

Masteravhandling i organisk kjemi

Forsøk på syntese av imidazol-2-ylidenbaserte sølvkomplekser med hydrofile 4-(5)-sidekjeder

Alexander Sandtorv

Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen, Allégaten 41, 5007 Bergen
<http://www.uib.no/kj>



I Takketale

Dette har ikke alltid vært en spaferie, med mindre definisjonen av en spaferie er konstant eterhodepine og frustrasjon over at ingenting fungerer. I bunnivåene er det noen mennesker som har gjort det hele tolerant. Spesielt vil jeg takke alle mine fantastiske venner som har taklet at jeg ikke har orket å se dem noe særlig på grunn av kronisk utmattelse. Randi Holmås og Cathrine Fagerli som alltid er beredt til å spandere middag og vin på meg, Birte Dyrdal som alltid vil le med meg når vi ser i skolekatalogen fra videregående. Eivind Furuset som alltid tvinger meg til å se på ekle fugler i parken (og som tvinger meg til å holde kameravæsken i to timer mens han skal ta 80 bilder av duer) og Carl Stavøstrand som tar meg med på Svanøy og tvinger meg til å se Grand Prix finale. Jeg vil også takke alle mine venner på universitetet, Line, Rhiannon, Randi, Marit, Liv Kjersti og Åsmund. Familien min fortjener takk for at de ikke er gretne fordi jeg aldri kommer hjem. Takk til fantastiske mamma og til mine like fantastiske søstre, Cassandra, Natalie og Michelle. Jeg vil også takke oldemor.

På den faglige siden ønsker jeg først og fremst å takke professor Hans-René Bjørsvik for et godt samarbeid, ypperlig veiledning og for alltid å være tilgjengelig til å besvare alle mine spørsmål i tide og utide. Takk til post. Doc. Giovanni Occhipinti for å utføre teoretiske beregninger. Jeg ønsker å takke forskningsgruppen vår: Dagfinn, Anna og Greg for innputt og svar på spørsmål, mange som de har vært, og ofte ganske tåpelige. Jeg ønsker også å takke Nils Åge Frøystein og Jon Georg Seland for verdifull NMR-hjelp.

Alexander Sandtorv

31. mai, Bergen

II Sammendrag

Sølvets bakteriedrepende egenskaper har vært kjent siden antikken og sølv har vært utnyttet som sårbehandler helt inn i moderne tider. Utviklingen av sølvpreparater har vært lang og inkluderer sølvobjekter og salter til mer sofistikerte kjemiske komplekser og sølv innarbeidet i polymerbaserte bærematerialer. N-heterosykliske forbindelser har bruksområder innenfor en rekke naturvitenskapelige disipliner og mange slike forbindelser har biologisk aktivitet. N-heterosykliske karbener (NHC-er) har funnet applikasjon innenfor katalyse som del av en liten familie tilskuerligander som kan skreddersys både elektronisk og sterisk. NHC-ene har raskt blitt konkurransedyktige i forhold til mer tradisjonelle ligander, som for eksempel fosfiner.

I denne oppgaven ble det forsøkt å syntetisere et kompleks bestående av sølv og et imidazol-2-yliden karben med asymmetrisk, hydrofil sidekjeder. Dette komplekset skulle brukes som sårbehandler for brannså, liggesår og andre skader hvor huden må holdes fri for bakterieinfeksjoner. Det finnes allerede en liten samling sølvbaserte sårbehandlere på markedet, men bare en av disse er kompleksbasert. Grunntanken var å forene det beste fra to verdener i produksjon av en ny generasjon sølvbaserte sårbehandlere. Foreningen av sølvets antibakterieegenskaper med et imidazolbasert karbens bakteriostatiske aktivitet skulle gi et målkompleks med styrker der de etablerte sårbehandlerene hadde svakheter. Teoretisk skulle dette nye sølvkomplekset være mer stabilt med lavere degradering og resulterende, høyere virkningstid under sårbehandling.

Det ble forsøkt å syntetisere dette komplekset med enkel, kommersielt tilgjengelig imidazol som utgangsstoff. Av metodene undersøkt i denne oppgaven, ble det vist at den beste strategien for selektiv funksjonalisering av imidazol var ved jodering med uorganiske komponenter. Denne reaksjonen i to steg ga høye, isolerte utbytter og var usedvanlig robust. En ny metode for jodering ved bruk av *N,N*-dijod-5,5-dimetylhydantoin ble også utviklet, med høy konversjon og selektivitet for et diodert imidazol.

Videre ble det gjort en rekke forsøk på palladiumkatalyserte koblingsreaksjoner på vei mot asymmetriske, funksjonaliserte 4-(5)-substituerte imidazoler. Disse koblingsreaksjonene inkluderte Heck-, Kumada-Corriu-, Sonogashira-, Suzuki-Miyaura- og Stille-koblinger.

Ved bruk av det jodaktiverede imidazolet ble det ikke observert ønskede reaksjoner for noen av disse koblingsmetodene. Dette var på tross av en stor variasjon i eksperimentelle betingelser som base, reaksjonstemperatur og -tid, katalysatorvalg og løsemiddel.

En viktig oppdagelse i oppgaven var at egenskapene til det jodaktiverede ringsystemet radikalt kunne endres ved å N-beskytte imidazolringen med en tosyl (para toluensulfonyl) gruppe. Introduksjon av tosyلفunksjonen så ut til å forandre ringsystemets kjemiske egenskaper. Med det nye, beskyttede substratet fungerte både Sonogashira- og Stille-koblingene i moderate til gode utbytter og det lot det seg derfor gjøre å produsere asymmetriske, funksjonaliserte imidazoler. De eksperimentelle betingelsene så ut til å støttes av enkle, teoretisk kalkulasjoner på emnet, som indikerte at HOMO-LUMO-gapet ble mindre for tosylderivatet. Dette bidro trolig til å øke substratets tilbøyelighet for koblingsreaksjonene.

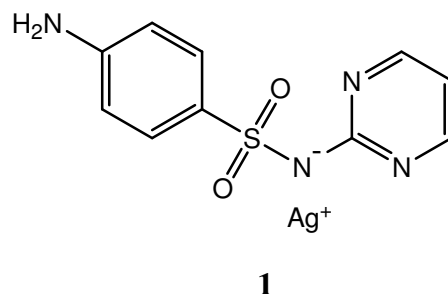
Det ble vist at Sonogashira-metoden hadde lav gruppetoleranse. Det lyktes bare å koble enklere, ikke-oksygenerede alkyner til imidazolet på denne måten. Andre oksygenerede alkyner, som alkoholer, syrer og estere lot seg ikke koble. Videre ble det gjort forsøk på funksjonalisering av substratene produsert fra henholdsvis Stille- og Sonogashira-koblingene. Dette inkluderte flere metoder for epoksidering, kryssmetatase og forsøk på alkenoksidasjon for å danne gem-diolet direkte. Ingen av disse metodene lyktes. For alkyn-funksjonaliserte imidazoler produsert ved Sonogashira-koblinger, ble det gjort forsøk på funksjonalisering ved selektiv hydrogenering på vei mot gem-diolene. Dette bar heller ikke frem.

Målkomplekset ble ikke syntetisert og det var to syntetiske steg før målkomplekset kunne isoleres. Oppgaven som en helhet inneholder informasjon om imidazolbasert kjemi og inkluderer noen syntetiske muligheter tilgjengelige med dette molekylet..

III Prosjektbeskrivelse

N-heterosykliske forbindelser er en strukturklasse som har funnet applikasjonsområder innenfor mange naturvitenskapelige felt. Disse inkluderer kjemiske anvendelser som katalyse og syntese, men strukturklassen har også en viktig plass i biologiske, medisinske og molekylærbiologiske disipliner. N-heterosyklene har en imponerende merittliste med egenskaper. Noen eksempler på slike inkluderer katalytiske, soppdrepende, antibakterielle, cytotoksiske, antibiotiske, anti-inflammatoriske og anticancer kvaliteter. Dette er kommersielt interessante egenskaper som kan utnyttes i utformingen av naturprodukter, nye katalysatorer, legemidler og preparater. Sølv og sølvets steriliserende evne har vært kjent siden oldtiden. Tidlige sivilisasjoner brukte sølvmetall til å rense og lagre drikkevann og vår kjennskap til sølvets kvaliteter har vært utnyttet medisinsk og forebyggende helt inn i moderne tider.

I denne oppgaven var det ønskelig å syntetisere et kompleks bestående av sølv og et N-heterosyklisk karben (NHC). Et slikt sølv-NHC-kompleks tenkes brukt i sårbehandling. Grunntanken i utformingen av dette komplekset, var å forene kvalitetene fra to bestanddeler: NHC-ets biologiske og bakteriostatiske evner kombinert med sølvets antibakterielle egenskaper. Et liknende sølvkompleks, sølvsulfadiazin (Flamizin® eller Silvadene®)(**1**) vist på figur 1, er et sølvbasert sulfaderivat som har funnet videst bruksområde innenfor brannsårbehandling som topisk krem i andre- og tredjegrads brannsåre. Dette er ett av noen få sølvkomplekser på markedet i dag. En av de primære svakhetene ved **1**, er relativt kort virkningstid.



Figur 1: Sølvsulfadiazin

På grunn av labilitet degraderer **1** og mister sin antibakterielle funksjon. Dette resulterer i at nye doser med aktivt kompleks må applikeres på nytt. For pasienter med alvorlige sår og dype hudskader kan dette være unødvendig smertefullt.

Dette var en svakhet som var ønskelig å forbedre. Med NHC-er som ligand, forventes resulterende kompleks å være mer stabilt. Dette kommer av NHC-ets sterke σ -donor evner. Målkomplekset i denne oppgaven burde teoretisk degraderes over mye lengre tid. Dette ville gjøre forbindelsen langvarig og bedre egnet som sårbehandler. Siden 3 % av befolkningen lider av allergi mot sulfaderivater, kan ikke disse menneskene benytte seg av **1**. Et NHC-basert kompleks kan derfor være et bedre alternativ til sårbehandler. Det finnes muligheten for nyvinning og for syntetisk arbeid rettet mot en klasse bedre, kommersielt viktige sårbehandlere med styrker der de andre sølvbaserte sårbehandlerne har svakheter.

Målet med denne oppgaven var syntese av imidazol-2-ylidenbaserte sølvkomplekser med hydrofile, asymmetriske sidekjeder. Dette skulle gjøres med enkle, kommersielt tilgjengelige utgangsstoff. Hovedsakelig ble det fokusert på imidazol (**3**) som startmateriale. De vanligste syntetiske strategiene for NHC-forgjengere inkluderer vanligvis one-pot reaksjoner hvor ringsystemet med tilhørende substituenten dannes i ett steg. Det var derfor ønskelig å gjøre mer eksperimentelt arbeid å undersøke de ulike mulighetene for substitusjon og direkte kjemi på imidazolenheten.

Hvis det lot seg gjøre å produsere sølv-NHC-komplekser, skulle disse testes for antibakterielle egenskaper på Haukeland Universitetssykehus.

IV Forkortelser

NHC: N-heterosyklisk karben

NMR: Kjernemagnetisk resonans spektroskopi

NHC - N-heterosyklisk karben

¹H – Hydrogenisotop

¹³C – Karbonisotop

in vacuo – latinsk, ”i vakuum”

NMR – (Nuclear Magnetic Resonance) Kjernemagnetisk Resonans Spektroskopi

FT-IR – Fourier Transformert Infrarød Spektroskopi

TLC – (Thin layer chromatography)Tynnsjiktskromatografi

Mesityl – Forkortelse for en 2,4,6-trimetylfenyl gruppe

GC-MS – (Gass Chromatography- Mass Spectroscopy) Gasskromatografi med massedetektor

Tosyl – Forkortelse for en *p*-toluensulfonyl gruppe

HOMO- (Highest Occupied Molecular Orbitals) Høyeste okkuperte molekylørbitaler

LUMO – (Lowest Unoccupied Molecular Orbitals) Lavest ikke-okkuperte molekylørbitaler

MM⁺ - Molekylærion observert ved MS-deteksjon.

V Innholdsfortegnelse

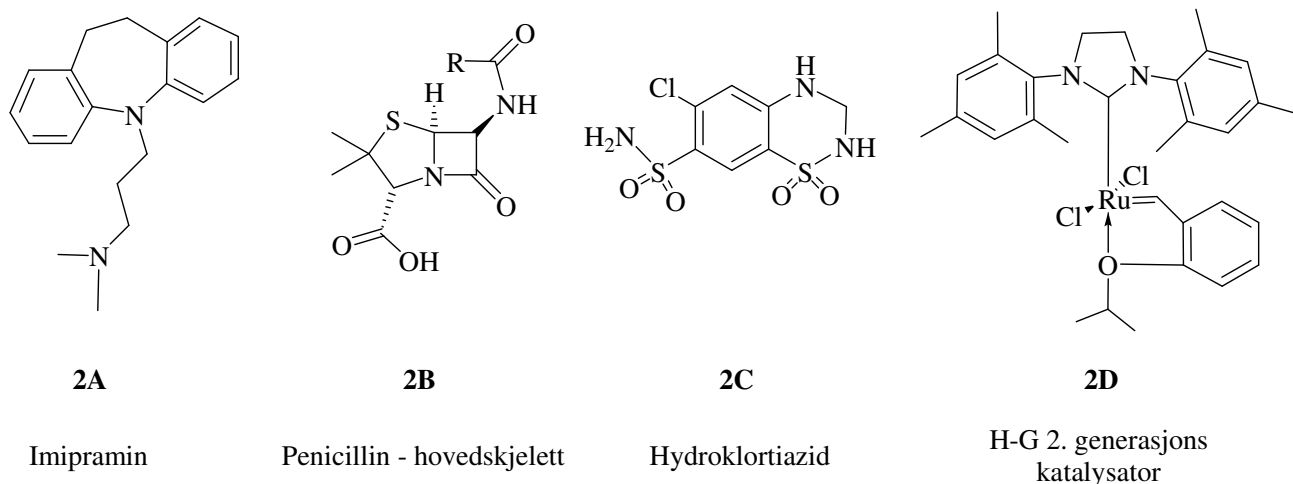
I Takketale	- 2 -
II Sammendrag	- 3 -
III Prosjektbeskrivelse	- 5 -
V Innholdsfortegnelse	- 9 -
Kapittel 1: Innledning og teoretisk grunnlag	- 11 -
1.1 N-Heterosykliske forbindelser og imidazoler: applikasjon og kjemi	- 11 -
1.2 Oppsummering	- 13 -
1.2 N-Heterosykliske karbener: Tidligere arbeid, bindingsforhold og applikasjon	- 14 -
1.2.1 Tidligere arbeid	- 14 -
1.2.2 Bindingsforhold	- 15 -
1.2.3 Applikasjn	- 16 -
1.2.4 Oppsummering	- 17 -
1.3 NHC-er: syntetiske strategier	- 17 -
1.3.2 Oppsummering	- 19 -
1.4 Sølv og NHC-Sølvkomplekser	- 20 -
1.4.1 Sølvets historie som antibakteriell agent	- 20 -
1.4.2 Sølv og sølvpreparater i medisinske sammenhenger	- 20 -
1.4.3 Sølv-NHC-komplekser	- 22 -
1.4.4 Oppsummering	- 22 -
1.5 Mål med Oppgaven	- 23 -
Kapittel 2. Resultat og Diskusjon	- 26 -
2.1 Introduksjon	- 26 -
2.2 Syntese av halogenerte imidazoler: Ringaktivering	- 29 -
2.2.1.1 Forsøk på brominering med eddiksyreanhydrid, kaliumbromid og salpetersyre	- 29 -
2.2.1.2 Konklusjon	- 31 -
2.2.2.1 Jodering ved bruk av <i>N,N</i> -1,3-dijod-5,5-dimetylhydantoin (20)	- 32 -
2.2.2.2 Karakterisering	- 34 -
2.2.2.3 Konklusjon	- 35 -
2.2.3.1 Forsøk på jodering av 3 ved bruk av natriumborat og jod	- 35 -
2.2.3.2 Konklusjon	- 37 -
2.2.4.1 Jodering og selektiv dejodering med kaliumjodid, jod og sulfitt	- 37 -
2.2.4.2 Steg A: Jodering av 3 med kaliumjodid og jod i basisk løsning	- 38 -
2.2.4.3 Steg B: Selektiv dejodering med kaliumsulfitt	- 40 -
2.2.4.4 Analytisk	- 41 -
2.2.4.5 Konklusjon	- 42 -
2.2.5 Konklusjon: Ringaktivering	- 42 -
2.3 Koblingsreaksjoner	- 43 -
2.3.1.1. Forsøk på Heck-kobling	46
2.3.1.2 Konklusjon	48
2.3.2.1 Forsøk på Kumada-Corriu kobling	49
2.3.2.2 Konklusjon	51
2.3.3.1 Sonogashira-kobling	52
2.3.3.2 Analytisk	56
2.3.3.3 Konklusjon	56
2.3.4.1 Forsøk på Suzuki Miyaura-kobling	57
2.3.4.2 Konklusjon	60
2.3.5.1 Stille-kobling	61

2.3.5.2 Analytisk	64
2.3.5.3 Konklusjon	65
2.3.6. Teoretiske kalkulasjoner.....	65
2.3.7. Konklusjon: Koblingsreaksjoner.....	67
2.4. Funksjonalisering	69
2.4.1.1 Forsøk på epoksidering av vinylliske sidekjeder	69
2.4.1.2 Konklusjon	72
2.4.2.1 Forsøk på kryssmetatase mellom vinyimidazoler og en alkendiol	72
2.4.2.2 Konklusjon	74
2.4.3.1 Forsøk på oksidasjon av vinylliske sidekjeder	74
2.4.3.2 Konklusjon	76
2.4.4.1. Forsøk på selektiv reduksjon av alkynyl-sidekjeder	76
2.4.4.4 Konklusjon	78
2.4.5 Konklusjon funksjonalisering	79
2.5. <i>N</i> -substituering: arylering og beskyttelse/debeskyttelse	79
2.5.1.1 <i>N</i> -Arylering ved bruk av brom-2,4,6-trimetylbenzen (55).....	80
2.5.2.1 <i>N</i> -beskyttelse og debeskyttelse.....	80
2.5.2.2 Konklusjon, <i>N</i> -beskyttelse og debeskyttelse	84
Kapittel 3: Eksperimentelt	85
3.1 Generelt om eksperimentelle metoder.....	85
3.2 Synteser av aktiverte imidazoler	87
3.3 Syntese av koblede imidazoler	90
3.4. Funksjonalisering av sidekjeder	95
3.5. Syntese av <i>N</i> -substituerte imidazoler	98
3.6 Kjemikalielister	101
Kapittel 4: Konklusjon	104
Litteraturreferanser	106
Kapittel 5: Forslag til videre arbeid	110
Appendiks	111

Kapittel 1: Innledning og teoretisk grunnlag

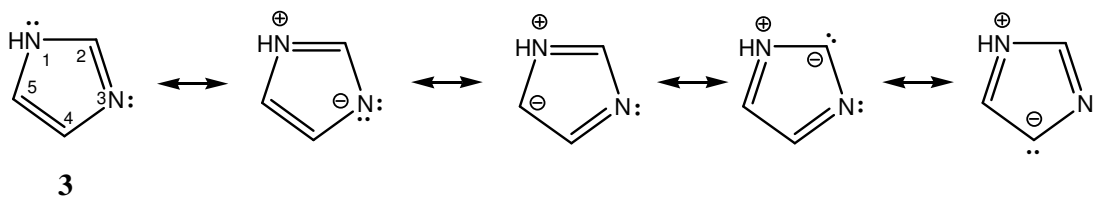
1.1 N-Heterosykliske forbindelser og imidazoler: applikasjon og kjemi

Heterosykliske forbindelser omfatter en stor familie med strukturelement. Generelt er det snakk om sykliske hydrokarboner med ett eller flere heteroatomer, hvor nitrogen, oksygen og svovel er blant de vanligste. Slike forbindelser kan både være aromatiske og ikke-aromatiske. På grunn av ringstabilitet er fem og seksringer strukturmessig mest utbredt. I denne oppgaven blir det fokusert på heterosykliske forbindelser med ett eller flere nitrogen. Slike N-heterosykliske forbindelser er vidt representert i naturen og forekommer i ulike biologisk aktive molekyler. En mengde N-heterosykliske forbindelser har blitt isolert, karakterisert og syntetisert. Bruksområdene til disse forbindelsene spenner hele det kjemiske spekteret, helt fra naturprodukter til katalyse. Noen slike er vist i figur 2. Imipramin (**2A**) er en trisyklisk, nitrogenholdig heterosykel som brukes som antidepressiva. Penicillin (**2B**), den første antibiotika, inneholder en tiazolidinring. Hydroklorotiazid (**2C**) benyttes mot høyt blodtrykk. På den organometaliske siden, finnes det N-heterosykliske metallbaserte katalysatorer. Her kan Hoveyda-Grubbs' andre generasjons katalysator (**2D**) nevnes.



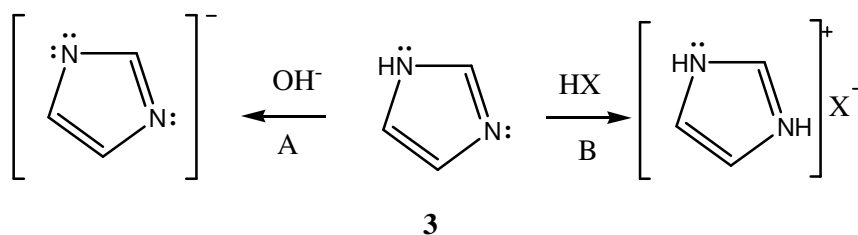
Figur 2: Ulike strukturer med N-heterosykliske element

Den viktigste N-heterosykel i denne oppgaven er imidazol (**3**), en azol. Dette er en dinitrogenholdig, aromatisk heterosykel. Imidazolringen er resonansstabilisert og aromatisk. Dette skyldes en Hückel-sekstett med π -elektroner som fører til at ringen har en rekke ulike resonansstrukturer (skjema 1) og et tilsvarende høyt dipolmoment.



Skjema 1: Noen resonansformer for 3

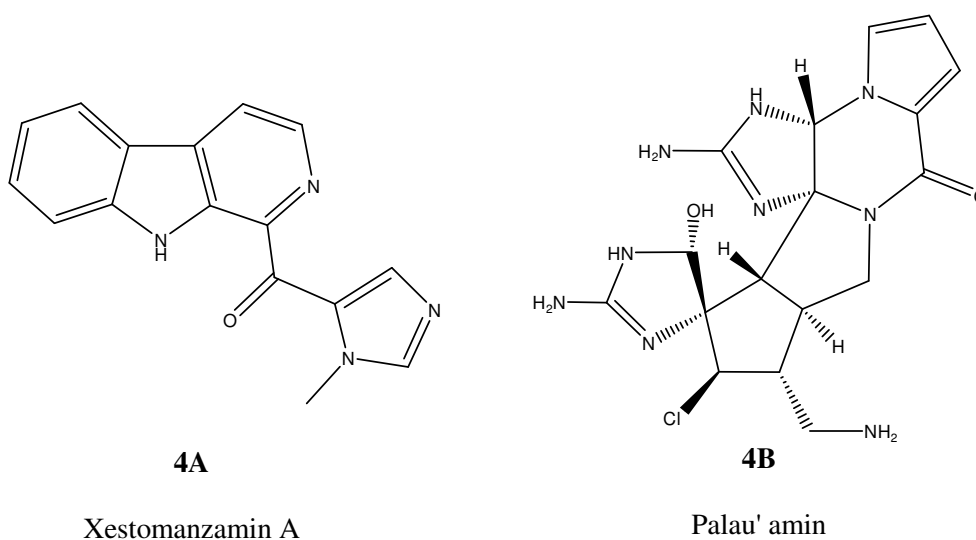
3 er vannløselig og amfoterisk, og kan reagerer både som en Brønstedsyre og -base (skjema 2). Opphavet til det sure protonet er på N-1, mens det basiske setet er N-3. Syre- og basekonstanter på henholdsvis $K_a=1.26 \cdot 10^{-15}$ og $K_b=1,0 \cdot 10^{-7}$ resulterer i at **3** er mindre sur enn karboksylsyrer og ca 60 ganger mer basisk enn pyridin. På grunn av elektronpar befinnende på nitrogen, er imidazolringen også en Lewisbase. Imidazol er krystallinsk og bør være farge- og luktfri. Substitusjon og funksjonalisering er mulig på alle atomene i ringen. Dette åpner for strukturvariasjon og mange funksjonsmønstre. C-2 er også et spesielt karbon hvor tilhørende proton er surt. Dette karbonet kan derfor deprotoneres med en passende, sterk base. Ved deprotonering muliggjøres dannelsen av et imidazol-2-yliden, et karben. Detaljer rundt dette forklares mer inngående i seksjon 1.1.2. Det er viktig å presisere at imidazol refererer til strukturen **3**, mens imidazoler refererer til en hel familie med ulike substituerte imidazolringer.



Skjema 2: Amfoteriske egenskaper for 3, reaksjon med base (A) og med mineralsyre (B) vist.

Imidazoler er altså byggesteiner som forekommer i mangfoldighet i naturen. Dette bygningsstilaset er å finne i en rekke biologisk aktive forbindelser. Histidin, en aminosyre, inneholder imidazolringen som betyr at **3** går igjen i en rekke naturprodukter hvor histidin har inngått i biosyntese. Alkaloidene² er eksempler på naturprodukter som inneholder imidazolenheten, hvor en mengde nye strukturer oppdages hvert år³. Figur 3 viser to slike imidazol-baserte alkaloider.

Xestomanzamin A⁴ (**4A**) er et eksempel på en alkaloid som viser cytotoxiske egenskaper. Palau'amin⁵(**4B**) er en viktig cytotoxisk og immunundertrykkende antibiotika fra *Stylorella agminata*. Imidazoler spiller også en viktig rolle som antibakterielle og/eller soppdrepende agenter. De har også funnet mange bruksområder i farmakognosien, som ulike histaminagonister og som anti-inflammatoriske forbindelser⁶. Imidazoler er også enzyminhibitorer. Fra litteraturen finnes det en rekke eksempler på at biaryl-substituerte *1H*-imidazoler kan fungere som inhibitorer for en ulike enzymer (som p 38 MAP kinase⁷, B-Raf kinase og COX-2)⁸. Dette er bare noen få eksempler på bruksområder for imidazoler som finnes i litteraturen.



Figur 3: Ulike alkaloider med imidazol-enheter

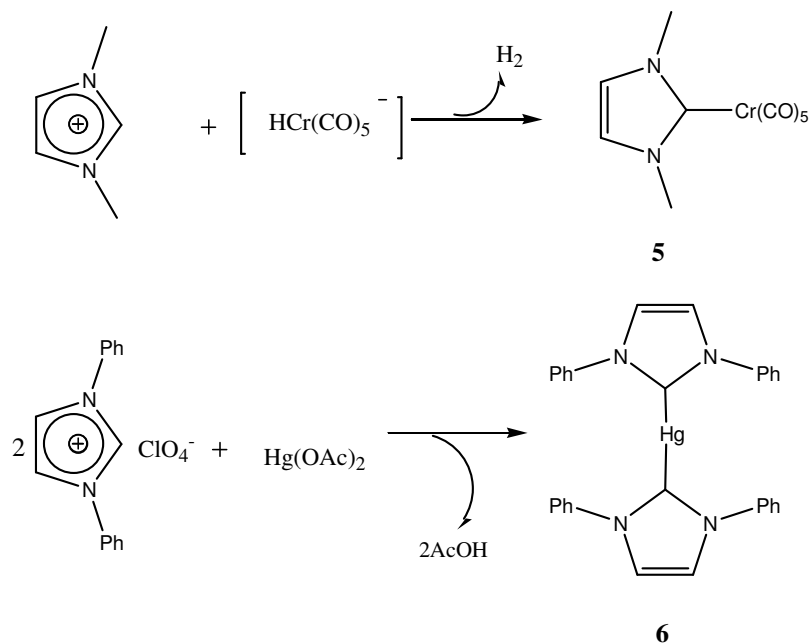
1.2 Oppsummering

3 er en byggestein med stor strukturrikdom. Enheten går igjen i naturprodukter, katalysatorer, og en rekke biologisk aktive forbindelser. Dette inkluderer legemidler, farmaka og alkaloider. Imidazolenes strukturvariasjon forklares ved at det er mange kjemiske modifikasjoner mulig på ringsystemet. Det er også mulig å deprotonere C-2, som resulterer i et imidazol-2-yliden, et karben, med spesielle egenskaper.

1.2 N-Heterosykliske karbener (NHC-er): Tidligere arbeid, bindingsforhold og applikasjon

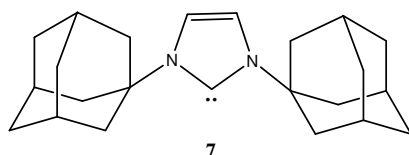
1.2.1 Tidligere arbeid

De første metallkoordinerte NHC-forbindelsene ble uavhengig rapportert av Öfele⁹ og Wanzlick¹⁰ i 1968. Både Öfele og Wanzlick hadde dannet metallkoordinerte NHC-er ved å deprotonere imidazoliumsalter med basiske metallforbindelser (skjema 3). Resultatene var imidazol-2-ylidener, henholdsvis krom- (**5**) og kvikksølvbaserte (**6**) koordinasjonsforbindelser.



Skjema 3: Öfele og Wanzlicks første NHC-metall forbindelser

Videre arbeid ble gjort av Arduengo og medarbeidere¹¹ som isolerte og karakteriserte de første, frie karbenene. Dette ble gjort ved deprotonering av *N,N*-di-(1-adamantyl)-imidazoliumklorid til tilsvarende *N,N*-di-(1-adamantyl)imidazol-2-yliden (**7**), figur 4.



Figur 4: Første isolerte frie karben, Arduengo-karbenet

Arduengo viste også at imidazol-2-ylidener var persistente kjemiske spesis, noe som var motstridende med datidens etablerte syn på karbener. En trodde at karbenene var transiente: både ustabile og ikke-isolerbare. Det første Arduengokarbenets (**7**) usedvanlige og uventede stabilitet ble forklart ved at adamantylsubstituentene førte til stor sterisk bulk som hadde stabiliserende effekter. Arduengo viste derimot at karbenet fremdeles kunne isoleres ved å bytte ut adamantylruppene med metylgrupper. Dette illustrerte at steriske faktorer ikke var de viktigste, stabiliserende effektene. Arduengo indikerte at karbenet var grunnleggende, termodynamisk stabilt. Interessen for NHC-er som ligander i koordinasjonskjemi førte til syntese, isolasjon og karakterisering av en rekke metallbaserte NHC-komplekser. Platiniumgruppe metaller¹² har vært av spesiell interesse i utforming av en ny klasse metall-NHC-er. En viktig grunn for ligandenes popularitet, er at NHC-ene er syntetisk lett tilgjengelige og tillater stor funksjonell modifikasjon og skreddersying, både på steriske og elektroniske fronter. På grunn av karbenenes stabilitet, tolerer de betingelser som andre ligander ikke tolerer. NHC-er har, i forhold til sine fosfinanaloger, mindre katalysatordegradering og større toleransen for fuktighet og oksygen. NHC-er er heller ikke tilbøyelig for oksidasjon i samme grad som for eksempel tilsvarende fosfinanaloger. Utbygningen fra klassiske syklopentadien- og fosfinligander med NHC-er^{13,14} har ført til en renessanse for organometallisk kjemi og katalyse.

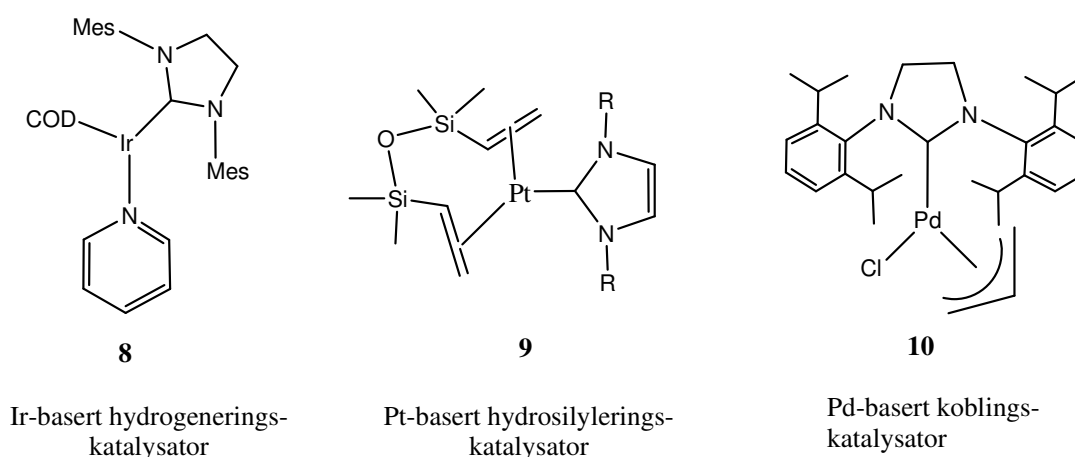
1.2.2 Bindingsforhold

Bindingsforholdene mellom NHC-er og metaller er et debattert emne i fagsirkelene i dag. NHC-er er sterke σ -donorer. Dette styrker metall-ligand-bindingen, som gir en binding mer termisk og termodynamisk stabil mot kløyving¹⁵. Selv om NHC-ene tidlig var antatt å være rene σ -donorer¹⁶, ser det nå ut som om fylte og tomme π og π^* -orbitaler kan bidra til NHC-metallbindingen¹⁷. Det er argumenter både for og i mot NHC-enes π -akseptorevne.

Meyer og medarbeidere¹⁸ konkluderer med at NHC-er er anselige π -akseptorer, selv med svake π -baiske metall som Ag(I) og Au(I), mens Lammeretsma og medarbeidere¹⁹ mener at NHC-er er svakere π -akkseptorer selv for et mye mer basisk π -akkseptormetall som Ir(I). NHC-er er derimot dårligere på tilbakedonasjon fra ligandets π orbitaler til overgangsmetallets d-orbitaler²⁰. Tolmans²¹ banebrytende arbeid med fosfiner førte til en kvantifisering av elektroniske og steriske effekter i fosfinligandene. Denne kunnskapen førte til utvikling av bedre, mer robuste fosfinligander som lå mye av grunnlaget for fosfinbiblioteket som finnes i dag. Liknende metodologi kan derimot ikke benyttes på NHC-er. En kvantifisering og faktorisering av steriske og elektroniske effekter på vei mot bedre forståelse av bindingsforhold i NHC-komplekser er derfor noe som trengs, selv om forsøk har blitt gjort på faktorisering²² av slike effekter.

1.2.3 Applikasjon

De nye NHC-kompleksene har funnet bruksområder der de tidligere, mer klassiske fosfin- og syklopentadienkompleksene ble brukt. Applikasjonsområdene er flertallige og mange hjørnesteinsreaksjoner i moderne organisk syntetisk kjemi inkluderer et eller flere steg som kan katalyseres av et NHC-kompleks (figur 5). **2D** er en hyppig brukt katalysator i rutheniumbasert olefinmetatase²³⁻²³. **8** er et eksempel på et iridiumbasert NHC-kompleks som katalyserer hydrogenering/ hydrogenoverføring²⁴⁻²⁶. **9** er platinumbasert og katalyserer hydrosylieringsreaksjoner²⁷. Det finnes også en rekke palladiumbaserte NHC-komplekser som katalyserer koblinger som N-C-kobling²⁸ og C-C-koblinger som Suzuki-Miyaura^{29,30} Heck¹⁴ og alfa-keon arylering³¹ (**10**).



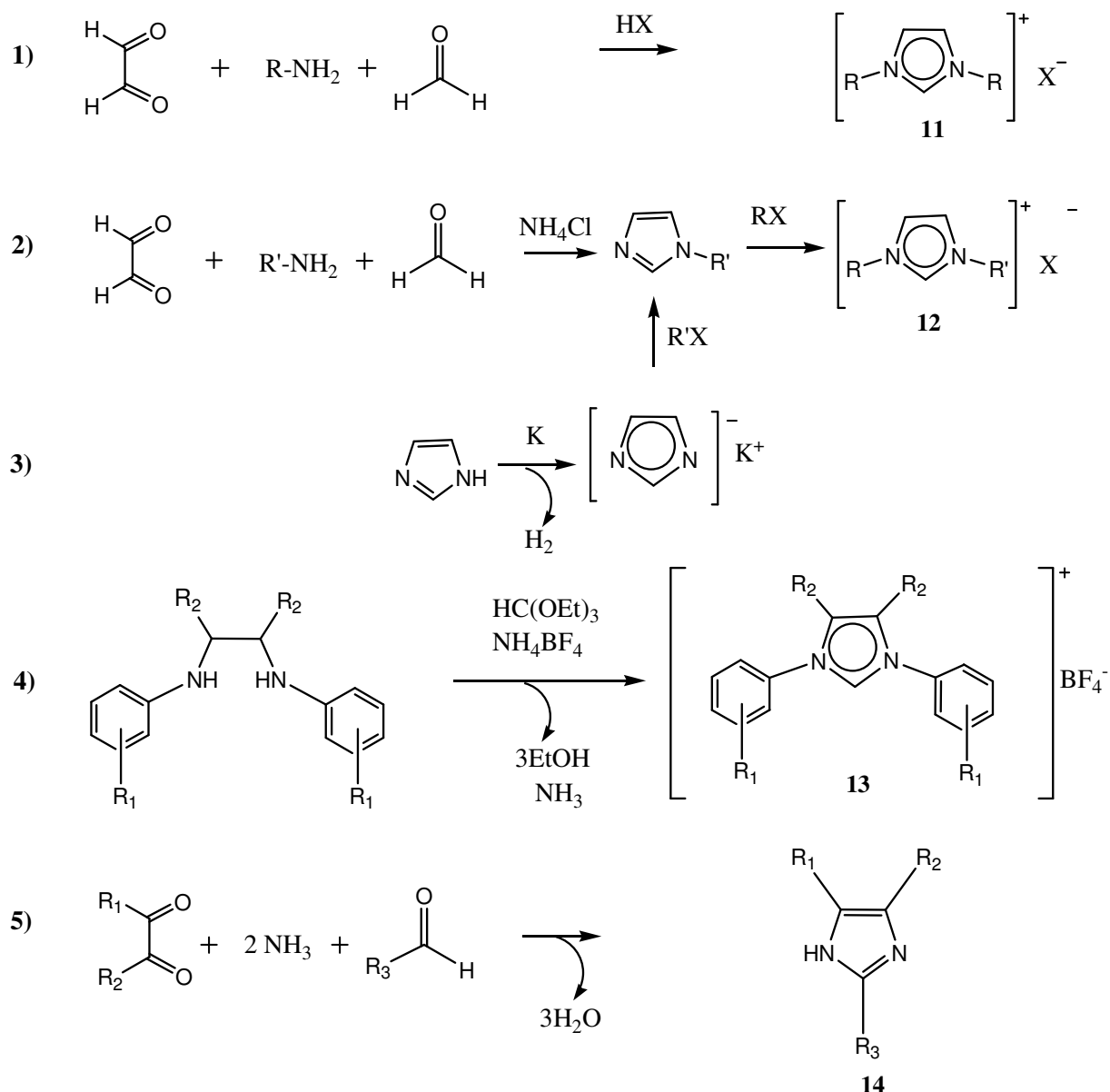
Figur 5: Ulike NHC-baserte katalysatorer

1.2.4 Oppsummering

NHC-baserte komplekser har katalytiske bruksområder i en rekke, viktige reaksjoner i organisk syntese. NHC-er tilhører nå en liten familie tilskuerligander som kan skreddersys, modifiseres og tunes med hensyn på elektroniske og steriske faktorer. Bindingsforholdene mellom ligandet og metallsenteret som først var antatt å være relativt enkle og ukompliserte, viser seg å være multidimensjonale. Undersøkelser rundt dette kommer trolig til å lede til en ny generasjon bedre NHC-baserte katalysatorer.

1.3 NHC-er: syntetiske strategier

Det finnes en rekke syntetiske strategier for dannelse av NHC-forløpere (skjema 4). De fleste leder direkte til kvartenære nitrogensubstituerte saltforbindelser (1-4, skjema 4) og involverer et eget deprotoneringssteg for dannelse av karbenet. Den første synteseveien som kanskje har fått bredest fotfeste innenfor fagfeltet, er den såkalte Debus-reaksjonen³² (merket 1 i skjema 4). Debus-reaksjonen er en one-pot reaksjon hvor glyksal, formaldehyd og to ekvivalenter med primært amin (enten aromatisk eller alifatisk) danner et symmetrisk *N,N*-disubstituerte imidazoliumsalt (**11**) ved behandling med mineralsyre. Hvis en ønsker å syntetisere asymmetriske *N,N*-disubstituerte imidazoliumforbindelser (**12**), kan en først benytte glyksal, formaldehyd og en ekvivalent amin, for så å behandle med en ekvivalent av det andre aminet etterpå (merket 2). Et slikt asymmetrisk *N,N*-disubstituert salt kan også dannes ved å redusere imidazol med alkalimetall for så å reagere det videre med et passende aromatisk eller alifatisk halid (merket 3). En annen viktig rute, er den såkalte ortoformatrutten (merket 4). Her reagerer *N,N*-disubstituerte-1,2-diaminer med ortoformat og danner tilsvarende imidazoliumsalter (**10**). En modifisert versjon av Debusreaksjonen er den såkalte Debus-Radziszewski-ruten (merket 5), hvor et diketon, et aldehyd og ammoniakk danner et 2,4,5-trisubstituert imidazol (**13**). Hvis denne metoden skal benyttes til å konstruere karbenforgjengere, må posisjon 2 forbli usubstituert (altså må $R_3=H$, formaldehyd).



Skjema 4: Ulike syntetiske strategier mot NHC-forgjengere

Det er viktig å presisere svakheter og styrker ved disse etablerte metodene. For syntese av passende imidazoliumsalter har en størst, syntetisk frihet i substitusjon på nitrogenplasseringene i ringsystemet. Her er spesielt metode 1 og 2 gode protokoller som gir tilgang til en rekke *N*-substituerte salter. Både alifatiske og aromatiske hydrokarboner kan substitueres og dette kan gjøres både symmetrisk og asymmetrisk. Metode 3 er godt egnet for karbonsubstitusjon på 4-(5)-posisjonen (merket R_2). Denne ruten tillater en viss spennvidde i substitusjonsmønster, men strekker seg ikke lengre enn arylter (som fenyl) eller enklere alkylkjeder. Dette fremhever også en av de tydeligste svakheterne ved disse metodene: graden av substitusjon på posisjon 4 og 5 på imidazolringen.

En kan produsere imidazoliumsalter med en viss grad av substitusjon på disse plasseringene, men hvis en samtidig ønsker funksjonalisering på disse kjedene, kommer metodologien ofte til kort. Metode 5 er også egnet til å danne 4-(5)-substituerte imidazoler, men problemet her blir det samme som skissert tidligere: alkylkjedene må forbli relativt enkle og ufunksjonaliserte. Felles for metode 1,2 og spesielt 5, er at de funksjonene som skal havne på posisjon 4-(5), er nødt til å være i diketonene fra starten av. Slike passende reagenser kan være vanskelige å syntetisere, noe som med en gang avkorter metodologiens bruksområder.

Et annet interessant aspekt ved metodene drøftet så langt, er at ringsystemet dannes ved en heterokondensasjon. Kjemien som så forløper, skjer derfor ikke som en direkte substitusjon eller aktivering av ringen, men som en konsekvens av det som finnes i de ulike forløperene fra før av. Dette betyr at det finnes gode muligheter for å berike de allerede etablerte metodene ved å benytte **3** som startmateriale (for en gjennomgang av litteraturen på dette området, se³³).

1.3.2 Oppsummering

Det finnes flere, alternative ruter til NHC-forgjengere. De fleste involverer one-pot reaksjoner hvor ringsystemet med tilhørende substituent dannes i ett steg via en heterokondensasjon. Slike reaksjoner involverer ikke **3** direkte. Metodologiens styrke er at den tillater stor fleksibilitet i nitrogensubstitusjon. Svakheten er at det er vanskeligere å danne mer kompliserte substitusjonsmønstre på karbon 4 og 5 i ringsystemet. Dette betyr at en må benytte andre syntetiske strategier i syntese av funksjonaliserte 4-(5)-substituerte imidazoler.

1.4 Sølv og NHC-Sølvkomplekser

1.4.1 Sølvets historie som antibakteriell agent

Hippokrates³⁴, legevitenskapens far, skrev at sølvstøv kunne brukes i behandling av åpne sår. Sølvets bakteriostatiske kvaliteter har vært kjent siden oldtiden. Antikke sivilisasjoner utnyttet enkle sølvobjekter, en skje eller mynt, som kilden til sølvioner. Disse ble satt til væsker som vann og vin. Sølvobjektet holdt væskene frie for skadelige bakterier og økte lagringstiden. Senere ble vandige løsninger av sølv(I)salter benyttet i direkte sårbehandling for å hindre ugunstige og potensielt livsfarlige infeksjoner. Sølv(I)salter som sulfater, klorider, og spesielt nitrater ble brukt mye og var kjente som antibakterielle fra før 1800-tallet. Sølvnitratløsninger ble brukt som antiseptisk middel i sårbehandling, men ble avløst av kolloidsølv i begynnelsen av det 20. århundre for å unngå hudirritasjon og agyria. Agyria er en avfarging av huden som skyldes irreversibel felling av sølvsulfid som følger av bruk av sølvsalter. Antibiotikaenes inntog i 1940-årene utkonkurrerte sølvet i effektivitet og gjorde at popularitet og interesse avtok. Oppdagelsen av **1** av Fox³⁵ derimot, økte interessen for sølvbaserte preparater som antibiotika. Fox gjorde en rekke studier hvor han viste at bruken av **1** på brannskadde mus radikalt senket dødeligheten som følge av infeksjoner etter brannsår, sammenliknet med andre sårbehandlere. Effektiviteten til preparatet var god og produktet fant raskt et fotfeste innenfor sårbehandling. Utviklingen av nye, moderne sølvpreparater inkluderer kilder til krystallinske sølv og nanopartikler med sølv.

1.4.2 Sølv og sølvpreparater i medisinske sammenhenger

På tross av sølvets eldgamle historie, er mekanistiske detaljer rundt bakteriostatiske virkning lite forstått. Sølv er effektivt mot både Gram-positive og Gram-negative bakterier, men også mot sopp og gjær. Betegnelsen oligodynamisk, først definert av Von Nägeli i 1893, har blitt brukt til å beskrive sølvets bakteriedrepende egenskaper. Betegnelsen oligodynamisk referer til noen metallioners evne til å drepe levende celler, som for eksempel sopp, bakterier, virus og sporer. Slike metaller inkluderer sølv, aluminium og kobber. Det er ikke klart hvordan dette skjer mekanistisk, men data indikerer at metallionet denaturerer enzymer ved å binde seg til reaktive senter i disse enzymene.³⁶

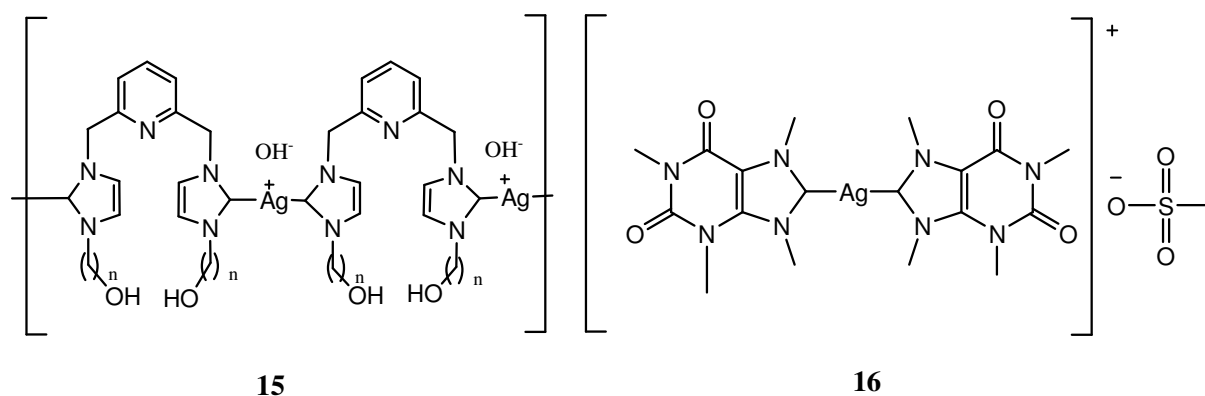
For å kartlegge de nøyaktige konsekvensene av sølvpreparater, er det gjort medisinske forsøk i kontrollerte, kliniske omgivelser (for en gjennomgang av litteraturen, se³⁷).

Utfallene er ofte ukonkluderende med hensyn på sølvets faktiske virkning og hvorvidt de gunstige effektene utlignes av mer negative bieffekter som forlenget sårlegningstid, forgiftning eller direkte skade på verten. På den ene siden er det ingen tvil om at sølv dreper bakterier. Antatte mekanismer for dette innebærer inhibering av cellerespirasjon, transport og metabolisme samt innflytelse på subcellulære organellstrukturer³⁸. Sølv har også celledrepende egenskaper på gjærcellen *Candida albicans*³⁹ og på en rekke type virus⁴⁰. Spørsmålet er da i hvilken grad sølvpreparater påvirker verten. Noen studier viser at sølvpreparater påvirker vekst av keratinsyntetiserende overhudsceller⁴¹ og bindevevsceller⁴² ved å hindre cellulær respirasjon ved tap av ATP⁴². Dette fører til lenger sårlegningstid. Det er derimot andre studier som rapporterer at det ikke er noen observert celledrepende effekt ved bruk av sølvpreparater^{43,44}. Dette illustrerer at det eksisterer selvmotsigende eksperimentelle data.

På tross av en tydelig svakhet ved kliniske studier, finnes det mange sølvbaserte preparater og legemidler på markedet rettet mot sårbehandling. Det største skille i produktklassene går mellom hvilke form for sølvlevering en har med å gjøre. Den første klassen tar til bruk et ikke-kompleksert leveringssystem av sølv. Dette er preparater hvor sølvet ikke er kjemisk bundet til bæremateriale. Her kan en nevne krystallinsk sølv og nanopartikler. Anticoat® utviklet og patentert av Smith & Nephew, er et bandasjeliknende belegg bestående av polyetylen med nanokrystallinsk sølv (≥ 20 nm i diameter) mellom to lag med polyester. Denne bandasjen har vist seg effektiv i behandling mot en rekke ulike hudsår, deriblant brannsåre⁴⁵. Et annet interessant sølvprodukt på markedet, er Silverlon®, et polymerbelegg med metallisk sølv som formes som bandasjer, hansker og plaster⁴⁶. Sølv med alignat som bæremateriale er også brukt. Alginatet bidrar til fuktige miljø som hjelper legningsprosessen samtidig som det minimerer sjansen for bakterieinfeksjonen. Noen slike sølvalginatprodukter inkluderer Algicell® (Derma Sciences) og Silvercel® (Johnson&Johnson). Den andre klassen sølvprodukter innebærer at sølvet leveres via kjemiske kompleks. Det er altså snakk om kjemiske bindinger mellom sølvet og bæremateriale. Den viktigste og kanskje mest utbredte sølvbaserte sårbehandleren er **1**, som allerede har blitt nevnt flere ganger i denne oppgaven. Det ble derimot vist at denne forbindelsen kanskje øker legningstiden for sårheling⁴⁷.

1.4.3 Sølv-NHC-komplekser

NHC-er komplekseres gjerne med metallsentre. Det er allerede gitt flere eksempler på slike forbindelser i seksjon 1.2.3. Av spesiell interesse for denne oppgaven, er NHC-er kompleksert med sølv. Sølv-NHC-bindingen er noe labil, som har resultert i at sølvkompleksene har funnet bruksområder som transmetallende agenter for *in situ* generering av andre metall-NHC-er^{48,49}. Det er derfor mindre interesse for sølv-NHC-komplekser enn for de mer populære platinumgruppe-NHC-kompleksene. Dette kan også forklares ved at sølvkomplekser ikke har vist samme lovende katalytiske egenskaper. Noen sølv-NHC-komplekser har derimot blitt syntetisert og karakterisert (figur 6). Kascatan-Nebioglu og medarbeidere⁵⁰ har dannet et pyridinlinket pincer-system med *N*-hydroksyalkylsidekjerder (**15**), samt et sølv-NHC-kompleks derivert fra koffein (**16**). Begge disse kompleksene ble testet mot bakteriestammer, og viste seg å ha interessante, bakteriedrepende egenskaper.



Figur 6: To sølv-NHC-komplekser med antibakterielle egenskaper

1.4.4 Oppsummering

Sølv har trolig vært utnyttet forebyggende fra før antikken. Viktigst på markedet i dag er **1**, som ansees som standarden innenfor sølvbasert sårbehandling. Andre produkter finnes også, men her er ikke sølv kjemisk bundet til bærematerialet. En mengde studier bekrefter at sølv har antibakterielle egenskaper. Det som derimot er mer uklart, er hvorvidt sølv er skadelig på verten. Her er det stor litteraturforvirring og motstridende data. Sølv-NHC-er benyttes mye som transmetallende agenter på vei mot andre, metallbaserte NHC-er. Noen sølv-NHC-er er derimot syntetisert og karakterisert. Disse har vist lovende, antibakterielle egenskaper.

1.5 Mål med Oppgaven

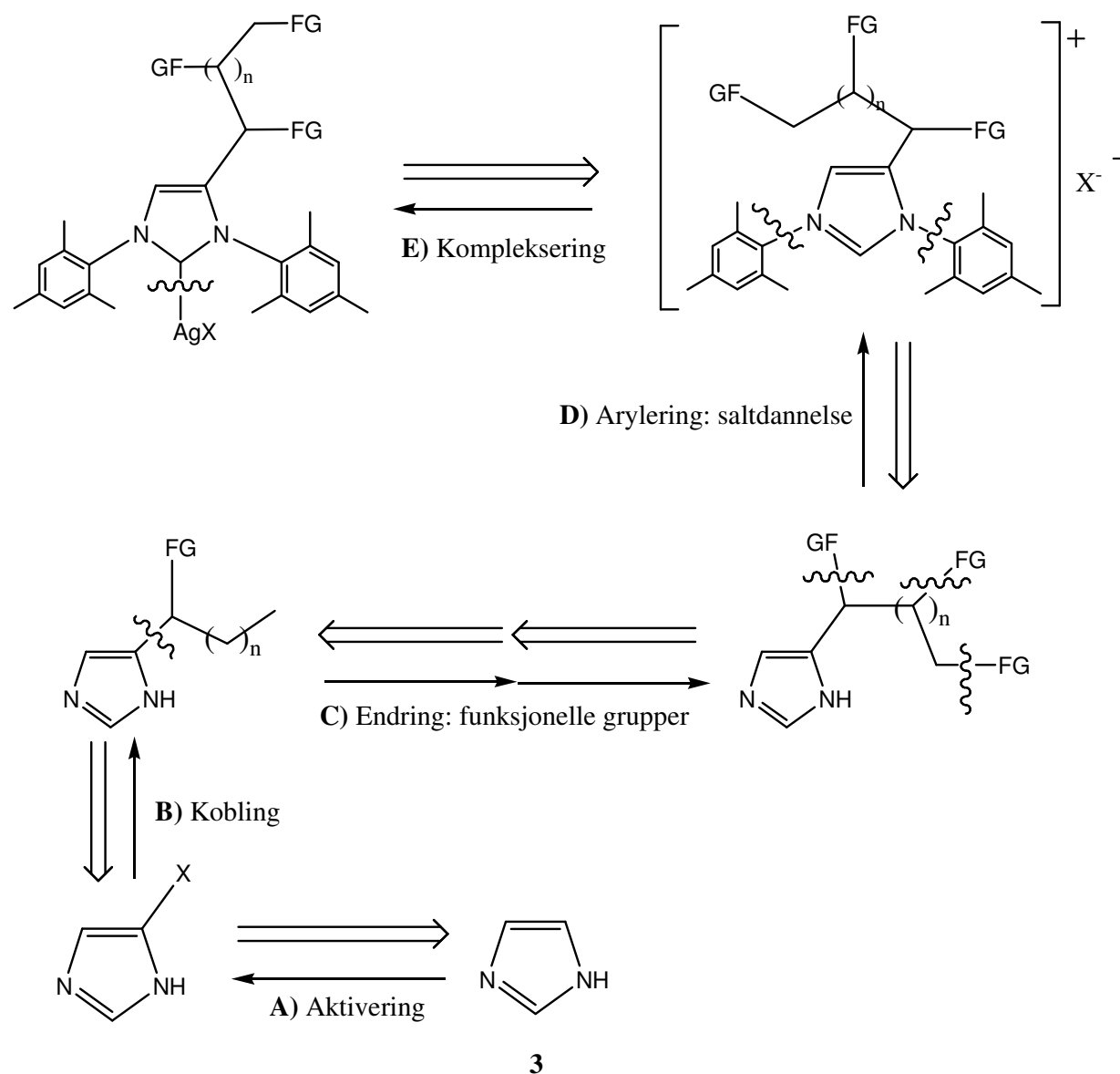
Først og fremst var det ønskelig å syntetisere et sølv-NHC-kompleks. Dette komplekset ble tenkt brukt i sårbehandling og måtte derfor ha antibakterielle egenskaper. Komplekset skulle ikke være skadelig på mennesket og skulle i liten eller ingen grad metaboliseres eller inkorporeres i vertens biologiske system. Komplekset skulle kunne innarbeides i salver, kremer og liknende slik at preparatet kunne brukes i atopisk behandling. Forbindelsen måtte derfor være vannløselig og inneholde passende funksjonelle grupper.

Målkomplekset skulle bestå av to bestanddeler: metallet skulle være sølv og ligandet skulle være et NHC. Det var ønskelig å utnytte den generelle tankegangen bak konstruksjonen av **1**, som kombinerte både sølvets og ligandets antibakterieegenskaper. Dette er forklart mer inngående i seksjon 1.4. En tenkt synergi var både mulig og trolig siden bestanddelene hadde ulike mekanismer for bakteriostatisk aktivitet. Det nye komplekset hadde også som mål å forbedre noen av svakhetene ved **1**. Den største svakheten var labilitet. **1** brytes ned for raskt og mister de bakteriostatiske evnene. Dette kunne teoretisk forbedres ved å benytte NHC-er, som hadde sterkere σ -donorligander.

Det syntetiske utgangspunktet for dannelse av et nytt sølv-NHC-kompleks, var også spesifikt. Som skissert i seksjon 1.3.1 finnes det svakheter i de vanligste metodologiene brukt for å syntetisere NHC-forgjengere. På vei mot målmolekylene var det derfor viktig å undersøke metoder for syntese av NHC-forgjengere. En slik metodologi kunne benyttes direkte i konteksten av denne oppgaven, men kunne også finne bruksområder innenfor en rekke andre fagfelt hvor det er av interesse å syntetisere imidazoler og NHC-er. Som skissert i seksjon 1.1.1, er dette molekyler som berører mange naturvitenskapelige disipliner.

En sidekjede måtte innføres på posisjon 4-(5) og kunne inneholde funksjonelle grupper som alkoholer, syrer, etere, aminer, amider og glykokonjugater. Det ble valgt å unngå estere, da disse lett hydrolyseres i det biologiske systemet. NHC-et skulle kunne koordinere til sølv, så 2-posisjonen på ringsystemet måtte forbli ledig og usubstituert. Som nevnt ovenfor, måtte sølv-NHC-bindingen være av en slik styrke at komplekset ble stabilisert. Dette betydde altså at komplekset måtte inneholde momenter som var med på å styrke komplekset. Den beste måten å gjøre dette på, var trolig ved å *N,N*-diarylere imidazolet.

Det er kjent fra litteraturen at tilstedeværelsen av *N*-aryler kan ha stabiliserende effekter på NHC-metall komplekset. Fra katalysedelen av litteraturen, ser en at mesityl (2,4,5-trimetylfenyl) er en sjablong som går igjen i en overflod i andre NHC-metall-komplekser. Dette var derfor et naturlig utgangspunkt for den type *N*-arylering som det ble ønsket å gjøre i denne oppgaven.



Skjema 5: Syntetiske og reterosyntetiske strategier mot målmolekyl

De ulike strukturelle kravene skissert ovenfor, ledet til en syntetisk strategi beskrevet i skjema 5. Med **3** som utgangsstoff, blir det første steget en aktivering (steg A, seksjon 2.2), hvorpå **3** selektivt aktiveres på 4-(5)-plasseringen. Her kunne halider som brom og jod benyttes, men

triflater var også aktuelle. Denne funksjonaliseringen ville merke ønsket karbon for videre kobling. 2-posisjonen måtte ikke berøres.

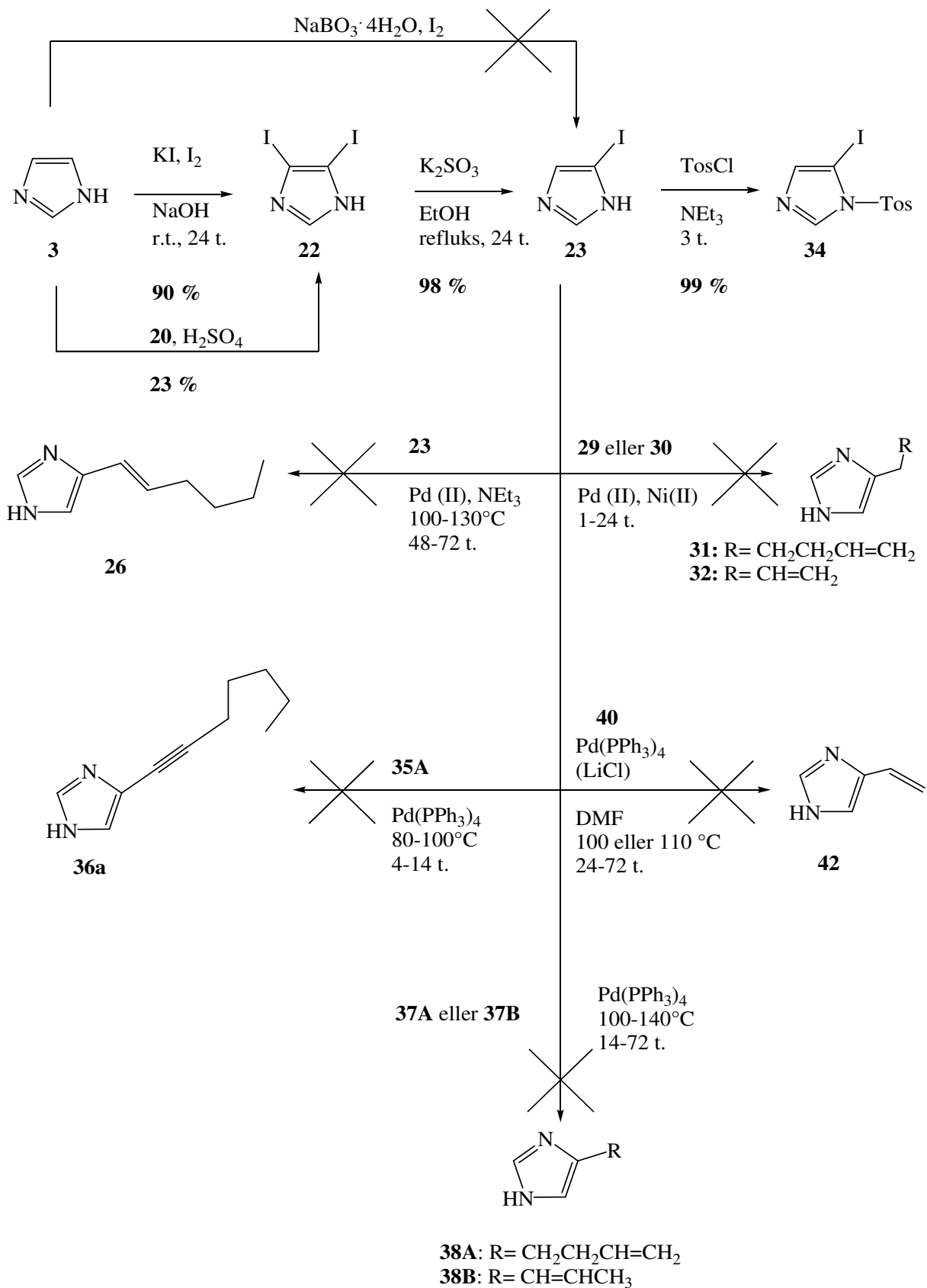
Når dette var gjort, ble neste steg en koblingsreaksjon (steg B, seksjon 2.3) hvorpå en karbonkjede med passende lengde asymmetrisk ble introdusert inn i molekylet. For dette steget var flere ulike koblingsmuligheter tilgjengelig. Heck-, Sonogashira-, Suzuki-, Kumada- og Stille-koblinger, er alle eksempler. Sidegruppen som skulle introduseres kunne ikke være en enkel alkylkjede, den måtte også inneholde en funksjonalitet. Dette strukturkravet kom av at de vannløselige gruppene skulle introduseres på denne sidekjeden ved en senere anledning. Siden de fleste koblingsreaksjonene ofte forløper med alkener og alkynes (som for eksempel Heck og Sonogashira), var dette en naturlig måte å beholde en funksjon i sidegruppen på. Når sidegruppen hadde blitt introdusert, kunne en modifisere ønskelige funksjonelle grupper (steg C, seksjon 2.4). Dette steget måtte trolig deles inn i et antall understeg, der flere grupper ble introdusert, eller eksisterende funksjoner ble modifisert. Eksempler på slike modifikasjoner kunne være tradisjonelle modifikasjoner på funksjonelle grupper, men også kjedeforlengelse og liknende ved bruk av for eksempel kryssmetatase. Når det funksjonaliserte, substituerte imidazolet hadde blitt dannet, ble neste steg *N,N*-diarylering (steg D, seksjon 2.5), hvor en innførte de to arylgrupper og danner imidazoliumsaltet. Det siste steget ville så bli kompleksering (steg E) med passende sølvsalt.

Kapittel 2. Resultat og Diskusjon

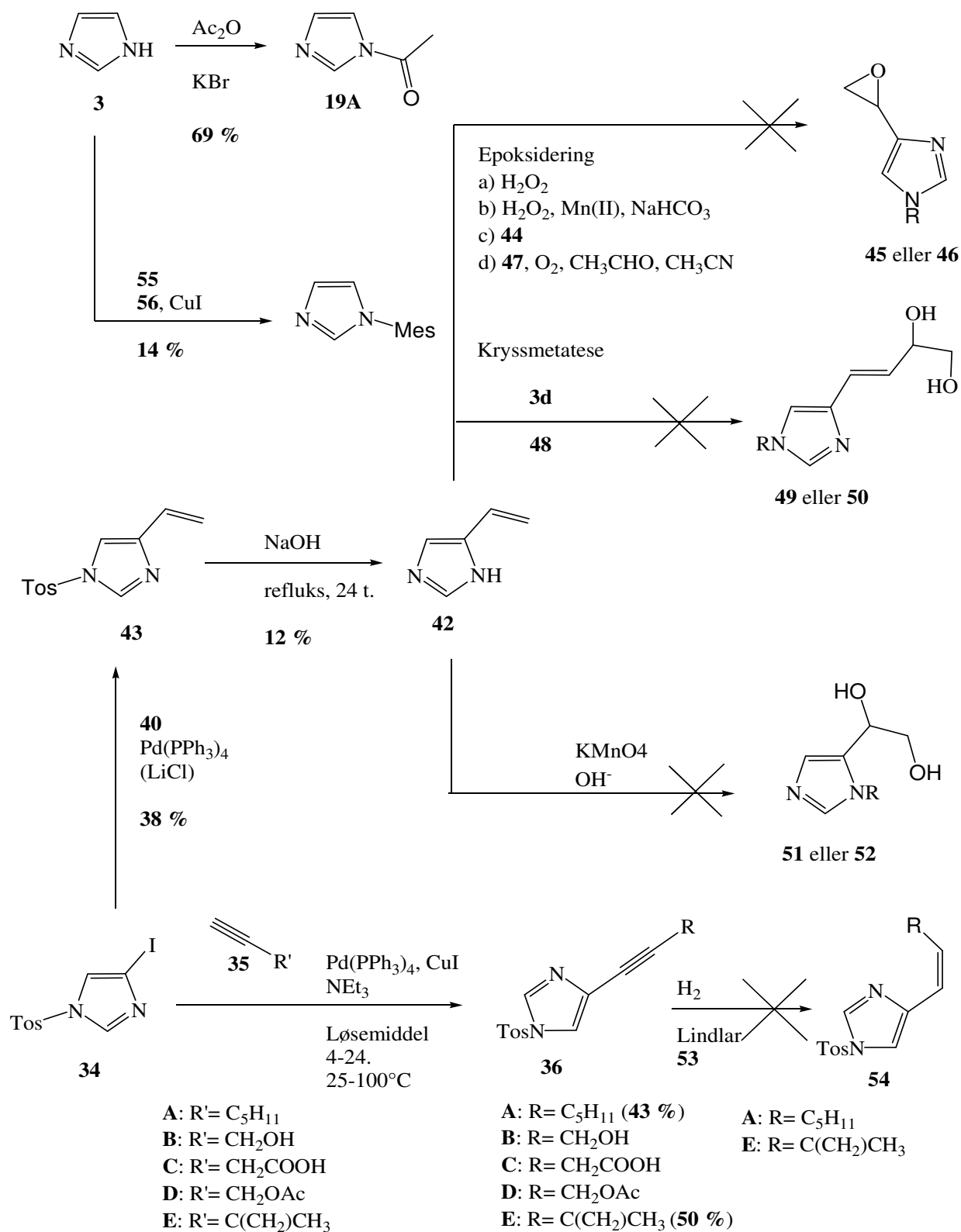
2.1 Introduksjon

I denne delen av oppgaven kommer detaljene rundt det eksperimentelle arbeidet som ble gjort til å bli drøftet. Resultater, observerte trender og det analytiske arbeidet som ble gjort vil også bli drøftet. Skjema 6a og b sammenfatter de ulike syntetiske stegene som ble gjort. Hvor intermediater ble isolerte og karakteriserte, er detaljer rundt det eksperimentelle å finne i kapittel 3 sammen med kjemikalielister for løsemidler og reagenser brukt. Spektroskopiske data er å finne for de aktuelle forbindelsene i kapittel 3. Tilegninger av ulike signaler og forslag til massespektroskopiske fragmenteringer er å finne i appendiks sammen med spektra av isolerte intermediater.

Kapittelet er delt inn i fire deler som reflekterer det syntetiske arbeidet gjort. Ringaktivering (seksjon 2.2), kobling (seksjon 2.3), funksjonalisering (seksjon 2.4) og *N*-substituering (seksjon 2.5). Hver av disse delene er så findelt i de ulike syntetiske strategiene som ble anvendt. Her blir metoden for syntesen drøftet, eksperimentelle faktorer tabulerte og resultatene og observasjonene drøftet. Analytiske faktorer blir også diskutert og rasjonalisering av observerte, spektralske verdier blir forklart bare når spektrale abnormaliteter eller merkverdigheter trengs å påpekes.



Skjema 6a – Reaksjoner utført i denne oppgaven, del a



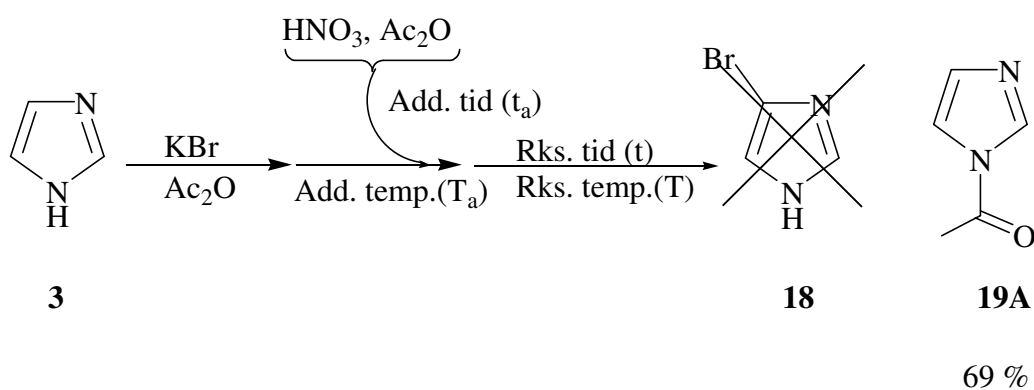
Skjema 6b – Reaksjoner utført i denne oppgaven, del b

2.2 Syntese av halogenerte imidazoler: Ringaktivering

Flere metoder for selektiv halogenering av **3** ble forsøkt. Hovedsakelig det fokusert på brominering og jodering, med hovedvekt på jodering. Både etablerte litteraturmetoder spesifikt knyttet til **3** ble undersøkt, samt anvendelse av andre metoder for halogenering av aktiverte arener. Det eksperimentelle arbeidet som ble gjort hadde som mål å undersøke selektivitet og muligheten for nye applikasjoner.

2.2.1.1 Forsøk på brominering med eddiksyreanhydrid, kaliumbromid og salpetersyre

A. Tsoukala og medarbeidere⁵¹ har beskrevet en grønn metode for selektiv brominering av aktiverte arener ved bruk av eddiksyreanhydrid, kaliumbromid og salpetersyre. Metoden spekuleres i å skje via en redoksreaksjon mellom salpetersyre og bromid, hvor molekylærbrom dannes i lave konsentrasjoner *in situ*. Reaksjonen ga svært gode rapporterte utbytter for mange av substratene og var også selektiv. Ingen av substratene benyttet i oppgaven var en imidazol. Det ble derfor forsøkt å undersøke om denne metoden var applikabel for **3** (skjema 7) og om 4-(5)-brom-*1H*-imidazol (**18**) kunne isoleres på denne måten. Sammenfatning av de eksperimentelle betingelsene som ble forsøkt finnes i tabell 2.1.



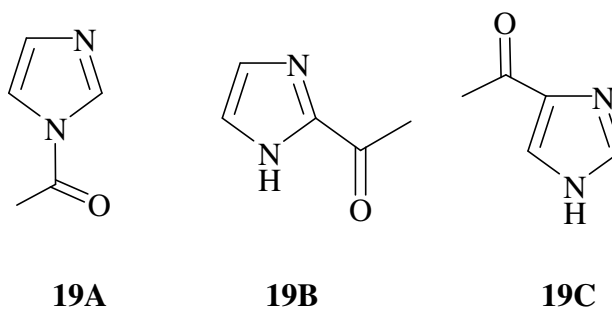
Skjema 7: Brominering av **3** ved bruk av eddiksyreanhydrid, kaliumbromid og salpetersyre.

Tabell 2.1 Eksperimentelle betingelser for brominering av 3

Eksperimentelle variabler								Observert(e) produkt(er)	
#	$n\text{HNO}_3/n\text{KBr}$	$n\text{KBr}/_{(3)}$	S	$T_a^{a)}$ [°C]	$t_a^{a)}$ [min]	$T^{a)}$ [°C]	$t^{a)}$ [min]	GC- MS [MM ⁺]	Karakterisert
1	1,3	1,3	Ac ₂ O	25	30	25	45	111,0	19A
2	1,5	1,4	Ac ₂ O	25	30	25	45		Som forsøk 1
3	11	0,9	Ac ₂ O	25	30	25	45		Som forsøk 1
4	1,2	0,85	AcOH	25	30	25	45		Ingen reaksjon
5	1,3	0,44	Ac ₂ O	0	60	0	60		Som forsøk 1
6	1,4	0,57	Ac ₂ O	0	30	0	40		Rester av dibrominert produkt

^{a)} S= løsemiddel, T_a= Temperatur ved addering, t_a= tid ved addering, T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid.

Fra tabell 2.1 kommer de ulike, eksperimentelle betingelsene frem. Hovedsakelig ble det endret på substratforholdene mellom oksidant/bromid og bromid/substrat. Det ble også gjort mindre endring med henhold på addisjonstemperaturer og -tider (T_a og t_a), samt reaksjonstemperaturer og -tider (T og t). Fra tabell 2.1 kommer det frem at det ble gjort seks ulike forsøk, hvor hovedproduktet primært var det samme, med unntak av forsøk 4 hvor ingen reaksjon ble observert. Hovedproduktet for forsøk 1-3 og 5-6 hadde et molekulærion på 111 m/z (MS). Dette produktet ble antatt å være en acetylimidazol-isomer (se figur 7). Det var ikke overraskende å observere dette som et hovedprodukt under gjeldende betingelser, da eddiksyreanhydrid er en kjent acetyleringsagent.



Figur 7: Tre ulike acetylimidazoliserer.

Det var viktig å karakterisere hvilken acetylimidazol som var blitt dannet. 4-(5)-acetyl-*1H*-imidazol (**19C**) kunne være et verdifullt intermediat som del av hovedruten i det syntetiske arbeidet. En slik isomer oppfylte hovedkravene til substratene det ble forsøkt å syntetisere: en 4-(5)-substituert imidazol med funksjonalisert, kort karbonkjede. Karakterisering ved hjelp av ¹H-NMR av råproduktet konfirmerte derimot at substratet var *N*-acetylimidazol (**19A**). Dette produktet kunne ikke brukes på samme måte som **19C**. Produktet var ustabil og hydrolyserte raskt i tilstedeværelse av vann til **3** og acetat. Dette var visuelt tydelig da råproduktet avfarget og degraderte over noen timer i vanlig atmosfære. **19A** ble nedbrutt i ordinær silikagelkolonne, noe som gjorde isolering vanskelig. Det lyktes likevel å ta et ¹H-NMR-spekter for karakterisering selv om denne var en ikke-seperert blanding mellom **3** og **19A**. Utbytte rapportert (69 %) er derfor basert på GC-MS.

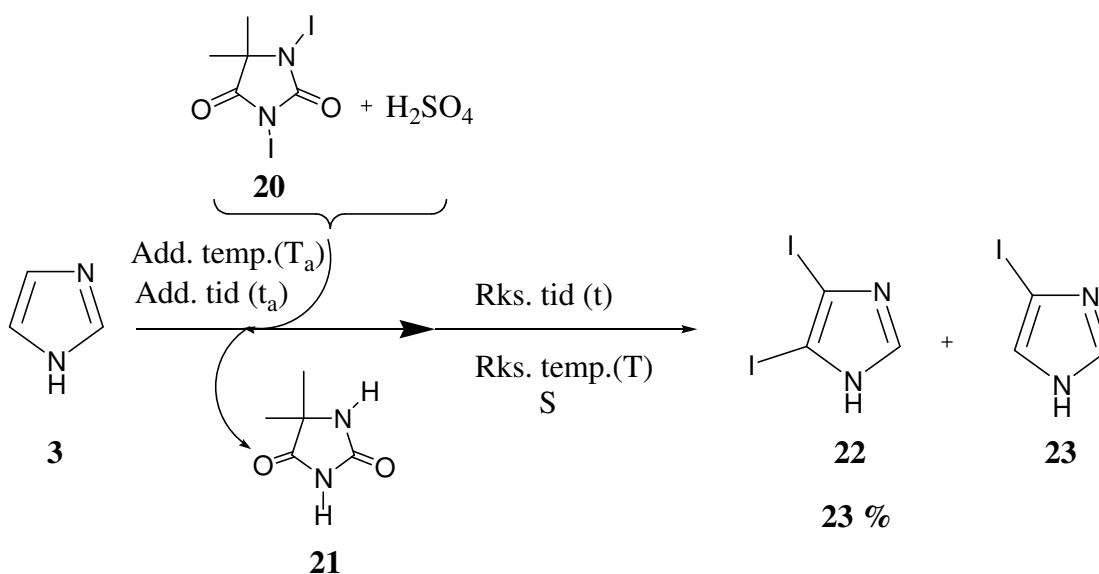
Data i tabell 2.1 viser at substratforholdene mellom oksidant/bromid og bromid/substrat ikke hadde nevneverdig effekt på reaksjonsprofilen. Disse forholdene ble endret i et forsøk på å aktivere bromineringsreaksjonen eller forsøke å gjøre den konkurransedyktig i forhold til den påviste acetyleringen. Dette så ikke ut til å skje, uavhengig av hvordan disse forholdene ble endret. Addisjonstemperaturer og -tider, samt reaksjonstider hadde heller ikke denne effekten. Hvis en unngikk hele problemet med acetyleringen og endret løsemiddel fra eddiksyreanhydrid til eddiksyre som i forsøk 4, fikk en derimot ingen reaksjon. Det eneste eksemplet hvor brominering i det hele tatt ble observert, var i forsøk 6, hvor en liten topp (<0,5 % areal, GC) korresponderte til den karakteristisk, dibrominerte isotoptoppen. Denne reaksjonen kunne derimot ikke replikeres. Det så derfor ikke ut til at metoden kunne brukes med **3** som substrat. **18** kunne ikke produseres med denne metoden.

2.2.1.2 Konklusjon, forsøk på brominering

Hovedproduktet fra denne reaksjonen ble karakterisert som **19A**. Reaksjonen ga ikke **18** innenfor de eksperimentelle betingelsene som ble forsøkt. Disse betingelsene inkluderer justeringer av forhold mellom oksidant/kaliumbromid og kaliumbromid/reaktant, adderingstemperaturer og -tider samt reaksjonstemperaturer og -tider. I det ene tilfellet hvor det ble observert et brominert substrat, var mengde liten og forsøket lot seg ikke replikere ved en senere anledning. Metoden ser derfor ikke ut til å være velegnet for produksjon av **18**.

2.2.2.1 Jodering ved bruk av *N,N*-1,3-dijod-5,5-dimetylhydantoin (**20**)

Chaikovskii og medarbeidere⁵² har gjort en studie hvor ulike arener joderes ved behandling med **20** og svovelsyre. Dette ble gjort selektivt med gode, rapporterte utbytter. Det er derimot ikke gjort forsøk hvor **20** har blitt brukt til å jodere **3**. Det var derfor av interesse å undersøke om en slik reaksjon lot seg gjøre (se skjema 8) og i hvilken grad reaksjonen var regioselektiv. De ulike eksperimentelle betingelsene er oppsummert i tabell 2.2.



Skjema 8: Jodering av **3** ved bruk av **21** og svovelsyre

Tabell 2.2: Eksperimentelle betingelser for jodering av **3** med **20**

Eksperimentelle variabler							Observert(e) produkt(er)		
#	n(³ / ₂₀)	S	T _a ^{a)} [°C]	t _a ^{a)} [min.]	T [°C]	t [t.,min.]	TLC ^{b)} [R _f =]	GC-MS [MM ⁺]	Produkt(er) Utbytte ^{c)}
1	3,10	AcOH	25	dråpevis	25	0,40	0,60(bred)	128;254;319	21 (kvantitativt) 22 (5 %)
2	2,40	AcOH	25	dråpevis	25	1,0	0,60(bred)	128;254;319	21 (Kvantitativt) 22 (1 %)
3	0,47	AcOH	0	15	0	0,15	0,60(bred)	128;221	21 (Kvantitativt)
4	0,20	EtOH	25	5	25	24,0	Multisystem	Multisystem	21 (Kvantitativt)
5	4,6	AcOH	0	dråpevis	25	8,0	0,60(bred)	194;319	22 (Kvantitativt) 23 (23 %) ^{c)d)}

^{a)} S= løsemiddel, T_a= Temperatur, addering, t_a= tid brukt på addering, T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid

^{b)} Eluentssystem: etylacetat: heksan (1:1)

^{c)} Basert på GC-MS

^{d)} Samlet utbytte 23 %, som bestod av **22** (95 %) og **23** (5 %)

Data fra tabell 2.2 viser de ulike eksperimentelle betingelsene og resulterende, isolerte produkter. En rekke spørsmål måtte besvares hvis **20** skulle brukes til å jodere **3**. Først og fremst måtte en finne ut om jodoverføring fant sted fra jodagent (**20**) til substratet (**3**). Hvis den i så fall forløp som ønsket, måtte distribusjonen mellom mono-, di-, og trijoderte produkter undersøkes. Til slutt måtte en oppklare graden av regioselektivitet. Det var også viktig å undersøke om noen av disse faktorene kunne manipuleres eller styres, ved for eksempel å modifisere substrat: joderingsagent-forholdet, løsemiddel (S), adderingstemperatur (T_a), adderingstid (t_a), temperaturen (T) eller reaksjonstiden (t).

Analyse på TLC og GC-MS viste at reaksjonen ga flere produkter Noen betingelser ga så mange som seks ulike produkter i råproduktet. Dette var spesielt tydelig for forsøk 4, som hadde betraktelig lengre reaksjonstid enn de andre forsøkene. Forsøk 4 hadde også et annet løsemiddel enn de andre reaksjonene. Disse to faktorene forklarte hvorfor forsøket skilte seg tydelig ut fra de andre.

De fleste hovedproduktene var lette å rasjonalisere. Hovedproduktet for forsøk 1-4 kunne isoleres ved kolonnekromatografi (etylacetat: heksan (1:1)) og kunne karakteriseres som 5,5-dimetylhydantoin (**21**) ($R_f = 0,60$, $MM^+ = 128$ m/z). Dette er den deioderte versjonen av **20** som dannes spontant i tilstedeværelse av sterke syrer (som for eksempel svovelsyre). Et annet viktig, observert produkt for forsøk 1 og 2, ble antatt å være jod ($MM^+ = 254$ m/z (MS)). I forsøk 3 kunne jod fjernes ved opparbeiding som inkluderer vasking med en 5 % løsning med kaliumsulfitt. For forsøk 4 og 5 ble vasking med kaliumsulfitt innarbeidet i opparbeidingen. Forsøk 3 viste også et unikt produkt ($MM^+ = 221$ m/z (MS)), men dette produktet ble ikke isolert eller karakterisert fordi den dekomponerte i silikagelkolonne.

Det ønskede produktet kunne isoleres, hovedsakelig som 4,5-dijod-*1H*-imidazol (**22**) i svært dårlige utbytter for forsøk 1 og 2. Forbindelsen ble isolert ved hjelp av kolonnekromatografi (etylacetat). Hvis en ser bort fra de dårlige utbyttene, illustrerte dette at jodoverføring fant sted. Reaksjonen så også ut til å være regiosektiv siden bare en diiodisomer ble detektert. For forsøk 5 ble utbyttet høyere. Dette forklares ved en endring i opparbeidningsmetode som skjedde ved utfelling av produktet under nøytralisering. Råproduktet inneholdt også små mengder 4-(5)-jod-*1H*-imidazol (**23**).

Eksperimentelle data fra forsøk 3 og 4 så ut til å indikere at flere ekvivalenter med **20** åpnet alternative reaksjonsveier. For forsøk 3 ble ikke **22** eller **23** observert i det hele tatt. For forsøk 4 ble reaksjonsprofilen veldig komplisert, noe den høye reaksjonstiden trolig også bidro til. Der virket som mindre ekvivalenter med **20** per ekvivalent **3** var viktig sammen med kortere reaksjonstider.

2.2.2.2 Karakterisering

Råproduktet ble karakterisert ved hjelp av $^1\text{H-NMR}$, GC-MS og TLC. **22** og **23** var isolert ved en annen anledning (se seksjon 2.2.4) og prøvene ble sammenliknet. TLC-analyse viste at råproduktet bestod av to komponenter, som begge hadde R_f -verdier som passed med prøver for **22** og **23**. GC-MS indikerte at det var både **22** (95 %) og **23** (5 %) i råproduktet. Fragmenteringen passet med fragmenteringen observert ved en tidligere anledning. $^1\text{H-NMR}$ viste signaler med kjemiske shiftverdier som korresponderte med verdier funnet for **22** og **23**.

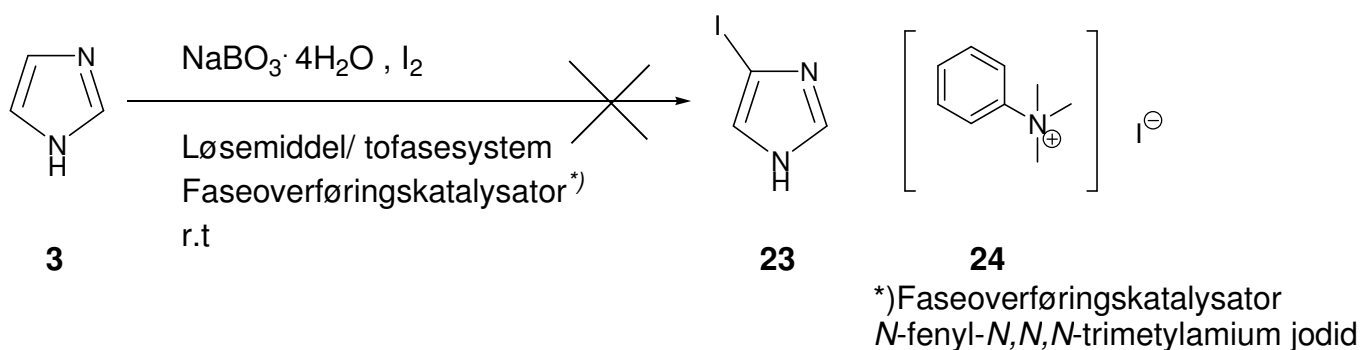
2.2.2.3 Konklusjon, jodering ved bruk av **20**

Ekperimentelle data indikerte at **20** kunne brukes til å jodere **3** selektivt til **22**.

Kromatografiske metoder var uegnet for isolasjon og betraktelig høyere utbytter ble observert når råproduktet ble felt ut under en nøytraliseringsprosess. Jodering med **20** så ut til å være mer selektiv for **22** enn for jodering med kaliumjodid og jod (seksjon 2.2.4), 95 % sammenliknet med 50 %. Ekperimentelle betingelser indikerte at reaksjonstiden ikke måtte være for lang (ikke over 8 timer) og at løsemiddelet helst burde være eddiksyre. Færre antall ekvivalenter **20** så også ut til å være viktig. Denne reaksjonen er trolig mulig å optimalisere mer med multivariate metoder og da spesielt med hensyn på å finne riktig antall ekvivalenter med **20** som benyttes.

2.2.3.1 Forsøk på jodering av **3** ved bruk av natriumborat og jod

Bhilare og medarbeidere⁵³ har beskrevet en metode hvor arener selektivt kan joderes ved bruk av natriumborat og jod i ioniske væsker. Artikkelforfatterne spekulerer i at boratet leverer hydrogenperoksid som aktiverer molekylær jod til aktiv elektrofil jod og at boratet hjelper til ved å buffre løsningen. Bhilare rapporterer gode til moderate utbytter på ulike substrater. Med **3** ble tilsvarende produkt (**23**) isolert med 54 % utbytte. Det ble derfor forsøkt å utføre en slik jodering uten bruk av ioniske væsker (se skjema 9). De eksperimentelle betingelsene er oppsummert i tabell 2.3.



Skjema 9: Jodering av **3** ved bruk av jod og natriumborat

Tabell 2.3 Eksperimentelle betingelser for jodering av **3** ved bruk av jod og natriumborat

#	Eksperimentelle variabler			Observert(e) produkt(er)	
	S ^{a)}	t ^{a)} [t.]	Katalysator (24)	TLC ^{b)} [R _f]	GC-MS [MM ⁺]
1	Aceton	8	Nei	0,09; 0,55 og 0,96	Multikomponenter. En topp viste 319 m/z ^{c)}
2	DMSO	24	Nei	Som forsøk 1	Multikomponenter
3	DMSO	24	Ja	Som forsøk 1	Multikomponent
4	H ₂ O/Hexane	7	Ja	Som forsøk 1	Multikomponent

^{a)} S= løsemiddel, T= Reaksjonstemperatur

^{b)} Eluentssystem: etylacetat: heksan (1:1)

^{c)} ~3 % basert på GC

Fra tabell 2.3 kommer de ulike, eksperimentelle betingelsene frem. Reaksjonsvariablene som ble endret inkluderte løsemiddel (S), reaksjonstid (T) og bruk av faseoverføringskatalysator. Ønsket produkt (**23**) ble ikke observert for noen av forsøkene. For samtlige forsøk var råproduktet komplisert og inneholdt en rekke, ulike produkter. Kompliserte råprodukter ble dannet uavhengig av valg av løsemiddel eller lengde på reaksjonstider. For forsøk 1 ble det observert noe som kan tyde på et dijordert imidazol (MM⁺= 319 m/z, (MS)) og TLC (R_f-verdier passet med tidligere etablerte verdier for denne forbindelsen, se seksjon 2.4), men mengden var så liten (~3 %, GC) at isolasjon hadde vært poenngløst. Forsøket lot seg heller ikke replikere ved en senere anledning.

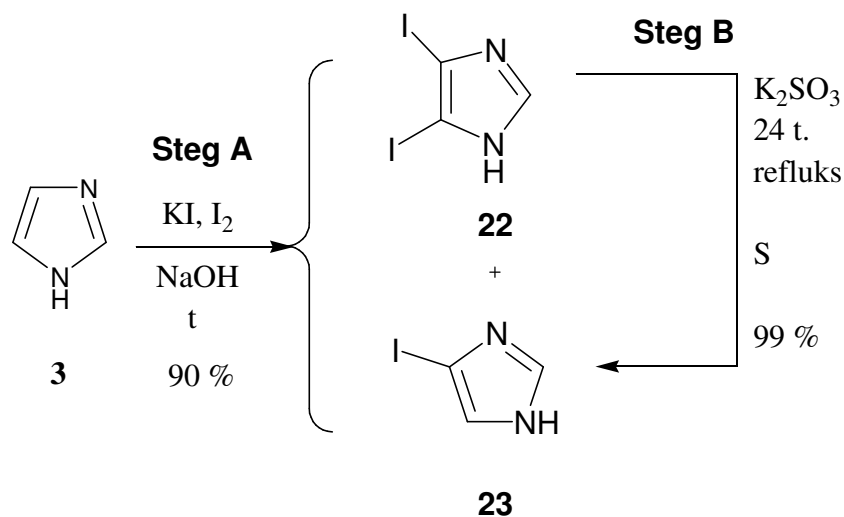
På grunn av reaksjonsblandingens tydelige heterogenitet, ble det undersøkt om en faseoverføringskatalysator (**24**) kunne bidra til positive resultater. Dette ble gjort for forsøk 3 og 4, hvor henholdsvis et enfase- og et tofasesystem ble benyttet. Tanken bak bruken av tofasesystemet i forsøk 4, var at et heksanreservoir skulle løse jod mens **3** og boratet skulle løses i vannfasen. **24** skulle så overføre de aktive komponentene via fasene. Tanken var at dette kom til å være en treg prosess, og at en da kunne få større selektivitet og muligens stoppe halogeneringen på ønsket monojodimidazol. Dette skjedde derimot ikke og det ser ut som om katalysatoren gjorde reaksjonsblandingens enda mer komplisert.

2.2.3.2 Konklusjon, forsøk på jodering med jod og borat

Forsøk med reaksjonstider, løsemiddelsystem og katalysator hadde ikke ønsket effekt og **23** kunne ikke isoleres ved bruk av jod og natriumborat. Innenfor de eksperimentelle betingelsene ble reaksjonsprofilene kompliserte. Uten ioniske væsker lot det seg ikke gjøre å replikere Bhilares resultater. Ioniske væsker ser ut til å spille en essensiell rolle i reaksjonen.

2.2.4.1 Jodering og selektiv dejodering med kaliumjodid, jod og sulfitt

Fra litteraturen er flere kjente metoder for selektiv jodering av **3**. Seley og medarbeidere⁵⁴ har rapportert en metode ved bruk av jodmonoklorid og kaliumklorid som gir **23** direkte. Den vanligste litteraturmetoden for selektivt jodering av **3**, skjer derimot via to steg. Steg A er en dijodering ved bruk av kaliumjodid og jod i lut. Steg B er et etterfølgende, selektivt dehalogeneringssteg som gir **23** som produkt. Panosyan og medarbeidere⁴ har rapportert at denne reaksjonen først skjer via 2,4,5-trijod-*1H*-imidazol for så å dehalogeneres til **23**. Matsunaga og medarbeidere⁵⁵ sammen med Dickens og medarbeidere⁵⁶ har rapportert at denne reaksjonen skjedde via **22**. På bakgrunn av dette ble det valgt å undersøke samme reaksjon (skjema 10) på vei mot selektivt aktiverte imidazoler. For steg A og B, er de eksperimentelle betingelsene oppsummert i henholdsvis tabell 2.3 og 2.4.



Skjema 10: Jodering av **3** ved bruk av kaliumjodid, jod og lut (steg A) med påfølgende, selektiv dehalogenering (steg B).

Tabell 2.3: Jodering av **3** ved bruk av jod og kaliumjodid (steg A)

Eksperimentelle variabler					Råprodukt		
#	Ekvivalenter KI	Ekvivalenter I ₂	t ^{a)} [t.]	HA ^{a)}	Utbytte % ^{b)}	Sammensetning % ^{c)}	
						22	23
1	1,25	1,26	3	HCl	10	98	2
2	2,07	1,63	6	HCl	14	75	24
3	0,70	0,78	24	HCl	59	78	22
4	0,91	2,47	24	AcOH	74	46	54
5	0,84	2,34	24	AcOH	88	66	34
6	0,80	1,92	24	AcOH	84	57	42
7	1,92	2,55	24	AcOH	90	69	39

^{a)} t= Reaksjonstid, HA= nøytraliseringsyre

^{b)} Isolert utbytte, en blanding av **22** og **23**

^{c)} Basert på GC

Tabell 2.4: Selektiv dehalogenering med sulfitt (steg B)

Eksperimentelle variabler			Utbytte % ^{b)}
#	Ekvivalenter sulfitt	S ^{a)}	
1	10,1	DMF ^{c)}	99
2	7,7	DMF ^{c)}	70
3	6,2	DMF ^{c)}	50
4	7,9	EtOH ^{d)}	78
5	11,4	EtOH ^{d)}	98

a) Løsemiddel

b) Isolert utbytte

c) En vandig løsning bestående av 50 volum % DMF

d) En vandig løsning bestående av 30 volum % EtOH

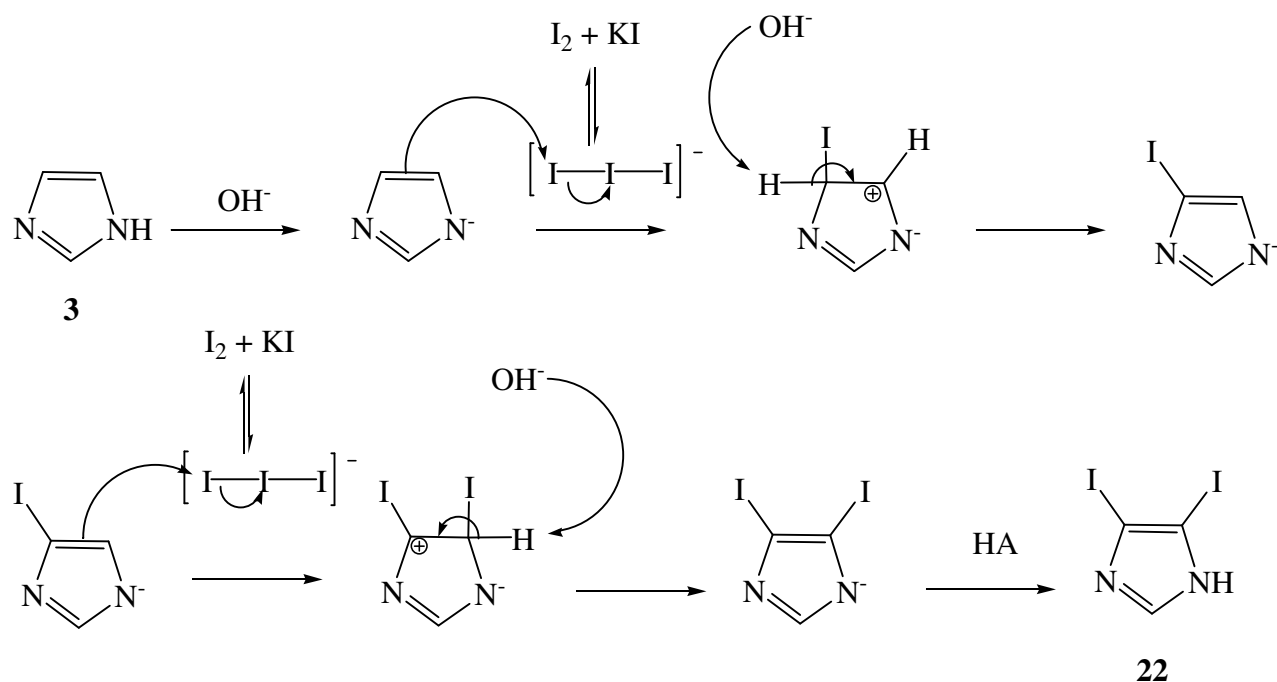
2.2.4.2 Steg A: Jodering av **3** med kaliumjodid og jod i basisk løsning

De eksperimentelle betingelsene for joderingen (steg A) er gitt i tabell 2.3. Det ble valgt eksperimentelle variabler i forsøk på å undersøke reaksjonsprofilen. De viktigste variablene ble antatt å inkludere ekvivalenter kaliumjodid og jod, reaksjonstider (t) og nøytraliseringsyrer (HA) brukt i isolasjonsarbeidet. Isolerte utbytter og råproduktets sammensetning er også å finne i tabell 2.3. Fra disse dataene kommer en rekke trender frem.

Først og fremst ble det observert en tydelig økning i isolerte utbytter ved endring av nøytraliseringssyren (HA) fra saltsyre til eddiksyre. For forsøk 3 og 7, hvor forskjellen på isolerte utbytter var størst og reaksjonstidene var de samme, hadde endring av HA resultert i en økning på litt over en tredjedel i isolert utbytte. Den viktigste forklaringen til dette var trolig dannelsen av (svært) vannløselige imidazolium hydroklorid salter ved tilstedeværelsen av saltsyre (skjema 2, reaksjon B). Kloridanionet var et koordinerende anion og de vannløselige saltene forble i løsning istedenfor å felle ut. Med eddiksyre var det også lettere å ha pH-kontroll med formasjon av en eddiksyre-acetatbuffer. Dette kunne utnyttes med hell i reaksjonen. Reaksjonstiden så også ut til å være viktig for høye utbytter. Hvis en sammenlikner forsøk 1 og 3 seksdobles utbytte ved endring av reaksjonstid fra tre til 24 timer.

Som nevnt innledningsvis er det rapportert at jodering av **3** med kaliumbromid og jod kan gi to ulike produkter. Panosyan har rapportert isolasjon av 2,4,5-trijod-*IH*-imidazol mens Matsunaga og Dickens indikerte dannelsen av **23**. For forsøkene gjort i denne oppgaven, ble aldri 2,4,5-trijod-*IH*-imidazol observert etter steg A. Reaksjonsblandingen var derimot alltid en blanding av **22** og **23**. De ulike bestanddelene i råproduktet er tabulert i tabell 2.4 basert på GC-resultater. Det så på generell basis ikke ut til å være noen åpenbare, eksperimentelle betingelser som styrte dette forholdet. Innenfor de betingelsene som ble forsøkt, var det rundt 50 % av både **22** og **23** i gjennomsnitt i råproduktet. Konsekvensene av dette betyr ingenting for det neste steget da **23** i råproduktet ikke blir berørt av sulfittet. Av denne grunnen kunne det isolerte råproduktet benyttes direkte uten rensing eller omkrystallisering. For isolasjon av bare **23** kan dette gjøres ved omkrystallisering fra etanol.

Fra litteraturen har Panosyan rapportert 76 % utbytte mens Matsunaga har rapportert 87 % utbytte. Matsunagas utbytter lot seg replikere med maksutbytte på 90 % (forsøk 7). Det må derimot presiseres at utbyttene rapporterte i denne oppgaven trolig er litt for høye, gitt at produktet også inneholdt en del **23**. Utbyttene er dog sammenliknbare med Matsunaga som heller ikke renses råproduktet. Reaksjonen er robust og gir konsekvent høye utbytter med lave standardavvik. På de tre siste reaksjonene utført under temmelig identiske betingelser, ble utbyttene målt til 87 ± 2 %. Dette er et lavt standardavvik, som betyr at reaksjonen er reproducerbar og robust. Foreslått mekanisme er vist i skjema 11.



Skjema 11: Forslag til mekanisme for jodering av 3 med kaliumjodid og jod i basisk løsning

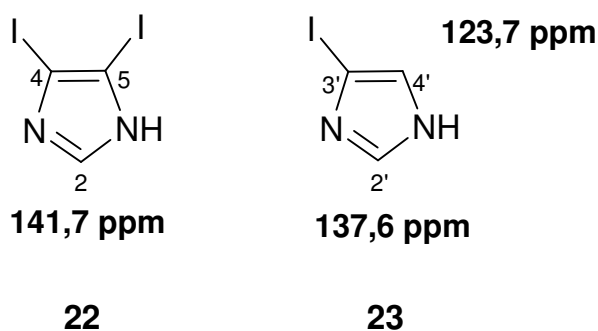
2.2.4.3 Steg B: Selektiv dejodering med kaliumsulfitt

De eksperimentelle betingelsene for steg B er oppsummert i tabell 2.4. Betingelsene som ble endret på var hovedsakelig ekvivalenter sulfitt og løsemiddelet (S). Av data i tabell 2.4 var det spesielt en fremtredende effekt: viktigheten av sulfittekvivalenter. Innenfor samme hovedgruppe (altså eksperimenter med samme løsemiddel), førte en halvering av sulfittekvivalenter til en tilnærmet halvering av reaksjonsutbyttet (som for forsøk 1 (99 % isolert utbytte) og forsøk 3 (50 % isolert utbytte) i tabell 2.4). Det var tydelig at en behøvdde rikelig med overskudd for høy konversjon. Det ble forsøkt med to løsemiddelsystemer for å se om dette var en trend som gjaldt på tross av løsemiddelens identitet. For vandig etanol førte en reduksjon på 40 % sulfitt til en reduksjon på 20 % utbytte, som var halvparten av størrelsesordenen observert for DMF. Ekstraksjonsløsemidler ble endret fra dietyleter som rapportert av Panosyan, til en blanding av tetrahydrofuran og dietyleter. Dette ga bedre utbytter, som trolig skyldes økt løsemiddeleffekt. Det viste seg også å være lurt å vaske de organiske lagene etter ekstraksjon med en kald løsning med NaOH og sulfitt for å fjerne jod.

Fra litteraturen har Panosyan rapportert 99 % utbytte som lot seg replikere når større mengder med ekvivalenter sulfitt ble benyttet sammen med tetrahydrofuran:dietyleter som ekstraksjonsløsemiddel. For fire forsøk med identiske ekvivalenter sulfitt, ble utbytte 97 ± 3 %. Lave standardavvik påpeker reaksjonens robuste natur.

2.2.4.4 Analytisk

Spektroskopiske data var overens med litteraturbeskrivelsene for både **22** og **23** som ble karakterisert med ^1H og ^{13}C -NMR, IR, MS og smeltepunktsbestemmelse. Smeltepunktet for begge forbindelsene var særlig gode og i samsvar med litteraturverdier. MS ga riktige molekylmasser på molekylærionene og viste også fornuftig fragmentering. ^1H -NMR for begge substratene var i ønsket region med kjente data, og integralene var riktige. ^{13}C -NMR derimot viser henholdsvis bare ett signal for **22** (som skulle vist to) og to signaler for **23** (som skulle vist tre) som vist på figur 8. Dette forklares ved den høye relaksasjonstiden til det kvartærnære karbonet som mangler for begge forbindelsene, hovedsakelig 4 og 5 for **22** og 3' for **23**.



Figur 8: Observerte og ikke-observerte ^{13}C -signaler for **22** og **23**

Det ble forsøkt å ta opp ^{13}C -spekter ved 150 MHz istedenfor 100 MHz, men etter to dagers opptak hadde ikke det andre karbonsignalet dukket opp på spekteret. Det ble også forsøkt å oppkonsentrere prøvene, siden dette også har betydning for intensiteten på signalene, men dette bedret ikke situasjonen nevneverdig. Det er derimot ikke prekært at de to manglende karbonsignalene vises. Hvis en ser spektroskopiske data og kjemisk historie til prøvene som en helhet, kan en med rimelig sikkerhet konkludere med at produktene foreslått er de riktige produktene.

2.2.4.5 Konklusjon, jodering med kaliumjodid og jod

Jodering av **3** med kaliumjodid og jod så ut til å være en robust reaksjon som, med de riktige eksperimentelle faktorene, konsekvent ga høye utbytter. Viktigst for suksess i reaksjonen var eddiksyre som nøytraliseringsyre og reaksjonstider opp mot et døgn. Råproduktet var alltid en blanding av **22** og **23** og dette forholdet så ikke ut til å være nevneverdig berørt av de eksperimentelle faktorene. Høyeste utbyttet lå på 90 %, mens gjennomsnitt med standardavvik for tre reaksjoner ga utbytte på 87 ± 2 %. Dette var reproduserbart med litteraturen.

Dejodering av **22** til **23** ga høye utbytter bare hvis høye ekvivalenter av sulfitt ble benyttet. Reaksjonen var selektiv og ga gode, reproduserbare utbytter ved identiske betingelser. Utbyttet ved tre reaksjoner var på 97 ± 3 %. Dette var reproduserbart med litteraturen.

2.2.5 Konklusjon: Ringaktivering

Av de ulike metodene som ble forsøkt, var det to som ga positive resultater. Forsøk på selektiv brominering med eddiksyre, kaliumbromid og salpetersyre ga bare **19A**, en forbindelse som ikke hadde direkte nytteområde i kontekst av denne oppgaven. **20** viste seg, med riktige eksperimentelle betingelser og opparbeidning, å være en god, ny metode for selektiv jodering av **3** til **22** i 23 % utbytte. Denne reaksjonen kan trolig optimaliseres mer med multivariate analyser.

For jodering med natriumborat og jod, ble reaksjonsblandingen kompliserte og ønsket produkt ble ikke observert innenfor de eksperimentelle betingelsene. Jodering med kaliumjodid og jod, med etterfølgende dejodering ga **23** i svært gode utbytter. Prosessens to steg var robuste og ga konsekvent høye utbytter med riktige eksperimentelle betingelser. Disse betingelsene inkluderte reaksjonstider på ett døgn for hvert steg, riktig nøytraliseringsyre og store mengder kaliumsulfitt.

2.3 Koblingsreaksjoner

Fra litteraturen finnes det en rekke eksempler på koblingsreaksjoner mellom haloimidazoler og ulike, funksjonaliserte hydrokarboner (for en gjennomgang av litteraturen, se⁵⁷). I denne oppgaven ble ulike koblingstyper undersøkt i forsøk på å koble en mindre, funksjonalisert (vanligvis alken eller alkyn) karbonkjede til 4-(5)-posisjonen i imidazolringen. **23** ble brukt som substrat, men også en isomerblanding av *N*-tosyl-4-jodimidazol og *N*-tosyl-5-jodimidazol (**34**) ble benyttet. Koblingsmetodene som ble forsøkt var: Heck (seksjon 2.3.1.1), Kumada-Corriu (2.3.2.1), Sonogashira (2.3.3.1), Suzuki-Miyaura (2.3.4.1) og Stille (2.3.5.1). For disse koblingsmetodene ble det utført variasjon i substrat, katalysator, base, temperatur og reaksjonstid. Disse eksperimentelle betingelsene er oppsummert i tabell 2.5a og 2.5b nedenfor.

Tabell 2.5a Eksperimentelle betingelser og observerte produkter for koblingsreaksjoner, del 1

Eksperimentelle variabler									Observert(e) produkt(er)		
Type	#	Partnere		Katalysator	B ^{a)}	T ^{a)} [°C]	t ^{a)} [t.]	S ^{a)}	Antall	Kommentar	Utbytte %
		1	2								
Heck	1	23	25	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	100	72	-	>3	Ingen forbruk av 23 .	-
	2	23	25	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	120	72	-	>3-4	Samme som 22. N ₂ .	-
	3	23	25	Pd(OAc) ₂	NEt ₃	130	72	-	>3	Produkt ikke observert.	-
	4	23	25	Pd-I ^{b)}	NEt ₃	110	48	-	Tjære	N ₂ . Komplisert reaksjonsblanding.	-
	5	23	25	Pd-II ^{c)}	NEt ₃	110	48	-	Tjære	N ₂ . Komplisert reaksjonsblanding	-
Kumada	1	23	30	Ni(II)	-	25	24	THF	>1	Wurtz-kobling	33 (kvantitativt) ^{d)}
	2	23	30	Pd(II)	-	25	3	THF	>1	Høy F ^{a)} , lang t _a ^{a)}	33 (kvantitativt) ^{d)}
	3	23	30	Ni(II)	-	25	1	THF	>1	Høy F ^{a)} , lang t _a ^{a)}	33 (kvantitativt) ^{d)}
	4	23	29	Ni(II)	-	25	1	THF	>1	Ingen observert produkt	-
Sonogashira	1	23	35A	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	80	4	CH ₃ CN	>1	Homokobling substrat 2.	Tetradekadiyn
	2	23	35A	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	80	14	DMF	0	Ingen observert reaksjon.	-
	3	23	35A	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	100	14	DMF	0	Avgasset solvent og base. N ₂ .	-
	4	34	35A	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	60	24	THF	>1	Ønsket produkt isolert.	36A (43 %) ^{e)}
	5	34	35B-D	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	60	24	THF	>2	Ingen heterokobling.	-
	6	34	35E	Pd(PPh ₃) ₄ ,CuI	NEt ₃	25	3	THF	>2	Ønsket produkt isolert.	36 E (50 %) ^{e)}

^{a)}B=Base, T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid, S= løsemiddel, F=fortynning, t_a= tid ved addisjon ^{b)}([1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]klor[3-fenylallyl]palladium(II))

^{c)} ([1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazolidene](3-klorpyridyl) palladium(II)diklorid) ^{d)} Basert på GC-MS ^{e)} Isolert utbytte

Tabell 2.5 Eksperimentelle betingelser og observerte produkter for koblingsreaksjoner, del 2

Eksperimentelle variabler								Observert(e) Produkt(er)			
Type	#	Koblingspartnere		Katalysator	B ^{a)}	T ^{a)} [°C]	t ^{a)} [t.]	S ^{a)}	Antall	Kommentar	Isolert
		1	2								Utbytte %
Suzuki	1	23	37A	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	140	14	DMF	1	Kondensasjon, substrat 2	39 (kvantitativt) ^{b)}
	2	23	37A	Pd(PPh ₃) ₄	A)Cs ₂ CO ₃	100	24	DMF	A) 1	A og B) kondensasjon, substrat 2	A) og B)39
					B)NEt ₃				B) 1	(kvantitativt) ^{b)}	
C)NaHCO ₃	C) 0	C) ingen reaksjon	C) ingen.								
3	23	37B	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	100	24	H ₂ O	0	Ingen reaksjon.	-	
4	23	37B	Pd(PPh ₃) ₄	^t BuOK	110	72	H ₂ O	0	Ingen reaksjon,	-	
Stille	1	23	40	Pd(PPh ₃) ₄	-	100	24	DMF	>1	Biprodukt. Ønsket produkt ikke isolert	41
	2	23	40	Pd(PPh ₃) ₄	-	110	72	DMF	>1	Som 1	41
	3	23	40	Pd(PPh ₃) ₄ og LiCl	-	110	48	DMF	>1	Som 1	41
	4	34	40	Pd(PPh ₃) ₄ og LiCl	-	110	48	DMF	>2	Ønsket produkt isolert.	43 (43 %) ^{c)}
	5	34	40	Pd(PPh ₃) ₄	-	100	24	DMF	>2	Ønsket produkt isolert	43 (43 %) ^{c)}
	6	34	40	Pd(PPh ₃) ₄	-	100	24	DMF	>2	Ønsket produkt isolert	43 (32 %) ^{c)}

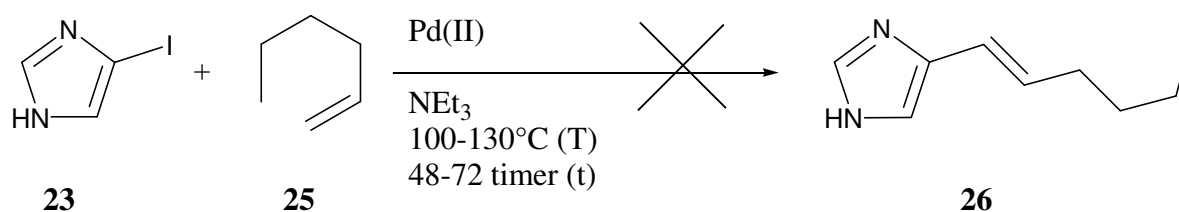
^{a)} B=Base, T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid, S= løsemiddel

^{b)} Basert på GC-MS

^{c)} Isolert u

2.3.1.1. Forsøk på Heck-kobling

Terinek og Vasella⁵⁸ har rapportert Heck-koblinger mellom haloimidazoler og ulike funksjonaliserte alkener på vei mot manno- and glucoimidazopyridiner. Chittiboyana og medarbeidere⁵⁹ rapporterte Heck-koblinger mellom substituerte bromimidazoler og alkener. På bakgrunn av dette ble det forsøkt å utføre en Heck-kobling mellom **23** og et enkelt n-alken hvor 1-heksen (**25**) ble valgt som modellsubstrat (se skjema 12). Det resulterende produktet: 4-(5)-(heks-1-enyl)-*1H*-imidazol (**26**) skulle brukes videre i syntesen og funksjonaliseres på vei mot målmolekylet. Det er viktig å presisere at slike Heck-koblinger gir produkter som isomerblandinger, men dette er ikke vist i skjema 12 for enkelhetens skyld. De ulike eksperimentelle betingelsene er oppsummert i tabell 2.6 nedenfor.



Skjema 12: Forsøk på Heck- kobling mellom **23** og **25**

Tabell 2.6 Eksperimentelle betingelse for forsøk på, Heck-kobling

Eksperimentelle variabler					Observert(e) Produkt(er)		
#	Substrat		Katalysator	T ^{a)}	t ^{a)}	TLC	GC-MS
	1	2		[°C]	[t.]	[#]	[#]
1	23	25	Pd(OAc) ₂	100	48	>3	>3
2	23	25	Pd(OAc) ₂	120	72	3	>4
3 ^{b)}	23	25	Pd(OAc) ₂	130	72	3	>4
4	23	25	Pd-I ^{c)}	110	48		Tjære
5	23	25	Pd-II ^{d)}	110	48		Tjære

^{a)}B=Base, T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid, S= løsemiddel

^{b)} Under inert nitrogenatmosfære

^{c)} [1,3-Bis(2,6-di-isopropylfenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]klor(3-fenylallyl)palladium(II)

^{d)} [(1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazolidene)(3-klorpyridyl) palladium(II)]diklorid

Fra tabell 2.6 kommer de ulike eksperimentelle betingelsene og resulterende produkter frem. De viktigste endringene i eksperimentelle variabler var kilden til palladiumkatalysatoren, reaksjonstemperatur (T) og reaksjonstid (t). For forsøk 1 til 3 indikerte TLC og GC-MS at reaksjonen var øyeblikkelig, da reaksjonsprofilene ikke endret seg over tid. To til fire nye produkter (GC) ble dannet ved sammenlikning med en referanseløsning tatt av alle bestanddelene i reaksjonsblandingen. Disse produktene hadde høyere molekylvekt (>250 m/z (MS)). Det var også en rekke andre, mindre topper til stede. Ingen av toppene korresponderte til **26**.

En viktig observasjon som ble gjort var at **23** ikke ble forbrukt i forsøk 1-3. Dette startmateriale kunne gjenvinnes etter endt reaksjon. Heterokoblingen så derfor ikke ut til å ha funnet sted og de observerte produktene var trolig resultatet av homokobling av **25** i tilstedeværelse av palladium. På grunn av kompliserte reaksjonsblandinger og allerede sterke indisier på at observerte produkter ikke var **26**, ble ikke råproduktet opparbeidet, rensert eller isolert.

Det er kjent fra litteraturen at Heck-koblinger ofte trenger lengre reaksjonstider og høyere reaksjonstemperaturer, men selv med reaksjonstider opp mot 72 timer og temperatur ved 130 °C (forsøk 3) ble ikke **26** observert. Utfelling av svarte partikler tydet på kolloid Pd(0), som kunne skyldes oksidasjon av katalysatoren. For forsøk 3 ble reaksjonen holdt under nitrogen, men dette endret heller ikke reaksjonsprofilen nevneverdig.

For forsøk 1-3 ble det forsøkt med den tradisjonelle Heck-katalysatoren palladium(II)acetat. Andre palladiumkatalysatorer ble brukt for forsøk 4 (Pd-kompleks I) og forsøk 5 (Pd-kompleks II). Som det kommer frem av tabell 2.6 resulterte disse NHC-palladium katalysatorene også i mer kompliserte reaksjonsprofiler.

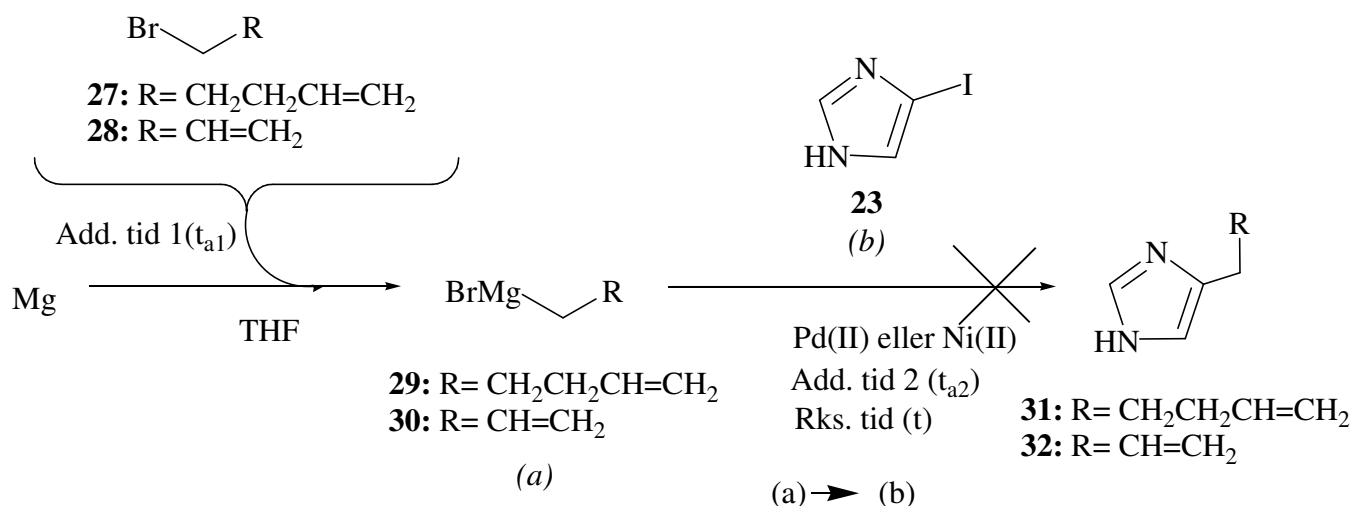
Litteraturen ser ut til å inneholde nøkkelen til hvorfor ikke **26** lot seg produsere ved en Heck-kobling. De få Heck-reaksjonene som er rapporterte, involverer høyt substituerte, spesifikke imidazoler. Dette tyder på at substituentene på ringsystemet kan ha mye å si for å muliggjøre koblingsreaksjonen. Som vist et annet sted i denne oppgaven, kan innføring av grupper på imidazolskjelettet kan ha stor effekt for koblingsreaksjonene (se seksjon 2.3.3 og seksjon 2.3.5). Heck-type koblinger på bare imidazolgrunnenheten uten påhengende substituent (som vist i skjema 12) ser derfor ikke ut til å være mulig under de undersøkte betingelsene. Det er heller ikke rapportert en slik Heck-kobling direkte mellom **23** og alkener andre steder fra litteraturen.

2.3.1.2 Konklusjon Heck-kobling

Innenfor de reaksjonsbetingelsene som ble forsøkt, så det ikke ut til at Heck-koblingen fungerte ønskelig. Flere produkter ble observert, alle med høyere molekylvekter. Det ene substratet ble ikke forbrukt i reaksjonen som tydet på mulig olefinpolymerisering eller liknende type reaksjoner som bare involverte **25** i tilstedeværelse av palladium. Andre palladium-baserte katalysatorer og relativt høye reaksjonstider og temperaturer førte ikke til produksjon av **26**. Det spekuleres i at den viktigste grunnen til at dette ikke fungerte som ønsket, var manglende substituent på imidazolenheten, og da spesielt på N-1-plasseringen. Harde reaksjonsbetingelser gjorde råproduktet kompliserte og tjærelignende. Metoden var derfor ikke egnet for oppgavens formål.

2.3.2.1 Forsøk på Kumada-Corriu kobling

Bold og medarbeidere⁶⁰ har rapportert et eksempel på en Kumada-Corriu type kobling mellom bromotiazoler og aryliske Grignardreagenser. Det ble derfor forsøkt å videreføre metodologien etablert av Bold og medarbeidere mellom **23**, et annet azol, og et Grignardreagens produsert fra et bromalken, enten 1-brompent-1-en (**27**) eller allylbromid (**28**) (skjema 13). De ønskede produktene, henholdsvis 4-(5)-(pent-4-enyl)-*1H*-imidazol (**31**) og 4-(5)-allyl-*1H*-imidazol (**32**) skulle funksjonaliseres videre. Bromalkener ble valgt fordi det var viktig å beholde en alkenfunksjon på sidekjeden. Det var også viktig at denne funksjonaliteten ikke påvirket dannelsen av Grignardreagenset, så alkoholer og liknende grupper var uaktuelle.



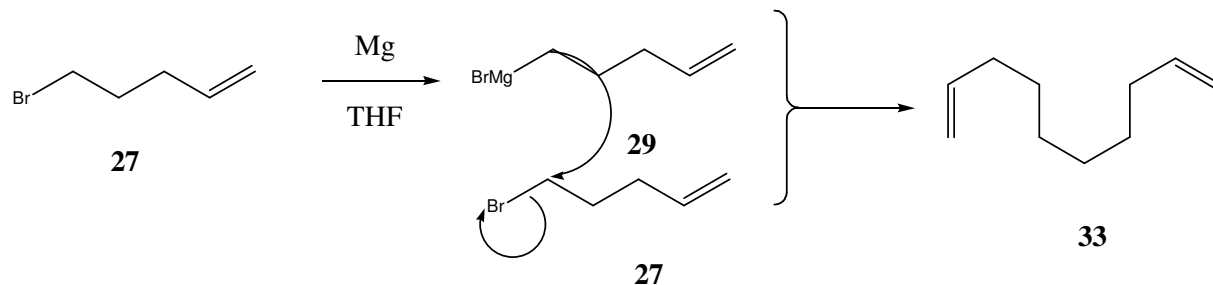
Skjema 13: Forsøk på Kumada-Corriu-kobling mellom **23** og **27** eller **28**

Tabell 2.7 Eksperimentelle betingelser for forsøk på Kumada- Corriu-kobling

#	Eksperimentelle variabler						Produkt Utbytte % ^{b)}
	Bromalken	Katalysator	F ^{a)} [ml]	t _{a1} ^{a)} [min.]	t _{a2} ^{a)} [min.]	t [t., min.]	
1	27	-	1,4	1	umiddelbar	0, 20	33 (kvantitativt)
2	27	Ni(II)	1,4	1	umiddelbar	24, 0	33 (kvantitativt)
3	27	Pd(II)	1,4	5	5	24, 0	33(kvantitativt)
4	27	Ni(II)	3,0	10	10	24, 0	33(kvantitativt)
5	27	Pd(II)	3,0	15	15	3, 0	33(kvantitativt)
6	27	Ni(II)	3,0	30	30	1, 0	33(kvantitativt)
7	28	Ni(II)	1,5	15	15	1,0	Ingen

^{a)} F= fortynning, t_{a1}= tid, addering 1, t_{a2}= tid, addering 2, t= reaksjonstid ^{b)} Basert på GC

Eksperimentelle data er oppsummert i tabell 2.7. Det klassiske løsemiddelet for Grignardreaksjoner er dietyler, men dette løsemiddelet passet ikke for substratet, som bare var løselig i tetrahydrofuran. Tørr tetrahydrofuran ble derfor brukt som løsemiddel for alle eksperimentene. Dannelsen av Grignardreagenset fungerte både for **27** og **28** og formasjonen av **29** og **30** gikk som forventet. For eksperimentene hvor **27** ble benyttet som bromalken (forsøk 1-6), ble ett klart hovedprodukt observert. Dette ble isolert fra reaksjonsblandingen og ble karakterisert som deka-1,9-dien (**33**). Dette produktet ble trolig dannet ved en såkalt Wurtz-type reaksjon mellom ureagert bromalken og Grignardreagenset (se skjema 14 for foreslått mekanisme). Dette produktet ble først isolert fra forsøk 1 og 2, hvor adderingstidene (t_{a1} og t_{a2}) var korte og fortynningen (F) lav. For forsøk 3 til 6 ble det forsøkt med stadig høyere fortytning og lengre addisjonstider for både addisjon av **27** til magnesiummetallet (t_{a1}) og for **29** til **23** (t_{a2}). Disse justeringene hadde som mål å hindre dannelsen av **33**. Selv mot halvtimes addisjonstider (forsøk 6) så ikke resultatet ut til å endre seg nevneverdig. Katalysatorene brukt, hovedsakelig Pd(II) og Ni(II) ble også variert, men dette så ut til å ha lite å si. **33** ble observert som hovedprodukt uavhengig av addisjonstider, reaksjonstider eller katalysator. Dette indikerte at heterokoblingen ikke kunne konkurrere med homokoblingen under de gitte betingelsene.



Skjema 14: Foreslått mekanisme for dannelse av **33** fra **29** og **27**.

Det ble spekulert i om et viktig strukturelt krav for dannelse av ønsket produkt, var knyttet til hybridiseringen til halidkarbonet i bromalkenene. Siden **27** har et sp^3 -hybridisert halidkarbon, ble det i forsøk 7 valgt å bruke **28**. På grunn av allyliske resonanser kan halidkarbonet tenkes på som sp^2 -hybridisert. Fra forsøk 7 ble det derimot ikke isolert noe produkt. Rester av ureagert **28** ble ikke observert. Homokobling hadde trolig også funnet sted her, men tap av produktet skyldtes høy flyktighet under opparbeidningen. Startmaterialet (**23**) kunne resirkuleres, så det har helt tydelig ikke skjedd en heterokobling. Ønsket produkt, **32**, ble ikke observert.

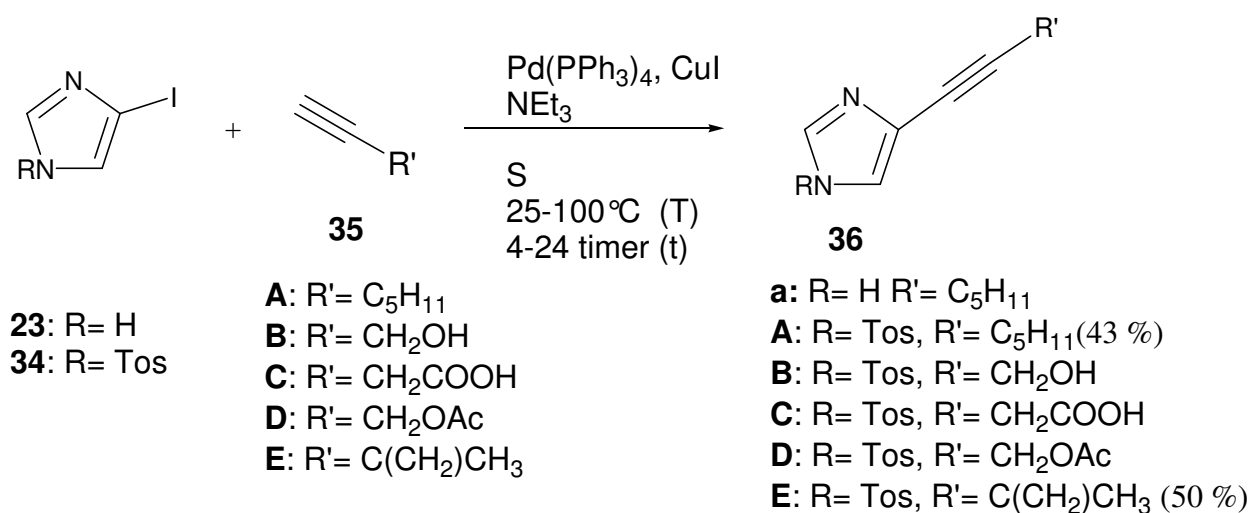
Det er få rapporterte Kumada-Corriu-koblinger mellom imidazoler og Grignarder. Vanligvis foretrekkes metoden til bruk for andre heterosykliske, azoler og oxazoler og da spesielt i syntese av biaryliske substrater. Bold og medarbeidere har gjort en slik type kobling, men med en annen azol, nemlig tiazol. Azolets identitet kan se ut til å være kritisk for suksessen. Det kan også tenkes at surheten til **23** kan være med på å ødelegge Grignardet. Katalysatoren kan også ha noe å si. Bold benytter en organonikkelforbindelse, [1,3-bis(difenylfosfino)propan]nikkel(II)klorid]. Ligandbundet nikkel kan derfor være viktig for at reaksjonen skal fungere.

2.3.2.2 Konklusjon Kumada-Corriu-kobling

Kumada-Corriu-koblingen så ikke ut til å være et godt alternativ på vei mot ønsket målmolekyl. **31** og **32** ble aldri observert under de ulike, eksperimentelle betingelsene. I de fleste tilfellene ble det bare observert homokoblinger mellom alkenhalid og Grignardreagens etter en Wurtz-type reaksjon til produkt **33**. Dette skjedde selv med høye adderingstider og høye fortynningsgrader. Grunnen kan skyldes at imidazolet er et dårlig egnet substrat, men også at det er vanskeligere å koble imidazoler med ikke-aromatiske substrater (som **27** og **28**). Katalysatorene brukt kan også ha bidratt til negative resultater og det er mulig at en ligandbundet nikkelkatalysator kunne bidratt til positive resultater

2.3.3.1. Sonogashira-kobling

23 har vist seg å være et ypperlig substrat i Sonogashira-koblinger. Phillips og medarbeidere⁶¹ har utført Sonogashira-koblinger via N-1 og C-2 substituerte imidazoler som en del av et arbeid mot H3-histamin reseptor agonister og antagonister. Lindel og medarbeidere⁶² benyttet Sonogashira-koblinger mellom *N*-beskyttede jodimidazoler og terminale alkyner i syntese av Oroidin og Keramadine, to biologiske aktive naturprodukter. Zhao og medarbeidere⁶³ har syntetisert symmetriske imidazoler med alkyn-substituenten fra *N*-substituerte-4,5-dijodimidazoler for å kartlegge fotoindusert Bergman sykloaromatisering. På bakgrunn av dette var det ønskelig å undersøke reaksjonsmulighetene for Sonogashira-kobling og metodens eventuelle gruppetoleranse. Både ubeskyttet (**23**) og beskyttet (**34**) imidazol ble benyttet, sammen med ulike, funksjonaliserte alkyner (**35A-E**), se skjema 15. Eksperimentelle variasjoner er oppsummerte i tabell 2.8.



Skjema 15: Sonogashira-kobling mellom et jodimidazol (**23** eller **34**) og et alkyner (**35 A-E**)

Tabell 2.8 Eksperimentelle betingelser for Sonogashira-kobling

Eksperimentelle variabler					Observert(e) produkt(er)				
#	Substrat		T ^{a)}	t ^{a)}	S ^{a)}	TLC	GC-MS	Produkt	Utbytte %
	1	2	[°C]	[t.]		[R _f]	[MM ⁺]		
1	23	35A	80	4	CH ₃ CN	0,15 ^{b)}	190	Tetradekadiyn	Kvantitativ ^{d)}
2 ^{f)}	23	35A	80	14	DMF	-	-	-	-
3 ^{f)}	23	35A	100	14	DMF	-	-	-	-
4 ^{g)}	34	35A	25	4	THF	0,80 og 0,86 ^{c)}	316	36A	43 % ^{e)}
5 ^{g)}	34	35B	60	24	THF	0,65 ^{c)}	222	37	Kvantitativ ^{d)}
6 ^{g)}	34	35C	60	24	THF	0,65 ^{c)}	222	37	Kvantitativ ^{d)}
7 ^{g)}	34	35D	60	24	THF	0,65 ^{c)}	222	37	Kvantitativ ^{d)}
8 ^{g)}	34	35E	25	3	THF	0,93 ^{c)}	288	36E	50 % ^{e)}

^{a)} T= Reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid, S= løsemiddel

^{b)} Eluentssystem: etylacetat ^{c)} Eluentssystem: etylacetat: heksan (1:1)

^{d)} Basert på GC-MS ^{e)} Isolert utbytte

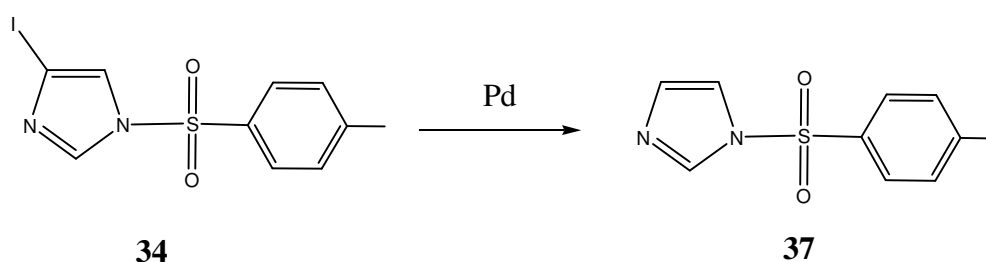
^{f)} Avgasset løsemiddel/base. Nitrogenatmosfære ^{g)}Tørt løsemiddel. Argon-atmosfære

Fra tabell 2.8 kommer de eksperimentelle betingelsene for de ulike Sonogashira-koblingene frem. De viktigste variablene var substratene brukt. Jodimidazolet var enten ubeskyttet (**23**) eller beskyttet (**34**). Alkynene ble også variert. Disse kunne være ikke-oksygenerte og relativt lange som hept-1-yn (**35A**) eller kortere som 2-metylbut-1-en-3-yn (**36E**). Det ble også gjort forsøk med oksygenerte alkyner som prop-2-ynol (**35B**), but-3-ynsyre (**35C**) og prop-2-ynyl acetat (**35D**). Reaksjonstemperatur (T), tid (t) og løsemiddel (S) ble også variert.

Hovedproduktet i reaksjon 1 viste seg å være resultat av homokobling mellom alkynsubstratet og ga et tetradekadiyn. Produktet ble bare observert på GC-MS og ble ikke isolert eller karakterisert. Betingelsene for denne reaksjonen var ikke-avgasset løsemiddel og base sammen med kolber som stod i fri atmosfære. Det er kjent fra litteraturen at oksygen under noen omstendigheter kan favorisere homokoblingen over heterokoblingen⁶⁴ og danne såkalte Hay- eller Glaserkoblingsprodukter⁶⁵ som er produkter dannet ved acetylenisk kobling katalysert av kobber(I). Løsemiddel og base ble derfor avgasset ved hjelp av mikrobølge for forsøk 2 og 3 for å eliminere oksygen som kunne bidra til homokobling. Nitrogen ble også brukt for å forsikre at oksygen ikke var til stede under reaksjonsforløpet. Under disse omstendighetene ble det ikke observert noen klare produkter av reaksjonen.

Fra seksjon 2.3.5.1 som omhandler Stille-kobling var det allerede observert at et kritisk strukturelement for suksess i koblingsreaksjonen, var en beskyttelsesgruppe på nitrogen. Med denne kunnskapen ble *N*-tosylderivatet (**34**) brukt i forsøk 4 til 8. Dette ble gjort for å undersøke om det kunne trekkes paralleller mellom Sonogashira- og Stille-koblingene. Ved å endre jodimidazolet fra **23** til **34**, ble Sonogashira-mekanismen nå tilgjengelig og koblingsprodukter som tidligere ikke var observert, kunne nå isoleres (som forsøk 2 og 4). Med et enkelt alkyn som **35A** kunne koblet produkt isoleres med flashkolonne som en isomerblanding mellom *N*-tosyl-4-(1-heptynyl)imidazol og *N*-tosyl-5-(1-heptynyl)imidazol (**36A**) i 43 % utbytte. Reaksjonen ble gjort i romtemperatur i fire timer under argonatmosfære. Et liknende, mindre alkenyl (**35E**) ble benyttet i forsøk 8 under liknende betingelser og kunne også isoleres i 50 % utbytte som en isomerblanding mellom *N*-tosyl-4-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol og *N*-tosyl-5-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol (**36E**).

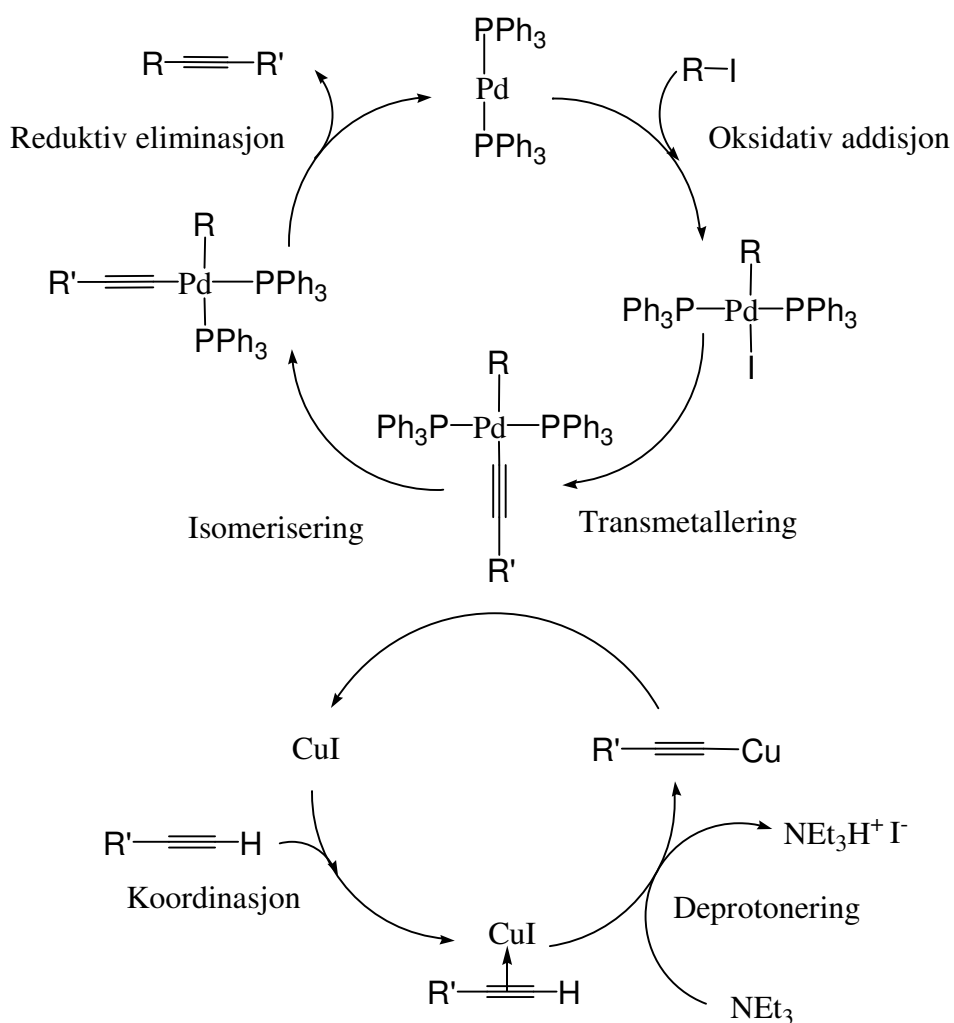
Forsøk på å introdusere funksjonaliserte alkyner ble også gjort. Dette var kortere alkyner med oksygenfunksjoner: en alkohol (**35B**) og en karboksylsyre (**35C**). Begge ble forsøkt koblet med **34** under identiske betingelser som tidligere hadde fungert for **35A** og **E**. Med disse oksygenerte alkynerne, derimot, var ikke reaksjonen lenger virksom. Hovedproduktet observert med henholdsvis **35B** og **35C** som substrat (forsøk 5 og 6) ble karakterisert som det deioderte derivatet av **34**: *N*-tosylimidazol (**37**) (skjema 16). Dette betydde altså at Sonogashira-mekanismen (skjema 17) ikke opererte med **35B** og **C** som substrater. En alternativ reaksjon ser da ut til å ta over.



Skjema 16: Generell palladium-katalysert deiodering av **34** til **37**

Observasjonen at enklere, ufunksjonaliserte alkyner ser ut til å reagere under Sonogashira-betingelser, men at ikke tilsvarende oksygenerte alkyner ikke gjør det; indikerte at oksygenfunksjonalitetene endret alkynets egenskaper. Det ble spekulert i om sure proton kunne ha negativ innflytelse på koblingsmekanismen.

I forsøk på å klargjøre dette, ble det valgt å estrifisere **35B** for å eliminere dette alkoholprotonet. **35B** ble acetylerert i tilstedeværelsen av eddiksyre og svovelsyre i 55 % utbytte som prop-2-ynyl acetat (**35C**). Denne esteren ble behandlet med **34** under liknende Sonogashira-forhold (forsøk 7), men også her ble **37** observert som hovedprodukt. Det så derfor ut til at oksygenfunksjoner i konjugasjon med alkynbindingen endret alkynets karakter.



Skjema 17: Forslag på sonogashira-type kobling katalysert av palladium med kobber som kokatalysator⁶⁶

2.3.3.2 Analytisk

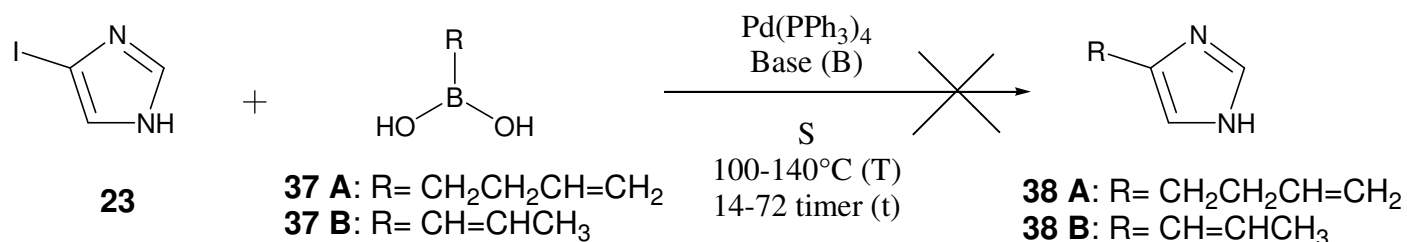
Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturverdier. FT-IR-data viste ønskede frekvenser, deriblant sulfonylgruppen. MS-data viste fornuftig fragmentering og riktig molekylvekter. ^1H - og ^{13}C -NMR viste også tilfredsstillende signaler i forhold til litteraturverdier for **36A**. **36E** har ikke vært karakterisert før, men observerte spektralske data var fornuftige. Det er verdt å nevne at en innføring av tosylgruppen på *N*-plassering i molekylet bryter det tidligere symmetriplanet og gjør at posisjon 4 og 5 ikke lengre er magnetisk ekvivalente på imidazolringen. Konsekvensen av dette betyr at en observerer flere karbon og protonsignalen enn det en skulle først antatt. Dette er en observasjon som gjelder for alle substratene hvor tosylgruppen er involvert. Konsekvensene av at produktet foreligger som isomerblandingen strekker seg derfor bare til spektroskopiske områder, og hadde ikke videre, kjemisk betydning.

2.3.3.3 Konklusjon, Sonogashira-kobling

Sonogashira-koblingen mellom et jodimidazol og et alkyn så bare ut til å fungere når visse, strukturelle krav var oppfylt. Primært var det av grunnleggende viktighet at imidazolet brukt var *N*-tosylderivatet (**34**) og ikke den ubeskyttete versjonen (**23**). Viktigheten av tosylderivatet blir også presisert i seksjon 2.3.5. Dette indikerer tydelige likheter mellom Sonogashira og Stille-metodologiene. Det andre strukturelle kravet, var at alkynene involvert ikke kunne inneholde oksygenfunksjoner (som **35B**, **C** og **D**). Hvis slike funksjoner var til stede, så det ut til at Sonogashira-mekanismen (skjema 17) ikke lenger var aktiv. I disse tilfellene ble det dehalogenerte produkter (**37**) observert. Ikke-oksygenerte alkyner (som **35A** og **E**), derimot, reagerte med gode utbytter ved romtemperatur og korte reaksjonstider. Dette er altså en velegnet metode hvis de strukturelle kravene innfries.

2.3.4.1 Forsøk på Suzuki Miyaura-kobling

Fra litteraturen finnes det en mengde kjente Suzuki-type koblinger mellom haloimidazoler og ulike borsyrer. Nonell og medarbeidere⁶⁷ har koblet *p*-butylfenylborsyrer med en tetrabrombiimidazol på vei mot tetraazaporfycen. Collins og medarbeidere⁶⁸ har koblet en bromimidazol med en aromatisk borsyre på vei mot progesteronreseptor modulatorer som inneholder pyrrol. Wang og Smith⁶⁹ har rapportert en Suzuki-kobling mellom jodbenzimidazol og en borsyre. Montagne og medarbeidere⁷⁰ har rapportert Suzuki-type koblinger mellom 4-jodimidazoler med substituenten på henholdsvis N-1, C-2 og C-5 posisjoner med fenylborsyre på vei mot homokarbonyltopsentin-derivater. Rapporterte koblingspartnere inkluderer både haloimidazoler med borsyre, samt borsyreimidazoler med andre halider. Det ble derfor forsøkt å koble **23** med ikke-aromatiske borsyrer, hovedsakelig but-3-enborsyre (**37A**) og *cis*-prop-1-enborsyre (**37B**) (se skjema 18). De eksperimentelle betingelsene er oppsummerte i tabell 2.9.



Skjema 18: Forsøk på Suzuki-Miyaura-koblinger mellom **23** og en borsyre (**37 A** eller **B**)

Tabell 2.9: Eksperimentelle betingelser for forsøk på Suzuki-Miyaura-koblinger

Eksperimentelle variabler						Observert(e) produkt(er)			
#	Borsyre	B ^{a)}	T ^{a)} [°C]	t ^{a)} [t.]	S ^{a)}	GC-MS [MM ⁺]	TLC ^{b)} [R _f]	Produkt	Utbytte ^{c)}
1	37A	Na ₂ CO ₃	140	14	DMF	245	0,42	39	Kvantitativt
		A) Cs ₂ CO ₃				A) 245	A) 0,42	A) 39	A) Kvantitativt
2	37A	B) NEt ₃	100	24	DMF	B) 245	B) 0,42	B) 39	B) Kvantitativt
		C) NaHCO ₃				C)-	C)-	C) -	C)-
3	37B	Na ₂ CO ₃	100	24	H ₂ O		Ingen tydelige produkter		
4	37B	^t BuOK	110	72	H ₂ O		Ingen tydelige produkter		

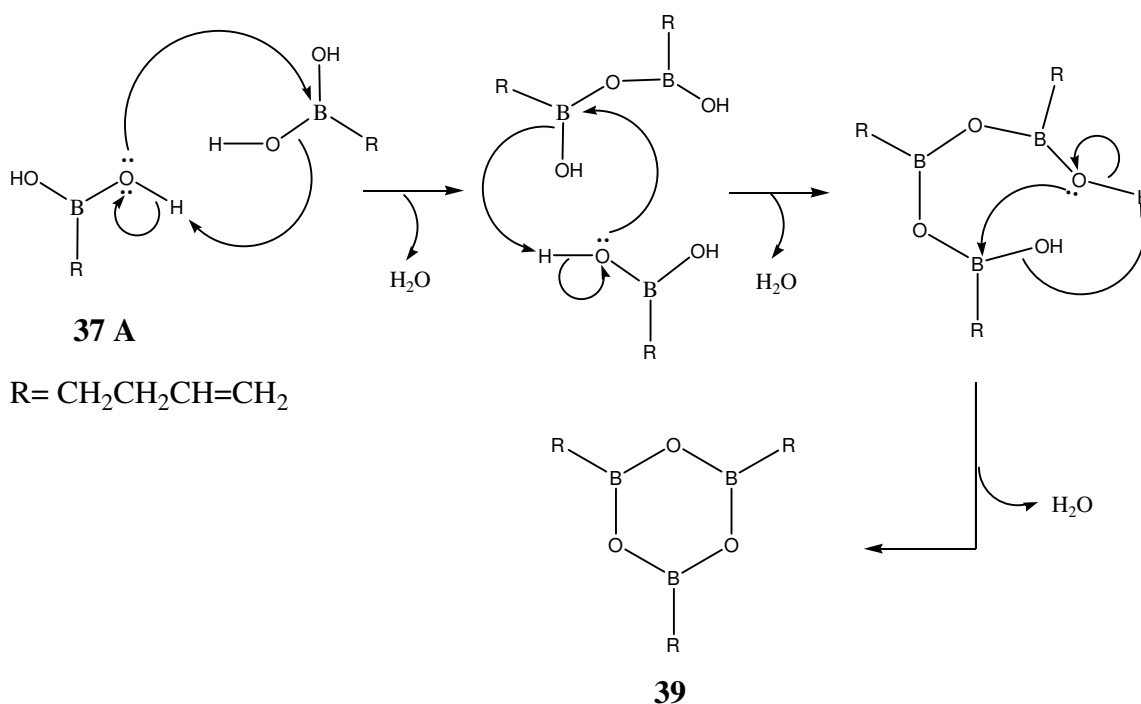
^{a)} B= base, T= reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid, S=løsemiddel

^{b)} Eluentssystem: etylacetat: heksan (1:1)

^{c)} Basert på GC-MS

Tabell 2.9 sammenfatter de eksperimentelle variablene i forsøk på en Suzuki-Miyaura-kobling mellom **23** og en borsyre. Betingelsene som ble antatt å være viktigst var borsyren (**37A** eller **B**) og basens identitet (B). Reaksjonstemperaturer (T), reaksjonstider (t) og løsemiddelet (S) ble også variert.

Fra forsøk 1 og 2 ble det klart at det var dannet ett hovedprodukt. Monitorering ved hjelp av TLC indikerte at borsyren (**37A**) ble forbrukt, men at **23** ikke inngikk i reaksjonen. Det resulterende produktet hadde et molekylærion på 245 m/z (MS). Dette produktet ble isolert fra reaksjonsblandingen med kolonnekromatografi (etylacetat: heksan (1:1)) og ble karakterisert som but-3-enylboranhydrid eller tri-but-3-enboroxin (**39**). En trimerisering av **37 A** ved selvkondensasjon ledet trolig til **39** (se skjema 19 for foreslått mekanisme). Fra forsøk 1 og 2 kunne også ureagert startmaterale (**23**) resirkuleres som sterkt indikerte at det ikke hadde skjedd en koblingsreaksjon. Denne observasjonen ble også gjort i seksjon 3.2.1 (Heck-koblingen), hvor **23** ikke koblet seg til det andre substratet.



Skjema 19: Foreslått mekanisme for selvkondensasjon av **37 A** for å danne trimer **39**.

Elektronpar som ikke inngår i mekanismen er utelatt for enkelhetens skyld

Det er kjent fra litteraturen at en av de mest kritiske faktorene for suksess i Suzuki-Miyaura-koblinger, er valget av base. Det ble derfor forsøkt å utføre en liten baseutvelgning for å kartlegge om basens identitet kunne ha noe signifikans for produktdannelse. Basene ble valgt på bakgrunn av basestyrke og løselighet i DMF. Det ble også valgt både organisk og uorganisk representanter. Disse basene inkluderte natriumkarbonat (forsøk 1 og 3), cesiumkarbonat (forsøk 2A), trietylamin (forsøk 2B), natriumbikarbonat (forsøk 2C) og kalium tert-butoksid (forsøk 4). På tross av basenes ulike egenskaper så det ikke ut til at noen av dem ledet til ønsket produkt (**38 A** og **B**). **39** var det eneste produktet i alle tilfellene hvor DMF ble brukt som løsemiddel, med unntak av natriumbikarbonat hvor ingen reaksjon fant sted (forsøk 2C). I dette tilfellet kunne alt startmaterialet gjenvinnes.

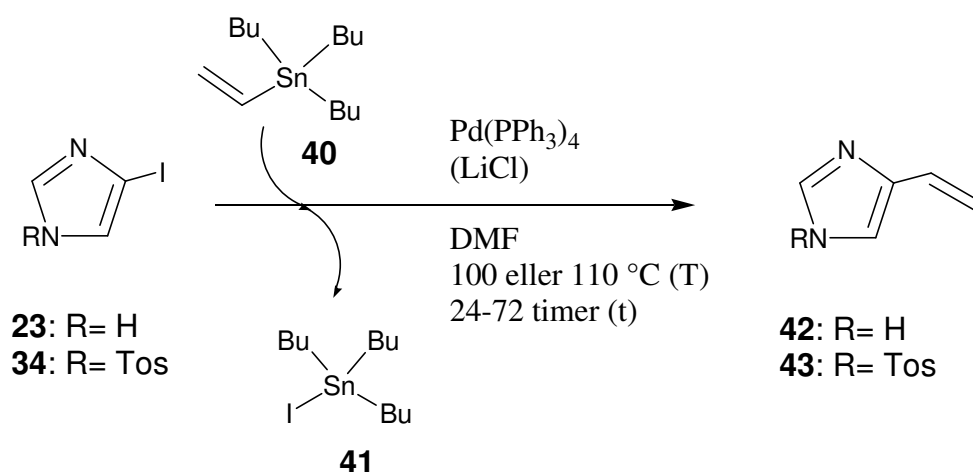
Borsyren ble også variert. Her var hovedforskjellen valget av sp^3 - (**37 A**) og sp^2 -hybridiserte karbon (**37 B**) bundet til borsyrefunksjonen. Det er ofte et krav at den nye bindingen som dannes via Suzuki-kobling må være mellom to sp^2 -hybridiserte karbon⁷¹. På bakgrunn av dette, ble det antatt at grunnen til at reaksjonen ikke ga ønsket produkt for **37A**, var sp^3 -hybridisering på det aktuelle karbonet. Et bytte til **37B** som substrat (forsøk 3 og 4), ga derimot ingen reaksjon. For forsøk 3 og 4 kunne startmaterialet gjenvinnes. Dette tydet på at det ikke var hybridiseringen som var den kritiske faktoren i reaksjonsbetingelsene.

2.3.4.2 Konklusjon Suzuki Miyaura-koblinger

Suzuki-Miyaura-koblingen så ikke ut til å fungere som ønsket. Basevalg hadde ikke nevneverdig effekt for dannelse av ønsket produkt men var bare viktig for formasjon av uønsket biprodukt (**39**) som ble observert når en sp^3 -hybridiserte borsyre (**37A**) ble brukt med DMF som løsemiddel. De antatte effektene av hybridiseringen på karbonet bundet til borsyrene førte til forsøk med en sp^2 -hybridisert borsyre (**37B**), men ingen reaksjon ble da observert. Det kan se ut som om metoden er bedre egnet for dannelse av biaryler og at et strukturelt krav til substratet en ønsker å koble på imidazolenheten er at den være aromatisk. Denne hypotesen underbygges av litteraturen. Både Nonell, Collins og Montagne bruker aromatiske borsyrer i sine respektive Suzuki-koblinger. Det kan derfor se ut som om dette er et viktig strukturkrav til borsyren. Det er sterke indisier for at det ikke er de eksperimentelle betingelsene som er skyld i manglende suksess, men substratenes natur.

2.3.5.1 Stille-kobling

Stille-koblinger mellom haloimidazol og vinstannaner er kjente fra litteraturen. Cliff og Pyne⁷² har rapportert Stille-koblinger med N-beskyttede jodimidazoler og passende, substituerte stannaner. De samme forfatterne⁷³ rapporterte om et annet filfelle med Stille-koblinger, denne gangen mellom N-beskyttet-jodimidazoler og alkynstannaner. Lovely og medarbeidere⁷⁴ har rapportert om Stille-koblinger med N-beskyttet-4-(5)-jodimidazoler og tributylvinylstannaner. Det ble derfor forsøkt å utføre en Stille-koblinger mellom ubeskyttet (**23**) og beskyttet (**34**) jodimidazol og tributylvinylstannane (**40**), se skjema 20. Det er kjent fra litteraturen at tilsats av litiumklorid ofte leder til høyere utbytter for denne type kobling. Dette spekuleres i å gjøre dannelsen av produkt lettere ved formasjon av en mer labil palladium-klorid-binding⁷⁵. Tilsats av litiumklorid ble derfor også forsøkt i denne reaksjonen. Eksperimentelle variasjoner er oppsummert i tabell 2.10.



Skjema 20: Stille-kobling mellom jodimidazoler (**23** eller **34**) og **40**

Tabell 2.10 Eksperimentelle betingelser for Stille-kobling

Eksperimentelle variabler					Observert(e) Produkt(er)			
#	Substrat		Katalysator	T	T	# Produkter	Isolert produkt	Utbytte % ^{b)}
	1	2		[°C]	[t.]			
1	23	40	Pd(PPh ₃) ₄	100	24	Ett hovedprodukt	41	-
2	23	40	Pd(PPh ₃) ₄	110	72	Ett hovedprodukt	41	-
3	23	40	Pd(PPh ₃) ₄	110	72	Ett hovedprodukt	41	-
4	23	40	Pd(PPh ₃) ₄ / LiCl	110	48	Ett hovedprodukt	41	-
5	34	40	Pd(PPh ₃) ₄ / LiCl	110	48	To hovedprodukt	41, 43	43
6	34	40	Pd(PPh ₃) ₄	100	24	Samme som 5	41, 43	32
7	34	40	Pd(PPh ₃) ₄	100	24	Samme som 5	41, 43	43
8	34	40	Pd(PPh ₃) ₄ /LiCl	100	24	Samme som 5	41, 43	26

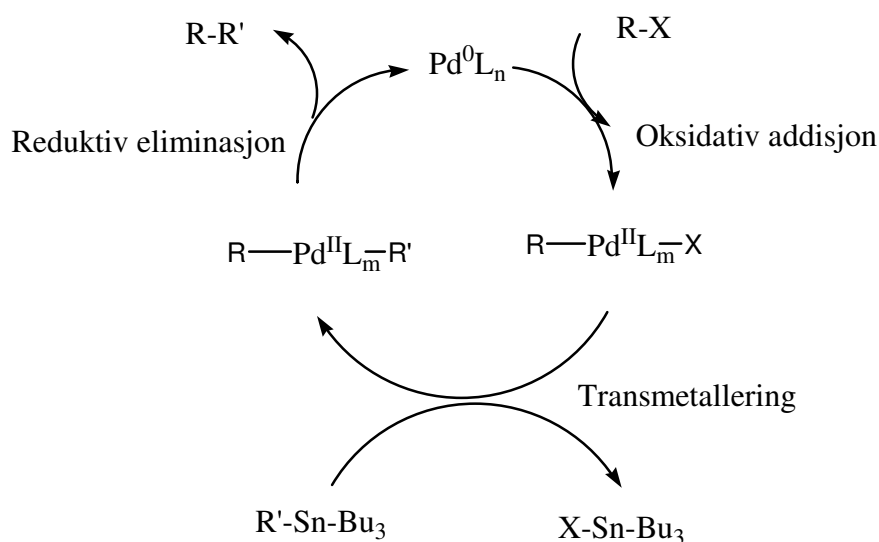
^{a)} T=reaksjonstemperatur, t= tid.

^{b)} Isolert utbytter

Tabell 2.10 viser de ulike eksperimentelle betingelsene som ble forsøkt. De viktigste faktorene som ble endret på, var ubeskyttet (**23**) og beskyttet (**34**) jodimidazol (substrat 1). Andre variabler inkluderte reaksjonstemperaturer (T) og –tider (t), samt tilsats av litiumklorid som kokatalysator.

Med **23** som substrat (forsøk 1-4) viste analyse med TLC og GC-MS at det tydelig var skjedd en reaksjon. Etter en dag med 110 °C (forsøk 1), hadde **23** blitt fullstendig konsumert. Ett tydelig hovedprodukt ble observert og dette kunne isoleres fra reaksjonsblandingen med kolonnekromatografi og karakteriseres som tributyljodstannane (**41**). Dette produktet indikerte at Stille-mekanismen opererte (se skjema 21), fordi et av stegene involverer et overføringssteg mellom tin-forbindelsen og palladiumkatalysatoren. Tilstedeværelsen av **41** kunne derfor tolkes som ”kjemisk” bevis på at Stillesyklusen var i omdreining. Problemet var derimot at det andre produktet fra denne syklusen, 4-(5)-vinyl-*1H*-imidazol (**42**) ikke ble observert, verken på TLC eller GC-MS.

For forsøk 1 til 4 ble **42** observert som en topp hvis areal (<1 %, GC) var så lite at ikke kunne forklares med ulike responsfaktorer for detektoren. For forsøk 2 til 4 som hadde reaksjonstider over 24 timer, forsvant toppen fullstendig ved monitorering etter ca 30 timer. Flere forsøk på gjort på å isolere **42** ved hjelp av kromatografiske metoder, men dette var ikke mulig.



Skjema 21: Foreslått mekanisme for en generell Stille-reaksjon^{76,77}

Det ble forsøkt med tilsats av 1-5 ekvivalenter med litiumklorid (som forsøk 4), som kokatalysator. For denne reaksjonen endret ikke tilsats av litiumklorid reaksjonsprofilen nevneverdig, selv opp mot 5 ekvivalenter. **42** kunne fremdeles ikke isoleres.

Strukturen til **42** gjorde at det var troverdig å anta at en polymerisering kunne finne sted. Vinylimidazoler er kjente fra litteraturen som gode monomerer (Bozkurt og Meyer⁷⁸ har for eksempel produsert polymerer basert på **42**). Det ble derfor antatt at vinylimidazolet som var blitt dannet, umiddelbart gikk videre i etterfølgende polymeriseringsreaksjoner. Dette var troverdig, spesielt gitt de harde reaksjonsbetingelsene (høy temperatur og tilstedeværelse av palladium). Denne antagelsen forklarte også alle de eksperimentelle observasjonene som var gjort. Et slikt tenkt polymer ville ikke kunne observeres på TLC eller GC-MS. Quenching av reaksjonsblandingen med organiske løsemidler (som diklormetan) resulterte i homogen løsning. Da polymerdannelse ble mistenkt, ble reaksjonsblandingen quenched med vann isteden. Dette resulterte i at en brunsvart film isolerte seg ut fra blandingen. Dette var trolig polymeret. Det ble forsøkt å senke temperaturen og reaksjonstiden, men dette endret ikke de eksperimentelle resultatene (forsøk 1). Hvis en gikk under en viss temperaturterskel (på ca 70 °C), fikk en ingen reaksjon.

Valget var da enten lave temperaturer, hvorpå ingen reaksjon ble observert, eller høyere temperaturer, hvor produktet trolig polymeriserte. Ingen av disse alternativene var akseptable.

Problemet ble til slutt løst ved å introdusere en beskyttende gruppe i imidazolmolekylet. På grunnlaget av de eksperimentelle observasjonene, ble det spekulert i at **42** var for aktivt, som resulterte i den transiente karakteren til produktet da det var blitt dannet. En tosylgruppe ble antatt til å ha tilstrekkelige elektrontrekkende og steriske egenskaper til å stenge av etterfølgende polymeriseringsreaksjoner. Funksjonen til denne gruppen var ikke ”beskyttende” i klassisk forstand, der gruppen ikke hadde som funksjon å blokkere et atom for uønskede reaksjoner. Med **34** som substrat (forsøk 4-8) var Stille-koblingen fremdeles gjeldende, men det resulterende produktet så nå ut til å være stabilt nok for isolasjon med kolonnekromatografi og karakterisering i moderate utbytter. Det var også av interesse å se om litiumklorid kunne bedre utbyttene, men det så ikke ut til å ha nevneverdig effekt (som forsøk 5 og 7).

På fire forsøk ble gjennomsnittlig utbytte $36 \% \pm 5 \%$. Metoden ga moderate utbytter og var ikke spesielt robust. Utbyttene var lavere enn det som rapporteres fra litteraturen. Lovely rapporterer 92 %, som er over dobbelt så høyt utbytte. Lovely bruker derimot en annen palladiumkatalysator ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) som kan være med på å forklare at resultatet ikke lot seg replikere. Reaksjonen kan derfor trolig optimaliseres med andre palladiumbaserte katalysatorer.

2.3.5.2 Analytisk

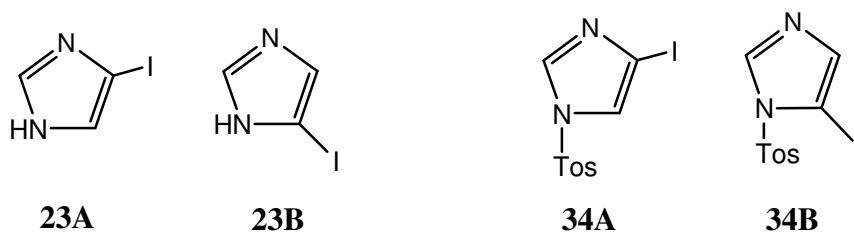
Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturverdier. FT-IR-data viste ønskede frekvenser, deriblant sulfonylgruppen samt vinylliske proton. MS-data viste fornuftig fragmentering og riktig molekylvekt. ^1H - og ^{13}C -NMR viste også tilfredsstillende signaler i forhold til litteraturverdier. Som forklart i seksjon 2.3.3.2 fører tosylgruppen til at det ikke lenger er et symmetriplan. Resultater er at posisjon 4 og 5 ikke lenger er magnetisk ekvivalente på imidazolringen. En observerer derfor flere karbon og protonsignalen enn det en skulle først antatt.

2.3.5.3 Konklusjon Stille-kobling

For å kunne isolere produktet etter koblingsreaksjonen, var det nødvendig med en beskyttende gruppe. Kjemiske indisier, som tilstedeværelsen av **41** ved reaksjonsslutt, indikerte at Stillesyklusen opererte, men det var ikke mulig å isolere produktet **42**. Det ble spekulert i at **42** reagerte videre i etterfølgende polymeriseringssteg under de harde betingelsene. En beskyttende gruppe ble derfor introdusert i forsøk på å stabilisere produktet og stenge av etterfølgende polymeriseringssteg. Dette var vellykket. Med **34** som substrat kunne produktet (**43**) isoleres i moderate utbytter. Utbyttene var moderate, på sitt høyeste 43 %, som er under halvparten av det som rapporteres fra litteraturen. Dette forklares ved at det er brukt mer spesifikke palladiumkatalysatorer. Litiumklorid ser ikke ut til å endre utbyttene nevneverdig. Reaksjonen var mindre robust, med høyere standardavvik.

2.3.6. Teoretiske kalkulasjoner

Som vist i både seksjon 2.3.3 (Sonogashira-koblinger) og seksjon 2.3.5 (Stille-koblinger) var tosylgruppens tilstedeværelse i imidazolmolekylet av kritisk viktighet for å få reaksjonene til å gå som ønsket. Uten tilstedeværelsen av denne gruppen, fikk en ikke ønsket reaksjon (overhode ingen heterokobling for 2.3.3 og problemer med produktstabilitet i seksjon 2.3.5). For å underbygge de eksperimentelle observasjonene ble det gjort noen kvantekjemiske beregninger for å undersøke om disse var i overensstemmelse med eksperimentelle data. Strukturene som det ble valgt å undersøke er vist i figur 9. Data fra beregningene er gitt i tabell 2.11 og 2.12.



Figur 9: Undersøkte forbindelser for teoretiske beregninger

Tabell 2.11 Atomladninger i imidazolringen

Struktur	N-1	C-2	N-3	C-4	C-5	I
23A	0,31	-0,26	-0,07	-0,21	-0,29	0,11
23B	0,34	-0,26	-0,12	-0,10	-0,41	0,15
34A	-0,32	-0,11	-0,07	-0,21	-0,14	0,12
34B	-0,28	-0,12	-0,11	-0,12	-0,26	0,15

Fra tabell 2.11 blir det klart at atomladningene til de respektive ringatomene bare endrer seg i α -posisjonene (altså C-2 og C-5) ved introduksjon av tosylgruppen. Dette er spesielt tydelig for C-5, hvis en sammenlikner data for **23B** (-0,41) og **34B** (-0,26). Ladningsdistribusjonen for C-I-bindingen, derimot, forblir tilnærmet uforandret. Dette betyr altså at atomladningene ikke er tilstrekkelig til å forklare den store forskjellen i reaktivitet.

Tabell 2.12 Formasjonsentalpi, C-I bindingslengder og frontierorbitalenergier

Struktur	Formasjonsentalpi [KJ/mol]	C-I-lengde [Å]	HOMO [ev]	LUMO [ev]	HOMO-LUMO [ev]
23A	235,761	1,949	-8,65188	-0,25844	-8,4
23B	237,398	1,949	-8,92500	-0,86224	-8,1
34A	55,524	1,949	-8,74820	-1,20984	-7,5
34B	93,485	1,949	-8,92802	-1,21110	-7,7

Fra tabell 2.12 kommer det frem at tosylderivatet (**34A** og **B**) er noe mykere med mer tilgjengelige LUMO-orbitaler (altså orbitaler ved lavere energier). Dette foreslår høyere reaktivitet mot nukleofiler for tosyl-derivatene. Dette ser derfor ut til å være i samsvar med eksperimentelle data. Mer data om eksperimentelle beregninger er å finne i appendikset.

2.3.7. Konklusjon: Koblingsreaksjoner

Det ble gjort en rekke forsøk på koblingsreaksjoner mellom jodimidazoler (**23** og **34**) og passende substrater i forsøk på asymmetrisk karbonforlengelse av imidazolenheten.

Heck-kobling viste seg å være en dårlig egnet metode for denne klassen substrater. En observerte aldri ønsket produkt (**26**) og reaksjonsblandingen ble tjærelignende. TLC og GC-MS analyser indikerte at råproduktet bestod av multikomponenter. Denne betraktningen var generell innenfor de eksperimentelle variablene som inkluderte reaksjonstemperaturer, -tider og ulike palladiumbaserte katalysatorer. De negative resultatene underbygges med få eksempler på Heck-koblinger fra litteraturen. Rapporterte koblinger skjer med spesifikke, substituerte imidazoler. Dette kan indikere hvorfor reaksjonen ikke gikk som forventet.

For Kumada-Corriu-koblingene som ble forsøkt, ble bare **33** observert. Dette er et Wurtz-produkt dannet mellom Grignardreagenset (**29**) og ureagert bromalkene (**27**). Selv med høy fortynning og lange addisjonstider ble dette hovedproduktet. For Kumada-Corriu-type koblinger finnes det finnes flest eksempler fra litteraturen hvor koblingspartnerene er andre azoler enn imidazol. Det kan derfor virke som substratet er uegnet. Videre er det også verdt å bemerke at metoden er god for dannelse av sp^2 - sp^2 -hybridiserte bindinger, hvor karbonfragmentet som introduseres i ringsystemet ofte er aromatisk. Dette gjaldt ikke bromalkenene som ble benyttet (**27** og **28**) og kan være en viktig grunn til at reaksjonen ikke fungerte som ønsket.

Sonogashira-kobling fungerte bare med beskyttede derivat **34** og ikke med ubeskyttet **23**. Med ikke-oksygenerte alkyner som koblingspartnere fikk en tilgang på ulike, heterokoblede substrater (**36A** og **E**) i moderate til gode utbytter. Dette kunne oppnås med korte reaksjonstider og ved romtemperatur. Med oksygenerte alkyner, derimot, fikk en ikke ønsket koblingsreaksjon og hovedproduktet observert med disse betingelsene var dehalogenering av startmateriale (**37**). Dette kan forklares ved at oksygen i konjugasjon med alkyner ser ut til å endre alkynets karakter.

Suzuki-Miyaura-koblinger med **23** ga bare homotrimeriseringen av borsyren (**39**) som produkt. Det ble gjort baseutvelgning og variasjoner med ulike reaksjonstider og løsemidler, men ingen av disse eksperimentelle faktorene så ut til å lede frem.

Det ble også forsøkt med både sp^3 - (**37 A**) og sp^2 - (**37 B**) hybridiserte borsyrer, der dette ble antatt å være en viktig effekt. Ingen reaksjon ble observert hvor sistnevnte substrat ble brukt. Det er nærliggende å tro at reaksjone ikke fungerte fordi borsyren ikke var aromatisk. Det finnes mange eksempler på Suzuki-koblinger med aromatiske borsyrer, så dette var trolig et viktig strukturkrav.

Stille-koblinger ga bare ønsket produkt hvis **32** ble brukt som substrat. Med det ubeskyttede substratet **23** observerte en at Stille-mekanismen opererte, men isolasjon av produktet var ikke mulig. Dette skyldes trolig en rask, etterfølgende polymeriseringsreaksjon med det reaktive produktet (**42**) katalysert av palladium under høye reaksjonstemperaturer. Med beskyttet substrat, derimot, ble ønsket produkt isolert i moderate utbytter. Dette ble gjort med rundt 24 timers reaksjonstid og 100 °C. Tilsetning av litiumklorid hadde ikke effekt på utbyttet. Ubyttene var betraktelig lavere enn det som rapporteres fra litteraturen, men dette kan forklares med palladiumkatalysatorens identitet.

Sonogashira- og Stille-koblingene fungerte som ønsket med beskyttet substrat. Heck-, Kumada- og Suzuki-koblinger ga ikke tilfredstillende resultater. Kvantekjemiske beregninger ser ut til å underbygge de eksperimentelle observasjonene og konfirmerer viktigheten av tosylgruppen. Disse beregningene indikerte at opphavet til gapet i reaktivitet kunne forklares med frontierorbitalene. Sonogashira er trolig den beste metodologien på vei mot asymmetriske, funksjonaliserte imidazoler. Dette skyldes flere faktorer. Primært gir metoden bedre, mer reproducerbare utbytter med langt snillere eksperimentelle betingelser. Disse inkluderer lavere reaksjonstider og -temperaturer. Sonogashira er også grønnere enn Stille, fordi en unngår toksiske tinnforbindelser som også er svært miljøskadelige. Videre er Sonogashira billigere. Et negativt aspekt ved metoden, er at det ikke ser ut til å være veldig høy gruppetoleranse.

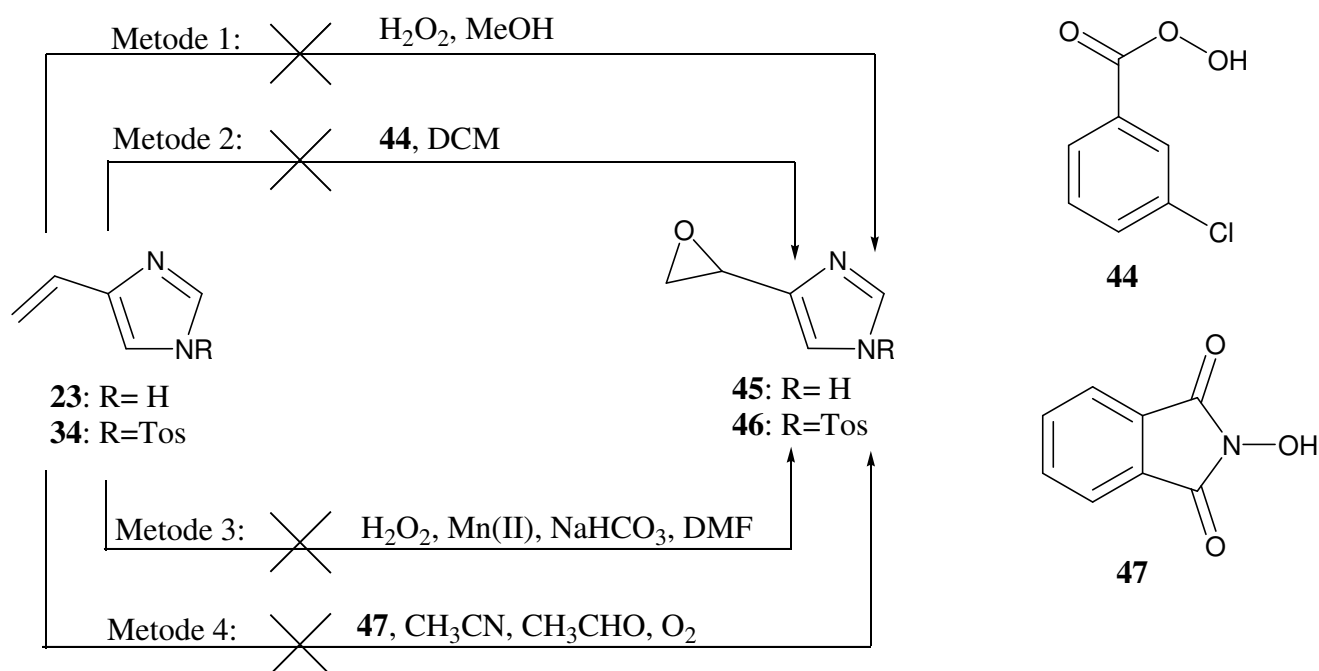
2.4. Funksjonalisering

Isolerte produkter fra koblingsreaksjonene var henholdsvis **43** (som kunne hydrolyseres til 4-(5)-vinyl-*IH*-imidazol (**42**), se seksjon 2.5.2) fra Stille og **36A** og **E** for Sonogashira.

De isolerte koblingsproduktene skulle funksjonaliseres videre. Det var ønskelig å innføre de vannløselige gruppene i sidekjedene og alkoholgrupper ble valgt som eksempler på slike vannløselige funksjoner. Strategiene ble ulike for de isolerte substratene. Fra produktene fra Stille-koblingen ble det valgt å benytte **42** og **43** i et forsøk på å danne gem-dioler. Den raskeste veien til disse ble antatt å være via epoksidering (seksjon 2.4.1) som så skulle hydroksyleres. Det ble gjort forsøk på en kryssmetatesereaksjon (seksjon 2.4.2), hvor en krysskobling mellom **42** eller **43** og en alkendiol ville lede til et ønsket, polyhydroksylert substrat. Det ble også forsøkt å få tilgang på gemdiolet direkte ved oksidasjon med kaliumpermanganat (2.4.3). For produktene isolerte fra Sonogashira-koblingen (**36A** og **E**) var det ønskelig å utnytte en liknende strategi. Først skulle alkynet selektivt hydrogeneres til alkener (seksjon 2.4.3) som så videre skulle epoksidere og behandles med base for å gi respektive gem-dioler. Resultatene for dette eksperimentelle arbeidet er gitt i seksjonene under

2.4.1.1 Forsøk på epoksidering av vinylliske sidekjedder

I et forsøk på å fullføre funksjonaliseringen og innføre alkoholgrupper i sidekjedene, ble det valgt å undersøke om **42** og **43** kunne epoksidere. Det har ikke tidligere vært karakterisert et 4-(5)-epoksy-*IH*-imidazol (**45**) eller et *N*-tosyl-4-epoksyimidazol, *N*-tosyl-5-epoksyimidazol (**46**). Det ble derfor forsøkt å produsere disse produktene. Flere metoder for epoksidering av alkener er kjente fra litteraturen. Fire metoder ble undersøkt i denne oppgaven, se skjema 22. De mest tradisjonelle metodene inkluderte bruk av peroksid (metode 1) og *m*-klorperbenzosyre (**44**) (metode 2). Mer spesifikke metoder ble også forsøkt. Lane og medarbeidere⁷⁹ har rapportert en metode for epoksidering ved bruk av mangan(II), peroksid og bikarbonat-buffer (metode 3). Minisci og medarbeidere⁸⁰ har utviklet en metode for epoksidering ved bruk av oksygen, acetaldehyd og *N*-hydroksyftalimid (**47**)(metode 4). Ved å bruke flere metoder var det ønskelig å kartlegge mulighetene for epoksiddannelse. De ulike metodene og eksperimentelle betingelsene er oppsummert i tabell 2.13 nedenfor.



Skjema 22: Forsøk på epoksidering av 23 og 34 ved fire ulike metoder

Tabell 2.13: Eksperimentelle betingelser for forsøk på epoksidering av 23 og 34

Eksperimentelle variabler							
Metode	#	Substrater		S ^{b)}	T ^{b)} [°C]	t ^{b)} [t.]	Observert(e) produkt(er)
		Vinylimidazol	Ekv. Peroksid ^{a)}				
1 ^{c)}	1	42	5,2	MeOH	25	1	Ingen reaksjon
1	2	43	7,8	MeOH	25	24	Ingen reaksjon
2 ^{d)}	3	42	0,9	DCM	25	2	Ingen reaksjon
2	4	43	4,2	DCM	25	3	Ingen reaksjon
2	5	43	6,7	DCM	50	24	Ingen reaksjon
3 ^{e)}	6	43	2,3	DCM	25	3	Ingen reaksjon
3	7	42	4,1	DMF/H ₂ O	25	24	Ingen reaksjon
3	8	43	10,0	DMF/H ₂ O	25	1	Ingen reaksjon
3	9	43	12,6	DMF/H ₂ O	50	24	Ingen reaksjon
4 ^{f)}	10	43	2,6	CH ₃ CN	25	48	Ingen reaksjon
4)	11	42	3,3	CH ₃ CN	50	48	Ingen reaksjon

^{a)} Ekvivalenter peroksid eller peroksidanner satt til: enten H₂O₂, 44 eller acetaldehyd.

^{b)} S=løsemiddel, T=reaksjonstemperatur, t=reaksjonstid

^{c)} Metode 1: Bruk av peroksid ^{d)} Metode 2: Bruk av 44

^{e)} Metode 3: Bruk av Mn(II), buffer og hydrogenperoksid ^{f)} Metode 4: Bruk av 47, acetaldehyd og oksygen

Som det kommer frem av tabell 2.13, ble det gjort en rekke, ulike forsøk på epoksidering både av ubeskyttet (**42**) og beskyttet (**43**) substrat. Begge derivatene ble undersøkt av grunner forklart under tidligere arbeid med koblingsreaksjoner. Fire ulike metoder (metode 1-4) ble undersøkt. Forsøk 1 og 2 benyttet metode 1, mens forsøk 3 til 5 brukte metode 2. Den viktigste antatte eksperimentelle betingelsene for disse forsøkene var ekvivalenter peroksid eller peroksiddanner satt til. Det ble forsøkt med en rimelig stor spennvidde fra rundt 1 ekvivalent (forsøk 3) til nesten 8 ekvivalenter (forsøk 2). Reaksjonstider (t) ble også antatt å være viktige. Reaksjonstider fra 1 time (forsøk 1) til 24 timer (forsøk 2 og 5) ble derfor forsøkt. I ett tilfelle ble også reaksjonstemperaturen (T) økt fra romtemperatur til 50 °C (forsøk 5) for å se om dette kunne ha effekt på reaksjonsprofilen.

Som det kommer frem fra tabell 2.13 ga ikke noen av betingelsene for metode 1 og 2 (forsøk 1-5) ønsket reaksjon. Substratene forble uberørte av peroksidet, og startmateriale kunne gjenvinnes etter endt reaksjonstid for forsøk 1-5. Dette var uavhengig av mengden peroksidekvivalenter satt til, reaksjonstiden eller reaksjonstemperaturen. Dette gjaldt både for **42** og for **43**.

Forsøk 6-9 ble utført med metode 3, mens forsøk 10 og 11 ble gjort med metode 4. Eksperimentelle variabler var substratets identitet (**42** eller **43**) og ekvivalenter peroksiddanner fra rundt 2 (forsøk 6) til nesten 13 (forsøk 9) ekvivalenter. Reaksjonstider (t) ble også variert, fra 1 time (forsøk 8) til 48 timer (forsøk 10 og 11). Reaksjonstemperaturer (T) ble også doblet til 50 °C for forsøk 9 og 11 for å se om dette kunne ha en effekt.

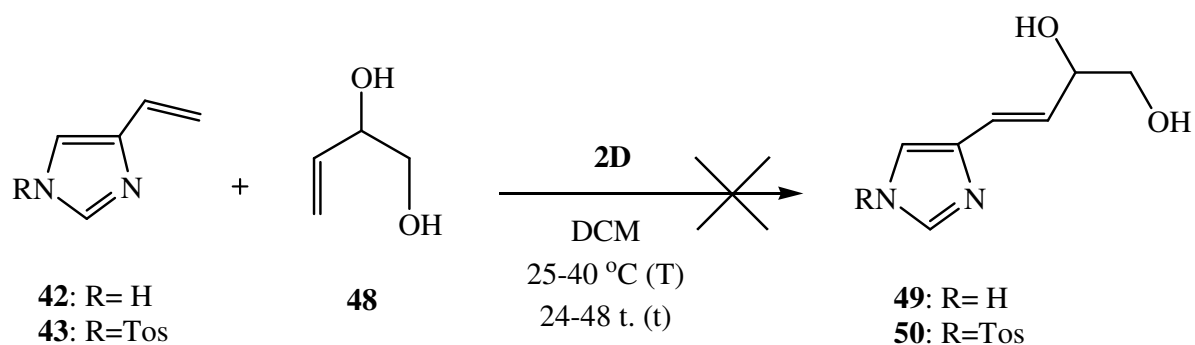
Fra tabell 2.13 kommer det frem at ingen av betingelsene for metode 3 og 4 ga ønsket produkt og epoksidene (**45** og **46**) ble aldri observert. Dette var på tross av høye ekvivalenter med peroksiddanner, høye reaksjonstider og eleverte temperaturer. Observasjonen gjaldt både for **42** og **43**. For alle tilfellene kunne startmaterialet gjenvinnes.

2.4.1.2 Konklusjon, forsøk på epoksidering av vinylliske sidekjeder

Ingen av de eksperimentelle variasjonene som ble gjort, førte til produksjon av produkt (**45** eller **46**). Eksperimentelle variabler inkluderte identiteten til startmateriale benyttet, ulike metoder, ekvivalenter peroksid-danner satt til, samt reaksjonstider og -temperaturer. Som nevnt innledningsvis, har verken **45** eller **46** vært isolert eller karakterisert. **42** eller **43** ser derfor ikke ut til å være tilbøyelige for epoksidering under gitte betingelser. Resultatet var uventet og selv om manglende reaktivitet kan ha mange forklaringer, indikerte andre, eksperimentelle data samlet i denne oppgaven at dobbel- og trippelbindinger i konjugasjon med imidazolringen er mindre tilgjengelige for reaksjoner (se også 2.4.2 og 2.4.4). Det postuleres derfor at imidazolringen endrer vinylfunksjonens egenskaper. Det kan for eksempel nevnes at dannelsen av styrenoksid fra styren ved bruk av persyre er en enkel prosess i gode utbytter, som vist av Hibbert og Bart⁸¹. Den eneste forskjellen mellom styrene og **42** er en endring i aromatrings fra benzen til heterosyklisk imidazol. De underlige eksperimentelle observasjonene kan derfor knyttes direkte til denne imidazolringen. Konklusjonen var derfor at vinylliske imidazoler reagerer annerledes enn sine ikke-heterosykliske analoger og epoksidering ser ikke ut som en god metode for funksjonalisering av vinylliske imidazoler.

2.4.2.1 Forsøk på kryssmetatose mellom vinylimidazoler og en alkendiol

Det finnes en rekke ulike rapporteringer fra litteraturen om kryssmetatoser mellom ulike heterosykler og passende alkener. Kawai og medarbeidere⁸² har rapportert Schrock-katalysert kryssmetatose mellom 1-okten og ulike vinylheterosykler som tiofen og furan. Hoffmann og medarbeidere⁸³ har gjort en granskning av kryssmetatose mellom 2 og 4-vinyloxazoler og funksjonaliserte alkener. Dash og medarbeidere⁸⁴ har rapportert om kryssmetatose mellom 2-vinyltiofener og funksjonaliserte alkener. De fleste eksemplene på kryssmetatose involverer andre heterosykler enn **3**, så det var ønskelig å undersøke om en slik kjemi var anvendbar på systemet i denne oppgaven. Både ubeskyttet (**42**) og beskyttet (**43**) vinylimidazol ble forsøkt koblet med but-3-en-1,2-diol (**48**), katalysert av **2D** (se skjema 23). De ønskede produktene, henholdsvis 4-(5)-(3,4-dihydroxybut-1-enyl)-*1H*-imidazol (**49**) og *N*-tosyl-4-(3,4-dihydroxybut-1-enyl)imidazol, *N*-tosyl-5-(3,4-dihydroxybut-1-enyl)imidazol (**50**) hadde vært verdifulle intermediater på vei mot målmolekylene.



Skjema 23: Forsøk på ruthenium-katalysert kryssmetatase mellom **42** eller **43** og **48**

Tabell 2.14: Eksperimentelle betingelser for forsøk på kryssmetatase

Eksperimentelle variabler					Observert(e) produkt(er)	
#	Substrat		T ^{a)}	t ^{a)}	GC-MS	Kommentarer
	Vinylimidazol	Ekv. 48 ^{a)}	[°C]	[t.]		
1	42	3,5	40	24	3	Devinylering av 42
2	43	4,3	40	24	Bare produkter fra 48	43 kunne gjenvinnes
3 ^{c)}	42	3,5	25	48	Ingen	Tydelig reaksjon. Ingen produkt.

^{a)} Ekvivalenter **48** ^{b)} T=reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid ^{c)} Under argon med Schlenk-metode.

Fra tabell 2.14 kommer de ulike, eksperimentelle betingelsene for forsøkene med kryssmetatase frem. Det ble gjort tre forsøk på å utføre en kryssmetatase mellom **42** eller **43** og **48**. De viktigste eksperimentelle variablene var bruk av ubeskyttet (**42**) og beskyttet (**43**) substrat og ekvivalenter **48**. På grunn av faktorer allerede forklart i denne oppgaven, var det allerede kjent at tosylgruppens tilstedeværelse var viktig for suksess i koblingsreaksjonene (se seksjon 2.3.3 og 2.3.5). Det ble derfor valgt å undersøke begge derivatene i forsøk på krysskobling. Reaksjonstemperaturen (T) og reaksjonstiden (t) ble også variert noe.

I forsøk 1 ble **42** benyttet som startmateriale. Produktet observert etter 24 timer var hovedsakelig **3**. Dette var et uventet resultat og det så ut som om vinylfunksjonen var fjernet i tilstedeværelse av katalysatoren (**3D**). I forsøk 2 ble derfor **43** brukt som startmateriale og her ble ingen reaksjon som involverte dette substratet observert.

De eneste produktene observert var bireaksjoner som omhandlet **48** (sykloheteroaromatisering). Etter endt reaksjonstid kunne derfor **43** gjenvinnes.

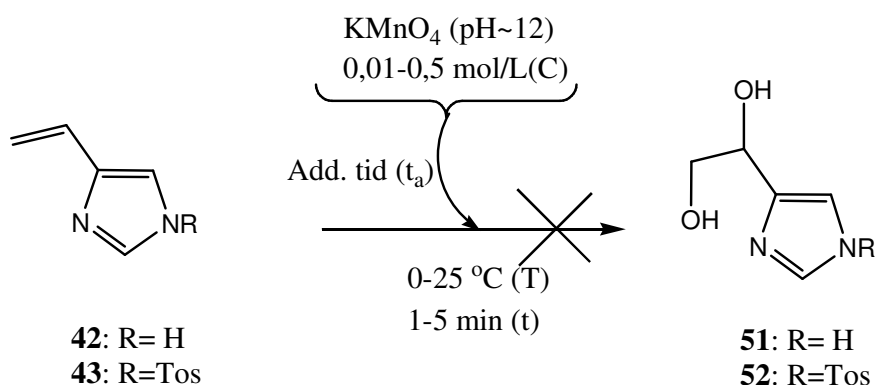
For forsøk 3 ble **42** igjen anvendt, men denne gangen ble reaksjonen holdt under argon. Schlenkteknikker ble brukt for å undersøke om oksygen kunne ha innvirkning på reaksjonen. Etter 48 timer var reaksjonsblandingen tjærelignende, selv etter filtrering på celite. Ingen tydelige produkter ble observert på verken TLC eller GC-MS. Fullstendig forbruk av startmateriale med ingen observerte produkter indikerte sterkt polymerdannelse. Liknende observasjoner var allerede gjort med **42** som substrat i nærvær av metallkatalysatorer (se seksjon 2.3.5).

2.4.2.2 Konklusjon, forsøk på kryssmetatase

Eksperimentelle data indikerte at kryssmetatase ikke var en egnet metode for funksjonalisering av verken **42** eller **43** innenfor de eksperimentelle betingelsene undersøkt. Hvor **42** ble brukt som substrat, observerte en grumsete, tjærelignende råprodukt som ikke viste noen produkter med analyse på TLC eller GC-MS. Dette indikerer sterkt dannelsen av polymerer. Polymerer har også vært mistenkt før i denne oppgaven og da var også **42** involvert under metallkatalyserte betingelser (seksjon 2.3.5). Løsningen på dette problemet var tidligere å benytte **43** istedenfor **42**. I tilfellet hvor **43** ble brukt som startmateriale, kunne dette gjenvinnes etter endt reaksjon. Dette indikerte at **43** nå var for lite aktivt. Katalysatoren (**3D**) var for aktiv for **42** og for lite aktiv for **43**. Kryssmetatase katalysert av **3D** ser derfor ikke ut til å være en egnet metode for funksjonalisering innenfor de eksperimentelle betingelsene undersøkt.

2.4.3.1 Forsøk på oksidasjon av vinylliske sidekjeder

Det er kjent at en kan danne gemdioler fra alkener ved bruk av kaliumpermanganat i basisk løsning, som for eksempel vist av Witzemann og medarbeidere⁸⁵. Problemet med metoden er at den ofte er lite selektiv og at en kan få andre, oksiderte biprodukter. I slike tilfeller er osmiumtetraoksid ofte brukt, men det var ønskelig å finne bedre, mindre skadelige betingelser for oksidasjonen av vinylliske sidekjetter. Det ble derfor undersøkt om det var mulig å ha kontroll på reaksjonen ved bruk av konsentrasjon kaliumpermanganat, adderingshastigheter (t_a) og reaksjonstemperatur (T). Både ubeskyttet (**42**) og beskyttet (**43**) startmateriale ble brukt (se skjema 24). Resulterende produkter, henholdsvis 4-(5)-(1,2-dihydroksyetyl)-*1H*-imidazol (**51**) og *N*-tosyl-4-(1,2-dihydroksyetyl)imidazol, *N*-tosyl-5-(1,2-dihydroksyetyl)imidazol (**52**) hadde vært gode intermediater for videre syntese. De ulike, eksperimentelle betingelsene er oppsummerte i tabell 2.15.



Skjema 24: Forsøk på formasjon av gem-dioler ved oksidasjon

Tabell 2.15: Eksperimentelle betingelser for forsøk på dannelse av gem-dioler

Eksperimentelle betingelser						Observert(e) produkt(er)		
#	Substrat		t_a^a [min.]	T ^a [°C]	t ^a [min.]	TLC ^b #produkter	GC-MS	Kommentar
	Imidazol	C ^a [mol/L]						
1	42	0,50	5	25	5	>7	Multikomponent	Tjære
2	42	0,10	10	25	5	>7	Multikomponent	Tjære
3	42	0,01	30	0	1	>5	Multikomponent	Tjære
4	43	0,10	10	25	5	>7	Multikomponent	Tjære

^a)C= konsentrasjon kaliumpermanganat, t_a = adderingstid kaliumpermanganat, T= reaksjonstemperatur, t= reaksjonstid

^b) Eluentssystem: Et₂O

Fra tabell 2.15 kommer de eksperimentelle variablene frem. Som forklart i innledningen, var det antatt at de viktigste faktorene for å styre selektiviteten av reaksjonen var konsentrasjonen av kaliumpermanganat (C), adderingstiden (t_a), reaksjonstemperaturen (T) og reaksjonstiden

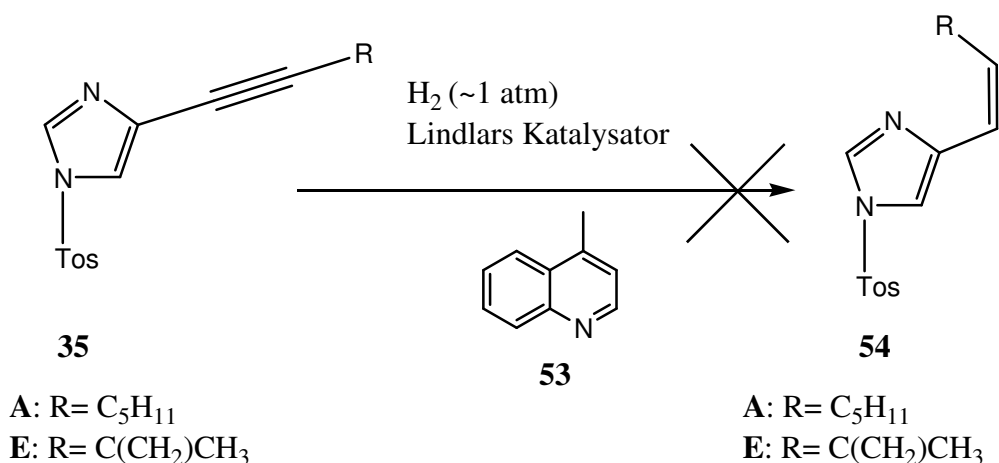
(t). Det var av interesse å se om en kunne kontrollere aktiviteten til oksidasjonsmiddelet ved å holde lave konsentrasjoner, høye adderingstider, lav reaksjonstemperatur og kort reaksjonstid (forsøk 3), eller om det var mulig å benytte seg av høyere konsentrasjoner, lavere adderingstider, romtemperatur og noe lengre reaksjonstider (forsøk 1). Som det kommer frem fra tabellen, hadde ikke disse faktorene nevneværdige innflytelse på reaksjonsprofilen. Resultatene for forsøk 1 og 3, som har mest ulike eksperimentelle variabler, var nesten identiske. På generell basis ble det observert en rekke produkter, både på TLC og GC-MS. Dette var multikomponenter som trolig samsvarer til alle tenkelige oksidasjonsproduktene som kunne dannes. Reaksjonsblandingen (forsøk 1-4) var tjærelignende som også antydte oksidasjonsprodukter. Forsøket med å kontrollere selektiviteten ved lavere konsentrasjoner permanganat, høye adderingstider og lav reaksjonstemperatur (forsøk 3) så ikke ut til å gi positive resultater. Reaksjonsprofilen for dette forsøket ble bare noe mindre komplisert enn de andre forsøkene. Disse observasjonene gjaldt for både ubeskyttet (**42**) eller beskyttet (**43**) substrat.

2.4.3.2 Konklusjon, forsøk på oksidasjon av vinylliske sidekjeder

Det så ikke ut til at kaliumpermanganat i basisk løsning kunne brukes for gem-diol-formasjon fra de vinylliske imidazolene 42 og 43. På tross av lave konsentrasjoner oksidasjonsmiddel, lange adderingstider, lave reaksjonstemperaturer og korte reaksjonstider lyktes det ikke å kontrollere selektiviteten i reaksjonen. Generelt kompliserte reaksjonsprofiler med tjære og oksiderte biprodukt gjorde at metoden verken var selektiv eller hensiktsmessig

2.4.4.1. Forsøk på selektiv reduksjon av alkynyl-sidekjeder

Isolerte produkter (**35A** og **E**) dannet under Sonogashira-koblinger (seksjon 2.3.3) ble forsøkt hydrogenert selektivt til alkener. Resulterende produkter *N*-tosyl-4-(hept-1-enyl)imidazol, *N*-tosyl-5-(hept-1-enyl)imidazol (**54A**) og *N*-tosyl-4-(3-metylbut-1,3-dienyl)imidazol, *N*-tosyl-4-(3-metylbut-1,3-dienyl)imidazol (**54E**) skulle så epoksideres og basebehandles til dioler. Selektiv reduksjon av et alkynderivat til tilsvarende *cis*-alken, er en hjørnesteinsreaksjon fra litteraturen. Lindlar og Dubuis⁸⁶ har vist at den selektive reduksjonen av fenylacetylen med Lindlars katalysator og hydrogengass (1 atm) gir tilsvarende styrene i litt over en times reaksjonstid og gode utbytter. Det ble derfor undersøkt liknende reaksjoner for **35A** og **E** med Lindlars katalysator forgiftet med 4-metylkinolin (**53**) under hydrogenatmosfære (se skjema 25). For en sammenfatning av de eksperimentelle betingelsene, se tabell 2.16.



Skjema 25: Forsøk på Selektiv reduksjon av alkynimidazoler (**35A** og **E**) til tilsvarende *cis*-alkener (**54A** og **E**)

Tabell 2.16: Eksperimentelle betingelser for forsøk på selektiv reduksjon

Eksperimentelle variabler					
Substrater					
#	Alkynylimidazol	% Lindlar ^{a)}	% Forgiftning ^{b)}	t ^{c)}	Observert(e) produkt(er) ^{d)}

		[m %]	[m %]	[t.]	
1	35A	46	100	1	Ingen reaksjon
2	35A	50	50	5	Ingen reaksjon
3	35E	133	100	5	Ingen reaksjon
4	35E	275	50	24	Ingen reaksjon

^{a)} m (Lindlar)/m (Alkynylimidazol) ^{b)} m(53)/ m (Lindlar) ^{c)} t= reaksjonstid

^{d)} Reaksjon monitorert med TLC og GC-MS.

Tabell 2.16 oppsummerer de ulike, eksperimentelle variasjonene. Som nevnt ble to ulike alkynylimidazol (35A og E) forsøkt redusert. De viktigste variablene var masse % Lindlars katalysator (basert på masse alkyn) og grad av forgiftning (gitt i masse %, basert på mengde 53). Reaksjonstiden (t) ble også endret.

Det er viktig å påpeke at de eksperimentelle betingelsene som ble valgt, ikke var representative for det som er vanlig fra litteraturen. % Lindlar var høy og % forgiftning lav sammenliknet med Lindlar og Dubuis som benyttet 5 masse % katalysator og 1000 masse % forgiftning. Dette er altså betraktelig mindre katalysator og høyere forgiftning enn verdiene gitt i tabell 2.16. På bakgrunn av dette skulle en forvente at reduksjonen skulle finne sted. Det ble derimot ikke observert noen reaksjoner for forsøk 1 til 4. Fra forsøk 1 til 2 ble forgiftningsgraden senket ytterligere og reaksjonstiden økt. Dette hadde ingen effekt. Høy % Lindlar, lav % forgiftning og høy reaksjonstid resulterte ikke i formasjon av produkt (54A og E) for verken 35A eller E.

2.4.4.4 Konklusjon, forsøk på selektiv reduksjon

Selektiv reduksjon av alkyner til sine respektive alkener er standardmetoder som har blitt dekket mye i litteraturen. Uventet nok fungerte ikke reaksjonene for substrat 35A og E. Resulterende produkter 54A og E ble aldri isolerte. Dette var på tross av store mengder

katalysator og lave mengder forgiftning. Det spekuleres i at dobbel og trippelbindinger i konjugasjon med imidazolsystemet endrer noe karakter. Lindlar og Dubuis forsøk med acetylenbenzen fungerte ypperlig. Dette indikerte at en endring fra benzen til heterosyklisk imidazol er av kritisk viktighet for suksess. Dette betyr altså at det uventede reaksjonsmønsteret kan knyttes til imidazolenheten. Det er derfor fullt mulig at en trenger høyere trykk med hydrogengass, noe som det ikke var utstyr til på fakultetet. Det er også mulig at en trenger hardere hydrogeneringsmetoder, for eksempel katalysert av organometalliske katalysatorer eller liknende.

2.4.5 Konklusjon funksjonalisering

Uventet nok bar ingen av forsøkene med funksjonalisering frem. Disse metodene inkluderte forsøk på epoksidering, kryssmetatase og oksidering til gem-diol. Selektiv reduksjon ble også forsøkt.

Det spekuleres i at grunnen til at funksjonalisering av sidekjedene ikke lot seg gjøre, var knyttet opp til konjugasjon av alken og alkynfunksjoner med imidazolringen. Opphavet til det eksperimentelle gapet mellom hva som var forventet og hva som ble observert, kan derfor knyttes direkte til det heterosykliske skjelettet. Litteraturen viser tydelig at tilsvarende fenyliiske derivater reagerer ypperlig og som forventet. Imidazolringen ser derfor ut til å endre egenskapene til de konjugerte olefinene og acetylenene. Det er derfor tydelig at hvis en ønsker å funksjonalisere disse, må en finne alternative metoder da litteraturmetoder ikke ser ut til å fungere.

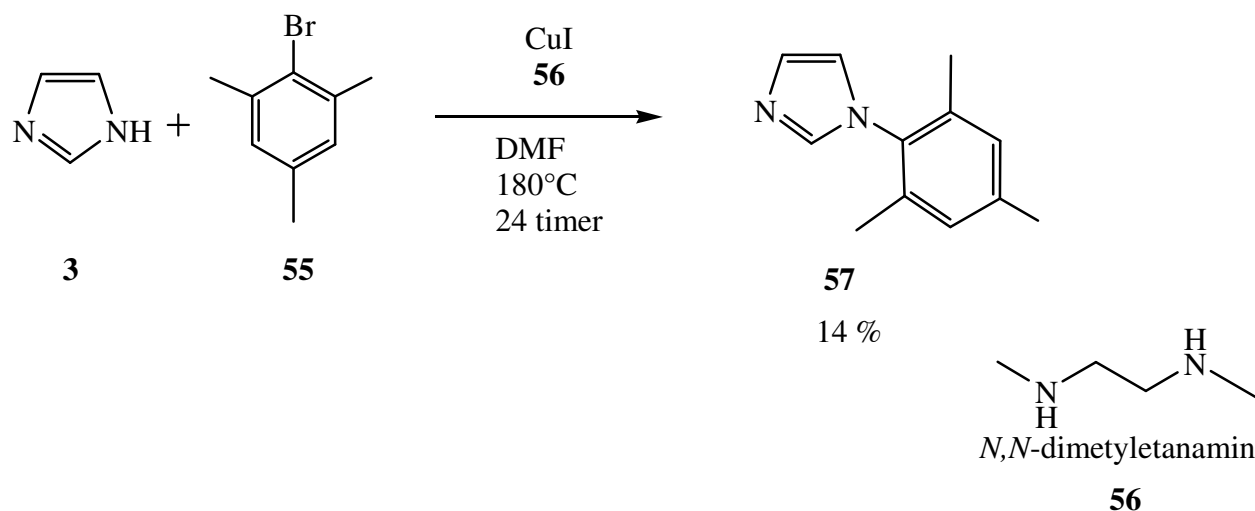
2.5. N-substituering: arylering og beskyttelse/debeskyttelse

Selv uten ferdig funksjonaliserte imidazoler, var det av interesse å undersøke mulighetene for *N*-funksjonalisering. **3** ble derfor brukt som modellsubstrat for å se om *N*-arylering lot seg gjøre. En annen, særlig viktig komponent til det syntetiske arbeidet, var produksjon av *N*-

tosylatet **34** fra **23**. Påfølgende debeskyttelse av **43** til **42** var også nødvendig å undersøke. Dette blir også dekket i dette kapittelet.

2.5.1.1 *N*-Arylering ved bruk av brom-2,4,6-trimetylbenzen (**55**).

Som forklart i seksjon 1.3, er de vanligste metodene for syntese av NHC-forgjengere reaksjoner hvor ringsystemet med påfølgende substituenten dannes i ett steg. Det var derfor av interesse å se på muligheten for introduksjon av en arylfunksjon. Alcade og medarbeidere⁸⁷ har rapportert en Ullmann-type kondensasjon mellom haloarener og imidazolener. Det var derfor ønskelig å gjøre en slik reaksjon med **3** og **55** (se skjema 26) for å undersøke om dette eventuelt kunne være en god metode for de eventuelle, funksjonaliserte imidazolene som skulle dannes i seksjon 2.4.



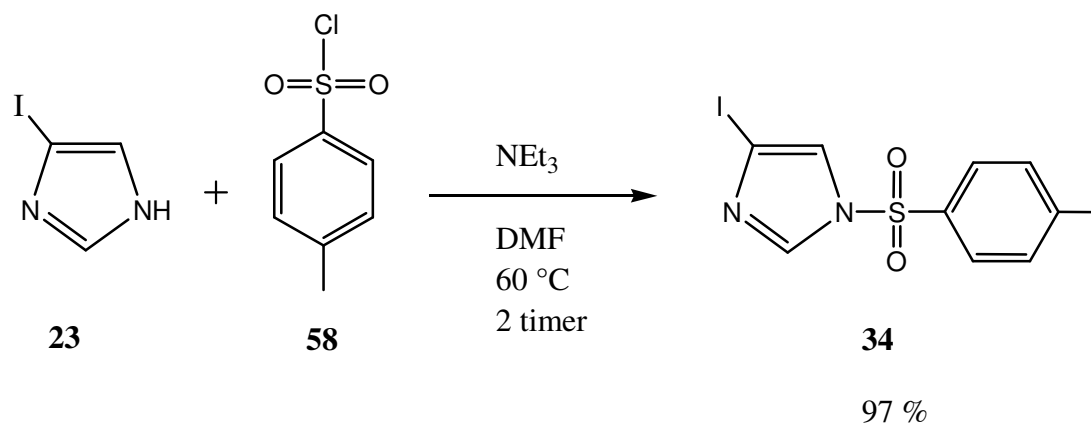
Skjema 26: *N*-arylering av **3** ved Cu-katalysert Ullmann-type kondensasjon

Reaksjonen forløp som forventet og som beskrevet. Alcade rapporterer rundt 50 % utbytte, noe som er betydelig høyere enn det som ble isolert (14 %). Det lave, isolerte utbyttet forklares ved at råmaterialet var blitt tjærelignende med utfelte metallpartikler som tyder på inaktivering av katalysatoren.

2.5.2.1 *N*-beskyttelse og debeskyttelse

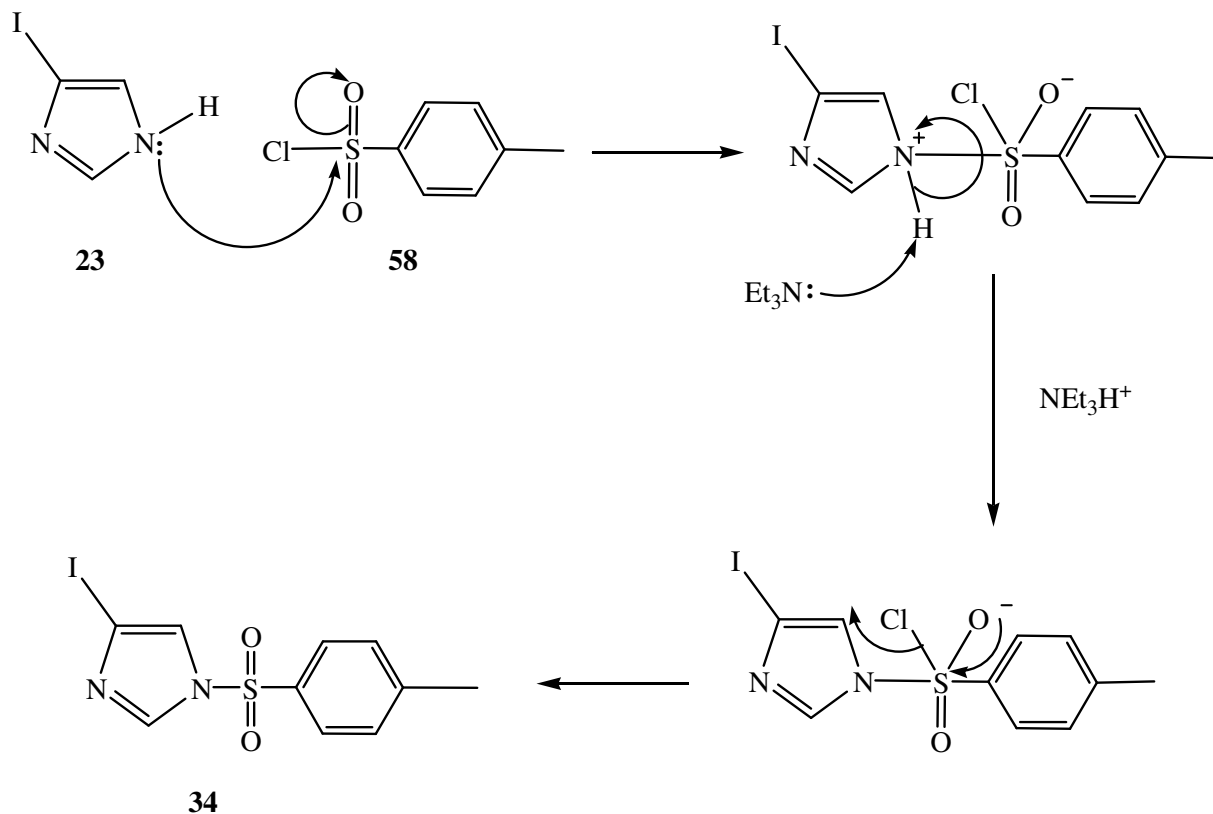
Som forklart tidligere (3.2.3 og 3.2.5) i oppgaven, ble det viktig å beskytte N-1 plasseringen av imidazolskjelettet. Gruppen som ble valgt var tosylgruppen, fordi det ble antatt at denne

kunne ha riktige egenskaper for det som var ønskelig å oppnå (en deaktivering av elektronmiljøet i ringen). Det er kjent fra litteraturen⁸⁸ at en slik tosylgruppe lett lar seg adderes på aminer og N-heterosykliske forbindelser ved bruk av *p*-toluensulfonylchlorid (**58**). Reaksjonen ble gjort mellom **23** og **58** (se skjema 27).



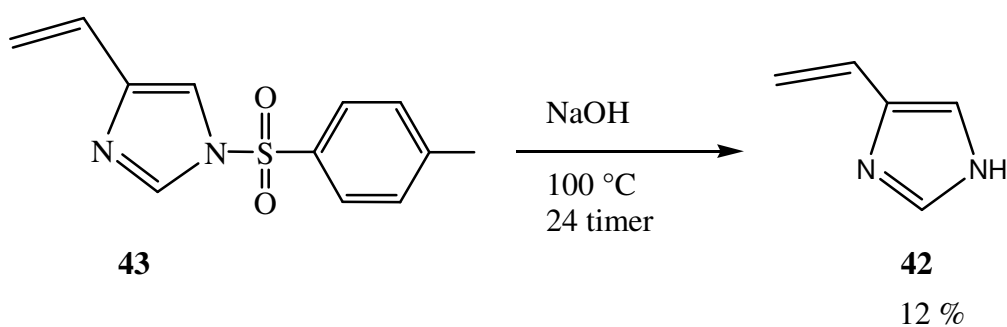
Skjema 27: Beskyttelse av **23** ved bruk av **58**

Reaksjonen gikk som forventet. Monitorering ved hjelp av TLC og GC-MS indikerte at to timers reaksjonstid var nødvendig for maks konversjon (~ 90-95 %). Etter dette ble det ikke dannet mer produkt. De isolerte utbyttene var gode, nesten kvantitative. På fire forsøk var isolert utbytte 97 ± 4 %. Reaksjonen ga derfor svært gode utbytter og var robust. Det er derimot verdt å merke seg at utbyttene ble halvert (~ 50 %) hvis mengden trietylamin oversteg 5 ekvivalenter. Dette skyldes trolig deprotonering av **23** som reduserte løseligheten i diklormetan. Skjema 28 viser foreslått mekanisme for denne reaksjonen.



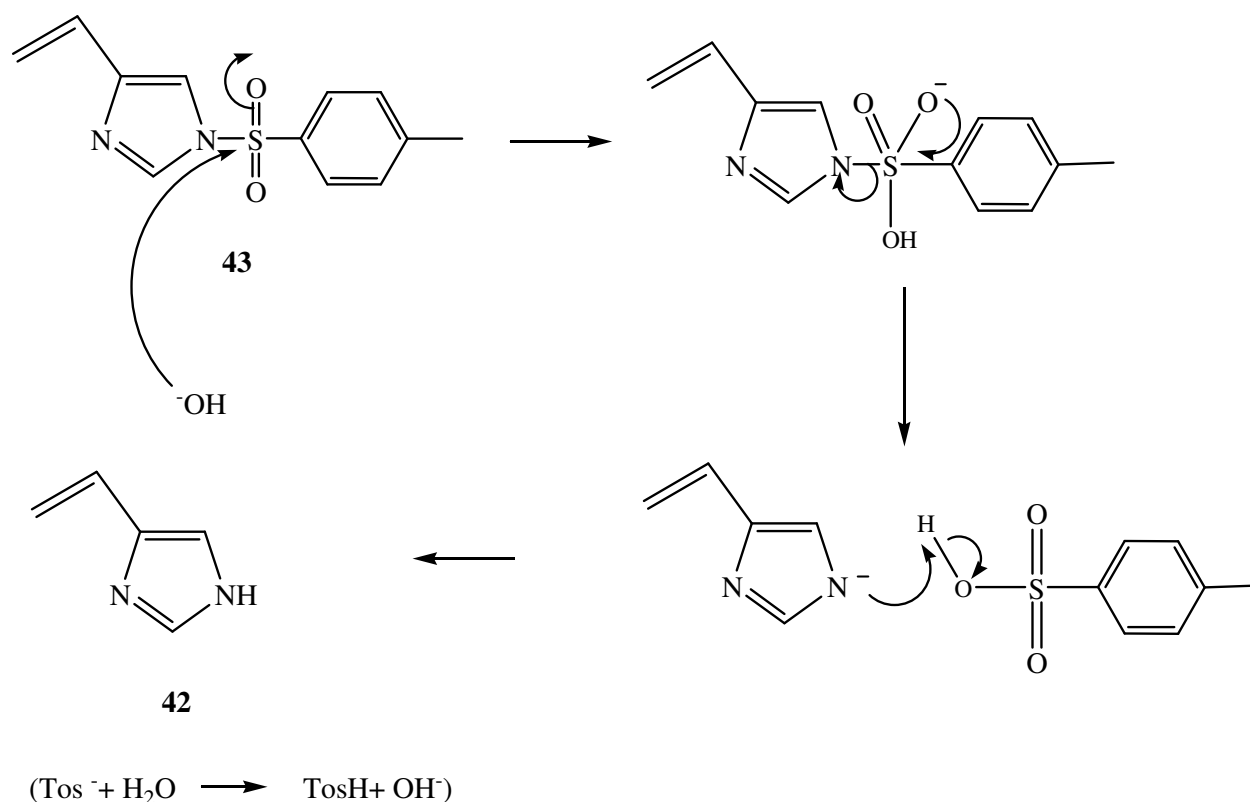
Skjema 28: Foreslått mekanisme for dannelse av isomerpar **34** med behandling med **58**

34 viste seg å være et viktig intermediat. Når substratet hadde blitt vinylert via Stille-kobling (seksjon 2.3.5) var det viktig å undersøke om tosylgruppen lot seg hydrolysere igjen. Hvis dette ikke hadde vært mulig, kunne ikke tosylderivatene brukes i oppgaven. Den basiske hydrolysen av **43** er vist i skjema 29.



Skjema 29: Basisk hydrolyse av **43**

Debeskyttelsessteget viste seg å være mer problematisk en tilsvarende beskyttelsessteg. Hydrolysen ga **42** i dårlige utbytter. En rekke forsøk ble gjort for å optimalisere reaksjonen, men på sitt høyeste lå isolerte utbytter på rundt 12 %. Det var flere opparbeidingsmetoder som ikke ga produkt i det hele tatt. Skjema 30 viser foreslått mekanisme for basisk hydrolyse av **43** til **42**.



Skjema 30: Foreslått mekanisme for basekatalysert hydrolyse av **43** til **42**.

De lave utbyttene ble først antatt å skyldes utilstrekkelige reaksjonstider og for lave temperaturer. Reflukstemperaturer og reaksjonstider på rundt 24 timer indikerte god konversjon som ikke økte ved lengre reaksjonstid (~85-90 % (GC)). De lave utbyttene skyldtes derfor ikke hydrolysen som forløp som forventet, men tap under opparbeidingsmetodene. Et av hovedproblemene var deprotoneringsreaksjoner og formasjon av vannløselige salter som indikert i skjema 2 (reaksjon A). Dette er reaksjoner som betraktelig senker utbyttene. Ved tap av den lipofile tosylgruppen, blir tilsvarende, debeskyttete produkt **42** vannløselig. Dette gjør isolasjonsarbeidet problematisk.

Flere opparbeidningsmetoder ble forsøkt for å isolere substratet i høyest mulige utbytter. Forsøk med ekstraksjoner, omkrystalliseringer og både alumina- og silikagelkolonner ble forsøkt. Ekstraksjoner og omkrystalliseringer fra ulike løsemidler og løsemiddelsystemer var ikke godt egnet. Produktet var løselig i de fleste media og vil derfor ikke omkrystallisere seg. Krystaller dannet under slike prosesser var vanligvis bare urenheter fra foregående Stillekobling. Hvis en forsøkte å indusere omkrystallisering ved seeding eller liknende, forble løsningen homogen. Det ble brukt mye tid på å finne gode kolonnemetoder, og det beste alternativet var silikagelkolonne med eluentsystemet: etylacetat → metanol:diklormetan(1:1) → metanol(ammoniakk). Det var med denne metoden at utbytte på rundt 12 % ble observert. Dette var derimot ikke et representativt utbytte. Basert på fire forsøk lå utbyttene på 8 ± 3 %. Dette er et standardavvik på nesten 40 %. Slike data indikerte altså at det er store tap.

Et annet problem var knyttet opp til egenskapene til **42**. Hvis en teoretisk klarte en kvantitativ overføring av råproduktet til kolonnen, var det trolig at store mengder ikke vandret gjennom kolonnen som ønsket og at mesteparten av substratet ble igjen inne i kolonnen. Tilsats av ammoniakk til eluentsystemet bedret situasjonen noe, så det er tydelig at basiske komponenter er nødvendige for å bryte den sterke interaksjonen mellom substratet og silikagelen.

2.5.2.2 Konklusjon, *N*-beskyttelse og debeskyttelse

Beskyttelsen av **23** med **58** til tilsvarende **43** gikk i gode utbytter, korte reaksjonstider og relativt lave reaksjonstemperaturer. Reaksjonen var robust og reproducerbar. Tilsvarende debeskyttelsessteg ved basisk hydrolyse fra **43** til **42** ga derimot langt lavere utbytter med 12 % på sitt høyeste. De lave utbyttene var knyttet opp til opparbeidningsmetoder og ikke til fundamentale problemer med selve hydrolysen. Omkrystallisering og ekstraksjoner ga ikke tilfredsstillende resultater. Silikagelkolonne var det beste alternativet med det riktige eluentsystemet. Det var derimot ikke en ideell situasjon, trolig på grunn av ustabilitet knyttet til **42** som trolig degraderte eller reagerte med silikagelen.

Kapittel 3: Eksperimentelt

3.1 Generelt om eksperimentelle metoder

Alt glassutstyr ble lufttørket, med mindre annet er spesifisert. For kryssmetatose og liknende reaksjoner ble standard Schlenkteknikker brukt. Kjemikalier kjøpt fra Sigma-Aldrich ble vanligvis brukt uten forbehandling, med unntak av startmaterialet (**3**) som ble omkrystallisert fra aceton før bruk. Reaksjoner ble monitorert med tynnsjikt-kromatografi (TLC) og flekker fremkalt i jodkammer og visualisert i UV-lys ($\lambda=245\text{nm}$, hvis ikke annet er spesifisert). Løsemidler er tabulert i tabell 3.1, mens organiske og uorganiske reagenser er å finne henholdsvis i tabell 3.2 og 3.3. Seksjon 3.6 inneholder også informasjon om kromatografiske produkter brukt, som TLC-plater og silikagel brukt i kolonnekromatografi.

NMR-spektroskopi: Alle spektra ble enten tatt opp på et Bruker Avance DMX 400 (^1H : 200,13 MHz og ^{13}C : 100,61 MHz) instrument eller et Bruker Avance DEX 600 MHz (^{13}C : 150,9 MHz) instrument ved romtemperatur. Kjemiske shift er rapportert i ppm (parts per million, deler per million) og kalibrert etter løsemiddeltoppen⁸⁹ (intern TMS-standard ble ikke brukt). Løsemidlene brukt i oppgaven var deuterert kloroform (CDCl_3), deuterert dimetylsulfoksid (DMSO-*d6*) og deuterert aceton (CD_3COCD_3 -*d6*). Løsemidlene benyttet for karakterisering av hver enkelt forbindelse er spesifisert. De ulike splittingsmønstrene funnet i spektra er gitt som: (s) singlett, (d) dublett, (t) triplett, (k) kvartett, (kv) kvintett, (dt) dublett av triplett og (m) multiplett. Tilsvarende J-koblingskonstanter er gitt i Hz. Topspin ble brukt i databehandling av spektra. Numereringen gitt i appendikset av atomene er ikke etter IUPAC-regler.

FT-IR spektroskopi: IR-spektra ble tatt opp på et Nicolet® 380 Spektrometer fra Thermo Electro. Absorpsjonsbåndene er gitt i bølgenummer (cm^{-1}). Prøvemateriale ble brukt neat, hvis ikke annet er spesifisert. For databehandling ble ET OMNIC Spectroscopy Software versjon 5.1. benyttet. Følgende forkortelser blir brukt i tillegning av de ulike båndene: (sv) svak, (m) medium, (s) sterk, (br) bred. Forslag til tilegninger er gitt i [klamme].

GC-MS: GC-maskinvaren var en GC 8000-series utstyrt med en AS 800 autosampler. Det ble også utført en del manuelle injeksjoner. GC-maskinvaren var koblet opp til et massespektrometer (MD-800s) som brukte elektronionisering (EI) som ioniseringsmetode.

GC-maskinvaren brukte helium som bæregass. Kolonnen bestod av fused silikagel, var 30 m lang og hadde en indre diameter på 0,25. Stasjonærmaterialet var en 0,25 µL film. For alle rapporterte utbytter, er responsfaktor alltid satt til 1.

Smeltepunktsanalyse: Smeltepunkt ble målt på en Stuart Scientific smp3-smeltepunktsapparat. Rapporterte smeltepunkt er ukorrigerte.

DFT-kalkulasjoner: Alle kalkulasjoner ble gjort av post doc. Giovanni Occhipinti ved Universitetet i Bergen. Beregningene ble funnet ved å bruke Spartan '08. Konformasjonssøk ble gjort på molekylærmekaniknivå ved å bruke MMFF force field. De endelige geometriene, orbitalenergiene og atomladningene ble oppnådd ved PM3 nivå.

^1H og ^{13}C -NMR spektra, FT-IR- og MS-spektra er tilgjengelig for alle syntetiserte intermediater i appendikset. De resterende biproduktene isolert er karakterisert med ^1H -spektra og IR og i noen tilfeller MS.

3.2 Synteser av aktiverte imidazoler

N-acetyllimidazol [2466-76-4] (19A). 3 (1,1 g, 16 mmol) ble satt til en slurry med kaliumbromid (0,81 g, 6,8 mmol) og eddiksyreanhydrid (15,0 ml). En annen løsning bestående av salpetersyre (0,60 ml, 65 %) og eddiksyreanhydrid (2,5 ml) ble satt til dråpevis over 60 minutter ved 0 °C. Reaksjonen ble satt på røring på isbad i 60 minutter etter fullført addisjon. Etter endt reaksjon ble eddiksyre dampet inn under redusert trykk ved bruk av oljepumpe. Resulterende, hvite krystaller var en blanding av **3** (30 %) og **19** (69 %). Disse kunne ikke separeres ved bruk av kolonnekromatografi eller omkrystallisering, da **19** degradertes til **3**. Karakterisering måtte også gjøres så raskt som mulig, da **19** spontant degradertes i normal atmosfære.

¹H-NMR (400 MHz, aceton-*d*₆): δ 2,89(3H, s), 7,54(1H, s), 7,99(1H, s), 9,23(1H, s).

IR (neat): 3220-2600(sv, br [C=C, C=CH arom. og C-H strekk]), 2360(s), 2343(s), 1586(m [C=O]), 1425(m, br [C=C, C-H arom. strekk]), 1317(s, br), 1052(sv), 1032(sv), 902(sv), 830(m), 785(m), 652(s) cm⁻¹.

MS (EI) m/z (%): 110,0 (MM⁺, 61), 82,0 (64), 67,6 (100).

4,5-dijodimidazol [15813-09-9] (22) og 4-(5)-dijodimidazol [71759-89-2] (23) ved bruk av 20 [2232-12-4]. 20 (0,567 g, 1,49 mmol) ble løst i svovelsyre (1 ml, kons.) på isbad.

Løsningen ble svart og fikk røre til den var homogen (ca 30 minutter). Denne løsningen ble så dråpevis satt til en annen løsning med **3** (0,465 g, 6,86 mmol) løst i eddiksyre (3,5 ml).

Reaksjonsblandingen ble så mursteinsrød og heterogen og fikk stå på røring ved romtemperatur i 8 timer. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen satt på isbad og quenched med en mettet K₂SO₃-løsning, så mye ble satt til at den intense rødfarge endret farge til gulaktig og ble homogen. Løsningen ble så nøytralisert med 7,2 M NaOH. Resulterende hvite krystaller som ble felt ut av løsning, var en blanding av **22** (R_f= 0,78 diklormetan: metanol (4:1)) og **23** (R_f=0,51 etylacetat: heksan (1:1)) og ble veid (0,110 g, 23 %).

Råproduktet ble karakterisert på basis av data samlet inn på samme forbindelser ved en annen anledning.

¹H-NMR (400 MHz, råprodukt, aceton-*d*₆): δ 7,09 (**23**), 7,72 (**23**), 7,81(**22**).

MS (EI) m/z (%): (**22**) 319,9 (M⁺, 100), 253,8 (12), 192,9 (75), 165,9 (53), 126,8 (73), 66,0(19).

(**23**) 193,9 (M⁺, 100), 166,9 (5), 126,8 (15), 67,0(30).

Representative metoder for forsøk på syntese av 23 ved bruk av natriumborat og jod:

Metode 1: Uten katalysator, enfasesystem: Natriumborat (0,65 g, 4,3 mmol) ble løst i aceton (10 ml). Til denne løsningen ble jod (0,48 g, 1,9 mmol) og **3** (0,46 g, 6,8 mmol) satt til. Løsningen endret seg fra brun til gulaktig i løpet av 8 timer og var heterogen. Løsningen ble monitorert på TLC og GC-MS. Etter endt reaksjon ble løsningen dampet inn under redusert trykk. Resulterende krystaller ble fortynnet med mettet saltvann (1 ml) og ekstrahert med dietyleter (3·10 ml). Råprodukter (0,68 g) var et multikomponentsystem, og inneholdt ikke **23**. Videre isolasjon eller karakterisering var derfor ikke nødvendig.

Metode 2: Med katalysator, tofasesystem. **3** (0,30 g, 4,4 mmol) og natriumborat (0,31 g, 2,0 mmol) ble løst i vann (10 ml). En annen løsning med jod (0,61 g, 2,4 mmol) i heksan (10 ml) ble satt til vannløsningen. Fasene ble satt på kraftig røring da **24** (0,040 g, 0,15 mmol) ble satt til. Løsningen fikk røre i 7 timer ved romtemperatur, hvorpå vannfasen var blitt brun og det så ut til å ha blitt dannet gassbobler på kolbeveggene. Det var også dannet svarte partikler. Etter endt reaksjon ble løsningen fortynnet med heksan (10 ml) og satt på kraftig røring i 5 min, hvorpå heksanfasen ble fjernet. Vannfasen ble fortynnet med en løsning med 30 % kaliumsulfitt (5ml) som endret løsningen fra heterogen brun til homogen ravfarget. Vannfasen ble dampet inn *in vacuo* og ekstrahert med dietyleter (3·15 ml). TLC og GC-MS viste et komplisert multikomponentsystem som ikke inneholdt **23**. Videre isolasjon eller karakterisering var derfor unødvendig.

4,5-dijodimidazol [15813-09-9] (22) ved bruk av kaliumjodid og jod. Til en løsning av **3** (1,43 g, 21,0 mmol) løst i 2,3 M NaOH (100 ml), ble en annen, varm løsning av kaliumjodid (18,5 g, 111 mmol) og jod (11,7 g, 46,1 mmol) i vann (100 ml) satt til dråpevis over 30 minutter ved hjelp av en skilletrakt. Reaksjonsblandingen ble gulaktig og ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Etter endt reaksjon ble løsningen nøytralisert med 2,5 M eddiksyre. Kremgule krystaller ble felt ut i nøytral pH-region. Løsningen med krystallene ble så avkjølt på is og filtrert. Resulterende filtrat ble dampet inn og ekstrahert med tetrahydrofuran: dietyleter (1:1)(3: 150 ml). De organiske lagene ble vasket med saltvann (10 ml) og dråpevis med 5 M kaliumsulfittløsning til gulfargen ble fjernet fra det organiske laget. Løsningen ble så tørket med MgSO₄, filtrert og dampet inn *in vacuo*. Kombinerte, kremhvite krystaller (6,02 g, 90 % utbytte) var en blanding av **22** (R_f= 0,80 (diklormetan: metanol (4:1))) og **23** (R_f= 0,47 etylacetat: heksan (1:1)). For isolasjon av bare **22** kunne produktet omkrystalliseres fra etanol (1,73 g, 26 %).

¹H- NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,78.

¹³C-NMR (150,9 MHz, DMSO-*d*₆): δ 141,6.

Smeltepunkt: 185,7-186,6 °C

IR(neat): 3050(sv [C=C, C=CH arom]), 2900-2100(br [C-H strekk]), 1816(sv), 1641(sv [C=C imidazolbånd]), 1538(sv [C=N strekk]), 1453(m [C=C strekk arom.]), 1284(s), 1270(m [C=C, C-H strekk arom]), 1172(m), 1151(m), 954(s), 915(m), 816(s), 652(s), 619(m [C-I]).

MS (EI) m/z (%): 319,9 (MM⁺, 100), 253,8 (12), 192,9 (75), 165,9 (53), 126,8 (73), 66,0(19).

4-(5)-jodimidazol [71759-89-2] (23) ved selektiv dehalogenering. **22** (3,1 g, 9,7 mmol) ble løst i 30 % etanol (150 ml). Til denne løsningen ble kaliumsulfitt (14,5 g, 91,5 mmol) satt til. Denne homogene løsningen ble så varmet til 100 °C i 24 timer. Etter endt reaksjon ble reaksjonsløsningen avkjølt til romtemperatur og uorganiske salter filtrert av. Etanol ble dampet av *in vacuo* og resterende løsning ble ekstrahert med tetrahydrofuran: dietyleter (1:1) (3:150 ml). Uorganiske krystaller som ble felt ut i vannfasen ble filtrert av igjen, vannfasen ble dampet inn på nytt og ekstrahert nok en gang med tetrahydrofuran: dietyleter (1:1) (3:50 ml).

De kombinerte, organiske lagene ble vasket med saltvann (3 ml) tørket på MgSO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk. Produktet ble isolert som hvite krystaller (1,85 g, 98 % utbytte) og disse var rene nok (~99 %, GC) til at videre rensing ikke var nødvendig (R_f= 0,47 (etylacetat. heksan (1:1)).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17(1H,s), 7,62(1H,s).

¹³C-NMR (150,9 MHz, CDCl₃): δ 123,7, 137,6.

IR(neat): 3099(sv [C=C, C=CH arom.]), 2994(sv [C-H strekk]), 2898-2200(br [C-H strekk]), 2359(m), 2342(m), 1792(br, w [rester EtOAc]), 1649 (w [C=C imidazolbånd]), 1435(m [C=C, C-H strekk arom]), 1290(s [C=C, C-H strekk arom]), 1163(s), 1069(s), 954(s), 907(m), 820(s), 757(s), 654(m), 619(s, [C-I]).

Smeltepunkt: 137,9-138,3 °C.

MS (EI) m/z (%): 193,9 (MM⁺, 100), 165,8 (69), 138,9 (65), 126,9 (79), 67,0 (81).

3.3 Syntese av koblete imidazoler

En representativ metode for forsøk på en Heck-kobling mellom 23 og 25.

Forsøk på syntese av 4-(5)-(heks-1-enyl)-1H-imidazol (26): Til et varmeskaptørket reaksjonsrør med røremagnet flushet med nitrogen, ble **23** (0,23 g, 1,2 mmol), **25** (0,17 g, 2,0 mmol), palladium(II)acetat (0,096 g, 0,058 mmol), trifenyfosfin (0,33 g, 1,3 mmol) og trietylamin (1,62 g, 0,019 mmol) blandet. Reaksjonsrøret ble flushet med nitrogen og forseglet før det ble varmet til 120 °C på oljebad og satt på røring i 72 timer. For hver 24. time ble en representativ analyseprøve til TLC og GC-MS tatt ut. Etter endt reaksjonstid ble blandingen filtrert på celite og fortynnet med 0,01 M HCl. Denne vannløsningen ble så ekstrahert med dietyleter (3·25 ml). Resulterende, viskøse tjære ble analysert på GC-MS og TLC. Begge viste et komplisert multikomponentsystem med ingen dannelse av **26**. Videre isolasjon og karakterisering var derfor unødvendig.

En representativ metode for en Kumada-Corriu-kobling mellom 23 og 27.

Forsøk på syntese av 4-(5)-(pent-4-enyl)-1H-imidazol (31): En kolbe tørket i varmeskap over natten ble forseglet og tilsatt magnesium (0,024g, 0,99 mmol) og vannfri THF (2,0 ml). **27** (0,08 ml, 0,7 mmol) ble satt til i porsjoner over 15 minutter ved hjelp av sprøyte. Etter den første porsjonen bromalken var satt til, ble magnesiummetallet gnippet med en varmeskaptørket glasstav til reaksjonen begynte, indikert ved varmeutvikling på kolbehalsen og forsiktig reflux av løsemiddelet. Etter fullstendig tilsetningen av bromalkenet, ble Grignardreagenset satt til en annen, forseglet løsning med **23** (0,072 g, 0,37 mmol), tørket nikkell(II)klorid (katalytiske mengder) og vannfri THF (0,5 ml) over 30 minutter. Etter en time ble reaksjonsblandingen behandlet med 1,0 M HCl (1,0 ml) og satt på røring i 15 minutter. Løsemiddelet ble så dampet inn *in vacuo*, resulterende olje fortynnet med vann (5 ml) som så ble ekstrahert med etylacetat og heksan (1:1). Resulterende råprodukt (gulaktig olje) ble analysert på GC-MS og med TLC. Råproduktet inneholdt ikke ønsket produkt (**31**), men bare **33** kunne detekteres.

4-(5)-(allyl)-1H-imidazol (**32**) ble forsøkt syntetisert på samme måte.

En representativ Sonogashira-kobling mellom 34 og 35A

N-tosyl-4-(hept-1-ynyl)imidazol og N-tosyl-5-(hept-1-ynyl)imidazol [183060-25-5] (36A). Til et argonflushet, varmeskaptørket, forseglet rør utstyrt med magnetrører ble **23** (0,18 g, 0,51 mmol), tetrakis(trifenylofosin)palladium (0,12 g, 0,11 mmol), kobber(I)jodid (0,018 g, 0,095 mmol), **35A** (0,16 g, 1,7 mmol), trietylamin (0,58 g, 5,7 mmol) og vannfri THF (5,0 ml) satt til. Røret ble flushet med argon igjen og forseglet, varmet opp til 60 °C og rørt i 26 timer. Etter endt reaksjonstid ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur hvorpå løsningen ble filtrert på celite og dampet inn under redusert trykk. Resulterende, gule krystaller ble rensert på flashkolonne (etylacetat: heksan (1:1)) som ga produktet (**36A**) som en blanding av to isomerer med gule krystaller (0,070 g, 43 % utbytte) med $R_f = 0,80$ og $0,86$ (etylacetat: heksan (1:1)).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0,88(3H, t, $J = 7,7$), 1,25-1,38(4H, m, $J = \sim 6,9$), 1,50-1,57(2H, m, $J = \sim 7,7$), 2,32(2H, t, $J = 6,9$), 2,44(3H, d, $J = 6,1\text{Hz}$), 7,31(1H, d, $J = 13,2$), 7,37(2H, d, $J = 7,8$), 7,81(2H, t, $J = 7,4$), 7,90(1H, d, $J = 18,5$).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13,4, 18,7, 21,2, 21,7, 27,5, 30,5, 119,8, 122,0, 127,1, 130,2, 134,1, 135,8, 137,3, 146,5.

IR(neat); 3142(sv [C=C, C-H arom]), 2900-2850(sv, br [C-H strekk]), 1594(sv [C=N imidazolstrekk]), 1457(sv), 1373(s [O=S=O sulfonyl]), 1215(sv), 1190(sv), 1170(s [O=S=O sulfonyl]), 1145(m), 1090(m), 920(sv), 818(sv [p-substituert arom.]), 705(sv), 683(sv), 588(s).

Smeltepunkt: 84,9-85,5 °C

MS (EI) m/z (%): 316,0 (M⁺, 32), 260,9 (42), 161,0 (71), 131,9 (45), 119,0 (47), 91,0 (100), 65,0 (55).

N1-tosyl-4-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol og N1-tosyl-5-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol (36 E) ble syntetisert på liknende måte i 50 % utbytte som gule krystaller (R_f = 0,93) etter kolonnekromatografi (etylacetat:heksan (1:1))

¹H-NMR (600MHz, CDCl₃): 1,92(s, 3H), 2,43(s, 3H), 5,29(s, 1H, J=1,5), 5,34(s, 1H, J=1,0), 7,35(s, 1H), 7,36(s, 0,75H), 7,38(dd, 2H, J= 6,8, J= 1,3), 7,81(dd, 2H, J=8,1, J=2,9), 7,94(s, 1H).

¹³C-NMR(150,9 MHz, CDCl₃): δ 21,5(CH₃), 23,1(CH₃), 79,8(Cq), 85,1(Cq), 120,3(CH), 123,1(CH), 126,2(Cq), 127,5(CH), 130,6(CH), 134,4(Cq), 137,8(CH), 146,8(CH).

IR(neat): 3140(sv [C=CH₂ vinylisk]), 2198(sv), 1594(sv [C=N strekk imidazol]), 1479(sv [C=C strekk arom]), 1372(m), 1332(sv [O=S=O sulfonyl]), 1168(s), 1144(s), 1132(s [O=S=O sulfonyl]), 818(s [p-substituert arom.]), 673(m), 590(s).

Smeltepunkt: 94,8-98,0 °C

MS (EI) m/z (%): 288,1(71, MM⁺), 154,9(69), 138,9(20), 103,9(31), 91(100), 65(69).

36a, 36B, 36C og 36D ble også forsøkt syntetisert på denne måten.

Prop-2-ynyl acetat [185850-13-9] (35D). **35B** (2,22g, 39,7 mmol) og eddiksyre (2,43 g, 2,42 mmol) ble blandet i en rundkolbe utstyrt med kokstein og en Dean Stark estertrakt. Til denne blandingen ble svovelsyre (0,5 ml, kons.) satt til reaksjonsblandingen. Kolben ble varmet til 140°C i fire timer. Etter dette kondenserte det ikke lenger langs kolbeveggene og det var blitt dannet en mengde kull. Det nedre vannlaget ble fjernet fra estertrakten og råproduktet, en viskøs væske med sterk lukt, ble vasket med saltvann (0,25 ml) og tørket over MgSO₄ som ga **35B** som produkt (2,15 g, 55 % utbytte). Dette inneholdt rester av eddiksyre, men var rent nok for videre reaksjoner.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 4,66(2H, s), 2,47(1H, s), 2,07(3H, s).

FT-IR: 3290(s, [C≡CH terminal alkyn]), 1729 (s, [C=O ester]), 1379(m [C-O ester]), 1221(s), 1028([C-O ester]), 631(m, br).

En representativ Suzuki-Miyaura-kobling mellom 23 og 37A

Forsøk på syntese av 4-(5)-(but-3-enyl)-1H-imidazol (38A).: Til en løsning med **23** (0,11 g, 0,059 mmol), vannfri DMF (5,0 ml), base (her: cesiumkarbonat) (0,89 g, 2,7 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,028g, 0,024 mmol), ble **(38A)** (0,065 g, 0,066 mmol) satt til. Løsningen ble varmet til 100 °C i 24 timer på oljebad. Etter endt reaksjonstid ble løsningen kjølt ned til romtemperatur, fortynnet med 0,01 M HCl (2 ml) og ekstrahert med etylacetat: heksan (1:1)(3·15 ml). Resulterende, organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket med MgSO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk. Analyse med GC-MS og TLC indikerte ett hovedprodukt. Råproduktet kunne renses på flashkolonne (etylacetat: heksan (1:1)) som ga hovedproduktet som but-3-enylboranhydrid (**39**) R_f=0,38 (etylacetat).

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0,97(dt, 2H, J=38,8, J=7,6), 2,2(k, 2H, J=7,1), 5,00(kv, 2H, J=17,1, J=8,0, J= 8,0), 5,90(m, 2H, J=6,2, J=4,4).

MS (EI) m/z (%): 244,9(94), 230,1(64), 216,2(94), 202,7(69), 175,0(88), 145,3(68), 119,1(100), 106,0(70), 93,1(100), 79,0(77), 65,0(76).

4-(5)-(prop-1-enyl)-1H-imidazol (**38A**) ble også forsøkt syntetisert på denne måten.

En representativ Stille-kobling mellom 43 og 40.

***N*-tosyl-4-vinylimidazol og *N*-tosyl-5-vinylimidazol [185850-13-9] (43).** **34** (2,48 g, 7,10 mmol) ble løst i tørr DMF (20 ml) og tilsatt tetrakis(trifenylfosin)palladium (0,31 g, 0,27 mmol) og **40** (2,30 g, 7,25 mmol). Løsningen ble satt på røring i 27 timer på 90 °C. Etter endt reaksjonstid ble den gulbrune løsningen kjølt ned til romtemperatur og filtrert på Büchnertrakt gjennom et tynt lag med celite. Filtratet ble dampet inn *in vacuo*. Råproduktet kunne renses med silikagelkolonne med følgende eluentsystem: etylacetat: heksan (1:1) → etylacetat → etylacetat:diklormetan (1:1). Produktet var gulbrune krystaller (0,67g, 38 % utbytte) som ble observert på TLC ($R_f = 0,36$ (etylacetat: heksan)(1:1)).

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 2,54(3H, s), 5,37 (1H, dd, $J = 11,8$ og $J = 1,8$), 6,03 (1H, dd, $J = 17,6$), 6,59 (1H, dd, $J = 30,0$, $J = 10,8$, $J = 2,9$), , 7,37 (0,5H), 7,44 (2H, d, $J = 7,0$), 7,91 (2H, d, $J = 6,9$), 8,05 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 113.9, 115.9, 127.1, 130.6, 135.1, 136.9, 142.9, 146.5.

FT-IR(neat): 3132(sv [C=C-H arom]), 3080(sv [C=CH₂ vinyl]) 2359(sv), 1593(sv [C=N strekk imidazol]), 1480(sv), 1401(sv), 1371(m, [O=S=O sulfonyl]), 1289(m), 1264(sv), 1217(m), 1170 (s [O=S=O sulfonyl]), 1079(s), 1002(sv), 958(sv), 905(s, [C=CH₂ vinyl]), 849(m [p-arom.]), 777(m), 682(m), 666(s), 579(s).

Smeltepunkt: 105,8-107,8 °C.

MS (EI) m/z (%): Isomer 1: 248(73, MM^+), 155(90), 92(53), 91(100), 65(72).
Isomer 2: 246(75, MM^+), 124(39), 123(100), 91(30), 77(37).

4-(5)-*IH*-vinylimidazol (**42**) ble forsøkt produsert på denne måten.

3.4. Funksjonalisering av sidekjeder

Representative metoder for forsøk på epoksidering av vinylliske sidekjeder:

Forsøk på syntese av 4-(5)-epoksy-1*H*-imidazol (45) ved metode 1: **42** (0,16 g, 1,7 mmol) ble løst i metanol (5,0 ml) og tilsatt en 50 (vekt) % løsning med H₂O₂ (0,30 g, 4,4 mmol) over 15 minutter. Resulterende løsning fikk stå på røring i en time ved romtemperatur. Etter endt reaksjonstid ble løsningen fortynnet med metanol (2,0 ml) og analysert på TLC og GC-MS. Ingen reaksjon hadde skjedd og startmaterialet kunne gjenvinnes.

Forsøk på syntese av 4-(5)-epoksy-1*H*-imidazol (45) ved metode 2: **42** (0,11 g, 1,2 mmol) ble løst i diklormetan (3,0 ml) og tilsatt en annen løsning med **44** (0,17 g, 0,98 mmol) løst i diklormetan (2,0 ml) over 10 minutter. Reaksjonen fikk stå på røring i to timer, hvorpå reaksjonen ble testet på TLC og GC-MS. Etter dette ble mer **44** (0,464 g, 2,70 mmol) satt til. Etter to nye timer ble råproduktet analysert med TLC og GC-MS. Ingen reaksjon hadde skjedd, og startmaterialet kunne gjenvinnes.

Forsøk på syntese av 4-(5)-epoksy-1*H*-imidazol (45) ved metode 3: **42** (0,17 g, 1,8 mmol) ble løst i en 0,2 M bikarbonatbuffer (~pH 8, 1,5 ml) tilsatt mangan(II)klorid (0,039 g, 0,16 mmol) og DMF (0,2 ml). En vandig, 50 (vekt) % løsning med H₂O₂ (0,191 g, 2,81 mmol) ble satt til dråpevis. Isbad ble brukt for å kontrollere at reaksjonen holdt seg ved romtemperatur. Reaksjonen fikk stå på røring i 24 timer ved romtemperatur og representative prøver til TLC og GC-MS ble tatt ut etter 1, 2, 4, 8, 20 og 24 timer. Etter endt reaksjon ble løsemiddelet dampet inn under redusert trykk. Resulterende krystaller ble løst i varm diklormetan og analysert på TLC og GC-MS. Det var ingen tegn på reaksjon gjennom hele reaksjonsforløpet og startmaterialet kunne resirkuleres.

Forsøk på syntese av N-tosyl-4-epoksyimidazol/ N-tosyl-5-epoksyimidazol (46) ved metode 4: **43** (0,097 g, 0,39 mmol) ble løst i acetonitril (5,0 ml) tilsatt acetaldehyd (0,045 g, 1,0 mmol) og **47** (0,003g, 0,002 mmol). Reaksjonsblandingen ble satt på røring under ca 1 atmosfæretrykk med oksygen i 48 timer. Reaksjonen ble monitorert med TLC og GC-MS etter 2 og 8 timer og ved endt reaksjon. Etter endt reaksjonstid ble løsemiddelet dampet inn og

resulterende råprodukt testet på TLC og GC-MS. Ingen reaksjon hadde funnet sted, og majoriteten av startmaterialet kunne gjenvinnes.

En representativ metode for forsøk på kryssmetatase:

Forsøk på syntese av 4-(5)-(3,4-dihydroksyprop-1-enyl)-1H-imidazol (49). Til en varmeskaptørket kolbe utstyrt med magnetrører flushet tre ganger med argon, ble **42** (0,030 g, 0,32 mmol), **48** (0,097 g, 1,1 mmol) og **2D** (0,025g, 0,0029 mmol) satt til diklormetan (2 ml). Kolben ble flushet med argon, forseglet og fikk stå på røring ved romtemperatur i 48 timer. Etter endt reaksjonstid ble løsningen filtrert med Büchnertrakt gjennom et lag med celite og dampet inn under redusert trykk. Resulterende tjære ble testet på TLC og GC-MS etter produktdannelse. Ingen klare produkter ble observert, men startmaterialet kunne ikke gjenvinnes. Det var også dannet en tykk, klissete film på kolbeveggene.

N-tosyl-4-(3,4-dihydroksyprop-1-enyl)imidazol, *N*-tosyl-5-(3,4-dihydroksyprop-1-enyl)imidazol (**50**) ble forsøkt syntetisert på samme måte.

En representativ metode for forsøk på oksidasjon av vinylliske sidekjeder:

4-(5)-(1,2-dihydroksyetyl)-1H-imidazol (51). **42** (0,103g, 1,10 mmol) ble løst i 2,3 M NaOH (5 ml). Til denne løsningen ble en annen løsning med kaliumpermanganat (0,50 M, 3 ml) satt til dråpevis over 5 minutter ved romtemperatur. Etter endt addisjonstid fikk løsningen stå på røring i enda 5 minutter, hvorpå løsningen ble fortynnet med vann (4 ml) og nøytralisert med eddiksyre. Svarte korn som hadde blitt dannet i reaksjonsløsningen ble filtrert bort og filtratet ble så ekstrahert (etylacetat: heksan (1:1)) (3:20 ml) og dampet inn. Råproduktet ble testet på TLC og GC-MS og viste et komplisert multikomponentsystem. Ønsket produkt (**51**) ble ikke observert.

N-tosyl-4-(1,2-dihydroksyetyl)imidazol, *N*-tosyl-5-(1,2-dihydroksyetyl)imidazol (**52**) ble forsøkt syntetisert på samme måte.

En representativ metode for forsøk på selektiv reduksjon av alkyn-sidekjerder:

Cis-N-tosyl-4-(heks-1-enyl)imidazol, *cis-N-tosyl-5-(heks-1-enyl)imidazol (59A)*: **36A** (0,26 g, 0,82 mmol) ble løst i etylacetat (5 ml) og satt til en kolbe med magnetrører. Til denne ble Lindlars katalysator (0,12 g) og **53** (0,12 g, 0,84 mmol) satt til. Kolben ble så flushet med hydrogengass og forseglet med et gummiseptum som ble utstyrt med to ballonger med hydrogengass. Reaksjonsblandingen fikk stå på røring i 6 timer. Det så ikke ut til å være forbrukt store mengder hydrogengass. Løsningen ble filtrert og analysert ved TLC og GC-MS. Ingen produkt var dannet og startmaterialet kunne resirkuleres.

Cis-N-tosyl-4-(3-metylbut-1,3-dienyl)imidazol, *cis-N-tosyl-4-(3-metylbut-1,3-dienyl)imidazol (54E)* ble også forsøkt syntetisert på samme måte.

3.5. Syntese av N-substituerte imidazoler

N-(2,4,6-trimetylfenyl)imidazol[25364-44-7] (57). Et forseglet rør utstyrt med magnetrører ble flushed med argon og tilsatt **23** (0,22 g, 3,3 mmol), **55** (0,41 g, 2,1 mmol), **56** (0,08 ml, 0,8 mmol), cesiumkarbonat (1,1 g, 3,3 mmol), kobber(I)jodid (0,11 g, 0,57 mmol) og tørr DMF (2,0 ml). Røret ble flushed med argon igjen, forseglet og varmet opp til 180 °C i 48 timer. Etter endt reaksjonstid ble røret avkjølt til romtemperatur og tilsatt ammoniakk (20 ml) og diklormetan (20 ml). De to fasene ble satt på kraftig røring i 15 minutter, hvorpå det organiske laget ble separert, dampet inn og renses på silikagel flashkolonne (etylacetat) som ga produktet som brune krystaller (0,082g, 14 % utbytte) ($R_f = 0,60$ (etylacetat)).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,97 (6H, s), 2,32 (3H, s), 6,87(1H, s), 6,95(2H, s), 7,21(1H, s), 7,42(1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 16,2, 19,9, 119,6, 128,5, 129,1, 132,9, 134,4, 134,0, 138,3.

IR(neat): 3113(sv [C=C, C-H arom.]), 3094(m), 2970-2840(sv, br [C-H strekk]), 1671(sv), 1594(sv [C=N imidazol strekk]), 1500(s), 1456(m [C=C, C-H strekk arom.]), 1313(m), 1281(m), 1337(m), 1090(m), 1066(s), 907(m), 870(m), 816(m) 778(m), 670(s), 582(m).

Smeltepunkt: 105,7-112,1 °C.

MS (EI) m/z (%): 186,2(95, MM^+), 158,5(76), 144,0(100), 114,9(42), 91,0(45), 77,0(45), 65,1(40).

N-tosyl-4-jodimidazol og N-tosyl-5-jodimidazol [163854-63-5] (43). **23** (1,34 g, 6,91 mmol) ble løst i DMF (30 ml) som var tilsatt trietylamin (3,26 g, 32,2 mmol). Til denne løsningen ble **58** (1,34 g, 6,98 mmol) satt til. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 60 °C i 2 timer, hvorpå GC-MS indikerte at konversjonen var nådd et maksimum. Den resulterende, gulbrune løsningen ble avkjølt til romtemperatur. Hvite krystaller ble filtrert av og vasket med DMF (0,5 ml). Løsemiddelet ble fjernet *in vacuo* og resulterende gulbrune olje ble løst i diklormetan (10 ml). Uløselige rester ble fjernet. Den organiske fasen ble vasket med en mettet NaHCO_3 -løsning (1 ml), før den så ble dampet inn til å gi råproduktet som hvite krystaller med gulaktig skjær. Disse kunne renses, enten på flashkolonne (etylacetat: heksan (1:1)) som ga produktet som

hvite krystaller (2,40 g, 99 % utbytte), eller omkrystalliseres fra diklormetan for å gi spektroskopisk kvalitet (0,54 g, 22 % utbytte) ($R_f = 0,65$ (etylacetat: Heksan (1:1))).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,46 (3H, s), 7,38-7,41 (3H, d, $J=8,8$), 7,81 (2H, d, $J=8,3$), 7,84 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,9, 116,0, 127,1, 127,5, 130,6, 135,1, 136,9, 142,9, 146,5.

FT-IR(neat): 3141(sv [C=C, C-H, arom]), 3132(sv), 1594(m [C=N, imidazol strekk]), 1492(sv [arom, C=C]), 1455(m), 1372(s [O=S=O, sulfonyl]), 1319(sv), 1190(sv), 1168(s), 1143(s [sulfonyl, O=S=O]), 1070(m), 1032(sv), 1009(sv), 920(sv), 836(sv [p-subst. Arom.]), 815(m), 761(m), 678(s), 585(s, [C-I]), 536(s, [C-I]).

Smeltepunkt: 137.9-138.3 °C.

MS (EI) m/z (%): 347,9 (MM^+ , 79), 192,9 (13), 165,9 (54), 155,0 (97), 91,0 (100), 65,0 (85).

4-(5)-vinyl-1H-imidazol[3718-04-5] (42). 43 (0,16 g, 0,64 mmol) ble løst i 2,3 M NaOH (5 ml) og varmet til 90 °C i 24 timer. Etter endt reaksjonstid ble blandingen kjølt ned til romtemperatur og nøytralisert med 2,5 M eddiksyre. Resulterende, vandige løsning ble dampet inn under redusert trykk. Råproduktet ble løst i minimal mengde metanol tilsatt 1 dråpe ammoniakk per 5 ml metanol og kunne renses på silikagel flashkolonne med følgende eluentsystem: etylacetat → diklormetan: metanol (1:1) → metanol (1ml ammoniakk per 20 ml metanol)), hvor produktet ble isolert som svakt gule krystaller (0.007g, 12 % utbytte). $R_f=0,26$ (diklormetan: metanol (1:1), 1 dr ammoniakk).

$^1\text{H-NMR}$ (400 Mhz, CDCl_3): δ 5,18(1H, d, $J=11,2$), 5,68(d, 1H, $J=17,6$), 6,62(1H, dd, $J=11,2$, $J=6,62$), 7.01 (1H, s), 7.67 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 112,6, 119,2, 127,6, 135,8, 145,4.

IR(neat): 2360(s), 2341(s), 1655(m, br), 1412(s), 1281(s), 1016(s), 895(s).

Smeltepunkt: 83,3-84,7°C

MS (EI) m/z (%): 94.0(100, MM^+), 68(23).

3.6 Kjemikalielister

Tabell 3.1 Løsemidler brukt i oppgaven

Navn	Forkortelse	Distributør	Renhet
Tetrahydrofuran	THF	Riedel-De Häen	99,9 % Puriss
Eddiksyre	AcOH	Sigma-Aldrich	99,8 %, Puriss
Dietyleter	Et ₂ O	Sigma-Aldrich	99,5 %, Teknisk
Etylacetat	EtOAc	Sigma-Aldrich	99,5 %, Teknisk
Deuterert klorform	CDCl ₃	Sigma-Aldrich	99,8 atom
Deuterert dimetylsulfoksid	DMSO- <i>d</i> 6	Aldrich	99,96 atom
Deuterert aceton	-	Aldrich	99,96
Metanol	MeOH	Acros Kjemi	99,9 %, Chromasolv
Etanol (absolutt)	EtOH	Sigma-Aldrich	-
n-Heksan	Hx	Sigma-Aldrich	99,5 %, Teknisk
Diklormetan	DCM	Sigma-Aldrich	99,8 %, Puriss
N,N-dimetylformamid	DMF	Ridel-De Häen	99,5 %, Puriss
Acetonitri	CH ₃ CN	Ridel-De Häen	99 %, Puriss
Acetaldehyd	CH ₃ CHO	Aldrich	99 %, Puriss
Aceton	Ac	Sigma-Aldrich	99,5 %, Puriss

I tillegg til alle løsemidler og reagenser brukt i denne oppgaven, ble følgende produktene benyttet til reaksjonsmonitorering og kolonnekromatografi:

TLC-plater: Silica gel/TLC-plater, DC-Alufolien-Kieselgel.
Med fluorescerende indikator, 245 nm
Tykkheten på laget var 0,2 mm.
Kjøpt fra FLUKA.

Silikagel for kolonnekromatografi: Silicagel 40- 63 µm, Chromagel
pH= 7
Kjøpt fra CHIRON AS.

Sand for kolonnekromatografi: Sand, hvit kvarts, -50+79 mesh
Kjøpt fra ALDRICH

Tabell 3.2 Organiske reagenser brukt i oppgaven

Navn	Kjemisk formel	Distributør	Renhet (%)
Imidazol	C ₃ H ₄ N ₂	Acros	99
<i>p</i> -toluensulfonylklorid	C ₇ H ₇ SO ₂ Cl	Aldrich	99
Tributylvinylstannane	C ₁₄ H ₃₀ Sn	Aldrich	98
Hept-1-yn	C ₇ H ₁₂	Aldrich	97
Heks-1-en	C ₆ H ₁₂	Aldrich	97
1-brompent-4-en	C ₅ H ₉ Br	Aldrich	99
Allylbromid	C ₃ H ₅ Br	Acros	99
Jodbenzyltrimetylammonium	C ₁₀ H ₁₆ NI	Aldrich	99
But-3-en-1,2-diol	C ₄ H ₈ O ₂	Aldrich	>99
<i>N</i> -hydroksiftalimid	C ₈ H ₆ O ₃ N	Kebo	99
But-3-emborsyre	C ₃ H ₉ O ₂ B	Aldrich	99
<i>cis</i> -prop-1-emborsyre	C ₃ H ₇ O ₂ B	Aldrich	99
Brom-2,4,6-trimetylbenzen	C ₉ H ₁₁ Br	Aldrich	99
Eddiksyreanhydrid	C ₄ H ₆ O ₃	Riedel-De Häen	99,5
Trietylamin	C ₆ H ₁₅ N	Aldrich	98
<i>N,N</i> -dietyletandiamin	C ₆ H ₁₆ N ₂	Aldrich	85
4-metylquinolin	C ₁₀ H ₉ N	Aldrich	>99
<i>N,N</i> -dijod-5,5-dimetylhydantoin	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂ I ₂	Aldrich	99
Prop-2-ynkarboksylsyre	C ₃ H ₂ O ₂	Aldrich	99
Prop-2-yn-1-ol	C ₃ H ₄ O	Aldrich	99
Kalium tert-butoksid	C ₃ H ₁₂ OK	Aldrich	95

Tabell 3.3 Uorganiske og metallorganiske reagenser brukt i oppgaven

Navn	Kjemisk formel	Distributør	Renhet(%)
Kobber(I)jodid	CuI	Fluka	98,0
Kaliumjodid	KI	Merck	99,5
Jod	I ₂	Sigma-Aldrich	98,8
Litiumklorid	LiCl	Sigma-Aldrich	>99,9
Tetrakis(trifenylfosin)palladium	Pd(PPh ₃) ₄	Aldrich	99
Kaliumbromid	KBr	Sigma-Aldrich	99,0
Natriumborat	NaBO ₃ ·4H ₂ O	Aldrich	98,0
Palladium(II)acetat	Pd(OAc) ₂	Aldrich	98
Hydrogenperoksid	H ₂ O ₂	Sigma-Aldrich	50
Kaliumsulfitt	K ₂ SO ₃	Aldrich	90
Hoveyda-Grubbs 2. generasjon	C ₃₁ H ₃₈ Cl ₂ N ₂ ORu	Aldrich	99
Pd-I ^{a)}	C ₃₆ H ₄₇ ClN ₂ Pd	Aldrich	99
Pd-II ^{b)}	C ₃₂ H ₄₂ Cl ₃ N ₃ Pd	Aldrich	99

^{a)} [1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]klor][3-fenylallyl]palladium(II)

^{b)} ((1,3-Bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazolidene)(3-klorpyridyl) palladium(II)diklorid))

Kapittel 4: Konklusjon

Av de metodene undersøkt i denne oppgaven, ble det vist at den beste strategien for selektiv funksjonalisering av imidazol (**3**) var ved jodering med uorganiske komponenter. Denne reaksjonen i to steg ga høye, isolerte utbytter (respektive 90 og 98 %) og var usedvanlig robust. En ny metode for jodering ved bruk av *N,N*-dijod-5,5-dimetylhydantoin (**20**), ble også utviklet, med høy konversjon og selektivitet for **22** med isolerte utbytter på 23 %. Andre metoder for halogenering bar ikke frem.

Videre ble det gjort en rekke forsøk på palladiumkatalyserte koblingsreaksjoner på vei mot asymmetriske, funksjonaliserte 4-(5)- substituerte imidazoler. Disse koblingsreaksjonene inkluderte Heck-, Kumada-Corriu-, Sonogashira-, Suzuki-Miyaura- og Stille-koblinger. Ved bruk av det jodaktiverede imidazolet ble det ikke observert ønskede reaksjoner med noen av disse koblingsmetodene. Dette var på tross av en stor variasjon i eksperimentelle betingelser som base, reaksjonstemperatur og -tid, katalysatorvalg og løsemiddel.

En viktig oppdagelse i oppgaven, var at egenskapene til det jodaktiverede ringsystemet radikalt kunne endres ved å *N*-beskytte imidazolringen med en tosylgruppe. 4-(5)-jod-*1H*-imidazol (**23**) kunne beskyttes på denne måten med nesten kvantitative utbytter. Introduksjon av tosylfunksjonen så ut til å endre ringsystemets kjemiske egenskaper. Med det nye, beskyttede substratet fungerte både Stille- og Sonogashira-koblingene i moderate til gode utbytter (43-50 %). Med disse metodene lot det seg derfor gjøre å produsere asymmetriske, funksjonaliserte imidazoler.

Enkle, teoretiske kalkulasjoner på emnet ble også gjort og bekreftet eksperimentelle data som tydet på tosylgruppens sterke evne til å øke 4-(5)- karbonets elektrofilisitet. Disse teoretiske beregningene indikerte at endringen ikke kunne forklares bare med atomladninger, men at svaret til de eksperimentelle observasjonene lå i frontierorbitalene. Kalkulasjonene indikerte at HOMO-LUMO-gapet ble mindre for tosylderivatet, som økte tilbøyeligheten for koblingsreaksjonene.

Det ble vist at Sonogashira-metoden hadde lav gruppetoleranse. Det lyktes bare å koble enklere, ikke-oksygenererte alkyner til imidazolet på denne måten. Andre oksygenerede alkyner, som alkoholer, syrer og estere lot seg ikke koble. Videre ble det vist at Sonogashira-

metotologien var et bedre alternativ enn Stille på vei mot asymmetriske 4-(5)-substituerte imidazoler. Dette var fordi koblingsmetoden konsekvent ga høyere utbytter, var grønnere (ingen bruk av tinnforbindelser), krevde lavere reaksjonstemperaturer, kortere reaksjonstider og billigere reaktanter.

Videre ble det gjort forsøk på funksjonalisering av substratene produsert fra koblingsreaksjonene. For de vinyliske imidazolene produsert via Stille-koblinger inkluderte dette flere metoder for epoksidering, kryssmetatase og oksidasjon for å danne gem-diolet direkte. Ingen av disse forsøkene på funksjonalisering ga positive resultater. For alkyn-funksjonaliserte imidazoler produsert ved Sonogashira-koblinger, ble det gjort forsøk på funksjonalisering ved selektiv hydrogenering på vei mot gem-diolene. Dette bar heller ikke frem. Den manglende reaktiviteten for olefinene og acetylenene spekuleres i å skyldes konjugasjon med imidazolringen som ser ut til å endre egenskapene.

Litteraturreferanser

- (1) R.R. Gupta, M. Kumar, V. Gupta *Heterocyclic Chemistry II*; Springer, 1999.
- (2) Z. Jin, Z. Li, R. Huang *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 454-476.
- (3) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo *Mar. Drugs* **2009**, *7*, 705-753.
- (4) F.B. Panosyan, I.W.J. Still *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1100-1114.
- (5) R.B. Kinnel, H.P. Gehrken, P.J. Scheuer *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377.
- (6) L.D. Luca *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23.
- (7) J. Sisko, M. Mellinger *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1349-1357.
- (8) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571-4624.
- (9) K. Öfele *J. Organomet. Chem.* **1968**, *1968*, 42.
- (10) H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönerr *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 153-154.
- (11) A.J. Arduengo III, R.L. Harlow, M. Kline *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
- (12) V. Dragutan, I. Dragutan, A. Demonceau *Platinum Metals Rev.* **2005**, *49*, 183-188.
- (13) R.H. Crabtree *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451-5457.
- (14) W.A. Herrmann *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290-1309.
- (15) T. Weskamp, V.P.W. Bohm, W.A. Herrmann *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12-22.
- (16) D. Bourisso, O. Guerret, F.P. Gabbaï, G. Bertrand *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.
- (17) X. Hu, Y. Tang, P. Gantzel, K. Meyer *Organometallics* **2002**, *22*, 612-614.
- (18) X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Olsen, K. Meyer *Organometallics* **2004**, *23*, 755-764.
- (19) A.T. Termaten, M. Schakel, A.W. Ehlers, M. Lutz, A.L. Spek, K. Lammeretsma *Chem. Eur. J* **2003**, *9*, 3577-3582.
- (20) W.A. Herrmann, O. Runte, G. Artus *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, 1-4.
- (21) C.A. Tolman *Chem. Rev.* **1977**, *77*.
- (22) L. Cavallo, A. Correa, C. Costabile, H. Jacobsen *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407-5413.
- (23) R.H. Grubbs *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- (24) A.C. Hillier, H.M. Lee, E.D. Stevens, S.P. Nolan *Organometallics* **2001**, *20*, 4246.
- (25) H.M. Lee, T. Jiang, E.D. Stevens, S.P. Nolan *Organometallics* **2001**, *20*, 1255-1258.
- (26) L.D. Vázquez-Serrano, B.T. Owens, J.M. Buriak *Chem. Commun.* **2002**, 2518-2519.
- (27) I.E. Markó, S. Stérin, O. Buisine, G. Mignani, P. Branlard, B. Tinant, J.-P. Declercq *Science* **2002**, *298*, 204-206.

- (28) G.A. Grasa, M.S. Viciu, J. Huang, S.P. Nolan *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729-7737.
- (29) G.A. Grasa, M.S. Viciu, J. Huang, C. Zhang, M.L. Trudell, S.P. Nolan *Organometallics* **2002**, *21*, 2866-2873.
- (30) O. Navarro, R.A. Kelly, S.P. Nolan *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194-16195.
- (31) M.S. Viciu, R.F. Germaneau, S.P. Nolan *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4053-4056.
- (32) H. Debus *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *107*.
- (33) F. Bellina, R. Rossi *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223-1276.
- (34) Hippocrates: om sår. Oversatt av Francis Adams.
<http://classics.mit.edu/Hippocrates/ulcers.7.7.html> (sjekket 30. mai, 2010).
- (35) C.L.J. Fox *Arch. Surg.* **1968**, *96*.
- (36) A.B. Lansdown *Curr. Probl. Dermatol.* **2006**, *33*, 17-34.
- (37) B.S. Atiyeh, M. Costagliola, S.N. Hayek, S.A. Dibo *Burns* **2007**, *33*, 139-148.
- (38) C. Graham *Br. J. Nurs.* **2005**, *14*.
- (39) T.N.C. Wells, P. Scully, G. Paravicini, A.E.I. Proudfoot, M.A. Payton *Biochemistry* **1995**, *34*, 7896-7903.
- (40) E.J. Rentz *Nutr. Environ. Med.* **2003**, *13*, 109-118.
- (41) J.F. Fraser, L. Cuttle, M. Kempf, R.M. Kimble *ANZ J. Surg.* **2004**, *74*, 139-142.
- (43) E. Hidalgo, C. Dominiguez *Toxicol. Lett.* **1998**, *98*, 169-179.
- (43) M. Bosetti, A. Masse, E. Tobin, M. Cannas *Biomaterials* **2002**, *23*, 887-892.
- (44) V. Alt, T. Bechert, P. Steinrücke, M. Wagener, P. Seidel, E. Dingeldein, E. Domann, R. Schnettler *Biomaterials* **2004**, *25*, 4383-4391.
- (45) E.E. Tredget, H.A. Shankowsky, A. Groeneveld, R. Burrell *J. Burn Care Rehabil.* **1998**, *19*, 531-7.
- (46) <http://www.silverlon.com/> (sjekket 30. mai, 2010).
- (47) J. Wasiak, H. Cleland, F. Cambell *The Cochrane Collaboration* **2009**, 1-53.
- (48) D.H. Brown, G.L. Nealon, P.V Simpson, B.W. Skelton, Z. Wang *Organometallics* **2009**, *28*, 2965-2968.
- (49) O. Winkelmann, C. Näther, U. Lüning *J. Orgmet. Chem.* **2008**, *693*, 2784-2788.
- (50) A. Kascatan-Nebioglu, M.J. Panzer, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 884-895.
- (51) A. Tsoukala, L. Liguori, G. Occhipinti, H.-R. Bjørsvik *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 831-833.
- (52) V.K. Chaikovskii, V.D. Filimonov, A.A. Funk, V.I. Skorokhodov, V.D. Ogorodnikov *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1291-1296.

- (53) S.V. Bhilare, A.R. Deorukhkar, N.B. Darvatkar, M.M. Salunkhe *Synth. Commun.* **2008**, 38, 2881-2888.
- (54) K.L. Seley, S. Salim, L. Zhang, P.I. O'Daniel *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1612-1619.
- (55) N. Matsunaga, T. Kaku, A. Ojida, A. Tasaka *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2021-2028
- (56) J.P. Dickens, R.L. Dyer, B.J. Hamill, T.A. Harrow *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1781-1786.
- (57) M. Schnürch, R. Flasič, A.F. Khan, M. Spina, M.D. Milhovilovic, P. Stanetty *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3283-3307.
- (58) M. Terinek, A. Vasella. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 3482-3509.
- (59) A.G. Chittiboyina, C.R. Reddy, E.B. Watkins, M.A. Avery *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1869-1872.
- (60) G. Bold, A. Fässler, H.-G. Capraro, R. Cozens, T. Klimkait, J. Lazdins, J. Mestan, B. Poncioni, J. Rösel, D. Stover, M. Tintelnot-Blomley, F. Acemoglu, W. Beck, E. Boss, M. Eschbach, T. Hürlimann, E. Masso, S. Roussel, K. Ucci-Stoll, D. Wyss, M. Lang *J. Med. Chem.* **1997**, 41, 3387-3401.
- (61) J.G. Phillips, L. Fadnis, D.R. Williams *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7835-7838.
- (62) T. Lindel, M. Hochgürtel *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2806-2809.
- (63) Z. Zhao, J.G. Peacock, D.A. Gubler, M.A. Peterson *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1373-1375.
- (64) A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho *Org. Lett.* **2003**, 5, 1841-1844.
- (65) C. Glaser *Justus Liebigs Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137-171.
- (66) R. Chinchilla, C. Nájera *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
- (67) S. Nonell, J.I. Borell, S. Borrós, C. Calomina, O. Rey, N. Rubio, D. Sánchez-García, J. Teixidó *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1635-1640.
- (68) M.A. Collins, V. Hudak, R. Bender, A. Fensome, P. Zhang, L. Miller, R.C. Winneker, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Cohen, R.J. Unwalla, J. Wrobel *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2185-2189.
- (69) B.B. Wang, P.J. Smith *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8967-8969.
- (70) C. Montagne, G. Founet, B. Joseph *Synthesis* **2005**, 1, 136-146.
- (71) N. Miyaura, A. Suzuki *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- (72) M.D. Cliff, S.G. Pyne *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1023-1032.
- (73) M.D. Cliff, S.G. Pyne *Tetrahedron* **1996**, 52, 13703-13712.
- (74) C.J. Lovely, H. Du, R. Sivappa, M.R. Bhandari, Y. He, H.V.R. Dias *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3741-3749.

- (75) A.L. Casado, P. Espinet *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.
- (76) P. Espinet, A.M. Echavarren. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- (77) A.L. Casado, P. Espinet *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.
- (78) A. Bozkurt, W.H. Meyer *Solid State Ionics* **2001**, *138*, 269-265.
- (79) B.S. Lane, M. Vogt, V.J. DeRose, K. Burgess *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11946-11954.
- (80) F. Minisci, C. Gambarotti, M. Pierini, O. Porta, C. Punta, F. Recupero, M. Lucarini, V. Mugnami *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1421-1424.
- (81) H. Hibbert, P. Burt *Org. Synth.* **1941**, *Coll. Vol. 1*, 494.
- (82) T. Kawai, M. Komkai, T. Iyoda *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *190*, 45-53.
- (83) T.J. Hoffmann, J.H. Rigby, S. Arseniyadis, J. Cossy *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2400-2403.
- (84) J. Dash, S. Aresenyadis, J. Cossy *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 152-156.
- (85) E.J. Witzemann, W.L. Evans, H. Hass, E.F. Schroeder *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 307.
- (86) H. Lindlar, R. Dubuis *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 880.
- (87) E. Alcade, I. Dinarès, S. Rodríguez, C.G. de Miguel. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1637-1643.
- (88) P.J. Kociński *Protecting Groups*; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1994.
- (89) H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

Kapittel 5: Forslag til videre arbeid

Siden oppgaven aldri kom i mål, er det fullt mulig å benytte de ulike, eksperimentelle resultatene skissert her på vei til målmolekylet. Videre arbeid vil derfor inkludere utvikling av funksjonaliseringsmetoder som kan gi gem-diolene eller funksjonalisering mot andre, vannløselige funksjonelle grupper. Veien fra et slikt ferdigfunksjonalisert imidazol med hydrofile sidekjerder til målmolekylene er trolig mer tilgjengelig og kan gjøres med litteraturmetoder. Som vist i oppgaven er det ukomplisert å gjøre *N*-arylering. Det siste steget, kompleksering, kan trolig også gjøres med basis fra tidligere arbeid i litteraturen.

En metode som kunne hatt viktige applikasjonsområder, er videre utvikling og kartlegging av gruppetoleransen for Sonogashirakoblingene gjort i denne oppgaven. Som vist hadde metoden dårlig gruppetoleranse for oksygenerte alkyner. Det hadde derimot vært interessant å forsøke å koble alkyner med oksygenfunksjoner som ikke var knyttet direkte til alkynbindingen.. For Stille-koblingene hadde det også vært interessant å undersøke om andre tinn-forbindelser lot seg koble. Disse kunne for eksempel vært funksjonaliserte og mer kompliserte.

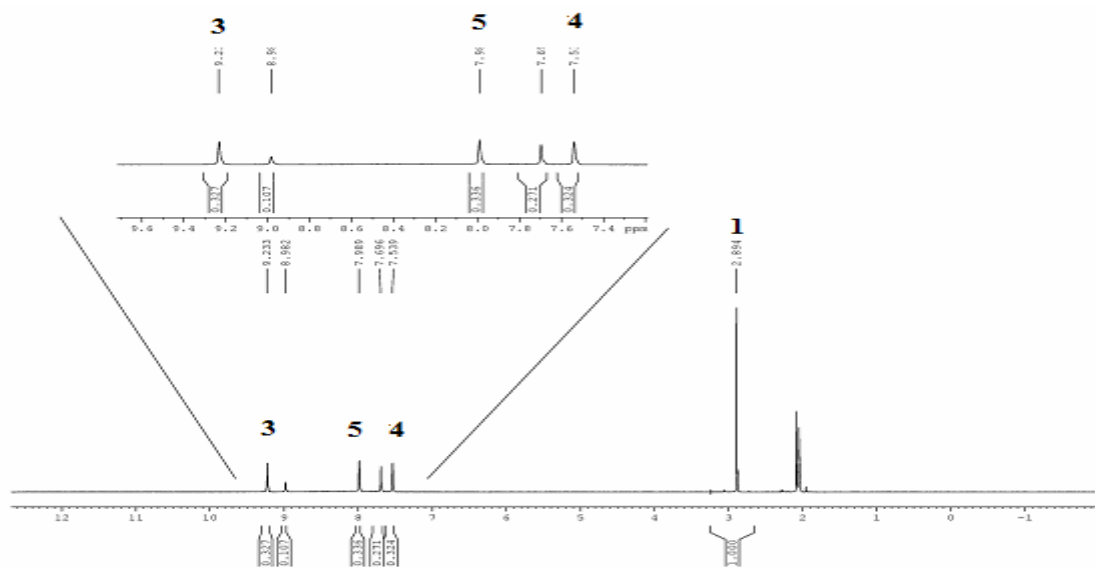
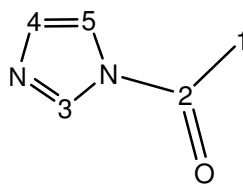
Det er også viktig å presisere at oppgavens problemstilling rettet mot hydrofile sidekjerder, trolig er en mer kompleks problemstilling enn hvis en hadde hatt lipofile sidekjerder som målmolekyl. Det er derfor verdt å fremheve at metodene skissert i denne oppgaven kan brukes i syntese av lipofile sidekjerder. **43**, **36A** og **E** er alle eksempler på lipofile og fettløselige, asymmetriske imidazoler. Dette er derfor inngangsport til andre problemstillinger.

Den nye metoden utviklet i denne oppgaven, jodering av **3** ved bruk av **20**, kan trolig optimaliseres mer for betraktelig høyere utbytter. Spesielt effekten av ekvivalenter **20** brukt kan ha viktige effekter for utbyttene.

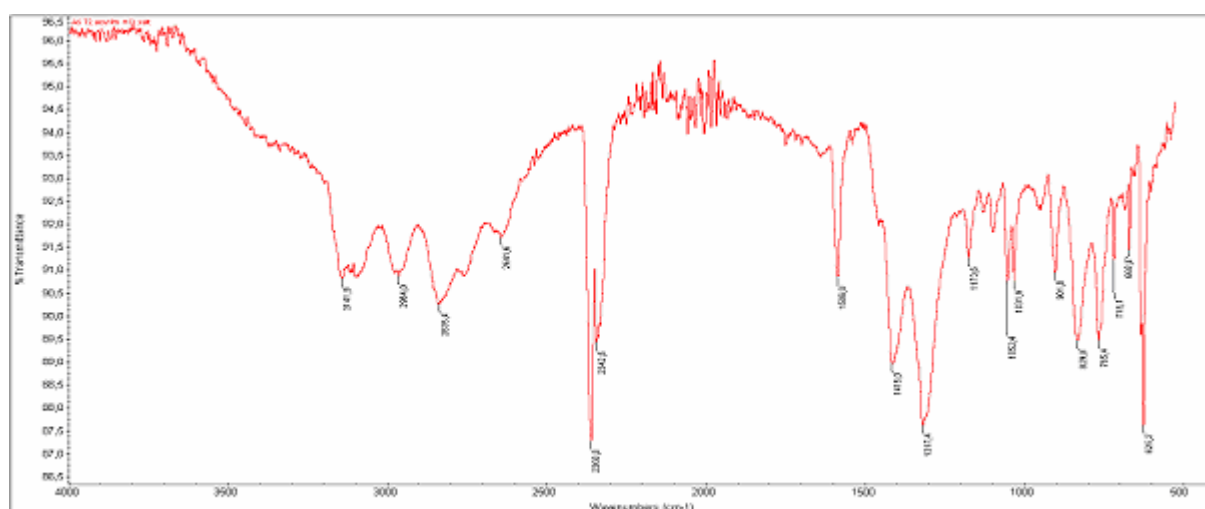
Appendiks

A-1: <i>N</i> -acetylimidazol (19)	112
A-2: 4,5-Dijod- <i>1H</i> -imidazol (22)	114
A-3: 4-(5)-Jod- <i>1H</i> -imidazol (23).....	116
A-4: <i>N</i> -tosyl-4-jodimidazol og <i>N</i> -tosyl-5-jodimidazol (34).....	118
A-5: <i>N</i> -tosyl-4-vinylimidazol og <i>N</i> -tosyl-5-vinylimidazol (43).....	120
A-6: 4-(5)-vinyl- <i>1H</i> -imidazol (42).....	123
A-7: <i>N</i> -tosyl-4-(1-heptynyl)imidazol og <i>N</i> -tosyl-5-(1-heptynyl)imidazol (36A)	125
A-8: <i>N</i> -tosyl-4-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol og <i>N</i> -tosyl-5-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol (36 E)	128
A-9: <i>N</i> -(2,4,6-trimetylfenyl)imidazol (57)	131
A-10: But-3-enylboranhydrid (39)	134
A-11: Prop-2-ynyl acetat (35D)	136
A-12: Teoretiske kalkulasjoner	138

A-1: *N*-acetylimidazol (19)

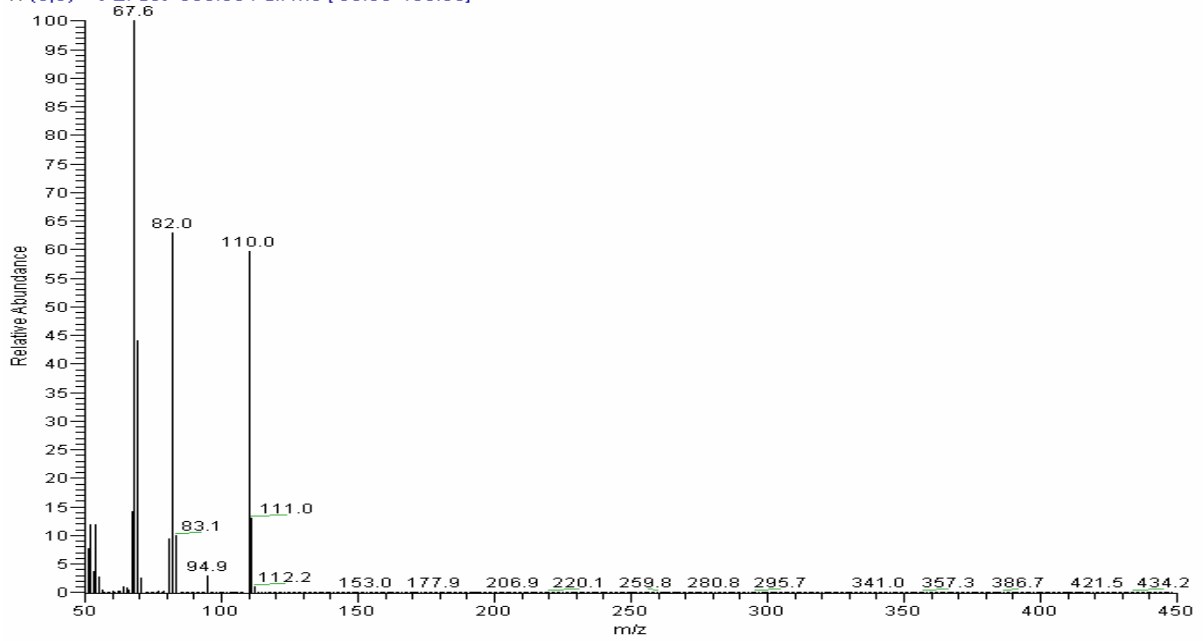


Figur A-1.1: ¹H-NMR (acetone-d₆)

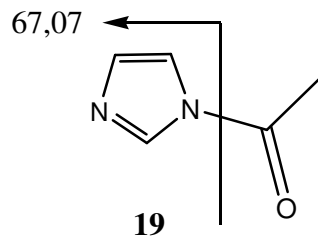


Figur: A-1.2 FT-IR (neat)

AS-1-05-01 #353-371 RT: 7.55-7.67 AV: 19 NL: 7.52E6
T: {0,0} + c EI det=350.00 Full ms [50.00-450.00]



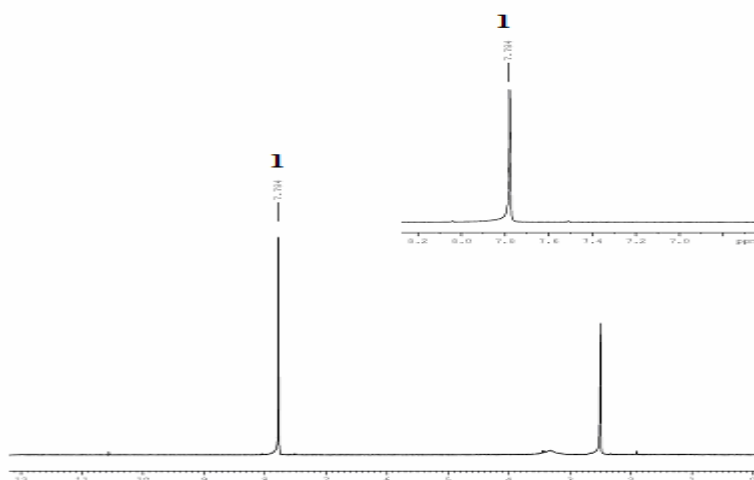
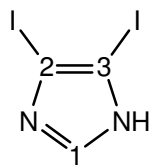
Figur A-1.3: MS(EI)



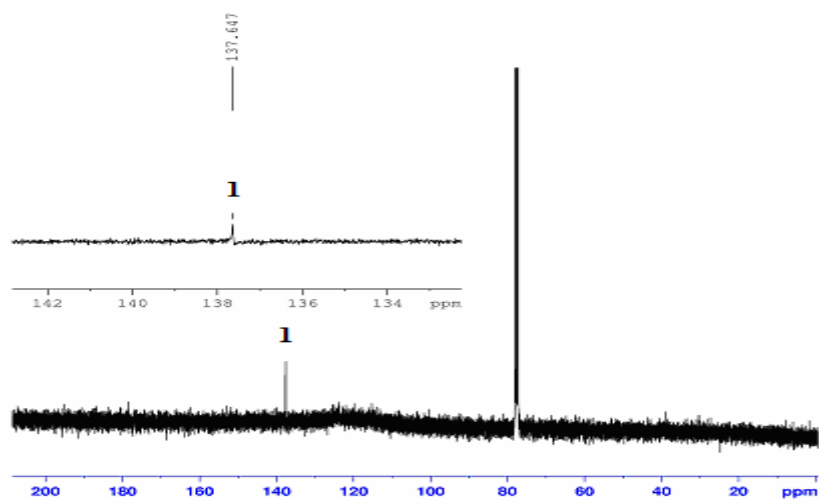
Kalkulert molekylmasse: 110,10 g/mol

Figur A-1.4: Forslag til mulig fragmentering for **19**

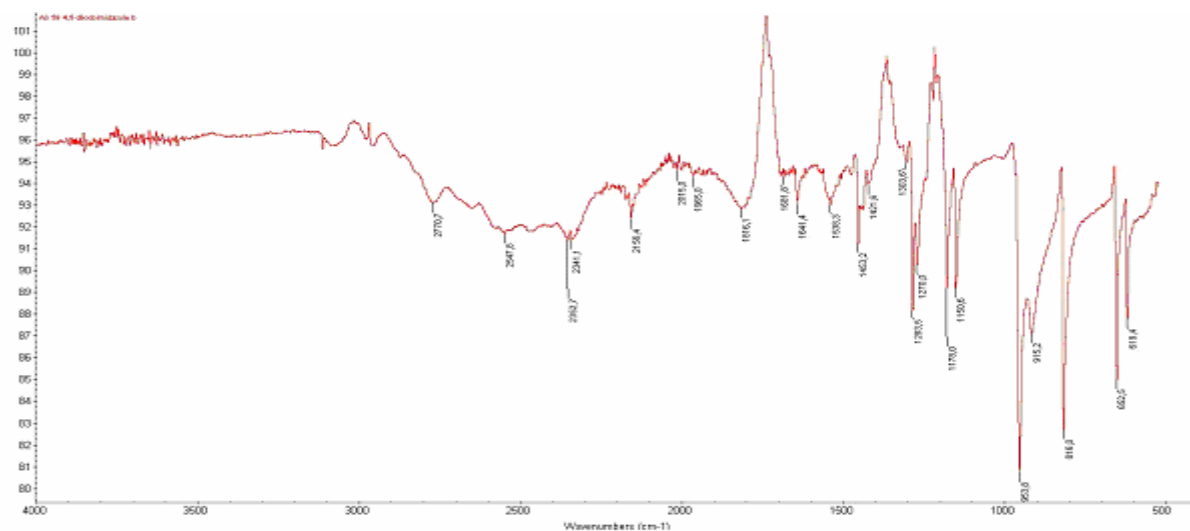
A-2: 4,5-Dijod-1H-imidazol (22)



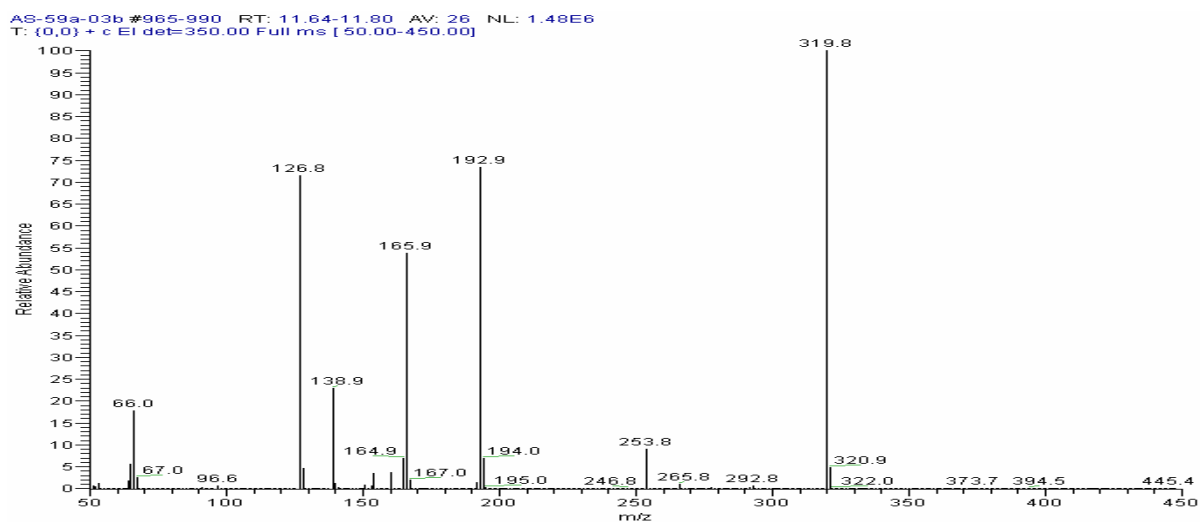
Figur A-2.1: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)



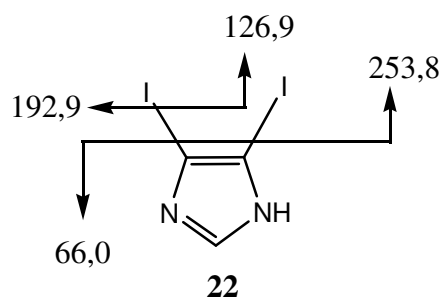
Figur A-2.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -DMSO)



Figur A-2.3: FT-IR(neat)



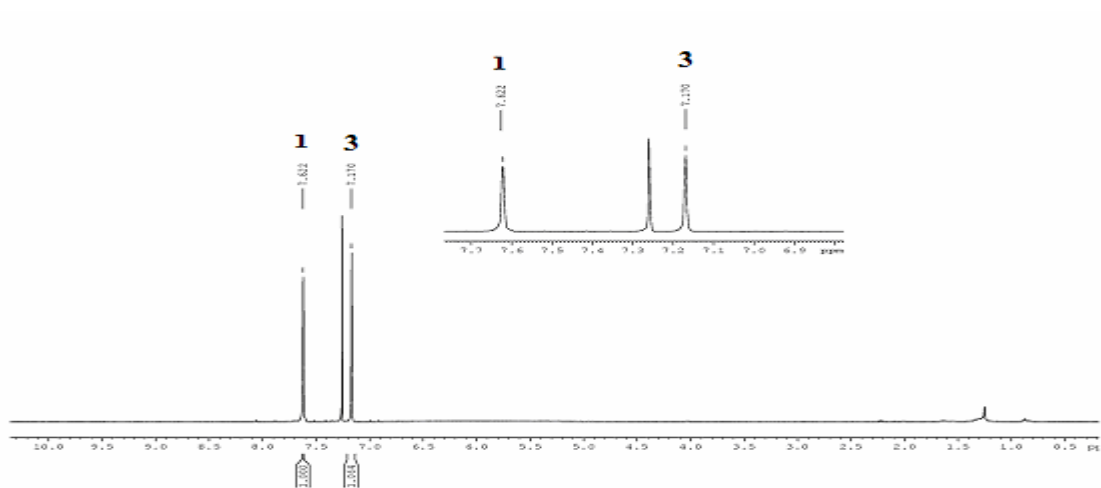
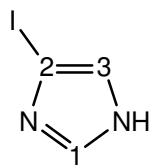
Figur A-2.4: MS (EI)



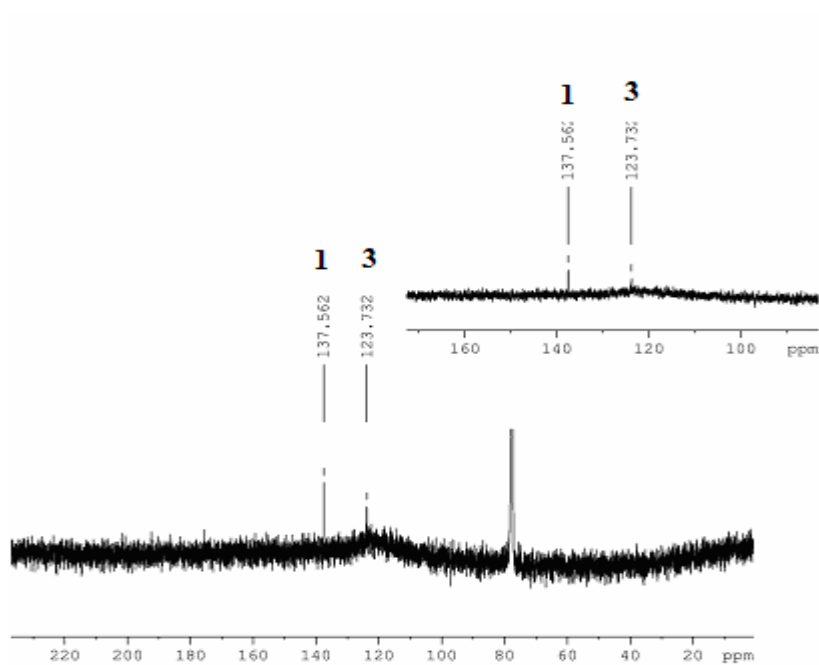
Kalkulert molekylmasse: 319, 83 g/mol

Figur A-2.5: Forslag til mulig fragmentering for **22**

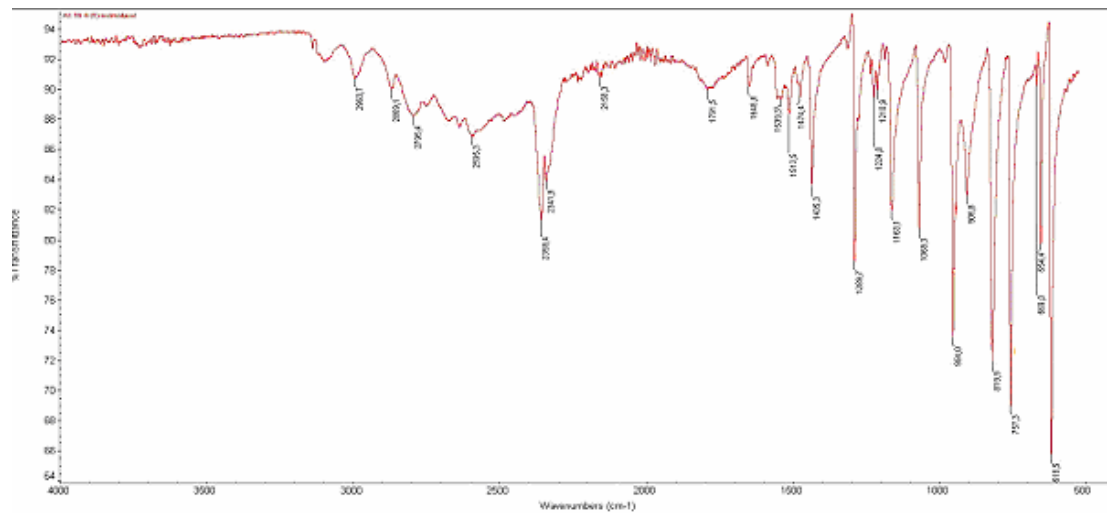
A-3: 4-(5)-Jod-1H-imidazol (23)



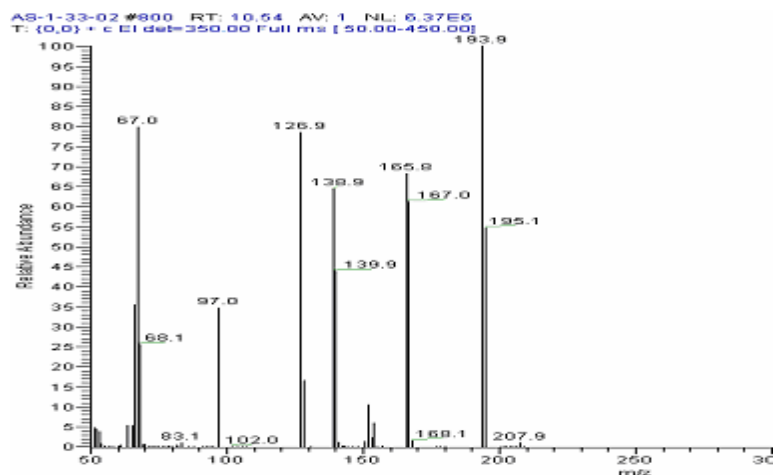
Figur A-3.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



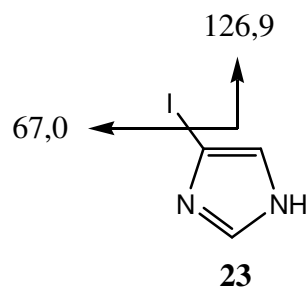
Figur A-3.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3).



Figur A-3.3: FT-IR (neat)



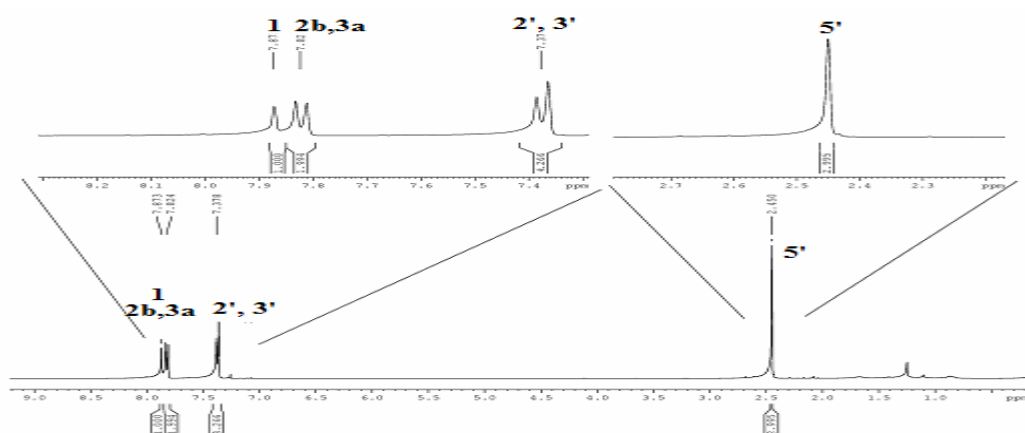
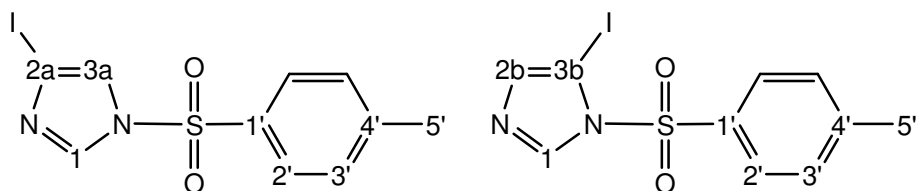
Figur A-3.4: MS (EI)



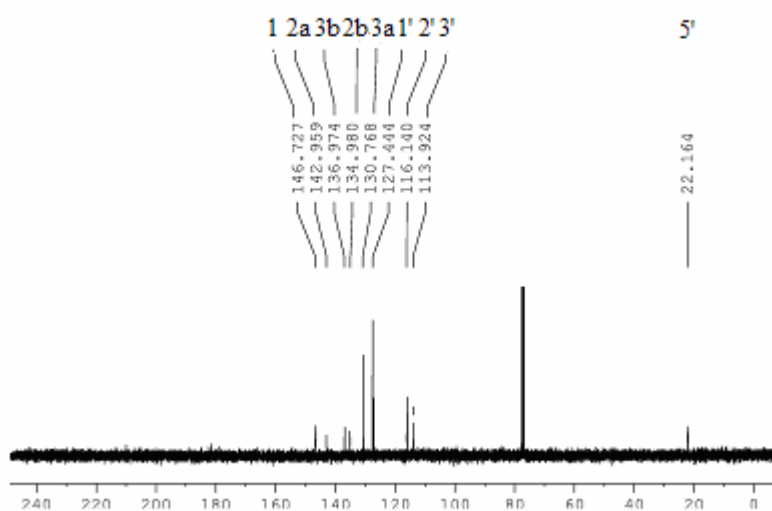
Kalkulert molekylmasse: 193,94 g/mol

Figur A-3.5: Foreslått fragmentering for **23**

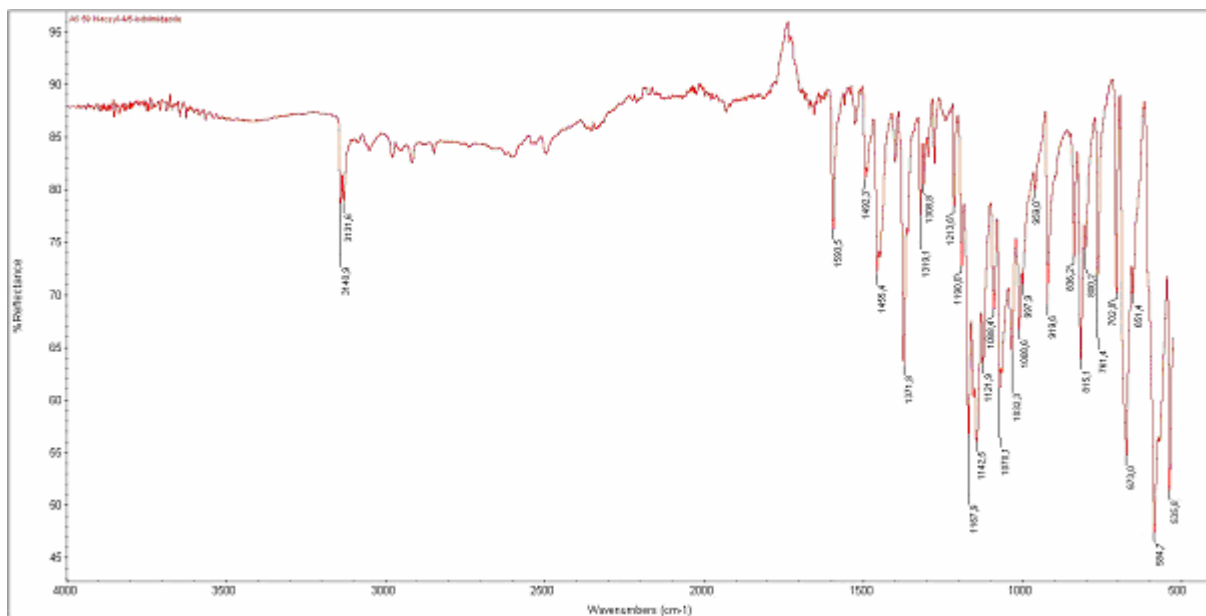
A-4: *N*-tosyl-4-jodimidazol og *N*-tosyl-5-jodimidazol (34)



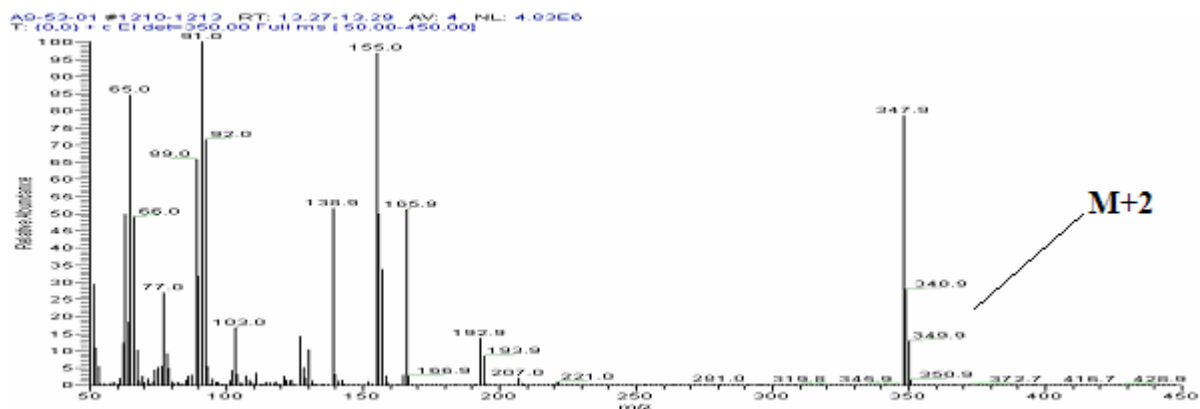
Figur A-4.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



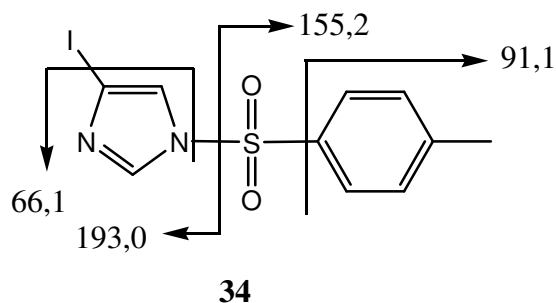
Figur A-4.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)



Figur A-4.3: FT-IR (neat)



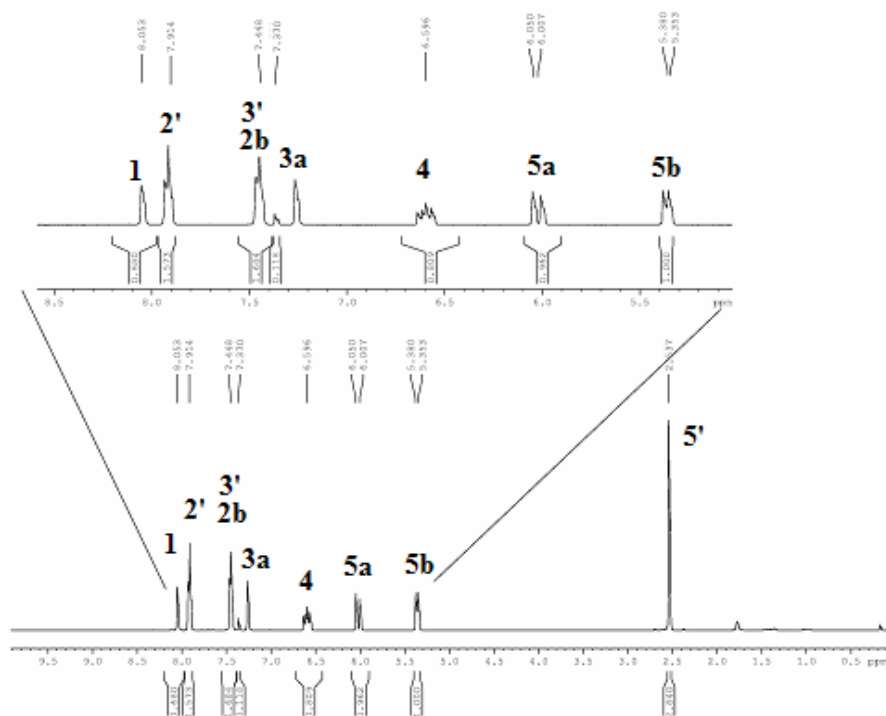
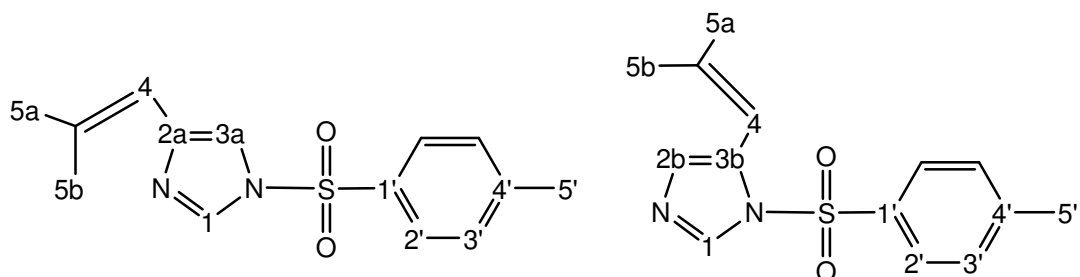
Figur A-4.4: MS (EI)



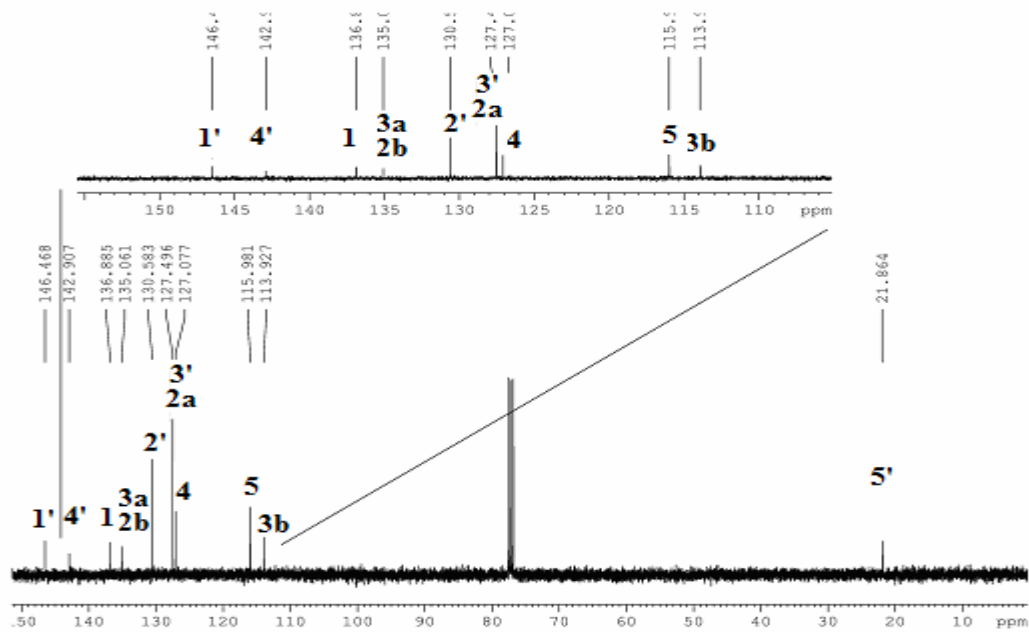
Kalkulert molekylmasse: 348,15 g/mol

Figur A-4.5: Foreslått fragmenteringsmønster for **34**

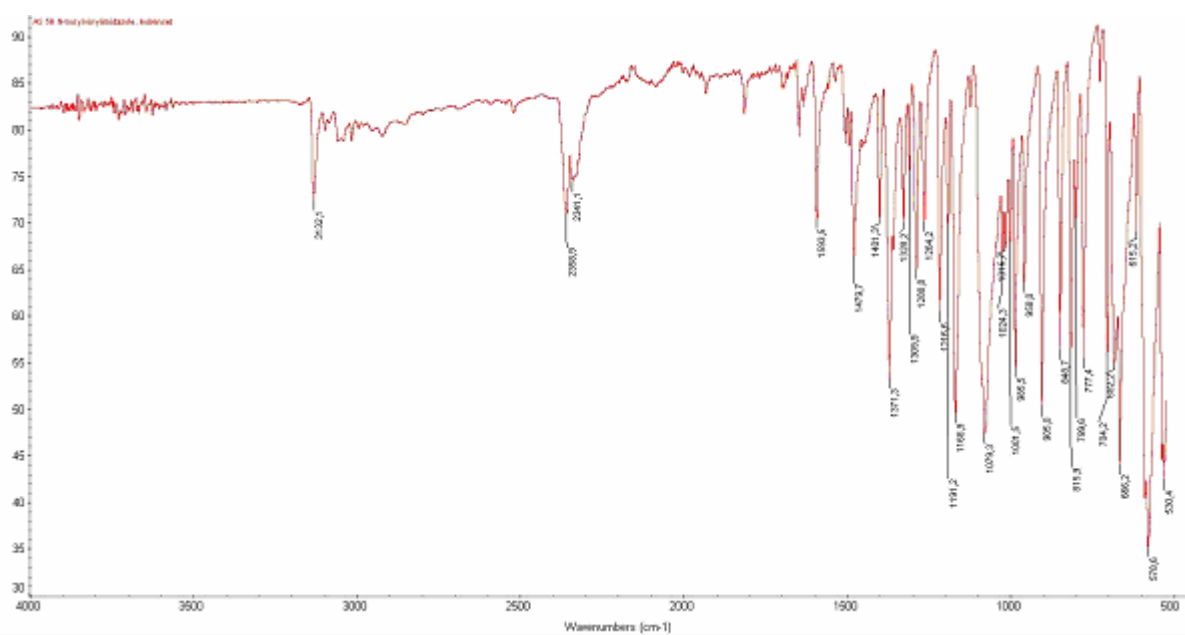
A-5: *N*-tosyl-4-vinylimidazol og *N*-tosyl-5-vinylimidazol (43)



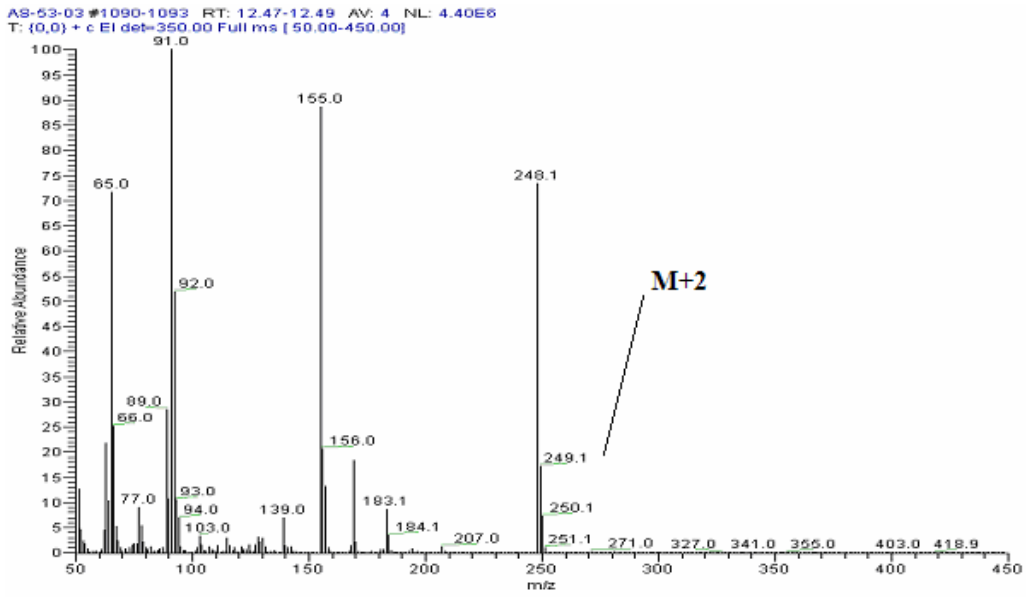
Figur A-5.1: ¹H-NMR (CDCl₃)



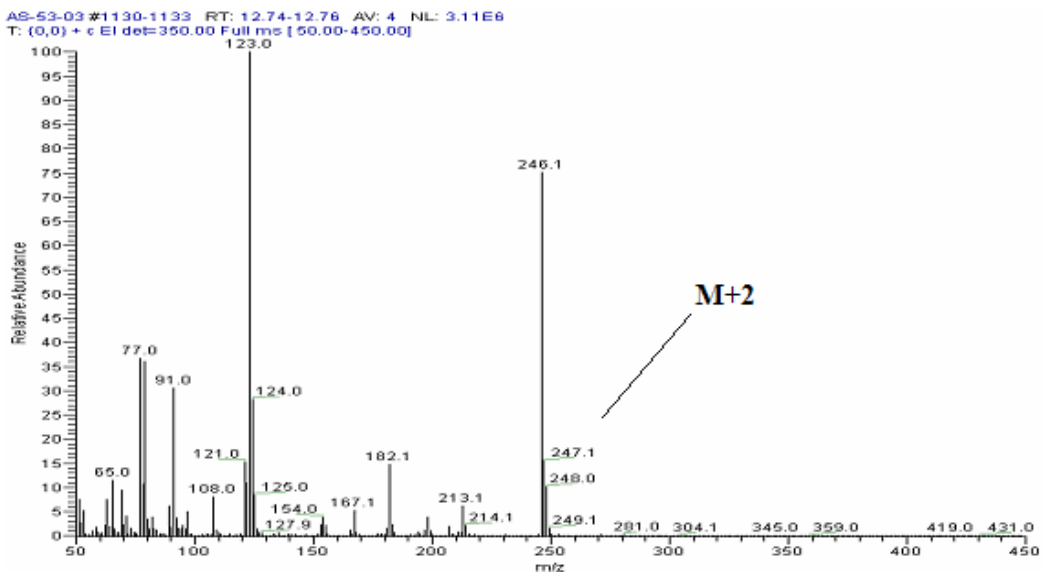
Figur A-5.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)



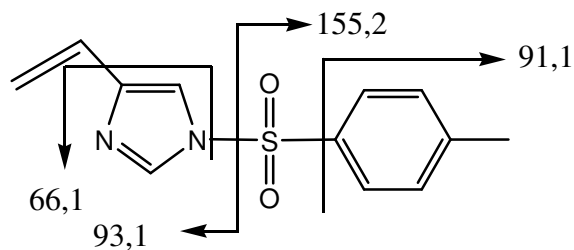
Figur A-5.3: FT-IR (neat)



Figur A-5.4a: MS(EI) N-tosyl-4-vinylimidazol



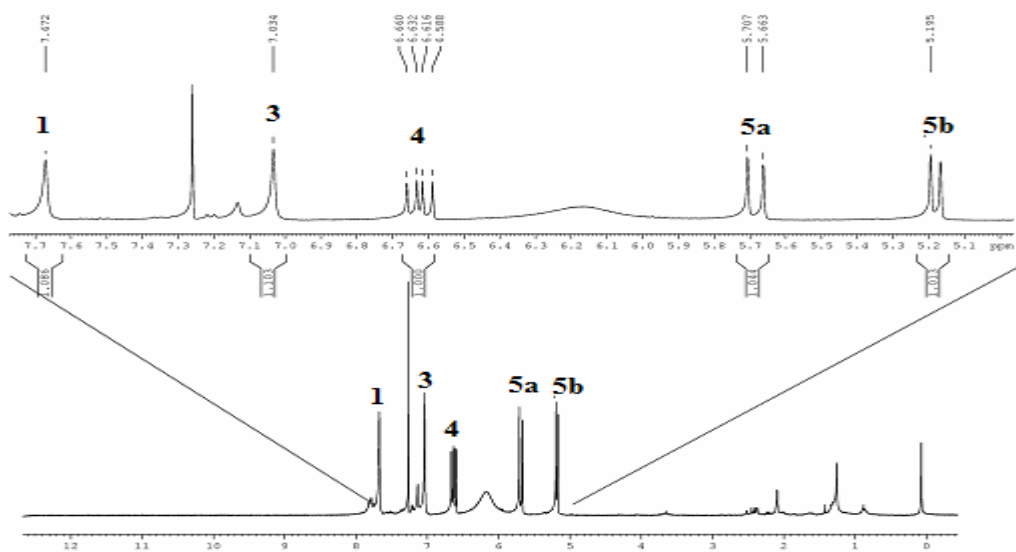
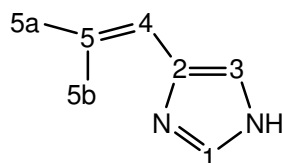
Figur A-5.4b: MS(EI) N-tosyl-5-vinylimidazol



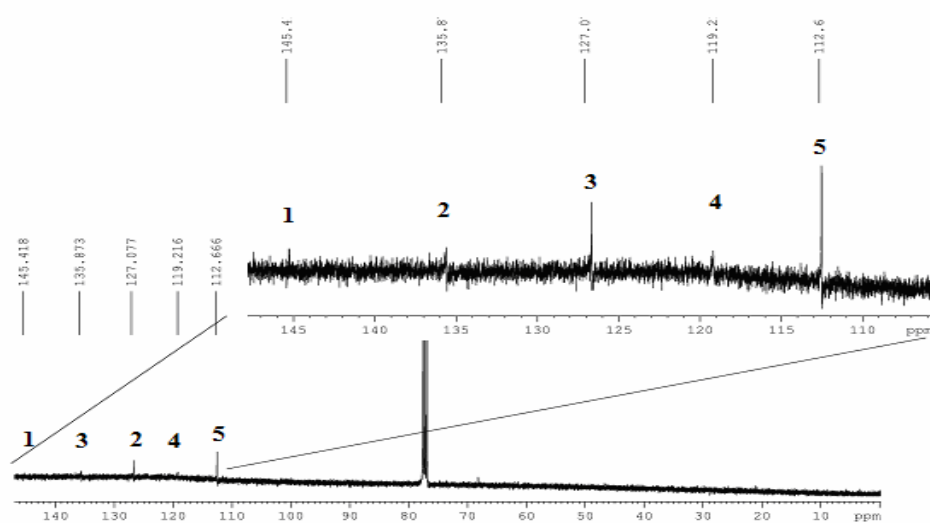
Kalkulert molekylmasse: 248, 29 g/mol

Figur A-5.5: Foreslåt fragmenteringsmønster for N-tosyl-4-vinylimidazol

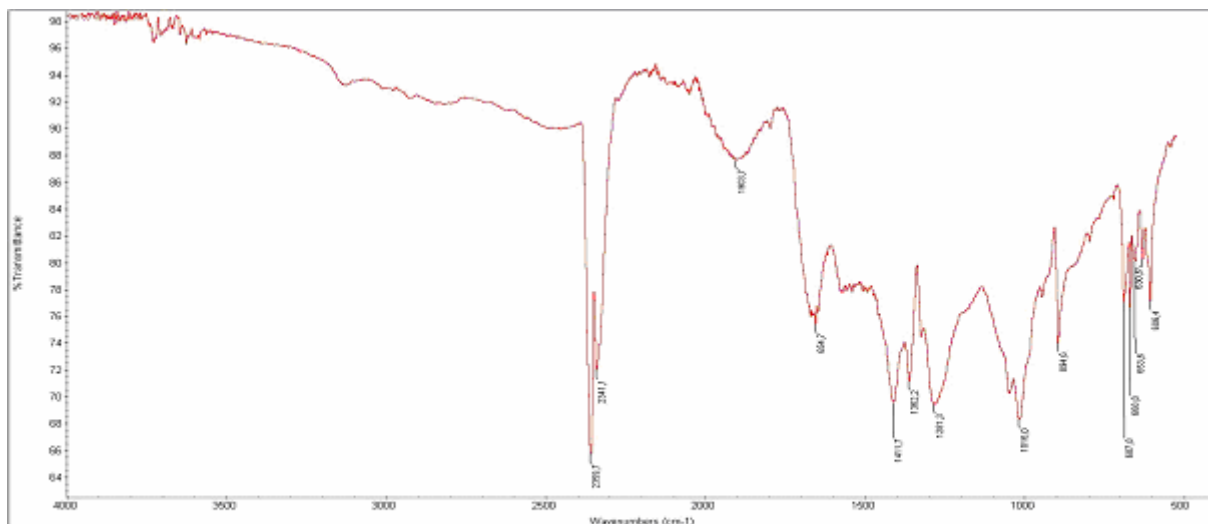
A-6: 4-(5)-vinyl-1H-imidazol (42)



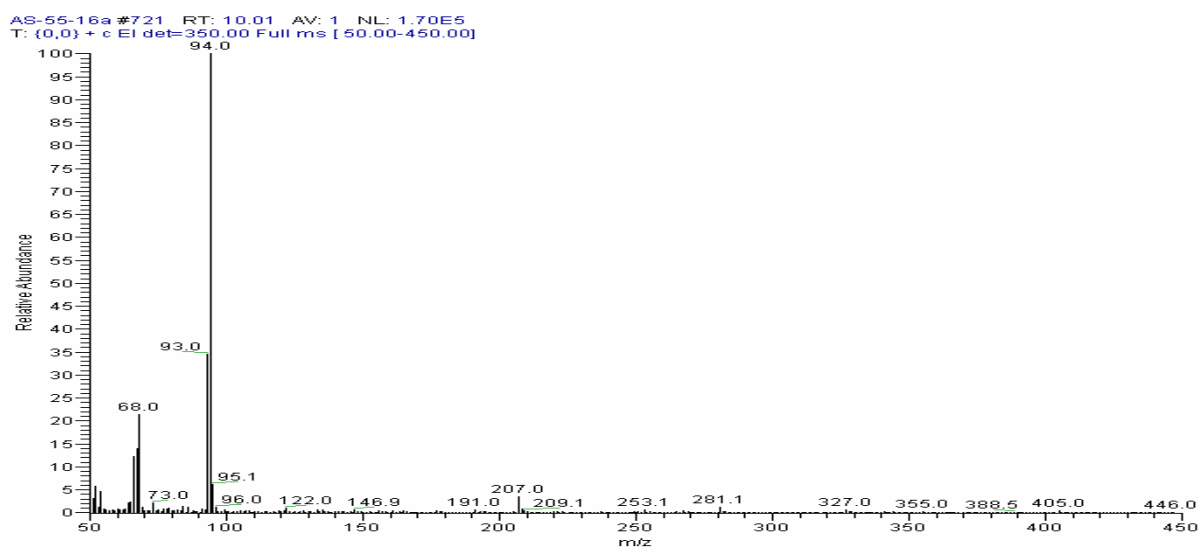
Figur A-6.1: ¹H-NMR (CDCl₃)



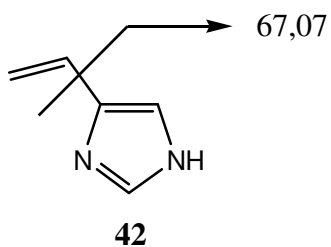
Figur A-6.2: ¹³C-NMR (CDCl₃)



Figur A-6.3: FT-IR (neat)



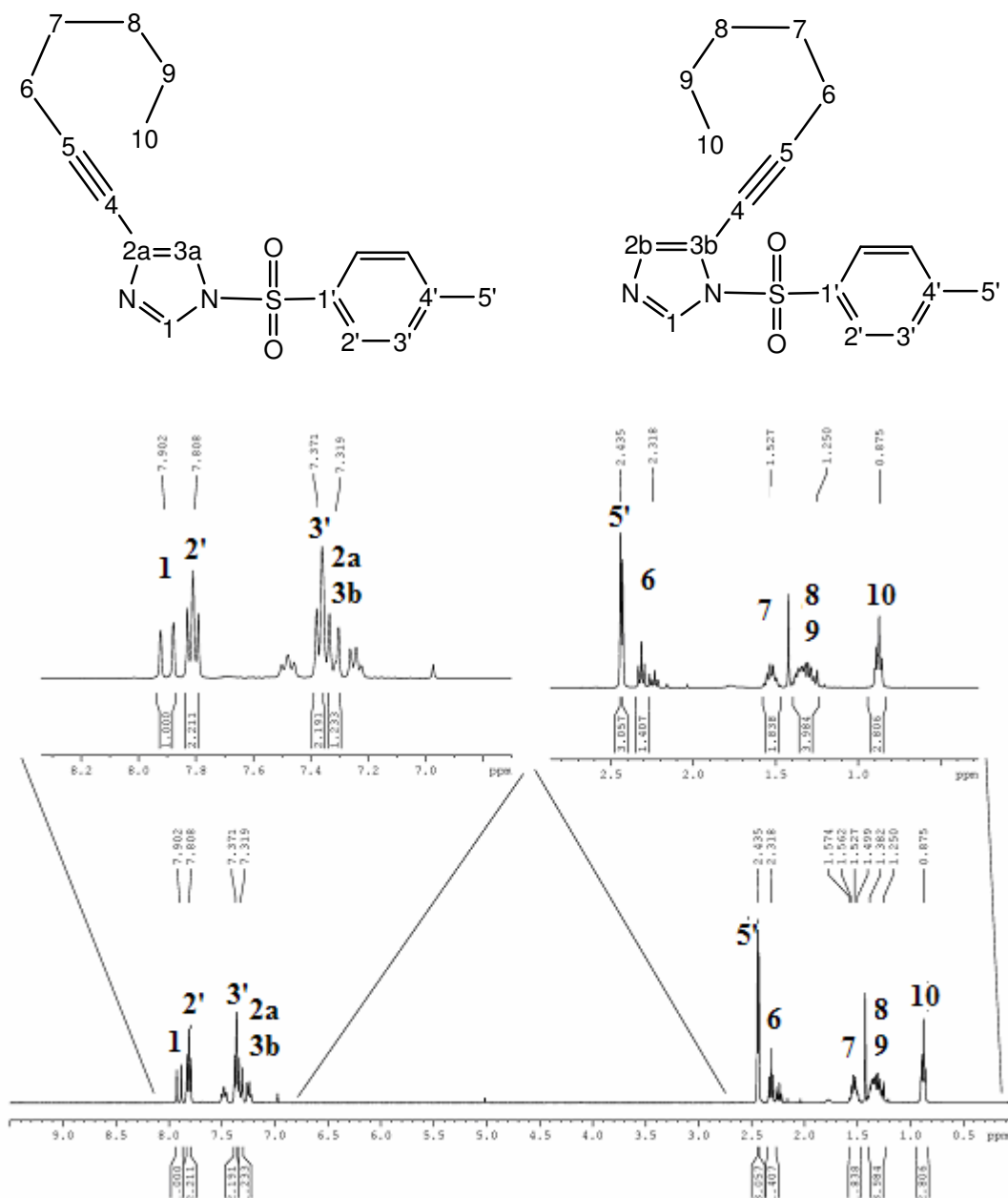
Figur A-6.4: MS (EI)



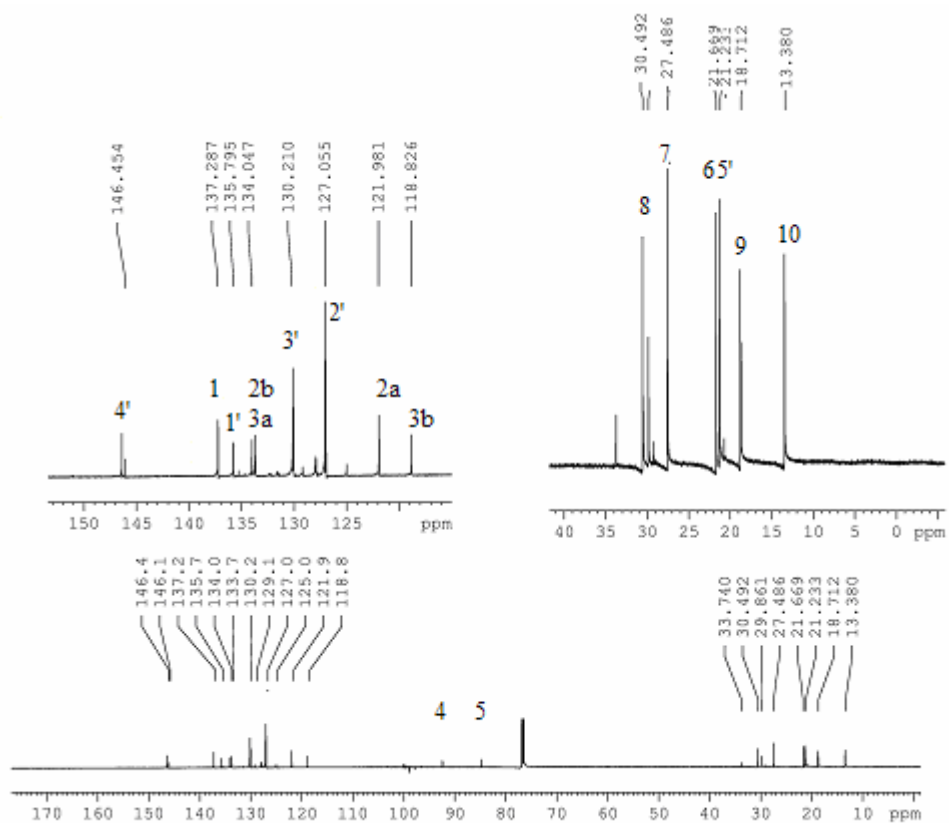
Kalkulert molekylmasse: 94,11 g/mol

Figur A-6.5: Foreslått fragmenteringsmønster for **42**

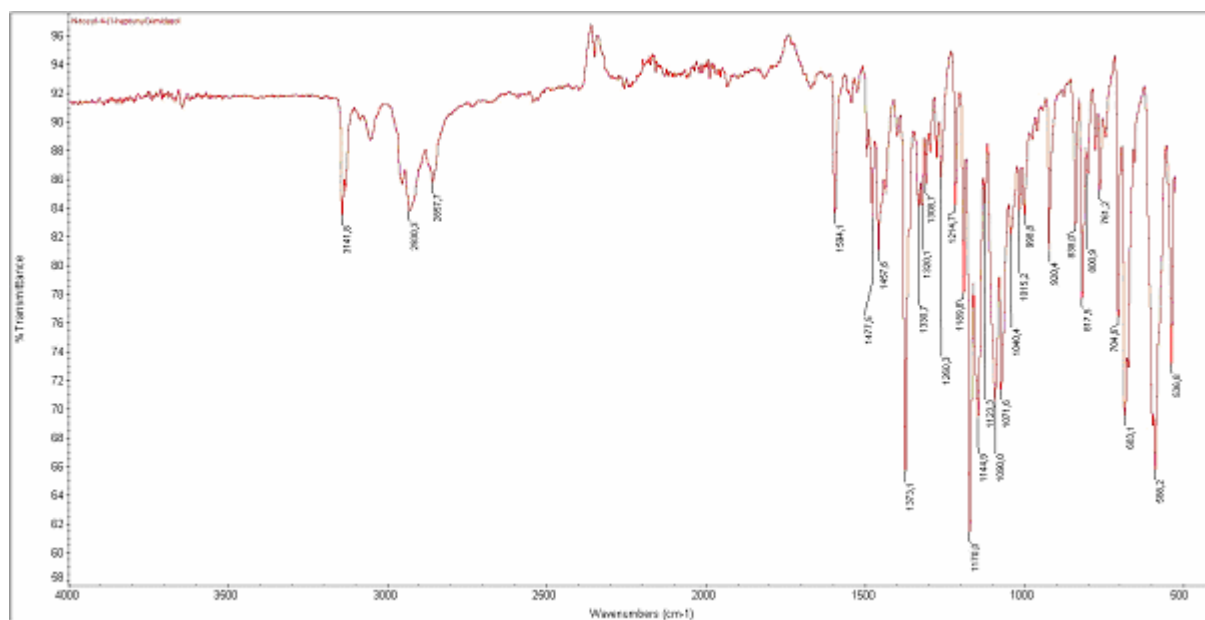
A-7: *N*-tosyl-4-(1-heptynyl)imidazol og *N*-tosyl-5-(1-heptynyl)imidazol (36A)



Figur A-7.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

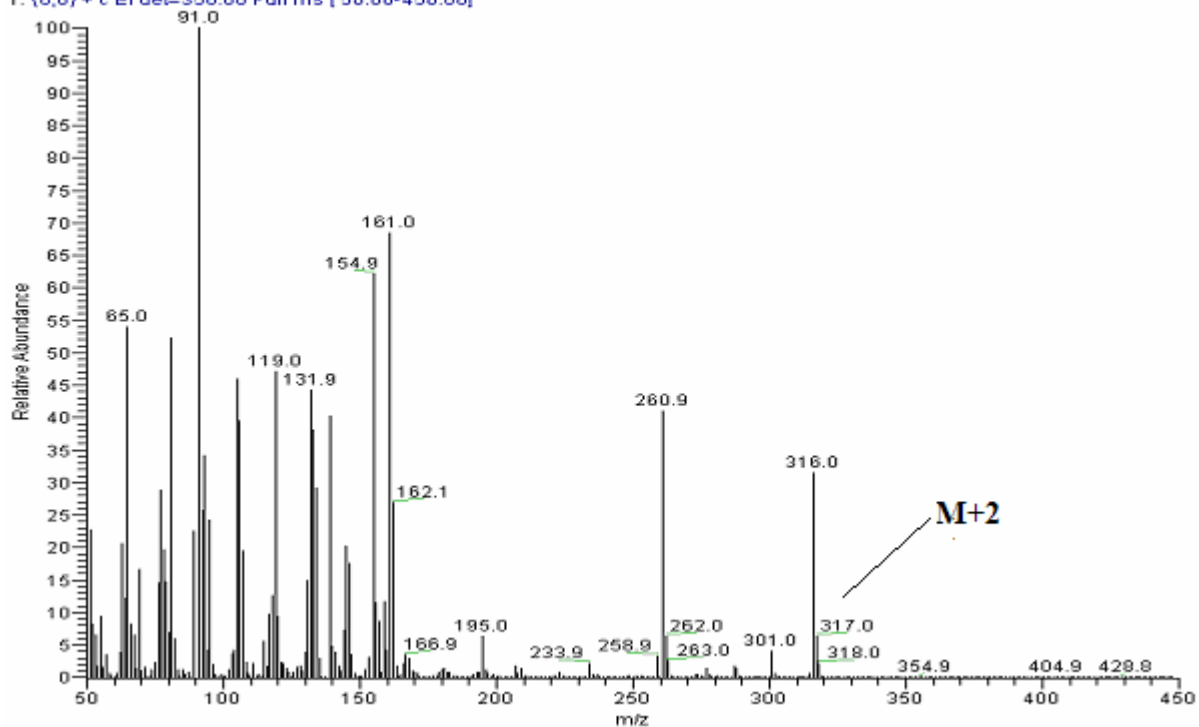


Figur A-7.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

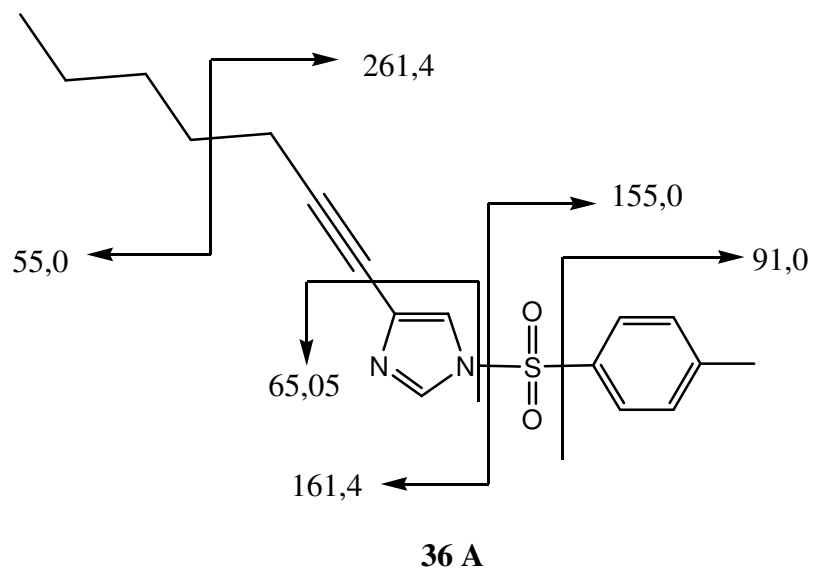


Figur A-7.3: FT-IR (neat)

AS-75-04_100429074923 #1420-1424 RT: 14.67-14.70 AV: 5 NL: 7.74E6
T: {0,0} + c EI det=350.00 Full ms [50.00-450.00]



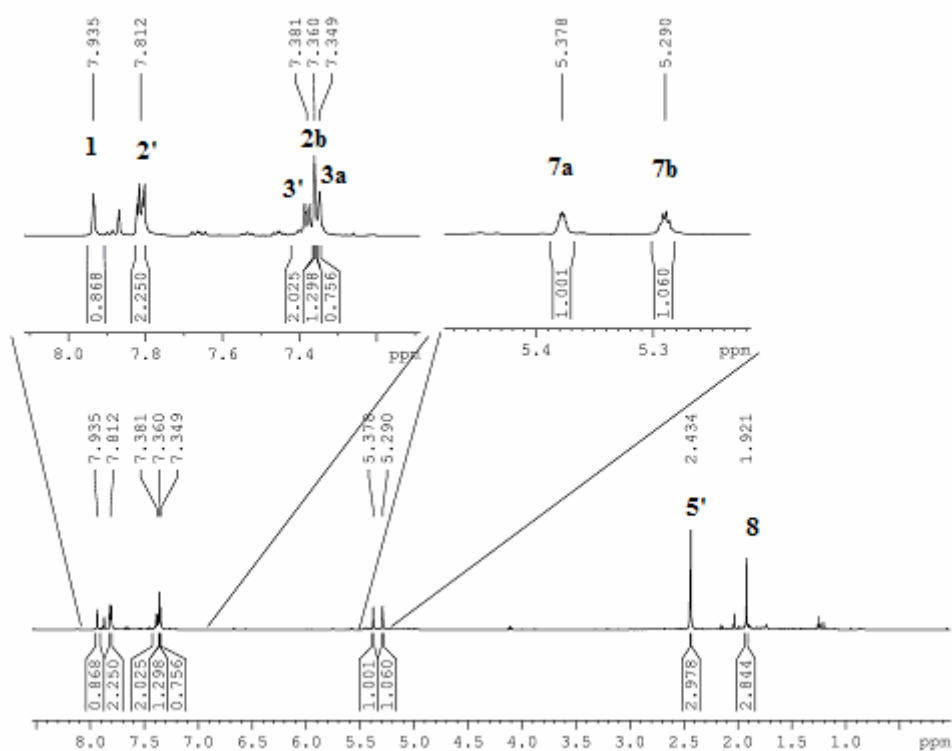
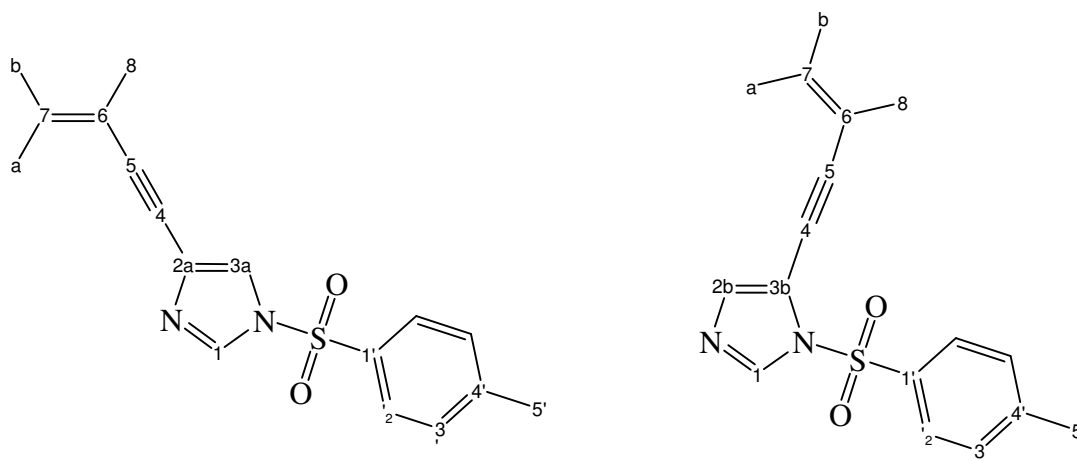
Figur A-7.4: MS (EI)



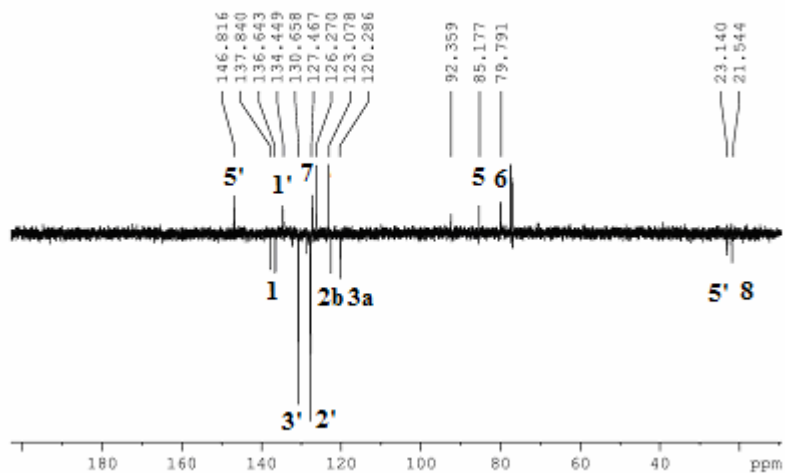
Kalkulert molekylmasse: 316,41 g/mol

Figur A-7.5: Foreslått fragmenteringsmønster for 36A

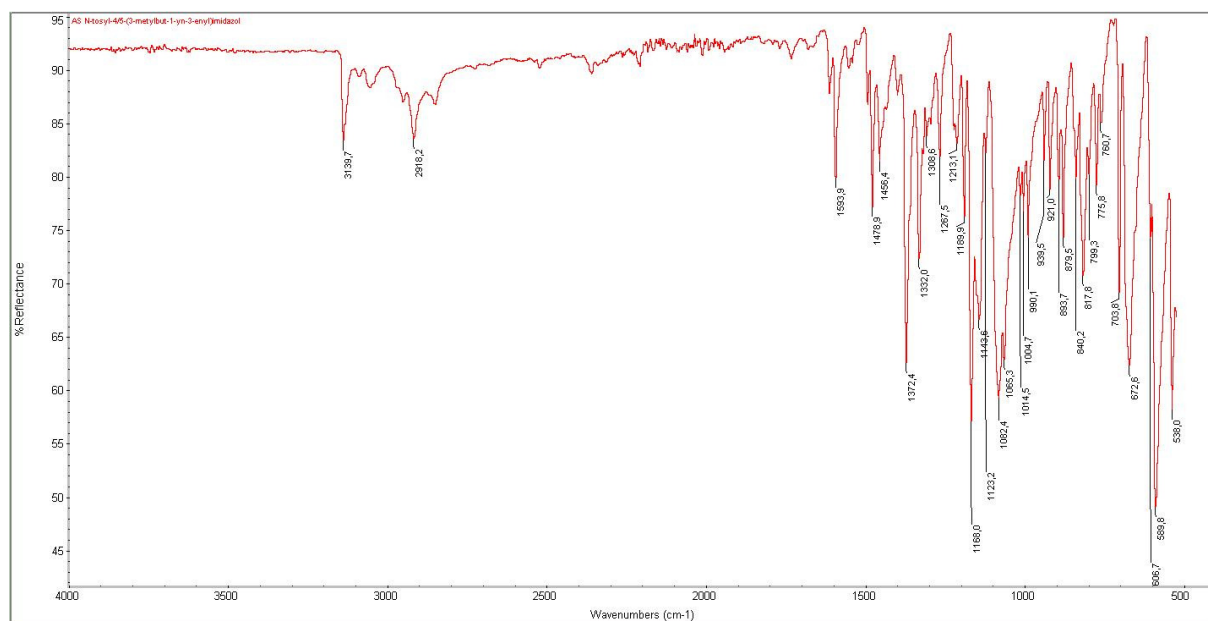
A-8: *N*-tosyl-4-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol og *N*-tosyl-5-(3-metylbut-3-en-1-ynyl)imidazol (36 E)



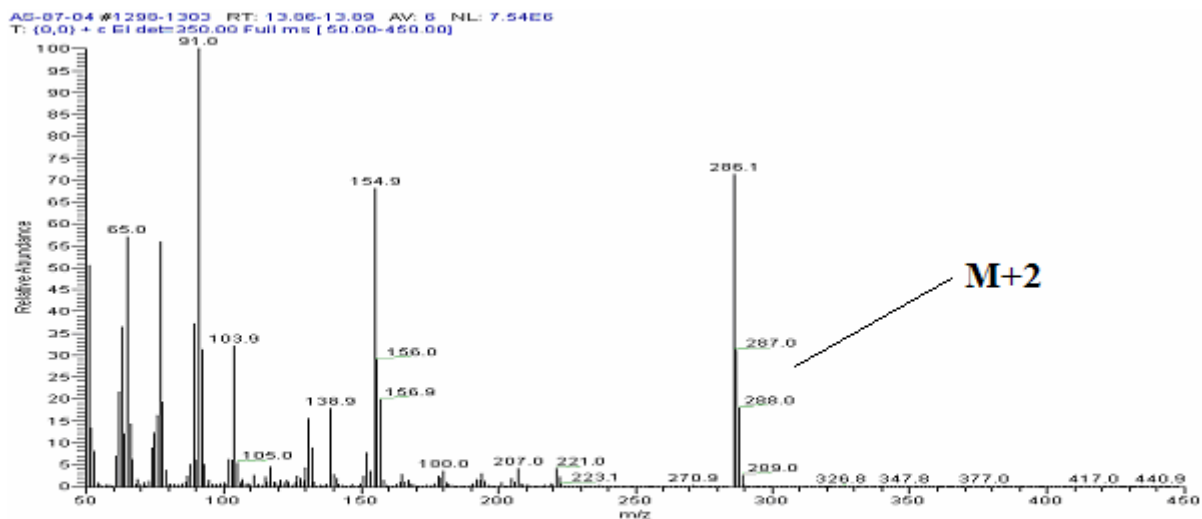
Figur A-8.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



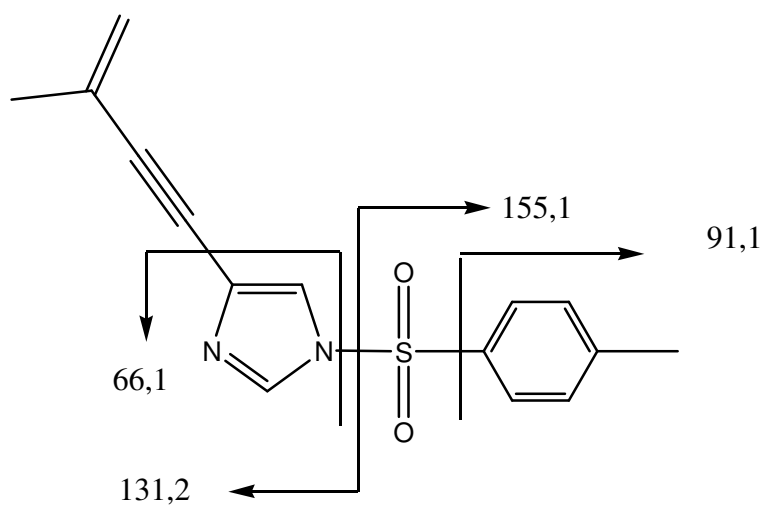
Figur A-8.2: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)



Figur A-8.3: FT-IR (neat)



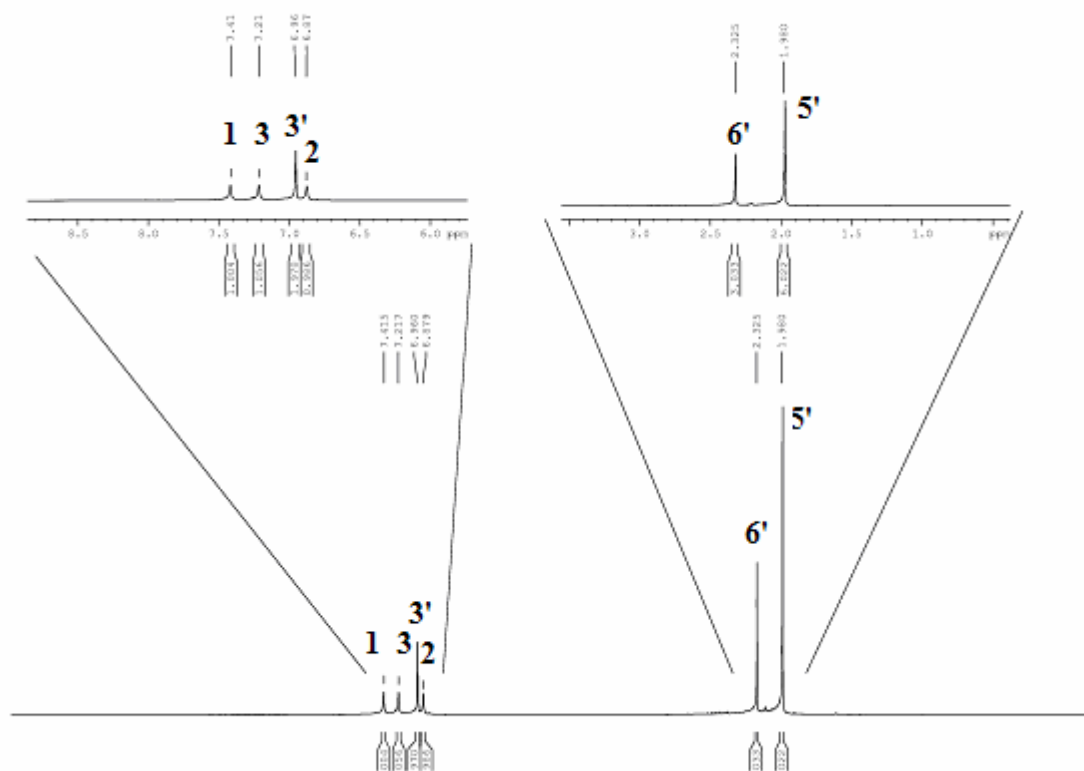
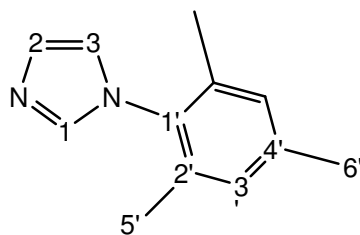
Figur A-8.4: MS (EI)



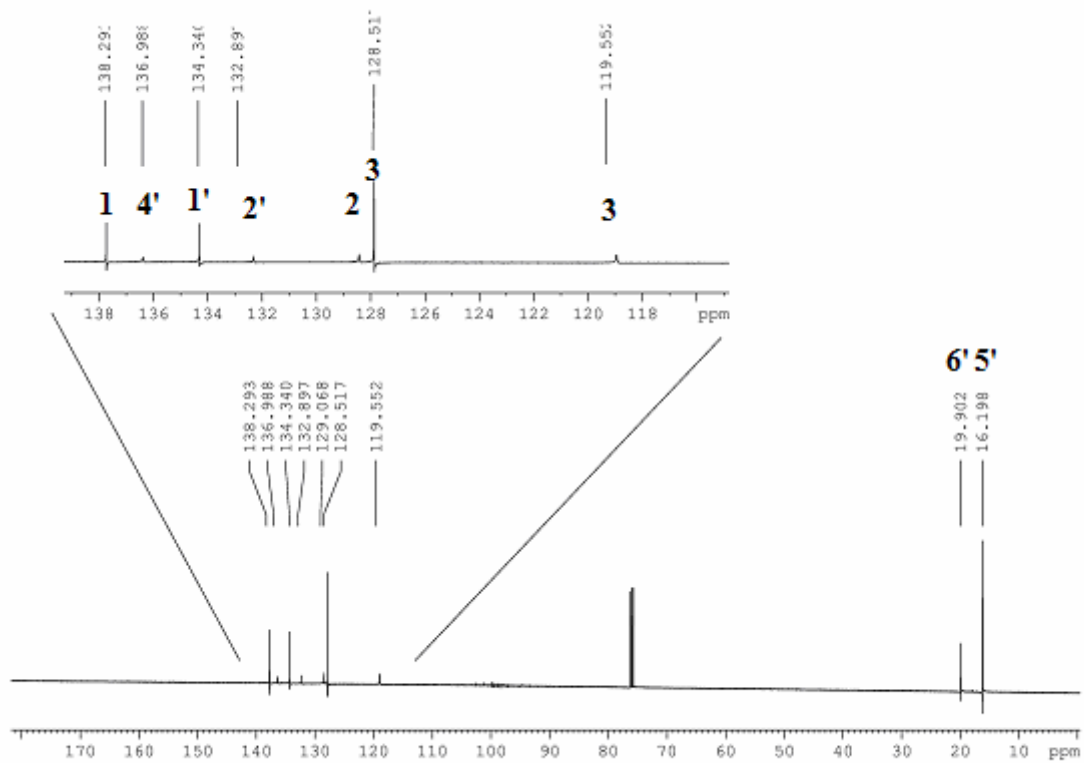
Kalkulert molekylmasse = 286,36 g/mol

Figur A-8.5: Foreslått fragmenteringsmønster

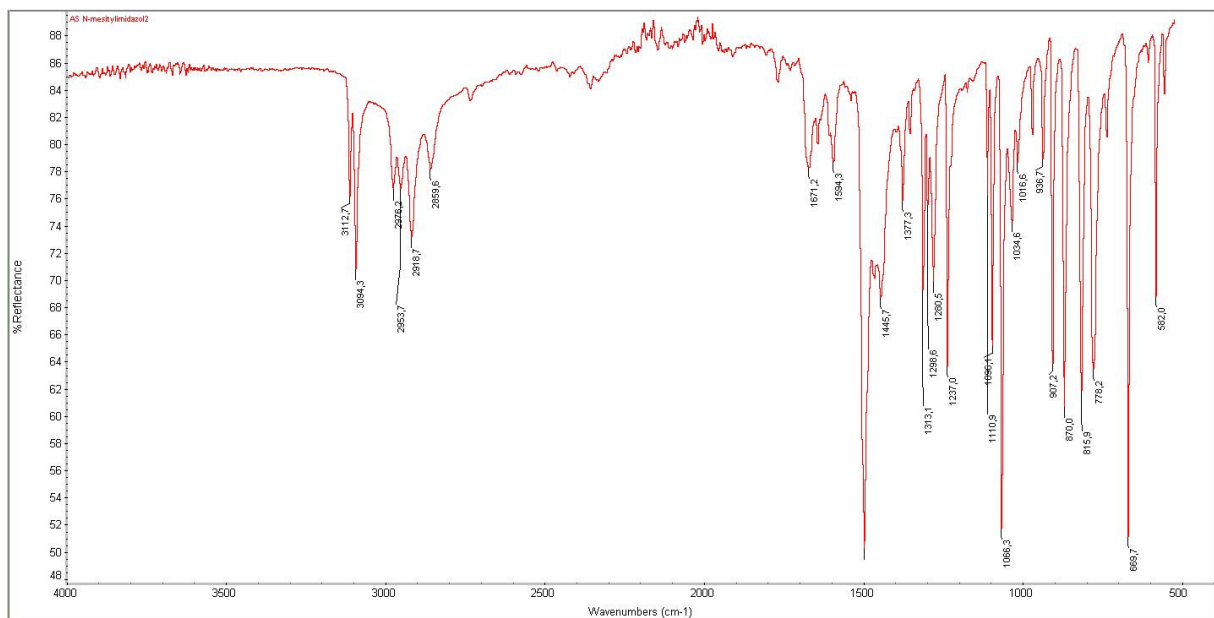
A-9: *N*-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol (57)



Figur A-9.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃)

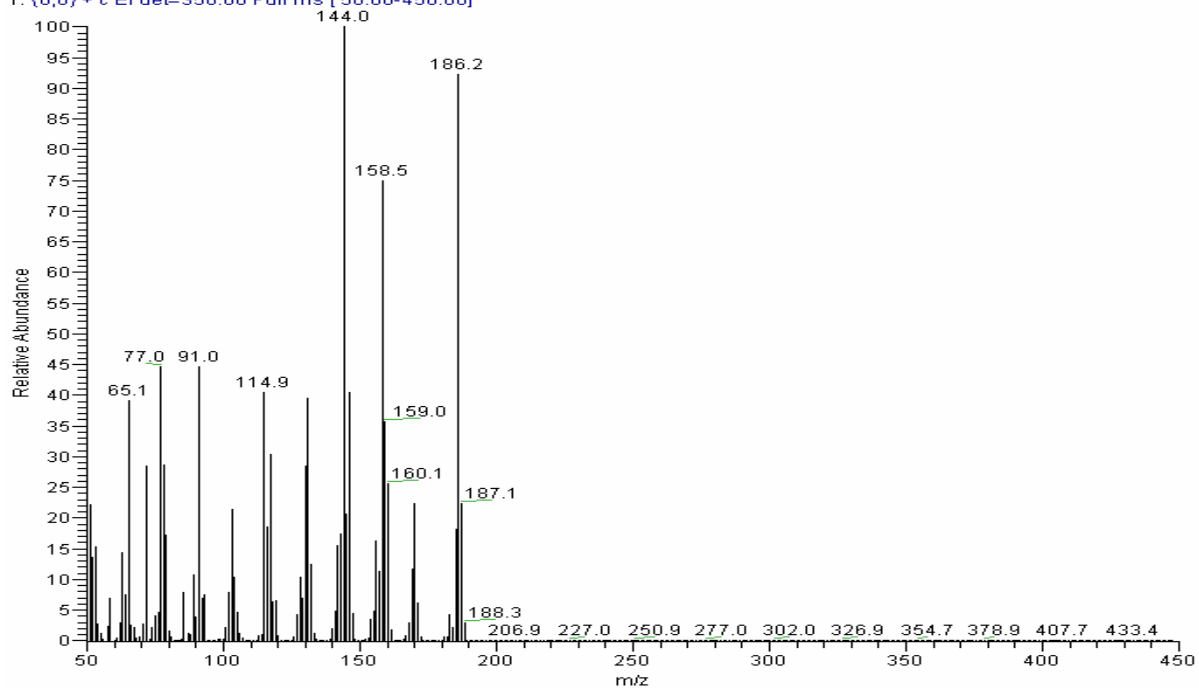


Figur A-9.2: ¹³C-NMR (CDCl₃)

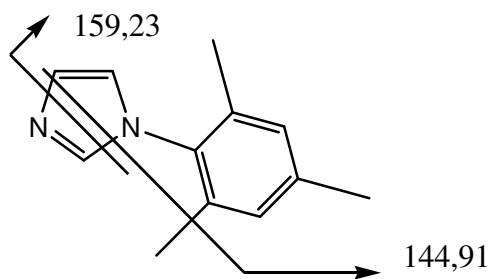


Figur A-9.3: FT-IR (neat)

AS-76-01 #823-833 RT: 10.69-10.76 AV: 11 NL: 5.74E6
T: {0,0} + c EI det=350.00 Full ms [50.00-450.00]



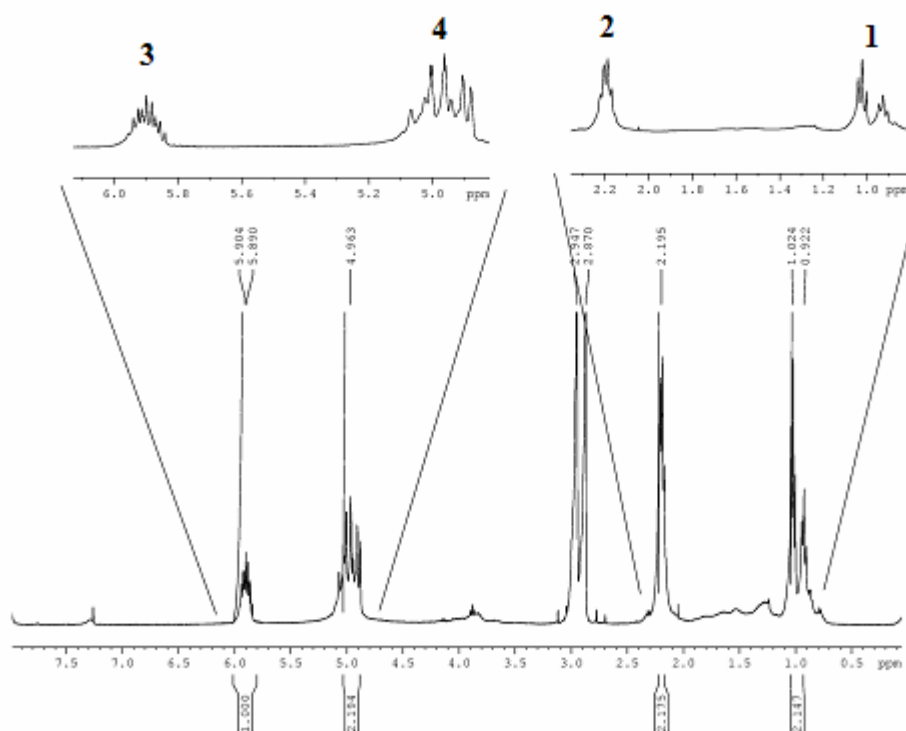
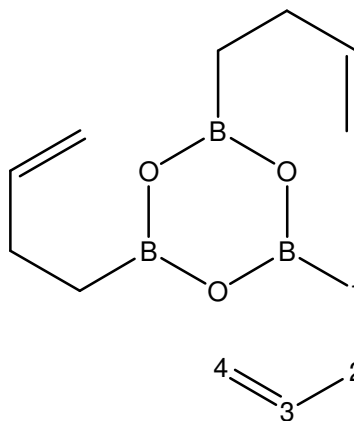
Figur A-9.4: MS (EI)



Kalkulert molekylmasse: 186,25 g/mol

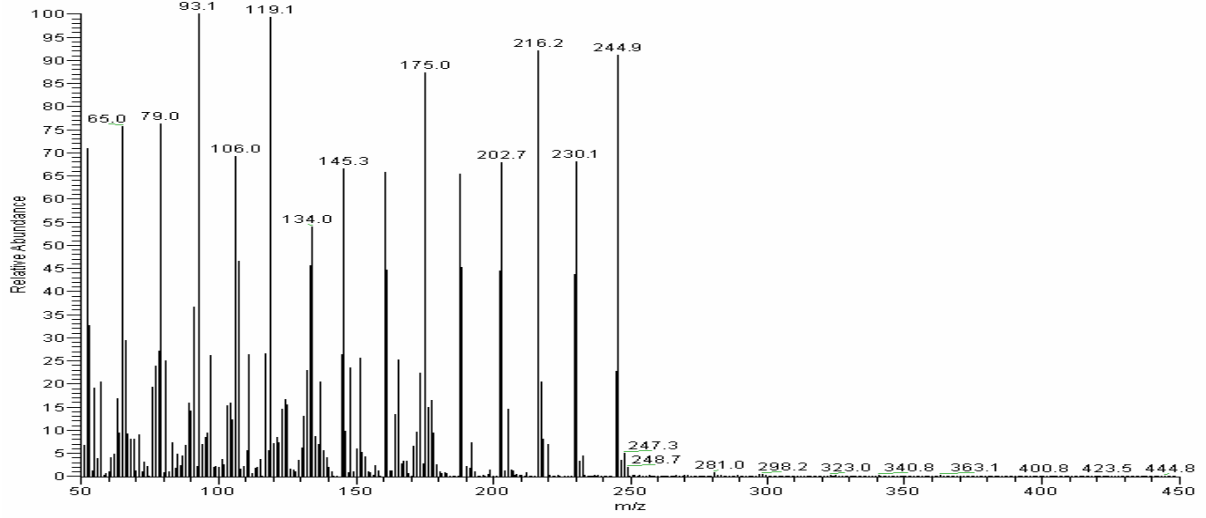
Figur A-9.5: Foreslått fragmenteringsmønster

A-10: But-3-enylboranhydrid (39)



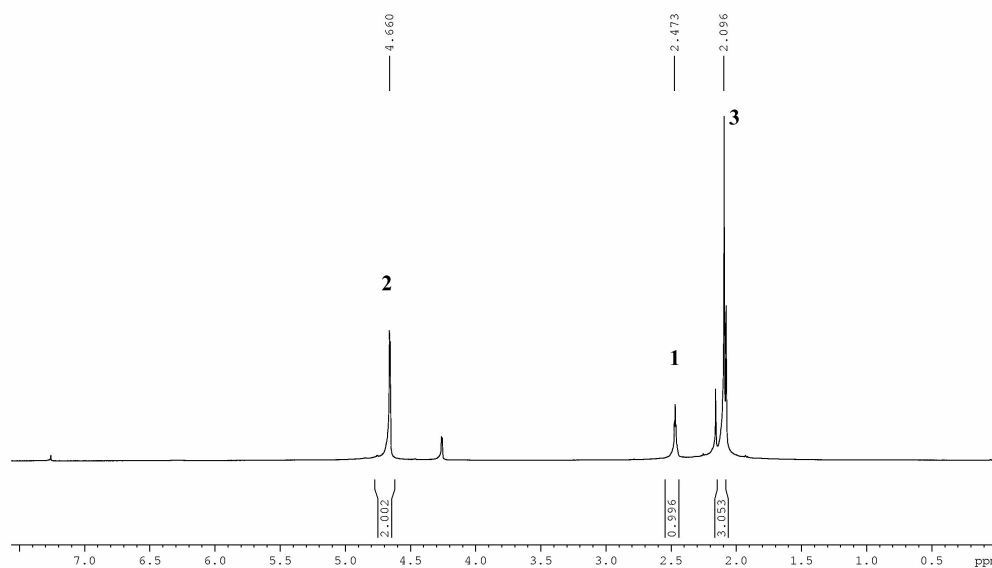
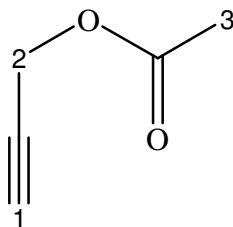
Figur A-10.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)

AS-1-37-02 #719-725 RT: 10.00-10.04 AV: 7 NL: 7.86E6
T: (0,0) + c EI det=350.00 Full ms [50.00-450.00]

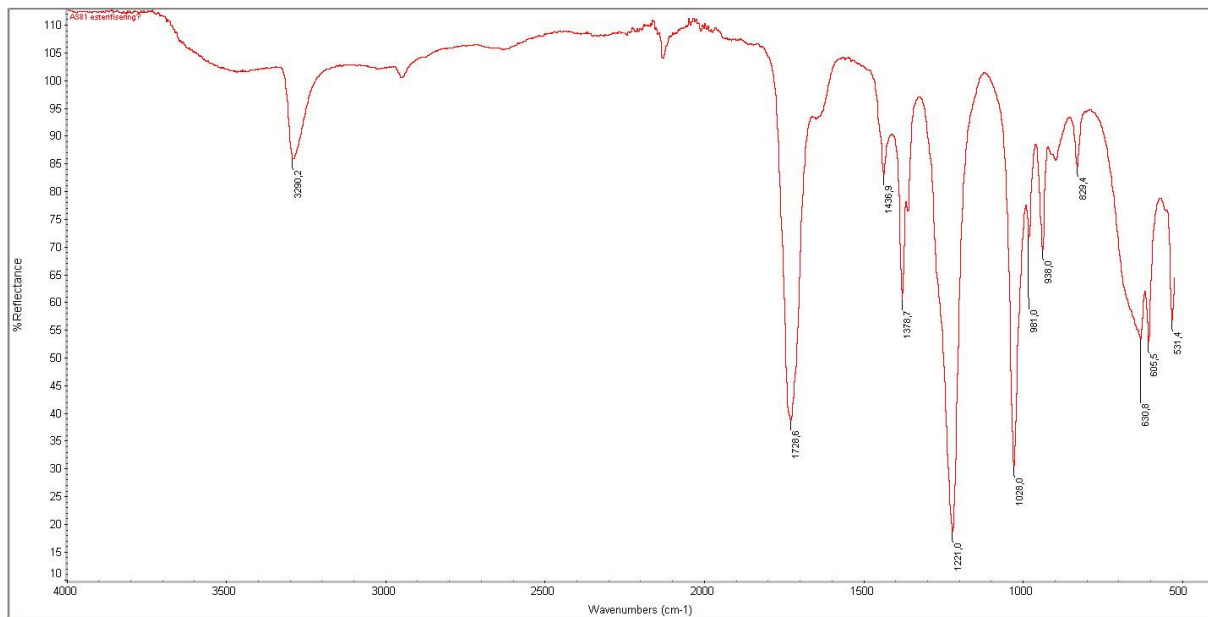


Figur A-10.2: MS (EI)

A-11: Prop-2-ynyl acetat (35D)



Figur A-11.1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)



Figur A-11.2: FT-IR (neat)

A-12: Teoretiske kalkulasjoner

Tabell A.1 Atomkoeffisienter (C-4 for **23**; C-5 for **34**) for frontierorbitalene

Struktur	HOMO			LUMO		
	Px	Py	Pz	Px	Py	Pz
23A	0,00	-0,28	0,00	0,00	0,00	0,45
23B	-0,40	-0,01	0,00	-0,00	0,08	-0,44
34A	-0,06	0,16	-0,22	0,04	0,01	0,01
34B	-0,09	0,14	-0,34	0,12	-0,06	-0,07

Tabell A.2 Atomkoeffisient (I) frontierorbitaler

Struktur	HOMO			LUMO		
	Px	Py	Pz	Px	Py	Pz
23A	0,00	0,84	0,00	-0,03	0,00	-0,71
23B	0,74	0,01	-0,00	-0,01	0,06	-0,73
34A	0,17	-0,48	0,68	0,12	0,05	-0,00
34B	0,14	-0,27	0,69	-0,07	-0,24	-0,08