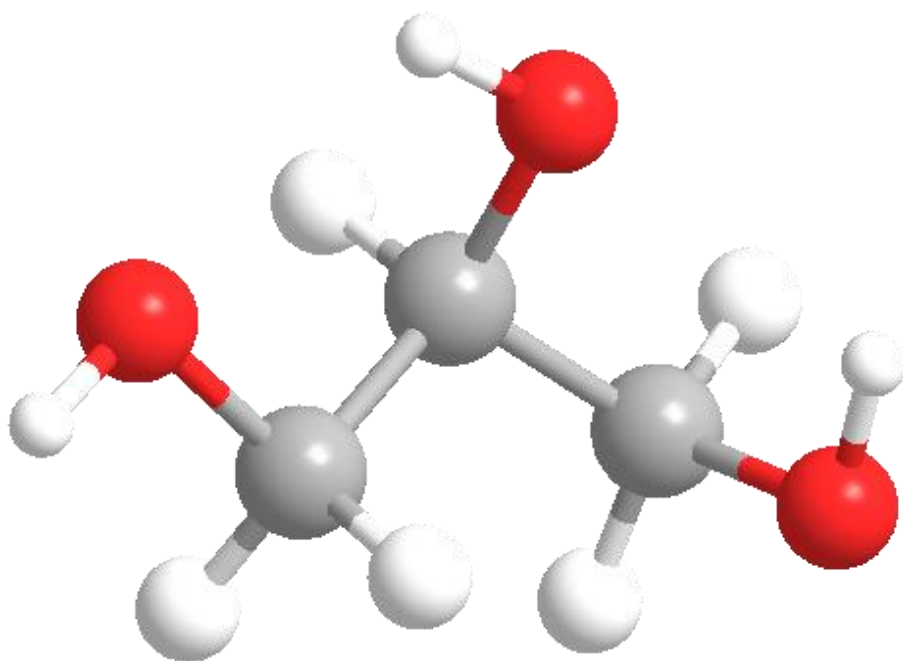




CHALMERS



Bildande av kol-kvävebindningar genom metallkatalyserade reaktioner

KBTX01-14-06: Glycerol som grönt startmaterial för organisk syntes

Kandidatprojekt inom Civilingenjörsprogrammet Kemiteknik

Jennifer Bylund, Caroline Damgaard, Mikael Larsson,
Staffan Luong, Jenny Melkersson, Johan Öjeborn

Institutionen för kemi-och bioteknik
Avdelningen för kemi och biokemi
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2014
Kandidatprojekt/rapport 2014:5

Sammanfattning

Glycerol har ett grönt ursprung då det kan urvinnas från ett biomaterial. Tillgången på glycerol förväntas öka den närmsta tiden och det är därför intressant att hitta nya användningsområden. Ett potentiellt användningsområde är som grönt startmaterial i organisk syntes vid bildande av biologiskt aktiva molekyler, som idag främst tillverkas av oljebaserade startmaterial. I många av dessa molekyler är kol-kvävebindningar viktiga för molekystrukturen. Kandidatprojektets syfte är att hitta reaktionsbetingelser för att genom organisk syntes bilda kol-kvävebindningar utifrån glycerol. Två metallkatalyserade reaktioner används i kandidatprojektet, hydrogen autotransfer och Buchwald-Hartwigaminering.

Hydrogen autotransfer är ett exempel på en grön reaktion i bemärkelsen att det är en metallkatalyserad reaktion och den enda biprodukten är vatten. Reaktionen används för att bilda en bindning mellan kol och kväve eller två kol. I kandidatprojektet används solketal, det vill säga skyddad glycerol, och *p*-toluidin som startmaterial. De katalysatorer som har givit mest produkt i undersökningen är $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ och $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ vilka även är de mest beprövade enligt tidigare protokoll för experiment med hydrogen autotransfer. Reaktionen med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ har givit ett isolerat utbyte på 13 %.

Buchwald-Hartwigaminering är en palladiumkatalyserad reaktion som används för att bilda kol-kvävebindningar. I kandidatprojektet har reaktioner utförts mellan startmaterialen BOC-piperazin och tre olika halogenerade anisoler, *p*-bromanisol, *p*-kloranisol och *p*-jodanisol. De palladiumbaserade katalysatorerna som har använts i kandidatprojektet är $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ och $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Experimenten har visat att *p*-jodanisol och *p*-bromanisol generellt ger hög andel produkt, medan *p*-kloranisol verkar mindre reaktiv. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysatorn har varit mest effektiv för samtliga halogenerade anisoler och har givit ett isolerat utbyte på 85 % med *p*-bromanisol.

Utifrån resultaten av experimenten för respektive reaktion har kandidatprojektet visat att det går att bilda kol-kvävebindningar mellan de undersökta startmaterialen. Resultaten indikerar även att glycerol kan vara ett lämpligt startmaterial för syntes av organiska molekyler och ett intressant alternativ till oljebaserade startmaterial.

Abstract

Glycerol is a green material and the supply is estimated to increase within a close future. Therefore it is of interest to develop new applications for glycerol. One potential application is as a green starting material in organic synthesis of molecules with biological activity, which today are formed by using starting materials based on petroleum. For many of these molecules carbon-nitrogen bonds are essential for the structure. The purpose of the Bachelor thesis is to find suitable reaction conditions to form bonds between carbon and nitrogen based on glycerol. Two types of metal-catalyzed reaction methods are used in the Bachelor project, hydrogen autotransfer and Buchwald-Hartwig amination.

Hydrogen autotransfer is an example of Green chemistry, in the sense that it is a metal-catalyzed reaction and the only byproduct for the reaction is water. The reaction forms a bond between carbon and nitrogen or two carbon atoms. In the Bachelor project solketal and *p*-toluidine has been used as the starting materials in the hydrogen autotransfer reaction. The catalysts that have given most product in the experiments are $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ and $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$. These catalysts are also the most commonly used according to references for earlier experiments with hydrogen autotransfer. The reaction with $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ gave an isolated yield of 13 %.

Buchwald-Hartwig amination is a palladium catalyzed reaction used to form bonds between carbon and nitrogen. In the Bachelor project, the reactions have been performed between the starting materials BOC-piperazine and three halogenated anisoles, *p*-bromoanisole, *p*-chloroanisole and *p*-iodoanisole. The palladium based catalysts that have been used in the project are $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$ and $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. The experiments have shown that *p*-iodoanisole and *p*-bromoanisole generally gives a higher proportion of product, while *p*-chloroanisole was found to be less reactive. The $\text{Pd}(\text{dba})_2$ catalyst has been the most effective for all halogenated anisoles and gave an isolated yield of 85 % with *p*-bromoanisole.

Based on the results of the experiments for each reaction method, the Bachelor project has shown that it is possible to form carbon-nitrogen bonds between the investigated starting materials. The results also indicate that glycerol can be a suitable starting material for the synthesis of organic molecules and an interesting alternative to the starting materials based on petroleum.

Förord

Den här rapporten är resultatet av ett kandidatprojekt inom civilingenjörsprogrammet Kemiteknik på Chalmers tekniska högskola. Projektet har varit både roligt och lärorikt. Vi vill tacka våra handledare Anna Said Stålsmeden och Nina Kann för all deras hjälp. Både vid handledning av experimenten, för all feedback vi fått i skrivprocessen och för tålamodet att lyssna på våra frågor. Vi vill även tacka vår handledare Jerker Mårtensson för all hjälp han ställt upp med i skrivandet av rapporten och även tacka studenterna i *Applied Coordination Chemistry* som tillverkade en katalysator åt oss. Vi hoppas att vårt arbete kan vara till hjälp i framtida forskning för att utveckla kemin kring glycerol.

Innehållsförteckning

1. Inledning	1
1.1. Bakgrund	1
1.2. Mål och syfte	2
1.3. Metod	3
1.4. Avgränsningar	3
2. Teori	5
2.1. Skyddsgruppskemi	5
2.2. Metallkatalyserade reaktioner	5
2.2.1. Bildande av kol-kvävebindningar med hydrogen autotransfer-reaktionen	6
2.2.2. Bildande av kol-kvävebindningar med Buchwald-Hartwigaminering	8
2.3. Analys- och uppeningsmetoder	9
2.3.1. Kärnmagnetisk resonans	9
2.3.2. Vätskekromatografi	10
2.3.2.1. Tunnskikt-kromatografi	10
2.3.2.2. Flashkromatografi	10
3. Resultat och diskussion	11
3.1. Hydrogen autotransfer	11
3.1.1. Inledande experiment	11
3.1.2. Optimering	13
3.2. Buchwald-Hartwigaminering	14
4. Slutsats	18
5. Experimentellt utförande	19
5.1. Experiment med hydrogen autotransfer	19
5.1.1. Generellt experimentellt utförande	19
5.1.2. Alternativ upparbetning	19
5.1.3. Analys av prov	19
5.1.4. Isolering av produkt	20

5.2. Experiment med Buchwald-Hartwigaminering	20
5.2.1. Generellt experimentellt utförande	20
5.2.2. Analys av prov	21
5.2.3. Isolering av produkt	21
Referenser.....	22
Bilaga 1. Experimentella specifikationer.....	I
Specifikt utförande för experiment med hydrogen autotransfer	I
Specifikt utförande för experiment med Buchwald-Hartwigaminering	II
Bilaga 2. NMR-spektrum.....	III
NMR för hydrogen autotransfer	III
¹ H-NMR: Råprodukt från experiment <i>A13</i>	III
¹ H-NMR: <i>n</i> -((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin från <i>A13</i>	IV
¹³ C-NMR: <i>n</i> -((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin från <i>A13</i>	V
NMR för Buchwald-Hartwigaminering.....	VI
¹ H-NMR: Råprodukt från experiment <i>B10</i>	VI
¹ H-NMR: <i>tert</i> -butyl 4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat från experiment <i>B10</i>	VII
¹³ C-NMR: <i>tert</i> -butyl 4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat från experiment <i>B10</i>	VIII
Bilaga 3. Bidragsrapport.....	IX
Litteraturstudie	IX
Experimentellt arbete.....	IX
Analys av resultat	IX
Rapportskrivning	IX
Övriga moment.....	X

Förkortningslista

H-A	Hydrogen Autotransfer
B-Ha	Buchwald-Hartwigaminering
NMR	Nuclear magnetic resonance (kärnmagnetisk resonans)
TLC	Thin layer chromatography (Tunnskikts kromatografi)
dppf	1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocen
BOC	<i>tert</i> -Butoxykarbonyl
<i>p</i> -cymene	4-isopropyltoluen
Cp*	Pentametylcyklopentadien
P(<i>t</i> -bu) ₃	Tri- <i>tert</i> -butylfosfin
NaOt-bu	Natrium- <i>tert</i> -butoxid
dba	Dibensylidenaceton
OAc	Acetoxigrupp

1. Inledning

Oljan är idag nödvändig inom flera områden i industrin och används i stor utsträckning som drivmedel till transporter och vid tillverkning av material till vardagsprodukter. Då olja är ett fossilt bränsle och en ändlig resurs är det nödvändigt att, på sikt, gå ifrån oljeberoendet. Det kräver stora förändringar och en övergång från oljebaserade till biobaserade material och energibärare. En del av dessa övergångar sker redan idag, och mycket forskning bedrivs för att möjliggöra fler.

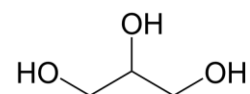
Ett område där användningen av oljebaserade produkter dominerar är som startmaterial för syntes av funktionella organiska molekyler. Kandidatprojektet är en del av ett större forskningsprojekt som syftar till att utveckla kemin kring glycerol som ett av flera råmaterial för att kunna ersätta olja som startmaterial i organiska synteser. Två metallkatalyserade reaktioner undersöks i kandidatprojektet för bildandet av kol-kvävebindningar inom organiska molekyler med glycerol som utgångspunkt.

1.1. Bakgrund

Behovet av bränslen och material ökar hela tiden samtidigt som insikten om klimatförändringarna och att oljan är en ändlig resurs har lett till slutsatsen att oljeberoendet behöver minskas [1]. Att ersätta olja med biobaserade råmaterial ligger i linje med konceptet *Grön kemi* som har vuxit fram under 1990-talet och syftar till att undvika miljö- och hälsofarliga kemiska processer, samt minska avfall för ett mer hållbart samhälle [2]. Ett intressant biobränsle är biodiesel som tillverkas genom en transesterifiering av triglycerider från vegetabiliska oljor. Biodiesel har många fördelar jämfört med diesel tillverkad från råolja. Fördelarna är dels att resursen som används är förnyelsebar och även att biodiesel ger lägre utsläpp vid förbränning [1].

Vid produktion av biodiesel är den huvudsakliga biprodukten råglycerol som bildas i förhållandet 1:10 till biodiesel, med avseende på massa. En ökad produktion av biodiesel kommer därmed ge en större mängd råglycerol och således en ökad tillgång till glycerol [1, 3]. Procentsatsen av glycerol i råglycerol beror på vilken råvara och process som används vid produktionen av biodiesel. Förutom glycerol består råglycerol av vatten, salt, metanol och fria fettsyror. För att höja det ekonomiska värdet på råglycerol krävs en upprening till minst 98 vikt-% glycerol [1].

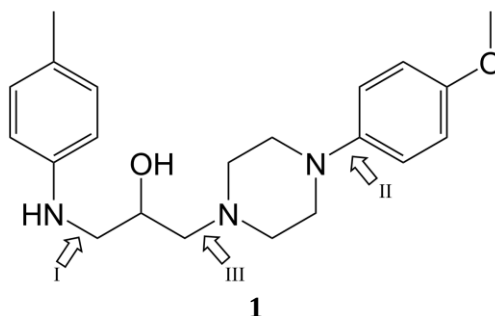
Glycerol, även kallat glycerin, har det kemiska namnet propan-1,2,3-triol och är en högviskös vätska som är luktfri, transparent och löslig i en mängd olika lösningsmedel, se Figur 1 [1, 3]. Istället för att rena upp överskottet av råglycerol används det som bränsle, men förbränningen är energimässigt ineffektivt på grund av ett lågt kalorivärde. Det är dessutom tekniskt svårt att förbränna råglycerol, bland annat eftersom bränslet har en hög fukthalt och innehåller salter som kan skada förbränningsutrustningen [1]. På grund av få effektiva tillämpningar av råglycerol finns det utrymme för utveckling kring nya användningsområden för glycerol [1].



Figur 1.
Molekylstrukturen för glycerol.

Glycerol har idag flera tusen olika applikationer och används främst som tillsats i livsmedel och hygienartiklar. Det finns också flera industriella exempel på hur glycerol derivatiseras till andra attraktiva substanser och detta är ett område där mycket forskning bedrivs [1]. Inom den petrokemiska industrin dominerar användning av olja vid tillverkning av bulkkemikalier och specialkemikalier. Bulkkemikalierna används som startmaterial för syntes av polymerer, tensider, aktiva substanser i läkemedel och andra funktionella organiska kemikalier [4]. Glycerol skulle kunna vara ett alternativt startmaterial till olja för organisk syntes men glycerol kan inte ensamt ersätta olja. Exempelvis är glycerol inte ett lämpligt startmaterial för att bilda aromatiska molekyler, utan istället skulle det kunna verka som en av flera byggstenar tillsammans med exempelvis lignin [1].

Kol-kvävebindningar är en viktig del av strukturen i många läkemedelsmolekyler [5]. Strukturen **1** är ett exempel på en molekyl som tillhör en klass av biologisk aktivitet, med potential för farmakologiska tillämpningar, se Figur 2 [6]. Kan **1** bildas med glycerol som startmaterial, visar det på en möjlighet att bilda kol-kvävebindningar i andra molekyler utifrån glycerol. För att bilda kol-kvävebindningarna utförs två olika typer av metallkatalyserade reaktioner; hydrogen autotransfer¹⁾ (som härmed benämns H-A) och Buchwald-Hartwigaminering (som härmed benämns B-Ha).



Figur 2. En målmolekyl med potentiell biologisk aktivitet. Pil I och III visar bindningar som kan bildas genom en hydrogen autotransfer-reaktion och pil II en bindning som kan bildas genom en Buchwald-Hartwigaminering.

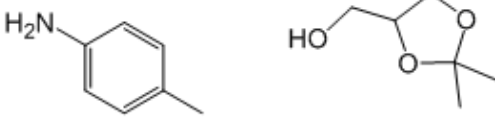
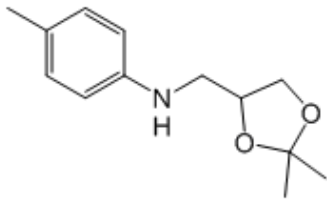
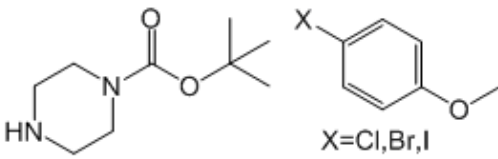
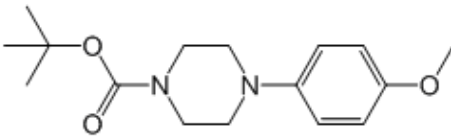
1.2. Mål och syfte

Kandidatprojektet är en del av ett större forskningsprojekt med slutmål att minska användningen av ändliga resurser i organisk syntes och istället använda gröna alternativ som glycerol. Syftet med kandidatprojektet är att med hjälp av två olika metallkatalyserade reaktioner bilda kol-kvävebindningar i organiska molekyler, dels genom en reaktion mellan en amin och glycerol, dels genom en reaktion mellan en amin och en aromatisk halid. Målet är att ta fram effektiv metodik för att framställa bindningarna I och II som ett steg mot att utveckla metallkatalyserade reaktioner med glycerol som startmaterial, se Figur 2.

¹⁾ Hydrogen autotransfer har ännu ingen officiell svensk översättning och därför kommer det engelska namnet användas för reaktionen i kandidatprojektet.

1.3. Metod

För att uppnå kandidatprojektets mål utförs ett flertal experiment där lämpliga katalysatorer²⁾ och betingelser undersöks för att bilda de önskade kol-kvävebindningarna, se Figur 2. För att undersöka sätt att bilda bindning I, utförs experiment med H-A-reaktionen mellan en aromatisk amin, *p*-toluidin **2**, och solketal **3**, det vill säga skyddad glycerol. Från H-A-reaktionen bildas produkt **4**, se Figur 3. För att undersöka bildandet av bindning II utförs experiment med B-Ha mellan BOC-piperazin **5**, en diamin skyddad med en BOC-grupp, och tre olika aromatiska halider **6** för att bilda produkt **7**, se Figur 3. Produkterna **4** och **7** kan tillsammans bilda molekyl **1** genom en ny H-A-reaktion för att bilda bindning III, se Figur 2. Val av katalysatorer och betingelser till samtliga experimenten görs efter litteraturstudier av vetenskapliga artiklar om H-A och B-Ha där liknande startmaterial har använts.

Reaktion	Startmaterial	Produkt
Hydrogen autotransfer	 2 <i>p</i>-toluidin 3 Solketal	 4
Buchwald-Hartwigaminering	 5 BOC-piperazin 6 Aromatisk halid X=Cl,Br,I	 7

Figur 3. Schema över startmaterial som används för hydrogen autotransfer och Buchwald-Hartwigaminering i kandidatprojektet samt önskade produkter för reaktionerna. Produkterna **4** och **7** har de kemiska namnen *n*-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin respektive *t*-bu-4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat.

1.4. Avgränsningar

Fokus vad det gäller experimenten är att hitta katalysatorer och betingelser som fungerar, inte att få ut högsta möjliga utbyte, även om ett högt utbyte av slutprodukt är önskvärt. Därför utförs inte en optimering med avseende på alla betingelser utan istället isoleras produkten när en tillräckligt hög produktkvot³⁾ uppnås.

²⁾ Begreppet katalysator innebär det katalysatorkomplex som ingår i den katalytiska cykeln. I vissa fall är det inte det komplexet som tillsätts utan istället tillsätts ett komplex som kallas för-katalysator. Med en för-katalysator sker en aktivering och metallkomplexet förändras i reaktionskärllet innan den kan ingå i den katalytiska cykeln. I rapporten benämns båda varianterna som katalysator.

³⁾ Produktkvot avser i kandidatprojektet molförhållandet mellan bildad produkt (**4** eller **7**) och tillfört startmaterial (**3** eller **6**), vilka beräknas utifrån integraler från ¹H-NMR-spektrum för respektive experiment.

Det finns flera olika typer av substrat som kan användas för reaktionerna som undersöks i kandidatprojektet, dessa hade gått att variera för att undersöka påverkan på produktkvot. Experimenten i projektet begränsas till reaktioner med *p*-toluidin och solketal inom H-A och BOC-piperazin och tre olika aromatiska halider inom B-Ha.

Startmaterial med skyddsgrupper har köpts från leverantör och tillverkas inte i projektet. Katalysatorer och ligander som används i projektet tillverkas inte heller, utan köps även de från leverantör. Ett undantag är katalysatorn $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*(\text{NHC})]$ inom H-A, vilken är tillverkad inom kursen *Applied Coordination Chemistry* som ges vid institutionen.

Kandidatprojektet fokuserar inte på att i detalj förstå mekanismen bakom H-A-reaktionen eftersom reaktionsmekanismen inte är entydig utan det finns flera olika föreslagna reaktionsvägar beroende på katalysator. Mekanismen för reaktionen med B-Ha är mer utredd, men även för denna reaktion ligger inte fokus på förståelsen av detaljerna i de exakta mekanismerna. Mekanismen förklaras översiktligt, men en ordentlig studie av mekanismen rymms inte inom ramen för projektet.

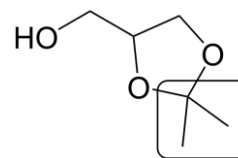
Bindning III i **2** kommer ej att bildas inom ramen för kandidatprojektet. Fokus ligger istället på att bilda bindningarna I och II. I ett senare skede hade det varit intressant att bilda bindning III för att binda ihop de två separata produkterna **4** och **7** och bilda hela molekylen **2**, se Figur 2

2. Teori

I följande avsnitt kommer teorin bakom några viktiga delar som ingår i kandidatprojektet att beskrivas. De delar som tas upp är skyddsgruppskemi, de två metallkatalyserade reaktionerna, H-A och B-Ha, samt olika analys- och upprepningsmetoder.

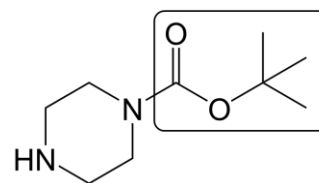
2.1. Skyddsgruppskemi

En skyddsgrupp används för att skydda en funktionell grupp i en syntes med varierande reaktiva grupper. Vid syntes med glycerol kan det vara önskvärt att endast reaktion på en av alkoholgrupperna sker [7a]. För att hindra reaktion på övriga alkoholgrupper kan 1,2-diolen i glycerol reagera med aceton och då omvandlas till en acetonid, se Figur 4 [8].



Figur 4. Skyddad glycerol, solketal, där 1,2-diolen är kopplad till aceton.

Ett annat exempel där en skyddsgrupp används är vid syntes med diaminen piperazin, där reaktion önskas med enbart den ena amingruppen. För att hindra reaktion på den andra amingruppen binds skyddsgruppen *tert*-butoxykarbonyl, förkortad BOC, in till kvävet, se Figur 5 [9a].



Figur 5. Piperazin med en BOC-grupp som skyddsgrupp.

Skyddsgruppens uppgift är att förhindra bildning av oönskade bindningar och biprodukter, vilket förutsätter att skyddsgruppen måste vara stabil under exempelvis olika reaktionsbetingelser. Förutom att skyddsgruppen ska vara lätt att binda in är det lika viktigt att den senare kan tas bort utan att påverka övriga funktionella grupper [10]. För att ta bort skyddsgrupper kan i vissa fall syror eller baser användas, ibland tillsammans med värme. För både acetonid och BOC som skyddsgrupp används sura betingelser [9b].

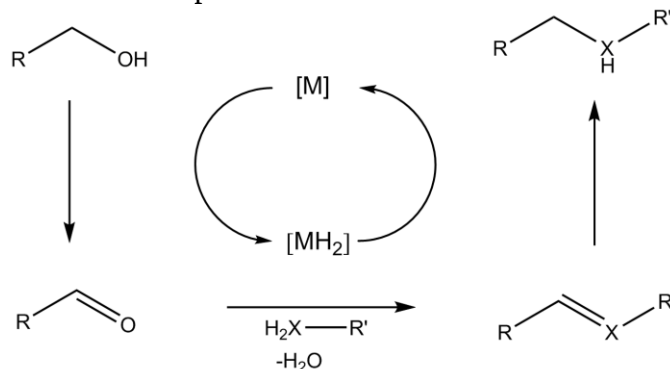
2.2. Metallkatalyserade reaktioner

En katalysator är en substans som ökar reaktionshastigheten på en reaktion utan att själv förbrukas. För att reaktanterna ska reagera krävs en viss mängd energi. Den lägsta möjliga energin som krävs för att en reaktion ska ske kallas för aktiveringsenergi. Katalysatorn sänker reaktionens aktiveringsenergi eller möjliggör en alternativ reaktionsmekanism med lägre aktiveringsenergi, vilket ökar reaktionshastigheten [11]. Katalysatorer kan vara antingen homogena eller heterogena. Vid homogen katalys befinner sig katalysatorn och reaktanterna i samma fas, antingen som en lösning eller en gas. Vid heterogen katalys befinner sig katalysatorn i en annan fas än reaktanterna. Katalysatorn kan då exempelvis vara ett poröst fast material med stor yta eller suspenderade partiklar medan reaktanterna befinner sig i lösning eller gasfas [12].

Metallkatalysatorer har en bred tillämpning inom syntes av organiska molekyler. I en H-A-reaktion där exempelvis en kol-kvävebindning kan skapas fungerar katalysatorn som en vätebärare där väten tas från substratet och sedan lämnas tillbaka [13]. I B-Ha möjliggör katalysatorn en korskopplingsreaktion för att skapa en kol-kvävebindning [14].

2.2.1. Bildande av kol-kvävebindningar med hydrogen autotransfer-reaktionen

Hydrogen autotransfer, även kallad hydrogen borrowing, är en metallkatalyserad reaktion som används för att bilda bindningar mellan kol och kväve eller två kol. Anledningen till namnet är att metallkatalysatorn avlägsnar väte från en alkohol i det första steget i reaktionen för att sedan i sista steget lämna tillbaka det till slutprodukten. Reaktionen definieras enligt schemat i Figur 6.



Figur 6. Ett enkelt reaktionsschema för hydrogen autotransfer för bildandet av en bindning mellan kol och kväve eller mellan två kol. I reaktionsschemat kan därför X vara kväve eller kol.

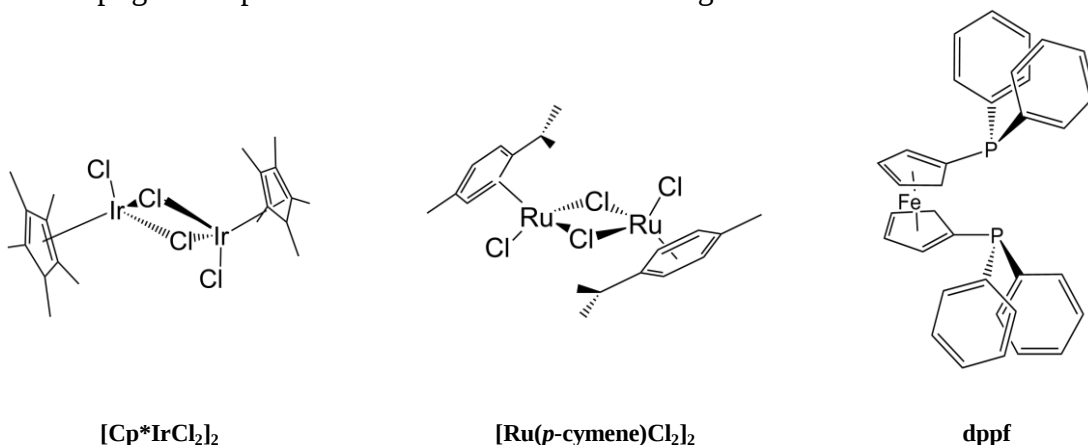
I det första steget avlägsnar metallkatalysatorn väte från en alkohol som oxideras till en aldehyd. För att bilda en kol-kvävebindning får sedan aldehyden, som är starkt elektrofil, reagera med en amin och bilda en imin. Om en bindning mellan två kol ska bildas reagerar istället aldehyden med ett nukleofilt kol, från exempelvis ett enolat, och bildar en alken. Iminen eller alkenen fungerar sedan som en väteacceptor och binder in det väte som metallkatalysatorn initialt avlägsnade genom reduktion. En alkylerad amin eller alkan bildas och metallkatalysatorn återgår till sitt ursprungliga tillstånd [15, 16].

Genom H-A kan en kol-kvävebindning bildas mellan en alkohol och en amin via direkt aminering. Andra typer av reaktioner för bildande av kol-kvävebindningar har varit kända länge. Ett exempel är kondensation av primära aminer till sekundära aminer, vilket utfördes för första gången år 1925 av Rosenmund och Jordan genom att använda en heterogen palladiumkatalysator. Fördelen med en direkt aminering är att inget ytterligare väte eller väteöverförande reagens behöver användas. Reaktionen behöver då inte utföras vid höga tryck till skillnad från många andra hydrogeneringar [16].

H-A-reaktionen har många fördelar jämfört med N-alkylering, en annan vanlig reaktion med direkt aminering där alkylhalider och starka baser används. För H-A-reaktionen avges vatten som biprodukt och reaktionen kan i vissa fall ske utan närvaro av bas, till skillnad från N-alkylering där en vätehalid bildas som biprodukt. Förutom ovan nämnda fördelar är H-A-reaktionen inte lika känslig för vatten och reaktionen kan anses vara grön eftersom biprodukten är ofarlig [15].

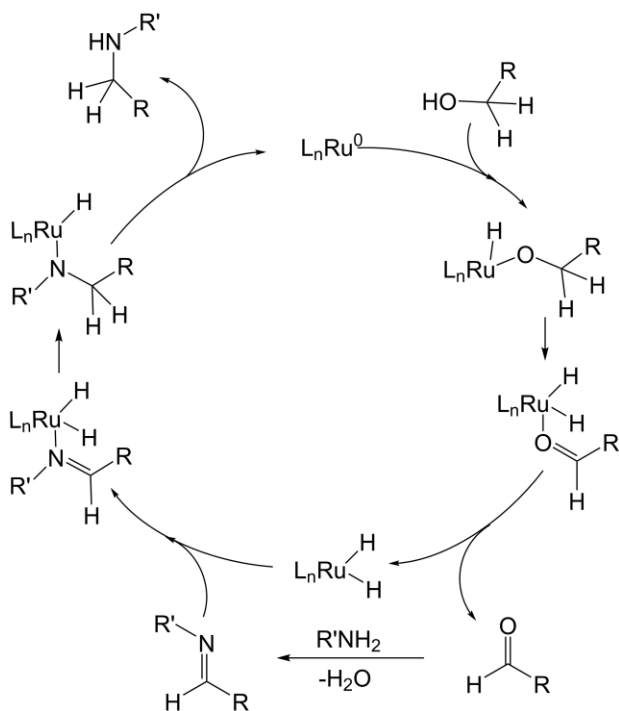
För en H-A-reaktion där en bindning mellan ett kol och ett kväve ska bildas fungerar katalysatorer baserade på iridium och rutenium bättre än andra undersökta metallkatalysatorer [16]. Fujita och Yamaguchi har utvecklat effektiva H-A-reaktioner med iridiumkatalysatorer där $[Cp^*IrCl_2]_2$ är den mest framgångsrika, se Figur 7. Experiment har visat att iridiumkatalysatorn kan användas med vatten som lösningsmedel [17]. Williams har använt ruteniumbaserade katalysatorer för H-A-reaktioner. Katalysatorn $[Ru(p\text{-cymene})Cl_2]_2$ är den mest effektiva för

aniliner i deras studier och kan reagera under relativt milda reaktionsbetingelser. Williams använder ofta en tillsatt ligand till $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, ett exempel är fosfinliganden dppf, se Figur 7 [18]. Det finns många andra användbara metallkatalysatorer för H-A-reaktionen och vad som är lämpligt beror på valda substrat och reaktionsbetingelser.



Figur 7. Metallkatalysatorer och liganden dppf som framgångsrikt används inom hydrogen autotransfer-reaktioner.

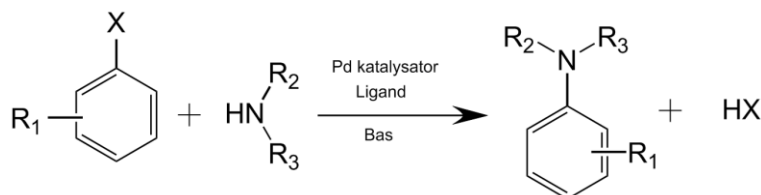
Mekanismen för H-A-reaktionen är inte i detalj definierad då den kan tänkas vara beroende av vilken katalysator som används samt andra betingelser. Det finns flertalet föreslagna mekanismer varav Williams har föreslagit en reaktionsväg med $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ som katalysator [19], där aldehyden och aminen inte är bundna till metallkomplexet när dessa reagerar, se Figur 8. Frstrup och Madsen har gjort en studie på med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ som katalysator och kommit fram till att intermediärerna i H-A-reaktionen inte lämnar metallkomplexet [20].



Figur 8. Den föreslagna reaktionsmekanismen för hydrogen autotransfer-reaktionen enligt Williams.

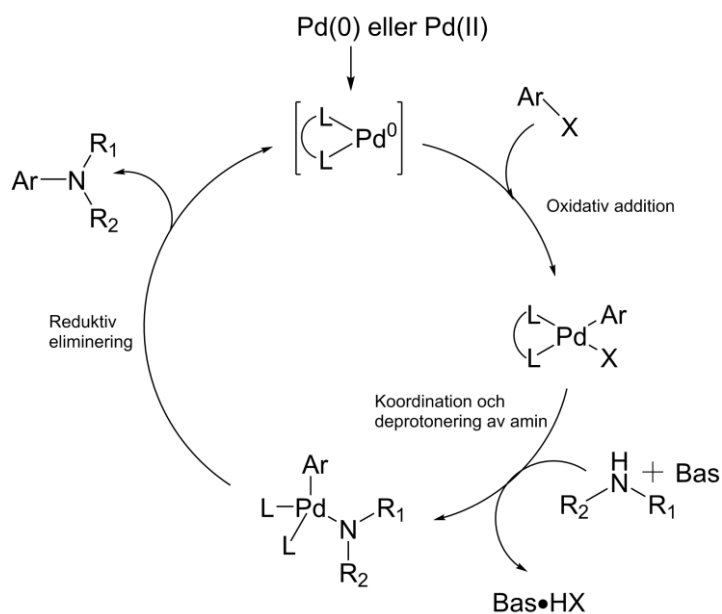
2.2.2. Bildande av kol-kvävebindningar med Buchwald-Hartwigaminering

Buchwald-Hartwigaminering är en metallkatalyserad reaktion som används för att bilda kol-kvävebindningar mellan en aromatisk halid och en amin, se Figur 9. Den vanligast använda katalysatorn är baserad på palladium. Reaktionen är uppkallad efter Stephen L. Buchwald och John F. Hartwig som utvecklade den på 1990-talet [21-24]. Att bilda kol-kvävebindningar har varit intressant länge och intensiv forskning har genomförts under många år eftersom att det är en viktig reaktion inom organisk kemi [25].



Figur 9. Allmänt reaktionsschema för Buchwald-Hartwigaminering där en kol-kvävebindning bildas hos produkten. X kan vara klor, brom eller jod, eller eventuellt en tosylat [26].

Mekanismen bakom B-Ha är komplicerad, men förenklat sker en oxidativ addition av ett palladium(0)komplex med en aromatisk halid, där ett palladium(II)komplex bildas. Därefter koordinera en amin till palladium(II)komplexet och deprotoneras av en bas. Haliden i palladium(II)komplexet lämnar genom liganddissociation och bildar en vätehalid. En reaktiv eliminering sker där en kol-kvävebindning bildas samtidigt som palladiumkatalysatorn reduceras till palladium(0)komplex [27]. Biprodukten från reaktionen är en vätehalid, se Figur 10 [7b].



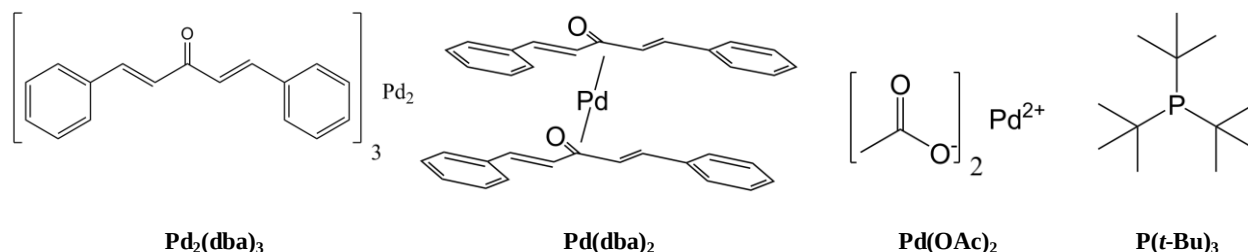
Figur 10. Förenklad reaktionsmekanism för Buchwald-Hartwigaminering [28].

B-Ha baseras på tidigare reaktioner för att bilda kol-kvävebindningar mellan aromatiska halider och aminer. En av de äldsta publicerade artiklarna som tar upp bildandet av kol-kvävebindningar rapporterades av Ullmann som år 1903 kopplade aromatiska halider med varandra genom en kopparkatalyserad reaktion. Till skillnad från Ullmann-reaktionen används mildare reaktionsbetingelser i B-Ha med avseende på faktorer som temperatur och lösningsmedel,

samtidigt som mängden katalysator inte behöver vara lika stor [29-32]. Genombrottet för palladiumkatalyserade reaktioner för att bilda kol-kvävebindningar publicerades i en artikel från år 1983 av Migita där tennaminer användes [21]. De tennrika biprodukterna från reaktionen var en stor nackdel vid tillämpningar. Buchwald och Hartwig utgick från forskning av Migita och publicerade år 1995 varsin artikel om framgångsrika reaktioner utan tenn [33, 34]. Reaktionerna som både Buchwald och Hartwig kom fram till sker i närvaro av en bas och ger i många fall högt utbyte [35]. Basen är nödvändig vid B-Ha genom att den deprotonerar aminen efter koordineringen till metallkomplexet. Dessutom spelar basen en avgörande roll för hastigheten av amineringen där studier har visat att användning av starka baser leder till högre utbyte och snabbare reaktioner än svaga baser [36, 37].

För att reaktionen ska starta måste palladiumkatalysatorn ha oxidationstalet noll, vilket den kan erhålla genom aktivering med hjälp av ligander. Vissa katalysatorkomplex har redan oxidationstalet noll och är således redan aktiverade. Några exempel på katalysatorer som används vid B-Ha och har oxidationstalet noll är $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ samt $\text{Pd}(\text{dba})_2$, se Figur 11. De katalysatorkomplex som inte har oxidationstalet noll kan i vissa fall aktiveras av ämnen som redan ingår i reaktionen, eller genom tillsats av andra ligander, medan det i andra fall krävs ett reduktionsmedel [28]. Ett exempel på en katalysator som inte har oxidationstalet noll är $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, se Figur 11.

Ligander kan även påverka reaktionshastigheten i den oxidativa additionen och den reaktiva elimineringen i B-Ha. Elektronrika ligander accelererar den oxidativa additionen medan steriskt hindrade ligander gynnar den reaktiva elimineringen [38-40]. Ett exempel på en sådan ligand är fosfinen $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, se Figur 11 [41].



Figur 11. Vanliga palladiumkatalysatorer och ligand som används för Buchwald-Hartwigaminering. Från vänster till höger: Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), bis(dibenzylidenacetone)palladium(0), palladium(II)acetat och liganden tri-*tert*-butylfosfin.

2.3. Analys- och uppeningsmetoder

I kandidatprojektet används NMR och TLC som analysmetoder. Den analysmetod som dominerar är ^1H -NMR. För att rena upp och isolera produkter används flashkromatografi. Nedan följer en beskrivning av samtliga metoder.

2.3.1. Kärnmagnetisk resonans

Kärnmagnetisk resonans, även kallad NMR, är en metod som används för att kvalitativt identifiera struktur och kvantitativt bestämma relativa halter av olika molekyler, främst organiska. Metoden utnyttjar radiovågor för att undersöka differensen i energinivåer hos

atomkärnor. Det finns flertalet olika NMR-metoder, men de vanligaste är ^1H -NMR och ^{13}C -NMR. I ^1H -NMR är det protonerna i analyten som undersöks, medan det i ^{13}C -NMR är kolkärnor i analyten som undersöks. I ett ^1H -NMR-spektrum motsvarar en topp en eller flera protoner av en viss typ. Arealen under toppen visar kvantitativt det relativa antalet protoner av samma typ. Ett ^{13}C -NMR-spektrum visar enbart vilka olika typer av kolkärnor som finns hos analytet. Båda NMR metoderna är viktiga eftersom de ger kompletterande information om molekylstrukturen [7c].

2.3.2. Vätskekromatografi

Kromatografi används för att separera de olika ämnena i ett prov och är användbart både som analysmetod och upprepningsmetod. I kromatografi används två faser, en mobilfas och en stationärfas. För vätskekromatografi är den mobila fasen en vätska och den stationära fasen ett fast ämne. Ämnena i provet separeras efter hur väl de interagerar med den stationära fasen respektive den mobila fasen. Det vanliga är att en fas är polär och den andra fasen är opolär. Nedan förklaras två olika typer av vätskekromatografi som är aktuella för projektets experimentdel [42].

2.3.2.1. Tunnskiktskromatografi

Tunnskiktskromatografi, även kallad TLC används för att separera organiska föreningar genom skillnad i polaritet. Den stationära fasen i TLC är en platta och den mobila fasen är en lösning. Plattan kan vara tillverkad av olika material så som glas, plast eller aluminium, täckt av ett lager sorbent [43a], där den mest använda sorbenten för TLC är silika [43b]. En punkt med provlösning placeras på plattan tillsammans med en eller flera punkter med känd sammansättning [43c]. Plattan placeras i mobilfasen vilken kommer att vandra uppåt på grund av kapillärkrafter. De olika ämnena i provet vandrar genom plattan med mobilfasen och kommer olika långt beroende på hur väl molekylerna löser sig i mobilfasen eller binder till stationära fasen [43d].

TLC kan användas som analysmetod för att bestämma vilken mobilfas som är lämplig att använda i andra vätskekromatografiska metoder, till exempel flashkromatografi. Olika typer av detektorer kan användas i kombination med TLC. När analyten består av en fluorescerande substans, som ett aromatiskt ämne, är en lämplig detektionsmetod att belysa plattan med UV-ljus. Ett annat exempel på detektionsmetod är att färga in proverna och detektera dem med synligt ljus [43e].

2.3.2.2. Flashkromatografi

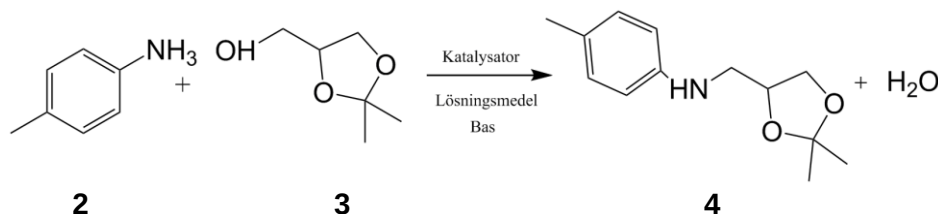
Flashkromatografi används för att separera provet i olika fraktioner beroende på polaritet och går främst att använda på organiska substanser. Provet eluerar genom en kolonn vanligen packad med silikagel under måttliga tryck. När automatisk flashkromatografi används, delas fraktionerna upp efter polaritet och detekteras med hjälp av UV och samlas upp i provrör. Produkten isoleras på så sätt av en mobilfas som lätt går att driva av vid indunstning. Som underlag för valet av mobilfas kan TLC användas för att erhålla en god separation mellan produkt och övriga ämnen i provet. Mobilfasen är ett lösningsmedel ofta med en gradient av ett annat lösningsmedel med annan polaritet. Ett exempel på en vanlig mobilfas är heptan med en gradient av etylacetat [7d, 44].

3. Resultat och diskussion

Resultaten från experimenten med syfte att bilda produkterna **4** och **7** redovisas i detta avsnitt, se Figur 2. Molekyl **4** bildas genom en H-A-reaktion och molekyl **7** med B-Ha. Resultaten ges av produktkvoten från ^1H -NMR-spektrum. Produktkvoten kan användas som en indikation av utbytet och beräknas genom att jämföra integraler av toppar från substrat och från produkt. Ingen intern standard användes och därför är resultaten approximativa men då alla produktkvoter beräknades enligt samma princip går det att jämföra resultaten mellan de olika experimenten. För de mest lyckade experimenten för både H-A och B-Ha isoleras produkten och ett isolerat utbyte redovisas.

3.1. Hydrogen autotransfer

Experimenten med H-A-reaktionen syftar till att hitta lämpliga katalysatorer och betingelser för att bilda en kol-kvävebindning med glycerol som startmaterial, se Figur 12. I reaktionen används solketal, det vill säga skyddad glycerol, för att styra reaktionen så att aminen *p*-toluidin bara kan reagera med en alkoholgrupp. *p*-Toluidin är en deaktiverad amin, vilket betyder att den är mindre nukleofil. Reaktionen katalyseras vanligen av iridium- eller ruteniumbaserade katalysatorer, men i experimenten kommer även två andra typer av metallkatalysatorer att undersökas. All specifik data för respektive experiment finns att tillgå i Bilaga 1, Tabell 1-2.



Figur 12. Reaktionsschema för hydrogen autotransfer-reaktionen mellan *p*-toluidin och solketal för att bilda *n*-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin.

3.1.1. Inledande experiment

De inledande experimenten utfördes med fyra olika homogena katalysatorer där resultat redovisas i Tabell 1. Betingelser för experimenten med avseende på bas, skyddsatmosfär och ligand valdes efter protokoll från publicerade artiklar. Eftersom olika betingelser för de undersökta katalysatorerna har använts i protokollen undersöktes flera betingelser parallellt för vissa katalysatorer. Experiment A1-A7 utfördes med en reaktionstid på 24 timmar och lika mängd av solketal och *p*-toluidin. I alla experiment, utom experiment A2 och A7, användes toluen som lösningsmedel. Experimentet A2 utfördes med luft som atmosfär vilket skiljer sig från övriga experiment där argon användes som skyddsatmosfär. Mängden metallkatalysator, det vill säga mol-% katalysatorkomplex, varierade mellan experimenten vilket gör att produktkvoten måste sättas i relation med mängden katalysator när resultatet utvärderas.

Tabell 1. Resultat för respektive experiment för H-A där vald katalysator redovisas med utförda betingelser.

Experiment	Katalysator	Katalysatormängd [mol-%]	Ligand	Bas	Resultat ^{a)} [%]
A1	[Cp*IrCl ₂] ₂	5,0	-	K ₂ CO ₃	30
A2 ^{b)}	[Cp*IrCl ₂] ₂	5,0	-	K ₂ CO ₃	spår av produkt
A3	[Ru(<i>p</i> -cymene)Cl ₂] ₂	2,5	dppf	K ₂ CO ₃	33
A4	Ru ₃ (CO) ₁₂	2,0	-	K ₂ CO ₃	20
A5	Ru ₃ (CO) ₁₂	2,0	2-(Dicyklohexylfosfino)-1-fenyl-1H-pyrrol	K ₂ CO ₃	20
A6	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	2,0	-	-	ingen reaktion
A7 ^{c)}	[IrCl ₂ Cp*(NHC)] ^{d)}	9,0	-	-	ingen reaktion

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot som beräknades från ¹H-NMR.

^{b)} Experiment A2 utfördes med vatten som lösningsmedel och luftatmosfär.

^{c)} Experiment A7 hade inget tillsatt lösningsmedel. Mängden *p*-toluidin och solketal skiljde sig från övriga experiment.

^{d)} Silvertriflat, AgOTf, tillsattes för att aktivera katalysatorn.

Baserat på resultaten gav [Cp*IrCl₂]₂ och [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ mest produkt och slutsatsen dras att dessa är de mest effektiva katalysatorerna av de ovan undersökta för H-A-reaktionen, se Tabell 1. Det är även dessa två katalysatorer som är mest beprövade och därför ses det som ett rimligt resultat [19, 20]. Värt att notera är att experimentet med [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ hade en mindre mängd katalysator jämfört med experimentet med [Cp*IrCl₂]₂. [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ gav trots det mer produkt och är då mer effektiv. Ingen av reaktionerna gav tillräckligt högt resultat för att produkten ska kunna isoleras.

Katalysatorn [IrCl₂Cp*(NHC)] framställdes av studenter på kursen *Applied Coordination Chemistry* till skillnad från övriga katalysatorer som är köpta av leverantör, och flertalet problem uppstod vid syntesen. Att det inte blev någon reaktion kan därför bero antingen på att katalysatorn inte var helt ren, eller på grund av att katalysatorn inte är lämplig för reaktionen. Eventuellt är katalysatorn känslig för det startmaterial som användes. Då experiment A7 har en miljöfördel i att solketal används som lösningsmedel istället för toluen är vidare optimering av intresse. Det prioriterades dock inte i projektet då mer katalysator inte är tillgänglig [45].

Följande experiment, A8 och A9, undersökte katalysatorer vars egenskaper skiljde sig från katalysatorerna i de inledande experimenten. Därför utfördes experimenten med andra betingelser, där protokoll för respektive katalysator står till grund för utförandet [5, 46]. Som lösningsmedel användes 1,4-dioxan och experimenten utfördes under argonatmosfär, se Tabell 2.

Tabell 2. Resultat för katalysatorerna Fe₃O₄ och Cu(OAc)₂ under respektive experiments betingelser utifrån protokoll.

Experiment	Katalysator	Katalysatormängd [mol-%]	Bas	Reaktionstid	Resultat ^{a)} [%]
A8	Fe ₃ O ₄	40	(CH ₃) ₃ COK	7 dygn	ingen reaktion
A9	Cu(OAc) ₂	2,0	(CH ₃) ₃ COK	5 dygn	ingen reaktion

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot som beräknades från ¹H-NMR.

Experimenten gav ingen reaktion, se Tabell 2. Experiment A9 med Cu(OAc)₂ har en fördel i och med att katalysatorn är billigare i förhållande till katalysatorer med iridium eller rutenium [46]. Det är därför intressant att utföra fler experiment för att undersöka om produkt kan bildas, men på grund av den låga produktkvoten i det inledande experimentet sker ingen vidare optimering i kandidatprojektet.

Eftersom magnetitkatalysatorn är heterogen kan den lättare återvinnas jämfört med homogena katalysatorer, dessutom är den mycket billigare än övriga katalysatorer som undersökts. En optimering med magnetit som katalysator skulle eventuellt kunna ge en högre produktkvot. Ett exempel på en optimering är att använda ett annat anilinderivat med en mer elektrofil substituent kopplad till aromaten, vilket har visat sig fungera bättre för magnetitkatalysatorn [5]. Att använda en återvinningsbar och mer tillgänglig katalysator skulle vara både ekonomiskt och miljömässigt fördelaktigt, vilket gör att en fortsatt studie med magnetit är intressant. Att lägga fokus på optimering av detta experiment ryms dock inte inom tidsramen för kandidatprojektet, då den ursprungliga produktkvoten är låg.

3.1.2. Optimering

För isolering av en ren produkt ur provlösningen är det önskvärt med en produktkvot över 50 % eftersom det indikerar ett tillräckligt högt utbyte för att framgångsrikt kunna isolera produkten 4. Det har inte erhållits i något av de inledande experimenten. I ett försök att öka produktkvoten utfördes nya experiment som en optimering av de två katalysatorer som gav högst andel produkt i de inledande experimenten, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ och $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$.

Experimentet A3 med $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ optimerades med avseende på bas. Basen varierades från det ursprungliga experimentet med K_2CO_3 [18] till ett experiment med Na_2CO_3 [18] och ett utan bas, se Tabell 3. Inget av experimenten gav en reaktion och resultatet blev sämre än tidigare experiment A3 trots att betingelserna i övrigt var densamma. Basen verkar alltså ha en viktig funktion i reaktionen med $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ som katalysator. Enligt experimenten verkar det vara viktigt inte bara att en bas används utan även vilken bas som används, se Tabell 3. Mellan experiment A3 och A10 var det motjonen till basen som varierades, se Tabell 1 och 3. Då produktkvoten har skilt sig markant mellan experimenten är ett rimligt antagande att motjonen är av betydelse i reaktionen. Eventuellt hade detta kunnat bero på att basens löslighet påverkas av vilken motjon som används.

Tabell 3. Resultat för de olika optimeringarna som utfördes på katalysatorn $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ från det ursprungliga experimentet A3.

Experiment	Katalysatormängd [mol-%]	Ligand	Bas	Lösnings-medel [mL]	Resultat ^{a)} [%]
A10	2,5	dppf	Na_2CO_3	0,5	ingen reaktion
A11	2,5	dppf	-	0,5	ingen reaktion

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot och beräknades från $^1\text{H-NMR}$.

Experimentet A1 med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ som katalysator optimerades även den med avseende på bas, och testades med NaHCO_3 samt utan närvaro av bas. Experimenten utfördes med toluen som lösningsmedel under argonatmosfär, se Tabell 4. Utan bas gavs en produktkvot på 54 % och vid byte av bas bildades ingen produkt. Enligt denna information verkar basen försämra utbytet för reaktionen. Då enbart två baser undersöktes, kan dock ingen övergripande slutsats om detta dras men enligt experimenten ges högst produktkvot om ingen bas är närvarande under reaktionen med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, se Tabell 4.

Tabell 4. Resultat för de olika optimeringar som utfördes på katalysatorn $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ från det ursprungliga experimentet A1.

Experiment	Katalysatormängd [mol-%]	Bas	Lösningsmedel [mL]	Resultat ^{a)} [%]
A12	5,0	NaHCO_3	0,5	ingen reaktion
A13	5,0	-	0,5	54

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot och beräknades från $^1\text{H-NMR}$.

Experiment med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ utan bas skalades upp 2,5 gånger för att få tillräckligt med provmängd för att framgångsrikt kunna isolera produkten och beräkna ett utbyte. Det uppskalade experimentet utfördes två gånger men ingen produkt bildades, se Tabell 5. Problem verkar uppstå vid katalys med större mängder substanser. Resultatet är oväntat med tanke på det positiva resultatet i experimentet A13. Eventuellt krävs andra proportioner av kemikalier vid uppskalning av reaktionen än vad som användes i A13, alternativt gjordes ett upprepat fel vid experimentens utförande. En möjlig lösning för att gå runt problemet är att utföra reaktionen i flera mindre satser.

Tabell 5. Resultat från uppskalning av det optimerade experimentet A13 med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$.

Experiment	p-toluidin [mmol]	Alkohol [mmol]	Katalysatormängd [mol-%]	Resultat ^{a)} [%]
A14	3,5	2,6	5,0	ingen reaktion
A15	3,5	2,6	5,0	ingen reaktion

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot och beräknades från $^1\text{H-NMR}$.

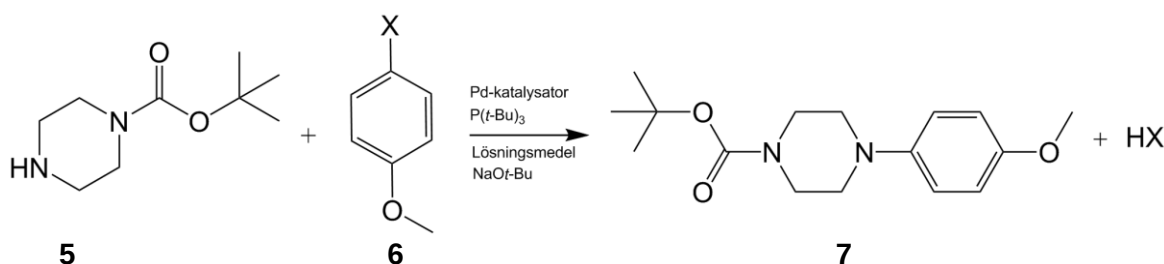
Ingen reaktion erhöles vid uppskalning och istället isolerades produkten **4** från experiment A13 där produktkvoten var 54 %. Det isolerade utbytet beräknades till 13 %, vilket innebär en för liten mängd av **4** för att kunna koppla samman med **7**. Det finns flera tänkbara skäl till att det isolerade utbytet är lägre än produktkvoten. Ett skäl skulle kunna vara att produkt förlorats under upparbetning och upprening. Flashkromatografi används vid upprening av provet och med en mindre mängd prov, som i fallet för A13, förloras en större procentuell mängd material jämfört med upprening av en större mängd prov. Om uppskalningen av experimentet hade givit samma produktkvot skulle ett högre utbyte av **4** erhållas på grund av den större mängden prov. Vid beräkning av produktkvoten antas det att allt förbrukat startmaterial har bildat produkt **4** men eftersom ingen kontroll av selektiviteten har genomförts är detta antagandet inte bekräftat. Värdet av produktkvoten kan därför vara för hög jämfört med vad som faktiskt har bildats i reaktionen.

Den isolerade produkten kunde uppenas i tillräcklig mängd för att med analys av $^1\text{H-NMR}$ och $^{13}\text{C-NMR}$ bestämma strukturen av produkten, **4**. Produktkvoten på 54 % är en indikation på att det går att få ett isolerat utbyte över 13 % och visar att det är möjligt att skapa produkten **4** som tidigare inte har publicerats. Bildandet av **4** underlättar för framtida studier då NMR-spektrum nu finns tillgängligt.

3.2. Buchwald-Hartwigaminering

Experimentens syfte med B-Ha är att hitta katalysatorer och lämpliga betingelser för att bilda en kol-kvävebindning mellan aromatiska halider och piperazin, se Figur 13. Forskning har bedrivits på framställning av piperazin via H-A [20]. En möjlighet för framtiden hade kunnat vara att framställa piperazin utifrån glycerol. Piperazinderivat är vanliga i läkemedelsmolekyler vilket motiverar användning av piperazin som amin för B-Ha i kandidatprojektet. I experimenten användes piperazin med BOC som skyddsgrupp, dels för att begränsa reaktion till ena

amingruppen och dels för att göra substratet mindre toxiskt. Tre olika katalysatorer undersöktes varav alla var palladiumbaserade. All specifik data för respektive experiment finns att tillgå i Bilaga 1, Tabell 3-6.



Figur 13. Reaktionsschema för Buchwald-Hartwigaminering mellan BOC-piperazin och aromatisk halid för att bilda *t*-Bu-4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat. X i figuren är en halogen, antingen klor, brom eller jod.

De inledande experimenten med B-Ha redovisas i Tabell 6. I samtliga experiment valdes reaktionsförhållanden och mängder enligt vad protokollen från publicerade artiklar har använt. Samma starka bas, NaOt-Bu, och samma ligand, P(*t*-Bu)₃ användes i experimenten. Den ligand som användes är sedan tidigare känd för att vara effektiv för denna typ av aminering [41]. På grund av luftkänslighet användes saltet av liganden istället, vilket var [(*t*-Bu)₃PH]BF₄. Saltet är även mindre toxiskt och mer stabilt mot oxidation på grund av att fosfinen är protonerad. I experimenten *B1-B3* testades Pd₂(dba)₃-katalysatorn med *p*-xylen som lösningsmedel under kvävgasatmosfär. I experimenten *B4-B9* testades Pd(dba)₂ respektive Pd(OAc)₂ med toluen som lösningsmedel under argonatmosfär. För alla tre katalysatorer testades tre olika typer av *p*-substituerade aromatiska halider vilka var *p*-kloranisol, *p*-bromanisol och *p*-jodanisol.

Tabell 6. Resultat för experiment med katalysatorerna Pd₂(dba)₃, Pd(dba)₂ och Pd(OAc)₂ för reaktion mellan BOC-piperazin och varierande halider. I samtliga experiment användes NaOt-Bu som bas, samt liganden P(*t*-Bu)₃.

Experiment	Aromatisk halid	Katalysator	Katalysatormängd [mol%]	Resultat ^{a)} [%]
B1	<i>p</i> -Bromanisol	Pd ₂ (dba) ₃	0,5	66
B2	<i>p</i> -Kloranisol	”		ingen reaktion
B3	<i>p</i> -Jodanisol	”		>99
B4	<i>p</i> -Bromanisol	Pd(dba) ₂	2,5	>99
B5	<i>p</i> -Kloranisol	”		>99
B6	<i>p</i> -Jodanisol	”		92
B7	<i>p</i> -Bromanisol	Pd(OAc) ₂	2,5	89
B8	<i>p</i> -Kloranisol	”		61
B9	<i>p</i> -Jodanisol	”		92
B10	<i>p</i> -Bromanisol	Pd(dba) ₂	2,5	94

^{a)} Resultatet gavs av en produktkvot och beräknades från ¹H-NMR.

Experimenten med Pd₂(dba)₃-katalysator visade sig ge höga resultat för två av de aromatiska haliderna. Experimentet *B2* med *p*-kloranisol gav ingen reaktion, vilket kan bero på att reaktiviteten hos klorhalider är mycket lägre än de andra haliderna enligt det protokoll som användes [47]. Jämfört med protokollet som experimentens utförande har baserats på, gav experimenten överensstämmande resultat för både *p*-bromanisol och *p*-jodanisol [41].

Det intressanta med experimenten där $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ användes var den låga katalysatormängd som behövdes för att katalysera reaktionerna. Det har tidigare visats att palladiumkatalysatorer är effektiva när det gäller att katalysera B-Ha av liten skala som 0,1 mol-% [48]. Experimenten skulle inte nödvändigtvis behöva genomföras med ett stort överskott av amin, se Bilaga 1, Tabell 3. I det publicerade protokollet som experimenten *B1-B3* baseras på har ett anmärkningsvärt stort överskott av den oskyddade aminen piperazin använts, detta beror på att protokollet i fråga är en selektivitetsstudie av piperazin [41].

Experimenten med $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysator gav för alla halogenerade anisoler en produktkvot på över 90 %, vilket totalt sett visar på att denna katalysator är mest effektiv. Värt att notera är att katalysatormängden är högre än för $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ och hade samma katalysatormängd använts för båda kanske resultatet inte skilt sig lika mycket. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysatorn som användes i experimenten *B4-B6* har enligt protokoll visat sig effektivt kunna katalysera amineringar med klorhalider [25]. Allmänt är halider av brom och jod mer reaktiva än klor i reaktioner med B-Ha [27], vilket är svårt att bevisa för experimenten *B1-B9*. Ingen definitiv förklaring finns till hur haliderna påverkar reaktiviteten men det finns en diskussion kring att reaktiviteten beror av vad palladiumkomplexet binder till i det oxidativa additionssteget [49].

Katalysatorn $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ har enligt protokoll varit effektiv tillsammans med $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ i aminering med piperazin [41]. Experimenten *B7-B9* med $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysator gav lägre resultat jämfört med $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysatorn för två av tre halogenerade anisoler men högre resultat totalt sett jämfört med $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -katalysatorn. Generellt har tidigare protokoll visat att $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ och $\text{Pd}(\text{dba})_2$ är mer effektiva katalysatorer än $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [25, 50].

För experimenten där en produktkvot på >99 % givits är reaktionstiderna inte optimerade. Experimenten har eventuellt reagerat längre än nödvändigt vilket beror på att de fick stå över natten istället för att följa reaktionstiderna som protokollen använt. Nackdelen med att låta reaktionerna stå över natten blir svårigheten att distinkt kunna relatera reaktionshastigheterna mellan experiment som *B3-B5*. Exempel på reaktionstider för B-Ha har enligt protokoll mellan en sekundär amin och en elektronrik halid visat sig vara 3-6 timmar [49]. Det skulle därför vara möjligt att sänka reaktionstiden för de experiment där en produktkvot överstigit 99 %, men det är inte en optimering som ryms i tidsramen för kandidatprojektet.

Om hänsyn tas till reaktionstid skulle reaktionshastigheten vara mer betydande, vilket innebär att faktorer som val av lösningsmedel, ligand, bas och temperatur eventuellt skulle behöva optimeras. Enligt protokoll skulle till exempel 1,4-dioxan kunna användas som lösningsmedel för att öka reaktionshastigheten [49]. Reaktionshastigheten har visat sig öka med reaktionstemperaturen, enligt protokoll som experimenten utgår ifrån. Hartwig har genomfört rumstempererade reaktioner med B-Ha vilket är energimässigt positivt, men då har reaktionstiden förlängts [25]. Eftersom en hög produktkvot uppnåddes för många av experimenten behövdes ingen optimering utföras för B-Ha i kandidatprojektet.

Experiment *B10* var en uppskalad version av *B4* och gav en produktkvot på 94 % och ett isolerat utbyte på 85 %. En av anledningarna till att det isolerade utbytet är lägre än produktkvoten beror på att uppreningen av provet inte var ideal då flashkromatografi används precis som i H-A. Under upparbetningen förloras produkt och därför blir utbytet lägre än produktkvoten då den

baseras på ett molförhållande. Produktkvoten i kandidatprojektet beräknades genom användning av ^1H -NMR och är en approximation av utbytet, för en bättre uppskattning av utbytet skulle en intern standard ha använts. Uppskalning hade kunnat utföras på flera experiment för B-Ha där en produktkvot på >99 % har givits. $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysatorn valdes för uppskalningen då det var den som givit högst resultat för de olika halogenerade anisolerna. För katalysatorn gav användning av *p*-bromanisol och *p*-kloranisol lika hög produktkvot men då alla tre katalysatorer i experimenten *B1-B9* givit en högre produktkvot med *p*-bromanisol jämfört med *p*-kloranisol användes den i det uppskalade experimentet *B10*, se Tabell 6.

4. Slutsats

Utifrån resultaten från det experimentella arbetet, visar det sig att det går att bilda kol-kvävebindningarna och de önskade produkterna **4** och **7**. Att produkter bildades och isolerades visar på att glycerol, tillsammans med andra kemikalier, kan användas som startmaterial för att bilda molekyler med biologisk aktivitet.

Experimenten med hydrogen autotransfer-reaktionen har visat att kol-kvävebindningar mellan solketal och *p*-toluidin går att bilda med de undersökta metoderna. Två katalysatorer, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ och $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, har i kandidatprojektet givit en produktkvot på 30 % eller högre. Mer utförlig optimering krävs dock för experimenten då utbytet från reaktionen är relativt lågt. Det uppskalade experimentet med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ -katalysator gav ett utbyte på 13 % av den isolerade produkten.

Resultaten från experimenten för Buchwald-Hartwigaminering visar att palladiumbaserade katalysatorer är effektiva vid aminering av aromatiska halider. Samtliga katalysatorer som undersökts har givit ett resultat >90 % för minst en av de tre aromatiska haliderna som har använts. Det uppskalade experimentet med $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysator och *p*-bromanisol gav ett utbyte på 85 % av den isolerade produkten.

5. Experimentellt utförande

Nedan följer en beskrivning över hur det experimentella arbetet utfördes i kandidatprojektet. Alla kemikalier var kommersiellt tillgängliga förutom $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*(\text{NHC})]$ som tillverkades av studenter på kursen *Applied coordination chemistry*. Kemikalierna var inköpta från Sigma Aldrich eller Strem och av *Reagent Grade*. Lösningsmedel var inköpta av *Anhydrous Grade* och packade under argon. För ^1H - och ^{13}C -NMR-analys användes instrumentet Varian MR 400 MHz. NMR-spektrumen behandlades med hjälp av MestreNova som är ett databehandlingsprogram för NMR. Den flashkromatograf som användes var IsoleraTM Spektra One från Biotage. I den utsträckning det har varit möjligt, utfördes experimenten enligt liknande utföranden för att lättare kunna jämföra katalysatorerna med varandra. I ett par experiment har detta frångåtts på grund av speciella betingelser utifrån protokollen som experimenten har grundats på.

5.1. Experiment med hydrogen autotransfer

Nedan följer en beskrivning av det experimentella utförandet för experimenten på hydrogen-autotransfer reaktionerna. I generellt experimentellt utförande beskrivs ett typexempel för reaktionen. För exakta mängder, ämnen och betingelser för respektive experiment, se Bilaga 1, Tabell 1-2. För två reaktioner skiljde sig upparbetningen åt från övriga reaktioner. De upparbetningarna beskrivs under alternativ upparbetning.

5.1.1. Generellt experimentellt utförande

p-Toluidin (1,2 mmol, 128,6 mg), Na_2CO_3 (0,1 mmol, 10,6 mg), dppf (0,05 mmol, 27,7 mg) och $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ (0,025 mmol, 15,3 mg) vägdes upp och sattes till en mikrovågsvial från Biotage tillsammans med en magnetloppa. Vialen förslöts sedan med ett septumlock. Atmosfären i vialen skiftades till argon. Genom septumet tillsattes solketal (1,0 mmol, 0,125 mL) samt toluen (0,5 mL). Provet värmdes i ett oljebad av silikonolja med temperaturen 130°C . Efter 24 timmar togs provet ur oljebadet och provet fick svalna till rumstemperatur. Därefter extraherades provet med diklormetan och avjonat vatten. Organfasen rullindunstades och analyserades med ^1H -NMR.

5.1.2. Alternativ upparbetning

För reaktionen med Fe_3O_4 startade upparbetningen med att katalysatorn separerades bort. Separationen genomfördes genom att provröret placerades över en magnetplatta och lösningen pipetterades över till en annan behållare. Upparbetningen följde sedan det generella utförandet med extraktion och rullindunstning.

För att upparbeta provet från reaktionen med $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ tillsattes först mättad ammoniumkloridlösning till provet som extraherades i en separertratt genom tillsatts av etylacetat. Lösningen tvättades med mättad natriumkloridlösning och filtrerades genom celit. Proven analyserades med ^1H -NMR.

5.1.3. Analys av prov

Alla prov analyserades med ^1H -NMR. Från NMR-spektrumet beräknas sedan produktkvoten mellan **3** och **4**. Kvoten beräknades genom att två toppar i spektrumet identifierades, den ena toppen vid kemiska skiftet 4,25 ppm som är motsvarande väten för **3** och den andra vid 4,36 ppm

är motsvarande väten för **4**, se Bilaga 2, Figur 1. Integralen från toppen för produkten **4** dividerades sedan med summan av integralerna för de båda topparna, ekvation 1.

$$Produktkvot_{4:3} = \frac{Integral_4}{Integral_3 + Integral_4} \quad (1)$$

Efter att ^1H -NMR-resultat erhållits av de första experimenten utfördes ett TLC-test på en av provlösningarna. Till TLC-testet användes en platta av aluminium med silika som stationärfas samt en mobilfas av diklormetan med 2 mol-% metanol. UV-ljus användes som detektor för att identifiera separationen mellan **4** och **3**. Den isolerade produkten analyserades även med ^{13}C -NMR.

5.1.4. Isolering av produkt

Från det experiment som gav högst produktkvot isolerades produkten med flashkromatografi. Som stationärfasen användes silikagel och provlösningen separerades med en mobilfas av diklormetan med en gradient av 0-5 % metanol. Provet separerades i provrör och de olika fraktionerna detekterades med UV-ljus. Fraktionerna rullindunstades och sedan avlägsnades resterande lösningsmedel med vakuumpump. Slutprodukten vägdes, och ett isolerat utbyte beräknades. Alla fraktioner analyserades med ^1H -NMR, fraktionen innehållande isolerad produkt analyserades även med ^{13}C -NMR, se Bilaga 2, Figur 2-3.

***n*-(2,2-Dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl-4-metylanilin:** ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1,37(s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 1,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 2,24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,18 (dd, 1H, $J=6,6$; 12,6 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-C}$), 3,29 (dd, 1H, $J=4,4$; 12,6Hz, $\text{N-CH}_2\text{-C}$), 3,77 (dd, 1H, $J=6,3$ Hz; 8,2 Hz, $\text{C-CH}_2\text{-O}$), 4,09 (dd, 1H, $J=6,4$; 8,2 Hz, $\text{C-CH}_2\text{-O}$), 4,33-4,39 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-CH-O}$), 6,56-6,57 (m, 2H, Ar-H), 7,01-6,98 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3): δ 20,5 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 25,5 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 27,1 ($\text{CH}_3\text{-CR}$), 47,2 ($\text{N-CH}_2\text{-C}$), 67,4 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 74,8 ($\text{C-CH}_2\text{-O}$), 109,6 ($\text{O}_2\text{-C-C}_2$), 113,4 (**Ar**), 127,2 (**Ar-CH}_3**), 129,9 (**Ar**), 145,9 (**Ar-N**)

5.2. Experiment med Buchwald-Hartwigaminering

Nedan följer en beskrivning av det experimentella utförandet för experimenten på Buchwald-Hartwigaminering. I avsnittet *Generellt experimentellt utförande* beskrivs ett typexempel för reaktionen. För exakta mängder, ämnen och betingelser för respektive experiment, se Bilaga 1, Tabell 3-6.

5.2.1. Generellt experimentellt utförande

BOC-Piperazin (1,2 mmol, 223,5 mg), NaOt-Bu (1,2 mmol, 115,3 mg), $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (0,05 mmol, 4,5 mg) och $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 mmol, 14,4 mg) vägdes upp och sattes till en ugnstorkad mikrovågsvial från Biotage tillsammans med en magnetloppa. Vialen förslöts sedan med ett septumlock. Atmosfären i vialen skiftades till argon. Genom septumet tillsattes *p*-bromanisol (1,0 mmol, 0,125 mL) och toluen (2,0 mL). Provet värmdes i ett oljebad av silikonolja med temperaturen 105°C. Efter 23 timmar togs provet ur oljebadet och provet fick svalna till rumstemperatur. Därefter extraherades provet med diklormetan och avjonat vatten. Organfasen rullindunstades och analyserades med ^1H -NMR. För specifika mängder, ämnen och betingelser för övriga experiment, se Bilaga 1, Tabell 3-6.

5.2.2. Analys av prov

Alla prov analyserades med ^1H -NMR. Den aromatiska haliden följer inte med produkten vid extraktionen och kunde inte identifieras vid analys av råprodukten, därför jämförs istället toppar mellan 5 och 7. Två toppar i spektrumet identifierades, den ena toppen vid kemiska skiftet 2,81 ppm som är motsvarande väten för 5 och den andra vid 3,01 ppm är motsvarande väten för 7, se Bilaga 2, Figur 4. Produktkvoten mellan 5 och 7 beräknades med hjälp av integralerna för de båda topparna genom ekvation 2.

$$\text{Produktkvot}_{7:5} = \frac{\text{Integral}_7}{\text{Integral}_5 + \text{Integral}_7} \quad (2)$$

Då 6 är det begränsande substratet är produktkvoten mellan 6 och 7 som är intressant, den beräknades genom ekvation 3. Där n_5 och n_6 är tillsatt substansmängd av 5 respektive 6.

$$\text{Produktkvot}_{7:6} = \text{Produktkvot}_{7:5} \frac{n_5}{n_6} \quad (3)$$

Efter att ^1H -NMR-resultat erhållits av de första experimenten utfördes ett TLC-test på en av provlösningarna. Till TLC-testet användes en platta av aluminium med silika som stationärfas samt en mobilfas av diklormetan med 2 % metanol. UV-ljus användes som detektor för att identifiera separationen mellan 5 och 7.

5.2.3. Isolering av produkt

En uppskalning genomfördes av det experiment som givit högst produktkvot. Produkten isolerades från det uppskalade provet med flashkromatografi. Som stationärfasen användes silikagel och provlösningen separerades med en mobilfas av *n*-heptan med en gradient av 0-40 % etylacetat. Efter att gradienten 40 % etylacetat uppnått ändrades mobilfasen till diklormetan med 30 % metanol. Provet separerades i provrör och de olika fragmenten detekterades med UV-ljus. Provrören som bara innehöll produkt 7 rullindunstades. Därefter avlägsnades resten av lösningsmedlet med hjälp av en vakuumpump. Slutprodukten vägdes, och ett isolerat utbyte beräknades. Den isolerade produkten analyserades med ^1H -NMR och ^{13}C -NMR, se Bilaga 2, Figur 5-6.

tert-Butyl-4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat: ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 1,48 (s, 9H, CH_3 -C), 3,00 (t, 4H, $J=5$ Hz, N- CH_2 -C), 3,57 (t, 4H, $J=5$ Hz, C- CH_2 -N), 3,77 (s, 3H, O- CH_3), 6,83-6,85 (m, 2H, Ar-H), 6,89-6,92 (m, 2H, Ar-H); ^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3): δ 28,6 (CH_3 -C), 51,1 (N- CH_2 -C), 55,7 (C- CH_2 -N), 80,0 (CH_3 -O), 114,7 (Ar), 119,0 (Ar), 145,9 (Ar-N), 154,4 (Ar-O), 154,9 (N-CO₂)

Referenser

- [1] Quispe CAG, Coronado CJR, Carvalho JA Jr. Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 2013; Vol.27: s.475-493.
- [2] Clark JH. Chemistry goes green. *Nature chemistry* 2009; Vol.1: s.12-13.
- [3] Drozdzyńska A, Leja K, Czakcyk K. Biotechnological production of 1, 3-propanediol from crude glycerol. *Journal of biotechnology. Computational Biology and Bionanotechnology* 2001; Vol.92: Nr.1: s.92-100.
- [4] Sandström J [internet]. Kemi: Kemin och omvärlden. Nationalencyklopedin. [Citerad 2014 Feb 8]. Tillgänglig från: <http://www.ne.se/kemi/modern-kemi/kemin-och-omvarlden>
- [5] Martínez R, Ramón DJ, Yus M. Selective N-monoalkylation of aromatic amines with benzylic alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by unmodified magnetite. *Org. Biomol. Chem* 2009; Vol. 7: s.2176-2181.
- [6] Malawska B, Kulig K, Filipek B, Sapa J, Macig D, Zygmunt M, et al. Synthesis, Antiarrhythmic, and antihypertensive effects of novel 1-substituted pyrrolidin-2-one and pyrrolidine derivatives with adrenolytic activity. *Euro. Journal of Med. Chem.* 2002; vol.37: s.183-195.
- [7] Clayden J, Greeves N, Warren S, Wothers P. *Organic Chemistry*. New York: Oxford Press; 2009. a) s.1138, b) s.243, c) s.180-182.
- [8] Newman MS, Renoll M. dl-Isopropylidenglycerol. *Organic Syntheses*, 1955; Vol. 3: s.502.
- [9] T. W. Green, P. G. M. Wuts. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience 1999; a) s.518-525; s.736-739, b) s.207-215; s.716-719
- [10] Isidro-Llobet A, Álvarez M, Albericio F. Amino Acid-Protecting Groups. *Chem. rev.* 2009; Vol.109: s.2455-2504.
- [11] Lerner KL, Lerner BW. *World of Forensic Science. Catalysts*. Detroit: Gale; 2005; Vol.1: s.129-30.
- [12] Atkins P, Jones L. *Chemical Principles the Quest for Insight*. 5th ed. New York: W. H. Freeman and Company 2010; s.595-597.
- [13] Hamid MHSA, Slatford PA, Williams JMJ. Borrowing Hydrogen in the Activation of Alcohols, *Adv. Synth. Catal.* 2007; Vol.349: s.1555-1575.

- [14] Guram AS, Buchwald SL. Palladium-Catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes, *J. Am. Chem. Soc.* 1994; Vol.116: s.7901-7902.
- [15] Guillena G, Ramón DJ, Yus M. Alcohols as Electrophiles in C-C bond-Forming Reactions: The Hydrogen Autotransfer process. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007; Vol.46: s.2358-2364.
- [16] Hollmann D. New Applications of the Borrowing Hydrogen Methodology-Selective Synthesis of Amines and Mechanistic Studies. Rostock, Germany: DSM, the BMBF 2008.
- [17] Fujita K, Li Z, Ozeki N, Yamaguchi R. N-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by a Cp*Ir complex. *Tetrahedron Lett.* 2003; Vol.44: s.2687-2690.
- [18] Hamid MHSA, Williams MJ. Ruthenium catalyzed N-alkylation of amines with alcohols. *Chem. Commun.* 2007; s.725- 727.
- [19] Hamid MHSA, Allen CL, Lamb GW, Maxwell AC, Maytum HC, Williams MJ, et al. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines and Sulfonamides Using Borrowing Hydrogen Methodology. *J. Am. Chem. Soc.* 2009; Vol.131: s.1766-1774.
- [20] Fristrup P, Tursky M, Madsen R. Mechanistic investigation of the iridium-catalyzed alkylation of amines with alcohols. *Org. Biomol. Chem.* 2012; Vol.10: s.2569-2577.
- [21] Kosugi M, Kameyama M, Migita T. Palladium-catalyzed aromatic amination of aryl bromides with N,N-diethylaminotributyltin. *Chem. Lett.* 1983; s.927-928.
- [22] Guram AS, Buchwald S.L. Palladium-catalyzed Aromatic Aminations with in situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; Vol.116: s.7901-7902.
- [23] Paul F, Patt J, Hartwig JF. Palladium-catalyzed formation of carbon-nitrogen bonds. Reaction intermediates and catalyst improvements in the hetero cross-coupling of aryl halides and tin amides. *J. Am. Chem. Soc.* 1994; Vol.116: s.5969-5970.
- [24] Wolfe JP, Wagaw S, Buchwald SL. An improved Catalyst system for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes as Key Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* 1996; Vol.118: s.7215-7216.
- [25] Hartwig JF, Kawatsura M, Hauck SI, Shaughnessy KH, Alcazar-Roman LM. Room-Temperature Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Bromides and Chlorides and Extended Scope of Aromatic C-N Bond Formation with a Commercial Ligand. *J. Org. Chem.* 1999; Vol.64: s.5575-5580.
- [26] Li JJ. Name reactions. Berlin Heidelberg; Springer-Verlagen 2009; s.80.

- [27] Tsuji J. Palladium Reagents and Catalysts: Arylation and alkenylation of C, N,O, S and P nucleophiles. John Wiley & sons. ltd. 2004: s.373-379.
- [28] Meatzel AU, Tanner D, Tonder JE. Palladiumkatalyserede Krydskoblinger. dansk kemi 2006;Vol.87: Nr. 9:s.38.
- [29] Ullmann F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1903; Vol.36: s.2382–2384.
- [30] Ullmann F. Ueber eine neue Darstellungsweise von Phenyläthersalicylsäure. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1904; Vol.37: s.853–854.
- [31] Ullmann F. P. Sponagel, Ueber die Phenylirung von Phenolen. Ber. Dtsch. Chem. Ges.1905; vol.38: s.2211–2212.
- [32] Goldberg I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1906; Vol.39: s.1691–1692.
- [33] Louie J, Hartwig JF. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to coupling in the Absence of Tin Reagent. Tetrahedron Lett. 1995;Vol.36: s.3609-3612.
- [34] Guram AS, Rennels RA, Buchwald SL. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995;Vol.34:s.1348-1350.
- [35] Ehrentraut A, Zapf A, Beller M. A new improved a catalyst for the palladium-catalyzed amination of aryl chlorides. Journal of Molecular Catalysis: Chemical 182-183 2002;s.515-523.
- [36] Jiang L, Buchwald SL. In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. de Meijere, A.; Diederich, F. Ed.; Wiley-VCH, 2004.
- [37] Fristrup P. Den palladiumkatalyserede arylaminering (Buchwald-Hartwig-reaktion). dansk kemi 2009;Vol.90: Nr. 3:s.21.
- [38] Jimeno C, Christmann U, Escudero-Adán EC, Vilar R, Pericàs MA. Studies on the Amination of Aryl Chlorides with a Monoligated Palladium Catalyst: Kinetic Evidence for a Cooperative Mechanism. Chem. Eur. J. 2012;Vol.18: s.16510–16516. doi:10.1002/chem.201202140.
- [39] Kataoka N, Shelby Q, Stambuli JP, Hartwig JF. Air Stable, Sterically Hindered Ferrocenyl Dialkylphosphines for Palladium-Catalyzed C-C, C-N, and C-O Bond-Forming Cross-Couplings, Org. Chem. 2002;Vol.67: s.5553.

- [40] Strieter ER, Blackmond DG, Buchwald SL. Insights into the Origin of High Activity and Stability of Catalysts Derived from Bulky, Electron-Rich Monophosphinobiaryl Ligands in the Pd-Catalyzed C-N Bond Formation, *J. Am. Chem. Soc.* 2003;Vol.125:s.13978-13980.
- [41] Nishiyama M, Yamamoto T, Koie Y. Synthesis of N-Arylpiperazines from Aryl Halides and Piperazine under Palladium Tri-tert-butylphosphine Catalyst, *Tetrahedron Lett.* 1998;Vol.39: s.617-620.
- [42] Harris DC. Quantitative Chemical Analysis. 8th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2010. s 542-543.
- [43] Wall PE. Thin-layer Chromatography-A Modern Practical Approach. The Royal Society of Chemistry. Geatshead 2005: a) s.6, b) s.7-12, c) s.42 d), s.43, e) s.44.
- [44] Still WC, Kahn M, Mitra A. Rapid Chromatographic Technique for preparative Separations with Moderate Resolution. *J. Org. Chem* 1978;Vol.43:Nr.14:s.2923-2925.
- [45] Prades A, Corberán R, Poyatos RM, Peris E. [IrCl₂Cp*(NHC)] Complexes as Highly Versatile Efficient Catalysts for the Cross-Coupling of Alcohols and Amines. *Chem. Eur. J.* 2008; Vol.14:s.11474-11479.
- [46] Martínez-Asencio A, Ramón DJ, Yus M. N-alkylation of poor nucleophilic amines and derivatives with alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by copper (II) acetate: scope and mechanistic considerations. *Tetrahedron Lett.* 2011; Vol.67: s.3140-3149.
- [47] Reddy NP, Tanaka M. Palladium-Catalyzed Aminations of Aryl Chlorides. *Tetrahedron Letters* 1997; Vol.38: Nr.27: s.4807-4810.
- [48] Surry DS, Buchwald SL. Dialkylbiaryl phosphines in Pd-catalyzed amination: a user's guide, *Chem. Sci.* 2011; Vol.2: s.27-50.
- [49] Wolfe JP, Buchwald SL. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Iodides. *J. Org Chem.* 1996; Vol.61: s.1133-1135.
- [50] Wolfe JP, Buchwald SL. A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999; Vol.38: Nr.16: s.2413-2416

Bilaga 1. Experimentella specifikationer

Nedan presenteras startmaterial, mängder, reagens och betingelser för respektive experiment inom både hydrogen autotransfer-reaktionerna och Buchwald-Hartwigamineringarna.

Specifikt utförande för experiment med hydrogen autotransfer

Respektive experiment utfördes enligt det generella utförandet för H-A-reaktionen och de specifika mängderna och betingelserna presenteras i Tabell 1. Alla experimenten innehöll 0,125 mL solketal och 0,5 mL lösningsmedel. Temperaturen är med avseende på temperaturen i oljebadet med silikonolja.

Tabell 1. Exakta mängder för experiment utförda enligt det generella utförandet. Alla experimenten innehöll 0,125 mL solketal och 0,5 mL lösningsmedel.

	Katalysator	Mängd katalysator [mg]	Mängd ligand [mg]	p-toluidin [mg]	Lösningsmedel	Bas	Mängd bas [mg]	Tid [h]	T [°C]
A1 [17]	[Cp*IrCl ₂] ₂	40,4	-	129,3	toluen	K ₂ CO ₃	7,6	24	130
A2 [17]	[Cp*IrCl ₂] ₂	40,1	-	130,6	vatten ^{a)}	K ₂ CO ₃	7,2	24	80
A3 [18]	[Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂	15,4	27,9 ^{b)}	128,1	toluen	K ₂ CO ₃	-	24	130
A4	Ru ₃ (CO) ₁₂	12,5	-	127,8	toluen	-	-	24	130
A5	Ru ₃ (CO) ₁₂	12,6	20,6 ^{c)}	129,6	toluen	-	-	24	130
A6	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	19,2	-	128,8	toluen	-	-	26,5	130
A8 [5]	Magnetit	46,8	-	128,9	1,4-dioxan	(CH ₃) ₃ COK	224,3	168 ^{d)}	90
A9 [46]	Cu(OAc) ₂	35,0	-	129,0	1,4-dioxan	(CH ₃) ₃ COK	112,2	120	130
A10 [18]	[Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂	15,3	27,5 ^{b)}	128,9	toluen	Na ₂ CO ₃	10,6	24	130
A11	[Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂	16,1	27,6 ^{b)}	128,7	toluen	-	-	24	130
A12 [17]	[Cp*IrCl ₂] ₂	39,8	-	128,4	toluen	NaHCO ₃	112,2	24 ^{b)}	130
A13 [17]	[Cp*IrCl ₂] ₂	39,7	-	128,6	toluen	-	-	24 ^{b)}	130

^{a)} Experimentet utfördes med luft som atmosfär.

^{b)} Liganden var dppf.

^{c)} Liganden var 2-(dicyklohexylfosfino)-1-fenyl-1H-pyrrol.

^{d)} Under dessa experiment stängdes värmeplattan av på grund av strömavbrott under reaktionstiden och gjorde att reaktionerna blev stående utan värme en viss tid.

I följande experiment har det generella utförandet frångåtts, se Tabell 2. I experimenten A14 och A15 var mängden lösningsmedel 1,45 mL och experimenten är en uppskalning av A13. Jämfört med övriga experiment är mängden solketal i de två experimenten större. Experiment A7 har även det en större mängd solketal och är därför separerade från övriga experiment då [IrCl₂Cp*(NHC)]₂-katalysatorn har andra betingelser enligt protokollet [45]. Den större mängden solketal fungerade i detta fall även som lösningsmedel. För specifika mängder och betingelser.

Tabell 2. Exakta mängder för experiment med $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*(\text{NHC})]_2$ samt uppskalade experiment med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$. Alla experiment utfördes under argonatmosfär och en reaktionstid på 24 timmar.

	Katalysator	Mängd katalysator [mg]	Solketal [mL]	<i>p</i> -toluidin [mg]	Lösningsmedel	Mängd lösningsmedel [mL]	Aktiveringsmedel	Mängd Aktiveringsmedel [mg]	T [°C]
A7 [45]	$[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*(\text{NH C})]_2$	46,3	0,622	107,2	- ^{a)}	-	AgOTf	66,4	110
A14 [17]	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	115,1	0,360	371,6	Toluen	1,45	-	-	130
A15 [17]	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	115,1	0,360	371,6	Toluen	1,45	-	-	130

^{a)}Solketal användes som lösningsmedel.

Specifikt utförande för experiment med Buchwald-Hartwigaminering

Mängder för ingående ämnen och förhållande som användes i Buchwald-Hartwig amineringarna presenteras i Tabell 3-6. Första tre experimenten, med $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ utfördes under kväveatmosfär, se Figur 3. De övriga utfördes under argonatmosfär, se Figur 4-6. Liganden som användes för samtliga experiment var $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, likaså var basen NaOt-Bu samma för experimenten. Temperaturer är med avseende på temperaturen i oljebadet med silikonolja i Tabell 3-6.

Tabell 3. Exakta mängder för experiment utförda enligt Buchwald-Hartwigaminering. Alla experimenten i tabellen använde sig av $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -katalysator och 0,5 mL *p*-xylen som lösningsmedel under kväveatmosfär.

	Katalysator [mg]	Boc-piperazin [mg]	Aromatisk halid	Aromatisk halid [mL]/[mg]	Bas [mg]	Ligand [mg]	Tid [h]	T [°C]
B1 [41]	9,2	372,7	Brom	0,04 mL	34,6	6,0	17	120
B2 [41]	9,1	372,4	Klor	0,048 mL	44,0	6,0	23	120
B3 [41]	9,1	371,1	Jod	77,0 mg	43,8	5,9	23	120

Tabell 4. Exakta mängder för experiment utförda enligt Buchwald-Hartwigaminering. Alla experimenten i tabellen använde sig av $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysator och 2,0 mL toluen som lösningsmedel under argonatmosfär.

	Katalysator [mg]	Boc-piperazin [mg]	Aromatisk halid	Aromatisk halid [mL]/[mg]	Bas [mg]	Ligand [mg]	Tid [h]	T [°C]
B4 [38]	14,5	223,5	Brom	0,125 mL	115,9	4,8	22	105
B5 [38]	14,2	223,5	Klor	0,131 mL	115,0	4,7	18	105
B6 [38]	14,9	224,5	Jod	234,5 mg	115,2	4,7	18	105

Tabell 5. Exakta mängder för experiment utförda enligt Buchwald-Hartwigaminering. Alla experimenten i tabellen använde sig av $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -katalysator och 1,0 mL toluen som lösningsmedel under argonatmosfär.

	Katalysator [mg]	Boc-piperazin [mg]	Aromatisk halid	Aromatisk halid [mL]/[mg]	Bas [mg]	Ligand [mg]	Tid [h]	T [°C]
B7 [35]	5,8	223,7	Brom	0,125 mL	96,0	14,5	22	120
B8 [35]	5,8	223,9	Klor	0,130 mL	96,6	14,3	22	120
B9 [35]	5,5	223,8	Jod	234,8 mg	96,3	14,4	22	120

Tabell 6. Exakta mängder för uppskalade experiment med $\text{Pd}(\text{dba})_2$ -katalysatorn och *p*-bromanisol som aromatisk halid. Experimentet utfördes med toluen som lösningsmedel, liganden $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ under argonatmosfär.

	Katalysator [mg]	Boc-piperazin [mg]	Aromatisk halid [mL]/[mg]	Lösningsmedel [mL]	Bas [mg]	Ligand [mg]	Tid [h]	T [°C]
B10 [38]	43,0	670,8	0,375	6,0	345,4	13,6	22	105

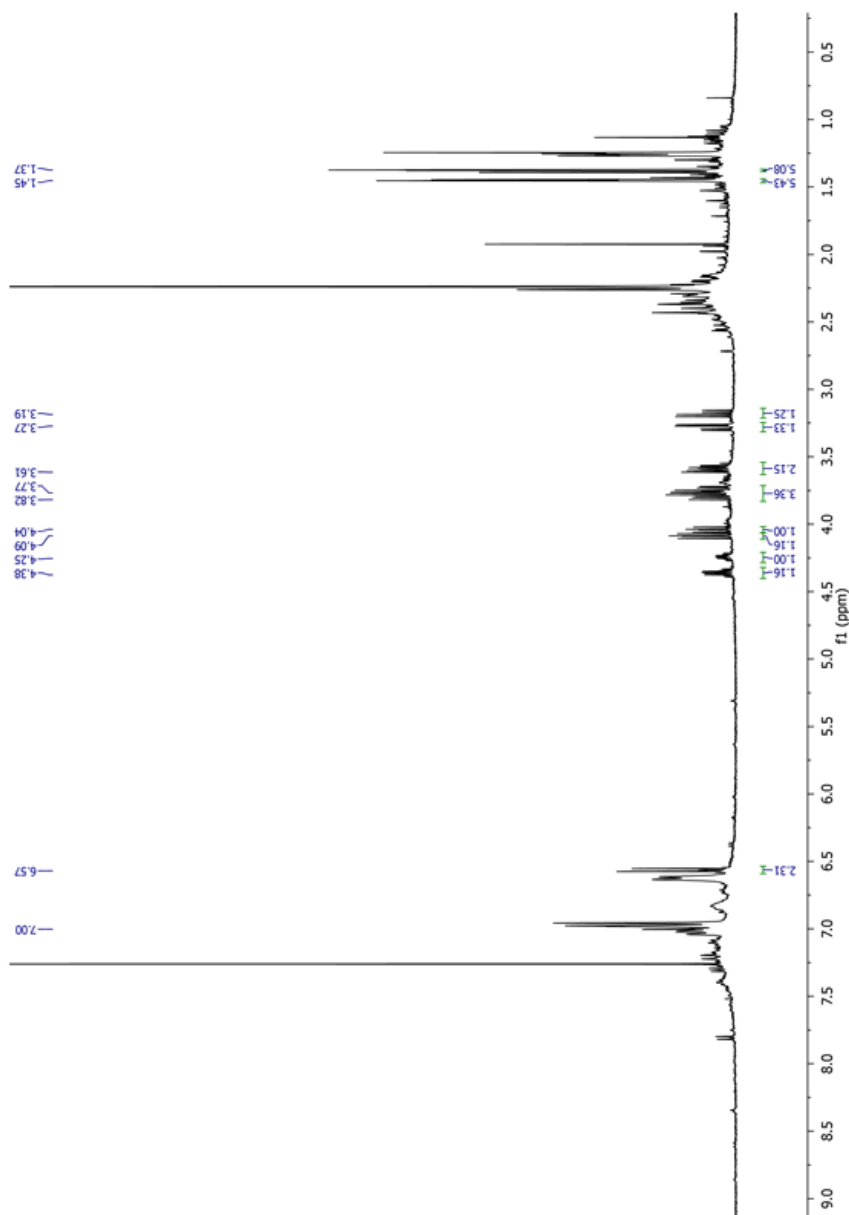
Bilaga 2. NMR-spektrum

^1H -NMR för råprodukterna från experiment *A13* och *B10* visas nedan för att visa på hur produktkvoten har beräknats. ^1H -NMR och ^{13}C -NMR redovisas för de isolerade produkterna från H-A och B-Ha.

NMR för hydrogen autotransfer

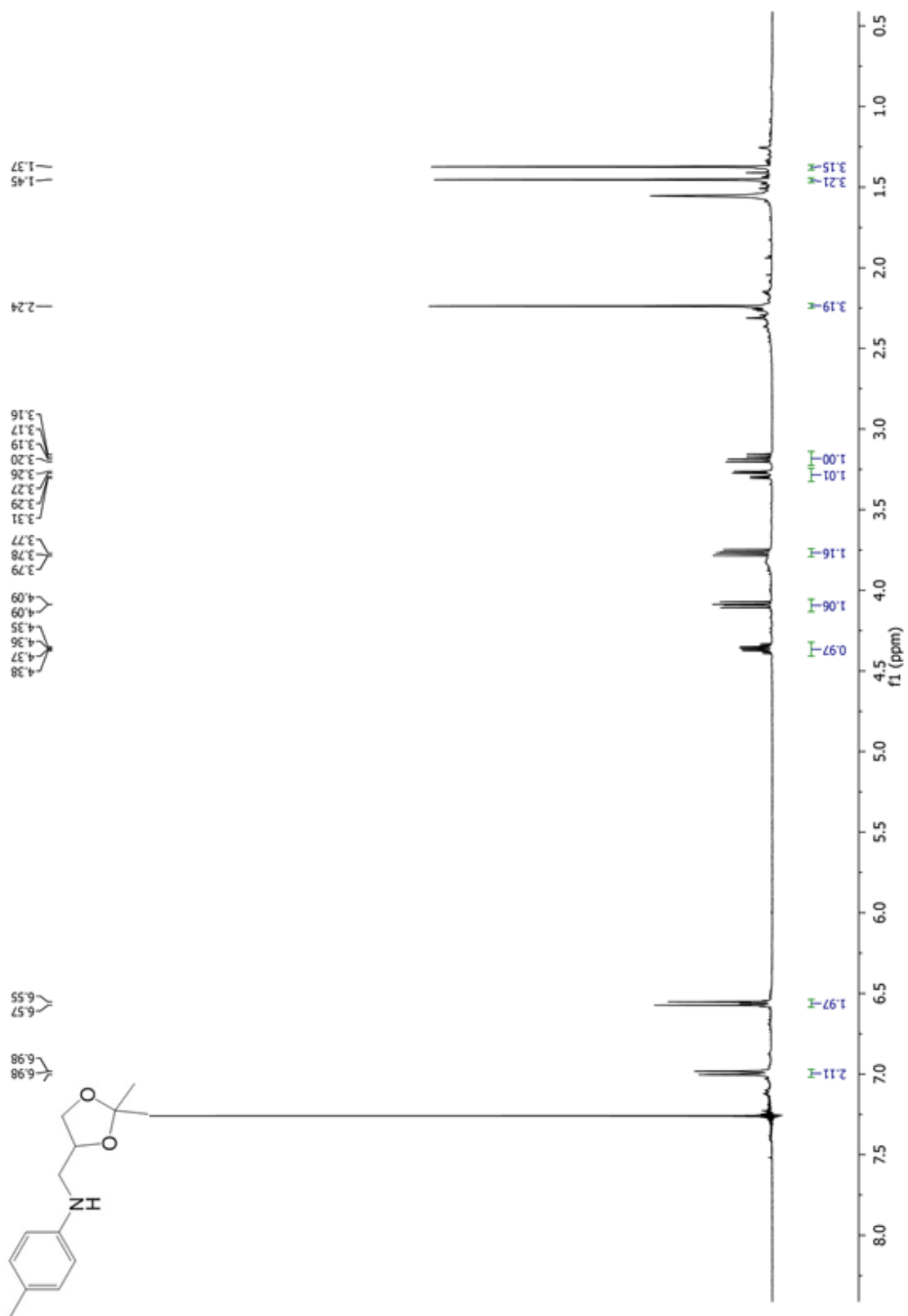
NMR-spektrum för de experiment *A13* och för den isolerade produkten **4**.

^1H -NMR: Råprodukt från experiment *A13*



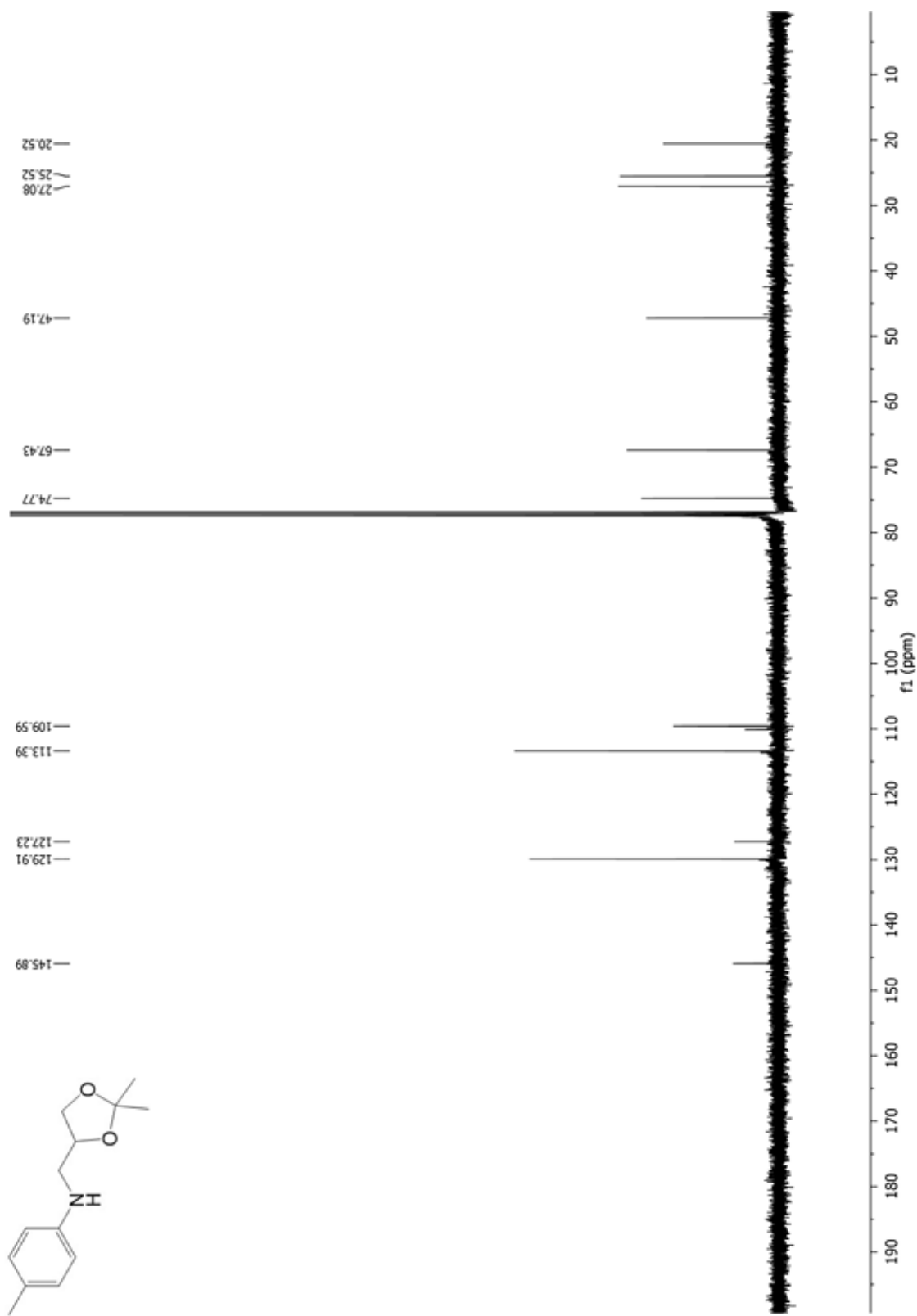
Figur 1. ^1H -NMR-spektrum för råprodukt från *A13*.

¹H-NMR: *n*-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin från A13



Figur 2. ¹H-NMR-spektrum för isolerad produkt från A13.

¹³C-NMR: *n*-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-metylanilin från A13

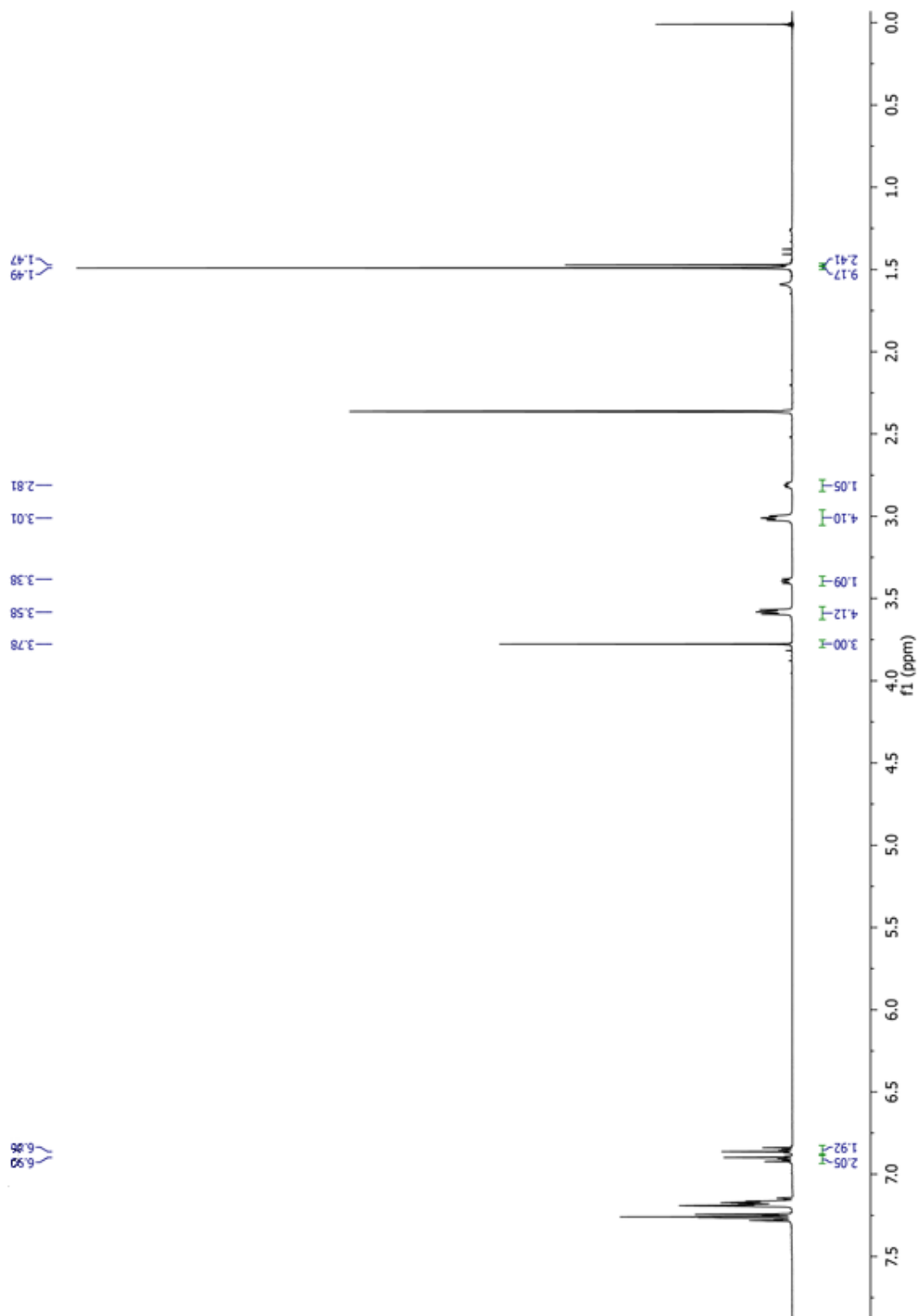


Figur 3. ¹³C-NMR-spektrum för isolerad produkt från A13.

NMR för Buchwald-Hartwigaminering

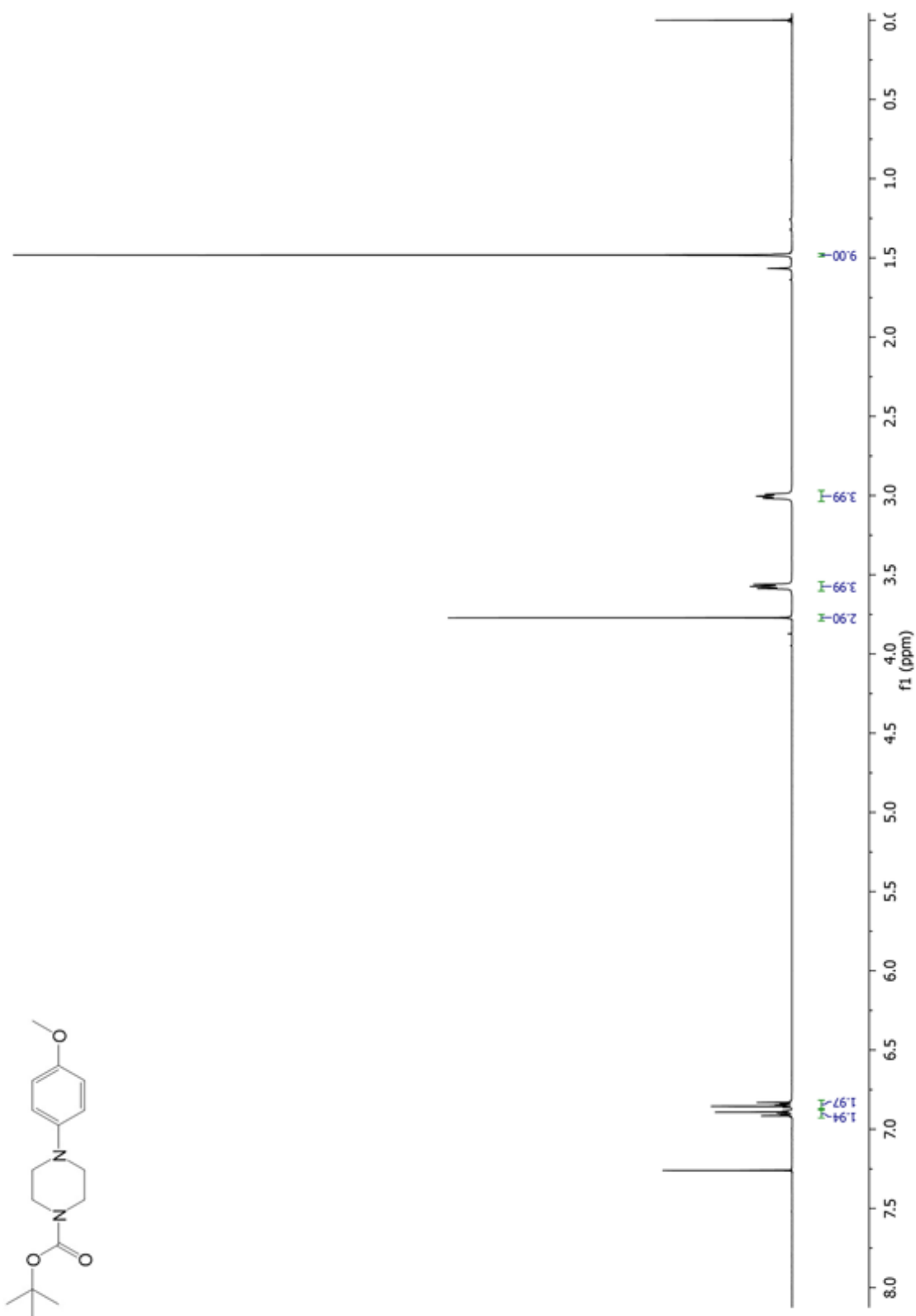
NMR-spektrum för den uppskalade experimentet *B10* med Buchwald-Hartwigaminering.

^1H -NMR: Råprodukt från experiment *B10*



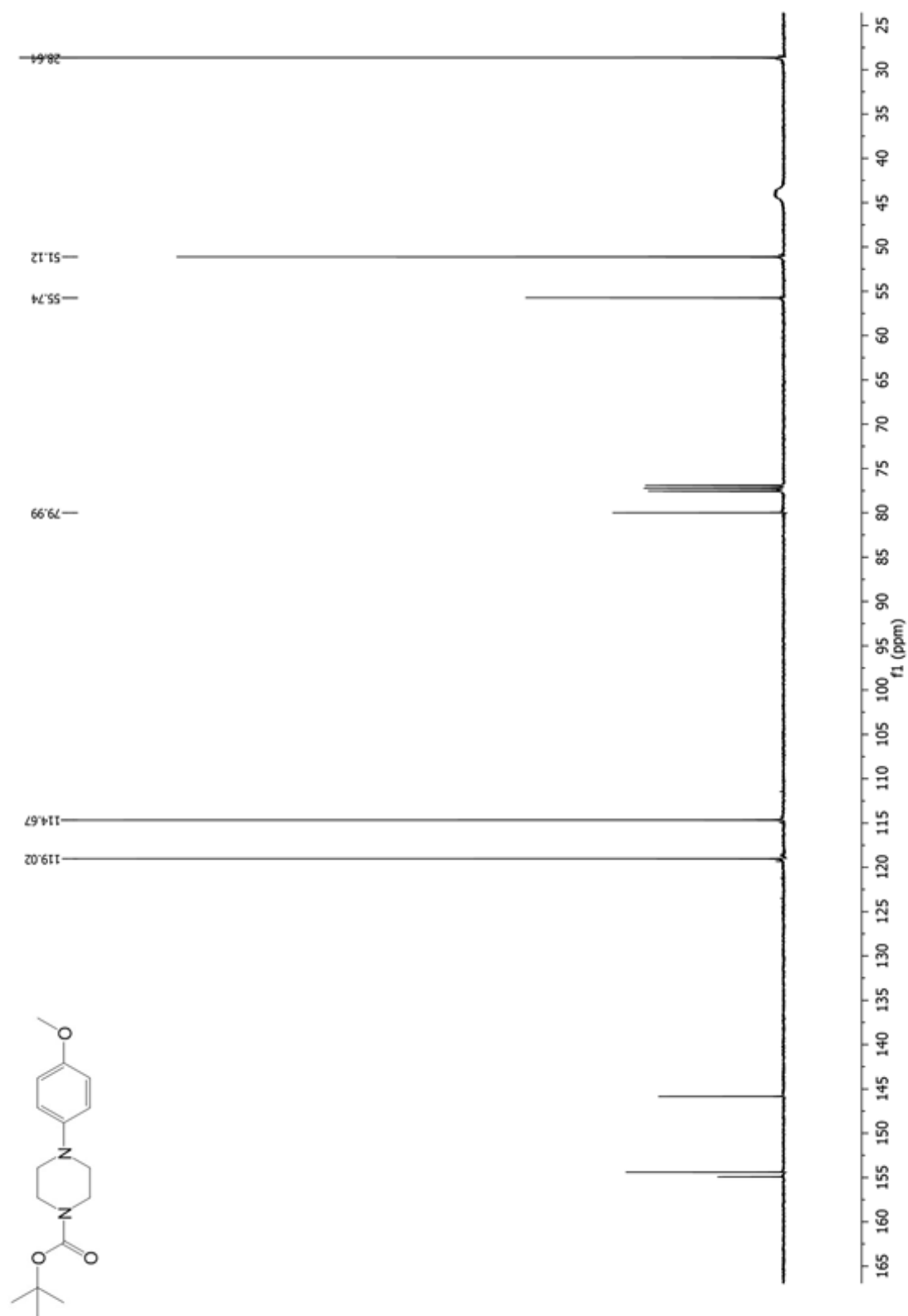
Figur 4. ^1H -NMR-spektrum för råprodukt från *B10*.

¹H-NMR: *tert*-butyl 4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat från experiment B10



Figur 5. ¹H-NMR-spektrum för isolerad produkt från B10.

¹³C-NMR: *tert*-butyl 4-(4-metoxifenyl)piperazin-1-karboxylat från experiment *B10*



Figur 6. ¹³C-NMR-spektrum för isolerad produkt från *B10*.

Bilaga 3. Bidragsrapport

Här presenteras hur arbetet under kandidatprojektet har fördelats inom gruppen och vem som har haft ansvar för vad i respektive delmoment.

Litteraturstudie

Under den inledande litteraturstudien var samtliga gruppmedlemmar inblandade för att få en överblick och nödvändiga grundkunskaper för förståelse av vad kandidatprojektet skulle innefatta. Litteraturstudien var till grund för samtliga experiment som utfördes under kandidatprojektet och en handledning konstruerades inför varje nytt experiment.

Experimentellt arbete

Det experimentella arbetet delades upp i två arbetsgrupper där Jennifer Bylund, Mikael Larsson och Jenny Melkersson ansvarade för hydrogen autotransfer-reaktionen. Caroline Damgaard, Staffan Luong och Johan Öjersborn ansvarade för Buchwald-Hartwigamineringen. Experimenten har genomförts av två personer åt gången på grund av säkerhetsskäl.

Analys av resultat

Resultaten från experimenten har kommit löpande under arbetets gång och har främst bestått av ^1H -NMR-spektrum. Alla har till viss del varit delaktiga med analysarbetet, men främst har Mikael Larsson analyserat NMR inom hydrogen autotransfer och Staffan Luong analyserat NMR inom Buchwald-Hartwigaminering.

Rapportskrivning

De olika arbetsgrupperna från det experimentella arbetet har fokuserat extra på sin reaktion i skrivandet av rapporten. Avsnitten teori, experimentellt utförande samt resultat och diskussion för varje reaktion har därmed skrivits av de tre personerna i varje grupp. Alla har bidragit till alla delar i rapporten vad gäller granskning och redigering av innehåll. Det har funnits huvudansvariga för de olika delarna i rapporten där den huvudansvariga har haft den avgörande rösten vid eventuella diskussioner:

Inledning	Mikael Larsson
Teori	Johan Öjersborn
Resultat	Caroline Damgaard
Diskussion	Jennifer Bylund
Experimentellt utförande	Jenny Melkersson
Referenser och bilagor	Staffan Luong

Övriga moment

Under projektet har en eller två huvudansvariga utsetts till de olika/obligatoriska delarna som ingår i kandidatprojektet. Ansvarig/a:

Planeringsrapport	Mikael Larsson
Litteraturstudie med referenser	Jenny Melkersson
Experimentella arbetet	Jennifer Bylund och Staffan Luong
Layout på slutrapport	Johan Öjersborn och Caroline Damgaard
Referenshantering	Staffan Luong och Mikael Larsson
Stavning och språkkoll	Caroline Damgaard och Jennifer Bylund
Figurer och bilder	Johan Öjersborn och Jenny Melkersson