

Mastergradsoppgave i kjemi

Martin Hennem

**Asymmetrisk syntese av
venlafaxin-intermediater og
en ny metode for
asymmetrisk epoksidering**

Omfang: 60 studiepoeng

KJEMISK INSTITUTT

Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO 06/2011



The most exciting phrase to hear in science, the one that heralds the most discoveries, is not "Eureka!" but "That's funny..."

- ISAAC ASIMOV

Forord

Arbeidet med denne masteroppgaven ble utført ved Kjemisk Institutt, Universitetet i Oslo. Veiledere for prosjektet var 1. amanuensis Tore Hansen og Ph.D. Tor Erik Kristensen.

Mine to veiledere fortjener en stor takk for alt de har bidratt med både faglig og praktisk. Det settes også stor pris på den frihet og tillit jeg har fått når det gjelder oppgavens utforming og valg av synteseruter.

Det har vært et privilegium å være i Hansen-gruppen, sammen med så mange brillante mennesker.

Jeg ønsker spesielt å takke Åsmund Kaupang for uvurderlig hjelp med korrektur, samt Tor Erik Kristensen, Kim Alex Fredriksen, Kristian Vestli og Hanne Terese Bonge.

Videre vil jeg takke andre på instituttet som har åpnet kontordøren sin for meg og mine mange faglige spørsmål, nemlig Vebjørn Bakken, Mats Tilset, Frode Rise, Dirk Pedersen, Tore Benneche, Lise-Lotte Gundersen og Osamu Sekiguchi.

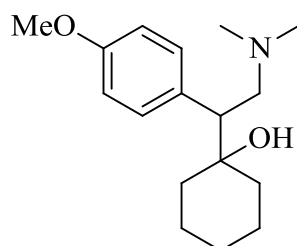
Oslo, juni 2011

Martin Hennem

Sammendrag

Det antidepressive legemidlet venlafaxin selges i dag som et racemat på tross av at dens to enantiomerer har ulik farmakologisk virkning. Asymmetriske synteser av venlafaxin finnes i litteraturen, men ingen av dem egner seg godt for fremstilling av legemidlet på industriell skala. Denne oppgaven har derfor hatt til hensikt å etablere en ny syntese av enantiomert anriket venlafaxin, basert på pålitelige reaksjoner og rimelige lett tilgjengelige kjemikalier.

Under arbeidet med fremstilling av enantiomert anriket venlafaxin har blitt utviklet en ny metode for asymmetrisk epoksidering. Den nye metoden benytter seg av kirale fosforbaserte peroksydrer.



Venlafaxine

Innhold

Forord	1
Sammendrag	3
Forkortelser	8
Tegnsetting	9
Stereokjemi.....	10
1 Innledning	11
1.2 Oppgavens målsetninger og begrensninger	11
1.3 Venlafaxin	12
1.4 Synteseruter til racemisk venlafaxin.....	14
1.5 Asymmetriske synteser av venlafaxin	16
1.5.1 Davies og Ni's asymmetriske syntese av venlafaxin.....	16
1.5.2 Mahaneys asymmetriske syntese av venlafaxin.....	17
1.5.3 Kiral oppløsning av venlafaxin	18
1.6 Asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner	19
1.7 Epoksidering	21
1.7.1 Epoksidering med peroksydrer.....	21
1.7.2 Epoksidering med Jacobsens katalysator	24
2 Diskusjon og eksperimentelle resultater	26
2.1 Faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner	26
2.1.1 Forsøk med akirale faseoverføringskatalysatorer	27
2.1.2 Fremstilling av kirale faseoverføringskatalysatorer.....	29
2.1.3 Førsøk med kirale faseoverføringskatalysatorer	32

2.2 Epoksidering av det tetrasubstituerte olefinet 6	35
2.2.1 Fremstilling av utgangsstoffet 6	36
2.2.2 Epoksidering 6 med <i>m</i> -CPBA.....	37
2.2.3 Asymmetrisk epoksidering av 6	39
2.3 Epoksidering av det trisubstituerte olefinet 8	41
2.3.1 Fremstilling av utgangsstoffet 8	42
2.3.2 Epoksidering av 8 med <i>m</i> -CPBA	54
2.3.3 Asymmetrisk epoksidering av forbindelse 8	55
2.3.4 Konklusjon om Jacobsen-epoksidering	62
2.4 Asymmetrisk epoksidering med kirale peroksyser	63
2.4.1 Epoksidering med difenylperoksofosfinsyre	67
2.4.2 <i>Ab initio</i> -beregninger av epoksidering med kirale peroksyser	71
2.5 Konklusjon og veien videre	77
3 Eksperimentelle prosedyrer og fysikalske data	78
3.1 Generell introduksjon	78
3.2 2-(1-Hydroksykykloheksyl)-2-fenylacetonitril (1)	80
3.3 <i>N</i> -Benzylkininiumbromid (3)	87
3.4 <i>N</i> -Benzyl- <i>O</i> -allylcinkonidinbromid (4).....	90
3.5 <i>N</i> -benzylcinkonidinbromid (5)	94
3.6 2-Sykloheksylidene-2-(4-metoksyfenyl)acetonitril (6)	97
3.7 2-(4-Metoksyfenyl)-1-oksypiro[2.5]oktan-2-karbonitril (7).....	100
3.8 1-(Sykloheksylidenemetyl)-4-metoksybenzen (8)	105
3.9 2-(4-Metoksyfenyl)-1-oksypiro[2.5]oktan (9)	114
3.10 Sykloheksyl(4-metoksyfenyl)metanol (11)	127
3.11 1-(4-Metoksybenzyl)sykloheksanol (12).....	130
3.12 Dietyl 4-metoksybenzylfosfonat (13).....	135

3.13 <i>trans</i> -Stilben oksid (25)	138
Referanser	142
Appendiks	148

Forkortelser

abs	Absolutt
Ac	Acetyl
aq	Vann/vandig løsning
Ar	Aromatisk ring eller ringsystem
Bu	Butyl
BOP	Benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat
CAS	Chemical Abstracts Service
DCC	<i>N,N'</i> -disykloheksylkarbodiimid
dec	Dekomponert
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimetylformamid
ee	Enantiomert overskudd
Et	Etyl
HPLC	Høyyteltes væskekromotografi
HPMA	Heksametylfosforamid
HRMS	Høyopløselig massespektrometri
<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyl
LDA	Litiumdiisopropylamid
m	Multiplet
<i>m</i> -CPBA	3-Klorperoksobenzosyre
min	Minutter
MS	Massespektrometri
Ms	Mesyl
NMO	<i>N</i> -Metylmorfolin
NPO	<i>N</i> -Pyridinoksid
PEG400	Polyetylenglykol 400
Ph	Fenyl
Rh ₂ (S-DOSP) ₄	Tetrakis[(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-dodekylfenylsulfonyl)prolinato]dirhodium (II)
RedAl	Natriumbis(2-metoksyetoksy)aluminiumhydrid
Rf	Retensjonsfaktor
rt	Romtemperatur

s	Singlet
sek	Sekunder
t	Triplett
<i>t</i>	Tertiær
TBAI	Tetrabutylammoniumjodid
TBASH	Tetrabutylammoniumhydrogensulfat
THF	Tetrahydrofuran
TEBAC	Benzyltrietylammoniumklorid (også kalt trietylbenzylammoniumklorid)

Tegnsetting

I følge norsk standard skal komma brukes som desimalskilletegn. Ved oppramsing av desimaltall gir dette lett et uoversiktlig inntrykk (3,25, 8,78 sammenlignet med 3.25, 8.78). På grunn av dette er det i oppgaven konsekvent brukt punktum som desimaltegn.

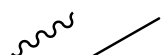
Stereokjemi

Figur- og skjemategninger

Følgende standard er benyttet for å symbolisere stereokjemi i figurer og skjemaer av forbindelser som inneholder ett eller flere stereosentre:



Brukes om absolutt stereokjemi.



Brukes om enantiomert anrikede forbindelser der absolutt stereokjemi ikke er kjent.



Brukes om relativ stereokjemi.



Brukes der stereokjemi er irrelevant.

1 Innledning

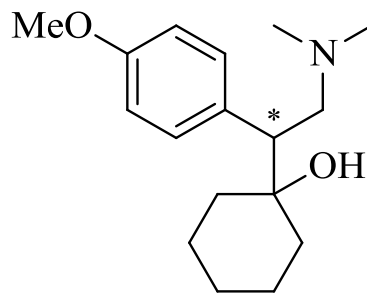
I innledningen vil det først bli gjort rede for oppgavens målsetninger og begrensninger. Deretter vil det bli gitt en kortfattet beskrivelse av venlafaxins farmakologiske virkemåte, som belyser behovet for utvidet tilgang til enantiomert anrikt venlafaxin. En grundig gjennomgang av tidligere racemiske og asymmetriske synteseruter vil bli gitt. Til slutt vil to reaksjonstyper som er av betydning i denne oppgaven bli beskrevet, henholdsvis asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner og epoksidering av olefiner.

1.2 Oppgavens målsetninger og begrensninger

Hensikten med denne masteroppgaven har vært å utvikle en ny metodikk for fremstilling av enantiomert anrikt venlafaxine. Det var ønskelig å utvikle en økonomisk og skalerbar metodikk som kunne være relevant for industriell produksjon.

Dette ønsket legger begrensninger på mulige reaksjonsbetingelser med hensyn til valg av utgangsstoffer og synteseruter, der pris og tilgjengelighet er avgjørende og reaksjonene bør være sikre og pålitelige.

1.3 Venlafaxin



Figur 1.1 Venlafaxin

Venlafaxin (se Figur 1.1) er et legemiddel som brukes i behandling av depressive lidelser og diverse angstlidelser. Legemiddelet ble lansert i 1993 av selskapet Wyeth og markedsføres i dag av Pfizer under navnet Effexor®. Det originale patentet har utløpt og legemiddelet er i dag tilgjengelig fra flere produsenter. Venlafaxin klassifiseres som en serotonin- og noradrenalinreopptaksinhibitor (SNRI) og var et av de første legemidlene i denne klassen.¹ Reopptaksinhibitorer hindrer at gitte neurotransmittere blir reabsorbert i det presynaptiske nevronet, noe som øker konsentrasjonen og dermed effekten av neurotransmitterene i en synapse. Den farmakologiske profilen til venlafaxin kjennetegnes av at legemiddelet har høyere affinitet for serotoninreopptakstransportøren enn for noradrenalinreopptakstransportøren. Venlafaxin viser i tillegg affinitet for dopaminreopptakstransportøren ved høyere doser.² Det har blitt vist at legemidler i denne klassen (SNRI) har en bedre terapeutisk effekt i behandling av depresjon enn legemidler i klassen selektive serotoninreopptaksinhibitorer (SSRI).

Venlafaxin selges, som et av svært få av dagens legemidler, som et racemat. Det har lenge vært kjent at de to enantiomerene av venlafaxin har forskjellig affinitet for de nevnte reopptakstransportørene hos rotter. Tabell 1.1 viser konsentrasjonene av racemisk venlafaxin og dens enantiomerer som inhiberer 50 % av reopptakstransportørene. Det går fram av tabellen at enantiomerene har ulik farmakologisk profil. Den høye genetiske homologien mellom rotter og mennesker skulle tilsi at denne forskjellen også er tilstede i mennesker.

Tabell 1.1 IC₅₀-verdier for venlafaxine ved inhibering av reopptakstransportører hos rotter.

	(+/-)-Venlafaxin	(-)-Venlafaxin	(+)-Venlafaxin
	(μM)	(μM)	(μM)
Noradrenalin	0.64	0.76	3.14
Serotonin	0.21	0.19	0.10
Dopamin	2.8	-	-

I mennesker er det i tillegg vist at de to enantiomerene av venlafaxin blir metabolisert med ulik hastighet, med til dels store variasjoner mellom individer.³ Dette fører til en forandring av de relative konsentrasjonene av de to enantiomerene, og deres metabolitter, som igjen vil gi en upresis klinisk virkning av legemiddelet.

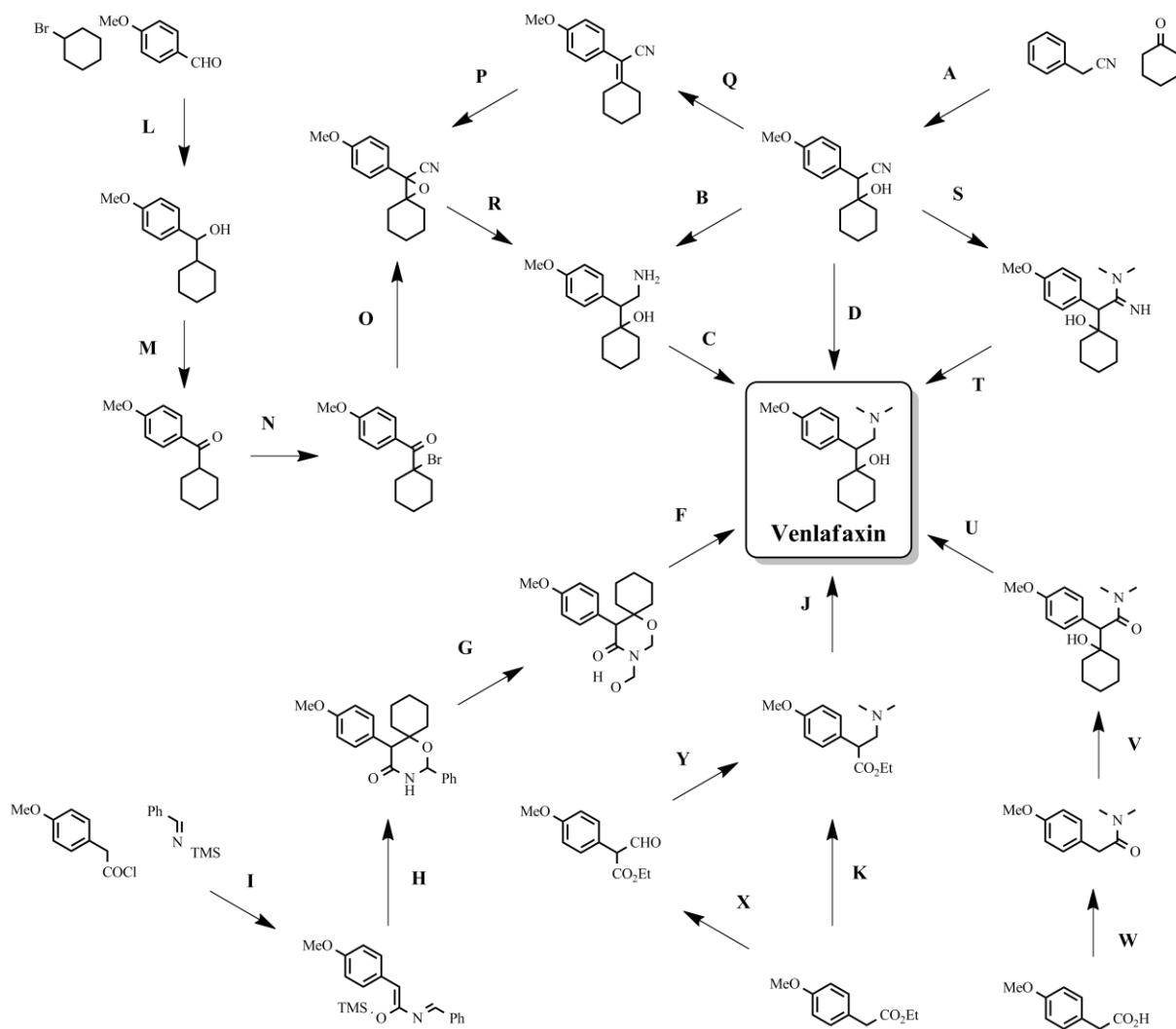
For å kunne gi den optimale behandlingen til individer med en gitt metabolisme kan det derfor være ønskelig å få tilgang til enantiomert anriket venlafaxin. Det finnes asymmetriske synteser av venlafaxin i litteraturen, men ingen av disse er godt egnet til industriell produksjon. Det er derfor behov for utvikling av nye metoder for fremstilling av enantiomert anriket venlafaxin.

1.4 Synteseruter til racemisk venlafaxin

Siden det første patentet vedrørende en syntese av venlafaxin ble publisert i 1984,⁴ har det blitt utgitt en mengde publikasjoner som omhandler nye synteseruter til venlafaxin samt optimalisering av de eksisterende synteserutene.

Skjema 1.1 gir en oversikt over samtlige synteseruter indeksert i Chemical Abstracts Database (CAS)⁵ som har racemisk venlafaxin som produkt. Hvert enkelt trinn i de ulike syntesene er representert med en bokstav, A - Z, som refererer til valg av reagenser. Hensikten med skjemaet er å gi leseren et raskt innblikk i den store variasjonen blant synteser av venlafaxin som finnes i litteraturen.

Det er verdt å merke seg hvilke synteseruter som har flest referanser, da disse benytter seg av kjente reaksjoner og reagenser som er billige i store kvanta. Til tross for at det ikke er offentlig kjent, er det med sannsynlighet disse rutene som anvendes i industriell fremstilling av venlafaxin, og dermed ville en asymmetrisk variant av disse kunne ha høy nytteverdi. I dette mastergradsprosjektet har det vært fokusert på å gjøre trinnene A, B, C, D, P, Q og R asymmetrisk.



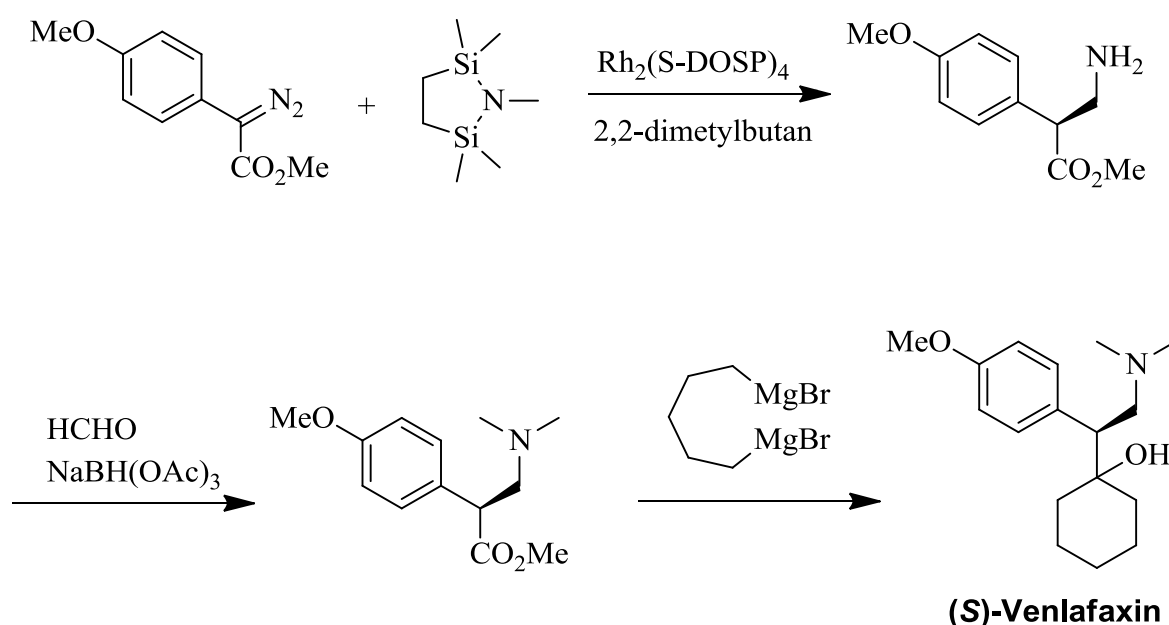
- A:** NaOH/MeOH,⁶
KOH/Bu₄NBr/MeOH,⁷
NaOH/Bu₄NBr,⁸ NaOMe/MeOH,⁹
KH,¹⁰ NaOBu-*t*-BuOH,¹¹
NaOH/PEG400,¹² BuLi,¹³ KOH,¹⁴
NaOH/Bu₄NHSO₄¹⁵
- B:** H₂/Pd,^{9d, 16} H₂/Ni/NH₃,^{6, 8a, 11, 13c, 17}
H₂/Ni/Et₃N,⁷ (NH₄)₂CO₃/N₂H₂/Ni,^{9d}
H₂/Ni,¹⁵ AlCl₃/NaBH₄,^{9e}
NaBH₄/Bu₄NBr,^{8c, 10 9e}
NaBH₄/NiCl₂,^{8d, 9b} BH₃•SMe₂,^{12 9e}
H₂/Pt,^{9c} NaBH₄/BF₃•OEt₂,^{9c} RedAl,¹⁴
H₂/Rh/Al₂O₃,^{13b} H₂/Rh/NH₃,^{13a}
- C:** HCHO/HCl,^{10, 14, 16f} HCHO/HCO₂H,^{6-8,}
8c, 8d, 9a-c, 9e, 11-13, 16a-d, 17-18
NaOH/HCHO,^{16g} H₂/Pd/HCHO,^{9d}
H₂/Ni/HCHO,^{9d, 15} MeOH/Ni,^{18d}
MeOH/RedAl^{18d}
- D:** H₂/Pd/Me₂NH₄,¹⁹ HCHO/H₂/Ni²⁰
- E:** HCHO/HCO₂H²¹
- F:** LiAlH²¹
- G:** HCHO/HCO₂H²¹
- H:** Sykloheksanon/BF₃•OEt²¹
- I:** TMSCl/Et₃N²¹
- J:** Mg/1,5-dibrompentan²²
- K:** Bu₄Ni/Me₂NH/HCHO/FeCl₃^{22b}
- L:** Mg^{18a-c, 18f}
- M:** H₂Cr₂O₇^{18a-c, 18f}
- N:** PhNMe₃•Br₃^{18a-c, 18f}
- O:** NaCN^{18a-c, 18f}
- P:** *m*-CPBA^{18a-c, 18f}
- Q:** NaOMe/MeOH^{18b, 18c, 18f}
- R:** H₂/Ni/NH₃^{18a-c, 18f}
- S:** CuCl/Me₂NH^{8b}
- T:** KBH₄^{8b}
- U:** KBH₄/BF₃•OEt₂,²³ KBH₄/AlCl₃²⁴
- V:** *i*-PrBr/Mg/sykloheksanon²³⁻²⁴
- W:** SOCl₂/Me₂NH²³⁻²⁴
- X:** NaH/HCO₂Et^{22a}
- Y:** Me₂NH/H₂/Pt^{22a}

Skjema 1.1 Oversikt over publiserte synteser av venlafaxin.

1.5 Asymmetriske synteser av venlafaxin

1.5.1 Davies og Ni's asymmetriske syntese av venlafaxin

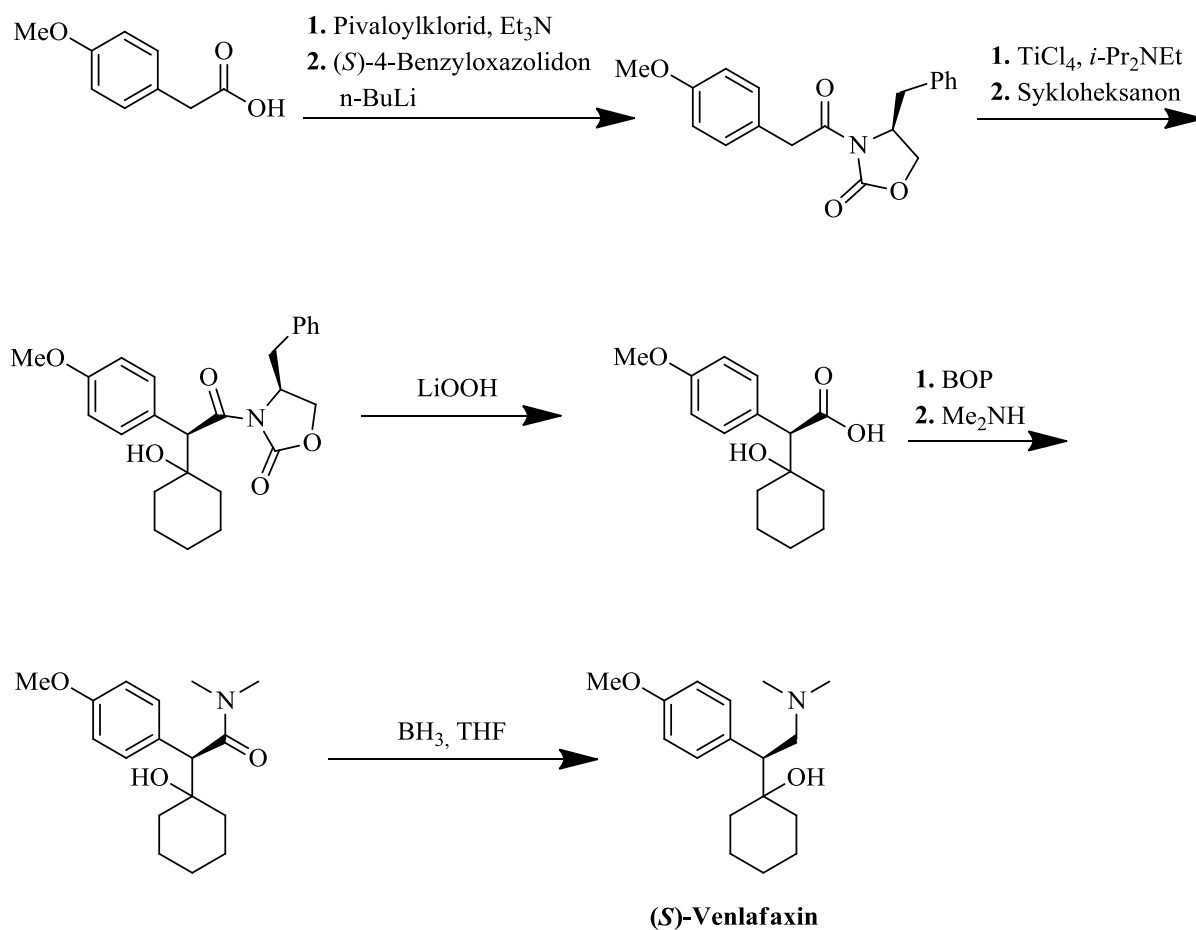
Den første asymmetriske syntesen av venlafaxin ble publisert av Davies og Ni i 2006.²⁵ I syntesen blir det oppnådd et totalt utbytte på 25 % og et enantiomert overskudd på 99 % etter 3 trinn og omkrystallisering. Det er dog to ulemper ved syntesen; den gjør bruk av en meget kostbar metallkatalysator og den benytter seg av diazoforbindelser, som potensielt kan være eksplosive. Disse faktorene er ikke signifikante rent akademisk, men ved implementering på industriell skala kan de fremstå som problematiske, både kostnads- og sikkerhetsmessig. Syntesen er vist i Skjema 1.2.



Skjema 1.2 Davies og Ni's asymmetriske syntese av venlafaxin.²⁵

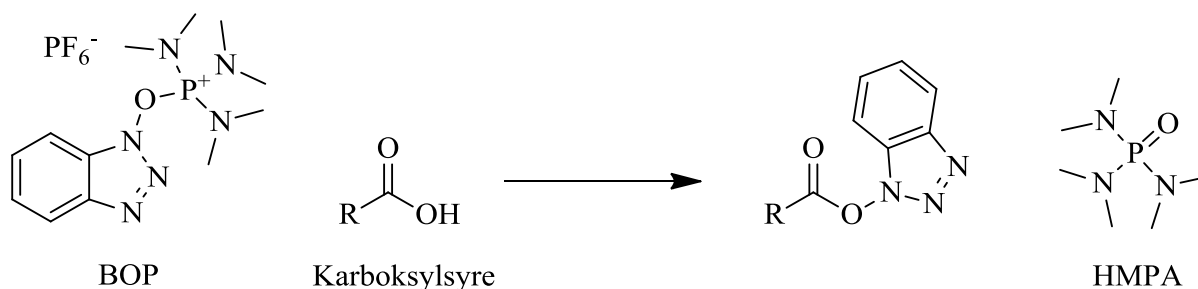
1.5.2 Mahaneys asymmetriske syntese av venlafaxin

Mahaney *et. al.* patenterte i 2007 en ny asymmetrisk syntese av venlafaxin.²⁶ Denne er basert på en 2. generasjons asymmetrisk syntesestrategi for å oppnå kiral induksjon. I syntesen blir det oppnådd et totalt utbytte på 55 % og et enantiomert overskudd på 99 % etter 5 trinn og omkrystallisering. Syntesen er vist i Skjema 1.3.



Skjema 1.3 Mahaneys asymmetriske syntese av venlafaxin.²⁶

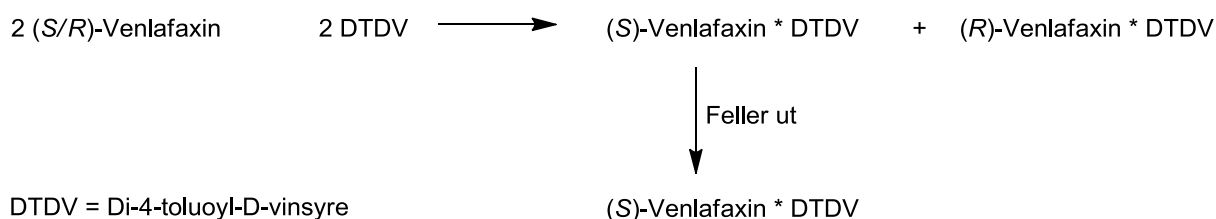
Det er flere faktorer som gjør Mahaneys asymmetriske syntese av venlafaxin lite attraktiv i et industrielt perspektiv. For det første blir det benyttet til dels dyre kjemikalier i syntesen, videre vil det være en sikkerhetsrisiko forbundet med bruk av TiCl₄²⁷ og LiOOH²⁸ i en oppskalert prosess. Sist, men ikke minst, blir reagenset BOP benyttet, som i kontakt med karboksylsyrer danner det kreftfremkallende biproduktet HMPA, som vist i Skjema 1.4.



Skjema 1.4 BOP reagerer med karboksylsyrer, og danner HMPA.

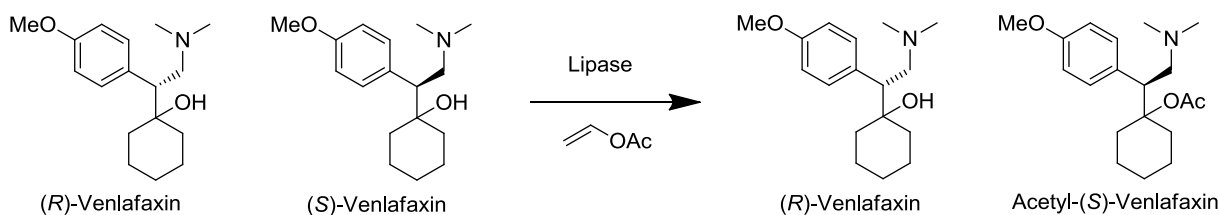
1.5.3 Kiral oppløsning av venlafaxin

En alternativ strategi som har vært brukt til å oppnå enantiomert anrikt venlafaxin er gjennom kiral oppløsning. Dette kan gjøres ved å la racemisk venlafaxin reagere med di-4-toluoyl-D-vinsyre slik at den ene enantiomeren danner et diastereomert salt med vinsyren som feller ut fra løsningen.²⁹ Prinsippet er illustrert i Skjema 1.5.



Skjema 1.5 Kiral oppløsning av venlafaxin.²⁹

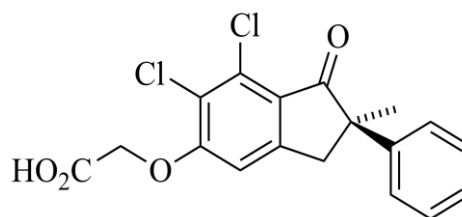
Kiral oppløsning av racemisk venlafaxin kan også gjøres enzymatisk.³⁰ I Skjema 1.6 blir (S)-venlafaxin selektivt acetyllert, noe som muliggjør kromatografisk separasjon av de to molekylene som tidligere var enantiomere. Acetyl-(S)-venlafaxin kan deretter hydrolyseres tilbake til (S)-venlafaxin.



Skjema 1.6 Kiral oppløsning av venlafaxin, ved hjelp av enzymatisk derivatisering av den ene enantiomeren.³⁰

1.6 Asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner

Siden U.-H. Dolling publiserte sin asymmetriske syntese av (-)-indacrinon (Figur 1.2) under faseoverføringskatalyserte betingelser i 1984,³¹ har asymmetriske faseoverføringskatalyserte reaksjoner vært et voksende fagområde. I denne syntesen ble den



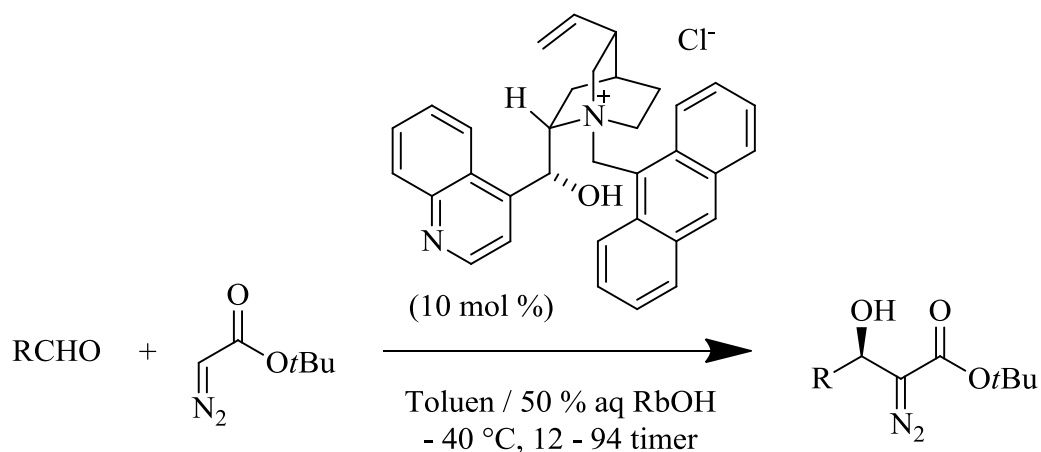
Figur 1.2 (-)-Indacrinon

asymmetriske induksjonen oppnådd ved alkylering av et karbanion stabilisert av et kiralt motion. Bruken av kirale motioner for å oppnå asymmetrisk induksjon, har blitt selve varemerket til asymmetriske faseoverføringskatalyserte reaksjoner.³² Denne metodologien finner sin plass i stadig flere reaksjoner, og blir i dag brukt i Michael-addisjoner, aldolreaksjoner, Darzens reaksjoner, Neber-omleiringer, syklopropaneringer og epoksideringer, for å nevne noen.³³

Katalysatorene som brukes er i all hovedsak kirale kvarternære ammoniumsalter med brom eller klor som motion.^{33a} Katalysatorer basert på alkylerte *cinchona*-alkaloider (f.eks. kinin) dominerer i litteraturen,³⁴ da de er både billige og enkle å fremstille.

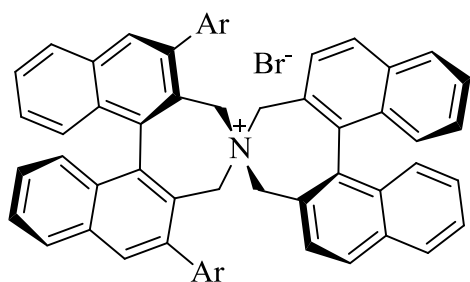
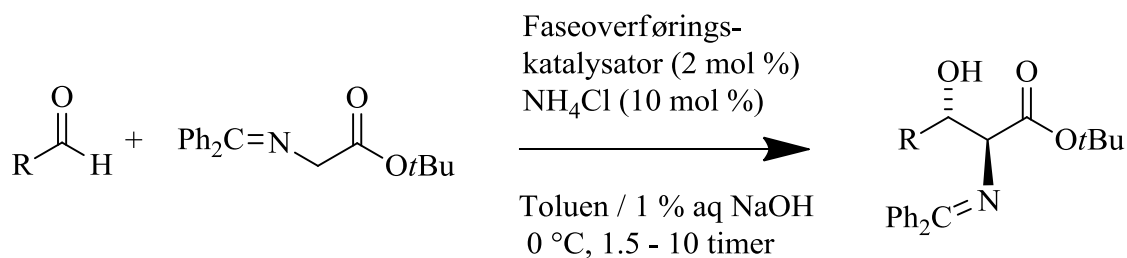
Asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner benytter enklere reaksjonsbetingelser sammenlignet med tradisjonelle asymmetriske aldolreaksjoner, der baser som for eksempel LDA og *n*-BuLi er erstattet med vandige alkalihydroksider. Denne enkelheten er muligens en årsak til det noe smale substratvinduet. Litteraturen domineres av elektrofiler som aldehyder og er tilsynelatende blottet for mindre reaktive elektrofiler som for eksempel ketoner.

To typiske eksempler på asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner er vist i Skjema 1.7³⁵ og 1.8.³⁶



R = Ph : 91 %, 56 % ee
 1-Naftalen : 86 %, 79 % ee
 t-Bu : 83 %, 78 % ee

Skjemae 1.7 Eksempel på en asymmetrisk faseoverføringskatalysert aldolreaksjon.³⁵



Ar = 3,5-(3,5-(CF₃)₂C₆H₃)₂C₆H₃

R = Ph(CH₂)₂ : 82 %, 98 % ee
 Me(CH₂)₄ : 79 %, 97 % ee
 Me : 54 %, 99 % ee
 Syklohexyl : 83 %, 98 % ee

Skjemae 1.8 Eksempel på en asymmetrisk faseoverføringskatalysert aldolreaksjon.³⁶

1.7 Epoksidering

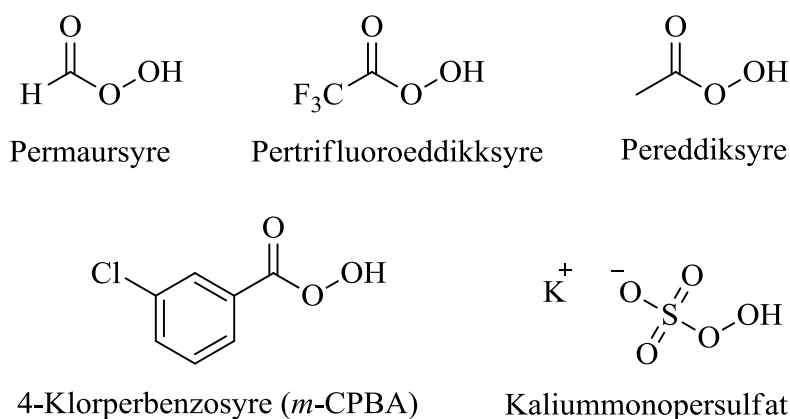
Epoksider er viktige intermediater i organisk syntese, og har vært brukt i totalsynteser av blant annet Taxol,³⁷ Cycloviolaxanthin³⁸ og Epothilone A.³⁹

Epoksidering av olefiner kan grovt deles inn i to hovedgrupper ut i fra olefinets steriske og elektroniske egenskaper. Elektronrike olefiner er gode substrater for elektrofile epoksidierungsreagenser som peroksyser, dioksidaner og høyt oksiderte overgangsmetaller. Dette blir omtalt som elektrofil epoksidering. Elektronfattige olefiner, som for eksempel α,β -umettete karbonylforbindelser, er gode substrater for nukleofile oksidasjonsmidler, som hypoklorittanionet og perhydroksidanionet. Mekanistisk sett skiller epoksidering av elektronrike olefiner seg fra epoksidering av elektronfattige olefiner ved at sistnevnte begynner med en 1,4-addisjon, en reaksjon der kinetikken i stor grad påvirkes av sterisk hindring. Elektrofil epoksidering er derimot mindre påvirket av steriske faktorer, og man ser generelt at økt substitusjon øker reaksjonshastigheten.⁴⁰

1.7.1 Epoksidering med peroksyser

Peroksyser er kraftige oksidasjonsmidler som blant annet kan oksidere olefiner til epoksider. Generelt kan peroksyser beskrives som hydrogenperoksidderivater av oksosyer med strukturelementet Z-O-O-H, der Z er et ikke-metall fra gruppe 13 - 18 i periodesystemet.

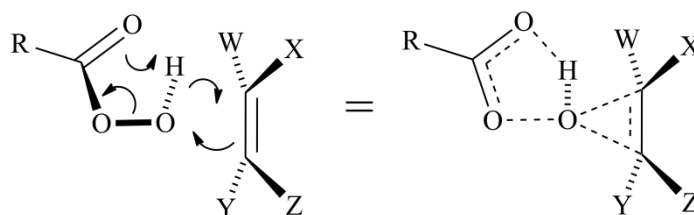
Innen organisk syntese er perkarboksylsyer og kaliummonopersulfat (oksidasjonsmiddelet i Oxone®) de mest kjente. Disse er vist i Figur 1.3.



Figur 1.3 Oversikt over et utvalg peroksyser.

Mekanisme for elektrofil epoksidering med peroksyser

Overgangstilstanden under epoksidering med peroksyser er godt kjent.⁴¹ I overgangstilstanden, vist i Figur 1.4, dannes det en spirokonformasjon mellom peroksyren og olefinet. Det er verdt å legge merke til geometrien i



Figur 1.4 Overgangstilstand i epoksidering med peroksyser representert med pilføring og som en “concerted” mekanisme. R representerer substituenten på peroksyren og W – Z representerer substituentene på dobbeltbindingen.

overgangstilstanden, der dobbeltbindingen angriper perpendikulært til “O-O” aksens i peroksyren, likt som i en klassisk S_N2 -reaksjon. Analogien med en S_N2 -reaksjon ser man også i at reaksjonen er av 2. orden og skjer uten observerbare intermediater.⁴¹

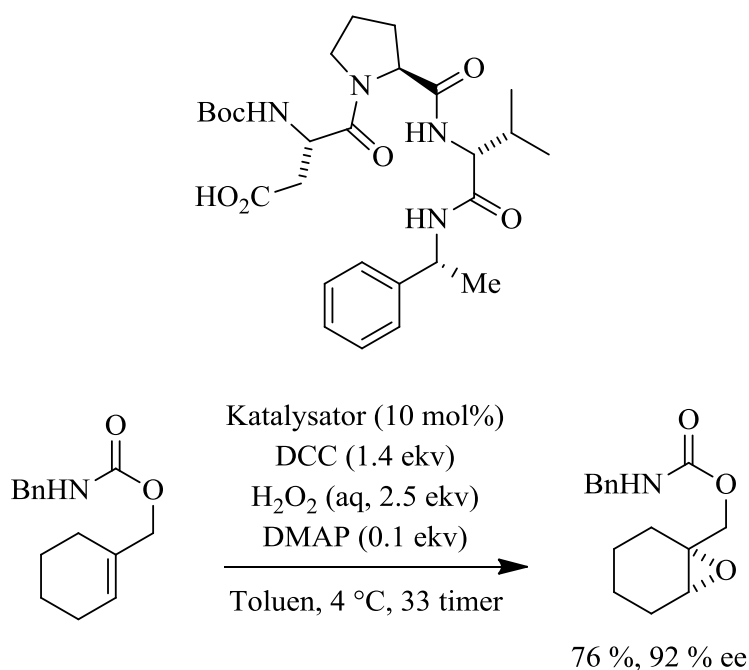
Reaksjonshastigheten i epoksidering med peroksyser (elektrofil epoksidering) er avhengig av følgende:

1. Elektron-donerende grupper på dobbeltbindingen øker elektrontettheten i π -bindingen og gjør dobbeltbindingen til en bedre nukleofil, noe som igjen øker reaksjonshastigheten.
2. Elektrontiltrekkende grupper på peroksyren øker reaksjonshastigheten. Derfor reagerer trifluorperoksoeddiksyre raskere enn peroksoeddiksyre. Dette kan rasjonaliseres ved at en trifluoracetat-gruppe stabiliserer oppbygningen av negativ ladning i overgangstilstanden bedre enn en acetat-gruppe.

Mekanismen for epoksidering med peroksyser blir videre diskutert med utgangspunkt i resultater fra *ab initio*-beregninger og tilgjengelige fysikalske data fra litteraturen i seksjon 2.4.1 på side 71.

Asymmetrisk epoksidering med peroksyserer

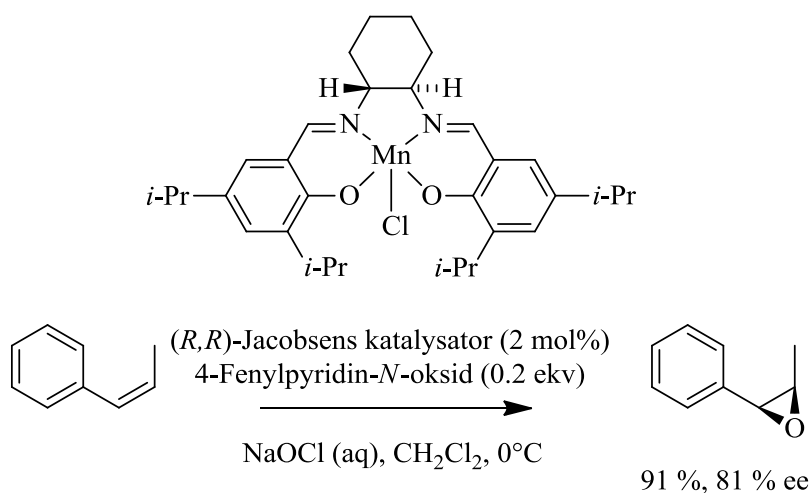
I litteraturen finnes det kun ett eksempel på en vellykket asymmetrisk epoksidering med en kiral peroksyse (se Skjema 1.9).⁴² I dette eksemplet oppnås høyt enantiomert overskudd ved hjelp av hydrogenbindinger mellom substratet og den oksiderte katalysatoren (det katalytisk aktive spesiet). I følge forfatterne er en karbamatgruppe i allylisk eller homoallylisk posisjon essensiell for å oppnå det enantiomere overskuddet, noe som begrenser reaksjonens bruksområde.



Skjema 1.9 Katalytisk asymmetrisk epoksidering med peroksyserer.⁴²

1.7.2 Epoksidering med Jacobsens katalysator

Epoksidering med Jacobsens katalysator (her kalt Jacobsen-epoksidering) er blant de mest robuste systemene for å oppnå asymmetrisk induksjon av ufunksjonaliserte olefiner.⁴³ En typisk asymmetrisk epoksidering med Jacobsens katalysator er vist i Skjema 1.10.⁴⁴



Skjema 1.10 Asymmetrisk epoksidering med Jacobsens katalysator.

Jacobsen-epoksidering er kompatibel med et bredt utvalg av oksidasjonsmidler, hvorav de mest brukte er natriumhypokloritt, jodosylbenzen, hydrogenperoksid og *m*-CPBA.^{43c}

Donorliganden (for eksempel 4-Fenylpyridin-*N*-oksid vist i skjema 1.10) er et additiv med flere funksjoner i reaksjonen, og dens rolle ikke fullstendig klarlagt.⁴⁵ Det er vist at donorliganden stabiliserer den aktive katalysatoren, et O=Mn^(V)-spesie, og inhiberer irreversibel dimerisering av katalysatoren (katalysatordød).⁴⁶ Donorliganden øker også reaksjonshastigheten og det enantiomere overskuddet i reaksjonen. Valget av donorligand er sterkt avhengig av det valgte oksidasjonsmiddelet i reaksjonen.^{43c} Tabell 1.2 oppsummerer et utvalg av oksidasjonsmidler, med deres optimale donorligander.

Tabell 1.2 Oversikt over et utvalg oksidasjonsmidler og deres respektive donorligander.

Oksidasjonsmiddel	Donorligand	Ref.
Jodosylbenzen	4-fenyl-pyridin- <i>N</i> -oksid eller pyridin- <i>N</i> -oksid	[47]
Natriumhypokloritt	4-fenyl-pyridin- <i>N</i> -oksid eller pyridin- <i>N</i> -oksid	[48]
Hydrogenperoksid	<i>N</i> -metylimidazol	[49]
Dimetyldioksiran	<i>N</i> -metylimidazol	[50]
<i>m</i> -CPBA	<i>N</i> -metylpyrrolidon- <i>N</i> -oksid	[44]
Tetrabutylammoniumperjodat	<i>N</i> -metylimidazol	[51]

Jacobsen-epoksidering viser en moderat toleranse for substratdiversitet.⁵² *cis*-Olefiner gir både høyere utbytte og enantiomert overskudd enn *trans*-olefiner og terminale olefiner. Generelt gir konjugerte olefiner høyere enantiomert overskudd enn ikke-konjugerte olefiner. I litteraturen anses tri- og tetrasubstituerte olefiner for å være vanskelige substrater, både hva gjelder reaksjonsutbytte og enantiomert overskudd.^{43c} Det finnes dog eksempler på vellykkede epoksideringer av tri- og tetrasubstituerte olefiner.⁴⁸

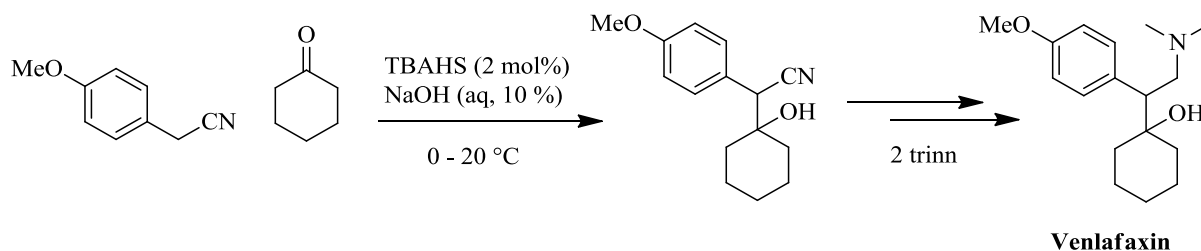
2 Diskusjon og eksperimentelle resultater

I dette kapitlet vil de eksperimentelle resultatene bli presentert og diskutert i forhold til prosjektets målsetninger og begrensninger. Det vil bli beskrevet ulike synteseruter for fremstilling av enantiomert anrikt venlafaxin. Den første synteseruten som blir beskrevet er basert på en asymmetrisk faseoverføringskatalysert aldolreaksjon. Videre vil det bli beskrevet to syntesestrategier hvor asymmetrisk Jacobsen-epoksidering er en sentral reaksjon (se kapittel 2.2 side 35 og kapittel 2.3 side 41). Deretter vil en ny metodikk for asymmetrisk epoksidering med kirale peroksyder bli beskrevet (se kapittel 2.4 side 63). Avslutningsvis vil det bli gitt en konklusjon og veien videre vil bli diskutert (se kapittel 2.5 side 77).

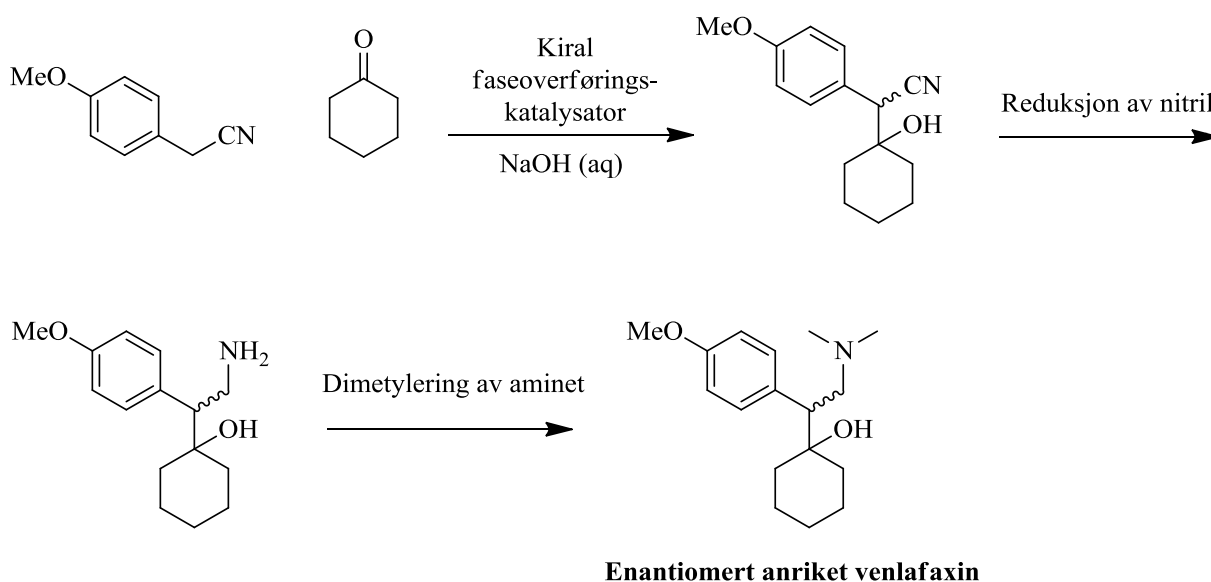
2.1 Faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner

Inspirert av Chavan *et. al.* sin syntese av racemisk venlafaxin (vist i Skjema 2.1) ble det besluttet å bruke denne som utgangspunkt for utviklingen av en asymmetrisk syntese av venlafaxin.¹⁵ En asymmetrisk variant av aldolreaksjonen i det første trinnet i syntesen ville være mulig dersom faseoverføringskatalysatoren, TBAHS, ble erstattet med en kiral faseoverføringskatalysator. Hvis aldolproduktet kunne syntetiseres enantiomert anrikt, burde de neste trinnene, fram til venlafaxin, kunne gjøres under flere alternative betingelser (se Skjema 1.1, side 15) og uten tap av enantiomer renhet. Den asymmetriske synteseruten som ble planlagt, er vist i Skjema 2.2.

Det største usikkerhetsmomentet ved den valgte synteseruten var hvorvidt det var mulig å oppnå asymmetrisk induksjon i det første trinnet i syntesen. I litteraturen finnes det ingen eksempler på asymmetriske reaksjoner med 4-metoksyfenylacetonitril som nukleofil, men det finnes ett eksempel med fenylacetonitril, der det oppnådde enantiomere overskuddet var lavt (under 10 % ee).⁵³ Utover dette var det ikke mulig å finne litteratur der asymmetriske faseoverføringskatalyserte aldolreaksjoner hadde blitt utført med ketoner som elektrofiler. Utsiktene for en vellykket syntese med denne ruten var med andre ord ikke store, men skulle den lykkes, ville det gi en kort og elegant vei til enantiomert anrikt venlafaxin.



Skjema 2.1 Chavan *et. al.* sin syntese av racemisk venlafaxin.



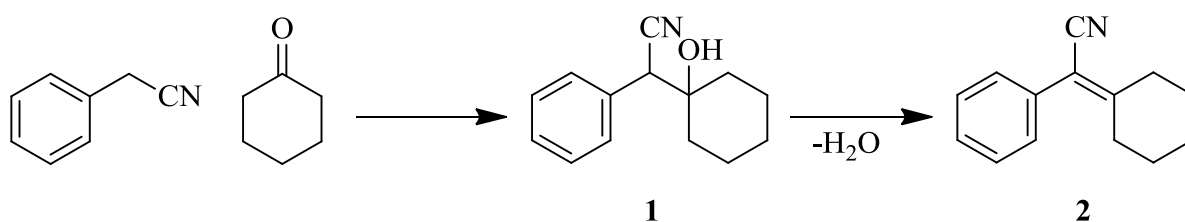
Skjema 2.2 Planlagt synteserute, inspirert av Chavans sin syntese av racemisk venlafaxin.

2.1.1 Forsøk med akirale faseoverføringskatalysatorer

Av kostnadmessige årsaker ble fenylacetonitril benyttet som utgangsstoff istedenfor 4-metoksyfenylacetonitril da begge utgangsstoffene er vist å ha lignende reaktivitet i aldol reaksjoner.¹⁵

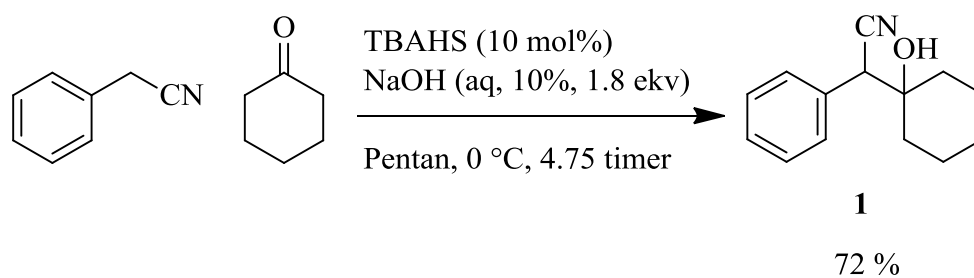
Det var ønskelig å forsøke å repetere den racemiske syntesen av forbindelse **1**, nedskalert fra 100 gram til 1 gram skala etter litteraturprosedyren til Chavan *et. al.*¹⁵ før det ble forsøkt å gjøre reaksjonen asymmetrisk. Til vår store overraskelse var ikke forbindelse **1** hovedproduktet fra reaksjonen under de nedskalerte betingelsene. En ¹H-NMR-analyse av reaksjonsblandingen viste at eliminasjonsproduktet av forbindelse **1**, olefinet **2** var dannet. For å verifisere dette resultatet ble reaksjonen gjentatt ytterligere to ganger. Også her ble **2** isolert som eneste produkt.

Det ble antatt at nedskaleringen var hovedårsaken til dannelsen av eliminasjonsproduktet. Den viktigste parameteren som endres ved skalering av en reaksjon er varmeutvekslingen, da forholdet mellom overflate og volum endres. Dermed vil en liten reaksjonsblanding varmes raskere fra 0 °C til romtemperatur enn en tilsvarende større reaksjonsblanding. Det er kjent at eliminasjonsreaksjoner er svært temperaturavhengige på grunn av økningen i entropi under reaksjonen. Det var derfor plausibelt at for høy temperatur, for tidlig under reaksjonen, var hovedårsaken til at forbindelse **1** kunne eliminere vann og danne forbindelse **2** (se Skjema 2.4)



Skjema 2.4 Dannelse av eliminasjonsproduktet **2** fra **1**.

I et forsøk på å unngå den uønskede eliminasjonen av vann fra forbindelse **1** ble reaksjonsbetingelsene endret. Reaksjonen ble utført ved 0 °C under hele reaksjonsforløpet istedenfor med en gradvis økning av temperaturen til romtemperatur. For å oppnå disse betingelsene var det nødvendig å tilsette løsemiddel til reaksjonsblandingen, da den ellers stivnet til en fast masse tidlig i reaksjonsforløpet. Pentan ble brukt som løsningsmiddel da tidligere forsøk hadde vist at pentan løser utgangsstoffene, men ikke produktet **1**. Sistnevnte ville dermed felle ut fra reaksjonsblandingen ettersom det ble dannet. Da både endringen i temperatur og tilsetningen av løsemiddel ville senke reaksjonshastigheten, ble mengden faseoverføringskatalysator økt for å kompensere for dette. De nevnte modifikasjonene førte til en betydelig forbedring av reaksjonen på liten skala (se Skjema 2.5).

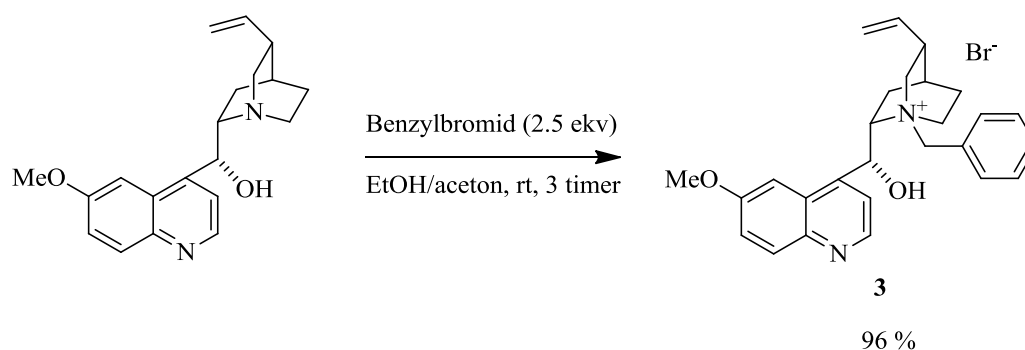


Skjema 2.5 Modifiserte reaksjonsbetingelser

Med de nye reaksjonsbetingelsene etablert, ble det forsøkt å gjøre reaksjonen med kirale faseoverføringskatalysatorer, i håp om å oppnå asymmetrisk induksjon. Fremstillingen av de kirale faseoverføringskatalysatorene blir her beskrevet.

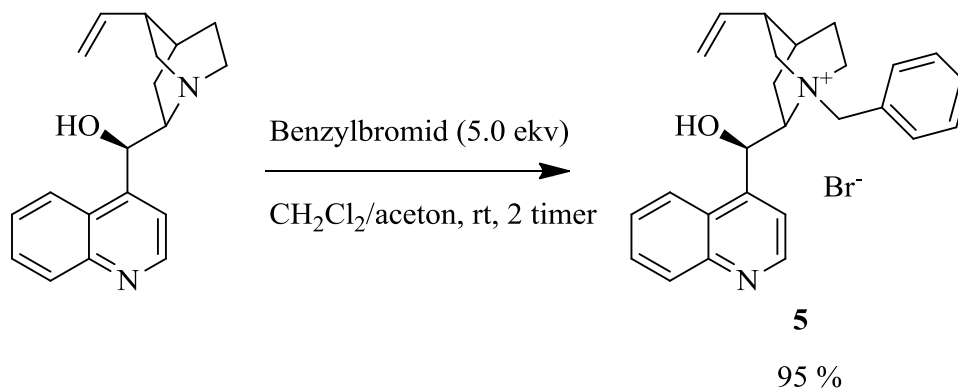
2.1.2 Fremstilling av kirale faseoverføringskatalysatorer

Faseoverføringskatalysatoren, forbindelse **3**, ble fremstilt ved alkylering av kinin med benzylbromid (se Skjema 2.7). Metoden var basert på en litteraturprosedyre,⁵⁴ men opparbeidingen ble endret. I litteraturprosedyren blir reaksjonsblandingen satt til dietyler, der forbindelse **3** feller ut i en metastabil krystallform. Det ble ved en tilfeldighet oppdaget at krystallene av forbindelse **3** var svært løselige i absolutt etanol, men at de ved henstand felte ut igjen, i en mer stabil krystallform som var uløselig i absolutt etanol. Denne omkrystalliseringsprosedyren førte til et vesentlig renere produkt enn det som ble oppnådd med den originale prosedyren.



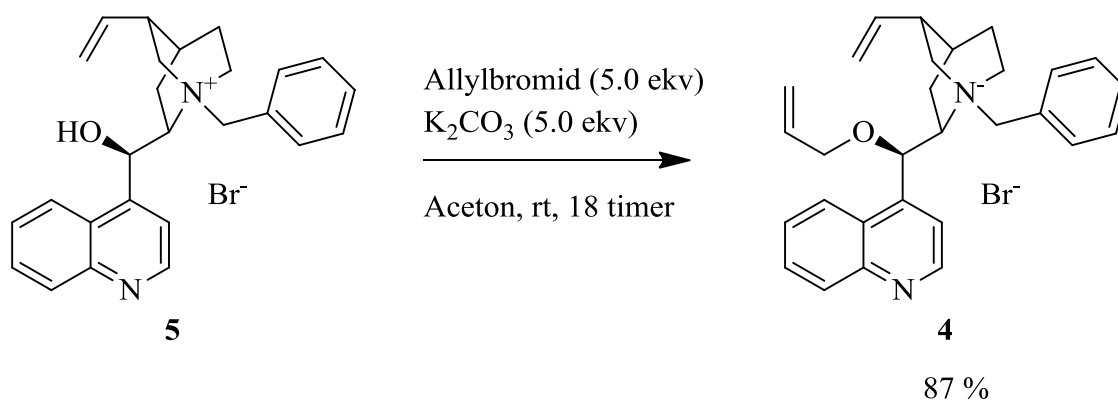
Skjema 2.7 N-alkylering av kinin

N-benzylcinchonidiniumbromid (**5**) ble fremstilt ved benzylering av cinchonidin med benzylbromid, som beskrevet i en litteraturprosedyre (se Skjema 2.8).⁵⁴



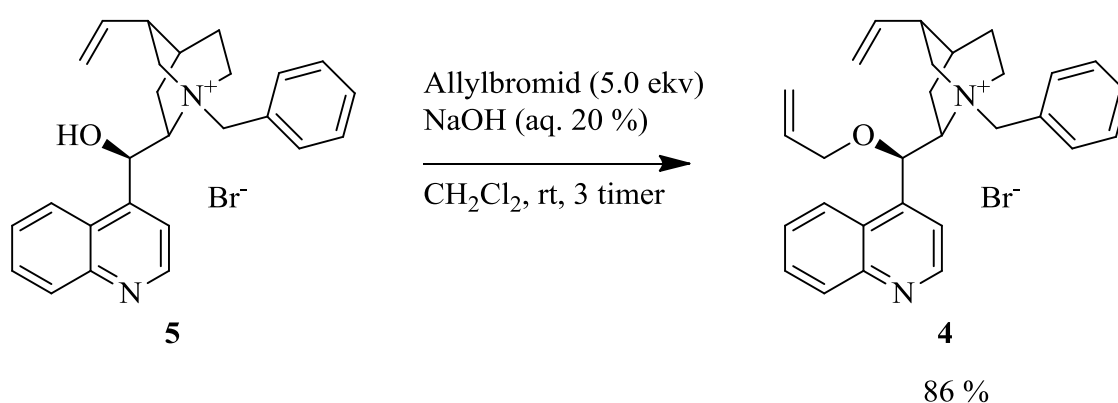
Skjema 2.8 *N*-alkylering av cinchonidin.

I litteraturen er det primært to metoder som beskriver *O*-alkylering av forbindelse **5** med allylbromid.⁵⁵ Den ene metoden er basert på bruk av kaliumkarbonat som base i et polart aprotisk løsemiddel (se Skjema 2.9). Reaksjonen ble utført i henhold til reaksjonsbetingelsene som er beskrevet i litteraturen.^{55a}



Skjema 2.9 *O*-alkylering av **5** i aceton, med K₂CO₃ som base.

Den andre metoden gjøres i et tofasesystem der reaktanten, forbindelse **5**, også fungerer som en faseoverføringskatalysator i sin egen alkyleringsreaksjon (se Skjema 2.10). Reaksjonen ble først utført etter representative reaksjonsbetingelser fra litteraturen,^{55b} men dette viste seg å gi et moderat utbytte på 64 %. Det ble observert under opparbeidingen av reaksjonen, at tørking med MgSO₄ ga en blakket løsning der tørkemiddelet klumpet seg. Det ble derfor benyttet Na₂SO₄, som er et mindre Lewis-surt tørkemiddel. Med denne endringen ga reaksjonen et utbytte på 86 %.



Skjema 2.10 Faseoverføringskatalysert *O*-alkylering av **5**

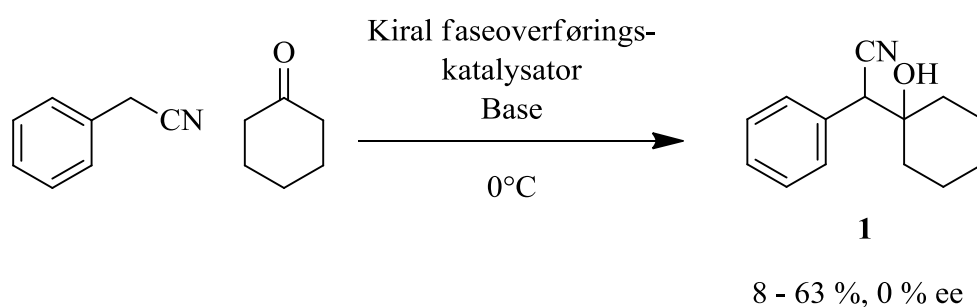
De to forsøkte metodene for alkylering av hydroksylgruppen i **5** var tilnærmet likeverdige hva gjelder utbytte og renhet av produktet. De var også likeverdige med tanke på operasjonell enkelhet.

2.1.3 Førsøk med kirale faseoverføringskatalysatorer

Det ble utført en serie med ulike forsøk, der reaksjonsbetingelsene ble variert (se Skjema 2.6 og tabell 2.1). Følgende parametere ble variert:

- støkiometrien mellom reaktantene.
- typen faseoverføringskatalysator.
- base.
- katalysatormengden.
- konsentrasjonen av base i vannfasen.
- ionestyrken i vannfasen.
- mengden vannfase.
- tilsetning av Lewissyrrer.
- typen og mengden løsemiddel.
- reaksjonstid.

Alle faseoverføringskatalysatorene som ble benyttet, er vel utprøvde i asymmetriske faseoverføringskatalyserte reaksjoner.^{25b, 26} Produktet **1** fra alle reaksjonene ble analysert med kiral HPLC for å måle enantiomert overskudd. Etter 8 ulike forsøk, hvorav ingen hadde medført asymmetrisk induksjon, ble det besluttet å forkaste den aktuelle synteseruten.



Skjema 2.6 Forsøk på asymmetrisk induksjon

Tabell 2.1 Variasjon av ulike parametere

	Base	(M)	Org. fase		Løsemiddel	Kat. mengde		Tid	Utbytte	
			(mL)	(mL)		Kat.	(mol%)		(%)	ee (%)
1	NaOH	2.5	2.0	1	Pentan	3	5	19 t	50 ^a	0
2	NaOH	2.5	1.0	1	CH ₂ Cl ₂	4	10	8 t	23 ^a	0
3	NaOH	2.5	2.0	-	-	4	20	18 t	42 ^a	0
4^g	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	18 t	25 ^b	0
5	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	18 t	25 ^c	0
6^h	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	2 t	46 ^b	0
7^f	NaOH	6.0	0.5	-	-	4	10	18 t	63 ^b	0
8	CsOH ^e	-	-	1	CH ₂ Cl ₂	4	10	1 t	8 ^d	0

^a Isolert utbytte basert på utfelling fra heptan.

^b Utbytte basert på omsetningen av fenylacetonitril til produkt **1** i reaksjonsblandingen i målt med ¹H-NMR-analyse.

^c Utbytte basert på fordelingen av fenylacetonitril, produkt **1** og eliminasjonsproduktet **2** i reaksjonsblandingen målt med ¹H-NMR-analyse. Ved siden av fenylacetonitril og **1** ble det funnet 20 % eliminasjonsprodukt **2**.

^d Utbytte basert på fordelingen av fenylacetonitril, produkt **1** og eliminasjonsproduktet **2** i reaksjonsblandingen målt med ¹H-NMR-analyse. Ved siden av fenylacetonitril og **1** ble det funnet 42 % eliminasjonsprodukt **2**.

^e Det ble brukt 1 ekvivalent CsOH·H₂O.

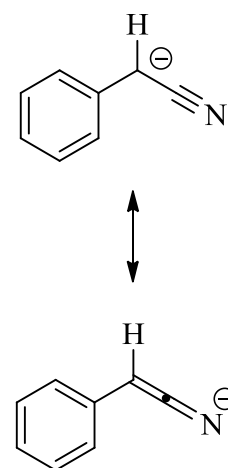
^f Reaksjonen ble utført med dobbel mengde sykloheksanon.

^g Vannfasen var mettet med NaCl.

^h Reaksjonen ble tilsatt CeCl₃.

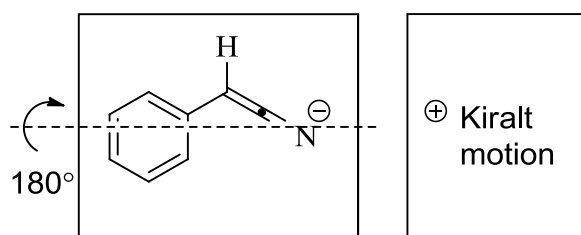
Det ble utviklet en effektiv opparbeidingsprosedyre der produktet **1** kunne isoleres ved utfelling. Reaksjonsblandingen ble tilsatt dietyleter, noe som førte til utfelling av faseoverføringskatalysatoren (som deretter kunne vaskes ut med vann). Den organiske fasen ble tilsatt heptan, og dietyleteret kunne fjernes under redusert trykk. Dette resulterte i utfelling av produktet **1** i den gjenværende heptanfasen. Produktet viste høy renhet ved ¹H-NMR-analyse.

Det kan være mange årsaker til at det ikke ble oppnådd asymmetrisk induksjon i de faseoverføringskatalyserte aldolreaksjonene. En analyse av fenylacetonitrilanionet kan belyse noe av problematikken. Figur 2.2 viser resonansstrukturene til anionet av fenylacetonitril med den negative ladningen fordelt mellom det benzylliske karbonatomet og nitrogenet i nitrilgruppen. Av steriske årsaker er det sannsynlig at anionet vil være koordinert med nitrogenet inn mot det kirale motionet i faseoverføringskatalysatoren. Da anionet i tillegg har planar geometri, vil energibarrieren for en 180° rotasjon om aksene vist i Figur 2.3 være liten, noe som fører til en minimal energetisk differensiering mellom alkylering fra *si*- eller *re*-siden av anionet.



Figur 2.2 Resonansstrukturene av anionet til fenylacetonitril

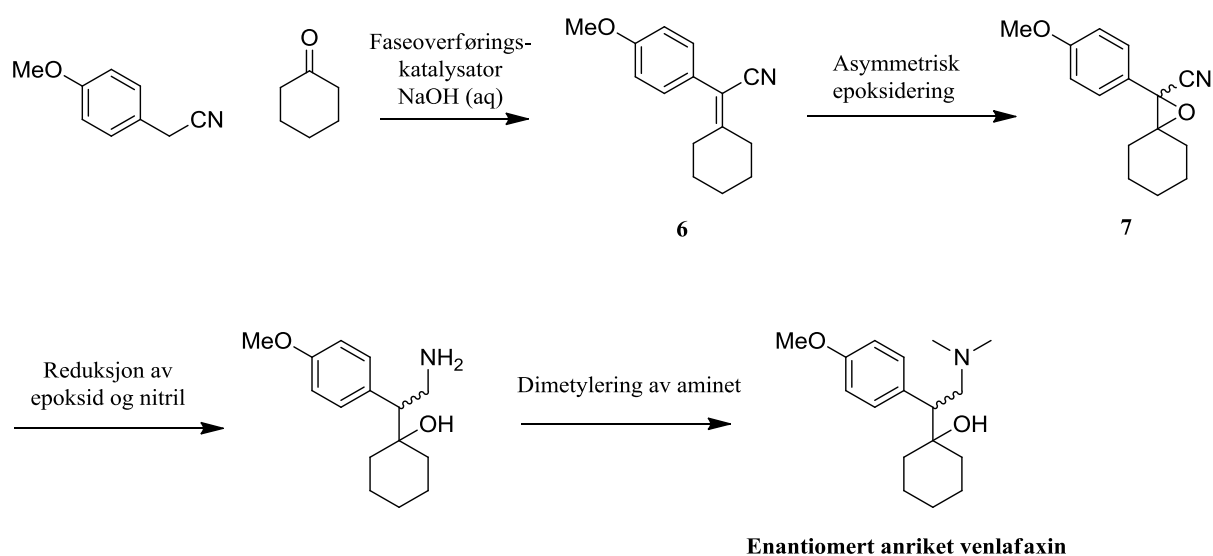
En annen mulig årsak til at det ikke ble oppnådd et enantiomert overskudd i aldolreaksjonen, kan være basekatalysert racemisering av den nylig dannede forbindelse **1**. Forbindelse **1** vil muligens kunne racemisere ved deprotonering av stereosenteret som befinner seg i α -posisjon til nitrilgruppen.



Figur 2.3 Illustrasjon av ioneparet av anionet til fenylacetonitril og et kiralt motion.

2.2 Epoksidering av det tetrasubstituerte olefinet 6

Forsøkene på en asymmetrisk faseoverføringskatalysert aldolreaksjon ga som vi har sett, ingen asymmetrisk induksjon. Dette gjorde det nødvendig å etablere en ny synteserute til enantiomert anrikt venlafaxin. Det nye forslaget til en synteserute (vist i Skjema 2.11) var basert på en tidligere synteserute til racemisk venlafaxin (se Skjema 1.1 side 15). Olefinet **6** er 4-metoksyanalogen til eliminasjonsproduktet **2** som ble dannet fra aldolproduktet **1** i de faseoverføringskatalyserte aldolreaksjonene beskrevet tidligere. Synteseruten drar nytte av den kontrollbare eliminasjonen av vann fra aldolproduktet som danner det tetrasubstituerte olefinet **6**. Den asymmetriske induksjonen innføres i det andre trinnet, der **6** blir asymmetrisk epoksidert til **7**. De påfølgende trinnene frem mot venlafaxin er godt kjente i litteraturen fra syntese av racemisk venlafaxin og kan gjøres under ulike betingelser (se Skjema 1.1 side 15). Forhåpentlig vis ville ikke de rapporterte betingelsene forårsake racemisering, men dette var uvisst, da disse trinnene ikke er beskrevet for enantiomert rene intermediater.

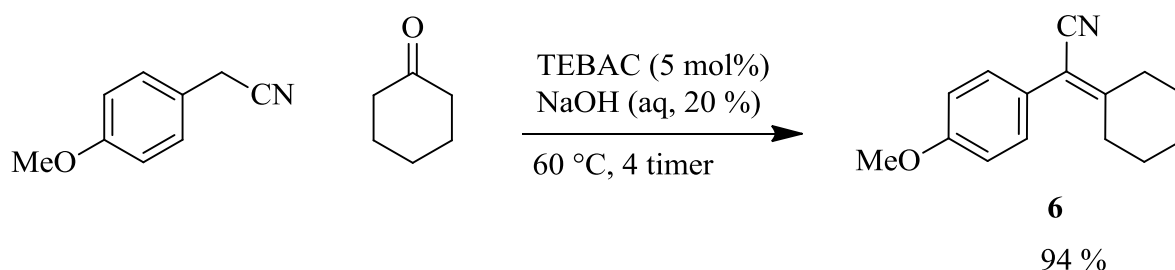


Skjema 2.11 Ny synteserute.

I dette kapittelet vil fremstilling av utgangsstoffet **6** bli beskrevet først. Deretter beskrives forsøkene på epoksidering av **6** *m*-CPBA i seksjon 2.2.2. Asymmetrisk Jacobsen-epoksidering av olefinet **6** blir beskrevet i seksjon 2.2.3.

2.2.1 Fremstilling av utgangsstoffet 6

I litteraturen har forbindelse **6** blitt syntetisert ved en aldolreaksjon mellom sykloheksanon og 4-metoksyfenylacetonitril der natriummetoksid ble brukt som base.^{14c, 14f} Siden de faseoverføringskatalyserte betingelsene for å syntetisere olefinet **2** allerede var etablert, var det derfor naturlig å fremstille **6** via denne metoden (se Skjema 2.12). Reaksjonen ble gjort på preparativ skala (214 mmol), uten løsemiddel, i et overskudd av sykloheksanon (1.1 ekv). Reaksjonsforløpet ble fulgt ved å ta ut prøver med pipette hver time som ble analysert med ¹H-NMR. Reaksjonen viste seg å være ferdig etter 4 timer.

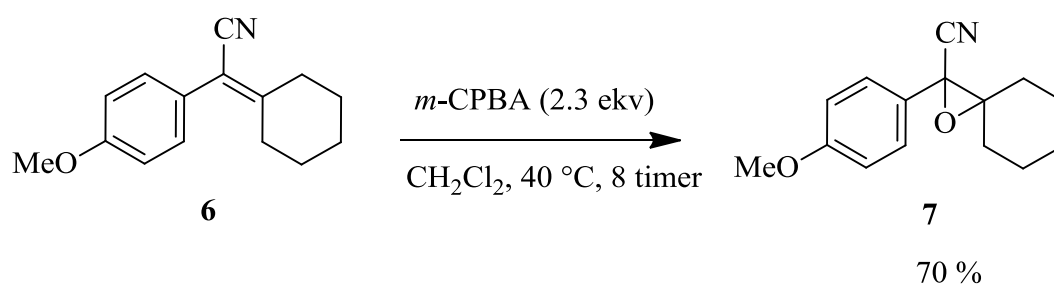


Skjema 2.12 Fremstilling av olefinet **6**.

Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen tilsatt dietyleter for å ekskludere faseoverføringskatalysatoren, TEBAC, fra den organiske fasen. Den utfelte katalysatoren kunne deretter effektivt vaskes bort med vann. Det resterende overskuddet av sykloheksanon ble fjernet under redusert trykk ved 60 °C, og olefinet **6** ble isolert i 94 % utbytte. En ¹H-NMR-analyse av produktet viste **6**, uten nevneverdige urenheter. Produktet ble allikevel rensert med flash-kromatografi for å sikre kvaliteten på resultatene av optimaliseringen av neste syntesetrinn.

2.2.2 Epoksidering 6 med *m*-CPBA

Målinger av det enantiomere overskuddet i forbindelse **7** ved senere asymmetriske epoksideringer skulle gjøres med kiral HPLC. Det var derfor nødvendig å syntetisere **7** som et racemat for å etablere HPLC-betingelser som ga oppløsning av de to enantiomerene. Racemisk **7** ble syntetisert etter en litteraturprosedyre,^{18a-c, 18f} der *m*-CPBA ble brukt som oksidasjonsmiddel (se Skjema 2.13 under).^{18a-c, 18f}



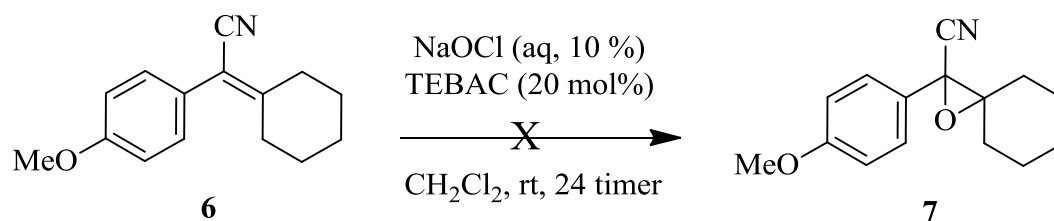
Skjema 2.13 Epoksidering av **6** med *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel.^{18a-c, 18f}

Som nevnt innledningsvis, finnes det to hovedmekanismer for epoksidering. Elektronrike og gjerne høyt substituerte olefiner reagerer med elektrofile oksidasjonsmidler som f. eks. peroksyryer, dioksiraner og høyt oksiderte overgangsmetaller. Elektronfattige olefiner i konjugasjon med en elektrontiltrekkende gruppe, som gjerne også er sterisk tilgjengelige, reagerer med nukleofile oksidasjonsmidler som for eksempel hypoklorittionet og perhydroksidionet.

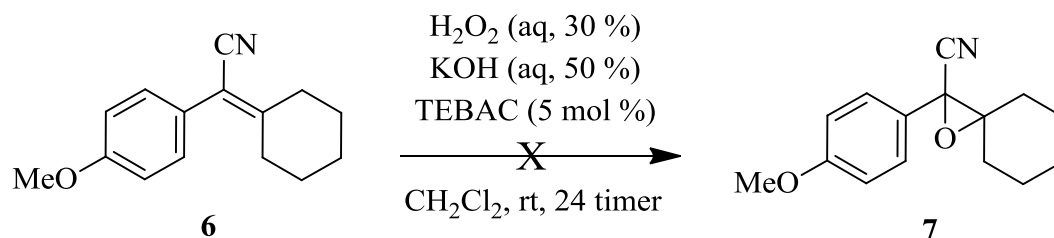
Tatt i betraktning de to nevnte mekanismene for epoksidering var det uklart hvorvidt olefinet **6** ville reagere best som et elektronrikt eller elektronfattig olefin, da dobbeltbindingen både er høyt substituert og konjugert med en elektrontiltrekkende gruppe. Forsøket der **6** ble epoksidert med *m*-CPBA (Skjema 2.13) viste tydelig at det er mulig å benytte seg av elektrofile oksidasjonsmidler. Likevel var reaksjonshastigheten i denne reaksjonen svært lav, på tross av at *m*-CPBA er blant de mest elektrofile oksidasjonsmidlene til epoksidering av elektronrike olefiner.

For å etablere mer kunnskap om forbindelse **6**, ble det gjennomført to forsøk for å undersøke mulighetene for epoksidering av **6** med nukleofile oksidasjonsmidler. I det ene forsøket ble natriumhypokloritt benyttet som oksidasjonsmiddel (se Skjema 2.14), mens i det andre

forsøket ble perhydroksydanionet dannet *in situ* fra kaliumhydroksid og hydrogenperoksid (se Skjema 2.15). Begge forsøkene var tofasesystemer der TEBAC ble brukt som faseoverføringskatalysator for å transportere oksidasjonsmidlene (nukleofilene) inn i den organiske fasen. Etter 24 timer ble de organiske fasene analysert med $^1\text{H-NMR}$. Analysen viste kun utgangsstoffet **6** og TEBAC. Det er uvisst hvorvidt den manglende reaktiviteten overfor nukleofile oksidasjonsmidler skyldes elektroniske eller steriske faktorer. Med dette resultatet ble det klart at olefinet **6** har en delvis elektronisk dobbeltbinding, da den kan epoksidere med det elektrophile oksidasjonsmiddelet *m*-CPBA, men forble intakt i nærvær av nukleofile oksidasjonsmidler.



Skjema 2.14 Forsøk på epoksidering av **6** med NaOCl som oksidasjonsmiddel.

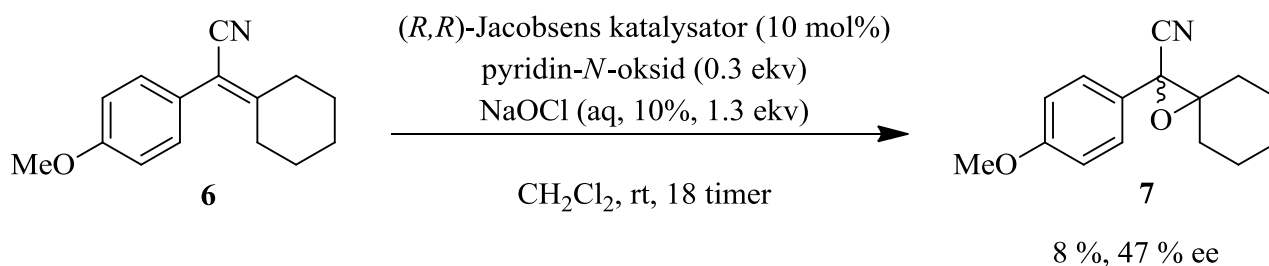


Skjema 2.15 Forsøk på epoksidering av **6** med H_2O_2 som oksidasjonsmiddel.

2.2.3 Asymmetrisk epoksidering av 6

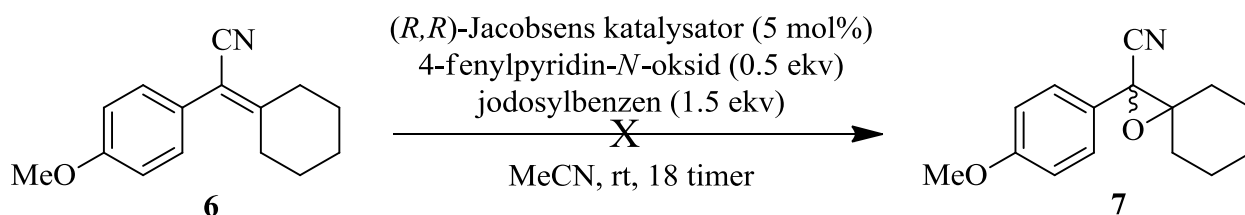
Da egenskapene til dobbeltbindingen i forbindelse **6** hadde blitt bedre klarlagt, var tiden inne for å forsøke å utføre epoksideringen av **6** med en asymmetrisk elektrofil epoksideringskatalysator. I litteraturen er det spesielt to metoder som dominerer innenfor asymmetrisk epoksidering av elektronrike ufunksjonaliserte olefiner - epoksidering katalysert av kirale mangan-salen-komplekser (f.eks. Jacobsens katalysator)⁵⁶ og epoksidering med kirale dioksiraner.⁵⁷ Det ble besluttet å bruke Jacobsen-epoksidering da denne metoden har en større grad av fleksibilitet i reaksjonsbetingelsene enn metoden som benytter kirale dioksiraner.⁵⁸ Epoksidering med Jacobsens katalysator er også økonomisk gunstig da katalysatoren er billig og det normalt brukes kun 2 – 5 mol% katalysator i reaksjonen.^{43c} Det er også mulig å gjenbruke katalysatoren.⁵⁹

Den asymmetriske epoksideringen av olefinet **6** ble gjort med Jacobsens katalysator under standardbetingelser ved bruk av NaOCl for å oksidere katalysatoren og danne det katalytisk aktive O=Mn^(V)-spesiet.⁴⁸ Det isolerte utbyttet fra reaksjonen var kun på, 8 % (se Skjema 2.16). Det enantiomere overskuddet ble analysert med kiral HPLC og var på 47 %. Årsaken til det lave utbytte er uvisst, men som beskrevet i litteraturen^{43c} kan det skyldes dimerisering av katalysatoren (katalysatordød) gitt at reaksjonshastigheten for dimerisering av katalysatoren var betydelig høyere enn reaksjonen for epoksidering av **6**.



Skjema 2.16 Epoksidering av forbindelse **6**, med NaOCl som oksidasjonsmiddel.

For å øke utbyttet i den asymmetriske epoksideringsreaksjonen, ble det forsøkt å bytte oksidasjonsmiddelet til jodosylbenzen (nylaget) og donorliganden til 4-fenylpyridin-*N*-oksid (se Skjema 2.17). Acetonitril ble brukt som løsemiddel for å øke løseligheten av jodosylbenzen. I dette forsøket ble det ønskede produktet **7** ikke observert etter rensing med flash-kromatografi.



Skjema 2.17 Forsøk på Jacobsen-epoksidering av **6** med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

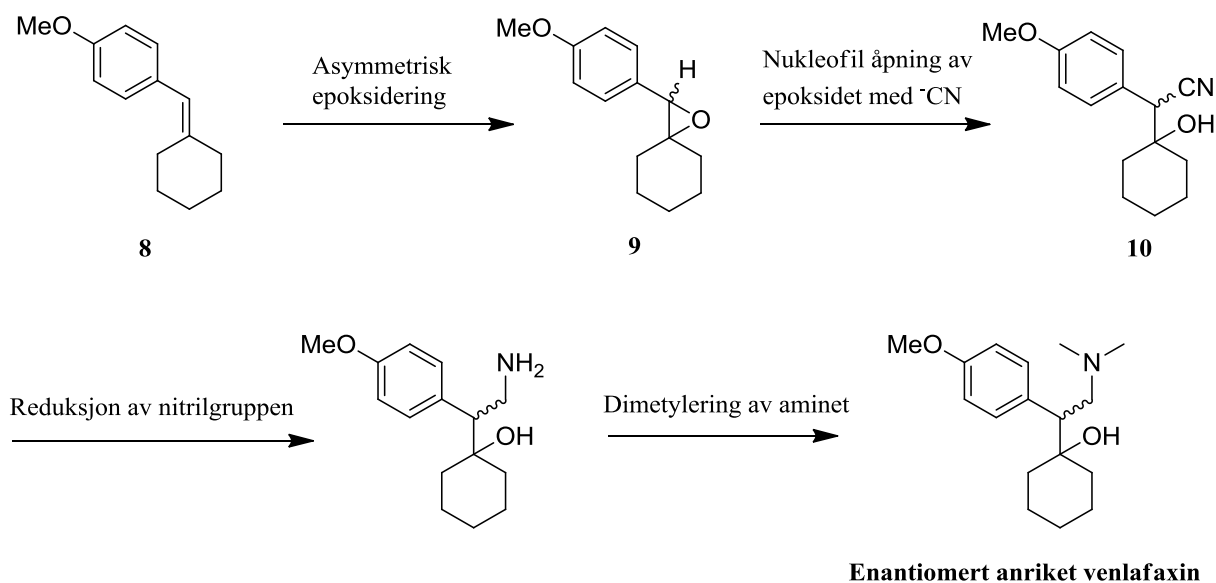
I de to reaksjonene nevnt over, ble det ikke observert biprodukter ved opprensning med flash-kromatografi. De eneste isolerte forbindelsene fra flash-kromatografien var utgangsstoffet **6** og, i det ene tilfellet, produktet **7**. Det var svært vanskelig å analysere råproduktblandingene med $^1\text{H-NMR}$, da de inneholdt $\text{Mn}^{(\text{III})}$ -spesier som har paramagnetiske egenskaper. Det er kjent at tilstedeværelsen av paramagnetiske forbindelser kan være problematisk ved opptak av NMR-spektra, da disse forbindelsene forstyrrer dannelsen av et homogent magnetfelt i NMR-instrumentet.⁶⁰

Det er sannsynlig at den primære årsaken til den lave omsetningen i Jacobsen-epoksideringen, var at forbindelse **6** var for ureaktiv. Dette er relatert til at **6** er tetrasubstituert, noe som gjør den sterisk hindret, og en av substituentene er en elektrontiltrekkende gruppe (nitrilgruppen).

En mulig løsning på denne problematikken ville være å utføre en asymmetrisk epoksidering av et utgangsstoff der dobbeltbindingen ikke var konjugert med en elektrontiltrekkende gruppe. Med dette som utgangspunkt, ble det nødvendig med å modifisere synteseruten til asymmetrisk venlafaxin.

2.3 Epoksidering av det trisubstituerte olefinet **8**

Olefinet **8** skulle i henhold til litteraturen^{43c} være et bedre egnet substrat for epoksidering enn det tilsvarende tetrasubstituerte olefinet **6**, som inneholder en elektrontiltrekkende nitrilgruppe. Nitrilgruppen kan introduseres i etterkant ved en regioselektiv ringåpning av epoksidet **9** med en cyanid-nukleofil (se Skjema 2.18) for å gi hydroksynitrilen **10**. Racematet av forbindelse **10** er kjent fra tidligere synteser av venlafaxin. De påfølgende syntesetrinnene er godt kjent i litteraturen og kan utføres under flere alternative betingelser (se Skjema 1.1 side 15). Hvorvidt de rapporterte betingelsene ville forårsake racemisering var uvisst, da disse trinnene ikke har blitt rapportert utført med enantiomert rene intermediater. Utgangsstoffet for denne synteseruten, olefinet **8**, var ikke kommersielt tilgjengelig og måtte derfor fremstilles. Syntesen av dette utgangsstoffet vil bli beskrevet i neste avsnitt, etterfulgt av resultatene fra den asymmetriske epoksideringen.

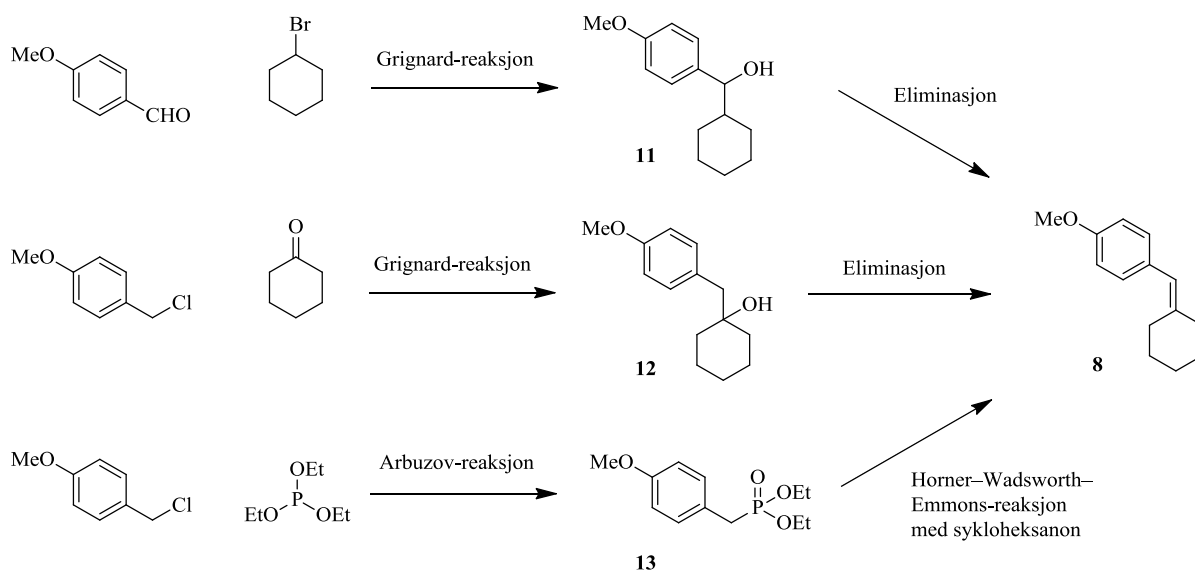


Skjema 2.18 Ny synteserute 2.

2.3.1 Fremstilling av utgangsstoffet 8

Tidligere synteser av olefinet **8** har vært basert på palladium- og nikkelkatalyserte koblingsreaksjoner⁶¹ og Julia-olefinering.⁶² En fellesnevner for de tidligere syntesene av forbindelse **8** er at de benytter seg av kostbare kjemikalier. Lave kjemikaliekostnader var et kriterium i planleggingen av en ny synteserute til enantiomert anriket venlafaxin. Det var derfor ønskelig å finne en ny metode for fremstilling av forbindelse **8** som benyttet billige bulkkjemikalier.

En metode for fremstilling av forbindelse **8** kunne være en Grignard-reaksjon mellom anisaldehyd (4-metoksybenzaldehyd) og sykloheksylmagnesiumbromid, etterfulgt av en eliminasjon av vann fra alkoholen **11**, som ville gi olefinet **8**. Et alternativ til denne metoden kunne være en Grignard-reaksjon mellom 4-metoksybenzylmagnesiumklorid og sykloheksanon, etterfulgt av en eliminasjon av vann fra alkoholen **12**, som ville gi olefinet **8**. Det er også mulig å fremstille **8** ved å først danne fosfonatet **13** i en Arbuzov-reaksjon⁶³ mellom 4-metoksybenzylklorid og trietylfosfitt. Deretter kan fosfonatet reagere med sykloheksanon i en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon.⁶⁴ Synteserutene er oppsummert i Skjema 2.19.



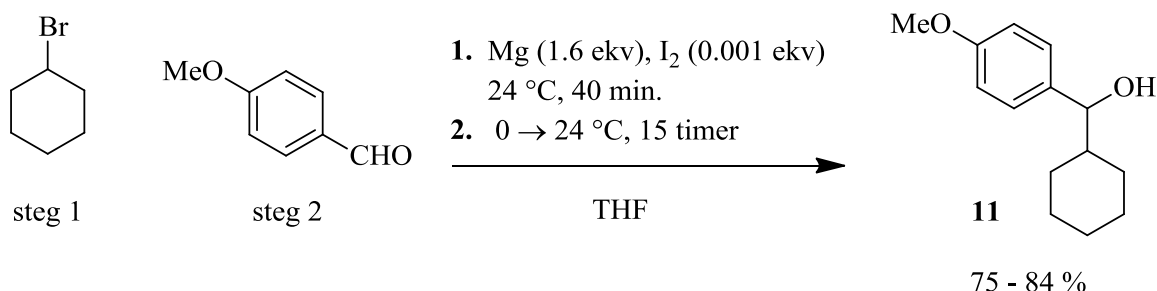
Skjema 2.19 Mulige synteser for fremstilling av forbindelse **8**.

De tre metodene for fremstilling av forbindelse **8** ble alle prøvd ut. De to Grignard-reaksjonene, med påfølgende eliminasjonsreaksjoner, vil bli beskrevet først og deretter Arbuzov/Horner-Wadsworth-Emmons-ruten (se seksjon 2.3.1.2 side 51).

2.3.1.1 Forsøk på fremstilling av forbindelse **8** ved eliminasjon av vann fra alkoholen **11**

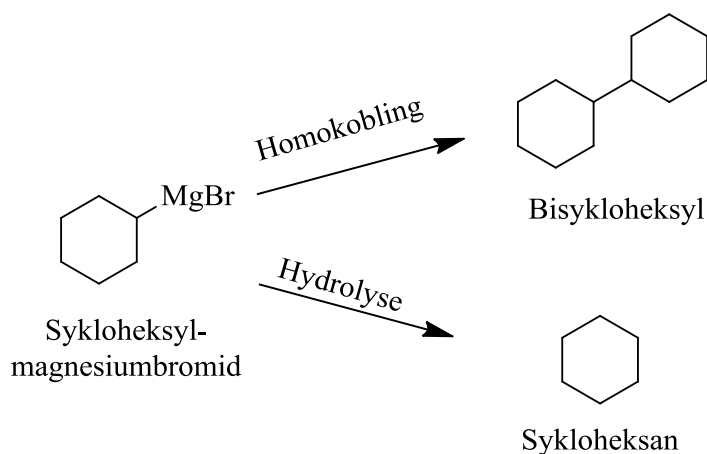
I denne seksjonen vil det bli beskrevet forsøk på å fremstille **8** via eliminasjonsreaksjoner fra alkoholen **11**. Før dette kunne gjøres, var det nødvendig å fremstille **11**.

Alkoholen **11** ble fremstilt ved en Grignard-reaksjon basert på en prosedyre som er beskrevet i litteraturen (se Skjema 2.20).^{18a, 18c, 18f} Reaksjonen ble gjort på 150 mmol skala og med et overskudd av sykloheksylmagnesiumbromid (1.6 ekv).



Skjema 2.20 Grignard-reaksjon for fremstilling av forbindelse **11**.

I Grignard-reaksjoner er homokobling ofte en observert sidereaksjon. Grignard-reagenset ble derfor brukt i overskudd for å gi det forutsigbare homokoblingsproduktet bisykloheksyl og hydrolyseproduktet sykloheksan (se Skjema 2.21). Dette ble gjort framfor å utføre reaksjonen med overskudd anisaldehyd, som ville medført rester av aldehyd og andre uforutsigbare biprodukter. Da de to nevnte biproduktene er ureaktive hydrokarboner, kunne råproduktblandingen brukes direkte i det neste trinnet (eliminering) uten videre opprensning, ettersom ingen andre biprodukter ble observert ved ¹H-NMR av råproduktblandingen. Arbeidet med eliminasjonsreaksjonen er beskrevet i neste avsnitt.

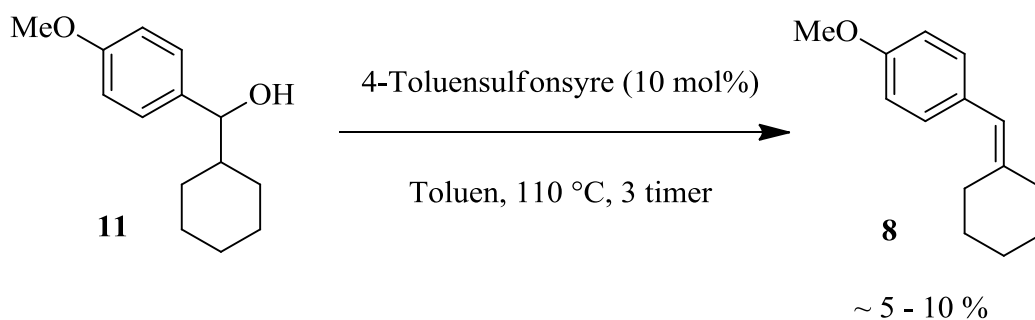


Skjema 2.21 Biprodukter i Grignard-reaksjonen

Eliminasjon av vann fra alkoholen **11**

Forbindelse **11** bør i teorien være et godt egnet substrat for en E1-eliminering, da det intermediære karbokationet vil dannes i en benzylik posisjon. En E2-eliminering i forbindelse **11** bør i teorien også være mulig, dersom hydroksylgruppen derivatiseres til en bedre utgående gruppe.

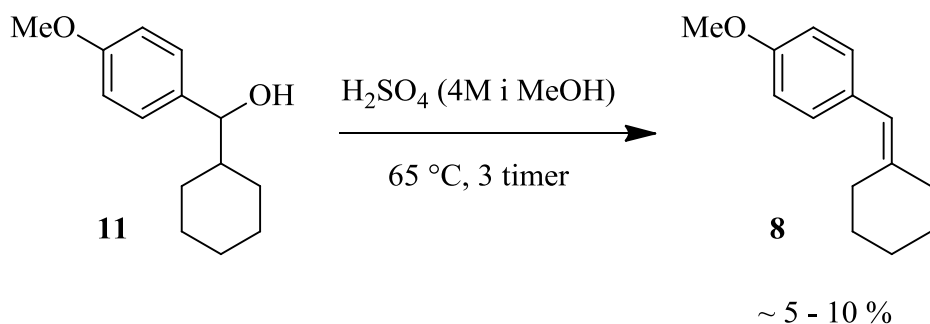
Det ble først gjort forsøk på å eliminere hydroksylgruppen i forbindelse **11** gjennom en syrekatalysert E1-eliminering. I dette forsøket ble 4-toluensulfonsyre brukt som katalysator (se Skjema 2.22). Reaksjonsblandingen ble refluxert i en Dean-Stark-apparat for å fjerne vannet som dannes i reaksjonen, og dermed drive reaksjonen til dannelse av produkt i samsvar med Le Chatelier's prinsipp. En TLC-analyse av råproduktblandingen viste hovedsakelig dannelse av tre biprodukter. Ved siden av de dannede biproduktene viste en $^1\text{H-NMR}$ av reaksjonsblandingen et lavt utbytte av det ønskede produktet **8** (estimert til 5 – 10 %). Forbindelse **8** ble ikke isolert fra råproduktblandingen da det estimerte utbyttet ikke var tilfredsstillende.



Skjema 2.22 1. forsøk på E1-eliminasjon av forbindelse **11**.

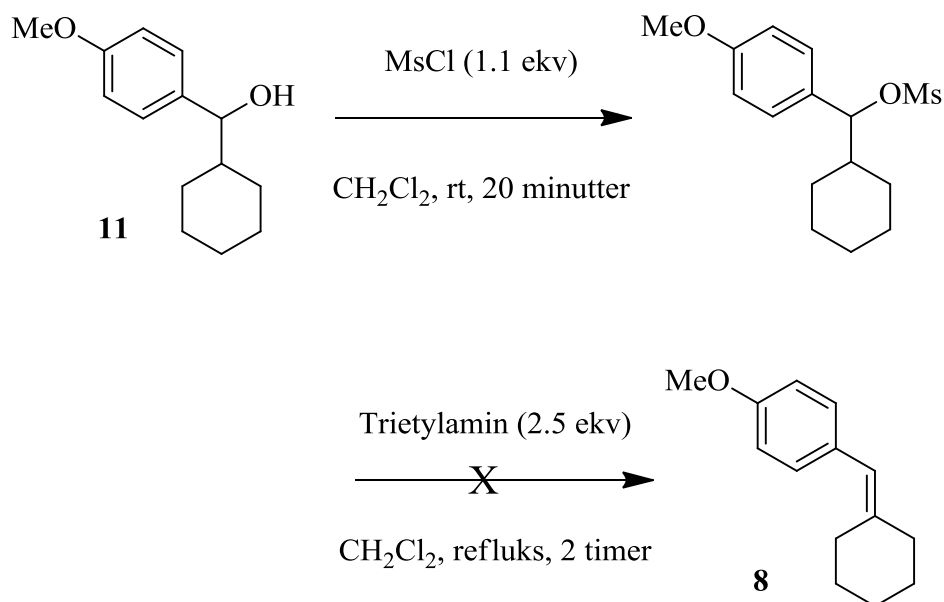
For å redusere dannelsen av biprodukter ved E1-eliminasjon i forbindelse **11** ble reaksjonsbetingelsene endret (se Skjema 2.23). Temperaturen ble redusert fra 110 °C til 65 °C og H₂SO₄ ble brukt som syrekatalysator. Svovelsyre er svært hygroskopisk på grunn av sin høye blandingsentalpi ($\Delta_{\text{mix}}H$) med vann,⁶⁵ noe som kan drive reaksjonen mot dannelsen av produkt. Metanol ble benyttet som løsemiddel da det er kjent at polare protiske løsemidler promoterer dannelsen av karbokationer.⁶⁶ Dannelsen av et karbokation kan være det hastighetsbegrensende trinnet i denne eliminasjonsreaksjonen.

Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen analysert med TLC og ¹H-NMR, som viste dannelsen av to biprodukter og et lavt utbytte av det ønskede produktet **8** (igjen, estimert til 5 – 10 %). Dette resultatet antyder at det hastighetsbegrensende trinnet i reaksjonen skjer etter karbokationdannelsen, da reaksjonshastigheten ikke syntes å være løsemiddelavhengig. Det ble derfor besluttet å forsøke å fremstille forbindelse **8** med en E2-eliminasjonsreaksjon.



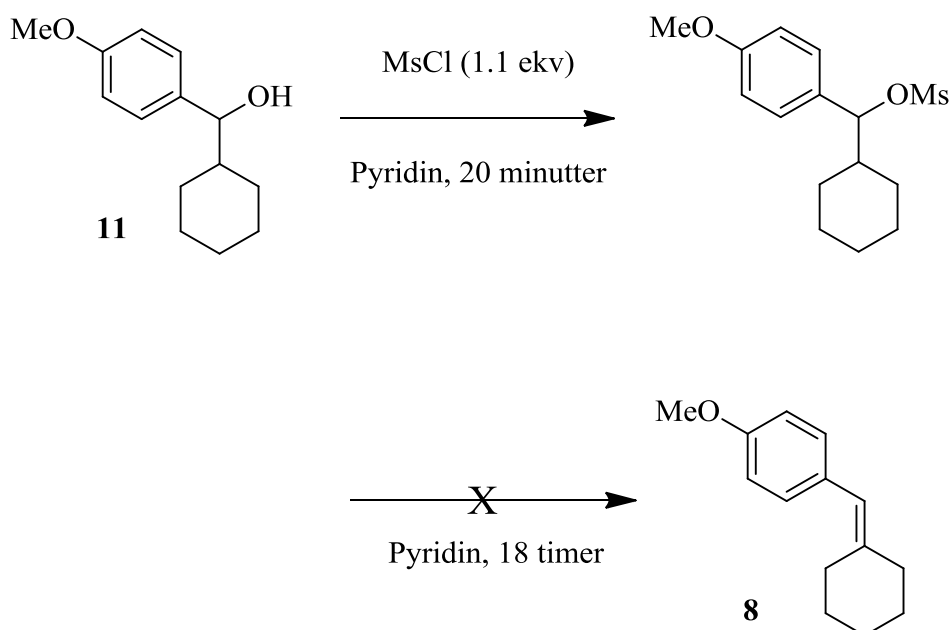
Skjema 2.23 2. forsøk på E1-eliminasjon av forbindelse **11**.

For å aktivere hydroksylgruppen, ble den reagert med mesylklorid for å danne mesylatet av forbindelse **11** (se Skjema 2.24). Mesylatet ble deretter forsøkt eliminert med trietylamin. Reaksjonsblandingen ble analysert med $^1\text{H-NMR}$ og viste dannelsen av flere uønskede produkter. Det ønskede produktet **8** ble ikke observert. Det ble ikke gjort forsøk på å isolere og identifisere produktene som ble dannet.



Skjema 2.24 Første forsøk på E2-eliminering av mesylatet forbindelse **11**

Det ble også forsøkt å gjøre E2-elimineringen av mesylatet av forbindelse **11** med pyridin som base (se Skjema 2.25). Heller ikke i denne reaksjonen ble det ønskede produktet **8** observert (med $^1\text{H-NMR}$).

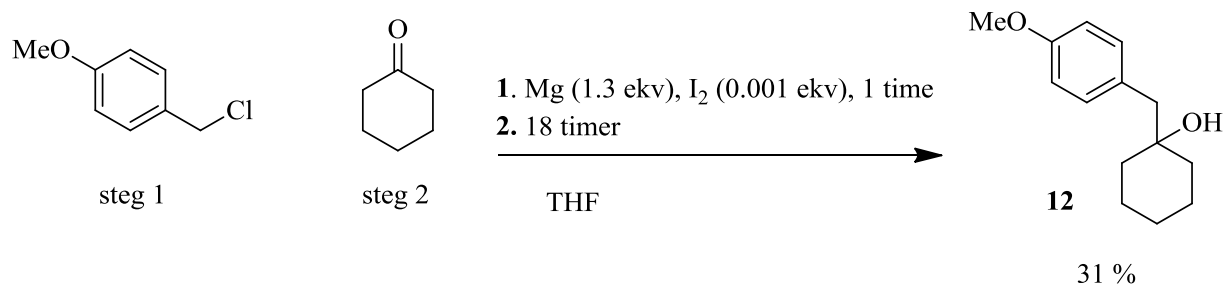


Skjema 2.25 2. forsøk på E2-eliminasjon av mesylatet av forbindelse 11

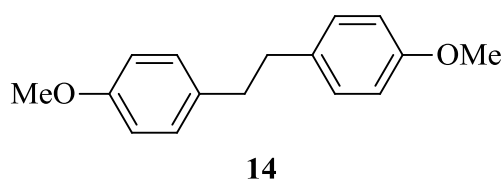
Fra resultatene av eliminasjonsforsøkene kan det virke som forbindelse **11** og dens mesylderivat er uegnede substrater for henholdsvis E1- og E2-eliminasjonsreaksjoner. Dette kan virke kontraintuitivt da en eliminasjon av hydroksylgruppen i forbindelse **11** ville gitt et konjugert olefin, noe som er termodynamisk gunstig. Med dette resultatet ble det desto mer interessant å utforske andre eliminasjonsreaksjoner som kunne gi forbindelse **8**. Fremstilling av den regioisomere alkoholen 12 er beskrevet neste seksjon.

2.3.1.2 Forsøk på fremstilling av forbindelse 8 ved eliminasjon av vann fra alkoholen 12

Forbindelse **12**, som ikke har vært beskrevet i litteraturen tidligere, ble fremstilt ved en Grignard-reaksjon mellom 4-metoksybenzylmagnesiumklorid og sykloheksanon (se Skjema 2.26). Utbyttet fra reaksjonen var lavt (31 %). Dette skyldtes sannsynligvis den lave reaktiviteten til den sterisk hindrede elektrofilet (sykloheksanon). Som et resultat av den lave reaksjonshastigheten med sykloheksanon ble det dannet betydelige mengder av det homokoblede biproduktet **14** (se figur 2.4).



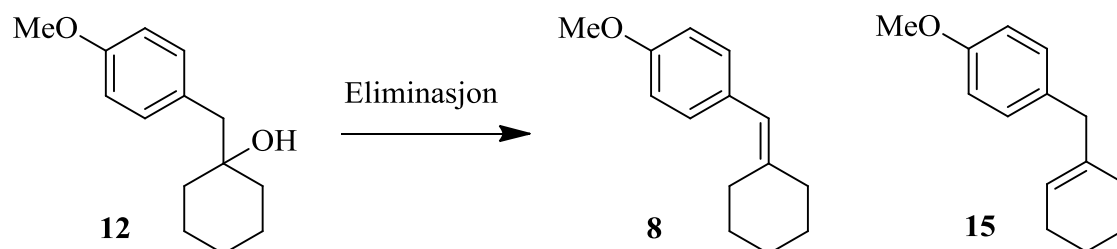
Skjema 2.26 Grignard-reaksjon for fremstilling av **12**.



Figur 2.4 Homokoblingsproduktet **14** fra grignard-reaksjonen.

Eliminasjon av vann fra alkoholen **12**

I teorien burde forbindelse **12**, i likhet med sin regioisomer forbindelse **11**, være et substrat som egner seg godt for en E1-eliminering, da den har mulighet til å danne et stabilisert, tertiært karbokation. Likeledes bør forbindelse **12**, som forbindelse **11**, også være et godt substrat for en E2-eliminering dersom hydroksylgruppen derivatiseres til en bedre utgående gruppe. Et mulig problem med elimineringssreaksjoner i forbindelse **12** kan være regioselektiviteten, da det vil være mulig danne enten en konjugert, *exo*-syklisk dobbeltbinding eller en ukonjugert, *endo*-syklisk dobbeltbinding (henholdsvis forbindelse **8** og isomeren **15** i Skjema 2.27).



Skjema 2.27 Mulige elimineringssprodukter.

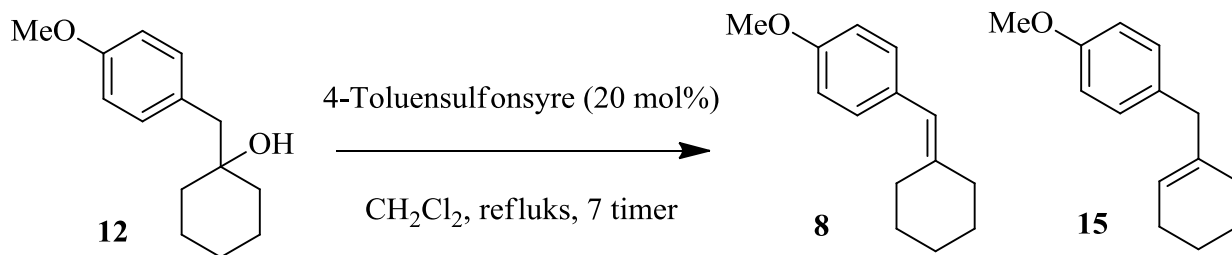
Ut i fra en betraktning om termodynamisk stabilitet er det vanskelig å forutsi hvilken regioisomer som vil være hovedproduktet av en eliminasjonsreaksjon i forbindelse **12**, gitt at reaksjonen skjer under termodynamisk kontroll. Det er kjent at konjugerte olefiner ligger lavere i energi enn ukonjugerte olefiner. Det er også kjent at *endo*-sykliske olefiner ligger lavere i energi enn *exo*-sykliske olefiner.⁶⁷

For å undersøke forskjellen i termodynamisk stabilitet, ble ΔH_f for forbindelse **8** og **15** kalkulert med *ab initio*-beregninger. Beregningene ble utført med metoden/basissettet B3LYP⁶⁸/6-311G i *Gaussian03*-programvarepakken.⁶⁹ Etter geometrioptimaliseringer av forbindelsene ble det beregnet en energiforskjell på 13.8 kJ/mol, der forbindelse **8** med den konjugerte dobbeltbindingen var den mest stabile. Det ble ikke tatt hensyn til løsemiddeleffekter da disse må antas å være marginalt forskjellige mellom de nevnte forbindelsene. Entropiforskjellen mellom forbindelse **8** og **15** ble ikke kalkulert da denne anses å være lite presis ved *ab initio*-beregninger.

Eliminasjon av vann fra forbindelse **12** ble forsøkt under sure betingelser ved bruk av 4-toluensulfonsyre som katalysator (se Skjema 2.28). Reaksjonen ble gjort i en omvendt Dean-Stark-oppsats.⁷⁰ Da det var usikkert hvilken regioisomer som ville bli dannet ble reaksjonsblandingen analysert med ¹H-NMR tre ganger i løpet av reaksjonstiden (se tabell 2.2). Analysene viste at **15** ble dannet som hovedprodukt og at de relative konsentrasjonene av forbindelsene **15** og **8** endret seg under reaksjonsforløpet og gikk mot dannelse av **8**. Dette kan tyde på en syrekatalysert isomerisering fra det kinetiske produktet **15** til det ønskede termodynamiske produktet **8**. Dessverre sank den absolutte konsentrasjonen av både **15** og **8** ved lengre reaksjonstider, og etter 7 timer var det kun spormengder igjen i reaksjonsblandingen. Dette kan muligens indikere syrekatalysert polymerisering av **15** og **8**.

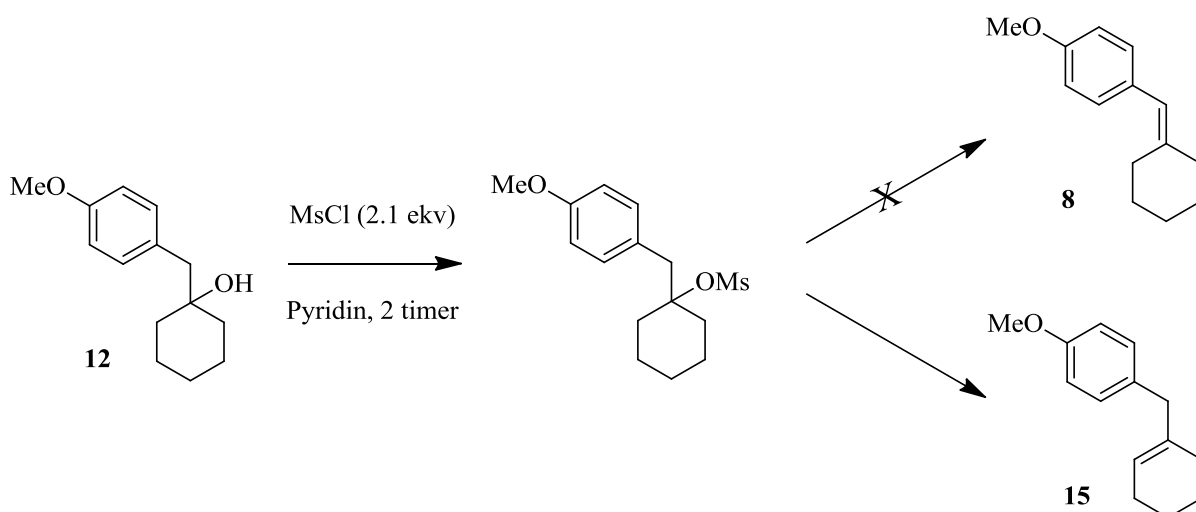
Tabell 2.2 Relativ konsentrasjon målt med ¹H-NMR av **12**, **8** og **15** under E1 eliminasjonsreaksjonen i forbindelse **12**.

Tid	Utgangsstoffet 12	8	15
1.7 timer	0.77	0.00	0.23
3.0 timer	0.57	0.04	0.39
7.0 timer	0.02	0.20	0.78



Skjema 2.28 Forsøk på syrekatalysert E1-reaksjon av forbindelse **12**.

Gitt resultatene fra E1-eliminajonsreaksjonene ble det forsøkt å gjøre E2-eliminajonsreaksjonen med mesylderivatet av forbindelse **12** (se Skjema 2.29). Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen analysert med $^1\text{H-NMR}$. Analysen viste utelukkende dannelse av forbindelse **15**.

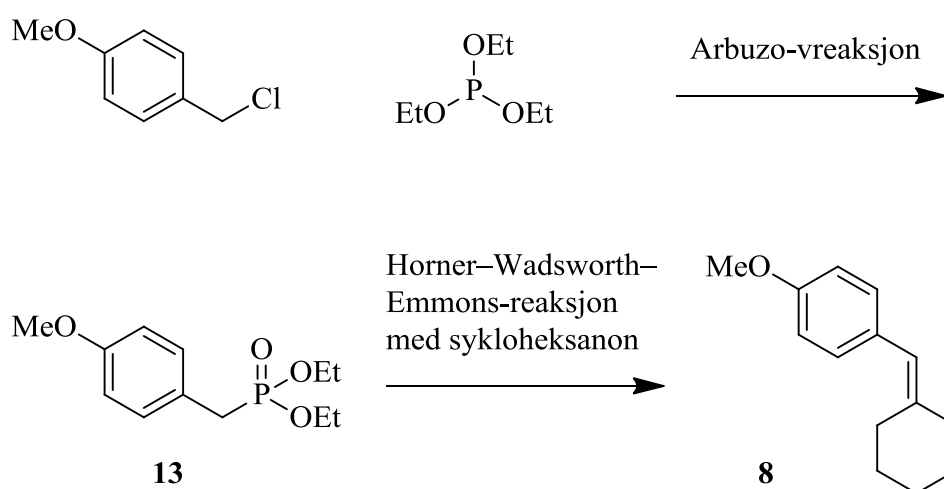


Skjema 2.29 Forsøk på E2-eliminajon i forbindelse **12**

Da verken forbindelse **11** eller **12** eller deres mesylderivater viste seg å være gode substrater for dannelsen av forbindelse **8** ble det besluttet å forsøke å fremstille **8** gjennom en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon. Arbeidet med denne reaksjonen er beskrevet i neste seksjon.

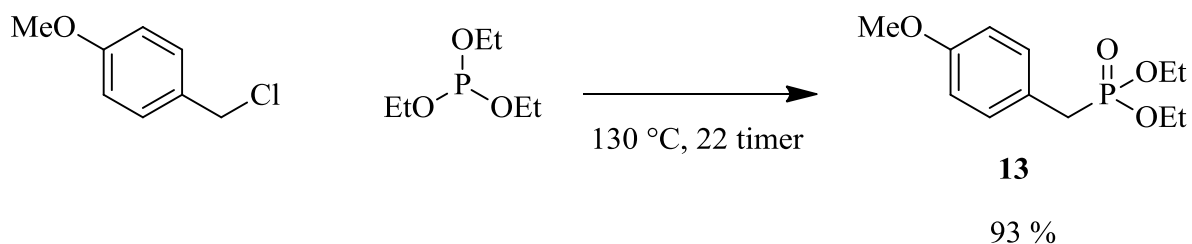
2.3.1.3 Fremstilling av forbindelse 8 ved en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon

Som tidligere nevnt (se seksjon 2.3.1 side 42) bør det være mulig å fremstille olefinet **8** ved å først lage fosfonatet **13** i en Arbuzov-reaksjon⁶³ og deretter reagere dette med sykloheksanon i en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon⁶⁴ (HWE-reaksjon) som vist i Skjema 2.30. Arbuzov-reaksjonen vil bli beskrevet, deretter HWE-reaksjonen.



Skjema 2.30 Arbuzov-reaksjon, etterfulgt av en HWE-reaksjon, for å danne **8**.

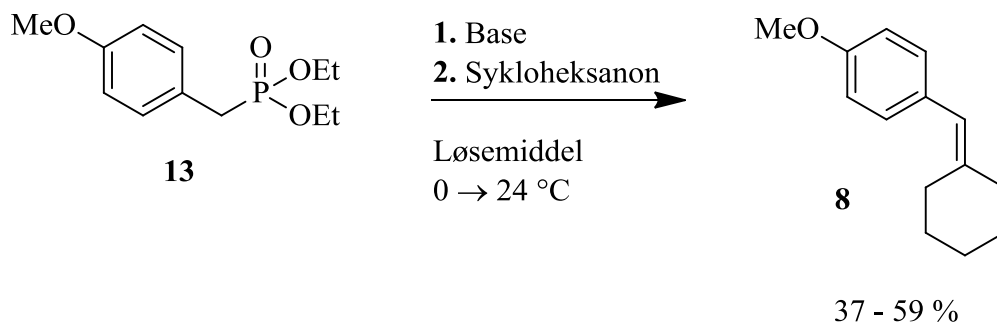
Forbindelse **13** er kommersielt tilgjengelig, men ble fremstilt fra 4-metoksybenzylklorid og trietylfosfitt. Reaksjonen ble utført i henhold til en litteraturprosedyre,⁷¹ på 230 mmol skala, uten bruk av løsningsmiddel (se Skjema 2.31). Til reaksjonen ble det brukt et overskudd av trietylfosfitt (1.4 ekv), da den resterende mengden (etter endt reaksjonstid) enkelt kunne fjernes under redusert trykk. En ¹H-NMR-analyse av råproduktblandingen, viste at videre opprensning av forbindelse **13** ikke var nødvendig.



Skjema 2.31 Arbuzov-reaksjon for fremstilling av fosfonatet **13**.

Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon av **13** med sykloheksanon

Forbindelse **8** hadde ikke tidligere blitt framstilt i en HWE-reaksjon og det var derfor en viss usikkerhet knyttet til utfallet av reaksjonen. Reaksjonen ble utført under ulike reaksjonsbetingelser for å maksimere reaksjonsutbyttet (se Skjema 2.32 og tabell 2.3). Parameterene som ble variert var løsemiddel, base og reaksjonstid.



Skjema 2.32 Fremstilling av forbindelse **8** ved HWE-reaksjonen..

I det første forsøket ble NaH brukt som base. Råproduktblandingen ble analysert med ^1H -NMR og viste full omsetning av utgangsstoffet, noe som indikerer at utgangsstoffet **13** ble fullstendig deprotonert før tilsetning av sykloheksanon. Reaksjonen ga et lavt utbytte.

I de to påfølgende forsøkene ble kalium-*tert*-butoksid brukt som base. Etter endt reaksjonstid observert et forhold på ~ 1:1 mellom utgangsstoffet **13** og produktet **8**. Dette indikerer at basen ikke hadde deprotonert **13** fullstendig før tilsetningen av sykloheksanon. Det ble observert at utbyttet minket ved forlenget reaksjonstid (fra 2 til 18 timer) ved bruk av kalium-*tert*-butoksid som base. Et forsøk med kaliumheksametyldisilazan (KHMDs) ga det beste resultatet.

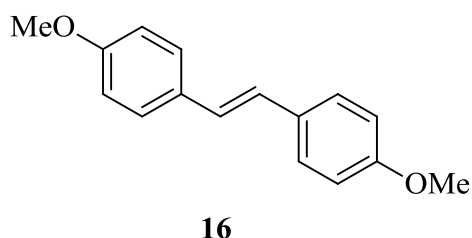
En annen faktor som kan påvirke reaksjonen, utover deprotoneringen, er egenskapene til motonen til den deprotonerte nukleofilen.

Tabell 2.3 Utbytte under ulike reaksjonsbetingelser.

Base	Løsemiddel	Reaksjonstid etter tilsatt	
		sykloheksanon (timer)	Utbytte (%)
NaH	DMF	18	37
<i>t</i> -BuOK	THF	18	37
<i>t</i> -BuOK	THF	2	43
KHMDS	DMF	18	59

I opparbeidingen av reaksjonene der DMF ble brukt som løsningsmiddel, ble det benyttet en effektiv ekstraksjonsmetode for å fjerne DMF.⁷² Ekstraksjonsmetoden gikk ut på å benytte en vandig LiCl-løsning (10 % w/w) for å øke løseligheten av DMF i vannfasen. Produktet **8** kunne dermed selektivt ekstraheres med den upolare løsemiddelblandingen etylacetat/pentan (1:4). I alle forsøkene ble forbindelse **8** renset med flash-kromatografi.

I samtlige reaksjoner ble biproduktet **16** observert (se Figur 2.5), hvis dannelse trolig skyldes homokobling av forbindelse **13**. Basekatalysert homokobling av alkylfosfonater er beskrevet i litteraturen.⁷³



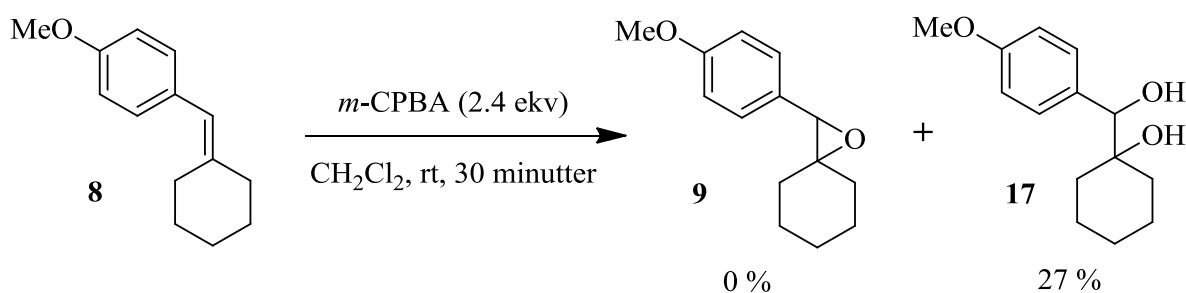
Figur 2.5 Biprodukt dannet i HWE-reaksjonen.

På bakgrunn av den vellykkede HWE-reaksjonen, var nå mulig å gå videre til å epoksidere av olefinet **8**.

2.3.2 Epoksidering av **8** med *m*-CPBA

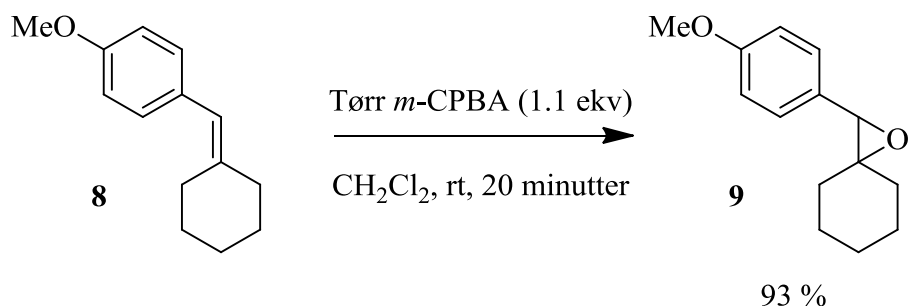
Epoksidet **9** er ikke tidligere beskrevet i litteraturen, verken som et racemat eller som en enantiomert anriket forbindelse. Før det ble gjort forsøk på asymmetrisk epoksidering av **9**, var det ønskelig å forsøke å fremstille racematet av **9**, da det var behov for å etablere betingelser for kiral HPLC-analyse som gir oppløsning av de to enantiomerene. Disse betingelsene ble brukt i påfølgende analyser av det enantiomere overskuddet i produktet av de asymmetriske epoksideringsforsøkene.

Forbindelse **8** ble forsøkt epoksidert med *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel (se Skjema 2.33). En TLC av reaksjonsblandingen viste at utgangsstoffet **8** var fullstendig konsumert etter 30 minutter. Reaksjonshastigheten i denne reaksjonen var altså betydelig høyere enn ved tilsvarende epoksidering av det mer elektronfattige forbindelsen **6**. Likevel ble det ønskede produktet **9** ikke isolert ved opprensning av råproduktblandingen med flash-kromatografi. I tillegg til andre uidentifiserbare biprodukter, ble derimot diolen (**17**) isolert.



Skjema 2.33 Forsøk på epoksidering av **8** med *m*-CPBA.

Dette resultatet tydet på at det ønskede produktet **9** hadde blitt dannet under reaksjonen, men at det hadde reagert videre til blant annet forbindelse **17**. Det var nærliggende å anta at biproduktet **17** hadde blitt dannet ved en syrekatalysert ringåpning av epoksidet i nærvær av 3-klorbenzoesyre og vann. Kommersielt er *m*-CPBA tilgjengelig med en renhet på 77 % for å minimere eksplosjonsfaren. De resterende 23 % er en blanding av 3-klorbenzoesyre og vann. Det ble derfor forsøkt å repetere epoksideringen av **8** med tørket *m*-CPBA. Tørkingen ble utført ved å løse *m*-CPBA i diklormetan i nærvær av tørkemiddelet MgSO_4 . Deretter kunne den tørre *m*-CPBA-løsningen filtreres og brukes direkte i epoksideringen av forbindelse **8** (se Skjema 2.34). Dette ga en markant forbedring, med et utbytte på 93 % isolert produkt.



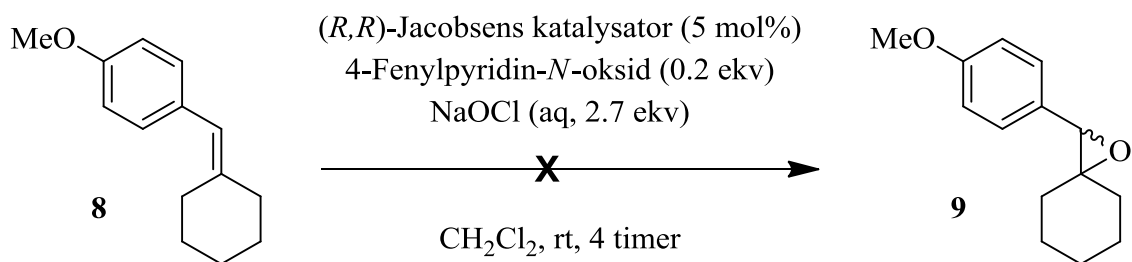
Skjema 2.34 Epoksidering av **8** med *tørket m-CPBA*

2.3.3 Asymmetrisk epoksidering av forbindelse **8**

I den påfølgende seksjonen beskrives Jacobsen-epoksidering av **8** ved bruk av oksidasjonsmidlene natriumhypokloritt, *m-CPBA* og jodosylbenzen.

Jacobsen-epoksidering med natriumhypokloritt

Det ble først forsøkt å gjennomføre den asymmetriske Jacobsen-epoksideringen av forbindelse **8** med natriumhypokloritt (se Skjema 2.35). Bruk av natriumhypokloritt som oksidasjonsmiddel er økonomisk gunstig, og dette er trolig en av grunnene til at natriumhypokloritt er det mest brukte oksidasjonsmiddelet i Jacobsen-epoksideringer. Reaksjonen ble utført under representative reaksjonsbetingelser fra litteraturen.⁴⁸ Etter endt reaksjonstid viste en TLC av reaksjonsblandingen tilstedeværelse av flere ukjente forbindelser. Det var ikke mulig å analysere råproduktblandingen med ¹H-NMR da blandingen inneholdt Mn(III)-spesier som er paramagnetiske. Råproduktblandingen ble derfor forsøkt rensset med flash-kromatografi. Fraksjonene ble analysert med ¹H-NMR og inneholdt kun uønskede produkter, som ikke ble ytterligere karakterisert.



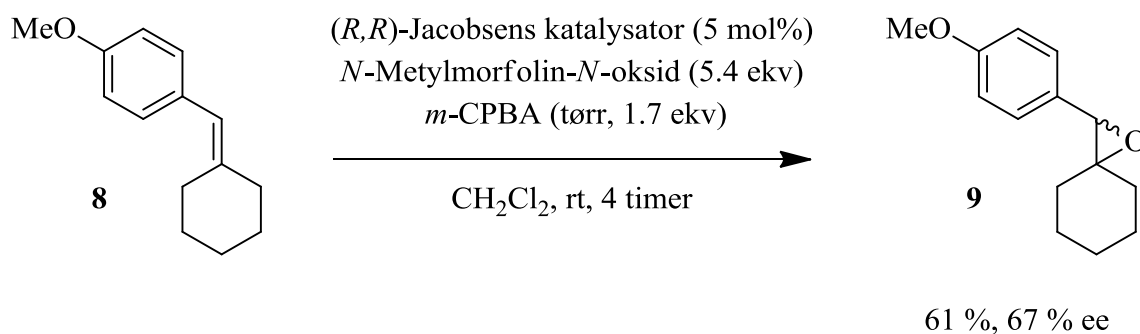
Skjema 2.35 Forsøk på Jacobsen-epoksidering av **8** med natriumhypokloritt som oksidasjonsmiddel.

Jacobsen-epoksidering med *m*-CPBA

Det ble videre utforsket bruk av *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel til Jacobsen-epoksidering av forbindelse **8**. Ved bruk av *m*-CPBA i Jacobsen-epoksidering er det vanlig, i henhold til litteraturen,⁴⁴ å bruke betydelige mengder *N*-metylmorfolin som donorligand i reaksjonen. Sikkerhetsaspekter ved bruk av *m*-CPBA, gjør det i tillegg til et noe mindre egnet oksidasjonsmiddel for Jacobsen-epoksidering enn vandig natriumhypokloritt.

Med hensyn på dannelsen av enantiomert overskudd i reaksjonen er det en forutsetning at katalysatoren både oksideres av *m*-CPBA, og igjen oksiderer dobbeltbindingen betydelig raskere enn *m*-CPBA kan oksidere dobbeltbindingen alene, som er tilfelle i den ukatalyserte reaksjonen.

Det ble først forsøkt å gjøre reaksjonen ved romtemperatur, under representative reaksjonsbetingelser,⁴⁴ med unntak av at vanlig (våt) *m*-CPBA ble erstattet med en tørket *m*-CPBA-løsning (se Skjema 2.36). Denne modifikasjonen ble gjort da det dannede produktet **8**, som tidligere beskrevet, reagerer videre til diolen **17** i nærvær av vann og syre (3-klorbenzoylsyre). Etter flash-kromatografi ble forbindelse **9** isolert med et utbytte på 61 %. Analyse med kiral HPLC viste et enantiomert overskudd på 67 %.



Skjema 2.36 Jacobsen-epoksidering av **8** med *tørket m*-CPBA som oksidasjonsmiddel.

Videre ble det undersøkt hvilken effekt redusert temperatur ville ha på det enantiomere overskuddet i dannelsen av forbindelse **9**. Reaksjonen ble utført under samme reaksjonsbetingelser som tidligere (se Skjema 2.36), men ved en reaksjonstemperatur på $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dette resulterte i et enantiomert overskudd på 75 %, altså en økning på 8 prosentpoeng sammenlignet med tilsvarende reaksjon ved romtemperatur (se tabell 2.4)

En opplagt ulempe ved de nevnte reaksjonsbetingelsene er den store mengden *N*-metylmorfolin-*N*-oksid (5.4 ekv) som brukes som donorligand. Det ble derfor forsøkt å redusere mengden *N*-metylmorfolin-*N*-oksid til 1.0 ekvivalent. Dette resulterte i et enantiomert overskudd av forbindelse **9** på kun 13 %, altså en reduksjon på 54 prosentpoeng, sammenlignet med tilsvarende reaksjon, der 5.4 ekvivalenter *N*-metylmorfolin-*N*-oksid ble brukt (se tabell 2.4)

Tabell 2.4 Enantiomert overskudd ved ulike temperaturer og ulike mengde *N*-metylmorfolin-*N*-oksid.

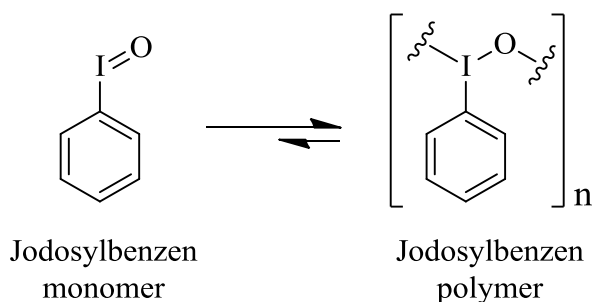
	<i>N</i> -Metylmorfolin- <i>N</i> -oksid (ekv.)	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Enantiomert overskudd (%)
1	5.4	22	67
2	5.4	-10	75
3	1.0	22	13

Jacobsen-epoksidering med jodosylbenzen

I Jacobsen-epoksideringen av forbindelse **8**, der *m*-CPBA ble brukt som oksidasjonsmiddel, ble det oppnådd et godt utbytte og et godt enantiomert overskudd. Det er mulig at enda bedre resultater kunne blitt oppnådd ved videre optimalisering av reaksjonsbetingelsene. På tross av

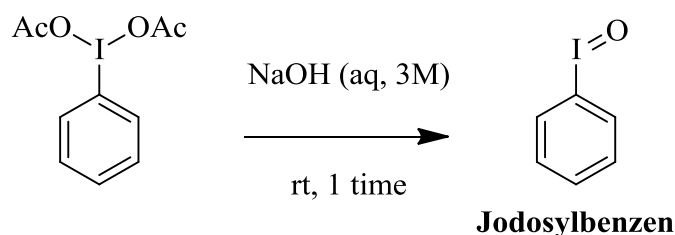
dette, ble det bestemt å forsøke et annet oksidasjonsmiddel i Jacobsen-epoksideringen. En av hensiktene i dette prosjektet var å etablere en synteserute til enantiomert anrikt venlafaxin, innenfor de tidligere nevnte rammebetingelsene (se kapittel 1.2 side 11). Synteseruten skulle være skalerbar, praktisk gjennomførbar på stor skala og hovedsakelig basere seg på billige bulk-kjemikalier. Innenfor disse rammebetingelsene innfrir ikke Jacobsen-epoksidering med *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel kravene, da skalering av denne reaksjonen kan innebære en sikkerhetsrisiko ved bruk av tørket *m*-CPBA.

På grunn av dette ble reaksjonen forsøkt utført med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel siden dette oksidasjonsmiddelet kan benyttes på stor skala uten videre sikkerhetsrisiko. Jodosylbenzen er et vel utprøvd oksidasjonsmiddel til epoksidering med Jacobsens katalysator.⁴⁷ Det er verdt å merke seg at jodosylbenzen trolig består av en blanding av enkeltmolekyler (monomerer) og polymerer, hvor likevekten mellom disse er sterkt forskjøvet mot en polymer struktur (se Figur 2.6).⁷⁴



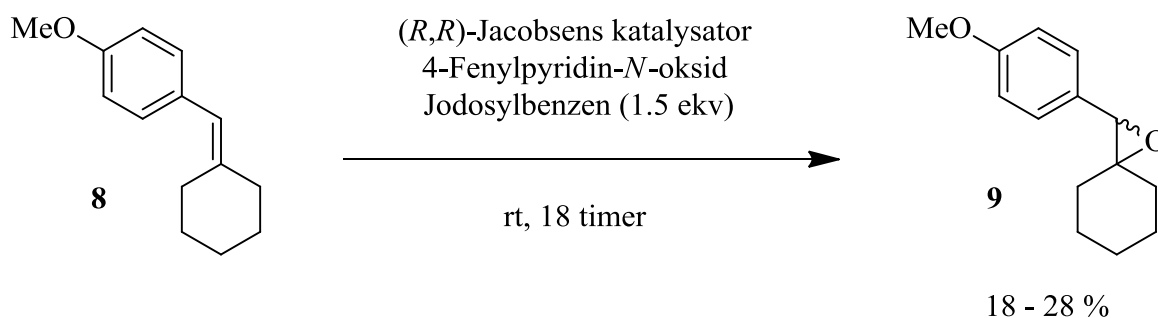
Figur 2.6 Strukturer av jodosylbenzen.

Jodosylbenzen er kommersielt tilgjengelig, men dekomponerer over tid. Det ble derfor besluttet å fremstille jodosylbenzen framfor å kjøpe det fra en kommersiell aktør da dette ville sikre at reagenset var nylaget. Jodosylbenzen ble fremstilt i henhold til en litteraturprosedyre med jodosylbenzendiacetat som utgangsstoff (se Skjema 2.37).⁷⁵



Skjema 2.37 Fremstilling av jodosylbenzen

Etter at oksidasjonsmiddelet jodosylbenzen hadde blitt fremstilt, kunne det benyttes i epoksideringen av forbindelse **8** med Jacobsens katalysator. Det første forsøket ble utført under representative reaksjonsbetingelsene rapportert i litteraturen,⁴⁷ og ga et lavt utbytte (se Skjema 2.38 og Tabell 2.5, rad 1). Det ble derfor besluttet å variere ulike parametere i reaksjonen for å se hvilken effekt dette ville ha på utbyttet. Parameterene som ble endret var katalysator- og donorligandmengde, samt løsemiddel. Det ble også lagt vekt på å undersøke biproduktene som ble dannet under reaksjonen, siden deres identitet kunne belyse årsaken til det lave utbyttet. Resultatene fra de ulike forsøkene er oppsummert i tabell 2.5. Alle variasjoner i reaksjonsbetingelser medførte et redusert utbytte i forhold hva som ble oppnådd ved bruk av de rapporterte reaksjonsbetingelsene. En økning i mengde donorligand førte til en minimal nedgang i utbytte (Tabell 2.5 rad 2), mens en økning i både mengde donorligand og katalysator førte til en drastisk nedgang i utbytte (Tabell 2.5, rad 3). Dette indikerer at det trolig dannes mer av produkt **9** enn hva som isoleres, og at produktet **9** selv er et intermediat i dannelsen av biprodukter, en prosess der katalysatoren er en aktiv deltager. I forsøket der løsemiddelet acetonitril ble erstattet med diklormetan, ble det også observert en reduksjon av utbyttet (Tabell 2.5, rad 4). På grunn av de lave utbyttene ble det ikke foretatt analyser av enantiomert overskudd.



Skjema 2.38 Jacobsen-epoksidering av **8** med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

Tabell 2.5 Jacobsenepoksidering av **8** med jodosylbenzen.

Nr.	Løsemiddel	Katalysator (mol%)	4-fenylpyridin-N-oksid (mol%)	Isolert utbytte (%)	Utgangsstoff 8 ^a (%)	Andre 4-MeO-Ph-forbindelser ^c (%)
1	MeCN	5	10	28	13	38
2	MeCN	5	100	27	13	44
3	MeCN	20	40	13	31	39
4 ^a	CH ₂ Cl ₂	5	10	18	60	27

^a Gjenværende utgangsstoff etter flash-kromatografi, målt med ¹H-NMR (internstandard).

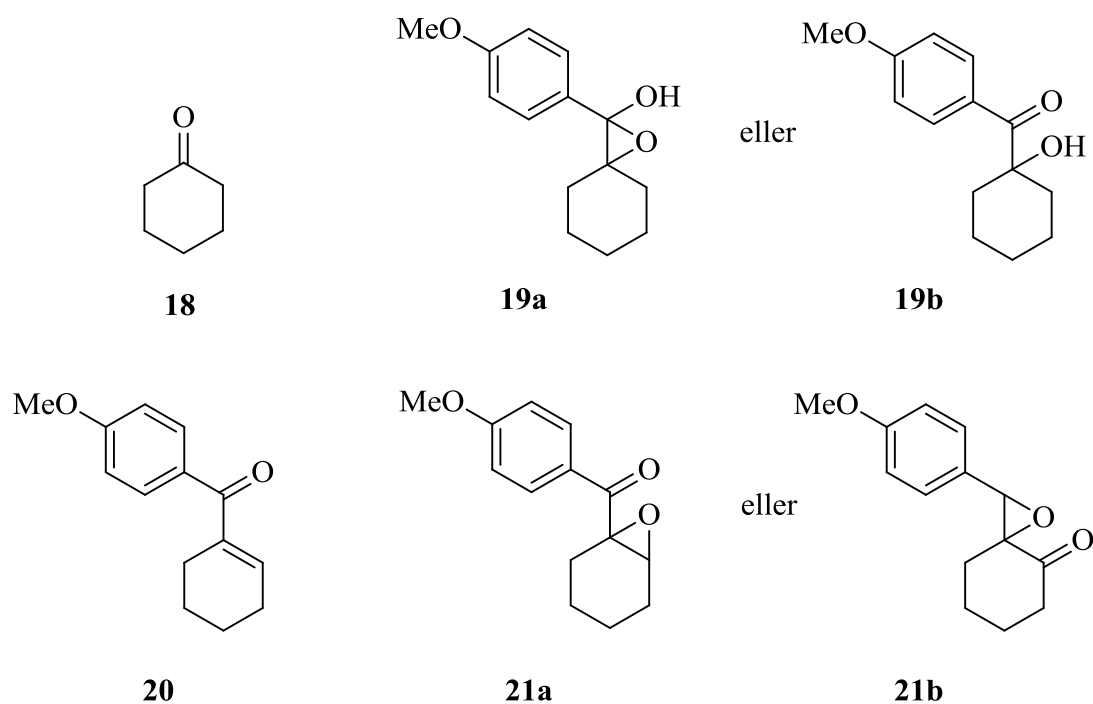
^b Summen av forbindelser som inneholder strukturelementet 4-metoksyfenyl og som ikke er produktet **9**.

En ¹H-NMR-analyse av råproduktet kunne gitt verdifull informasjon om omsetningen av utgangsstoffet og eventuelle biprodukter som hadde blitt dannet under reaksjonen. Dette ble dessverre umuliggjort av at råproduktet inneholdt paramagnetiske Mn^(III)-spesier, som ville interferert med dannelsen av et homogent magnetfelt i NMR-instrumentet.⁶⁰

Som en løsning på dette problemet ble det besluttet å flash-kromatografere råproduktsblandingen fra hver reaksjon og kombinere alle fraksjoner som ikke inneholdt produkt eller Mn^(III)-spesier. De kombinerte fraksjonene (biprodukter og utgangsstoff) ble deretter tilsatt en utveid mengde internstandard og analysert med ¹H-NMR. Analysen viste at utgangsstoffet **8** ikke var fullstendig omsatt i samtlige reaksjoner. Videre ble den totale mengden av forbindelser som hadde 4-metoksyfenyl-motivet kalkulert, da disse burde være biprodukter avledet fra enten utgangsstoffet **8** eller produktet **9**, gitt at dette strukturmotivet fortsatt var intakt. Det ble funnet at det var dannet betydelige mengder biprodukter med 4-metoksyfenyl-motivet i samtlige reaksjoner (se Tabell 2.5). Dette, og det faktum at økt katalysatormengde senket utbyttet, styrker antagelsen om at katalysatoren deltar i dannelsen av biproduktene. Dette må sies å være et fundamentalt problem ved reaksjonen.

Det ble videre forsøkt å kvalitativt identifisere de ulike biproduktene som var dannet. For å kunne isolere anselige mengder av biproduktene til karakterisering, ble fraksjonene med biprodukter fra de ulike reaksjonene slått sammen, rensert med flash-kromatografi og analysert med NMR og MS (HR) (se Figur 2.7). En fellesnevner for biproduktene som ble funnet, er at samtlige kan være dannet ved C-H-oksidasjon av produktet **9**. Det er kjent i litteraturen at

Jacobsens katalysator kan oksidere benzylliske C-H-grupper i nærvær av et oksidasjonsmiddel.⁷⁶ Allylisk C-H-oksidasjon er også kjent i litteraturen, men da som et biprodukt fra epoksidierungsreaksjoner.⁷⁷ Biproduktet med strukturen **19a/19b** ble karakterisert med høyopløselig massespektrometri. Det blir antatt at biprodukt **19a** dannes som et oksidasjonsprodukt av **9**, og at dette videre tautomeriserer til biprodukt **19b**. Biproduktet med strukturen **21a/21b** ble også karakterisert med høyopløselig massespektrometri.



Figur 2.7 Biprodukter dannet under Jacobsen-epoksidering av forbindelse **8** med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

2.3.4 Konklusjon om Jacobsen-epoksidering

Resultatene fra Jacobsen-epoksideringene av det tetrasubstituerte olefinet **6** og det trisubstituerte olefinet **8** var ikke som forventet. Ved Jacobsen-epoksidering av **6** ble epoksidet **7** dannet i svært lavt utbytte, og mye tydet på at katalysatoren dimeriserte framfor å reagere med det ureaktive utgangsstoffet **6**. Ved Jacobsen-epoksidering av **8** ble det dannet betydelige mengder biprodukter. Det virker derfor sannsynlig at **6** og **8** er uegnede substrater for Jacobsen-epoksidering. Det er mulig at forbindelse **6** og **8** er gode substrater for andre former for asymmetrisk epoksidering (men det antas å være problematisk). Den ideelle metodikken for asymmetrisk epoksidering av **6** og **8** ville være en som gir høy grad av asymmetrisk induksjon, og som samtidig benytter seg av reaktiviteten og kjemoselektiviteten til en peroksyre (som *m*-CPBA). En slik metodikk finnes ikke i litteraturen og det ble derfor bestemt å utforske muligheten for å utvikle en metodikk for asymmetrisk epoksidering av **6** og **8**, basert på kirale peroksyrer.

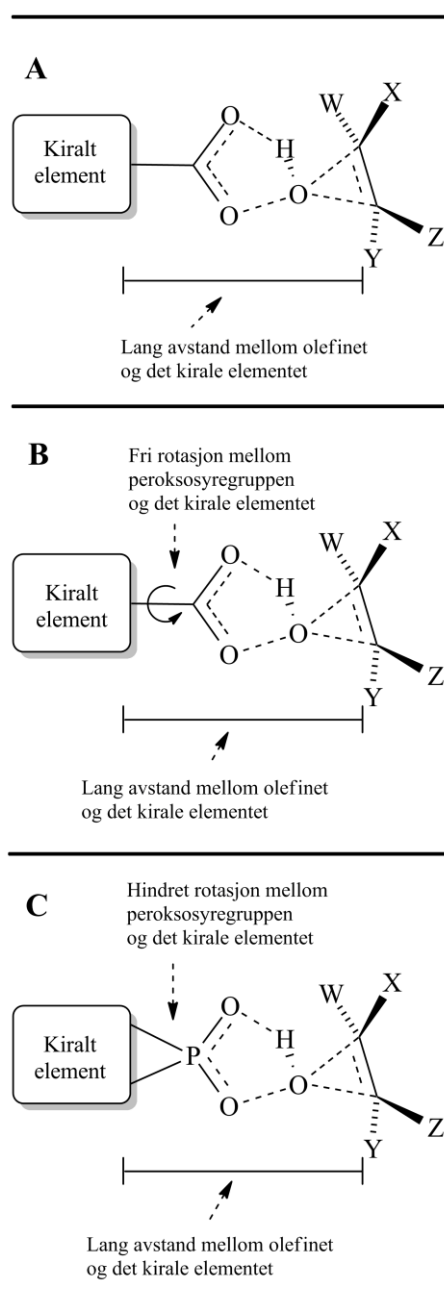
2.4 Asymmetrisk epoksidering med kirale peroksyserer

I litteraturen finnes det eksempler på asymmetrisk epoksidering med kirale peroksyserer, men ingen av generell art. Som beskrevet innledningsvis (se seksjon 1.7.1 side 23) finnes det ett tilfelle der ble oppnådd et enantiomert overskudd på 92 %.⁴² Dessverre ble det kun oppnådd asymmetrisk induksjon i reaksjoner med substrater som inneholdt en karbamatgruppe i allylisk eller homoallylisk posisjon. Det finnes også ett enkeltstående eksempel der det ble oppnådd et enantiomert overskudd på 60 % ved epoksidering av det benzylliske iminet *N*-(4-bromobenzyliden)-*tert*-butylamin med peroksokamfersyre.⁷⁸ Utover disse to eksemplene, er det ellers ikke rapportert høyere enantiomert overskudd enn 15 %.⁷⁸⁻⁷⁹

Det er en utbredt oppfatning i litteraturen at årsaken til den lave asymmetriske induksjonen i epoksidering med peroksyserer skyldes den lange avstanden mellom det kirale elementet bundet til peroksyseren, og olefinet⁸⁰ (se Figur 2.8, A).

I en videre analyse kan man argumentere at den lave asymmetriske induksjonen ikke alene skyldes avstanden. En annen, kanskje viktigere årsak, er den frie rotasjonen mellom det kirale elementet og peroksyseren (se Figur 2.8, B). Fri rotasjon øker antallet mulige orienteringer av peroksyseren og olefinet i forhold til det kirale elementet, og senker dermed energidifferansen mellom overgangstilstandene som fører til de to enantiomerene.

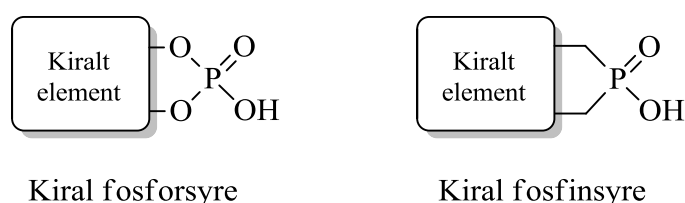
Fri rotasjon mellom det kirale elementet og peroksyseren kan hindres ved benytte en peroksyserer med oksidasjonstall 3, 5 eller 7, som for eksempel en peroksofosforsyre eller en peroksofosfinsyre. Med peroksyseren låst til det kirale elementet vil ikke andre orienteringer



Figur 2.8 Grafisk beskrivelse for hvordan enantiomert overskudd kan oppnås ved bruk av kirale peroksyserer.

av olefinet enn de som tillates av det kirale elementet kunne føre til produkt, og dermed øker energidifferansen mellom overgangstilstandene som fører til de to enantiomere (se Figur 2.8, C).

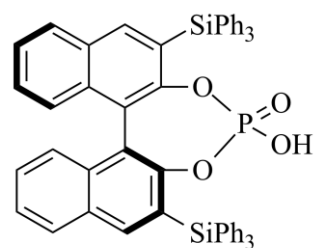
Avstanden mellom det kirale elementet og olefinet kan fortsatt være et problem, men kan også vise seg å være mindre viktig enn tidligere antatt. På bakgrunn av denne analysen ble det tatt initiativ til å utvikle en kiral peroksofosforsyre eller peroksofosfinsyre til asymmetrisk epoksidering av det *tetrasubstituerte* olefinet **6**.



Figur 2.9 Forskjellen mellom en kiral fosforsyre og en kiral fosfinsyre

I tillegg til å ha hindret rotasjon mellom det kirale elementet og peroksofosfinsyregruppen, som i peroksofosforsyrer og peroksofosfinsyrer (se Figur 2.9), må det kirale elementet bundet til peroksofosfinsyren ha styrende grupper som vil interagere sterisk med det innkommende olefinet og dermed medvirke til den asymmetriske induksjonen.

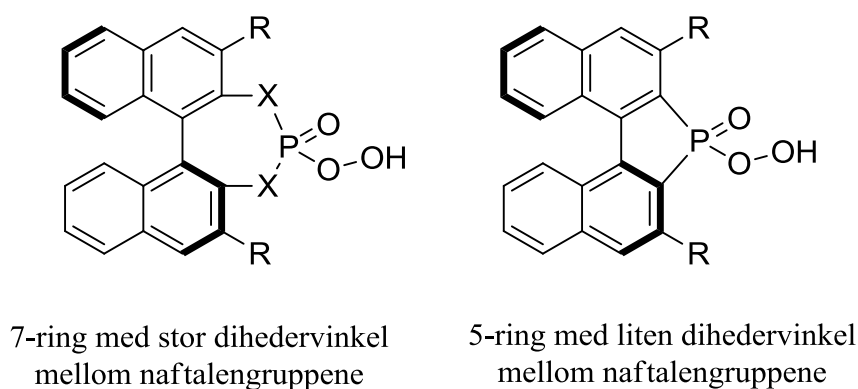
På tross av at det tidligere ikke er rapportert peroksofosfinsyrer som oppfyller disse strukturelle kriteriene finnes det kirale *syrer* som oppfyller de nevnte kriteriene. Kirale binaftalenbaserte fosforsyrer,⁸¹ som MacMillans TiPSY-katalysator (se Figur 2.10), ville være svært egnede strukturelle utgangspunkt for utviklingen av en kiral peroksofosforsyre eller peroksofosfinsyre.



MacMillans TiPSY-katalysator

Figur 2.10 Eksempel på kiral fosforsyre

I en tenkt binaftalen-basert kiral peroksofosfor- eller peroksofosfinsyre vil dihedervinkelen mellom naftalengruppene være bestemt av størrelsen på ringen som dannes mellom naftalengruppene og peroksofosfinsyregruppen (se Figur 2.11). Dihedervinkelen mellom binaftalengruppene vil være sterkt utslagsgivende for hvor i rommet de styrende gruppene (merket R i Figur 2.11) vil befinne seg i overgangstilstanden med et olefin. Dette vil bli ytterligere diskutert i seksjon 2.4.2 (side 71), der innvirkningen av denne dihedervinkelen på den asymmetriske induksjonen blir belyst ved hjelp av *ab initio*-beregninger.



Figur 2.11 Strukturer med ulik dihedervinkel mellom naftalengruppene.

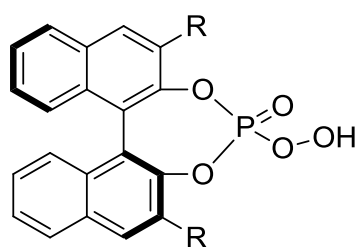
En annen faktor som måtte tas i betraktning er reaktiviteten til peroksofosfinsyren. Som tidligere nevnt er en peroksofosfinsyre som er avledet fra en sterk syre mer reaktiv overfor olefiner enn en peroksofosfinsyre avledet fra en svak syre (se seksjon 1.7.1 side 22). Det var derfor ønskelig å fremstille en peroksofosfinsyre med tilstrekkelig høy reaktivitet til å kunne epoksidere **9**. På en annen side ville en for reaktiv peroksofosfinsyre vil kunne introdusere et kjemoselektivitetsproblem i en epoksidierungsreaksjon ved at det vil kunne forekomme bireaksjoner som f. eks aromatisk hydroksylering⁸² eller spontan homolytisk spaltning av peroksidet.⁸³

Som nevnt er syrestyrken til en peroksofosfinsyres korresponderende syre et mål på peroksofosfinsyrens reaktivitet. Tabell 2.6 viser pKa-verdier fra litteraturen til syrer med relevans for vurderingen av reaktiviteten til deres korresponderende peroksofosfinsyreanaloger. Tabellen viser at syrestyrken er svært avhengig av substituentene bundet til syren, samt at fosforbaserte syrer generelt er sterkere enn karboksylsyrer.

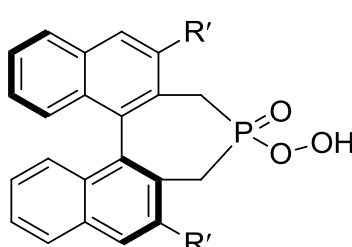
Tabell 2.6 pKa-verdier for relevante syrer

Syre		pKa (75 % EtOH) ⁸⁴
Difenolfosfonat	(PhO) ₂ PO ₂ H	2.28
Difenylfosfinsyre	Ph ₂ PO ₂ H	4.10
Disykloheksylfosfinsyre	(C ₆ H ₁₁) ₂ PO ₂ H	5.92
Maursyre	HCO ₂ H	5.14
Benzosyre	PhCO ₂ H	6.28
Eddiksyre	CH ₃ CO ₂ H	7.10

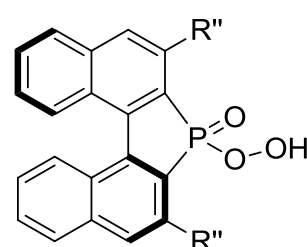
Figur 2.12 viser kandidater for kirale binaftalen-baserte peroksofosforsyrer og peroksofosfinsyrer der parameterene reaktivitet, dihedervinkel og styregrupper varieres.



22 R = Trifenylsilyl



23 R' = Trifenylsilyl



24a R'' = Fenyl

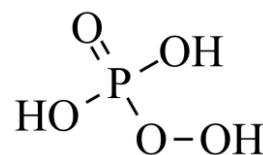
24b R'' = 2,4,6-Trimetylfenyl

24c R'' = 2,4,6-Triisopropylfenyl

24d R'' = 3,5-bis(trifluormetyl)fenyl

Figur 2.12 Kandidater for kirale binaftalen-baserte peroksofosforsyrer og peroksofosfinsyrer.

Epoksidering med peroksofosforsyrer og peroksofosfinsyrer er i liten grad beskrevet i litteraturen, men det er vist at den uorganiske forbindelsen peroksoomonofosforsyre (se Figur 2.13) kan epoksidere olefiner.⁸⁵ Da det ikke tidligere hadde blitt utført epoksidierungsreaksjoner med organiske derivater av

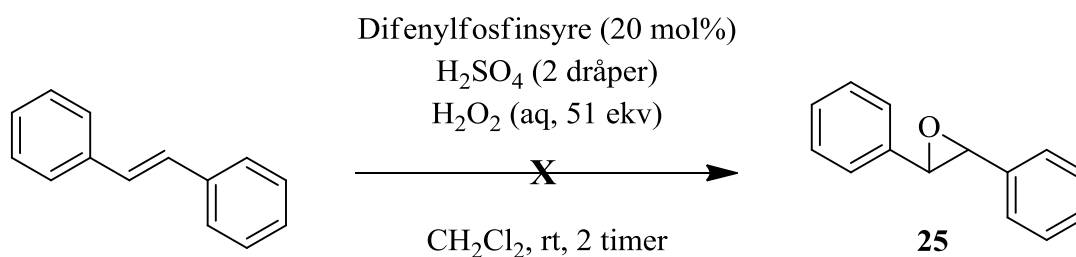


Figur 2.13
peroksoomonoforsyre

peroksoomonofosforsyre eller peroksoomonofosfinsyre, måtte dette undersøkes eksperimentelt. Det var også usikkert hvilken metode som skulle benyttes for fremstilling av en organisk peroksofosforsyre eller peroksofosfinsyre. Uorganisk peroksoomonofosforsyre kan fremstilles ved reaksjon mellom P_2O_5 og vandig H_2O_2 ,⁸⁶ en metode som ikke kan ekstrapoleres til kontrollert dannelse av organiske peroksoesyrederivater. En syre som kunne egne seg som utgangspunkt for en organisk peroksoesyre, og som i tillegg har strukturelle likheter med de binaftalenbaserte peroksoesyrene, er difenylfosfinsyre.

2.4.1 Epoksidering med difenylperoksofosfinsyre

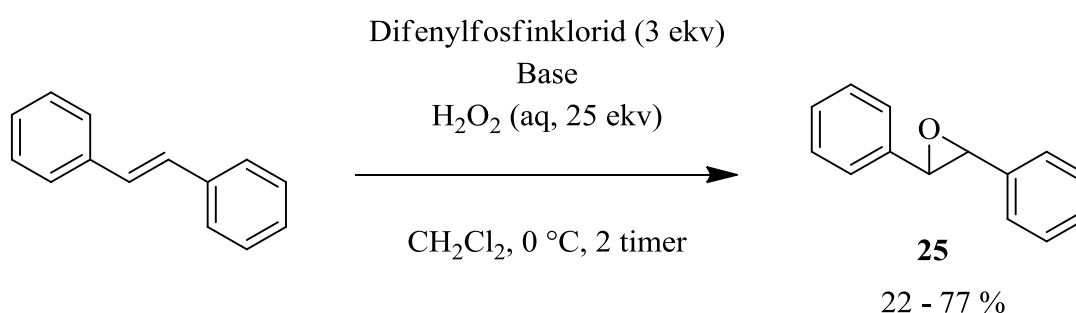
Difenylperoksofosfinsyre ble i første omgang forsøkt dannet i en syrekatalysert reaksjon mellom difenylfosfinsyre og vandig hydrogenperoksid, da dette er den vanligste metoden for fremstilling av peroksokarboksylsyrer fra karboksylsyrer.⁸⁷ *trans*-Stilben ble benyttet som modellsubstrat i epoksidierungsreaksjonen (se Skjema 2.39). Reaksjonsblandingen ble analysert med 1H -NMR etter 2 timer som ikke viste dannelse av *trans*-stilbenoksid (**25**), noe som indikerer at peroksofosfinsyren heller ikke hadde blitt dannet.



Skjema 2.39 Forsøk på epoksidering av *trans*-stilben med difenylperoksofosfinsyre dannet *in situ* med H_2O_2 .

Av den grunn ble det forsøkt en annen metode for fremstilling av difenylperoksofosfinsyre. Basert på litteratur som beskriver fremstilling av peroksokarboksylsyrer, ble det forsøkt å

danne difenylperoksofosfinsyre *in situ*, fra difenylfosfinklorid og vandig hydrogenperoksid,⁸⁸ for epoksidering av *trans*-stilben (se Skjema 2.40). Et støkiometrisk biprodukt fra denne reaksjonen er HCl, og forsøket ble derfor utført med tilstedeværelse av ulike baser for å fange HCl som ble dannet. Dette ville motvirke en eventuell syrekatalysert ringåpning av det dannede epoksidet **26**. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen analysert med ¹H-NMR og omsetningen av *trans*-stilben til epoksidet **25** ble målt (se tabell 2.7). Forsøket viste at kaliumkarbonat ga høyest omsetning. Det ble ikke observert biprodukter under noen av reaksjonene. Variasjonen i omsetning skyldes sannsynligvis bruk av forskjellige baser.



Skjema 2.40 Epoksidering av *trans*-stilben med difenylperoksofosfinsyre dannet *in situ* fra dens korisponderende syreklorid og H₂O₂.

Tabell 2.7 Forsøk med ulike baser

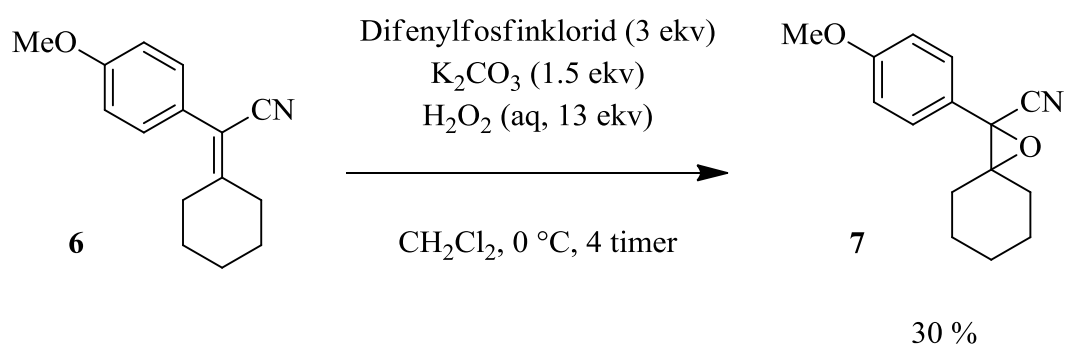
Base	Base (eq)	Omsetning ^a (%)
NaOH	9.5	22
NaHCO ₃	3.0	28
K ₂ CO ₃	1.5	77

^a Relativ omsetning av *trans*-stilben til epoksidet **25**, målt med ¹H-NMR.

For å utelukke at hydrogenperoksid hadde epoksidert *trans*-stilben direkte i nærvær av base, uten dannelse av peroksofosfinsyren, ble epoksideringsforsøkene repetert uten tilsetning av difenylfosfinklorid. Ingen av forsøkene viste dannelse av epoksidet **25**.

For videre å utforske potensialet til denne metodikken ble det forsøkt å epoksidere den tetrasubstituerte forbindelsen **6** (se Skjema 2.41). K₂CO₃ ble brukt som base, da denne hadde gitt det beste resultatet ved epoksidering av *trans*-stilben. Etter endt reaksjonstid ble

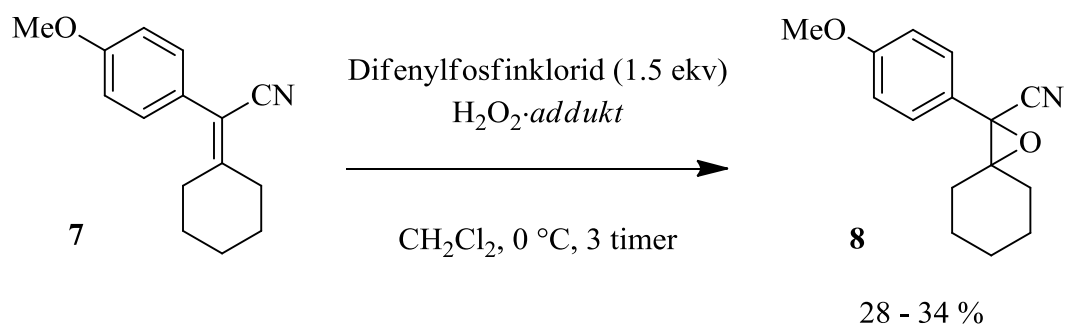
reaksjonsblandingene analysert med $^1\text{H-NMR}$, og omsetningen av utgangsstoffet **6** til forbindelse **7** ble målt til 30 %. Omsetningen av **6** til **7** var lavere enn ved tilsvarende reaksjon med *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel. Den dannede difenylperoksofosfinsyren burde være et mer reaktivt oksidasjonsmiddel enn *m*-CPBA da den er avledet fra en sterkere syre. (se Tabell 2.6 side 66). Den lave omsetningen skyldes derfor trolig manglende dannelse av peroksofosfinsyren, utilstrekkelig reaksjonstid eller dekomponering av peroksofosfinsyren.



Skjema 2.41 Epoksidering av **6** med difenylperoksofosfinsyre dannet *in situ*

I en reaksjon mellom et syreklorid og vandig hydrogenperoksid vil det dannes en blanding av syre og peroksyre ettersom syrekloridet både kan reagere med vann og hydrogenperoksid. Forholdet mellom dannet syre og peroksyre bør være avhengig av konsentrasjonen og nuklofilisiteten til både vann og hydrogenperoksid.

Det ble videre undersøkt om det var mulig å erstatte vandig hydrogenperoksid med lett tilgjengelige vannfrie hydrogenperoksidaddukter (se Skjema 2.42 og Tabell 2.8). Dette ble forsøkt da det ville sikre fullstendig dannelse av peroksofosfinsyren. Både $\text{urea}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ og $\text{Na}_2\text{CO}_3\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$ ga lave utbytter. De lave utbyttene skyldes trolig for kort reaksjonstid, men grunnet tidsmangel ble ikke dette videre undersøkt.



Skjema 2.42 Epoksidering av **7** med difenylperoksofosfinsyre dannet *in situ* fra dens korresponderende syreklorid og H_2O_2 -addukt.

Tabell 2.8 Omsetning av **7** til **8** ved bruk av ulike H_2O_2 -addukter.

H_2O_2 -addukt	Ekvivalenter	Omsetning (%)
Urea· H_2O_2	1.8	34
$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}_2$	2.0 ^a	28

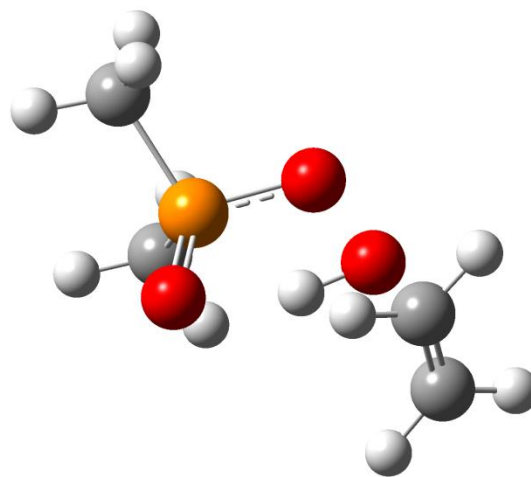
Det hadde vært ønskelig å optimalisere epoksideringsreaksjonene, samt studere stabiliteten (levetiden) til peroksofosfinsyrer. Likevel ble det fokusert på å undersøke nye metodikken sitt potensiale for asymmetrisk induksjon, da epoksideringsforsøkene som ble utført viser at det er mulig å epoksidere olefiner med peroksofosfinsyrer.

Ingen av peroksoesyrene i Figur 2.12 på side 66, er tidligere beskrevet i litteraturen, og grunnet tidsmangel var det ikke mulig å fremstille disse. Det ble istedenfor utført *ab initio*-beregninger av epoksideringsreaksjonene. Resultatene av disse beregningene vil bli presentert i påfølgende seksjonen.

2.4.2 *Ab initio*-beregninger av epoksidering med kirale peroksyser

Alle *ab initio*-beregningene som blir presentert er utført med *Gaussian09*-programpakken.⁸⁹ Metoden B3LYP⁶⁸ ble benyttet med 6-31G* som basissett. B3LYP/6-31G* har tidligere blitt brukt til å beregne enantiomert overskudd ved asymmetrisk epoksidering.⁹⁰ Beregningene krevde betydelig datakraft⁹¹ og ble derfor gjort på regne-clusteret TITAN med simultan bruk av 8 prosessorer. Det enantiomere overskuddet ble beregnet ved temperaturene -78, 0 og 25 °C ved bruk av Boltzman-fordelingen. Denne fordelingen reflekterer størrelsen på populasjonene av molekyler i de ulike energinivåene, ved ulike temperaturer, og kan derfor brukes til å forutsi det enantiomere overskuddet i en reaksjon basert på energidifferansen mellom de ulike overgangstilstandene.

Før det kunne gjøres *ab initio*-beregninger av overgangstilstandene til de mer komplekse kirale peroksofosforsyrene og peroksofosfinsyrene var den nødvendig å finne geometrien til overgangstilstanden til et langt enklere system, nemlig overgangstilstanden i en reaksjon der dimetylperoksofosfinsyre epoksidierer eten. For å finne denne overgangstilstanden, ble det tatt utgangspunkt i geometrien til overgangstilstanden i epoksidering med



Figur 2.14 Overgangstilstanden ved epoksidering av eten med dimetylperoksofosfinsyre

peroksokarboksylyser,⁴¹ da det ble antatt at denne ville ha store geometriske likheter med den analoge reaksjonen med dimetylperoksofosfinsyre. Overgangstilstanden konvergente til en geometri med store likheter til den som tidligere er funnet i epoksidering med peroksokarboksylyser (se Skjema 2.14). Det ble funnet én negativ vibrasjonsfrekvens, slik teorien tilsier for en overgangstilstand.⁹²

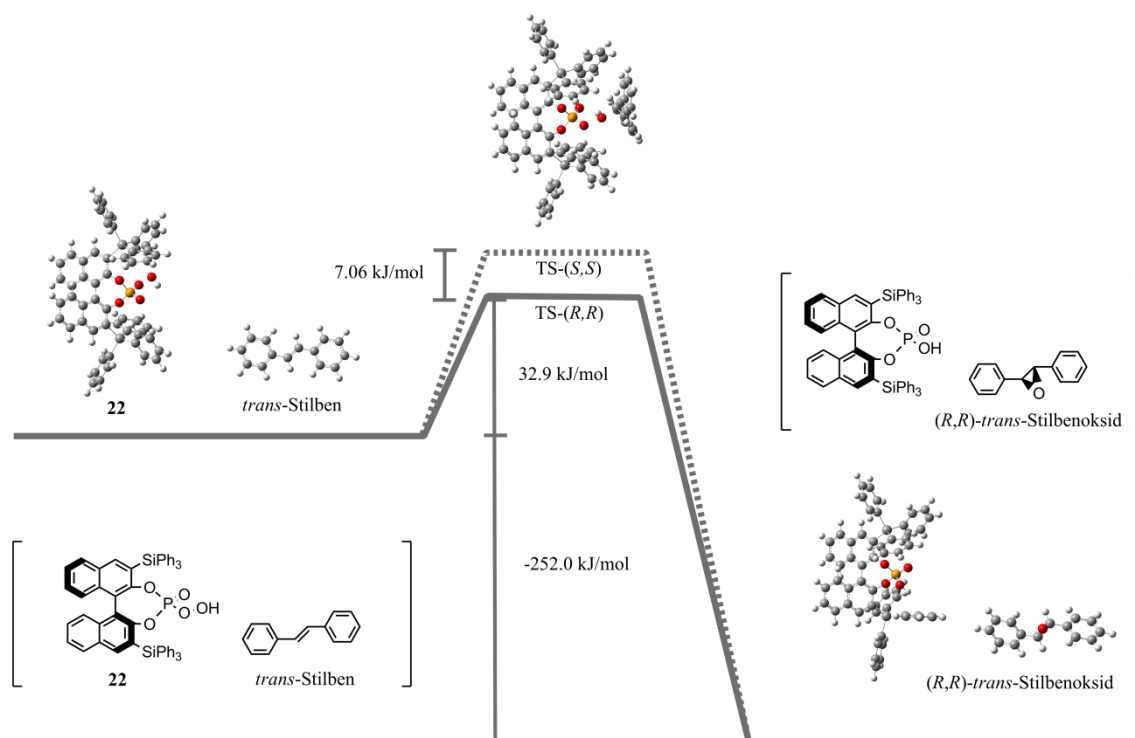
Det viste seg både tidkrevende og vanskelig å finne overgangstilstanden i epoksidering av det tetrasubstituerte olefinet **6**, så dette ble kun gjort ved ett tilfelle. I resten av beregningene ble *trans*-stilben og *trans*-2-buten brukt som substrater. *trans*-Stilben og *trans*-2-buten ble valgt da de begge har C_{2h}-symmetri, noe som innebærer at geometrien i overgangstilstanden forblir

identisk ved en 180° rotasjon av olefinet om O-O-aksen i peroksyren. Hvis olefinene ikke hadde hatt C_{2h}-symmetri ville en slik rotasjon gitt en annen geometri og derfor en annen overgangstilstand, som også ville måtte beregnes. Dette ville doblet antallet beregninger som måtte utføres.

Det er verdt å merke seg at *trans*-2-buten er et svært vanskelig substrat å epoksidere asymmetrisk. Det viste seg ikke mulig å finne eksempler i litteraturen der det har blitt oppnådd høyere enn 55 % ee.⁹³

Resultater fra beregningene

For reaksjonen der peroksyren **22** epoksiderer *trans*-stilben, ble det utført energioptimaliseringer av reaktanter og produkter, og de ulike overgangstilstandene ble funnet (se Skjema 2.43). Beregningene viste at reaksjonen var eksoterm med en energidifferanse på - 252.0 kJ/mol mellom reaktanter og produkter. Aktiveringsenergiene i reaksjonen var på 32.9 kJ/mol og 40.0 kJ/mol, for dannelse av henholdsvis (*R,R*)-*trans*-stilbenoksid og (*S,S*)-*trans*-stilbenoksid. Med en differanse på 7.06 kJ/mol mellom overgangstilstandene for de to enantiomerene, ville dette gitt et enantiomert overskudd på 97.5 % ved - 78 °C. Resultater for ulike temperaturer er vist Tabell 2.9.



Skjema 2.43 Energiagram for epoksidering av *trans*-stilben med peroksyren **22**.

Tabell 2.9 Beregnet enantiomert overskudd ved ulike temperaturer.

Temperatur	Enantiomert overskudd (%)
-78 °C	97.5
0 °C	91.5
25 °C	89.1

Det ble deretter forsøkt å beregne den asymmetriske induksjonen ved bruk av andre peroksyre til epoksideringen av *trans*-stilben (se tabell 2.10). I disse beregningene ble kun overgangstilstandene, og ikke energien til reaktanter og produkter, beregnet. I alle beregningene med **22** (aksial enantiomer *M*) var overgangstilstanden med lavest energi den som ville gi opphav til (*R,R*)-enantiomeren av *trans*-stilbenoksid. De to peroksyrene, **24d** og **23** ga de beste resultatet, med beregnede enantiomert overskudd på over 99 % i romtemperatur.

Tabell 2.10 Beregninger av epoksidering av *trans*-stilben med ulike kirale peroksyrener.

Perokso- syre	Styregruppe	Diheder- vinkel ^a	ΔE^{TS} kJ/mol	% ee ved ulike temperaturer		
				-78 °C	0 °C	25 °C
24a	Fenyl	20.8°	- 3.02	73.1	58.1	54.3
24b	2,4,6-trimetylfenyl	18.7°	- 0.45	13.8	9.91	9.09
24c	2,4,6-tri- <i>iso</i> -propylfenyl	18.7°	- 1.20	35.5	25.9	23.8
23	Trifenylsilyl	74.3°	-13.4	99.9	99.5	99.1
24d	3,5-di(trifluormetyl)fenyl	22.4°	-13.7	99.9	99.5	99.2

^a Dihedervinkel mellom naftalenringene i peroksyren.

Det ble også forsøkt å beregne asymmetrisk induksjon ved epoksidering av *trans*-2-buten (se tabell 2.11). *trans*-2-Buten er et utfordrende substrat å epoksidere enantioselektivt og kan tenkes å være en modell for epoksidering av alifatiske disubstituerte *trans*-olefiner. Som forventet ble det beregnet et lavere enantiomert overskudd enn ved tilsvarende epoksideringer av *trans*-stilben. På tross av dette, viste beregningene et enantiomert overskudd på 97.4 % ved bruk av peroksofosfinsyren **24d** ved romtemperatur. Peroksyrene **23** og **24d** ga begge gode resultater ved epoksidering av *trans*-stilben, mens ved epoksideringen av *trans*-2-buten viste peroksyre **23** et lavere enantiomert overskudd. Dette kan sees i sammenheng med den vide dihedervinkelen til **23**, som gjør at styregruppene kommer for langt unna metylgruppene i *trans*-2-buten til indusere sidedifferensiering mellom pro-*R,R* og pro-*S,S*.

Tabell 2.11 Beregninger av epoksidering av *trans*-2-buten med ulike kirale persyrer

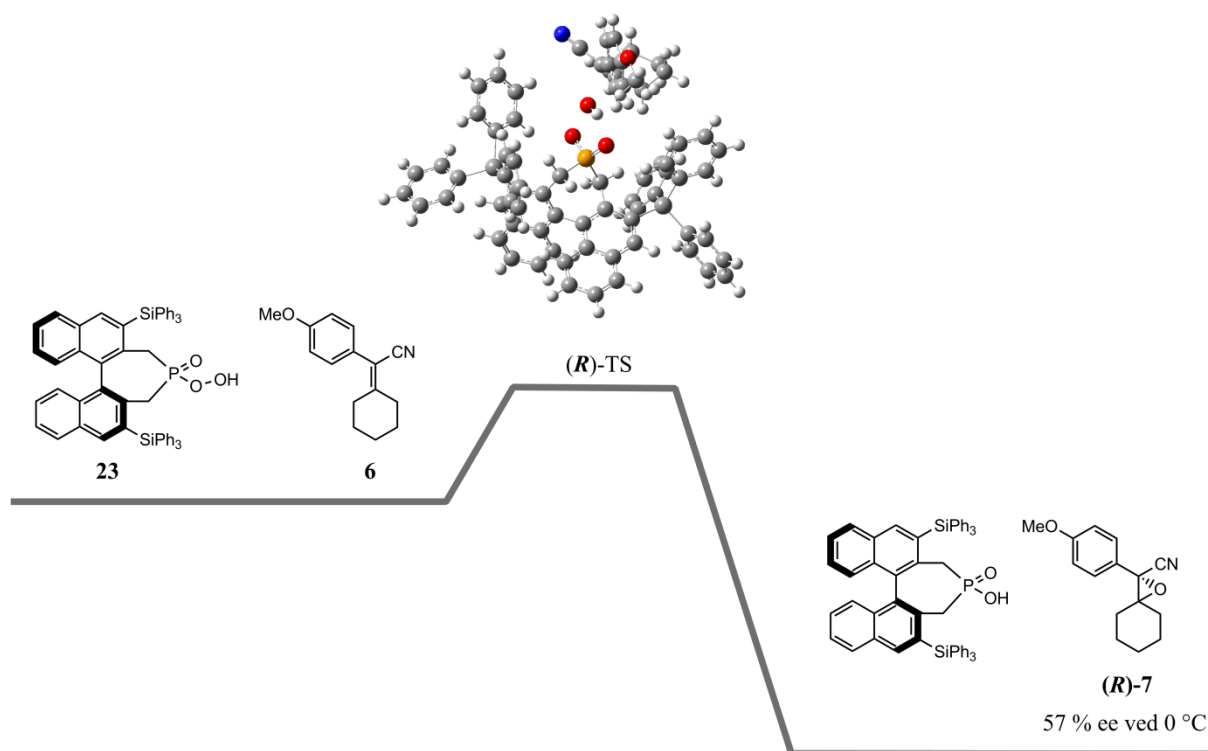
Perokso- syre	Styregruppe	Diheder- vinkel	ΔE^{TS} kJ/mol	% ee ved ulike temperaturer		
				-78 °C	0 °C	25 °C
24c	2,4,6-tri- <i>iso</i> -propylfenyl	19.2°	- 1.54	44.3	32.7	30.1
24d	3,5-di(trifluormetyl)fenyl	21.9°	- 10.7	99.7	98.2	97.3
23	Trifenylsilyl	74.6°	- 3,77	82.2	68.0	64.1

Avslutningsvis ble det utført beregninger av epoksideringen av olefin **6**. Det ble bestemt å bruke en binaftalenbasert peroksyre med vid dihedervinkel da olefin **6** var mer sterisk krevende enn *trans*-stilben og *trans*-2-buten. Av peroksyrende med vid dihedervinkel, henholdsvis **22** og **23**, ble **23** valgt (se skjema 2.44). Olefinet **6** var ikke C_{2h}-symmetrisk som *trans*-stilben og *trans*-2-buten og hver side av olefinet kunne dermed orientere seg på to ulike måter i forhold til peroksyren. Det var også usikkert hvorvidt sykloheksylidenringen i **6** ville ha stol- eller båtkonformasjon i overgangstilstanden. Dette gjorde det nødvendig å finne åtte overgangstilstander (se tabell 2.12). Det enantiomere overskuddet til epoksidet (**R**)-**7** ble basert på energien til alle overgangstilstandene,⁹⁴ og ble beregnet til 57.1 % ved 0 °C. (se Tabell 2.12 og Skjema 2.44)

Tabell 2.12 Energidifferanser og konformasjoner i sykloheksylidenringen ved ulike overgangstilstander.

Enantiomer av 7 som dannes	Konformasjonen i	
	sykloheksylidenringen	ΔE (kJ/mol) ^a
<i>R</i>	stol	0.00
<i>R</i>	stol	0.33
<i>S</i>	stol	1.57
<i>S</i>	stol	11.6
<i>S</i>	båt	15.4
<i>R</i>	båt	16.0
<i>R</i>	båt	16.2
<i>S</i>	båt	27.7

^a Energidifferanser mellom en gitt overgangstilstand og den med lavest energi.



Skjema 2.44 Energiagram av epoksidering av **6** med peroksofosfinsyre **23**. Kun den laveste energetiske overgangstilstanden er vist.

Som tidligere beskrevet (se kapittel 2.2 side 35) bør det være mulig å fremstille enantiomert anrikt venlafaxin fra enantiomert anrikt **7**. Dette åpner muligheten for en kort og konsis vei til enantiomert anrikt venlafaxin.

Resultatene fra beregningene viser at det er et stort potensial i videre utvikling av de kirale peroksofinsyrene, med en høy enantioselektivitet ved epoksidering av disubstituerte trans-olefiner.

2.5 Konklusjon og veien videre

Gjennom arbeidet som er utført har ulike synteseruter til enantiomert anrikt venlafaxin blitt utforsket. På tross av at enantiomert anrikt venlafaxin ikke ble fremstilt, har dette arbeidet belyst viktige momenter ved fremstilling av dens intermediater. Reaksjonene som ble utført var i all hovedsak basert på kjente og pålitelige reaksjonstyper, selv om enkelte av disse viste seg å være lite egnet for substratene som ble forsøkt.

Grunnlaget for en ny metode innenfor asymmetrisk epoksidering har blitt etablert. Ved bruk av kirale peroksydorer bør det være mulig å fremstille enantiomert anrikt venlafaxin i en 4-trinns syntese rute.

I et videre arbeid burde de kirale peroksydorene fremstilles og testes på utvalgte substrater (deriblant olefinene **6** og **8**). Videre bør det undersøkes hvorvidt det er mulig å implementere de kiralt peroksydorene i en katalytisk prosess.

Etter forfatterens personlige oppfatning, har epoksidering med fosforbaserte kirale peroksydorer et potensial til å utvikle seg til å bli en sentral metode i fremtidige totalsynteser av naturstoffer og legemidler.

3 Eksperimentelle prosedyrer og fysikalske data

3.1 Generell introduksjon

Kjemikalier ble kjøpt fra Sigma-Aldrich og brukt uten videre opprensing. Løsemidler ble benyttet direkte fra leverandør uten tørking, med unntak av løsemidler som betegnes tørre. Disse var tørket med MB SPS-800 løsemiddelrensesystem fra MBraun.

Tynnsjikt-kromatografi ble utført med Merck 60 F254 silikaplater eller Merk 60 F254 PET-folie silikaplater.

All opprensing med flashkromatografi ble utført på en Combiflash® Companion med PeakTrak programvare v.1.4.10 fra Isco. Kolonnekromatografi ble utført med silikagel fra Merck (60, 0.40-0.063 mm, 480-540 m²/g). Løsemidlene etylacetat og heksan som ble benyttet til kolonnekromatografi var av teknisk kvalitet.

NMR spektroskopi ble utført med Bruker Avance DPX200/DPX300 som opererte på 200/300 MHz (¹H-NMR) og 50/75 MHz (¹³C-NMR). Alle spektra ble tatt opp ved 25 °C. Alle ¹³C-NMR-spektra er proton-dekoblet. Kjemiske skift (δ) er rapportert i ppm relativt til CDCl₃ (7.24 ppm for ¹H-NMR og 77.0 ppm for ¹³C-NMR). Koblingskonstanter (J) er oppgitt i Hz. I noen ¹³C-NMR-spektra er det et signal ved 80.0 ppm, som skyldes feil i NMR-instrumentet. Dette signalet er ikke tatt med i rapporteringen av spektraldataene.

MS (EI) ble tatt opp på et VG Prospec sektorinstrument fra Fissions Instruments ved 70 eV. Elektrospray (ESI) ble utført på et Micromass Q-TOF-2 spektrometer. HRMS ble tatt opp ved å bruke perfluorkerosen (PFK) som referanse.

Smeltepunktene er tatt opp på et Büchi B-545 smeltepunktsapparat, og er ukorrigerte.

Enantiomert overskudd fra reaksjonene ble målt med kiral HPLC ved å benytte en Thermo Scientific SpectraSYSTEM P2000-pumpe, koblet til en SpectraSYSTEM UV3000 UV-detektor med Chiralcel AD-H-kolonne fra Daicel Chemical Industries Ltd. HPLC-betingelsene ved måling av enantiomert overskudd er vist i tabell 3.1.

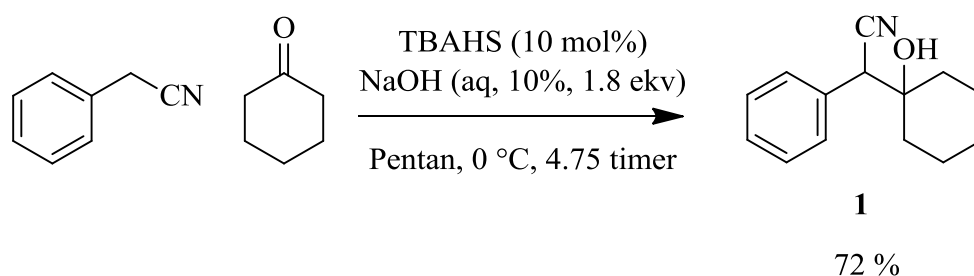
Tabell 3.1 HPLC-betingelser ved måling av enantiomert overskudd.

Forbindelse	Mengde <i>iso</i>-propanol i heksan (%)	Løsemiddel- hastighet	Retensjonstid	
			Enantiomer 1	Enantiomer 2
7	3	1.0 mL/min	5.0 min	5.5 min
9	4	1.7 mL/min	3.3 min	3.7 min

3.2 2-(1-Hydroksysykloheksyl)-2-fenylacetonitril (1)

Forbindelse **1** er et intermediat i den første synteseruten til venlafaxin (se Skjema 2.2 side 27). Forbindelsen ble fremstilt under faseoverføringskatalyserte reaksjonsbetingelser i en aldolreaksjon mellom fenylacetonitril og sykloheksanon. Forbindelse **1** er kjent fra litteraturen.⁴

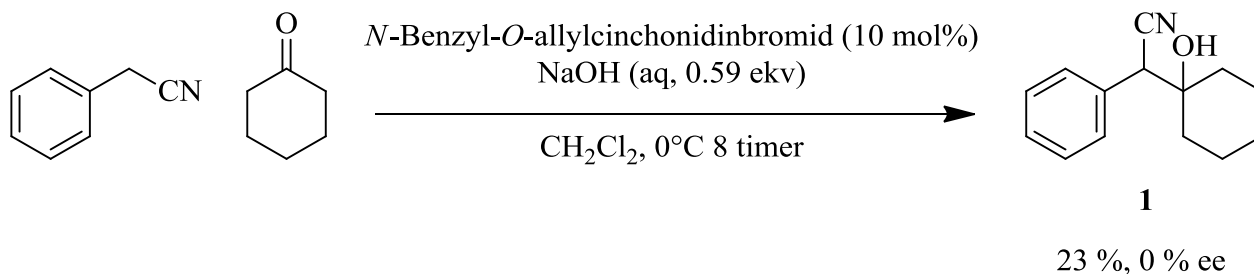
3.2.1 Eksperimentell prosedyre for racemisk fremstilling



Fenylacetonitril (1.00 g, 8.54 mmol, 1.0 ekv) og TBASH (0.298 g, 0.880 mmol, 0.10 ekv) ble satt til en vandig løsning av NaOH (6 mL, 10 % w/w; 15 mmol, 1.8 ekv) og pentan (2 mL). Reaksjonsblandingen ble deretter satt på isbad i 10 min. Sykloheksanon (3,00 g, 30.6 mmol, 3.6 eq) ble satt til reaksjonsblandingen ved 0 °C under kraftig røring. Etter 4 timer og 45 minutter ved 0 °C ble det utfelte produktet samlet over en Büchnertrakt og vasket med vann (2 x 10 mL) og pentan (2 x 10 mL). Dette ga forbindelse **1** (1.32 g, 72 %) som fargeløse krystaller.

3.2.2 Eksperimentelle prosedyrer for **1** med kirale faseoverføringskatalysatorer

Representativ prosedyre med kirale faseoverføringskatalysatorer



Fenylacetonitril (4.27 mmol, 1.0 ekv) og *N*-benzyl-*O*-allylkininiumbromid (0.410 mmol, 0.10 ekv) ble satt til en vandig løsning av NaOH (2.5M, 0.59 ekv) og diklormetan (1 mL). Reaksjonsblandingen ble deretter satt på isbad i 10 min. Sykloheksanon (15.3 mmol, 3.6 ekv) ble satt til reaksjonsblandingen ved 0 °C under kraftig røring. Etter 8 timer ved 0 °C ble reaksjonsblandingen overført til en skilletrakt og dietyleter (20 mL) satt til. Den organiske fasen ble vasket med vann (2 x 10 mL) og tørket over MgSO₄. Råproduktet ble tilsatt heptan (30 mL) og dampet inn under redusert trykk til dietyleteren hadde fordampet. Etter 5 minutter ble det utfelte produktet samlet over en Büchnertrakt og vasket med pentan (10 mL). Dette ga forbindelse **1** (0.211 g, 23 %) som fargeløse krystaller.

Produktet **1** viste intet enantiomert overskudd ved analyse med kiral HPCL i samtlige reaksjoner. Reaksjonen ble utført under ulike reaksjonsbetingelser (se tabell 3.2).

Tabell 3.2 Variasjon av ulike parametere. (Tabellen er vist i kapittel 2 som Tabell 2.1).

	Base	Org. fase			Kat. mengde		Tid	Utbytte		
		(M)	(mL)	(mL)	Løsemiddel	Kat.		(mol%)	(%)	ee (%)
1	NaOH	2.5	2.0	1	Pentan	3	5	19 t	50 ^a	0
2	NaOH	2.5	1.0	1	CH ₂ Cl ₂	4	10	8 t	23 ^a	0
3	NaOH	2.5	2.0	-	-	4	20	18 t	42 ^a	0
4^g	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	18 t	25 ^b	0
5	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	18 t	25 ^c	0
6^h	NaOH	6.0	0.5	1	CH ₂ Cl ₂	4	20	2 t	46 ^b	0
7^f	NaOH	6.0	0.5	-	-	4	10	18 t	63 ^b	0
8	CsOH ^e	-	-	1	CH ₂ Cl ₂	4	10	1 t	8 ^d	0

^a Isolert utbytte basert på utfelling fra heptan.

^b Utbytte basert på omsetningen av fenylacetonitril til produkt **1** i reaksjonsblandingen i målt med ¹H-NMR-analyse.

^c Utbytte basert på fordelingen av fenylacetonitril, produkt **1** og eliminasjonsproduktet **2** i reaksjonsblandingen målt med ¹H-NMR-analyse. Ved siden av fenylacetonitril og **1** ble det funnet 20 % eliminasjonsprodukt **2**.

^d Utbytte basert på fordelingen av fenylacetonitril, produkt **1** og eliminasjonsproduktet **2** i reaksjonsblandingen målt med ¹H-NMR-analyse. Ved siden av fenylacetonitril og **1** ble det funnet 42 % eliminasjonsprodukt **2**.

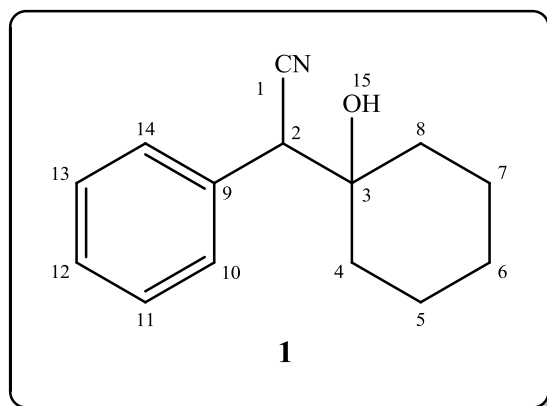
^e Det ble brukt 1 ekvivalent CsOH·H₂O.

^f Reaksjonen ble utført med dobbel mengde sykloheksanon.

^g Vannfasen var mettet med NaCl.

^h Reaksjonen ble tilsatt CeCl₃.

3.2.3 Fysikalske data



R_f: 0.33 (30% etylacetat i heksan)

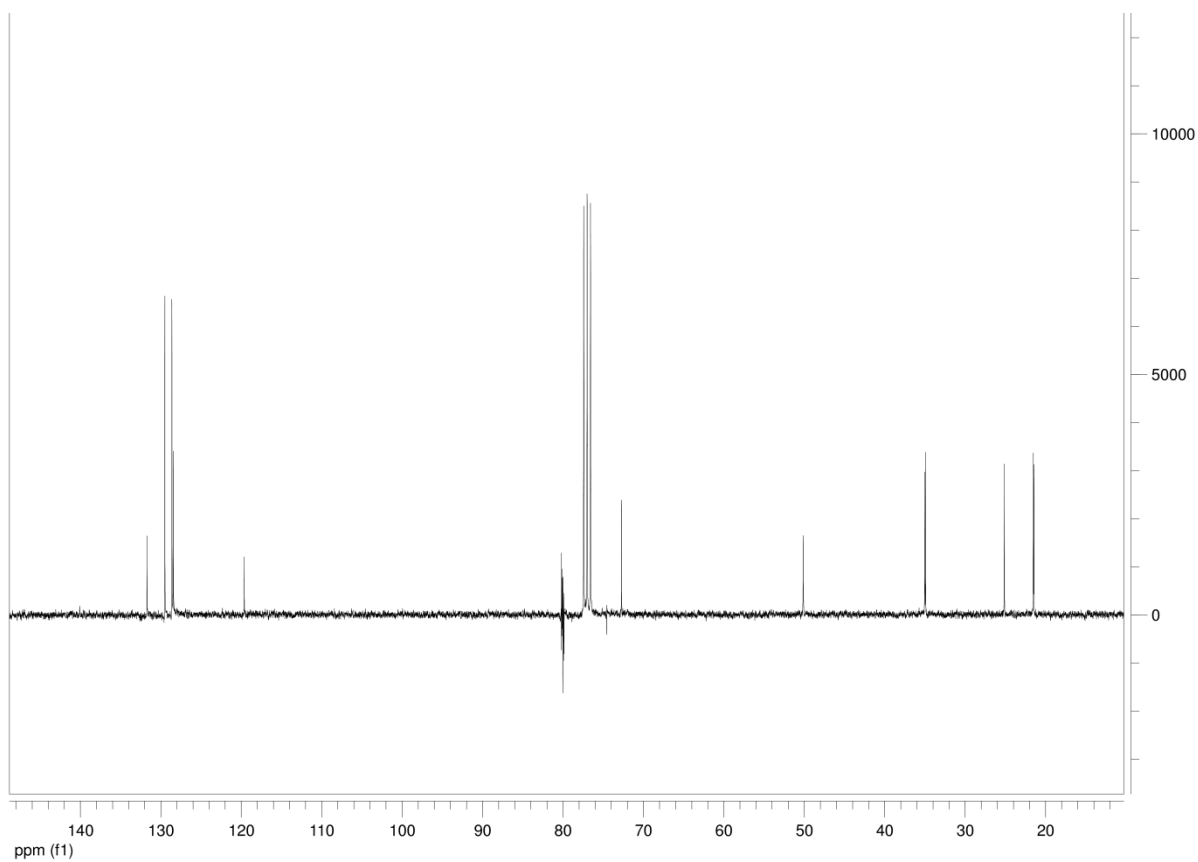
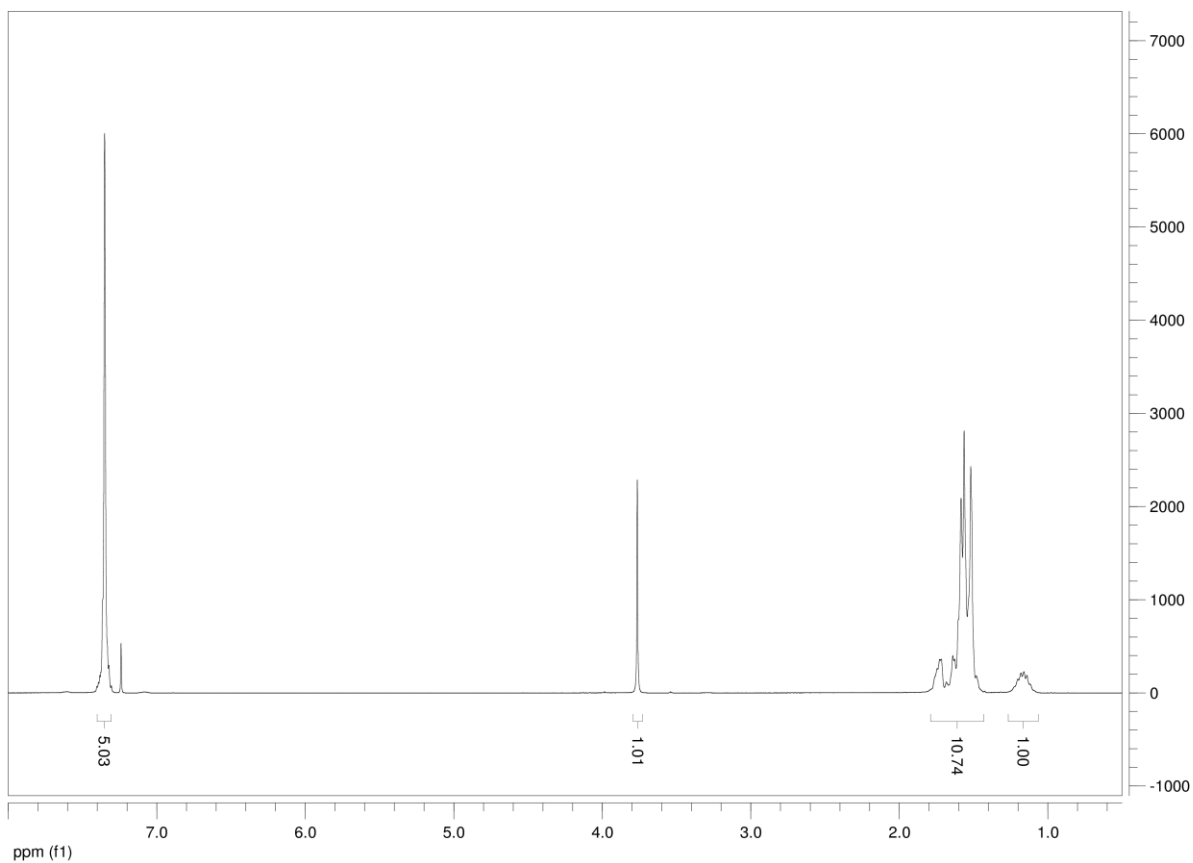
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (m, 1H, H_{6a}), 1.60 (m, 9H, H_{4,5,6b,7,8}) 3.76 (s, 1H, H₂), 7.35 (m, 5H, Ar)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (C₆), 21.5 (C₆), 25.1 (C_{5,7}), 34.9 (C_{4,8}), 35.0 (C_{4,8}), 50.1 (C₂), 72.7 (C₃), 119.6 (C₁), 128.4 (C₁₂), 128.6 (C_{11,13}), 129.5 (C_{10,14}), 131.7 (C₉)

MS (EI) m/z (relativ intensitet): 41 (14.7 %), 55 (32.2 %), 81 (64.4 %), 99 (100 %), 117 (75.4 %), 215 (M⁺, 0.19 %)

HR-MS: For lav intensitet ved EI og ESI

Smeltepunkt: 99 - 100 °C (fra heptan), litteraturverdi: 100 - 102 °C⁴

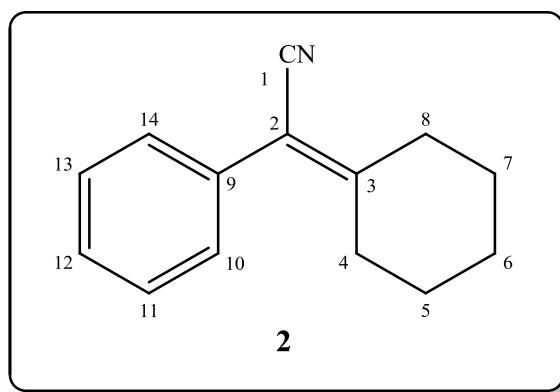


Spektrum 1 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR av forbindelse **1**.

3.2.4 Biproduktet 2-sykloheksyliden-2-fenylacetonitril (**2**)

Forbindelse **2** ble dannet som et biprodukt i de faseoverføringskatalyserte aldolreaksjonene. Forbindelsen er en olje med høy brytningsindeks. Kommersielt blir **2** omsatt under navnet Peonile®, til bruk som duftstoff i husholdnings- og parfymeprodukter. Forbindelse **2** er kjent fra litteraturen.⁹⁵

3.1.5.1 Fysikalske data



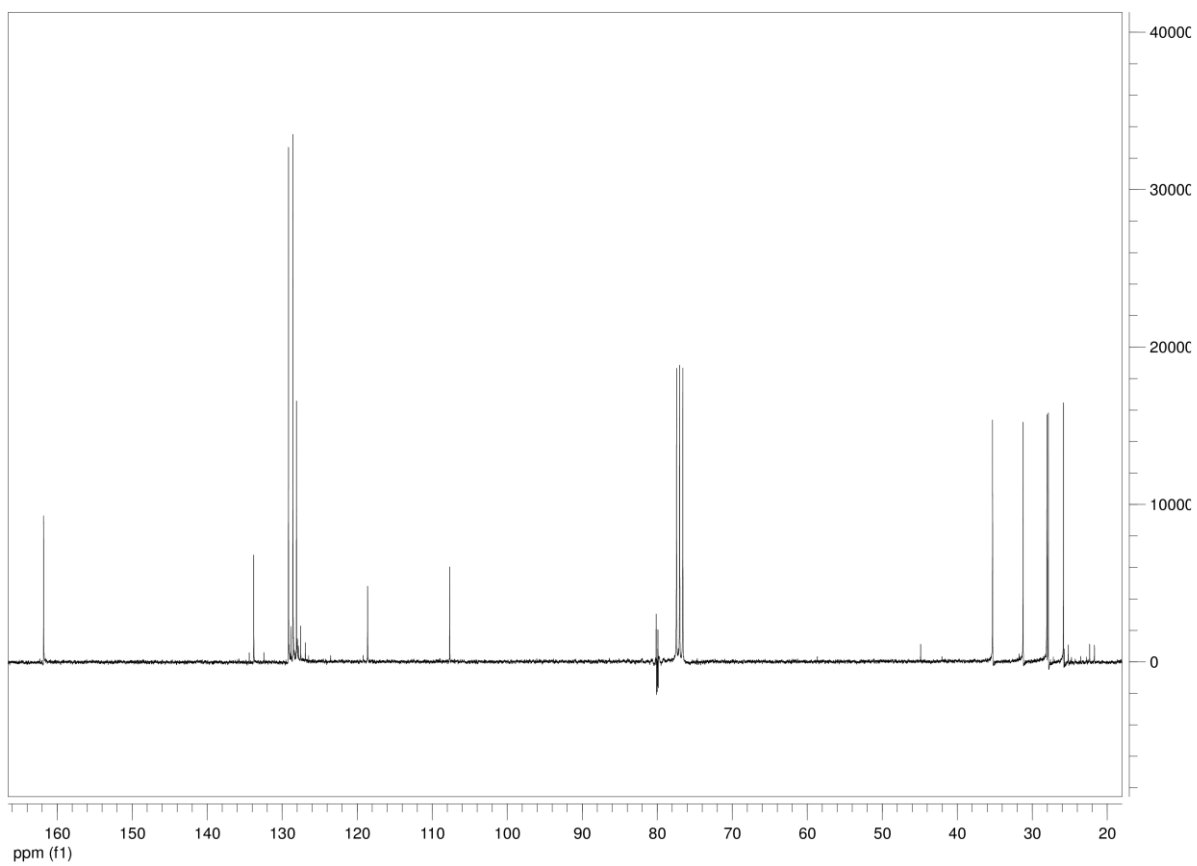
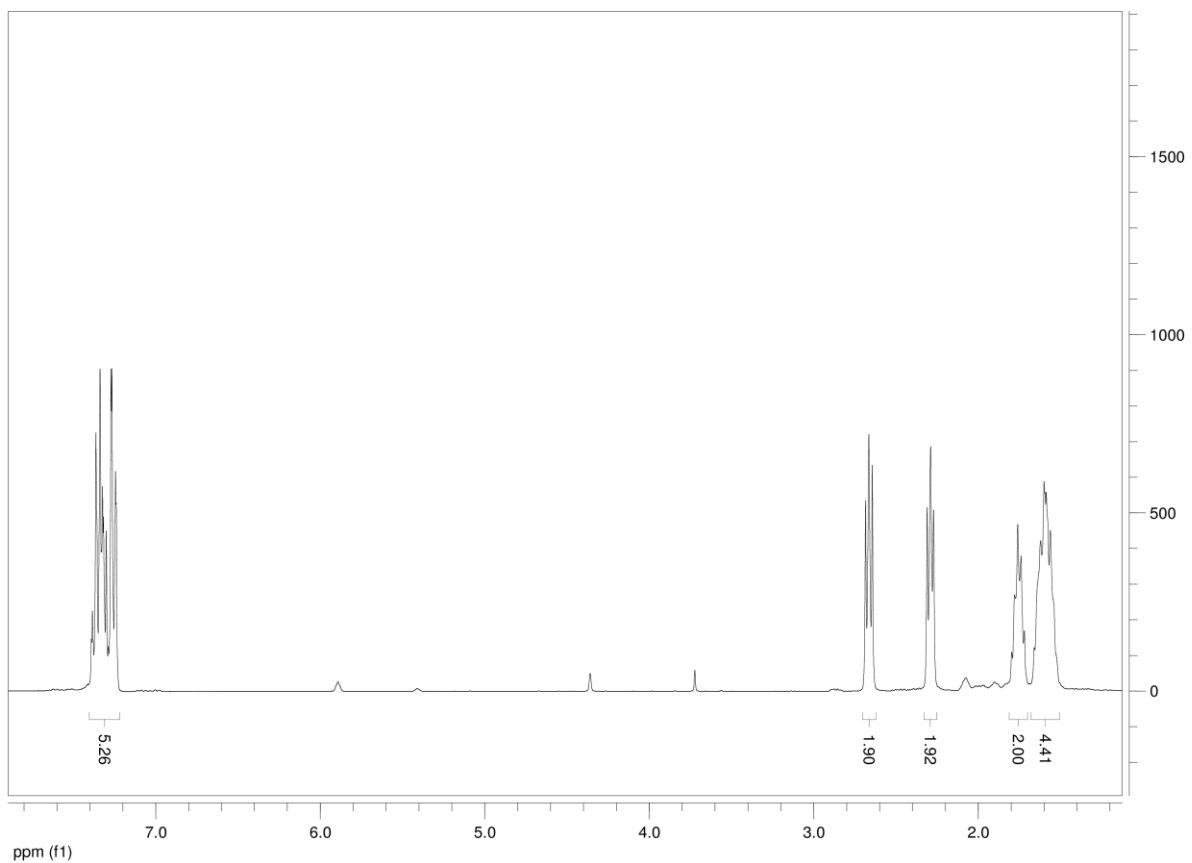
R_f: 0.55 (30% etylacetat i heksan)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (m, 6H, H_{5,6,7}), 2.29 (t, 2H, H₈), 2.67 (t, 2H, H₄), 7.34 (m, 5H, Ar)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.8 (C₆), 27.8 (C_{5,7}), 28.0 (C_{5,8}), 31.2 (C_{4,8}), 35.3 (C_{4,8}), 107.7 (C₂), 118.6 (C₁), 128.0 (C_{10,14}), 128.5 (C₁₂), 129.2 (C_{11,13}), 133.8 (C₉), 161.8 (C₃)

MS (EI) m/z (relativ intensitet): 68 (41.0 %), 115 (31 %), 130 (82.8 %), 197 (M⁺, 100 %)

MS (ES) m/z (relativ intensitet): 220 ([M + Na]⁺, 100 %)

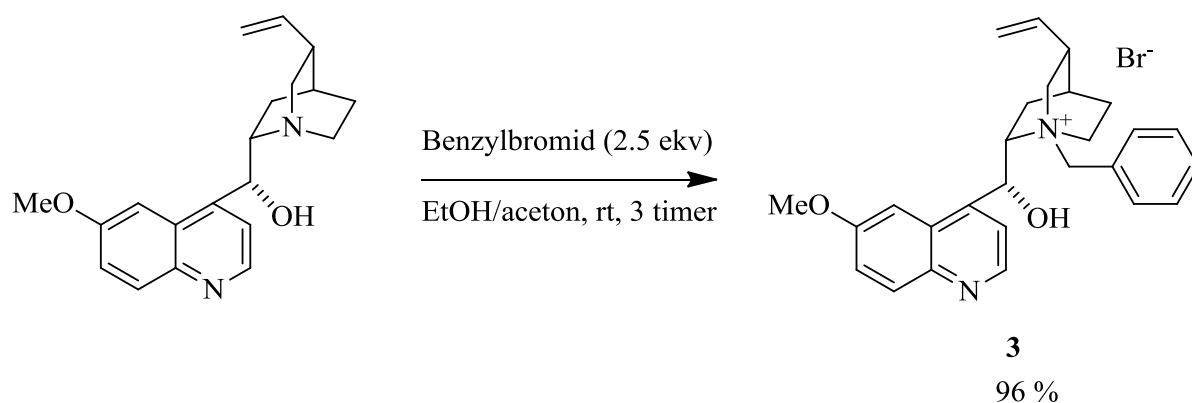


Spektrum 2 ¹H-NMR og ¹³C-NMR av forbindelse 2.

3.3 *N*-Benzylkininiumbromid (**3**)

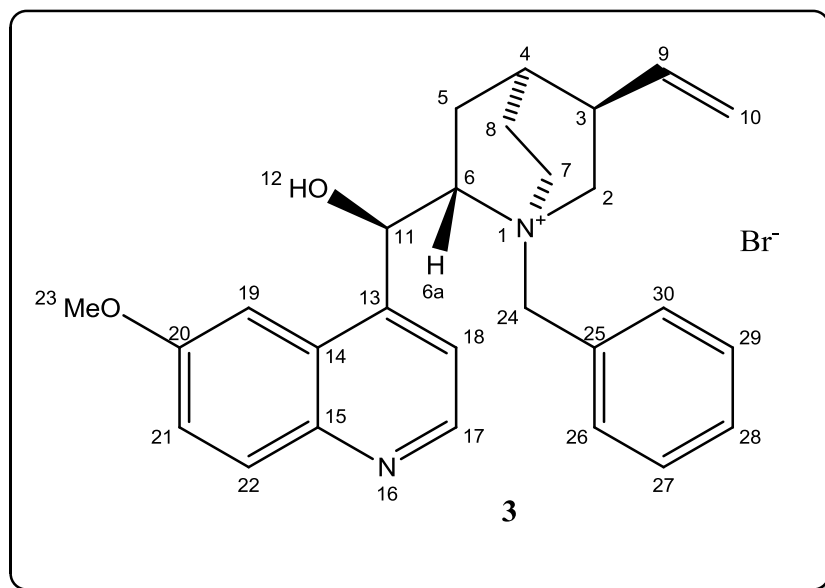
Forbindelse **3** ble fremstilt ved *N*-benzylering av kinin og ble senere benyttet som faseoverføringskatalysator. Forbindelse **3** er kjent fra litteraturen.⁹⁶

3.3.1 Eksperimentell prosedyre



Kinin (2.59 g, 7.99 mmol, 1.0 ekv.) ble satt til en løsning av absolutt etanol (20 mL) og aceton (20 mL). Til den resulterende suspensjonen ble det tilsatt benzylbromid (3.42 g, 20 mmol, 2.5 ekv.). Etter 2 timer under røring var reaksjonsblandingen en klar løsning, som deretter ble rørt i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble dråpevis satt til dietyler (150 mL) hvorpå produktet spontant felte ut. Det utfelte produktet ble samlet over en Büchner-trakt og tørket under vakuu. Videre ble produktet løst i etanol (abs., 3 mL). Utfelling av produktet startet etter kort tid og løsningen ble satt til videre utfelling ved $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Etter 15 minutter ble produktet samlet over et filterpapir og tørket. Dette ga forbindelse **3** (3.82 g, 96 %) som svakt gule nålformede krystaller.

3.3.2 Fysikalske data



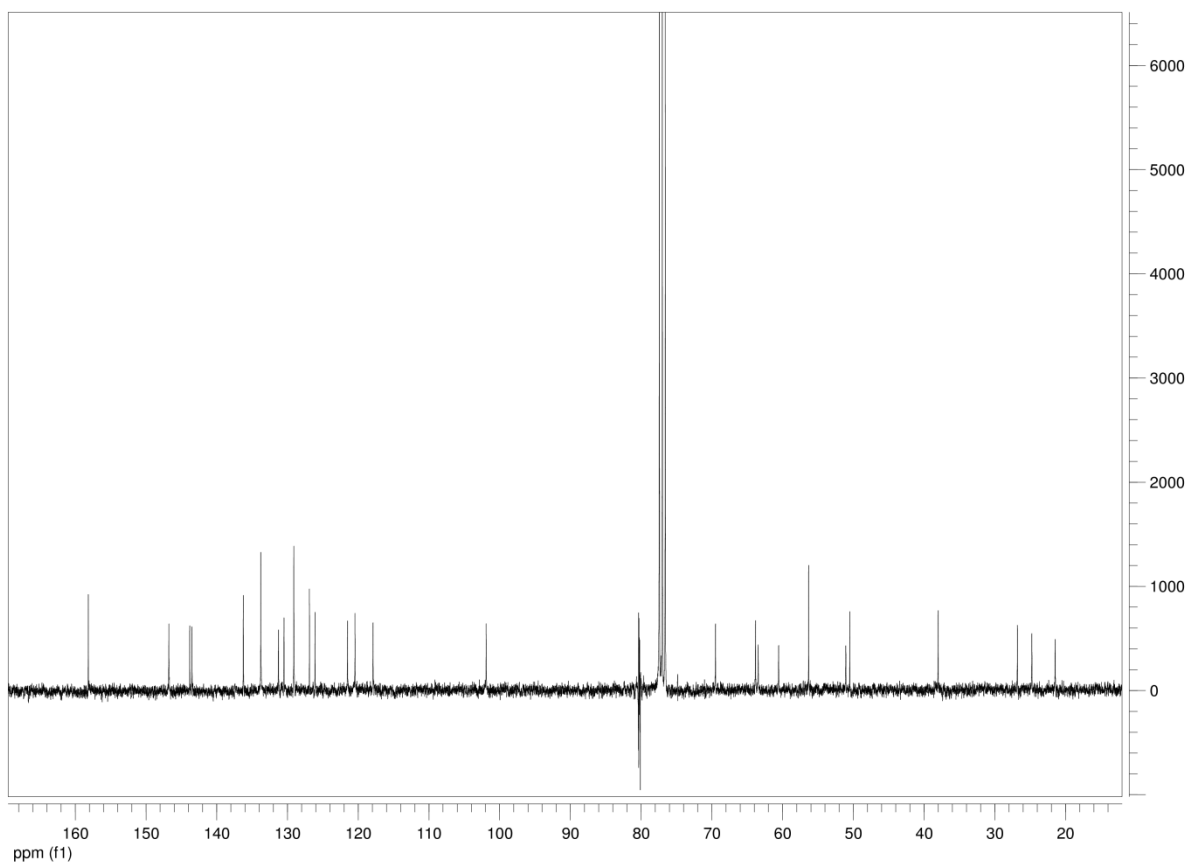
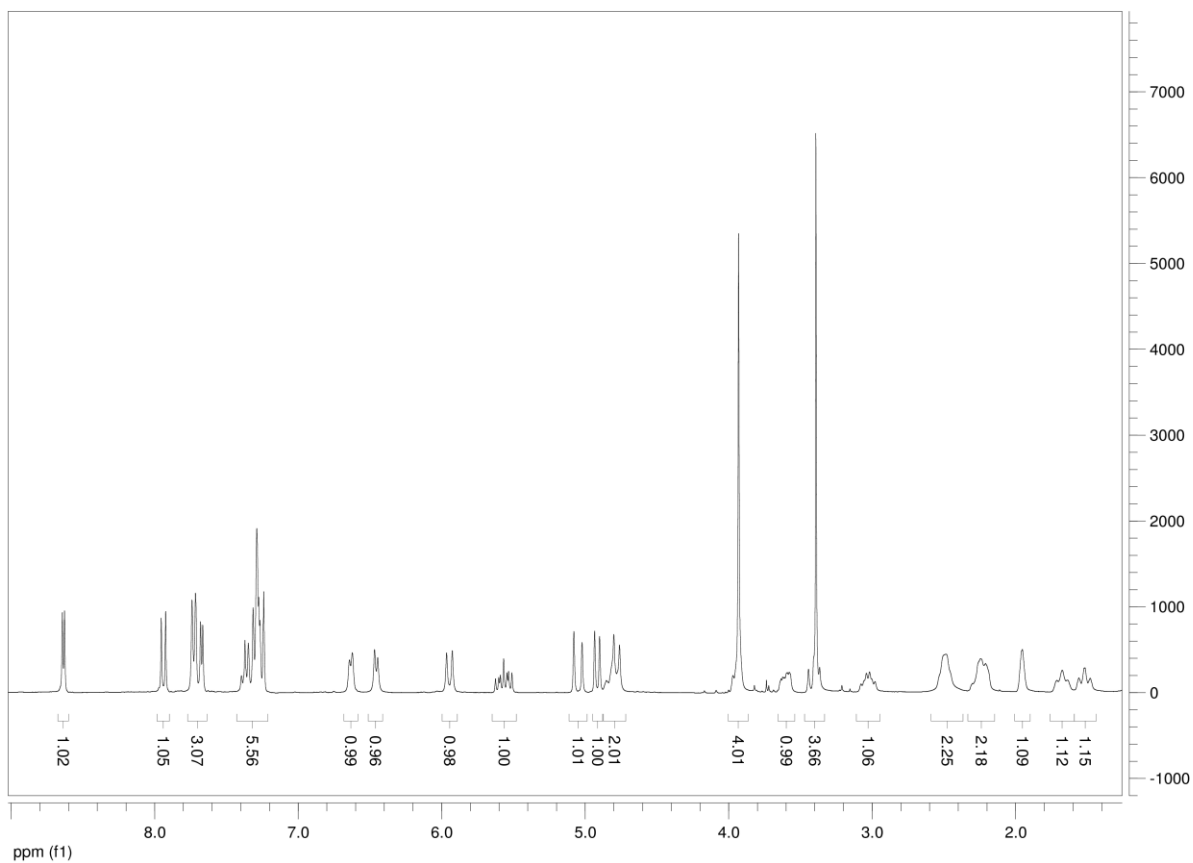
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.52 (m, 1H, H_{5a}), 1.69 (m, 1H, H_{8a}), 1.95 (s, 1H, H₄), 2.23 (m, 2H, H_{5b,8b}), 2.48 (m, 1H, H₃), 3.03 (m, 1H, H_{7a}), 3.39 (m, 1H, H_{2a}), 3.58 (m, 1H, H_{2b}), 3.93 (m, 1H, H₆), 3.93 (s, 3H, H₂₃), 4.77 (m, 1H, H_{7b}), 4.77 (d, 1H, *J* = 12.0, H_{24a}), 4.92 (d, 1H, *J* = 10.5, H_{10a}), 5.05 (d, 1H, *J* = 17.1, H_{10b}), 5.57 (m, 1H, H₉), 5.94 (d, 1H, *J* = 12.0, H_{24b}), 6.46 (d, 1H, *J* = 6.6, H₁₂), 6.63 (d, 1H, *J* = 6.0, H₁₁), 7.29 (m, 5H, Ar), 7.68 (d, 1H, *J* = 4.6, Ar), 7.72 (d, 2H, *J* = 7.1, Ar), 7.92 (d, 1H, *J* = 9.1, Ar), 8.63 (d, 1H, *J* = 4.6, Ar)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (C₅), 24.8 (C₈), 26.8 (C₄), 38.0 (C₃), 51.1 (C₇), 56.3 (C₂₃), 60.6 (C₂), 63.5 (C₂₄), 63.8 (C₁₁), 69.5 (C₆), 101.9 (C₁₀), 117.9 (C₉), 120.5 (Ar), 121.5 (Ar), 126.1 (Ar), 126.9 (Ar), 129.1 (C_{27,29}), 130.5 (Ar), 131.3 (Ar), 133.8 (C_{26,30}), 136.2 (Ar), 143.5 (Ar), 143.8 (Ar), 146.8 (Ar), 158.2 (C₂₀)

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 415 (100 %)

HR-MS: 415.2378, kalkuleret for C₂₇H₃₁N₂O₂: 415.2385 (-1.81 ppm)

Smeltepunkt: 174 - 182 °C (dek., fra dietyleter), litteraturverdi: 165 °C⁹⁶

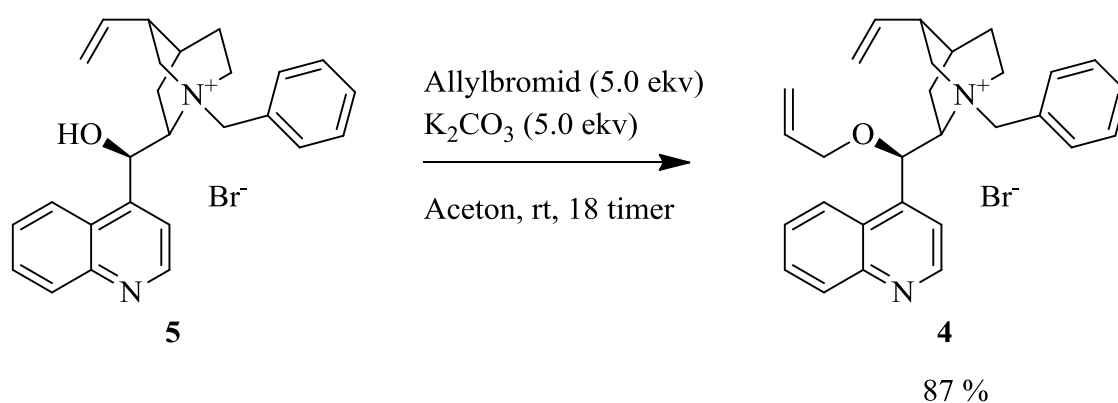


Spektrum 3 ¹H-NMR og ¹³C-NMR av forbindelse 3.

3.4 *N*-Benzyl-*O*-allylcinkonidinbromid (**4**)

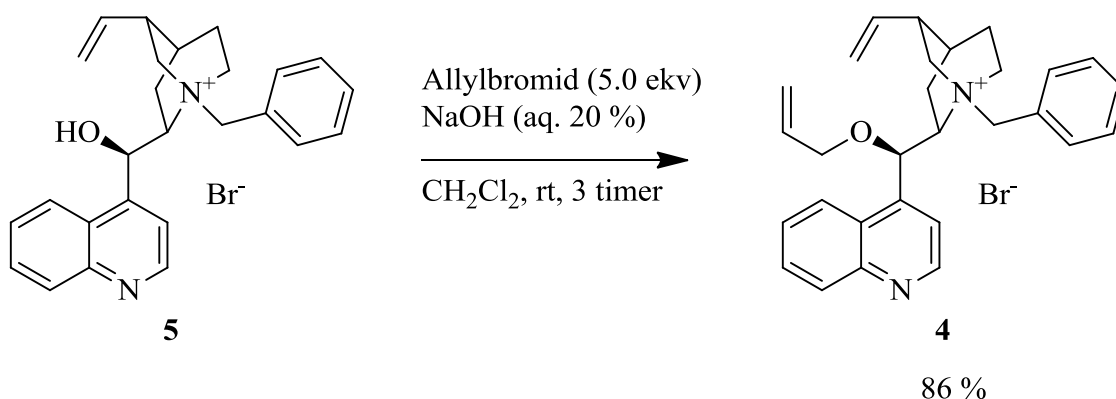
Forbindelse **4** ble fremstilt ved *O*-allylering av forbindelse **5** og ble senere benyttet som faseoveføringskatalysator. Forbindelse **4** er kjent i litteraturen.⁹⁷

3.4.1 Eksperimentell prosedyre for *O*-alkylering i aceton, med K_2CO_3



N-Benzylkininiumbromid (1.43 g, 2.89 mmol, 1.0 ekv.) og allylbromid (1.74 g, 14.5 mmol, 5.0 ekv.) ble satt aceton (30 mL) og K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol, 5.0 ekv.) under moderat røring. Etter 18 timer ble reaksjonsblandingen filtrert, filtratet ble dampet inn under redusert trykk til $\frac{1}{4}$ av sitt opprinnelige volum og deretter satt til dietyler (100 mL) hvorpå produktet felte ut. Det utfelte produktet ble samlet over en Büchner-trakt og tørket under redusert trykk. Dette ga **4** (1.35 g, 87 %) som svakt oransje krystaller.

3.4.2 Eksperimentell prosedyre for faseoverføringskatalysert O-alkylering, med vandig NaOH



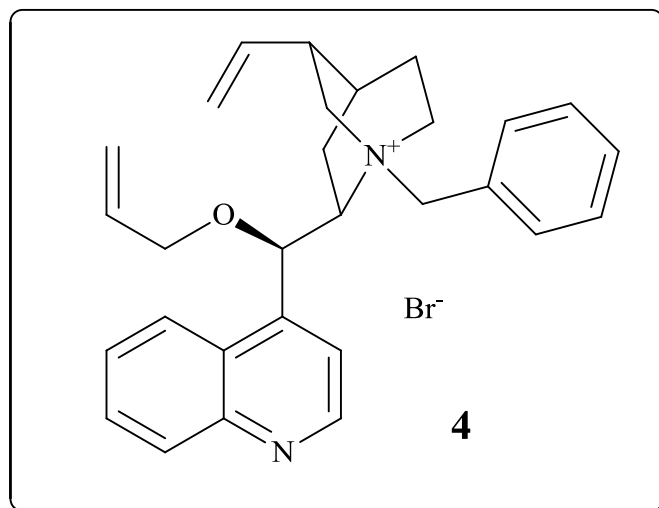
N-benzylkininiumbromid (3.19 g, 6.45 mmol, 1.0 ekv.) og allylbromid (3.84 g, 32.0 mmol, 5.0 ekv.) ble satt til en vandig løsning NaOH (20 % w/w, 20 mL) og diklormetan (20 mL) ved 0 °C. Etter 3 timer med kraftig røring ble fasene skilt og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (2 × 10 ml). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over Na₂SO₄. Reaksjonsblandingen ble dampet inn under redusert trykk til ¼ av sitt opprinnelige volum og deretter satt til dietyler (100 mL) hvorpå produktet felte ut. Det utfelte produktet ble samlet over en Büchner-trakt og tørket under redusert trykk. Dette ga **4** (2.98 g, 86 %) som svakt oransje krystaller.

For å undersøke hvilken effekt ulike tørkemidler ville ha på det isolerte utbyttet av **4**, ble reaksjonen tørket men Na₂SO₄, istedenfor MgSO₄. Denne endringen ga et positivt utslag på det isolerte utbytte (se tabell 3.3).

Tabell 3.3 Utbytte ved bruk av ulike tørkemidler.

Tørkemiddel	Utbytte (%)
Na ₂ SO ₄	86
MgSO ₄	64

3.4.3 Fysikalske data

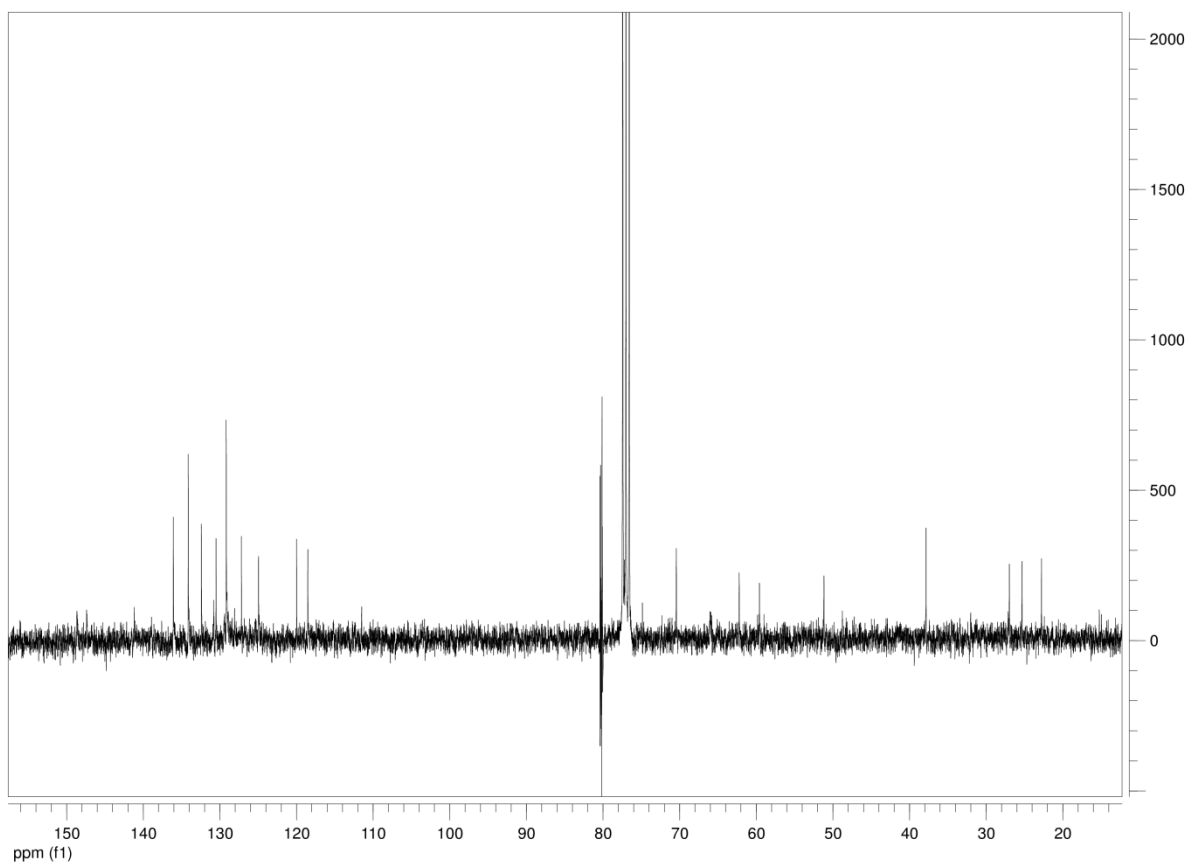
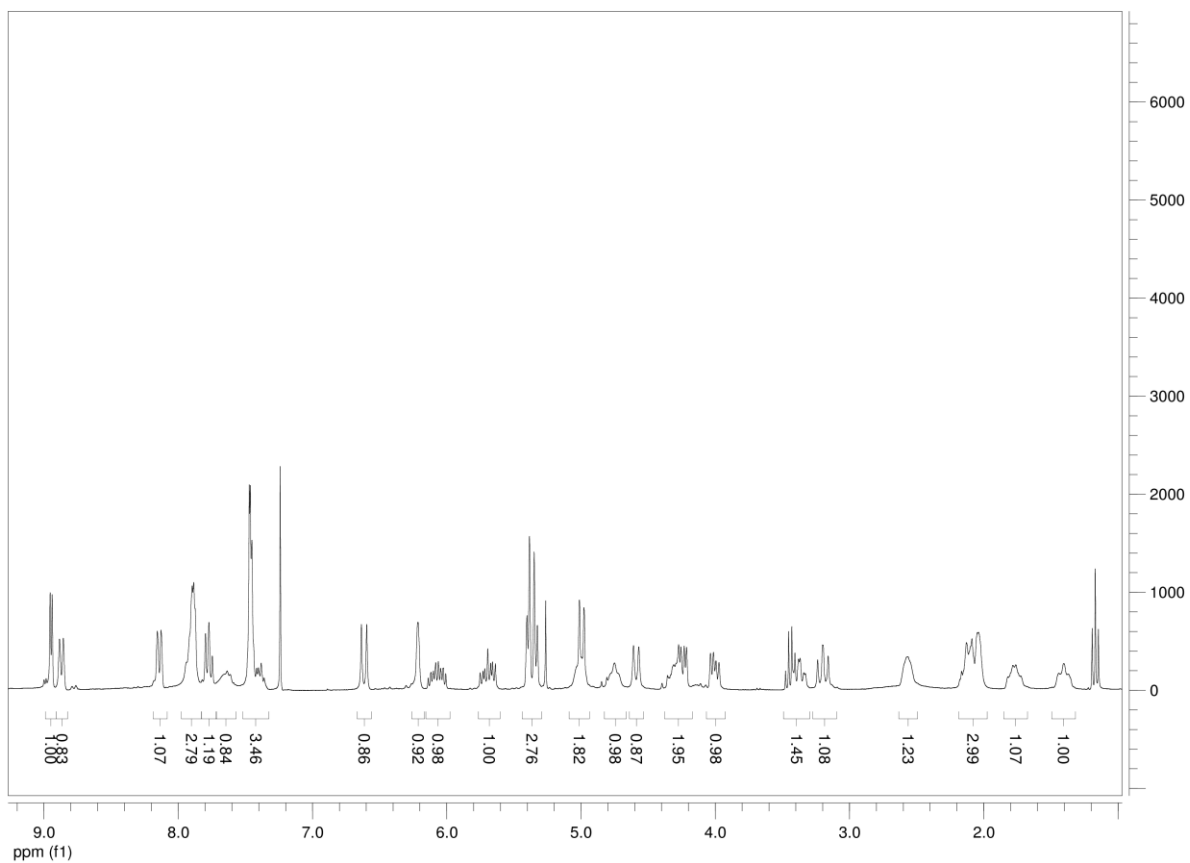


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.59 (d, 1H, $J = 11.7$), 4.75 (m, 1H), 4.98 (d, 1H, $J = 11.7$), 4.99 (d, 1H), 5.38 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, $J = 16.2$), 7.46 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 8.13 (d, 1H, $J = 8.4$), 8.87 (d, 1H, $J = 8.4$), 8.94 (d, 1H, $J = 4.5$)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.8, 25.3, 27.0, 37.8, 51.2, 59.5, 62.2, 70.4, 74.8, 111.5, 118.5, 119.9, 124.9, 127.2, 128.1, 129.1, 129.2, 130.5, 130.8, 132.4, 136.1, 141.2, 147.3, 148.6

MS (ES) m/z (relativ intensitet): 425 (100 %)

HR-MS: 415.2582, kalkulert for C₂₉H₃₃N₂O: 425.2592 (-2.55 ppm)

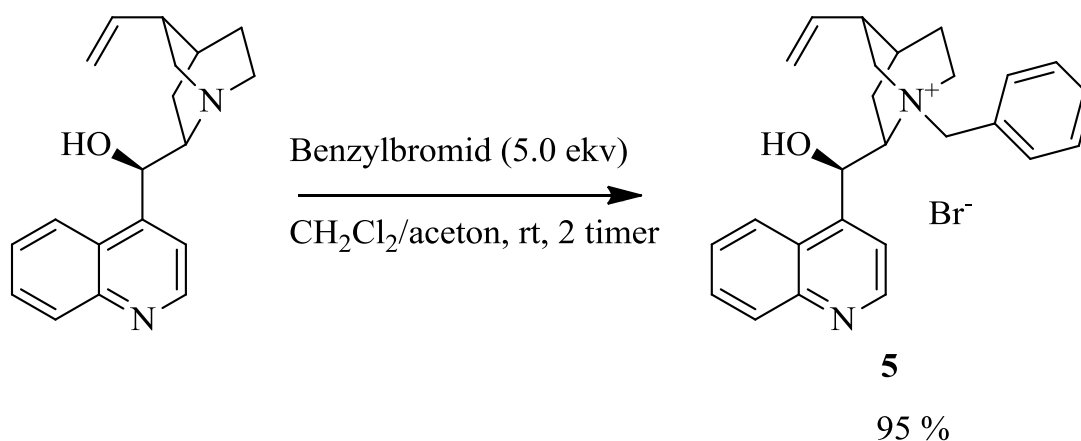


Spektrum 4 ¹H-NMR og ¹³C-NMR-spektra av forbindelse 4.

3.5 *N*-benzylcinchonidinbromid (5)

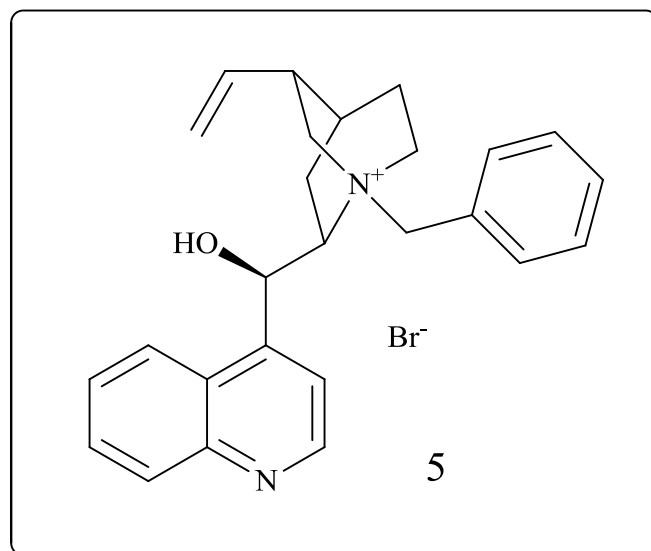
Forbindelse **5** ble fremstilt ved *N*-benzylering av cinchonidin. Forbindelsen ble senere benyttet til framsilling av forbindelse **4**. Forbindelse **5** er kjent i litteraturen.⁹⁷

3.5.1 Eksperimentell prosedyre



Cinchonidin (1.18 g, 4.01 mmol, 1.0 ekv.) ble satt til en løsning av diklormetan (15 mL) og aceton (20 mL). Til den resulterende suspensjonen ble det tilsatt benzylbromid (3.42 g, 20.0 mmol, 5 ekv.). Etter 1 time under røring var reaksjonsblandingen en klar løsning, som deretter ble rørt i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen ble dråpevis satt til dietyleter (150 mL) hvorpå produktet spontant felte ut. Det utfelte produktet ble samlet over en Büchner-trakt og tørket under redusert trykk. Dette ga forbindelse **5** (1.72 g, 95 %) som svakt gult pulver.

3.5.2 Fysikalske data

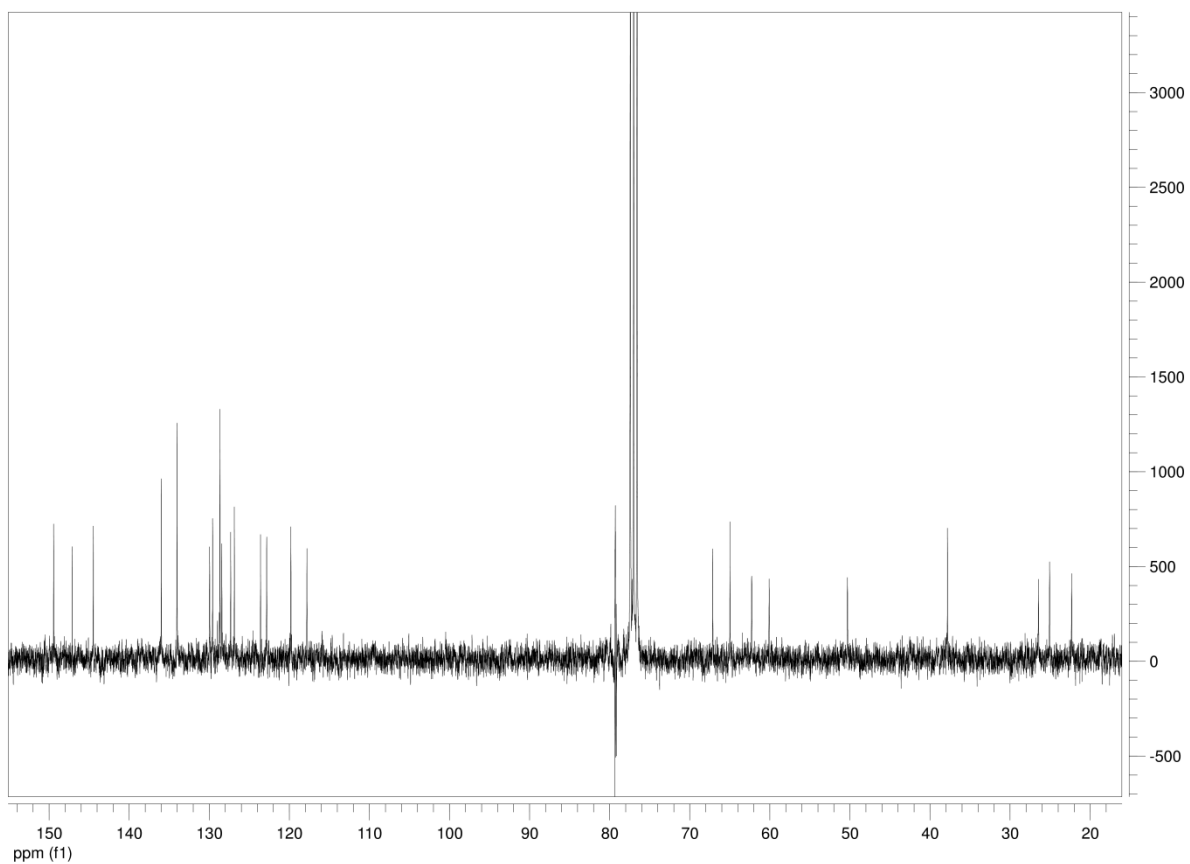
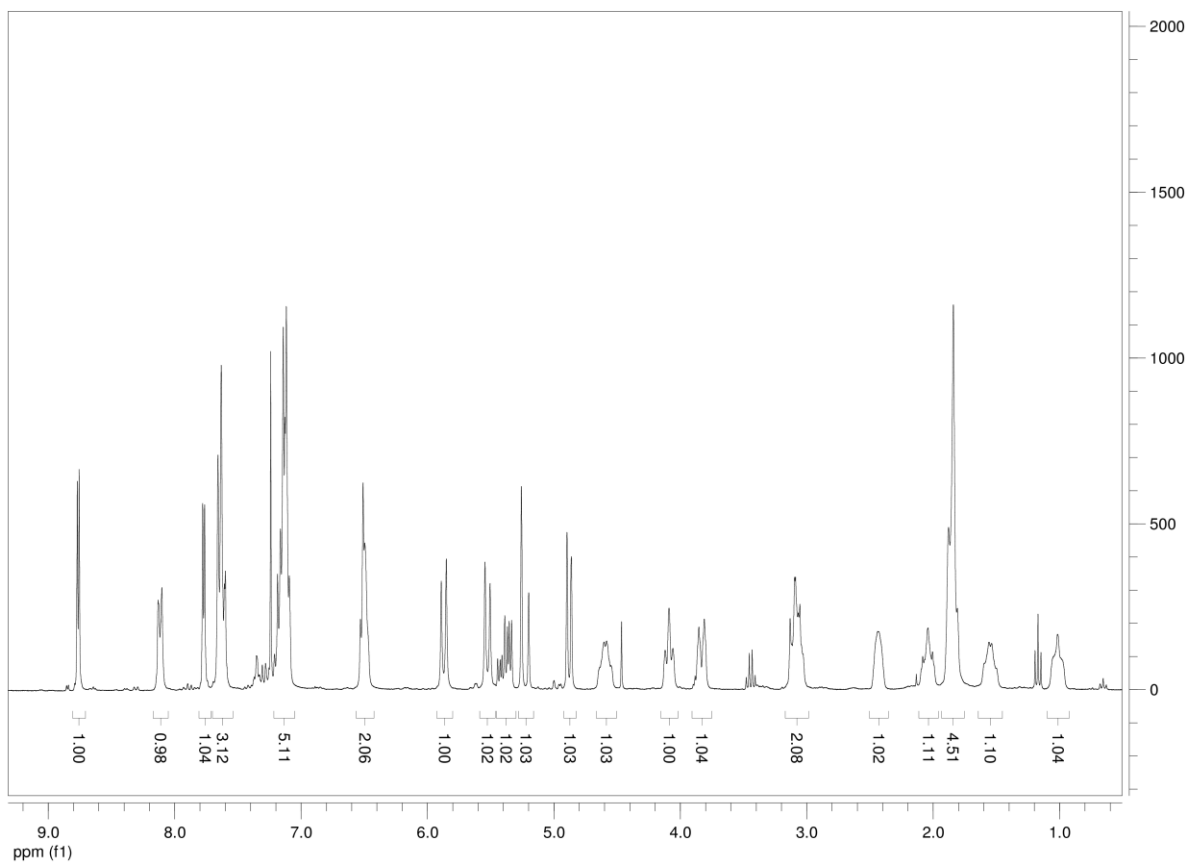


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (m, 1H,), 1.55 (m, 1H,), 1.84 (m, 3H,), 2.04 (s, 1H,), 2.43 (m, 1H,), 3.03 (m, 2H,), 3.83 (m, 1H,), 4.09 (m, 1H,), 4.59 (m, 1H,), 4.89 (d, 1H, $J = 10.5$), 5.23(d, 1H, $J = 17.4$), 5.38 (m, 1H,), 5.52 (d, 1H, $J = 12.0$), 5.86 (d, 1H, $J = 12.0$), 6.51 (m, 1H,), 7.13 (m, 5H), 7.63 (m, 3H), 7.76 (d, 1H, $J = 4.5$), 8.12 (m, 1H), 8.76 (d, 1H, $J = 4.5$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 22.3, 25.1, 25.5, 37.8, 50.3, 60.0, 62.3, 64.9, 67.1, 117.8, 119.8, 122.8, 123.6, 126.8, 127.3, 128.4, 128.6, 129.6, 129.9, 134.0, 136.0, 144.5, 147.0, 149.3

MS (ES) m/z (relativ intensitet): 385 (100 %)

HR-MS: 385.2287, kalkulert for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$: 385.2279 (1.84 ppm)

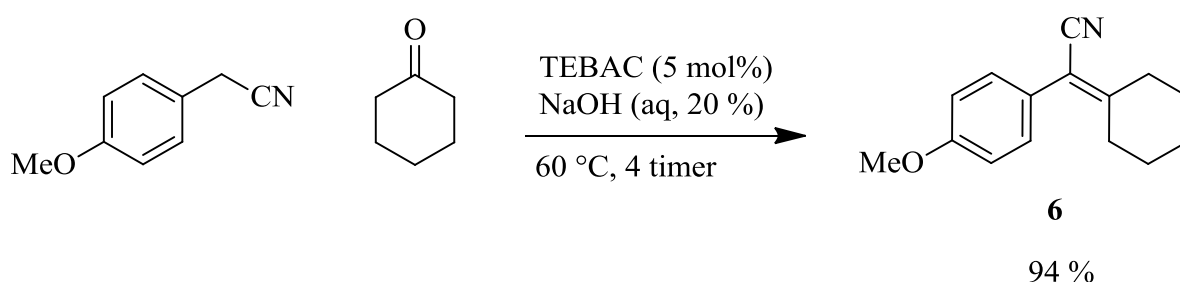


Spektrum 5 ¹H-NMR og ¹³C-NMR-spektra av forbindelse 5.

3.6 2-Sykloheksylidene-2-(4-metoksyfenyl)acetonitril (6)

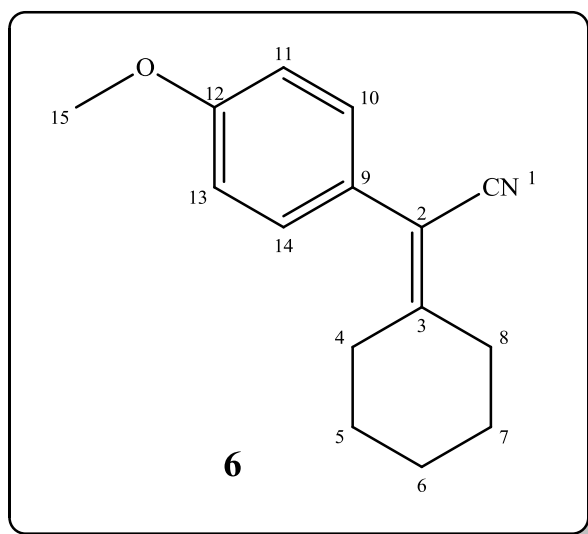
Forbindelse **6** er et eliminasjonsprodukt fra en fasoverføringskatalysert aldolreaksjon mellom 4-metoksyfenylacetonitril og sykloheksanon. Forbindelsen var et intermediat i den andre synteseruten til venlafaxin (se Skjema 2.11 side 35) og skulle epoksideres og gi forbindelse **7**. Forbindelse **6** er kjent fra litteraturen.^{18c, 98}

3.6.1 Eksperimentell prosedyre



4-metoksyfenylacetonitril (31.5 g, 214 mmol, 1.0 ekv.), sykloheksanon (22.5 g, 230 mmol, 1.1 ekv.) og benzyltrietylammmoniumklorid (2.44 g, 10.7 mmol, 0.050 ekv.) ble satt til vandig løsning av NaOH (20 mL, 20 % w/w). Reaksjonsblandingen ble varmet i et vannbad ved 60 °C under røring i 4 timer. Deretter ble dietyleter (100 mL) tilsatt og reaksjonsblandingen ble overført til en skilletrakt. Den organiske fasen ble vasket med vann (3 × 25 mL) og deretter dampet inn ved redusert trykk. Dette ga forbindelse **6** (45.7 g, 94 %) som et gult fast stoff. Produktet ble rensset med væskechromotografi (heksan / etylacetat) i porsjoner på 3 g ved behov. Dette ga **6** som et fargeløst fast stoff.

3.6.2 Fysikalske data



R_f: 0.67 (30% etylacetat i heksan)

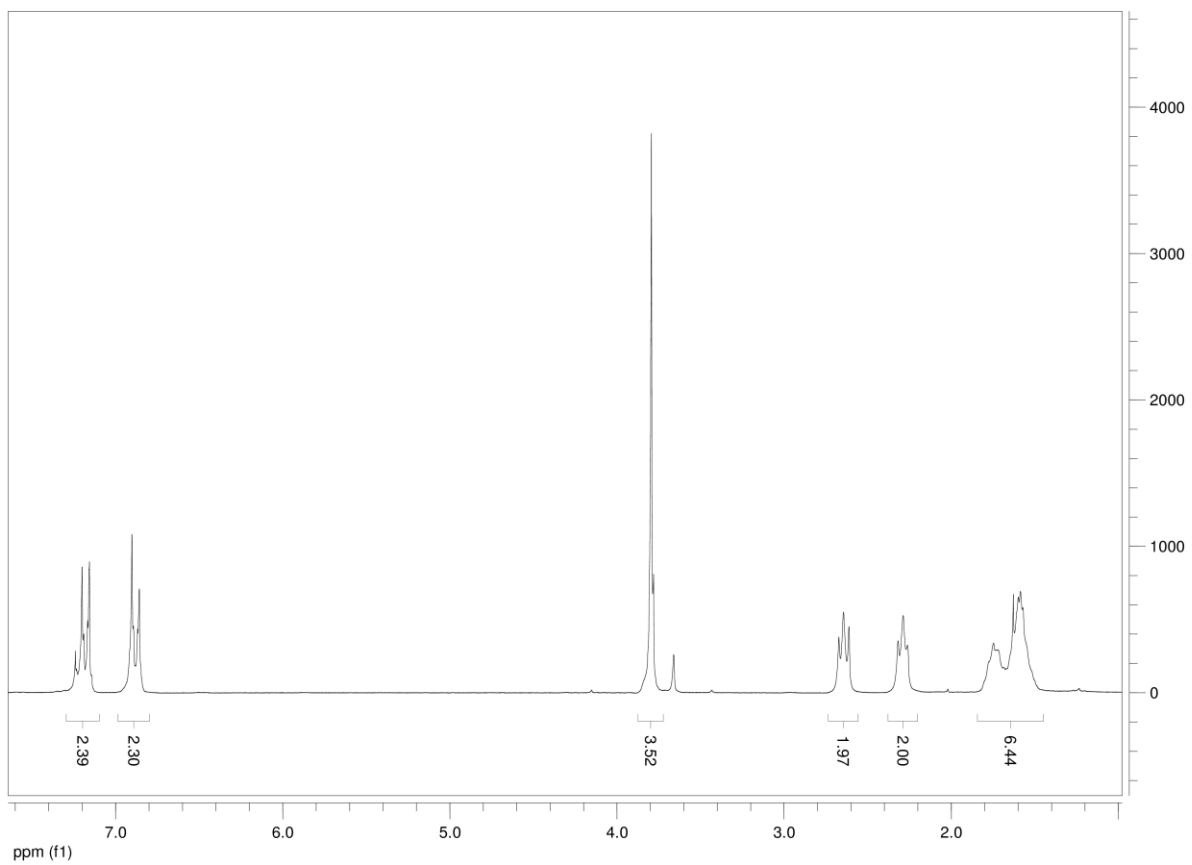
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.66 (m, 6H, H_{5,6,7}), 2.30 (m, 2H, H₈), 2.65 (m, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁₅), 6.88(d, 2H, *J* = 13.2, H_{11,13}), 7.17 (d, 2H, *J* = 13.2, H_{10,14})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 25.9 (C₆), 28.0 (C_{5,7}), 31.2 (C₈), 35.3 (C₄), 55.3 (C₁₅), 99.9 (C₂), 114.0 (C_{11,13}), 118.8 (C₁), 126.1 (C₉), 130.4 (C_{10,14}), 159.0 (C_{3/12}), 161.0 (C_{3/12})

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 227 (M⁺, 58 %), 159 (100 %)

HR-MS: 227.130874, kalkulert for C₁₅H₁₇NO: 227.131014 (0.6 ppm)

Smeltepunkt: 52 - 56 °C, litteraturverdi: 50 - 52 °C⁹⁸

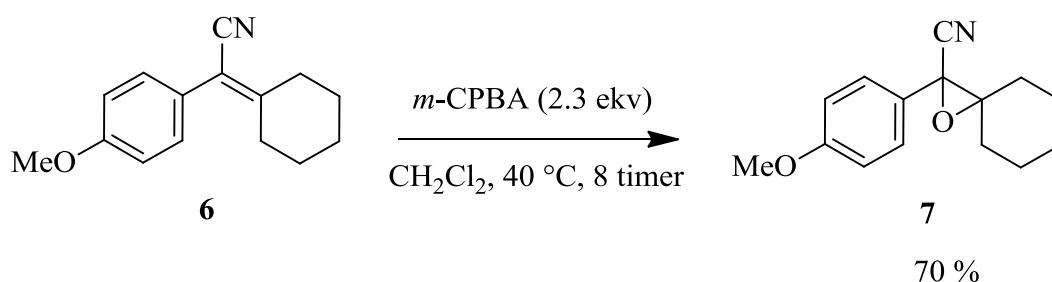


Spektrum 6 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum av forbindelse 6.

3.7 2-(4-Metoksyfenyl)-1-oksypiro[2.5]oktan-2-karbonitril (7)

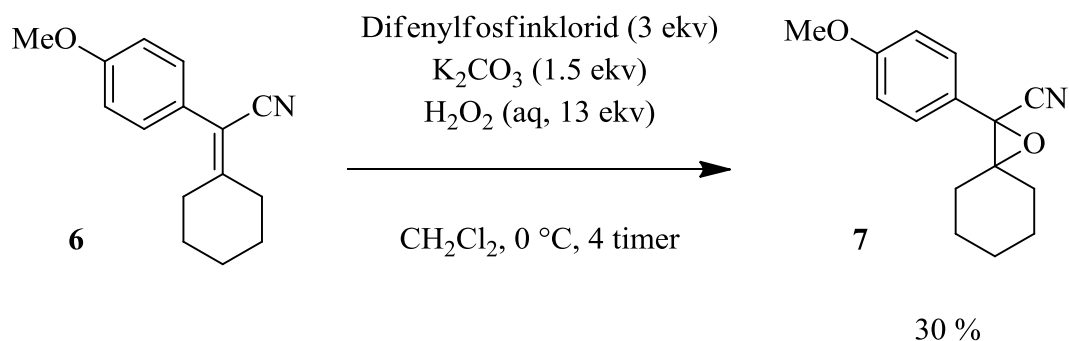
Forbindelse 7 ble fremstilt ved epoksidering av forbindelse 6. Forbindelsen var et intermediat i den andre synteseruten til venlafaxin (se Skjema 2.11 side 35). Forbindelse 7 er kjent fra litteraturen.^{18c}

3.7.1 Eksperimentell prosedyre for racemisk 7, ved epoksidering av 6 med *m*-CPBA



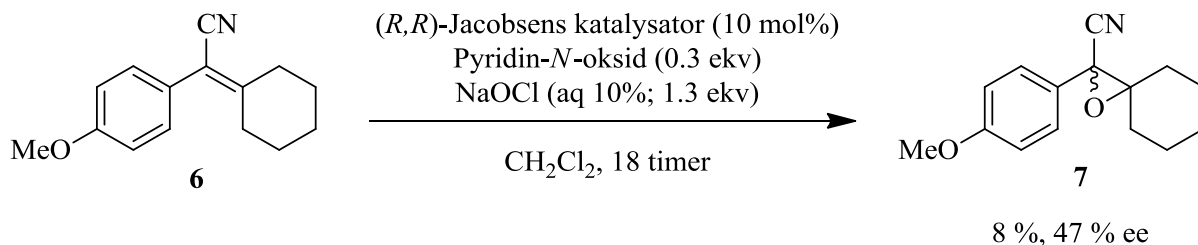
6 (0.452 g, 2.00 mmol, 1.0 ekv.) og *m*-CPBA ble satt til diklormetan (5 mL). Reaksjonsblandingen ble refluxert i et oljebad ved $40\text{ }^\circ\text{C}$ i 8 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen tilsatt en mettet vandig løsning av K_2CO_3 (15 mL), vann (15 mL) og diklormetan (20 mL). Fasene ble separert i en skilletrakt, og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan ($2 \times 5\text{ mL}$). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO_4 og dampet inn under redusert trykk. Råproduktblandingen ble rensert ved flash-kromotografi (heksan / etylacetat 4:1) som ga 7 (0.338 g, 70 %) som en klar olje.

3.7.2 Eksperimentell prosedyre for racemisk **7**, ved epoksidering av **6** med peroksofosfinsyre



Forbindelse **6** (0.454 g, 2.00 mmol, 1.0 ekv.) og K_2CO_3 (0.414 g, 3.00 mmol, 1.5 ekv.) ble satt til en blanding av diklormetan (3 mL) og en vandig løsning av H_2O_2 (30 vol/vol%, 2 mL, 25.6 mmol, 13 ekv.). Reaksjonsblandingen ble satt på isbad med røring. Etter 10 minutter ble det forsiktig tilsatt difenylfosfinklorid (1.42 g, 6.00 mmol, 3.0 ekv.) og reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 4 timer ved $0\text{ }^\circ C$. Etter endt reaksjonstid ble fasene separert og den organiske fasen ble tørket over $MgSO_4$ og dampet inn under redusert trykk. 1H -NMR av råproduktblandingen viste 30 % relativ omsetning av **6** til **7**.

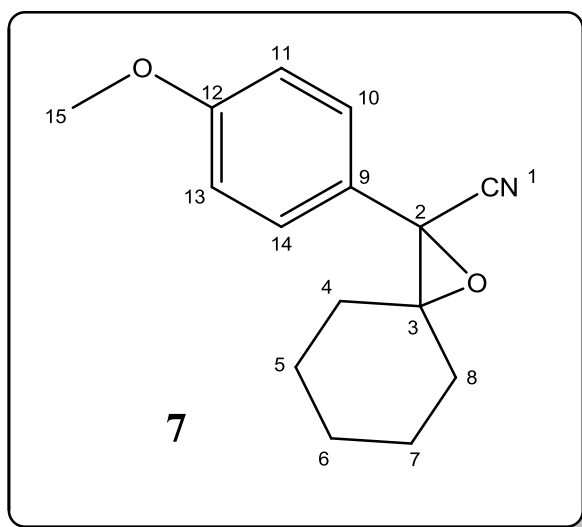
3.7.3 Representativ prosedyre for enantiomert anriket 7



Forbindelse **6** (0.454 g, 2.00 mmol, 1.0 ekv.), *N*-metylmorfolin-*N*-oksid (0.0705 g, 0.602 mmol, 0.30 ekv.) og *(R,R)*-Jacobsens katalysator (0.127 g, 0.200 mmol, 0.10 ekv.) ble satt til diklormetan (3 mL). Etter 5 minutter under røring ble vandig NaOCl (10 % w/w; 2.60 mmol, 1.3 ekv) satt til. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt i 18 timer, hvorpå den ble tilsatt vann (10 mL) og diklormetan (15 mL), og overført til en skilletrakt. Fasene ble separert og vannfasen ekstrahert med diklormetan (2 × 5 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Råproduktblandingen ble rensed ved flash-kromatografi (heksan / etylacetat 4:1) som ga **7** (0.039 g, 8 %) som en klar olje.

Analyse av produktet **7** med kiral HPLC (AD-H) viste et enantiomert overskudd på 47 %.

3.7.4 Fysikalske data



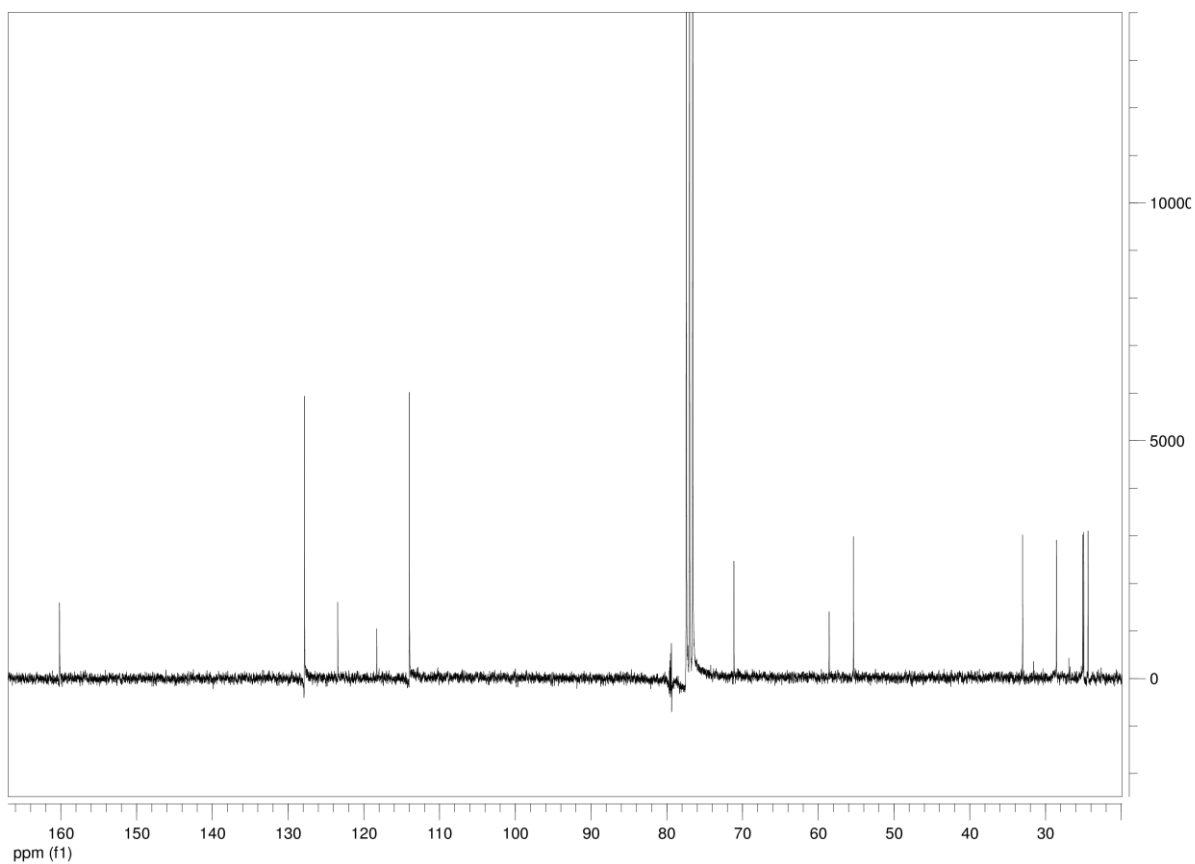
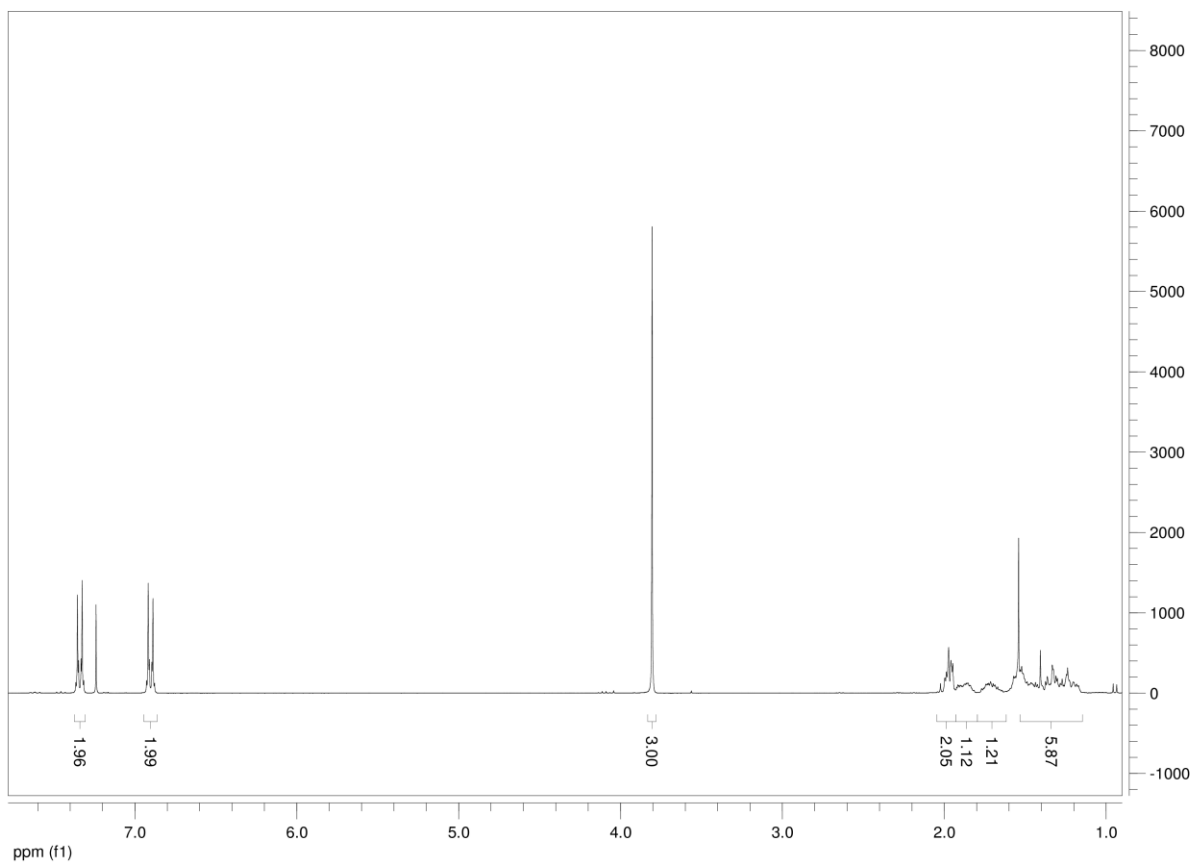
R_f: 0.63 (30% etylacetat i heksan)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (m, 8H, H_{4a,5,6,7,8a}), 1.73 (m, 1H, H_{4b/8b}), 1.86 (m, 1H, H_{4b/8b}), 3.81 (s, 3H, H₁₅), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.0, H_{11,13}), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.7, H_{10,14})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.4 (C₆), 24.9 (C_{5/7}), 25.0 (C_{5/7}), 28.6 (C_{4/8}), 33.0 (C_{4/8}), 55.3 (C₁₅), 58.6 (C₂), 71.1 (C₃), 114.0 (C_{11,13}), 118.3 (C₁), 127.8 (C_{10,14}), 130.5 (C₉), 160 (C₁₂)

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 243 (M⁺, 29 %), 145 (100 %), 116 (17 %)

HR-MS: 243.125968, kalkulert for C₁₅H₁₇NO₂: 243.125929 (0.2 ppm)

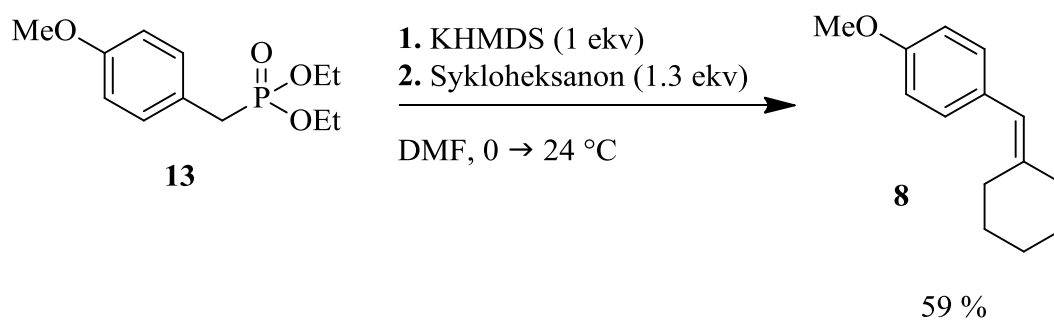


Spektrum 7 $^1\text{H-NMR}$ og $^{13}\text{C-NMR}$ -spektra av forbindelse 7.

3.8 1-(Sykloheksylidenemetyl)-4-metoksybenzen (8)

Forbindelse **8** ble fremstilt i en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon mellom forbindelse **13** og sykloheksanon. Forbindelsen ble fremstilt for deretter å kunne epoksideres til forbindelse **9**. Forbindelse **8** var et intermediat i den tredje syntiseruten til venlafaxin (se Skjema 2.18 side 41). Forbindelse **8** er kjent fra litteraturen.⁹⁹

3.8.1 Representativ prosedyre



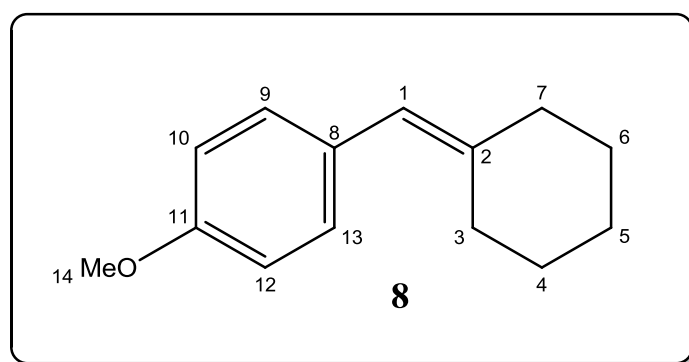
13 (5.16 g, 20.0 mmol, 1.0 ekv.) ble løst i tørr DMF (10 mL). Reaksjonsblandingen ble satt på isbad og kaliumheksametyldisilazan (4.01 g, 20.5 mmol, 1.0 ekv.) ble tilsatt. Etter 15 min på isbad under røring ble sykloheksanon (2.45 g, 25.0 mmol, 1.3 ekv.) satt til. Reaksjonsblandingen ble varmet fra 0 °C til romtemperatur over en periode på 18 timer. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonen tilsatt etylacetat (10 mL), pentan (30 mL) og en vandig løsning av LiCl (20 % w/w, 15 mL). Blandingen ble overført til en skilletrakt og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert med pentan (2 × 15 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Råproduktet ble rensert med flash-kromatografi (heksan/etylacetat 19:1) som ga **8** (2.21 g, 59 %) som en fargeløs olje.

Forbindelse **8** ble også framstilt under andre reaksjonsbetingelser (se tabell 3.4)

Tabell 3.4 Framstilt under ulike reaksjonsbetingelser.

Base	Løsemiddel	Reaksjonstid etter	
		tilsatt sykloheksanon	Utbytte (%)
NaH	DMF	18 timer	37 %
Kalium- <i>tert</i> -butoksid	THF	18 timer	37 %
Kalium- <i>tert</i> -butoksid	THF	2 timer	43 %

3.8.2 Fysikalske data

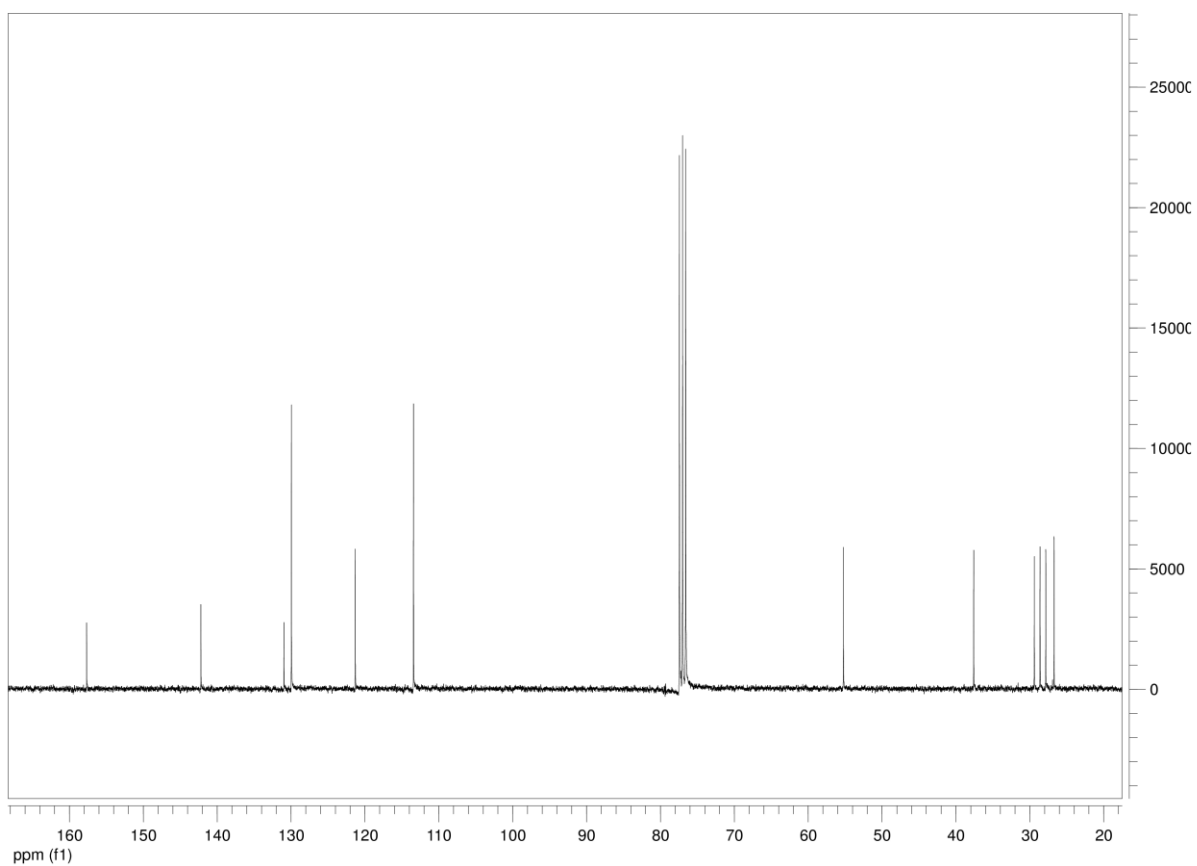
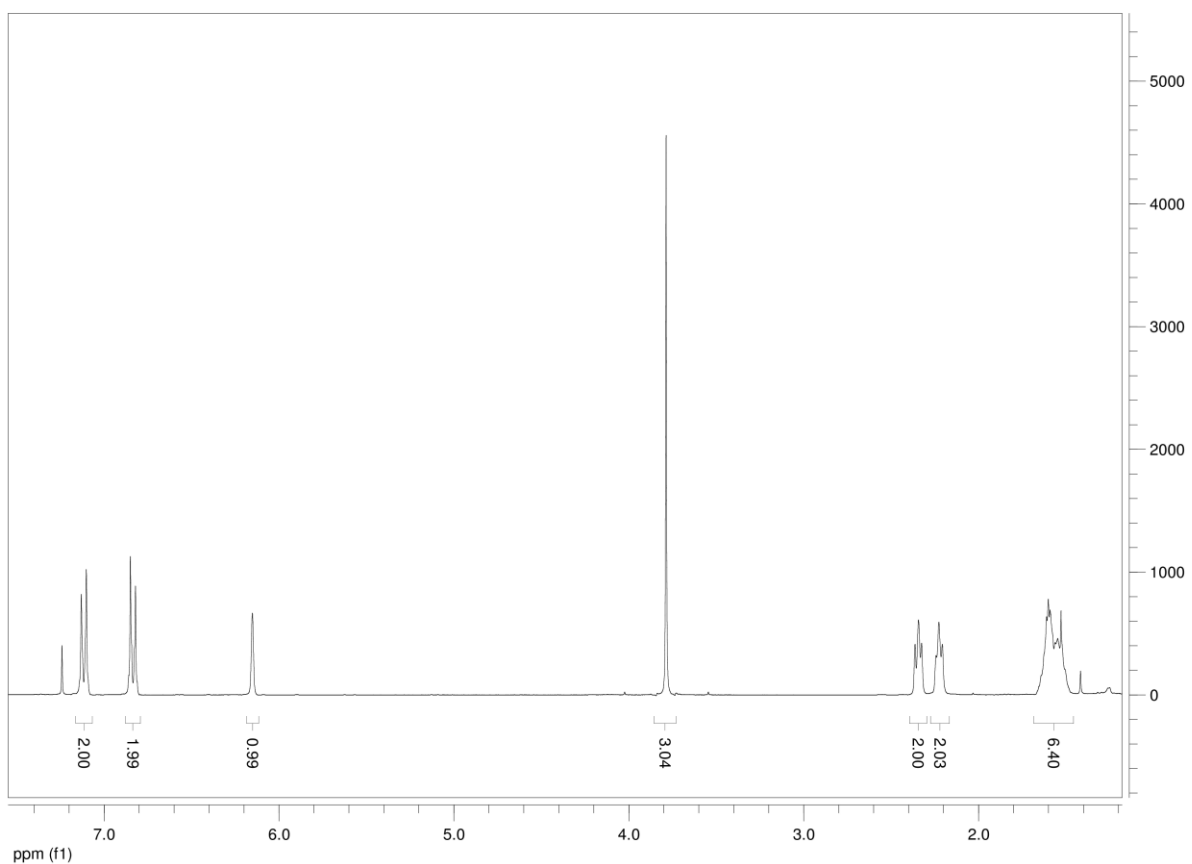


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.56 (m, 6H, $\text{H}_{4,5,6}$), 2.23 (t, 2H, $J = 6$, $\text{H}_{3,7}$), 2.34 (t, 2H, $J = 5.4$, $\text{H}_{3,7}$), 3.77 (s, 3H, H_{14}), 6.15 (s, 1H, H_1), 6.83 (d, 2H, $J = 8.7$, $\text{H}_{10,12}$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.4$, $\text{H}_{9,13}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 26.7 (C_5), 27.8 (C_6), 28.6 (C_4), 29.4 (C_7), 37.6 (C_3), 55.2 (C_{14}), 113.4 ($\text{C}_{10,12}$), 121.3 (C_1), 129.9 ($\text{C}_{9,13}$), 130.9 (C_8), 142.2 (C_2), 157.7 (C_{11})

MS (ES) m/z (relativ intensitet): 202 (M^+ , 100 %), 159 (21 %), 134 (26 %), 121 (57 %)

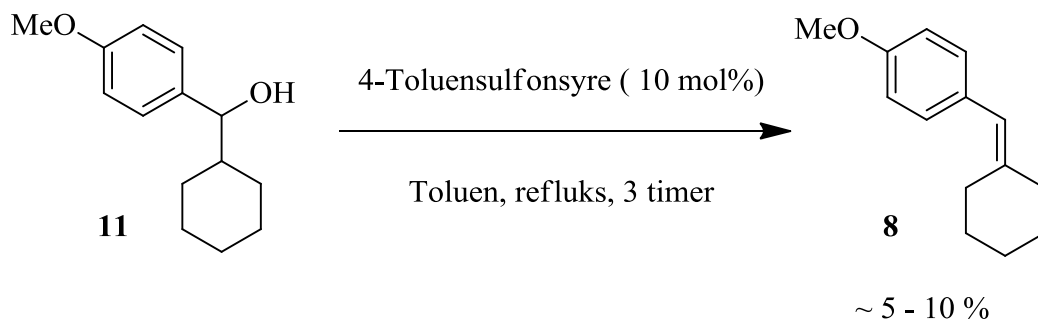
HR-MS: 202.135863, kalkulert for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$: 202.135765 (0.5 ppm)



Spektrum 8 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR-spektra av forbindelse 8.

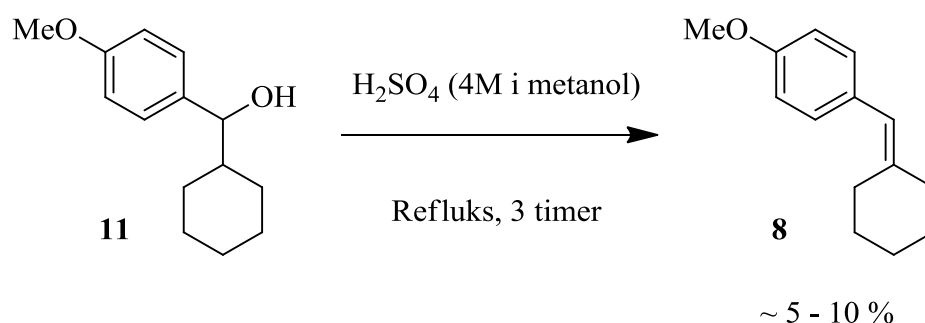
3.8.3 Forsøk på fremstilling av 8 ved E1-eliminering av 11

3.8.3.1 - Katalysert med 4-toluensulfonsyre



Forbindelse **11** (6.34 g, 29.1 mmol, 1.0 ekv.) og 4-toluensulfonsyre (0.570 g, 3.00 mmol, 0.10 ekv.) ble satt til toluen (40 mL) i en rundkolbe påmontert en Dean-Stark-apparat. Reaksjonsblandingen ble varmet i et oljebad ved 160 °C i 3 timer. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen dampet inn under redusert trykk. ¹H-NMR av råproduktet viste dannelsen av to biprodukter, samt spor av **8** (~ 5-10 %). Det ble ikke foretatt noen videre opprensing eller forsøk på isolering av produktet fra denne blandingen.

3.8.3.2 - Katalysert med H₂SO₄

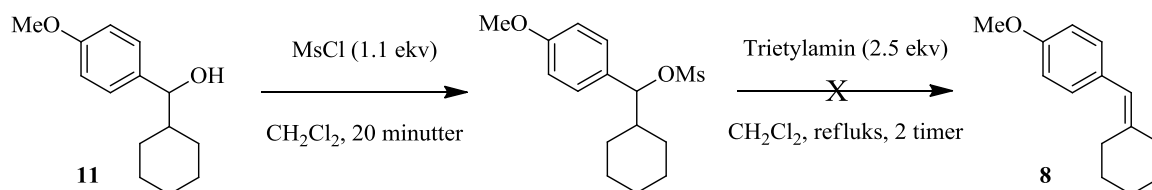


Forbindelse **11** (1.10 g, 5.00 mmol) ble satt til en løsning av H₂SO₄ i metanol (4M, 25 mL). Reaksjonsblandingen ble varmet i et oljebad ved 60 °C under røring. Etter 3 timer ble reaksjonsblandingen tilsatt pentan (50 mL), toluen (50 mL) og vandig NaOH (2M, 50 mL). Fasene ble separert og vannfasen ble ekstrahert med pentan (2 × 20 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. ¹H-NMR av

råproduktblandingen viste dannelse av biprodukter, samt noe **8** (~ 5 – 10 %). Det ble ikke foretatt noen videre opprensing eller forsøk på isolering av produktet fra denne blandingen.

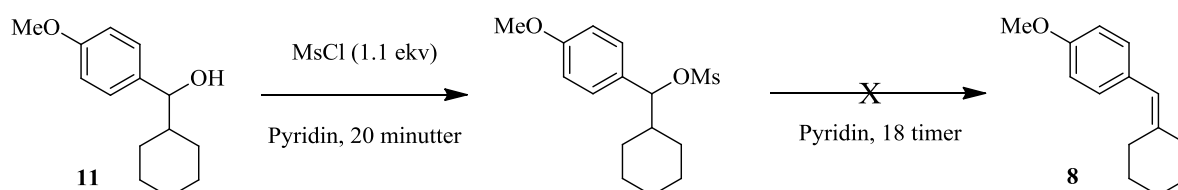
3.8.4 Forsøk på fremstilling av **8** ved E2-eliminasjon av **11**

3.8.4.1 - Med trietylamin som base



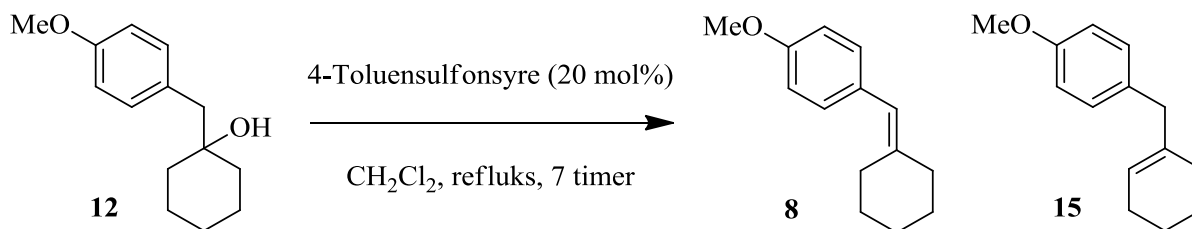
Mesylklorid (1.20 g, 10.5 mmol, 1.1 ekv.) ble forsiktig satt til en løsning av forbindelse **11** (2.20 g, 10.0 mmol, 1.0 ekv.) i diklormetan (20 mL). Etter 20 minutter under røring ble trietylamin (2.53 g, 25.0 mmol, 2.5 ekv.) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet i et oljebad ved 50 °C i 2 timer. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen dampet inn under redusert trykk. ¹H-NMR av råproduktet viste kun dannelse biprodukter, og var uten spor av forbindelse **8**.

3.8.4.2 - Med pyridin som base



Mesylklorid (0.603 g, 5.25 mmol, 1.1 ekv.) ble forsiktig satt til en løsning av forbindelse **11** (1.10 g, 5.00 mmol, 1.0 ekv.) i pyridin (20 mL). Etter 18 timer under røring ble reaksjonsblandingen dampet inn under redusert trykk. ¹H-NMR av råproduktet viste kun dannelse biprodukter, og var uten spor av forbindelse **8**.

3.8.5 Forsøk på fremstilling av 8 ved E1-eliminasjon av 12



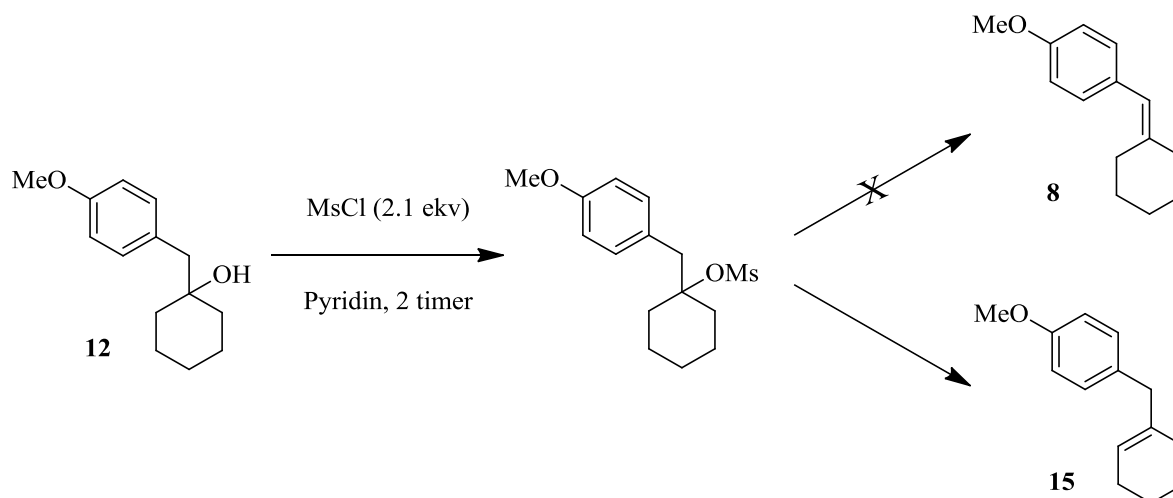
12 (0.950 g, 4.32 mmol, 1.0 ekv.) og 4-toluensulfonsyre monohydrat (0.201 g, 1.05 mmol, 0.20 ekv.) ble tilsatt diklormetan (20 mL). Reaksjonsblandingen ble satt i et oljebad og kolben utstyrt med en omvendt Dean-Stark-apparat før den ble varmet til reflux. Reaksjonen ble overvåket ved å ta ut små prøver av reaksjonsblandingen som ble dampet inn og analysert med ¹H-NMR. Under reaksjonsforløpet ble konsentrasjonen av analyserbare forbindelser ved prøveuttaging mindre for hver prøve som ble analysert. Reaksjonsblandingen ble ikke opparbeidet da **8** og **15** trolig polymeriserte under reaksjonsbetingelsene.

Tabell 3.5 viser den relative konsentrasjonen av utgangsstoff, produkt og biprodukt ved ulike tidspunkt:

Tabell 3.5 Relativ konsentrasjon av **12**, **8** og **15** under E1-eliminasjonsreaksjonen i forbindelse **12**.

Tid	12	8	15
1.7 timer	0.77	0.00	0.23
3.0 timer	0.57	0.04	0.39
7.0 timer	0.02	0.20	0.78

3.8.6 Forsøk på fremstilling av 8 ved E2-eliminasjon av 12

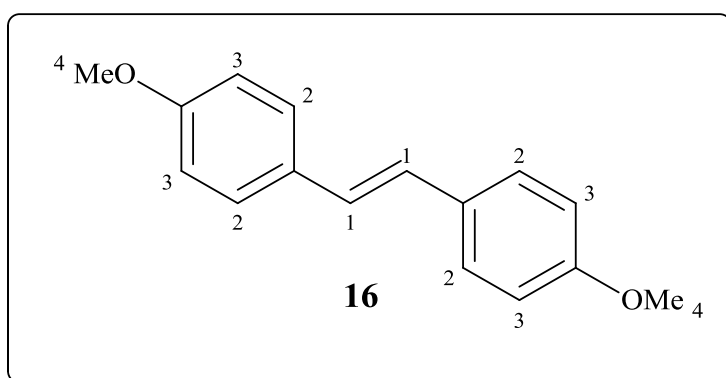


Mesylklorid (0.821 g, 7.20 mmol, 2.1 ekv.) ble forsiktig satt til en løsning av forbindelse **12** (0.762 g, 3.37 mmol, 1.0 ekv.) i pyridin (10 mL). Etter 2 timer under røring ble det tatt ut en prøve av reaksjonsblandingen som ble analysert med $^1\text{H-NMR}$. Denne viste kun dannelse av biproduktet forbindelse **15**. Reaksjonen ble stoppet og det ble ikke foretatt videre opparbeiding av reaksjonen.

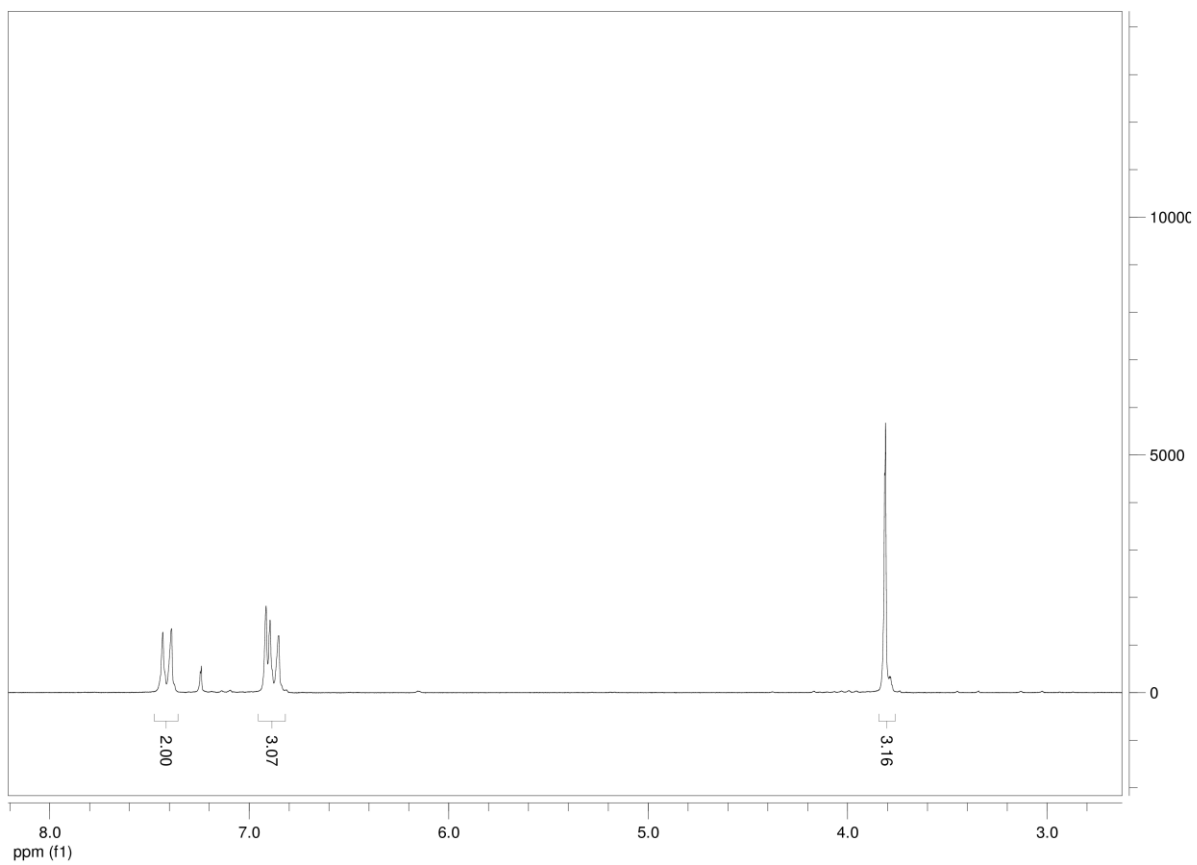
3.8.7 Biproduktet *trans*-1,2-bis(4-metoksyfenyl)eten (**16**)

Forbindelse **16** ble dannet ved homokobling av fosfonatat **13** under basiske betingelser, og var et biprodukt i HWE-reaksjonen (se seksjon 2.3.1.3 side 53). Forbindelsen var svært krystallinsk, og lite løselig i organiske løsemidler. Krystallene var formet som fiskeskjell og brøt lys til ulike farger.

3.8.7.1 Fysikalske data



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 3.81 (s, 6H, H₄), 6.67 (d, 4H, H₃), 6.91 (s, 2H, H₁), 7.41 (d, 4H, H₂)

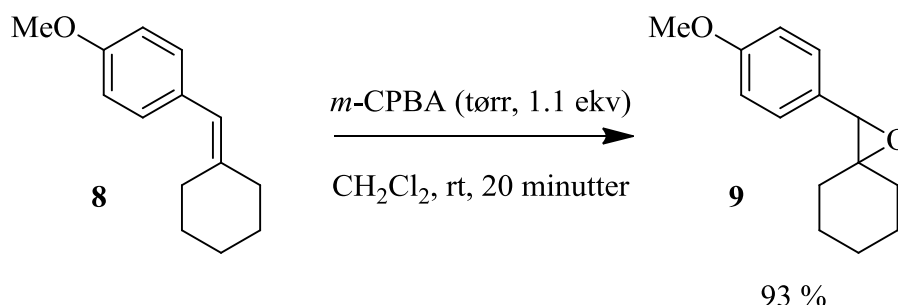


Spektrum 9 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum av forbindelse **16**.

3.9 2-(4-Metoksyfenyl)-1-oksypiro[2.5]oktan (9)

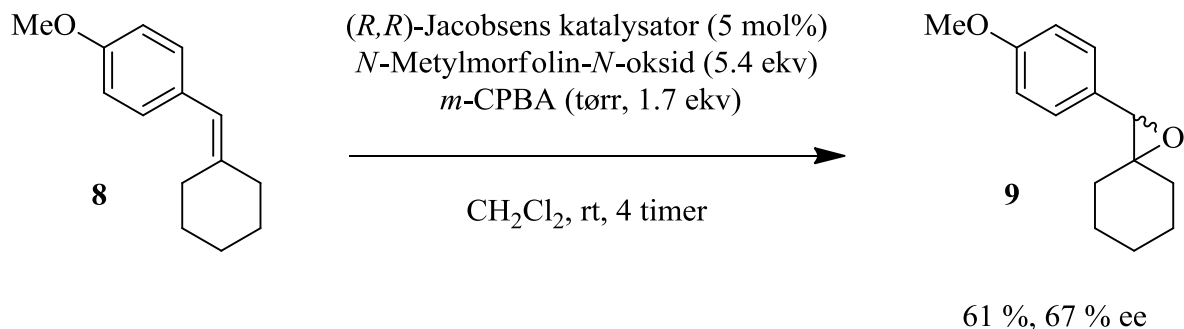
Forbindelse **9** ble fremstilt som ved epoksidering av forbindelse **8**. Epoksidet **9** var et intermediat i den tredje synteseruten til venlafaxin (se Skjema 2.18 side 41). Forbindelse **9** er ikke kjent i litteraturen.

3.9.1 Eksperimentell prosedyre for racemisk **9**



m-CPBA (77 w/w%, 0.449 g, 2.01 mmol, 1.1 ekv.) ble løst i diklormetan (4 mL). Løsningen ble tilsatt MgSO₄ (0.600 g, 5.00 mmol, 2.7 ekv.). Etter 20 minutters røring ble løsningen filtrert over et sinter og filterkaken ble skylt med diklormetan (2 mL). Filtratet ble tilsatt forbindelse **8** (0.372 g, 1.84 mmol, 1.0 ekv.) under røring. Etter 1 time ble det tilsatt K₂CO₃ (1.50 g, 10.9 mmol, 11 ekv.) og pentan (10 mL) og reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 20 minutter. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom et filterpapir og dampet inn under redusert trykk. Dette ga forbindelse **9** (0.373 g, 93 %) som en fargeløs olje.

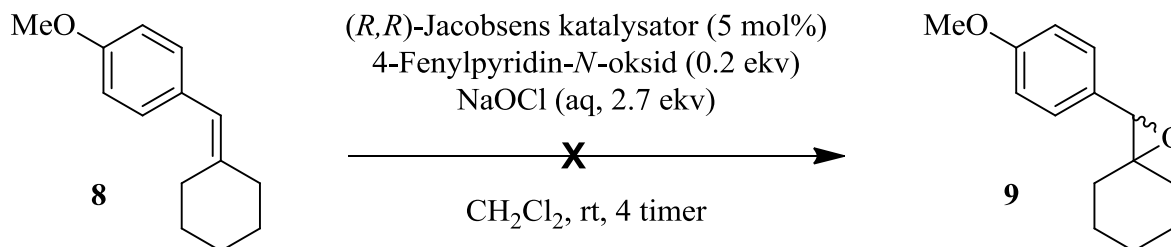
3.9.2 Representativ prosedyre for enantiomert anriket **9**



8 (0.186 g, 0.921 mmol, 1.0 ekv.), *N*-metylmorfolin-*N*-oksid (0.585 g, 5.00 mmol, 5.4 ekv.) og (*R,R*)-Jacobsens katalysator (0.0316 g, 0.0500 mmol, 0.054 ekv.) ble løst i diklormetan (5 mL). Reaksjonsblandingen ble satt på isbad. Etter 10 minutters røring ble det tilsatt en løsning av tørr *m*-CPBA (0.267 g, 1.54 mmol, 1.7 ekv.) i diklormetan (3 mL) og reaksjonen ble rørt i ytterligere 4 timer. Etter endt reaksjonstid ble det tilsatt vann (10 mL), fasene ble separert i en skilletrakt og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 10 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO_4 og dampet inn under redusert trykk. Inndampingsresten ble renset med flash-kromografi (heksan/etylacetat 5:1) som ga **9** (0.121 g, 61 %) som en fargeløs olje. Det rensede produktet ble analysert med kiral HPLC (AD-H) som viste et enantiomert overskudd på 67 %.

3.9.3 Andre prosedyrer for enantiomert anriket 9

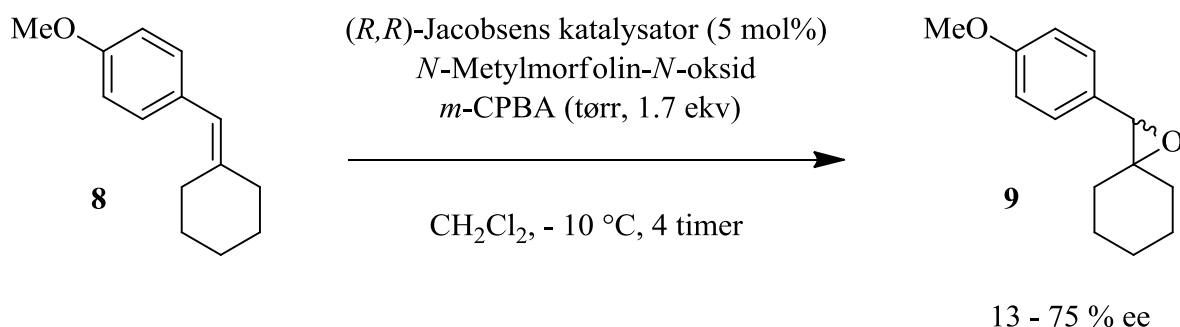
3.12.3.1 Jacobsen-epoksidering med NaOCl som oksidasjonsmiddel



8 (0.372 g, 1.84 mmol, 1.0 ekv.), 4-fenylpyridin-*N*-oksid (0.0684 g, 0.400 mmol, 0.22 ekv.) og (*R,R*)-Jacobsens katalysator (0.0635 g, 0.100 mmol, 0.054 ekv.) ble løst i diklormetan (10 mL). Etter 10 minutters røring ble det tilsatt en vandig løsning av NaOCl (10 w/w%, 2 mL; 4.97 mmol, 2.7 ekv) og reaksjonen ble rørt i ytterligere 4 timer. Etter endt reaksjonstid ble det tilsatt vann (10 mL), fasene ble separert i en skilletrakt og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 10 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Inndampingsresten ble forsøkt renset med flash-kromotografi (heksan/etylacetat 5:1). Dette ga kun biprodukter som ikke ble ytterligere karakterisert.

Det var ikke mulig å analysere råproduktblandingene med ¹H-NMR, da den inneholdt Mn(III) som er paramagnetisk.

3.12.3.2 Jacobsen-epoksidering med *m*-CPBA som oksidasjonsmiddel



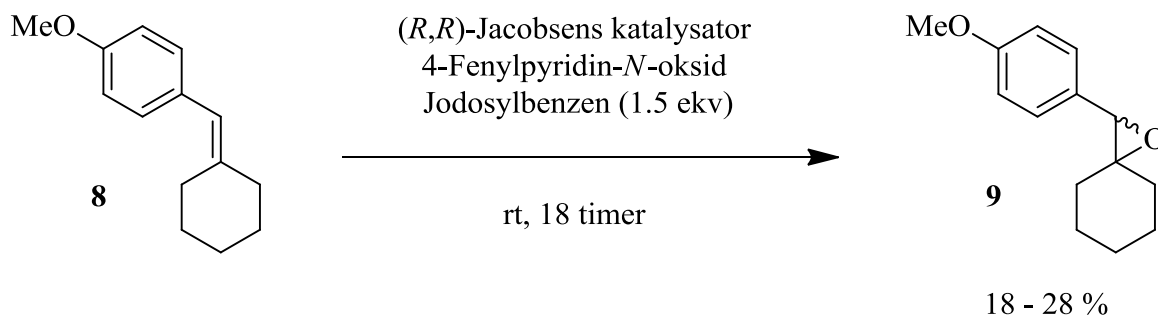
Forbindelse **8** (0.202 g, 1.00 mmol, 1.0 ekv.), *N*-metylmorfolin-*N*-oksid (0.585 g, 5.00 mmol, 5.0 ekv.) og (*R,R*)-Jacobsens katalysator (0.0316 g, 0.0500 mmol, 0.054 ekv.) ble løst i diklormetan (3 mL). Reaksjonsblandingen ble satt på et saltet isbad som holdt - 10 °C. Etter 10 minutters røring ble det tilsatt en nedkjølt løsning av tørr *m*-CPBA (0.267 g, 1.54 mmol, 1.5 ekv.,) i diklormetan (5 mL, - 10 °C) og reaksjonen ble rørt i ytterligere 4 timer og 30 minutter. Etter endt reaksjonstid ble det tilsatt vann (10 mL), fasene ble separert i en skilletrakt og vannfasen ble ekstrahert med diklormetan (2 x 10 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄, filtrert gjennom alumina gel og dampet inn under redusert trykk. Dette ga en inndampingsrest (0,228 g), som i følge ¹H-NMR bestod av produktet, samt noe utgangsstoff. Råproduktblandingen ble analysert med kiral HPLC (AD-H) som viste et enantiomert overskudd på 75 % i forbindelse **9**.

Reaksjonen ble gjentatt ved romtemperatur med 1 molar ekvivalent *N*-metylmorfolin-*N*-oksid. Dette ga en råproduktblanding (0,277 g) som ble analysert med kiral HPLC (AD-H) og viste et enantiomert overskudd på 13 % av **9**. De to reaksjonene er oppsummert i Tabell 3.6.

Tabell 3.6 Enantiomert overskudd ved ulike temperaturer og ulike mengde *N*-metylmorfolin-*N*-oksid.

	<i>N</i> -Metylmorfolin- <i>N</i> -oksid	Temperatur	Enantiomert overskudd
1	5.4 ekv.	- 10 °C	75 %
2	1.0 ekv.	22 °C	13 %

3.12.3.3 Jacobsen-epoksidering med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel



Representativ syntese av **9** med (R,R)-Jacobsens katalysator og PhIO som oksidasjonsmiddel

8 (0.202 g, 1.00 mmol, 1.0 ekv.), 4-fenylpyridin-*N*-oksid (0.0171 g, 0.100 mmol, 0.10 ekv.), (R,R)-Jacobsens katalysator (0.0322 g, 0.05 mmol, 0.050 ekv.) og jodosylbenzen (0.330 g, 1.50 mmol, 1.5 ekv.) ble satt til acetonitril (4 mL) under røring. Etter 18 timers røring ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen dampet inn under redusert trykk. Inndampingsresten ble rensert med flash-kromatografi (heksan/etylacetat 5:1). Dette ga **9** (0.0606 g, 28 %) som en fargeløs olje.

For å kartlegge reaksjonens biprodukter ble de resterende fraksjonene etter flash-kromatografien tilsatt 4-nitrobenzylbromid (0.0647 g, 0.300 mmol, 0.30 ekv.) som internstandard og dampet inn under redusert trykk. Restproduktblandingen (0.301 g) ble analysert med ¹H-NMR og er oppsummert i tabell 3.7.

Resultater fra variasjoner i reaksjonsbetingelsene i denne prosedyren er oppsummert i Tabell 3.7:

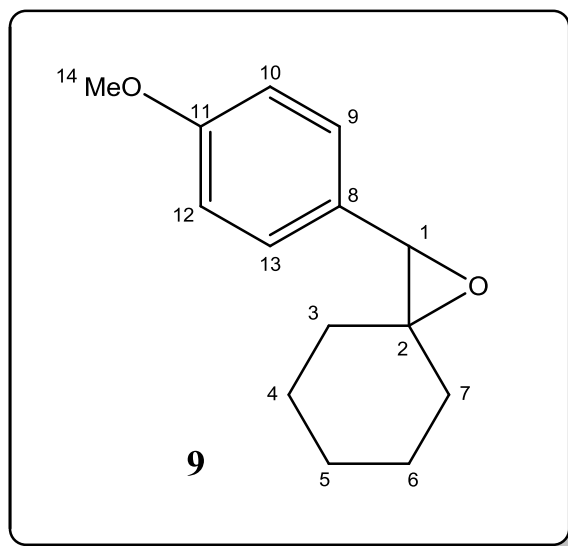
Tabell 3.7

Nr.	Løsemiddel	Katalysator (mol%)	4-Fenylpyridin- <i>N</i> -oksid (mol%)	Isolert utbytte	Utgangsstoff 8 ^a	Andre 4-MeO-Ph-forbindelser ^c
1	MeCN	5 %	10 %	28 %	13 %	38 %
2	MeCN	5 %	100 %	27 %	13 %	44 %
3	MeCN	20 %	40 %	13 %	31 %	39 %
4 ^a	CH ₂ Cl ₂	5 %	10 %	18 %	60 %	27 %

^a Gjenværende utgangsstoff etter flash-kromatografi, målt med ¹H-NMR-analyse (internstandard).

^b Summen av forbindelser som inneholder strukturelementet 4-metoksyfenyl og som ikke er produktet **9**.

3.9.4 Fysikalske data

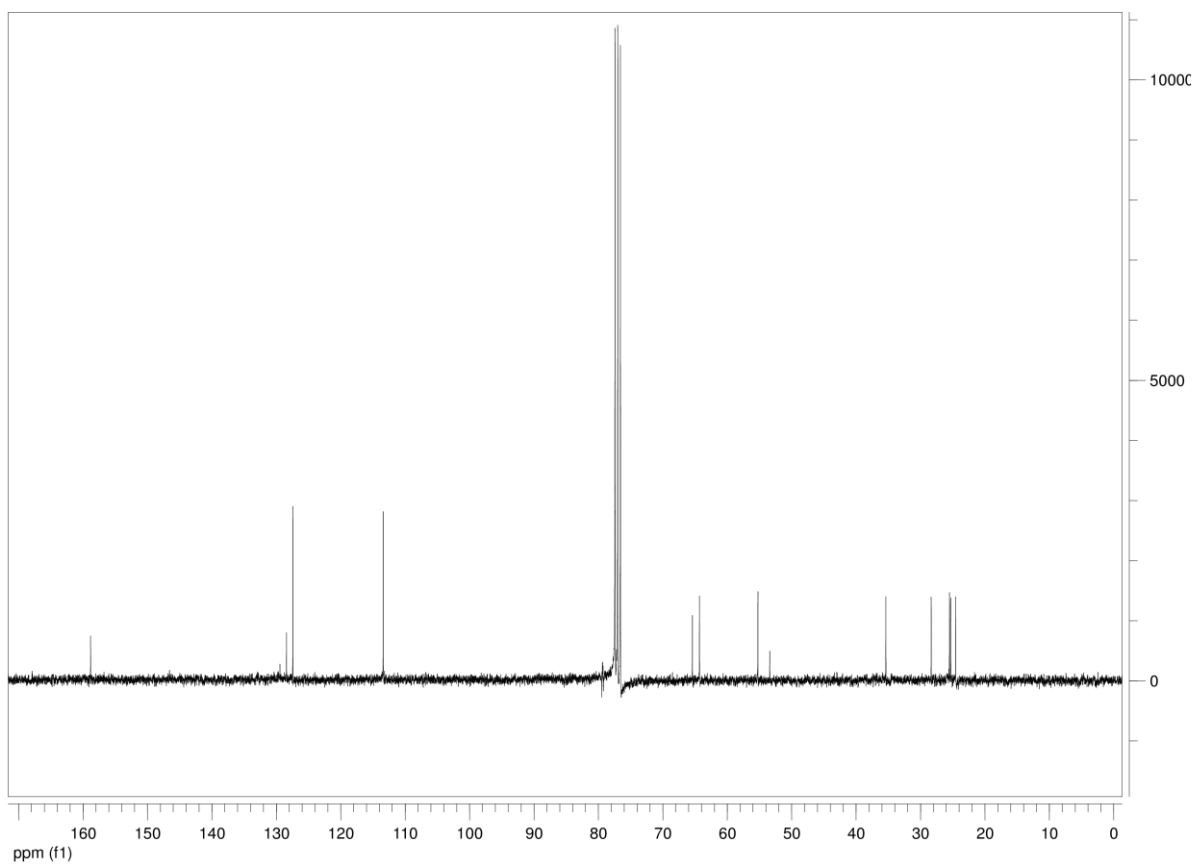
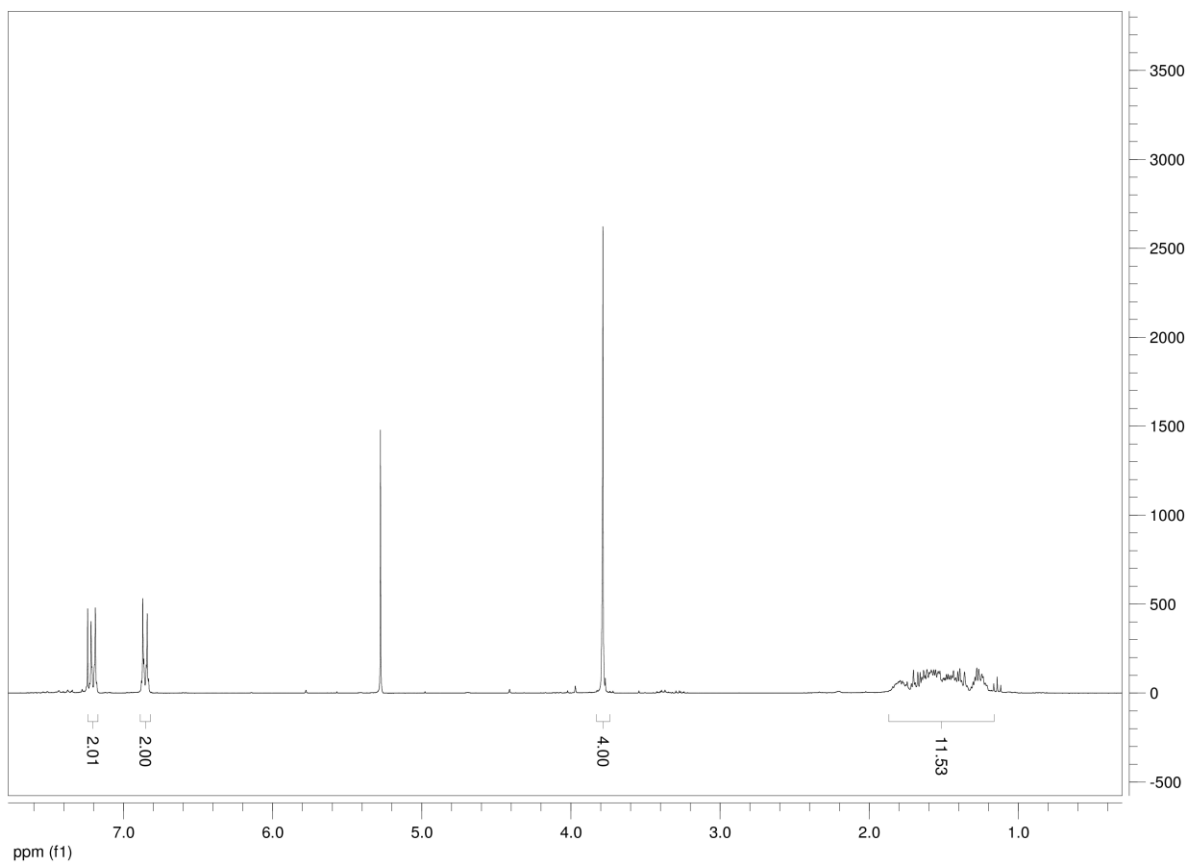


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (m, 10H, $\text{H}_{3,4,5,6,7}$), 3.88 (s, 4H, $\text{H}_{1,14}$), 6.86 (d, 2H, $J = 8.7$, $\text{H}_{10,12}$), 7.20 (d, 2H, $J = 8.1$, $\text{H}_{9,13}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 24.5 (C_5), 25.3 ($\text{C}_{4/6}$), 25.5 ($\text{C}_{4/6}$), 28.3 ($\text{C}_{3/7}$), 35.4 ($\text{C}_{3/7}$), 55.2 (C_{14}), 64.3 (C_1), 65.4 (C_2), 113.4 ($\text{C}_{10,12}$), 127.4 ($\text{C}_{9,13}$), 128.4 (C_8), 158.8 (C_{11})

MS (ES) m/z (relativ intensitet): 218 (M^+ , 80 %), 147 (100 %), 121 (82 %)

HR-MS: 218.130638, kalkulert for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.130680 (0.2 ppm)



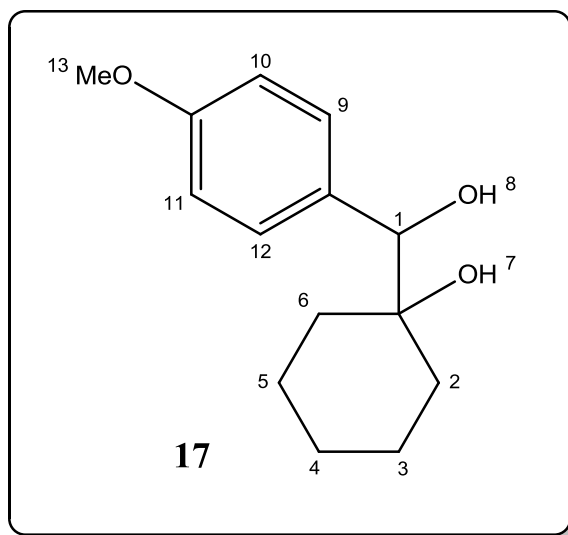
Spektrum 10 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR av forbindelse 9.

3.9.5 Biprodukter

3.9.5.1 1-(Hydroksy(4-metoksyfenyl)metyl)sykloheksanol (17)

Biproduktet **17** ble dannet ved en syrekatalysert ringopning av epoksidet **9**. Forbindelse **17** er ikke kjent i litteraturen.

Fysikalske data



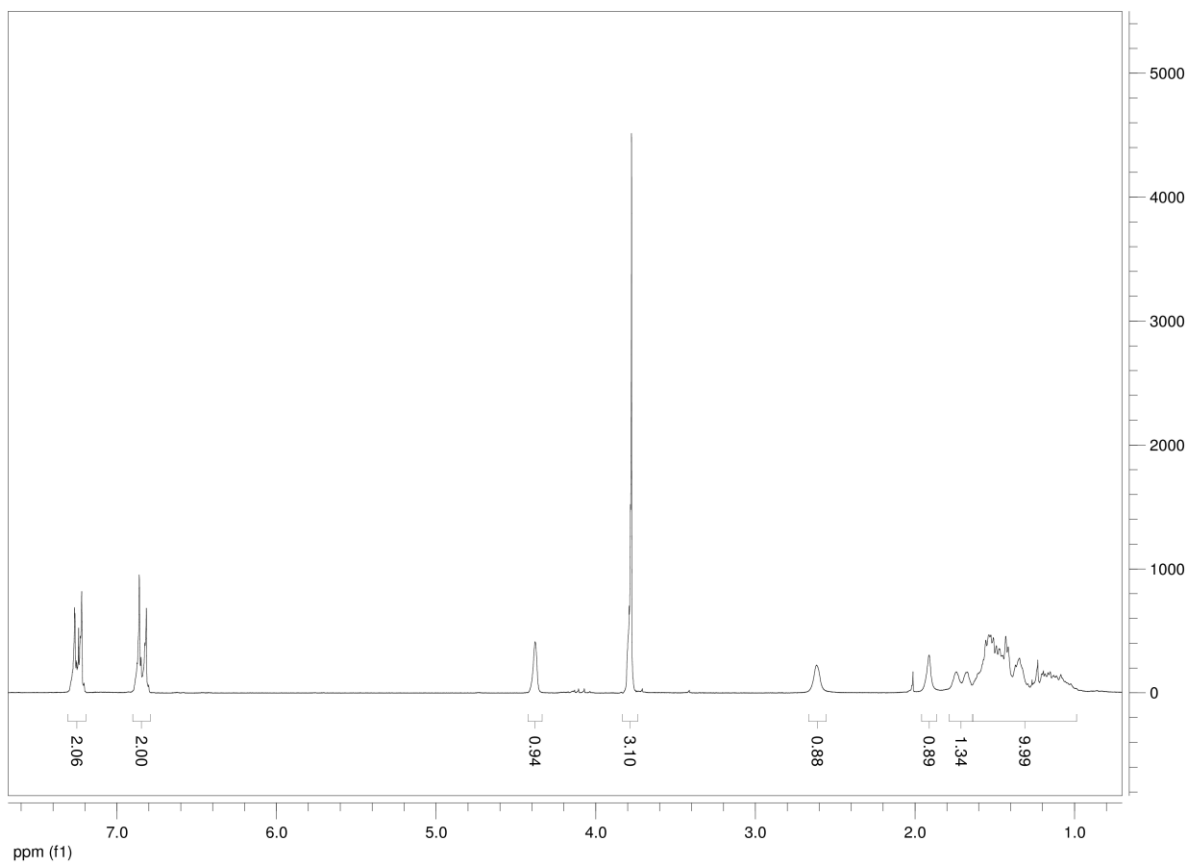
R_f: 0.22 (30% etylacetat i heksan)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 1.54 (m, 10H, H_{2,3,4,5,6}), 1.93 (s, 1H, H₇), 2.64 (s, 1H, H₈), 3.80 (s, 3H, H₁₃), 4.40 (s, 1H, H₁), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.8, H_{10,11}), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.8, H_{9,12})

MS (EI) *m/z* (relativ intensitet): 219 (88 %), 202 (100 %), 137 (75 %)

HR-MS: 236.141690, kalkulert for C₁₄H₂₀O₃: 236.141245 (1.9 ppm)

Smeltepunkt: 85 – 88 °C



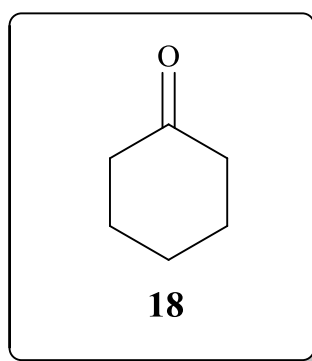
Spektrum 11 ^1H -NMR-spektrum av forbindelse **17**.

På grunn av en teknisk feil ble dataene fra ^{13}C -NMR-eksperimentet som ble utført, ikke lagret. ^{13}C -NMR-eksperimentet ble ikke gjentatt på grunn av tidsmangel.

3.9.5.2 Sykloheksanon (18)

Biproduktet **18** ble dannet under Jacobsen-epoksideringen av **8**, med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

Fysikalske data

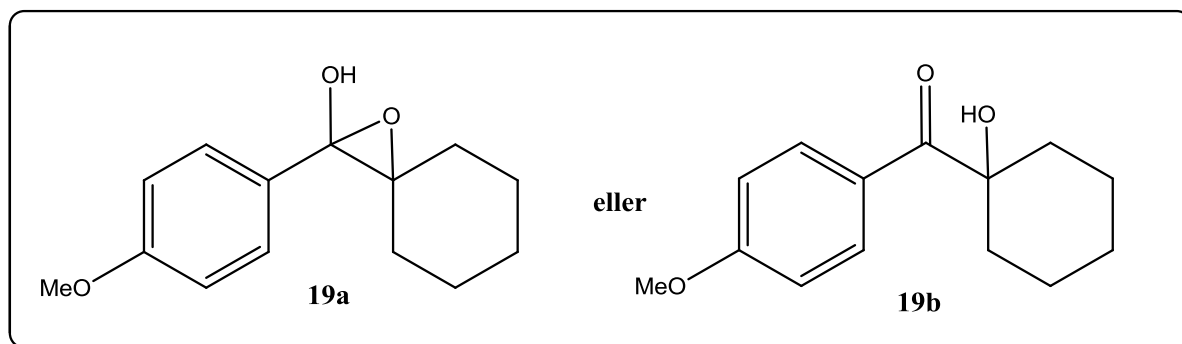


HR-MS: 98.073055, kalkulert for C₆H₁₀O: 98.073165 (1.1 ppm)

3.9.5.3 2-(4-metoksyfenyl)-1-oksospiro[2.5]oktan-2-ol (19a) eller (1-hydroksysykloheksyl)(4-metoksyfenyl)metanon (19b)

Biproduktet **19a** eller **19b** ble dannet under Jacobsen-epoksideringen av **8**, med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

Fysikalske data

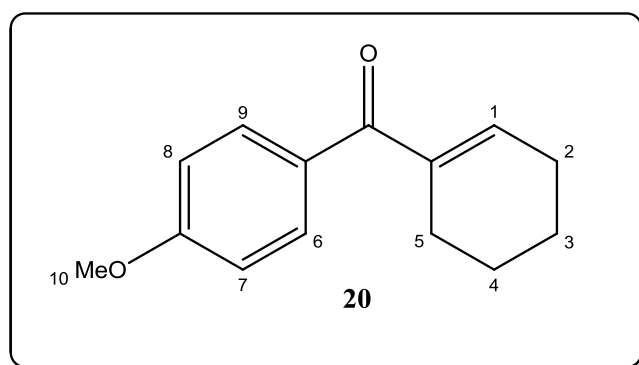


HR-MS: 234.125229, kalkulert for C₁₄H₁₈O₃: 234.125595 (1.6 ppm)

3.9.5.4 Sykloheks-1-en-1-yl(4-metoksyfenyl)metanon (**20**)

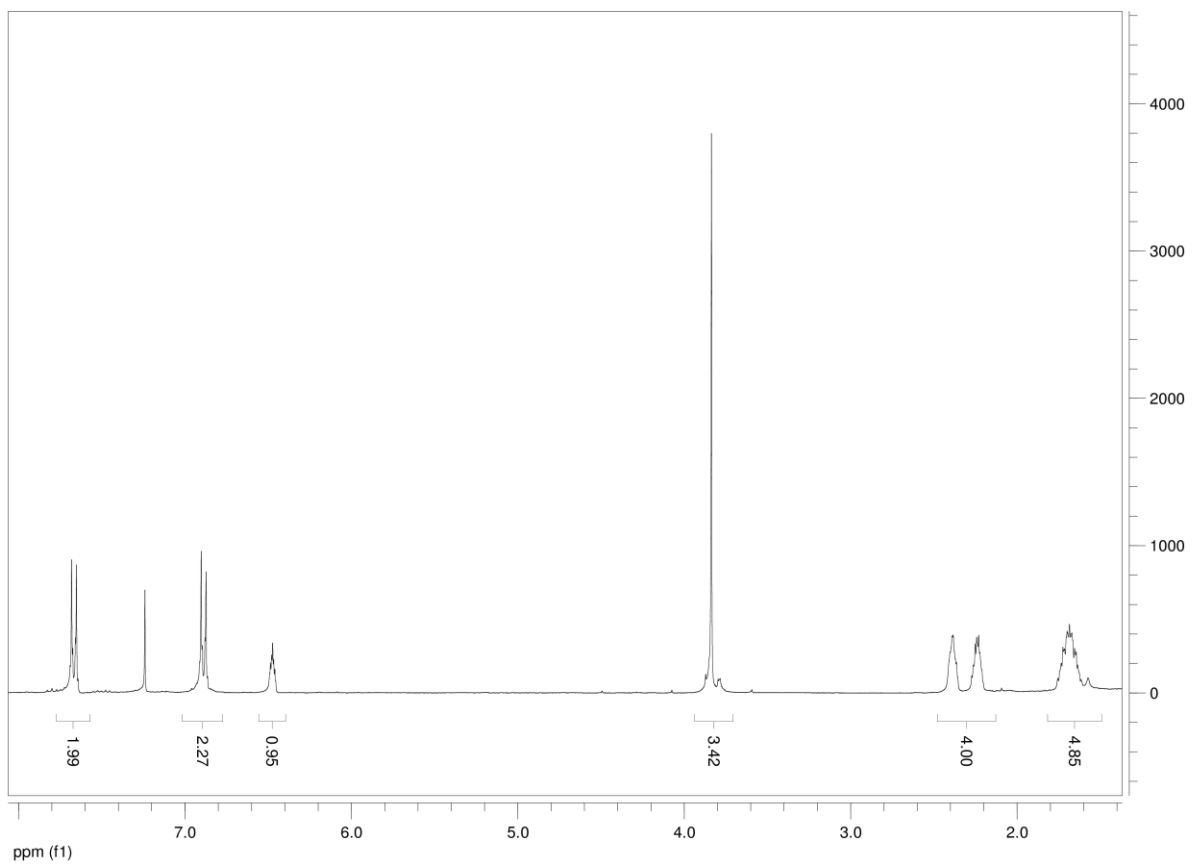
Biproduktet **20** ble dannet under Jacobsen-epoksideringen av **8**, med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

Fysikalske data



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (m, 4H, H_{3,4}), 2.23 (m, 2H, H₂), 2.39 (m, 2H, H₅), 3.84 (s, 3H, H₁₀), 6.47 (m, 1H, H₁), 6.89 (d, J = 8.7, 2H, H_{7,8}), 7.67 (d, J = 9.0, 2H, H_{6,9})

HR-MS: 216.114933, kalkulert for C₁₄H₁₈O₂: 216.115030 (0.4 ppm)

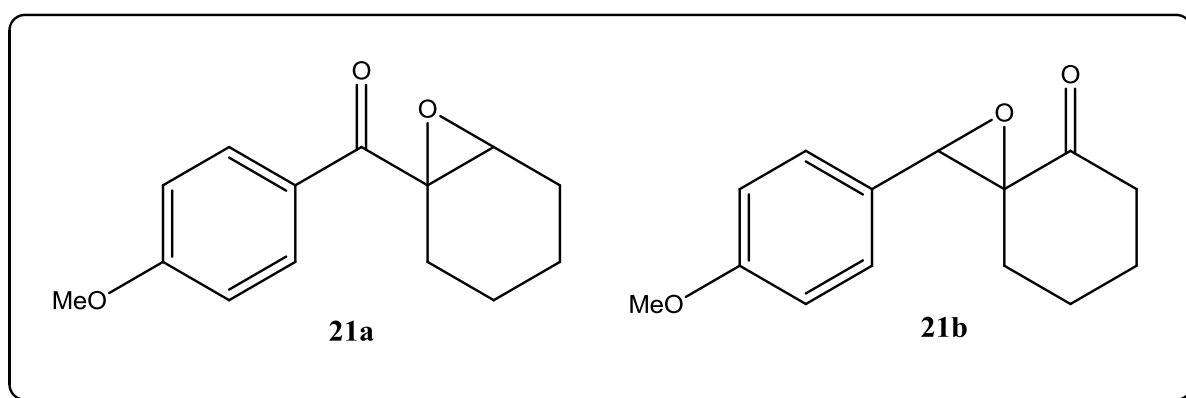


Spektrum 12 ¹H-NMR av forbindelse **20**.

3.9.5.1 7-oksobisyklo[4.1.0]heptan-1-yl(4-metoksyfenyl)metanon (21a) eller 2-(4-metoksyfenyl)-1-oksospiro[2.5]oktan-4-on (21b)

Biproduktet **21a** eller **21b** ble dannet under Jacobsen-epoksideringen av **8**, med jodosylbenzen som oksidasjonsmiddel.

Fysikalske data

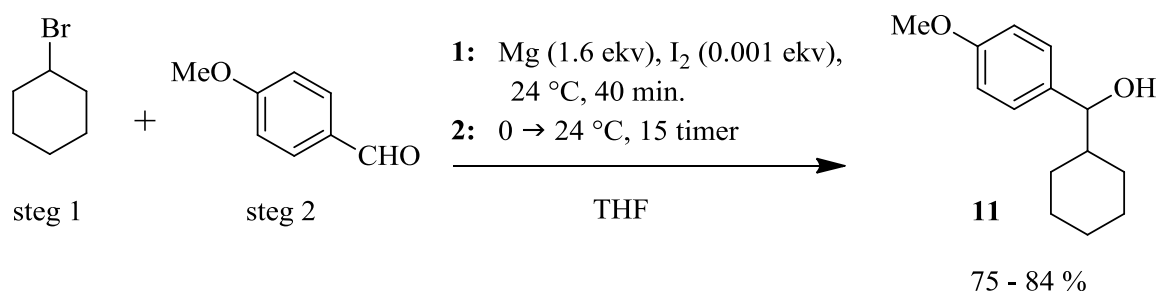


HR-MS: 232.109964, kalkulert for C₁₄H₁₆O₃: 232.109945 (0.1 ppm)

3.10 Sykloheksyl(4-metoksyfenyl)metanol (**11**)

Forbindelse **11** ble fremstilt via en Grignard-reaksjon mellom sykloheksylmagnesiumbromid og anisaldehyd. Forbindelsen ble fremstilt for videre å danne olefinet **8** i en eliminasjonsreaksjon. Forbindelse **11** er kjent fra litteraturen.¹⁰⁰

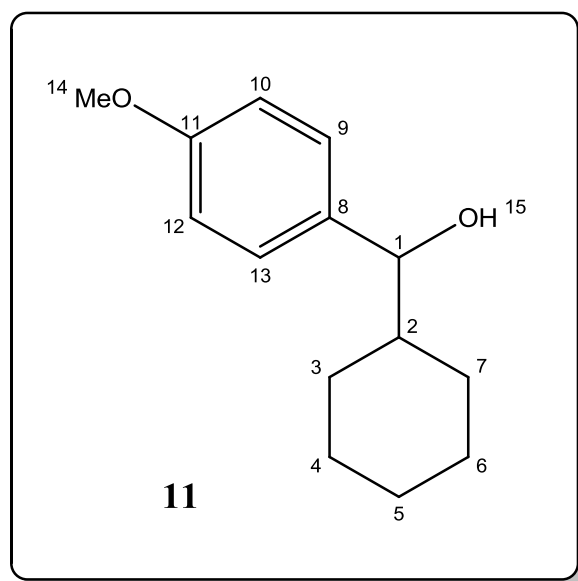
3.10.1 Eksperimentell prosedyre



Bromosykloheksan (41.1 g, 250 mmol, 1.6 ekv.), magnesiumspon (6.37 g, 265 mmol, 1.6 ekv.) og jod (0.0038 g, 0.150 mmol, 0.001 ekv) ble satt til tørr THF (250 mL) i den angitte rekkefølgen. Etter 40 minutter var magnesiumet oppløst. Reaksjonsblandingen ble satt på isbad og anisaldehyd (20.6 g, 150 mmol, 1.0 ekv.) ble satt til dråpevis. Etter 15 timer ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom et sinter og tilsatt en mettet vandig løsning av NH_4Cl (150 mL), vann (50 mL) og dietyleter (200 mL). Blandingen ble overført til en skilletrakt og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert med dietyleter (2×50 mL). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO_4 og dampet inn under redusert trykk. Dette ga **11** (35.3 g) som fargeløse krystaller.

$^1\text{H-NMR}$ av råproduktet viste bisykloheksan, samt sykloheksan som biprodukter. Den relative mengden av **11** i råproduktet ble målt til 75 – 84 %. Da biproduktene kun var inerte hydrokarboner ble videre opprensning av **11** ikke foretatt.

3.10.2 Fysikalske data



R_f: 0.60 (30% etylacetat i heksan)

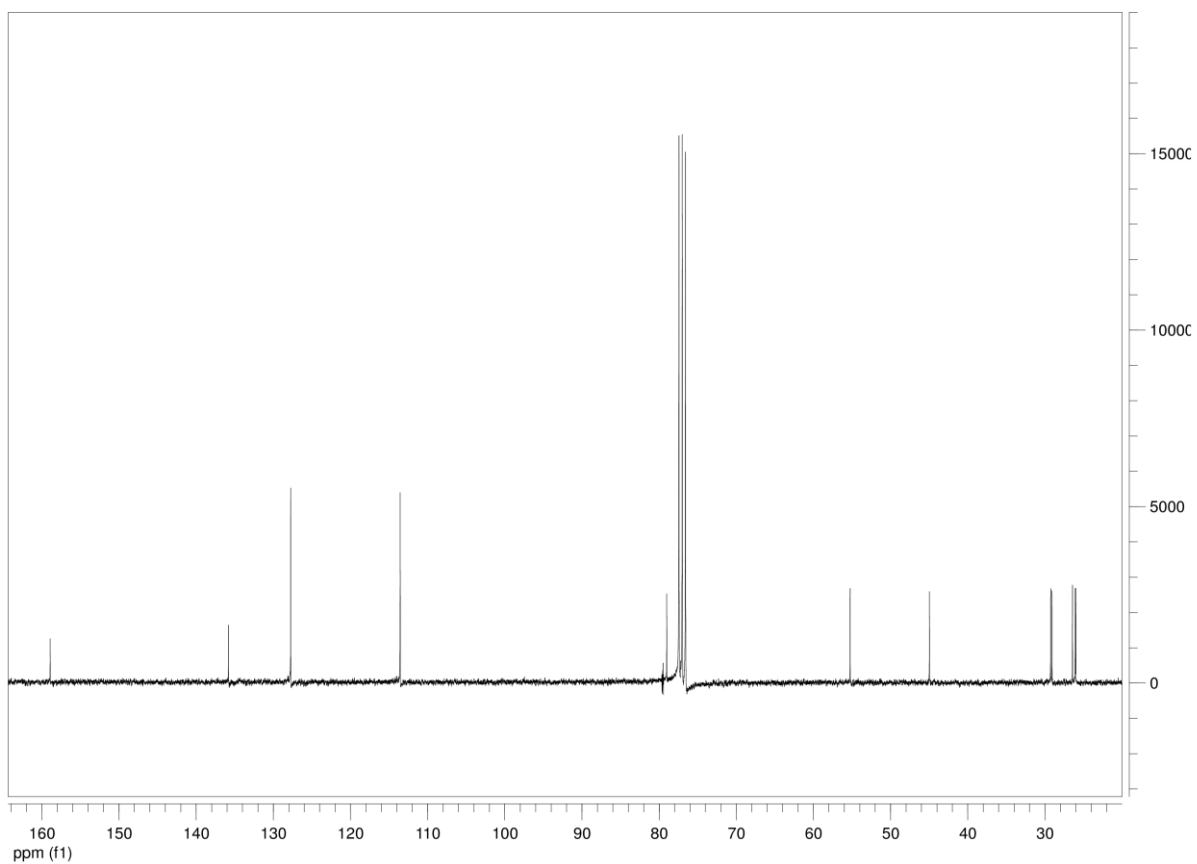
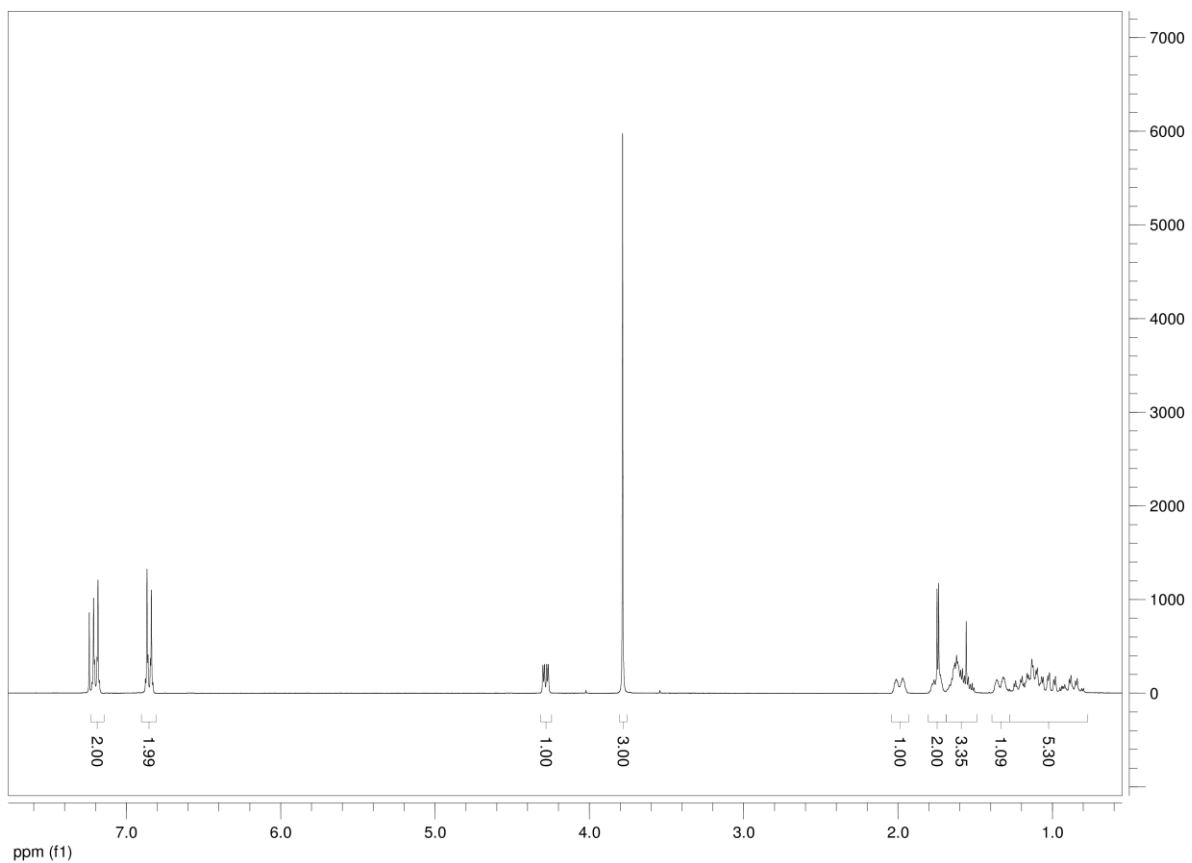
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (m, 6H, H_{4,5,6}) 1.62 (m, 3H), 1.74 (d, 1H, *J* = 3, H₁₅), 1.75 (d, 1H), 2.01 (d, 1H, H₂), 3.78 (s, 3H, H₁₄), 4.28 (dd, 1H, *J* = 3, *J* = 7.5, H₁), 6.84 (d, 2H, *J* = 8.7, H_{10,12}), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.7, H_{9,13})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 26.0 (C_{4,6}), 26.4 (C₅), 44.9 (C₂), 55.2 (C₁₄), 79.0 (C₁), 113 (C_{10,12}), 127.7 (C_{9,13}), 135.8 (C₈), 158.9 (C₁₁)

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 220 (M⁺, 5 %), 202 (7 %), 137 (100 %)

HR-MS: 220.145994, kalkulert for C₁₄H₂₀O₂: 220.146330 (1.5 ppm)

Smeltepunkt: 91 - 92 °C, litteraturverdi: 92 °C¹⁰⁰

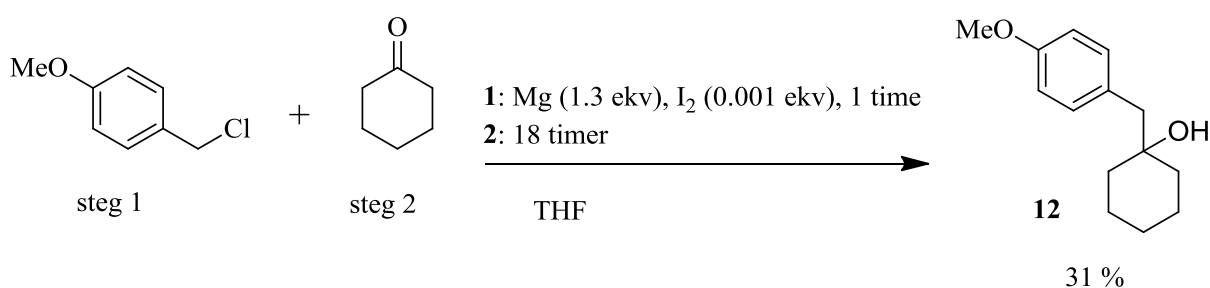


Spektrum 13 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR-spektra til forbindelse 11.

3.11 1-(4-Metoksybenzyl)sykloheksanol (12)

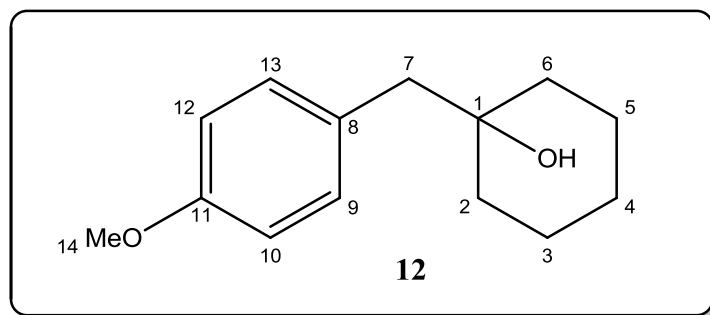
Forbindelse **12** ble fremstilt via en Grignard-reaksjon mellom 4-metoksybenzylmagnesiumklorid og sykloheksanon. Forbindelsen ble fremstilt for videre å danne olefinet **8** i en eliminasjonsreaksjon. Forbindelse **12** er ikke tidligere rapportert i litteraturen.

3.11.1 Eksperimentell prosedyre



4-metoksybenzylklorid (3.12 g, 20.0 mmol, 1.0 ekv.), magnesiumspon (0.61 g, 25.0 mmol, 1.3 ekv.) og jod (0.0050 g, 0.020 mmol, 0.001 ekv) ble satt til tørr THF (20 mL) i angitt rekefølge. Etter 1 time var mesteparten av magnesiumet konsumert. Reaksjonsblandingen ble satt på isbad og sykloheksanon (4.91 g, 50.0 mmol, 2.5 ekv.) ble satt til. Isbadet ble fjernet og reaksjonsblandingen fikk varme seg romtemperatur over 18 timer under røring. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom et sinter og tilsatt en mettend vandig løsning av NH₄Cl (75 mL), vann (25 mL) og dietyleter (100 mL). Blandingen ble overført til en skilletrakt og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert med dietyleter (2 × 20 mL), de samlede organiske ekstrakter ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Råproduktblandingen ble rensed ved flash-kromotografi som ga forbindelse **12** (1.36 g, 31 %) som en fargeløs olje.

3.11.2 Fysikalske data



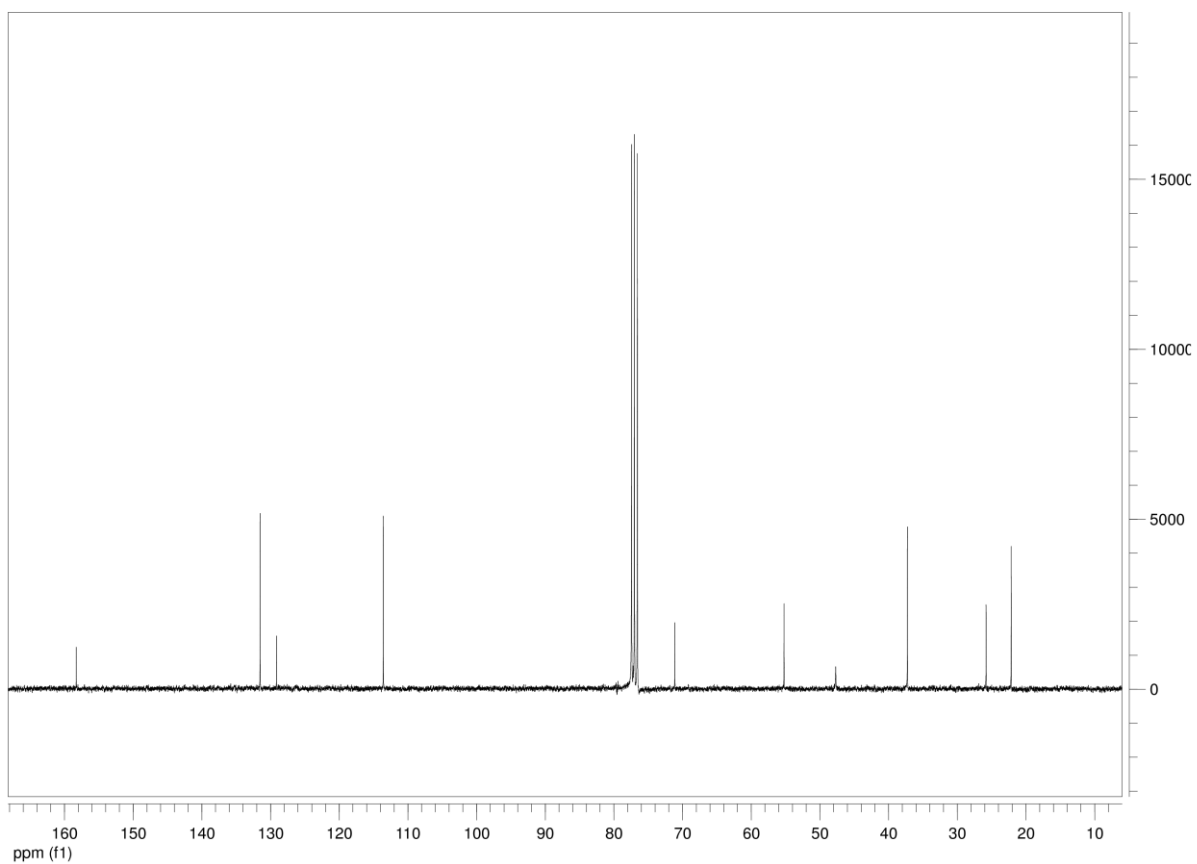
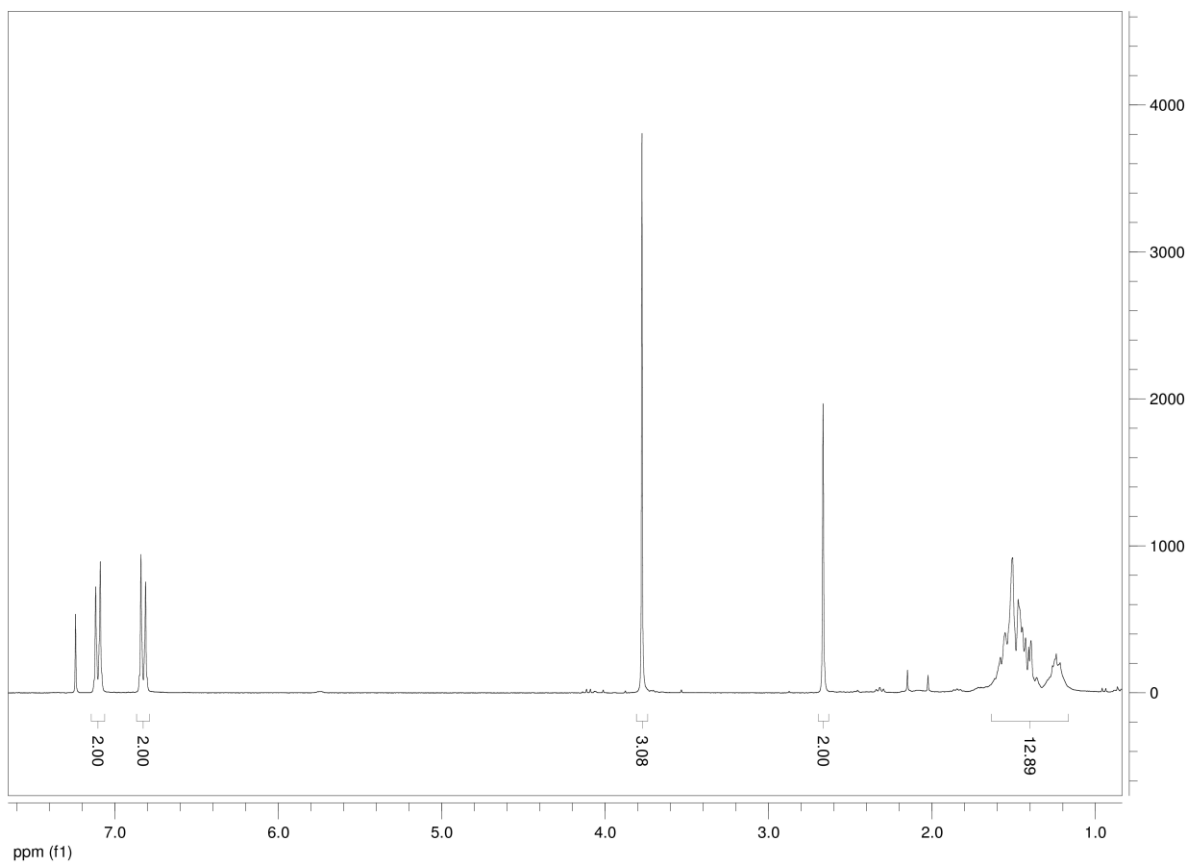
R_f: 0.59 (30% etylacetat i heksan)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (m, 10H, H_{2,3,4,5,6}), 2.67 (s, 2H, H₇), 3.78 (s, 3H, H₁₄), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.4, H_{10,12}), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.4, H_{9,13})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 22.1 (C_{3,5}), 25.8 (C₄), 37.3 (C_{2,6}), 47.7 (C₇), 55.2 (C₁₄), 71.1 (C₁), 113.6 (C_{10,12}), 129.1 (C₈), 131.5 (C_{9,13}), 158.3 (C₁₁)

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 220 (M⁺, 2 %), 122 (100 %), 99 (19 %), 81 (20 %)

HR-MS: 220.146819, kalkulert for C₁₄H₂₀O₂: 220.146330 (2.2 ppm)

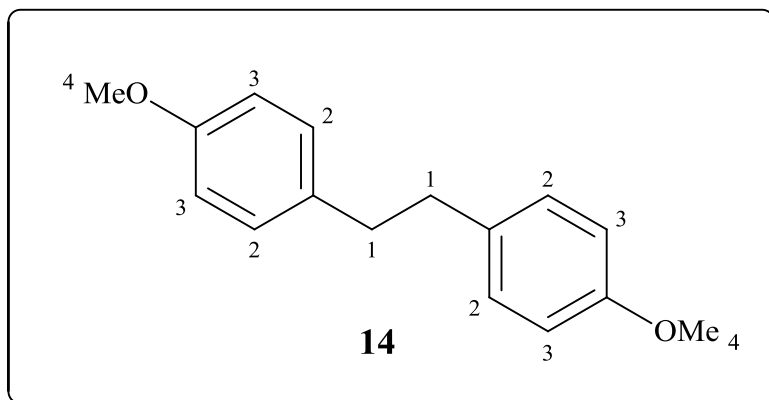


Spektrum 14 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR-spektra av forbindelse **12**.

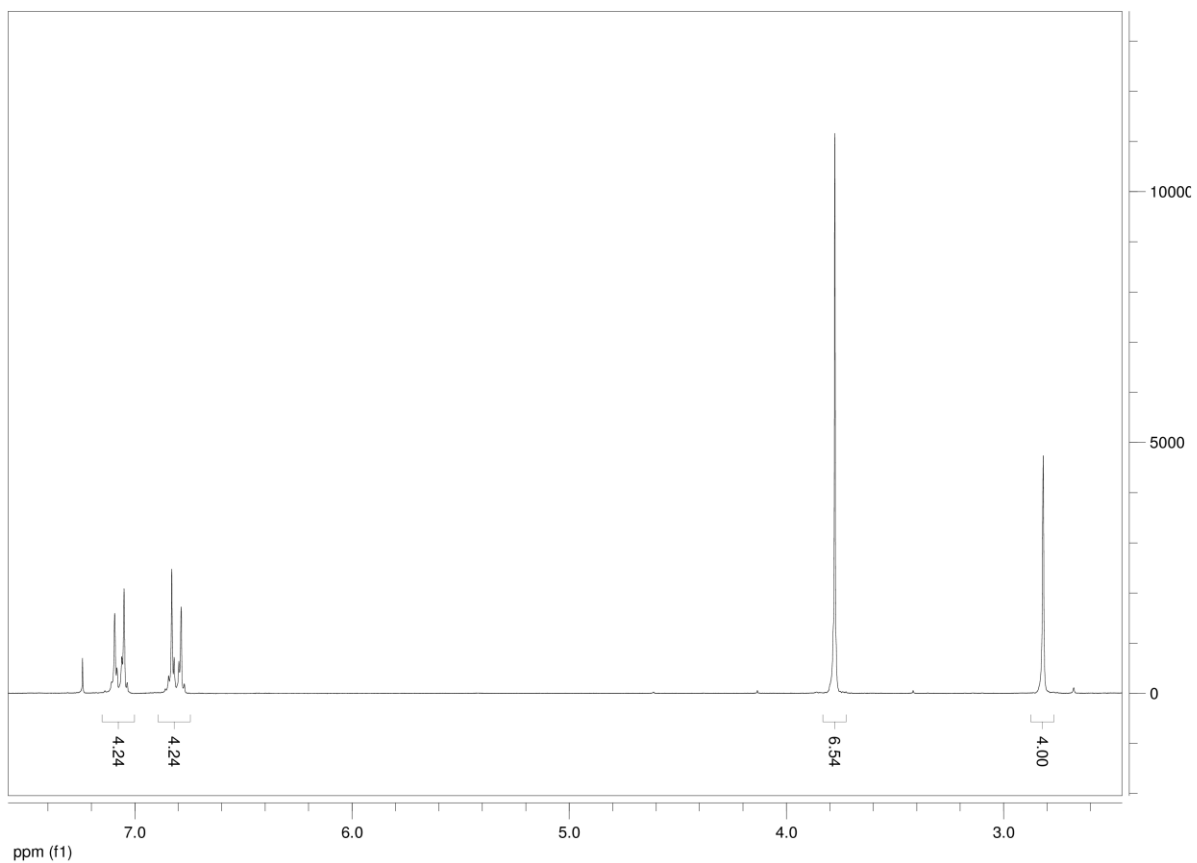
3.11.3 Biproduktet 1,2-bis(4-metoksyfenyl)etan (14)

Forbindelse **14** ble isolert som et biprodukt under opparbeidingen av Grignard-reaksjonen.

3.11.3.1 Fysikalske data



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (s, 4H, H_1), 3.78 (s, 6H, H_4), 6.80 (d, 4H, H_3), 7.06 (d, 6H, H_2)

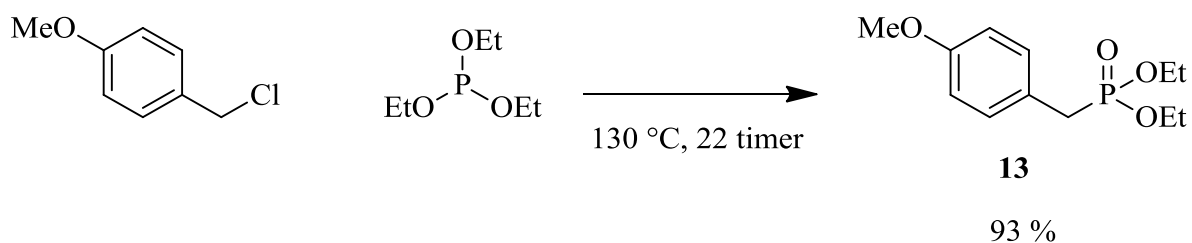


Spektrum 15 ¹H-NMR-spektrum av forbindelse **14**.

3.12 Dietyl 4-metoksybenzylfosfonat (**13**)

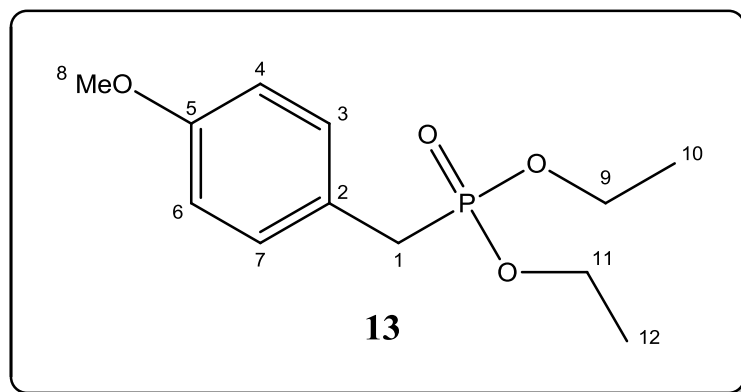
Forbindelse **13** ble fremstilt via en Arbuzov-reaksjon mellom 4-metoksybenzylklorid og trietylfosfitt. Forbindelsen ble fremstilt for videre å danne olefinet **8** i en Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon mellom **13** og sykloheksanon. Forbindelse **13** hadde en tilnærmet identisk lysbrytningsindeks som glasset som brukes i pipetter. Det var derfor ikke mulig å se en pipette nedsunket i forbindelse **13**. Forbindelse **13** er kjent i litteraturen.¹⁰¹

3.12.1 Eksperimentell prosedyre



4-metoksybenzylklorid (36.2 g, 231 mmol, 1.0 ekv.) ble satt til trietylfosfitt (52.6 g, 316 mmol, 1.4 ekv.) i en rundkolbe med tørkerør (CaCl₂). Reaksjonsblandingen ble varmet i et oljebad ved 130 °C i 22 timer. Etter endt reaksjonstid ble den resterende mengden trietylfosfitt fjernet under redusert trykk ved 90 °C i 2 timer. Dette ga forbindelse **13** (55.2 g, 93 %) som en fargeløs olje.

3.12.2 Fysikalske data



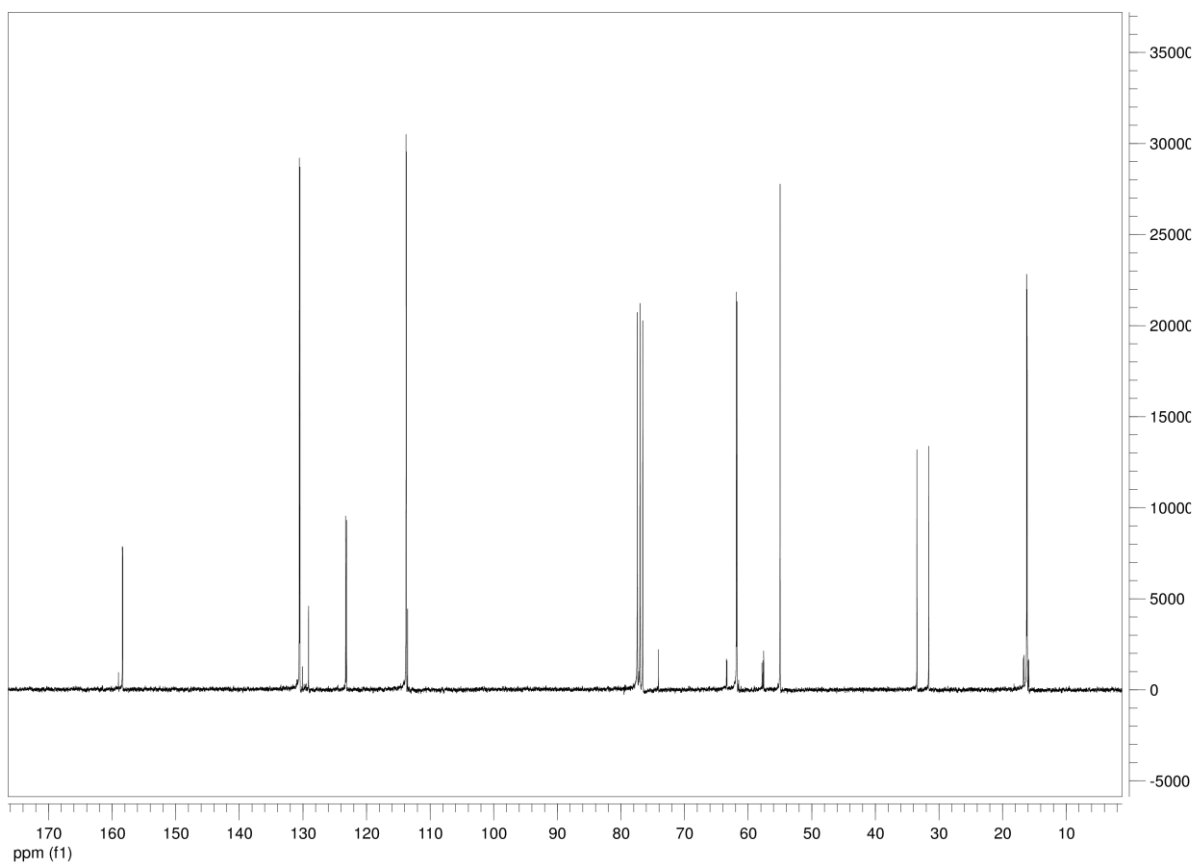
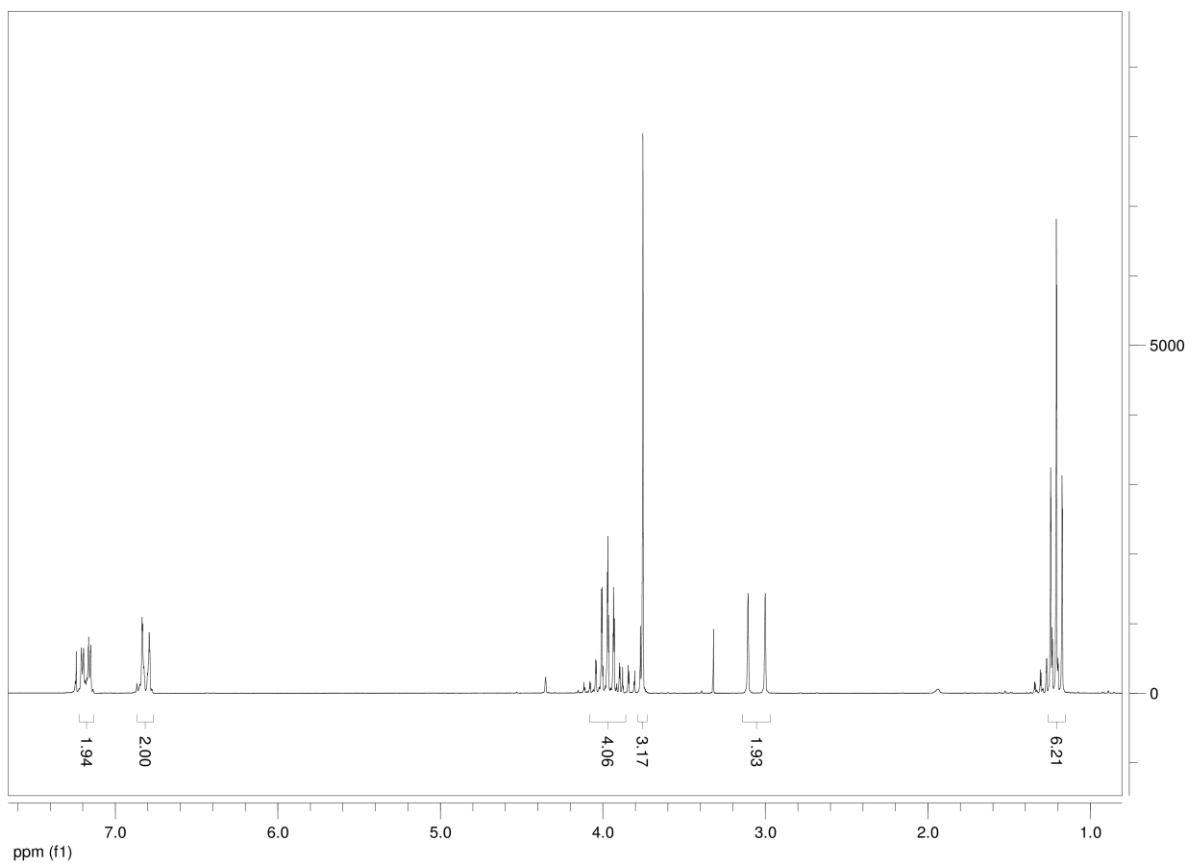
R_f: 0.05 (30% etylacetat i heksan), 0.05 (diklormetan)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 6H, *J* = 7.1, H_{10,12}), 3.00 (d, 2H, *J* = 21, H₁), 3.69 (s, 3H, H₈), 3.92 (dq, 4H, *J* = 7.6, *J* = 1.5, H_{9,11}), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.7, H_{4,6}), 7.13 (dd, 2H, *J* = 8.7, *J* = 2.4)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 16.2 (*J* = 5.9, C_{10,12}), 32.5 (*J* = 138.1, C₁), 54.9 (C₈), 61.8 (*J* = 6.6, C_{9,11}), 113.7 (*J* = 2.9, C_{4,6}), 123.2 (*J* = 9.2, C₂), 130.5 (*J* = 6.5, C_{3,7}), 158.3 (*J* = 3.5, C₅)

MS (ES) *m/z* (relativ intensitet): 258 (M⁺, 41 %), 121 (100 %)

HR-MS: 258.101358, kalkulert for C₁₂H₁₉O₄P: 258.102098 (2.9 ppm)

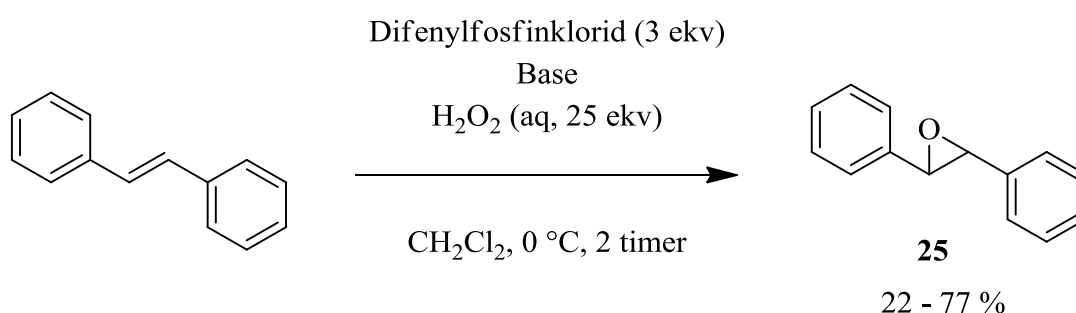


Spektrum 16 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR-spektra av forbindelse **13**.

3.13 *trans*-Stilben oksid (25)

Forbindelse **25** ble fremstilt ved epoksidering av *trans*-stilben. Forbindelse **25** ble dannet i en reaksjon der difenylperoksofosfinsyre ble generert *in situ*. Forbindelse **25** er kjent fra litteraturen.¹⁰²

3.13.1 Representativ prosedyre for epoksidering av *trans*-stilben, med *in situ* generert peroksofosfinsyre



trans-Stilben (0.360 g, 2.00 mmol, 1.0 ekv.) og K₂CO₃ (0.414 g, 3.00 mmol, 1.5 ekv.) ble satt til en blanding av diklormetan (3 mL) og en vandig løsning av H₂O₂ (30 vol/vol%, 2 mL, 25.6 mmol). Reaksjonsblandingen ble satt på isbad med røring. Etter 10 minutter ble det forsiktig tilsatt difenylfosfinklorid (1.42 g, 6.00 mmol, 3.0 ekv.) og reaksjonsblandingen ble rørt i ytterligere 2 timer ved 0 °C. Etter endt reaksjonstid ble fasene separert og den organiske fasen ble tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. ¹H-NMR av inndampingsresten viste 77 % relativ omsetning av *trans*-stilben til **25**.

Resultater fra reaksjonen utført med andre baser er oppsummert i Tabell 3.8.

Tabell 3.8 Forsøk med ulike baser. Tabellen er også vist i kapittel 2 som Tabell 2.7.

Base	Base (eq)	Omsetning ^a (%)
NaOH	9.5	22
NaHCO ₃	3.0	28
K ₂ CO ₃	1.5	77

^a Relativ omsetning av *trans*-stilben til forbindelse **25**, målt med ¹H-NMR.

Forsøk på epoksidering av *trans*-stilben, uten difenylfosfinklorid

Reaksjonen ble utført som prosedyren “Generell prosedyre for epoksidering av *trans*-stilben, med *in situ* generert peroksofosfinsyre”, men det ble ikke satt til difenylfosfinklorid. $^1\text{H-NMR}$ av råproduktblandingene viste ingen omsetning av *trans*-stilben til **25**.

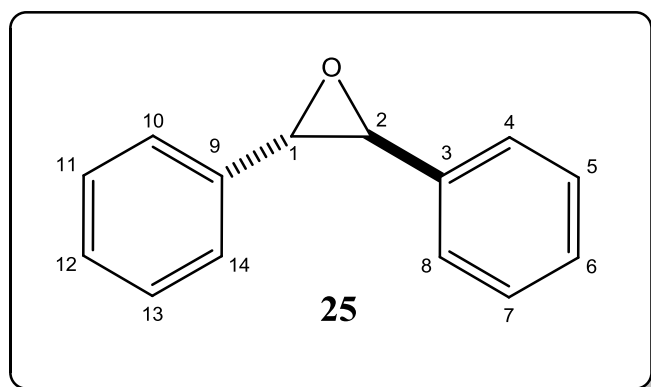
Forsøk på epoksidering av *trans*-stilben med NaHCO_3 som base, uten difenylfosfinklorid

Reaksjonen ble utført som prosedyren “Generell prosedyre for epoksidering av *trans*-stilben, med *in situ* generert peroksofosfinsyre”, men K_2CO_3 ble erstattet med NaHCO_3 (0.504 g, 6.00 mmol, 3 ekv.) som base og det ble ikke satt til difenylfosfinklorid. $^1\text{H-NMR}$ av råproduktblandingene viste ingen omsetning av *trans*-stilben til **25**.

Forsøk på epoksidering av *trans*-stilben med NaOH (aq) som base, uten difenylfosfinklorid

Reaksjonen ble utført som prosedyren “Generell prosedyre for epoksidering av *trans*-stilben, med *in situ* generert peroksofosfinsyre”, men K_2CO_3 ble erstattet med en vandig løsning av NaOH (40 w/w%, 1.50 mL, 19.1 mmol, 9.5 ekv.) som base og det ble ikke satt til difenylfosfinklorid. $^1\text{H-NMR}$ av råproduktblandingene viste ingen omsetning av *trans*-stilben til **25**.

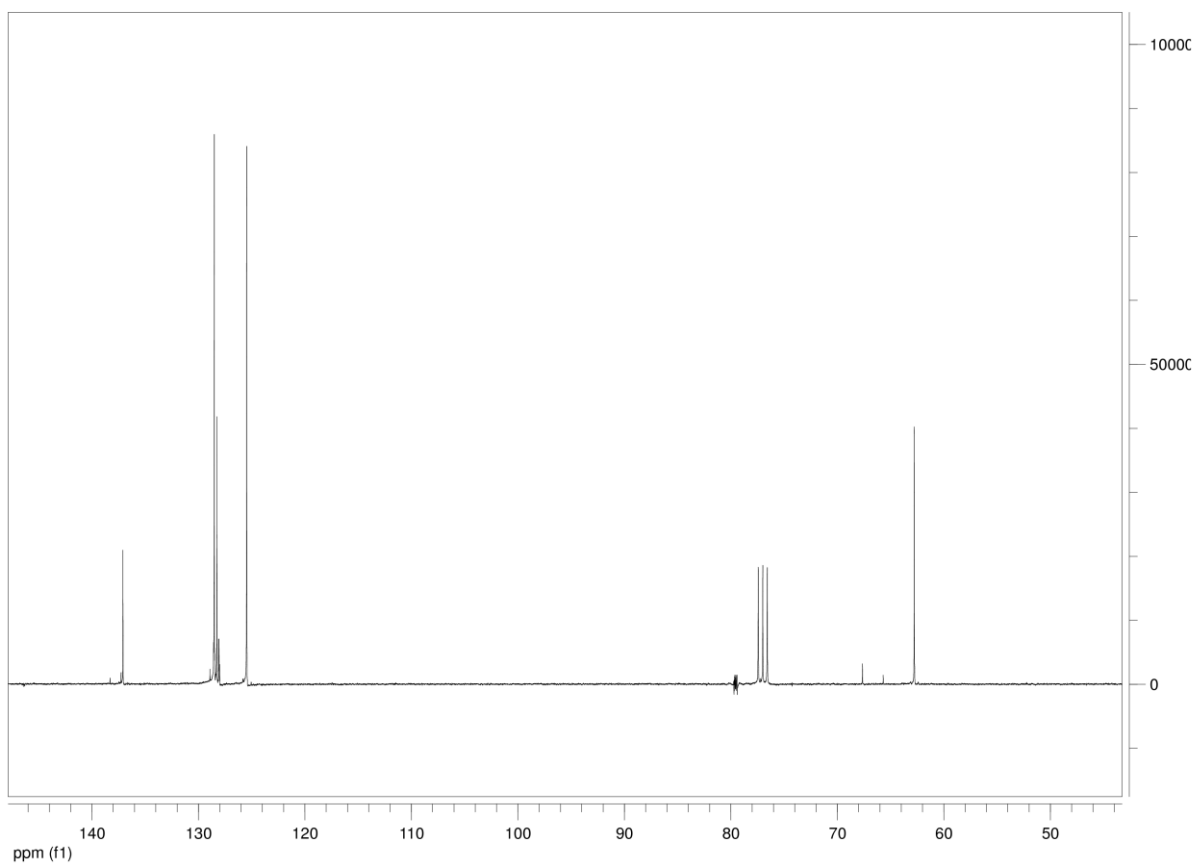
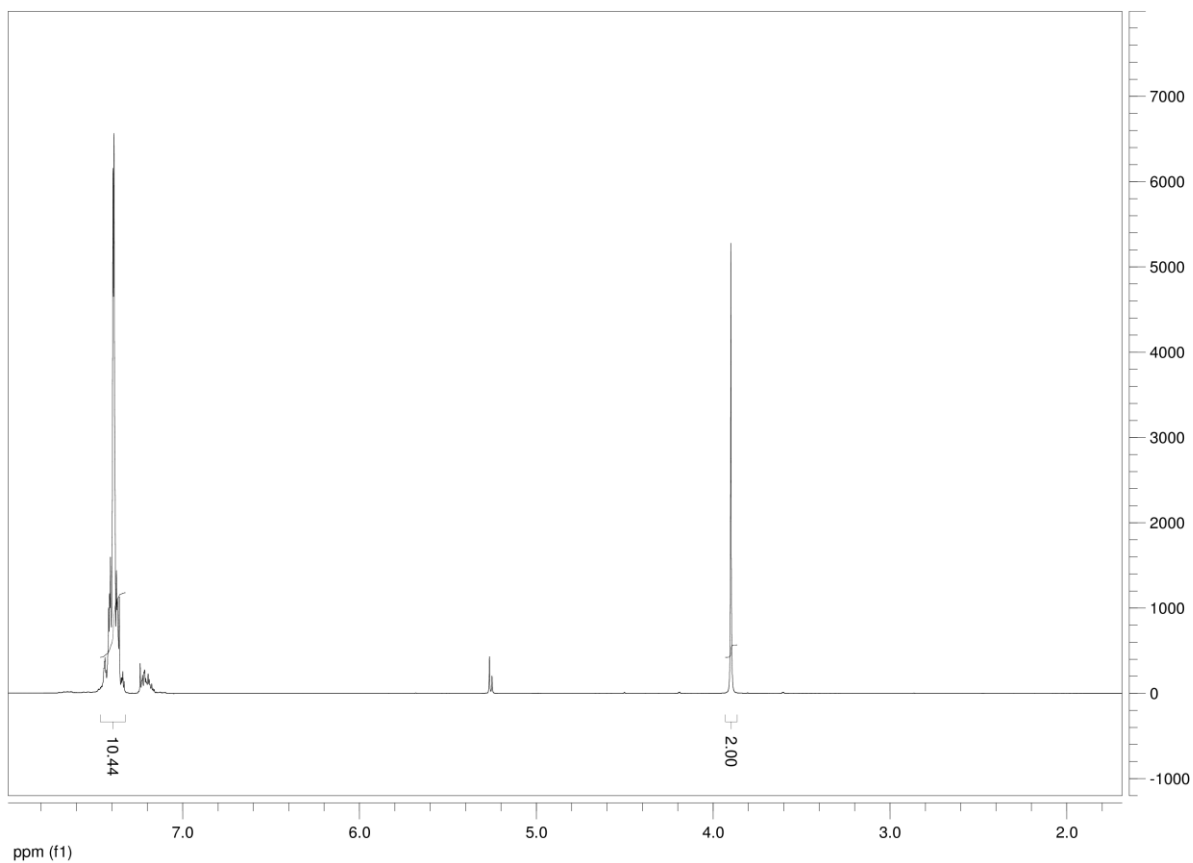
3.13.3 Fysikalske data



R_f: 0.63 30 % Etylacetat i heksan

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (s, 2H, H_{1,2}), 7.39 (m, 10H, H_{4,5,6,7,8,10,11,12,13,14})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 62.7 (C_{1,2}), 125.5 (C_{4,8,10,14}), 128.3 (C_{6,12}), 128.5 (C_{5,7,11,13}), 137.1 (C_{3,9})



Spektrum 16 ^1H -NMR og ^{13}C -NMR-spektra av forbindelse **25**.

Referanser

- [1] D. Smith, C. Dempster, J. Glanville, N. Freemantle, I. Anderson, *The British Journal of Psychiatry* **2002**, *180*, 396-404.
- [2] Y. Adachi, B. Aleksic, N. Ozaki, *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics* **2010**, *1*, 10-15.
- [3] M. Gex-Fabry, S. Rudaz, A. Balant-Gorgia, A. Brachet, J.-L. Veuthey, L. Balant, G. Bertschy, *European Journal of Clinical Pharmacology* **2002**, *58*, 323-331.
- [4] G. E. M. Husbands, J. P. Yardley, E. A. Muth, American Home Products Corp., USA . EP112669A2, **1984**.
- [5] Basert på søk i CAS 23.02.2011
- [6] R. Ponnaiah, S. Arora, S. Desai, D. Rathod, Alembic Limited, India . WO2010046808A2, **2010**.
- [7] N. B. Gowda, A. R. Ramesha, J. Chandrashekar, N. M. Raghavendra, *J. Pharm. Chem.* **2007**, *1*, 31-34.
- [8] a) Basappa, C. V. Kavitha, K. S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3279-3281; b) Y. Shi, W. Wang, J. Lv, W. Tao, Y. Fan, Zhejiang Supor Pharmaceuticals Co., Ltd., Peop. Rep. China . CN1850781A, **2006**; c) J. R. Vyas, V. S. V. Nidadavolu, Dishman Pharmaceuticals & Chemicals Ltd., India . EP1721889A1, **2006**; d) G.-L. Zhang, C.-H. Shen, X.-Y. Wang, G.-S. Zhang, *Huayiyin Gongxueyuan Xuebao* **2007**, *16*, 49-51.
- [9] a) B. R. Reguri, R. Kadaboina, S. R. Gade, B. Ireni, Reddy's Laboratories Limited, India; Reddy's Laboratories, Inc. . US20050033088A1, **2005**; b) X. He, Y.-J. Qiu, D.-C. Wang, *Yaoxue Jinzhan* **2006**, *30*, 278-279; c) V. K. Kansal, B. P. Chaurasia, M. S. Jaysing, S. H. Shelke, Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Israel; Teva Pharmaceuticals USA, Inc. . WO2007047972A2, **2007**; d) K. Nagarajan, I. V. Sankar, M. A. Selvan, R. P. Gupta, Hikal Limited, India . IN2006CH00257A, **2008**; e) R. R. Soni, T. Koftis, T. Panagiotidis, I. Georgopoulou, Pharmathen S.A., Greece . WO2008083708A1, **2008**.
- [10] Y. Qian, H. Yu, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2006**, *37*, 373-374.
- [11] D. P. Hansmukh, S. N. Jagannath, P. B. K. Surendra, P. S. Tulsiram, Aarti Healthcare Limited, India . IN2005MU01483A, **2006**.
- [12] A. Ramakrishnan, V. D. Subhash, K. G. Ashwini, V. K. Rushikesh, Unichem Laboratories Limited, India . WO2007094008A2, **2007**.
- [13] a) J. P. Yardley, G. E. M. Husbands, G. Stack, J. Butch, J. Bicksler, J. A. Moyer, E. A. Muth, T. Andree, H. Fletcher, Iii, A. Et, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2899-2905; b) M. R. Siripragada, V. Krishnamurthi, S. L. D. Arikatla, O. R. Gaddam, Reddy's Research Foundation, India . WO2002046140A1, **2002**; c) U. B. Gokhale, C. Parenky, Amoli Organics Ltd., India . WO2006035457A1, **2006**.
- [14] Z. Zhao, L. Peng, *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2004**, *35*, 577-578.
- [15] S. P. Chavan, D. A. Khobragade, S. K. Kamat, L. Sivadasan, K. Balakrishnan, T. Ravindranathan, M. K. Gurjar, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7291-7295.
- [16] a) B. R. Reguri, R. Kadaboina, T. P. Chander, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., India . IN191960A1, **2004**; b) N. R. Munjal, L. Wadhwa, R. Ponnaiah, M. S. Hashmi, P. Tekade, Ind-Swift Laboratories Limited, India . IN2004DE02121A, **2006**; c) T. P. Chander, K. S. Deepthi, A. K. Chakravarthy, G. M. Reddy, *Asian J. Chem.* **2007**, *19*, 5157-5160; d) C. V. Srinivasan, I. H. Siddiqui, L. Wadhwa, Ind-Swift Laboratories Limited, India . WO2007049302A2, **2007**; e) A. Burgos, J. Tonnel, V. Dambrin, D. Lucet, P. Poirier, PPG-Sipsy, Fr. . WO2008062138A1, **2008**; f) D. P. Hasmukh, S. N. Jagannath, P. B. Surendra, P. S. Tulshiram, Aarti Healthcare Limited, India . IN2008MU00824A, **2009**; g) J. Schlegel, P. Demel, Siegfried Ltd., Switz. . WO2009080655A1, **2009**.
- [17] a) N. Paingankar, V. N. Mumbaikar, V. S. Ekkundi, H.-P. Jalett, U. Siegrist, D. S. P. A. Van, F. Bienewald, M. Studer, S. Burkhardt, Ciba Specialty Chemicals Holding Inc., Switz. . WO2002050017A1, **2002**; b) J. C. Saigal, R. P. Gupta, V. V. Pandit, A. J. Desai, N. V. Mehta, S. H. Rane, Global Bulk Drugs & Fine Chemicals Pvt. Ltd., India . WO2003080560A1, **2003**; c) A. S. Akhtar, S. a. M. Ali, M. A. Yekanathsa, M. S. M. Jaweed, Wockhardt Ltd., India .

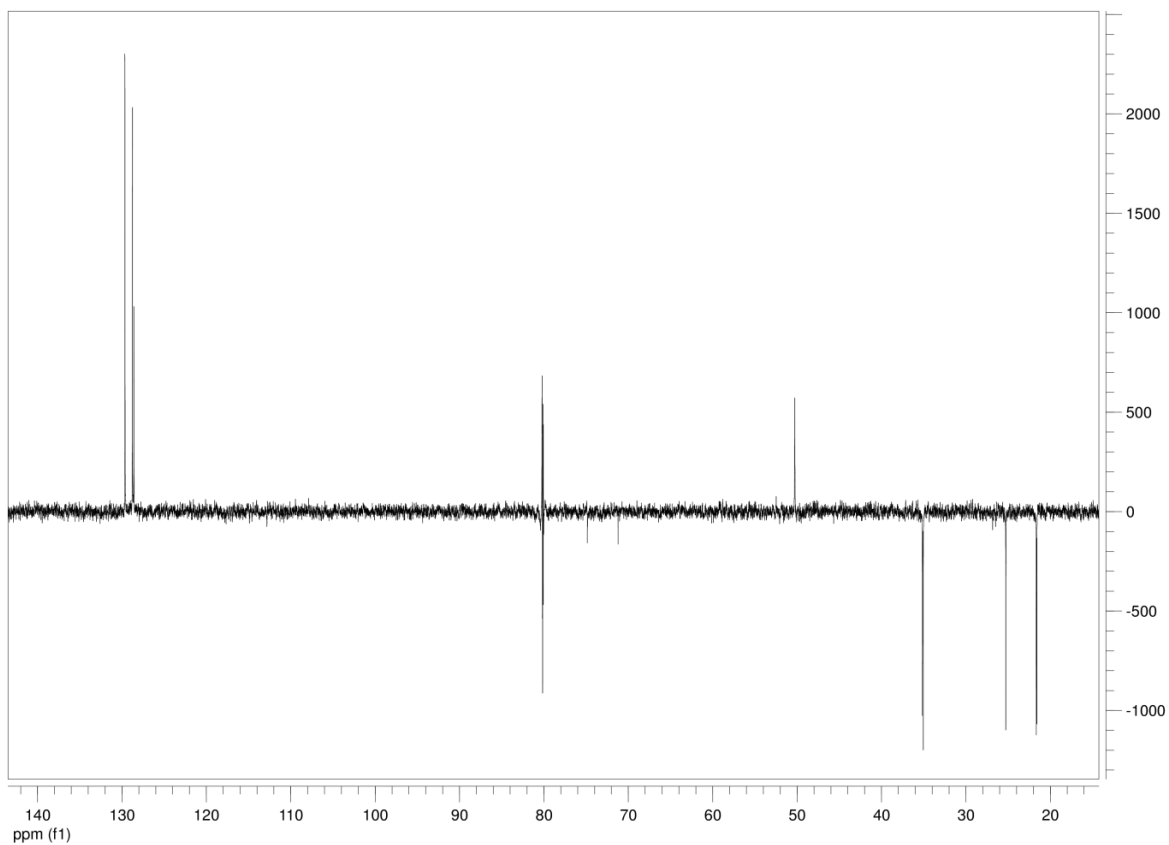
- 2007; d) A. S. Akhtar, S. a. M. Ali, M. A. Yekanathsa, M. S. M. Jaweed, Wockhardt Limited, India . 2007.
- [18] a) D. M. Rathod, S. Rengaraju, M. M. Gharpure, N. M. Patel, M. M. Deoahar, Alembic Limited, India . EP1249447A1, 2002; b) R. D. Mohansingh, S. Rengaraju, G. M. Moreshwar, P. N. Mahendra, D. M. Manohar, Alembic Ltd., India . IN2002MU00861A, 2005; c) R. D. Mohansinh, S. Rengaraju, G. M. Moreshwar, P. N. Mahendra, D. M. Manohar, Alembic Limited, India . IN2002MU00337A, 2005; d) Z. Zhao, Lunan Pharmaceutical Co., Ltd., Peop. Rep. China . CN1640867A, 2005; e) S. Zupancic, Krka, Tovarna Zdravil D.D. Novo Mesto, Slovenia . WO2005058796A2, 2005; f) R. D. Mohansinh, S. Rengaraju, G. M. Moreshwar, P. N. Mahendra, D. M. Manohar, Alembic Limited, India . IN2005MU00082A, 2006; g) H. Jiao, Z. Shen, J. Yang, Hangzhou Shengmei Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Peop. Rep. China . CN101279926A, 2008; h) K. Nagarajan, R. P. Gupta, R. S. Singh, G. Vaddadi, Hikal Limited, India . IN2008CH00015A, 2009.
- [19] L. Pongo, G. Simig, J. Barkoczy, B. Volk, T. Gregor, L. Szazdi, G. Ruzsics, K. Nagy, J. Debreczeni, EGIS Gyogyszergyar Nyilvanosan Muekoedoe, Hung. . WO2009144517A1, 2009.
- [20] a) S. P. Chavan, S. K. Kamat, L. Sivadasan, K. Balakrishnan, D. A. Khobragade, R. Thottapillil, M. K. Gurjar, U. R. Kalkote, Council of Scientific and Industrial Research, India . US6350912B1, 2002; b) S. P. Chavan, S. K. Kamat, L. Sivadasan, K. Balakrishnan, D. A. Khobragade, T. Ravindranathan, M. K. Gurjar, U. R. Kalkote, Council of Scientific and Industrial Research, India . IN2001DE00232A, 2006.
- [21] M. Panunzio, E. Bandini, A. D'aurizio, Z. Xia, X. Mu, *Synthesis* 2008, 1753-1756.
- [22] a) I. a. C. Arnalot, I. L. J. Bosch, G. P. Camps, M. M. D. C. Onrubia, M. N. Soldevila, Medichem S.A., Spain . WO2001007397A1, 2001; b) S. P. Chavan, D. A. Khobragade, M. Thakkar, U. R. Kalkote, *Synth. Commun.* 2007, 37, 3901-3906.
- [23] R. Sheng, T. Liu, Y. Hu, *Zhejiang Daxue Xuebao, Yixueban* 2004, 33, 77-79.
- [24] G. Cheng, Z. Zhuo, W. Zhang, H. Tang, Huadong Science and Engineering Univ., Peop. Rep. China . CN1240206A, 2000.
- [25] H. M. L. Davies, A. Ni, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* 2006, 3110-3112.
- [26] P. E. Mahaney, M. M. Antane, J. S. Sun, Wyeth, John, and Brother Ltd., USA . WO2007067501A1, 2007.
- [27] T. Kapias, R. F. Griffiths, *Journal of Hazardous Materials* 2005, 119, 41-52.
- [28] D. Noller, S. Mazurowski, G. Linden, F. De Leeuw, O. Mageli, *Industrial & Engineering Chemistry* 1964, 56, 18-27.
- [29] a) J. P. Yardley, A. A. Asselin, American Home Products Corporation, USA . WO2000076955A1, 2000; b) J. P. Yardley, A. A. Asselin, American Home Products Corporation, USA . US20020022662A1, 2002.
- [30] K. A. Kochetkov, M. A. Galkina, O. M. Galkin, *Mendeleev Commun.* 2010, 20, 314-315.
- [31] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *Journal of the American Chemical Society* 1984, 106, 446-447.
- [32] K. Maruoka, T. Ooi, *Chemical Reviews* 2003, 103, 3013-3028.
- [33] a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angewandte Chemie International Edition* 2007, 46, 4222-4266; b) K. Maruoka, *Organic Process Research & Development* 2008, 12, 679-697.
- [34] S.-S. Jew, H.-G. Park, *Chemical Communications* 2009, 7090-7103.
- [35] S. Arai, K. Hasegawa, A. Nishida, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 1023-1026.
- [36] T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka, *Angewandte Chemie International Edition* 2002, 41, 4542-4544.
- [37] R. A. Holton, R. R. Juo, H. B. Kim, A. D. Williams, S. Harusawa, R. E. Lowenthal, S. Yogai, *Journal of the American Chemical Society* 1988, 110, 6558-6560.
- [38] Y. Yamano, M. Ito, A. Wada, *Organic & Biomolecular Chemistry* 2008, 6, 3421-3427.
- [39] Z. Yang, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, K. C. Nicolaou, *Angewandte Chemie International Edition in English* 1997, 36, 166-168.
- [40] S. T. Oyama, *Mechanisms in homogeneous and heterogeneous epoxidation catalysis*, Elsevier, 2008.

- [41] R. D. Bach, A. L. Owensby, C. Gonzalez, H. B. Schlegel, J. J. W. Mcdouall, *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 2338-2339.
- [42] G. Peris, C. E. Jakobsche, S. J. Miller, *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 8710-8711.
- [43] a) K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 2309-2320; b) W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 2801-2803; c) E. M. McGarrigle, D. G. Gilheany, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1563-1602.
- [44] M. Palucki, G. J. McCormick, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5457-5460.
- [45] J. P. Collman, L. Zeng, J. I. Brauman, *Inorganic Chemistry* **2004**, *43*, 2672-2679.
- [46] T. S. Reger, K. D. Janda, *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 6929-6934.
- [47] W. Adam, H.-U. Humpf, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5796-5800.
- [48] B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 5123-5126.
- [49] P. Pietikäinen, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 941-944.
- [50] W. Adam, J. Jeko, A. Lévai, C. Nemes, T. Patonay, P. Sebok, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3669-3672.
- [51] P. Pietikäinen, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 319-322.
- [52] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, in *Organometallics in Process Chemistry, Vol. 6*, Springer Berlin / Heidelberg, **2004**, pp. 123-152.
- [53] E. Chiellini, R. Solaro, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 231-232.
- [54] L. Zeng, W. Liu, X. Zhuang, J. Wu, P. Wang, W. Zhang, *Chemical Communications* **2010**, *46*, 2435-2437.
- [55] a) B. Ma, J. L. Parkinson, S. L. Castle, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2083-2086; b) M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, H.-G. Park, S.-S. Jew, *Organic Letters* **2005**, *7*, 1129-1131.
- [56] L. Canali, D. C. Sherrington, *Chemical Society Reviews* **1999**, *28*, 85-93.
- [57] Y. Shi, *Accounts of Chemical Research* **2004**, *37*, 488-496.
- [58] Q. H. Xia, H. Q. Ge, C. P. Ye, Z. M. Liu, K. X. Su, *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1603-1662.
- [59] J. Cubillos, I. Montilla, C. M. De Correa, *Applied Catalysis A: General* **2009**, *366*, 348-352.
- [60] C. Pariya, K. H. Theopold, *CURRENT SCIENCE* **2000**, *78*, 1345 - 1350.
- [61] a) S. Y. W. Lau, G. Hughes, P. D. O'shea, I. W. Davies, *Organic Letters* **2007**, *9*, 2239-2242; b) J. A. Soderquist, G. León, J. C. Colberg, I. Martínez, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3119-3122.
- [62] T. Satoh, N. Hanaki, N. Yamada, T. Asano, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6223-6234.
- [63] A. Michaelis, R. Kaehne, *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 1048-1055.
- [64] a) L. Horner, H. Hoffman, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63; b) L. Horner, H. Hoffman, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499-2505; c) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.
- [65] L. Theodore, F. Ricci, T. V. Vliet, *Thermodynamics for the Practicing Engineer*, J. Wiley, **2009**.
- [66] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry*, University Science, **2006**.
- [67] S. G. Cohen, A. Streitwieser, R. W. Taft, *Progress in physical organic chemistry*, Wiley, **1976**.
- [68] a) A. D. Becke, *The Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648-5652; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Physical Review B* **1988**, *37*, 785; c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Canadian Journal of Physics* **1980**, *58*, 1200-1211; d) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- [69] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C.

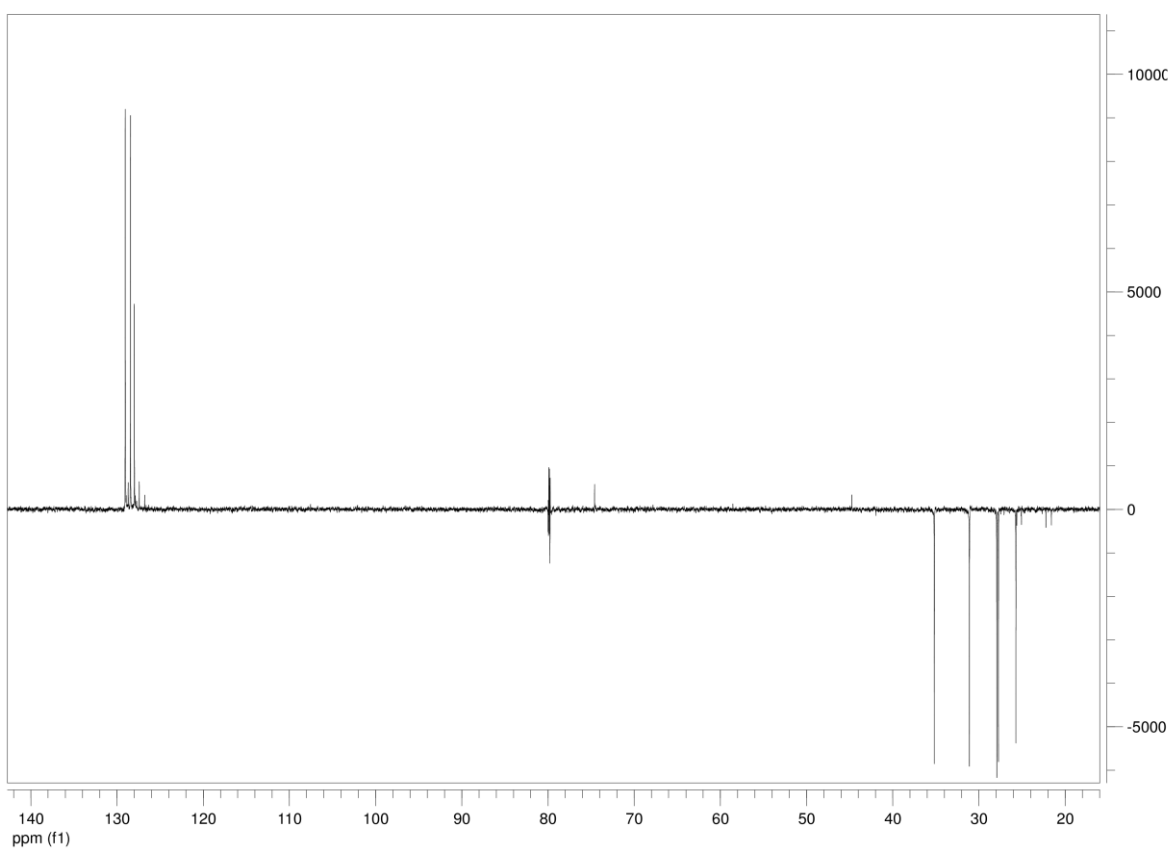
- Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, A. Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, **2003**.
- [70] En omvendt Dean Stark-oppsats er en Dean Stark-oppsats med et tilbakesløp for tilfakføring av den tyngste væsken. - Den brukes til azotropisk fjerning av vann med løsemiddeler tyngre enn vann.
- [71] G. Chen, W. Shan, Y. Wu, L. Ren, J. Dong, Z. Ji, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2005**, *53*, 1587-1590.
- [72] L. Delhaye, A. Ceccato, P. Jacobs, C. Köttgen, A. Merschaert, *Organic Process Research & Development* **2006**, *11*, 160-164.
- [73] J. N. S. Ngwendson, Cassandra M.; Bollinger, Jordan W.; Banerjee, Anamitro, *Canadian Journal of Chemistry* **2008**, *86*, 668-675.
- [74] C. J. Carmalt, J. G. Crossley, J. G. Knight, P. Lightfoot, A. Martin, M. P. Muldowney, N. C. Norman, A. G. Orpen, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1994**, 2367-2368.
- [75] P. I. Collective, *Org. Syn. Coll* **1973**, *5*, 658.
- [76] a) K. Hamachi, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4979-4982; b) N. H. Lee, C.-S. Lee, D.-S. Jung, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 1385-1388; c) T. Hamada, R. Irie, J. Mihara, K. Hamachi, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10017-10028.
- [77] J. Cubillos, S. Vásquez, C. Montes De Correa, *Applied Catalysis A: General* **2010**, *373*, 57-65.
- [78] W. H. Pirkle, P. L. Rinaldi, *The Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 2080-2082.
- [79] M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, John Wiley & Sons, Incorporated, **1994**.
- [80] R. E. Gawley, J. Aubé, *Principles of asymmetric synthesis*, Pergamon, **1996**.
- [81] A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 5262-5276.
- [82] Y. Ogata, I. Urasaki, K. Nagura, N. Satomi, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3021-3025.
- [83] R. Benassi, F. Taddei, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1994**, *303*, 101-117.
- [84] D. F. Peppard, G. W. Mason, C. M. Andrejasich, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1965**, *27*, 697-709.
- [85] Y. Ogata, K. Tomizawa, T. Ikeda, *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 2362-2364.
- [86] *Canadian Journal of Chemistry* **2003**, *81*, 156-160.
- [87] F. P. Greenspan, *Journal of the American Chemical Society* **1946**, *68*, 907-907.
- [88] D. Swern, *Chemical Reviews* **1949**, *45*, 1-68.
- [89] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. A., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, **2009**.
- [90] S. T. Schneebeli, M. L. Hall, R. Breslow, R. Friesner, *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 3965-3973.
- [91] Hvis beregningene skulle ha vært utført på en vanlig data med 2.4 GHz prosessor, ville beregningene tilsammen tatt 1101 dager!
- [92] E. Lewars, *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, Kluwer Academic, **2003**.

- [93] V. Schurig, K. Hintzer, U. Leyrer, C. Mark, P. Pitchen, H. B. Kagan, *Journal of Organometallic Chemistry* **1989**, 370, 81-96.
- [94] H. T. Bonge, T. Hansen, *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75, 2309-2320.
- [95] S. Arseniyadis, K. S. Kyler, D. S. Watt, *Org. React. (Hoboken, NJ, U. S.)* **1984**, 31, No pp. given.
- [96] K. Maiti, M. Prasad, A. Chatterjee, P. K. Bhattacharya, S. P. Moulik, *J. Surf. Sci. Technol.* **2004**, 20, 75-86.
- [97] S. Colonna, A. Re, H. Wynberg, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1981**, 547-552.
- [98] S. Mutak, E. Polla, D. Tomljanovic, H. Krnjevic, *Acta Pharm. Jugosl.* **1981**, 31, 143-150.
- [99] S. Y. W. Lau, G. Hughes, P. D. O'shea, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2239-2242.
- [100] J. Schmidlin, E. R. Von, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 889-899.
- [101] V. Cardile, L. Lombardo, C. Spatafora, C. Tringali, *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 22-33.
- [102] Y. Tamura, S. M. Bayomi, K. Sumoto, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 693-695.

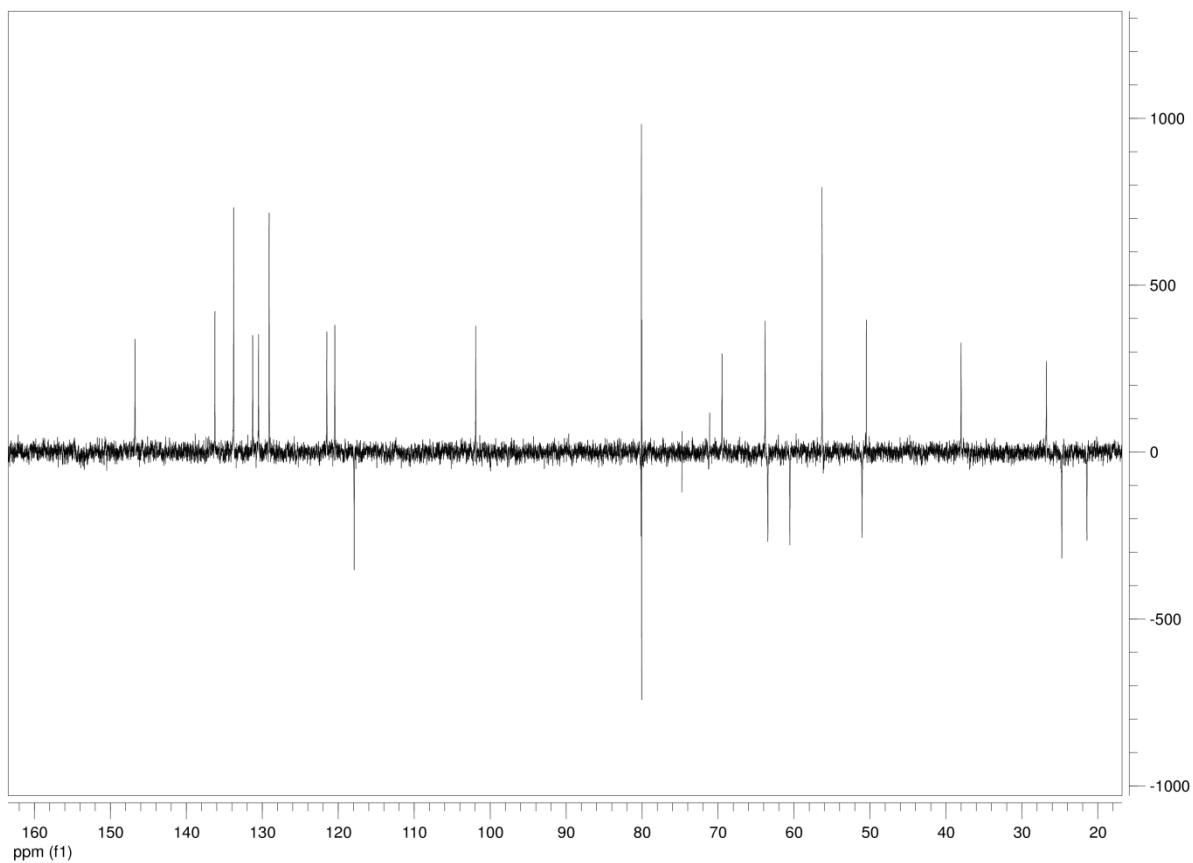
Appendiks



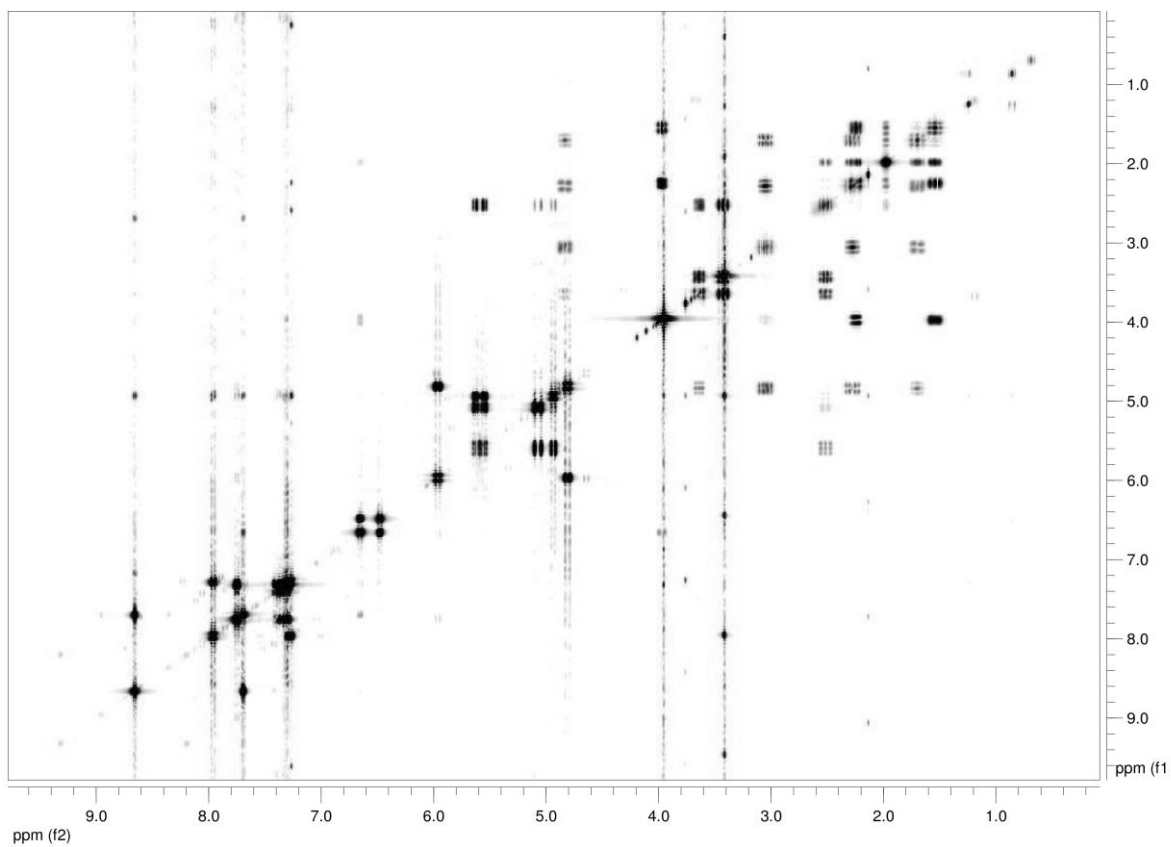
Spektrum 17 DEPT135-spektrum av **1**.



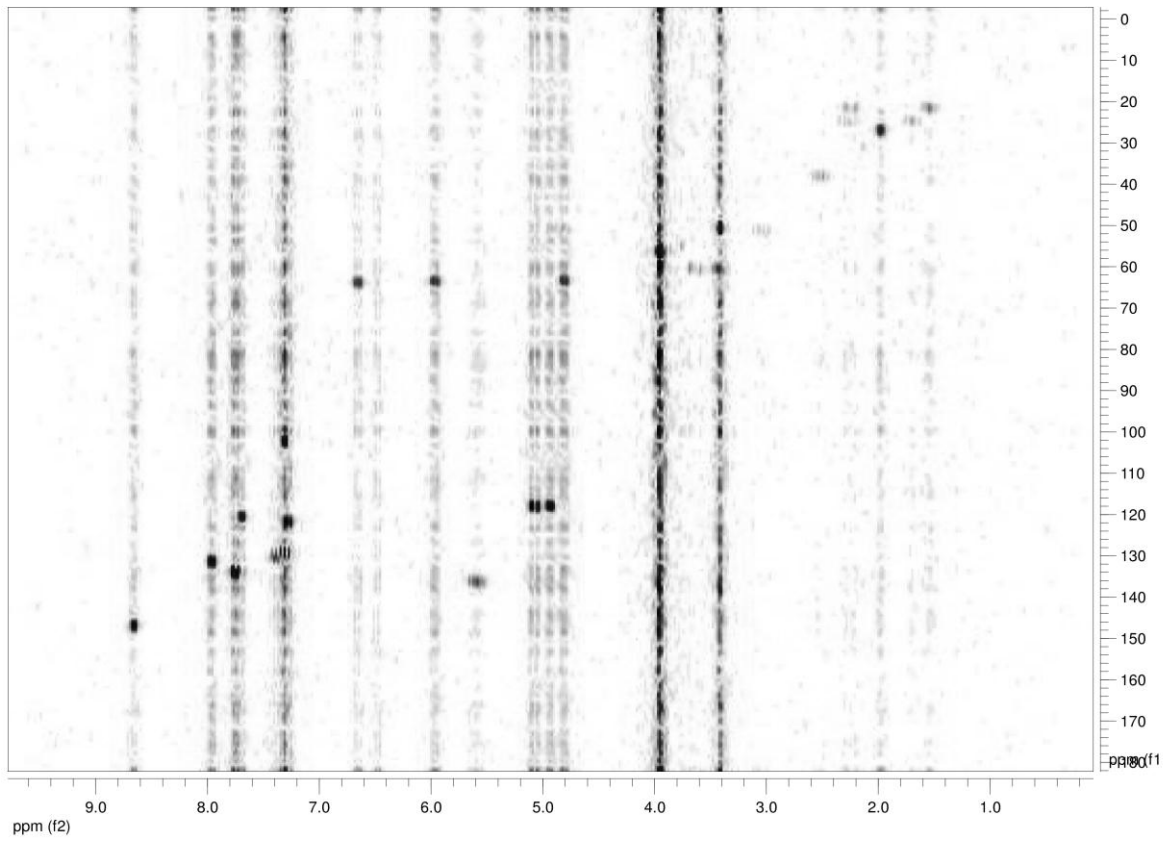
Spektrum 18 DEPT135-spektrum av **2**.



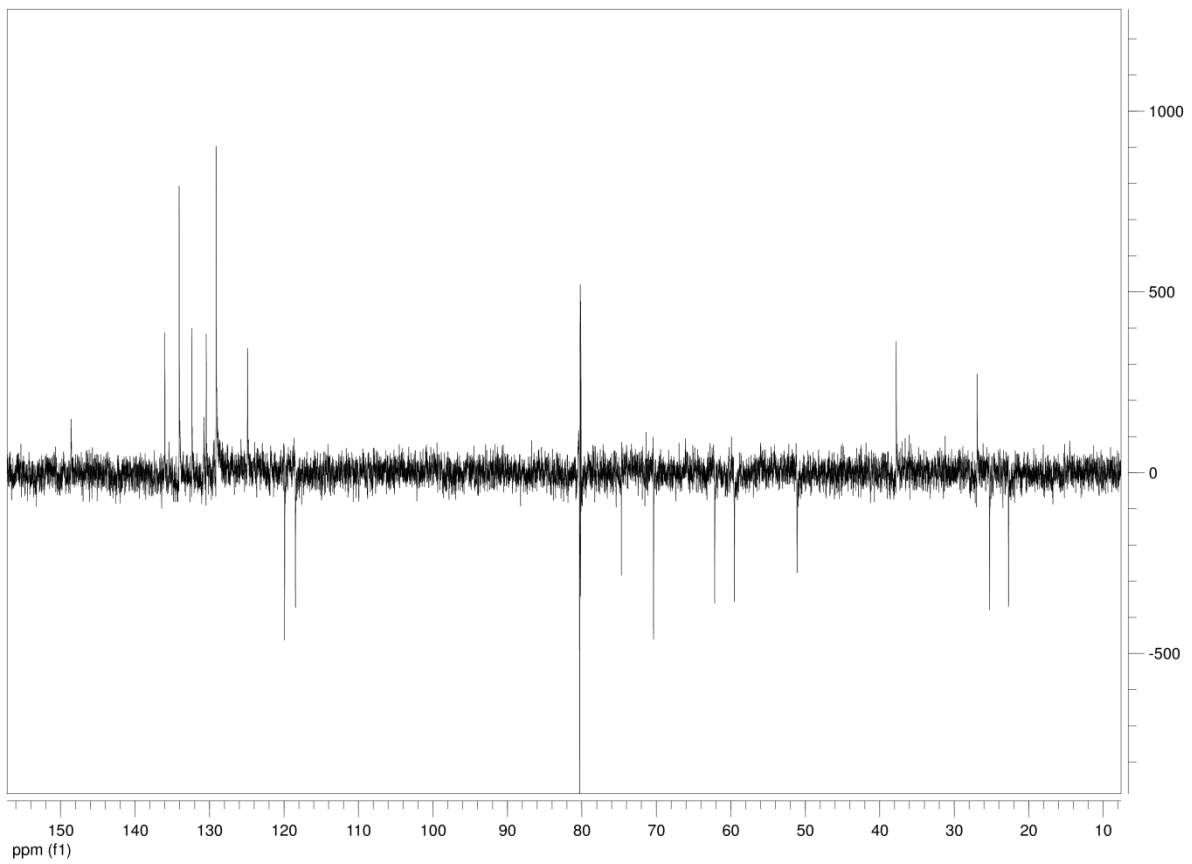
Spektrum 19 DEPT135-spektrum av **3**.



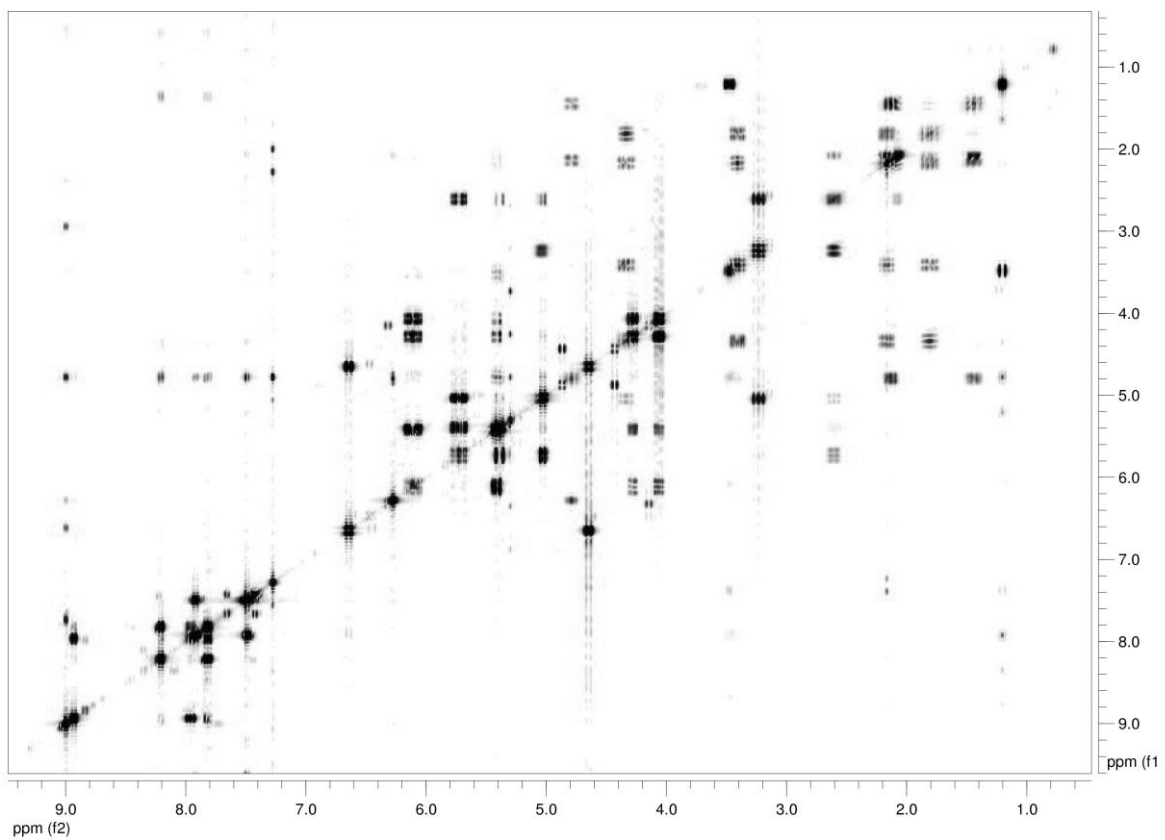
Spektrum 20 COSY-spektrum av forbindelse **3**.



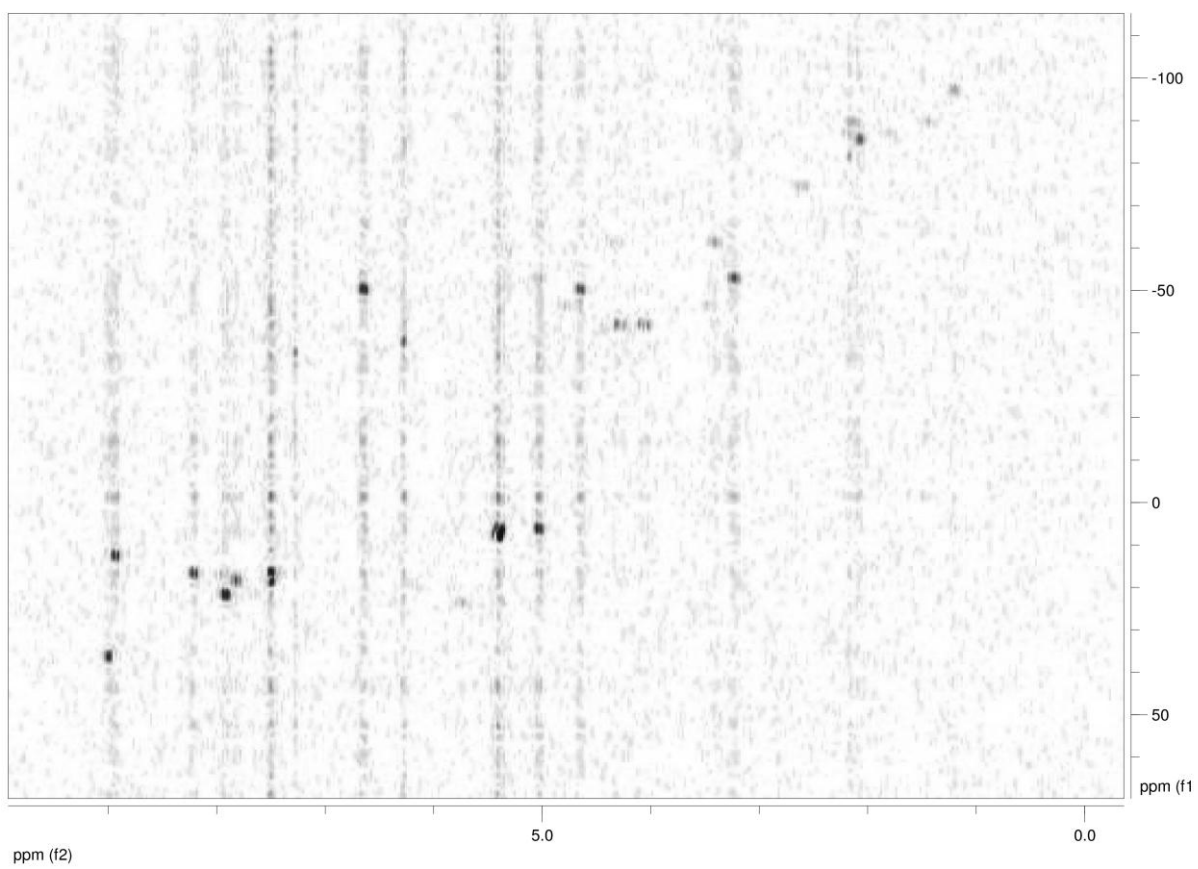
Spektrum 21 HMQC-spektrum av forbindelse 3.



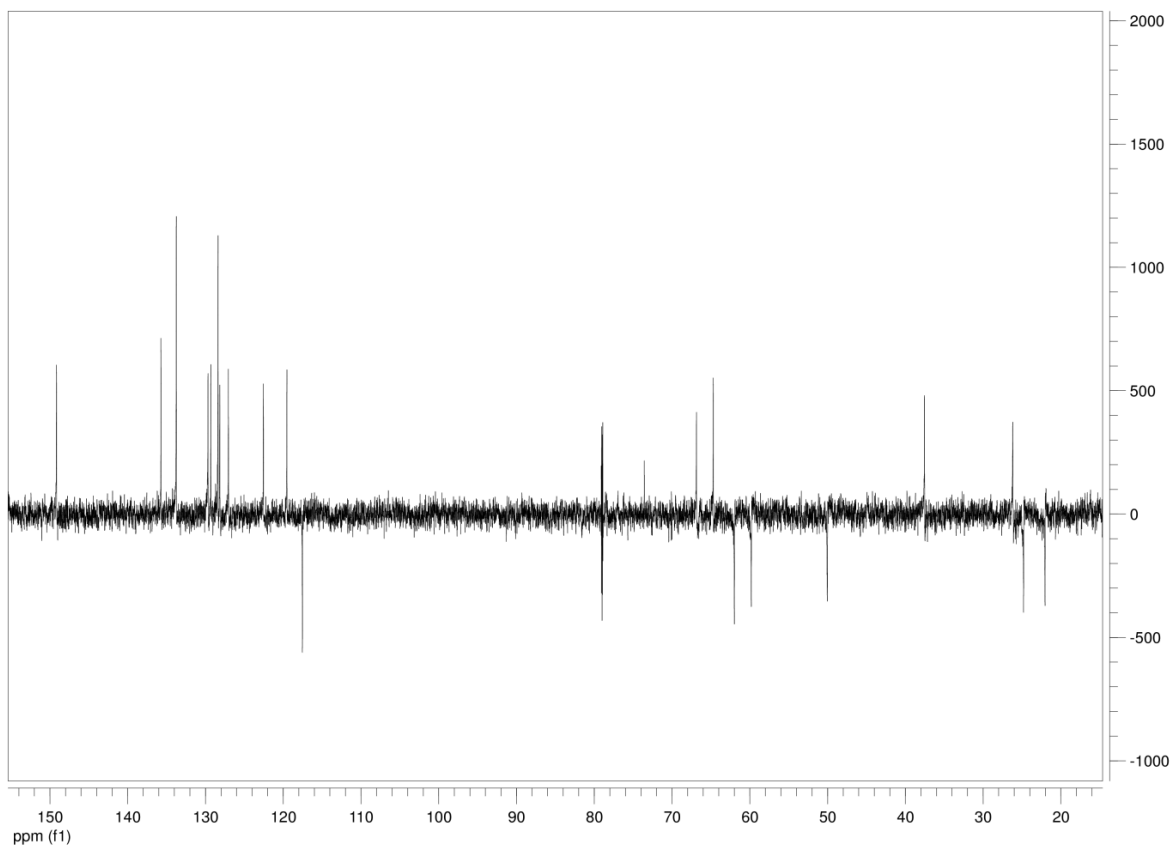
Spektrum 22 DEPT135-spektrum av forbindelse 4.



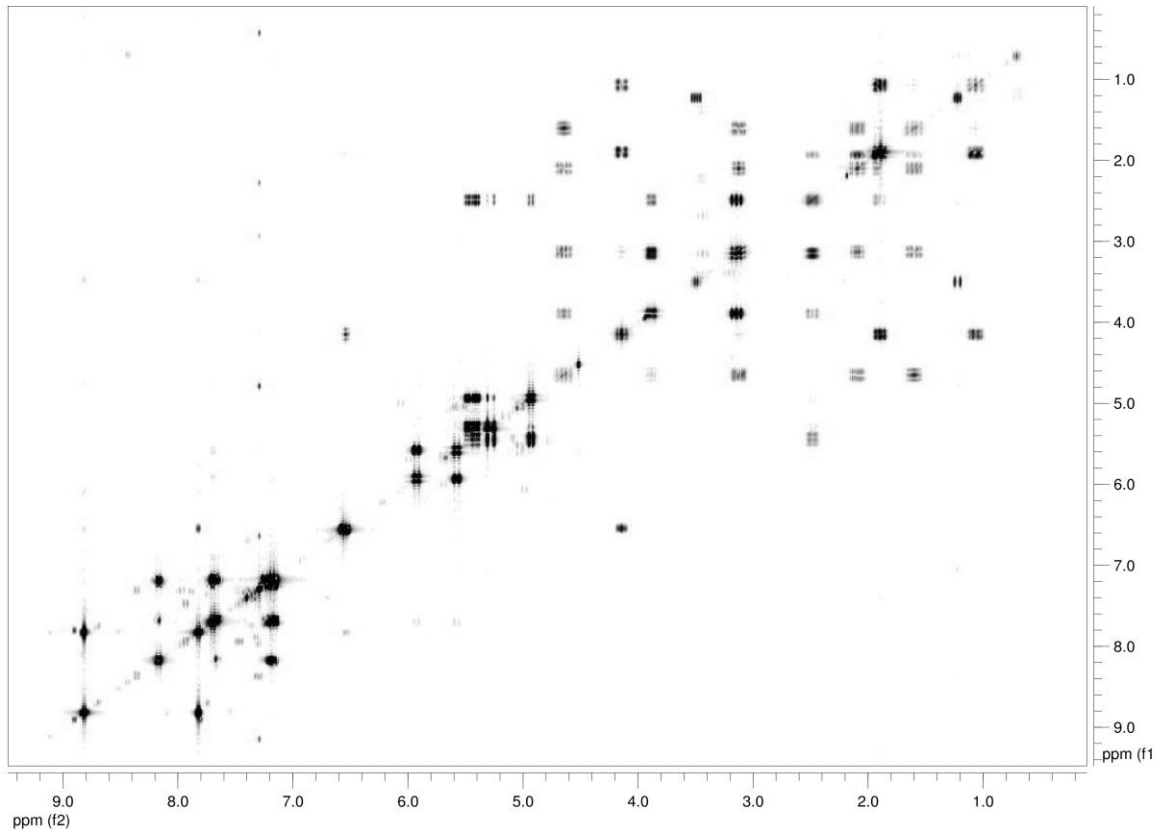
Spektrum 23 COSY-spektrum av forbindelse **4**.



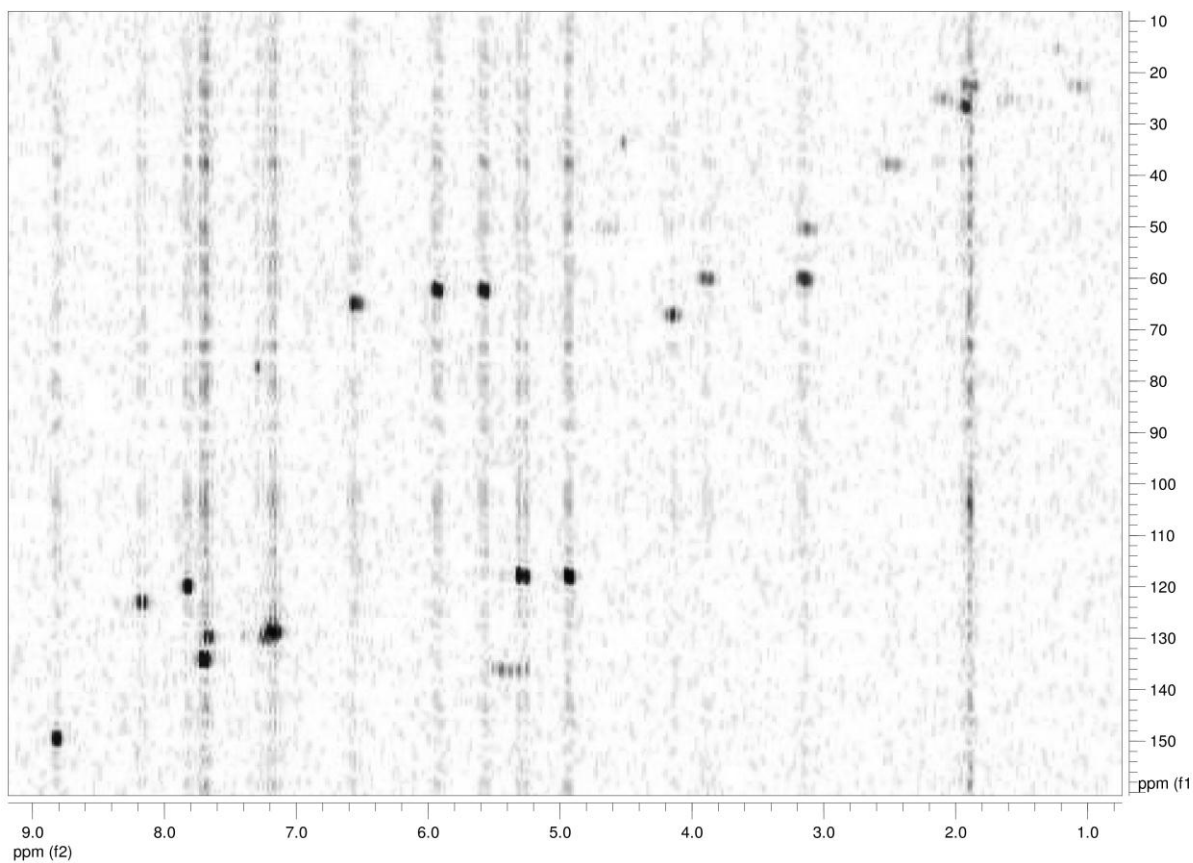
Spektrum 24 HMQC-spektrum av forbindelse **4**.



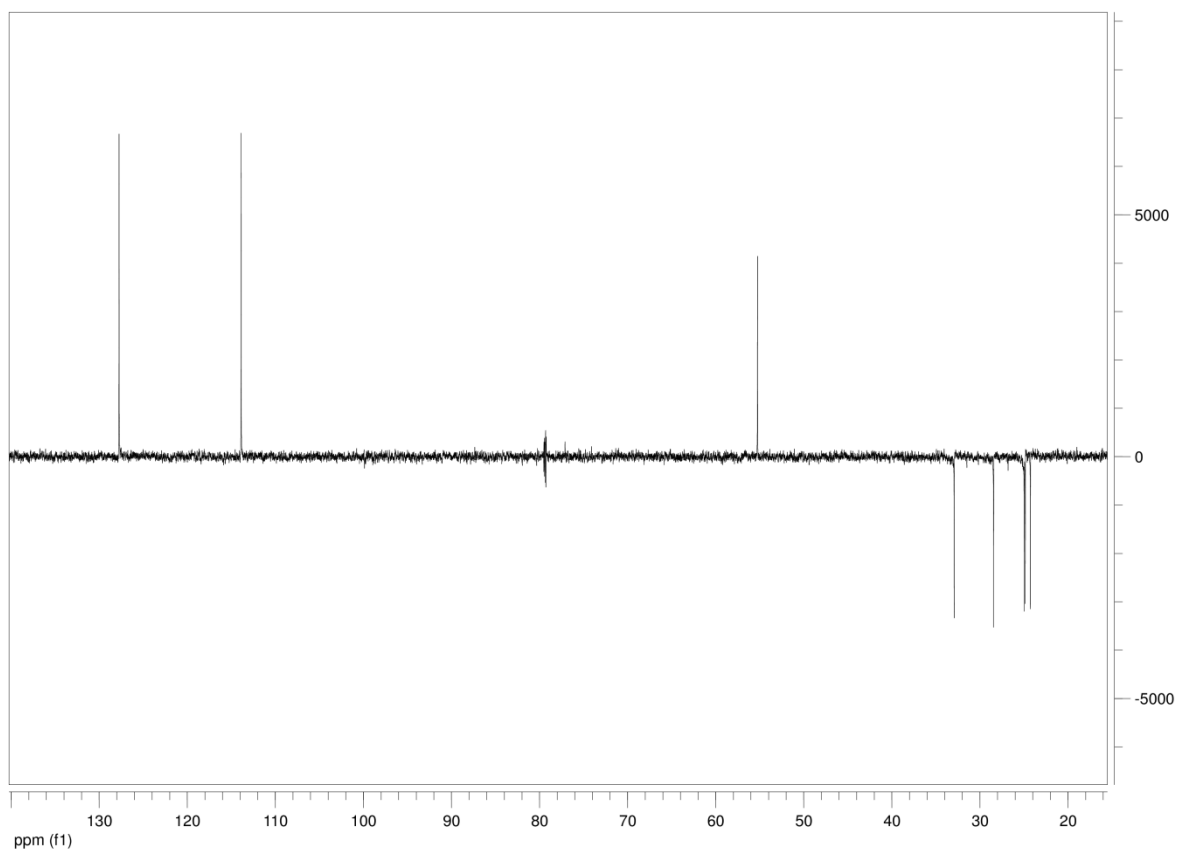
Spektrum 25 vise DEPT135-spektrum av forbindelse 5.



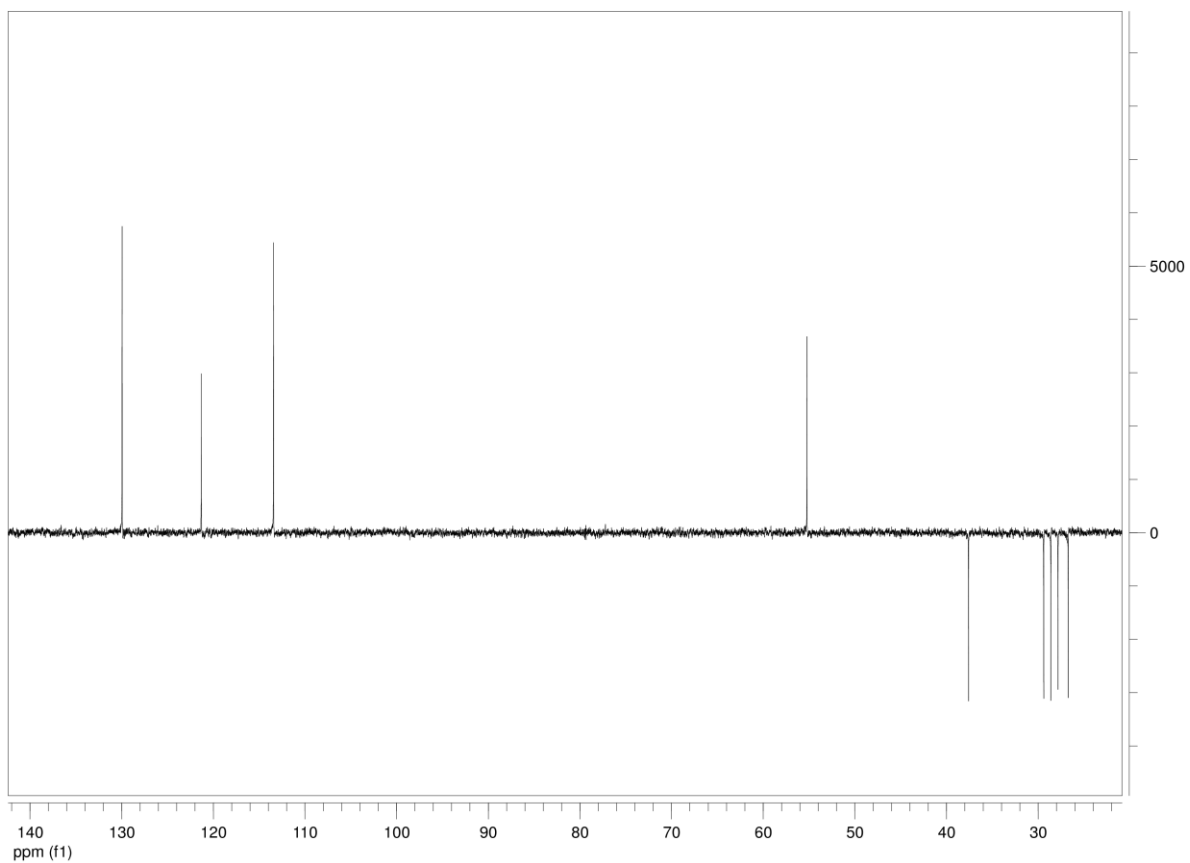
Spektrum 26 vise COSY-spektrum av forbindelse 5.



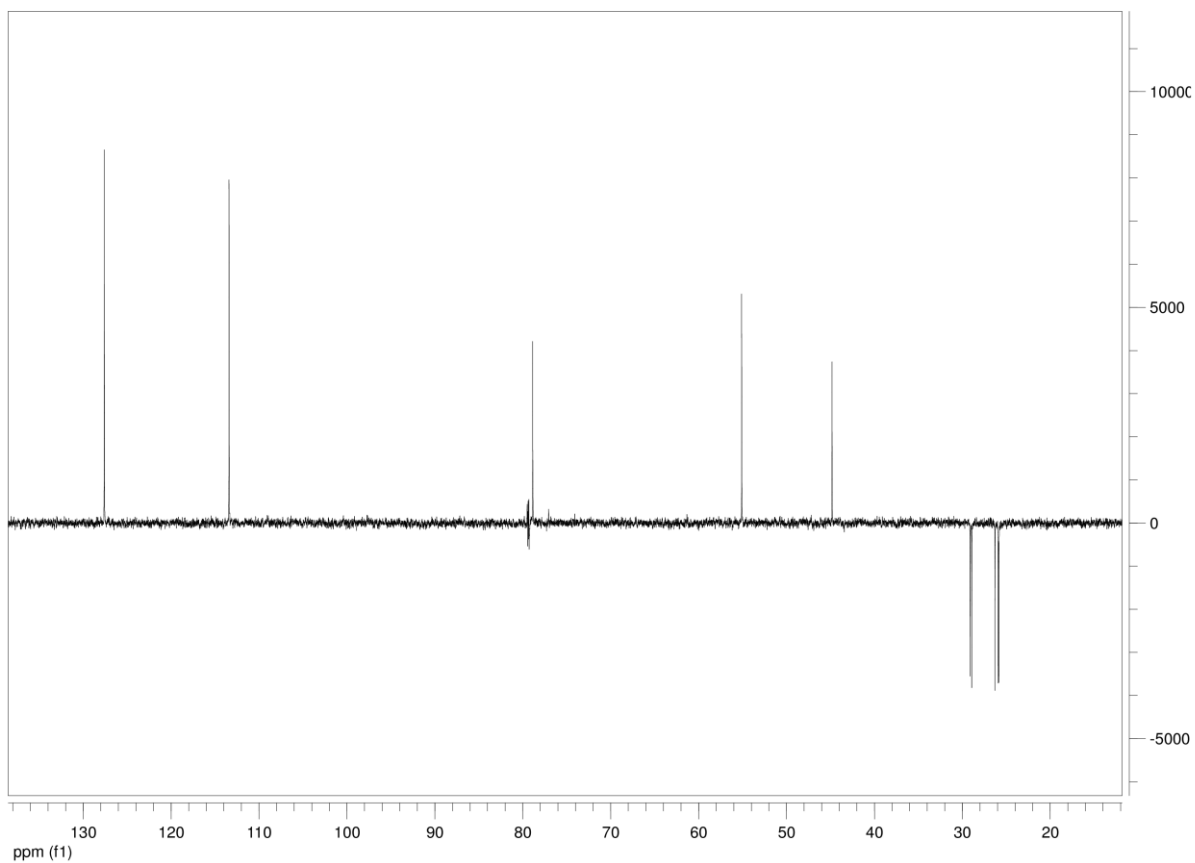
Spektrum 27 HMQC-spektrum av forbindelse 5.



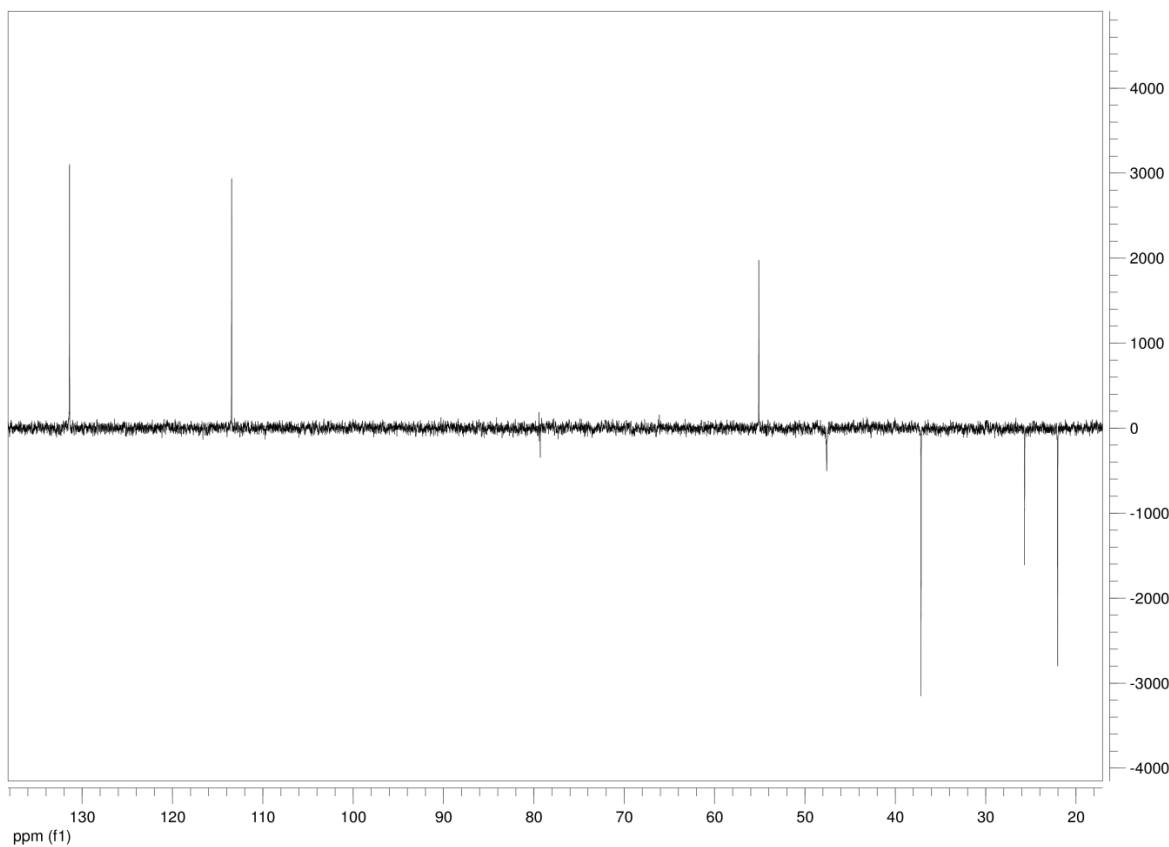
Spektrum 28 DEPT-135-spektrum av forbindelse 7.



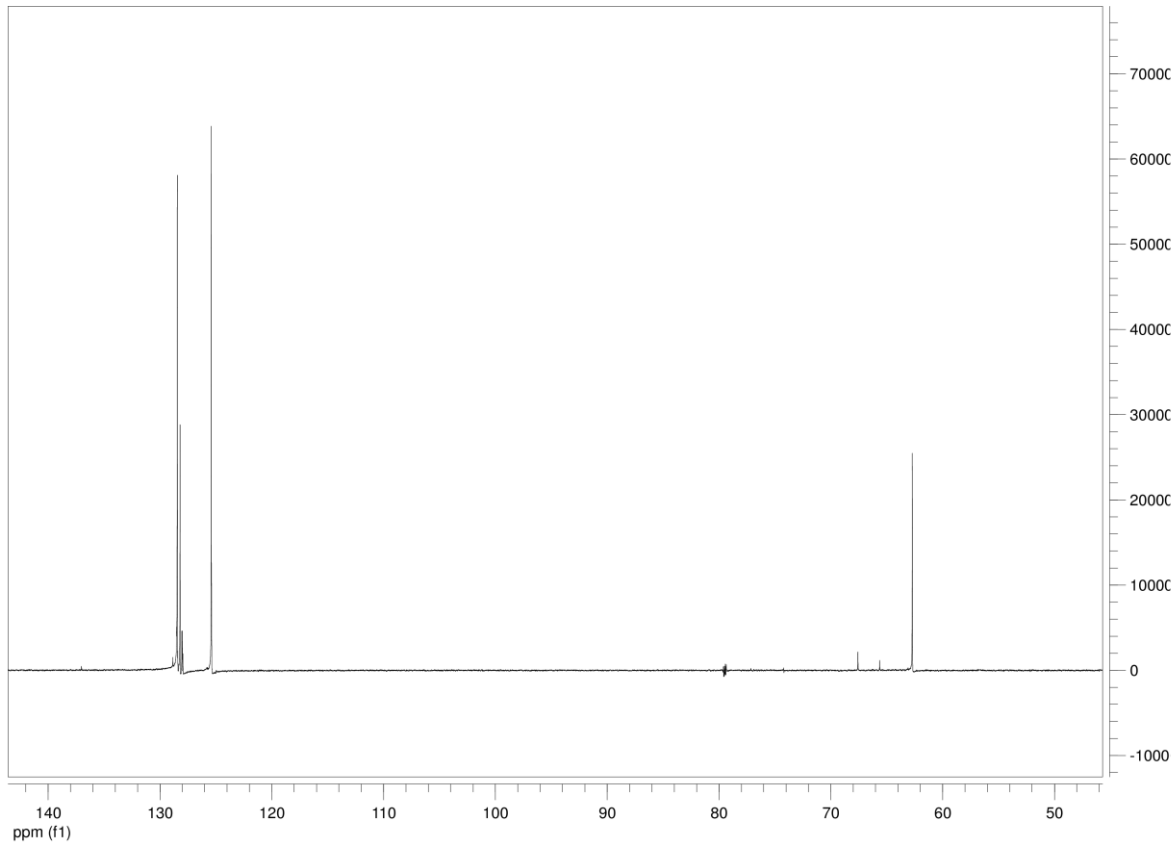
Spektrum 29 DEPT135-spektrum av forbindelse **8**.



Spektrum 30 DEPT135-spektrum av forbindelse **10**.



Spektrum 31 DEPT135-spektrum av **12**.



Spektrum 32 DEPT135-spektrum av forbindelse **25**.