

Mastergradsoppgave i kjemi

Martin Gjerde Jakobsen

**Immobilisering av en
diarylprolinol –
syntese, polymerisering
og testing**

Omfang: 60 studiepoeng

KJEMISK INSTITUTT

Det matematisk-naturvitenskapelige
fakultet

UNIVERSITETET I OSLO 05/2009



Forord

Arbeidet med denne hovedoppgaven ble utført ved Kjemisk institutt, Universitet i Oslo. Veileder for prosjektet var 1. amanuensis Tore Hansen.

Veilederen min fortjener en takk for god veiledning og et spennende prosjekt som for det meste har bestått av organisk kjemi, men også litt polymerkjemi. Det har vært fire semestre i en kjempebra forskningsgruppe. Alle medlemmene av gruppen fortjener en takk for et godt miljø. Særlig takk til Tor Erik for gode råd og tips underveis og for å ha lært meg mye om polymerisering.

De som hjalp til med å korrekturlese oppgaven min fortjener en ekstra takk: Eirin, Kristian og Tor Erik.

Takk til Eirin for all støtte også utenom arbeidet med oppgaven, takk for at du fant deg i alle de sene kveldene på Blindern. Jeg skal huske på støtten jeg fikk når det blir din tur til å levere inn oppgaven din.

Blindern, mai 2009.

Martin Gjerde Jakobsen

Sammendrag

Organokatalyse er et felt i vekst etter at det ble gjenoppdaget rundt år 2000. Samtidig har immobilisert organokatalyse også blitt viet mer oppmerksomhet de siste ti årene. Til nå har det vært vanlig å immobilisere organokatalysatorer ved å feste dem til en kommersielt tilgjengelig polymer.

Dette arbeidet omhandler immobilisering av organokatalysatoren (*S*)-2-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin ved å kopolymerisere et akrylisk derivat med styren eller metakrylater til dannelsen av kryssbundne polymerkuler.

Det er etablert en skalerbar syntese­rute for et immobiliserbart akrylat av (*S*)-2-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin og den immobiliserte katalysatoren er vist å ha katalytisk aktivitet.

Abstract

After its rediscovery around year 2000, organocatalysis is an emerging field. Immobilised organocatalysis has also gained much interest the last ten years. Until now, the common practice for the immobilisation of an organic catalyst has been to attach it onto a commercially available polymer.

This work demonstrates the immobilisation of the organic catalyst (*S*)-2-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidine by co-polymerising an acrylic derivative with styrene or methacrylates to form catalytically active crosslinked polymer beads.

A scalable synthesis for an immobilisable acrylic derivative of (*S*)-2-(diphenyl(trimethylsilyloxy)methyl)pyrrolidine is established, and the immobilised catalyst is shown to have catalytic activity.

Tegnsetting

På norsk er det standard å benytte komma som desimalskilletegn. Denne praksisen kan være forvirrende ved oppramsing av tall. For eksempel: 1,2, 2,2, 4,5. Det er derfor konsekvent benyttet punktum som desimalskilletegn i denne oppgaven. Eksempel: 1.2, 2.2, 4.5.

Forkortelser

AIBN	2,2'-azobis(2-metylpropionitril)
AMBN	2,2'-azobis(2-metylbutyrritril)
Boc	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl
COSY	correlated spectroscopy
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin
DMSO	dimetylsulfoksid
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
d	dublett
dd	dobbel dublett
ddd	dobbel dobbel dublett
dr	diastereomert forhold
dq	dobbel kvartett
ee	enantiomert overskudd
ekv	ekvivalent
HEMA	2-hydroksyetylmetakrylat
HFIP	1,1,1,3,3,3-heksafluorisopropanol
HMDS	1,1,1,3,3,3-heksametyldisilazan
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
IR	infrarød
<i>J</i>	koblingskonstant
m	multipllett
MMA	metylmetakrylat
MS	massespektrometri
NMR	nuclear magnetic resonance
PEG	polyetylenglykol
ppm	part per million
PS	polystyren
PVA	poly(vinylalkohol)
PVP	poly(<i>N</i> -vinylpyrrolidon)
q	kvartett
s	singlett
t	triplett
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TES	trietylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tynnsljikt-kromatografi
TMS	trimetylsilyl
TMSTf	trimetylsilyltriflat

Innhold

1	<u>INNLEDNING</u>	1
1.1	ORGANOKATALYSE, BAKGRUNN OG HISTORIE	1
1.2	AMINBASERT ORGANOKATALYSE	5
1.3	DIRARYLPROLINOLER	8
1.4	IMMOBILISERT ORGANOKATALYSE	13
1.5	PROSJEKTETS MÅL	17
2	<u>SYNTESE AV IMMOBILISERBAR DIFENYLPROLINOL</u>	19
2.1	SYNTESESTRATEGI	19
2.2	TIDLIGERE SYNTESE AV DIFENYLPROLINOLEN	20
2.3	SYNTESE AV (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(HYDROKSYDIFENYLMETYL)PYRROLIDIN-3-OL	21
2.3.1	GRIGNARD-REAKSJON MED KARBAMATBESKYTTET METYLESTER AV HYDROKSYPROLIN	21
2.3.2	GRIGNARD-REAKSJON MED ETYLESTERHYDROKLORIDET AV HYDROKSYPROLIN	23
2.3.3	GRIGNARD-REAKSJON MED <i>N</i> -BOC-BESKYTTET METYLESTER AV HYDROKSYPROLIN	24
2.4	<i>O</i> -ACYLERING AV SEKUNDÆR ALKOHOL	25
2.4.1	FORSØK PÅ <i>O</i> -ACYLERING AV DIFENYLPROLINOL MED AKRYLSYREKLORID I SUR LØSNING	26
2.4.2	BASISK ACYLERING AV <i>N</i> -BOC-BESKYTTET DIFENYLPROLINOL MED AKRYLSYREKLORID	27
2.4.3	SUR <i>O</i> -ACYLERING MED ET UKONJUGERT SYREKLORID	30
2.5	SILYLERING AV TERTIÆR ALKOHOL	31
2.5.1	FORSØK PÅ SILYLERING MED TMS-TRIFLAT OG TRIETYLAMIN	31
2.5.2	SILYLERING MED HMDS OG KATALYTISK MENGDE I ₂	32
2.6	OPPSUMMERING AV MONOMERSYNTESSEN	33
3	<u>FORSØK PÅ SYNTESE AV EN IMMOBILISERBAR BIS(3,5-BIS(TRIFLUORMETYL)FENYL)-ANALOG</u>	34
3.1	GENERELT	34
3.2	SYNTESE AV BIS(3,5-BIS(TRIFLUORFORMETYL)FENYL)-ANALOG	35
3.2.1	FORSØK PÅ SYNTESE VIA KARBAMATBESKYTTET METYLESTER	35
3.2.2	SYNTESE VIA <i>N</i> -BOC BESKYTTET METYLESTER AV HYDROKSYPROLIN	36
3.3	FORSØK PÅ ACYLERING AV BIS(3,5-BIS(TRIFLUORMETYL)FENYL)-ANALOG	36
4	<u>IMMOBILISERING AV KATALYSATOR</u>	39
4.1	KORT OM POLYMERER	39
4.2	POLYMERISERINGSREAKSJONER	40

4.3	KOPOLYMERISERING AV KATALYSATOR	42
4.3.1	GENERELT	42
4.3.2	POLYMERISERING AV KATALYSATOR MED KORT LINKER	43
4.3.3	POLYMERISERING AV KATALYSATOR MED LANG LINKER	44
4.4	FORSØK PÅ Å LAGE EN POLYMER SOM SVELLER I ALKOHOLER ELLER I VANN	46
5	<u>UTTESTING AV IMMOBILISERT KATALYSATOR</u>	50
5.1	SØK ETTER TESTREAKSJON	50
5.2	TESTING AV FORSKJELLIGE KATALYSATORER	51
5.3	UTTESTING AV KATALYSATOR NR. 4	51
5.3.1	OPPSETT AV TESTSYSTEM	51
5.3.2	VARIASJON AV LØSEMIDDELSAMMENSETNING	53
5.3.3	VARIASJON I REAKSJONSTID	55
5.3.4	GJENBRUK AV KATALYSATOR	56
5.4	OPPSUMMERING AV TESTRESULTATER	57
6	<u>KONKLUSJON OG VIDERE ARBEID</u>	58
7	<u>EKSPERIMENTELT</u>	60
7.1	GENERELT	60
7.2	NMR-ANALYSE	61
7.3	SYNTESE AV DIARYLPROLINOLER	62
7.4	PROSEDYRER FOR TESTREAKSJONER	90
7.5	POLYMERISERING	95
7.5.1	IMMOBILISERING AV DIFENYLPROLINOLSILYLETER	96
7.5.2	FORSØK PÅ Å DANNE HYDROFILE POLYMERER	102
8	<u>APPENDIKS</u>	104
9	<u>REFERANSER</u>	120

1 Innledning

Dette kapittelet gir en innføring i organokatalysens historie, et fagfelt som har vokst mye de siste ti årene. Virkemåten for organokatalysatorer blir forklart, og det blir vist noen konkrete eksempler på organokatalytiske reaksjoner. Immobilisering av organokatalysatorer blir så drøftet. Innledningsvis i denne drøftingen introduseres det noen polymerkjemiske begreper som er nødvendige for å kunne skille forskjellige polymerbundne immobiliserte organokatalysatorer fra hverandre. Målsetningen med oppgaven blir spesifisert helt til slutt i kapittelet.

1.1 Organokatalyse, bakgrunn og historie

Tradisjonelt har asymmetrisk katalyse innen organisk kjemi blitt utført med kirale metallkomplekser eller enzymer, i løpet av de siste 10 årene har organokatalyse blitt introdusert som et tredje alternativ.^[1, 2] Organokatalyse defineres som katalyse med metallfrie organiske molekyler.

En organokatalysator kan i prinsippet være et hvilket som helst metallfritt organisk molekyl som er katalytisk aktivt i en gitt reaksjon. Naturlig forekommende forbindelser er gode kilder til kiralitet og benyttes ofte. Disse forbindelsene kan benyttes enten som de er, eller de kan modifiseres syntetisk for å oppnå ønskede egenskaper.

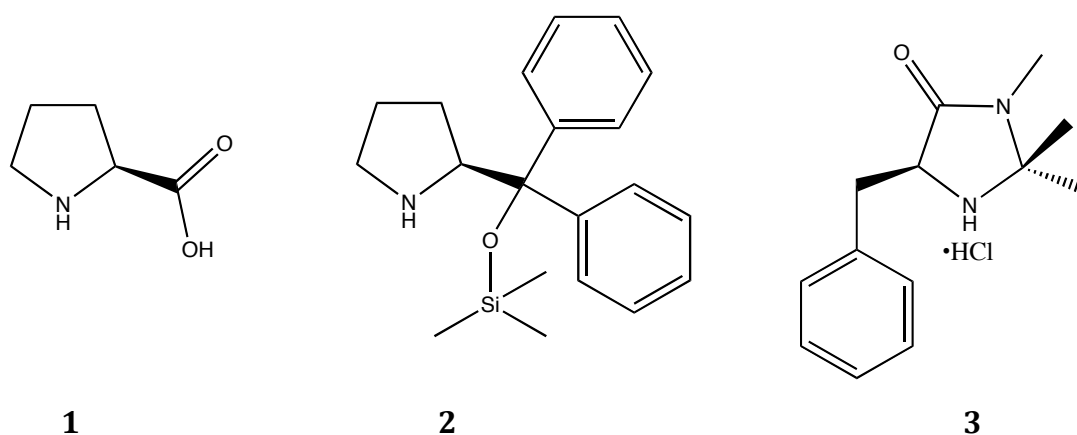
En fremtredende fordel med organokatalyse fremfor metallbasert katalyse er organokatalysatorenes toleranse for fuktighet og normal atmosfære. Dette fjerner behovet for inert atmosfære og forenkler dermed arbeidet i laboratoriet. Metallfrie synteser kan være viktig i farmasøytisk industri hvor det er strenge krav til renhet i produktene.

Enzymbaserte katalysatorer gir ofte gode resultater, men de kan som regel kun benyttes med et fåtall forskjellige substrater. Enzymkatalyserte metoder gir i mange tilfeller kun tilgang til den ene enantiomeren av reaksjonsproduktet.^[3] Organokatalysatorer og metallbaserte katalysatorer kan derimot gi den ene eller

andre enantiomeren av et produkt, avhengig av hvilken stereoisomer av katalysatoren som benyttes.

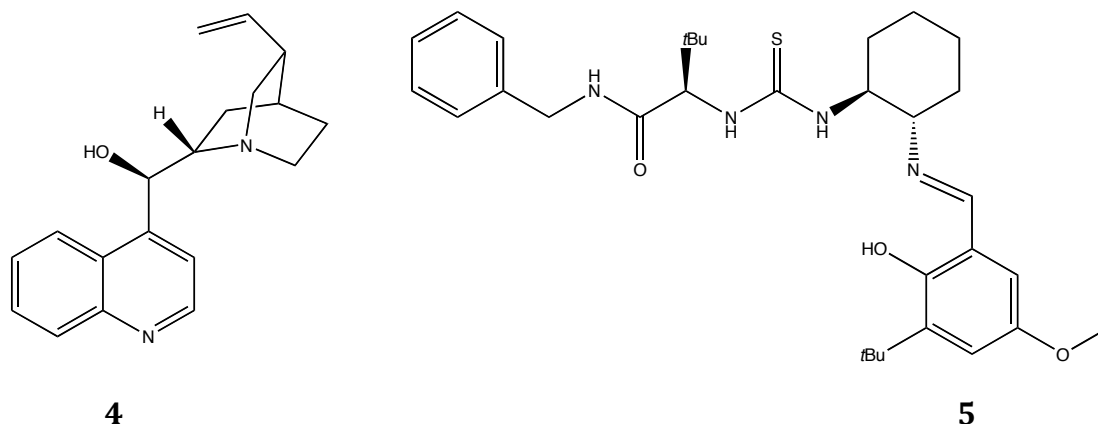
En av utfordringene innen organokatalyse er mengden katalysator som er nødvendig for å få omsetning. I de tidlige rapportene fra rundt år 2000 var det vanlig at det ble benyttet 10-30 mol% katalysator,^[4, 5] men i de siste få årene har det blitt rapportert om god omsetning med ned mot 1 mol% katalysator.^[6, 7] Ved å immobilisere organokatalysatorene, muliggjøres gjenbruk og dermed kan kostnader ved behov for stor mengde katalysator begrenses ytterligere.

Blant de mest benyttede organokatalysatorene finner man de som er basert på sekundære aminer (Figur 1), deriblant L-prolin (**1**)^[4] og prolinderivater som (*S*)-2-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin (**2**)^[8, 9] og imidazolidinonet **3**, kjent som MacMillans katalysator.^[5]



Figur 1: L-Prolin, (*S*)-2-difenylprolinolsilyleter og MacMillans katalysator.

På samme måte som en del katalysatorer er basert på prolin og dets derivater, finnes det katalysatorer som er basert på forskjellige Cinchona-alkaloider.^[10-13] Tioureabaserte forbindelser har også blitt benyttet som organokatalysatorer.^[14, 15] Figur 2 viser et eksempel på hver av disse typene.



Figur 2: Cinchona-alkaloidet chinconidin og Jacobsens tioureakatalysator.

List har delt organokatalysatorenes virkemåte inn i fire kategorier, avhengig av mekanisme for aktivering av substrat.^[1] Disse fire kategoriene kalles Brønsted-syre og Brønsted-base, samt Lewis-syre og Lewis-base. Organokatalysatorer som hører til kategorien Lewis-syre eller Lewis-base virker ved å binde seg til substratet og aktivere det for en reaksjon. Brønsted-syrekatalyse eller Brønsted-basekatalyse initieres derimot ved en delvis protonering eller deprotonering.

Etter Lists klassifisering tilhører prolin og dets derivater de Lewis-basebaserte organokatalysatorene, det gjør også andre aminbaserte katalysatorer. Svoel og fosforbaserte organokatalysatorer, fungerer som regel også som Lewis-baser. De tioureabaserte organokatalysatorene virker via Brønsted-syremekanisme. Cinchona-alkaloidene har vært benyttet som faseoverføringskatalysatorer,^[12] og kan da klassifiseres som Lewis-syrebaserte katalysatorer. Men de kan også fungere via kovalente interaksjoner, for eksempel som Lewis-basekatalysatorer i dannelse av laktoner fra ketener og aldehyder.^[11]

Selv om begrepet organokatalyse ikke ble introdusert i moderne litteratur før 2000, da MacMillan rapporterte en enantioselektiv Diels-Alder-reaksjon,^[5] og List et. al. rapporterte en prolinkatalysert asymmetrisk aldolreaksjon,^[4] inneholder litteraturen flere tidlige rapporter om reaksjoner hvor organiske molekyler har blitt benyttet som katalysatorer.

Blant de tidligste publikasjonene hvor uttrykket organokatalyse, eller konseptet katalyse utført med organiske molekyler benyttes, er Langenbecks arbeid fra 1928.^[16] Her omtales likheter mellom enzymer og organiske forbindelsers katalytiske aktivitet. Det diskuteres blant annet om det en gang *"vil lykkes den syntetiske kjemien å forbedre de organiske katalysatorenes egenskaper, slik at de vil bli likere enzymerenes virkning"*.

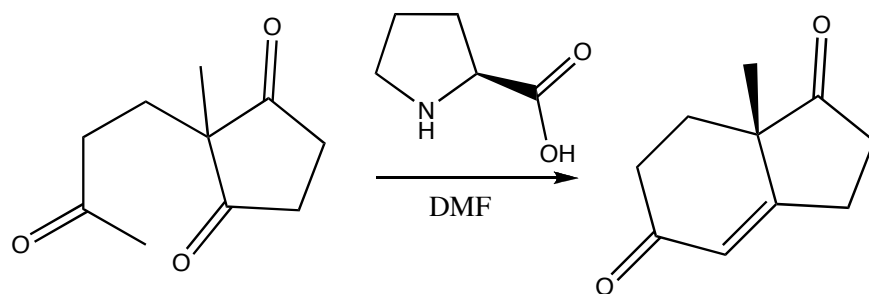
Langenbeck omtaler så i 1932 primære aminers evne til å opptre som katalysatorer i spaltningen av α -ketosyrer til aldehyder og CO_2 .^[17] Aminenes katalytiske aktivitet sammenlignes med den katalytiske virkningen til karboksylaseenzymet. Det utføres en studie som kobler aminets struktur til reaksjonshastigheten, og det rapporteres for eksempel at fenylglycin er mer reaktiv enn 2-aminoeddiksyre i spaltningen av fenylglyoksalsyre til benzaldehyd og CO_2 . Langenbeck antar på bakgrunn av sin studie at den katalytiske virkningen til aminene og karboksylaseenzymet er mekanistisk relatert.

Fischer og Marschall beretter i 1931 om akselerasjon av aldolkondensasjonen med acetaldehyd ved hjelp av aminosyrer som katalysatorer.^[18] Langenbeck og Borth publiserer så elleve år senere at sekundære aminosyrer er mer egnede ettersom de gir færre biprodukter enn de primære aminosyrene.^[19] Behovet for å holde pH nær nøytral for å oppnå katalyse omtales i begge publikasjonene.

Et senere eksempel på asymmetrisk syntese katalysert av organiske molekyler er Pracejus arbeide fra 1960 hvor Cinchona-alkaloider benyttes som katalysatorer.^[10] Her beskrives reaksjonen mellom usymmetrisk substituerte ketener og symmetriske alkoholer til dannelse av optisk aktive α -fenylpropansyreestere. Det observeres at tilsetning av så lite som 1 mol% av acetylkinin, acetylkinidin eller brucin øker reaksjonshastigheten, men god stereospesifisitet oppnås imidlertid kun ved lave temperaturer.

Bruk av aminosyrer som katalysatorer i en intramolekylær aldolreaksjon hvor et triketon sykliseres til et diketon ble rapportert uavhengig av to forskjellige grupper på 1970-tallet (Skjema 1).^[20, 21] Denne reaksjonen refereres noen

ganger til som Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-reaksjonen etter dens oppdagere. Begge gruppene beretter om erstatning av kirale hjelpereagenser med optisk aktive aminosyrer for å indusere asymmetri i produktene. Særlig prolin skilte seg ut som en god katalysator. Det dokumenteres i disse to arbeidene at ved bruk av enten D- eller L-prolin kan den ene eller andre enantiomeren av produktet syntetiseres i overskudd.



Skjema 1: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-reaksjonen katalysert av L-prolin i *N,N*-dimetylformamid (DMF) som løsemiddel.

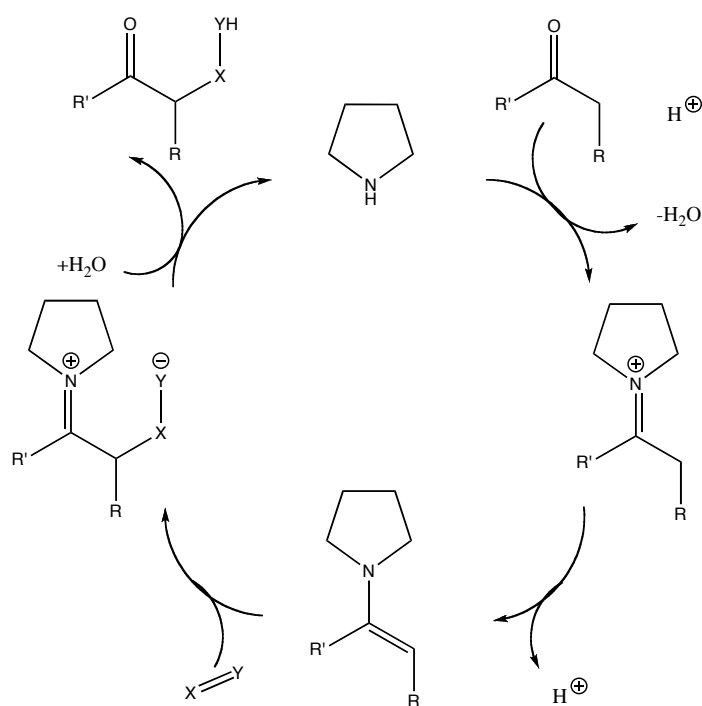
På tross av den sistnevnte reaksjonens anvendbarhet ble ikke prolinets katalytiske aktivitet videre undersøkt av andre. Heller ingen av de andre nevnte publikasjonene var nok til å vekke noen særlig forskningsinteresse for katalyse med små organiske molekyler, og det skulle gå omtrent 30 år før feltet ble "gjenoppdaget" og den moderne organokatalysen så dagens lys.

1.2 Aminbasert organokatalyse

Aminosyrer er utgangspunkt for mange forskjellige organokatalysatorer; analoger av prolin er særlig utbredte.^[22] Mange av aminosyrene er tilgjengelige i begge enantiomere former, noe som utvilsomt er en fordel dersom en katalysator skal få bred anvendelse.

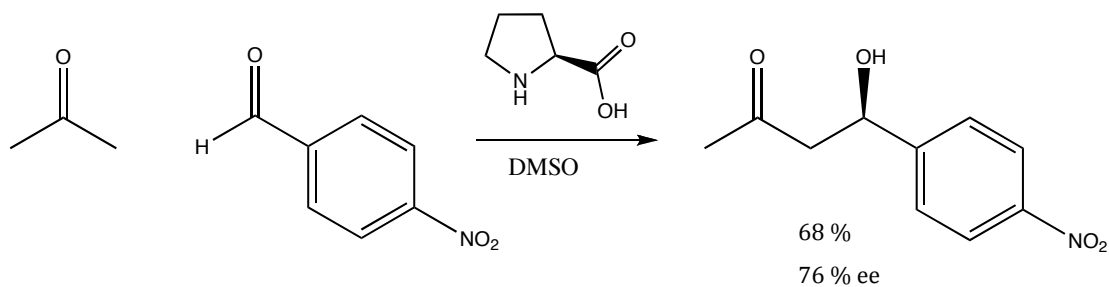
Aminer kan reagere med karbonylforbindelser og danne et enamin via et iminiumion. De aminbaserte organokatalysatorene virker ved at aminet i katalysatoren reagerer med en karbonylforbindelse og reversibelt danner et iminiumion eller et enamin. Enaminet er en nukleofil og reagerer med en elektrofil slik som i Storks enaminreaksjon.^[23] Lists forslag til

enaminkatalysesyklusen er vist i Skjema 2^[24] Et sekundært amin danner et enamin med en karbonylforbindelse som dermed kan angripe en elektrofil. Etter addisjonen av elektrofilen frigjøres aminet ved hydrolyse og karbonylfunksjonaliteten gjendannes.



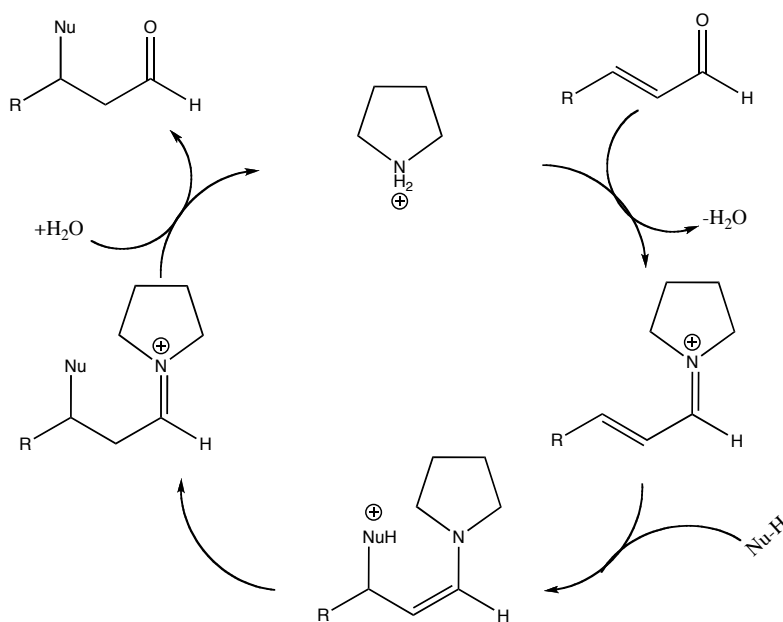
Skjema 2: Eksempel på enaminbasert organokatalyse.^[24]

Som det påpekes av List, er det visse likheter mellom aminbasert enaminkatalyse og aldolaseenzymenes virkemåte i biologiske systemer, i og med at begge reaksjonstypene foregår via en enaminmekanisme.^[4] Med organokatalysatoren prolin (**2**) kan aldolreaksjonen, se Skjema 3, gjennomføres uten modifikasjon av substratene på forhånd. Dette er i kontrast til mer tradisjonelle metoder hvor det ble benyttet predannede enolekvivalenter og kirale metallkomplekser for å indusere asymmetri i aldolreaksjoner.^[25]



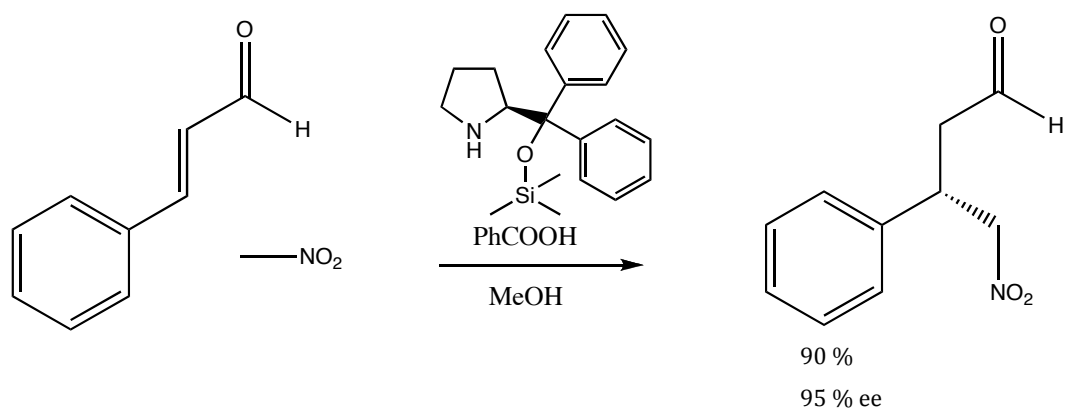
Skjema 3: Lists direkte asymmetriske aldolreaksjon.^[4]

Et eksempel på en iminiumionkatalysert 1,4-addisjon til et α,β -umettet aldehyd foreslått av Jørgensen *et al.*^[26] er vist i Skjema 4, et lignende eksempel er også blitt rapportert av Valero *et al.*^[27] Aldehydet som blir bundet til katalysatoren blir mottakelig for 1,4-addisjon av en nukleofil, samtidig som katalysatoren er med på å dirigere det stereokjemiske utfallet av reaksjonen. Etter addisjonen frigjøres katalysatoren ved hydrolyse.



Skjema 4: Eksempel på iminiumionkatalysert 1,4-addisjon.^[26, 27]

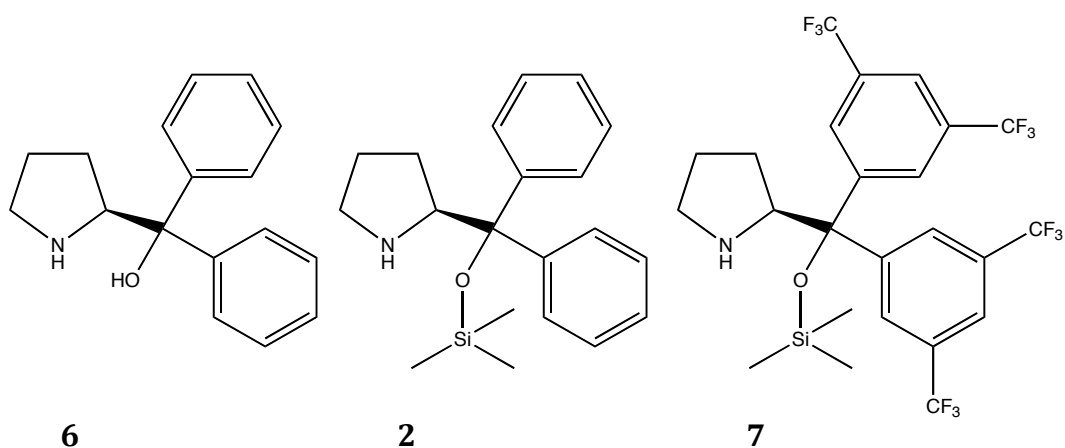
Skjema 5 viser et konkret eksempel på en iminiumionbasert 1,4-addisjonsreaksjon mellom kanelaldehyd og nitrometan, katalysert av difenylprolinolsilyleteren **2**.^[28]



Skjema 5: Iminiumionkatalysert 1,4-addisjon av nitrometan til kanelaldehyd.^[28]

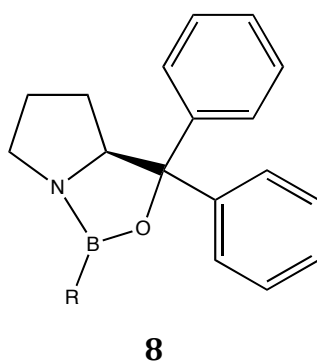
1.3 Diarylprolinoler

(*S*)-2-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin (**2**) og (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin (**7**), vist i Figur 3, ble utviklet som organokatalysatorer samtidig og uavhengig av forskningsgruppene til Hayashi^[8] og Jørgensen.^[9] Hayashi rapporterte en asymmetrisk Michael-reaksjon mellom aldehyder og nitroalkener katalysert av difenylprolinolsilyleteren **2**. Jørgensen rapporterte at både forbindelse **2** og **7** kunne benyttes som katalysatorer i stereoselektiv α -sulfonylering av aldehyder. Forbindelse **2** ga enantiomert overskudd (ee) på 77 %, mens forbindelse **7** ga ee på 98 %. Diarylprolinoler kan altså anvendes både som enamin- og iminiumionkatalysatorer. Både Hayashi og Jørgensen rapporterer om liten eller ingen katalytisk aktivitet hos (*S*)-2-(difenylhydroksymetyl)pyrrolidin (**6**).



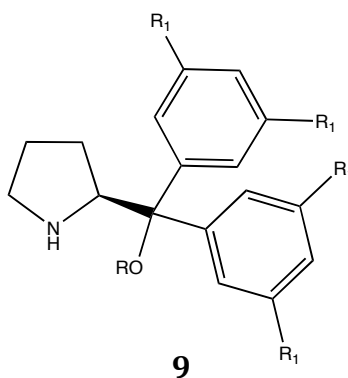
Figur 3: Diarylprolinoler

Difenylprolinolen **6** vist i Figur 3 er den syntetiske forløperen til CBS-reduksjonskatalysatoren **8** utviklet av Corey, Bakshi og Shibata (Figur 4).^[29] Ved reaksjon mellom et boran og difenylprolinolen **6** fåes en katalysator som, sammen med boran, katalyserer stereoselektiv reduksjon av ketoner til sekundære alkoholer.



Figur 4: CBS-reduksjonskatalysatoren. R = H, Me.^[30]

Katalysatorene vist i Figur 3 er bare noen av analogene av de katalysatorene som generelt kan betegnes som diarylprolinoler. Diarylprolinolene har den generelle strukturen **9**, vist i Figur 5.



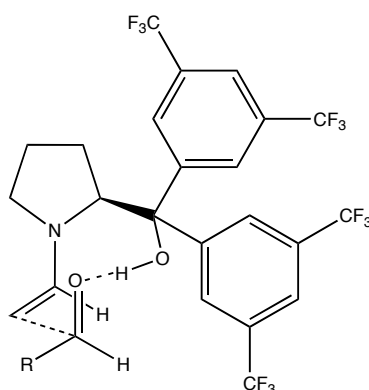
Figur 5: Generell diarylprolinol. R = H, TMS, TES, TBS, Me, R₁ = H, Me, CF₃.

Den tertiære alkoholen kan være beskyttet som en silyleter med en TMS-, TES- eller TBS-gruppe. Den kan også foreligge som en metyleter. Katalysatoren med fri OH- gruppe har også katalytisk aktivitet i visse reaksjoner, som for eksempel

asymmetriske epoksideringer, peroksideringer og aldolreaksjoner.^[31] Aromatringenes substituenten kan også varieres, men de er som regel enten 3,5-bis(trifluormetyl)fenyl eller 3,5-dimetylphenyl.

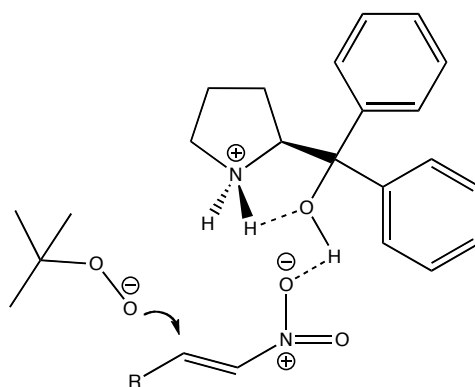
Diarylprolinoler med fri OH-gruppe kan sees på som bifunksjonelle katalysatorer.^[31] Aminfunksjonaliteten er Lewis- eller Brønsted-basisk og OH-gruppen er en hydrogenbindingsdonor. Når en diarylprolinol **9** med fri OH-gruppe benyttes som katalysator, styres det stereokjemiske utfallet av reaksjonen med hydrogenbindinger til et av substratene.

Et eksempel på styring ved hjelp av OH-gruppen er den direkte kryssaldolreaksjonen med acetaldehyd, hvor det innkommende aldehydet aktiveres av hydrogenbinding til hydroksygruppen.^[32] Den foreslåtte overgangstilstanden for denne reaksjonen er vist i Figur 6.



Figur 6: Foreslått overgangstilstand for aldolreaksjonen.^[32]

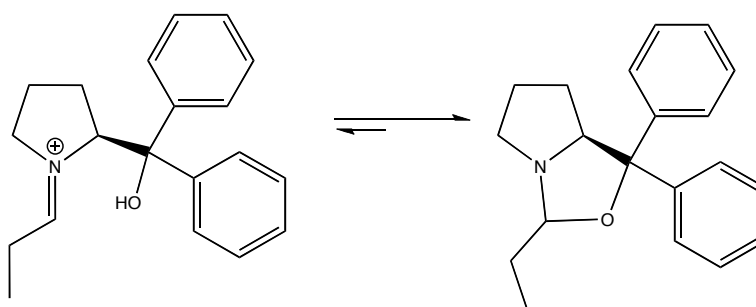
Den ubeskyttede diarylprolinolen kan også virke som katalysator kun via ikke-kovalente interaksjoner. Et eksempel på en slik reaksjon er β -peroksidering av nitroalkener.^[33] For denne reaksjonen er det vist at både amin og alkoholfunksjonaliteten er nødvendig for å få omsetning og enantiomert overskudd.^[33] Foreslått overgangstilstand for denne reaksjonen er vist i Figur 7.



Figur 7: Foreslått overgangstilstand for β -peroksidering av nitroalkener.^[33]

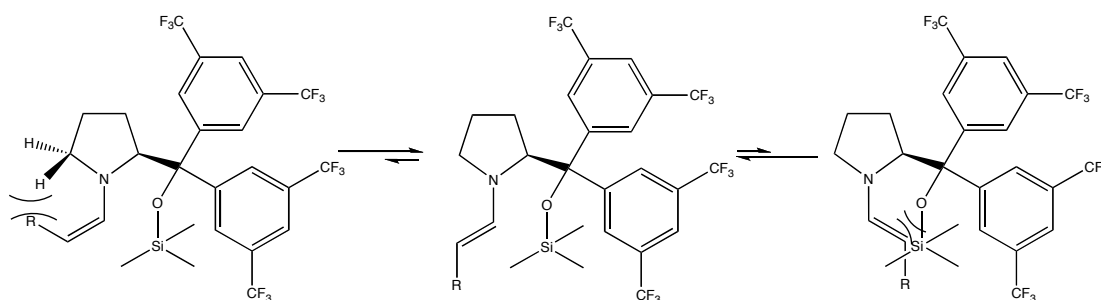
For andre reaksjonstyper er det mest fordelaktig om OH-gruppen i diarylprolinolen **9** beskyttes som en trimetylsilyleter. Det er vist i 1,4-addisjonsreaksjonen mellom propanaldehyd og nitrostyren at beskyttelse av OH-gruppen som en TMS-eter øker hastigheten på reaksjonen slik at utbyttet økes fra 29 % etter 24 timer til 82 % etter 1 time. Samtidig økes ee fra 95 % til 99 % mens diastereomert forhold (dr) ikke endres nevneverdig.^[8] Større beskyttelsesgrupper som TES og TBS fungerer også, men disse gir noe dårligere utbytter. TES- og TBS-gruppene gir også noe dårligere dr, men ee på 99 % oppnås også med disse gruppene.

Beskyttelse av den tertiære alkoholen hindrer dannelse av hemiaminaler med aldehyder.^[34] Dannelsen av et hemiaminal, som er vist i Skjema 6, fører til at katalysatoren blir tatt ut av den katalytiske syklusen og dette gir dermed dårligere omsetning. Dannelse av hemiaminaler etter reaksjon mellom difenylprolinolen **6** og et aldehyd er rapportert under Dean-Stark-betingelser.^[35, 36]



Skjema 6: Dannelse av hemiaminal.^[34]

Diarylprolinolsilyleterne styrer det stereokjemiske utfallet av reaksjonene ved sterisk skjerming av den ene siden av enaminet. Jørgensen *et al.* foreslår at enamintermediatet inntar en *E*-konformasjon (Skjema 7), da denne er mest stabil i forhold til de to andre alternativene.^[34] Denne konformasjonen kombinert med arylgruppens skjerming av den ene siden av enamintermediatet forklarer i følge Jørgensen den høye enantioselektiviteten i enamibaserte reaksjoner katalysert av diarylprolinolsilyleteren.

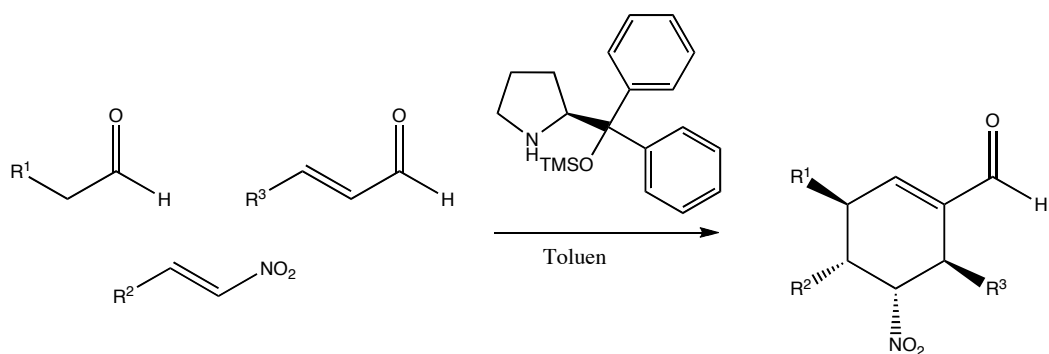


Skjema 7: Jørgensens forslag til enaminkonformasjoner.^[34]

Diarylprolinolens **9** aktivitet påvirkes også av substituentene på aromatingene. Hvilke substituentene som gir de beste resultatene avhenger av hvilken reaksjon katalysatoren benyttes i. Jørgensen *et al.* rapporterer at det er bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analogen **7** av katalysatoren som har de beste egenskapene i α -sulfonylering av aldehyder.^[9] Hayashi *et al.* rapporterer om best effekt med CF_3 -grupper og fri OH-gruppe i aldolreaksjonen,^[32] men i Michaelreaksjonen mellom nitroalkaner og α,β -umettede aldehyder er det difenylprolinolsilyleteren **2** som gir best resultater.^[28] Etter å ha testet seks forskjellige diarylprolinoler med fri OH-gruppe fant Lattanzi ut at dimetylfenylanalogen av diarylprolinolen var mest effektiv i β -peroksidierungsreaksjonen.^[33]

Utover eksemplene allerede beskrevet, kan det nevnes noen ekstra eksempler på bruk av diarylprolinoler som katalysatorer. De kan benyttes i Diels-Alderreaksjonen,^[37] i dette tilfelle som et CF_3COOH -salt. Diarylprolinolen **9** med metylsubstituentene på aromatingene er rapportert som katalysator for epoksideringer av α,β -umettede enoner,^[38] mens bis(trifluormetyl)fenyl-

analogen katalyserer epoksidering av α,β -umettede aldehyder.^[39] Siden difenylprolinolsilyleteren **2** kan brukes både som enamin- og iminiumionkatalysator har den også blitt benyttet som katalysator i kaskadereaksjoner, se Skjema 8.^[40] Disse reaksjonene involverer to eller flere trinn hvor mekanismen varierer mellom enamin- og iminiumionmekanisme.



Skjema 8: Enders kaskadereaksjon.^[40]

1.4 Immobilisert organokatalyse

Immobilisering av en katalysator innebærer å feste katalysatoren til en type fastfase, for eksempel en polymer. Immobilisering kan forenkle separasjon av katalysator fra reaksjonsblandingen, og muliggjør dermed gjenbruk av katalysatoren. Dersom det i en reaksjon er behov for høy katalysatorloading kan gjenbruk av katalysatoren være kostnadsreducerende. Med en svært kostbar katalysator kan mulighetene for gjenbruk av katalysatoren være avgjørende for om katalysatoren kan taes i bruk.

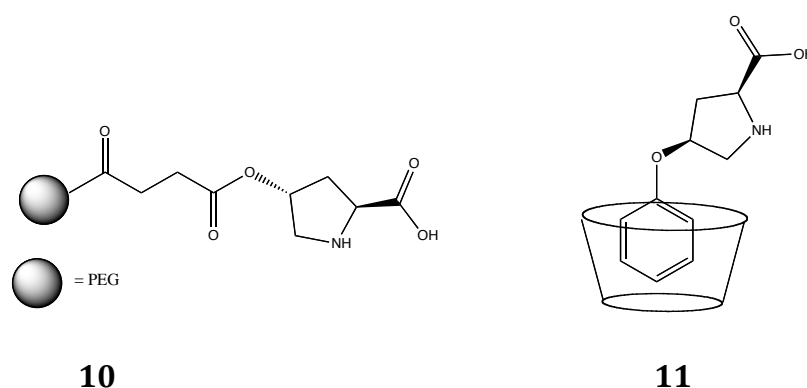
Det finnes forskjellige immobiliseringsmetoder, de kan deles opp i kovalente og ikke-kovalente metoder.^[41] Blant de ikke-kovalente metodene finner man for eksempel β -syklodekstrinimmobilisert prolin.^[42] Her holdes prolinet fast til fastfasen med hydrofobe ikke-kovalente krefter. Kovalente metoder involverer å feste katalysatoren, ofte via en linker, til en fastfase. En linker er betegnelsen på den kjeden av atomer som benyttes for å feste katalysatoren til fastfasen.

Når fastfasen er en polymer kan det skilles mellom løselige og uløselige polymerer. Når en katalysator er festet til en løselig polymer, er det polymerens løselighetsegenskaper som dominerer. Dette gir mulighet for å gjennomføre reaksjonene med den immobiliserte katalysatoren i løsning, for deretter å felle den ut ved å tilsette et løsemiddel som ikke løser polymeren.^[43] Polymeren kan så filtreres fra, og eventuelt benyttes på nytt i en ny reaksjon.

Uløselige polymere forbindelser lages ved å tilsette en kryssbinder når polymeren fremstilles. Det oppnås da et kryssbundet polymernetverk som ikke løser seg i noe løsemiddel. En kryssbinder er en monomer som kan binde forskjellige polymerkjeder sammen.

Det kan også skilles mellom mikro- og makroporøse polymerer. Førstnevnte sveller i løsemidler som ellers ville ha løst tilsvarende ikke-kryssbundne polymer. De makroporøse polymerene er mer rigide, og de beholder sin form selv om de absorberer et løsemiddel.^[44a]

I Figur 8 vises to eksempler på immobiliserte organokatalysatorer. Det ene eksempelet er polyetylenglykol(PEG)-immobilisert prolin **10**, dette er en polymerbundet katalysator som er løselig i reaksjonsmediet.^[43] Det andre eksempelet er en ikke-kovalent bundet β -syklodekstrinimmobilisert prolin **11**.^[42]

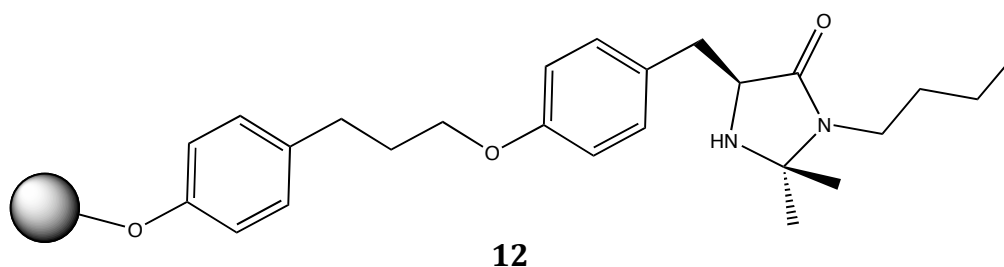


Figur 8: Eksempel på kovalent^[43] og ikke-kovalent^[42] immobilisering av prolin.

Immobilisert prolin **10** gir et utbytte på 73 % og ee på 62 % når den benyttes som katalysator for reaksjonen mellom aceton og 4-nitrobenzaldehyd og DMSO

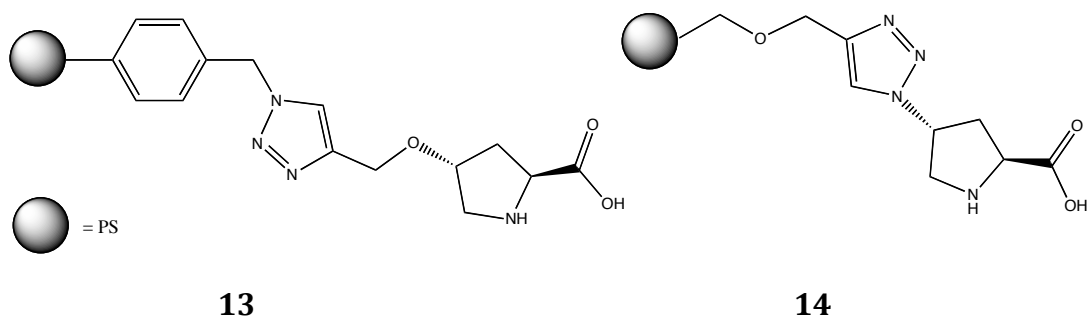
benyttes som løsemiddel.^[43] Dette er tilsvarende de resultatene som er rapportert for fritt prolin i samme reaksjon under samme betingelser.^[4] Den immobiliserte katalysatoren **10** lot seg gjenbruke to ganger. Det ble oppnådd samme enantioselektivitet hver gang (77 % ee), mens utbyttet falt fra 73 % ved første gangs bruk av katalysatoren til 58 % ved tredje gangs bruk.^[43]

PEG har også blitt benyttet til å immobilisere et kiralt imidazolidinon, se Figur 9.^[45] Denne forbindelsen **12** kan betraktes som en immobilisert analog av MacMillans katalysator **3**. Som MacMillans katalysator ble også det immobiliserte imidazolidinonet **12** testet i Diels-Alder-reaksjoner. Den immobiliserte katalysatoren yter noe dårligere enn MacMillans katalysator gjør under tilsvarende forhold både når det gjelder enantio- og diastereoselektivitet. Katalysator **12** gir 67 % utbytte, 94:6 endo/exo og 90 % ee, tilsvarende for MacMillans katalysator er 82 % utbytte, 94:6 endo/exo og 94 % ee.^[5]



Figur 9: PEG-immobilisert imidazolidinon.^[45]

For kryssbundne uløselige polymerer kan porøsiteten til fastfasen avgjøre om katalysatoren fungerer godt eller dårlig i et gitt tilfelle. Pericàs *et al.* rapporterer nærmest ingen omsetning i et forsøk på å katalysere en aldolreaksjon med prolin immobilisert på makroporøs polymer **13**.^[46] De mikroporøse fastfasene fungerer derimot bedre. Struktur av katalysatoren som ble immobilisert på makroporøs polystyren **13** og en av katalysatorene som ble immobilisert på mikroporøs polystyren **14** er vist i Figur 10.

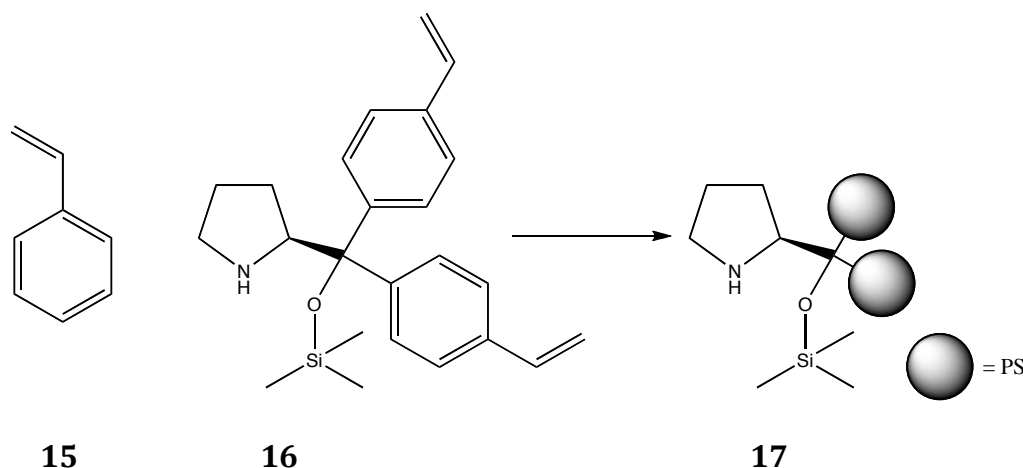


Figur 10: Polystyrenbundet prolin.^[46]

Pericàs *et al.* rapporterer videre at triazolringen som er tilstede i katalysatorens feste eller linker til polymeren bidrar til katalytisk effekt.^[46] Katalysator **14** viste gode resultater i aldolreaksjonen mellom sykloheksanon og benzaldehyd (74 %, 93:7 dr og 98 % ee). Vann ble benyttet som løsemiddel i reaksjonen, og det viste seg at vann svellet polymeren og i tillegg hadde en gunstig effekt på reaksjonshastigheten.

Felles for de nevnte immobiliseringsmetodene har vært at de baserer seg på å feste katalysatoren til en kommersielt tilgjengelig polymer. Dersom ønsket polymertype skulle være utilgjengelig eller kostbar, kan en slik immobiliseringsstrategi fremstå som upraktisk.

En mer fleksibel metode er å polymerisere selve katalysatoren sammen med passende monomerer og eventuelt kryssbindere. Difenylprolinolsilyleteren **2** har blitt immobilisert på en måte som kan ligne på denne metoden. Det er blitt laget oligostyren-prolinol-konjugater, som så har blitt immobilisert på polystyrenfibre.^[47] CBS-katalysatoren har blitt immobilisert som en kryssbinder i en polystyrenpolymer,^[48] også difenylprolinolsilyleteren har blitt immobilisert på tilsvarende måte, se Skjema 9. Immobiliseringen har blitt gjort ved å kopolymerisere forbindelse **16** med styren (**15**).^[49]



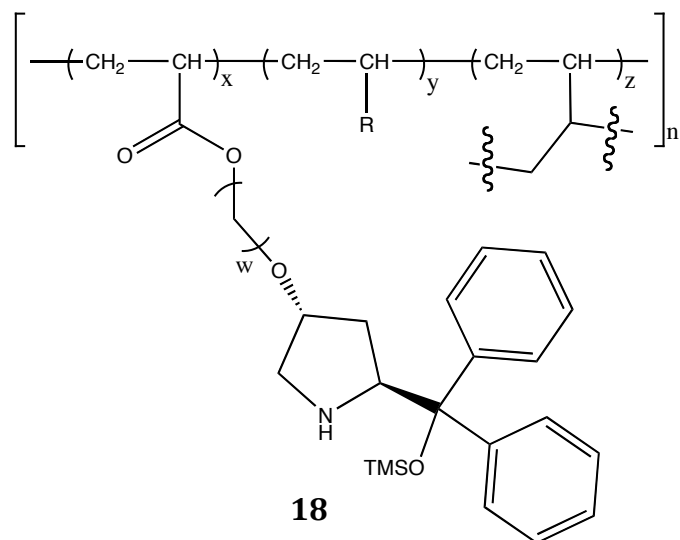
Skjema 9: Immobilisering av diraylprolinolsilyleter som en kryssbinder.^[49]

Immobiliseringsmetoden som er utviklet i vår gruppe går ut på å lage polymerer hvor katalysatormolekylet er inkorporert som en del av polymerkjeden. Resultatet blir da en katalytisk aktiv polymer. Dette gjennomføres i praksis ved å syntetisere akryliske analoger av katalysatorene som skal immobiliseres. Det oppnås da en monomerkatalysator som kan radikalpolymeriseres sammen med en komonomer og en kryssbinder til dannelsen av katalytisk aktive polymerkuler.

1.5 Prosjektets mål

Dette prosjektets mål var å syntetisere en immobiliserbar analog av difenylprolinolsilyleteren **2**, og å undersøke om den hadde katalytisk aktivitet i immobilisert form. Immobiliseringstrategien gikk ut på å radikalpolymerisere et akrylisk derivat av difenylprolinolsilyleteren **2** sammen med en komonomer og en kryssbinder for dermed å oppnå en kryssbundet kopolymer med generell struktur **18** (Figur 11).

Et viktig delmål med prosjektet var at syntesen frem til den polymeriserbare katalysatoren skulle være så enkel og skalerbar som mulig. Dette var et mål fordi det var ønskelig å forenkle en eventuell oppskalering av syntesen for å kunne produsere store mengder katalysatormonomer.



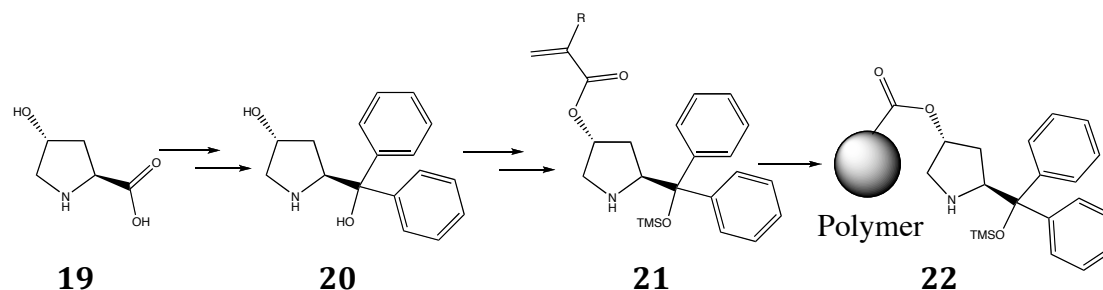
Figur 11: Immobilisert difenylprolionsilyleter. x, y, z, w = heltall.

2 Syntese av immobiliserbar difenylprolinol

I dette kapitlet presenteres først den planlagte syntesestrategien frem til en immobiliserbar analog av difenylprolinolen. Noen tidligere synteser av difenylprolinolen drøftes. Deretter presenteres den gjennomførte syntesen av den immobiliserbare difenylprolinolen.

2.1 Syntesestrategi

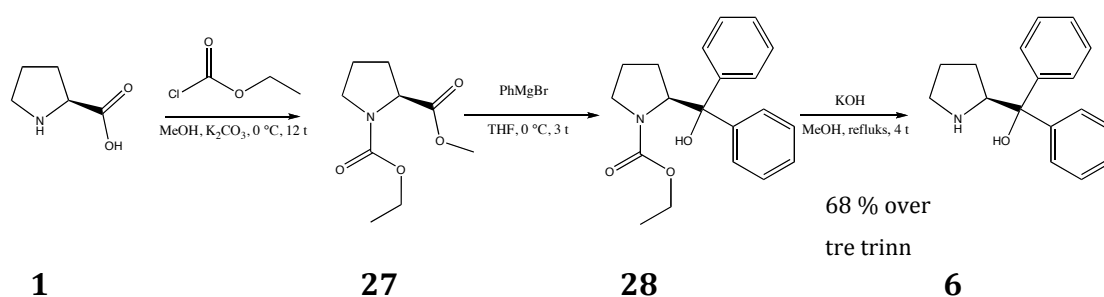
Det var som nevnt ønskelig å utvikle en enkel og skalerbar syntese av den immobiliserbare katalysatoren. Dette innebar en syntese med få trinn og uten rensing av råprodukter med kolonnekromatografi. Bruk av ekstremt lave temperaturer skulle også helst unngås. Utgangspunktet for syntesen av den monomere katalysatoren var *trans*-4-hydroksey-L-prolin (**19**). Den planlagte strategien er vist i Skjema 10. Ideen var at det skulle være mulig å benytte hydrokseyprolinets OH-gruppe til å innføre en akrylatfunksjon og dermed få en forbindelse **21** som kunne radikalpolymeriseres.



Skjema 10: Syntesestrategi. R = Me, H.

Første utfordring var altså å lage hydrokseyprolinanalogen (3*R*,5*S*)-5-(hydrokseydifenylmetyl)-pyrrolidin-3-ol (**20**) av difenylprolinolen **6** på enklest mulig måte. Neste utfordring var å selektivt innføre en akrylatfunksjon på den sekundære alkoholen i forbindelse **20**, for deretter å silylere den tertiære alkoholen for å danne forbindelse **21**. Til slutt skulle den monomere katalysatoren radikalpolymeriseres og danne en katalytisk aktiv polymer **22**.

En mer moderne metode, rapportert av Kanth og Periasamy i 1993, involverer reaksjon mellom prolin og etylkloroformat.^[51] Denne reaksjonen beskytter nitrogenet som et karbamat i samme trinn som esteren dannes, og gir da i ett trinn en forbindelse som kan reageres med Grignard-reagens, Skjema 13.^[51] Denne prosedyren er også rapportert å fungere på hydroksyprolin,^[52, 53] og ble derfor forsøkt først, selv om disse prosedyrene involverer å rense råproduktet fra Grignard-reaksjonen med kolonnekromatografi.

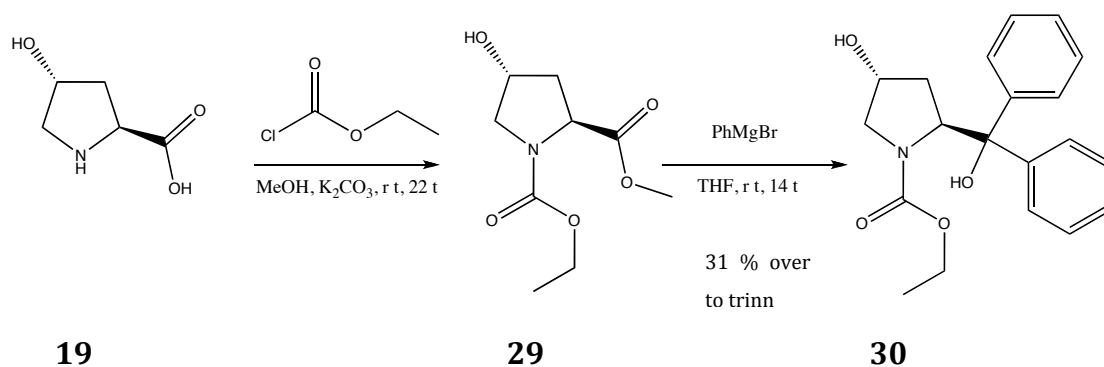


Skjema 13: Kanth og Periasamys syntese av difenylprolinolen.^[51]

2.3 Syntese av (3*R*,5*S*)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-ol

2.3.1 Grignard-reaksjon med karbamatbeskyttet metylester av hydroksyprolin

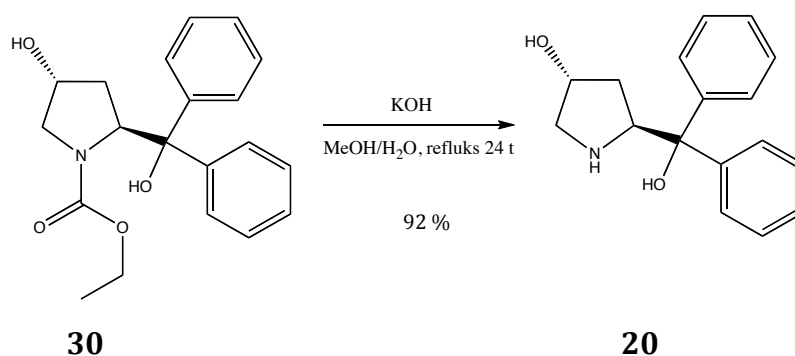
Etter Kanth og Periasamys metode ble *trans*-4-hydroksy-L-prolin (19) reagert med etylkloroformat til dannelse av karbamatbeskyttet hydroksyprolinmetylester.^[51] Metylesteren ble videre reagert med et overskudd Grignard-reagens til dannelse av karbamatbeskyttet difenylprolinol (Skjema 14).



Skjema 14: Syntese av difenylprolinol *via* etylkarbamatbeskyttet hydroksyprolin.

Råproduktet etter Grignard-reaksjonen måtte naturlig nok renses. Dette gjøres med kolonnekromatografi i prosedyrene som omhandler hydroksyprolin,^[52, 53] noe som ikke var ønskelig i dette prosjektet. Det ble derfor valgt å forsøke en opprensning ved hjelp av omkrystallisering, det ble da oppdaget at produktet **30** hadde dårlig løselighet i Et₂O, mens biproduktene fra reaksjonen løste seg relativt godt. Derfor ble råproduktet rensert ved å røre det i Et₂O og så filtrere med sug. På tross av noe lavt utbytte, 31 %, ble dette ansett som den mest hensiktsmessige rensemetoden for denne syntesen. Prosessen er enkel å skalere og blir heller ikke uforholdsmessig mer tidkrevende på større skala.

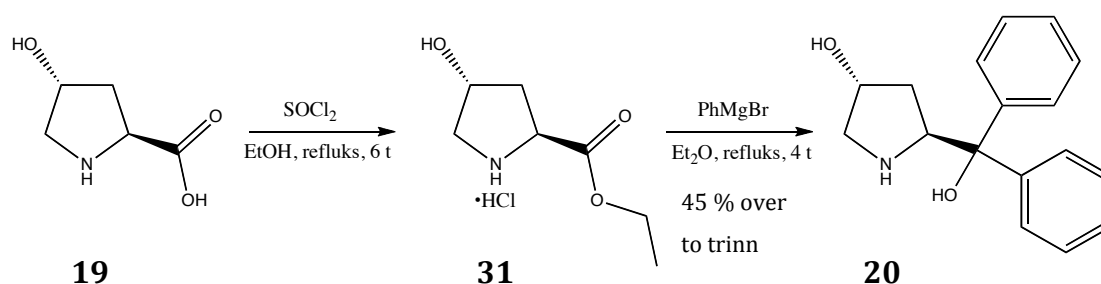
Neste trinn besto i å fjerne beskyttelsesgruppen på nitrogenet, noe som ble gjort ved basisk hydrolyse som vist i Skjema 15. For å få full omsetning i reaksjonen viste det seg at 24 timer reflux var nødvendig. Etter nedkjøling til romtemperatur og tilsetning av vann ble produktet **20** filtrert fra som et hvitt fast stoff i 92 % utbytte fra den karbamatbeskyttede difenylprolinolen **30**.



Skjema 15: Avbeskyttelse ved basisk hydrolyse.

2.3.2 Grignard-reaksjon med etylesterhydrokloridet av hydroksyprolin

Kapfhammer og Matthes rapporterte om reaksjon mellom etyl- eller fenylmagnesiumbromid og etylesteren av hydroksyprolin i 1933.^[54] Dette er den raskeste ruten til difenylprolinolen. Ettersom en kort og direkte syntese var et mål, ble denne reaksjonen forsøkt (Skjema 16).



Skjema 16: Syntese av difenylprolinol 20 fra etylesterhydrokloridet av hydroksyprolin.

Etylesterhydrokloridet vil nøytralisere minst to ekvivalenter med Grignard-reagens før dannelse av produkt kan finne sted. For å være sikker på at det skulle være nok Grignard-reagens, ble det benyttet syv ekvivalenter med fenylmagnesiumbromid. Videre ble det erfart at reaksjonen gikk best med dietyler som løsemiddel fremfor THF. Årsaken til dette er noe uklar, men det antas at det har med reaktiviteten til Grignard-reagenset å gjøre. Antagelig er Grignard-reagenset bedre stabilisert i THF, og derfor mindre reaktivt.

Ettersom produktet **20** av denne reaksjonen er lite løselig i organiske løsemidler, innebærer opparbeidingen av råproduktblandingen ingen ekstraksjon med organisk løsemiddel.^[54] Ekstraksjon med EtOAc ble likevel forsøkt en gang, men førte ikke til isolasjon av produkt.

Originalprosedyren til Kapfhammer og Matthes ble fulgt og produktet **20** ble isolert ved å utnytte at hydrokloridsaltet av produktet har en viss vannløselighet. Prosedyren involverte å stoppe reaksjonen ved å helle reaksjonsblandingen over i et begerglass med is, deretter ble vann og HCl tilsatt inntil vannfasen hadde en $\text{pH} \sim 1-2$. Ved hjelp av oppvarming og røring løste da produktet seg i vannfasen mens eterfasen dampet av. Her var det viktig å tenke på sikkerheten, ettersom overskuddet av fenylmagnesiumbromid hadde blitt til

benzen. Vannfasen ble klargjort med aktivt kull og kjølt til 0 °C, før produktet ble felt ut ved å justere pH til ~8 med ammoniakk. Produktet skilte seg da ut som et grått stoff som kunne separeres fra og omkrystalliseres fra EtOH. Denne prosedyren ga lyse nåleformede krystaller av difenylprolinolen **20** i et utbytte på 45 %.

Opparbeidingsprosedyren beskrevet over kan bli noe utfordrende på større skala enn ~20 – 30 g, ettersom vannfasen kan få et veldig stort volum. Dette problemet ble forsøkt løst ved å utvikle en alternativ opparbeidingsprosedyre.

Den alternative prosedyren involverte å kun surgjøre vannfasen til pH ~6 slik at mesteparten av magnesiumsaltene løste seg mens produktet fremdeles var uløst. Alt fast uløselig stoff ble filtrert fra vannfasen. Omkrystallisering fra varm EtOH ga produkt **20**, men i noe dårligere utbytte (37 %).

Et forsøk på å benytte en annen syre enn HCl ble også utført. Eddiksyresalter av magnesium skal ha god løselighet. Det ble derfor besluttet å forsøke en opparbeiding hvor vannfasen ble surgjort til pH ~6 med eddiksyre. Denne metoden ga et utbytte av forbindelse **20** på 25 %.

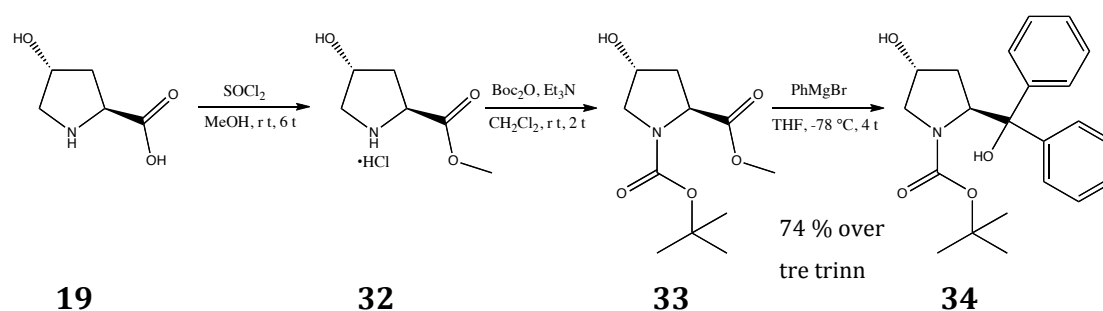
Originalprosedyren som involverte surgjøring av vannfasen til pH ~1-2 viste seg å være best. Maksimalt oppnådd utbytte ble til slutt 45 % med 5 g etylesterhydroklorid som utgangstoff, men reaksjonen lot seg gjennomføre med opp til 20 g utgangsstoff, da med utbytte på 38 %.

2.3.3 Grignard-reaksjon med *N*-Boc-beskyttet metylester av hydroksyprolin

Grignard-reaksjonen med etylesterhydrokloridet av hydroksyprolin fungerte fint, men det var likevel et ønske å øke utbyttet av difenylprolinol **20**. En av de mer lovende metodene i litteraturen beskrev hvordan en Boc-beskyttet metylester av hydroksyprolin kunne reageres med fenylmagnesiumbromid ved – 78 °C og gi den *N*-Boc-beskyttede difenylprolinolen **34** i 78 % utbytte.^[55]

Dette var en prosedyre som brøt med kravene om enkle reaksjonsbetingelser i og med at utførelsen av Grignard-reaksjonen krever nedkjøling og opprensning med kolonnekromatografi. Det ble likevel besluttet å forsøke reaksjonen fordi et høyere utbytte av difenylprolinolen **20** var ønsket.

For å se om nedkjøling til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ virkelig var nødvendig ble det gjort et forsøk på å gjennomføre Grignard-reaksjonen ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, dette førte ikke frem. Grignard-reaksjonen ble så forsøkt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dette ga den Boc-beskyttede difenylprolinolen **34** i 76 % utbytte. Reaksjonssekvensen ble gjennomført som vist i Skjema 17. Forestringen og Boc-beskyttelsen gikk nærmest kvantitativt uten behov for annen opprensning enn ekstraksjon og inndampning av løsemiddel.



Skjema 17: Syntese av difenylprolinol via *N*-Boc-beskyttet metylester.

2.4 O-acylering av sekundær alkohol

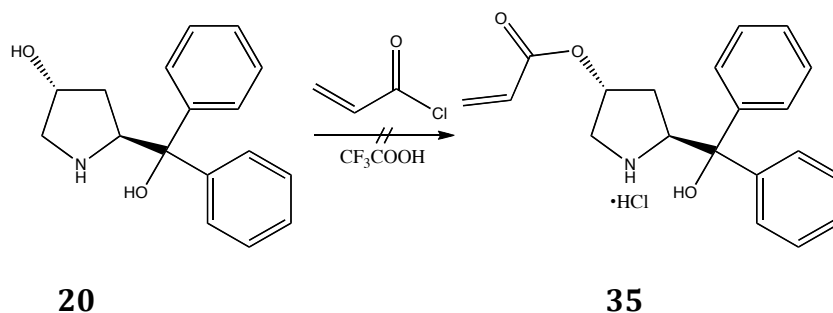
Akrylatfunksjonen kan innføres i forbindelse **20** ved acylering med et passende syreklorid, men siden difenylprolinolen **20** har tre nukleofiler som alle i varierende grad vil kunne reagere med en slik elektrofil var det nødvendig å kontrollere reaksjonsbetingelsene for å oppnå selektiv acylering av den sekundære alkoholen.

Selektiv acylering av en OH-gruppe i en aminoalkohol kan være problematisk.^[56] Den vanlige strategien når målet er esterdannelse fra en aminoalkohol er da å beskytte aminfunksjonaliteten med en dertil egnet beskyttelsesgruppe.

For å opprettholde målet om en rask og effektiv syntese ble det sett på som viktig å unngå de to ekstra trinnene som beskyttelse og avbeskyttelse av et molekyl fører til. En metode utviklet i vår gruppe innebærer *O*-acylring av hydroksyprolin i trifluoreddiksyre som løsemiddel.^[57] Denne syren har tilstrekkelig lav pK_a-verdi til at nitrogenet holdes protonert under reaksjonsforløpet og er dermed lite reaktivt overfor syrekloridet. Bruk av sur løsning for å blokkere aminer i esterifiseringsreaksjoner er også blitt gjort tidligere, blant annet i syntese av *O*-acetylhydroksyaminosyrer.^[58] Her ble reaksjonen mellom syrekloridet og hydroksyprolin utført i en blanding av eddiksyre og saltsyre.^[58]

2.4.1 Forsøk på *O*-acylring av difenylprolinol med akrylsyreklorid i sur løsning

Forsøkene på å acylere difenylprolinolen **21** med akrylsyreklorid ble utført, som vist i Skjema 18, med trifluoreddiksyre som løsemiddel. To ekvivalenter akrylsyreklorid ble dryppet til ved 0 °C og reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved romtemperatur i 2 timer. Et₂O ble deretter tilsatt og råproduktet felte ut som et hvitt fast stoff.



Skjema 18: Forsøk på *O*-acylring av difenylprolinolen i sur løsning.

For å oppnå full omsetning ble det antatt at det var nødvendig å benytte et overskudd av akrylsyreklorid, men det var samtidig en viss frykt for at den tertiære alkoholen også skulle bli acylert. To ekvivalenter akrylsyreklorid er i prinsippet nok til å acylere begge OH-gruppene, men det ble ansett som trygt å benytte opp til to ekvivalenter akrylsyreklorid ettersom den tertiære alkoholen er mindre reaktiv enn den sekundære.

Selv om det var tydelig fra $^1\text{H-NMR}$ -analyse av råproduktblanding at ønsket produkt hadde blitt dannet, så var det også åpenbart at alt utgangsstoff ikke ble konsumert. Det ble undersøkt tilsetning av en katalytisk mengde trifluormetansulfonsyre kunne øke omsetningen. Dette er en meget sterk syre ($H_0 = -13.7$)^[59] som er sterk nok til å protonere karbonyloksygenet til akrylsyreklorid. Hensikten med dette var altså å øke elektrofilisiteten til akrylsyrekloridets karbonylkarbon. Forsøket med TfoH førte ikke til dannelse av produkt **35**, det ble istedet utvunnet en gråsvart masse som ikke lot seg identifisere.

Det ble også forsøkt med en mer konsentrert løsning av utgangstoff **20** i CF_3COOH , men dette ga utfelling av stoff etter 1.5 timer. For å se om økt reaksjonstid kunne hjelpe ble reaksjonstiden utvidet til 24 timer, men dette førte heller ikke frem. Som en siste utvei ble løsemiddelet endret til akrylsyre, selv om dette er en svakere syre enn CF_3COOH var tanken her at akrylsyren sammen med akrylsyreklorid ville kunne gi det acylerte produktet. Heller ikke dette førte frem.

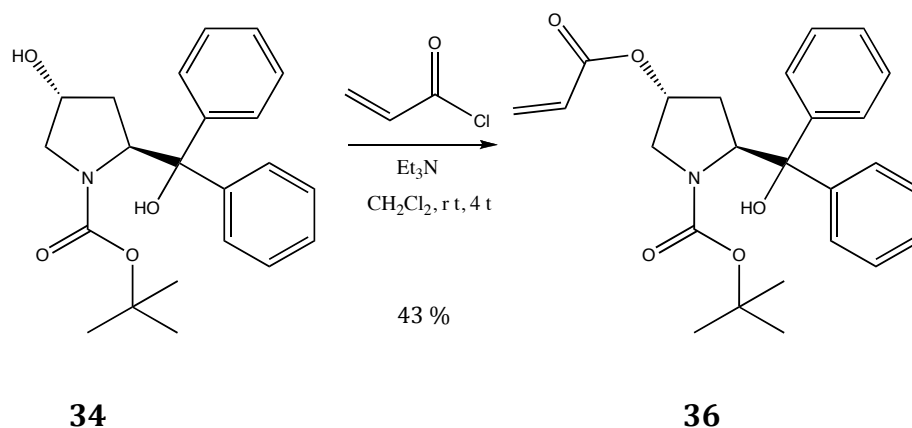
Felles for disse forsøkene var at analyse av råproduktblanding ved hjelp av $^1\text{H-NMR}$ viste dannelse av produkt **35**, men det var antageligvis ikke mer enn 50 % omsetning. Videre opprensning som omkrystallisering ble ikke forsøkt. Kolonnekromatografi med HCl-salter på silica gel er problematisk. Det er en viss fare for en Michael-reaksjon mellom fritt amin og akrylatfunksjonaliteten i produktet **35**, det ble derfor ikke forsøkt å rense det frie aminet med kolonnekromatografi.

2.4.2 Basisk acylering av *N*-Boc-beskyttet difenylprolinol med akrylsyreklorid

Ved å benytte den *N*-Boc-beskyttede forbindelsen **29** som utgangsstoff er det mulig å gjennomføre en standard acylering under basiske betingelser.

Denne reaksjonen ble utført i diklormetan med en organisk base og et lite overskudd av akrylsyreklorid (Skjema 19). Som forventet fungerte denne

reaksjonen, men full omsetning ble ikke oppnådd. Siden produktet nå hadde en Boc-gruppe, ble det mulig å isolere rent produkt ved hjelp av kolonnekromatografi. Dette ble gjort og den acylerte difenylprolinolen **36** ble isolert i et utbytte på 43 %.



Skjema 19: Basisk acylering med akrylsyreklorid.

Ettersom det var et mål for dette prosjektet å gjennomføre synteseruten uten bruk av kolonnekromatografi ble det undersøkt om det lot seg gjøre å oppnå full omsetning i denne reaksjonen. Parametere som overskudd akrylsyreklorid, reaksjonstid, temperatur samt mengde og type base ble variert. På tross av faren for acylering av begge OH-gruppene ble det i enkelte forsøk benyttet over to ekvivalenter akrylsyreklorid. Ingen av forsøkene var i nærheten av målet om å gjøre reaksjonen kvantitativ. Alle $^1\text{H-NMR}$ -analyser av råproduktblandingene viste i varierende grad rester av utgangsstoff. Tabell 1 viser en oversikt over forsøkene som ble utført.

Eneste formål med forsøkene på å optimalisere reaksjonen var å oppnå høy nok omsetning til at råproduktblandingen primært besto av **36**, og dermed ikke trengte å renses med kolonnekromatografi. Siden ingen av analysene indikerte fullstendig omsetning ble det ikke forsøkt å isolere produktet **36** fra disse optimaliseringsreaksjonene. Utbyttene vist i Tabell 1 for forsøkene 2-8 er utbytter basert på vekten av råprodukt etter ekstraksjon og inndampning av løsemiddel.

Tabell 1: Oversikt over forsøk på å oppnå full omsetning ved acylering med akrylsyreklorid.

#	Base	Akrylsyreklorid	Tid (timer)	T	Utbytte
1	Et ₃ N (1.5 ekv)	1.1 ekv	4 t	r t	42 % (isolert)
2	Et ₃ N (1.5 ekv)	1.3 ekv	4 t	r t	81 % (råprodukt) ³
3	Et ₃ N (3.0 ekv)	2.0 ekv	4 t	r t	88 % (råprodukt) ³
4	Et ₃ N (5.5 ekv)	4.9 ekv	2 t	0 °C	53 % (råprodukt) ³
5	Et ₃ N (1.5 ekv), DMAP (5 %)	1.2 ekv	4 t ¹	0 °C	71 % (råprodukt) ³
6	Et ₃ N (3.0 ekv), DMAP (10 %)	2.5 ekv	2 t	0 °C	76 % (råprodukt) ³
7	Pyridin (1.5 ekv)	1.2 ekv	2 t	0 °C	46 % (råprodukt) ³
8	<i>i</i> Pr ₂ NEt (1.5 ekv), DMAP (5 %)	1.3 ekv	23 t ²	0 °C	-

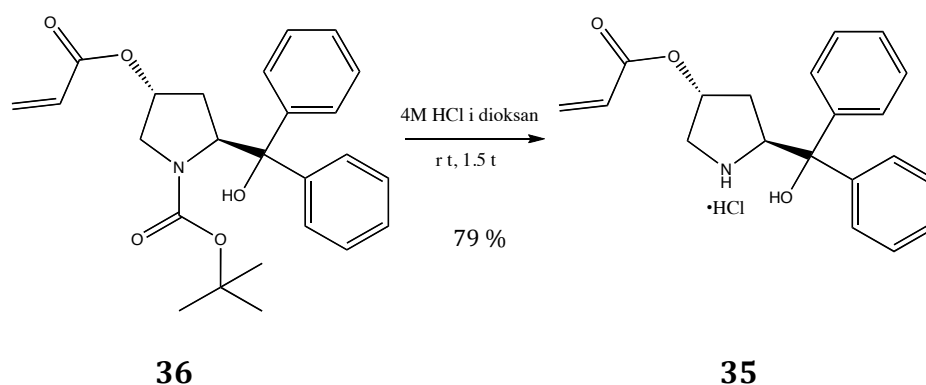
¹Ingen forskjell på TLC mellom 1 og 4 timer.

²Ikke full omsetning etter 23 timer, forsøk avsluttet.

³Utbyttene er basert på vekt av utvunnet råprodukt etter ekstraksjon og inndampning.

Utover forsøkene presentert i Tabell 1 ble det i tillegg forsøkt å utføre reaksjonen med pyridin som løsemiddel og med en katalytisk mengde DMAP. NMR-analyse av råproduktblanding viste ingen omsetning. Det ble også gjort et forsøk analogt med # 2, hvor det etter 7.5 timer røring ble tilsatt henholdsvis 0.2 og 0.5 ekv ekstra med akrylsyreklorid og Et₃N. Etter tilsetningen viste en TLC-analyse at alt utgangsstoff var konsumert, men NMR-analyse av råproduktblandingen indikerte ikke dannelse av ønsket produkt **36**.

Det var mulig å fjerne Boc-gruppen fra forbindelse **36** ved å røre akrylatet i 4 M HCl i dioksan. På denne måten kunne hydrokloridsaltet **35** isoleres i 79 % utbytte.

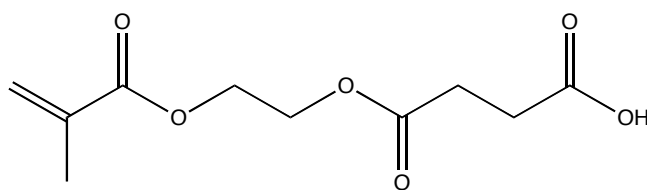


Skjema 20: Avbeskyttelse med 4M HCl i dioksan.

2.4.3 Sur O-acylering med et ukonjugert syreklorid

En mulig årsak til problemene med å oppnå full omsetning i både sur og basisk acylering kan være at akrylsyrekloridet ikke er reaktivt nok til å acylere difenylprolinolens sekundære alkohol. Akrylsyreklorid er konjugert og dette kan bidra til å minke elektrofilisiteten til karbonylkarbonet.

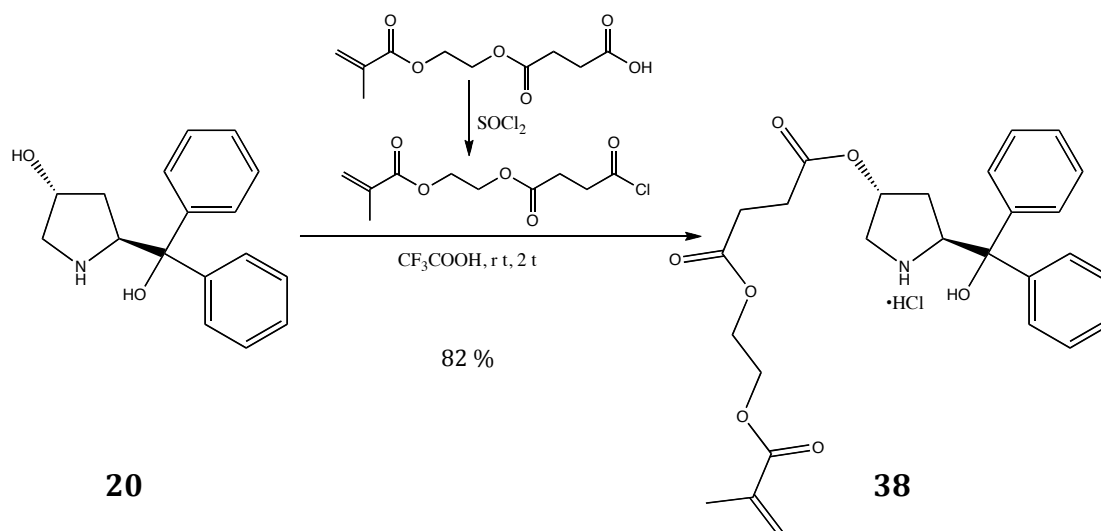
Det ble besluttet å finne et akrylat hvor syrekloridfunksjonen var ukonjugert, og prøve prosedyren for sur acylering med dette. Siden det uansett var nødvendig å prøve et annet akrylat ble det besluttet å velge et molekyl som besto av en lengre kjede. Akrylatet skal fungere som en linker tilbake til polymerkjeden, og det kan være av betydning for den katalytiske aktiviteten til den immobiliserte katalysatoren at den har størst mulig bevegelsesfrihet samt god avstand til polymerkjeden. Valget falt på mono-2-(metakryloksy)etylsuccinat (**37**), fordi denne forbindelsen var rimelig og tilgjengelig.



37

Figur 12: Mono-2-(metakryloksy)etylsuccinat.

Syrekloridet av syren **37** ble laget ved å røre syren sammen med SOCl_2 . Overskuddet av tonylkorid ble så fjernet *in vacuo* og syrekloridet ble brukt direkte videre. Difenylprolinolen **20** ble løst i CF_3COOH , reaksjonsblandingen ble kjølt til $0\text{ }^\circ\text{C}$, og syrekloridet ble tilsatt. Etter 2 timer røring ved romtemperatur ble Et_2O tilsatt og produktet **38** felte ut som et hvitt fast stoff. Denne metoden ga det acylerte produktet som et hydrokloridsalt i 82 % utbytte (Skjema 21).



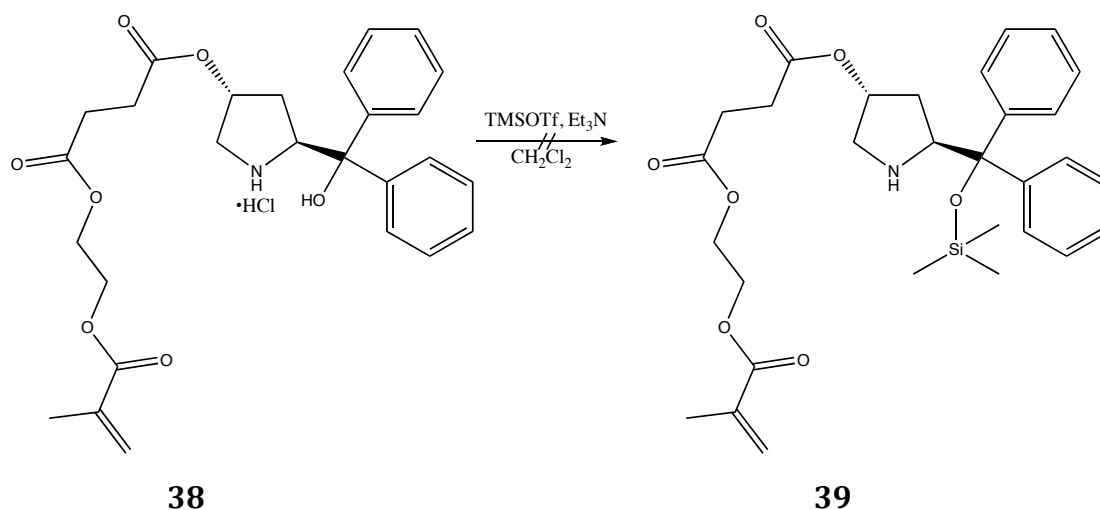
Skjema 21: Sur acylering med ukonjugert syreklorid.

2.5 Silylering av tertiær alkohol

2.5.1 Forsøk på silylering med TMS-triflat og trietylamin

Silylering av den tertiære alkoholen i diarylprolinolen (**9**, Side 9) blir i litteraturen utført med trimetylsilyltriflat (TMSOTf) og Et₃N.^[60] Dette ble også forsøkt på forbindelse **38**, som vist i Skjema 22. Ved bruk av TMSOTf og Et₃N ble det aldri oppnådd full omsetning. Reaksjonen ble fulgt på TLC og det ble ikke observert endringer etter 10 min, da var det fremdeles tydelige spor av utgangsstoff. Fra NMR-analyse av råproduktblanding var det tydelig at silyleringen ikke var komplett.

Årsaken til at silyleringen ikke fungerte kan ligge i molekylets sidekjede, denne kjeden har flere esterfunksjoner og det er mulig at TMSOTf sammen med Et₃N danner silylenoletere.^[61]

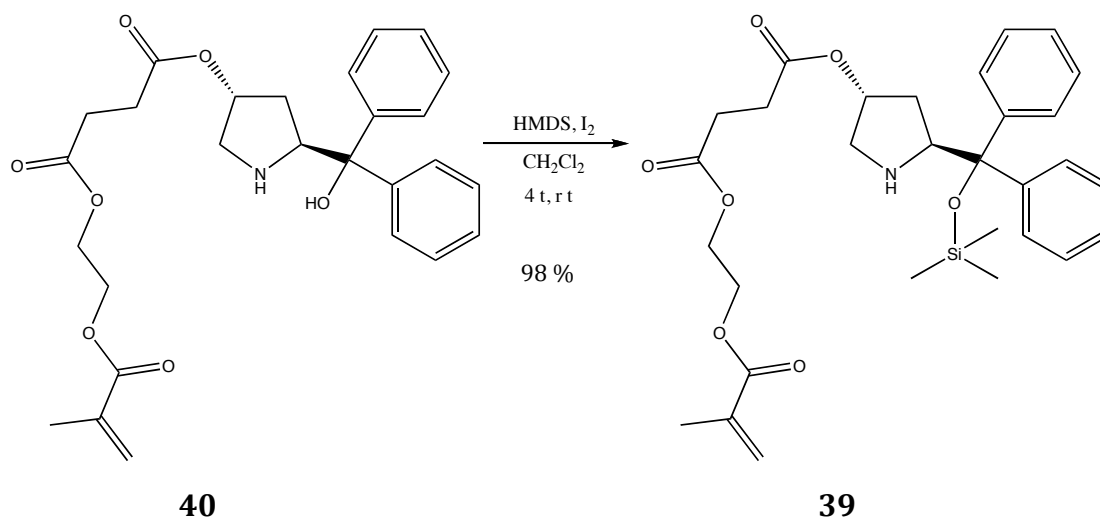


Skjema 22: Forsøk på silylering med TMSOTf.

2.5.2 Silylering med HMDS og katalytisk mengde I₂

Det ble altså nødvendig å finne en silyleringsmetode som ikke interfererte med den øvrige funksjonaliteten til forbindelse **38**. En metode for silylering av alkoholer med heksametyldisilazan (HMDS) ble funnet.^[62] Denne metoden går ut på å benytte HMDS som silyleringsreagens i nærvær av en katalytisk mengde jod. Forfatterne av artikkelen er ikke sikre på hvordan jod deltar i silyleringsreaksjonen, men utelukker at dannelse av TMSI eller HI er en medvirkende faktor.^[62]

Silylering med HMDS og I₂ i katalytisk mengde ble forsøkt på det frie aminet av difenylprolinolen med lang linker **40**, se Skjema 23. Det var ikke klart om silyleringen lot seg gjøre på HCl-salter, forbindelsen ble derfor først frigjort fra HCl-saltet ved vask med 10 % K₂CO₃-løsning. Den frigjorte forbindelsen **40** forelå nå som en blank olje, denne ble løst i CH₂Cl₂ sammen med en katalytisk mengde jod. HMDS ble tilsatt til slutt. Etter 4 timer viste TLC-analyse at nesten alt utgangsstoff var omsatt. En løsning av Na₂S₂O₃ ble tilsatt for å redusere elementært jod. Råproduket ble deretter renset ved å filtrere det gjennom en kort silicaplugg med EtOAc/Heksan (1:1) som eluent. Denne prosedyren ga den silylerte forbindelsen **39** i 60 % utbytte.



Skjema 23: Silylering med HMDS og katalytisk mengde I₂.

Senere ble det klart at ved å tilsette en liten mengde metanol før inndampning kunne overskudd HMDS bli forbrukt ved at OH-gruppen i metanol silyleres. Silylert metanol kunne så fordampes sammen med løsemiddelet *in vacuo*. Dette ga forbindelse **39** i et utbytte på 98 %. Basert på ¹H-NMR-analyse av råproduktblandingen var forbindelsen ren og klar til å polymeriseres uten videre opprensning. Dermed kunne også silyleringstrinnet i syntesen av den monomere katalysatoren gjennomføres uten opprensning av råprodukt med kolonnekromatografi.

2.6 Oppsummering av monomersyntesen

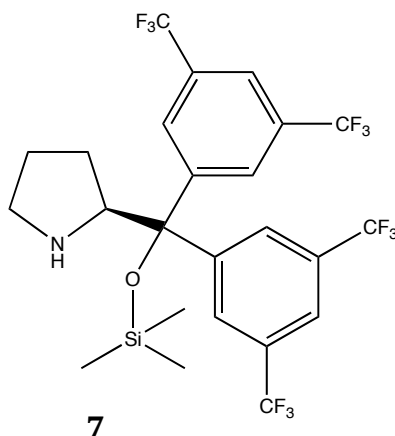
Det ble laget to forskjellige typer immobiliserbare difenylprolinolanaloger. De kan hovedsakelig skilles på lengden av *O*-akrylsubstituenten. Forbindelse **39** kan omtales som katalysatoren med lang linker, ettersom *O*-akrylsubstituenten er betraktelig lenger enn i forbindelse **36** som kan omtales som katalysatoren med kort linker. Forbindelse **39** lot seg fremstille i et utbytte på 38 % over fire trinn fra *trans*-4-hydroksey-L-prolin (**19**) uten bruk av kolonnekromatografi for å rense noen av råproduktene. Forbindelse **36** lot seg fremstille i et utbytte på 32 % over fire trinn fra *trans*-4-hydroksey-L-prolin (**19**), her var det imidlertid nødvendig å benytte lav temperatur (−78 °C) og rense råprodukt med kolonnekromatografi i forbindelse med Grignard-reaksjonen.

3 Forsøk på syntese av en immobiliserbar bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog

I dette kapittelet beskrives forsøkene på å syntetisere en immobiliserbar analog av (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin (**7**).

3.1 Generelt

Diarylprolinolene **9** er katalysatorer med et bredt anvendelsesområde.^[63] Det var derfor interessant å se om det lot seg gjøre å immobilisere (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin (**7**) ved å ta utgangspunkt i syntesen utviklet for immobilisering av difenylprolinolsilyleteren **2**.



Figur 13: (*S*)-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin.

3,5-bis(trifluormetyl)fenylanalogen **7** kan lages ved å reagere Grignard-reagenset av 3,5-bis(trifluormetyl)brombenzen med en ester av hydroksyprolin. Selv om det ikke nevnes i prosedyrene til Jørgensen *et al.*,^[60] rapporteres det i litteraturen om eksplosjonsfare i forbindelse med syntese og behandling av trifluormetylfenylmagnesiumhalider.^[64]

Disse Grignard-forbindelsene blir rapportert å være ustabile ved tilstedeværelse av overskudd magnesium, særlig finfordelt magnesiumspon. Fravær av løsemiddel kan også være årsak til eksplosjoner. Det antas at forbindelsene

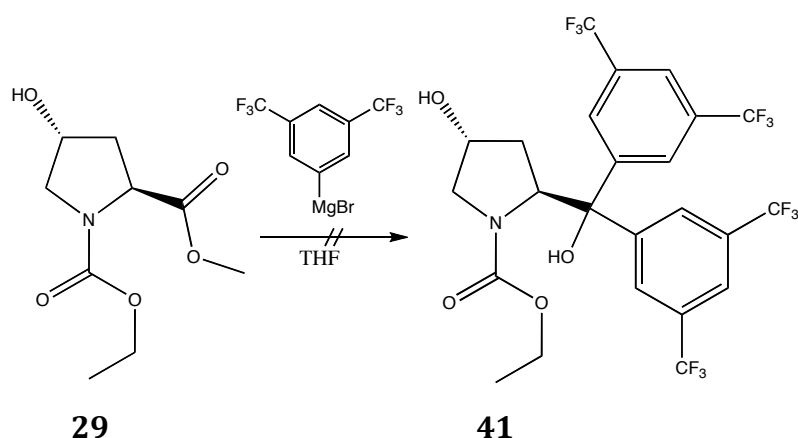
likevel ikke er ustabile i seg selv, og de kan relativt trygt benyttes dersom de overnevnte faremomentene unngås.^[64]

3.2 Syntese av bis(3,5-bis(trifluorformetyl)fenyl)-analog

3.2.1 Forsøk på syntese *via* karbamatbeskyttet metylester

Prosedyren som involverer Grignard-reaksjon på den karbamatbeskyttede metylesteren av hydroksyprolin **29** ble valgt som startforsøk. Det er denne prosedyren Jørgensen benyttet i sitt patent for syntese av diarylprolionolen fra prolin.^[60]

Forsøket ble utført helt analogt med syntesene som tidligere hadde blitt utført med fenylmagnesiumbromid (Skjema 14, side 21). Råproduktblandingen fra forsøket som er vist i Skjema 24, var derimot en brun olje som ikke lot seg rense på tilsvarende måte som for fenylanalogen **30**. Forsøk på krystallisering av oljen fra en rekke løsemidler (EtOAc, Et₂O, metyl *tert*-butyleter, syklopentylmetyleter, sykloheksan, *n*-pentan, EtOH og *i*-PrOH) ble forsøkt. Ingen av disse forsøkene førte frem. Råproduktet ble så forsøkt rensset med kolonnekromatografi, men ønsket forbindelse **41** lot seg ikke identifisere.

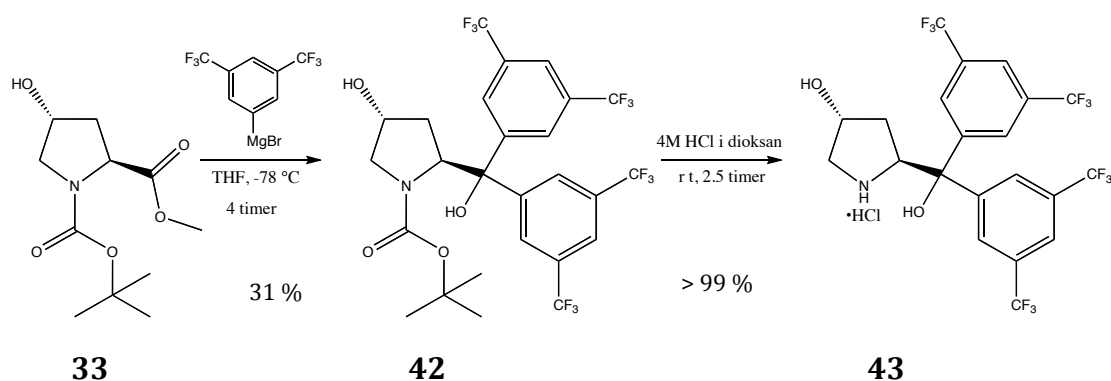


Skjema 24: Forsøk på syntese av 3,5-bis(trifluorometyl)fenylanalog *via* etylkarbamatbeskyttet hydroksyprolinmetylester.

3.2.2 Syntese *via* *N*-Boc beskyttet metylester av hydroksyprolin

Da det ikke lot seg gjøre å isolere ønsket produkt fra forsøket vist i Skjema 24, ble det besluttet å forsøke Grignard-reaksjonen på *N*-Boc-beskyttet hydroksyprolinmetylester **33**. Denne strategien var vellykket i reaksjonen med fenylmagnesiumbromid (Skjema 17, side 25), og den fungerte også i dette tilfellet (Skjema 25).

Ønsket produkt **42** ble isolert i 31 % utbytte etter kolonnekromatografi. Boc-gruppen lot seg fjerne med 4M HCl i dioksan til kvantitativ dannelselse av hydrokloridsaltet (**43**, Skjema 25).

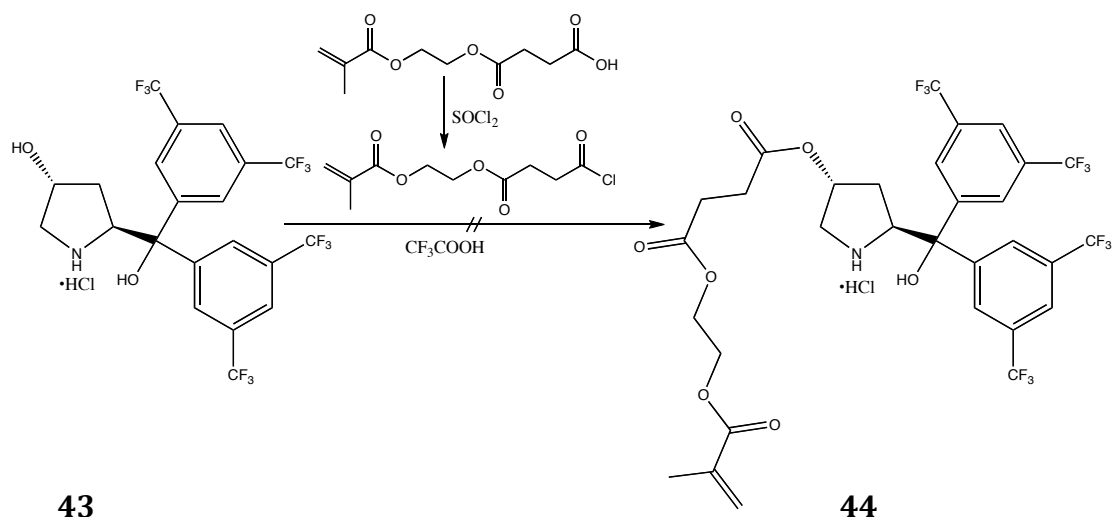


Skjema 25: Syntese av bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog.

3.3 Forsøk på acylering av bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog

Som forventet fører innføringen av trifluormetylgrupper til at det acylerte produktet av diarylprolinolen **44** får endrede løselighetsegenskaper sammenlignet med **34**. Dette skulle vise seg å bli et problem i forsøket på sur acylering av trifluoranalogen **43**. Som vist i Skjema 26, ble samme prosedyre som for den vellykkede acyleringen av fenylanalogen **20** benyttet, men under opparbeidingen felte ikke produktet **44** ut ved tilsetning av Et₂O.

Løsemiddelet ble i stedet dampet av og inndampningsresten ble analysert med NMR. Analysen viste at produktet **44** antageligvis ikke hadde blitt dannet.

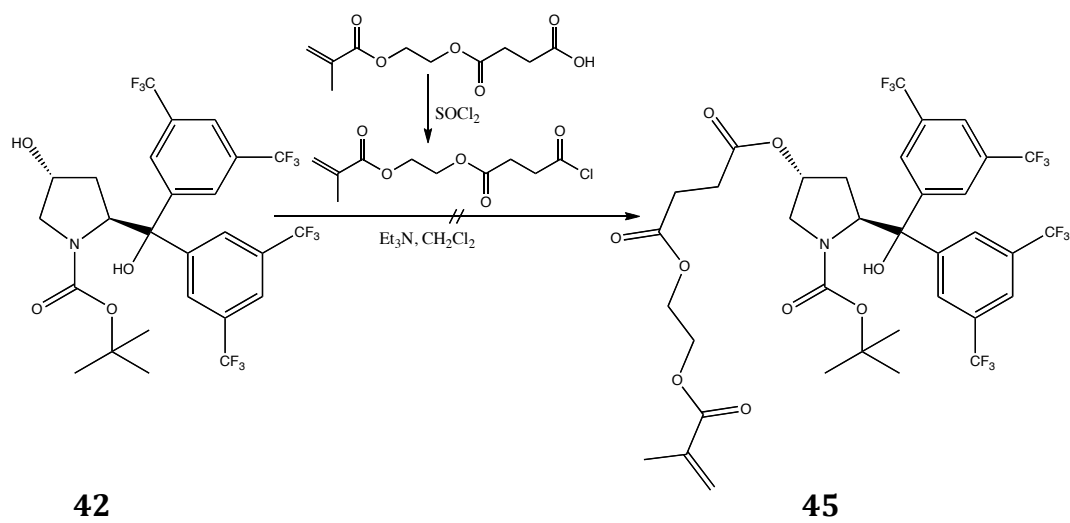


Skjema 26: Forsøk på sur acylering av bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog.

Siden metoden for sur acylering ikke fungerte ble det forsøkt basisk acylering av *N*-Boc-beskyttet diarylprolinol **42**. Det første som ble forsøkt var å benytte 1.6 ekvivalenter med syreklorid og Et₃N som base, Skjema 27. Reaksjonen ble overvåket ved hjelp av TLC, og det ble ikke sett noen endring mellom 10 minutter og 3 timers reaksjonstid. Analyse av råproduktblandingen med ¹H-NMR viste spor av ønsket produkt.

Siden det ble antatt at reaksjonen gikk langsomt, ble det besluttet å benytte 1.8 ekvivalenter med syreklorid og i tillegg benytte DMAP i katalytisk mengde. ¹H-NMR-analyse av råproduktet indikerte dannelse av ønsket produkt **45**. Råproduktet ble rensert med kolonnekromatografi, men ønsket forbindelse kunne likevel ikke identifiseres.

Det ble etter dette ikke investert mer tid i forsøket på lage en polymeriserbar analog av bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog **7**.



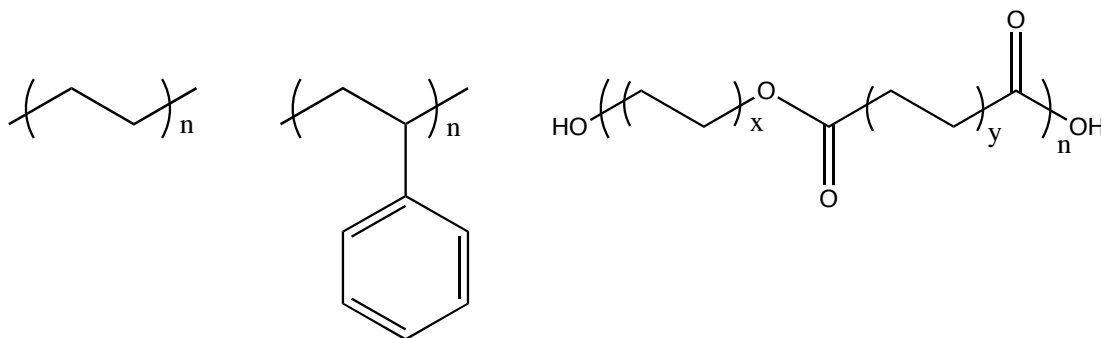
Skjema 27: Forsøk på basisk acylering av bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analog

4 Immobilisering av katalysator

Dette kapittelet beskriver hvordan de fastfasebundne organokatalysatorene ble fremstilt. Aller først gis en kort innføring den polymeriseringsteknikken som er relevant for dette prosjektet. Til slutt i kapittelet beskrives forsøkene på å lage en polymer som lot seg svulle i vann eller i alkoholer.

4.1 Kort om polymerer

Polymerer er som kjent makromolekyler som er bygget opp av en eller flere repeterende enheter, som kalles monomerer. Tre eksempler på vanlige polymerer er vist i Figur 14.



Figur 14: Polyeten, polystyren, og en generell polyester. x , y og n er heltall som angir kjedelengde.

Foruten den allerede diskuterte anvendelsen av polymere forbindelser som fastfaser for immobiliserte organokatalysatorer (Kapittel 1.4), anvendes polymerer innen organisk kjemi for eksempel til å utføre fastfasesynteser. Merrifields fastfasesyntese av peptider er kanskje det mest kjente eksemplet.^[65] Merrifield benyttet en klormetylert polystyren til å syntetisere peptider ved å koble en aminosyre direkte til polymeren og deretter lage peptider ved å koble flere aminosyrer til den fastfasebundne aminosyren. Det ferdige peptidet ble frigjort fra fastfasen med en esterhydrolyse og ble vasket ut av polymeren. Fordelen med denne tilnærmingen gjorde det mulig å benytte overskudd av reagenser og deretter enkelt vaske overskudd reagenser og eventuelle biprodukter ut av polymeren.

Fastfasesyntese har også blitt benyttet i totalsyntese av epotiloner.^[66] Metodikken ble her benyttet til å lage et bibliotek av epotilonanaloger som så ble testet for biologisk aktivitet.

4.2 Polymeriseringsreaksjoner

Polymeriseringsreaksjoner kan deles inn i to kategorier etter hva slags mekanisme som finner sted, trinnvis vekst og kjedevekst.^[44b] Polyesterene vist i Figur 14 dannes ved trinnvis vekst. Dette foregår ved at en diol reagerer med en disyre, den resulterende dimeren kan så kobles sammen med enda en diol eller disyre til en trimer. Etter som polymeriseringsreaksjonen skrider frem kan dimere og oligomere koble seg sammen. Alle spesier i blandingen kan altså reagere med hverandre.

De to andre polymerene vist i Figur 14, polyeten og polystyren er eksempler på polymerer som er dannet med kjedevekstmekanisme. Her har polymeriseringen blitt initiert ved at en initiator har dannet et reaktivt spesie som så stadig reagerer med monomerer og danner lange kjeder. Det reaktive spesiet i en kjedevekstmekanisme kan være et radikal, et anion eller et kation.

Polymerene som ble laget i dette prosjektet ble dannet med radikal kjedevekstmekanisme. Polymerene skulle dannes som kryssbundne polymerkuler fordi disse ikke er løselige i noe løsemiddel og dermed enkelt lar seg separere fra reaksjonsblandingen ved filtrering. En kryssbinder er et molekyl med to polymeriserbare funksjonelle grupper.

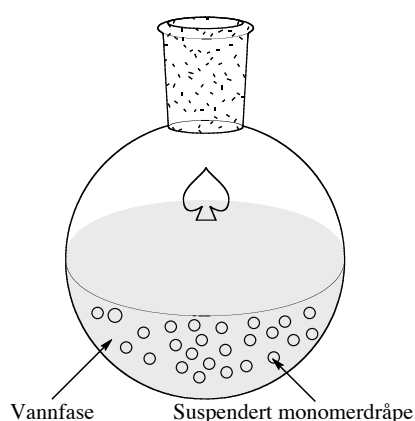
Videre var det et krav at polymerkulene skulle være mikroporøse. Mikroporøse polymerkuler sveller i løsemidler som løser tilsvarende ikke-kryssbundne polymere, mens makroporøse polymerkuler beholder sin form selv om de tar til seg løsemiddel.^[44a]

En katalysator som er immobilisert på mikroporøse polymerkuler vil, grunnet kulenes svellegenskaper, oppføre seg mye likere en homogen katalysator enn det

en katalysator immobilisert på en makroporøs polymerkule vil. De mikroporøse kulene er også mer solide enn de makroporøse. Makroporøse kuler er relativt sprø og kan dermed knuses dersom de behandles uforsiktig.

For å lage de mikroporøse kryssbundne polymerkulene ble det benyttet en teknikk som kalles suspensjonspolymerisering. Ved å benytte denne teknikken kunne polymerkuler i ønsket størrelse dannes.

Suspensjonspolymerisering utføres ved å suspendere en monomerløsning som dråper i vann. Under polymeriseringen vokser det frem en polymerkule innad i hver dråpe.^[67] En skjematisk fremstilling av suspensjonspolymerisering er gitt i Figur 15.



Figur 15: Skjematisk fremstilling av suspensjonspolymerisasjon.

Monomerløsningen består av monomerer, kryssbinder og en oljeløselig radikalinitiator løst i et organisk løsemiddel.^[67] Dette løsemiddelet kalles for monomerdiluent eller porogen. Monomerdiluent benyttes for å forhindre faseparasjon i løpet av polymeriseringsreaksjonen. Om det dannes mikroporøse eller makroporøse polymerkuler bestemmes av mengde kryssbinder. For å danne mikroporøse polymerkuler benyttes det 1-2 % kryssbinder, mens makroporøse polymerkuler dannes ved å benytte opp til 20 % kryssbinder.^[44a]

Det benyttes en initiator som er uløselig i vann slik at polymeriseringen primært foregår innad i monomerdråpene.^[67] I dette prosjektet ble benzoylperoksid (BPO), og azoforbindelsene 2,2'-azobis(2-metylpropionitril) (AIBN) og 2,2'-azobis(2-metylbutyrnitril) (AMBN) benyttet som initiatorer.

Monomerløsningen holdes suspendert i vannfasen ved hjelp av suspensjonsstabilisatorer. Suspensjonsstabilisatoren bidrar til å gi polymerkulene tilnærmet samme størrelse, og den forhindrer sammenklumping av polymerkulene.^[67] Suspensjonsstabilisatorene kan være vannløselige polymerer. I dette prosjektet ble det benyttet polyvinylalkohol (PVA) og polyvinylpyrrolidon (PVP). Uløselige uorganiske salter som for eksempel $Mg(OH)_2$ eller $BaSO_4$ kan også benyttes som suspensjonsstabilisatorer. For å hindre polymerisering i vannfasen ble det i dette prosjektet tilsatt KI som inhibitor i vannfasen.^[68]

Rørehastigheten er med på å bestemme størrelsen på polymerkulene som dannes. Partikkelstørrelsen kan også reguleres ved å variere stabilisatorkonsentrasjon og volumet av monomerløsning i forhold til volumet av suspensjonsmediet.

Andre heterogene teknikker for å danne polymerpartikler er emulsjon, dispersjon og fellingspolymerisering.^[67] Disse teknikkene ble ikke funnet passende. Emulsjonspolymerisering gir for eksempel så små partikler at de blir vanskelige å filtrere.

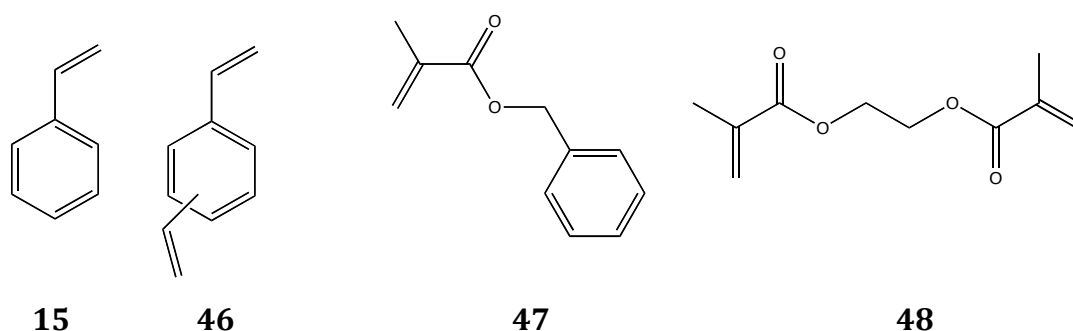
4.3 Kopolymerisering av katalysator

4.3.1 Generelt

Prosedyren for dannelsen av katalytisk aktive polymerkuler besto i å løse monomer, komonomer, kryssbinder og initiator i toluen. Monomerløsningen ble så dryppet til en vannfase som besto av en stabilisator (PVA eller PVP) samt KI. KI er en inhibitor som tilsettes for å hindre polymerisering i vannfasen.^[68] Systemet ble så ventilert med N_2 i 10 min, før radikalpolymeriseringen ble

initiert ved å øke temperaturen til 70-80 °C. Blandingen ble radikalpolymerisert i 16-20 timer og hele tiden rørt med konstant hastighet. Etter endt polymerisering ble polymerkulene skylt med metanol og vann, og vasket i Soxhlet-ekstraktor med CH₂Cl₂. Etter vask ble polymeren på nytt skylt med metanol og vann for til slutt å bli tørket i eksikator over P₂O₅.

Som komonomer og kryssbinder ble det enten benyttet styren (**15**) og divinylbenzen (**46**), eller benzylmetakrylat (**47**) og etylenglykoldimetakrylat (**48**) (Figur 16). Divinylbenzen ble benyttet som en blanding av isomerer. Disse monomerene gir polymerkuler som sveller i blant annet THF, kloroform, diklormetan og toluen, mens kulene krymper i løsemidler som vann, etanol og metanol. Når polymerkulene skal benyttes som katalysatorer er det viktig at de sveller tilstrekkelig, slik at reaktanter og produkter kan diffundere til og fra de katalytisk aktive setene.



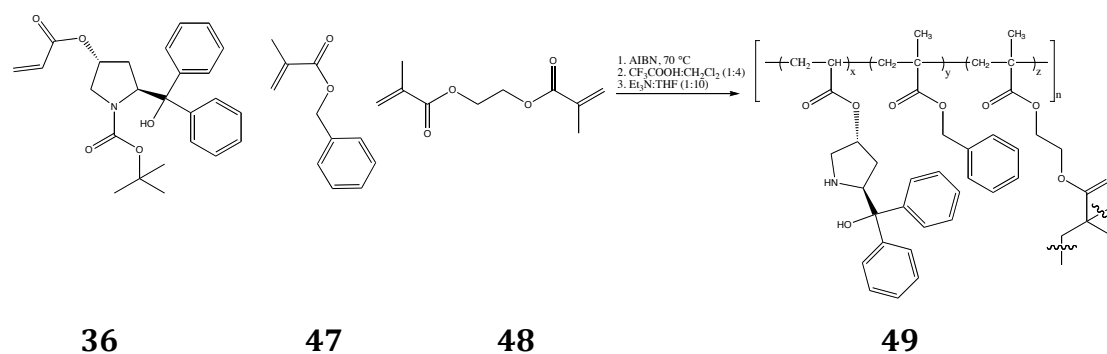
Figur 16: Komonomerer og kryssbindere.

4.3.2 Polymerisering av katalysator med kort linker

Difenylprolinolen med kort linker **36** ble kopolymerisert med benzylmetakrylat (**46**) og etylenglykoldimetakrylat (**47**). BPO ble benyttet som initiator. Som vist i Skjema 28, ble difenylprolinolen **36** polymerisert med Boc-gruppen på fordi det ville være ufordelaktig å fjerne Boc-gruppen for så å måtte frigjøre det resulterende HCl-saltet før polymerisering. Et HCl-salt ville ha vannløselighet nok til at det kunne diffundere over i vannfasen. Som fritt amin ville det være en viss fare for at monomeren kunne reagert med seg selv i en Michael-reaksjon.

Boc-gruppen ble fjernet etter polymerisering ved å swelle polymerkulene i $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CF}_3\text{COOH}$ (4:1).

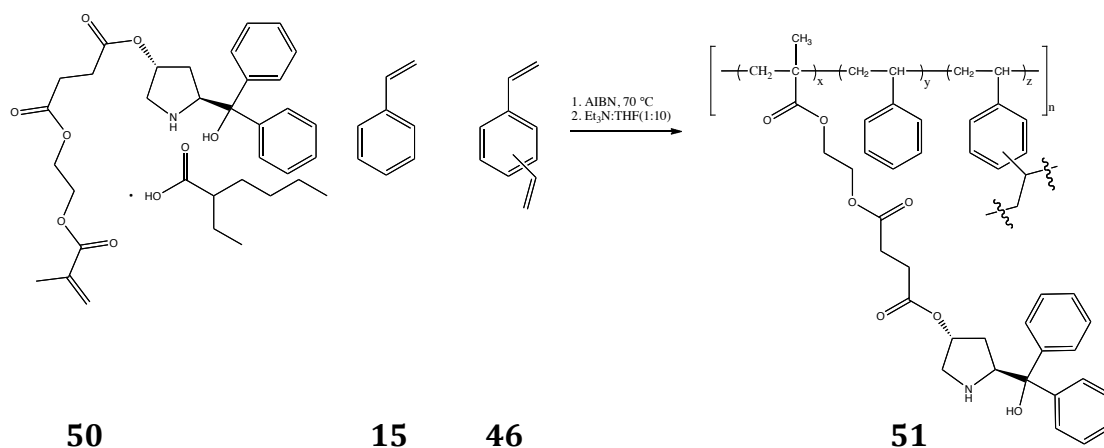
Samtidig som forsøkene på å silylere monomeren **38** med TMSOTf og Et_3N ble utført (se Kapittel 2.5.1), ble det også forsøkt å silylere den immobiliserte katalysatoren **49** på denne måten. Da forsøkene på monomeren **38** ga negative resultater ble det også antatt at silyleringen på fastfase ikke hadde fungert. Dette ble bekreftet da polymerene som var forsøkt silylert på fastfase ikke viste katalytisk aktivitet. Silylering på fastfase ble også sett på som en usikker metode, ettersom mangelen på analyseteknikker gjør at det er vanskelig å vite helt sikkert om OH-gruppen er blitt silylert.



Skjema 28: Polymerisering av katalysator med kort linker.

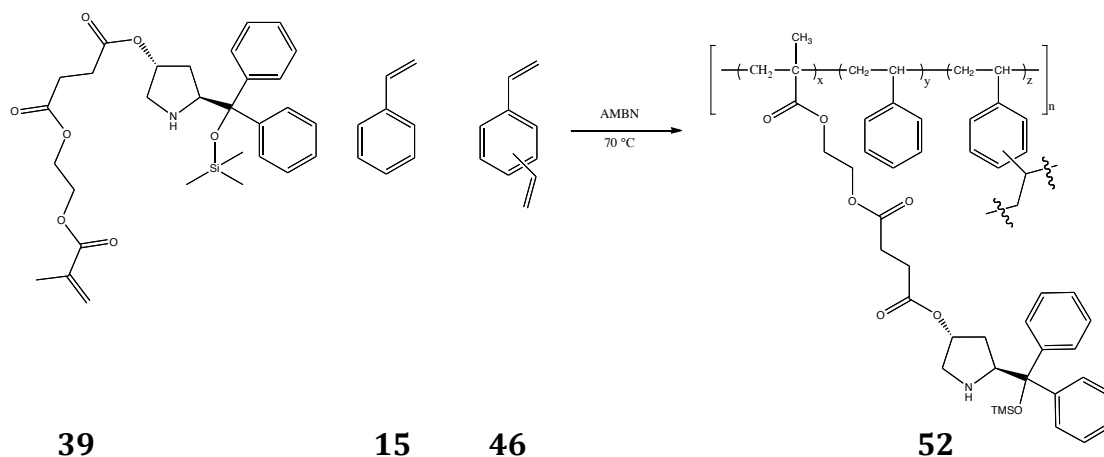
4.3.3 Polymerisering av katalysator med lang linker

Katalysatoren med lang linker **38** ble først polymerisert som et 2-etylheksansyresalt **50** (Skjema 29). Peroksider reagerer med aminer,^[69] derfor ble AIBN benyttet som initiator i denne polymeriseringen. Styren (**15**) ble benyttet som komonomer sammen med divinylbenzen (**46**) som kryssbinder. Årsaken til at katalysatoren ble polymerisert som saltet av 2-etylheksansyre var å blokkere for en eventuell Michael-reaksjon med akrylatet, det var også nødvendig å benytte en syre som dannet et lipofilt salt. Samtidig med silyleringsforsøkene på polymer **49**, ble også denne polymeren **51** forsøkt silylert. Disse forsøkene førte ikke frem, og katalysatoren viste ingen aktivitet.



Skjema 29: Polymerisering av katalysator med lang linker som 2-etylheksansyresalt.

Det neste polymeriseringsforsøket som ble utført var med den silylerte katalysatoranalogen **39** (Skjema 30). I dette forsøket ble AMBN benyttet som radikalinitiator, AMBN er mer hydrofob enn AIBN. Da det ble oppdaget at polymeren **51** hadde katalytisk aktivitet, ble det besluttet å lage en større mengde av denne katalysatoren. Oppskaleringen ga 11.8 g kryssbundne polymerkuler.



Skjema 30: Polymerisering av silylert difenylprolinol med lang linker.

Elementanalyse er den eneste analyseteknikken som kan gi svar på hva de kryssbundne polymeren består av og dermed hvor mye katalysator polymerene inneholder. Grunnet pris på elementanalyse ble kun den polymeren som til slutt ble benyttet i testreaksjonene beskrevet i Kapittel 5 sendt til elementanalyse. De

andre polymerene ble karakterisert med IR, som kan fortelle noe om hvilke funksjonelle grupper som er til stede i polymeren.

Mengde katalysator i polymeren kan også beregnes ved å anta at all monomer som tilsettes polymeriseringsreaksjonen blir inkludert i den ferdige polymeren, dermed kan mengde katalysator beregnes ved å dele antall millimol katalysator/monomer på teoretisk utbytte av polymeren i g. Dette gir da mengde katalysator i polymeren i mmol/g. Det var gledelig å se at den teoretisk beregnede mengden på 0.4278 mmol/g var i godt samsvar med analyseresultatet som var 0.4355 mmol/g.

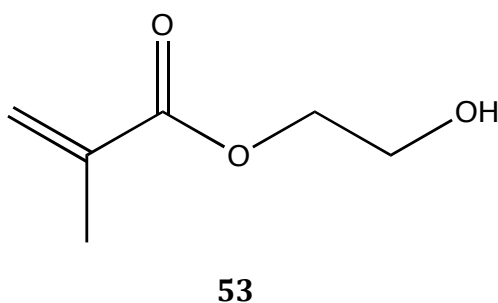
4.4 Forsøk på å lage en polymer som sveller i alkoholer eller i vann

Siden diarylprolinolene **9** gir gode resultater når den anvendes som katalysator i reaksjoner hvor løsemiddelet er metanol^[28] eller etanol,^[70] var det interessant å forsøke å lage en polymer som kunne svulle i et av disse løsemidlene.

En idé var å lage en kopolymer med *tert*-butyl metakrylat og så hydrolysere *tert*-butylgruppen med CF₃COOH i CH₂Cl₂ (1:4) etter polymeriseringen, dette skulle kunne gi frie syregrupper slik at polymeren fikk svellbarhet i vann. Innledende undersøkelser viste derimot at dette ikke ville være hensiktsmessig ettersom den monomere katalysatoren **39** ikke tålte behandlingen med CF₃COOH i CH₂Cl₂. Denne strategien ble derfor forlatt og det ble i stedet besluttet å gjøre noen forsøk på å lage en hydrofil polymer ved å suspensjonspolymerisere katalysatoren med en hydrofil komonomer.

Å lage kryssbundne polymerkuler som sveller i alkohol eller vann er ikke trivielt. Monomerer som kan danne polymerer med de rette løselighetsegenskapene er ofte vannløselige, og dermed blir suspensjonspolymeriseringen vanskeligere å få til. Siden katalysatorens løselighetsegenskaper også er med på å påvirke polymerens egenskaper, er det ikke gitt at en monomer som i seg selv skulle gi vannløselige polymerer faktisk gir dette når den kopolymeriseres med katalysatoren.

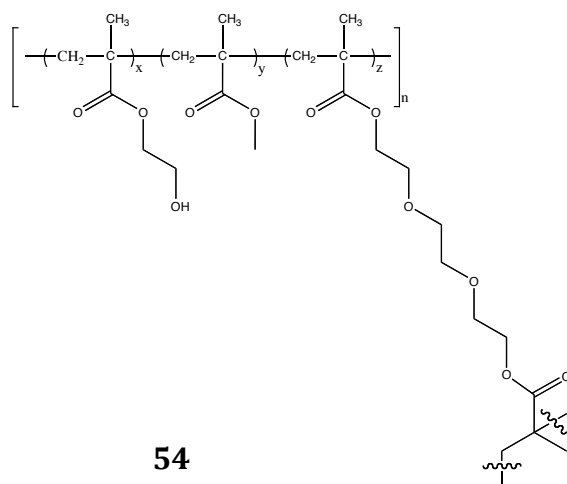
Som utgangspunkt for forsøkene på å lage en polymer som svellet i etanol ble 2-hydroksyetyl metakrylat (HEMA, **53**), vist i Figur 17, valgt som komonomer. Denne skal kunne gi hydrofile polymerkuler.^[71] HEMA er vannløselig, og det var tidlig klart at dette kunne by på problemer i forbindelse med suspensjonspolymeriseringen.



Figur 17: 2-hydroksyetyl metakrylat (HEMA).

Litteraturen inneholder forskjellige løsninger på problemet med vannløseligheten til HEMA. Det er blant annet vist at HEMA kan saltes ut av vann ved tilsetning av NaCl, og deretter suspensjonspolymeriseres med Mg(OH)₂ som suspensjonsstabilisator uten bruk av organisk løsemiddel.^[72] PolyHEMA har også blitt laget ved å benytte dodecanol som porogen og Mg(OH)₂ som suspensjonsstabilisator.^[73]

For å beholde en så enkel metodikk som mulig ble likevel oppsettet fra de tidligere polymeriseringsforsøkene beholdt. Første forsøk på å lage hydrofile polymerkuler ble gjort med HEMA og metylmetakrylat (MMA) 50 vekt% hver og med trietylenglykoldimetakrylat (TEGDMA) som kryssbinder og toluen som organisk løsemiddel. Dette skulle i teorien gi en polymer med struktur **54** som vist i Figur 18. Dette forsøket ga ikke polymerkuler, men i stedet ujevne klumper med en diameter på opptil 1 cm. Tilsvarende problemer i forbindelse med dannelse av polyHEMA er nevnt i litteraturen.^[71] Disse problemene kan skyldes faseparasjon under suspensjonspolymeriseringen.



54

Figur 18: HEMA-MMA-TEGDMA kryssbundet kopolymer.

Løselighetsegenskapene til HEMA forstyrret tydeligvis dannelsen av polymerkulene. Neste forsøk ble derfor utført med en mindre andel HEMA (30 vekt%), dette ga kryssbundne polymerkuler, men de hadde ikke ønskede svulleegenskaper.

Som nevnt er det mulig å salte ut HEMA ved hjelp av NaCl. For å kunne tilsette salt var det nødvendig å bytte fra PVA til PVP som suspensjonsstabilisator, ettersom førstnevnte feller ut dersom saltkonsentrasjonen i vannet blir for høy. PVP feller ikke ut av løsningen når det tilsettes salt. Disse forsøkene ble gjort med 10 vekt% NaCl i vannfasen.

Første forsøk med NaCl i vannfasen ble utført med HEMA (53) og katalysatoren med lang linker 39, samt TEGDMA som kryssbinder, dette forsøket ga også ujevne klumper av polymer. Disse klumpene myknet noe i metanol, men ellers ble forsøket betraktet som mislykket.

Det ble gjort et forsøk til, denne gangen med mindre overskudd av HEMA, samt at MMA ble innført som en tredje komonomer. Denne gangen ble det oppnådd sfæriske polymerkuler, men de hadde ikke ønskede svulleegenskaper, hverken i metanol eller etanol. En liten prøve på 0.2 g ble lagt i EtOH (2 mL) i over en måned uten nevneverdig svelling av kulene. Disse kulene sveller heller ikke godt i CH₂Cl₂.

Etter disse forsøkene ble det konkludert med at det å lage en hydrofil polymer ikke lot seg gjøre uten å endre polymeriseringsteknikken. Det ble følgelig ikke investert mer tid i dette. Ingen av polymerene produsert i disse forsøkene ble analysert, ettersom de ikke hadde de rette svellegenskapene.

5 Uttesting av immobilisert katalysator

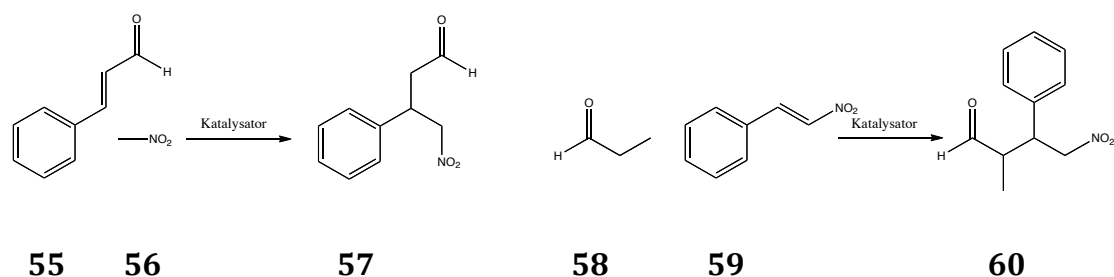
I dette kapittelet beskrives undersøkelsene som ble gjort for å finne ut om noen av de immobiliserte katalysatorene var aktive. Resultatene fra testingen av den katalysatoren som viste seg å være aktiv drøftes.

5.1 Søk etter testreaksjon

For å teste de forskjellige polymerene for katalytisk aktivitet, måtte en egnet testreaksjon finnes. Det ble søkt etter reaksjoner som fungerte i løsemidler hvor polymeren svellet, det vil si diklormetan, kloroform, toluen eller tetrahydrofuran.

Med tanke på kravene til løsemiddel var den mest egnede reaksjonen konjugert addisjon av nitrometan (**55**) til kanelaldehyd (**54**).^[6, 28] Konjugert addisjon av propanaldehyd (**57**) til *trans*- β -nitrostyren (**58**) rapporteres med heksan som løsemiddel,^[8] men den har også blitt utført med en polystyrenbundet difenylprolinol som katalysator i benzen som svellende løsemiddel.^[49] Begge testreaksjonene er vist i Skjema 31.

Reaksjonen mellom propanaldehyd og *trans*- β -nitrostyren viste seg å gi uidentifiserbare biprodukter som var vanskelige å separere fra produktet **60** med kolonnekromatografi. Det var i tillegg problematisk å bestemme ee og dr i denne reaksjonen, fordi det var vanskelig å oppnå separasjon på HPLC. Denne testreaksjonen ble derfor kun utført for å teste katalysatorene for aktivitet.



Skjema 31: Testreaksjoner.

5.2 Testing av forskjellige katalysatorer

Tre forskjellige polymerer ble først testet for katalytisk aktivitet, som Tabell 2 viser ble to av katalysatorene forsøkt silylert på fastfase, mens nr. 3 ble silylert på forhånd. Ettersom TMS-gruppen er viktig for katalytisk aktivitet skulle det vise seg at det var nødvendig å være sikker på at katalysatoren faktisk var silylert. Denne sikkerheten kan kun oppnås ved å silylere før polymerisering.

Tabell 2: Oversikt over polymerer som ble testet for katalytisk aktivitet.

Polymer #	Komonomer	Kryssbinder	Katalysator
1 (49)	Benzylmetakrylat	Etylenglykoldimetakrylat	Kort linker, forsøkt silylert på fastfase
2 (51)	Styren	Divinylbenzen	Lang linker, forsøkt silylert på fastfase
3 (52)	Styren	Divinylbenzen	Lang linker, silylert på forhånd
4 (52)	Styren	Divinylbenzen	Lang linker silylert på forhånd

Katalysator nr. 1 og 2 viste liten eller ingen aktivitet i noen av testreaksjonene. Dette skyldes antagelig at den teritære OH-gruppen ikke var blitt silylert. Den første katalysatoren som viste katalytisk aktivitet var nr. 3 (52). Det ble derfor bestemt å lage en større mengde av denne. Katalysator nr. 4 er altså en oppskalering av katalysator nr. 3.

5.3 Uttesting av katalysator nr. 4

5.3.1 Oppsett av testsystem

Katalysator nr. 4 gir omsetning i begge de to tidligere nevnte testreaksjonene, men det var reaksjonen mellom nitrometan og kanelaldehyd som ble studert i detalj.

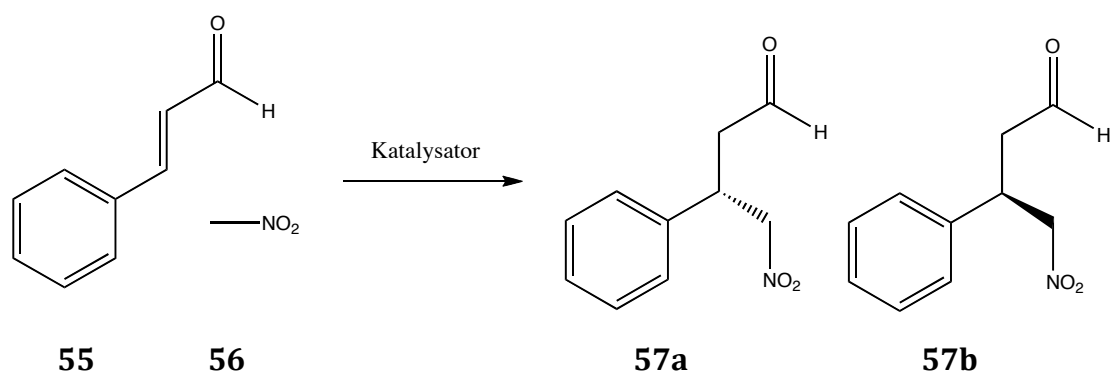
Polymeren svellet best i løsemidler som diklormetan, kloroform, THF og toluen. Det var viktig å finne et løsemiddelsystem som passet både katalysatoren og

testreaksjonen. Hayashis gruppe publiserte at når reaksjonen katalyseres av difenylprolinolsilyleteren (**2**, Side 8) er metanol det beste løsemiddelet, men det oppnås også omsetning i diklormetan.^[28] Som additiv benyttes benzosyre. Wang *et al.* oppnådde best resultater når det ble benyttet en blanding av metanol og diklormetan i forholdet 9:1, og med 0.1 ekvivalenter LiOAc som additiv.^[6] Noe lavere omsetning ble oppnådd da forholdet mellom metanol og diklormetan ble endret til 1:9, men ee var fremdeles god. Uten additiver rapporterte Wang *et al.* om lav omsetning. Funksjonen til Li er uklar, men Li-salter av prolin og valin samt kombinasjonen av pyrrolidin og LiOAc er rapportert å katalysere 1,4-addisjonen av dimetylmalonat til α,β -umettede aldehyder.^[74]

Disse resultatene tatt i betraktning ble det besluttet å sette i gang tester av katalysator nr. 4 med oppsettet til Wang *et al.* som standard. Det ble benyttet en blanding av diklormetan og metanol i forholdet 9:1 som løsemiddel samt 0.1 ekvivalent av litiumacetat som additiv.

Etter innledende undersøkelser med CH₂Cl₂/MeOH (9:1) som løsemiddel samt 0.1 ekv LiOAc og 10 mol% katalysatormengde ble 72 timer valgt som standard reaksjonstid. Kortere eller lengre reaksjonstid ga lavere utbytter. Forsøk med samme løsemiddelsammensetning og reaksjonstid, men uten LiOAc ga et utbytte på 54 %. Dette er noe bedre enn reaksjonene med LiOAc, som ga 49 % utbytte i gjennomsnitt. Forskjellen ble tilskrevet eksperimentell usikkerhet og LiOAc påvirket ikke ee. Det ble derfor besluttet å fortsette med LiOAc som additiv for å kunne sammenligne resultatene med de som er publisert for den monomere difenylprolinolsilyleteren. Standardreaksjonen med 72 timer reaksjonstid ble gjentatt tre ganger. Grunnet begrenset tid ble de andre testreaksjonene kun gjennomført en eller to ganger. Data fra forsøk som ble utført mer enn en gang er oppgitt som gjennomsnitt.

Alle forsøkene ga (*S*)-4-nitro-3-fenylbutanal (**57a**) i overskudd (Skjema 32). Dette er i overenstemmelse med publiserte resultater for samme reaksjon utført med difenylprolinolsilyleteren **2** som katalysator.^[6, 28]



Skjema 32: Stereokjemisk utfall av testreaksjonen.

Enantiomert overskudd ble bestemt ved hjelp av separasjon av enantiomerene på en kiral HPLC-kolonne. For å sikre at målingene av ee var korrekte, var det nødvendig å syntetisere en racemisk blanding av 1,4-addisjonsproduktet **57**. Dette ble først forsøkt utført med pyrrolidin som katalysator og med LiOAc som additiv uten at det ga ønsket produkt. Racemisk prolin som katalysator med LiOAc som additiv ble forsøkt og var vellykket. Målet med denne reaksjonen var å isolere nok av addisjonsproduktet til å foreta en analyse med kiral HPLC. Reaksjonen ble derfor stoppet så snart TLC-analysene viste tilstrekkelig omsetning. Kiral HPLC-analyse av den racemiske forbindelsen ga to topper, med 1:1 intensitet, ved henholdsvis 20.8 og 21.8 minutter. Dette er i overensstemmelse med publiserte data.^[6]

5.3.2 Variasjon av løsemiddelsammensetning

Det ble undersøkt hvordan andre alkoholer enn metanol påvirket resultatene. Forsøk med etanol og isopropanol, samt trifluoretanol og heksafluorisopropanol ble utført. Fluorerte alkoholer er rapportert å ha god effekt på reaksjonsutbyttet i forskjellige reaksjonstyper, både organokatalyserte og metallkatalyserte.^[75] Sammenlignet med vanlige alkoholer har de fluorerte alkoholene lavere pK_a -verdier, de er mindre nukleofile og er dårligere hydrogenbindingsakseptorer.^[75] Heksafluorisopropanol (HFIP) og trifluoretanol er også mer polare enn sine ikke-fluorerte analoger.^[76]

Forsøkene med bruk av EtOH, eller *i*PrOH som kosolvent viste at MeOH var en bedre kosolvent. Isopropanol pekte seg ut som en lite egnet kosolvent, med utbytter ned i 34 % etter 72 timer reaksjonstid. Trifluoretanol ga bedre utbytte enn etanol som kosolvent, og noe bedre enn metanol. Forsøkene med forskjellig løsemiddel er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3: Løsemiddeleffekter, alle forsøk ble utført med 72 timer reaksjonstid.

#	Løsemiddel	Utbytte	ee	Antall repetisjoner
1	CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1)	49 %	94 %	3
2	CH ₂ Cl ₂ :MeOH (7:3)	48 %	93 %	1
3	CH ₂ Cl ₂ :EtOH (9:1)	37 %	94 %	2
4	CH ₂ Cl ₂ : <i>i</i> PrOH (9:1)	34 %	92 %	2
5	CH ₂ Cl ₂ :CF ₃ CH ₂ OH (9:1)	53 %	94 %	2
6	CH ₂ Cl ₂ :HFIP (9:1)	32 %	92 %	2

Isopropanol og særlig dens fluorerte analog peker seg ut som uegnede kosolventer. Årsakene til dette er uklare, men for heksafluorisopropanol kan det bemerkes at den misfarves etter kort tid når den alene blir blandet med katalysatorkulene. Misfarvingen kan tyde på at det finner sted en reaksjon mellom katalysatoren og alkoholen, en slik reaksjon kan være relatert til heksafluorisopropanols lave pK_a-verdi. Tilsvarende misfarving forekommer også dersom katalysatorkulene blandes med ren eddiksyre. Sett i sammenheng med syrelabiliteten til katalysatorens TMS-gruppe kan reaksjon mellom løsemiddel og katalysator være en mulig forklaring på de lavere utbyttene som ble oppnådd med heksafluorisopropanol.

Det ble gjort et 72 timers forsøk hvor mengdeforholdet av metanol ble økt til 30 volum%, dette ga et utbytte på 48 % og ee på 93 %, altså tilsvarende standardreaksjonen. Med så stor mengde metanol svellet kulene mindre, det ble derfor ikke gjennomført tester med enda større mengde metanol, ettersom det ble antatt at dette ikke ville gi bedre resultater.

To forsøk med kun diklormetan som løsemiddel ble også utført. Med kun diklormetan og ingen additiver ble det ikke isolert produkt, men NMR-analyse av råproduktblandingen avslørte spor av ønsket produkt **56**. Et forsøk med diklormetan som løsemiddel og benzosyre (0.2 ekv) som additiv, slik som Hayashi rapporterte, ga etter 72 timer et utbytte på 45 % og ee på 95 %.

5.3.3 Variasjon i reaksjonstid

Ettersom reaksjonen med nitrostyren og kanelaldehyd syntes å gå sakte, og det i et innledende forsøk ble oppnådd et utbytte på 29 % etter 24 timer, ble effekten av forlenget reaksjonstid utforsket. For standardsystemet med 9:1 forhold mellom diklormetan og metanol ble det etter 48 timer isolert produkt i 41 % utbytte. Utbyttet gikk så opp til 49 % ved økning til 72 timer. Som Tabell 4 viser ga reaksjonstid utover 72 timer ingen positiv effekt på utbyttet.

Med de fluorerte alkoholene ble det bare gjort forsøk med reaksjonstid 72 timer eller lenger, også her viser resultatene at utbyttet ikke går opp med tiden. Heksafluorisopropanol hadde en særlig negativ effekt på utbyttet ved lang reaksjonstid, etter 120 timer ble det kun isolert 18 % av ønsket forbindelse (Forsøk nr. 9). Enantiomert overskudd ser ikke ut til å bli nevneverdig påvirket av reaksjonstiden, alle variasjonene er innenfor ± 2 prosentpoeng.

Tabell 4: Variasjon i reaksjonstid

#	Tid (timer)	Løsemiddel	Utbytte	ee	Antall repetisjoner
1	72	CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1)	49 %	94 %	3
2	96	CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1)	48 %	94 %	2
3	120	CH ₂ Cl ₂ :MeOH (9:1)	44 %	94 %	2
4	72	CH ₂ Cl ₂ :CF ₃ CH ₂ OH (9:1)	53 %	94 %	2
5	96	CH ₂ Cl ₂ :CF ₃ CH ₂ OH (9:1)	51 %	95 %	1
6	120	CH ₂ Cl ₂ :CF ₃ CH ₂ OH (9:1)	43 %	94 %	1
7	72	CH ₂ Cl ₂ :HFIP (9:1)	32 %	92 %	2
8	96	CH ₂ Cl ₂ :HFIP (9:1)	27 %	93 %	1
9	120	CH ₂ Cl ₂ :HFIP (9:1)	18 %	92 %	1

5.3.4 Gjenbruk av katalysator

Mulighet for gjenbruk av katalysatoren er en av hovedgrunnene til å immobilisere en katalysator. Dersom katalysatoren ikke ødelegges under reaksjonsbetingelsene er det i prinsippet ingen grunn til at gjenbruk ikke skal fungere.

Gjenbrukstestene ble gjennomført ved at katalysatoren, som nettopp hadde blitt separert fra produktblandingen på vanlig måte, ble skylt en ekstra gang med en 9:1 blanding av CH_2Cl_2 :MeOH (10 mL). De nylig brukte kulene ble så på nytt benyttet i en testreaksjon med standard betingelser.

Det ble gjennomført test av både en og to gangers gjenbruk. Som Tabell 5 viser ga de to første forsøkene noe forskjellige resultater, men dette kan antagelig tilskrives eksperimentelle feil. Forsøk på annen gangs gjenbruk ble utført med katalysatorkulene fra forsøk 4. Det ble oppnådd et tilfredsstillende resultat sett i lys av de utbyttene som oppnås med ubrukt katalysator. Enantiomert overskudd ligger på omtrent samme nivå enten katalysatoren benyttes for første, andre eller tredje gang.

Tabell 5: Gjenbruk av katalysator.

#	Gjenbruk	Utbytte	ee
1	-	52 %	92 %
2 ¹	1	46 %	93 %
3	-	46 %	95 %
4 ²	1	51 %	94 %
5 ³	2	47 %	95 %

¹ Katalysator benyttet i forsøk nr. 1.

² Katalysator benyttet i forsøk nr. 3.

³ Katalysator benyttet i forsøk nr. 3 og 4.

Det er en viss usikkerhet knyttet til gjenbruksforsøkene ettersom den nøyaktige mengde katalysator ikke er kjent. Å veie polymerkuler som er fuktet med diklormetan ville ikke gitt et meningsfylt resultat, det er derfor en viss fare for at

gjenbruksforsøkene har blitt utført med noe mindre enn 10 mol% katalysatormengde. Ut i fra resultatene ser det likevel ikke ut til at dette har vært av avgjørende betydning og det er demonstrert at katalysatoren kan benyttes mer enn en gang.

5.4 Oppsummering av testresultater

Ut i fra testresultatene kan det konkluderes med at katalysatoren virker, om enn ikke så godt som den monomere difenylprolinolsilyleteren. Betraktes enantioselektiviteten er resultatene fra den polymerbundne katalysatoren på høyde med publiserte resultater for monomeren, men utbyttene er ikke like høye. Årsaken til de lave utbyttene er ikke kjent, men det bemerkes som tidligere nevnt at det var nødvendig med over 48 timer reaksjonstid for å oppnå utbytter som nærmet seg 50 %. At utbyttene går ned med reaksjonstider lenger enn 72 timer kan tyde på at produktet i seg selv ikke er stabilt under reaksjonsbetingelsene, om det degraderes eller reagerer videre er ikke kjent.

6 Konklusjon og videre arbeid

Det er etablert en enkel og rask syntesrute for syntese av en immobiliserbar analog av difenylprolinolen **2**. Metoden er skalerbar og effektiv. Det er også vist at det er mulig å kopolymerisere denne katalysatoren sammen med en komonomer og en kryssbinder og dermed få katalytisk aktive polymerkuler.

Fremtidige utfordringer forbundet med immobilisering av denne katalysatoren kan deles opp i to områder, det syntetisk organiske og polymerkjemiske. Innenfor den organiske kjemien er det viktigste å optimalisere Grignard-reaksjonen mellom fenylmagnesiumbromid og etylesterhydrokloridet av hydroksyprolin slik at utbyttet kan økes. Eventuelt er det kanskje mulig finne en annen Grignard-reaksjon som gir bedre utbytte, og som også lar seg gjennomføre uten å rense råproduktet med kolonnekromatografi.

Innen polymerkjemien er hovedutfordringen syntese av en polymer som lar seg svulle i alkohol eller vann. Det er flere reaksjonstyper dette er viktig for. For eksempel i 1,4-addisjonsreaksjonen som ble benyttet som testreaksjon i denne oppgaven, men også andre 1,4-addisjoner^[27, 70] samt i Diels-Alder-reaksjonen.^[37] Videre er det interessant å utforske om andre hydrofobe polymersammensetninger gir en polymerkatalysator som yter bedre i 1,4-addisjonsreaksjonen omtalt i denne oppgaven.

Bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-analogen **7** av dirarylprolinolen gjenstår å immobilisere. Problemene forbundet med å lage et akrylisk derivat av denne forbindelsen lar seg antagelig løse.

Den immobiliserte katalysatoren **52** har vist seg å ha aktivitet i 1,4-addisjonsreaksjoner, om enn noe lavere enn den frie analogen **2**. Det må være rimelig å anta dette kan forbedres enten ved å variere polymerens sammensetning eller reaksjonsbetingelsene. Som omtalt i Kapittel 1.3 har difenylprolinolen **2** en rekke anvendelser utover 1,4-addisjoner, blant andre Diels-Alder-reaksjoner, α -funksjonaliseringer, epoksideringer og

kaskadereaksjoner. Det bør undersøkes hvordan den immobiliserte utgaven **52** yter i disse reaksjonene. Det bør også utforskes om det er mulig å benytte den immobiliserte difenylprolinolen i en CBS-reduksjonsreaksjon, slik som er gjort med en annen immobilisert versjon av difenylprolinolen.^[48]

7 Eksperimentelt

7.1 Generelt

Kjemikalier ble kjøpt inn fra Sigma-Aldrich, bortsett fra *trans*-4-hydrokso-L-prolin som ble donert fra Evonik-Degussa GmbH. Løsemidler ble benyttet direkte fra leverandør uten tørking, bortsett fra THF til Grignard-reaksjoner som ble tørket ved å benytte MB SPS-800 løsemiddelrensesystem fra MBraun.

Tynnskikt-kromatografi ble utført med Merck 60 F₂₅₄ silikaplater. Kolonnekromatografi ble utført med silikagel fra Merck (60, 0.40-0.063 mm, 480-540 m²/g). Løsemidler til kolonnekromatografi var av teknisk kvalitet. Kolonnekromatografi ble utført manuelt, eller på CombiFlash Companion med PeakTrak programvare (v. 1.4.10).

NMR spektroskopi ble utført med Bruker Avance DPX200 som opererte på 200 MHz (¹H-NMR) og 50 MHz (¹³C-NMR), eller Bruker Avance DPX300 som opererte på 300 MHz (¹H-NMR) og 75 MHz (¹³C-NMR). Kjemiske skift (δ) er rapportert i ppm relativt til CDCl₃ (7.24 for ¹H-NMR og 77.0 for ¹³C-NMR) eller *d*₆-DMSO (2.49 for ¹H-NMR og 39.5 for ¹³C-NMR). Det er for enkelte forbindelser benyttet HMQC, COSY og DEPT-135 for å tilordne signaler i ¹H- og ¹³C-spektrene. Signaler som skyldes løsemiddelrester er ikke med i tilordningen av spektrene.

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

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

IR-analyser ble utført med et Perkin Elmer Spectrum One FTIR-spektrometer. Spektrene ble tatt opp fra en KBr-tablett.

Måling av optisk rotasjon ble utført på et Perkin Elmer Instruments 341 Polarimeter ved 20 °C og bølgelengde 589 nm.

Enantiomert overskudd fra testreaksjonene ble bestemt med kiral HPLC ved å benytte SpectraSYSTEM P2000-pumpe koblet til SpectraSYSTEM UV3000 UV-detektor med Chiralcel AD-H-kolonne fra Daicel Chemical Industries ltd.

Elementanalyse ble utført av Polymer Standards Service GmbH, Mainz, Tyskland.

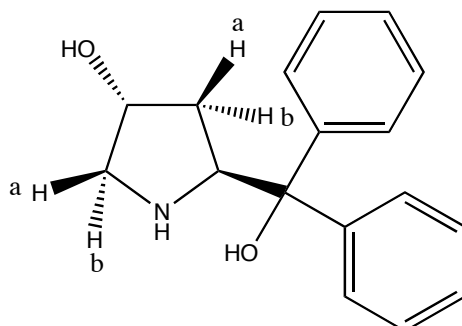
For polymeriseringsreaksjonene er det gitt en standardprosedyre som ble fulgt i alle forsøkene. Detaljer og mengdeforhold i hvert polymeriseringsforsøk er oppgitt i tabeller.

Referanser er gitt til forbindelser som er tidligere rapportert.

IR-spektra av polymerer som ble testet for katalytisk aktivitet er vedlagt i appendiks. Polymerene som ble dannet kun for å teste svelleegenskaper ble ikke karakterisert.

7.2 NMR-analyse

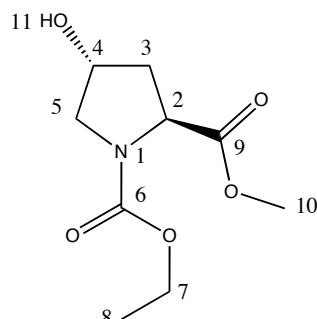
Forbindelsene er numerert slik ringatomene i pyrrolidinringen får samme nummerering uansett forbindelse. For å skille mellom protoner som står inn og ut av planet er det i tillegg til nummering benyttet bokstavene a og b for henholdsvis ut av planet og inn i planet (Figur 19). Tilordningen er gjort på bakgrunn av koblingskonstanter og Karplus regel.



Figur 19: Tilordning av ^1H -NMR-signaler.

7.3 Syntese av diarylprolinoler

Syntese av (2S,4R)-1-etyl-2-metyl-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (**29**)



Hydroksyprolin (20.379 g, 155.41 mmol, 1.0 ekv) og K_2CO_3 (21.510 g, 155.63 mmol, 1.0 ekv) ble løst i MeOH (300 mL). Etylkloroformat (36.414 g, 335.55 mmol, 2.2 ekv) ble dryppet til under røring. Reaksjonen ble rørt ved romtemperatur i 22 timer. Løsemiddelet ble fordampet *in vacuo*, vann (100 mL) ble tilsatt. Vannløsningen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (4 x 50 mL), samlede organiske faser ble vasket med mettet NaCl-løsning, tørket med $MgSO_4$ og fordampet *in vacuo*. Dette ga forbindelse **29** (29.926 g, 89 %) som en blank olje.

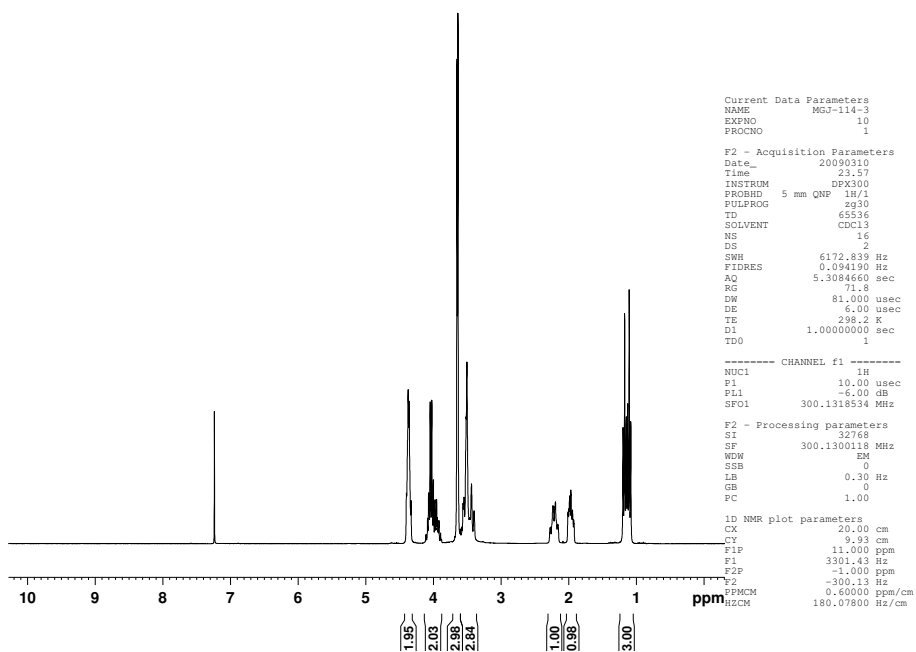
1H -NMR (300 MHz; $CDCl_3$): (blanding av to rotamere) δ 1.10-1.29 (m, 3H, H8), 1.93-2.06 (m, 1H, H3), 2.18-2.31 (m, 1H, H3), 3.44-3.56 (m, 3H, H5 og H4), 3.65 (s, 3H, H10), 3.95-4.07 (m, 2H, H7), 4.33-4.40 (s, 2H, H2 og H11).

^{13}C -NMR (75 MHz; $CDCl_3$): (blanding av to rotamere) δ 14.3/14.4 (C8), 38.2/38.9 (C3), 52.1 (C10), 54.4/54.8 (C6), 57.6 (C2), 61.4 (C7), 68.9/69.7 (C4), 154.8/155.3 (C6), 173.2/173.3 (C9).

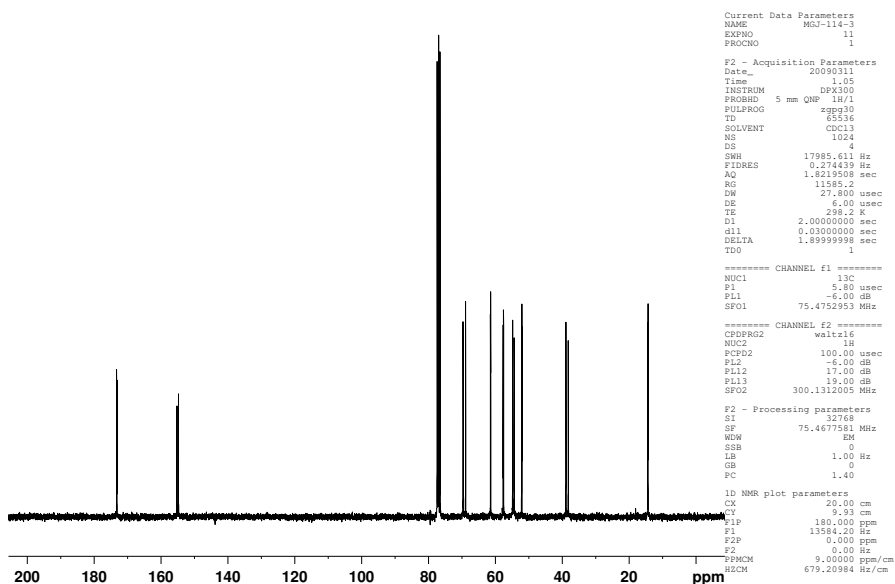
MS (ES): 240.0 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{20}$: -73.6° (c 1.07 i $CHCl_3$).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[77]

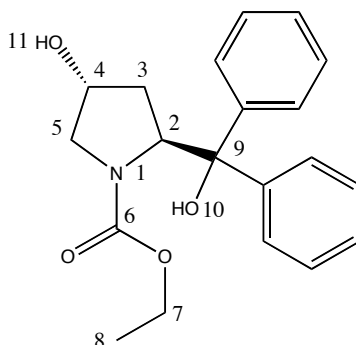


Figur 20: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 29.



Figur 21: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 29.

Syntese av (2*S*,4*R*)-etyl-4-hydroksy-2-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-1-karboksylat (**30**)



Til magnesiumspon (16.37 g, 673.4 mmol, 5.0 ekv) ble en løsning av brombenzen (105.54 g, 672.2 mmol, 5.0 ekv) i THF (170 mL) dryppet til under N₂-atmosfære. Etter endt tildrypping ble blandingen rørt ved romtemperatur i 30 min, før den ble kjølt til 0 °C og ester **29** (29.17 g, 134.3 mmol, 1.0 ekv) løst i THF (170 mL) ble dryppet til. Blandingene ble deretter rørt i 14 timer ved romtemperatur, før den ble overført til et begerglass med mettet NH₄Cl_(aq) og is. Vannfasen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 100 mL). Samlede organiske faser ble vasket med NaCl-løsning, tørket med MgSO₄ og dampet inn på rotavapor til et fast stoff som råprodukt. Råproduktet ble rensert ved å røre det i Et₂O og så filtrere med sug, dette ga forbindelse **30** som et hvitt fast stoff (14.25 g, 31 %).

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1.13 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H8), 2.02-2.15 (m, 2H, H3), 2.98 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.2 Hz, H5a), 3.52 (d, *J* = 12 Hz, H5b), 3.88-4.11 (m, 3H, H4 og H7), 5.07 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 6.6 Hz, H2) 7.22-7.38 (m, 10H, H-Ar).

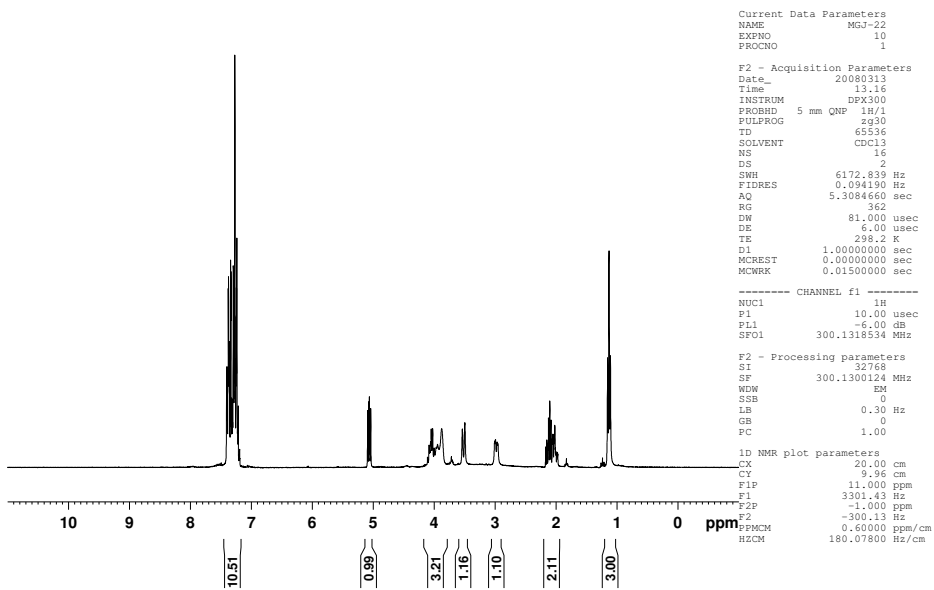
¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 14.5 (C8), 39.2 (C3), 56.1 (C5), 62.0 (C7), 65.5 (C2), 69.7 (C4), 81.5 (C9), 127.2 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 143.2 (C-Ar), 145.4 (C-Ar), 158.0 (C6).

MS (ES): 364.2 (M+Na)⁺

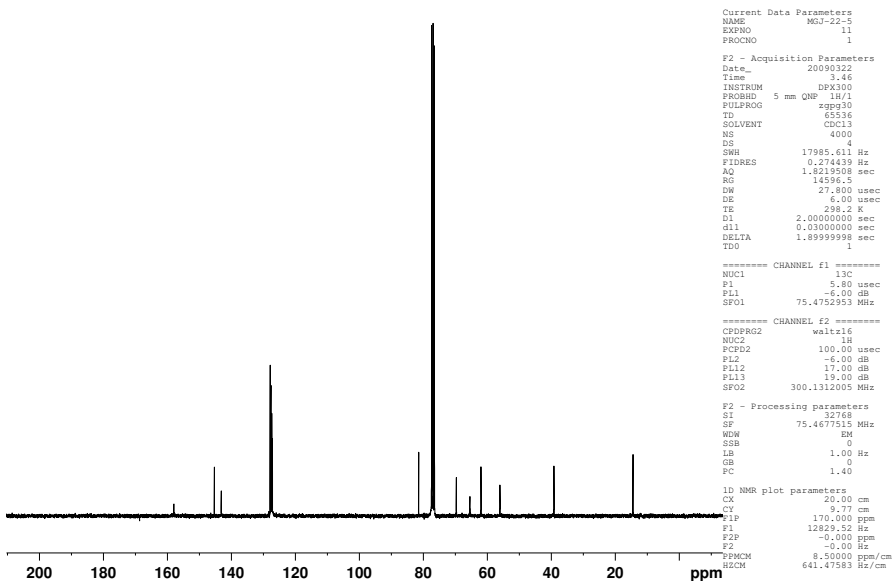
Smeltepunkt: 167-169 °C (fra Et₂O).

[α]_D²⁰: -39.8° (c 1.00 i CHCl₃).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[77]

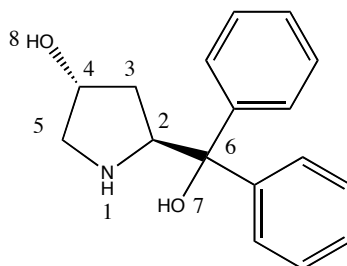


Figur 22: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 30.



Figur 23: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 30.

Syntese av (3*R*,5*S*)-5-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-3-ol (**20**)



Difenylprolinolkarbamat **30** (2.00 g, 5.86 mmol, 1.0 ekv) ble løst i MeOH (13 mL). KOH (3.45 g, 61.5 mmol, 10.5 ekv) løst i vann (6.5 mL) ble tilsatt metanolløsningen. Reaksjonsblandingen ble refluxert i 24 timer. Etter nedkjøling til romtemperatur ble vann (40 mL) tilsatt og forbindelse **20** ble filtrert ut som et hvitt fast stoff (1.45 g, 92 %).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.29 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H3b), 1.63 (ddd, 1H, $J = 13.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, H3a), 2.40 (s, 1H, H1), 2.76 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, H5b), 2.96 (dd, 1H, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H5a), 4.11 (s, 1H, H4), 4.52 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, H2), 4.59 (s, 1H, H8), 5.07 (s, 1H, H7), 7.10-7.30 (m, 6H, H-Ar), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, H-Ar), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 36.5 (C3), 55.4 (C5), 62.8 (C2), 71.0 (C4), 77.3 (C6), 125.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 146.6 (C-Ar), 148.12 (C-Ar).

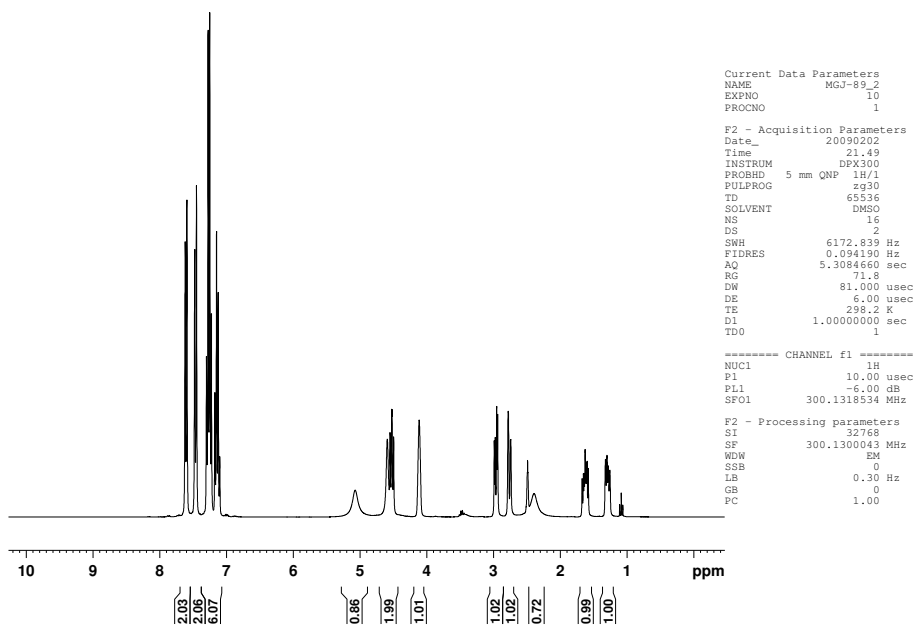
MS (ES): 270.2 (M)⁺

HR-MS: 270.1488; Beregnet verdi for C₁₇H₁₉NO₂: 270.1494 (-2.23 ppm).

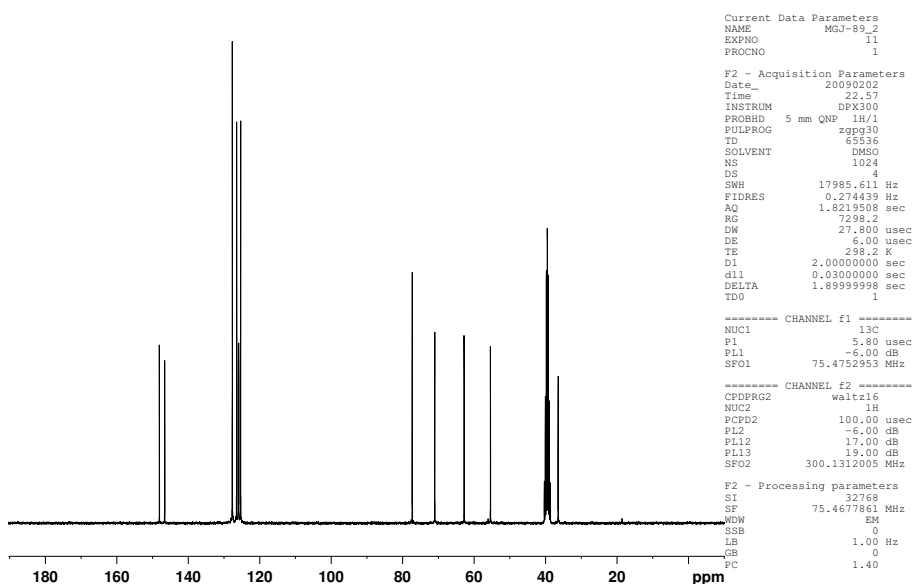
Smeltepunkt: 188 °C (fra EtOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -117.2° (c 1.28 i DMSO).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[78]

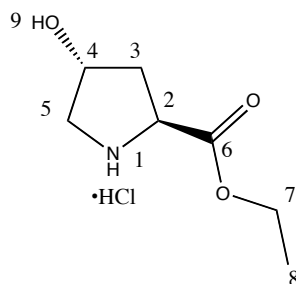


Figur 24: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 20.



Figur 25: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 20.

Syntese av (2*S*,4*R*)-etyl 4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylat hydroklorid (**31**)



Til en løsning av hydroksyprolin (30.06 g, 229.2 mmol, 1.0 ekv) i EtOH (250 mL), ble tonylklorid (31.16 g, 261.9 mmol, 1.1 ekv) dråpevis tilsatt ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble refluxert i 6 timer. EtOH ble dampet av, råproduktet ble vasket med Et₂O (250 mL) og filtrert med sug. Dette ga hydrokloridesteren **31** som et hvitt fast stoff (40.76 g, 91 %).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H8), 2.05 (ddd, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.6$ Hz, H3b), 2.18 (dd, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, H3a), 3.04 (d, 1H, $J = 12.1$ Hz, H5b), 3.37 (dd, 1H, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, H5a), 4.19 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H7) 4.38-4.44 (m, 2H, H2 og H4), 5.61 (s, 1H, H9), 9.40-10.14 (s, 2H, H1).

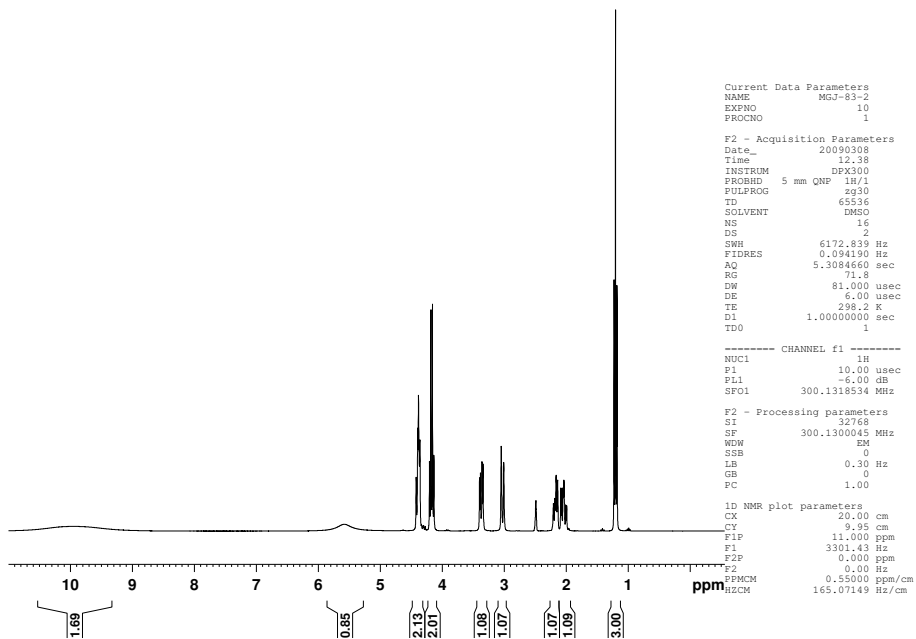
¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 13.9 (C8), 37.0 (C3), 52.9 (C5), 57.5 (C2), 62.0 (C7), 68.5 (C4), 168.5 (C6).

MS (ES): 160.1 (M-Cl)⁺

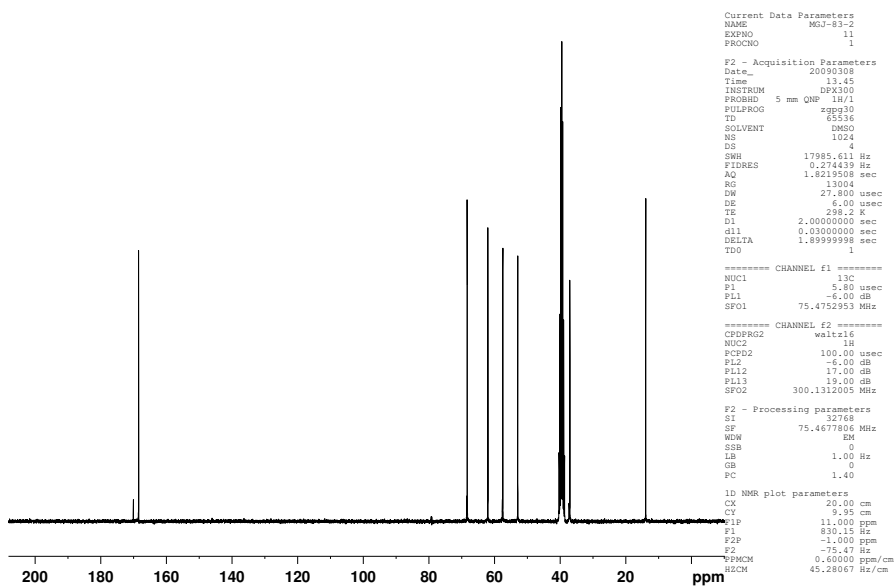
Smeltepunkt: 139.1 – 141.6 °C (fra Et₂O).

$[\alpha]_D^{20}$: -28.1° (c 2.5 i MeOH).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[79]

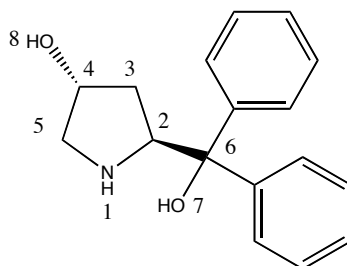


Figur 26: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 31.



Figur 27: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 31.

Syntese av (3*R*,5*S*)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-ol (**20**)



Brombenzen (56.6 g, 360 mmol, 7.0 ekv) løst i Et₂O (250 mL), ble dryppet til magnesiumspon (8.68 g, 357 mmol, 6.9 ekv). Etter endt tildrypping ble blandingen rørt i 30 min. Hydrokloridesteren **31** (10.063 g, 51.44 mmol, 1.0 ekv), ble så porsjonsvis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet til 45 °C i 3 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen overført til et begerglass med is (til 200 mL). Tilsatte vann og konsentrert HCl til pH ~1, vannfasens volum var nå 700 mL. Eterfasen ble dampet av og vannfasen ble klargjort med aktivt kull, det ble etterskylt med mer vann til vannfasen fikk et totalvolum på 1200 mL. Produktet ble felt ut med ammoniakk ved 0 °C og deretter omkrystallisert fra varm EtOH (250 mL). Dette ga forbindelse **20** som nåleformede krystaller (5.564 g, 40 %).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.29 (dd, 1H, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, H3b), 1.63 (ddd, 1H, $J = 13.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, H3a), 2.40 (s, 1H, H1), 2.76 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz, H5b), 2.96 (dd, 1H, $J = 10.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, H5a), 4.11 (s, 1H, H4), 4.52 (dd, 1H, $J = 8.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, H2), 4.59 (s, 1H, H8), 5.07 (s, 1H, H7), 7.10-7.30 (m, 6H, H-Ar), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, H-Ar), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 36.5 (C3), 55.4 (C5), 62.8 (C2), 71.0 (C4), 77.3 (C6), 125.4 (C-Ar), 125.9 (C-Ar), 126.0 (C-Ar), 126.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 146.6 (C-Ar), 148.12 (C-Ar).

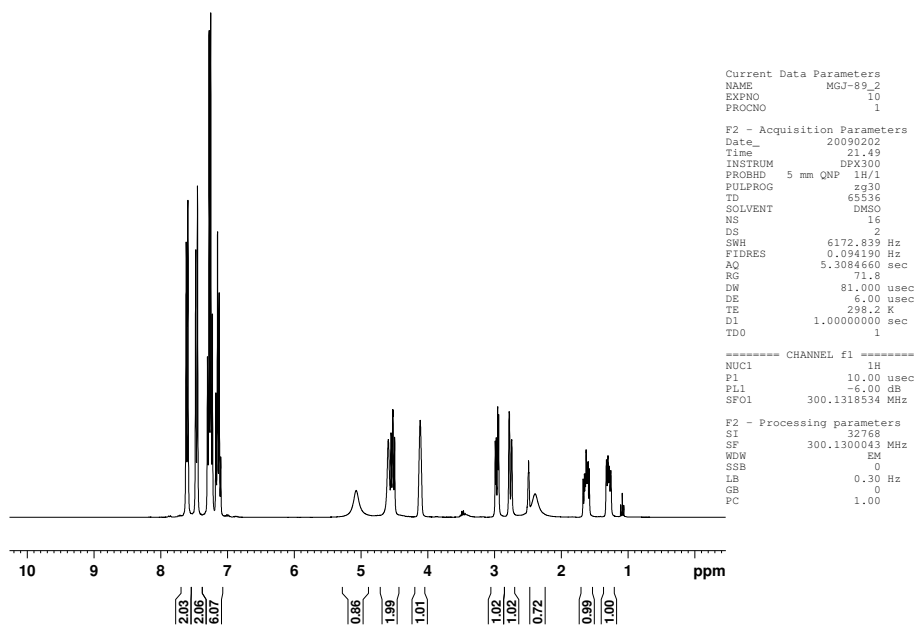
MS (ES): 270.2 (M)⁺

HR-MS: 270.1488; Beregnet verdi for C₁₇H₁₉NO₂: 270.1494 (-2.23 ppm).

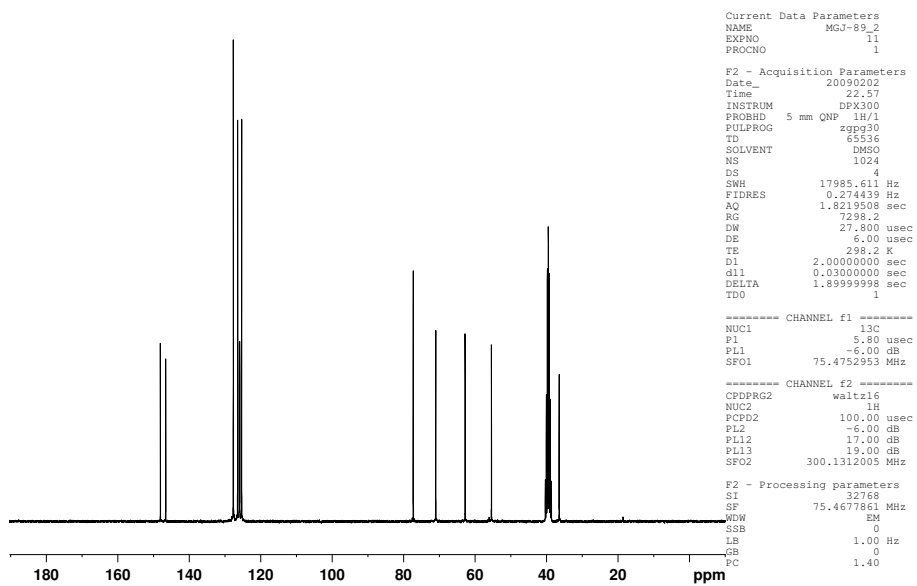
Smeltepunkt: 188 °C (fra EtOH).

$[\alpha]_D^{20}$: -117.2° (c 1.28 i DMSO).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[78]

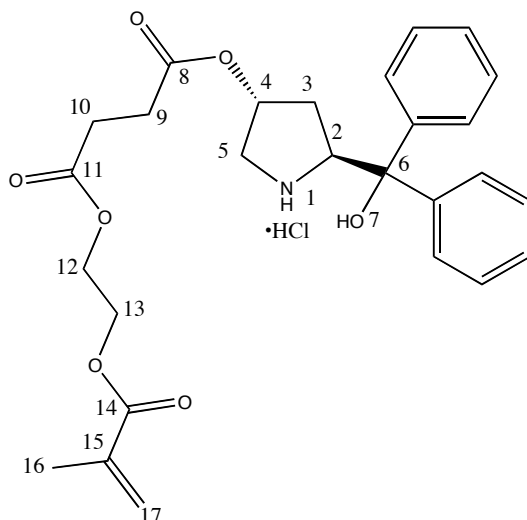


Figur 28: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 20.



Figur 29: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 20.

Syntese av **(3*R*,5*S*)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)-etylsuccinat hydroklorid (38)**



Difenylprolinolen **20** (10.01 g, 37.17 mmol, 1.0 ekv) ble løst i TFA (60mL), løsningen ble kjølt på isbad og syrekloridet av mono-2-(metakryloksy)etylsuccinat (18.47 g, 74.26 mmol, 2.0 ekv) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Et₂O ble så tilsatt forsiktig til produktet felte ut som et hvitt fast stoff, dette ble filtrert fra med sug. Råproduktet ble nok en gang tilsatt Et₂O og filtrert med sug. Dette ga ønsket forbindelse **38** som et hvitt fast stoff (15.72 g, 82%).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.68 (dd, 1H, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, H3a), 1.85 (s, 1H, H16), 2.26-2.36 (m, 1H, H3b), 2.58-2.71 (m, 4H, H9 og H10), 3.29-3.32 (m, 1H, H5), 3.43-3.49 (m, 1H, H5), 4.28 (s, 4H, H12 og H13), 5.00-5.04 (m, 1H, H2), 5.25 (s, 1H, H4), 5.66 (s, 1H, H17), 6.02 (s, 1H, H17), 6.69 (s, 1H, H7), 7.16-7.37 (m, 6H, H-Ar), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-Ar), 7.71 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-Ar), 8.95 (s, 1H, H1), 10.46 (s, 1H, H1).

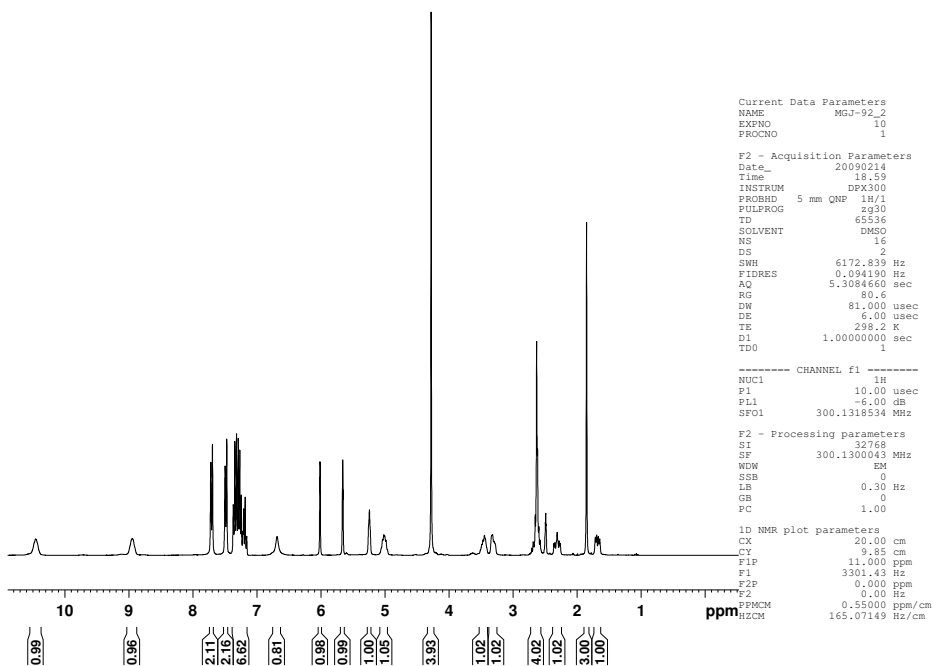
¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 17.9 (C16), 28.5 (C9/C8), 28.9 (C9/C8), 32.4 (C3), 51.0 (C5), 62.0 (C12/C13), 62.4 (C12/C13), 63.8 (C2), 72.9 (C4), 76.9 (C6), 125.3 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 135.6 (C15), 144.2 (C-Ar), 144.4 (C-Ar), 166.4 (C14), 171.4 (C8/C11), 171.9 (C8/C11).

MS (ES): 483.3 (M-Cl)⁺

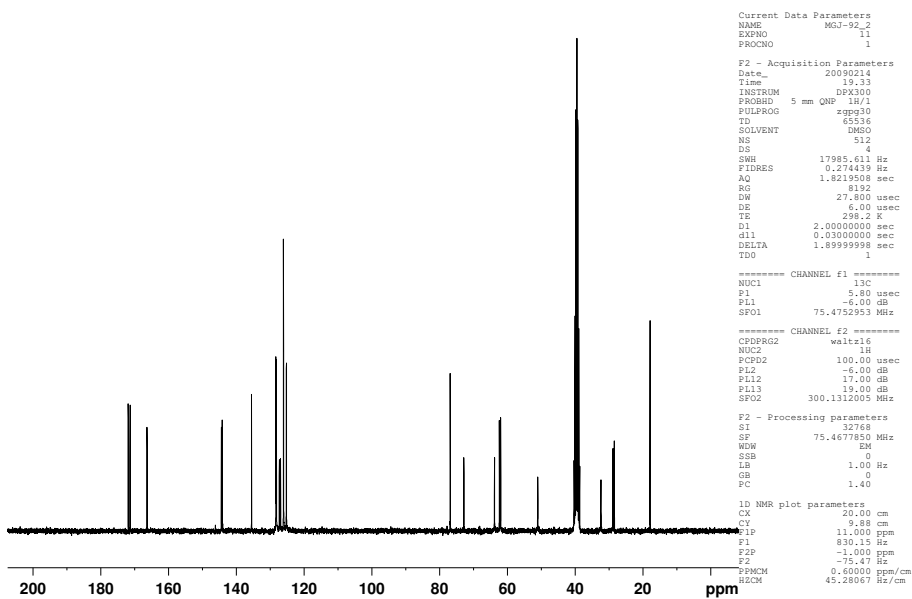
HR-MS: 482.2163; Beregnet verdi for C₂₇H₃₂NO₇: 482.2178 (-3.27 ppm).

Smeltepunkt: 175 °C (dekomponerer)(fra Et₂O).

[α]_D²⁰: -32.35° (c 1.01 i DMSO).

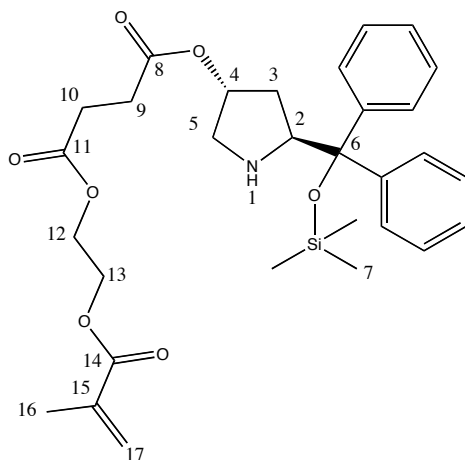


Figur 30: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 38.



Figur 31: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 38.

Syntese av **(3*R*,5*S*)-5-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)etylsuccinat (39)**



Hydrokloridsaltet **38** (5.01 g, 9.68 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (100mL) og vasket med 10 % K₂CO₃-løsning (100 mL), fasene ble separert og CH₂Cl₂ løsningen ble tilsatt inhibitor (4-metoksyfenol (2 mg)) og dampet inn til en lys brun olje. Oljen ble løst i CH₂Cl₂ (50 mL) og jod (0.0535 g, 0.21 mmol, 0.02 ekv) ble tilsatt. HMDS (2.3452 g, 14.53 mmol, 1.5 ekv) ble så dråpevis tilsatt. Reaksjonen ble rørt i 4 timer, før MeOH (1 mL) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble dampet inn til en brun olje som ble løst i CH₂Cl₂ (30 mL) og tilsatt en vandig løsning av Na₂S₂O₃ (6 g, i 30 mL). Blandingen ble rørt i 30 min, fasene ble så separert. Organisk fase ble tørket over MgSO₄ og dampet inn. Dette ga **39** som en lys brun olje (5.25 g, 98 %).

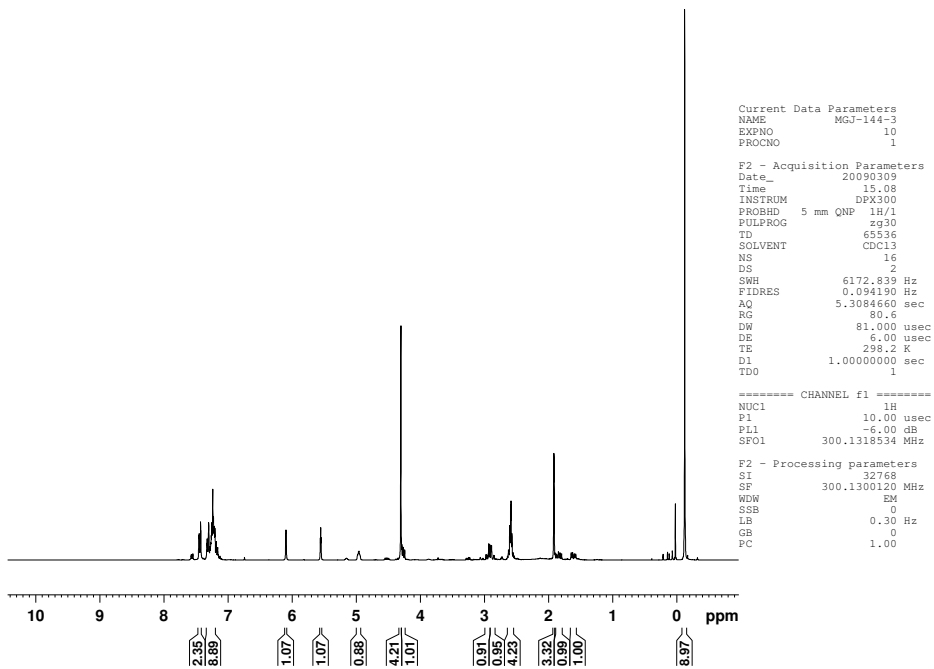
¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ -0.12 (s, 9H, H7), 8.81 (dd, 1H, *J* = 14.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, H3a), 1.80-1.90 (m, 1H, H3b), 1.92 (s, 3H, H16), 2.49-2.63 (m, 2H, H9 og H10), 2.87 (dd, 1H, *J* = 12.3 Hz, *J* = 2.0 Hz, H5b), 2.95 (dd, 1H, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.9 Hz, H5a), 4.26 (dd, 1H, *J* = 6.3 Hz, *J* = 2.9 Hz, H2), 4.31 (s, 4H, H12 og H13), 4.96 (s, 1H, H4), 5.56 (s, 1H, H17), 6.10 (s, 1H, H17), 7.19-7.33 (m, 6H, H-Ar), 7.43-7.46 (m, 2H, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 1.6 (C7), 18.2 (C16), 28.7 (C9/C10), 28.9 (C9/C10), 34.6 (C3), 53.0 (C5), 62.2 (C12/C13), 62.3 (C12/C13), 63.5 (C2), 72.0 (C4), 82.7 (C6), 125.9 (C17), 126.7 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 135.8 (C15), 144.9 (C-Ar), 146.2 (C-Ar), 167.0 (C14), 171.8 (C8/C11), 171.9 (C8/C11).

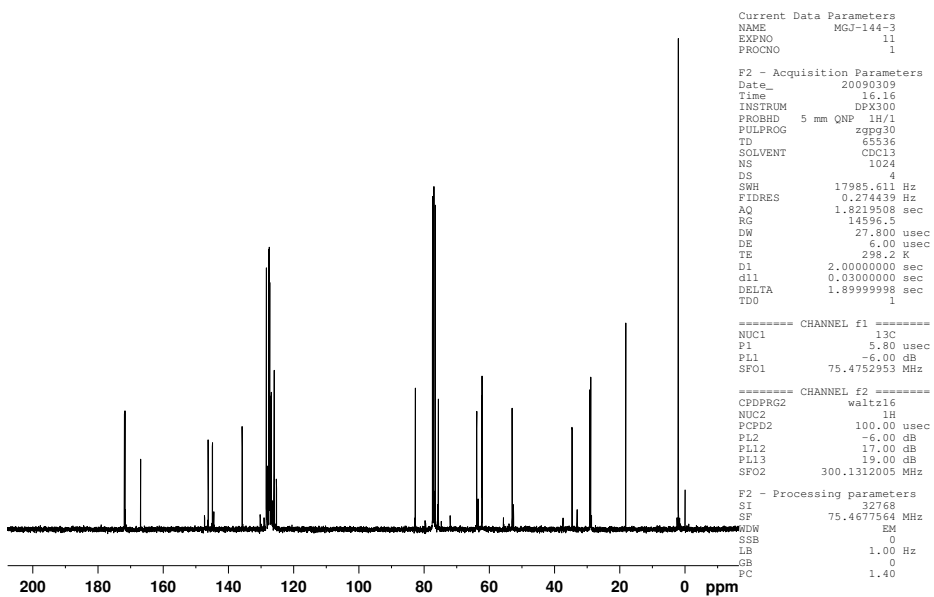
MS (ES): 554.5 (M+H)⁺

HR-MS: 554.2562; Beregnet verdi for C₃₀H₄₀NO₇Si: 554.2574 (-2.2 ppm).

[α]_D²⁰: -16.4° (c 1.00 i CHCl₃).

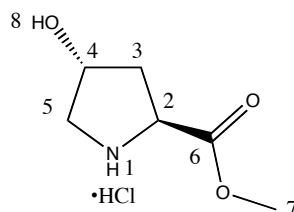


Figur 32: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 39.



Figur 33: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 39.

Syntese av (2*S*,4*R*)-metyl 4-hydroksypyrrolidin-2-karboksylat hydroklorid (**32**)



Hydroksyprolin (5.186 g, 39.55 mmol, 1.0 ekv) og MeOH (65 mL) ble blandet og kjølt til 0°C. Tionylklorid (3.6 mL, 50 mmol, 1.2 ekv) ble så dråpevis tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i 30 min, deretter ved romtemperatur i 6 timer. Løsemiddelet ble så dampet av og et hvitt fast stoff ble igjen som råprodukt, dette ble vasket med Et₂O og filtrert med sug. Dette ga hydrokloridester **32** som et hvitt fast stoff (7.028 g, 98 %).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 2.00-2.10 (m, 1H, H3b), 2.17 (dd, 1H, *J* = 13.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, H3a), 3.04 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, H5b), 3.36 (dd, 1H, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, H5a), 3.72 (s, 3H, H7), 4.39-4.45 (m, 2H, H2 og H4), 5.61 (s, 1H, H8), 9.96 (s, 2H, H1).

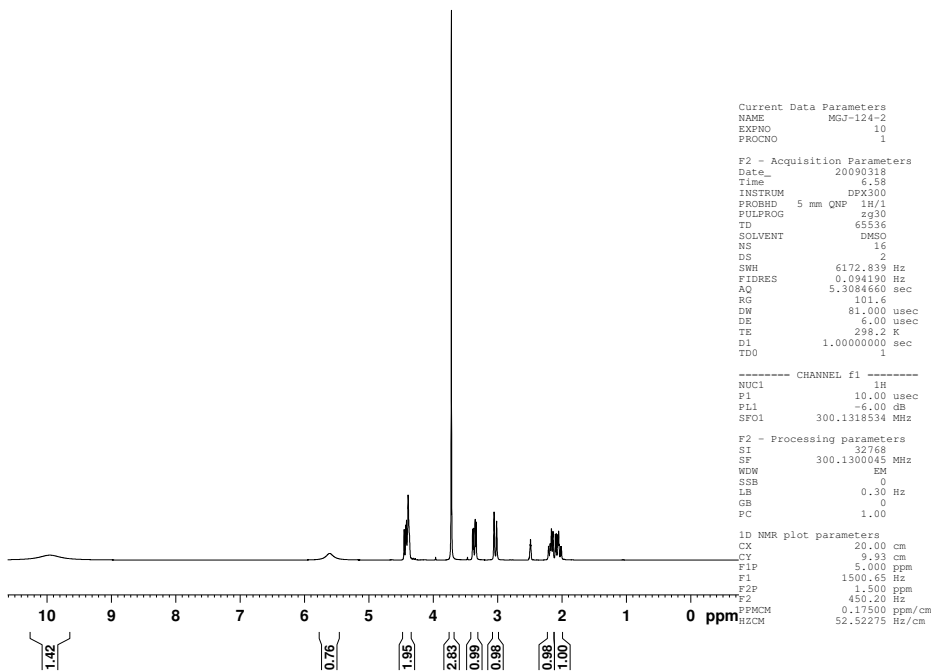
¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 36.9 (C3), 52.9 (C5), 53.0 (C7), 57.4 (C2), 68.3 (C4), 168.9 (C6).

MS (ES): 146.0 (M-Cl)⁺

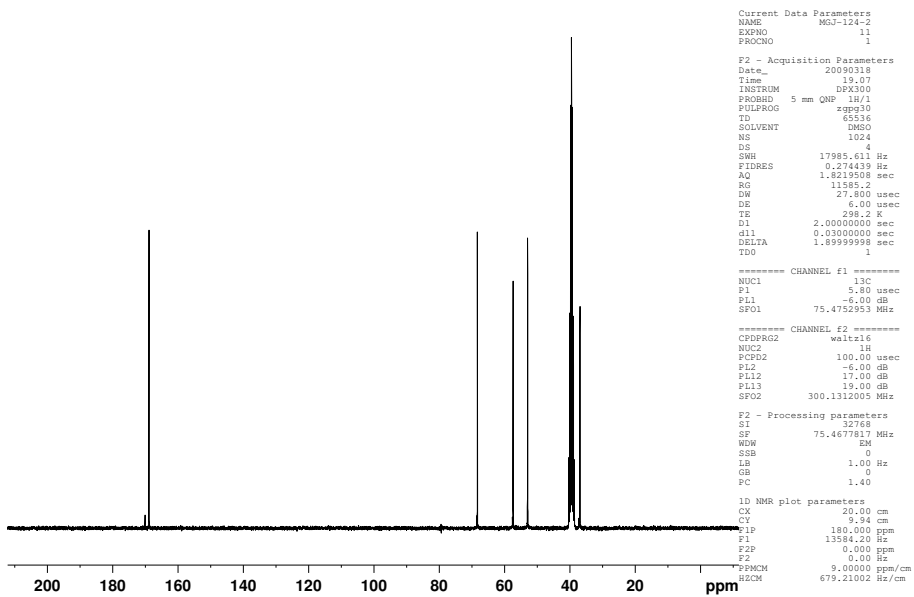
Smeltepunkt: 165 °C (dekomponerer)(fra Et₂O).

[α]_D²⁰: -25.3° (c 1.02 i MeOH).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[80]

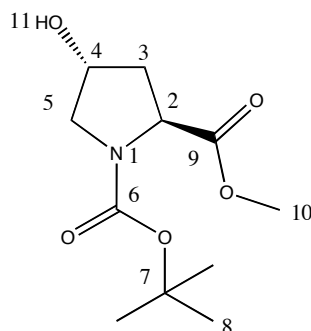


Figur 34: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 32.



Figur 35: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 32.

Syntese av (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-2-metyl-4-hydroksypyrroldin-1,2-dikarboksylat (**33**)



Metylesterhydrokloridet av hydroksyprolin (5.011 g, 27.59 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (60 mL). Et₃N (8.4 mL, 60 mmol, 2.2 ekv) ble tilsatt og løsningen ble kjølt til 0 °C. Boc₂O (5.715 g, 26.19 mmol, 1.0 ekv) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i 20 min og deretter i 2 timer ved romtemperatur. CH₂Cl₂ (10 mL) ble så tilsatt. Blandingen ble så vasket med HCl (1M, 40 mL), vann (40 mL), mettet vandig NaHCO₃ (40 mL) og mettet NaCl-løsning (40mL). Organisk fase ble tørket over MgSO₄ og dampet inn. Dette ga forbindelse **33** som en blank olje (6.344 g, 99%).

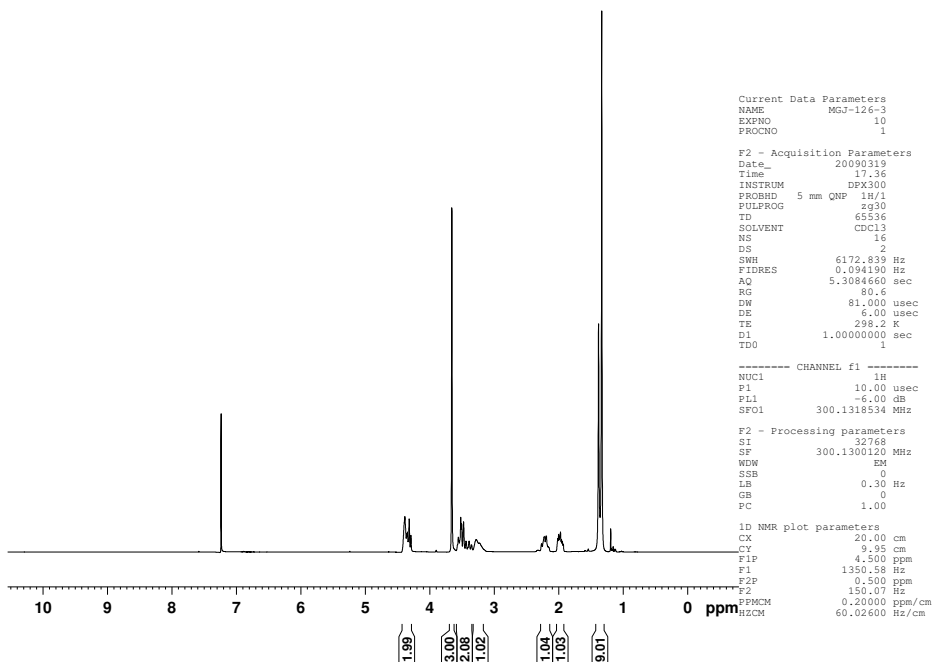
¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): (blanding av to rotamere) δ 1.33/1.38 (m, 9H, H8), 1.93-2.02 (m, 1H, H3a), 2.16-2.27 (m, 1H, H3b), 3.28 (s, 1H, H11), 3.35-3.60 (m, 2H, H5), 3.65 (s, 3H, H10), 4.29-4.39 (m, 2H, H2 og H4).

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): (blanding av to rotamere) δ 28.1/28.3 (C8), 38.2/38.9 (C3), 51.9/52.1 (C10), 54.5/54.6 (C5), 57.5/57.9 (C2), 69.1/69.8 (C4), 80.2/80.3 (C7), 154.0/154.5 (C6), 173.4/173.6 (C9).

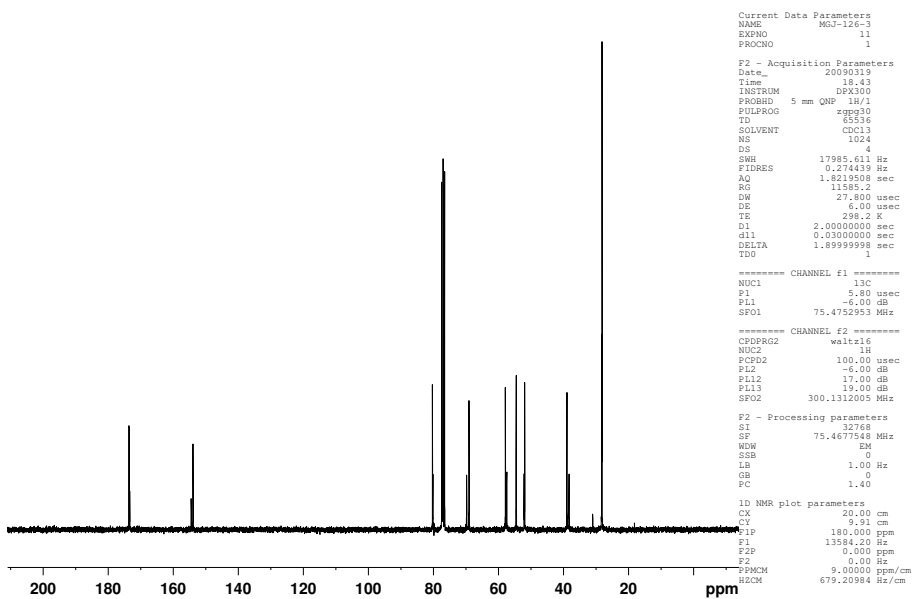
MS (ES): 268.1 (M+Na)⁺

[α]_D²⁰: -53.1° (c 1.07 i CHCl₃).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[80]

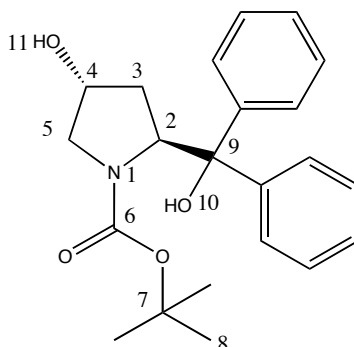


Figur 36: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 33.



Figur 37: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 33.

Syntese av (2*S*,4*R*)-tert-butyl-4-hydroksey-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (34)



Grignard-løsningen ble tillaget ved å dryppe brombenzen (19.5 mL, 185 mmol, 10.0 ekv) løst i THF (65 mL) til magnesiumspon (4.54 g, 187 mmol, 10.1 ekv). N-Boc-hydroksyprolinmetylester **33** (4.547 g, 18.54 mmol, 1.0 ekv) løst i THF (140 mL) ble kjølt til -78 °C. Grignard-løsningen ble så sakte dryppet til over 30 min. Reaksjonsblandingen ble fjernet fra kjølebadet og rørt ved romtemperatur i 4 timer før den ble overført til et begerglass med is. Mettet NH₄Cl-løsning (200 mL) ble så tilsatt. Etter separasjon av fasene ble vannfasen ekstrahert med EtOAc (3 x 100 mL). Samlede organiske faser ble tørket over MgSO₄ og dampet inn til en blank olje som råprodukt (8.75 g). Råprodukt ble rensert med kolonnekromatografi (30 – 50 % EtOAc i heksan), dette ga 5.227 g (76 %) av forbindelse **34** som et hvitt fast stoff.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1.35 (s, 1H, H8), 1.97-2.11 (m, 2H, H3), 2.17 (s, 1H, H10/H11), 2.88 (dd, 1H, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.4 Hz, H5a), 3.41 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, H5b), 3.77 (s, 1H, H4), 5.00 (dd, 1H, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.6 Hz, H2), 7.22-7.37 (m, 10H, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 28.2 (C8), 39.2 (C3), 56.0 (C5), 65.4 (C2), 69.4 (C4), 80.8 (C7/C9), 81.6 (C7/C9), 126.1 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 127.1 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 143.1 (C-Ar), 145.3 (C-Ar), 157.6 (C6).

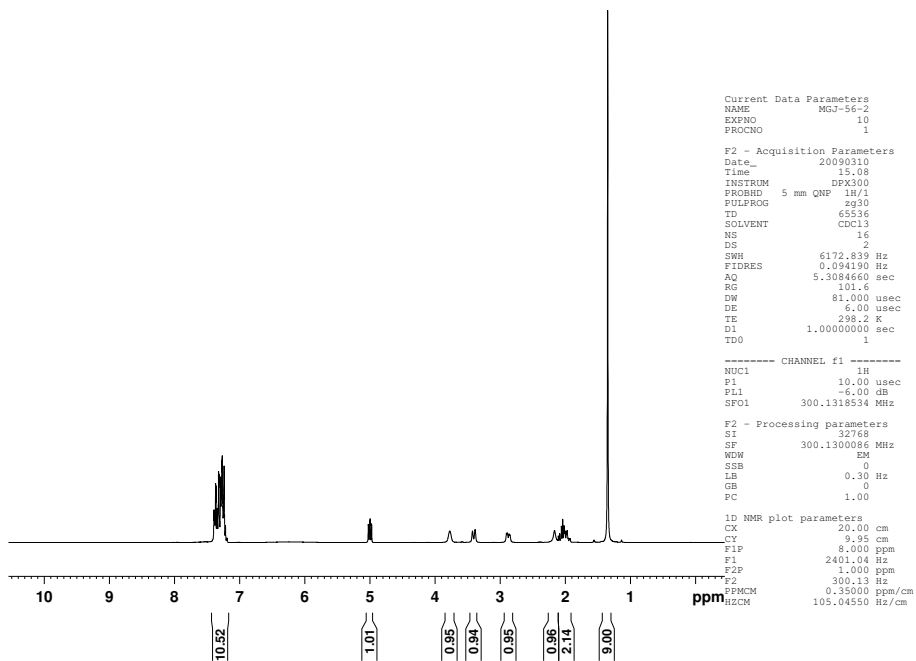
MS (ES): 392.2 (M+Na)⁺

Smeltepunkt: 121.2 – 122.5 °C

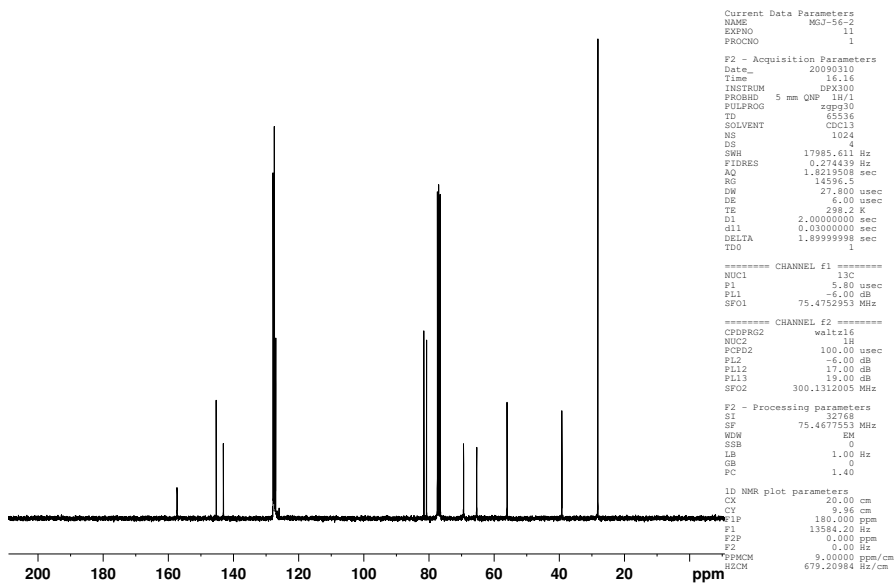
Rf: 0.32 (50 % EtOAc i heksan).

[α]_D²⁰: -55.4° (c 1.06 i CHCl₃).

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[55]

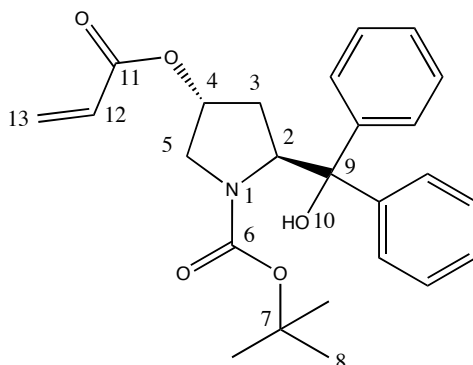


Figur 38: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 34.



Figur 39: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 34.

Syntese av (2*S*,4*R*)-*tert*-butyl-4-(akryloksy)-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (36)



Til en løsning av *N*-Boc-difenylprolinol **34** (1.02 g, 2.76 mmol, 1.0 ekv) og Et₃N (0.6 mL, 4 mmol, 1.4 ekv) i CH₂Cl₂ (15 mL) ble akrylsyreklorid dryppet til ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble så rørt i 4 timer ved romtemperatur før den ble fortynnet med CH₂Cl₂ (15 mL) og vasket med 0.5 M HCl (20 mL). Organisk fase ble tørket over MgSO₄ og dampet inn til et hvitt skum som råprodukt (0.98 g). Råproduktet ble rensed med kolonnekromatografi (50 % EtOAc i heksan), dette ga forbindelse **36** som et hvitt fast stoff (0.495 g, 42 %).

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1.33 (s, 9H, H8), 2.12-2.33 (m, 2H, H3), 3.06 (s, 1H, H5b), 3.61 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H5a), 4.81 (s, 1H, H4), 5.05 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, H2), 5.80 (dd, 1H, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, H13-cis), 6.02 (dd, 1H, *J* = 17.3 Hz, *J* = 10.4 Hz, H12), 6.34 (dd, 1H, *J* = 17.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, H13-trans), 7.25-7.50 (m, 10H, H-Ar).

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 28.2 (C8), 36.1 (C3), 53.4 (C5), 65.0 (C2), 73.1 (C4), 80.8 (C9), 81.6 (C7), 127.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.1 (C12), 131.2 (C13), 143.1 (C-Ar), 157.0 (C11), 165.5 (C6).

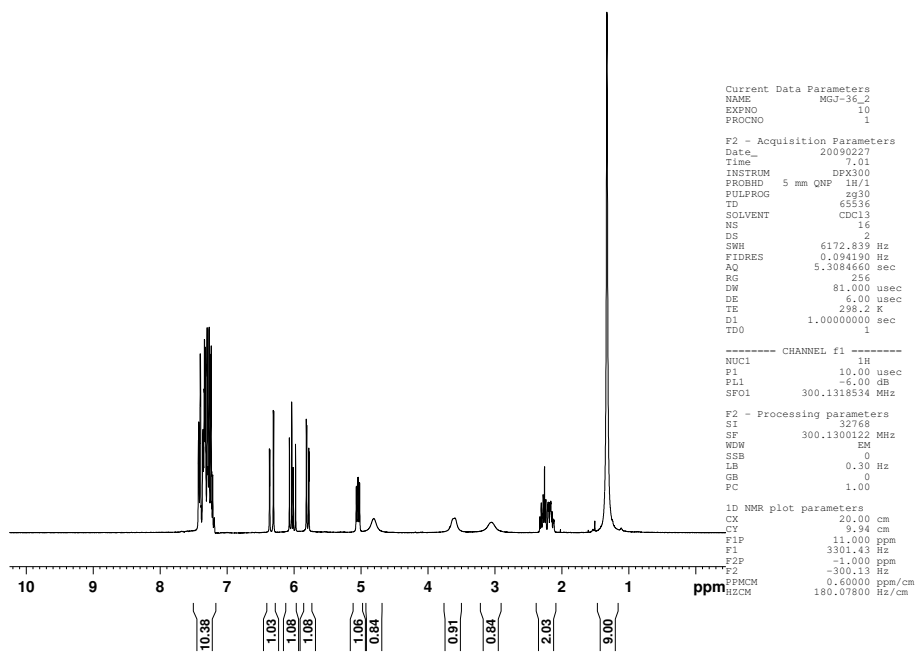
MS (ES): 446.2 (M+Na)⁺

HR-MS: 446.1925; Beregnet verdi for C₂₅H₂₉NO₅Na: 446.1943 (-4.1 ppm).

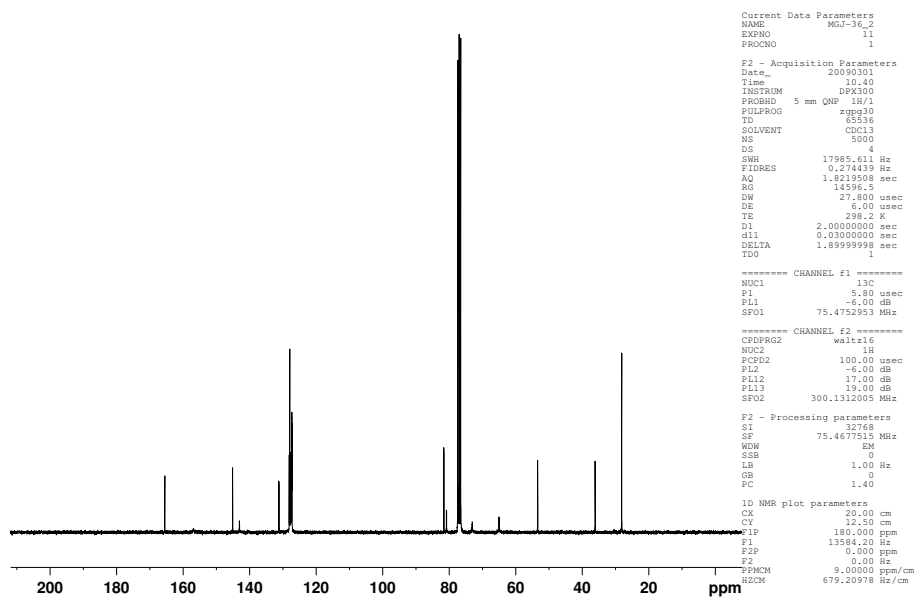
Smeltepunkt: 118.1-118.7 °C (fra EtOAc/Heksan).

Rf: 0.33 (20 % EtOAc i heksan).

[α]_D²⁰: 4.7° (c 0.26 i CHCl₃).

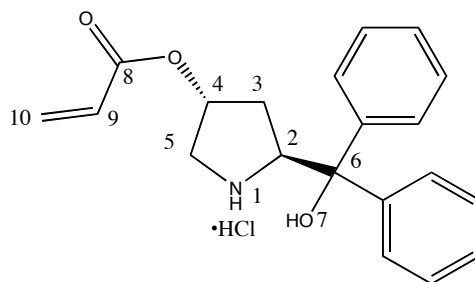


Figur 40: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 36.



Figur 41: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 36.

Syntese av (3*R*,5*S*)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-akrylat hydroklorid (**35**)



Akrylat **36** (0.22 g, 0.52 mmol, 1.0 ekv) ble løst i 4M HCl i dioksan (3 mL), løsningen ble rørt ved romtemperatur i 1.5 timer. Produktet ble filtrert og vasket med Et₂O. Dette ga hydrokloridsaltet **35** som et hvitt fast stoff (0.18 g, 96 %).

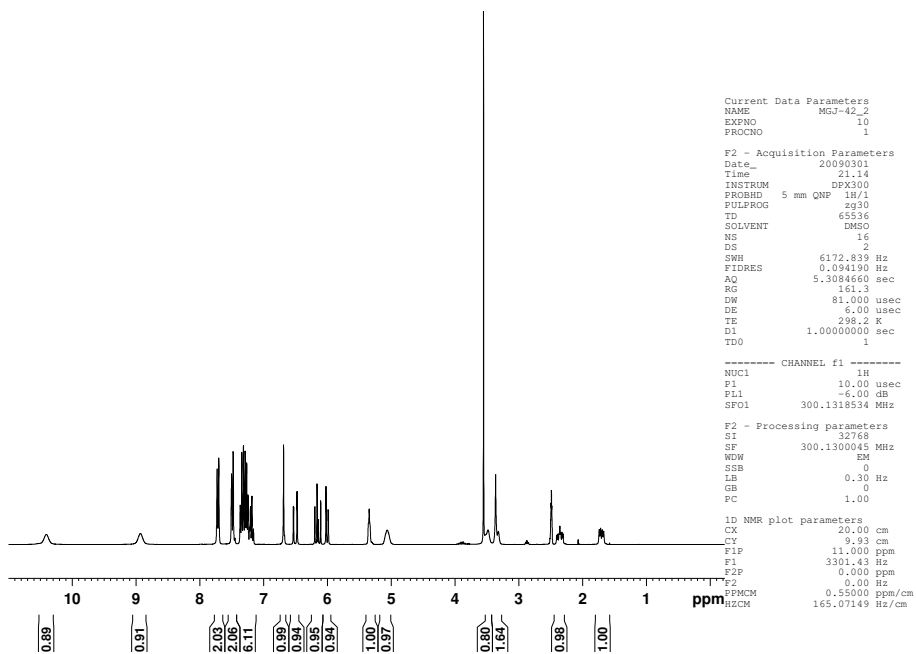
¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.71 (dd, 1H, $J = 14.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, H3a), 2.36 (ddd, 1H, $J = 14.7$ Hz, $J = 11.5$ Hz, $J = 5.3$ Hz, H3b), 3.32 (s, 1H, H5a), 3.36 (s, 1H, H5b), 5.06 (s, 1H, H4), 5.35 (s, 1H, H2), 6.00 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H10-cis), 6.15 (dd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.5$ Hz, H9), 6.51 (dd, 1H, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H10-trans), 6.69 (s, 1H, H7), 7.19-7.37 (m, 6H, H-Ar), 7.49 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 7.72 (d, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-Ar), 8.93 (s, 1H, H1), 10.40 (s, 1H, H1).

¹³C-NMR (75 MHz; DMSO): δ 32.6 (C3), 51.2 (C5), 63.9 (C2), 72.9 (C4), 76.9 (C6), 125.3 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 127.0 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.3 (C9), 132.7 (C10), 144.2 (C-Ar), 144.4 (C-Ar), 164.8 (C8).

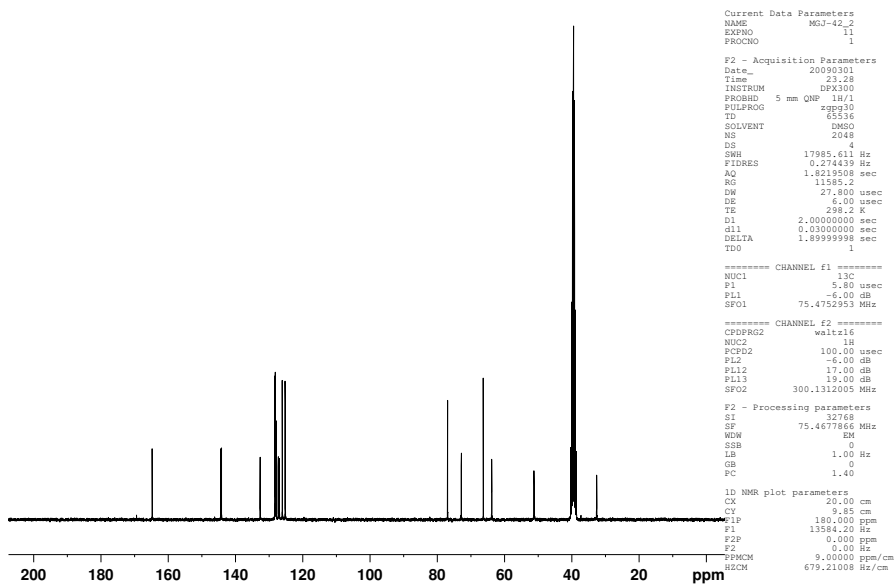
MS (ES): 360.1 (M+H)⁺

Smeltepunkt: 245 °C (dekomponerer).

$[\alpha]_D^{20}$: -40.8° (c 1.0 i DMSO).

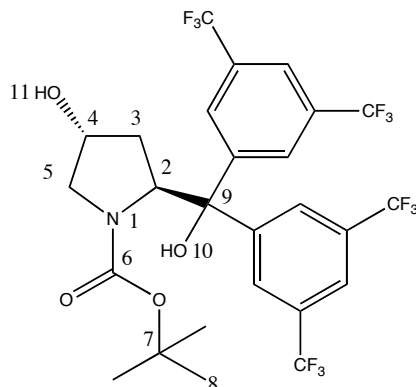


Figur 42: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 35.



Figur 43: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 35.

Syntese av (2*S*,4*R*)-tert-butyl 4-hydroxy-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-(hydroksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (42)



Magnesiumspon (0.9726 g, 40.01 mmol, 9.6 ekv) ble tilsatt THF (3 mL). 3,5-bis(trifluormetyl)brombenzen (7.2 mL, 41 mmol, 10.1 ekv) løst i THF (15 mL) ble så dryppet til under N₂-atmosfære. Etter endt tildrypping ble blandingen varmet til 40 °C i 1 time. *N*-Boc-hydroksyprolinmetylesteren **33** (1.0172 g, 4.15 mmol, 1.0 ekv) ble løst i THF (30 mL), til denne løsningen ble Grignard-løsningen dryppet til over 15 min ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble så rørt ved romtemperatur i 4 timer, før den ble helt ned i et begerglass med is til 100 ml. Mettet NH₄Cl (50 mL) ble tilsatt, for å få separert fasene ble så EtOAc (50 mL) tilsatt. Vannfasen ble så ekstrahert med EtOAc (4 x 50 mL). Samlede organiske faser ble tørket over MgSO₄ og dampet inn til en brun olje som råprodukt (2.989 g). Råproduktet ble rensert med kolonnekromatografi (15 % EtOAc i heksan), Dette ga **42** som et fast stoff 0.832 (31 %).

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1.31 (s, 9H, H8), 1.69 (s, 1H, H11), 1.88 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H3a), 1.90 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, H3b), 2.94 (dd, 1H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, H5a), 3.59 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, H5b), 4.10-4.11 (m, 1H, H4), 4.96 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, H2), 7.31 (s, 1H, H10), 7.79-7.82 (m, 3H, H-Ar), 7.92-7.96 (m, 3H, H-Ar).

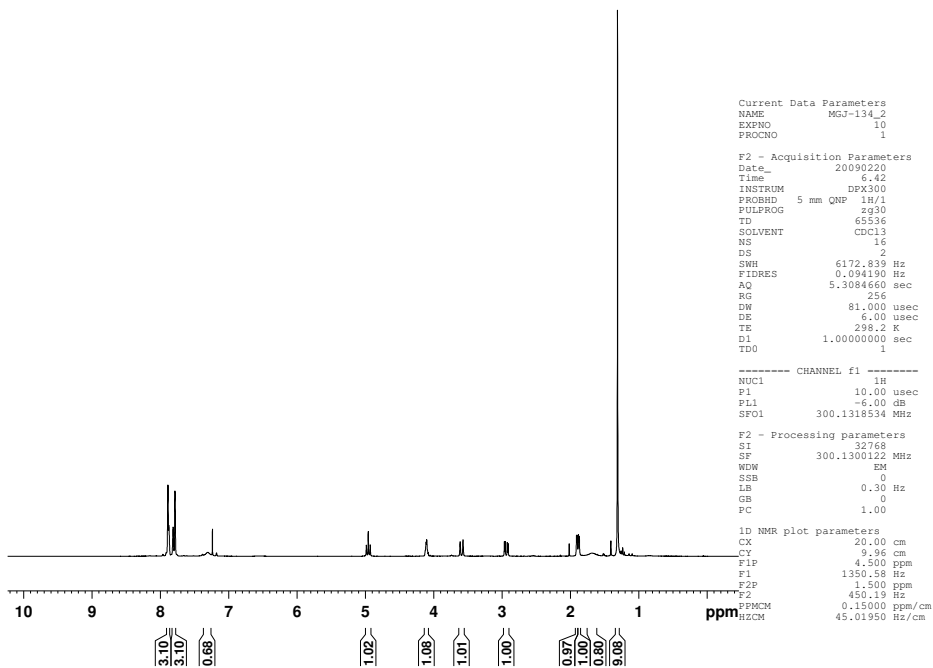
¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 27.9 (C8), 39.8 (C3), 56.7 (C5), 66.2 (C2), 68.9 (C4), 80.3 (C9), 82.3 (C7), 121.3 (C-Ar), 121.9-122.1 (m, C-Ar), 124.9 (C-Ar), 127.5-127.6 (m, C-Ar), 131.6 (dq, *J*_{C-F} = 33 Hz, *J*_{C-F} = 29 Hz, C-Ar), 144.8 (C-Ar), 146.2 (C-Ar), 157.6 (C6).

MS (ES): 642.3 (M+H)⁺

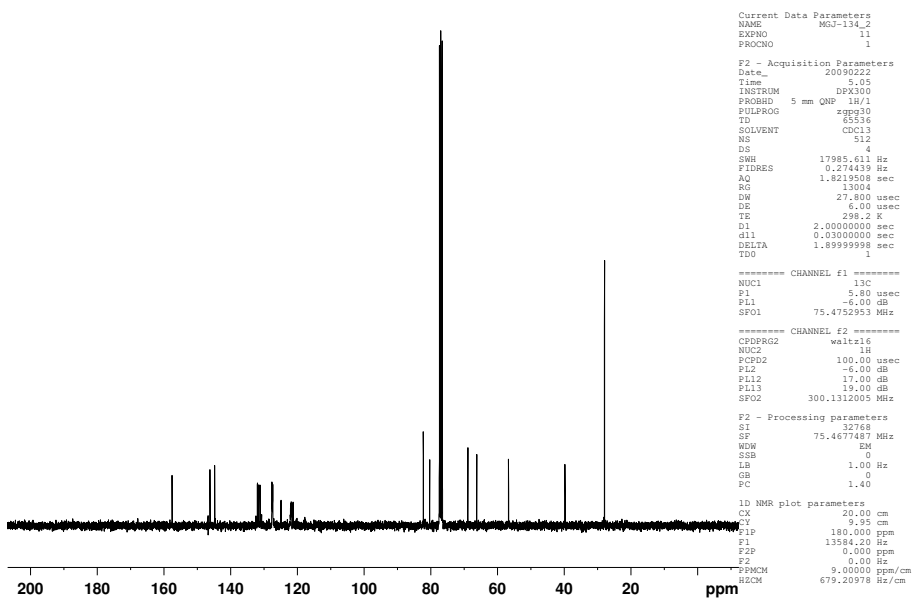
HR-MS: 642.1517(M+H); Beregnet verdi for C₂₆H₂₄F₁₂NO₄: 642.151373 (-0.5 ppm).

Smeltepunkt: 56 – 58 °C (Fra EtOAc/Heksan).

[α]_D²⁰: 2.6° (c 1.01 i CHCl₃).

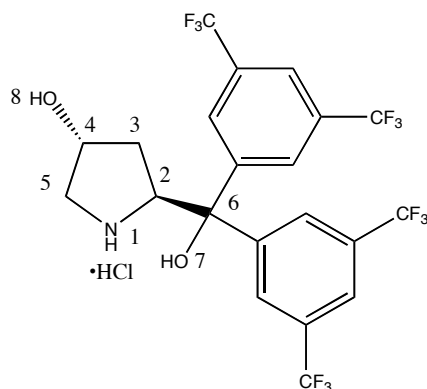


Figur 44: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 42.



Figur 45: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 42.

Syntese av (3*R*,5*S*)-5-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(hydroksy)metyl)pyrrolidin-3-ol hydroklorid (43)



Forbindelse **42** (0.204 g, 0.318 mmol, 1.0 ekv), ble løst i 4M HCl i dioksan (5 mL) og rørt ved romtemperatur i 2.5 timer. Løsemiddel ble dampet av, dette ga hydrokloridsaltet **43** som et fast stoff (0.184 g, 99 %).

¹H-NMR (300 MHz; DMSO): δ 1.64 (dd, 1H, $J = 13.1$ hz, $J = 6.6$ Hz, H3), 2.04-2.13 (m, 1H, H3), 3.05-3.15 (m, 1H, H5), 3.24-3.30 (m, 1H, H5), 4.39 (s, 1H, H2), 5.54-5.62 (m, 2H, H4 og H8), 7.81 (s, 1H, H7), 7.99-8.01 (m, 2H, H-Ar), 8.40 (s, 2H, H-Ar), 8.49 (s, 2H, H-Ar), 8.72 (s, 1H, H1), 9.85 (s, 1H, H1).

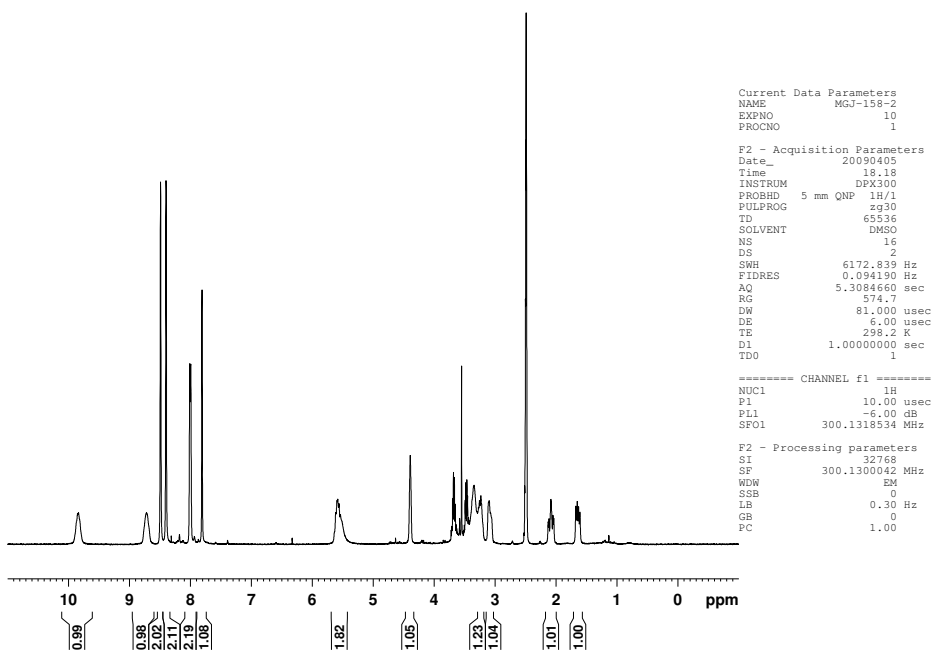
¹³C-NMR (300 MHz; DMSO): δ 35.2 (C3), 53.9 (C5), 60.2 (C4), 66.3 (C2), 76.8 (C6), 117.7 (C-Ar), 121.3-122.1 (m, C-Ar), 124.9 (C-Ar), 128.5-128.6 (m, C-Ar), 130.7 (q, $J_{C-F} = 33$ Hz, C-Ar), 145.9 (C-Ar), 146.6 (C-Ar).

MS (EI): 542.1 (M-Cl)⁺

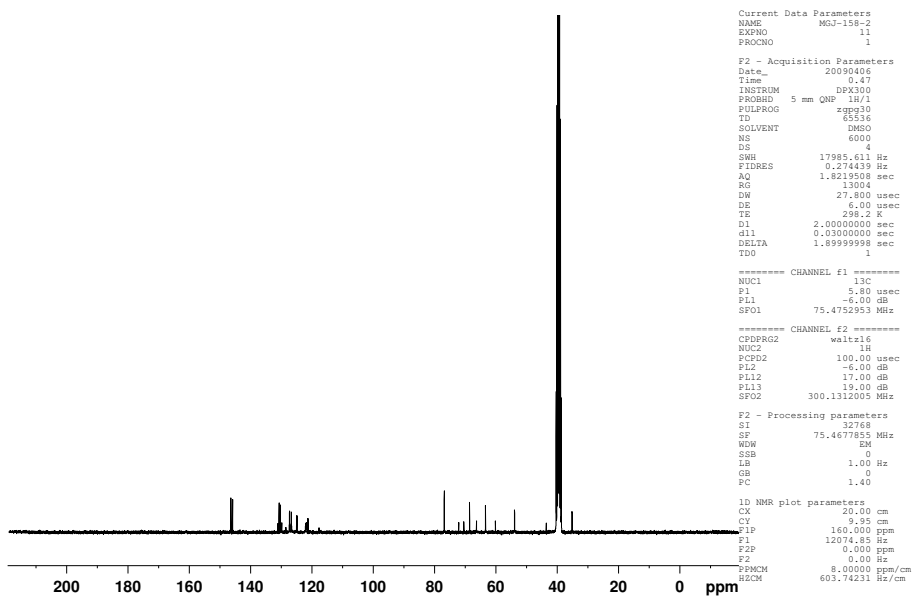
HR-MS: 542.0975 (M-Cl); Beregnet verdi for C₂₁H₁₆F₁₂NO₂: 542.0989 (-2.7 ppm).

Smeltepunkt: 138-140 °C (dekomponerer)(fra dioksan).

$[\alpha]_D^{20}$: 21.5° (c 0.386 i MeOH).



Figur 46: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 43.

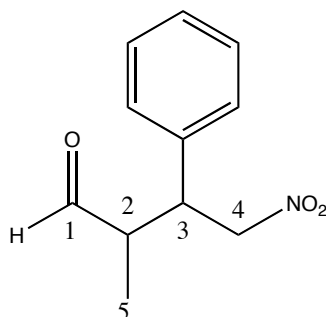


Figur 47: ¹³C-NMR-spekter av forbindelse 43.

7.4 Prosedyrer for testreaksjoner

1,4-addisjon av propanaldehyd til *trans*- β -nitrostyren:

Syntese av 2-metyl-4-nitro-3-fenylbutanal (**60**)



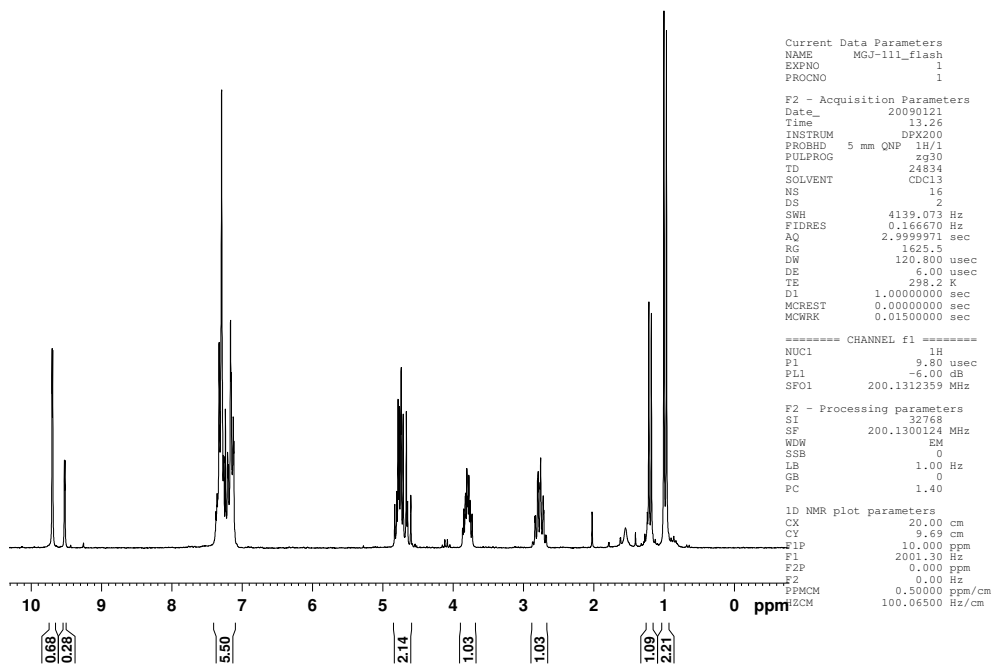
Katalysator nr. 4 (0.739 g, 30 mol%), propanaldehyd (0.183 g, 3.15 mmol, 3.0 ekv) og *trans*- β -nitrostyren (0.155 g, 1.04 mmol, 1.0 ekv) ble blandet sammen i et dramsglass, CH₂Cl₂ (2 mL) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod ved romtemperatur i 96 timer uten røring. Polymerkulene ble så filtrert fra og etterskylt med EtOAc (20 mL). Løsningen ble vasket med 1M HCl (15 mL), tørket over MgSO₄ og dampet inn til en mørk grønn olje som råprodukt (0.179 g). Råproduktet ble rensert med flashkromatografi (10 % EtOAc i heksan), dette ga forbindelse **60** som en blank olje (0.110 g, 51 %).

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H5) / 1.20 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H5), 2.71-2.84 (m, 1H, H3), 3.73-3.85 (m, 1H, H2), 4.60-4.83 (m, 2H, H4), 7.12-7.37 (m, 5H, H-Ar), 9.53 (s, 1H, H1) / 9.70 (s, 1H, H1).

MS (EI) m/z (relativ intensitet): 207 (M⁺, 1 %), 160 (40 %), 104 (87 %), 91 (100 %), 77 (20 %).

R_f: 0.13 (20 % EtOAc i heksan).

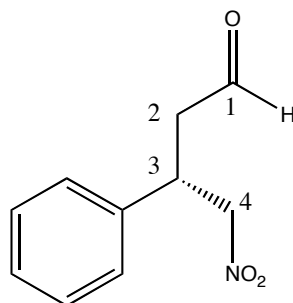
Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[81]



Figur 48: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 60.

1,4-addisjon av nitrometan til kanelaldehyd:

Syntese av (S)-4-nitro-3-fenylbutanal (57a)



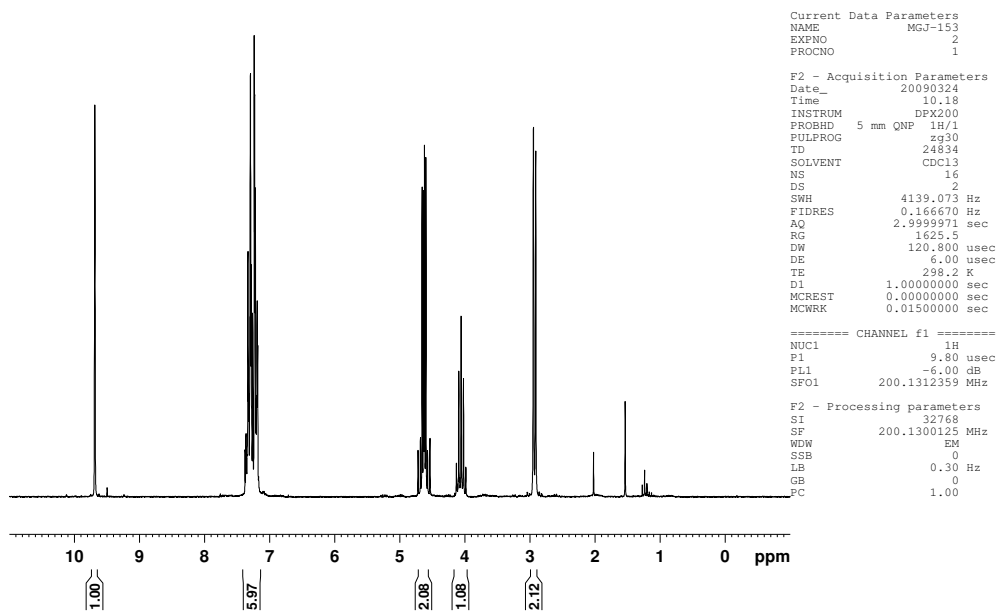
Katalysator (10 mol%), LiOAc (0.1 ekv), kanelaldehyd (1.0 ekv) og nitrometan (3.0 ekv) ble veid ut sammen i et dramsglass. Løsemiddel (2 mL) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt om med en spatel og sto deretter ved romtemperatur uten røring. Opparbeiding ved å skylle kulene med EtOAc (20 mL), deretter dekantere av dette for så å tilsette CHCl₃ (20 mL). Kulene ble filtrert fra og skylt etter med EtOAc (10 mL). Løsemiddelet ble fordampet og råproduktet ble rensert med kolonnekromatografi (15 – 30 % EtOAc i heksan). **57a** ble isolert som en blank olje.

¹H-NMR (200 MHz; CDCl₃): δ 2.91-2.95 (m, 2H, H₂), 4.06 (quint, 1H, *J* = 7.2 Hz, H₃), 4.54-4.72 (m, 2H, H₄), 7.09-7.34 (m, 5H, H-Ar), 9.69 (s, 1H, H₁).

MS (EI) *m/z* (relativ intensitet): 193 (M⁺, 2 %), 146 (77 %), 118 (100 %), 104 (50 %), 91 (89 %), 77 (35 %).

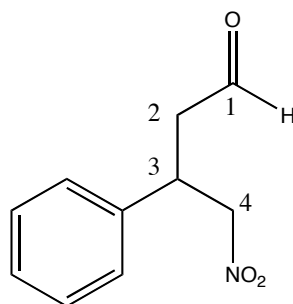
R_f: 0.13 (20 % EtOAc i heksan)

Forbindelsen er kjent i litteraturen.^[6]



Figur 49: ¹H-NMR-spekter av forbindelse 57a.

Syntese av racemisk 4-nitro-3-fenylbutanal (**57a** og **57b**)



Kanelaldehyd (0.077g, 0.58 mmol, 1.0 ekv), nitrometan (0.106 g, 1.74 mmol, 3.0 ekv) og LiOAc (0.004 g, 0.06 mmol, 0.1 ekv) ble løst i MeOH (2 mL). D,L-Prolin (0.018 g, 0.16 mmol, 0.28 ekv) ble tilsatt. Reksjonen ble rørt i 2.5 timer ved romtemperatur. Løsemiddel ble fordampet *in vacuo*, vann (5 mL) ble tilsatt inndampningsresten. Vannet ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Samlede organiske faser ble tørket over MgSO₄ og dampet inn til en gul olje som råprodukt (0.095 g). Råproduktet ble rensert med kolonnekromatografi (15 – 30 % EtOAc i heksan), dette ga en blanding av forbindelsene **57a** og **57b** som en blank olje (0.039 g, 35 %).

Forbindelsen er allerede karakterisert. Alle data stemte overens med data for **57a**.

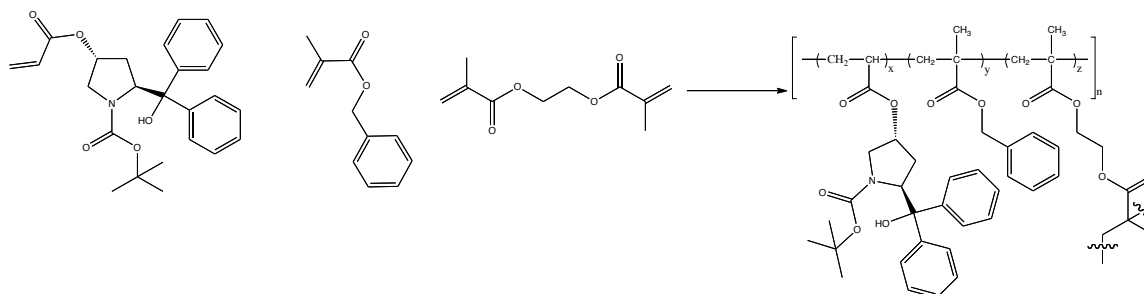
7.5 Polymerisering

Generell prosedyre for radikalpolymerisering

KI ble løst i vannfasen. Monomer, komonomer, kryssbinder og initiator ble løst i toluen. Den organiske fasen ble så suspendert i vannfasen. Systemet ble ventilert med N₂ i 10 min før radikalpolymeriseringen ble initiert ved å øke temperaturen til 70 °C. Reaksjonsblandingen ble polymerisert i 14-20 timer. Etter avkjøling til romtemperatur ble blandingen helt ned i et begerglass med MeOH (20-100 mL), som så ble dekantert av. MeOH (20-100 mL) ble på nytt tilsatt og dekantert av, vann (20-100 mL) ble deretter tilsatt og dekantert av på samme måte. Polymerkulene ble så filtrert med sug. Kulene ble vasket med CH₂Cl₂ i en Soxhlet-ekstraktor i 14-20 timer, deretter overført til et begerglass med MeOH. Kulene ble filtrert med sug, skylt med vann og tørket i eksikator over P₂O₅.

7.5.1 Immobilisering av difenylprolinolsilyleter

Radikalpolymerisering av 49



	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Forbindelse 36	0.80 g	1.9	1.0 ekv
Komonomer	Benzylmetakrylat	1.69 g	9.61	5.1 ekv
Kryssbinder	EGDMA	0.05 g	0.3	2 mol %
Initiator	Bz ₂ O ₂	0.03 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	3 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	20 mL		
Inhibitor	KI	0.01 g		
Magnet:	17 mm kryssformet		Rørehastighet:	450 rpm

Disse kulene ble ikke vasket på Soxhlet-ekstraktor.

Dette ga 2.07 g kryssbundne polymerkuler.

Beregnet katalysatormengde i polymer: 0.7441 mmol/g.

Avbeskyttelse, fjerning av *N*-Boc-gruppen:

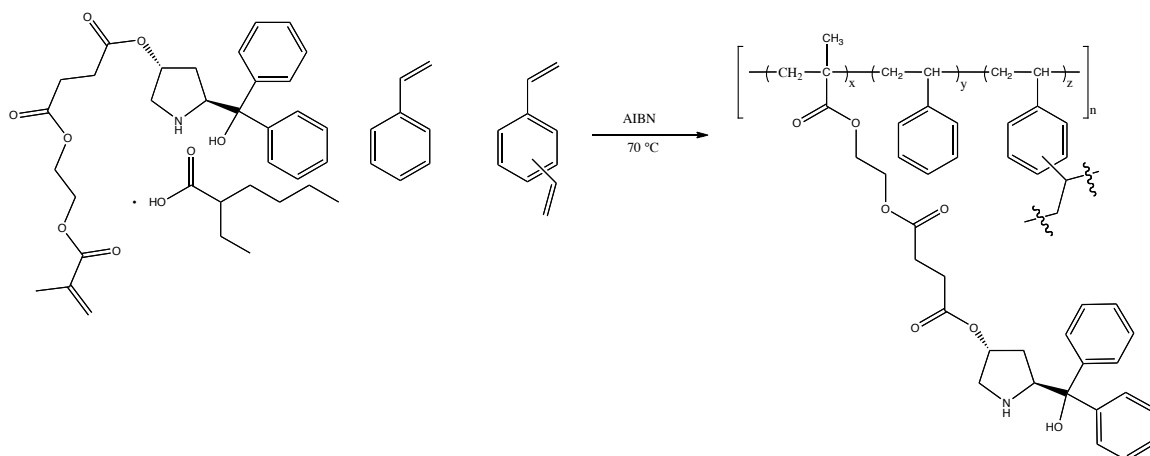
Polymerkuler (2.01 g), ble svellet i CH₂Cl₂ (40 mL), CF₃COOH (10 mL) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Løsemiddelet ble filtrert fra med sug og polymerkulene ble skylt med CH₂Cl₂. Deretter ble de skylt med en løsning av Et₃N (15 mL) i THF (150 mL), så med MeOH og til slutt vann. Polymeren ble så tørket i eksikator over P₂O₅. Dette ga 1.81 g polymer.

Forsøk på silylering av tertiær alkohol:

Polymerkuler (0.65 g, 0.48 mmol, 1.0 ekv), ble svellet i CH₂Cl₂ (25 mL). Blandingen ble kjølt til 0 °C og Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol, 1.8 ekv) ble tilsatt. Deretter ble TMSOTf (0.15 mL, 0.83 mmol, 1.7 ekv) tilsatt og blandingen ble rørt i 1 time. Løsemiddelet ble så filtrert fra og kulene ble skylt med CH₂Cl₂ (20 mL), vann (20 mL) og THF (20 mL). Kulene ble så krympet med MeOH, før de ble vasket i Soxhlet-ekstraktor med CH₂Cl₂ i 19 timer. Kulene ble så vasket med MeOH og vann før de ble tørket i eksikator over P₂O₅. Dette ga 0.58 g polymer.

IR (KBr): 3433 (w), 2950 (m), 1770 (s), 1726 (s), 1455 (s), 1259 (s), 1139 (s), 694 (s).

Radikalpolymerisering av 51



	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Forbindelse 50 ¹	1.02 g	1.63	1.0 ekv
Komonomer	Styren	0.87 g	8.4	5.1 ekv
Kryssbinder	Divinylbenzen ²	0.04 g	0.3	2 mol %
Initiator	AIBN	0.02 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	4 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	25 mL		
Inhibitor	KI	0.01 g		
Magnet:	25 mm eliptisk magnet		Rørehastighet: 500 rpm	

¹ Forbindelse **50** ble fremstilt ved å løse hydrokloridsaltet **38** CH₂Cl₂ og vaske løsningen med 10 % vandig K₂CO₃-løsning. Fasene ble separert og 2-etylheksansyre (1.0 ekv) ble tilsatt før CH₂Cl₂ ble fjernet *in vacuo*.

² Blanding av isomerer.

Frigjøring av 2-heksansyresalt

Etter polymerisering ble polymeren svellet i en løsning av THF (100 mL) og Et₃N (10 mL). Polymeren ble så filtrert fra og skylt med MeOH (30 mL) og vann (50 mL). Polymerkulene ble så vasket i en Soxhlet-ektstrakor med CH₂Cl₂ i 18 timer. Dette ga 0.65 g kryssbundne polymerkuler.

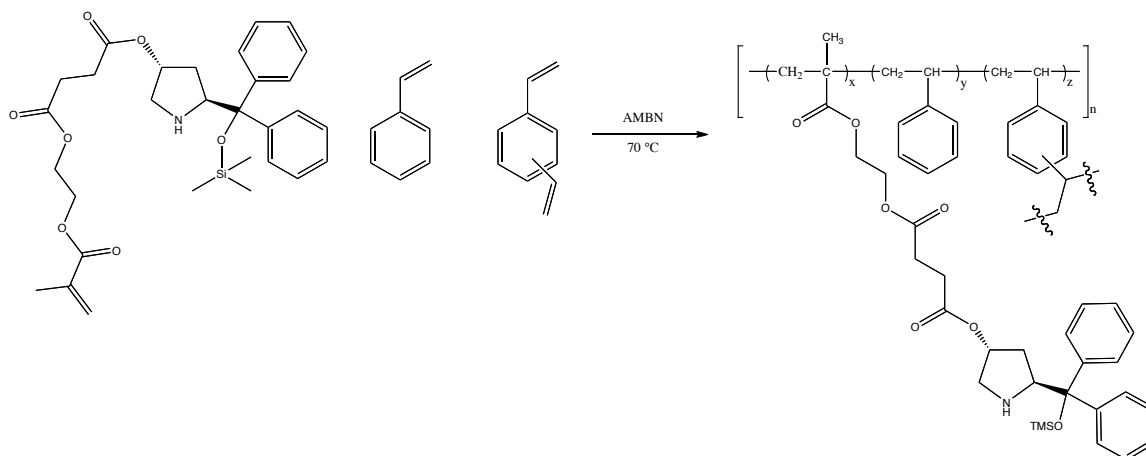
Beregnet katalysator mengde i polymer: 0.8446 mmol/g

Forsøk på silylering av tertiær alkohol

Polymerkuler (0.65 g, 0.55 mmol, 1.0 ekv) ble svellet i CH₂Cl₂ (25 mL) og blandingen ble kjølt til 0 °C. Et₃N (0.12 mL, 0.86 mmol, 1.6 ekv) ble tilsatt, deretter ble TMSOTf (0.15 mL, 0.83 mmol, 1.5 ekv) tilsatt. Blandingen ble rørt 1 time før polymerkulene ble filtrert fra og vasket med CH₂Cl₂ (20 mL), THF (20 mL) og vann (20 mL). Polymerkulene ble deretter vasket i en Soxhlet-ekstraktor med CH₂Cl₂ i 19 timer. Etter dette ble kulene skylt med MeOH og vann og deretter tørket i eksikator over P₂O₅. Dette ga 0.58 g polymerkuler.

IR (KBr): 3445 (w), 3370 (w), 3059 (m), 3025 (s), 2923 (s), 1733 (s), 1601 (m), 1493 (s), 1451 (s), 1153 (s), 697 (s).

Radikalpolymerisering av 52



	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Forbindelse 39	0.4933 g	0.89	1.0 ekv
Komonomer	Styren	1.2061 g	11.58	13.0 ekv
Kryssbinder	Divinylbenzen ¹	0.0330 g	0.25	2 mol %
Initiator	AMBN	0.0174 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	4 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	25 mL		
Inhibitor	KI	0.0125 g		
Magnet:	25 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	500 rpm

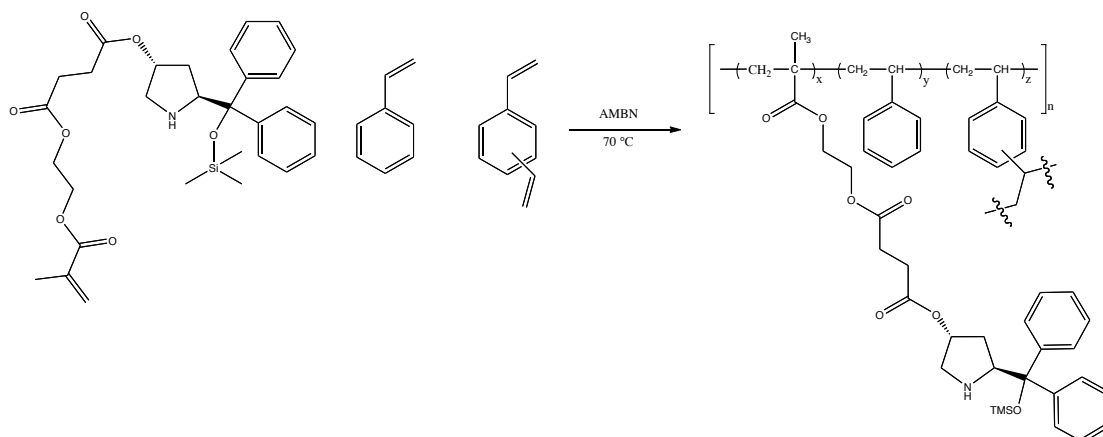
¹ Blanding av isomerer.

Dette ga 0.61 g kryssbundne polymerkuler.

Beregnet katalysatormengde i polymer: 0.5137 mmol/g

IR (KBr): 3446 (w), 3060 (m), 3025 (s), 2922 (s), 2850 (m), 1734 (s), 1493 (m), 1453 (m), 1250 (m), 1154 (m), 757 (s), 697 (s).

Radikalpolymerisering av 52. Oppskalering.



	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Forbindelse 39	5.1071 g	9.22	1.0 ekv
Komonomer	Styren	15.9986 g	153.61	16.7 ekv
Kryssbinder	Divinylbenzen ¹	0.4450 g	3.42	2 mol %
Initiator	AMBN	0.2170 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	30 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	100 mL		
Inhibitor	KI	0.05 g		
Magnet:	57 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	600 rpm

¹ Blanding av isomerer.

Dette ga 11.82 g kryssbundne polymerkuler.

Elementanalyse: C: 85.5 %, H: 7.43 %, N: 0.61 %

Katalysatormengde i polymer: 0.4355 mmol/g

Beregnet katalysatormengde i polymer: 0.4278 mmol/g

IR (KBr): 3446 (w), 3060 (s), 3025 (s), 2921 (s), 2849 (m), 1733 (s), 1493 (s), 1452 (s), 1249 (m), 1153 (s), 756 (s), 696 (s).

7.5.2 Forsøk på å danne hydrofile polymerer

Radikalpolymerisering med HEMA. Forsøk nr. 1.

	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	MMA	5.00 g	50.0	1.0 ekv
Komonomer	HEMA	5.01 g	38.5	0.8 ekv
Kryssbinder	TEGDMA	0.52 g	1.8	2 mol%
Initiator	AMBN	0.13 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	15 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	50 mL		
Inhibitor	KI	0.04 g		
Magnet:	25 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	500 rpm

Forsøket ga uregelmessige klumper (10.97 g).

Radikalpolymerisering med HEMA. Forsøk nr. 2.

	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	MMA	7.00 g	69.9	1.0 ekv
Komonomer	HEMA	3.00 g	23.1	0.3 ekv
Kryssbinder	TEGDMA	0.67 g	2.3	2 mol%
Initiator	AMBN	0.11 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	20 mL		
Vannfase	PVA (0.3 % i H ₂ O)	100 mL		
Inhibitor	KI	0.03 g		
Magnet:	38 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	500 rpm

Forsøket ga kryssbundne polymerkuler (7.95 g).

Radikalpolymerisering med HEMA. Forsøk nr. 3.

	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Katalysator	1.98 g	3.58	1.0 ekv
Co-monomer	HEMA	6.00 g	46.1	12.9 ekv
Kryssbinder	TEGDMA	0.30 g	1.1	2 mol%
Initiator	AMBN	0.09 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	20 mL		
Vannfase ¹	PVP (1 % i H ₂ O)	100 mL		
Inhibitor	KI	0.03 g		
Magnet:	38 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	500 rpm

¹ Polymeriseringen ble gjennomført med NaCl (10 g) i vannfasen.

Forsøket ga uregelmessige klumper (6.64 g).

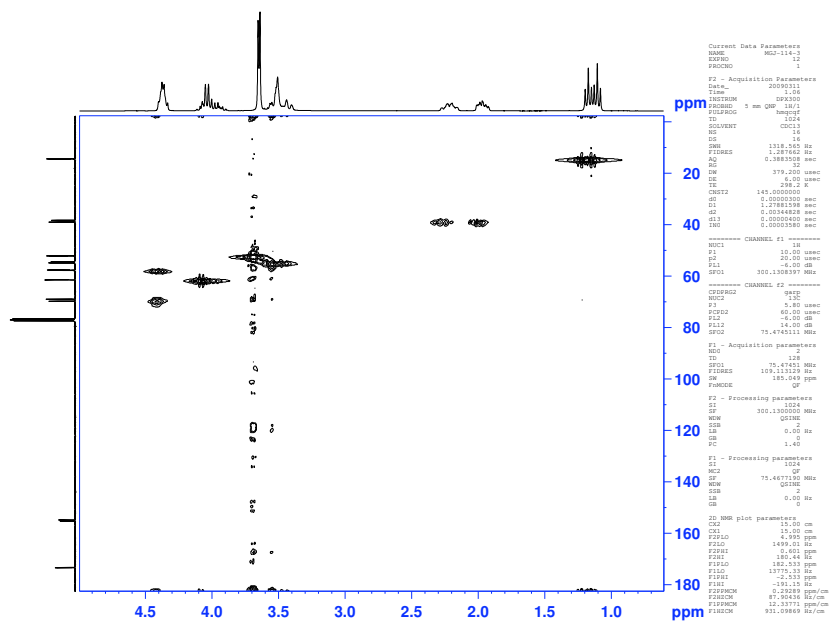
Radikalpolymerisering med HEMA. Forsøk nr. 4.

	Reagenser	Mengde	mmol	
Monomer	Katalysator	1.41 g	2.55	1.0 ekv
Komonomer	MMA	2.00 g	20.0	7.8 ekv
Komonomer	HEMA	1.49 g	11.4	4.5 ekv
Kryssbinder	TEGDMA	0.20 g	0.70	2 mol%
Initiator	AMBN	0.06 g		1 vekt%
Porogen	Toluen	10 mL		
Vannfase ¹	PVP (1 % i H ₂ O)	50 mL		
Inhibitor	KI	0.03 g		
Magnet:	25 mm eliptisk magnet		Rørehastighet:	500 rpm

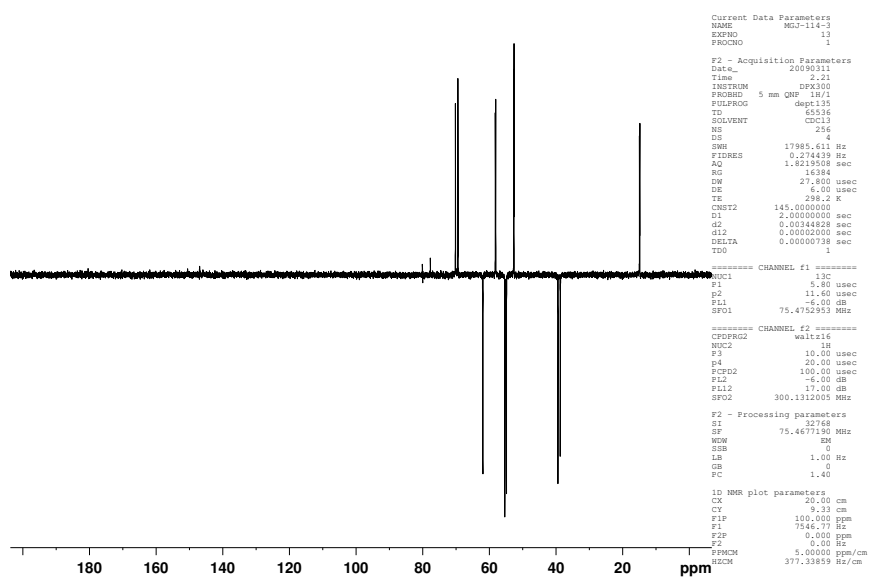
¹ Polymeriseringen ble gjennomført med NaCl (5 g) i vannfasen.

Forsøket ga kryssbundne polymerkuler (4.62 g).

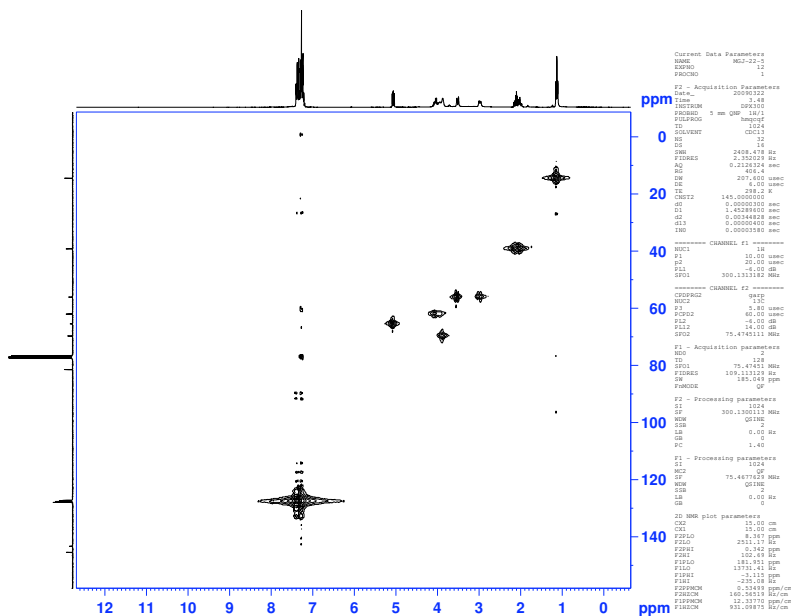
8 Appendiks



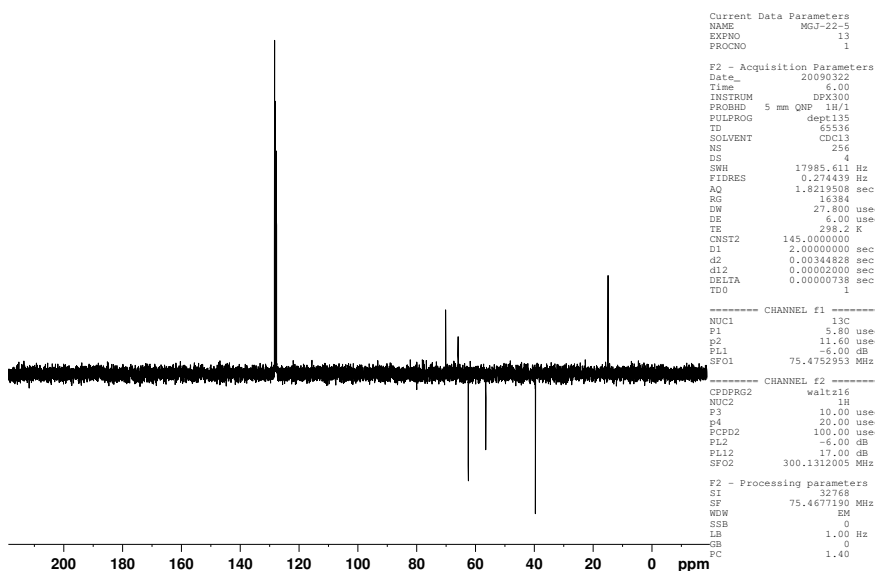
Figur 50: HMQC-spekter av (2S,4R)-1-etyl-2-metyl-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (29).



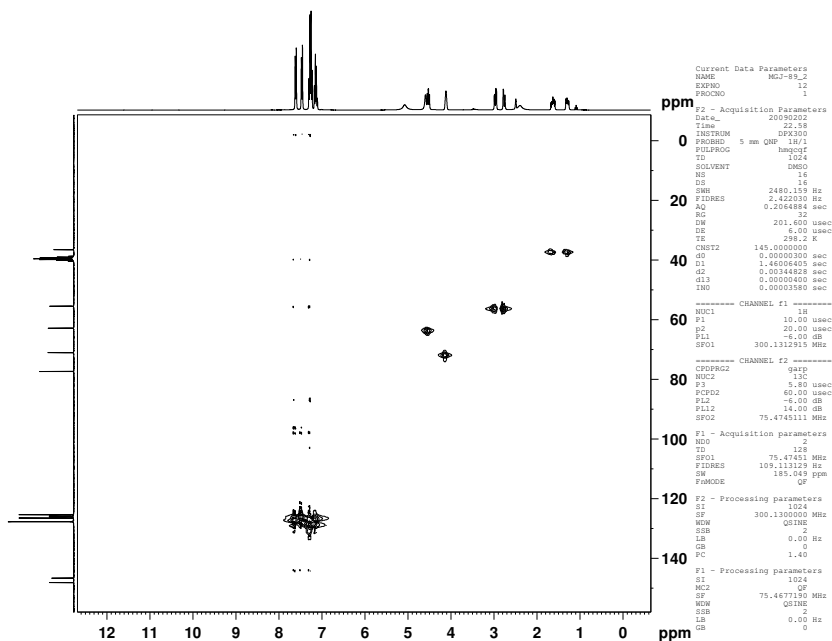
Figur 51: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-1-etyl-2-metyl-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (29).



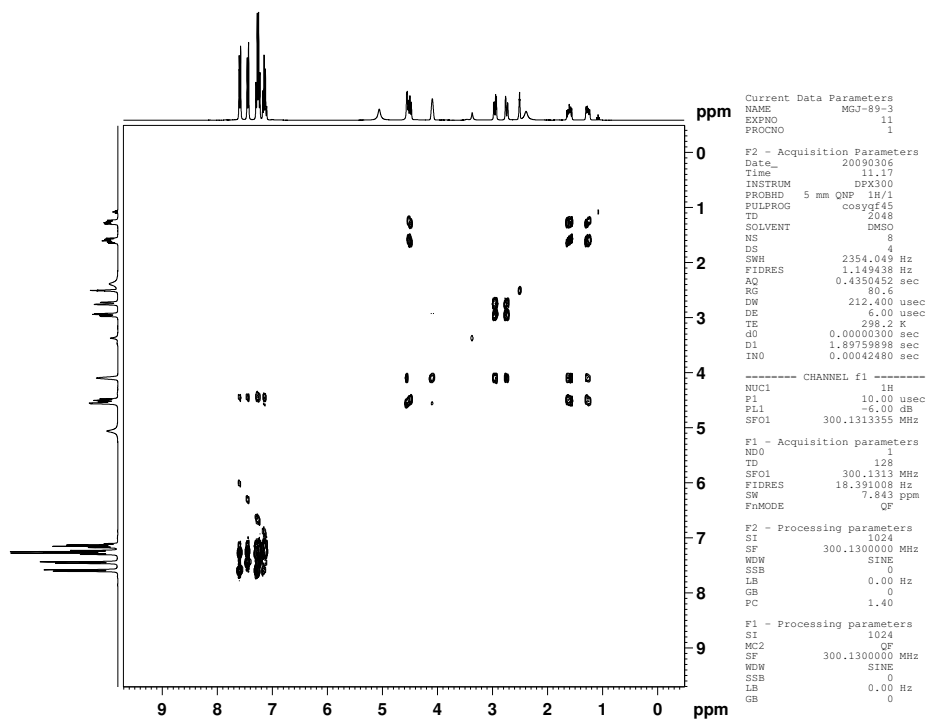
Figur 52: HMQC-spekter av (2S,4R)-etyl 4-hydroksy-2-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-1-karboxylat (30).



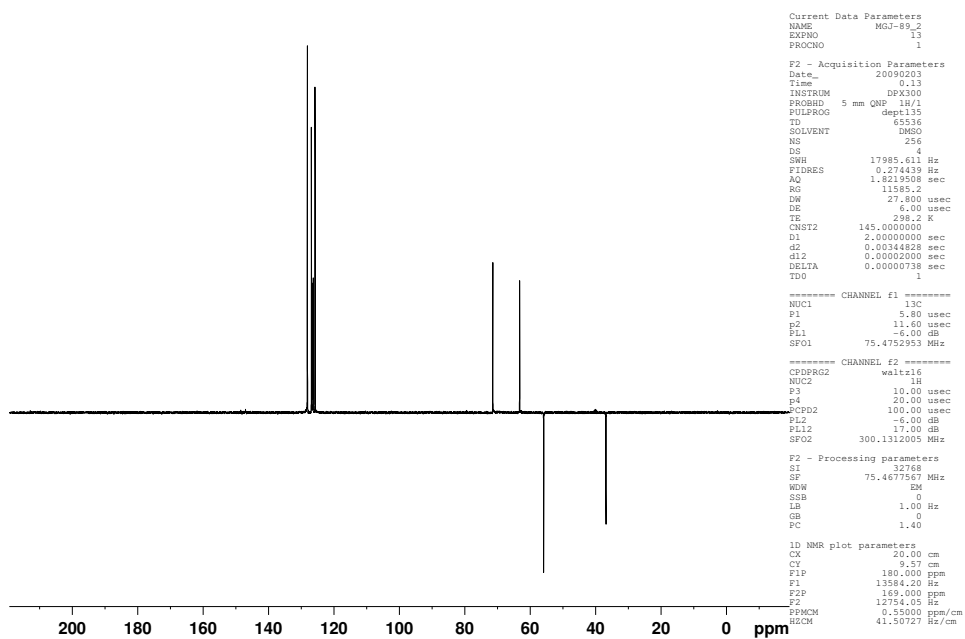
Figur 53: 13C-DEPT-spekter av (2S,4R)-etyl 4-hydroksy-2-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-1-karboxylat (30).



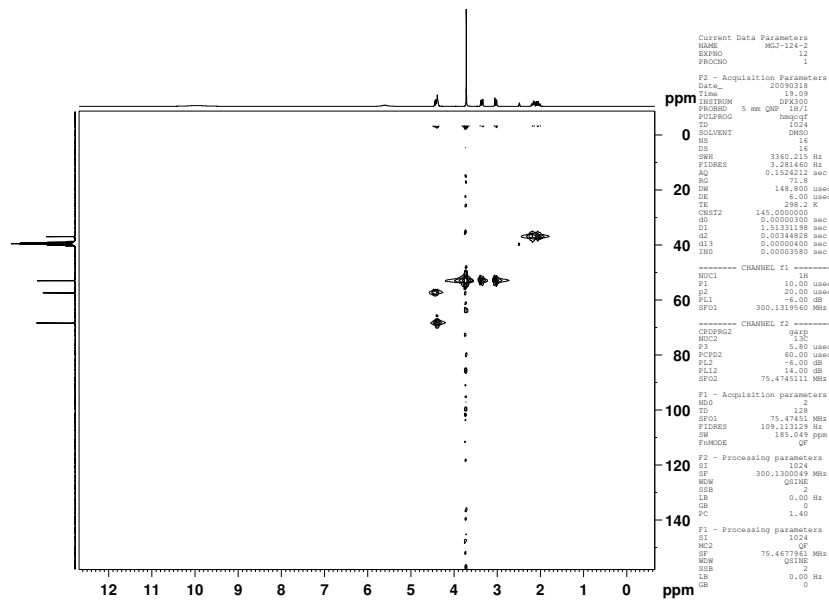
Figur 54: HMQC-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-3-ol (20).



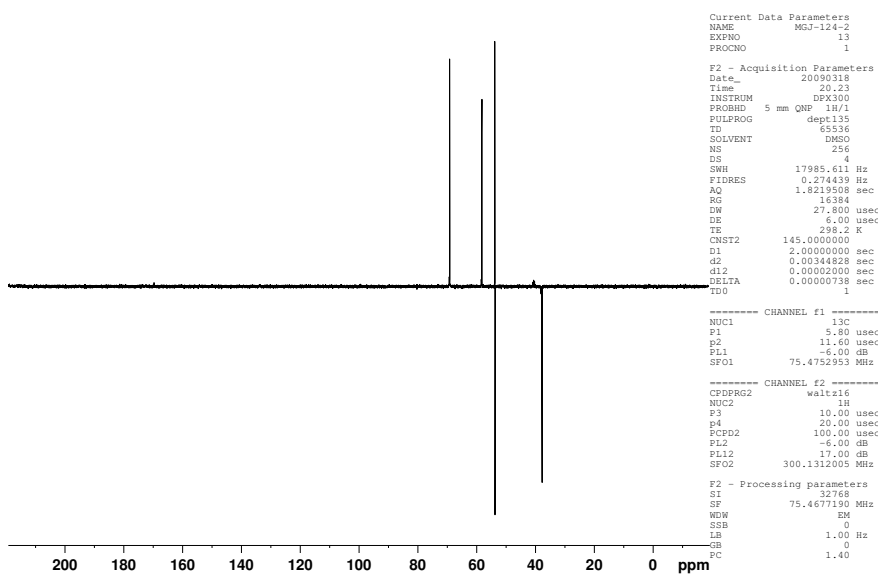
Figur 55: COSY-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)-pyrrolidin-3-ol (20).



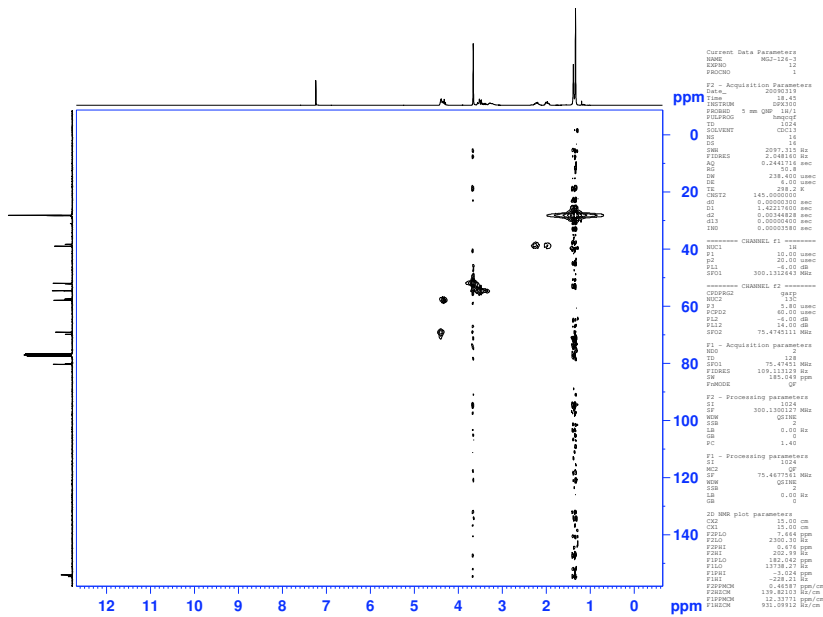
Figur 56: 135-DEPT-spekter av (3R,5S)-5-(hydroxydifenylmetyl)-pyrrolidin-3-ol (20).



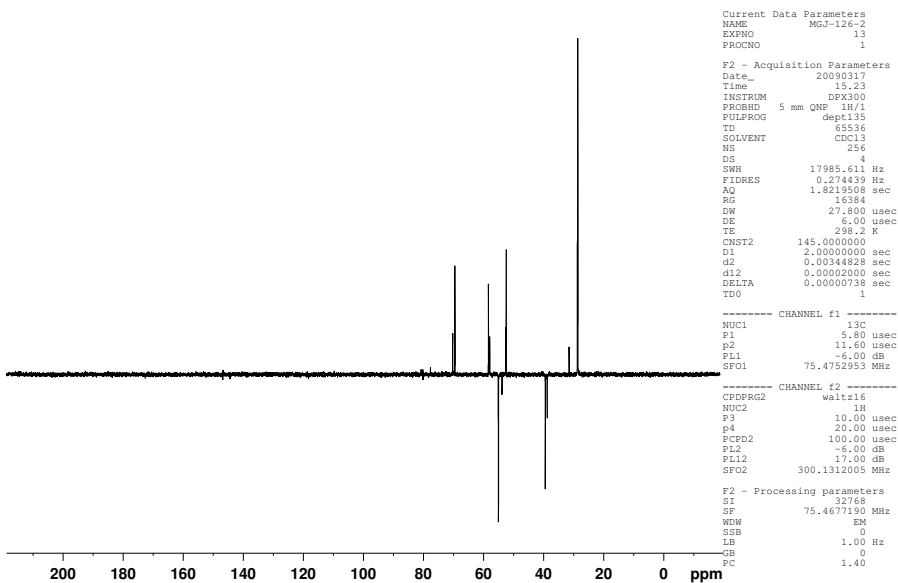
Figur 57: HMQC-spekter av (2S,4R)-metyl-4-hydroxypyrrolidin-2-karboksylat hydroklorid (32).



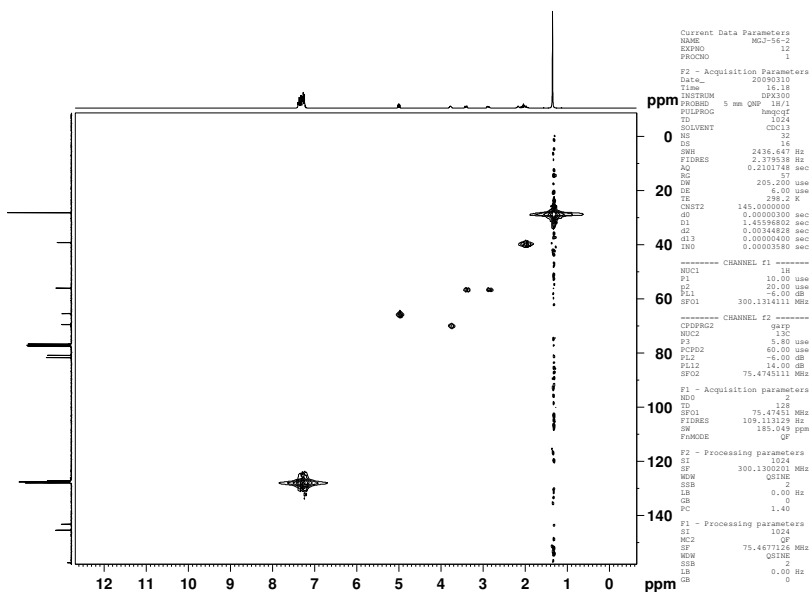
Figur 58: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-metyl-4-hydroxypyrrolidin-2-karboksylat hydroklorid (32).



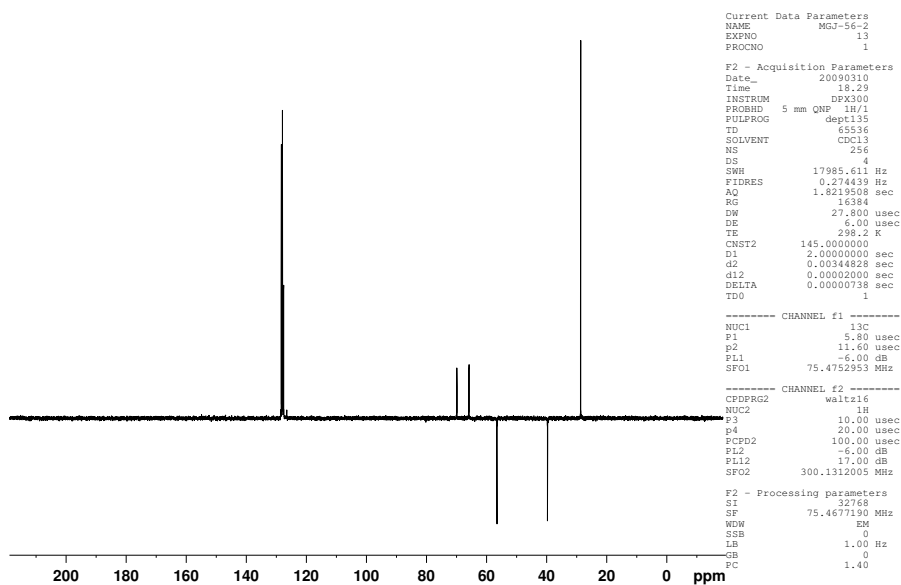
Figur 59: HMQC-spekter av (2S,4R)-1-tert-butyl-2-metyl-4-hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (33).



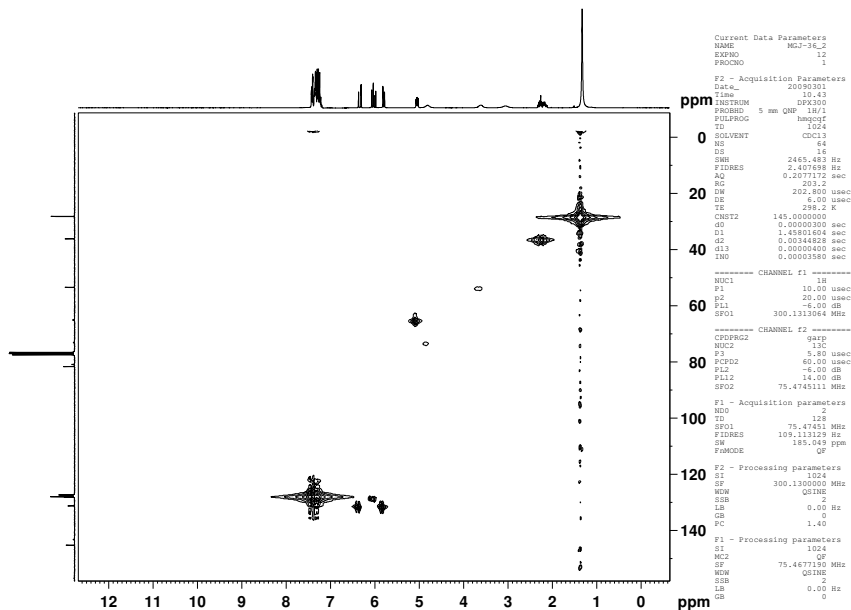
Figur 60: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-1-tert-butyl-2-metyl-4-hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (33).



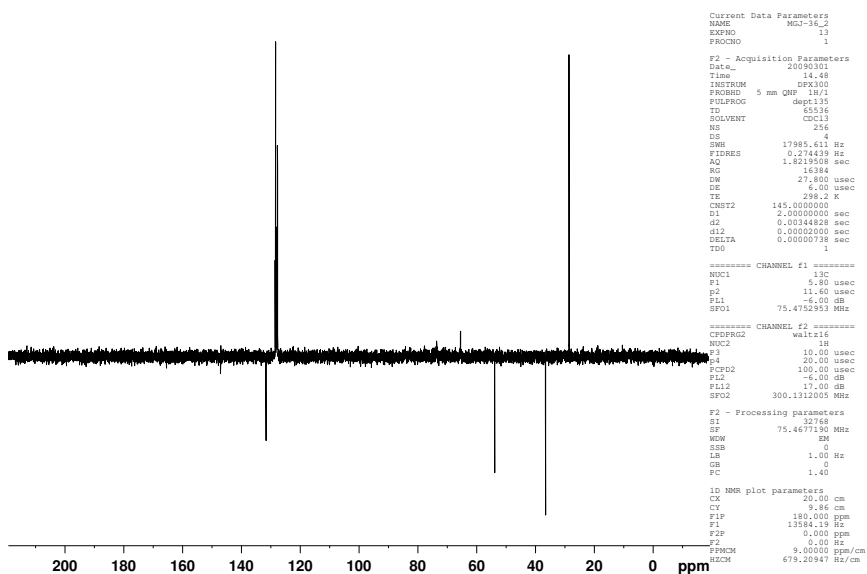
Figur 61: HMQC-spekter av (2S,4R)-tert-butyl-4-hydroksy-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (34).



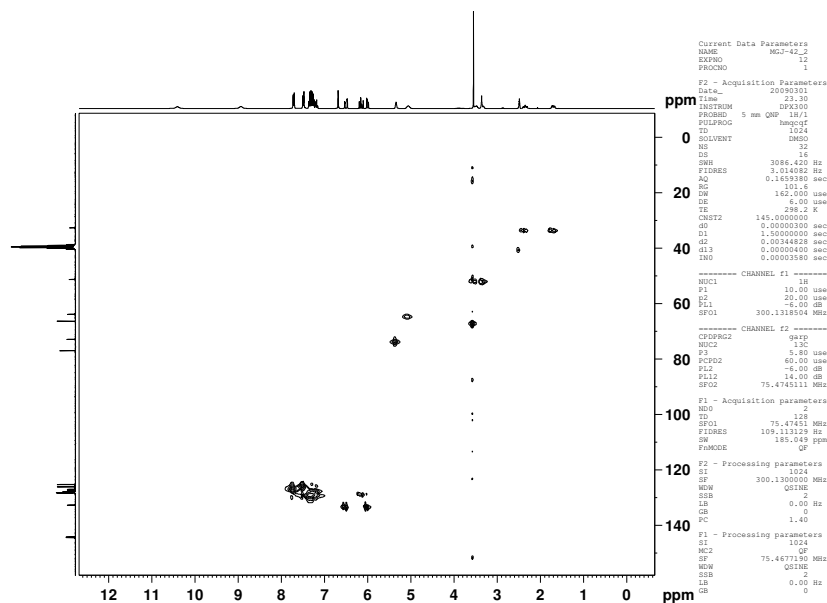
Figur 62: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-tert-butyl-4-hydroksy-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (34).



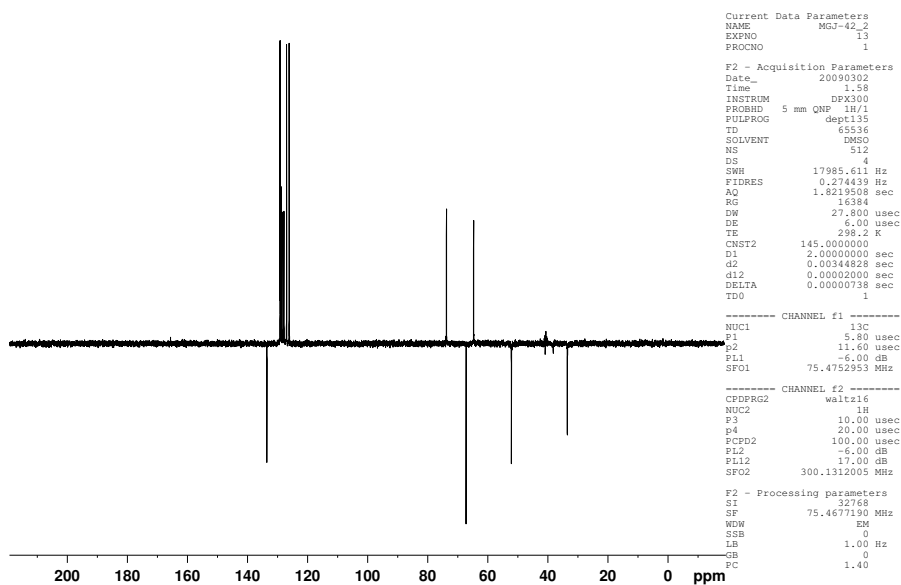
Figur 63: HMQC-spekter av (2S,4R)-tert-butyl-4-(akryloksy)-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (36).



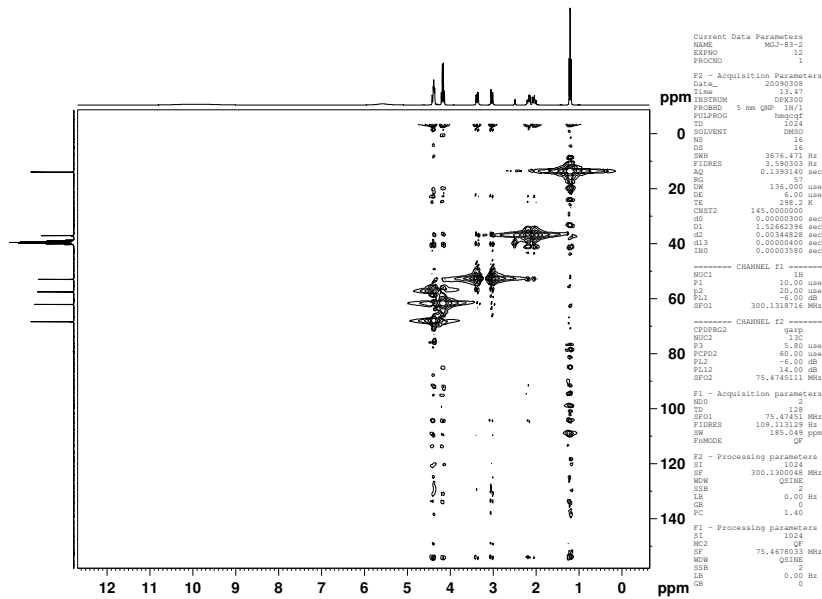
Figur 64: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-tert-butyl-4-(akryloksy)-2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-karboksylat (36).



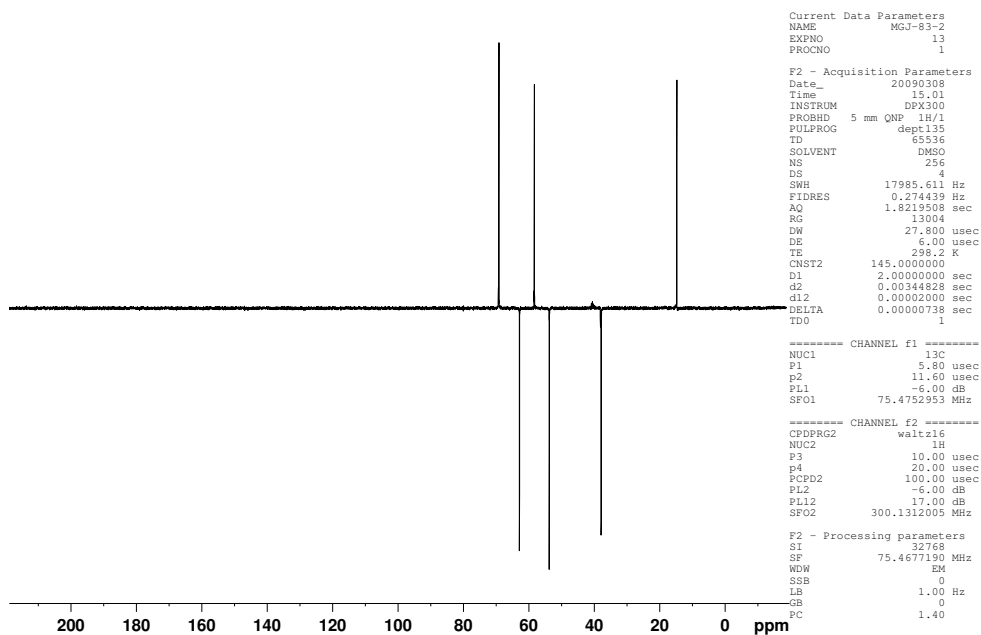
Figur 65: HMQC-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-akrylat hydroklorid (35).



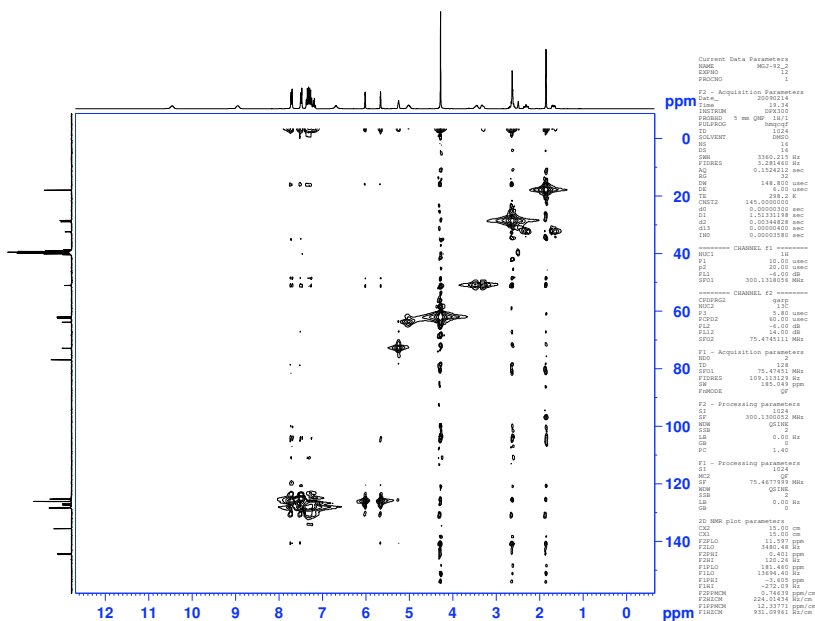
Figur 66: 13C-DEPT-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-akrylat hydroklorid (35).



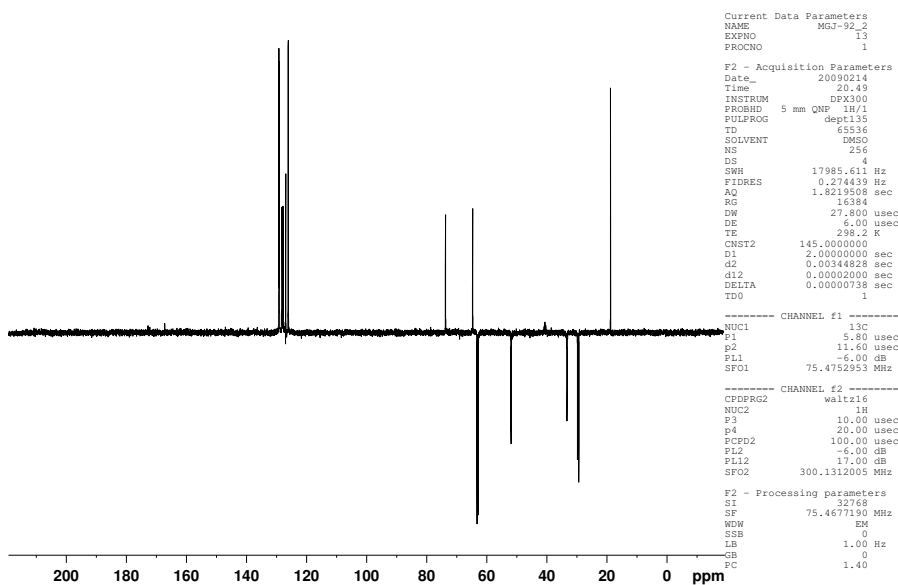
Figur 67: HMQC-spekter av (2S,4R)-etyl-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylat hydroklorid (31).



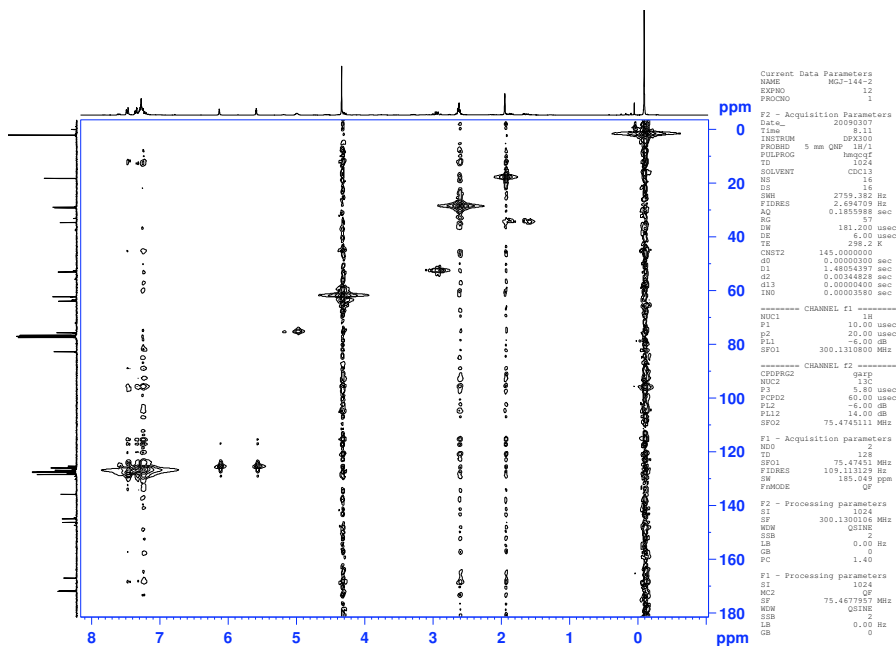
Figur 68: 135-DEPT-spekter av (2S,4R)-etyl-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylat hydroklorid (31).



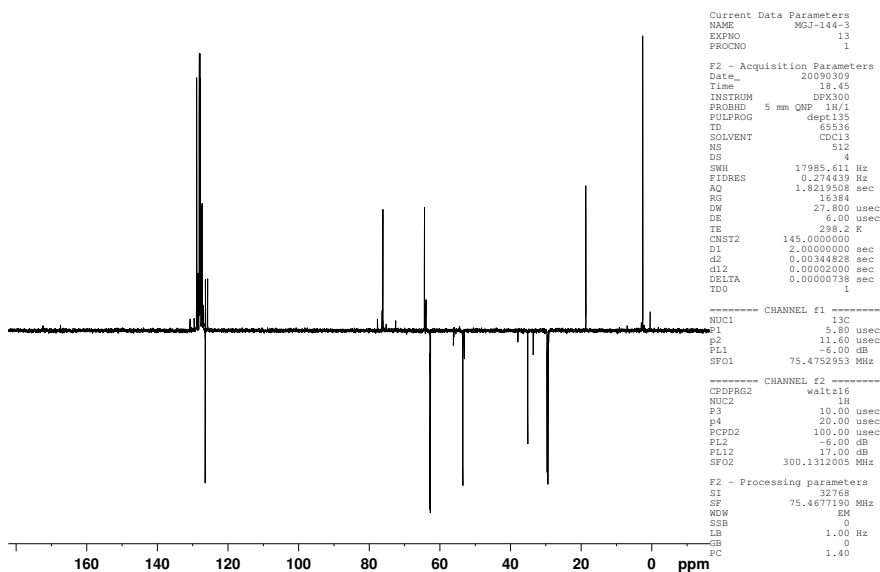
Figur 69: HMQC-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)-etylsuccinat hydroklorid (38).



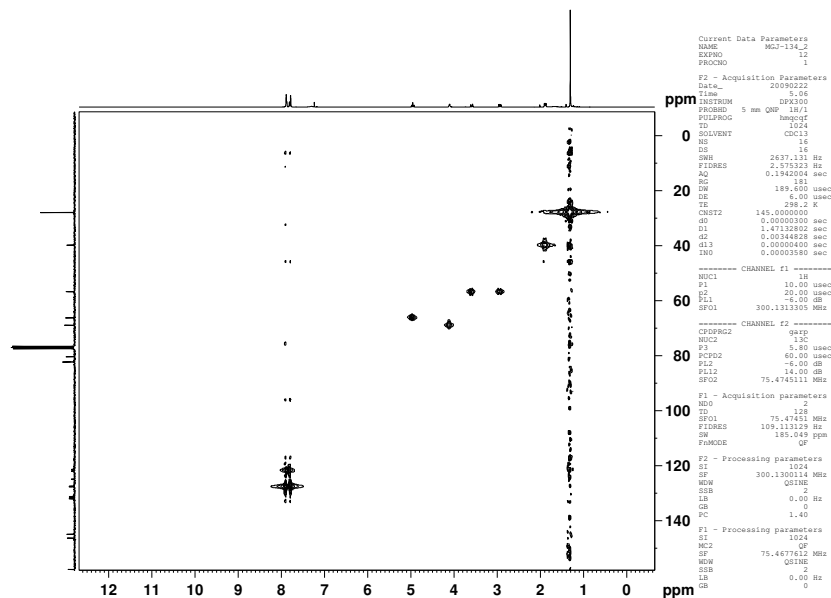
Figur 70: 135-DEPT-spekter av (3R,5S)-5-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)-etylsuccinat hydroklorid (38).



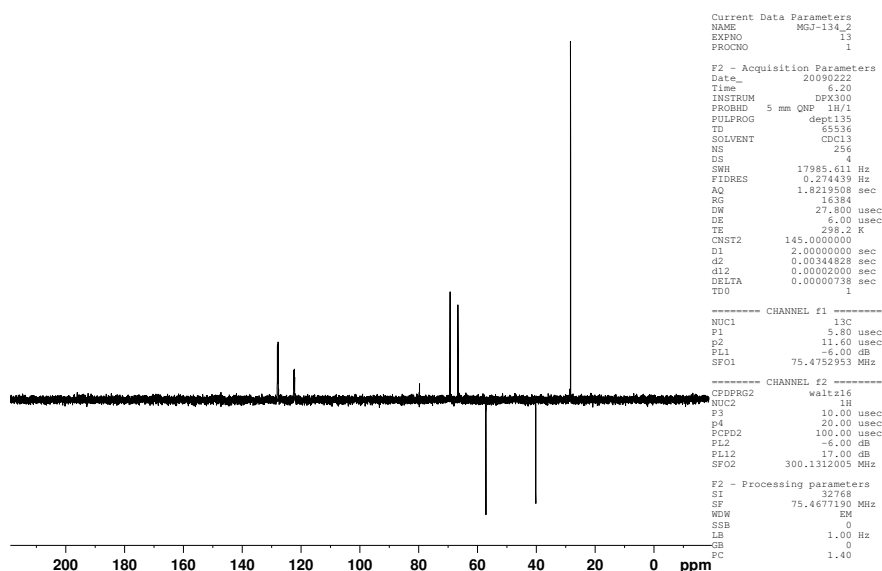
Figur 71: HMQC-spekter av (3R,5S)-5-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)etylsuccinat (39).



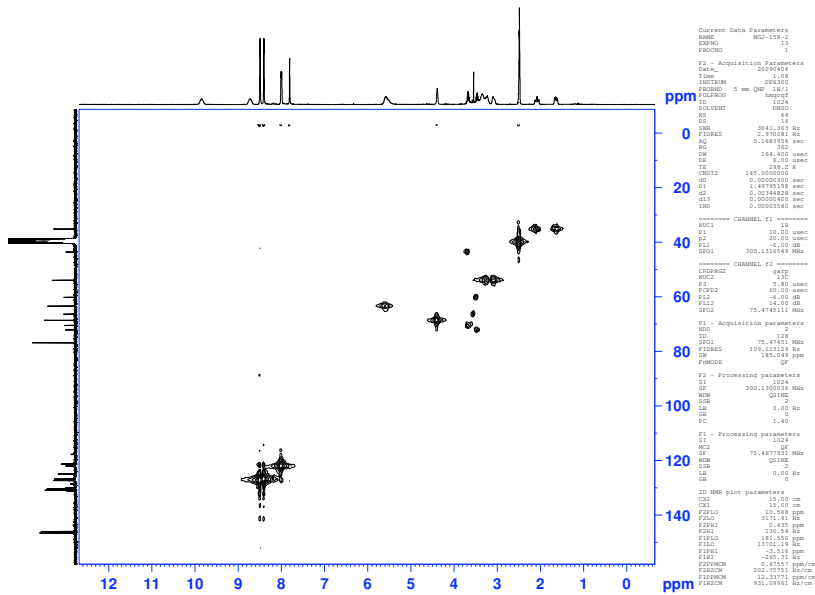
Figur 72: 135-DEPT-spekter av (3R,5S)-5-(difenyl(trimetylsilyloksy)metyl)pyrrolidin-3-yl-2-(metakryloksy)etylsuccinat (39).



Figur 73: HMQC-spekter av (2*S*,4*R*)-*tert*-butyl-4-hydroksy-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-(hydroksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (42).



Figur 74: 135-DEPT-spekter av (2*S*,4*R*)-*tert*-butyl-4-hydroksy-2-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)-(hydroksy)metyl)-4-hydroksypyrrolidin-1-karboksylat (42).



```

Current Data Parameters
NAME      MGJ-158-2
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090406
Time     1.05
INSTRUM  DFX300
PROBHD   5 mm QNP 1H/1
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        4
DS        4
SWH       17985.611 Hz
FIDRES    0.274439 Hz
AQ         1.8219508 sec
RG         13004
DW         27.800 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
CNST2     145.0000000
d1         2.0000000 sec
d2         0.0034828 sec
d12        0.0000200 sec
DELTA     0.00000738 sec
TD0        1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         5.80 usec
p2         11.60 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       75.4752953 MHz

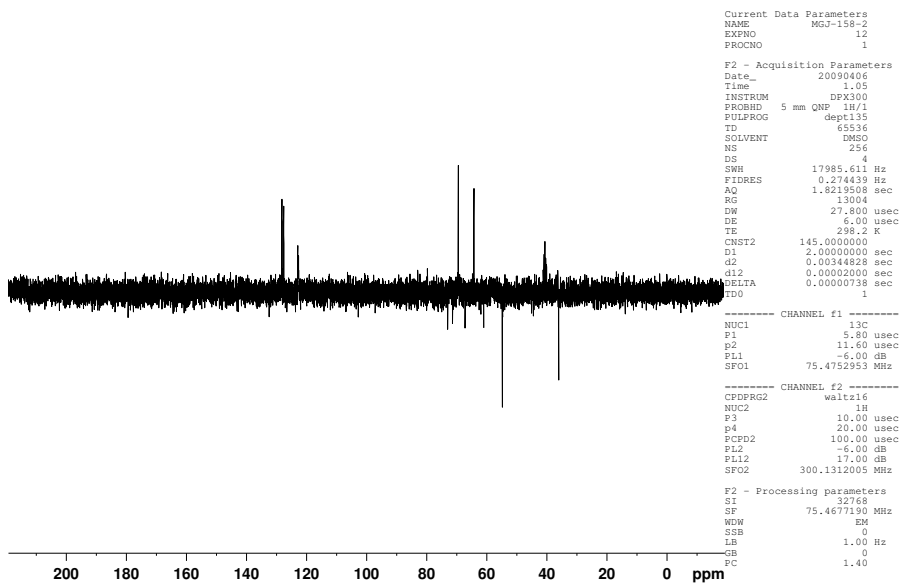
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
P3         10.00 usec
p4         20.00 usec
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       17.00 dB
SFO2       300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.4677190 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

1D 13C NMR parameters
AQ         15.00 sec
RG         65.00 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
CNST2     145.0000000
d1         2.0000000 sec
d2         0.0034828 sec
d12        0.0000200 sec
DELTA     0.00000738 sec
TD0        1

```

Figur 75: HMQC-spekter av (3R,5S)-5-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(hydroksy)metyl)pyrrolidin-3-ol hydroklorid (43).



```

Current Data Parameters
NAME      MGJ-158-2
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090406
Time     1.05
INSTRUM  DFX300
PROBHD   5 mm QNP 1H/1
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        4
DS        4
SWH       17985.611 Hz
FIDRES    0.274439 Hz
AQ         1.8219508 sec
RG         13004
DW         27.800 usec
DE         6.00 usec
TE         298.2 K
CNST2     145.0000000
d1         2.0000000 sec
d2         0.0034828 sec
d12        0.0000200 sec
DELTA     0.00000738 sec
TD0        1

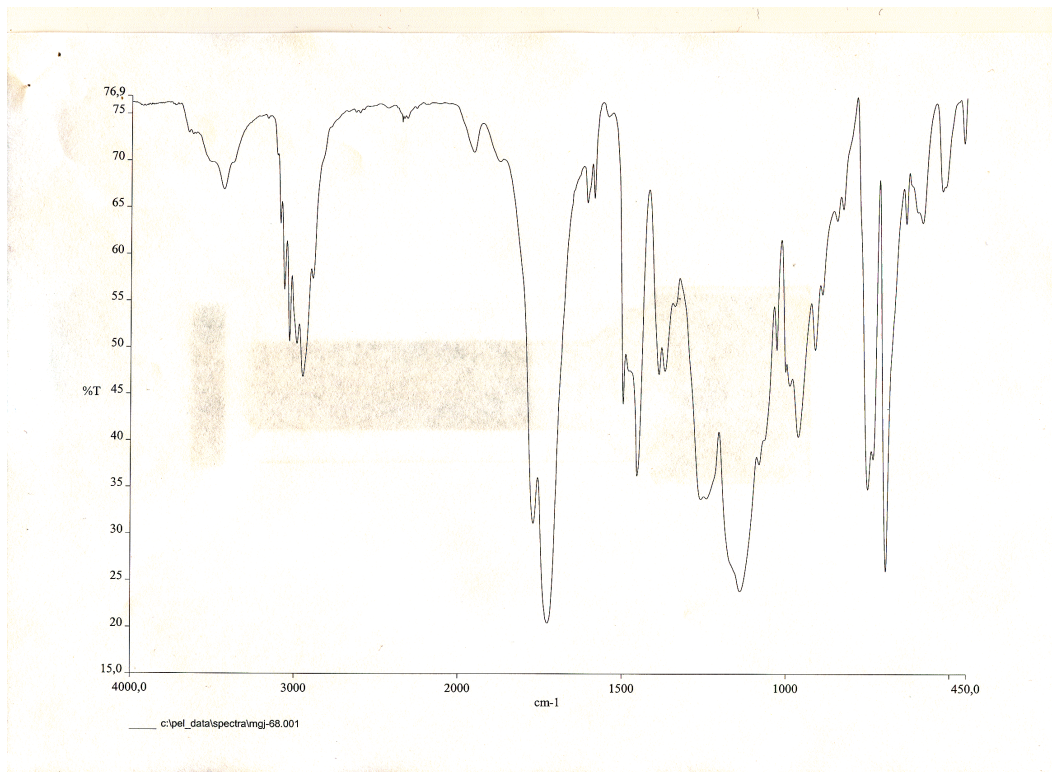
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1         5.80 usec
p2         11.60 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       75.4752953 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
P3         10.00 usec
p4         20.00 usec
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       17.00 dB
SFO2       300.1312005 MHz

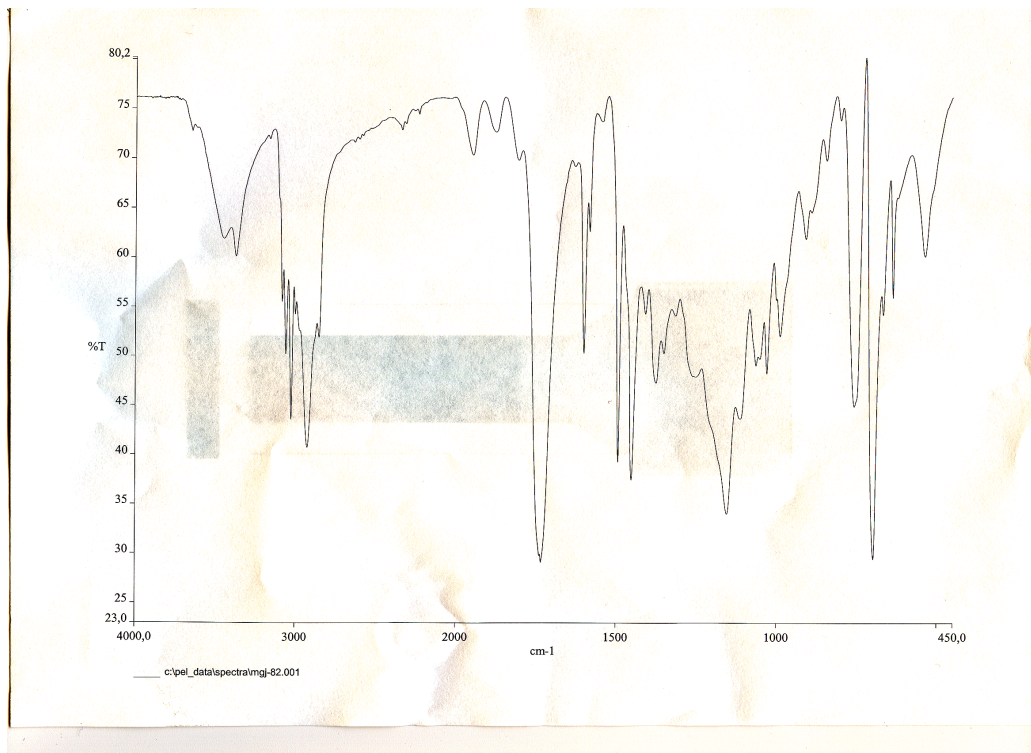
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.4677190 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

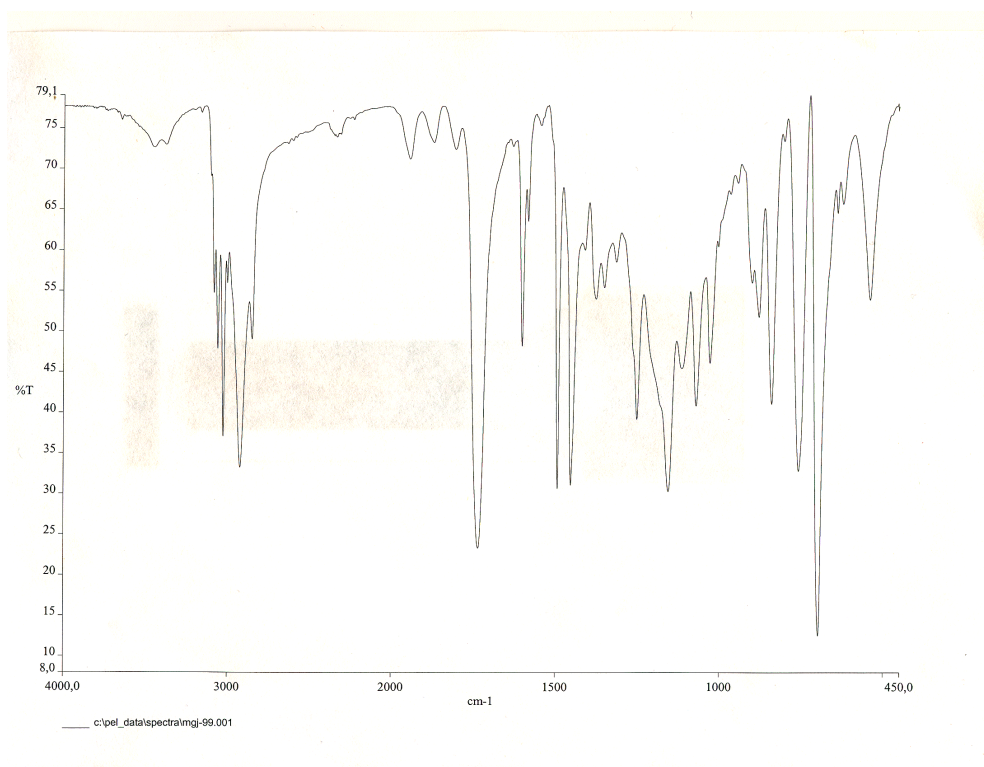
Figur 76: 135-DEPT-spekter av (3R,5S)-5-(bis(3,5-bis(trifluormetyl)fenyl)(hydroksy)metyl)pyrrolidin-3-ol hydroklorid (43).



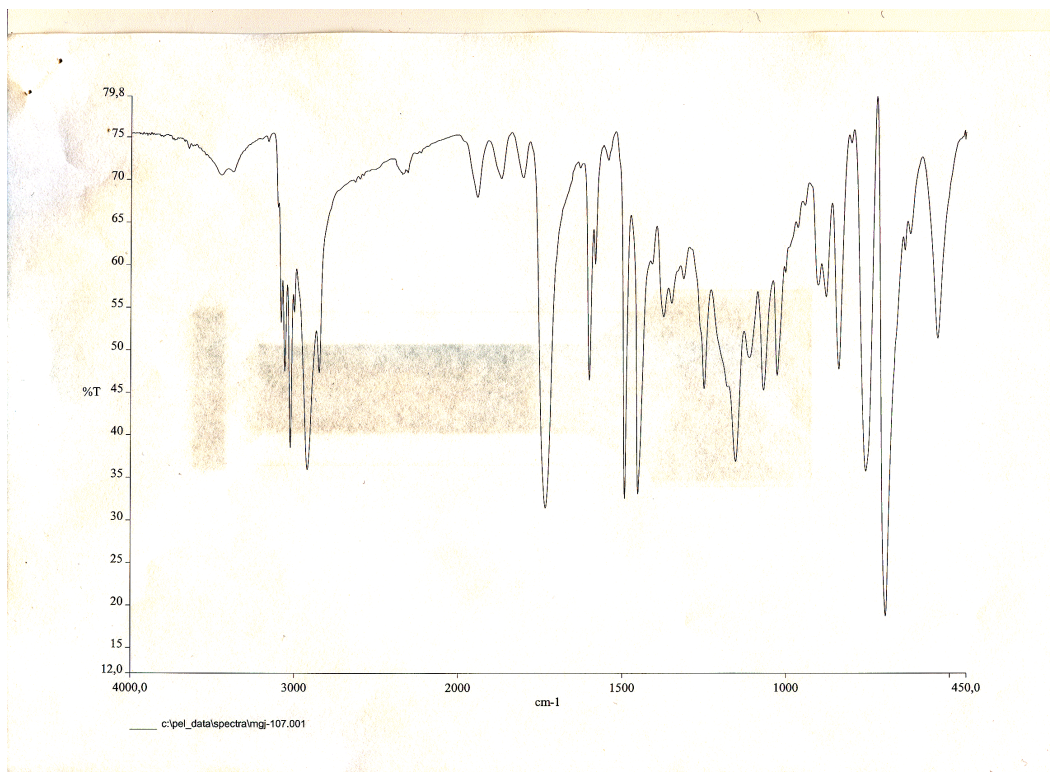
Figur 77: IR-spekter av polymer 49.



Figur 78: IR-spekter av polymer 51



Figur 79: IR-spekter av polymer 52.



Figur 80: IR-spekter av polymer 52 (oppskaleringsforsøk).

9 Referanser

- [1] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
- [2] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660.
- [3] E. N. Jacobsen, N. S. Finney, *Chem. Biol.* **1994**, *1*, 85-90.
- [4] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [5] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [6] Y. Wang, P. Li, X. Liang, T. Y. Zhang, J. Ye, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2008**, 1232-1234.
- [7] Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.
- [8] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.
- [9] M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794-797.
- [10] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.
- [11] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168.
- [12] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
- [13] P. McDaid, Y. Chen, L. Deng, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 338-340.
- [14] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [15] M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281.
- [16] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740-745.
- [17] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97-99.
- [18] F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1931**, *64B*, 2825-2827.
- [19] W. Langenbeck, G. Borth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1942**, *75B*, 951-953.
- [20] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
- [21] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
- [22] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2007**, *107*, 5471-5569.
- [23] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2029-2030.
- [24] B. List, *Synlett* **2001**, 1675-1686.
- [25] S. G. Nelson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 357-389.
- [26] P. Diner, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983-1987.
- [27] G. Valero, J. Schimer, I. Cisarova, J. Vesely, A. Moyano, R. Rios, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943-1946.
- [28] H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307-5309.
- [29] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- [30] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861-2863.
- [31] A. Lattanzi, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2009**, 1452-1463.
- [32] Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082-2084.
- [33] A. Russo, A. Lattanzi, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1991-1995.

- [34] J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.
- [35] Y. Okuyama, H. Nakano, H. Hongo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1193-1198.
- [36] G. Zuo, Q. Zhang, J. Xu, *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 42-45.
- [37] Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634-6637.
- [38] A. Lattanzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 339-346.
- [39] M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965.
- [40] D. Enders, M. R. M. Huettl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature (London, U. K.)* **2006**, *441*, 861-863.
- [41] M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666-1688.
- [42] Z. Shen, J. Ma, Y. Liu, C. Jiao, M. Li, Y. Zhang, *Chirality* **2005**, *17*, 556-558.
- [43] M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171-173.
- [44] G. Odian, *Principles of Polymerization*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2004**, a) s. 762, b) s. 6-7.
- [45] M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 149-152.
- [46] D. Font, S. Sayalero, A. Bastero, C. Jimeno, M. A. Pericas, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337-340.
- [47] C. Roeben, M. Stasiak, B. Janza, A. Greiner, J. H. Wendorff, A. Studer, *Synthesis* **2008**, 2163-2168.
- [48] M. D. Price, J. K. Sui, M. J. Kurth, N. E. Schore, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8086-8089.
- [49] M. C. Varela, S. M. Dixon, K. S. Lam, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10087-10090.
- [50] D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762.
- [51] J. V. B. Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127-5132.
- [52] Y. Li, X. Liu, Y. Yang, G. Zhao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 288-291.
- [53] Y.-N. Niu, Z.-Y. Yan, G.-Q. Li, H.-L. Wei, G.-L. Gao, L.-Y. Wu, Y.-M. Liang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 912-920.
- [54] J. Kapfhammer, A. Matthes, *Z. physiol. Chem.* **1933**, *223*, 43-52.
- [55] J. Woeltinger, A. S. Bommarius, K. Drauz, C. Wandrey, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 241-248.
- [56] M. Nahmany, A. Melman, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2700.
- [57] T. E. Kristensen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 387-395.
- [58] M. Wilchek, A. Patchornik, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1629-1630.
- [59] S. Saito, S. Saito, T. Ohwada, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2718-2720.
- [60] N. Halland, K. A. Jørgensen, M. Marigo, A. Braunton, S. Bachmann, D. Fielenbach, *Patent WO*, WO2005080298, 2005.
- [61] H. Emde, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 816-834.
- [62] B. Karimi, B. Golshani, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7228-7230.
- [63] C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880.

- [64] J. L. Leazer, Jr., R. Cvetovich, F.-R. Tsay, U. Dolling, T. Vickery, D. Bachert, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3695-3698.
- [65] R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [66] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature (London)* **1997**, *387*, 268-272.
- [67] R. Arshady, *Colloid Polym. Sci.* **1992**, *270*, 717-732.
- [68] K. Tomaki, H. Murata, S. Terada, T. Wada, A. Matsubara, H. Takagiwa, Konishiroku Photo Industry Co., Ltd., Japan., *Patent US*, US4415644, 1982.
- [69] H. E. De la Mare, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2114-2126.
- [70] S. Brandau, A. Landa, J. Franzen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309.
- [71] D. Horak, F. Lednicky, V. Rehak, F. Sevc, *J. Appl. Polym. Sci.* **1993**, *49*, 2041-2050.
- [72] A. B. Scranton, A. G. Mikos, L. C. Scranton, N. A. Peppas, *J. Appl. Polym. Sci.* **1990**, *40*, 997-1004.
- [73] C. D. Vianna-Soares, C. J. Kim, M. R. Borenstein, *J. Porous Mater.* **2003**, *10*, 123-130.
- [74] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1088-1089.
- [75] I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Boerner, *Synthesis* **2007**, 2925-2943.
- [76] C. Reichardt, *Chem. Rev. (Washington, D. C.)* **1994**, *94*, 2319-2358.
- [77] H.-J. Zheng, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, J.-G. Deng, W.-Q. Lin, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 9864-9867.
- [78] H. Nakano, K. Takahashi, Y. Okuyama, C. Senoo, N. Tsugawa, Y. Suzuki, R. Fujita, K. Sasaki, C. Kabuto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7092-7100.
- [79] K. L. Curtis, E. L. Evinson, S. Handa, K. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3544-3553.
- [80] J. Peng, D. L. J. Clive, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2939-2941.
- [81] J. M. Betancort, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740.