

Thor Håkon Krane Thvedt

## Syntese av $\alpha$ -fluorketoner, og rasemiske og enantiomert rene 2-fluoraminer

Masteroppgave til graden Master i kjemi

Trondheim, vår 2009

Veileder: 1. Amanuensis Bård Helge Hoff



“

*Nei! Ka farsken e  
det æ driv på me'?*

”

— BÅRD HELGE HOFF

# Forord

Jeg vil gjerne takke min veileder, 1. amanuensis Bård Helge Hoff for gjennomgående god oppfølging og veiledning, men også for å ha fått muligheten til å bli en del av Fluorfamilien i Blokk 3. Jeg vil også takke stipendiat Erik Fuglseth for alle gode svar, og for alle lure tips og triks på laboratoriet. En stor takk til avdelingsingeniør Roger Aarvik for å alltid hjelpe til, uansett problem, på svært kort varsel.

Ellers vil jeg takke kjæreste, familie og venner for oppmuntring og støtte gjennom hele studietiden. Spesielt vil jeg takke kontorkompis Jacob Kaspersen for kaffekoking, tullprat, og for samarbeid under eksamenslesing og prosjektskriving. Men også for konkurransen om å være først på kontoret på morgenen, og for å opprettholde regelen om at førstemann koker kaffe.

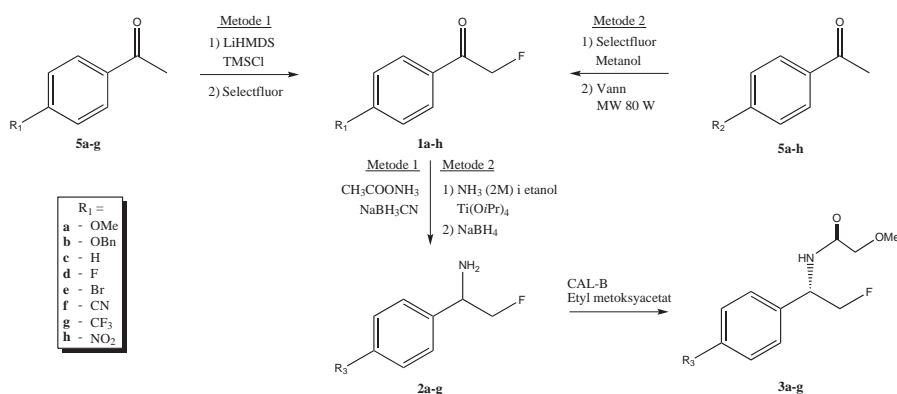
Hjertelig takk til Zoegas for enestående god kaffe!

Trondheim, 12.06.08

Thor Håkon Krane Thvedt

## Sammendrag

En serie med åtte  $\alpha$ -fluoracetofenoner, **1a-h**, ble fremstilt fra korresponderende acetofenoner. Ketonene var substituert i *para*-posisjon med substituentene; metoksy, benzyloksy, hydrogen, fluor, brom, cyano, trifluormetyl og nitro. Ved bruk av to ulike metoder ble åtte  $\alpha$ -fluorketoner fremstilt, som illustrert i figur 1. Første metoden omfatter dannelsen av trimetylsilyl enoletere fra korresponderende acetofenoner, med påfølgende elektrofil fluorering med Selectfluor. Isolerte utbytter varierte fra 55 til 91%. Metoden egnet seg godt for substratene **1a-d**. Den andre metoden tok i bruk mikrobølgebestråling. Metoden krever ingen sterke reagenser, bruker lite løsningsmidler, og isolering av produktene er enkelt. Isolerte utbytter varierte fra 65 til 86%. Metoden egnes svært godt for forbindelsene **1c-h**.



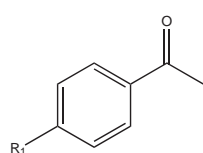
Figur 1: Fluorering av en serie ketoner, reduktiv aminering av disse, med påfølgende enzymatisk kinetisk oppløsning

Fra disse fluorketonene, ble tilsvarende rasemiske og enantiomert rene fluoraminer, forbindelsene **2a-g**, fremstilt. To metoder ble benyttet for å fremstille de rasemiske aminene **2a-g**, hvorav den første var en one-pot reduktiv aminering, re-

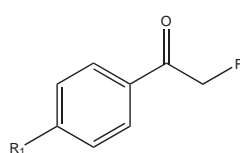
sulterende i utbytter fra 33 til 44%. Den andre er en to-stegs reduktiv aminering, som ga utbytter fra 52 til 86%. En ny metode for å fremstille enantiomert rene  $\alpha$ -fluoraminer, både *R* og *S*, i høy *ee* fra seks rasemiske  $\alpha$ -fluoraminer er også utviklet. Metoden benytter enzymatisk kinetisk oppløsning med *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) av rasemiske aminer, i dannelsen av de korresponderende metoksyetyleterene, **3a-g**. *Ee* for utgangsstoffene **2a-g** varierte fra 74 til over 99%, og for produktene **3a, c-g** mellom 94 til over 99%. Metoden egnet seg dårlig for substrat **2b**, hvor *ee* av produkt **3b** var 35%. Enantioselektiviteten (*E*) for **2a** og **b** var henholdsvis 94 og 5. For **2c-g** var *E* over 200.



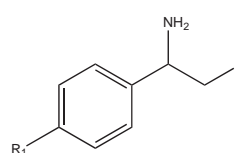
# Forbindelser omtalt i oppgaven



**5a-h**  
1-aryletanon

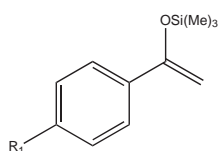


**1a-h**  
1-aryl-2-fluoretanon

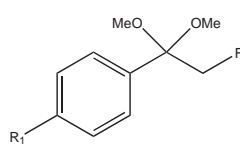


**2a-g**  
1-aryl-2-fluoretylamin

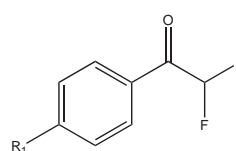
R <sub>1</sub> =	
<b>a</b>	- OMe
<b>b</b>	- OBn
<b>c</b>	- H
<b>d</b>	- F
<b>e</b>	- Br
<b>f</b>	- CN
<b>g</b>	- CF <sub>3</sub>
<b>h</b>	- NO <sub>2</sub>



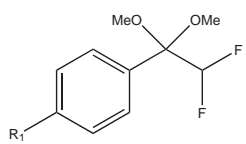
**13a-g**  
1-aryl-1-(trimetylsilyloxy)eten



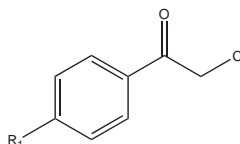
**15a-h**  
1-aryl-1,1-dimetoksy-2-fluoretan



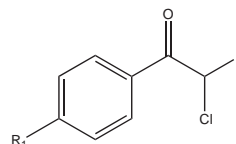
**16a-h**  
1-aryl-2,2-difluoretanon



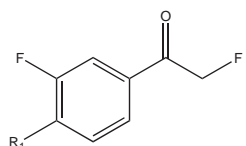
**17a-h**  
1-aryl-2,2-difluor-1,1-dimetoksyetan



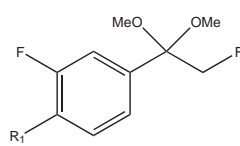
**18a-h**  
1-aryl-2-kloretanon



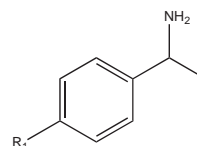
**19a-h**  
1-aryl-2-fluor-2-kloretanon



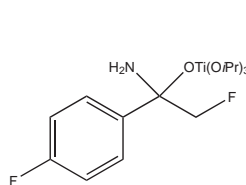
**20a-b**  
1-fluoraryl-2-fluoretanon



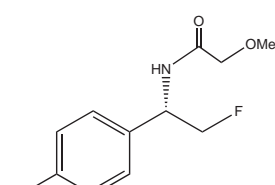
**21a-b**  
1,1-dimetoksy-1-fluoraryl-2-fluoretanon



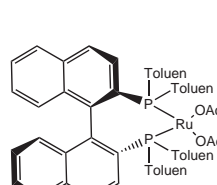
**22a-g**  
1-aryletylamin



**23a-g**  
(1-amino-2-fluor-1-aryletoksy)-  
triisopropoksyttitanium



**3a-g**  
N-(1-aryletyl-2-fluor)-2-metoksyacetamid



**6**  
((R)-toluen-BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub>





# Innhold

<b>Forord</b>	<b>I</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>II</b>
<b>1 Innledning</b>	<b>1</b>
1.1 Organofluor . . . . .	1
1.1.1 Historisk bakgrunn . . . . .	1
1.1.2 Fluors egenskaper . . . . .	2
1.1.3 Syntesemetoder for innføring av fluor . . . . .	7
1.2 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner . . . . .	9
1.2.1 $\alpha$ -Fluorketoner fra elektrofile fluoreringskilder . . . . .	10
1.2.2 $\alpha$ -Fluorketoner fra nukleofile fluoreringskilder . . . . .	11
1.2.3 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra syreklorider . . . . .	11
1.2.4 $\alpha$ -Fluorketoner ved Grignardkjemi . . . . .	12
1.2.5 $\alpha$ -Fluorketoner ved Friedel-Crafts acylering . . . . .	12
1.2.6 $\alpha$ -Fluorketoner fra epoksider . . . . .	13
1.2.7 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra aldehyder . . . . .	13
1.3 Fremstilling av enantiomert rene 1-aryl-2-fluoretylaminer . . . . .	14
1.3.1 Enzymkjemi . . . . .	15
1.3.2 Asymmetrisk aminering av ketoner med organometallisk katalysator . . . . .	17
1.3.3 Asymmetrisk reduksjon av oksimetre . . . . .	19
1.4 Mikrobølgekjemi . . . . .	20
1.4.1 Mikrobølger i fluorkjemi . . . . .	23
1.5 Fluor i legemidler . . . . .	24

1.5.1	Bruk av 1-fenyletylaminer som byggesteiner i medikamenter . . . . .	26
<b>2</b>	<b>Resultat og diskusjon</b>	<b>31</b>
2.1	Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner . . . . .	31
2.1.1	Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoletere . . . . .	31
2.1.2	Elektrofil fluorering ved mikrobølgestråling . . . . .	33
2.2	Kinetisk oppløsning av rasemiske aminer . . . . .	42
2.2.1	Aminsyntese . . . . .	42
2.2.2	Analyser av omsetning og <i>ee</i> med GC og HPLC . . . . .	45
2.2.3	Enzymatisk kinetisk oppløsning av rasemiske aminer . . . . .	47
2.3	Direkte aminering ved ruthenium katalysator . . . . .	49
2.4	Videre arbeid . . . . .	50
2.5	Spektroskopiske data . . . . .	52
2.5.1	Fluorketoner <b>1a-h</b> . . . . .	52
2.5.2	Fluoraminer <b>2a-g</b> . . . . .	56
<b>3</b>	<b>Konklusjon</b>	<b>61</b>
<b>4</b>	<b>Eksperimentelt</b>	<b>63</b>
4.1	Generelt . . . . .	63
4.2	Analyser . . . . .	63
4.2.1	NMR-spektroskopi . . . . .	63
4.2.2	Massespektroskopi . . . . .	64
4.2.3	Gasskromatografi (GC) . . . . .	64
4.2.4	High Performance Liquid Chromatography (HPLC) . . . . .	64
4.2.5	Infrarødspektrofotometri . . . . .	64
4.2.6	Annet . . . . .	64
4.3	Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoleter . . . . .	64
4.3.1	2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etanon ( <b>1a</b> ) . . . . .	66
4.3.2	1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretanon ( <b>1b</b> ) . . . . .	66
4.3.3	2-Fluor-1-fenyletanon ( <b>1c</b> ) . . . . .	66
4.3.4	2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etanon ( <b>1d</b> ) . . . . .	67
4.3.5	1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretanon ( <b>1e</b> ) . . . . .	67

---

4.3.6	4-(2-Fluoracetyl)benzoni­tril ( <b>1f</b> ) . . . . .	67
4.3.7	2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etanon ( <b>1g</b> ) . . . . .	68
4.4	Elektrofil fluorering ved mikrobølgestråling . . . . .	68
4.4.1	2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etanon ( <b>1a</b> ) . . . . .	69
4.4.2	1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretanon ( <b>1b</b> ) . . . . .	69
4.4.3	2-Fluor-1-fenyletanon ( <b>1c</b> ) . . . . .	69
4.4.4	2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etanon ( <b>1d</b> ) . . . . .	69
4.4.5	1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretanon ( <b>1e</b> ) . . . . .	69
4.4.6	4-(2-Fluoracetyl)benzoni­tril ( <b>1f</b> ) . . . . .	70
4.4.7	2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etanon ( <b>1g</b> ) . . . . .	70
4.4.8	2-Fluor-1-(4-nitrofenyl)etanon ( <b>1h</b> ) . . . . .	70
4.5	Reduktiv aminering . . . . .	70
4.5.1	Metode av Borch <i>et al.</i> . . . . .	70
4.5.2	Metode av Miriyala <i>et al.</i> . . . . .	71
4.5.3	2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etylamin ( <b>2a</b> ) . . . . .	72
4.5.4	1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretylamin ( <b>2b</b> ) . . . . .	72
4.5.5	2-Fluor-1-fenyletylamin ( <b>2c</b> ) . . . . .	72
4.5.6	2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etylamin ( <b>2d</b> ) . . . . .	73
4.5.7	1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretylamin ( <b>2e</b> ) . . . . .	73
4.5.8	4-(1-Amino-2-fluoretyl)benzoni­tril ( <b>2f</b> ) . . . . .	73
4.5.9	2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etylamin ( <b>2g</b> ) . . . . .	74
4.6	Enzymatisk kinetisk oppløsning med CAL-B . . . . .	74
4.7	Derivatisering for anaylser med GC og HPLC . . . . .	75
4.8	Direkte aminering med tol-BINAP-ruteniumkatalysator . . . . .	75
	<b>Referanser</b> . . . . .	<b>86</b>
<b>A</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1a</b> . . . . .	<b>87</b>
<b>B</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1b</b> . . . . .	<b>91</b>
<b>C</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1c</b> . . . . .	<b>95</b>
<b>D</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1d</b> . . . . .	<b>99</b>

<b>E</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1e</b>	<b>103</b>
<b>F</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1f</b>	<b>107</b>
<b>G</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1g</b>	<b>111</b>
<b>H</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 1h</b>	<b>115</b>
<b>I</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2a</b>	<b>119</b>
<b>J</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2b</b>	<b>123</b>
<b>K</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2c</b>	<b>127</b>
<b>L</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2d</b>	<b>131</b>
<b>M</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2e</b>	<b>135</b>
<b>N</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2f</b>	<b>139</b>
<b>O</b>	<b>Spektroskopiske data: forb. 2g</b>	<b>143</b>

## Figurer

1	Fluorering av en serie ketoner, reduktiv aminering av disse, med påfølgende enzymatisk kinetisk oppløsning . . . . .	II
1.1	a) Fluor i periodesystemet, b) Fluorgass (F <sub>2</sub> ), c) Fluoritt (CaF <sub>2</sub> ) . . . . .	2
1.2	Reaksjoner fra fluoritt til organofluorider . . . . .	3
1.3	van der Waals-volum av metyl- og trifluormetylgruppen . . . . .	3
1.4	Hyperkonjugasjon i trifluorbenzen . . . . .	4
1.5	Negativ hyperkonjugasjon med orbitaler og orbitaldiagram . . . . .	5
1.6	a) Den induktive effekten av fluor; b) felteffekten av fluor . . . . .	5
1.7	Stabiliserende og destabiliserende effekt av fluor på karbokationer . . . . .	6
1.8	Tetrahedrisk og planart karbanion . . . . .	6
1.9	Struktur av; a) DAST, b) DFI, c) PBSF, d) Fluorinox . . . . .	7
1.10	Struktur av; a) Selectfluor, b) Accufluor . . . . .	8
1.11	Fluorering av 2-substituert 1H-indol ved Selectfluor . . . . .	9
1.12	Oversikt over mulige ruter til $\alpha$ -monofluorketoner . . . . .	10
1.13	Fluorering via trimetylsilyl enoleter-intermediat . . . . .	10
1.14	Halogenutbytting etter beskrivelse av Makosza <i>et al.</i> . . . . .	11
1.15	Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra syreklorider . . . . .	11
1.16	Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner med Grignard-kjemi . . . . .	12
1.17	Friedel-Crafts acylering av en rekke substituerte benzener med fluoracetyl klorid . . . . .	12
1.18	Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra epoksider . . . . .	13
1.19	Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner med metode beskrevet av Barkakaty <i>et al.</i> . . . . .	13
1.20	Dannelsen av et 1-fenyletylamin i diastereomert overskudd . . . . .	14

1.21	Regioselektiv hydrogenering av amin med palladium på karbon . . .	15
1.22	Nukleofil monofluormetylering av butansulfinyliminer . . . . .	15
1.23	Illustrasjon av Kazluaskas regel ved estrifisering av rasemisk amin	16
1.24	Kinetisk oppløsning og dynamisk kinetisk oppløsning . . . . .	16
1.25	Kinetisk oppløsning av 1-(4-klorfenyl)-1-etylamin med CAL-B . .	17
1.26	Dynamisk kinetisk oppløsning av 1-fenyletylamin med CAL-B i mikrobølgeovn . . . . .	17
1.27	(( <i>R</i> )-toluen-BINAP)Ru(OAc) <sub>2</sub> <b>6</b> . . . . .	18
1.28	Foreslått mekanisme for stereoselektiv reduksjon av imin . . . . .	19
1.29	Asymmetrisk reduksjon av oksimetre . . . . .	20
1.30	Spiroboratkatalysator . . . . .	20
1.31	Antall publikasjoner om mikrobølgekjemi utgitt fra 1986 til 2003 .	21
1.32	Effekt av dipoler med og uten elektrisk felt . . . . .	22
1.33	Fluorering av 1,3-dikarbonylforbindelser med mikrobølgeovn . . .	23
1.34	Fluorering av forskjellige heterosykler med mikrobølgeovn . . . .	23
1.35	Forbindelse <b>7</b> . . . . .	24
1.37	Trifluridine . . . . .	25
1.36	Fluor i elektrostatiske interaksjoner i trombinhemmere . . . . .	26
1.38	Mekanisme for inhibering av tymidylat syntase . . . . .	26
1.39	PKI166, med fenyletylamin-gruppen uthevet . . . . .	27
1.40	Succinyl hydroksyamid syren <b>12</b> . . . . .	28
1.41	Struktur av quinoksasolin-forbindelsen patentert av Allison <i>et al.</i> .	29
2.1	Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoleter . . . . .	31
2.2	Dimeren <b>14</b> . . . . .	32
2.3	Reaksjonslikning for fremstillingen av <b>1a-h</b> ved hjelp av MW . .	33
2.4	Elektrofil fluorering ved mikrobølgebestråling . . . . .	34
2.5	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av reaksjonsblanding før hydrolyse . . . . .	34
2.6	Ringfluorert fluorketon <b>20</b> . . . . .	36
2.7	Temperatur som funksjon av tid (min) med og uten pakning . . . .	38
2.8	Omsetning som funksjon mot effekt og tid . . . . .	40
2.9	Reduktiv aminering etter beskrivelse av Borch <i>et al.</i> . . . . .	43
2.10	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2f</b> i blanding med korresponderende alkohol .	44

---

2.11	Reduktiv aminering etter beskrivelse av Miriyala <i>et al.</i> . . . . .	45
2.12	HPLC-kromatogram av metoksyacetamid-derivatet av <b>2b</b> . . . . .	46
2.13	Reaksjonslikning for kinetisk oppløsning av forbindelsene <b>2a-h</b> . . . . .	48
2.14	Reaksjonslikning for <i>one-pot</i> -syntesen av acetofenon til 1-fenyletylamin med metode beskrevet av Kadyrov <i>et al.</i> . . . . .	50
4.1	Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoleter . . . . .	65
4.2	<b>1a</b> . . . . .	66
4.3	<b>1b</b> . . . . .	66
4.4	<b>1c</b> . . . . .	66
4.5	<b>1d</b> . . . . .	67
4.6	<b>1e</b> . . . . .	67
4.7	<b>1f</b> . . . . .	67
4.8	<b>1g</b> . . . . .	68
4.9	<b>1h</b> . . . . .	70
4.10	Reduktiv aminering etter beskrivelse av Borch <i>et al.</i> . . . . .	70
4.11	Reduktiv aminering etter beskrivelse av Miriyala <i>et al.</i> . . . . .	71
4.12	<b>2a</b> . . . . .	72
4.13	<b>2b</b> . . . . .	72
4.14	<b>2c</b> . . . . .	72
4.15	<b>2d</b> . . . . .	73
4.16	<b>2e</b> . . . . .	73
4.17	<b>2f</b> . . . . .	73
4.18	<b>2g</b> . . . . .	74
4.19	Reaksjonslikning for enzymatisk kinetisk oppløsning . . . . .	74
4.20	Reaksjonslikning for <i>one-pot</i> -syntesen av acetofenon til 1-fenyletylamin med metode beskrevet av Kadyrov <i>et al.</i> . . . . .	75
A.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>1a</b> . . . . .	87
A.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>1a</b> . . . . .	88
A.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>1a</b> . . . . .	89
A.4	IR-spekter av <b>1a</b> . . . . .	90
B.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>1b</b> . . . . .	91

---

B.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1b</b> . . . . .	92
B.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1b</b> . . . . .	93
B.4	IR-spekter av <b>1b</b> . . . . .	94
C.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1c</b> . . . . .	95
C.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1c</b> . . . . .	96
C.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1c</b> . . . . .	97
C.4	IR-spekter av <b>1c</b> . . . . .	98
D.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1d</b> . . . . .	99
D.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1d</b> . . . . .	100
D.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1d</b> . . . . .	101
D.4	IR-spekter av <b>1d</b> . . . . .	102
E.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1e</b> . . . . .	103
E.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1e</b> . . . . .	104
E.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1e</b> . . . . .	105
E.4	IR-spekter av <b>1e</b> . . . . .	106
F.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1f</b> . . . . .	107
F.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1f</b> . . . . .	108
F.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1f</b> . . . . .	109
F.4	IR-spekter av <b>1f</b> . . . . .	110
G.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1g</b> . . . . .	111
G.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1g</b> . . . . .	112
G.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1g</b> . . . . .	113
G.4	IR-spekter av <b>1g</b> . . . . .	114
H.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>1h</b> . . . . .	115
H.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>1h</b> . . . . .	116
H.3	$^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av <b>1h</b> . . . . .	117
H.4	IR-spekter av <b>1h</b> . . . . .	118
I.1	$^1\text{H}$ -NMR-spekter av <b>2a</b> . . . . .	119
I.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av <b>2a</b> . . . . .	120



---

I.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2a</b> . . . . .	121
I.4	IR-spekter av <b>2a</b> . . . . .	122
J.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2b</b> . . . . .	123
J.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2b</b> . . . . .	124
J.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2b</b> . . . . .	125
J.4	IR-spekter av <b>2b</b> . . . . .	126
K.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2c</b> . . . . .	127
K.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2c</b> . . . . .	128
K.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2c</b> . . . . .	129
K.4	IR-spekter av <b>2c</b> . . . . .	130
L.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2d</b> . . . . .	131
L.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2d</b> . . . . .	132
L.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2d</b> . . . . .	133
L.4	IR-spekter av <b>2d</b> . . . . .	134
M.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2e</b> . . . . .	135
M.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2e</b> . . . . .	136
M.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2e</b> . . . . .	137
M.4	IR-spekter av <b>2e</b> . . . . .	138
N.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2f</b> . . . . .	139
N.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2f</b> . . . . .	140
N.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2f</b> . . . . .	141
N.4	IR-spekter av <b>2f</b> . . . . .	142
O.1	<sup>1</sup> H-NMR-spekter av <b>2g</b> . . . . .	143
O.2	<sup>13</sup> C-NMR-spekter av <b>2g</b> . . . . .	144
O.3	<sup>19</sup> F-NMR-spekter av <b>2g</b> . . . . .	145
O.4	IR-spekter av <b>2g</b> . . . . .	146



# 1. Innledning

## 1.1 Organofluor

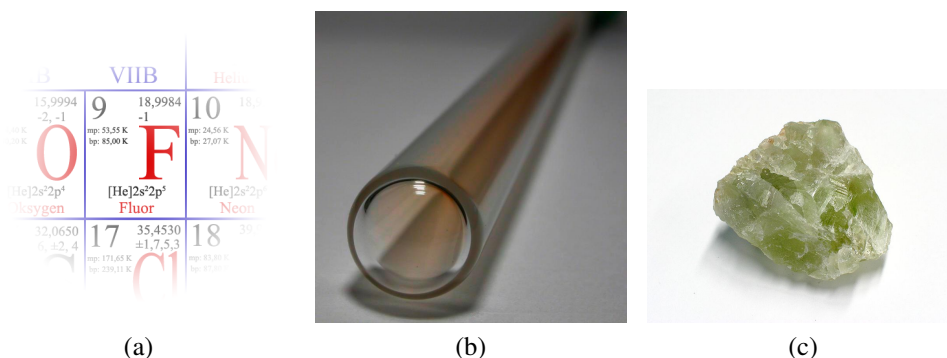
Fluor er et vanlig atom i syntetiske organiske molekyler, og effekten av fluor er ofte svært essensiell i mange forbindelser. Mange virkestoffer i medikamenter er helt avhengig av fluor for aktiviteten, biotilgjengeligheten, eller hindring av metabolisme. Atomet er lite og svært elektrontiltrekkende, som på mange forskjellige måter påvirker nærliggende grupper i molekylet, og molekylet som en helhet. Derimot kan det være svært utfordrende å forutsi hvilke effekter innføring av fluor i et molekyl fører til, og ofte er dette empirisk erfaring. I de siste hundre årene er det utarbeidet en rekke metoder for å innføre fluor i organiske molekyler. Noen metoder involverer fluorgass, metallfluorkomplekser og organofluorreagenser, i tradisjonell kolbekjemi, mikrobølgekjemi, ionisk væske og elektrokjemi.

### 1.1.1 Historisk bakgrunn

Fluor blir ofte kalt “det lille atomet med det store egoet”. Fluor er svært lite i størrelse, med van der Waals radius = 1,47 Å, og elektronegativitet på 4,0.<sup>1</sup> I sin elementære form, foreligger fluor som difluor, F<sub>2</sub>, en svært reaktiv og giftig gulbrun gass, vist i figur 1.1b.

Fluor forekommer naturlig hovedsaklig som fluoritt (kalsiumfluorid CaF<sub>2</sub>, figur 1.1c), og ble første gang beskrevet av Georgius Agricola i boken *De re metallica* (1556).<sup>2</sup> Navnet fluor stammer fra det latinske verbet *fluo*, som betyr å flyte. Dette kommer av fluorittets lave smeltepunkt, og det har derfor blitt mye brukt som flussmiddel i lodding og sveising. Det antas at fluor er det trettende mest forekommende av elementene på jorda.<sup>1</sup>

I 1670 oppdaget Heinrich Schwanhard at glass ble etset av fluoritt behan-



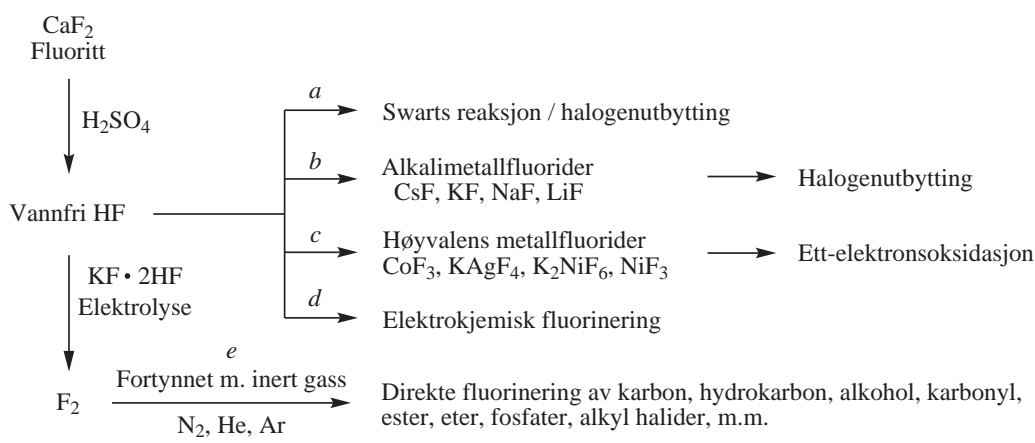
Figur 1.1: a) Fluor i periodesystemet, b) Fluorgass (F<sub>2</sub>), c) Fluoritt (CaF<sub>2</sub>)

dlet med svovelsyre.<sup>3</sup> Et århundre senere studerte den svenske apotekaren Carl W. Scheele den kjemiske naturen til fluoritt og dens reaksjoner med syrer. Mange forskere, som Humphry Davy, Gay-Lussac, Antoine Lavoisier og Louis Thénard, fulgte etter med forskjellige eksperimenter med flussyre (senere kjent som hydrogenfluorsyre, eller hydrogenfluorid (HF)). På dette tidspunktet innså de at flussyre måtte inneholde et hittil ukjent grunnstoff.

Det var først i 1886, etter 74 års sammenhengende anstrengelser av flere kjemikere, at fluor ble isolert for første gang av den franske kjemikeren Ferdinand-Frédéric-Henri Moissan.<sup>3</sup> Denne bragden førte til at han i 1906 fikk Nobelprisen i kjemi. Moissan dannet fluorgass ved elektrolyse av kalium hydrogenfluorid (KHF<sub>2</sub>) løst i hydrogenfluorid. Moissans metode blir fremdeles brukt i dag, som illustrert i figur 1.2. En av dagens hovedbruksområder er omdannelsen av uran tetrafluorid (UF<sub>4</sub>) til uran hexafluorid (UF<sub>6</sub>), et essensielt steg i produksjonen av kjernekraft.<sup>4</sup> Siden Moissans tid har fluor funnet veien til stadig nye bruksområder, spesielt i medisin, materialteknologi og agrokjemi.<sup>5–8</sup>

### 1.1.2 Fluors egenskaper

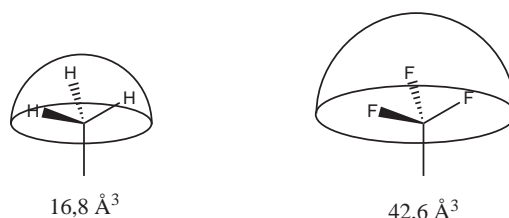
I en organisk forbindelse vil en substitusjon av et hydrogen med fluor ikke gi store steriske endringer.<sup>1</sup> Hydrogen og fluor er derimot ikke isosteriske. En sammenlikning av van der Waals-radiusen til hydrogen (1,20 Å), fluor (1,47 Å) og oksygen (1,52 Å) viser at fluor er mer lik oksygen, og disse kan dermed regnes som isosteriske. C–F-bindingslengden (1,38 Å) er noe lengre enn C–H-bindingen



- a*) Swarts-reaksjon med antimon trifluorid SbF<sub>3</sub>, og andre halogenutbytingsreaksjoner.<sup>4</sup>  
*b*) Subst. av mettet karbon,<sup>9</sup> og subst. av umettet karbon.<sup>10</sup>  
*c*) Nukleofil subst. av funksjonelle grupper, hovedsakelig halider.<sup>11</sup>  
*d*) Subst. av mettet, umettet og aromatisk karbon, via radikal kation mekanisme.<sup>12</sup>  
*e*) Direkte fluorinering via radikal kjedereaksjon.<sup>13</sup> Fortynning av F<sub>2</sub> med inert gass, "LaMar"-prosessen, først utviklet av Humiston.<sup>14-16</sup>

Figur 1.2: Reaksjoner fra fluoritt til organofluorider

(1,09 Å), og kan utgjøre en sterisk effekt i et molekyl. CF<sub>3</sub>-gruppen regnes også betydelig mer sterisk krevende enn metylgrupper, som illustrert i figur 1.3.



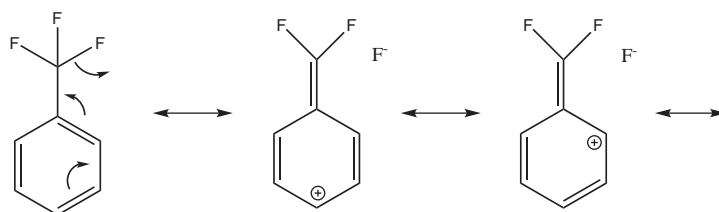
Figur 1.3: van der Waals-volum av metyl- og trifluormetylgruppen.<sup>1</sup>

### Resonanseffekter

Som kjent vil elektrontiltrekkende substituenten i en alkohol eller karboksylsyre, senke molekylets pK<sub>a</sub>-verdi.<sup>17</sup> Dette er intet unntak for fluorsubstituenten. På samme måte senkes også basisiteten (pK<sub>b</sub>) i baser, og kan i noen tilfeller fjerne den basiske karakteren helt fra funksjonelle grupper. I 1994 fikk G. A. Olah Nobelprisen i kjemi for oppdagelsen av supersyrer og deres bruk i observasjoner av kar-

bokationer.<sup>18</sup> I nesten alle kjente supersyrer innehar fluor en svært sentral rolle for syrens surhet. Olah *et al.* fremstilte fluorantimonsyre ( $\text{HSbF}_6$ ) ved å reagere hydrogenfluorid med antimon pentafluorid ( $\text{SbF}_5$ ). Syren har en  $\text{H}_0$ -verdi på -28, og er dermed over  $10^{16}$  ganger sterkere enn 100% svovelsyre.

En annen konsekvens av fluors elektrontiltrekkende egenskap, er den velkjente deaktiveringen og metadirigeringen i elektrofil aromatisk substitusjonsreaksjoner av trifluormetyl-grupper, mens fluor alene kan være aktiverende og *o*- og *p*-dirigerende. Imidlertid er en mer presis forklaring på disse effektene under debatt. Polyfluoralkylgrupper har vist å kunne bidra med resonansstabilisering,<sup>1</sup> og det har blitt diskutert om dette skyldes negativ hyperkonjugasjon, illustrert i figur 1.4.<sup>19</sup>

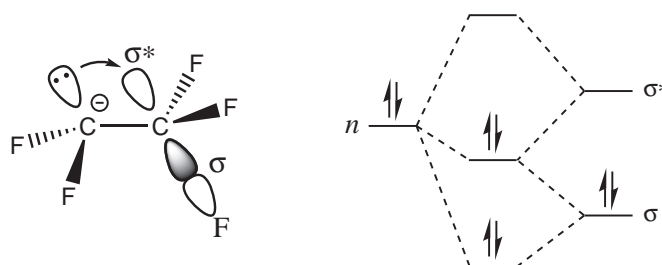


Figur 1.4: Hyperkonjugasjon i trifluorbenzen

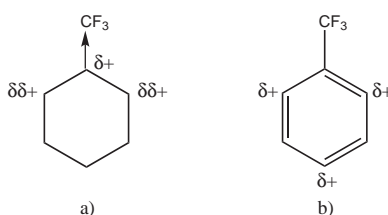
Negativ hyperkonjugasjon oppstår når karbanionsenteret donerer ledige *p*-elektroner (*n*) til  $\sigma^*$ -orbitalen til den nærliggende C–F-bindingen. Orbitalene må være antiperiplanar til hverandre for å sikre optimal orbitaloverlapp, som vist i figur 1.5.<sup>20</sup> Interaksjoner mellom det ledige elektronparet og  $\sigma$ -orbitalen er destabiliserende, mens mellom elektronparet og  $\sigma^*$ -orbitalen er stabiliserende. Det er balansen mellom stabiliserende og destabiliserende effekter som avgjør om hyperkonjugasjonen totalt sett er stabilisert. På grunn av de lavtliggende bindingsorbitalene til C–F-bindingen, er negativ hyperkonjugasjon til C–F-bindinger stabilisert, og er bevist ved flere forsøk.<sup>21,22</sup>

### Induktive- og felteffekter

Induktive effekter deles inn i polarisering av  $\sigma$ -systemer og  $\pi$ -systemer (figur 1.6a).<sup>1</sup> I aromatiske systemer, er imidlertid den direkte felteffekten på  $\pi$ -elektroner (figur 1.6b) gjeldende.



Figur 1.5: Negativ hyperkonjugasjon med orbitaler og orbitaldiagram



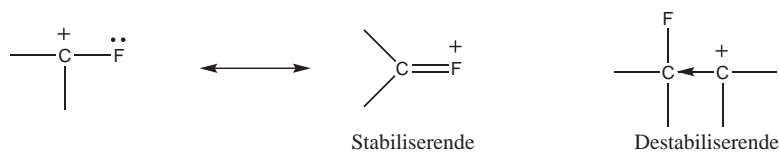
Figur 1.6: a) Den induktive effekten av fluor; b) felteffekten av fluor

I mettede systemer vil surheten øke med økende elektronegativitet til nærliggende substituent, men situasjonen er ikke like enkel i umettede systemer.<sup>1</sup> I umettede syrer og baser vil fluor påvirke surheten, slik som i mettede forbindelser. En sammenlikning mellom difluor-2-propensyre ( $pK_a = 1,8$ ) og diklor-2-propensyre ( $pK_a = 1,2$ ) viser at klorsyren er surere enn fluorsyren. Fluoratomene vil, være induktivt elektontiltrekkende, men interaksjoner mellom *p*-elektronene til fluor og den elektron-rike dobbeltbindingen (eller et aromatisk system) vil også være tilstede. Dette kan lede til en netto elektrondonerende effekt, og dermed senke surheten i forhold til tilsvarende mettet system.

### Fluorkarbokationer

Fluor vil generelt stabilisere karbokationer direkte bundet til fluor ved *p-p*-interaksjoner.<sup>1</sup> Tilsvarende vil  $\beta$ -fluorkarbokationer være sterkt destabilisert, som vist i figur 1.7.

I elektrofil aromatisk substitusjonsreaksjoner er reaksjonshastigheten for *para*-halogenering av mono-halobenzener  $F > H > Cl > Br$ .<sup>1</sup> Fluors karbokationstabiliserende egenskap er mer avgjørende enn dens deaktivierende effekt, og dermed øker

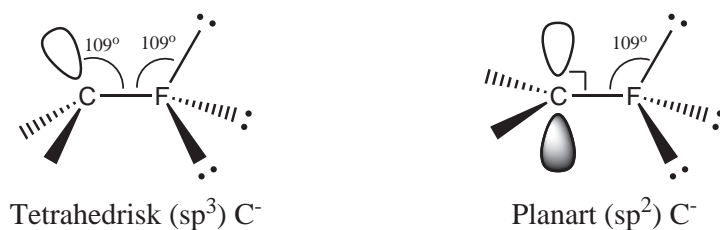


Figur 1.7: Stabiliserende og destabiliserende effekt av fluor på karbokationer

reaksjonshastigheten i forhold til de andre halogenene. Raten ved andre elektrofile aromatiske substitusjoner er avhengig av elektrofilen.

### Fluorkarbanioner

På grunn av fluors høye elektronegativitet, ville en intuitivt forvente at fluor stabiliserer karbanioner. Imidlertid er ikke dette tilfelle. I en rekke basekatalyserte hydrogen/deuterium-utbyttingsreaksjoner av haloformer ( $\text{CHX}_3$ ) utført av Hine *et al.*, ble det slått fast at karbanioner er stabilisert i rekkefølgen  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F} > \text{H}$ .<sup>23</sup> Derimot, en undersøkelse av  $\text{pK}_a$  av forskjellige nitrometaner viser at klor direkte koblet til karbanionsenteret øker surheten i forhold til hydrogen, mens fluor minker surheten, og dermed også minker stabiliseringen av karbanioner.<sup>24</sup> Rekkefølgen blir dermed  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{H} > \text{F}$ . For å forklare disse motstridende resultatene, må også destabiliserende effekter ( $I_\pi$ ) mellom elektronpar på fluor og anionsenteret taes med. Figur 1.8 viser tetrahedrisk ( $\text{sp}^3$ ) og planart ( $\text{sp}^2$ ) karbanion.



Figur 1.8: Tetrahedrisk og planart karbanion

I haloform-forsøkene, hvor anionet har tetrahedrisk struktur, er  $I_\pi$ -frastøting av fluor mindre enn de stabiliserende  $I_\sigma$ -kreftene. Fluor vil derfor stabilisere aniondannelse i høyere grad enn hydrogen. I nitrometan-forsøkene derimot, har karbanionet en mer planar karakter, og de frastøtende kreftene ( $I_\pi$ ) av fluor overgår de



stabiliserende  $I_{\sigma}$ -kreftene, og gjør fluor mest destabiliserende. Fluors innflytelse på karbanioner er avhengig av andre substituenten på og ved anionsentret, og kan være utfordrende å forutsi.

I forbindelser der fluor er  $\beta$  til karbanionsentret, vil ikke de frastøtende  $I_{\pi}$ -kreftene gi mulighet til å virke inn. Dette gjør fluor svært stabiliserende.<sup>25</sup>

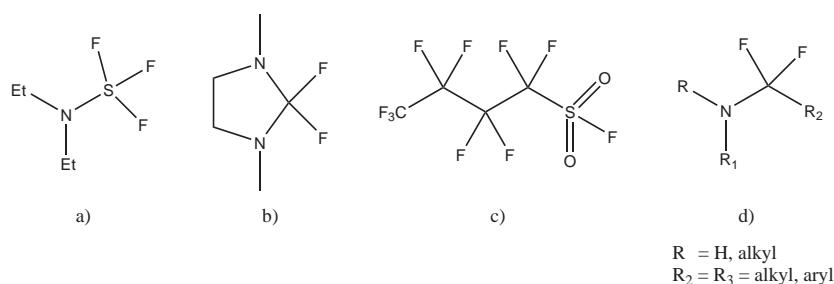
### 1.1.3 Syntesemetoder for innføring av fluor

Fluor kan innføres i et molekyl på mange forskjellige måter.<sup>26</sup> Fluor kan komme fra nukleofile kilder, som alkalimetallfluor, tetraalkylammonium fluorider og andre metall-fluor-stoffer, og fra elektrofile kilder som  $F_2$  og N-F fluoreringsreagenser.

Fluorering er blitt gjort elektrokjemisk,<sup>27</sup> i ionisk væske,<sup>28</sup> elektrokjemisk i ionisk væske,<sup>29</sup> i mikrobølgeovn,<sup>30</sup> i tillegg til i tradisjonell organisk media.

Da metodene er mange, og ofte spesifikke til sitt bruk, er det valgt å fokusere på elektrofile N-F fluoreringsreagenser, men en kort presentasjon av noen andre metoder vil også bli gitt.

#### Nukleofil innføring



Figur 1.9: Struktur av; a) DAST, b) DFI, c) PBSF, d) Fluorinox

Nukleofil substitusjon med fluoranion  $F^-$ , fra for eksempel alkalifluor, kan være komplisert.  $F^-$  er et svært lite ion, og har lav polariserbarhet. Ionet fungerer også som en base, hvilket fører til at eliminering ofte konkurrerer med substitusjon.<sup>26</sup> Men likevel er mange gode nukleofile fluoreringsreagenser utviklet.

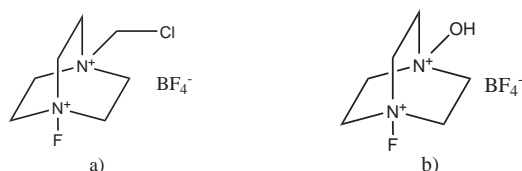
Dietylaminosvovel trifluorid (DAST), har siden sin opprinnelse i 1975 vært et svært populært nukleofilt fluoreringsreagens.<sup>31,32</sup> Det er lett å ta i bruk og er

allsidig. DAST brukes hovedsakelig ved fluorinering av alkoholer og karbonylgrupper.<sup>26</sup> Da DAST fremstilles fra svært giftig og korrosivt SF<sub>4</sub> og dekomponerer spontant, er det blitt fremstilt mildere reagenser, som perfluor-1-butansulfonylfluorid (PBSF), 2,2-difluor-1,3-dimetylimidazolidin (DFI), og stoffgruppen Fluorinox.<sup>32</sup> Alle er vist i figur 1.9.

I 1998 patenterte Lal *et al.* det nukleofile fluoreringsreagenset Deoxyfluor.<sup>33</sup> Navnet derav, substituerer reagenset oksygen i alkoholer, aldehyder, ketoner og sulfoksider, med fluor på en enkel og selektiv måte.

### Elektrofil innføring

Elektrofil fluorering er en av de mest direkte måtene å innføre fluor i organiske molekyler.<sup>32</sup> Elementært fluor (F<sub>2</sub>) er en av de kraftigste elektrofile fluoreringsreagensene.<sup>34</sup> Men F<sub>2</sub>-gass er svært giftig og reaktivt, og er derfor vanskelig å arbeide med. I 1919 benyttet Humiston F<sub>2</sub>-gass fortynnet i andre gasser som CO, CO<sub>2</sub> og N<sub>2</sub> for å moderere reaktiviteten til fluor.<sup>16</sup> På 1960-tallet ble slike fortynnede blandinger av elementært fluor kommersielt tilgjengelige, og har siden da blitt tatt mye mer i bruk i organisk syntese.<sup>34,35</sup>

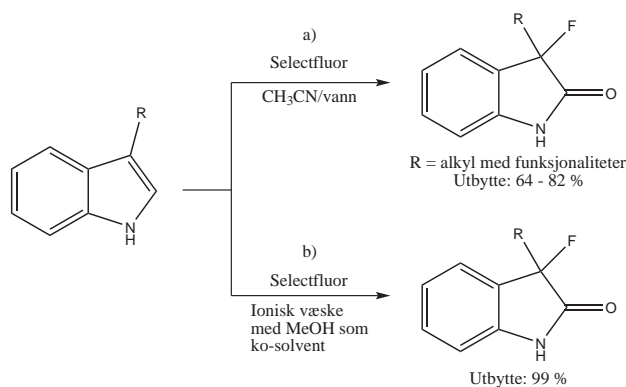


Figur 1.10: Struktur av; a) Selectfluor, b) Accufluor

Som mildere og mer letthåndterlige reagenser, er flere fluoroksy-forbindelser utviklet. CF<sub>3</sub>OF, FClO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>COOF, CH<sub>3</sub>COOF, og CsSO<sub>4</sub>F er eksempler på alternative reagenser til elementært fluor.<sup>32</sup>

I senere tid har det blitt rettet mye positiv fokus mot N-F-fluoreringsreagensene.<sup>32,36</sup> Et eksempel på dette er 1-(klormetyl)-4-fluor-1,4-diazoniabisyklo[2.2.2]oktan bis-(tetrafluorborat), bedre kjent som Selectfluor, vist i figur 1.10a. Selectfluor ble syntetisert og patentert av Banks *et al.* 1990.<sup>37,38</sup> Reagenset er letthåndterlig, luft- og fuktighetstabilt og selektivt, og har siden dets opprinnelse blitt brukt i svært mange synteser.<sup>39</sup> Blant annet har det blitt brukt i fluorering av aromater (figur

1.11),<sup>40,41</sup> alifater og hydrokarboner,<sup>42</sup> aminer,<sup>43</sup> alkener,<sup>44</sup> og i dannelsen av stereospesifikke fluoreringsreagenser.<sup>45</sup>



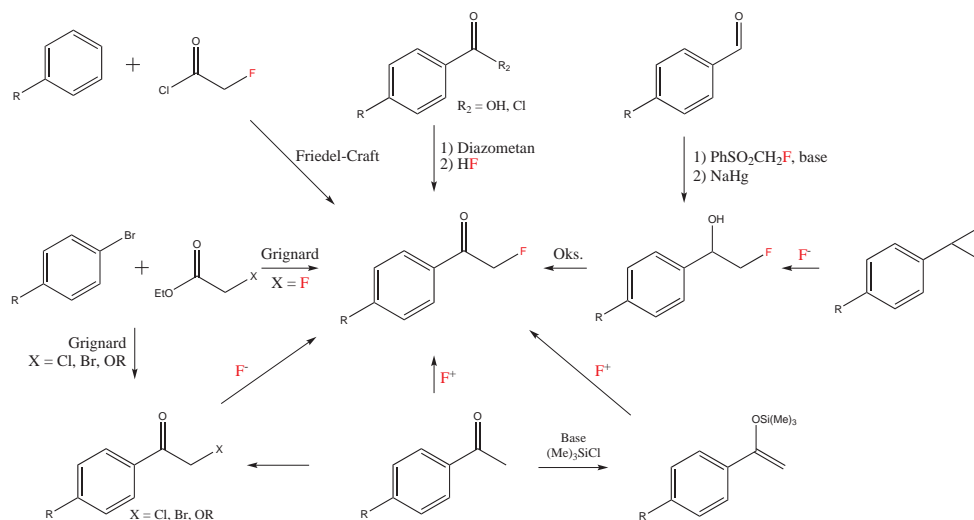
Figur 1.11: Fluorering av 2-substituert 1H-indol ved Selectfluor i a) metanol / vann,<sup>40</sup> og b) ionisk væske.<sup>41</sup>

En strukturell og funksjonell analog til Selectfluor, er 1-hydroksy-4-fluor-1,4-diazoniabisyklo[2.2.2]oktan bis(tetrafluorborat) (Accufluor), **4**, figur 1.10b, først presentert av Stavber *et al.*<sup>46</sup> Accufluor brukes til samme formål som Selectfluor. Sammen med det nukleofile Deoxyfluor, har Selectfluor og Accufluor blitt hovedsakelig utviklet for legemiddelindustrien for å introdusere fluor på en enkel, sikker og selektiv måte.

## 1.2 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner

Det er mange mulige ruter til fremstillingen av  $\alpha$ -fluorketoner. Noen er vist i figur 1.12, og inkluderer halogensubstitusjon, Friedel-Crafts alkylering, fluormetylering, Grignard-kjemi, med mer.

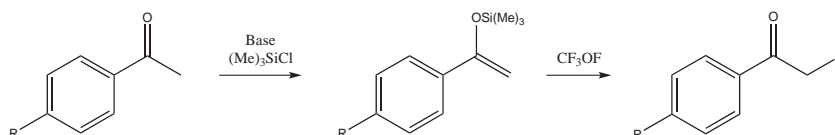
Fra før er det fremstilt flere  $\alpha$ -fluoracetofenoner, blant annet 2-fluor-1-(4-metoksyfenyl)etanon (**1a**),<sup>47</sup> 2-fluor-1-fenyletanon (**1c**),<sup>47,48</sup> 2-fluor-1-(4-fluorfenyl)etanon (**1d**),<sup>49</sup> 1-(4-bromfenyl)-2-fluoretanon (**1e**),<sup>47,50</sup> og 2-fluor-1-(4-nitrofenyl)etanon (**1h**).<sup>50</sup>



Figur 1.12: Oversikt over mulige ruter til  $\alpha$ -monofluoroketoner

### 1.2.1 $\alpha$ -Fluoroketoner fra elektrophile fluoreringskilder

Middleton *et al.* har rapportert fluorinering av både acetofenon og 1-(4-fluorfenyl)etanon med elektrophilt fluor via trimetylsilyl enoleter.<sup>49</sup>  $\alpha$ -Fluoroketonet ble dannet ved å reagere intermedietet med trifluormetyl hypofluoritt ( $\text{CF}_3\text{OF}$ ), et elektrophilt fluoreringsreagens, som vist i figur 1.13.



Figur 1.13: Fluorering via trimetylsilyl enoleter-intermediat

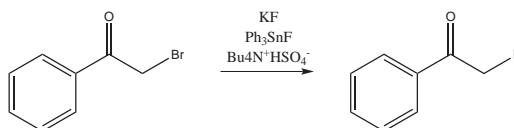
En direkte fluorering av 1-(4-metoksyfenyl)etanon (**5a**) med Selectfluor ble i 2003 beskrevet av Katoch-Rouse *et al.*<sup>51</sup> Keton og Selectfluor ble reagert i refluxerende metanol, resulterende i  $\alpha$ -fluorinert keton.

I 1998 beskrev Chambers *et al.* bruken av  $\text{F}_2$ -gass i elektrophil fluorering av blant annet enolacetater resulterende i  $\alpha$ -fluoroketoner.<sup>52,53</sup> Fremstillingen av  $\alpha$ -fluoroketoner via metallanolater, enaminer og iminer er også rapportert.<sup>54,55</sup>

### 1.2.2 $\alpha$ -Fluorketoner fra nukleofile fluoreringskilder

Den mest vanlige nukleofile fluoreringsreaksjonen er halogensubstitusjon. Reaksjon med en rekke  $\alpha$ -haloketoner og alkoholer er godt beskrevet i litteraturen.<sup>26,32,48</sup>

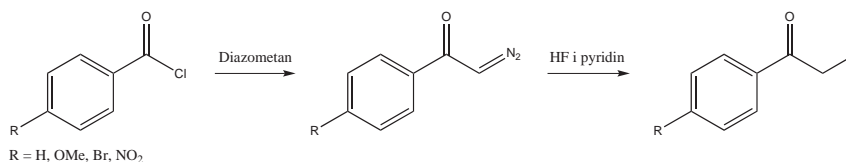
Makosza har beskrevet en slik metode.<sup>48</sup> Ved hjelp av trifenyl tinnfluorid som faseoverføringsreagens og kokatalysator i *in situ*-dannelsen av fluoreringsreagenset difluortrifenyлтinn-anion, byttes brom ut med fluor i  $\alpha$ -bromketoner, vist i figur 1.14.



Figur 1.14: Halogenutbytting etter beskrivelse av Makosza *et al.*

### 1.2.3 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra syreklorider

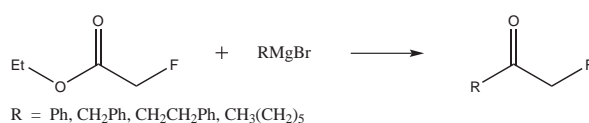
I 1997 fremstilte Bridge *et al.* fire  $\alpha$ -fluorketoner, **1a**, **c**, **e** og **h**, ved hjelp av fluorinering av de korresponderende syrekloridene, etter en metode utviklet av Olah *et al.*<sup>50,56</sup> Syrekloridene, som vist i figur 1.15, ble reagert med diazometan i fremstillingen av de korresponderende diazoketonene. Disse ble fluorinert med hydrogenfluorid (HF) i pyridin. Metoden ga utbytter fra 45 til 63%, og bruk av diazometan og HF er svært ugunstig. Diazometan er eksplosivt, og HF er svært korrosivt og krever spesielt utstyr.



Figur 1.15: Fremstilling av  $\alpha$ -fluorketoner fra syreklorider

### 1.2.4 $\alpha$ -Fluorketoner ved Grignardkjemi

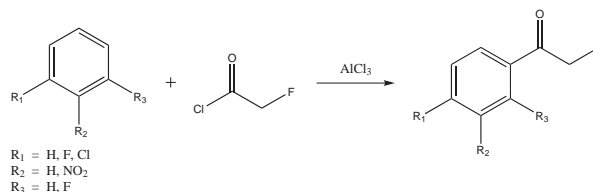
For å danne karbon-karbon-bindinger, benyttes ofte Grignard-kjemi. Grignard-reagenser fremstilles ved å reagere et aryl- eller alkylhalid, med et metall, som regel magnesium. Reagenset reageres med et aldehyd, keton, syreklorid, syre anhydrid, med fler. I 1986 beskrev Kitazume *et al.* en metode for å fremstille forskjellige  $\alpha$ -fluorketoner ved å reagere forskjellige Grignard-reagenser med etyl fluoracetat, vist i figur 1.16.<sup>57</sup>



Figur 1.16: Fremstilling av  $\alpha$ -fluorketoner med Grignard-kjemi

### 1.2.5 $\alpha$ -Fluorketoner ved Friedel-Crafts acylering

En rekke *o*-, *m*-, og/eller *p*-substituerte  $\alpha$ -fluorketoner ble fremstilt ved Friedel-Crafts acylering med fluoracetyl klorid, slik som vist i figur 1.17.<sup>58</sup>



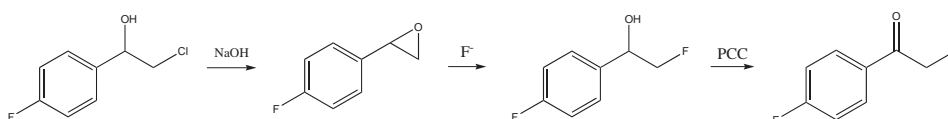
Figur 1.17: Friedel-Crafts acylering av en rekke substituerte benzener med fluoracetyl klorid

Det ble oppnådd gode utbytter med benzen, fluorbenzen og klorbenzen, men nitrobenzen krevde betydelig strengere betingelser, resulterende i 10% utbytte. Friedel-Crafts acylering krever elektronrike aromater, og det kan derfor være vanskelig å bruke denne metoden med elektrontiltrekkende substituent. Fluoracetyl klorid er svært farlig, da forbindelsen kan inngå i sitronsyresyklusen.<sup>59</sup> En annen mulighet kan være Friedel-Crafts acylering av substituerte benzener med kloracetyl klorid, med påfølgende halogenutbytting med nukleofilt fluor.

### 1.2.6 $\alpha$ -Fluorketoner fra epoksider

Epoksider kan fremstilles på mange måter. For eksempel ved syklisering av et 1,2-halohydrin, som vist i figur 1.18.<sup>60</sup> Epoksider kan åpnes igjen av et nukleofilt angrep. Nieduzak *et al.* har beskrevet omdannelsen fra 2-klor-1-(4-fluorfenyl)etanol til tilsvarende epoksid. Det kan tenkes at slike epoksider kan være mottakelig for åpning av et nukleofil fluoreringsreagens, og danner  $\alpha$ -fluoralkoholer. Alkoholene kan da oksideres til keton med PCC.<sup>47</sup>

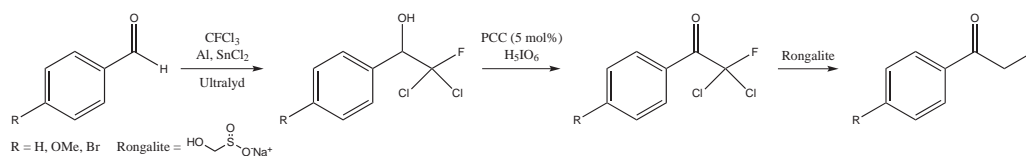
Slike epoksider kan også dannes fra aldehyder med dimetylsulfoksonium metylid, eller fra alkener med persyrer.



Figur 1.18: Fremstilling av  $\alpha$ -fluorketoner fra epoksider

### 1.2.7 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner fra aldehyder

En måte for fremstilling av  $\alpha$ -fluorketoner fra aldehyder, er presentert av Barkakaty *et al.*, illustrert i figur 1.19.<sup>47</sup> *p*-Substituerte diklorfluormetyl arylalkohol-intermediatene ble fremstilt ved reduktiv addisjon av  $CFCl_3$  fra de korresponderende benzaldehydene ved  $SnCl_2$ - og aktivert aluminium-katalyse under ultralyd-behandling. Alkoholene ble oksidert med PCC og  $H_5IO_6$ . Diklorfluormetylketonene ble omdannet til  $\alpha$ -monofluorketoner med Rongalite (natrium hydroksymetylsulfonat).

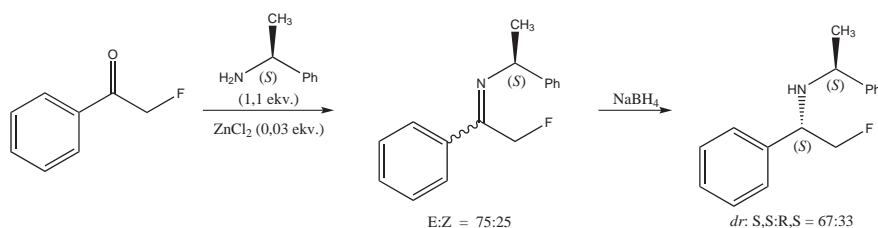


Figur 1.19: Fremstilling av  $\alpha$ -fluorketoner med metode beskrevet av Barkakaty *et al.*

### 1.3 Fremstilling av enantiomert rene 1-aryl-2-fluoretylaminer

Fremstillingen av enantiomert rene 1-aryl-2-fluoretylaminer er et av oppgavens mål. Det er utviklet mange metoder for å fremstille enantiomert rene primære aminer, men bare noen er tatt i bruk for fremstillingen av 1-aryl-2-fluoretylaminer.

I 2005 beskrev Kanai *et al.* en metode for fremstillingen av 2-fluor-1-fenyletylamin (**2c**) og flere andre forbindelser.<sup>61</sup>  $\alpha$ -Fluorketon ble reagert med det kirale hjelpereagenset (*S*)-1-fenyletylamin, i dannelsen av et 1-fenyl-2-fluoretylimin, illustrert i figur 1.20. Iminet ble redusert med natrium borhydrid, og dannet et 1-fenyl-2-fluoretylamin med diasteromerisk ratio (*dr*) på 67:33. Denne ratioen ble økt til over 99% ved omkrystallisasjon med *p*-toluensulfonsyre.

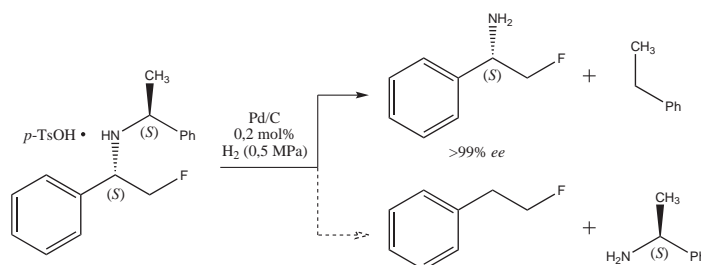


Figur 1.20: Dannelsen av et 1-fenyletylamin i diastereomert overskudd

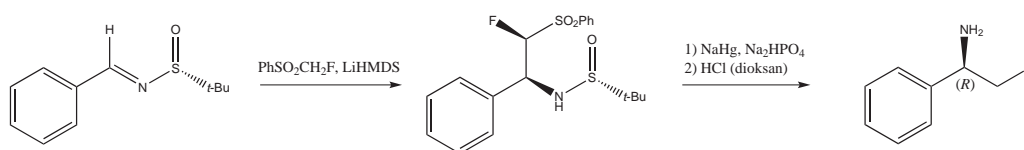
*p*-Toluensulfonsyresaltet av aminet ble regioselektivt hydrogenert med palladium på karbon, i dannelsen av (*S*)-1-fenyl-2-fluoretylamin i >99% *ee* (figur 1.21). Kløyving på den andre siden av aminet, i gjendannelsen av hjelpereagenset (*S*)-1-fenyletylamin, og motparten (2-fluoretyl)benzen ble bare observert i svært liten grad.

I 2006 lyktes Li *et al.* å utføre en nukleofil monofluormetylering of (*R*)-(*t*-butansulfinyl)iminer med fluormetylfenylsulfon ( $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{F}$ ), i dannelsen av 2-fluoretylaminer, som vist i figur 1.22.<sup>62</sup> (*R*)-(*t*-Butansulfinyl)iminer kan fremstilles etter metode beskrevet av Ellman.<sup>63</sup> Iminene ble reagert med deprotonert fluormetylfenylsulfon, og fluorsulfonamid-intermediatet ble dannet. (*R*)-2-Fluoretylaminet ble fremstilt ved reduktiv desulfonylering med Na-Hg i metanol, og fjerning av *t*-butylsulfinyl-gruppa med HCl i dioksan. Høyt utbytte og høy *ee* ble oppnådd.





Figur 1.21: Regioselektiv hydrogenering av amin med palladium på karbon



Figur 1.22: Nukleofil monofluormetylering av butansulfinyliminer

Flere lignende 2-fluoretylaminer ble fremstilt med denne metoden; (*R*)-2-fluor-1-(4-metoksyfenyl)etylamin (**2a**), (*R*)-1-(4-klorfenyl)-2-fluoretylamin, (*R*)-2-fluor-1-(naftalen-2-yl)etylamin, med fler.

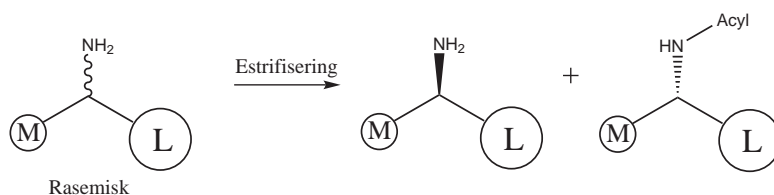
### 1.3.1 Enzymkjemi

Enzymer i organisk syntese er mye brukt både på laboratoriet og i industrien.<sup>64–69</sup> Fordelene ved bruk av enzymer over tradisjonelle reagenser er mange.<sup>70</sup> De er effektive, svært kjemo-, regio- og stereoselektive, virker under milde betingelser, kan fungere sammen med andre enzymer, og brytes lett ned naturlig. Det er også ulemper – de finnes naturlig kun som den ene enantiomeren, noen er avhengig av kofaktorer, og de kan bli utsatt for inhibering.

#### *Candida antarctica* lipase B

*Candida antarctica* lipase B (CAL-B) er en av de mest benyttede enzymene for oppløsning av sekundære alkoholer og aminer.<sup>71</sup>

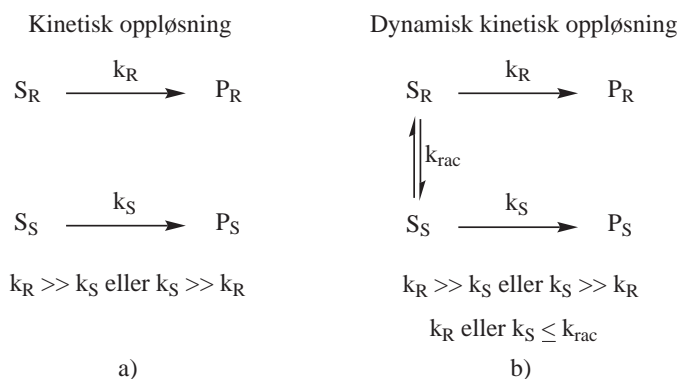
Lipasen er svært stereoselektivt, og følger Kazlauskas regel.<sup>72,73</sup> Kazlauskas regel er en tommelfingerregel for stereospesifisitet for lipaser, illustrert i figur 1.23, og tar utgangspunkt i hva som passer best inn i aktivt sete til lipasen.



Figur 1.23: Illustrasjon av Kazluaskas regel ved estrifisering av rasemisk amin

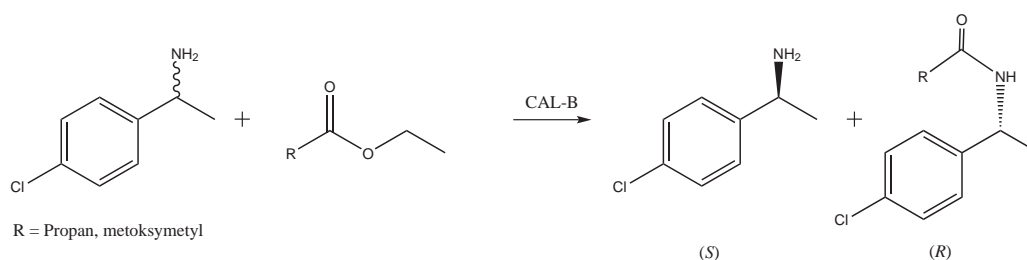
CAL-B har mange bruksområder, men det viktigste er kanskje kinetisk oppløsning av rasemater. En kinetisk oppløsning er separasjon av enantiomerer ved selektiv omdannelse av den ene enantiomeren av et rasemat til et produkt.<sup>70,71</sup> Det er viktig at enzymet katalyserer reaksjonen med svært høy enantioselektivitet, som vil si at reaksjonshastigheten for den ene enantiomeren må være betydelig høyere enn for den andre,  $k_R \gg k_S$ , eller  $k_S \gg k_R$ , som vist i figur 1.24a.

Et eksempel på en kinetisk oppløsning av rasemisk 1-(4-klorfenyl)-1-etylamin er gitt i figur 1.25.<sup>74</sup> CAL-B reagerer selektivt med (*R*)-enantiomeren av etylaminet, etter Kazlauskas regel, og danner det korresponderende acetamidet med 99% *ee* av produktet.



Figur 1.24: Kinetisk oppløsning, og dynamisk kinetisk oppløsning av substrat (S) til produkt (P)

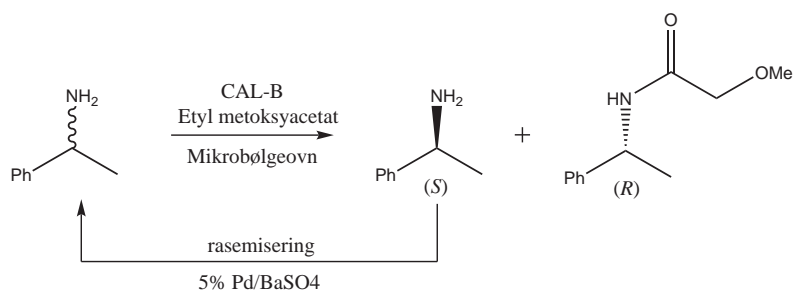
Kinetisk oppløsning kan også kobles med *in situ* rasemisering av substratet. Rasemiseringen må foregå med lik eller større hastighet enn  $k_R$  eller  $k_S$ , altså  $k_{rac} \geq k_R$  eller  $k_S$ , som vist i figur 1.24b.<sup>70,71</sup> Dette gjør at enzymet hele tiden har tilgang på substratet som reagerer raskest, og siden substratet hele tiden blir rasemisert, vil man teoretisk kunne oppnå 100% utbytte av ren enantiomer. Dette



Figur 1.25: Kinetisk oppløsning av 1-(4-klorfenyl)-1-etylamin med CAL-B

gjør dynamisk kinetisk oppløsning svært attraktivt. Ulempen er at det ikke bare krever et svært selektivt enzym, men også en måte for å rasemisere substratet, uten å samtidig rasemisere produktet. Rasemiseringen kan være katalysert av et annet enzym, eller en annen type katalysator.

Et eksempel på dette, er vist i figur 1.26.<sup>75</sup> CAL-B og etyl metoksyacetat ble benyttet for kinetisk oppløsning, og 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> som rasemiseringkatalysator. Oppløsningen ble utført ved normal varming og ved mikrobølgeovn, som ga henholdsvis 89 og 75% omsetning, og henholdsvis 97 og 99% *ee* av (*R*)-enantiomeren.



Figur 1.26: Dynamisk kinetisk oppløsning av 1-fenyletylamin med CAL-B i mikrobølgeovn

### 1.3.2 Asymmetrisk aminering av ketoner med organometallisk katalysator

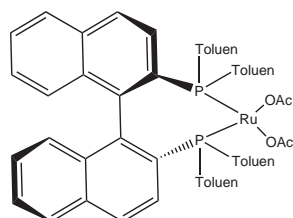
Organometalliske katalysatorer, ofte bestående av overgangsmetaller som palladium, ruthenium, rhodium, kobber, og nikkel, er mye brukt i organisk syntese.<sup>76</sup> Kirale ligander er nødvendig for å indusere kiralitet i molekylet.

### Asymmetrisk reduktiv aminering

Direkte reduktiv aminering av aldehyder og ketoner med aminer er et nyttig redskap i organisk kjemi. Det finnes flere reagenser som utfører denne reaksjonen, spesielt borhydridreduksjonsmidlene.<sup>77</sup> Fra et økonomisk perspektiv, vil det være gunstigere å benytte elementært hydrogen som reduksjonsmiddel. Heterogen katalyse med platinum-, palladium-, nikkel- eller rutheniummetallkatalysatorer har blitt utviklet, mens svært få metoder er blitt utviklet for homogen katalyse.<sup>78</sup>

Et eksempel er reduktiv aminering med kobalt- og rutheniumkatalysator, som krever svært tøffe betingelser, 110 - 200 °C og gasstrykk på 100–300 bar.<sup>78</sup>

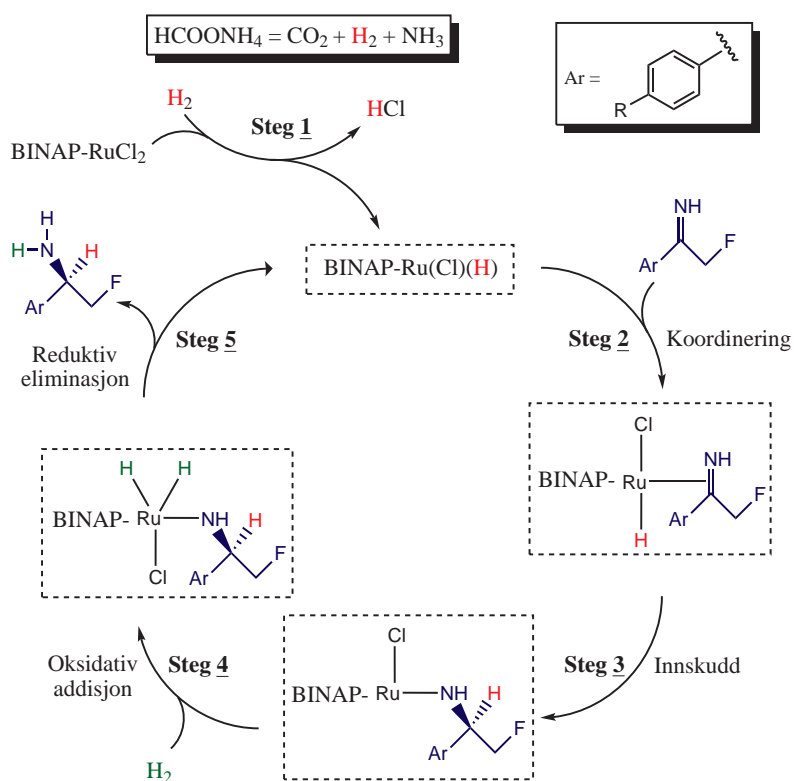
En av få metoder for asymmetrisk reduktiv aminering til primære aminer ble presentert av Kadyrov *et al.* i 2000 ved bruk av forskjellige rhodiumkatalysatorer.<sup>79</sup> Tre år senere ble metoden videreutviklet med ny og bedre kiral ligand, 2,2'-bis(ditoluenfosfino)-1,1'-binaftyl, eller forkortet toluen-BINAP.<sup>76</sup> Den beste katalysatoren ble funnet til å være ((*R*)-toluen-BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub>, **6**, vist i figur 1.27.



Figur 1.27: ((*R*)-toluen-BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub>, **6**

Den foreslåtte mekanismen for reaksjonen er en vanlig Lauckart-Wallach-reaksjon fra keton til imin.<sup>80</sup> Iminet koordinerer til katalysatoren, som innfører hydrogenet stereoselektivt. Nytt hydrogen binder seg til katalysatoren via oksidativ addisjon, og produktet frigis ved reduktiv eliminasjon, som regenererer katalysatoren. Den katalytiske syklusen er illustrert i figur 1.28.

For reaksjonen ble det rapportert utmerkede utbytter, og høy *ee*. Tabell 1.1 gir en oversikt over utbytte og *ee* for forskjellige substituerte acetofenoner, ved bruk av (*S*)- og (*R*)-**6**, ammonium format, og NH<sub>3</sub>/MeOH (20%) ved 70 °C.



Figur 1.28: Foreslått mekanisme for stereoselektiv reduksjon av imin med ruteni-umkatalysator

Tabell 1.1: Reduktiv aminering av acetofenoner ved bruk av **6**<sup>76</sup>

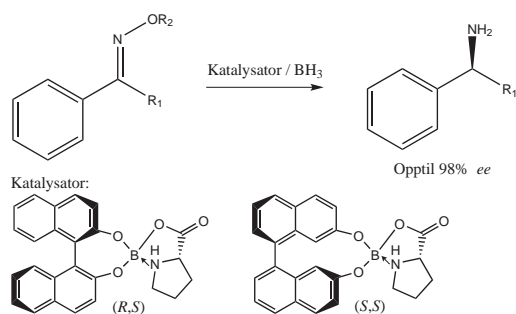
Keton	<i>ee</i> (%)	
	( <i>S</i> )- <b>6</b> <sup>a</sup>	( <i>R</i> )- <b>6</b> <sup>a</sup>
Acetofenon	83 ( <i>S</i> )	91 ( <i>R</i> )
4'-metylacetofenon	10 ( <i>R</i> )	>95 ( <i>R</i> )
4'-metoksyacetofenon	6 ( <i>R</i> )	>95 ( <i>R</i> )
4'-bromacetofenon	60 ( <i>S</i> )	84 ( <i>R</i> )
2-acetylnaftalen	90 ( <i>S</i> )	>95 ( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Produktets stereokjemi i parantes

### 1.3.3 Asymmetrisk reduksjon av oksimetre

Oksimetre er en klasse av organiske forbindelser med den generelle formelen  $\text{R}_1\text{R}_2\text{CNOR}_3$ . Oksimetre fremstilles ved å reagere et keton eller et aldehyd med hydroksylamin hydroklorid og en base, etterfulgt av reaksjon med NaH og et

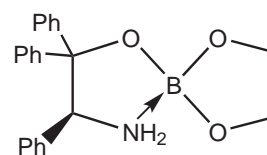
alkylklorid. En asymmetrisk reduksjon av sistnevnte, ble i 2006 utført av Chu *et al.*<sup>81</sup>



Figur 1.29: Asymmetrisk reduksjon av oksimere

I denne metoden, reduseres oksimere asymmetrisk ved hjelp av en kiral katalysator, en spiroborat ester, illustrert i figur 1.29. Katalysatorene (*R,S*, og *S,S*) kan fremstilles ved å enten reagere rasemisk BINOL med (*S*)-prolin og separere diastereomerene, eller å reagere (*S*)-prolin med enantiomert ren BINOL, og danne katalysatorene direkte. En rekke 1-fenyletanoner og 1-fenylpropanoner ble omdannet til de korresponderende aminene i høyt isolert utbytte (76 - 87%) og høy *ee* (75 - 98%). Det er verdt å nevne at denne metoden benytter støkiometriske mengder kiral katalysator, som er en meget stor ulempe.

De Jesus *et al.* har patentert en lignende metode ved bruk av spiroboratkatalysator, vist i figur 1.30.<sup>82</sup> Metoden benytter bare 10% katalysator, og er dermed mer anvendelig. Det ble oppnådd >90% utbytte og >99% *ee* på mange substrater.

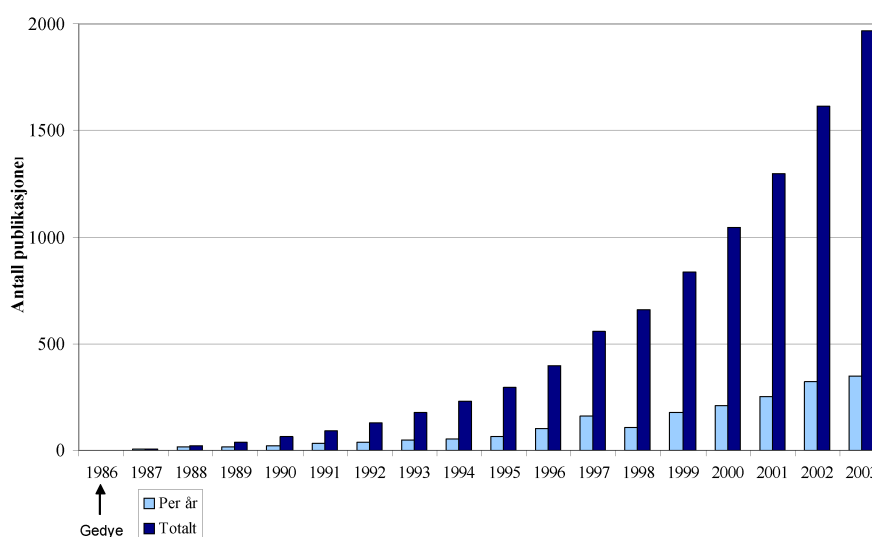


Figur 1.30: Spiroboratkatalysator

## 1.4 Mikrobølgekjemi

Bruk av mikrobølgeteknologi i kjemiske reaksjoner ble første gang rapportert av Gedye *et al.* i 1986, og har siden den gang gitt opphav til mange nye publikasjoner.<sup>83</sup> Figur 1.31 gir en oversikt over publiserte artikler om mikrobølgekjemi fra Gedye i 1986 frem til 2003.<sup>84</sup>

Mikrobølger er elektromagnetisk stråling i frekvensområdet 300 MHz til 300

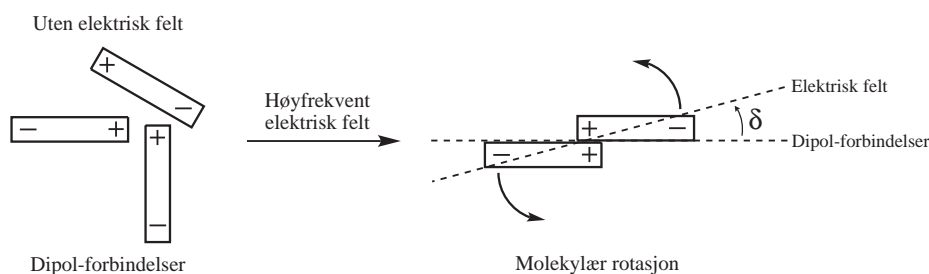


Figur 1.31: Antall publikasjoner om mikrobølgekjemi utgitt fra 1986 til 2003<sup>84</sup>

GHz, med bølgelengder fra 1 mm til 1 m.<sup>84</sup> Både industrielle og husholdningsmikrobølgeovner opererer hovedsakelig ved 2,45 GHz.<sup>85</sup> Denne strålingen kan få ioner til å bevege seg, og dipoler til å rotere.

Oppvarming av løsningsmidler ved mikrobølgeovn i organisk syntese, er hovedsakelig forårsaket av dipolrotasjoner.<sup>84</sup> En dipol i et elektrisk felt vil orientere seg i henhold til feltet. Dersom feltet oscillerer sakte (ved lave frekvenser), vil dipolene orientere i takt med feltet. Dette fører til en rotasjon av molekylene, og de tar dermed opp litt energi fra feltet. Når feltet oscillerer sakte, blir denne energien for liten til at det observeres økning i temperatur. Dersom feltet oscillerer svært raskt, vil ikke dipolene følge med svingningene i det elektriske feltet, og dermed ikke rotere overhodet. Frekvenser i mikrobølgeområdet oscillerer derimot med passende frekvens. Dipolene roterer i takt med svingningene til feltet, men er litt forsinket med en effektiv faktor  $\delta$ . Denne forskjellen definerer tapstangent  $\delta$ , eller  $\tan\delta$ , som regnes som den energien fra det elektriske feltet tapt som varme til omgivelsene, illustrert i figur 1.32. Denne varmen kan utgjøre så mye som  $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{sek}$ .

Mikrobølger kan teoretisk sett brukes i alle tilfeller der tradisjonell varming benyttes.<sup>86</sup> Det er vist at mikrobølgekjemi kan minke reaksjonstid dramatisk og



Figur 1.32: Effekt av dipoler med og uten elektrisk felt

øke utbyttet,<sup>84</sup> at reaksjonen går via en annen mekanisme,<sup>87</sup> eller induksjon av regio- og kjemoselektivitet.<sup>87,88</sup>

Mikrobølgeraksjoner utføres i reaksjonskamre som er transparent for mikrobølger ved 2,45 GHz, hovedsakelig borosilikat eller teflon. Dersom reaksjonen skal utføres i et løsningsmiddel, er det viktig å velge et medium som egner seg for reaksjonen. Dersom høy temperatur ønskes, er det gunstig å velge et løsningsmiddel med høyt kokepunkt og med høy  $\tan\delta$ , slik at det oppnåes høy temperatur raskt, se tabell 1.2. Dersom det ønskes at reaktantene skal motta mye mikrobølgeenergi, er det viktig å velge et løsningsmiddel med lav  $\tan\delta$ .

Tabell 1.2: Tapstangent,  $\tan\delta$ , for kjente løsningsmidler

Løsningsmiddel	$\tan\delta^{a,b}$
Etylglykol	1,35
Etanol	0,94
DMSO	0,83
Isopropanol	0,79
Metanol	0,66
Vann	0,12
Kloroform	0,09
Acetonitril	0,06
Etylacetat	0,06
Aceton	0,05
Heksan	0,02

<sup>a</sup> - ved 2,45 GHz

<sup>b</sup> - referanse<sup>89</sup>

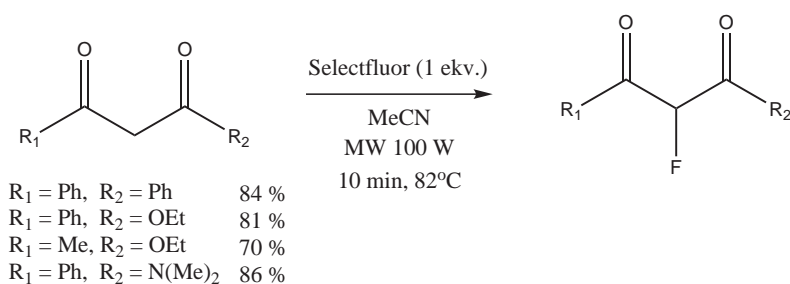


### 1.4.1 Mikrobølger i fluorkjemi

Det er mange eksempler på fluorineringsreaksjoner utført i mikrobølgeovn.<sup>30,90–99</sup>

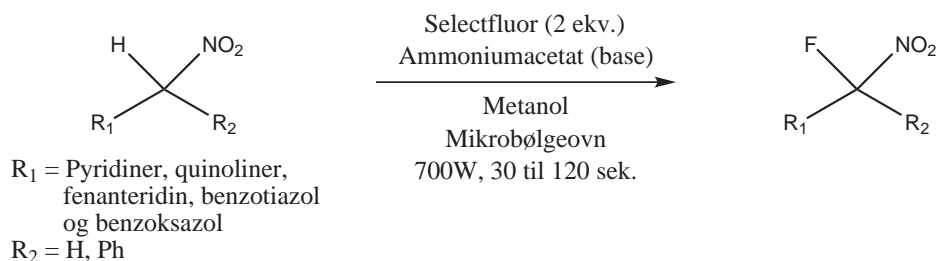
Fluorering ved bruk av Selectfluor i mikrobølgeovn er derimot blitt lite undersøkt. De første elektrofile fluoreringsreaksjonene i mikrobølgeovn, ble rapportert av Bluck *et al.* i 2004. Selectfluor ble benyttet i en rekke vellykkede aromatiske fluoreringsreaksjoner.<sup>92</sup>

Senere samme året, ble det rapportert reaksjoner med forskjellige 1,3-dikarbonylforbindelser i nøytralt og basisk miljø, vist i figur 1.33.<sup>30</sup> Ved bruk av en ekvivalent Selectfluor, og tilsats av tetrabutylammoniumhydroksid (TBAH), ble de korresponderende difluorforbindelese dannet i gode utbytter (77 til 88%).



Figur 1.33: Fluorering av 1,3-dikarbonylforbindelser med mikrobølgeovn

Sidekjerer til heterosykliske forbindelser lar seg også fluorinere med Selectfluor i mikrobølgeovn.<sup>93</sup> Den generelle reaksjonsligningen for en rekke reaksjoner er gitt i figur 1.34. Disse reaksjonene oppnådde utbytter fra 10 til 85%.



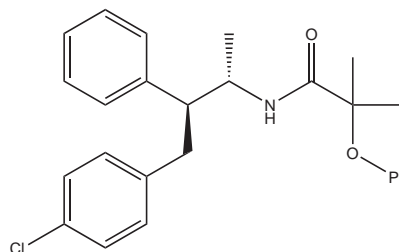
Figur 1.34: Fluorering av forskjellige heterosyklere med mikrobølgeovn

## 1.5 Fluor i legemidler

Det er ingen tvil om viktigheten av fluor i virkestoffer i medisiner.<sup>5,8,100–103</sup> Frem til 1980-tallet ble det lansert en til tre fluorholdige medikamenter i året.<sup>100</sup> Etter utvidet bruk av fluorineringsreagenset DAST, utviklet i 1975 av Middleton *et al.*, økte bruken av fluor i virkestoffer markant rundt 1982.<sup>31,100</sup> Selv om mengden fluorinerte virkestoffer har tiltatt, har antallet lanserte fluorinerte medikamenter i forhold til ikke-fluorinerte vært relativt konstant mellom 5 - 15%. Det er først de siste fem årene dette forholdet har økt mye. Det er antatt at dette vil ekspandere enda mer i årene som kommer.

Det er mange eksempler på fluorets innvirkning i medikamenter. Blant annet i antibakterielle, antipsykotiske, og antidepressive medisiner, og medisiner mot kreft, og hjerte- og karsykdommer.<sup>5,101,102</sup>

Et eksempel er virkestoffet trifenylamidet **7**, vist i figur 1.35.<sup>100</sup> **7** er en god cannabinoid-1 reseptor (CB<sub>1</sub>) invers agonist, men den har dårlig biotilgjengelighet og fremkaller allergiske reaksjoner. Aktivering av CB<sub>1</sub> øker appetitten og fører til økt produksjon av fettsyrer.<sup>104</sup> En invers agonist av CB<sub>1</sub> vil dermed hindre fettproduksjon, og diettindusert overvekt.



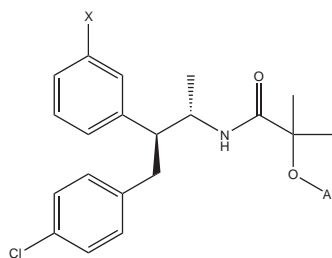
Figur 1.35: Forbindelse **7**

Det er antatt at oksidativ metabolisme av **7** fører til reaktive mellomprodukter som kovalent binder seg til proteiner, og utløser en allergisk reaksjon.<sup>100</sup> Derfor ble det forsøkt å modifisere **7** slik at oksidativ metabolisme hindres, og dermed både hindre allergiske reaksjoner, og øke biotilgjengeligheten. Ved å innføre to fluoratomer i fenyloksyringen i forbindelse **8**, ble kovalent binding til proteiner mer enn halvert.

Videre deaktivering av ringen i forbindelsene **9**, **10** og **11**, og effektene av dette er gitt i tabell 1.3.

Taranabant, forbindelse **11**, viser nesten ingen tegn til kovalent binding, og har i tillegg større effekt (IC<sub>50</sub>). Taranabant var i 2008 i de siste stegene i klinisk testing som et virkestoff mot diettindusert overvekt.<sup>106</sup>

Fluor kan også påvirke bindingsaffinitet til det aktive setet i enzymer.<sup>107</sup> I en serie med trombinhemmere ble effekten av innføring av fluor undersøkt, som vist

Tabell 1.3: Effekten av fluor på CB<sub>1</sub> i forbindelsene **7**, **8**, **9**, **10** og **11**

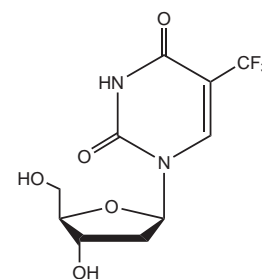
Forb.	Ar	X	CB <sub>1</sub> IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Kovalent binding
<b>7</b>	Ph	H	2,03	3900
<b>8</b>	3,5-F <sub>2</sub> -Ph	H	1,47	1700
<b>9</b>	2-pyr	H	1,80	910
<b>10</b>	5-CF <sub>3</sub> -pyr	H	0,54	88
<b>11</b>	5-CF <sub>3</sub> -pyr	CN	0,29	27

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> står for "half maximal inhibitory concentration", og er et mål på effektiviteten av et medikament.<sup>105</sup>

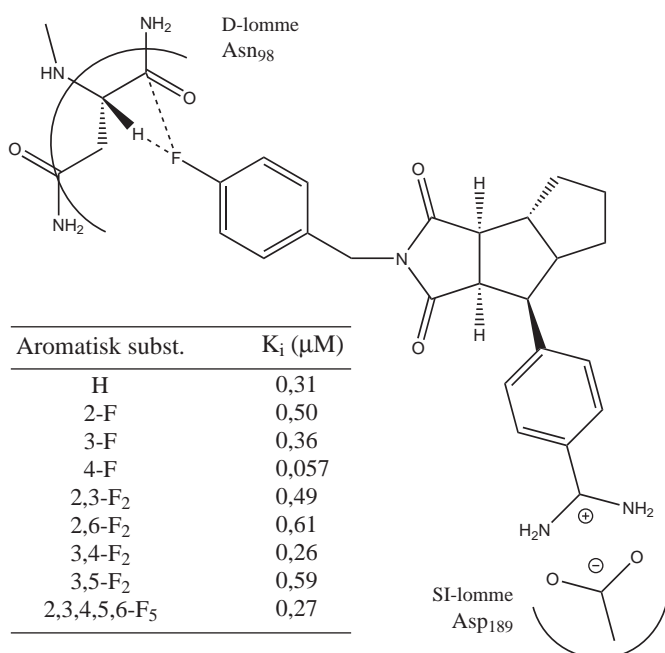
IC<sub>50</sub> verdien er konsentrasjonen av medikamentet som trengs for å oppnå 50% (reseptor-) inhibering.

i figur 1.36.<sup>108</sup> Trombin er en del av kroppens koaguleringsystem. En trombin-inhibitor kan brukes mot koaguleringsrelaterte sykdommer eller tilstander, som blodpropp og hjerteinfarkt.<sup>109</sup> Bare 4-F-derivatet har hemningskonstant ( $K_i$ ) lavere enn usubstituert aromat - 0,057  $\mu\text{M}$  mot 0,31  $\mu\text{M}$ . Røntgenkristallografi av 4-F-derivatet bundet i det aktive setet på trombin avslørte at fluor er bundet til positivt polarisert karbon ved en karbonylgruppe, og hydrogenbinding til et nærliggende hydrogen (figur 1.36).

Innføring av fluor kan resultere i at medikamentet gjennomgår en annen metabolsk rute.<sup>107</sup> Et eksempel på dette er Viroptic<sup>®</sup>, eller Trifluridin, vist i figur 1.37.<sup>110</sup> Trifluridin er et antiviralmedikament mot øyeinfeksjoner forårsaket av herpes, og irreversibelt inhiberer tymidylat syntase. Tymidylat syntase er et enzym som katalyserer metylering av deoksyuridin monofosfat (dUMP) til tymidin monofosfat, et nøkkelsteg i DNA-syntese. Hemning av tymidylat syntase vil derfor forårsake kontrollert celledød, som vil påvirke kreftceller og virus. Trifluormetylgruppen på pyrimidringen i trifluridin er helt essensiell i mekanismen for enzyminhibering, som vist

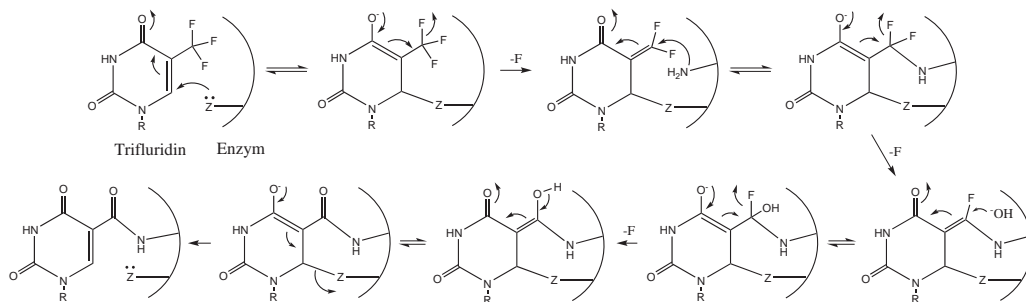


Figur 1.37: Trifluridine



Figur 1.36: Fluor i elektrostatiske interaksjoner i trombinhemmere. <sup>108</sup>

i figur 1.38.



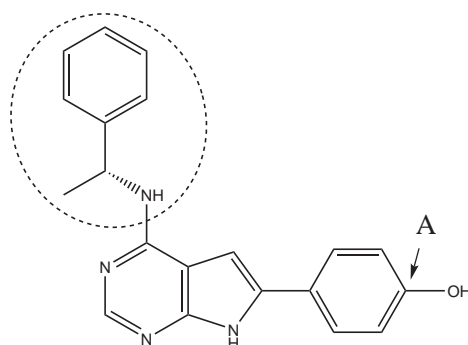
Figur 1.38: Mekanisme for inhibering av tymidylat syntase. <sup>110</sup>

### 1.5.1 Bruk av 1-fenyletylaminer som byggesteiner i medikamenter

I 1910, var Barger og Dale en av de første som undersøkte substituerte 1-fenyletylaminer som mulige byggesteiner i medikamenter. <sup>111</sup> Hovedsakelig ble de da testet

som sympatomimetiske stoffer. Dette er stoffer som etterligner det naturlige epinefrin (adrenalin), og kan virke mot lavt blodtrykk eller akutt hjertesvikt. Det enkle 1-fenyletylamin viste noe aktivitet, men en eller flere aromatiske hydroksygrupper ga betydelig større effekt. Derimot viste 2-fenyletylamin høy sympatometrisk effekt, og har siden vært hovedfokus i farmakologiske studier.<sup>112</sup> Derfor er forskning på 1-fenyletylamin-derivater fremdeles et interessant forskningsområde.

Et eksempel på dette, er tyrosin kinase hemmeren PKI166, utviklet av Novartis.<sup>113</sup> PKI166 har en (*R*)-fenyletylamin-gruppe, koblet til pyrrolopyrimidin, vist i figur 1.39. Den har vist å være effektiv hemmer av reseptor tyrosin kinaser.<sup>114</sup> *In vitro* hindrer molekylet proliferasjon, og *in vivo* virker det mot svulst hos mus.<sup>115–118</sup> Selv om PKI166 er svært aktivt, har Novartis avsluttet klinisk testing på grunn av levertoksisitet i noen pasienter.<sup>119</sup>

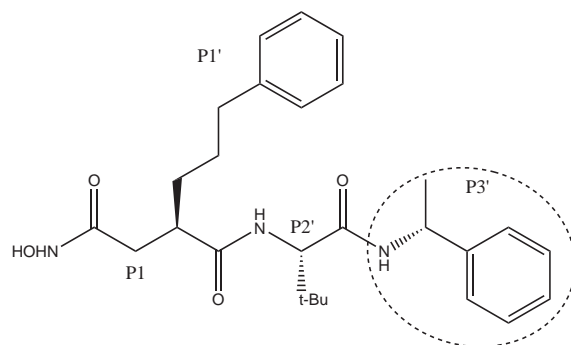


Figur 1.39: PKI166, med fenyletylamin-gruppen uthevet

En analog til PKI166, AEE788, har vist betydelig antisvulst-aktivitet.<sup>120</sup> AEE778 har en (*R*)-fenyletylamin-gruppe, og en 1-metyl-4-etyl-piperazin-gruppe i posisjon A (fig. 1.39). Variasjoner i fenyletylamingruppen har ikke vært rapportert, og er derfor gjenstand for videre forskning.

Et annet eksempel finnes i matriks metalloproteinaser (MMP). MMPene antas å være svært viktig i reparasjon av vev som følge av sår og skader.<sup>121</sup> Overuttrykkelse av MMP-3 og MMP-13 kan forårsake vev som ikke leges, mens MMP-1, -2, -9, og -14 er nødvendig for normal leging.<sup>122</sup> For å studere virkningen av de forskjellige MMPene, og for å kurere tilhørende sykdommer, vil det være gunstig å finne selektive hemmere for hver reseptor. Selektiv inhibering av MMP-1 oppnåes ved en stor P1'-gruppe (figur 1.40), og av MMP-2 oppnåes ved ulike

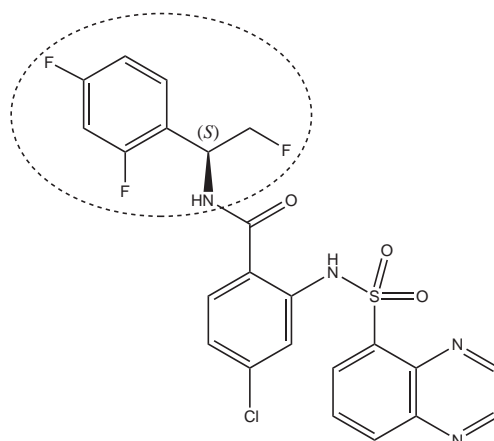
P3'-grupper.<sup>121</sup> Selektiv inhibering av MMP-3 har derimot vist seg å være en betydelig vanskeligere oppgave. Fray *et al.* fremstilte noen slike stoffer, blant annet succinyl hydroksyamid syren **12**, vist i figur 1.40. Det ble også oppdaget at stereokjemien til P3'-gruppen var viktig. (*R*)-1-fenyletylamin vist i figuren, ga en halv gang bedre selektivitet mot MMP-3 enn mot -2. Dette var en betydelig forbedring i forhold til noe annet rapportert tidligere.



Figur 1.40: Succinyl hydroksyamid syren **12**, med fenyletylamin-gruppen uthevet

Frey *et al.* undersøkte analoger av **12**, med blant annet 1-fenylpropylamin, og 1-fenyl-2-metoksy-etylamin som P3'.<sup>121</sup> I 2003 rapporterte samme gruppe en analog til sistnevnte forbindelse, UK-370, en succinyl karboksylsyre, hvor P1'-gruppen er enda større.<sup>122</sup> UK-370 hadde meget høy aktivitet mot kun MMP-3, og svært liten aktivitet mot MMP-1, -2, -9, og -14. Denne ble derfor foreslått som forbindelse til klinisk testing.

I 2005 patenterte Allison *et al.* en quinoksasolin-forbindelse, vist i figur 1.41.<sup>123</sup> Forbindelsen har en (*S*)-fenyletylgruppe, og virker som en agonist på kolecystokininreseptor CCK1, og gastrinreseptor CCK2. Naturlig kolecystokinin og gastrin er svært viktige peptider i fordøyelsessystemet, og kontrollerer blant annet magesyreproduksjon og galle- og leverfunksjoner. Agonister av CCK1 og -2 kan være virke mot fordøyelsessystemrelaterte sykdommer eller tilstander, som magesår, mage- og tykktarmkreft, og mange andre sykdommer som følge av ubalanse i fordøyelsessystemet. Det er per i dag ikke rapportert klinisk testing av forbindelsen (figur 1.41).



Figur 1.41: Struktur av quinoksasolin-forbindelsen patentert av Allison *et al.* med fenyletylamin uthevet





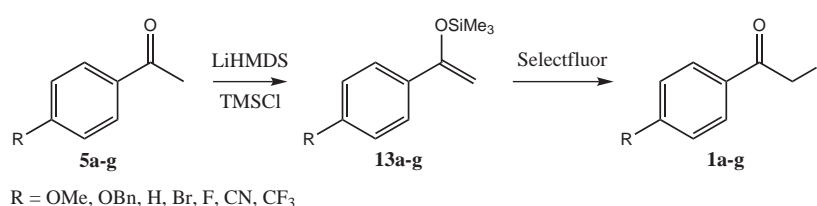
## 2. Resultat og diskusjon

### 2.1 Fremstilling av $\alpha$ -fluorketoner

$\alpha$ -Fluoraminer kan være aktuelle byggesteiner i medisinske virkestoffer. Et mål med oppgaven var å utvikle en metode for fremstillingen av disse aminene fra  $\alpha$ -fluorketoner. Fluorketonene er ikke kommersielt tilgjengelige, og måtte syntetiseres. To ulike teknikker ble utprøvd og disse er omtalt i de følgende kapitler.

#### 2.1.1 Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoletter

Den første metoden som ble undersøkt var en elektrofil fluorering av substituerte acetofenoner. Metoden baserer seg på et prinsipp publisert av Lal for fluorering av steroider.<sup>124</sup> Acetofenonene, **5a-g**, ble reagert med trimetylsilylchlorid, i dannelsen av trimetylsilyl enoletterene, **13a-g**, ved bruk av litium bis(trimetylsilyl)amid (LiHMDS) som base. De dannede trimetylsilyl enoletterene ble reagert direkte videre uten rensing med Selectfluor. Reaksjonsligning er gitt i figur 2.1.



Figur 2.1: Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoletter

Enolettere er svært ustabile, og reaksjon med vann fører til gjendannelsen av utgangsstoffet. Utførelsen av metoden er derfor krevende, og alle steg er avhengig av tørt utstyr, og tørre løsningsmidler og reaktanter. Det er også helt nødvendig å holde systemet helt lufttett under alle reaksjonstrinn, også under overføring til

forskjellig glassutstyr, ved filtrering, og ved avdamping av løsningsmidler. Metoden er beskrevet i detalj i kapittel 4.3 side 64. Omsetning til enoleter, isolerte utbytter og renhet er gitt i tabell 2.1.

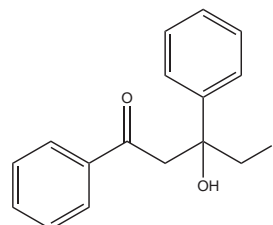
Tabell 2.1: Resultater for elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoleter

Nr.	Subst. (R =)	Forb.	Omsetning til enoleter <sup>a</sup> (%)	Ekv. Selectfluor	Isolert utbytte (%)	Renhet (%)
1	OMe	<b>1a</b>	98	1	91	>99
2	OBn	<b>1b</b>	100	1	89	>99
3	H	<b>1c</b>	100	1,1	76	99
4	F	<b>1d</b>	88	1	74	99
5	Br	<b>1e</b>	100	1	69	99
6	CN	<b>1f</b>	98	1,3	55	99
7	CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	99	1,2	69	>99

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR

Omdannelsen fra trimetylsilyl enoleter til fluorketon ble fulgt ved tynnsjikt-kromatografi (TLC). I noen tilfeller var ikke én ekvivalent Selectfluor nok, og det ble derfor tilsatt 0,1 – 0,3 ekvivalenter til alt var omdannet. Årsaken til dette ble ikke videre undersøkt.

Utbyttene varierte fra 55 til 91%. På grunn av svært omstendelig utførelse, måtte reaksjoner på samtlige substrater utføres flere ganger før utbyttet ble tilfredstillende. Årsaken til varierende utbytter kan være uungåelig tilslipp av luft, eller dannelsen av biprodukter. Resnati *et al.* beskrev en metode for syntesen av  $\alpha$ -fluorert acetofenon ved dannelsen av enoleter og fluorinering med *N*-fluorbis((trifluormetyl)sulfonyl)imide.<sup>54</sup> Dersom enoleteren ble fluorinert ved for høy temperatur (romtemperatur), ble hovedproduktet dimeren 4-fluor-3-hydroksy-1,3-diphenyl-1-butanone, **14**, vist i figur 2.2. Polymeriseringsreaksjoner med trimetylsilylenoleter av acetofenon ble også utført av Nagai *et al.* i syntesen av polymerer med molekylvekt ( $g/mol$ ) i 10<sup>6</sup>-orden.<sup>125</sup> Det kan tenkes at forbindelse **14** er et biprodukt som dannes i denne reaksjonen.



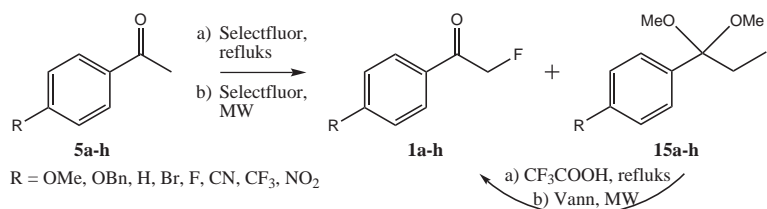
Figur 2.2: Dimeren **14**

Konkluderende er en metode for  $\alpha$ -mono-fluorering av aromatiske ketoner

utviklet. Tre nye forbindelser, **1b**, **f**, og **g** ble fremstilt, isolert, og karakterisert. Isolerte utbytter var fra middels til høyt med renhet over 99 %. Metoden egner seg best for substrater med elektrondonerende substituenten, som substituentene **5a** og **b**, men er også tilfredstillende for **5c-g**.

### 2.1.2 Elektrofil fluorering ved mikrobølgestråling

I gruppen er det utviklet flere metoder for fremstillingen av  $\alpha$ -fluorketoner.<sup>126</sup> I en av disse, fluorineres metylketonene med Selectfluor direkte til de korresponderende fluorketoner i refluksende metanol, som vist i figur 2.3 (metode a), i stedet for via trimetylsilyl enoleter. Denne metoden tar betydelig lengre tid, 2 til 14 døgn, men til gjengjeld kreves ikke sterke baser eller tørre betingelser. I reaksjonen dannes fluorketonet og dets acetal. Acetalet ble i den opprinnelige metoden (metode a) hydrolysert til fluorketon med trifluoreddiksyre i refluksende metanol. Lang reaksjonstid er av mange årsaker ugunstig, og en reduksjon av denne er ønskelig. Følgelig ble mikrobølgebestråling vurdert som aksellerator.

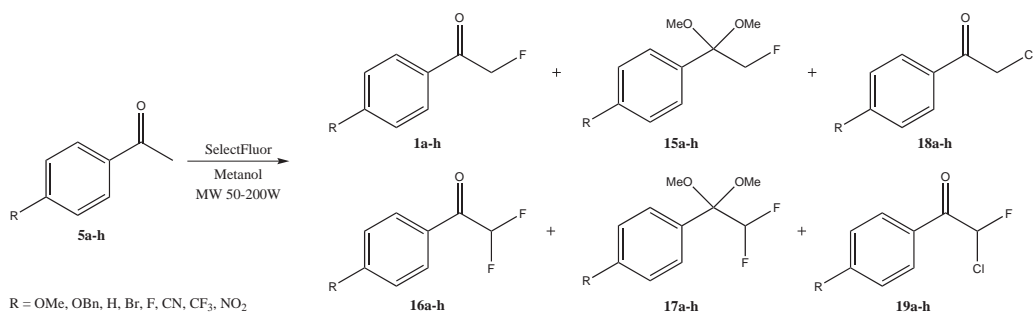


Figur 2.3: Reaksjonslikning for fremstillingen av **1a-h** ved hjelp av mikrobølgestråling

#### Innledende forsøk

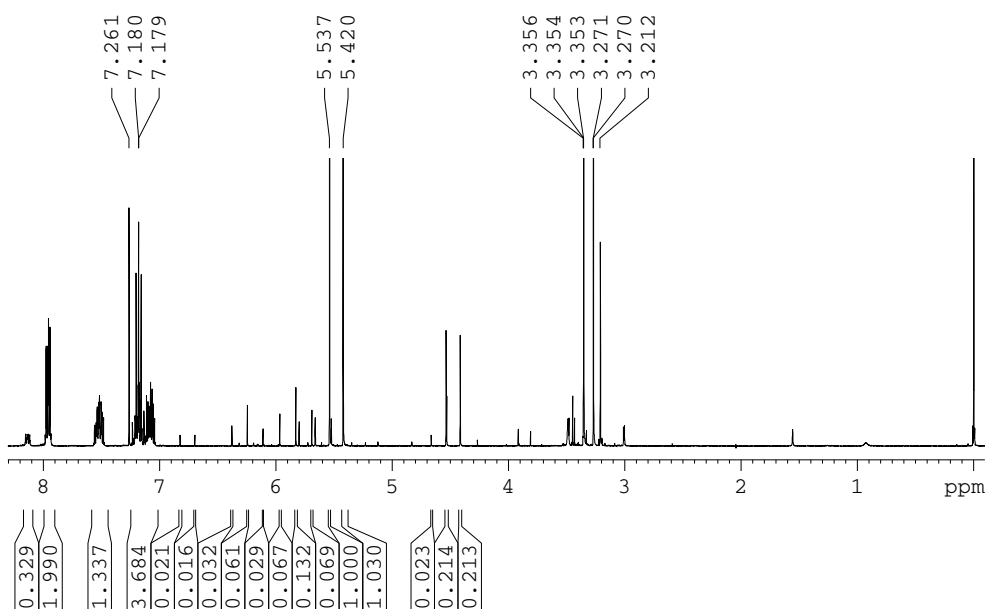
For de første forsøkene ble 1-(4-bromfenyl)-1-etanon (**5e**) valgt som substrat. Dette på bakgrunn av at molekylet er av middels elektronisk karakter i forhold til ytterpunktene metoksyderivatet, **5a**, og nitroderivatet, **5h**.

Under reaksjonen ble det ønskede fluorketonet, 1-(4-bromfenyl)-2-fluoretanon (**1e**) dannet, og dens acetal, 1-(4-bromfenyl)-1,1-dimetoksy-2-fluoretan (**15e**). Det ble også dannet en mindre mengde 1-(4-bromfenyl)-2,2-difluoretanon (**16e**), dens



Figur 2.4: Elektrophil fluorering ved mikrobølgebestråling

acetal, 1-(4-bromfenyl)-1,1-dimetoksy-2,2-difluoretan (**17e**), og 1-(4-bromfenyl)-2-kloretanon (**18e**), som vist i figur 2.4. I noen forsøk ble også spor av det som ble antatt å være 1-(4-bromfenyl)-2-klor-2-fluoretanon (**19e**) sett, dog acetalet ble ikke observert med <sup>1</sup>H-NMR. Acetalene kan hydrolyseres i mikrobølgeovnen med dest. vann. De relative forholdene mellom de ulike produktene og biproduktene kunne bestemmes ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR. Hver forbindelse har karakteristiske signaler som enkelt gjenkjennes, uavhengig av substituent. Figur 2.5 viser <sup>1</sup>H-NMR-spekteret av reaksjonsblandingen før hydrolyse i syntesen av **1e**.



Figur 2.5: <sup>1</sup>H-NMR-spekter av reaksjonsblanding før hydrolyse

Fluorketonet **1** og dets acetal **15** gir de karakteristiske dublettene ved hen-

holdsvis  $\delta_H$  5,5 og 4,5 ppm. Difluorketonet **16** og dets acetal **17** gir tripletter ved henholdsvis  $\delta_H$  6,25 og 5,85 ppm. De mindre forekommende biproduktene klor-keton **18**, og klor-fluor-keton **19** gir henholdsvis en singlett ved  $\delta_H$  4,7 ppm, og en dublett ved  $\delta_H$  6,75 ppm. Acetalgruppene (OCH<sub>3</sub>) gir singletter i området  $\delta_H$  3,1 – 3,5 ppm. De relative forholdene er bestemt ut i fra integralene til forbindelsene. Metoden er åpenbart unøyaktig, men er likevel tilfredstillende til dette formålet.

De innledende forsøkene er gitt i tabell 2.2. Effekt og tid ble variert, og omsetningsgraden ble målt.

Tabell 2.2: De innledende forsøkene ved elektrofil fluorering av **5e** ved mikrobølgeovn

Nr.	Effekt (W)	Tid (min)	Omsetning <sup>a</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)				Farge
				<b>1e</b>	<b>5e</b>	<b>15e</b>	Andre forb. <sup>b</sup>	
8	200	15	82	60	18	22	4	Brun
9	75	40	93	84	7	5	4	Blank
10	70	90	99	59	1	29	10	Blank
11 <sup>c</sup>	75	60	23	23	77	0	1	Blank

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR.

<sup>b</sup> Bestående av **16e**, **17e** og **18e**

<sup>c</sup> Byttet ut 1 mL metanol med 1 mL dest. vann.

Effekt rundt 70 W i 90 minutter ga best omsetningsgrad. Ved for høy effekt ble blandingen brun eller svart, som kan tyde på dekomponering av Selectfluor. I et uavhengig forsøk, ble dette bekreftet ved oppvarming av kun Selectfluor ved 150 W i 60 min. Reaksjonsblandingen ble helt svart, og <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN) viste ikke den karakteristiske tripletten ved  $\delta_H$  4,30 ppm eller kvartetten ved 4,75 ppm.

I forsøk 11 ble det forsøkt å bytte 1 mL metanol med 1 mL dest. vann for å hindre dannelsen av acetal. Acetaldannelsen ble stoppet, men også omsetningen til fluorketon ble betydelig redusert. Tilsats av vann i fluoreringsreaksjonen ble derfor ikke undersøkt videre.

Da flere ekvivalenter av reagenser av åpenbare årsaker alltid er uønsket, ble muligheten til å minke mengden Selectfluor undersøkt. Viftenivå, effekt og reaksjonstid ble variert. Viftenivået avgjør avkjølingsgraden i reaksjonskammeret, og dermed temperaturen i reaksjonsblandingen. En blank reaksjonsblanding, og høyest

mulig omsetning fra metylketon var ønsket. Resultater er gitt i tabell 2.3.

Tabell 2.3: Elektrofil fluorering av **5e** med redusert mengde Selectfluor

Nr.	Effekt (W)	Tid (min)	Viftenivå	Ekv. Selectf.	Omsetn. <sup>a</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)				Farge
						<b>1e</b>	<b>5e</b>	<b>15e</b>	Andre <sup>b</sup>	
12	70	90	1	1,1	83	39	17	38	2	Brun
13	50	90	1	1,1	87	44	13	43	1	Brun
14	30	90	1	1,1	54	12	46	26	0	Blank
15 <sup>c</sup>	50	90	1	1,1	40	23	60	9	7	Svart
16	50	90	3	1,5	67	20	33	38	8	Blank
17	75	90	3	1,5	94	51	6	39	4	Blank
18	75	120	3	1,5	91	56	9	32	2	Blank
19	75	90	3	1,2	84	48	16	39	0	Blank

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR.

<sup>b</sup> Bestående av **16e**, **17e** og **18e**

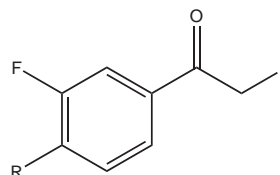
<sup>c</sup> Tilsats av 0,5 ekv. lutidin.

Ved lavt viftenivå ble det betydelig varmere i reaksjonsrøret. Effekten ble derfor satt ned fra forsøk 14 til 16 for å oppnå en blank reaksjonsblanding. Omsetningen var dårlig, og det ble spekulert i om reaksjonsblandingen ble for sur, som følge av frigitte protoner i reaksjonsforløpet. Derfor ble det forsøkt å tilsette basen lutidin i forsøk 15. Dette resulterte i svart reaksjonsblanding og dårlig omsetning. Base, som mulig additiv, ble derfor ikke undersøkt videre.

Ved 30W og redusert mengde Selectfluor ble omsetningen for dårlig (54%). Det ble antatt at ved lavt viftenivå ble mikrobølgeeffekten for liten til å oppnå tilfredsstillende reaksjonshastighet. Viftenivået ble derfor justert tilbake til 3, og mengden Selectfluor ble økt til 1,5 ekvivalenter fra forsøk 16. 75W viste seg å være en adekvat effekt for disse betingelsene.

Det beste eksperimentet, nr. 17, ga 94% omsetning. Økt reaksjonstid i eksperiment 18 ga ikke bedre omsetning. Det ble antatt at dette skyldes at produkt dekomponerer forttere enn det dannes. Økt mengde Selectfluor, 1,5 ekv. fra 1,1 ekv., var derfor ikke nok.

Betingelsene i forsøk 10 var de som fungerte best for bromderivatet, **5e**. Det ble derfor utført op-



Figur 2.6: Ringfluorert fluorketon **20**

timaliseringsarbeid på flere substrater, ut i fra disse betingelsene. Resultater og betingelser er vist i tabell 2.4. For substratene med elektrondonerende substituent, OMe og OBn, ble det dannet ringfluorert fluorketon og dets acetal, **20a-b** og **21a-b**, figur 2.6. Dette skyldes at elektrondonerende substituent som metoksy og bensyloksy aktiverer *orto*-posisjonen for elektrofil aromatisk substitusjon. Både ringfluorketonet og acetalet gir dubletter i  $^1\text{H-NMR}$  rett under de ikke-ringfluorerte motpartene, med ca  $\delta_H$  0,05 ppm lavere skift.

Tabell 2.4: Optimaliseringsarbeid utført på OMe, OBn, F, CN og  $\text{NO}_2$ -derivater

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Effekt (W)	Tid (min)	Omsetning <sup>a</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)			
						<b>1</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	Andre forb. <sup>b</sup>
20	$\text{NO}_2$	<b>5h</b>	75	60	100	17	0	80	3
21	CN	<b>5f</b>	75	60	92	19	8	57	8
22	CN	<b>5f</b>	75	90	95	21	5	42	14
23 <sup>c</sup>	CN	<b>5f</b>	75	60	5	4	95	0	0
24 <sup>d</sup>	CN	<b>5f</b>	75	60	55	5	45	38	12
25	CN	<b>5f</b>	100	60	94	46	6	22	13
26	CN	<b>5f</b>	100	90	97	67	3	9	21
27	CN	<b>5f</b>	90	120	92	71	8	20	1
28	OMe	<b>5a</b>	90	60	96	60	4	7	21
29	OBn	<b>5b</b>	90	60	94	65	6	16	13
30	OBn	<b>5b</b>	90	90	97	50	3	16	31
31	F	<b>5d</b>	90	60	88	63	12	24	7
32	F	<b>5d</b>	90	120	86	60	14	24	2

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av  $^1\text{H-NMR}$ .

<sup>b</sup> Bestående av **16**, **17**, **18** og **20**

<sup>c</sup> Ved bruk av acetonitril som løsningsmiddel

<sup>d</sup> Overgang fra 16mL løsningsmiddel til 5mL

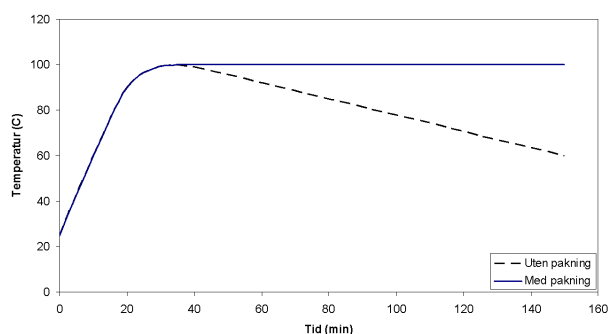
Det var vanskelig å oppnå tilfredsstillende omsetning for cyano-derivatet, **5g**. Det ble spekulert i om dette skyldes biproduktdannelse ved metanolyse av cyanogruppen. Det ble derfor prøvd acetonitril som løsningsmiddel i forsøk 23, dog dette resulterte i bare 5% omsetning.

I forsøk 24 ble det forsøkt å redusere løsningsmiddelmengde, for å øke konsentrasjonen av reaktanter. En reduksjon i løsningsmiddelmengde, førte til redusert opptak av mikrobølgeenergi, og dermed redusert temperatur. Effekten ble derfor

økt til 100 W i forsøk 25. På grunn av en misfarget reaksjonsblanding ved 100 W, ble effekten senket til 90 W, som ga en blank blanding. Tilfredsstillende omsetning ble oppnådd for substratene, **5d**, **f**, og **h**.

### Forandring av mikrobølgeutstyret

Det ble observert at temperaturen i mikrobølgeresaksjonene først nådde et maksimum, og deretter avtok gradvis til reaksjonens slutt. Det ble antatt at dette skyldes at reaksjonsrørene ikke var helt tette. Dette er spesielt et problem for flyktige substrater, og ved lange reaksjonstider. Det ble derfor anskaffet O-ringer til rørene. Med O-ringer ble rørene helt tette og temperaturen var konstant etter oppnådd maksimum. Dette er illustrert i figur 2.7.



Figur 2.7: Temperatur som funksjon av tid (min) med og uten pakning

På samme tidspunkt som O-ringer ble anskaffet, ble det også installert magnet-rørmodul til mikrobølgeovnen. Disse nye anskaffelsene økte reproduserbarheten for reaksjonene betydelig, og det ble besluttet å optimalisere reaksjonene på nytt. Først ble valg av løsningsmiddel reevaluert, deretter effekt og tid. Igjen ble bromderivatet, **1e**, benyttet. Evalueringen av egnede løsningsmidler er gitt i tabell 2.5

Bruk av metanol ga høyest omsetning. For reaksjon i de andre løsningsmidlene var det bare bruk av acetonitril som ga nevneverdig omsetning. Det ble ikke observert dietoksyacetalet ved bruk av etanol. Det er ikke kjent hvorfor reaksjonshastigheten økte i metanol. Muligens påvirker metanol keto-enol-likevekten i favorabel retning.

Det ble valgt å beholde metanol som løsningsmiddel, og reevaluere optimal effekt og tid. Resultatene av dette er gitt i tabell 2.6. En effekt på 100 W resulterte



Tabell 2.5: Evaluering av egnede løsningsmidler

Nr.	Løsningsmiddel	Omsetning <sup>a</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)				
			<b>1e</b>	<b>5e</b>	<b>15e</b>	<b>16e + 17e</b>	<b>18e</b>
33	Acetonitril	41	31	59	-	-	0
34	Etanol	12	11	88	0	0	0
35	Metanol	97	54	3	30	14	1
36	Vann	8	5	92	-	-	2
37	2-Propanol	0	0	100	0	0	0
38	<i>t</i> -Butanol	0	0	100	0	0	0

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR

i en misfarget reaksjonsblanding. Ved 60 W måtte en forlenget reaksjonstid til før tilfredsstillende omsetning ble oppnådd. Omsetning som funksjon mot effekt og tid er plottet i figur 2.8 side 40.

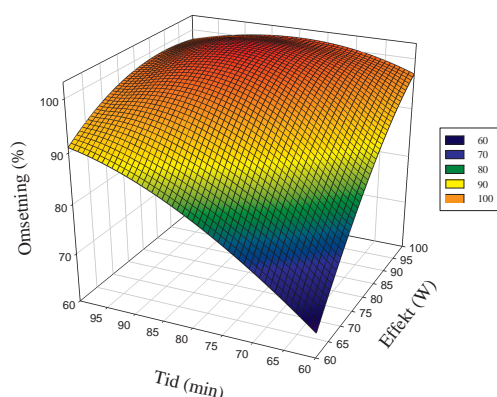
Tabell 2.6: Optimalisering av effekt og tid

Nr.	Effekt (W)	Tid (min)	Omsetn. <sup>a</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)				
				<b>1e</b>	<b>5e</b>	<b>15e</b>	<b>16e + 17e</b>	<b>18e</b>
39	60	60	65	29	35	35	0	<1
40	60	100	91	46	9	41	3	1
41	80	80	100	60	0	27	11	1
42	80	80	100	63	0	24	11	<1
43	100	60	97	77	3	12	7	0
44	100	100	98	74	2	11	14	1

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR

Det ble dermed fastslått å holde effekten konstant ved 80 W, og kun variere reaksjonstiden for alle substratene. Nye optimaliseringsreaksjoner ble utført på alle substrater. Hydrolysetrinnet ble også inkludert i dette, slik at fluoracetalene, **15a-h**, ble hydrolysert til fluorketonene, **1a-h**. Dette er gitt i tabell 2.7. Det ble tatt utgangspunkt i optimal reaksjonstid før utstyret ble forandret. Reaksjonstiden ble betydelig redusert for fluoreringen av substratene **5c** og **d**. Tilfredsstillende omsetningsgrad, både fra metylketon til fluorketon, og fra fluoracetal til fluorketon ble oppnådd for substratene **5c-h**.

Tabell 2.8 viser produktfordeling før hydrolyse av de optimaliserte betingelsene fra tabell 2.7. Det er en tydelig økning av acetaldannelse med substituentenes tilta-



Figur 2.8: Omsetning som funksjon mot effekt og tid

gende elektrontiltrekkende egenskaper, mens mengden dannet difluorketon, **16a-h** avtar i samme retning.

Tabell 2.7: Optimaliseringsarbeid på substratene **5c-h**

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Reaksj.-tid (min)	Hydr.-tid (min)	Omsetn. <sup>a,b</sup> (%)	Produktfordeling <sup>a</sup> (%)				
						<b>1</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>16 + 17</b>	<b>18</b>
45	H	<b>5c</b>	120	20	100	52	0	0	48	0
46	H	<b>5c</b>	80	15	100	81	0	0	18	1
47	H	<b>5c</b>	60	15	100	87	0	0	12	1
48	F	<b>5d</b>	150	20	100	85	0	0	14	1
49	F	<b>5d</b>	120	20	100	85	0	0	14	1
50	F	<b>5d</b>	60	20	100	90	0	0	9	1
51	Br	<b>5e</b>	80	15	100	88	0	0	12	0
52	CN	<b>5f</b>	90	15	100	99	0	0	0	1
53	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	90	25	96	95	1	3	0	1
54	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	85	30	100	87	0	0	13	0
55	NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	40	20	96	95	3	1	1	0
56	NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	50	30	99	97	1	1	1	0

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR

<sup>b</sup> Omsetning fra metylketon **5** til fluorketon **1**, og fra fluoracetal **15** til fluorketon **1**

## Sammendrag

Sammendrag av alle mikrobølgereaksjoner er gitt i tabell 2.9.

På grunn av stor andel biprodukter, spesielt ringfluorete forbindelser, **20** og

Tabell 2.8: Oversikt over produktfordeling før hydrolyse

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Tid (min)	Omset. (%)	Produktfordeling (%)							
					<b>5</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
57	OMe	<b>5a</b>	60	100	0	44	11	7	11	0	19	8
58	OBn	<b>5b</b>	60	100	0	46	12	7	11	0	17	7
59	H	<b>5c</b>	60	100	0	61	26	2	10	1	0	0
60	F	<b>5d</b>	60	100	0	67	23	2	7	1	0	0
61	Br	<b>5e</b>	80	100	0	63	24	3	8	1	0	0
62	CN	<b>5f</b>	80	100	0	62	30	4	2	1	0	0
63	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	85	100	0	52	41	3	3	1	0	0
64	NO <sub>2</sub>	<b>h</b>	50	100	0	25	74	0	0	1	0	0

Tabell 2.9: Oppsummering av optimaliserte mikrobølgeresaksjoner

Nr	Subst. (R=)	Forb.	Effekt (W)	Reaksjonstid (min)	Hydrolysetid (min)	Isolert utbytte (%)
65	OMe	<b>5a</b>	80	60	15	46 <sup>a</sup>
66	OBn	<b>5b</b>	80	60	15	46 <sup>a</sup>
67	H	<b>5c</b>	80	60	20	65
68	F	<b>5d</b>	80	60	20	74
69	Br	<b>5e</b>	80	85	15	81
70	CN	<b>5f</b>	80	90	15	86
71	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	80	85	30	69
72	NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	80	50	30	82

<sup>a</sup> Bestemt ved hjelp av assay med <sup>1</sup>H-NMR og **5c** som standard

**21**, ble det kun utført assay av **1a** og **b**. Det er tidligere funnet andre metoder for disse to substratene som gir betydelig bedre utbytte og færre biprodukter.<sup>126</sup> For substratene **5c-h** sammenlignet med vanlig kolbekjemi for denne reaksjonen, ga bruken av mikrobølger en stor forbedring. Total reaksjonstid ble forbedret med 48 til 326 ganger. En sammenlikning er gitt i tabell 2.10.

Utbyttet av **1d**, **g**, og **h**, ble spesielt forbedret. På grunn av høy flyktighet av **1d**, ga den kortere reaksjonstiden et betydelig bedre utbytte. Da reaksjonen må stå i flere døgn i kolbekjemiversjonen, rekker forbindelsen gradvis å fordampe. Dette var ikke tilfelle i samme grad i mikrobølgeovnen.

Konkluderende er en metode for  $\alpha$ -mono-fluorering av aromatiske ketoner utviklet. Metoden er rask, enkel og miljøvennlig, og benytter kun milde reagenser

Tabell 2.10: Sammenlikning av reaksjonstid og utbytte mellom mikrobølgekjemi og kolbekjemi

Nr	Subst. (R=)	Forb.	Mikrobølgekjemi		Kolbekjemi <sup>a</sup>	
			Rksj.tid (t)	Isolert utbt. (%)	Rksj.tid (t)	Isolert utbt. (%)
73	OMe	<b>5a</b>	1	46 <sup>b</sup>	48	67
74	OBn	<b>5b</b>	1	46 <sup>b</sup>	72	58
75	H	<b>5c</b>	1	65	96	66
76	F	<b>5d</b>	1	74	96	25
77	Br	<b>5e</b>	1,3	81	125	77
78	CN	<b>5f</b>	1,4	69	144	73
79	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	1,5	86	192	64
80	NO <sub>2</sub>	<b>5h</b>	0,8	82	261	70
Hydrolyse			Vann + 15-30 min i MW		Refluks med TFA over natt	

<sup>a</sup> Referanse<sup>126</sup><sup>b</sup> Bestemt ved hjelp av assay med <sup>1</sup>H-NMR og **5c** som standard

og lite løsemidler. Isolerte utbytter varierer fra middels til høyt med renhet over 99 %. Metoden fungerer best for substratene **5c-h**, og er uegnet for substratene **5a** og **b**.

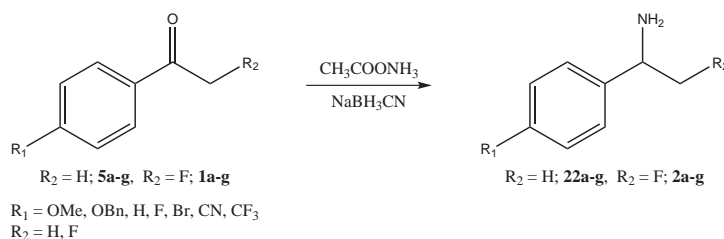
## 2.2 Kinetisk oppløsning av rasemiske aminer

En av oppgavens delmål var å syntetisere enantiomert rene fluoraminer **2a-g**. Som beskrevet i seksjon 1.3.1, egner lipaser seg svært godt til dannelsen av enantiomert rene aminer ved kinetisk oppløsning av rasemiske aminer. Det var derfor nødvendig å syntetisere rasemiske aminer først.

### 2.2.1 Aminsyntese

Rasemiske aminer fra ketoner kan fremstilles ved reduktiv aminering. Reaksjonen er velkjent og fungerer godt for syntesen av tertiære aminer.<sup>127,128</sup> Syntesen av primære og sekundære aminer derimot, fører ofte til over-alkylering. Dette gjelder spesielt for reaksjon av ketoner og aldehyder med ammoniakk.<sup>129</sup> Dog noen gode metoder er funnet til å fungere tilfredstillende for en rekke primære og sekundære aminer.

Det ble tatt utgangspunkt i en metode beskrevet av Borch *et al.*, vist i figur 2.9.<sup>130</sup> For å hindre unødvendig tap av fluorketoner, ble metoden først forsøkt på metylketonene **5a-g** ( $R_2 = H$ ), i dannelsen av 1-aryl-1-etylaminene, **22a-g**. Resultater for disse reaksjonene er gitt i tabell 2.11.



Figur 2.9: Reduktiv aminering etter beskrivelse av Borch *et al.*

Tabell 2.11: Reduktiv aminering av metylketonene **5a-g**

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Utbytte (råprodukt) (%)
81	OMe	<b>5a</b>	84
82	OBn	<b>5b</b>	48
83	H	<b>5c</b>	84
84	F	<b>5d</b>	29
85	Br	<b>5e</b>	57
86	CN	<b>5f</b>	69
87	CF <sub>3</sub>	<b>5g</b>	50

Forsøkene med metylketonene viste at metoden fungerer tilfredsstillende. Det særdeles lave utbyttet for forbindelse **22d**, skyldes trolig høy flyktighet.

Samme metode ble også forsøkt på fluorketonene **1a-f** i liten skala. Resultater er gitt i tabell 2.12.

Noen reaksjoner ble deretter oppskalert og produktet isolert. Isolerte utbytter og renhet er gitt i tabell 2.13.

Reaksjonsmetoden ga moderat utbytte for alle produkter. Ved hjelp av <sup>1</sup>H-NMR ble det fastslått at det dannes en stor del alkohol i tillegg til amin. I aminering av cyanoderivatet **1f**, ble det observert et 1:1 forhold mellom amin og alkohol, vist i figur 2.10. Både aminet og alkoholen gir en multiplett  $\delta_H$  4,25 til 4,54 ppm. Alkoholen gir i tillegg en dobbel dobbel dublett ved  $\delta_H$  5,1 til 5,3 ppm,

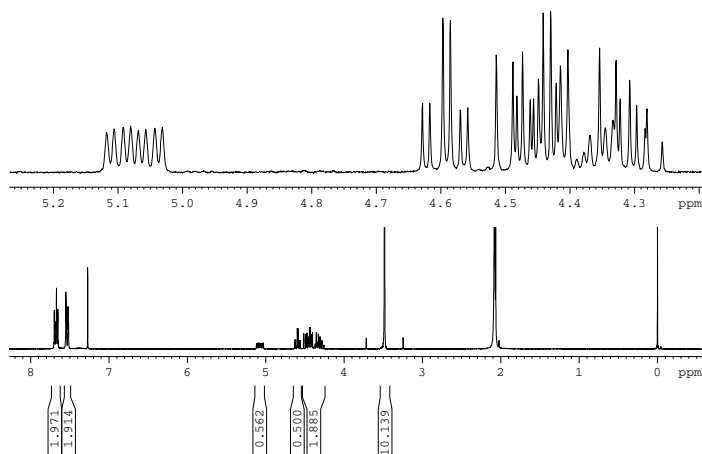
Tabell 2.12: Reduktiv aminering av fluorketonene **1a-f**

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Utbytte (råprodukt) (%)
88	OMe	<b>1a</b>	74
89	OBn	<b>1b</b>	69
90	H	<b>1c</b>	57
91	F	<b>1d</b>	57
92	Br	<b>1e</b>	50
93	CN	<b>1f</b>	42

Tabell 2.13: Isolerte produkter ved reductiv aminering av **1a, d, og f**

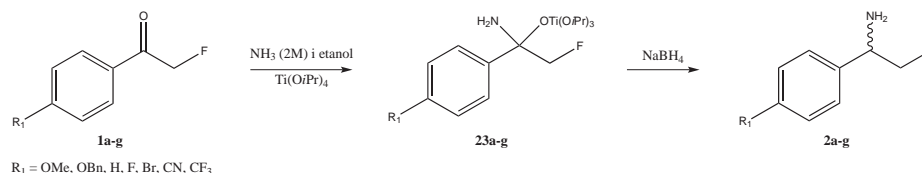
Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Isolert utbytte (%)	Renhet (%)
94	OMe	<b>1a</b>	42	>99
95	F	<b>1d</b>	44	>99
96	CN	<b>1f</b>	33	>99

mens aminet en multiplett ved  $\delta_H$  4,55 til 4,65.<sup>131</sup> Det ble derfor søkt alternative metoder for aminering.

Figur 2.10:  $^1\text{H}$ -NMR-spekter av **2f** i blanding med korresponderende alkohol

En liknende metode, presentert av Miriyala *et al.*, benytter ammoniakk løst i etanol og titanium tetraisopropoksid ( $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ) som amineringsreagenser.<sup>129</sup> Reaksjonslikning er gitt i figur 2.11. Det antas at det først dannes titanium(IV)-komplekset **23**,<sup>129</sup> som reduseres videre til amin med natrium borhydrid, enten

direkte eller via tilsvarende imin.



Figur 2.11: Reduktiv aminering etter beskrivelse av Miriyala *et al.*

Da reaksjonen går over to trinn, og dersom full omsetning til intermedietet **23** oppnåes før reduksjonsmiddelet tilsettes, bør dannelsen av alkohol unngås. Resultater er gitt i tabell 2.14.

Tabell 2.14: Reduktiv aminering etter metode av Miriyala *et al.*

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Isolert utbytte (%)	Renhet (%)
97	OBn	<b>1b</b>	78	>99
98	H	<b>1c</b>	86	>99
99	Br	<b>1e</b>	82	>99
100	CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	52	>99

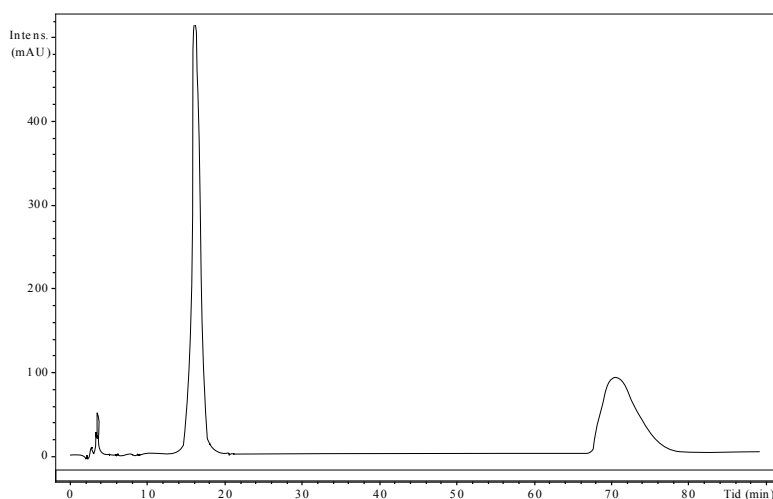
Utbyttene er betydelig forbedret for samtlige produkter sammenliknet med bruken av one-pot-metoden beskrevet av Borch *et al.* De korresponderende alkoholer ble ikke observert i noen reaksjoner. Årsaken til det lave utbyttet av forbindelse **2g**, kan være på grunn av høy flyktighet.

## 2.2.2 Analyser av omsetning og *ee* med GC og HPLC

Omsetning og *ee* i kinetiske oppløsninger kan bestemmes ved hjelp av GC og HPLC med kirale stasjonærfaser. Den benyttede kirale GC-kolonnen (CP Chirasil-Dex CB) er ikke egnet for primære aminer, men sekundære og tertiære aminer, og amider. Alle prøver måtte derfor derivatiseres med eddiksyreanhydrid, for dannelsen av de korresponderende acetamidene.<sup>132</sup> For å bestemme *ee* og omsetning må også begge forbindelsene være oppløst med  $R_S > 1,5$ .

Enantiomerene i forbindelsene **2a**, **c-e** og **g** lot seg separere med GC etter to til fem forsøk med forskjellige isoterme temperaturprogrammer. Forbindelse

**2b** og **f** lot seg imidlertid ikke oppløse med Chirasil-Dex CB-kolonnen (GC), og kirale HPLC-kolonner (Chirobiotic T2 og Chirobiotic V2) ble benyttet i stedet. For forbindelse **2b** ble svært mange mobilfaser prøvd før separasjon ble oppnådd. Metoksyacetamid-derivatet av **2b** ble forsøkt oppløst med Chirobiotic T2-kolonne med et omvendt fase-løsningsmiddelsystem, en blanding av metanol og ammoniumacetat (20 mM) i vann. Det ble fort oppnådd separasjon av enantiomerene med 50 minutter ( $R_S = 10,1$ ), med blandingsforholdet 40:60 MeOH:NH<sub>4</sub>OAc (20 Mm), vist i figur 2.12. Systemet ble derfor gjort mindre polart med en større andel metanol (60:40), hvor det fremdeles ble oppnådd god separasjon ( $R_S = 15,8$ ), uten for lang retensjonstid.



Figur 2.12: HPLC-kromatogram av metoksyacetamid-derivatet av **2b**

Acetamidet av **2b** lot seg derimot ikke separere ved noe blandingsforhold med verken T2 eller V2 med et omvendt fase-system. Heller ikke med et polart ionisk-system, bestående av metanol med små mengder eddiksyre og trietylamin ga anydning til separasjon. Det ble derfor forsøkt å separere primæraminet, **2b**, med den fordel at derivatisering av prøvene unngås. Igjen ble det forsøkt et omvendt fase-system, bestående av metanol og ammoniumacetatløsning. Ingen separasjon ble oppnådd. En overgang til et polar-ionisk system ga lovende resultater. Startpunktet MeOH:HOAc:TEA 100:0,1:0,1 ga anydning til separasjon ( $R_S = 0,7$ ) med kort retensjonstid ( $R_T = 8,5$  min). Ut i fra dette, ble det forsøkt å variere mengden



av, og forholdet mellom eddiksyre og trietylamin. En reduksjon av mengde eddiksyre og trietylamin gir lengre retensjonstid. Et forsøk med dobbel mengde trietylamin i forhold til eddiksyre ga dårligere separasjon. Derimot, mindre mengde trietylamin i forhold, ga bedre separasjon. En rekke forsøk med mindre mengde eddiksyre og trietylamin, og en reduksjon av forholdsmengden trietylamin ga til slutt tilfredstillende oppløsning ( $R_S = 1,3$ ).

Tabell 2.15 viser GC og HPLC metoder, og  $R_T$ - og  $R_S$ -verdier for alle substratene, **2a-g**.

Tabell 2.15: Oppløsning av derivatiserte aminer på GC og HPLC,  $R_T$ - og  $R_S$ -verdier

Nr.	Subst. (R=)	Metode	Acetamid			Metoksyacetamid		
			$R_T$ (min)	$R_S$	$R_T$ (min)	$R_S$	$R_S$	
101	OMe	<b>a</b> 160 °C, hold: 30 min	21,1	21,8	1,5	24,8	25,8	2,7
102	OBn	<b>b</b> $a,b$	19,8	21,9	1,3	-	-	-
		$c$	-	-	-	5,0	29,0	15,8
103	H	<b>c</b> 125 °C, hold: 45 min	26,5	28,9	2,9	38,0	40,0	2,1
104	F	<b>d</b> 135 °C, hold: 35 min	19,6	21,3	7,0	26,0	27,1	4,5
105	Br	<b>e</b> 150 °C, hold: 60 min	38,5	40,9	3,0	49,0	51,5	4,5
106	CN	<b>f</b> 160 °C, hold: 60 min	41,0	42,1	1,9	45,8	-	-
		$d$	-	-	-	49,0	52,0	1,3
107	CF <sub>3</sub>	<b>g</b> 140 °C, hold: 30 min	16,5	18,2	4,7	19,5	20,9	4,6

<sup>a</sup> HPLC kolonne Chirobiotic V2, metode: 100:0,025:0,006 MeOH:HOAc:TEA

<sup>b</sup> Separasjon av primært amin

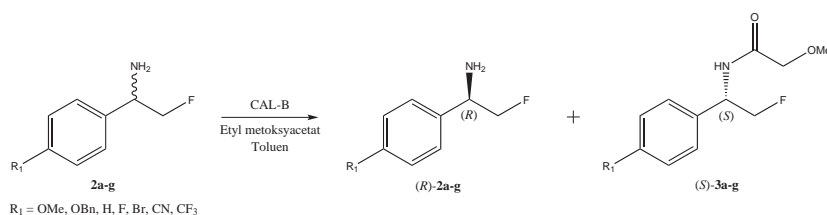
<sup>c</sup> HPLC kolonne Chirobiotic T2, metode: 40:60 MeOH:NH<sub>4</sub>OAc (20 mM)

<sup>d</sup> HPLC kolonne Chirobiotic V2, metode: 91:8,5:0,5 Heksan:EtOH:TFA

### 2.2.3 Enzymatisk kinetisk oppløsning av rasemiske aminer

Med utgangspunkt i tidligere erfaringer, ble enzymet *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) benyttet for kinetisk oppløsning av **2a-g**.<sup>133,134</sup> Figur 2.13 viser reaksjonslikningen.

Det ble først utført en screening med metoksyderivatet, **2a**, med forskjellige løsningsmidler og acyldonorer. Temperatur ble holdt konstant ved 40 °C. Betingelser og resultater er gitt i tabell 2.16.



Figur 2.13: Reaksjonslikning for enzymatisk kinetisk oppløsning av forbindelsene **2a-h**

Tabell 2.16: Screening av løsningsmiddel og acyldonor

Nr	Acyldonor	Medium	Resultat
108	Etylacetat	Etylacetat	Ingen reaksjon
109	Etylacetat	Toluen	Ingen reaksjon
110	Etylacetat	Toluen / 0,7 ekv. $\text{NEt}_3$	Ingen reaksjon
111	Vinylacetat	Toluen	Ingen reaksjon
112	Etyl metoksyacetat	Toluen	Full omsetning etter 72 timer

For enkelhets skyld, var det naturlig å prøve etylacetat som både acyldonor og løsningsmiddel først. Ingen reaksjon ble observert etter 26 timer. Heller ikke en mindre mengde (5 ekv.) etylacetat i toluen ga reaksjon. Det er tidligere rapportert at tilsats av trietylamin ( $\text{NEt}_3$ ) kan øke reaktiviteten betydelig.<sup>135</sup> I forsøk 110 ble dette forsøkt, men ingen reaksjon ble observert ved disse betingelsene.

Vinylacetat har fungert svært godt som acyldonor tidligere ved oppløsning av sekundære alkoholer.<sup>136</sup> Dette viste seg ikke å være tilfelle for oppløsning av **2a**.

Imidlertid er det rapportert svært gode resultater ved oppløsning av primære aminer med etyl metoksyacetat som acyldonor.<sup>137,138</sup> Det ble derfor valgt å undersøke dette videre. Som forsøk 112 viser, ga bruk av etyl metoksyacetat i toluen en relativt rask reaksjon. Det ble oppnådd 94 og 88 % *ee* av henholdsvis produkt, **3a**, og utgangsstoff, **2a**. Det ble derfor valgt å benytte disse betingelsene videre på flere substrater.

De rasemiske aminene ble enzymatisk kinetisk oppløst med CAL-B. Omsetning, *ee* og *E* er gitt i tabell 2.17.

Det er oppnådd høy *ee* av både utgangsstoff og produkt etter relativt kort tid, fra ett til tre døgn. Enantioselektiviteten (*E*) er god for **2a** (*E* = 94), og utmerket for forbindelsene **2c-g** (*E* > 200). Derimot for **2b** er enantioselektiviteten svært

Tabell 2.17: Enzymatisk kinetisk oppløsning av rasemiske **2a-g**

Nr.	Subst. (R=)	Forb.	Omsetning		<i>ee</i> (%)		<i>E</i> <sup>a</sup>
			Tid (t)	%	Utgangs.	Produkt <b>3</b>	
113	OMe	<b>2a</b>	72	48	88	94	94
114	OBn	<b>2b</b>	27	71	87	35	5
115	H	<b>2c</b>	48	43	74	>99	>200
116	F	<b>2d</b>	24	50	>99	>99	>200
117	Br	<b>2e</b>	24	50	>99	>97	>200
118	CN	<b>2f</b>	24	47	88	>99	>200
119	CF <sub>3</sub>	<b>2g</b>	72	50	>98	>99	>200

<sup>a</sup> Referanse<sup>139</sup>

dårlig. Dette kan skyldes at den store benzyloksygruppa ikke passer godt nok inn i enzymets aktive sete, eller elektroniske effekter forårsaket av en mer elektronrik aromat. Ingen av de andre substratene har en sammenlignbar gruppe i størrelse. Elektronisk sett kan **2b** sammenliknes med metoksyderivatet, **2a**. **2a** er den eneste andre forbindelsen med relativt dårlig enantioselektivitet (*E* = 94), og det kan dermed tenkes dette også skyldes elektroniske effekter.

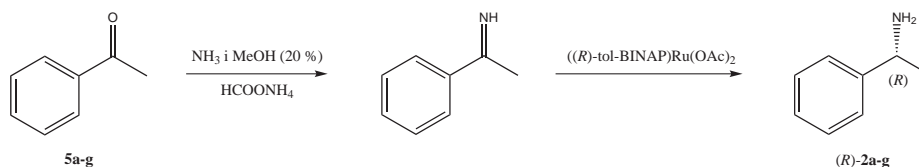
Begge esterderivatene til den raskest omdannede enantiomeren eluerer raskest i alle GC-analyser. Rekkefølgen er motsatt i HPLC-analysene.

Konkluderende er det utviklet en tilfredsstillende måte å fremstille rasemiske fluoraminer, **2a-g**, på en enkel måte og relativt rask måte. Fem nye fluoraminer, **2b**, og **d-g**, er fremstilt, isolert og karakterisert. GC- og HPLC-metoder for oppløsning av enantiomerene til alle forbindelsene er utviklet. En tilfredsstillende metode for å fremstille enantiomert rene fluoraminer, **2a-g** er også utviklet. På grunn av manglende tid er ikke disse blitt isolert og karakterisert.

## 2.3 Direkte aminering ved ruthenium katalysator

Som vist i seksjon 1.3.2, kan enantiomert rene fluoraminer elegant fremstilles i en one-pot-reaksjon ved metallkatalyse. Kadyrov *et al.* har beskrevet en metode ved bruk av ((*R*)-toluen-BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub> **6**.<sup>76</sup>

Som et startpunkt, ble det forsøkt å reproducere resultatene gitt i litteraturen på acetofenon.<sup>76</sup> Reaksjonslikning er gitt i figur 2.14. Da ammoniakk i metanol ikke



Figur 2.14: Reaksjonslikning for *one-pot*-syntesen av acetofenon til 1-fenyletylamin med metode beskrevet av Kadyrov *et al.*

var kommersielt tilgjengelig ved utførelsen av forsøket, ble denne laget ved tilsats av flytende ammoniakk til tørr metanol ved  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tabell 2.18 viser resultatene fra forsøk på reproduksjon av resultater gitt i litteraturen.

Tabell 2.18: Reduktiv aminering av acetofenon etter metode av Kadyrov *et al.*

Nr.	Utbytte <sup>a</sup> (%)	e.e. <sup>a</sup> (%)
120	38	57
121	24	43
122	6	85
123	2	0
124	2	0
125	2	70
126	2	70

<sup>a</sup> Bestemt vha. GC-analyse

I forhold til referanseresultatet, 94% utbytte og 95% *ee*, ble bare bare 6% utbytte og 85% *ee* oppnådd. Ved gjentatte dårlige resultater, ble det gått bort fra denne metoden. I ettertid, i samtale med prof. Per Carlsen ble det opplyst at den benyttede flytende ammoniakken kan inneholde spor av jern med mer. Dette kan være årsaken til de dårlige resultatene. Dersom metoden skal benyttes ved en senere anledning, bør ammoniakkløsningen derfor destilleres før bruk. Alternativt finnes nå denne løsningen kommersielt.

## 2.4 Videre arbeid

Som forslag til videre arbeid bør følgende vurderes;

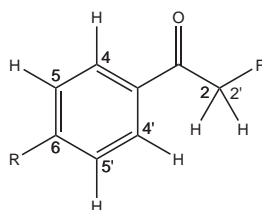
1. Oppskalere mikrobølgereaksjonene til multigramskala.

2. Undersøke bruken av rutheniumkatalysator, som beskrevet av Kadyrov *et al.*, på nytt med enten destillert ammoniakk i metanol-løsning, eller kjøpe denne i ren form.
3. Undersøke flere ruter for asymmetrisk aminering av ketoner, fra blant annet oksimetre.
4. Forbedre metodikk for fremstilling av rasemiske aminer.
5. Utføre en betydelig bredere screening av enzym, acyldonor, løsningsmidler og additiver for dannelsen av enantiomert rene fluoraminer ved enzymatisk kinetisk oppløsning av rasemiske aminer.
6. Isolere og karakterisere enantiomerene etter utført kinetisk oppløsning med CAL-B, og bestemme stereokjemien ved hjelp av Circular dichroism (CD), røntgen krystallografi, eller kjemisk syntese.
7. Undersøke om substratet i kinetisk oppløsning-reaksjonene kan rasemiseres, og dermed utvikle et dynamisk kinetisk oppløsningssystem.

## 2.5 Spektroskopiske data

### 2.5.1 Fluorketoner **1a-h**

Skiftverdier, multiplisitet og koblingskonstanter for  $^1\text{H-NMR}$  for **1a-h** er gitt i tabell 2.19. Alle forbindelsene gir en svært karakteristisk dublett ved 5,5 ppm. Koblingskonstanten synker gradvis nedover i rekken, fra elektrondonerende til elektrontiltrekkende substituent, fra 47,0 til 46,7 Hz.



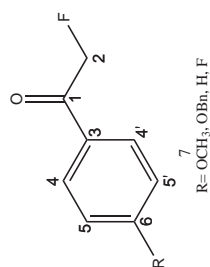
Tabell 2.19:  $^1\text{H-NMR}$ -skiftverdier for **1a-h**

Subst. (R =)	Forb.	Proton, $\delta_H$ (ppm)			
		2x,y (dub.) <sup>a</sup>	4, 4' (mult.)	5, 5' (mult.)	6
OMe	<b>1a</b>	5,44 (47,0 Hz)	6,92	7,85	3,83 (s., 3H)
OBn	<b>1b</b>	5,46 (47,0 Hz)	7,03	7,88	<sup>b</sup>
H	<b>1c</b>	5,54 (47,0 Hz)	7,50	7,89	7,65 (m., 1H)
F	<b>1d</b>	5,49 (46,9 Hz)	7,18	7,90	
Br	<b>1e</b>	5,47 (46,9 Hz)	7,63	7,76	
CN	<b>1f</b>	5,51 (46,8 Hz)	7,81	8,02	
CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	5,52 (46,8 Hz)	7,77	8,03	
NO <sub>2</sub>	<b>1h</b>	5,54 (46,7 Hz)	8,09	8,35	

<sup>a</sup> J-koblingskonstanter er gitt i parentes

<sup>b</sup> Benzyloksygruppe;  $\delta_H$ : 5,14 (s., 2H), 7,36-7,43 (m., 5H)

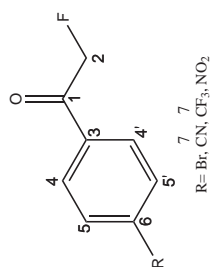
Skiftverdier, multiplisitet og koblingskonstanter for  $^{13}\text{C-NMR}$  for forbindelsene **1a-d** er gitt i tabell 2.20, og for **1e-h** er gitt i tabell 2.25. Samtlige forbindelser gir et karakteristisk karbonylkarbonsignal ved 192 ppm. Signalet splittes av fluor med koblingskonstant rundt 15,5 Hz. Alle forbindelsene gir også et karakteristisk alifatisk signal ved rundt 83,7 ppm, som splittes av fluor med koblingskonstanter fra 181 til 186 Hz. Både forbindelse **1d** og **1g** får ekstra splitting av de aromatiske karbonene som følge av fluorsubstituentene.

Tabell 2.20: <sup>13</sup>C-NMR-skiftverdier for **1a-d**

Karbon <sup>a</sup> δ <sub>C</sub> (ppm)	Forbindelse			
	OMe, <b>1a</b>	OBn, <b>1b</b>	H, <b>1c</b>	F, <b>1d</b>
1	192,6 (d., 15,5 Hz)	191,9 (d., 15,5 Hz)	193,3 (d., 15,3 Hz)	192,0 (d., 15,8 Hz)
2	83,9 (d., 183,7 Hz)	83,5 (d., 181,1 Hz)	83,4 (d., 182,0 Hz)	83,5 (d., 186,7 Hz)
3	127,1	127,0	133,5	130,2 (dd., 4,2 og 1,1 Hz)
4, 4'	130,2	130,2	128,8	130,7 (dd., 12,1 og 3,1 Hz)
5, 5'	114,1	114,9	128,2	116,1 (d., 22,0 Hz)
6	164,2	163,3	134,0	166,2 (d., 255,0 Hz)
7	56,0	<sup>b</sup>		

<sup>a</sup> Multiplisitet annet enn singlett, og J-koblingskonstanter er gitt i parentes

<sup>b</sup> Benzyloksygruppe; δ<sub>C</sub>: 70,2 (CH<sub>2</sub>), 127,5 (2C, Ar), 128,35(1C, Ar), 128,8 (2C, Ar), 135,9 (1C, Ar)

Tabell 2.21: <sup>13</sup>C-NMR-skiftverdier for **1e-h**

Karbon <sup>a</sup> δ <sub>C</sub> (ppm)	Forbindelse			
	Br, <b>1e</b>	CN, <b>1f</b>	CF <sub>3</sub> , <b>1g</b>	NO <sub>2</sub> , <b>1h</b>
1	192,6 (d., 15,9 Hz)	192,7 (d., 16,9 Hz)	192,9 (d., 16,4 Hz)	192,5 (d., 16,9 Hz)
2	83,5 (d., 185,7 Hz)	83,8 (d., 183,5 Hz)	83,8 (d., 184,3 Hz)	83,7 (d., 184,7 Hz)
3	132,3	136,7	136,5 (m.)	129,8
4, 4'	129,4	128,6 (d. 3,3 Hz)	128,6 (d., 3,1 Hz)	129,2
5, 5'	132,2	132,7	126,0 (q., 3,8 Hz)	124,0
6	129,3	117,4	135,4 (q., 32,4 Hz)	138,1
7		117,6	123,4 (q., 273,0 Hz)	

<sup>a</sup> Multiplisitet annet enn singlett, og J-koblingskonstanter er gitt i parentes



Skiftverdier, multiplisitet og koblingskonstanter for  $^{19}\text{F}$ -NMR for forbindelsene **1a-h** er gitt i tabell 2.22. Alle forbindelsene gir en karakteristisk triplett fra  $\delta_F$  - 228,9 til -230,5 ppm, med koblingskonstant rundt 47 Hz. Forbindelse **1d** gir også en multipliett ved -103,3 ppm på grunn av fluorsubstituenten. Forbindelse **1g** gir en singlett ved -63,9 ppm.

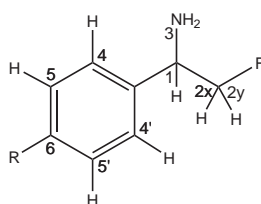
Tabell 2.22:  $^{19}\text{F}$ -NMR-skiftverdier for **1a-h**

Subst. (R =)	Forb.	Fluor, <sup>a</sup> $\delta_F$ (ppm)	
		2	6
OMe	<b>1a</b>	-228,87 (t., 46,8 Hz)	
OBn	<b>1b</b>	-230,40 (t., 47,0 Hz)	
H	<b>1c</b>	-231,80 (t., 46,0 Hz)	
F	<b>1d</b>	-230,00 (t., 47,0 Hz)	-103,30 (m.)
Br	<b>1e</b>	-230,49 (t., 46,1 Hz)	
CN	<b>1f</b>	-229,60 (t., 47,0 Hz)	
CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	-230,20 (t., 47,0 Hz)	-63,90 (s., 3F)
NO <sub>2</sub>	<b>1h</b>	-229,83 (t., 47,0 Hz)	

<sup>a</sup> J-koblingskonstanter er gitt i parentes

### 2.5.2 Fluoraminer 2a-g

<sup>1</sup>H-NMR-skiftverdier og multiplisitet for forbindelsene **2a-g** er gitt i tabell 2.23. Alle forbindelsene gir en karakteristisk multipliett rundt 4,2 til 4,5 ppm, som tillegnes de 3 protonene i sidekjeden. Det forventes at 2x- og 2y-protonene gir en dobbel dobbel dublett hver, og proton 1 gir en dobbel tripliett. Men disse signalene overlapper, og gjør det svært vanskelig å identifisere og tilegne hver topp til hvert enkelt proton. Disse toppene er derfor karakterisert som multiplerter.

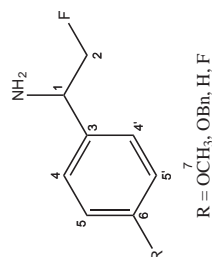


Tabell 2.23: <sup>1</sup>H-NMR-skiftverdier for **2a-h**

Subst. (R =)	Forb	Proton, $\delta_H$ (ppm)				
		1, 2x, 2y	3	4, 4'	5, 5'	6
OMe	<b>1a</b>	4,22 - 4,53 (m)	1,70 (s)	6,89 (m)	7,30 (m)	3,80 (OMe, s)
OBn	<b>1b</b>	4,22 - 4,54 (m)	1,68 (s)	6,97 (m)	7,29 (m)	<sup>a</sup>
H	<b>1c</b>	4,28 - 4,57 (m)	1,72 (s)	7,32 (m)	7,37 (m)	7,36 (Ar, m)
F	<b>1d</b>	4,25 - 4,50 (m)	1,68 (s)	7,04 (m)	7,35 (m)	
Br	<b>1e</b>	4,22 - 4,52 (m)	1,68 (s)	7,27 (m)	7,47 (m)	
CN	<b>1f</b>	4,27 - 4,55 (m)	1,70 (s)	7,53 (m)	7,65 (m)	
CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	4,27 - 4,56 (m)	1,71 (s)	7,52 (m)	7,57 (m)	

<sup>a</sup> Benzyloksygruppe:  $\delta_H$ : 5,07 (s, 2H), 7,30 - 7,34 (m, 5H)

Skiftverdier, multiplisitet og koblingskonstanter for <sup>13</sup>C-NMR for forbindelsene **2a-d** er gitt i tabell 2.24, og for **2e-g** er gitt i tabell 2.25. Samtlige forbindelser gir et karakteristisk aminkarbonsignal ved  $\delta_C$  55 ppm. Signalet splittes av fluor med koblingskonstant rundt 19,5 Hz. Alle forbindelsene gir også en karakteristisk dublett rundt  $\delta_C$  88,0 ppm, med koblingskonstanter rundt 174,5 Hz. Både forbindelse **2d** og **2g** får ekstra splitting av de aromatiske karbonsignalene som følge av fluorsubstituentene.

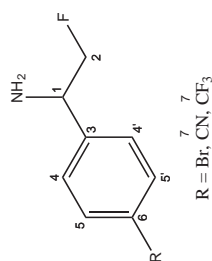
Tabell 2.24: <sup>13</sup>C-NMR-skiftverdier for **2a-d**

Karbon <sup>a</sup> δ <sub>C</sub> (ppm)	Forbindelse		
	Ome, <b>1a</b>	OBn, <b>1b</b>	H, <b>1c</b>
1	55,0 (d., 19,4 Hz)	55,0 (d., 19,0 Hz)	55,7 (d., 19,4 Hz)
2	88,3 (d., 174,5 Hz)	88,3 (d., 174,1 Hz)	88,2 (d., 174,1 Hz)
3	132,2 (d., 8,5 Hz)	132,5 (d., 8,5 Hz)	140,2 (d., 8,1 Hz)
4, 4'	128,0	127,4	128,6
5, 5'	114,1	115,0	126,9
6	159,2	158,5	127,9
7	55,6	<sup>b</sup>	

<sup>a</sup> Multiplisitet annet enn singlett, og J-koblingskonstanter er gitt i parantes

<sup>b</sup> Benzylloksygruppe: δ<sub>C</sub>: 70,0 (CH<sub>2</sub>), 127,0 (1C, Ar), 128,0 (2C, Ar), 128,5 (2C, Ar), 136,9 (1C, Ar)

F, **1d**  
55,0 (d., 19,4 Hz)  
88,0 (dd., 174,5 Hz, 1,4 Hz)  
135,9 (dd. 8,1 Hz, 2,8Hz)  
128,5 (dd. 8,1 Hz, 0,7 Hz)  
115,4 (d., 21,2 Hz)  
162,3 (d., 246,2 Hz)

Tabell 2.25: <sup>13</sup>C-NMR-skiftverdier for **2e-g**

Karbon <sup>a</sup> δ <sub>C</sub> (ppm)	Forbindelse		
	Br, <b>1e</b>	CN, <b>1f</b>	CF <sub>3</sub> , <b>1g</b>
1	55,1 (d., 19,8 Hz)	55,4 (d., 19,8 Hz)	55,4 (d., 19,8 Hz)
2	87,8 (d., 174,5 Hz)	87,3 (d., 175,6 Hz)	87,7 (d., 175,2 Hz)
3	139,3 (d., 7,8 Hz)	145,8 (d. 7,0 Hz)	144,4 (m.)
4, 4'	128,6 (d. 0,7 Hz)	127,8 (d., 0,7 Hz)	127,3
5, 5'	131,7	132,4	125,5 (m)
6	121,7	111,8	121,3
7		118,6	122,6

<sup>a</sup> Multiplisitet annet enn singlett, og J-koblingskonstanter er gitt i parentes

$^{19}\text{F}$ -NMR-skiftverdier for forbindelsene **2a-g** er gitt i tabell 2.26. Alle forbindelsene ga en lignende multipllett ved -219 til -220 ppm. Skiftverdien minker noe fra  $\delta_F$  -219,0 til -221,5 ppm med økende elektrontiltrekkende substituentter på forbindelsene.

Tabell 2.26:  $^{19}\text{F}$ -NMR-skiftverdier for **2a-g**

Subst. (R =)	Forb	Fluor, $\delta_F$ (ppm)	
		2	6
OMe	<b>1a</b>	-219,00 til -219,29 (m.)	
OBn	<b>1b</b>	-219,05 til -219,34 (m.)	
H	<b>1c</b>	-219,71 til -220,00 (m.)	
F	<b>1d</b>	-219,72 til -220,01 (m.)	-115,10 til -115,18 (m.)
Br	<b>1e</b>	-220,19 til -220,48 (m.)	
CN	<b>1f</b>	-221,46 til -221,75 (m.)	
CF <sub>3</sub>	<b>1g</b>	-220,91 til -221,20 (m.)	-63,18 (s.)



### 3. Konklusjon

Åtte 1-aryl-2-fluor-etanoner, **1a-h**, ble fremstilt. Forbindelsene **1a-g** ble først fremstilt fra de korresponderende trimetylsilyl enoleterene.<sup>140</sup> Enoleterene ble omdannet til 1-aryl-2-fluoretanoner ved tilsats av det elektrofile fluoreringsreagenset Selectfluor. Det ble oppnådd isolerte utbytter fra 55 til 91%.

En annen metode for fremstillingen av forbindelsene **1a-h**, på en enkel og effektiv måte ble utviklet. Metoden benytter mikrobølgestråling, og krever lite løsningsmidler og ingen sterke reagenser. Isolerte utbytter varierte fra 65 til 86%.

Syv 1-aryl-2-fluoretylaminer, forbindelsene **2a-h**, ble fremstilt. Det ble tatt i bruk to metoder, resulterende i isolerte utbytter fra 33 til 86%. Det ble utviklet kromatografiske metoder for separasjon av enantiomerene til alle forbindelsene ved bruk av HPLC og GC med kirale stasjonærfaser, med separasjonsfaktorer ( $R_S$ ) fra 1,3 til 15,8.

En ny metode for å fremstille enantiomert rene  $\alpha$ -fluoraminer, både *R* og *S*, i høy *ee* fra seks rasemiske  $\alpha$ -fluoraminer ble også utviklet. Metoden benytter enzymatisk kinetisk oppløsning med *Candida antarctica* lipase B (CAL-B) av rasemiske aminer, i dannelsen av de korresponderende metoksyetyleterene, **3a-g**. *Ee* for utgangsstoffene **2a-g** varierte fra 74 til over 99%, og for produktene **3a, c-g** mellom 94 til over 99%. Metoden egnet seg dårlig for substrat **2b**, hvor *ee* av produkt **3b** var *ee* 35%.

Totalt ble fire nye  $\alpha$ -fluorketoner, forbindelsene **1b, d, e** og **g**, og fem nye  $\alpha$ -fluoraminer, forbindelsene **2b**, og **d-h**, fremstilt, og karakterisert.





## 4. Eksperimentelt

### 4.1 Generelt

Acetofenonene **5a**, **5c**, **5f-h**, titanium tetraisopropoksid ( $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ), og ammoniumformat ble kjøpt hos Fluka. LiHMDS, Selectfluor, trimetylsilylchlorid, ammoniakk i etanol (2 M), metoksy eddiksyreklorid, etyl metoksyacetat, og ((*R*)-tol-BINAP)Ru(OAc)<sub>2</sub> ble kjøpt hos Aldrich. Ammoniumacetat ble kjøpt hos Merck. Enzymet CAL-B, Novozym 435 immobilisert på macroporous acrylic resin var fra Novozymes.

Kolonnekromatografi ble utført ved bruk av silikagel 60A fra Fluka, med porestørrelse 40-63 nm.

Forbindelse **5b** ble syntetisert fra 4-hydroksyacetofofenon i reaksjon med benzylchlorid og kaliumkarbonat i N,N-dimetylformamid, mens **5d** ble laget som beskrevet av Olah *et al.*<sup>141</sup>

Tetrahydrofuran (THF) ble tørket ved destillasjon over natriumhydrid (NaH), og DCM ble over kalsiumhydrid ( $\text{CaH}_2$ ). Acetonitril ble tørket gjennom aluminiumoksid-kolonne ( $\text{AlO}_3$ ) over molekylærsviv (3 Å).

### 4.2 Analyser

#### 4.2.1 NMR-spektroskopi

NMR-spektrene ble tatt med Bruker Avance DPX 400, ved 400 MHz for <sup>1</sup>H-NMR, 375 MHz for <sup>19</sup>F-NMR, og 100 MHz for <sup>13</sup>C-NMR. For <sup>1</sup>H-NMR og <sup>13</sup>C-NMR er kjemisk skift gitt i ppm, relativ til TMS, og for <sup>19</sup>F-NMR relativ til heksafluorbenzen. Koblingskonstanter er gitt i hertz.

### 4.2.2 Massespektroskopi

For alle fluorketonene, ble det benyttet; MS (EI/70 eV): Finnigan MAT 95 XL. MS (ESI): Waters QTOF II. MS (CI): Waters Prospec Q. For alle fluoraminene, ble det benyttet et Agilent 6520 QTOF MS instrument, utstyrt med en dual electrospray ion source.

### 4.2.3 Gasskromatografi (GC)

Gasskromatografi ble utført med en Varian 3400 GAS CHROMATOGRAPH med FID-detektor. Hydrogen 5.0 fra AGA ble benyttet som bæregass og detektorgass. Luft fra AGA ble benyttet som detektorgass. Splittflow: 30, og kolonnetrykk: 10 psi. Kolonne: CP Chirasil-Dex CB, 25 m x 0,25 mm,  $D_f = 0,25$ .

### 4.2.4 High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Det ble benyttet en Agilent 1100-series HPLC, med en G1379A Degasser, G1311A QuatPump, og G1313A ALS autosampler. UV-detektoren var en DAD-detektor (diode array detector) fra Bruker. Det ble benyttet to kolonner; 1) Chirobiotic<sup>TM</sup>V2, 25 cm x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 2) Chirobiotic<sup>TM</sup>T2, 25 cm x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ . Programvare: Hystar 3.0 med Hystar Post Processing. Spektrene ble tatt opp ved 225 nm.

### 4.2.5 Infrarødspektrofotometri

FTIR spectra ble tatt med Thermo Nicolet Avatar 330 infrarød spektrofotometer.

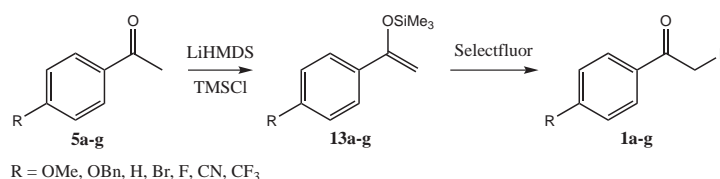
### 4.2.6 Annet

Alle smeltepunkt er ukorrigerte og tatt med et Büchi smeltepunktsapparat.

Mikrobølgeraksjonene ble utført i en Anton Paar Multiwave 3000 mikrobølgeovn med magnetrørermodul.

## 4.3 Elektrofil fluorering via trimetylsilyl enoleter

Reaksjonslikning for reaksjonen er gitt i figur 4.1.



Figur 4.1: Elektrofilyl fluorering via trimetylsilyl enoleter

Trimetylsilyl enoleterene av **5a-h** ble fremstilt som beskrevet av Wiles *et al.*;<sup>140</sup> det aktuelle acetofenonet (20 mmol) ble tilsatt tørr THF (40 mL) i tørt utstyr under nitrogenatmosfære. LiHMDS (22,2 mmol - 22,2 mL) ble tilsatt dråpevis over 15 minutter, og rørt videre i 15 minutter. TMSCl (20 mmol, 2,54 mL) løst i tørr THF (20 mL) ble tilsatt over 15 minutter, og rørt videre i 30 minutter. Blandingen ble overført fra 2-halset til 1-halset kolbe ved tett overgang under nitrogenatmosfære, og dampet inn under redusert trykk, og trykket ble utlignet med nitrogenatmosfære.

Tørr DCM (90 mL) ble tilsatt med sprøyte, og blandingen ble filtrert gjennom tett filterovergang under nitrogenatmosfære, og ved hjelp av redusert trykk. Blandingen ble igjen overført til 1-halset kolbe ved tett overgang under nitrogenatmosfære, og dampet inn under redusert trykk, og ga trimetylsilyl enoleteråproduktet. Trykket ble utlignet med nitrogenatmosfære.

Enoleteren ble tatt direkte videre uten rensing, og løst i tørr acetonitril (50 mL). Løst enoleter ble tilsatt med sprøyte til en blanding av Selectfluor (20 mmol) i tørr acetonitril (120 mL) under nitrogenatmosfære. Reaksjonen ble fulgt med TLC til full omsetning av enoleter til fluorketon. I tilfeller der full omsetning ikke ble nådd, ble Selectfluor (0,1 - 0,3 ekv.) tilsatt.

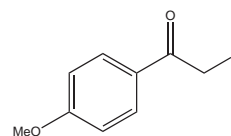
Et løsningsmiddelbytte fra acetonitril til etylacetat ble utført. Den organiske fasen ble vasket med vann (2x100 mL) og brine (100 mL), og tørket over natriumsulfat (NaSO<sub>4</sub>), før blandingen ble dampet inn under redusert trykk.

Råproduktene ble rensed og isolert på følgende måte; **1a**, silicagel kromatografi (pentan/EtOAc, 5:2); **1b**, krystallasjon (*i*-PrOH); **1c**, kulerørsdestillasjon (94-96 °C ved  $1,5 \cdot 10^{-2}$  mbar); **1d**, silicagel kromatografi (sykloheksan/acetone, 10:1); **1e**, silicagel kromatografi (pentan/acetone, 10:1); **1f**, krystallasjon (EtOH); **1g**, kulerørsdestillasjon (83-85 °C ved  $7,5 \cdot 10^{-2}$  mbar).

### 4.3.1 2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etanon (1a)

Hvitt pulver, med smeltepunkt 79-80 °C. Utbytte: 91%.  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - og  $^{19}\text{F}$ -NMR var i overenstemmelse med hva som er rapportert av Funabiki *et al.*<sup>142</sup> IR var i overenstemmelse med hva som er rapportert av Barkakaty *et al.*<sup>47</sup> MS (EI, m/z, %): 168 ( $\text{M}^+$ , 6), 127 (8), 71 (6) og 43 (100). HRMS (EI): 168,0580 (kalkulert: 168,0587).

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg A.

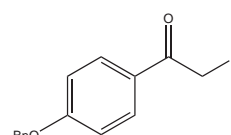


Figur 4.2: **1a**

### 4.3.2 1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretanon (1b)

Hvitt pulver, smeltepunkt 110-111 °C. Utbytte: 89%.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,14 (s, 2H), 5,46 (d,  $J = 47,0$  Hz, 2H), 7,02-4,04 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 5H) og 7,87-7,89 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 70,2, 83,5 (d,  $J = 181,1$  Hz), 115,0 (2C), 127,0, 127,5 (2C), 128,4, 128,8 (2C), 130,3 (d,  $J = 2,9$  Hz, 2C), 135,9, 163,4 og 191,9 (d,  $J = 15,5$  Hz).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -230,4 (t,  $J = 47,0$  Hz). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 1700, 1599, 1242, 1174, 1082, 1007, 975, 834 og 755. MS (EI, m/z, %): 244 ( $\text{M}^+$ , 3), 91 (100) og 65 (7). HRMS (EI): 244,0895 (kalkulert: 244,0990).

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg B.

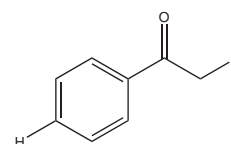


Figur 4.3: **1b**

### 4.3.3 2-Fluor-1-fenyletanon (1c)

Blank olje, smeltepunkt 25-26 °C. Utbytte: 76%.  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - og  $^{19}\text{F}$ -NMR var i overenstemmelse med hva som er rapportert tidligere.<sup>48,143</sup> IR var i overenstemmelse med hva som er rapportert av Sato *et al.*<sup>144</sup> MS (EI, m/z, %): 138 ( $\text{M}^+$ , 9), 105 (100) og 77 (64). HRMS (EI): 138,0483 (kalkulert: 138,0481).

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg C.

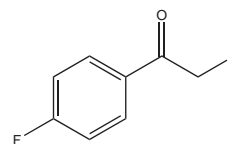


Figur 4.4: **1c**

#### 4.3.4 2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etanon (1d)

Hvitt pulver, smeltepunkt 49-51 °C. Utbytte: 74%.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,49 (d,  $J = 46,9$  Hz, 2H), 7,15-7,21 (m, 2H) og 7,83-7,98 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 83,5 (d,  $J = 186,7$  Hz), 116,1 (d,  $J = 22,0$  Hz, 2C), 130,2 (dd,  $J = 4,2$  og 1,1 Hz), 130,7 (dd,  $J = 12,1$  og 3,1 Hz, 2C), 166,2 (d,  $J = 255,0$  Hz) og 192,0 (d,  $J = 15,8$  Hz).  $^{19}\text{F}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -103,3 (m) og -230,0 (t,  $J = 47,0$  Hz). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2951, 1686, 1600, 1236, 1161, 1083, 976 og 835. MS (EI,  $m/z$ , %): 156 ( $\text{M}^+$ , 1), 123 (42), 95 (27) og 75 (10). HRMS (EI): 156,0379 (kalkulert: 156,0387).

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg D.

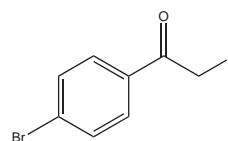


Figur 4.5: **1d**

#### 4.3.5 1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretanon (1e)

Hvitt pulver, smeltepunkt 72-73 °C. Utbytte: 69%.  $^1\text{H}$ -NMR var i overensstemmelse med hva som er rapportert av Ying *et al.*<sup>145</sup>  $^{13}\text{C}$ - og  $^{19}\text{F}$ -NMR er i overensstemmelse med hva som er rapportert av Bridge *et al.*<sup>50</sup> IR var i overensstemmelse med hva som er rapportert av Barkakaty *et al.*<sup>47</sup> MS (EI,  $m/z$ , %): 216/218 ( $\text{M}^+$ , 7), 183/185 (100), 155/157 (50) og 104 (40). HRMS (EI): 215,9585 (kalkulert: 215,9586).

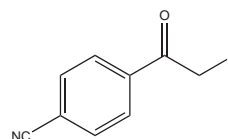
$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg E.



Figur 4.6: **1e**

#### 4.3.6 4-(2-Fluoracetyl)benzonnitril (1f)

Hvitt pulver, smeltepunkt 104-105 °C. Utbytte: 55%.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,51 (d,  $J = 46,8$  Hz, 2H), 7,81 (m, 2H) og 8,02 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CHCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 83,8 (d,  $J = 183,5$  Hz), 117,4, 117,6, 128,6 (d,  $J = 3,3$  Hz, 2C), 132,7 (2C), 136,7 (d,  $J = 1,1$  Hz) og 192,7 (d,  $J = 16,9$  Hz).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -229,6 (t,  $J = 47,0$  Hz). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3095, 2932, 2231, 1709, 1437, 1232, 1083, 979 og 839. MS (EI,  $m/z$ , %): 163 ( $\text{M}^+$ , 2), 130 (100), 102 (56), 76 (11) og 75 (17). HRMS (EI): 163,0437 (kalkulert: 163,0433).

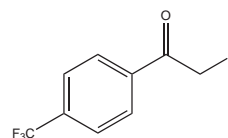


Figur 4.7: **1f**

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg F.

#### 4.3.7 2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etanon (**1g**)

Hvitt pulver, smeltepunkt 35-36 °C. Utbytte: 69%.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 5,52 (d,  $J = 46,8$  Hz, 2H), 7,76-7,79 (m, 2H) og 8,02-8,04 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 83,8 (d,  $J = 184,3$  Hz), 123,4 (q,  $J = 273$  Hz), 126,0 (q,  $J = 3,8$  Hz, 2C), 128,6 (d,  $J = 3,1$  Hz, 2C), 135,4 (q,  $J = 32,9$  Hz), 136,5 (m) og 192,9 (d,  $J = 16,4$  Hz).  $^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -63,9 (s, 3F) og -230,2 (t,  $J = 47,0$  Hz). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2937, 1707, 1418, 1330, 1175, 1066, 976 og 836. MS (EI,  $m/z$ , %): 206 ( $\text{M}^+$ , 0,1), 173 (35), 145 (100), 125 (29), 95 (17) og 75 (9). HRMS (EI): 206,0360 (kalkulert: 206,0355).



Figur 4.8: **1g**

$^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR-,  $^{19}\text{F}$ -NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg G.

## 4.4 Elektrofily fluorering ved mikrobølgestråling

Det aktuelle acetofenonet (2,21 mmol), Selectfluor (4,42 mmol), metanol (5 mL) og røremagnet ble tilsatt et mikrobølgerør av teflon, utstyrt med O-ring av Viton-gummi. Røret ble forseglet, og varmet i mikrobølgeovn ved 80 W i tider gitt i tabell 4.1.

Tabell 4.1: Fluoreringstid og hydrolysetid for mikrobølgeresaksjoner

Subst. (R=)	Forb.	Reaksjonstid (min)	Hydrolysetid (min)
OMe	<b>5a</b>	60	15
OBn	<b>5b</b>	60	15
H	<b>5c</b>	60	15
F	<b>5d</b>	60	20
Br	<b>5e</b>	80	15
CN	<b>5f</b>	90	25
CF3	<b>5g</b>	85	30
NO2	<b>5h</b>	50	30

Vann (5 mL) ble tilsatt, og røret ble på nytt forseglet og varmet ved 80 W i

tider gitt i tabell 4.1. Blandingen ble avkjølt, og tilsatt vann (20 mL) og ekstrahert med DCM (5x15 mL). Den organiske fasen ble vasket med brine (15 mL), og tørket over natriumsulfat ( $\text{NaSO}_4$ ) og dampet inn under redusert trykk, som ga råproduktet.

Råproduktene ble rensert på følgende måter; **1a** og **b** ble ikke isolert; **1c-1e**, silicagel kromatografi (Pentan/EtOAc, 85:15); **1f** og **1h**, silicagel kromatografi (Pentan/Aceton, 70:30); **1g**, silicagel kromatografi (DCM).

#### 4.4.1 2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etanon (**1a**)

Hvitt pulver, med smeltepunkt 79-81 °C. Utbytte: 46%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.1

#### 4.4.2 1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretanon (**1b**)

Hvitt pulver, smeltepunkt 110-111 °C. Utbytte: 46%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.2

#### 4.4.3 2-Fluor-1-fenyletanon (**1c**)

Blank olje, smeltepunkt 25-26 °C. Utbytte: 65%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.3

#### 4.4.4 2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etanon (**1d**)

Hvitt pulver, smeltepunkt 49-51 °C. Utbytte: 74%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.4

#### 4.4.5 1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretanon (**1e**)

Hvitt pulver, smeltepunkt 72-73 °C. Utbytte: 81%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.5

#### 4.4.6 4-(2-Fluoracetyl)benzonitril (1f)

Hvitt pulver, smeltepunkt 103-104 °C. Utbytte: 69%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.6

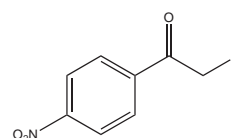
#### 4.4.7 2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etanon (1g)

Hvitt pulver, smeltepunkt 36-37 °C. Utbytte: 86%. Spektroskopiske data var som gitt tidligere i seksjon 4.3.7

#### 4.4.8 2-Fluor-1-(4-nitrofenyl)etanon (1h)

Hvitt pulver, smeltepunkt 96-97 °C. Utbytte: 82%.

<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- og <sup>19</sup>F-NMR var i overensstemmelse med hva som er rapportert av Bridge *et al.*,<sup>50</sup> bortsett fra C-F-koblingskonstanten for karbonylgruppen; 192,8 (d, J = 16,9 Hz). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3119, 2934, 1709, 1607, 1526,



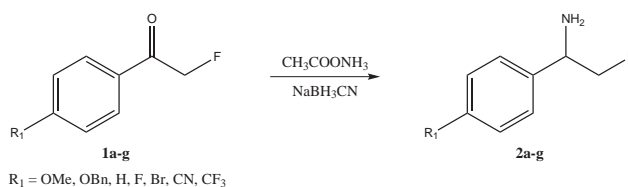
Figur 4.9: **1h**

1346, 1227, 1091, 973, 857 og 799. MS (EI, m/z, %): 183 (M<sup>+</sup>, 1), 150 (100), 104 (33), 92 (15) og 76 (20). HRMS (EI): 183,0339 (kalkulert: 183,0332).

<sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, <sup>19</sup>F-NMR- og IR-spektra er gitt i vedlegg H.

## 4.5 Reduktiv aminering

### 4.5.1 Metode av Borch *et al.*



Figur 4.10: Reduktiv aminering etter beskrivelse av Borch *et al.*

Reaksjonslikning for reaksjonen er gitt i figur 4.10.

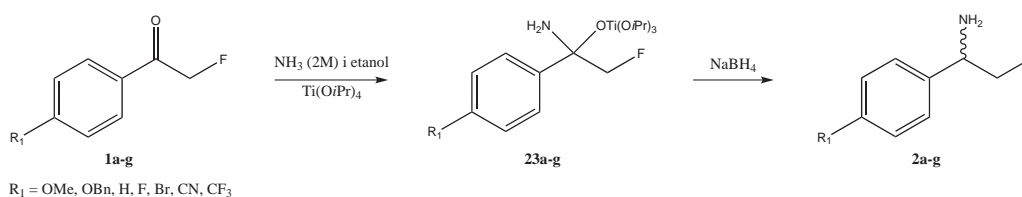


Det aktuelle  $\alpha$ -fluoracetofenonet (3 mmol), natrium cyanoborhydrid (3 mmol), og ammoniumacetat (15 mmol) ble blandet i metanol (20 mL), og rørt ved 50 °C. Reaksjonen ble fulgt med TLC til full omsetning av utgangsstoff.

HCl (35%) ble tilsatt til pH 2, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Vann (20 mL) ble tilsatt, og vannfasen ble vasket med metyl-*tert*-butyleter (3x15 mL). Vannfasen ble gjort basisk med KOH til pH 12, og mettet med NaCl. Blandingen ble ekstrahert med metyl-*tert*-butyleter (5x15 mL). Den organiske fasen ble vasket med brine (15 mL), tørket over natrium sulfat (NaSO<sub>4</sub>), og dampet inn under redusert trykk.

Råproduktene ble rensert på følgende måter; **2a** og **2f**, silicagel kromatografi (etylacetat); **2d**, silicagel kromatografi (etylacetat:metanol, 4:1)

#### 4.5.2 Metode av Miriyala *et al.*



Figur 4.11: Reduktiv aminering etter beskrivelse av Miriyala *et al.*

Reaksjonslikning for reaksjonen er gitt i figur 4.11.

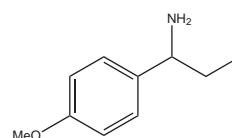
Det aktuelle  $\alpha$ -fluoracetofenonet (2 mmol) og titanium tetraisopropoksid (4 mmol) ble blandet i ammoniakk i etanol (2M, 10 mmol, 5 mL), og rørt under argonatmosfære ved romtemperatur over natt. Natrium borhydrid (3 mmol) ble tilsatt, og rørt under argonatmosfære ved romtemperatur over natt.

Blandingen ble quenched med NaOH (2M) til dobbelt volum. HCl (6M) ble tilsatt til pH 2, og blandingen ble konsentrert under redusert trykk. Vann (20 mL) ble tilsatt, og vannfasen ble vasket med metyl-*tert*-butyleter (3x15 mL). Vannfasen ble gjort basisk med KOH til pH 12, og mettet med NaCl. Blandingen ble ekstrahert med metyl-*tert*-butyleter (5x15 mL). Den organiske fasen ble vasket med brine (15 mL), tørket over natrium sulfat (NaSO<sub>4</sub>), og dampet inn under redusert trykk.

Råproduktene ble rensset på følgende måte; **2b**, **c**, **e**, og **g**, silicagel kromatografi (etylacetat:metanol, 4:1).

#### 4.5.3 2-Fluor-1-(4-metoksyfenyl)etylamin (**2a**)

Blank olje. Utbytte: 42%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,70 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,22-4,53 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), og 7,30 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 55,0 (d., 19,4 Hz), 55,6, 88,3 (d., 174,5 Hz), 114,1 (2C), 128,0 (2C), 132,2 (d., 8,5 Hz), og 159,2.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -219,00 til -219,29 (m.). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 3315, 2954, 2904, 2838, 1611, 1513, 1463, 1249, 1179, 1032, 995, og 833. HRMS (ESI): 169,0907 (kalkulert: 169,0903).

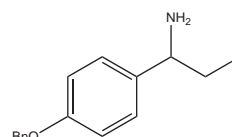


Figur 4.12: **2a**

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg I

#### 4.5.4 1-(4-(Benzyloksy)fenyl)-2-fluoretylamin (**2b**)

Hvitt pulver, smeltepunkt: 23-24 °C. Utbytte: 78%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,68 (s, 1H), 4,22-4,54 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), og 7,30-7,34 (m, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 55,0 (d., 19,0 Hz), 70,0, 88,3 (d., 174,5 Hz), 115,0 (2C), 127,0, 127,4 (2C), 128,0 (2C), 128,5 (2C), 132,5 (d., 8,5 Hz), 136,9, og 158,5.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -219,05 til -219,34 (m.). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 3279, 3033, 2947, 2872, 1611, 1513, 1242, 1174, 1014, 839, 745, og 697. HRMS (ESI): 245,1215 (kalkulert: 245,1216).

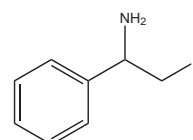


Figur 4.13: **2b**

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg J

#### 4.5.5 2-Fluor-1-fenyletylamin (**2c**)

Blank olje. Utbytte: 86%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$ : 1,72 (s, 2H), 4,28-4,57 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,36 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$ : 55,6 (d., 19,4 Hz), 88,2 (d., 174,1 Hz), 126,9 (2C), 127,9, 128,6 (2C), 140,2 (d., 8,1 Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}}$ : -219,71 – -220,00 (m.).



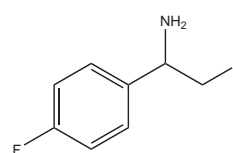
Figur 4.14: **2c**

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 3314, 3063, 3030, 2950, 2890, 1604, 1493, 1454, 997, 861, 760, og 701. HRMS (ESI): 139,0799 (kalkulert: 139,0797).

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg K

#### 4.5.6 2-Fluor-1-(4-fluorfenyl)etylamin (2d)

Blank olje. Utbytte: 44%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$ : 1,68 (s, 2H), 4,25-4,50 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 7,35 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_C$ : 55,0 (d., 19,4 Hz), 88,0 (dd., 174,5 Hz, 1,4 Hz), 115,4 (2C, d., 21,2 Hz), 128,5 (2C, dd. 8,1 Hz, 0,7 Hz), 135,9



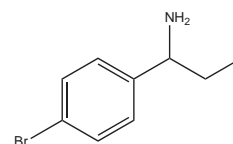
(dd. 8,1 Hz, 2,8 Hz), 162,3 (d., 246,2 Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_F$ : -115,10 til -115,18 (m.), -219,72 til -220,01 (m.). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 3321, 3044, 2952, 2891, 1734, 1605, 1510, 1229, 1158, 1093, 1003, og 846. HRMS (ESI): 157,0706 (kalkulert: 157,0703).

Figur 4.15: **2d**

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg L

#### 4.5.7 1-(4-Bromfenyl)-2-fluoretylamin (2e)

Blank olje. Utbytte: 82%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$ : 1,68 (s, 2H), 4,22-4,52 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,47 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_C$ : 55,1 (d., 19,8 Hz), 87,8 (d., 174,5 Hz), 121,7, 128,6 (2C, d. 0,7 Hz), 131,7 (2C), 139,3 (d., 7,8 Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_F$ : -220,19 til -220,48 (m.). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383, 3330, 2950, 2890, 1590, 1488, 1406, 1073, 1004, og 830. HRMS (ESI): 216,9904 (kalkulert: 216,9902).

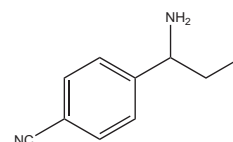


Figur 4.16: **2e**

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg M

#### 4.5.8 4-(1-Amino-2-fluoretyl)benzonitril (2f)

Hvitt pulver, smeltepunkt: 48-49 °C. Utbytte: 33%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$ : 1,70 (s, 2H), 4,27-4,55 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_C$ : 55,4 (d., 19,8 Hz), 87,3 (d., 175,6 Hz), 111,8, 118,6, 127,8 (2C, d., 0,7 Hz), 132,4 (2C), 145,8 (d. 7,0 Hz).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )



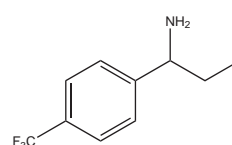
Figur 4.17: **2f**

$\delta_F$ : -221,46 til -221,75 (m.). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3381, 3317, 2954, 2863, 2227, 1609, 1502, 1412, 1359, 1099, 1050, 992, 832, og 564. HRMS (ESI): 164,0705 (kalkulert: 164,0750).

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg N

#### 4.5.9 2-Fluor-1-(4-(trifluormetyl)fenyl)etylamin (2g)

Blank olje. Utbytte: 52%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_H$ : 1,71 (s, 2H), 4,27-4,56 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,57 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_C$ : 55,4 (d., 19,8 Hz), 87,7 (d., 175,2 Hz), 121,3, 122,6, 125,5 (2C, m.), 127,3 (2C), 144,4 (m.).  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_F$ : -63,18 (s.), -220,91 til -221,20 (m.). IR

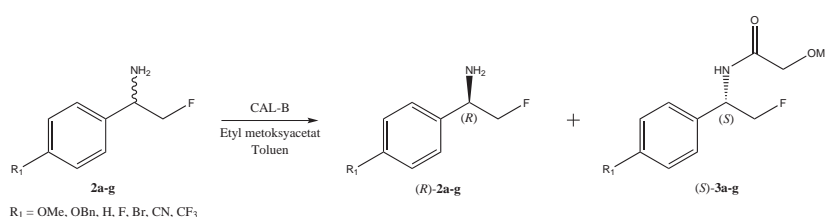


Figur 4.18: **2g**

(neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392, 3330, 2954, 2895, 1621, 1420, 1326, 1160, 1120, 1068, 1017, 842, og 606. HRMS (ESI): 207,0668 (kalkulert:: 207,0671).

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ - og IR-spektra er gitt i vedlegg O.

## 4.6 Enzymatisk kinetisk oppløsning med CAL-B



Figur 4.19: Reaksjonslikning for enzymatisk kinetisk oppløsning

Reaksjonslikning for reaksjonen er gitt i figur 4.19.

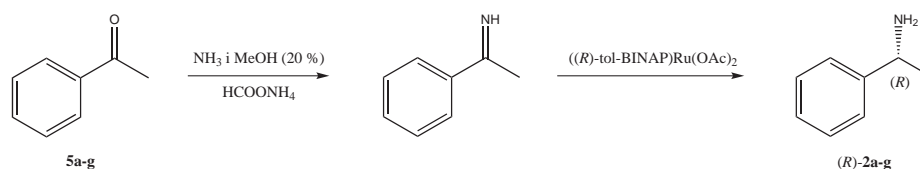
Rasemisk fluoramin (0,06 mmol) og etyl metoksyacetat (0,3 mmol) ble blandet i toluen (3 mL), og satt i inkubator ved 40 °C. Prøver ble tatt ut og derivatisert som beskrevet i neste seksjon.

## 4.7 Derivatisering for analyser med GC og HPLC

De korresponderende metoksyacetamidene til fluoraminene, **2a-g**, ble laget på følgende måte; Fluoramin (1-2 mg) og metoksy eddiksyreklorid (50  $\mu\text{L}$ ) ble blandet i DCM (1 mL), og rørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble dampet inn ved nitrogenstråle. Prøven ble tatt opp i DCM (GC) eller metanol (HPLC) analysert direkte på GC eller HPLC.

De korresponderende acetamidene til fluoraminene, **2a-g**, ble laget på følgende måte; Fluoramin (1-2 mg), eddiksyreanhydrid (50  $\mu\text{L}$ ), og pyridin (50  $\mu\text{L}$ ) ble blandet i DCM (1 mL), og rørt ved 40 °C i 1 time. Blandingen ble dampet inn ved nitrogenstråle. Prøven ble tatt opp i DCM (GC) eller metanol (HPLC) analysert direkte på GC eller HPLC.

## 4.8 Direkte aminering med tol-BINAP-ruteniumkatalysator



Figur 4.20: Reaksjonslikning for *one-pot*-syntesen av acetofenon til 1-fenyletylamin med metode beskrevet av Kadyrov *et al.*

Reaksjonslikning for reaksjonen er gitt i figur 4.20.

Ammoniakk i metanol (20 - 40%) ble fremstilt ved blanding av flytende ammoniakk (50 mL) i avkjølt (-78 °C) metanol (200 mL). Gassmaske og verneutstyr er svært viktig.

En blanding av acetofenon (1 mmol), ammoniumformat (10 mmol) og ammoniakk i metanol (20-40%, 5 mL) ble tilsatt med sprøyte til en kolbe med  $((R)\text{-tol-BINAP})\text{Ru}(\text{OAc})_2$  (0,01 mmol) under argonatmosfære. Blandingen ble rørt ved 85 °C i 20 timer, før den ble dampet inn under redusert trykk. Etanol (5 mL) og HCl (5M, 2 mL) ble tilsatt, og blandingen ble rørt ved reflux i 1 time.

Blandingen ble så avkjølt og tilsatt vann (5 mL), og vasket med metyl-*tert*-butyleter (3x10 mL). Vannfasen ble gjort basisk med KOH til pH 12, og mettet med NaCl, før den ble ekstrahert med metyl-*tert*-butyleter (5x5 mL), tørket over natriumsulfat (NaSO<sub>4</sub>), og dampet inn under redusert trykk.

Råproduktene ble derivatisert som beskrevet i forrige seksjon, og analysert ved GC.

## Referanser

- (1) Chambers, R. D. "FLUORINE IN ORGANIC CHEMISTRY"; Blackwell Publishing Ltd, **2004**.
- (2) Hoover, H. C. "GEORGIUS AGRICOLA DE RE METALLICA"; Kessinger Publishing, **2003**.
- (3) Banks, R. E. *J.Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3–26.
- (4) Murchie, M. P.; Ozberk, E.; Kennedy, T. *Utdrag fra: 228.ACS National Meeting, Philadelphia, USA* **2004**.
- (5) Kirk, K. L. *J.Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029.
- (6) Souzy, R.; Ameduri, B. *Prog.Polym.Sci.* **2005**, *30*, 644–687.
- (7) Lee, Y. S. *J.Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 392–403.
- (8) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem.Rev.(Washington, DC, U.S.)* **2005**, *105*, 827–856.
- (9) Resnati, G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9385–9445.
- (10) Maynard, J. T. *J.Org.Chem.* **1963**, *28*, 112–115.
- (11) Burdon, J.; Parsons, I. W.; Tatlow, J. C. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 43–52.
- (12) Burdon, J.; Tatlow, J. C. *Advances in Fluorine Chem.* **1960**, *1*, 129–165.
- (13) Miller, W. T.; Dittman, A. L. *J.Am.Chem.Soc.* **1956**, *78*, 2793–2797.
- (14) Lagow, R. J.; Margrave, J. L. *Prog.Inorg.Chem.* **1979**, *26*, 161–210.

- (15) Felling, K. W.; Lagow, R. J. *J.Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 233–236.
- (16) Humiston, B. *J.Phys.Chem.* **1919**, *23*, 572–577.
- (17) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. ”ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, PART A“; **2000**.
- (18) Olah, G. A. *J.Org.Chem.* **2005**, *70*, 2413–2429.
- (19) Roberts, J. D.; Webb, R. L.; McElhill, E. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1950**, *72*, 408–411.
- (20) Dixon, D. A.; Fukunaga, T.; Smart, B. E. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 4027–4031.
- (21) Farnham, W. B.; Dixon, D. A.; Calabrese, J. C. *J.Am.Chem.Soc.* **1988**, *110*, 2607–2611.
- (22) Farnham, W. B.; Smart, B. E.; Middleton, W. J.; Calabrese, J. C.; Dixon, D. A. *J.Am.Chem.Soc.* **1985**, *107*, 4565–4567.
- (23) Hine, J.; Burske, N. W.; Hine, M.; Langford, P. B. *J.Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 1406–1412.
- (24) Adolph, H. G.; Kamlet, M. J. *J.Am.Chem.Soc.* **1966**, *88*, 4761–4763.
- (25) Andreades, S. *J.Am.Chem.Soc.* **1964**, *86*, 2003–2010.
- (26) Wilkinson, J. A. *Chem.Rev.* **1992**, *92*, 505–519.
- (27) Brigaud, T.; Laurent, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2287–2290.
- (28) Heravi, M. R. P. *J.Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 217–221.
- (29) Fuchigami, T. *Ryusan to Kogyo* **2008**, *61*, 149–154.
- (30) Xiao, I. C.; Shreeve, J. M. *J.Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 475–478.
- (31) Middleton, W. J. *J.Org.Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- (32) Dinoiu, V. *Rev.Roum.Chim.* **2007**, *52*, 219–234.



- (33) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, J., Reno Joseph; Syvret, R. G. EP 908,448, **1998**.
- (34) Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem.Rev.* **1986**, *86*, 997–1018.
- (35) Sandford, G. *J.Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 90–104.
- (36) Kirk, K. L. *Org.Process Res.Dev.* **2008**, *12*, 305–321.
- (37) Banks, R. E.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Lal, G. S.; Sharif, I.; Syvret, R. G. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* **1992**, 595–596.
- (38) Banks, R. E. US 5,086,178, **1990**.
- (39) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc.Chem.Res.* **2004**, *37*, 31–44.
- (40) Takeuchi, Y.; Tarui, T.; Shibata, N. *Org.Lett.* **2000**, *2*, 639–642.
- (41) Baudoux, J.; Salit, A. F.; Cahard, D.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6573–6574.
- (42) Wnuk, S. F.; Bergolla, L. A.; Pedro I. Garcia, J. *J.Org.Chem.* **2002**, *67*, 3065–3071.
- (43) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Chem.Commun.(Cambridge)* **2001**, 1196–1197.
- (44) Greedy, B.; Gouverneur, V. *Chem.Commun.(Cambridge)* **2001**, 233–234.
- (45) Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J.Am.Chem.Soc.* **2000**, *122*, 10728–10729.
- (46) Stavber, S.; Zupan, M.; Poss, A. J.; Shia, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6769–6772.
- (47) Barkakaty, B.; Takaguchi, Y.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2006**, *63*, 970–976.
- (48) Makosza, M.; Bujok, R. *J.Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 209–216.
- (49) Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J.Am.Chem.Soc.* **1980**, *102*, 4845–4846.

- (50) Bridge, C. F.; O'Hagan, D. *J.Fluorine Chem.* **1997**, *82*, 21–24.
- (51) Katoch-Rouse, R.; Pavlova, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J.Med.Chem.* **2003**, *46*, 642–645.
- (52) Chambers, R. D.; Hutchinson, J. *J.Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 45–52.
- (53) Chambers, R. D.; Hutchinson, J. *J.Fluorine Chem.* **1998**, *89*, 229–232.
- (54) Resnati, G.; DesMarteau, D. D. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 4925–4929.
- (55) Verniest, G.; Hende, E. V.; Surmont, R.; Kimpe, N. D. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 4767–4770.
- (56) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J.Org.Chem.* **1979**, *44*, 3872–3881.
- (57) Kitazume, T.; Asai, M.; Lin, J. T.; Yamazaki, T. *J.Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 477–488.
- (58) Bergmann, F.; Kalmus, A.; Breuer, E. *J.Am.Chem.Soc.* **1957**, *79*, 4178–4181.
- (59) Wlassics, I. D.; Anderson, V. E. *Biochemistry* **1989**, *28*, 1627–1633.
- (60) Nieduzak, T. R.; Margolin, A. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 113–122.
- (61) Kanai, M.; Ueda, K.; Yasumoto, M.; Kuriyama, Y.; Inomiya, K.; Ootsuka, T.; Katsuhara, Y.; Higashiyama, K.; Ishii, A. *J.Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 377–383.
- (62) Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org.Lett.* **2006**, *8*, 1693–1696.
- (63) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc.Chem.Res.* **2002**, *35*, 984–995.
- (64) Kamal, A.; Sandbhor, M.; Ramana, K. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 815–820.

- (65) Anderson, E. M.; Larsson, K. M.; Kirk, O. *Biocatal.Biotransform.* **1998**, *16*, 181–204.
- (66) Sih, C. J.; Abushanab, E.; Jones, J. B. *Annu.Rep.Med.Chem.* **1977**, *12*, 298–303.
- (67) Sweers, H. M.; Wong, C. H. *J.Am.Chem.Soc.* **1986**, *108*, 6421–6422.
- (68) Ghanem, A.; boule Enein, H. Y. *Chirality* **2004**, *17*, 1–15.
- (69) Bashir, N. B.; Phythian, S. J.; Reason, A. J.; Roberts, S. M. *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2203–2222.
- (70) Faber, K. "BIOTRANSFORMATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY"; **2004**.
- (71) Gotor-Fernandez, V.; Busto, E.; Gotor, V. *Adv.Synth.Catal.* **2006**, *348*, 797–812.
- (72) Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J.Org.Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- (73) Rotticci, D.; Haeffner, F.; Orrenius, C.; Norin, T.; Hult, K. *J.Mol.Catal.B: Enzym.* **1998**, *5*, 267–272.
- (74) Wagegg, T.; Enzelberger, M. M.; Bornscheuer, U. T.; Schmid, R. D. *J.Biotechnol.* **1998**, *61*, 75–78.
- (75) Parvulescu, A. N.; der Eycken, E. V.; Jacobs, P. A.; Vos, D. E. D. *J.Catal.* **2008**, *255*, 206–212.
- (76) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew Chem Int Ed Engl* **2003**, *42*, 5472–5474.
- (77) Gribble, G. W. *Chem.Soc.Rev.* **1998**, *27*, 395–404.
- (78) Rylander, P. "CATALYTIC HYDROGENATION IN ORGANIC SYNTHESSES"; New York : Academic Press, **1979**.
- (79) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Borner, A.; Riermeier, T. H. *Chem.Commun.(Cambridge)* **2000**, 1867–1868.

- (80) Hegedus, L. S. "TRANSITION METALS IN THE SYNTHESIS OF COMPLEX ORGANIC MOLECULES"; **1999**.
- (81) Chu, Y.; Shan, Z.; Liu, D.; Sun, N. *J.Org.Chem.* **2006**, *71*, 3998–4001.
- (82) De Jesus, M.; Ortiz-Marciales, M.; Correa-Ramirez, W.; Stepanenko, V.; Huang, X. WO 2,008,027,740, **2007**.
- (83) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279–282.
- (84) Bougrin, K.; Loupy, A.; Soufiaoui, M. *J.Photochem.Photobiol., C* **2005**, *6*, 139–167.
- (85) Mingos, D. M.; Baghurst, D. R. *Chem.Soc.Rev.* **1991**, *20*, 1–47.
- (86) Bogdal, D. "MICROWAVE-ASSISTED ORGANIC SYNTHESIS"; Elsevier, **2005**; Vol. 25.
- (87) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabatie-Gogova, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1683–1691.
- (88) Stuerge, D.; Gonon, K.; Lallemand, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6229–6234.
- (89) Kappe, O. C.; Stadler, A. "MICROWAVES IN ORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY"; **2005**.
- (90) Dischino, D. D.; Dulac, H. A.; Gillman, K. W.; Keller, L. S.; Kozlowski, E. S.; Marcin, L. R.; Mongillo, J. J.; John E. Starrett, J. *J.Labelled Compd.Radiopharm.* **2003**, *46*, 1161–1171.
- (91) Le, H. P.; Mueller, C. E. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2006**, *16*, 6139–6142.
- (92) Bluck, G. W.; Carter, N. B.; Smith, S. C.; Turnbull, M. D. *J.Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1873–1877.
- (93) Loghmani-Khouzani, H.; Sadeghi, M. M.; Ranjbar-Karimi, R. *J.Iran.Chem.Soc.* **2005**, *2*, 330–333.

- (94) Marque, S.; Snoussi, H.; Loupy, A.; Ple, N.; Turck, A. *J.Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1847–1851.
- (95) Inagaki, T.; Fukuhara, T.; Hara, S. *Synthesis* **2003**, 1157–1159.
- (96) Akiyama, Y.; Hiramatsu, C.; Fukuhara, T.; Hara, S. *J.Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 920–923.
- (97) Kahn, M. G. C.; Konde, E.; Dossou, F.; Labaree, D. C.; Hochberg, R. B.; Hoyte, R. M. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2006**, *16*, 3454–3458.
- (98) Dischino, D. D.; Dulac, H. A.; Gillman, K. W.; Keller, L. S.; Kozlowski, E. S.; Marcin, L. R.; Mongillo, J. J.; John E. Starrett, J. *J.Labelled Compd.Radiopharm.* **2003**, *46*, 1161–1171.
- (99) Kidwai, M.; Sapra, P.; Bhushan, K. R. *Indian J.Chem., Sect.B: Org.Chem.Incl.Med.Chem.* **1999**, *38B*, 114–115.
- (100) Hagmann, W. K. *J Med Chem* **2008**, *51*, 4359–4369.
- (101) Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *J.Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992–1012.
- (102) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J.Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303–319.
- (103) Bohm, H.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Muller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *Chembiochem* **2004**, *5*, 637–643.
- (104) Osei-Hyiaman, D.; DePetrillo, M.; Pacher, P.; Liu, J.; Radaeva, S.; Batkai, S.; Harvey-White, J.; Mackie, K.; Offertaler, L.; Wang, L.; Kunos, G. *J.Clin.Invest.* **2005**, *115*, 1298–1305.
- (105) Cheng, Y.; Prusoff, W. H. *Biochem Pharmacol* **1973**, *22*, 3099–3108.
- (106) Addy, C. et al. *Cell Metab.* **2008**, *7*, 68–78.
- (107) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem.Soc.Rev.* **2008**, *37*, 320–330.

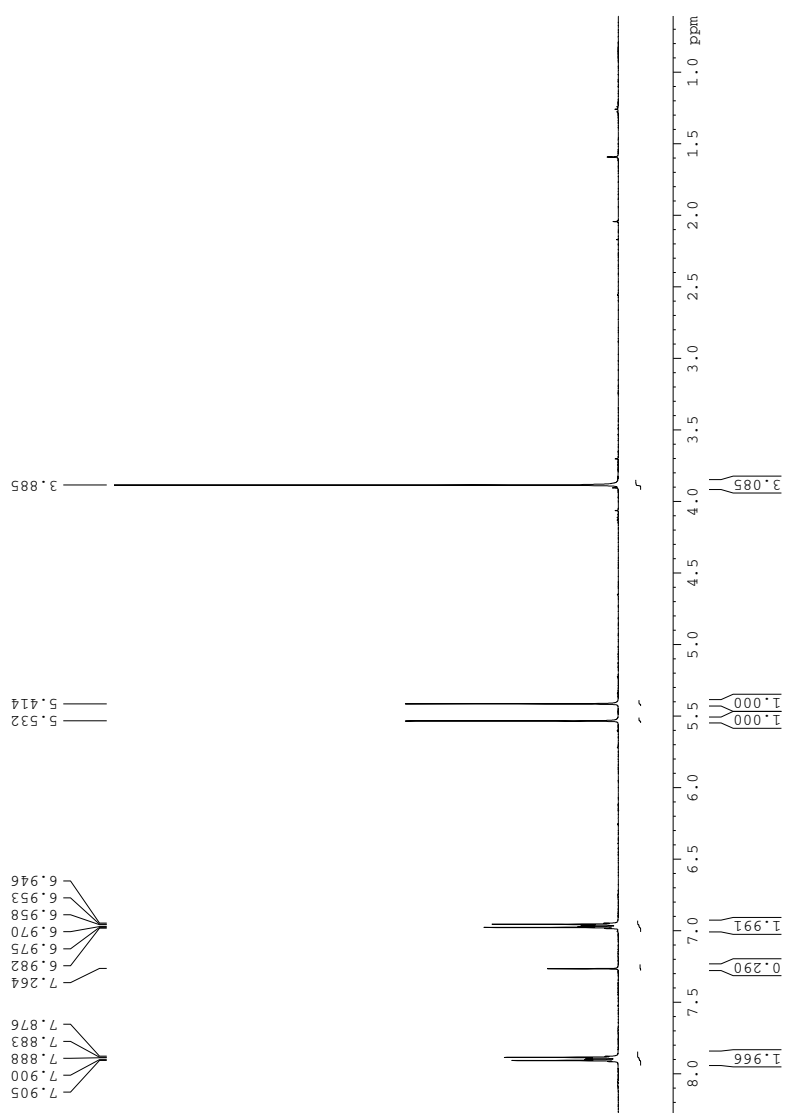
- (108) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Mueller, K.; Diederich, F. *Chembiochem* **2004**, *5*, 666–675.
- (109) Zurcher, M.; Diederich, F. *J.Org.Chem.* **2008**, *73*, 4345–4361.
- (110) Santi, D. V.; Sakai, T. T. *Biochemistry* **1971**, *10*, 3598–3607.
- (111) Barger, G.; Dale, H. H. *J.Physiol.(Oxford)* **1910**, *41*, 19–59.
- (112) King, L. A.; van der Meer, A. J. P.; Huizer, H. *Forensic Sci.Int.* **1996**, *77*, 141–149.
- (113) Traxler, P.; Bold, G.; Buchdunger, E.; Caravatti, G.; Furet, P.; Manley, P.; O'Reilly, T.; Wood, J.; Zimmermann, J. *Med Res Rev* **2001**, *21*, 499–512.
- (114) Federsel, H. J.; Hedberg, M.; Qvarnstrom, F. R.; Sjoegren, M. P. T.; Tian, W. *Acc.Chem.Res.* **2007**, *40*, 1377–1384.
- (115) Bruns, C. J.; Solorzano, C. C.; Harbison, M. T.; Ozawa, S.; Tsan, R.; Fan, D.; Abbruzzese, J.; Traxler, P.; Buchdunger, E.; Radinsky, R.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2926–2935.
- (116) Solorzano, C. C.; Baker, C. H.; Tsan, R.; Traxler, P.; Cohen, P.; Buchdunger, E.; Killion, J. J.; Fidler, I. J. *Clin.Cancer Res.* **2001**, *7*, 2563–2572.
- (117) Baker, C. H.; Solorzano, C. C.; Fidler, I. J. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 1996–2003.
- (118) Motoyama, A. B.; Hynes, N. E.; Lane, H. A. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 3151–3158.
- (119) Traxler, P. *Expert Opin.Ther.Targets* **2003**, *7*, 215–234.
- (120) Busby, J. E.; Kim, S. J.; Yazici, S.; Nakamura, T.; Kim, J. S.; He, J.; Maya, M.; Wang, X.; Do, K. A.; Fan, D.; Fidler, I. J. *Prostate (Hoboken, NJ, U.S.)* **2006**, *66*, 1788–1798.

- (121) Fray, M. J.; Burslem, M. F.; Dickinson, R. P. *Bioorg Med Chem Lett* **2001**, *11*, 567–570.
- (122) Fray, M. J.; Dickinson, R. P.; Huggins, J. P.; Occleston, N. L. *J.Med.Chem.* **2003**, *46*, 3514–3525.
- (123) Allison, B. D.; Hack, M. D.; Phuong, V. K.; Rabinowitz, M. H.; Rosen, M. D. US 2,005,038,032, **2004**.
- (124) Lal, G. S. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 2791–2796.
- (125) Nagai, K.; Chiba, K.; Asada, K.; Masui, K.; Kuramoto, N. *J.Polym.Sci., Part A: Polym.Chem.* **1990**, *28*, 2195–2205.
- (126) Fuglseth, E.; Thvedt, T. H. K.; Moll, M. F.; Hoff, B. H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7318–7323.
- (127) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
- (128) Borch, R. F.; Durst, H. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1969**, *91*, 3996–3997.
- (129) Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1463–1471.
- (130) Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J.Am.Chem.Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904.
- (131) Fuglseth, E.; Sundby, E.; Bruheim, P.; Hoff, B. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1941–1946.
- (132) Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4261–4265.
- (133) Fuglseth, E.; Anthonsen, T.; Hoff, B. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1290–1295.
- (134) Paetzold, J.; Baeckvall, J. E. *J.Am.Chem.Soc.* **2005**, *127*, 17620–17621.

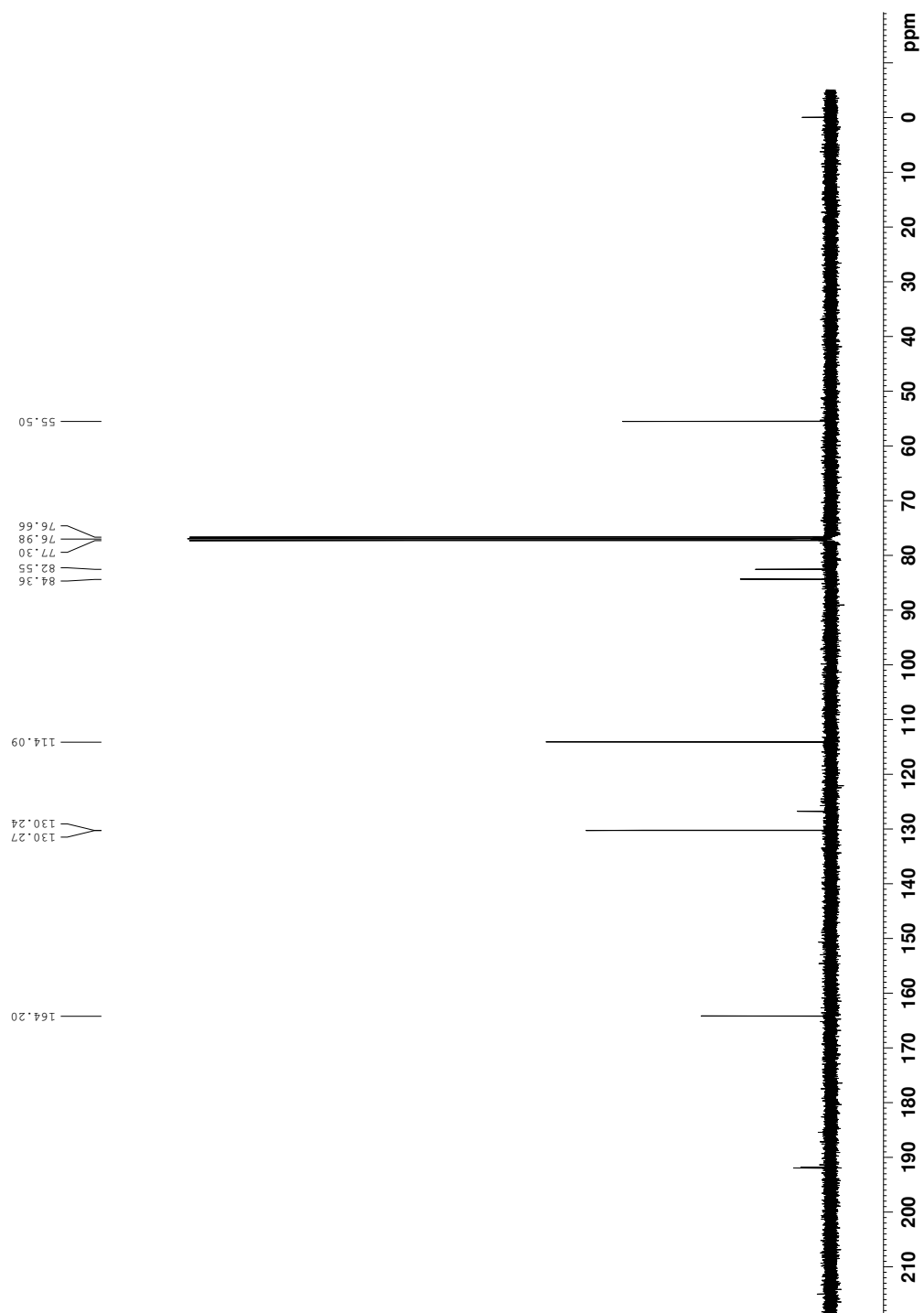
- (135) Theil, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2905–2919.
- (136) Vankawala, P. J.; Kolla, N.; Elati, C. R.; Sreenivasulu, M.; Kumar, K. A.; Anjaneyulu, Y.; Venkatraman, S.; Bhattacharya, A.; Mathad, V. T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3439–3446.
- (137) Torre, O.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Commun. (Cambridge, U.K.)* **2004**, 1724–1725.
- (138) Nechab, M.; Azzi, N.; Vanthuynne, N.; Bertrand, M.; Gastaldi, S.; Gil, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6918–6923.
- (139) Rakels, J. L. L.; Straathof, A. J. J.; Heijnen, J. J. *Enzyme Microb. Technol.* **1993**, *15*, 1051–1056.
- (140) Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10757–10773.
- (141) Olah, G. A.; Yamato, T.; Hashimoto, T.; Shih, J. G.; Trivedi, N.; Singh, B. P.; Piteau, M.; Olah, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3708–3713.
- (142) Funabiki, K.; Fukushima, Y.; Sugiyama, T.; Shibata, K.; Matsui, M. *Synlett* **2001**, 1308–1310.
- (143) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 357–362.
- (144) Sato, S.; Yoshida, M.; Hara, S. *Synthesis* **2005**, 2602–2605.
- (145) Ying, W.; DesMarteau, D. D.; Gotoh, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15–22.

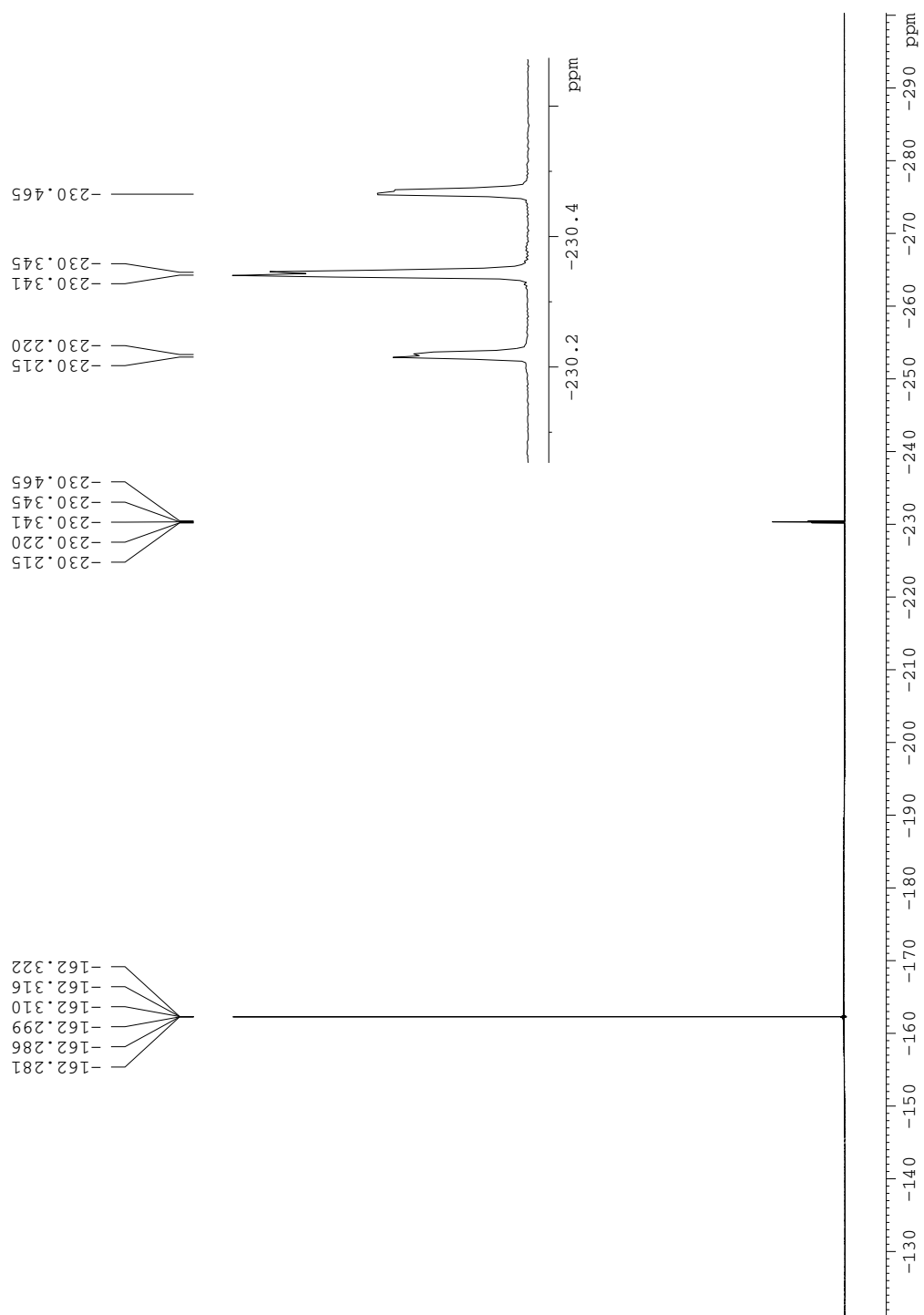


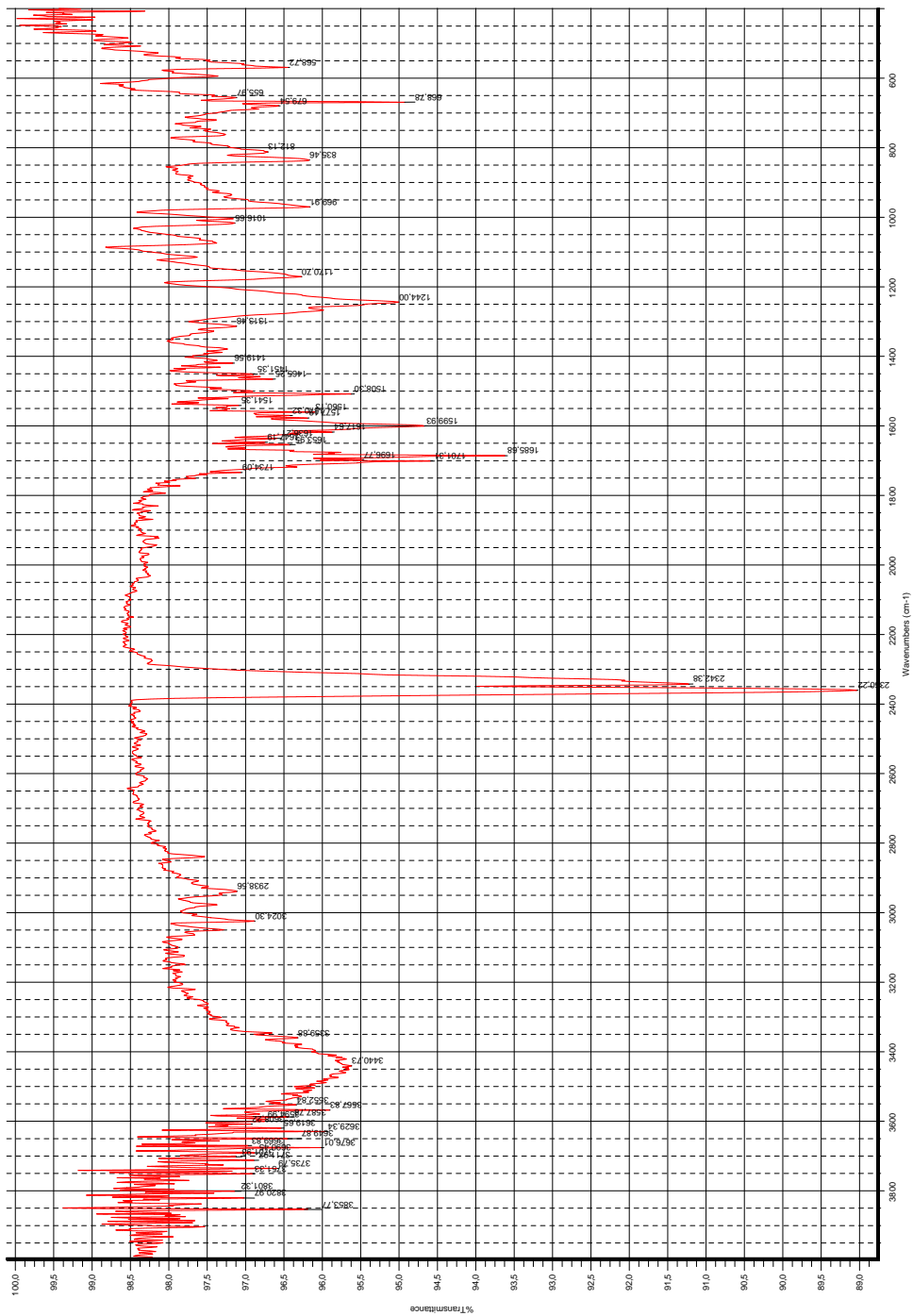
## A. Spektroskopiske data: forb. 1a



Figur A.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1a**

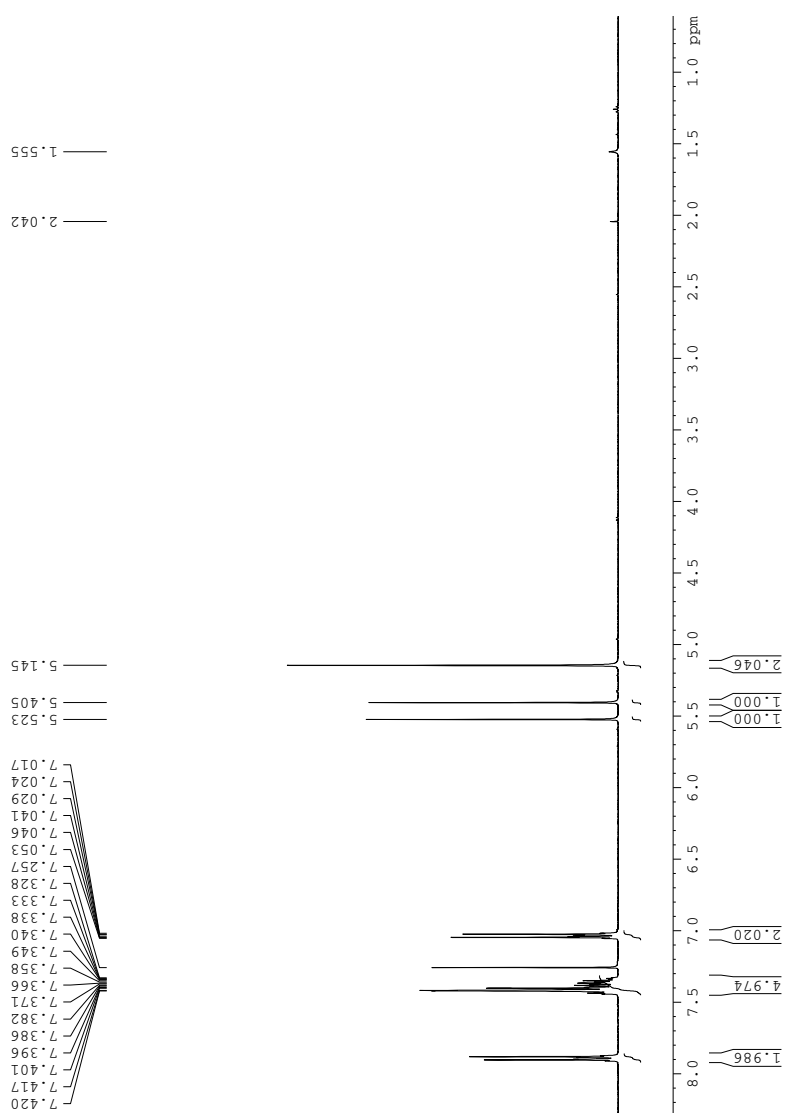
Figur A.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1a**

Figur A.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1a**

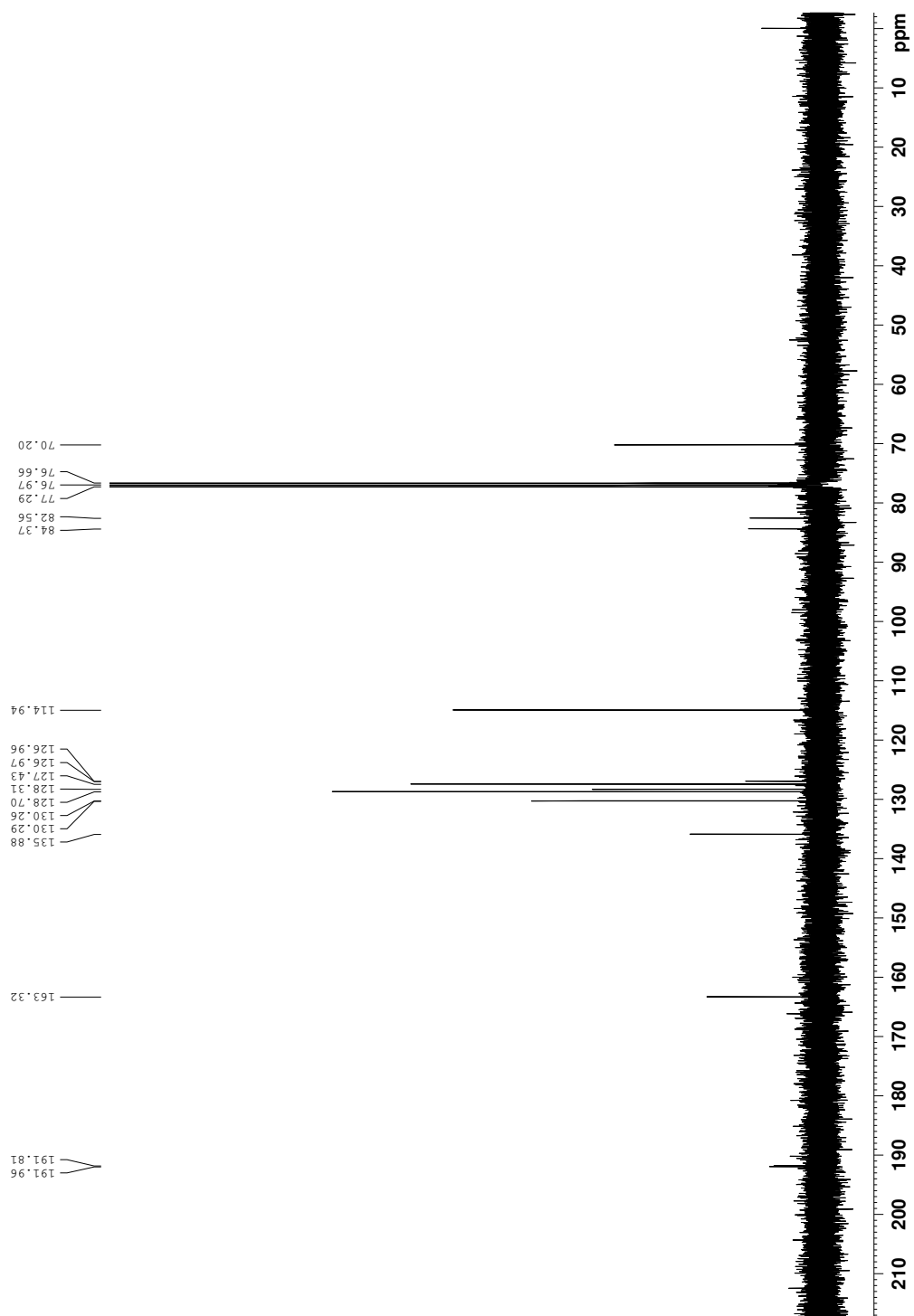


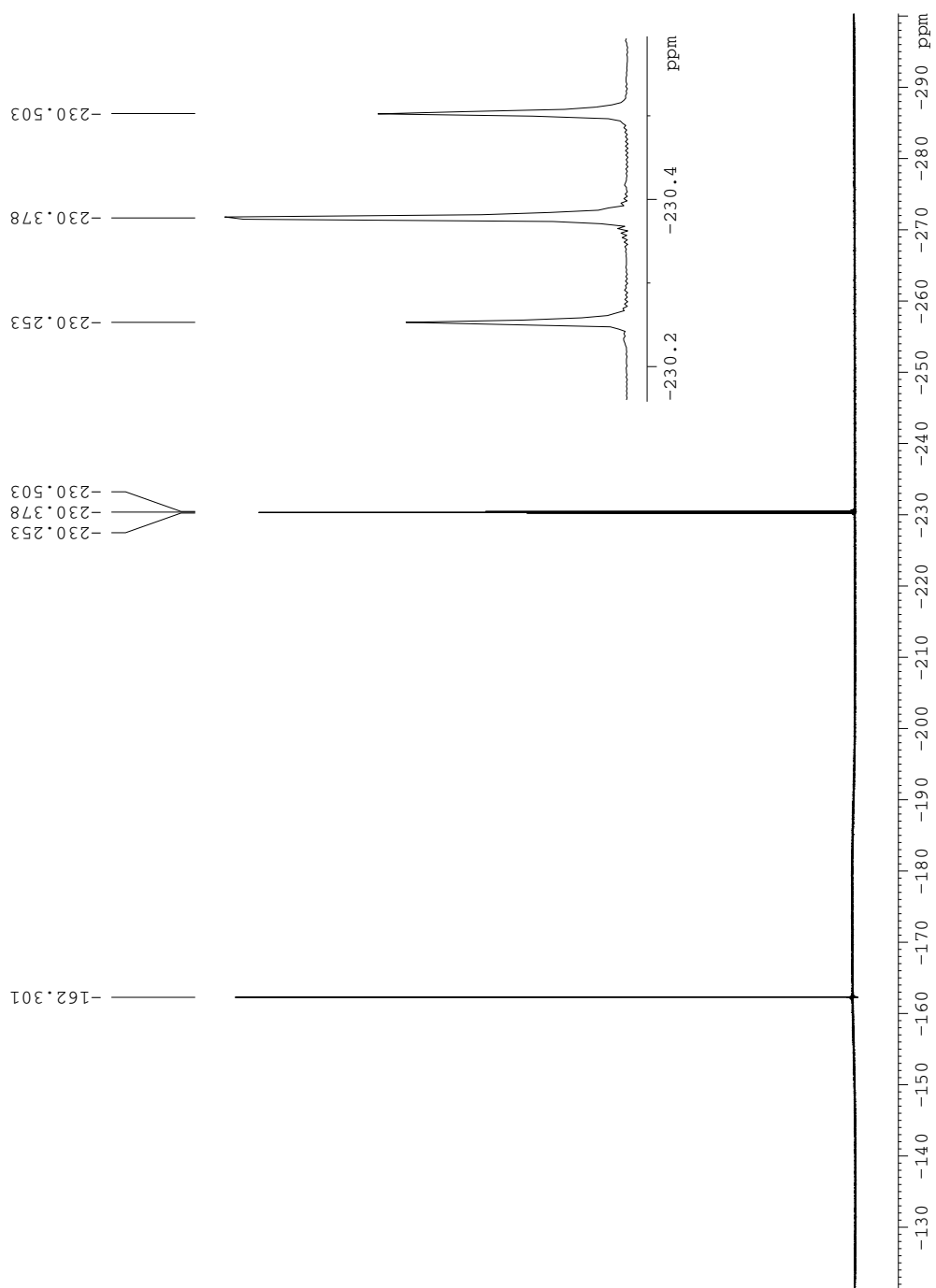
Figur A.4: IR-spekter av 1a

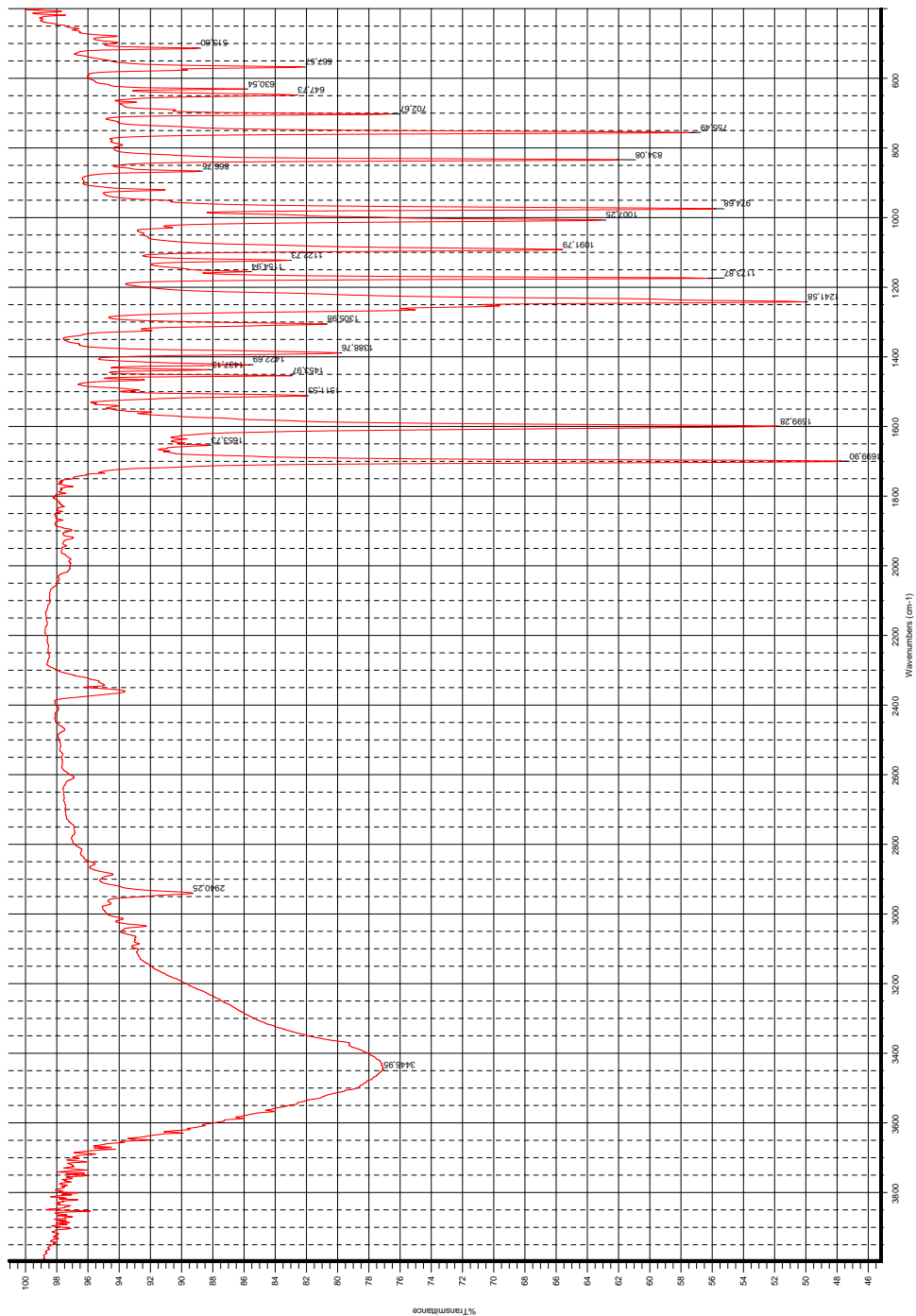
## B. Spektroskopiske data: forb. 1b



Figur B.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1b**

Figur B.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1b**

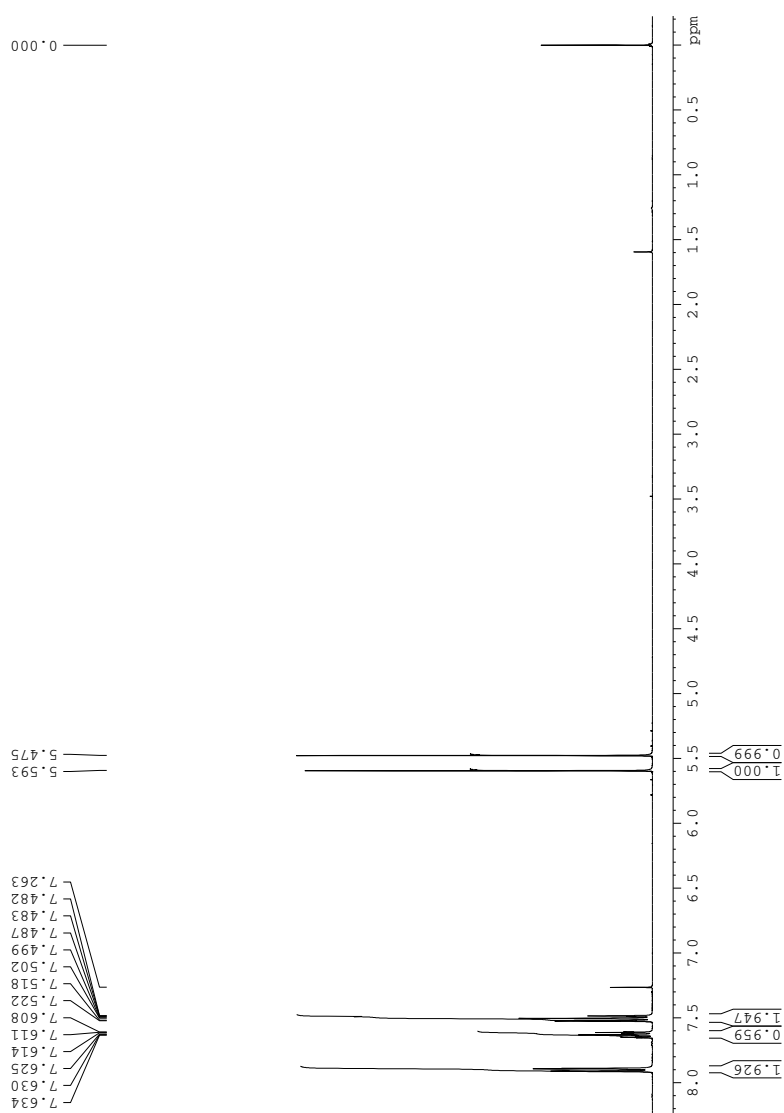
Figur B.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1b**



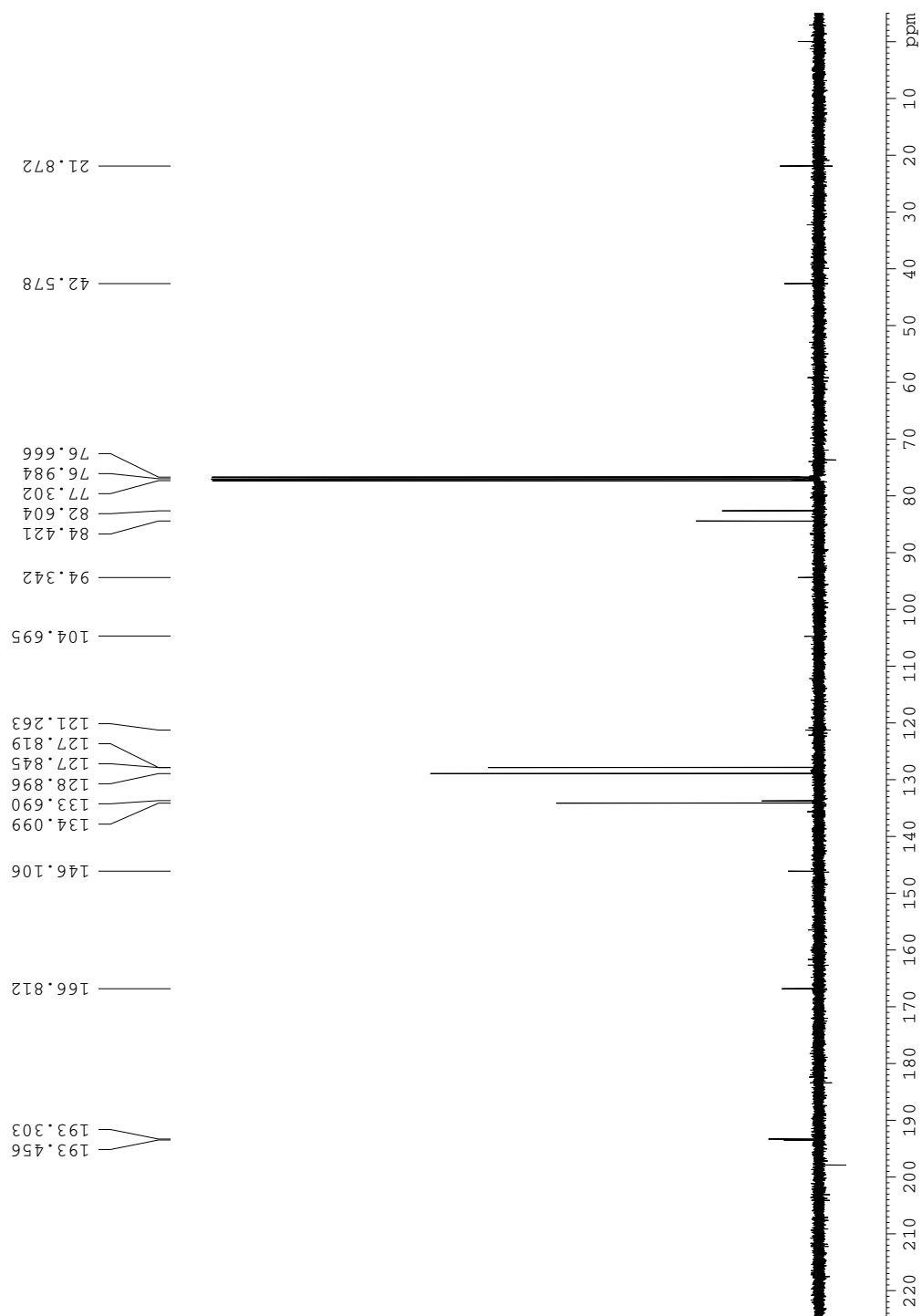
Figur B.4: IR-spekter av 1b

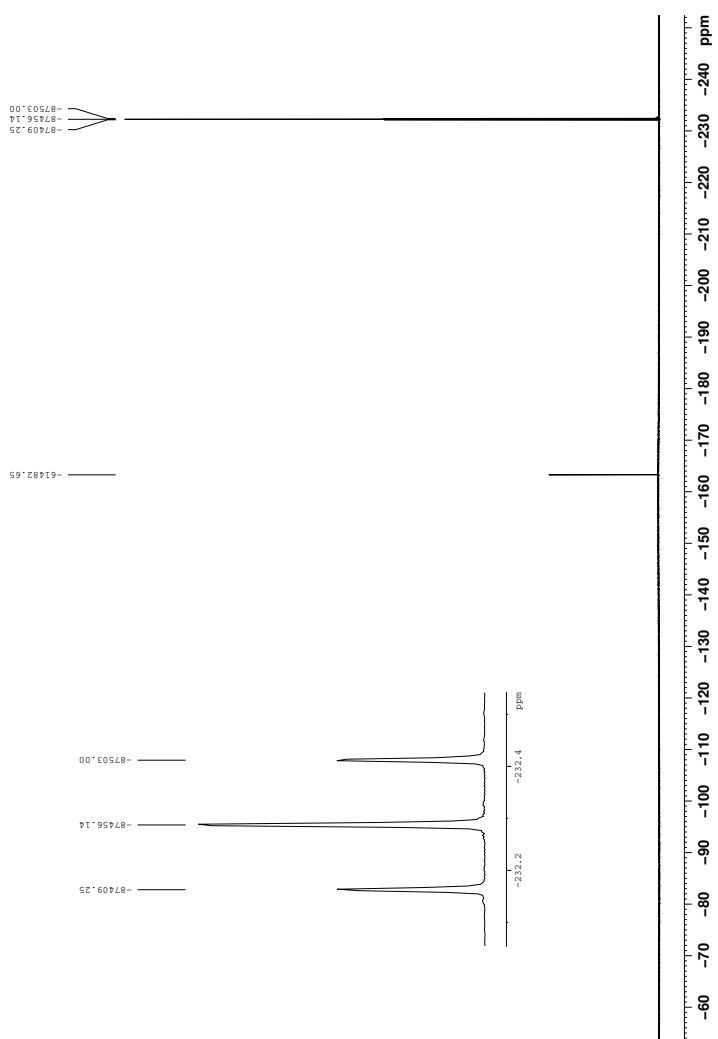


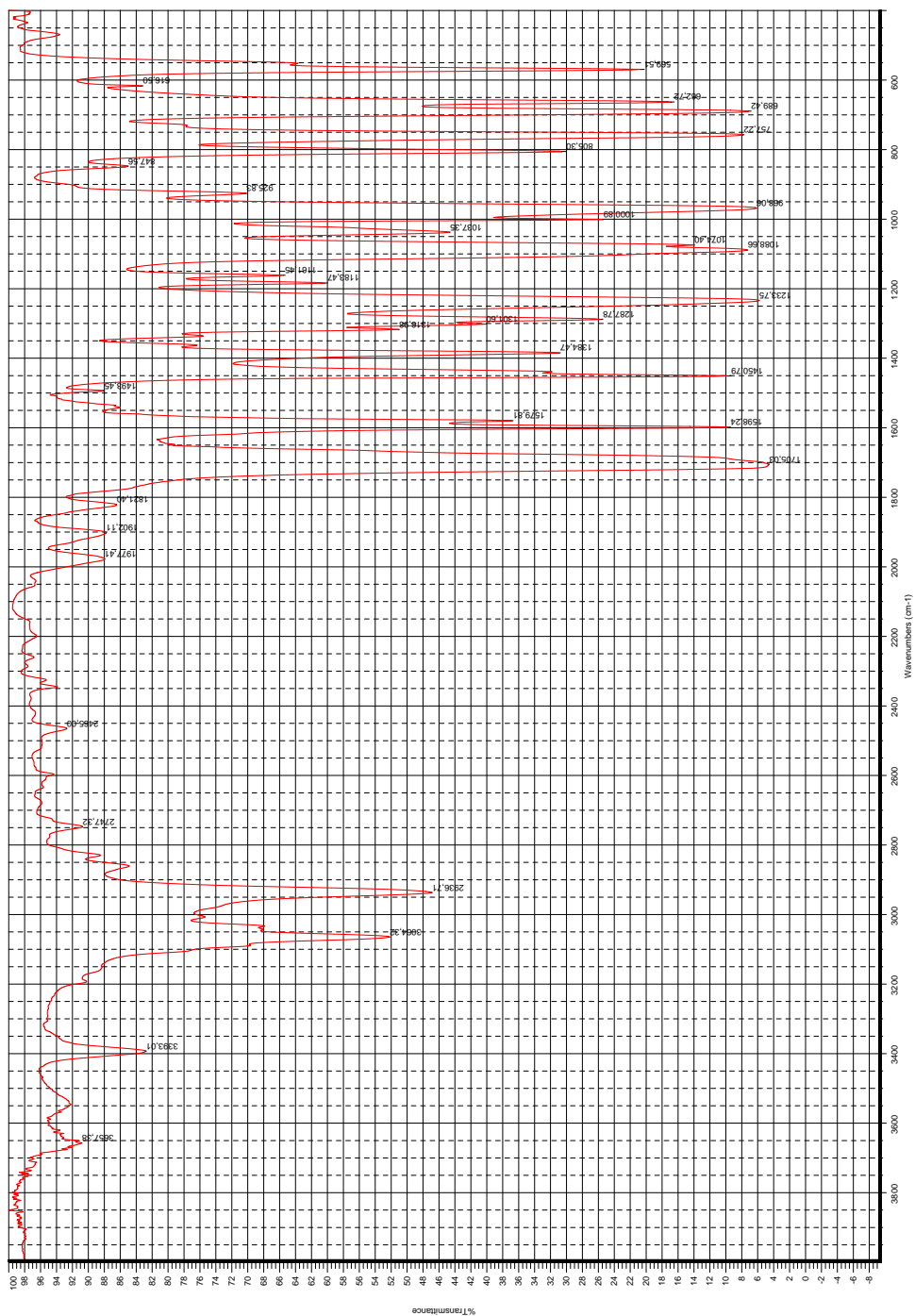
## C. Spektroskopiske data: forb. 1c



Figur C.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1c**

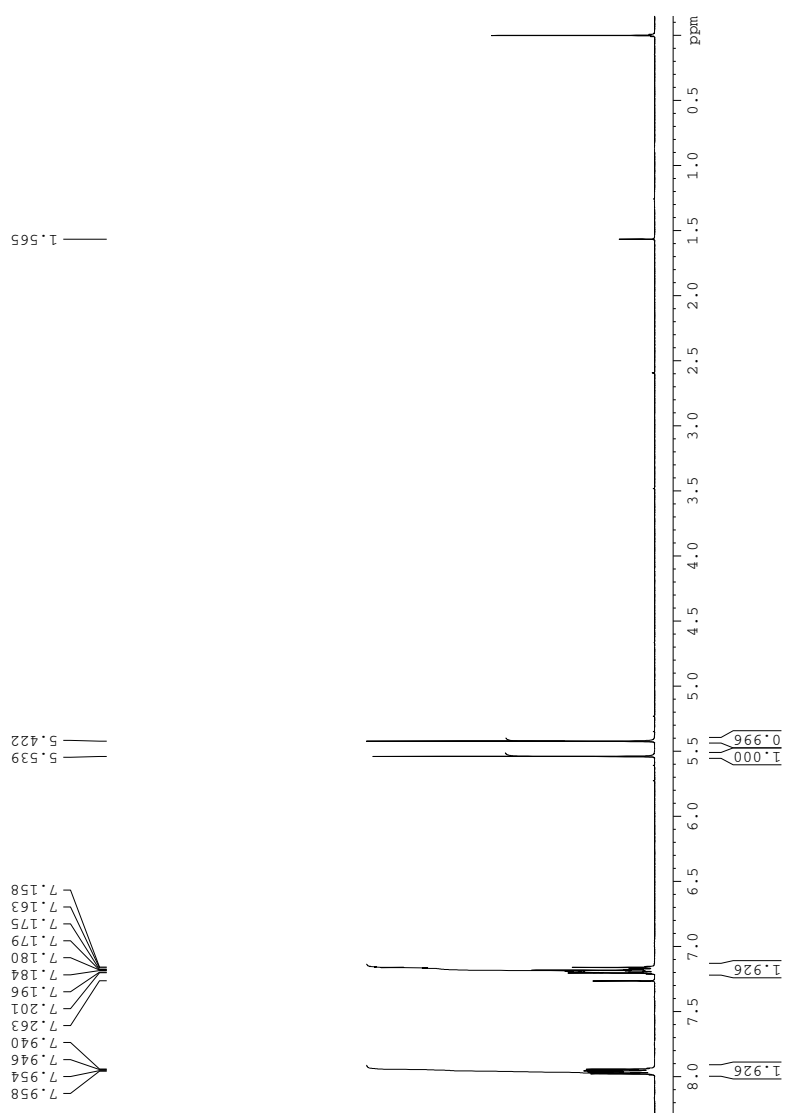
Figur C.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1c**

Figur C.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1c**

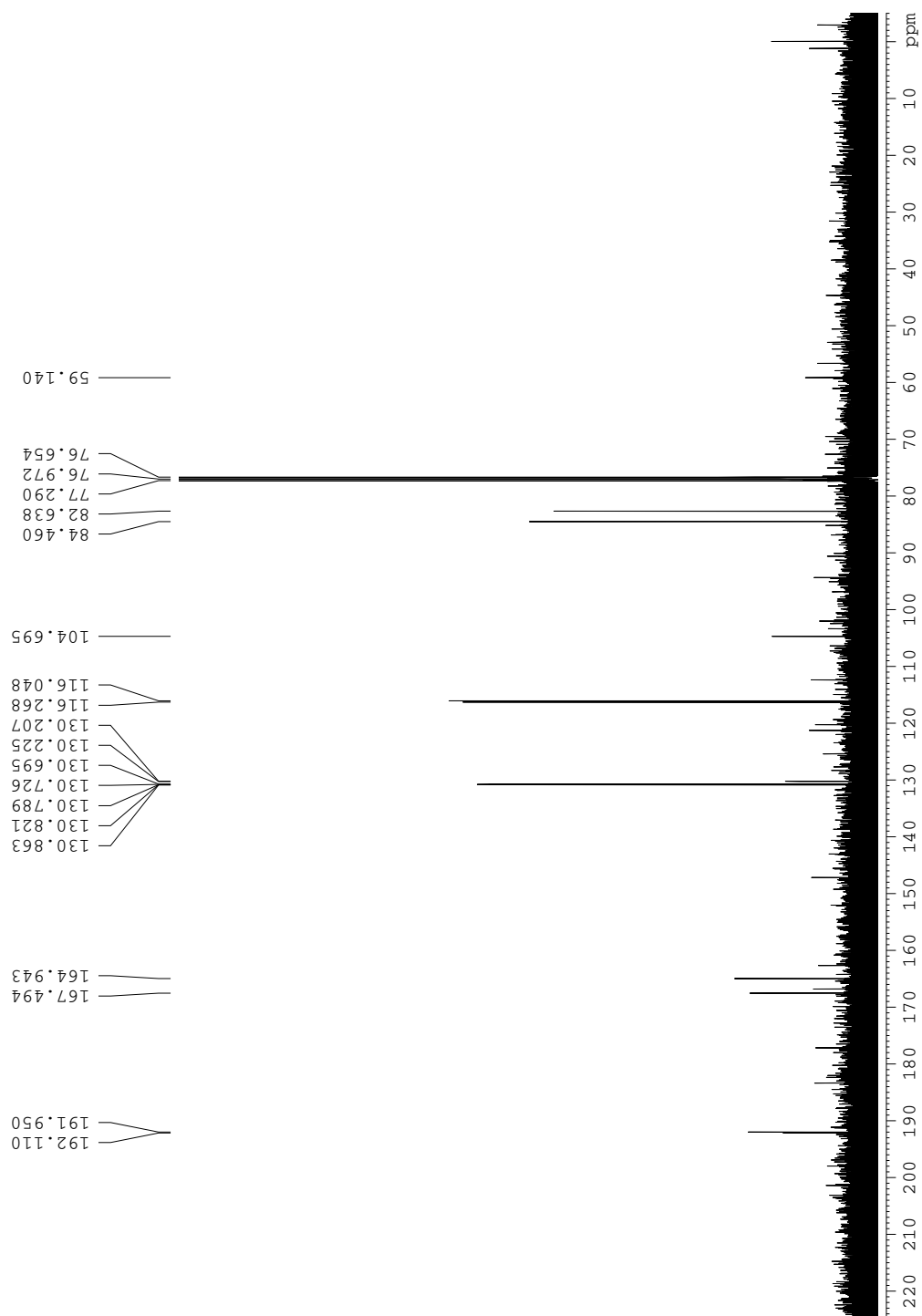


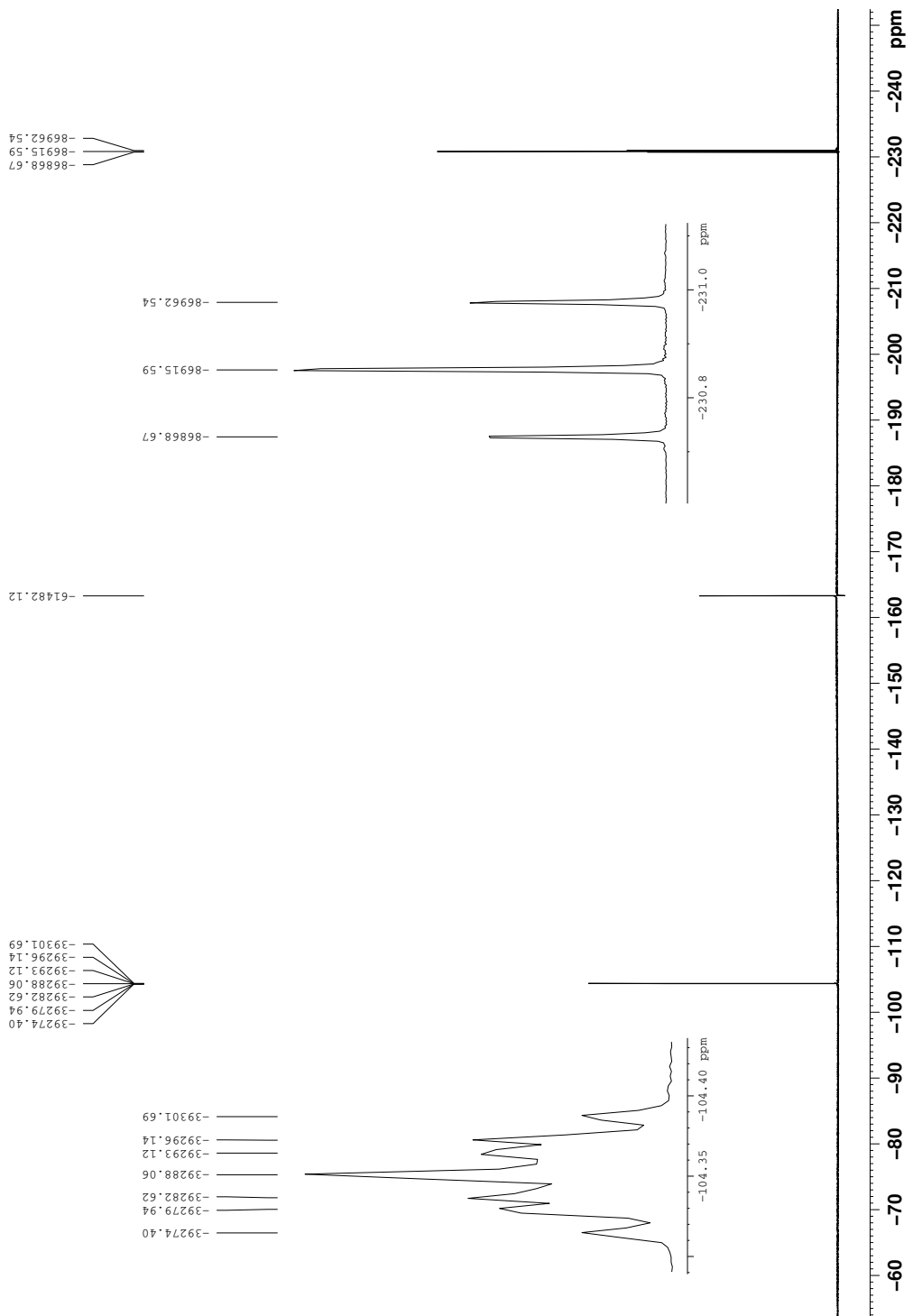
Figur C.4: IR-spekter av 1c

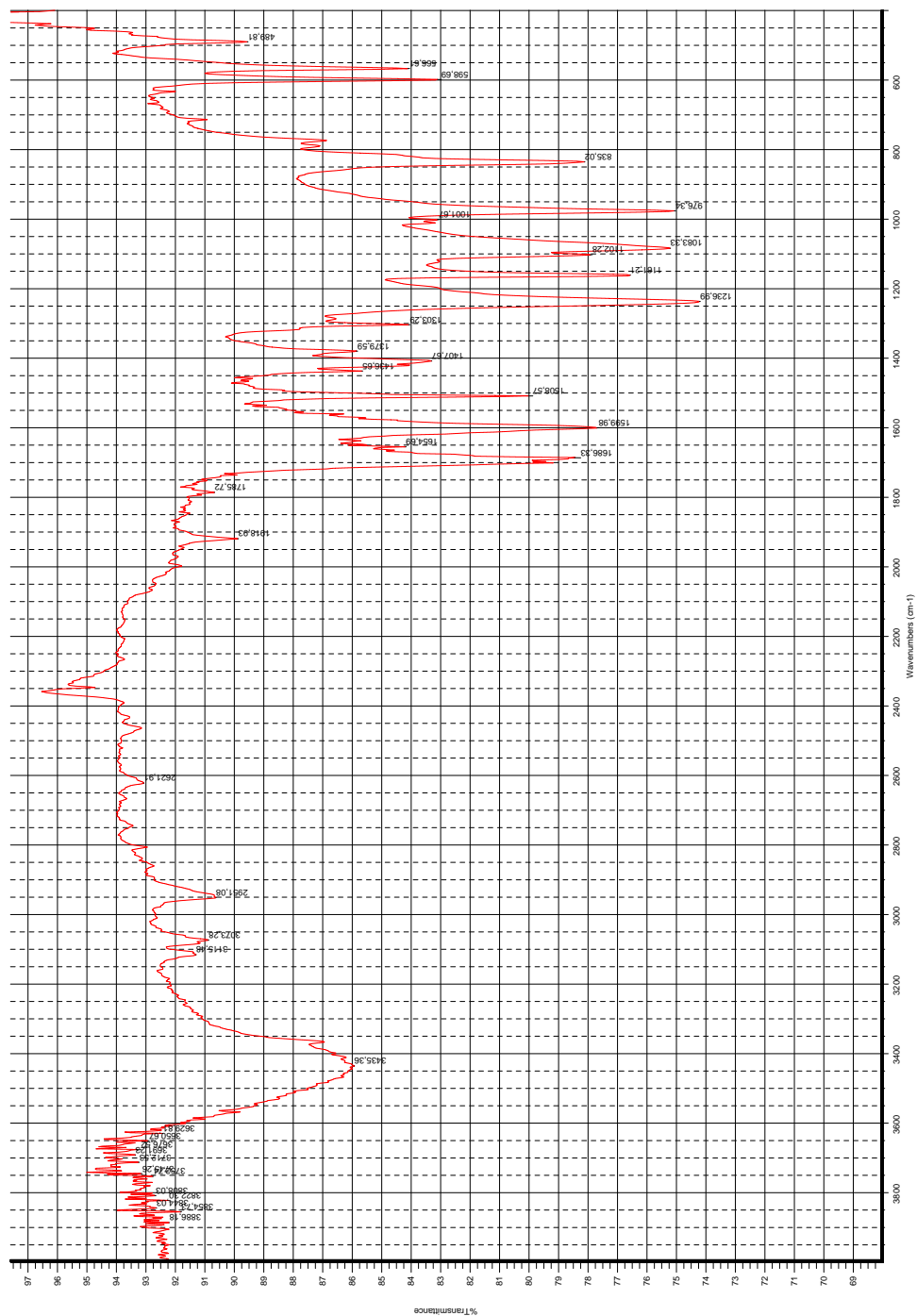
## D. Spektroskopiske data: forb. 1d



Figur D.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1d**

Figur D.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1d**

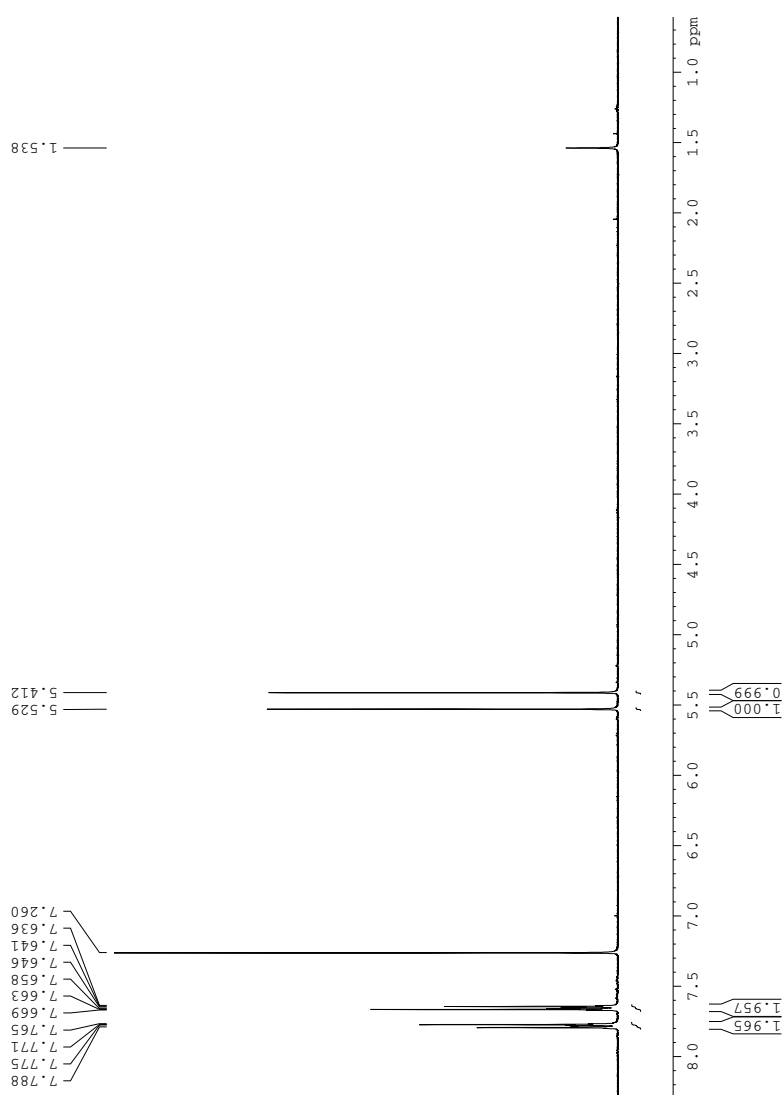
Figur D.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1d**



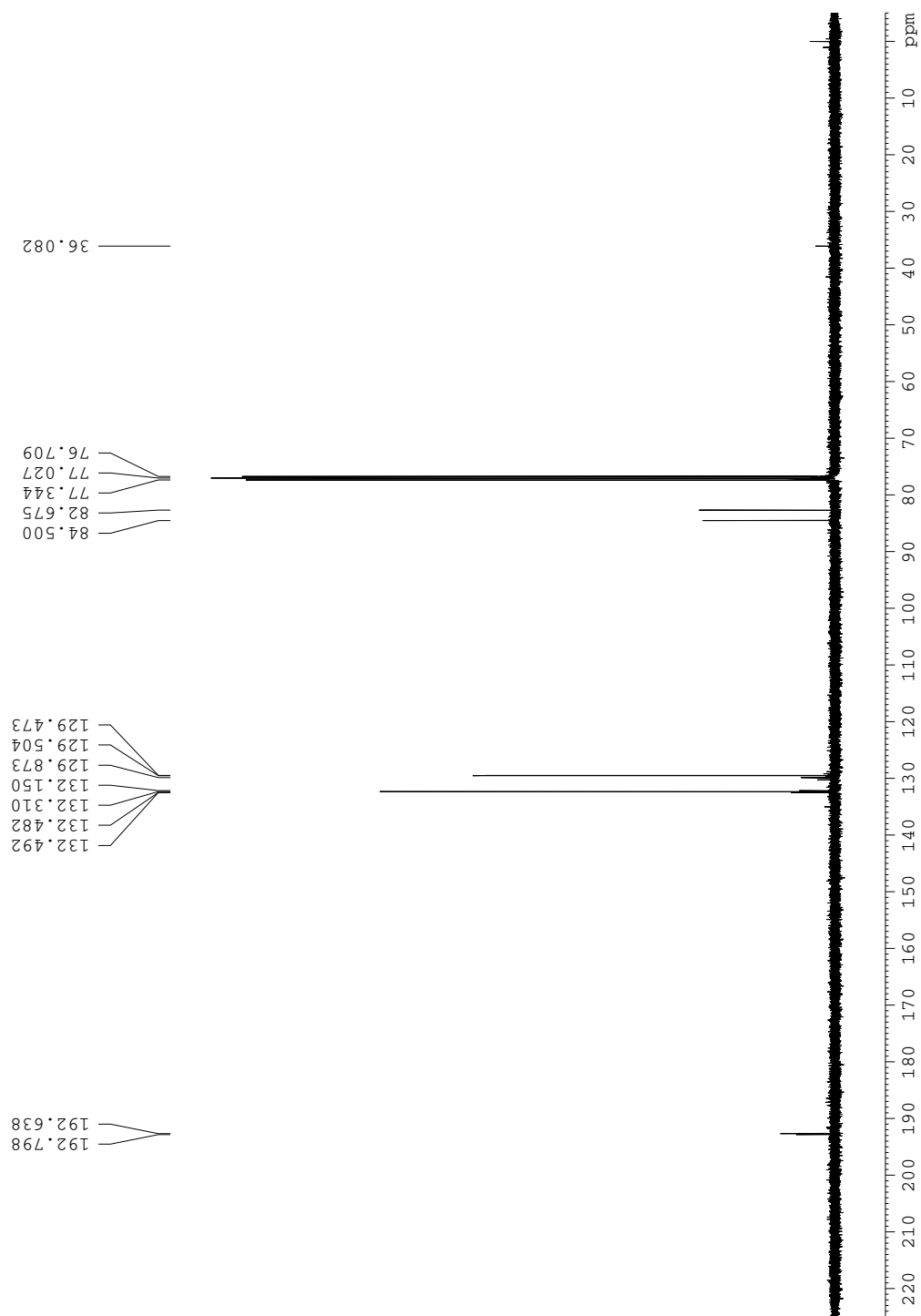
Figur D.4: IR-spekter av 1d

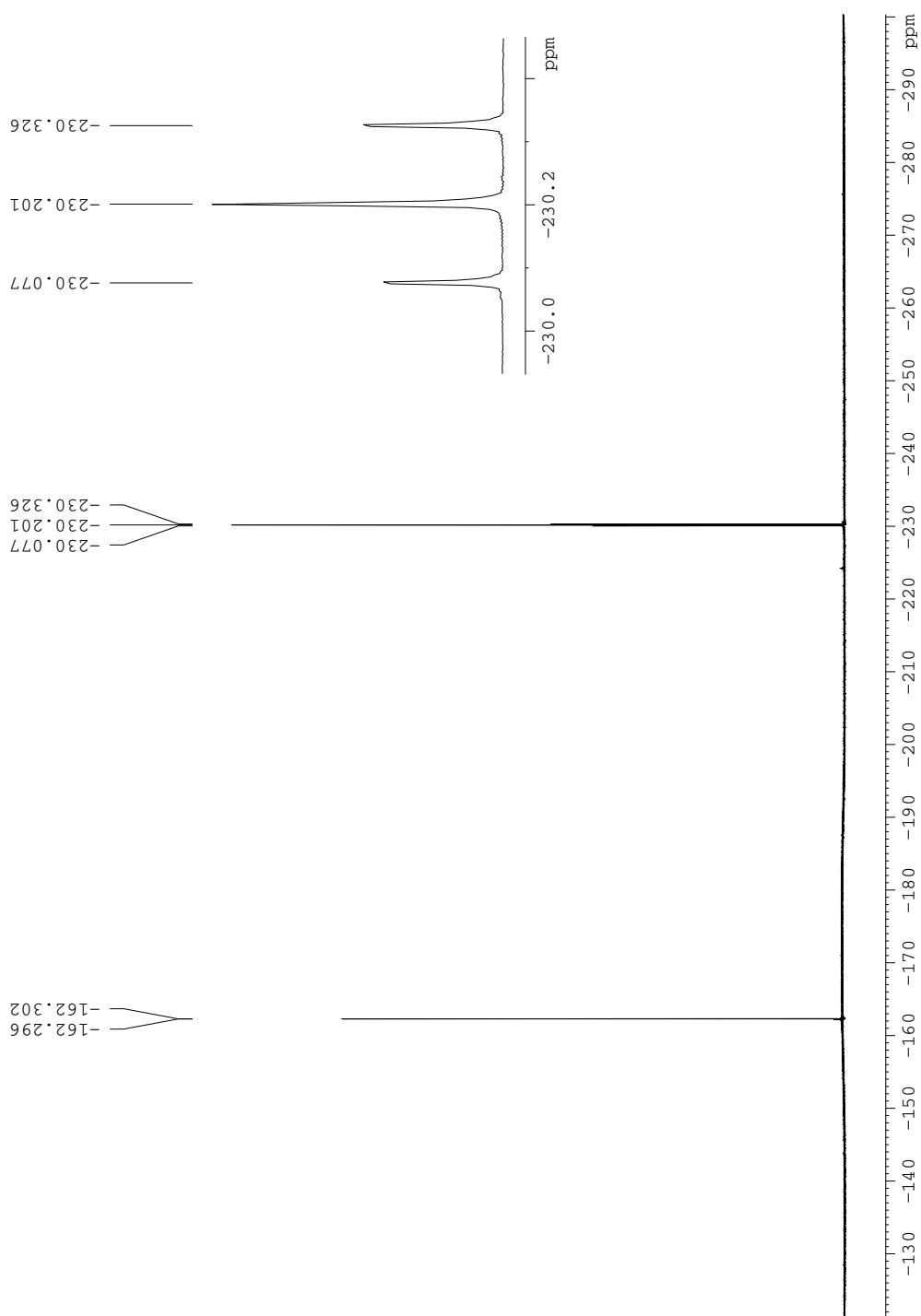


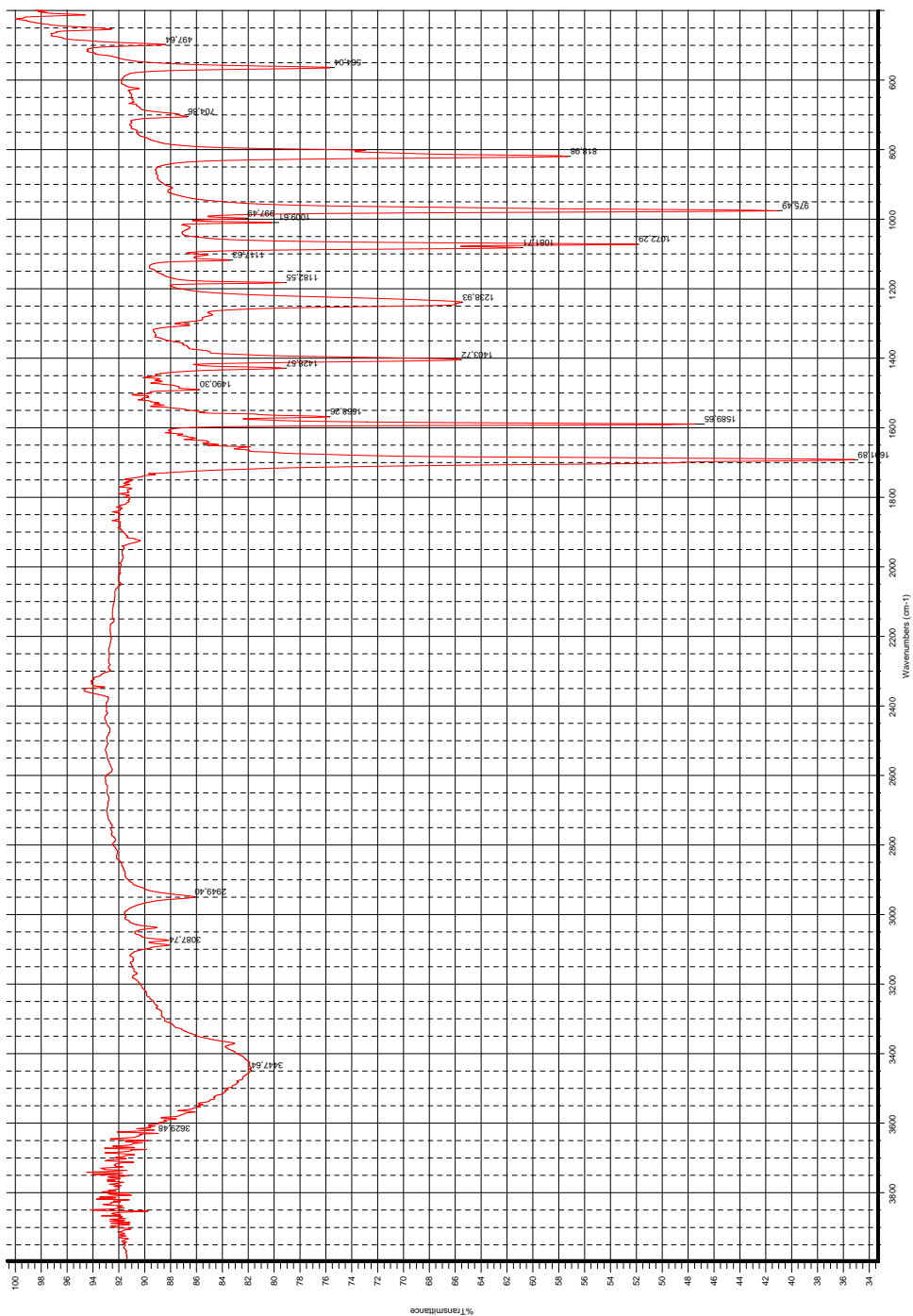
## E. Spektroskopiske data: forb. 1e



Figur E.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1e**

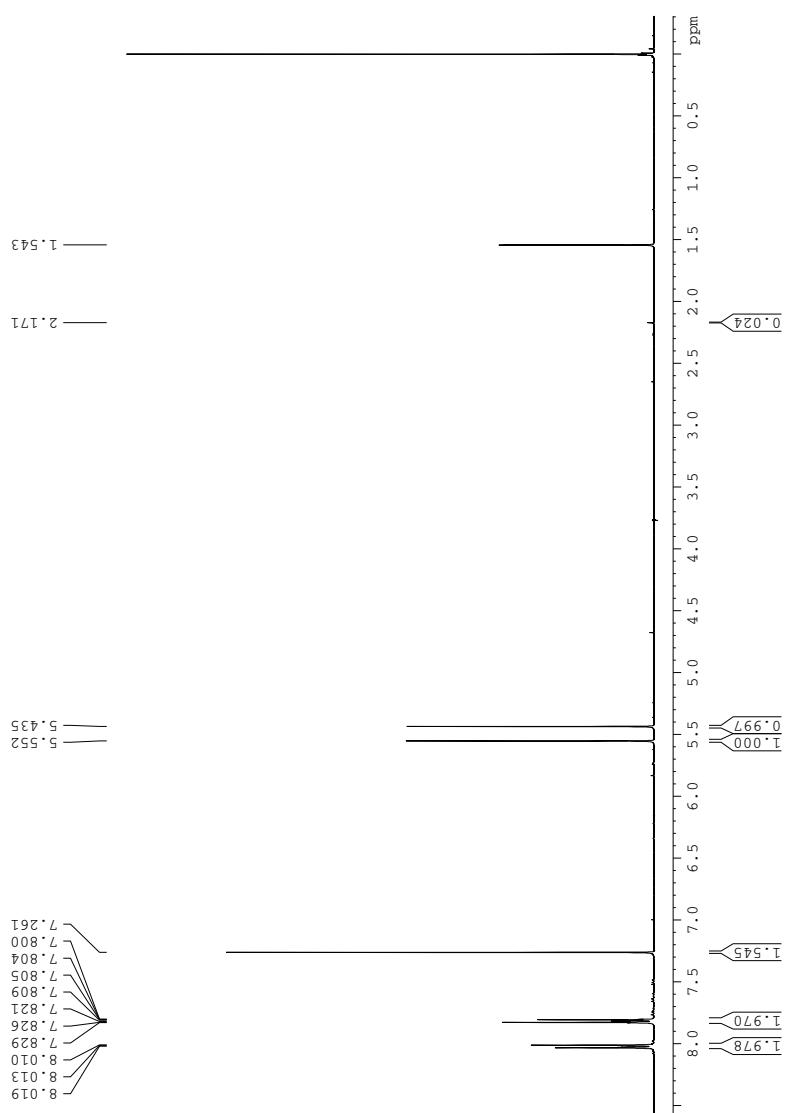
Figur E.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1e**

Figur E.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1e**

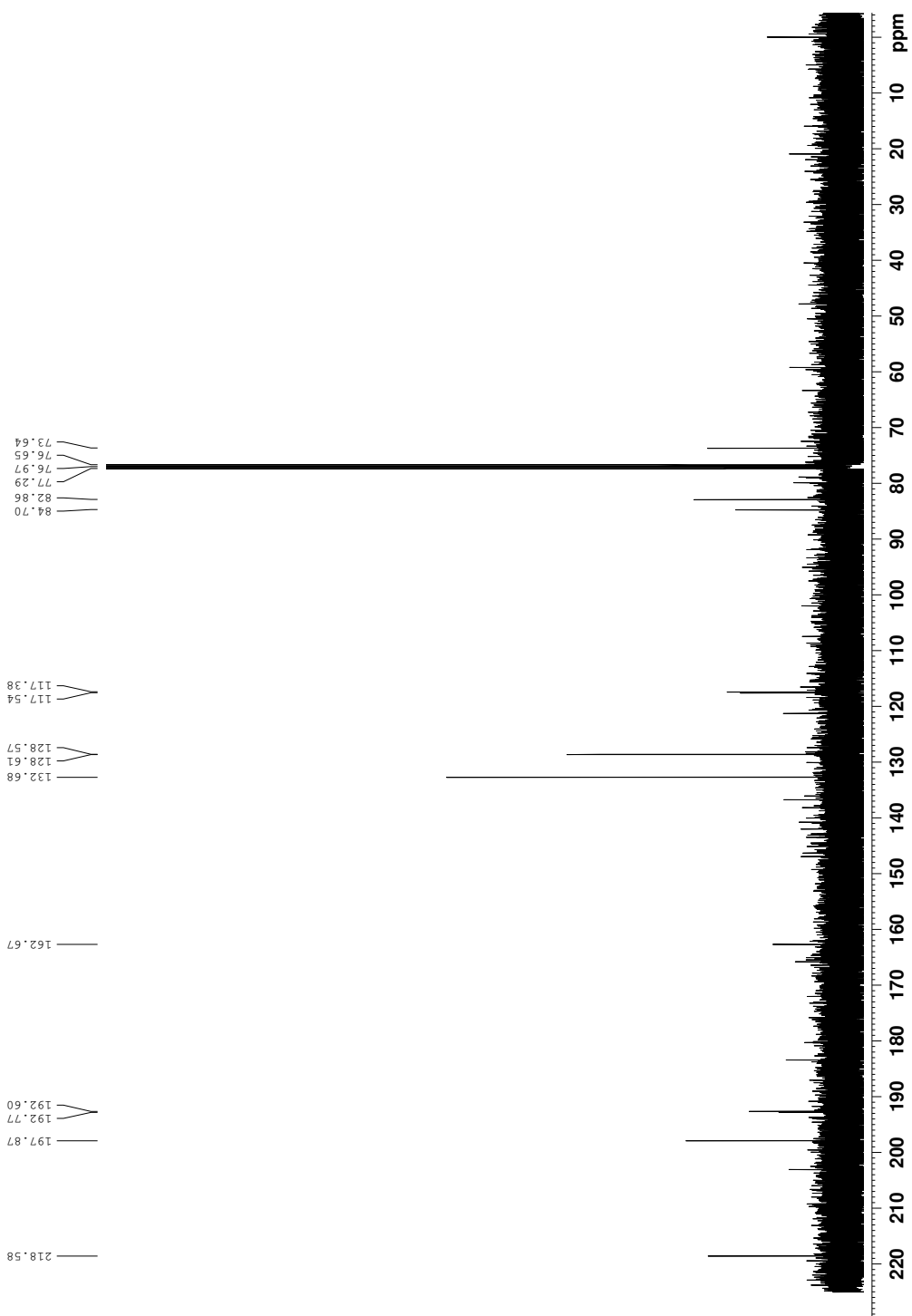


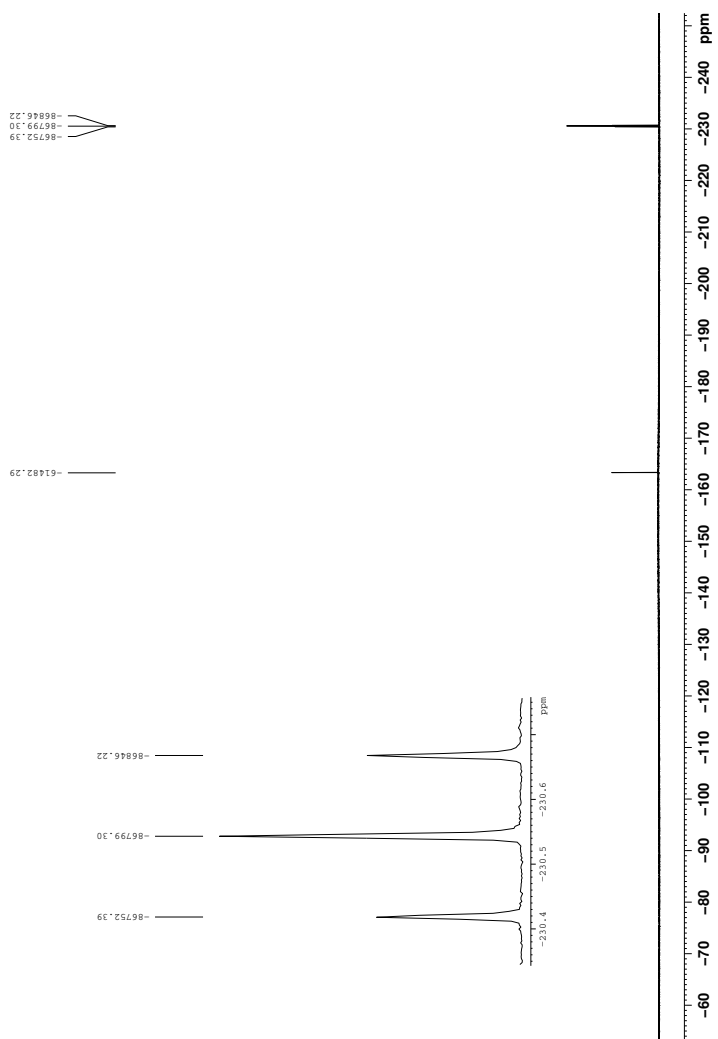
Figur E.4: IR-spekter av 1e

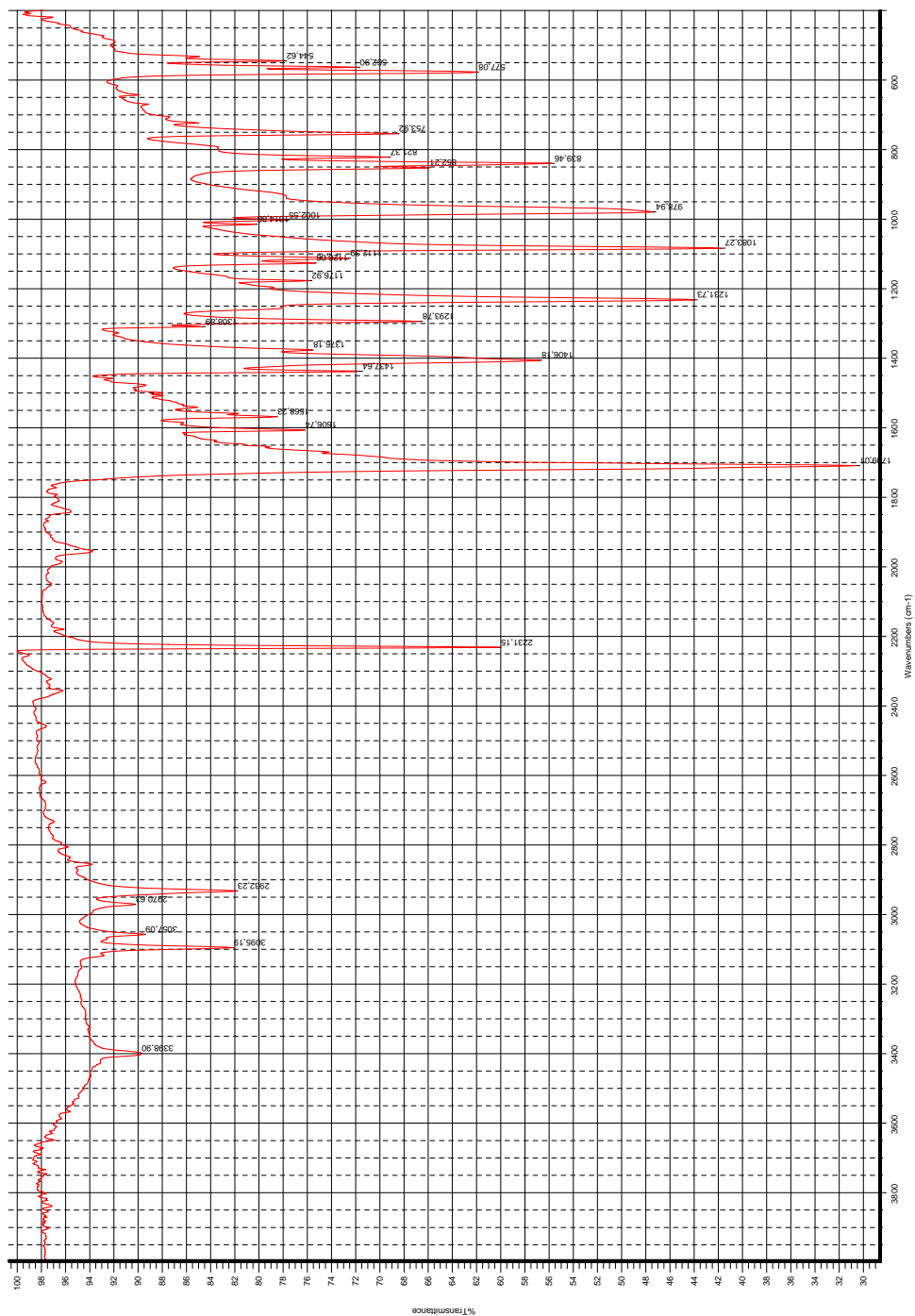
## F. Spektroskopiske data: forb. 1f



Figur F.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1f**

Figur F.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1f**

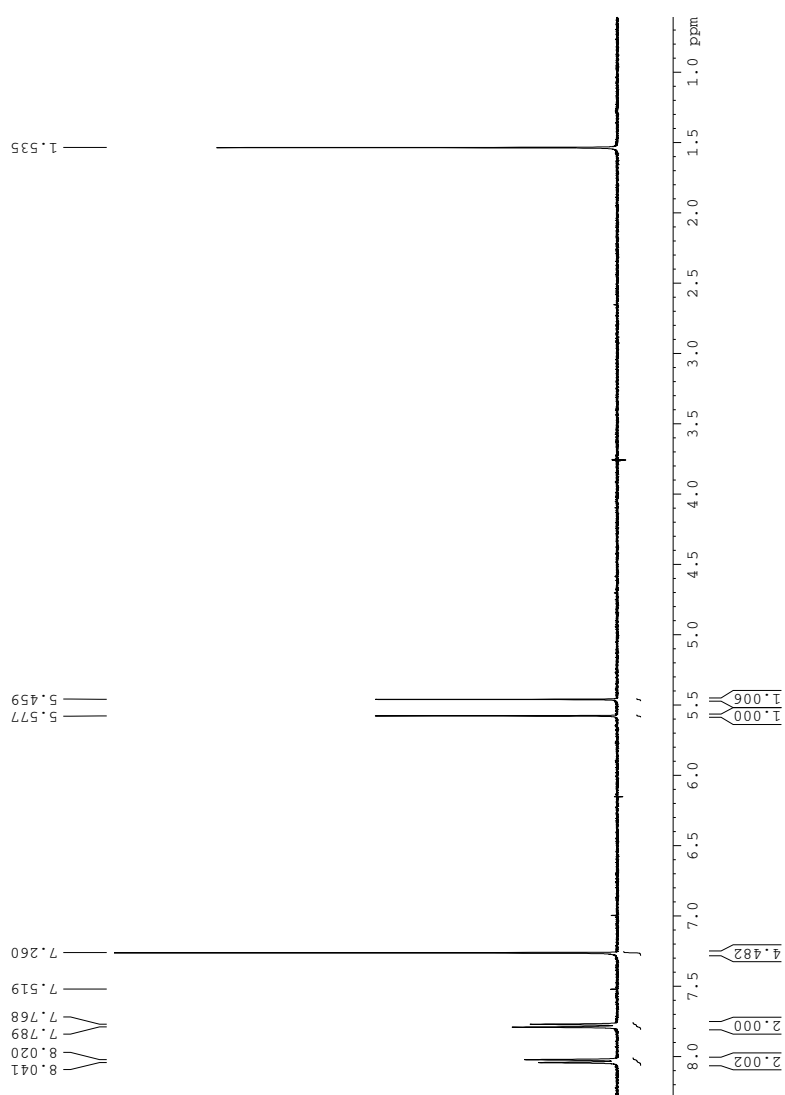
Figur F.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1f**



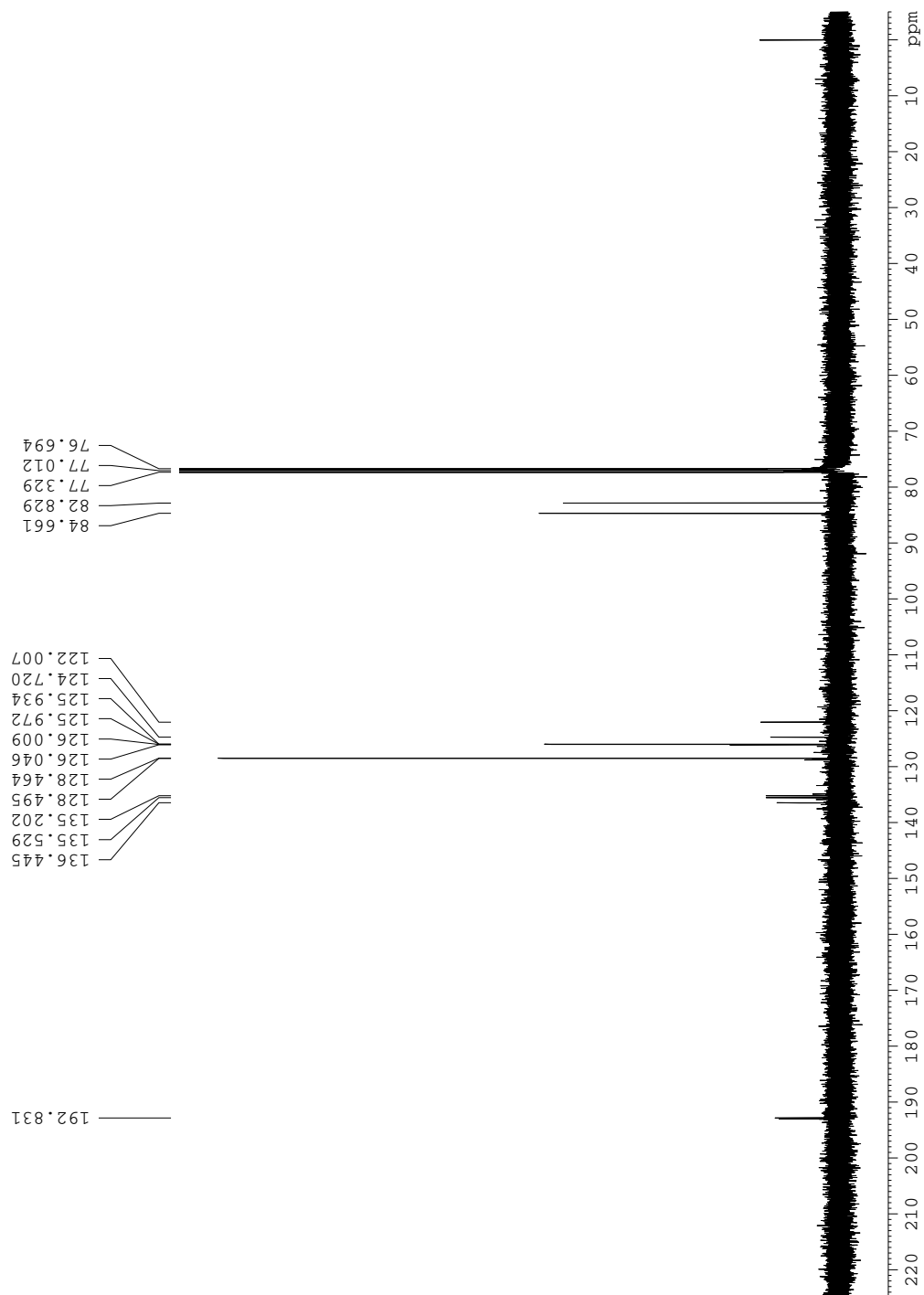
Figur F.4: IR-spekter av 1f

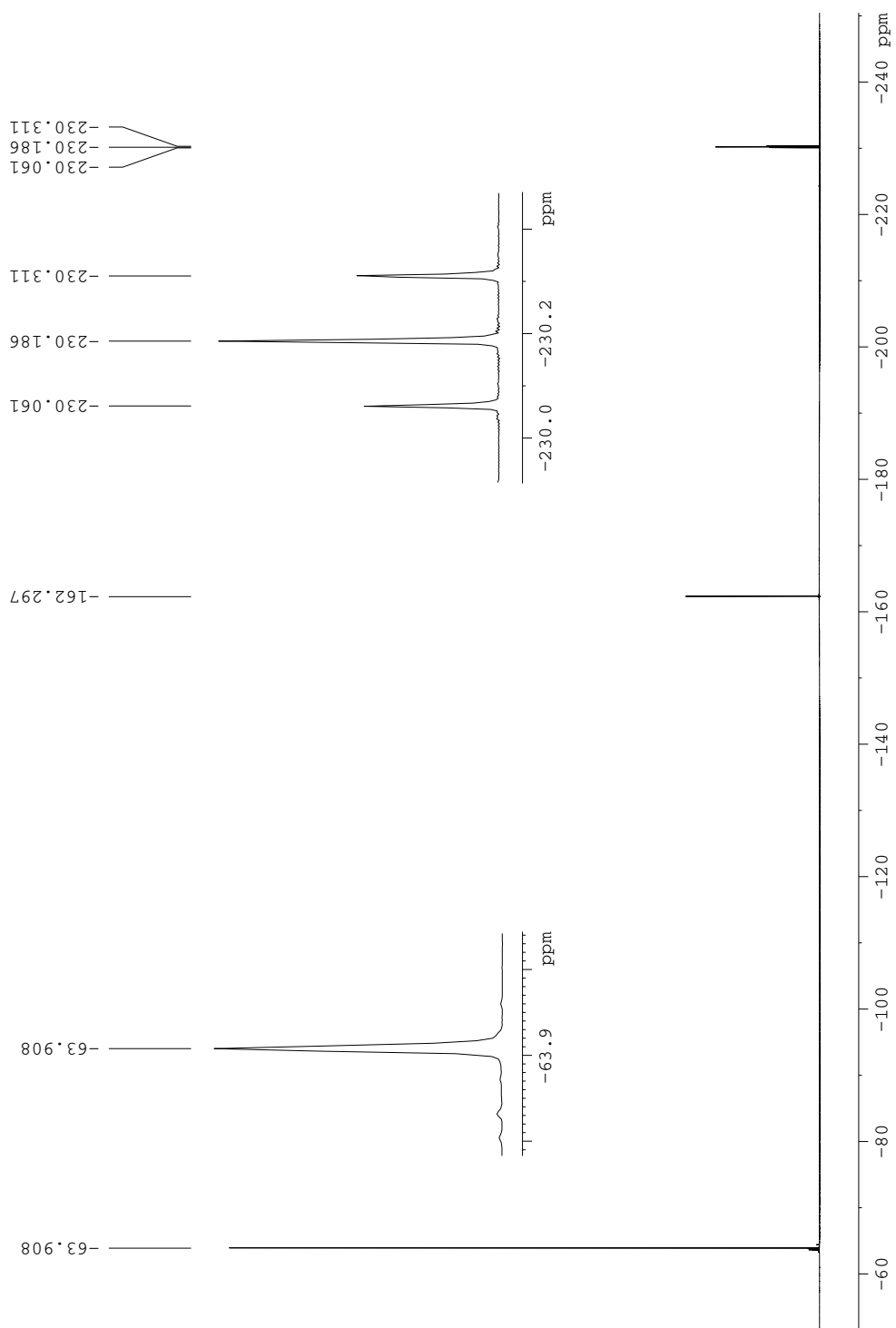


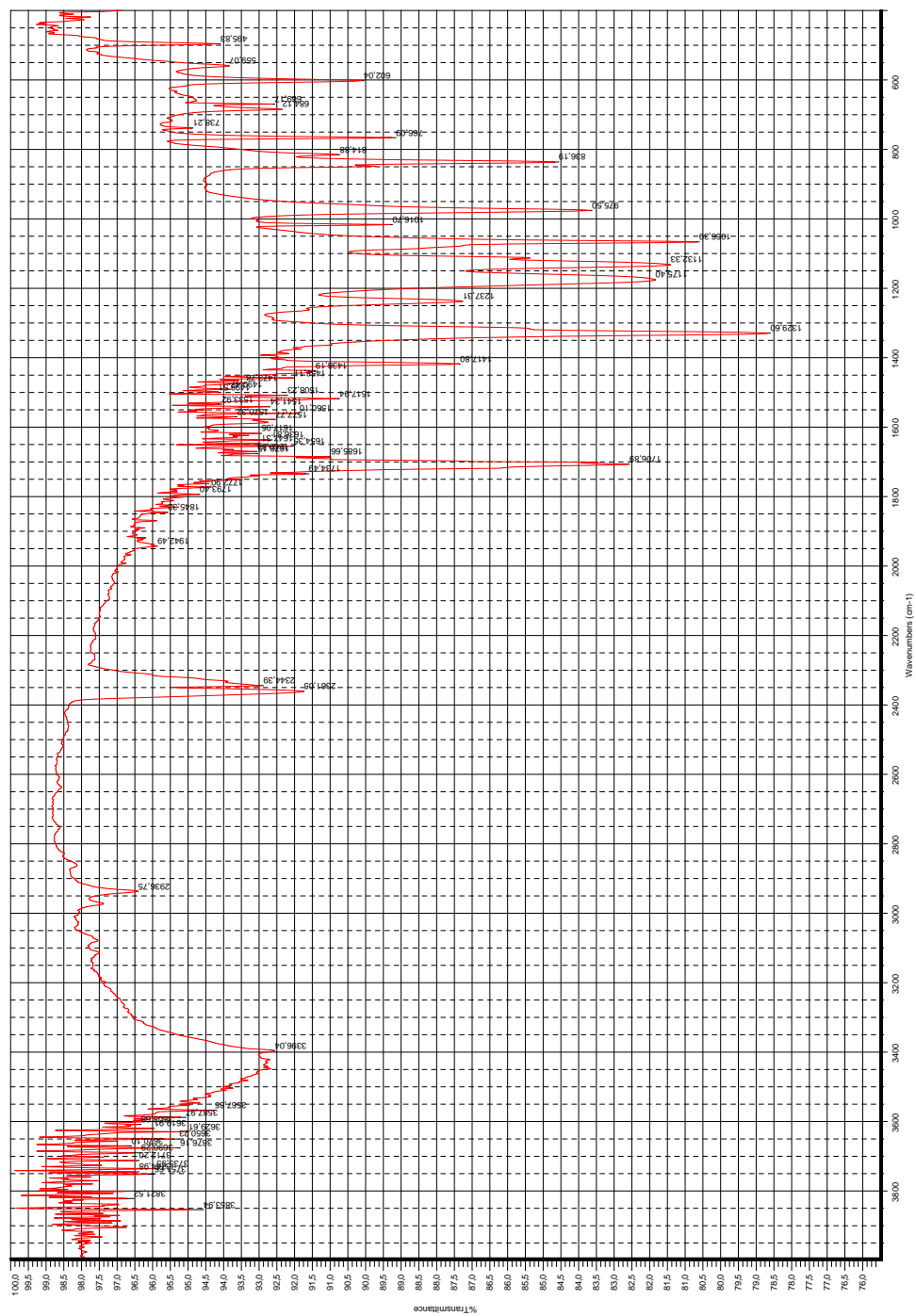
## G. Spektroskopiske data: forb. 1g



Figur G.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1g**

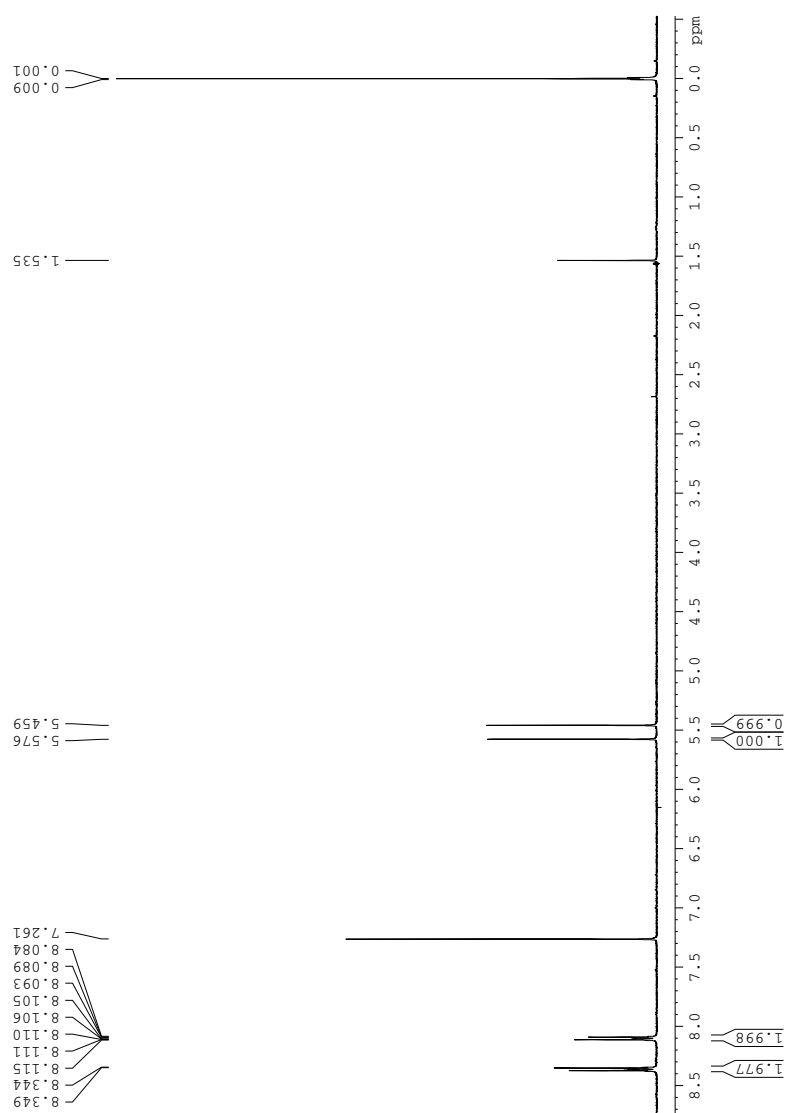
Figur G.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1g**

Figur G.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1g**

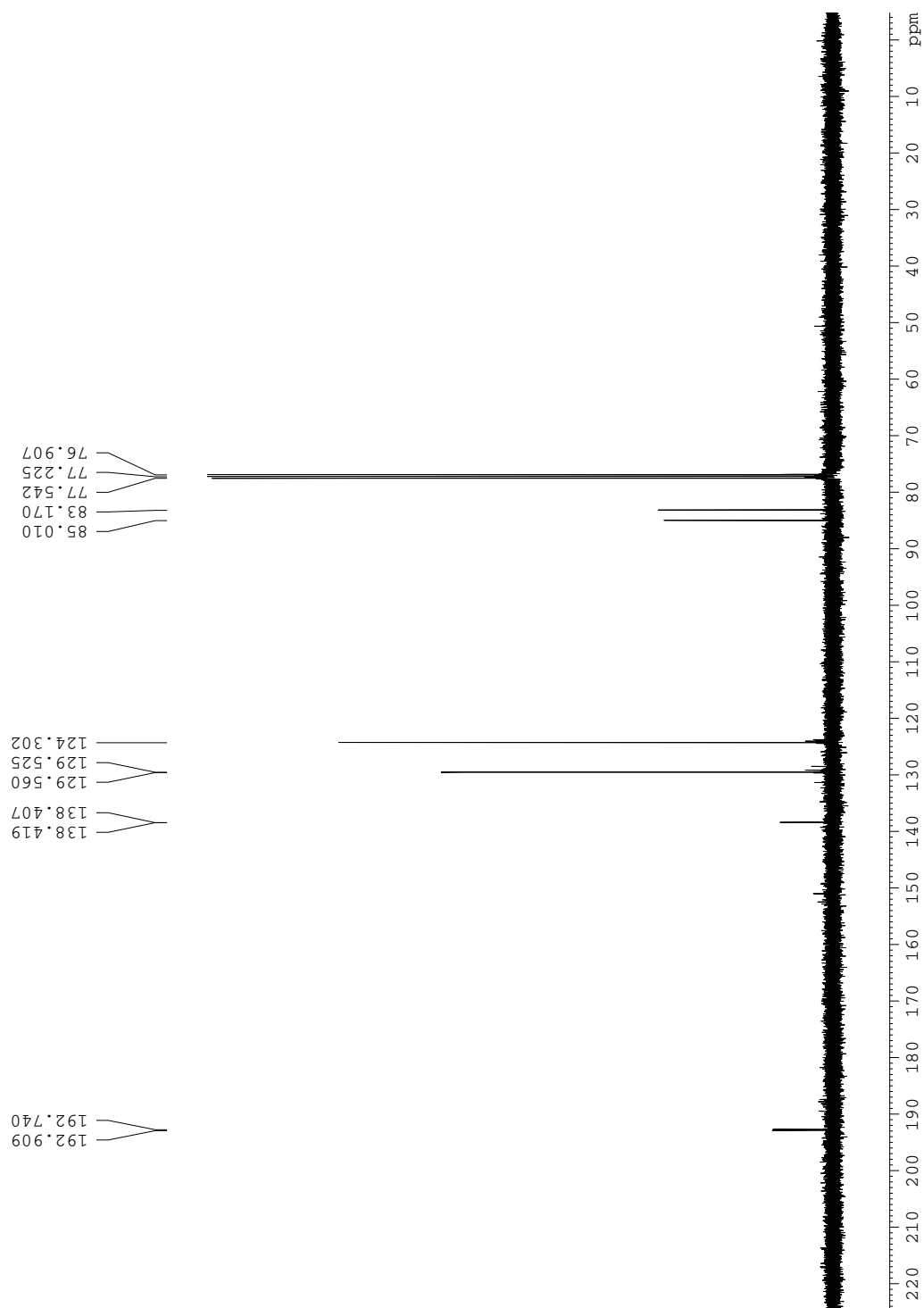


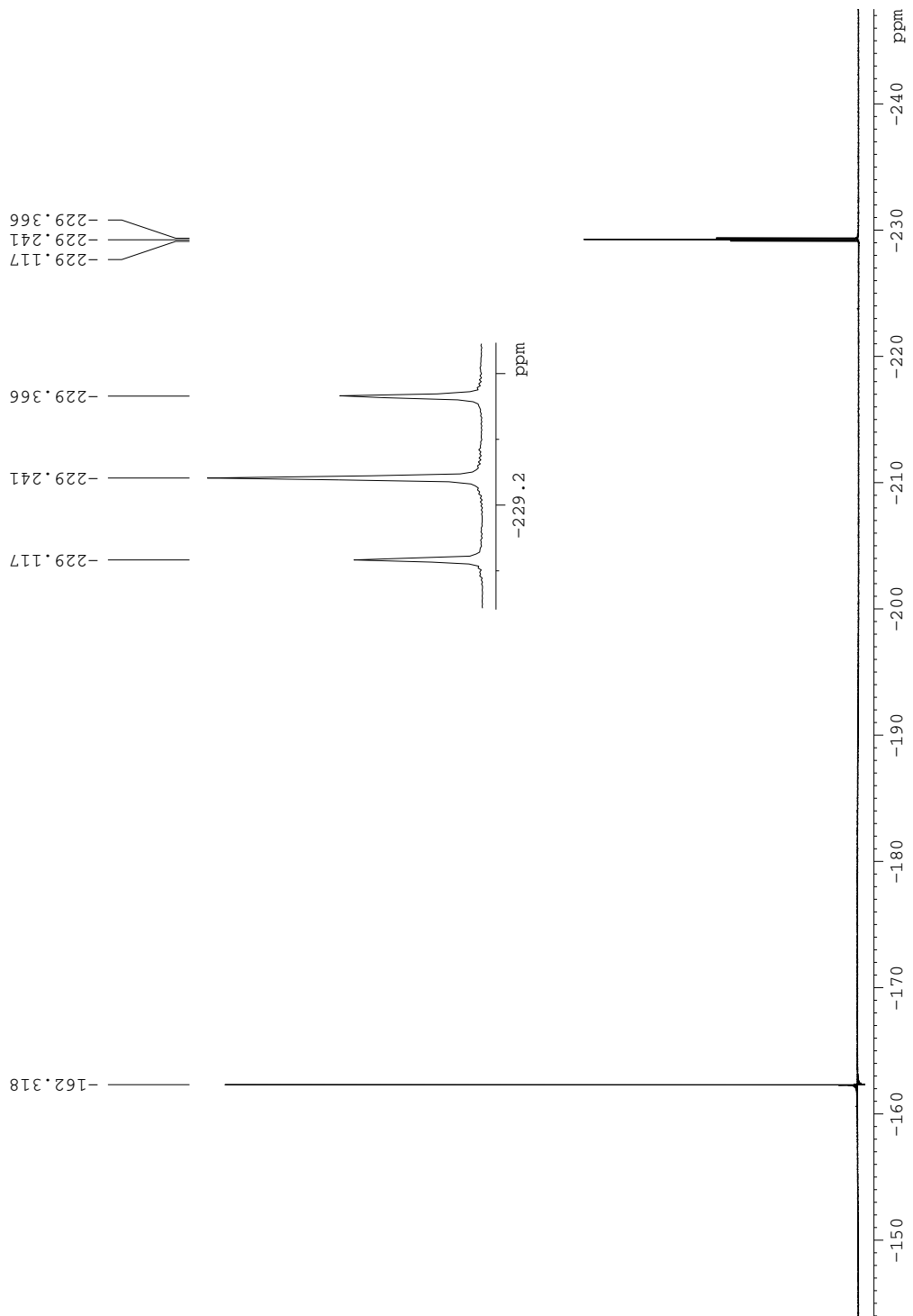
Figur G.4: IR-spekter av 1g

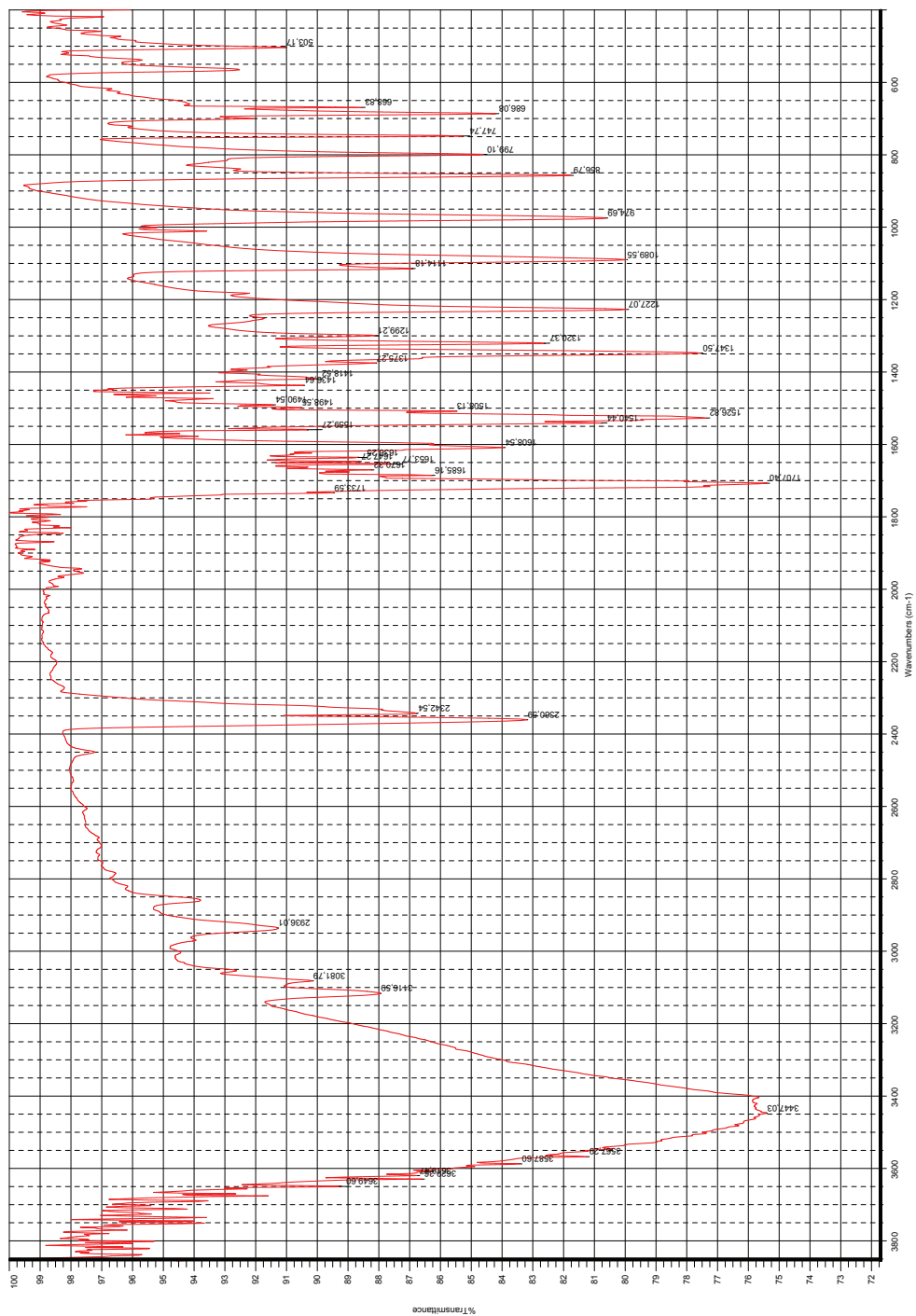
## H. Spektroskopiske data: forb. 1h



Figur H.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **1h**

Figur H.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **1h**

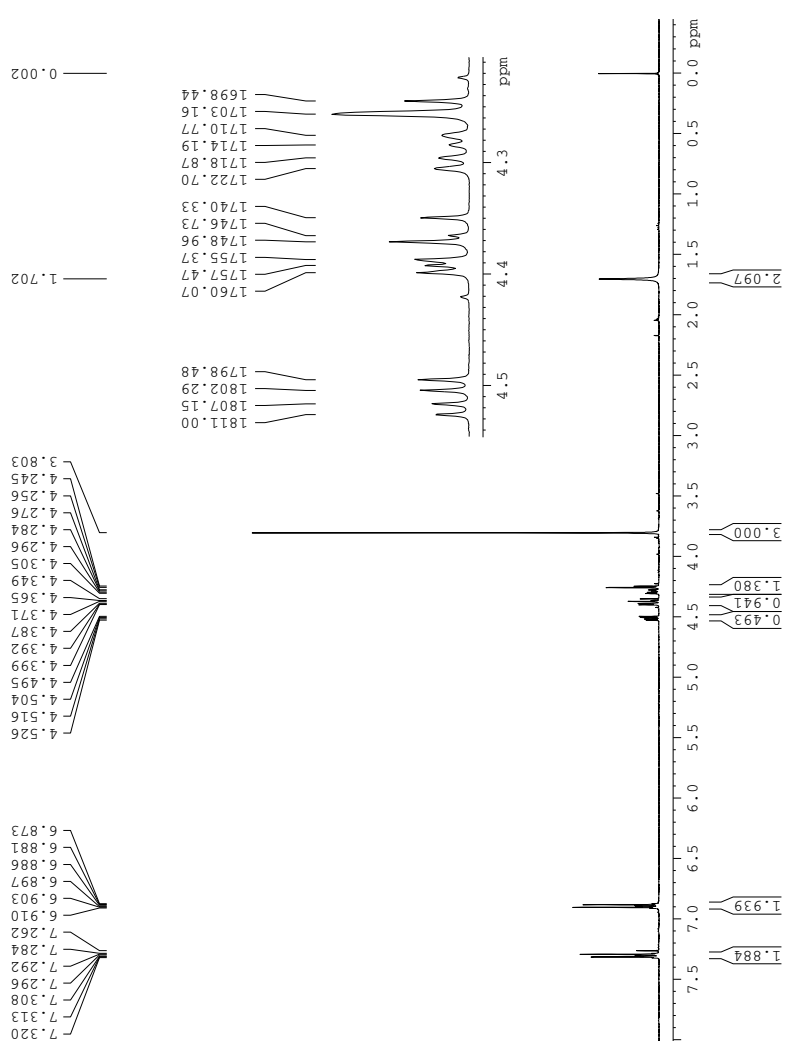
Figur H.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **1h**



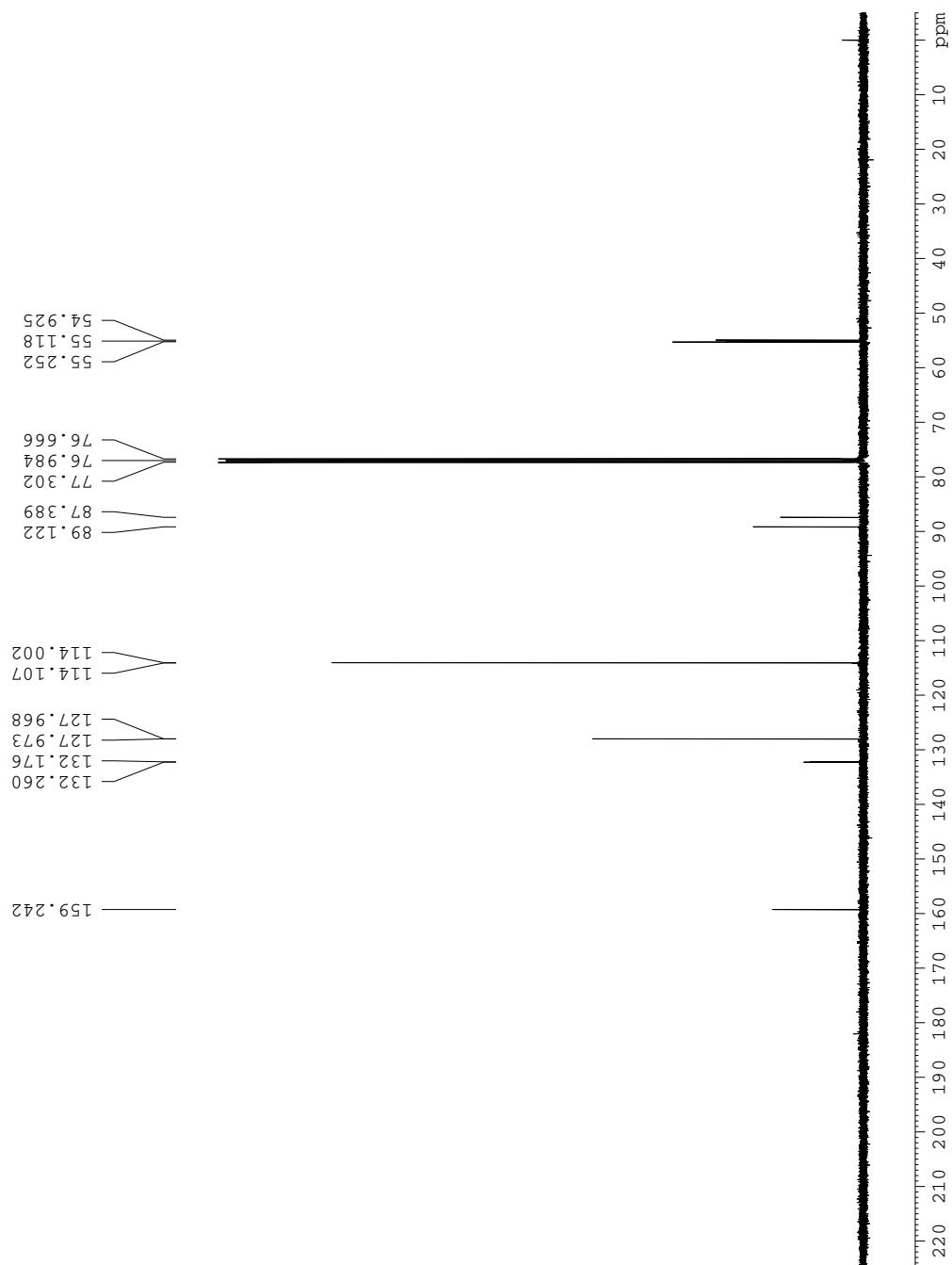
Figur H.4: IR-spekter av 1h

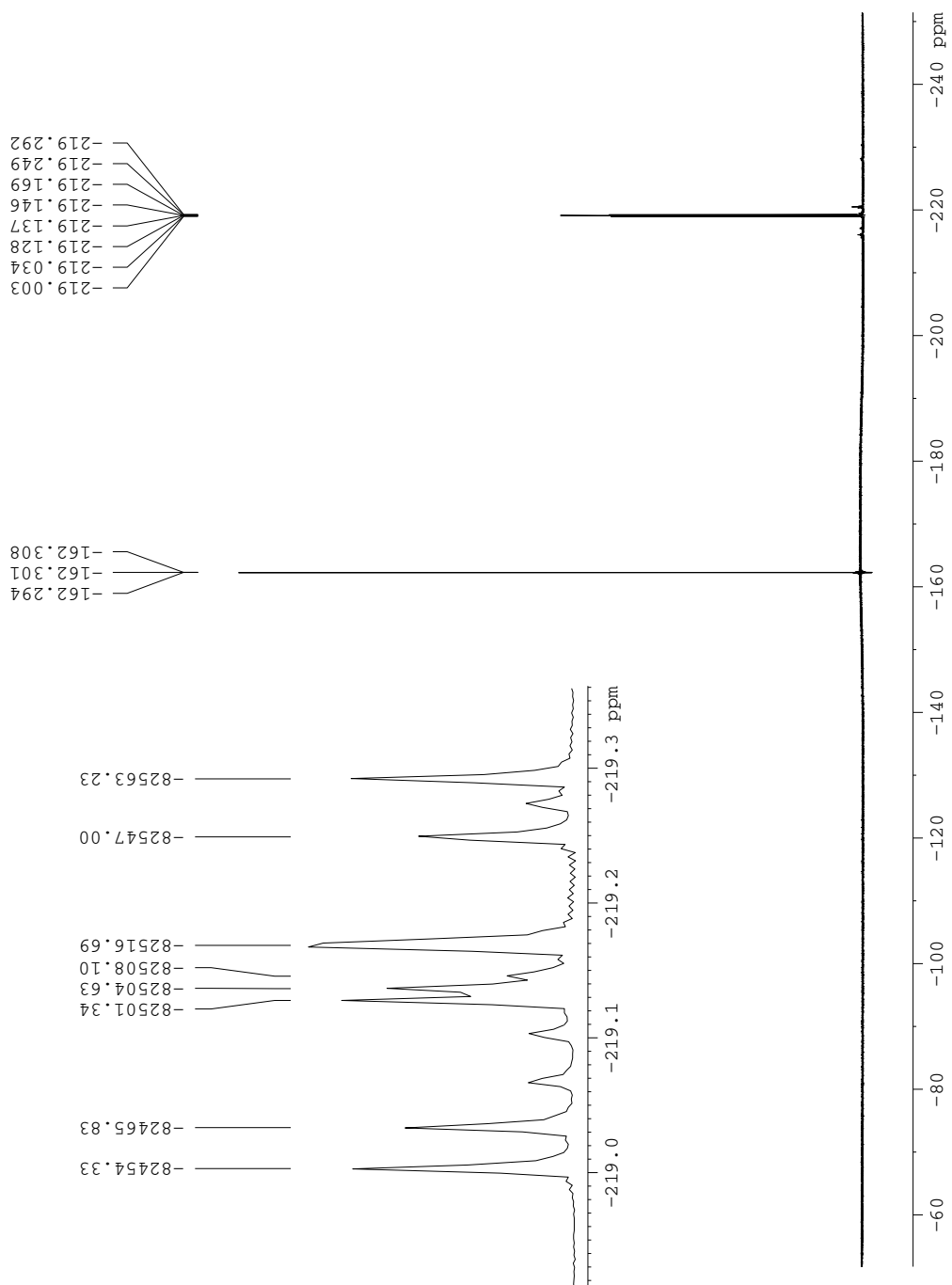


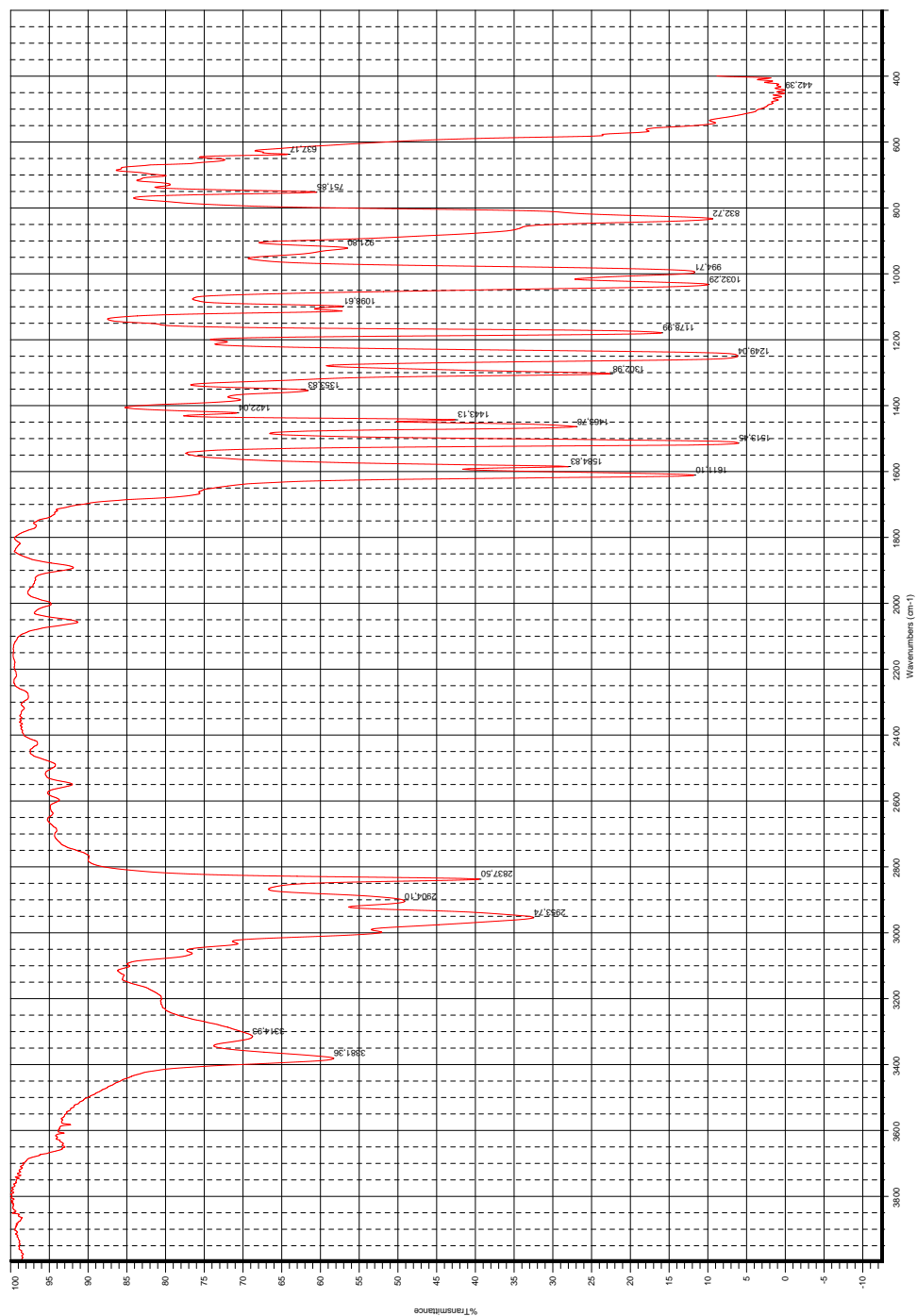
# I. Spektroskopiske data: forb. 2a



Figur I.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2a**

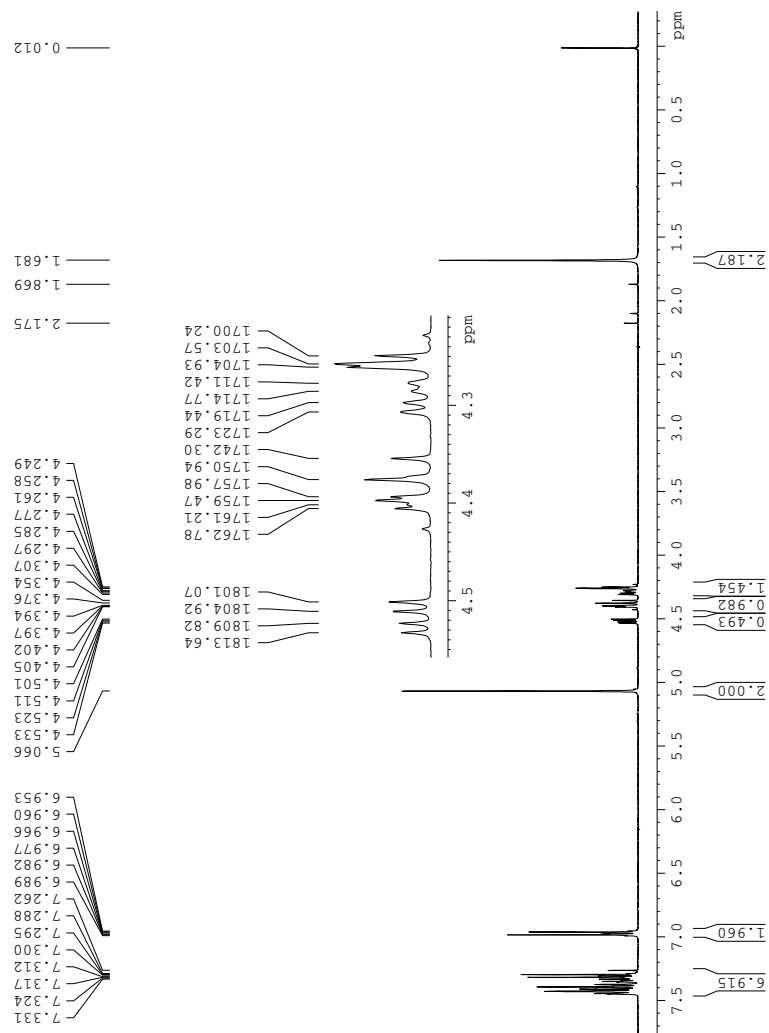
Figur I.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2a**

Figur I.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2a**

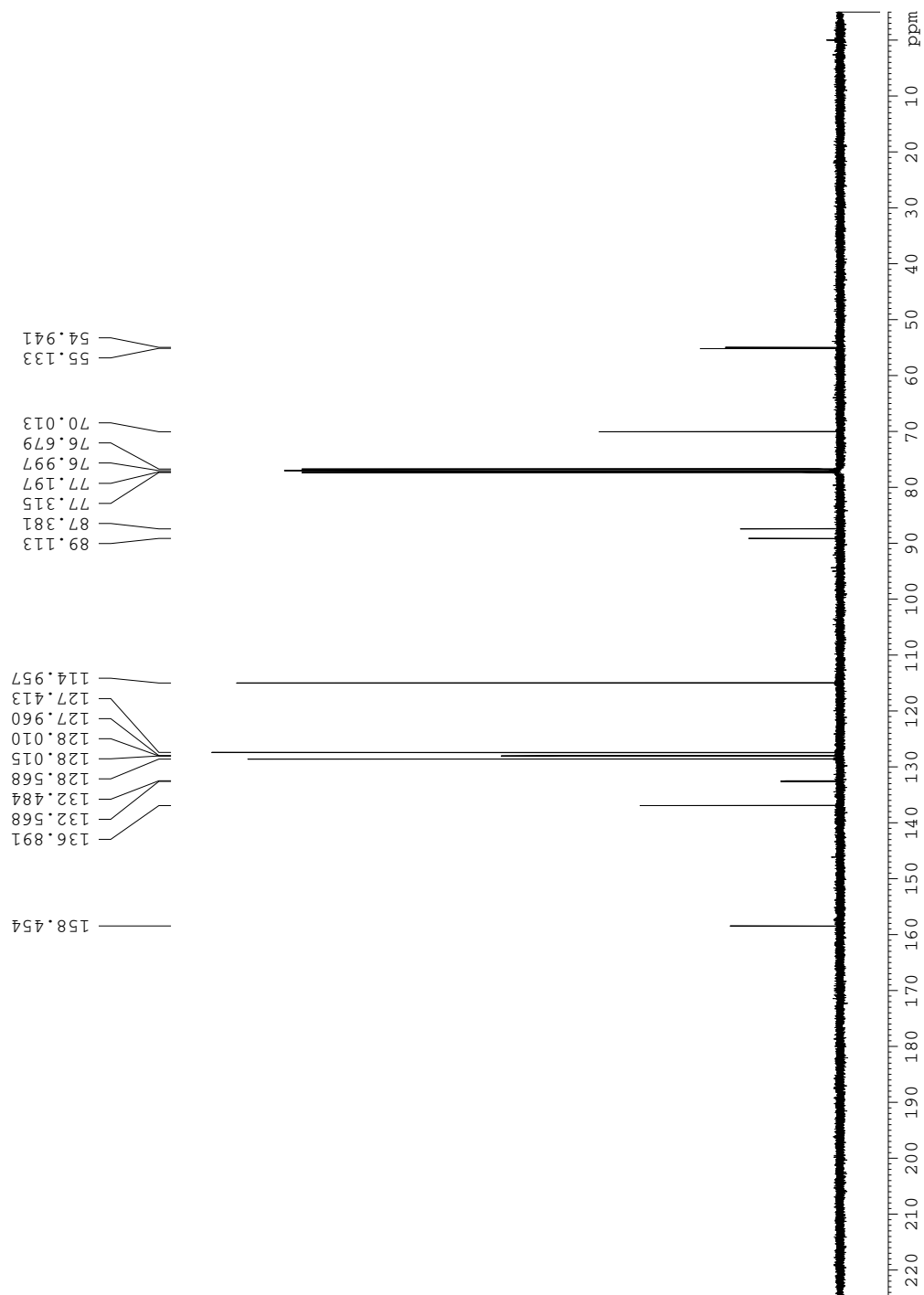


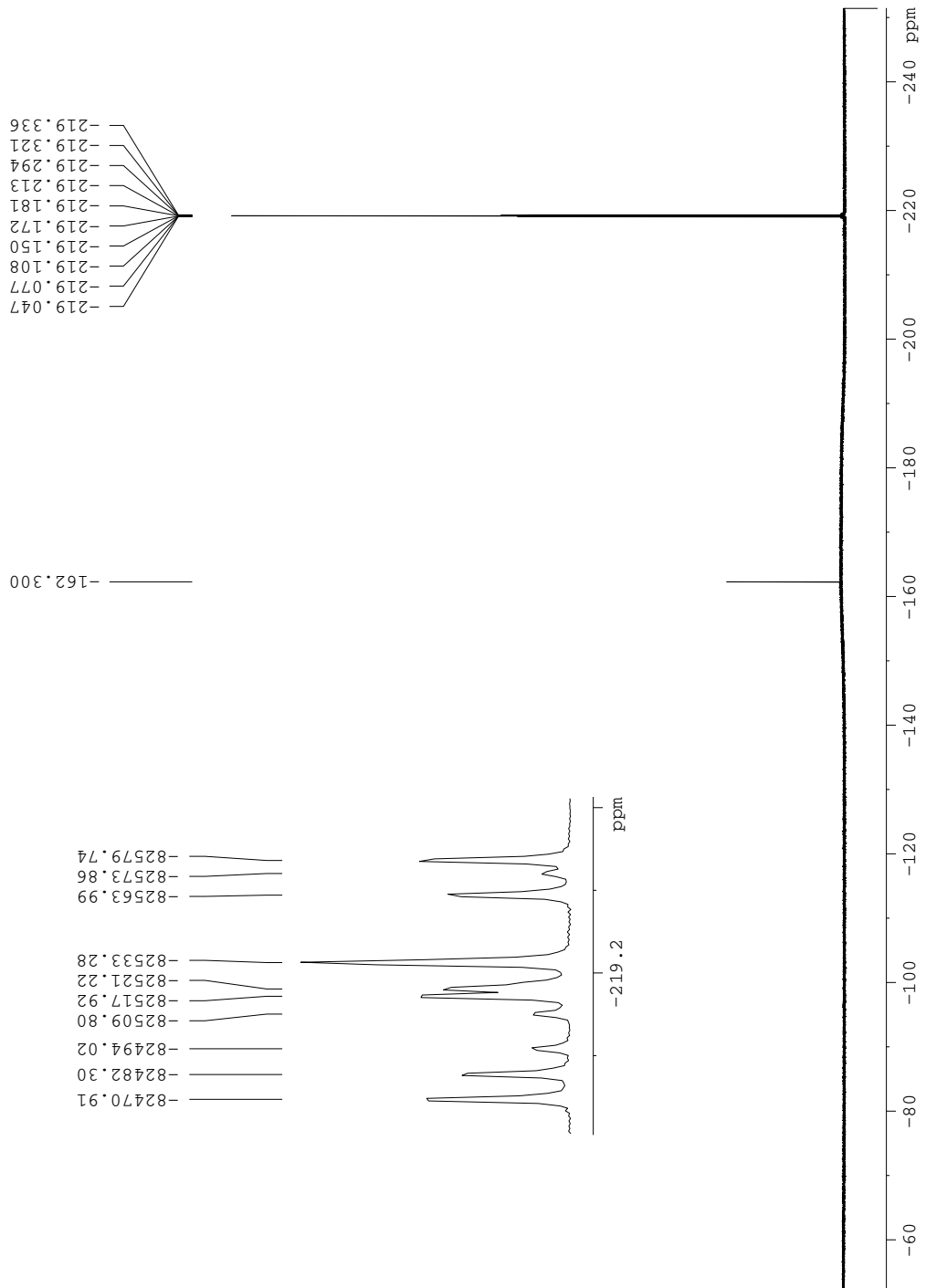
Figur I.4: IR-spekter av 2a

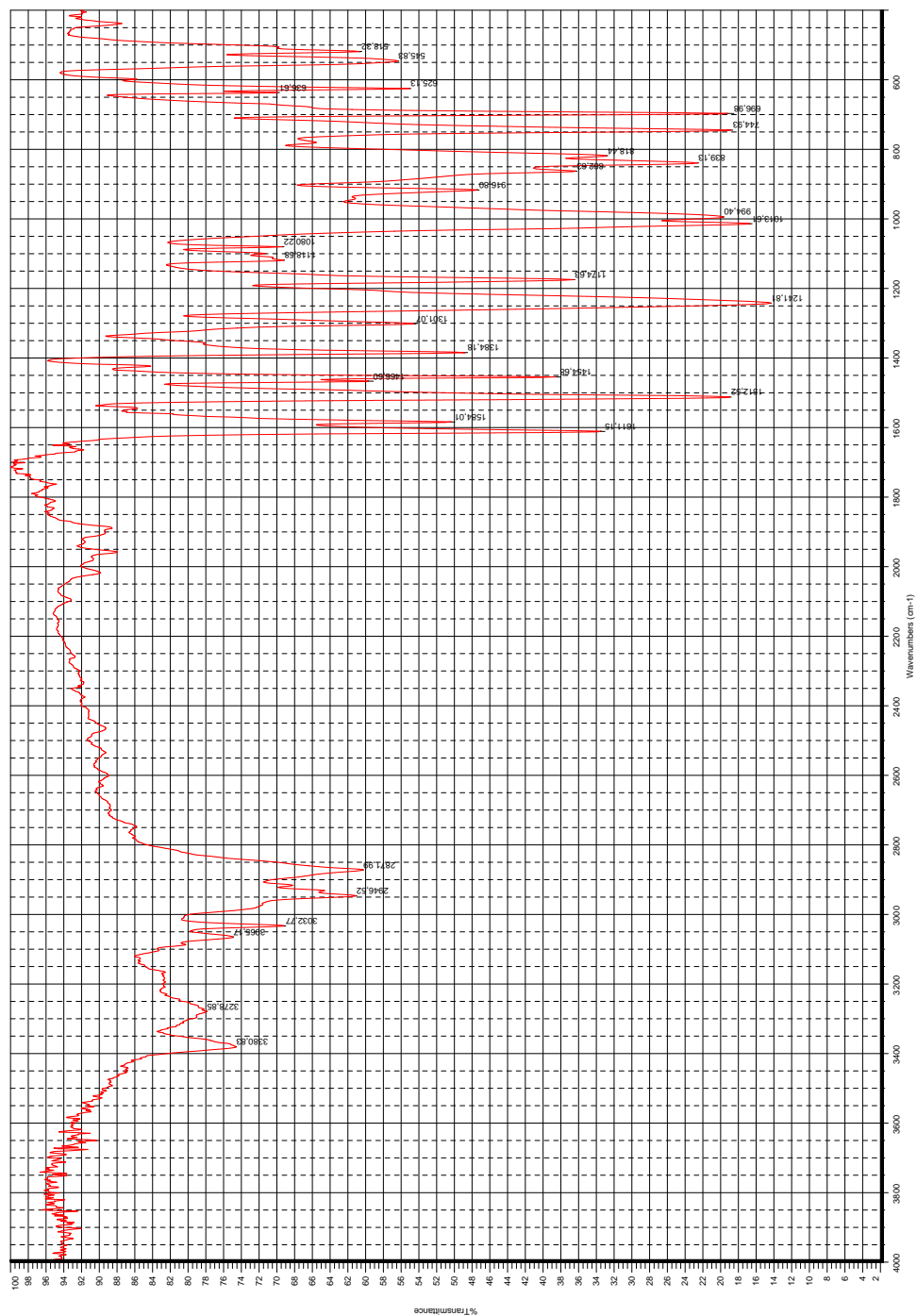
## J. Spektroskopiske data: forb. 2b



Figur J.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2b**

Figur J.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2b**

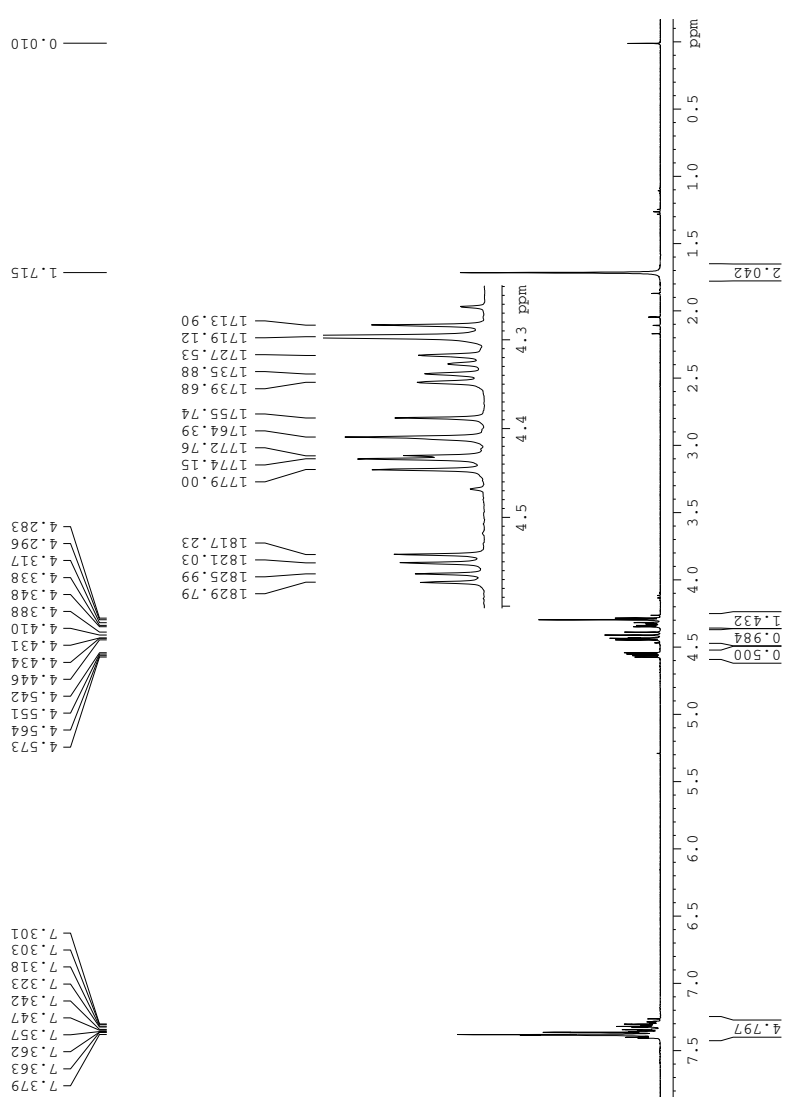
Figur J.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2b**



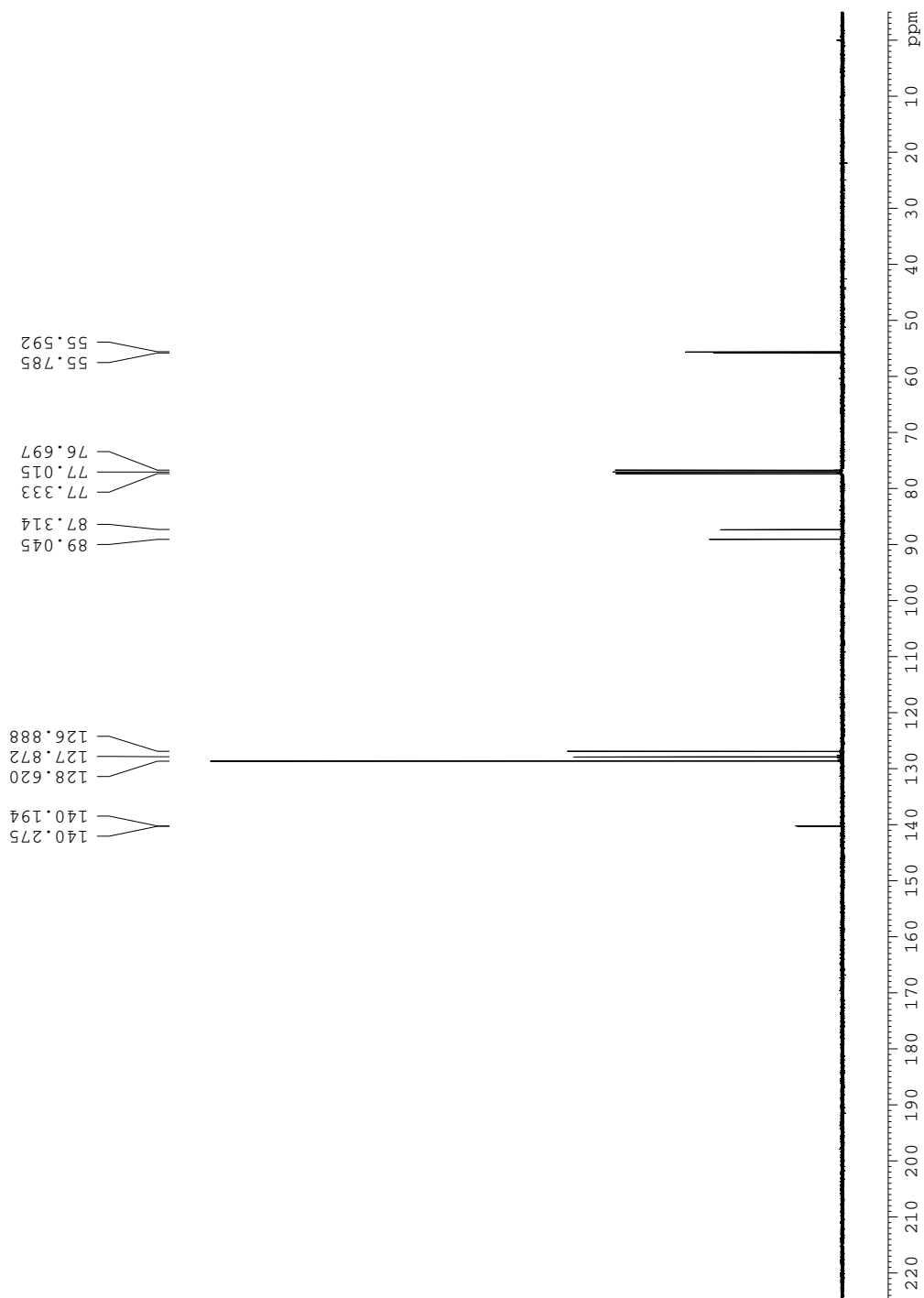
Figur J.4: IR-spekter av 2b

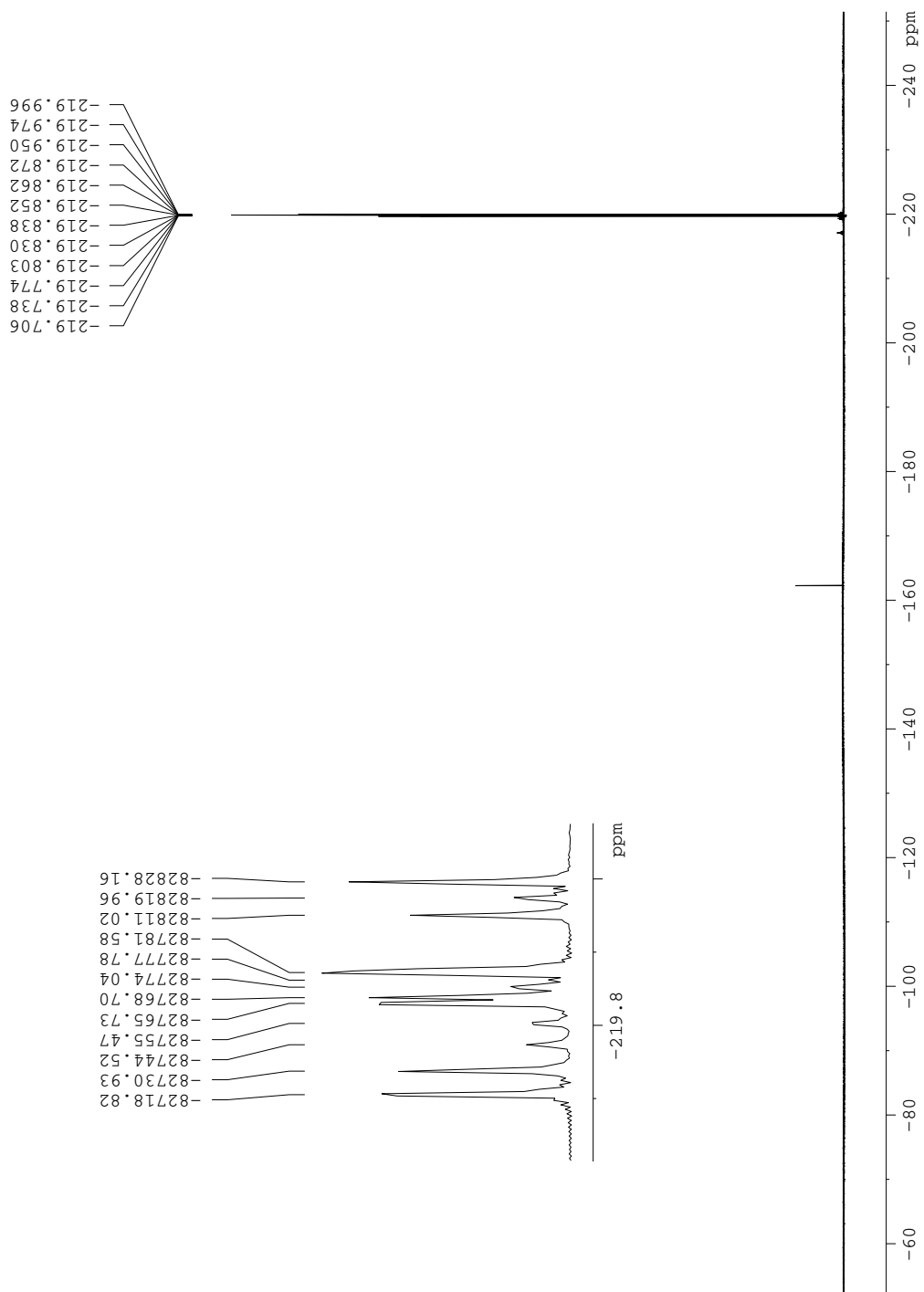


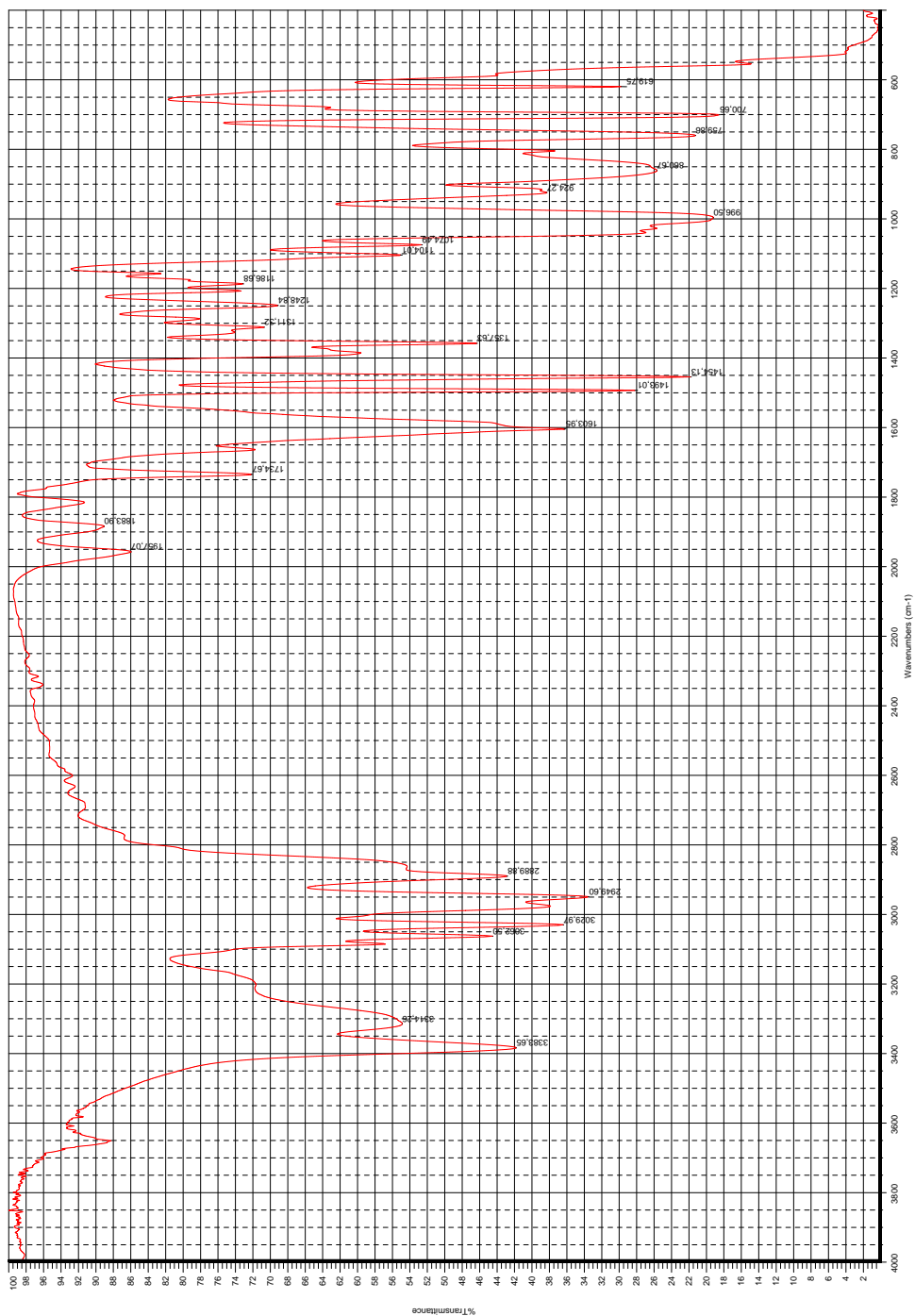
## K. Spektroskopiske data: forb. 2c



Figur K.1:  $^1\text{H}$ -NMR-spekter av 2c

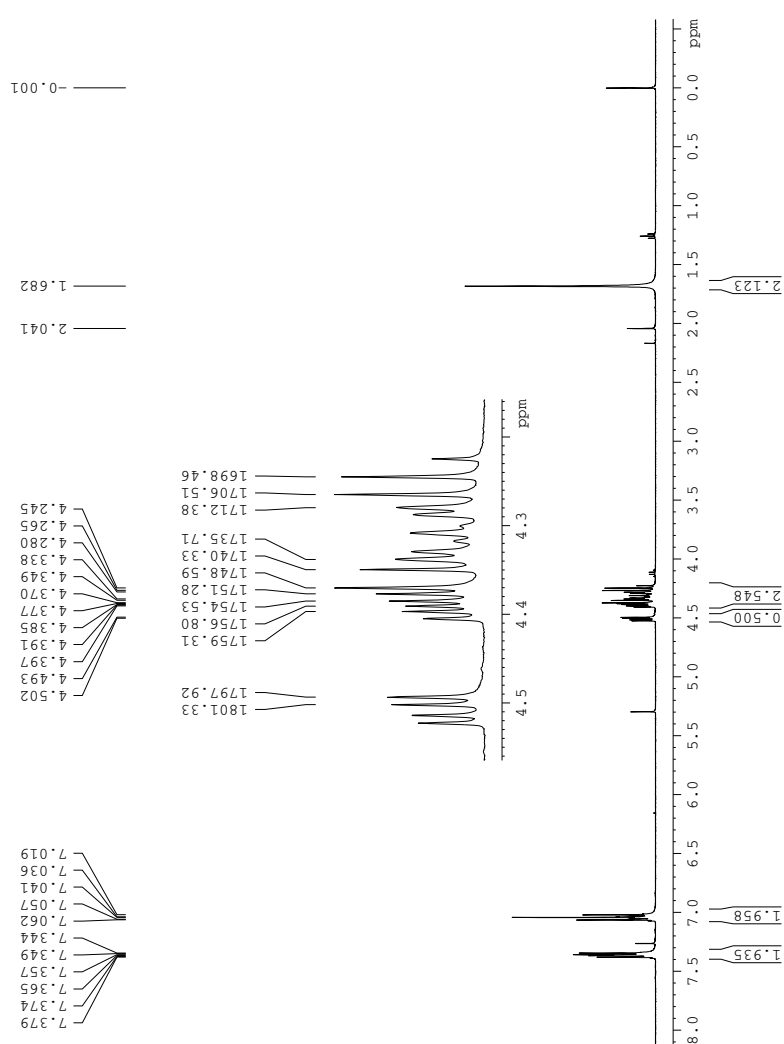
Figur K.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2c**

Figur K.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2c**

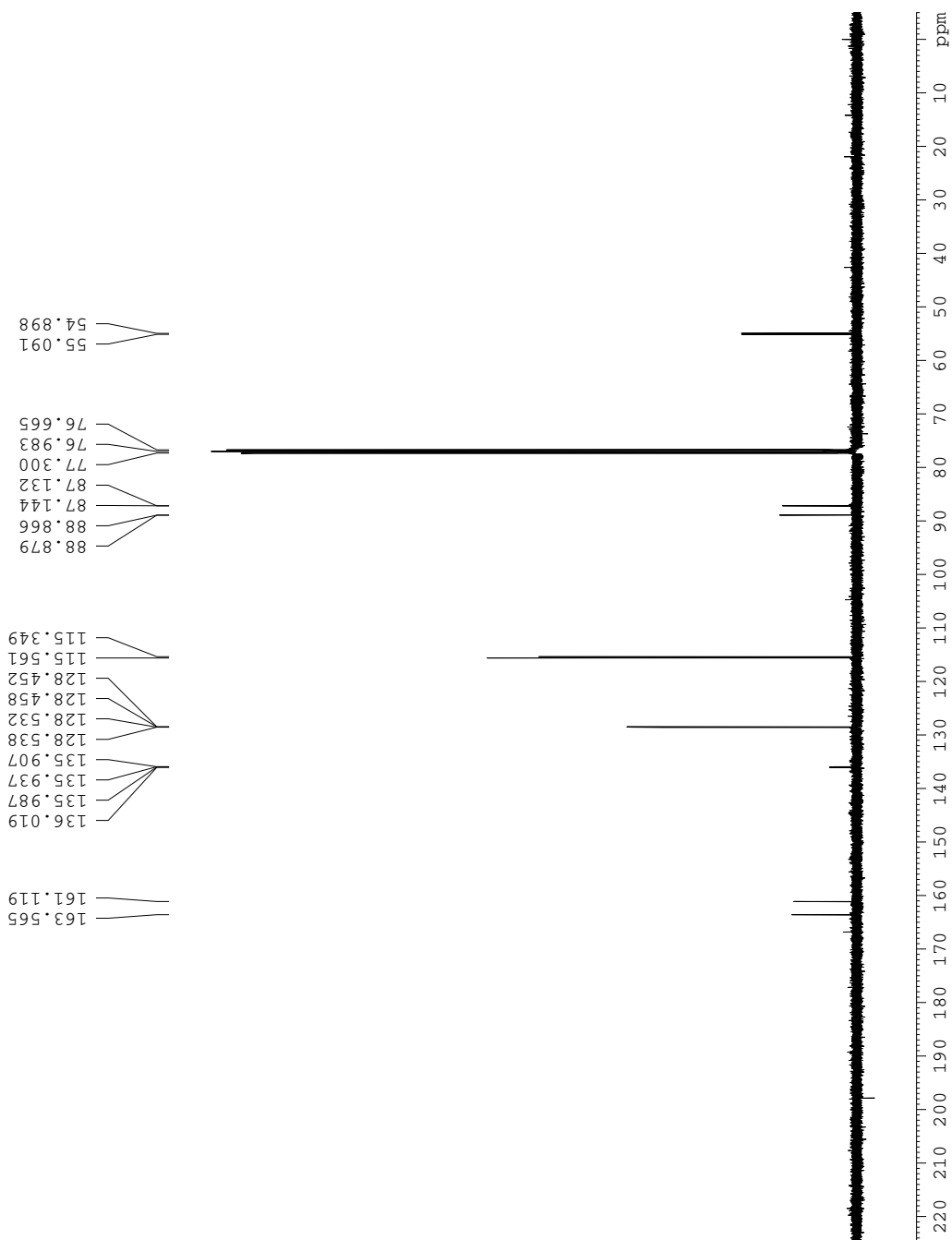


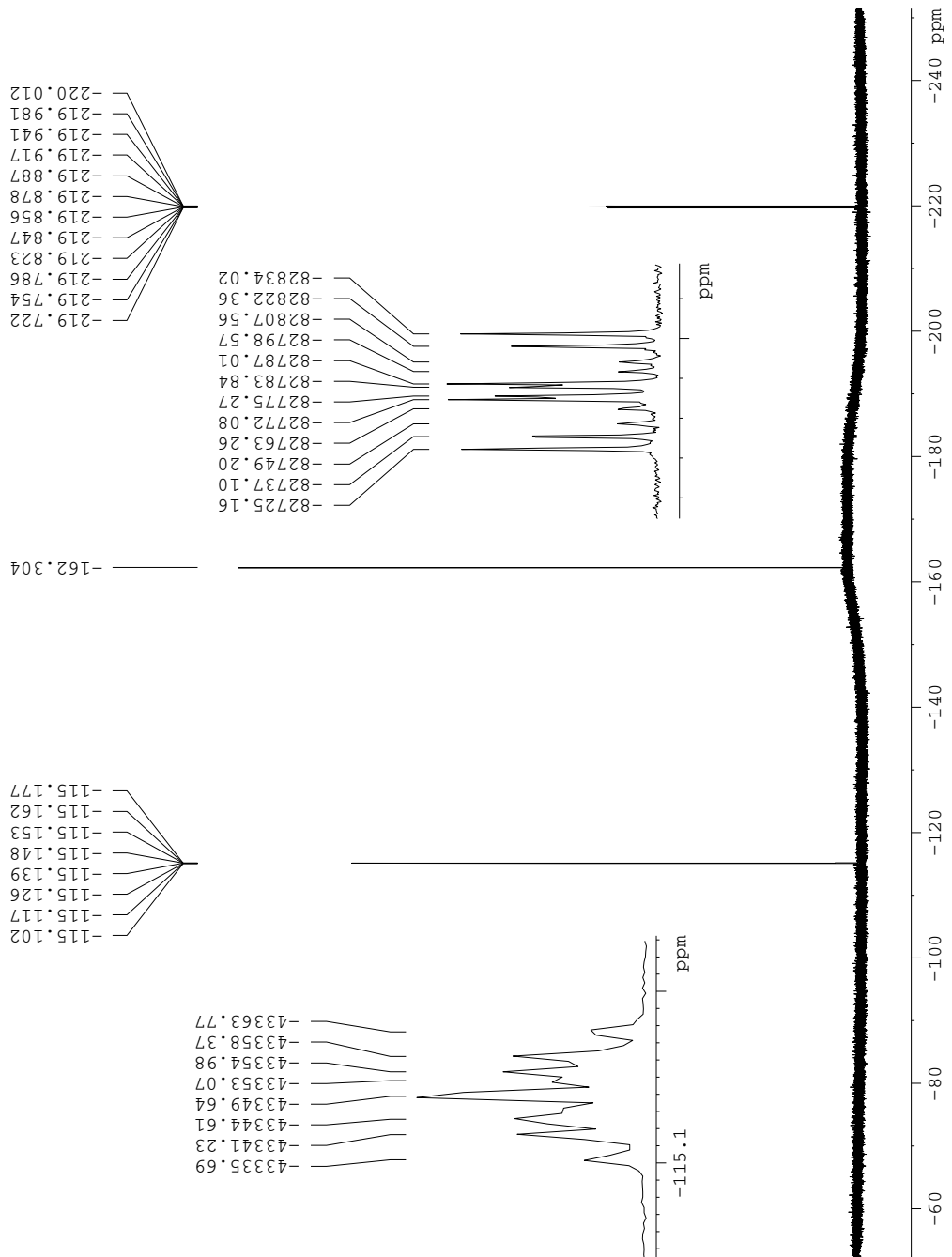
Figur K.4: IR-spekter av 2c

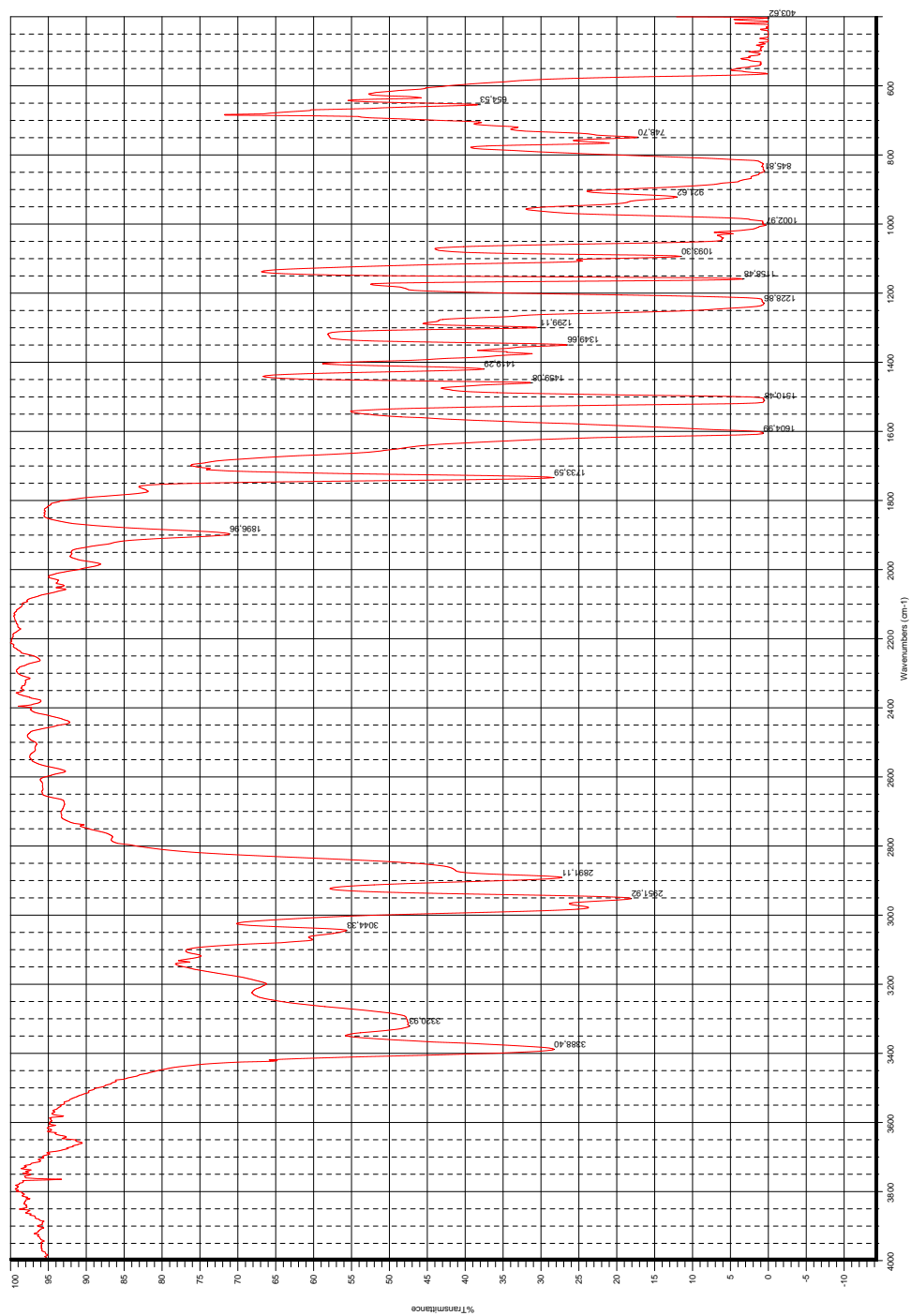
## L. Spektroskopiske data: forb. 2d



Figur L.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2d**

Figur L.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2d**

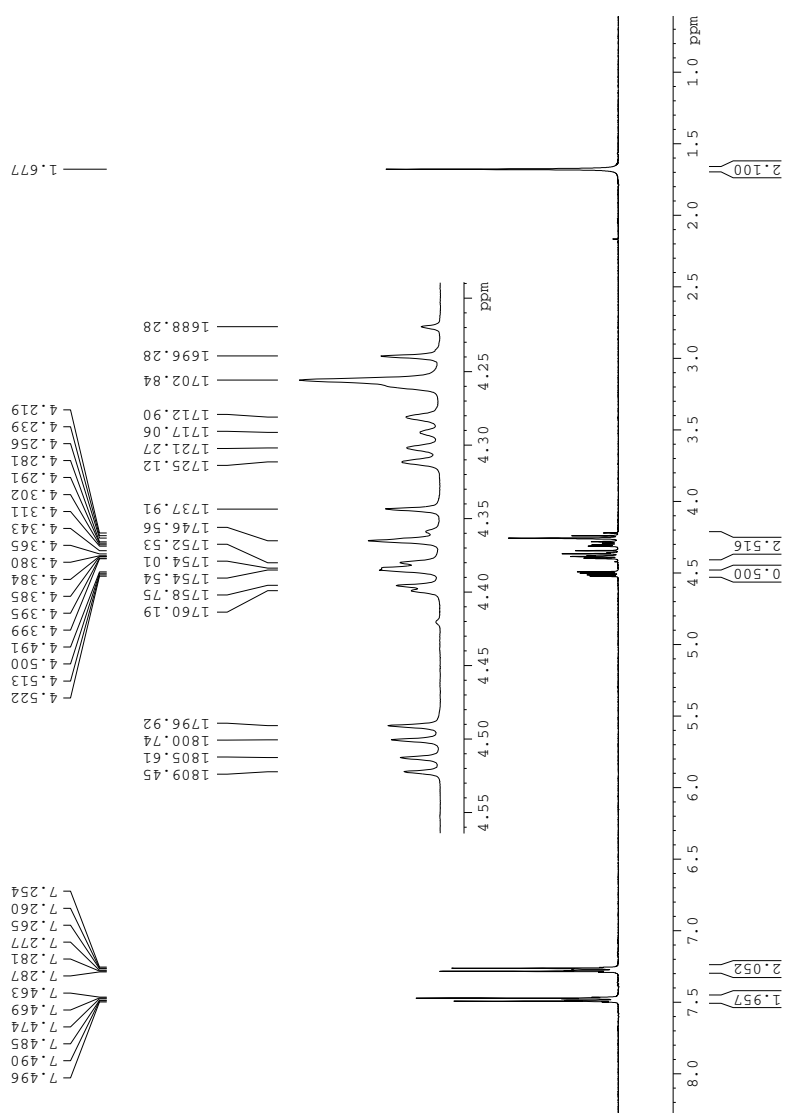
Figur L.3:  $^{16}\text{F}$ -NMR-spekter av **2d**



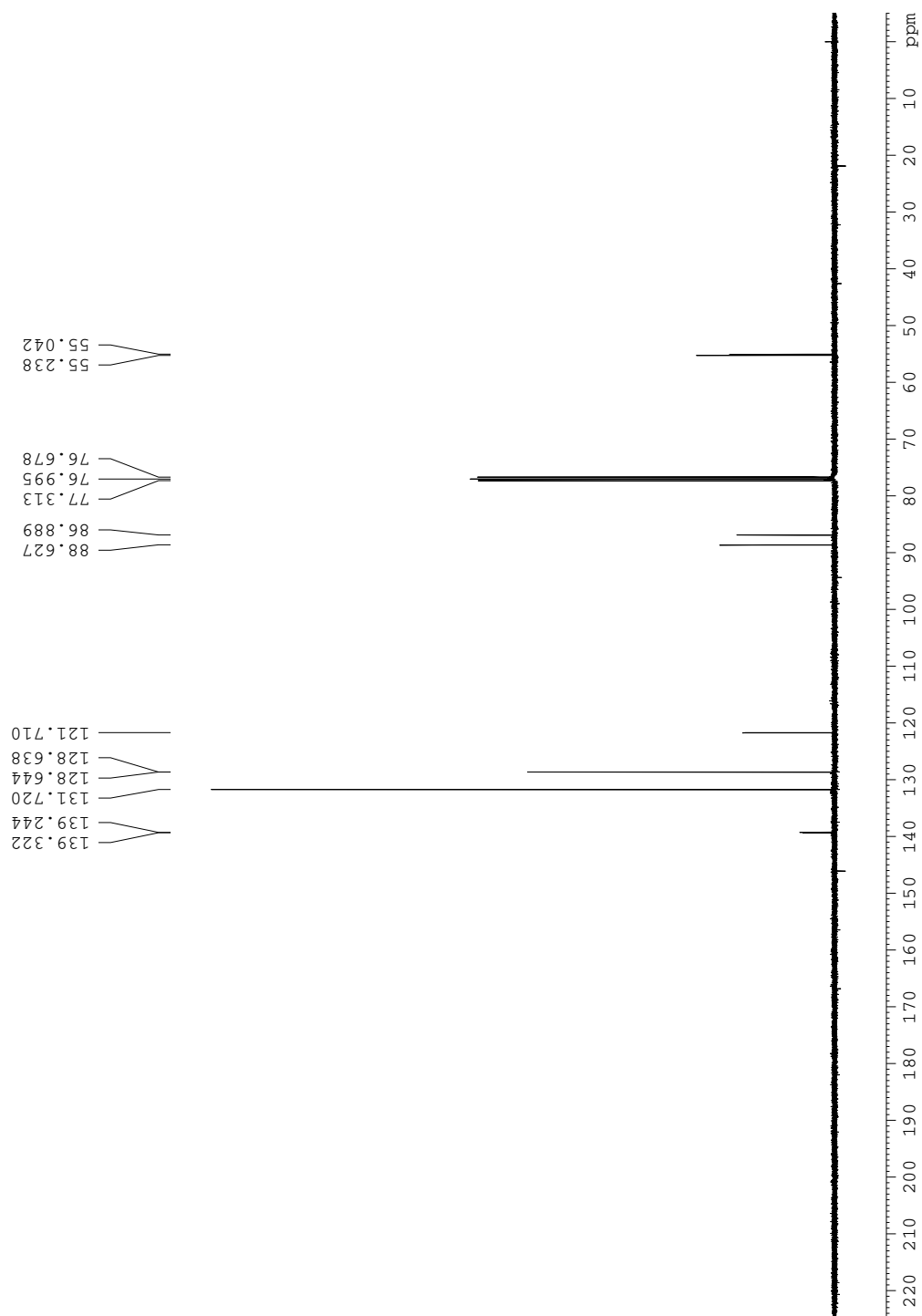
Figur L.4: IR-spekter av 2d

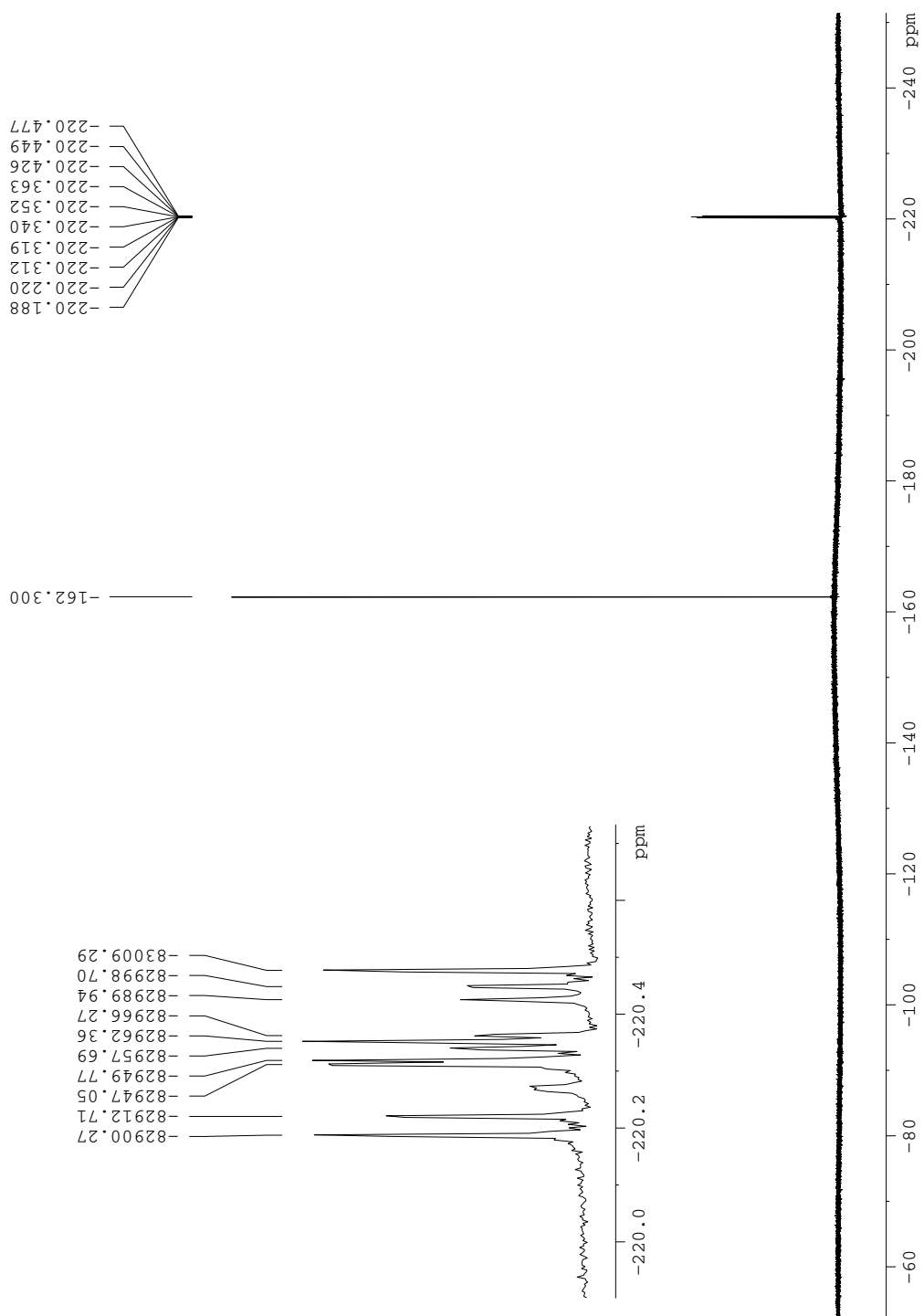


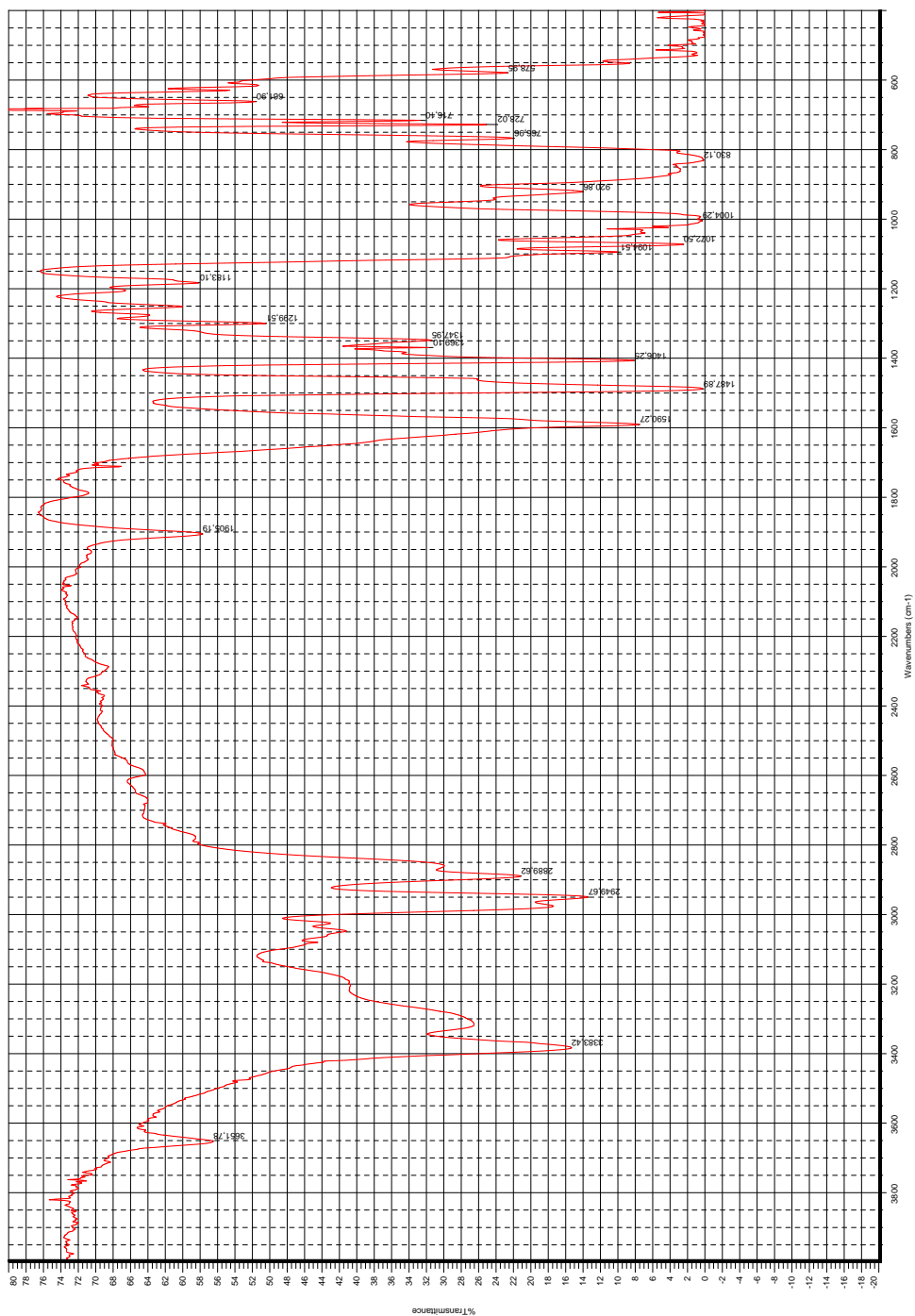
## M. Spektroskopiske data: forb. 2e



Figur M.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2e**

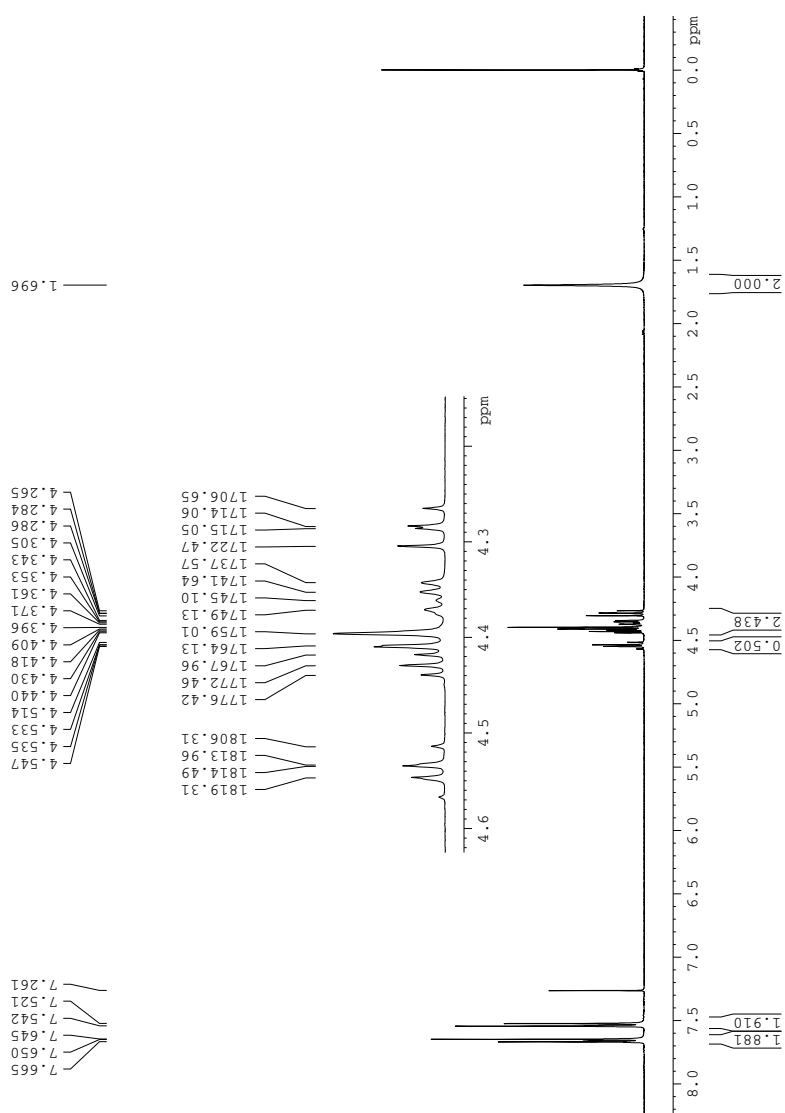
Figur M.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av 2e

Figur M.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2e**

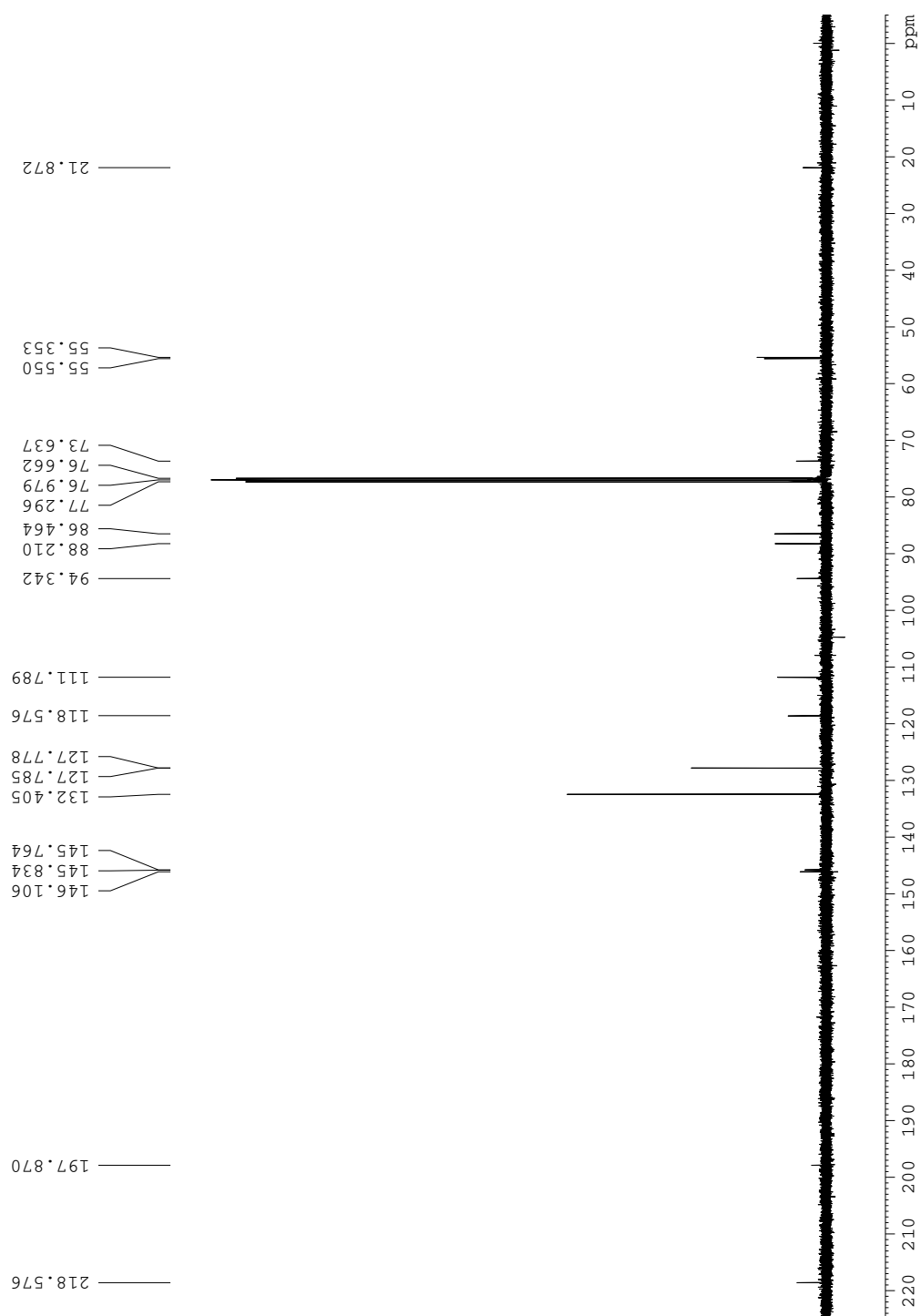


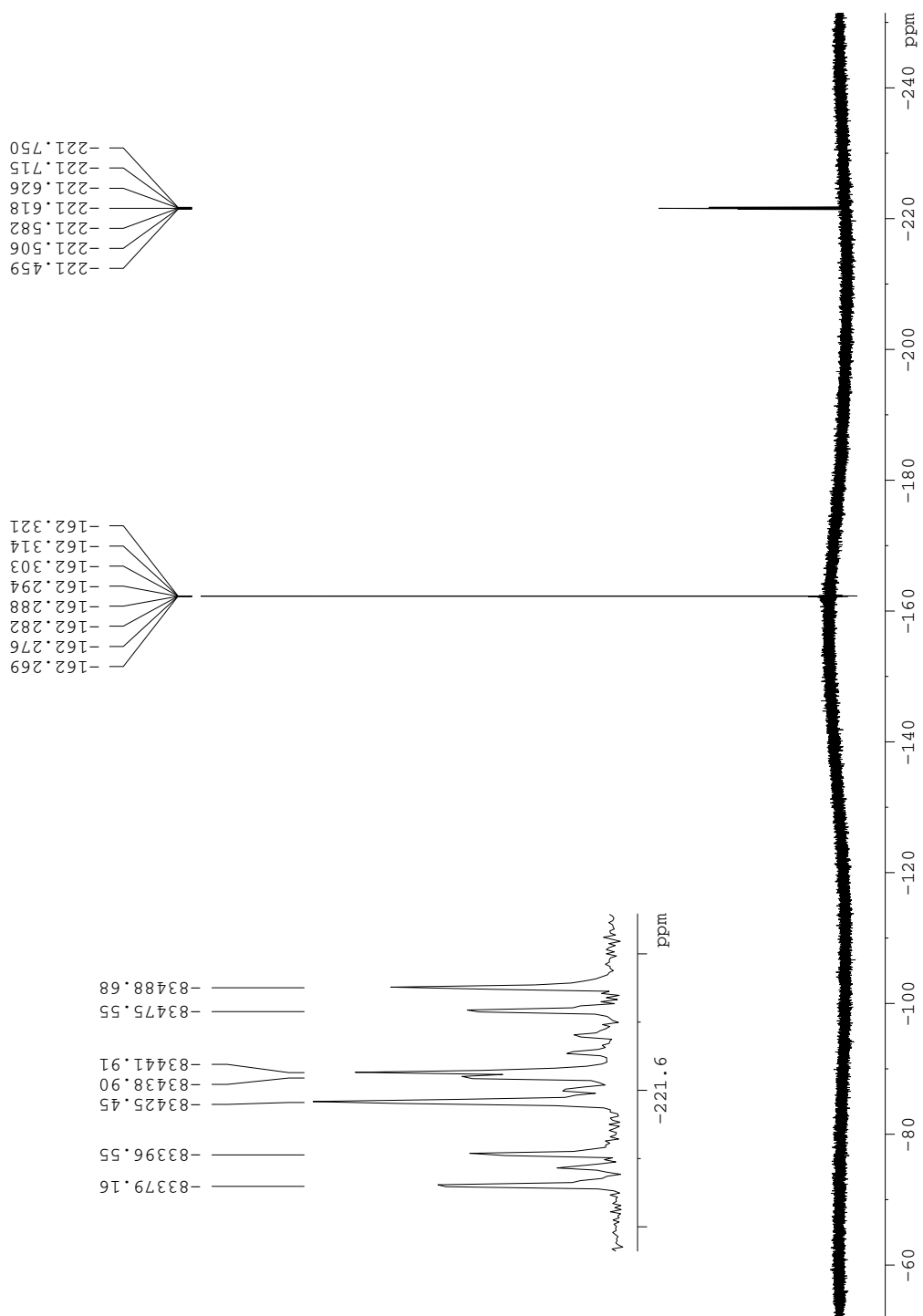
Figur M.4: IR-spekter av 2e

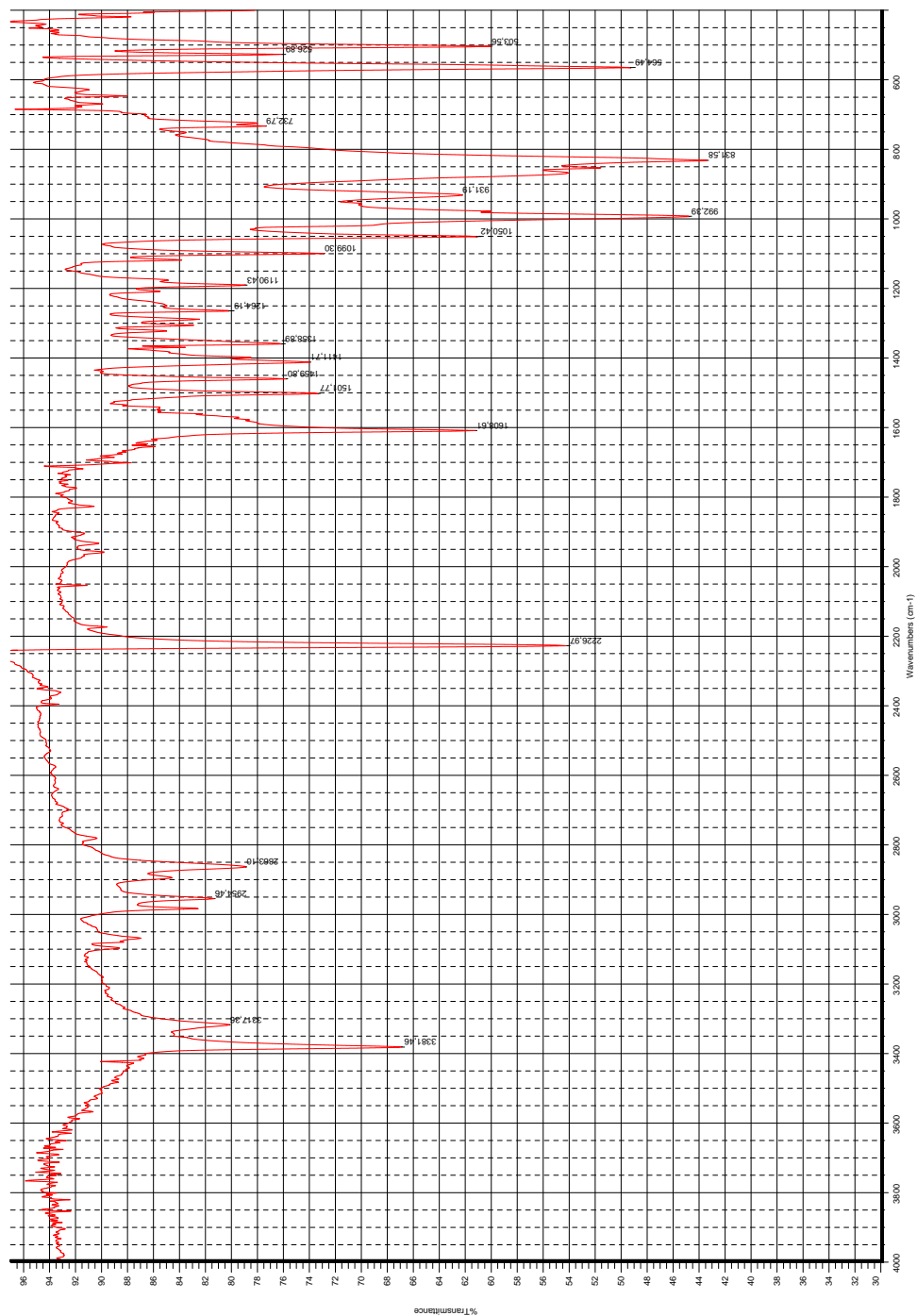
## N. Spektroskopiske data: forb. 2f



Figur N.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2f**

Figur N.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2f**

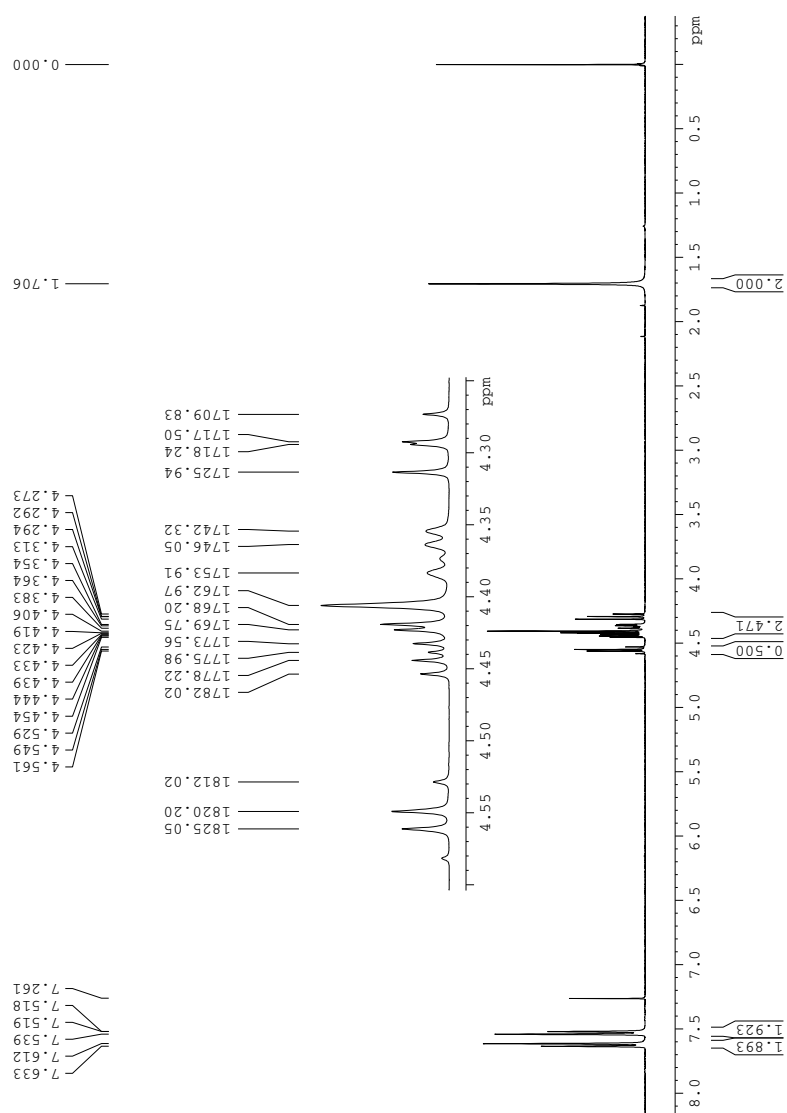
Figur N.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2f**



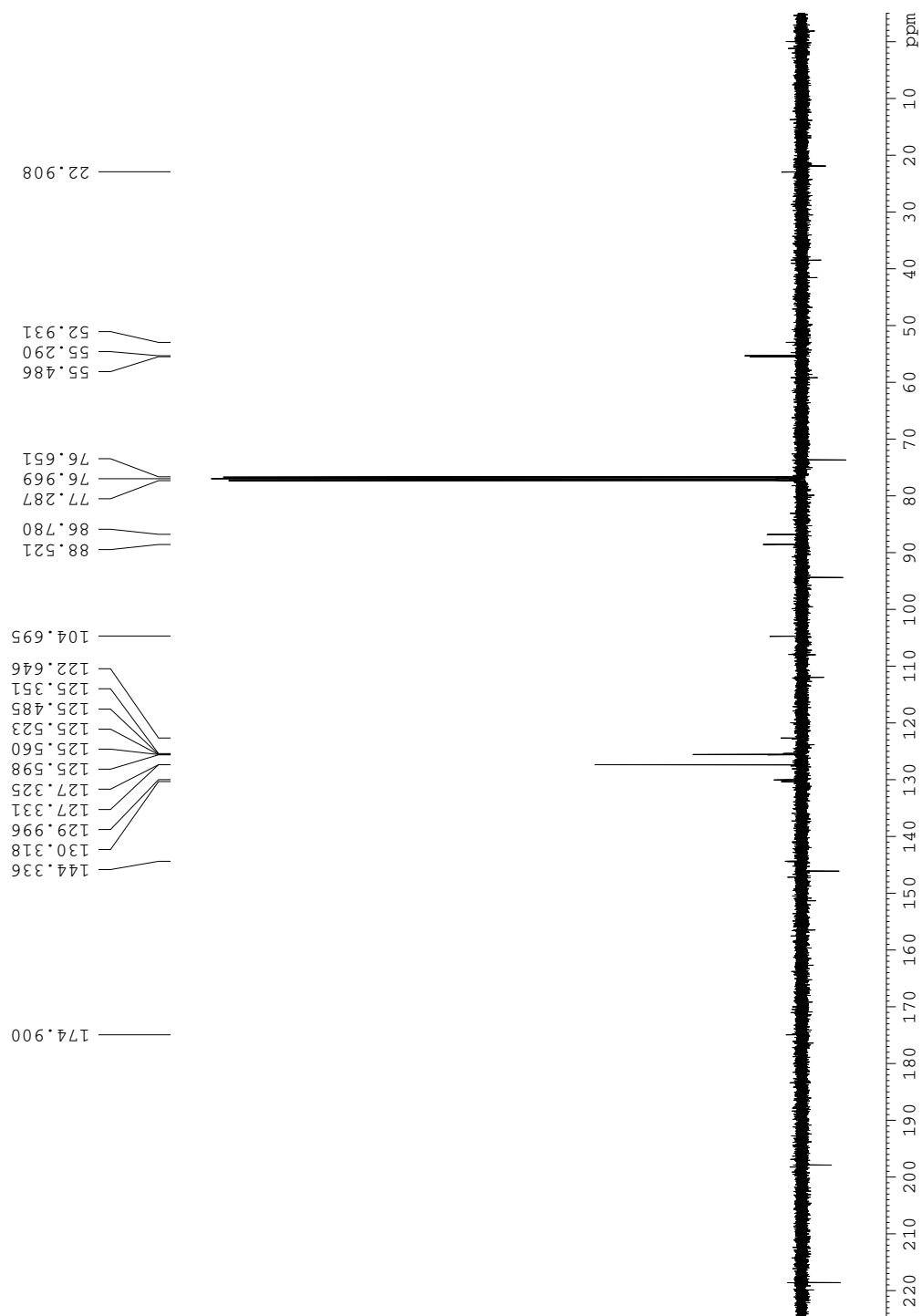
Figur N.4: IR-spekter av 2f

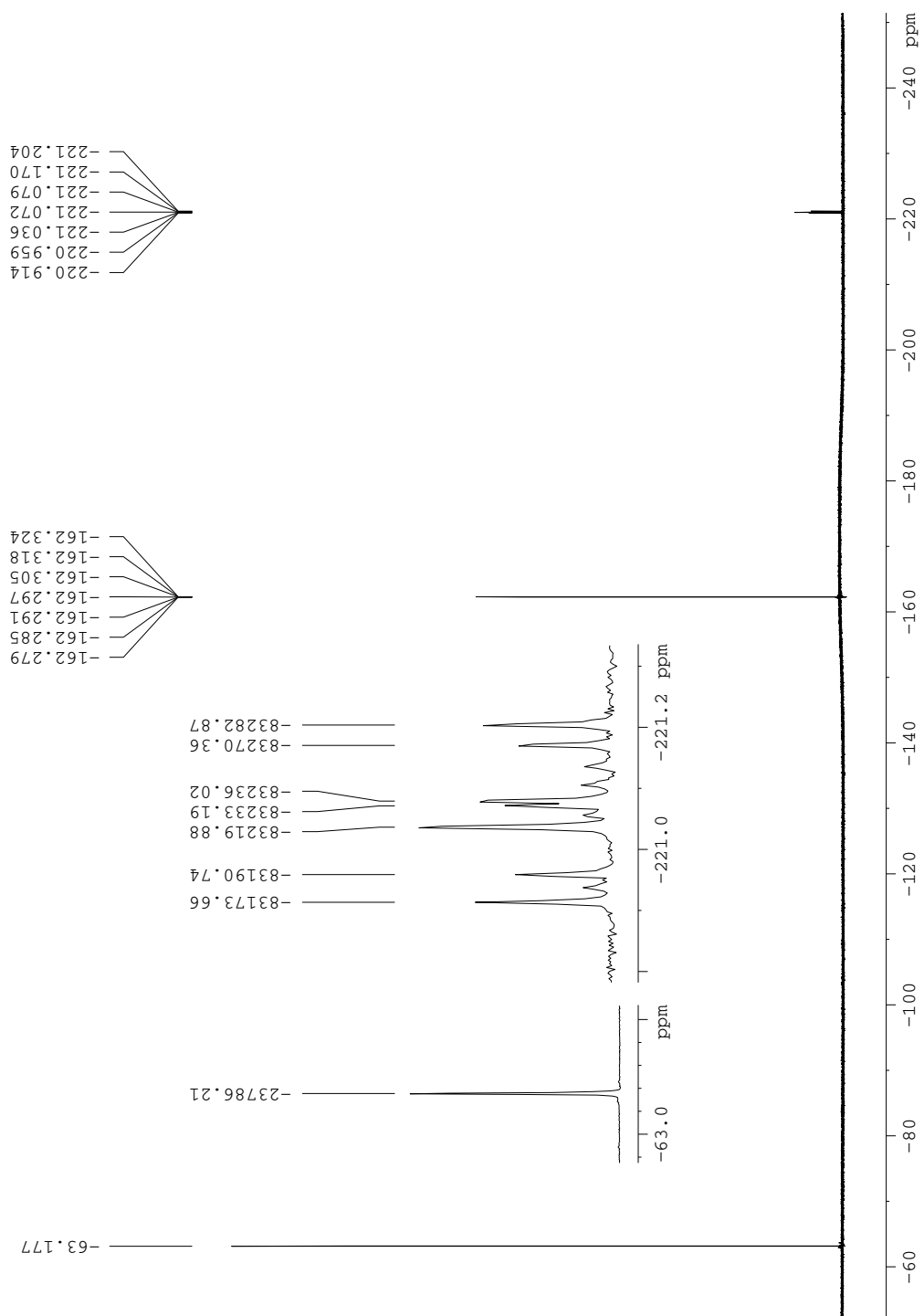


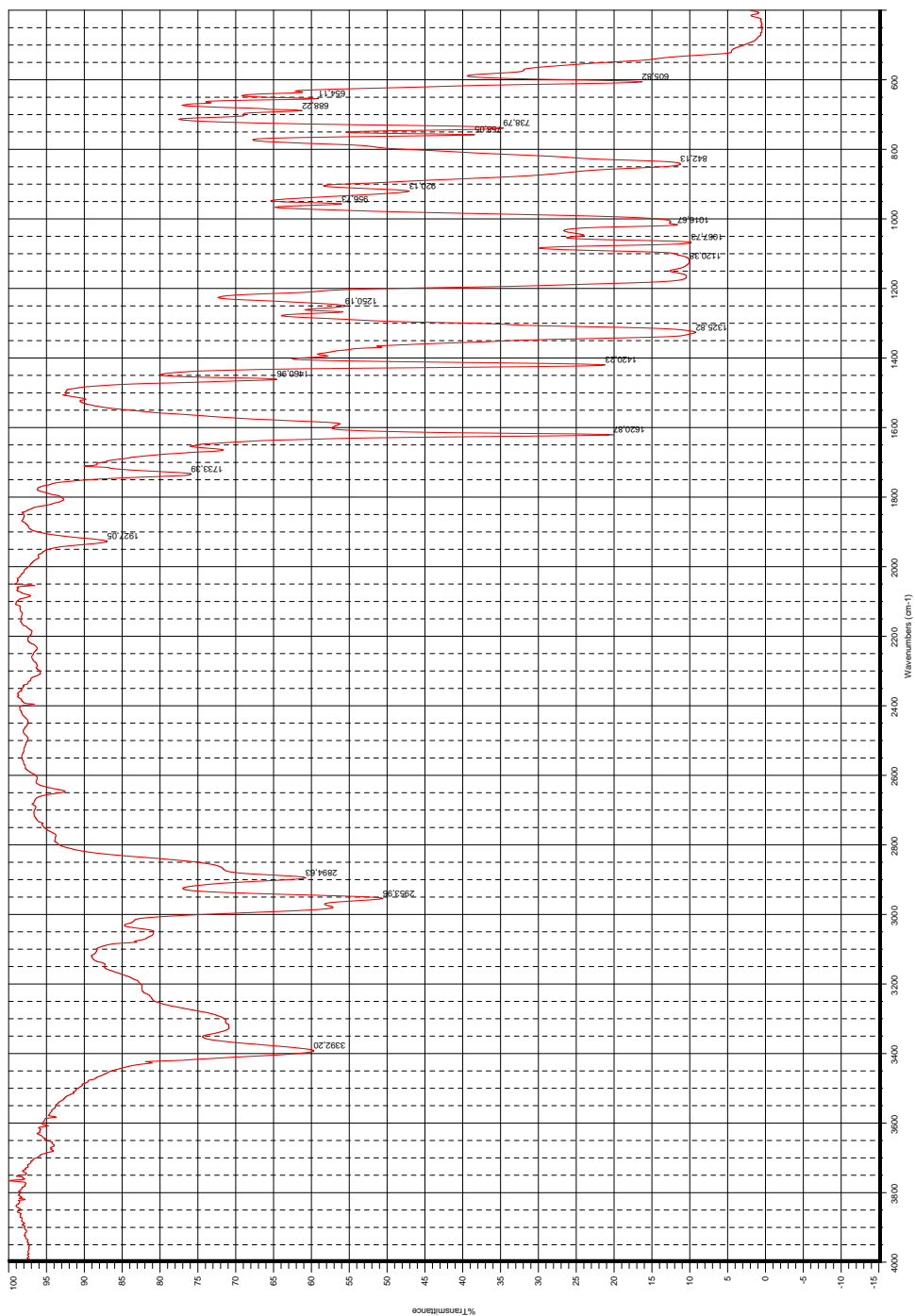
## O. Spektroskopiske data: forb. 2g



Figur O.1:  $^1\text{H-NMR}$ -spekter av **2g**

Figur O.2:  $^{13}\text{C}$ -NMR-spekter av **2g**

Figur O.3:  $^{19}\text{F}$ -NMR-spekter av **2g**



Figur O.4: IR-spekter av 2g