

# BACHELOROPPGAVE

Studie og optimalisering av et syntesetrinn for en byggestein til de krefthemmende molekylene Avrainvillamid og Stephacidin B

Study and optimization for a synthesis of one building block to the anti-cancer molecules Avrainvillamid and Stephacidin B

**Jørgen Høiem Flornes**

**Trond Mathias Sneve Aakerblad**

**Carina Marlene Bauge**

Bachelor i ingeniørfag, kjemi  
Fakultet for ingeniør- og naturvitskap/Institutt for  
sikkerhet, kjemi- og  
bioingeniørfag/Kjemiingeniør/Studieretning  
miljøteknologi  
Innleveringsdato

## Forord

Oppgaven er utført ved HVL, Institutt for sikkerhet, kjemi- og bioingeniørfag / Kjemingeniør / Miljøteknologi.

Under arbeidet til denne oppgaven har det vært unormale omstendigheter på grunn av COVID-19. Dette har ført til nedstengninger av campus og lab, og begrensninger av tilganger til disse. Selv med disse omstendighetene klarte vi å fullføre oppgaven, og mye av dette er på grunn av hjelpen og støtten vi har fått.

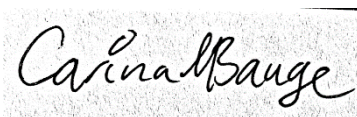
Vi vil gjerne takke flere personer for all veiledningen og hjelpen vi har fått gjennom denne oppgaven. Først vil vi takke Jarle Diesen for hans engasjement og faglig kompetanse, som vi har brukt for alt det er verdt. Han har vært til stor hjelp, til tross for COVID-19 og skade, og han har alltid stilt seg disponibelt for oss. Han har også lagt ting til rette for at vi skulle få løst denne oppgaven uansett hvilke hindringer som vi kunne møte på.

Det var ikke bare Jarles veiledning som fikk oss på det rett vei, for uten Hans Rene hadde vi ikke klart å lage det eksperimentelle designet like effektivt som vi fikk gjort. Derfor vil takke Hans for innsikten han ga oss under våre veiledningsmøter og for ressursene han gjorde tilgjengelige for oss. Til slutt vil vi takke Yang Song for at han var villig til å se over oss i Jarles fravær, Torun og Hilde for at de stilte seg villig til å hjelpe der de kunne og Signe for hjelpen med NMR instrumentet når uhellet først var ute. Uten dere hadde ikke vi klart å fullføre oppgaven vår, tusen takk for alt.

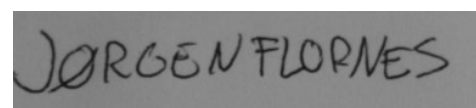
Dato : 01.06.2021



Trond M.S. Aakerblad



Carina M Bauge



Jørgen H. Flornes

## Abstract

Avrainvillamide and stephacidin B are two relatively newly discovered natural substances that were isolated in 2000 and 2001, respectively. Both compounds show a strong cytotoxic effect, with  $IC_{50}$ -values between that of 330-34 nM against various cancer tumours. The compounds are of interest because of their great potential for medicinal use as anti-cancer agents. Different pathways have been reported for the total synthesis of both compounds, and this work takes a closer at the work done by Herzon and Myers, published in 2005. In the second to last step of their synthesys of avrainvillamide, a chromene is coupled with a larger coupling partner. The chromene used for this step was synthesised by Herzon and Myers themselves, and it is this two-step-synthesis that has been the main focus of this work.

In the first step of the synthesis, there are used two relatively costly reagents with a price of 4200- and 3110 NOK per 25 grams. It was therefore studied whether these reagents could be synthesised in a cheaper fashion. One of the discovered synthesis was also performed experimentally, which resulted in a yield of 84,9% after two performed reactions. With that yield in mind, it was calculated that it would be about 29% more expensive to buy the reagent rather than synthesizing it.

The procedure described by Herzon and Myers' two-step-synthesis of the chromene was performed expererementally, with the innitial goal being the improve the synthesis with the use of experimental design. The yields of the first step however, were not impressive, and in total there were used 16 reactions to try to find the cause of the low yields. Some information was gained during this word, and then it was performed an additional 9 reactions in a  $2^{4-1}$ -design with one center point. The results told us to increase the amount of starting material and the temperature, which we initially sought to reduce.

Despite the bad yields in step one, it was produced enough product to be able to complete two synthesis of step two, which the best yield being under 69% for the main product, and the isomer was also separated, although the yield was inaccurate due to high concentration of solvent.

Finally, there were also found possble alternatives to the synthesis of the intermediates of the chromene coupling partner.

*Keywords: Avrainvillamide, Stephacidin B, synthesis, 2H-chromene*

## Sammendrag

Avrainvillamid og stephacidin B er to relativt nyoppdagede naturstoffer som ble isolert i henholdsvis år 2000 og 2001. Begge stoffene viser til gode cytotoxiske egenskaper med  $IC_{50}$ -verdier på mellom 330-34 nM. Forbindelsene er derfor interessante da de har et stort potensiale til å benyttes som kreftmedisin. Det har blitt rapportert om ulike synteseveier til avrainvillamid og stephacidin B, og utgangspunktet for dette arbeidet var Herzon og Myers' totalsyntese publisert i 2005. I det nest siste trinnet av deres syntese av avrainvillamid, kobles et kromen til en større koblingspartner. Kromenet som ble benyttet syntetiserte Herzon og Myers selv, og det er syntesen av dette kromenet som var hovedfokuset av dette arbeidet.

I denne oppgaven har kromenet blitt syntetisert over to trinn. To av reagensene benyttet i det første trinnet er relativt kostbare (4200 og 3110 kr per 25 gram), og det ble derfor undersøkt om de kunne syntetiseres på rimeligere måter. En av de funne syntesene ble i tillegg utført eksperimentelt med et utbytte på 84,9% etter kun to reaksjoner. Det ble beregnet at det ville være omtrent 29% dyrere å kjøpe stoffet enn å gjennomføre syntese av det med dette utbyttet.

Fremgangsmåten beskrevet av Herzon og Myers' to-trinns-syntese for å danne kromenet ble utført, og målet var å forbedre syntesen ved bruk av eksperimentelt design. Det første trinnet viste seg derimot å gi svært lave utbytter sammenlignet med hva som hadde blitt rapportert av Herzon og Myers. Det ble først utført 16 forsøk for å prøve å finne ut de viktigste faktorene for å øke utbyttet av syntesen. Deretter ble det utført ytterligere 9 forsøk som var del av et  $2^{4-1}$  design, men resultatet av dette designet var å øke mengden av utgangsstoff og å øke temperaturen, noe som gruppen helst ville unngå.

Det ble dannet nok produkt i det første trinnet til å utføre to synteser av det andre trinnet, hvor dannelsen av kromenet fullføres. Den beste av disse syntesene gav et utbytte på under 69%, hvor Herzon og Myers hadde rapportert om et utbytte på 78%. Det kunne dannes en isomer til kromenet i reaksjonen, og dette ble også separert, men utbyttet inneholdt for mye løsemiddel til å gi et nøyaktig utbytte.

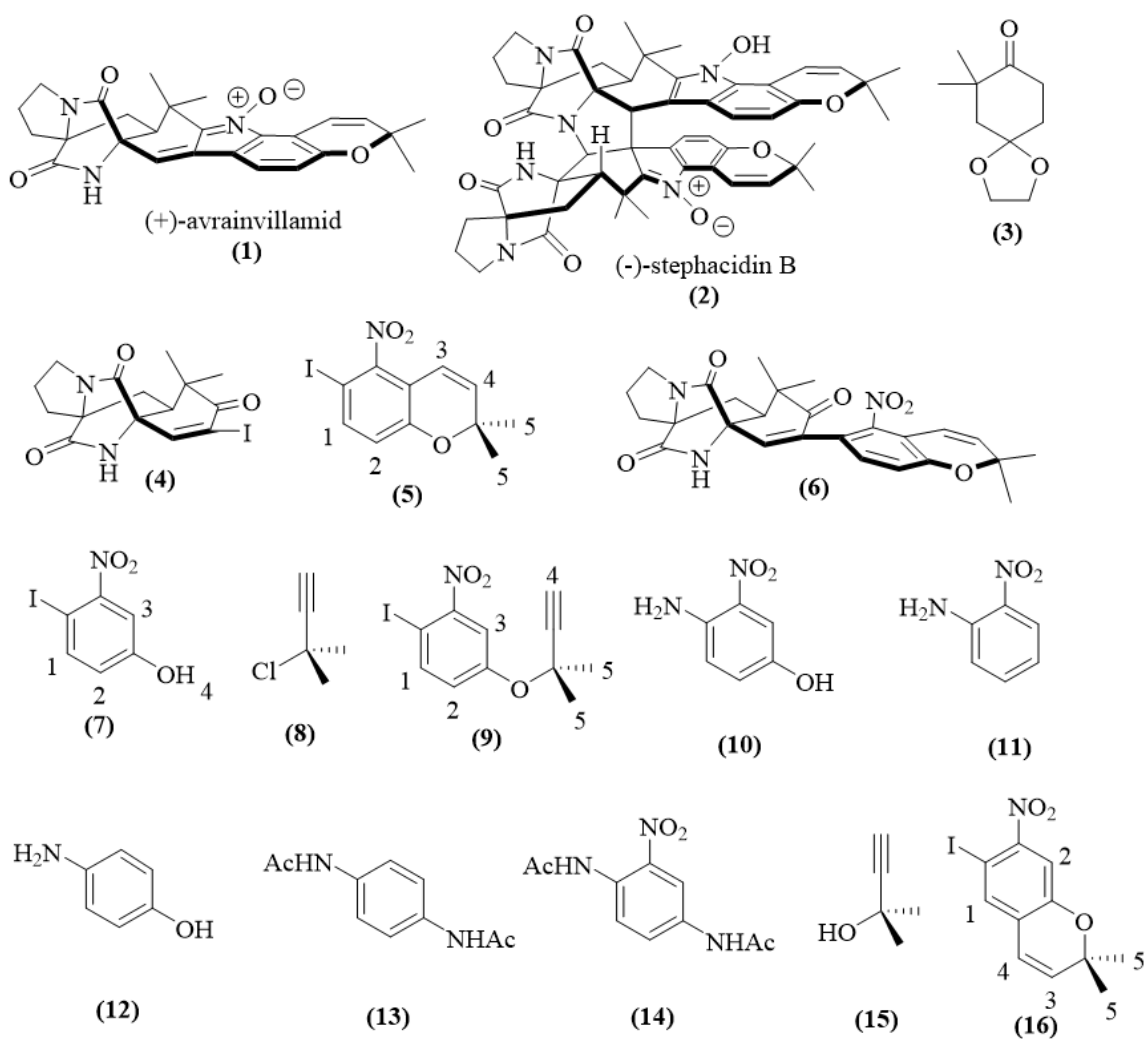
Det ble også funnet mulige alternativer til syntesen av intermediatene av den omtalte koblingspartneren.

*Nøkkelord: Avrainvillamide, Stephacidin B, syntese, 2H-kromen.*

## Forkortelser

Forkortelse	Fullstendig navn
TLC	tynnsjiktromatografi
BHT	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-metylphenol
TBAI	tetrabutylammoniumjodid
p. a.	pro analyse
Et <sub>2</sub> O	dietyleter
Mnova	MestReNova
ICE-diagram	Ishikawa Cause Effect diagram
EtOAc	etylacetat
Ac	acetyl

## Nummerering av molekyler



## Innholdsfortegnelse

Forord.....	2
Abstract.....	3
Sammendrag .....	4
Forkortelser.....	5
Nummerering av molekyler .....	5
1.0 Introduksjon .....	9
1.1 Bakgrunn – avrainvillamid og stephacidin B.....	9
1.2 Herzon og Myers' syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2 <i>H</i> -kromen ( <b>5</b> ).....	10
1.3 Målbeskrivelse .....	11
1.4 Reaksjoner.....	11
1.4.1 Sandmeyerreaksjonen.....	11
1.4.2 S <sub>N</sub> 1-reaksjonen .....	12
1.4.3 Aromatisk Claisenomleiring.....	13
1.5 Kjernemagnetisk resonans (NMR).....	14
1.6 Kromatografi .....	15
1.6.1 Tynnsjikt-kromatografi (TLC).....	16
1.6.2 Kolonnekromatografi.....	17
1.7 Eksperimentell design .....	18
2.0 Material og metoder.....	19
2.1 Instrumentering .....	19
2.2 Programvare .....	19
2.3 Utstyr.....	20
2.4 Kjemikalier.....	20
2.5 Fremgangsmåte .....	22
2.5.1 Undersøkelse og vurdering av synteseruter for utgangsstoffene brukt i Herzon og Myers' syntese av kumenet ( <b>5</b> ).....	22

2.5.2	Generelle eksperimentelle prosedyrer .....	23
2.5.3	Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (10) .....	23
2.5.4	Syntese av 1-jod-4-((2-metylbut-3-ynyl)oksy)-2-nitrobenzen (9) .....	24
2.5.5	Syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2H-kromen (5) .....	26
3.0	Resultater og diskusjon .....	28
3.1	Litteratursøk av syntese av utgangsstoffene nitrofenol 7 og butyn 8 .....	28
3.1.1	Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (7) .....	28
3.1.2	Syntese av 4-amino-3-nitrofenol (10) .....	28
3.1.3	Syntese av 3-klor-3-metylbut-1-yn (8) .....	30
3.1.4	Syntese av 3-metylbut-1-yn-3-ol (15) .....	31
3.2	Kostnadsanalyse av de omtalte syntesene .....	32
3.2.1	4-Jod-3-nitrofenol (7) .....	32
3.2.2	4-Amino-3-nitrofenol (10) .....	33
3.2.3	3-Klor-3-metylbut-1-yn (8) .....	34
3.3	Litteratursøk av alternative måter syntese av arylpropargyleteren (9) .....	35
3.4	Litteratursøk av alternative syntese av kromenet (5) .....	35
3.5	Eksperimentelt arbeid .....	35
3.5.1	Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (7) .....	36
3.5.2	Syntese av 1-jod-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)-2-nitrobenzen (9) .....	38
3.5.3	Syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2H-kromen (5) .....	50
4.0	Konklusjon .....	51
5.0	Referanser .....	52
6.0	Vedlegg .....	55
6.1	Oversikt over utførte reaksjoner .....	56
6.2	Oversikt over variabler for R1-16 .....	57
6.3	Oversikt over utbytter for R1-16 .....	58
6.4	Oversikt over variabler og utbytter for O1-9 .....	59

6.5 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre oversikt .....	60
6.6 $^1\text{H}$ NMR-spektre av 4-jod-3-nitrofenol ( <b>7</b> ) .....	61
6.7 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 1-jod-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)-2-nitrobenzen ( <b>9</b> ) .....	67
6.7.1 Predikerte spektre .....	68
6.7.2 Arylpropargyleter ( <b>9</b> ) samlet sammen fra alle reaksjonene.....	69
6.7.3 Preeksperimentelle synteser (R1-16).....	70
6.7.4 Eksperimentelle synteser (O1-9) .....	90
6.8 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2 <i>H</i> -kromen ( <b>5</b> ) .....	96
6.9 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 6-jod-2,2-dimetyl-7-nitro-2 <i>H</i> -kromen ( <b>16</b> ) .....	100



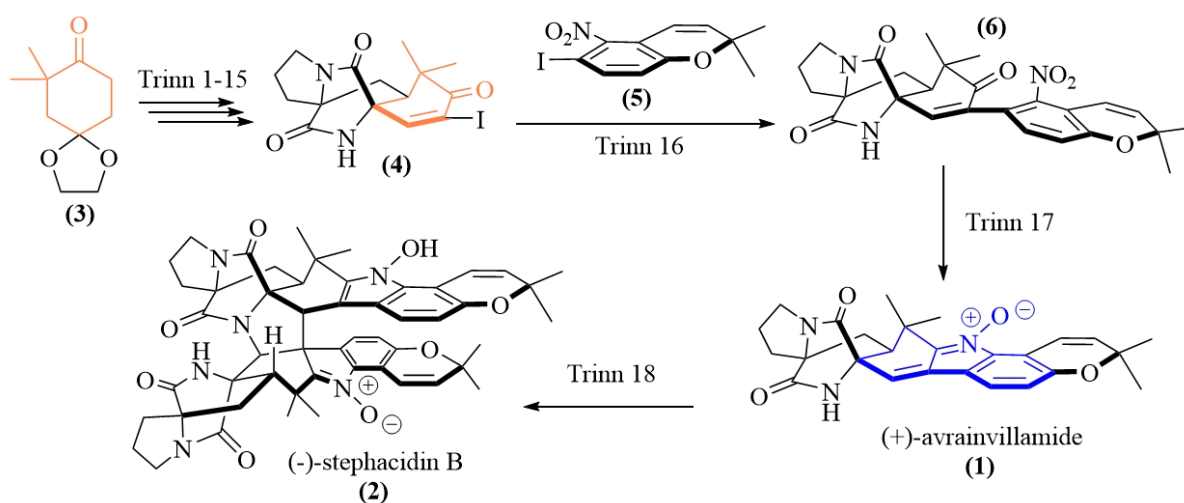
## 1.0 Introduksjon

### 1.1 Bakgrunn – avrainvillamid og stephacidin B

Avrainvillamid (**1**) og stephacidin B (**2**) er to naturlig forekommende alkaloider med svært gode cytotoxiske egenskaper [1,2] (figur 1). De er de første isolerte naturstoffene som inneholder strukturelementet 3-alkyliden-3*H*-indol-1-oksind. Avrainvillamid ble først rapportert i et patent fra år 2000, isolert fra en soppkultur [1]. Patentet viste til IC<sub>50</sub>-verdier for én type hudkreftcelle og to ulike typer brystkreftceller på respektive 53-, 34- og 72 nM, der IC<sub>50</sub> angir konsentrasjonen som er nødvendig for å halvere den aktuelle cellens formering sammenlignet med en ubehandlet celle [1].

Stephacidin A og B ble først rapportert i et patent fra 2001 [2]. Stoffene ble isolert fra en soppkultur og ble testet for cytotoxiske egenskaper mot en rekke ulike kreftceller.

Stephacidin B viste til IC<sub>50</sub>-verdier på mellom 330-60 nM [2]. Stephacidin A viste gode, men ikke like gode resultater. I en tilhørende artikkel fra de samme forfattere [3] ble det spekulert i om stephacidin B kunne være dimeren til avrainvillamid, med forslag til tilhørende mekanisme, men dette ble i første omgang ikke bekreftet eksperimentelt [4].



Figur 1. Forkortet oversikt over trinnene i Herzon og Myers' syntese av avrainvillamid og stephacidin B [4]. Oransje farge viser hvilke atomer fra **3** som ender opp i **4**. Blå farge viser den unike alkyliden-3*H*-indol-1-oksind-gruppen.

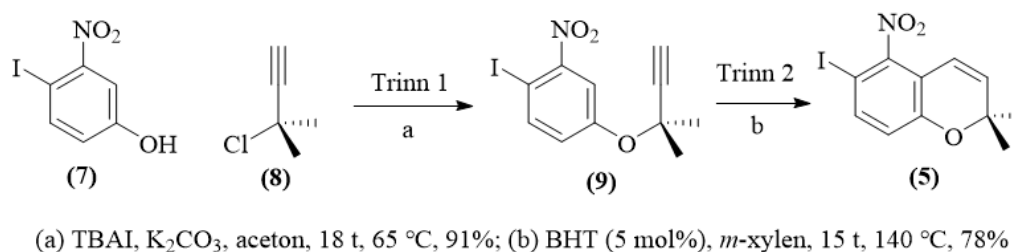
Både **1** og **2** ble for første gang syntetisert i 2005 av Herzon og Myers [4]. Målet med studiet var å undersøke den antatte dimeriseringen av **1** til **2**. Det første de undersøkte var hvordan 3-alkyliden-3*H*-indol-1-oksind-gruppen kunne syntetiseres, og dette arbeidet ble publisert i 2003 [5]. Deretter ble avrainvillamid syntetisert gjennom en sekvens på 17 trinn med 7,7-dimetyl-

1,4-dioksaspiro[4.5]dekan-8-on (**3**) som utgangsstoff. Totalutbyttet over de 17 trinnene var på 4,2% (figur 1) [6]. Alkyliden-3*H*-indol-1-oksidgeuppen dannes over to trinn i trinn 16 og 17 ved å koble et  $\alpha$ -jodenon (**4**) med kromenderivatet (**5**). Først kobles **4** til **5** gjennom en Ullman-type-kobling i trinn 16 for å danne en nitroaryl (**6**) [7]. I trinn 17 reduseres **6** med sink for å fullføre dannelsen av alkyliden-3*H*-indol-1-oksidgeuppen, inkludert hele forbindelsen **1**.

Herzon og Myers viste videre at avrainvillamidet (**1**) dimeriserer til stephacidin (**2**) i nærvær av trietylamin med et utbytte på >95% i ett trinn [6]. De viste også at den omvendte reaksjonen er mulig, og mente derfor at det kan være en sterk indikasjon på at de cytotoksiske egenskapene til **2** skyldes at **2** omdannes til **1** *in vivo*.

Bare to måneder etter Herzon og Myers hadde publisert sin artikkel publiserte Baran *et al.* også en artikkel der **1** og **2** hadde blitt syntetisert, men med lavere utbytte og mer kompliserte startmaterialer [8]. Syntesen brukte en annen tilnærming enn Herzon og Myers, ved å først syntetisere stephacidin A, som deretter ble omdannet til avrainvillamid. Videre ble avrainvillamid dimerisert til stephacidin B, på tilsvarende måte som Herzon og Myers hadde gjort. I begge studiene ble det også syntetisert ulike analoger av avrainvillamid og stephacidinene som ble testet for cytotoksiske egenskaper. Av de analogene som ble framstilt var det ingen som nådde opp til avrainvillamids og stephacidin Bs cytotoksiske effekt. Siden den gang har det blitt publisert en rekke artikler og avhandlinger som forsker på syntese og vurdering av cytotoksiske egenskaper av ulike stephacidinanaloger med mål å kunne brukes som kreftmedisin.

## 1.2 Herzon og Myers' syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2*H*-kromen (**5**)



Figur 2. Herzon og Myers' to-trinns-syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2*H*-kromen (**5**).

Herzon og Myers syntetiserte koblingspartner **5** på egenhånd, en trinns-syntese hvor 4-jod-3-nitrofenol (**7**) ble først koblet til 3-klor-1-metylbut-1-yn (**8**), som videre ble omdannet til **5** via aromatisk Claisenomleiring (figur 2) [9].

Dersom man kan syntetisere **5** på en mer effektiv måte, vil dette derfor også føre til en forbedret syntese av **1** og **2**. Dette vil kunne øke mulighetene for forskning som har som mål å benytte **1** og **2** og analoger av disse til kreftmedisin. Det å senke kostnadene på en legemiddelsyntese er av betydning for den endelige prisen av et legemiddel.

### 1.3 Målbeskrivelse

Denne oppgaven dreide seg om å forbedre Herzon og Myers' to-trinns-syntese av (**5**).

Først skulle det forsøkes å reprodusere de rapporterte utbyttene fra trinn 1 og trinn 2 ved eksperimentelt arbeid. Deretter skulle det utføres eksperimentelt design av de to trinnene for å forsøke å forbedre reaksjonen med hensyn på utbytte, kostnad og miljøvennlighet.

Det skulle også undersøkes hvordan man kunne danne utgangsstoffene **7** og **8** på rimeligere måter, da disse stoffene er ganske kostbare, med en listepriis på henholdsvis 4245- og 3110 kr per 25 gram [10,11]. Dersom man finner synteseruter til **7** og **8** som er billigere enn å kjøpe dem fra kommersielle aktører vil dette også senke den totale kostnaden av **5**, og er særlig relevant dersom prosessen skal oppskaleres. Dette skulle undersøkes ved bruk av litteratursøk, og eventuelle funne synteser av interesse skulle utføres eksperimentelt for å forsøke å reprodusere rapporterte utbytter.

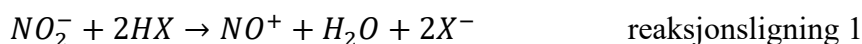
### 1.4 Reaksjoner

I dette delkapittelet presenteres teori av reaksjoner som er sentrale for dette arbeidet.

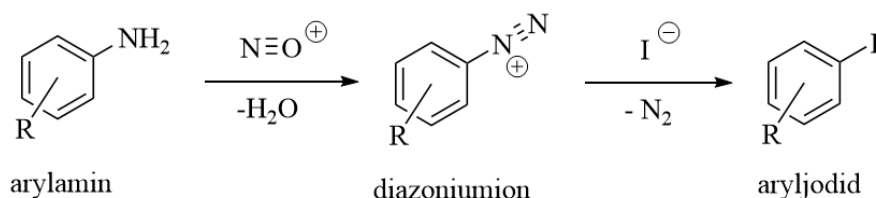
#### 1.4.1 Sandmeyerreaksjonen

Sandmeyerreaksjonen innebærer at et arylamin ( $\text{Ar-NH}_2$ ) omdannes til et aryldiazoniumion ( $\text{Ar-N}_2^+$ ), som fungerer som en utmerket utgående gruppe som kan substitueres med en rekke nukleofiler [12]. Reaksjonen skjer vanligvis ved bruk av kobberkatalysator, men det finnes også en del nukleofiler som ikke behøver kobberkatalysator. Da kalles reaksjonen for en Sandmeyer-type reaksjon [13].

Reaksjonen innledes ved at natriumnitritt ( $\text{NaNO}_2$ ) reagerer med syre i vandig løsning for å danne et nitrosoniumion ( $\text{NO}^+$ ) (reaksjonsligning 1):



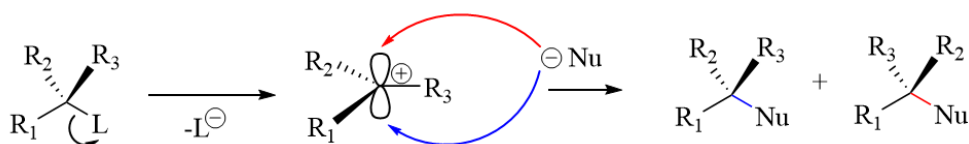
Nitrosoniumionet angripes deretter av et arylamin for å danne et diazoniumion. Dette kan reagere videre med ulike nukleofiler, som for eksempel jodid ( $\text{I}^-$ ) (figur 3).



Figur 3. Oversikt over nukleofiler og elektrofiler i Sandmeyer-type reaksjonen. I første omgang fungerer arylaminet som nukleofil mot et nitrosoniumion som danner et diazoniumion. Deretter kan en rekke ulike nukleofiler substitueres med diazonium-gruppen (her: jodid).

#### 1.4.2 $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjonen

$\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjonen er en substitusjonsreaksjon som går over to trinn (figur 4). I det første trinnet dannes det et karbokation ved at en utgående gruppe tar med seg elektronparet fra en kovalent binding. Dette er et fartsavgrensende og sterkt endotermt trinn, fordi produktet er et meget ustabil karbokation. I neste trinn angriper en nukleofil det svært reaktive karbokationet, og gir opphav til en rasemisk blanding av enantiomerer dersom substratmolekylet er et stereosenter, fordi nukleofilen kan angripe karbokationet fra to ulike sider.



Figur 4.  $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjonen går over to trinn. Det første trinnet er fartsavgrensende og sterkt endotermt. Det andre trinnet er hurtig, og gir opphav til en rasemisk blanding dersom substratmolekylet er et stereosenter.

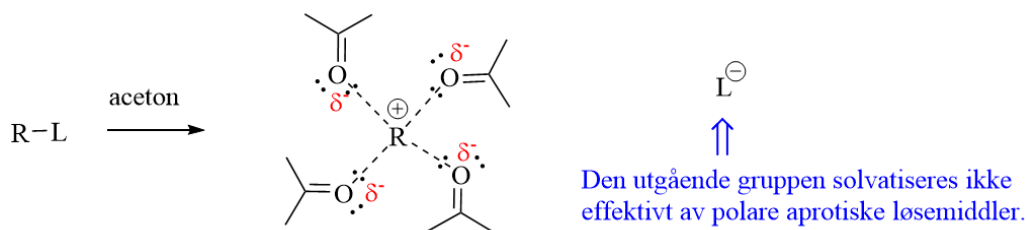
På grunn av at det første trinnet er langsomt, og det andre trinnet hurtig, er det det første trinnet som bestemmer reaksjonens hastighet. En hurtig  $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjon er derfor avhengig av å utføre trinn 1 så hurtig som mulig. I det følgende ses det på faktorer som fremmer en effektiv  $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjon.

#### Konsentrasjon av substrat og nukleofil

Siden angrep av nukleofil ikke inntreffer før i trinn 2, vil reaksjonshastigheten være avhengig av substratkonsentrasjon, men uavhengig av nukleofilkonsentrasjon.

#### Løsemiddel

Trinn 1 innledes ved at en utgående gruppe forlater substratmolekylet. Jo bedre stabilisert disse to enhetene er, jo raskere vil reaksjonen gå. Et løsemiddel som effektivt klarer å solvatisere både utgående gruppe og karbokation vil derfor fremme hurtig reaksjon. Siden begge enhetene er ioniske, trenger man derfor et polart løsemiddel. Dersom man benytter et polart aprotisk løsemiddel (her: aceton) vil karbokationet kunne solvatiseres av de delvis negativt ladde oksygenatomene i karbonylgruppen (figur 5), mens utgående gruppe solvatiseres dårlig [14].



Figur 5. Polare aprotiske løsemidler klarer å solvatisere karbokationet dannet i trinn 1 av  $S_N1$ -reaksjonen, men er et dårlig løsemiddel for den anioniske utgående gruppen.

Dersom man heller bruker et polart protisk løsemiddel (eks.  $H_2O$ ) vil begge enhetene solvatiseres effektivt, som fremmer hurtig reaksjon.

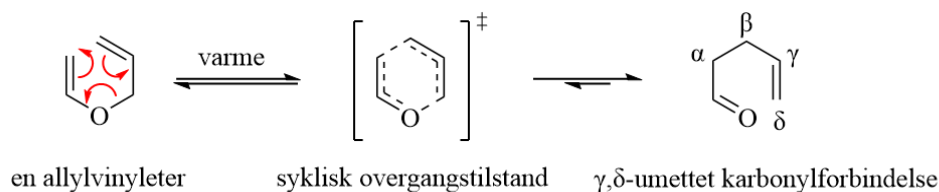
### Stabilitet av karbokation

Ulike karbokasjoner har ulik stabilitet. Jo mer stabilt karbokation man kan få dannet i  $S_N1$ -reaksjonen, jo raskere vil reaksjonen gå. Et karbokation kan induktivt stabiliseres av nabokarbonatomer ved at de donerer elektrontetthet til karbokationet. Derfor vil tertiære karbokation være mer stabile enn sekundære-, primære- og metylkarbokation. Karbokation som kan delokalisere den positive ladningen sin ved ulike resonansformer er spesielt stabile.

#### 1.4.3 Aromatisk Claisenomleiring

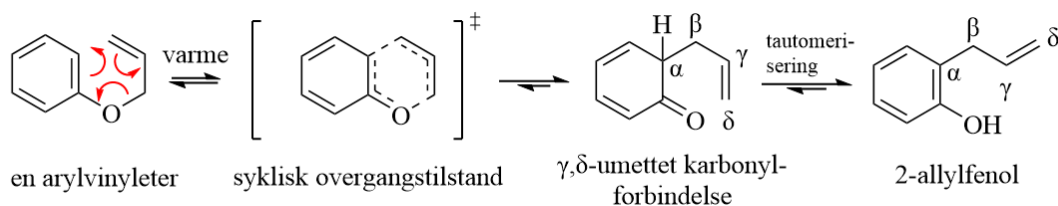
En perisyklisk reaksjon er en reaksjon hvor alle bindinger dannes og brytes samtidig, og har en syklisk overgangstilstand [14]. Perisykliske reaksjoner deles inn i ulike grupper, basert på hvor mange  $\sigma$ - og  $\pi$ -bindinger som dannes og brytes. Dersom netto endring i både  $\sigma$ - og  $\pi$ -bindinger er lik null, faller reaksjonen under gruppen som kalles for sigmatropiske omleiringsreaksjoner. Claisenomleiringen er en sigmatropisk omleiring hvor en allylvinyleter omdannes til en  $\gamma,\delta$ -umettet karbonylforbindelse (figur 6). Figuren viser at i utgangsstoffet brytes det én  $\sigma$ -binding og to  $\pi$ -bindinger, som gir opphav til et produkt der det har blitt

dannet én ny  $\sigma$ -binding og to nye  $\pi$ -bindinger. Netto endring i både  $\sigma$ - og  $\pi$ -bindinger er derfor lik null.



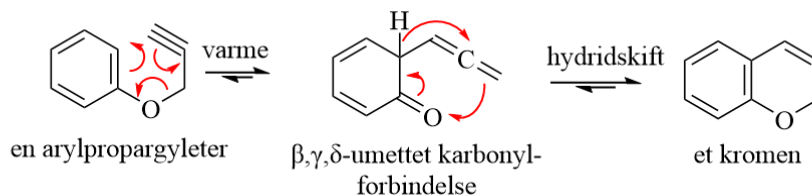
Figur 6. Claisenomleiringen går gjennom en syklisk overgangstilstand der alle bindinger dannes og brytes på en gang, og gir opphav til  $\gamma,\delta$ -umettede karbonylforbindelser.

Claisenomleiringen kan også gjennomføres ved å varme opp en arylvinyleter eller en arylpropargyleter. Forskjellen mellom den vanlige- og den aromatiske Claisenomleiringen er at i aromatiske omleiringer vil den aromatiske ringen gjendannes på grunn av aromats stabilitet (figur 7). Det behøves også mer varme i den aromatiske omleiringen, fordi man må bryte opp den aromatiske ringen. Katalysatorer kan være med på å senke temperaturkravet, og den vanlige Claisenomleiringen kan til og med fungere ved- eller under romtemperatur [15].



Figur 7. I den aromatiske Claisenomleiringen brytes den aromatiske ringen ved tilstrekkelig oppvarming, men blir hurtig gjendannet via tautomerisering.

Dersom man benytter en arylpropargyleter vil Claisenomleiringen etterfølges av nok en omleiring, og man får dannet et kromen (figur 8)[16].



Figur 8. I aromatisk Claisenomleiring av arylpropargyletre dannes det kromenderivater.

## 1.5 Kjernemagnetisk resonans (NMR)

Kjernemagnetisk resonans, NMR, er spektroskopi som bruker det elektromagnetiske spektrum til analyse av prøver med grunnligningen (formel 2).

$$h\nu = 2\mu B$$

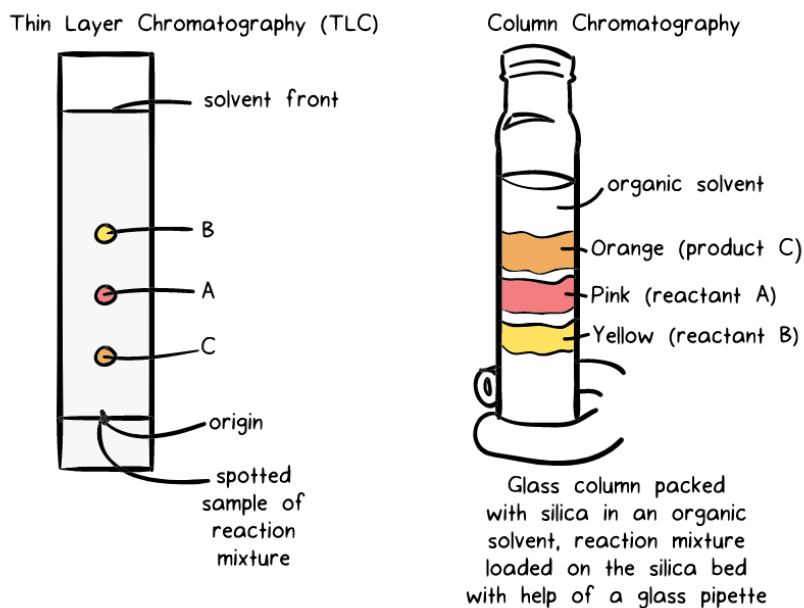
formel 2

En atomkjerne har et eget spinnkvantetall,  $I$ , hvor  $I = \frac{1}{2}$  for  $^1\text{H}$  og  $^{13}\text{C}$ . Dette gjør at de bare kan innta to stillinger i rommet, gitt ved formelen  $2I+1$ . Når kjernene bli bestrålt av radiobølger med en gitt frekvens blir dipolmomentet endret og stråling blir emittert. Signalet fra protonene vil ha ulike frekvenser og degradere eksponentielt, men i ulike hastigheter. Dette gjør at vi kan identifisere de ulike toppene gitt med hver frekvens. Dermed får vi en absorpsjon på de ulike frekvensene som vil vises i spektrene.

Når et karbonatom er i en organisk forbindelse vil det resonere i sin Larmor-frekvens, men den nøyaktige frekvensen vil endre seg ettersom det magnetiske miljøet hver nukleofil oppholder seg i har små variasjoner. Disse variasjonene kommer fra de varierende konsentrasjonene av elektroner i elektronskyen rundt hver nukleofil. Det gjør at hver enkelt karbonatom-binding har sin distinkte resonansfrekvens i et molekyl, som gir oss informasjon om hvilke forbindelser molekylet har. Disse små variasjonene gir oss det kjemiske skifte for hver enkelt forbindelse i  $^1\text{H-NMR}$  og  $^{13}\text{C-NMR}$  som er brukt i denne oppgaven.

## 1.6 Kromatografi

Kromatografi er samlebetegnelse for en stor gruppe av separasjons- og analysemetoder som brukes for å separere ulike stoffer i en prøve. Hovedprinsippet felles for metodene er at stoffene som skal separeres fordeler seg mellom to faser, en mobil fase og en stasjonær fase [17]. Stoffene i prøven blir separert på grunn av ulikheter i stoffenes kjemiske og fysiske egenskaper som f.eks. polaritet, ionisk ladning eller størrelse av molekyl.



Figur 9: Illustrasjon av TLC plate og kolonnekromatografi. Hentet fra KhanAcademy .

I denne oppgaven ble det brukt tynnsjiktchromatografi, (TLC) og kolonnekromatografi. Disse metodene baserer seg på polariteten til molekyl for å få separert de forskjellige komponentene. Silikagel ble brukt som en polar stasjonær fase og en væskeblanding av etylacetat og heksan (blanding av isomerer) ble brukt som upolar mobil fase, dette fører til at upolare molekyl vil bevege seg raskt gjennom den stasjonære fasen og de polare molekylene vil henge igjen i den stasjonære fasen.

### 1.6.1 Tynnsjiktchromatografi (TLC)

Tynnsjiktchromatografi er en planar type for kromatografi utført på en tynn plate av glass eller aluminium dekket av et tynnere lag med silika som fungerer som stasjonær fase [18].

Fortynnet prøveløsning blir applisert direkte på platens appliseringslinje med en tynn kapillær slik som i figur 9, deretter blir hele platen satt i et elueringskammer. Elueringskammeret har en liten mengde av den mobile fasen, som vil bevege seg opp TLC platen ved hjelp av kapillære krefter, og dra med seg prøveløsningen. De mest upolare komponentene vil bevege seg lengst bort fra appliseringslinjen. Platen blir tatt ut av elueringskammeret før den mobile fasen når toppen av platen, og væskefronten blir markert, prøveflekkene kan ses ved hjelp av UV lys eller fremkalles ved å dyppe platen i fremkallingsløsning. Dette brukes til å beregne retensjonsfaktoren som er definert ved formel 3.

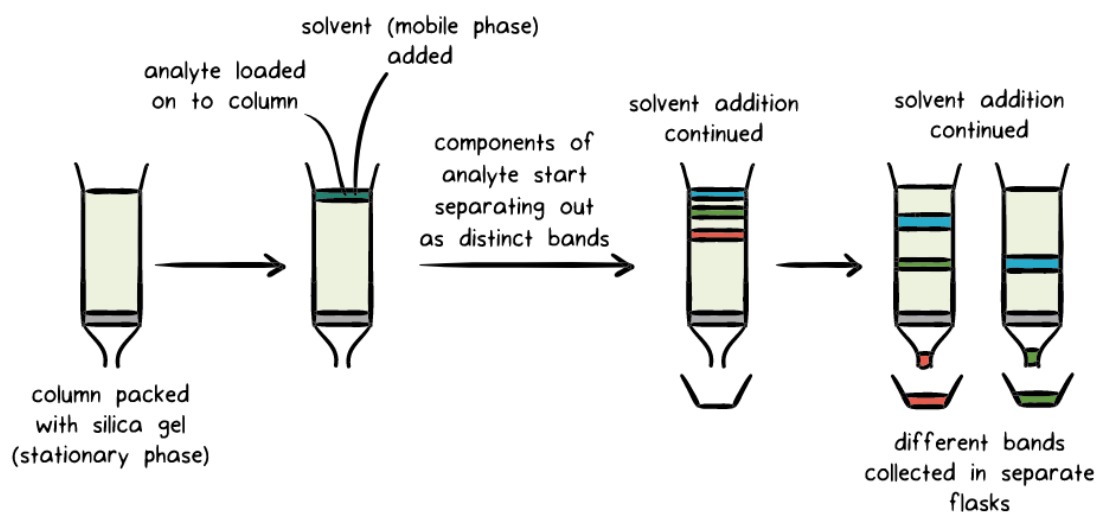


$$R_f = \frac{\text{avstand mellom appliseringslinje og prøv flekk}}{\text{avstand mellom appliseringslinje og væskefront}} \quad \text{formel 3}$$

De fleste stoffer har en egen retensjonsfaktor som kan brukes til å sammenligne prøv flekkene på TLC platene med kjente verdier fra litteratur [18]. Retensjonsfaktoren kan variere med temperatur og trykk, og er derfor ikke en helt pålitelig metode for å fastsette hvilket stoff prøven inneholder. Men det er en rask, billig og effektiv metode for å få et anslag på hvor langt en reaksjon har gått, samt hvor mange komponenter er i en prøv.

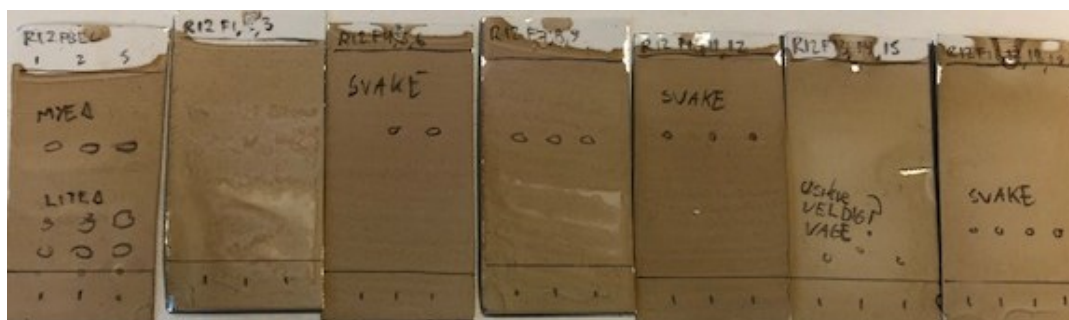
### 1.6.2 Kolonnekromatografi

Kolonnekromatografi er en nyttig metode for å separere og isolere et produkt fra en reaksjonsblanding, særlig når det er snakk om store mengder stoff. Prinsippet er veldig likt TLC; en glasskolonne med sinterdisk er pakket med silikagel som stasjonærfase, prøven er applisert i et tynt, jevnt lag oppå før mobil fase forsiktig fylles i resten av kolonnen og slippes igjennom kolonnen. De forskjellige stoffene vil bevege seg med ulik hastighet nedover i kolonnen og blir separert slik som i figur 10. (khan acadamy ref)



Figur 10: Illustrasjon av kolonnekromatografi hentet fra Khan Academy.

Før kolonnen startes er det anbefalt å utføre en TLC på prøv blandingen for å finne det optimale forholdet mellom prøv og silikagel samt hvilken eluent som gir best separasjon av stoffene [19]. Stoffene som har høyest retensjonsfaktor på TLC vil komme ut først i kolonnen. Etter kolonnen er startet kan en kontinuerlig ta TLC av fraksjonene for å finne fraksjonene med isolert produkt (figur 11).



Figur 11: Bilde av TLC plater fra kolonnekromatografi av reaksjon R12. Fraksjon

### 1.7 Eksperimentell design

Syntesen av Stephacidin B er en veldig lang og krevende syntese med mange trinn som fort blir veldig kostbar. Pr. dags dato er ikke byggeklossen tilgjengelig på det kommersielle markedet og en blir nødt til å enten legge inn en spesial bestilling eller lage den selv. Ved å optimalisere syntesen av byggeklossen til et trinn av hovedsyntesen vil det bli billigere å lage kreftmedisinen kommersielt når forskningen kommer så langt.

Miller deler inn eksperimentell design i følgende tre hovedsteg [20]:

1. Identifikasjon av faktorene som kan påvirke resultatet av et forsøk, ofte kalt predesign. I dette steget kan det brukes ICE-diagram (Ishikawa cause effect diagram) eller lignende for å brainstorme alle parameter som kan påvirke reaksjonen. Det utføres noen test forsøk for å samle informasjon om reaksjonen.
2. Designe eksperimentet slik at effektene av ukontrollerte faktorer minimeres. I denne oppgaven ble det brukt et fraksjonelt faktorielt design for å samle mest mulig data på færrest mulig forsøk.
3. Bruken av statistisk analyse for å separere og evaluere effektene de forskjellige faktorene har på eksperimentet, altså optimalisering. Ved å se på data som ble samlet i trinnet over kan man konstruere en modell for de faktorene som påvirker resultatet mest.

## 2.0 Material og metoder

### 2.1 Instrumentering

Tabell 1 viser instrumenter brukt i oppgaven.

Tabell 1. Instrumenter brukt i oppgaven.

Instrument	Modell/produsent	Leverandør
Analysevekt	AG204 DeltaRange	Phil AS
Analysevekt	XSE204 / Mettler Toledo	Mettler Toledo AS
Rotavapor	R-215 / BÜCHI	BioNordika
Spinsolve NMR-spektrometer	60 Carbon	Magritek
UV-kabinett	UVT-B-AR / Grant-bio	BioNordika

### 2.2 Programvare

Tabell 2 viser programvare brukt i oppgaven.

Tabell 2. Programvare brukt i oppgaven.

Programvare	Versjon	Utvikler	Bruksområde
MestReNova	14.2.0-26256	Mestrelab Reasearch S. L.	Prosessering og prediksjon av NMR-spektre
Sirius	10.0	Pattern Recognition Systems AS	Eksperimentelt design.
ChemDraw Professional	20.0.0.41	PerkinElmer Informatics, Inc.	Tegning av molekyler og reaksjonsligninger.
Spinsolve	1.11.3	Magritek	Prosessering av NMR-spektre

## 2.3 Utstyr

Liste over utstyr brukt i denne oppgaven:

- Oljebad
- Skilletrakter
- Sinternutch med sugekolbe
- Vakuumslinger
- Erlenmeyerkolber
- Begerglass
- Automatpipette
- Fullpipetter
- 30-mL trykkbestandige reagensrør og korker m/gummisepta
- Glasspipetter
- Pasteurpipetter
- Enhalsede rundkolber
- NMR-rør
- Trakter
- 5-mL-sprøyter med utbyttbare kanyler
- Varmepistol
- TLC plater
- Kolonne for kolonnekromatografi (diameter = 6 cm; lengde = 27 cm)

## 2.4 Kjemikalier

Alle kjemikalier ble brukt uten videre rensing. I enkelte tilfeller ble det brukt ulike merker av samme stoff, grunnet at man gikk tom for stoff på lager (dette gjelder for etylacetat, heksaner (blanding av isomerer) og silikagel. Det forekom også bruk av *n*-pentan som erstatning for heksaner). Tabell 3 viser silikagel og mobile faser brukt til TLC og kolonnekromatografi.

Tabell 3. silikagel og mobile faser brukt til TLC og kolonnekromatografi.

Navn	Renhet	Merke/Produsent
Heksaner (blanding av isomerer)	Teknisk	VWR Chemicals (BHD)
<i>n</i> -heksan	Analytisk $\geq 99,0\%$	Merck
<i>n</i> -Heksan	Analytisk $\geq 95\%$	VWR Chemicals (BHD)
<i>n</i> -Pentan	Teknisk $\geq 95\%$	VWR Chemicals (BHD)
<i>n</i> -Pentan	Analytisk $\geq 99,0\%$	Merck
Etylacetat	Analytisk 99,5%	Acros Organics
Etylacetat	Teknisk $\geq 99\%$	VWR Chemicals (BHD)
Dietyleter	p. a. ( $\geq 99\%$ )	
Dietyleter	Vannfri ( $< 0,005\% \text{ H}_2\text{O}$ )	Merck
Silikagel ( $< 63 \mu\text{m}$ )	For kolonnekromatografi	Merck

Silikagel (37-75 $\mu\text{m}$ )	For kolonnekromatografi	Hardware Factory Store Inc.
Silikagel (63-200 $\mu\text{m}$ )	High purity grade	Sigma-Aldrich
Silikagel (63-200 $\mu\text{m}$ )	For kolonnekromatografi	Merck
Silikagel (0,2-0,5 mm)	For kolonnekromatografi	Millipore

Tabell 4 viser kjemikalier brukt til syntese av nitrofenol (10).

Tabell 4. Kjemikalier brukt til syntese av nitrofenol (10).

Navn	Renhet	Merke/Produsent
4-amino-3-nitrofenol	98%	Acros Organics
Saltsyre 37%	Analytisk	VWR Chemicals (BHD)
Saltsyre, rykende	p.a. rykende	Merck
Natriumnitritt ( $\text{NaNO}_2$ )	Analytisk 99%	Merck
Kaliumjodid (KI)	Analytisk $\geq 99,5\%$	VWR Chemicals (BHD)

Tabell 5 viser kjemikalier brukt til syntese av arylpropargyleter (9)

Tabell 5. Kjemikalier brukt til syntese av arylpropargyleter(9).

Navn	Renhet	Merke/Produsent
3-klor-3-metylbut-1-yn	97%	Sigma-Aldrich
4-jod-3-nitrofenol	$\geq 93\%$	Biosynth Carbosynth
Tetrabutylammoniumjodid	98%	Alfa Aesar
Tetrabutylammoniumjodid	$\geq 99,0\%$ (AT)	Sigma Aldrich
Kaliumkarbonat	99,9%	Fisher Chemical
Aceton	Teknisk $\geq 99\%$	VWR Chemicals (BHD)
Aceton	Analytisk 99,98%	Fisher Chemical
Etylacetat	Se over	Se over
Natriumbikarbonat	Analytisk	Merck
Natriumklorid	p. a. $\geq 99\%$	VWR Chemicals (BHD)
Natriumsulfat	Analytisk, vannfri	Merck
Celite 545	Teknisk for syntese	VWR Chemicals (Probabo/BDH)

Tabell 6 viser kjemikalier brukt til syntese av kromen (5)

Tabell 6. Kjemikalier brukt til syntese av kromen (5).

Navn	Renhet	Merke/Produsent
2,3-Di- <i>tert</i> -butyl-4-metylfenol (BHT)	99%	Alfa Aesar
Xylen (blanding av isomerer)	≥ 99%	Merck

Tabell 7 viser kjemikalier brukt til syntese av kaliumpermanganatløsning brukt til fremkalling av TLC-plater

Tabell 7. Kjemikalier brukt til syntese av kaliumpermanganatløsning brukt til fremkalling av TLC-plater.

Navn	Renhet	Merke/Produsent
Kaliumpermanganat	Analytisk ≥ 99%;	Merck
Kaliumkarbonat	99,9%	Fisher Chemical
Natriumhydroksid	≥ 99%	VWR Chemicals (Prolabo/ BHD)

Tabell 8 viser deuterert løsemiddel brukt i NMR-analyse

Tabell 8 Deuterert løsemiddel brukt i NMR-analyse

Navn	Renhet	Merke/Produsent
Kloroform- <i>d</i>	≥ 99,6%	Acros Organics
Kloroform- <i>d</i>	99,80%	VWR Chemicals (Prolabo)
Dimetylsulfoksid- <i>d</i> 6	99,80%	VWR Chemicals (Prolabo)

## 2.5 Fremgangsmåte

### 2.5.1 Undersøkelse og vurdering av synteseruter for utgangsstoffene brukt i Herzon og Myers' syntese av kumenet (5)

Det ble undersøkt om det fantes synteseruter til **7** og **8** som var billigere enn å kjøpe dem kommersielt. Dette skjedde gjennom litteratursøk og samtale med intern og ekstern veileder.

En rekke ulike databaser ble søkt i, blant annet:

- Google.com
- Google Patents
- Oria.no
- Engineeringvillage.com
- Chemsr.com
- Chemsynthesis.com
- Orgsyn.org
- SureChEMBL.org

- Guidechem.com
- Patentscope.wipo.int
- SciFinder

### 2.5.2 Generelle eksperimentelle prosedyrer

Alle reaksjoner ble utført i en enhalset 30-mL trykkbeholder med liten røremagnet, tettet igjen med en gummiseptumkork dersom ikke annet er nevnt.

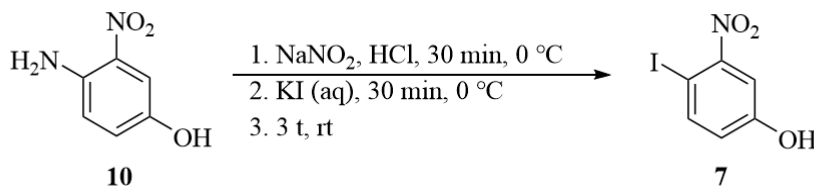
Oppkonsentrering av stoff på rotavapor ble utført ved 40-160 mbar trykk, og under 40 °C.

<sup>1</sup>H-NMR- og <sup>13</sup>C-NMR-spektre ble tatt opp ved henholdsvis 61 MHz og 15 MHz med deuterert kloroform som løsemiddel dersom ikke annet er nevnt.

TLC-plater ble fremkalt med UV-lys eller ved å dynke platene i kaliumpermanganatløsning (KMnO<sub>4</sub>), etterfulgt av oppvarming med varmpistol.

Kolonnekromatografi ble utført ved bruk av en kolonne med 6 cm diameter, fylt med silikagel (60 Å, for kolonnekromatografi) av ulike partikkelstørrelser og ulik høyde i kolonnen.

### 2.5.3 Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (10)



Det ble utført to reaksjoner som siktet på å reprodusere utbyttet av **10** med de samme betingelsene som fra en reaksjon utført i en artikkel fra 2013 [21]. Innveide masser for de to ulike forsøkene og informasjon om fraksjoner fra kolonnen er gitt i tabell 9. I det første forsøket (NF1) ble det benyttet rykende HCl. I det andre forsøket (NF2) ble det benyttet konsentrert HCl. Fremgangsmåten beskrevet under er for NF2, men NF1 ble utført på tilsvarende måte.

Tabell 9. Innveid stoff for syntesene av 4-jod-3-nitrofenol (7)

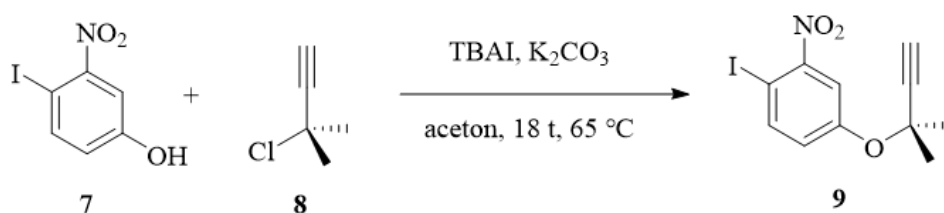
Navn på reaksjon	NaNO <sub>2</sub> (g)	4-amino-3-nitrofenol (g)	KI (g)
NF1	4,81	5,30	11,50
NF2	4,77	5,32	11,47

Til en rundkolbe utstyrt med røremagnet ble det laget en løsning av 4-amino-3-nitrofenol (5,32 g; 34,5 mmol; 1 ekv.) i kons. HCl (12 mL) og destillert vann (2 mL). Løsningen ble satt på isbad, kjølt ned til 0 °C, og rørt ved bruk av magnetrører. En løsning av NaNO<sub>2</sub> (4,77 g; 69 mmol; 2 ekv.) og destillert H<sub>2</sub>O (12 mL) ble tilberedt i et begerglass, og kvantitativt overført til en dryppetrakt. Dryppetrakten ble plassert i rundkolbens hals og innholdet ble dryppet over 30 min under røring. En løsning av KI (11,47 g; 69 mmol; 2 ekv.) i destillert H<sub>2</sub>O (10 mL) ble tilberedt i et nytt begerglass og kvantitativt overført til en ny dryppetrakt. Dryppetraktens innhold ble dryppet til rundkolben over 30 min ved 0 °C ved røring. Rundkolben ble deretter tatt ut av isbad og latt stå i mørke ved romtemperatur under røring i 3 timer. Løsningen ble filtrert og vasket med H<sub>2</sub>O på sinternutch. Filterresten ble overført til en 250-mL rundkolbe og løsemiddelet ble dampet av på rotavapor. Kolonnekromatografi ble utført med 10,5 cm silikagel (partikkelstørrelse: 0,2-0,5 mm) og 5% Et<sub>2</sub>O/heksaner (blanding av isomerer). Reaksjonsblandingen ble løst så lite aceton som mulig og overført til kolonnen ved bruk av en 25-mL pipette og eluert med 20% Et<sub>2</sub>O/heksaner (blanding av isomerer). Det ble samlet 41 fraksjoner på 50 mL hver. Fraksjon 8-41 ble samlet og oppkonsentrert til et gulbrunt pulver i en forhåndsveid 250 mL rundkolbe med rotavapor. Kolben ble veid på nytt for å beregne utbytte. En liten spatelspiss av pulveret ble tilsatt et lite drammeglass og løst i 0,75 mL CDCl<sub>3</sub>. Løsningen ble overført til et NMR-rør og kjørt <sup>1</sup>H-NMR av.

TLC (heksaner (blanding av isomerer)/Et<sub>2</sub>O = 2:1): R<sub>f</sub> = 0,18 (UV, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (61 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H).

#### 2.5.4 Syntese av 1-jod-4-((2-metylbut-3-ynyl)oksy)-2-nitrobenzen (**9**)



Det ble først utført 16 preeksperimentelle forsøk med utgangspunkt i Herzon og Myers' syntese av **5**. Oversikt over verdier for de ulike parametrene er gitt i vedlegg 6.2.

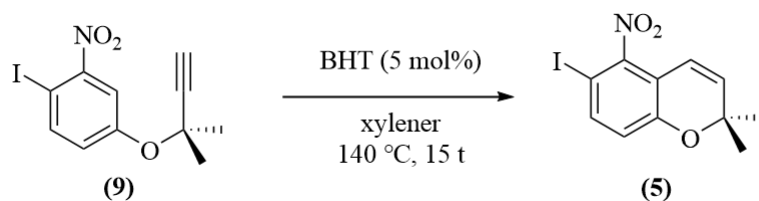
Fremgangsmåten gitt i neste avsnitt tar utgangspunkt i reaksjon 16 (R16). Etter de 16 preeksperimentelle forsøkene ble det satt opp en designmatrise basert på resultatene, og gjennomført ytterligere 9 forsøk.



Til et 30-mL trykkbestandig reagensglass med røremagnet ble det tilsatt 4-jod-3-nitrofenol (**7**; 0,51 g; 1,9 mmol; 1 ekv), tetrabutylammoniumjodid (2,13 g; 5,8 mmol; 3 ekv.) og kaliumkarbonat (0,52 g; 3,8 mmol; 2 ekv.). Aceton (5,2 mL) ble tilsatt, og løsningen ble deretter rørt i 2 minutter før 3-klor-3-metylbut-1-yn (**8**; 640  $\mu$ L; 2,98 mmol) ble tilsatt. Reagensglasset ble umiddelbart påsatt lokk, satt i oljebad (100 °C) og rørt i 4,5 t ved denne temperaturen. Reaksjonsblandingen fikk kjøle seg ned til romtemperatur før den ble kvantitativt overført til et begerglass. Beholderen ble deretter tilsatt og ristet med etylacetat gjentatte ganger til det kun var spormengder av stoff igjen. Begerglasset inneholdt nå hele reaksjonsblandingen samt ca. 25 mL etylacetat. Dette ble kvantitativt overført til en sinternutch og filtrert. Filterkaken ble skylt med 25 mL etylacetat og vasket med 5 mL mettet NaCl(aq)-løsning og 5 mL mettet NaHCO<sub>3</sub>(aq)-løsning. Filtratet ble overført til en skilletrakt og latt stå i noen minutter. Vannfasen ble tatt ut og forkastet. Den organiske fasen ble samlet i et begerglass og tørket ved å tilsette en spiseskje med vannfri Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Løsningen ble deretter rørt i ca. 30 min før den ble kvantitativt overført til- og filtrert på en sinternutch og filterkaken ble skylt ca. 10 mL etylacetat. Filtratet ble kvantitativt overført til en rundkolbe ved bruk av ca. 5 mL etylacetat til å skylle sugokolben etter den var tømt. Rundkolbens innhold ble oppkonsentrert (men ikke til tørrhet) på rotavapor. Rundkolbens innhold ble tilsatt 10 mL etylacetat og overført kvantitativt til- og filtrert på en sinternutch med et lag av Celit (vætet på forhånd med etylacetat) og vasket med 50 mL etylacetat. Filtratet ble overført kvantitativt til en rundkolbe ved bruk av ca. 5 mL etylacetat, og delvis inndampet på rotavapor. Løsningen ble tatt ut med en pipette, og overført til toppen av en kromatografikolonne. Resterende fast stoff ble løst i så lite aceton som mulig og overført til toppen av kolonnen med samme byrette. Kolonnen var pakket 10 cm høy med silikagel (63-200  $\mu$ m) ved bruk av 20% EtAc/heksaner. Det ble eluert med 20% EtOAc/heksaner, der 50 mL ble samlet i hver fraksjon. Kolonnen ble stoppet da det ble funnet stoff ved  $R_f = \text{ca. } 0,3$ . Basert på TLC av de avdampede fraksjonene, ble fraksjon 5-14 samlet og oppkonsentrert på rotavapor til en gul væske. En dråpe av væsken ble løst i 0,75 mL CDCl<sub>3</sub> og tilsatt et NMR-rør som ble kjørt <sup>1</sup>H-NMR av.

TLC (20% etylacetat-heksaner):  $R_f = 0,61$  (UV, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (61 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.85 (s, 6H).

2.5.5 Syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2H-kromen (**5**)Figur 12: Reaksjonsligning for syntese av kromen (**5**)

Det ble utført 2 reaksjoner av **5** som tok utgangspunkt i Herzon og Myers' syntese [8]. Arylpropargyleteren (**9**) som ble brukt i syntesen var den som ble hadde blitt syntetisert av gruppen. Tabell 10 viser innveide masser.

Tabell 10. Innveid og oppmålt stoff for syntese av kromen (**5**)

Navn på reaksjon	Arylpropargyleter ( <b>9</b> ) (g)	BHT (mg)	Xylener (blanding av isomerer; mL)
K1	0,52	18	15,8
K2	0,67	24	24,4

Til et 30-mL trykkbestandig reagensrør ble det tilsatt 1-jod-4-((2-metylbut-3-ynyl)oksi)-2-nitrobenzen (**9**; 0,67 g; 2,0 mmol; 1 ekv.) og 2,3-Di-*tert*-butyl-4-metylphenol (BHT, 24 mg, 109  $\mu\text{m}$ , 0,05 ekv.). Det ble tilsatt xylener (blanding av isomerer; 20,4 mL), og reagensrøret ble deretter spylt med nitrogengass før den ble lukket med en trykkbestandig kork med gummisepta. Løsningen ble rørt og varmet til 140  $^{\circ}\text{C}$  i 15 timer, før den ble latt stå til nedkjøling til romtemperatur. Løsningen ble deretter overført kvantitativt til en kromatografikolonne ved å løse den i litt heksaner (blanding av isomerer). Kolonnen var pakket 7 cm høy med silikagel (0,063-0,2 mm) ved bruk av heksaner (blanding av isomerer). Det ble eluert med heksaner (blanding av isomerer) frem til man kunne se en prikk i TLC ( $R_f=0,87$ ), og deretter byttet til å eluere med 20% EtAc/heksaner (blanding av isomerer). Kolonnen ble stoppet etter man ikke lengre kunne oppdage prikker ved  $R_f=0,5$  og  $R_f=0,4$  (to ulike prikker). Oppsamlede fraksjoner med  $R_f=0,5$  og  $R_f=0,4$  ble samlet og oppkonsentrert rotavapor. Den oppkonsentrerte løsningen ble overført til en ny kromatografikolonne på tilsvarende måte som nevnt ovenfor. Kolonnen var pakket med 19 cm silikagel (37-75  $\mu\text{m}$ ), ved bruk av 2% EtAc/heksaner (blanding av isomerer), og ble eluert med dette som mobil fase ved bruk av trykkluft til det var oppsamlet 80 fraksjoner, hver på 50 mL (de 10 første fraksjonene ble samlet for seg selv i et stort begerglass). Fraksjoner som inneholdt kun én

prikk i TLC ved enten  $R_f=0,5$  eller  $R_f=0,4$  ble samlet og oppkonsentrert hver for seg, for deretter å bli kjørt  $^1\text{H-NMR}$  og  $^{13}\text{C-NMR}$  av.

K2 Fraksjon 25-44:

TLC (10% etylacetat-heksaner):  $R_f = 0,50$  (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 1.50 (s, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.66, 145.87, 139.10, 134.69, 120.09, 115.53, 115.20, 77.19, 72.96, 27.82.

K2 fraksjon 51-66:

TLC (10% etylacetat-heksaner):  $R_f = 0,40$  (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).

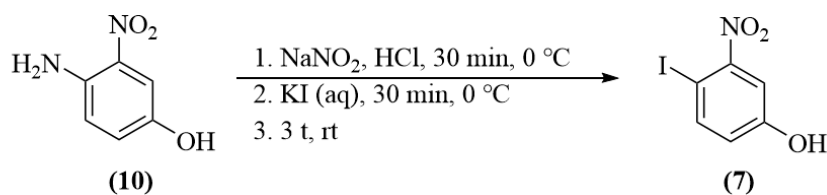
$^1\text{H-NMR}$  (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.29 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 1.47 (s, 6H).

## 3.0 Resultater og diskusjon

### 3.1 Litteratursøk av synteser av utgangsstoffene nitrofenol **7** og butyn **8**

#### 3.1.1 Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (**7**)

Et søk på SciFinder gav flere relevante synteseveier til **7**. En av de mest interessante var et relativt nylig publisert arbeid av Gim *et al.* hvor 4-amino-3-nitrofenol (**10**) blir omdannet til **7**, med et rapportert utbytte på 89% (figur 13) [21].



Figur 13. Gim *et al.* syntese av 4-jod-3-nitrofenol (**7**).

I tillegg til arbeidet av Gim *et al.* ble det funnet to patenter der syntese av **7** inngikk [22,23]. Det ene patentet er fra samme forfattere som for [21], og er utført ved samme betingelser. Det andre patentet utfører samme reaksjon, men med nesten en dobling av alle reagenser, og en reaksjonstid på 16 timer i stedet for 3 timer, og et oppnådd utbytte på 87% [23].

Syntesene benytter **10** som substrat, som er betydelig billigere enn **7**, og det ble derfor utført en kostnadsanalyse for å sammenligne kostnaden av å syntetisere **7** selv, mot kostnaden av kommersiell **7** (delkapittel 3.2.1). Reaksjonen ble også gjennomført eksperimentelt (delkapittel 3.5.1).

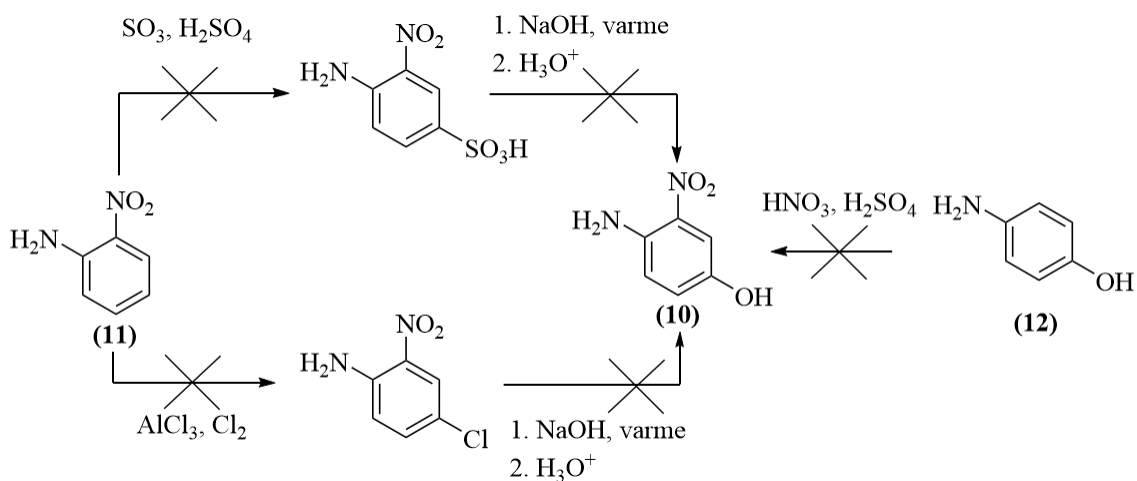
#### 3.1.2 Syntese av 4-amino-3-nitrofenol (**10**)

Basert på resultatet fra kostnadsanalysen av å syntetisere **7** på egenhånd ble det også sett på mulige synteser av utgangsstoffet **10**.

Mange mulige reaksjoner ble funnet, men de fleste bar preg av dårlig selektivitet, eller høy pris på enten substratmolekyl eller øvrige reagenser. I for eksempel én artikkel ble det rapportert om 55% utbytte over ett trinn, men da med dyre reagenser i støkiometriske forhold, blant annet sølvnitrat, som koster mer per gram enn **10** [24]. Reaksjoner der det dannes isomerer som må separeres er uønsket, og gjøres nok mest kostnadseffektivt hos produsenter som klarer å tjene penger på alle isomerene.

Gruppen så for seg at **10** kunne dannes fra 2-nitroanilin (**11**) eller 4-aminofenol (**12**), da de har et substitusjonsmønster som kan dirigere den siste substituenten til ønsket posisjon (figur 14). Substitusjonsmønsteret til **11** er agonistisk, mens for **12** er det antagonistisk. Likevel er

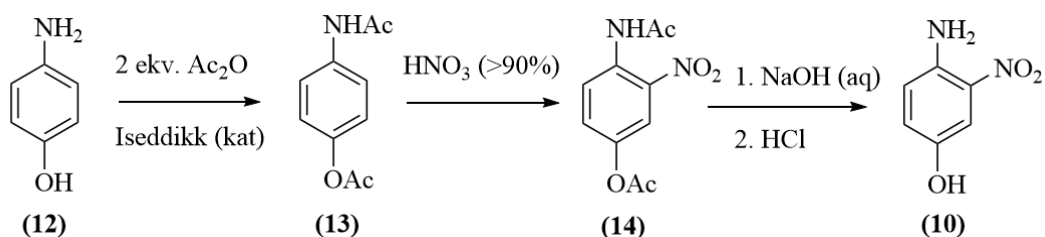
aminet i **12** en sterkere dirigerende gruppe enn hydroksylgruppen, slik at det kan tenkes at man får dannet mer av ønsket produkt enn uønskede.



Figur 14. 2-Nitroanilin og 4-aminofenol kan ikke behandles med syre eller lewissyre for å danne ønsket produkt (**10**).

Problemet med disse syntesene er at de benytter syre eller lewissyre ( $\text{AlCl}_3$ ). Ved bruk av syre protoneres arylaminet, som omdannes til en *meta*-dirigent som ikke favoriserer substitusjon til ønsket posisjon, og som i tillegg virker deaktivierende [14]. Ved bruk av lewissyren  $\text{AlCl}_3$ , dannes det et aluminiumsalt som stopper reaksjonen fullstendig.

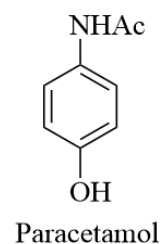
I et patent fra 2007 vises det en syntese som går over tre trinn (trinn 1 og 2 utføres one-pot) med 4-aminofenol (**12**) som substrat, og var den beste syntesen som ble funnet (figur 15) [25].



Figur 15. Zhang et al. syntese av 4-amino-3-nitrofenol.

Syntesen løser problemet med at arylaminet omdannes til en *meta*-dirigent i nærvær av syre ved å benytte eddiksyreanhydrid som elektrofil, for å danne et acetamid som beskyttende gruppe, som bevarer den ønskede *ortho*-dirigeringen.

Prisen av **12** er svært lav, og forbindelsen er lett tilgjengelig da den inngår i syntesen av legemiddelet paracetamol, et av de mest solgte reseptfrie legemidlene på verdensbasis (figur 16) [26]. Paracetamol dannes i ett trinn



Paracetamol

Figur 16. Paracetamol.

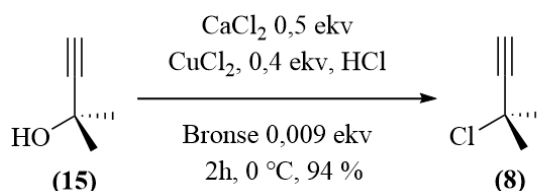
ved bruk av **12** som substrat, også reagert med eddiksyreanhydrid som elektrofil. I reaksjonen vist i figur 15 inngår det en liten mengde iseddik, som kan være grunnen til at hydroksylgruppen blir acetylet, og ikke danner paracetamol, hvor hydroksylgruppen er intakt. Dette kan være en avgjørende faktor for at nitring av (**13**) blir dirigert til riktig posisjon for å danne (**14**), siden acetoksygrupper er mindre dirigerende enn hydroksylgrupper. Det ville vært interessant å forsøke å nitrere paracetamol for å sammenligne utbyttet av **10** med reaksjonen ovenfor. Dette kunne i så fall ført til en enda billigere syntese.

Grunnet den lave prisen av **12** ble det utført en kostnadsanalyse for å finne ut om det vil være mer lønnsomt å syntetisere **10** på egenhånd enn å kjøpe den fra kommersielle aktører (delkapittel 3.2.2). Resultatet viste at syntesen er billigere (på papiret) enn å kjøpe kommersiell **10**, og kunne forsøkes utført for å undersøke om man kunne oppnå rapporterte utbytter.

Til tross for at syntesen av **10** virker å være lønnsom, ble lønnsomheten av å syntetisere utgangsstoffet 4-aminofenol (**12**) ikke gått videre med, grunnet den allerede lave kostnaden, og at i syntesene dannes det isomerer som må separeres bort. Syntesen utføres ved å nitrere fenol, som deretter reduseres med jern [27].

### 3.1.3 Syntese av 3-klor-3-metylbut-1-yn (**8**)

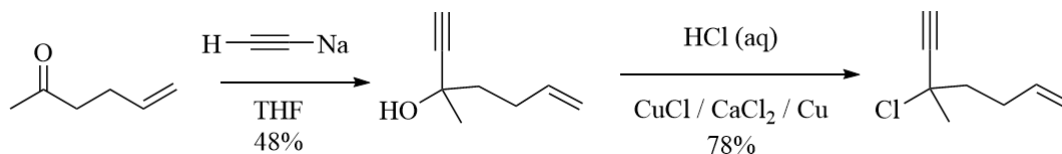
Det ble funnet mange artikler der **8** hadde blitt syntetisert ved å benytte 3-metylbut-1-yn-3-ol (**15**) som utgangsstoff, som er et billig reagens. I en av disse artiklene ble det rapportert om 94% utbytte ved bruk av katalytisk mengde bronse, og støkiometriske mengder kalsiumklorid og kobber(II)klorid i saltsyre [28] (figur 17). Av reagensene i syntesen er det bare bronsen som er dyr, men den benyttes i svært små mengder og vil utgjøre en tilnærmet ubetydelig kostnad. Det ble derfor undersøkt om det ville være lønnsomt å syntetisere **8** selv, fremfor å kjøpe den (delkapittel 3.2.3).



Figur 17. Stuliges et. al syntese av 3-klor-3-metylbut-1-yn (**8**)

Mekanistisk sett er reaksjonen en S<sub>N</sub>1-reaksjon der alkoholen protoneres og går ut som vann for å danne et tertiært karbokation som deretter angripes av nukleofilen (klorid). Det

interessante med reaksjonen er at til tross for bruk av saltsyre, så er alkynet intakt gjennom reaksjonen. Det er mulig at kobber- og kalsiumionene spiller en rolle her. Etter nærmere undersøkelse viste det seg at Herzon og Myers hadde brukt denne syntesen til å danne ulike kromenderivater (**5**) noen år etter de først publiserte totalsyntesen av avrainvillamid (**1**) og stephacidin B (**2**) (figur 18) [29].



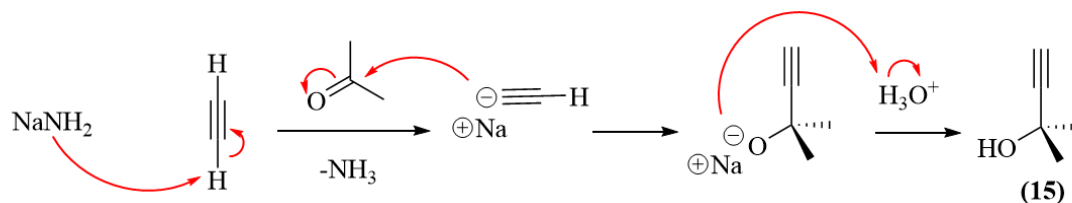
Figur 18. Herzon og Myers syntetiserte i 2007 kromenanaloger ved bruk av følgende reaksjoner.

Kostnad av å syntetisere **8** på egenhånd ble sammenlignet med kostnad for å kjøpe **8** (delkapittel 3.2.3).

### 3.1.4 Syntese av 3-metylbut-1-yn-3-ol (**15**)

Fordi syntesen av **8** viste seg å være lønnsom på papiret, ble syntese av utgangsstoffet 3-metylbut-1-yn-3-ol (**15**) undersøkt.

Det ble funnet flere metoder å danne **11** på [26, 27], der den ene oppgir et utbytte på 87,9% med aceton som substrat. Man kan enten bruke tetrahydrofuran (THF) eller flytende ammoniakk ( $\text{NH}_3$ ) som løsemiddel, og tilsette enten natriumamid ( $\text{NaNH}_2$ ) eller natriummetall, som vil omdannes til  $\text{NaNH}_2$  *in situ*.  $\text{NaNH}_2$  er en sterk base, og vil kunne deprotonere acetylen til å gi et acetylid som fungerer som nukleofil og vil kunne angripe aceton. Etter surgjøring med svovelsyre dannes **15**. Figur 18 viser gruppens forslag til reaksjonsmekanismen.



Figur 19. Gruppens forslag til mekanismen i reaksjonen mellom karbonyl og acetylid for å danne en tertiær alkohol.

Det er mulig at dette vil være en lønnsom reaksjon i større skala på grunn av billige reagenser, men i mindre skala antas det at det ikke er gunstig, da man må kjøpe tanker med flytende ammoniakk og acetylen. Prisen av **11** er i tillegg allerede ganske lav (1 kr/mL), slik at besparelsen nok vil være beskjeden. Syntesen kan likevel være aktuell dersom man skal danne derivater av kromenet (**5**) der det er andre substratmolekyler enn aceton som inngår.

Herzon og Myers benyttet tilsvarende reaksjon i 2007 for å syntetisere derivater av kromenet **(5)** (figur 17) [29].

### 3.2 Kostnadsanalyse av de omtalte syntesene

Kostnaden av å syntetisere **7**, **8** og **10** med de funne syntesene ble estimert og sammenlignet med kommersielle priser. Alle kostnader er hentet fra Sigma-Aldrich.com, unntatt **7**, som er hentet fra carbosynth.com [10], som var den billigste leverandøren gruppen fant. I de tilfellene der det har vært ulike alternativer å velge mellom har det blitt brukt skjønn til å velge ut tilstrekkelig renhet sammenlignet med pris. I de fleste tilfeller vil det være mer penger å spare ved å kjøpe kjemikalier i større kvanta enn det som er tatt med i beregningene, slik at dersom syntesene skulle inngå i større prosesser vil nok prisen reduseres ytterligere. Kostnad av arbeidskraft, strøm og lignende er ikke med i beregningene.

#### 3.2.1 4-Jod-3-nitrofenol (**7**)

Syntesene benytter 4-amino-3-nitrofenol som utgangsstoff. Dette er betydelig billigere enn **7**, og det ble derfor utført en kostnadsanalyse.

I tillegg til utgangsstoffer vil det også forekomme kostnader av silikagel og eluent til kolonnekromatografi. I reaksjonen som gruppen selv utførte ble det tatt ut 41 fraksjoner fra kolonnen på 50 mL hver med en væskesammensetning av *n*-heksan/Et<sub>2</sub>O 4:1. Dette tilsvarer 1,64 L *n*-heksan og 0,41 L Et<sub>2</sub>O. Dette kan nok forbedres dersom prosessen skal oppskaleres. Mengde silikagel som ble brukt var ca. 0,2 L. Tettheten av silikagelen som ble brukt er ikke oppgitt i tilhørende datablad, men et annet datablad med en finere porestørrelse enn den vi brukte oppgir en tetthet på 570 g/L. Kostnad av stoffer brukt i reaksjonen og total kostnad for å utføre reaksjonen én gang er vist i tabell 11.

Tabell 11. Kostnad av å utføre én syntese av 4-jod-3-nitrofenol (**7**).

Utgangsstoff	Kostnad	Mengde brukt per reaksjon	Kostnad per reaksjon (kr)
NaNO <sub>2</sub>	448 kr/ 500 g	4,76 g	4,26
Kons. HCl	506 kr/ 500 mL	12 mL	12,14
4-amino-3-nitrofenol	862 kr/ 25 g	5,31 g	183,3
KI	280 kr/ 100 g	11,45 g	32,06
<i>n</i> -heksan	1380 kr/ 4 L	1,64 L	565,8
Et <sub>2</sub> O	836 kr/ 2,5 L	0,41 L	137,1



Silikagel	800 kr/ 1 kg	0,11 kg	91,2
<b>Total kostnad</b>			<b>1025,9</b>

Prisen for 25 g av **7** er 4246 kr. Dette tilsvarer en kostnad på 169,8 kr per gram.

Å syntetisere **7** på egenhånd med et utbytte på 89% produserer 8,07g, som tilsvarer en pris på 127 kr/g. Dette vil si at det er 33,4% dyrere å kjøpe **7** sammenlignet med å syntetisere det selv. Med utbyttet som gruppen fikk av å utføre denne syntesen (85,9%) har syntesen en pris på 132 kr/g.

Kostnaden av syntesen kan mulig forbedres ytterligere ved optimalisering av kolonnen for å spare på utgifter til mobil- og stasjonær fase. I tillegg kan det være mulig å destillere mobil fase etter bruk for å kunne brukes på nytt. Reaksjonen skal teoretisk gå ved bruk at et 1:1:1 molart forhold av henholdsvis substrat, natriumnitritt og kaliumjodid, men er kjørt i et 1:2:2-forhold. Det kan derfor være mulig å senke prisen ved å kutte ned på mengden brukt av natriumnitritt og kaliumjodid, noe som bør undersøkes eksperimentelt.

### 3.2.2 4-Amino-3-nitrofenol (**10**)

Fremgangsmåten brukt i patentet fra 2007 ble benyttet for å beregne kostnad av syntesen (tabell 6)[25]. I de to første trinnene av reaksjonen (som er one pot) dannes **13** med et utbytte på 75,5% (figur 14). Utrekning av kostnad for én syntese av **13** er vist i tabell 12.

Tabell 12. Kostnad av å utføre én syntese av (**13**).

Utgangsstoff	Kostnad	Mengde brukt per reaksjon	Kostnad per reaksjon (kr)
4-aminofenol ( <b>12</b> )	293 kr/ 250 g	21,0g	24,6
Eddiksyreanhydrid	211 kr/ 1 L	40g	8,5
Iseddik	163 kr/ 100 mL	Litt	10
rykende HNO <sub>3</sub> >90%	1410 kr/ 500 mL	30 mL	85
kons HNO <sub>3</sub> 70%	1400 kr/ 500 mL	20 mL	56
<b>Total kostnad</b>			<b>184,1</b>

Å syntetisere **13** på egenhånd med et utbytte på 75,5% produserer 34,6 gram, som tilsvarer en pris på 5,3 kr per gram. Denne kostnaden benyttes videre for å beregne kostnaden av det neste trinnet der **13** nitreres til **10** med et utbytte på 77,1% (tabell 13).

Tabell 13. Kostnad av å utføre én syntese av 4-amino-3-nitrofenol (**10**).

Utgangsstoff	Kostnad	Mengde brukt per reaksjon	Kostnad per reaksjon (kr)
Produkt fra reaksjon 1	5,3 kr/g	5,4 g	28,62
NaOH	558 kr/ 500 g	3,6 g	4,0
HCl	506 kr/ 500 mL	10 mL	10
<b>Total kostnad</b>			<b>42,62 kr</b>

Prisen for 25 g av **10** er 862 kr. Dette tilsvarer en kostnad på 34,5 kr per gram.

Å syntetisere **10** på egenhånd med et utbytte på 77,1% produserer 2,7 gram, som tilsvarer en pris på 15,8 kr/g. Dette vil si at det er 118% dyrere å kjøpe **10** sammenlignet med å syntetisere det selv.

### 3.2.3 3-Klor-3-metylbut-1-yn (**8**)

Kostnadsanalyse er vist i tabell 14.

Tabell 14. Kostnad av å utføre én syntese av 3-klor-3-metylbut-1-yn (**8**).

Utgangsstoff	Kostnad	Mengde brukt per reaksjon	Kostnad per reaksjon (kr)
2-metyl-but-3-yn-2-ol ( <b>15</b> )	257 kr/ 250 mL	252 g (=290 mL)	298,1
Kalsiumklorid	261 kr/ 100 g	167 g	435,87
Kobber(II)klorid	334 kr/ 100 g	162 g	541,1
Bronse	1960 kr/ 100 g	1,8 g	35,3
Kons. HCl	506 kr/ 0,5 L	1,9 L	1922,8
Kaliumkarbonat	192 kr/ 100 g	10 g	19,2
<b>Total kostnad per reaksjon</b>			<b>3252,8</b>

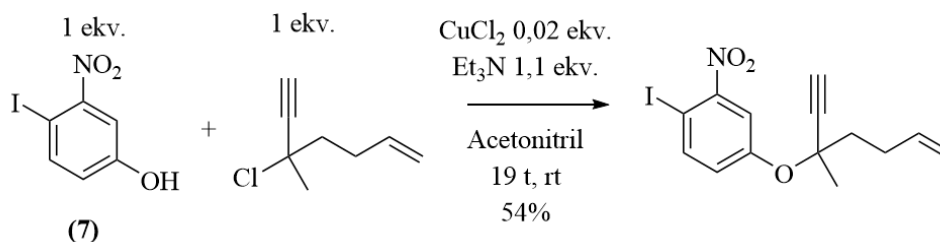
Prisen for 25 g av **8** er 3110 kr. Dette tilsvarer en kostnad på 124,4 kr per gram.

Å syntetisere **8** på egenhånd med et utbytte på 94% produserer 288 gram, som tilsvarer en pris på 11,3 kr/g. Dette vil si at det er 1000% (10 ganger) så dyrt å kjøpe **10** sammenlignet med å syntetisere den selv.

Det er sikkert mulig å nedskalere syntesen for å lage mindre produkt på en gang dersom ønskelig. Produktet separeres ved destillasjon, og ikke kolonnekromatografi, slik at man ikke behøver å betale for silikagel og væsker til mobil fase.

### 3.3 Litteratursøk av alternative måter synteses av arylpropargyleteren (9)

I en artikkel fra 2007 utførte Herzon og Myers en syntese som ligner veldig på den som er utført i oppgaven (figur 20) [29].

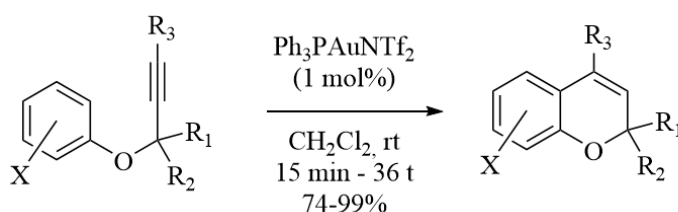


Figur 20. Herzon og Myers' syntese av en annen arylpropargyleter enn den syntetisert i denne oppgaven. Reaksjonsbetingelsene er annerledes.

Syntesen oppnår et utbytte på 54 % med katalytisk mengde kobber(II)klorid og trietylamin som base for å deprotonere (7). Reaksjonen skjer ved romtemperatur og et 1:1 forhold mellom de to koblingspartnerne, som er positivt både økonomisk og i et grønt perspektiv. Det ble benyttet 5 gram av (7), som er ti ganger så mye som det som ble brukt i denne oppgaven.

### 3.4 Litteratursøk av alternative synteses av kromenet (5)

Lykakis *et al.* rapporterte i 2011 om utbytter på 77-99% for å danne 2*H*-kromener ved bruk av en rekke ulike arylpropargyletere (figur 21) [32]. Det kan hende at denne syntesen er effektiv for å omdanne arylpropargyleteren (9) til kromenet (5). Syntesen utføres ved romtemperatur, og ved bruk av gullkatalysator.



Figur 21. Lykakis *et al.* syntese av kromenderivater.

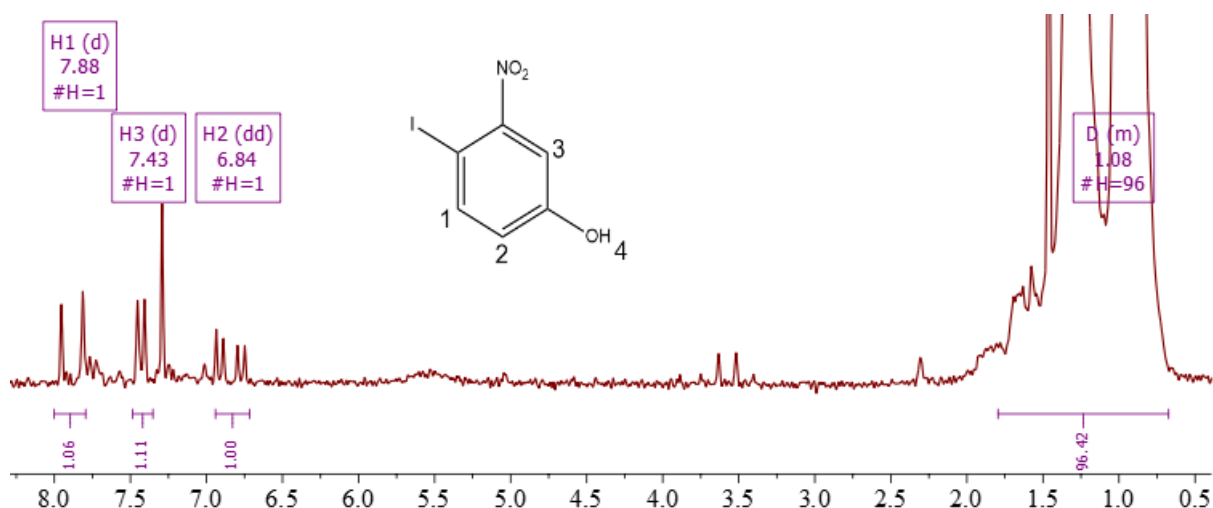
### 3.5 Eksperimentelt arbeid

I dette delkapittelet blir det presentert en del NMR-spektre. I vedlegg 6.7 gis det oversikt over betingelser spektrene er kjørt ved, og diverse info. I vedlegg 6.6-6.9 blir spektre presentert. Vedlegget inneholder mer oppblåste spektre enn det som er presentert i hovedteksten, og

inneholder også spektre som ikke er vist i hovedteksten. I spektrene som er vist er protoner av funnet produkt markert med H1, H2, H3, H4 og H5. Disse protonmiljøene er merket i de ulike strukturene i vedlegg 6.7.

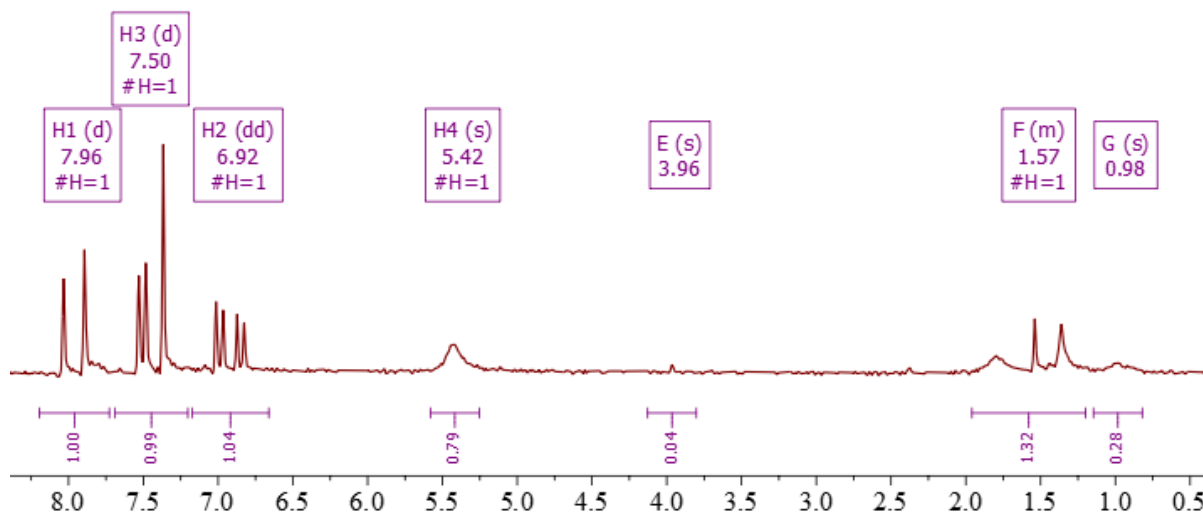
### 3.5.1 Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (**7**)

I den første syntesen ble det samlet inn fraksjoner som siktet på retensjonsfaktoren ( $R_f$ ) oppgitt i artikkelen ved  $R_f=0,28$ . Det ble observert prikker i TLC ved  $R_f=0,18$ , som var det nærmeste man kom oppgitt verdi fra artikkelen. Basert på TLC ble derfor fraksjon 24-41 samlet og oppkonsentrert. Fraksjonene etter dette begynte å vise to prikker i TLC, og ble derfor ikke kombinert med resten av fraksjonene.  $^1\text{HNMR}$  av F24-41 viste tydelig produkt etter sammenligning av kjemiske skift og koblingskonstanter med spektre predikert med programvare, spekter av kommersiell **7**, og oppgitte verdier fra to artikler [21,23], men med mye løsemiddelrester mellom 1,5-0,5 ppm (figur 22). Man kunne også se den forventede OH-toppen rundt 5,5 ppm, men den var veldig bred.



Figur 22. Skjermbilde av første  $^1\text{HNMR}$ -spekter av NF1 F24-41.

Løsningen ble derfor satt på rotavapor på nytt, deretter latt stå på vannstrålevakuum i noen timer, og deretter lufttørket over natten. Dagen etterpå ble det tatt ny  $^1\text{HNMR}$ , som viste en stor forbedring upfield, og OH-toppen var nå mye tydeligere (figur 23).



Figur 23.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av oppsamlet produkt fra NF1 F24-41 (tørket).

$^1\text{HNMR}$  av den siste fraksjonen (F49) viste det samme forurensingen som tidligere, men helt uten signal i det aromatiske området, unntatt en singlet ved 7,34 ppm ( $\text{CDCl}_3$ ). Dette bekreftet dette at det ikke var mer produkt å hente fra kolonnen. Det ble ikke beregnet utbytte i denne reaksjonen, men det var nok stoff tilstede til å tilsvare noen få gram.

### Reaksjon 2 (NF2)

Etter NF1 visste gruppen hvor produktet ville dukke opp på TLC-platene, og kjørte derfor en ny reaksjon for å kunne beregne utbytte. Fraksjon 8-41 ( $R_f=0,18$ ) ble samlet opp.  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret av dette stemte overens med litteratur- og funnet spekter i NF1, og lignet veldig på spekteret vist ovenfor (figur 22).

Observert utbytte: 7,77g (84,9%).

Litteratur: 88,18% [21]; 87,23% [23].

F41-F42 viste én prikk i TLC hver ( $R_f=0,18$ ).  $^1\text{HNMR}$  av F41 viste tydelig og rent produkt (unntatt litt løsemiddel rester). I F43 kunne man se to prikker i TLC ( $R_f=0,18$ ; 0,06), mens i F44 kunne man se kun én prikk ( $R_f=0,06$ ). Man kunne nok fått litt høyere utbytte av å ta med F42, men det kan ikke ha vært mye. Ved å benytte litt mer silikagel i kolonnen kunne man oppnådd bedre separasjon slik at man kunne få med seg mer produkt, men dette vil da koste litt mer. Man kunne alternativt prøvd en flashkolonne med finere kornstørrelser for å forsøke å oppnå bedre separasjon sammenlignet med mengde mobil fase som ble brukt. Gim *et al.* benyttet 40-63  $\mu\text{m}$  i porestørrelse og flash-kolonne. Gruppen var fornøyd med oppnådd utbytte, og det ble ikke utført flere synteser av 4-jod-3-nitrofenol (**7**).

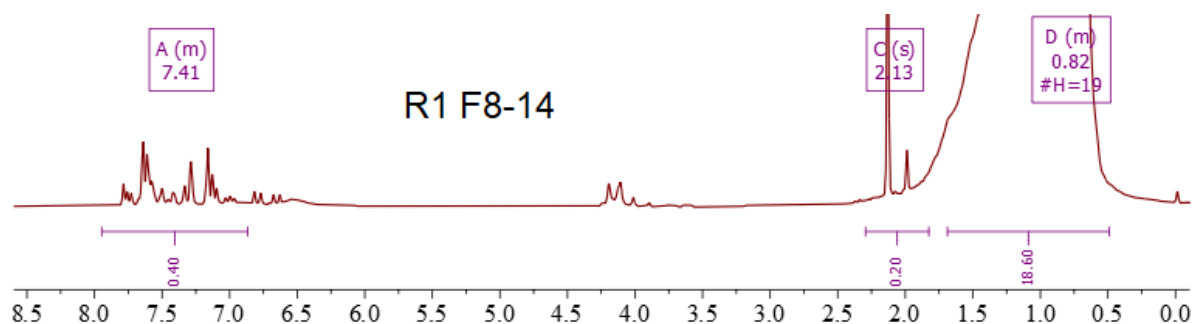
### 3.5.2 Syntese av 1-jod-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)-2-nitrobenzen (**9**)

#### *Preeksperimentelt design*

Det ble utført til sammen 16 synteser av **9** for å forsøke å reprodusere utbyttet oppgitt av Herzon og Myers [6]. I syntesene ble det variert på en rekke variabler for å se på effekten av de ulike variablene med hensyn på utbytte. Oversikt over verdiene for de ulike variablene i de ulike reaksjonene er vist i vedlegg 6.4.

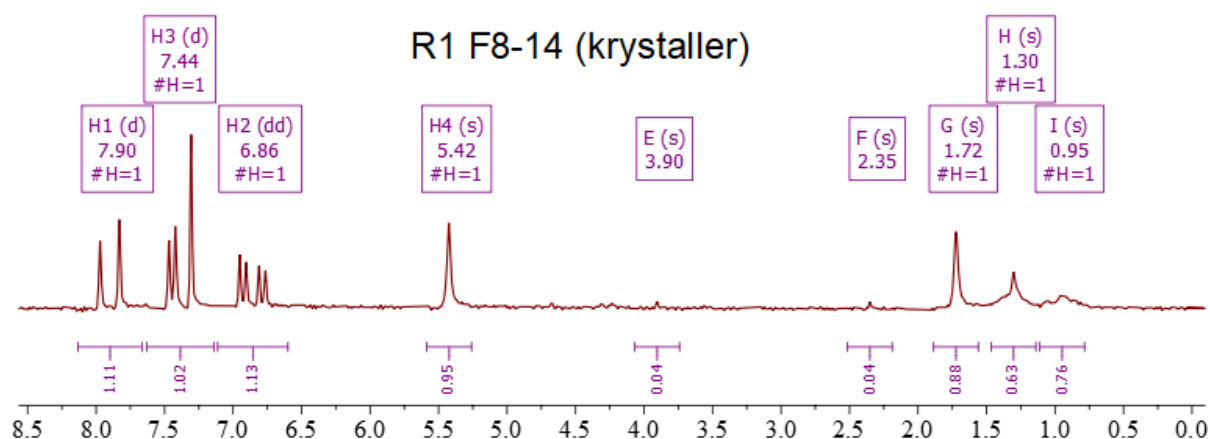
#### Reaksjon 1 (R1)

Retensjonsfaktoren for **9** ble skulle ligge rundt 0,55 [6], men etter kolonne ble det ikke funnet stoff før ved fraksjon 8-14 ( $R_f=0,18$ ). F8-14 ble derfor oppkonsentrert og tatt  $^1\text{HNMR}$  av til et gult fast stoff (figur 24).



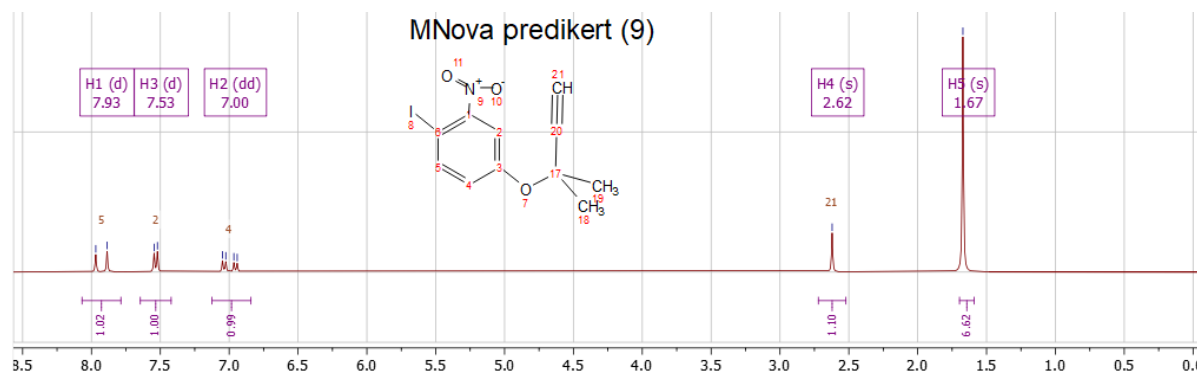
Figur 24.  $^1\text{HNMR}$ -spekter av R1 F8-14. Ingen tegn til produkt.

Spekteret hadde altfor mye urenheter, både upfield og i det aromatiske området. Det man kunne se lignet heller ikke på spekteret som **9** var rapportert og estimert til å ha. Det ble derfor tatt ut en ny prøve to dager senere som hadde tørket inn til gule krystaller (figur 25).



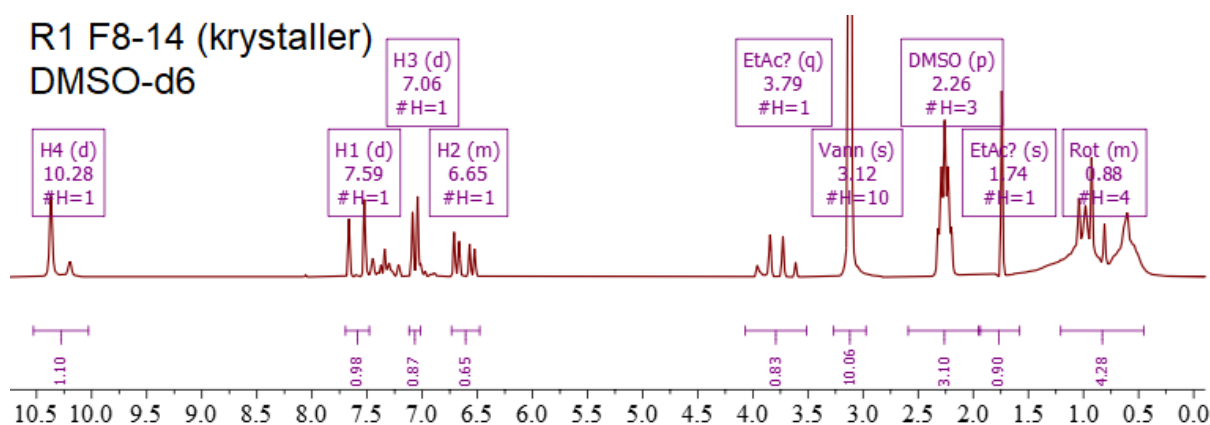
Figur 25.  $^1\text{HNMR}$ -spekter av R1 F8-14 etter det hadde tørket inn til krystaller og kjørt nytt spekter av. Tydelig tegn på 4-jod-3-nitrofenol.

Dette så mye bedre ut, men det lignet likevel ikke på **9** på grunn av mangel på predikert singlet ved 1,6 ppm (6H, CH<sub>3</sub>) og singlet ved 2,6ppm (1H, terminalt alkyntproton) (figur 26).



Figur 26. Predikert <sup>1</sup>H-NMR-spekter for arylpropargyleter (**9**).

Vi var ikke klar over det på dette tidspunktet, men nå i ettertid kan man tydelig se at det er ureagert 4-jod-3-nitrofenol (**7**). Det ble også tatt opp <sup>1</sup>HNMR der krystallene fra F8-14 ble løst i DMSO-*d*<sub>6</sub>, og dette viste også indikasjon på **7**. Man oppdaget fra spekteret at DMSO-*d*<sub>6</sub> som ble brukt var kontaminert med vann (figur 27).



Figur 27. <sup>1</sup>HNMR-spekter av R1 F8-14 med DMSO-*d*<sub>6</sub> som løsemiddel.

## Reaksjon 2 (R2)

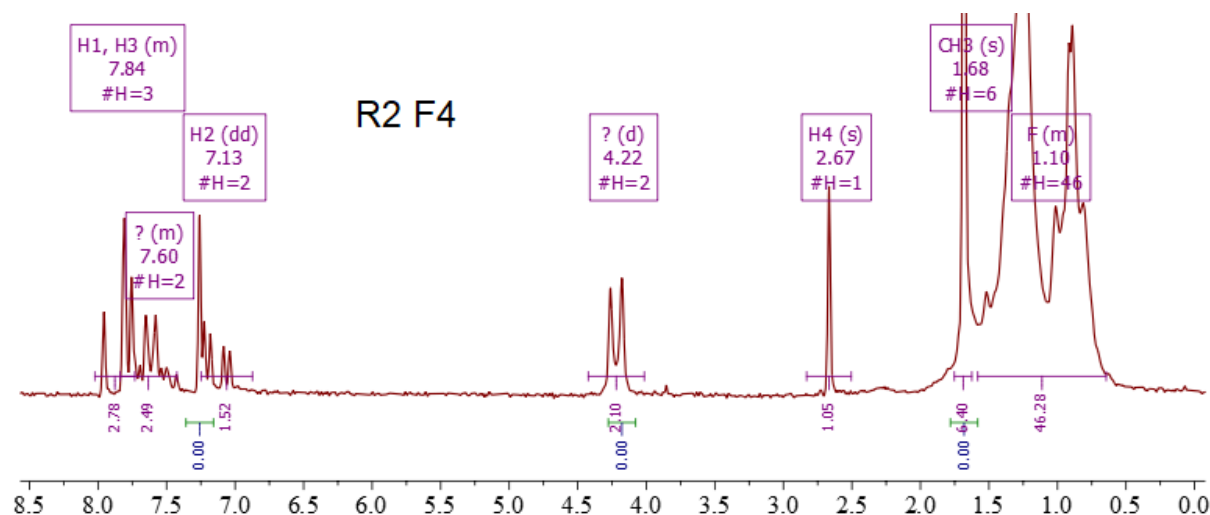
Det ble utført en ny reaksjon som brukte samme mengde stoff som første gang. Denne gangen kunne man i tidlige fraksjoner så vidt oppdage prikker ved ca.  $R_f = \text{ca. } 0,7$  (30% EtAc/heksaner). Det var så svakt at man ikke var sikker på om det var noe der eller ikke. Det ble senere oppdaget at det feilaktig hadde blitt brukt 30%- og ikke 20% EtAc/heksaner-blanding som mobil fase i TLC. Det ble derfor utført TLC på nytt med denne blandingen, og da kunne man se prikker i F2, F3 og F4 ved å «spotte» mange ganger ( $R_f = \text{ca. } 0,6$ ).

Fraksjon 6-9 viste tydelige prikker i TLC, og ble oppkonsentrert i lag ( $R_f = 0,35$ ; 30%EtAc/heksaner). Det antas at dersom disse fraksjonene hadde vært eluert med 20%

EtAc/heksaner, så hadde retensjonfaktoren ligget i området 0,2, altså det samme som ble samlet opp i reaksjon 1 (fraksjon 8-14).  $^1\text{H-NMR}$  av R2 F6-9 viste et spekter som lignet på spekteret av R1 F8-14.

R2 F2-4 ble latt stå i tørkeskap mens vi holdt på med R3 neste dag. Dagen etter der igjen ble det oppdaget at alt løsemiddelet i R2 F2-4 var fordampet bort, og det som var igjen var noen dråper gul væske. Herzon og Myers hadde rapportert at produktet skulle være en gul væske, og derfor antok man at produktet var i disse fraksjonene. Samme dag ble dessverre skolen nedstengt på grunn av koronaviruset, og man fikk ikke testet dette før to uker senere.

Det ble tatt  $^1\text{H-NMR}$  av F2, F3, og F4 hver for seg (F4 er vist i figur 28). Det ble også utført  $^{13}\text{C-NMR}$  der man kunne se noen av de forventede toppene, men konsentrasjonen var lav, slik at man ikke kunne se alle toppene som var forventet, for eksempel var det ingen synlige signaler i området 160-150 ppm.



Figur 28.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R2 F4. Det er tegn på produkt.

Spektrene av disse viste produktets forventede singlet ved 2,67 ppm (1H) og 1,68 ppm (6H). Spektrene inneholdt alle forurensinger i det aromatiske området, en dublett ved 4,22 ppm, og mye urenheter upfield. Det tydet på dårlig separasjon i kolonnen, og for lite tid til oppkonsentrering på rotavapor. Urenheter rundt 1,5-0,75 ppm forekom i absolutt alle oppkonsentrerte prøver som hadde vært gjennom kolonne gjennom hele prosjektet, i mer eller mindre grad. Det antas at dette kommer fra heksanet som ble brukt til mobil fase.

### Reaksjon 3 (R3)

Når vi utførte denne kolonnen hadde vi ikke kunnskapen om hvor stoffet befant seg fra R2. Man kunne ikke se stoff i TLC før fraksjon 19-29 ( $R_f=0,2$ ). Dette ble oppkonsentrert, og

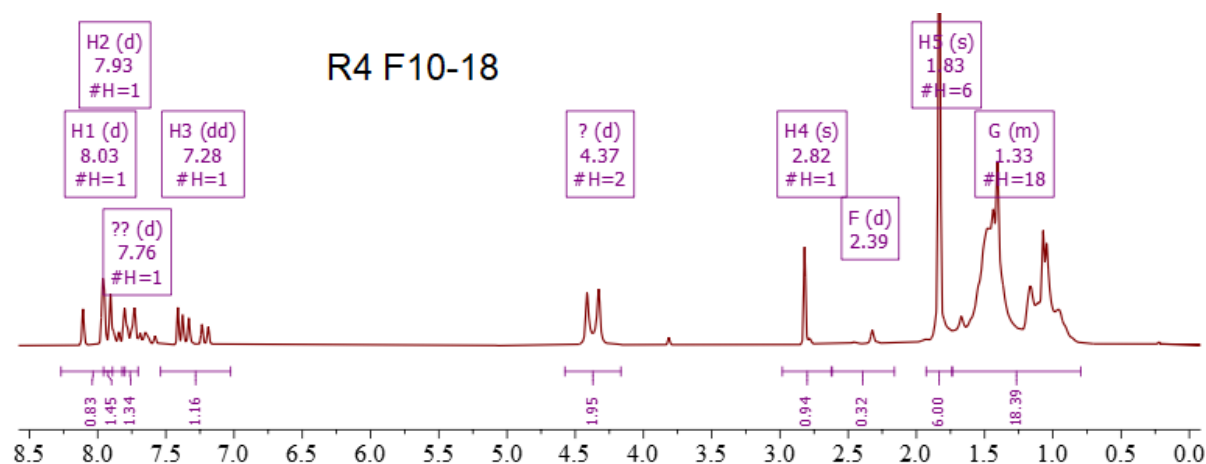


igjen fikk man et spekter som lignet på de tidligere oppsamlede fraksjonene fra R1 og R2, som i ettertid ser ut som ureagert 4-jod-3-nitrofenol (**7**). Resten av fraksjonene ble samlet i tilfeldig med andre fraksjoner og oppkonsentrert. F3-7 viste indikasjon på produkt, men også veldig mye annet. Det samme gjaldt for F9-13. Dette indikerte at produktet er der, men at det er veldig vanskelig å se i TLC, selv med mange drypp på platene.

Det ble også utført  $^1\text{H-NMR}$  av fraksjonene som kom etter fraksjon 29. I disse så man veldig mye forurensinger i det aromatiske området, og ingen tegn til produkt upfield.

#### Reaksjon 4 (R4)

Gruppen visste nå at stoffet skulle komme tidlig i kolonnen, men hittil hadde man ikke sett TLC-prikker av stoffet etter vanlig kolonne. Derfor ble hver eneste fraksjon oppkonsentrert hver for seg på rotavapor. Det ble også brukt en mye mindre polar mobil fase i kolonnen enn tidligere, slik at stoffet skulle komme ut senere, og separeres bedre. Fraksjon 1-9 viste ingenting, mens F10-18 viste to prikker ( $R_f=0,58; 0,51$ ). Dette ble oppkonsentrert og kjørt  $^1\text{HNMR}$  av (figur 29).



Figur 29.  $^1\text{HNMR}$ -spekter av R4 F10-18. Det er tegn til produkt, men også andre ting som ikke skal være der.

Spekteret viste det samme som det man hadde sett i R2 F2-4, altså produkt og litt forurensing. Signalene ved 7,76 og 4,37 ppm hører muligens til prikken ved  $R_f=0,51$ . Man så disse toppene også i tidligere reaksjoner.

#### Reaksjon 5 (R5) og reaksjon 6 (R6)

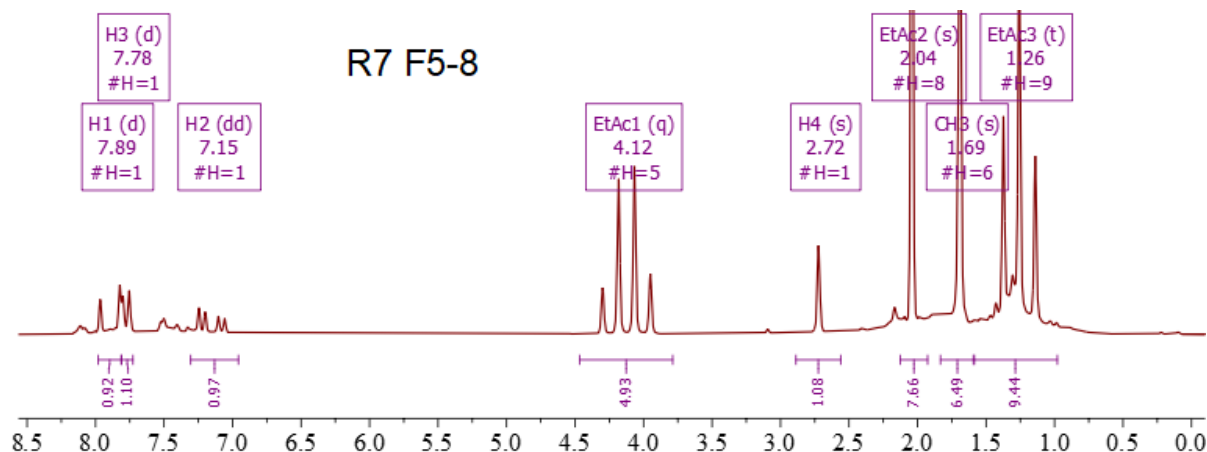
For reaksjon 5 ble kolonnen pakket med samme silikagel som sist, men litt kortere pakket (11 cm mot 15 cm), og med samme sammensetning av mobil fase. Det ble derfor forventet at produktet skulle dukke opp i noelunde de samme fraksjonene som i reaksjon 4.

Det ble ikke observert prikker i TLC før fraksjon 9-25 ( $R_f$ =ca. 0,45). Vi syntes det var merkelig, fordi vi ikke hadde sett en prikk i TLC ved denne retensjonsfaktoren tidligere. Likevel håpte vi på at det skulle være produkt, men  $^1\text{H-NMR}$  av dette viste en del forurensinger i det aromatiske området, og ikke stort mer. Det kan hende at det var laget til feil blanding av mobil fase til enten TLC eller kolonnen, eller at feil stoffer var tilsatt under innveiling av stoffer.

I reaksjon 6 fant man heller ikke produkt. Det ble tatt ut 27 fraksjoner som ble lufttørket over noen dager. Dette resulterte i tomme kolber uten stoff.

### Reaksjon 7 (R7)

I de tre tidligere reaksjonene hadde det blitt eluert med 2%Aceton/heksaner (blanding av isomerer) i kolonnen. I reaksjon 1-3 ble det benyttet ulike sammensetninger av EtOAc og heksaner (blanding av isomerer). På grunn av at man hadde oppdaget produkt i  $^1\text{H-NMR}$  av R2 og R3, de gangene vi hadde benyttet EtOAc/heksaner-blanding ble det besluttet å gå tilbake til det. Etter kolonnen var utført lot man alle innsamlede fraksjoner lufttørke i avtrekksskap over natten for å gjøre konsentrasjonen av stoff høyere. Neste dag tok man TLC, samlet fraksjon 5-8, og kjørte  $^1\text{H-NMR}$  (figur 30).

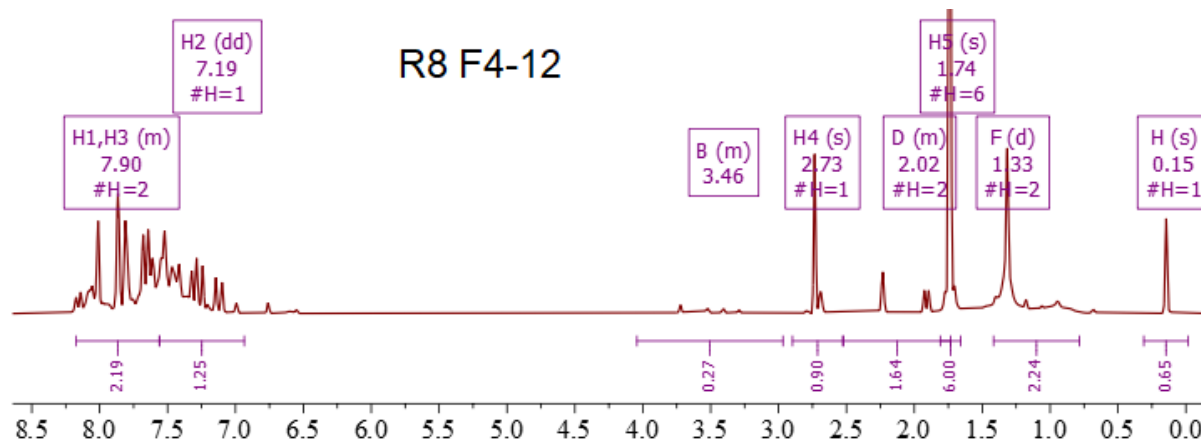


Figur 30.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R7 F5-8. Virker som et er etylacetat til stede, som kan fordampes av.

Spektre viser tydelig produkt, men veldig mye EtOAc, slik at utbyttet ikke er så høyt som det det ble veid inn til. Etylacetaten kommer antagelig løsemiddel som ble brukt til å samle sammen fraksjonene. Likevel var det det første gang vi hadde samlet opp noelunde rent stoff (EtAc kan fordampes av senere). Utbytte (med EtOAc): 0,0841g.

### Reaksjon 8 (R8)

Etter kolonne var det ikke noe synlig i TLC før fraksjon 19 ( $R_f=0,2$ ). Kolonnen ble derfor avsluttet siden man visste at produktet kommer før dette. Alle de 20 uttatte fraksjonene ble latt tørke i avtrekkskap over helgen, og var alle tørket inn til mandagen. Fraksjon 19 og 20 hadde tørket inn til gule krystaller. F4-12 var tørket inn til en gul væske. F4-12 ble oppkonsentrert og kjørt  $^1\text{H-NMR}$  av uten å ta TLC (figur 31).



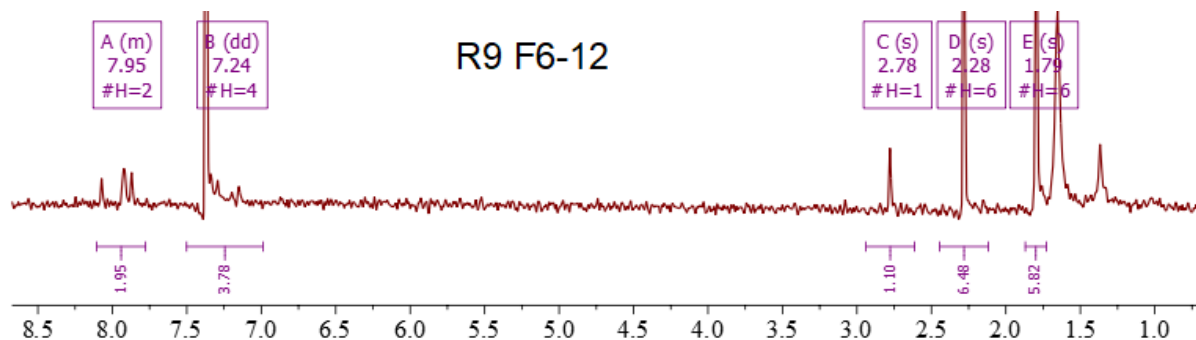
Figur 31.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R8 F4-12. Tegn til produkt, men mye rot i det aromatiske området.

Det var en del urenheter i det aromatiske området som helst ikke skulle vært der, men utenom det hører de fleste protonene til produktet. Spekteret hadde antagelig vært renere uten mye å si for utbytte ved å kutte ut de ytterste fraksjonene, da det kun var spormengder synlig stoff i disse. Utbytte: 0,05g.

Resten av reaksjonene som ble utført for å danne (**9**) etter dette ble alltid latt stå til avdamping i avtrekkskap til neste dag, eller dagen etter der igjen før man tok TLC og samlet fraksjoner ved  $R_f=0,6$ . For hver reaksjon ble det forsøkt å finne stoffet rett etter kolonnen var kjørt, men det fungerte ikke alltid, selv ikke med mellom 5-10 drypp oppå hverandre på TLC-platene.

### Reaksjon 9 (R9)

Fraksjon 6-12 ble samlet, oppkonsentrert og kjørt  $^1\text{H-NMR}$  av (figur 32).

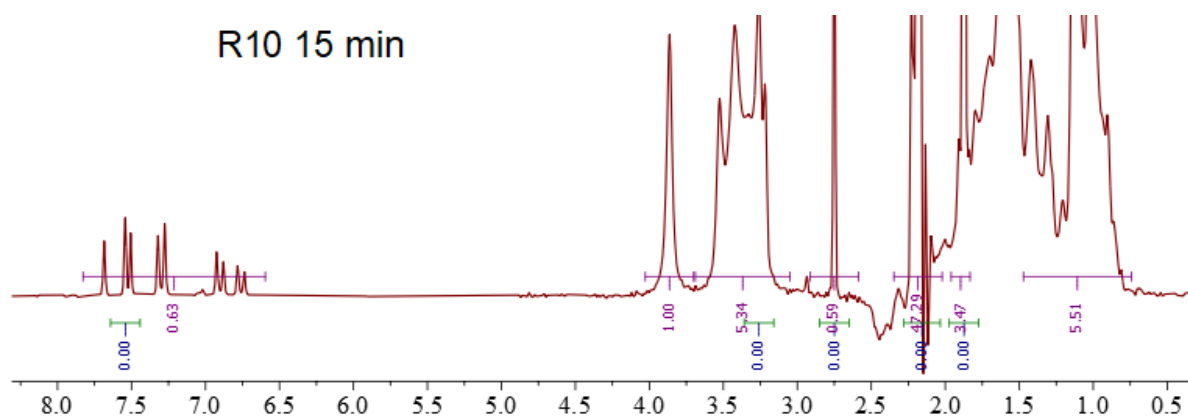


Figur 32.  $^1\text{H}$ NMR-spekter av R9 F6-12.

Det ble nok tatt ut for lite stoff til  $^1\text{H}$ NMR, siden kloroformtoppen er så stor sammenlignet med resten av toppene. Likevel er det et relativt rent produkt. Singlet ved 2,25 ppm er muligens aceton som kan fordampes av. Noe stoff gikk tapt under opparbeidingen på grunn av et uhell. Utbytte: 0,023 g (3,7%).

### Reaksjon 10 (R10)

Det ble kjørt en reaksjon der man tok ut 0,1 mL fra reaksjonsblandingen med intervaller på én time av gangen for å se om man i  $^1\text{H}$ NMR kunne spore hvor mye produkt som ble dannet over tid. Protonmiljøene i utgangsstoffene (7) og (8) er ganske like som produktet (9), med unntak av hydroksylgruppen i (7), slik at dersom man kunne oppdage denne i spekteret kunne man følge med på hvor mye av denne toppen som forsvant over tid. 15 minutter etter reaksjonen hadde blitt satt i gang ble det tatt ut stoff fra reaksjonsblandingen gjennom gummiseptumet i korken ved bruk av sprøyte. Dette ble løst i kloroform og kjørt  $^1\text{H}$ -NMR av (figur 33).



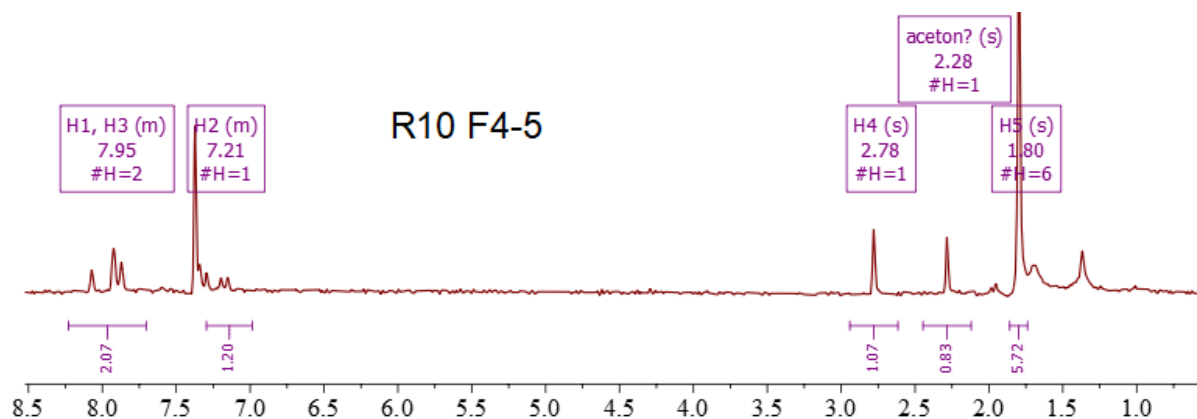
Figur 33.  $^1\text{H}$ NMR-spekter av R10 etter det har gått 15 minutter. Ingen tegn til labilt proton.

Det var ingen tegn til OH-toppen i området 6,5-4,5 ppm, slik at denne enten ikke er synlig, eller er blandet inn bland de andre toppene upfield. Etter én time hadde passert ble derfor det tatt ut stoff på nytt, men denne gangen løst i deuteuert dimetylsulfoksid (DMSO- $d_6$ ) fordi

dette løsemiddelet fører til høyere skiftverdier for hydroksylprotonet basert på tidligere utførte  $^1\text{H-NMR}$  av (7), slik at dersom det lå skjult bak en annen topp, ville man få separert OH-toppen fra andre topper den eventuelt skjulte seg bak, men dette viste heller ikke noe.

Reaksjonen ble kjørt i 24 timer, der det ble tatt ut stoff hver time inntil det hadde gått 9 timer. Enkelte av spektrene viste labilt proton i området 5,5 ppm, men dette var ikke tydelig nok til å kunne bedømme hvor mye den endret seg over tid. Det ble lagt merke til at mønsteret i det aromatiske området var tilnærmet uendret over tid og lignet veldig på utgangsstoffet (7), som vi tidligere hadde syntetisert. I tillegg har det tidligere blitt latt merke til at etter kolonnekromatografi i syntesen av (9) at det er mye mer gult fast stoff som kan samles inn (utgangsstoff (7);  $R_f=0,2$ ) enn gul viskøs væske (produkt (9);  $R_f=0,6$ ). Dette tydet på at reaksjonen omdanner (7) til (9) veldig langsomt ved betingelsene brukt i de tidligere utførte reaksjonene.

Fraksjon 4-5 ble oppkonsentrert og viste et relativt fint spekter (figur 34).



Figur 34.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R10 F4-5. Toppene som ikke er produkt er antagelig aceton og heksaner.

Utbytte F4-5: 0,06 g (4,9%).

### Reaksjon 11-16

De første reaksjonene (reaksjon 1-10) ble hovedsakelig utført med samme betingelser som Herzon og Myers benyttet seg av, uten å lykkes med å reproducere utbyttet de rapporterte (91%). Dette er egentlig reaksjoner som skulle ha vært brukt til å teste effekten av ulike variabler, men produktet ble dannet i så liten mengde, og var så vanskelig å finne i TLC at det ikke før i reaksjon 11 (R11) ble forsøkt å se på effekten av variablene.

Reaksjon 1-10 hadde vært utført både med og uten å spyle reaksjonskolben med nitrogengass før man tettet den igjen, men resultatene så langt viste ikke tydelige tegn på om det gav bedre utbytte eller ikke. Gruppen var derfor i tvil om det var nødvendig, og besluttet å la være å

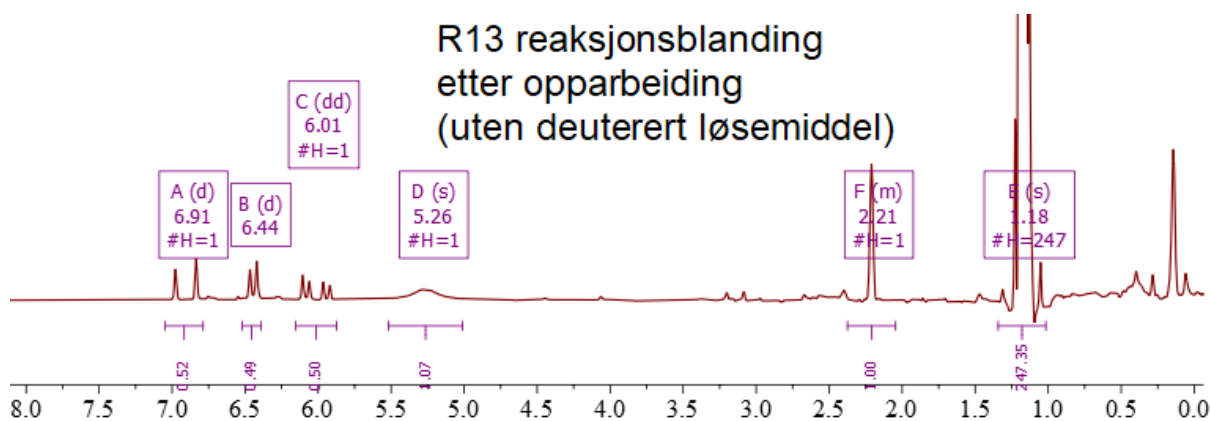
gjøre dette etter reaksjon 10 (noen var for, andre var imot). Tabell 9 viser en kort oversikt over variablene som ble sett på i reaksjon 11-16.

Tabell 3. Oversikt over R11-16.

	Nitrofenol (7)	TBAI (ekv.)	Butyn (8; ekv.)	Reaksjonstid (t)	Temperatur (°C)	Utbytte (g)
R11	Kommersiell	1	3	18	70	0,01 (1,4%)
R12	Selvlaget	3	1	18	70	0,12 (18,8%)*
R13	Kommersiell	0,1	2,5	18	60	0
R14	Kommersiell	0,1	1,4	18	60	0
R15	Kommersiell	2	2	18	65	0,02 (2,9%)
R16	Kommersiell	3	3	4,5	100	0,15 (23,6%)

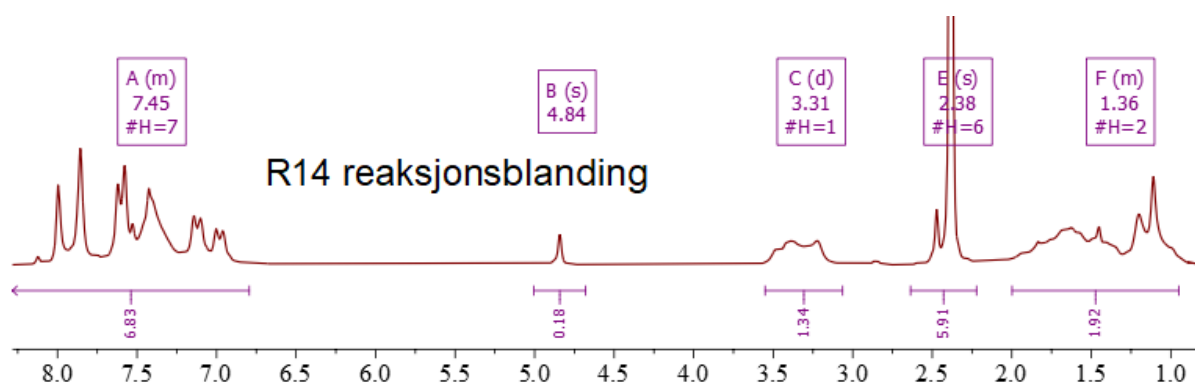
Ekstern og intern veileder foreslo å forsøke reaksjonene med mindre mengde av TBAI og butyn (8), slik som gruppen tidligere hadde. Alle reaksjonene med mindre enn 3 ekv. TBAI gav svært dårlige utbytter, eller ikke utbytte i det hele tatt.

I reaksjon 13 og 14 ble det benyttet bare 0,1 ekv. TBAI. I alle tidligere reaksjoner hadde man kunnet se TLC-prikk av produktet (9;  $R_f=0,6$ ) fra produktblandingen før man utførte kolonne. Dette kunne man ikke se i R13 og R14.  $^1\text{HNMR}$  av produktblandingene så ut som ureagert (7) (figur 35). Man kunne ikke se det labile protonet vist i figur 34 for R14.

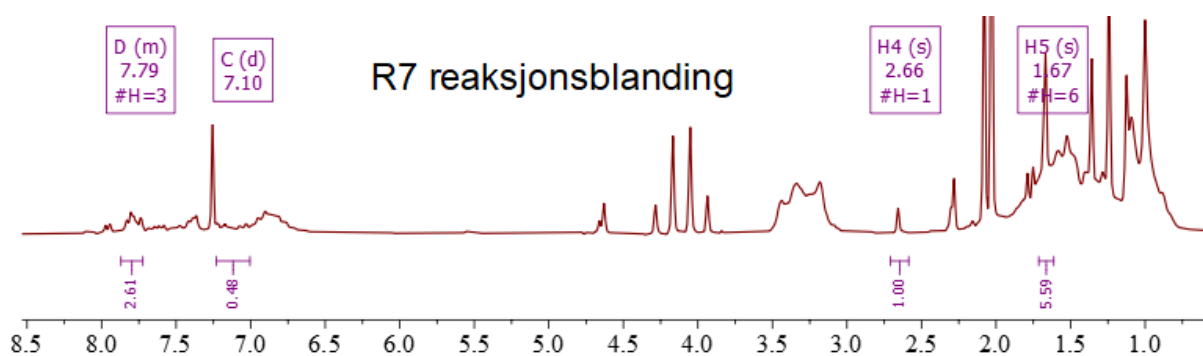


Figur 35.  $^1\text{HNMR}$ -spekter av R13s opparbeidede reaksjonsblanding. Det er ingen tegn til produkt. Det aromatiske området ser ut som ren nitrofenol (7).

I tillegg ble R14 oppkonsentrert på rotavapor, og kjørt  $^1\text{HNMR}$  av med deuterert kloroform (figur 36). Dette hadde man også gjort med en tidligere reaksjonsblanding fra reaksjon 7, der produkt hadde blitt isolert (figur 36).



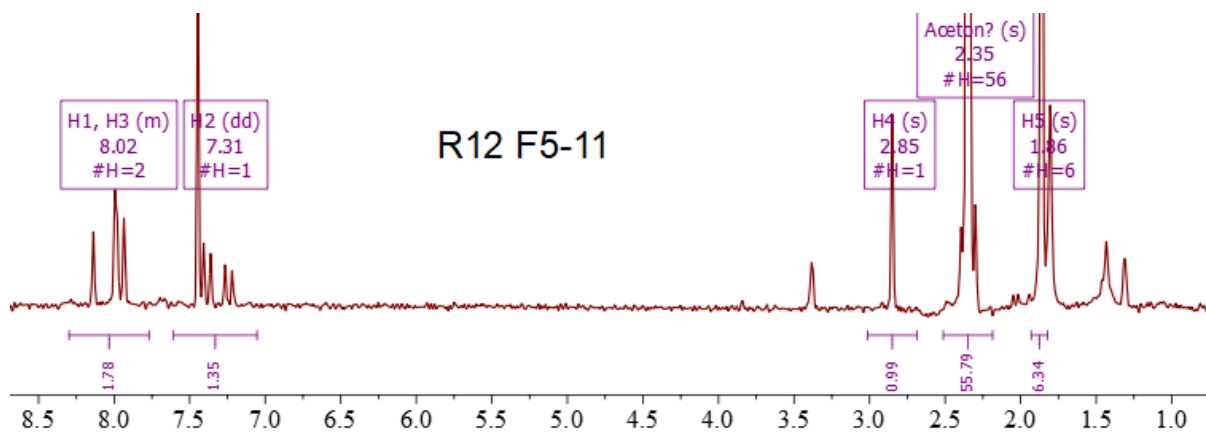
Figur 36.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter opparbeidet reaksjonsblanding for R14.



Figur 37.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R7s reaksjonsblanding som viser at produkt er tilstede.

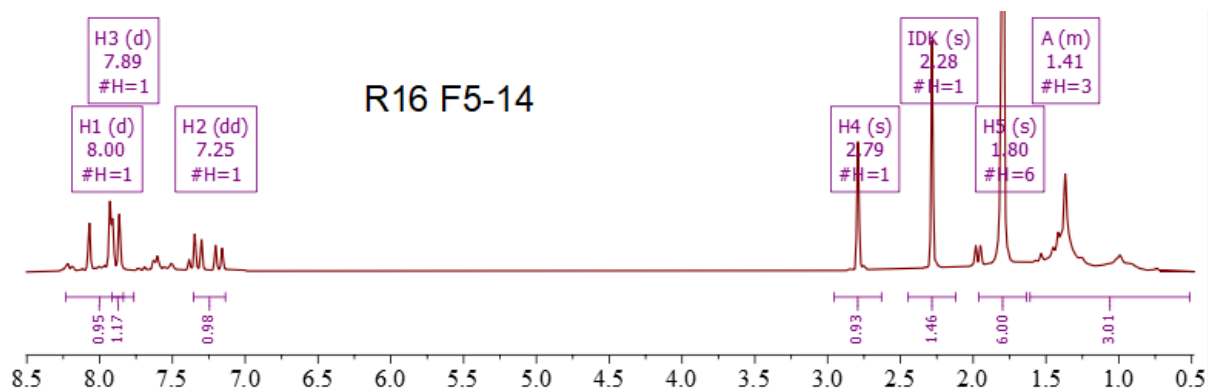
Selv om reaksjonsblandingen for reaksjon 7 var rotete, var det der tydelig tegn til H4 (1H) og H5 (6H). Dette var ikke synlig i reaksjon 14. Siden det ikke var tegn til produkt i verken TLC- eller  $^1\text{H-NMR}$  ble det ikke utført kolonnekromatografi for reaksjon 13 og 14.

Reaksjon 12 ble kjørt med Herzog og Myers' betingelser, men det ble benyttet nitrofenol (7) som gruppen selv hadde syntetisert. Dette gav et tilsynelatende høyt utbytte, men  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret at det var en gigantisk singlet ved 2,35 ppm, som antagelig kunne ha blitt fordampet bort for å gi et ganske rent spekter (figur 38).



Figur 38.  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av R12 F5-11. Mye løsemiddel er tilstede, men det aromatiske området ser veldig fint ut

Reaksjon 16 ble utført ved høy temperatur (100 °C) og lav reaksjonstid (4,5 t) (figur 39). Man oppdaget produkt i en god del flere fraksjoner etter kolonne enn vanlig. Disse ble samlet, og gav et utbytte på 0,15 g (23,6%), som var det høyeste oppnådd så langt, riktignok med litt urenheter upfield.



Figur 39.  $^1\text{H}$ NMR-spekter for R16 F5-14. Det høyeste utbyttet oppnådd så langt, og samtidig et relativt fint spekter.

### Eksperimentelt design

Herzon og Myers brukte henholdsvis 2, 3 og 3 molarekvivalenter av  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBAI, og butyn (**8**), sammenlignet med 1 ekv. av utgangsstoffet 4-jod-3-nitrofenol (**7**). Det ble antatt at reaksjonen går gjennom en  $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjon der kloratomet på butynet er utgående gruppe slik at (**8**) danner et karbokation. Samtidig er kaliumkarbonat brukt som base for å deprotonere det delvis sure fenolprotonet i (**7**) for å gi opphav til et nukleofilt oksygenatom i (**7**) som kan angripe karbokationet dannet fra (**8**). Man gikk ut fra at 1 ekv. kaliumkarbonat teoretisk kunne deprotonere minst 1 ekv. nitrofenol (**8**), og at man kunne prøve å redusere mengden av  $\text{K}_2\text{CO}_3$  som ble brukt.

I en  $\text{S}_{\text{N}}1$ -reaksjon skal 1 ekv. nukleofil teoretisk kunne angripe 1 ekv. karbokation. Derfor virket det mye å bruke 3 ekv. butyn (**8**). Riktignok vil reaksjonshastigheten øke ved å øke konsentrasjon av substratet (**8**), men likevel ble det undersøkt om det virkelig var nødvendig med så mye av (**8**).

TBAIs rolle var uklar, men det ble spekulert i om den kunne være med på å svekke enkelte bindinger, for eksempel kloratomets binding i (**8**), slik at den lettere kunne forlate som utgående gruppe, siden aceton var brukt som løsemiddel, som ikke kan solvasisere anioner effektivt. Det kunne også tenkes at den fungerte som en katalysator, men i så fall var det merkelig at Herzon og Myers brukte 3. ekv. av den.



Basert på resultatene fra de første 16 forsøkene ble det satt opp et  $2^{4-1}$ -design med følgende designmatrise i møte med intern og ekstern veileder (tabell 10). Spektrene er gitt i vedlegg 6.7.4.

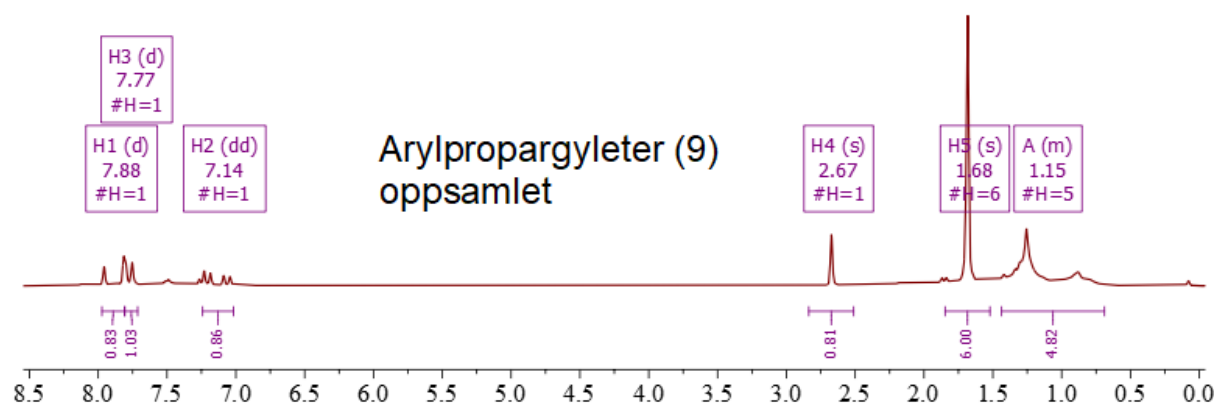
Tabell 4. Oversikt over det oppsatte  $2^{4-1}$ -designet med oppnådde utbytter.

	TBAI	Butyn	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Temp.	Rekkefølge	Utbytte
1	2.6	1.10	1.5	80	1	0,01 F8-12 (1,45%)
2	3.2	1.10	1.5	100	7	0,10 F11-23 (15,8%)
3	2.6	3.00	1.5	100	4	0,15 F10-21 (24,5%)
4	3.2	3.00	1.5	80	5	0,056 F9-15 (8,92%)
5	2.6	1.10	2.5	100	9	0,09g F9-25 (14,4%)
6	3.2	1.10	2.5	80	6	0,025g F7-17 (3,98%)
7	2.6	3.00	2.5	80	8	0,046 F12-21 (7,34%)
8	3.2	3.00	2.5	100	2	0,12 F7-14 (19,0%)
9	2.9	2.05	2.0	90	3	0,033 F7-15 (5,26%)

Basert på disse dataene viste Sirius at det beste var kjøre butyeten **(8)** og temperaturen på høyt nivå, og TBAI på grunn av 1x2-vekselvirkningen. Det ble ikke utført en ny reaksjon for å teste dette, da resultatene (utbyttene) fra reaksjonene har stor usikkerhet, og ulik grad av renhet.

### Oppsamling av fraksjoner

Etter alle reaksjonene ovenfor var utført, ble de fraksjonene med produkt samlet og oppkonsentrert. Totalt utgjorde dette 1,19g. <sup>1</sup>HNMR-spekteret var veldig fint sammenlignet med hva vi var vant med (figur 40).

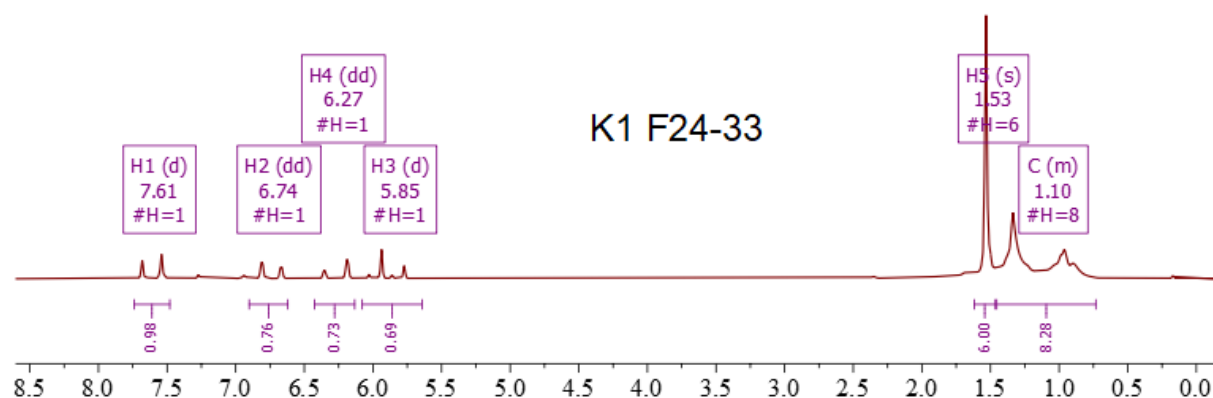


Figur 40. <sup>1</sup>HNMR-spekter av alt produkt samlet i de ulike syntesene av (9).

Det ble også tatt opp  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter, og dette stemte overens med skiftene som Herzon og Myers hadde oppgitt, og også predikert spekter (vedlegg 6.7) [4].

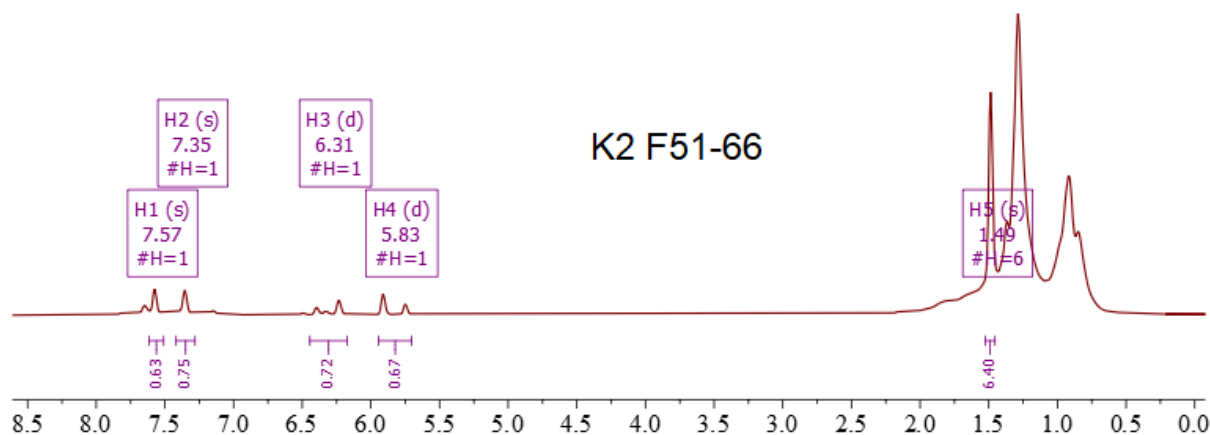
### 3.5.3 Syntese av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2*H*-kromen (**5**)

I motsetning til arylpropargyleteren (**9**) var kromenet (**5**) veldig lett å oppdage på TLC. Under utføring av kolonnekromatografi av den første reaksjonen (K1) gikk kolonnen tørr mens det fremdeles var stoff igjen i kolonnen, man fikk derfor ikke samlet opp isomeren (**16**). Fraksjon 24-33 viste et relativt fint spekter som stemte overens med hva Herzon og Myers hadde rapportert for (figur 41) (**5**).



Figur 41.  $^1\text{H}$ NMR-spekter av K1 F24-33.

I den andre reaksjonen (K2) ble det brukt mer silikagel for å få en bedre separasjon enn hva det hadde vært i K1, fordi i den kolonnen var det ganske mange fraksjoner der (**5**) ( $R_f=0,5$ ) var blandet med en annen prikk ( $R_f=0,4$ ), som ble antatt å være isomeren (**16**). K2 fraksjon 25-44 ( $R_f=0,5$ ) og K2 F51-66 ( $R_f=0,4$ ) ble oppkonsentrert. Fraksjonene mellom disse viste begge prikkene i TLC, slik at ved bedre separasjon vil man kunne få isolert mer av begge stoffene. K2 F25-44 gav et  $^1\text{H}$ NMR-spekter tilsvarende det for K1 F24-33, altså (**5**). K2 F51-66 viste et  $^1\text{H}$ NMR-spekter som var i samsvar med hva Herzon hadde rapportert i sin avhandling fra 2006 (figur 42) [6]. Spekteret viste av det var en god del løsemiddel tilstede. Dette ble forsøkt tatt bort ved å ha den lengre på rotavapor, og deretter vanstrålevakuum over natten, men dette hjalp ikke.  $^{13}\text{C}$ NMR-spekter stemte overens med kjemiske skift rapportert av Myers, unntatt én singlet rundt 150 ppm, som ikke var synlig.



Figur 42.  $^1\text{H}$ NMR-spekter av K2 F51-66.

K1 F24-33 kromen (**5**) – utbytte: 0,27 g (51%) (litt løsemiddel)

K1 F25-44 kromen (**5**) – utbytte: 0,47 g (69%) (litt løsemiddel)

K1 F51-66 isomer (**16**) – utbytte: 0,13 g (19%) (mye løsemiddel)

Litteratur: 78% for (**5**), og 7% for (**16**).

## 4.0 Konklusjon

Det ble funnet synteseer av 4-jod-3-nitrofenol (**7**), 4-amino-3-nitrofenol (**10**) og 3-klor-3-metylbut-1-yn (**8**) som virket lovende med tanke på å redusere prisen av kromenet (**5**).

Det ble funnet to alternative synteseer som virket lovende for å syntetisere (**9**) og (**5**).

Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (**7**) ble utført med et utbytte på 84,9%, og bekreftet at dette er en billigere måte å anskaffe (**7**) på sammenlignet med å kjøpe den.

Gruppens beste utbytte av arylpropargyleteren (**9**) var rundt 20%, det lyktes derfor ikke å oppnå Herzon og Myers' utbytte på 91%. Det ble oppdaget en god del ureagert 4-jod-3-nitrofenol i mange av reaksjonene. Det virket som at å kjøre reaksjonen ved høyere temperatur økte utbyttet, mens å redusere mengden butynet (**8**) og TBAI reduserte utbyttet.

Den beste syntesen av (**5**) gav et utbytte på under 69% (Herzon og Myers: 78%). Isomeren (**16**) ble separert fra (**5**), men inneholdt mye urenheter.

## 5.0 Referanser

1. Fenical W, Jensen PR, Cheng XC. Avrainvillamide, a cytotoxic marine natural product, and derivatives thereof [Internett]. US6066635A, 2000 [siteret 9. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://patents.google.com/patent/US6066635A/en>
2. Cutrone JQ, Krampitz KD, Shu Y-Z, Chang L-P, Lowe SE. Stephacidin antitumor antibiotics [Internett]. US6291461B1, 2001 [siteret 9. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://patents.google.com/patent/US6291461B1/en>
3. Qian-Cutrone J, Huang S, Shu Y-Z, Vyas D, Fairchild C, Menendez A, mfl. Stephacidin A and B: Two Structurally Novel, Selective Inhibitors of the Testosterone-Dependent Prostate LNCaP Cells. *Journal of the American Chemical Society*. 2002;124(49):14556–7.
4. Herzon, Seth B, Myers, Andrew G. Enantioselective Synthesis of Stephacidin B. *Journal of the American Chemical Society*. 2005;127(15):5342–4.
5. Myers AG, Herzon SB. Identification of a Novel Michael Acceptor Group for the Reversible Addition of Oxygen- and Sulfur-Based Nucleophiles. Synthesis and Reactivity of the 3-Alkylidene-3H-indole 1-Oxide Function of Avrainvillamide. *Journal of the American Chemical Society*. 2003;125(40):12080–1.
6. Herzon, Seth B. Enantioselective syntheses of avrainvillamide and stephacidin B. ProQuest Dissertations Publishing; 2006.
7. Ullmann Reaction [Internett]. [siteret 9. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/ullmann-reaction.shtm>
8. Baran PS, Guerrero CA, Hafensteiner BD, Ambhaikar NB. Total Synthesis of Avrainvillamide (CJ-17,665) and Stephacidin B. *Angewandte Chemie (International ed)*. 2005;44(25):3892–5.
9. Claisen Rearrangement [Internett]. [siteret 9. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/claisen-rearrangement.shtm>
10. 4-Iodo-3-nitrophenol | 113305-56-9 | Carbosynth Product [Internett]. [siteret 29. mai 2021]. Tilgjengelig på: [https://www.carbosynth.com/carbosynth/website.nsf/\(w-productdisplay\)/26DF6A4CB2EF610880257D9A005FD989](https://www.carbosynth.com/carbosynth/website.nsf/(w-productdisplay)/26DF6A4CB2EF610880257D9A005FD989)
11. 3-Chloro-3-methyl-1-butyne 301345 [Internett]. 1111-97-3. [siteret 29. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.sigmaldrich.com/catalog/product/aldrich/301345>
12. Sandmeyer reaction. I: Wikipedia [Internett]. 2021 [siteret 23. mai 2021]. Tilgjengelig på: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sandmeyer\\_reaction&oldid=1021562562](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sandmeyer_reaction&oldid=1021562562)
13. Sandmeyer Reaction [Internett]. [siteret 23. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/sandmeyer-reaction.shtm>
14. Diesen JS, Sandtorv AH. *Organisk kjemi*. Oslo: Universitetsforl; 2019. 641 s.

15. Claisen rearrangement. I: Wikipedia [Internett]. 2020 [sisert 23. mai 2021]. Tilgjengelig på:  
[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Claisen\\_rearrangement&oldid=993560441](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Claisen_rearrangement&oldid=993560441)
16. Sen S, Sadeghifar H, Argyropoulos DS. Kraft Lignin Chain Extension Chemistry via Propargylation, Oxidative Coupling, and Claisen Rearrangement. *Biomacromolecules*. 2013;14(10):3399–408.
17. Harris DC, Lucy CA. *Quantitative chemical analysis*. Tenth edition. New York, NY: Macmillan International Higher Education; 2020.
18. Sarker SD. *Applied Thin-Layer Chromatography — Best Practice and Avoidance of Mistakes*: by E. Hahn-Deinstrop, Wiley-VCH, Weinheim, 2000. ISBN: 3-527-29839-8; xiv+403 pp.; £65.00; Hardback. *Talanta*. 2000;52(6):1175–6.
19. Leonard J, Lygo B, Procter G. *Advanced Practical Organic Chemistry*. Bosa Roca: CRC Press; 2013.
20. Miller JN, Miller JC, Miller RD. *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*. 7th utg. United Kingdom: Pearson Education Limited; 2018.
21. Gim HJ, Li H, Lee E, Ryu J-H, Jeon R. Design and synthesis of alkoxyindolyl-3-acetic acid analogs as peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma]/[delta] agonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2013;23(2):513-.
22. Alkoxy indole-3-acetic acid derivative acting as ppar  $\alpha/\gamma/\delta$  agonists, preparation method thereof, and pharmaceutical composition containing same as active ingredient [Internett]. WO2011031111A2, 2011 [sisert 16. mai 2021]. Tilgjengelig på:  
<https://patents.google.com/patent/WO2011031111A2/en?q=%224-iodo-3-nitrophenol%22>
23. Smith ND, Liang J, Ortwine DF, Wang X, Kahraman M, Nagasawa JY, mfl. Estrogen receptor modulators and uses thereof [Internett]. EP3233828B1, 2020 [sisert 16. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://patents.google.com/patent/EP3233828B1/en?q=EP-3233828-B>
24. Iranpoor N, Firouzabadi H, Nowrouzi N, Firouzabadi D. Highly chemoselective nitration of aromatic amines using the Ph<sub>3</sub>P/Br<sub>2</sub>/AgNO<sub>3</sub> system. *Tetrahedron Letters*. 18. september 2006;47(38):6879–81.
25. Zhang QT, *et al.* Process of preparing 4-amino-3-nitro phenol [Internett]. CN101066929A, 2007 [sisert 24. mai 2021]. Tilgjengelig på:  
<https://patents.google.com/patent/CN101066929A/en>
26. Ralph J, Karlen S, Mobley J. Synthesis of paracetamol (acetaminophen) from biomass-derived p-hydroxybenzamide [Internett]. US10286504B2, 2019 [sisert 29. mai 2021]. Tilgjengelig på: <https://patents.google.com/patent/US10286504B2/en>
27. Mitchell SC, Waring RH. Aminophenols. I: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry [Internett]. American Cancer Society; 2000 [sisert 30. mai 2021]. Tilgjengelig på: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a02\\_099](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/14356007.a02_099)

28. Stulgies B, Prinz P, Magull J, Rauch K, Meindl K, Rühl S, mfl. Six- and Eightfold Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Hexa- and Octabromoarenes. *Chemistry – A European Journal*. 1. januar 2005;11(1):308–20.
29. Wulff JE, Herzon SB, Siegrist R, Myers AG. Evidence for the Rapid Conversion of Stephacidin B into the Electrophilic Monomer Avrainvillamide in Cell Culture. *Journal of the American Chemical Society*. 2007;129(16):4898–9.
30. 1-ETHYNYLCYCLOHEXANOL. *Org Synth*. 1949;29:47.
31. Vani PVSN, Chida AS, Srinivasan R, Chandrasekharam M, Singh AK. SYNTHESIS OF  $\beta$ -IONONE#. *Synthetic Communications*. 1. januar 2001;31(2):219–24.
32. LYKAKIS IN, EFE C, GRYPARIS C, STRATAKIS M. Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> as a Superior Catalyst for the Selective Synthesis of 2H Chromenes: Application to the Concise Synthesis of Benzopyran Natural Products. *European journal of organic chemistry*. 2011;(12):2334–8.

## 6.0 Vedlegg

I det følgende vises vedleggene som hører til oppgaven.

## 6.1 Oversikt over utførte reaksjoner

Tabell 11 viser hvor man finner mer informasjon om de ulike reaksjonene utført i oppgaven.

Tabell 5. Oversikt over hvor man finner diverse informasjon om de ulike reaksjonene.

	NF1-2	R1-16	O1-9	K1-2
Innveid stoff og variabler	tabell 3 delkapittel 2.5.3	vedlegg 6.2	vedlegg 6.4	tabell 4 delkapittel 2.5.5
NMR-spektre	vedlegg 6.6	vedlegg 6.7.2	vedlegg 6.7.3	vedlegg 6.7.4
Utbytter	delkapittel 3.5.1	vedlegg 6.3	vedlegg 6.4	delkapittel 3.5.3

### Syntese av 4-jod-3-nitrofenol (7)

Det ble utført to synteser av 4-jod-3-nitrofenol (7). Reaksjonene er gitt navn NF1 og NF2.

### Syntese av (9)

#### **Preeksperimentelle synteser**

Det ble utført 16 preeksperimentelle synteser av (9) med kodenavn R1, R2, osv.

#### **Eksperimentelle synteser**

Det ble også utført 9 preeksperimentelle synteser av (9). Reaksjonene er gitt navn O1, O2, osv.

### Syntese av (5)

Det ble utført 2 synteser av kromenet (5). Reaksjonene er gitt navn K1 og K2.



## 6.2 Oversikt over variabler for R1-16

Tabell 12 viser oversikt over variablene i reaksjon R1-16.

Tabell 6. Oversikt over variablene i R1-16.

Reaksjon	(7) (g)	TBAI (ekv.)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (ekv.)	Aceton (mL)	Butyn (mL)	Temp. (°C)	Tid (t)	Atmos- fære
R1(vanlig)	0,4997	2,1108	0,5233	5,2	0,64	70	18	luft
R2(vanlig)	0,5001	2,1196	0,5251	5,0	0,64	70	18	luft
R3 (vanlig)	0,5002	2,0987	0,5236	5,2	0,64	69	18	N <sub>2</sub>
R4 (dobbel)	1,0015	4,2048	1,0442	10,4	1,28	?	18	N <sub>2</sub>
R5 (vanlig)	0,5000	2,1233	0,5207	5,2	0,64	75	18	luft
R6(2 ekv but)	0,5010	2,1012	0,5281	5,2	0,425	64	18	luft
R7 (vanlig)	0,4997	2,1062	0,5288	5,3	0,640	88	18	?
R8 (vanlig)	0,5000	2,1017	0,5277	5,2	0,640	70	18	?
R9 (vanlig)	0,4998	2,1223	0,5220	5,2	0,640	70	18	N <sub>2</sub>
R10(dobbel)	1,0037	4,2043	1,0707	10,4	1,280	?	18	N <sub>2</sub>
R11(1 ekv TBAI)	0,5265	0,7167	0,5028	5,2	0,640	68	18	N <sub>2</sub>
R12(egen NF)	0,5120	2,1470	0,5356	5,2	0,640	70	18	luft
R13(0,1 ekv TBAI)	0,5208	0,0700	0,5252	5,0	0,535	60	18	luft
R14(0,1 ekv TBAI)	0,5022	0,0735	0,5260	5,0	0,300	60	18	luft
R15(2,0 ekv TBAI)	0,5000	1,4075	0,5268	5,0	0,640	64	18	luft
R16 (høy temp)	0,5067	2,1278	0,5234	5,0	0,640	100	4,5	luft

### 6.3 Oversikt over utbytter for R1-16

Tabell 12 viser oversikt over utbyttene i R1-16.

Tabell 7. Oversikt over utbyttene i R1-16.

Reaksjon	Utbytte (g)	Notat
R1-R6, R13, R14	0	
R7 F5-8	0,08 (13,5%)	
R8 F4-12	0,05 (8,0%)	
R9 F6-12	0,02 (3,7%)	
R10 F4-5	0,06 (4,9%)	
R11 F6-10	0,01 (1,4%)	
R12 F5-11	0,120 (18,8%)	Mye aceton i <sup>1</sup> HNMR
R15 F	0,0184 (2,9%)	
R16 F5-14	0,1491 (23,6%)	

## 6.4 Oversikt over variabler og utbytter for O1-9

I tabell 12 er det vist hvor mye som ble tatt ut av hvert stoff til de ulike reaksjonene, og også med hvilken temperatur som det ble kjørt ved. Aceton var fastsatt til 6,0 mL for hver reaksjon, og ingen av reaksjonene ble spylt med nitrogen gass. Reaksjonene ble kjørt i 7,5 timer.

Tabell 8. Oversikt over variable og utbytter for O1-9.

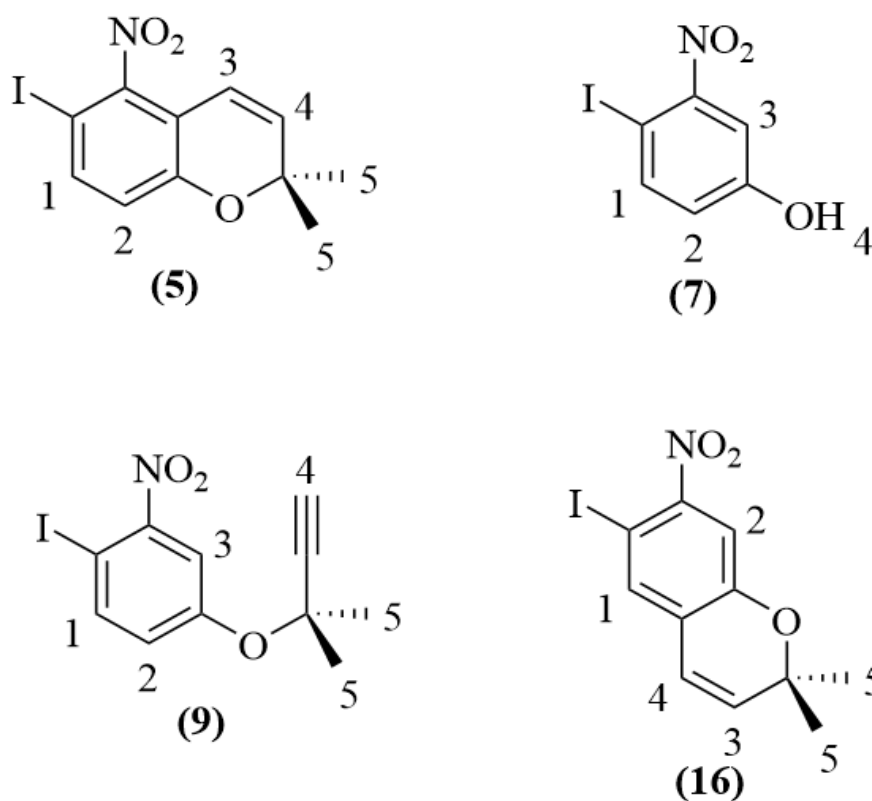
Reak- sjon	Nitrofenol (g)	TBAI (g)	Butyn ( $\mu$ L)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (g)	Temp (°C)	Utbytte
O1	0,5029	1,8227	235	0,3955	80	0,0091 F8-12 (1,45%)
O2	0,5033	2,2458	235	0,3925	100	0,0989 F11-23 (15,8%)
O3	0,5051	1,8204	640	0,3902	100	0,1530 F10-21 (24,5%)
O4	0,5032	2,2415	640	0,3905	80	0,0558 F9-15 (8,92%)
O5	0,5020	1,8238	235	0,6570	100	0,0901g F9-25 (14,4%)
O6	0,5042	2,2460	235	0,6519	80	0,0249g F7-17 (3,98%)
O7	0,5053	1,8219	640	0,6513	80	0,0459 F12-21 (7,34%)
O8	0,5036	2,2504	640	0,6545	100	0,1189 F7-14 (19,0%)
O9	0,5019	2,0377	440	0,5295	90	0,0329 F7-15 (5,26%)

## 6.5 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre oversikt

I de påfølgende delkapitlene gis det først en kort oversikt over kjemiske skift og koblingskonstanter for det omtalte stoffet fra relevante artikler, spektre predikert med MestReNova, og utvalgte spektre som gruppen har tatt. Deretter presenteres alle spektrene som gruppen har kjørt NMR av i tillegg til spektre som har blitt predikert med MNova.

Alle spektre har brukt deuterert kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) som løsemiddel dersom ikke annet er nevnt. Spektre som gruppen har tatt opp har vært utført ved 61 og 15 MHz for henholdsvis  $^1\text{H}$ NMR- og  $^{13}\text{C}$ NMR. De predikerte spektrene er simulert ved 90 MHz dersom ikke annet er nevnt.

I de fleste spektrene er protonene i  $^1\text{H}$ NMR er markert og navngitt med H1, H2, H3, H4 eller H5. Strukturene vist i figur 42 viser hvilket protonmiljø i strukturen det er snakk om. Ofte har topper blitt plukket ut mens det var andre ting i veien, som ble fjernet fra multipletene, selv om det ikke alltid ser slik ut på grunn av de lilla linjene under toppene. Et vanlig eksempel er fjerning av kloroformtoppen som oftest er å finne rundt 7,25 ppm.



Figur 43. Nummerering av protonmiljø for strukturer det har blitt utført  $^1\text{H}$ NMR av.

## 6.6 <sup>1</sup>HNMR-spektre av 4-jod-3-nitrofenol (7)

Nedenfor er gitt en oversikt over kjemiske skift og koblingskonstanter for (7) fra relevante artikler, spektre predikert med MestReNova, og utvalgte spektre som gruppen har tatt. På neste side starter presenteringen av alle spektrene som gruppen har tatt og som har blitt predikert med MNova.

### Gim *et al.* [21]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 6.81 (dd, 1H, J = 8.4, 8.4 Hz), 4.69 (br s, OH).

### Smith *et al.* [23]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H).

### MNova predikert 1

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H).

### MNova predikert 2

<sup>1</sup>H NMR (90 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H).

### NF1 F24-41 (tørket)

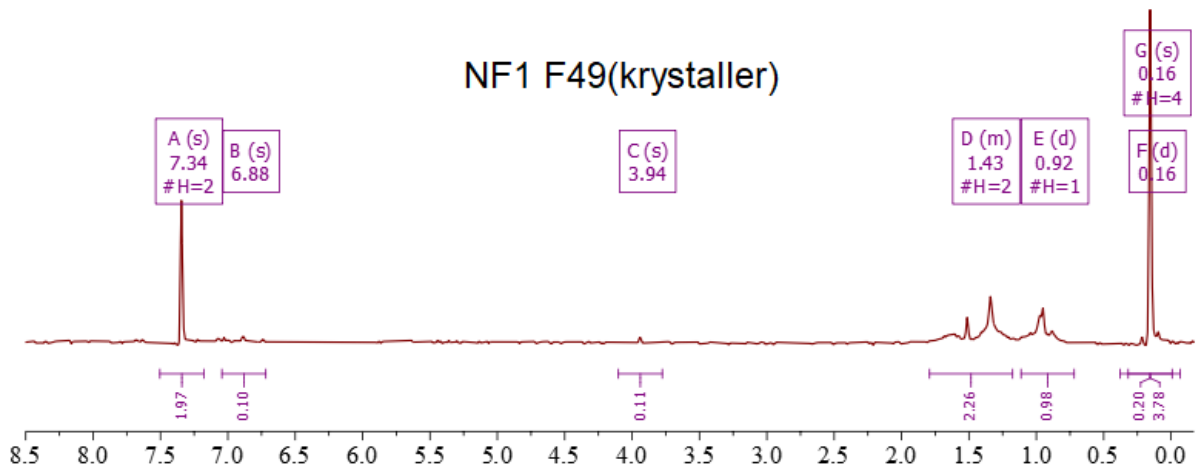
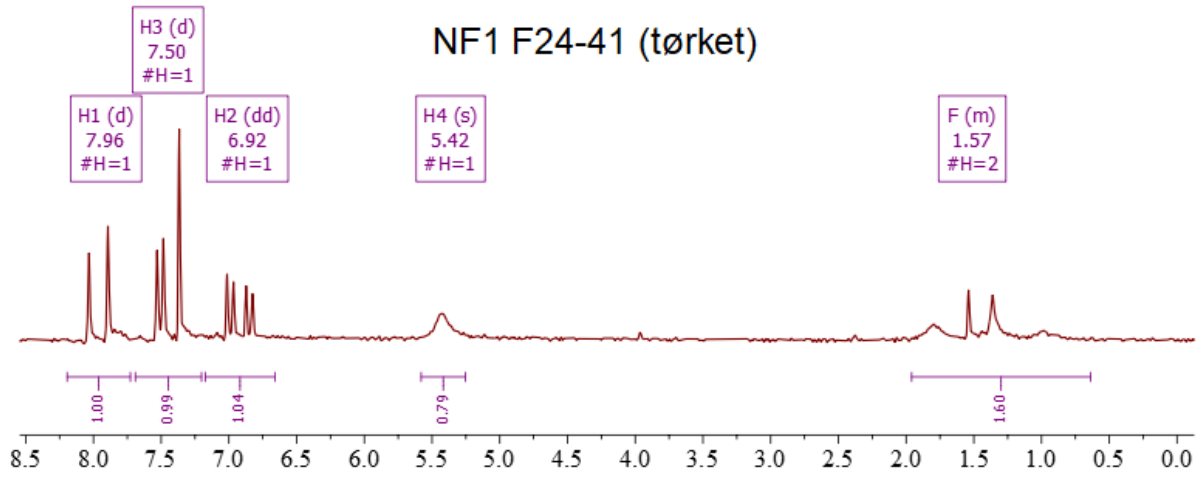
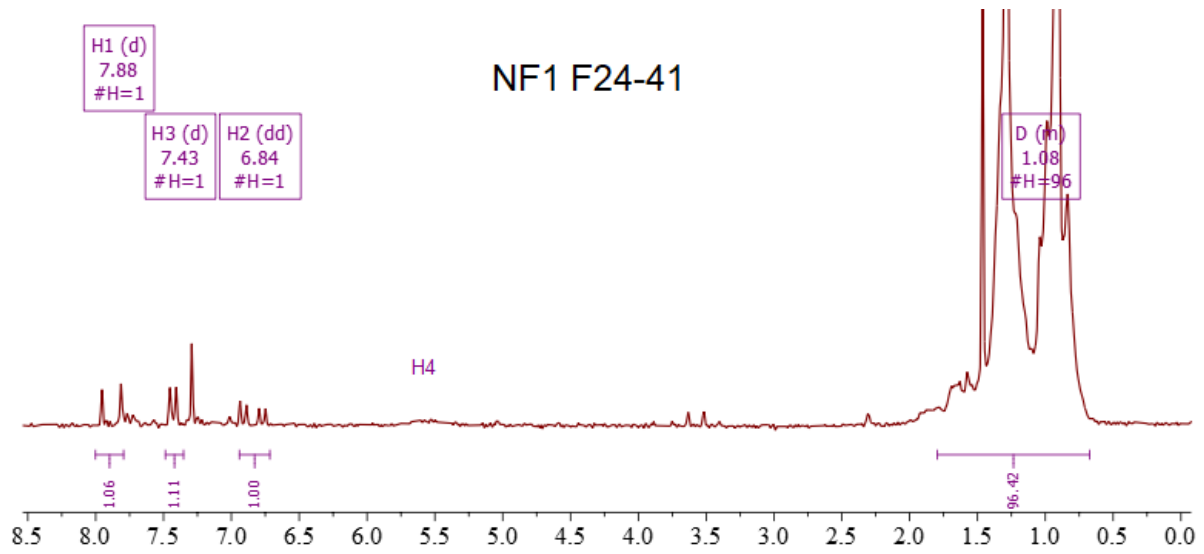
<sup>1</sup>H NMR (61 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H).

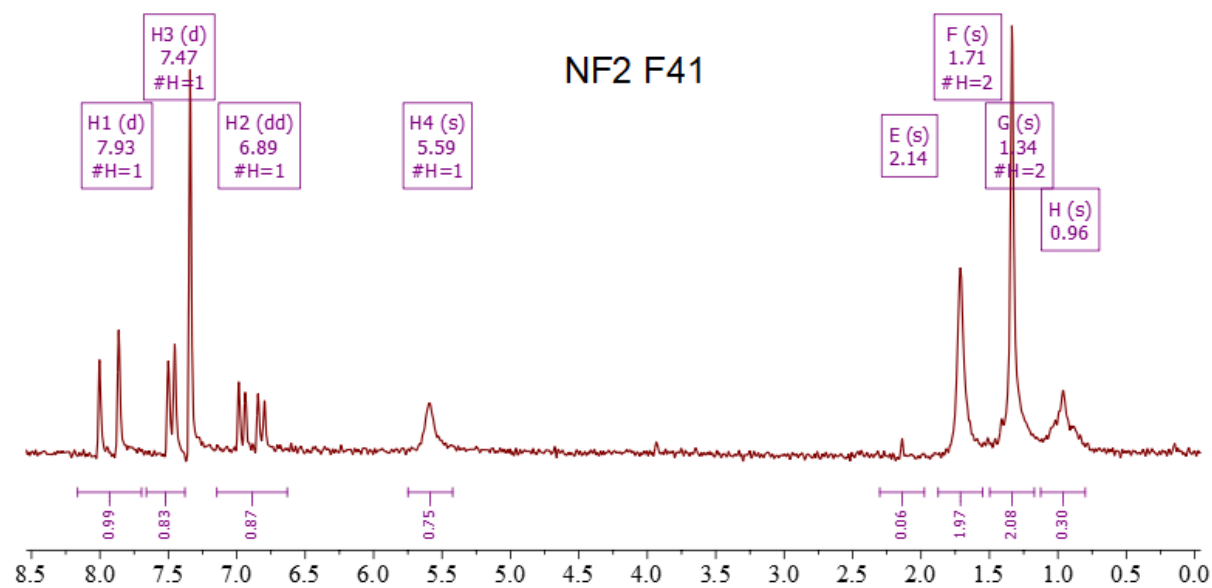
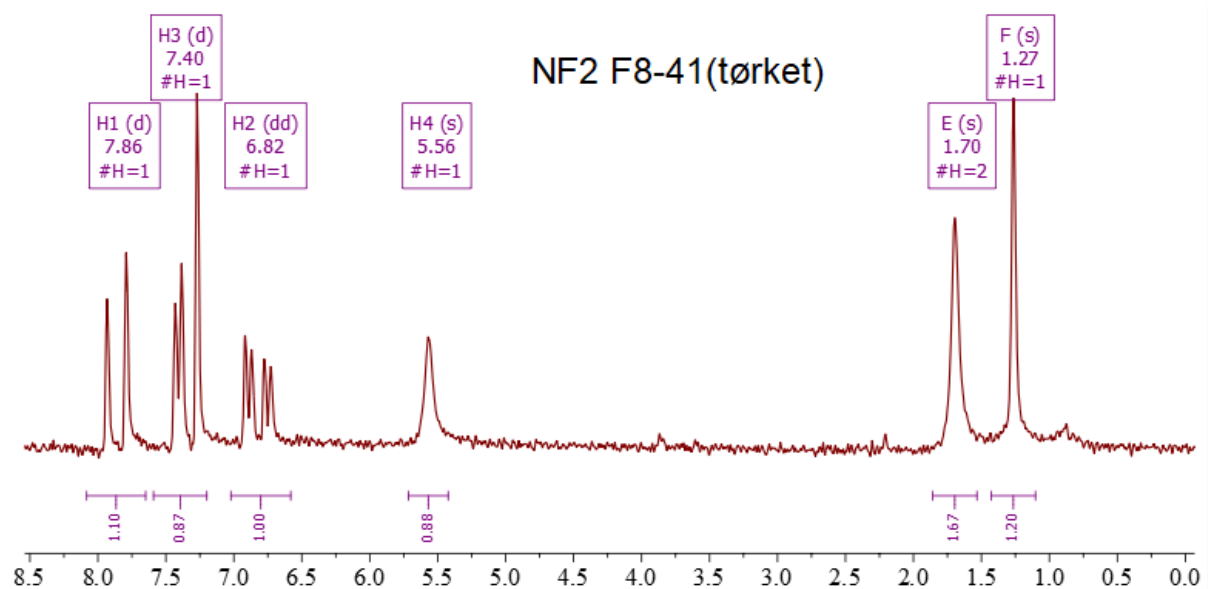
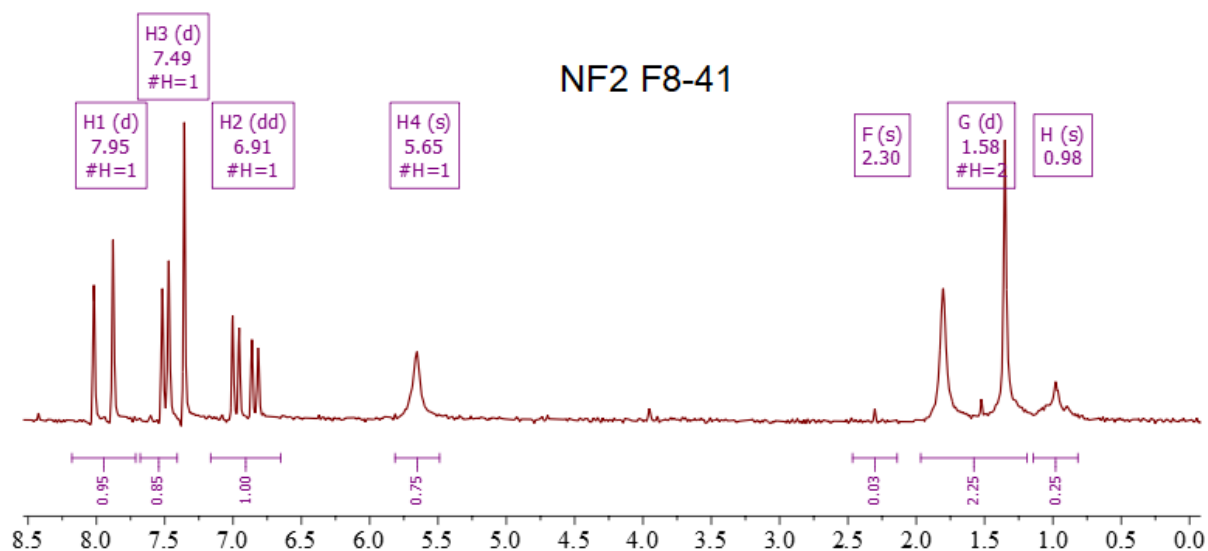
### NF2 F8-41 (tørket)

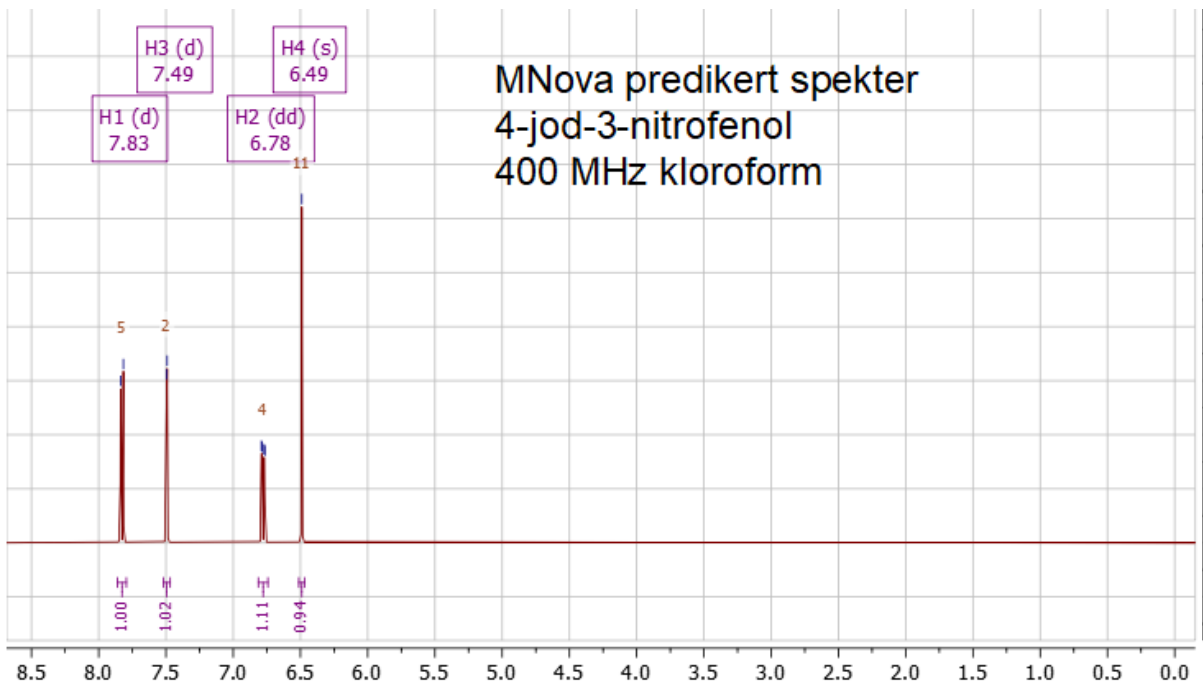
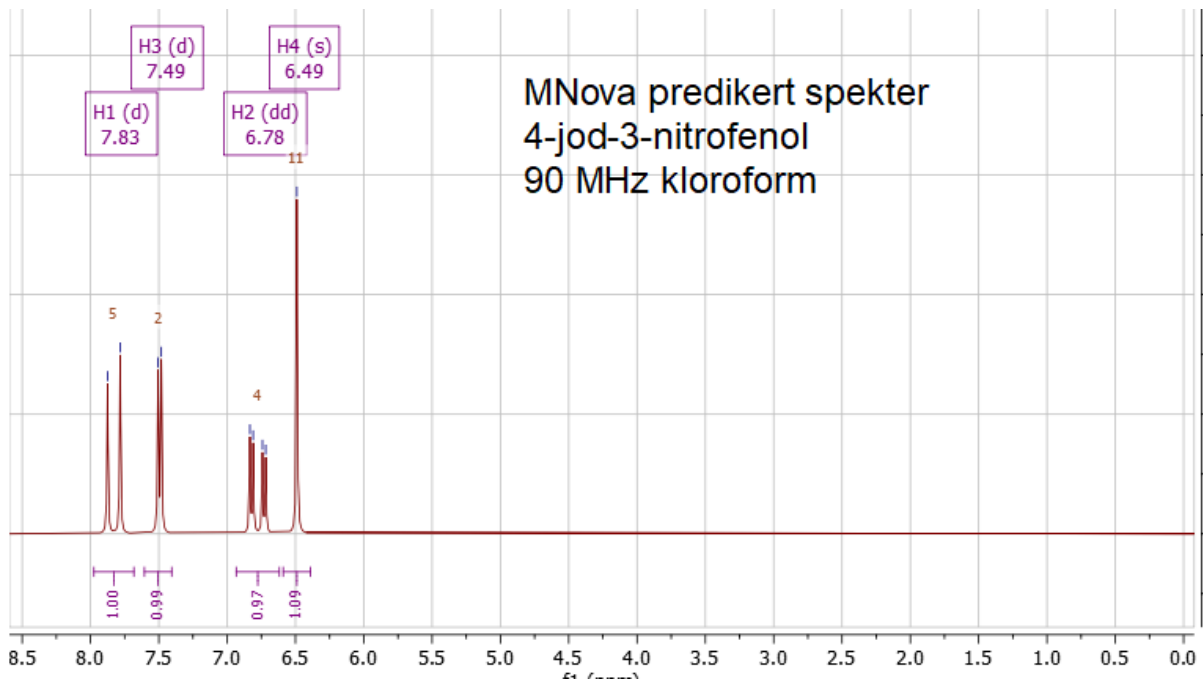
<sup>1</sup>H NMR (61 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.27 (s, 1H).

### Kommersiell (7)

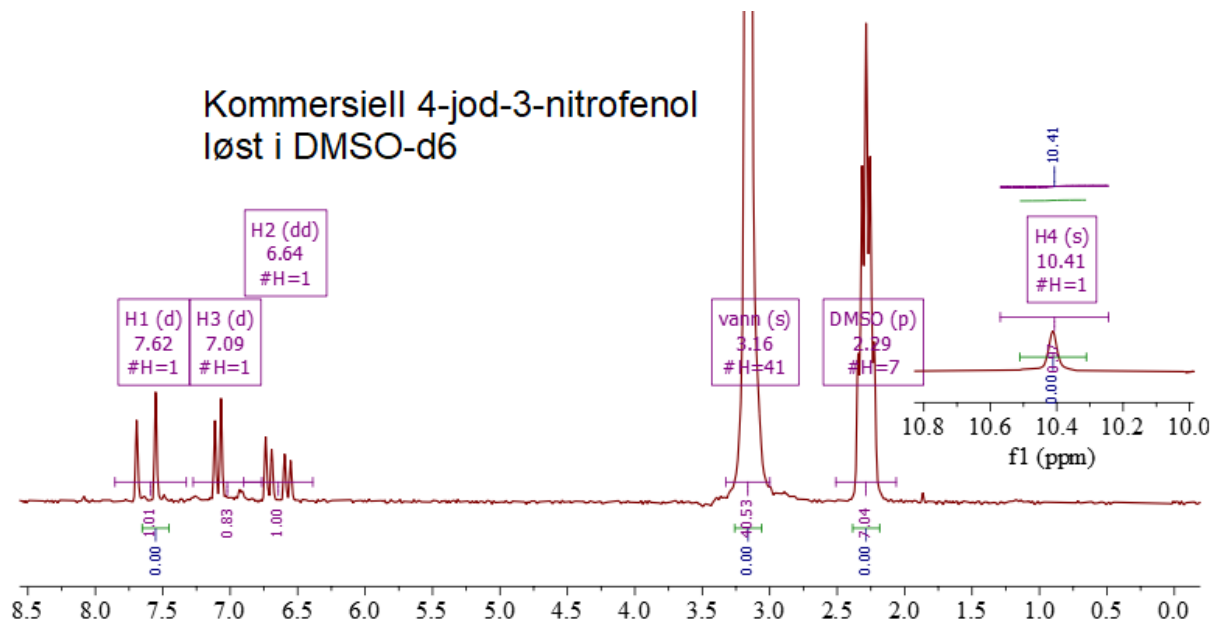
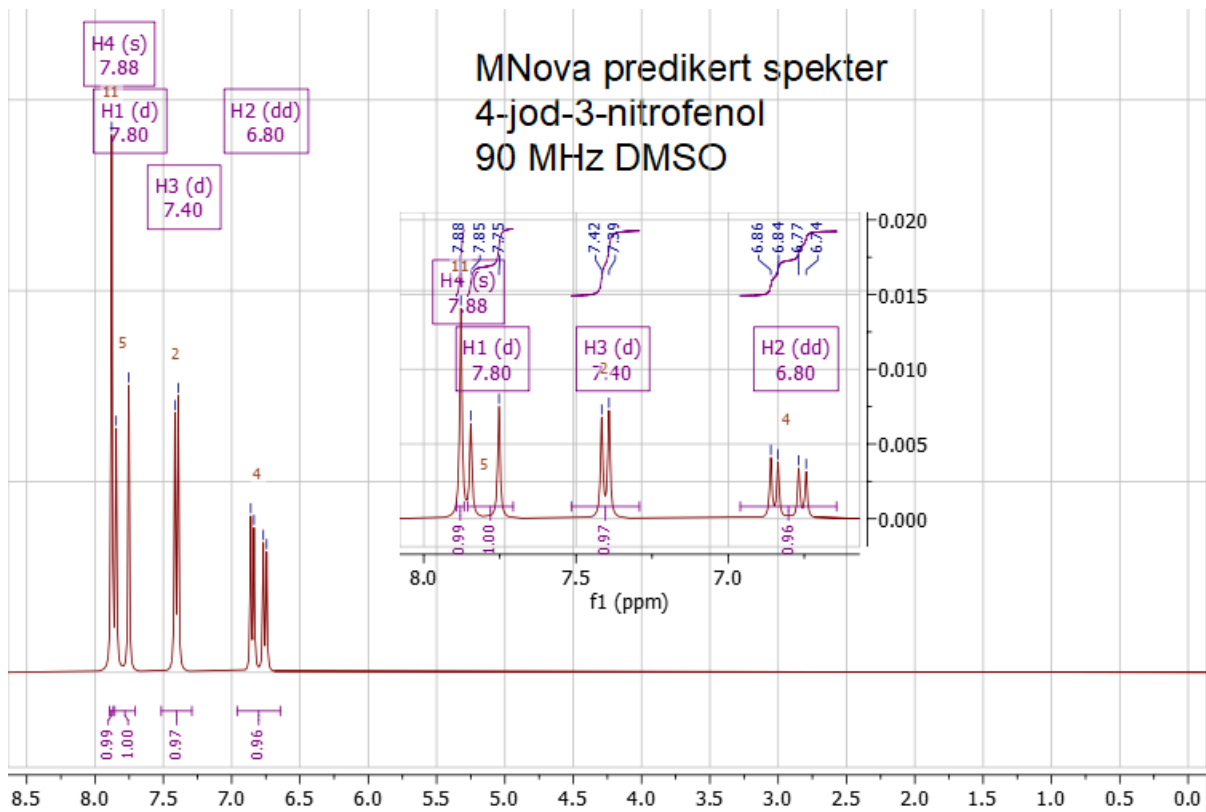
<sup>1</sup>H NMR (61 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H).

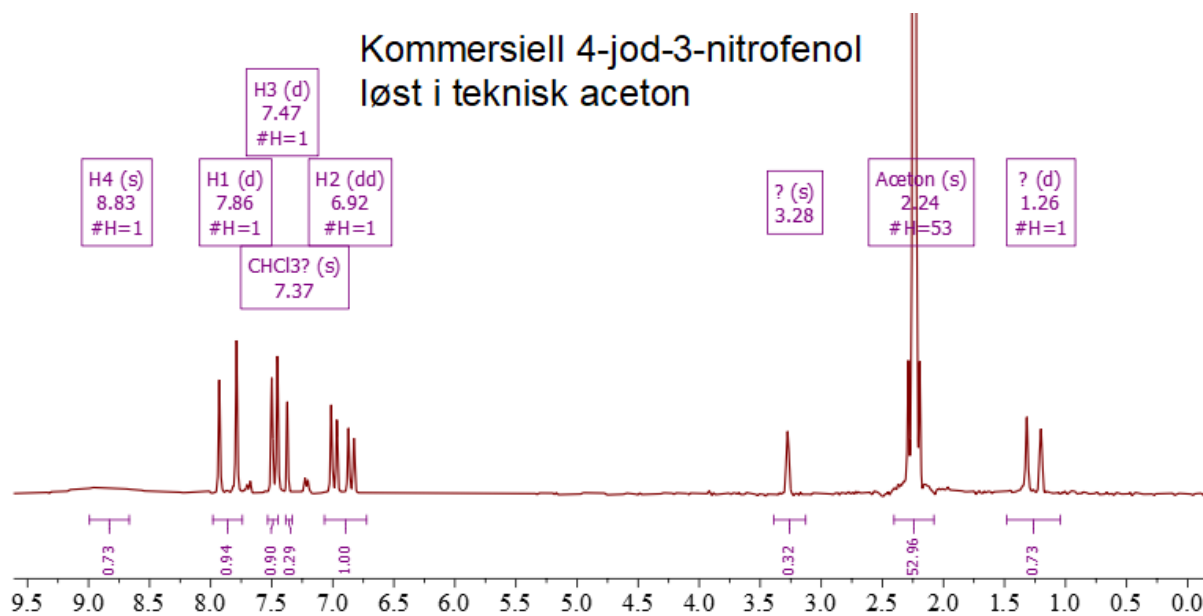












## 6.7 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 1-jod-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)-2-nitrobenzen (**9**)

Nedenfor er gitt en oversikt over kjemiske skift og koblingskonstanter for (**9**) fra relevante artikler, spektre predikert med MestReNova, og utvalgte spektre som gruppen har tatt. På neste side starter presenteringen av alle spektrene som gruppen har tatt og som har blitt predikert med MNova.

### Herzon og Myers [4]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.88 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz, H1), 7.78 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz, H3), 7.14 (dd, 1H,  $J = 8.8, 2.8$  Hz, H2), 2.67 (s, 1H, H4), 1.68 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  156.6, 153.3, 142.0, 126.1, 117.8, 84.6, 77.1, 75.9, 73.7, 29.6.

### Mnova predikert

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 7.4, 2.2$  Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.67 (s, 7H).  $^{13}\text{C}$  NMR (23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.39, 151.12, 140.53, 123.30, 113.35, 88.44, 84.61, 74.69, 72.99, 29.26.

### Arylpropargyleter (**9**) oppsamlet

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.68 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (15 MHz, uten løsemiddel)  $\delta$  156.09, 152.71, 141.58, 125.60, 117.35, 84.31, 76.85, 76.20, 73.31, 29.22.

### R16 F5-14

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 1.80 (s, 6H).

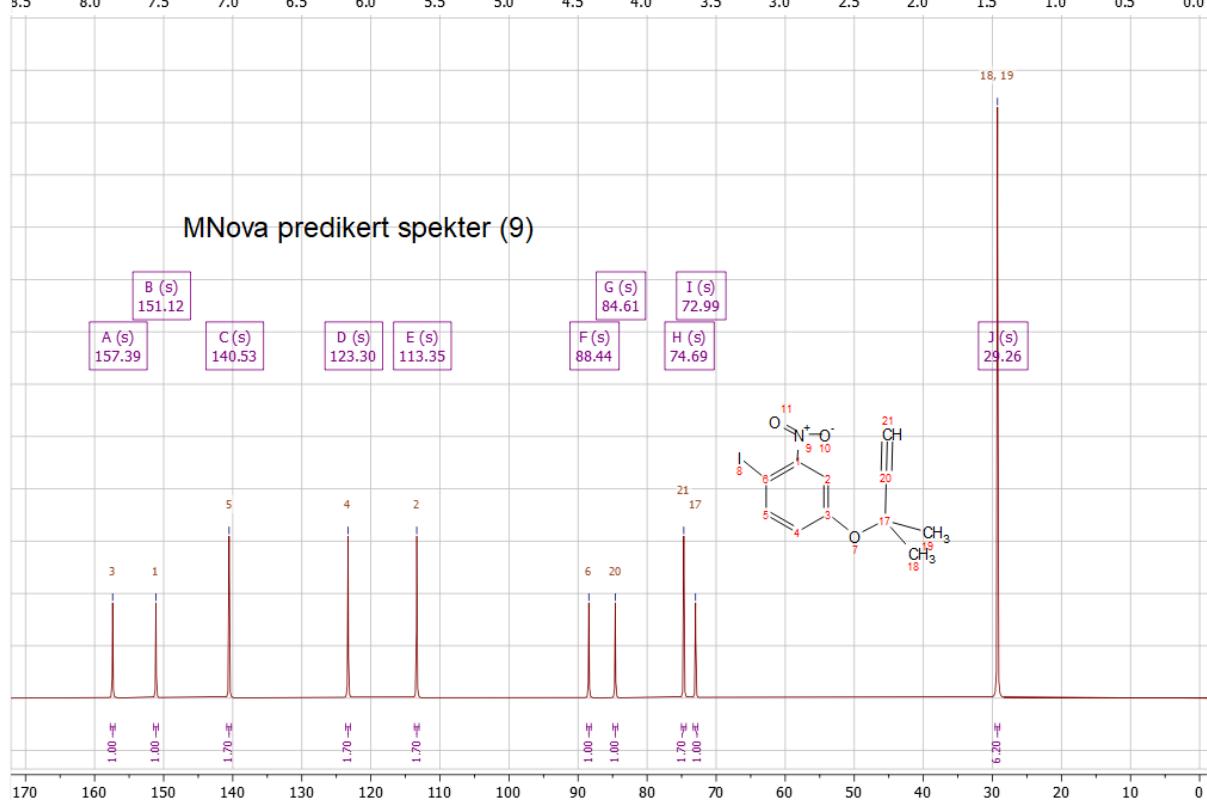
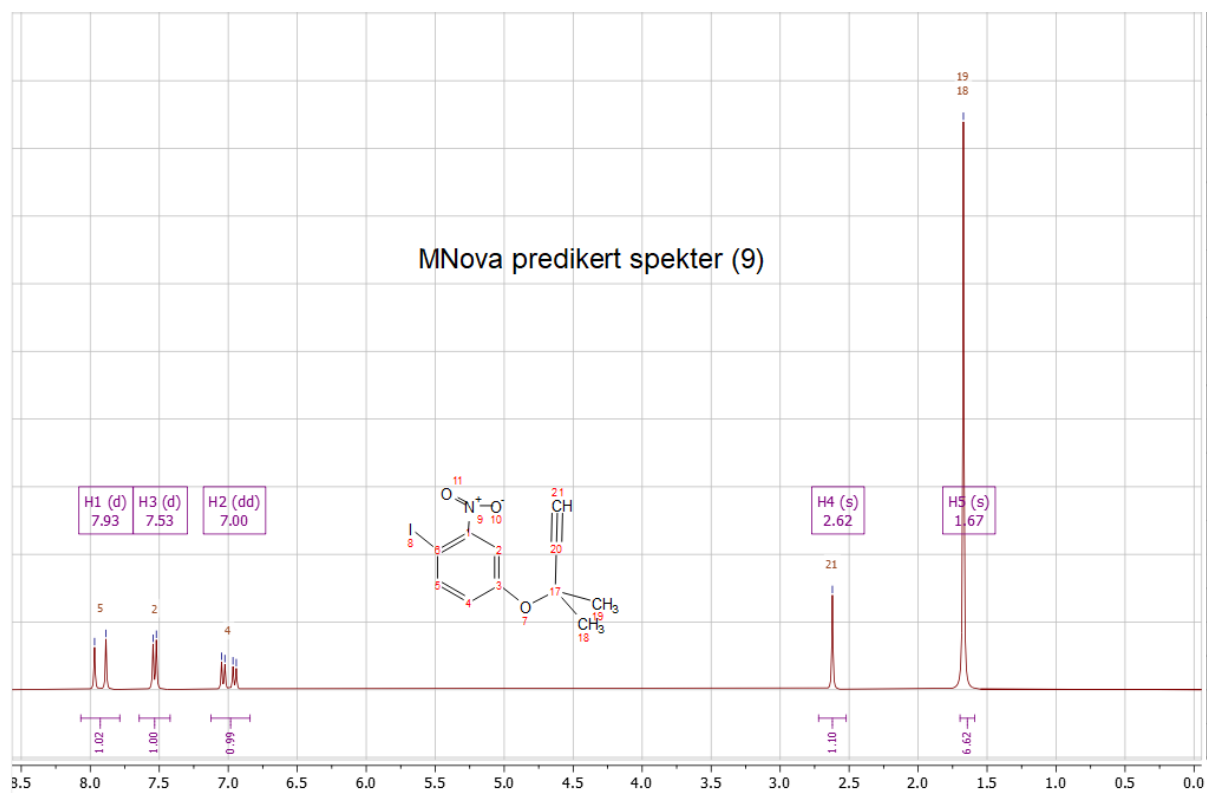
### O5 F9-25

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 1.68 (s, 6H).

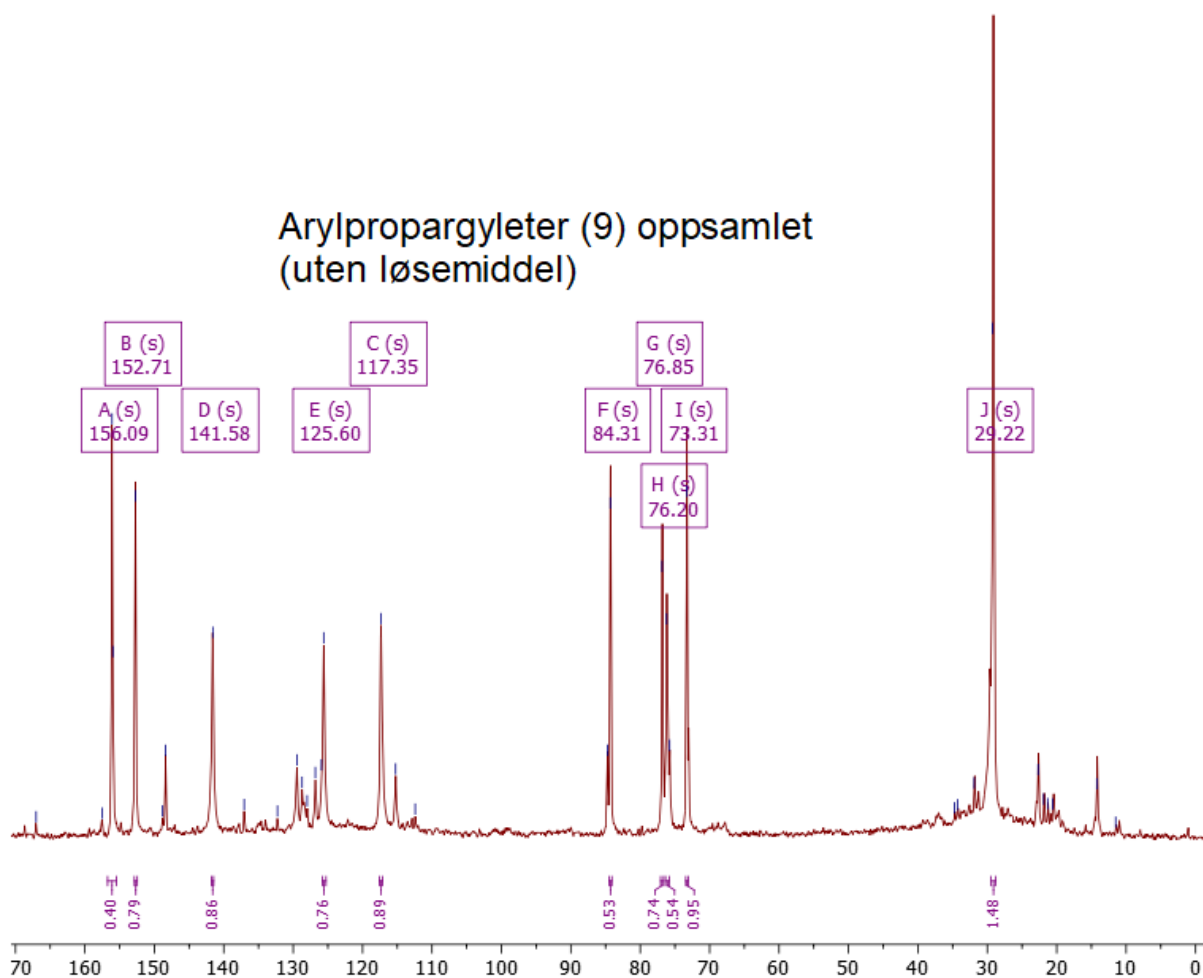
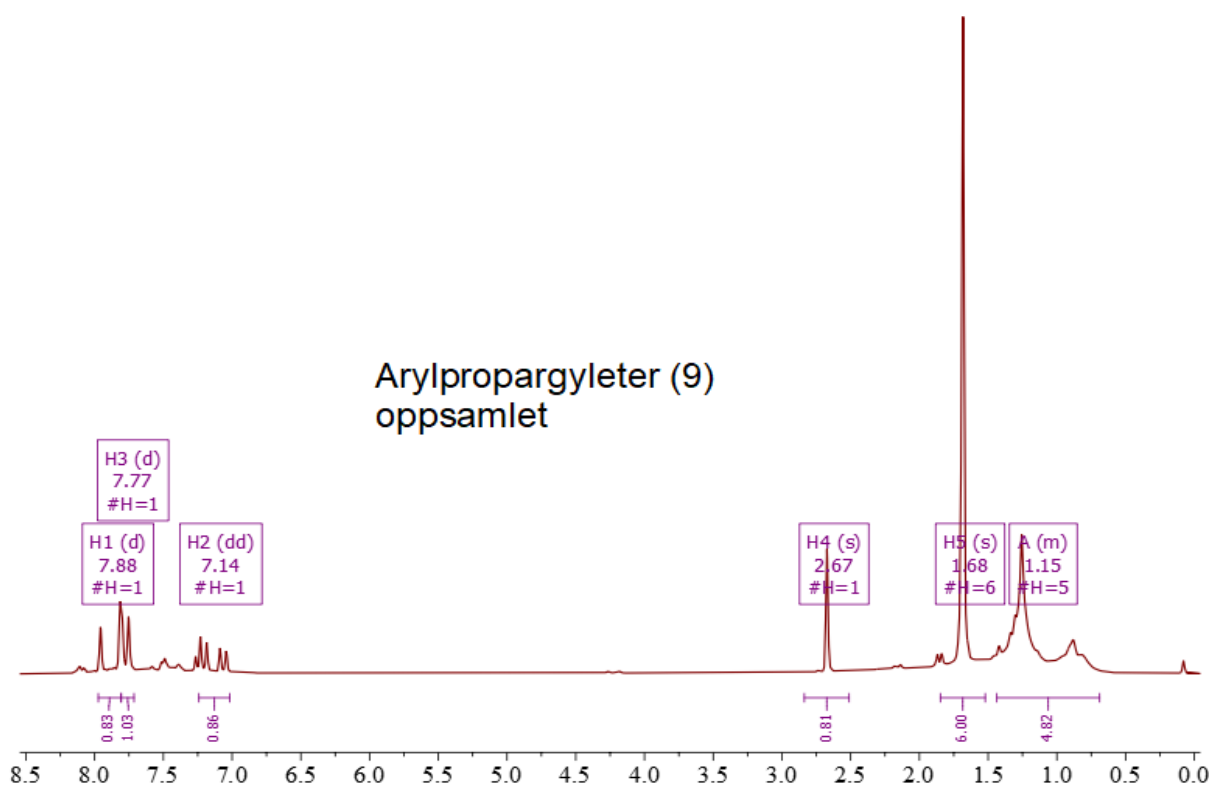
### O7 F12-21

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 1.80 (s, 6H).

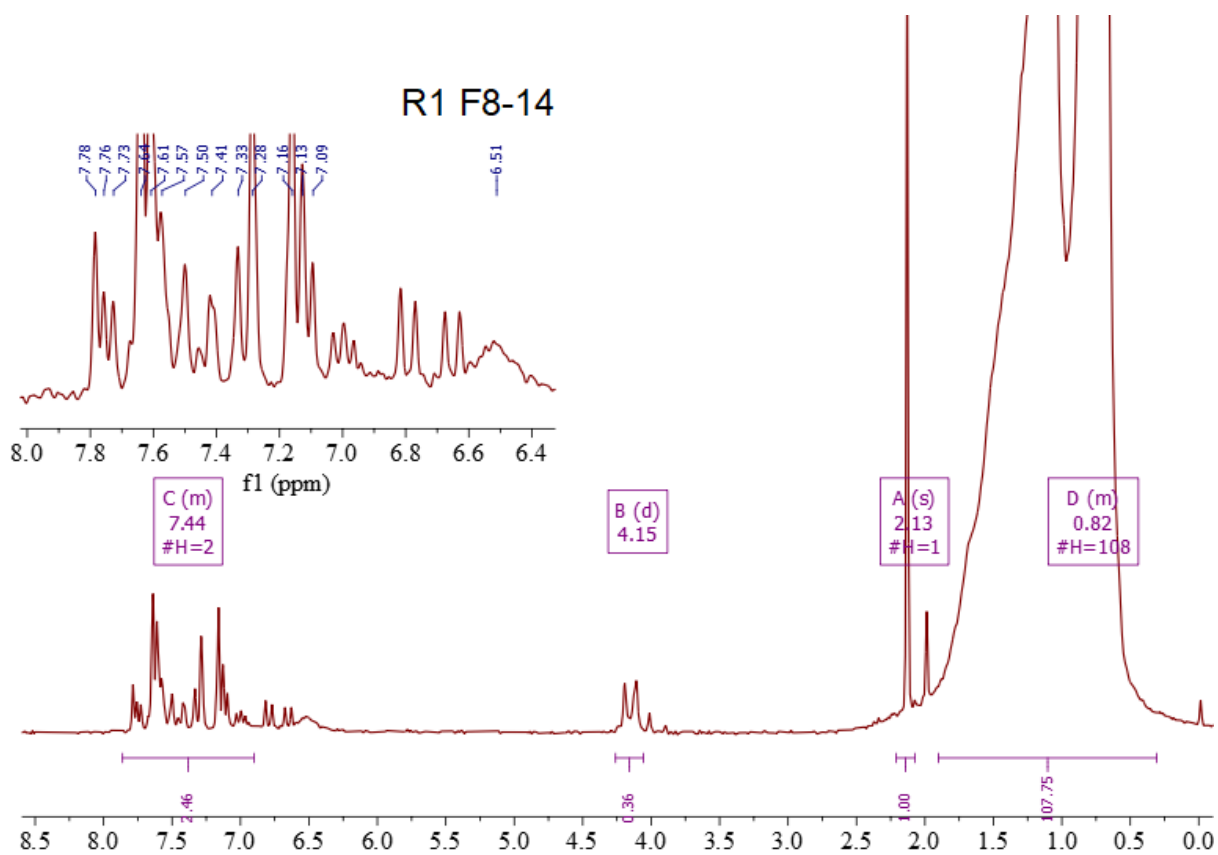
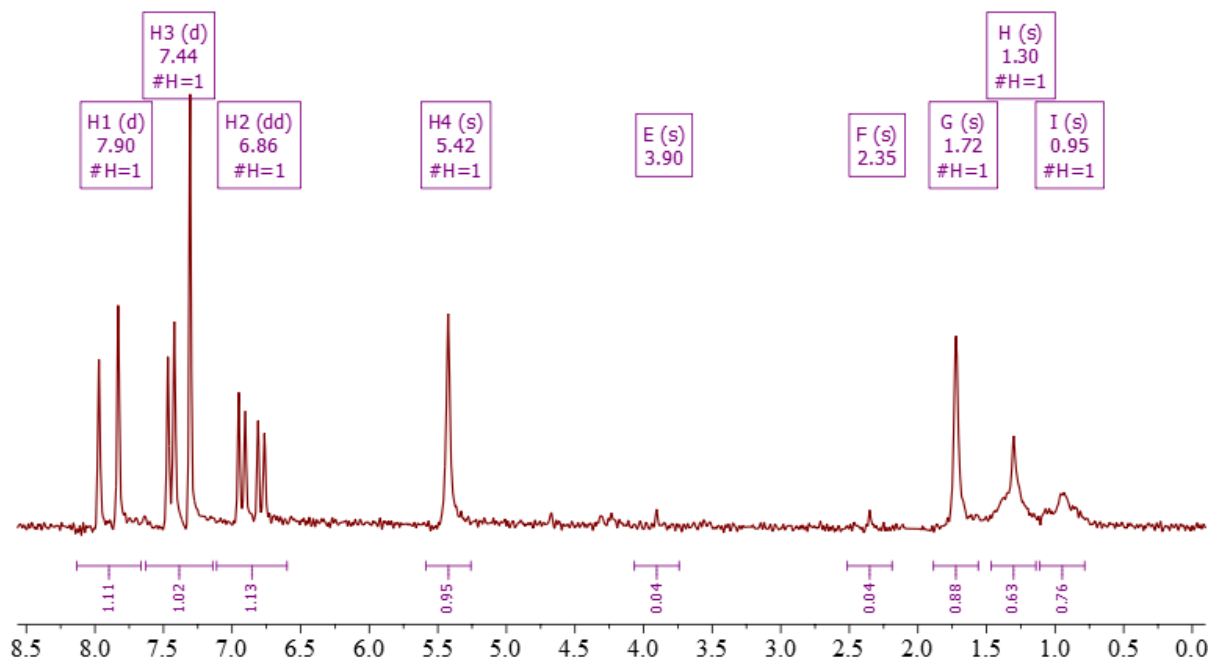
## 6.7.1 Predikerte spektre



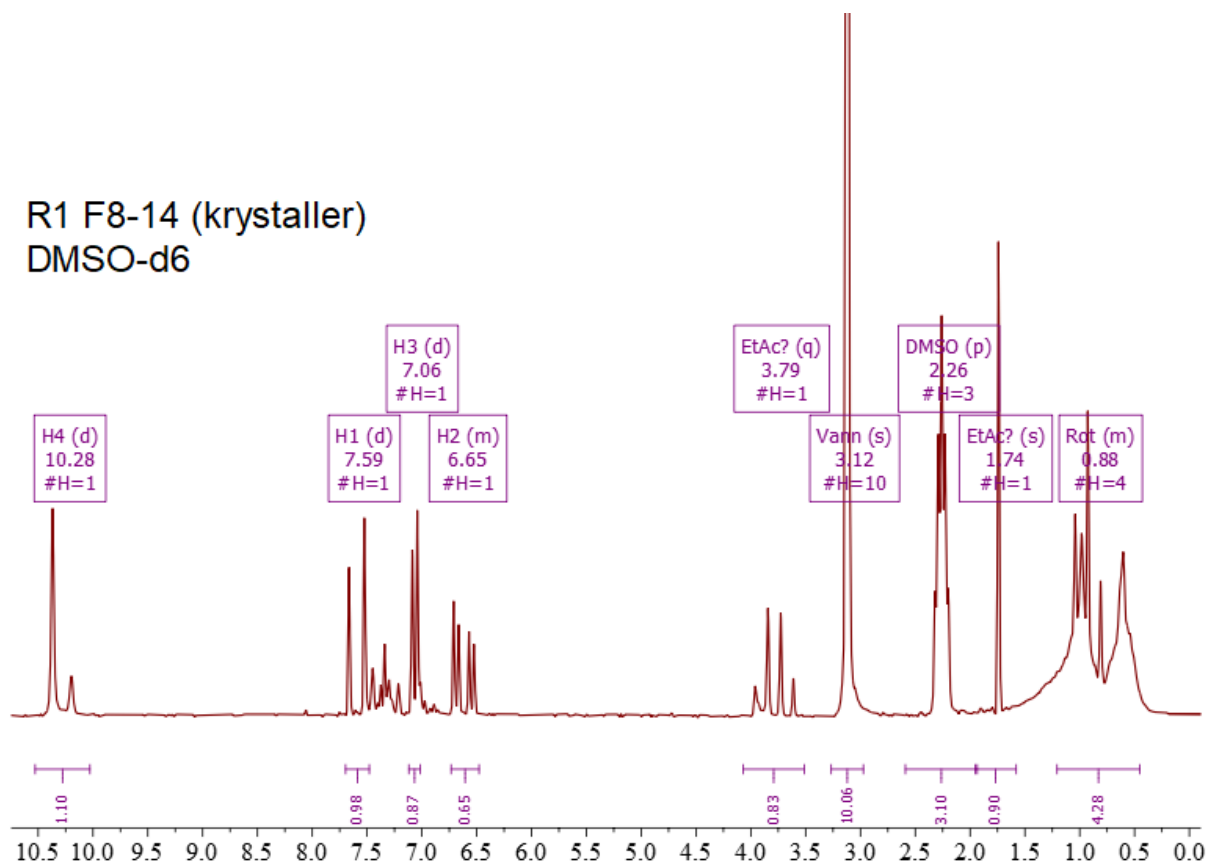
## 6.7.2 Arylpropargyleter (9) samlet sammen fra alle reaksjonene



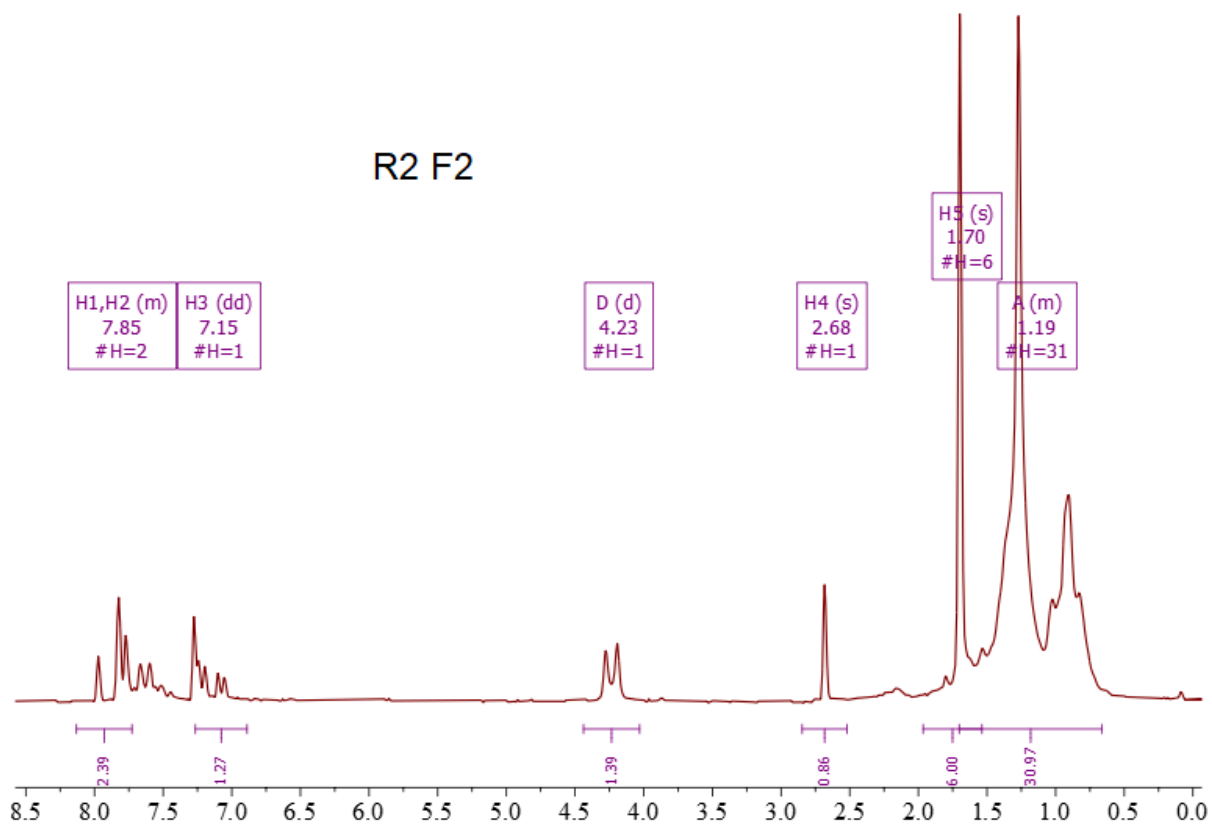
## 6.7.3 Preeksperimentelle synteser (R1-16)

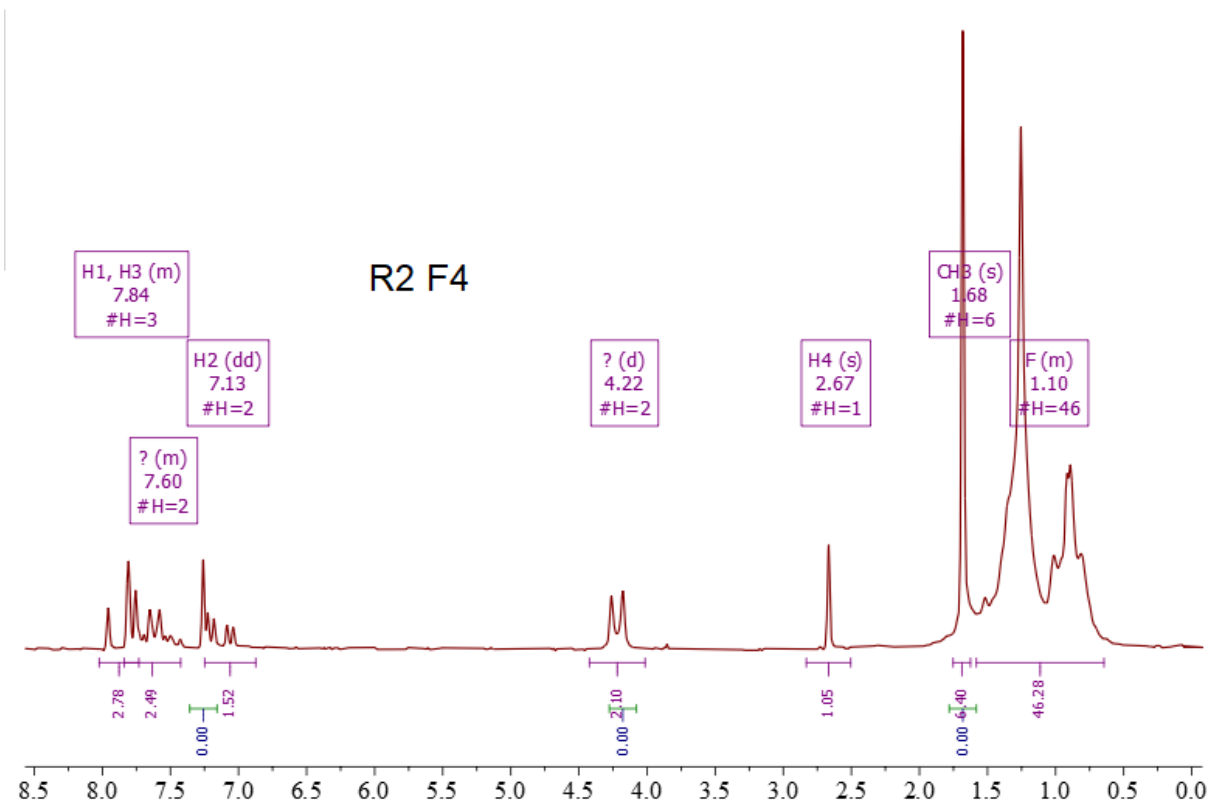
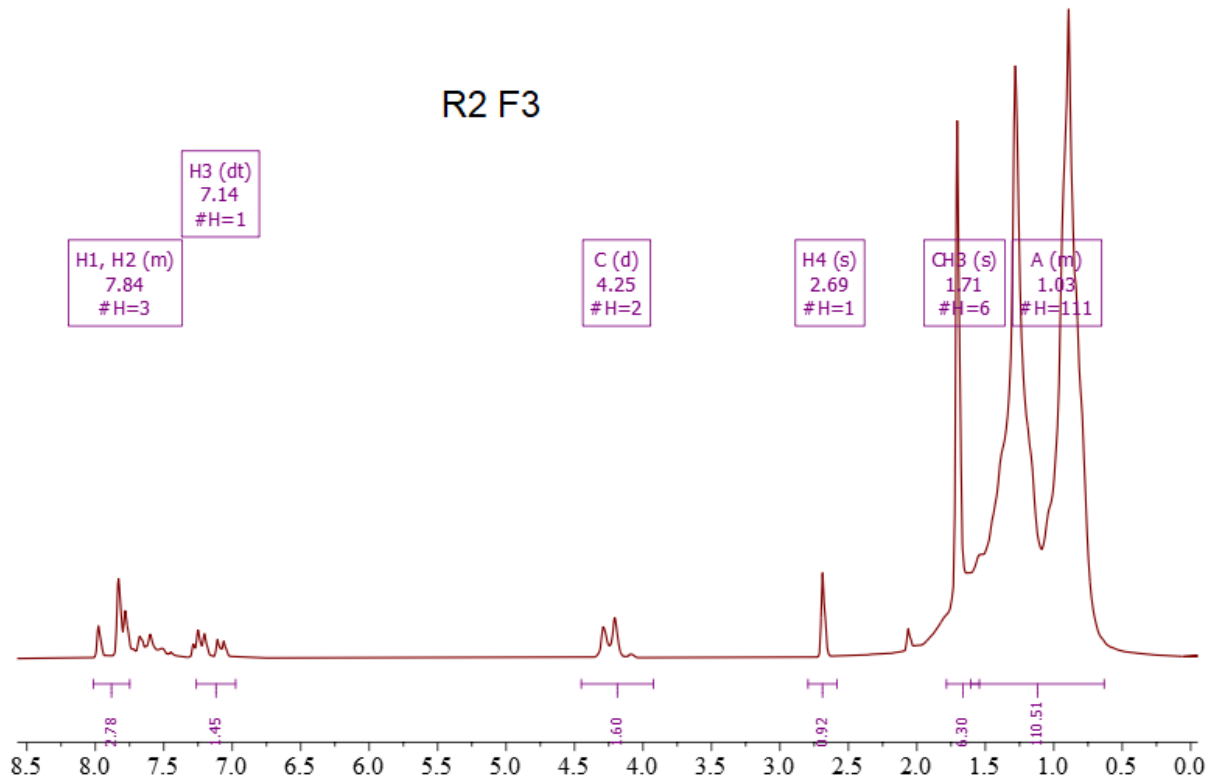
**R1 F8-14 (krystaller)**

R1 F8-14 (krystaller)  
DMSO-d6

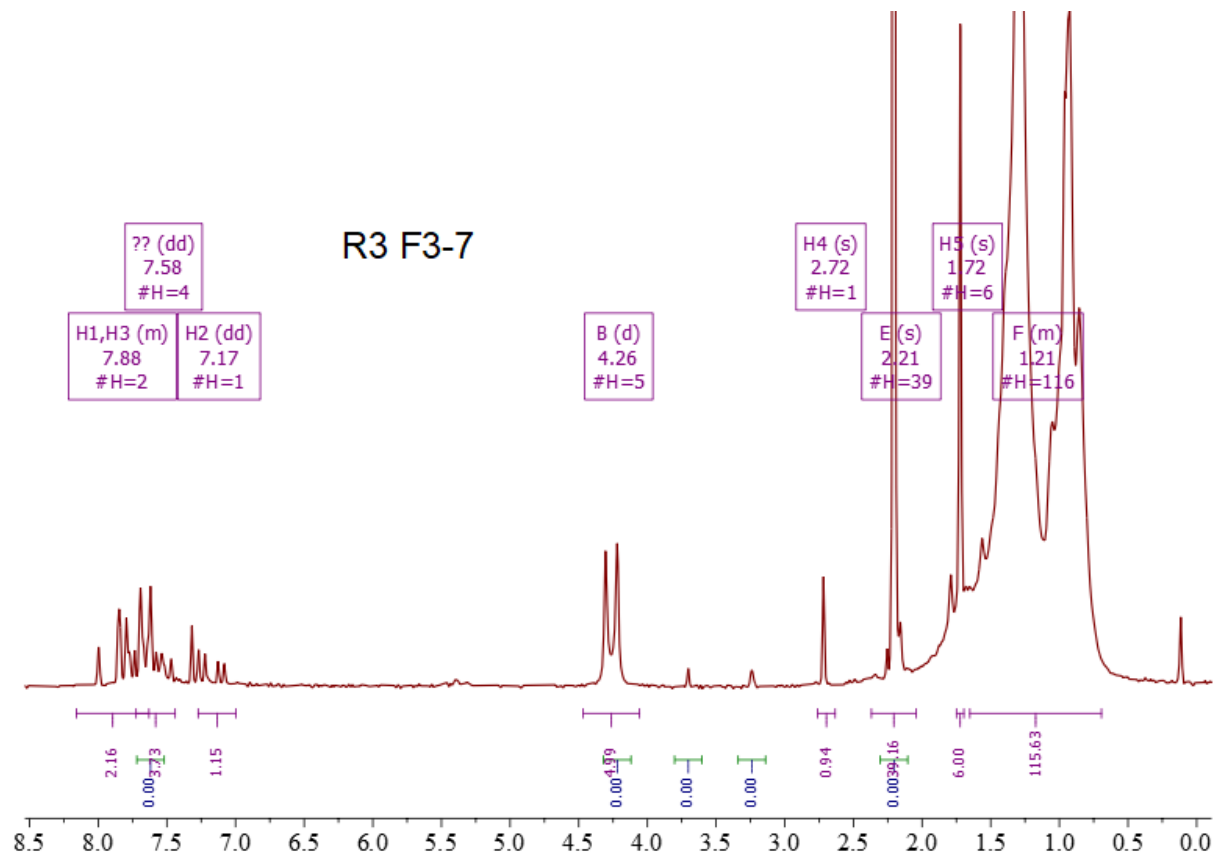
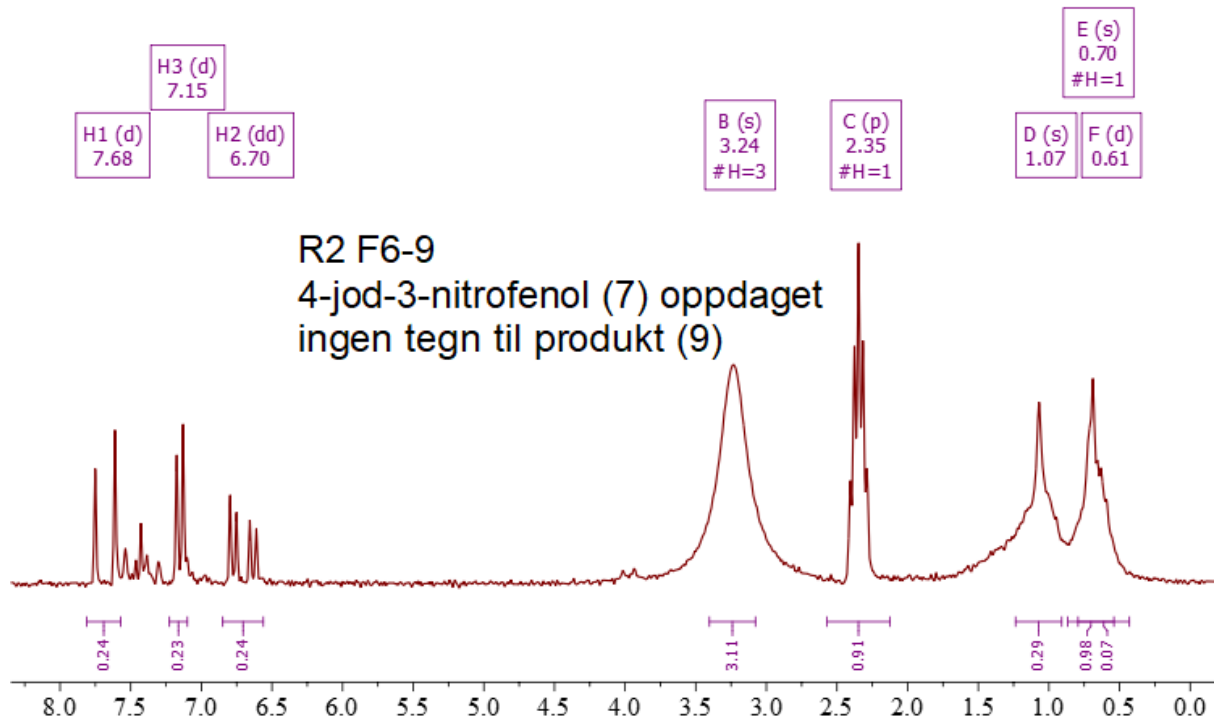


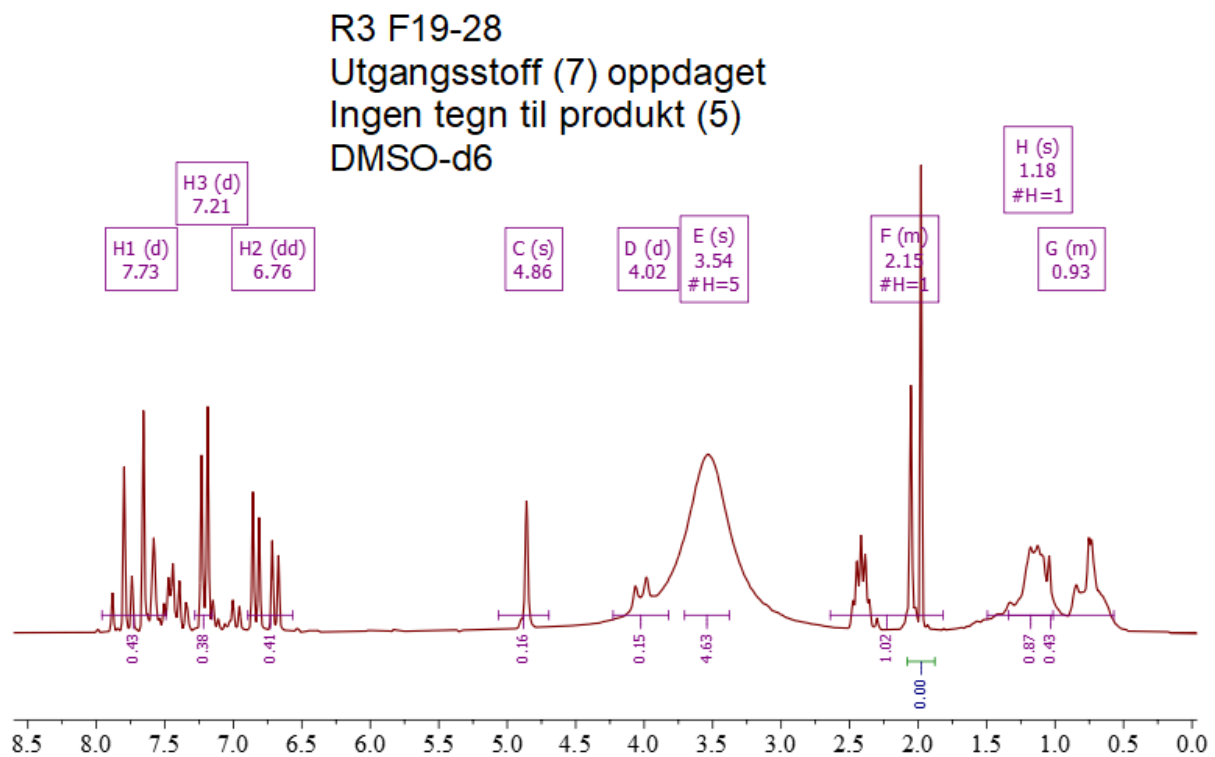
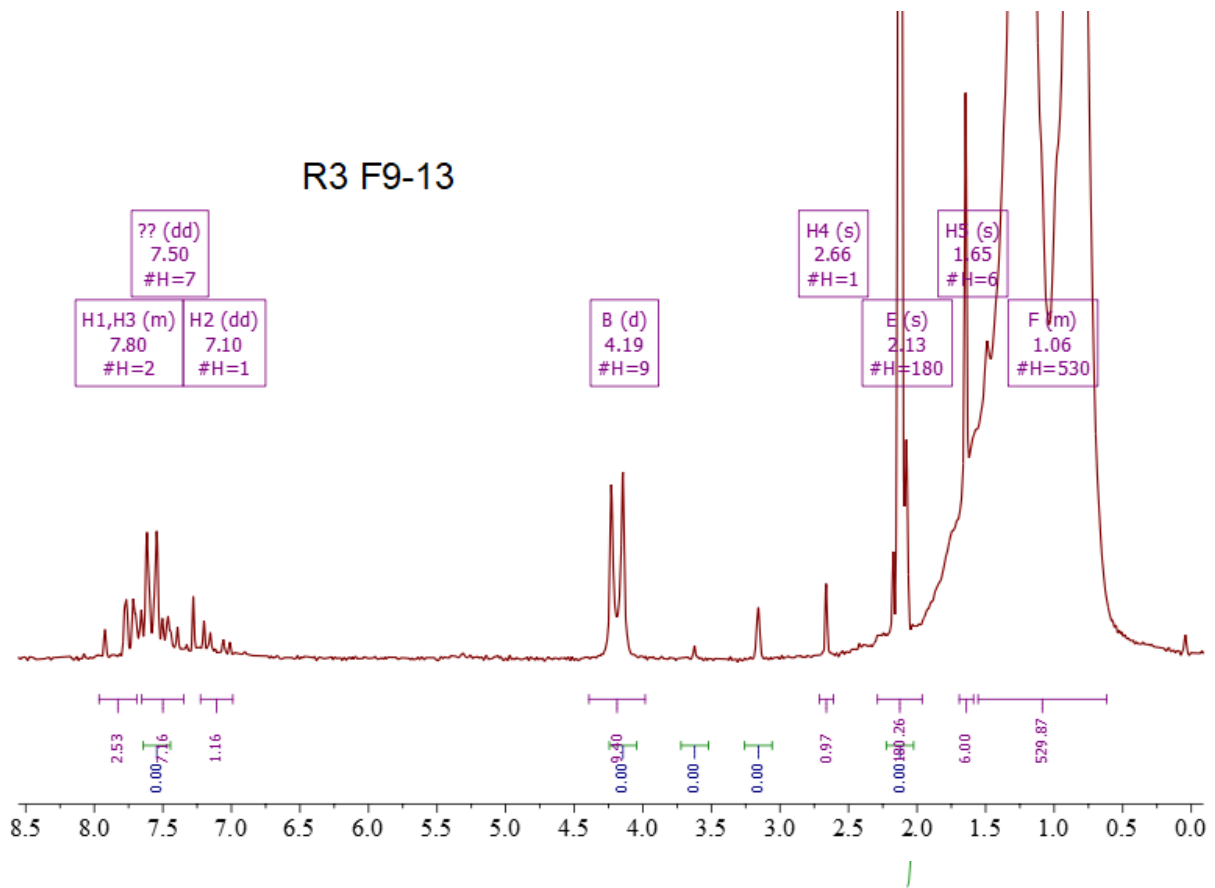
R2 F2

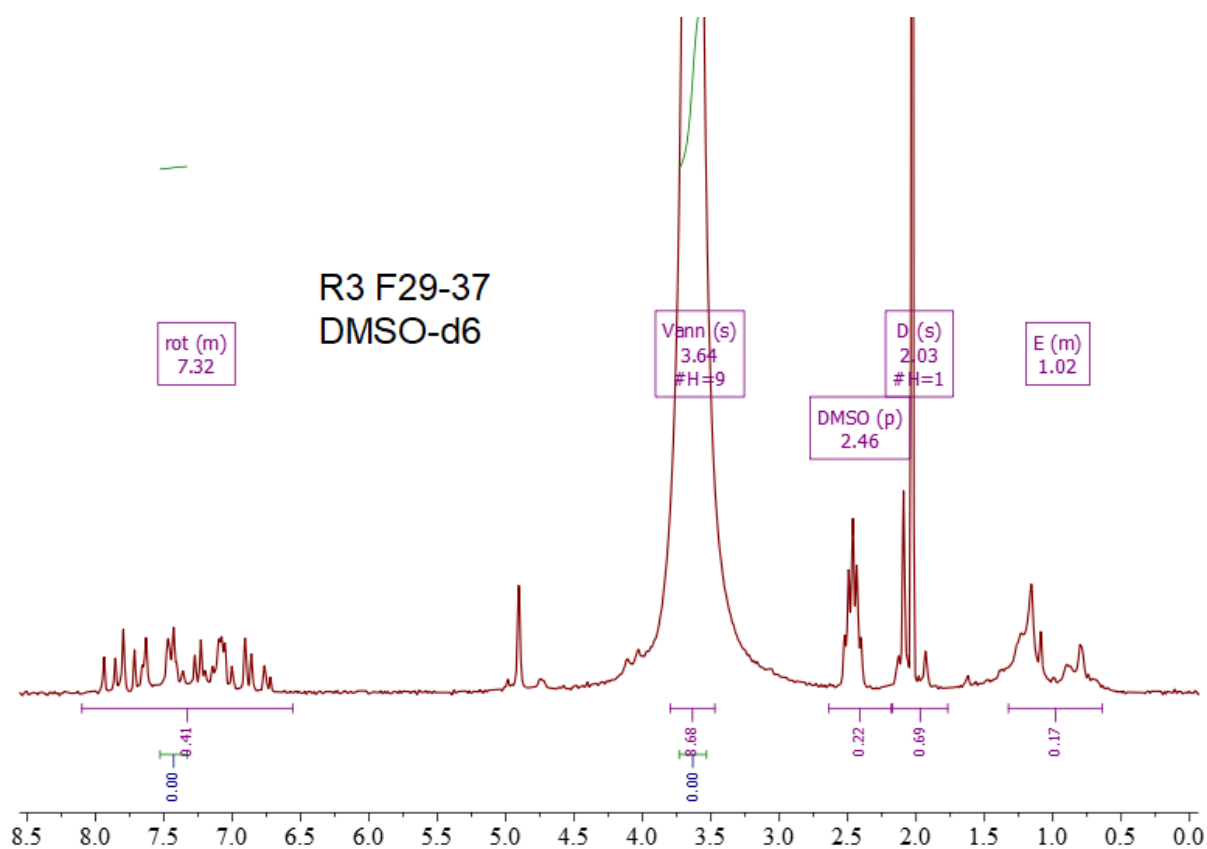
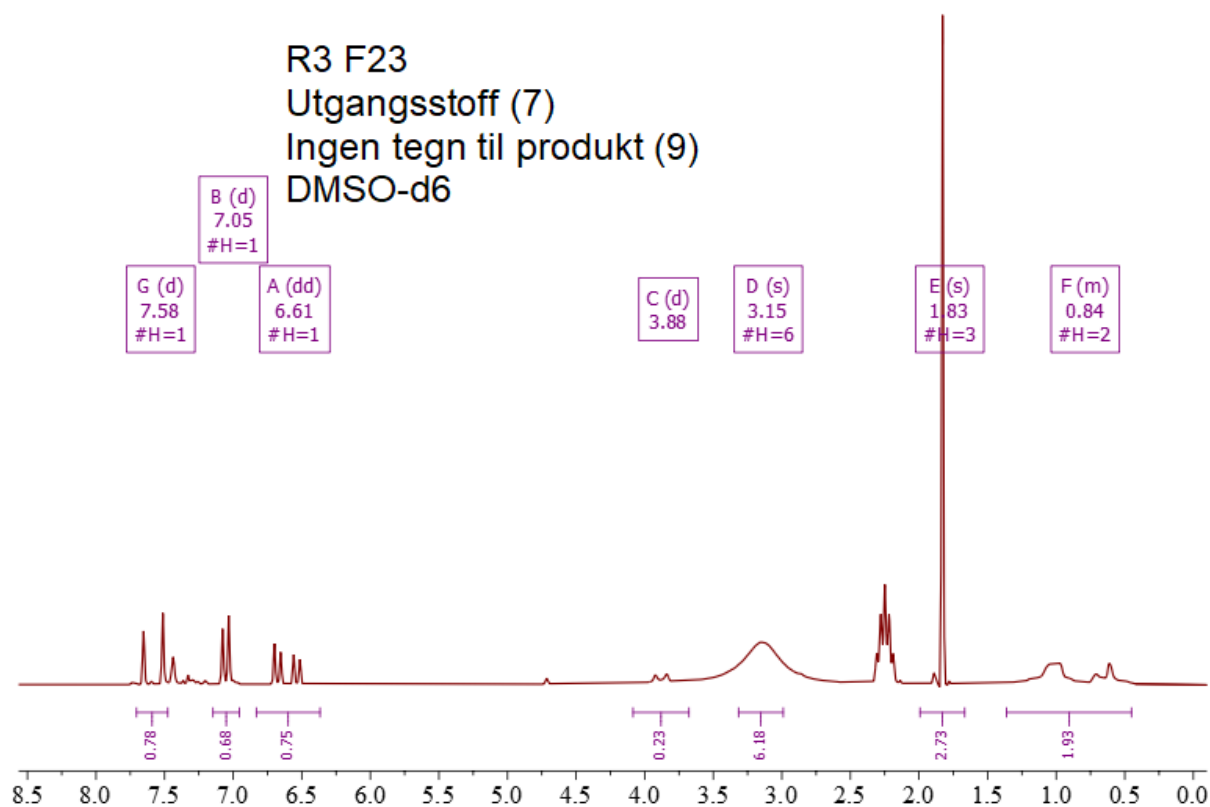


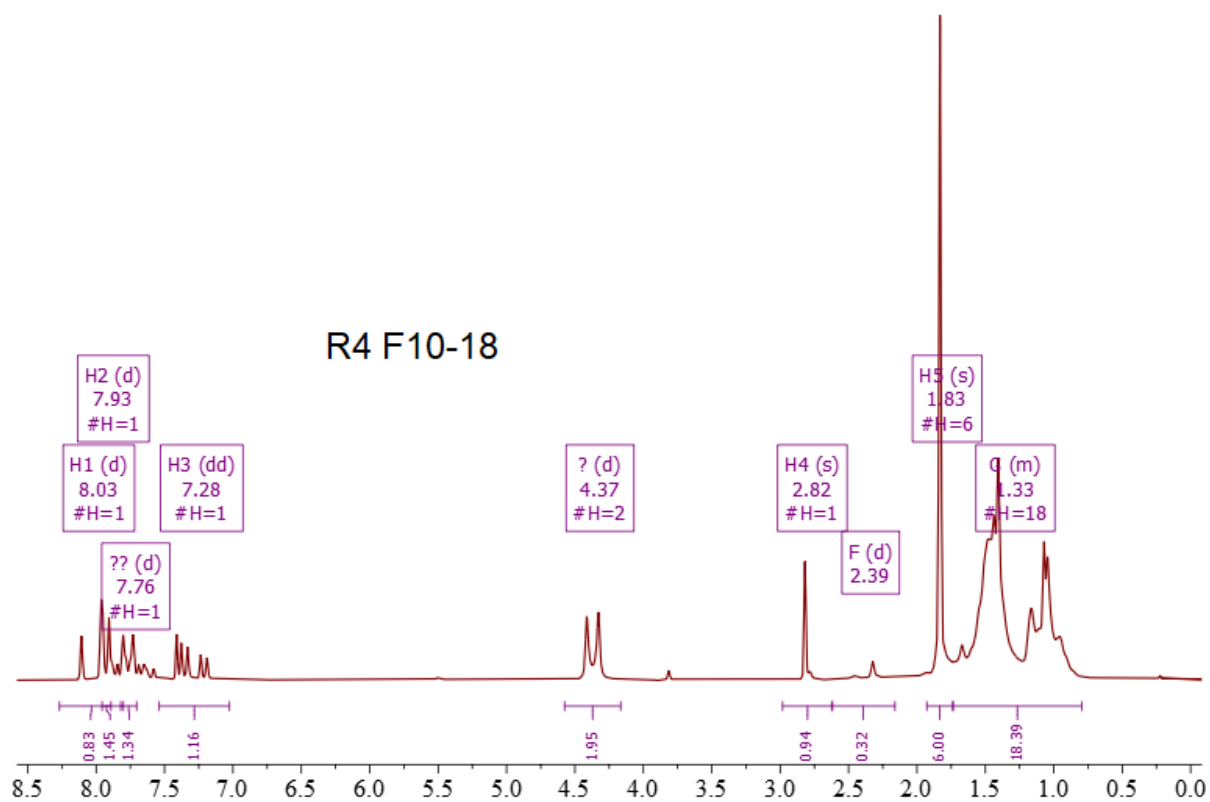
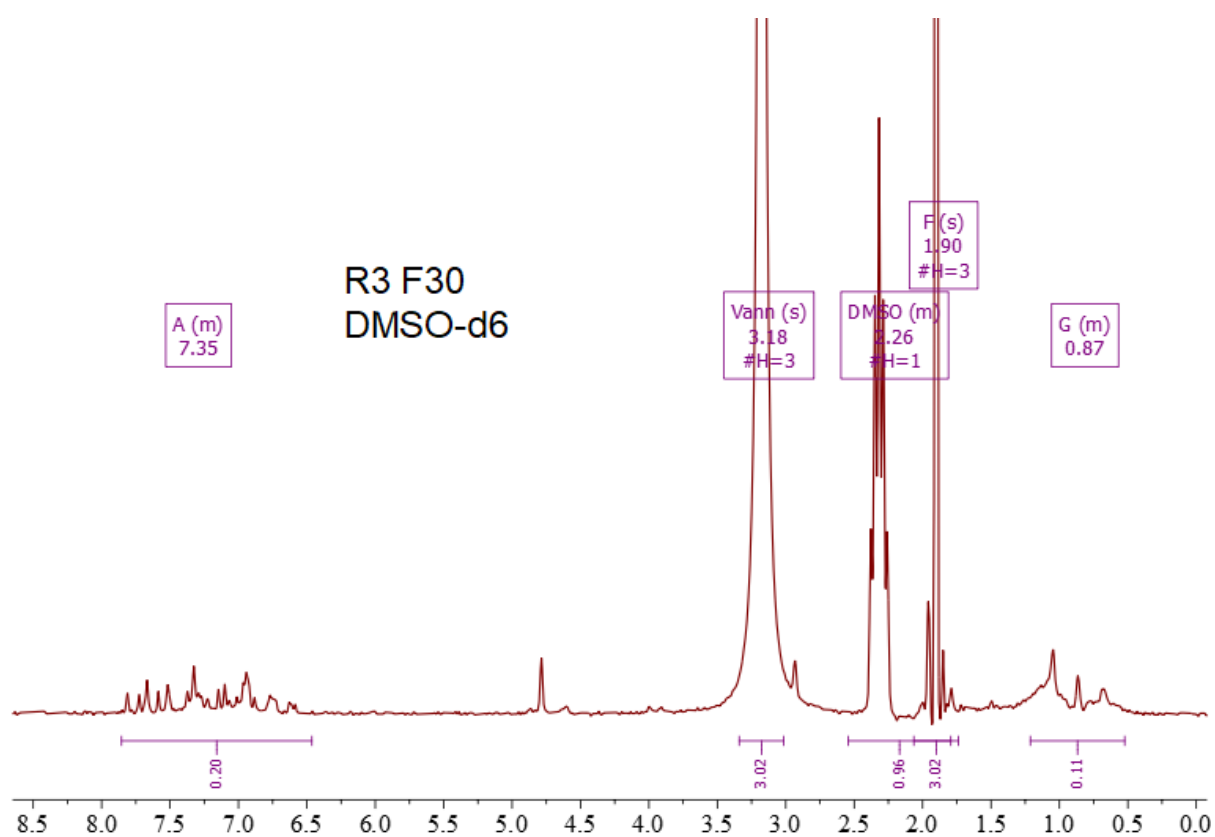




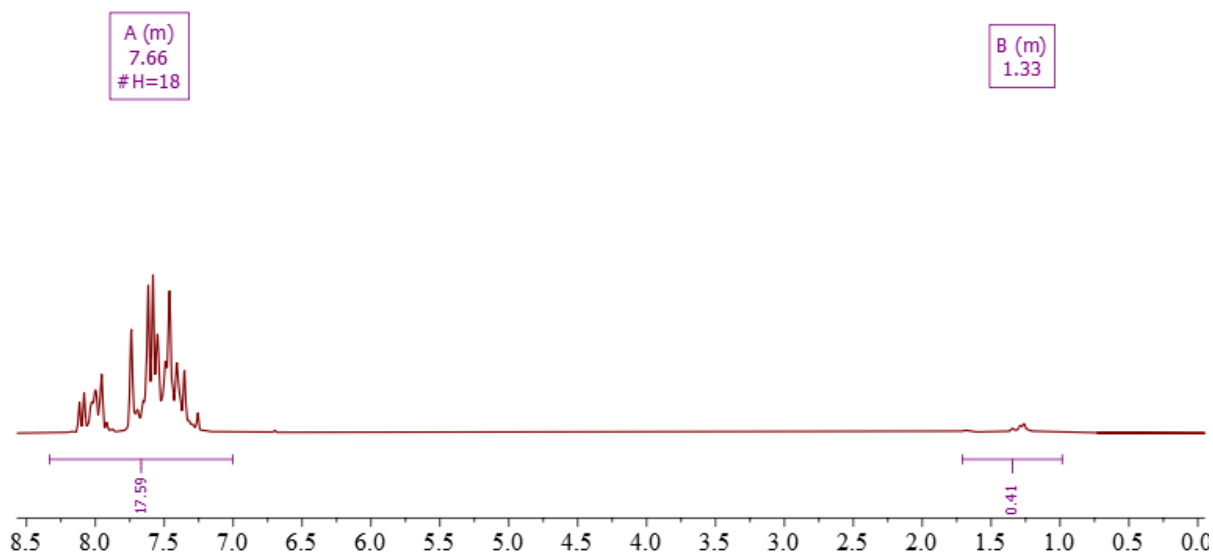




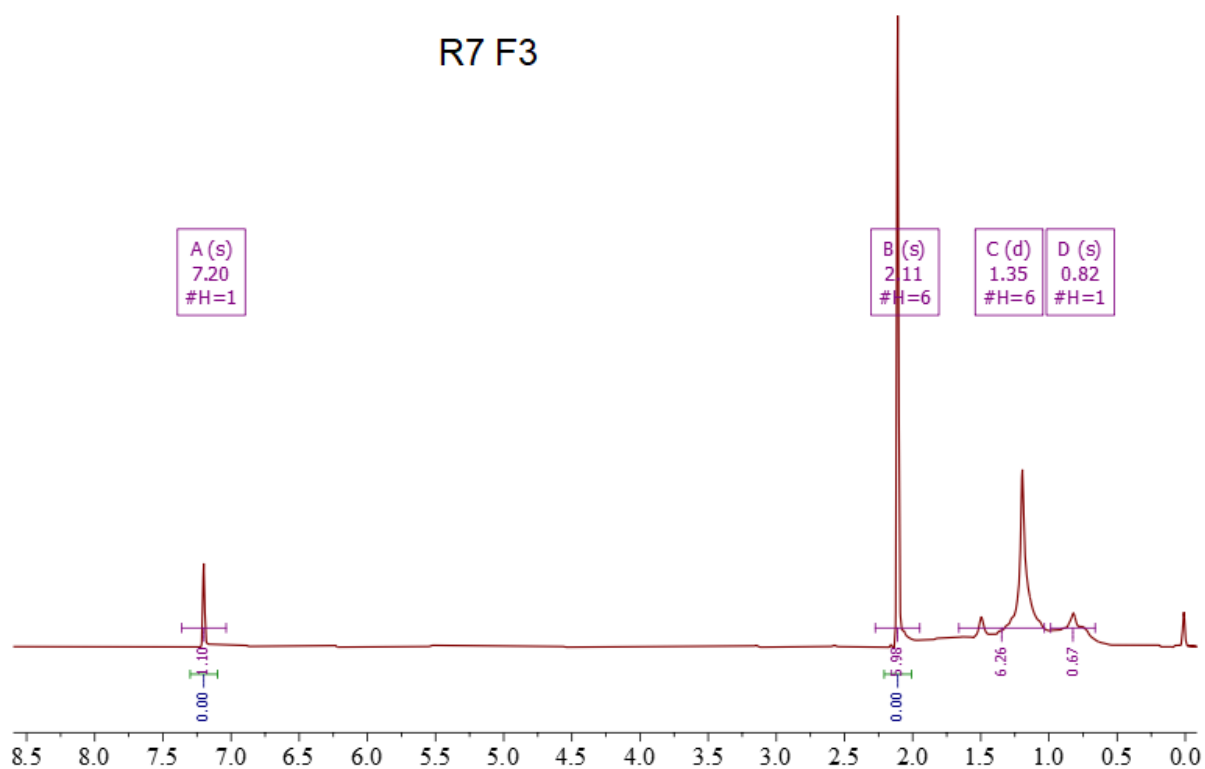


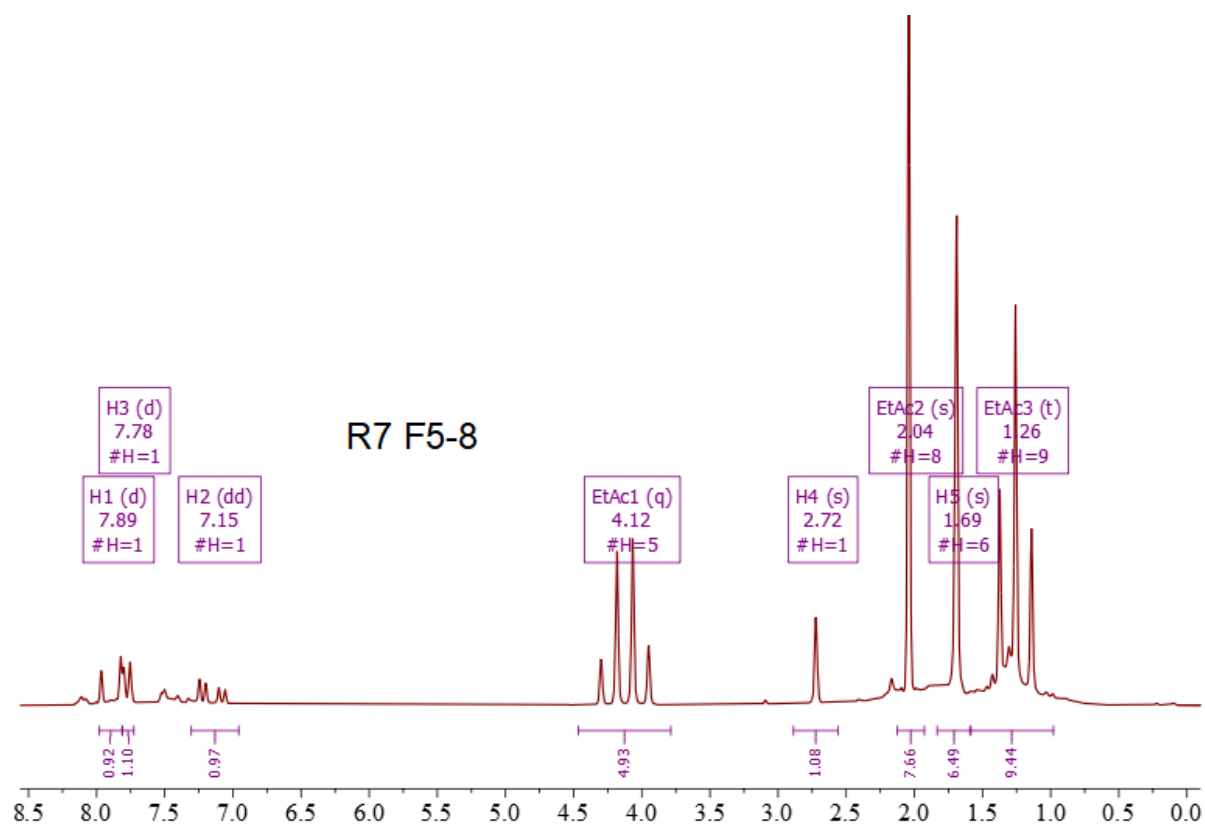
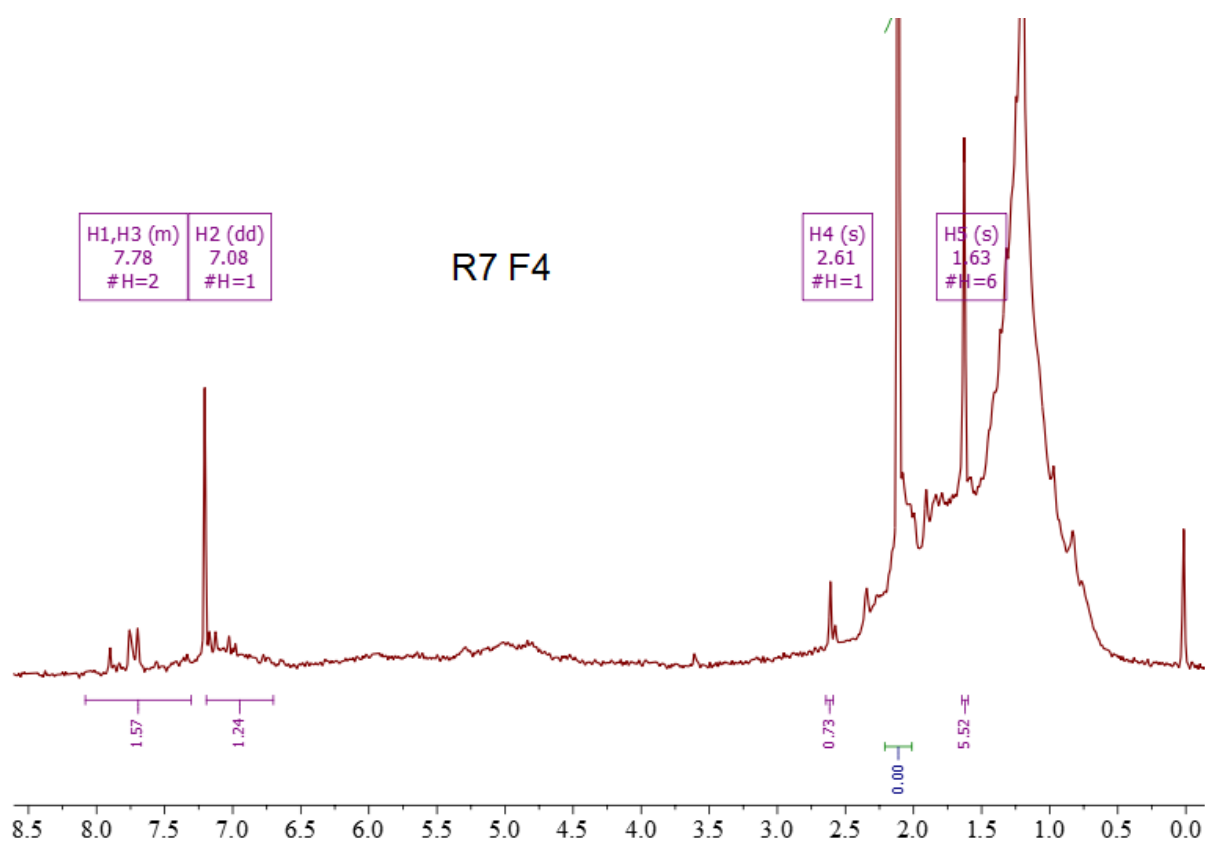


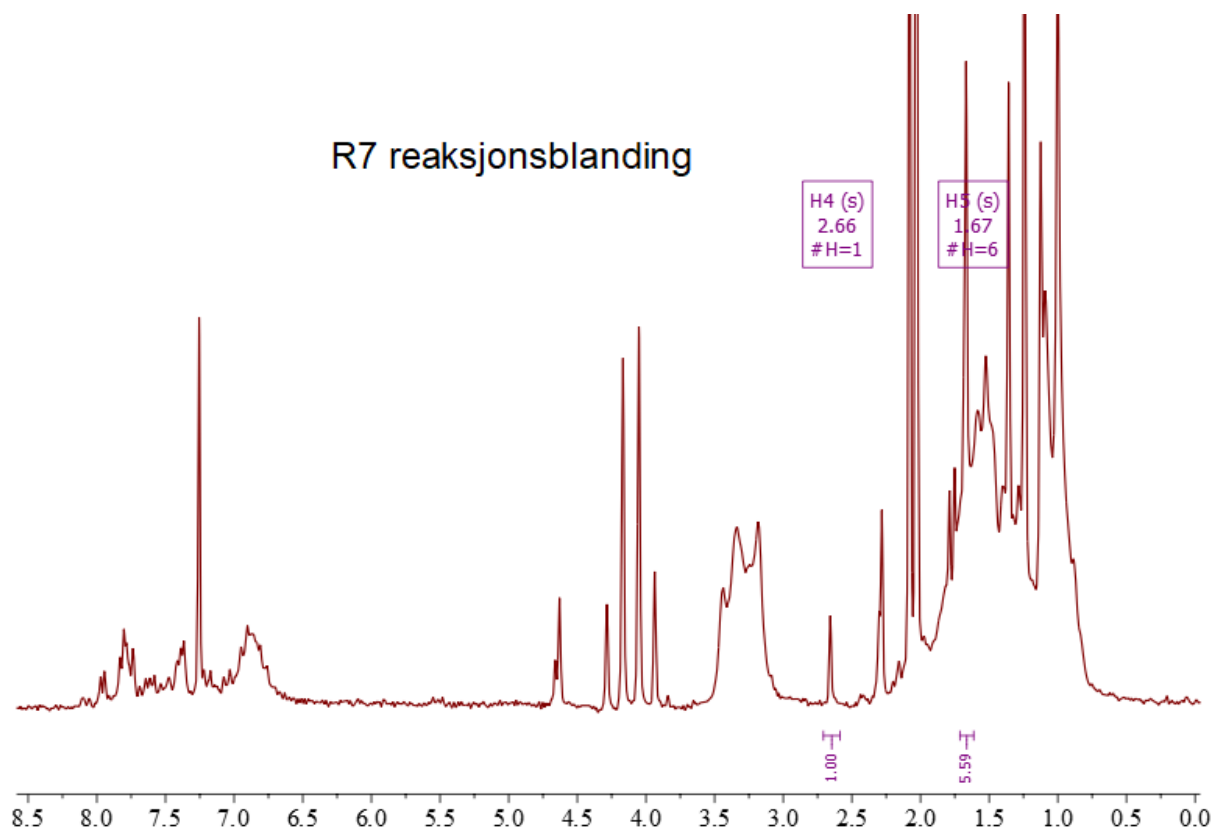
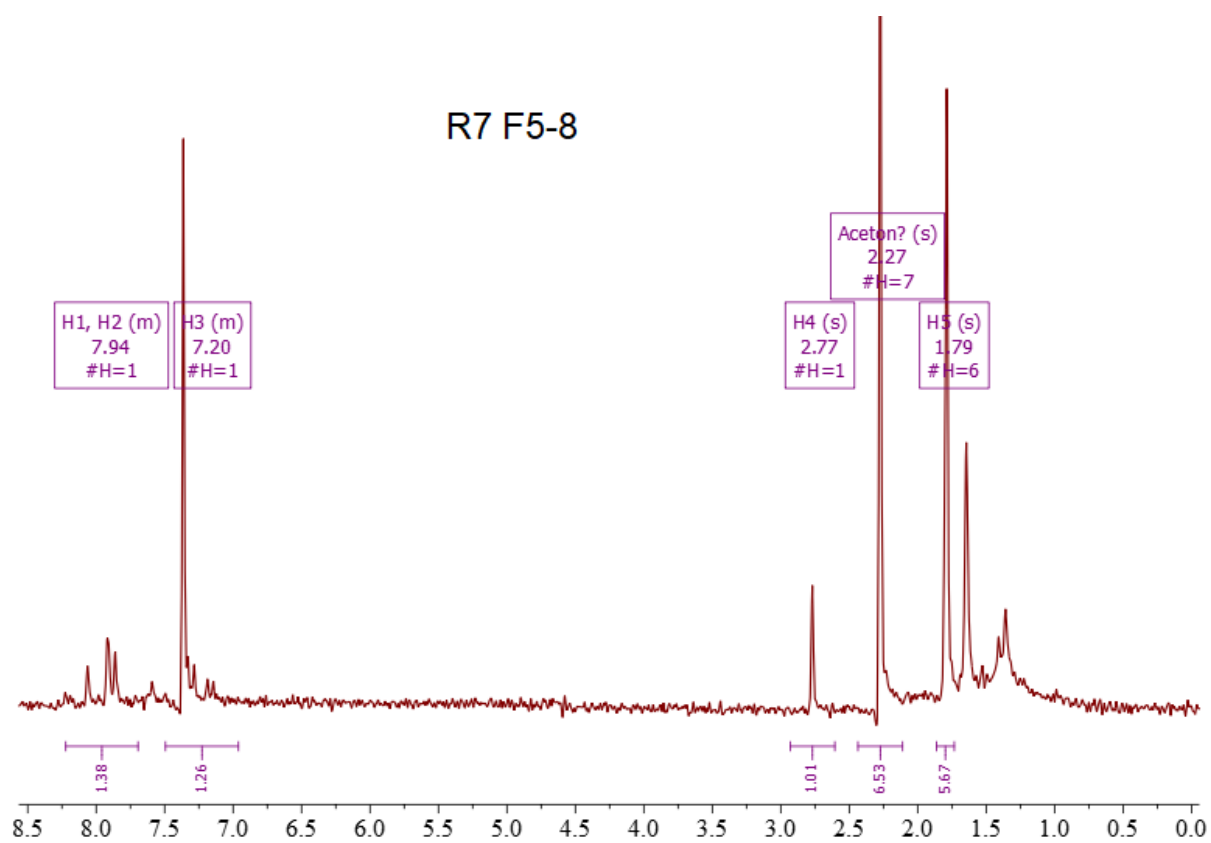
## R5 F11-25

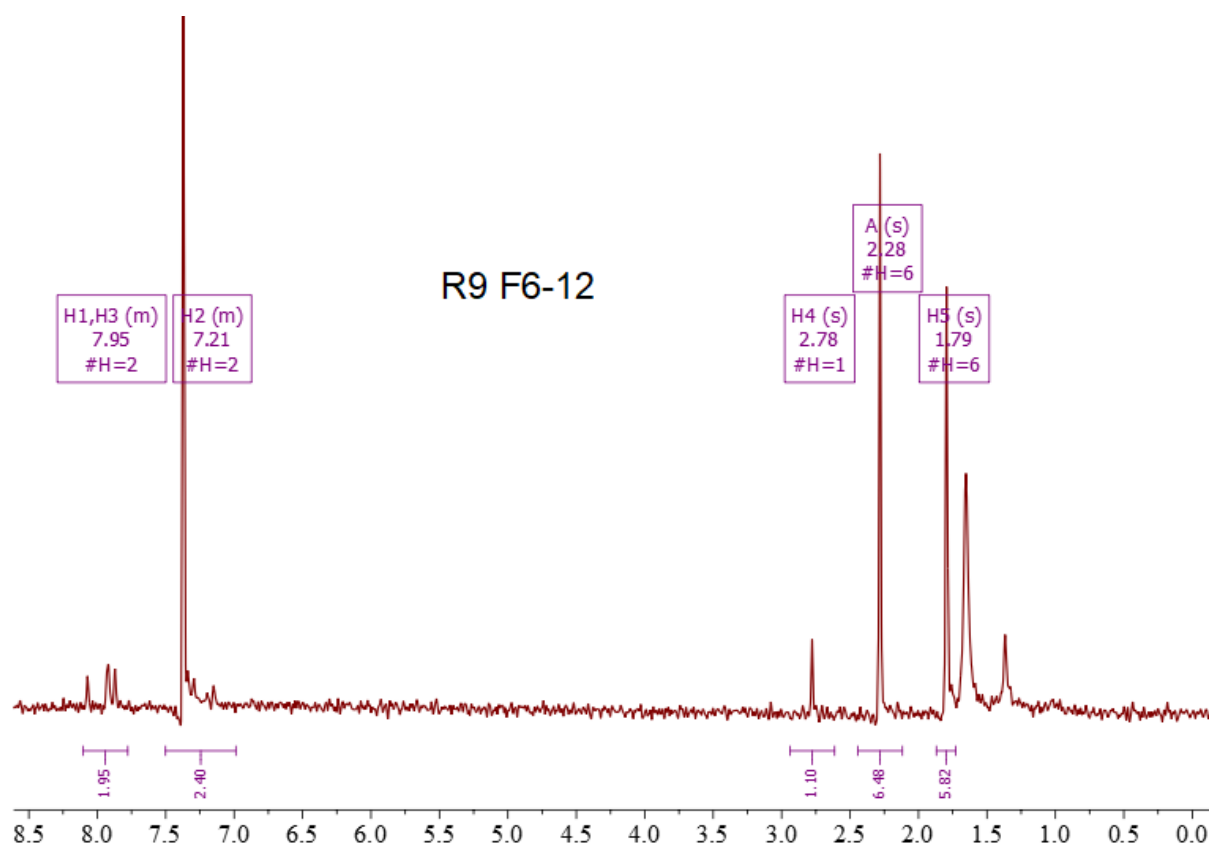
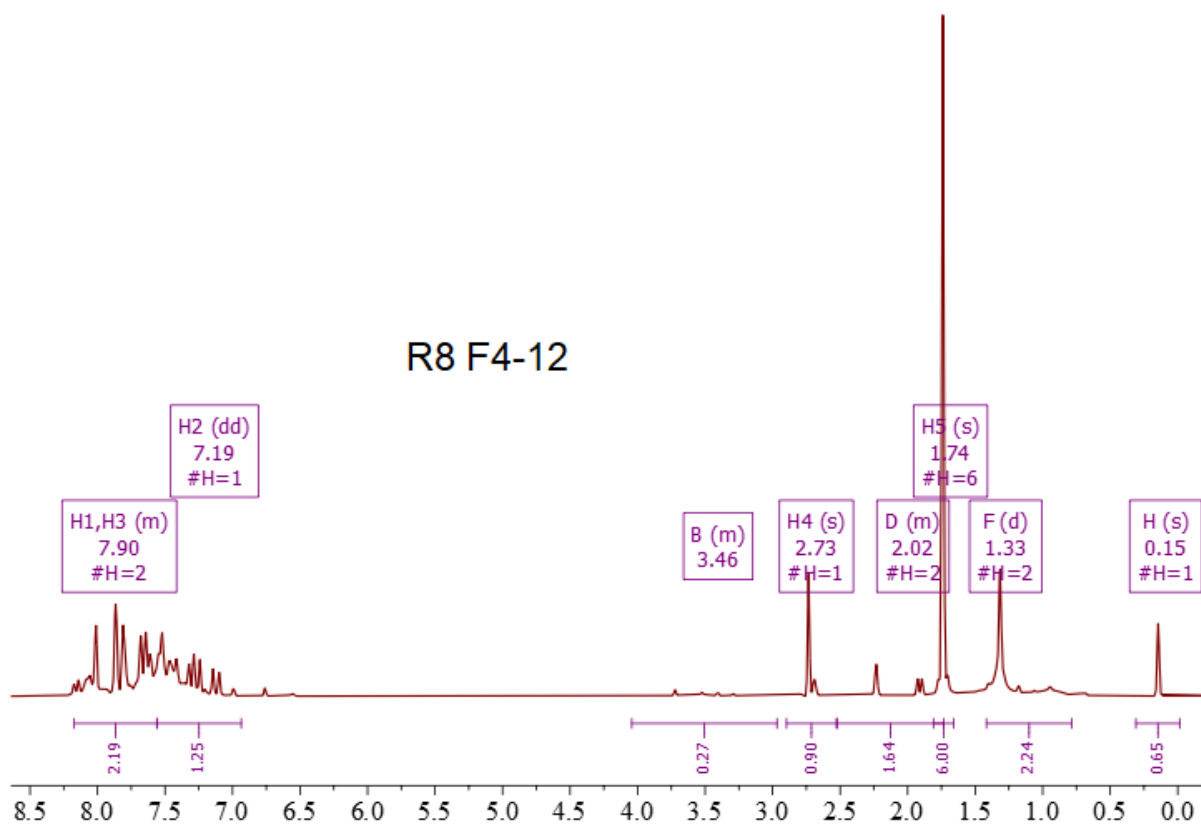


## R7 F3

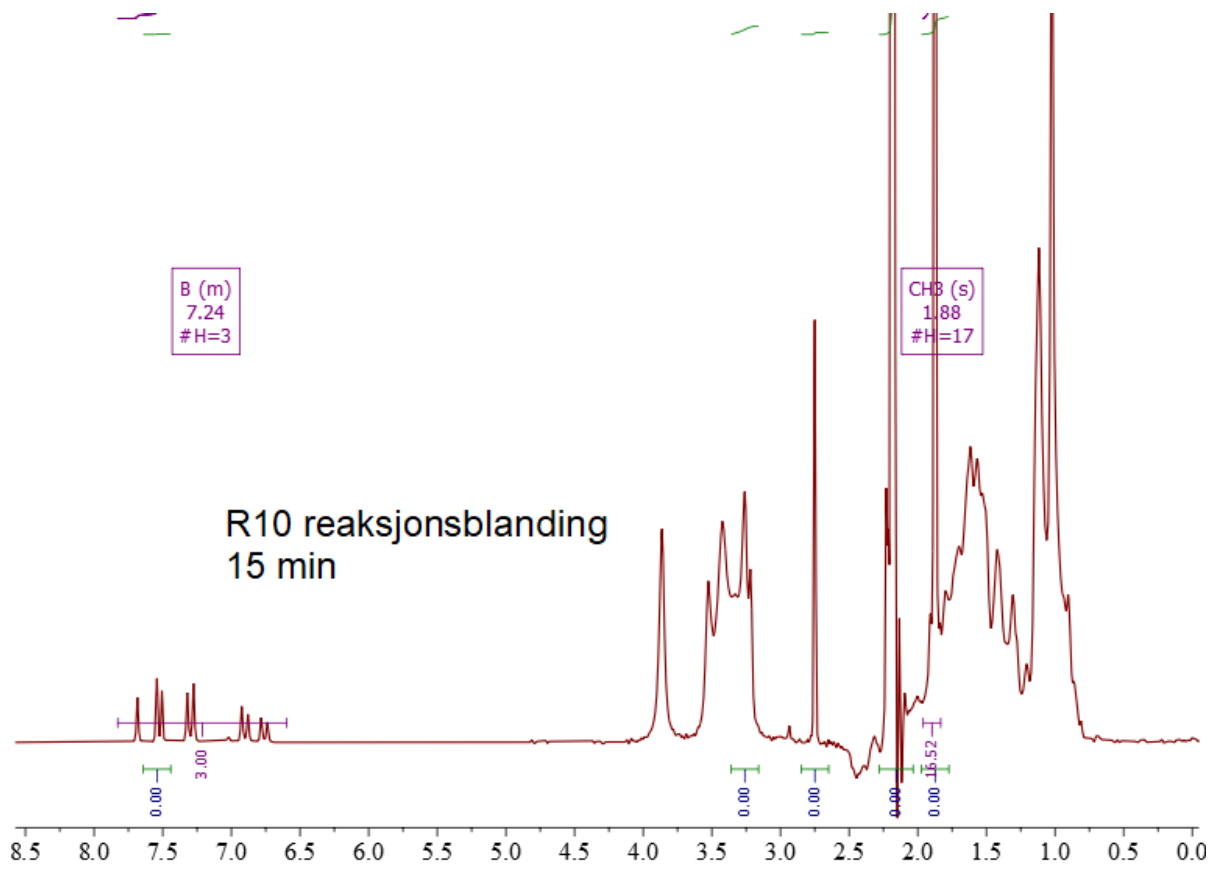
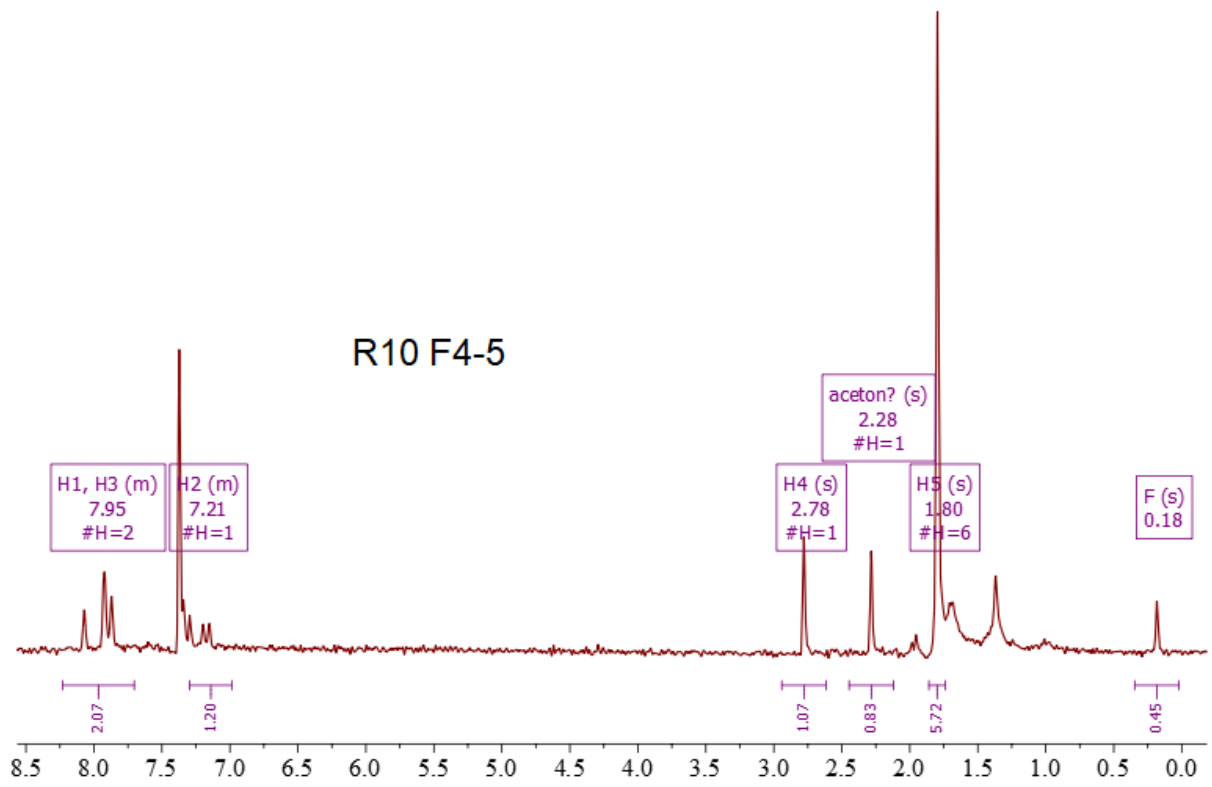


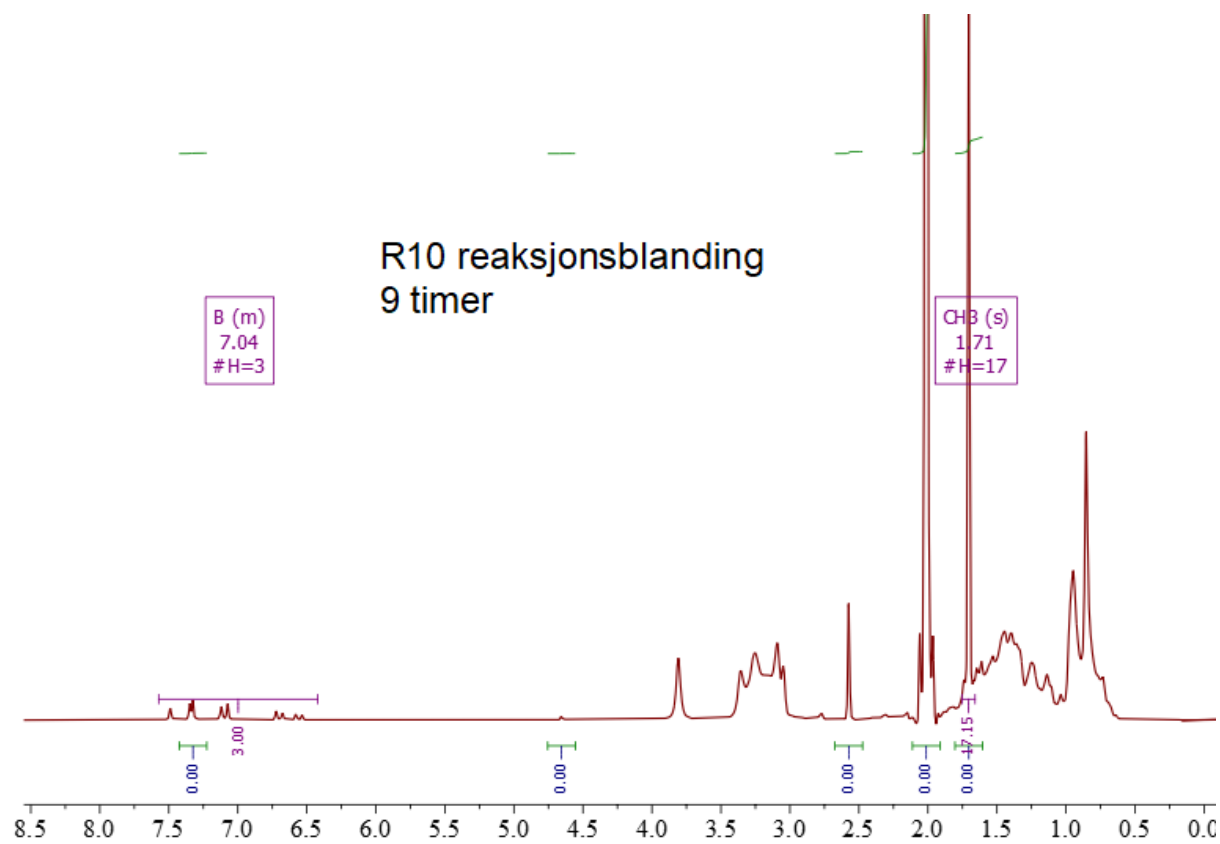
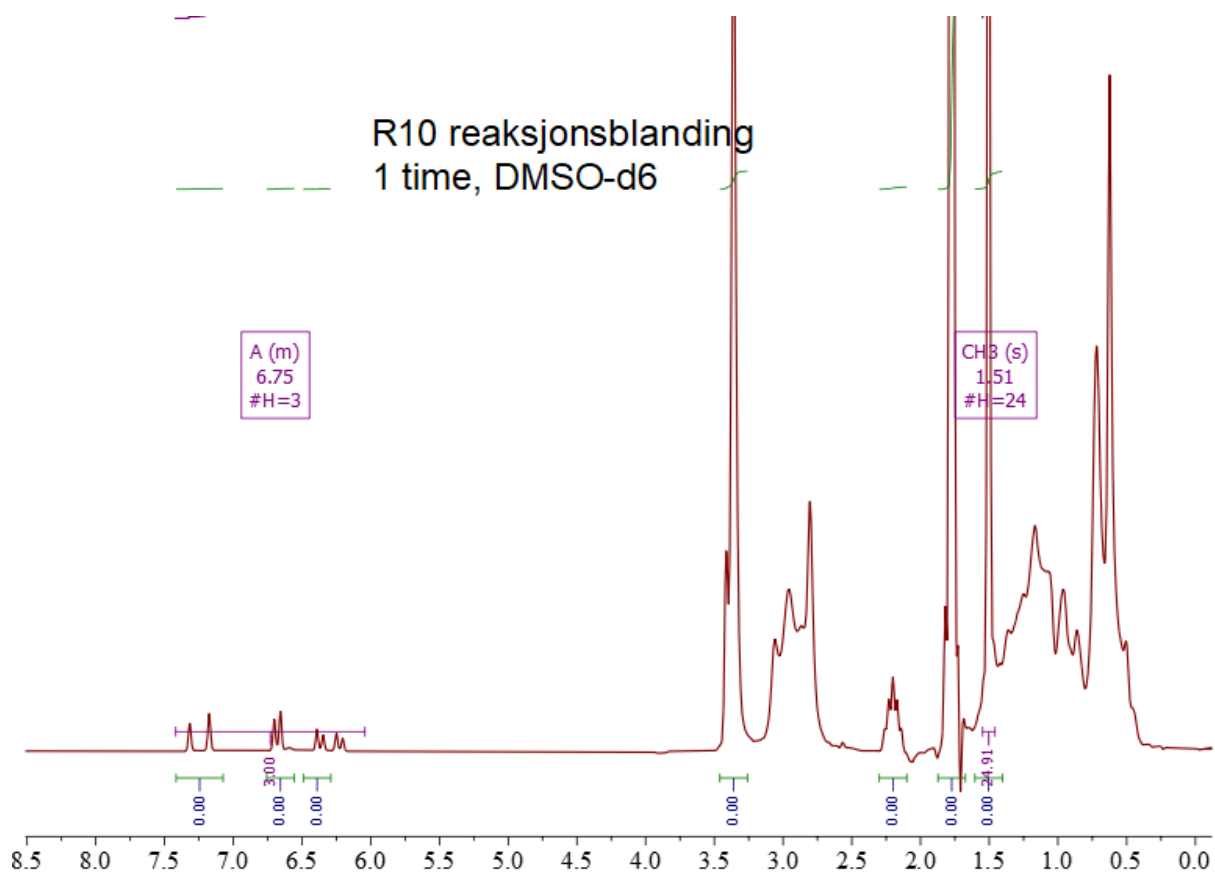


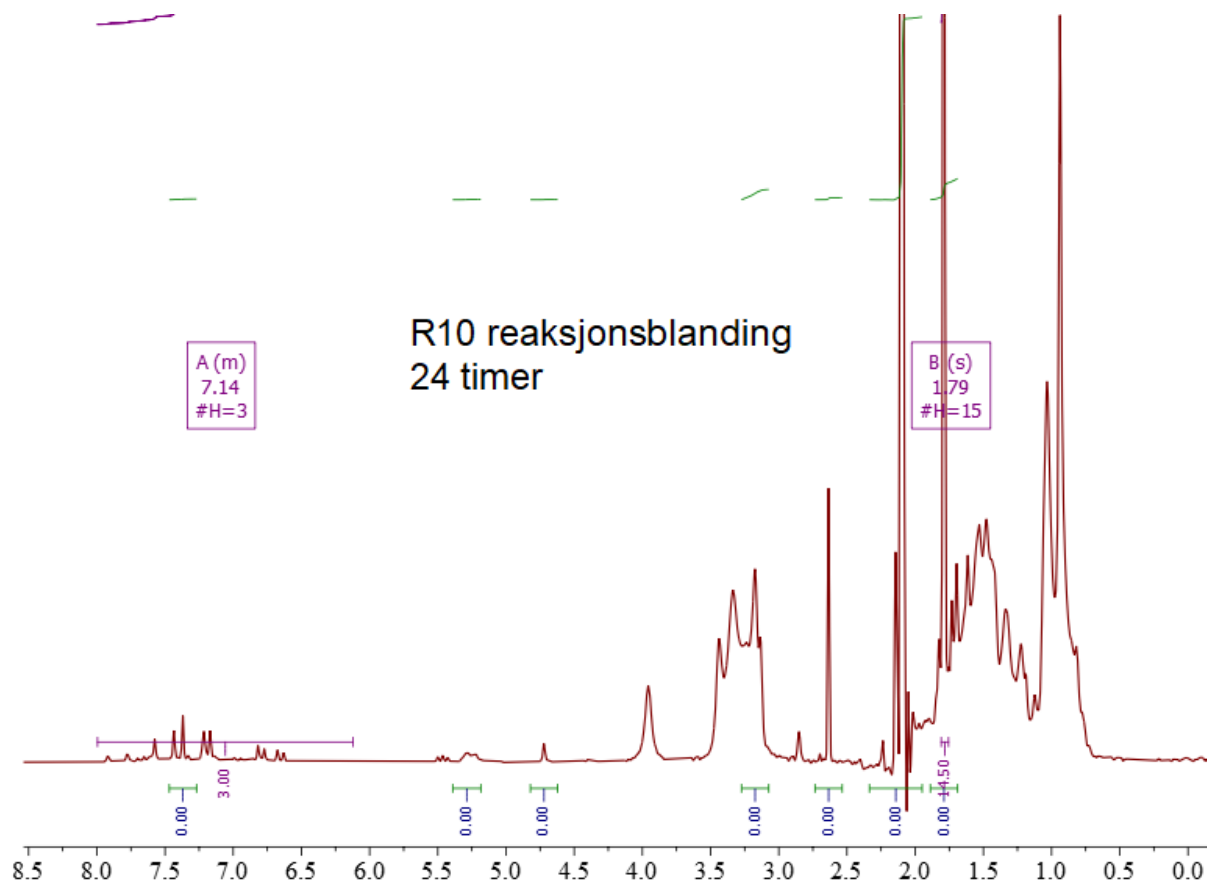
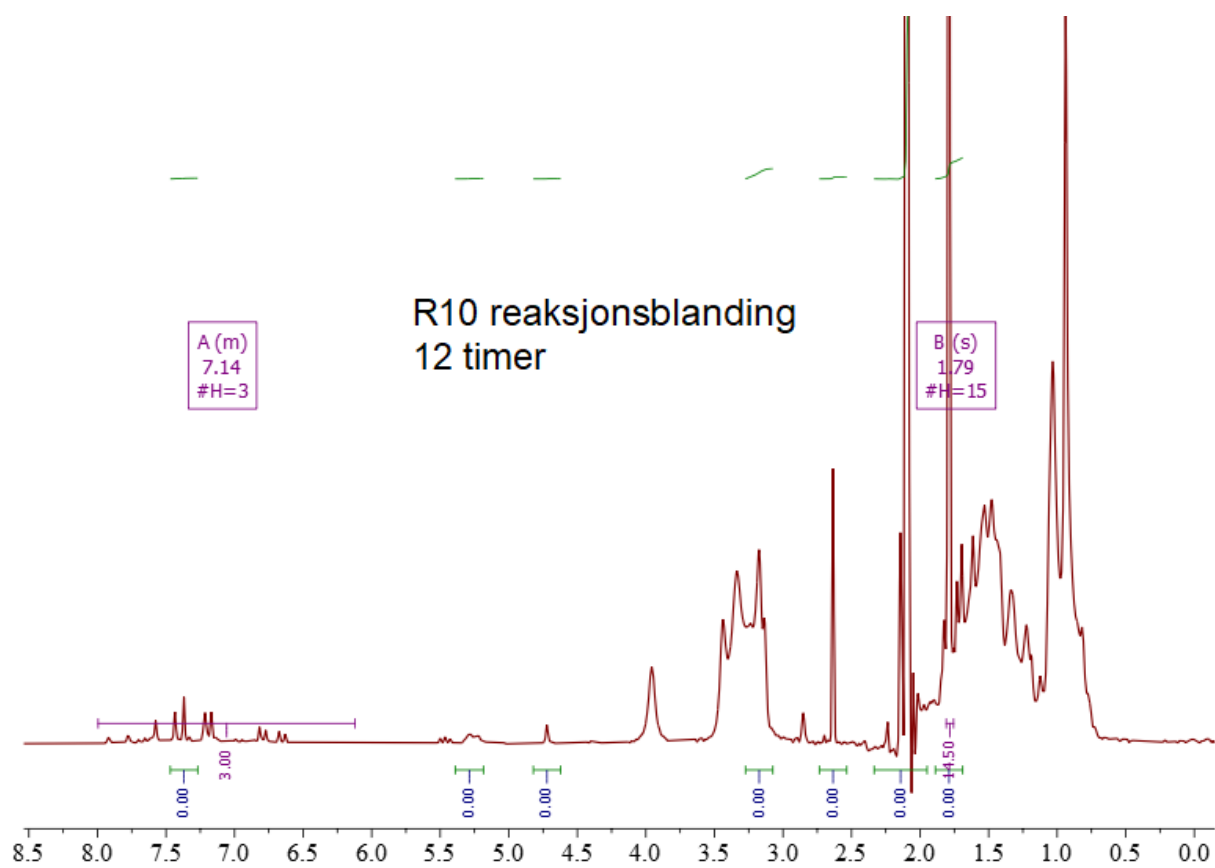


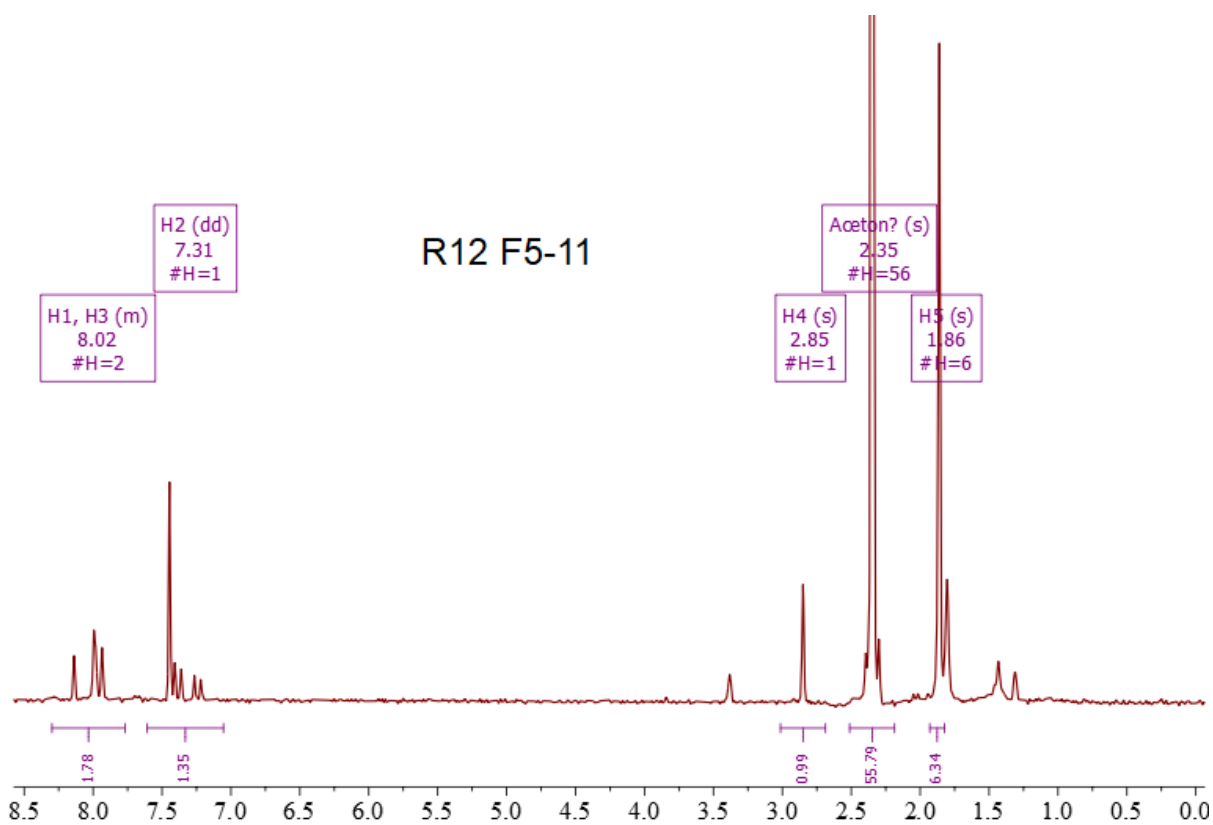
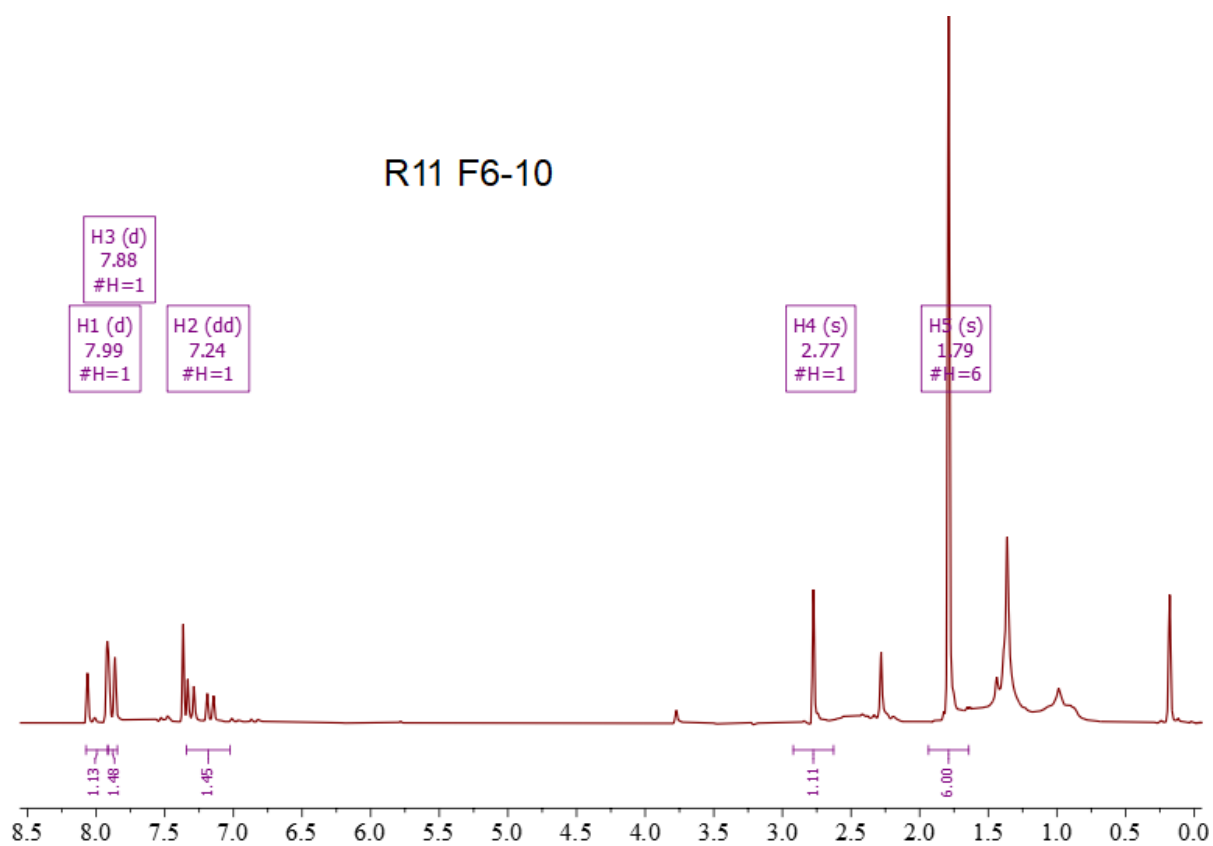




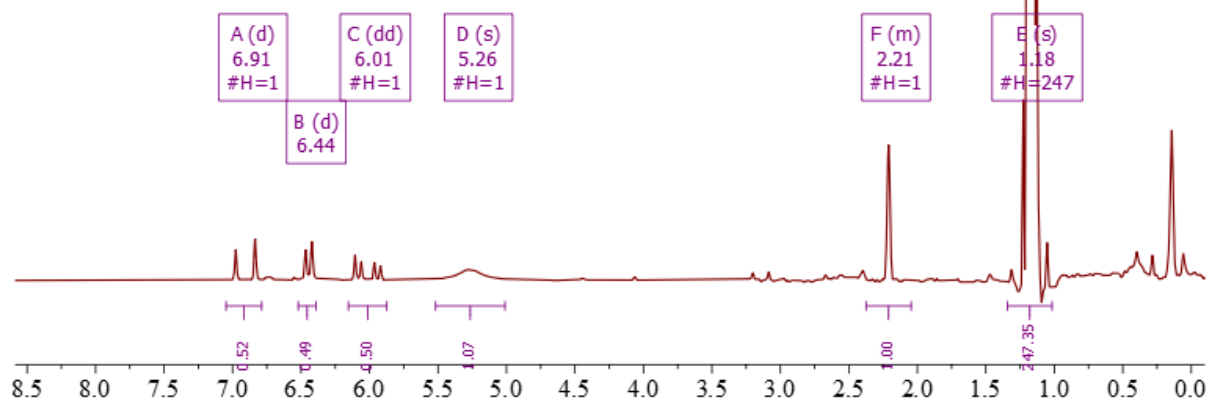




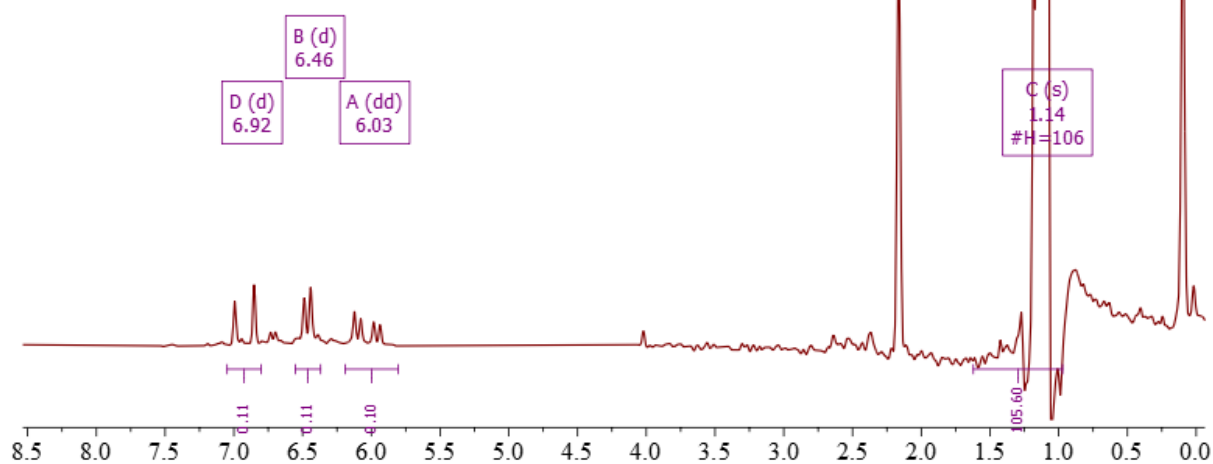




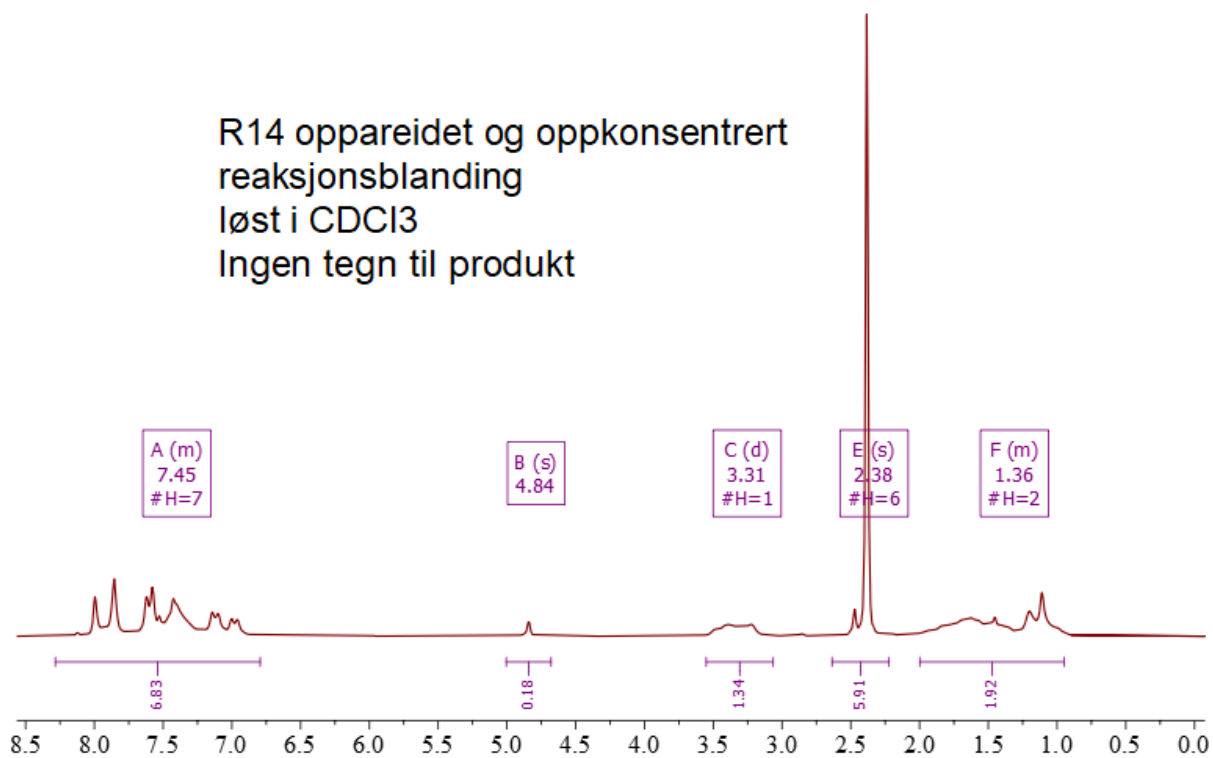
R13 opparbeidet  
 reaksjonsblanding  
 (uten deuterert løsemiddel)  
 Ser tydelig utgangsstoff (7)  
 Ingen tegn til produkt (9)



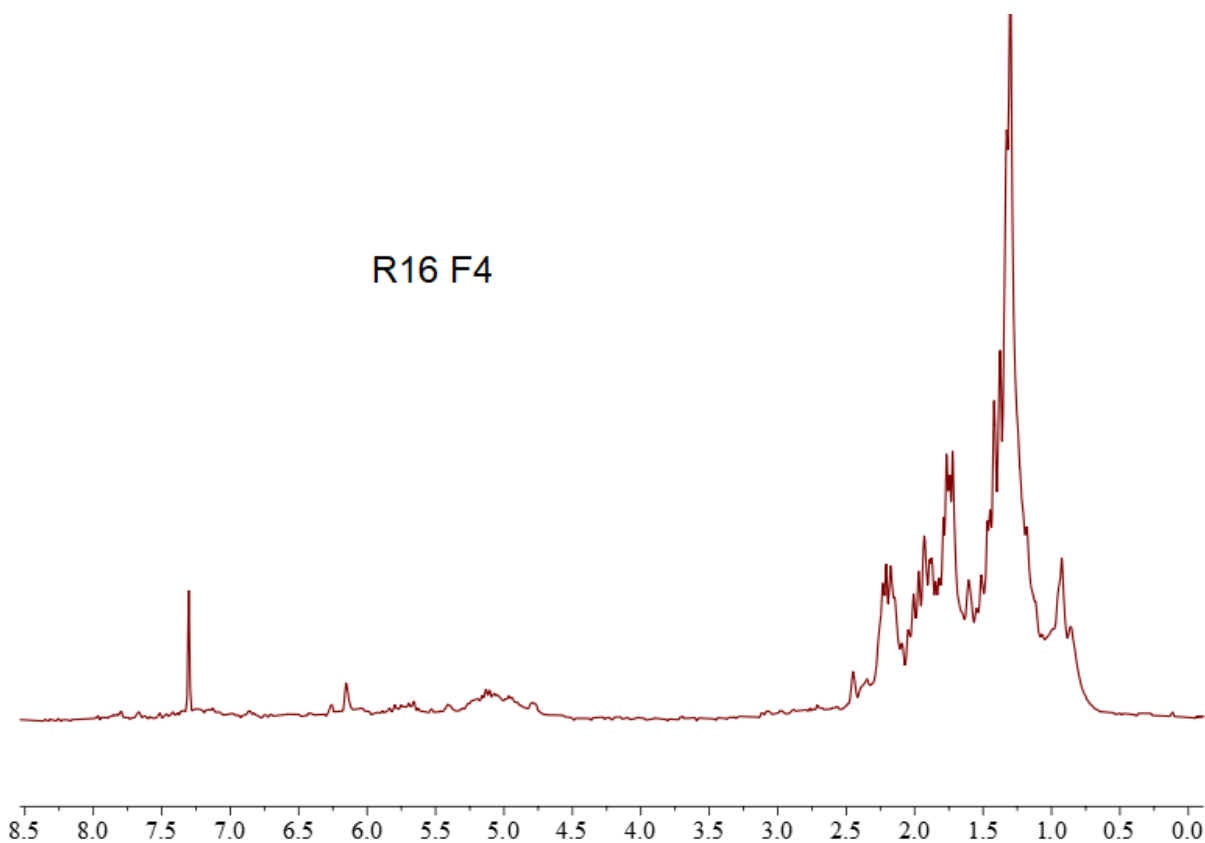
R14 opparbeidet  
 reaksjonsblanding  
 (uten deuterert løsemiddel)  
 Ser tydelig utgangsstoff (7)  
 Ingen tegn til produkt (9)



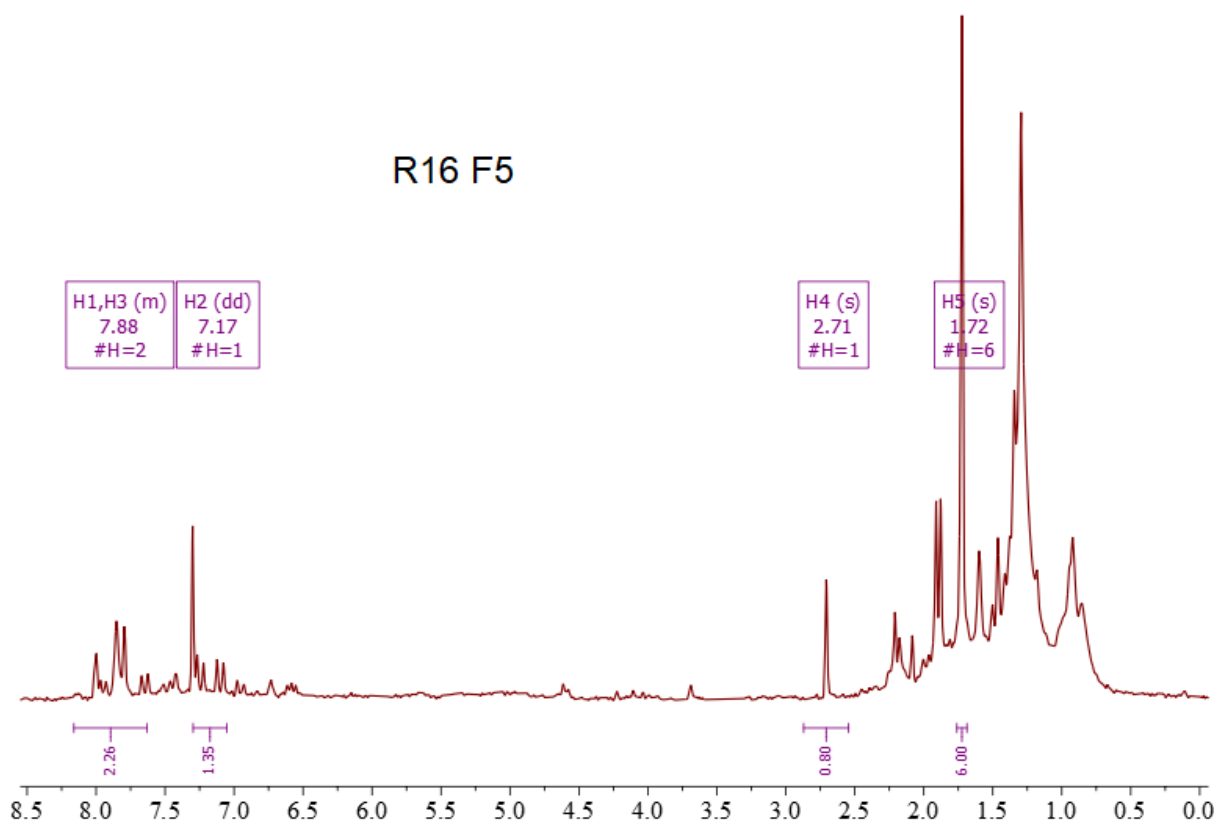
R14 oppareidet og oppkonsentrert  
reaksjonsblanding  
løst i CDCl<sub>3</sub>  
Ingen tegn til produkt



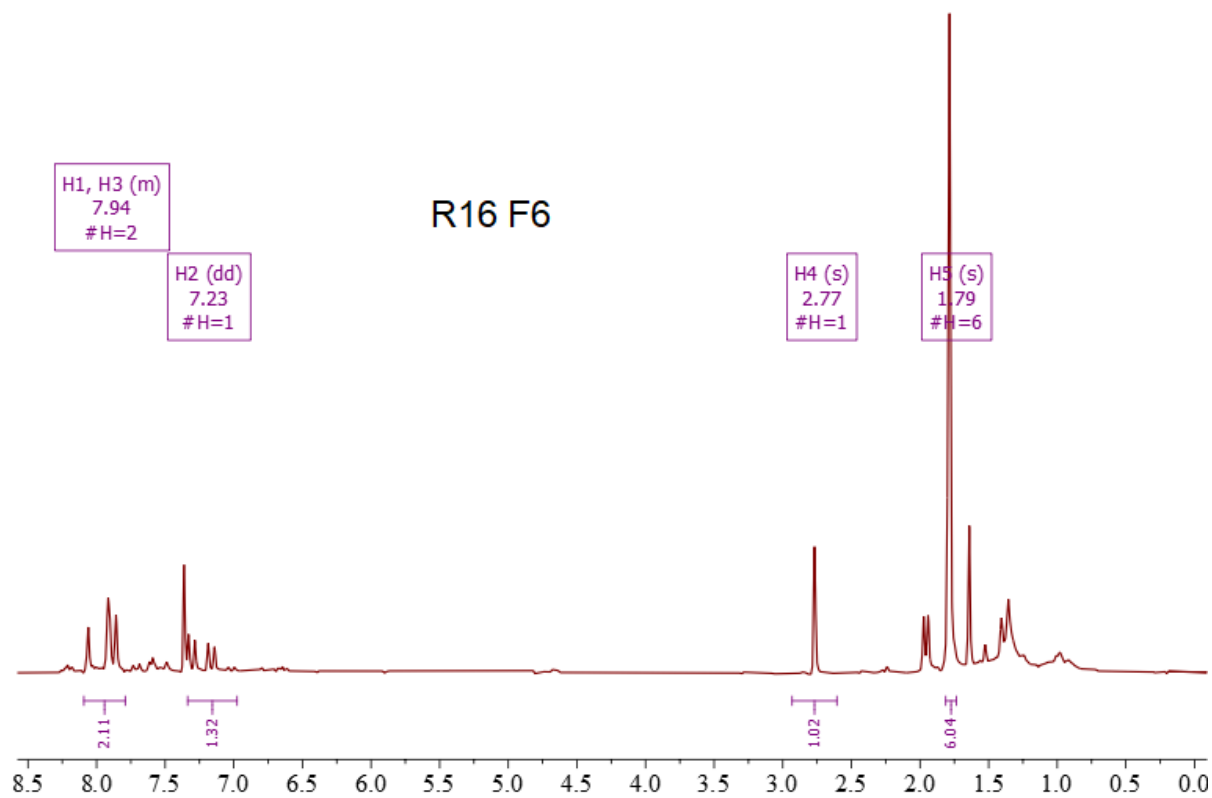
R16 F4



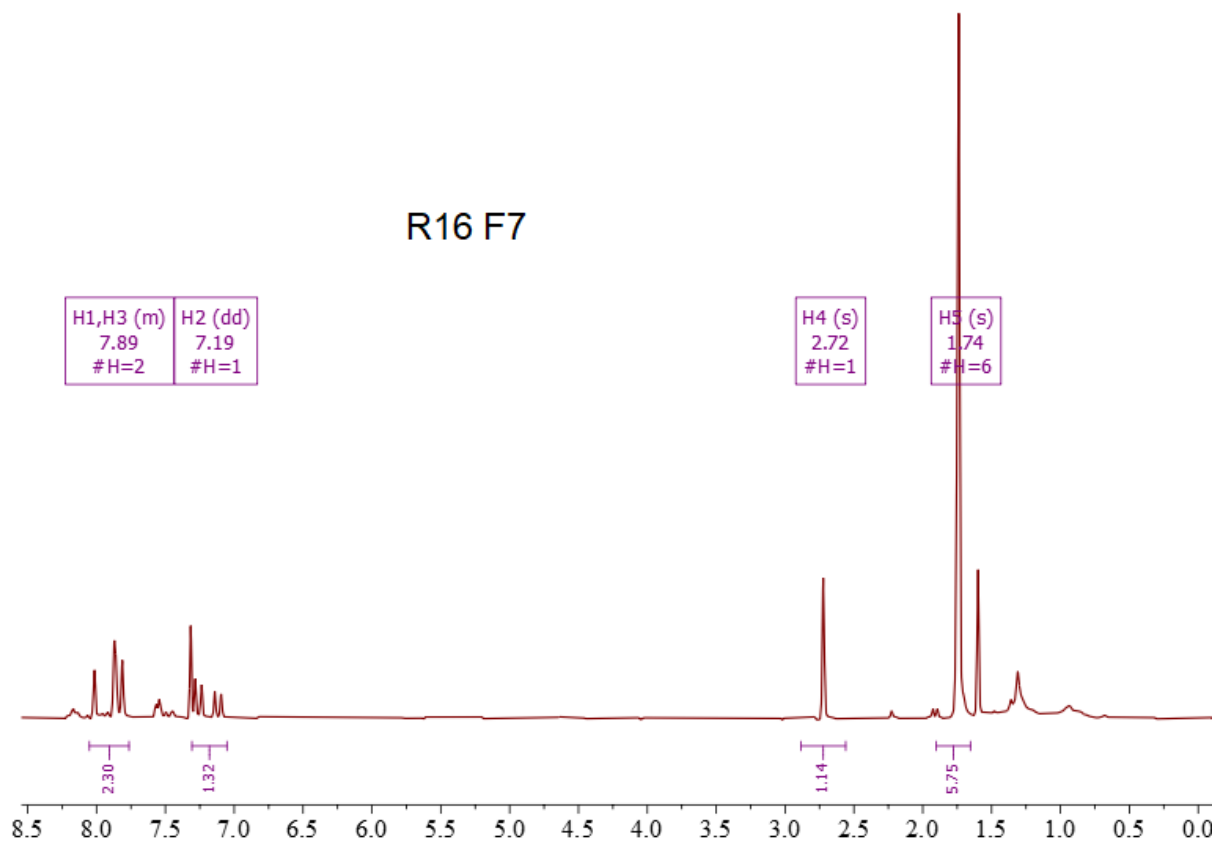
## R16 F5



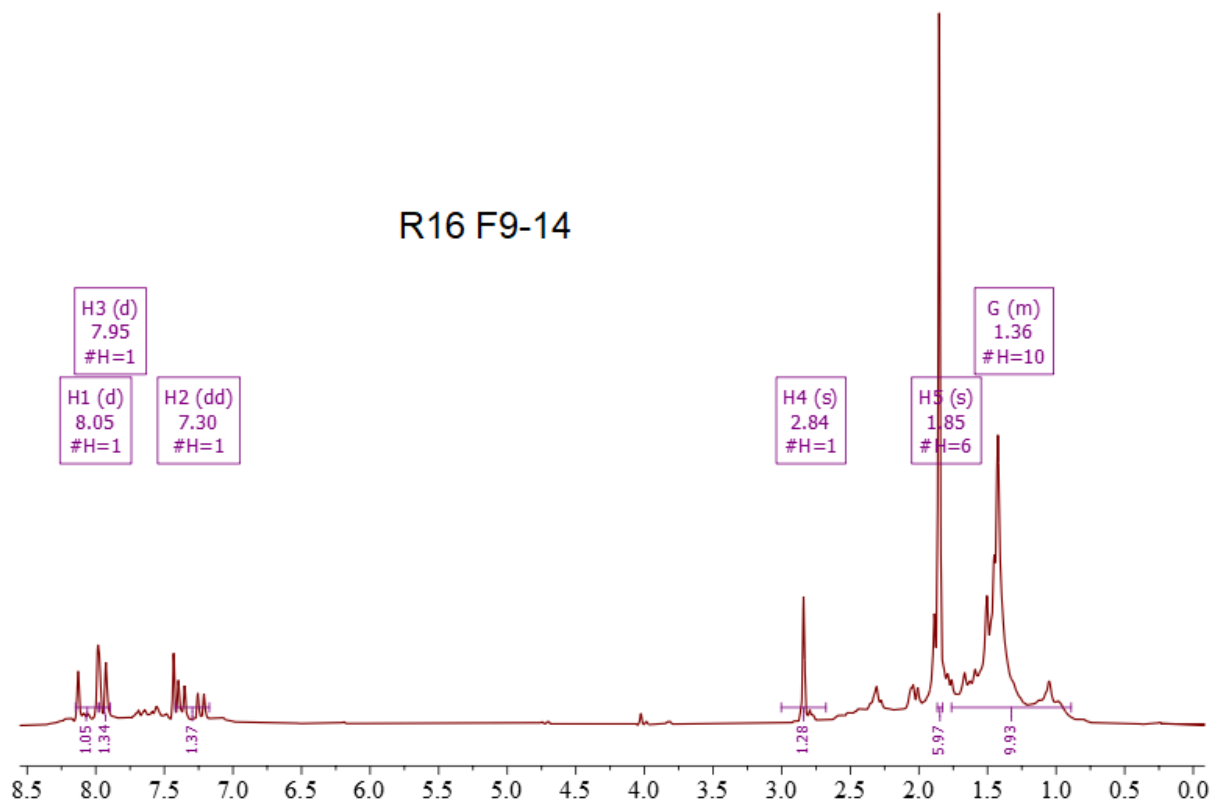
## R16 F6



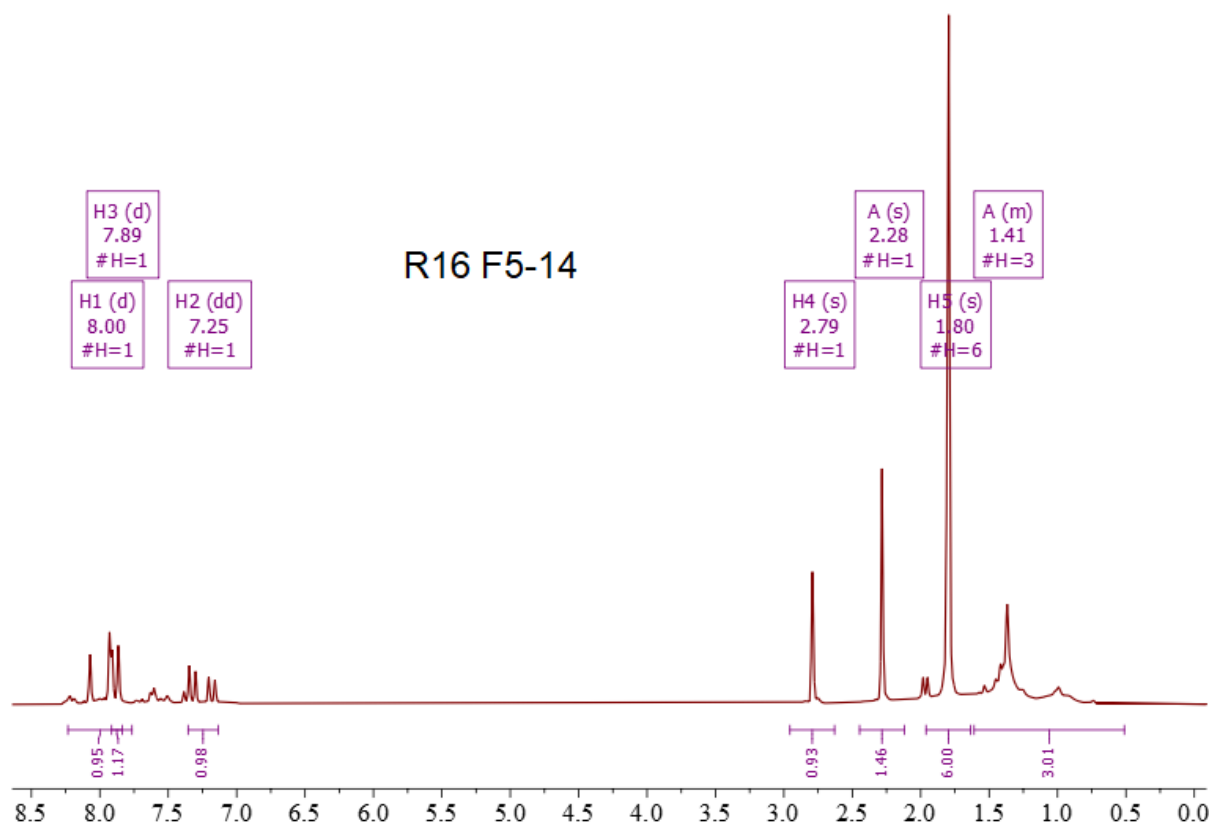
## R16 F7



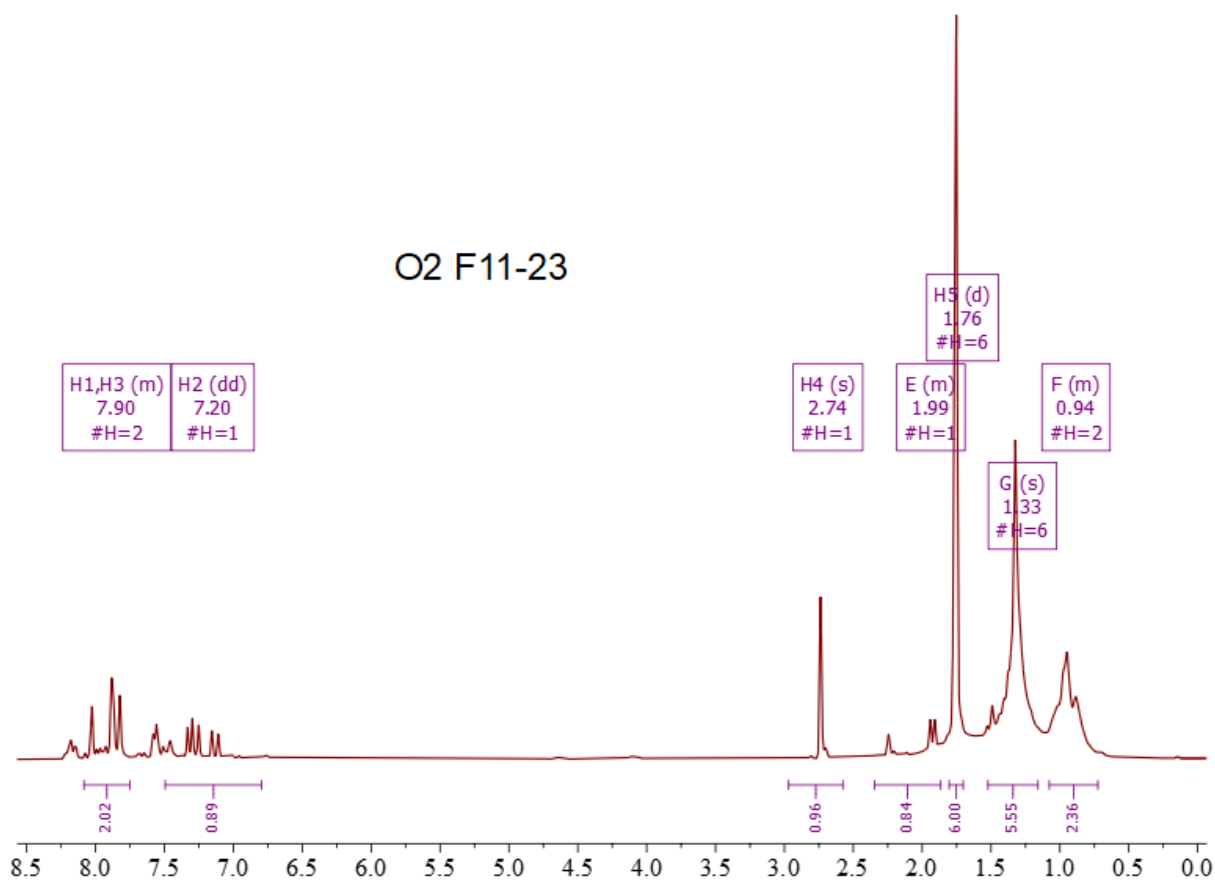
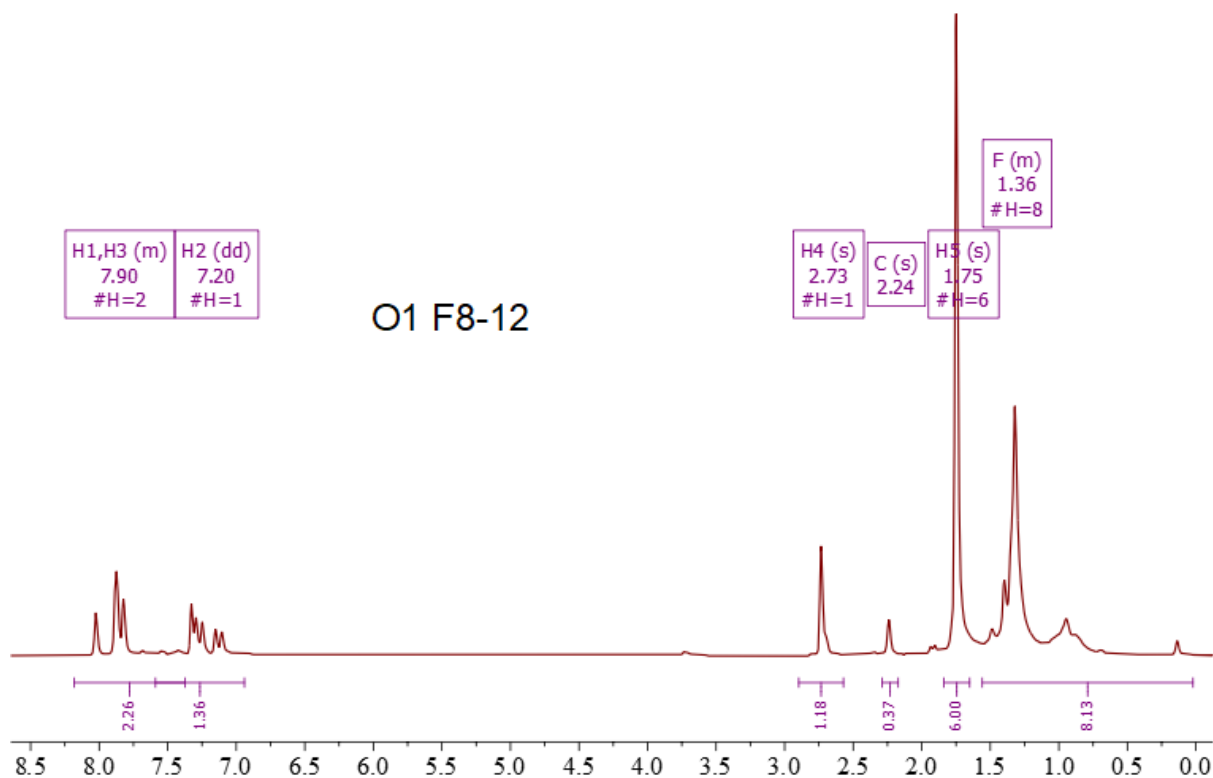
## R16 F9-14

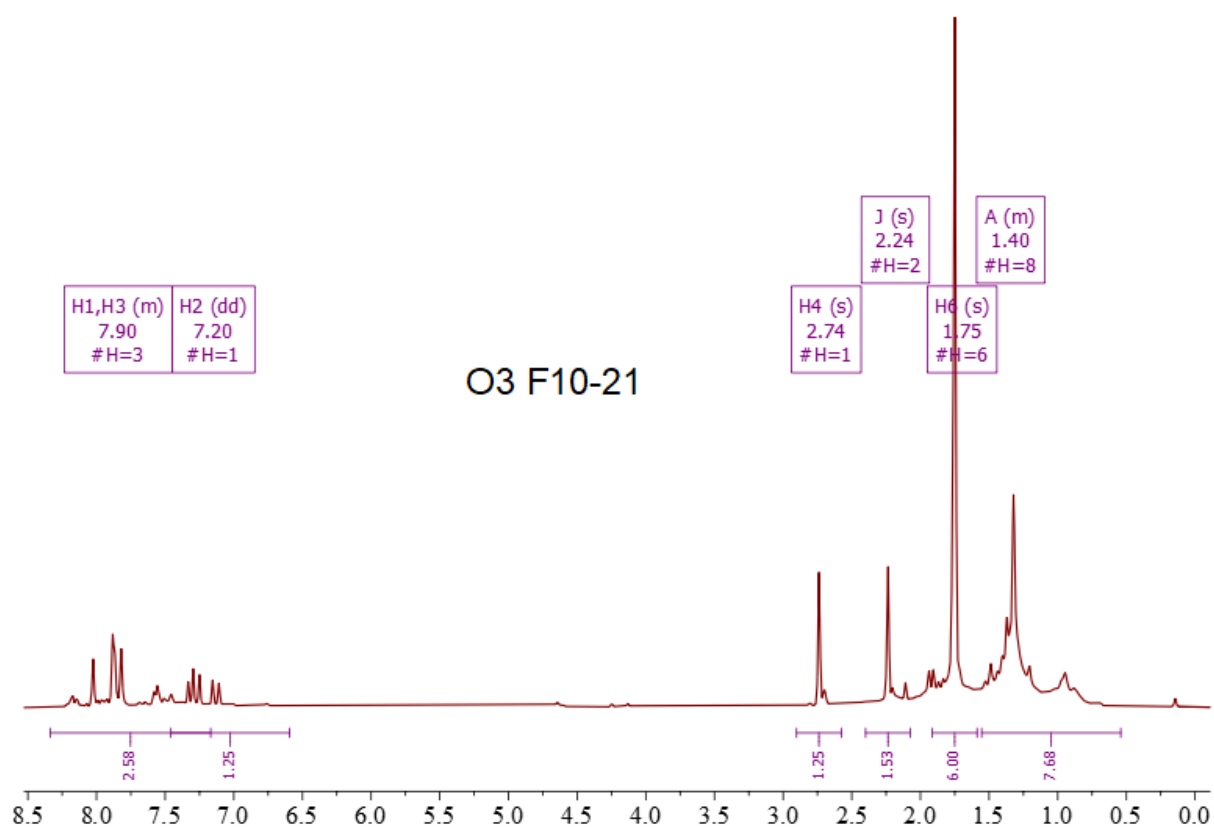
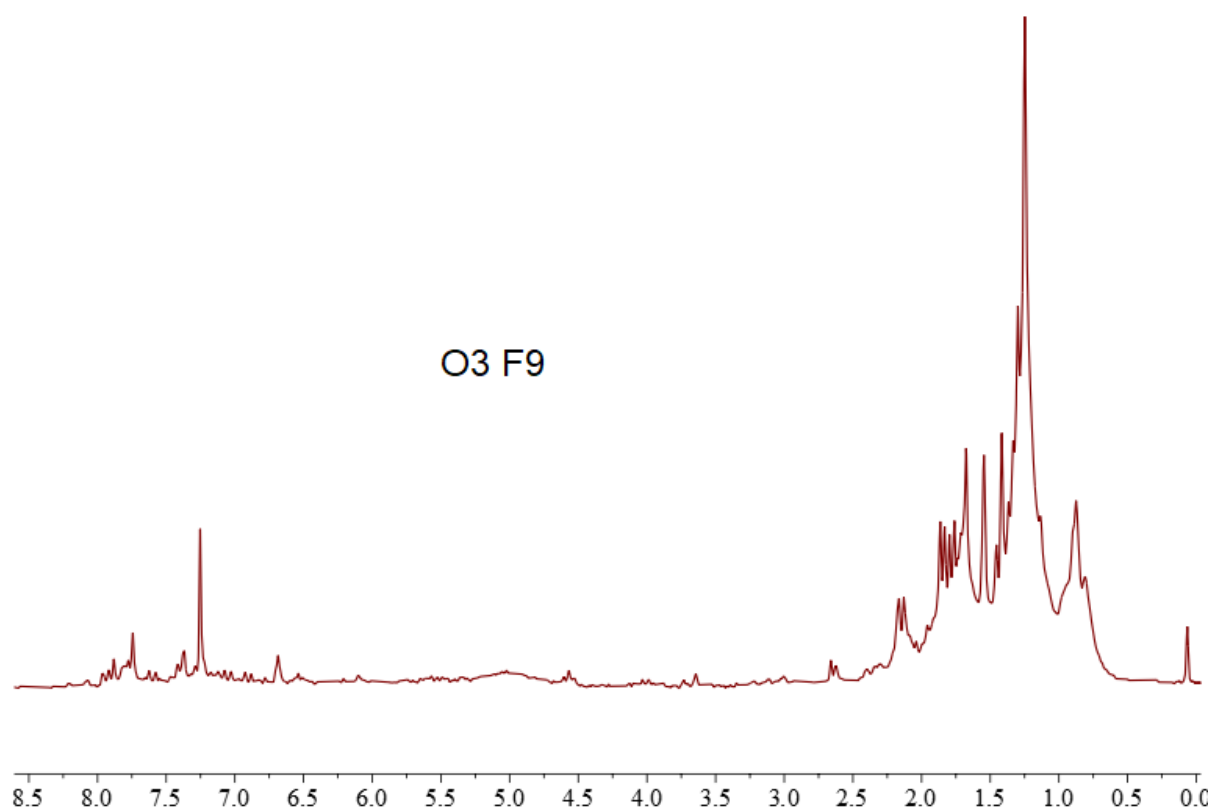


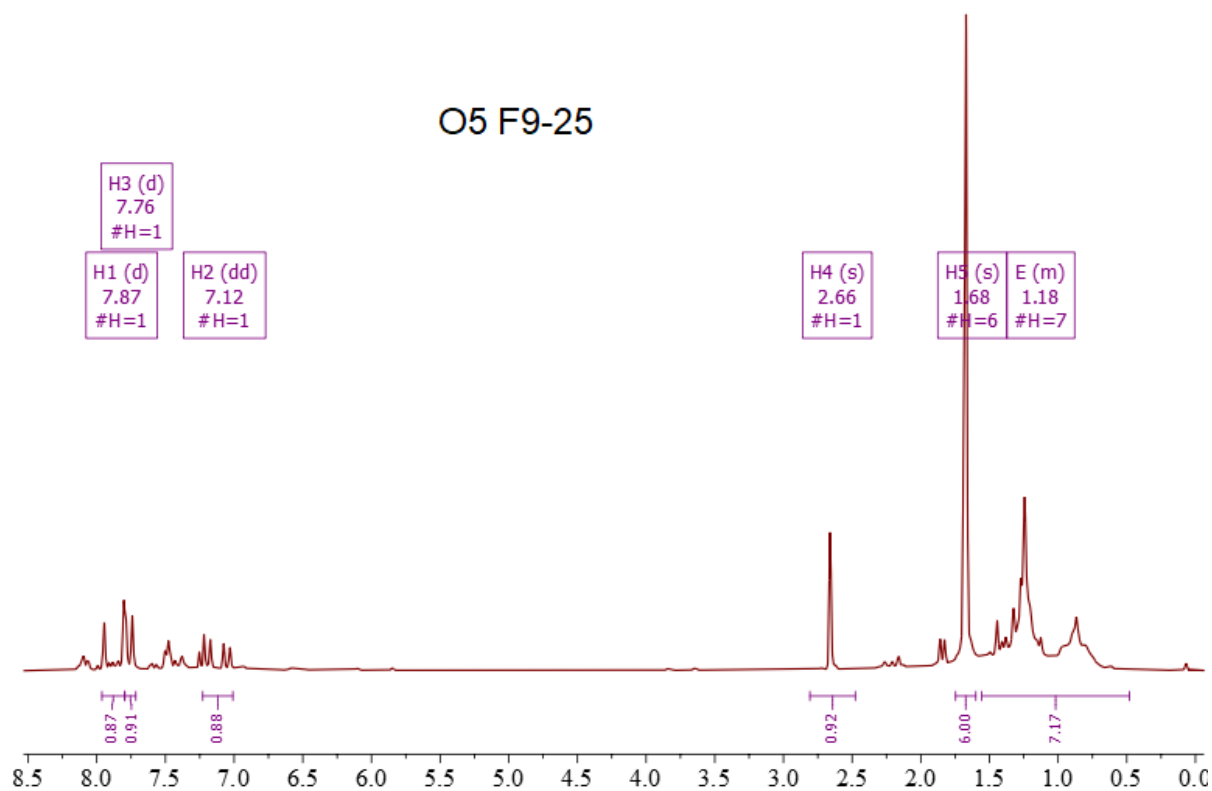
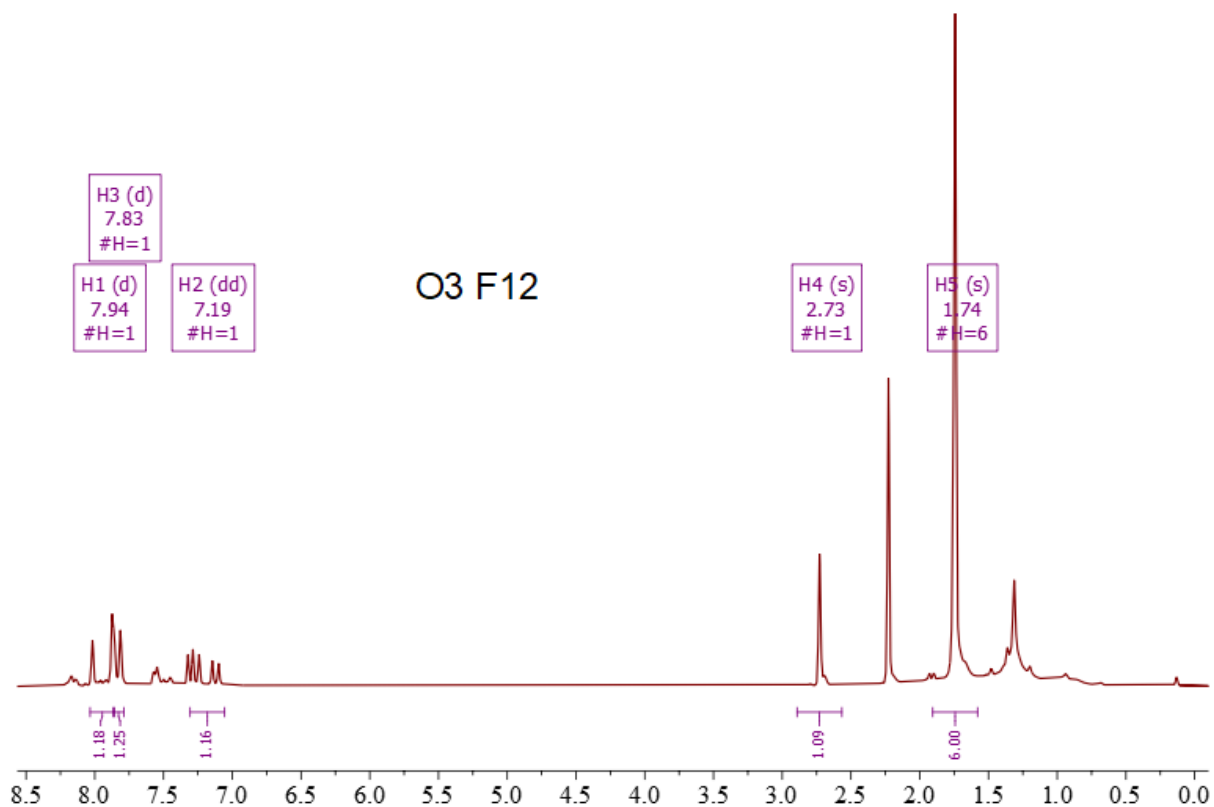


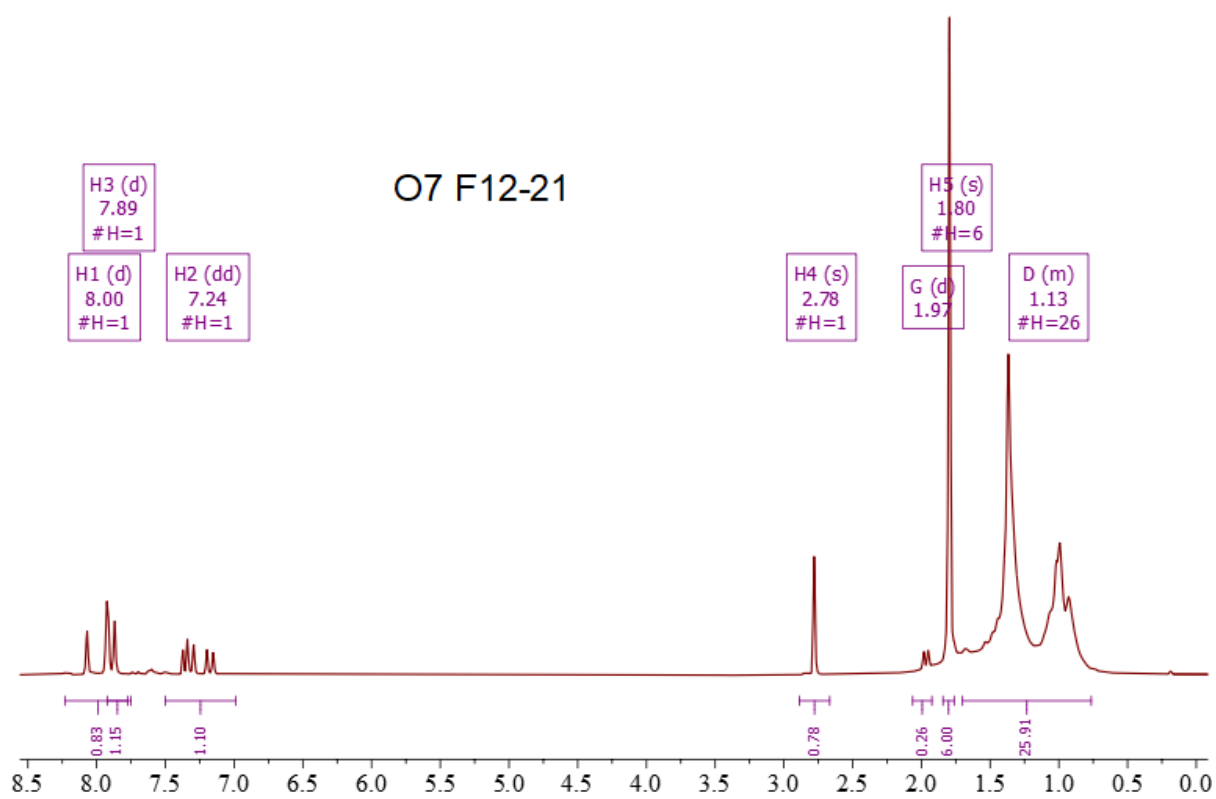
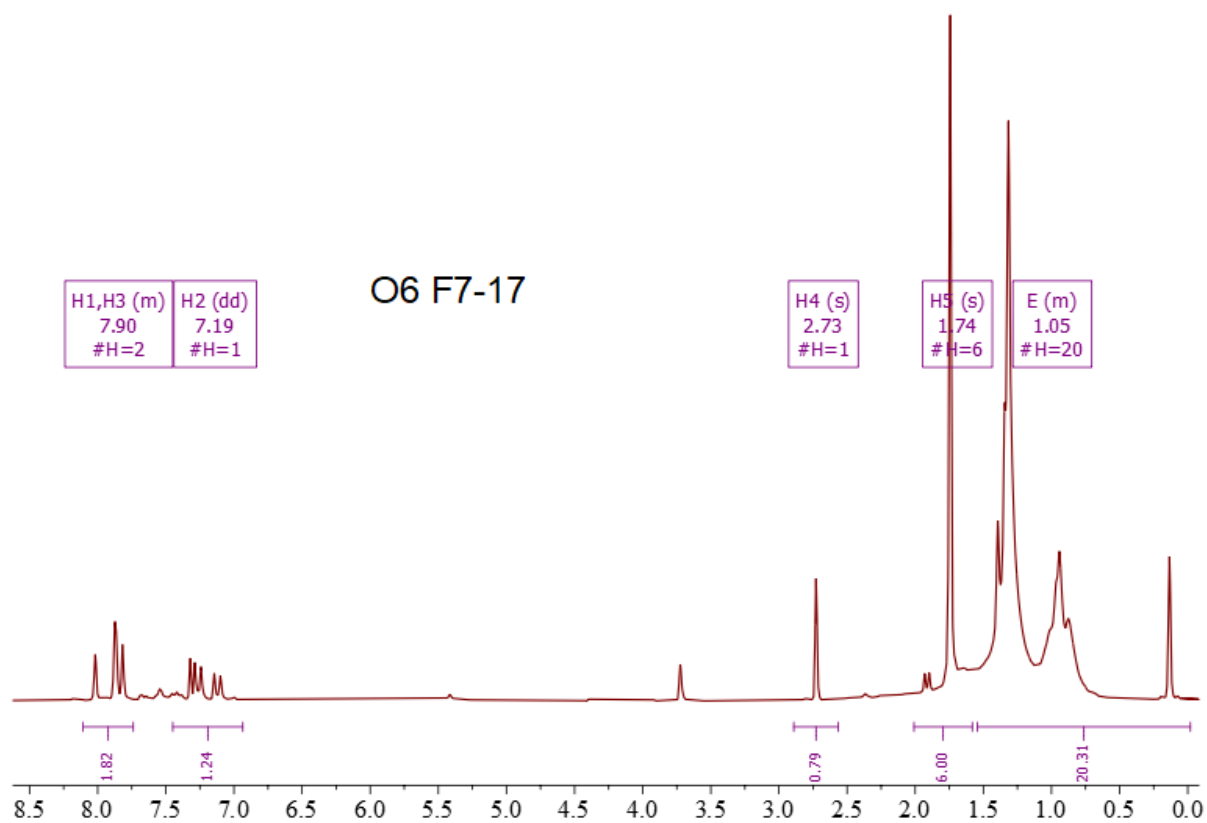


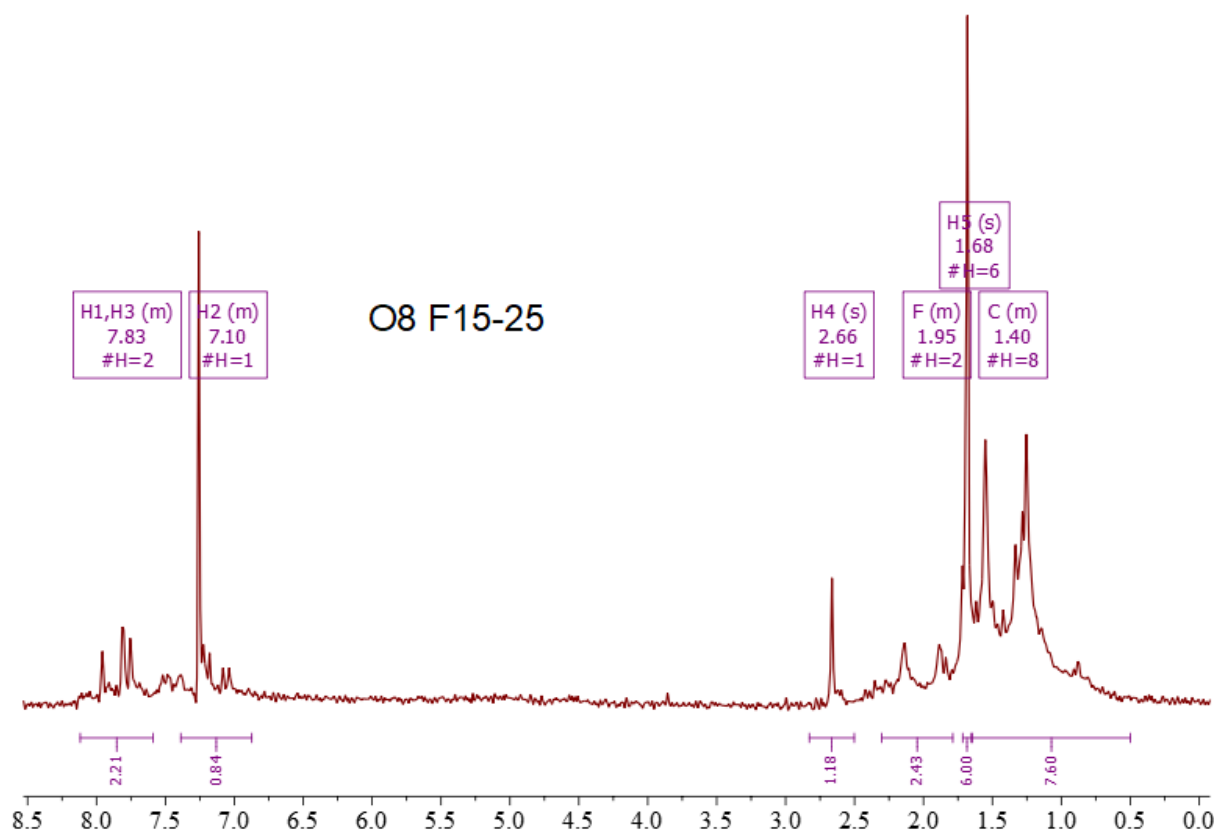
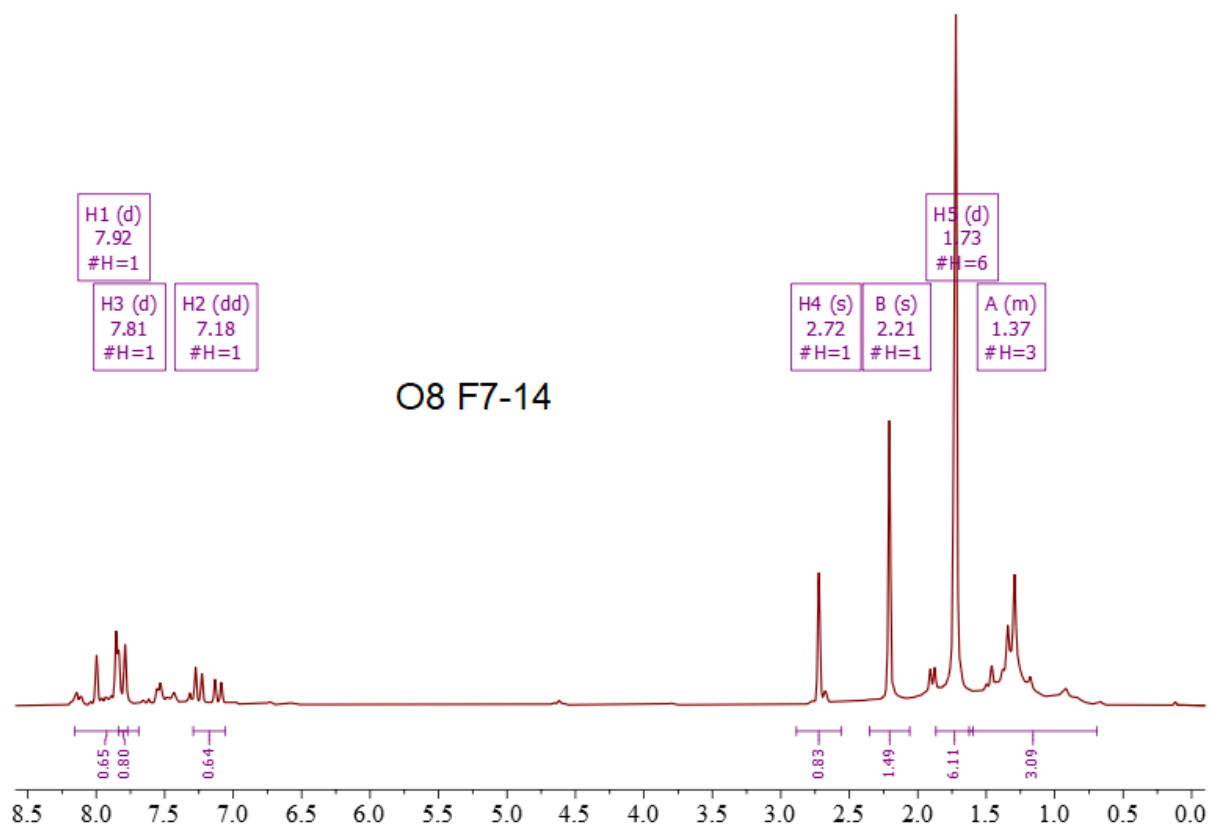
## 6.7.4 Eksperimentelle synteser (O1-9)

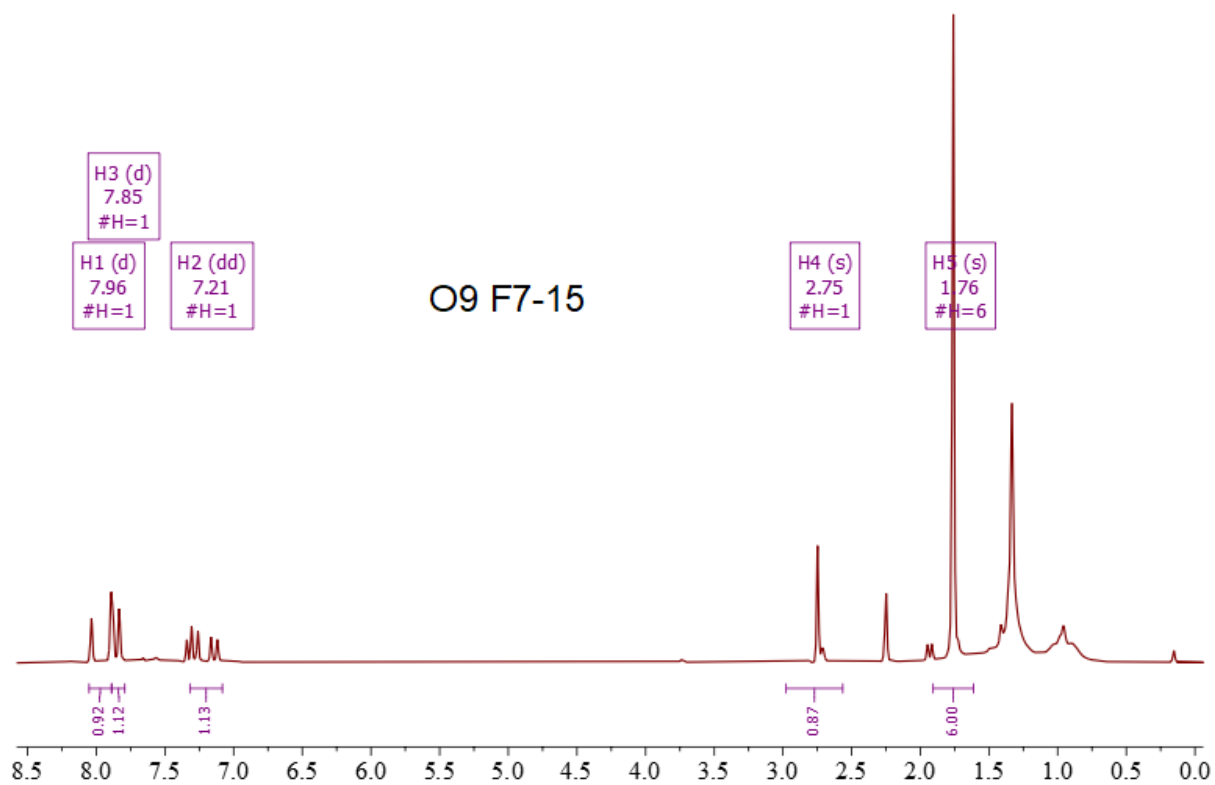












## 6.8 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 6-jod-2,2-dimetyl-5-nitro-2*H*-kromen (**5**)

Nedenfor er gitt en oversikt over kjemiske skift og koblingskonstanter for (**5**) fra relevante artikler, spektre predikert med MestReNova, og utvalgte spektre som gruppen har tatt. På neste side starter presenteringen av alle spektrene som gruppen har tatt og som har blitt predikert med MNova.

### Herzon og Myers [4]:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.54 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H1), 6.67 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H2), 6.18 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, H4), 5.79 (d, 1H,  $J = 10.0$  Hz, H3), 1.45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  154.0, 145.1, 139.5, 134.9, 120.4, 116.0, 115.6, 77.5, 73.3, 28.1.

### K1 fraksjon 24-33:

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.6, 0.7$  Hz, 1H), 6.27 (dd,  $J = 10.1, 0.7$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.45 – 0.73 (m, 8H).

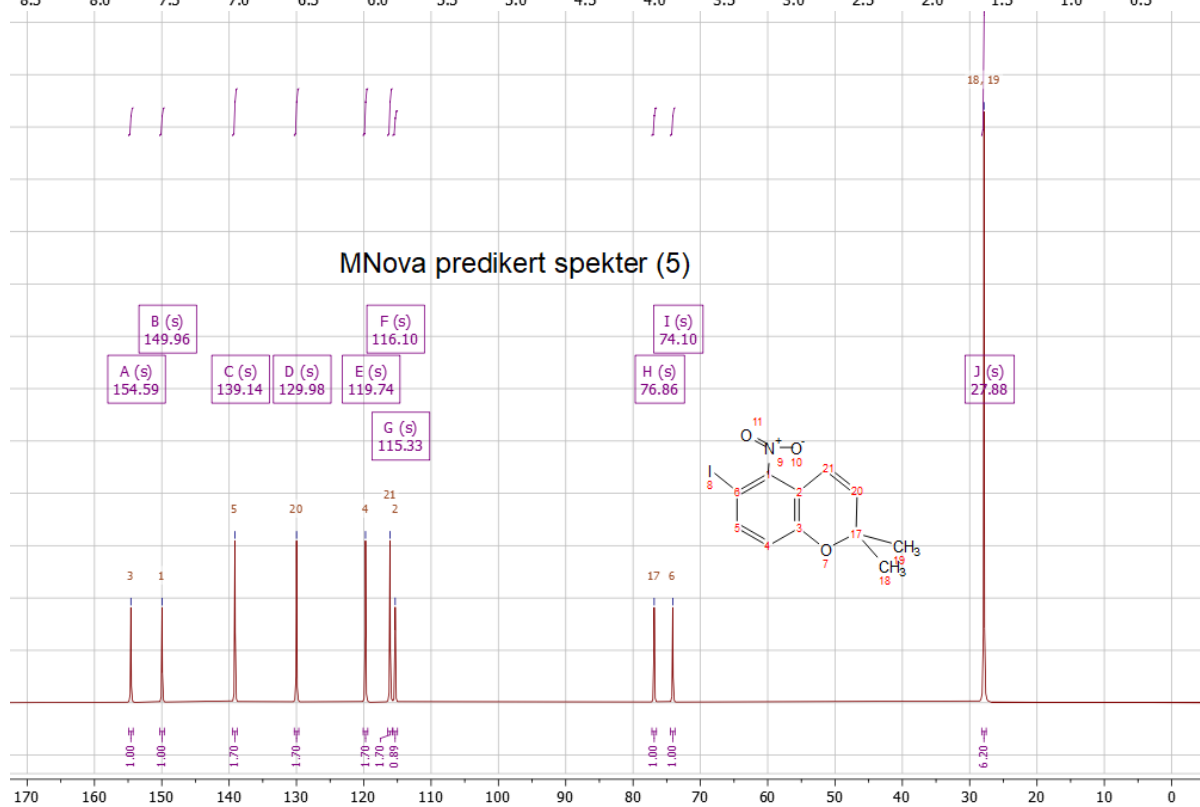
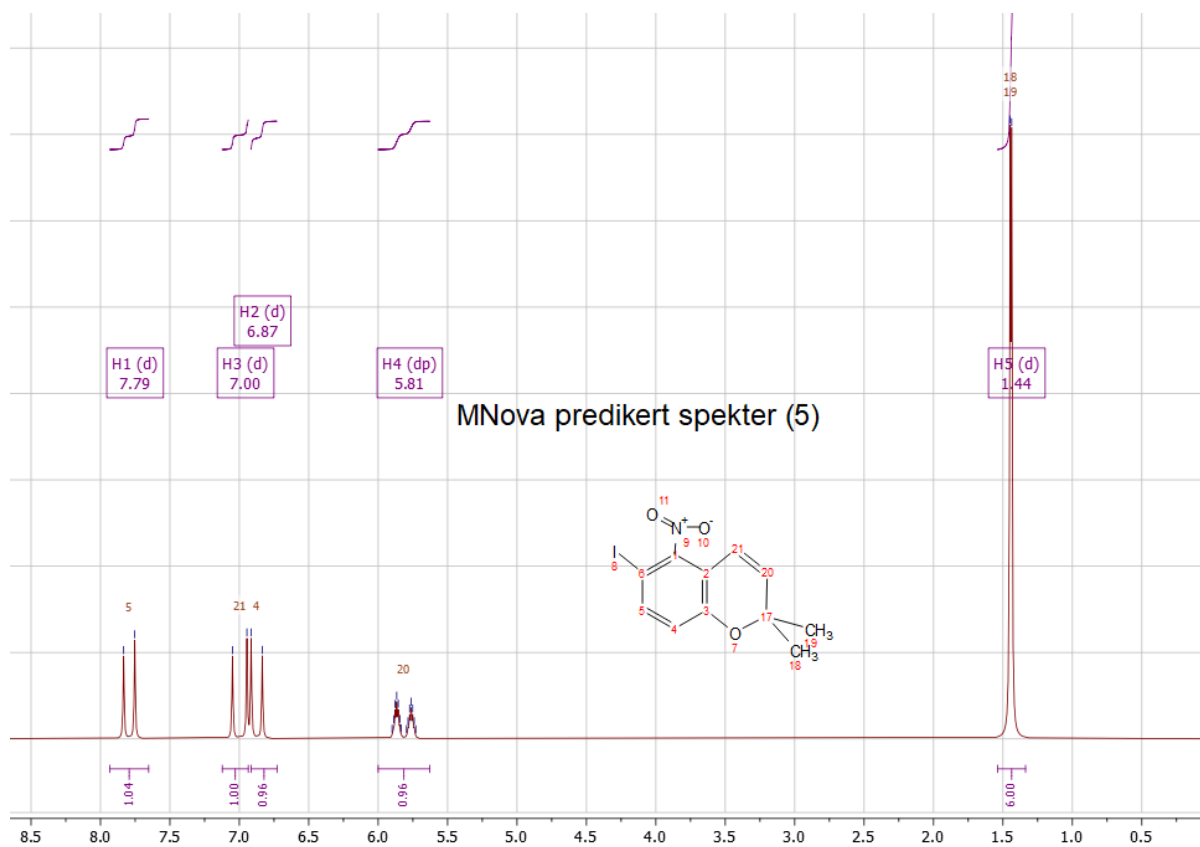
### K2 fraksjon 25-44:

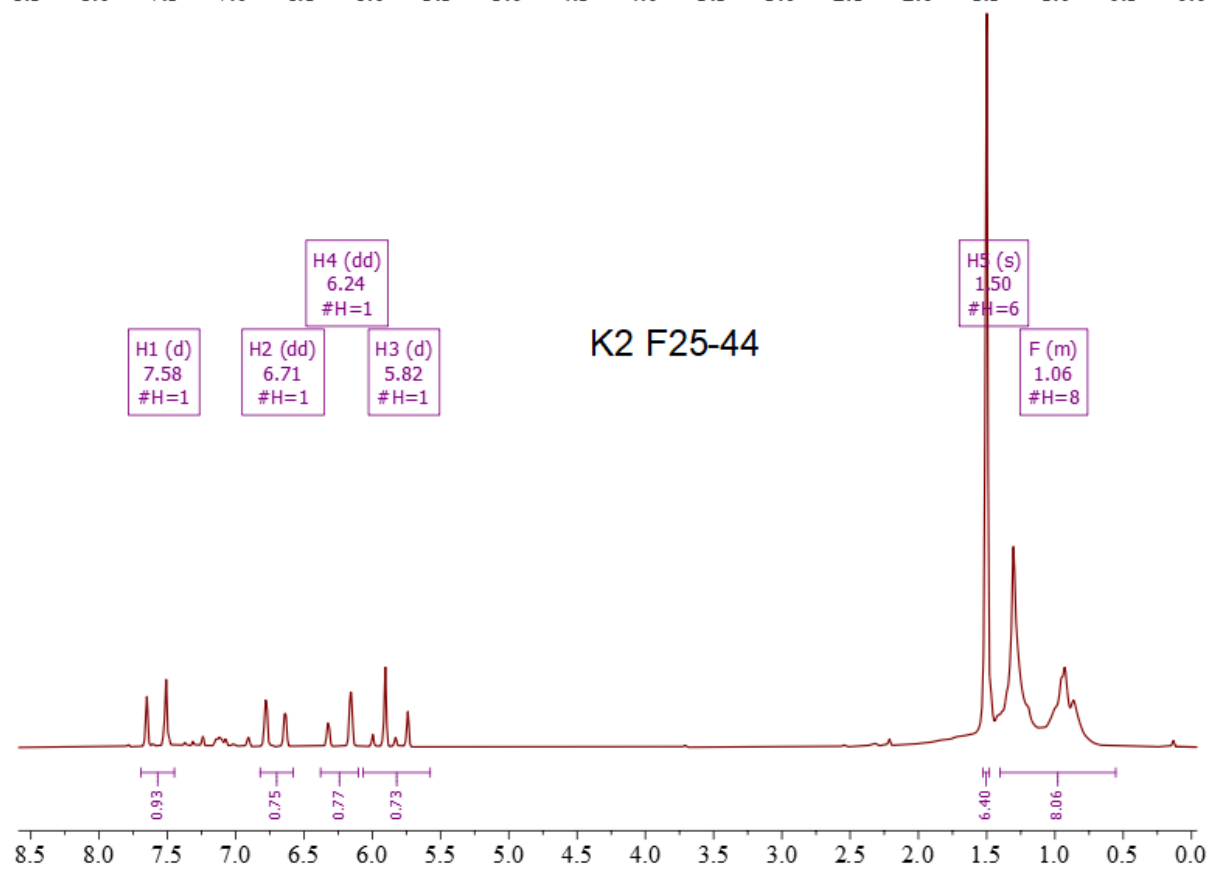
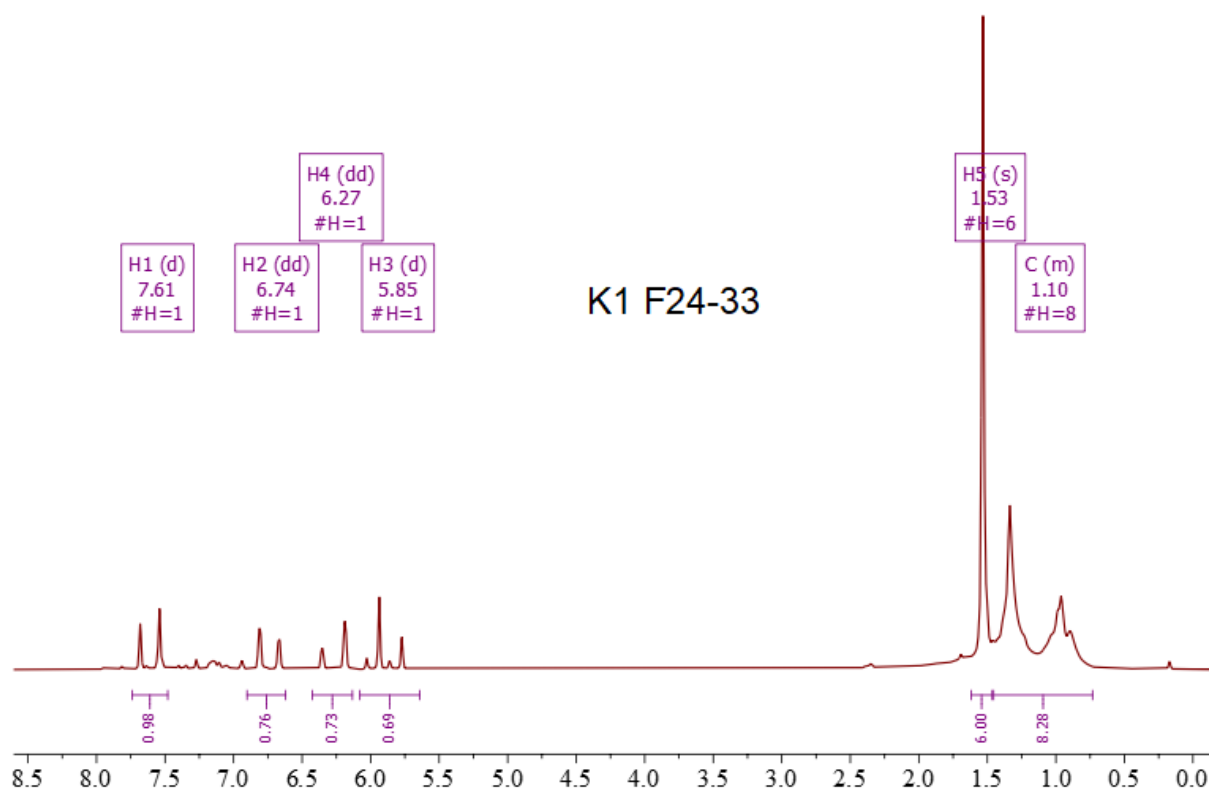
$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.6, 0.7$  Hz, 1H), 6.24 (dd,  $J = 10.1, 0.7$  Hz, 1H), 5.82 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 1.50 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.66, 145.87, 139.10, 134.69, 120.09, 115.53, 115.20, 77.19, 72.96, 27.82.

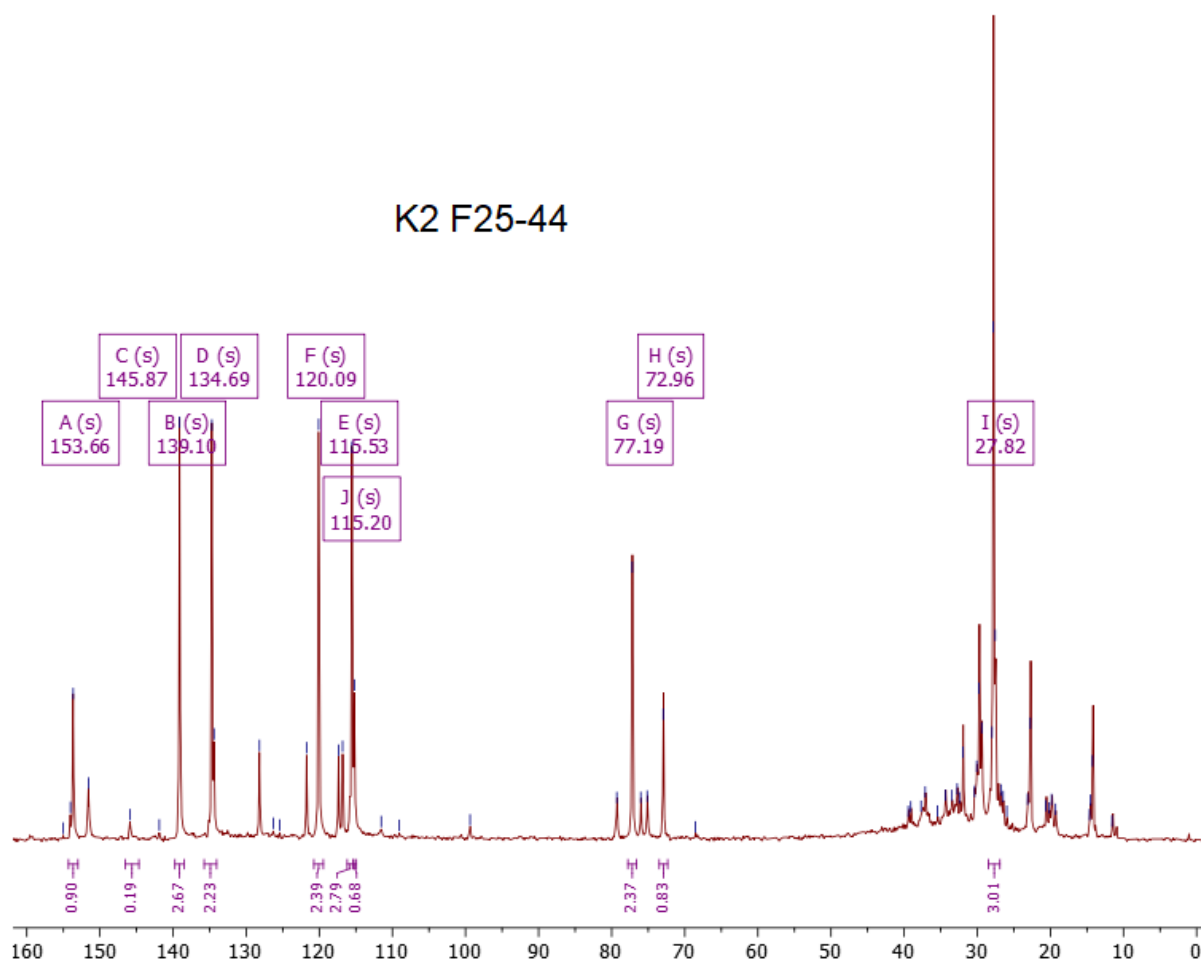
### Mnova predikert:

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.81 (dp,  $J = 9.4, 1.0$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J = 1.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (23 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.59, 149.96, 139.14, 129.98, 119.74, 116.10, 115.33, 76.86, 74.10, 27.88.









### 6.9 $^1\text{H}$ NMR- og $^{13}\text{C}$ NMR-spektre av 6-jod-2,2-dimetyl-7-nitro-2*H*-kromen (**16**)

Nedenfor er gitt en oversikt over kjemiske skift og koblingskonstanter for (**16**) fra relevante artikler, spektre predikert med MestReNova, og utvalgte spektre som gruppen har tatt. På neste side starter presenteringen av alle spektrene som gruppen har tatt og som har blitt predikert med MNova.

#### Herzon [6]

$^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.33 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz), 6.27 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz), 5.81 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz), 1.45 (s, 6 H).  $^{13}\text{C}$ NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  153.4, 152.0, 138.2, 135.1, 126.8, 119.8, 114.1, 77.8, 74.5, 28.1.

#### MNova predikert

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.35 (dd,  $J = 9.1, 0.3$  Hz, 1H), 5.70 (dp,  $J = 9.1, 1.0$  Hz, 1H), 1.44 (d,  $J = 1.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (23 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  153.87, 149.99, 137.02, 128.84, 122.17, 120.71, 111.98, 85.45, 76.93, 28.01.

#### K2 F51-66

$^1\text{H}$  NMR (61 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.31 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 1.49 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.44, 138.24, 134.90 (d,  $J = 6.1$  Hz), 126.78, 119.82, 114.16, 77.82, 74.55, 28.21.

