



Høgskulen  
på Vestlandet

# BACHELOROPPGAVE

**Optimalisering av  $S_NAr$ -trinnet i syntesen til legemiddelmolekylet kvinakrin.**

**Optimisation of the  $S_NAr$ -step of the synthesis of the drug quinacrine.**

**Gaute Eliassen Hamre**

**Dennis Johnsen**

Bachelor i ingeniørfag, miljøteknologi og industriell kjemi

Fakultet for teknologi, miljø- og samfunnsvitenskap/Institutt for sikkerhet, kjemi- og bioingeniørfag/Kjemiingeniørfag

21.05.24

*Jeg bekrefter at arbeidet er selvstendig utarbeidet, og at referanser/kildehenvisninger til alle kilder som er brukt i arbeidet er oppgitt, jf. Forskrift om studium og eksamen ved Høgskulen på Vestlandet, § 12-1.*

## Forord

Vi vil takke førsteamanuensis Jarle S. Diesen ved Høgskulen på Vestlandet for god hjelp og veiledning, både med det eksperimentelle arbeidet og skrivingen av selve oppgaven.

Vi vil også takke Torun Skøld, som alltid prøvde å sørge for at vi hadde det vi trengte av kjemikalier, Hilde K. Duesund, som hjalp til ved behov, og Jone Totland og Anne Sophie Gerhardt, som lot oss arbeide med oppgaven på laben selv når de gjorde klar til de ulike forsøkene i labkurset for organisk kjemi.

I tillegg vil vi takke Kristin Kvamme, som gav oss god instruering i skriving av bachelorrapport i begynnelsen av semesteret.

*X Gaute E. Hamre*

---

Gaute Eliassen Hamre

*X Dennis Johnsen*

---

Dennis Johnsen

## Sammendrag

Kvinakrin, også kalt mepakrin, er et molekyl som tidligere har blitt brukt som malariamedisin. De siste årene har det blitt gjort forskning som tyder på at kvinakrin har en kreftmotvirkende effekt mot visse typer blodkreft (leukemi), og dermed har det blitt et aktuelt stoff for «repurposing», som går ut på å finne nye bruksområder for gamle medisiner med utløpt opphavsrett.

Utbyttene til flere av syntesetrinnene i syntesen av kvinakrin er nokså lave, og molekylet er derfor generelt sett lite økonomisk å produsere. Dermed må det bli funnet nye måter å kjøre disse reaksjonene på, med grønnere løsemidler og mindre bruk av løsemidler. Denne oppgaven er en del av dette, og den har hovedfokus på det siste syntesetrinnet, som tidligere har blitt utført med store mengder toluen og pyridin. Målet for oppgaven var å se om ulike katalysatorer/scavengere kunne nyttes for å få ned mengden løsemiddel som måtte brukes, uten at det gikk ut over utbyttet, og legge grunnlaget for en framtidig syntese basert på flow-kjemi.

De tre katalysatorene/scavengerene som ble anvendt i dette arbeidet var indium(III)klorid, trietylamin (TEA) og DBU, med 1,4-dioksan som løsemiddel. Det ble designet et eksperiment med en reaksjonsmatrise om omfattet 12 ulike reaksjoner. Etter å ha utført alle reaksjonene i den oppsatte reaksjonsmatrisen, der katalysator/scavenger, temperatur og reaksjonstid ble variert, viste det seg at de tre valgte katalysatorene/scavengerene fungerte best under ulike forhold. Indium(III)klorid så ut til å gi høyest utbytte ved høy temperatur, mens TEA så ut til å gi høyt utbytte ved høy temperatur og litt lenger reaksjonstid, og DBU så ut til å gi høyt utbytte selv ved lavere temperatur, dersom reaksjonstiden var lang nok. Dette er interessante resultater som gir stort potensiale for videre undersøkelse, ved å teste andre variabler. Den reaksjonen som gav best utbytte var for øvrig indium(III)klorid ved 140 °C og 8 timer reaksjonstid. Denne reaksjonen hadde et utbytte på 80 %.

Nøkkelord: kvinakrin, optimalisering, katalysator, scavenger, grønnhet

## Abstract

Quinacrine, also called mepacrine, is a drug molecule which previously was used as a malaria medicine. In recent years research has been conducted which suggests that quinacrine has anti-cancer properties, especially against certain types of blood cancer (leukaemia), and therefore it has become a relevant chemical element for “repurposing”, which is a process of finding new usages for old drugs whose copyright has expired.

The yield of several of the steps in the synthesis of quinacrine is a bit low, and for that reason the drug molecule is generally not very economical to produce. For that reason, it is critical to find new ways to do these reactions, with greener solvents and with less use of solvents. This project is a part of this work, and it focuses on the last step in the synthesis, which has previously been done with great amounts of toluene and pyridine. The goal of the project was to see if different catalysts/scavengers could be used to reduce the amount of solvent needed, without it affecting the yield in a negative way, and laying the foundation of a future synthesis based on flow chemistry.

The three catalysts/scavengers used this project were indium(III)chloride, triethylamine (TEA) and DBU, with 1,4-dioxane as the solvent. An experiment containing a reaction matrix consisting of 12 different reactions. After carrying out all the reactions in the reaction matrix, where the catalyst/scavenger, temperature and reaction time used were varied, it became apparent that the three chosen catalysts/scavengers performed best under different conditions compared to one another. Indium(III)chloride appeared to give the highest yield when the temperature was high, while TEA appeared to give the highest yield when the temperature was high and the reaction time was slightly longer, and DBU appeared to give high yield even with lower temperature, as long as the reaction time was long enough. These are interesting results, which gives much potential for further research, by testing different variables. The reaction which gave the best result was indium(III)chloride at 140 °C and 8 h reaction time. This reaction had a yield of 80%.

Keywords: Quinacrine, optimisation, catalyst, scavenger, greenness

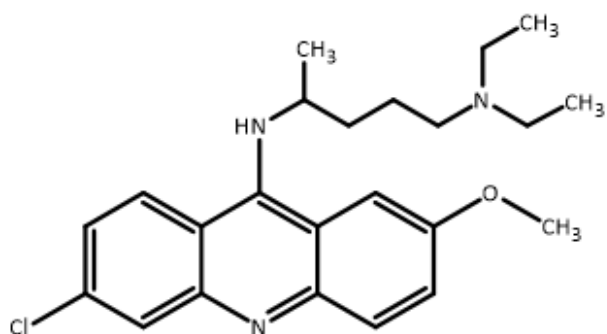
## Forkortelser

I denne oppgaven ble det brukt ulike metoder og stoffer som er bedre kjent under forkortingene sine. Det fullstendige begrepet med tilhørende forkorting er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Ulike forkortelser brukt i oppgaven.

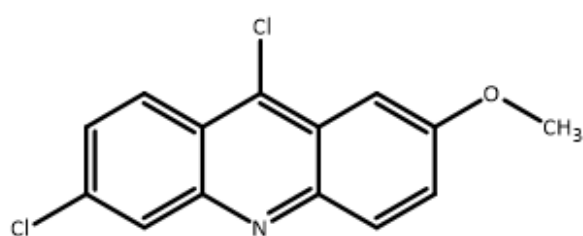
<b>Forkortelse</b>	<b>Fullstendig begrep</b>
TLC	Tynnsljikt-kromatografi
DMSO	Dimetylsulfoksid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
TEA	Trietylamin
R <sub>f</sub>	Retensjonsfaktor

# Nummerering av molekyl

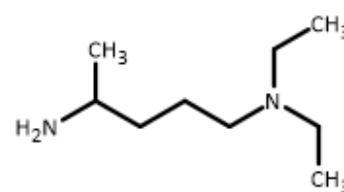


**Kvinakrin**

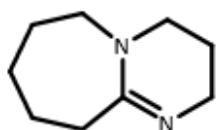
(1)



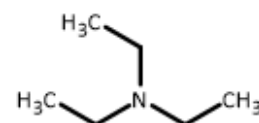
(2)



(3)



(4)



(5)

Figur 1: Nummerering av de ulike molekylene.

## Innhold

Forord .....	ii
Sammendrag.....	iii
Abstract .....	iv
Forkortelser .....	v
Nummerering av molekyl .....	vi
1. Introduksjon.....	1
1.1    Bakgrunn og tema.....	1
1.2    Problemstilling, hensikt, forskningsspørsmål og mål .....	2
1.2.1 Hensikt .....	3
1.2.2 Forskningsspørsmål .....	4
1.2.3 Mål.....	4
2. Teori .....	5
2.1 Framstilling av kvinakrin .....	5
2.1.1 Historisk framstilling.....	5
2.1.2 Nyere framstilling.....	7
2.2 Grønn kjemi.....	8
2.2.1 Forebygging.....	9
2.2.2 Mindre skadelige kjemiske synteser.....	9
2.2.3 Tryggere løsemidler .....	9
2.2.4 Design for energieffektivitet .....	9
2.2.5 Bruk av fornybare råstoffer .....	10
2.2.6 Katalyse .....	10
2.3 Reaksjoner.....	11
2.3.1 Nukleofil aromatisk substitusjon .....	11
2.3.2 Katalyse via lewissyren indium(III)klorid.....	12
2.3.3 Syrescavenger .....	12
2.4 Kromatografi .....	13
2.4.1 Tynnsjiktskromatografi.....	13

2.4.2 Kolonnekromatografi .....	14
2.5 NMR-Spektroskopi .....	15
3. Material og Metoder .....	17
3.1 Materialer .....	17
3.1.1 Utstyr.....	17
3.1.2 Instrumentering .....	17
3.1.3 Kjemikalier.....	18
3.2 Metoder.....	19
3.2.1 Oppsett av TLC .....	19
3.2.2 Syntese av kvinakrin (1) fra et amin (3) og et akridin (2) .....	19
3.2.3 Separasjon via kolonnekromatografi .....	19
3.2.4 Analyse av produkt .....	21
4. Resultater og diskusjon .....	22
4.1 Valg av løsemiddel .....	22
4.2 TLC.....	24
4.3 Separasjon med kolonnekromatografi .....	24
4.4 Reaksjonsoppsett, eksperimentelle variabler og utbytte av produkt .....	26
4.5 Behandling av resultat .....	28
4.6 Analyse av NMR-spekter .....	31
5. Konklusjon .....	37
6. Litteraturliste.....	39
7. Vedlegg.....	42
7.1 Mengder og utbytte .....	42
7.2 NMR-spekter .....	43
7.3 NMR-spektre for kvinakrin hentet fra andre kilder .....	66



# 1. Introduksjon

## 1.1 Bakgrunn og tema

Legemiddelindustrien ser konstant etter nye legemidler som kan brukes for å behandle ulike sykdommer. Et tema angående dette som ofte har blitt omtalt i nyere tid er å finne nye egenskaper og bruksområder til eldre og lite brukte organiske legemidler med utløpt opphavsrett, populært kalt «repurposing». Et problem som ofte oppstår når dette utføres er at synteseveiene til disse legemidlene er lange, energikrevende og/eller bruker reagenser som er svært giftige, forurensende, eksplosive og så videre. Med andre ord er mange av disse syntesene verken grønne eller økonomiske å utføre.

Grønnheten til disse reaksjonene er i veldig mange tilfeller heldigvis mulig å forbedre. Fra å endre hvilke løsemidler som blir brukt, inkludert relativt nye, ioniske væsker, til å teste andre måter å kjøre reaksjonen på, herunder elektrolyse og flowsyntese. Dette gir mange muligheter som kan testes ut.

Kvinakrin, også kalt mepakrin, er et slikt stoff. Det ble tidligere brukt som medisin mot malaria, da under navnet Atabrine (1), og i nyere tid blir det forsket på om hybrider som inneholder kvinakrin kan brukes som malariamedisin (2). I nyere tid blir kvinakrin også utforsket for sine mulige kreftbekjempende egenskaper (3), da spesielt når det gjelder blodkreft (leukemi) (4,5). Derivater av kvinakrin har også vist kreftbekjempende egenskaper, mellom annet mot brystkreft (6). Men kvinakrin ser også ut til å være effektivt mot andre sykdommer, for eksempel sovesyke (7). Det blir også forsket på hvorvidt kvinakrin er effektivt mot prionsykdommer, men her er resultatene mer usikre, i alle fall ved bruk av kvinakrin alene (8,9). Kvinakrin er også bare ett av mange akridinstoffer som det er interesse for i nyere tid (10). Opparbeidingen av kvinakrin sliter spesielt med utbyttet i flere av syntesestegene og er generelt lite økonomisk å produsere (11). Forbedring av dette kan derfor muligens åpne opp nye muligheter for behandling av både kreft og andre sykdommer, dersom kvinakrin eller kvinakrinderivater viser seg å være effektiv mot disse.

Denne oppgaven baserer seg på tidligere bachelor- og masteroppgaver utført ved Høgskulen på Vestlandet (HVL) (12) og Universitetet i Bergen (UiB) (13).

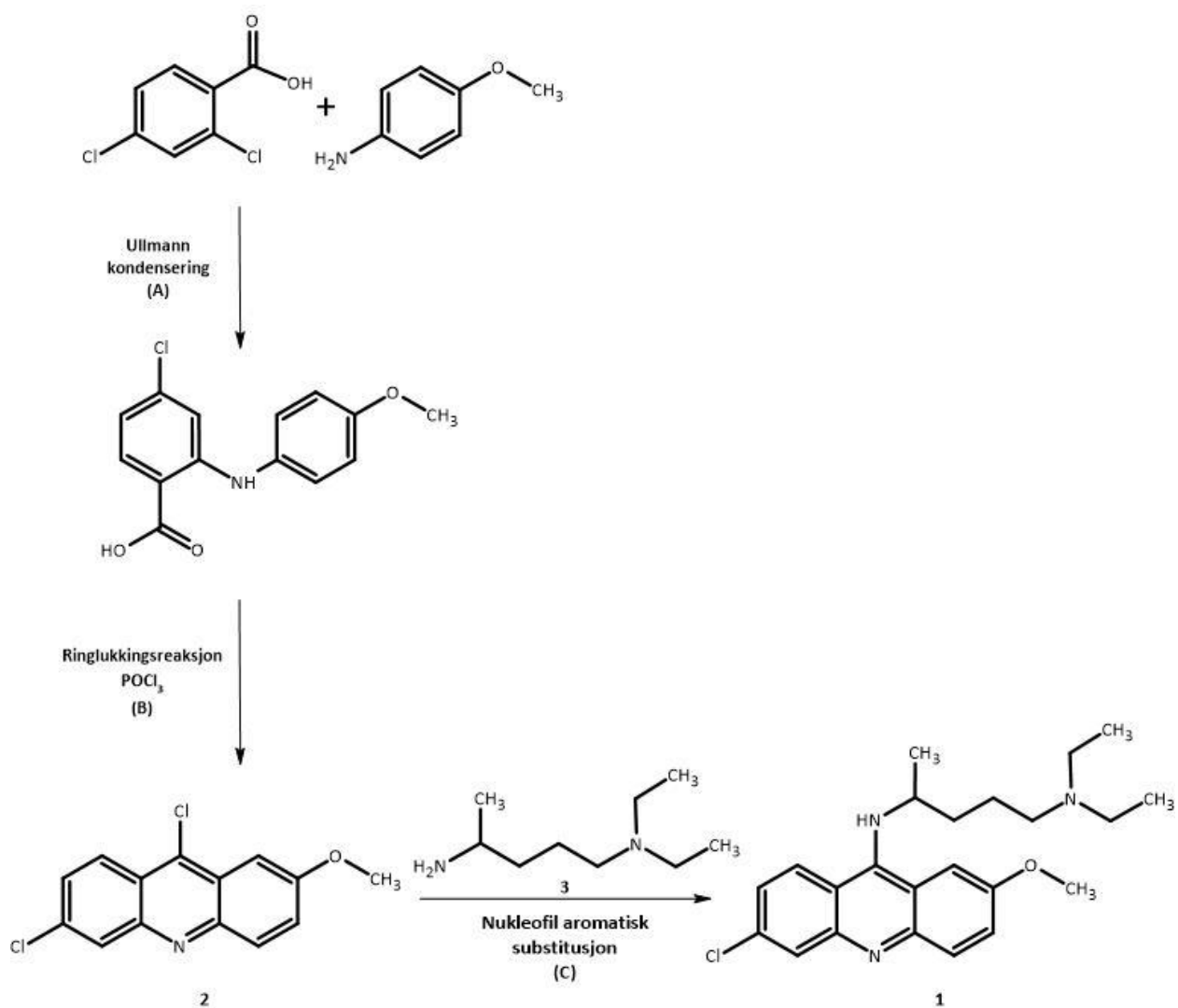
## 1.2 Problemstilling, hensikt, forskningsspørsmål og mål

Problemet som danner utgangspunktet for denne bacheloroppgaven, er at nåværende synteser av kvinakrin er lite økonomiske å utføre. Dette skyldes av den lange synteseveien i tillegg til at flere av stegene har dårlig utbytte, tar lang tid å utføre eller må utføres under ekstreme forhold (11).

Ved å forbedre disse trinnene kan man få en grønnere og mer økonomisk syntese av kvinakrin, som kan øke interessen for forskning på kvinakrins mulige effektivitet mot ulike sykdommer, deriblant leukemi (4,5).

### 1.2.1 Hensikt

Hensikten med oppgaven er å prøve å finne grønnere måter å gjennomføre syntesetrinnene på, med fokus på ulike katalysatorer/scavengere, ulike løsemidler, og ulik temperatur og reaksjonstid. Figur 2 viser totalsyntesen for å danne kvinakrin (**1**). Synteseveien er beskrevet i (11,14). I første omgang vil det blir fokusert på det siste syntesettrinnet, vist som (C) i figur 2 under. Et sentralt spørsmål oppgaven vil prøve å finne svar på er hvordan ulike katalysatorer/scavengere, ulike mengder løsemidler, ulike temperaturer og ulike reaksjonstider vil påvirke utbyttet til trinnene.



Figur 2: Totalsyntesen av kvinakrin (**1**) brukt i både Solomon 2018 (6) og Greene L. W. (11).

### 1.2.2 Forskningsspørsmål

- 1) Med tanke på siste syntesesteg, hvilke løsemiddel kan en benytte, som er grønt og økonomisk å produsere og bruke, for å få best utbytte uten bruk av mikrobølgeovn eller høyt trykk?
- 2) Kan en katalysator benyttes for å forbedre utbyttet til det siste syntesesteget?
- 3) Hvordan kan en modifisere disse reaksjonene for å gjøre dem egnet til flowkjemi?
- 4) Kan en benytte elektrolyse for å forbedre utbyttet til syntesestegene?

### 1.2.3 Mål

- 1) Finne bedre egnede løsemidler for utføring av de ulike syntesetrinnene, med tanke på grønnhet og utbytte
- 2) Finne katalysatorer/scavengere som kan forbedre utbyttet og/eller grønnheten til de ulike syntesetrinnene
- 3) Finne et oppsett for å kjøre de ulike syntesetrinnene med flowkjemi.

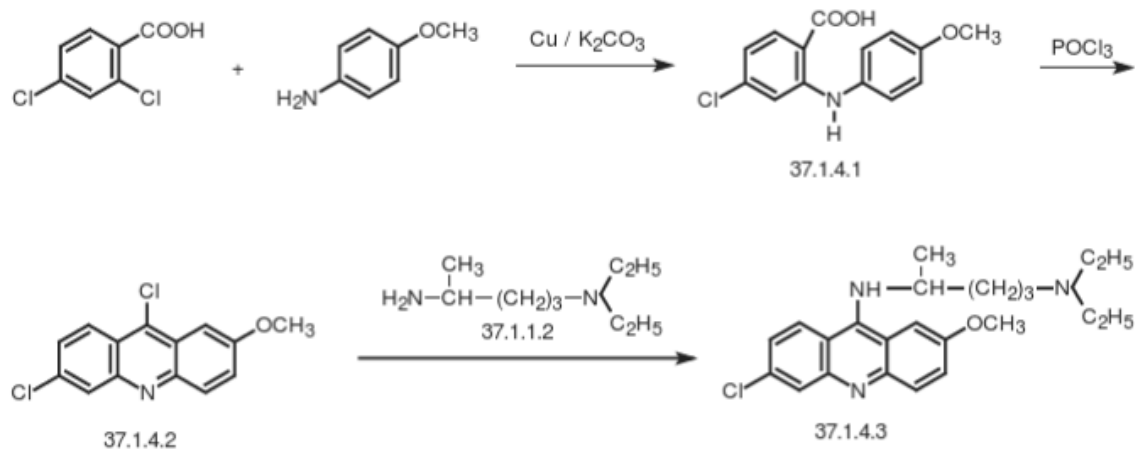
Målene skal oppnås ved å bruke eksperimentell forskningsmetode, der reaksjonsproduktet blir isolert og veid for å finne utbyttet, og deretter analysert med  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR.

## 2. Teori

### 2.1 Framstilling av kvinakrin

#### 2.1.1 Historisk framstilling

Kvinakrin er et molekyl som har blitt nyttet i mange år, blant annet under 2. verdenskrig, som medisin mot malaria (14). Derfor har det opp gjennom årene blitt brukt ulike metoder for å framstille kvinakrin (**1**). En av disse ble brukt av IG Farben under 2. verdenskrig. Her blir akridinet (**2**) framstilt fra 2,4-diklorbenzoyl og *p*-anisidin. Framgangsmåten er beskrevet i detalj i «The production of atebrin in Germany», av Greene LW. (11). Kort forklart blir *p*-anisidin blandet med 2,4-diklorbenzoyl i nærværet av kobberpulver, kaliumhydroksid og etter hvert kaliumsulfid. I nærvær av kobberpulver vil det skje en Ullmann-kondensering. Dette danner 2-(4-metoksyanilino)-4-klorbenzoyl. Når dette reagerer med fosforoksyklorid, blir det om til akridinet (**2**). Denne metoden er og omtalt i «Synthesis of Essential drugs» av Varadnyan R. og Hruby V., og figur 3 er hentet herfra (14). Her blir det brukt kaliumkarbonat i stedet for kaliumhydroksid og kaliumsulfid. Syntesen er og gitt i figur 2.



Figur 3: Framstillingsmetode for akridinet (2) fra 2,4-diklorbenzoyl og *p*-anisidin, pluss syntese av akridinet (2) og aminet (3) for å danne kvinakrin (1). Hentet fra (14).

Aminet (**3**), også kalt Novoldiamin, ble dannet med utgangspunkt i 2-diethylaminoetanolhydroklorid, også kalt Novolsalz. Også her er framgangsmåten beskrevet i detalj i «The production of atebrine in Germany» (11). Først reagerer Novolsalz med tonylklorid

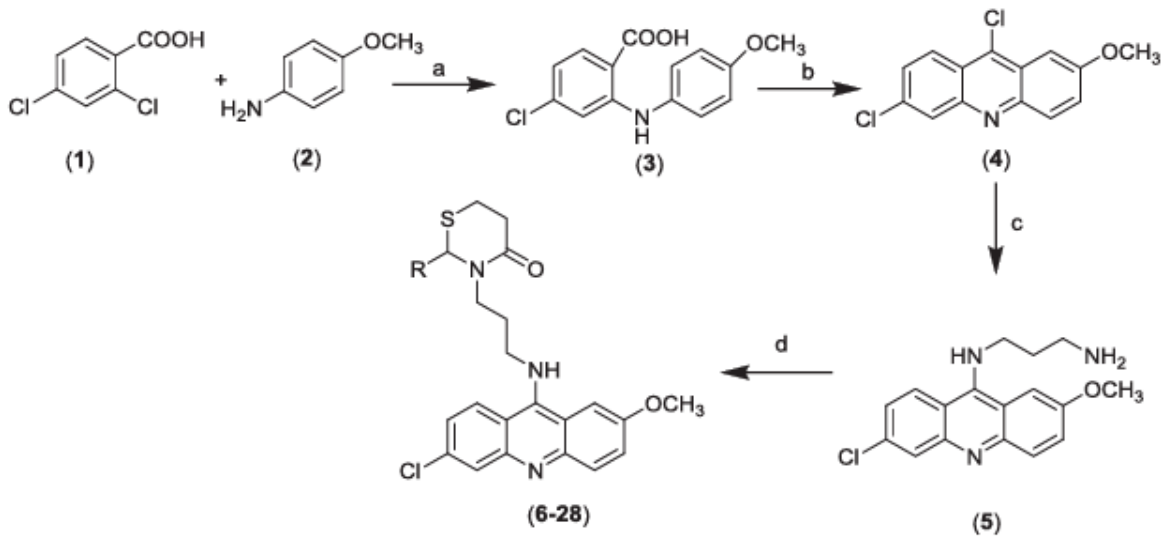
og dannet novolidsalt. Novolidsaltet blir deretter løst i vann, og det blir tilsatt is, kaliumhydroksid og mer vann. Løsningen blir blandet, og deretter ekstrahert med benzen. Vannet blir fjernet, og løsningen blir filtrert, og produktet av dette trinnet er novolidbasen. Deretter blir benzen, acetoacetat og metallisk natrium tilsatt en reaktor, og kjølt ned. Videre blir benzenløsningen av novolid tilsatt. Blandingen blir satt på refluxkoking, og deretter kjølt ned, og natriumklorid blir filtrert av. Det har nå blitt dannet en benzenløsning av novolester. Denne blir behandlet videre for å danne novolketon.

Benzenløsningen av novolester blir blandet med is, vann og 96 % svovelsyre. Benzenen blir destillert bort, og novolketonen blir separert ved tilsatt av en 30 % vannløsning av natriumhydroksid og is. Novolketonen blir behandlet videre for å øke renheten. Når novolketonen er ren nok, blir den plassert i en hydrogeneringsbeholder, sammen med metanol og en nikkelkatalysator. En blanding av ammoniakk- og hydrogengass blir tilsatt, og trykket blir økt. Deretter blir blandingen hydrogenert. Blandingen blir deretter nedkjølt, filtrert og destillert, og produktet er novoldiamin.

Akridinet (**2**) og aminet (**3**) reagerer deretter med hverandre for å danne kvinakrin (**1**). Dette trinnet er også beskrevet i detalj i (11). Dette skjer ved at 80 kg fenol og 26 kg pyridin blir blandet sammen i en reaktor, og blandingen blir kjølt ned til 70 °C. Deretter blir alt akridinet (**2**), i monoklorbenzenløsning, tilsatt, og reaktoren blir varmet opp til 40-50 °C. Løsningen blir blandet i ½ time. Videre blir løsningen sakte varmet opp til 110-120 °C, og holdt der i en time. Deretter blir 17 kg av aminet (**3**) tilsatt gradvis over ½ time, etterfulgt av røring i ¾ time ved 110-120 °C. Benzenen blir destillert vekk ved redusert trykk (50 mm.). Deretter blir temperaturen til innholdet i reaktoren økt til 120 °C igjen. Blandingen blir deretter kjølt ned til 90 °C, og sendt inn i en 1000-liters beholder med 150 liter 30% vannløsning av natriumhydroksid. Denne blandingen blir deretter blandet over natten. Den resulterende basen blir filtrert av, og vasket med vann. Deretter blir den omgjort til hydrokloridet, og krystallisert med aceton. Utbyttet er 40 kg, eller 75% av teoretisk utbytte.

### 2.1.2 Nyere framstilling

En metode som ble brukt i «Design and synthesis of novel quinacrine-[1,3]-thiazinan-4-one hybrids for their anti-breast cancer activity», av VR. Solomon med flere, fra 2018, for å danne en analog til kvinarkrin, er også relevant å se på (6). Her blir samme akridin, men et annet, men lignende amin, 1,3-diaminopropan, brukt. Reaksjonen mellom aminet og akridinet ble kjørt med trietylamin som scavenger, ved 120-130 °C, med reaksjonstid på 6 h.



Figur 4: Syntesen av en kvinakrinanalog, hentet fra (6). Syntesesteg c er det relevante steget. Dette steget er en reaksjon mellom akridinet (2) og 1,3-diaminopropan. Reaksjonen er kjørt med trietylamin som scavenger, temperatur på 120-130 °C, og reaksjonstid på 6 h.

## 2.2 Grønn kjemi

Grønn kjemi er et sentralt begrep i denne oppgaven. Grønn kjemi går ut på å finne syntesemåter, reagenser og løsemidler som gir minst mulig økologisk og økonomisk belastning. Et mye brukt grunnlag for dette begrepet er de 12 prinsippene for grønn kjemi, som først ble lansert av Paul Anastas og J. C. Warner i 1998 (15), og lyder som følgende (15,16) (oversatt til norsk):

1. Forebygging
2. Atomøkonomi
3. Mindre skadelige kjemiske synteser
4. Designe tryggere kjemiske stoffer
5. Tryggere løsemidler og hjelpestoffer
6. Design for energieffektivitet
7. Bruk av fornybare råstoffer
8. Redusere bruken av derivatisering og hjelpestoffer
9. Katalyse
10. Design for nedbryting
11. Sanntidsanalyse for forurensingskontroll
12. Iboende tryggere kjemi for å forhindre ulykker

Det har blitt diskutert en del hvorvidt disse prinsippene er dekkende nok, og om alle 12 faktisk er nødvendige. I kjølvannet av lanseringen av de 12 prinsippene har det kommet ulike publikasjoner som argumenterer for andre prinsipper som kan legges til. Mellom annet prinsipper for spesifikke grupper, for eksempel ingeniører, og forenkling av listen av prinsipper ned til tre grunnleggende prinsipper; maksimering av ressurseffektivitet, eliminering og minimering av skadelige og forurensende komponenter, og et holistisk systemdesign og livssyklusenkning (15). Disse grunnleggende prinsippene kan også være greit å ha i tankene, men denne oppgaven vil i hovedsak ta utgangspunkt i de 12 opprinnelige prinsippene. De av disse prinsippene som står mest sentralt i dette prosjektet er nummer 1, 3, 5, 6, 7 og 9. Disse vil derfor bli utdypet. Utdypingen er basert hovedsakelig på bøkene til Jiménez-González C. og Constable DJC, «Green Chemistry and Engineering, a Practical Design Approach», og Lancaster M., «Green Chemistry, An Introductory Text» (15,16).



### 2.2.1 Forebygging

Forebygging handler om å forhindre dannelsen av avfall, framfor å behandle dem etter at de har blitt dannet. Dette fordi avfallet kan ha skadelige virkninger på mennesker eller dyr, eller at det må spesialbehandles for å kvitte seg med på en trygg måte. I tillegg vil store mengder med avfall representere sløsing med ressurser, og være kostbart å behandle. Det har blitt laget et hierarki for avfalls- og forurensingsforebygging, der det grønneste alternativet er reduksjon ved kilden, det neste er gjenbruk, deretter gjenvinning, og til sist det minst grønne alternativet, avhending uten energigjenvinning (15,16). For en syntese vil dette være mest relevant med tanke på å redusere mengden løsemiddel som brukes og dermed må bli behandlet etterpå.

### 2.2.2 Mindre skadelige kjemiske synteser

Prinsippet om mindre skadelige kjemiske synteser handler om å at om mulig så bør syntesemetoder utformes slik at de danner forbindelser som er mest mulig ikke-toksiske for mennesker, dyr og miljø (16). Det finnes flere ulike måter å teste toksisiteten til en forbindelse på (16).

### 2.2.3 Tryggere løsemidler

Prinsippet om tryggere løsemidler og hjelpestoffer handler om at man bør bruke så lite løsemidler som mulig, helst ikke i det hele tatt. Grunnen til dette er at organiske løsemidler ofte er flyktige og brennbare, og dermed har de en brann- og eksplosjonsrisiko knyttet til seg. De utgjør også vanligvis hovedvekten av avfallet i en kjemisk reaksjon, noe som ikke er bra i forhold til prinsipp nummer 1. Dette gjelder også for hjelpestoffer, men i mindre grad enn for løsemidler (15,16). Når man skal gjøre et valg av løsemidler, kan det være en god idé å ta utgangspunkt i tidligere forskning, for eksempel artikkelen «Screening of Suitable Solvents in Organic Synthesis. Strategies for Solvent Selection», av Carlson R., Lundstedt T., Albano C. m.fl. (17). Dette kan gjøre slik at man finner riktig løsemiddel tidlig, og ikke danner store mengder avfall ved å teste mange forskjellige løsemidler.

### 2.2.4 Design for energieffektivitet

Prinsippet om design for energieffektivitet handler om at energibehovet for en reaksjon må tas hensyn til, og reaksjoner bør utføres ved minst mulig ekstreme forhold, helst ved romtemperatur og 1 atmosfæres trykk. Dette av både miljømessige og økonomiske årsaker (15,16).

### 2.2.5 Bruk av fornybare råstoffer

Prinsippet om bruk av fornybare råstoffer handler om at stoffene som blir brukt i en kjemisk prosess eller reaksjon bør i størst mulig grad komme fra fornybare kilder, for eksempel biomasse (16).

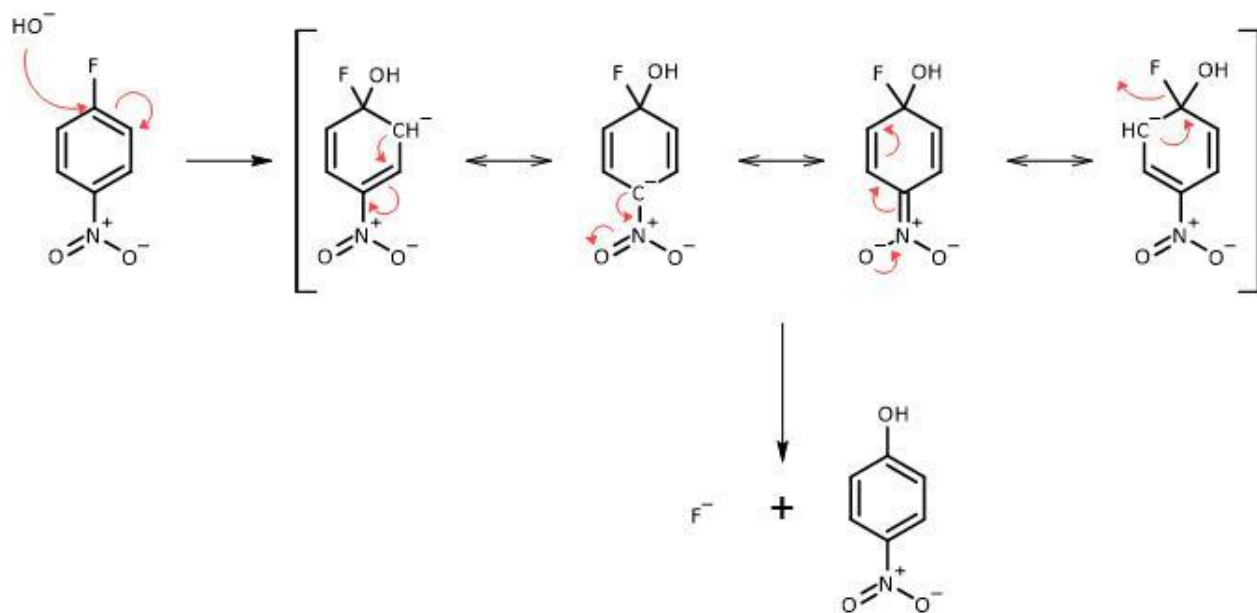
### 2.2.6 Katalyse

Prinsippet om katalyse handler om at man i størst mulig grad burde bruke katalysatorer når man utfører en syntese. Katalysatorer bidrar til at en reaksjon skjer forttere og ved mindre ekstreme forhold enn til vanlig, og er overlegne i forhold til støkiometriske reagenser. Dermed blir både energiforbruket og reaksjonstiden redusert, og i tillegg kan katalysatorer ofte gjenvinnes og benyttes i substøkiometriske mengder (15,16).

## 2.3 Reaksjoner

### 2.3.1 Nukleofil aromatisk substitusjon

Nukleofil aromatisk substitusjon ( $S_NAr$ ) er en substitusjonsreaksjon der en nukleofil (OH-gruppen i Figur 5) angriper et ringkarbon som er bundet til en utgående gruppe som f.eks. fluor eller klor. Nukleofil og utgående gruppe er herved bundet til samme karbon, som skaper et negativ ladet kompleks. For å stabilisere dette komplekset og utføre reaksjonen må også en elektrontiltrekkende gruppe ( $NO_2$ -gruppen i Figur 5) være para- eller ortho-bundet til den aromatiske ringen i forhold til utgående gruppe for å ta opp denne negative ladningen. Dette komplekset kalles for et Meisenheimer-kompleks (18).



Figur 5:  $S_NAr$  mekanisme med Meisenheimer-kompleks.

### 2.3.2 Katalyse via lewissyren indium(III)klorid

Lewisyrer virker elektronparbindende og kan hjelpe til med å katalysere flere ulike organiske reaksjoner. Et par klassiske eksempler på slike lewisysyrekatalyser er bruken av aluminiumklorid i Friedel-Crafts-acyleringen og -alkyleringen (18).

Kovalente metallforbindelser er viktige lewisyrer for katalyse i organisk syntese (19). Derimot er flere av de mest brukte av disse (f.eks. aluminiumklorid) svært sensitive til vann og vil raskt danne komplekser med vann. Disse kompleksene er svært vanskelige å gjenvinne og de er derfor en stor kilde av avfall (16). Indiumklorid er en grønnere alternativ lewisysyre som virker å være stabil i vann og kan derfor enklere bli gjenvunnet og brukt om igjen (20).

### 2.3.3 Syrescavenger

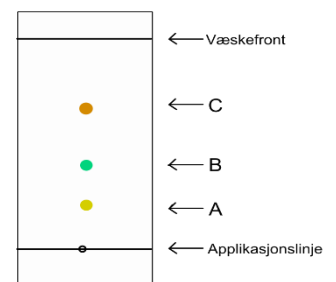
Mange reaksjoner som blir utført produserer en syre ( $H^+$ ) som et biprodukt, ofte som saltsyre (HCl). Syren kan i mange tilfeller forårsake at produkter og reaktanter dekomponerer eller legge til rette for andre uønskede reaksjoner. For å forhindre slike tilfeller brukes ofte det som kalles en «scavenger» for å fjerne disse syrene. Ofte brukes et tertiært amin, slik som trietylamin (TEA), for å ta opp syren for så å danne et kvartenært ammoniumsalt (21).

## 2.4 Kromatografi

Kromatografi fungerer mye likt ekstraksjon der molekyler med ulike egenskaper binder seg til to ulike stoffer med ulik effektivitet. Forskjellen er at en av fasene her er en stasjonær fase, som en mobil fase beveges gjennom. Basert på ulike fysiske/kjemiske egenskaper vil forskjellige stoffer bli ført igjennom den stasjonære fasen med ulik effektivitet. Noen eksempler på kjemiske/fysiske egenskaper som kan bli utnyttet kan være polaritet, ladning og molekylstørrelse (22).

### 2.4.1 Tynnsjiktskromatografi

Tynnsjiktskromatografi (TLC, Thin Layer Chromatography) er en analysemetode der en glass- eller aluminiumsplate påført et tynt lag stasjonær fase blir tilført en stoffblanding og satt ned i et kammer med en liten mengde mobil fase. Den mobile fasen trekker seg oppover platen og drar med seg de ulike stoffene. Mindre polare stoffer vil bli trukket lenger oppover platen. Mer polare stoffer kan bli ført lenger opp på platen om en bruker mer polare løsemidler. En illustrasjon av dette er vist i figur 6.



Figur 6: Illustrasjon av en TLC-plate med 3 ulike stoffer etter eluering.

For å fremkalle og skille de separerte stoffene kan en sette TLC-platen under UV-lys eller dekke platen med et fremkallingsstoff (f.eks. vanillin, fosformolybdensyre) og deretter varme platen (22).

Retensjonsfaktoren ( $R_f$ ) til et stoff er et nyttig mål for å rapportere resultatene av reaksjoner.  $R_f$  verdien er et forhold mellom avstanden fra et stoff til applikasjonslinjen og avstanden fra væskefronten til applikasjonslinjen.

$$R_f = \frac{\text{Avstand som stoff } x \text{ har beveget seg (cm)}}{\text{Avstand som mobil fase har beveget seg (cm)}}$$

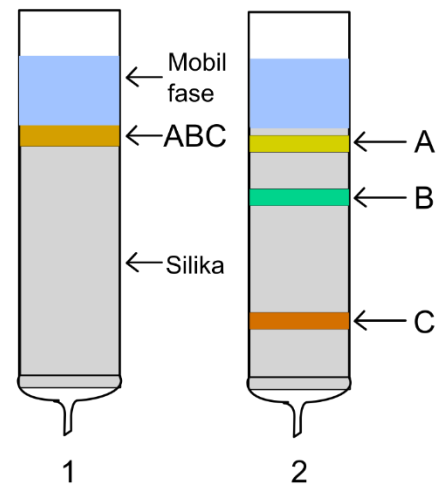
Det skal merkes at faktoren er lite nøyaktig og kan variere stort med ulike mobile faser (22).

## 2.4.2 Kolonnekromatografi

Kolonnekromatografi bruker en væskeløsning som den mobile fasen.

Denne mobile fasen blir ført gjennom et lag med pakke silikapartikler der en eventuell stoffblanding separeres med hensyn på polariteten til de gitte stoffene. De separerte stoffene blir så fortløpende oppsamlet i fraksjoner som ideelt inneholder de rene enkeltstoffene. Den mobile fasen blir ført gjennom kolonnen ved hjelp av gravitasjon eller tilført trykk (flash-kromatografi). En illustrasjon av dette er vist i figur 7.

Kolonnekromatografi fungerer svært likt til TLC og en vil ideelt teste stoffblandingen som skal separeres og valgt mobil fase med TLC før en begynner med kolonnen, for å sikre god separasjon (22).



Figur 7: Kolonne med en stoffblanding ABC før (1) og etter (2) tilførsel av mobil fase.

## 2.5 NMR-Spektroskopi

I dette prosjektet blir det nyttet kjernemagnetisk resonans (NMR) for å undersøke at produktet som har blitt dannet er det ønskede produktet, og renheten av dette. Siden NMR ikke er hovedfokuset i oppgaven, vil det bare bli gitt en enkel introduksjon her, med referanse til mer utfyllende litteratur. NMR baserer seg på at enkelte atomkjerner har et spinn ( $I$ ), som fører til at de oppfører seg som stavmagneter. I nærværet av et magnetisk felt vil disse kjernene orientere seg på  $2I+1$  måter. Eksempler på atomer med denne typen kjerne er  $^1\text{H}$  og  $^{13}\text{C}$ . Begge disse har et spinn  $I=1/2$ , som betyr at de kan orientere seg på to ulike måter, med feltet, lavenergi, og mot feltet, høyenergi. Forskjellen i energi mellom disse feltene er gitt ved

$$\Delta E = \frac{h\gamma B_0}{2\pi}$$

Boltzmannfordelingen mellom de to energinivåene er gitt ved

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}$$

Og frekvensen i Hz som korresponderer til energiforskjellen er gitt ved

$$\nu = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Der  $\gamma$  er det gyromagnetiske forholdet, som er et mål på den relative styrken til kjernemagneten. Dette forholdet er ulikt for hvert element, og hver isotop.  $B_0$  er feltstyrken til det appliserte magnetfeltet.  $N_\alpha$  er antallet atomkjerner i lavenergitilstanden, og  $N_\beta$  er antallet atomkjerner i høyenergitilstanden. En radiobølge med frekvens lik  $\nu$  vil endre Boltzmannfordelingen til elementet. Denne frekvensen kalles Larmorfrekvensen til kjernen, og denne frekvensen får atomkjernene til å gå fra lavenergitilstanden til høyenergitilstanden (23).

Når det blir applisert et magnetfelt, vil en del av kjernene skifte fra lavenergitilstand til høyenergitilstand. Når så magnetfeltet blir skrudd av igjen, vil kjernene skifte tilbake til å være orientert med feltet, og samtidig sende ut bølger som blir fanget opp av instrumentet og omgjort til et spekter (23).

$^1\text{H}$ -NMR, også kalt proton-NMR, er betydelig mer følsom enn  $^{13}\text{C}$ -NMR, siden  $^1\text{H}$ -NMR baserer seg på  $^1\text{H}$ -isotopen, som utgjør tilnærmet 100% av hydrogenatomene som finnes naturlig, og som har en relativ sensitivitet på 1,00. En analyse av denne isotopen kan gjøres på enten ett

eller ti minutter, avhengig av konsentrasjonen.  $^{13}\text{C}$ -NMR, derimot, baserer seg på  $^{13}\text{C}$ -isotopen. Denne isotopen utgjør bare 1,11% av den naturlige forekomsten av karbonatomer, og har en relativ sensitivitet på 0,164. Dermed tar det mye lenger tid å utføre analyser på denne isotopen, fra flere timer til flere dager, avhengig av konsentrasjonen. I tillegg krever analysen en høyere konsentrasjon av analytten, der det som regel holder med 5-10 mg for et godt  $^1\text{H}$ -NMR-spekter, kreves det som regel 30 mg for et godt  $^{13}\text{C}$ -NMR (23). Grunnen til at  $^{13}\text{C}$ -isotopen har mye lavere sensitivitet enn  $^1\text{H}$ -isotopen er at  $^1\text{H}$ -isotopen har et gyromagnetisk forhold som er flere ganger høyere enn  $^{13}\text{C}$ -isotopen, 26,752 mot 6,728 (24).



## 3. Material og Metoder

### 3.1 Materialer

#### 3.1.1 Utstyr

- Erlenmeyerkolber (100 ml, 250 ml og 1000 ml)
- Begerglass
- Målesylindere (10 ml og 500 ml)
- Reaksjonsbeholder av glass med forseglbart lokk
- Forseglingstang
- Røremagnet
- Krystalliseringskål
- Stativ
- Trakter
- Termometer
- Glasspipetter
- Pasteurpipetter
- Aluminiumsplater med silika
- Sinternutch
- Vannstrålevakuum
- Kolonne til kromatografi
- Rundkolber (250 ml og 1000 ml)
- NMR-rør med kork

#### 3.1.2 Intrumentering

- Spinsolve NMR-spektrometer, 60 Carbon
- Rotavapor, R-215 / BÜCHI
- Analysevekt, XSE204 / Mettler Toledo
- Varmeplaterører, Four E's scientific MI0102003

### 3.1.3 Kjemikalier

I forbindelse med bachelorprosjektet ble det brukt en god del ulike kjemikalier. Disse er listet opp i tabell 2.

Tabell 2: Oversikt over kjemikalier brukt i bachelorprosjektet, med summeformel og molar masse. Leverandøren av majoriteten av kjemikaliene er VWR, som er hovedleverandøren til HVL.

Navn	Summeformel	Molar masse (g/mol)
Diklormetan	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	84,93
Dietyleter	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	74,12
Etylacetat	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	88,11
Metanol	$\text{CH}_3\text{OH}$	32,04
Etanol	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	46,068
Vanillin	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$	152,15
Fosfomolybdensyre	$\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$	1825,25
Heksan	$\text{C}_6\text{H}_{14}$	86,18
Deuterert kloroform	$\text{CDCl}_3$	120,38
Aceton	$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	58,08
Indium(III)klorid	$\text{InCl}_3$	221,18
6,9-diklor-2-metoksyakridin	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$	243,69
2-amino-5-dietylaminopentan	$\text{C}_9\text{H}_{22}\text{N}_2$	157,28
Kvinakrin	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$	399,96
Natriumsulfat	$\text{Na}_2\text{SO}_4$	142,04
28 % vannløsning av $\text{NH}_3$	$\text{NH}_4\text{OH}$	35,04
1,4-dioksan	$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$	88,11
Acetonitril	$\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$	41,05
Deutert dimetylsulfoksid	$\text{C}_2\text{D}_6\text{OS}$	84,169
Trietylamin	$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$	101,191
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU)	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$	152,241

## 3.2 Metoder

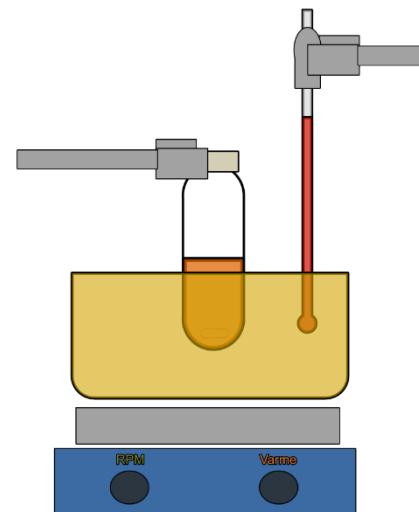
Denne bacheloroppgaven ble utført ved å bruke eksperimentell forskingsmetode, siden målet var å optimalisere en syntese. En god strategi for å gjøre dette er ved å utføre forsøk ved ulike betingelser og med ulike løsemidler. I denne sammenhengen ble det brukt analysemetoder/separasjonsmetoder som tynnsjikts-, og kolonnekromatografi, og spektroskopiske metoder som NMR. Disse analysemetodene ble brukt for kvalitative og kvantitative analyser.

### 3.2.1 Oppsett av TLC

For å sammenligne en løsning før og etter reaksjon eller separasjon ble det brukt TLC. Den mobile fasen bestod av silika adsorbent på en aluminiumsplate. Det ble brukt en eluent bestående av en blanding med 80 % DCM og 20 % metanol. Denne eluenten ble funnet å vise utmerket separasjon for reagensene i reaksjonen som er beskrevet i underkapittel 3.2.2.

### 3.2.2 Syntese av kvinakrin (1) fra et amin (3) og et akridin (2)

Reaksjonen ble utført i en forseglet beholder. Se tabell 5 og 6 på side 26 og 27 i resultat, og vedlegg 1.1, for nøyaktige mengder av utgangsstoff, temperatur og reaksjonstid. Først ble det målt opp ca. 2 g (2), 2,48 g (3) (200 mol% av (2)), den gitte mengden katalysator/scavenger (henholdsvis 10 mol% og 110 mol% av (2)) og 7,5 ml 1,4-dioksan. Alt dette ble tilsatt en reaksjonsbeholder. Deretter ble denne tilsatt en røremagnet, forseglet og plassert i et oljebad som holdt en temperatur ca. 10 °C over den angitte temperaturen for reaksjonen, med en varmeplate med magnetrører under. Det ble benyttet høy røringshastighet, og reaksjonen gikk den angitte tidsmengden. En illustrasjon av oppsettet er vist i figur 8.



Figur 8: Illustrasjon av reaksjonsoppsettet

### 3.2.3 Separasjon via kolonnekromatografi

Innholdet fra den reaksjonsbeholderen ble overført til en 1000 ml rundkolbe, og det ble tilsatt en del mer løsemiddel for å få med alt av innhold i beholderen. For å gjøres klar til kolonnekromatografi ble stoffblandingen videre tilført 100 ml silika for å så bli kjørt på rotavapor, for å dampe vekk løsemiddelet og tørke reaksjonsproduktet sammen med silikaen. Om

nødvendig ble det tilsatt mer løsemiddel og små mengder silika for å få med alt innhold i rundkolben.

Det ble laget til eluenter med ulike løsemiddelsammensetninger for å gi ulike polariteter. Metanol eller etanol ble benyttet som polart løsemiddel, og DCM, dietyleter eller etylacetat ble benyttet som upolart løsemiddel. Med metanol som polart løsemiddel var forholdet 1 L 80 % upolart løsemiddel og 20 % metanol, 1 L 70 % upolart løsemiddel og 30 % metanol, 1 L 60 % upolart løsemiddel og 40 % metanol, og 1 L 40 % upolart løsemiddel og 60 % metanol, der mengden av den siste blandingen kunne økes ved behov.

Med etanol som polart løsemiddel, ble det brukt etylacetat som upolart løsemiddel. Fordelingen her var 1 L 70 % etylacetat og 30 % etanol, 1 L 50 % etylacetat og 50 % etanol, 1 L 30 % etylacetat og 70 % etanol og 1 L 10 % etylacetat og 90 % etanol. Hvis det ikke var nok til å fullføre kolonnekromatografien, ble det deretter brukt ren etanol. Det ble og tilsatt en liten mengde, 5-10 ml, ammoniumhydroksid til alle blandingene, både for metanol og etanol. Alle blandingene ble lagd til i 1 L flasker, og blandet godt.

Ca. 700 ml silika ble målt opp og ble tilsatt løsemiddel til silikaen var mettet. Deretter ble silikagelen tilsatt en stor kolonne der eventuelle bobler i silikalaget ble fjernet ved å banke på kolonnen. Videre ble kolonnen tappet for løsemiddel til væsketoppen var på nivå med silikagelen. Den inndampede reaksjonsblandingen med produkt laget tidligere ble deretter tilsatt for å så bli forsiktig dekket med en stor mengde av et upolart løsemiddel, helt til kolonnen var klar for kolonnekromatografi.

Deretter ble kolonnekromatografien igangsatt, ved at løsemiddelet ble tappet ut av kolonnen opp i 100 ml eller 250 ml erlenmeyerkolber etter behov. Med jevne mellomrom ble det tilsatt mer løsemiddel, for å sikre at væsketoppen hele tiden var godt over silikalaget. Det ble også brukt trykkluft (dog lavt trykk ble anvendt) for at kolonnekromatografien skulle gå fortere. I tilfeller der silikalaget sprakk opp, ble lufttrykket økt, noe som tettet sprekkene. Det ble utført TLC på innholdet hver Erlenmeyerkolber, for å finne ut i hvilke kolber forbindelsen **(1)** var til stede, og for å finne ut når forbindelse **(3)**, som eluerer tett på forbindelse **(1)**, dukket opp. TLC-platene ble sjekket med UV-lys, og når det var mistanke om at forbindelse **(3)** var til stede, ble TLC-platene også framkalt med vanillin-reagens. Vanillin-reagens ble framstilt ved å tilsette 15 g vanillin til en løsning av 250 ml etanol og 2,5 ml konsentrert svovelsyre. Det var også mulig å

bruke fosfomolybdensyre-reagens, som ble framstilt ved å løse 10 g fosfomolybdensyre i 100 ml ren etanol. Kolbene med forbindelse (1) uten forbindelse (3) ble beholdt, resten ble forkastet.

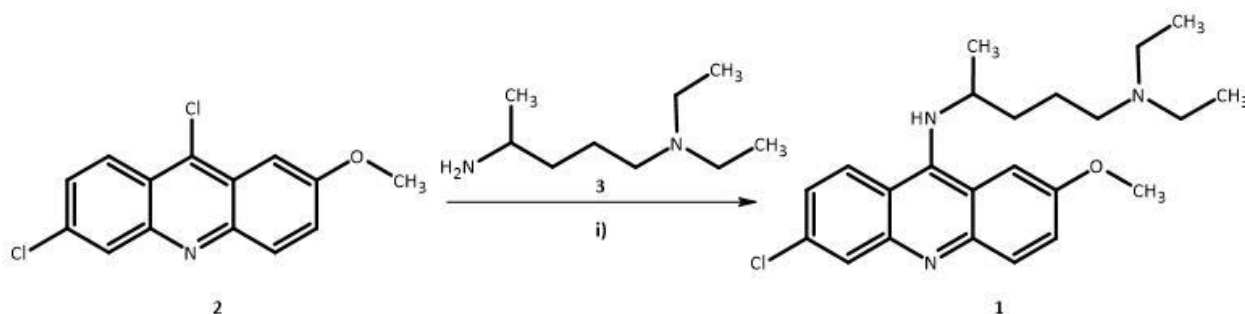
Innholdet i kolbene som inneholdt det ønskede produktet ble kjørt gjennom rotavapor for å dampe av løsemiddelet. Dette ble gjort ved å først veie en 250 ml rundkolbe, og notere vekten. Fraksjonene ble fortløpende tilsatt kolben og deretter dampet av til produktet var tørt. Om nødvendig ble rundkolben festet til en sterkere pumpe, for å fjerne eventuelle væskerester. Videre ble kolben veid på nytt, og den nye vekten ble notert. Fra vekten før og etter avdamping kunne utbyttet regnes ut (se tabell 6 for utbytter).

### 3.2.4 Analyse av produkt

Analysen ble gjort ved bruk av NMR. Først ble kolben tilsatt noen ml deuterert DMSO, som ble brukt for å løse opp en liten mengde av innholdet i kolben. Når nok av innholdet i kolben var løst opp, ble DMSO-en overført til et NMR-rør med en glasspipette. Deretter ble røret lukket med en kork, og det ble utført  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR på innholdet. NMR-spektrene er gitt i vedlegg 2, og noen av dem er omtalt i resultatkapittelet.

## 4. Resultater og diskusjon

I denne oppgaven skulle gruppen se på en eller flere av reaksjonene i figur 2, men grunnet de korte tidsrammene ble bare syntesesteg (C), gitt i figur 9, undersøkt. Betingelsene for dette syntesesteget i de ulike reaksjonene er gitt i tabell 5 og 6. Som tidligere nevnt er metoden som har blitt brukt eksperimentell forskningsmetode, fordi dette er den mest hensiktsmessige metoden for å teste ulike variabler. Ulemper med denne metoden er at den kan være tidkrevende, noe den var i dette tilfellet på grunn av at det ble nyttet både kolonnekromatografi og avdamping med rotavapor, som begge er metoder som tar tid. I tillegg kan det i enkelte tilfeller ta lang tid før de nødvendige stoffene er på plass, eller i ytterste konsekvens at de ikke kommer på plass, som med ren forbindelse (**1**) i denne oppgaven. Metoden er også ressurskrevende, vist i dette tilfellet ved at det ble brukt store mengder løsemiddel, noe som til slutt førte til stans i innkjøp av løsemidler.



i)  $\text{InCl}_3$ , TEA, DBU

Figur 9: Syntesesteg (C) fra figur 2. Aromatisk nukleofil substitusjonsreaksjon mellom (**2**) og (**3**), for å danne (**1**). Betingelsene for syntesesteget i de ulike reaksjonene er gitt i tabell 5 og 6.

### 4.1 Valg av løsemiddel

Fra artikkelen «The production of atebtrin in Germany» av L.W. Greene (11) kan man se at tidligere versjoner av syntesesteget (3 i figur 9) benytter store mengder både pyridin og toluen som løsemidler for å få produsert (**1**). Begge disse løsemidlene er både lite grønne, der toluen er brannfarlig, en irritant og en helsefare (25) og pyridin er brannfarlig og en irritant (26).

I masteroppgaven «Development and optimisation of processes for active pharmaceutical ingredients: A modern approach to the synthesis of the potent anti-leukaemia drug – Quinacrine», av AD. Gandrudbakken, blir det brukt acetonitril som løsemiddel. Dette fordi man i

mikrobølgeoppvarming må ha et polart molekyl, for å få et dipolmoment, og acetonitril fungerer derfor utmerket til den typen oppvarming (13).

1,4-dioksan ble valgt som et mulig løsemiddel i synteseetegget. Molekylet er billig i forhold til de tre andre, men har fortsatt et problem med tanke på brannfarlighet, giftighet og mulige kreftfremkallende egenskaper.

Et annet forslag til et billig og mer grønt løsemiddel er molekylet 1,3-dioksolan. På grunn av molekylets lave stabilitet ved sure betingelser og de mulig syrlige reaksjonsbetingelsene ble ikke dette molekylet valgt som løsemiddel. En oversikt over de vurderte løsemidlene er gitt i tabell 3.

Tabell 3: Oversikt over mulige løsemidler for reaksjonen, med priser tatt fra Carlrth.com (27).

Løsemiddel	Faresetninger	Pris per liter (€)
Toluen	H225, H304, H315, H336, H361, H373, H412	55,40
Pyridin	H225, H302, H312, H315, H319, H332	160,20
Acetonitril	H225, H302, H312, H319, H332	52,60
1,4-Dioksan	H225, H319, H335, H350, H351	44,00
1,3-Dioksolan	H225, H319, H360	73,00

Reaksjonen ble testet både med acetonitril og 1,4-dioksan, og det ble funnet at ved reaksjonsbetingelsene ble reaktantene fullstendig løst i 5 ml 1,4-dioksan. Ved bruk av acetonitril var det nødvendig med nærmere 20 ml ved de samme betingelsene. Derfor ble 1,4-dioksan valgt i stedet for acetonitril i reaksjonsmatrisen. Den endelige mengden 1,4-dioksan brukt i det eksperimentelle arbeidet var mer konservativt med 7,5 ml for hver reaksjon.

## 4.2 TLC

Undersøkelse av en blanding med utgangsstoffene **(3)** og **(2)** ble det vist at når en blanding av 80 % DCM og 20 % metanol ble nyttet som eluent, kom **(3)** høyt opp på TLC-platen, mens **(2)** nesten ikke bevegde seg i det hele tatt. Undersøkelse av reaksjonsproduktet viste at **(1)** heller ikke bevegde seg veldig mye, men litt mer enn aminet **(3)**. Se tabell 4 for observerte farger ved TLC.

Tabell 4: Farger av stoffer på TLC-platene etter ulike fremkallingsmetoder.

Stoff	Fremkallingsmetode		
	Synlig-lys	UV-lys	Vanillin og varme
<b>(1)</b>	Gul	Grønn	Grønn
<b>(2)</b>	Gul	Blå	Gul
<b>(3)</b>	Ingen farge	Ingen farge	Hvit

## 4.3 Separasjon med kolonnekromatografi

Ettersom denne reaksjonen neppe er fullstendig og at det er en del overskudd av forbindelse **(3)** til stede, samtidig som det blir dannet en del sideprodukter var det valgt å separere produktet fra stoffblandingen via kolonnekromatografi. Det ble også valgt å tilføre stoffet i kolonnen med tørredeponering på grunn av den dårlige løseligheten stoffblandingen virket å ha i upolare løsemiddel. For å få best mulig separasjon mellom stoffene ble det utført en gradient, altså ble polariteten til eluenten økt gradvis ettersom kolonnen ble kjørt. Det ble også tilsatt en liten mengde 30 % ammoniakkløsning til eluenten for å deaktivere silikaen og videre få stoffene igjennom raskere og spare på løsemidler.

De første kolonnene som ble kjørt ble kjørt uten tilført trykk og hadde derfor mer problemer med både oppsprekking av silikagelen og som konsekvens av dette mer ujevne lag. Dette førte da til at flere av fraksjonene med kvinakrin blandet seg med både utgangsstoffet **(3)** og sideprodukter. Disse blandede fraksjonene ble kastet og det vil derfor føre til mindre målt %utbytte.

Observasjon av kolonnene tyder på at TEA var det stoffet som produserte minst sideprodukter. De sideproduktene som en kunne se var i svak konsentrasjon.  $\text{InCl}_3$  virker å ha dannet noen flere



sideprodukter, som var i høyere konsentrasjon. Her merkes spesielt et rosa ukjent stoff som kom i flere av reaksjonene. Reaksjonene med DBU viste desidert mest sideprodukter hvor flere var dårlig separert fra det ønskede produktet. Disse sideproduktene var i stor grad røde/oransje. Det var også et bånd med et ukjent stoff som gikk hurtigere gjennom kolonnen enn kvinakrin men hadde helt lik farge i både synlig lys og under UV-lys. Det er vanskelig å si om disse sideproduktene utgjør en stor del av det reagerte **(2)** uten å ha veid alle individuelt ettersom akridinforbindelsene gir sterke farger ved lave konsentrasjoner.

Et fellestrekk mellom alle reaksjonene var at forbindelse **(2)** alltid ble godt separert fra de andre stoffene og det er derfor store muligheter for å bruke dette utgangsstoffet om igjen.

Utgangsstoffet **(3)** derimot var vanskelig å separere fra ulike andre sideprodukter og er derfor ikke like gunstig for gjenbruk.

## 4.4 Reaksjonsoppsett, eksperimentelle variabler og utbytte av produkt

Fra masteroppgaven skrevet av Aleksander D. Gandrudbakken (13) kan man se at trykkbeholdere har blitt brukt til å utføre reaksjonen og at reaksjonsblandingen blitt varmet med mikrobølger fra en spesiell mikrobølgeovn. I dette prosjektet ble dette unngått for å istedenfor kunne bruke en mer tilgjengelig oppvarmingsmetode, i dette tilfellet oppvarming via oljebad.

Tabell 5 viser de ulike variablene som ble undersøkt i forsøkene som ble utført, temperatur, reaksjonstid og katalysator/scavenger. Tabellen indikerer også hva de ulike verdiene i reaksjonsmatrisen korresponderer med. Disse verdiene ble valgt på bakgrunn av forsøk gjort i forberedningen, i tillegg til hva som var rimelig tidsbruk sett i forhold til tiden gruppen hadde til rådighet. Andre planlagte variabler var å variere løsemidler og mengden av de i tillegg til en ionisk væske som kombinert katalysator/løsemiddel. Disse ble valgt bort på grunn av tidsbegrensninger.

Tabell 5: Variablene som ble undersøkt i forsøkene, og hva de tilsvare i reaksjonsmatrisen.

	<b>1 (Høy)</b>	<b>0 (Senter)</b>	<b>-1 (Lav)</b>
Temperatur (1X)	140	-	120
Reaksjonstid (2X)	8	-	3
Katalysator/Scavenger (3X)	DBU	TEA	Indium(III)klorid

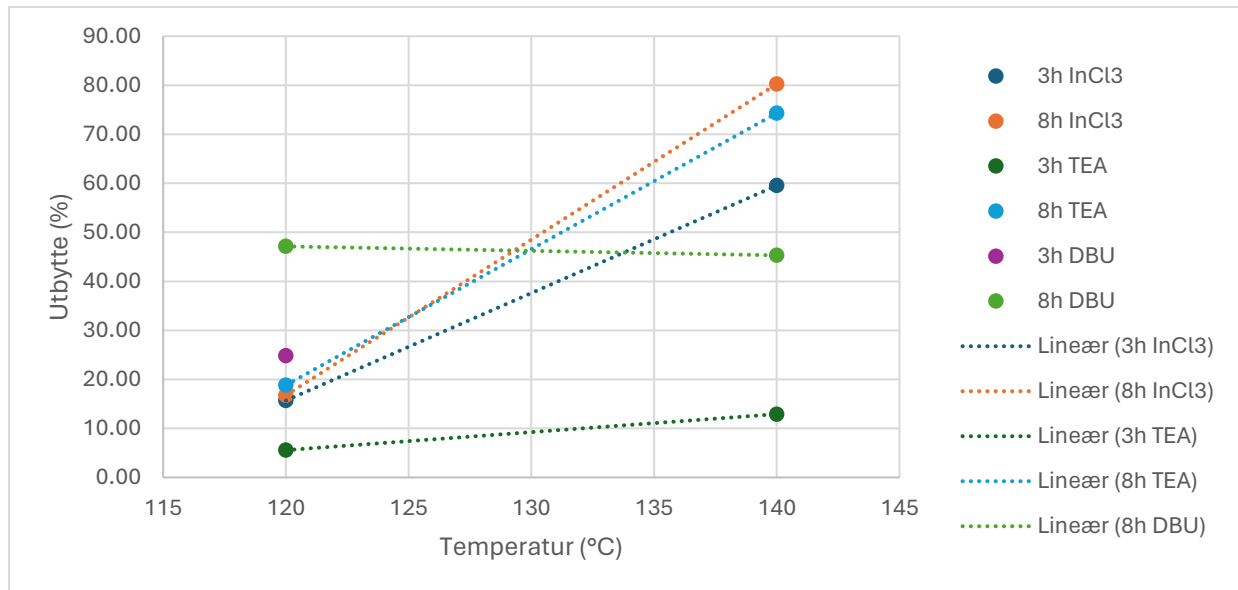
Tabell 6 viser reaksjonsmatrisen for forsøkene som ble utført, med verdier for temperatur, reaksjonstid og løsemiddel gitt i tabell 5, og utbytte fra vedlegg 1.1. Reaksjon 8 ble med et uhell ikke veid før den ble tilsatt DMSO og måtte derfor vaskes med vann, separeres og inndampet. Det virker som at mye produkt gikk tapt i denne separasjonen og utbyttet ble derfor lavere enn virkeligheten. Reaksjon 9 har ikke utbytte fordi noe gikk galt under opparbeidingen av produktet, og det var ikke tid eller ressurser til å gjøre reaksjonen på nytt. Reaksjon 12 har et lavere utbytte enn den kunne hatt, som følge av støtkoking under avdamping av løsemiddel etter kolonnekromatografi, som førte til at litt, men ikke veldig mye, produkt gikk tapt. Utbyttet til flere av reaksjonene var i tillegg påvirket av gjenværende løsemiddel og vann som ikke ble dampet av. Dette var fordi de tilgjengelige pumpene ikke var sterke nok til å fordampe de ulike stoffene ved under 100°C.

Tabell 6: Reaksjonsmatrise for reaksjonene i oppgaven, med data fra vedlegg 1.1 og tabell 5.

Reaksjon	Temperatur	Reaksjonstid	Løsemiddel	Utbytte (%)
1	-1	-1	-1	16
2	-1	-1	1	6
3	-1	-1	0	25
4	-1	1	-1	17
5	-1	1	1	19
6	-1	1	0	47
7	1	-1	-1	60
8	1	-1	1	13
9	1	-1	0	-
10	1	1	-1	80
11	1	1	1	74
12	1	1	0	45

## 4.5 Behandling av resultat

Figur 10 viser en sammenligning av utbytte mellom reaksjoner med samme katalysator/scavenger og reaksjonstid, men ulik temperatur (data fra tabell 6). Den viser dermed hvor mye endring i temperatur har å si for utbyttet av de ulike reaksjonene.



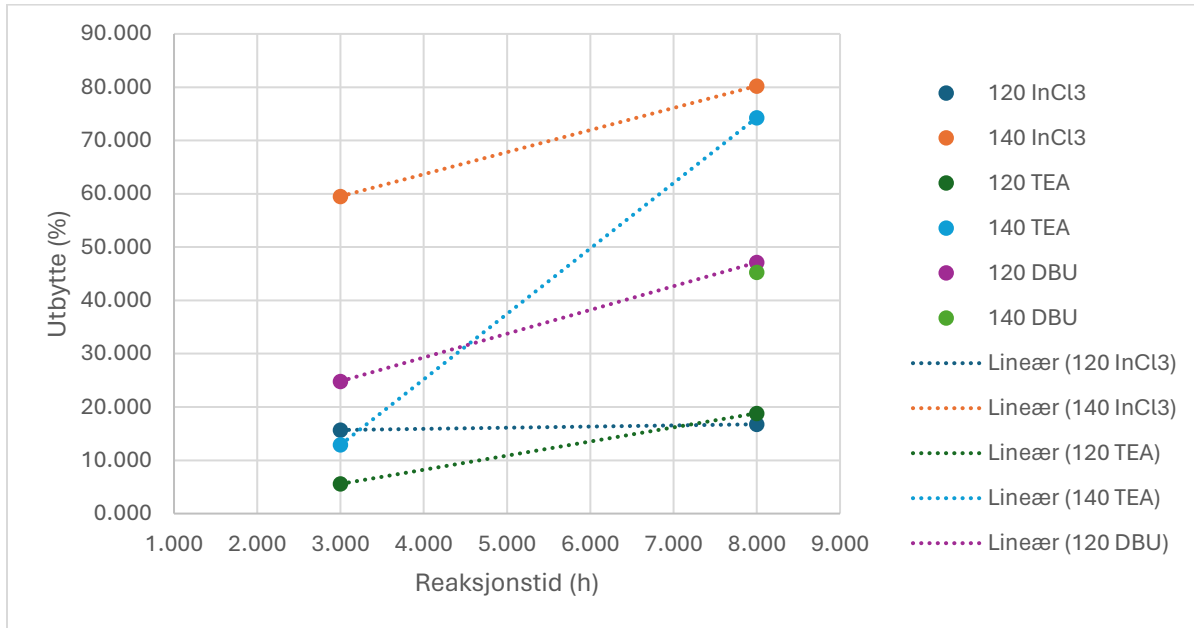
Figur 10: Sammenligning av utbytte for reaksjoner med samme katalysator/scavenger og reaksjonstid, men ulik temperatur, med data fra tabell 6.

Forskjellen i utbytte mellom de to reaksjonene med samme katalysator/scavenger og reaksjonstid viser hvor mye endring i temperatur har å si for de ulike variabelkombinasjonene. Dette er gitt i tabell 7.

Tabell 7: Forskjell i utbytte ved endring av temperatur for de ulike variabelkombinasjonene, med data fra tabell 5.

Kombinasjon	Utbytte 120 °C (%)	Utbytte 140 °C (%)	Forskjell utbytte (%)
3 h InCl <sub>3</sub>	16	60	44
8 h InCl <sub>3</sub>	17	80	63
3 h TEA	6	13	7
8 h TEA	19	74	55
3 h DBU	25	-	-
8 h DBU	47	45	-2

Figur 11 viser en sammenligning av utbytte mellom reaksjoner med samme katalysator/scavenger og temperatur, men ulik reaksjonstid (data fra tabell 6). Den viser dermed hvor mye reaksjonstiden har å si for utbyttet av de ulike reaksjonene.



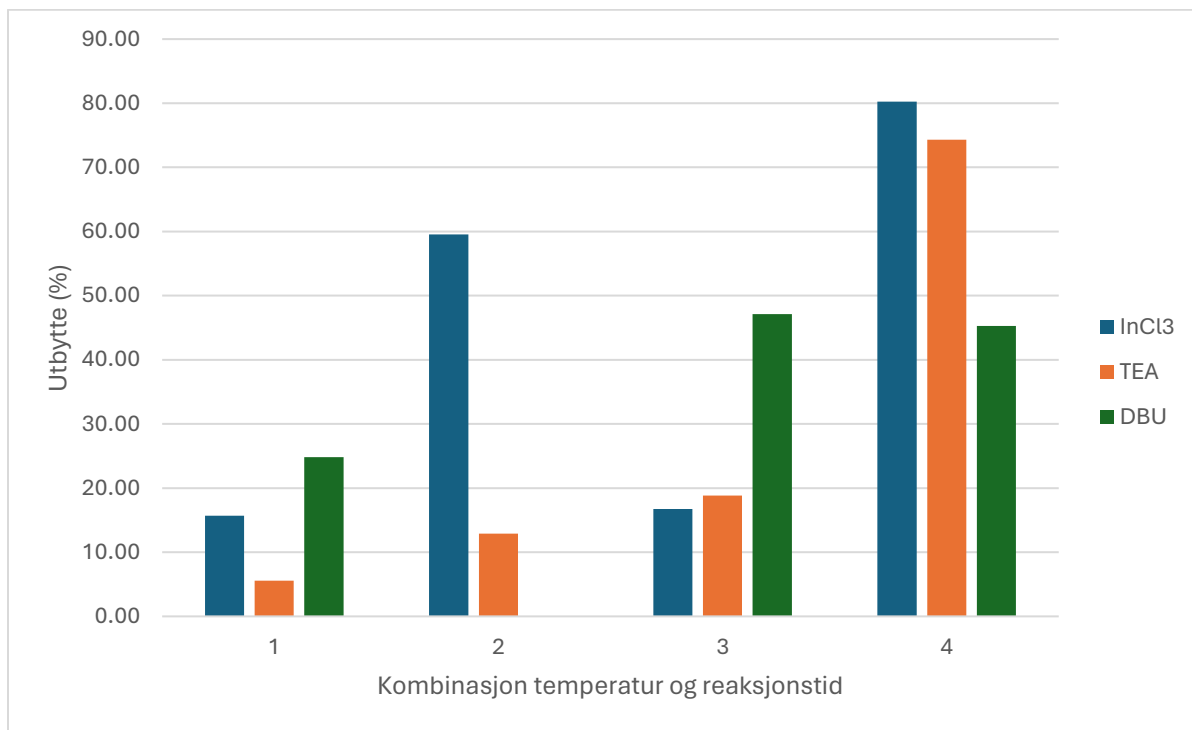
Figur 11: Sammenligning av utbytte for reaksjoner med samme katalysator/scavenger og temperatur, men ulik reaksjonstid, med data fra tabell 6.

Forskjellen i utbytte mellom de to reaksjonene med samme katalysator/scavenger og temperatur viser hvor mye endring i reaksjonstid har å si for de ulike variabelkombinasjonene. Dette er gitt i tabell 8.

Tabell 8: Forskjell i utbytte ved endring av reaksjonstid for de ulike variabelkombinasjonene, med data fra tabell 5.

Kombinasjon	Utbytte 3 h (%)	Utbytte 8 h (%)	Forskjell utbytte (%)
120 °C InCl <sub>3</sub>	16	17	1
140 °C InCl <sub>3</sub>	60	80	20
120 °C TEA	6	19	13
140 °C TEA	13	74	61
120 °C DBU	25	47	22
140 °C DBU	-	45	-

Figur 12 viser en sammenligning av utbytte for de ulike katalysatorene/scavengerene, der temperatur og reaksjonstid i hver gruppe er lik (data fra tabell 6). Gruppe 1 er 120 °C og 3 h, gruppe 2 er 140 °C og 3 h, gruppe 3 er 120 °C og 8 h, og gruppe 4 er 140 °C og 8 h. Figuren viser dermed hvor effektive de ulike katalysatorene/scavengerene er ved de ulike variablene.



Figur 12: Sammenligning av de ulike katalysatorene/scavengerene ved lik temperatur og reaksjonstid, med data fra tabell 6. Gruppe 1 er 120 °C og 3 h, gruppe 2 er 140 °C og 3 h, gruppe 3 er 120 °C og 8 h, og gruppe 4 er 140 °C og 8 h.

Figur 10, 11 og 12 viser at de tre katalysatorene/scavengerene oppfører seg ganske forskjellig, med hensyn på hva som har størst innvirkning på utbyttet. På bakgrunn av data i figur 10 og 12, samt tabell 7, ser det ut til at indium(III)klorid blir mest påvirket av temperaturen. Til forskjell ser det ut til at DBU blir mest påvirket av reaksjonstiden, på bakgrunn av data i figur 11 og 12, samt tabell 8. Men det er litt vanskelig å si, som følge av at utbyttet for reaksjon 9 mangler, som tidligere nevnt. TEA ser ut til å bli påvirket av en kombinasjon av temperatur og reaksjonstid, ved at den er avhengig av å ha en temperatur på over 120 °C og reaksjonstid på mer enn 3 h for å få en merkbar økning i utbytte, men denne økingen ser ut til å være markant når den først kommer. Men dette kan også komme av de tidligere nevnte problemene med reaksjon 8, der utbyttet sannsynligvis ble mye lavere enn det kunne ha vært. Det må også nevnes at utbyttet for alle reaksjonene kommer med en viss usikkerhet, siden noe av produktet ble blandet med (3), og

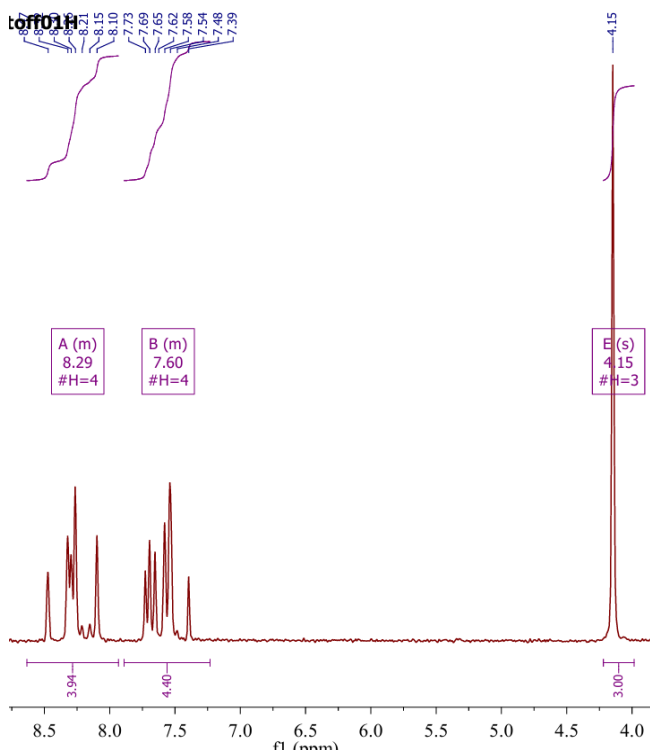
dermed ikke ble med videre til avdamping av løsemiddel i rotavapor. Det er også tegn til at det var noe urenheter til stede i rundkolben etter avdamping. Dette ble undersøkt med NMR.

## 4.6 Analyse av NMR-spekter

Det ble tatt  $^1\text{H}$ -NMR av produktet av alle reaksjonene, og  $^{13}\text{C}$ -NMR av nesten alle reaksjonene, der unntakene kom som følge av utfelling i prøven, som gjorde til at  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrene for disse prøvene ble umulige å tolke noe ut ifra. Men de relevante toppene og eventuelle urenheter vises godt i  $^1\text{H}$ -NMR-spekterene også, så det er ikke et stort problem. Spektrene fra disse analysene er gitt i vedlegg 2.4-2.23, og basert på disse spektrene, sammen med TLC-undersøkelsene, ser det ut til at produktet var til stede i alle reaksjonene.

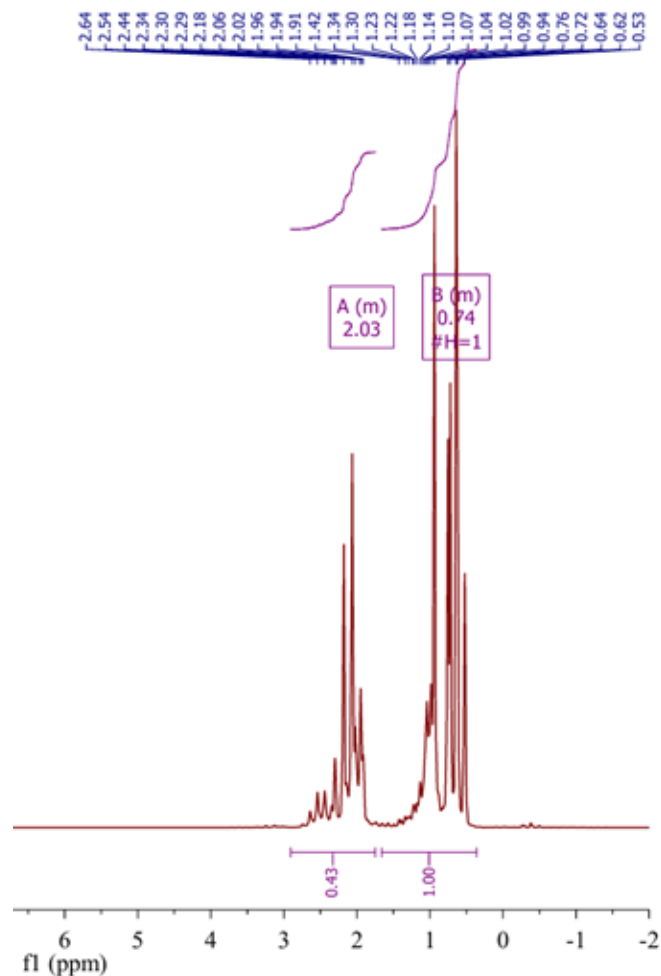
Det ble også kjørt  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR av utgangsstoffene, og disse spektrene er gitt i vedlegg 2.1-2.3, og utsnitt av de relevante toppene er vist i figur 13-15. Planen var også å kjøre NMR på ren kvinakrin også, men som tidligere nevnt var det leveranseproblemer, som også forhindret dette.  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av kvinakrin, hentet fra (28), er gitt i vedlegg 3.1 og 3.2.

Figur 13 viser toppene til akridinutgangsstoffet (**2**) i  $^1\text{H}$ -NMR. Spekteret viser at de fleste av toppene ligger i aromatisk område, som stemmer godt, siden mesteparten av akridinmolekylet består av aromatisk forbindelser. I tillegg er den en tydelig topp rundt 4,1 ppm. Dette passer godt med metylgruppen som er koblet til resten av molekylet.



Figur 13: Toppene til akridinutgangsstoffet i  $^1\text{H}$ -NMR. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.1.

Figur 14 viser toppene til aminutgangsstoffet i  $^1\text{H-NMR}$ . Utgangsstoff **(3)** har en god del topper rundt 0,5-1,0 ppm. Dette samsvarer godt med at **(3)** har mange metylgrupper og H-atom på sekundære C-atom uten nærvær av elektronegative atom. **(3)** har også noen topper rundt 2,0-2,5 ppm, og disse kommer nok fra de H-atomene som ligger i nærheten av N-atomene.

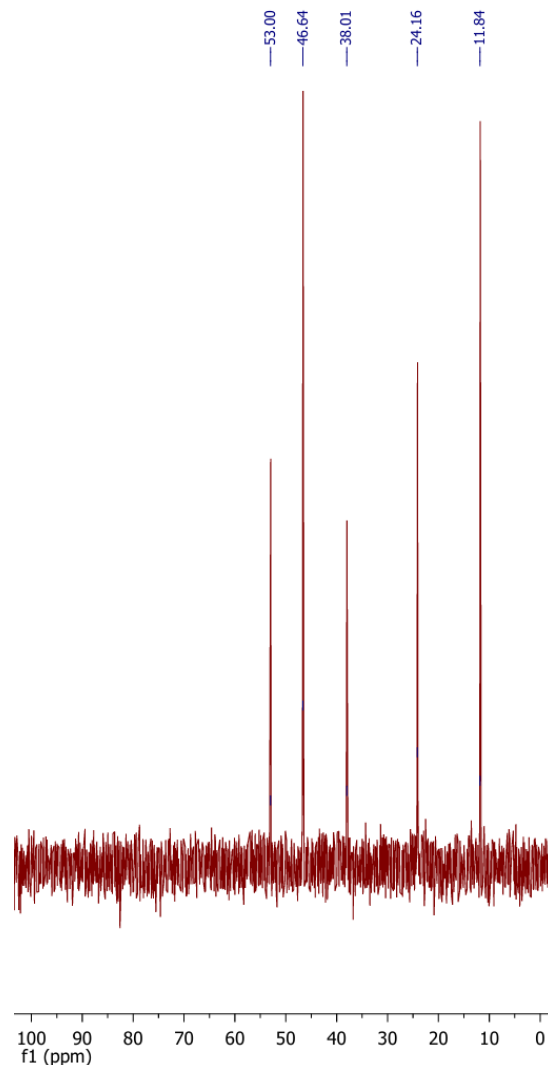


Figur 14: Toppene til aminutgangsstoffet i  $^1\text{H-NMR}$ . Utsnitt tatt fra vedlegg 2.2.



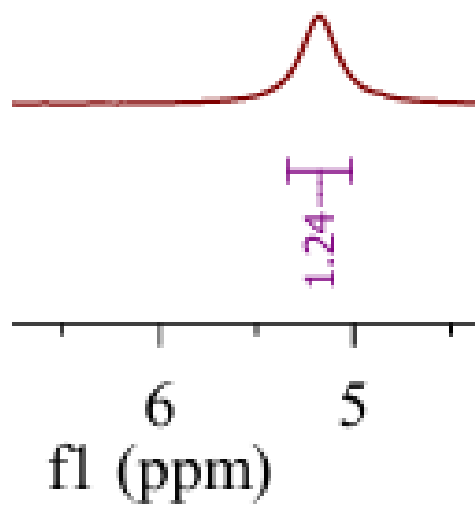
Figur 15 viser toppene til utgangsstoffet (**3**) i  $^{13}\text{C}$ -NMR. De ligger i det forventede området for C-atom som har enten bare H-atom bundet til seg eller et N-atom bundet til seg.

Det ble ikke tatt  $^{13}\text{C}$ -NMR av utgangsstoffet (**2**) på grunn av dårlig løselighet i de tilgjengelige løsemidlene, men forventede topper ligger for det meste i området 110-140 ppm, eller opp til 145-155 ppm for aromatiske ringer med et N-atom. Dette er den aromatiske delen i tillegg er det forventet en topp i området rundt 50-60 ppm, som er metylgruppen, men denne vil nok overlape med toppene fra amiddelen. De forventede verdiene nevnt for dette og de to foregående spektrene er tatt fra «Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy», av Friebolin H. (29).



Figur 15: Toppene til aminutgangsstoffet i  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.3.

Det ble observert noen urenheter i noen av reaksjonsproduktene, og et par eksempel på dette er gitt i figur 16 og 17. Dette kan være rester av vann, eller av løsemidlene som ble brukt.

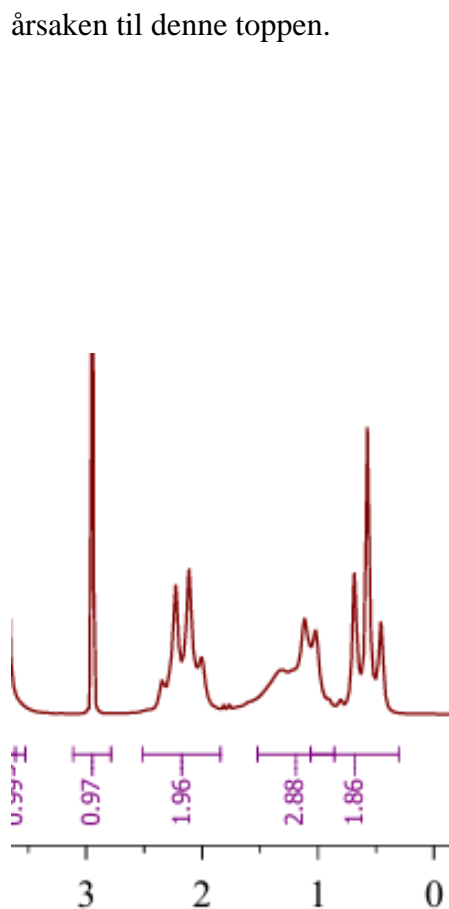


Figur 16: Topp på 5,17 ppm i  $^1\text{H}$ -NMR-spekteret for reaksjon 7. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.14.

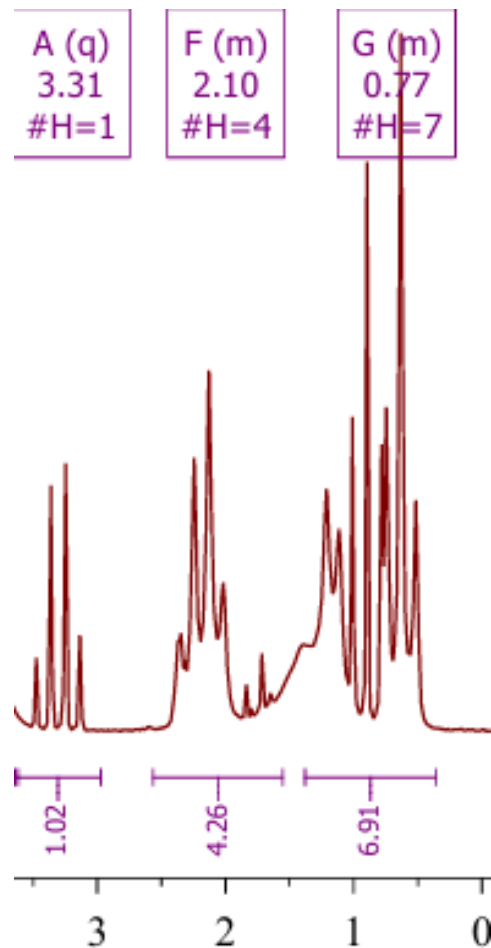


Figur 17: Topper på 6,02, 5,87 og 5,43 ppm i  $^1\text{H}$ -NMR-spekteret for reaksjon 1. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.4.

Eksempler på urenheter som følge av løsemidlet som ble brukt i kolonnekromatografien er spesielt tydelige i reaksjon 11 og 12. Disse ble utført med en blanding av etanol og etylacetat, som følge av at det var tomt for andre løsemidler, og som tidligere nevnt ble det satt stopp for innkjøp av mer løsemiddel. I  $^1\text{H-NMR}$ -spektrene for disse reaksjonene ser man tydelig en multipliett litt over 3 ppm, og mange flere topper rundt 0,5-1,5 ppm enn i de andre spektrene, se figur 18. Det er derfor rimelig å anta at dette er rester av etanol eller etylacetat. Til sammenligning har figur 19, som er området fra 3,5-0 ppm for  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret til reaksjon 7, i stedet for en multipliett i området 3,5-3,0 ppm, en tydelig topp rundt 3,0 ppm. Denne toppen kommer nok også som følge av urenheter. Kolonnekromatografien for reaksjon 7 ble utført med en blanding av metanol og DCM, så det er rimelig å anta at det er en av disse stoffene som er årsaken til denne toppen.



Figur 18: Området fra 3,5-0 ppm for  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret til reaksjon 7. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.14.

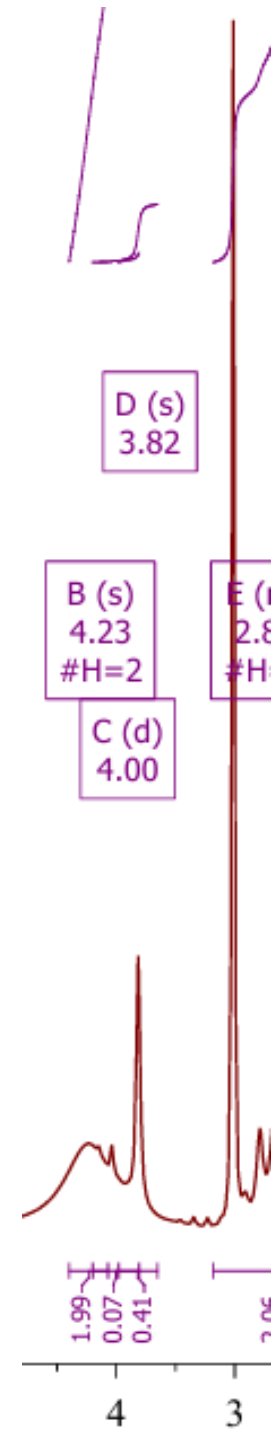


Figur 19: Området fra 3,5-0 ppm i  $^1\text{H-NMR}$ -spekteret for reaksjon 11. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.20.

Reaksjonen med det høyeste utbyttet, reaksjon 10, ser også ut til å ha noen urenheter i seg, men det er vanskelig å si hvor mye urenheter som er til stede. Figur 20 viser de toppene som tyder mest på urenheter, og som også går igjen i noen av de andre spektrene, i den breie toppen på litt over 4 ppm, og den skarpe toppen på rundt 3 ppm.

Det skal merkes at løsemiddelrestene mulig virker større enn de faktisk er på grunn av den lave løseligheten som forbindelse (**1**) hadde i de tilgjengelige deutererte løsemidlene.

De fleste av toppene i de ulike  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrene ser ut til å samsvare godt med spektrene i vedlegg 3.1 og 3.2.



Figur 20:  $^1\text{H}$ -NMR-spekteret av reaksjon 10 ser ut til å ha noen urenheter rundt 4 ppm og 3 ppm. Utsnitt tatt fra vedlegg 2.18.

## 5. Konklusjon

Problemstillingen for oppgaven er som tidligere nevnt at nåværende synteser av kvinakrin er lite økonomiske å utføre, som følge av den lange synteseveien, i tillegg til at flere av stegene har dårlig utbytte, tar lang tid å utføre eller må utføres under ekstreme forhold. Ved å forbedre disse trinnene kan man få en grønnere og mer økonomisk syntese av kvinakrin, som kan øke interessen for forskning på kvinakrins mulige effektivitet mot ulike sykdommer, deriblant leukemi. Denne oppgaven har prøvd å løse dette problemet ved å se på løsemidler og katalysatorer/scavengere i forhold til temperatur og reaksjonstid.

Når det gjelder løsemidler, ser det ut til at 1,4-dioksan fungerer bra i brukte mengdene. Dette er bra i et økonomisk perspektiv, sett i forhold til tidligere løsemidler som har blitt brukt. 1,4-dioksan har en pris på 44,00 €/L, imens for eksempel toluen og pyridin har priser på henholdsvis 55,40 og 160,20 €/L. 1,4-dioksan har derimot også problemet med brannfarlighet, giftighet og mulige kreftfremkallende egenskaper.

Det ble ikke tid til å se på reaksjonen i sammenheng med flowkjemi, og det ble heller ikke tid til å teste elektrosyntese. Målene for oppgaven er dermed bare delvis oppfylt, men resultatene av oppgaven danner et godt grunnlag for utvikling av en flowsyntese.

Alle tre katalysatorene/scavengerene ser ut til å kunne være lovende på sin egen måte.

Indium(III)klorid ser ut til å gi godt utbytte ved høy temperatur, TEA ser ut til å gi høyt utbytte ved høy temperatur og litt lang reaksjonstid, og DBU ser ut til å gi godt utbytte selv ved lav temperatur, dersom reaksjonstiden er lang nok. Av disse tre virker TEA til å gi minst sideprodukter og derfor det lettest separerte produktet. DBU virker å gi mest sideprodukter, hvor flere av disse også er vanskelige å separere via kolonnekromatografi. Delkonklusjonen for TEA har noe usikkerhet knyttet til seg, som følge av tapet av utbytte i reaksjon 8.

Konklusjonen er at denne oppgaven har belyst flere lovende veier videre når det gjelder å forbedre utførelsen av det siste syntesttrinnet med tanke på utbytte og grønnet. Men det trengs flere undersøkelser av de ulike veiene for å kunne si noe om hvilke av dem som er best å følge, og dette er et arbeid som vil kreve mye tid og ressurser. Så dette er en god start, men mye arbeid gjenstår fortsatt.

Som nevnt er det mange muligheter for videre arbeid. Man kan teste indium(III)klorid ved flere temperaturer, for å se mer på hvordan utbyttet endrer seg med temperaturen. Eventuelt også teste ved ulik reaksjonstid for å se om denne kan reduseres ved høy nok temperatur. Man kan også teste DBU ved ulike reaksjonstider, for å se mer på hvordan utbyttet endrer seg med reaksjonstiden. Eventuelt teste ved flere temperaturer, for å se om lavere eller høyere temperatur har innvirkning på utbyttet. Det er også mulig å teste TEA ved temperaturer og reaksjonstider mellom det som ble satt som høy og lav i disse forsøkene, for å se om endringen i utbytte skjer gradvis, eller ved en viss temperatur og reaksjonstid. Det kan også være hensiktsmessig å kjøre de to reaksjonene med TEA og enten 140 °C med 8 h og 3 h reaksjonstid, eller 3 h reaksjonstid med 120 °C og 140 °C, som følge av de tidligere nevnte problemene med reaksjon 8. Det vil også være nyttig å utvikle en flowsyntese for reaksjonen. En annen retning er å teste andre løsemidler som f.eks. fettalkoholer, katalysatorer som f.eks. andre vannstabile lewissyrrer, og scavengere som for eksempel ioniske væsker. Det er også mulig å teste kjøring av reaksjon med organisk elektrolyse med standardiserte elektrosyn-apparater. En siste mulighet er å utvikle en måte å separere kvinakrinet fra reaksjonsblandingen uten å bruke kolonnekromatografi.

## 6. Litteraturliste

1. Tse EG, Korsik M, Todd MH. The past, present and future of anti-malarial medicines. *Malar J*. 22. mars 2019;18(1):93.
2. Kumar A, Srivastava K, Kumar SR, Puri SK, Chauhan PMS. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 1. desember 2010;20(23):7059–63.
3. Solomon VR, Almnayan D, Lee H. Design, synthesis and characterization of novel quinacrine analogs that preferentially kill cancer over non-cancer cells through the down-regulation of Bcl-2 and up-regulation of Bax and Bad. *Eur J Med Chem*. 8. september 2017;137:156–66.
4. Huang CH, Lee YC, Chen YJ, Wang LJ, Shi YJ, Chang LS. Quinacrine induces the apoptosis of human leukemia U937 cells through FOXP3/miR-183/ $\beta$ -TrCP/SP1 axis-mediated BAX upregulation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1. november 2017;334:35–46.
5. Eriksson A, Chantzi E, Fryknäs M, Gullbo J, Nygren P, Gustafsson M, mfl. Towards repositioning of quinacrine for treatment of acute myeloid leukemia - Promising synergies and in vivo effects. *Leuk Res*. desember 2017;63:41–6.
6. Solomon VR, Pundir S, Le HT, Lee H. Design and synthesis of novel quinacrine-[1,3]-thiazinan-4-one hybrids for their anti-breast cancer activity. *Eur J Med Chem*. 1. januar 2018;143:1028–38.
7. Bonse S, Santelli-Rouvier C, Barbe J, Krauth-Siegel RL. Inhibition of Trypanosoma cruzi trypanothione reductase by acridines: kinetic studies and structure-activity relationships. *J Med Chem*. 30. desember 1999;42(26):5448–54.
8. Barret A, Tagliavini F, Forloni G, Bate C, Salmona M, Colombo L, mfl. Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases. *J Virol*. august 2003;77(15):8462–9.
9. Zawada Z, Šafařík M, Dvořáková E, Janoušková O, Březinová A, Stibor I, mfl. Quinacrine reactivity with prion proteins and prion-derived peptides. *Amino Acids*. mai 2013;44(5):1279–92.
10. Schmidt A, Liu M. Recent Advances in the Chemistry of Acridines. I: Advances in Heterocyclic Chemistry [Internett]. Elsevier; 2015 [sitert 21. mai 2024]. s. 287–353. Tilgjengelig på: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065272515000124>
11. Greene LW. The production of atebtrin in Germany. *Am J Pharm Sci Support Public Health*. februar 1948;120(2):39–45.
12. Anglevik J, Morlandstø SN, Steinkjellå I. Vurdering av grønnheten til syntesene av malariamedisinene klorokin, hydroksyklorokin og kvinakrin. 2020; Tilgjengelig på: <https://hdl.handle.net/11250/2658353>

13. Gandrubbakken AD. Development and optimisation of processes for active pharmaceutical ingredients: A modern approach to the synthesis of the potent anti-leukaemia drug - Quinacrine. 2022;
14. Vardanyan RS, Hrubby VJ. Synthesis of essential drugs. 1st ed. Amsterdam Boston: Elsevier; 2006.
15. Jiménez-González CC, Constable D. Green chemistry and engineering: a practical design approach. Hoboken, N.J: Wiley; 2011. 680 s.
16. Lancaster M. Green chemistry: an introductory text. 3rd edition. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2016. 374 s.
17. Carlson R, Lundstedt T, Albano C, Hordvik A, Wold S, Elguero J. Screening of Suitable Solvents in Organic Synthesis. Strategies for Solvent Selection. Acta Chem Scand. 1985;39b:79–91.
18. Jarle Sidney Diesen, Alexander H. Sandtorv. Organisk kjemi [Internett]. Universitetsforl; 2019 [sitert 20. mai 2024]. Tilgjengelig på: <https://bibsystxc.alma.exlibrisgroup.com/leganto/readinglist/citation/3174863450002221?auth=SAML>
19. Carey FA, Sundberg RJ. Advanced organic chemistry. 5th ed. New York: Springer; 2007.
20. Prajapati D, Gohain M. An efficient synthesis of novel pyrano[2,3-d]- and furopyrano[2,3-d]pyrimidines via indium-catalyzed multi-component domino reaction. Beilstein J Org Chem. 13. juni 2006;2(1):11.
21. Vagt DU. Chemical Processing. 2006 [sitert 19. mai 2024]. Acid scavenger prevents sticky problem. Tilgjengelig på: <https://www.chemicalprocessing.com/utilities-energy/heat-transfer-fluids/article/11288075/case-study-petrochemical-complex-reduces-utility-costs-chemical-processing>
22. Harris DC, Lucy CA. Quantitative chemical analysis. Tenth edition. New York, NY: Macmillan International Higher Education; 2020.
23. Fleming I, Williams D. Spectroscopic methods in organic chemistry. Seventh edition. Cham, Switzerland: Springer; 2019. 432 s.
24. Harris RK, Becker ED, Cabral De Menezes SM, Goodfellow R, Granger P. NMR nomenclature: Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts (IUPAC recommendations 2001). Concepts Magn Reson. januar 2002;14(5):326–46.
25. PubChem. Toluene [Internett]. [sitert 19. mai 2024]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1140>
26. PubChem. Pyridine [Internett]. [sitert 19. mai 2024]. Tilgjengelig på: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1049>



27. Carl Roth - International | Homepage [Internett]. [sitert 19. mai 2024]. Tilgjengelig på:  
<https://www.carlroth.com/com/en/>
28. Chouhan NK, Ananthabhat SK, Vaidya S, Srihari P. A scalable process for the synthesis of key intermediates novoldiamine & hydroxynovoldiamine and their utility in chloroquine, hydroxychloroquine and mepacrine synthesis. *Synth Commun.* 3. april 2022;52(7):1004–11.
29. Friebolin H. *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*. 4th completely rev. and updated ed. Weinheim: WILEY-VCH; 2005. 406 s.

## 7. Vedlegg

### 7.1 Mengder og utbytte

Vedlegg 1 inneholder fullstendige tabeller av mengde utgangsstoff som ble brukt i de ulike reaksjonene, og utbyttet av disse.

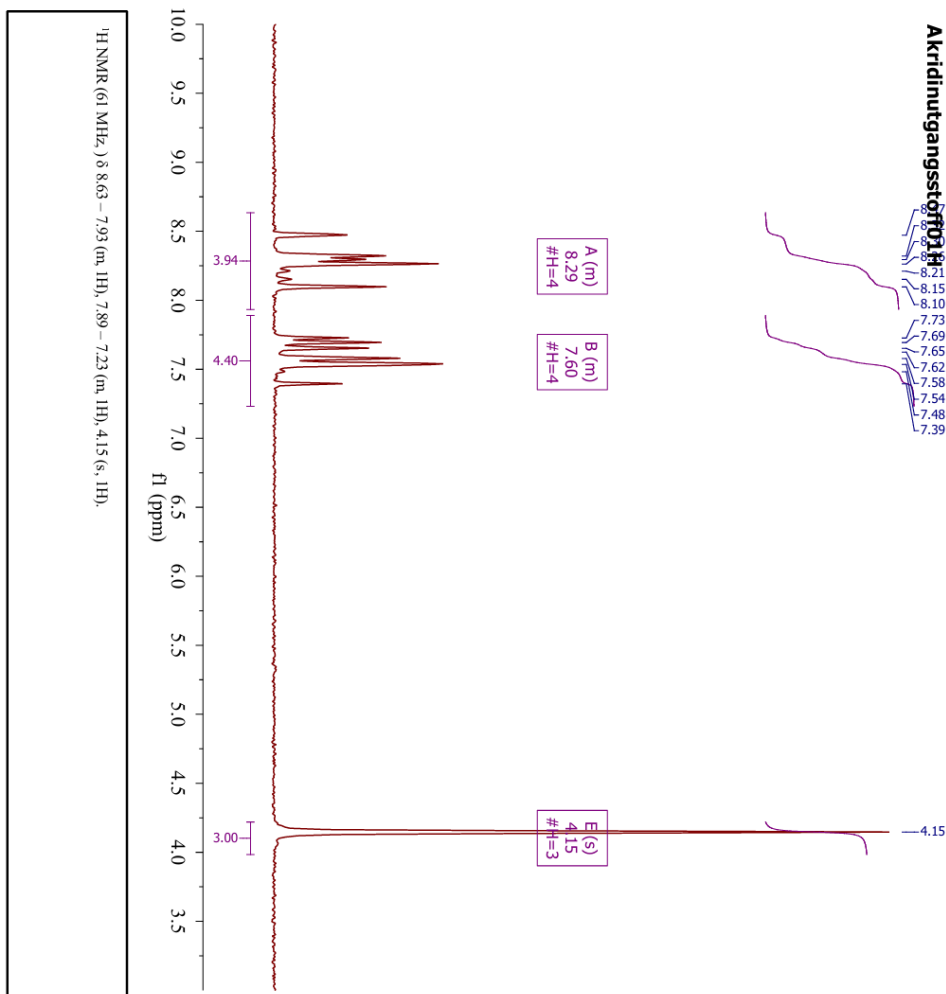
Reaksjon	Akridin (g)	Amin (g)	InCl <sub>3</sub> (g)	TEA (ml)	DBU (g)	Teoretisk utbytte	Utbytte (g)	Utbytte (%)
1	2,001	2,598	0,188	-	-	3,284	0,52	<b>16</b>
2	2,001	2,588	-	1,25	-	3,284	0,18	<b>6</b>
3	2,037	2,608	-	-	1,434	3,343	0,83	<b>25</b>
4	2	2,61	0,192	-	-	3,283	0,55	<b>17</b>
5	1,994	2,586	-	1,25	-	3,273	0,62	<b>19</b>
6	2,004	2,561	-	-	1,37	3,289	1,55	<b>47</b>
7	2,001	2,599	0,207	-	-	3,284	1,96	<b>60</b>
8	2,001	2,584	-	1,25	-	3,284	0,42	<b>13</b>
9	2,104	2,593	-	-	1,417	3,453	-	-
10	2,003	2,622	0,199	-	-	3,287	2,64	<b>80</b>
11	2,001	2,588	-	1,25	-	3,284	2,44	<b>74</b>
12	2	2,588	-	-	1,383	3,283	1,49	<b>45</b>

Vedlegg 1.1: Fullstendig tabell av mengde utgangsstoff og utbytte for hver reaksjon.

## 7.2 NMR-spekter

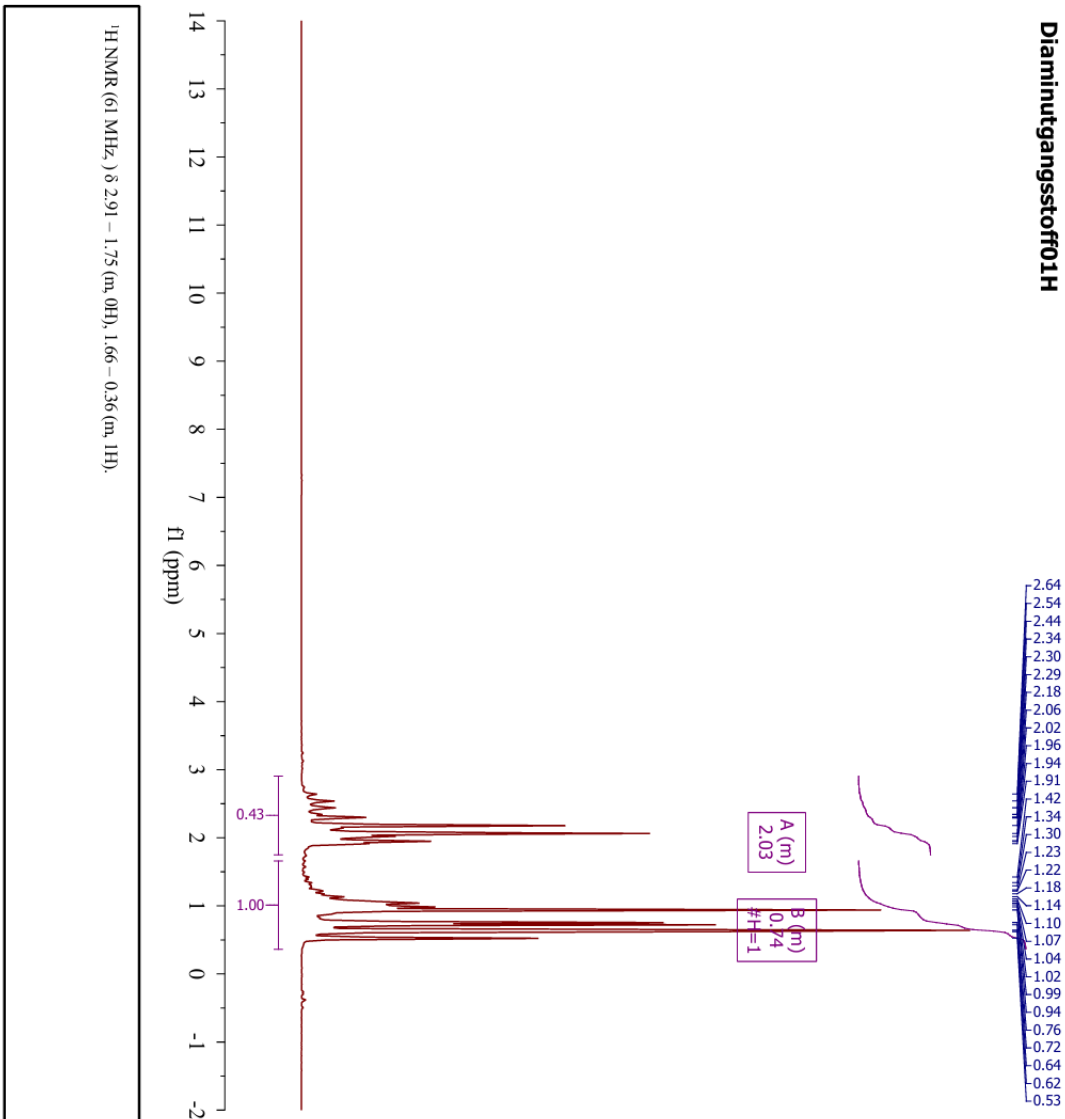
Vedlegg 2 inneholder NMR-spekterene som ble tatt av utgangsstoffene, og av produktene av de ulike reaksjonene.

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/ data/ 2024/ 01/ 26/ Spinsolve SPA1522/ 094202-
2 Title	Akridinutgangsstoff01H-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d Akridinutgangsstoff01H
3 Solvent	
4 Pulse Sequence	1D
5 Experiment	1D
6 Number of Scans	4
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-01-26T09:42:09
12 Modification Date	2024-01-26T09:45:48
13 Spectrometer	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2209.5
16 Nucleus	<sup>1</sup> H
17 Acquired Size	37768



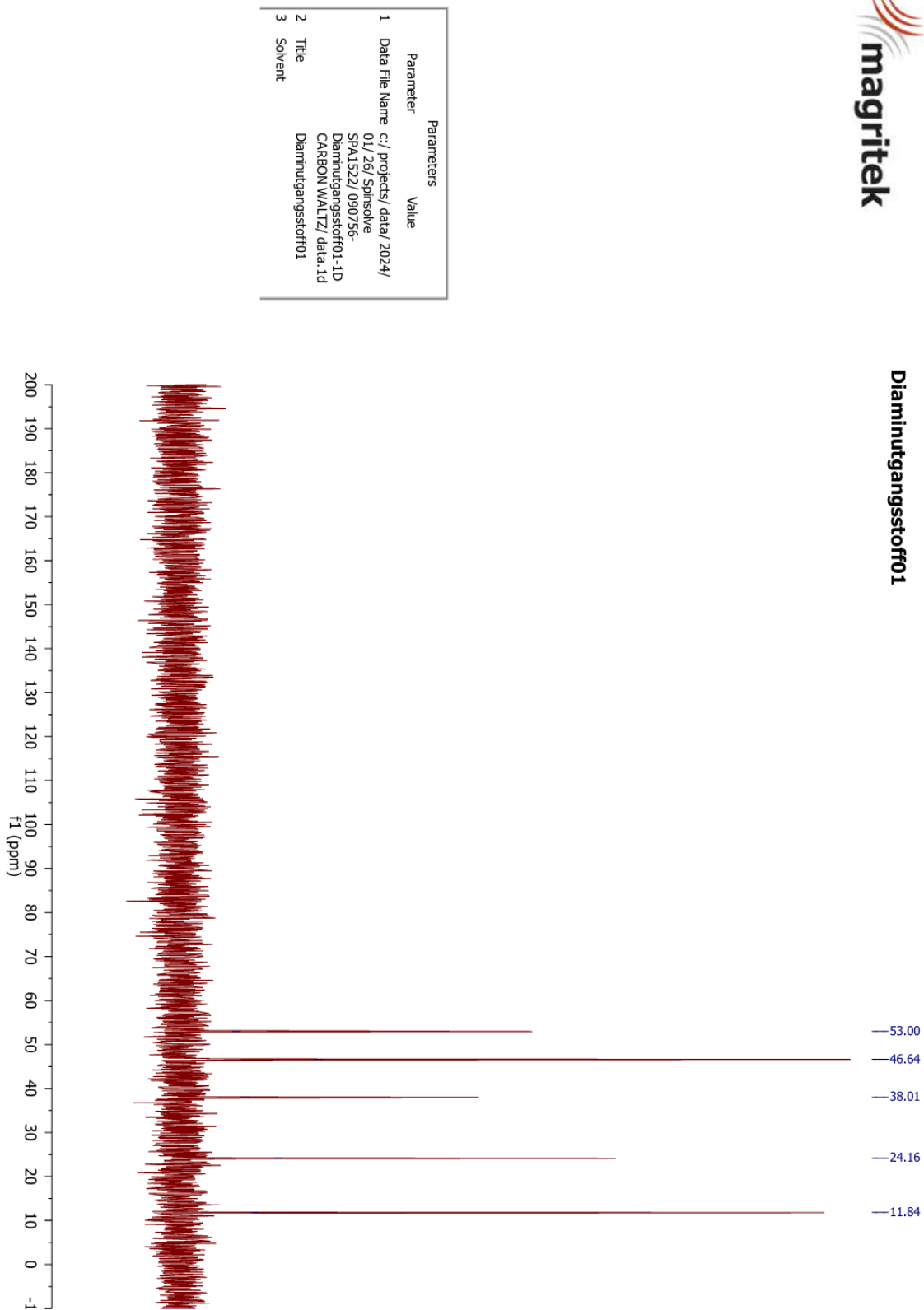
Vedlegg 2.1: <sup>1</sup>H-NMR- spekter for akridinutgangsstoffet.

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/ data/ 2024/ 01/ 26/ Spinsolve SPAL522/ 092035-
2 Title	Diamnutgangsstoff01H-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d Diamnutgangsstoff01H
3 Solvent	
4 Pulse Sequence	1D
5 Experiment	1D
6 Number of Scans	4
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-01-26T09:20:42
12 Modification Date	2024-01-26T09:21:28
13 Spectrometer	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2209.9
16 Nucleus	<sup>1</sup> H
17 Arrived Spz	32768



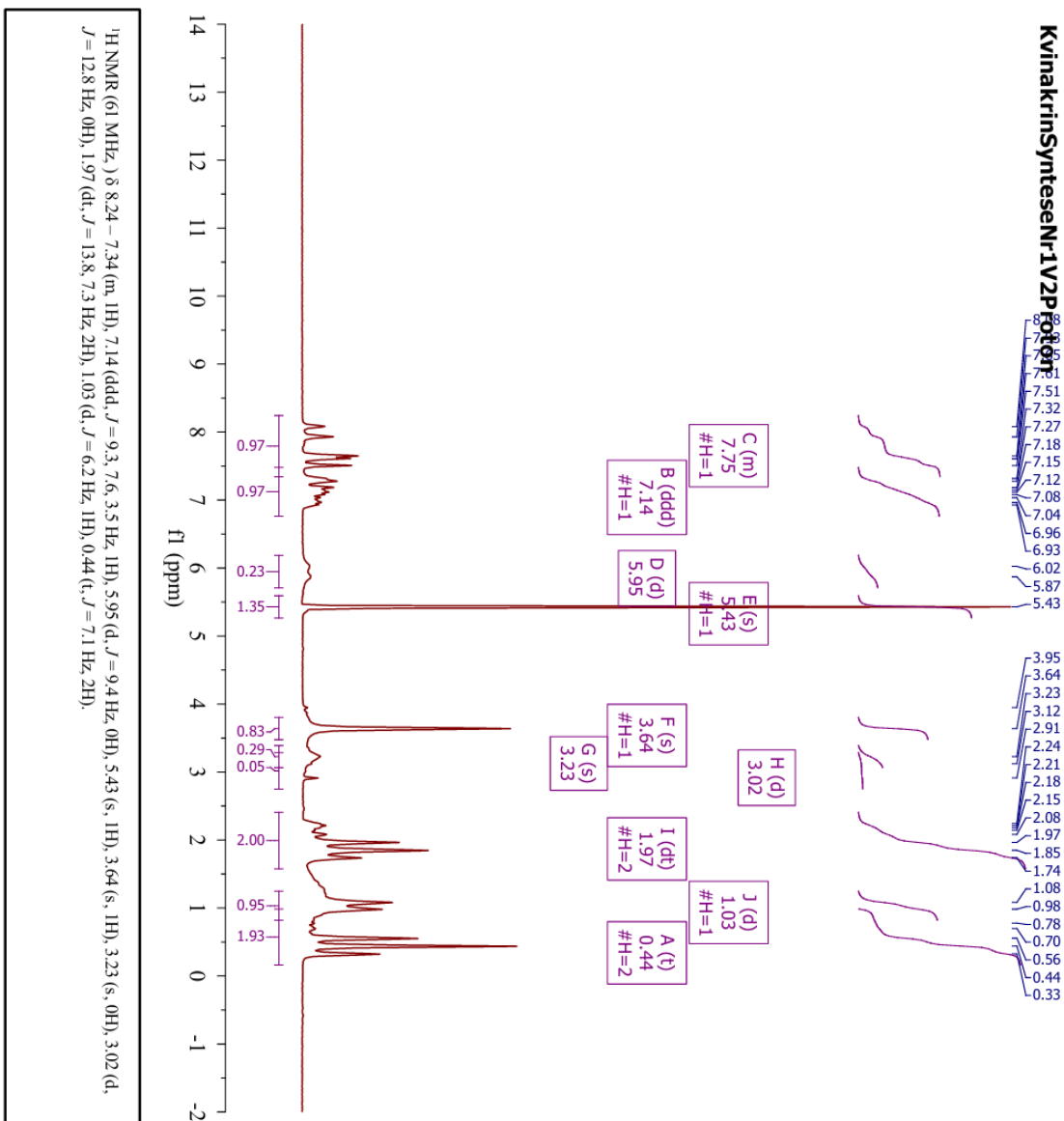


## Diaminutgangsstoff01

Vedlegg 2.3:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter for aminutgangsstoffet.

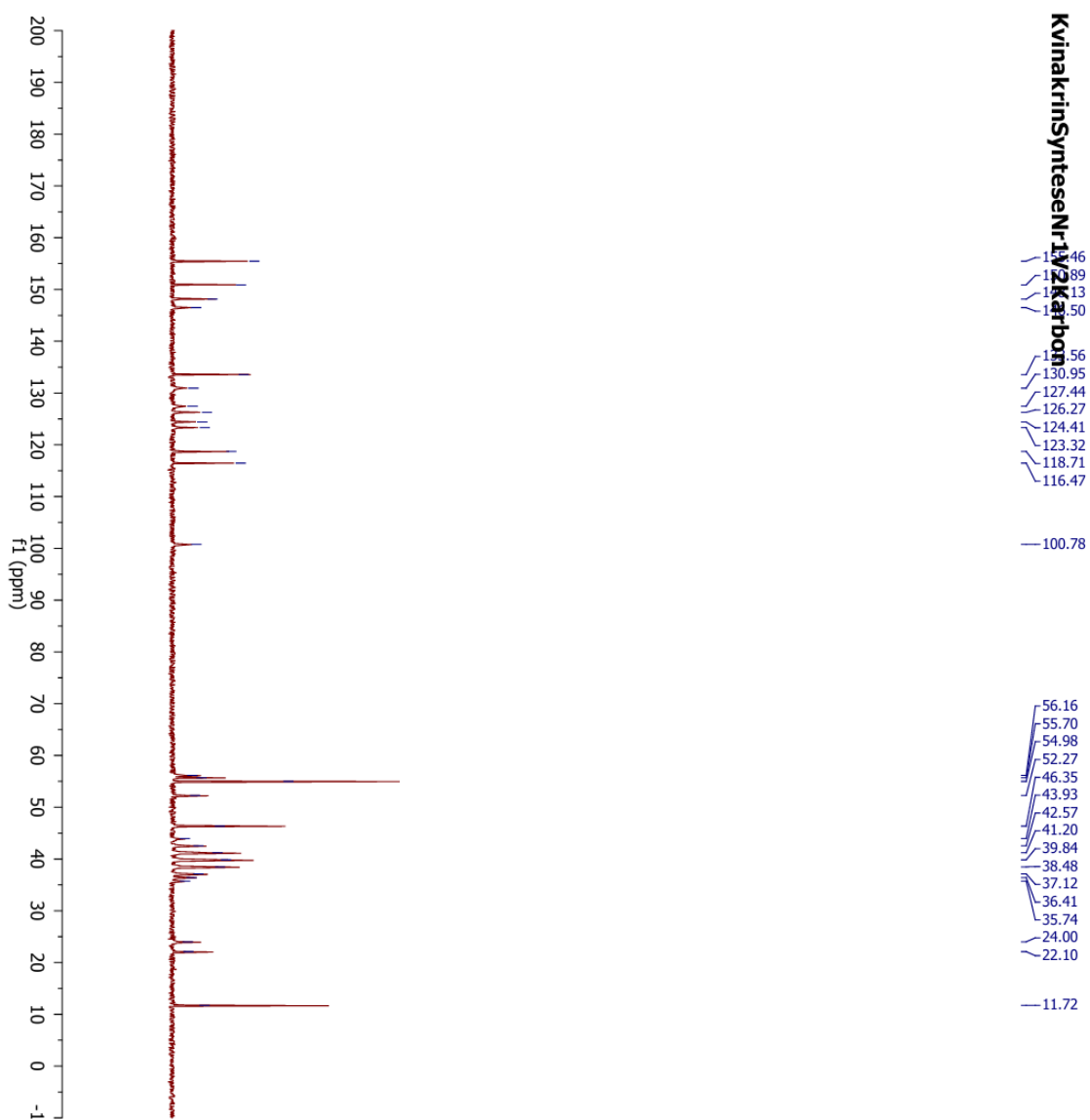


Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2024/ 04/ 05/ Spinsolve SPA1522/ 143942- Kvinakrinsyntesen#1V2Proton-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Title	Kvinakrinsyntesen#1V2Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence	1D
5 Experiment	1D
6 Number of Scans	4
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-04-05T14:39:50
12 Modification Date	2024-04-05T14:40:36
13 Spectrometer Frequency	61.32
14 Spectral Width	5000.0

Vedlegg 2.4: <sup>1</sup>H-NMR-spekter for produktet av reaksjon 1.



Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/ 2024/ 04/ 05/ SPINSOLE SPA1522/ 144332- KvinakrinsyntesenNr1 VZKarbon-ID CARBON WALTZ/ data.1d

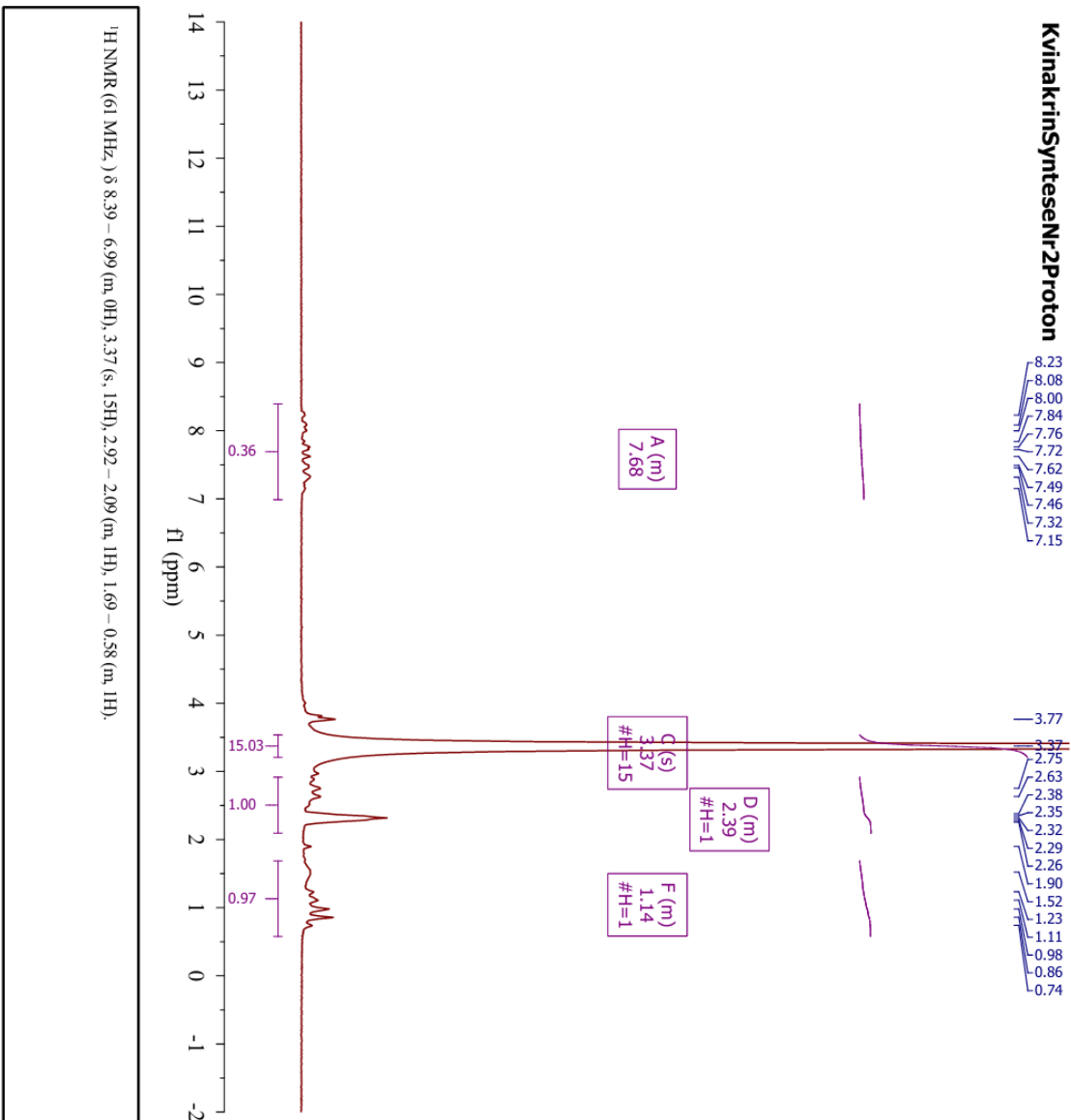


Vedlegg 2.5:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter for produktet av reaksjon 1.



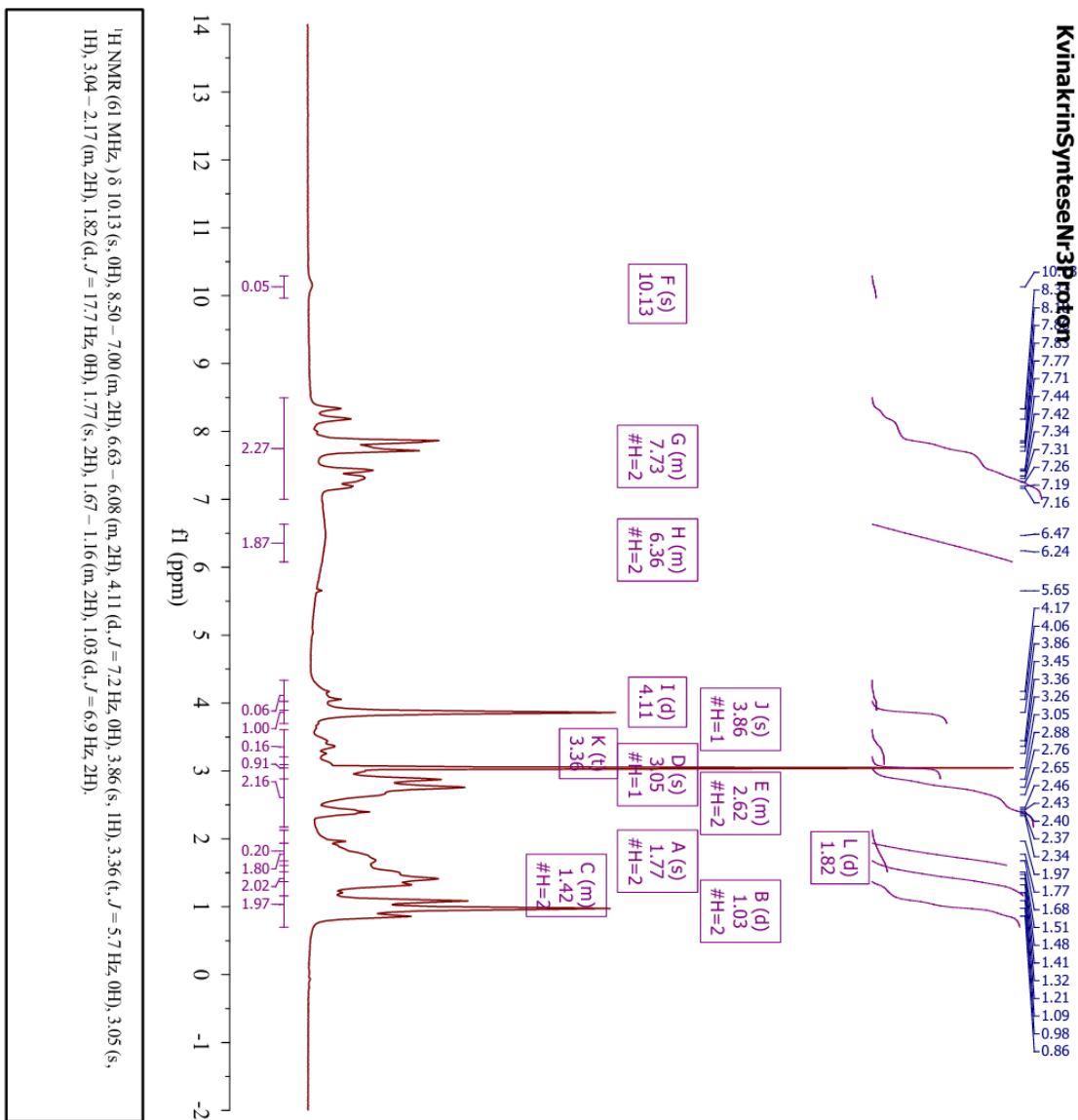
KJE350

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/06/Spmsolve SPA1522/104111-KvinakrinsynteseN2Proton-1D
2 Title	KvinakrinsynteseN2Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence ID	
5 Experiment ID	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-06T10:41:18
12 Modification Date	2024-05-06T10:51:04
13 Spectrometer	61.32
14 Frequency	5000.0
15 Spectral Width	-2209.9
15 Lowest Frequency	

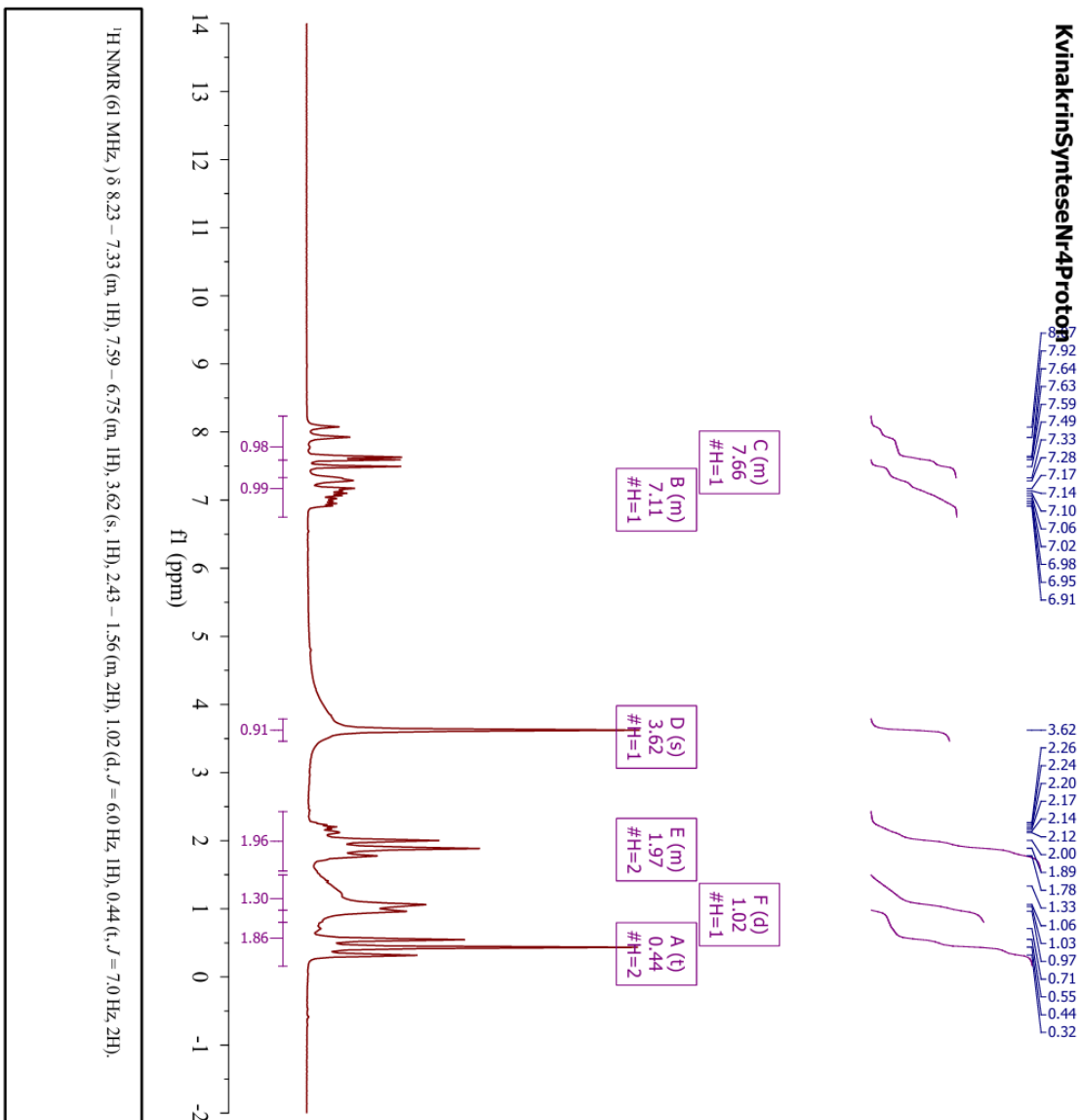
Vedlegg 2.6:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter for produktet av reaksjon 2.



Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/06/Spinolve SPA1522/105810-KvinaKrinsYtteseN3Proton-1D PROTON/Enhanced/ data_1d
2 Title	KvinaKrinsYtteseN3Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence	1D
5 Experiment	1D
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-06T10:58:17
12 Modification Date	2024-05-06T11:08:03
13 Spectrometer	61.32
14 Frequency	5000.0
15 Spectral Width	5000.0
Lowest Frequency	-2209.9



Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/06/Spinolve SPA1522/ 101443-KvinakrinsynteseN-4Proton-1D PROTON/Enhanced/ data.1d
2 Title	KvinakrinsynteseN-4Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence 1D	
5 Experiment 1D	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-06T10:14:51
12 Modification Date	2024-05-06T10:24:37
13 Spectrometer Frequency	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2209.9

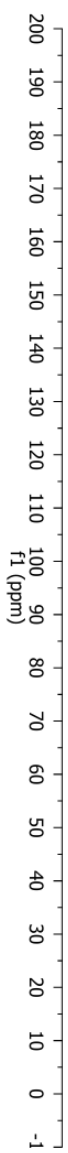
Vedlegg 2.8:  $^1\text{H}$ -NMR-spekter for produktet av reaksjon 4.



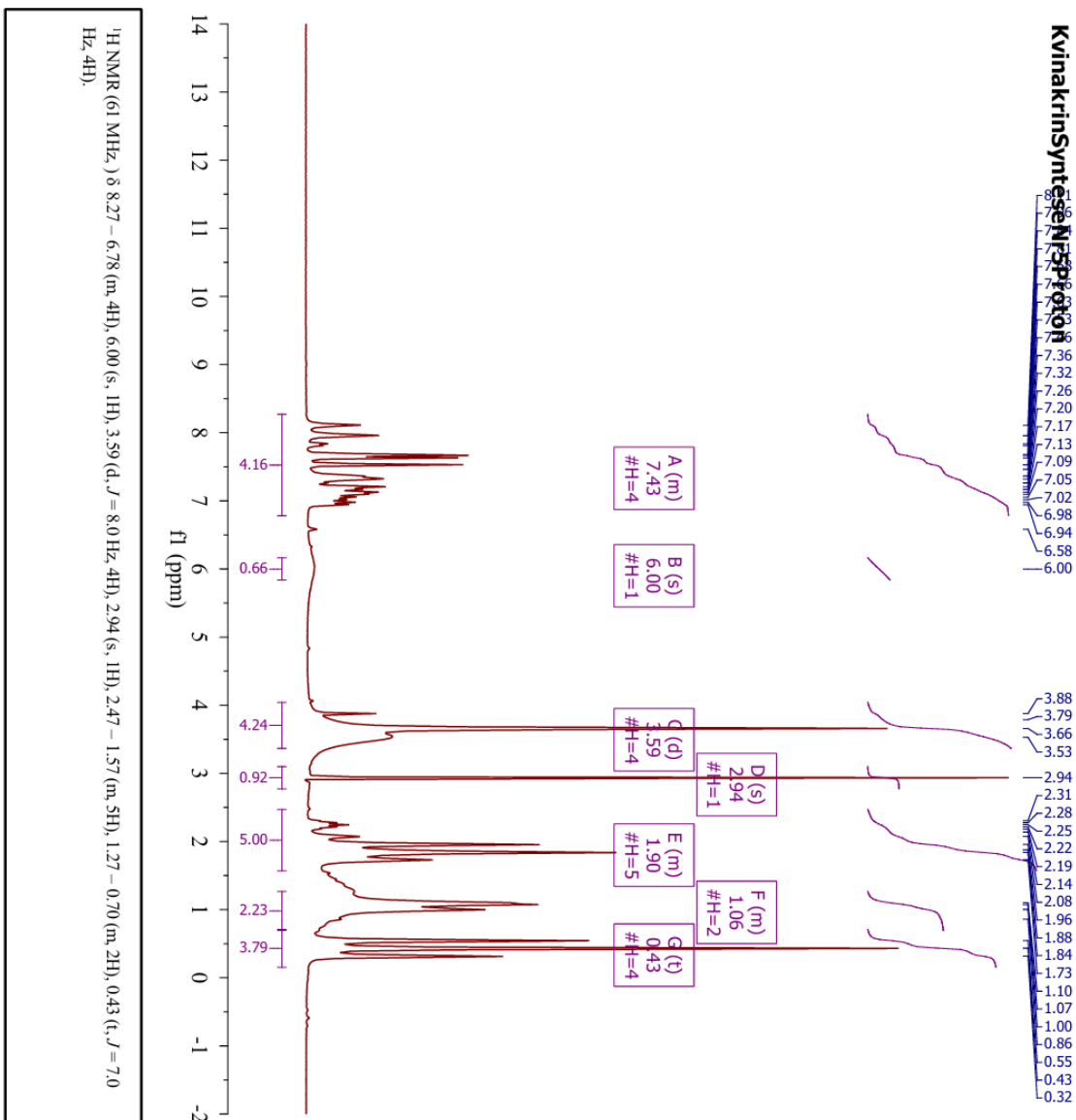
### Kvinakrinsyntesen Nr.4 karbon

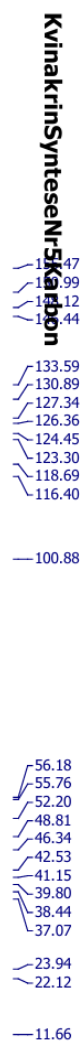


Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/ data/ 2024/ 05/ 06/ Spinsolve SPA1522/ 111402- Kvinakrinsyntesen Nr.4 Karbon-ID CARBON WALTZ/ data.1d
2 Title	Kvinakrinsyntesen Nr.4

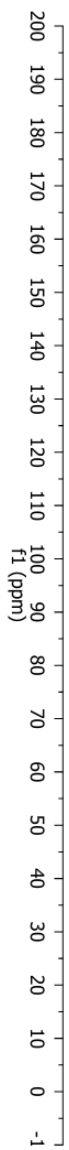


Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/15/Spinsolve/SPAL1522_092200-KvinakrinsynteseN5Proton-1D PROTON/Enhanced/data.1d
2 Title	KvinakrinsynteseN5Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence ID	1D
5 Experiment ID	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-15T09:22:07
12 Modification Date	2024-05-15T09:31:53
13 Spectrometer Frequency	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2210.2



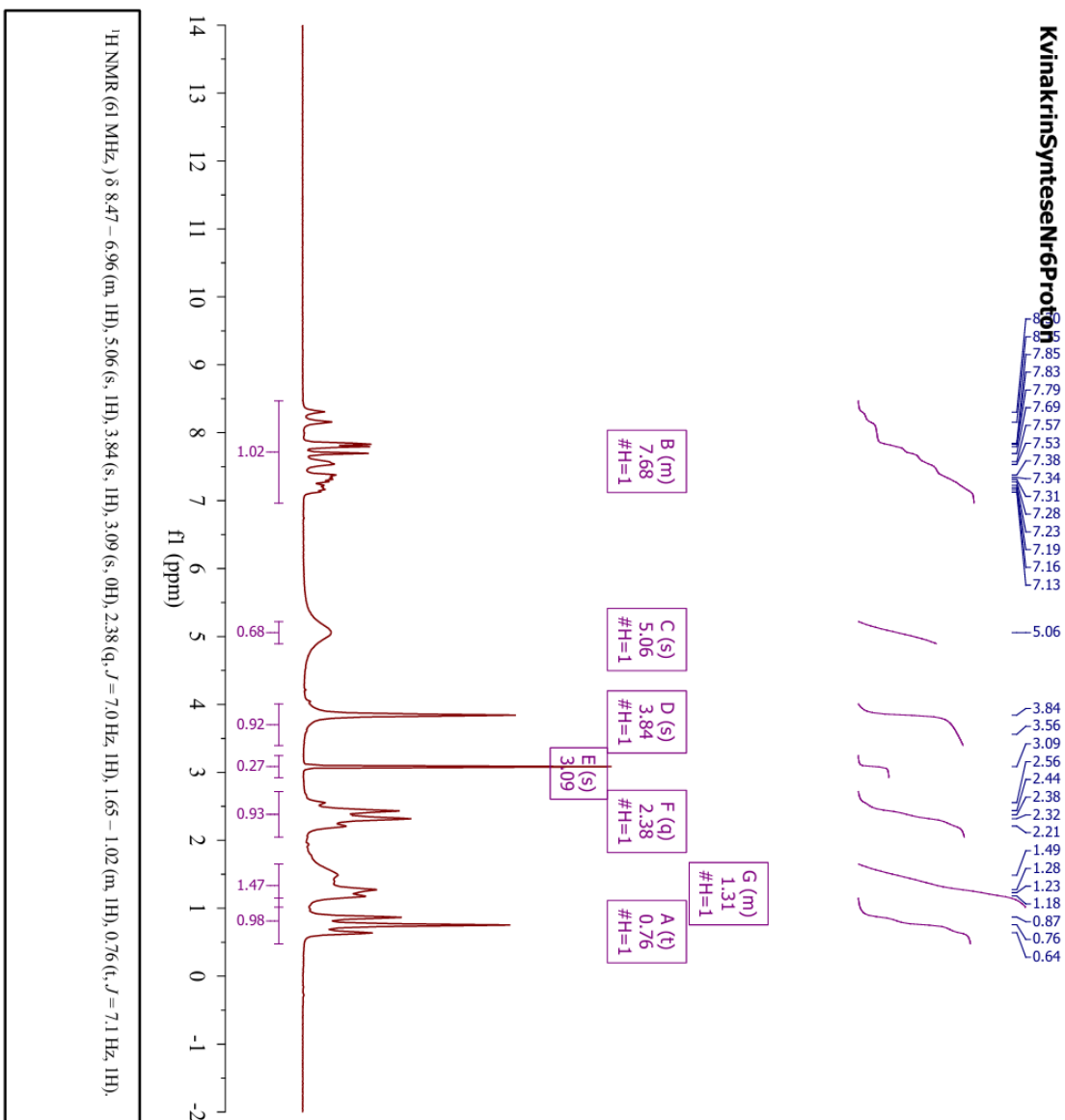


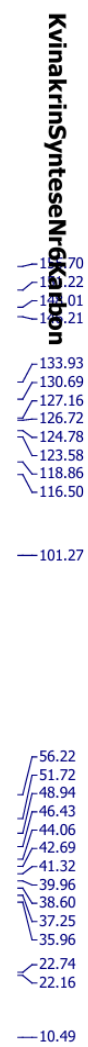
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/ 2024/05/15/ Spsolve SPA1522/ 094113- Kvinakrinsyntesen N5 Karbon-ID CARBON WALTZ/data.1d
2 Title	Kvinakrinsyntesen N5



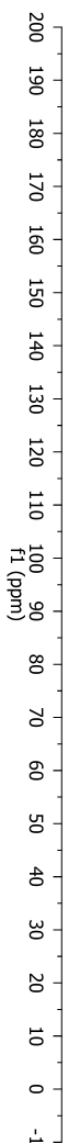


Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/08/Spinsolve SPA1522/130145-KvinakrinsynteseN6Proton-ID PROTON/Enhanced/data.1d
2 Title	KvinakrinsynteseN6Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence ID	
5 Experiment ID	
6 Number of Scans	4
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-08T13:01:52
12 Modification Date	2024-05-08T13:02:38
13 Spectrometer Frequency	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2209.9

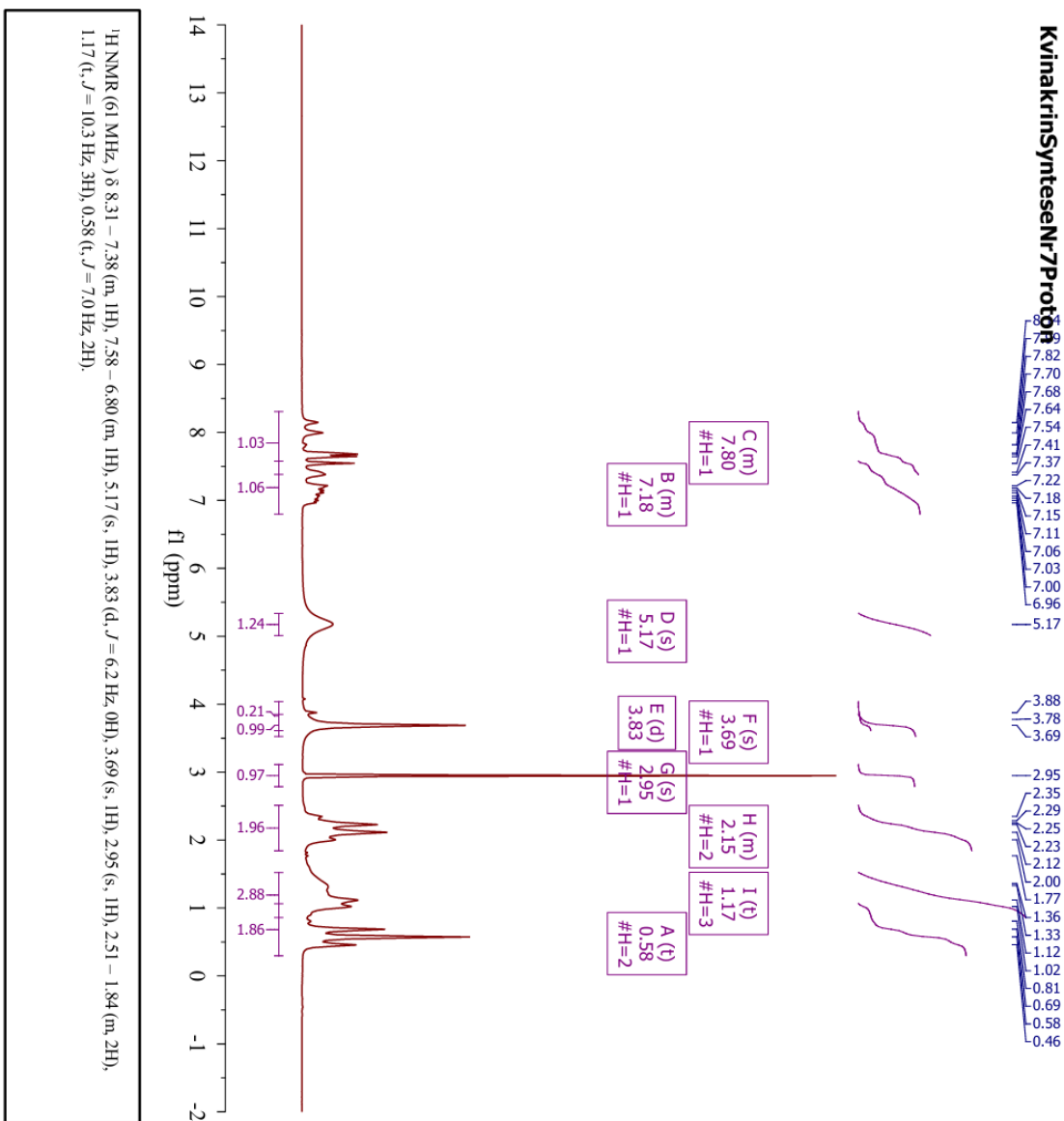
Vedlegg 2.12: <sup>1</sup>H-NMR-spekter for produktet av reaksjon 6.



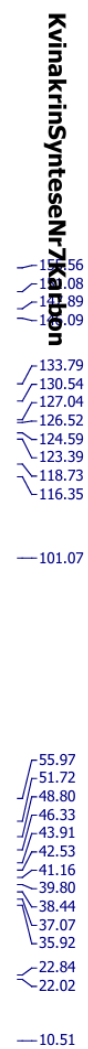
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/ data/ 2024/ 05/ 08/ SPINsolve SPA1522/ 130324- KvinakrinsynteseN6 Karbon-1D CARBON WALTZ/ data.1d
2 Title	KvinakrinsynteseN6



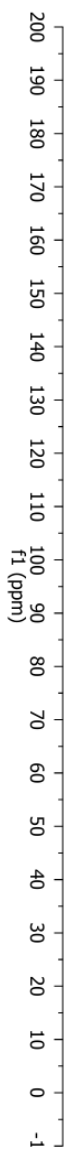
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/04/29/ SpinSolve SP1522/125323- KvinakrinsynteseN7/Proton-ID PROTON/Enhanced/data.1d
2 Title	KvinakrinsynteseN7/Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence ID	
5 Experiment ID	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-04-29T12:53:31
12 Modification Date	2024-04-29T13:03:17
13 Spectrometer Frequency	61.32 5000.0
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2209.8





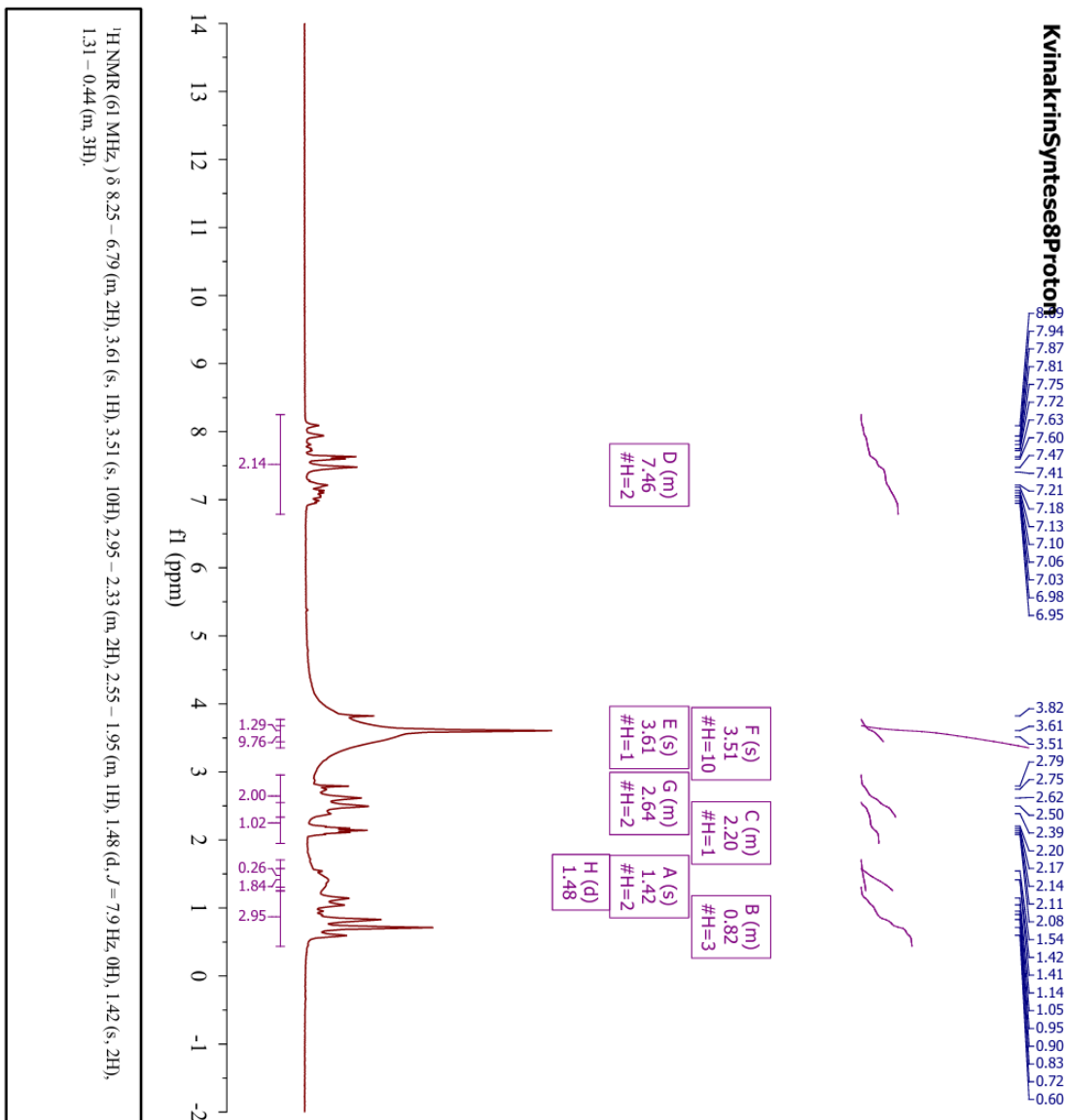


Parameter	Value
1 Data File Name	C:/projects/data/2024/04/29/Spinolve SPA1522/130445-KvinakrinsyntesenNr7 Karbon-1D CARBON WALTZ/data.1d
2 Title	KvinakrinsyntesenNr7



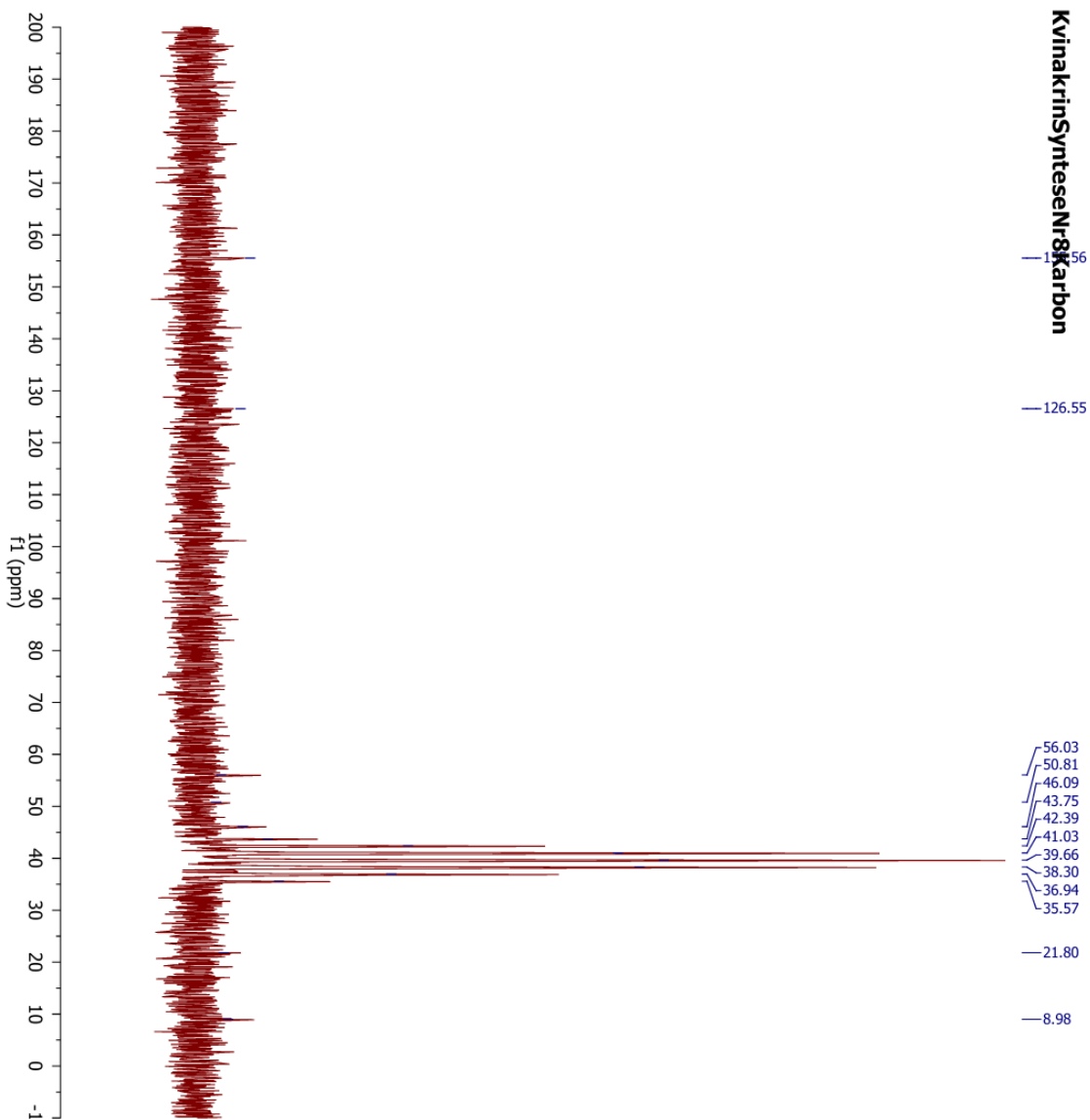
Vedlegg 2.15:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter for produktet av reaksjon 7.

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/ data/ 2024/ 04/ 15/ Spinsolve SPA1522/ 115143-
2 Title	Kvinakrinsyntese8Proton-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
3 Solvent	Kvinakrinsyntese8Proton
4 Pulse Sequence	1D
5 Experiment	1D
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-04-15T11:51:50
12 Modification Date	2024-04-15T12:01:36
13 Spectrometer	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest Frequency	-2210.1
16 Nucleus	<sup>1</sup> H
17 Arrived Size	37768



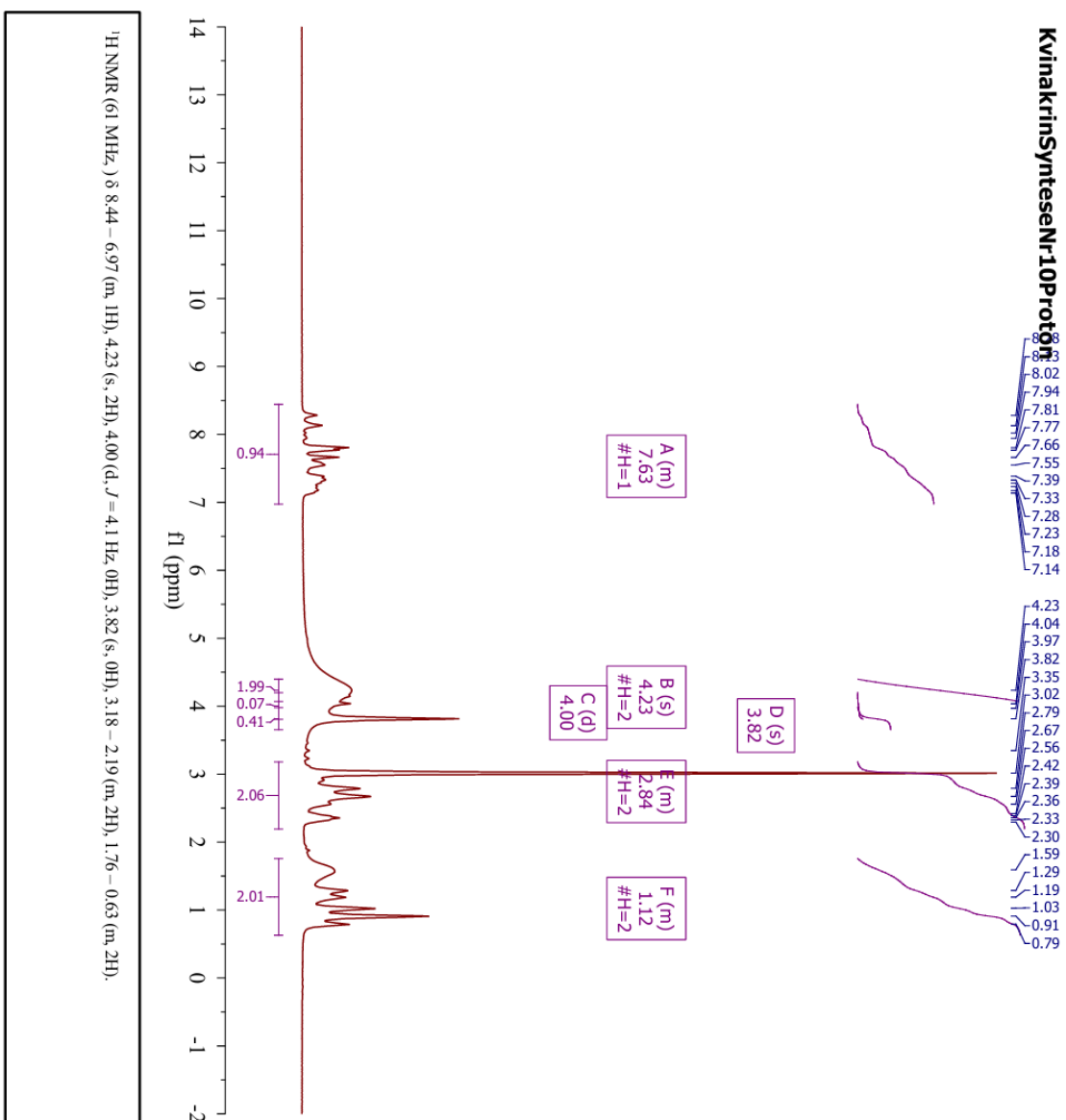


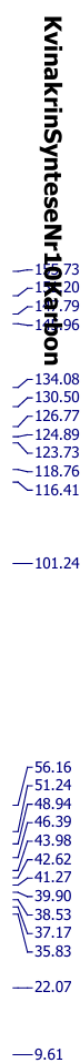
Kvinakrinsyntesen Nr.8 karbon



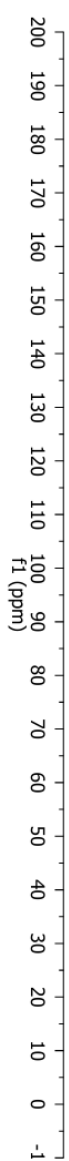
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/ 2024/04/15/ Spinsove SPA1522/ 120559-
2 Title	KvinakrinsyntesenNr8 Karbon-ID CARBON WALTZ/ data.1d KvinakrinsyntesenNr8

Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/10/Spinolve SPA1522/135358-KvinaKrinsynteseN-10Proton-1D PROTON/Enhanced/data.1d
2 Title	KvinaKrinsynteseN-10Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence 1D	
5 Experiment 1D	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-10T13:54:05
12 Modification Date	2024-05-10T14:03:51
13 Spectrometer	61.32
14 Frequency	5000.0
15 Spectral Width	5000.0
Lowest	-2210.2

Vedlegg 2.18:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter for produktet av reaksjon 10.

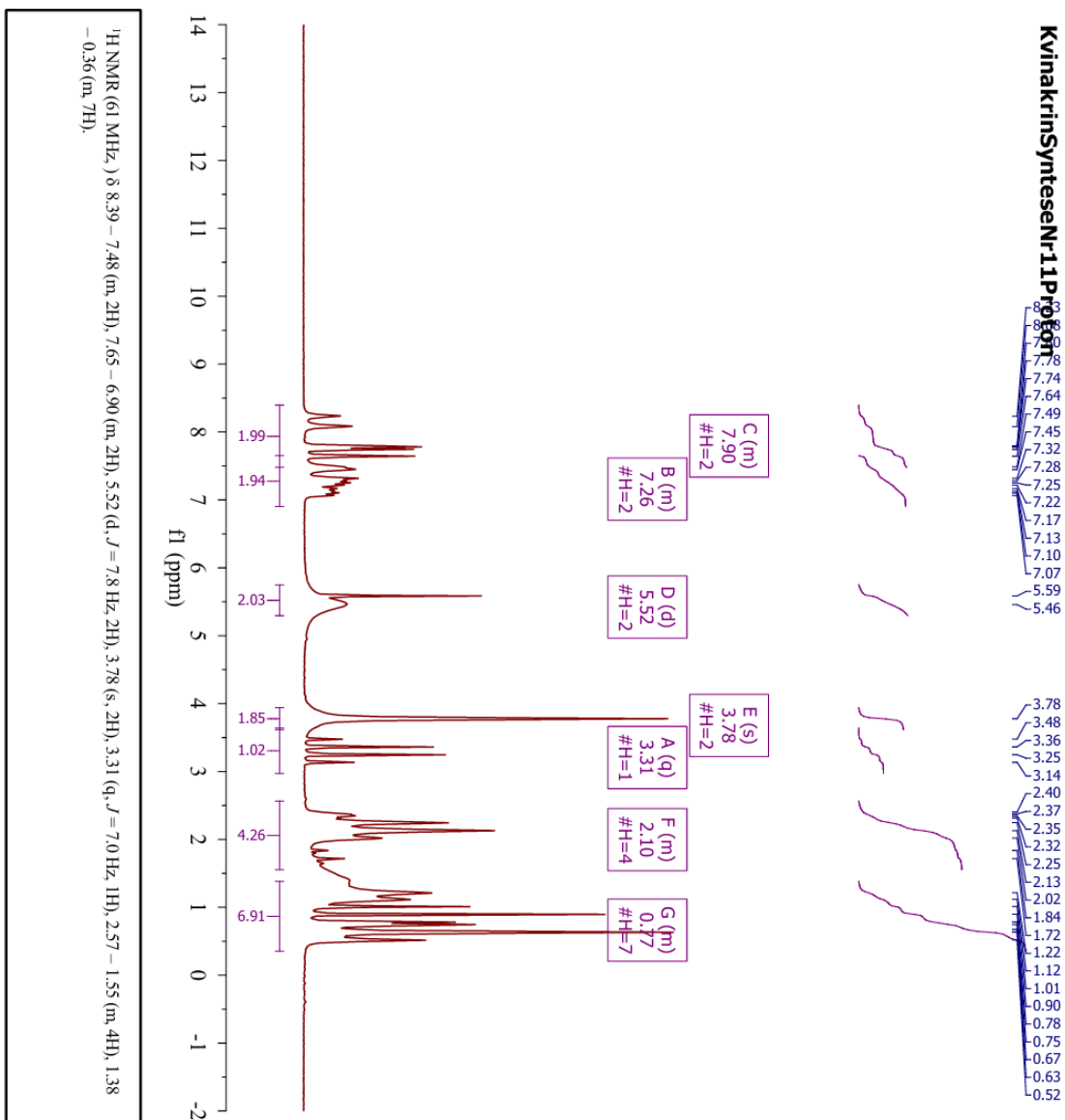


Parameter	Value
1 Data File Name	c:/ projects/ data/ 2024/ 05/ 10/ Spinsolve SPA1522/ 140523-
2 Title	KvinakrinsynteseNr1 0karbon-1D CARBON WALTZ/ data. 1d KvinakrinsynteseNr1

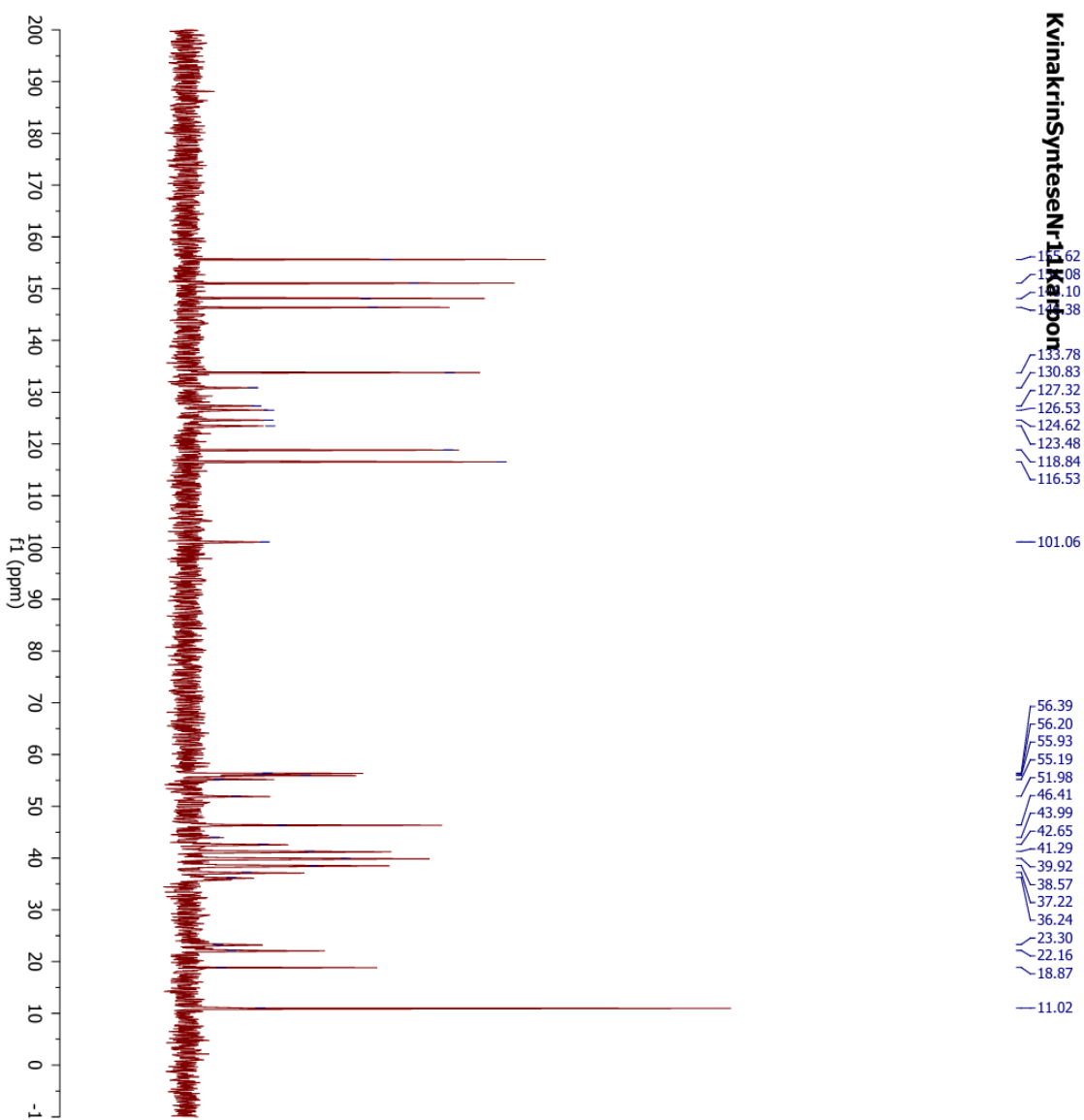


Vedlegg 2.19:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter for produktet av reaksjon 10.

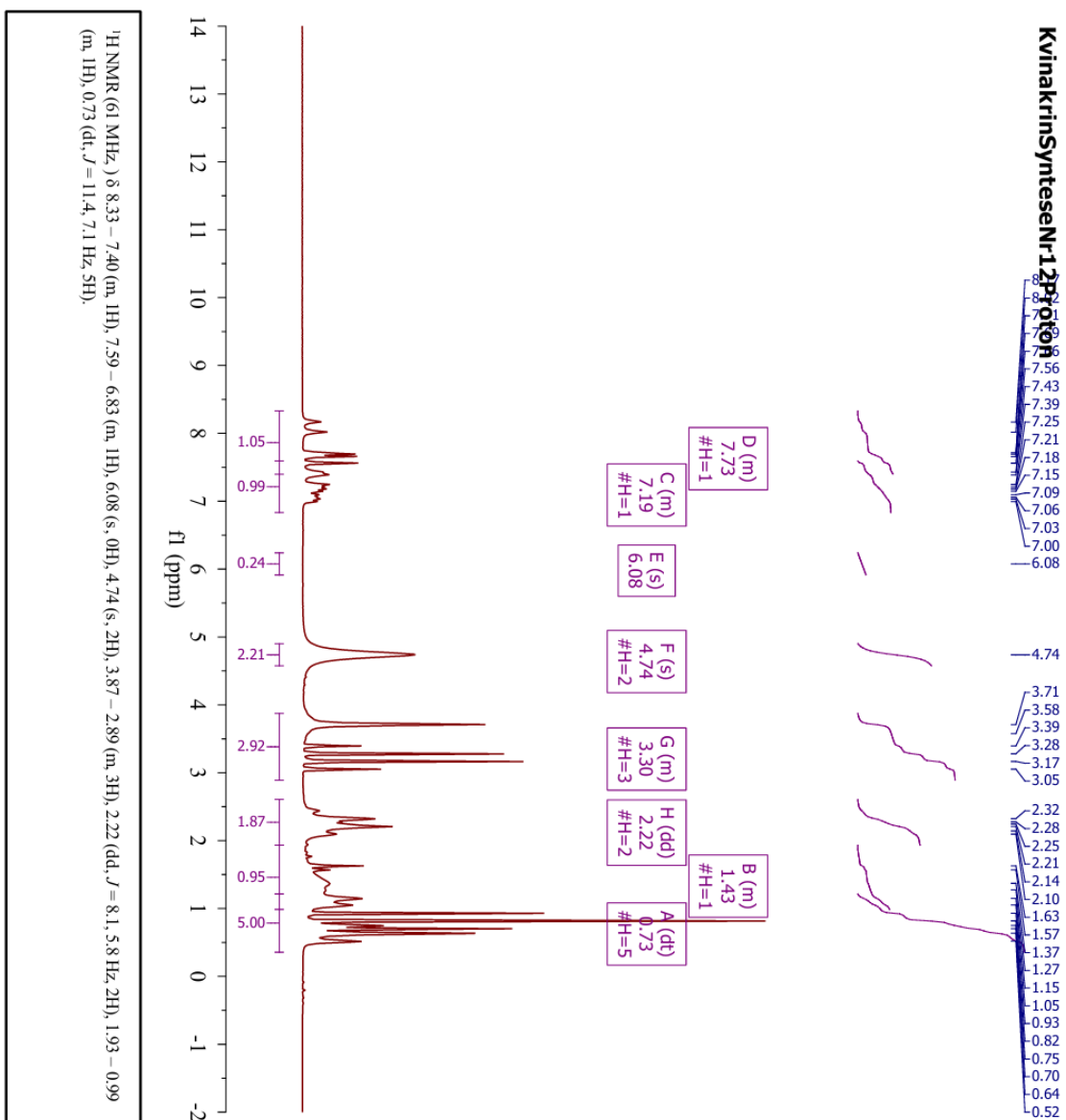
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/datal/2024/05/15/Spinsolve SPA1522/145102-KvinakrinsynteseNr11Proton-1D PROTON/Enhanced/datal
2 Title	KvinakrinsynteseNr11Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence 1D	
5 Experiment 1D	
6 Number of Scans	4
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-15T14:51:09
12 Modification Date	2024-05-15T14:51:55
13 Spectrometer	61.32
14 Frequency	5000.0
15 Spectral Width	-2710.2



Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/ 2024/05/15/ SpinSolve SPA1522/ 145516- KvinakrinsyntesenNr1
2 Title	1Karbon-13D CARBON WALTZ/data.td KvinakrinsyntesenNr1



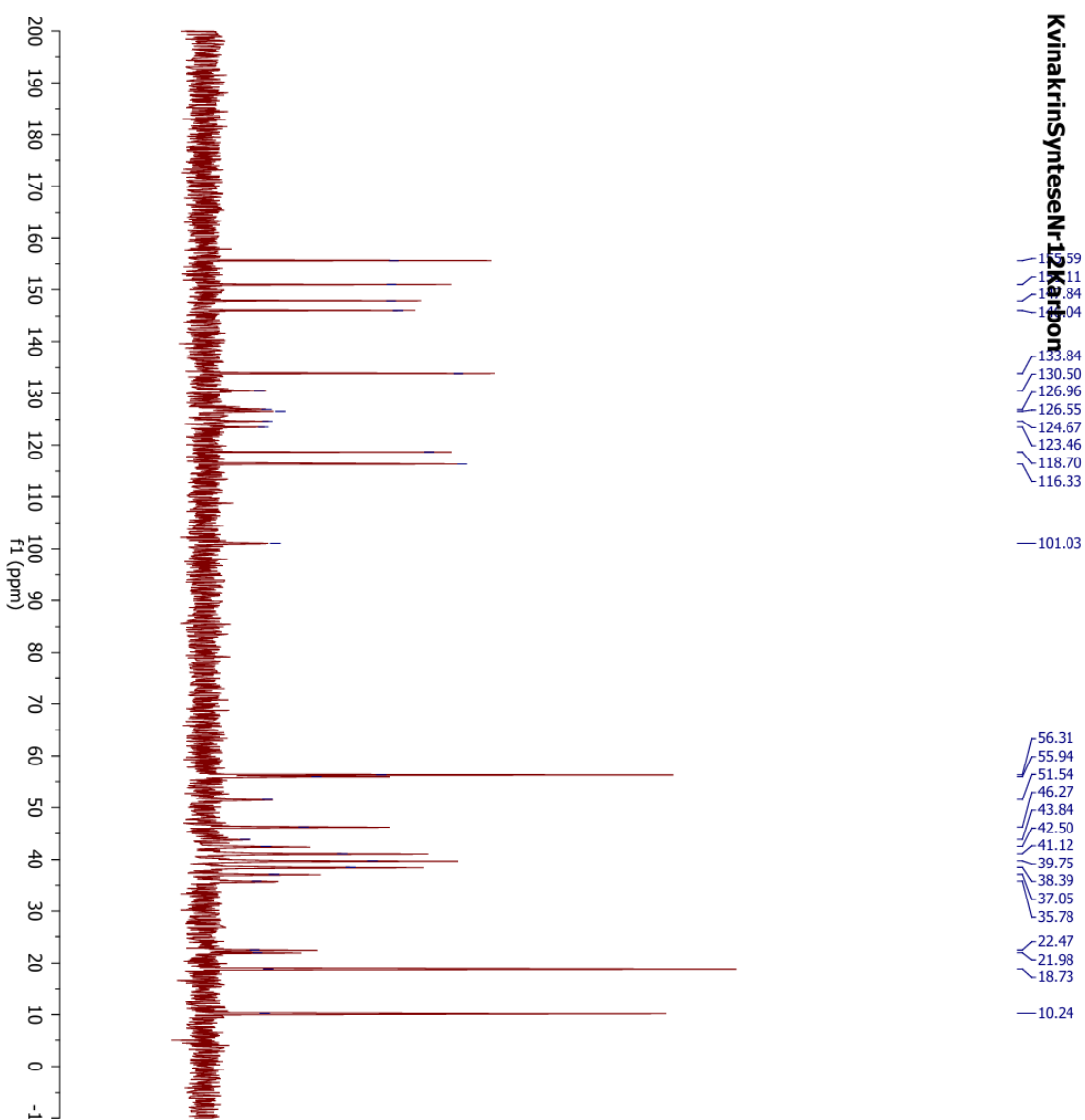
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/2024/05/14/Spinolve SPA1522/ 133200-KvinakrinsYnteseNr12Proton-1D PROTON/ Enhanced/ data.1d
2 Title	KvinakrinsYnteseNr12Proton
3 Solvent	
4 Pulse Sequence 1D	
5 Experiment 1D	
6 Number of Scans	40
7 Receiver Gain	28.0
8 Relaxation Delay	35.0645
9 Pulse Width	14.4000
10 Acquisition Time	
11 Acquisition Date	2024-05-14T13:32:07
12 Modification Date	2024-05-14T13:41:53
13 Spectrometer Frequency	61.32
14 Spectral Width	5000.0
15 Lowest	-2709.5







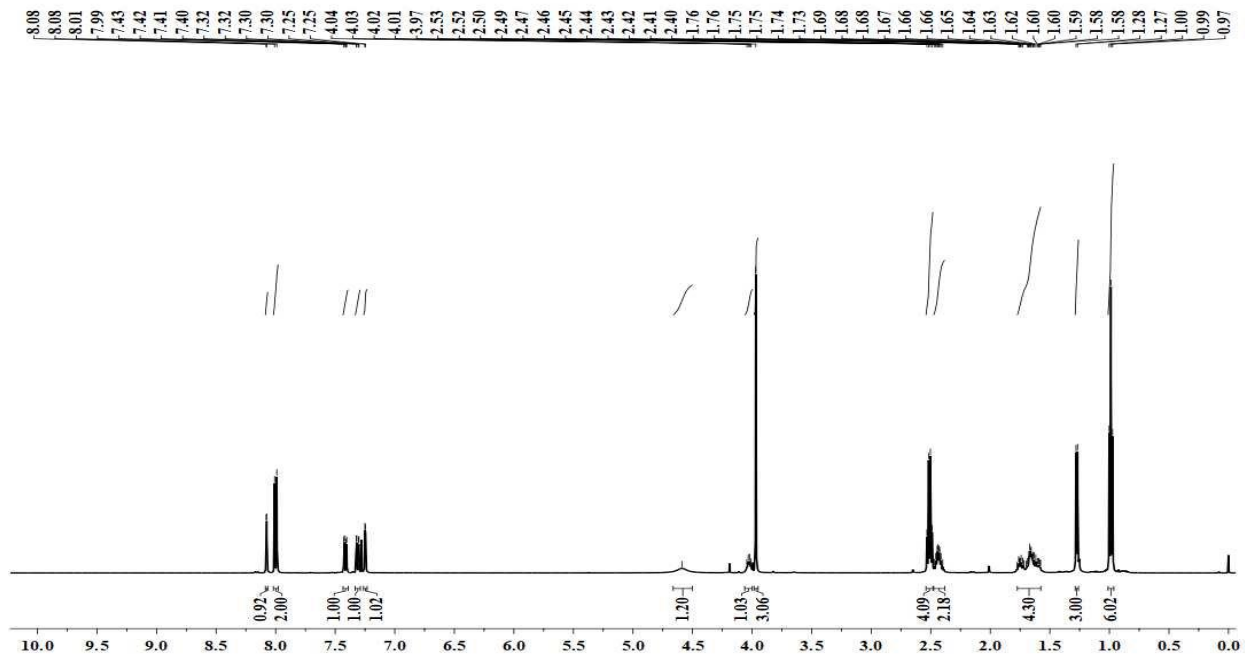
Parameter	Value
1 Data File Name	c:/projects/data/ 2024/05/14/ SPINSOLE SPA1522/ 134259- KvinakrinsynteseNr1
2 Title	2Karbon-1D CARBON WALTZ/ data.1d KvinakrinsynteseNr1



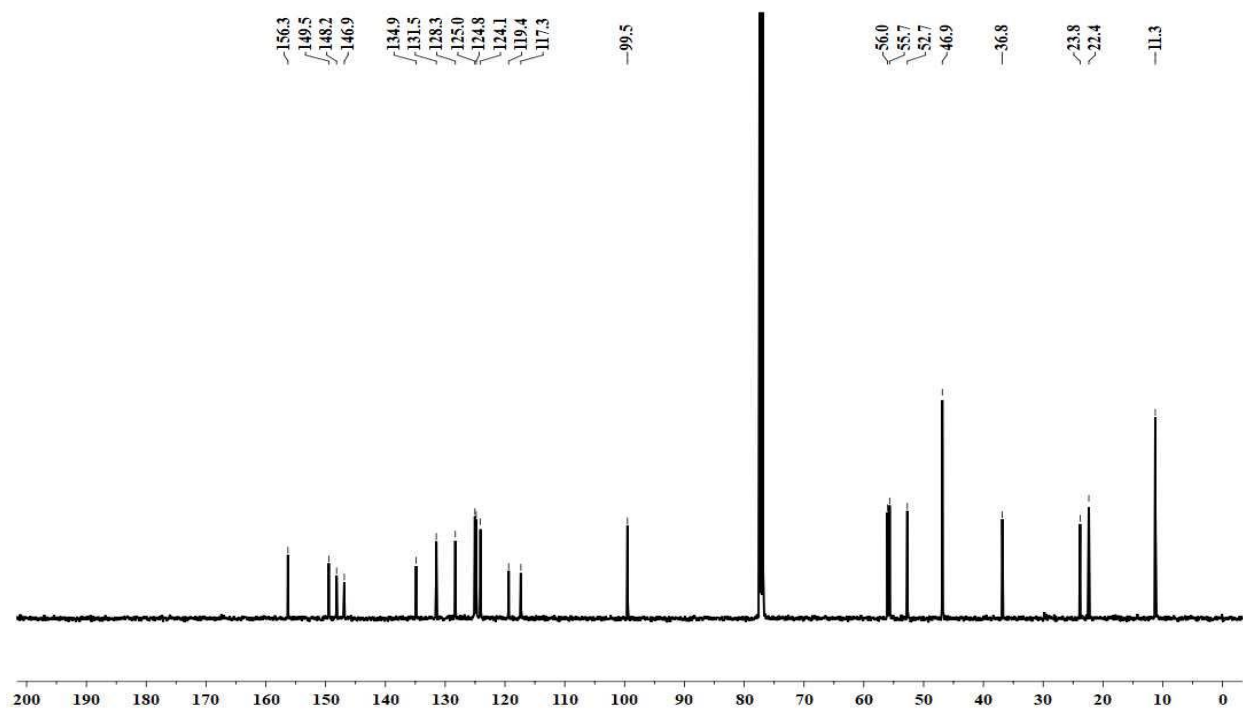
Vedlegg 2.23:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter for produktet av reaksjon 12.

### 7.3 NMR-spekter for kvinakrin hentet fra andre kilder

De følgende vedleggene viser  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av kvinakrin (**1**). Spektrene er hentet fra artikkelen «A scalable process for the synthesis of key intermediates novoldiamine & hydroxyovaldiamine and their utility in chloroquine, hydroxychloroquine and mepacrine synthesis.» (28).



Vedlegg 3.1:  $^1\text{H}$ -NMR spekter for kvinakrin



Vedlegg 3.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR spekter av kvinakrin