fullstendig konvertering.³⁵

1.5 Reduktiv aminering

Aminer er organske forbindelser som inneholder nitrogen, og de likner ammoniakk i både kjemiske egenskaper og oppbygning.⁷⁰ Aminer er viktige byggesteiner for sekundære metabitter som inneholder nitrogen.⁷¹ Det mest kjente eksemplet er morfin, smertestillende som finnes i opiumsvalmuen, flere kjente neurotoxins.⁷⁰ Deles inn i primære, sekundære og tertiære etter antall karbonatomer nitrogenatomet er bundet til.⁷⁰ Aromatiske aminer, benzenaminer, kalles anilin.⁷⁰

Aminering er en fellesbetegnelse for kjemiske reaksjoner som introduserer en amino-gruppe inn i et annet molekyl, for eksempel gjennom alkylering, reduktiv aminering, elektrofirmat aminering eller Mannich reaksjon.⁷¹ Reduktiv aminering er en gammel, men fortsatt nyttig og allsidig reaksjon for å danne aminer og mye brukt i syntese den dag i dag.⁷² Det er en «one-pot» reaksjon hvor et aldehyd eller keton reagerer med et amin ved hjelp av et reduksjonsmiddel, slik at det dannes en ny C-N-binding.⁷³

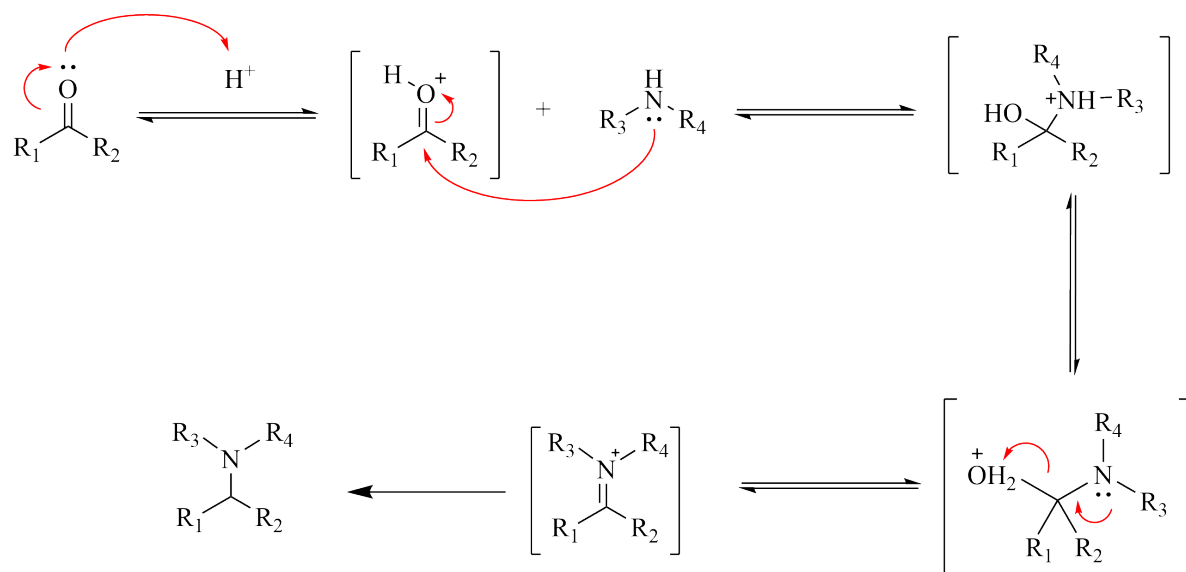
Valg riktig reduksjonsmiddel er kritisk, da reduksjonsmiddel ikke kan reagere med karbonylgruppen til aldehydet/ketonet, kun redusere iminet.⁷⁴ Natriumborhydrid (NaBH_4),⁷⁵ Zinkborhydrid ($\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$) og Nikkelborid (NiB) er billige reduksjonsmidler,⁷⁶ men for å oppnå selektive reaksjoner må det benyttes en katalysator i tillegg.⁷⁷

Et eksempel er Natriumcyanoborhydrid (NaBH_3CN),⁷⁸ men cyanid (CN^-) som biprodukt er uønsket.⁷⁴ ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) er et annet alternativ, men har kun et fritt hydrogen, som gjør at det kreves store mengder.⁷⁴ Har en del begrensninger, fungerer dårlig dersom keton er umettet eller aromatisk,⁷⁹ eller løsemiddelet som brukes er vann eller metanol.⁷⁴

Aminbaserte borhydrider har vist seg å være elektive uten katalysator.⁷⁴ Boranpyridinkompleks (pyr-BH_3) blir mye brukt, men har kun holdbarhet på ca. 6 måneder. Alfa-picolinboran (pic-BH_3) kan derimot lagres lengre, og er mulig rense ved omkrySTALLISERING med heksan. Pic-BH₃ er kommersielt tilgjengelig og mer stabilt mot varme i fast form. Sato har vist at reduktiv aminering fungerer godt med en rekke ulike aldehyder og ketoner, samt at om aminet er primært eller sekundært ikke påvirker reaksjonen betraktelig.⁷⁴ Et eksempel på en reaksjon Sato gjennomførte var reduktiv aminering med sykloheksanon og anilin, med utbytte på 94%.⁷⁴

Det er et velkjent fenomen at vann fører med seg vanskeligheter som dehydrering.⁸⁰ De aller flere reductive amineringens reaksjoner får dårligere utbytter i vandig miljø grunnet at likevektsreaksjonen hvor iminer dannes fra karbonylforbindelser og aminer er eliminering av vann. Dermed vil likevekten forskyves mot karbonyl og amin. Sato fant ut at vandig miljø i reaksjonen gikk fint dersom karbonylforbindelse, amin og pic-BH₃ var lite vannløselige, grunnet at hydrofobe tilknytninger ble promotert.⁷⁴ Derimot ble utbyttene

for vannløselige aminer dårligere når vann var tilstede.

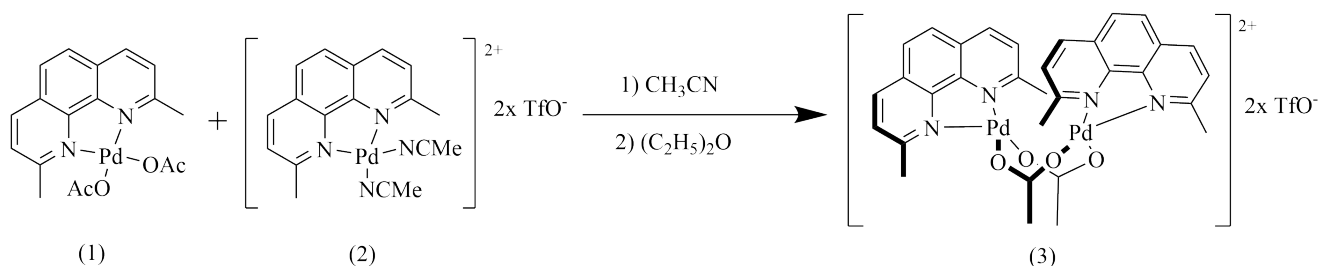


Skjema 1.12: Mekanisme til reduktiv aminering av keton.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av palladiumskatalysator

Målet med dette prosjektet var å etablere en generell prosedyre for å syntetisere glykonjugater, ved å innføre et reaktivt punkt på karbohydrater som kunne reageres videre. Det var ønskelig å benytte en katalysator som selektivt kunne oksidere både mono-, di- og oligosakkarider. Palladiumkatalysatoren [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3) hevdes å selektivt oksidere diverse karbohydrater i C3 posisjonen. (3) ble syntetisert gjennom tre steg etter en prosedyre etablert av Conley *et. al.* (Skjema 2.1)⁶⁴



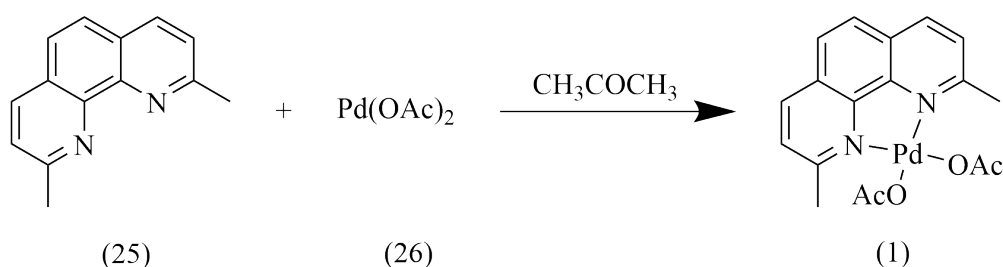
Skjema 2.1: Syntese av (3)

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

I litteraturen er det dokumentert ulike metoder for å syntetisere (1).^{62,81} To ulike metoder ble prøvd ut, hvor Neocuproine (25) og palladium(II)acetat (26) ble løst i ulike løsemidler for å syntetisere (1).

Metode 1: Waymouth

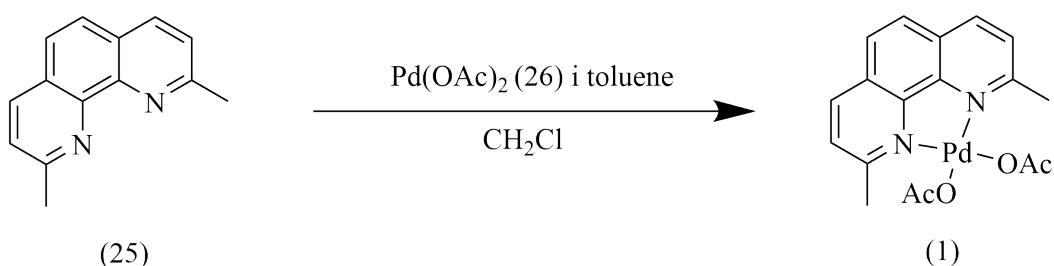
I prosedyren til Waymouth *et. al.*⁸¹ syntetiseres (1) ved å løse neocuproine (25) og palladium(II)acetat (26) i aceton (Skjema 2.2). Løsningen står på røring i romtemperatur over natten slik at (1) felles ut som et fast stoff. For å isolere utfelte (1) ble vakuumfiltrasjon eller sentrifugering benyttet. I begge metodene ble det faste stoffet vasket med aceton. Utbyttet og renhet av (1) var omtrentlig det samme, derfor ble vakuumfiltrasjon benyttet videre da dette er en enklere og mer effektiv metode. Videre ble (1) tørket i vakuum over natten ved å benytte en eksikator. Dette steget bør byttes ut med tørking i rotavapor, da dette er mer effektivt. Litteraturen oppga utbytte på 77%,⁸¹ observert utbytte ble 83%.



Skjema 2.2: Syntese av (1)

Metode 2: ten Brink

I prosedyren beskrevet av ten Brink *et. al.*⁶² ble palladium(II)acetat (26) løst i vannfri toluen og tilsatt neocuproine (25) løst i vannfri diklormetan (Skjema 2.3). Videre sto løsningen på røring ved romtemperatur over natten. Heksan ble benyttet til å felle ut (1). Det utfelte (1) ble isolert ved vakuumfiltrering, samt tørket i vakuum over natten. Utbyttet til reaksjonen var 62% som er noe lavere enn oppgitt utbytte i litteraturen på 80%,⁶² Dette kan skyldes at utfellingen av (1) med heksan ikke fikk nok tid, det ble observert utfelling i løsningen som var blitt filtrert.



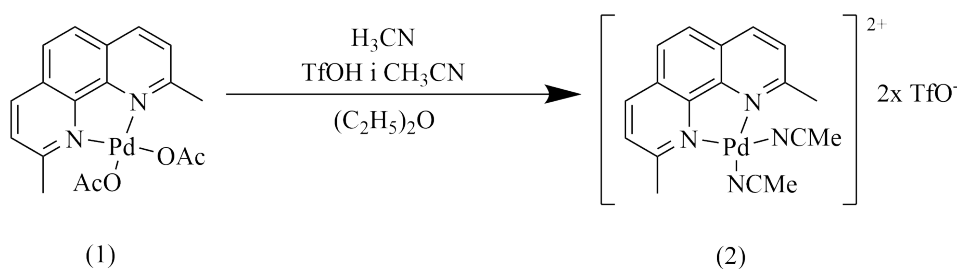
Skjema 2.3: Syntese av (1)

Begge metodene ga omtrentlig like god renhet av forbindelse (1). I metode 1⁸¹ ble det benyttet mindre løsemidler samt observert bedre utbytte, derfor ble denne metoden foretrukket ovenfor metode 2.⁶²

Forbindelse (1) er et symmetrisk molekyl, derfor er det forventet at ^1H NMR spekteret inneholdt 5 topper og ^{13}C NMR spekteret 9 topper. ^1H NMR spekteret ga topper ved 2.93 (6H) og 2.04 (6H), som er karakteristisk for metylgrupper. Aromatprotonene ga topper ved 8.33 (2H), 7.85 (2H) og 7.45 (2H). Det er en liten topp ved 1,74 ppm i ^1H NMR spekteret som trolig skyldes vannrester i produktet, dermed er beregnet utbytte muligens for høyt. Det er 9 topper i ^{13}C NMR spekteret, karbonene i metylgruppene har lavest kjemisk skift ved 24.75 og 23.08 ppm. Karbonene i aromaringene korresponderer til de kjemiske skiftene ved 126.36, 127.05, 128.08, 138.33, 147.65 og 165.62. Toppen med det høyeste kjemisk skiftet er 178.66 ppm og korresponderer til karbonatomet bundet til oksygenatomet i acetatgruppen ved 178.66 ppm. Disse spektrale dataene stemmer godt overens med tidligere rapporterte data.^{62,81}

2.1.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂Otf₂ (2)

Syntese av forbindelse (2) ble gjennomført ved å følge metoden beskrevet i Conley *et. al.*⁶⁴ Forbindelse (1) ble løst i acetonitril og tilsatt en 0.33 M løsning av trifluoretansulfonsyre i acetonitril (Skjema 2.4). Dietyleter ble benyttet for å felle ut forbindelse (2) før (2) ble isolert ved sentrifugering og vasket. Supernatanten ble tilsatt ytterligere litt trifluoretansulfonsyre i acetonitril for å felle ut mer av forbindelse (2). Etter vaskestegene ble det faste forbindelsen (2) satt til tørking i vakuum over natten.



Skjema 2.4: Syntese av (2)

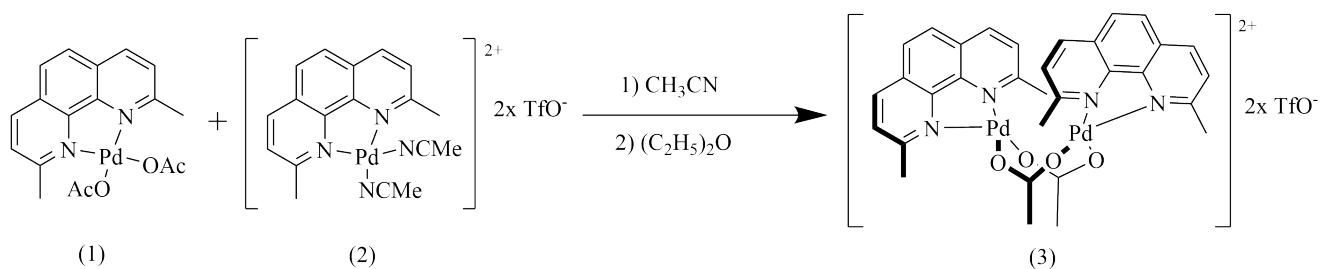
Det kan diskuteres hvorvidt steget hvor det tilsettes mer trifluoretansulfonsyre i acetonitril til supernatanten er nødvendig, i de fleste tilfeller ble det ingen eller liten utfelling av ytterligere forbindelse (2). Forbindelse (2) var utfordrende å tørke i vakuum, hvi trykket ble senket for hurtig, eksploderteden faste forbindelsen. Også dette steget kunne med fordel heller tørkes med en rotavapor i stedet for over natten i opparbeidet vakuum. Det var utfordrene å få tatt gode spekter da forbindelse (2) var uløselig eller lite løselig i de fleste løsemidler, inkludert DMSO.

Observert utbytte var 59%, som er betraktlig mer enn 31% som litteraturen.⁶⁴ Dette tydet på at forbindelse (2) ikke var bra nok opprenset, i ¹H NMR og ¹³C NMR spekteret inneholdt flere topper enn forventet. Spesielt mange topper med kjemisk skift mellom 120 og 130 ppm i ¹³C NMR spekteret. Dette er området som korresponderer til aromatkarbonene samt karbonatomet i trifluoretansulfonionet, som vil oppføre seg som en kvartett i ¹³C NMR spekteret.

Metylgruppene til forbindelse (2) korresponderte til toppene ved 2.07 (6H) og 3.10 (6H) i ¹H NMR spekteret, samt 1.13 og 25.55 i ¹³C NMR spekteret. Karbonatomet bundet til nitrogenatomet korresponderte til toppen med det høyeste skiftet i ¹³C NMR spekteret. I ¹H NMR spekteret er dubletten ved 8.81 (2H), singlett ved 8.18 (2H) og dublett ved 7.92 (2H) fra aromadelen av molekylet. De spektrale dataene stemmer godt overens med tidligere rapporterte data.⁶⁴

2.1.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3)

Forbindelse (3) ble syntetisert ved å følge prosedyren beskrevet av Conley *et. al.*⁶⁴ Forbindelse (1) og (2) ble løst i acetonitril, før dietyleter felte ut forbindelse (3) som et fast oransje stoff (Skjema A.6). Sentrifugering ble benyttet til å isolere og vaske den faste forbindelsen (3). Prosedyren beskrevet av Conley *et. al.*⁶⁴ hadde et utbytte på 0.06 g. Da dette kun ville holde til å oksidere omtrent 0.3 gram av ønsket karbohydrat ble det bestemt å doble prosedyren. Verken utbytte eller renhet virker å ha noen konsekvenser av dette, da utbytte og NMR spekterne stemte bra med det som ble rapportert i.⁶⁴



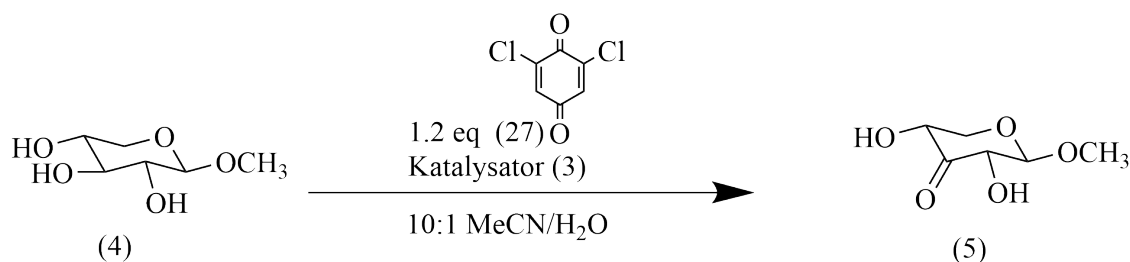
Skjema 2.5: Syntese av (3)

Forbindelse (3) kan opptre både som en monomer og dimer. Dette kan observeres i ¹H NMR spekteret, særlig i området til aromatprotonene. Aromatprotonene til dimer er 8.26 (4H), 7.70 (4H) og 7.38 (4H), mens toppene som korresponderer til monomeren har litt høyere kjemisk skift på 8.59 (4H), 7.99 (4H) og 7.71 (4H). ¹H NMR spekteret viser også de 12 + 6 metylprotonene ved 2.15-2.79 ppm. 9 topper i ¹³C NMR spekteret, 2 mellom 23-25 ppm, metylområdet. De aromatiske karbonene vises mellom 128 til 189 ppm.

Prosedyrene^{62,81,64} oppga at produktene ble tørket i vakuum over natten. Hadde holdt å la forbindelsene stå 30 min til 1 time på rotavapor, dette ville betraktelig senket tiden som behøvdtes for å syntetisere sluttproduktet (3).

2.2 Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4)

Det var ønskelig å teste katalysatoren på en monosakkarid for å teste ut selektiviteten til katalysator (3). Monosakkaridet etyl- β -D-xylopyranosid (4) ble valgt ut for å teste og optimalisere oksidasjonen, før katalysator (3) skulle testes ut på andre mer kompliserte karbohydrater. Forbindelse (4) var oksidert av Niek *et. al.*,⁸² slik at det fantes spektrale data å sammenligne resultatene med.



Skjema 2.6: Oksidasjon av (4)

For å oksidere metyl- β -D-xylopyranosid (4) til 3-keto-xylopyranosid (5) ble prosedyren beskrevet av Minnaard *et. al.*³⁵ tilpasset forbindelse (4). Denne reaksjonen ble gjennomført flere ganger med ulike reaksjonsbetingelser, se forklaring og tabell ?? i del 2.2.2. Generell prosedyre var å løse monosakkaridet (4) og oksidasjonsmiddelet (27) i acetonitril og vann, før katalysator (3) ble tilsatt (Skjema 2.6). Løsningen sto på røring frem til TLC indikerte at reaksjonen var ferdig. Opparbeidingen av forbindelse (5) var å tilsette toluene og ekstrahere løsningen 2 ganger med vann, vaske med dietyleter og konsentrere forbindelse (5) i vakuum. Det ble flere ganger forsøkt å rense produktet med kolonne kromatografi med silika gel, se tabell i del 2.2.1.

I prosedyren beskrevet av Minnaard *et. al.*³⁵ ble det benyttet 3 ekvivalenter av (27) til å oksidere monosakkaridene i overskudd av (27). Monosakkaridene benyttet i denne prosedyren har en ekstra intramolekylær primær alkohol som metyl- β -D-xylopyranosid (4) ikke har. Niek *et. al.*⁸² observerte at metyl- β -D-xylopyranosid (4) som ble oksidert i overskudd av (27) umiddelbart reagerte med hydrokinon og dannet en ester som hovedprodukt. Waymouth *et. al.*³¹ viste at ved å senke mengden av forbindelse (27) eller bytte til oksygen som oksidasjonsmiddel ble dannelsen av biprodukter minsket betraktelig. Derfor ble det benyttet 1.2 ekvivalenter av forbindelse (27)

NMR spektroskopi ble brukt for å bekrefte at 3-ketosen (5) var blitt dannet. ¹³C NMR spekteret viser et signal ved 205.73 ppm som bekrefter at det er blitt dannet en karbonylgruppe. For å bekrefte at det var OH-gruppen i C-3 posisjonen som var blitt dannet ble det også gjennomført 2D NMR. Spektraldata var i overensstemmelse med de som rapportert i litteraturen [31, 82].

Det var utfordrende å finne et godt TLC-system til å kunne følge med på reaksjonen. Flere varianter ble forsøkt, blant annet eluentsystemet som ble oppgitt i prosedyren til Minnard *et. al.*³⁵ var en 5:1 løsning av DCM og MeOH. Forbindelse (5) gikk rett over TLC-platen. I tillegg ble det mye tailing. Dette gjorde det vanskelig å se når reaksjonen var gått fullstendig og opprensing utfordrende.

2.2.1 Forsøk på yttligere opprensing av forbindelse (5)

Rensetrinnet beskrevet i prosedyren til Minnard *et. al.*³⁵ ga ikke tilfredstillende renhet av forbindelse (5), noe Minnard selv rapporterer. Dermed ble diverse ulike eluentsystemer testet ut. De ble først testet ut på TLC-plate, deretter en "mini-kolonne" aka. glasspipette fylt med silca. Tre eluentsystemer ble testet ut, (Hep/EtOAc 1:9 og 2% etansyre), DMC hvor gradient med metanol ble sterkee og sterke samt å dekativere kolonnen med trietylamin og heptan:etylacetat. I flere av forsøkene ble det forsøkt å flashe 2 eller flere ganger. Det kunne kan virke som mye av produktet satt igjen inne i kolonnen. Derfor bør andre rensemetoder undersøkes.³⁵ rapporterte også om problemer knyttet til opprensing.

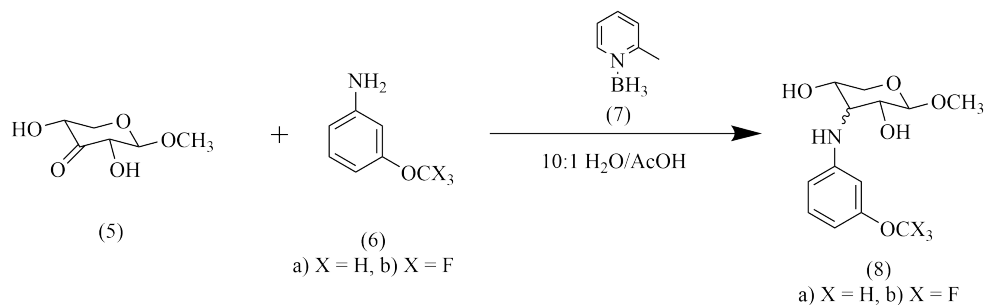
Spesielt etter flash kolonne med eluentsystemet (Hep/EtOAc 1:9 og 2% etansyre) ble det flere ganger observert åttetall på TLC, det ble vurdert om dette kunne skyldes for høy innhold av etansyre slik at monosakkarid-ringene har åpnet seg. Derfor ble gjennomført 2D TLC. På grunn av tailing var det vanskelig å være sikker på om dette stemte eller ikke.

2.2.2 Forsøk på optimalisering av reaksjonsbetingelsene

Utfra TLC var det mistanke om at ikke alt av forbindelse (4) ble oksidert. I prosedyren til Waymouth *et. al.*,³¹ ble epimeren til forbindelse (4) oksidert, metyl- α -D-xylopyranosid. Derfor ble oksidasjon av forbindelse (4) testet ut ved romtemperatur, oppvarming av oljebad til 50 grader C samt 60 grader C. De gangene reaksjonen foregikk under oppvarming, gikk reaksjonen raskere i starten, men utfra TLC virker det fortsatt som om ikke all forbindelse (4) ville reagere.

2.3 Reduktiv aminering av forbindelse (5)

På grunn av lite tid tilgjengelig ble det kun forsøkt reduktiv aminering av forbindelse (5) med to ulike anilinderivater. Forbindelse (5) som ble benyttet var kun blitt opparbeidet, ikke rensset videre med flash kolonnekromatografi. Det var for lite igjen av forbindelse (5) etter kolonnekromatografien. Dette er ikke optimalt, men var ønskelig å teste om reduktiv aminering i det hele tatt ville fungere. M-anisidin og 3-(Trifluoromethoxy)aniline ble valgt for å vurdere om fluorholdige forbindelser fikk bedre utbytte.



Skjema 2.7: Reduktiv aminering av (5)

Prosedyren til Sato *et. al.*⁷⁴ ble gjennomført på sykloheksanon, som ikke har alle de steriske hindringene som forbindelse (5) har. Derfor var det forventet at utbyttene skulle bli dårlige. Utfra NMR kan det virke som reaksjonen var suksessfull, men kreves mye mer testing massespektrometri.

Kjørte med oksidert sukker som kun var rensset opp med ekstraksjon, Mulig det fantes rester katalysator, benzokinon eller løsemidler fra oksidasjon. Usikker på hvordan dette kan ha innflytelse på reduktiv aminering. Denne metoden har behov for mye optimalisering, både reaksjonsbetingelser og opprensing. TLC bra under reaksjon, men ble gradvis dårligere under hele opprensingen, kan tenkes at forbindelsene dekomponeres og eller sitter igjen i flash kolonnen. Siden sukker lett løses i vann, er det kanskje bedre å utforske andre metoder for å danne UV-aktive glykokonjugater siden reduktiv aminering ofte krever et vannfritt miljø for gode utbytter.

3. Konklusjon

I denne oppgaven har en delvis suksessfull syntese mot glykokonjugater med anilinderivater blitt beskrevet. Det var ønskelig å etablere en generell metode for å syntetisere glykokonjugater.

Syntese katalysator (3) var vellykket, samt oksidasjon av monosakkaridet (5). Det er behov for å forbedre reaksjonsbetingelsene og spesielt opprensning da mye av produktene gikk tapt i flash kolonner. I tillegg var det utfordrende å følge med på reaksjonen grunnet tailing på TLC-plater.

Reduktiv aminering av forbindelse (5) med to anilinderivater ble testet, men grunnet tid ble reaksjonen kun kjørt et par ganger for å teste om metoden ville fungere. Dersom denne metoden skal bli benyttet videre vil det være behov for optimalisering.

4. Eksperimentelt

4.1 Generelle bemerkninger

TLC ble gjennomført på Merck TLC Silica gel 60 og farget med KMnO_4 for oksidasjonen av monosakkarid (5). Til reduktiv aminering av forbindelse (5) ble TLC Silica gel 60 F₂₅₄ benyttet, disse ble sjekket med UV lys med 254 nm og deretter farget med KMnO_4 .

Flash kolonnekromatografi ble gjennomført med Merck Silica Gel 60 (0.040-0.063 mm) som stasjonærfase.

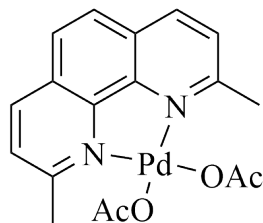
Merck Milli-Q avionisert vann ble benyttet, og ble dispensert gjennom en Merck Q-Pod samt Millipak 0.22 μm filter.

NMR-spekter ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument ved 25° grader, ved 400 MHz (^1H NMR) eller 100 MHz (^{13}C NMR) med mindre annet blir spesifisert. CDCl_3 som ble benyttet til NMR ble ført gjennom litt basisk alumina for å fjerne spor av vann og DCl.

Programvaren Mnova fra MestReNova ble benyttet til å prosessere NMR spekterne.

4.2 Syntese av palladiumkatalysator

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



Figur 4.1: (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (1)

Metode 1:

Neocuproine (25) (0.65 g, 3.11 mmol) og palladium(II)acetat (26) (0.69 g, 3.06 mmol) ble løst i aceton (55 mL) i en 100 mL rundkolbe. Reaksjonsløsningen ble rørt på romtemperatur over natten, hvilket ga et gult bunnfall. Bunnfallet ble isolert ved vakuumpfiltrering, og vasket med aceton. (1) ble så tørket under vakuump over natten.

Utbytte: 83% (1,09 g)

Metode 2:

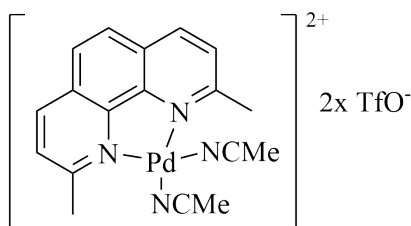
Neocuproine (25) (1.25 g, 6.0 mmol,) ble løst i vannfri diklormetan (20 mL), og videre tilsatt til en løsning av palladium(II)acetat (26) (1.12 g, 5.0 mmol) i vannfri toluen (100 mL). Reaksjonsløsningen ble rørt ved romtemperatur over natten, da var løsningen gått fra å være brun til gul. For å felle ut (1) ble det tilsatt heksan (20 mL). Det utfelte stoffet ble filtrert av med vakuumpfiltrering og vasket med aceton. (1) ble så tørket under vakuump over natten.

Utbytte: 62% (1.34 g)

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.04 (s, 6H)

¹³C NMR: (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 178.66, 165.62, 147.65, 138.33, 128.08, 127.05, 126.36, 24.75, 23.08.

4.2.2 Syntese av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂OTf₂ (2)



Figur 4.2: (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂OTf₂ (2)

(1) (0.2282 g, 0.57 mmol) ble løst i acetonitril (1 mL). Løsningen ble så tilsatt en løsning av trifluoroetansulfonsyre i acetonitril (0.33 M, 3.8 mL, 2.5 ekvivalenter) og rørt i 10 minutter. For å felle ut (2) ble det tilsatt dietyleter (10 mL), slik at det ble dannet et lysegult bunnfall som ble isolert ved sentrifugering. Løsningen (og bunnfallet) ble overført til glass-sentrifugerør og sentrifugert på 4000 rpm i 15 minutter. For å vaske bunnfallet ble det løst i litt acetonitril og felt ut igjen med dietyleter, dette ble gjentatt to ganger, med sentrifugering etter hver vask.

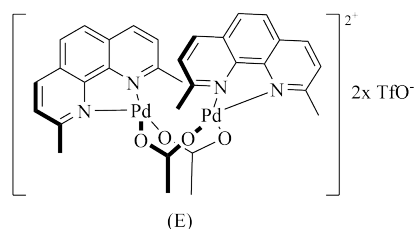
For å øke utbytte ble første supernatanten fra sentrifugeringen tilsatt trifluoroetansulfonsyre i acetonitril (0.33 M, 1.0 mL, 2.5 ekvivalenter). Denne løsningen ble rørt i 2 minutter og tilsatt dietyleter (2 mL) for å felle ut ytterligere mengde av (2). Samme vaskemetode ble benyttet på dette bunnfallet. Alt av bunnfallet ble samlet opp og satt til tørking over natten i vakuum.

Utbytte: 59% (0.21 g)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 8.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

¹³C NMR: (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 163.19, 144.87, 140.14, 128.81, 128.50, 127.41, 127.18, 127.03, 126.70, 125.49, 122.28, 119.08, 118.06,

4.2.3 Syntese av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3)



Figur 4.3: [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3)

(1) (0.08 g, 0.19 mmol) og (2) (0.12 g, 0.18 mmol) ble løst i acetonitril (20 mL) og rørt i 20 minutter. Da ble det tilsatt dietyleter (50 mL) for å felle ut (3) som et oransje, fast stoff. For å sikre god utfelling ble løsningen rørt i 5 minutter før det ble faste stoffet ble isolert ved å sentrifugere på 4000 rpm i 10 minutter. Opprensingen var å vaske det faste stoffet med litt dietyleter og sentrifugere 10 minutter ved 4000 rpm, dette ble gjentatt to ganger. Tilslutt ble (3) tørket i vakuum over natten.

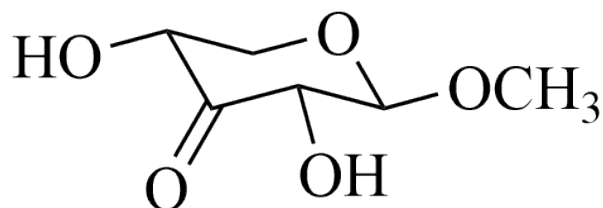
Utbytte: 62% (0.12)

¹H NMR: (400 MHz, CD₃CN, mettet løsning for å favorisere dimer) δ (ppm) 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.70 (s, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.62 (s, 12H), 2.24 (s, 6H).

¹H NMR: (400 MHz, CD₃CN, monomer-topper) δ (ppm) 8.59 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.99 (s, 4H), 7.71 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 2.79 (s, 6H), 2.15 (s, 6H).

¹³C NMR: (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 188.56, 166.68, 147.20, 141.45, 129.85, 129.15, 128.22, 24.89, 23.94.

4.3 Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4)



Figur 4.4: (2R,3S,5R)-3,5-dihydroxy-2-methoxytetrahydro-4H-pyran-4-one (5)

(4) (0.33 g, 1.99 mmol) og (H) (0.42 g, 2.40 mmol, 1.2 eq) ble løst i en 10:1 løsning av acetonitril og ionefritt vann (xx mL, 0.3 M) og rørt til alt hadde løst seg. Deretter ble (3) (0.521 g) tilsatt og løsningen ble rørt på romtemp skulle reaksjonen være ferdig innen 5 timer, men da TLC indikerte at reaksjonen ikke var fullstendig, ble det forsøkt å la den stå over natten. Eluentsystemet var (Hep/EtOAc 1:9 og 2% etansyre)

For å isolere (5) ble toluene (6.7 mL) tilsatt. Videre ble løsningen ekstrahert med ionefritt vann (2x3.5 mL). Vannfasene ble vasket med dietyleter (17.5 mL) og konsentrert i vakuu.

Utbytte: Etter kun opparbeiding: 0.29 g Etter flash kolonne: 0.068 g

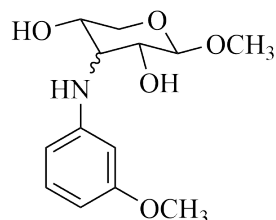
R_f-verdi: 0.286 (Hep/EtOAc 1:9 og 2% etansyre)

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.36 (m, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.11 (ddd, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (t, 1H)

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO) δ (ppm) 205.73, 105.82, 76.61, 71.78, 65.39, 56.17, 54.92.

4.4 Reduktiv Aminering

4.4.1 m-anisidin



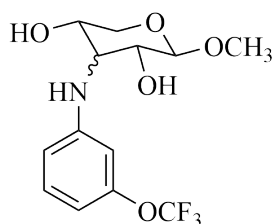
Figur 4.5: (2R,3R,5S)-2-methoxy-4-((3-methoxyphenyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (8.a)

Opparbeidet forbindelse (5) , m-anisidin (6.a) og (7) ble løst i en 10:1 løsning med ionefritt vann og etansyre (0.3 M) og rørt på romtempatur til reaksjonen var ferdig, inkdikert med TLC.

Ved reaksjonens slutt ble det tilsatt 10% Na₂CO₃ og løsningen ble ekstrahert 2 ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvann og tørket med Na₂SO₄. Videre ble løsningen filtrert gjennom et filterpapir og konsentrert i vakuum. Til slutt ble produktet kromatografert på en silica-kolonne.

Utbytte: 0.0066 g

4.4.2 3-(Trifluoromethoxy)anilin



Figur 4.6: (2R,3R,5S)-2-methoxy-4-((3-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (8.b)

Opparbeidet forbindelse (5), 3-(Trifluoromethoxy)aniline (6.b) og (7) ble løst i en 10:1 løsning med ionefritt vann og etansyre (0.3 M) og rørt på romtemperatur til reaksjonen var ferdig, inndikert med TLC.

Ved reaksjonens slutt ble det tilsatt 10% Na_2CO_3 og løsningen ble ekstrahert 2 ganger med etylacetat. Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvann og tørket med Na_2SO_4 . Videre ble løsningen filtrert gjennom et filterpapir og konsentrert i vakuum. Til slutt ble produktet kromatografert på en silica-kolonne.

Utbytte: 0,0124 g

5. Referanser

- (1) NORAD Mål 2: Utrydde sult <https://www.norad.no/om-bistand/dette-er-fns-barekraftsmal/mal-2-utrydde-sult/> (sjekket 10.11.2023).
- (2) Naylor, R. L.; Goldberg, R. J.; Primavera, J. H.; Kautsky, N.; Beveridge, M. C. M.; Clay, J.; Folke, C.; Lubchenco, J.; Mooney, H.; Troell, M. *Science* **2000**, **405**: 1017–1024.
- (3) Fry, J. P.; Love, D. C.; MacDonald, G. K.; West, P. C.; Engstrom, P. M.; Nachman, K. E.; Lawrence, R. S. *Environment International* **2016**, **91**: 201–214.
- (4) Klemm, D.; Heublein, B.; Fink, H.-P.; Bohn, A. *Angewandte Chemie (International ed.)* **2005**, **44** (22): 3358–3393.
- (5) Kamalam, B. S.; Medale, F.; Panserat, S. *Aquaculture* **2017**, **467**, Cutting Edge Science in Aquaculture 2015: 3–27.
- (6) Abdel-Ghany, H. M.; Salem, M. E.-S. *Reviews in Aquaculture* **2019**, **12**: 438–452.
- (7) Dewick, P. M. i *Medicinal Natural Products*; John Wiley Sons, Ltd: 2009; kap. 2: 7–38.
- (8) Butler, M. S. *Journal of natural products (Washington, D.C.)* **2004**, **67** (12): 2141–2153.
- (9) Damiani, R. M.; Moura, D. J.; Viau, C. M.; Caceres, R. A.; Henriques, J. A. P.; Saffi, J. *Archives of toxicology* **2016**, **90** (9): 2063–2076.
- (10) Benjanuwattra, J.; Siri-Angkul, N.; Chattipakorn, S. C.; Chattipakorn, N. *Pharmacological research* **2020**, **151**: 104542.
- (11) Khasraw, M.; Bell, R.; Dang, C. *The Breast* **2012**, **21** (2): 142–149.
- (12) Hart, D. J.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, H. i *Organic Chemistry*; Brooks/Cole, Cengage Learning: 2012; kap. 16: 460–487.
- (13) Kiessling, L. L.; Splain, R. A. *Annual review of biochemistry* **2010**, **79** (1): 619–653.
- (14) Dewick, P. M. i *Medicinal Natural Products*; John Wiley Sons, Ltd: 2009; kap. 8: 485–507.
- (15) Mathews, C. K.; Holde, K. E. V.; Appling, D. R.; Anthony-Cahill, S. J. i *Biochemistry*; Pearson: 2013; kap. 9: 309–355.
- (16) I *Chemical Process Technology*; John Wiley Sons, Ltd: 2013; kap. 2: 7–40.
- (17) Söderqvist Lindblad, M.; Albertsson, A.-C.; Ranucci, E.; Laus, M.; Giani, E. **2005**, **6** (2): 684–690.
- (18) Peng, X.-w.; Ren, J.-l.; Zhong, L.-x.; Sun, R.-c. *Biomacromolecules* **2011**, **12** (9): 3321–3329.
- (19) Nypelö, T.; Laine, C.; Aoki, M.; Tammelin, T.; Henniges, U. *Biomacromolecules* **2016**, **17** (5): 1894–1901.
- (20) Kong, F.; Guo, Y.; Liu, Z.; Wang, S.; Lucia, L. A. *Bioresources* **2018**, **13** (2).

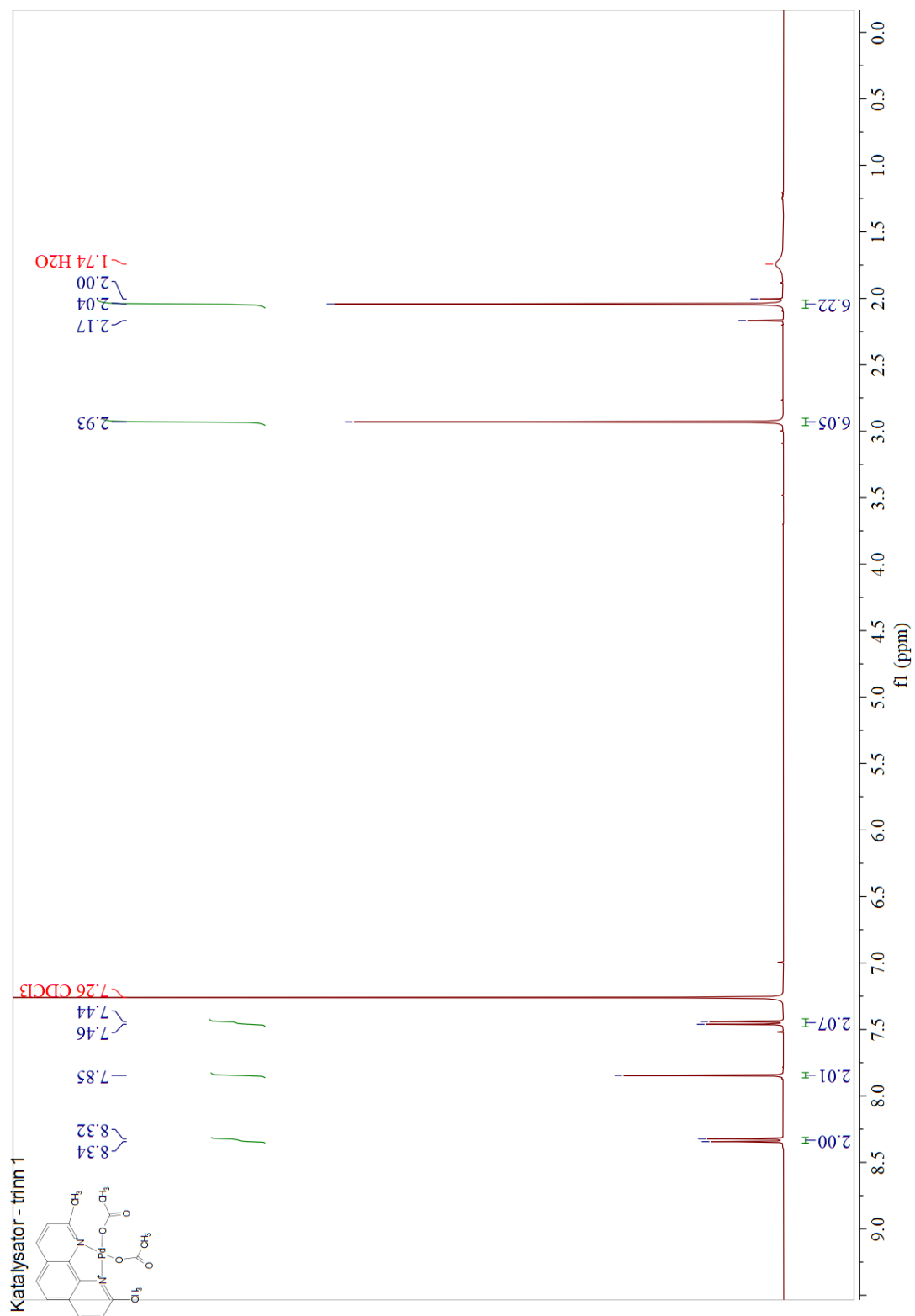
- (21) De Jesús Cortés-Sánchez, A.; Hernández-Sánchez, H.; Jaramillo-Flores, M. E. *Microbiological Research* **2013**, **168** (1): 22–32.
- (22) D'Angelo, G.; Capasso, S.; Sticco, L.; Russo, D. *The FEBS journal* **2013**, **280** (24): 6338–6353.
- (23) Pratt, M. R.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, **34**: 58–68.
- (24) Li, Y.; Tran, A. H.; Danishefsky, S. J.; Tan, Z. i *Chemical and Synthetic Biology Approaches To Understand Cellular Functions - Part A*, Shukla, A. K., red.; *Methods in Enzymology*, bd. 621; Academic Press: 2019: 213–229.
- (25) Lasky, L. A. *Science* **1992**, **258** (5084): 964–969.
- (26) Del Bino, L.; Østerlid, K. E.; Wu, D.-Y.; Nonne, F.; Romano, M. R.; Codée, J.; Adamo, R. *Chemical reviews* **2022**, **122** (20): 15672–15716.
- (27) *Tuberculosis* **2008**, **88** (2), Handbook of Anti-Tuberculosis Agents: 162–163.
- (28) Weerasinghe, D. K. i *Second Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Sainsbury, M., red.; Elsevier: Amsterdam, 1991: 213–272.
- (29) Qian, X. *The Journal of Physical Chemistry B* **2013**, **117** (39): 11460–11465.
- (30) Calvin, M. *Die Naturwissenschaften* **1980**, **67** (11): 525–533.
- (31) Chung, K.; Waymouth, R. M. *ACS catalysis* **2016**, **6** (7): 4653–4659.
- (32) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. i *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley Sons, Ltd: 2007; kap. 1: 1–15.
- (33) Freimund, S.; Huwig, A.; Giffhorn, F.; Köpper, S. *Chemistry – A European Journal* **1998**, **4** (12): 2442–2455.
- (34) Westereng, B.; Kračun, S.; Leivers, S. A.; Arntzen, M. Ø.; Aachmann, F. L.; Eijssink, V. *Scientific Reports* **2020**, **10**: 13197.
- (35) Jäger, M.; Hartmann, M.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Angewandte Chemie* **2013**, **52** (30): 7809–7812.
- (36) Lee, D.; Williamson, C. L.; Chan, L.; Taylor, M. S. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, **134** (19): 8260–8267.
- (37) Agnihotri, G.; Tiwari, P.; Misra, A. K. *Carbohydrate Research* **2005**, **340** (7): 1393–1396.
- (38) Hasegawa, J.-y.; Hamada, M.; Miyamoto, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Uenishi, J.-i.; Node, M. *Carbohydrate Research* **2005**, **340** (15): 2360–2368.
- (39) George, N.; Ofori, S.; Parkin, S.; Awuah, S. G. *RSC advances* **2020**, **10** (40): 24017–24026.
- (40) Vidal, S.; P. G. Goekjian, P. G. i *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry*; Wiley-VCH: 2019; kap. 3: 69–108.
- (41) Zemplén, G.; Kunz, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1924**, **57**: 1357–1359.
- (42) Zemplén, G.; Kunz, A. i *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wiley-VCH: 2010: 3123–3128.
- (43) I *Glycochemical Synthesis: Strategies and Applications*, John Wiley Sons, Inc: 2016: 35–68.
- (44) Volc, J.; Sedmera, P.; Halada, P.; Daniel, G.; Přikrylová, V.; Haltrich, D. *Journal of molecular catalysis. B, Enzymatic* **2002**, **17** (2): 91–100.

- (45) Sedmera, P.; Halada, P.; Kubátová, E.; Haltrich, D.; Přikrylová, V.; Volc, J. *Journal of molecular catalysis. B, Enzymatic* **2006**, **41** (1): 32–42.
- (46) Guo, J.; Ye, X.-S. *Molecules* **2010**, **15** (10): 7235–7265.
- (47) Christensen, J. J.; Rytting, J. H.; Izatt, R. M. *Journal of physical chemistry (1952)* **1967**, **71** (8): 2700–2705.
- (48) Feng, S.; Bagia, C.; Mpourmpakis, G. *The journal of physical chemistry. A, Molecules, spectroscopy, kinetics, environment, general theory* **2013**, **117** (24): 5211–5219.
- (49) Fairbanks, A. J. *Carbohydrate research* **2021**, **499**: 108197–108197.
- (50) Tanaka, T.; Kikuta, N.; Kimura, Y.; Shoda, S.-i. *Chemistry Letters* **2015**, **44** (6): 846–848.
- (51) Noguchi, M.; Tanaka, T.; Gyakushi, H.; Kobayashi, A.; Shoda, S.-i. *Journal of organic chemistry* **2009**, **74** (5): 2210–2212.
- (52) Lim, D.; Fairbanks, A. J. *Chemical science (Cambridge)* **2017**, **8** (3): 1896–1900.
- (53) Tsuda, Y.; Hanajima, M.; Matsuhira, N.; Okuno, Y.; Kanemitsu, K. *Chemical Pharmaceutical Bulletin* **1989**, **37** (9): 2344–2350.
- (54) Muramatsu, W. *Organic letters* **2014**, **16** (18): 4846–4849.
- (55) Ren, B.; Yan, N.; Gan, L. *RSC advances* **2017**, **7** (73): 46257–46262.
- (56) Oliveira, J.; Elschenbroich, C., *Organometallics*; Wiley-VCH: 2006.
- (57) Berg, J. M.; Lippard, S. J., *Principles of bioinorganic chemistry*; University Science Books: Mill Valley: 1994.
- (58) Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem* **2000**, **65** (20): 6502–6507.
- (59) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaut, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, **119** (51): 12661–12662.
- (60) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Applied Catalysis A: General* **2001**, **221** (1), Hoelderich Special Issue: 3–13.
- (61) Sato, K.; Aoki, M.; Takagi, J.; Zimmermann, K.; Noyori, R. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1999**, **72** (10): 2287–2306.
- (62) Ten Brink, G.-J.; Arends, I. W.; Hoogenraad, M.; Verspui, G.; Sheldon, R. A. *Advanced Synthesis Catalysis* **2003**, **345** (12): 1341–1352.
- (63) Ten Brink, G.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. *Science* **2000**, **287**: 1636–1639.
- (64) Conley, N. R.; Labios, L. A.; Pearson, D. M.; McCrory, C. C. L.; Waymouth, R. M. *Organometallics* **2007**, **26** (23): 5447–5453.
- (65) Hart, D. J.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, H. i *Organic Chemistry*; Brooks/Cole, Cengage Learning: 2012; kap. 9: 253–280.
- (66) Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; John Wiley og Sons: 2009.
- (67) Stahl, S. S. *Angewandte Chemie (International ed.)* **2004**, **43** (26): 3400–3420.
- (68) Stahl, S. S. *Science (American Association for the Advancement of Science)* **2005**, **309** (5742): 1824–1826.
- (69) Painter, R. M.; Pearson, D. M.; Waymouth, R. M. *Angewandte Chemie (International ed.)* **2010**, **49** (49): 9456–9459.

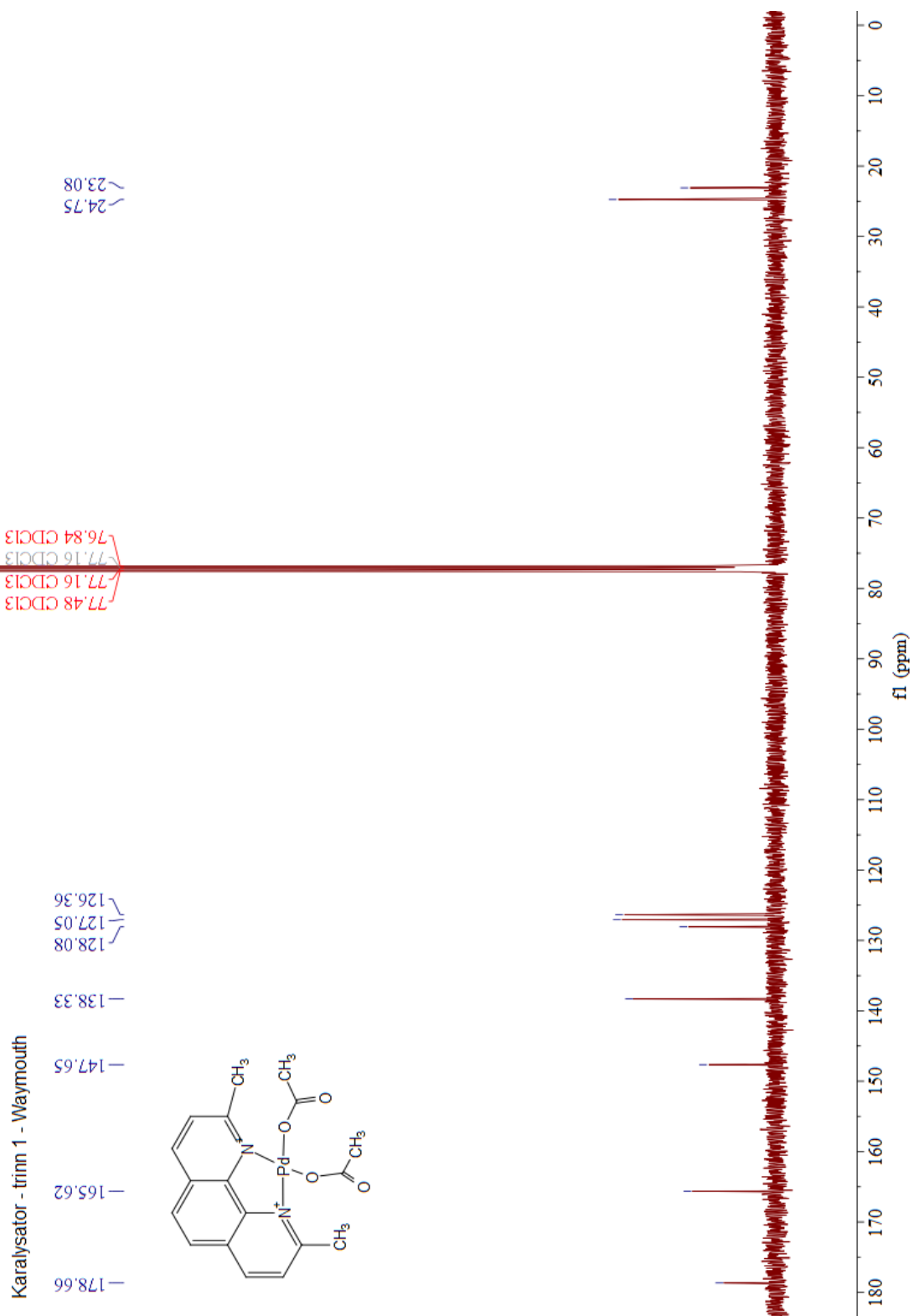
- (70) Hart, D. J.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, H. i *Organic Chemistry*; Brooks/Cole, Cengage Learning: 2012; kap. 11: 237–355.
- (71) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. *Current Organic Chemistry* **2008**, **12** (13): 1093–1115.
- (72) Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Advanced synthesis catalysis* **2002**, **344** (10): 1037–1057.
- (73) Robichaud, A.; Nait Ajjou, A. *Tetrahedron letters* **2006**, **47** (22): 3633–3636.
- (74) Sato, S.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Kikugawa, Y. *Tetrahedron* **2004**, **60** (36): 7899–7906.
- (75) *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, **2020** (2): 162–168.
- (76) Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron* **2007**, **63** (16): 3363–3366.
- (77) Ziyadi, H.; Heydari, A. *Catal Lett* **2014**, **144** (12): 2210–2215.
- (78) Liang, S.-S.; Shen, P.-T.; Liang, Y.-Q.; Ke, Y.-W.; Cheng, C.-W.; Lin, Y.-R. *Molecules (Basel, Switzerland)* **2023**, **28** (12): 4580.
- (79) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *The Journal of Organic Chemistry* **1996**, **61** (11), PMID: 11667239: 3849–3862.
- (80) Manabe, K.; Iimura, S.; Sun, X.-M.; Kobayashi, S. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, **124** (40): 11971–11978.
- (81) Pearson, D. M.; Conley, N. R.; Waymouth, R. M. *Advanced Synthesis Catalysis* **2011**, **353** (16): 3007–3031.
- (82) Eisink, N. N. H. M.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J. *ACS Catalysis* **2017**, **7** (2): 1438–1445.

Vedlegg A. Spektraldata

A.1 (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(OAc)₂ (1) spektraldata

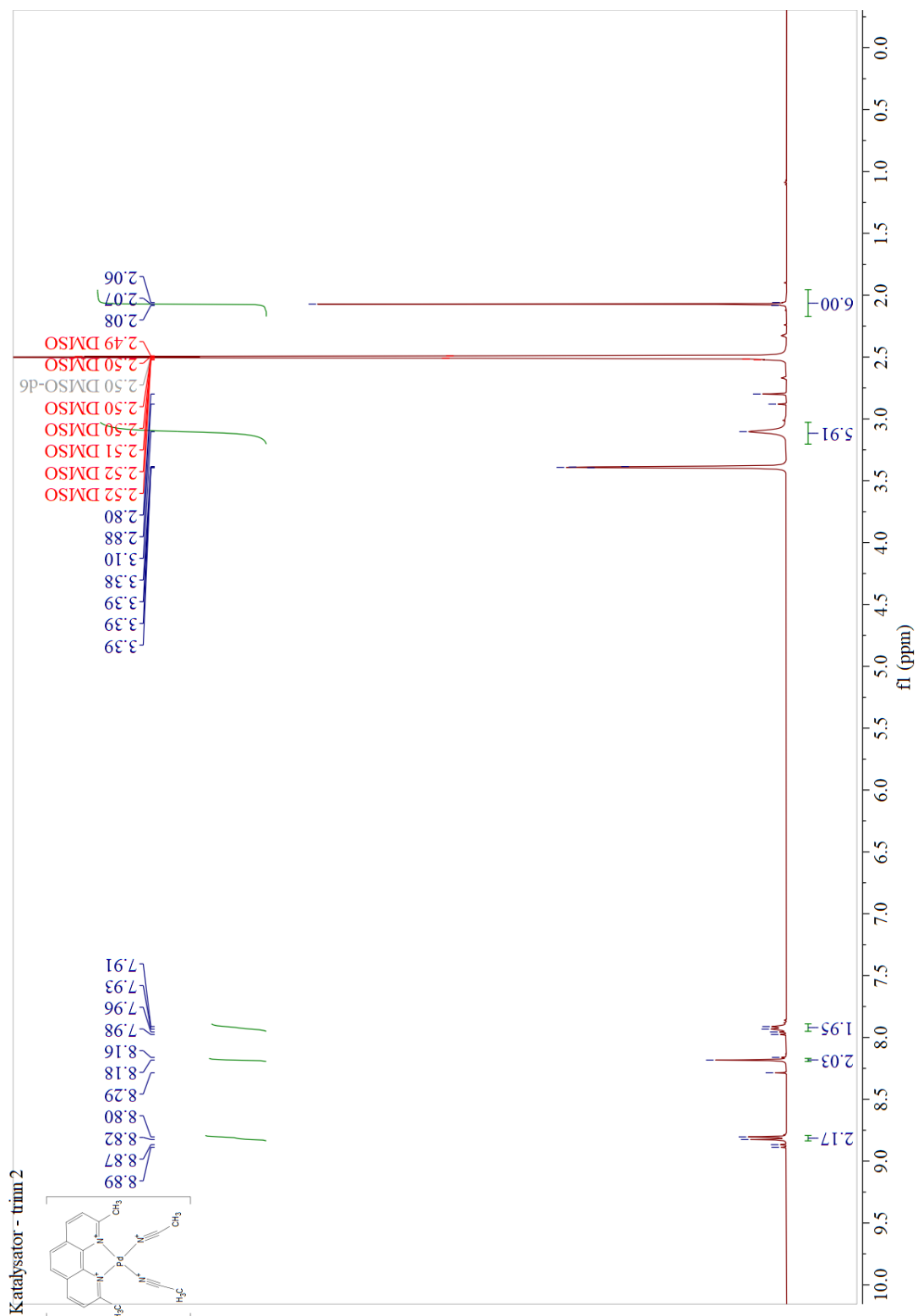


Figur A.1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1)

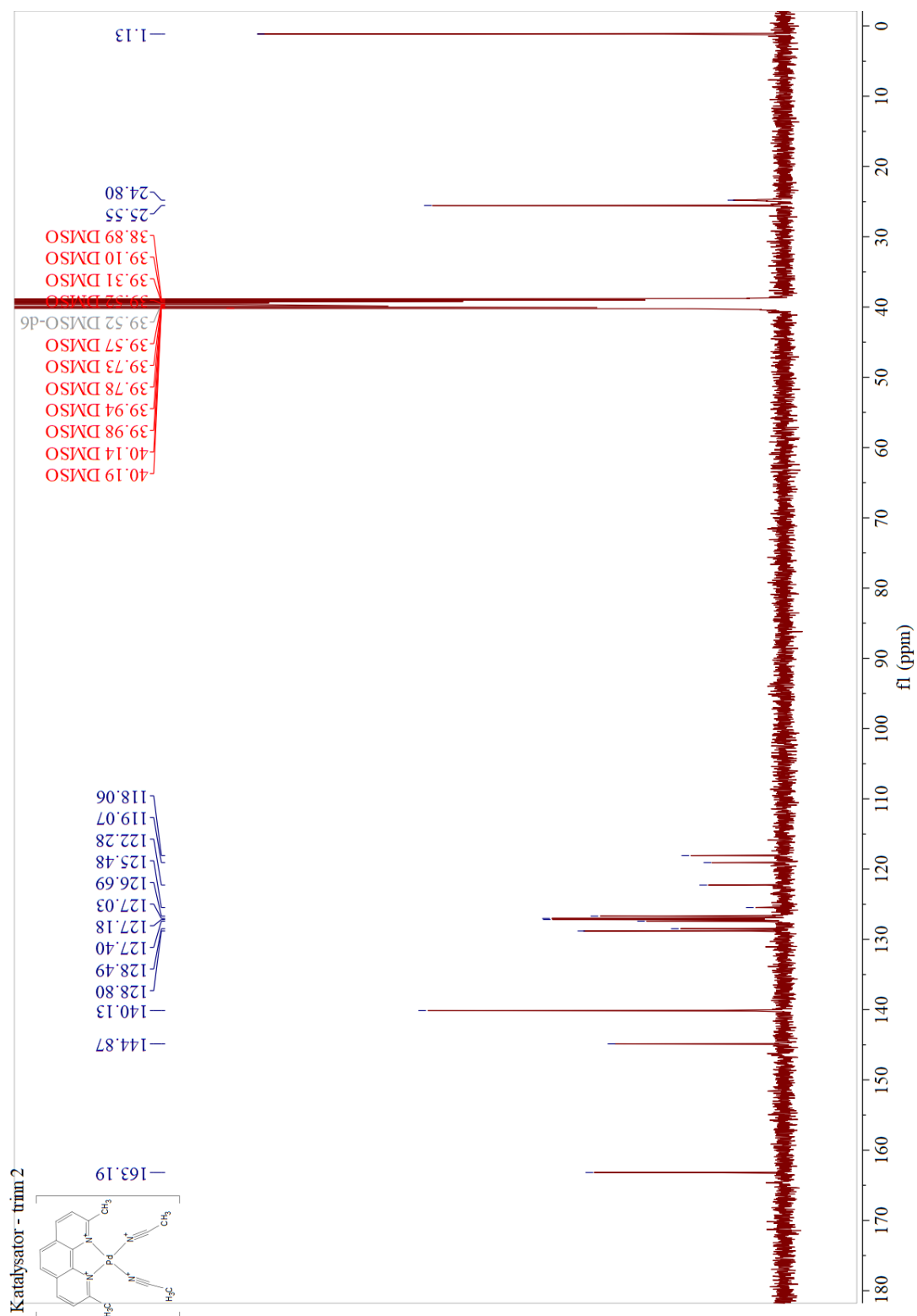


Figur A.2: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1)

A.2 (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂OTf₂ (2) spektraldata

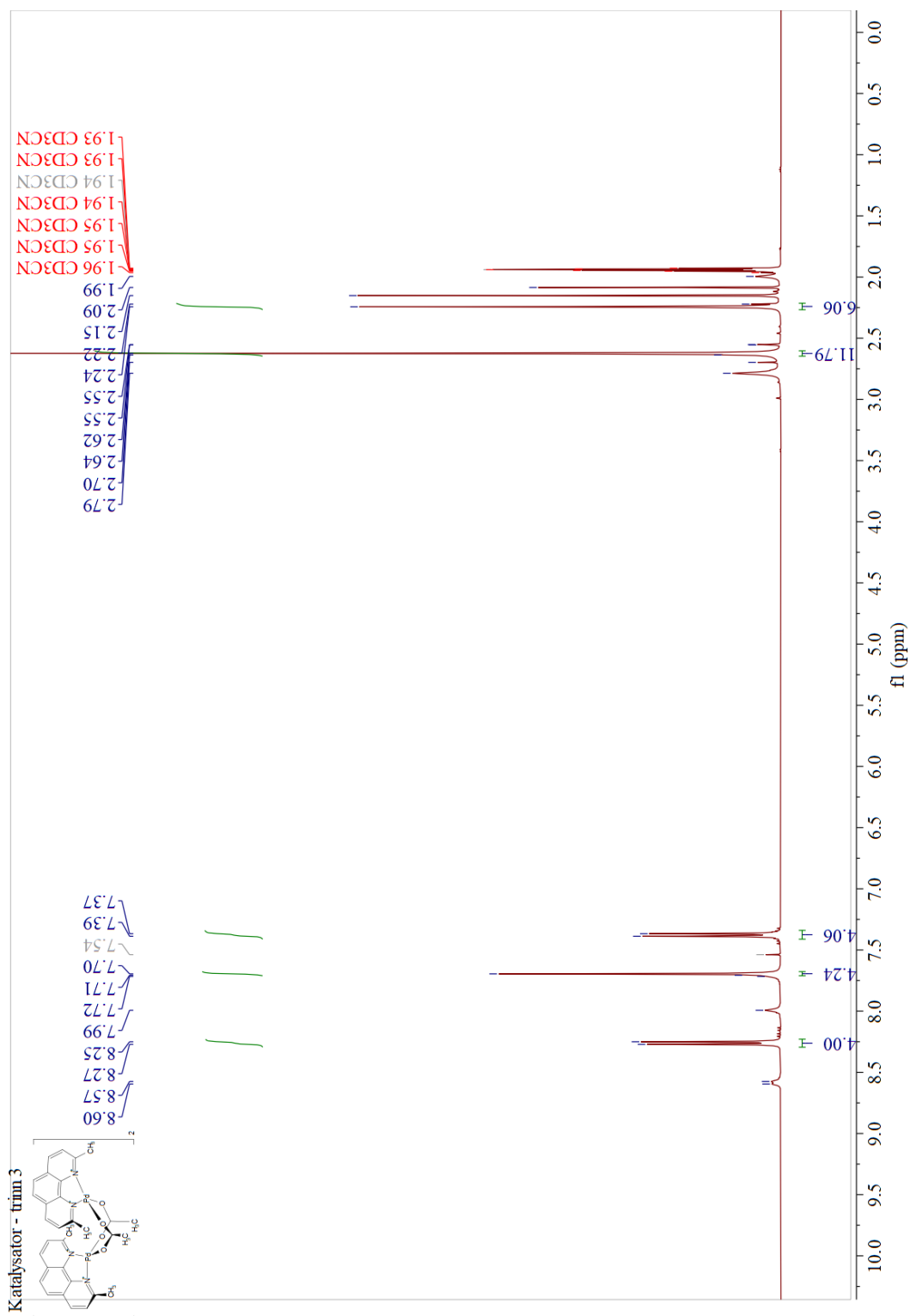


Figur A.3: ¹H NMR (400 MHz, DMSO) spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂OTf₂ (2)

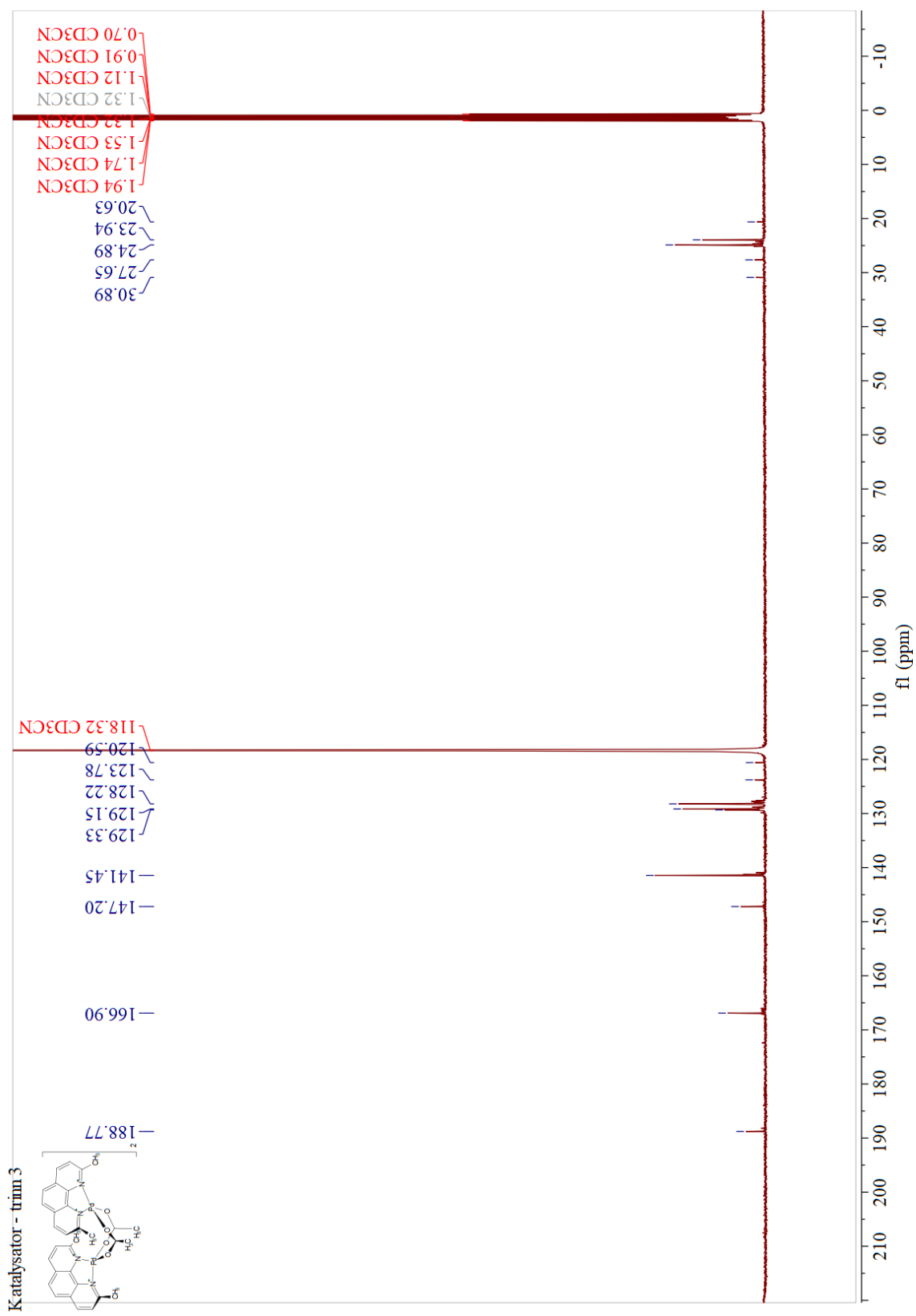


Figur A.4: ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) spekter av (2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(MeCN)₂OTf₂ (2)

A.3 [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin)Pd(μ -OAc)]₂(OTf)₂ (3) spektraldata

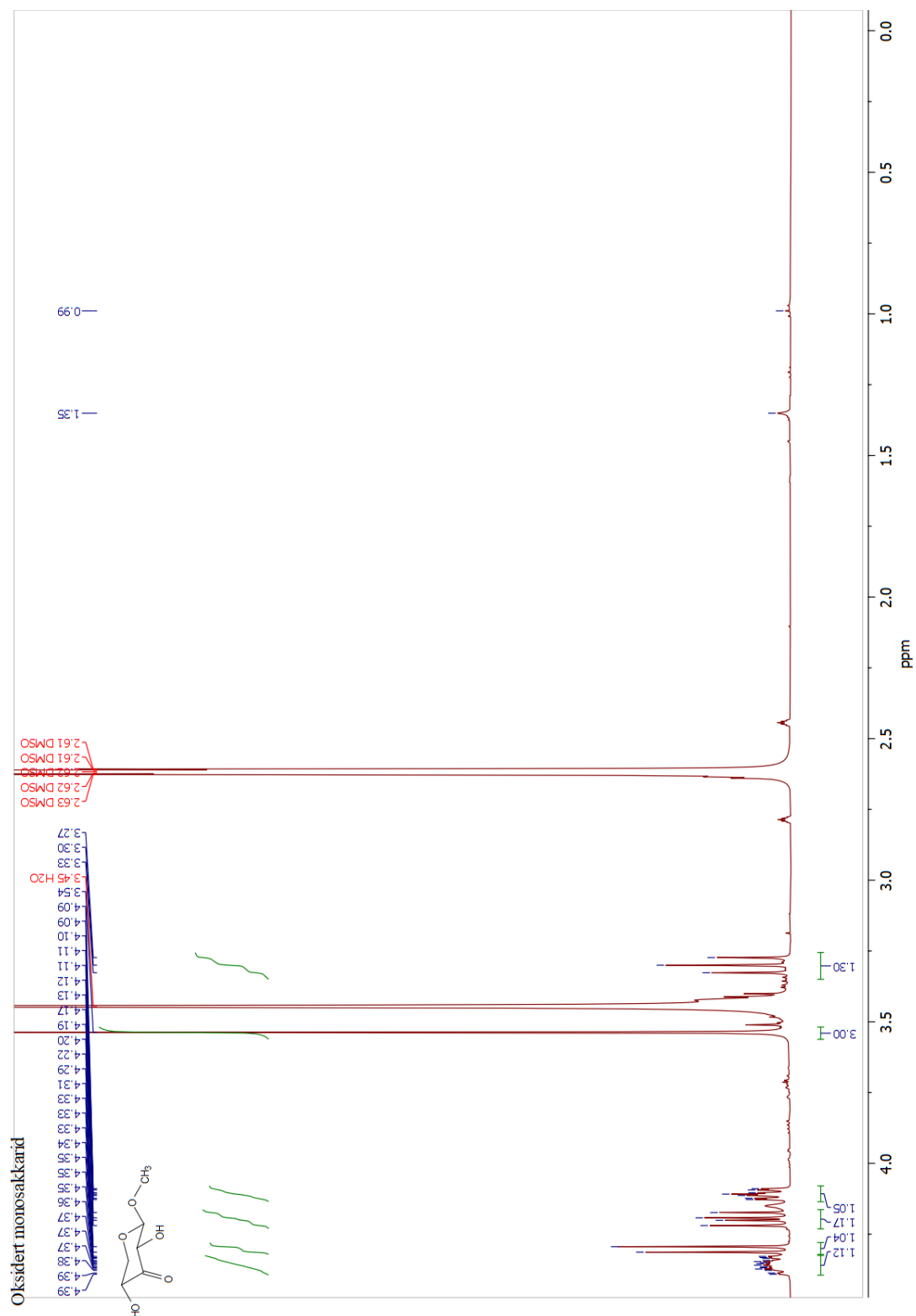


Figur A.5: ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) spekter av $[(2,9\text{-dimetyl-}1,10\text{-fenantrolin})\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$ (3)

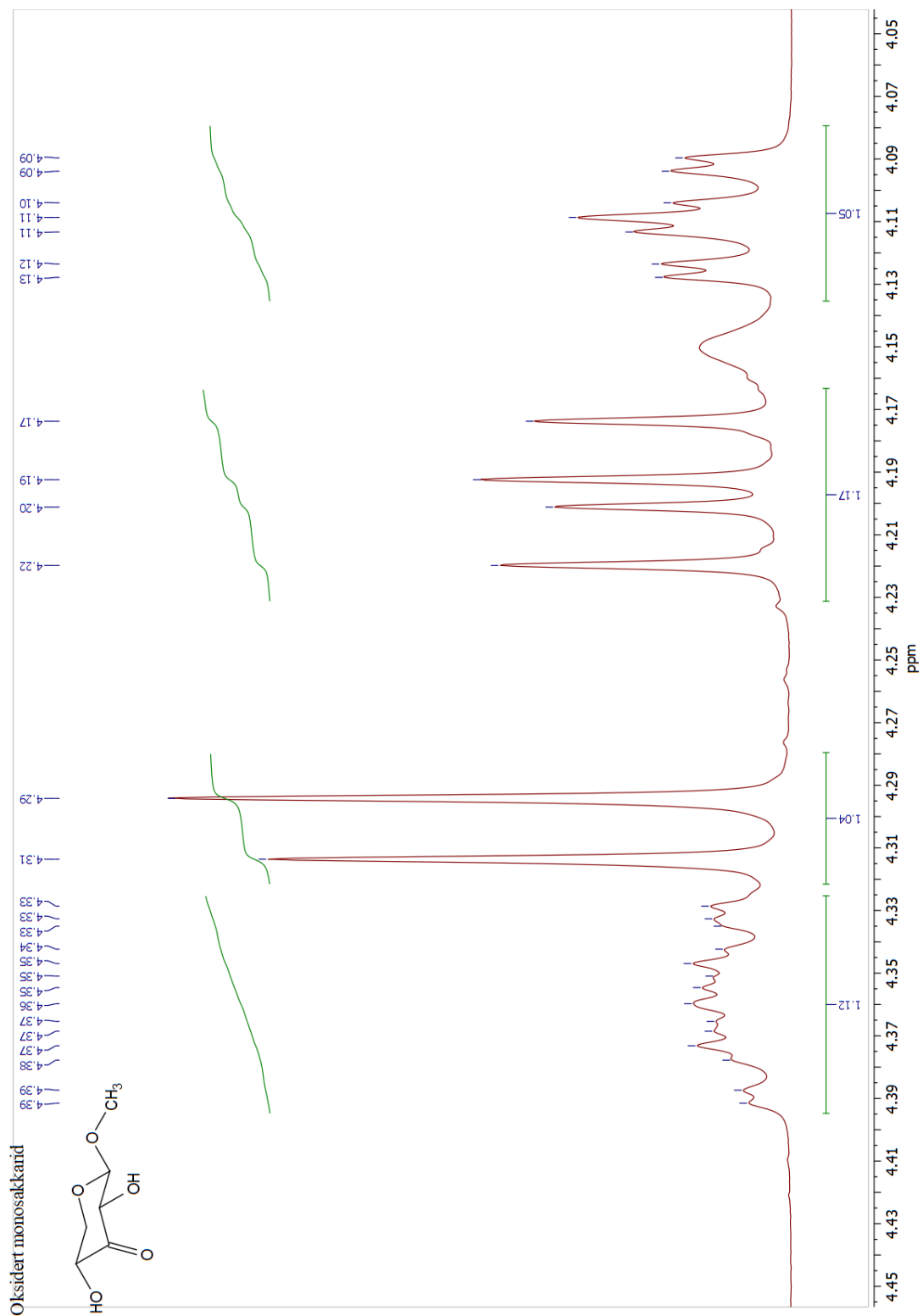


Figur A.6: ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3CN) spekter av [(2,9-dimetyl-1,10-fenantrolin) $\text{Pd}(\mu\text{-OAc})_2(\text{OTf})_2$] (3)

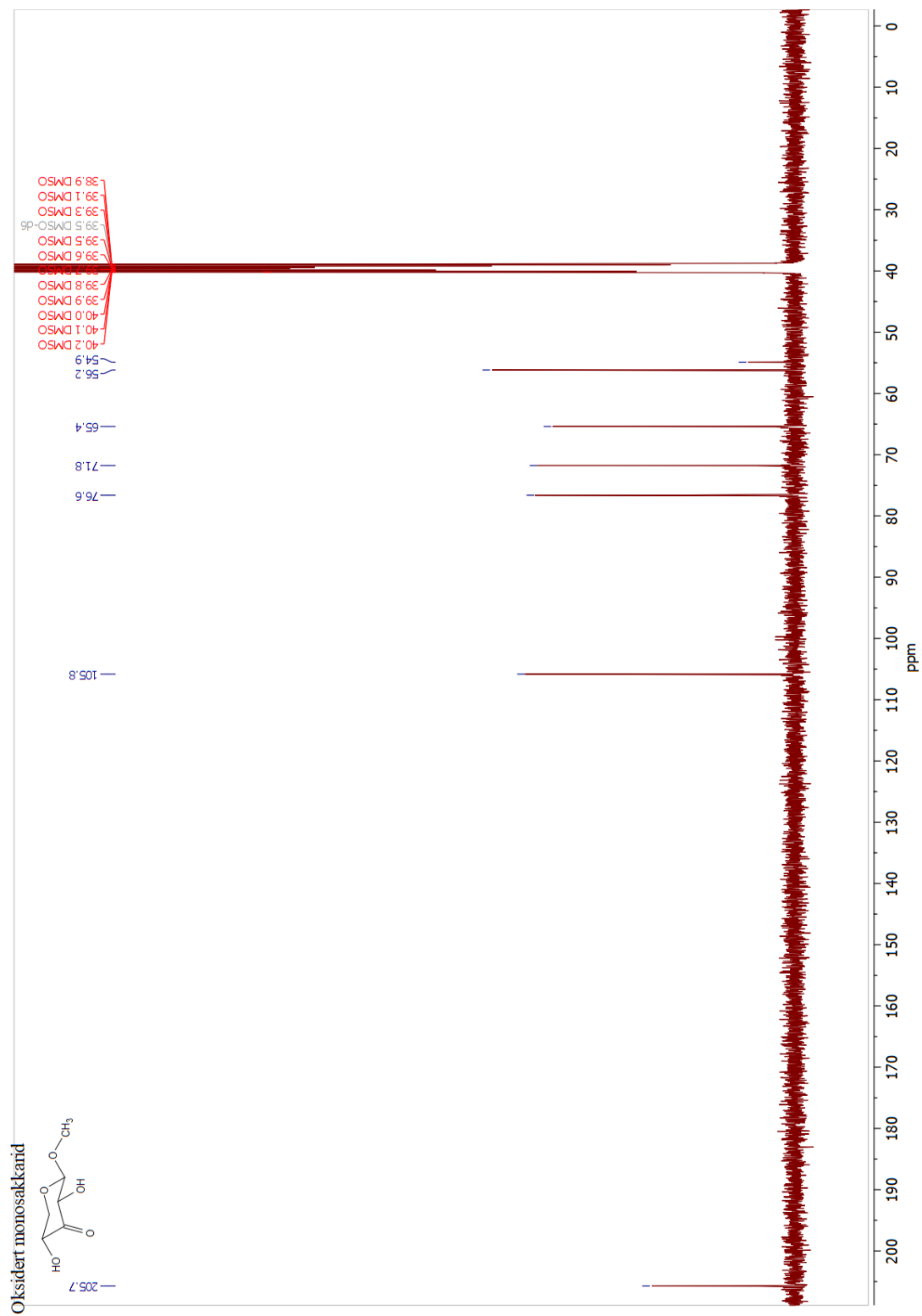
A.4 Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4) I DM- SO spektraldata



Figur A.7: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) spekter av (5)

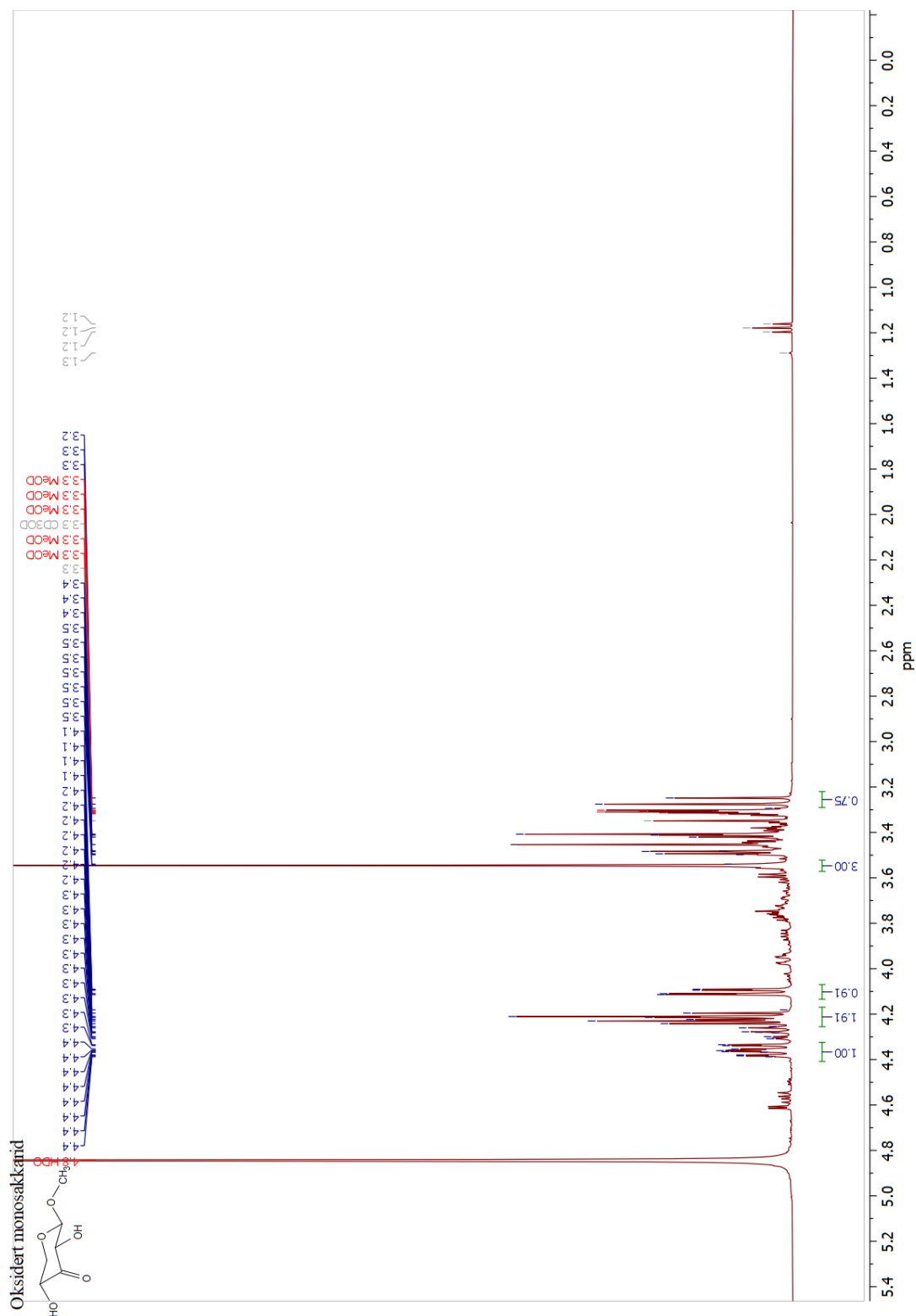


Figur A.8: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) spekter av (5), zoomet inn 4-5 ppm

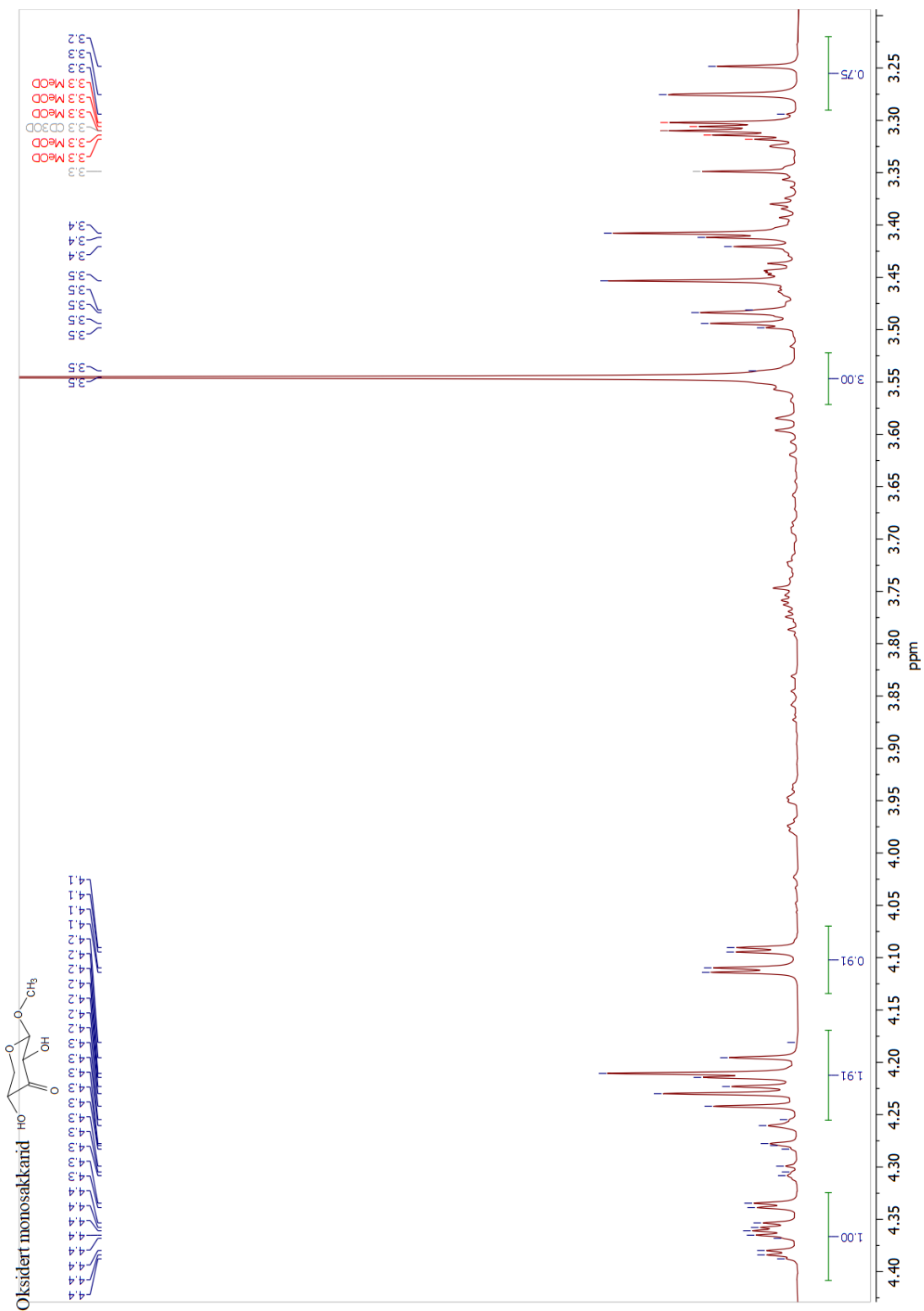


Figur A.9: ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) spekter av (5)

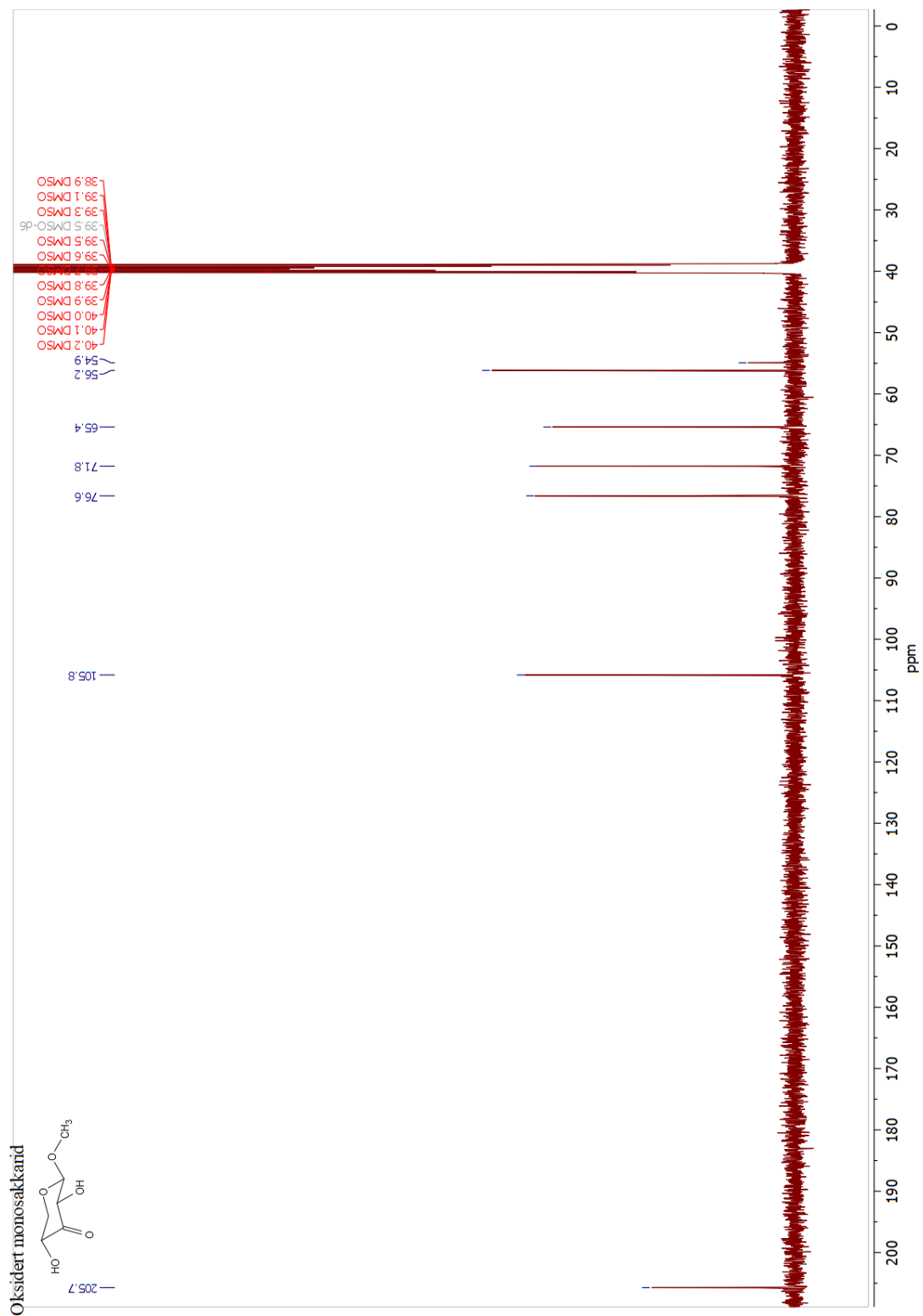
A.5 Oksidasjon av metyl- β -D-xylopyranosid (4) I MeOD spektraldata



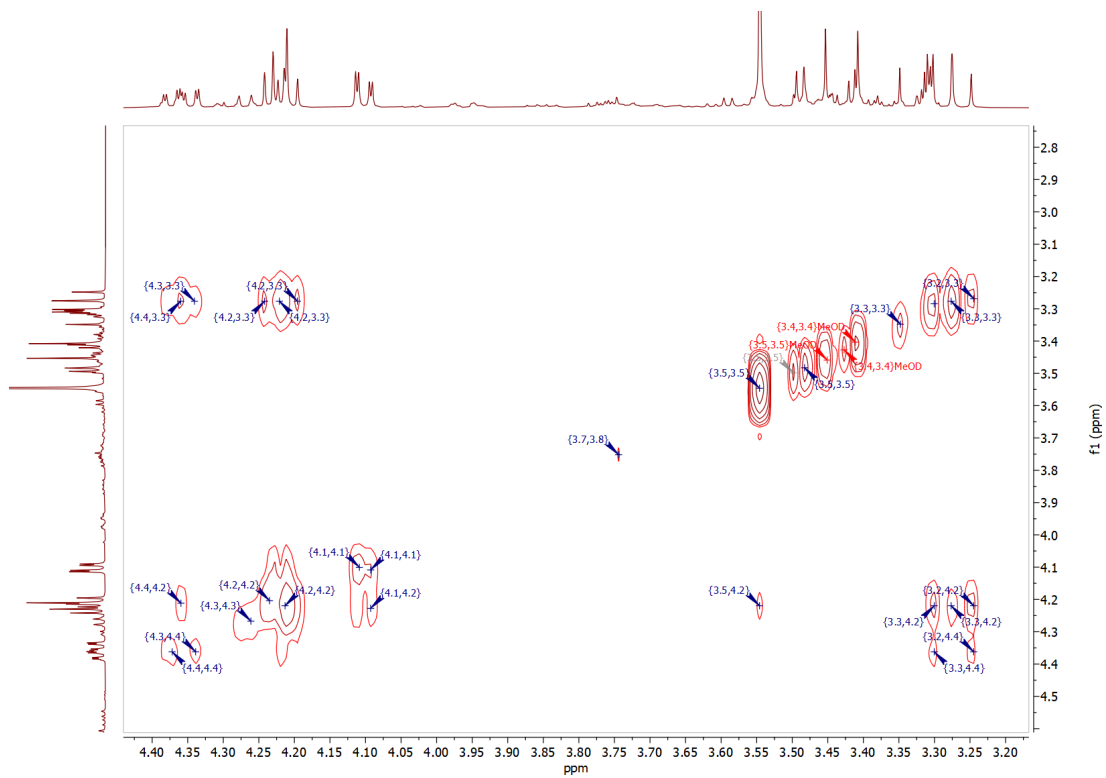
Figur A.10: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) spekter av (5)



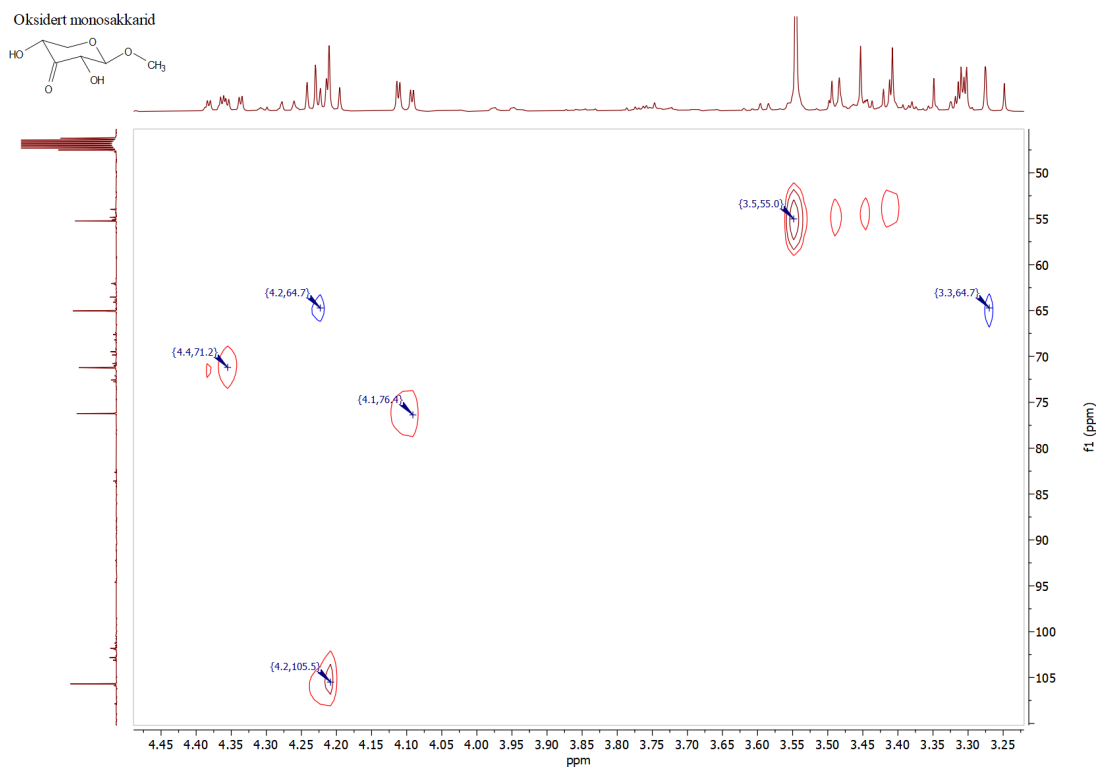
Figur A.11: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) spekter av (5), zoomet inn 3-5 ppm



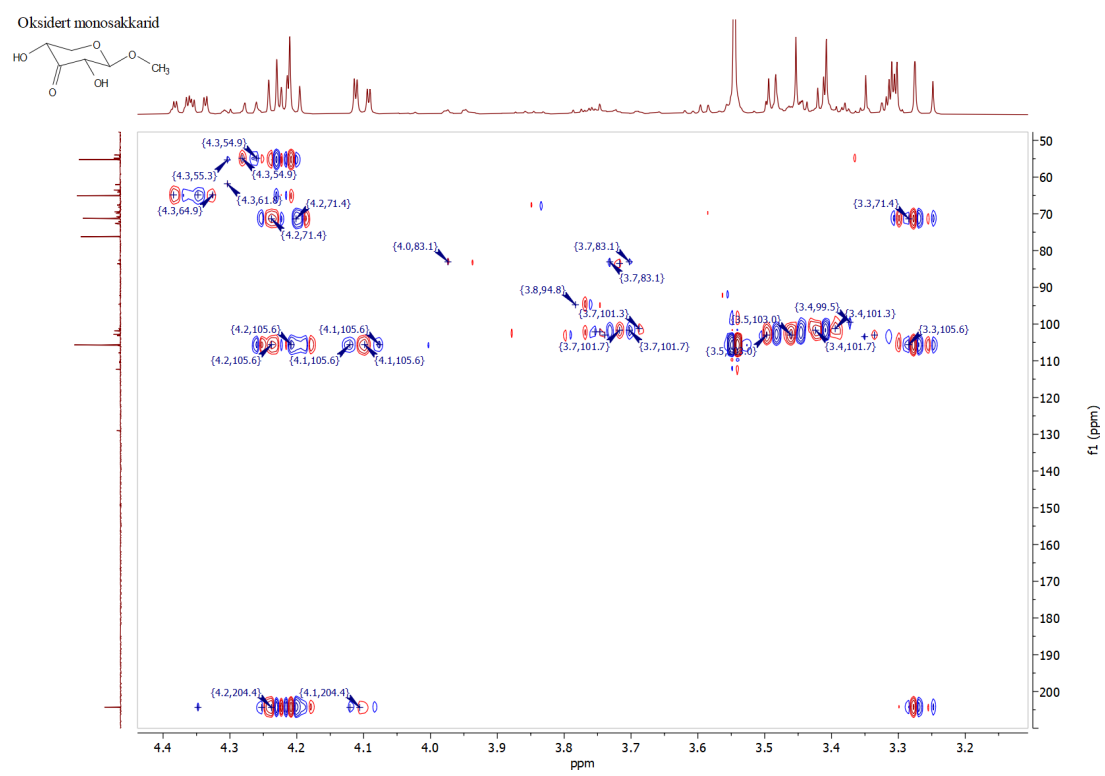
Figur A.12: ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) spekter av (5)



Figur A.13: COSY-spekter av (5)

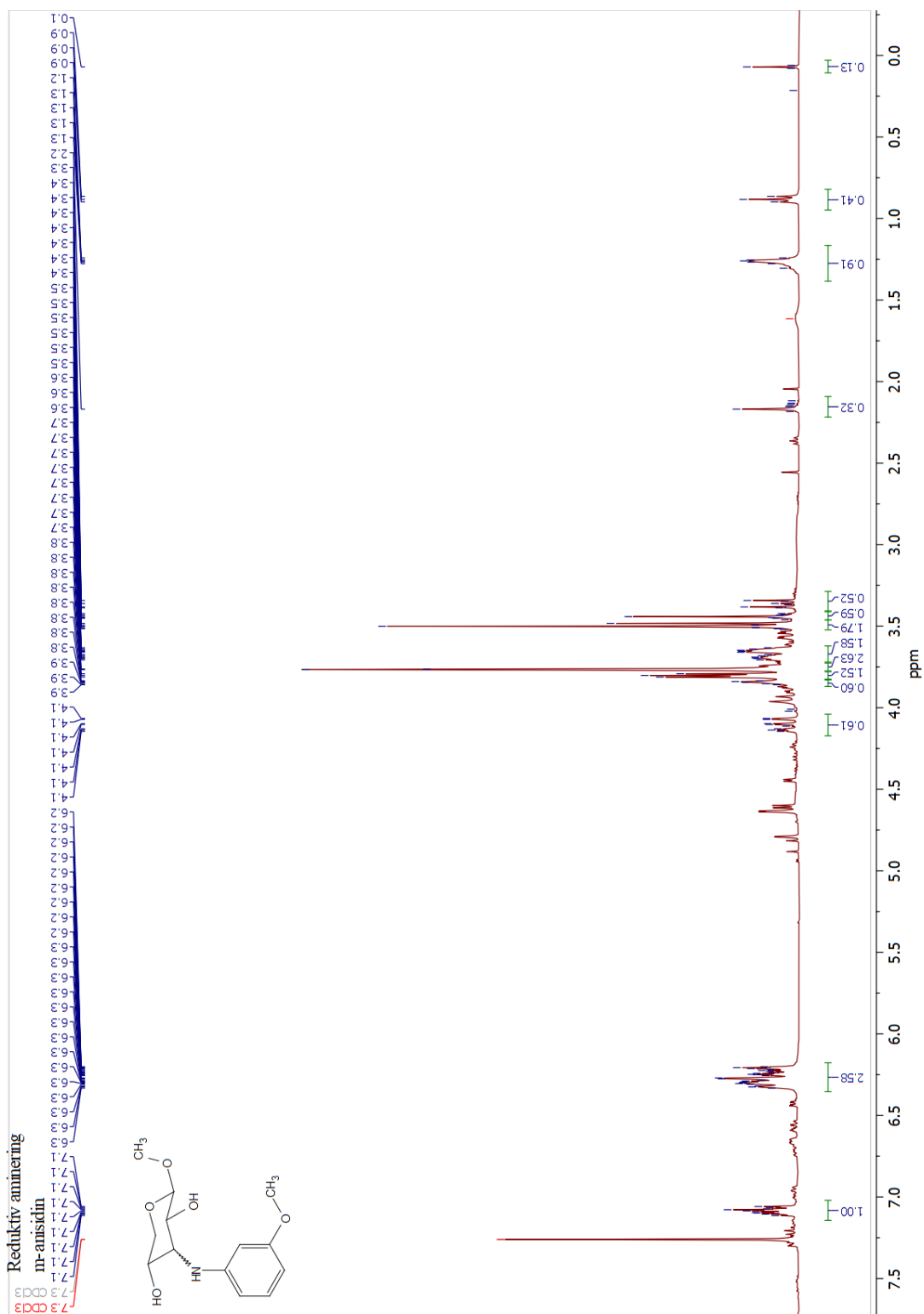


Figur A.14: HSQC-spekter av (5)

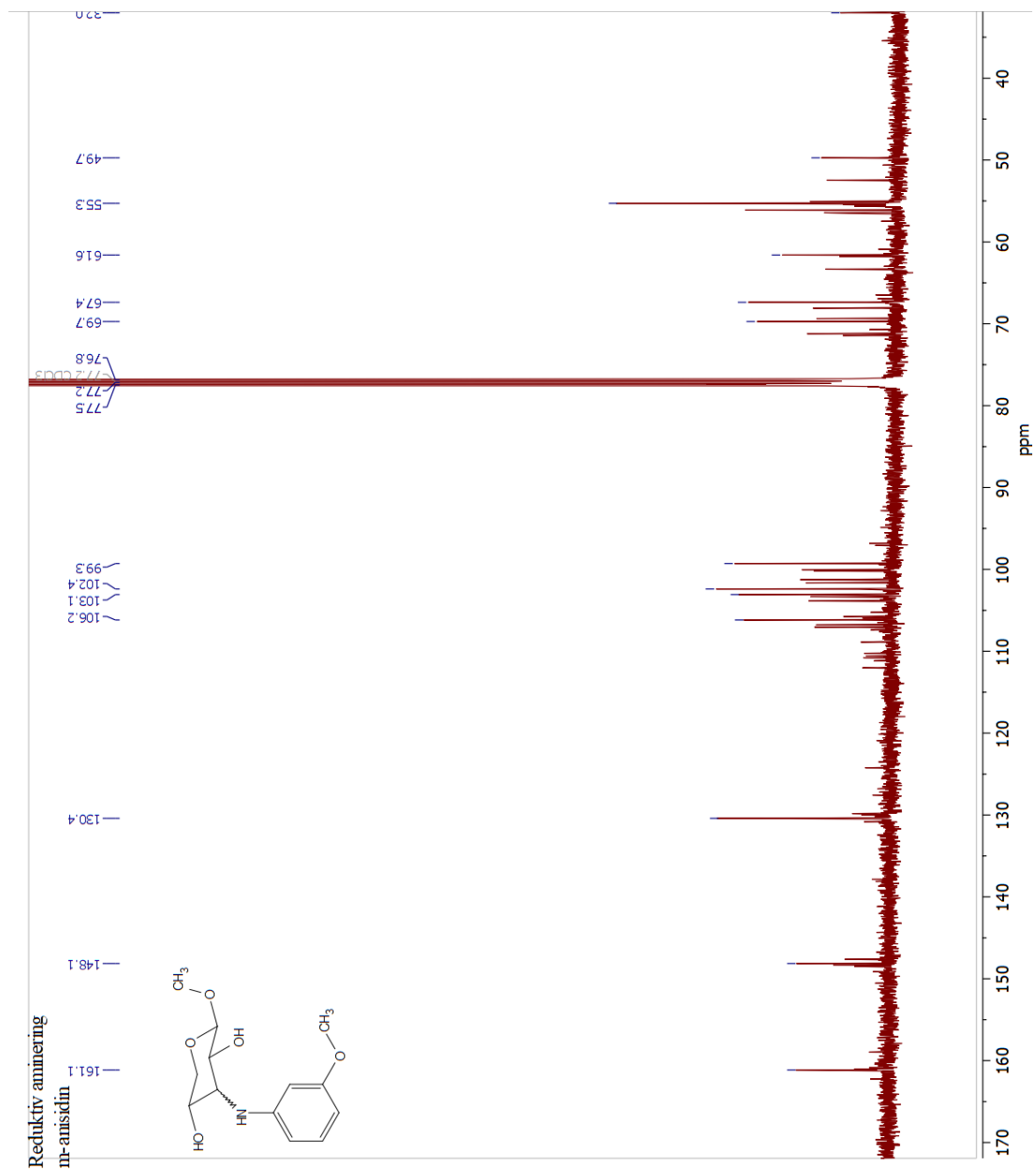


Figur A.15: HMBC-spekter av (5)

A.6 Reduktiv aminering med m-anisidin (6a) spektraldata

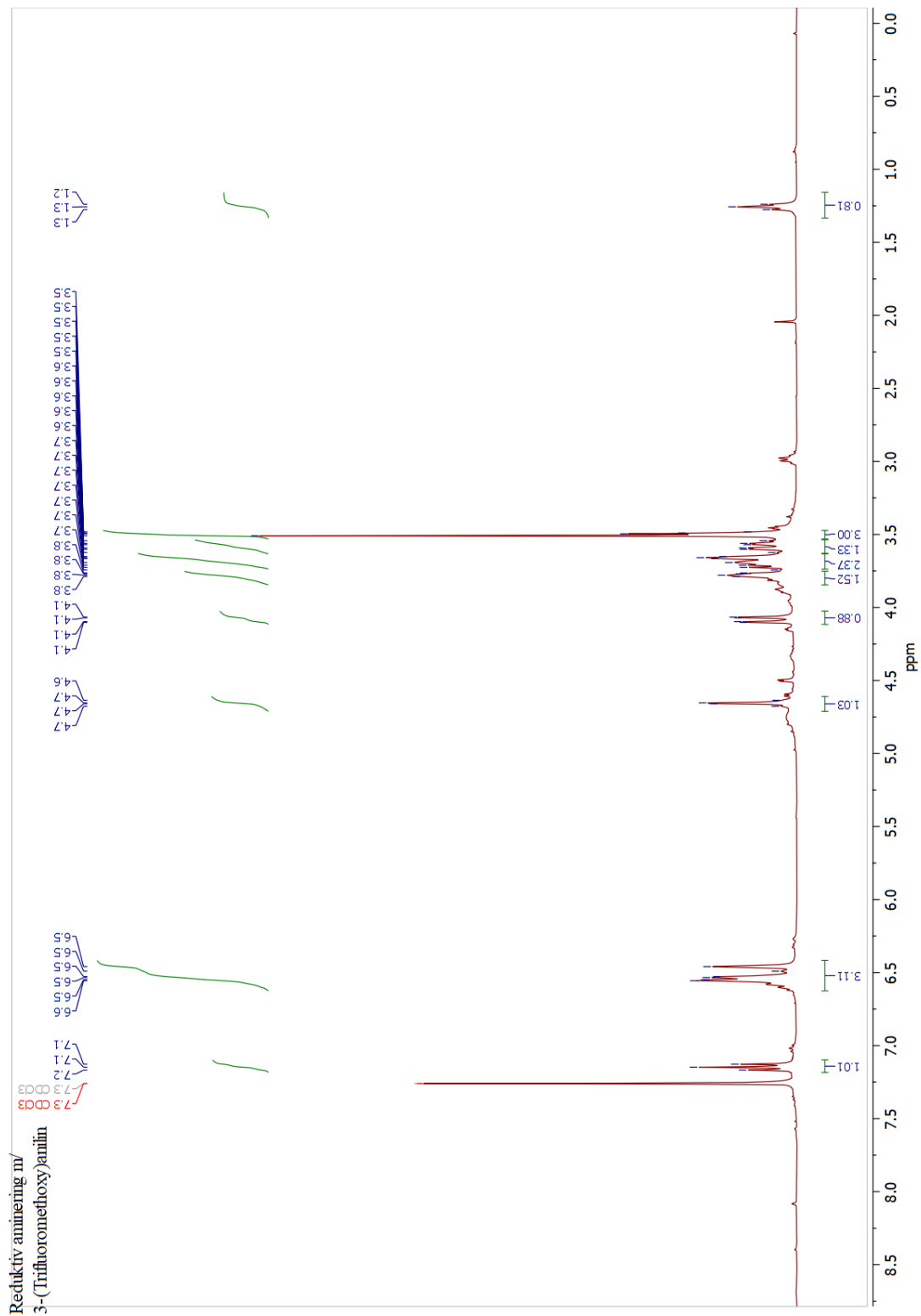


Figur A.16: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) spekter av (8a)

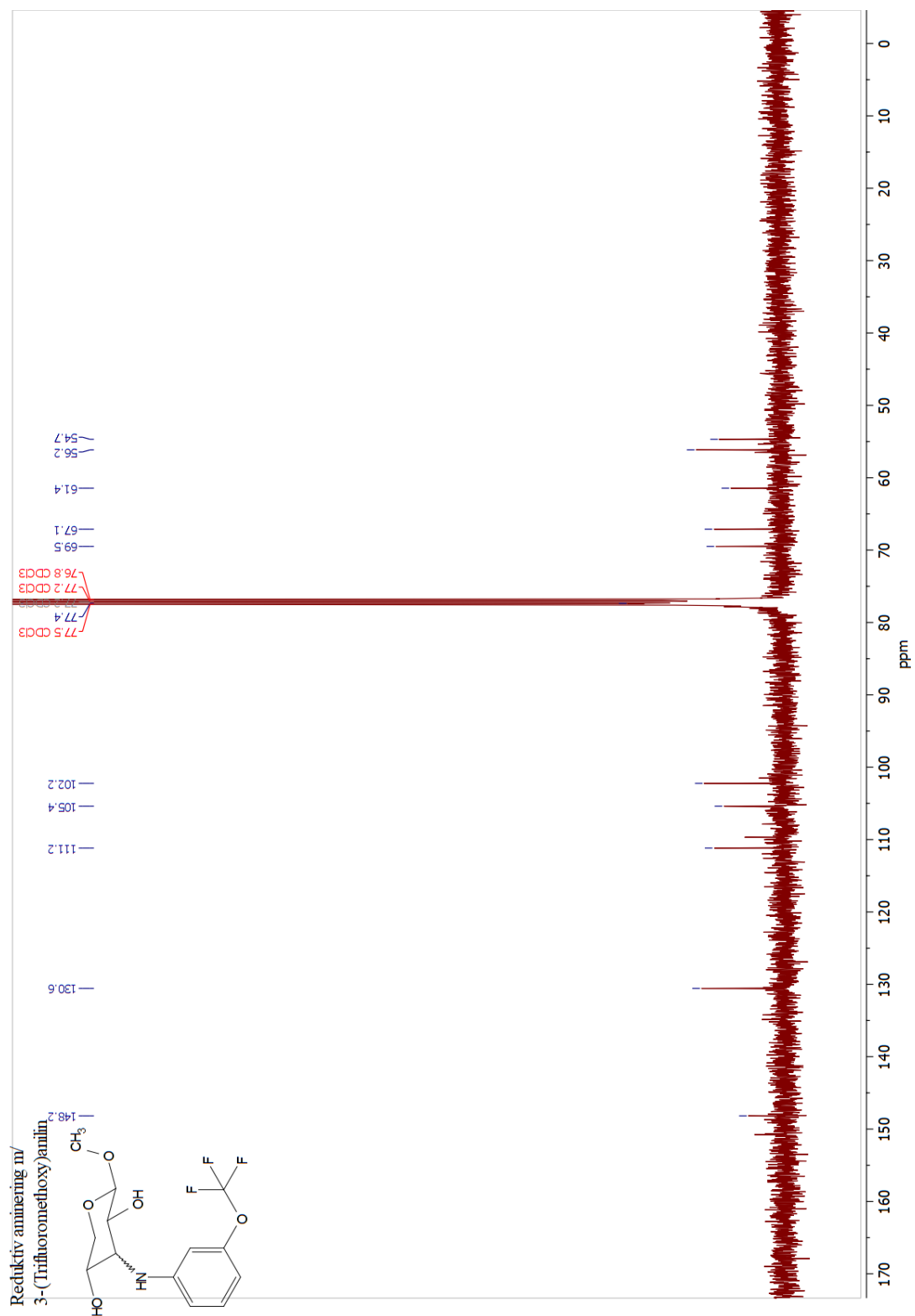


Figur A.17: ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) spekter av (8a)

A.7 Reduktiv aminering med 3-(Trifluoromethoxy)aniline (6b) spektraldata

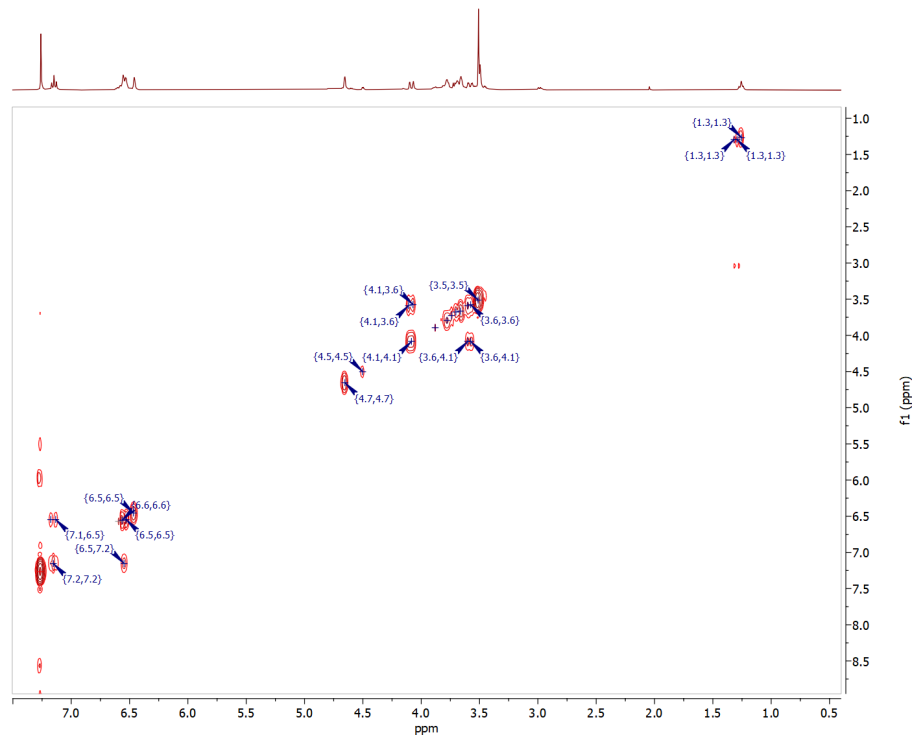
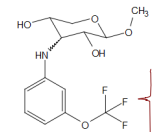


Figur A.18: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spekter av (8b)



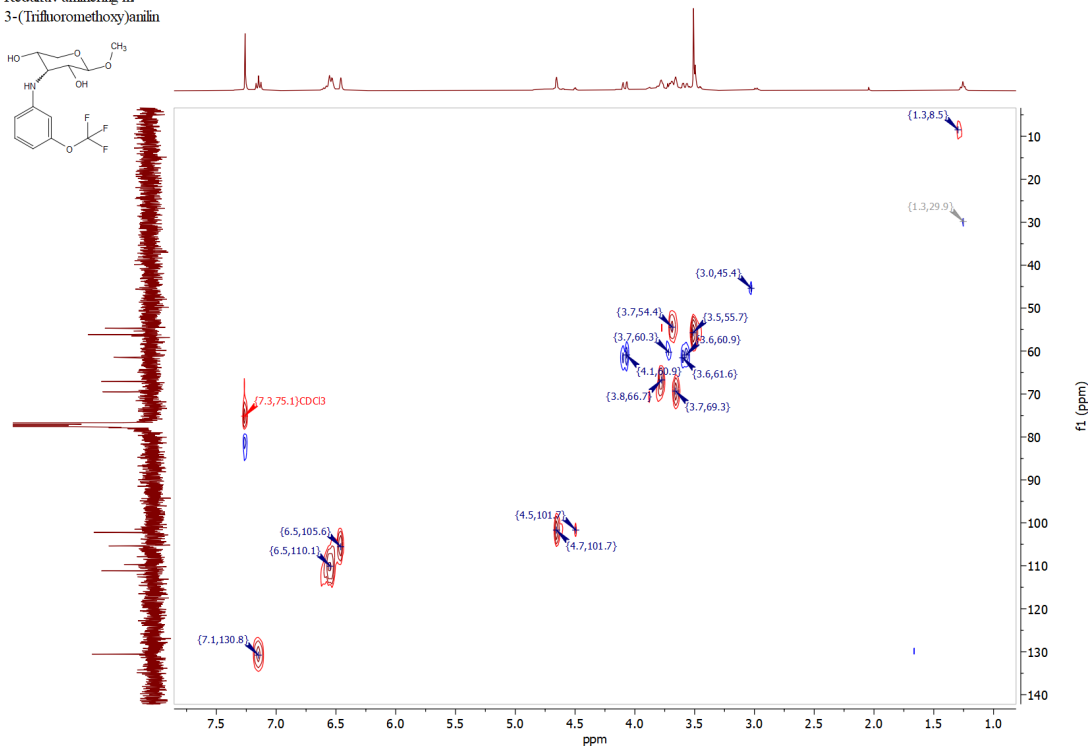
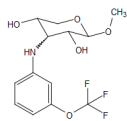
Figur A.19: ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) spekter av (8b)

Reduktiv aminering m/
3-(Trifluoromethoxy)anilin



Figur A.20: COSY-spekter av (8b)

Reduktiv aminering m/
3-(Trifluoromethoxy)anilin



Figur A.21: HSQC-spekter av (8b)



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway