

Fremstilling og karakterisering av potensielle virkestoffer mot sopp og protozoer

Marianne Elgen

Master i lærerutdanning med realfag
Oppgaven levert: Juni 2008
Hovedveileder: Bård Helge Hoff, CHEM

Erklæring

Jeg bekrefter herved at arbeidet som presenteres i denne oppgaven, i forbindelse med utdanningsprogrammet lærerutdanning med realfag, er selvstendig utført og i samsvar med reglene ved Norge Teknisk- og Naturvitenskapelige Universitet (NTNU).

Forord

Jeg vil rette en stor takk til min veileder, 1. amanuensis Bård Helge Hoff for veldig god veiledning. Jeg vil også takke alle jeg har jobbet sammen med på laben for at de har hjulpet meg i laboratoriearbeidet og for hyggelig sosialt samvær. Spesiell takk til stipendiat Erik Fuglseth og Thor Krane Thvedt som holdt ut med alle mine spørsmål den første tiden da jeg startet opp på laben med minimal laberfaring.

Det har vært en innholdsrik og lærerik periode som medlem i fluorfamilien. Jeg kommer til å savne dere alle sammen, også labkyllingen som alltid passet på...



Ellers vil jeg takke familie og venner for oppmuntring og støtte underveis i arbeidet. Spesiell takk til samboeren min, som har akseptert at jeg nesten ikke har vært hjemme etter at jeg ble medlem i fluorfamilien. Jeg vil også takke hele LUR-gjengen som har fått meg til å stortrives som student i Trondheim. Jeg kommer til å savne dere kjempemasse, så håper vi treffes igjen ofte.

Trondheim, 01.06.08

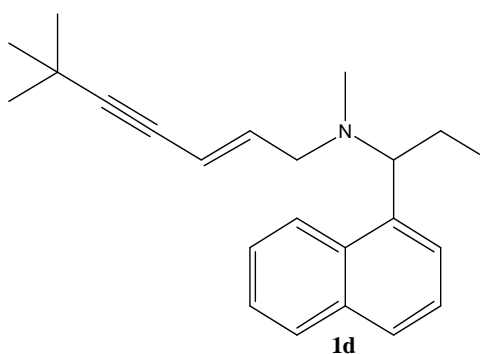
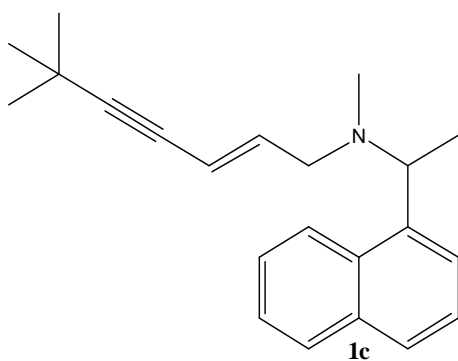
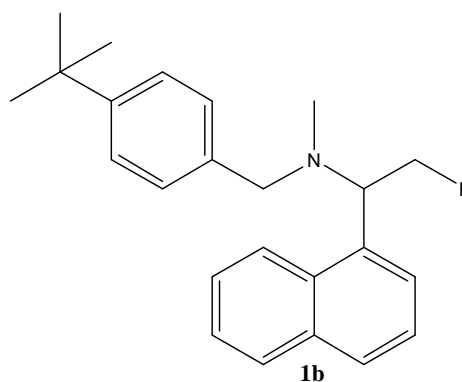
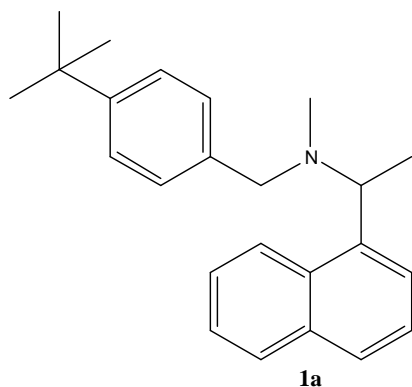
Marianne Elgen

Mål for oppgaven

Målet for denne masteroppgaven var å fremstille og karakterisere N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**), N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**), (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**) og (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**) i rasemisk form. Forbindelsene vil bli testet for anti-mikrobielle egenskaper av Colin Charnock (1.amanuensis, Høgskolen i Oslo). Målet er å hemme enzymet squalen monooxygenase. Dette enzymet er bedre kjent som squalen epoxidase og vil derfor bli kalt for dette i denne masteroppgaven.

Sammendrag

Forbindelsene N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**), N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**), (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**) og (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**) ble syntetisert.

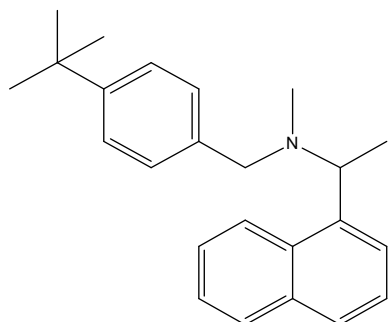


Utgangstoffet var 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) som ble benyttet til å danne fluorketonet **3b** ved elektrofil fluorering med Selectfluor. Reduktiv aminering med metylamin gav aminene **2a** og **2b**. Nukleofil substitusjon på alkylhalidet **4a** eller **4b** gav produktene **1a-d**.

Forkortelser

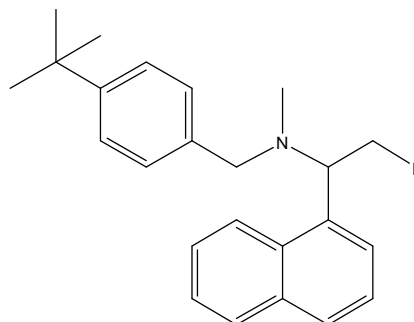
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
DMF	Dimetylformamid
DMSO	Dimetylsulfoksid
HIV	Human immunodeficiency virus
HPLC	Væskekromatografi
IR	Infrarød spektrometri
LiHMDS	Litium heksametyldisilazid
MS	Massespektrometri
NFSI	N-fluorbenzenesulfonimid
NMR	Kjernemagnetisk resonansspektroskopi
Selectfluor	1-klormetyl-4-fluordiazoniabisyklo[2.2.2]octanbis(-tetrafluorborat)
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsljikt-kromatografi
TMSiCl	Trimetylklorasilan

Forbindelser omtalt i oppgaven



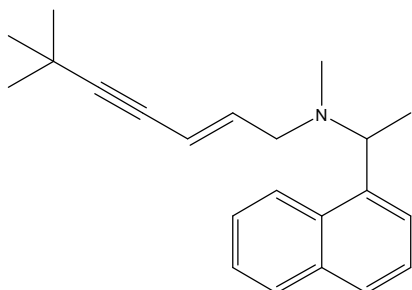
N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin

(1a)



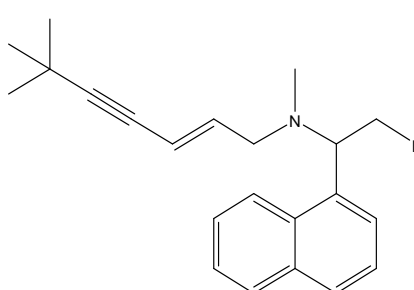
N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin

(1b)



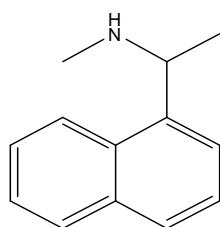
(E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin

(1c)



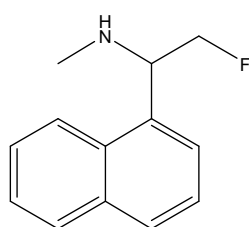
(E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin

(1d)



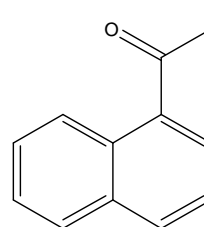
N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin

(2a)



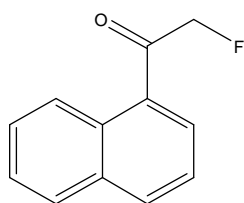
2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin

(2b)



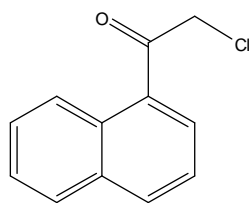
1-(naftalen-1-yl)etanon

(3a)



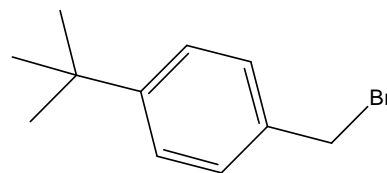
2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon

(3b)



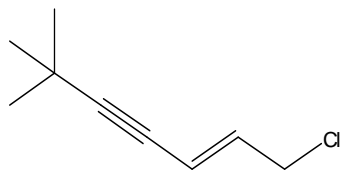
2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon

(3c)

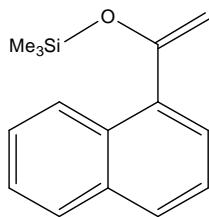


1-(brom-metyl)-4-tert-butylbenzen

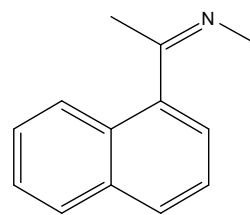
(4a)



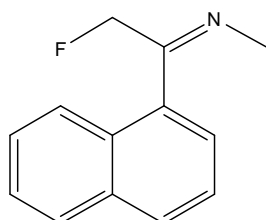
(E)-1-klor-6,6-dimetylhept-2-en-4-yn
(4b)



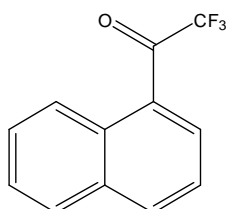
trimetyl(1-(naftalen-1-yl)vinyl)oxy silan
(5)



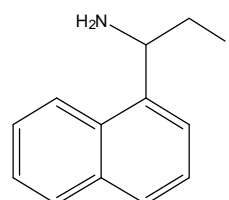
(Z)-N-(1-(naftalen-1-yl)ethylidene)metanamin
(6a)



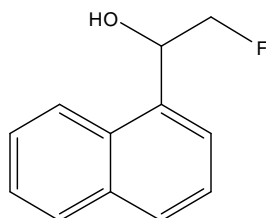
(E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)ethylidene)metanamin
(6b)



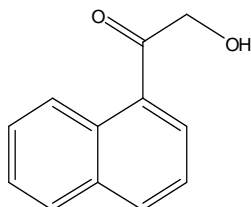
2,2,2-trifluor-1-(naftalen-1-yl)etanon
(7)



2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanamin
(8b)



2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanol
(9b)



2-hydroxy-1-(naftalen-1-yl)etanone
(10)

Innholdsliste

<i>Erklæring</i>	<i>I</i>
<i>Forord</i>	<i>II</i>
<i>Mål for oppgaven</i>	<i>III</i>
<i>Sammendrag</i>	<i>IV</i>
<i>Forkortelser</i>	<i>V</i>
<i>Forbindelser omtalt i oppgaven</i>	<i>VI</i>
1. Innledning	1
2. Teori	3
2.1 Fluorkjemi	3
2.2 Allylaminer.....	4
2.2.1 Terbinafin	4
2.2.2 Butenafin	7
2.3 Elektrofil fluorering.....	7
2.4 Aminering.....	9
2.5 Relevans i læreplanen.....	11
3. Resultat og diskusjon	13
3.1 Fremstilling av fluorketonet 3b	14
3.2 Aminering, fremstilling av 2a og 2b	20
3.2.1 Karakterisering av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).....	25
3.2.2 Karakterisering av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b)	28
3.3 Fremstilling av virkestoffene 1a-d	31
3.3.1 N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a)	34
3.3.2 N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b).....	38
3.3.3 (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (1c)	41
3.3.4 (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin ..	45
3.4 Videre arbeid	48
4. Eksperimentelt	49
4.1 Kjemikalier/løsningsmidler	49
4.2 Kromatografiske metoder	49
4.2.1 Tynnsjiktskromatografi	49
4.2.2 Preparativ kromatografi.....	49
4.3 Spektroskopiske metoder	49
4.3.1 NMR.....	49
4.3.2 MS	50
4.4 Diverse utstyr	50
4.4.1 Rotavapor	50
4.4.2 Smeltepunktsapparat	50
4.4.3 Vakuumpumpe	50
4.5 Eksperimentelle prosedyrer	50
4.5.1 Syntese av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b)	50
4.5.2 Syntese av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a)	51
4.5.3 Syntese av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).....	52
4.5.4 Syntese av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a) ...	54
4.5.5 Syntese av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b).....	55
4.5.6 Syntese av 6,6-dimetyl-2-hepten-4-yn-1-yl-dimetyl-naftalenmetanamin (1c)	56
4.5.7 Syntese av 6,6-dimetyl-2-hepten-4-yn-1-yl-dimetyl-naftalen-2-fluor- metanamin (1d)	56

Appendiks.....62

1. Innledning

Målet med denne masteroppgaven er å lage nye fluorerte forbindelser som kan brukes som legemidler og byggesteiner i nye medisiner mot sopp med forbedrede eller endrede egenskaper. Det lages fire legemiddelkandidater **1a-d**, der **1b** og **1d** er nye stoff, mens **1a** og **1c** er kjent fra før. Disse fire virkestoffene tar utgangspunkt i to allerede eksisterende soppdrepende legemidler, terbinafin og butenafin, med håp om at de fire nye skal ha forbedrede egenskaper eller kan hjelpe ved behandling av pasienter som er immune mot de eksisterende legemidlene.

Soppinfeksjoner (systemisk mykose) har økt merkbart over de siste 50 årene. Dette kommer av sykdom blant normale bærere (mennesker med soppinfeksjon), og enda viktigere av den økende mengden av immune bærere. Det er særlig økningen av pasienter med svekket immunforsvar, blant annet grunnet AIDS, feilernæring/underernæring, overdrevent bruk av antibiotika, kreft og liknende som har ført til denne økningen.^{1,2} En forbedring i behandlingsmetoder av sykdommer har ført til at flere av pasientene overlever, men med svekket immunforsvar slik at risikoen for soppinfeksjoner økes.³ Gjennom tiden har mer enn 100000 sopparter blitt gjenkjent og beskrevet. Det er imidlertid færre enn 500 av disse artene som har blitt assosiert med sykdom hos mennesker, og ikke flere enn 100 kan forårsake infeksjoner i ellers normalt friske individer.¹ Det må likevel hele tiden forskes på medisiner som kan motvirke disse soppartene. Målet er å drepe sopporganismen uten å skade verten. Både sopp og mennesker er eukaryoter, slik at soppceller og dyreceller likner hverandre på det molekylære nivå, men det er allikevel viktige forskjeller. Soppceller har cellevegg som hovedsakelig består av kitin og glucan, i motsetning til dyreceller som ikke har noen. Sopp er enklere konstruert enn dyr ved at det er ingen inndeling av celler inn i organer og vev.¹ Det er viktig å utnytte disse ulikhetene når en ønsker å finne medisiner mot sopp, da det på grunn av likhetene mellom cellene kan være vanskelig å finne et mål som medisinen kan angripe som ikke også finnes i verten. Som en konsekvens av dette følger det ofte med bivirkninger til en del av disse medisinene. Soppbehandlende midler kan deles inn i fire ulike grupper på bakgrunn av hvordan de fungerer; soppmiddel som hemmer makromolekylsynteser (fluctosin), svekker membranbarrierefunksjonene (polyener), hemmer ergosterol syntesen (allylaminer, azolderivater, morfoliner), eller påvirker mitose (griseofulvin).⁴

1. Innledning

I de senere år har det vært en merkbar økning i antall sopptyper som er motstandsdyktige mot tilgjengelige soppdrepende midler. Hva som menes med motstandsdyktig sopp kan være noe uklart, og i denne sammenheng benyttes Rex og hans medarbeidere (1995)⁵ denne definisjonen:

”Resistance may be due to either the acquisition of an intrinsically resistant species of fungus, selection of a resistant strain from a population of multiple strains, or mutation of an initially susceptible strain which then becomes resistant”.

Sopp som er motstandsdyktig mot legemidler kan utvikle seg til å bli et alvorlig problem i fremtiden. Det er derfor nødvendig å utvikle strategier for å takle dette problemet. Potensielle mekanismer for å overvinne motstandsdyktig sopp kan være å syntetisere nye medisiner med høy soppdrepende aktivitet. Utvikling av nye medisiner er derfor en attraktiv strategi for å behandle infeksjoner forårsaket av motstandsdyktig sopp.⁶ Man kan se en sammenheng mellom bruk av soppdrepende midler og motstandsdyktig sopp. Soppens økologi har endret seg som et resultat av høyt forbruk av soppdrepende legemidler. Som ved motstandsdyktighet mot antibakterielle medisiner kan riktig bruk av soppdrepende middel være kritisk for å forsinke eller i noen tilfeller forhindre utviklingen av motstandsdyktighet.^{6,7}

2. Teori

2.1 Fluorkjemi

På 1950-tallet ble det publisert forskningsresultater på hydrokortison der det ene H-atomet var byttet ut med ulike halogener, og aktiviteten på molekylene ble målt. Det viste seg at molekylet som inneholdt et fluoratom, var ti ganger så aktivt som den naturlige hydrokortisonen. Disse studiene grunnla fluorisering som en lovende metode for å forbedre aktiviteten til de farmasøytiske forbindelsene.⁸

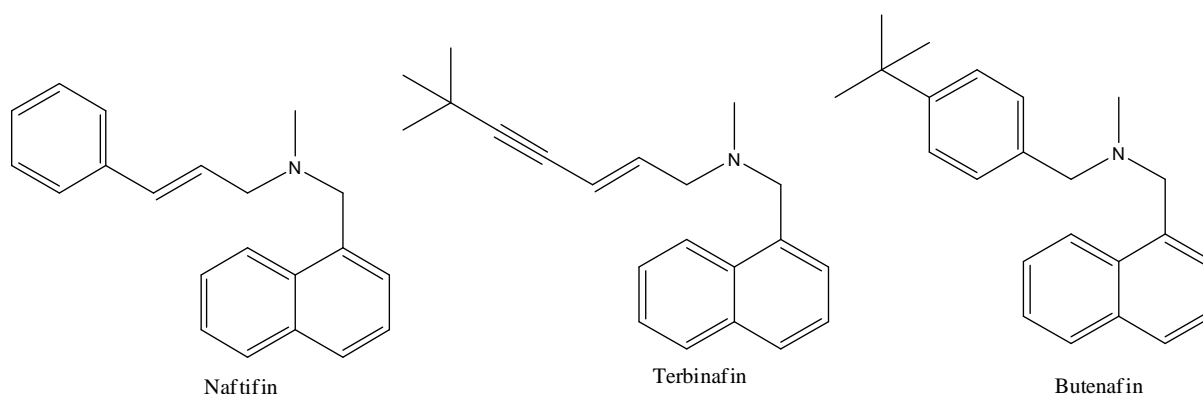
Fluor er i dag et mye brukt atom innen farmasøytisk industri, da mer enn 150 legemidler på markedet inneholder fluor.⁹ Medisiner som tas oralt må bli absorbert gjennom tarmen og inn til blodet. Virkestoffet må så passere gjennom en serie med fosfolipidmembraner, og binde seg til og produsere den ønskede effekten ved det riktige enzymet eller reseptoren. For at dette skal fungere må ikke medisinen brytes ned for fort eller til giftige biprodukter. Tilsetning av fluor i et biologisk aktivt molekyl kan tilpasses til alle disse funksjonene.¹⁰ Det finnes mange grunner til at fluor brukes i legemidler. Blant annet forsterker fluorsubstituent generelt lipofilisiteten til et aromatisk substrat slik at transporthastigheten for medisinen til det aktive setet øker. En annen effekt ved å benytte seg av fluor i legemidler er den økte motstanden mot metabolsk oksidasjon og derfor også potensielle giftige biprodukter. Det vil si en økning i både effektiv levetid og sikkerhet til stoffet.¹⁰ Tilstedeværelse av fluor kan føre til økt bioaktivitet ved at den endrer elektronfordelingen til molekylet drastisk uten store endringer når det gjelder sterisk hindring av molekylet.¹¹

Fluor er spesiell når det gjelder å erstatte den med hydrogen i organiske forbindelser fordi denne endringen kan skje uten at størrelsen til molekylet endres. Selv om molekylstørrelsen er liten for begge atomene, er forskjellen i molekylvekten stor. Flyktigheten til hydrokarboner og deres korresponderende fluorkarboner er allikevel overraskende like, til tross for den økte molekylærvekten. Dette indikerer at de intermolekylære bindingskreftene er redusert i perfluorkarbonsystemet.¹⁰ Karbon-fluor bindinger er karakterisert med høy termisk stabilitet, og det at molekylene er stabile også ved høye temperaturer er selvfølgelig relevant i forbindelse med benyttelse i legemidler.

Det kan være andre praktiske årsaker til å introdusere fluor i et molekyl, som at det kan forenkle karakteriseringen. Fluor-19 har i likhet med hydrogen-1 et spinnkvantenummer på $\frac{1}{2}$ slik at nukleær magnetisk resonans spektroskopi (NMR) spiller en viktig rolle i analyse av fluorholdige stoffer.¹⁰

2.2 Allylaminer

Naftifin var den første representanten for allylamin-soppmidlene¹². Gruppen med syntetiske soppdrepende midler ble kalt allylaminderivater på grunn av at den tertiære allylaminstrukturen på molekylet var essensiell i forbindelse med den soppdrepende virkningen. Utvidede strukturaktivitetsstudier førte til oppdagelsen av terbinafin som er vesentlig mer virkningsfull enn den originale naftifin.¹² Gjennom videre forskning fant man ut at tert-butylbenzylaminderivater hadde en høy aktivitet mot en rekke menneskelige sykdomsfremkallende sopp, og dette førte til utvikling av butenafin.¹³



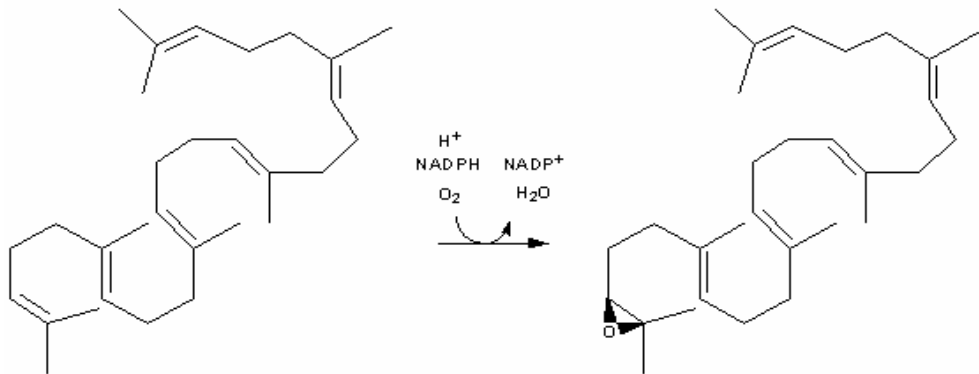
Figur 2.1. Strukturen til allylaminer og benzylamin.

2.2.1 Terbinafin

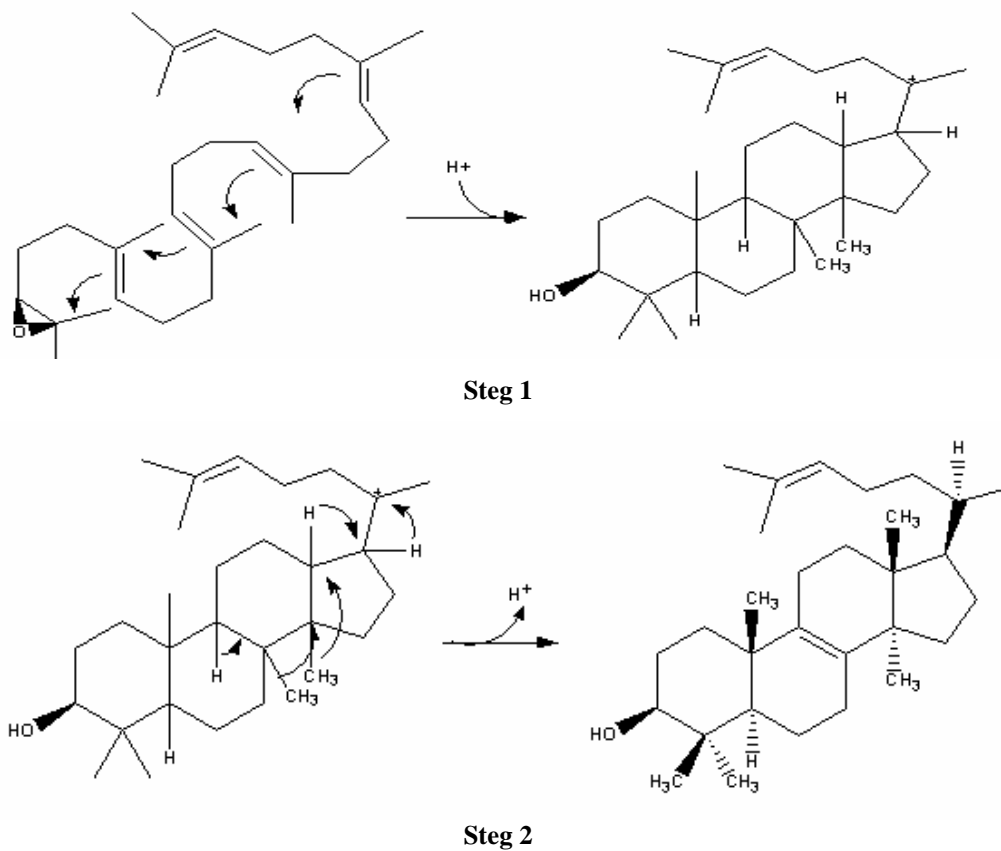
Terbinafin er et soppdrepende middel som ble oppdaget i 1983.¹⁴ Det er et soppmiddel som tas oralt, og som vanligvis brukes mot mykose som skyldes dermatofyter på hud og negler.¹⁴ Hudsykdommer som er forårsaket av dermatofyter er en av de mest frekvente hudplagene til pasienter med AIDS.¹⁵ Terbinafin virker ved at den hemmer syntesen av ergosterol og den fører til overdreven intracellulær akkumulasjon av squalen, som igjen antas å ha en giftig virkning på ømfintlige soppceller. Ergosterol er en komponent i soppcellemembranen som har samme funksjon som kolesterol har i menneskeceller. Ergosterol er avgjørende for å bygge og vedlikeholde cellemembranen.¹⁶ Det at ergosterol kun finnes i soppcellemembranen og ikke i

dyrecellemembraner gjør det til et brukbart mål for soppdrepende midler. Terbinafin hemmer squalen epoxidase som er enzymet som katalyserer omdannelsen av squalen til squalen-2,3 epoxid (figur 2.2), en forløper til lanosterol (figur 2.3), som igjen er et direkte mellomstoff av ergosterol. Mangel på ergosterol er skadelig for integriteten til celledommen.¹⁷

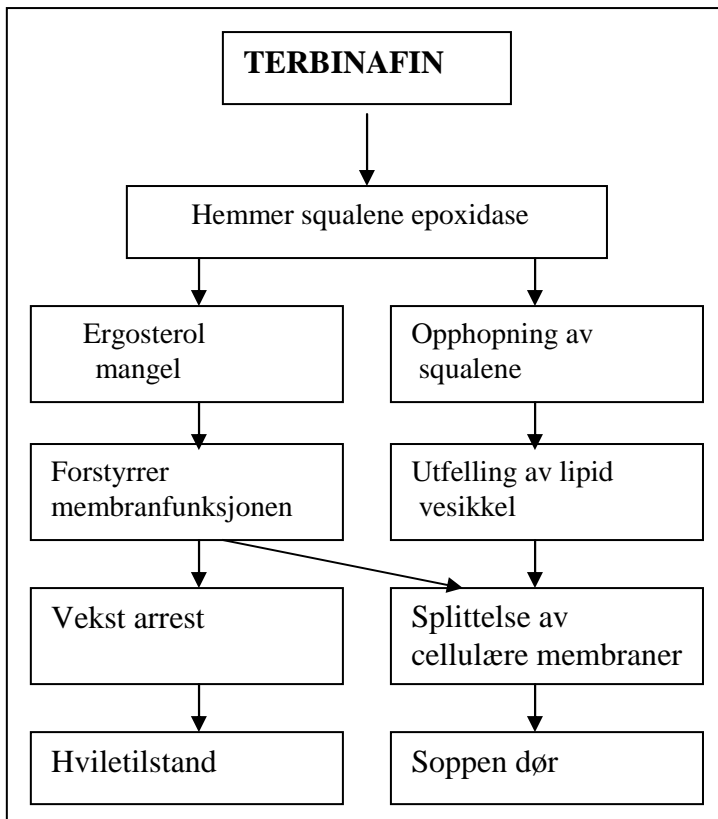
Soppcelledød kan komme av store mengder av intracellulær squalen i kombinasjon med mangel på ergosterol (figur 2.4).^{16,18}



Figur 2.2. Squalen blir oksidert til squalene-2,3 epoxid.



Figur 2.3. Squalen-2,3 epoxid blir omdannet til protosterol kation i steg 1 og så til lanosterol i steg 2.



Figur 2.4. Foreslått mekanisme over hva som fører til at soppen går i hviletilstand eller dør.¹⁶

Squalen epoxidase spiller en viktig rolle i biosyntesen av kolesterol i dyr, men studier har vist at terbinafin ikke har noe effekt på kolesterolnivået eller dens biosyntese i dyr eller pasienter behandlet med dette middelet.¹⁶ I en undersøkelse gjort på 25 884 pasienter (Hall et. al, 1997) var det kun 10,5% som oppdaget bivirkninger. Ca 5% fikk mage-tarm problemer som kvalme og diaré, fordøyelsesbesvær og åndedretts plager. Ca 3% av pasientene opplevde hudplager og fire av pasientene utviklet psoriasis på grunn av bruk av terbinafin. Ingen dødsfall har oppstått på grunn av bruk av terbinafin.¹⁷ Dette viser at terbinafin er et relativt trykt og ufarlig legemiddel å bruke for pasientene.

Immunitet blant soppen mot terbinafin blir ikke sett på som noe stort problem,¹⁹ men det kan allikevel utvikle seg til å bli det i fremtiden. Det er allerede oppdaget pasienter med motstandsdyktige infeksjoner. Undersøkelser av den første pasienten som ble oppdaget med en slik immunitet viste at soppen hadde en squalen epoxidase aktivitet som var 1000 ganger mindre sensitiv for terbinafin enn referansetypen den ble sammenlignet med. Det finnes ulike måter en slik immunitet kan oppstå på; målenzymet kan modifiseres, det kan oppstå en økning av biosyntesen av ergosterol eller induksjon av "medisin filtreringspumper".^{3,18} Det viste seg at sopparten (*Trichophyton rubrum*) hos pasienten var blitt resistent på grunn av en

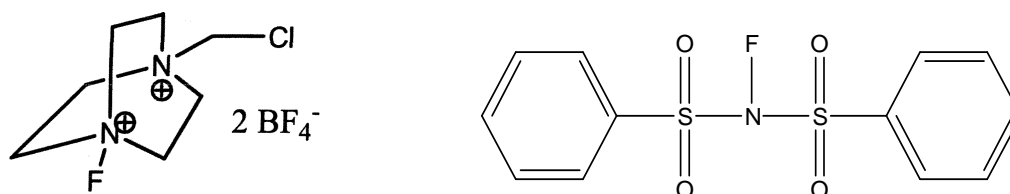
aminosyresubstitusjon i squalen epoxidase. I dette tilfellet var det en T til C mutasjon som førte til at fenylalanin ble erstattet med leucin i posisjon 391.²⁰ Denne aminosyresubstitusjonen foregikk ved karboksylenden (i samme område som en har oppdaget punktmutasjon hos andre sopparter som er motstandsdyktige mot terbinafin). Dette indikerer at dette området er squalen epoxidase sitt bindingssete for terbinafin.²¹ Flere undersøkelser har vist at en enkelt mutasjon er nok til at soppen blir resistent mot terbinafin.^{20,21}

2.2.2 Butenafin

Butenafin er et annet soppdrepende middel som ble tilgjengelig på markedet omtrent samtidig som terbinafin.²² På samme måte som terbinafin virker butenafin ødeleggende for soppen ved at den hemmer enzymet squalen epoxidase. Butenafin har vist seg å være svært aktiv in vitro mot mange ulike sopparter og at den har et potensial som tilsvarer eller overgår den til terbinafin.^{13,23} Medisinene butenafin og terbinafin ser ut til å være veldig like og ved tilfeller der det er blitt oppdaget resistans mot terbinafin har det vist seg at soppen også er motstandsdyktig mot butenafin.¹⁸

2.3 Elektrofil fluorering

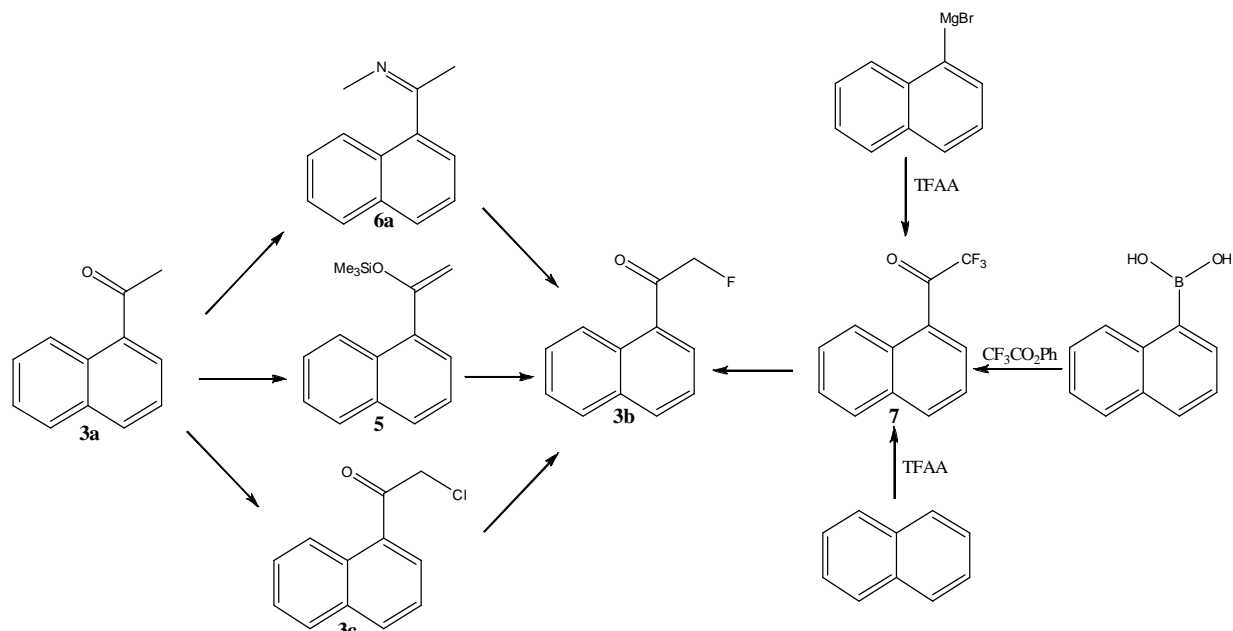
Historisk ble elektrofil fluorering utført med F_2 . Ulempen var at molekylær fluor er giftig, gav en veldig eksoterm reaksjon og hadde lett for å danne fluor-radikaler, F^\bullet .⁸ Det ble derfor viktig å danne elektrofile fluoreringsreagenser som var tryggere, og en ny klasse fluoreringsreagenser med den generelle strukturen R_2N-F og nukleofile reagenser, R_3N^+-F , ble populære. Disse var tryggere, mer stabile og billigere å produsere.⁸ Flere av disse er kommersielt tilgjengelige, og to av de er Selectfluor og NFSI (figur 2.5).



Figur 2.5. Selectfluor og NFSI.

Selectfluor er en reagens med høy reaktivitet som er trygg, ikke giftig og lett å håndtere. Studier har også vist at de økologiske og miljømessige effektene av Selectfluor er minimale.

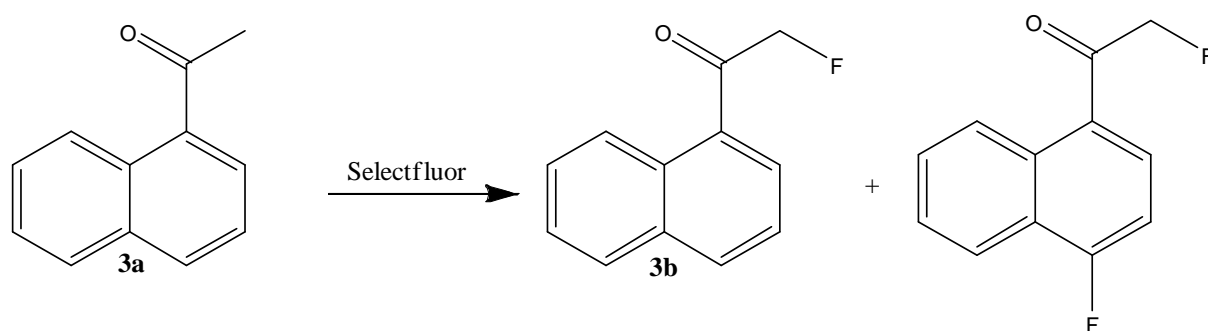
Dens virkning på algevekst, kloakkslamrespirasjon og giftighet i forhold til flere ulike arter ble funnet til å være innen akseptable nivåer.⁸



Figur 2.6. Metoder for fremstilling av 1-(Naftalen-1-yl)-2-fluoretanon (**3b**).

Det finnes flere syntesemetoder for fremstilling av fluorerte ketoner, og som nevnt ulike typer fluoreringsreagenser. Noen av disse syntesemetodene er fremstilt i figur 2.6. Trifluormetyl ketoner (**7**) kan lages med Grignard type kjemi,²⁴ Friedel-Craft acylering,²⁵ og palladium-katalysert koblingsreaksjoner.²⁶ Monofluormetylketoner kan så dannes fra trifluormetylketoner med defluorinerings.²⁷ For å gjennomføre dette benyttes 2-fluoreddisyre derivater som er giftig og dyrt.

1-Aryletanoner (figur 2.7) kan fluoreres elektrofilt med Selectfluor, men reagensen fluorerer ikke nødvendigvis selektivt. Aromatringen vil også kunne fluoreres ved elektrofili aromatisk substitusjon.²⁸ Dette kan unngås ved å omforme den substituerte fenyletanonen til den korresponderende silylenoleteren før fluoreringen.

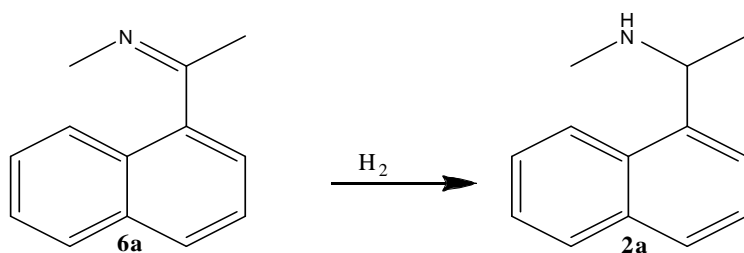


Figur 2.7. Fluorering med Selectfluor som reagens.

Ved bruk av en base blir det først generert et enolat. Enolatet reagerer videre med trimetylklorosilan og danner silylenoleteren **5** som Selectfluor reagerer med og danner det korresponderende α -fluorketonet. Ulempen med denne reaksjonen er at silylenoleteren er veldig ustabil og hydrolyserer lett i nærvær av fuktighet.

2.4 Aminering

Ca 25% av alle registrerte medisiner er basert på aminer.²⁹ Siden fluorinerte molekyler ofte viser seg å ha spesielle egenskaper bør fluorinerte aminer være interessante stoffer innen farmasøytisk forskning.³⁰ I løpet av de siste ti årene har det blitt utviklet en rekke ulike nye metoder for å lage aminer, som for eksempel hydrogenering og hydrosilylering av iminer eller iminderivativer (figur 2.8). Reduktiv aminering av karbonylforbindelser er en viktig metode for å danne primære, sekundære og tertiære aminer.³¹

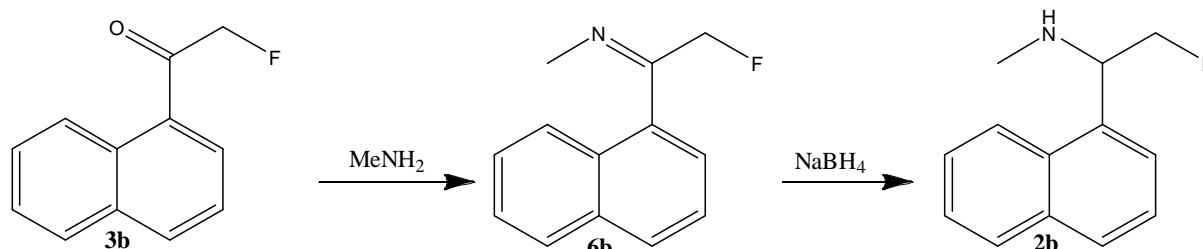


Figur 2.8. Hydrogenering av imin til amin.

Reduktiv aminering kan deles inn i både indirekte og direkte reductive aminering. Ved indirekte reductive aminering reagerer aminet først med karbonylgruppen og danner et imin ved tap av et vannmolekyl. Iminet kan isoleres og reduseres med passende reduksjonsmiddel, som for eksempel natriumborohydrid (figur 2.9). Ved direkte reductive aminering blir reaksjonen gjennomført med alle reaktantene på en gang. Det vil si at imindannelsen og reduseringen skjer i samme reaksjonskolbe. En slik reaksjon blir gjennomført med et reduksjonsmiddel som er mer selektivt reaktivt mot iminer enn ketoner.

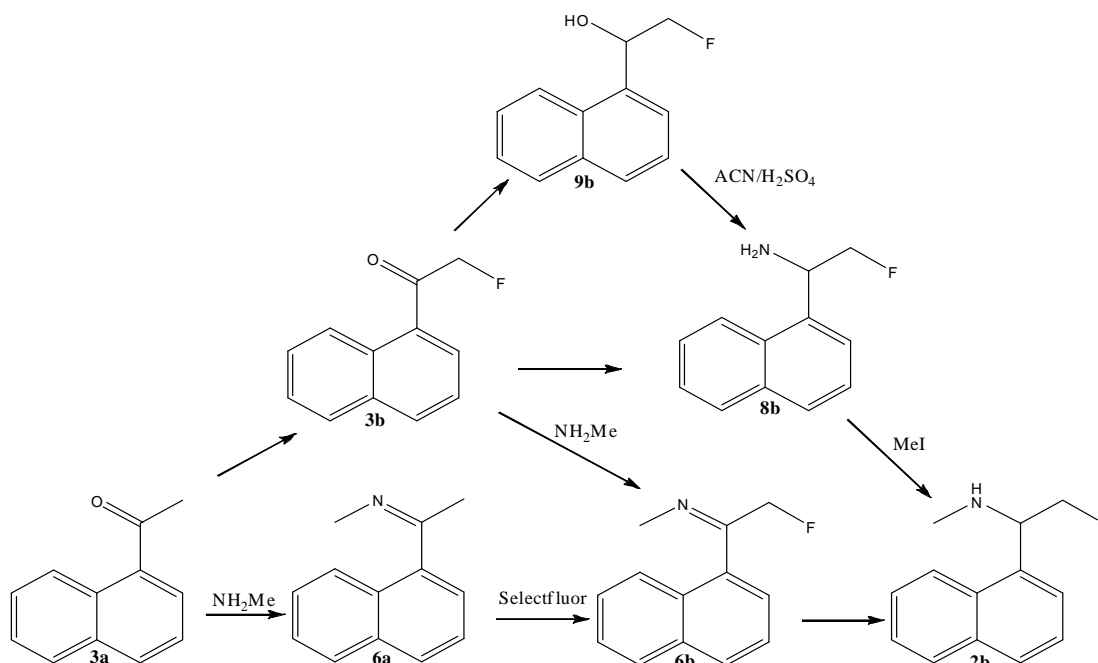
Natriumcyanoborohydrid (NaBH₃CN) er et eksempel på et reagens som blir brukt til å redusere iminer til aminer da den bare er reaktiv mot protonerte iminer.³² Optimal pH for imindannelse er rundt 6. Det er derfor mulig for et aldehyd eller et keton å bli reductivt aminert bare ved å reagere karbonylforbindelsen med amin ved pH ~ 6 med tilstedeværelse av et reduserende reagens som NaBH₃CN⁻. Optimal pH for reaksjonen vil endre seg noe avhengig av strukturen til iminet. Selv om pH ca 6-8 er det optimale for en reductive aminering

med NaBH_3CN , er det suksessfullt blitt gjennomført reaksjoner ved pH-verdier så lav som 4 og så høy som 10. Det eneste kravet ser ut til å være at det må være en protonkilde som er sur nok til å generere en positivt ladet $-\text{C}=\text{N}^+$ del.³³



Figur 2.9. Indirekte aminering av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon.

Katalytisk hydrogenering er en av de klassiske metodene ved gjennomføring av reduktiv aminering, men reaksjonsbetingelsene er ikke kompatible med en rekke vanligvis reduserbare funksjonelle grupper som nitro, cyano, alkener og alkyner. NaBH_3CN er blant hydridreagensene som er effektive ved slike reaksjoner.³⁴ Ulempen er at denne reduserende agenten er svært giftig og at reaksjonen krever opptil en 5 ganger overskudd av aminet.³¹ Femgangers overskudd av aminet presser likevekten mot produktet, men hovedgrunnen er å unngå at produktaminet reagerer videre med karbonylforbindelsen.³³ En annen ulempe er at man risikerer å få cyanidrester i produkt og i løsningene underveis under opparbeidelsen.³⁴



Figur 2.10. Metoder for fremstilling av aminet 2b.

Det finnes mange mulige syntesemetoder for å danne aminet **2b** (figur 2.10). En kan gå fra **3b** til **2b** ved å reagere med metylamin. Alternative ruter kunne vært reduktiv aminering med ammoniakk for å danne **8b** etterfulgt av metylering for å danne **2b**,³⁵ eller redusering av ketonet **3b** til alkoholen **9b**, som under Ritter betingelser kan reageres til acetamider som ved hydrolyse gir aminet **8b**.³⁶

2.5 Relevans i læreplanen

Organisk syntese er ikke noe eget læreplanmål i læreplanen. Det som læres gjennom arbeidet med organisk syntese er allikevel veldig relevant i forbindelse med dagens læreplan, Kunnskapsløftet. Organisk kjemi har blitt et stadig større felt innen videregående skole, noe som kan ses ut ifra læreplanen der organisk kjemi er blitt et eget hovedområde i både kjemi 1 og 2.³⁷ Selv om det ikke er noe eget læreplanmål som sier noe konkret om organisk syntese passer det gjerne å la elevene gjennomføre enkle organiske synteser som en del av hovedområdene metoder og forsøk i kjemi 1, eller forskning i kjemi 2. Lærdommen man får med seg ved å gjennomføre et forskningsarbeid innen organisk syntese er relevant innenfor flere av hovedområdene i kunnskapsløftet: Organisk kjemi 1, organisk kjemi 2, analyse, metoder og forsøk og forskning innen programfaget kjemi, og den unge forskeren og naturvitenskapelige arbeidsmetoder innen programfaget teknologi og forskningslære (se appendiks A1 for beskrivelse av hovedområdene).

Hovedområdet organisk kjemi er nok det området der slike forsøk egner seg best. Særlig under organisk kjemi 2 finnes det læreplanmål der organisk syntese er en god metode å benytte seg av for at elevene skal tilegne seg kunnskapen:

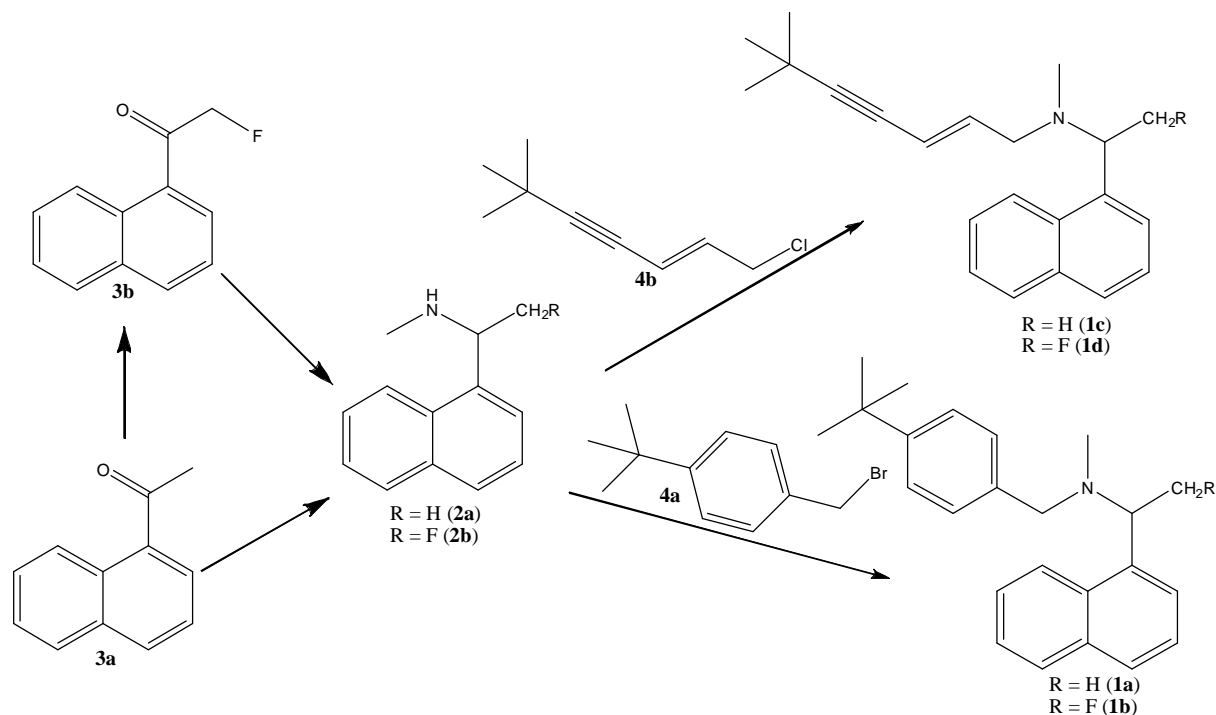
- *gjøre rede for reaksjonstypene oksidasjon, substitusjon, addisjon, eliminasjon, kondensasjon og hydrolyse, og gjøre forsøk med minst to av dem*
- *gjøre rede for og utføre kromatografi, destillasjon og omkrystallisering*³⁷

Her vil en enkel syntese der en må rense opp produktet sitt i etterkant være en utmerket måte for elevene å komme igjennom disse læreplanmålene på. Det vil føre til at elevene jobber med samme forsøk over tid, noe som kan øke forståelsen til elevene og gi de tid og mulighet til å få kunnskapen inn i langtidsmindet.³⁸ Et slikt undervisningsopplegg vil kunne ta en del tid, men det fører til at eleven får mange inntrykk og ser hva de ulike reaksjonstypene kan brukes til i praksis. De kan også se en praktisk nytte ved kjemi ved å se med sine egne øyne at man gjennom kjemikunnskaper kan lage nye stoffer ut av andre. Å se relevansen i undervisningen

kan gjøre faget mer spennende og at elevene lettere lykkes.³⁹ Aktiviteter som stimulerer til observasjoner og erfaringsoppbygning, sånn som en slik praktisk oppgave, bør også utgjøre en vesentlig del av arbeidet i kjemien.³⁸ Under praktisk arbeid er det flere sanser som stimuleres, og derved kan kunnskapen som eleven konstruerer, bli omfattende og sammensatt. Ulike evner og interesser utfordres og øker mulighet for læring. Praktisk arbeid er også en motiverende faktor i læringen.³⁸

3. Resultat og diskusjon

Målet med prosjektet har vært å fremstille stoffene **1a-d** fra kommersiell tilgjengelig 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**). Arbeidet ble basert på strategien som er gjengitt i figur 3.1.



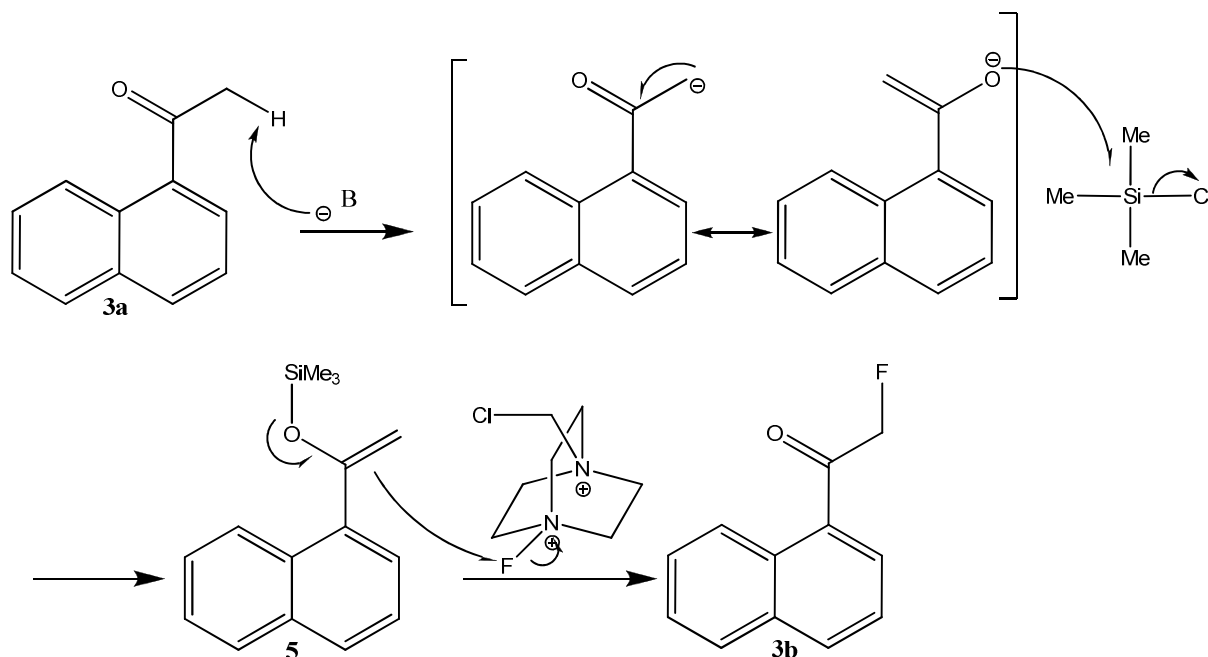
Figur 3.1. Oversikt over syntese av virkestoffene **1a-d**.

Oppgave ble delt inn i tre delmål som gikk ut på å fremstille og karakterisere **3b**, deretter **2a** og **2b** og så til slutt fremstille og karakterisere **1a-d**, der **3b**, **2a**, **1a** og **1c** er kjente molekyler, mens **2b**, **1b** og **1d** er nye.

3.1 Fremstilling av fluorketonet **3b**

Delmål 1 var å danne det fluoreerte ketonet **3b**. For å nå dette målet fantes det mange mulige syntesemetoder (figur 2.6). Synteseruter for tilvirkning av fluorketoner har blitt undersøkt i Bård Hoff sin gruppe tidligere av masterstudent Maria Førde Møll og Thor Krane Thvedt, og stipendiat Erik Fuglseth. Gjennom disse undersøkelsene har det vist seg at direkte fluorering av ketonet generelt gir dårligere utbytte enn fluorering via trimetylsilylenoleter.⁴⁰

Synteseruten som ble valgt var derfor omdannelse av 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) via silylenoleteren **5** til fluorketonet **3b** med Selectfluor som F⁺ kilde. Tidligere undersøkelser har vist at LiHMDS fungerer godt som base i denne reaksjonen.⁴¹ Den antatte mekanismen er vist i figur 3.2. LiHMDS genererer enolatet som reagerer med TMSiCl i en S_N2 reaksjon der klor er den utgående gruppen. Silylenoleteren reagerer videre med Selectfluor og fluorketonet dannes.



Figur 3.2. Synteserute til 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**2b**) ved bruk av trimetylklorasilan og Selectfluor.

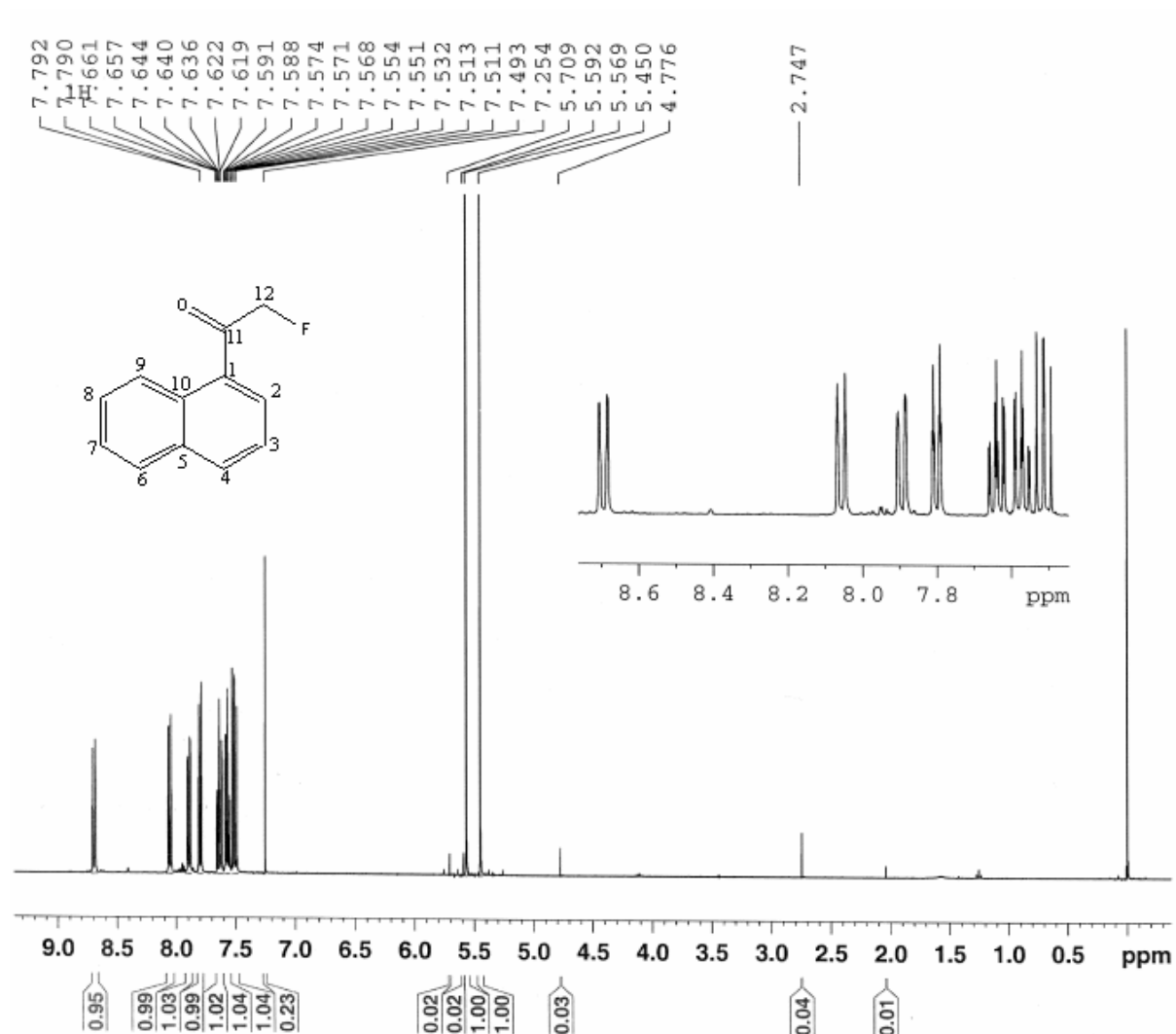
1-(Naftalen-1-yl)etanon (**3a**) ble tørket over molekylærsieve og løst i tørr THF. LiHMDS ble tilsatt over 15 minutter og fargen på løsningen endret seg til oransje. TMSiCl løst i THF ble så tilsatt og blandingen reagerte videre. Saltene ble fjernet ved filtrering og silylenoleteren **5**, som var blitt dannet, ble reagert med Selectfluor for å danne det flureerte ketonet **3b**.

Vektutbytte av råproduktet var på 84% og kvantifisering ved hjelp av ¹H NMR viste at råproduktet hadde en assayverdi på 86%, noe som tilsvarer 72% utbytte. Noe av produktet,

3b, og utgangsstoffet, **3a**, kan ha gått tapt under opparbeidelsen. Spesielt siden man flere ganger under opparbeidelsen må overføre blandingen fra en kolbe til en annen, gjerne ved bruk av sprøyte for å unngå kontakt med luft. Noe av utgangsstoffet kan også ha felt ut og blitt filtrert bort med saltene av basen i silyleringstrinnet. Dette kan være grunnen til at vektutbyttet er mindre enn 100%.

På grunn av at silylenoleteren **5** er ustabil og lett hydrolyserer i nærvær av fuktighet var det ved flere forsøk på å danne **3b** mye 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) tilstedet etter opparbeidelsen. Det viste seg at 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) og 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) ble separert ved hjelp av tynnsjikt med $\Delta R_f = 0,12$ ved bruk av eluentssystemet pentan:etylacetat (9:1) på nøytrale aluminiumoksidplater. 1-(Naftalen-1-yl)etanon (**3a**) hadde $R_f = 0,46$ og 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) hadde $R_f = 0,34$. Kolonnekromatografi med aluminiumoksid og pentan:etylacetat (9:1) som eluentssystem ble derfor prøvd ut som et forsøk på å rense råproduktet. Det viste seg at mye av produktet gikk tapt ved bruk av denne rensemetoden. For å finne ut hvor mye som faktisk forsvant ble det gjort kvantifisering ved hjelp av $^1\text{H NMR}$. Det viste seg at 32% av produktet, **3b**, gikk tapt under rensingen. Aluminiumoksid kan fungere som katalysator for selvkondensasjon av ketoner,⁴² og dette kan være noe av grunnen til at så mye som 32% av produktet forsvant under renseprosessen. For å unngå å miste så mye produkt ble forsøket gjennomført ved enda større forsiktighet med tanke på fuktighet, og det fluorerte ketonet som ble dannet ble benyttet videre i neste steg uten å renses først.

3. Resultat og diskusjon



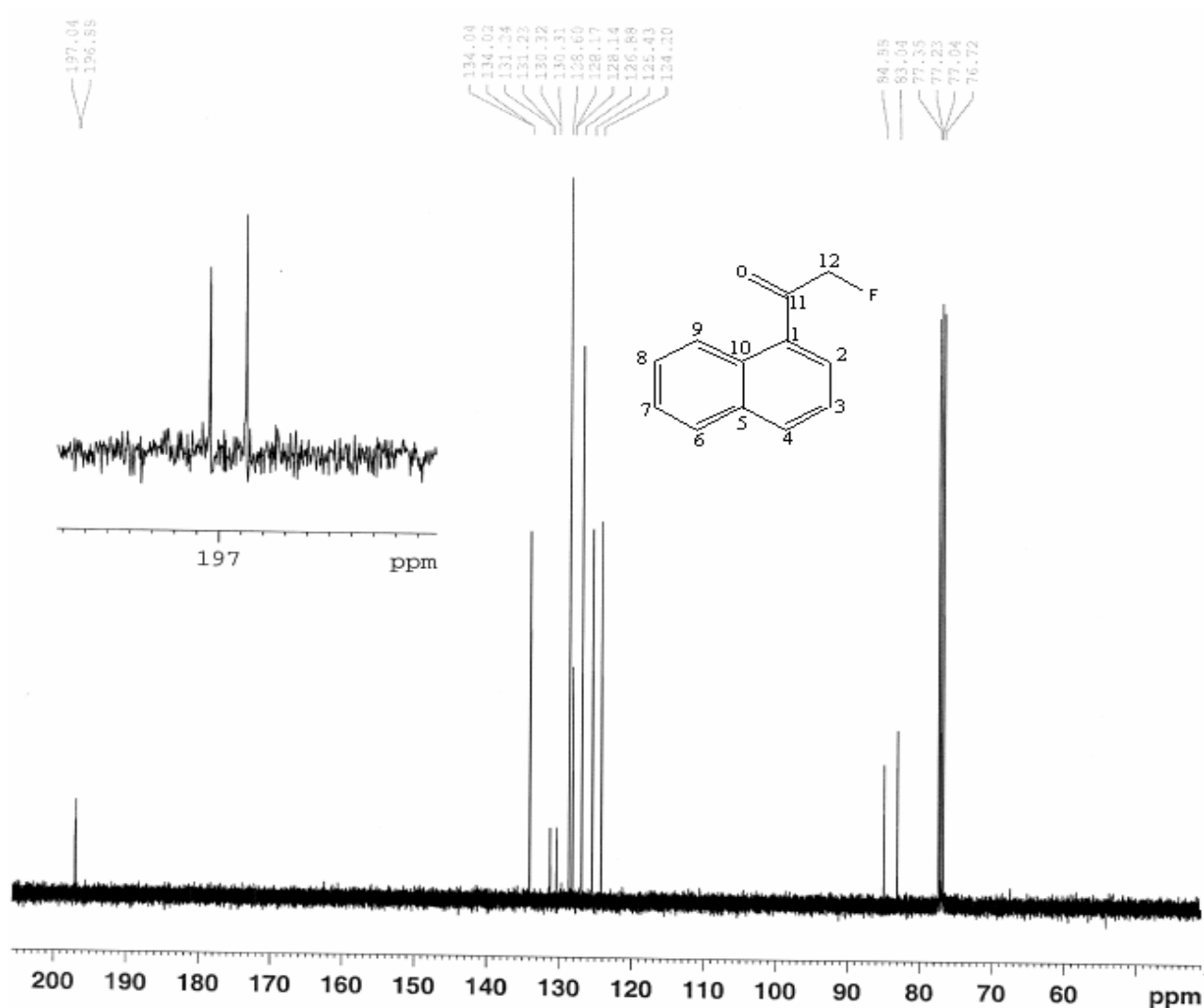
Figur 3.3. ^1H NMR (400 MHz) spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

^1H NMR av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) (figur 3.3, tabell 3.1) viser en dublett ved 5,51 ppm fra CH_2 -gruppen som har en geminal kobling til fluor, $^2J = 47,6$ Hz. Denne koblingskonstanten finnes igjen i en tripplett i ^{19}F NMR spekteret (appendiks 2, figur A.2.4), ved -225,45 ppm. I aromatområdet vises signal fra et AMX og et ABMX system. Den største koblingskonstanten i disse systemene er $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz. Tabell 3.1 viser skiftverdiene til de ulike protonene i molekylet. Disse stemmer med tidligere NMR tolkninger av 1-(naftalen-1-yl)-2-fluoretanon (**3b**).²⁷

Tabell 3.1. ^1H NMR tolkning av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

Proton (nr)	δ_{H} (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)*
12	5,51	2 H	d	47,6
3	7,51	1 H	t	8,0
7	7,57	1 H	t	8,0
8	7,64	1 H	t	8,4
2	7,80	1 H	d	7,2
6	7,89	1 H	d	8,8
4	8,06	1 H	d	8,4
9	8,69	1 H	d	8,4

* Den største koblingskonstanten.

Figur 3.4. ^{13}C NMR (100 MHz) spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

3. Resultat og diskusjon

^{13}C NMR av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) viser at introduksjon av fluor fører til at signalet fra C-12 splittes i en dublett ved 84,0 ppm, $J = 184$ Hz (figur 3.4, tabell 3.2). C-2, C-5, C-10 og C-11 opplever også kobling til fluor og splittes i dubletter med koblingskonstanter på henholdsvis $J_{\text{CF}} = 3$ Hz, $J_{\text{CF}} = 1$ Hz, $J_{\text{CF}} = 1$ Hz og $J_{\text{CF}} = 16$ Hz. Fluor fører også til at karbonet som står i α -posisjon i forhold til fluor (C-12) blir mindre skjermet og derfor får en høyere skiftverdi enn den hadde i utgangsstoffet **3a**.

Tabell 3.2. ^{13}C NMR tolkning av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

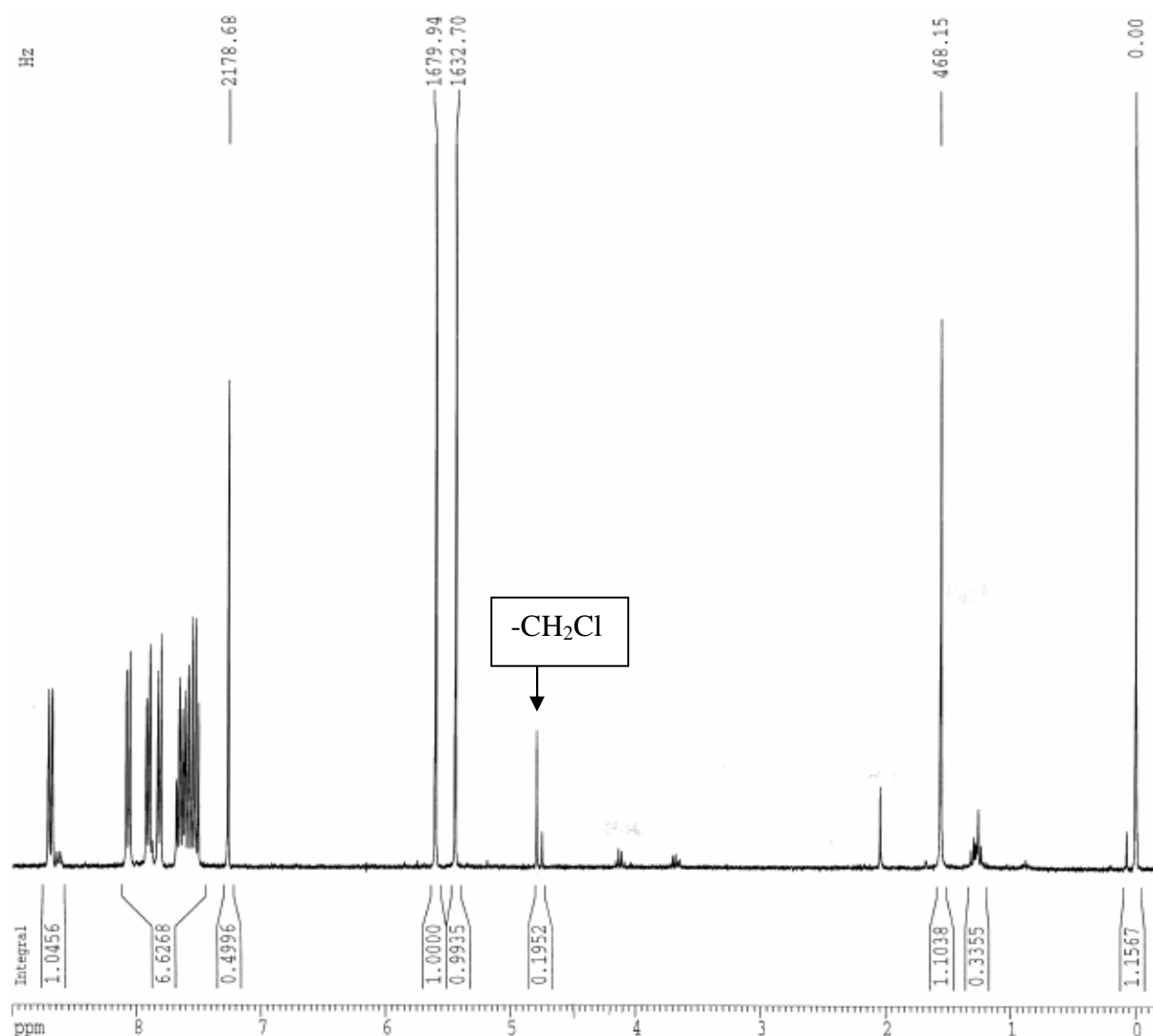
Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
12	84,0 (d, $J = 184$ Hz)
3	124,2
9	125,4
7	126,9
2	128,1 (d, $J = 3$ Hz)
6	128,6
8	128,6
10	130,3 (d, $J = 1$ Hz)
5	131,2 (d, $J = 1$ Hz)
4	134,0
1	134,0
11	196,9 (d, $J = 16$ Hz)

Tabell 3.3. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) (appendiks 2, figur A.2.6).

Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3045	w
C=O strekk	1694	s
C-C=C-C ring strekk	1508	m
C-CO-C strekk og bøy	1233	m
Ut av planet C-H bøy	780	s
Ut av planet C=C ring bøy	658	m

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

Ved de første forsøkene på å danne 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) ble det benyttet en ekvivalent med Selectfluor.⁴¹ Det ble da dannet et biprodukt som i følge ¹H NMR så ut til å være 2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3c**), (δ i CDCl₃): 4,75 (2H, s, CH₂Cl) og 7,40-8,76 (7H, m, aromatisk H).⁴³ Signalet ved 4,75 ppm var tydelig synelig i NMR spekteret, mens de resterende signalene fra biproduktet overlappet med produktet. Indikasjonen på at signalene i aromatområdet var tilstedet var derfor gjennom integreringen. CH₂-gruppen ved 4,75 ppm var integrert til 0,2 noe som gjør at aromatområdet burde være integrert til 0,7. Integreringen i spekteret (figur 3.5) for aromatområdet er på 7,67, noe som stemmer med at det er integrert for både 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) og 2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3c**).⁴³

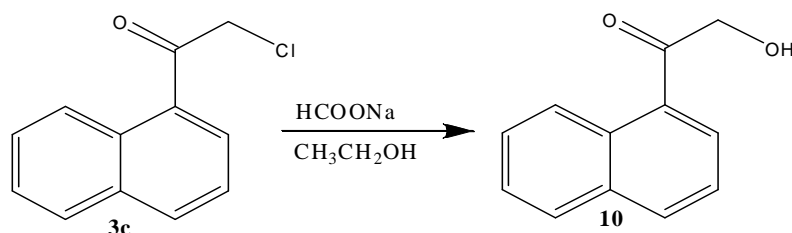


Figur 3.5. ¹H NMR (300 MHz) spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) og 2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3c**).

3. Resultat og diskusjon

En teori var at TMSiCl var med på å danne dette biproduktet. Dette ble undersøkt ved å tilsette to ekvivalenter TMSiCl, i stedet for en, under fremstilling av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**). Dette for å se om mengden biprodukt økte, noe det ikke gjorde. Selectfluoren er bare 95% ren og det er derfor grunn til å anta at biproduktet blir dannet på grunn av urenheter fra denne. Det viste seg at mengden biprodukt ble betydelig mindre ved å benytte 1,1 ekvivalenter i syntesen i stedet for 1,0.

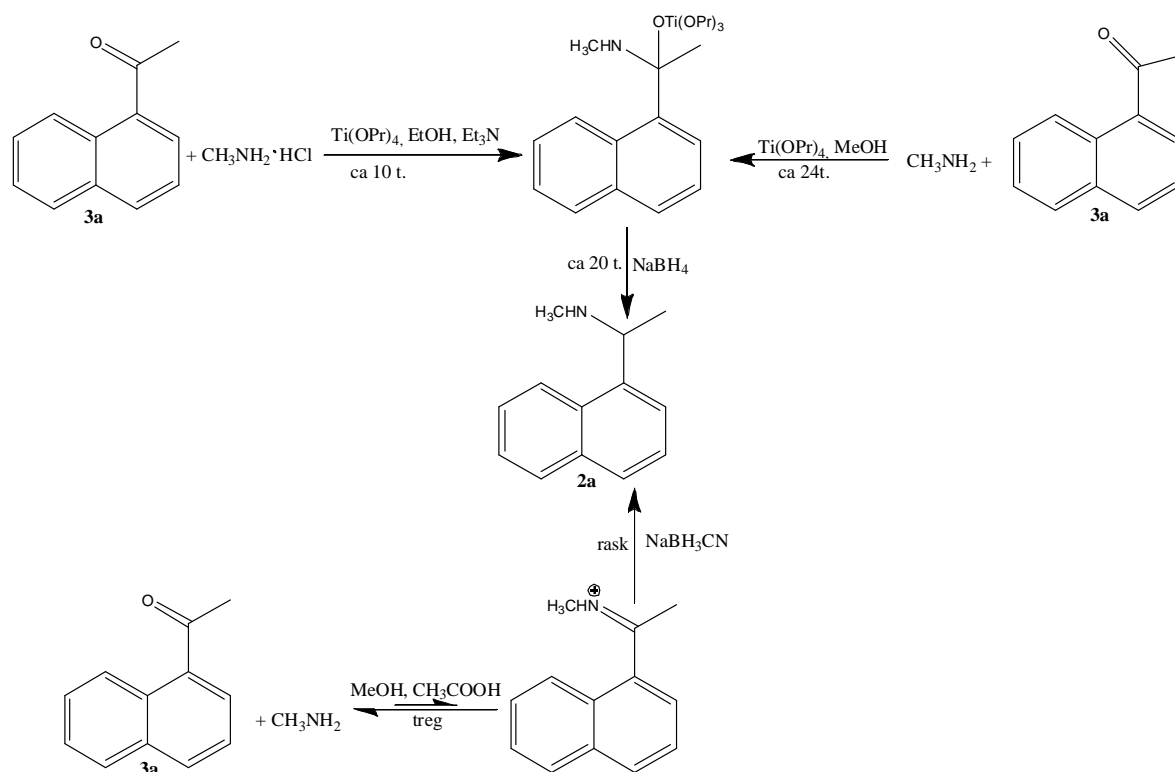
Det ble gjort et forsøk på å omdanne dette biproduktet til et hydroksyketon, for å få en sterkere indikasjon på om det var 2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3c**) som var blitt dannet, ved å blande det med natriumformat i etanol og varme løsningen til reflux i ca 18 timer (figur 3.6).⁴⁴ Dette forsøket gav imidlertid ikke entydig svar og problemet ble ikke undersøkt videre.



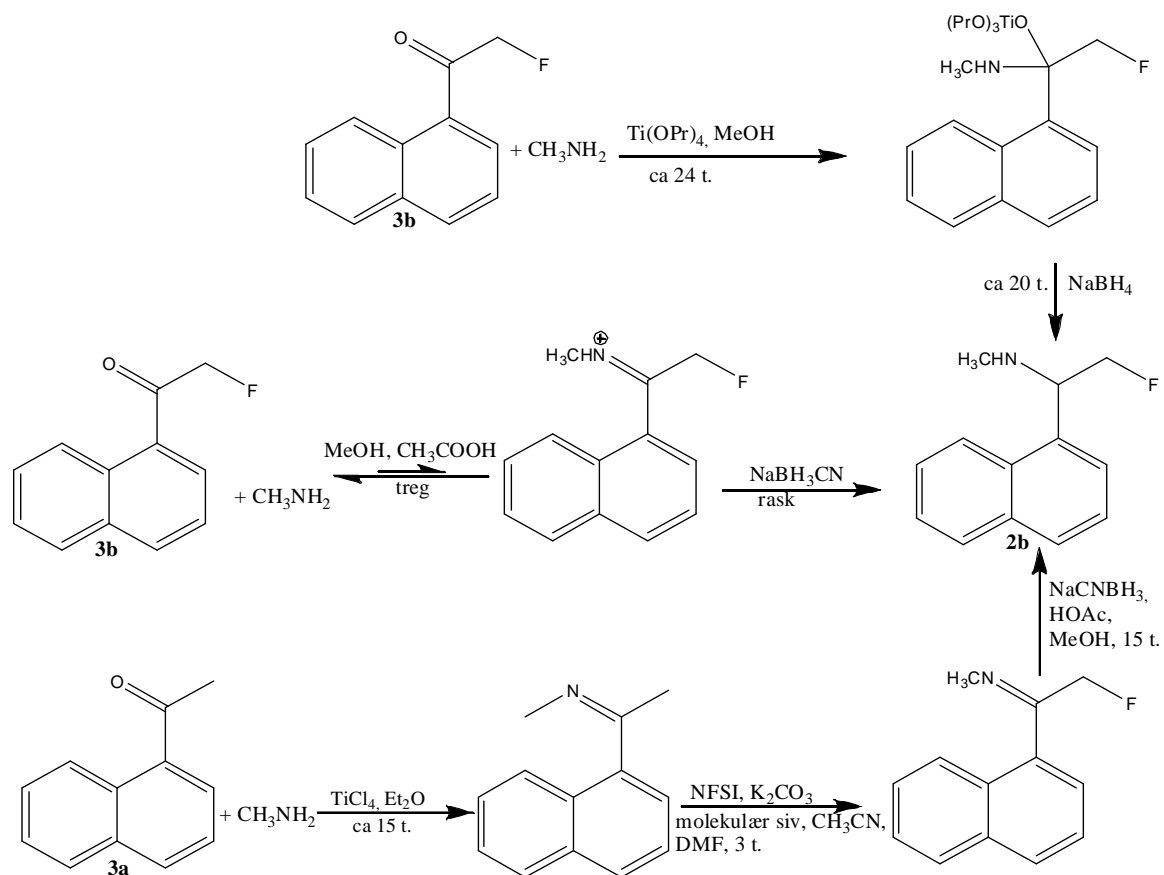
Figur 3.6. Syntese av 2-hydroksy-1-(naftalen-1-yl)etanon (**10**) fra 2-klor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3c**).

3.2 Aminering, fremstilling av **2a** og **2b**

Delmål 2 var å omdanne ketonene **3a** og **3b** til aminene **2a** og **2b**. Det finnes mange mulige syntesemetoder for å nå dette målet og noen av de som ble vurdert vises i figur 2.10. Den veien som ble utprøvd i forbindelse med denne masteroppgaven var i hovedsak ulike variasjoner av reaksjoner der man gikk fra **3a** til **2a** og fra **3b** til **2b** ved å reagere med metylamin. Oversikt over reaksjoner som er utprøvd eksperimentelt er vist i figur 3.7 og 3.8. Det ble prøvd ut endringer i opparbeidelsen ved de ulike reaksjonene for å gjøre et forsøk på å øke utbyttet (tabell 3.4).



Figur 3.7. Oversikt over reaksjoner som ble prøvd ut eksperimentelt for å danne N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**).



Figur 3.8. Oversikt over reaksjoner som ble prøvd ut eksperimentelt for å danne 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).

3. Resultat og diskusjon

Figur 3.7 og 3.8 viser at flere av reaksjonsmekanismene går via et metylaminoalkoholatotitanium(IV) kompleks som så blir redusert, enten direkte eller via en iminium forbindelse, og danner det ønskede aminet.⁴⁵ Disse titaniumkompleksene blir dannet ved noe ulike reagenser. I det ene tilfellet benyttes metylaminhydroklorid og trietylamin i etanol, mens i det andre tilfellet benyttes kun metylamin i metanol. Det viste seg at det ble størst utbytte av å reagere med metylamin i metanol. Figurene viser også reaksjonslikningene for direkte reduktiv aminering av **3a** og **3b** til **2a** og **2b**. Her er det omdannelsen av iminet fra ketonet, ved å reagere med metylamin, som er det tidsbegrensende steget. NaBH₃CN blir så benyttet til å redusere aminet.

Tabell 3.4. Oversikt over ulike metoder og endring i opparbeidelse som er prøvd ut ved forsøk på å danne **2a** og **2b**.

Imin dannelse				Redusering		Kommentar	Ca utbytte*	Ref.
Keton	Amin	Lewis syre	Tid (t)	Reduserende reagens	Tid (t)			
3a	CH ₃ NH ₂ •HCl, Et ₃ N	Ti(OPr) ₄	10	NaBH ₄	8		7 %	Neidigh et. al. (1998) ³⁴
			11		10	Ammoniakk til å felle ut uorganisk stoff i stedet for ammoniumklorid	6 %	
	CH ₃ NH ₂	CF ₃ CO ₂ H	24				0 %	Pravst et. al (2005) ⁴⁶
		Ti(OPr) ₄	6	NaBH ₄	2		38 %	Kumpaty et. al (2003) ⁴⁵
			11		5	tert-butylmetyler ble benyttet til ekstraksjonen i stedet for dietyler	45 %	
			24		20		66 %	
		CH ₃ COOH		NaBH ₃ CN	72 ^{**}		87 %	Borch et. al (1971) ³³
3b		Ti(OPr) ₄	24	NaBH ₄	20		71 %	Kumpaty et. al (2003) ⁹
		CH ₃ COOH		NaBH ₃ CN	72 ^{**}		64 %	Borch et. al (1971) ³³

* Utbytte er beregnet ut fra ¹H NMR.

** Total reaksjonstid for både imindannelse og reduisering.

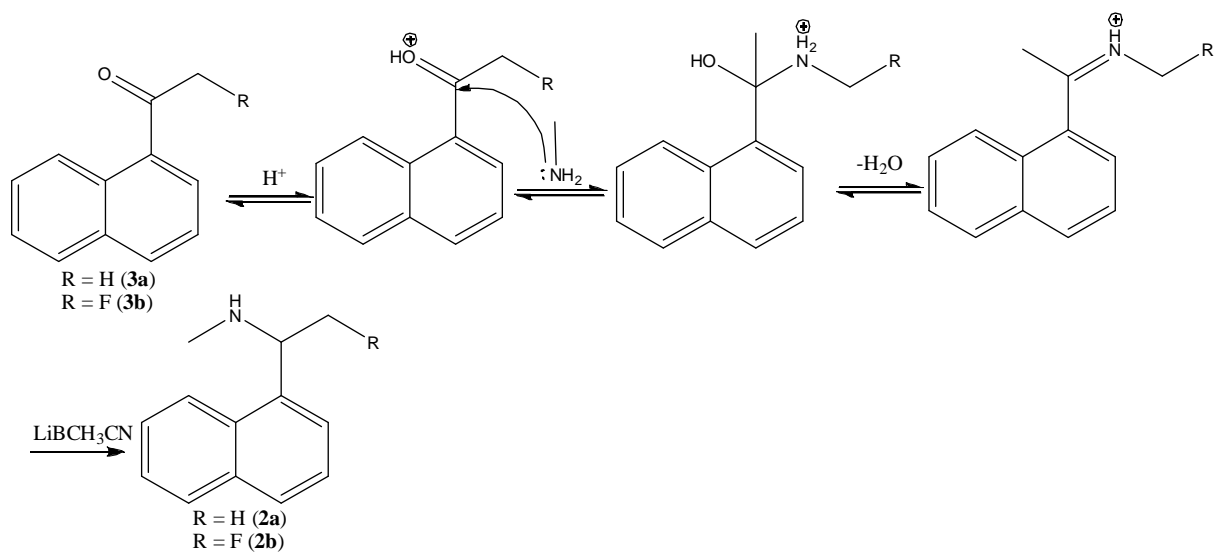
Tabell 3.4 viser at metoden til Neidigh et. al (1998)³⁴ generelt gir et lavt utbytte. Etter første forsøk av å danne **2a** ved bruk av denne metoden ble det spekulert i om noe av produktet var dampet av under redusert trykk i forbindelse med avdamping av løsningsmidlene. Det ble derfor gjort et forsøk på å dampe av løsningsmidlene ved å blåse på N₂-gass, men det viste seg at dette ikke gav noe bedre utbytte. Under opparbeidelsen hadde ammoniumklorid blitt benyttet til å felle ut uorganisk stoff. I artikkelen til Neidigh et. al (1998)³⁴ benyttet de ammoniakk i stedet. For å forsikre seg om at dette ikke var grunnlaget for det dårlige utbyttet ble det gjort et nytt forsøk på å gjennomføre reaksjonen, men med bruk av ammoniakk under opparbeidelsen. En annen reaksjon som ble prøvd ut i forbindelse med dannelse av **2a** var reaksjonen som er beskrevet av Pravst et. al (2005)⁴⁶. Ved denne reaksjonen ble reagensene refluxert ved bruk av Dean-Stark apparat. En teori om hvorfor denne reaksjonen ikke fungerte er derfor at metanaminet dampet av slik at det ikke fikk reagert med ketonet.

Syntesen beskrevet av Kumpaty et. al (2003)⁴⁵ ble benyttet til å danne både **2a** og **2b** (tabell 3.4). Denne syntesen er prøvd ut med ulik reaksjonstid. Det viste seg at det ble best utbytte dersom reaksjonen fikk reagere i 24 timer ved imindannelsen og 20 timer ved reduseringen. Eterfasen som ble benyttet til ekstraksjon under opparbeidelsen ble også endret fra dietyleter til tert-butylmetyleter fordi det viste seg at mye av vannfasen ble løst i dietyleteren. Tert-butylmetyleter er mindre vannløselig og det ble derfor lettere å skille fasene med dette løsningsmiddelet.

I tillegg til reaksjonene som er vist i tabell 3.4 ble det gjort et forsøk på å danne N-(1-(naftalen-1-yl)etyliden)metanimin fra **3a** ved å reagere ketonet med CH₃NH₂, C₆H₁₅N og TiCl₄ (figur 3.8).⁴⁷ Dette iminet ble så fluorert ved å reagere det med NFSI, K₂CO₃ og C₆H₁₅N, og omdannet til aminet ved å reagere det fluorerte iminet med CH₃COOH og NaBH₃CN.¹¹ Denne syntesemetoden ble ikke benyttet videre da det viste seg at det ble dannet difluorert amin i tillegg til monofluorert **2b** i forholdet ca 1:2.

Synteseruten som ble benyttet videre var reduktiv aminering med NaBH₃CN som reduksjonsmiddel.³³ Denne synteseruten gav et høyt utbytte med færre biprodukter som måtte renses bort i forhold til de andre metodene som ble prøvd ut. Den antatte mekanismen er vist i figur 3.9. Ved en slik reaksjon reagerer aminet først med karbonylgruppen og danner et hydroksylamin. Hydroksylaminet mister et vannmolekyl og NaBH₃CN reduserer molekylet til det ønskede aminet.

3. Resultat og diskusjon



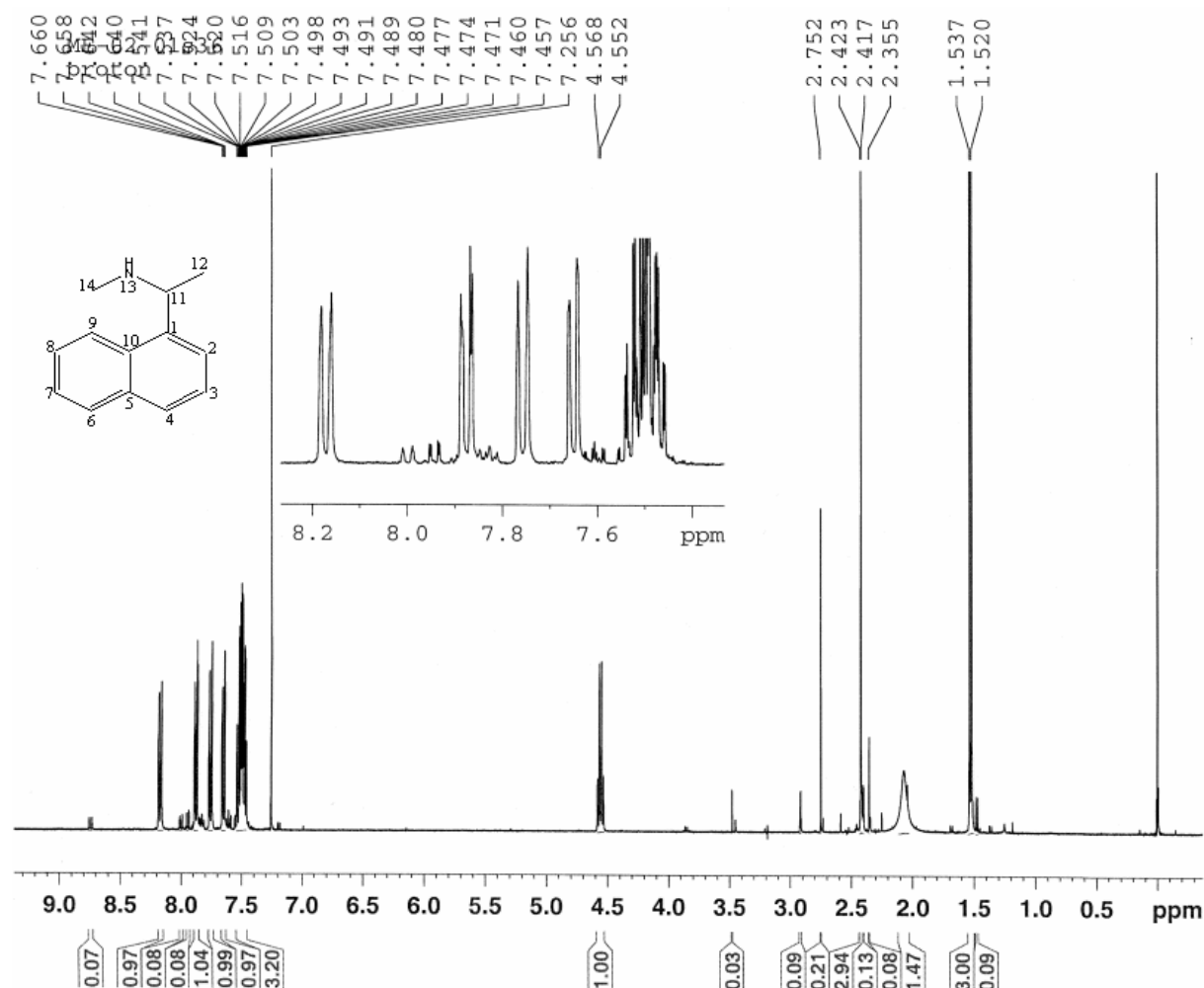
Figur 3.9. Synteserute til N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**) ved reduktiv aminering.

En kommersielt tilgjengelig løsning av metylamin i metanol (2M) ble tilsatt eddiksyre, etterfulgt av ketonet (**3a** eller **3b**) og NaBH₃CN. Blandingen ble reagert i ca 72 timer ved romtemperatur. Konsentrert saltsyre ble tilsatt til pH<2 og metanolen dampet av under redusert trykk. Restene ble løst i vann og vasket med tert-butylmetyleter. Vannfasen ble gjort basisk, mettet med natriumklorid og ekstrahert med tert-butylmetyleter. De kombinerte ekstraktene ble tørket og løsemiddelet ble dampet av.

Kvantifisering ved hjelp av ¹H NMR viste at råproduktet bestod av 88% og 84% av henholdsvis **2a** og **2b**. Dette tilsvarer et utbytte på henholdsvis 76% og 54%. Grunnen til at vektutbyttet var under 100% kan være at noe av produktet kan ha gått tapt under opparbeidelsen.

¹H NMR av den organiske fasen som HCl-løsningen ble vasket med, viste at den organiske fasen inneholdt utgangsstoff, noe produkt og i tillegg et ukjent biprodukt. Dette biproduktet har en bred topp (dublett) ved 10,46 ppm (appendiks 9, figur A.9.1). Biproduktet ble ikke rensert opp og karakterisert, da dette ikke ble prioritert tidsmessig.

3.2.1 Karakterisering av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a)



Figur 3.10. ^1H NMR (400 MHz) spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).

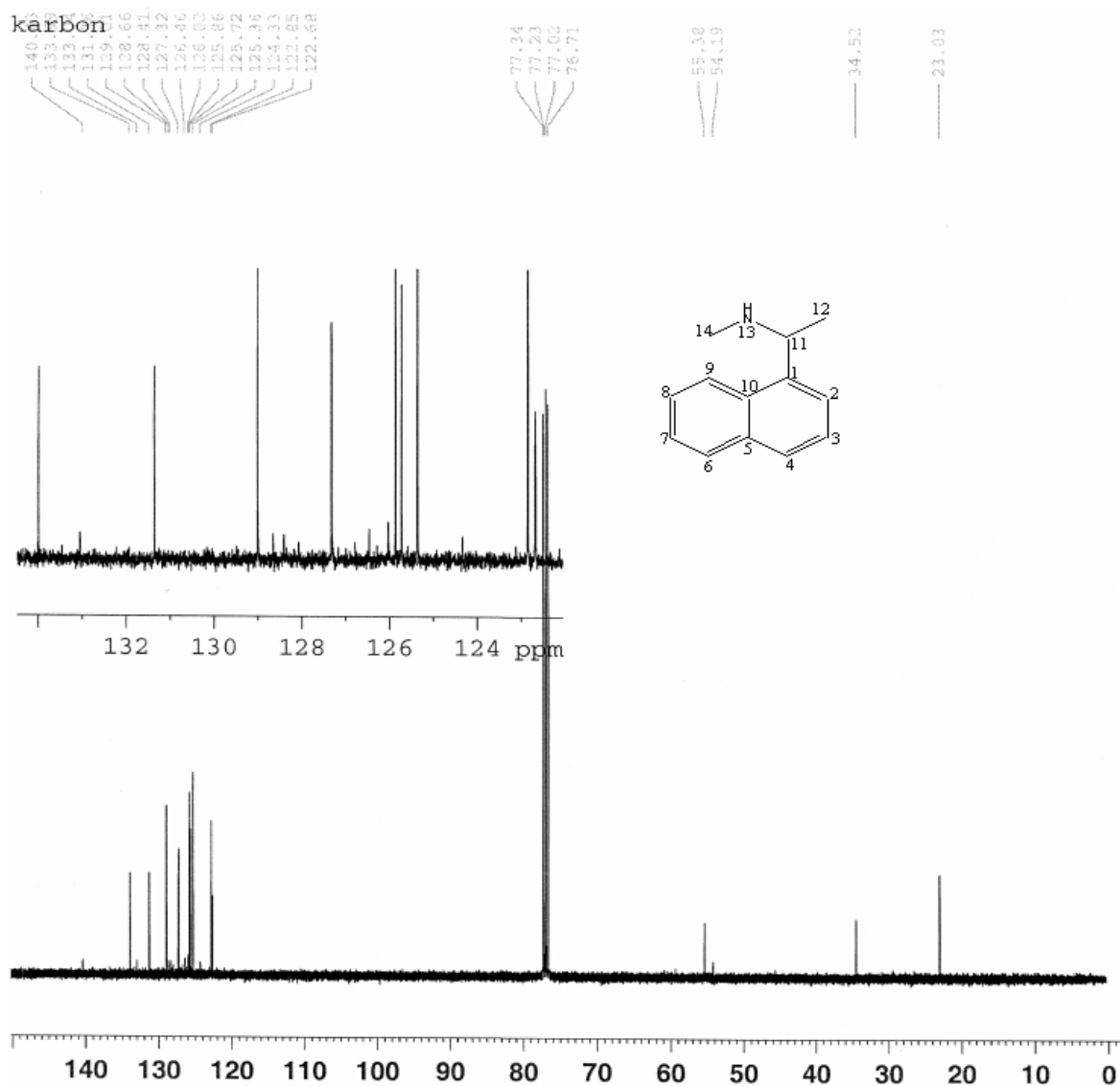
^1H NMR av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a) (figur 3.10, tabell 3.5) viser aromatområdet som fem multipler ved 7,47-7,54 ppm (3H), 7,64-7,66 ppm (1H), 7,74-7,76 ppm (1H), 7,86-7,88 ppm (1H) og 8,16-8,18 ppm (1H). H-9 har det høyeste skiftet på grunn av lav skjerming fra substituenten. Protonet H-9 har en orto-kobling til naboprotonet H-8, $J_{\text{orto}} = 8,4$ Hz. Multiplottene ser ut som fire dubletter og tre tripler, fordi de kobler til henholdsvis et eller to naboproton, som igjen er splittet på grunn av meta og para koblinger (J_{meta} og $J_{\text{para}} = 1-2$ Hz). De tre "triplettene" overlapper igjen med hverandre. Protonene i den alifatiske delen viser et AMX spinnsystem der H-12 er en dublett, H-11 en kvartett og H-14 en singlett.

3. Resultat og diskusjon

Tabell 3.5. ^1H NMR tolkning av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**).

Proton (nr)	δ_{H} (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)*
12	1,53	3 H	d	6,8
13	2,07	1 H	s (b)	
14	2,42	3 H	s	
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,26 – 7,88	6 H	m	8,0
9	8,17	1 H	d	8,4

* Den største koblingskonstanten.



Figur 3.11. ^{13}C NMR (100 MHz) spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**).

^{13}C NMR av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**) (figur 3.11, tabell 3.6) viser tre signaler for C-11, C-12 og C-14 i området 23-55 ppm, mens de resterende karbonene som er i

aromatområdet viser signaler fra 122-133 ppm. Sammenligning av ^1H NMR (figur 3.10, tabell 3.5) og ^{13}C NMR (figur 3.11, tabell 3.6) med karakterisering rapportert tidligere tyder på at syntesen gav det ønskede produktet.⁴⁸ Se appendiks A3, figur A.3.1-A.3.3, for 2D spekter.

Tabell 3.6. ^{13}C NMR tolkning av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**).

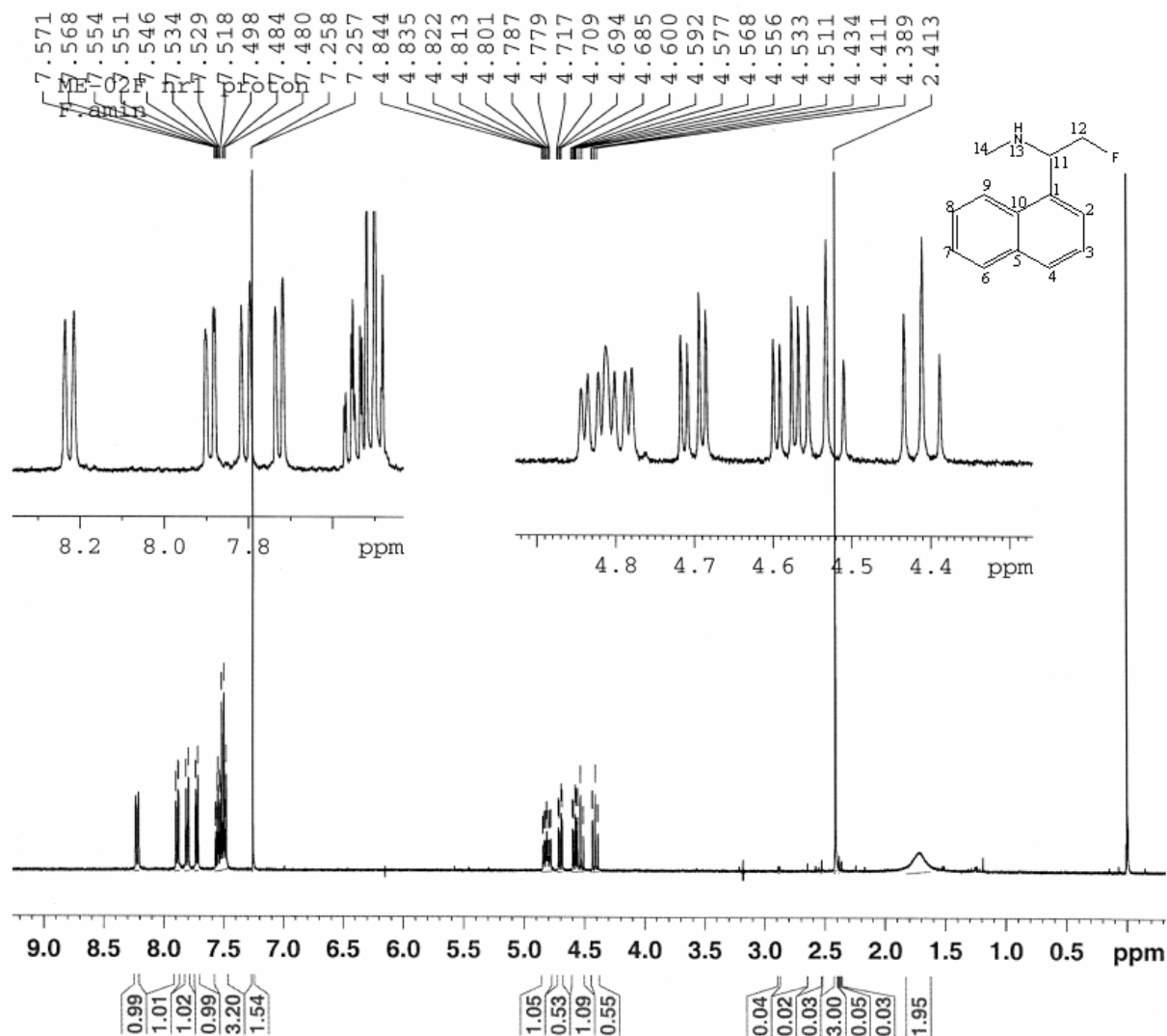
Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
12	23,0
14	34,5
11	55,4
2-10	122,7 – 131,4
1	134,0

Tabell 3.7. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**) (appendiks 3, figur A.3.4).

Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3061	w
Metyl C-H strekk	2972	w
C-C=C-C ring strekk	1678	w
C-N strekk	1136	m
Ut av planet C-H bøy	800, 770	m, s
Ut av planet C = C ring bøy	691	m

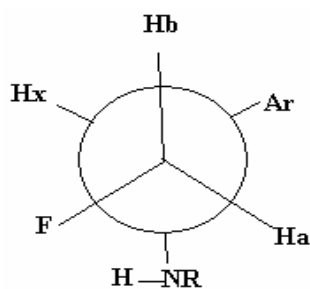
* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

3.2.2 Karakterisering av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b)



Figur 3.12. ^1H NMR (400 MHz) spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).

^1H NMR av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b) (figur 3.12, tabell 3.8) viser et avansert splittingsmønster for CH_2 -gruppen som har en geminal kobling til fluor, $^2J = 48,8$ Hz, ved 4,64 ppm og 4,47 ppm. Denne koblingskonstanten finnes igjen i en trippel dublett i ^{19}F NMR spekter (appendiks 4, figur A.4.5), ved -217,7 ppm. Grunnen til at det blir et slikt avansert splittingsmønster kommer av at protonene i denne CH_2 -gruppen er diastereotoper, H_a og H_b , der signalene er doble doble dubletter ved 4,47 ppm, $J_{\text{HaHx}} = 8,8$ Hz, $J_{\text{HaHb}} = 9,2$ Hz, $J_{\text{HaF}} = 48,8$ Hz, og ved 4,64 ppm, $J_{\text{HbHx}} = 3,6$ Hz, $J_{\text{HbHa}} = 9,2$ Hz, $J_{\text{HbF}} = 46,8$ Hz. H_x har en skiftverdi på 4,81 ppm. Denne skulle i teorien vært en multiplott splittet i 8, dobbel dobbel dublett, men ser i spekteret ut som en multiplott splittet i 7.



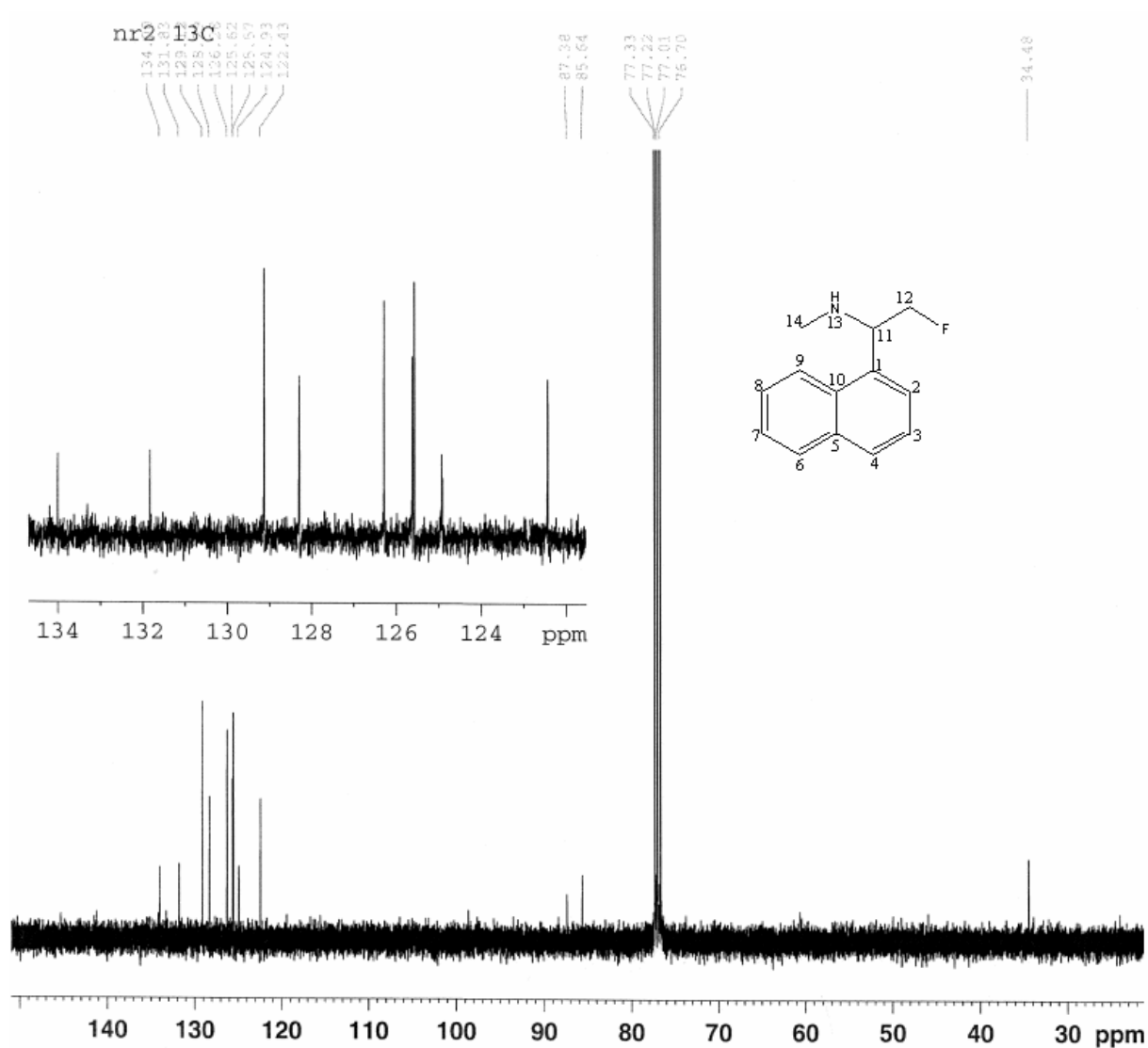
Figur 3.13. Newman projeksjon av C-11 og C-12 i 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**). (Bare den ene enantiomeren er vist.)

^1H NMR av **2b** (figur 3.12, tabell 3.8) viser aromatområdet som fem multipletter, som i spekteret for N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**), ved 7,48-7,57 ppm (3H), 7,71-7,73 ppm (1H), 7,79-7,81 ppm (1H), 7,88-7,90 ppm (1H) og 8,21-8,23 ppm (1H). Protonet H-9 har også her det høyeste skiftet på grunn av lav skjerming fra substituenten. H-9 har en orto-kobling til naboprotonet H-8, $J_{\text{orto}} = 8,2$ Hz.

Tabell 3.8. ^1H NMR tolkning av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).

Proton (nr)	δ_{H} (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz) [*]
13	1,71	1 H	s (b)	
14	2,42	3 H	s	
12	4,47	1 H	ddd	48,8
12	4,64	1 H	ddd	46,8
11	4,81	1 H	m	22,8
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,48 – 7,90	6 H	m	8,4
9	8,22	1 H	d	8,2

* Den største koblingskonstanten.



Figur 3.14. ^{13}C NMR (100 MHz) spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).

^{13}C NMR av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**) viser at karbonet i α -posisjon til det introduserte fluoret, C-12, er mindre skjermet enn C-12 i N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**). Dette fører til en høyere skiftverdi (figur 3.14, tabell 3.9). Kobling med fluor har også splittet signalet i en dublett ved 86,5 ppm, $J = 174$ Hz. Appendiks A4, figur A.4.1-A.4.4, viser 2D spekter for **2b**.

Tabell 3.9. ^{13}C NMR tolkning av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).

Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
14	34,5
11	60,0 (d, J = 18 Hz)
12	86,5 (d, J = 174 Hz)
9	122,4
2, 3, 4, 6, 7, 8	124,9 – 129,1
1, 5, 10	129,1-134,0

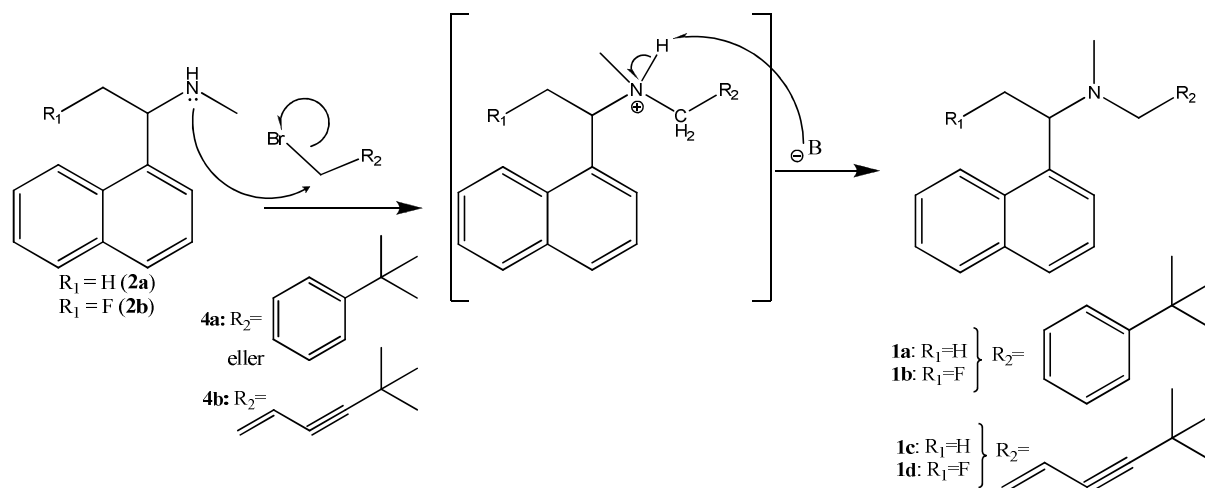
Tabell 3.10. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**) (appendiks 4, figur A.4.7).

Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3060	w
Metyl C-H strekk	2948	w
C-C=C-C ring strekk	1589	w
C-N strekk	1144	m
Ut av planet C-H bøy	998, 800 og 780	s
Ut av planet C = C ring bøy	691	m

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

3.3 Fremstilling av virkestoffene 1a-d

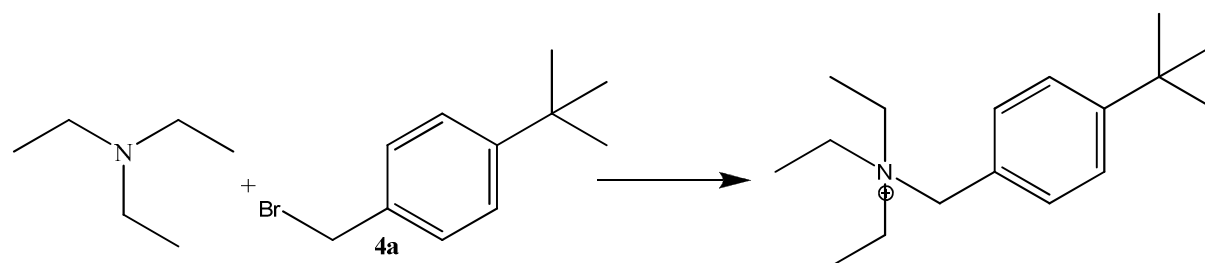
Siste steg i syntesen, delmål 3, var alkylering av aminene **2a-b**. De to aminene ble alkylert med to ulike alkylhalider, **4a** og **4b**, for å danne de fire produktene **1a-d**. Synteseruten som ble benyttet var en substitusjonsreaksjon med aminet og alkylhalidet, der diisopropyletylamin (Huenigs base) ble benyttet som base. Det antas at denne ikke nukleofile basen danner et salt med det frigitte hydrogenhalidet.⁴⁹ Den antatte mekanismen er vist i figur 3.15.



Figur 3.15. Reaksjonsmekanismen for N-alkyleringen.

Sekundært amin (**2a** eller **2b**), N,N-diisopropyletylamin, alkyl halid (**4a** eller **4b**) ble løst i acetonitril og rørt under nitrogenatmosfære ved ca 40 °C. Blandingen ble reagert i omtrent et døgn før den ble dampet inn, løst i diklormetan og vasket med vann. Reaksjonen mellom **2b** og **4b** gikk langsomt. For å øke reaksjonshastigheten ble det tilsatt 0,1 ekvivalens av NaI fordi jod er en bedre utgående gruppe enn klor.⁵⁰ Ved opparbeidelsen til **1c** og **1d** ble syreekstraksjon benyttet på samme måte som under opparbeidelsen av **2a** og **2b**. Konsentrert HCl-løsning ble tilsatt blandingen til pH<2, og den ble vasket med tert-butylmetyleter. Vannfasen ble tilsatt fast KOH til pH>10, og ekstrahert med tert-butylmetyleter. Syreekstraksjonen ble benyttet som et forsøk på å fjerne uønskede biprodukter. Produktet måtte til slutt renses opp med kolonnekromatografi.

Reaksjonen ble også forsøkt med trietylamin som base. Dette gav et veldig lavt utbytte og dannelse av et biprodukt. Reaksjon mellom trietylamin og alkylhalider er rapportert med gode utbytter (85%),⁵¹ og det antas at samme type reaksjon skjedde i dette tilfellet (figur 3.16).

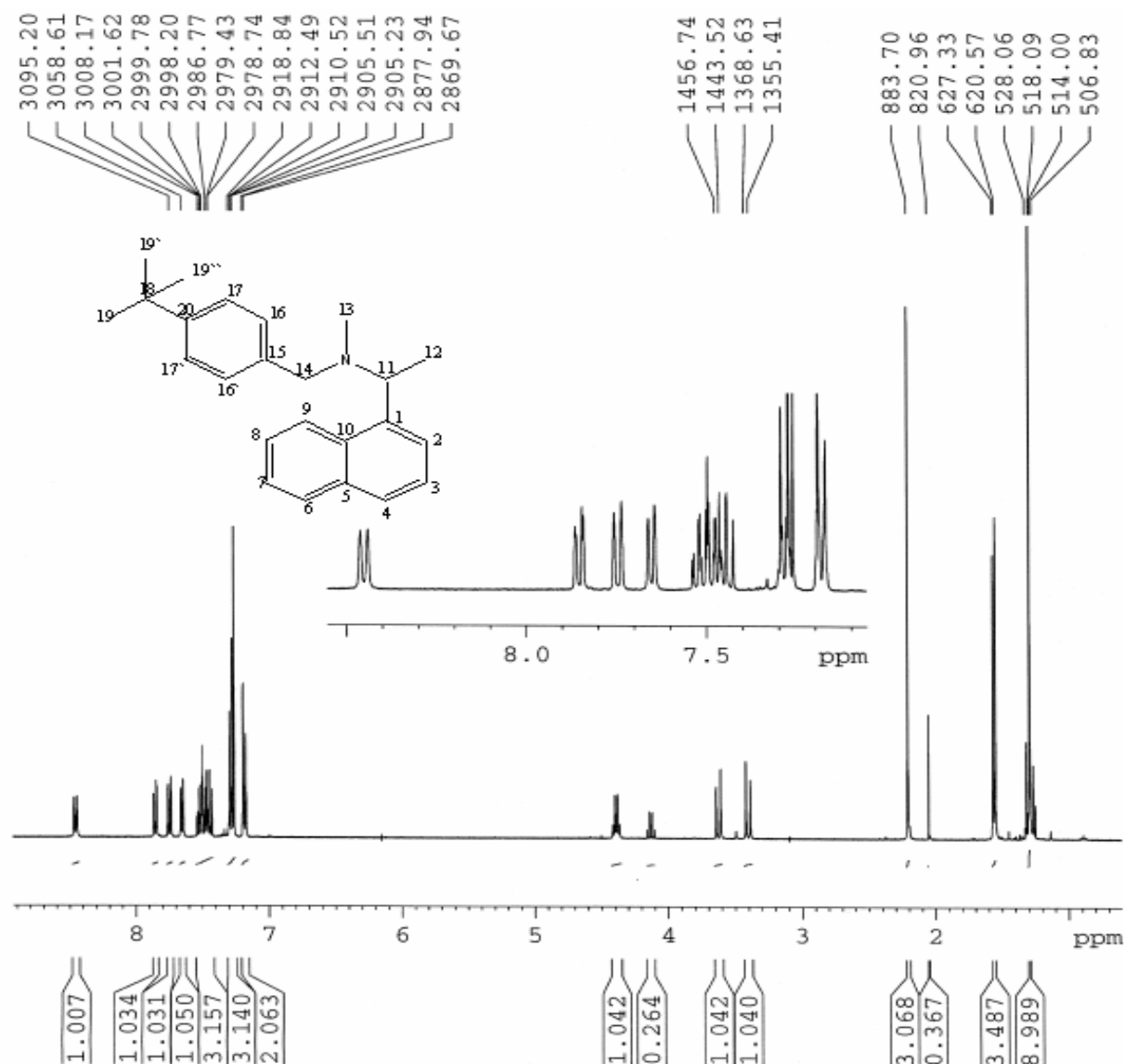


Figur 3.16. Antatt reaksjon når trietylamin og **4a** ble reagert.

Tabell 3.11 Oversikt over renhet og utbytte av virkestoffene **1a-d**.

Stoff	Reaksjonstid (t)	Vektutbytte	Renhet (HPLC)	Utbytte
1a	24	44%	98%	43%
1b	24	53%	93%	49%
1c	24	42%	98%	41%
1d	48	27%	98%	26%

HPLC analyse av produktene **1a-d** viste at produktet var henholdsvis 98%, 93%, 98% og 98% rent, noe som gav et utbytte på henholdsvis 43%, 49%, 41% og 26% (tabell 3.11). Det ble dannet noen biprodukter i disse reaksjonene. Hovedgrunnen til at utbyttet ble så lavt kommer av at det var vanskelig å finne et passende eluentsystem å bruke for å rense råproduktet. Dette gjorde at en del av produktet gikk tapt under opprensing. En del produkt kom derfor ut av kolonnen sammen med biproduktet og ble derfor forkastet (se appendiks 9, figur A.9.2, for NMR spekter av biproduktet og produkt til **1d**). Reaksjonen ble også stanset før alt utgangsstoff var omdannet til produkt. Det er derfor sannsynlig at det kunne blitt høyere utbytte dersom reaksjonen fikk stå lengre. Ved opparbeidelse av **1c** og **1d** viste det seg at mye av produktet ikke gikk over i den sure vannfasen, slik som forventet, og en del produkt gikk tapt ved vasking med tert-butylmetyleter (appendiks 9, figur A.9.3). Syntese, opparbeidelse og rensemetoder kan forbedres, men det ble dessverre ikke tid til å gjennomføre dette da det oppstod problemer med å anskaffe det ene alkylhalidet **4b**. Det var derfor ikke tilgang på dette kjemikaliet innenfor den tidsrammen som trengtes for å utvikle en god syntesemeteode med høyt utbytte. Ingen syntesemeteode utviklet for terbinafin eller butenafin har blitt testet.⁵²

3.3.1 N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**)

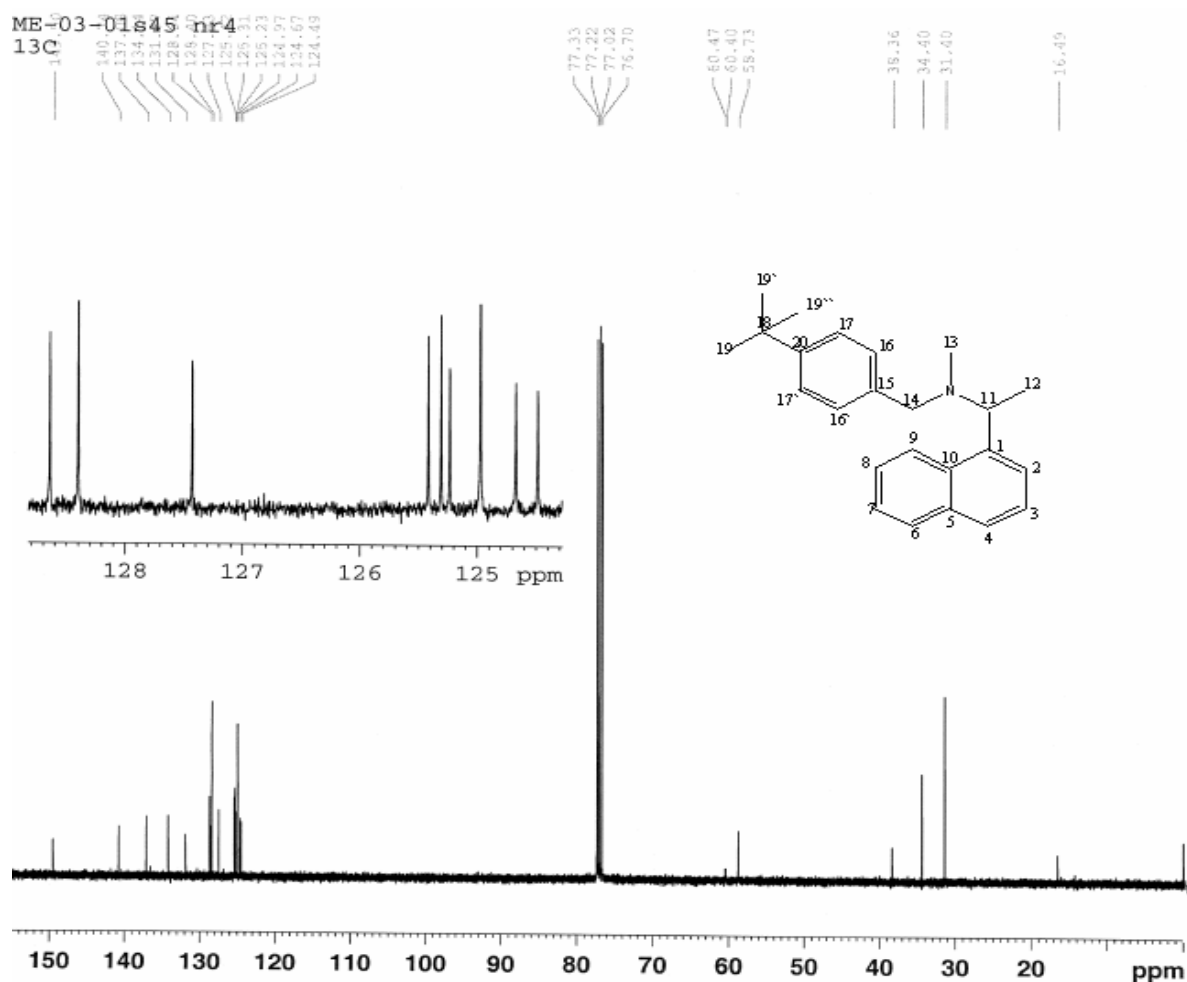
Figur 3.17. ¹H NMR (400 MHz) spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

¹H NMR av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**) (figur 3.17, tabell 3.12) viser et aromatsystem med flere multiplerter. Det vises signaler fra et AA'XX' system for protonene H-16 og H-16', og H-17 og H-17' som er kjemisk skift ekvivalente. De er derimot ikke magnetisk ekvivalente. Signalene vises som tilsynelatende dubletter. Som for aminene **2a** og **2b** er den resterende delen av aromatområdet fem multiplerter på grunn av orto, meta og para koblinger. I den alifatiske delen danner protonene på C-14 et AB-system. Disse protonene er splittet opp i to dubletter ved 3,40 ppm (1H, d, $J_{gem} = 13,2$ Hz) og 3,62 ppm (1H, d, $J_{gem} = 13,2$ Hz) fordi de kobler ulikt til H-15. De resterende H-19, H-12, H-13 og H-11 vises som forventet, henholdsvis en singlett, dublett, singlett og kvartett.

Tabell 3.12. ¹H NMR tolkning av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

Proton (nr)	δ_H (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)*
19, 19' og 19''	1,29	9 H	s	
12	1,55	3 H	d	6,6
13	2,20	3 H	s	
14	3,40	1 H	d	13,6
14	3,62	1 H	d	13,2
11	4,38	1 H	q	6,8
16 og 16'	7,18	2 H	d	8,0
17 og 17'	7,28	2 H	d	8,4
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,17-7,86	6 H	m	8,0
9	8,45	1 H	d	7,8

* Den største koblingskonstanten.

Figur 3.18. ¹³C NMR (100 MHz) spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

3. Resultat og diskusjon

^{13}C NMR av **1a** (figur 3.18, tabell 3.13) viser 4 signaler for de 6 karbonene i bensenringen. Dette kommer av symmetriplanet i den disubstituerte bensenringen som gjør C-16 og C-16', og C-17 og C-17' kjemisk ekvivalente. C-12 har det laveste skiftet i dette spekteret fordi denne posisjonen er minst avskjermet. C-20 har som forventet det høyeste skiftet siden dette er den mest avskjerma kjernen i molekylet.

Tabell 3.13. ^{13}C NMR tolkning av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
12	16,5
19, 19' og 19''	31,4
18	34,4
13	38,4
14	58,7
11	60,4
17 og 17'	125,0
16 og 16'	128,4
2-10	124,5-134,1
15	137,1
1	140,7
20	149,5

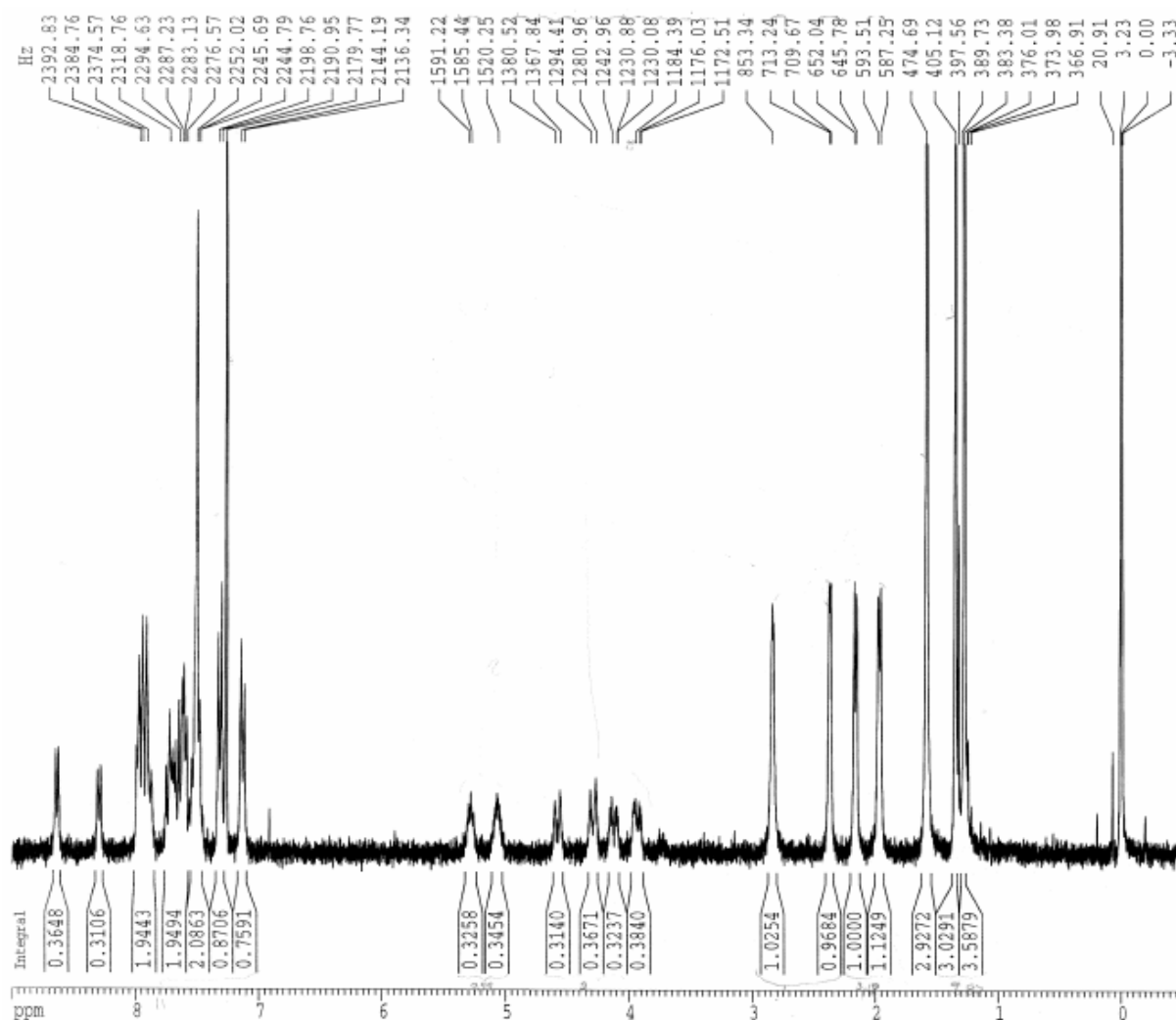
Tolkning av ^1H NMR og ^{13}C NMR spektrene stemmer overens med tidligere karakterisering av dette molekylet.⁵³ Appendiks A5, figur A.5.1-A.5.4, viser 2D spekter for **1a**.

Tabell 3.14. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**) (appendiks 5, figur A.5.5).

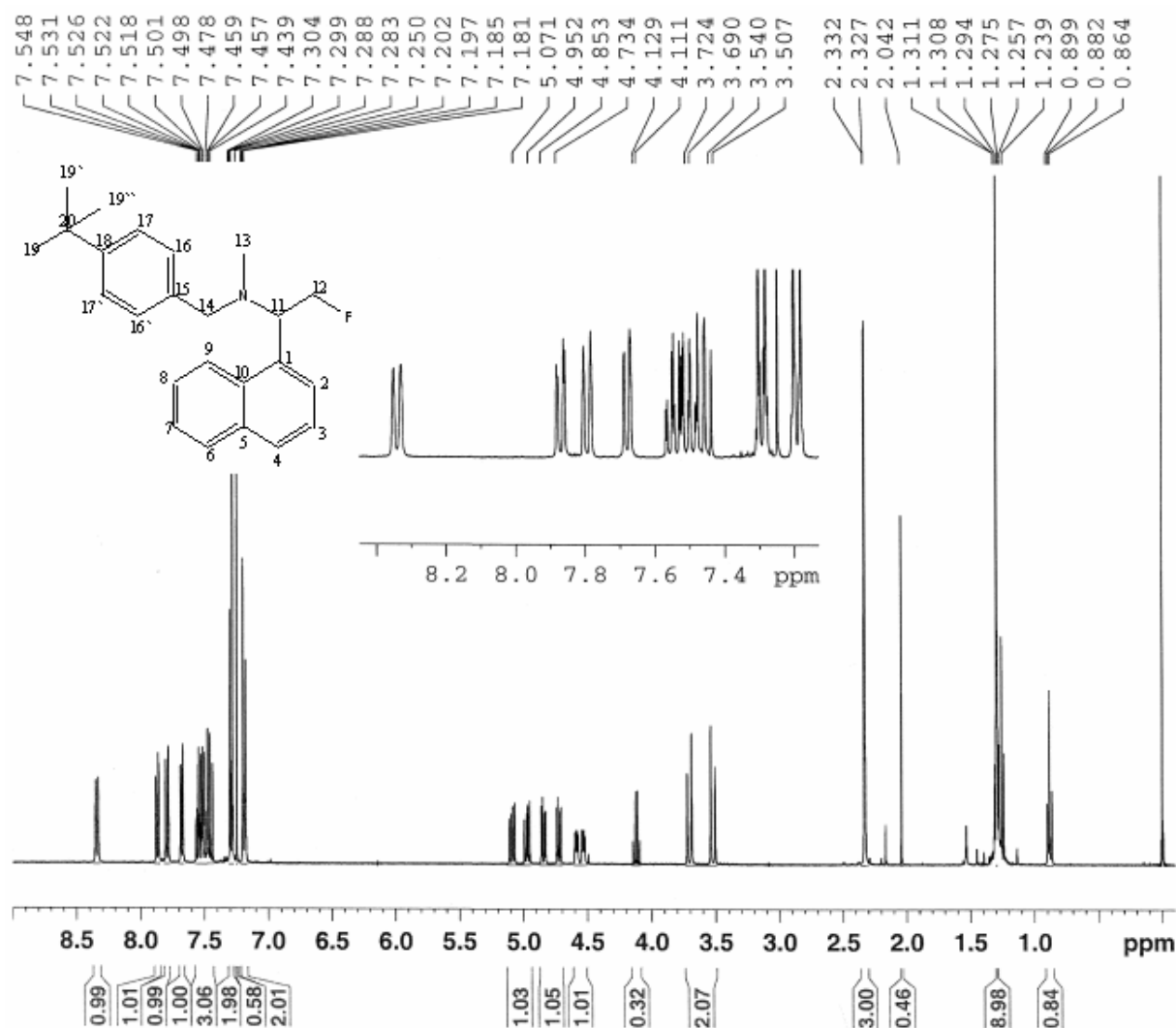
Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3045	w
Metyl C-H strekk	2948	m
C-C=C-C ring strekk	1516	w
C-N strekk	1249	w
Ut av planet C-H bøyy	800 og 772	s

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

For å øke stabiliteten på **1a**, ble stoffet omdannet til HCl saltet **1a•HCl** ved omkrystallisering. Molekylet får da et ekstra stereogent senter. NMR-spekteret ble da vanskeligere å tolke, da de to diasteromerene gir ulike signaler i spekteret (figur 3.19). Det ble tatt ^1H NMR av stoffet der temperaturen ble hevet med $10\text{ }^\circ\text{C}$ for hver gang et spekter ble tatt. Dette var for å se om det oppstod koalesens på grunn av hurtige bevegelser i molekylet som oppstår ved økt temperatur. Når temperaturen ble høy nok ($75\text{ }^\circ\text{C}$) liknet spekteret på det som ble tatt før molekylet ble gjort om til saltet (appendiks 9, figur A.9.5-A.9.10).



Figur 3.19. ^1H NMR (300 MHz) spekter av HCl saltet til **1a**.

3.3.2 N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**)

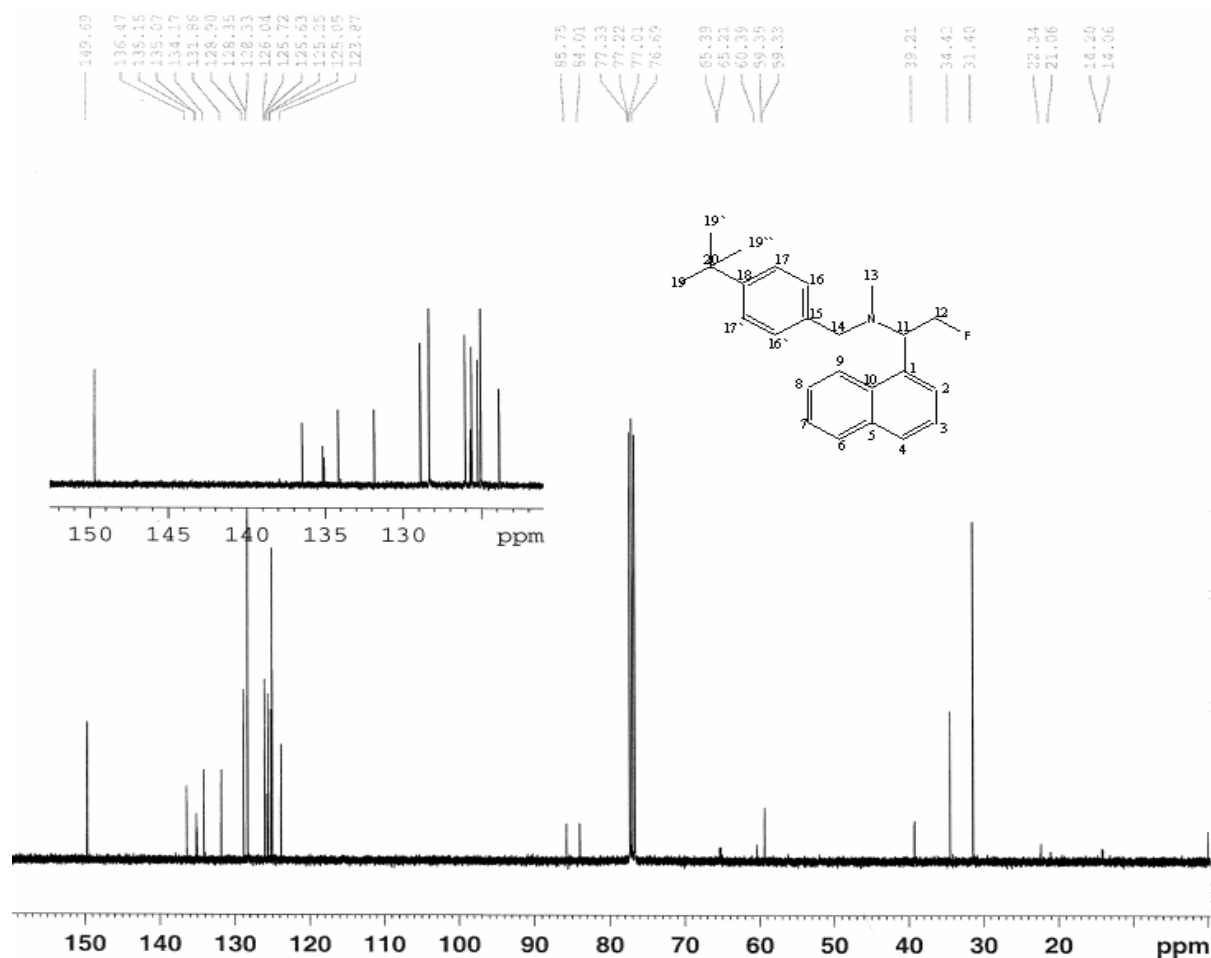
Figur 3.20. ¹H NMR (400 MHz) spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

¹H NMR av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**) (figur 3.20, tabell 3.15) har et aromatsystem som tilsvare aromatsystemet til **1a** (figur 3.17, tabell 3.12). Den alifatiske delen er derimot endret på grunn av kobling til fluoratomet. Protonene på C-12 har en geminal kobling til fluor, $J = 47,6$ Hz. Denne koblingskonstanten finnes igjen i en trippel av dubletter i ¹⁹F NMR spekteret (appendiks 6, figur A.6.5), ved $-213,32$ ppm. Som for forbindelse **2b** er protonene i denne CH₂-gruppen diastereotope, H_a og H_b, der signalene er doble doble dubletter ved 4,78 ppm, $J_{\text{HaHx}} = 3,6$ Hz, $J_{\text{HaHb}} = 6,8$ Hz, $J_{\text{HaF}} = 47,6$ Hz, og ved 5,03 ppm, $J_{\text{HbHx}} = 3,2$ Hz, $J_{\text{HbHa}} = 6,8$ Hz, $J_{\text{HbF}} = 47,6$ Hz. H_x ved 4,56 ppm ses som en dobbel kvartett.

Tabell 3.15. ¹H NMR tolkning av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

Proton (nr)	δ_H (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)*
19, 19' og 19''	1,29	9 H	s	
13	2,33	3 H	d	2,0
14	3,52	1 H	d	13,2
14	3,70	1 H	d	13,6
11	4,56	1 H	m	17,6
12	4,78	1 H	ddd	47,6
12	5,03	1 H	ddd	47,6
16 og 16'	7,19	2 H	d	8,4
17 og 17'	7,29	2 H	d	8,4
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,43-7,88	6 H	m	8,4
9	8,33	1 H	d	8,3

* Den største koblingskonstanten.

Figur 3.21. ¹³C NMR (100 MHz) spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

3. Resultat og diskusjon

^{13}C NMR av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**) viser at C-12 er splittet i en dublett ved 84,9 ppm, $J = 174$ Hz, på grunn av kobling til fluor (figur 3.21, tabell 3.16). C-1, C-11 og C-14 opplever også kobling til fluor og splittes i dubletter med koblingskonstanter på henholdsvis $J_{\text{CF}} = 8$ Hz, $J_{\text{CF}} = 18$ Hz og $J_{\text{CF}} = 2$ Hz. Karbonet som står i α -posisjon til fluor, C-12, blir mindre skjermet og får derfor en høyere skiftverdi enn den hadde i **1a**. Symmetriplanet i den disubstituerte bensenringen er den samme som i **1a** (figur 3.18, tabell 3.13), C-16 og C-16', og C-17 og C-17' er derfor kjemisk ekvivalente og gir bare 2 signaler. Appendiks A6, figur A.6.1-A.6.4, viser 2D spekter for **1b**.

Tabell 3.16. ^{13}C NMR tolkning av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

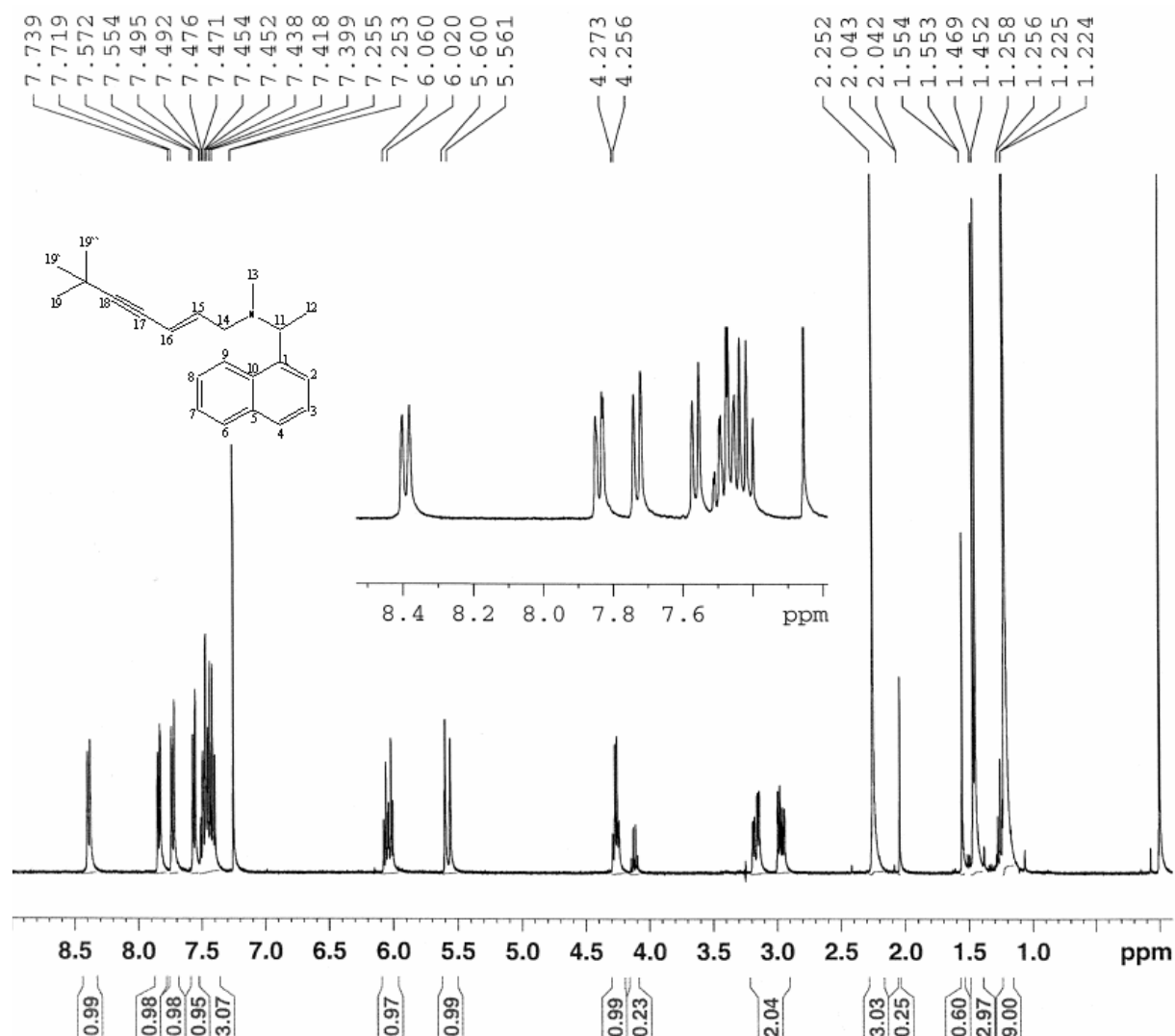
Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
19, 19' og 19''	31,4
20	34,4
13	39,2
14	59,3 (d, $J = 2$ Hz)
11	65,3 (d, $J = 18$ Hz)
12	84,9 (d, $J = 174$ Hz)
16 og 16'	125,1
17 og 17'	128,3
1	135,1 (d, $J = 8$ Hz)
15	136,5
2-10	123,9-134,2
18	149,7

Tabell 3.17. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**) (appendiks 6, figur A.6.6).

Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3045	w
Metyl C-H strekk	2964	m
C-C=C-C ring strekk	1508	w
C-N strekk	1197	w
Ut av planet C-H bøy	812 og 776	s

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

3.3.3 (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**)



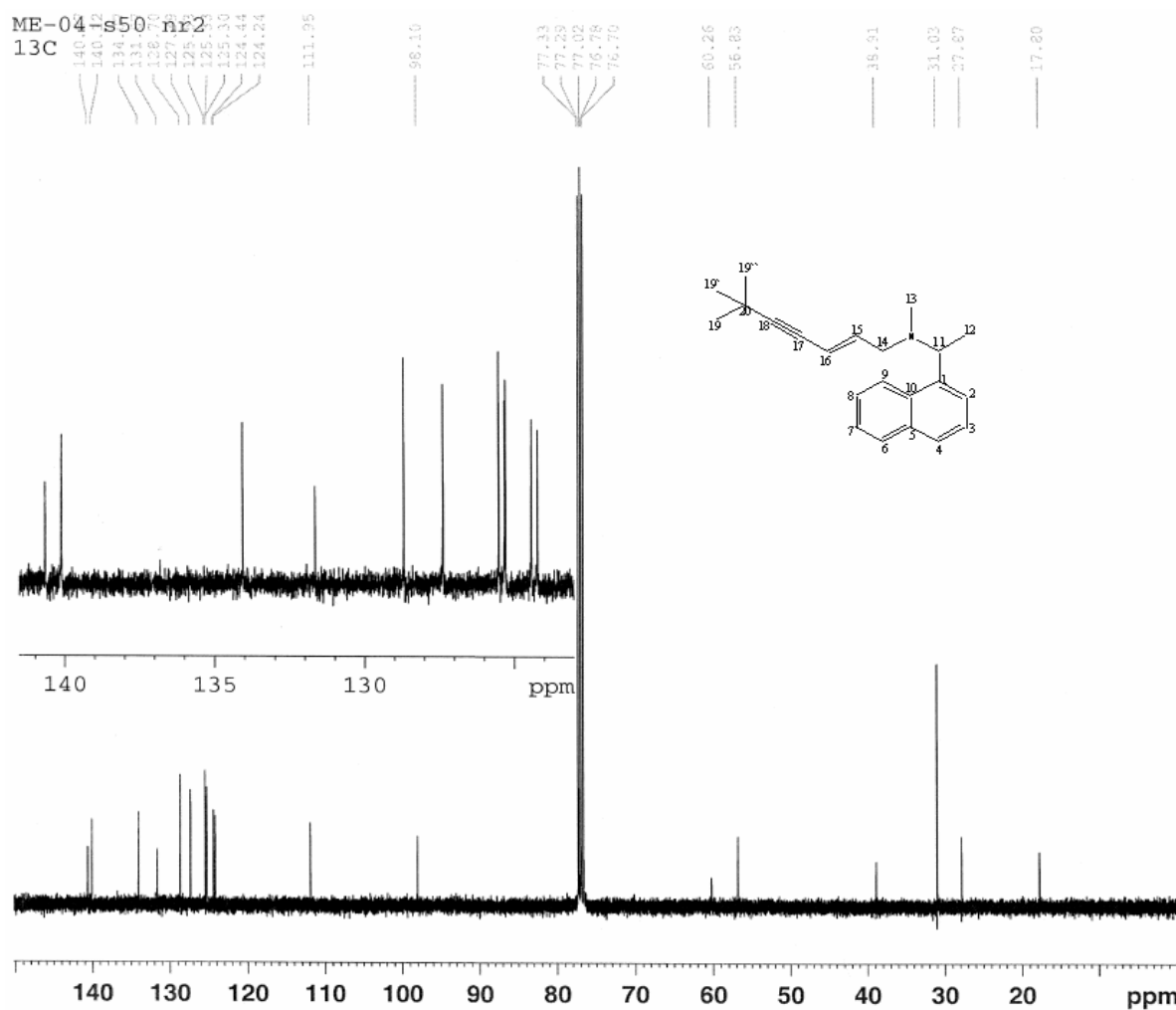
Figur 3.22. ¹H NMR (400 MHz) spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

¹H NMR av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**) (figur 3.22, tabell 3.18) viser et aromatsystem som tilsvarende aromatsystemet til **2a** og **2b** med fem multipletter ved 7,39-7,51 ppm (3H), 7,55-7,57 ppm (1H), 7,71-7,73 ppm (1H), 7,82-7,84 ppm (1H) og 8,37-8,39 ppm (1H). H-14, H-15 og H-16 utgjør et ABMX system. H-14 protonene resonnerer ved 2,97 ppm og 3,16 ppm, og kobler ulikt til H-15.

3. Resultat og diskusjon

Tabell 3.18. ^1H NMR tolkning av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

Proton (nr)	δ_{H} (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)
19, 19 ^o og 19 ^o	1,22	9 H	s	
12	1,46	3 H	d	6,8
13	2,25	3 H	s	
14	2,97	1 H	dd	14,0 og 6,8
14	3,16	1 H	dd	14,0 og 6,0
11	4,26	1 H	q	13,2
16	5,58	1 H	d	15,6
15	6,04	1 H	m	16
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,39-7,84	6 H	m	8,4
9	8,38	1 H	d	8,2



Figur 3.23. ^{13}C NMR (100 MHz) spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

^{13}C NMR av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**) viser en stor variasjon av skiftverdier innenfor den alifatiske delen av molekylet (figur 3.23, tabell 3.19). Dette kommer av at det er stor forskjell i hvor mye de ulike karbonatomene blir skjermet. Karbon 15 er lite skjermet og har derfor en veldig høy skiftverdi, i motsetning til C-12 som er skjermet. Appendiks A7, figur A.7.1-A.7.3, viser 2D spekter av **1c**.

Tabell 3.19. ^{13}C NMR tolkning av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
12	17,8
20	27,9
19, 19' og 19''	31,0
13	38,9
14	56,8
11	60,3
17	77,3
18	98,1
16	111,9
2-10	124,2-134,1
1	140,1
15	140,7

Tabell 3.20. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**) (appendiks 7, figur A.7.4).

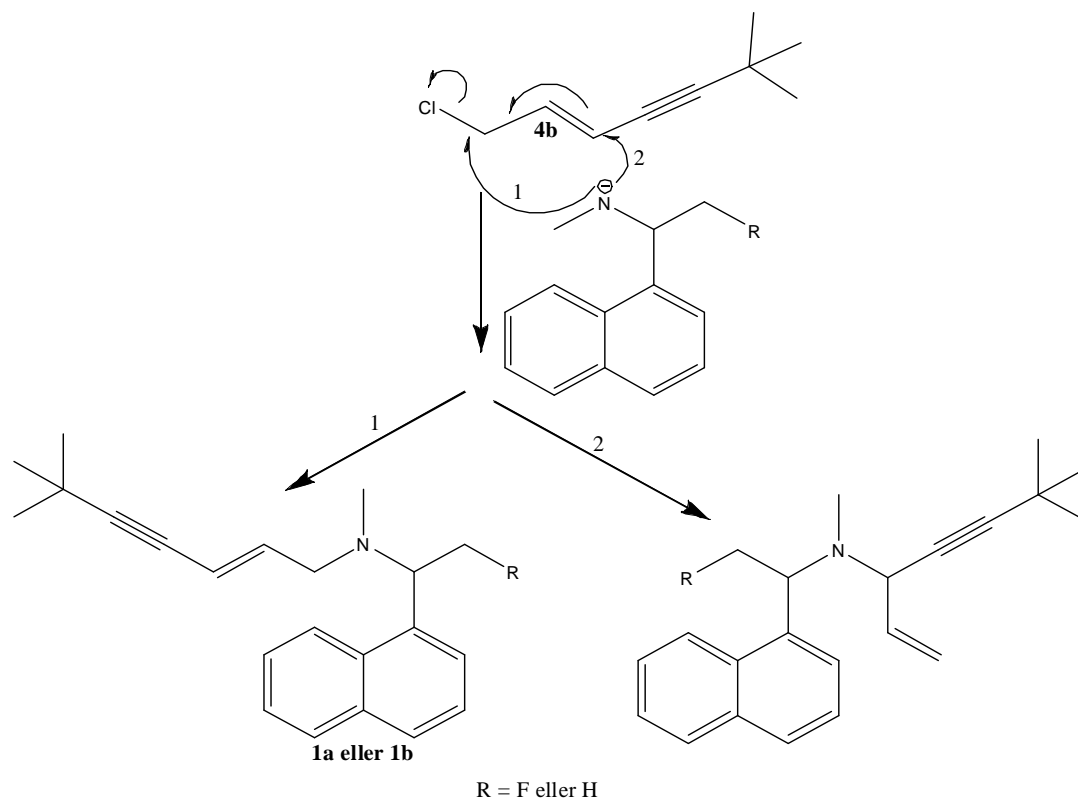
Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3053	w
Metyl C-H strekk	2964	m
C=C-C ring strekk	1443	w
C-N strekk	1192	w
Ut av planet C-H bøy	795 og 772	s

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

Under syntesen av **1c** ble det dannet et biprodukt som gjorde løsningen sterk grønn (se appendiks 10, figur A.10.1 og A.10.2, for bilde). Det ble gjort et forsøk på å finne ut hva dette

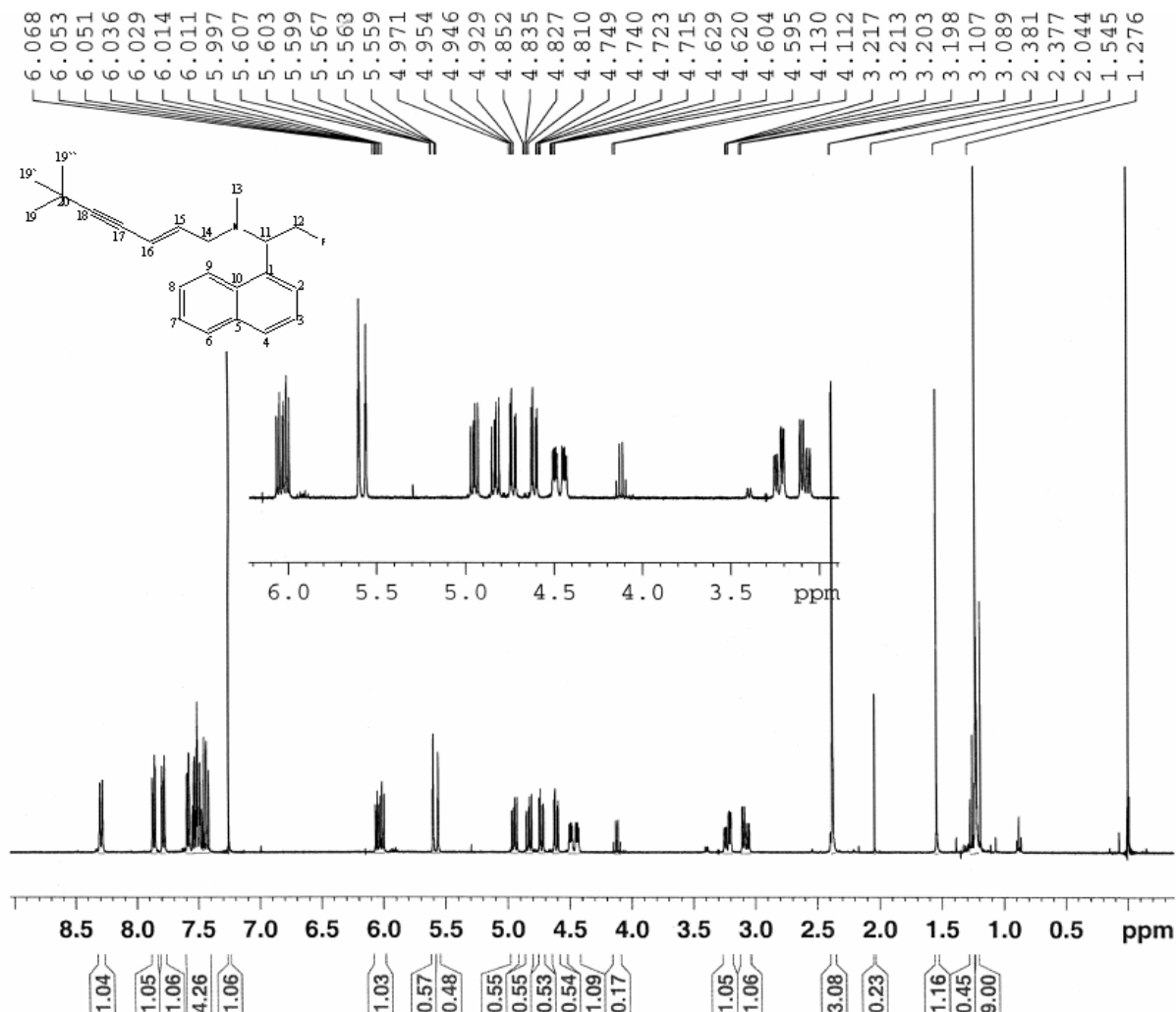
3. Resultat og diskusjon

grønne stoffet var ved å ta ^1H NMR av det (appendiks 9, figur A.9.4). Det er allikevel fortsatt usikkert hva dette biproduktet er og hvordan det ble dannet. Terbinafin er rapportert å være fotolabilt.⁵⁴ Det er mulig at **1c** også er det, og at dette grønne biproduktet er dannet ved at lys har forårsaket dannelsen av det. Grunnen til at det ble dannet mer biprodukt ved dannelsen av **1c** og **1d** enn ved **1a** og **1b** kan komme av at aminet kan angripe det allyliske alkylhalidet **4b** på to steder (figur 3.24).



Figur 3.24. Syntese av de to ulike produktene som kan dannes ved substitusjonsreaksjon mellom **2a** eller **2b** og **4b**.

3.3.4 (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**)



Figur 3.25. ¹H NMR (400 MHz) spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

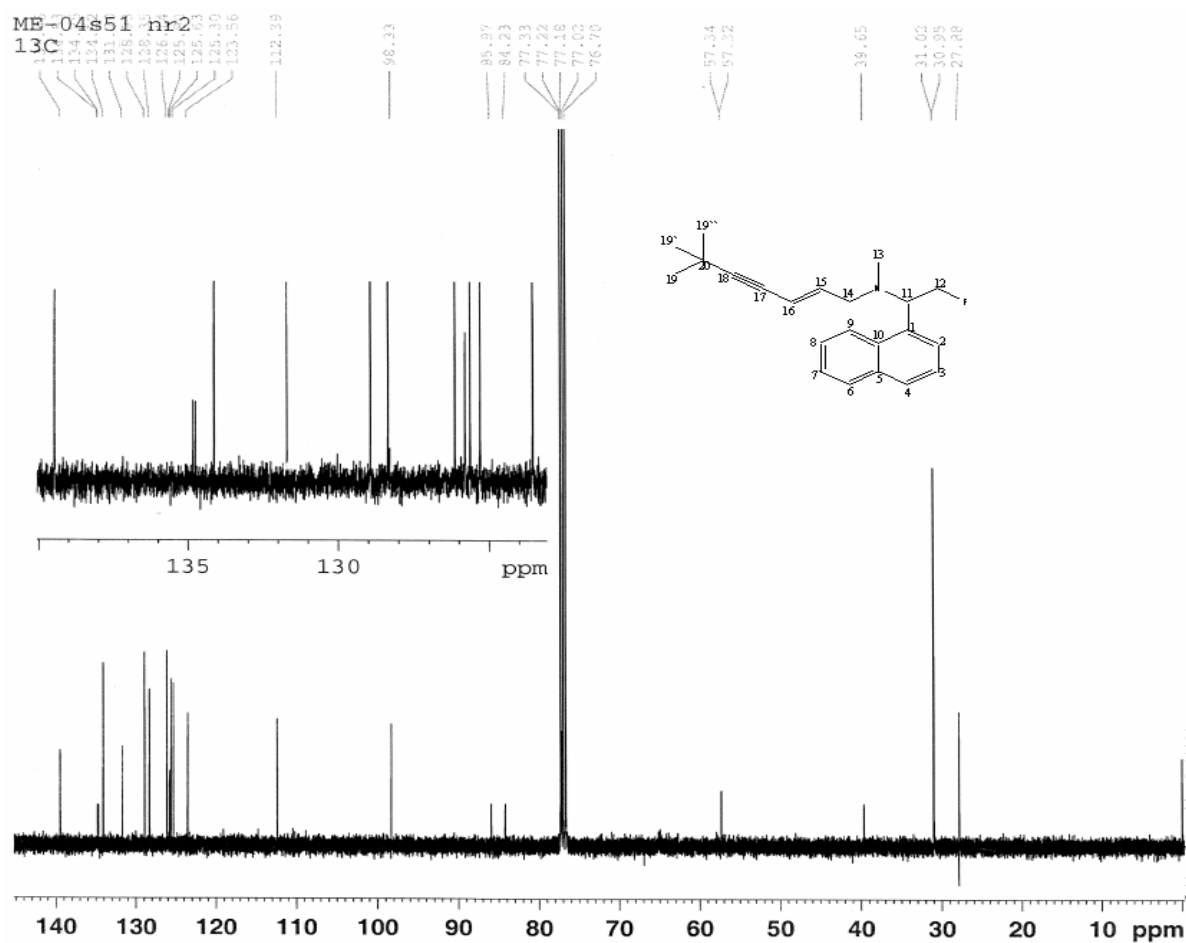
¹H NMR av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**) (figur 3.25, tabell 3.21) viser et aromatområde, som likner de tidligere forbindelsene **2a**, **2b** og **1c**, med fem multipletter på grunn av orto, meta og para koblinger. Den alifatiske delen har blitt endret på samme måte som de andre forbindelsene der fluor er blitt introdusert, slik at H-12 har fått en høyere skiftverdi og er blitt splittet i to doble doble dubletter. H-11 er også blitt påvirket slik at den får en annen skiftverdi og et annet splittingsmønster.

3. Resultat og diskusjon

Tabell 3.21. ^1H NMR tolkning av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

Proton (nr)	δ_{H} (ppm)	Integral	Multiplisitet	J (Hz)*
19, 19`og 19``	1,22	9 H	s	
13	2,37	3 H	s	
14	3,08	1 H	dd	8,0
14	3,20	1 H	dd	5,6
11	4,46	1 H	m	10,8
12	4,67	1 H	ddd	48,0
12	4,89	1 H	ddd	47,6
16	5,58	1 H	m	16,0
15	6,02	1 H	m	8,8
2, 3, 4, 6, 7, 8	7,41 – 7,87	6 H	m	8,4
9	8,29	1 H	d	8,2

* Den største koblingskonstanten.



Figur 3.26. ^{13}C NMR (100 MHz) spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

Som for forbindelse **1b** og **2b** viser ^{13}C NMR av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**) at C-12 er splittet i en dublett ved 85,1 ppm, $J = 174$ Hz, på grunn av kobling til fluor (figur 3.26, tabell 3.22). Denne koblingskonstanten finner man igjen i ^{19}F NMR spekteret (appendiks 8, figur A.8.5). C-1 og C-11 opplever også kobling til fluor og splittes i dubletter med koblingskonstanter på henholdsvis $J_{\text{CF}} = 8$ Hz, $J_{\text{CF}} = 19$ Hz. Appendiks A8, figur A.8.1-A.8.4, viser 2D spekter fra **1d**.

Tabell 3.22. ^{13}C NMR tolkning av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

Karbon (nr)	δ_{C} (ppm)
20	27,9
19, 19' og 19''	31,0
13	39,6
14	57,3
11	65,0 (d, $J = 19$)
17	77,2
12	85,1 (d, $J = 174$)
18	98,3
16	112,4
2-10	123,6-134,1
1	134,5 (d, $J = 8$)
15	139,5

Tabell 3.23. IR tolkning i forbindelse med karakterisering av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**) (appendiks 8, figur A.8.7).

Bindingstype	Bølgenr cm^{-1}	Intensitet*
Aromatisk C-H strekk	3055	w
Metyl C-H strekk	2969	m
C-C=C-C ring strekk	1460	w
C-N strekk	1203	w
Ut av planet C-H bøy	804 og 774	s

* Absorpsjonen vises med topper med ulik intensitet. s = strong, m = medium og w = weak.

3.4 Videre arbeid

Arbeidet som er gjennomført i forbindelse med denne masteroppgaven har ført til resultater som det er mulig å jobbe videre med. En kan blant annet finne syntesemetoder som gir bedre utbytter enn de som er beskrevet i denne oppgaven. For å få til dette vil det å finne et bedre eluentsystem for opprensing av produktene være en god start. Det er også mulig at det finnes bedre syntesemetoder. Her kan et forslag være å prøve ut en av syntesemetodene som er utviklet for terbinafin eller butenafin.⁵² Det er også innledningsvis foreslått flere ulike syntesemetoder som kan benyttes for å danne **3b**, **2a** og **2b** som ikke er blitt prøvd ut gjennom arbeidet med denne masteroppgaven.

Produktene som blir dannet kan også få en bedre karakterisering enn det som er gjennomført i denne oppgaven. I tillegg til NMR og IR burde det også blitt tatt MS av alle produktene. Det har i løpet av denne våren vært vanskelig å få tatt MS da det har vært problemer med instrumentet her på NTNU.

4. Eksperimentelt

4.1 Kjemikalier/løsningsmidler

Alle kjemikalier var kommersielt tilgjengelig og av analytisk kvalitet (p.a., purum eller puriss). Alle løsningsmidler som er angitt som tørre ble tørket over molekylærsieve (Union Carbide, 3 Å eller 4 Å). Unntakene er diklormetan, som ble destillert sammen med CaH₂, og THF som ble refluksert i en kontinuerlig destillasjon med natrium biter og benzofenon.

4.2 Kromatografiske metoder

4.2.1 Tynnsjiktskromatografi

Det ble benyttet tynnsjiktsplater av typen Merck Silicagel 60 F₂₅₄ og Merck Aluminiumoksid 60 F₂₅₄ nøytral. Deteksjonen ble gjort under UV-lys.

4.2.2 Preparativ kromatografi

Forbindelsene ble rensert ved bruk av kolonnekromatografi. Det ble benyttet silika av typen Merk Silikagel 60, 230-400 mesh og aluminiumoksid av typen Merck 90 aktiv nøytral, 70-230 mesh til kolonnene. Diameter og lengde på kolonnene varierte avhengig av mengden stoff.

4.3 Spektroskopiske metoder

4.3.1 NMR

Alle NMR analysene, ¹H og ¹³C, ble utført med CDCl₃ (99,8%) som løsningsmiddel med TMS (0,05%) som intern standard dersom ikke noe annet er spesifisert. Skiftverdiene er angitt relativt til TMS. Udeuturert kloroform vil i ¹H NMR gi en singlett ved 7,27 ppm og en triplett ved 77,5 ppm i ¹³C NMR. Ved ¹⁹F NMR ble Hexafluorbenzen benyttet som standard og signalet for dette stoffet ble kalibrert til -162,3 ppm.⁵⁵

NMR spektre for samtlige forbindelser er tatt opp ved Bruker Advance DPX 300 og Bruker Advance DPX 400 ved henholdsvis 300 MHz og 400 MHz for ¹H NMR, 75 MHz og 100 MHz for ¹³C og 376,44 MHz for ¹⁹F (kun utført på Bruker Advance DPX 400). 2D NMR ble utført med Bruker Advance DPX 400.

4.3.2 MS

Massespektrometeret som ble benyttet var av typen MS 902.

4.4 Diverse utstyr

4.4.1 Rotavapor

Det ble benyttet en rotavapor av typen Büchi R-124 som var koblet til en MZ2C VWR vakumpumpe med Büchi B480 varmebad og en av typen Büchi Re-111 med vannstrålepumpe og Büchi 461 varmebad.

4.4.2 Smeltepunktsapparat

Det ble benyttet et smeltepunktsapparat av typen Büchi Schmelzpunktbestimmungs apparat nach Dr. Tottoli.

4.4.3 Vakuumpumpe

Krystaller ble tørket ved hjelp av vakuumpumpe av typen Vacuubrand Rotary Vane Vacuum Pump RZ 2. Denne oljepumpen er koblet til en kjølefelle med flytende nitrogen og en trykkmåler av typen Vacuubrand VAP 5.

4.5 Eksperimentelle prosedyrer

4.5.1 Syntese av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b)

Alle kolbene som ble benyttet under forsøket ble tørket i varmeskap ved 100 °C i ca et døgn før forsøket ble gjennomført. De ble også spylt med nitrogen underveis, og alle trinnene ble gjennomført under N₂-atmosfære. Tørr 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) (1,70 g, 10 mmol) ble veid ut i en tørr tohalset 100 mL kolbe med nitrogenatmosfære. Tørr THF (20 mL) ble tilsatt. LiHMDS i THF-løsning (11,1 mL, 11,1 mmol) ble tilsatt over 15 minutter via dryppetrakt. Blandingen reagerte i ca 20 minutter etter tilsatsen var ferdig. TMSiCl (1,09 g, 10 mmol) løst i THF (10 mL) ble tilsatt via dryppetrakt over 15 minutter. Blandingen ble rørt i 30 minutter før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk og N₂-atmosfære. Diklormetan (45 mL) ble tilsatt og løsningen ble filtrert. Diklormetan ble dampet av under redusert trykk og

N₂-atmosfære. Selectfluor (3,9 g, 11 mmol) og tørr acetonitril (120 mL) ble tilsatt og rørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i ca 30 minutter. Da reaksjonen var ferdig ble acetonitril dampet av og produktet løst i etylacetat (50 mL). Etylacetat fasen ble vasket med destillert vann (3 x 50 mL), tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn.

Vekt: 1,58 g

Renhet (assay): 86%

Utbytte: 72%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,69 (1H, d), 8,06-7,51 (6H, m), 5,51 (2H, d).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 196,9 (d, J=16 Hz), 134,0, 134,0, 131,2 (d, J=1 Hz), 130,3 (d, J=1 Hz), 128,6, 128,2 (d, J=3 Hz), 126,9, 124,2, 83,9 (d, J=184 Hz).

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -225,45 (t).

4.5.2 Syntese av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a)

Syntese av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a) ved reduktiv aminering³³

Eddiksyre (1,23 g, 20 mmol), 1-(naftalen-1-yl)etanon (**3a**) (1,7 g, 10 mmol) og NaBH₃CN (0,38 g, 6 mmol) ble tilsatt metylamin i metanol-løsning (30 mL, 2 M). Blandingen ble rørt i ca 70 timer ved romtemperatur. Konsentrert HCl-løsning ble så tilsatt til pH <2 og metanol ble dampet av under redusert trykk. Blandingen ble tilsatt destillert vann (10 mL) og ekstrahert med tert-butylmetyler (3 x 20 mL). Vannfasen ble tilsatt fast KOH til pH > 10, mettet med NaCl og ekstrahert med tert-butylmetyler (5 x 15 mL). Den organiske fasen ble tørket over Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 1,74 g

Renhet (assay): 88%

Utbytte: 83%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,17 (1H, d), 7,88-7,26 (6H, m), 2,42 (3H, s), 2,07 (1H, s(b)), 1,53 (3H, d).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 134,0, 131,4, 129,0, 127,3, 125,8, 125,7, 125,3, 122,8, 122,7, 55,4, 34,5, 23,0.

MS (m/z): M⁺ 184, 156, 155.

Syntese av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a) ved bruk av titanium(IV)isopropoxide og metylamin i metanol⁴⁵

Det ble laget til en løsning av metylamin i metanol (15 mL, 2 M). Denne løsningen ble tilsatt titanium(IV)isopropoksid (4 mL, 13,2 mmol) og 1-naftalen-1-yl-etanon (**3a**) (1,70 g, 10 mmol). Dette fikk reagere i ca 24 timer før natriumborohydrid (0,4 g, 10 mmol) ble tilsatt og blandingen ble reagert i ca 20 timer. Blandingene ble tilsatt destillert vann (2 mL), og de uorganiske stoffene ble filtrert bort og vasket med tert-butylmetyleter (30 mL). Organiskfasen ble separert fra og vannfasen ble ekstrahert med tert-butylmetyleter (2 x 30 mL). De samlede eter ekstraktene ble ekstrahert med HCl-løsning (2 x 20 mL, 2 M). Syreløsningen ble så gjort basisk, pH 10-12, ved å sakte tilsette NaOH-løsning (1 M). Løsningen ble så ekstrahert med dietyleter (2 x 40 mL). De kombinerte organisk ekstraktene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 1,22 g,

Utbytte: 66%

4.5.3 Syntese av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b)

Syntese av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b) ved reduktiv aminering³³

Eddiksyre (1,23 g, 20 mmol), 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) (1,88 g, 10 mmol) og NaBH₃CN (0,38 g, 6 mmol) ble tilsatt en løsning av metylamin i metanol (30 mL, 2M). Blandingene ble rørt i ca 70 timer ved romtemperatur. Konsentrert HCl-løsning ble så tilsatt til pH <2 og metanol ble dampet av under redusert trykk. Blandingene ble tilsatt destillert vann (10 mL) og ekstrahert med tert-butylmetyleter (3 x 20 mL). Vannfasen ble tilsatt fast KOH til pH > 10, mettet med NaCl og ekstrahert med tert-butylmetyleter (4 x 15 mL). Organiskfasen ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 1,29 g

Renhet (assay): 84%

Utbytte: 53%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,22 (1H, d), 7,90-7,48 (6H, m), 4,81 (1H, m), 4,64 (1H, ddd), 4,47 (1H, ddd), 2,42 (3H, s), 1,71 (1H, s(b)).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 134,0, 131,8, 129,1, 128,3, 126,3, 125,6, 125,6, 124,9, 122,4, 86,5 (d, $J=174$ Hz), 60,0 (d, $J=18$ Hz), 34,5.

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -217,7 (td).

Syntese av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b) ved bruk av titanium(IV)isopropoxide og metylamin i metanol⁴⁵

En løsning av metylamin i metanol (2,38 mL, 2 M) ble tilsatt titanium(IV)isopropoksid (0,64 mL, 2,1 mmol) og 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**) (0,3 g, 1,6 mmol). Dette reagerte i ca 24 timer før natriumborohydrid (0,08 g, 2 mmol) ble tilsatt og blandingen reagerte i ca 24 timer til. Blandingene ble tilsatt destillert vann (3 mL) og de utfelte uorganiske stoffene ble filtrert bort og vasket med tert-butylmetyleter (3 x 5 mL). Organiskfasen ble separert fra og vannfasen ble ekstrahert med tert-butylmetyleter (3 x 5 mL). Den samlede organiske fasen ble ekstrahert med HCl-løsning (2 x 8 mL, 2 M). Syreløsningen ble så gjort basisk, pH 10-12, ved å sakte tilsette NaOH-løsning (2 M). Den ble så ekstrahert med tert-butylmetyleter (3 x 10 mL). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 0,23 g

Utbytte: 71%

Syntese av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b) ved fluorering av iminet^{11,47}

N-(1-(naftalen-1-yl)etyliden)metanamin (**6a**) som trengtes for å gjennomføre denne syntesen var allerede laget innad i Bård Hoff sin gruppe etter prosedyre beskrevet av Carlson et. al.⁴⁷ NFSI (0,378 g, 1,2 mmol), K_2CO_3 (0,276 g, 2 mmol) og molekylærsieve (3 Å, 2 g) i acetonitril (8 mL) og DMF (1,6 mL) ble rørt under N_2 -atmosfære i 15 minutter ved 0 °C. Ved samme temperatur ble N-(1-(naftalen-1-yl)etyliden)metanamin (**6a**) (0,183 g, 1 mmol), løst i litt acetonitril og tilsatt dråpevis ved bruk av en sprøyte. Blandingene ble rørt i 3 timer ved 0 °C. Trietylamin ble så tilsatt (0,8 mL) og blandingen ble rørt i et par minutter til ved 0 °C før den ble filtrert. De faste stoffene ble vasket med dietyleter (3 x 4mL). NaOH løsning (16 mL, 0,5 M) ble tilsatt filtratet. Den organiske fasen ble separert fra, og vannfasen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 4mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med brine (2 x 16 mL), for å fjerne DMF, tørket med Na_2SO_4 , filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 0,23 g

Utbytte: ~100 %

N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyliden)metanamin (**6b**) (0,2 g, 0,99 mmol) ble løst i metanol (10 mL) og tilsatt eddiksyre (0,067 g, 1,09 mmol) og NaBH₃CN (0,064 g, 1,09 mmol) ved 0 °C. Blandingen ble rørt i ca 15 timer ved romtemperatur. Blandingen ble så tilsatt mettet NaHCO₃-løsning og filtrert. De faste stoffene ble vasket med dietyleter og filtratet ble ekstrahert med dietyleter (3 x 18 mL). Organiskfasen ble vasket med brine, tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Vekt: 0,26 g

Renhet (NMR): 56%

Utbytte: 72%

4.5.4 Syntese av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**)⁴⁹

N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**) (0,37 g, 2 mmol), diisopropyletylamin (0,78 g, 6 mmol), 1-(brommetyl)-4-tert-butylbenzen (**4a**) (0,5 g, 2,2 mmol) og acetonitril (5 mL) ble reagert ved 40 °C under N₂-atmosfære. Blandingen rørte i ca 24 timer før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk. Diklormetan (5 mL) ble tilsatt og løsningen ble vasket med destillert vann (5 mL). Vannfasen ble så vasket med diklormetan (3 x 5 mL). De samlede organisk ekstraktene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi, silikagel som stasjonærfase, pentan:etylacetat (90:10) som eluentsystem.

Vekt: 0,26 g

Utbytte: 39%

Renhet: 98%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,45 (1H, d), 7,86-7,17 (6H, m), 7,28 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,38 (1H, q), 3,62 (1H, d), 3,40 (1H, d), 2,20 (3H, s), 1,55 (3H, d), 1,29 (9H, s).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 149,5, 140,7, 137,1, 134,1, 131,9, 128,6, 128,4, 127,4, 125,4, 125,3, 125,2, 125,0, 124,7, 124,5, 60,4, 58,7, 38,4, 34,4, 31,4, 16,5.

Omdannelse til N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin•HCl

Aminet **1a** (0,3 g, 0,9 mmol) ble tilsatt en løsning av HCl i etanol (0,5 mL, 2M) og etanol (ca 2 mL). Denne blandingen ble varmet opp til ca 85 °C og nedkjølt sakte slik at saltet utkrystalliserte seg. Krystallene ble så filtrert og tørket.

Smeltepunkt: 192°C

4.5.5 Syntese av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b)⁴⁹

2-Fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**) (0,20 g, 1 mmol), diisopropyletylamin (0,39 g, 3 mmol), 1-(brommetyl)-4-tert-butylbenzen (**4a**) (0,25 g, 1,1 mmol) og acetonitril (5 mL) ble reagert ved 40 °C under N₂-atmosfære. Blandingene rørte i ca 24 timer før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk. Diklormetan (5 mL) ble tilsatt og løsningen ble vasket med destillert vann (5 mL). Vannfasen ble så vasket med diklormetan (3 x 5 mL). De samlede organiske faser ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi, silikagel som stasjonær fase, pentan:etylacetat (20:1) som eluentssystem.

Vekt: 0,16 g

Utbytte: 45%

Renhet: 93%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,33 (1H, d), 7,88-7,43 (6H, m), 7,29 (2H, d), 7,19 (2H, d), 5,03 (1H, ddd), 4,78 (1H, ddd), 4,56 (1H, m), 3,70 (1H, d), 3,52 (1H, d), 2,33 (3H, d), 1,29 (9H, s).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 149,7, 136,5, 135,1 (d, J=8 Hz), 134,2, 131,8, 128,9, 128,4, 128,3, 126,0, 125,7, 125,6, 125,3, 125,1, 123,9, 84,9 (d, J=174 Hz), 65,3 (d, J=18 Hz), 59,3 (d, J=2 Hz), 39,2, 34,4, 31,4.

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -213,32 (td).

Omdannelse til N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin •HCl

Aminet **1b** (0,36 g, 1 mmol) ble tilsatt en løsning av HCl i etanol (0,5 mL, 2M) og etanol (ca 2 mL). Denne blandingen ble varmet opp til ca 85 °C og nedkjølt sakte slik at saltet utkrystalliserte seg. Krystallene ble så filtrert og tørket.

Smeltepunkt: 144°C.

4.5.6 Syntese av 6,6-dimetyl-2-hepten-4-yn-1-yl-dimetyl-naftalenmetanamin (1c)⁴⁹

N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2a**) (0,19 g, 1 mmol), diisopropyletylamin (0,25 g, 2 mmol), 1-klor-6,6-dimetylhept- 2-en-4-yn (**4b**) (0,17 g, 1,1 mmol) i acetonitril (5 mL) ble reagert ved 40 °C under N₂-atmosfære. Blandingen rørte i ca 24 timer før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk. Diklormetan (5 mL) ble tilsatt og løsningen ble vasket med destillert vann (5 mL). Vannfasen ble så vasket med diklormetan (3 x 5 mL). De samlede organisk fasene ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under redusert trykk.

Råproduktet ble rensert ved hjelp av kolonnekromatografi med silikagel som stasjonærfase og pentan:etylacetat (20:1) som eluentssystem.

Vekt: 0,11 g

Utbytte: 37%

Renhet: 98%

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8,38 (1H, d), 7,84-7,39 (6H, m), 6,04 (1H, m), 5,58 (1H, d), 4,26 (1H, q), 3,16 (1H, dd), 2,97 (1H, dd), 2,25 (3H, s), 1,46 (3H, d), 1,22 (9H, s).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 140,7, 140,1, 134,1, 131,1, 128,7 127,4, 125,5, 125,3, 124,4, 124,2, 111,9, 98,1, 77,3, 60,3, 56,8, 38,9, 31,0, 27,9, 17,8.

4.5.7 Syntese av 6,6-dimetyl-2-hepten-4-yn-1-yl-dimetyl-naftalen-2-fluor-metanamin (1d)⁴⁹

2-Fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**) (0,61 g, 3 mmol), diisopropyletylamin (0,57 g, 4,5 mmol), 1-klor-6,6-dimetylhept- 2-en-4-yn (**4b**) (0,52 g, 3,3 mmol), NaI (0,05 g, 0,33 mmol) og acetonitril (10 mL) ble blandet og rørt ved 40 °C under N₂-atmosfære. Etter ca 48 timer ble konsentrert HCl-løsning tilsatt dråpevis til pH<2 og løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk. Vann (5 mL) ble tilsatt og blandingen ble vasket med tert-butylmetyleter (3 x 10 mL). Vannfasen ble gjort basisk med KOH til pH>10 og ekstrahert med tert-butylmetyleter (4 x 8 mL). De samlede organisk ekstraktene ble tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi to ganger,

silikagel som stasjonærfase, pentan:etylacetat (90:10) som eluentssystem første gangen og pentan:etylacetat (20:1) som eluentssystem andre gangen.

Vekt: 0,22 g

Utbytte: 22%

Renhet: 98%

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,29 (1H, d), 7,87-7,41 (6H, m), 6,02 (1H, m), 5,58 (1H, m), 4,89 (1H, ddd), 4,67 (1H, ddd), 4,46 (1H, m), 3,20 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), 2,37 (3H, s), 1,22 (9H, s).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 139,4, 134,5 (d, $J=8$), 134,1, 131,7, 128,9, 128,3, 126,1, 125,8, 125,6, 125,3, 123,6, 112,4, 98,3, 85,1 (d, $J=174$ Hz), 77,2, 65,0 (d, $J=19$ Hz), 57,3, 39,6, 31,0, 27,9.

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -212,6 (td).

Litteraturliste

1. Brandt, M. E.; Warnock, D. W. Laboratory aspects of medical mycology. In *Clinical Mycology*, Dismukes, W. E., Pappas, P. G., Sobel, J. D., Eds.; Oxford University Press: New York, **2003**; 3-22.
2. Graminha, M. A. S.; Rocha, E. M. F.; Prade, R. A.; Martinez-Rossi, N. M. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2004**, *48* (9), 3530-3535.
3. Bernhardt, H.; Zimmermann, K.; Knoke, M. *Infection* **1999**, *27 Suppl 2*, 52-54.
4. Vanden, B. H. *Revista Iberoamericana de Micologia* **1997**, *14* (2), 44-49.
5. Rex, J. H.; Rinaldi, M. G.; Pfaller, M. A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1995**, *39* (1), 1-8.
6. Canuto, M. M.; Rodero, F. G. *Lancet Infectious Diseases* **2002**, *2* (9), 550-563.
7. Gutierrez, F.; Wall, P.; Cohen, J. *The Journal of Hospital Infection* **1995**, *31* (2), 149-152.
8. Nyffeler, P. T.; Duron, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. H. *Angewandte Chemie, International Edition* **2005**, *44* (2), 192-212.
9. Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127* (8), 992-1012.
10. Chambers, R. D. General Discussion of organic fluorine chemistry. In *Fluorine in organic chemistry*, CRC Press LLC: **2004**; 1-22.
11. Verniest, G.; Van Hende, E.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Organic Letters* **2006**, *8* (21), 4767-4770.
12. Nussbaumer, P.; Leitner, I.; Stuetz, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37* (5), 610-615.
13. Nussbaumer, P.; Dorfstatter, G.; Grassberger, M. A.; Leitner, I.; Meingassner, J. G.; Thirring, K.; Stutz, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, *36* (15), 2115-2120.
14. Handa, V. K.; Rama, S.; Sayyed, A. P.; Meenakshisunderam, S. Vacuum distillation process for the purification of 1-halo-6,6-dimethyl-2-hepten-4-yne. WO 2007052089, Nov 2, 2005.
15. Herranz, P.; Garcia, J.; De, L. R.; Gonzalez, J.; Pena, J. M.; Diaz, R.; Casado, M. *The British Journal of Dermatology* **1997**, *137* (4), 577-580.
16. Ryder, N. S. *The British Journal of Dermatology* **1992**, *126 Suppl 39*, 2-7.
17. Pappas, P. G. Terbinafine. In *Clinical mycology*, Dismukes, W. E., Pappas, P. G., Sobel, J. D., Eds.; Oxford University Press: New York, **2003**; 104-110.
18. Favre, B.; Ghannoum, M.; Ryder, N. *Medical Mycology* **2004**, *42* (6), 525-529.

19. Osborne, C. S.; Leitner, I.; Hofbauer, B.; Fielding, C. A.; Favre, B.; Ryder, N. S. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2006**, *50* (6), 2234-2236.
20. Rocha, E. M. F.; Gardiner, R. E.; Park, S.; Martinez-Rossi, N. M.; Perlin, D. S. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2006**, *50* (7), 2533-2536.
21. Osborne, C. S.; Leitner, I.; Favre, B.; Ryder, N. S. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2005**, *49* (7), 2840-2844.
22. Odom, R. B. *Journal of the American Academy of Dermatol* **1997**, *36* (2 Pt 1), 1-2.
23. Greer, D. L.; Weiss, J.; Rodriguez, D. A.; Hebert, A. A.; Swinehart, J. M. *Journal of the American Academy of Dermatol* **1997**, *37* (2 Pt 1), 231-235.
24. Konno, T.; Takehana, T.; Mishima, M.; Ishihara, T. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71* (9), 3545-3550.
25. Kato, K.; Gong, Y.; Saito, T.; Yokogawa, Y. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2004**, *30* (2), 61-68.
26. Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2001**, *74* (2), 371-376.
27. Surya Prakash, G. K.; Hu, J.; Olah, G. A. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *112* (2), 357-362.
28. Katoch-Rouse, R.; Pavlova, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, *46* (4), 642-645.
29. Brown, A. R.; Rees, D. C.; Rankovic, Z.; Morphy, J. R. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119* (14), 3288-3295.
30. Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *112* (1), 123-131.
31. Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3* (5), 396-401.
32. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. Reduction of carbonyl and other functional groups. In *Advanced organic chemistry*, 4 ed.; Kluwer Academic/Plenum Publishers: New York, **2001**; 269-270.
33. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93* (12), 2897-2904.
34. Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* **1998**, (16), 2527-2532.
35. Miriyala, B.; Bhattacharyya, S.; Williamson, J. S. *Tetrahedron* **2004**, *60* (7), 1463-1471.

36. Liu, J.; Ni, C.; Li, Y.; Zhang, L.; Wang, G.; Hu, J. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (38), 6753-6756.
37. http://www.utdanningsdirektoratet.no/templates/udir/TM_UtdProgrFag.aspx?id=2103&sokestreng=Kjemi (Sist lastet: 28.5.2008).
38. Rignes, V.; Hannisdal, M. *Kjemi fagdidaktikk. Kjemi i skolen*; Høyskoleforlaget AS: Kristiansand, 2006.
39. Woolfolk, A. *Pedagogisk psykologi*; Tapir Akademiske Forlag: Trondheim, 2004.
40. Erik Fuglseth; Thor Håkon Krane Thvedt; Maria Førde Møll; Bård Helge Hoff *Tetrahedron* **2008**.
41. Møll, M. F. *Syntese og analyse av a-fluorfenyl-etanoner og a-fluorfenylalkoholer*; NTNU: Trondheim, 07.
42. Muzart, J. *Synthetic Communications* **1985**, 15 (4), 285-289.
43. Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1981**, 29 (11), 3249-3255.
44. Pirkle, W. H.; Simmons, K. A. *Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48 (15), 2520-2527.
45. Kumpaty, H. J.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *Synthetic Communications* **2003**, 33 (8), 1411-1416.
46. Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S. *Synthesis* **2005**, (18), 3140-3146.
47. Carlson, R.; Larsson, U.; Hansson, L. *Acta Chemica Scandinavica* **1992**, 46 (12), 1211-1214.
48. Rezaei, H.; Marek, I.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **2001**, 57 (13), 2477-2483.
49. Moore, J. L.; Taylor, S. M.; Soloshonok, V. A. *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)* **2005**, (6), 287-292.
50. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. Ionic Reactions-Nucleophilic Substitution and Elimination Reactions of Alkyl Halides. In *Organic Chemistry*, 8 ed.; Wiley International Edition, Ed.; John Wiley & Sons: USA, **2004**; 238-286.
51. Takahashi, F.; Yoshimura, H. Process for preparation of quaternary ammonium halide salts. JP 2004010570, Jun 10, 2002.
52. Kazakov, P. V.; Baranov, Y.; Golosov, S. N. Method for preparing terbinafine or terbinafine hydrochloride from 1-[(methylamino)methyl]naphthalene and trans-1-halo-6,6-dimethylhept-2-en-4-ynes. RU 2274635, Dec 29, 2004.
53. Stanetty, P.; Wallner, H. *Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)* **1993**, 326 (6), 341-350.

54. bdel-Moety, E. M.; Kelani, K. O.; bou Al-Alamein, A. M. *Saudi Pharmaceutical Journal* **2003**, *11* (1-2), 37-45.
55. Dewar, M. J. S.; Kelemen, J. *Journal of Chemical Physics* **1968**, *49* (2), 499-508.

Appendiks

Appendiks A.1: Hovedområder i læreplanen	i
Appendiks A.2: 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b)	ii
Appendiks A.3: N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a)	v
Appendiks A.4: 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b)	vii
Appendiks A.5: <i>N</i> -(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a)	xi
Appendiks A.6: <i>N</i> -(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b)	xiv
Appendiks A.7: (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (1c)	xviii
Appendiks A.8: (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (1d)	xxi
Appendiks A.9: Andre ¹ H NMR spekter	xxv
Appendiks A.10: Bilder fra opparbeidelse	xxx

A.1 Hovedområder i læreplanen:

Kjemi 1:

Metoder og forsøk

Hovedområdet handler om at kunnskaper i kjemi bygges opp gjennom prosesser med hypoteser, forsøk, observasjoner, vurderinger og begrunnede konklusjoner. Videre dreier det seg om at kjemi er et praktisk fag der det blir brukt laboratorieutstyr og utført analyser, og om hvordan teorier og modeller blir testet og illustrert gjennom forsøk.

Organisk kjemi 1

Hovedområdet handler om naturlige og syntetiske organiske stoffer. Det sentrale i hovedområdet er hvordan organiske stoffer er bygd opp, og hvordan stoffene reagerer. I tillegg dreier det seg om navnssetting, som brukes til å systematisere det store antallet organiske forbindelser.

Kjemi 2:

Forskning

Hovedområdet handler om aktuell forskning innen kjemi og om hvilke krav som stilles til forskningsresultater for at de skal være pålitelige.

Analyse

Hovedområdet handler om kjemiske analysemetoder som blir brukt til å kontrollere både kvalitet og kvantitet i mange sammenhenger. Videre dreier det seg om åpne forsøk og instrumentelle analyser.

Organisk kjemi 2

Hovedområdet handler om hvordan organiske stoffer reagerer. Laboratoriearbeid er sentralt. I tillegg dreier det seg om kartlegging og beskrivelse av organiske molekylers oppbygning, funksjoner og reaksjoner. Hovedområdet omfatter også biokjemiske reaksjoner, knyttet til energiomsetningen i levende celler.

Teknologi og forskningslære:

Den unge forskeren

For Teknologi og forskningslære X og 1:

Hovedområdet handler om vitenskapelige undersøkelser i aktuelle emner relatert til helse og miljø, og hvordan disse undersøkelsene planlegges, gjennomføres og presenteres. I tillegg dreier det seg om systematiske målinger og analyse av resultater.

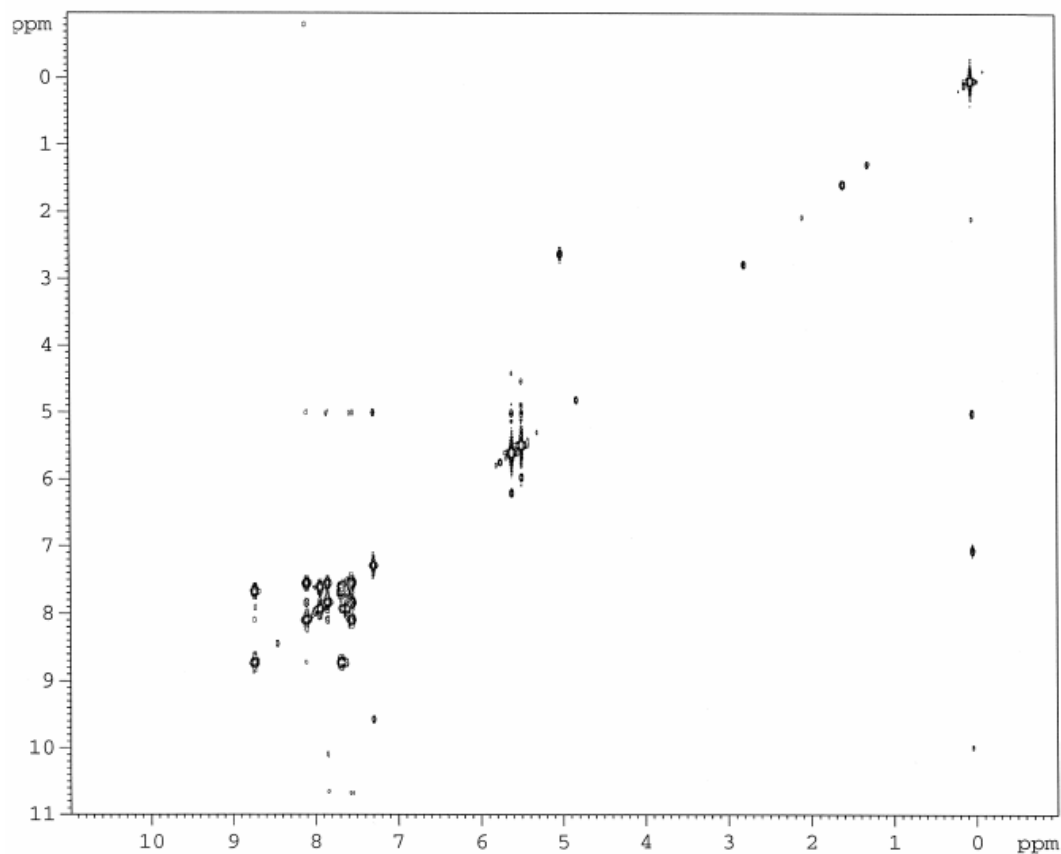
For Teknologi og forskningslære 2:

Hovedområdet handler om problemformuleringer, planlegging og gjennomføring av vitenskapelige undersøkelser. Eksperimentering, presentasjon og kritisk vurdering av resultater inngår i hovedområdet.

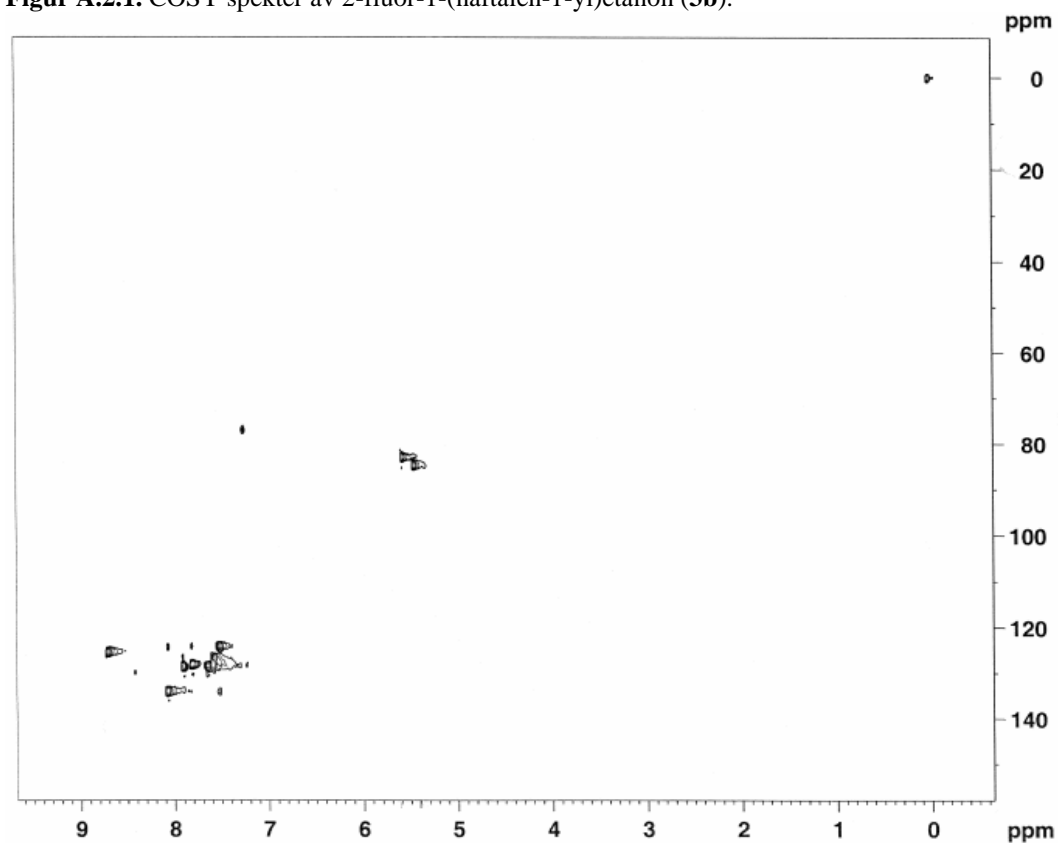
Naturvitenskapelige arbeidsmetoder

Hovedområdet handler om sentrale arbeidsmetoder i naturvitenskap. Videre dreier det seg om forholdet mellom empiri og teori og hvordan kunnskap utvikles og publiseres i forskningsmiljøer.

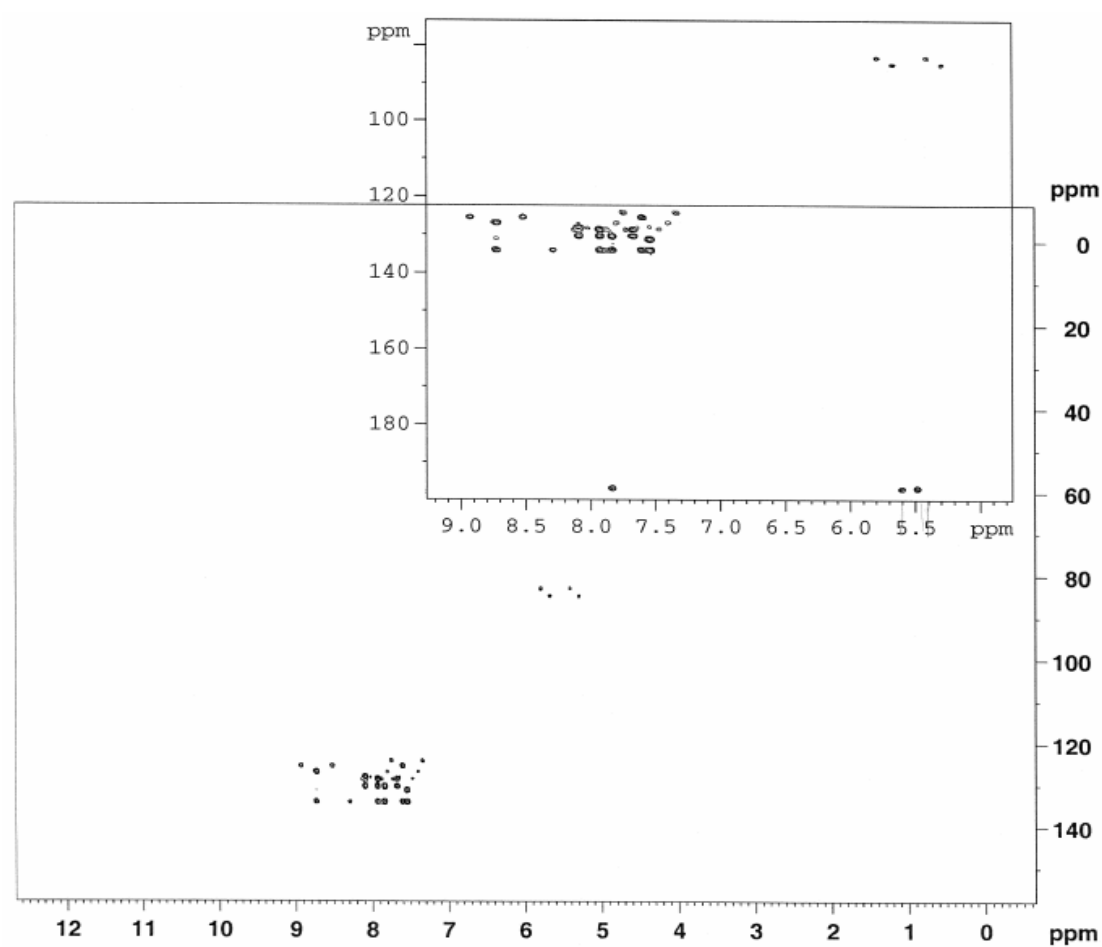
A.2 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b)



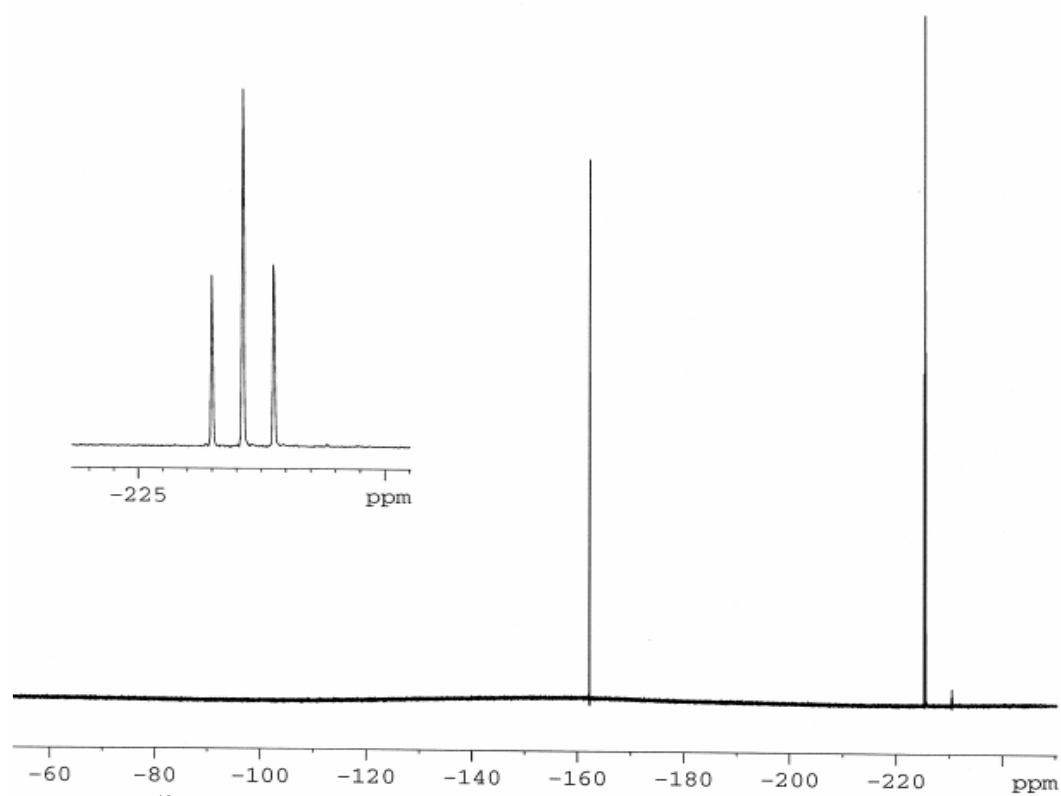
Figur A.2.1. COSY spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b).



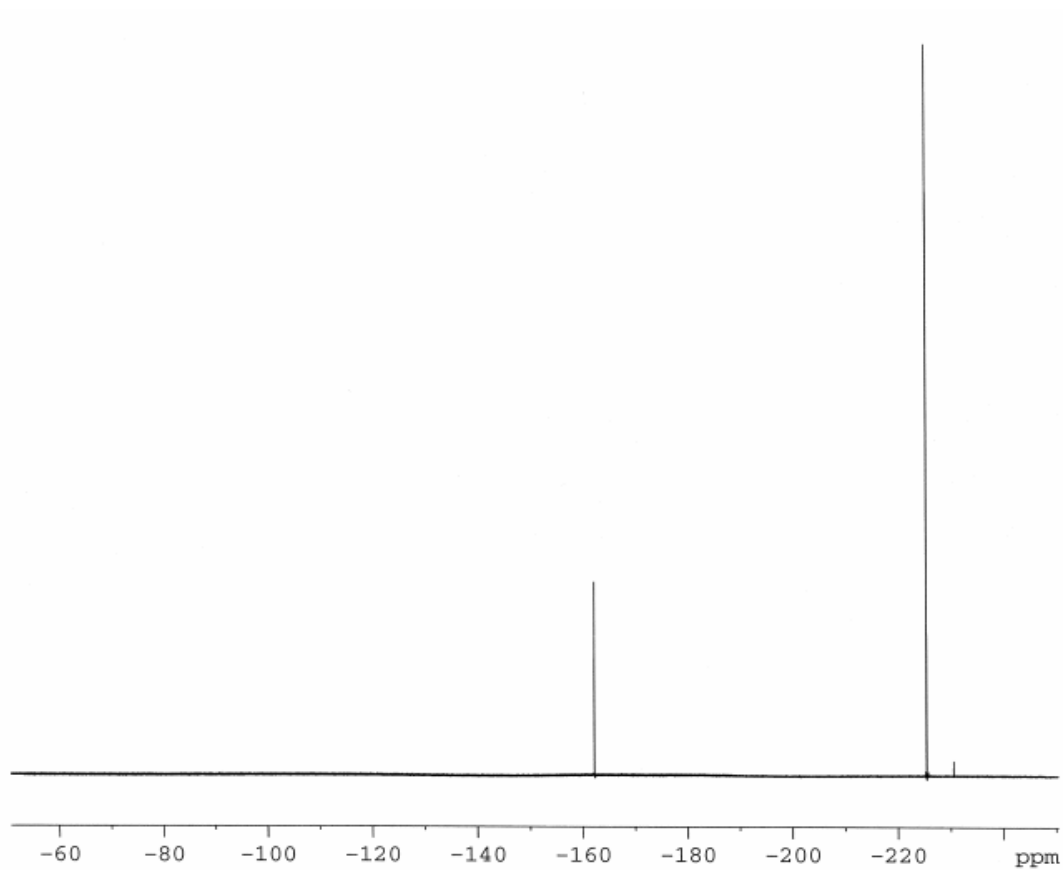
Figur A.2.2. HSQC spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b).



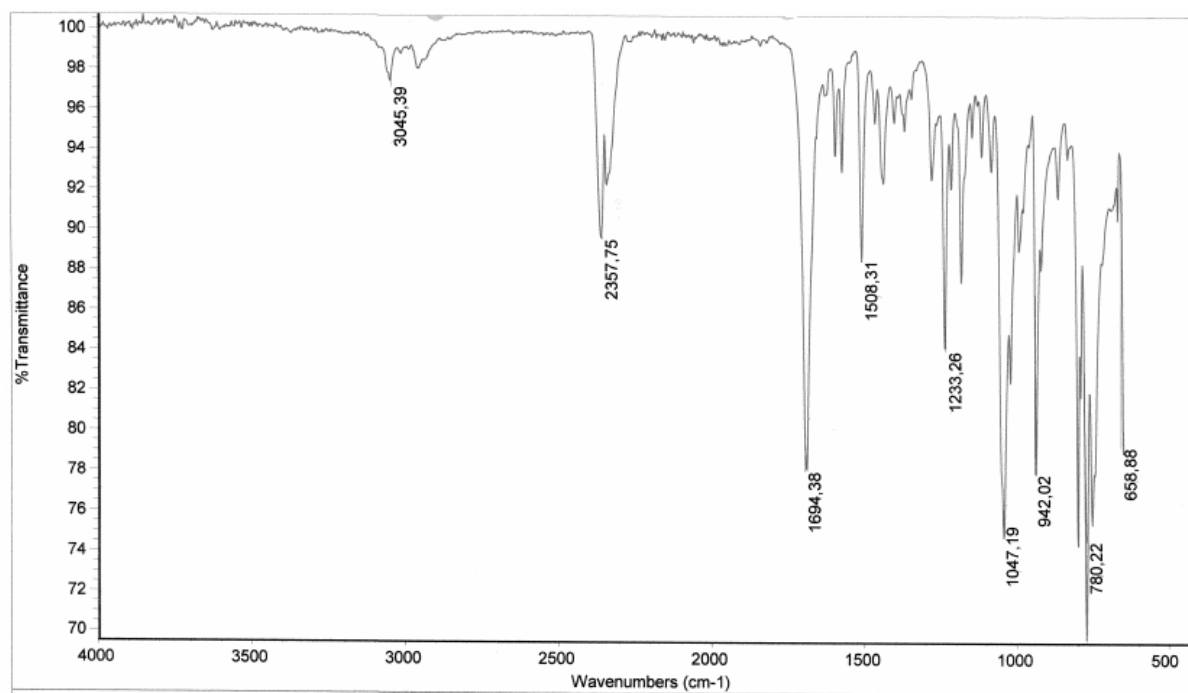
Figur A.2.3. HMBC spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b).



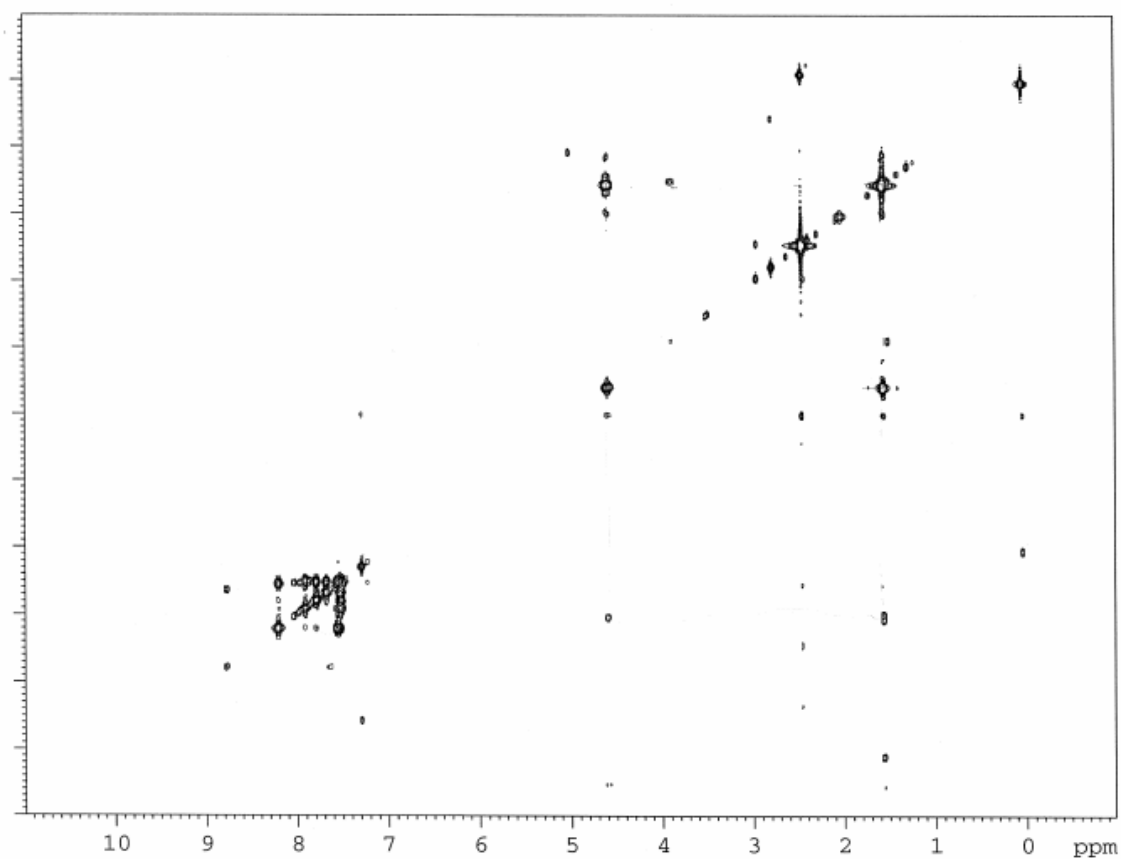
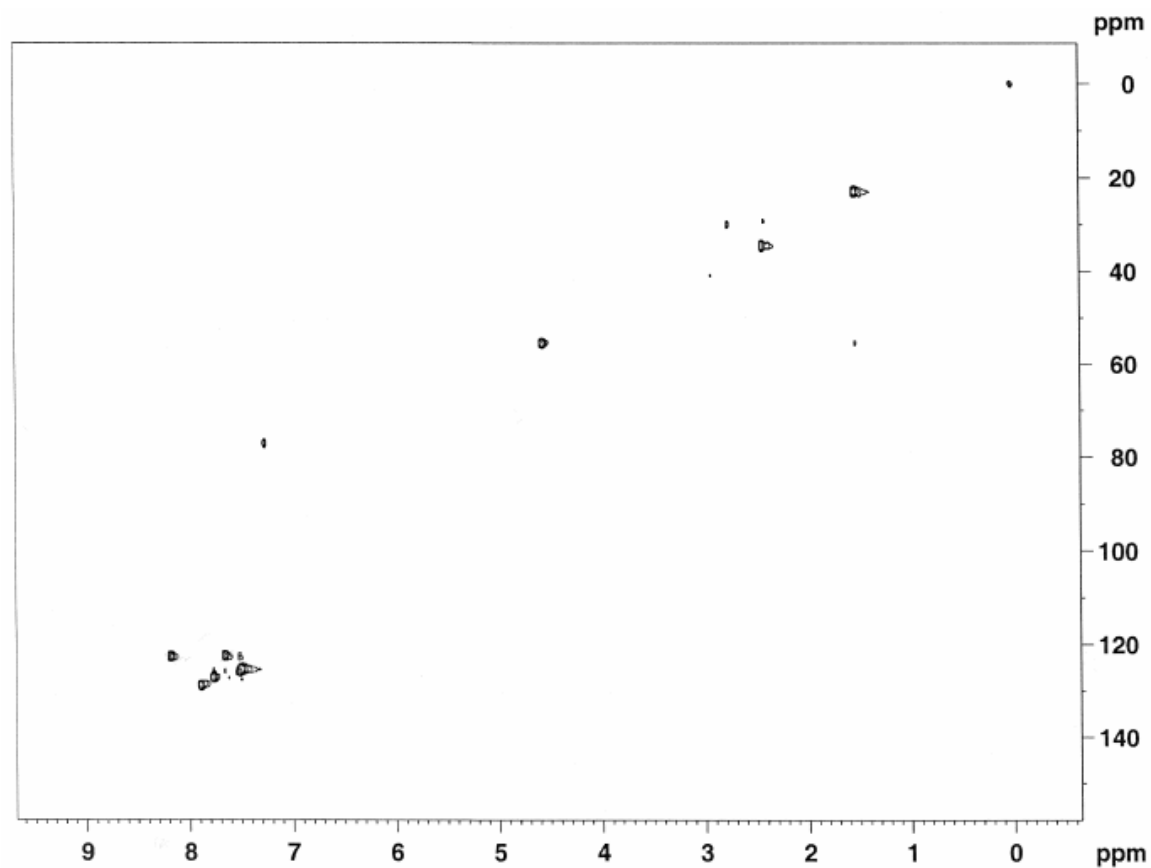
Figur A.2.4. ^{19}F uten H-dekobling spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (3b).

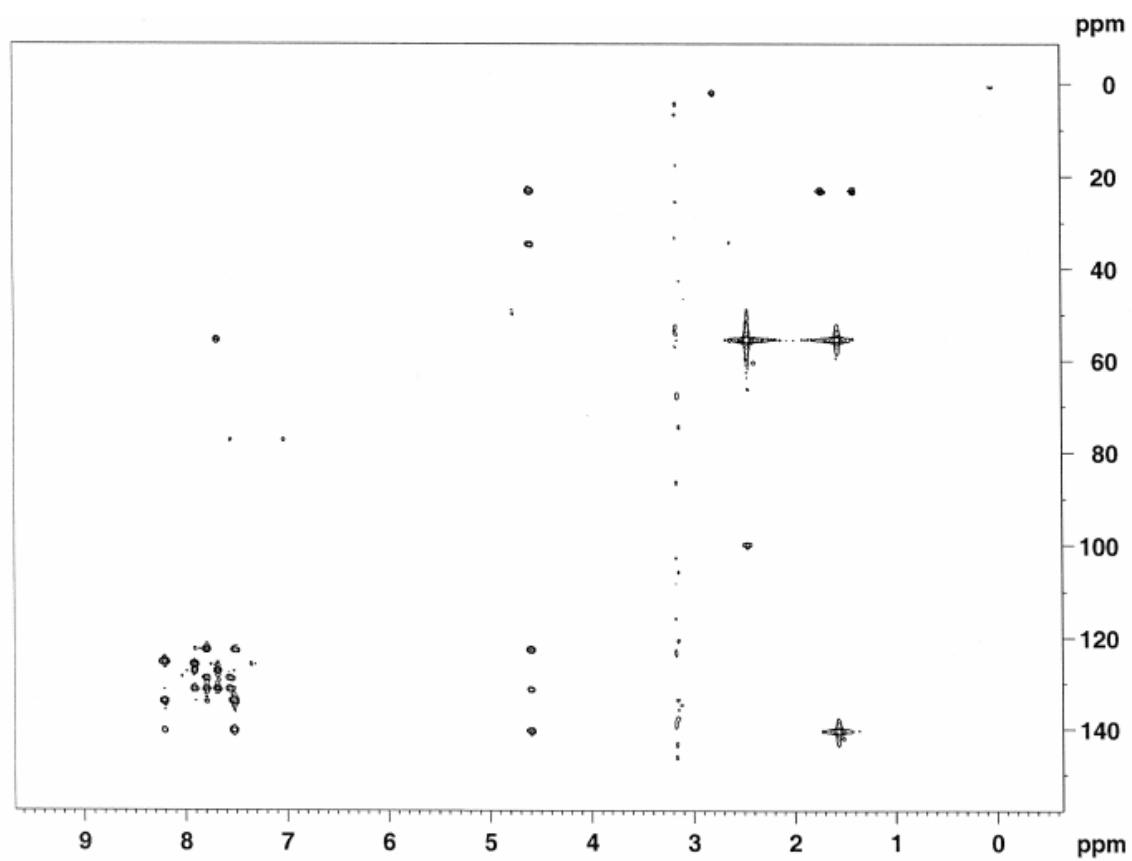


Figur A.2.5. ^{19}F med H-dekobling spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

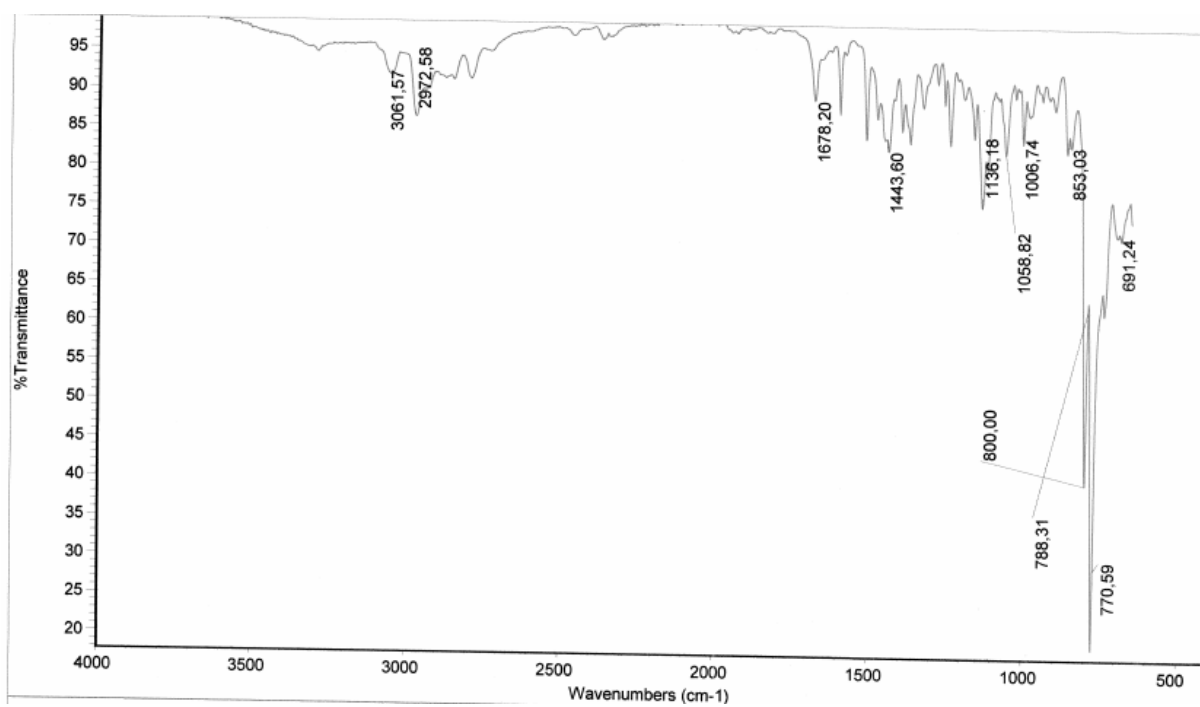


Figur A.2.6. IR spekter av 2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etanon (**3b**).

A.3 N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a)**Figur A.3.1.** COSY spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).**Figur A.3.2.** HSQC spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).

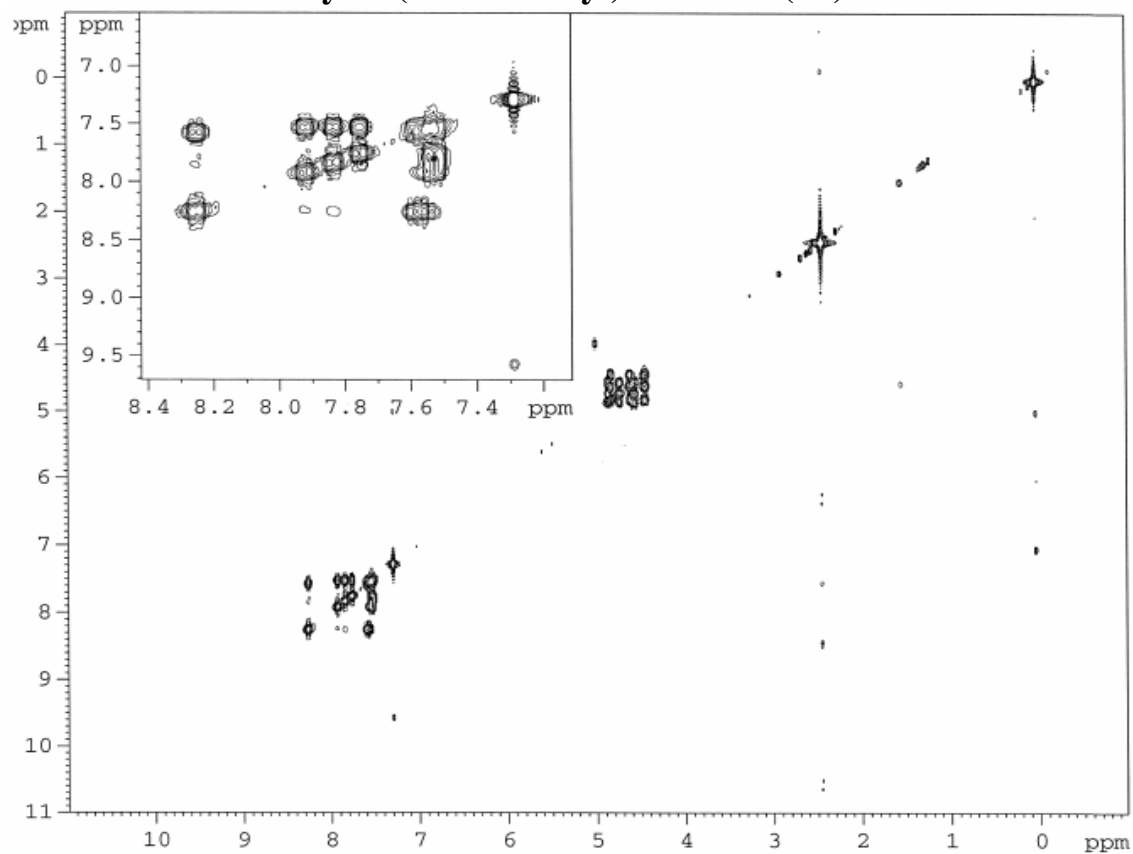


Figur A.3.3. HMBC spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).

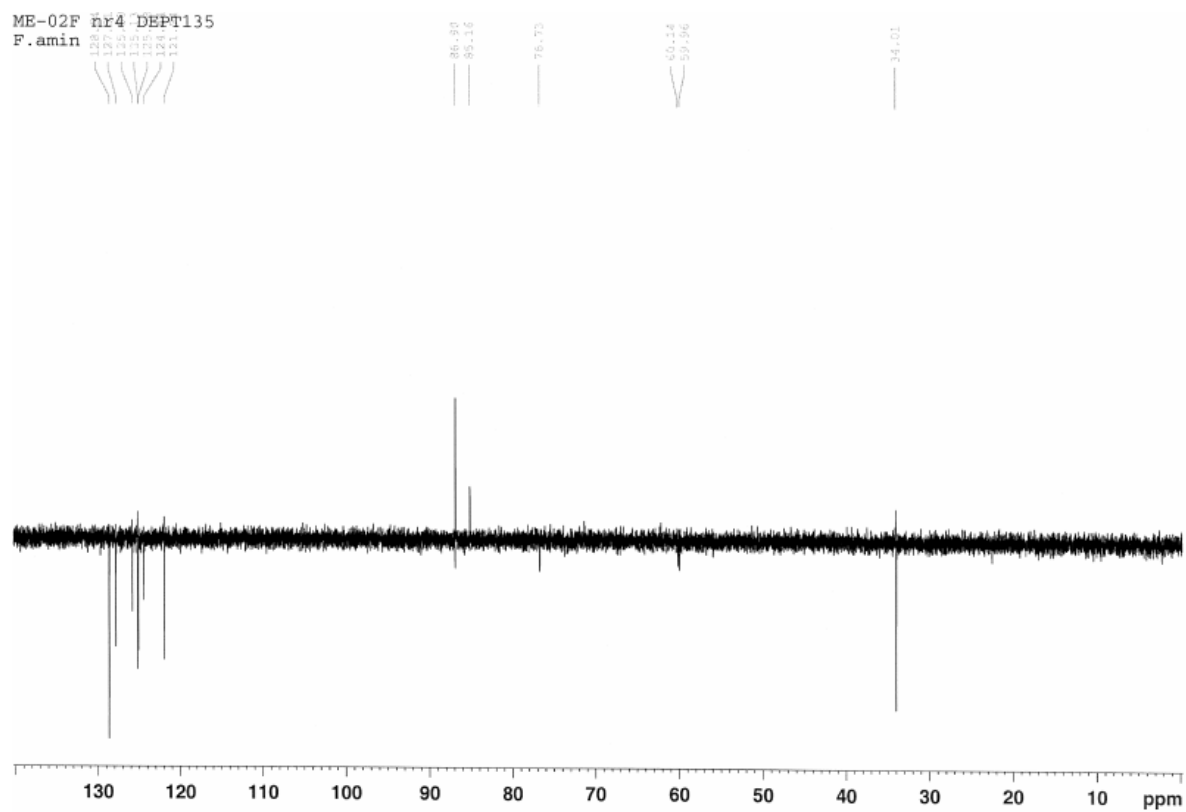


Figur A.3.4. IR spekter av N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2a).

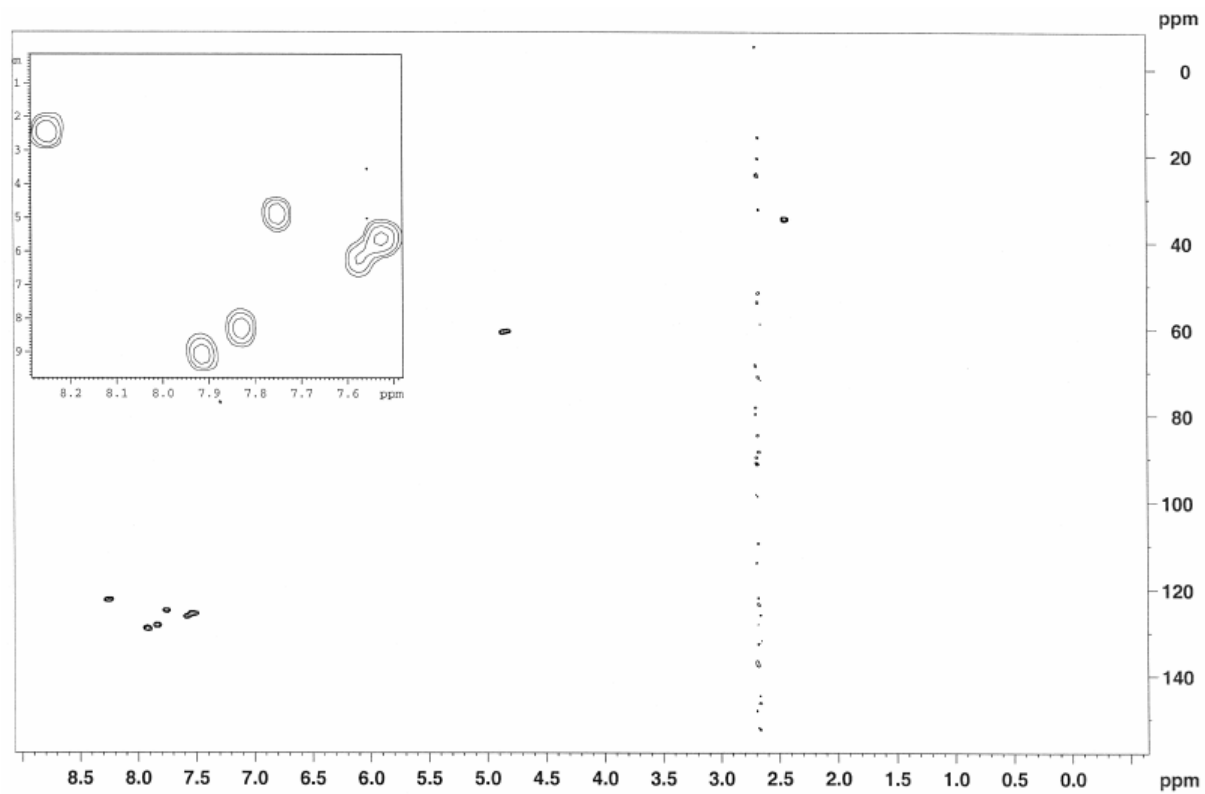
A.4 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b)



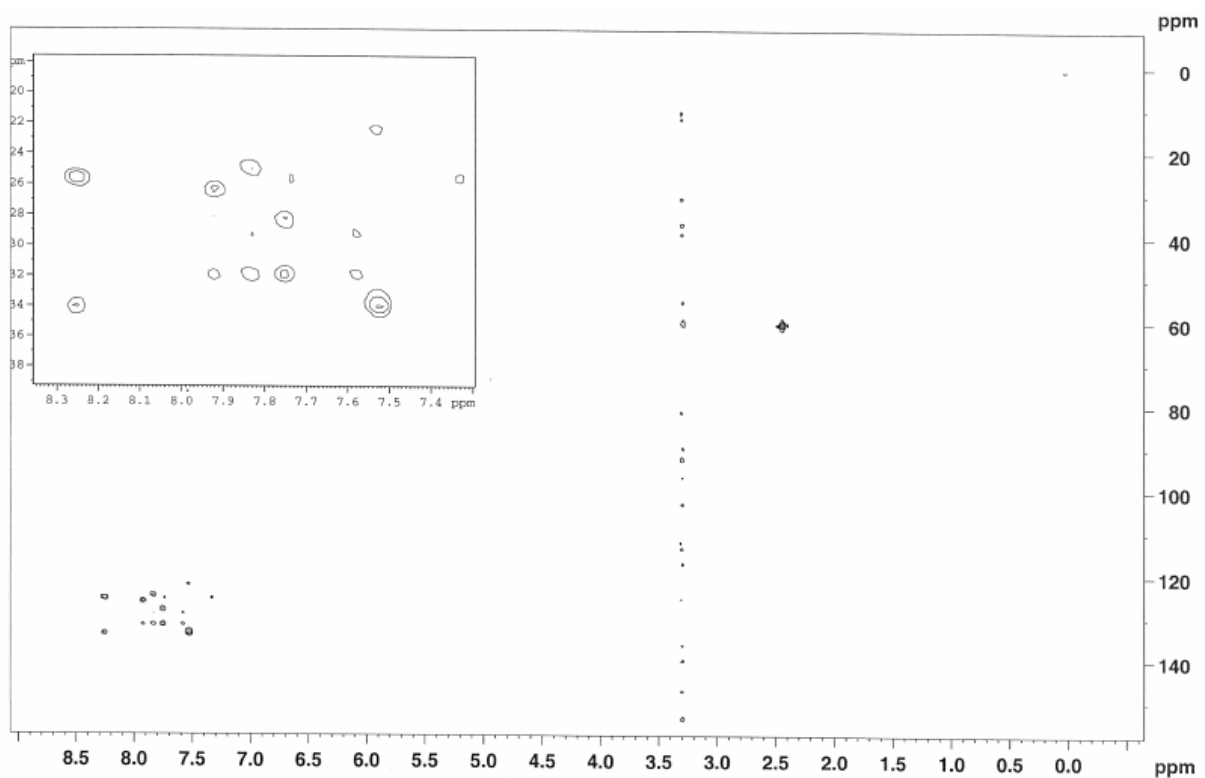
Figur A.4.1. COSY spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).



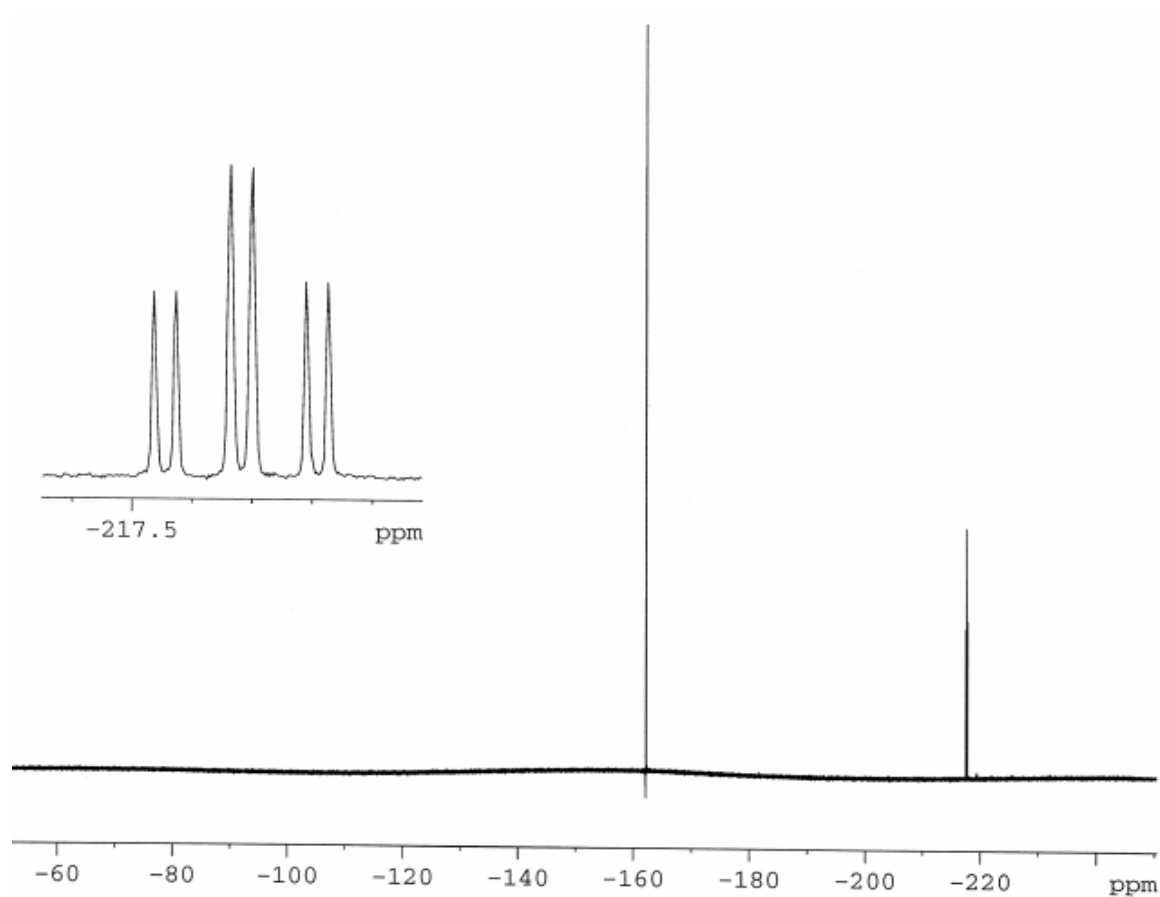
Figur A.4.2. DEPT-135 spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).



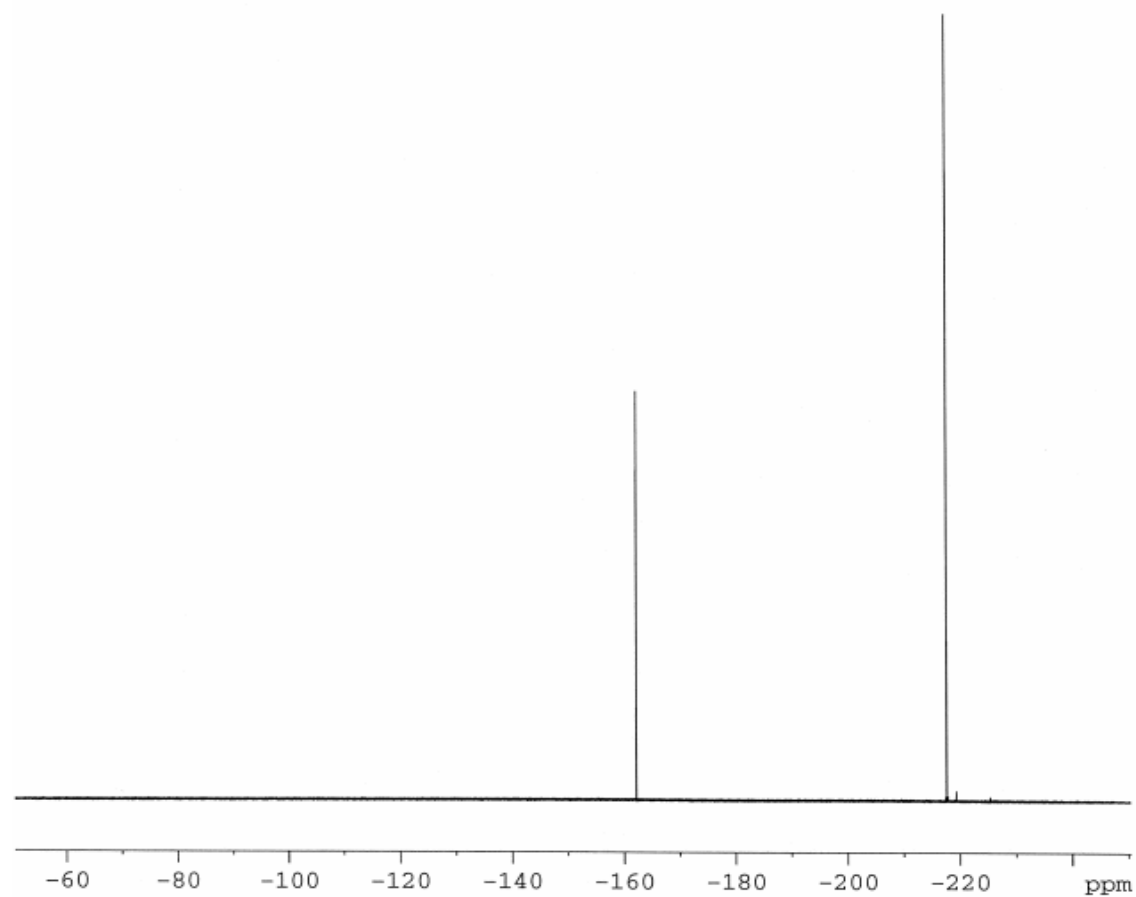
Figur A.4.3. HSQC spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).



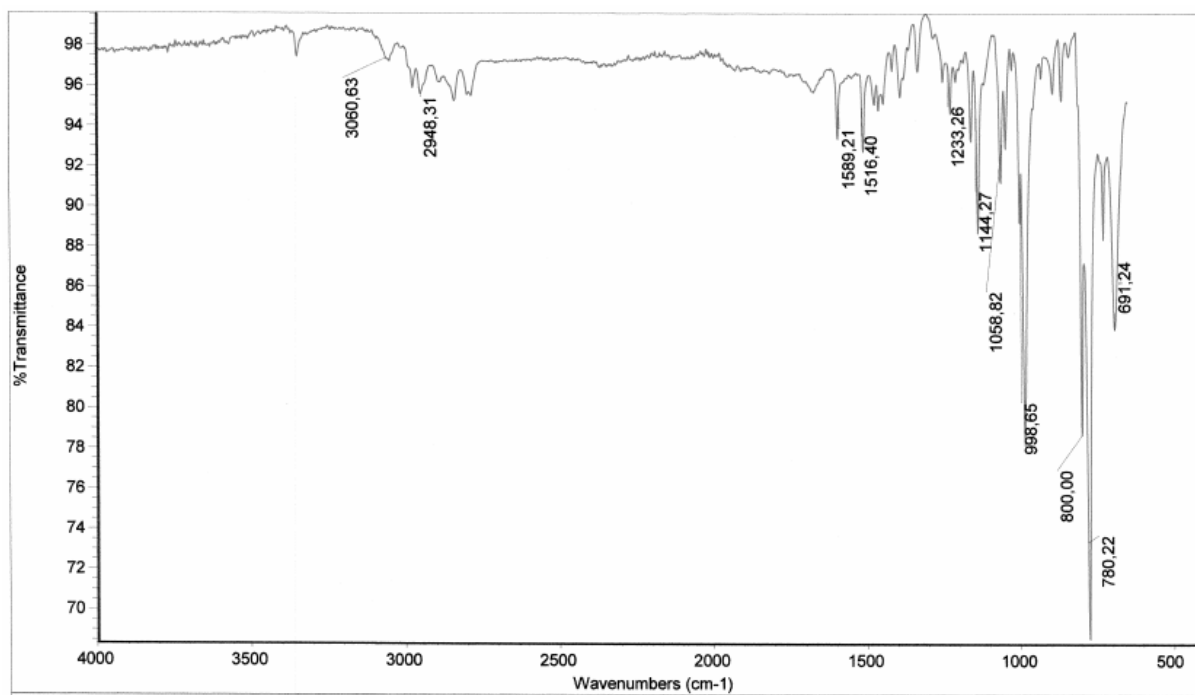
Figur A.4.4. HMBC spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).



Figur A.4.5. ^{19}F uten H-dekobling spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).

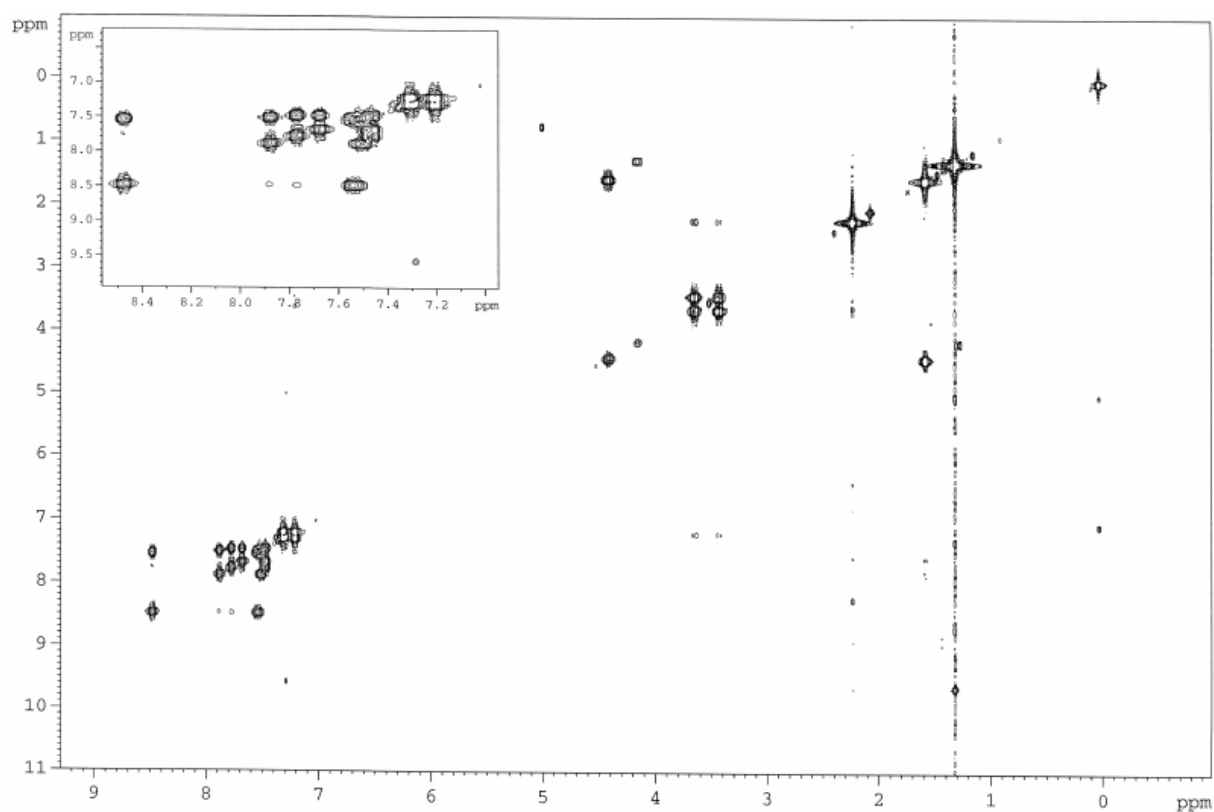


Figur A.4.6. ^{19}F med H-dekobling spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (2b).

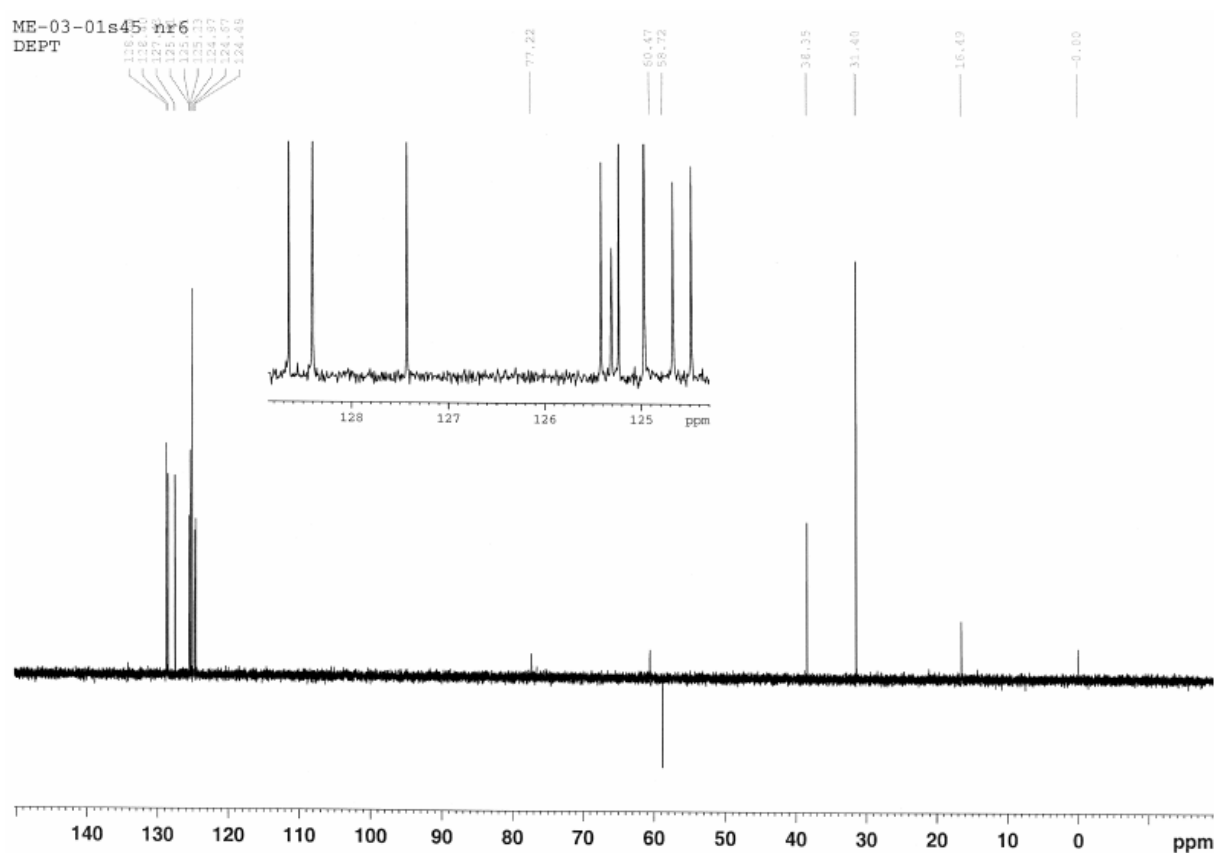


Figur A.4.7. IR spekter av 2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**2b**).

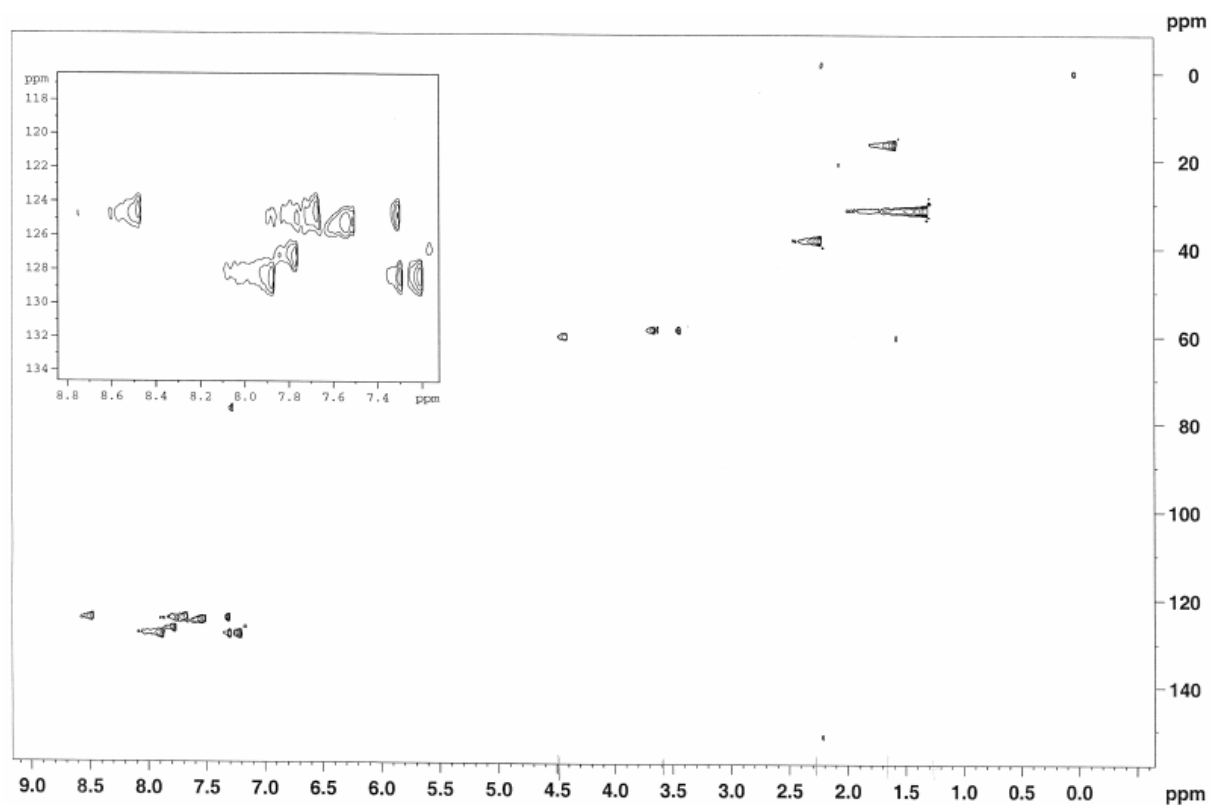
A.5 N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a)



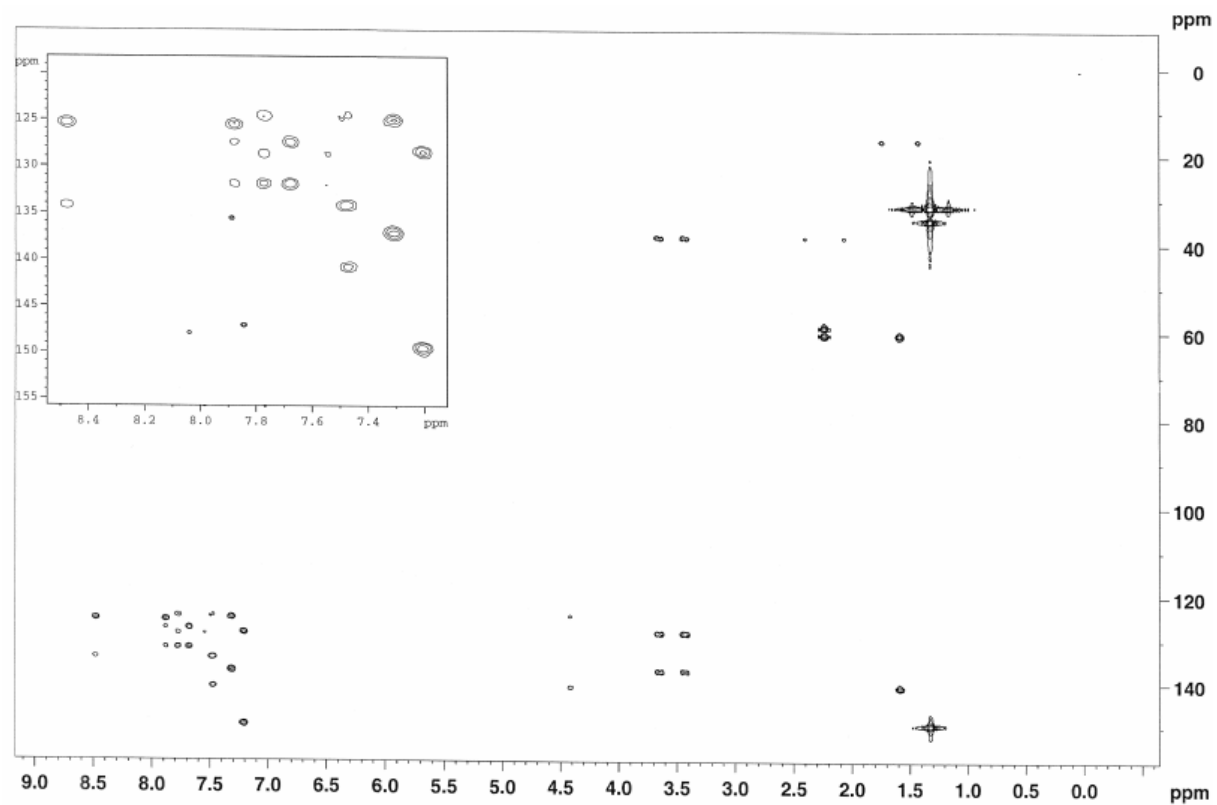
Figur A.5.1. COSY spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a).



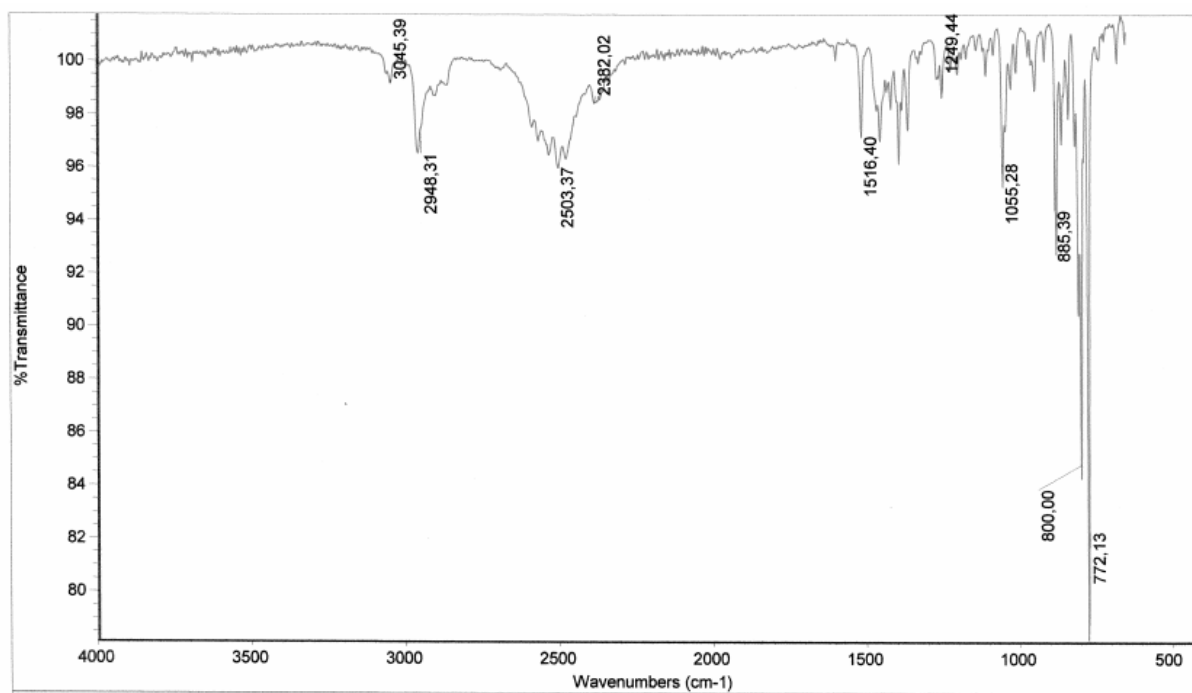
Figur A.5.2. DEPT-135 spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1a).



Figur A.5.3. HSQC spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

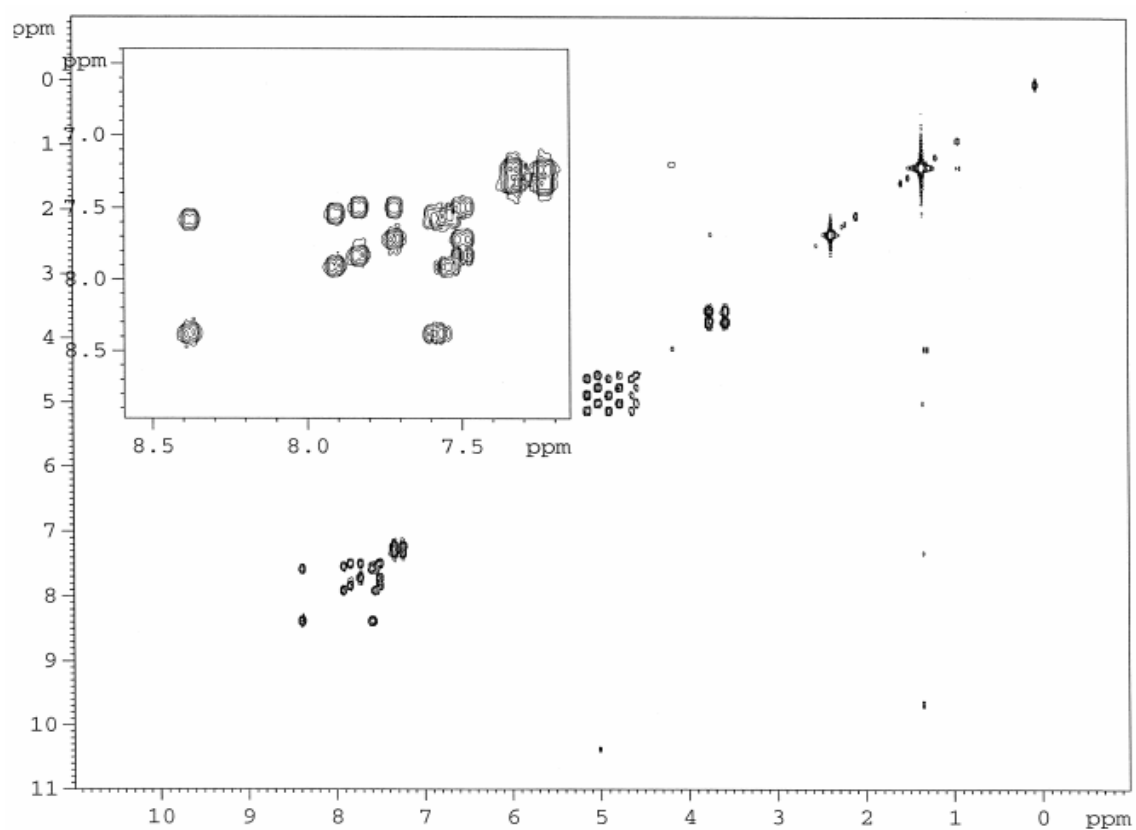


Figur A.5.4. HMBC spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

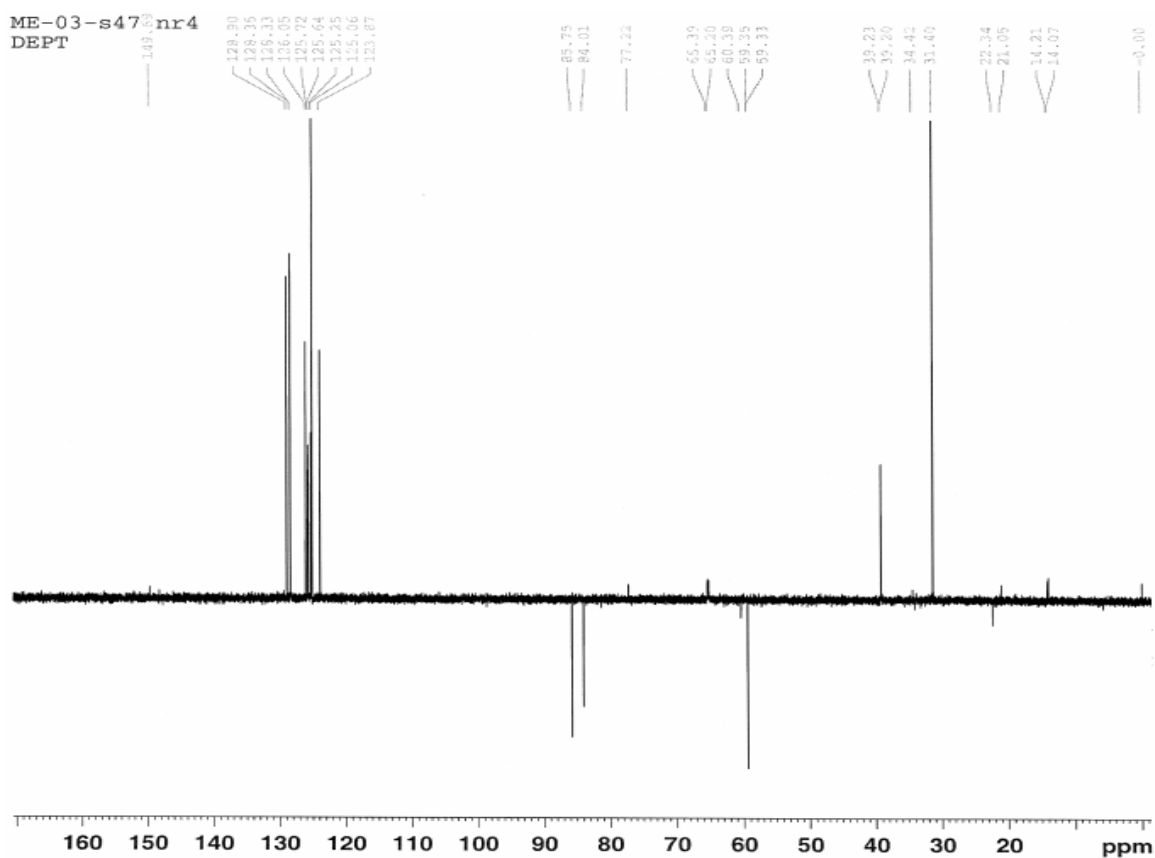


Figur A.5.5. IR spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1a**).

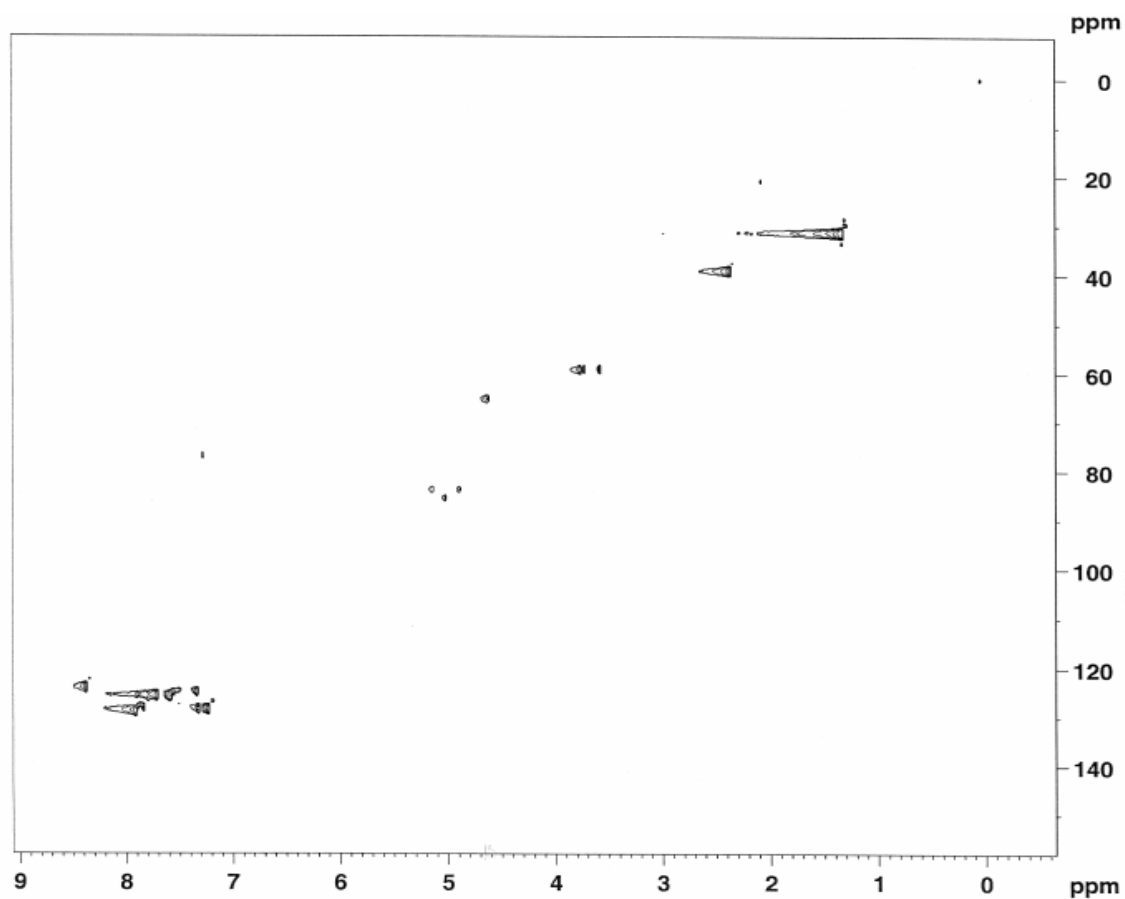
A.6 N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b)



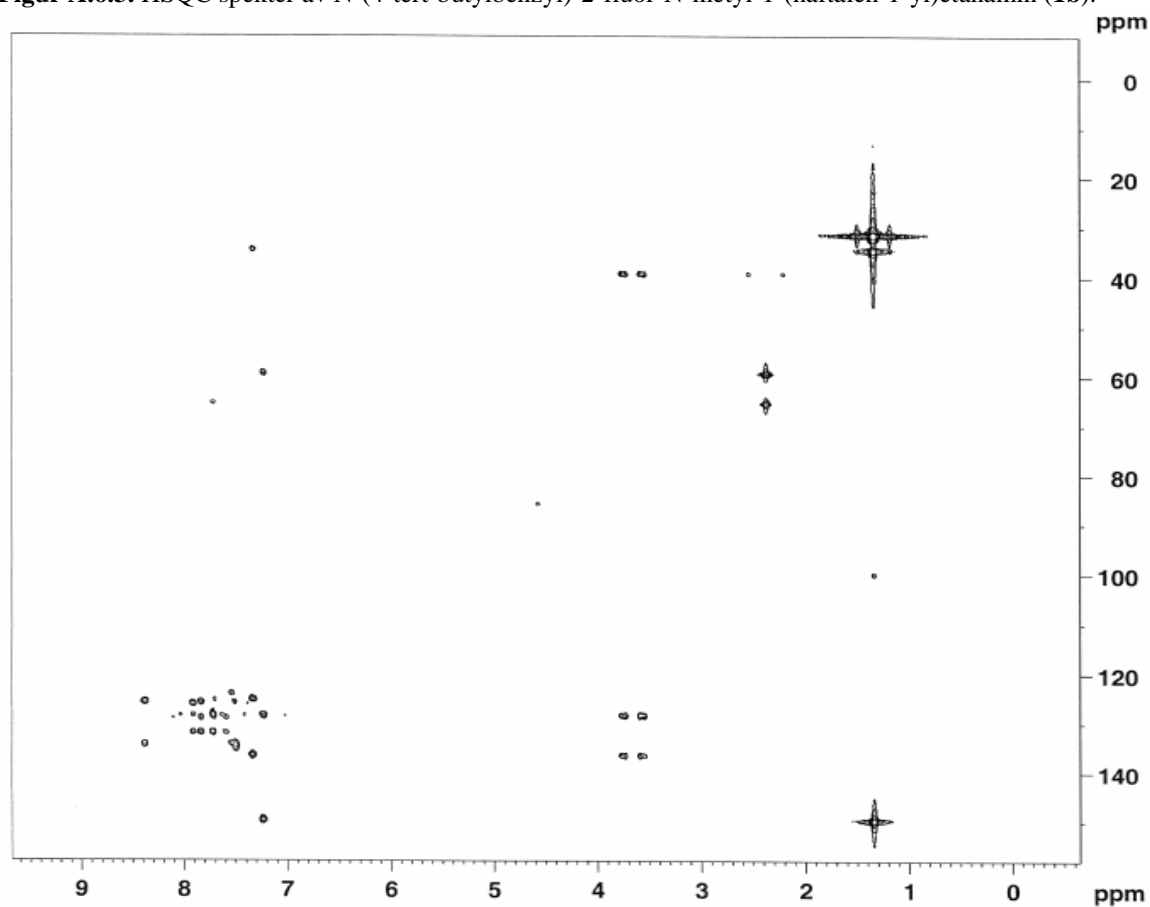
Figur A.6.1. COSY spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b).



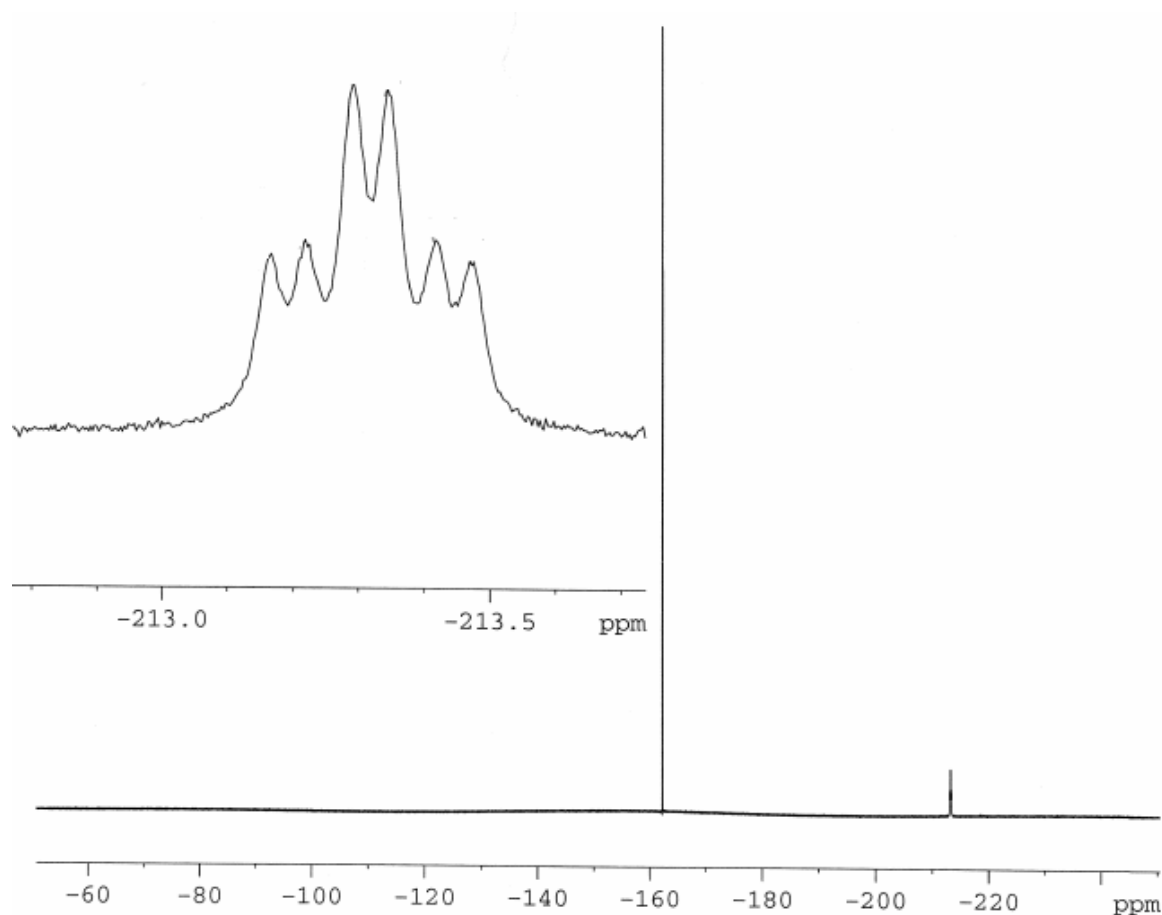
Figur A.6.2. DEPT-135 spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (1b).



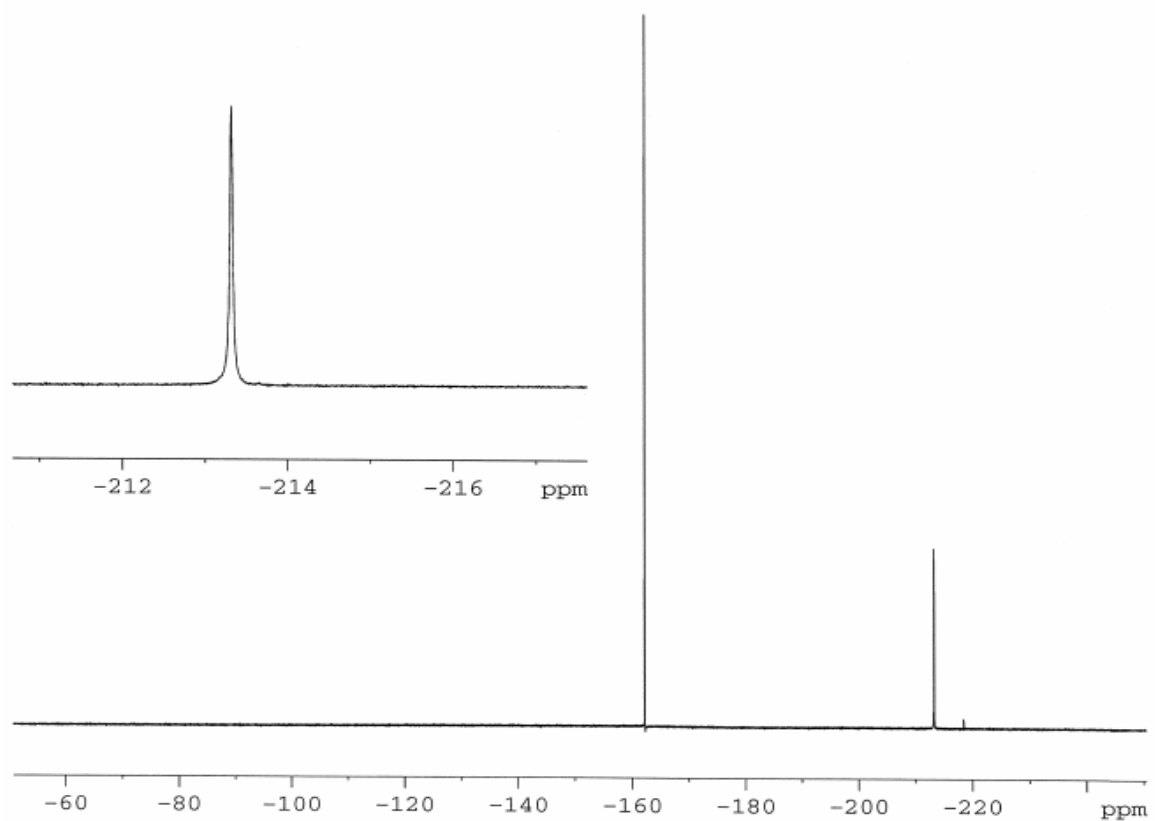
Figur A.6.3. HSQC spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).



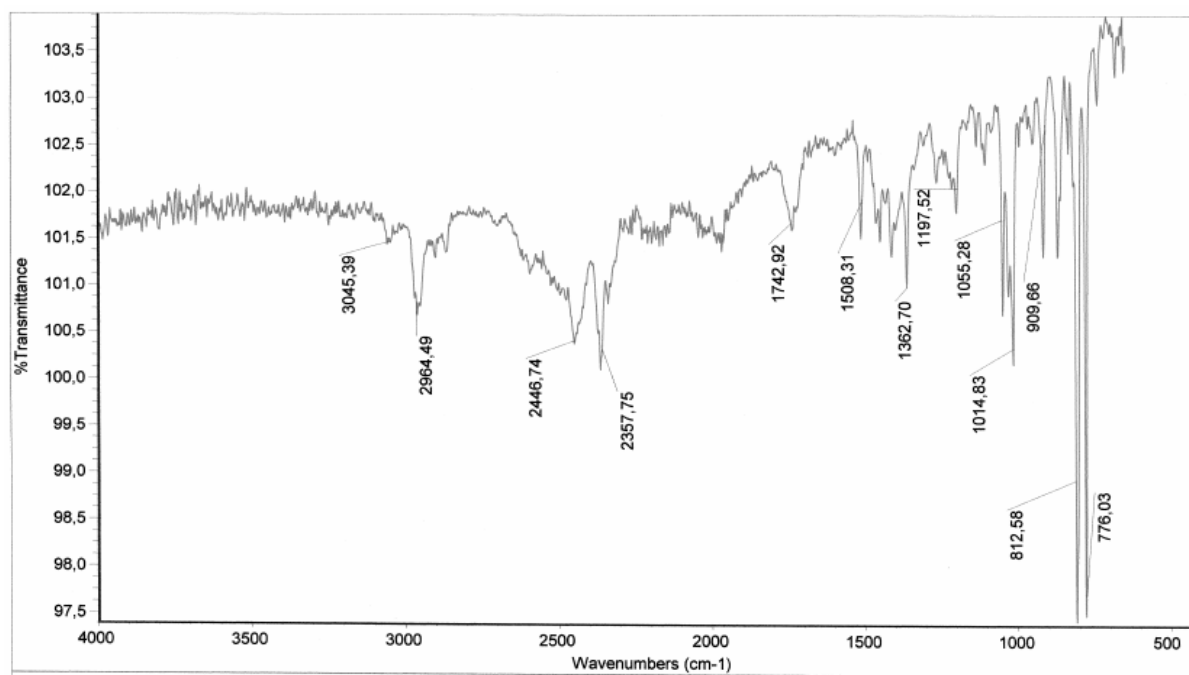
Figur A.6.4. HMBC spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).



Figur A.6.5. ^{19}F uten H-dekobling spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

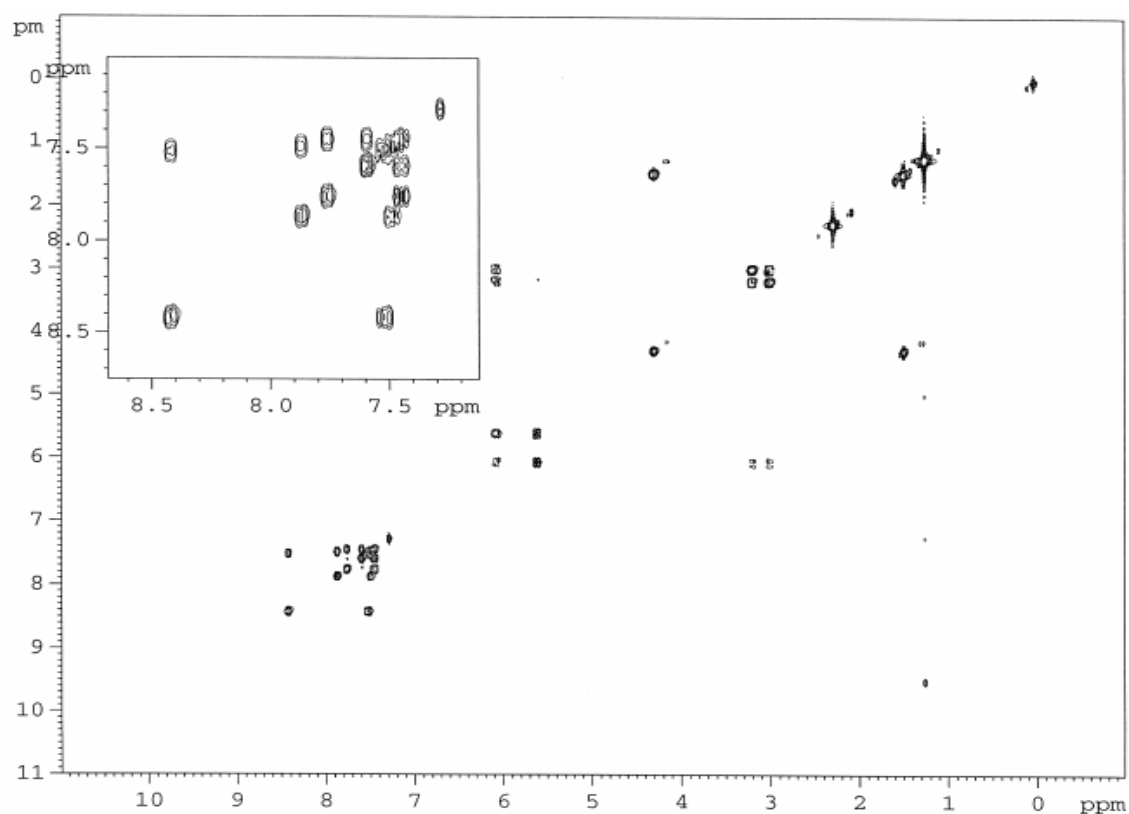


Figur A.6.6. ^{19}F med H-dekobling spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

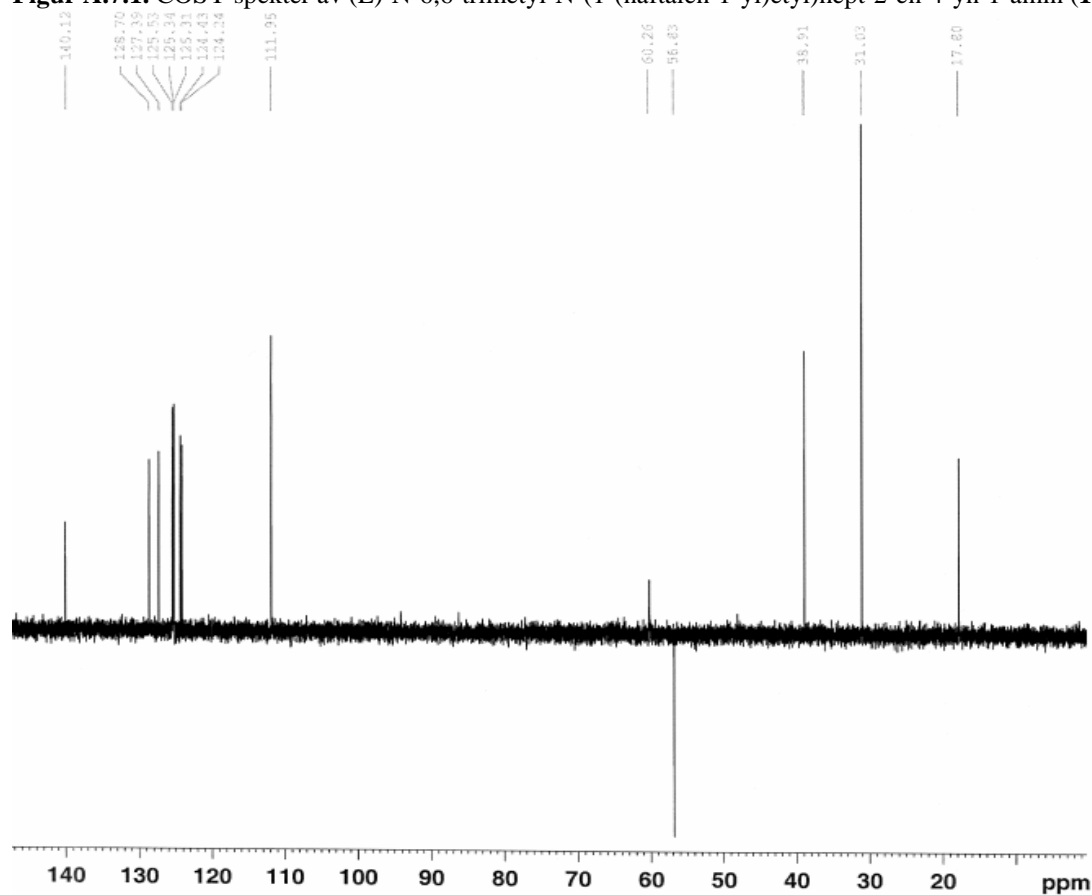


Figur A.6.7. IR spekter av N-(4-tert-butylbenzyl)-2-fluor-N-metyl-1-(naftalen-1-yl)etanamin (**1b**).

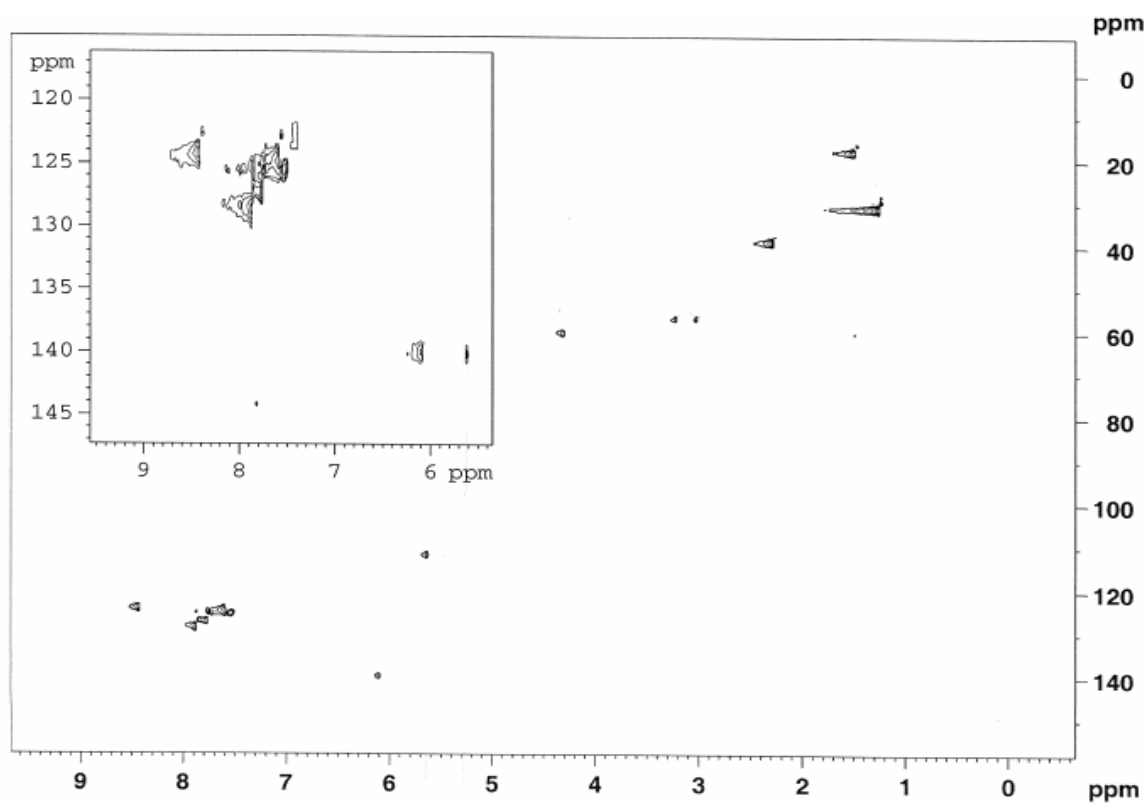
A.7 (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (1c)



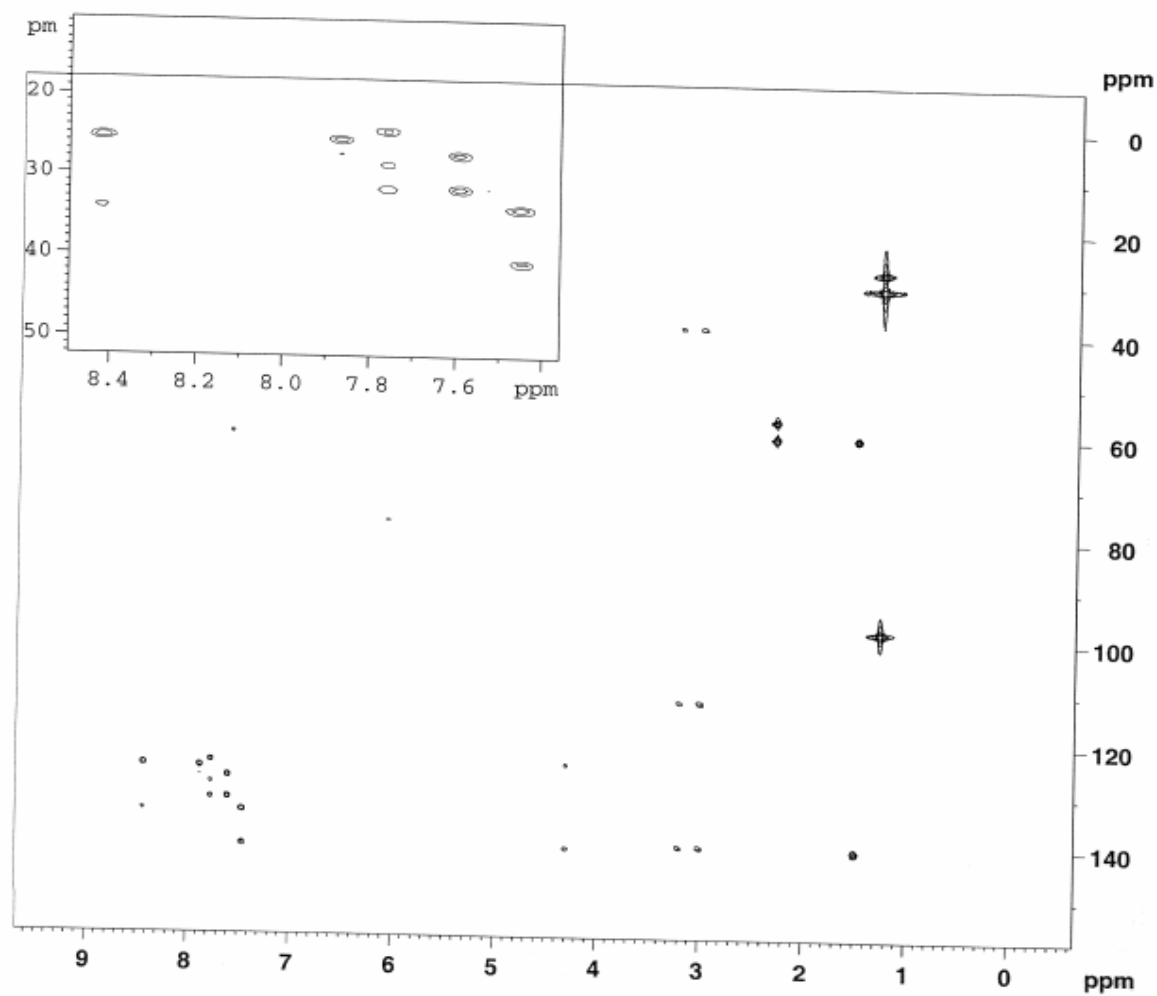
Figur A.7.1. COSY spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (1c).



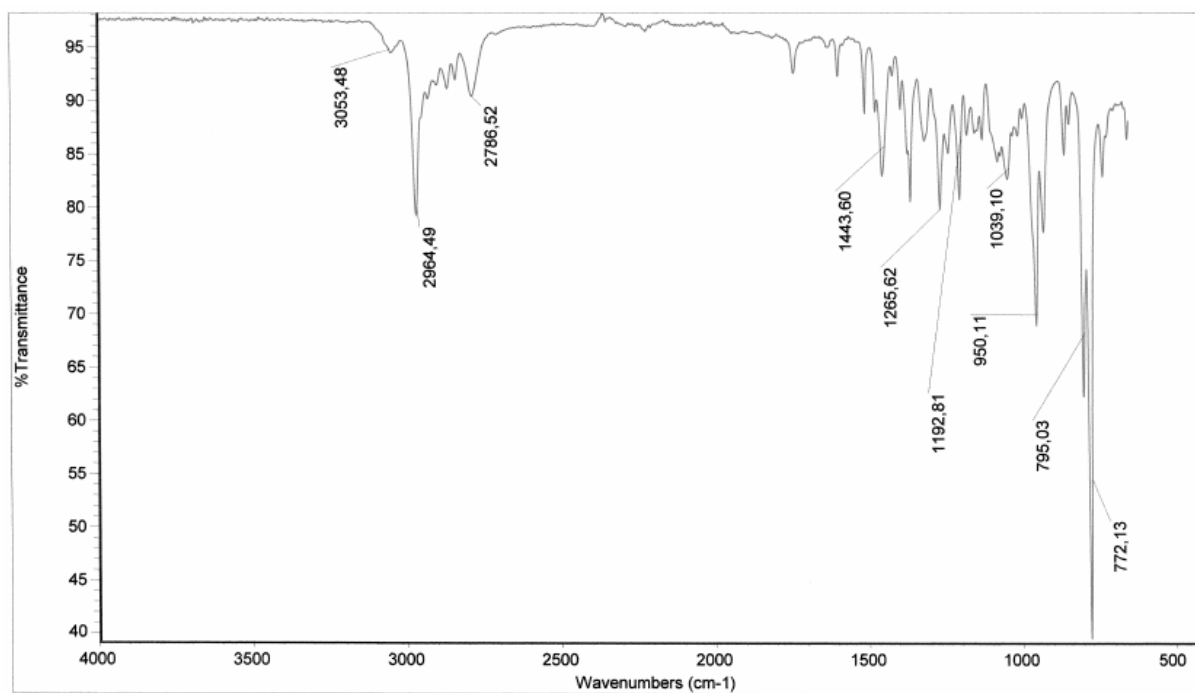
Figur A.6.2. DEPT-135 spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (1c).



Figur A.7.2. HSQC spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

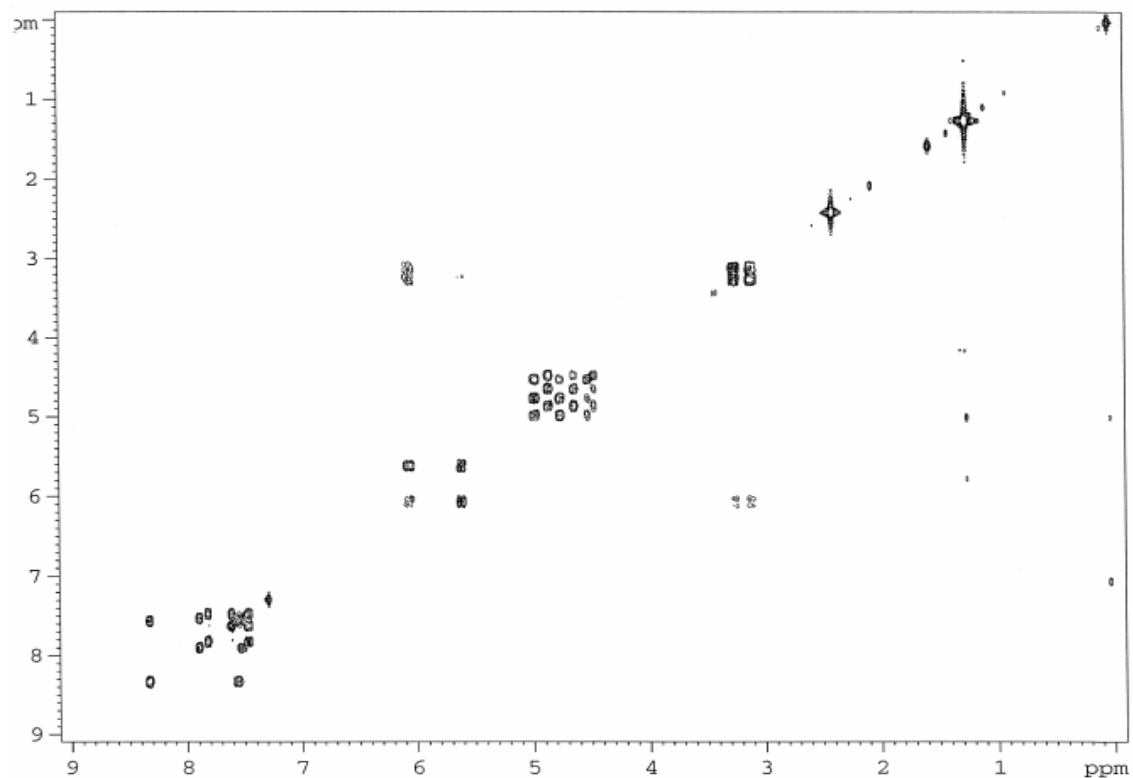


Figur A.7.3. HMBC spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

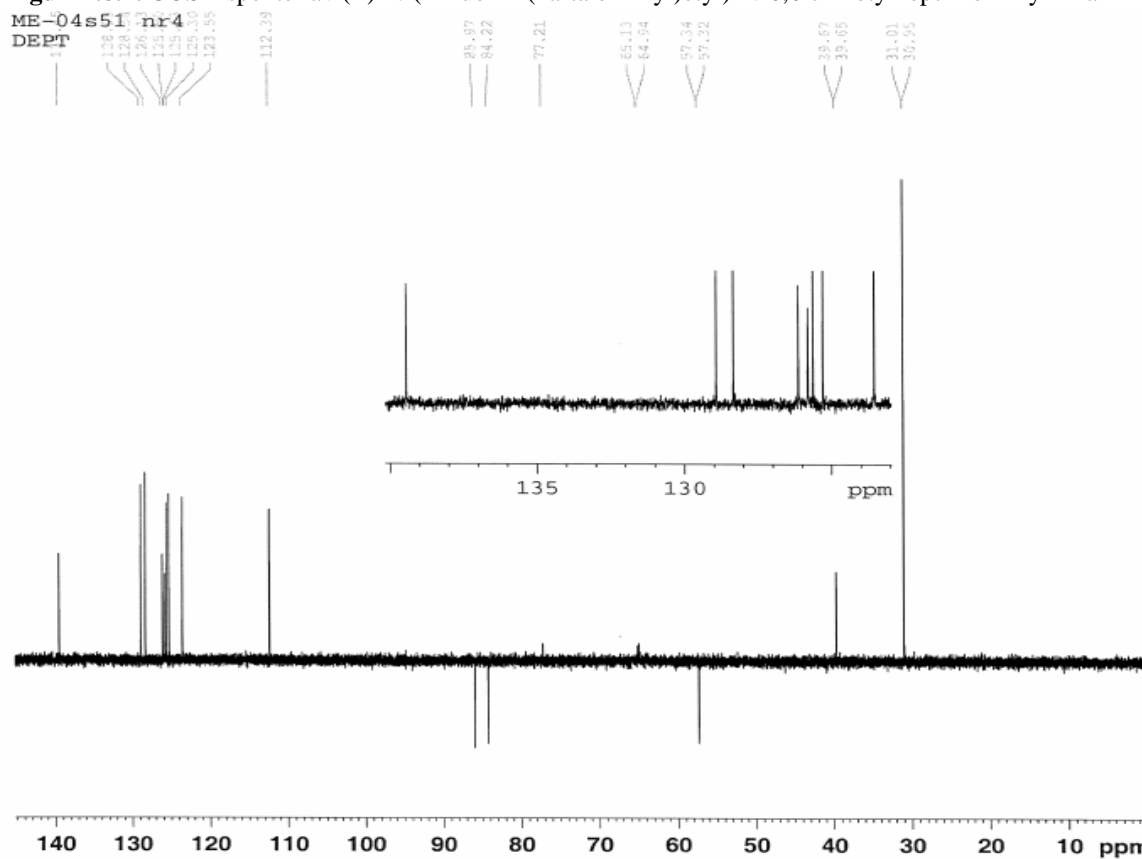


Figur A.7.4. IR spekter av (E)-N-6,6-trimetyl-N-(1-(naftalen-1-yl)etyl)hept-2-en-4-yn-1-amin (**1c**).

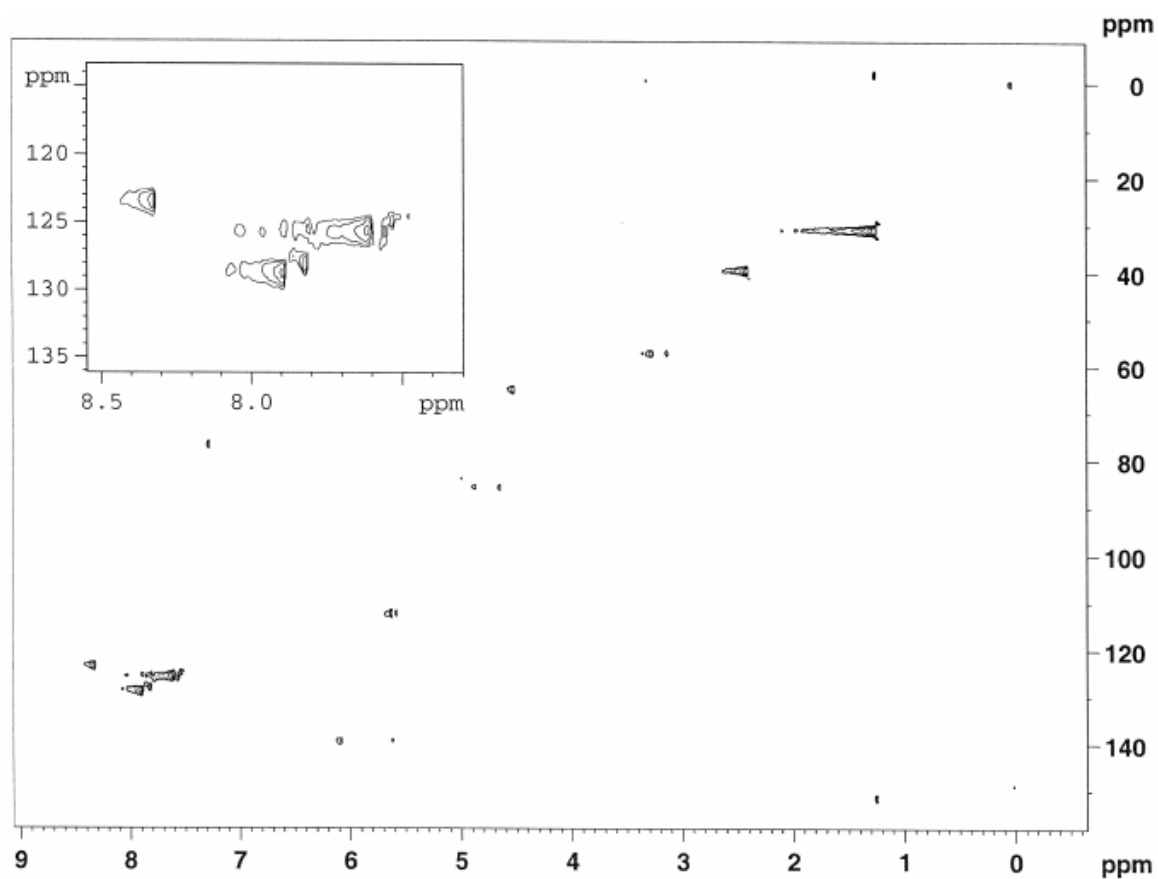
A.8 (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (1d)



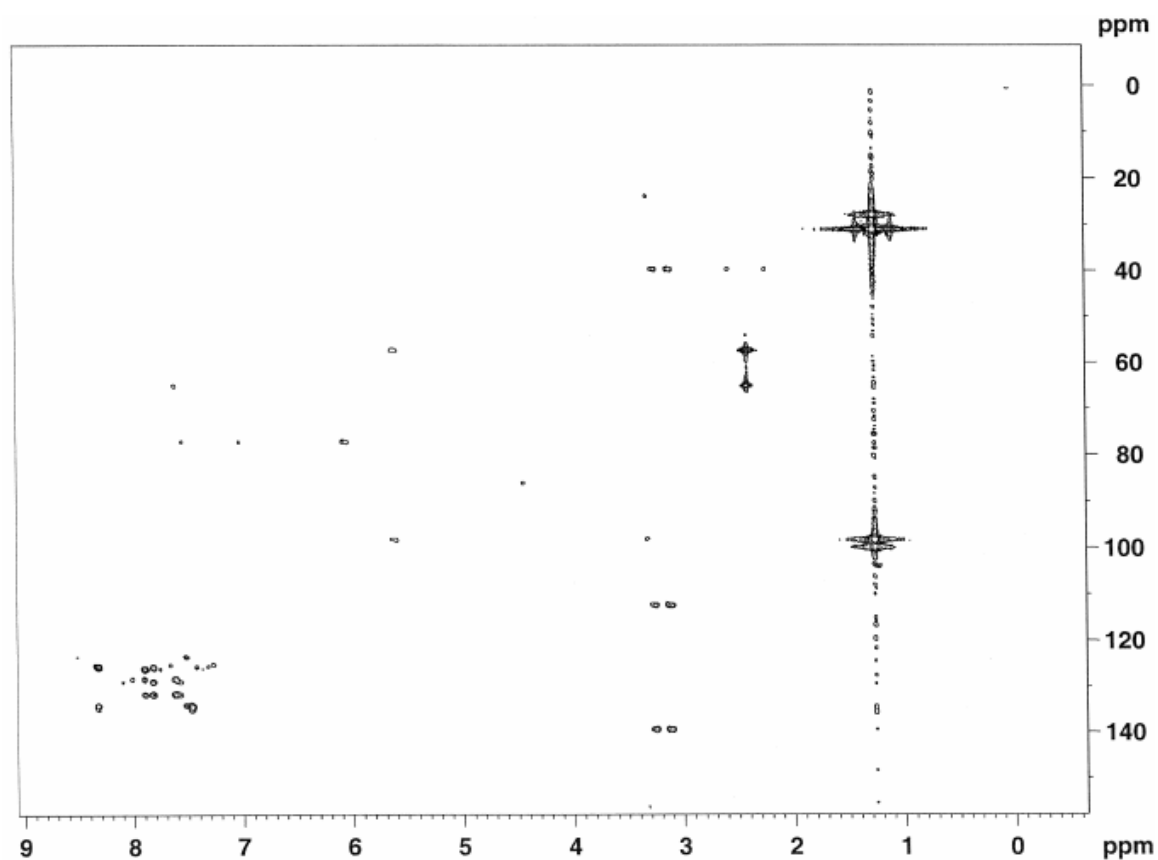
Figur A.8.1. COSY spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).



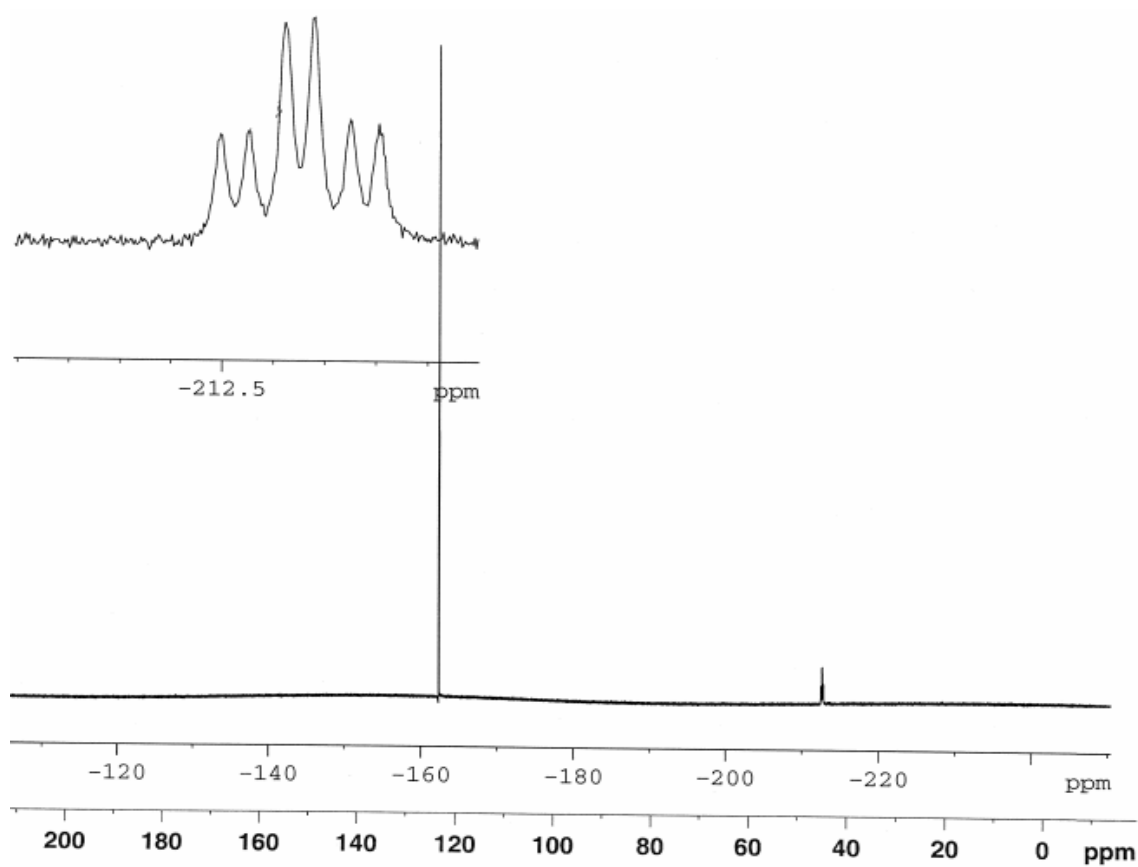
Figur A.8.2. DEPT-135 spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).



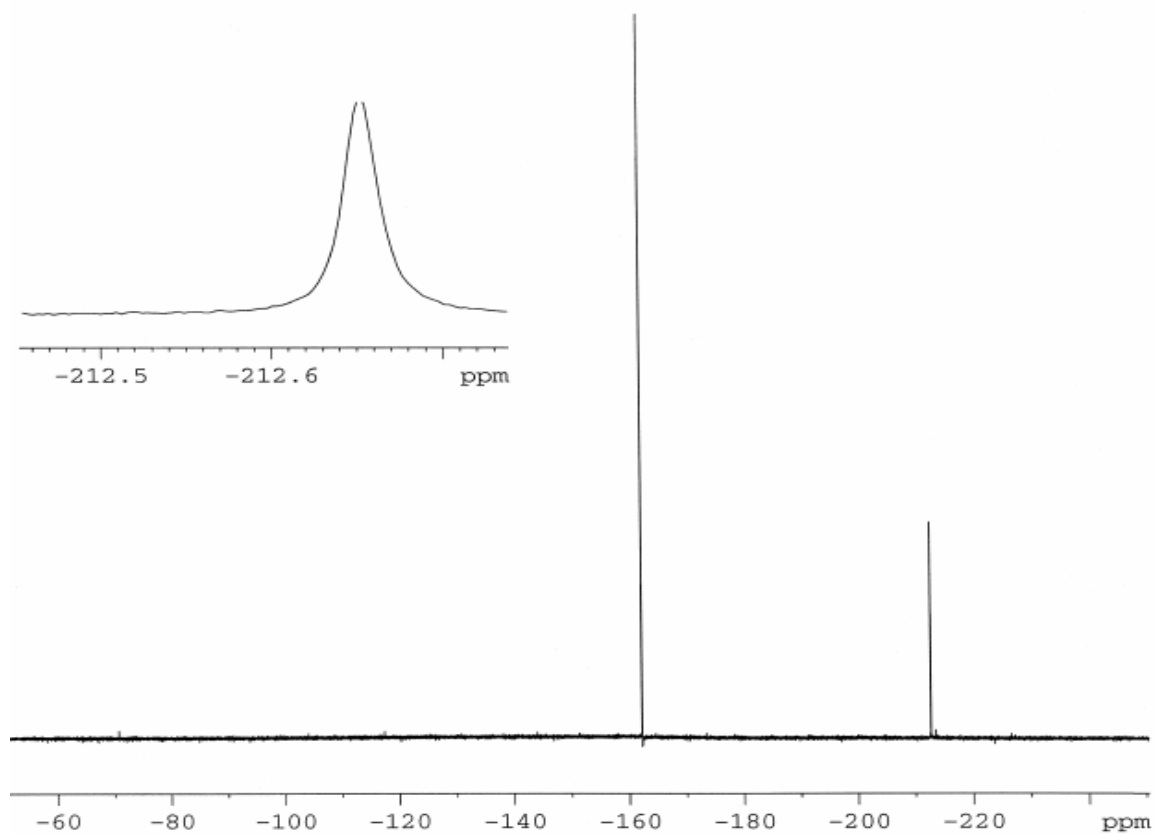
Figur A.8.3. HSQC spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).



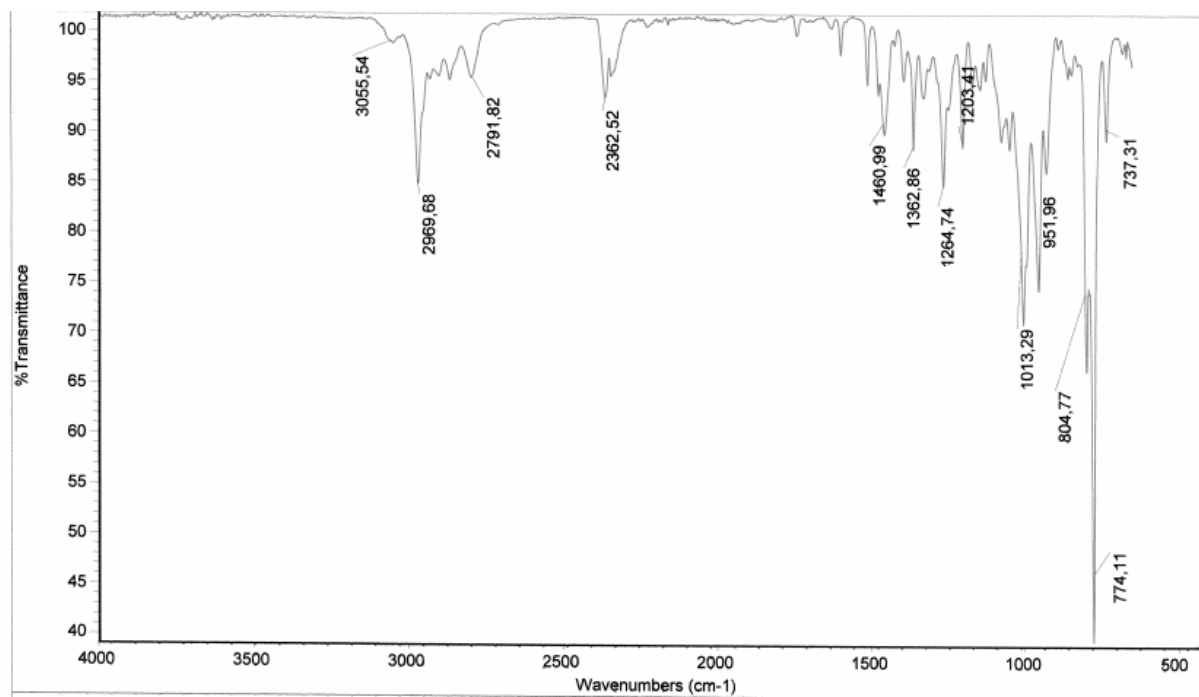
Figur A.8.4. HMBC spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).



Figur A.8.5. ^{19}F uten H-dekobling spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

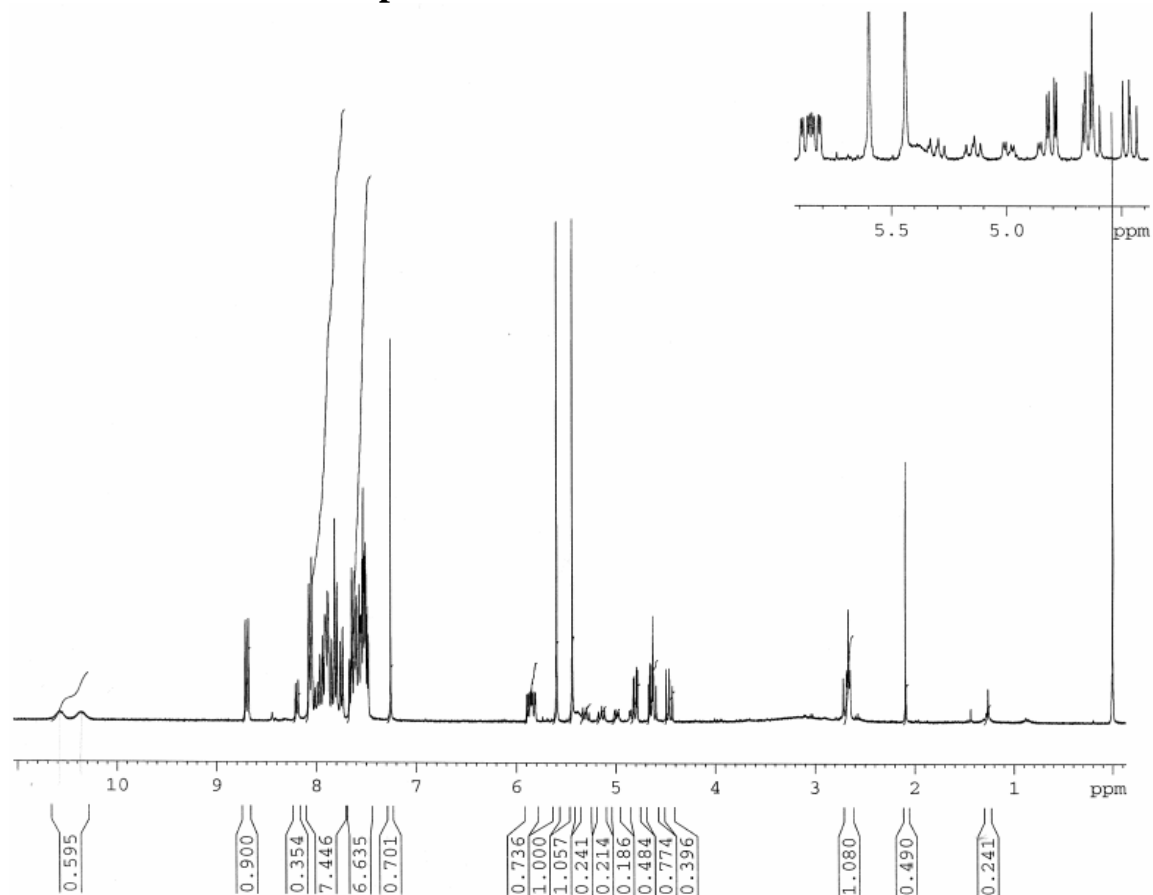


Figur A.8.6. ^{19}F med H-dekobling spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

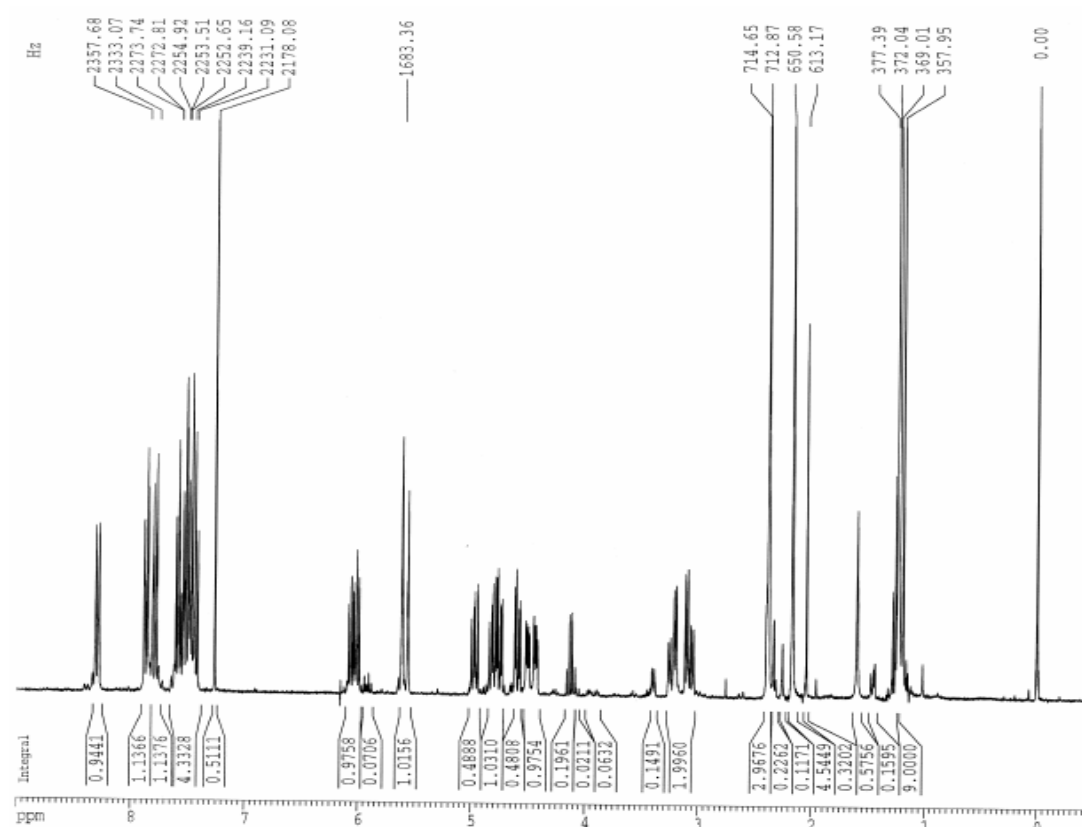


Figur A.8.7. IR spekter av (E)-N-(2-fluor-1-(naftalen-1-yl)etyl)-N-6,6-trimetylhept-2-en-4-yn-1-amin (**1d**).

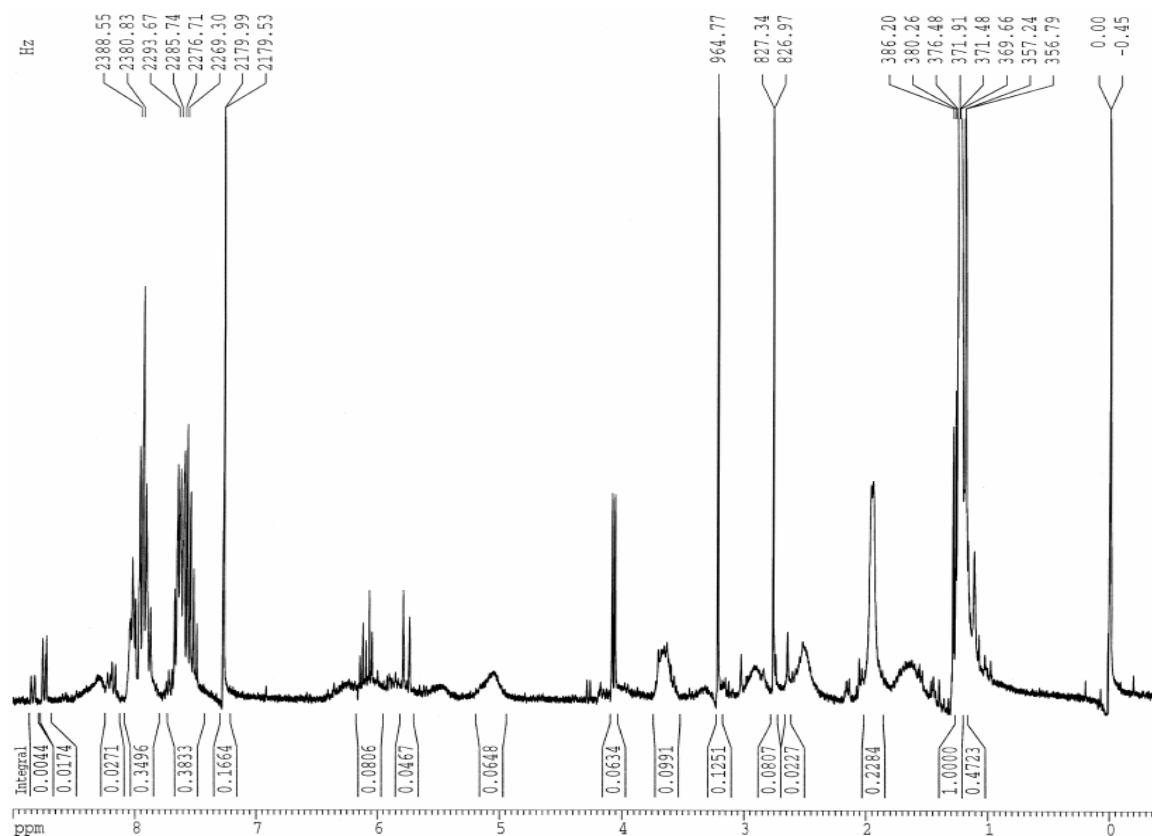
A.9 Andre ^1H NMR spekter



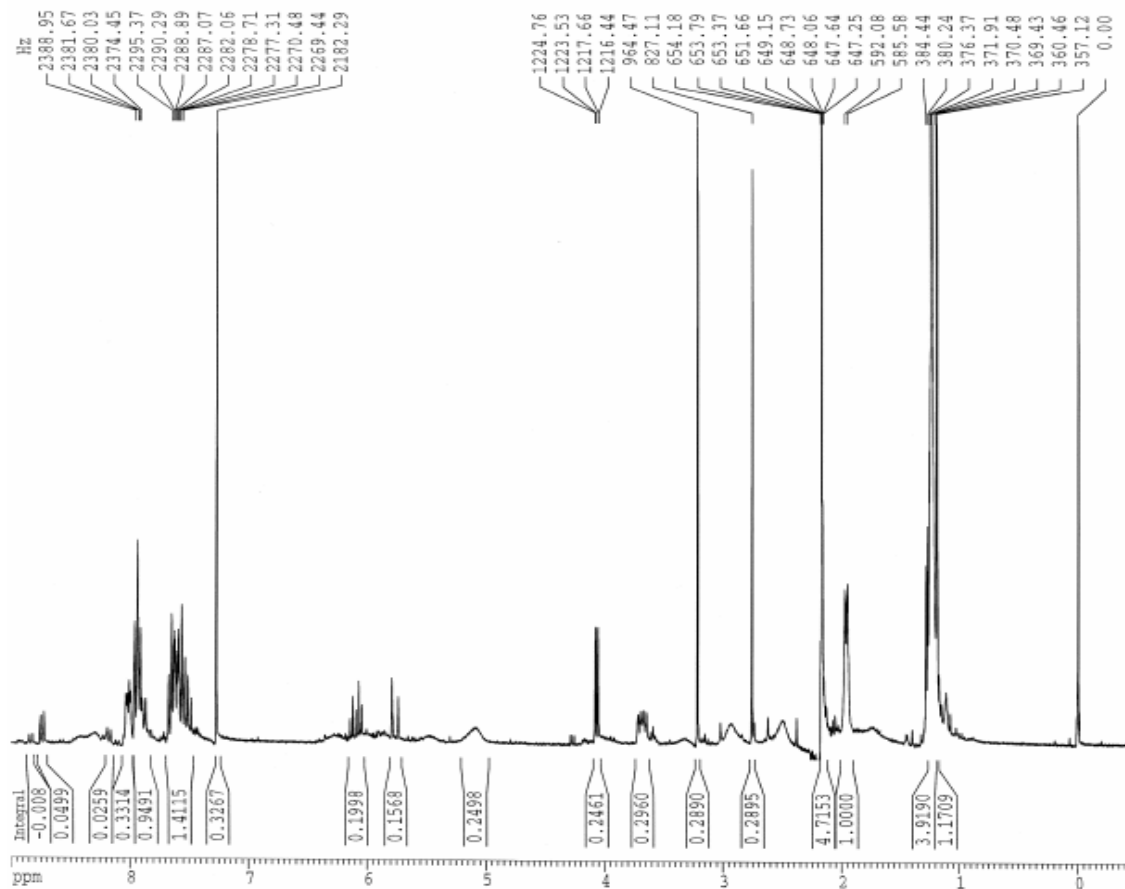
Figur A.9.1. ^1H NMR (400 MHz) av den organiske vaskefasen under dannelsen av **2b**.



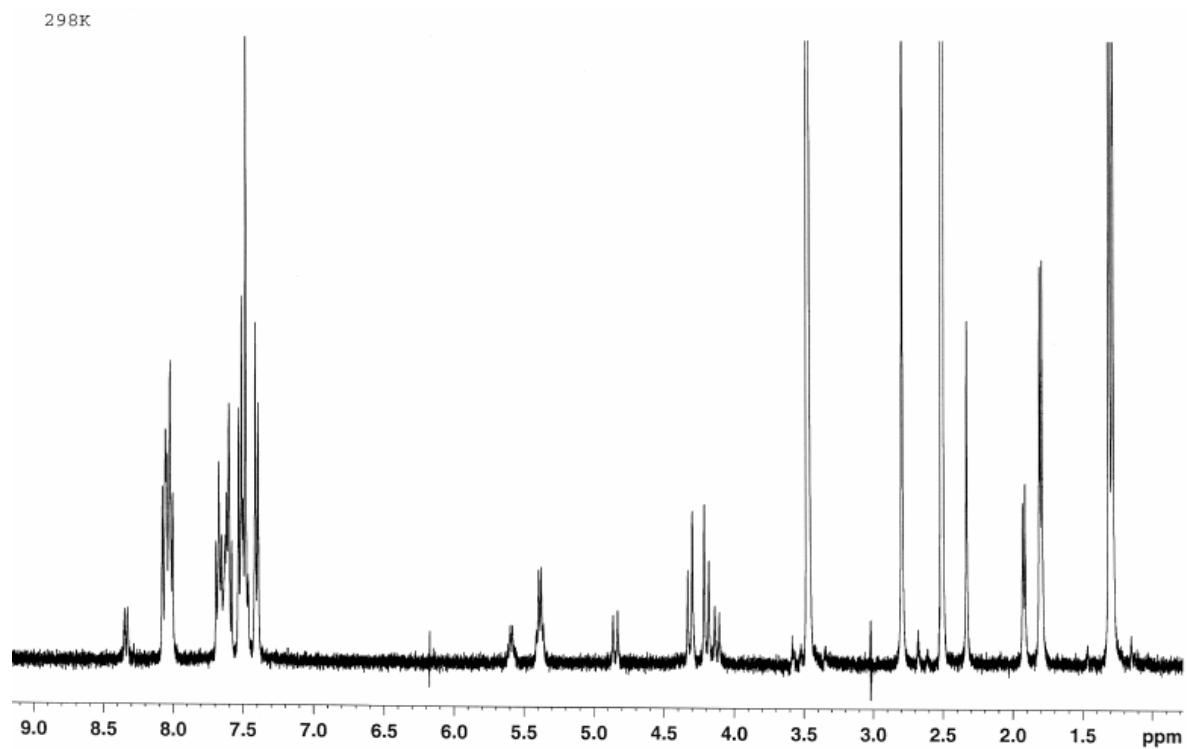
Figur A.9.2. ^1H NMR (300 MHz) av biprodukt og **1d** etter kolonne som ble forkastet.



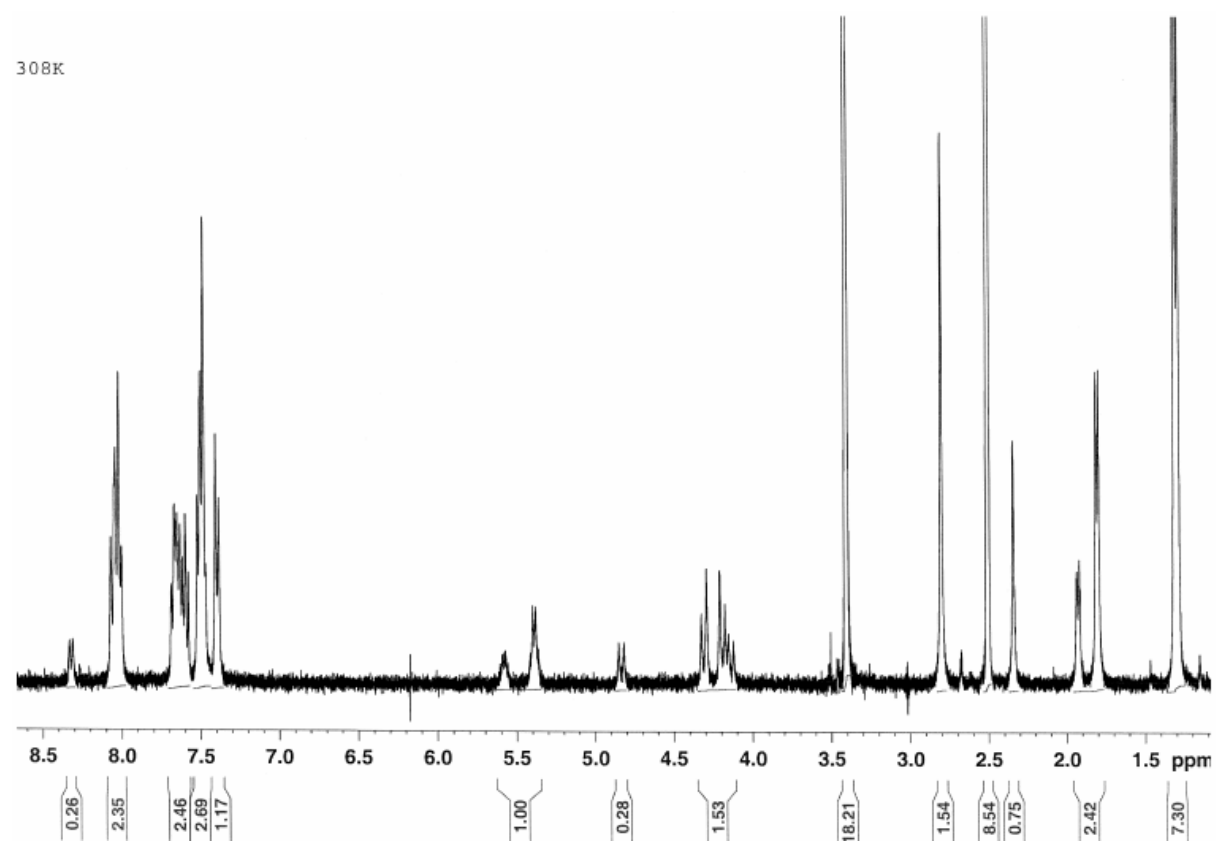
Figur A.9.3. ^1H NMR av organisk fasen som ble brukt til å vaske syrefasen under syreopparbeidelsen av **1c**.



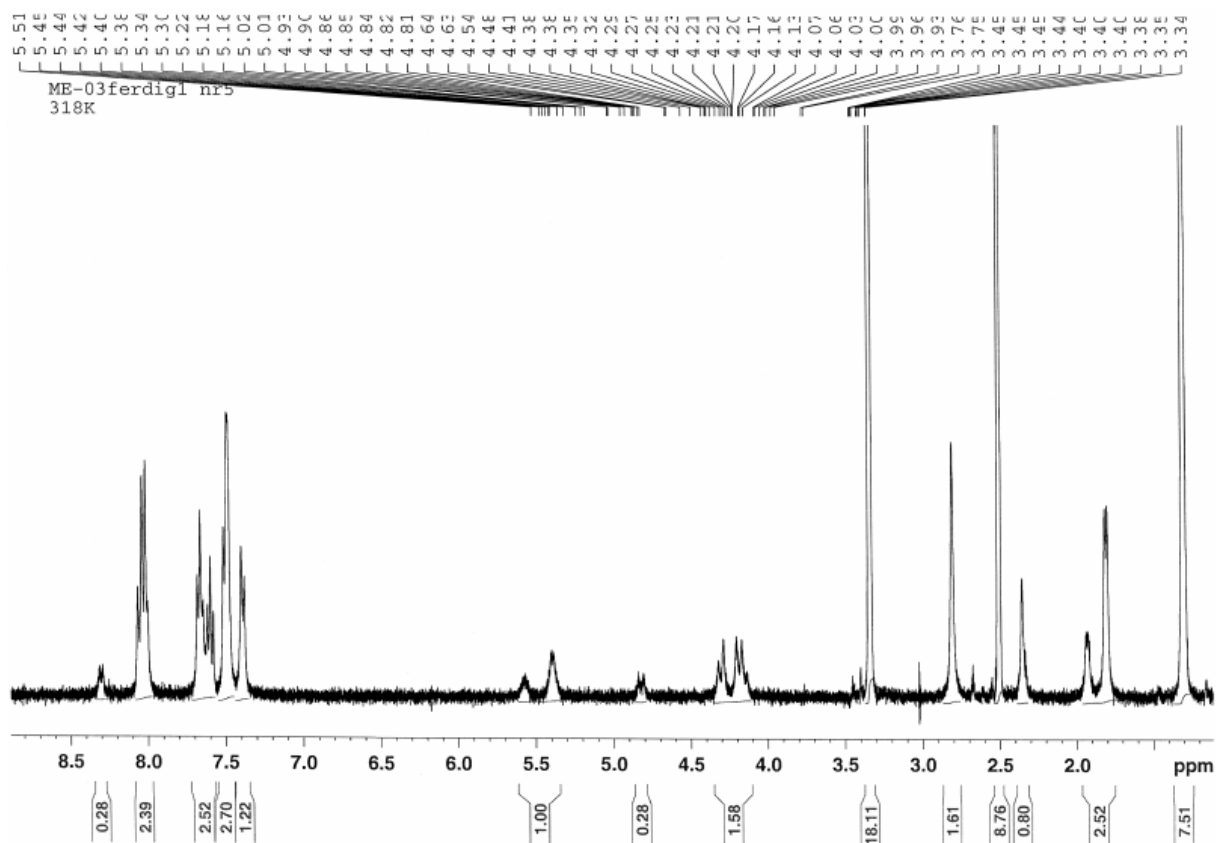
Figur A.9.4. ^1H NMR (300 MHz) av det grønne biproduktet fra syntesen av **1c**.



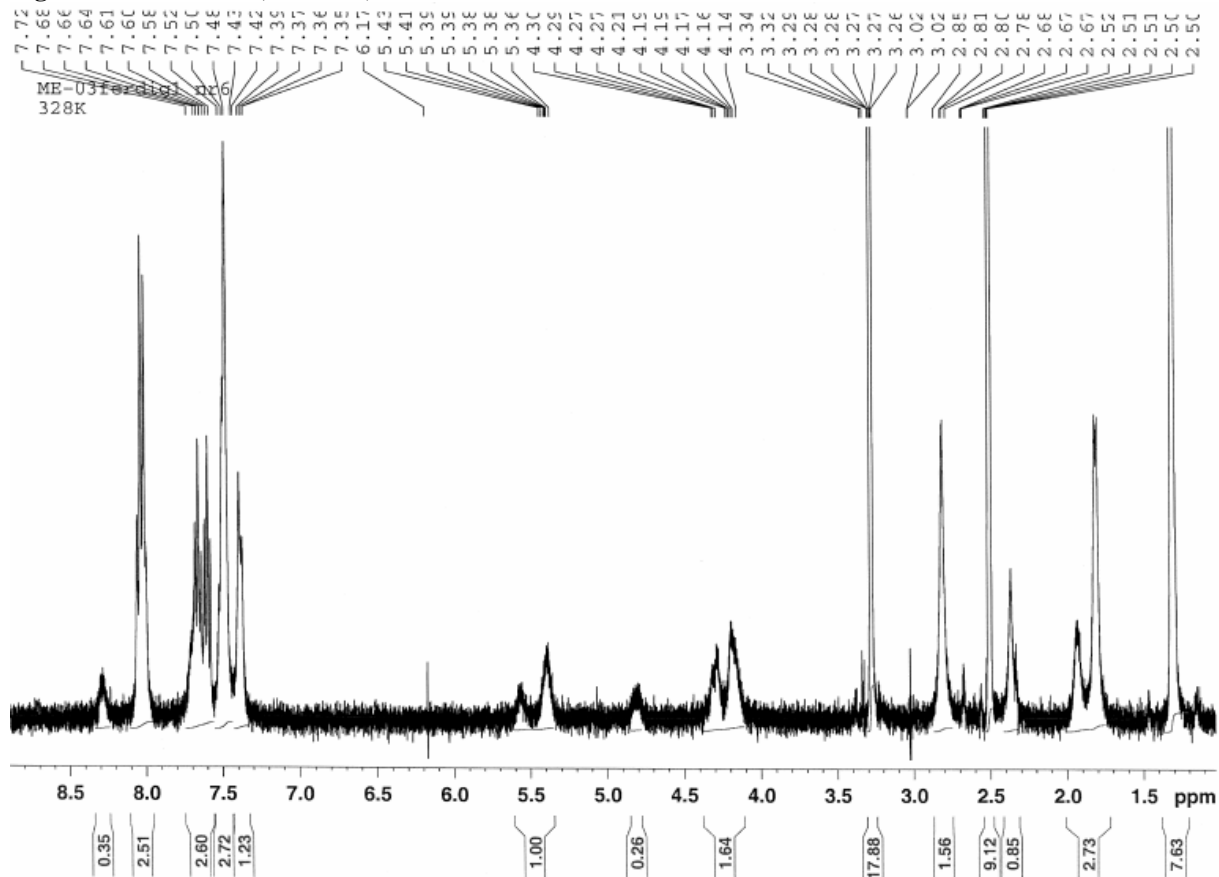
Figur A.9.5. ^1H NMR (400 MHz) av $1a\bullet\text{HCl}$ ved 25 °C i DMSO.



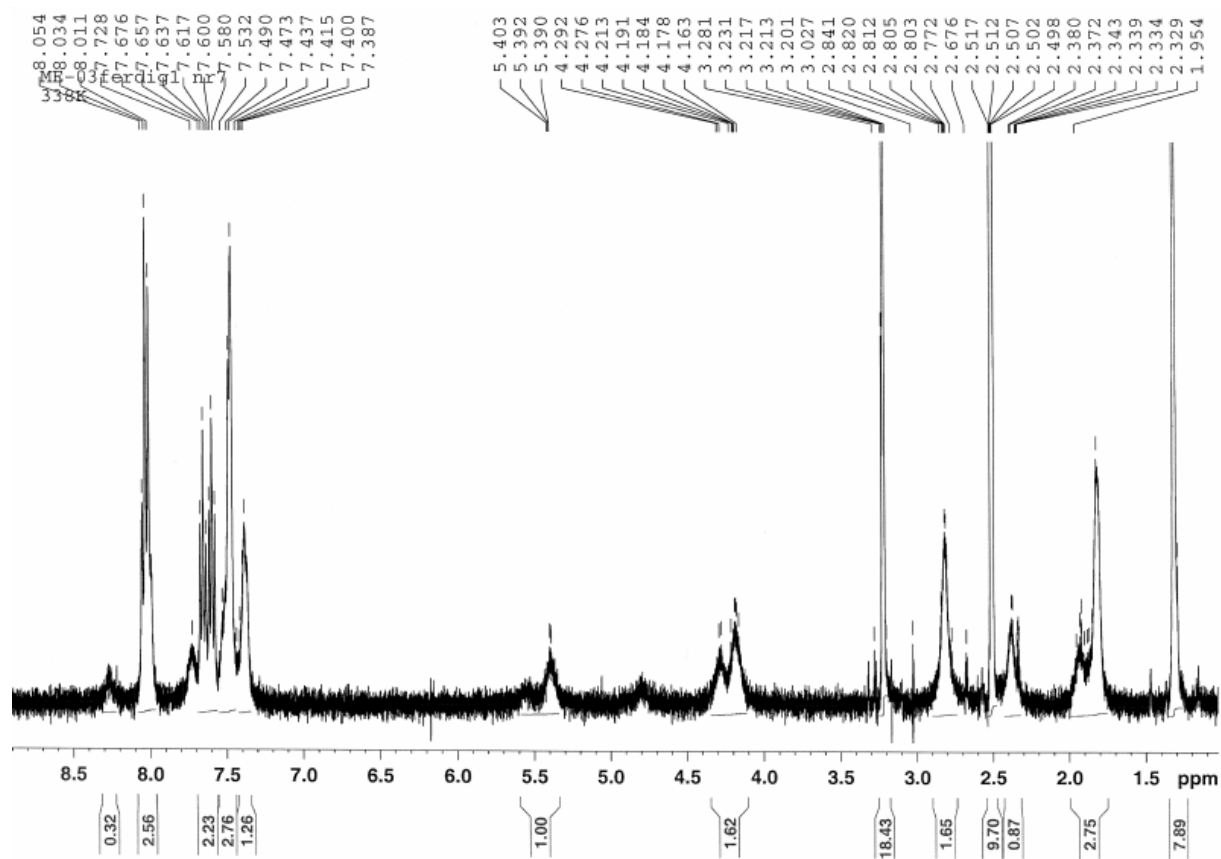
Figur A.9.6. ^1H NMR (400 MHz) av $1a\bullet\text{HCl}$ ved 35 °C i DMSO.



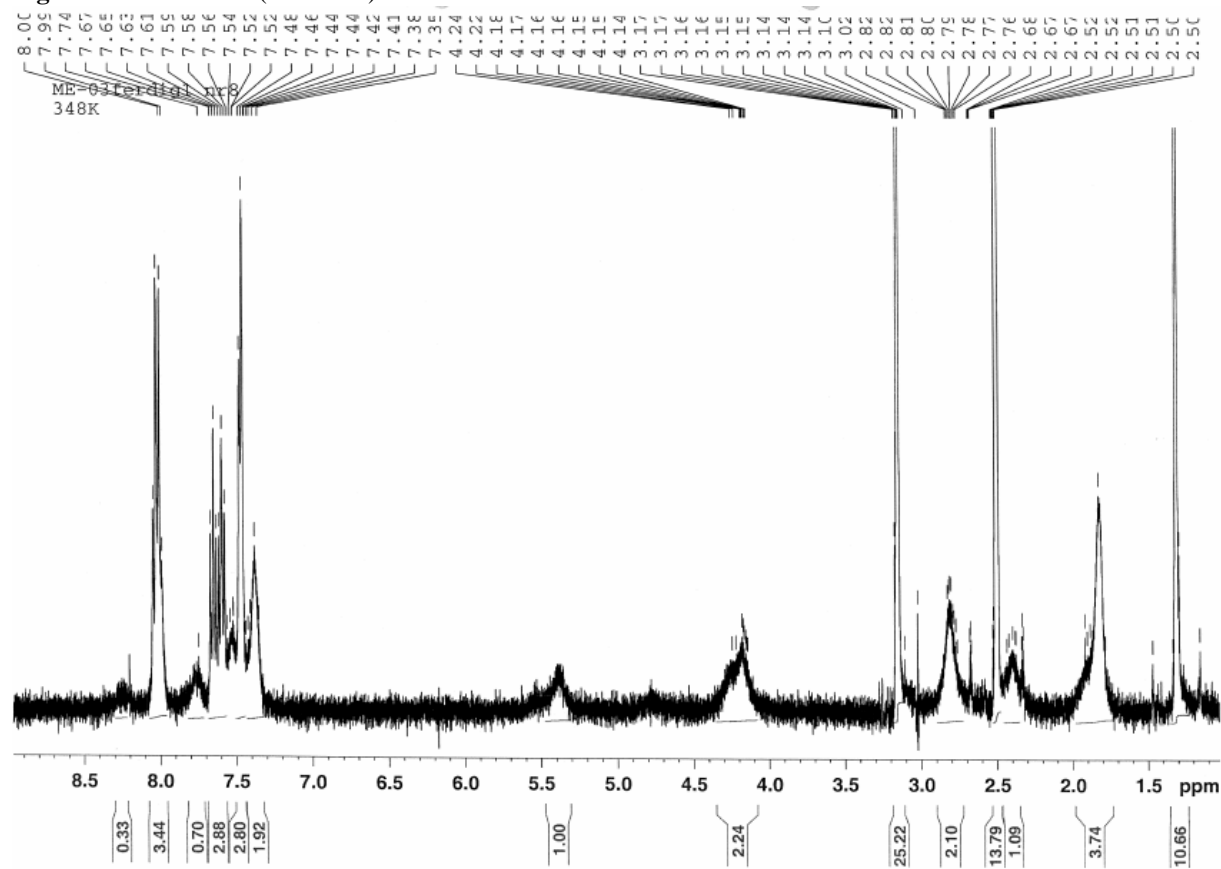
Figur A.9.7. ^1H NMR (400 MHz) av $1a \bullet \text{HCl}$ ved 45 °C i DMSO.



Figur A.9.8. ^1H NMR (400 MHz) av $1a \bullet \text{HCl}$ ved 55 °C i DMSO.

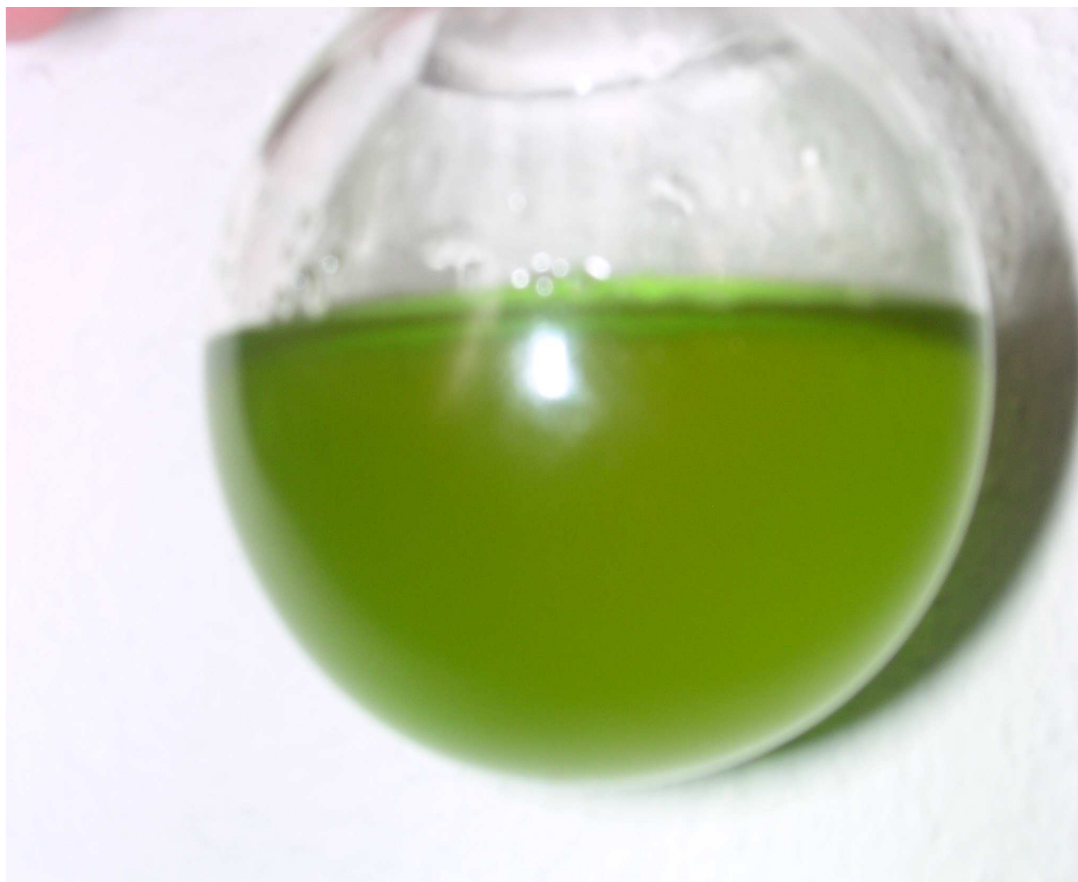


Figur A.9.9. ^1H NMR (400 MHz) av $1\text{a}\cdot\text{HCl}$ ved $65\text{ }^\circ\text{C}$ i DMSO.



Figur A.9.10. ^1H NMR (400 MHz) av $1\text{a}\cdot\text{HCl}$ ved $75\text{ }^\circ\text{C}$ i DMSO.

A.10 Bilder fra opparbeidelse



Figur A.10.1. Bilde av løsningen under opparbeidelsen av **1c**.



Figur A.10.1. Bilde av blandingen under opparbeidelse av **1c** når den er mer konsentrert.