



CHALMERS

Aminering och alkylering av glycerol via Hydrogen Autotransfer

KBTX01-15-03: Glycerol som grönt startmaterial för organisk syntes

Kandidatprojekt inom Civilingenjörsprogrammen Bioteknik och Kemiteknik

JULIA JONSSON
ADAM LARSSON
HELENA LUNDSTRÖM
VICTOR NILSSON
JOAKIM OLSSON
LOUISE RÖNNBERG

Examinator: Anna Martinelli

Handledare: Nina Kann & Anna Said Stålsmeden

Institutionen för Kemi och kemiteknik
Avdelningen för kemi och biokemi
CHALMERS TEKNISKA HÖGSKOLA
Göteborg, Sverige 2015
Kandidatprojekt/rapport 2015/05/19

Sammanfattning

Under det senaste årtiondet har diskussionen om ett mer hållbart och miljövänligt samhälle ökat markant och tagit mer plats i det allmänna rummet. En tydlig respons på denna diskussion är en kraftigt ökad produktion av biodiesel i ett försök att fasa ut användningen av fossila bränslen. En biprodukt vid tillverkning av biodiesel är råglycerol som kan renas upp till den trevärda alkoholen glycerol. Glycerol har redan flera användningar inom bland annat kosmetika och djurfoder, men den plötsliga ökningen i tillgång har lett till ett prisras och ett intresse skapats för att hitta nya användningsområden för glycerol. En möjlig applikation som undersökts i detta projekt är att använda glycerol som en del av ersättningen av oljebaserade startmaterial inom organisk syntes.

För att undersöka denna möjlighet har en metallkatalyserad reaktion som aktiverar alkoholer, *hydrogen autotransfer* (HA), använts i det här projektet. Aminerings- och alkyleringsexperiment har utförts med mål att skapa kol-kväve- respektive kol-kolbindningar mellan glycerol och aminer respektive amider via HA. Eftersom glycerol har tre hydroxylgrupper som alla har likvärdig reaktivitet, har glycerolderivatet solketal använts istället. Solketal har två av hydroxylgrupperna skyddade i form av en acetal, vilket tillåter en selektiv reaktion på den tredje hydroxylgruppen.

Framgångsrika reaktioner för att skapa kol-kvävebindningar mellan solketal och aminer så som 1-Boc-piperazin samt fenylpiperazin har utförts. Dessa genomfördes med goda utbyten (upp till 83%) vilket indikerar på god potential för vidare optimering. En reaktion där en kol-kolbindning bildades (22% utbyte) genomfördes, dock inte med solketal utan med en enklare alkohol som användes som modellsubstrat. Bildandet av kol-kolbindningar gav mer svårigheter än kol-kvävebindningar och undersöktes inte mer i detalj på grund av projektets tidsbegränsning.

Abstract

Amination and alkylation of glycerol using Hydrogen Autotransfer

During the last decade the debate about a more sustainable and environmental friendly society has increased significantly and has become more prominent in the public space. A clear response to this discussion is the heavy increase in production of biodiesel as an attempt to phase out the use of fossil fuels. A by-product of biodiesel production is crude glycerol, which can be purified into the tertiary alcohol glycerol. Glycerol already has several uses in, for example, cosmetics and animal feed, but the sudden increase in supply has led to a price collapse and an increased interest in finding new areas of use for this alcohol. An ambition for this project is for glycerol to become a part of the alternative to petroleum-based starting materials in organic synthesis.

A metal-catalyzed reaction which activates alcohols, *hydrogen autotransfer* (HA), has been used during the project. Amination and alkylation experiments have been performed in an attempt to form carbon-nitrogen and carbon-carbon bonds using HA. Since glycerol has three hydroxyl groups with similar reactivity, the glycerol derivative solketal was used instead. Solketal has two of the hydroxyl groups protected in the form of an acetal, allowing a selective reaction on the remaining unprotected hydroxyl group.

Carbon-nitrogen bonds were successfully formed between solketal and amines such as 1-Boc-piperazine and phenylpiperazine. These reactions were performed with a good yield (up to 83%) which indicates good potential for further optimization. A carbon-carbon bond was successfully formed (22% yield), however it was accomplished using a more simple alcohol and not solketal. Carbon-carbon bond formation proved to be more difficult than carbon-nitrogen bond formation and was thus not examined in more detail due to the time constraints of the project.

Förord

Vi vill tacka våra handledare biträdande professor Nina Kann och doktorand Anna Said Stålsmeden för deras vägledning och hjälp vid arbetet med kandidatarbetet KBTX01-15-03: Glycerol som grönt startmaterial för organisk syntes. Deras engagemang i projektet, både laborativt och inom skrivarbetet, har bidragit till projektets genomförande och utveckling. Vi vill också tacka doktoranden José Luis Belmonte Vazquez som hjälpt gruppen i det laborativa arbetet. Ett extra tack till forskare och doktorander på våning 9 som bistått med hjälp och en välkomnande atmosfär.

Innehållsförteckning

1. Inledning.....	1
1.1 Syfte.....	2
1.2 Avgränsningar	2
2. Teori	3
2.1 Alkoholier inom organisk syntes	3
2.2 Hydrogen Autotransfer (HA)	4
2.3 Reduktiv aminering	4
2.4 Aldolkondensation.....	5
2.5 Skyddsgruppskemi	6
2.5.1 Skyddande av glycerol.....	6
2.5.2 Skyddande av aminer	6
2.6 Separationsmetoder	7
2.6.1 Flashkromatografi.....	7
2.6.2 Vätske-vätskeextraktion	7
2.7 Analysmetoder.....	7
2.7.1 Kärnmagnetisk resonans-spektroskopi	7
2.7.2 Masspektrometri	8
2.7.3 Infrarödspektroskopi.....	8
3. Metod.....	8
3.1 Syntes	9
3.1.1 Generellt tillvägagångssätt för aminering av solketal	9
3.1.2 Generellt tillvägagångssätt för alkylering av solketal	10
3.2 Separationsmetoder	10
3.2.1 Extraktion av organisk fas	10
3.2.2 Flashkromatografi.....	11
3.3 Utförande av analyser.....	11
3.3.1 Kärnmagnetisk resonans-spektroskopi	11
3.3.2 Infrarödspektroskopi.....	11
3.3.3 Masspektrometri	11
3.4 Optimering.....	11
3.5 Avlägsning av <i>tert</i> -butyloxykarbonyl (Boc)	11
4 Resultat	12
4.1 Aminering av solketal.....	12
4.1.1 Aminering med fenylpiperazin.....	12

4.1.2 Aminering med 1-Boc-piperazin	13
4.1.3 Aminering med <i>tert</i> -butyl-(<i>S</i>)-3-(<i>tert</i> -butylkarbamyl)piperazin-1-karboxylat	14
4.2 Alkylering	14
4.2.1 Alkylering av solketal med DMA	14
4.2.2 Alkylering av 4-metoxybensylalkohol samt isopentanol med DMA	15
4.3 Avskyddning	15
4.4 Sammanfattning av resultaten	16
4.4.1 Aminering	16
4.4.2 Alkylering	17
5. Diskussion	18
5.1 Aminering	18
5.2 Alkylering	20
5.3 Framtid	20
6. Slutsats	22
7. Källförteckning	23
Bilaga 1 – Experimentella utföranden	I
Utförligt tillvägagångssätt – Aminering, experiment 10	I
Utförligt tillvägagångssätt – Alkylering, experiment 19	I
Utbytesberäkning	I
Bilaga 2 – Kromatogram och spektra	II
Flashkromatogram	II
IR-Spektra	V
NMR-Spektra	VI
Masspektra	XV
Bilaga 3 - Bidragsrapport	XVI

Förkortningar

Solketal:	1,2-Isopropylidenglycerol. Glycerol skyddad via en acetal.
Bpy:	2,2'-Bipyridin.
Boc:	<i>tert</i> -Butyloxykarbonyl (skyddsgrupp för aminer).
DPEphos:	(Oxydi-2,1-fenyl)bis(difenylfosfin)
Dppf:	1,1'-Bis(difenylfosfino)ferrocene
<i>p</i> -Cymen:	<i>para</i> -Isopropyltoluen.
HA:	Hydrogen Autotransfer
DMA:	<i>N,N</i> -Dimetylacetamid
DCM:	Diklormetan
Ketal:	Äldre benämning för en acetal framställd från en keton
TMS-Cl:	Trimetylkiselklorid
Isopentanol:	3-Metyl-1-butanol
KO ^t Bu:	Kalium- <i>tert</i> -butoxid

Kemikalielista

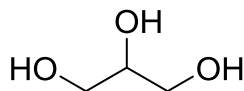
- 1: Vänster segment av Indinavir ((*S*)-*N*-(*tert*-butyl)-4-(pyridin-3-ylmetyl)piperazin-2-karboxamid)
- 2: Höger segment av Indinavir (*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-3-fenylpropanamid)
- 3: Solketal ((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol)
- 4: 1-Fenylpiperazin
- 5: Produkt från aminering av solketal med fenylpiperazin (1-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-4-fenylpiperazin)
- 6: 1-Boc-piperazin (*tert*-butyl-piperazin-1-karboxylat)
- 7: Produkt från aminering av solketal med 1-Boc-piperazin (*tert*-butyl-4-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)piperazin-1-karboxylat)
- 8: *tert*-Butyl-3-(*tert*-butylkarbamyl)piperazin-1-karboxylat
- 9: Produkt från aminering av solketal med **8** (*tert*-butyl 3-(*tert*-butylkarbamoyl)-4-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)piperazin-1-karboxylate)
- 10: DMA (*N,N*-dimetylacetamid)
- 11: Produkt från alkylering av solketal med DMA (3-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)-*N,N*-dimetylpropanamid)
- 12: 4-Metoxibensylalkohol
- 13: Produkt från alkylering av **12** med DMA (3-(4-metoxyfenyl)-*N,N*-dimetylpropanamid)
- 14: Isopentanol
- 15: Produkt från alkylering av isopentanol med DMA (*N,N*-5-trimetylhexanamid)
- 16: **7** efter avlägsning av Boc-grupp (1-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)piperazin)
- 17: **16** efter ytterligare amineringssteg (1-benzyl-4-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)piperazin)

1. Inledning

För att leva mer hållbart måste dagens samhälle effektivisera användandet av råvaror genom att återvinna material, ta fram och använda miljövänligare alternativ och hitta användningsområden för biprodukter som uppkommer vid produktion. Många produkter, bland annat plaster, läkemedel och drivmedel, framställs idag till stor del från oljebaserade produkter. Användandet av olja är starkt korrelerat till många av de miljöproblem världen ställs inför, så som global uppvärmning. För att bryta oljeberoendet behöver förnyelsebara alternativ tas fram, bland annat inom transportsektorn där oljeanvändningen är omfattande. En potentiell ersättning för oljebaserade drivmedel är biodiesel. Biodiesel tillverkas genom transförestring av fetter där både vegetabiliska och animaliska fetter används som råvaror i processen ^{[1][2]}.

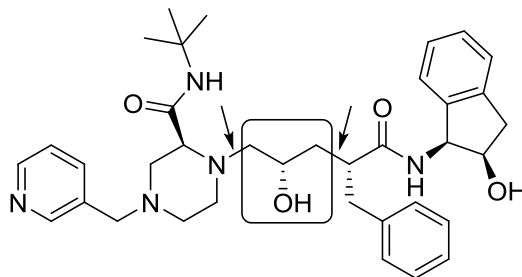
Det tillverkas stora mängder biodiesel varje år och en biprodukt vid tillverkningen är råglycerol som utgör ca 10-viktsprocent av den bildade produkten. Biodieselproduktionen förväntas expandera och kommer således generera större mängder råglycerol som behöver tas tillvara på ^[2]. Ett sätt att använda råglycerol är som energikälla vid förbränning. Dessvärre är detta problematiskt på grund av dess höga viskositet, låga energivärde och höga självantändningstemperatur. Råglycerol innehåller dessutom ofta föroreningar såsom metanol, såpa, katalysatorpartiklar, salter, vatten och organiska föreningar, vilka kan skada utrustningen vid förbränning ^[3]. I dagsläget överstiger produktionen av råglycerol efterfrågan och detta har lett till ett prisras på råglycerol. Producenter har därför ett intresse i att finna nya användningsområden för råglycerol för att öka efterfrågan ^{[2][4]}.

Genom upprening av råglycerol kan ren glycerol, 1,2,3-propantriol (*Figur 1*), framställas. Idag används glycerol i bland annat kosmetika, personvårdsprodukter, läkemedel, djurfoder samt mat och dryck. Användningen inom dessa områden täcker dock inte tillgången ^{[4][5][6][7]}. Glycerol uppfyller flera av principerna för grön kemi; det har låg toxicitet, en snabb biologisk nedbrytning, framställs av förnyelsebara råvaror och har ett lågt inköpspris ^{[8][4]}. Dessa egenskaper gör glycerol intressant som en potentiell del i ersättningen av oljebaserade startmaterial inom organisk syntes. På grund av det låga priset och ringa miljöpåverkan finns starka incitament till att finna tillämpningar för glycerol inom organisk syntes ^{[9][10]}.



Figur 1. Glycerol.

Ett potentiellt användningsområde för glycerol inom organisk syntes är vid läkemedelstillverkning. Indinavir (*Figur 2*) är en proteasinhibitor som används i kombination med andra läkemedel vid behandling av HIV ^{[11][12]}. Denna molekyl har ett segment, markerat med en fyrkant i *Figur 2*, som kan tänkas bildas ifrån glycerol.



Figur 2. Läkemedlet Indinavir, det inringade fragmentet kan tänkas bildas från glycerol. De två pilarna visar de bindningar som behöver skapas för att använda glycerol i tillverkningen ^[13].

Teoretiskt sett skulle Indinavirs högra och vänstra segment kunna bindas ihop med glycerol genom en kol-kväve- och en kol-kolbindning, dessa visas med pilar i *Figur 2*. Dessa bindningar är viktiga delar av strukturen, inte bara i Indinavir utan även i andra läkemedel och inom organisk syntes generellt.

En reaktion som kan öppna upp möjligheter för att skapa kol-kväve- och kol-kolbindningar är *hydrogen autotransfer*¹ (HA). HA utnyttjar metallkatalysatorer för att aktivera alkoholer och är en mer miljövänlig metod än många av de traditionella tillvägagångssätten för att skapa dessa bindningar. I de äldre metoder som fortfarande används ingår ofta giftiga eller miljöfarliga kemikalier så som alkylhalider eller sulfonater vilket undviks med HA ^{[14] [15]}. Applicering av denna metod på glycerol kan innebära framsteg inom läkemedelsproduktion och andra användningsområden inom organisk syntes.

1.1 Syfte

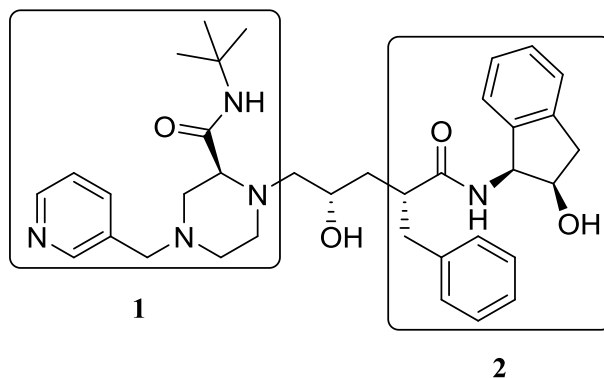
Syftet med arbetet var att undersöka olika aminerings- och alkyleringsmetoder för att skapa kol-kvävebindningar mellan glycerol och aminer samt kol-kolbindningar mellan glycerol och amider. Avsikten var att experimentellt undersöka glycerols potential som del i den framtida ersättningen av oljebaserade startmaterial inom organisk syntes.

1.2 Avgränsningar

Glycerol kan binda till många olika typer av molekyler via en kol-kväve- eller kol-kolbindning. Eftersom det inte finns möjlighet att undersöka alla kombinationer valdes Indinavir, med ett mittsegment som kan tänkas komma från glycerol, som utgångspunkt i projektet.

För att välja startmaterial för bildandet av kol-kväve- respektive kol-kolbindning tillsammans med glycerol användes segment **1** och **2** i Indinavir (*Figur 3*) som referenspunkt och målet var att finna liknande molekyler.

¹ *Hydrogen autotransfer* går även under namnet *hydrogen borrowing* och saknar ännu en etablerad svensk översättning.



Figur 3. Indinavirs två segment (**1** och **2**) är inringade. De två sidogrupperna hålls samman av en trekolsenhet som kan tänkas bildas från glycerol.

Varken **1** eller **2** fanns kommersiellt tillgängliga och därför användes istället molekyler som liknar dessa, så kallade modellmolekyler. Optimeringsförsök på reaktioner med enklare modellsubstrat utfördes i syfte att underlätta övergången till mer komplexa molekyler. Ett utbyte på minst 50% var kriteriet för att en reaktion skulle betraktas som helt framgångsrik. Optimeringsförsök i syfte att pressa reaktionen till dess maximala utbyte utfördes inte.

Vid projektplaneringen bestämdes att kol-kolbindningen endast skulle studeras i mån om tid. Projektet har huvudsakligen fokuserat på att skapa bindningen till Indinavirs vänstra segment **1**. Det primära målet låg inte i att framställa hela molekylen Indinavir utan att påvisa glycerols potential som startmaterial vid organisk syntes genom skapandet av kol-kvävebindningar.

2. Teori

2.1 Alkoholer inom organisk syntes

Att kunna skapa nya kol-kvävebindningar via aminering² samt kol-kolbindningar via alkylering³ är viktigt inom organisk syntes. Exempel på vanliga reagens för både alkylering och aminering är alkylhalider och sulfonater. Dessa ämnen är giftiga och genererar oönskat och farligt avfall. Avfallet gör dem även mindre lämpliga ur ett atomekonomiskt perspektiv. Dessa egenskaper bidrar till behovet av att utveckla nya, ofarliga och miljövänliga metoder för aminerings- och alkyleringsreaktioner^{[14] [17]}. Ett exempel på startmaterial med mycket potential för aminerings- och alkyleringsreaktioner är alkoholer, som är lättillgängliga, ofarliga och vanligt förekommande. Alkoholer är dock inte särskilt reaktiva vid en nukleofil attack till följd av att hydroxylgruppen hos en alkohol är en dålig lämnande grupp. Ofta ersätts hydroxylgruppen genom omvandling av alkoholen till en halogenid⁴ och på så sätt görs den om till en bättre lämnande grupp^[19].

² Aminering, också kallat *N*-alkylering. Definieras som en reaktion där en amingrupp infogas i en organisk molekyl. Bildandet av alla kol-kvävebindningar är inte amineringar^[14].

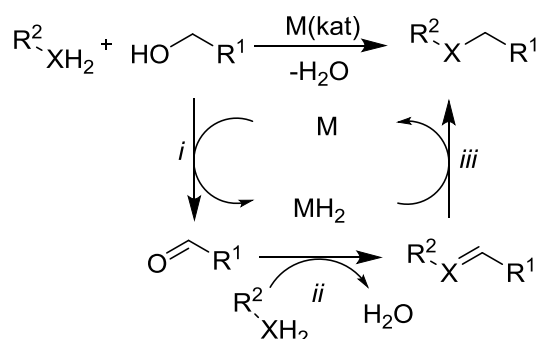
³ Definieras som en reaktion där en alkylgrupp infogas i en organisk molekyl^[16]. Bildandet av alla kol-kolbindningar är inte alkyleringar.

⁴ Halogenid är en sammansättning av en halogen med en annan atom eller molekyl^[18]. Synonymt med halid.

En reaktion som kan öppna möjligheter för alkoholer i alkylerings- och amineringsreaktioner är *hydrogen autotransfer* (HA). HA är en katalytisk metallorganisk reaktion vars enda biprodukt är vatten vid användning av många nukleofiler. HA möjliggör direkt användning av alkoholer som elektrofiler vid alkylering och aminering. Detta är en betydligt mer säker och miljövänlig alkylerings- och amineringsmetod än det hittills vanligaste tillvägagångsättet med alkylhalider som elektrofiler. Idag genomsyrar grön kemi och ett miljövänligt tankesätt såväl industrin som akademien. HA skulle passa väl in i detta tänkesätt ^[14].

2.2 Hydrogen Autotransfer (HA)

HA är en metod som kan användas för att bilda till exempel kol-kväve- och kol-kolbindningar. I reaktionen utnyttjas en metallkatalysator för att aktivera alkoholer som annars är mindre reaktiva (*Figur 4*) ^[15].

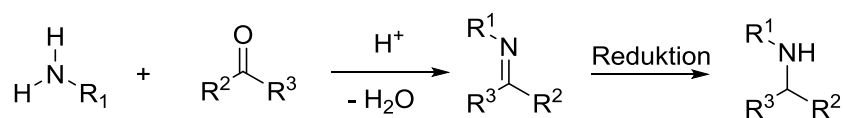


Figur 4: Förenklad reaktionsmekanism för HA där X är en kol- eller kväve-nukleofil och M är en metallkatalysator ^[15].

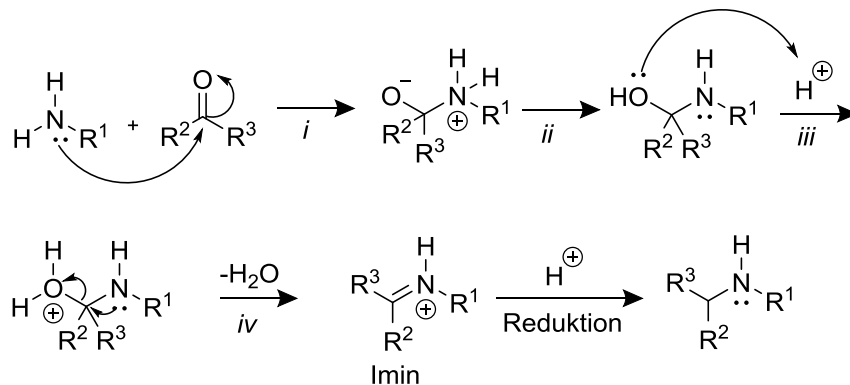
HA kan delas upp i stegen (i) - (iii) (*Figur 4*). Katalysatorn oxiderar alkoholen till en aldehyd eller keton genom att tillfälligt ta upp två väten, steg (i). Aldehyder och ketoner är betydligt bättre elektrofiler än alkoholer vilket gör att de kan reagera med nukleofiler via iminbildning eller aldolkondensations, steg (ii). I steg (iii) reduceras iminen, alternativt alkenen, av katalysatorn genom att ta upp de väten som tidigare plockats bort från den ursprungliga alkoholen, nettoreaktionen är därför redoxneutral ^[15].

2.3 Reduktiv aminering

Reduktiv aminering är en viktig metod inom organisk kemi för att skapa kol-kvävebindningar. Ett generellt reaktionsschema ses i *Figur 5* och en komplett reaktionsmekanism beskrivs i *Figur 6*.



Figur 5. Reaktionsschema för reductiv aminering av aldehyd eller keton ^[20].



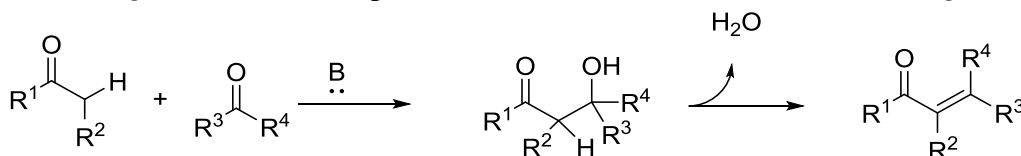
Figur 6. Reaktionsmekanism för reaktiv aminering av aldehyd eller keton ^[20].

I reaktionen reagerar en aldehyd, eller keton, med en amin genom att kvävet's fria elektronpar gör en nukleofil attack på karbonylkolet, steg (i). Det negativt laddade syret protoneras sedan, steg (ii). I nästa steg, (iii), attackerar ett av de fria elektronparen på syret en proton. I steg (iv) spjälkas vatten av genom att kvävet donerar ett elektronpar till kolet. Det bildas då en dubbelbindning mellan kol och kväve, det vill säga en imin. Iminen reduceras därefter till en amin genom att ta upp ett väte som doneras av ett reduktionsmedel i form av en hydrid. Reaktionen utförs vanligen i protiskt lösningsmedel och/eller vid pH 5 för att underlätta stegen där protonöverföring sker ^[20].

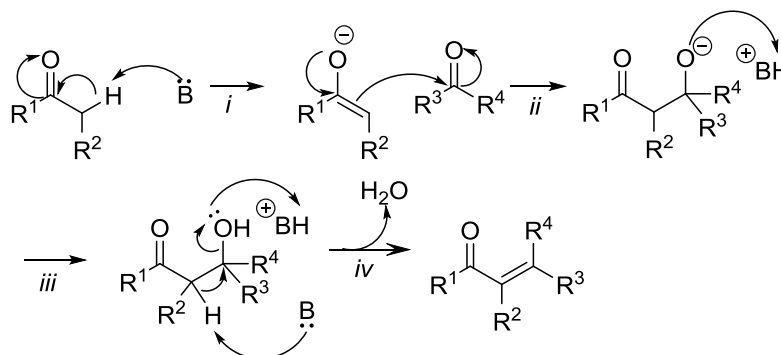
I HA kan reaktiv aminering ske vid modifierade betingelser, till exempel utan syra, men mekanismen ser likadan ut upp till reduktionssteget. Den skillnad i mekanism som finns är att vätet doneras av katalysatorn istället för av reduktionsmedlet ^[15].

2.4 Aldolkondensation

Aldolkondensation är en metod för att skapa kol-kolbindningar enligt reaktionsschemat som visas i *Figur 7*. En mer komplett reaktionsmekanism finns beskriven i *Figur 8*.



Figur 7. Reaktionsschema för baskatalyserad aldolkondensation av aldehyd eller keton ^[21].



Figur 8. Reaktionsmekanism för baskatalyserad aldolkondensation av aldehyd eller keton ^[21].

En del av aldolkondensationen är aldolreaktionen som utgör steg (i) till (iii) i aldolkondensationen. Steg (i) katalyseras antingen av en syra eller av en bas. I närvaro av en bas kommer den aktuella aldehyden eller ketonen att reagera och bilda enolatjoner som sedan kan reagera med en elektrofil karbonylgrupp, steg (ii). I steg (iii) bildas en aldehyd eller keton med en hydroxylgrupp i β -position, en så kallad aldol. Inkluderas även sista steget (iv) i *Figur 6* kallas hela reaktionen för aldolkondensation, då eliminerar β -hydroxylgruppen och det bildas en stabil konjugerad enon eller enal ^[21].

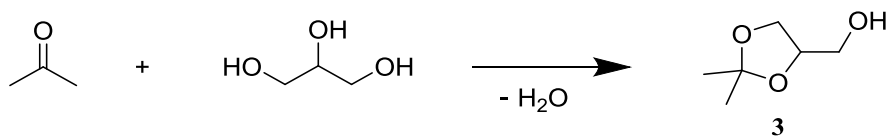
I HA oxiderar metallkatalysatorn alkoholen först till en karbonyl som är del av aldolkondensationen. När vatten avspjälkats och dubbelbindningen bildats reducerar metallkatalysatorn bindningen till en enkelbindning ^[15].

2.5 Skyddsgruppskemi

När det finns flera funktionella grupper med olika reaktivitet på en molekyl kan det uppstå selektivitetsproblem vid reaktion. Mer reaktiva grupper kan inaktiveras genom att koppla på skyddsgrupper för att utföra en reaktion på endast en funktionell grupp. Då skyddsgruppen kopplas på modifieras den funktionella gruppen och blir mer stabil. När önskad reaktion utförts kan skyddsgruppen avlägsnas och den ursprungliga funktionella gruppen återfås ^[22].

2.5.1 Skyddande av glycerol

Glycerol har tre hydroxylgrupper som i vissa reaktioner har relativt likvärdig reaktivitet. För att styra vilken hydroxylgrupp som skall reagera skyddas två av dem genom att bilda glycerolderivatet solketal. Solketal bildas genom att låta de två hydroxylgrupperna reagera med en keton, i detta fall aceton, i närvaro av syra. Produkten får då endast en reaktiv hydroxylgrupp då de andra två är skyddade som en acetal (*Figur 9*) ^[23].

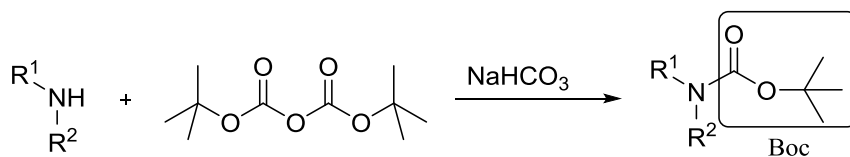


Figur 9. Reaktionsschema för bildandet av det skyddade glycerolderivatet solketal ^[23].

Att bilda acetaler är ett vanligt tillvägagångssätt för att skydda dioler, ketoner eller aldehyder. Den skyddande gruppen, acetalen, kan avlägsnas genom att utsätta solketal för surt vatten ^[22].

2.5.2 Skyddande av aminer

För att skydda aminer används ofta *tert*-butyloxykarbonyl (Boc) som skyddsgrupp. När en amin adderas till di-*tert*-butyldikarbonat i vattenlösning tillsammans med basen natriumbikarbonat resulterar det i att en Boc-grupp bildas (*Figur 10*) ^[24].



Figur 10. Skyddande av aminer med karbamatgruppen *tert*-butoxykarbonyl (Boc) ^[25].

Det finns flera fördelar med att använda en Boc-grupp vid skyddandet av aminer, bland annat hydrolyseras den ej under basiska betingelser, den visar motståndskraft gentemot nukleofiler och den är inte mottaglig för katalytisk hydrogenolys⁵. Det betyder att Boc-gruppen kräver specifika metoder för att avlägsnas^[24].

När två olika skyddsgrupper finns närvarande går det ibland att avskydda den ena utan att påverka den andra. Om detta är fallet sägs det att de två skyddsgrupperna är ortogonala. Det finns flera metoder för att avlägsna Boc-gruppen vilka ger ortogonalitet mot acetal. Exempel på metoder är stark syra i vattenfri miljö, till exempel HCl i dioxan^[27] eller tillsatts av en Lewissyra, till exempel ZnBr₂, också i vattenfri miljö^[28].

2.6 Separationsmetoder

2.6.1 Flashkromatografi

För att separera produkter, oreagerat startmaterial, katalysatorer och ligander efter att en reaktion utförts kan flashkromatografi användas. Flashkromatografi utnyttjar att ämnen har olika affinitet till den stationärfas som provet elueras⁶ genom. I detta projekt används en silikagel som stationärfas. Lösningemedel rör sig genom kolonnen vilket får provet att vandra genom silikagelen. På grund av att de olika ämnena i provet har olika affinitet till silikagelen respektive lösningemedlet kommer de att elueras genom kolonnen med olika hastigheter. Polära molekyler binder hårdare till den polära silikagelen än vad opolära molekyler gör och de elueras därför långsammare genom kolonnen. Det gör att olika molekyler kan samlas upp i separata provrör för vidare analys. För ökad styrning av processen kan lösningemedlets sammansättning varieras under separationens gång^[29]. I detta projekt användes ett automatiserat system för flashkromatografi.

2.6.2 Vätske-vätskeextraktion

Vätske-vätskeextraktion utnyttjar ämnens skilda förmåga att lösa sig i olika lösningemedel. Två lösningemedel som inte är lösliga i varandra bildar olika faser, exempelvis en organisk fas och en vattenfas. En komponent i provet löser sig i högre grad i den fas som mest liknar komponentens polaritet och på så sätt kan komponenterna separeras.

2.7 Analyismetoder

2.7.1 Kärnmagnetisk resonans-spektroskopi

Kärnmagnetisk resonans-spektroskopi (NMR⁷) är en spektroskopisk metod som används för att få information om en molekyls struktur. Proton-NMR (¹H-NMR) utnyttjas för att få reda på vilka väten som ingår i molekylen och med hjälp av kol-NMR (¹³C-NMR) kan information erhållas om kolen som utgör skelettet i molekylen.

En del atomkärnor, bland annat protonen i vätekärnan, kan ha två energinivåer när de befinner sig i ett magnetiskt fält. Energinivåerna motsvarar deras orientering i fältet,

⁵ Hydrogenolys är en reaktion där kol-bindningar klyvs genom addition av väte^[26].

⁶ Eluering definieras som en uttvättning av ett ämne bundet till en kromatografikolonn med hjälp av ett lösningemedel.

⁷ Från engelska: Nuclear magnetic resonance

riktade antingen längsmed fältet (låg energi) eller mot magnetfältet (hög energi). Om provet utsätts för radiovågor kan kärnornas spinn gå upp en energinivå förutsatt att radiovågornas frekvens motsvarar energiskillnaden mellan nivåerna. Det här fenomenet benämns som resonans ^[30].

När kärnor resonerar ändras deras orientering i magnetfältet. Efter att impulsen från radiovågorna upphör kommer kärnorna att återgå till sitt ursprungsläge och samtidigt avge en signal i form av elektromagnetisk strålning. Mätutrustning detekterar denna signal och omvandlar signalen matematiskt till ett tolkningsbart NMR-spektrum. Protoner eller kol som sitter på olika positioner i molekylen kan generera olika frekvenser eftersom de påverkas olika av närliggande atomer ^[30].

2.7.2 Masspektrometri

Masspektrometri (MS) är en analysmetod vars syfte är att undersöka molekylnmassan hos en molekyl eller hos fragment av en molekyl. Först introduceras provet till en joniseringskälla där molekyler i provet joniseras. Jonerna transporteras sedan genom en massanalysator vilken separerar jonerna beroende på förhållandet mellan deras massa och laddning (m/z). En detektor registrerar signaler för varje specifik m/z som kommer ut ur massanalysatorn och ett masspektrum kan skapas. Genom att detektera laddningen hos partiklarna kan massan tas fram via m/z kvoten. MS används vanligen med syfte att verifiera att massan för en framtagen molekyl överensstämmer med den förväntade molekylnvikten, men kan också användas för att studera fragment i en molekyl beroende på vilken MS-metod som används ^[31].

2.7.3 Infrarödspektroskopi

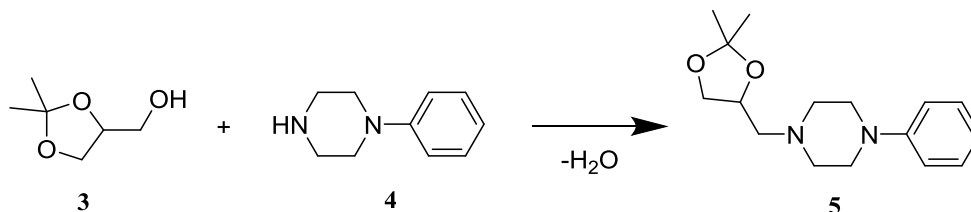
Infrarödspektroskopi (IR-spektroskopi) används för att undersöka vilka funktionella grupper som existerar i en molekyl. Vid IR-spektroskopi bestrålas provet med infraröd strålning och en detektor mäter andelen och frekvensen av absorberad strålning i provet. Vanligen används strålning med ett vågtal mellan 500 och 4000 cm^{-1} (500-4000 våglängder/cm) på grund av att vanligt förekommande bindningar i organiska molekyler absorberar i detta område. Den funktionella gruppens absorptionsvågtalet påverkas av vikten hos de två atomerna som binder till varandra samt av styrkan i bindingen mellan dessa. Mängden absorberad strålning vid de olika vågtalen visas i ett spektrum där toppar i absorption indikerar en funktionell grupp ^[32].

3. Metod

3.1 Syntes

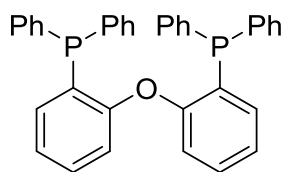
3.1.1 Generellt tillvägångssätt för aminering av solketal

Reaktionschema för aminering av solketal med fenylpiperazin visas i *Figur 11*.



Figur 11. Reaktionsschema för solketal och fenylpiperazin där en kol-kvävebindning skapas.

I reaktionen användes en ruteniumkatalysator, [RuCl₂(*p*-cymen)]₂, och som ligand användes DPEphos vars strukturformel syns i *Figur 12*.



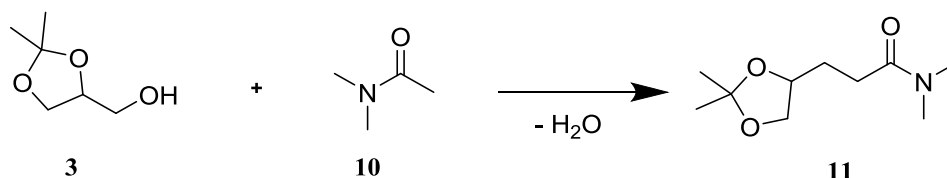
Figur 12. Strukturformel för liganden DPEphos.

Solketal (1 mmol, 132 mg), fenylpiperazin (2 mmol, 324 mg), DPEphos (0.05 mmol, 26.9 mg) och [RuCl₂(*p*-cymen)]₂ (0.03 mmol, 15.3 mg) sattes till en 5 ml-reaktionsvial tillsammans med en magnetloppa. Vialen förslöts med septumlock och sattes under argon. Toluen (2 ml) tillsattes och vialen placerades i ett 120 °C oljebad under omrörning i 18 timmar. Provet fick därefter svalna till rumstemperatur och sedan extraherades den organiska fasen med DCM (2 ml) och tvättades med vatten (1 ml) fem gånger. Den organiska fasen rotationsindunstades under vakuum och renades med automatiserad flashkromatografi. Kromatogrammet analyserades och de fraktioner som gav indikation på att innehålla produkt rotationsindunstades åter och torkades ytterligare med hjälp av en vakuumpump i 30 minuter innan ¹H-NMR-analys utfördes.

Ovanstående utförande gäller generellt för alla amineringsexperiment. Metoden och de betingelser som använts bygger på en artikel av Watson *et al.* i vilken aminering av fenylalkoholer med primära och sekundära aminer studerats ^[19].

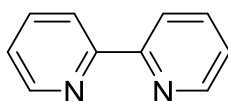
3.1.2 Generellt tillvägagångssätt för alkylering av solketal

Reaktionschema för alkylering av solketal med DMA visas i *Figur 13*.



Figur 13. Reaktionsschema för solketal och DMA där en kol-kolbindning skapas.

Som katalysator användes i reaktionen en ruteniumkatalysator, $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, och som ligand användes bpy vars strukturformel syns i *Figur 14*.



Figur 14. Strukturformel för liganden bpy.

Solketal (1 mmol, 132.0 mg), DMA (1.1 mmol, 95.8 mg), bpy (0.06 mmol, 9.4 mg), kalium-*tert*-butoxid (1.3 mmol, 145.9 mg) och $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0.03 mmol, 28.6 mg) sattes till en 5 ml-reaktionsvial tillsammans med en magnetloppa. Vialen förslöts med septumlock och sattes under argon. Toluen (2 ml) tillsattes genom septumet och vialen placerades i ett 120 °C oljebad under omrörning i 18 timmar. Efter det togs vialen ut ur oljebadet och fick svalna i rumstemperatur. Vatten (5 ml) tillsattes och den organiska fasen extraherades med DCM (10 ml) tre gånger, tvättades med NaCl i vatten (30 ml) och torkades med Na_2SO_4 . Därefter rotationsindunstades provet under vakuum och renades med automatiserad flashkromatografi. Kromatogramet analyserades och de fraktioner som gav indikation på att innehålla produkt rotationsindunstades åter och torkades ytterligare med vakuumpump i 30 minuter innan $^1\text{H-NMR}$ -analys utfördes.

Ovanstående utförande gäller generellt för alla alkyleringsexperiment. Metoden och de betingelser som använts bygger på en artikel av Kuwahara *et al.* i vilken alkylering av primära alkoholer med DMA studerats ^[33].

3.2 Separationsmetoder

För att analys av en produkt skall bli noggrann och för att kunna använda den som startmaterial i fortsatt syntes, är god upprening ett krav. Huvudsakligen användes extraktion följt av flashkromatografi för separation i detta projekt.

3.2.1 Extraktion av organisk fas

För att rena ett amineringsprov från oreagerad solketal utfördes vätske-vätske-extraktion. DCM (2 ml) och vatten (1 ml) tillsattes och provet rördes om försiktigt, vid för hastig omrörning kan DCM bilda en emulsion med vatten. Vattenfasen togs bort och nytt vatten fylldes på. Den organiska fasen tvättades med vatten ytterligare fem gånger och rotationsindunstades därefter.

För att rena ett alkyleringsprov tillsattes vatten (5 ml) och den organiska fasen extraherades med DCM (10 ml) tre gånger. Därefter tvättades fasen med NaCl i vatten

(30 ml) och torkades med Na₂SO₄. Efter det rotationsindunstades provet under vakuum och renades med automatiserad flashkromatografi.

3.2.2 Flashkromatografi

Samtliga experiment renades med flashkromatografi i ett automatiserat system (Biotage Isolera One) för att separera produkt från eventuellt kvarvarande startmaterial, lösningsmedel och reagens. Proven eluerades genom en silikakolonn, fraktionerna analyserades med UV-strålning (254 nm respektive 280 nm) och samlades upp i provrör i den ordning de eluerades genom kolonnen. För produkter från amineringsexperimenten användes en gradient av lösningsmedlen DCM och metanol som elueringsmedel, se kromatogram i *Bilaga 2*. För produkter från alkyleringen användes *n*-heptan, etylacetat, DCM och metanol som elueringsmedel, se kromatogram i *Bilaga 2*.

3.3 Utförande av analyser

3.3.1 Kärnmagnetisk resonans-spektroskopi

Produkten löstes upp, som regel i kloroform (CDCl₃), och fördes över till ett NMR-rör. ¹H-NMR utfördes på alla fraktioner vars UV-spektrum från kromatografen indikerade att fraktionen innehöll produkt. ¹³C-NMR utfördes på produkter där analys med ¹H-NMR och MS ej var tillräcklig. Proven kunde återanvändas efter NMR-analys genom att CDCl₃ avlägsnades via rotationsindunstning.

3.3.2 Infrarödspektroskopi

En IR-analys utfördes på amineringsprodukterna som gav högst utbyte. Provet (3 mg) blandades med KBr (297 mg) och blandningen mortlades till ett homogent pulver som sedan pressades till en tablett under 8 tons tryck. Därefter placerades tablett i en spektrometer (Perkin Elmer Spectrum One) som bestrålade provet med infrarött ljus.

3.3.3 Masspektrometri

Masspektrometri har utförts på produkter som varit svåra att bestämma strukturen på med enbart ¹H-NMR-analys. För att göra en analys med masspektrometri överfördes prov (1 mg) till en mikrovial och acetonitril (0.5 ml) samt H₂O (0.5 ml) tillsattes. LCMS-instrumentet som användes var av modellen: API SCIEX 150 EX Perkin Elmer ESI-MS (30 eV) kopplad till en Perkin Elmer gradient pump system med en C8 kolonn (Gemini). Mobilfasen som användes var acetonitril med 1% myrsyra i MQ-vatten med en gradient av 5 till 95% acetonitril över fyra minuter.

3.4 Optimering

En optimering av reaktionen med fenylpiperazin utfördes för att höja utbytet innan de mer komplexa molekylerna undersöktes, detta för att ta fram en bättre metod som gör övergången till dessa molekyler smidigare. De parametrar som ändrades vid optimeringsförsöken var temperatur, molförhållanden mellan amin och alkohol samt andel biprodukt vatten i provet. Vatten i provet avlägsnades med hjälp av molekylsikt.

3.5 Avlägsning av *tert*-butyloxykarbonyl (Boc)

För att avlägsna Boc-gruppen kylde provet på isbad till 0 °C och HCl i dioxan tillsattes (2 mmol HCl/1 mmol prov). Isbadet togs bort och provet fick stå under omrörning vid rumstemperatur under 1 timme innan det koncentrerades via rotationsindunstning. För att

neutralisera provet och därmed få aminen i dess fria form tillsattes polymerbunden karbonat, Na₂CO₃. Provet löstes upp i DCM (5 ml) och därefter tillsattes karbonaten (3 mmol/1 mmol prov). Provet fick sedan stå under omrörning över natten. Nästa dag filterades och koncentrerades provet inför analys.

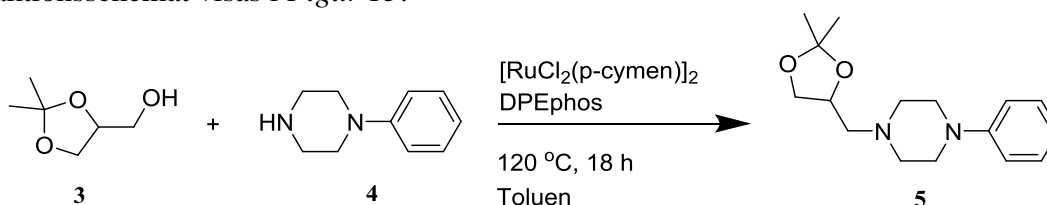
Ytterligare metoder som undersökts för att avlägsna Boc-gruppen var Lewissyrans ZnBr₂ i vattenfri miljö, tiofenol med TMS-Cl samt TFA.

4 Resultat

4.1 Aminering av solketal

4.1.1 Aminering med fenylpiperazin

I de första experimenten utfördes aminering med solketal (**3**) och fenylpiperazin (**4**), reaktionsschemat visas i *Figur 15*.



Figur 15. Reaktionsschema för aminering av solketal (**3**) med fenylpiperazin (**4**).

För att utvärdera vilka betingelser som var lämpligast att utgå ifrån utfördes ett flertal experiment med fenylpiperazin (*Tabell 1*).

Tabell 1. Amineringsexperiment med solketal (**3**) och fenylpiperazin (**4**)

Exp. nr	Molförhållande Solketal:Amin 4	Molförhållande Solketal:Katalysator	Molförhållande Solketal:Ligand	Utbyte [%]	Lösningsmedel	Värme-källa
1	1:2	1:0.025	1:0.05	0	Inget	Oljebad
2	1:2	1:0.025	1:0.05	0	Toluen	Mikrovågsreaktor
3	1:1.2	1:0.025	1:0.05	0	Toluen	Oljebad
4	1:1.2	1:0.025	1:0.05	0	Toluen	Mikrovågsreaktor
5	1:2	1:0.025	1:0.05	78	Toluen	Oljebad

I experiment 1 (*Tabell 1*) värmdes reaktionen utan lösningsmedel i oljebad, reaktionen gav ingen produkt. I experiment 2 och 4 (*Tabell 1*) värmdes proven i mikrovågsreaktor och ingen produkt erhöles. I experiment 3 och 5 (*Tabell 1*) värmdes proven i oljebad och toluen användes som lösningsmedel. Endast experiment 5 resulterade i en framgångsrik reaktion och ett utbyte på 78% erhöles, för ¹H-NMR-spektrum (*Spektrum 3*) se *Bilaga 2*.

Optimeringsförsök av experiment 5 utfördes där reaktionsparametrar såsom temperatur (experiment 9) och molförhållande (experiment 6) ändrades. I ett par experiment användes även molekylsikt för att ta bort biprodukten vatten (experiment 7 och 8, *Tabell 2*).

Tabell 2. Optimeringsförsök.

Exp. nr	Molförhållande Solketal:Amin 4	Molförhållande Solketal:Katalysator	Molförhållande Solketal:Ligand	Utbyte [%]
6	1:3	1:0.025	1:0.05	0
7 ¹	1:3	1:0.025	1:0.05	58
8 ¹	1:2	1:0.025	1:0.05	42
9 ²	1:2	1:0.025	1:0.05	80
10	1:2	1:0.025	1:0.05	83

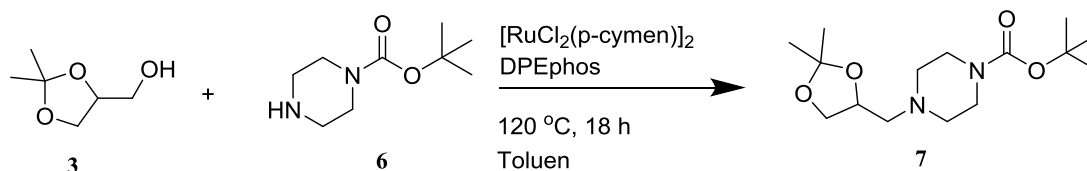
¹ Molekylsikt 3Å.² Värmdes vid 130°C. Xylen användes som lösningsmedel.

I experiment 6 undersöktes ett större molförhållande mellan **3** och **4**, ingen reaktion skedde i detta försök. Det gjordes en ökning av temperaturen i experiment 9 från 120 °C till 130 °C. Det resulterade i ett utbyte på 80% vilket är något högre än utbytet för experiment 5 (*Tabell 1*). I både experiment 7 och 8 (*Tabell 2*) användes molekylsikt med porstorlek 3Å, i experiment 7 användes molförhållandet 1:3 och i experiment 8 förhållandet 1:2. Utbytet blev 58% för experiment 7 och 42% för experiment 8.

För att framställa en renare produkt utfördes extraktion av produkten i experiment 10 innan den kromatograferades. Notera att utbytet för experiment 10 blev 83%, vilket är det högsta erhållna utbytet för aminering (*Tabell 2*). Det går även att se i ¹H-NMR-spektrumet (*Spektrum 6, Bilaga 2*) att andelen solketal minskat i provet. En IR-analys utfördes på provet för att bestämma de funktionella grupperna hos produkten, ingen ytterligare information kunde erhållas ur IR-spektrum (*Spektrum 1, Bilaga 2*).

4.1.2 Aminering med 1-Boc-piperazin

Efter optimeringsförsök av aminering med **4** utfördes experiment med 1-Boc-piperazin (**6**) och solketal (**3**), reaktionsschemat visas i *Figur 16*.

**Figur 16.** Reaktionsschema för aminering av solketal (**3**) med 1-Boc-piperazin (**6**).

Aminering av **3** med **6** (experiment 11) utfördes med samma molförhållande och mängd katalysator som i experiment 10 (*Tabell 2*), detta gav ett utbyte på 39%. För ¹H-NMR spektrum (*Spektrum 7*) se *Bilaga 2*. En IR-analys utfördes på produkten från experiment 11 för att bestämma de funktionella grupperna, dock kunde ingen ytterligare information erhållas ur spektrumet (*Spektrum 2*). I experiment 12 gjordes en ökning av halten ligand samt att DPEphos byttes ut mot liganden bpy (*Tabell 3*). I detta experiment erhöles ingen produkt.

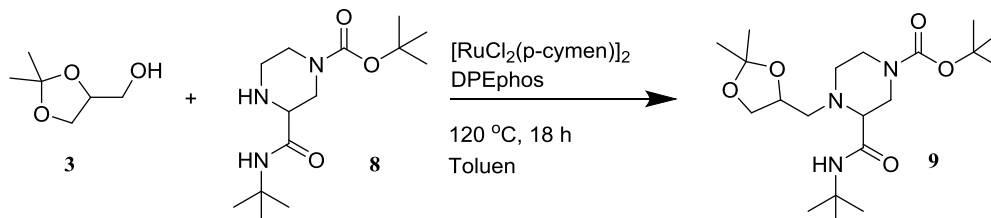
Tabell 3. Amineringsexperiment med solketal (**3**) och 1-Boc-piperazin (**6**).

Exp. nr	Molförhållande Solketal:Amin 6	Molförhållande Solketal:Katalysator	Molförhållande Solketal:Ligand	Utbyte [%]
11	1:2	1:0.03	1:0.05	39
12 ⁶	1:2	1:0.03	1:0.18	0

⁶ bpy användes som ligand istället för DPEphos.

4.1.3 Aminering med *tert*-butyl-(*S*)-3-(*tert*-butylkarbamyl)piperazin-1-karboxylat

Då en bindning mellan **3** och **6** erhållits gick projektet vidare med att undersöka reaktioner mellan **3** och en strukturellt mer komplex amin, *tert*-butyl-(*S*)-3-(*tert*-butylkarbamyl)-piperazin-1-karboxylat (**8**), reaktionsschema visas i *Figur 17*.



Figur 17. Reaktionsschema för aminering av solketal (**3**) med *tert*-butyl-(*S*)-3-(*tert*-butylkarbamyl)-piperazin-1-karboxylat (**8**).

Aminering av **3** med **8** utfördes med liknande betingelser som i experiment 10 (*Tabell 2*). I experiment 13 och 14 (*Tabell 4*) användes förhållande 1:2 med avseende på **3** och **8**, ligandhalten var högre än i experiment 10. $^1\text{H-NMR}$ på experiment 13 gav inte tillräcklig information om produkten så en MS kördes, denna visade att ingen produkt bildats. Experiment 14 var en upprepning av experiment 13 och genererade inte heller någon önskad produkt (*Tabell 4*).

Tabell 4. Amineringsexperiment med solketal (**3**) och *tert*-butyl-(*S*)-3-(*tert*-butylkarbamyl)-piperazin-1-karboxylat (**8**).

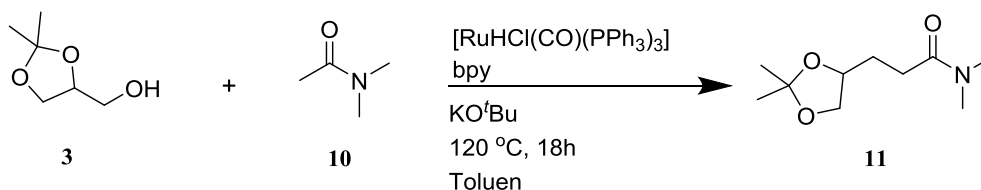
Exp. nr	Molförhållande Solketal:Amin 8	Molförhållande Solketal:Katalysator	Molförhållande Solketal:Ligand	Utbyte [%]
13	1:2	1:0.035	1:0.1	0
14	1:2	1:0.03	1:0.11	0

4.2 Alkylering

Parallellt med amineringsexperimenten genomfördes alkyleringsexperiment med solketal (**3**), 4-metoxybensyl-alkohol (**12**) och isopentanol (**14**). Samtliga alkoholer fick reagera med dimetylacetamid (DMA, **10**) i försök att bilda en kol-kolbindning.

4.2.1 Alkylering av solketal med DMA

I de första alkyleringsexperimenten utfördes alkylering med **3** och **10**, reaktionsschemat visas i *Figur 18*.



Figur 18. Reaktionsschema för alkylering av solketal (**3**) med DMA (**10**).

I experiment 15 tillsattes 12 mol% ligand, 3.2 mol% katalysator och DMA i överskott vilket går att avläsa i *Tabell 5*. Även i experiment 17 användes ett överskott av DMA men med lägre halter av katalysator och ligand. I experiment 16 och 18 användes toluen

istället för DMA som lösningsmedel och molförhållandet ändrades. Inget av dessa experiment gav någon produkt (*Tabell 5*).

Tabell 5. Alkyleringsexperiment med solketal (**3**) och DMA (**10**).

Exp. nr	Molförhållande Solketal:DMA	Molförhållande Solketal:Katalysator	Molförhållande Solketal:Ligand	Molförhållande Solketal:Bas	Utbyte [%]
15	- ¹	1:0.032	1:0.12	1:1.35	0
16 ³	1:1.1	1:0.03	1:0.06	1:1.3	0
17 ²	- ¹	1:0.03	1:0.06	1:1.3	0
18 ³	1:1.1	1:0.03	1:0.06	1:1.2	0

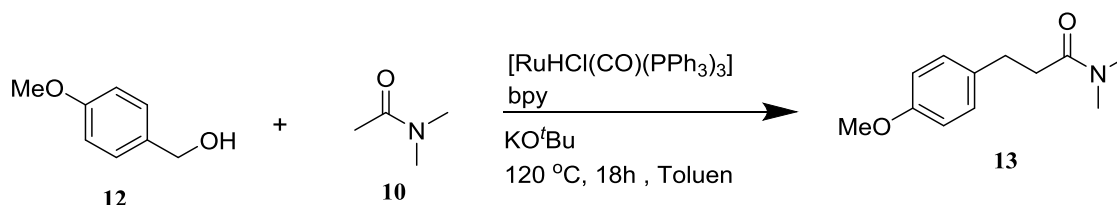
¹ Överskott av DMA som lösningsmedel.

² Ytterligare DMA (0.4 ml) tillsatt efter 2 timmar värmning.

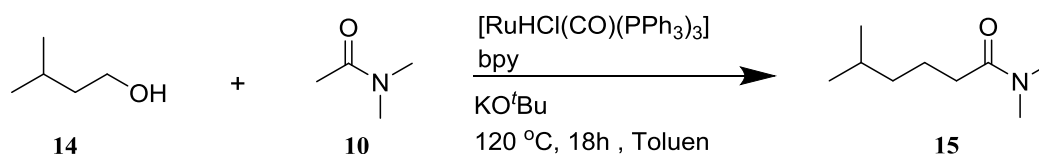
³ Toluén (2ml) som lösningsmedel.

4.2.2 Alkylering av 4-metoxybensylalkohol samt isopentanol med DMA

Då inget utbyte för alkylering av **3** med **10** erhöles utfördes försök att alkylera andra alkoholer: 4-metoxybensylalkohol (**12**) och isopentanol (**14**). Reaktionsschema för reaktionerna visas i *Figur 19* respektive *Figur 20*.



Figur 19. Reaktionsschema för alkylering av 4-metoxybensylalkohol (**12**) med DMA (**10**).



Figur 20. Reaktionsschema för alkylering av isopentanol (**14**) med DMA (**10**).

I experiment 19 (*Tabell 6*) utfördes alkylering av **12** med **10**. Samma metod som experiment 16 (*Tabell 5*) användes och ett utbyte på 22% erhöles (*Tabell 6*). Ett försök till alkylering av **14**, som är mer lik solketal, med **10** utfördes i experiment 20 men reaktionen gav ingen produkt.

Tabell 6. Alkyleringsexperiment med DMA (**10**) och 4-metoxybensylalkohol (**12**) samt isopentanol (**14**)

Exp. nr	Reagens	Molförhållande Alkohol:DMA	Molförhållande Alkohol:Kat.	Molförhållande Solketal:Ligand	Molförhållande Solketal:Bas	Utbyte [%]
19 ¹	12+10	1:1.1	1:0.03	1:0.06	1:1.33	22%
20 ¹	14+10	1:1.1	1:0.03	1:0.06	1:1.33	0 ¹

¹ Toluén (2 ml) som lösningsmedel.

4.3 Avskyddning

Fem experiment (21- 25) genomfördes för att avlägsna skyddsgrupperna Boc (*Tabell 7*). I experiment 25 utfördes avskyddning av produkt **11** med HCl i dioxan. ¹H-NMR-

spektrumet (*Spektrum 9, Bilaga 2*) var svårt att analysera och en MS och ^{13}C -NMR (*Spektrum 10, Bilaga 2*) utfördes på provet. Analysen gav otydliga resultat, dock tyder den på att både Boc-gruppen och acetalen har avlägsnats. Experiment 21, 22 och 23, avlägsnade varken Boc eller acetal (*Tabell 7*). I experiment 26 utfördes en avskyddning av solketal med samma metod som i experiment 25, där ^1H -NMR-spektrumet (*Spektrum 11, Bilaga 2*) för detta experiment visar att solketal har avskyddats.

Tabell 7. Avskyddningsexperiment utförda i syftet att undersöka vilka grupper som avskyddas under olika betingelser.

Exp. nr	Reagens	Avskyddningsmedel	Avlägsnar acetal	Avlägsnar Boc
21	3 + 6	ZnBr ₂	Nej	Nej
22	3 + 6	tiofenol + TMS-Cl	Nej	Nej
23	3 + 6	TFA	Nej	Nej
24	6	HCl i dioxan	- ¹	Ja
25	Produkt från exp.11 (7)	HCl i dioxan	Ja	Ja
26	3	HCl i dioxan	Ja	- ²

¹ Utfördes med ren 1-Boc-piperazin.

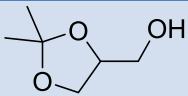
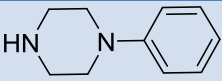
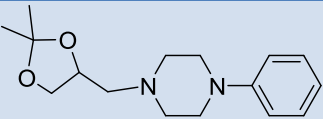
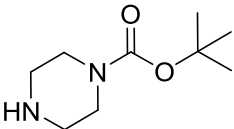
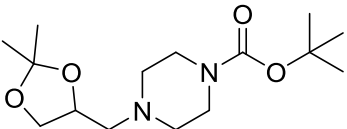
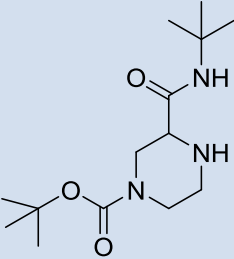
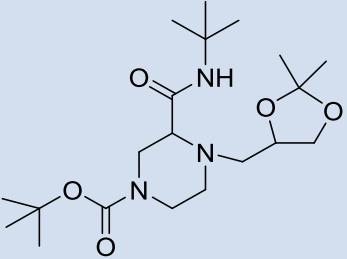
² Utfördes med ren solketal.

4.4 Sammanfattning av resultaten

4.4.1 Aminering

Kol-kvävebindning mellan **3** och två av tre modellmolekyler, **4** och **6**, har skapats. I *Tabell 8* visas strukturformler för startmaterial och produkt samt det högsta utbytet för respektive reaktion. Reaktionsbetingelser för respektive reaktion går att avläsa i *Tabell 2*, *Tabell 3* samt *Tabell 4*.

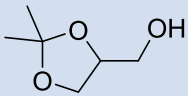
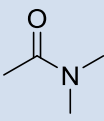
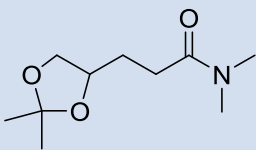
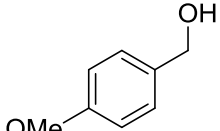
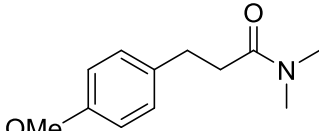
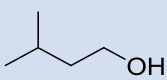
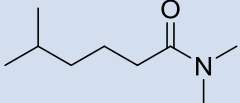
Tabell 8. Strukturformler för startmaterial samt produkter för amineringsexperiment på solketal. Utbytet är det högst uppmätta för alla försök.

Alkohol	Amin	Produkt	Utbyte
 3	 4	 5	83%
3	 6	 7	39%
3	 8	 9	0%

4.4.2 Alkylering

Kol-kolbindning mellan **10** och **12** har skapats. I *Tabell 9* visas strukturformler för startmaterial och produkt samt det högsta utbytet för respektive reaktion. Reaktionsbetingelser för respektive reaktion går att avläsa i *Tabell 5* och *Tabell 6*.

Tabell 9. Strukturformler för startmaterial samt produkter för alkyleringsexperiment. Utbytet är det högst uppmätta för alla försök.

Alkohol	Amid	Produkt	Utbyte
 3	 10	 11	0%
 12	10	 13	22%
 14	10	 15	0%

5. Diskussion

Flera aminerings- och alkyleringsförsök har genomförts med varierande framgång. Amineringsförsök gjordes med solketal och tre olika aminer: fenylpiperazin, 1-Boc-piperazin och amin **8**. Alkyleringsförsök utfördes med DMA och tre alkoholer: solketal, 4-metoxibensylalkohol och isopentanol. Utöver detta undersöktes olika metoder för avskyddning av Boc. Överlag anses projektet framgångsrikt.

5.1 Aminering

Flera metoder testades (experiment 1-5, *Tabell 1*) för att aminera solketal (**3**) med fenylpiperazin (**4**). Endast experiment 5 gav produkt, utbytet var över 50% och reaktionen ansågs därför som framgångsrik enligt fastställda kriterier. Watson *et al.* har studerat system liknande projektets och visat att reaktionstiden kan sänkas till 1-3 timmar vid värmning i mikrovågsugn istället för 24 timmar i oljebad^[19]. I ett försök att tillämpa Watsons metod på reaktioner med solketal utfördes experiment 2 och 4 med uppvärmning i mikrovågsreaktor (*Tabell 1*), inget av dessa försök gav produkt. Om försöken fungerat hade miljöprestandan kunnat förbättras genom en mer effektiv energiöverföring och därmed kortare reaktionstid. En fortsatt studie med mikrovågsreaktor vore önskvärt, men värmning i oljebad som genererade framgångsrika reaktioner prioriterades.

Innan arbetet gick vidare ansågs det viktigt att erhålla höga utbyten för att öka sannolikheten att framtida reaktioner med mer komplexa aminer lyckas. Eftersom att produkt erhållits i experiment 5 (*Tabell 1*) var det därför av intresse att undersöka vilka faktorer som påverkade utbytet. Därför ändrades en parameter i taget i nästkommande försök (*Tabell 2*). Ändringar som utfördes var ökad temperatur (experiment 9), avlägsnande av biprodukten vatten (experiment 7 och 8) och ökning av molförhållande (experiment 6 och 7). Sådana ändringar brukar vanligtvis öka utbytet för reversibla reaktioner genom att förskjuta jämvikten mot produkt men de gav endast liknande eller lägre utbyte (*Tabell 2*)^[34]. En orsak till att optimeringen inte gav högre utbyte kan vara att reaktionerna beror mer av andra faktorer än de som ändrades i försöken. Exempel på en sådan faktor skulle kunna vara ligand, katalysator eller upprening.

Efter att den första amineringen med fenylpiperazin lyckats och optimeringsförsök utförts fortsatte projektet med en mer komplex amin, 1-Boc-piperazin (amin **6**). Försök att aminera solketal med detta substrat resulterade i en kol-kvävebindning men utbytet var endast 39% (experiment 11, *Tabell 3*). För att reaktionen skulle anses som framgångsrik behövdes ett utbyte på minst 50% erhållas. Ett högre utbyte hade även varit önskvärt för att i framtiden öka chanserna till att framgångsrikt kunna genomföra reaktioner med strukturellt mer komplexa aminer. På grund av projektets tidsbegränsning fanns dock inte utrymme för vidare optimering.

För att komma närmare modellmolekyl **1** (*Figur 3*) utfördes försök att avlägsna Boc-gruppen från produkt (**7**) i experiment 11 (*Tabell 3*) och samtidigt lämna acetalgruppen intakt. Av de metoder som testades för att avskydda Boc-gruppen var det endast HCl i dioxan, experiment 24-25, som lyckades (*Tabell 7*). I avskyddningsexperiment 25

pekade resultatet dock på att även acetalen avlägsnats (*Spektrum 9, Bilaga 2*). Varken toppar från acetalen, Boc-gruppen eller glycerolskelettet finns med i $^1\text{H-NMR}$ -spektrum, men däremot finns toppar som indikerar på närvaro av piperazin och hydroxylgrupper som kan härstamma från glycerol. En anledning till att glycerols väten inte syns i spektrumet kan vara att de överlappar med vätena från piperazin, det skulle då innebära att acetalen avlägsnats tillsammans med Boc-gruppen.

För att verifiera att acetalen avskyddats, som $^1\text{H-NMR}$ -spektrumet (*Spektrum 9, Bilaga 2*) indikerar, utfördes experiment 26 där solketal utsattes för samma betingelser som i experiment 25. Analys av $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (*Spektrum 11, Bilaga 2*) för produkten från experiment 26 styrker att acetalen avlägsnats. Då det i flesta fall krävs tillsatts av vatten för att avlägsna en acetal är det stor sannolikhet att det funnits vatten närvarande vid reaktionen, förmodligen genom fukt i luften eller i reaktionskärlet ^[35]. Ett alternativ för att komma runt problemet med fukten i luften vid användning av metoden med HCl i dioxan skulle kunna vara att återskydda diolen. Ett annat alternativ är att söka i litteraturen efter en annan procedur där en Boc-grupp uppvisar ortogonalitet mot acetalen. Ytterligare ett tillvägagångssätt är att skydda aminen med en annan skyddsgrupp än Boc, till exempel 3,5-bis-(trifluorometyl)-benzyloxykarbonyl som inte reagerar i närvaro av syra eller hydrogenolys och uppvisar ortogonalitet mot ett flertal olika skyddsgrupper. Den går att avlägsna med hjälp av en bas ^[38].

Parallellt med experimenten för att avskydda Boc-gruppen utfördes experiment 13 och 14 (*Tabell 4*) med liknande betingelser som experiment 12 (*Tabell 3*). I dessa experiment utfördes en aminering med **8**, en amin som är mer lik segment **1** i Indinavir än de aminer som studerats tidigare i projektet. Varken amineringsförsök 13 eller 14 (*Tabell 4*) gav någon önskad produkt. Att experimenten inte gav någon önskad produkt är svårt att förklara eftersom aminerna **6** och **8** är relativt lika varandra och en aminering med **6** hade gett lyckat utfall i experiment 11 (*Tabell 3*).

En förklaring till att **8** inte fungerade som substrat kan vara närvaron av det extra kvävet i molekyl. Kväve har en förmåga att koordinera in till metallkatalysatorer, ett fenomen som ligander ofta utnyttjar ^[39]. Om det extra kvävet gör att **8** binder in hårdare till katalysatorn än vad **6** gör kan det påverka reaktionen negativt. Ett sätt att komma förbi problemet kan vara att hitta en katalysator som **8** har lägre affinitet för.

En ytterligare förklaring till att **8** inte fungerade som substrat kan vara att den **8** inte binder in till katalysatorn. Detta kan bero på att den extra sidogruppen på piperazinringen ger upphov till steriska hinder. Alternativt skulle de två kvävena i **8** (utöver det som skall kopplas) som båda är amidkväven vara delvis delokaliserade via resonansformer så att deras fria elektronpar inte är lika tillgänglig som en amins för att koordinera till katalysatorn. Eftersom mekanismen för reaktionen inte är helt känd är det svårt att avgöra om problemet ligger i att aminen binder för hårt eller för lite till katalysatorn.

Den förklaring som är mest trolig är att de steriska hinder som uppkommer med en mer komplex molekyl hindrar koordinering till katalysator. Detta eftersom reaktionen med amin **6** gav önskad produkt.

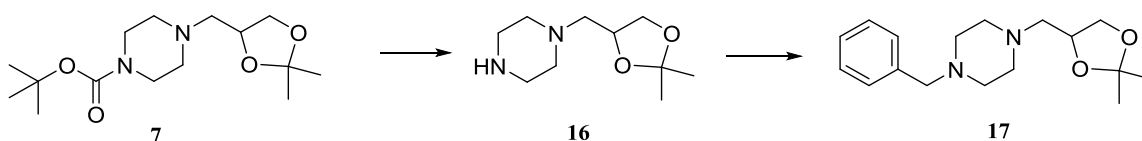
5.2 Alkylering

Flera försök att skapa kol-kolbindningar utfördes, de första mellan solketal och DMA under varierande betingelser (experiment 15-18, *Tabell 5*). Ingen produkt erhöles i reaktionerna.

För att undersöka om det fanns brister i tillvägagångssättet byttes solketal ut mot en mer reaktiv alkohol, 4-metoxybensylalkohol (**12**) (experiment 19, *Tabell 6*). Kuwaha *et. al* har rapporterat framgångsrika resultat (70% utbyte) för reaktionen mellan alkohol **12** och DMA via HA^[33], därför testade denna alkohol i projektet. Experiment 19 genererade önskad produkt (22%) men eftersom solketal är en alifatisk alkohol, till skillnad från den bensyliska alkoholen **12**, utfördes ytterligare en reaktion för att se om en annan alifatisk alkohol genererar produkt med DMA. Isopentanol var den alkohol som valdes men ingen kol-kolbindning erhöles i detta experiment. Att reproducera resultat liknande de som rapporterats i litteraturen var för tidskrävande för projektet och till följd av rådande tidsbegränsningar beslutades det att inte fortsätta med denna del av projektet. Om det hade funnits mer tid hade reaktioner med isopentanol undersökts noggrannare, dessutom hade en litteraturstudie genomförts med fokus på alifatiska alkoholer som använts i HA.

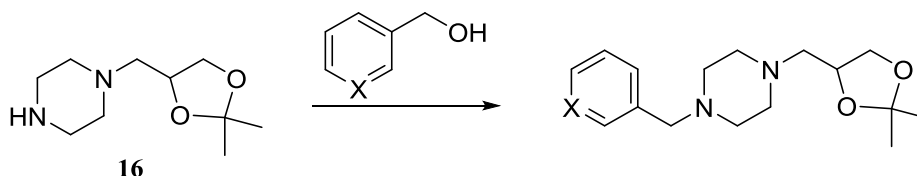
5.3 Framtid

För att komma närmare modellmolekylen Indinavir skulle projektet fortsatt med produkt **7**, önskade reaktioner ses i *Figur 21*. Detta för att ytterligare påvisa glycerols potential inom organisk syntes.



Figur 21. Reaktionsschema för önskade framtida reaktioner med produkt **7**.

Eftersom metoden, HCl i dioxan, för att avskydda **7** avlägsnade både Boc- och acetalgruppen behöver ytterligare arbete med avskyddning av denna utföras. **7** skulle därefter alkylerats med bensylalkohol för att efterlikna segment **1** (*Figur 3*). Egentligen hade 3-pyridinmetanol (*Figur 22*) varit önskvärt att använda som alkohol eftersom segment **1** har ett kväve i bensenringen. Eftersom 3-pyridinmetanol inte är kommersiellt tillgänglig valdes bensylalkohol istället. Om acetalgruppen hade varit intakt vid avskyddning skulle detta steg utförts direkt på den avskyddade **7**.

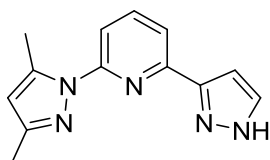


Figur 22. Produkt **7** efter avskyddning till vänster. X=C för bensylalkohol, X=N för 3-pyridinmetanol.

Förutom att fortsätta med **7** hade även arbetet med att skapa kol-kvävebindningar mellan amin **8** och solketal fortsatt för att bilda produkt **9**. Kunskap som insamlats vid

avskyddning av **7** är användbar för försök att avskydda **9** som också innehåller en Boc-grupp.

Fortsättningsvis är det även viktigt att finna en procedur för bildandet av kol-kolbindningar mellan alifatiska alkoholer och DMA. Till exempel hade en pyrazolyl-pyridyl-pyrazol-ligand som Kuwahara *et al.* använt tillsammans med samma katalysator som innan kunnat testas, strukturformeln för denna ligand kan ses i *Figur 23* ^[33]. Denna ligand finns ej kommersiellt tillgänglig och behövs syntetiseras.



Figur 23. Liganden pyrazolyl-pyridyl-pyrazol.

6. Slutsats

Utifrån de aminerings- och alkyleringsexperiment som utförts kan syftet betraktas som uppnått då de skapade kol-kvävebindningar påvisar glycerols potential inom organisk syntes. Framgångsrika reaktioner mellan solketal och aminer så som 1-Boc-piperazin samt fenylpiperazin har utförts. Experimenten som genomfördes gav utbyten på upp till 83%, vilket indikerar på en bra metod och god potential för vidare optimering.

En reaktion har utförts där en kol-kolbindning bildats (22% utbyte), dock inte med solketal utan en enklare alkohol användes som modellsubstrat. Skapandet av kol-kolbindningarna kräver en mer utförlig metodutveckling och ytterligare försök innan det är möjligt att använda solketal som reagens.

HA har kunnat användas till att skapa både kol-kväve- och kol-kolbindningar. För kol-kvävebindningarna har katalysatorn och liganden fungerat bra för de mindre komplexa molekylerna, men för *tert*-butyl-(*S*)-3-(*tert*-butylkarbamyl)-piperazin-1-karboxylat har inga utbyten erhållits. I de experiment där ingen reaktion skett skulle katalysator- och ligandbyte kunna leda till en framgångsrik reaktion.

7. Källförteckning

- [1]: M. M. Gui, K. T. Lee och S. Bhatia, "Feasibility of edible oil vs. non-edible oil vs. waste edible oil as biodiesel feedstock," *Energy*, vol. 33, s. 1646-1653, 2008.
- [2]: F. Yang, "Value-added uses for crude glycerol - a byproduct of biodiesel production," *Biotechnology for Biofuels*, vol. 5, 2012.
- [3]: S. A. Steinmetz, et al, "Crude glycerol combustion: Particulate, acrolein, and other volatile organic emissions," *Proceedings of the Combustion Institute*, vol. 34, s. 2749 - 2757, 2013
- [4]: C. A.G. Quispe, C. J.R. Coronado och J. A. Carvalho Jr, "Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion," *ScienceDirect*, vol 27, s. 475-493, 2013
- [5]: G. Vicente, M. Martínez och J. Aracil, "Integrated biodiesel production: a comparison of different homogeneous catalysts systems," *Bioresource Technology*, vol. 92, s. 297-305, 2004.
- [6]: M. Nanda, et al, "Purification of Crude Glycerol using Acidification: Effects of Acid types and Product Characterization," *Austin Journal of Chemical Engineering*, vol. 1, s. 1-7, 2014.
- [7]: M. Pagliaro, "Chapter 1 Glycerol: Properties and Production," in *Future of Glycerol: New Usages for a Versatile Raw Material*, The Royal Society of Chemistry, s. 1-17, 2008.
- [8]: Y. Gu och F. Jerome, "Glycerol as a sustainable solvent for green chemistry," *Green Chemistry*, vol. 12, s. 1127-1138, 2010.
- [9]: J. C. Serrano-Ruiz, R. Luque och A. Sepúlveda-Escribano, "Transformations of biomass-derived platform molecules: from high added-value chemicals to fuels via aqueous-phase processing," *Royal Society of Chemistry*, vol. 40, s. 5266-5281, 2011.
- [10]: D. T. Johnson och K. A. Taconi, "The glycerin glut: Options for the value-added conversion of crude glycerol resulting from biodiesel production," *Environmental Progress*, s. 338-348, 2007.
- [11]: G. L. Plosker och S. Noble, "Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection," *Drugs*, vol. 58, s. 1165-203, 1999.
- [12]: R. W. Wallace, "New HIV protease inhibitors," *Drug Discovery Today*, vol. 2, s. 83-84, 1997.
- [13]: M. Rouquayrol, et al, "Synthesis and anti-HIV activity of glucose-containing prodrugs derived from saquinavir, indinavir and nelfinavir," *Carbohydrate Research*, vol. 336, s. 161-180, 2001.
- [14]: Q. Yang, Q. Wang och Z. Yu, "Substitution of alcohols by N-nucleophiles via transition metal-catalyzed dehydrogenation," *Chemical Society Reviews*, vol. 44, s. 2305-2329, 2015.
- [15]: T. D. Nixon, M. K. Whittlesey och J. M. J. Williams, "Transition metal catalysed reactions of alcohols using borrowing hydrogen methodology," *Dalton Transactions*, s. 753-762, 2009.
- [16]: J. Daintith, "Alkylation" i *A Dictionary of Chemistry*, 6th ed. New York, USA: Oxford University Press, 2008.
- [17]: G. Lamoureux och C. Agüero, "A comparison of several modern alkylating agents," *Arkivoc journal*, nr. 1, s. 251-264, 2009.
- [18]: J. Daintith, "Halide" i *A Dictionary of Chemistry*, 6th ed. New York, USA: Oxford University Press, 2008.

- [19]: A. Watson och J. Williams, "The Give and Take of Alcohol Activation," *Science*, vol. 329, s. 635-636, 2010.
- [20]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Amines from imines: reductive amination" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 11, s. 234-235, 2012.
- [21]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Reactions of enolates with carbonyl compounds: the aldol and Claisen reactions" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 26, s. 615-617, 2012.
- [22]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Competing reactivity: choosing which group reacts" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 23, s. 546-548, 2012.
- [23]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Selectivity in oxidation reactions" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 26, s. 544-549, 2012.
- [24]: M. Raju, et al, "Efficient solventless technique for Boc-protection of hydrazines and amines," *Arkivoc*, nr. 6, s. 291-297, 2009.
- [25]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "The Boc protecting group - gastrin and aspartame" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 23, s. 557-559, 2012.
- [26]: R. Connor och H. Adkins, "Hydrogenolysis of Oxygenated Organic Compounds," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 54, s. 4678-4690, 1932.
- [27]: G. Han, M. Tamaki och V. J. Hruby, "Fast, efficient and selective deprotection of the *tert*-butoxycarbonyl (Boc) group using HCl/dioxane (4M)," *The Journal of Peptide Research*, vol. 58, s. 338-341, 2001.
- [28]: R. Kaul, et al, "Selective *tert*-Butyl Ester Deprotection in the Presence of Acid Labile Protecting Group with Use of ZnBr₂," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 69, s. 6131-6133, 2004.
- [29]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Resolutions can be carried out by chromatography on chiral materials" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 14, s. 326-327, 2012.
- [30]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Nuclear magnetic resonance" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 3, s. 52-56, 2012.
- [31]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Mass spectrometry" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 3, s. 46-52, 2012.
- [32]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "Infrared Spectra" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 3, s. 63-72, 2012."
- [33]: T. Kuwahara, T. Fukuyama och I. Ryu, "Ruthenium hydride/nitrogen tridentate ligand-catalyzed α -alkylation of acetamides with primary alcohols," *RSC Advances*, vol. 3, s. 13702-13704, 2013.
- [34]: P. Atkins och L. Jones, "Chemical equilibria" i *Chemical Principles*, 5th ed. New York, USA: W. H. Freeman and Company, kap. 10, s. 383-395, 2010.
- [35]: J. Clayden, N. Greeves och S. Warren, "A survey of protecting groups" i *Organic Chemistry*, 2nd ed. New York, USA: Oxford University Press, kap. 23, s. 549-560, 2012.
- [36]: G. Kaur, A. Trehan och S. Trehan, "Highly Efficient Deprotection of Acetals and Ketals under Neutral and Anhydrous Conditions Using (Trimethylsilyl)bis(fluorosulfonyl)imide," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 63, s. 2365-2366, 1998.

- [37]: C. Johnstone, W. Kerr och J. Scott, "Selective cleavage of ketals and acetals under neutral, anhydrous conditions using triphenylphosphine and carbon tetrabromide," *Chemical Communications*, nr. 3, s. 341-342, 1996.
- [38]: T. Ankner, A. S. Stålsmeden och G. Hilmersson, "Selective cleavage of 3,5-bis-(trifluoromethyl)benzylcarbamate by $\text{SmI}_2\text{-Et}_3\text{N-H}_2\text{O}$ ", *Chemical Communications*, vol. 49, s. 6867-6869, 2013.
- [39]: J. F. Hartwig, "Neutral Nitrogen Donor Ligands" i *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, California: Univeristy Science Books, kap. 2, s. 57-61, 2010.

Bilaga 1 – Experimentella utföranden

Utförligt tillvägagångssätt – Aminering, experiment 10

[RuCl₂(*p*-cymen)]₂ (0.03 mmol, 15.1 mg) och DPEphos (0.05 mmol, 26.3 mg) vägdes upp och placerades i en reaktionsvial. 1-fenylpiperazin (2 mmol, 305.5 µl) och solketal (1 mmol, 124.4 µl) tillsattes tillsammans med en magnetloppa och vialen förslöts med ett metallock. Vialen sköljdes växelvis med argon och vakuum 5 gånger och fylldes slutligen med argon. Därefter tillsattes toluen (2 ml) som förvarats under inert atmosfär. Vialen värmdes vid 120 °C med oljebad under omrörning i 18 timmar. Därefter fick vialen svalna innan metallocket avlägsnades. Provet rotationsindunstades, vatten (1 ml) tillsattes och blandningen extraherades med diklorometan (2 ml). Den organiska fasen tvättades fem gånger med 1 ml vatten innan den rotationsindunstades. Därefter löstes provet i diklorometan och fördes över till en silikakolonn för att analyseras via automatiserad flashkromatografi (Isolera One av Biotage). En gradient av metanol:diklorometan (1:99 till 15:85) användes. Fraktionen med produkt rotationsindunstades och ett ¹H-NMR-prov togs av den.

Utförligt tillvägagångssätt – Alkylering, experiment 19

4-Metoxymensyl alkohol (1 mmol, 135.3 mg), bpy (0.06 mmol, 9.4 mg), kalium-*tert*-butoxid (1.3 mmol, 146.2 mg) och RuHCl(CO)(PPh₃)₃ (0.03 mmol, 28.3 mg) sattes till en 5 ml-reaktions vial tillsammans med en magnetloppa. Vialen sköljdes växelvis med argon och vakuum fem gånger och avslutades med att fyllas med argon. DMA (1.1 mmol, 97 mg) och toluen (2ml) tillsattes genom septum och vialen placerades i ett 117 °C oljebad under omrörning i 18 timmar. Efter det togs vialen ut ur oljebadet och fick svalna i rumstemperatur. Vatten (5 ml) tillsattes och den organiska fasen extraherades med DCM (10 ml) tre gånger, tvättades med NaCl i vatten (30ml) och torkades med Na₂SO₄. Därefter rotationsindunstades provet under vakuum och renades med automatiserad flashkromatografi (Isolera One av Biotage). En gradient av etylacetat:*n*-heptan (0:100 till 100:0) användes. Kromatogramet analyserades och de fraktioner som gav indikation på att innehålla produkt rotationsindunstades åter och sattes under vakuum i 30 minuter innan ¹H-NMR-analys utfördes.

Utbytesberäkning

Om provet endast innehåller alkohol och produkt beräknas utbyte på följande sätt. Först beräknas hur stor del av provvikten som är produkt. Genom att studera ¹H-NMR -spektrum för provet kan molförhållandet mellan ämnena bestämmas. Om responsen jämförs för två toppar som vardera representerar ett väte i produkt respektive alkohol skall dessa vara lika stora om molförhållandet är ett till ett. Därefter beräknas viktförhållandet genom ekvation (1) och antalet mol produkt kan beräknas.

$$\text{Viktförhållande produkt: alkohol} = \frac{M_{\text{produkt}}}{M_{\text{produkt}} + M_{\text{alkohol}} * (\text{Molförhållande Alkohol:produkt})} \quad (1)$$

Utbytet beräknas som antal mol produkt dividerat med det teoretiska utbytet vilket är det samma som antalet mol tillsatt alkohol multiplicerat med molvikten för produkten.

Bilaga 2 – Kromatogram och spektran

Flashkromatogram

Alla prover kördes i ett automatiserat system för flashkromatografi: Isolera One av Biotage

Biotage Isolera™ Fractions Report Kand15-19

Kol-kolbindning mellan 4-metoxybenzylalkohol och solketal

Sample Name Kand15-12

Cartridge SNAP 25g

Date 2015-Mar-12

Rack Type 18x150 mm

Method 0-100% EtOAc hept

Max Fraction Volume 20 ml

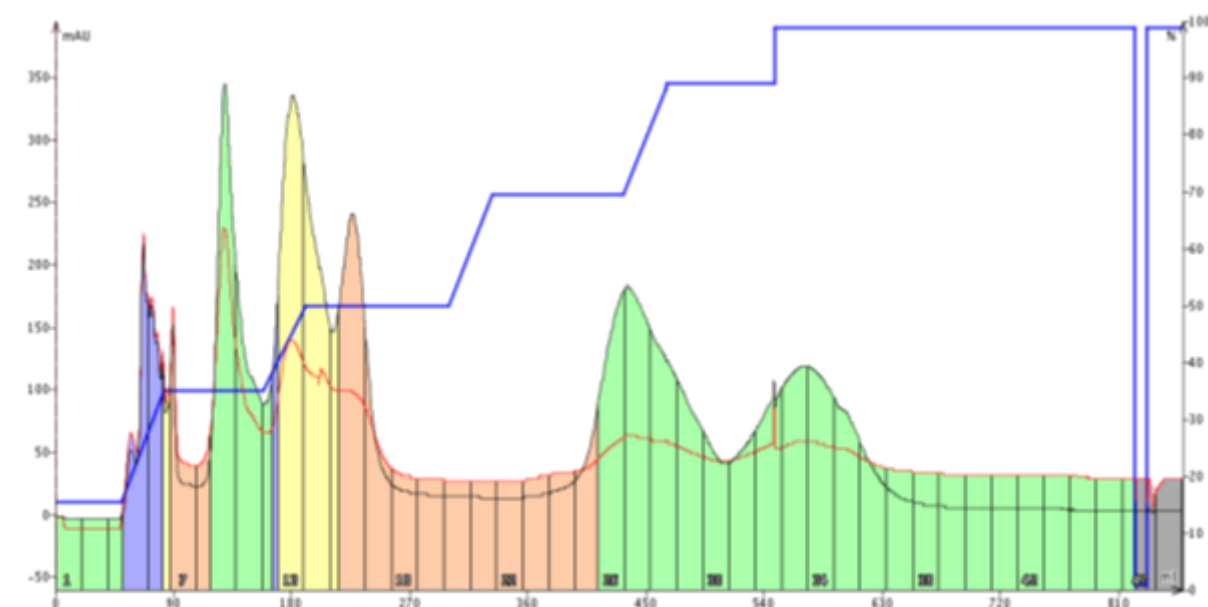
Detection Mode UV1+UV2

Solvent A *n*-Heptane

UV1 (Collection) 254 nm

Solvent B Ethyl acetate

UV2 (Collection) 280 nm



Kromatogram 1. Gradient som användes för flashkromatografi samt UV-respons vid eluering. Fraktion 26-30 och 31-36, de två gröna bulkiga topparna, studerades sedan vidare med ^1H -NMR.

Biotage Isolera™ Fractions Report kand15-12

Kol-kvävebindning mellan fenylpiperazin och solketal.

Sample Name kand15-17

Cartridge SNAP 25g

Date 2015-Mar-20

Rack Type 18x150 mm

Method dcm-meoh-0-30 slow

Max Fraction Volume 20 ml

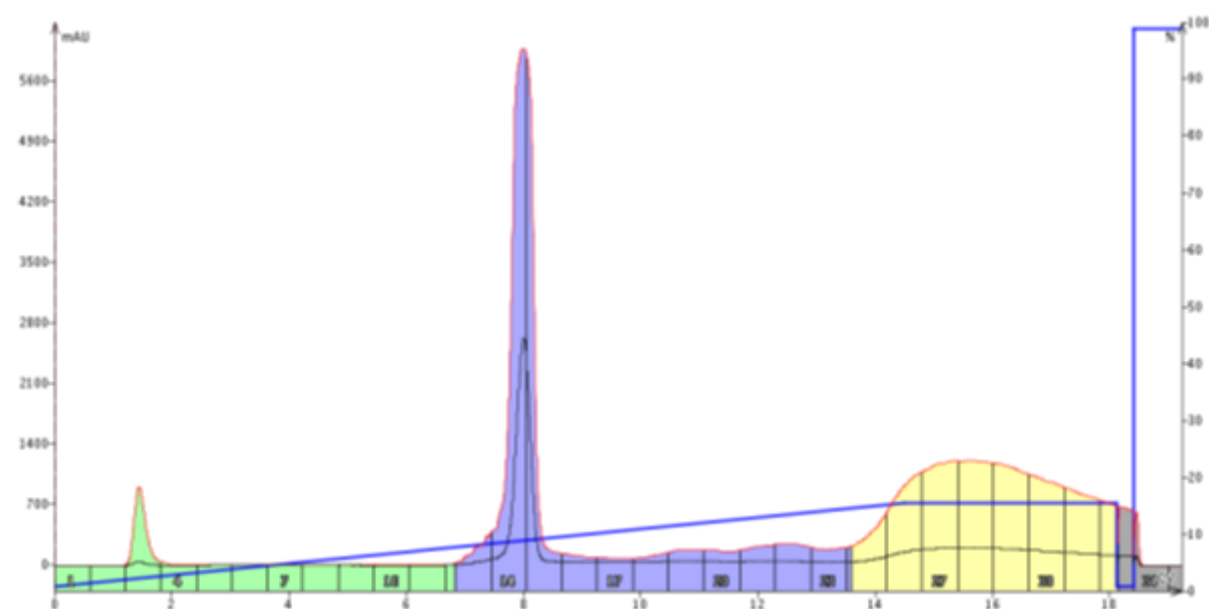
Detection Mode UV1

Solvent A Dichloromethane

UV1 (Collection) 254 nm

Solvent B Methanol

UV2 (Monitor) 280 nm



Kromatogram 2. Gradient som användes för flashkromatografi samt UV-respons vid eluering. Fraktion 14-15, den höga blå toppen, studerades sedan vidare med $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ och IR.

Biotage Isolera™ Fractions Report kand15-11

Kol-kvävebindning mellan 1-Boc-piperazin och solketal.

Sample Name kand15-19

Cartridge SNAP 10g

Date 2015-Mar-26

Rack Type 18x150 mm

Method dcm-meoh-0-30 slow

Max Fraction Volume 15 ml

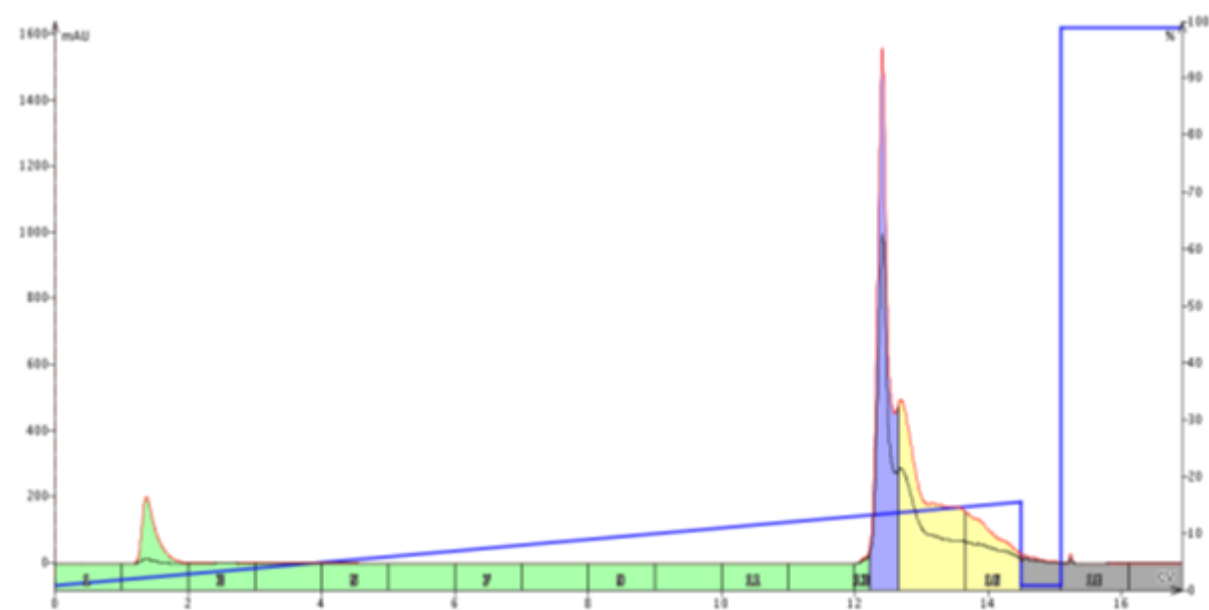
Detection Mode UV1

Solvent A Dichloromethane

UV1 (Collection) 254 nm

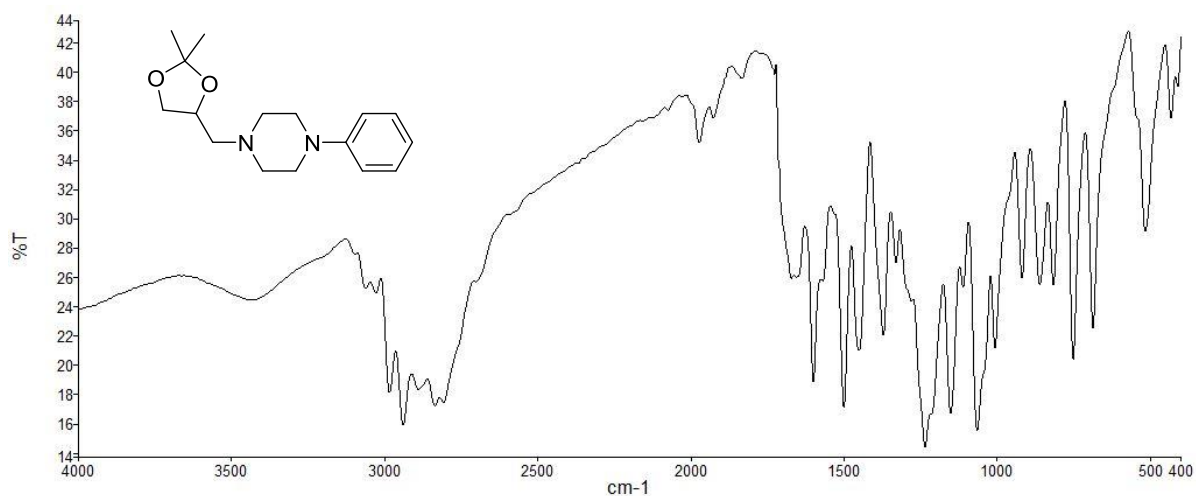
Solvent B Methanol

UV2 (Monitor) 280 nm

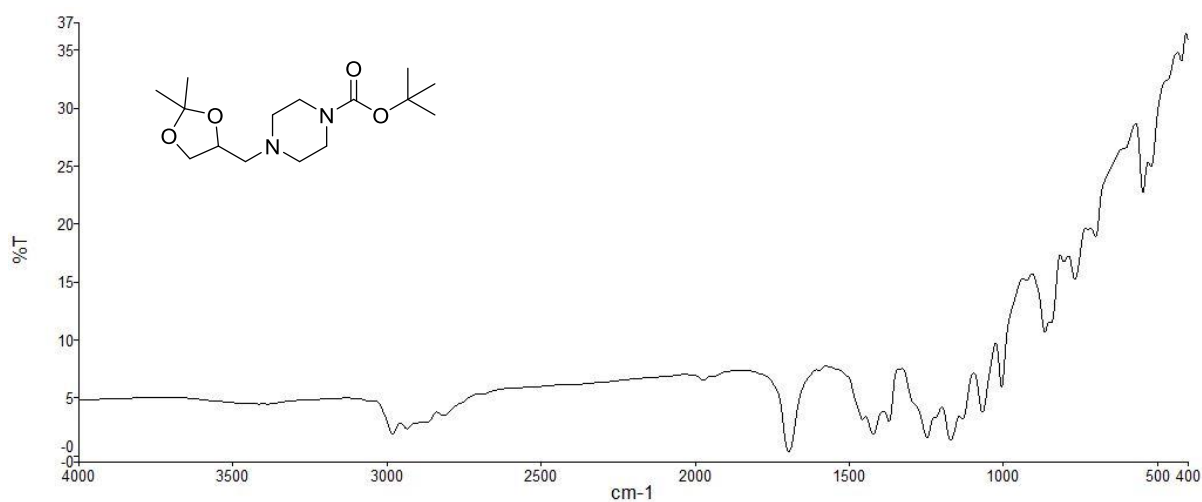


Kromatogram 3. Gradient som användes för flashkromatografi samt UV-respons vid eluering Fraktion 14 och 15-16 , den höga blå toppen och det gula området respektive, studerades sedan vidare med $^1\text{H-NMR}$.

IR-Spektra

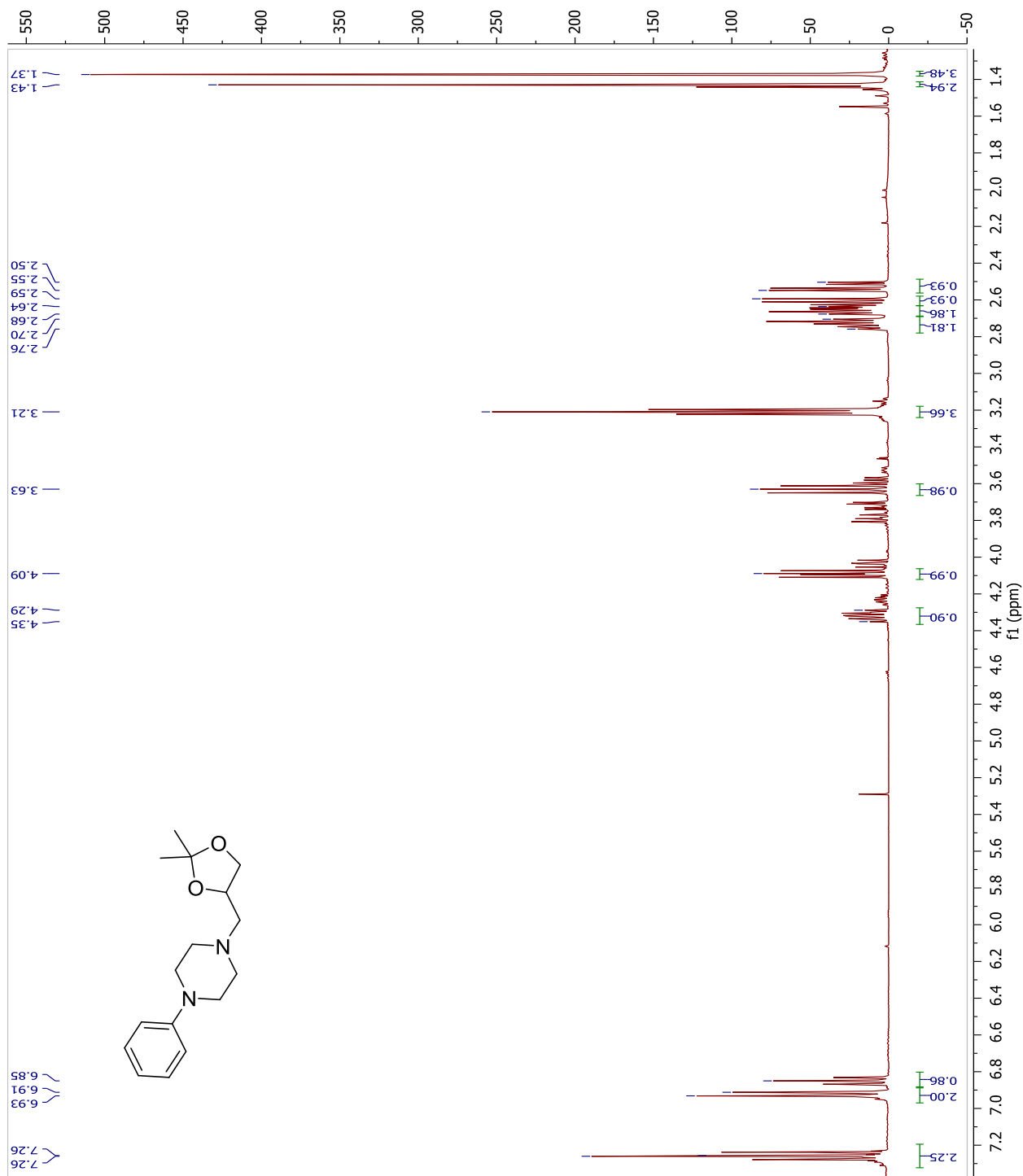


Spektrum 1. IR-spektrum på produkten från experiment 10



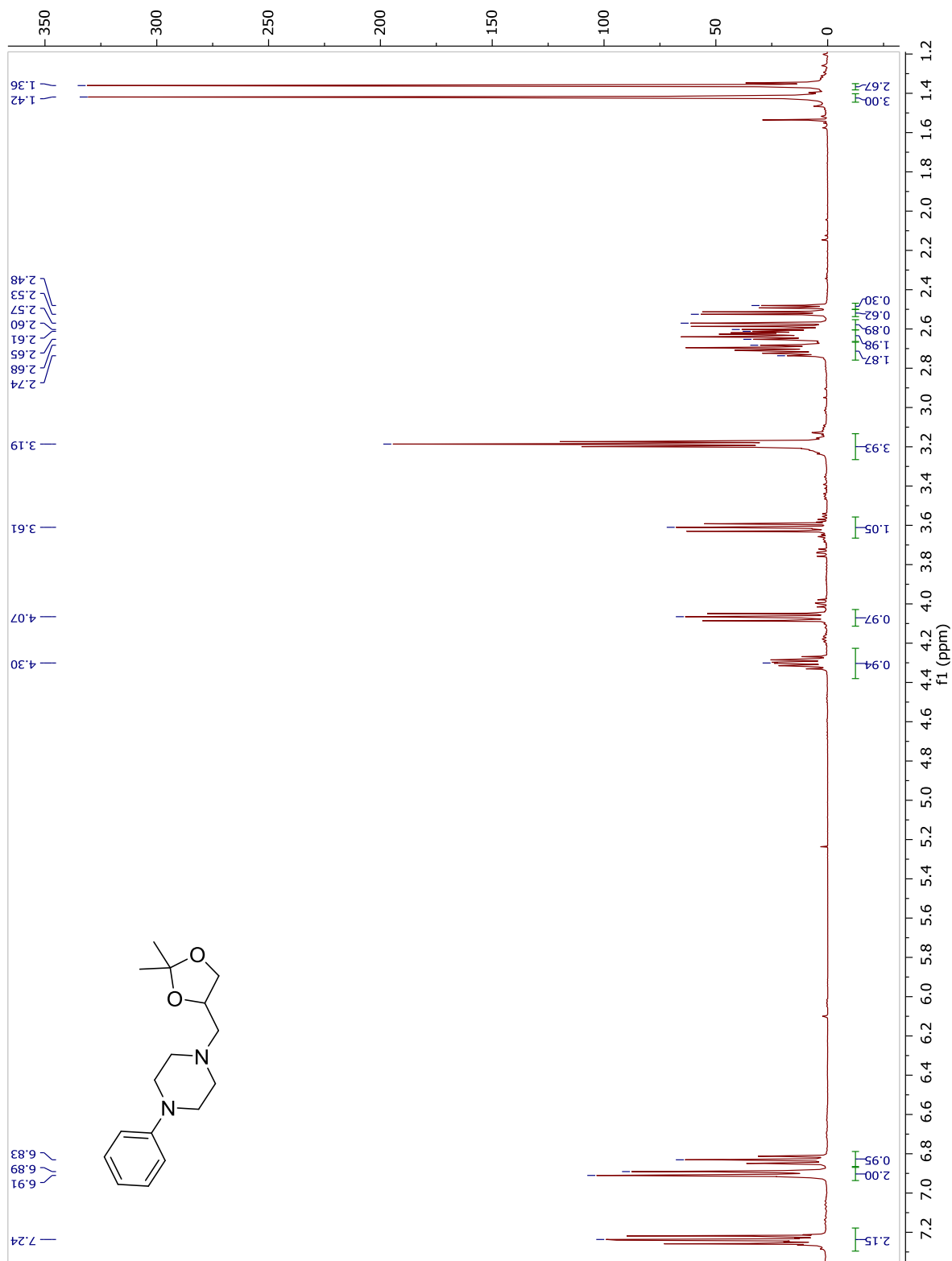
Spektrum 2. IR-spektrum på produkten från experiment 11.

NMR-Spektra



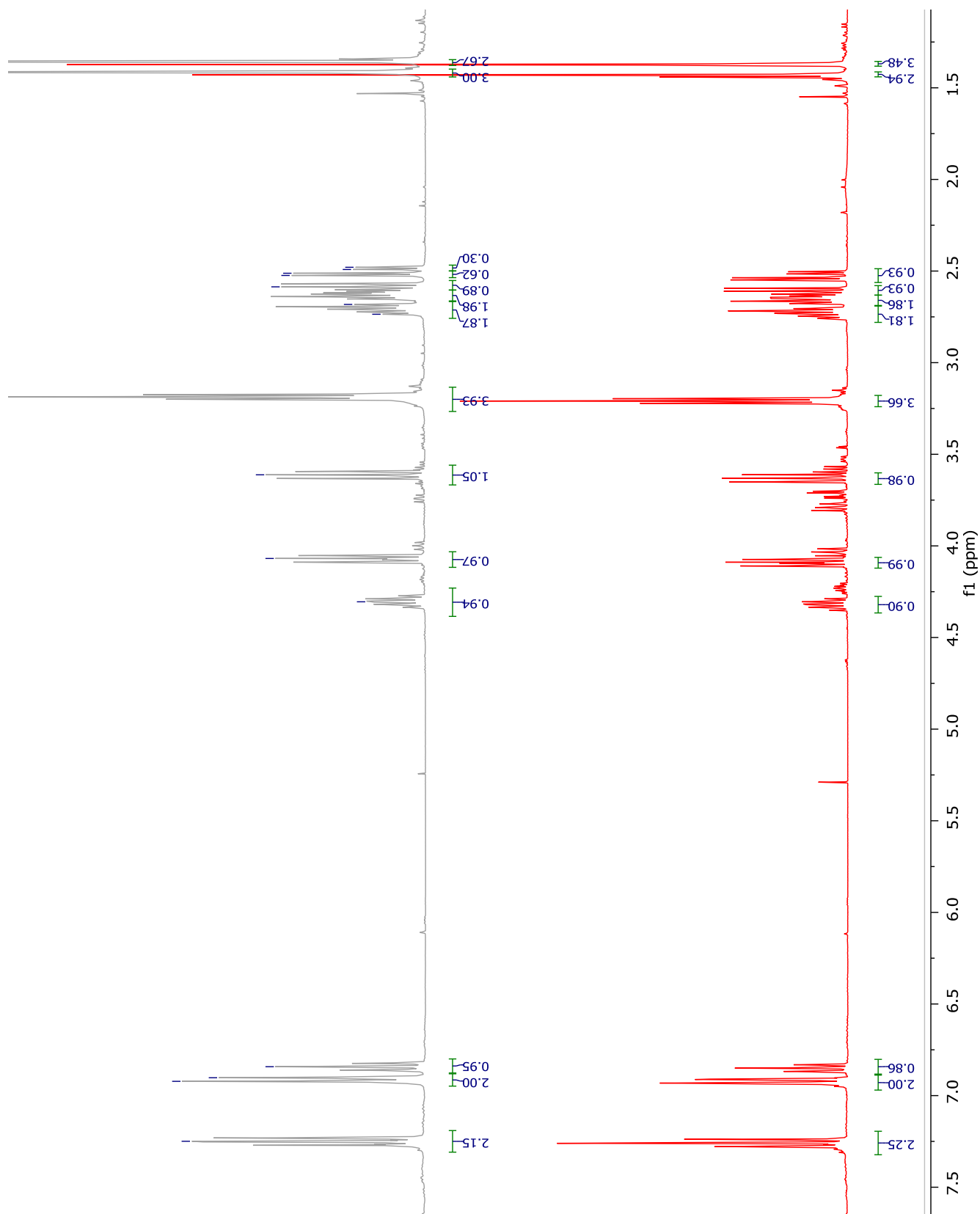
Spektrum 3. ¹H-NMR-spektrum för produkt från experiment 5

Shift 7.28-7.24 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.85 (ttt, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.63 (t, 1H), 3.21 (t, 4H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

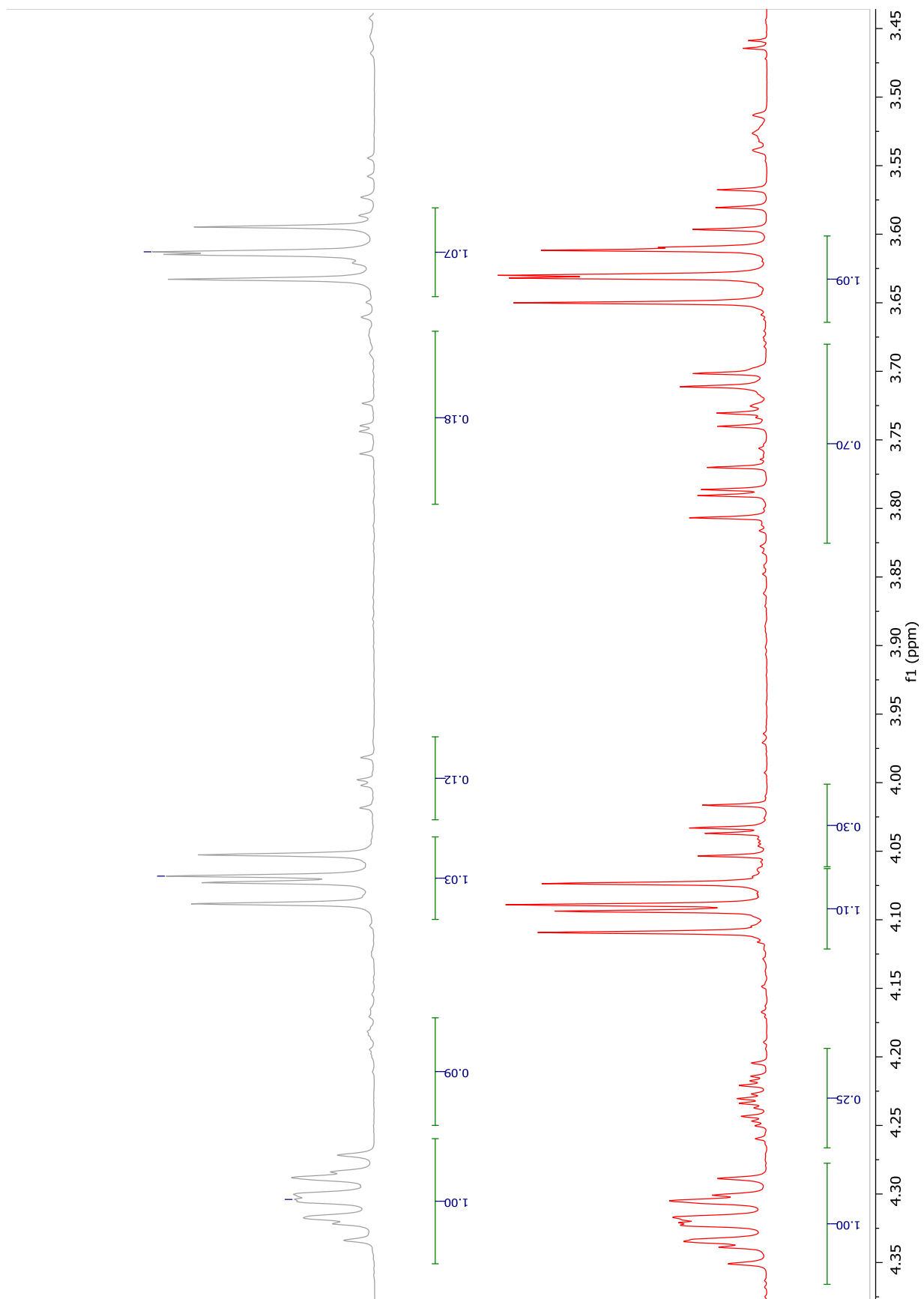


Spektrum 4. ^1H -NMR-spektrum för produkt från experiment 10

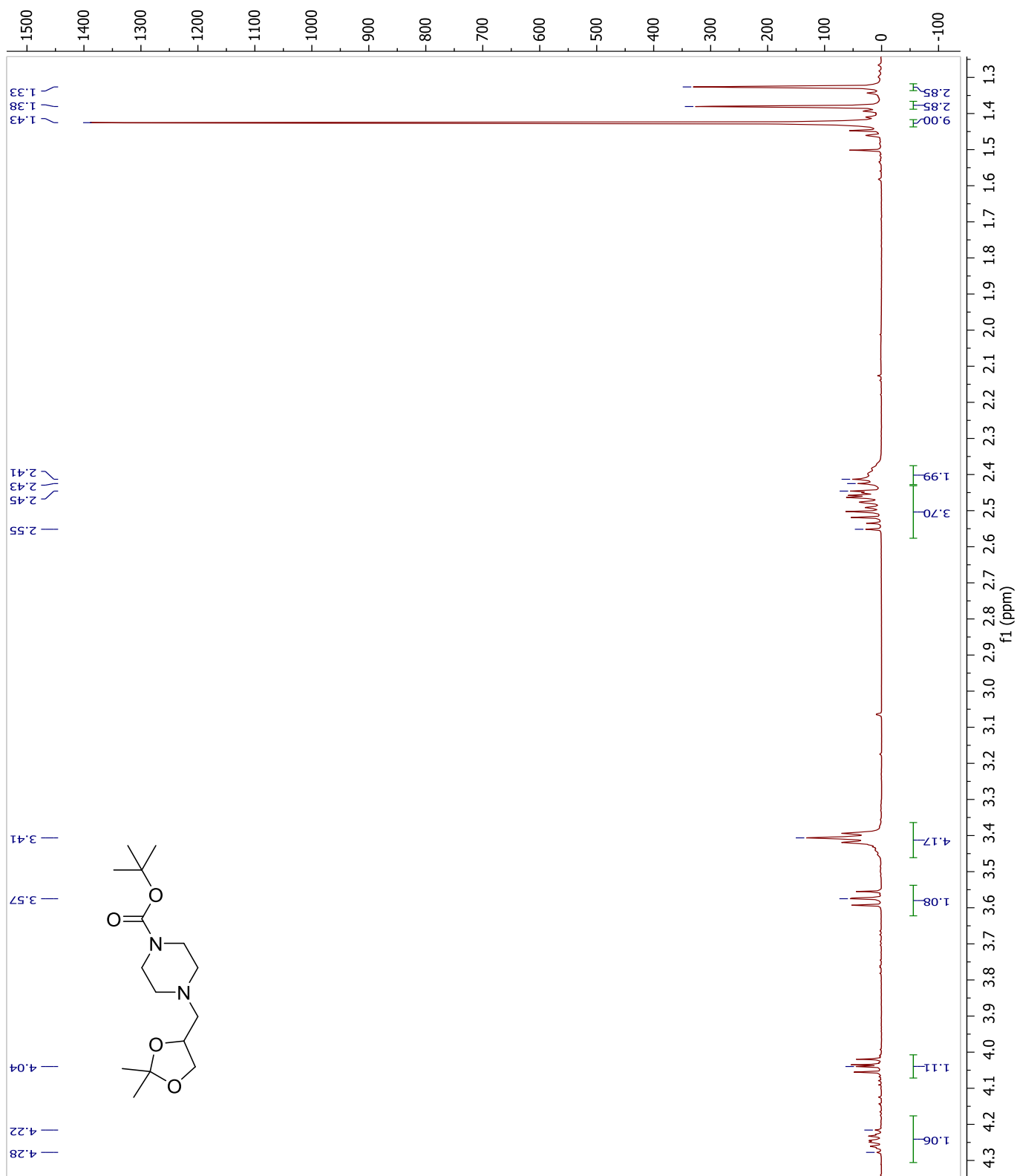
Shift 7.24 (dd, 2H), 6.90 (dd, 2H), 6.83 (tt, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.19 (t, 4H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.61-2.57 (dd, 1H), 2.53-2.48 (dd, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).



Spektrum 5. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för produkt från experiment 5 (röd) jämfört med produkt från 10 (grå).

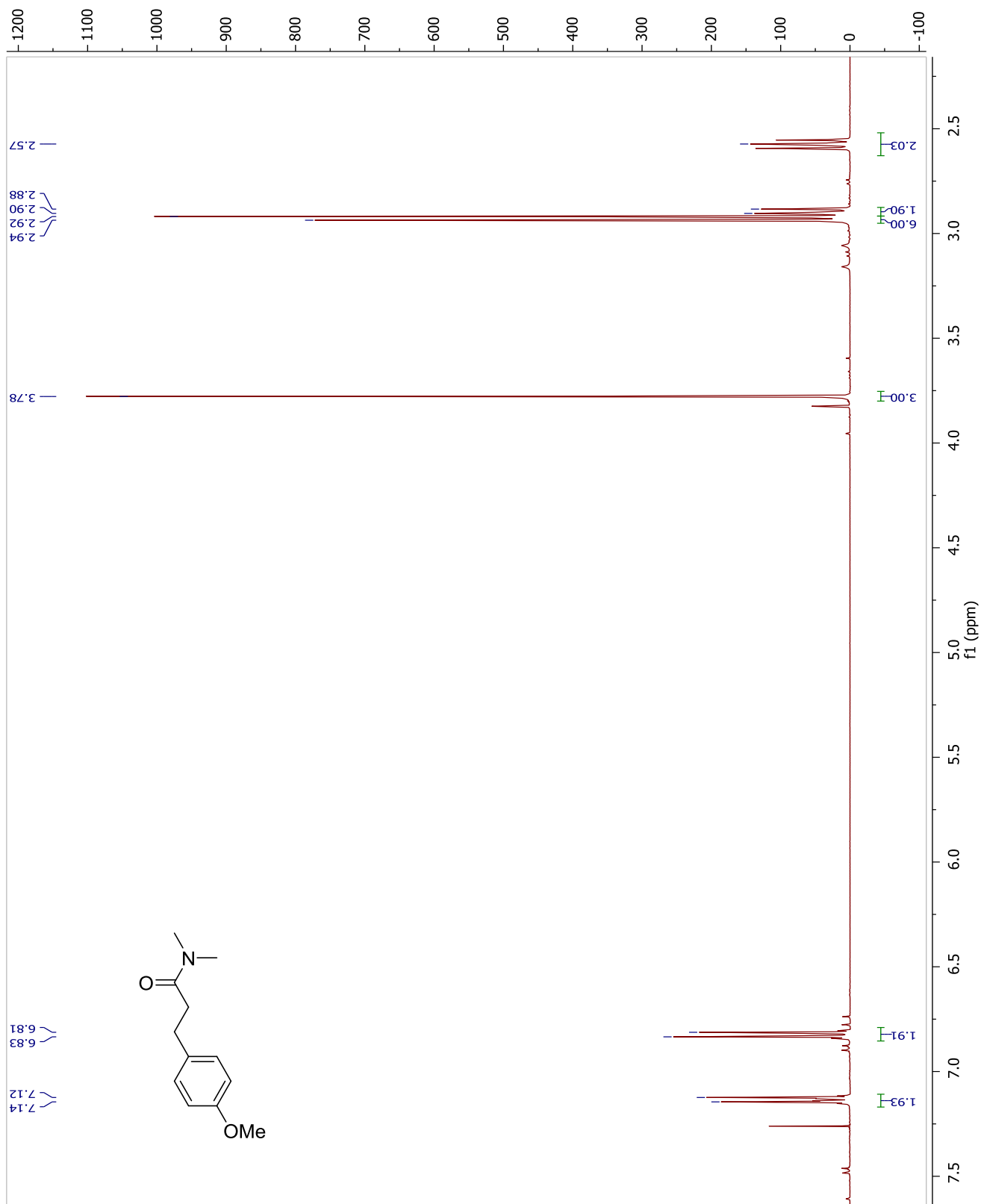


Spektrum 6. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för produkt från 5 (röd) jämfört med produkt från 10 (grå).



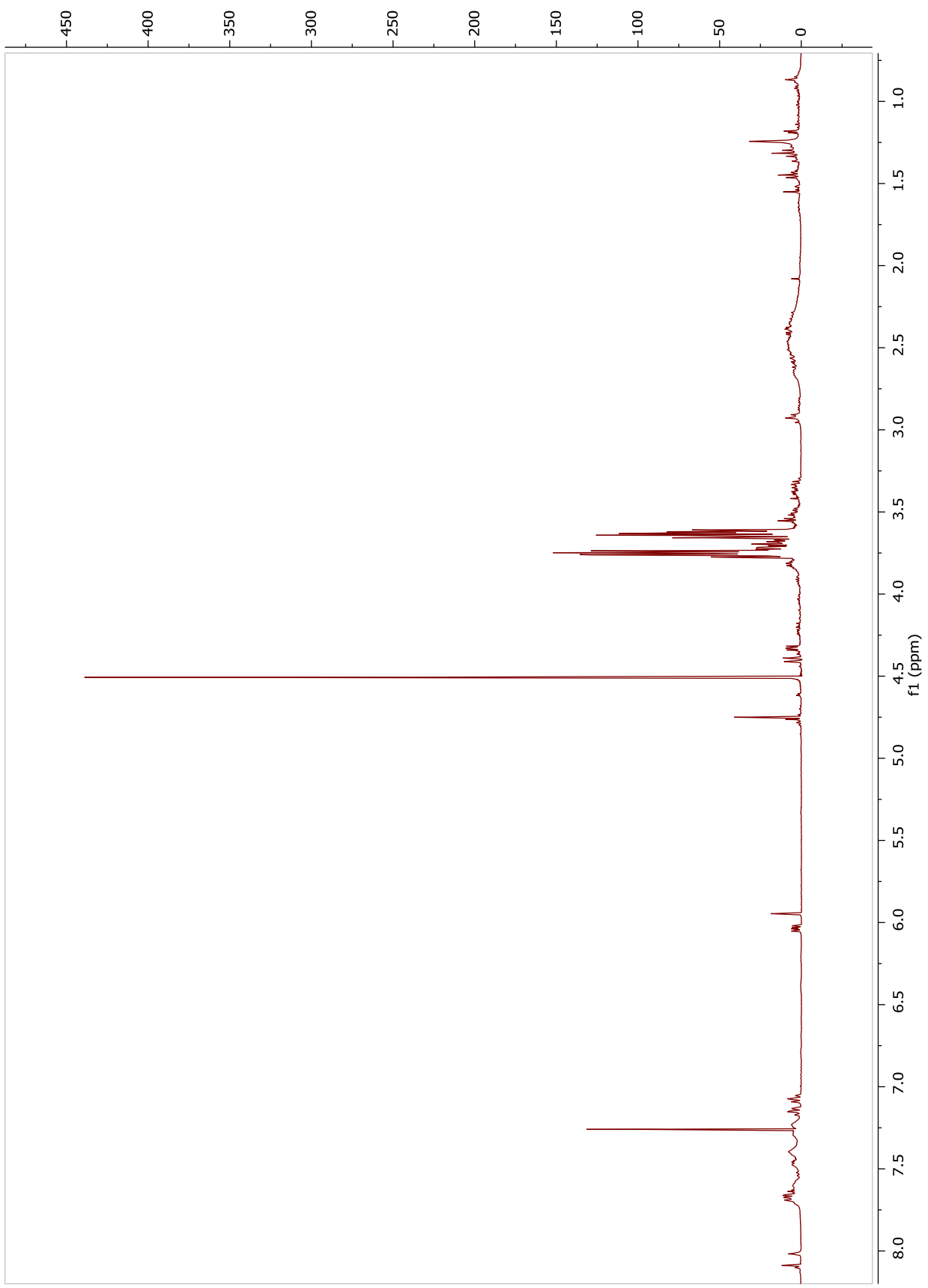
Spektrum 7. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för produkt från experiment 11.

Shift 4.28-4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.41 (t, 4H), 2.55-2.45 (m, 4H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

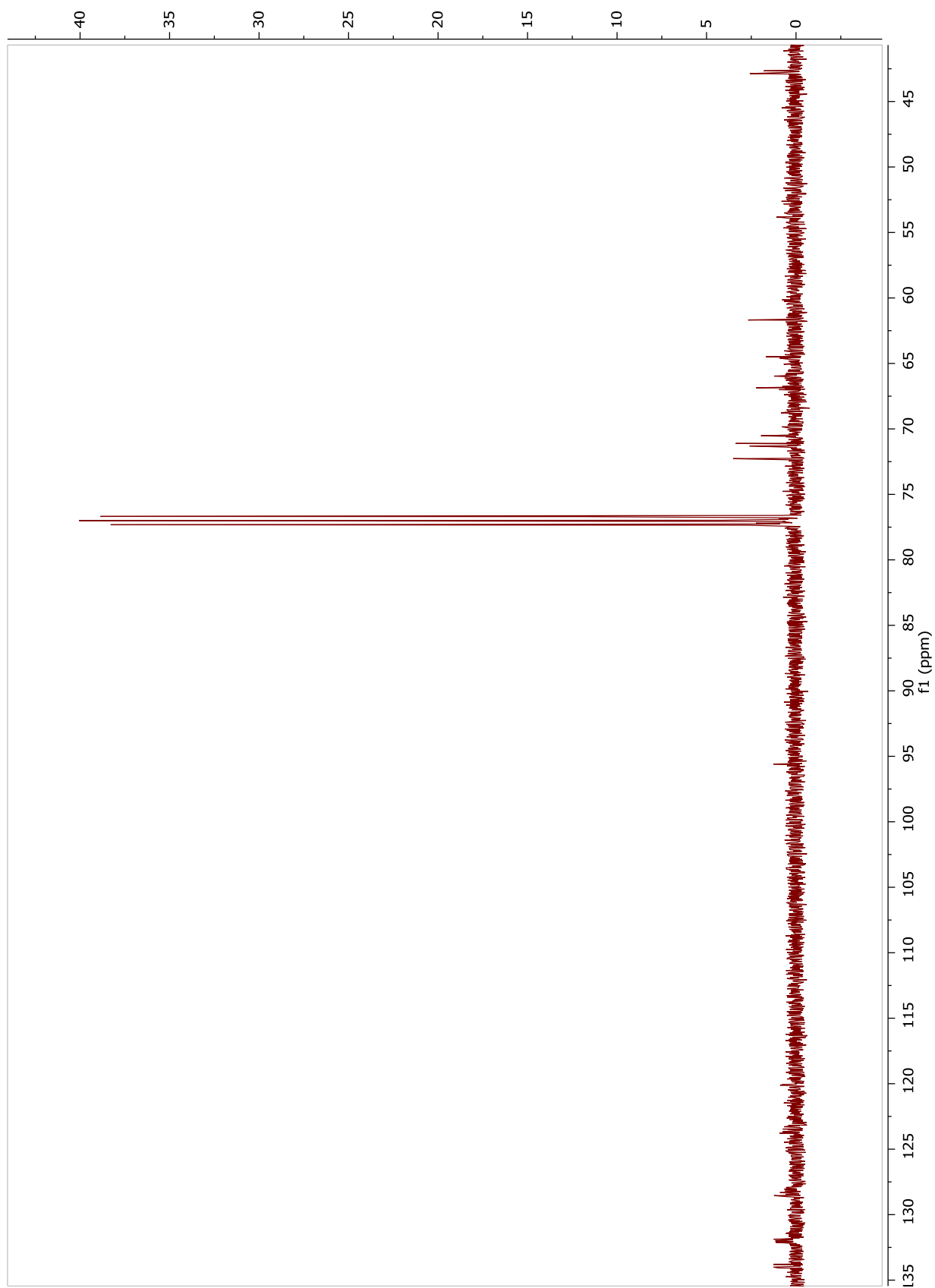


Spektrum 8. ^1H -NMR-spektrum för produkt från experiment 19.

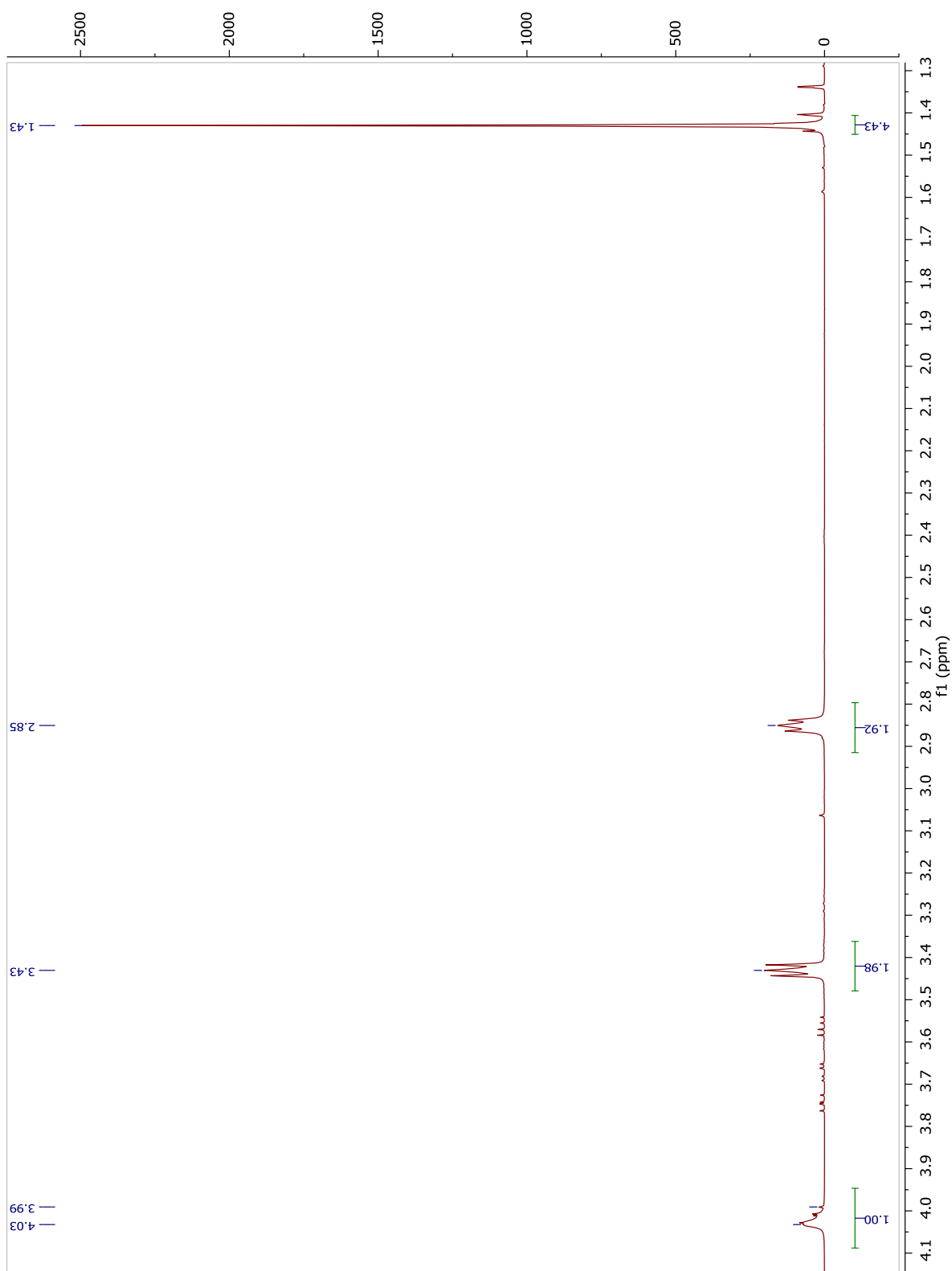
Shift 7.13 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.57 (t, 2H).



Spektrum 9. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för produkt från experiment 25.



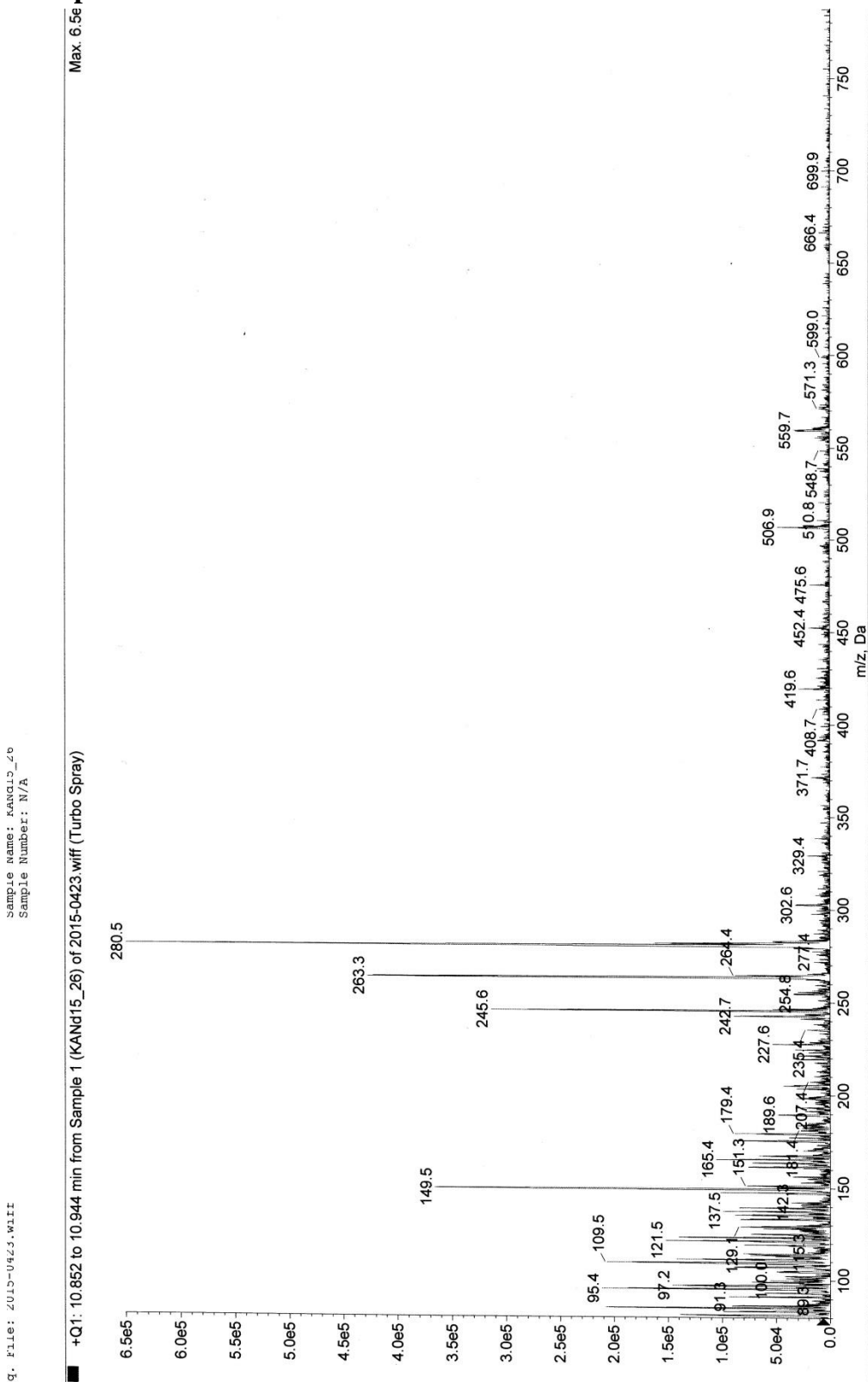
Spektrum 10. ^{13}C -NMR-spektrum för produkt från experiment 25.



Spektrum 11. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för produkt från experiment 26.

Shift 3.99-4.03 (d, 1H), 3.43 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 1.43 (s, 4H).

Masspektra



Spektrum 12. Masspektrum för produkten i experiment 25.

Bilaga 3 - Bidragsrapport

Litteraturstudie och planering

Planering och informationsök har under hela projektet involverat alla medlemmar i gruppen. Inledningsvis delades gruppen in i par för att söka efter information om olika delar av projektet. Därefter kom gruppen gemensamt fram till vilka experimentella metoder som skulle användas.

Experimentellt utförande

Det experimentella arbetet lades upp genom att gruppen arbetade i par. Vilka som jobbade i paren varierades från vecka till vecka så att alla fick en likvärdig tidsbelastning i labbet. Alla fick utföra och ta del av de olika labbmomenten.

Det experimentella utförandet utfördes parallellt med litteraturstudien i fallet att om någon fick mindre tid i labbet en vecka kompenserade det med mer tid för litteraturstudier. Framåt slutet av det experimentella arbetet övergick litteraturstudien till rapportskrivande.

Rapportskrivande

Ingen person har haft slutgiltigt huvudansvar för ett specifikt avsnitt i rapporten, samtliga personer har reviderat och redigerat rapporten och majoritetsbeslut har använts. Arbetet började med att rapportens olika avsnitt tilldelades vissa par som lade själva grunden i skrivandet av avsnitten. Därefter har avsnitten utvecklats av samtliga gruppmedlemmar. Den ursprungliga indelning var:

Sammanfattning, abstract - Adam Larsson

Inledning - Joakim Olsson, Julia Jonsson

Teori - Helena Lundström, Adam Larsson

Metod - Louise Rönnberg, Victor Nilsson

Resultat - Joakim Olsson, Louise Rönnberg

Diskussion - Helena Lundström, Victor Nilsson

Referenser - Adam Larsson

Bilagor - Julia Jonsson