

Fremstilling av et kiralt triazoliumbasert NHC-salt og anvendelse i asymmetrisk syntese

Tina Solvang

Industriell kjemi og bioteknologi
Oppgaven levert: Juni 2011
Hovedveileder: Anne Fiksdahl, IKJ

Erklæring

Jeg vil med dette bekrefte at arbeidet i denne masteroppgaven er utført selvstendig og i samsvar med Reglement for sivilarkitekt- og sivilingeniøreksamen ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU). Arbeidet er utført i perioden fra januar 2011 til juni 2011.

Trondheim, 14.06.2011

Tina Solvang

Tina Solvang

Forord

Arbeidet i denne masteroppgaven er utført ved institutt for kjemi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i perioden januar 2011 til juni 2011.

Jeg vil takke Professor Anne Fiksdahl for inspirasjon, og gode råd og innspill underveis i oppgaven. I tillegg vil jeg takke doktorgradstudent Ragnhild Beate Strand for all hennes hjelp på laboratoriet og med faglige utfordringer med oppgaven. Post doc. Christian Sperger takkes for gode ideer og for å alltid ha forslag til løsninger på problemer. Jeg vil også takke de resterende medlemmene av forskningsgruppa for gode tilbakemeldinger på gruppemøtene. I tillegg må jeg få takke avdelingsingeniør Roger Aarvik for å alltid være behjelpelig med bestilling og henting av kjemikalier.

Studentene på kontor KIII-012 fortjener en stor takk for alle de sosiale pausene, og en spesiell takk til Ragnhild Ohm for alle muffinsene hun har bakt. I tillegg må Kristin Kaasa takkes for at hun tok seg bryet med å lære seg å drikke kaffe, slik at jeg hadde noen å ta kaffepauser med. Jeg vil også få si tusen takk til Ragnhild Ohm, Kristin Kaasa og Steffen Bugge for all hjelp med LaTeX. Å lære seg å skrive i LaTeX på to måneder hadde ikke gått uten dere.

Tusen takk til Hanne Tungen, Laila Solvang og Ståle Fjeld Syvertsen for at de har sett over oppgaven.

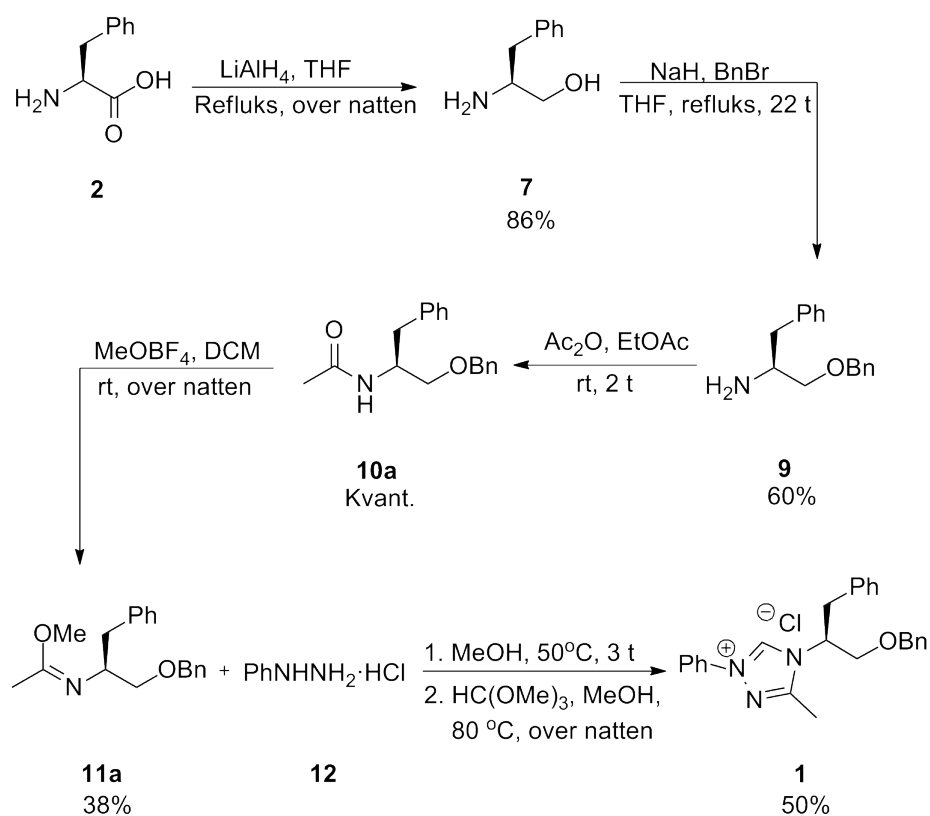
Ellers vil jeg takke familien min for all støtte og for at de alltid har troen på meg. Foreldrene mine, Bjørg og Kristoffer Solvang, fortjener også en stor takk for økonomisk støtte underveis i studiet.

Til slutt vil jeg takke min kjære samboer Jørn Eivind Tungen for all hans kjærlighet, faglig hjelp og støtte underveis i semesteret. Du er utrolig tålmodig med meg og jeg hadde ikke klart det uten deg.

Tina Solvang
Juni 2011, Trondheim

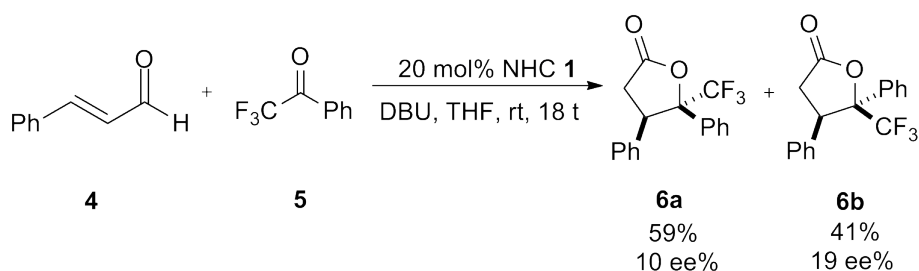
Sammendrag

Et kiralt triazoliumbasert *N*-heterosykliskkarben-salt (NHC) **1** har blitt fremstilt fra L-fenylalanin **2** og fenylhydrazinhydroklorid **12** i en synteserute som går over fem trinn, og med et totalutbytte på 10%, Skjema 1.



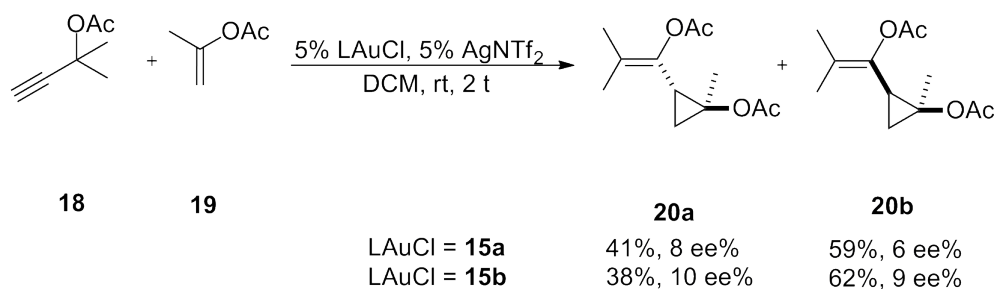
Skjema 1: Synteseruten for NHC-salt **1**

NHC-salt **1** er blitt testet som organokatalysator i en sykliseringsreaksjon mellom aldehyd **4** og keton **5**, som vist i Skjema 2. Produktet, γ -butyrolakton **6**, ble dannet i et *trans/cis*-forhold på 59:41, og med et enantiomert overskudd på henholdsvis 10% og 19% for *trans*- og *cis*-forbindelse **6a** og **6b**.



Skjema 2: Sykliseringsreaksjon med NHC som organokatalysator

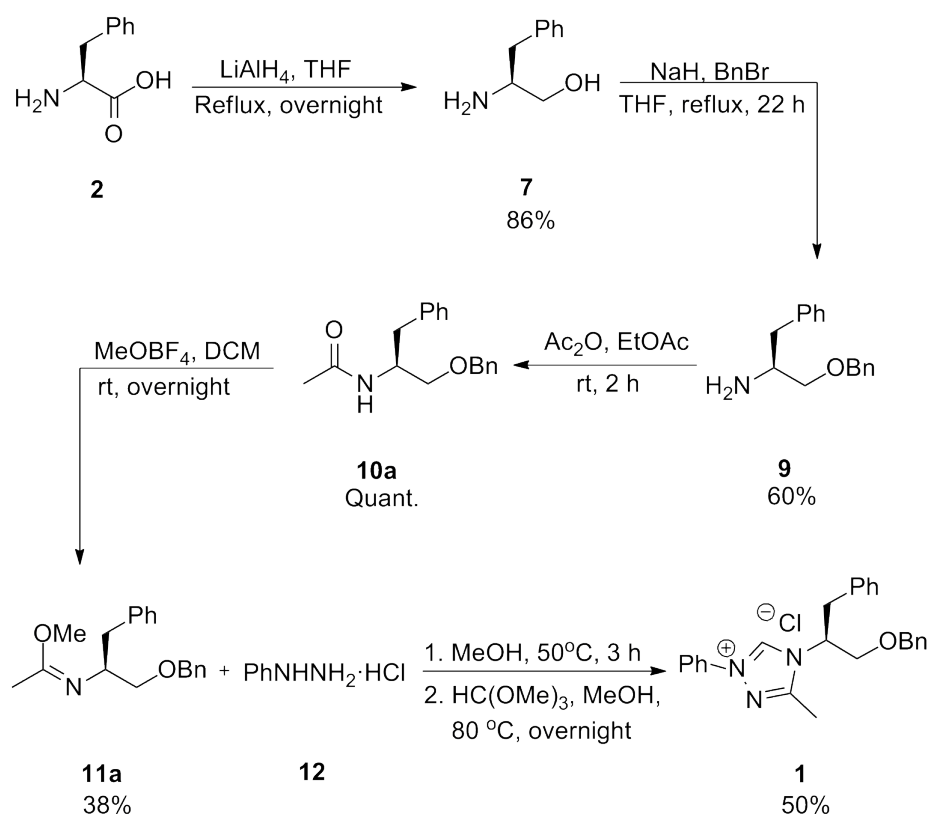
NHC-salt **1** ble testet som ligand i en gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon. Gullkatalysator **15a** og **15b** ble syntetisert fra NHC-salt **1** og **16** ved hjelp av Ag_2O og $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$ i et utbytte på henholdsvis 82% og 85%. Syklopropaneringsreaksjonen er vist i Skjema 3. Reaksjon mellom alkyn **18** og alken **19** ga syklopropylforbindelse **20** i et *trans/cis*-forhold på 41:59 for gullkatalysator **15a** og 38:62 for gullkatalysator **15b**. Gullkatalysator **15a** ga et enantiomert overskudd på 8% og 6% for henholdsvis *trans*- og *cis*-forbindelse **20a** og **20b**. Gullkatalysator **15b** ga et enantiomert overskudd på 10% og 9% for de samme forbindelsene. Dette er første gang en kiral triazolbasert NHC-gullkatalysator har blitt brukt i asymmetrisk syntese.



Skjema 3: Gullkatalysert syklopropanering

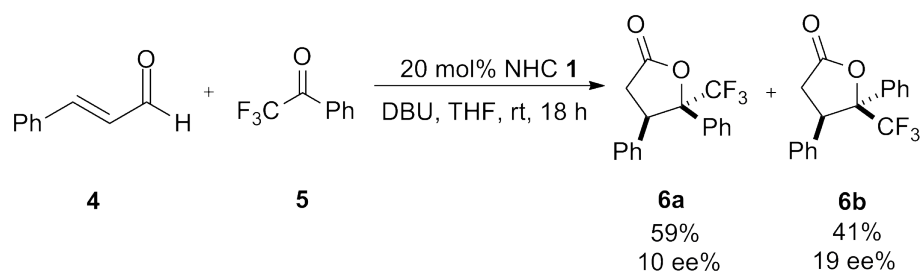
Abstract

A chiral triazoliumbased *N*-Heterocyclic Carben-salt (NHC) **1** has been prepared from L-phenylalanine **2** and phenyl hydrazine hydrochloride **12** in a synthetic route over five steps and in 10% overall yield, Scheme 1.



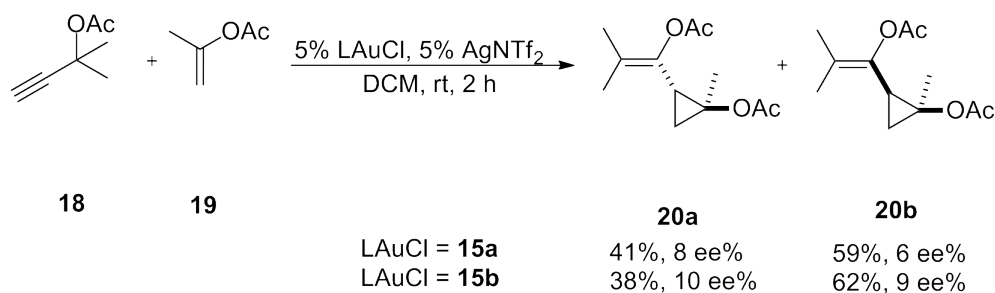
Scheme 1: The synthetic route of NHC-salt **1**

NHC-salt **1** has been tested as an organocatalyst in a cyclization reaction between aldehyde **4** and ketone **5**, as shown in Scheme 2. The product, γ -butyrolactone **6**, was formed in a *trans/cis*-ratio of 59:41. Enantiomeric excess of *trans*- and *cis*-compound **6a** and **6b** was 10% and 19%.



Scheme 2: Cyclization reaction with NHC as organocatalyst

NHC-salt **1** was tested as a ligand in a gold-catalyzed cyclopropanation. Gold catalyst **15a** and **15b** were synthesized from NHC-salt **1** and **16** by means of Ag_2O and $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$ in 82% and 85% yields. The cyclopropanation reaction is shown in Scheme 3. Reaction between alkyne **18** and alkene **19** gave cyclopropane **20** in a *trans/cis*-ratio of 41:59 for gold catalyst **15a** and 36:62 for gold catalyst **15b**. Gold catalyst **15a** gave an enantiomeric excess of 8% of *trans*-compound **20a** and 6% of *cis*-compound **20b**. Gold catalyst **15b** gave an enantiomeric excess of 10% and 9% for the same compounds. This is the first time a chiral triazolium-based NHC-gold catalyst is used in an asymmetrical synthesis.



Scheme 3: Gold-catalyzed cyclopropanation

Innhold

Forord	iii
Sammendrag	v
Abstract	vii
Symboler og forkortelser	xi
1 Introduksjon	1
1.1 Formålet med oppgaven	1
2 Teori	3
2.1 Karbener	3
2.2 NHC-ligander	4
2.3 Kirale NHC-ligander	5
2.4 Triazolbaserte NHC-ligander	7
2.5 Anvendelser	8
2.5.1 NHC som organokatalysator	8
2.5.2 NHC som ligand i metallkatalysator	11
2.6 Generell fremstilling av NHCer	13
2.7 Syntese av NHC-salt 1	14
2.8 Syntese av gullkatalysatorer fra NHC-salt	16
3 Resultater og diskusjon	17
3.1 Syntese av NHC-salt 1	17
3.1.1 Syntese av kiral byggestein 7 og 9	17
3.1.2 Syntese av amid 10a og 10b og imin 11a og 11b	18
3.1.3 Ringlukking	28
3.1.4 Oppsummering av synteseruten	32
3.2 Syntese av gullkatalysator 15a og 15b	33
3.3 Testreaksjoner; asymmetriske reaksjoner	37
3.3.1 Kiral NHC som organokatalysator i sykliseringsreaksjon	37
3.3.2 Kiral NHC-gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon	39
3.4 Forslag til videreføring av arbeidet	41
4 Konklusjon	43
5 Eksperimentelt	45
5.1 Generelt	45
5.2 Syntese av kiral byggestein 7 og 9	46

5.3	Syntese av amid 10a og 10b og imin 11a og 11b	47
5.4	Syntese av NHC-salt 1	51
5.5	Syntese av gullkatalysator 15a og 15b	52
5.6	Testreaksjoner	54
Referanser		57
A	Spektroskopiske data av aminoalkohol 7 og amin 9	63
B	Spektroskopiske data av amid 10a	65
C	Spektroskopiske data av amid 10b	71
D	Spektroskopiske data for imin 11a	77
E	Spektroskopiske data av imin 11b	83
F	Spektroskopiske data av NHC-salt 1	88
G	Spektroskopiske data av triazolbasert gullkatalysator 15a	94
H	Spektroskopiske data av gullkatalysator 15b	100
I	Spektroskopiske data av γ-butyrolakton 6a og 6b	107
J	Spektroskopiske data for 20a og 20b	112

Symboler og forkortelser

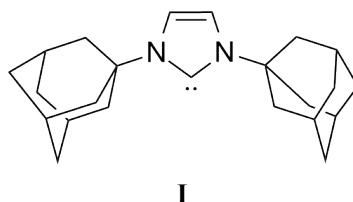
Ac ₂ O	Eddiksyreanhydrid
AcCl	Acetylklorid
AgNTf ₂	Sølvbis(trifluormetansulfonyl)imid
aNHC	Unormal (abnormal) <i>N</i> -heterosykliskkarben
aq.	Vannløsning
AuCl(Me ₂ S)	Klor(dimetylsulfid)gull(I)
Bn	Benzyl
br	Bred (NMR og IR)
BzCl	Benzoylklorid
°C	Grader Celsius
c	konsentrasjon
C _{ar}	Karbonatom i aromatisk system
CDCl ₃	Deuterert kloroform
cm ⁻¹	Reciprocal centimeters/Bølgenummer
COSY	Correlated spectroscopy
δ	Kjemisk skift [ppm]
DBU	1,8-Diazabisyklo[5.4.0]-undek-7-en
DCM	Diklormetan
dipf	1,3-Diisopropylfenyl
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetyl-4-pyridinamin
Et ₂ O	Dietyleter
EtOAc	Etylacetat
EtOH	Etanol
d	Dublett (NMR)
dd	Dublett av dublett (NMR)
dekomp.	Dekomponerer
ee%	Enantiomeric excess in precentages/Prosentvis enantiomert overskudd
EI	Electron-impact/elektronionisering
ekv.	Ekvivalenter
ESI	Electron-spray-impact/Elektronsprayionisering
EtOH	Etanol
g	Gram
GC	Gasskromatografi
H _{ar}	Protonatom i aromatisk system
HMBC	Heteronuclear multi bond coherence
HMS	Helse, miljø og sikkerhet
HRMS	Høyresolusjonsmassespektrometer
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence

Hz	Hertz
i.d.	Indre diameter
IR	Infrarød
kalk.	Kalkulert
K_2CO_3	Kaliumkarbonat
kons.	Konsentrert
kvant.	Kvantitativt
L	Liter
$LiAlH_4$	Litiumaluminiumhydrid
Løsn.m.	Løsningsmidler
M	Mol per liter
Me	Metyl
Me_3OBF_4	Trimetyloksonium tetrafluorborat
MeOH	Metanol
Mes	Mesityl/2,4,6-Trimetylbenzyl
m	Multipllett (NMR)
m	Medium intensitet (IR)
min.	Minutter
Mol.sikt.	Molekylærsikt
MsCl	Mesylatklorid
Naf	1-Naftyl
NEt_3	Trietylamin
NHC	<i>N</i> -Heterosykliskkarben
NMR	Nuclear magnetic resonance/Kjernemagnetisk resonans
nNHC	Normal <i>N</i> -heterosykliskkarben
obs.	Observert
Omsetn.	Omsetning
Ph	Fenyl
PivCl	Pivaloylklorid
ppm	Parts per million/Deler per million
psi.	Trykk i pund per kvadrattomme
q	Kvartett (NMR)
Quant.	Quantitative
R	Substituent
R_f	Retensjonsfaktor
R_t	Retensjonstid
rt	Romtemperatur
rxn.	Reaksjon
s	Singlett (NMR)
s	Sterk intensitet (IR)

sm.pkt.	Smeltepunkt
t	Timer
t	Triplett (NMR)
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimetylsilylchlorid
<i>t</i> -Bu	<i>trans</i> -butyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin-layer chromatography/Tynnsjikt-kromatografi
TMS	Tetrametylsilan
TMSCl	Trimetylsilylchlorid
UV	Ultraviolet/Ultrafiolett
w	Svak intensitet (IR)
Å	Ångstrøm

1 Introduksjon

Karbener har opprinnelig vært sett på som ustabile molekyler som reagerer raskt videre, men dette synet er ikke lenger gyldig da det nå er mulig å isolere stabile karbener.^{1,2} Karbener tilhører de mest undersøkte reaktive enhetene i organisk kjemi,³ og i 1991 isolerte Arduengo og medarbeidere det første stabile *N*-heterosykliske karbenet (NHC), som vist i Figur 1.1.¹ NHCer har etter dette fått mye oppmerksomhet. I dag er et stort antall ulike metall-NHC-komplekser kjent⁴ og nye anvendelsesområder dukker opp.³ NHC-ligandene kan både brukes som ligander i ulike metallkatalyserte reaksjoner som Heck,⁵ Suzuki-Miyaura og Sonogashira,⁶ og som organokatalysator i reaksjoner som benzokondensasjon,⁷ Stetter reaksjon³ og krysskondenseringsreaksjon.⁸



Figur 1.1: 1,3-Di-1-adamantylimidazol-2-yliden **I**

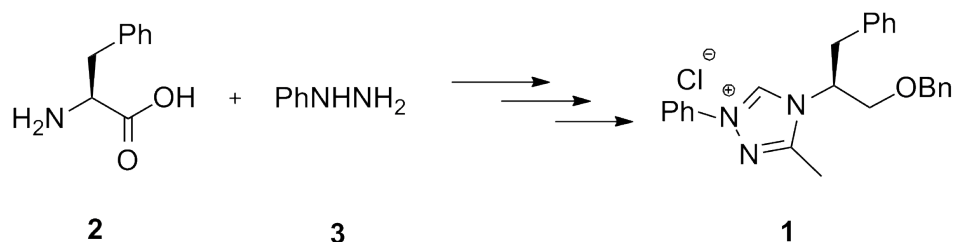
1.1 Formålet med oppgaven

Denne masteroppgaven viderefører arbeidet som ble gjort i prosjektoppgaven ”Syntese av nye kirale *N*-heterosykliske karbener” utført høsten 2010,⁹ og som er under publisering.¹⁰ Fokuset er i masteroppgaven flyttet fra imidazolinbaserte NHC-forløpere til triazolbaserte NHC-forløpere. Det er store ulikheter i reaktiviteten til disse to NHC-typene,¹¹ og egenskapene til triazolbaserte NHCer er mindre studert enn imidazolinbaserte NHCer.¹²

Fiksdahls forskningsgruppe har arbeidet mye med fremstilling og anvendelse av kirale imidazoliumbaserte NHC-salter. Et studium på triazoliumbaserte NHC-salter er en naturlig videreføring av dette arbeidet. I tillegg gir det mulighet for å undersøke hvordan forskjeller i azolringen påvirker egenskapene til NHCene.

Hovedmålet med oppgaven har vært å syntetisere et kiralt triazoliumbasert NHC-salt **1**, og å teste denne som organokatalysator og som ligand i en metallkatalysert reaksjon. Figur 1.2 viser kiralt triazoliumbasert NHC-salt

1 som har vært målmolekyl for oppgaven. Utgangsstoffene for fremstilling av NHC-salt **1** var L-fenylalanin **2** og fenylhydrazin **3**. En aminosyre, **2**, ble valgt som startmateriale fordi den er en lett tilgjengelig kiral forbindelse.



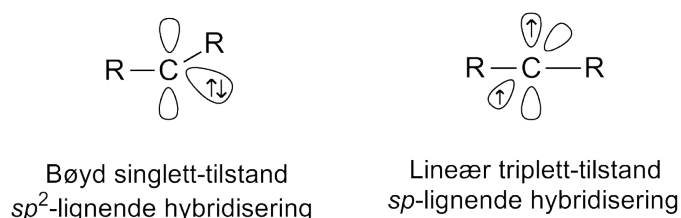
Figur 1.2: Syntese av et kiral triazoliumbasert NHC-salt **1**

2 Teori

2.1 Karbener

Karbener er nøytrale molekyler hvor et karbonatom har seks valenselektroner.¹³ De kan klassifiseres som singlett- eller triplettkarbener avhengig av om elektronene i det ledige elektronparet eksisterer som et henholdsvis par eller et uparet elektronpar.¹⁴ Triplettkarbener har en radikallignende reaktivitet på grunn av de to ledige elektronene i hver sin orbital.¹⁴ Singlettcarbener viser både nukleofil og elektrofil oppførsel grunnet det ledige elektronparet og den tomme orbitalen.¹⁴ Substituentene på karbenet kan påvirke om karbenet er i triplett- eller singlett-tilstand.¹⁴ σ -Elektrontiltrekkende substituenten favoriserer singlett-tilstanden, mens σ -elektron-donerende grupper favoriserer triplett-tilstanden.¹⁴

Karbonatomet i karbener kan enten være lineært eller bøyd, som vist i Figur 2.1.¹⁴ Den lineære geometrien tilsvarer et sp -hybridisert karbonsenter med to ikke-bindende orbitaler (p_x og p_y).¹⁴ Den bøyde geometrien tilsvarer at karbonsenteret har en sp^2 -lignende hybridisering, der den ene orbitalen har mer s-karakter enn de andre to.¹⁵ De fleste karbenene har en bøyd geometri.¹⁴

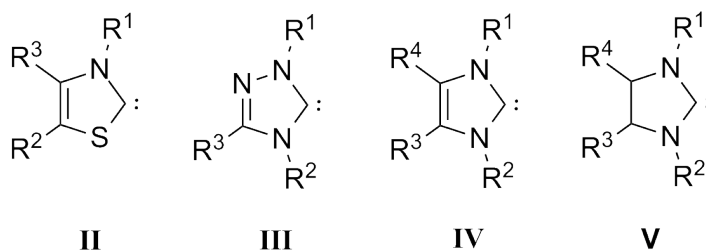


Figur 2.1: Formen til karbener

Romstore substituenten stabiliserer alle typer karbener.¹⁴ Slike substituenten brukes særlig for å stabilisere triplettkarbener.¹⁴ De beste substituentene for å stabilisere singlettcarbener, er de som bevarer elektronegativiteten til karbenet.¹⁵ I diaminokarbener skjer dette ved at den elektronfattige karakteren til karbenet reduseres ved donering av de to udelte elektronparene til nitrogenatomene, mens aleneparet stabiliseres ved induktiv effekt fra de to elektronegative nitrogenatomene.¹⁴

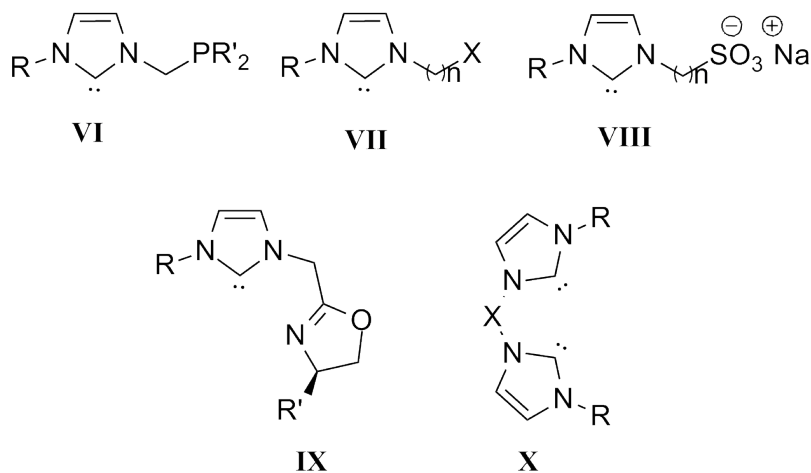
2.2 NHC-ligander

N-Heterosykliskekarbener er nukleofile singlettkarbener som er stabilisert av nitrogenatomer.¹⁶ I motsetning til tradisjonelle karbener, som anses å være elektronfattige, er *N*-heterosykliskekarbener elektronrike, nukleofile forbindelser¹⁷ med sterk basisk karakter.¹⁸ Figur 2.2 viser noen av de ulike NHC-typene; tiazol- (**II**), triazol- (**III**), imidazol- (**IV**) og imidazolin-2-ylid (**V**).³



Figur 2.2: Ulike NHC-typer

Substituentene (R) kan være proton, alkyl- eller arylkjeder, og kan inneholde mange ulike funksjonelle grupper. Dette gjør at formen på karbenligandene kan varieres i stor grad, og tillater modellering og optimalisering av NHC-ligandene til ulike formål.¹⁹ Figur 2.3 viser noen ulike substituent-typer som kan innføres.



Figur 2.3: Ulike typer substituent

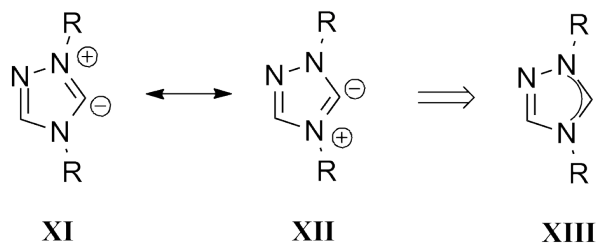
Struktur **VI** har fått innført funksjonalitet, struktur **VII** immobilisering, struktur **VIII** vannløselighet, struktur **IX** kiralitet og struktur **X** chelate-

rende effekt. De steriske effektene til NHCene avhenger som regel av R-substituentene, mens de elektroniske egenskapene stort sett styres av karakteren til azolringen.²⁰

NHC-ligander kalles ofte for fosfinetterligninger fordi de kan erstatte slike ligander i metallkatalyserte reaksjoner.²¹ De kan kompleksere til metall og danne en metall-karbon binding med veldig høy dissosiasjonsenergi.²² Dette gjør at det dannes metallkomplekser som har god stabilitet mot oksygen, fuktighet og varme.²³ Resultatet blir at NHC-ligandene tåler høyere reaksjonstemperaturer og at de dekomponerer saktere enn vanlige ligander som tertiære fosfiner.²⁴ Et av problemene med fosfinligander er P-C degradering ved høyere temperaturer.²⁵

NHC-ligander er elektronrike sterke σ -donorer.¹⁹ Det var lenge usikkert om de også kunne fungere som π -akseptorer, men det er nå vist at de kan fungere som π -akseptorer i elektronfattige metallkomplekser.²⁶ De mettede NHCene er sterkere σ -donorer enn de umettede og dette fører til en mer reaktiv lav-oksidasjons-tilstand med metallsenteret.²⁷

NHC-strukturen skrives vanligvis som **XIII** vist i Skjema 2.1. Dette er en kombinasjon av de to resonansstrukturene **XI** og **XII**.¹⁴

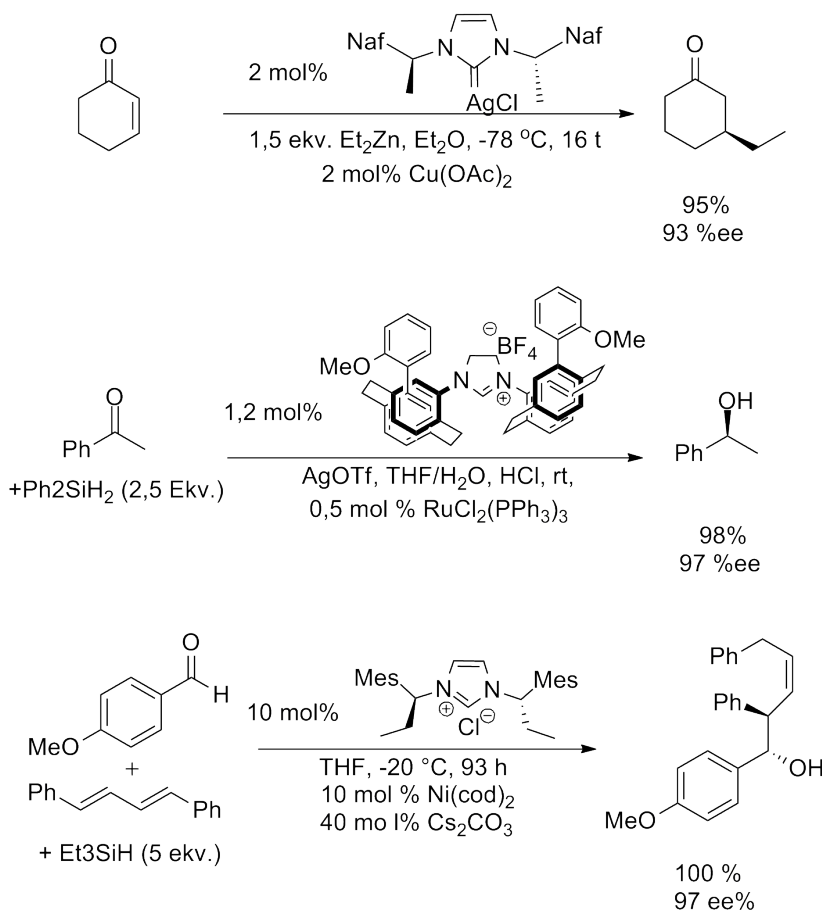


Skjema 2.1: Resonansstrukturen til *N*-heterosykliskekarbener

2.3 Kirale NHC-ligander

Kirale NHC-ligander er NHCer med en form for kiralitet. Den første kirale NHC-liganden kom i 1995,²⁸ men det var ikke før i 2001 at bruk av en kiral NHC-ligand ga enantiomert overskudd på over 80%.²⁹ Overskuddet ble oppnådd ved bruk av en kiral imidazolinbasert iridiumkatalysator i en asymmetrisk hydrogenering av *E*-aryl alkener. Etter dette, er det rapportert mange katalytiske reaksjoner som gir høy enantioselektivitet ved bruk av kirale NHC-ligander. Skjema 2.2 viser noen reaksjoner med kirale imidazol- og imidazolinbaserte NHC-katalysatorer som gir enantiomert overskudd på

over 90%. Reaksjonene inkluderer kobberkatalysert 1,4-addisjon av dietylzink til sykloheksanon,³⁰ rutheniumkatalysert hydrosilylering av keton³¹ og nikkelkatalysert reduktiv kobling av 1,3-dien og aldehyd med trietylsilan.³² De fleste reaksjonene gir imidlertid en lavere enantioselektivitet enn 90 ee%. Triazolbaserte NHC-ligander er mindre studert enn imidazolbaserte NHC-ligander, noe som fører til at det er færre rapporterte reaksjoner med høy enantioselektivitet for triazolbaserte NHC-ligander.¹²

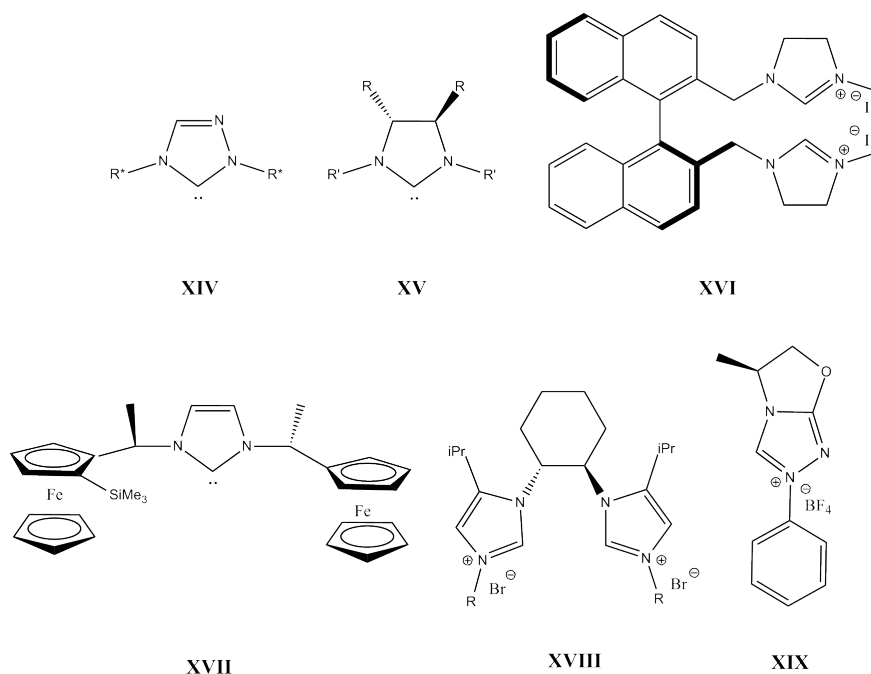


Skjema 2.2: Reaksjoner med kirale imidazolbaserte NHC-ligander

En av fordelene med kirale NHCer er at det ikke kreves et overskudd av ligan- den, da den i liten grad dissosierer fra metall-senteret igjen.³³ NHC-ligander med kirale *N*-substituent er avhengig av at substituentene enten er veldig store eller at konformasjonen er låst for å kunne fungere som effektive stereo- dirigerende ligan- der.³⁴ Enantioselektiviteten er derfor mye styrt av formen på de kirale NHC-ligandene i katalysatoren.³⁵

Seks hovedtyper kirale NHC-ligander har blitt beskrevet.³⁴ Eksempler på de ulike typene er vist i Figur 2.4. Disse er

- NHC-ligander med *N*-substituenten som inneholder et senter av kiralitet, **XIV**.
- NHC-ligander som inneholder kiralitet i den heterosykliske ringen, **XV**.
- NHC-ligander som inneholder et element av aksial kiralitet, **XVI**.
- NHC-ligander som inneholder et element av planar kiralitet, **XVII**.
- NHC-ligander som er bundet sammen med en kiral *trans*-sykloheksandiamin ligand, **XVIII**.
- NHC-ligander med inkorporerte oxazolin-enheter, **XIX**.

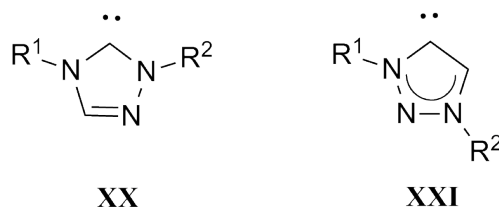


Figur 2.4: Ulike typer kirale imidazol- og triazolbaserte NHCer

2.4 Triazolbaserte NHC-ligander

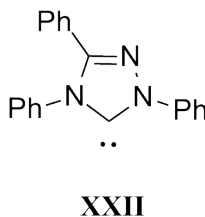
Triazolbaserte NHCer har en triazolring som kjerne. Triazolringen kan være en 1,2,3-triazol eller en 1,2,4-triazol. Disse tilhører hver sin kategori av NHCer. Imidazolbaserte og 1,2,4-triazolbaserte NHCer tilhører normale NHCer (nNHC), som betyr at de kan skrives på nøytral form, mens 1,2,3-triazolbaserte NHCer tilhører unormale NHCer (aNHC), som betyr at strukturen kun kan skrives

som zwitterion.³⁶ Figur 2.5 viser en normal, **XX**, og en unormal, **XXI**, triazolbasert NHC.



Figur 2.5: Normal **XX** og unormal **XXI** triazolbasert NHC

Den første stabile triazolbaserte NHCen **XXII** ble syntetisert i 1995 av Enders *et. al.*³⁷ Dette var også det første karbenet som ble gjort kommersielt tilgjengelig. Strukturen til trifenylobstituert triazol **XXII** er vist i Figur 2.6.³⁶ 1,2,4-Triazol-5-ylider er termodynamiske stabile aromatiske forbindelser. Dette gjør at de ikke dimeriserer, da det medfører at de mister den aromatiske karakteren.³⁸



Figur 2.6: Det første kommersielt tilgjengelige karbenet, **XXII**

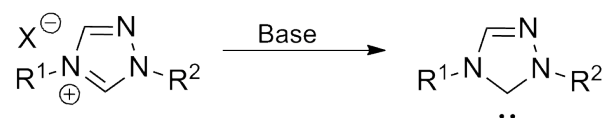
Undersøkelser har vist at triazolbaserte og imidazolbaserte NHCer kan ha ulik reaktivitet og mekanisme.¹¹ Av de ni ulike organokatalyserte reaksjonene som ble testet av Struble *et. al.*, ble seks reaksjoner nesten utelukkende katalysert av triazolbaserte NHCer.¹¹ Også i gullkatalyserte hydroamineringsreaksjoner viser triazolbaserte NHC-ligander høyere aktivitet sammenlignet med imidazolbaserte NHC-ligander.¹²

2.5 Anvendelser

2.5.1 NHC som organokatalysator

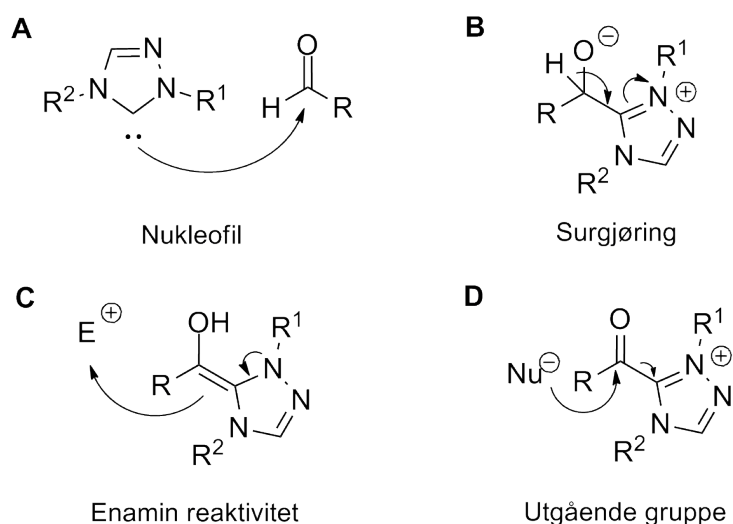
NHCer kan fungere som organokatalysatorer, og de siste årene har interessen for dette området økt.¹⁹ Dette har resultert i mange NHC-katalyserte trans-

formasjoner som benzokondensasjon,³⁹ transforestering,⁴⁰ polymerisering⁴¹ og redoks reaksjoner.⁴² Organokatalysatoren dannes *in situ* ved å tilsette NHCen i saltform og deprotonere den med en base, som vist i Skjema 2.3.



Skjema 2.3: Dannelse av NHC organokatalysator *in situ*

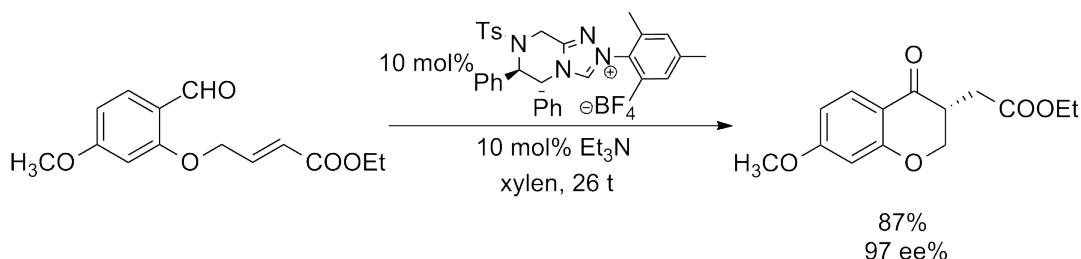
NHCer innehar en rekke attraktive egenskaper som organokatalysatorer,¹⁹ og Skjema 2.4 viser noen av de ulike funksjonene de kan ha.



Skjema 2.4: Ulike funksjoner NHCer kan ha som organokatalysatorer

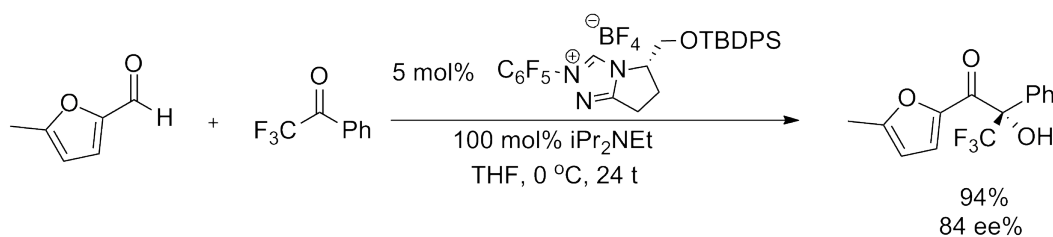
I **A** fungerer katalysatoren som en nukleofil. Når katalysatoren er positivt ladet, er den sterkt elektrontiltrekkende, vist i **B**, noe som gjør at protonet i α -posisjon blir surt. Enaminformen i **C** gjør at katalysatoren kan fungere som nukleofil. Til slutt kan katalysatoren fungere som utgående gruppe, som vist i **D**. Disse funksjonalitetene er typiske for ”umpolung”-reaksjon, som vil si at katalysatoren endrer polariteten til substratene.¹⁹

Triazolbaserte NHC-katalysatorer er spesielt kjent for benzokondensasjon og Stetter reaksjon.¹⁹ Skjema 2.5 viser en asymmetrisk Stetter reaksjon som gir gode utbytter og et enantiomert overskudd på 97%.⁴³



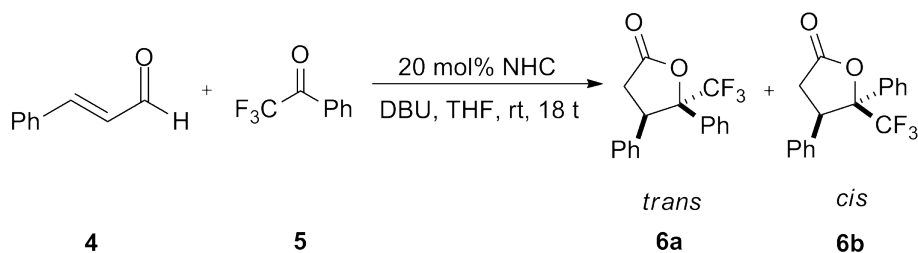
Skjema 2.5: Stetter reaksjon

Skjema 2.6 viser en benzokondensasjon med en kiral triazolbasert NHC som katalysator. Reaksjonen gir et utbytte på 94% og et enantiomert overskudd på 84%.³⁹



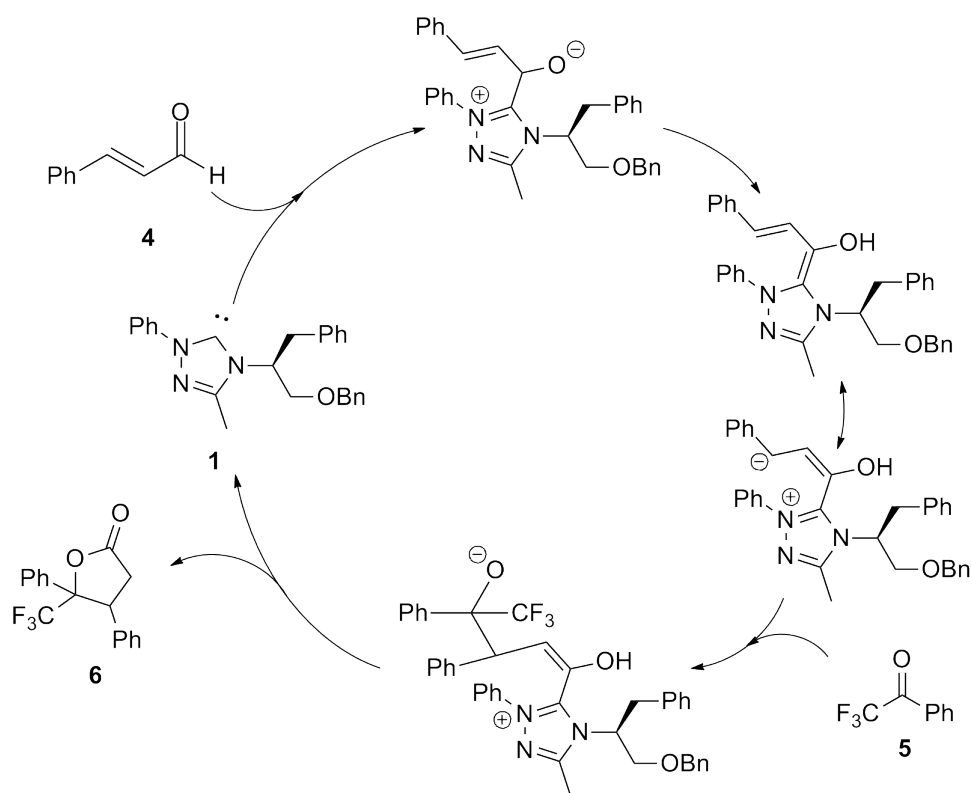
Skjema 2.6: Benzokondensasjon

Sykliseringsreaksjon mellom kanelaldehyd **4** og 2,2,2-trifluor-1-fenyletanon **5** er en mye brukt testreaksjon for NHC-organokatalysatorer (Skjema 2.7).⁴⁴⁻⁴⁶



Skjema 2.7: Organokatalysert laktondannelse

Reaksjonen gir en produktblanding av *trans*-lakton **6a** og *cis*-lakton **6b**. Skjema 2.8 viser den antatte katalytiske sirkel for reaksjonen.¹⁹



Skjema 2.8: Antatt mekanisme for organokatalysert laktondannelse

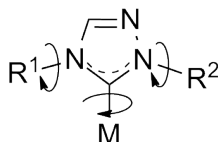
2.5.2 NHC som ligand i metallkatalysator

N-Heterosykliskekarbener kan også brukes som ligander i metallkatalyserte reaksjoner. NHCene kan danne stabile komplekser med en rekke forskjellige metaller, deriblant kalium,⁴⁷ gull,¹² sølv,¹² ruthenium⁴⁸ og palladium.⁴ De fleste studiene innenfor dette feltet, har opprinnelig fokusert på platiummetallene; platinum, palladium og nikkel, men fokuset blir nå flyttet over på flere ulike metaller.⁴⁹

Metallkompleksene fungerer som gode katalysatorer i mange forskjellige reaksjoner der "Cross-coupling"-reaksjonene er de mest kjente.¹⁶ Både Heck,²³ Suzuki-Miyaura og Stille-reaksjonene⁶ kan gi kvantitative utbytter med NHC-Pd katalysatorer.

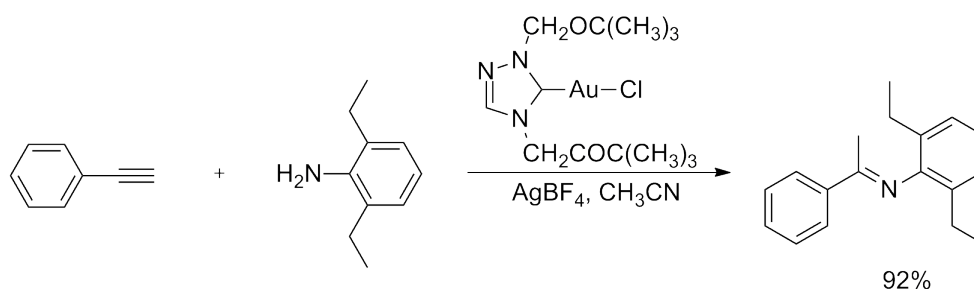
NHC-metallkompleksene er mer eller mindre kjegleformet med en flat heterosyklisk struktur.⁵⁰ Substituentene og metallatomet kan rotere rundt bindingen, som vist i Figur 2.7. Den frie rotasjonen rundt bindingene gjør at

substituentene må være sterisk hindret for at katalysatoren skal kunne inducere høy enantioselektivitet.



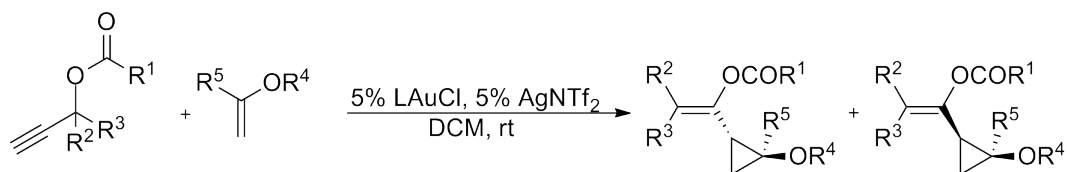
Figur 2.7: Formen til et NHC-metallkompleks

1,2,4-Triazol-5-ylider **III** har vist seg å gi gode resultater som ligander til gullkatalysatorer i hydroamineringsreaksjoner.¹² Skjema 2.9 viser et eksempel på en slik reaksjon som gir et utbytte på 92%.¹²



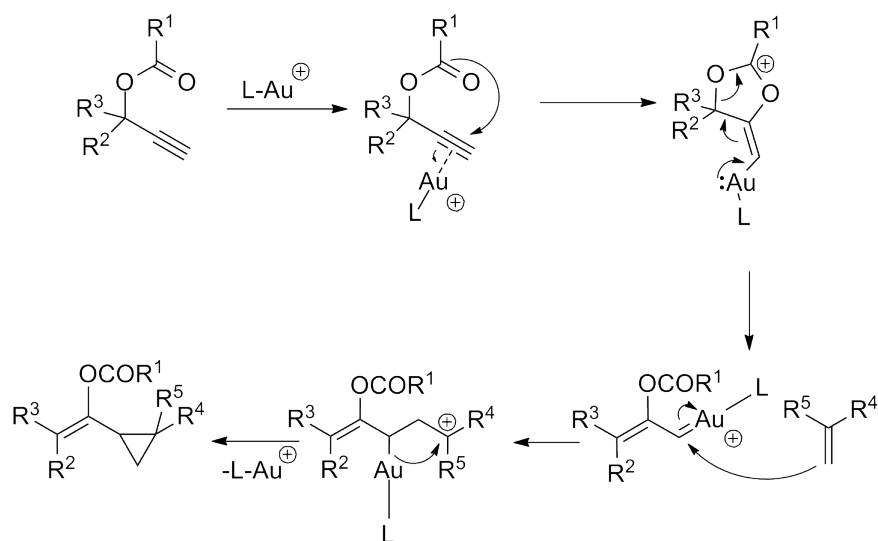
Skjema 2.9: Gullkatalysert hydroaminering med triazolbasert NHC-ligand

NHC-gullkatalysatorer kan også brukes i syklopropaneringsreaksjoner som vist i Skjema 2.10.



Skjema 2.10: Gullkatalysert syklopropanering

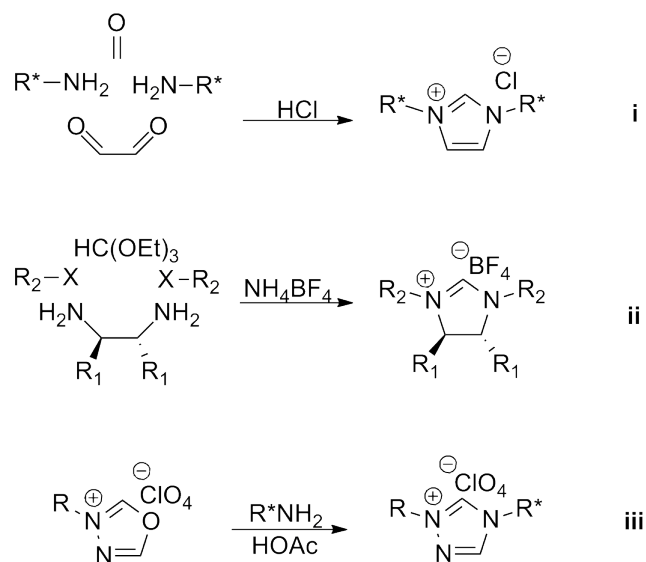
Antatt mekanisme for denne reaksjonen er vist i Skjema 2.11.⁵¹ Produktforholdet mellom *trans* og *cis* er avhengig av ligandene som er festet på gullet, og steriske interaksjoner mellom disse og substituentene på reaktantene.⁵¹ Gullkatalysatoren regenereres etter reaksjonssyklusen og kan reagere med et nytt alken.



Skjema 2.11: Antatt mekanisme for gullkatalysert syklopropanering

2.6 Generell fremstilling av NHCer

NHC-salter kan syntetiseres på flere ulike måter. Skjema 2.12 viser noen av prinsippene for fremstilling av imidazol- og triazolbaserte NHC-salter.³⁵

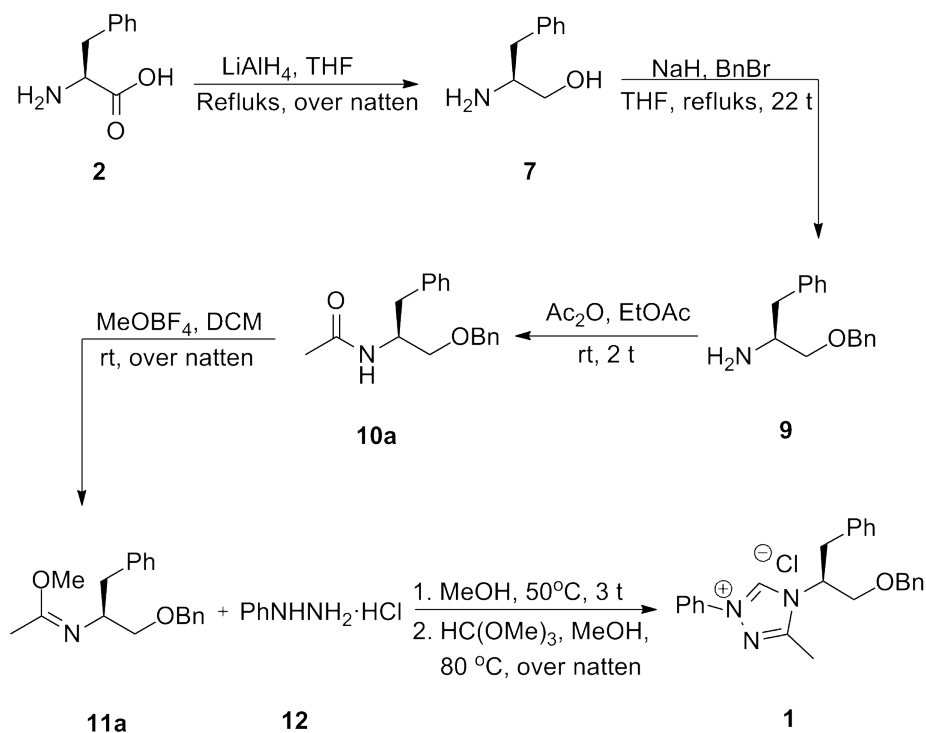


Skjema 2.12: Metoder for fremstilling av NHC-salt: (i) imidazolium-, (ii) imidazolium- og (iii) triazolium-salt

Kirale mono- eller diaminer kan også benyttes i NHC-syntesen.³⁵ Da brukes særlig aminosyrer, ettersom disse allerede har inkorporert kiralitet og er lett tilgjengelige. Neste delkapittel forklarer en slik metode i mer detalj.

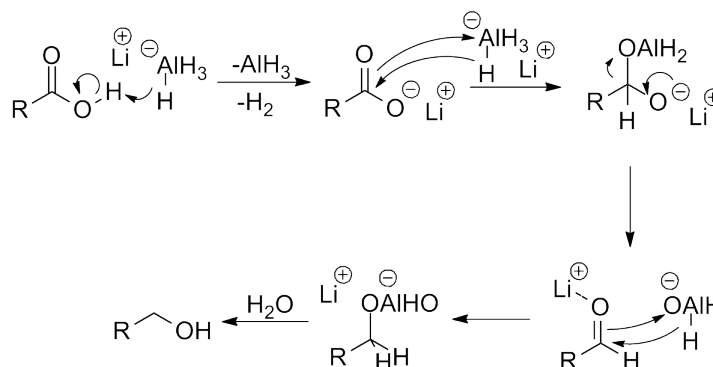
2.7 Syntese av NHC-salt 1

Triazoliumbaserte NHC-salter kan fremstilles, som forklart i Skjema 2.13, fra en aminosyre og fenyldrazin **3** i en syntese som går over 5 trinn. Fenyldrazin **3** må omdannes til et HCl-salt for å kunne reagere. Her er aminosyren L-fenylalanin **2** brukt for dannelse av NHC-salt **1**.



Skjema 2.13: Syntese av NHC-salt **1**

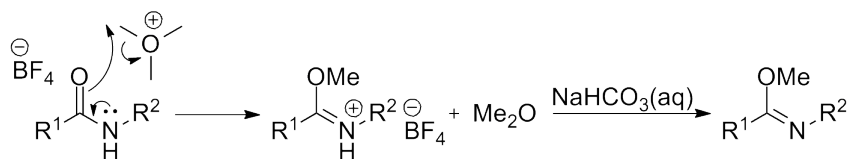
I det første trinnet reduseres aminosyren til en aminoalkohol. LiAlH_4 må benyttes som reduksjonsmiddel, da karboksylsyrer er mer stabile enn ketoner og aldehyder.⁵² Fra aminosyren L-fenylalanin **2** vil aminoalkohol **7** bli dannet. Reaksjonen er antatt å skje via mekanismen som er vist i Skjema 2.14.

Skjema 2.14: Antatt mekanisme for reduksjon av aminosyre med LiAlH_4

Det andre trinnet er en Williamson reaksjon hvor en eter blir dannet fra et organohalid og en alkohol. I Skjema 2.13 er dette vist for benzylbromid **8** og aminoalkohol **7**, hvor amin **9** dannes. Reaksjonen skjer via en vanlig $\text{S}_{\text{N}}2$ -mekanisme med natriumhydrid som base.

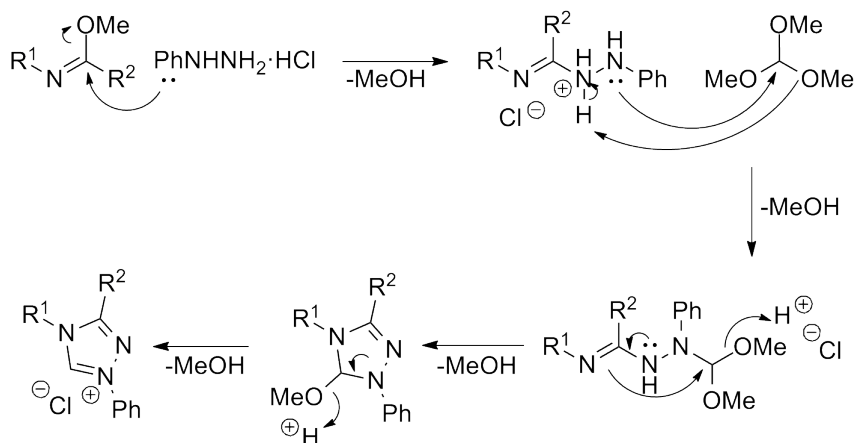
Acetylering av amingruppen skjer via en addisjons-eliminajonsmekanisme der aminet fungerer som en nukleofil og adderer inn på karbonylen på eddiksyreanhydridet, etterfulgt av eliminajon av eddiksyre. Fra amin **9** dannes amid **10a**.

Amid **9a** metyleres i det fjerde trinnet, for å gjøre det mer reaktivt mot reaksjon med fenyhydrazin **3**. Reaksjonen skjer ved hjelp av trimetyloksoniumtetrafluorborat, også kalt Meerweins reagens, som er et sterkt alkylet middel.⁴² Acetimidat **11a** dannes ved hjelp av trimetyloksoniumionet som vist i Skjema 2.13. Antatt mekanisme for metyleringsreaksjonen er vist i Skjema 2.15.

Skjema 2.15: Antatt mekanisme for metylering av amid ved hjelp av Me_3OBF_4

I det siste trinnet reagerer amid **11a** med fenyhydrazinhydroklorid **12** etterfulgt av en ringlukkingsreaksjon med trimetylortoformat. Dette trinnet skjer i en "one-pot"-reaksjon. Fenyhydrazin **3** gjøres om til et HCl-salt ettersom produktet fra metyleringstrinnet behandles med base under opparbeidingen

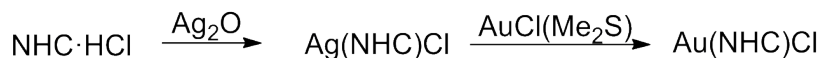
og dermed mister ladningen. Den antatte mekanismen for dette trinnet er vist i Skjema 2.16.



Skjema 2.16: Antatt mekanisme for addisjon av fenyhydrazin og ringlukking

2.8 Syntese av gullkatalysatorer fra NHC-salt

NHC-saltene kan brukes som ligander i gullkatalysatorer. Dette gjøres ved å behandle NHC-saltet med sølvoksid. Da produseres et sølvkompleks *in situ*. Dette sølvkomplekset reagerer videre til det ønskede gullkomplekset ved tilsats av AuCl(Me₂S). Sølvkomplekset fungerer som en "karbenoverførings-agent", ettersom NHC-sølvkomplekset er mer reaktivt mot AuCl(Me₂S) enn NHC-saltet.⁵³ Fordelen med denne metoden er at det ikke er nødvendig å produsere et fritt karben ved hjelp av en sterk base.⁴⁹ Reaksjonen er heller ikke sensitiv for luft og fuktighet.⁵⁴ Metoden er vist i Skjema 2.17.



Skjema 2.17: Fremstillingen av gullkatalysator

3 Resultater og diskusjon

Denne seksjonen er delt inn i fire deler. Den første delen omhandler syntesen av de kirale byggsteinene og fremstillingen av NHC-salt **1**. Den andre delen tar for seg dannelsen av gullkatalysatorer. I den tredje delen diskuteres testing av NHC-salt **1** i to ulike reaksjoner. Den siste delen gir et forslag til videreføring av arbeidet.

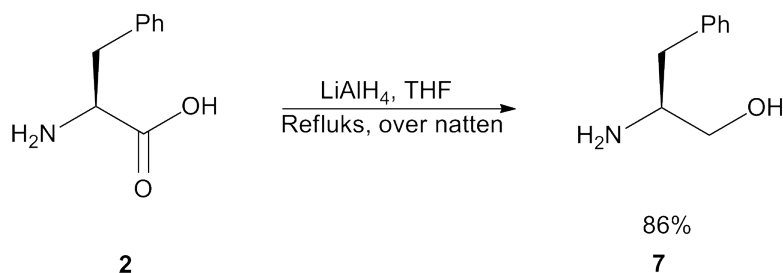
Alle nye forbindelser er blitt fullkarakterisert ved hjelp av MS, IR, NMR, optisk rotasjon og smeltepunkt. ^1H - og ^{13}C -NMR skiftverdier i figurene er gitt i henholdsvis blå og rød skrift. Kjente forbindelser er kun karakterisert ved hjelp av ^1H -NMR. Spektrene er gitt i vedlegg A-J. Litteratur av Silverstein *et. al.*⁵⁵ og Friebolin⁵⁶ er blitt brukt for karakteriseringen av strukturene.

3.1 Syntese av NHC-salt **1**

Målet med denne oppgaven har vært å syntetisere et kiralt triazoliumbasert NHC-salt **1**. Dette var planlagt å skje over fem trinn via en reaksjon mellom imin **11a** og fenylylhydrazin **3**, som vist i Skjema 2.13. Første steg var derfor å lage imin **11a**, som ble syntetisert fra aminosyre **2** over fire trinn.

3.1.1 Syntese av kiral byggstein **7** og **9**

L-Fenylalanin **2** ble redusert til aminoalkohol **7** ved hjelp av LiAlH_4 (Skjema 3.1). Dette ble gjort ved å forsiktig tilsette aminosyre **2** til en iskald blanding av LiAlH_4 i THF. Refluksering over natten ga aminoalkohol **7** i et utbytte på 86%.

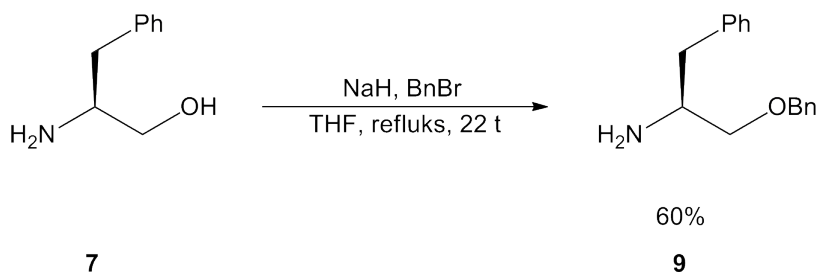


Skjema 3.1: Reduksjon av L-fenylalanin **2**

Forsøket ble utført nøyaktig etter en litteraturprosedyre hvor aminoalkohol **7**

ble isolerte i kvantitativt utbytte.⁵⁷ Reaksjonen ble kun utført en gang og ble gjort i en 10 gramsskala for å produsere nok stoff til å gå videre med. Fokuset har derfor ikke vært på å optimalisere betingelsene eller utbyttet. Utfra litteraturen kan det imidlertid antas at reaksjonen vil gi kvantitativt utbytte.⁵⁷ ¹H-NMR spekteret, vist i Vedlegg A.1, stemmer overens med litteraturen.⁵⁸

Aminoalkohol **7** ble reagert i en Williamson-reaksjon som ga amin **9** som produkt (Skjema 3.2). Dette ble gjort for å beskytte alkoholgruppen for å forhindre den i å reagere i de neste trinnene. Beskyttelsesgruppen kan fjernes ved katalytisk hydrogenering slik at en fri OH-gruppe gjendannes, eller den kan forbli på og fungere som en stor sterisk hindret substituent på NHC-saltet. Natriumhydrid og aminoalkohol **7** ble løst i THF. Etter refluxering i 30 minutter, ble benzylbromid **8** tilsatt. Refluksering over natten ga amin **9** i et utbytte på 60%. TLC-analyser viste at reaksjonen var ferdig etter 22 timer istedenfor 48 timer, som var oppgitt i litteraturen.⁵⁹ Resultatet kan skyldes modifikasjoner som ble gjort i forhold til litteraturprosedyren. Benzylbromid **8** ble blant annet brukt istedenfor benzylklorid, da bromid er en bedre utgående gruppe enn klorid, og natriumhydrid i fast form ble benyttet istedenfor en 60% dispersjonsløsning. Dette førte til en raskere reaksjon, men kanskje et litt lavere utbytte. Å øke refluksringstiden til 48 timer ble forsøkt, uten at det ga økning i utbyttet. ¹H-NMR spekteret, vist i Vedlegg A.2, stemmer overens med litteraturen.⁶⁰

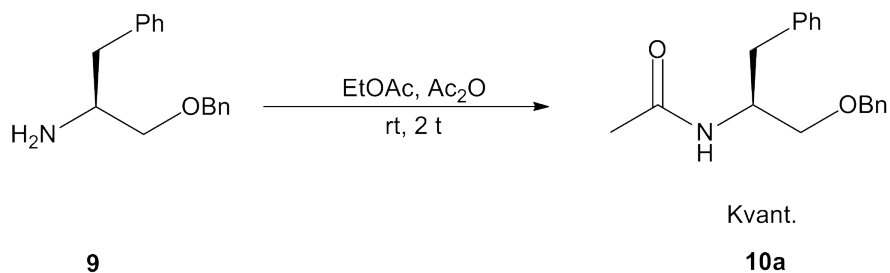


Skjema 3.2: Williamson reaksjon

3.1.2 Syntese av amid **10a** og **10b** og imin **11a** og **11b**

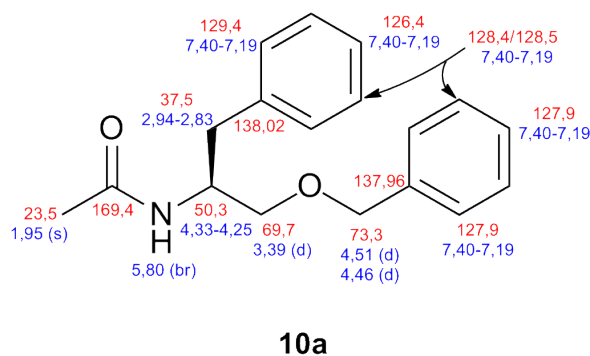
Amin **9** ble acetylerert ved hjelp av eddiksyreanhydrid løst i etylacetat (Skjema 3.3). Acetyleringen ble gjort for å forhindre den nukleofile amingruppen i å reagere i de neste reaksjonstrinnene. Den påsatte acetylgruppen ble også en del av den endelige triazolringen i produktet, og dette er derfor et viktig syntesetrinn. Acetylering ga amid **10a** i kvantitativt utbytte. TLC-analyser viste at utgangsstoffet var fullstendig omsatt etter 2 timer, i motsetning til

18 timer som var oppgitt i litteraturen.⁶¹ Råproduktet ble renset på kolonne med EtOAc og *n*-pentan (4:1). Eluentssystemet ble etter hvert endret til ren EtOAc for å få raskere eluering av produktet.



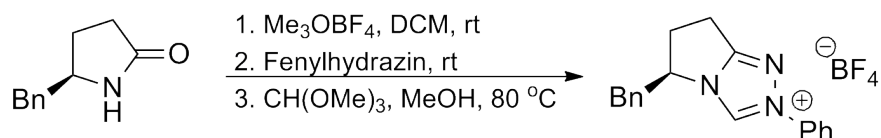
Skjema 3.3: Acetylering

Amid **10a** er en ny forbindelse som er blitt fullkarakterisert ved hjelp av NMR, MS, IR, smeltepunkt og optisk rotasjon (Vedlegg B). Figur 3.1 viser tilordningen av de kjemiske NMR-skiftene.



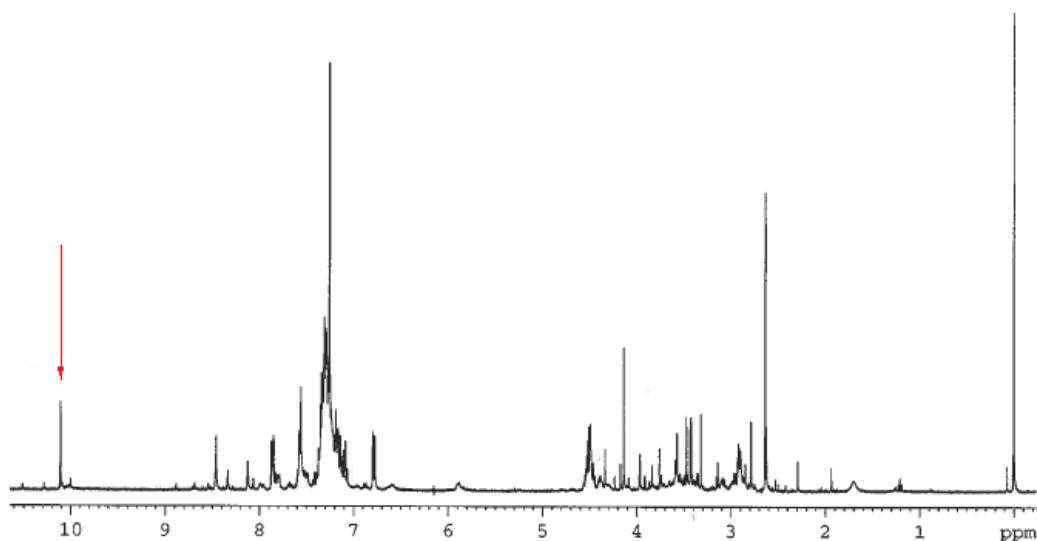
Figur 3.1: Strukturen og kjemiske skift for amid **10a**

I litteraturen blir amid brukt direkte videre i en "one-pot"-reaksjon der amidet først blir metylert ved hjelp av Me_3OBF_4 , etterfulgt av substitusjon med fenylhydrazin **3**, før ringlukking med trimetylortoformat blir gjort (Skjema 3.4).^{7,42}



Skjema 3.4: "One-pot"-reaksjon med Me_3OBF_4

Denne metoden ble prøvd flere ganger. Amid **10a** og Me_3OBF_4 ble løst i DCM. Etter røring ved romtemperatur i to timer, ble fenylhydrazin **3** tilsatt og blandingen ble rørt i ytterligere to timer. Løsningsmidlet ble dampet inn, trimetylortoformat ble tilsatt og blandingen ble rørt ved $80\text{ }^\circ\text{C}$ over natten. $^1\text{H-NMR}$ spekteret av råproduktet, vist i Figur 3.2, viste en topp på 10,1 ppm som kan skyldes protonet knyttet til forløperen til karbenseneteret. Dette protonet defineres her som et "karbenproton".



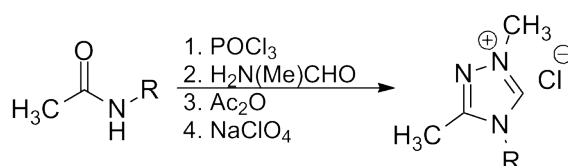
Figur 3.2: $^1\text{H-NMR}$ spekter av råprodukt fra "one-pot"-ringlukkingsreaksjon

Produktblandingen inneholdt mange urenheter, og opprensing var vanskelig. I litteraturen ble produktet rensed ved rekrystallisering fra metanol.^{7,42} Ettersom produktblandingen i denne oppgaven var en olje, var krystallisering vanskelig. Det ble forsøkt å få til en utkrystallisering i både metanol og etanol uten hell. Det ble også prøvd å få produktet til å utkrystallisere i faseskillet mellom DCM og *n*-pentan, men dette førte kun til en oljeutfelling som ikke var noe renere.

Vasking av produktblandingen med ulike løsningsmidler ga heller ingen resultater. Hele prøven var løselig i metanol, etanol, aceton, etylacetat og DCM, mens den var uløselig i dietyleter og *n*-pentan. Utgangsstoffene, fenylhydrazin **3** og amid **10a**, var begge løselige i dietyleter og *n*-pentan, men fordi reaksjonen ble kjørt under sure betingelser, var reaktantene på saltform, noe som gjør dem uløselige. Løsningen kunne ikke behandles med base, for å fjerne ladningene, da dette ville ødelagt et eventuelt NHC-salt.

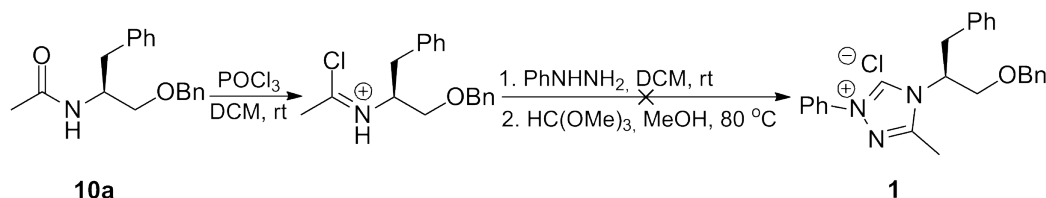
Det ble prøvd å rense produktblandingen med kolonnekromatografi, men produktet dekomponerte på både silica og aluminiumsoksid. At produktet dekomponerte, kunne ses fra $^1\text{H-NMR}$ spektrene der toppen ved 10,1 ppm forsvant.

En alternativ metode for en "one-pot"-ringlukkingsreaksjon er vist i Skjema 3.5.⁶² Denne metoden benytter POCl_3 til å danne et klorintermediat, istedenfor å metylere amidet med Me_3OBF_4 , som vist i Skjema 3.4. Det dannede klorintermediatet reageres med *N*-metyl-*N*-formylhydrazin, etterfulgt av ringlukking med eddiksyreanhydrid og motionbytte med NaClO_4 .



Skjema 3.5: "One-pot"-metode for syntese av triazoliumbasert NHC-salt med POCl_3

N-Metyl-*N*-formylhydrazin lages fra metylhydrazin, som er svært giftig og kreftfremkallende.⁶³ Det ble derfor besluttet å unngå og bruke denne forbindelsen. For dannelse av mål molekyl **1**, måtte *N*-formyl-*N*-fenylydrazin blitt laget. Å danne *N*-formyl-*N*-fenylydrazin ville sannsynligvis vært vanskelig fordi fenylingen på hydrazin fører til at nitrogenet lengst fra fenylingen er mest nukleofil, i motsetning til nitrogen nærmest substituenten som er mest nukleofil når en metylgruppe sitter på. Fenylydrazin **3** ble derfor benyttet istedenfor. I tillegg ble ringlukkingen utført med trimetylor-toformat, da dette har gitt gode resultater for forskningsgruppen i tidligere NHC-ringlukkingsreaksjoner. Skjema 3.6 viser reaksjonen og reaksjonsbetingelsene som ble brukt, inkludert intermediet som dannes ved reaksjon med POCl_3 .²⁸



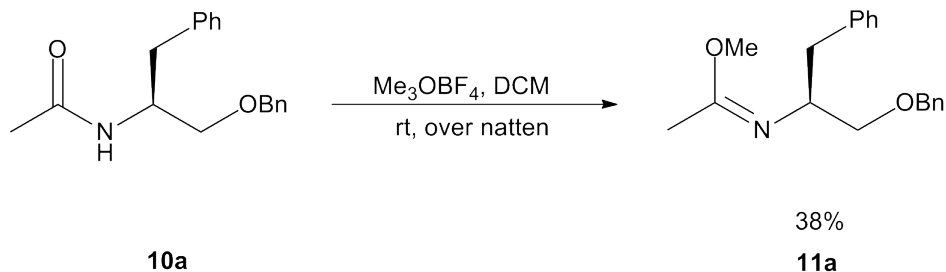
Skjema 3.6: "One-pot"-reaksjon med POCl_3

Amid **10a** ble løst i DCM og forsiktig tilsatt POCl_3 ved 0 °C. Etter røring ved

romtemperatur i to timer, ble fenylhydrazin **3** forsiktig tilsatt, og blandingen ble rørt over natten. Tilsats av trimetylortoformat, etterfulgt av røring over natten ved 80 °C, ga en mørkerød olje.

¹H-NMR spekteret av råproduktet viste ingen topper i området 15-9 ppm, noe som tyder på at ringlukkingen ikke gikk. Opprensing av produktblandingen bød på de samme problemene som over; etervask hjalp ikke og krystallisering gikk ikke. Enders *et. al.* rapporterte imidlertid at de renses produktet sitt på kolonne med silica, noe som betyr at produktet deres ikke dekomponerte.⁶² Det ble derfor antatt at dette skyldes forskjellen i motion, ettersom metoden Enders *et. al.* har brukt gir et ClO₄⁻ motion, mens metoden med Me₃OBF₄ gir et BF₄⁻-motion. Som et resultat av disse oppdagelsene, ble fokuset flyttet over på å gjøre reaksjonene trinnvis. Da ville produktet bli et klorsalt som det kanskje var mulig å rense på kolonne. I tillegg ville urenheterne kunne fjernes underveis, noe som ville gi et klarere inntrykk av hvor problemene lå.

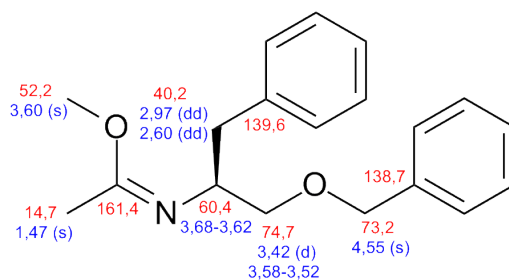
Første trinn var metylering av amid **10a**. Amid **10a** og Me₃OBF₄ ble løst i DCM, og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Imidat **11a** ble isolert i et utbytte på 38% (Skjema 3.7).



Skjema 3.7: Metylering av amid **10a**

Metylert produkt **11a** ble fullkarakterisert ved hjelp av NMR, IR, MS og optisk rotasjon (Vedlegg D). Strukturen og de kjemiske NMR-skiftene er vist i Figur 3.3. De kjemiske skiftene til de aromatiske CH gruppene er ikke blitt tilordnet, da disse overlapper hverandre.

I litteraturen er metyleringstrinnet oppgitt å gi kvantitative utbytter.^{7,42} I litteraturen inngår imidlertid amidet i en heterosyklisk forbindelse, noe som ikke er tilfelle for amid **10a**. Den sykliske strukturen kan stabilisere produktet, som dermed vil kunne gi høyere utbytter. I tillegg blir reaksjonen gjort ved en "one-pot"-metode, som forklart ovenfor. Dette vil kunne gi økt omsetning, ettersom det metylerte produktet vil reagere direkte videre.

**11a**Figur 3.3: Strukturen og kjemiske skift for imin **11a**

Mange ulike betingelser ble testet ut for å øke utbyttet i metyleringstrinnet, og noen av disse er gjengitt i Tabell 3.1. Alle reaksjonene er testet ut flere ganger for å forhindre tilfeldige feil i å påvirke resultatene. Forsøkene som ga best resultater er gjengitt i Tabell 3.1.

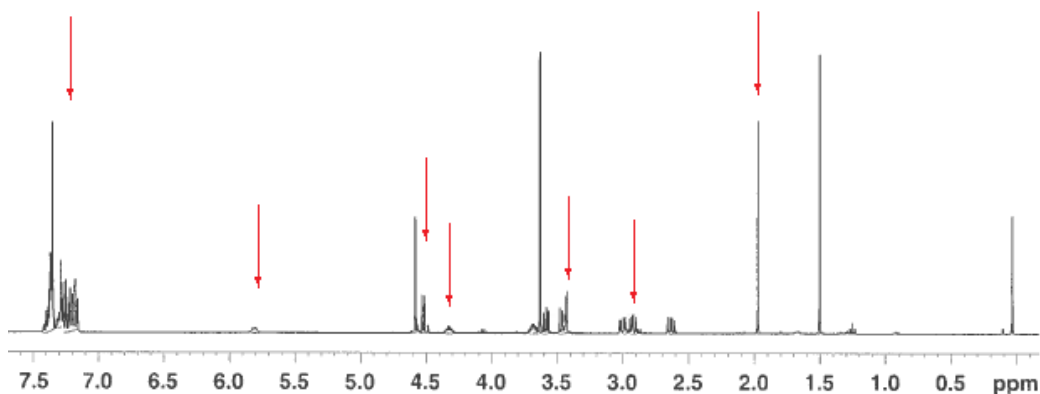
Tabell 3.1: Reaksjonsbetingelser ved metyleringsreaksjon

Rxn.	Temp.	Løsn.m.	Rxn-tid	Ant. Ekv. Me_3OBF_4	Omsetn.	Utbytte
1	rt	DCM	over natten	1,2	74%	38%
2	rt	DCM	over natten	1,1	68%	16%
3	rt	DCM	50 t	1,5	70%	17%
4	rt	DCM + mol.sikt	over natten	1,2	51%	29%
5	rt	DCM:Et ₂ O 9:1	over natten	1,1	59%	22%
6	rt	DCM:Et ₂ O 9:1	50 t	1,1	31%	18%
7	Refluks	DCM	6 t	1,1	0%	0%

Utbyttene i Tabell 3.1 er isolerte utbytter, mens omsetningen er funnet fra ¹H-NMR analyser av råproduktet. ¹H-NMR analyser av råproduktene viser at det kun var produkt og utgangsstoff til stede i alle produktblandinger. Dette kan ses i Figur 3.4 som viser ¹H-NMR spekteret av råproduktblandingen til Rxn 5. De røde pilene viser toppene som representerer utgangsstoffet, amid **10a**. De resterende toppene tilsvarer produktet, imin **11a**. Forskjeller i utbyttene sammenlignet med omsetningene, skyldes ulike opparbeidings- og rensemetoder. Sammenligning av omsetningen vil derfor gi best indikasjon på hvor mye av amid **10a**, Me_3OBF_4 omsetter.

Et stort problem med reagenset, Me_3OBF_4 , er at det ikke er så godt løselig i DCM. Dette førte til at reaksjonen trengte lang tid, og at ikke alt utgangsstoff **10a** ble omsatt. Endring av løsningsmiddel til et system bestående av DCM

og dietyleter i et 9:1 forhold, ga bedre løselighet av reagenset, men ikke bedre utbytter (Rxn. 5 og 6).



Figur 3.4: ^1H -NMR spekter av råproduktblandingen fra metyleringsreaksjon

Reaksjon 1 i Tabell 3.1 viser de reaksjonsbetingelsene som ga best omsetning og utbytte. Metoden innebar røring ved romtemperatur over natten med DCM som løsningsmiddel, og 1,2 ekv. av Me_3OBF_4 . Mengden Me_3OBF_4 lot til å ha liten innvirkning på omsetningen. Å øke mengden til 1,5 ekv. ble prøvd, men uten at dette ga bedre utbytte (rxn. 3). Reduksjon av mengden til 1,1 ekv. (rxn. 2) ga kun en reduksjon i omsetningen på 2%. Vartak *et. al.* har gjort metyleringen med Me_3OBF_4 i kvantitativt utbytte, og de rapporterte hvordan ulike betingelser påvirket reaksjonstiden til reaksjonen.⁶⁴ Disse endringene kan kanskje også ha innvirkning på omsetningen. Deres artikkel rapporterte at økning i mengden Me_3OBF_4 ikke hadde noen effekt på reaksjonstiden, og de oppga lavest reaksjonstid med et løsningsmiddelsystem bestående av DCM og dietyleter i et forhold på 9:1.⁶⁴ Dette løsningsmiddelsystemet ble prøvd i reaksjon 5 og 6, men forsøket ga kun lavere omsetning. Det var tenkt at løsningsmiddelsystemet kunne føre til en produktblanding av ønsket produkt **11a** og et produkt med en etoksygruppe på. Trimetyloksonium kan reagere med dietyleter, og gi en utskiftning av metylgruppen med en etylgruppe. Dette skjedde imidlertid ikke, og det eneste produktet funnet fra ^1H -NMR var imin **11a**.

Økning av reaksjonstiden ga dårligere utbytter (Rxn. 3 og 6). Reaksjonen ble fulgt på GC, og den viste at reaksjonen hadde høyest omsetning etter røring over natten, for deretter å gi en lavere omsetning etter røring i 50 timer. Reduksjonen i omsetning kan tyde på at det innstilles en likevekt mel-

lom produktet og utgangsstoffet. $^1\text{H-NMR}$ analyser av råproduktet bekrefter også at det kun er produkt og utgangsstoff til stede i produktblandingen (Figur 3.4). Reduksjonen i utbyttet kan dermed indikere at en likevekt finner sted, eller at vann eller lignende er til stede, noe som kan ødelegge produktet. GC-analysen er ikke helt pålitelig, ettersom prøvene ble utsatt for luft, og dermed også luftfuktighet, før de ble injisert på GC. Lufttilførselen kan ha ført til at produktet har dekomponert før injisering på GC. Analyser med $^1\text{H-NMR}$ etter opparbeiding viser uansett at røring i 50 timer ga et lavere utbytte enn røring over natten.

Dersom en likevekt ble innstilt, ville det forventes en grense for hvor høy omsetningen kunne være uten å fjerne produktet underveis. En likevektsreaksjon burde også fått økt omsetning når reagensmengden økes, noe denne reaksjonen ikke gjør. Resultatet kan imidlertid skyldes den dårlige løseligheten til reagenset. Dermed er det usikkert om det innstilles en likevekt eller ikke.

For å undersøke om en likevekt ble innstilt, ble det forsøkt å følge reaksjonen på $^1\text{H-NMR}$ med deuterert DCM. Prøven ble rørt i to timer, før den ble overført til et NMR-rør. $^1\text{H-NMR}$ ble registrert hver time. Prøven viste en omsetning på 34% etter to timer og forble slik resten av tiden. Den lave omsetningen skyldtes fravær av røring etter at løsningen ble overført til NMR-røret, noe som viser at røring er essensielt for at reaksjonen skal fungere. Det viser også at reagenset reagerer selv om det ikke løses fullstendig.

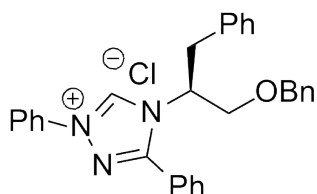
Et annet problem med reagenset er følsomheten overfor luft og vann. Reagenset dekomponerer over tid, og må lagres under nitrogenatmosfære ved 2-8 °C.⁶⁵ Reagenset blir dermed mindre reaktivt, noe som igjen vil føre til lavere omsetning.

I reaksjon 4 i Tabell 3.1 ble molekylærsikt tilsatt for å forhindre eventuelle spormengder av vann i å ødelegge for reaksjonen. Tilsettingen ga et litt høyere utbytte, men opparbeidingen ble vanskelig fordi en del av reaksjonsblandingen ble absorbert på molekylærskiktene, og det var vanskelig å få frigjort alt før behandling med base. Refluksering av reaksjonsblandingen ble forsøkt i reaksjon 7 for å forbedre løseligheten til reagenset og dermed få økt omsetning. Forsøket ga imidlertid ingen omsetning, og skyltes mest sannsynlig at reagenset dekomponerte. Vartak *et. al.* benyttet refluksering i deres artikkel.⁶⁴ De oppga en liten reduksjon i reaksjonstiden, men nevnte ingenting om dekomponering av reagenset.⁶⁴

Til tross for at omsetningen i reaksjon 1 i Tabell 3.1 er på 74%, ble ikke utbyttet høyere enn 38%. Resultatet skyldes at en del går tapt i opparbei-

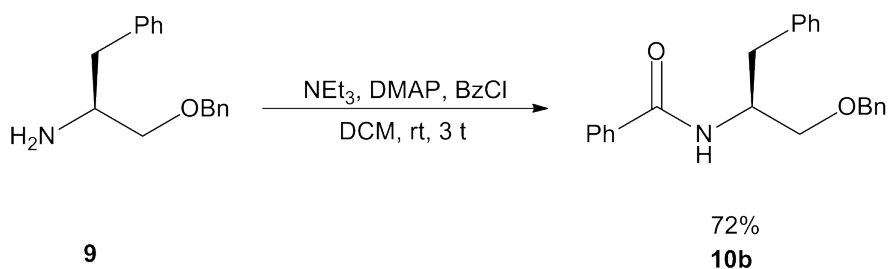
dingen med base, og ved rensing på kolonne. Råproduktet ble renset ved hjelp av en silicaplugg med et solventsystm bestående av *n*-pentan og EtOAc i et 4:1-forhold. Kolonnen ble vasket med ren EtOAc etter at alt produktet var kommet ut. Utgangsstoffet ble da gjenvunnet, og kunne brukes på ny. Dette gjør synteseruten mer anvendelig ettersom mellomproduktet ikke går tapt underveis. Ulempen er at det relativt dyre reagenset Me_3OBF_4 ikke blir gjenvunnet.

For å øke omsetningen i metyleringstrinnet, ble acetylgruppen i amid **10a** byttet ut med en benzoylgruppe, som vist i Skjema 3.8. Da vil et konjugert system mellom iminet og fenygruppen i metylert produkt **11b** (Skjema 3.9) bli dannet, noe som sannsynligvis vil være mer stabilt, og dermed gi økt omsetning. Triazolringen, som ville ha blitt dannet fra imid **11b**, er vist i Figur 3.5. Denne triazolringen har en ekstra fenyrling i forhold til målmolekyl **1**. Dette vil gi en større og mer sterisk hindret NHC-forbindelse, noe som kanskje ville kunne indusere en større enantioselektivitet.



Figur 3.5: NHC-saltet som ville ha blitt dannet fra imid **11b**

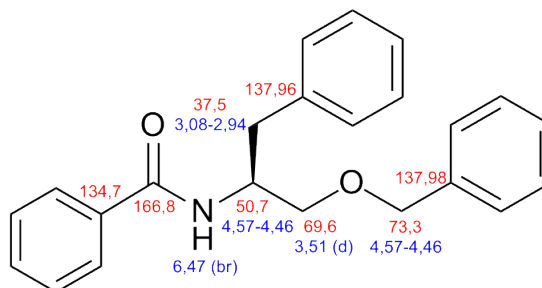
For å kunne danne NHC-forløperen i Figur 3.5, ble benzamid **10b** først dannet. Amin **9**, DMAP, benzoylbromid og trietylamin ble løst i DCM og rørt ved romtemperatur i tre timer. Dette ga amid **10b** i et utbytte på 72% (Skjema 3.8).



Skjema 3.8: Amiddannelse

Metoden krevde ingen opprensing, og amid **10b** ble fullkarakterisert ved hjelp

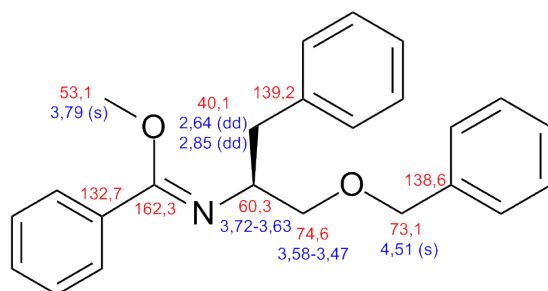
av NMR, MS, IR, optisk rotasjon og smeltepunkt. Figur 3.6 viser strukturen og de kjemiske NMR-skiftene til amid **10b** (Vedlegg C). De kjemiske skiftene til fenylingene er ikke tilordnet ettersom signalene overlapper hverandre.

**10b**Figur 3.6: Strukturen og kjemiske skift for amid **10b**

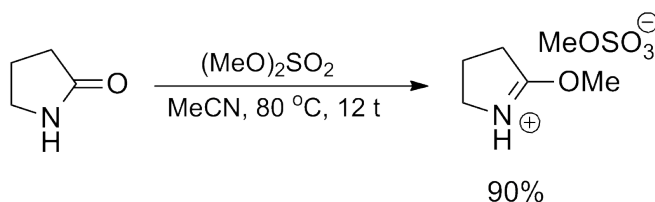
Metyleringen av amid **10b** ble utført ved de samme betingelsene som i reaksjon 1 i Tabell 3.1, og ga et utbytte på 40% av benzimidat **11b** (Skjema 3.9). Utbyttet var 2% bedre enn metyleringen av amid **10a**. Reaksjonen ble gjort flere ganger ved de samme betingelsene, uten å gi økt omsetning. Hadde flere optimaliseringer blitt testet ut, som ved amid **10a**, kunne kanskje utbyttet blitt enda bedre. Neste trinn avslørte imidlertid at benzimidat **11b** ikke fungerte særlig godt i reaksjon med fenyldrazinhydroklorid **12**, og det ble derfor ikke fokusert mer på denne reaksjonen.

Skjema 3.9: Metylering av amid **10b**

Benzimidat **11b** ble fullkarakterisert ved hjelp av NMR, MS, IR og optisk rotasjon (Vedlegg E). Figur 3.7 viser strukturen og de kjemiske NMR-skiftene til imin **11b**. De kjemiske skiftene til fenylingene er ikke tilordnet, da disse overlapper hverandre.

**11b**Figur 3.7: Strukturen og kjemiske skift for imin **11b**

Kerr *et. al.* rapporterte en alternativ metode for metylering av amider.⁴² Metoden innebar bruk av dimetylsulfat og har et rapportert utbytte på 90%.⁴² Metoden er vist i Skjema 3.10.



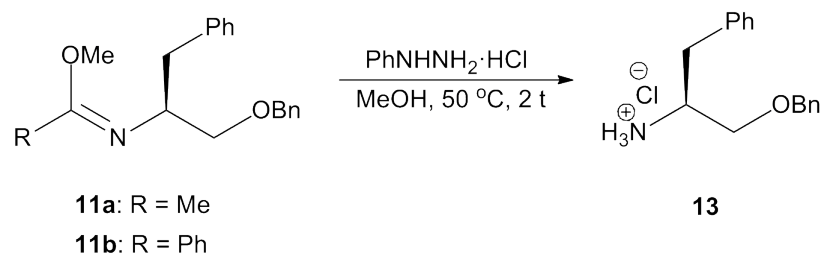
Skjema 3.10: Metylering med dimetylsulfat

Denne fremgangsmåten er ikke blitt testet ut på grunn av HMS-forhold, da dimetylsulfat er svært giftig og kan forårsake kreft.⁶⁶ Det ble derfor besluttet å bruke metyleringsmetoden med Me_3OBF_4 , til tross for noe dårligere utbytter.

3.1.3 Ringlukking

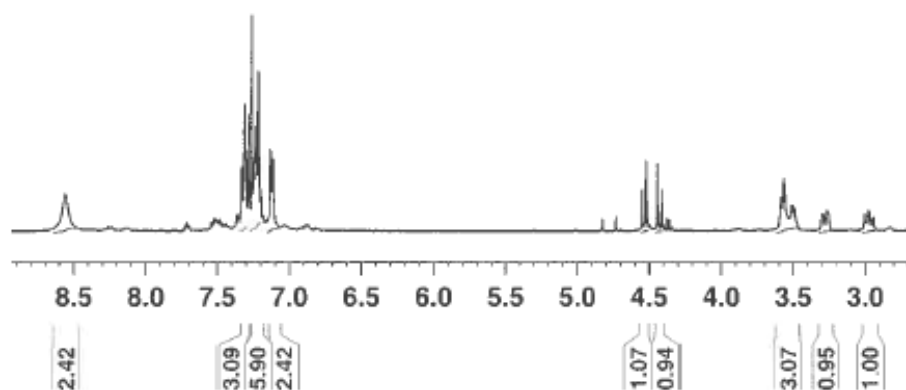
Imin **11a** og **11b** ble reagert med fenylhydrazinhydroklorid **12** ved å løse imin **11a-b** og fenylhydrazinhydroklorid **12** i metanol, for så å røre blandingen ved 50 °C i to timer. Fenylhydrazinhydroklorid **12** ble først lagd ved å løse fenylhydrazin **3** i dietyleter og boble HCl-gass, lagd ved å tilsette konsentrert H_2SO_4 til NaCl, gjennom prøven. Metoden førte imidlertid til så stort overskudd av HCl at det eneste produktet som ble dannet fra imin

11a og **11b** var et dekomponert produkt, ammoniumkloridsalt **13**, som vist i Skjema 3.11.



Skjema 3.11: Dannelse av dekomponert produkt **13**

Strukturen til ammoniumkloridsalt **13** ble bestemt ved NMR-spektroskopi, og Figur 3.8 viser et utsnitt av ^1H -NMR spekteret.

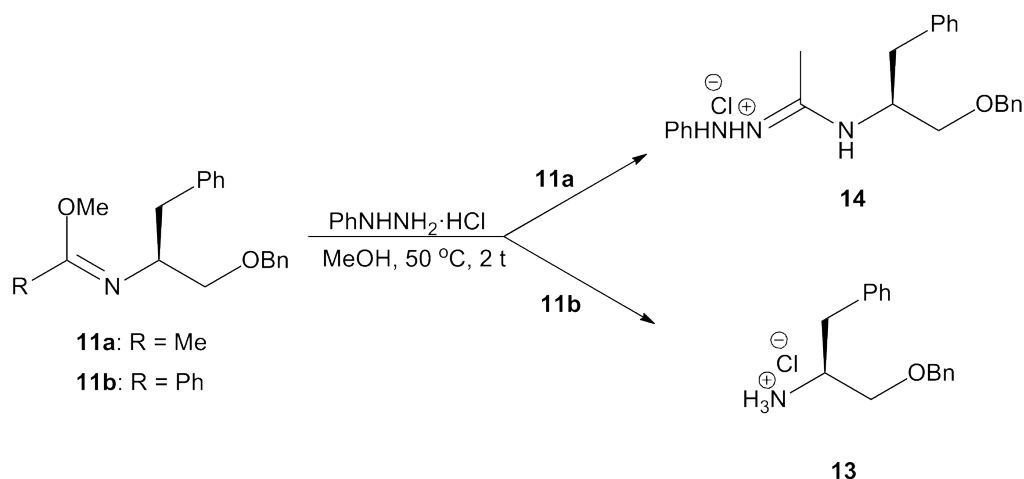


Figur 3.8: ^1H -NMR spekter av dekomponert produkt **13**

Toppen ved 8,56 ppm er karakteristisk da den representerer aminprotonene. Aminprotonene skulle ikke vært til stede dersom det ønskede produktet hadde blitt dannet. Toppene mellom 7,35 ppm og 7,10 ppm tilhører 10 aromatiske protoner. Dette er henholdsvis fem eller ti færre aromatiske protoner enn hva som skulle vært til stede dersom reaksjonen mellom fenylhydrazinhydroklorid **12** og imin **11a** eller **11b** hadde fungert. De resterende toppene skulle vært til stede i både utgangsstoff **11a** og **11b**, de ønskede produktene og dekomponert produkt **13**. Toppene ved 4,50 ppm tilsvarer benzyleterprotonene, toppen ved 3,52 ppm tilsvarer CH protonet og metylenprotonene ved

siden av oksygen og toppene ved 3,39 ppm og 2,97 ppm tilsvarer metylenprotonene ved fenylingen. Strukturen til det dekomponerte produktet ble også bekreftet ved at forbindelse **13** ble behandlet med base. $^1\text{H-NMR}$ spekteret var da identisk med spekteret for amin **9**, vist i Vedlegg A.1.

Ettersom overskudd av HCl førte til dekomponering av utgangsstoff **11a** og **11b**, ble det forsøkt å lage fenylhydrazinhydroklorid **12** ved en annen metode. Fenylhydrazin **3** ble løst i dietyleter og tilsatt HCl løst i dietyleter. Fenylhydrazinhydroklorid **12** ble da felt ut som et hvitt fast stoff. Dette faste stoffet ble vasket med dietyleter, slik at overskudd av HCl ble fjernet. Fenylhydrazinhydroklorid **12** ble reagert med imin **11a** og **11b** på samme måte som forklart ovenfor. Imin **11a** eller **11b** og fenylhydrazinhydroklorid **12** ble løst i metanol og blandingen ble rørt ved 50 °C i to timer (Skjema 3.12). Produktblandingen ble filtrert for å bli kvitt rester av fenylhydrazinhydroklorid **12**, løsningsmidlet ble dampet inn under redusert trykk, og den oransje oljen ble vasket med dietyleter.

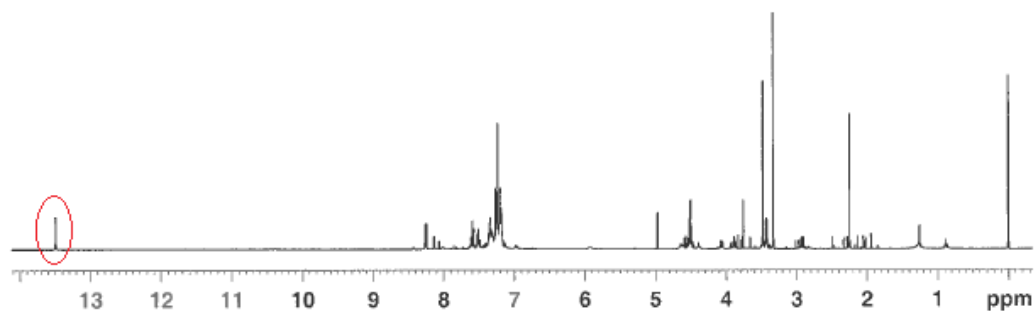


Skjema 3.12: Reaksjon med fenylhydrazinhydroklorid **12**

I reaksjonen med imin **11b** ble kun dekomponert produkt **13** isolert, som et lysegult fast stoff. Reaksjon med imin **11a** og fenylhydrazinhydroklorid **12** ga en produktblanding i form av et gult fast stoff. Det ble prøvd å rense produktblandingen ved å vaske med dietyleter og ved å krystallisere ut fra etanol og dietyleter, men ingen av disse metodene var vellykket. Istedenfor å bruke kolonnekromatografi, ble det forsøkt og gå direkte videre med produktblandingen i ringlukkingstrinnet. Tanken var at urenheterne kunne renses etter dette trinnet, slik at det bare ble nødvendig å gjøre en kolonnekroma-

tografering. Dette gjør både syntesen mindre tidkrevende og forhindrer at unødvendig produkt går tapt i opprensingen.

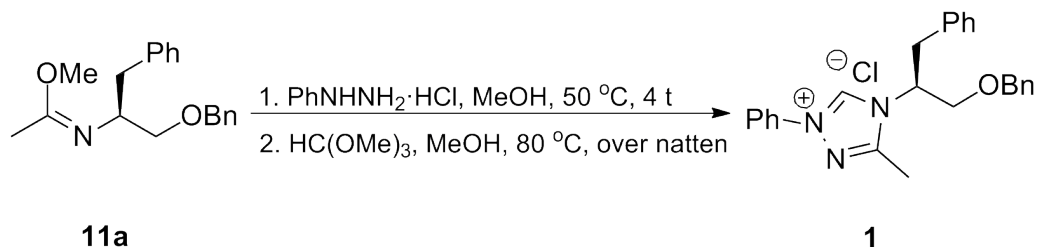
Produktblandingen og trimetylortoformat ble løst i metanol og rørt ved 80 °C over natten. $^1\text{H-NMR}$ spekteret av produktblandingen viste en topp på 13,5 ppm, som er i områder for "karbenprotoner". Det ble testet om produktblandingen var stabil mot silica ved å påføre en liten del av produktet på en silicakolonne, og la det stå i noen minutter. Etter eluering med etanol, ble det registrert NMR av blandingen. $^1\text{H-NMR}$ spekteret viste at toppen ved 13,5 ppm fortsatt var til stede (Figur 3.9), noe som indikerer at produktet var stabilt på silica. Prøven ble derfor rensert på en kolonne ved hjelp av et løsningsmiddelsystem bestående av DCM og etanol (30:1).



Figur 3.9: $^1\text{H-NMR}$ spekter av råprodukt fra ringlukkingsreaksjon etter påføring på silica

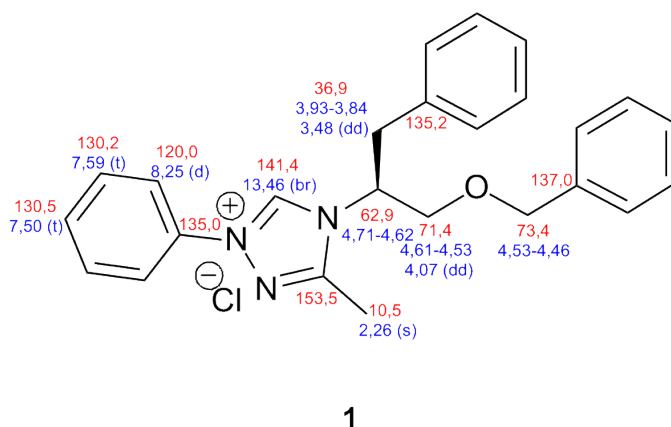
At ringlukkningen fungerte, tyder på at substitusjon av fenylydrazinhydroklorid **12** på imin **11a**, som vist i Skjema 3.12, har fungert. Det kan derfor antas at mellomprodukt **14** dannes, selv om dette ikke isoleres.

Ettersom ringlukking direkte på råproduktet og opprensing med kolonne fungerte, ble det bestemt å gjøre disse to trinnene i en "one-pot"-reaksjon (Skjema 3.13).



Skjema 3.13: Ringlukking

Imin **11a** og fenylydrazinhydroklorid **12**, lagd fra HCl-dietyleterløsningen, ble løst i metanol og rørt ved 50 °C i tre timer. Etter inndamping av løsningsmidlet, ble prøven løst i metanol, tilsatt trimetylortoformat og rørt ved 80 °C over natten. NHC-salt **1** ble isolert i et utbytte på 50%. Triazoliumbasert NHC-salt **1** ble fullkarakterisert ved hjelp av NMR, MS, IR, optisk rotasjon og smeltepunkt (Vedlegg F). Figur 3.10 viser strukturen og de kjemiske NMR-skiftene.



Figur 3.10: Strukturen og kjemiske skift for NHC-salt **1**

De kjemiske skiftene til to av fenylingene er ikke tilordnet, da signalene overlapper hverandre. "Karbenprotonet" har et kjemisk skift på 13,46 ppm, som er karakteristisk for triazolbaserte NHC-salter. Dette skiftet ser ut til å avhenge av motjonen til saltet. Kerr *et. al.* har publisert mange triazoliumbaserte NHC-salter med BF_4^- -motjoner.⁴² Disse NHC-saltene har et kjemisk skift for "karbenprotonet" mellom 10 og 11 ppm.⁴² Knight *et. al.* har publisert et triazoliumbasert NHC-klorsalt med kjemisk skift på 12,91 ppm.⁶⁷ Forskjellen i det kjemiske skiftet kan antyde at klormotjoner fører til et høyere kjemisk skift, noe som også stemmer overens med den observerte toppen på 10,1 ppm i "one-pot"-reaksjonen som forklart ovenfor. Her ville et eventuelt dannet triazoliumbasert NHC-salt hatt BF_4^- som motion, og dermed kanskje et lavere kjemisk skift, enn det observerte for klorsalt **1**.

3.1.4 Oppsummering av synteseruten

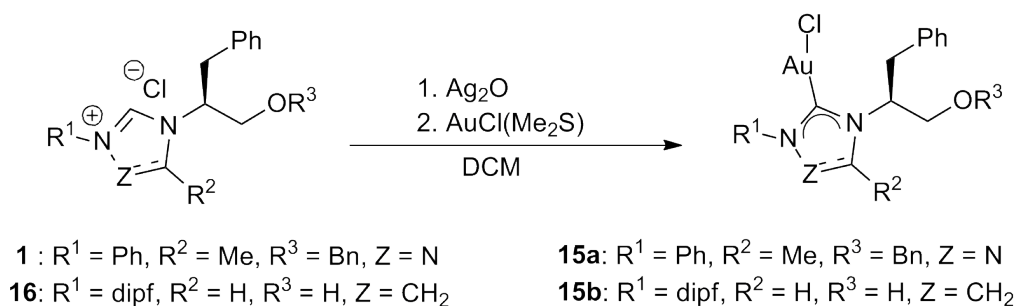
En metode for fremstilling av triazoliumbaserte NHC-salter er vist. Triazoliumbasert NHC-salt **1** er fremstilt fra L-fenylalanin **2** og fenylydrazin **3** i

en syntese over fem trinn, i et totalutbytte på 10%. Det lave utbyttet skyldes særlig den dårlige omsetningen til metyleringstrinnet. En økning i dette utbyttet ville gitt et betraktelig høyere totalutbytte.

En alternativ metode for å syntetisere triazoliumbaserte NHC-salter er å benytte metode (iii) i Skjema 2.3, som er vist i delkapittel 2.6. Metyleringstrinnet blir da omgått, som forhåpentligvis vil gi et høyere totalutbytte for syntesen. Foreløpige resultater fra forskningsgruppen tyder på at denne metoden fungerer og gir høyere utbytter.

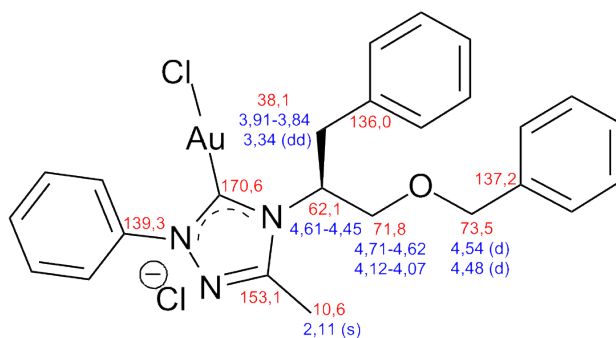
3.2 Syntese av gullkatalysator **15a** og **15b**

Gullkatalysator **15a** og **15b** ble dannet ved å løse NHC-salt **1** eller **16** og sølvoksid i DCM. Etter røring ved romtemperatur over natten, ble AuCl(Me₂S) tilsatt, og blandingen ble rørt i ytterligere fire timer, som vist i Skjema 3.14.

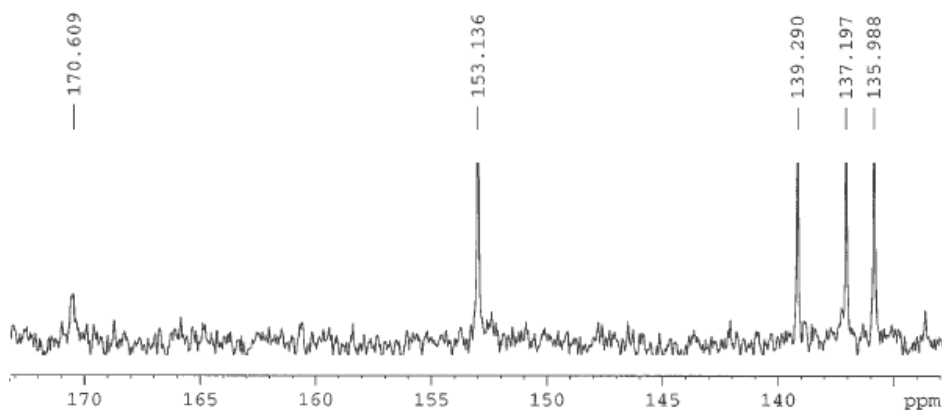


Skjema 3.14: Syntese av gullkatalysator **15a** og **15b**

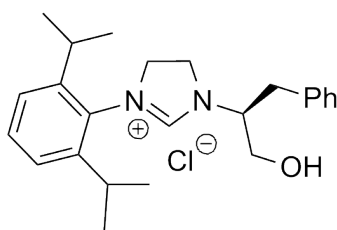
Triazolbasert gullkatalysator **15a** ble isolert i et utbytte på 82%. Forbindelsen ble fullkarakterisert ved hjelp av NMR, MS, IR, optisk rotasjon og smeltepunkt (Vedlegg G). Figur 3.11 viser strukturen og de kjemiske NMR-skiftene. De kjemiske skiftene til fenyrlingene er ikke tilordnet, ettersom disse overlapper hverandre. Det var vanskelig å observere karbenkarbonet som er bundet til gullatomet i ¹³C-NMR spekteret. Dette var også et problem med karbenkarbonet i NHC-salt **1**, men her ble karbonet synlig når antall skanninger var høyt nok. I denne strukturen var karbonet også synlig fra HMBC-forsøk. I forbindelse **15a** er det ingen protoner i umiddelbar nærhet som "ser" karbonet, og det fremkommer derfor ingen koblinger i HMBC-forsøket. Et HMBC-forsøk, som kun fokuserer på "long-range" koblinger, ble testet, men heller ikke dette ga signaler for karbonet.

**15a**Figur 3.11: Struktur og kjemiske skift for gullkatalysator **15a**

Ved å øke linjebredden til 5 Hz i ^{13}C -NMR spekteret, kunne en antydning til en topp ved 170,6 ppm observeres, som vist i Figur 3.12. Toppen er i forventet område for gullkoblede karbener,⁴⁹ og det er derfor antatt at dette er det kjemiske skiftet til karbenkarbonet i gullkatalysator **15a**. Både MS, IR og NMR resultatene stemmer overens med strukturen i Figur 3.11.

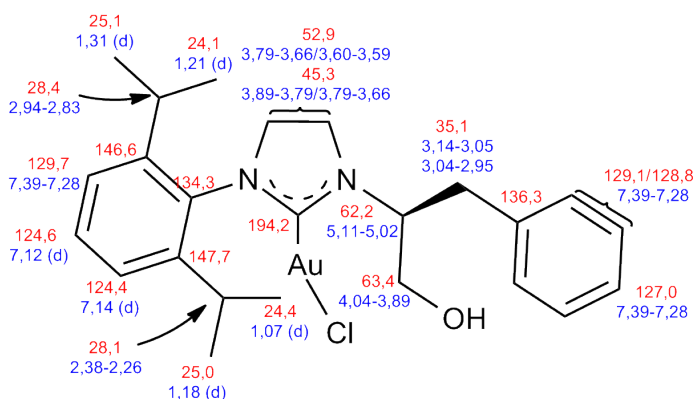
Figur 3.12: ^{13}C -NMR spekter av gullkatalysator **15a** med linjebredde 5 Hz

Imidazolinbasert gullkatalysator **15b** ble isolert i et utbytte på 85% fra imidazoliumbasert NHC-salt **16**. Imidazoliumbasert NHC-salt **16** er syntetisert av Ragnhild Beate Strand i hennes doktorgradstudie, og er vist i Figur 3.13.

**16**

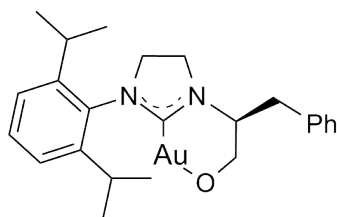
Figur 3.13: (*S*)-3-(2,6-Diisopropylfenyl)-1-(1-hydroksey-3-fenylpropan-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-iumklorid **16**

Imidazolinbasert gullkatalysator **15b** er fullkarakterisert ved hjelp av NMR, MS, IR, optisk rotasjon og smeltepunkt. Figur 3.14 viser den antatte strukturen og tilordning av de kjemiske skiftene.

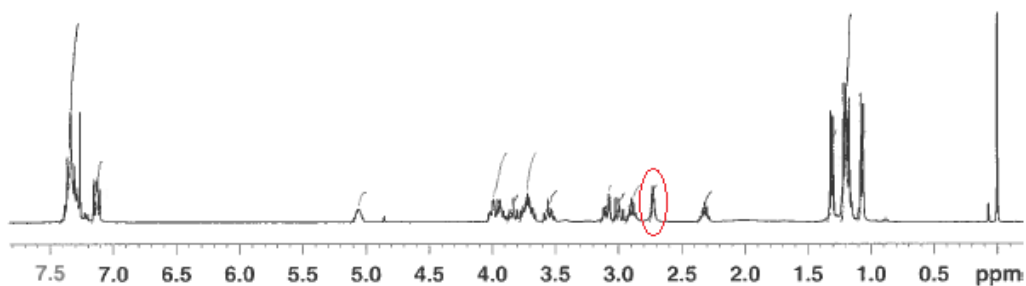
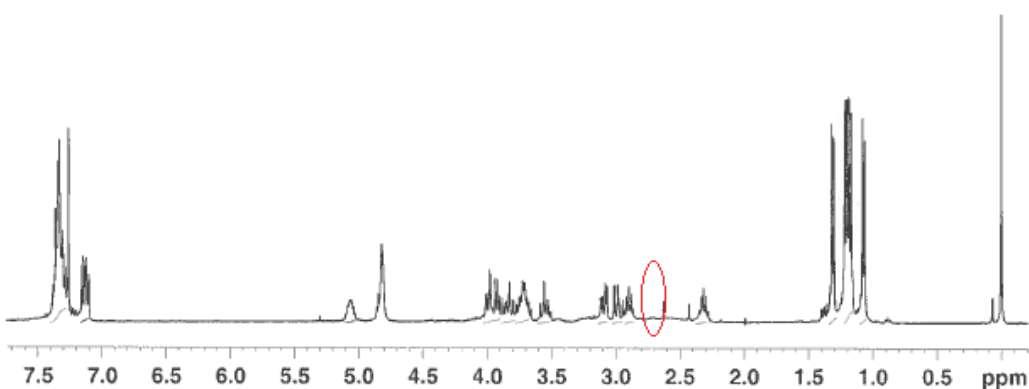
**15b**

Figur 3.14: Strukturen og kjemiske skift for gullkatalysator **15b**

MR-resultatene, vist i Vedlegg H.7, indikerer derimot at det skjer en ringlukking mellom oksygenet i alkoholgruppen og gullatomet, og at kloridionet spaltes av. Dersom dette skjer, vil forbindelse **15c** dannes, som vist i Figur 3.15. Forbindelse **15c** har ingen fri OH-gruppe. Både NMR og IR resultatene, vist i Vedlegg H, indikerer imidlertid at det er en amin eller alkoholgruppe til stede i forbindelsen. IR-spekteret har en bred topp ved 3473 cm^{-1} , noe som er karakteristisk for alkoholer og aminer. $^1\text{H-NMR}$ spekteret har en bred topp på 2,73 ppm, som ikke korrelerer til noen karbon i HSQC-forsøk. Dette indikerer at den representerer et proton i en alkohol eller amingruppe.

**15c**Figur 3.15: Forslått struktur for gullkatalysator **15c** fra MS-resultater

Det ble forsøkt å tilsette deuterert vann til en deuterert kloroformløsning av prøven. Da forsvant toppen ved 2,73 ppm, mens resten av signalene forble identiske som for spekteret registrert i deuterert kloroform. Figur 3.16 og Figur 3.17 viser $^1\text{H-NMR}$ spekteret for prøven før og etter tilsetning av deuterert vann. Den røde ringen indikerer toppen ved 2,73 ppm.

Figur 3.16: $^1\text{H-NMR}$ spekter av forbindelse **15b** før tilsats av deuterert vannFigur 3.17: $^1\text{H-NMR}$ spekter av forbindelse **15b** etter tilsats av deuterert vann

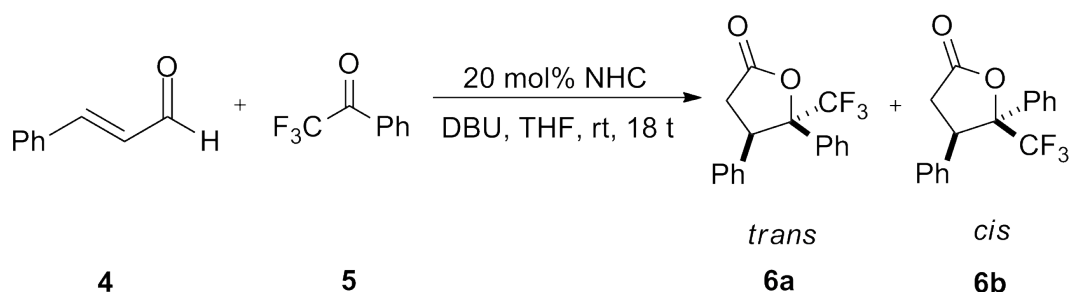
At den brede protontoppen ved 2,73 ppm forsvinner indikerer at det enten er en alkoholgruppe i strukturen, eller at det er et vannmolekyl til stede som koordinerer til gullkomplekset. MS-resultatene tilsier at det ikke var et kompleksende vannmolekyl til stede i strukturen da MS-prøven ble registrert, men dette kan skyldes at vannmolekylet dekomplekserer ved injisering på MS. Forbindelsen kan kanskje inngå i en tautomeri, der både ringstrukturen og den åpne strukturen er til stede. Her er det antatt at strukturen er som vist i Figur 3.14, og at det skjer en ringlukking, som vist i Figur 3.15, når prøven injiseres på MS. Dette støttes av NMR- og IR-analysene.

3.3 Testreaksjoner; asymmetriske reaksjoner

NHC-salt **1** er testet i 2 ulike testreaksjoner. Den første er en sykliseringsreaksjon hvor NHC-salt **1** fungerer som en organokatalysator. I den andre testreaksjonen fungerer NHC-salt **1** som en ligand i en gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon.

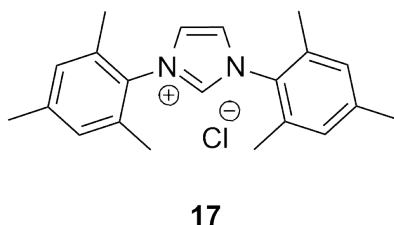
3.3.1 Kiral NHC som organokatalysator i sykliseringsreaksjon

N-Heterosykliskekarbener er brukt som organokatalysatorer i en rekke forskjellige reaksjoner.^{3,19} Organokatalysatoren dannes da *in situ*, som forklart i teoridelen ovenfor, ved tilsats av base. I denne oppgaven er DBU (1,8-diaza-bisyklo[5.4.0]undek-7-en) blitt brukt, ettersom denne er rapportert å gi gode resultater i sykliseringsreaksjoner der γ -butyrolaktoner dannes.¹⁹ Testreaksjonen er en sykliseringsreaksjon mellom kanelaldehyd **4** og keton **5**, som vist i Skjema 3.15. Keton **5** fungerer som elektrofil i reaksjonen, da fluorsubstituentene gjør karbonylen elektronfattig.¹⁹ NHC-salt **1**, keton **5** og aldehyd **4** ble løst i THF. Etter røring ved romtemperatur i fem minutter, ble DBU tilsatt. Røring over natten ga γ -butyrolakton **6a-b** som produkt.



Skjema 3.15: Sykliseringsreaksjon

Produktet er en blanding av *trans*- γ -butyrolakton **6a** og *cis*- γ -butyrolakton **6b**, og deres respektive enantiomerer. Reaksjonen er gjort med NHC-salt **1** og med kommersiell katalysator **17**, som er vist i Figur 3.18.



Figur 3.18: 1,3-Dimesityl-1*H*-imidazol-3-iumklorid **17**

Kommersiell katalysator **17** er blitt benyttet for å kunne identifisere isomere-ene ved hjelp av GC og NMR. Produktblandingen fra reaksjonen med katalysator **17** ble renset på kolonne, noe som ga γ -butyrolakton **6a** og **6b** i et utbytte på henholdsvis 40% og 25%. Produktblandingen fra reaksjonen med NHC-salt **1** er ikke renset opp. Istedenfor er det registrert GC og ¹H-NMR direkte fra råproduktblandingen. Tabell 3.2 viser resultatene fra testreaksjon med katalysator **1** og **17**.

Tabell 3.2: Resultater fra sykliseringsreaksjon med NHC som organokatalysator

NHC-katalysator	Omsetning [%]	<i>trans</i> / <i>cis</i> -forhold	ee% <i>trans</i>	ee% <i>cis</i>
1	83	59:41	10	19
17	>99	69:31	-	-

Omsetningen ble funnet fra GC, mens *trans*/*cis*-forholdet ble funnet fra ¹H-NMR. Det enantiomere overskuddet ble bestemt på kiral GC med et temperaturprogram som startet på 175 °C og holdt denne temperaturen i 25 minutter. Deretter fulgte en økning på 2 °C i minuttet til 190 °C ble nådd, og med en holdtid på 10 minutter. Diastereomert par **6a** har retensjonstid (*R_t*) på 21,2 og 21,8 min, mens diastereomert par **6b** har retensjonstid på 33,2 og 34,9 min. Tilordning av toppene er basert på GC registrert av de rene isomere-ene, som ble isolert fra reaksjon med kommersiell katalysator **17**. De kirale GC-kromatogrammene er gitt i Vedlegg I.

Katalysator **1** ga en omsetning på 83%, i motsetning til kommersiell katalysator **17** som hadde fullstendig omsetning. Grunnen til at triazolbasert NHC-katalysator **1** hadde lavere omsetning kan skyldes at basen som ble

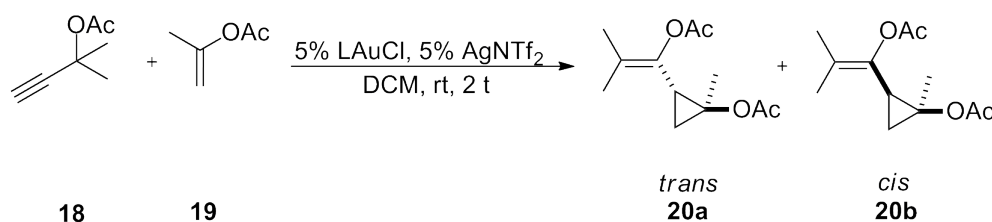
brukt ikke er optimal for denne katalysatoren. Det er ikke gjort noen optimaliseringer med testreaksjonen. Eventuelle optimaliseringer vil kunne gi bedre utbytter, *trans/cis*-forhold og enantiomere overskudd.^{44,68}

Kommersiell katalysator **17** er akiral, og induserer ikke kiralitet. De diastereomere parene er derfor racemater. Triazolbasert NHC-katalysator **1** er derimot kiral, og induserer kiralitet i testreaksjonen. Den gir 10% enantiomert overskudd for *trans*-diastereomer **6a** og 19% enantiomert overskudd for *cis*-diastereomer **6b**.

Sykliseringsreaksjonen med aldehyd **4** og keton **5** er en mye brukt testreaksjon for NHC-katalysatorer.⁴⁴⁻⁴⁶ Imidlertid er det ikke testet ut så mange kirale katalysatorer.^{8,68} Det beste enantiomere overskuddet som er rapportert, er på 74 ee% og 94 ee% for henholdsvis *trans*- og *cis*-diastereomeren. De fleste enantiomere overskuddene ligger imidlertid mellom 10% og 70%.^{44,45} Det enantiomere overskuddet rapportert her på 10 ee% og 19 ee% er dermed et lovende resultat, og et godt utgangspunkt for videre optimaliseringer.

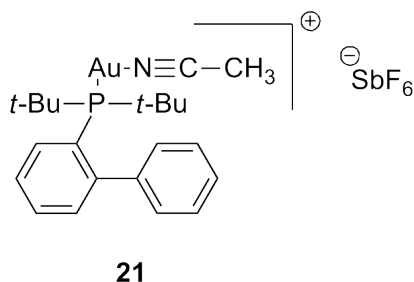
3.3.2 Kiral NHC-gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon

NHC-salt **1** er blitt testet som ligand i en gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon. Gullkatalysator **15a** og **15b** ble først laget, som forklart i delkapittel 3.2. Alkyn **18** og alken **19** ble løst i DCM og tilsatt en blanding av gullkatalysator **15a** eller **15b** og AgNTf₂ i DCM. Røring ved romtemperatur i to timer ga syklopropan **20a-b** som produkt (Skjema 3.16).



Skjema 3.16: Gullkatalysert syklopropaneringsreaksjon

Produktblandingen bestod av to diastereomere par, *trans*-syklopropan **20a** og *cis*-syklopropan **20b** og deres respektive enantiomerer. Reaksjonen ble testet med kiral triazolbasert gullkatalysator **15a**, kiral imidazolinbasert gullkatalysator **15b** og med en kommersiell akiral gullkatalysator **21** som ikke har NHC-ligand. Kommersiell gullkatalysator **21** er vist i Figur 3.19.



Figur 3.19:

(Acetonitril)[(bifenyl-2-yl)di-*tert*-butylfosfine]gull(I)heksafluorantimonat **21**

Kommersiell gullkatalysator **21** trengte ikke AgNTf₂ for å aktiveres ved mot-ion utskifting. Det ble prøvd å gjøre reaksjonen med gullkatalysator **15a** og **15b** uten AgNTf₂, men dette ga ingen reaksjon. Gullkatalysator **15a** og **15b** behøvde derfor AgNTf₂ for å bli aktivert. Reaksjonen som ble gjort med kommersiell katalysator **21** ble rensert på kolonne, og ga et utbytte på 83%. Det var ikke mulig å isolere forbindelse **20a** og **20b** på kolonne, men forholdet mellom dem kunne bestemmes fra ¹H-NMR. Tabell 3.3 viser betingelsene og resultatene for syklopropaneringsreaksjonen med gullkatalysator **15a**, **15b** og **21**.

Tabell 3.3: Resultater fra syklopropaneringreaksjon med gullkatalysatorer

Gullkatalysator	Omsetning [%]	<i>trans/cis</i> -forhold	ee% <i>trans</i>	ee% <i>cis</i>
15a	>99	41:59	8	6
15b	>99	38:62	10	9
21	>99	44:56	-	-

Omsetningen ble funnet fra GC, mens *trans/cis*-forholdet ble funnet fra ¹H-NMR. Det enantiomere overskuddet ble bestemt på kiral GC med et isotermt temperaturprogram på 95 °C. Diastereomert par **20a** har retensjonstid på 21,5 og 21,9 min, mens diastereomert par **20b** har retensjonstid på 15,9 og 16,6 min. Hvilket diastereomert par som tilhørte hvilke topper ble bestemt ved å sammenligne *trans/cis*-forholdene funnet fra ¹H-NMR spektraene med produktforholdene funnet fra GC-kromatogrammene. De kirale GC-kromatogrammene er gitt i Vedlegg J.

Alle katalysatorene ga fullstendig omsetning av alkyn **18**, som var den begrensende reaktant. *trans/cis*-Forholdene varierer litt, men ligger rundt 40:60 med størst andel av *cis*-forbindelse **20a**. Kommersiell katalysator **21** er akiral og ga ikke enantiomert overskudd, men begge katalysatorene med NHC-

ligander, **15a** og **15b**, ga dette. Imidazolinbasert gullkatalysator **15b** induerte best enantioselektivitet med 10 ee% og 9 ee% for henholdsvis *trans*- og *cis*-forbindelsen. Triazolbasert gullkatalysator **15a** ga nesten like stor enantioselektivitet på henholdsvis 8 ee% og 6 ee% for *trans*- og *cis*-forbindelsen. Den lille forskjellen i enantiomert overskudd tyder på at forskjellen i azolringen ikke har stor innvirkning på enantioselektiviteten til gullkatalysatorene.

Det er rapportert at triazolbaserte gullkatalysatorer gir bedre utbytter enn imidazolbaserte gullkatalysatorer i hydroamineringsreaksjoner av alkyner.¹² Dette lot ikke til å ha noen innvirkning på syklopropaneringsreaksjonen som ble testet her, da både katalysator **15a** og **15b** ga fullstendig omsetning.

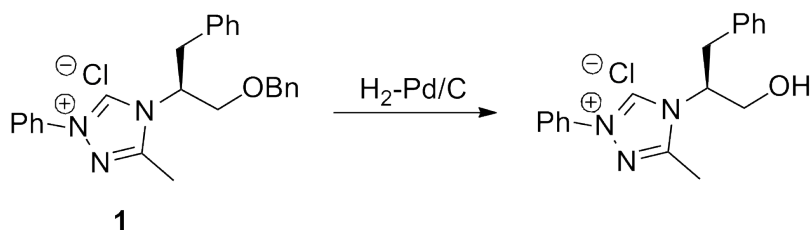
Det er ikke gjort noen optimaliseringer av testreaksjonen. Det er vist med andre reaksjoner at endring av løsningsmidler, type sølvsalt, reaksjonstemperatur, mengde utgangsstoffer eller katalysator kan ha innvirkning på både utbytter og produktforhold.^{44,50} Eventuelle optimaliseringer vil dermed kunne øke både *trans/cis*-forholdet, utbyttet og det enantiomere overskuddet.

Det er hittil gjort veldig lite forskning på bruk av kirale NHC-ligander i gullkatalysatorer. Liu *et. al.* rapporterte nylig bruk av kiral NHC-ligand i gullkatalysert asymmetrisk intramolekylær hydroaminering.⁵⁰ De benyttet imidazolbaserte NHC-ligander med en aksial kiralitet, og rapporterte enantiomere overskudd på opptil 44%. Dette er, så vidt vi vet, den eneste rapporterte bruk av kiral NHC-ligand i gullkatalyserte reaksjoner. Bruk av gullkatalysator **15a** i syklopropaneringsreaksjonen representerer dermed for første gang anvendelse av en kiral triazolbasert NHC-gullkatalysator. Det enantiomere overskuddet på 8% og 6% er et lovende innledende resultat og et godt utgangspunkt for videre arbeid, både ved å optimalisere reaksjonsbetingelsene, og optimalisere substituentene på NHC-liganden for triazol og imidazolinbasert NHC-gullkatalysator **15a** og **15b**.

3.4 Forslag til videreføring av arbeidet

NHC-salt **1** kan modifiseres ved å endre substituentene. Dette kan lett gjøres ved å fjerne benzygruppen med katalytisk hydrogenering som vist i Skjema 3.17. Det triazoliumbaserte NHC-saltet vil da ha en fri OH-gruppe, som kan ha effekt på evnen til å indusere kiralitet i organokatalyserte og organometallkatalyserte reaksjoner.

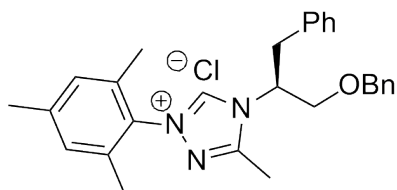
En fri OH-gruppe kan lett funksjonaliseres til andre grupper ved hjelp av stoffer som trimetylsilylchlorid (TMSCl), *tert*-butyldimetylsilylchlorid (TBDMS-Cl), acetylchlorid (AcCl), pivaloylchlorid (PivCl), benzoylchlorid (BzCl) og me-



Skjema 3.17: Fjerning av benzylgruppe ved katalytisk hydrogenering

sylatklorid (MsCl). Funksjonaliseringene vil gi tilgang til en rekke nye NHC-salter som kan testes som organokatalysatorer og som ligander i metallkatalyserte reaksjoner.

Fenylhydrazin **3** kan byttes ut med 2,4,6-trimetylhydrazin. Reaksjon med 2,4,6-trimetylhydrazin vil gi et NHC-salt med en enda større og mer steriske hindret substituent, som vist i Figur 3.20.



Figur 3.20: NHC-salt med 2,4,6-trimetylfenylsubstituent

Andre måter å endre substituentene på, innebærer bruk av andre aminosyrer og å bytte ut metyl i acetylgruppen med en annen gruppe. Det ble forsøkt å endre metylgruppen til en fenylgruppe, som forklart i delkapittel 3.1.3, men dette ga problemer med ringlukkingen. Å teste ut de ulike funksjonaliseringene er derfor viktig, for å se om de fungerer.

NHC-salt **1** kan også brukes i andre typer testreaksjoner, som for eksempel asymmetrisk intramolekylær hydroaminering som ble testet ut av Liu *et. al.*⁵⁰ Dette vil gjøre det mulig å sammenligne gullkatalysator **15a** og **15b** med NHC-gullkatalysatorene laget og testet i denne artikkelen. I tillegg bør testreaksjonene optimaliseres for å se om det endrer *trans/cis*-forholdene og enantioselektiviteten.

4 Konklusjon

Et kiralt triazoliumbasert NHC-salt **1** er blitt fremstilt i en syntese over fem trinn med et totalutbytte på 10%. Utgangsstoffene var aminosyren L-fenylalanin **2**, som allerede har inkorporert kiralitet, og fenyhydrazin **3**. L-Fenylalanin **2** ble redusert til aminoalkohol **7** med LiAlH_4 i et utbytte på 86%, etterfulgt av en Williamsons reaksjon hvor eter **9** ble dannet fra aminoalkohol **7** og benzylbromid **8** i et utbytte på 60%. Acetylering av amin **9** ga amid **10** i kvantitativt utbytte, og metylering med Me_3OBF_4 ga imin **11a** i 38% utbytte. Imin **11a** ble reagert med fenyhydrazinhydroklorid **12**, etterfulgt av ringlukking med trimetylortoformat i en "one-pot"-reaksjon som ga NHC-salt **1** i et utbytte på 50%. Det noe lave totalutbyttet til syntesen, skyldes hovedsaklig at metyleringstrinnet ga dårlig omsetning og utbytte.

NHC-salt **1** ble testet som organokatalysator i en sykliseringsreaksjon med kanelaldehyd **4** og keton **5** der γ -butyrolakton **6** ble dannet. NHC-salt **1** ble omdannet til en organokatalysator *in situ* ved hjelp av basen DBU. Sykliseringsreaksjonen ga en omsetning på 83% med et *trans/cis*-forhold på 59:41. NHC-salt **1** induserte et enantiomert overskudd på henholdsvis 10% og 19% for *trans*- og *cis*-forbindelsen.

Gullkatalysator **15a** og **15b** er blitt fremstilt fra henholdsvis triazoliumbasert NHC-salt **1** og imidazoliumbasert NHC-salt **16** i utbytter på 82% og 85%, ved hjelp av Ag_2O og $\text{AuCl}(\text{Me}_2\text{S})$. NHC-gullkatalysatorene er testet i en syklopropaneringsreaksjon mellom alkyn **18** og alken **19**, der syklopropyl **20** ble dannet. Både gullkatalysator **15a** og **15b** ga fullstendig omsetning av alkyn **18**. Triazolbasert gullkatalysator **15a** ga *trans/cis* av **20a-b** i et forhold på 41:59 og med enantiomert overskudd på 8% og 6% for henholdsvis *trans*- og *cis*-forbindelsen. Imidazolinbasert gullkatalysator **15b** ga et *trans/cis*-forhold på 38:62 av **20a-b** og et enantiomert overskudd på 10% og 9% for *trans*- og *cis*-forbindelsen. Dette er første gang en kiralt triazolbasert gullkatalysator er testet ut i asymmetrisk syntese.

5 Eksperimentelt

5.1 Generelt

Alle reaksjonene ble kjørt under inert nitrogenatmosfære og med forhåndstørket glassutstyr. Løsningsmidlene har vært av syntetisk grad. Tørre løsningsmidler ble hentet fra et Braun MB SPS-800 solvent purification system og lagret over 4 Å molekylærsikt under nitrogen.

Reaksjonene ble fulgt med GC (Varian CP-3800, kolonne: Supelco Equity-5 (lengde 30 m, i.d. 0,25 mm og 0,25 μm sjikttykkelse)) eller tynnsjikt-kromatografi (silica gel 60 F254, 0,25 mm tykkelse). TLC-platene ble visualisert med UV-lys (254 nm) eller ved dypping i *p*-anisaldehyd-fargeløsning (5 mL kons. H_2SO_4 , 1,5 mL absolutt eddiksyre og 3,7 mL *p*-anisaldehyd i 137 mL absolutt EtOH) etterfulgt av varming. Kolonnekromatografi er kjørt med Merck silica gel (40-63 μm). Kiral GC er kjørt på en Agilent Technologies 7890A maskin. To ulike metoder er benyttet. Metode A: kolonne: Varian CP7502 (lengde 25 m, i.d. 0,25 mm og 0,25 μm sjikttykkelse), temperatur: 175 °C i 25 min, 2 °C/min til 190 °C, 10 min ved 190 °C, konstant trykk: 10 psi. Metode B: kolonne: MacHery-Nagel Lipodex E (lengde 25 m, i.d. 0,25 mm og 0,25 μm sjikttykkelse), temperatur: 95 °C, konstant strømning: 2 mL/min.

^1H - og ^{13}C -NMR spektrene er tatt opp på et Bruker Advance DPX 400 MHz spektrometer med deuterert kloroform som løsningsmiddel. Kjemiske skift (δ) er oppgitt i ppm og koblingskonstanter (J) i Hz. Spektrene er kalibrert etter TMS toppen (0,0 ppm). Toppene er karakterisert som s (singlett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett), br (bred), m (multiplett) eller som en kombinasjon av disse. Tilordningen av de kjemiske skiftene ble bestemt fra COSY, HSQC og HMBC eksperimenter.

IR-analysene er kjørt på et Thermo Nicolet 20SXF FT-IR spektrometer med en Smart Endurance refleksjonscelle. Bølgetallene (ν) for toppene er gitt i cm^{-1} . Intensiteten til toppene er angitt med s (sterk), m (medium), w (svak) og br (bred). Kun de karakteristiske toppene er angitt. Optisk rotasjon for de kirale forbindelsene ble funnet ved hjelp av et Perkin-Elmer 243 polarimeter. MS-spektrene er tatt opp på et Agilent 6520 QTOF MS instrument, utstyrt med en elektronsprayioniseringsmodul (ESI) eller på et MAT 96 XL (TermoQuest Finnigan) instrument utstyrt med en elektronioniserings (EI) modul. Smeltepunktene er funnet ved hjelp av et Stuart SMP3 smeltepunkt-sapparat. Alle eksperimentene er utført flere ganger, hvor reaksjonsbetingelsene som ga best utbytte er gjengitt.

5.2 Syntese av kiral byggestein 7 og 9

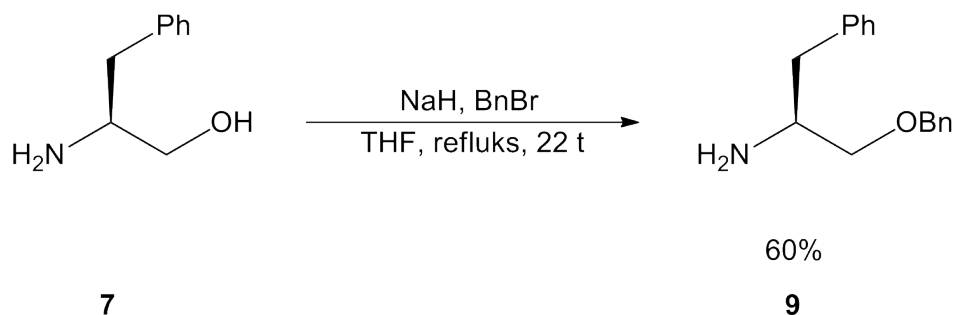
(*S*)-2-Amino-3-fenylpropan-1-ol, 7⁵⁷



L-Fenylalanin **2** (10,01 g, 60,6 mmol, 1 ekv.) ble tilsatt i små porsjoner til iskald LiAlH_4 (4,52 g, 119 mmol, 2 ekv.) løst i THF (175 mL). Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i en time etterfulgt av refluks over natten. Restene av LiAlH_4 ble destruert ved forsiktig tilsats av NaOH-løsning (1 M, 80 mL) ved 0 °C. Blandingen ble filtrert og løsningen ble ekstrahert med Et_2O (3 x 100 mL). De organiske fasene ble vasket med NaCl-løsning (200 mL) og tørket over MgSO_4 . Fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk ga produkt **7** (7,86 g, 86%) som et oransjefarget fast stoff. $R_f = 0,32$ (acetone/DCM 3:1); Sm.pkt: 84,5–86,4 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Vedlegg A.1) δ : 7,34–7,17 (5 H, m, H_{ar}), 3,64 (1 H, dd, $J = 4,0/10,8$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3,39 (1 H, dd, $J = 7,2/10,8$, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3,15–3,08 (1 H, m, CH), 2,79 (1 H, dd, $J = 5,2/13,6$, PhCH_aH_b), 2,52 (1 H, dd, $J = 8,8/13,6$, PhC_aH_b), 2,03 (3 H, br, NH_2 , OH).

$^1\text{H-NMR}$ spekteret stemmer overens med litteraturen.⁵⁸

(*S*)-1-(Benzyloksy)-3-fenylpropan-2-amin, 9⁵⁹



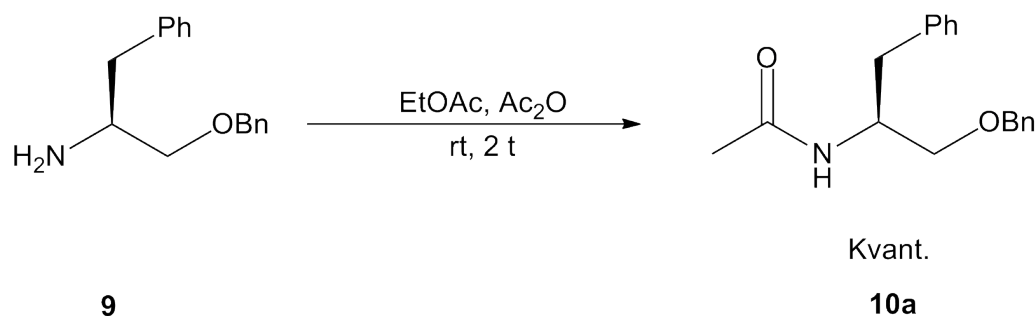
Natriumhydrid (720 mg, 30 mmol, 1,5 ekv.) løst i THF (15 mL) ble tilsatt

aminoalkohol **7** (3,01 g, 19,9 mmol, 1 ekv.) forsiktig ved 0 °C. Suspensjonen ble varmet opp til romtemperatur og rørt i 15 minutter etterfulgt av 30 minutter refluksing. Benzylbromid **8** (3,45 g, 2,4 mL, 20,2 mmol, 1 ekv.) ble tilsatt, og blandingen ble refluksert over natten. Etter avkjøling ble vann (4,2 mL) tilsatt, og løsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Den guloransje oljen ble behandlet med KOH (6 M) inntil pH 12 ble nådd. Blandingene ble ekstrahert med DCM (3 x 15 mL), vasket med NaCl-løsning (30 mL), tørket over MgSO₄ og løsningsmidlet ble dampet inn under redusert trykk. Rensing med kolonnekromatografi (EtOAc/*n*-pentan 4:1) ga produkt **9** (2,89 g, 60%) som en oransje olje. $R_f = 0,44$ (acetone/DCM 3:1); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg A.2) δ : 7,38-7,17 (10 H, m, H_{ar}), 4,53 (2 H, s, OCH₂Ph), 3,47 (1 H, dd, $J = 3,8/9,0$, CHCH_aH_bO), 3,33 (1 H, dd, $J = 6,8/8,8$ CHCH_aH_bO), 3,30-3,22 (1 H, m, CH), 2,80 (1 H, dd, $J = 5,2/13,6$ CHCH_aH_bPh), 2,56 (1 H, dd, $J = 8,0/13,6$, CHCH_aH_bPh), 1,36 (2 H, br, NH₂).

¹H-NMR spekteret stemmer overens med litteraturen.⁶⁰

5.3 Syntese av amid 10a og 10b og imin 11a og 11b

(*S*)-*N*-(1-(Benzyloksi)-3-fenylpropan-2-yl)acetamid, 10a⁶¹



Amin **9** (1,989 g, 8,2 mmol) ble løst i EtOAc (17 mL), tilsatt eddiksyreanhydrid (0,93 g, 0,87 mL, 9,14 mmol, 1,1 ekv.) og rørt i to timer ved romtemperatur. Vannfri K₂CO₃ (2,36 g, 17,1 mmol, 2 ekv.) ble tilsatt og blandingen ble rørt i et par minutter. Filtrering gjennom celite, etterfulgt av inndamping under redusert trykk, ga produkt **10a** (2,34 g, kvant.) som et oransjefarget fast stoff. $R_f = 0,62$ (acetone/DCM 3:1); Sm.pkt: 63,4–54,6 °C; $[\alpha]_D^{20} = -16,3$ ° ($c = 0,71$, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg B.1) δ : 7,40-7,15 (10 H, m, H_{ar}), 5,80 (1 H, br, NH), 4,51 (1 H, d, $J = 11,6$, PhCH_aH_bO), 4,46 (1 H, d, $J = 11,6$, PhCH_aH_bO), 4,33-4,25 (1 H, m, CH), 3,39 (2 H,

d, $J = 3,6$, CHCH_2O), 2,94-2,83 (2 H, m, CHCH_2Ph), 1,94 (3 H, s, CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (Vedlegg B.2) δ : 169,4 ($\text{C}=\text{O}$), 138,02 (C_{ar}), 137,96 (C_{ar}), 129,4 (2 x $\text{C}_{ar}\text{-H}$), 128,5 (2 x $\text{C}_{ar}\text{-H}$), 128,4 (2 x $\text{C}_{ar}\text{-H}$), 127,9 (3 x $\text{C}_{ar}\text{-H}$), 126,4 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 73,3 (OCH_2Ph), 69,7 (CHCH_2O), 50,3 (CH), 37,5 (CHCH_2Ph), 23,5 (CH_3). (Vedlegg B.6) ν : 3310 (m, sekundært amid, N-H strekking), 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 3000-2800 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1647 (s, sekundært amid, amid I bånd, $\text{C}=\text{O}$ strekking), 1537 (s, sekundært amid, amid II bånd, N-H bøying), 1093 (s, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 694 (m, aryl, ut-av-planet C-H bøying); HRMS (EI): Kalk. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 283.1567, obs. 283.1565.

(S)-N-(1-(Benzyloksy)-3-fenylpropan-2-yl)benzamid, 10b

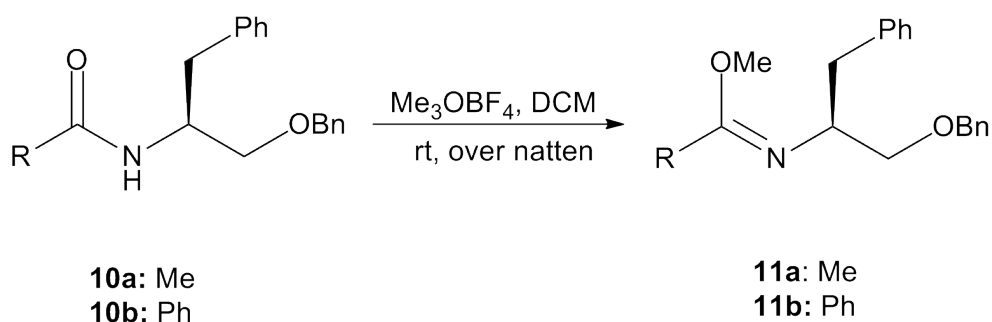


Amin **9** (119 mg, 0,49 mmol, 1 ekv.) ble løst i DCM (2 mL) og tilsatt DMAP (4,0 mg, 0,030 mmol, 5 mol %), benzyklorid (87 mg, 0,07 mL, 0,62 mmol, 1,25 ekv.) og trietylamin (102 mg, 0,14 mL, 1,00 mmol, 2 ekv.). Etter røring ved romtemperatur i tre timer, ble blandingen fortynnet med DCM (3 mL) og vasket med HCl- (2 mL, 1 M) og NaCl-løsning (3 mL). De organiske fasene ble ekstrahert med ammoniakk (2 x 3 mL, 6%), vasket med NaCl-løsning (4 mL) og tørket over MgSO_4 . Inndamping under redusert trykk ga produkt **10b** (122 mg, 72%) som et lysegult fast stoff. $R_f = 0,78$ (*n*-pentan/EtOAc 4:1); Sm.pkt: 107,5–108,9 °C; $[\alpha]_D^{20} = -52,3^\circ$ ($c = 0,98$, MeOH); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) (Vedlegg C.1) δ : 7,71 (2 H, d, $J = 7,2$, H_{ar}), 7,52-7,18 (13 H, m, H_{ar}), 6,47 (1 H, br, NH), 4,57-4,46 (3 H, m, CH, PhCH_2O), 3,51 (2 H, d, $J = 3,6$, CHCH_2O), 3,08-2,94 (2 H, m, PhCH_2CH); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (Vedlegg C.2) δ : 166,8 ($\text{C}=\text{O}$), 137,98 (C_{ar}), 137,96 (C_{ar}), 134,7 (C_{ar}), 131,4 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 129,5 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 128,54 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 128,51 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 128,49 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 127,90 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 127,88 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 126,9 (2 x $\text{C}_{ar}\text{-H}$), 126,5 ($\text{C}_{ar}\text{-H}$), 73,3 (PhCH_2O), 69,6 (CHCH_2O), 50,7 (CH), 37,5 (PhCH_2CH). (Vedlegg C.6) ν : 3322 (m, sekundært amid, N-H strekking), 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 3000-2800 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1636 (s,

sekundært amid, amid I bånd, C=O strekking), 1530 (s, sekundært amid, amid II bånd, N-H bøying), 1079 (s, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 693 (s, aryl, ut-av-planet C-H bøying), 669 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøying); HRMS (ESI): Kalk. for C₂₃H₂₄O₂N [M+H]⁺ 346,1802, obs. 346.1801.

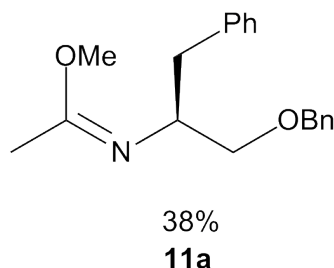
Metylering av amid **10a** og **10b**

Generell prosedyre 1⁷



Amid **10a-b** (1 ekv.) og Me₃OBF₄ (1,2 ekv.) ble løst i DCM (3 mL/mmol amid). Etter røring ved romtemperatur over natten, ble blandingen fortynnet med DCM (6 mL/mmol amid), vasket med iskald mettet vandig NaHCO₃ (3 x 3 mL/mmol amid) og tørket over MgSO₄. Løsningsmidlet ble dampet inn under redusert trykk og råproduktet ble rensset på kolonne.

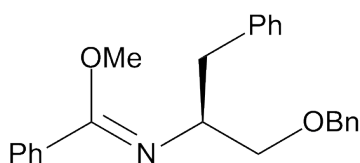
(*S,Z*)-Metyl-*N*-(1-(benzyloksy)-3-fenylpropan-2-yl)acetimidat, **11a**



Acetimidat **11a** ble laget i henhold til *Generell prosedyre 1* fra **10a** (646 mg, 2,3 mmol, 1 ekv.) og Me₃OBF₄ (398 mg, 2,7 mmol, 1,2 ekv.). Rensing på kolonne (*n*-pentan:EtOAc 4:1) ga produkt **11a** (260 mg, 38%) som en lysegul olje. R_f = 0,70 (*n*-pentan/EtOAc 4:1); [α]_D²⁰ = -65,3 ° (c = 0,89, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg D.1) δ: 7,37-7,12 (10 H, m,

H_{ar}), 4,55 (2 H, s, PhCH_2O), 3,68-3,62 (1 H, m, CH), 3,60 (3 H, s, OCH_3), 3,58-3,52 (1 H, m, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{O}$), 3,42 (1 H, dd, $J = 6,8/9,2$, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{O}$), 2,97 (1 H, dd, $J = 4,0/12,8$, $\text{PhCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 2,60 (1 H, dd, $J = 8,8/12,8$, $\text{PhCH}_a\text{H}_b\text{CH}$) 1,47 (3 H, s, CH_3); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (Vedlegg D.2) δ : 161,4 ($\text{C}=\text{N}$), 139,6 (C_{ar}), 138,7 (C_{ar}), 129,7 (2 x C_{ar} -H), 128,3 (2 x C_{ar} -H), 128,0 (2 x C_{ar} -H), 127,53 (2 x C_{ar} -H), 127,48 (C_{ar} -H), 125,9 (C_{ar} -H), 74,7 (OCH_2CH), 73,2 (OCH_2Ph), 60,4 (CH), 52,2 (OCH_3), 40,2 (PhCH_2CH), 14,7 (CH_3). (Vedlegg D.6) ν : 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 2950-2800 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1679 (m, imin, $\text{C}=\text{N}$ strekking), 1253 (m, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 1187 og 1057 (m, eter, symmetrisk C-O-C strekking), 735 (m, aryl, ut-av-planet C-H bøyning), 697 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøyning); HRMS (ESI): Kalk. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.1802, obs. 298.1800.

(*S,Z*)-Metyl-*N*-(1-(benzyloksy)-3-fenylpropan-2-yl)benzimidat, 11b



40%

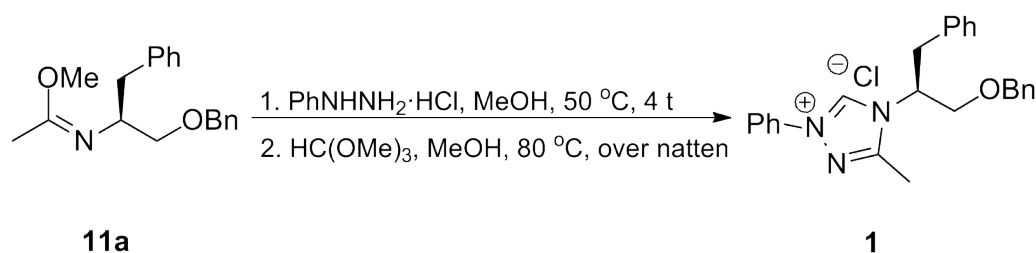
11b

Benzimidat **11b** ble dannet fra **10b** (82 mg, 0,24 mmol, 1 ekv.) og Me_3OBF_4 (43 mg, 0,29 mmol, 1,2 ekv.). Rensing på kolonne (*n*-pentan:EtOAc 15:1) ga produkt **11b** (34 mg, 40%) som en klar olje. $R_f = 0,70$ (*n*-pentan/EtOAc 3:1); $[\alpha]_D^{20} = -33,9^\circ$ ($c = 0,51$, MeOH); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) (Vedlegg E.1) δ : 7,36-7,24 (6 H, m, H_{ar}), 7,23-7,16 (5 H, m, H_{ar}), 7,02-7,18 (2 H, m, H_{ar}), 6,76-6,72 (2 H, m, H_{ar}), 4,51 (2 H, s, PhCH_2O), 3,79 (3 H, s, OCH_3), 3,72-3,63 (1 H, m, CH), 3,58-3,47 (2 H, m, CHCH_2O), 2,85 (1 H, dd, $J = 3,8/13,0$, $\text{PhCH}_a\text{H}_b\text{CH}$), 2,64 (1 H, dd, $J = 9,2/12,8$, phCH_aH_b); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) (Vedlegg E.2) δ : 162,3 (COMe), 139,2 (C_{ar}), 138,6 (C_{ar}), 132,7 (C_{ar}), 129,8 (2 x C_{ar} -H), 128,8 (C_{ar} -H), 128,3 (2 x C_{ar} -H), 128,0 (2 x C_{ar} -H), 127,9 (2 x C_{ar} -H), 127,6 (2 x C_{ar} -H), 127,5 (2 x C_{ar} -H), 127,4 (C_{ar} -H), 125,9 (C_{ar} -H), 74,6 (CHCH_2O), 73,1 (OCH_2Ph), 60,3 (CH), 53,1 (OCH_3), 40,1 (PhCH_2CH). (Vedlegg E.5) ν : 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 2950-2800 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1669 (m, imin, $\text{C}=\text{N}$ strekking), 1275 (m, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 1115 og 1086 (m,

eter, symmetrisk C-O-C strekking), 737 (m, aryl, ut-av-planet C-H bøying), 696 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøying); HRMS (ESI): Kalk. for $C_{24}H_{26}NO_2$ $[M+H]^+$ 360.1958, obs. 360.1959.

5.4 Syntese av NHC-salt 1

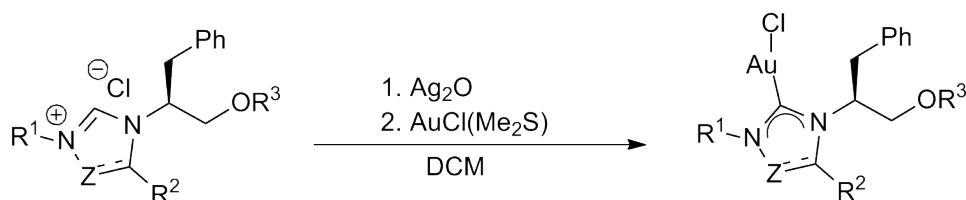
(*S*)-4-(1-(Benzyloksy)-3-fenylpropan-2-yl)-3-metyl-1-fenyl-4*H*-1,2,4-triazol-1-iumklorid, **1**



Imin **11a** (91 mg, 0,31 mmol, 1 ekv.) ble løst i MeOH (4,5 mL) og tilsatt fenylhydrazinhydroklorid **12** (48 mg, 0,33 mmol, 1 ekv.). Løsningen ble rørt ved 50 °C i fire timer og løsningsmidlet ble dampet inn under redusert trykk. Rensing på kolonne (DCM:EtOH 30:1) ga produkt **1** (65 mg, 50%) som et oransjefarget fast stoff. $R_f = 0,32$ (DCM/MeOH 9:1); Sm.pkt: 52,1–54,4 °C; $[\alpha]_D^{20} = -23,0^\circ$ ($c = 0,99$, MeOH); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (Vedlegg F.1) δ : 13,46 (1 H, br, NCHN), 8,25 (2 H, d, $J = 7,6$, H_{ar}), 7,59 (2 H, t, $J = 7,6$, H_{ar}), 7,50 (1 H, t, $J = 7,2$, H_{ar}), 7,29-7,16 (10 H, m, H_{ar}), 4,71-4,62 (1 H, m, CH), 4,61-4,53 (1 H, m, CHCH_aH_bO), 4,53-4,46 (2 H, m, PhCH₂O), 4,07 (1 H, dd, $J = 2,8/10,4$, CHCH_aH_bO), 3,93-3,84 (1 H, m, PhCH_aH_bCH), 3,48 (1 H, dd, $J = 5,2/15,3$, PhCH_aH_bCH), 2,26 (3 H, s, CH₃); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) (Vedlegg F.2) δ : 153,5 (CCH₃), 141,4 (N=CHN), 137,0 (C_{ar}), 135,2 (C_{ar}), 135,0 (C_{ar}), 130,5 (C_{ar}-H), 130,2 (2 x C_{ar}-H), 129,2 (2 x C_{ar}-H), 128,9 (2 x C_{ar}-H), 128,5 (2 x C_{ar}-H), 128,1 (C_{ar}-H), 128,0 (2 x C_{ar}-H), 127,6 (C_{ar}-H), 120,0 (2 x C_{ar}-H), 73,4 (PhCH₂O), 71,4 (CHCH₂O), 62,9 (CH), 36,9 (PhCH₂CH), 10,5 (CH₃). (Vedlegg F.6) ν : 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 3000-2750 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1580 og 1454 (m, aryl, C=C ringstrekking), 1259 (w, amin, C-N strekking), 1091 (s, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 749 og 700 (s, aryl, ut-av-planet C-H bøying), 686 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøying); HRMS (ESI): Kalk. for $C_{25}H_{26}N_3O$ $[M]^+$ 384.2070, obs. 384.2075.

5.5 Syntese av gullkatalysator 15a og 15b

Generell prosedyre 2⁴⁹



1 : R¹ = Ph, R² = Me, R³ = Bn, Z = N

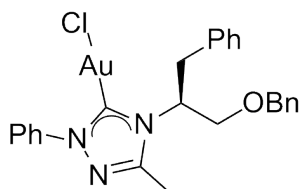
16: R¹ = dipf, R² = H, R³ = H, Z = CH₂

15a: R¹ = Ph, R² = Me, R³ = Bn, Z = N

15b: R¹ = dipf, R² = H, R³ = H, Z = CH₂

NHC-salt, **1** eller **16**, (1 ekv.) og Ag₂O (0,5 ekv.) ble løst i DCM (30 mL/mmol NHC-salt) og rørt ved romtemperatur over natten. AuCl(Me₂S) (1 ekv.) ble tilsatt og blandingen ble rørt i 4 timer. Etter filtrering gjennom celite, ble løsningsmidlet redusert til ca 2-3 mL under redusert trykk. Tilsetning av *n*-heksan ga utfelling av et fast stoff, som ble vasket med mer *n*-heksan og tørket.

(4-((*S*)-1-(Benzyloksy)-3-fenylpropan-2-yl)-3-metyl-1-fenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)gull(I)klorid, **15a**



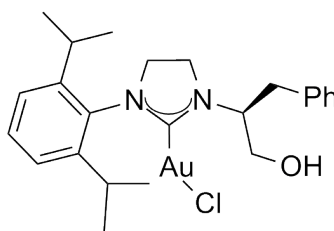
82%

15a

Gullkatalysator **15a** ble laget i henhold til *Generell prosedyre 2* fra NHC-salt **1** (50 mg, 0,12 mmol, 1 ekv.), Ag₂O (18 mg, 0,078 mmol, 0,5 ekv.) og AuCl(Me₂S) (35 mg, 0,12 mmol, 1 ekv.). Produkt **15a** (60 mg, 82%) ble isolert som et lysebrunt fast stoff. R_f = 0,78 (DCM/acetone 3:1); Sm.pkt: 62,4 °C, decomp.; [α]_D²⁰ = -65,0 ° (c = 1,0, DCM); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg G.1) δ: 7,93-7,89 (2 H, m, H_{ar}), 7,51-7,42 (3 H, m, H_{ar}), 7,32-7,10 (10 H, m, H_{ar}), 4,71-4,62 (1 H, m, CHCH_aH_bO), 4,61-4,45 (1 H, m, CH), 4,54 (1 H, d, J = 12,0, PhCH_aH_bO), 4,48 (1 H, d, J = 12,0, PhCH_aH_bO),

4,12-4,07 (1 H, m, CHCH_aH_bO), 3,91-3,84 (1 H, m, PhCH_aH_bCH), 3,34 (1 H, dd, $J = 4,4/14,0$, PhCH_aH_bCH), 2,11 (3 H, s, CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)(Vedlegg G.2) δ : 170,6 (NC(AuCl)N), 153,1 (CCH₃), 139,3 (C_{ar}), 137,2 (C_{ar}), 136,0 (C_{ar}), 129,41 (C_{ar}-H), 129,38 (2 x C_{ar}-H), 129,0 (2 x C_{ar}-H), 128,9 (2 x C_{ar}-H), 128,6 (2 x C_{ar}-H), 128,1 (C_{ar}-H), 127,8 (2 x C_{ar}-H), 127,4 (C_{ar}-H), 123,7 (2 x C_{ar}-H), 73,5 (PhCH₂O), 71,8 (CHCH₂O), 61,6 (CH), 38,1 (PhCH₂CH), 10,6 (CH₃). (Vedlegg G.6) ν : 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 3000-2750 (w, alifatisk strekking/vibrering), 1596 og 1495 (m, aryl, C=C ringstreking), 1113 og 1071 (m, eter, asymmetrisk C-O-C strekking), 747 og 697 (s, aryl, ut-av-planet C-H bøying), 677 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøying); HRMS (ESI): Kalk. for C₂₅H₂₅AuClN₄O [M+NH₄]⁺ 633.1690, obs. 633.1684.

(1-(2,6-Diisopropylfenyl)-3-((S)-1-hydroksy-3-fenylpropan-2-yl)imidazolidin-2-yl)gull(I)klorid, 15b



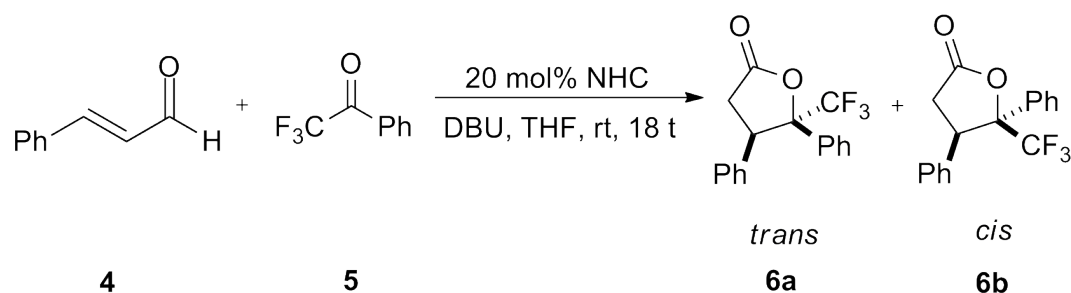
85%
15b

Gullkatalysator **15b** ble syntetisert i henhold til *Generell prosedyre 2* fra NHC-salt **16** (62 mg, 0,15 mmol, 1 ekv.), Ag₂O (18 mg, 0,077 mmol, 0,5 ekv.) og AuCl(Me₂S) (46 mg, 0,16 mmol, 1 ekv.). Produkt **15b** (78 mg, 85%) ble isolert som et lilla fast stoff. $R_f = 0,68$ (acetone/DCM 3:1); Sm.pkt: 79,6 °C, dekom.; $[\alpha]_D^{20} = -17,8^\circ$ (c = 0,55, MeOH); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg H.1) δ : 7,39-7,28 (6 H, m, H_{ar}), 7,14 (1 H, d, $J = 8,0$, H_{ar}), 7,12 (1 H, d, $J = 8,0$, H_{ar}), 5,11-5,02 (1 H, m, NCH), 4,04-3,89 (2 H, m, CH₂O), 3,89-3,79 (1 H, m, NCH_aH_bCH₂N), 3,79-3,66 (2 H, m, NCH_aH_bCH₂N), NCH₂CH_aH_bN), 3,60-3,59 (1 H, m, NCH₂CH_aH_bN), 3,14-3,05 (1 H, m, PhCH_aH_b), 3,04-2,95 (1 H, m, PhCH_aH_b), 2,94-2,83 (1 H, m, CHMe₂), 2,73 (1 H, br, OH), 2,38-2,26 (1 H, m, CHMe₂), 1,31 (3 H, d, $J = 6,8$, CH₃), 1,21 (3 H, d, $J = 6,8$, CH₃), 1,18 (3 H, d, $J = 6,8$, CH₃), 1,07 (3 H, d, $J = 6,8$, CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)(Vedlegg H.2) δ : 194,2 (N₂C=Au), 146,7 (C_{ar}), 146,6 (C_{ar}), 136,3 (C_{ar}), 134,3 (C_{ar}), 129,7 (C_{ar}-H), 129,1 (2 x C_{ar}-H), 128,8 (2 x C_{ar}-H), 127,0 (C_{ar}-H), 124,6 (C_{ar}-H), 124,4 (C_{ar}-H), 63,4 (CH₂OH), 62,2 (NCH),

52,9 (NCH₂CH₂N), 45,3 (NCH₂CH₂N), 35,1 (PhCH₂), 28,3 (CHMe₂), 28,1 (CHMe₂), 25,1 (CH₃), 25,0 (CH₃), 24,4 (CH₃), 24,1 (CH₃). (Vedlegg H.6)
v: 3473 (br, alkohol, O-H strekking), 3100-3000 (w, aryl, C-H strekking), 3000-2850 (m, alifatisk strekking/vibrering), 1498 og 1455 (s, aryl, C=C ring strekking), 1272 (s, amin, C-N strekking), 1053 (m, alkohol, C-O strekking), 747 og 700 (s, aryl, ut-av-planet C-H bøying), 610 (s, aryl, ut-av-planet C=C bøying);

5.6 Testreaksjoner

Generell prosedyre for γ -butyrolaktondannelse⁸



NHC-salt (20 mol% av aldehyd), kanelaldehyd **4** (1 ekv.) og 2,2,2-trifluor-1-fenyletanon **5** (2 ekv.) ble løst i THF (4 mL/mmol aldehyd). Etter røring i fem minutter ble DBU (40 mol% av aldehyd) tilsatt og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Løsningen ble filtrert gjennom en silicaplugg og silicaen ble rensset med EtOAc (15 mL). Løsningsmidlet ble dampet inn under redusert trykk. Diastereomert forhold ble bestemt fra ¹H-NMR og enantiomert overskudd ble bestemt fra kiral GC med metode A.

4,5-Difenyl-5-(trifluormetyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on **6** ble laget i henhold til *Generell prosedyre for γ -butyrolaktondannelse* fra aldehyd **4** (46 mg, 0,04 mL, 0,35 mmol, 1 ekv.) og keton **5** (122 mg, 0,10 mL, 0,70 mmol, 2 ekv.) med NHC-salt **1** (30 mg, 0,07 mmol, 0,2 ekv.) som katalysator. Det ble registrert GC (Vedlegg I.5) og NMR direkte fra råproduktblandningen. Omsetning, *trans/cis*-forhold og enantiomert overskudd er oppgitt i tabellen under.

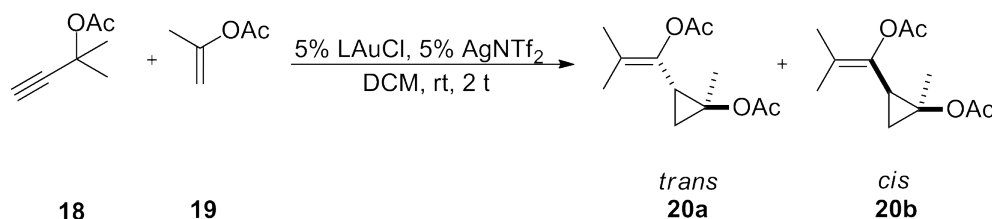
4,5-Difenyl-5-(trifluormetyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on **6** ble laget i henhold til *Generell prosedyre for γ -butyrolaktondannelse* fra aldehyd **4** (100 mg, 0,10 mL, 0,80 mmol, 1 ekv.) og keton **5** (263 mg, 21 mL, 1,6 mmol, 2 ekv.) med NHC-salt **17** (54 mg, 0,16 mmol, 0,2 ekv.) som katalysator. Rensing

på kolonne (*n*-pentan:EtOAc 20:1) ga produkt **6a** som en gul olje (97 mg, 40%) og **6b** (59 mg, 25%) som et lysegult fast stoff. **6a**: $R_{f,a} = 0,33$ (*n*-pentan/EtOAc 15:1); $R_{t,a} = 21,2$ min og 21,8 min (Vedlegg I.3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Vedlegg I.1) δ : 7,19-7,06 (8 H, m, H_{ar}), 6,86-6,82 (2 H, m, H_{ar}), 4,29 (1 H, dd, $J = 5,2/9,6$, CH), 3,32 (1 H, dd, $J = 9,6/18,2$, CH_aH_b), 2,77 (1 H, dd, $J = 5,2/18,2$, CH_aH_b). **6b**: $R_{f,b} = 0,21$ (*n*-pentan/EtOAc 15:1); $R_{t,b} = 33,2$ min og 34,9 min (Vedlegg I.4); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (Vedlegg I.2) δ : 7,54-7,31 (10 H, m, H_{ar}), 4,01 (1 H, t, $J = 9,4$, CH), 3,16 (1 H, dd, $J = 9,8/17,8$, CH_aH_b), 2,93 (1 H, dd, $J = 9,0/17,8$, CH_aH_b).

$^1\text{H-NMR}$ spektrene stemmer overens med litteraturen.⁴⁵

NHC katalysator	Omsetning%	<i>trans/cis</i> forhold	ee% <i>trans</i>	ee% <i>cis</i>
1	83	59:41	10	19
16	>99	69:31	-	-

Generell prosedyre for syklopropanering⁶⁹



Gullkatalysator (5 mol% av alkyne) og AgNTf_2 (5 mol% av alkyne) ble tilsatt DCM (20 mL/mmol alkyne) og latt stå i fem min uten røring. 2-Metyl-3-butyn-2-acetat **18** (1 ekv.) og 2-propenylacetat **19** (4 ekv.) ble løst i DCM (50 mM) og tilsatt gullkatalysatorblandingen. Etter røring i to timer ved romtemperatur ble løsningen filtrert gjennom Na_2SO_4 og dampet inn under redusert trykk. Blandingen ble analysert med kiral GC med metode B.

1-(2-Acetoksy-2,3,3-trimetylsyklopropyl)-2-metylprop-1-en-1-ylacetat **20** ble syntetisert i henhold til *Generell prosedyre for syklopropanering* fra alkyne **18** (25 mg, 0,20 mmol, 1 ekv.) og alken **19** (79 mg, 90 μL , 0,79 mmol, 4 ekv.) med gullkatalysator **15a** (3,0 mg, 4,9 μmol , 0,05 ekv.) og AgNTf_2 (4,1 mg, 0,011 mmol, 0,05 ekv.). Det ble registret GC (Vedlegg J.3) og NMR direkte fra råproduktblandningen. Omsetning, *trans/cis*-forhold og enantiomert overskudd er oppgitt i tabellen under.

1-(2-Acetoksy-2,3,3-trimetylsyklopropyl)-2-metylprop-1-en-1-ylacetat **20** ble syntetisert i henhold til *Generell prosedyre for syklopropanering* fra alkyne **18**

(26 mg, 0,21 mmol, 1 ekv.) og alken **19** (79 mg, 90 μ L, 0,79 mmol, 4 ekv.) med gullkatalysator **15b** (10,0 mg, 0,017 mmol, 0,05 ekv) og AgNTf₂ (4,2 mg, 0,011 mmol, 0,05 ekv.). Det ble registret GC (Vedlegg J.4) og NMR direkte fra råproduktbladningen. Omsetning, *trans/cis*-forhold og enantiomert overskudd er oppgitt i tabellen under.

1-(2-Acetoksy-2,3,3-trimetylsyklopropyl)-2-metylprop-1-en-1-ylacetat **20** ble syntetisert i henhold til *Genrell prosedyre for syklopropanering* fra alkyn **18** (20 mg, 0,16 mmol, 1 ekv.) og alken **19** (63 mg, 70 μ L, 0,63 mmol, 4 ekv.) med gullkatalysator **21** (7,2 mg, 0,093 mmol, 0,05 ekv.). Rensing på kolonne (*n*-pentan: EtOAc 4:1) ga en blanding av to diastereomere **20a** og **20b** som en gul olje (30 mg, 83%). $R_f = 0,62$ (*n*-pentan/EtOAc 4:1); $R_{t,a} = 21,5$ min og 21,9 min, $R_{t,b} = 15,9$ min og 16,6 min (Vedlegg J.2); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) (Vedlegg J.1) δ : **20a**: 2,15 (3 H, s, C=CO₂CCH₃), 2,10-2,05 (1 H, m, CH), 1,98 (3 H, s, CH₂O₂CCH₃), 1,82 (3 H, s, C=CCH₃), 1,59 (3 H, s, C=CCH₃), 1,46 (3 H, s, CH₂CCH₃), 1,23-1,17 (1 H, m, CH_aH_b), 0,73 (1 H, t, $J = 6,8$, CH_aH_b). **20b**: 2,12 (3 H, s, C=CO₂CCH₃), 1,97 (3 H, s, CH₂O₂CCH₃), 1,83-1,80 (1 H, m, CH), 1,79 (3 H, s, C=CCH₃), 1,59 (3 H, s, C=CCH₃), 1,56 (3 H, s, CH₂CCH₃), 1,09-1,03 (1 H, m, CH_aH_b), 0,94 (1 H, t, $J = 6,8$, CH_aH_b).

¹H-NMR spekteret stemmer overens med litteraturen.⁶⁹

Gullkatalysator	Omsetning%	<i>trans/cis</i> forhold	ee% <i>trans</i>	ee% <i>cis</i>
15a	>99	41:59	8	6
15b	>99	38:62	10	9
22	>99	44:56	-	-

Referanser

- [1] Anthony J. Arduengo, I.; Harlow, R. L.; Kline, M. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 361–363.
- [2] Furukawa, K.; Takui, T.; Itoh, K.; Watanabe, T.; Hirai, K.; Tomioka, H. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology Section A* **1996**, *278*, 271–278.
- [3] Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem.Rev.(Washington, DC, U.S.)* **2007**, *107*, 5606–5655.
- [4] John, A.; Ghosh, P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7183–7206.
- [5] Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Organic Letters* **2001**, *3*, 1511–1514.
- [6] Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Gstottmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C. P.; Weskamp, T. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *617-618*, 616–628.
- [7] Enders, D.; Kallfass, U. *Angew.Chem., Int.Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745.
- [8] Winkelmann, O.; Naether, C.; Luening, U. *Org.Biomol.Chem.* **2009**, *7*, 553–556.
- [9] Solvang, T. *Syntese av nye kirale N-heterosykliske karbener*. NTNU, Trondheim, 2010; Fordypningsprosjekt.
- [10] Strand, R. B.; Helgerud, T.; Sperger, C.; Solvang, T.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron* **2011**, Unpublished.
- [11] Struble, J. R.; Kaeobamrung, J.; Bode, J. W. *Organic Letters* **2008**, *10*, 957–960.
- [12] Dash, C.; Shaikh, M. M.; Butcher, R. J.; Ghosh, P. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49*, 4972–4983.
- [13] Carey, F. A. *Organic Chemistry*, 7th ed.; McGraw-Hill, 2008; p 596.
- [14] Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaie, F. P.; Bertrand, G. *Chem.Rev.(Washington, D.C.)* **2000**, *100*, 39–91.
- [15] Pauling, L. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1980**, 688–689.
- [16] Herrmann, W. A. *Angew.Chem., Int.Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
- [17] Glorius, F.; Bellemin-Laponnaz, S. *N-heterosyklisk Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Springer, 2007; p 2.

- [18] Wei, S.; Wei, X. G.; Su, X.; You, J.; Ren, Y. *Chem.–Eur.J.* **2011**, *17*, 5965–5971.
- [19] Glorius, F.; Hirano, K. *Ernst Schering Found.Symp.Proc.* **2008**, 159–181.
- [20] Gnanamgari, D.; Moores, A.; Rajaseelan, E.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2007**, *26*, 1226–1230.
- [21] Waltman, A. W.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 3105–3107.
- [22] Schwarz, J.; Bohm, V. P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Raudaschl-Sieber, G. *Chem.–Eur.J.* **2000**, *6*, 1773–1780.
- [23] Yigit, M.; Ozdemir, I.; Cetinkaya, E.; Cetinkaya, B. *Heteroat.Chem.* **2005**, *16*, 461–465.
- [24] Bonnet, L. G.; Douthwaite, R. E.; Hodgson, R.; Houghton, J.; Kariuki, B. M.; Simonovic, S. *Dalton Trans.* **2004**, 3528–3535.
- [25] Jafarpour, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, *606*, 49–54.
- [26] Scott, N. M.; Dorta, R.; Stevens, E. D.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3516–3526.
- [27] Stylianides, N.; Danopoulos, A. A.; Pugh, D.; Hancock, F.; Zanotti-Gerosa, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 5627–5635.
- [28] Enders, D.; Gielen, H.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Chemische Berichte* **1996**, *129*, 1483–1488.
- [29] Powell, M. T.; Hou, D. R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 8878–8879.
- [30] Winn, C. L.; Guillen, F.; Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P.; Alexakis, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 5672–5695.
- [31] Song, C.; Ma, C.; Ma, Y.; Feng, W.; Ma, S.; Chai, Q.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 3241–3244.
- [32] Sato, Y.; Hinata, Y.; Seki, R.; Oonishi, Y.; Saito, N. *Organic Letters* **2007**, *9*, 5597–5599.
- [33] Shi, J.; Lei, N.; Tong, Q.; Peng, Y.; Wei, J.; Jia, L. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, 2221–2224.

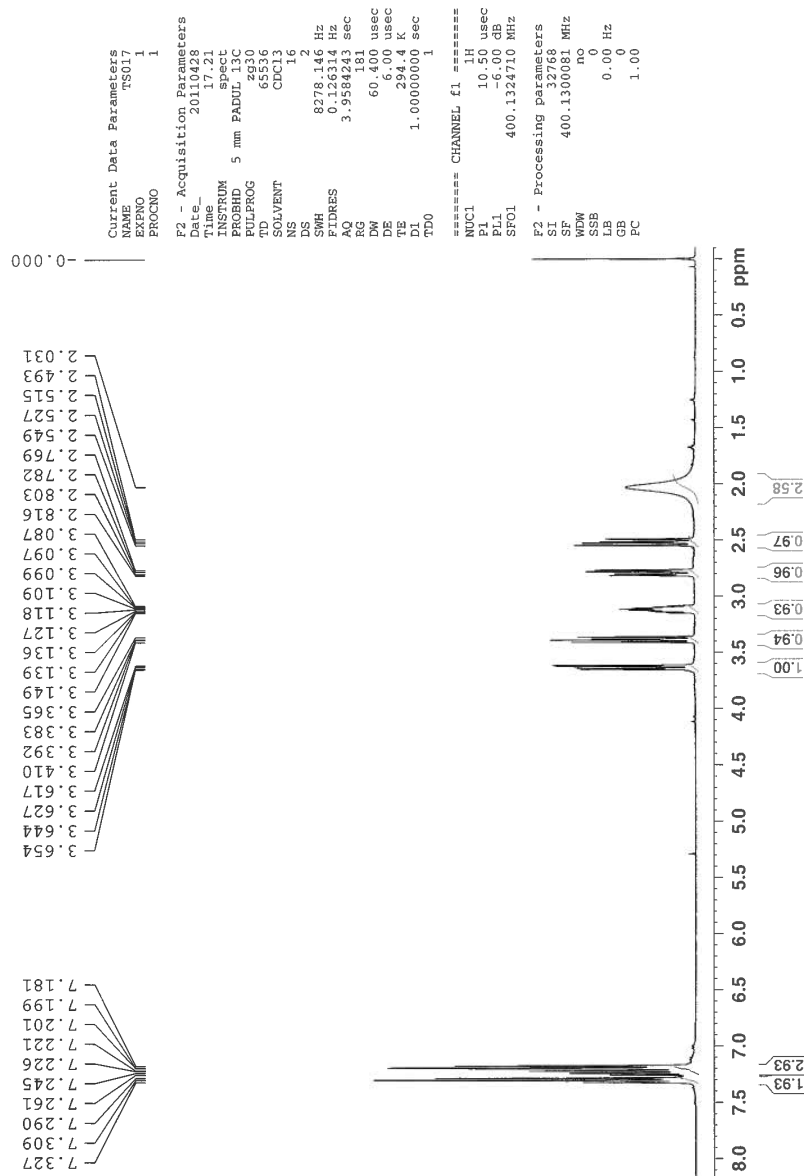
- [34] Cesar, V.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chemical Society Reviews* **2004**, *33*, 619–636.
- [35] Douthwaite, R. E. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 702–717.
- [36] Saravanakumar, R.; Ramkumar, V.; Sankararaman, S. *Organometallics* **2011**, *30*, 1689–1694.
- [37] Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. P.; Ebel, K.; Brode, S. *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* **1995**, *34*, 1021–1023.
- [38] Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schuetz, J. *Angew.Chem., Int.Ed.* **2004**, *43*, 5896–5911.
- [39] Enders, D.; Grossmann, A.; Fronert, J.; Raabe, G. *Chem.Commun.(Cambridge, U.K.)* **2010**, *46*, 6282–6284.
- [40] Pinaud, J.; Vignolle, J.; Gnanou, Y.; Taton, D. *Macromolecules (Washington, DC, U.S.)* **2011**, *44*, 1900–1908.
- [41] Ihara, E.; Takahashi, H.; Akazawa, M.; Itoh, T.; Inoue, K. *Macromolecules (Washington, DC, U.S.)* **2011**, *44*, 3287–3292.
- [42] Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 5725–5728.
- [43] Jia, M. Q.; Li, Y.; Rong, Z. Q.; You, S. L. *Org.Biomol.Chem.* **2011**, *9*, 2072–2074.
- [44] Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Sasaki, D.; Saigo, K. *Chem.–Eur.J.* **2008**, *14*, 9215–9222.
- [45] Matsuoka, Y.; Ishida, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 2985–2989.
- [46] Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F. *Journal of Organometallic Chemistry* **2007**, *692*, 4593–4602.
- [47] Alder, R. W.; Blake, M. E.; Bortolotti, C.; Bufali, S.; Butts, C. P.; Linehan, E.; Oliva, J. M.; Orpen, A. G.; Quayle, M. J. *Chem.Commun.(Cambridge)* **1999**, 241–242.
- [48] Rosenberg, M. L.; Vlasana, K.; Gupta, N. S.; Wragg, D.; Tilset, M. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 2465–2470.
- [49] Fremont, P. D.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411–2418.

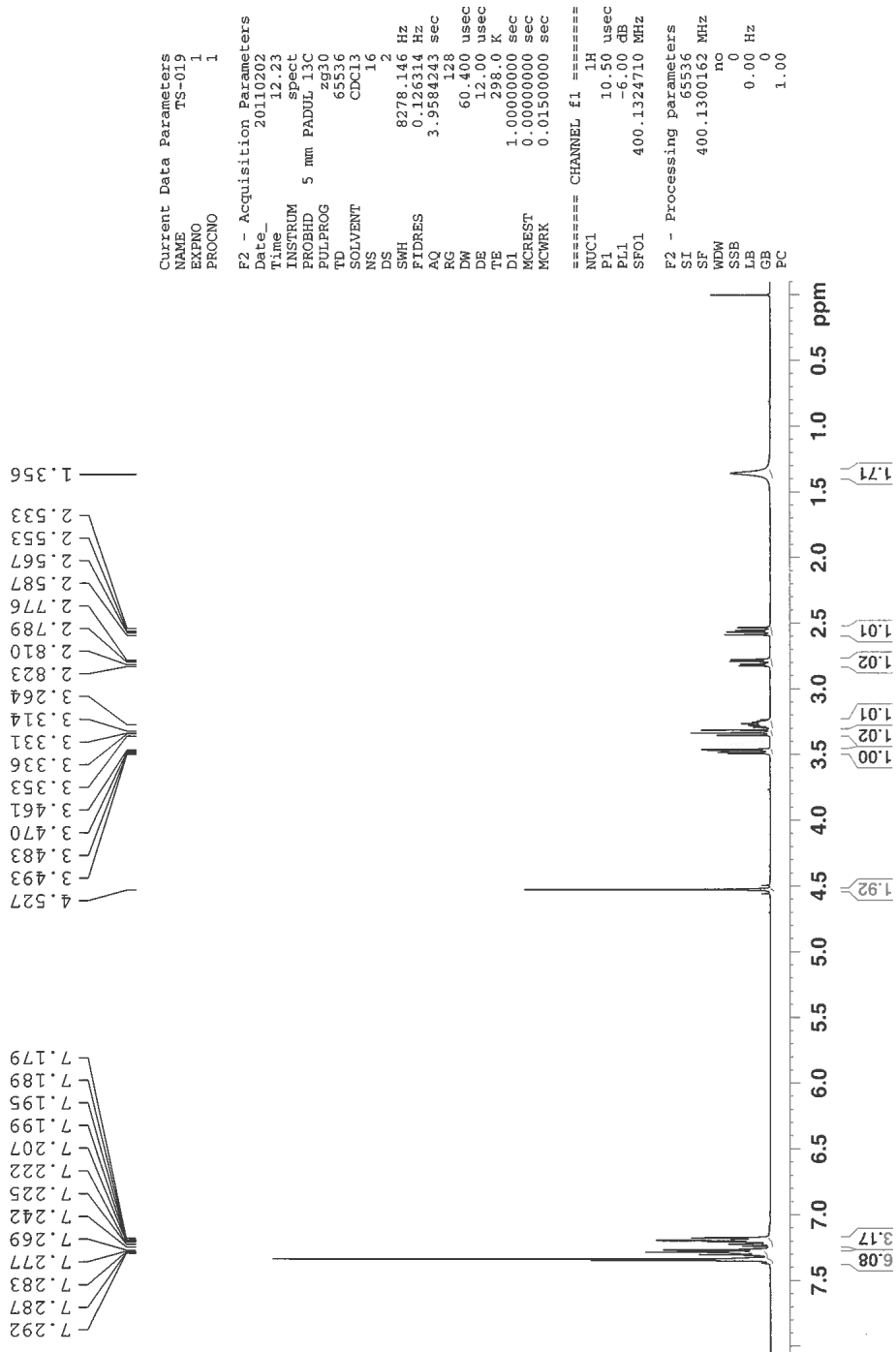
- [50] Liu, L. J.; Wang, F.; Wang, W.; Zhao, M. X.; Shi, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 555–564, No.
- [51] Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 18002–18003.
- [52] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed.; Springer, 2007; pp 396–425.
- [53] Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 972–975.
- [54] Wang, H. M. J.; Vasam, C. S.; Tsai, T. Y. R.; Chen, S. H.; Chang, A. H. H.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **2005**, *24*, 486–493.
- [55] Robert M. Silverstein, F. X. W.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7th ed.; Wiley, 2005; pp 1–284.
- [56] Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, 4th ed.; Wiley-VCH, 2005; pp 1–289.
- [57] Granander, J.; Sott, R.; Hilmersson, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4717–4725.
- [58] Hvidt, T.; Szarek, W. A.; Maclean, D. B. *Canadian Journal of Chemistry* **1988**, *66*, 779–782.
- [59] Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallee, Y. *Organic Letters* **2003**, *5*, 4081–4084.
- [60] Konda, Y.; Takahashi, Y.; Arima, S.; Sato, N.; Takeda, K.; Dobashi, K.; Baba, M.; Harigaya, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4311–4321.
- [61] Temperini, A.; Terlizzi, R.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 295–302.
- [62] Enders, D.; Gielen, H.; Breuer, K. *Mol. Online* **1998**, *2*, 105–108.
- [63] Sigma-Aldrich, Sikkerhetsdatablad; Methylhydrazine. Sist besøkt: 12.06.2011; <http://www.sigmaaldrich.com/MSDSLookup.html?ProdNo=67540&Brand=>.
- [64] Vartak, A. P.; Crooks, P. A. *Organic Process Research and Development* **2009**, *13*, 415–419.
- [65] Sigma-Aldrich, Sikkerhetsdatablad; Trimethyloxonium tetrafluoroborate. Sist besøkt: 12.06.2011; <http://www.sigmaaldrich.com/MSDSLookup.html?ProdNo=281077&Brand=>.

-
- [66] Sigma-Aldrich, Sikkerhetsdatablad; Dimethyl sulphate. Sist besøkt: 12.06.2011; <http://www.sigmaaldrich.com/MSDSLookup.html?ProdNo=D186309&Brand=>.
- [67] Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998**, 1891–1894.
- [68] Hirano, K.; Piel, I.; Glorius, F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 984–988.
- [69] Christian A. Sperger, J. E. T.; Fiksdahl, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, Unpublished.

A Spektroskopiske data av aminoalkohol 7 og amin 9

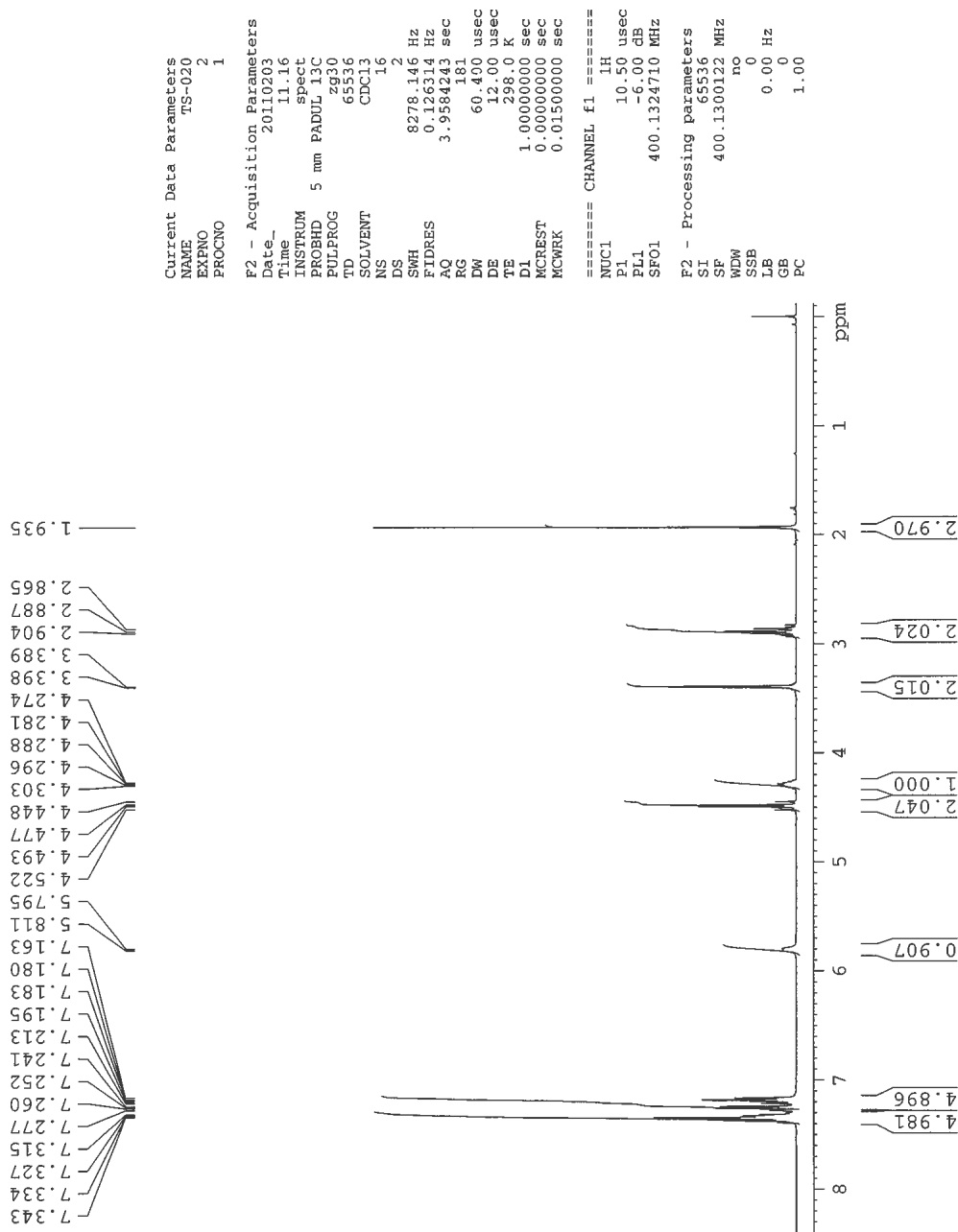
A.1 ¹H-NMR av aminoalkohol 7

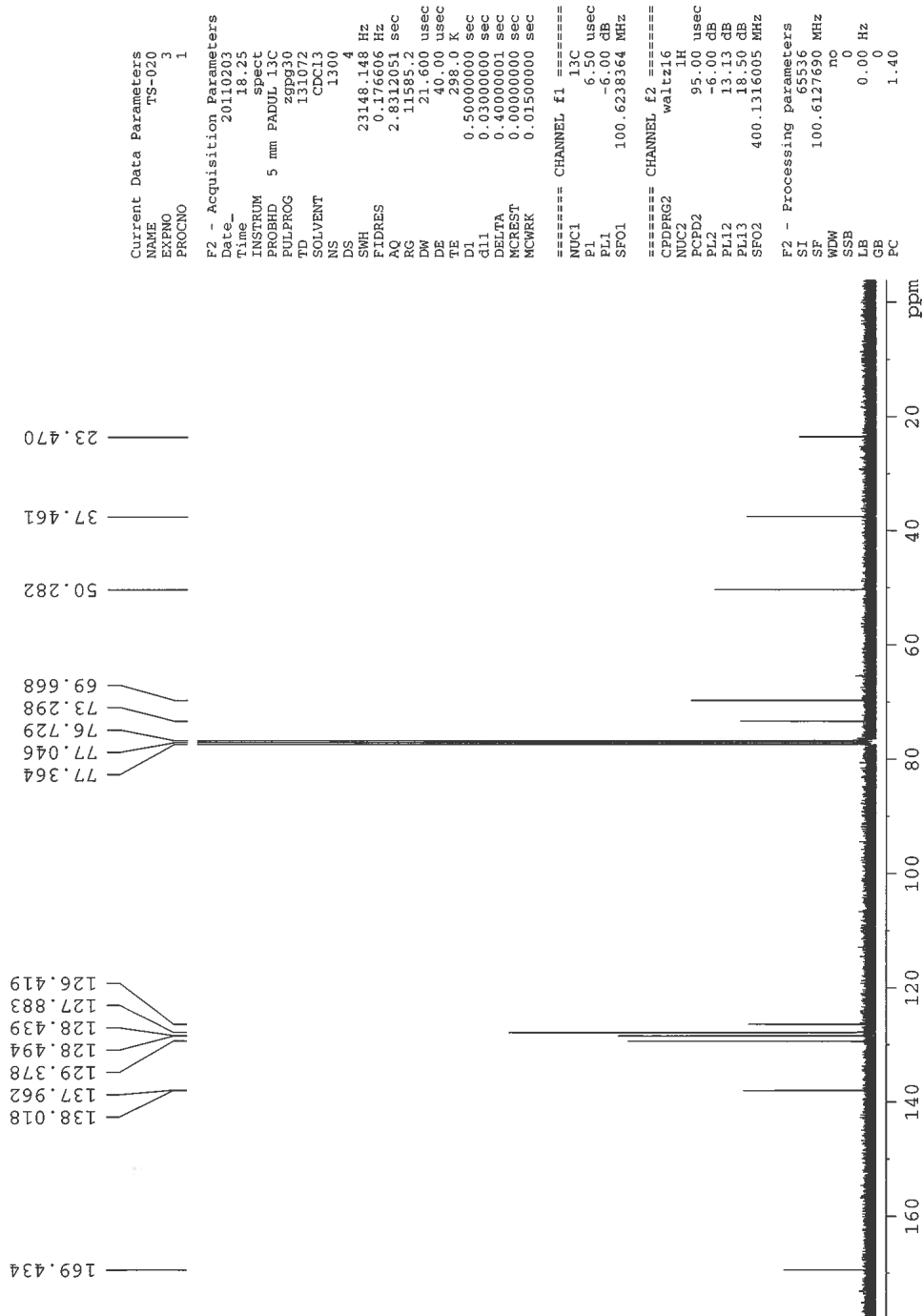


A.2 $^1\text{H-NMR}$ av amin 9

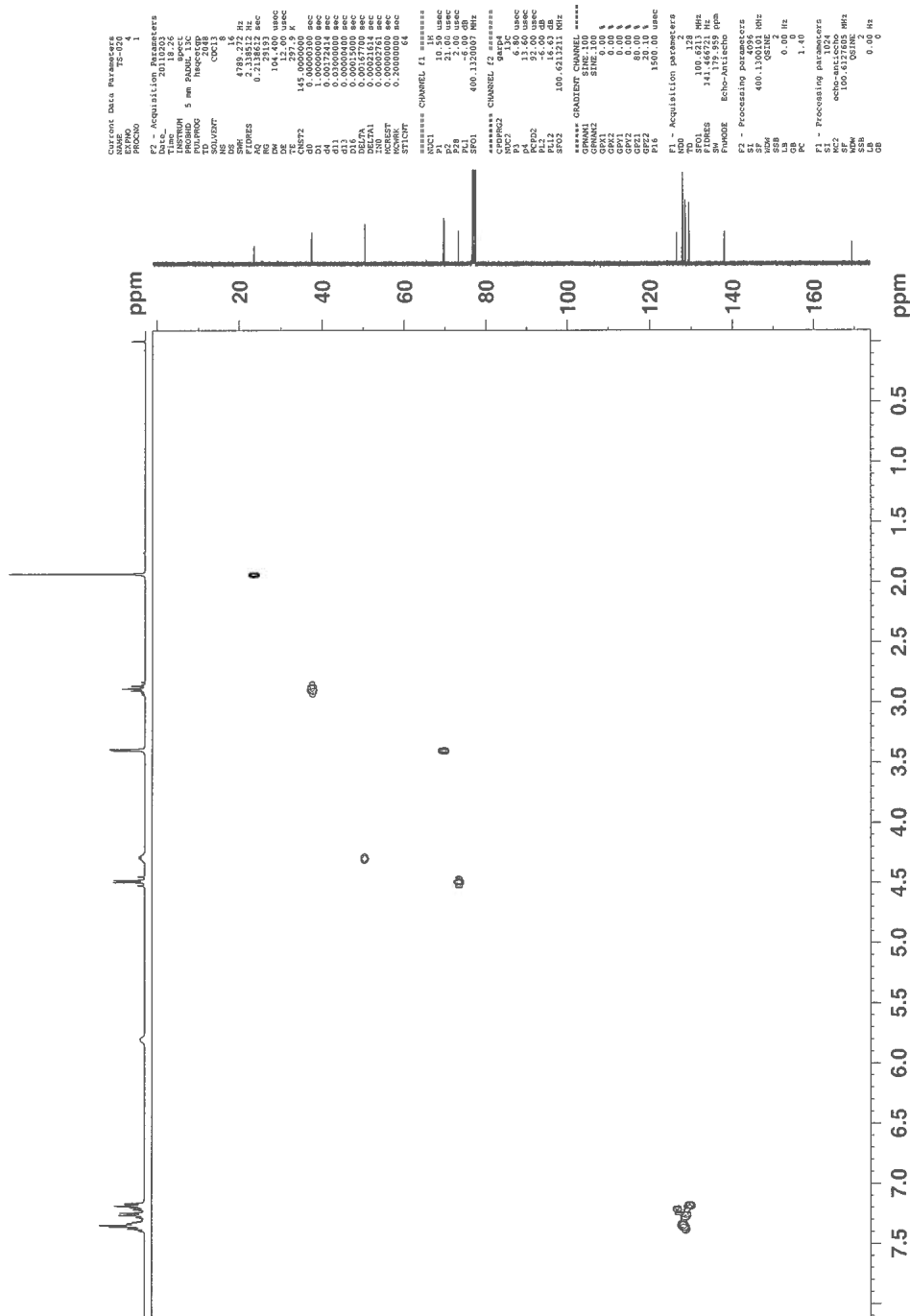
B Spektroskopiske data av amid 10a

B.1 $^1\text{H-NMR}$ av amid 10a

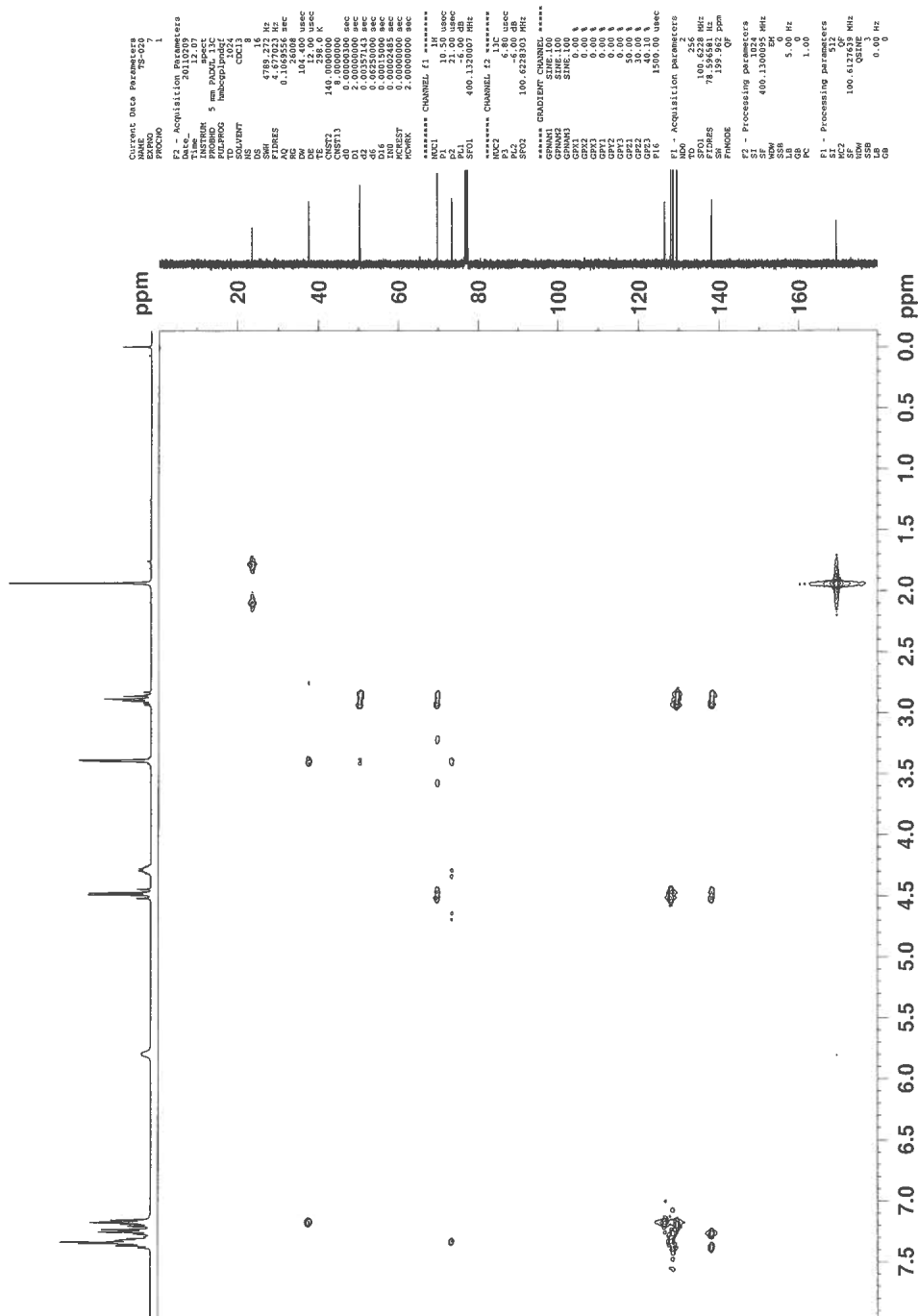


B.2 ^{13}C -NMR av amid 10a

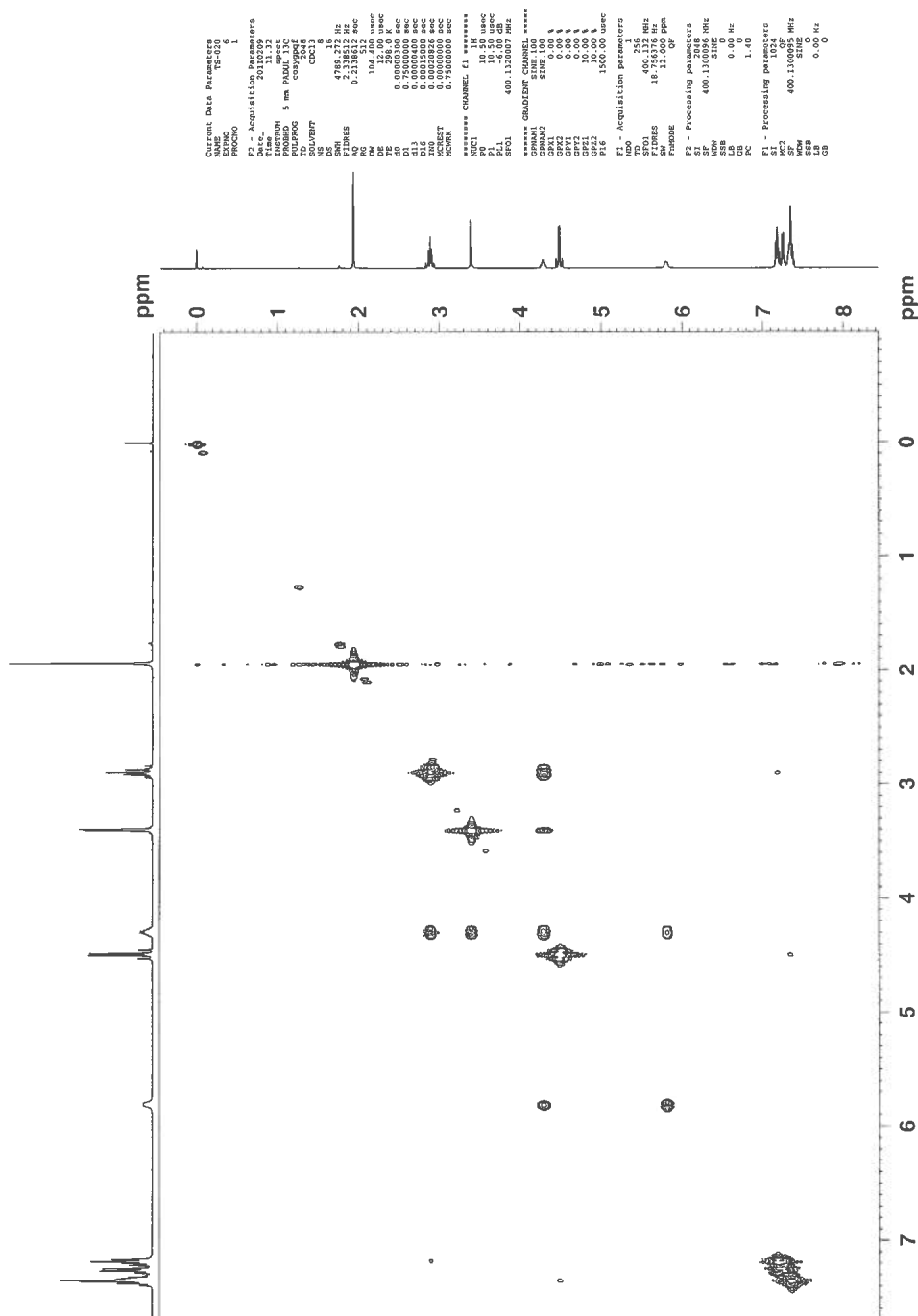
B.3 HSQC av amid 10a



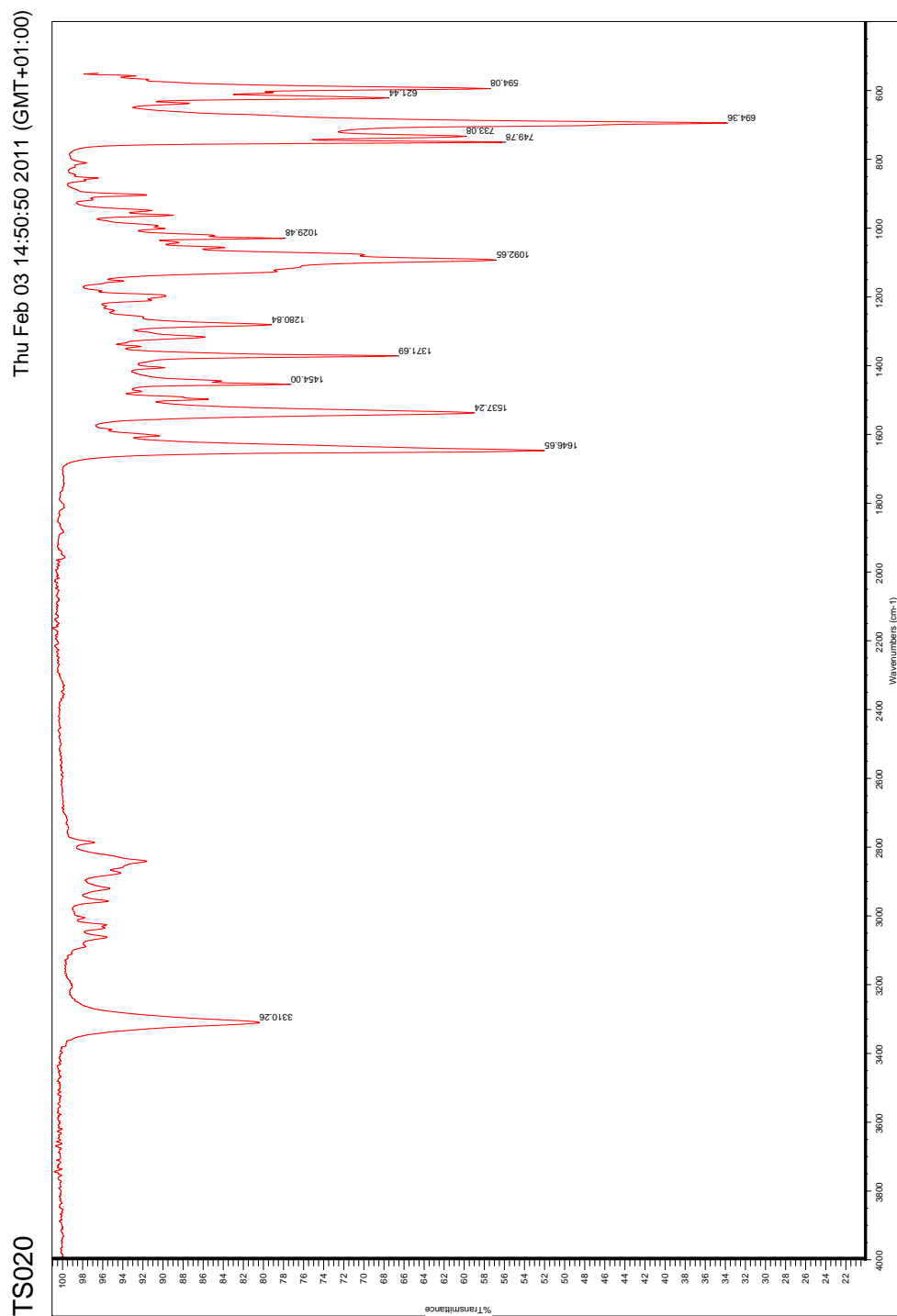
B.4 HMBC av amid 10a



B.5 COSY av amid 10a

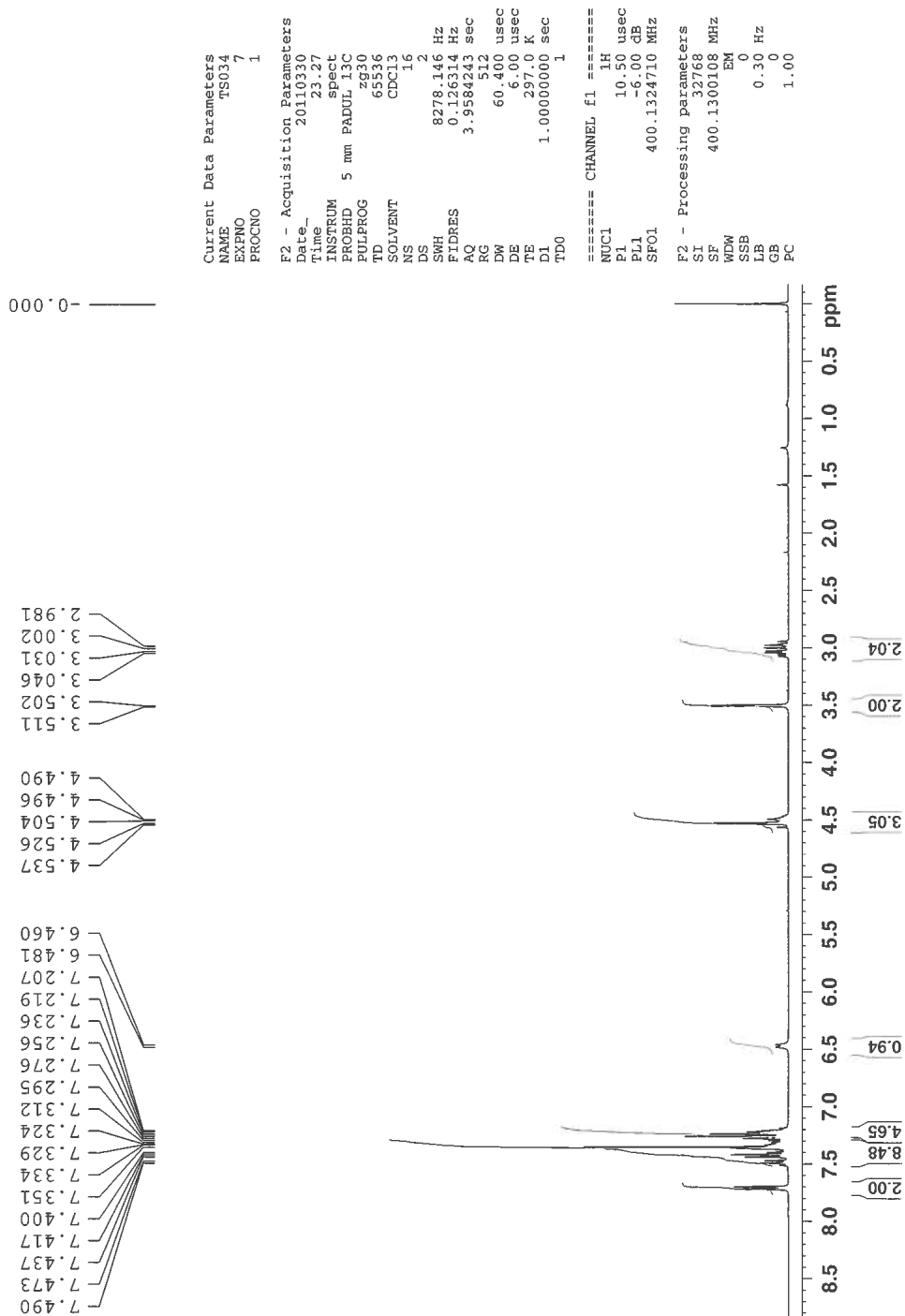


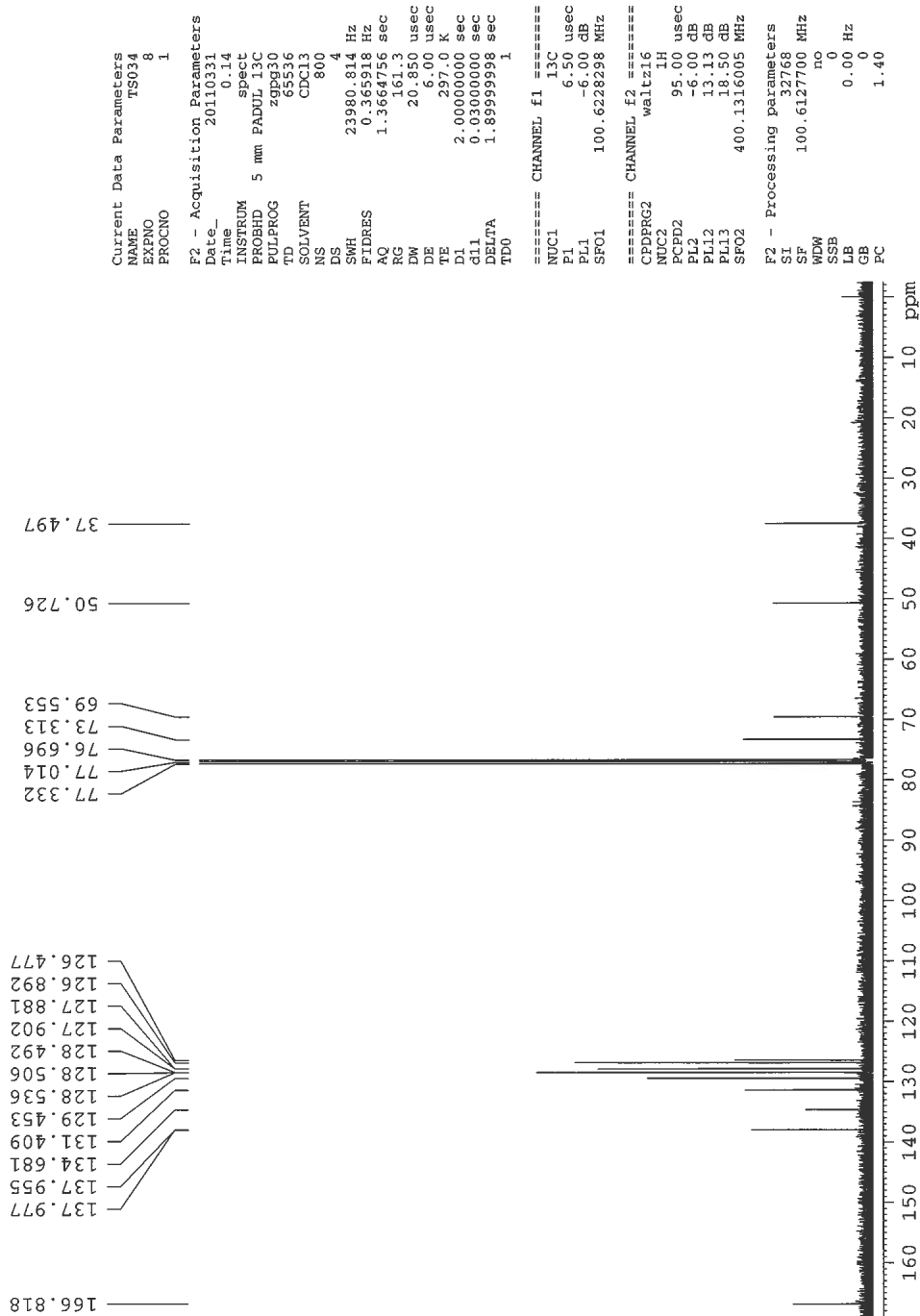
B.6 IR av amid 10a



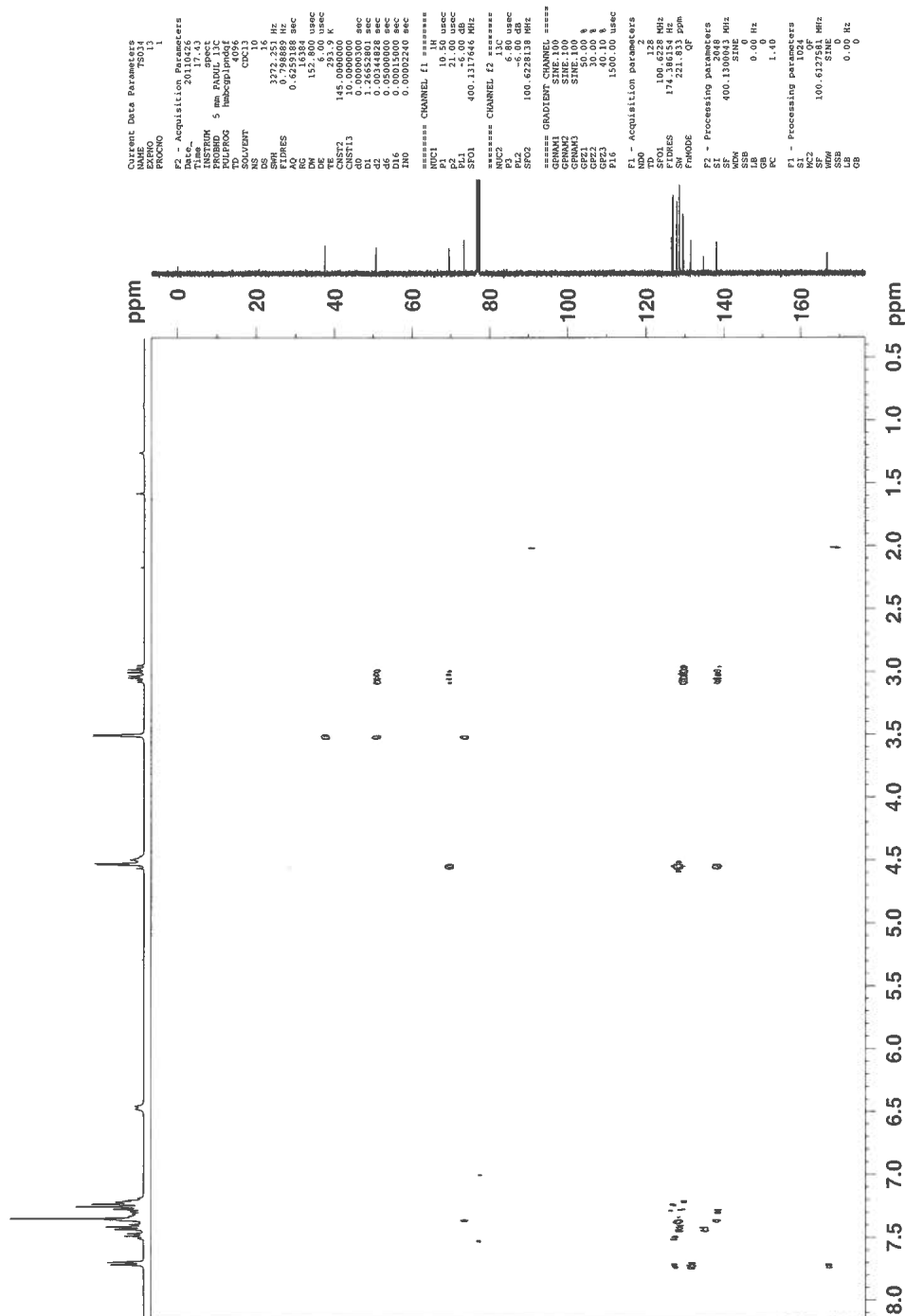
C Spektroskopiske data av amid 10b

C.1 $^1\text{H-NMR}$ av amid 10b

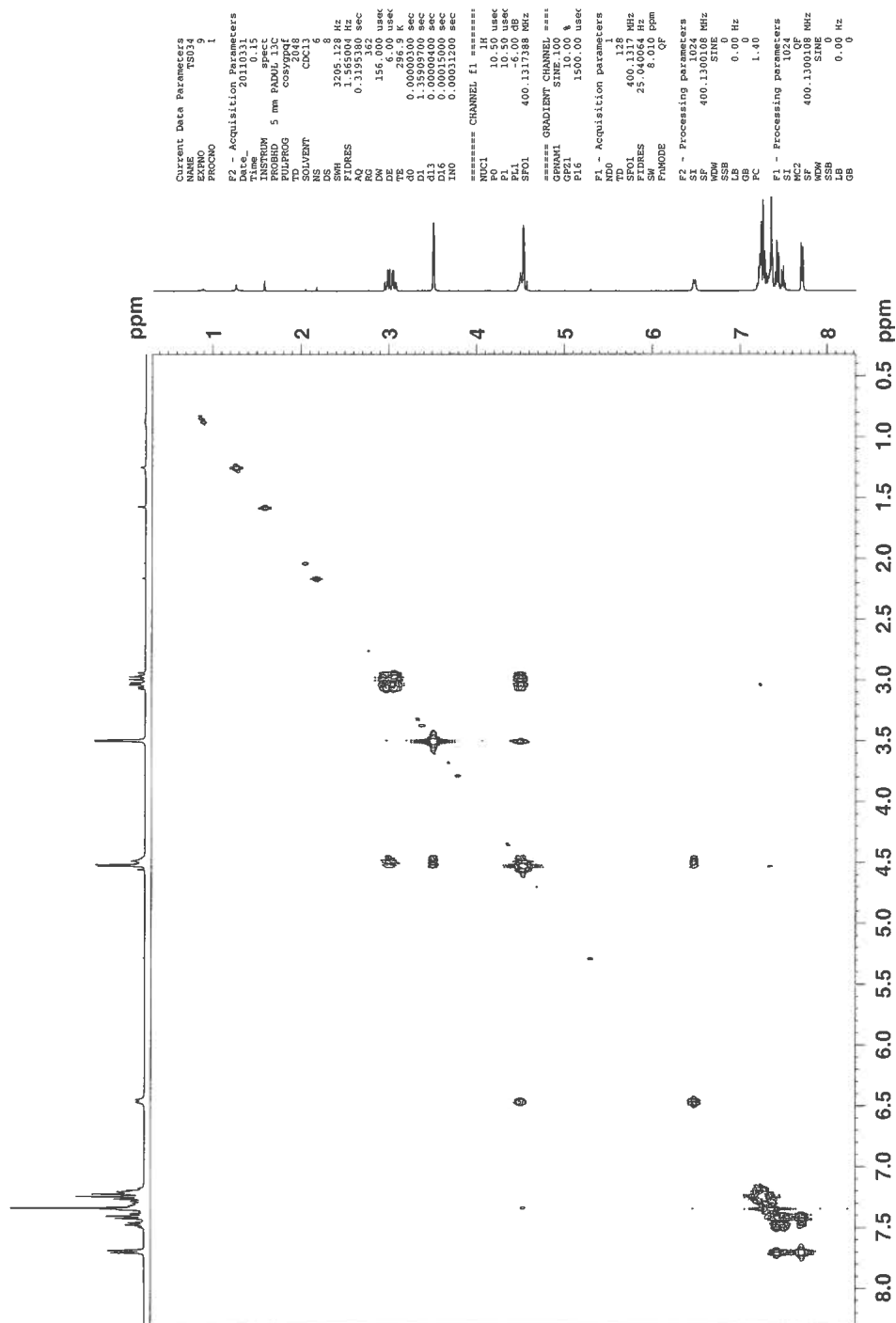


C.2 ^{13}C -NMR av amid 10b

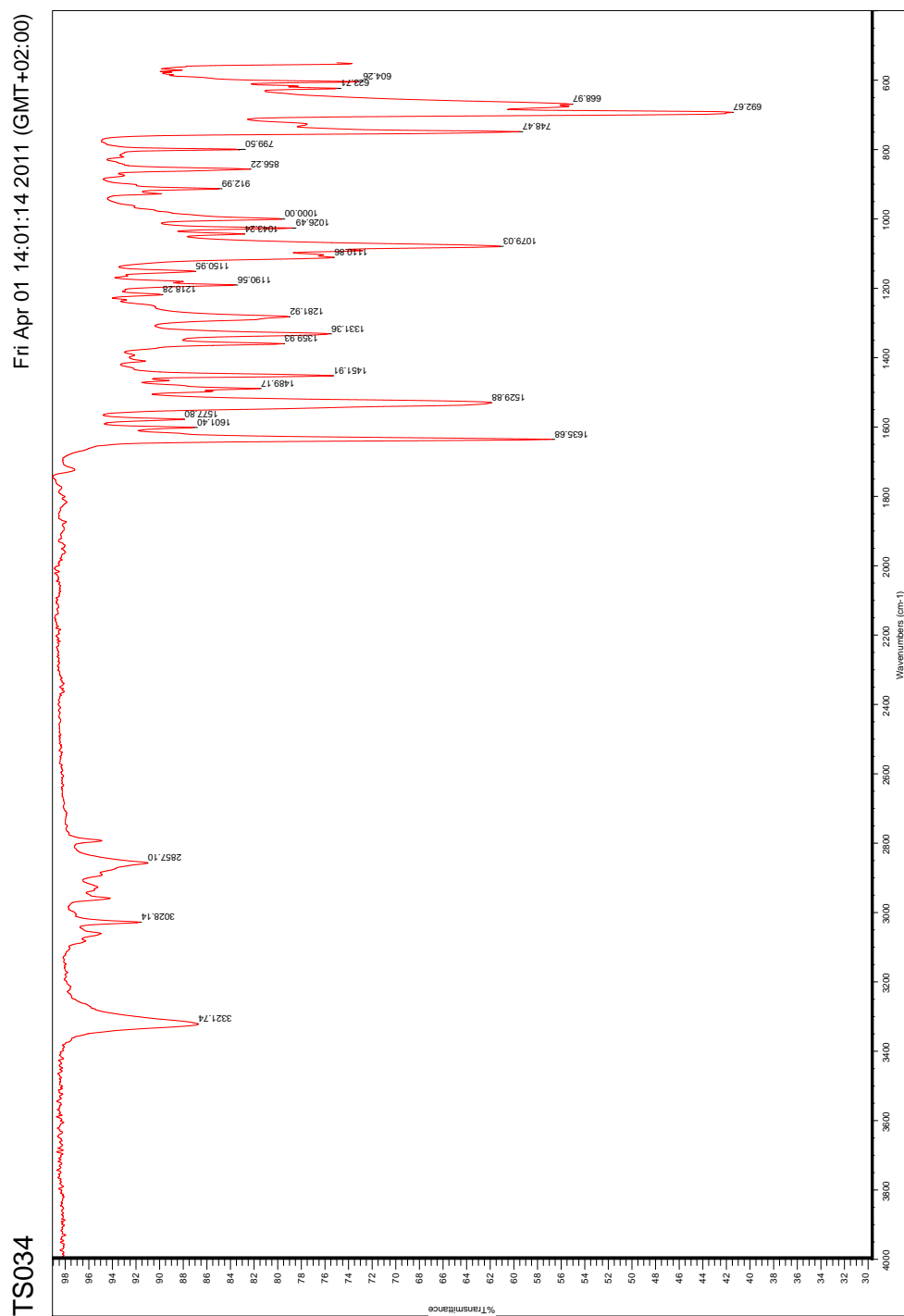
C.4 HMBC av amid 10b



C.5 COSY av amid 10b

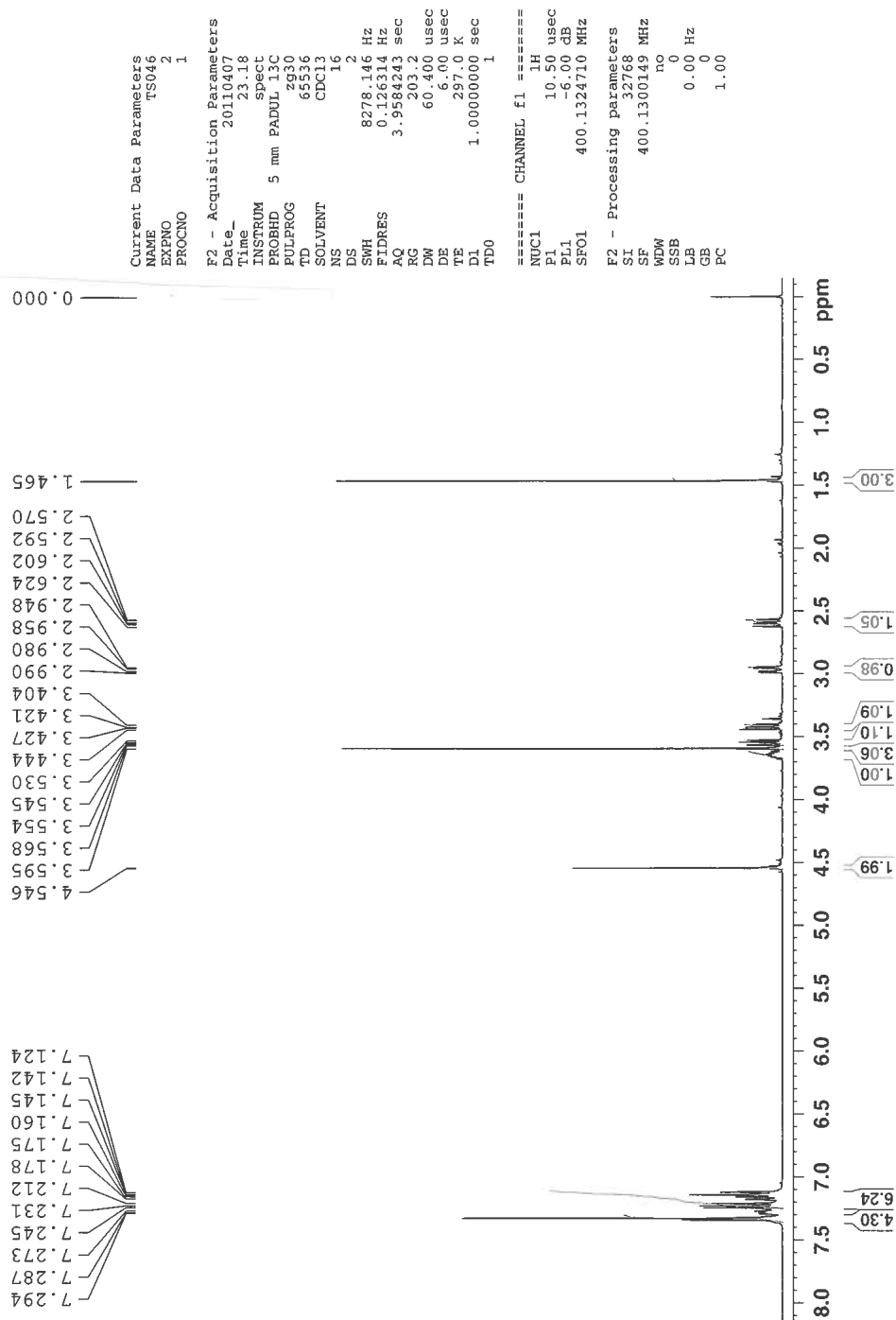


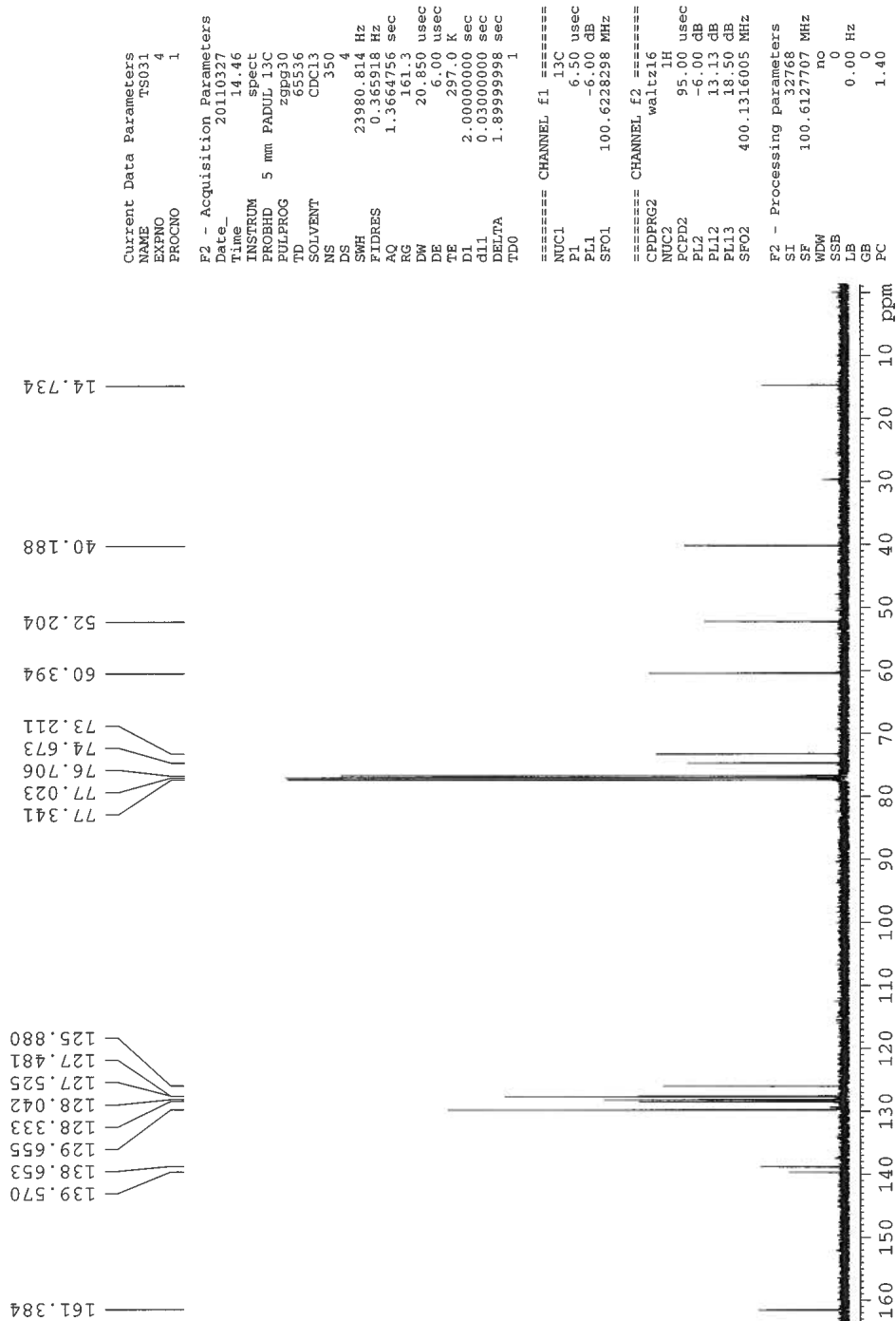
C.6 IR av amid 10b



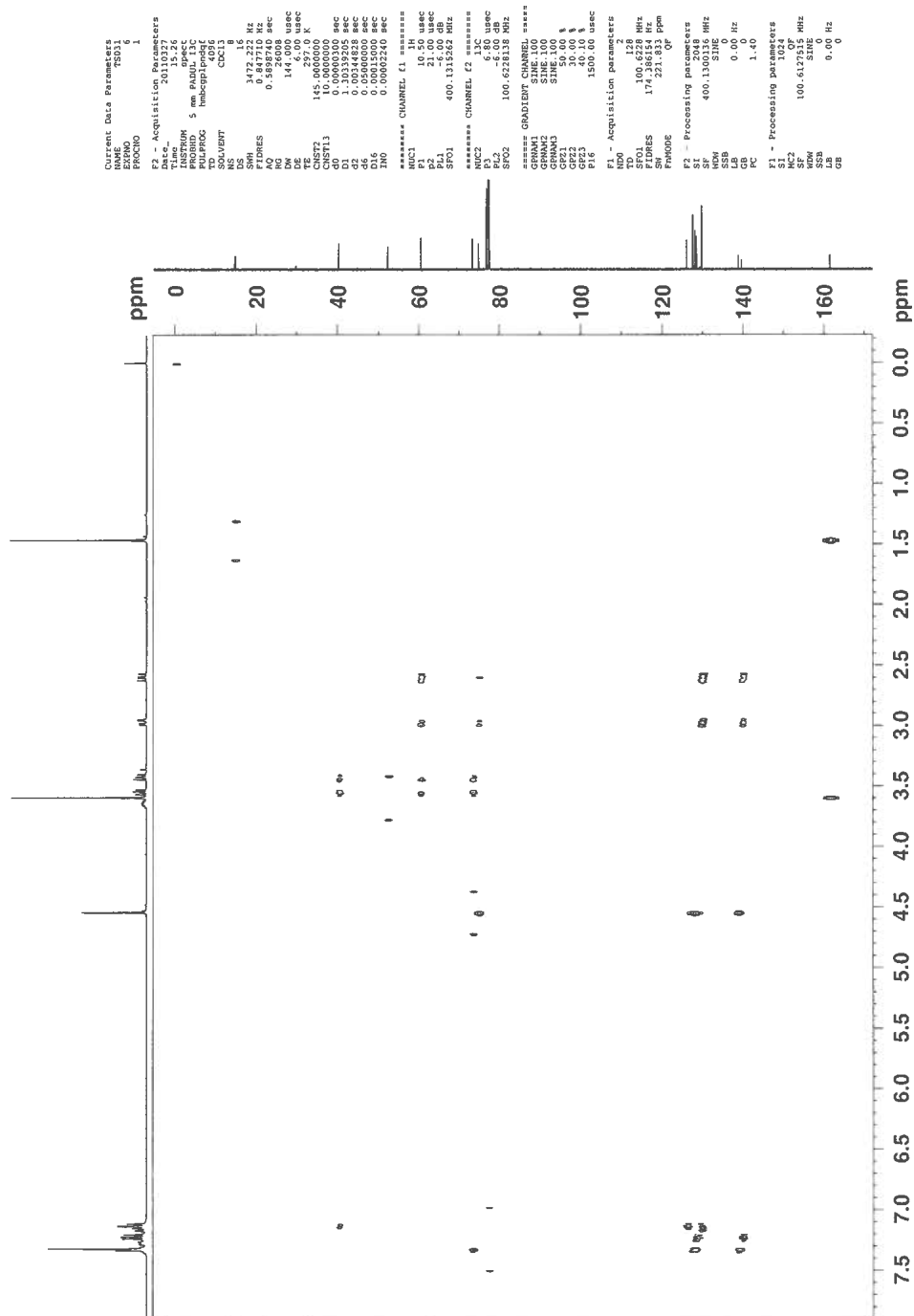
D Spektroskopiske data for imin 11a

D.1 $^1\text{H-NMR}$ av imin 11a

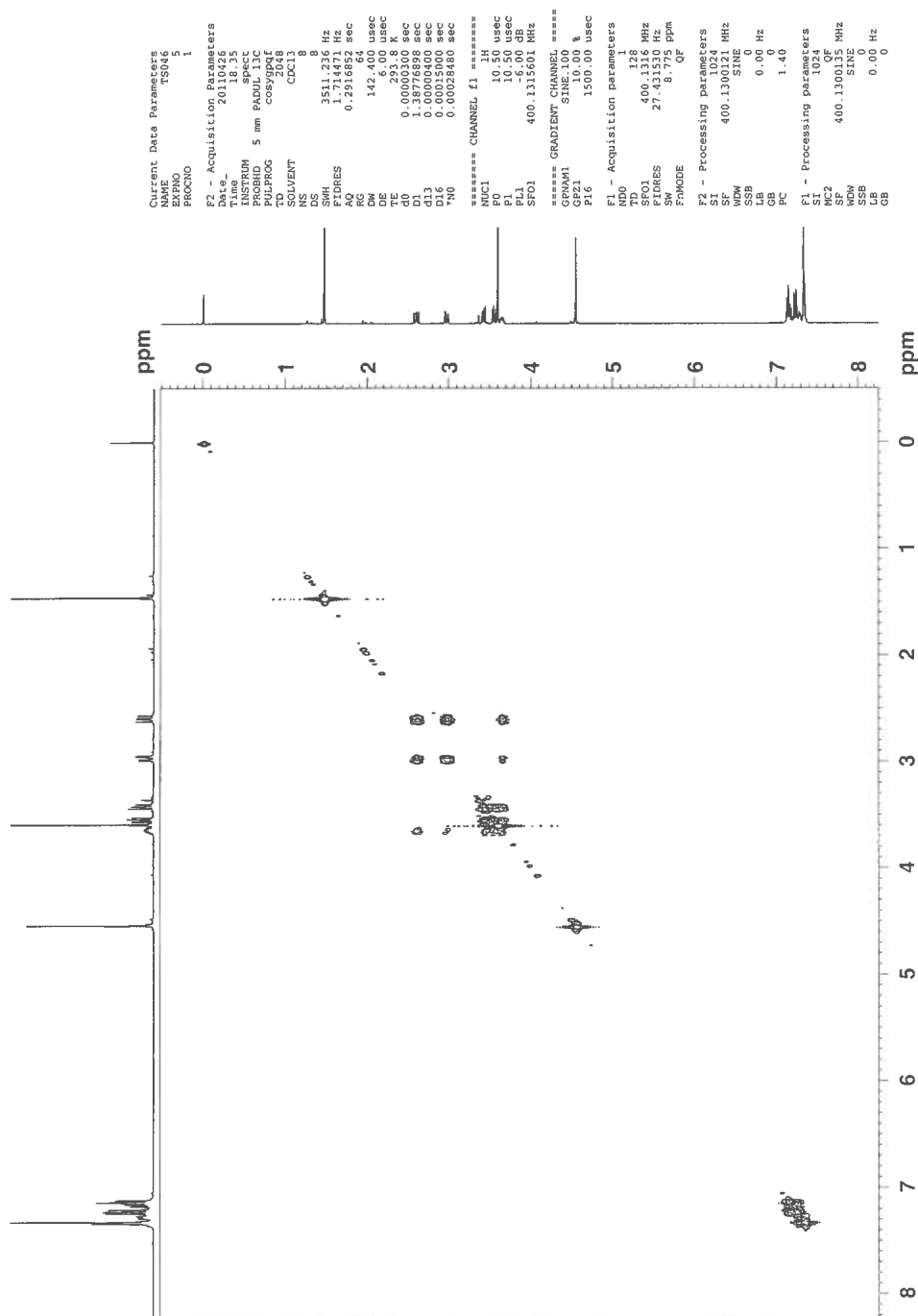


D.2 ^{13}C -NMR av imin 11a

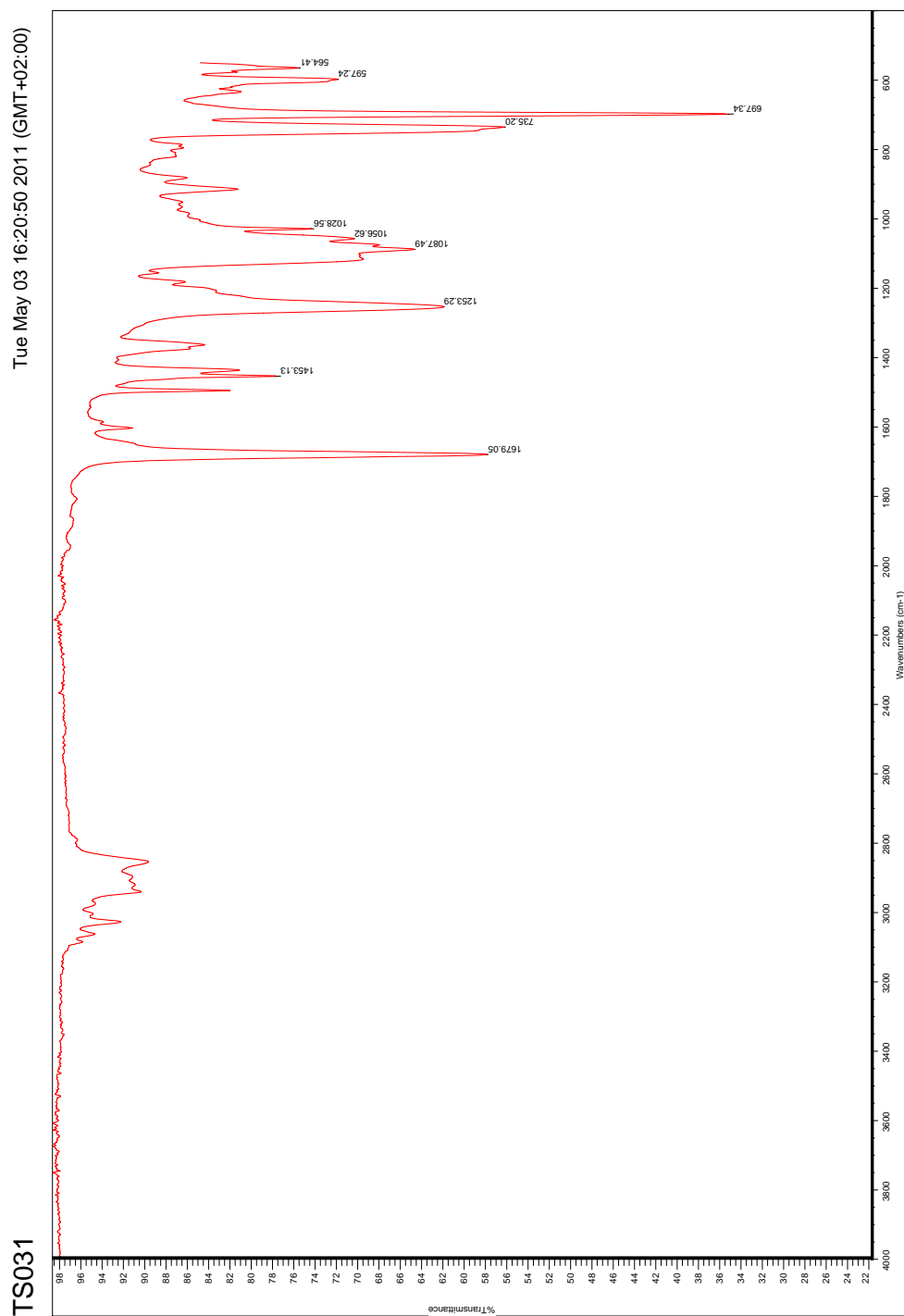
D.4 HMBC av imin 11a



D.5 COSY av imin 11a

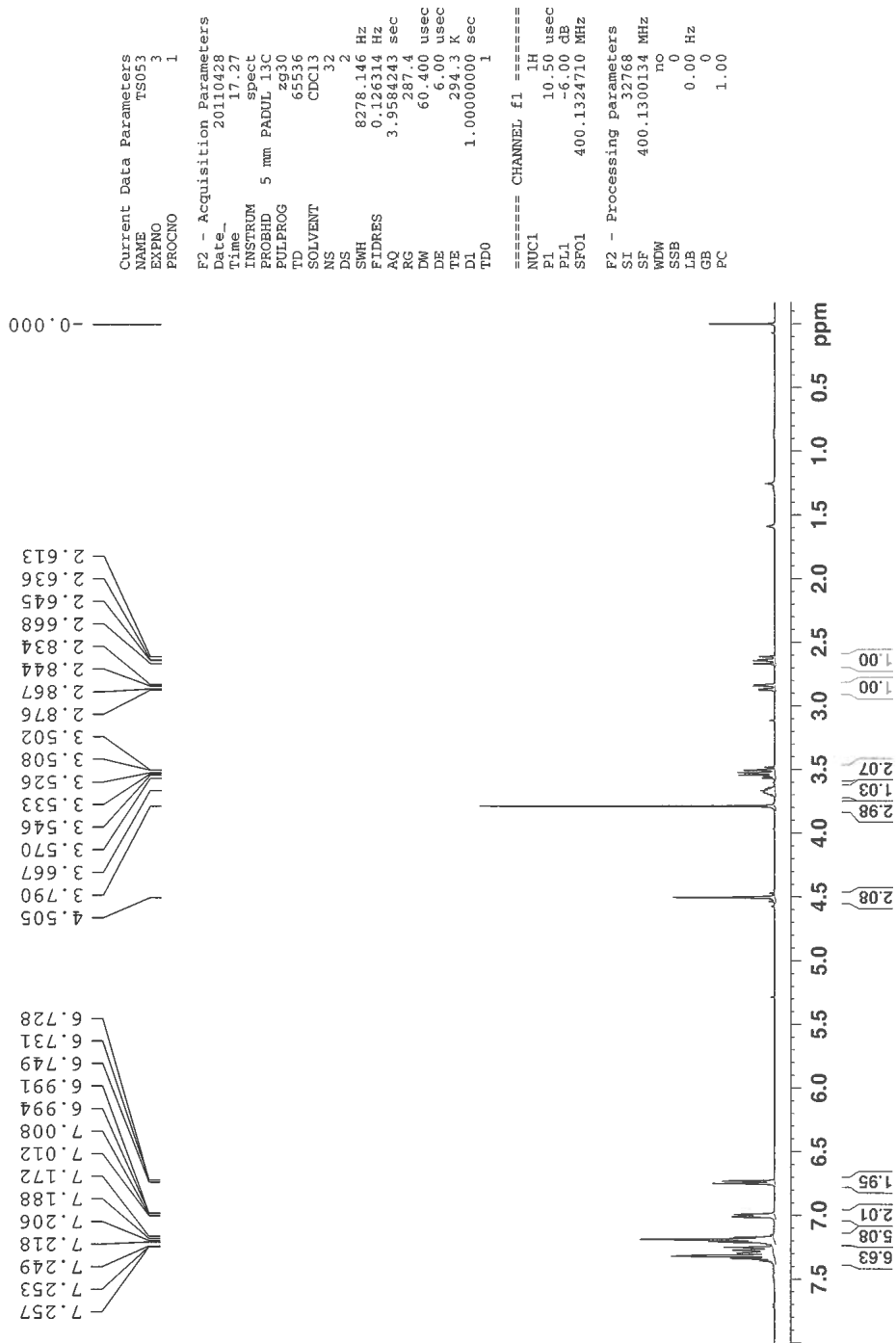


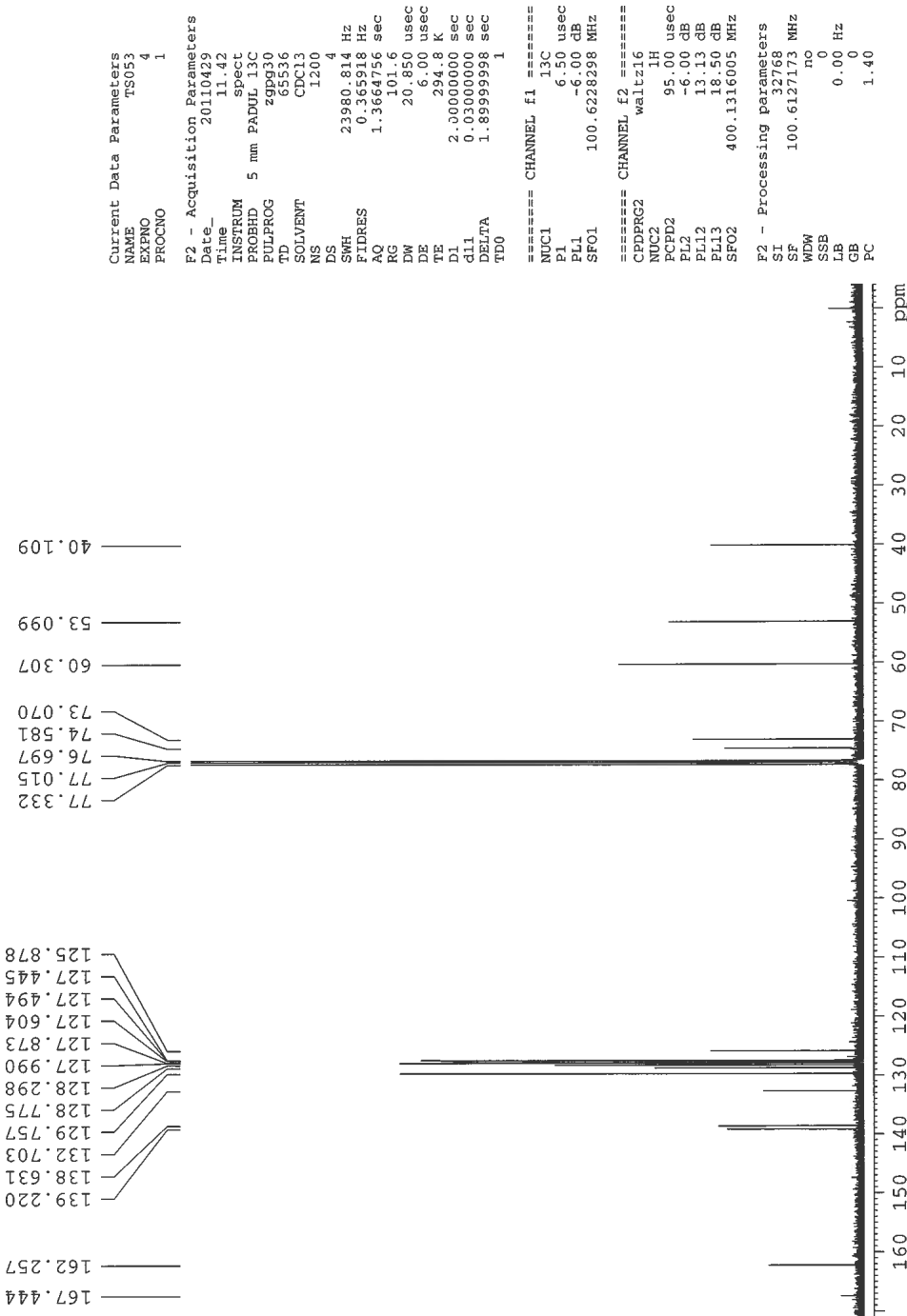
D.6 IR av imin 11a



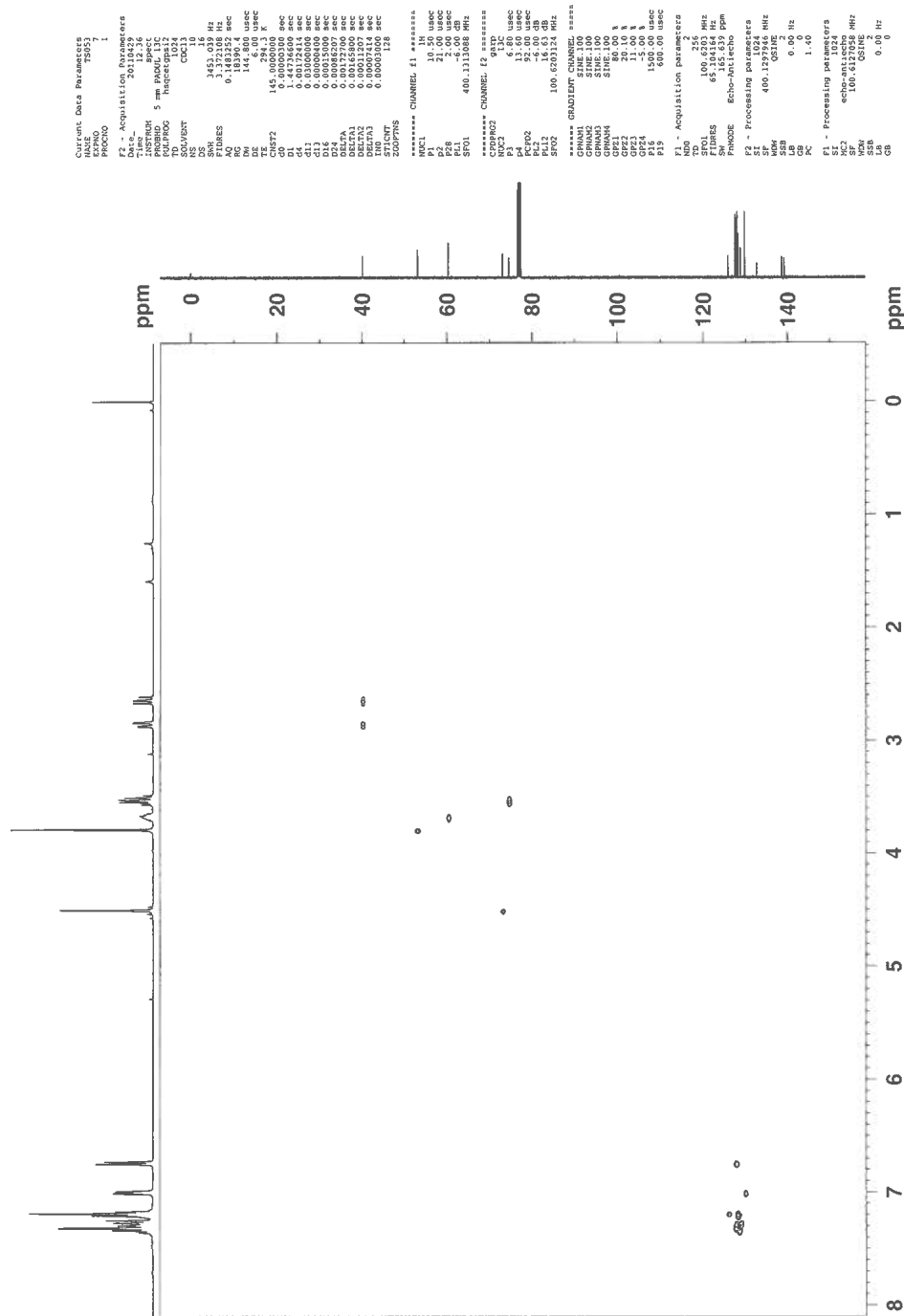
E Spektroskopiske data av imin 11b

E.1 $^1\text{H-NMR}$ av imin 11b

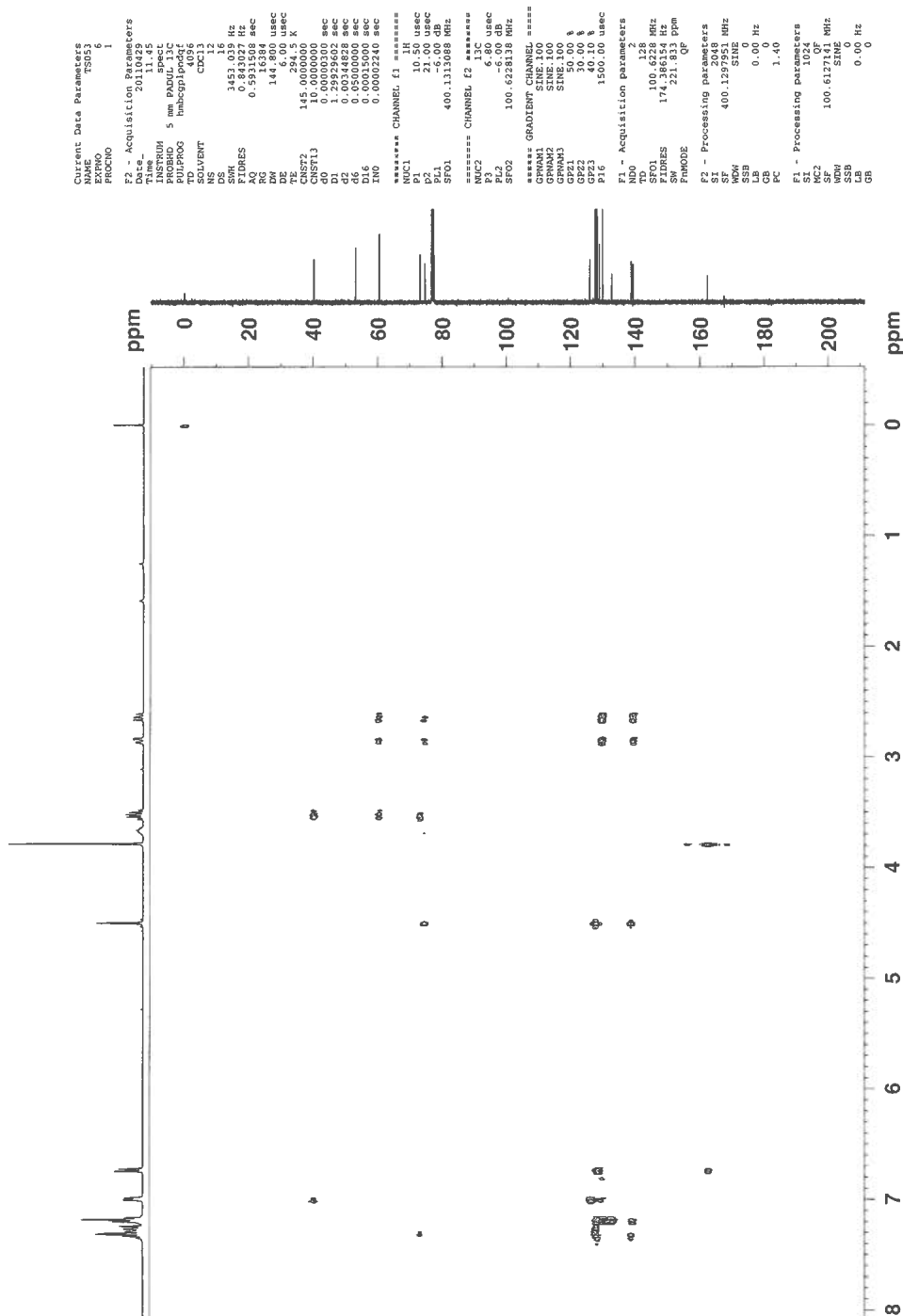


E.2 ^{13}C -NMR av imin 11b

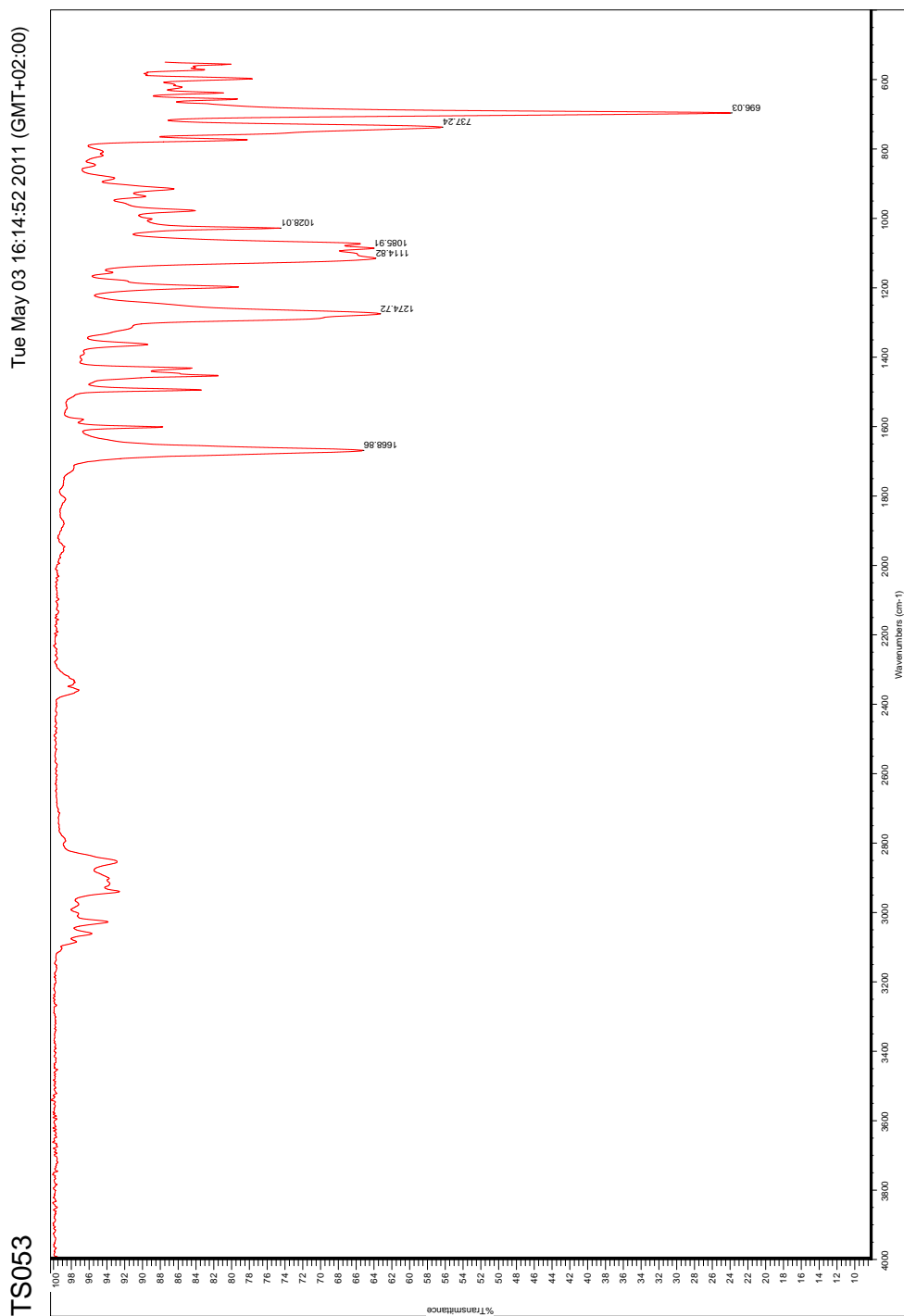
E.3 HSQC av imin 11b



E.4 HMBC av imin 11b

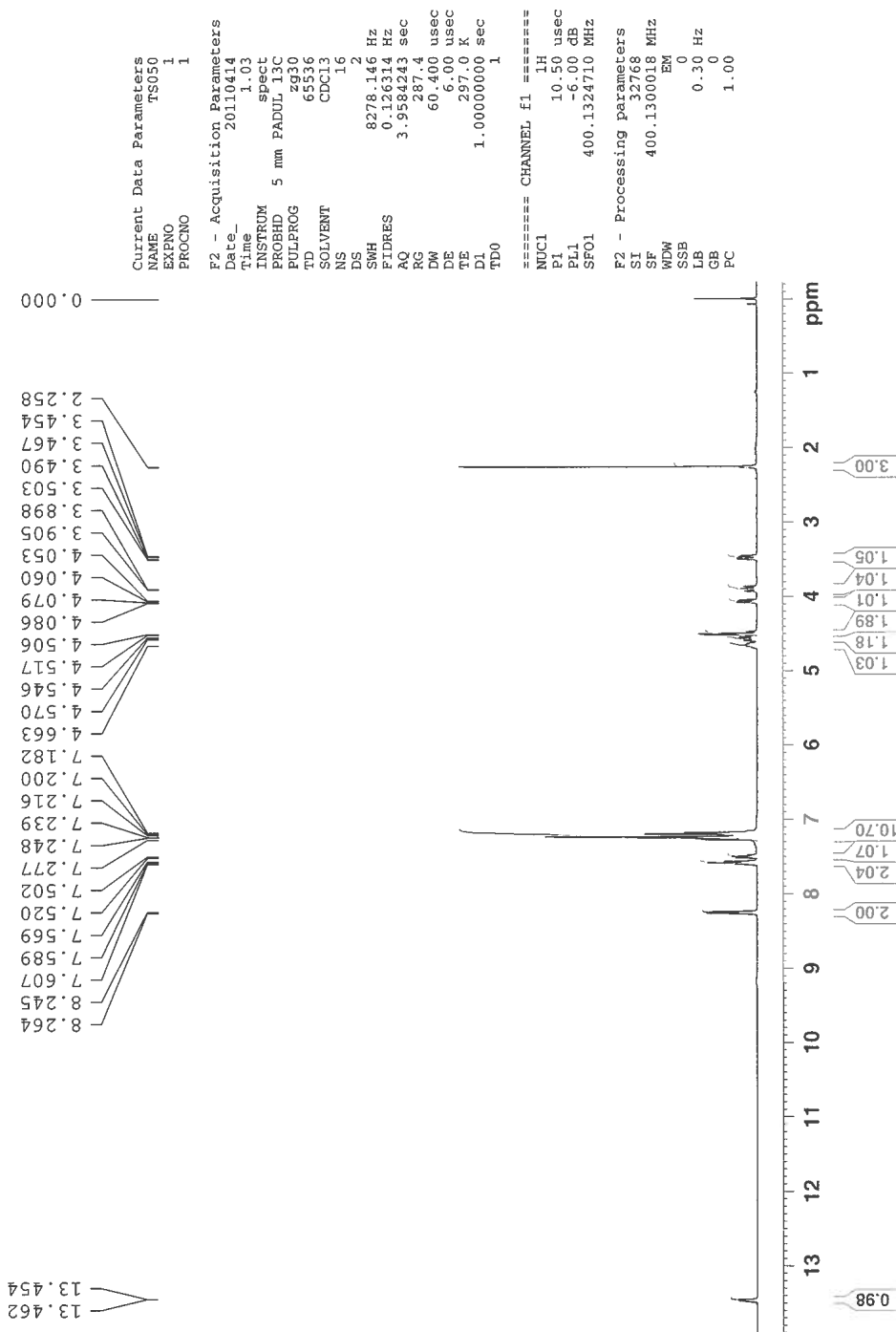


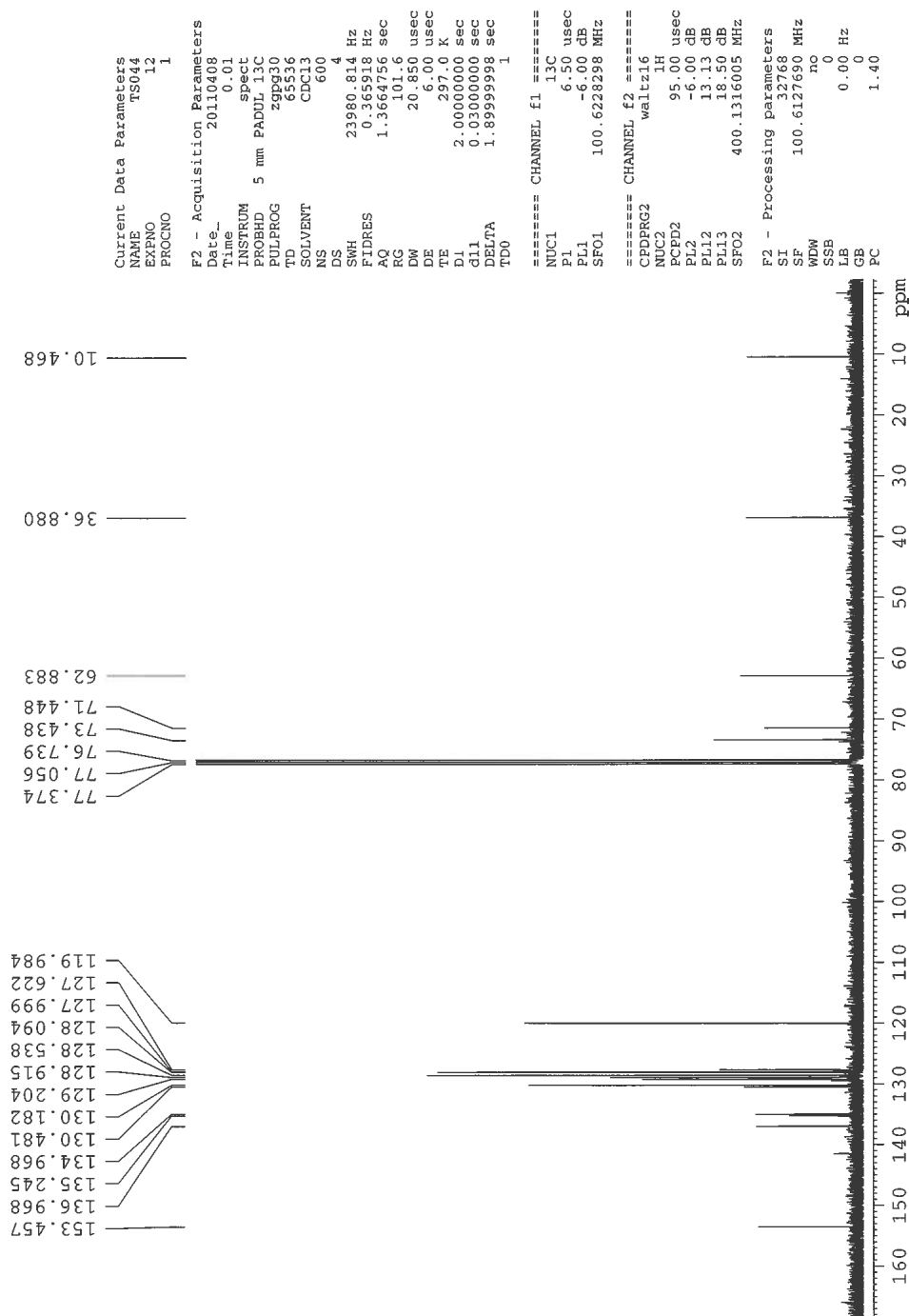
E.5 IR av imin 11b



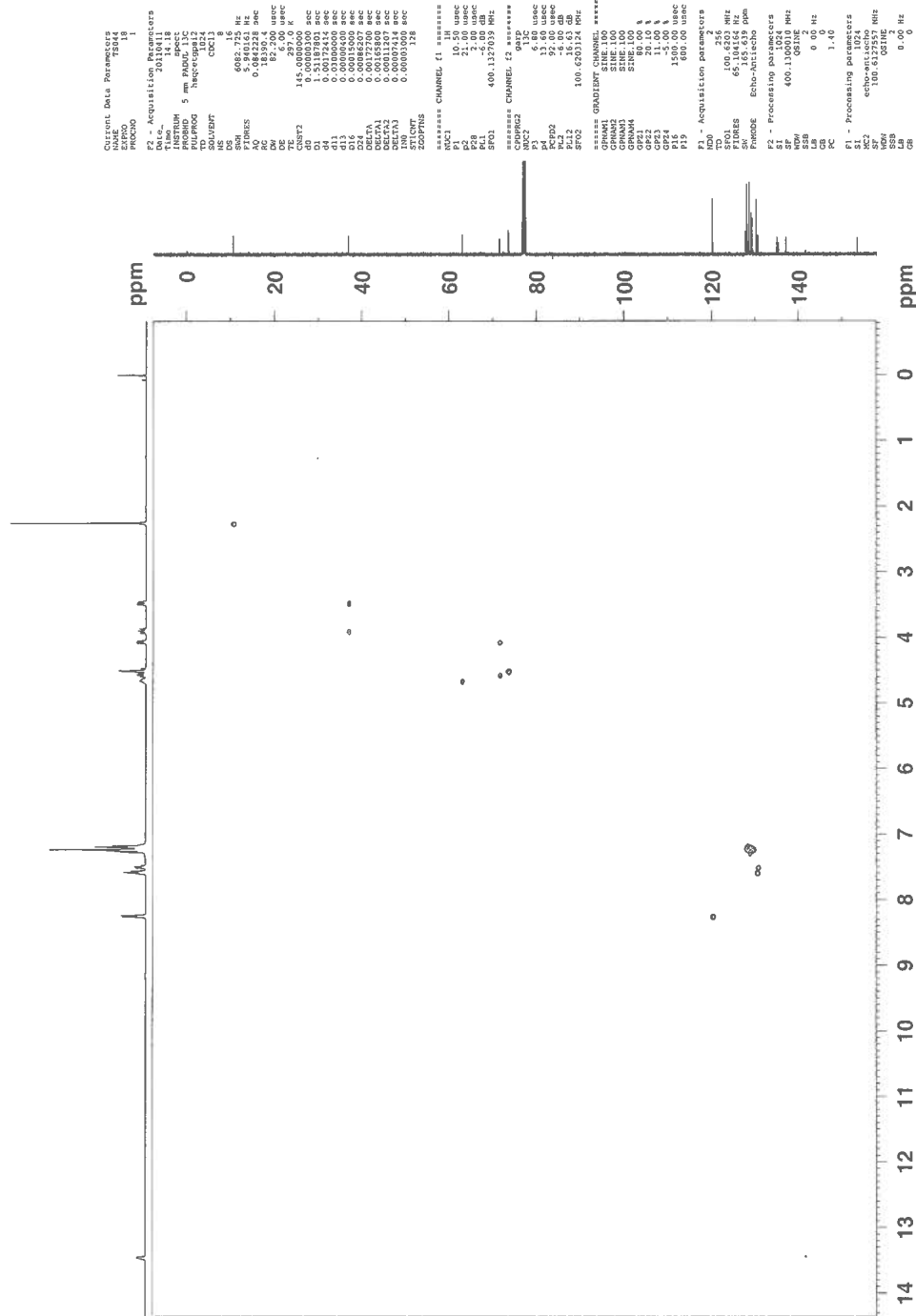
F Spektroskopiske data av NHC-salt 1

F.1 $^1\text{H-NMR}$ av NHC-salt 1

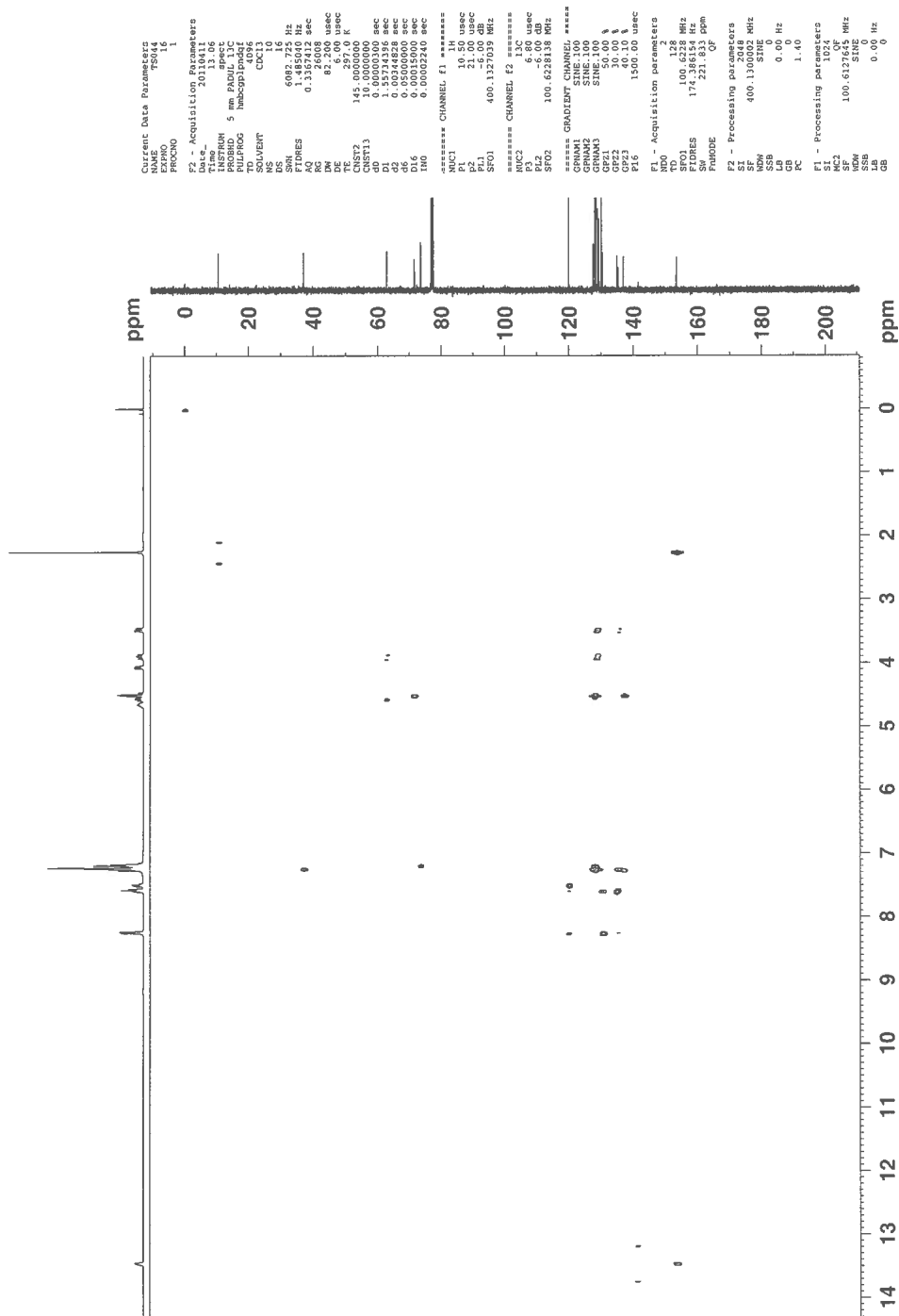


F.2 ^{13}C -NMR av NHC-salt 1

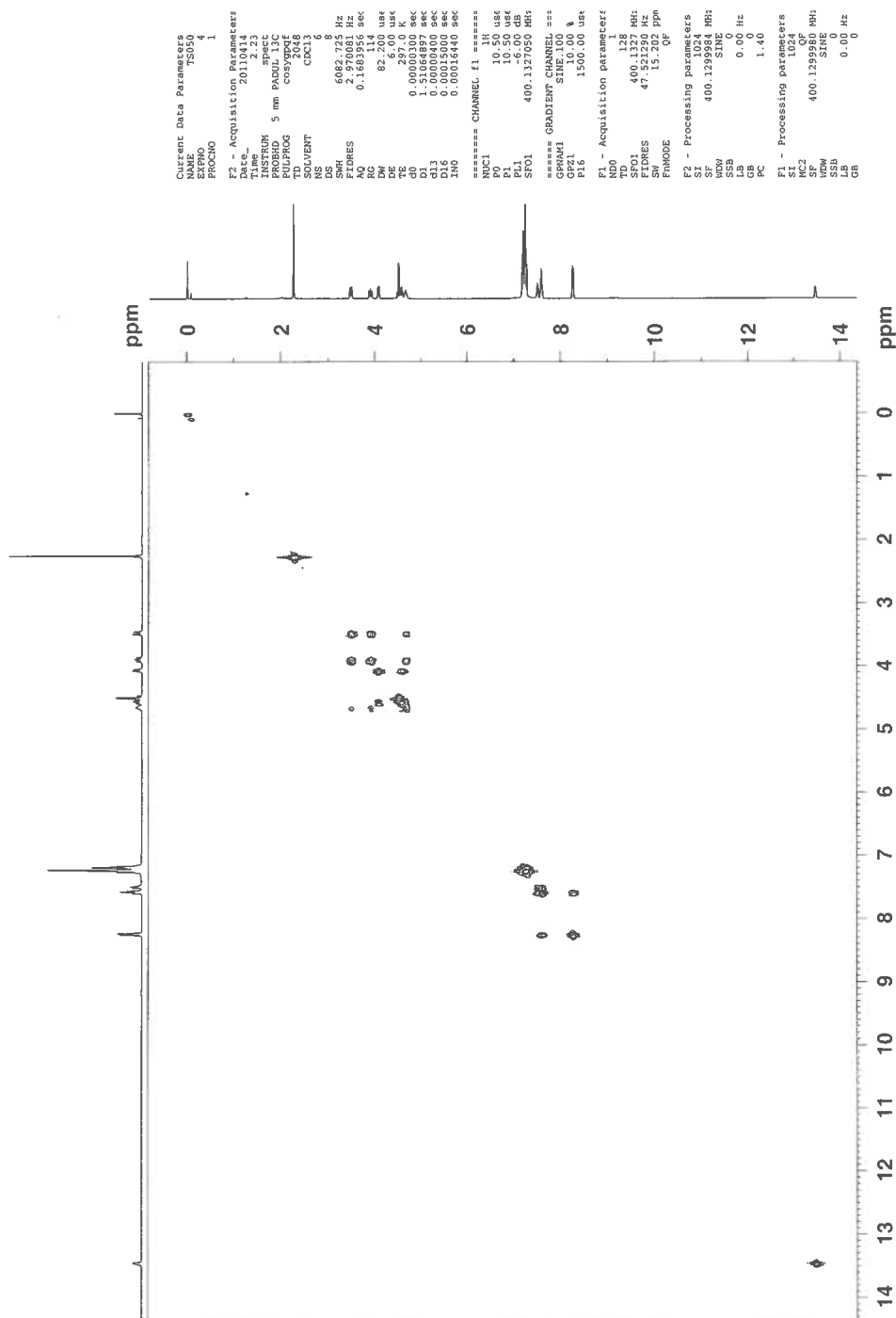
F.3 HSQC av NHC-salt 1



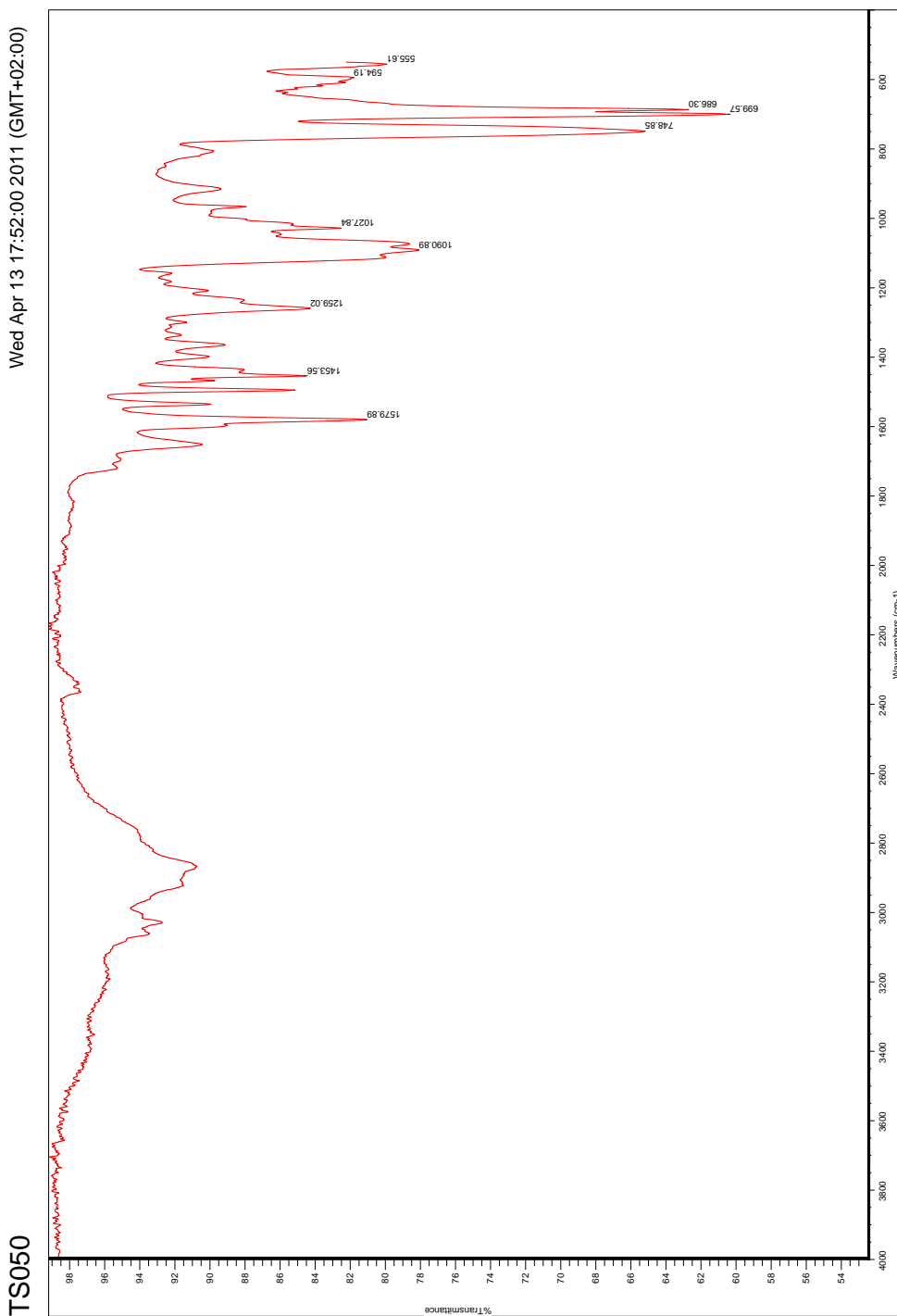
F.4 HMBC av NHC-salt 1



F.5 COSY av NHC-salt 1



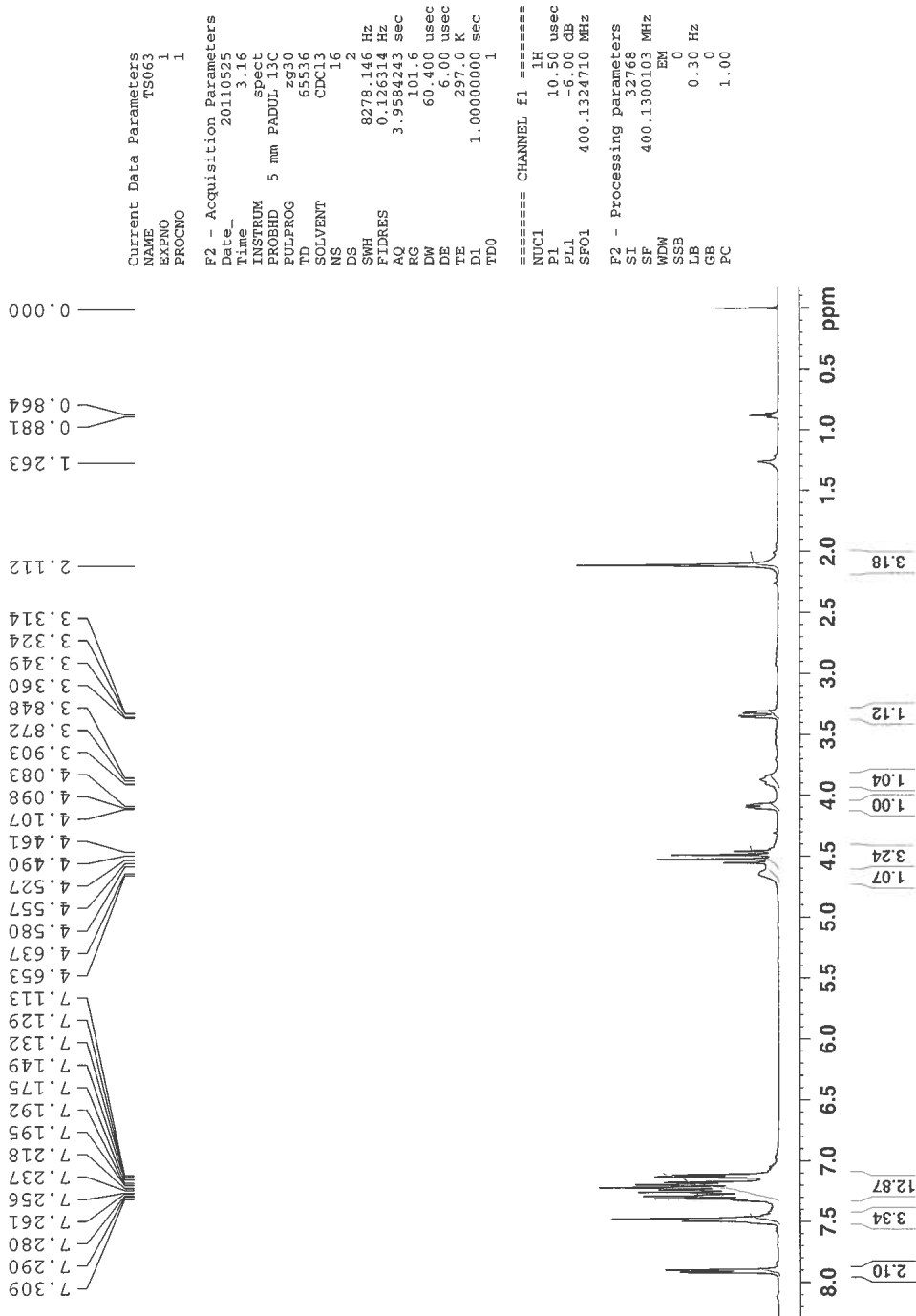
F.6 IR av NHC-salt 1

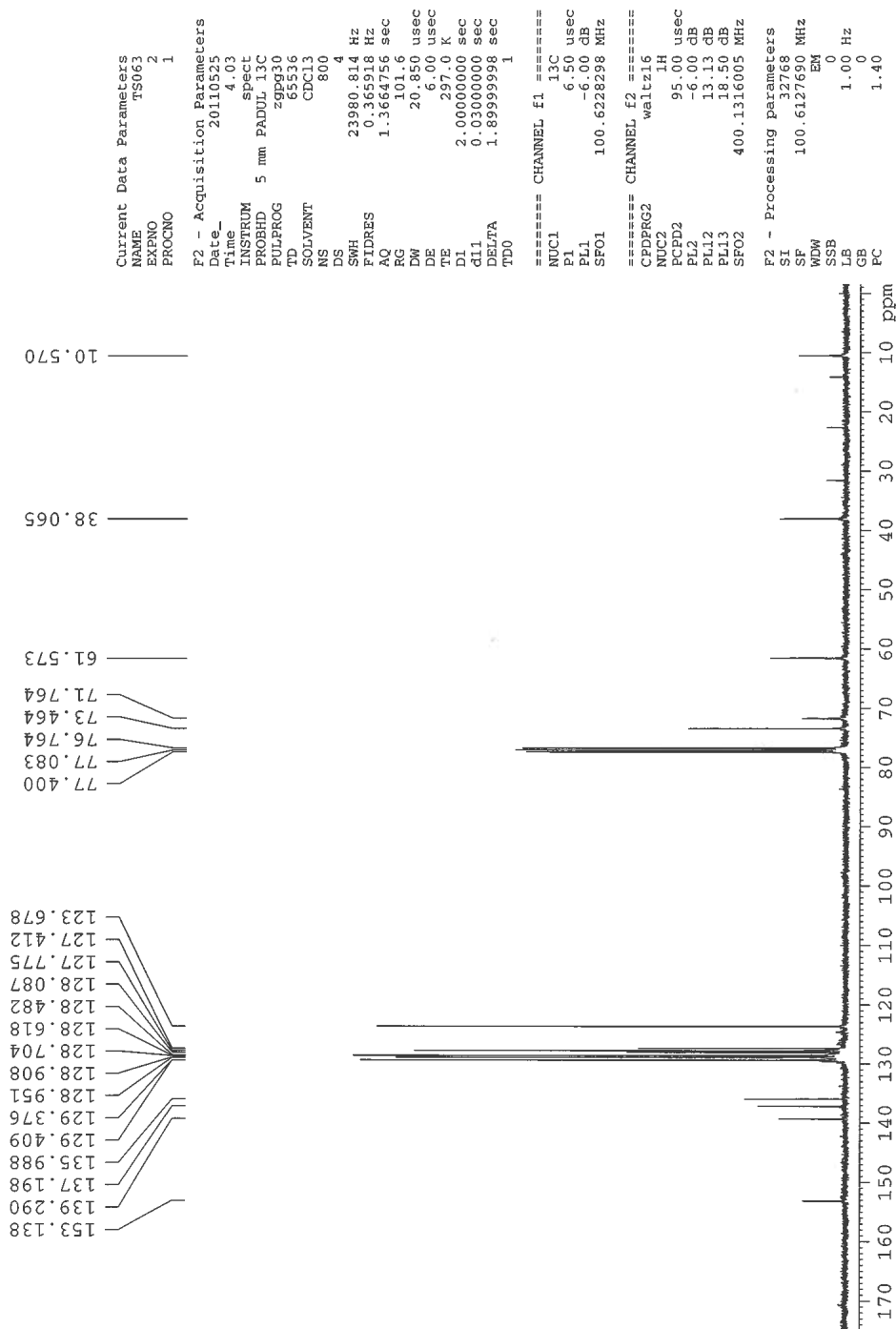


TS050

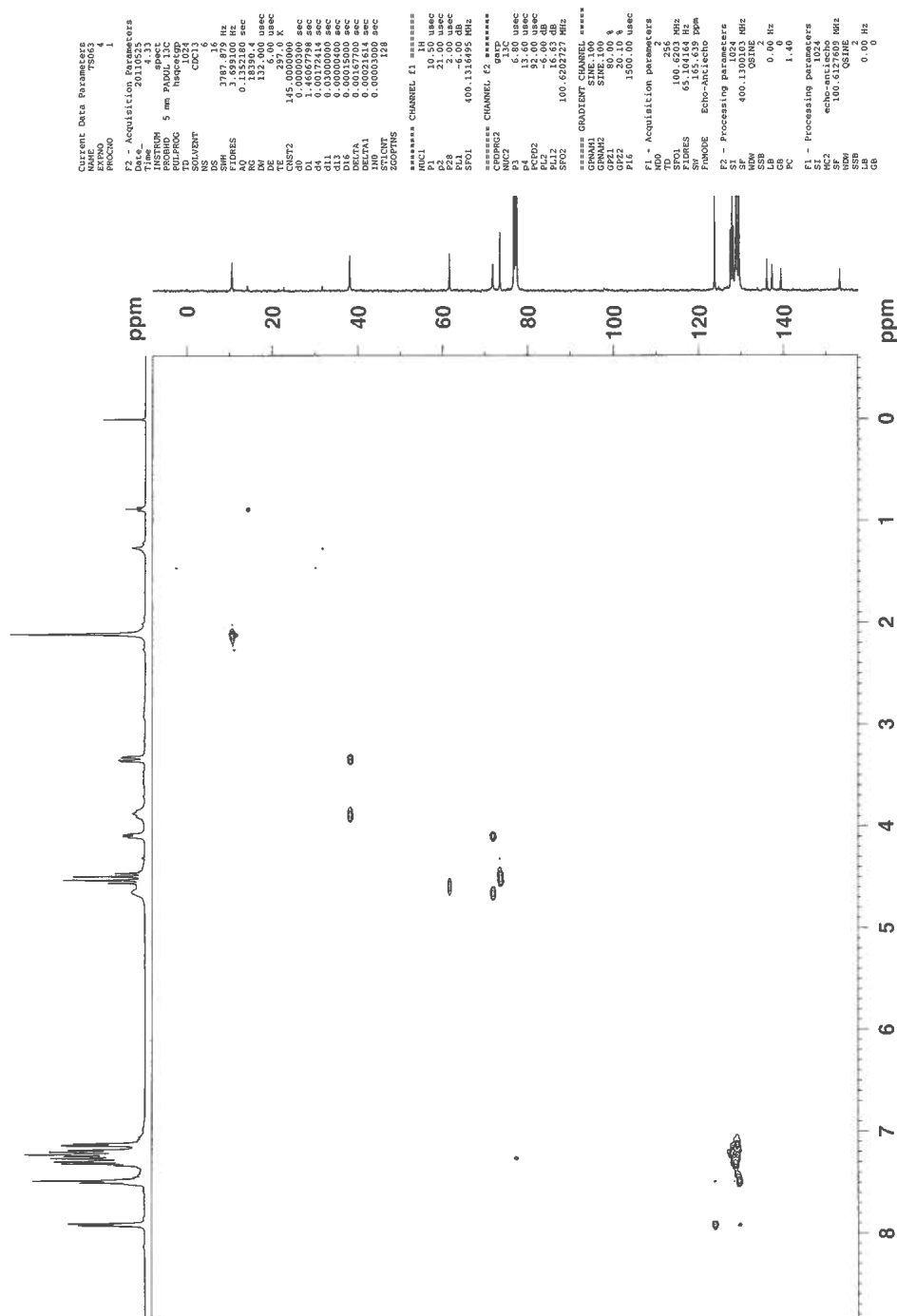
G Spektroskopiske data av triazolbasert gullkatalysator 15a

G.1 $^1\text{H-NMR}$ av gullkatalysator 15a

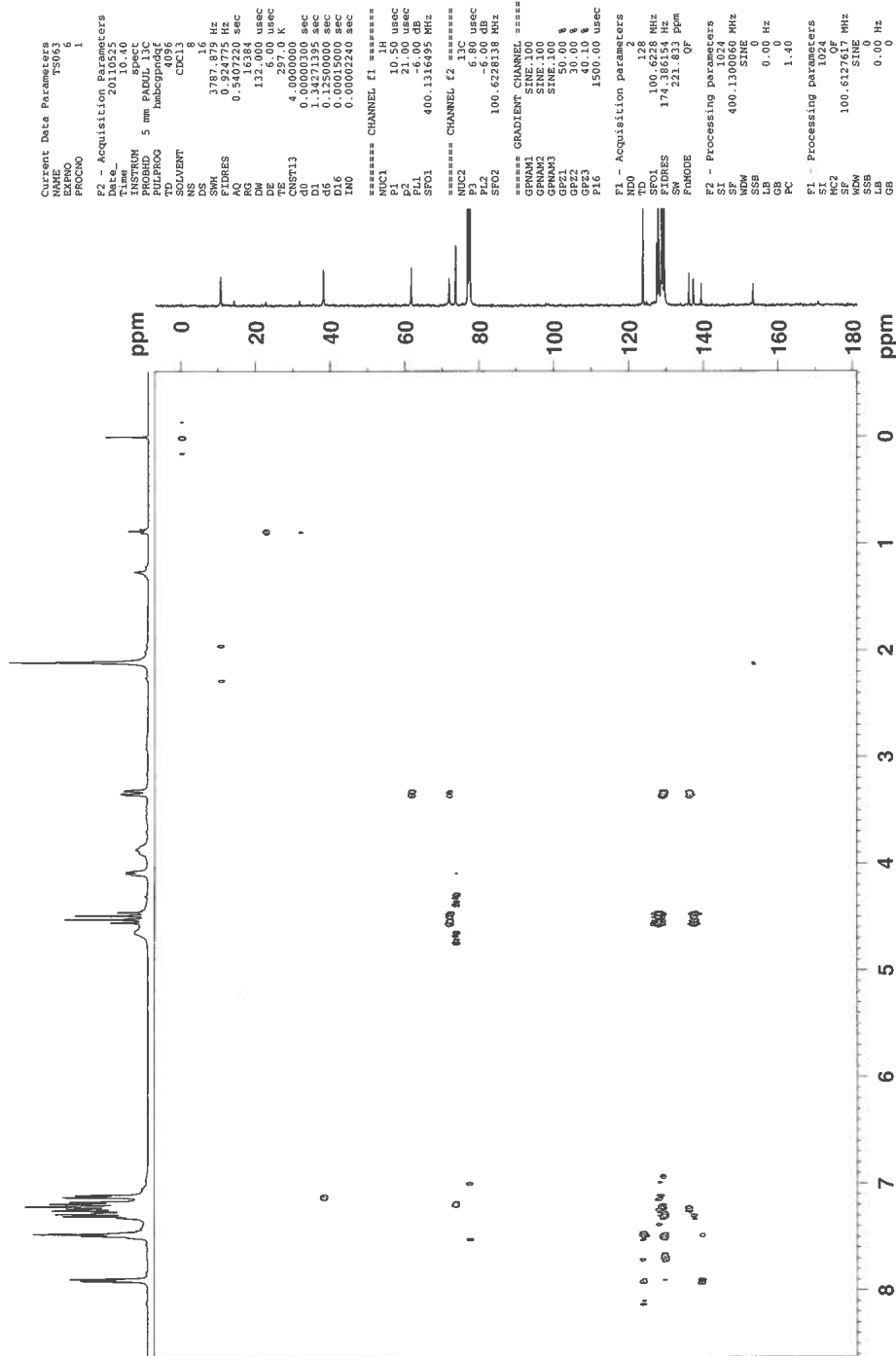


G.2 ^{13}C -NMR av gullkatalysator 15a

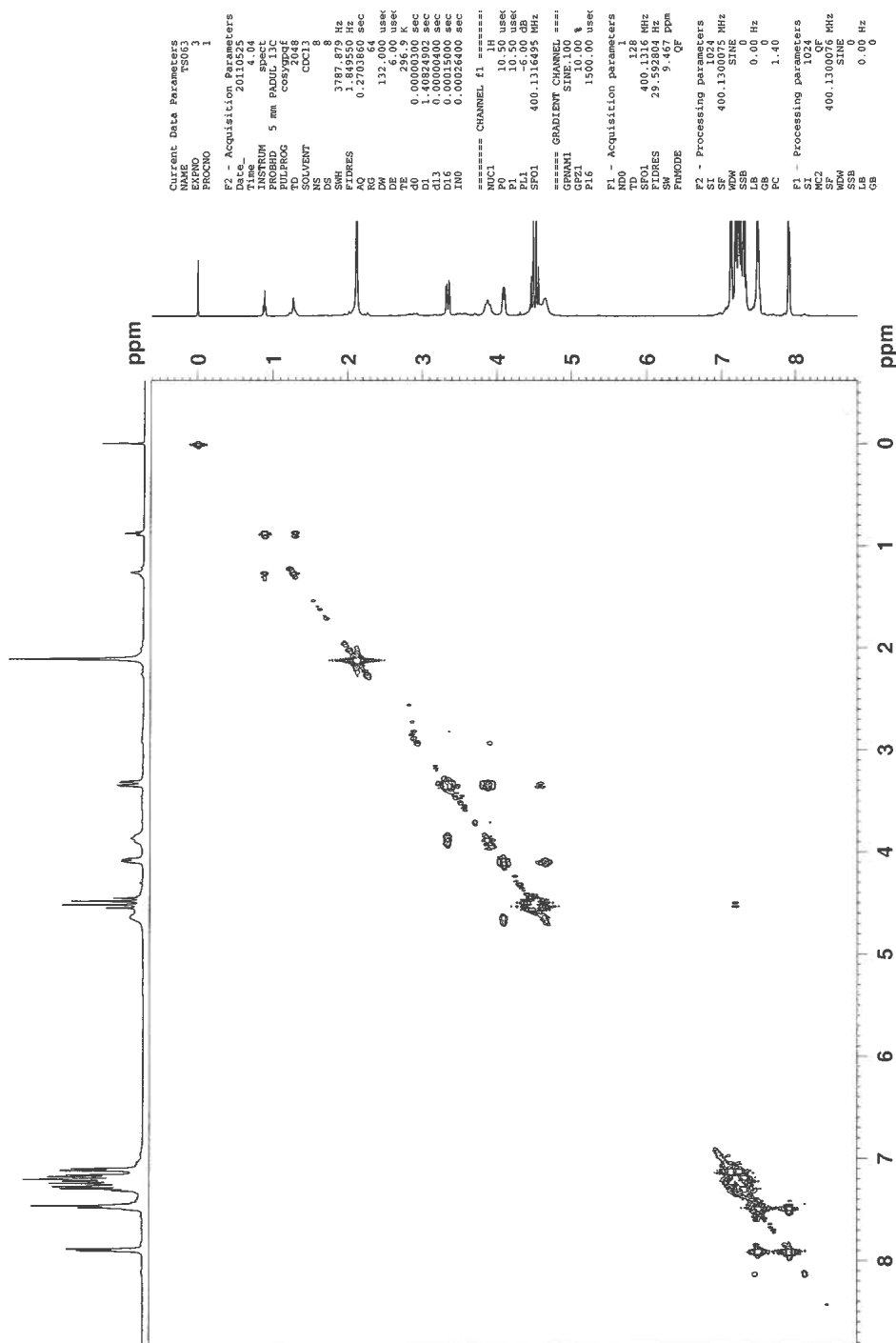
G.3 HSQC av gullkatalysator 15a



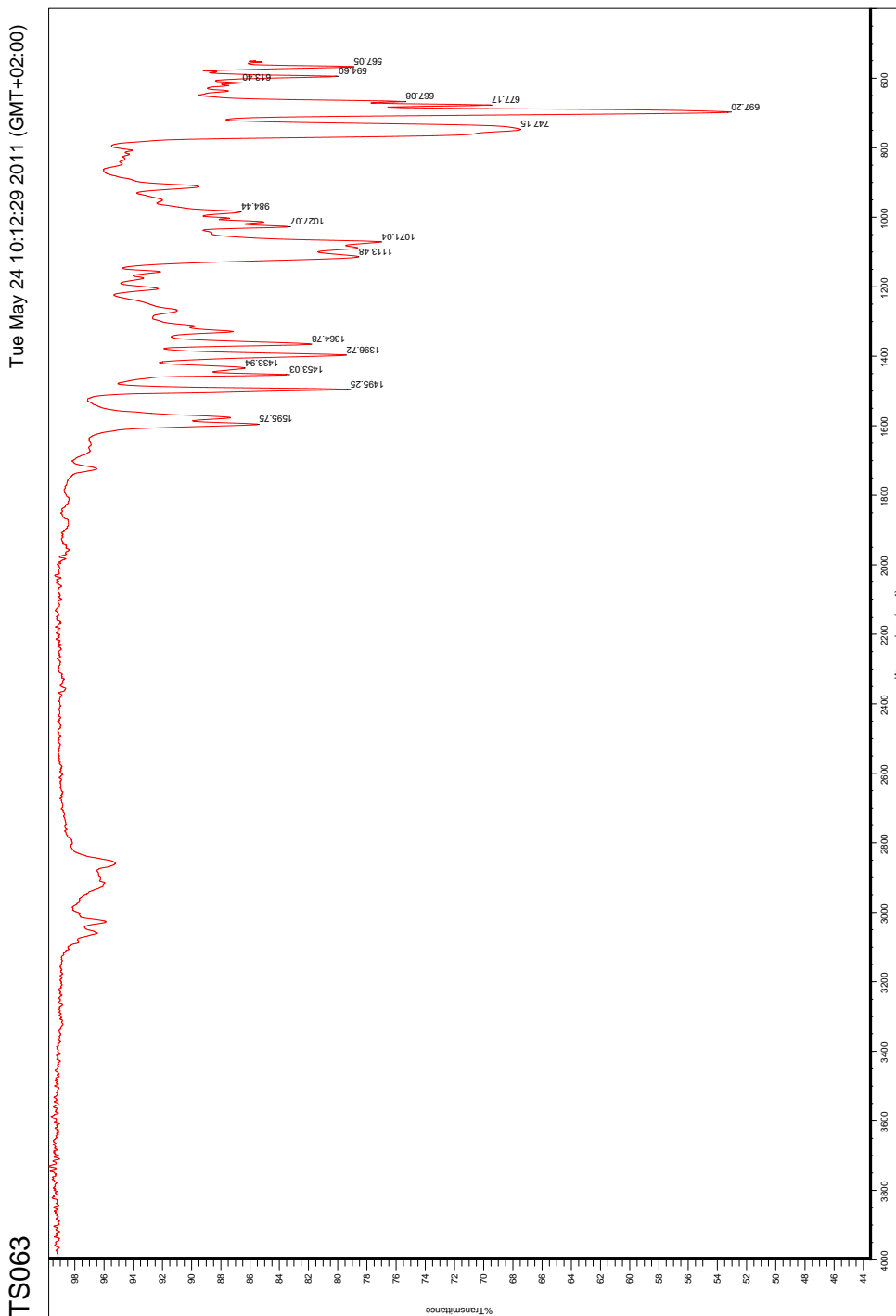
G.4 HMBC av gullkatalysator 15a



G.5 COSY av gullkatalysator 15a



G.6 IR av gullkatalysator 15a



H Spektroskopiske data av gullkatalysator 15b

H.1 $^1\text{H-NMR}$ av gullkatalysator 15b

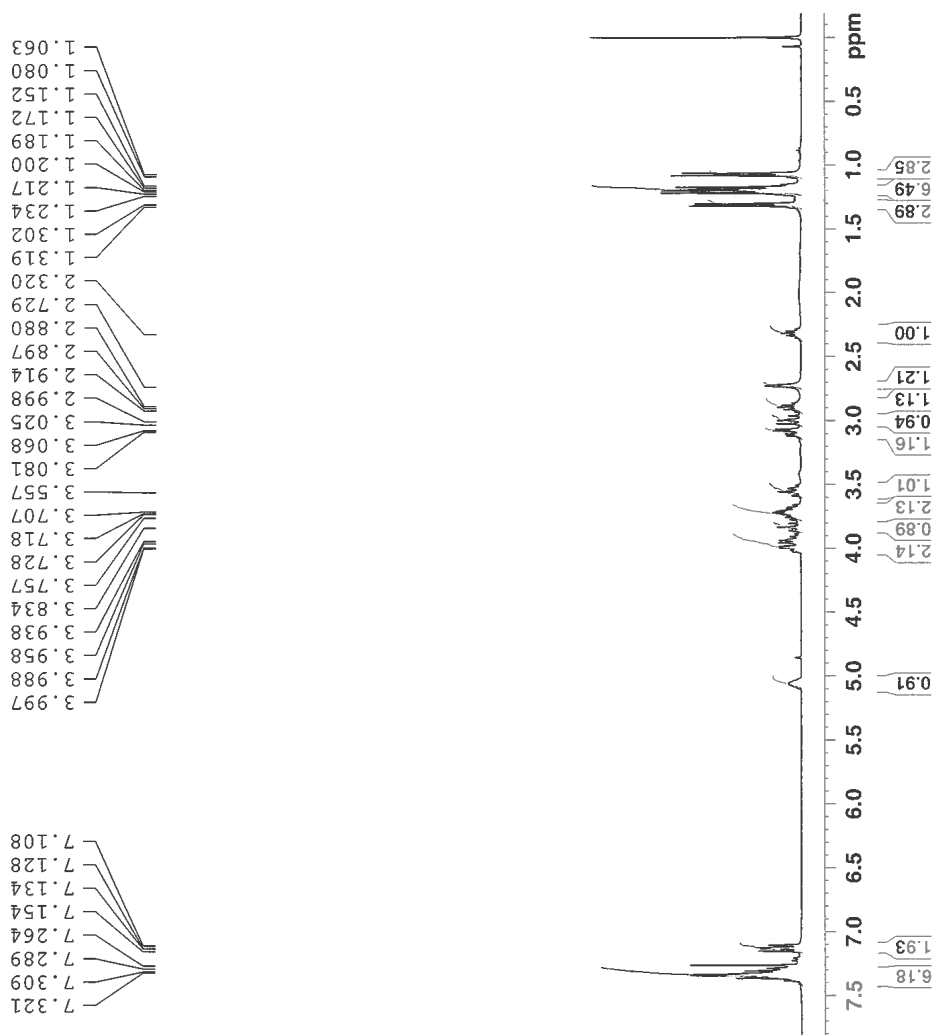
```

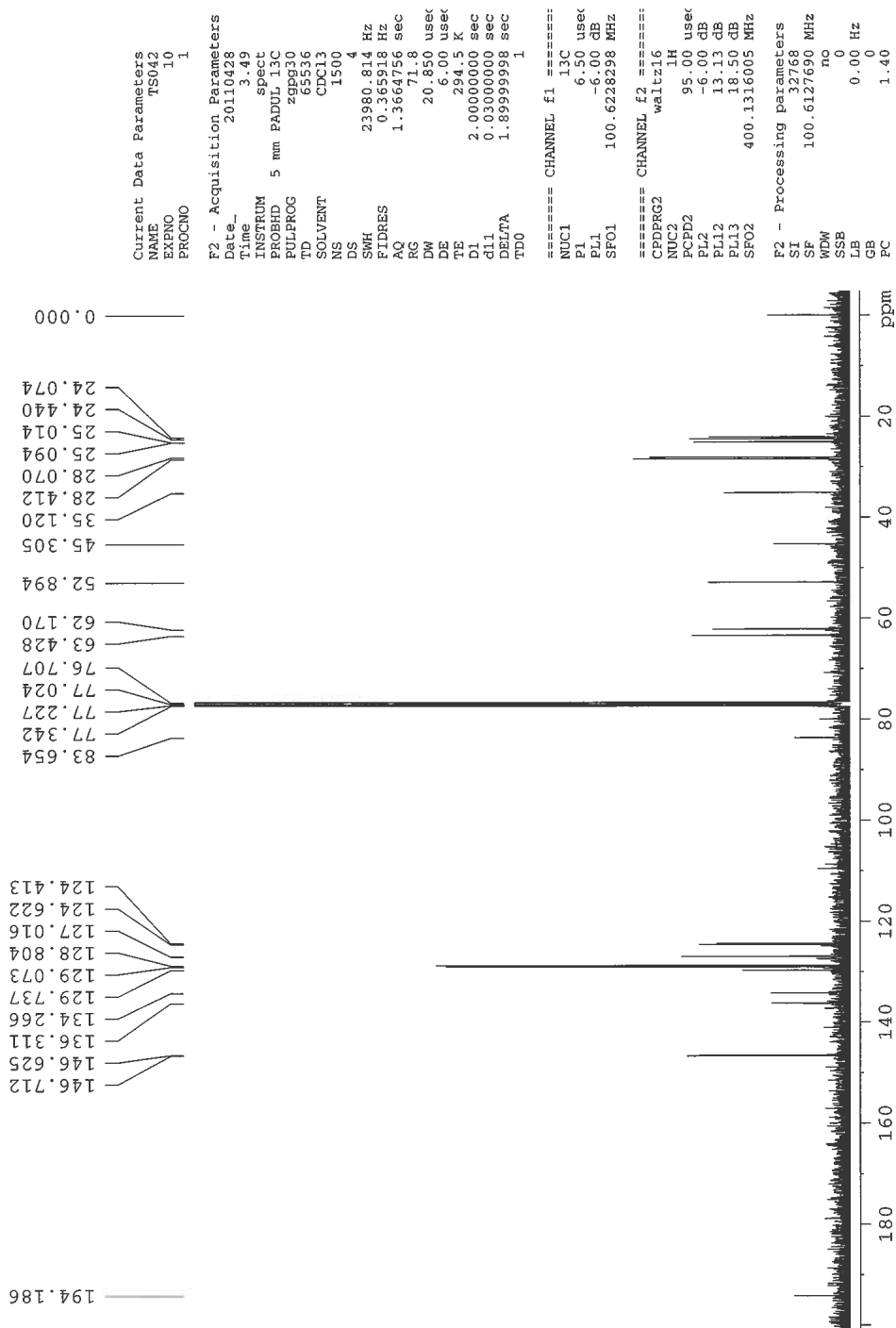
Current Data Parameters
NAME          TS042
EXPNO         5
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20110426
Time_         15.01
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PADJUL 13C
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            48
DS            2
SWH           8278.146 Hz
FIDRES        0.126314 Hz
AQ            3.9584243 sec
RG            362
DW            60.400 usec
DE            6.00 usec
TE            293.7 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1

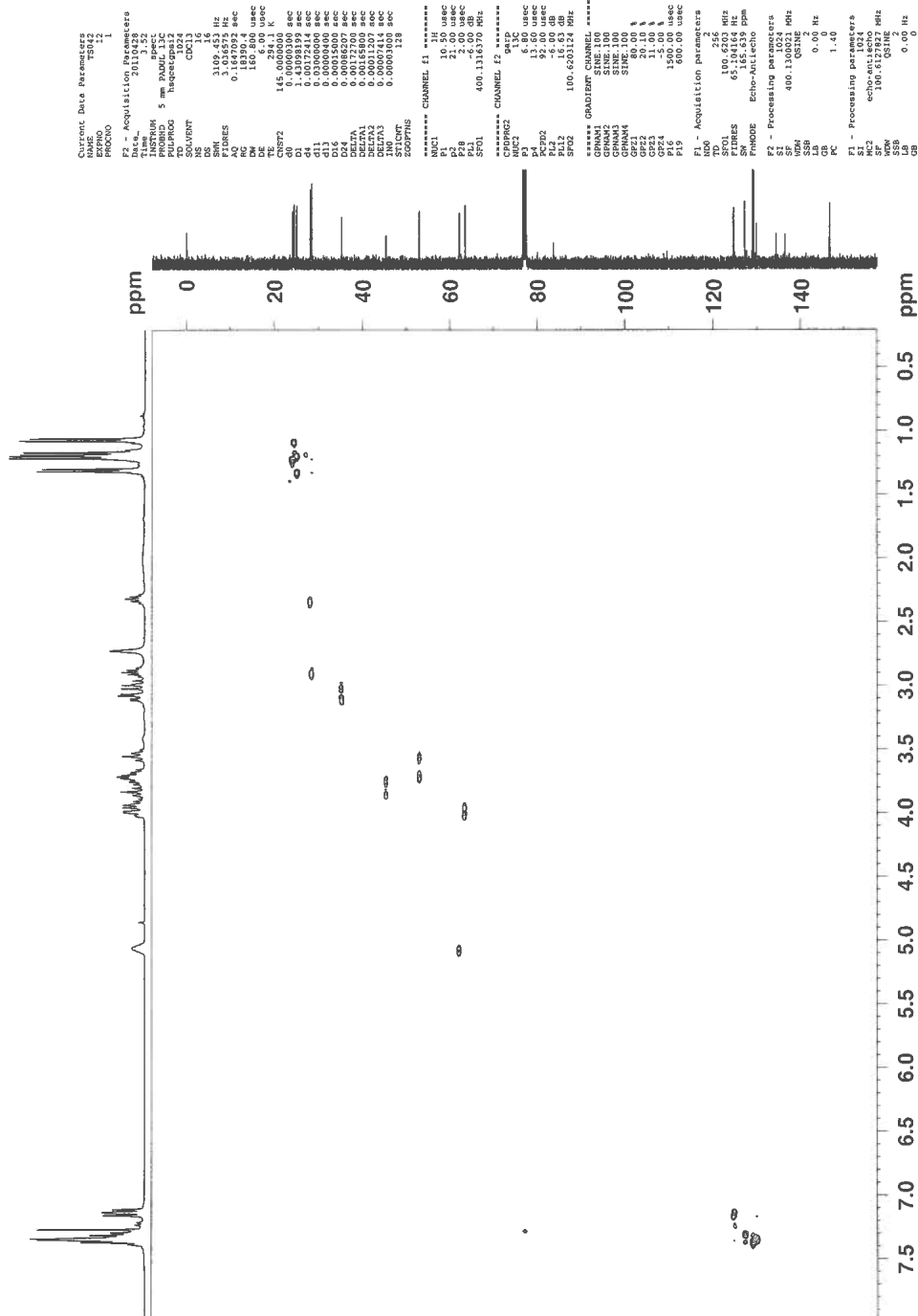
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            10.50 usec
PL1           -6.00 dB
SFO1          400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            400.1300073 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```



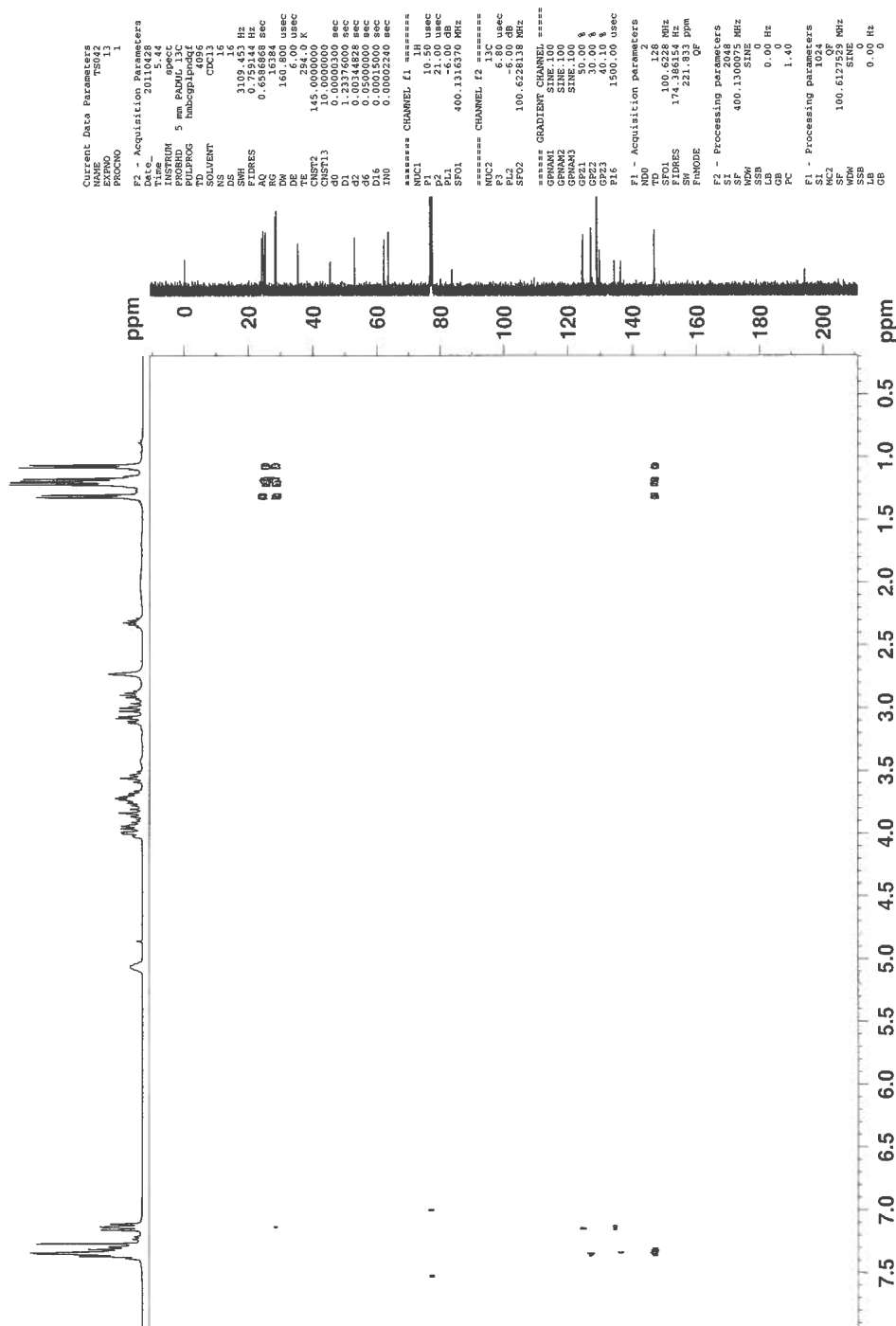
H.2 ^{13}C -NMR av gullkatalysator 15b

H.3 HSQC av gullkatalysator 15b

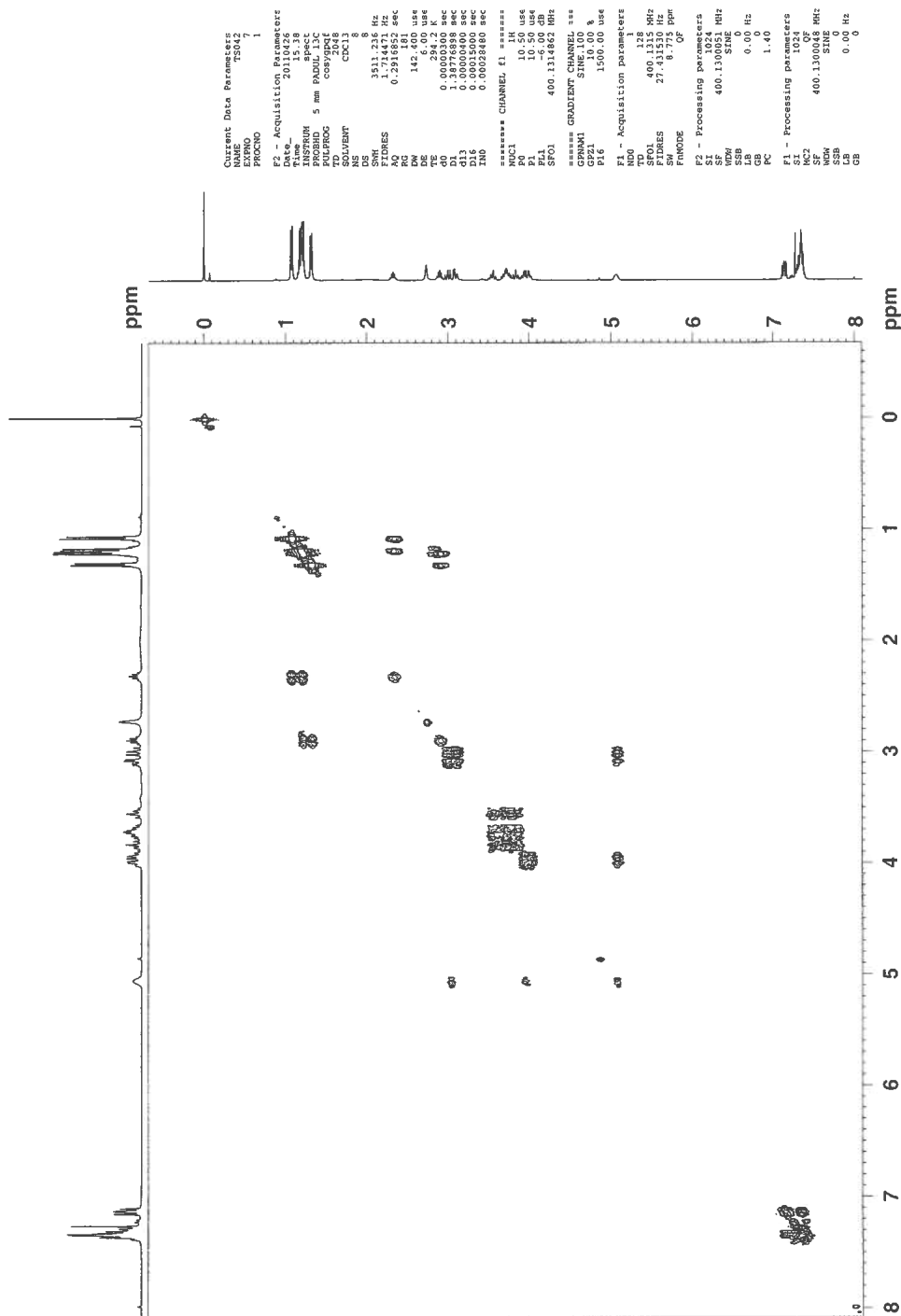


Current Data Parameters
 NAME: TSP142
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20110428
 INSTRUM: spect
 PULPROG: zgpg30
 TD: 1024
 NS: 16
 DS: 4
 SWH: 3109.453 Hz
 FIDRES: 1.036575 Hz
 RG: 188392.4 Hz
 GB: 188392.4 Hz
 DN: 6.00 usec
 TE: 296.1 K
 DE: 145.000000 K
 INJ: 0.00000000 sec
 D1: 0.03000000 sec
 d11: 0.03000000 sec
 D16: 0.00015000 sec
 DELTA: 0.00182700 sec
 DELTA1: 0.00185900 sec
 DELTA2: 0.00182700 sec
 DELTA3: 0.00007414 sec
 DELTA4: 0.00007414 sec
 STROB: 0.00000000 sec
 ZDORFNS: 128
 ***** CHANNEL f1 *****
 NUC1: 13C
 P1: 10.30 usec
 PL1: 21.00 dB
 PL2: 21.00 dB
 PL3: -6.00 dB
 SF01: 400.136370 MHz
 ***** CHANNEL f2 *****
 NUC2: 1H
 P2: 13.80 usec
 PL2: 19.00 dB
 PL12: 16.63 dB
 SF02: 100.620124 MHz
 ***** GRAB GRAB *****
 GRAB1: GRAB1
 SINE: 100
 GRAB2: GRAB2
 SINE: 100
 GRAB3: GRAB3
 SINE: 100
 GRAB4: GRAB4
 SINE: 100
 GRAB5: GRAB5
 SINE: 100
 P15: 1500.00 usec
 P19: 600.00 usec
 F1 - Acquisition parameters
 TD: 256
 FWHZ: 100.620124 MHz
 SFO1: 400.136370 MHz
 SN: 165.639 ppm
 FREQ0: Echo-Collecto
 F2 - Processing parameters
 SF: 400.1300001 MHz
 DS: 4
 SSB: 0
 GB: 0.0 Hz
 DB: 0
 PC: 1.40
 F1 - Processing parameters
 SF: 100.6127672 MHz
 SN: 165.639 ppm
 SSB: 0
 GB: 0.0 Hz
 DB: 0

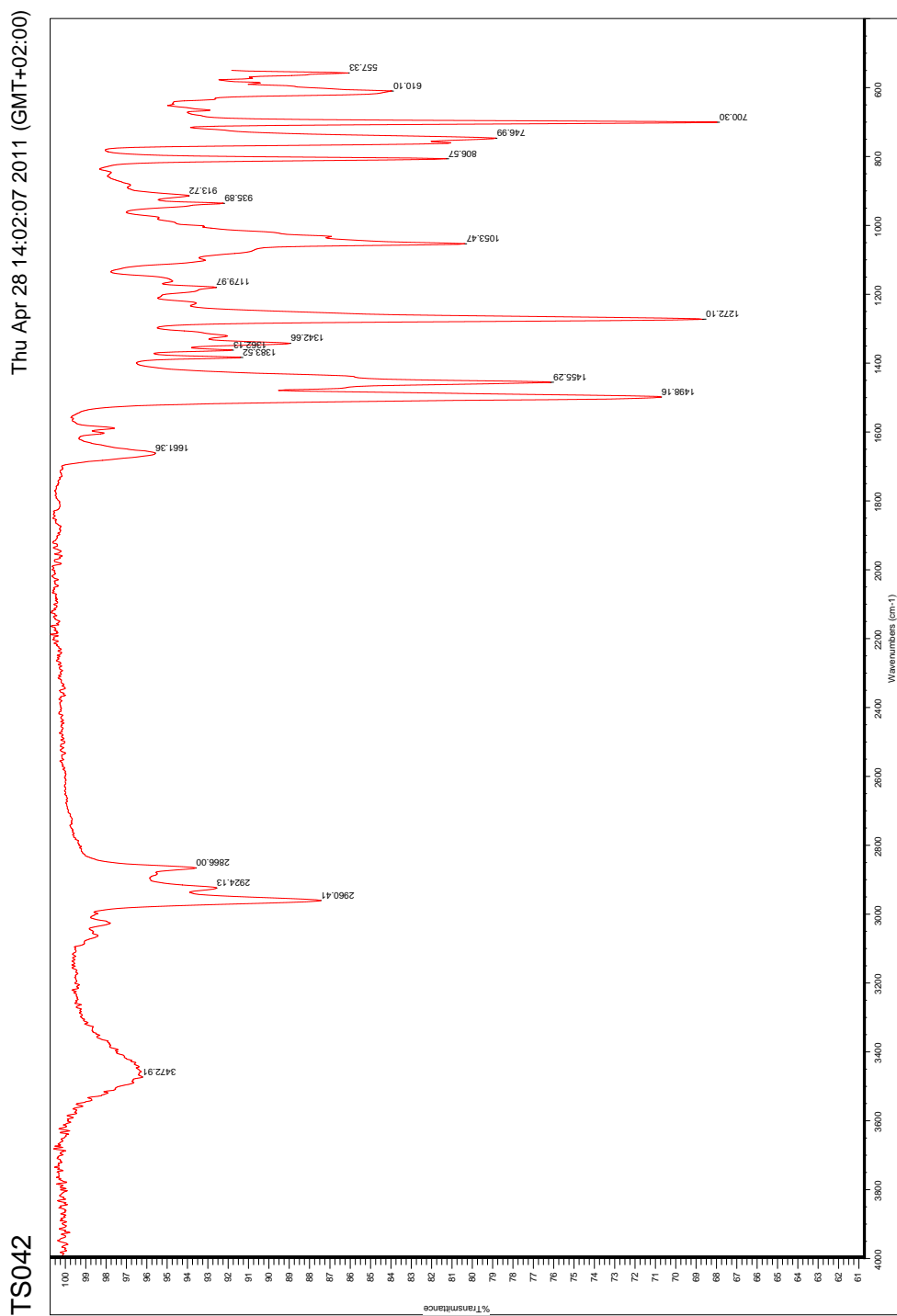
H.4 HMBC av gullkatalysator 15b



H.5 COSY av gullkatalysator 15b



H.6 IR av gullkatalysator 15b



H.7 MS av gullkatalysator 15b

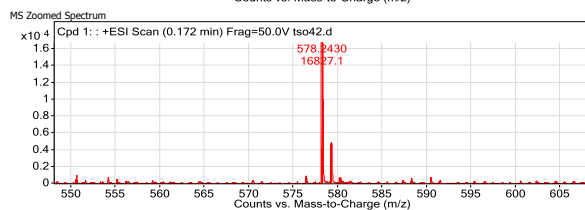
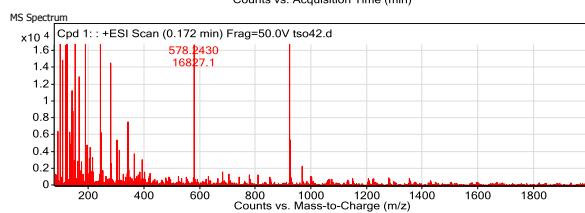
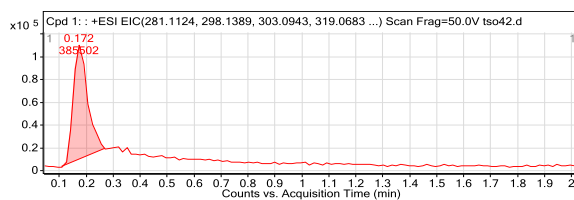
Qualitative Compound Report

Data File tso42.d Sample Name tso42
 Sample Type Sample Position Vial 5
 Instrument Name Instrument 1 User Name
 Acq Method DIRPOS.m Acquired Time 5/11/2011 8:53:10 AM
 IRM Calibration Status Success DA Method ab.m
 Comment

Compound Table

Compound Label	RT	Mass	Abund	Formula	Tgt Mass	Diff (ppm)	MFG Formula	DB Formula
Cpd 1:	0.172	560.2094	16713	C ₂₄ H ₃₁ AuN ₃ O	560.2102	-1.35	C ₂₄ H ₃₁ AuN ₃ O	C ₂₄ H ₃₁ AuN ₃ O

Compound Label	m/z	RT	Algorithm	Mass
Cpd 1:	580.2679	0.172	Find By Formula	560.2094



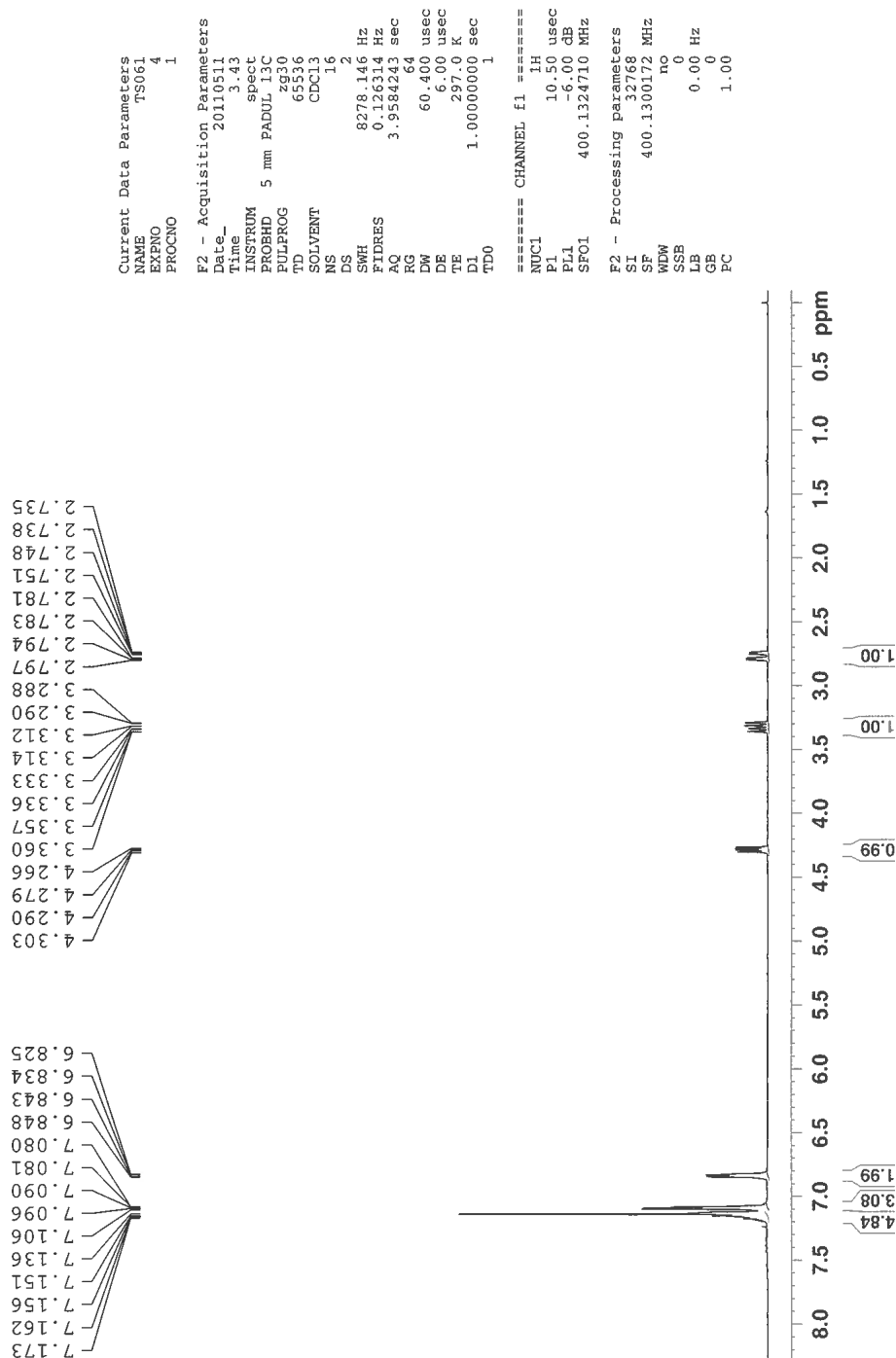
MS Spectrum Peak List

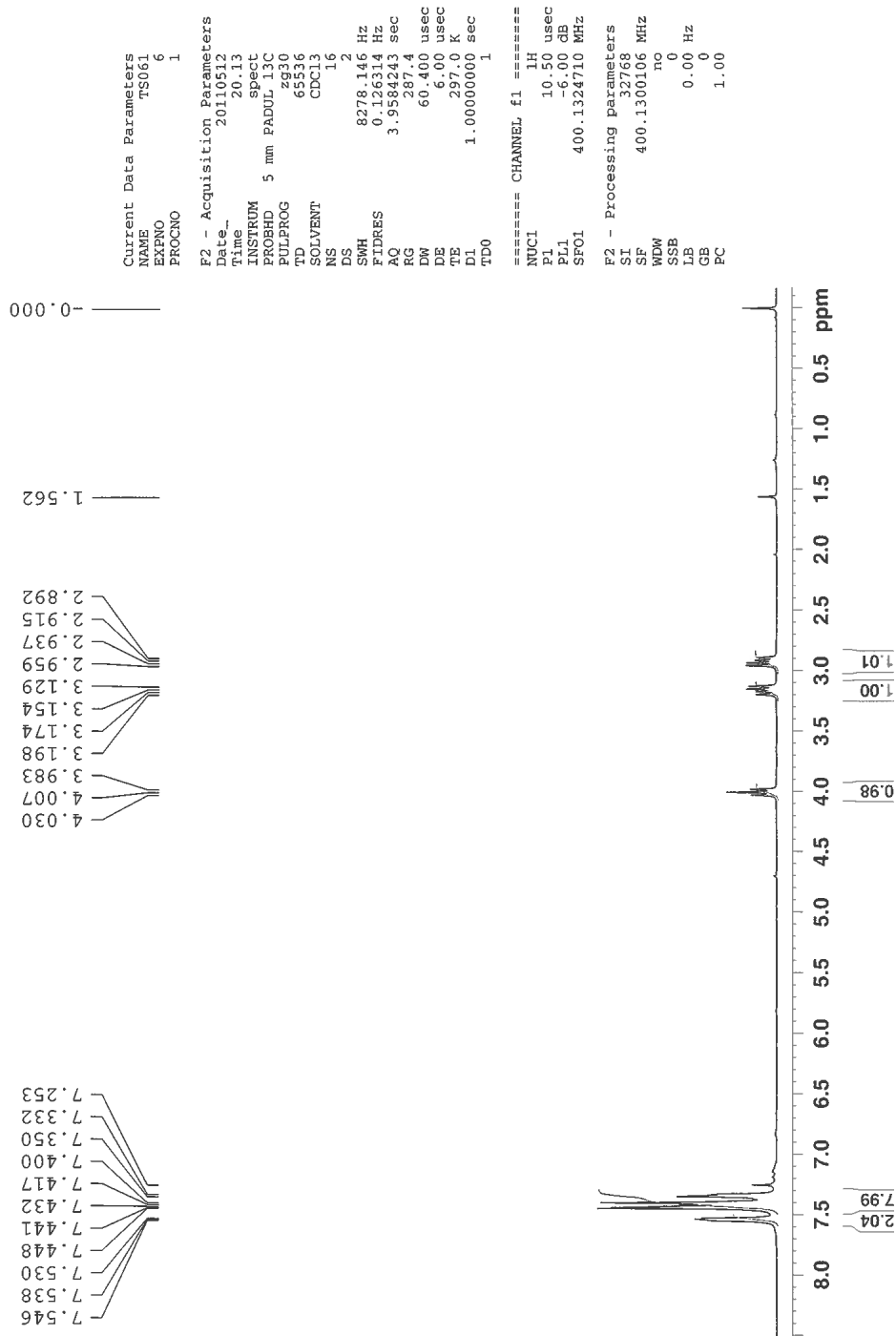
m/z	Calc m/z	Diff(ppm)	z	Abund	Formula	Ion
151.1445				118233.1		
578.243	578.244	-1.81	1	16827.1	C ₂₄ H ₃₅ AuN ₃ O	(M+NH) ⁺
579.258	579.2472	18.68	1	4892	C ₂₄ H ₃₅ AuN ₃ O	(M+NH) ⁺
580.2679	580.2502	30.44	1	783.3	C ₂₄ H ₃₅ AuN ₃ O	(M+NH) ⁺

--- End Of Report ---

I Spektroskopiske data av γ -butyrolakton 6a og 6b

I.1 $^1\text{H-NMR}$ av *trans*- γ -butyrolakton 6a

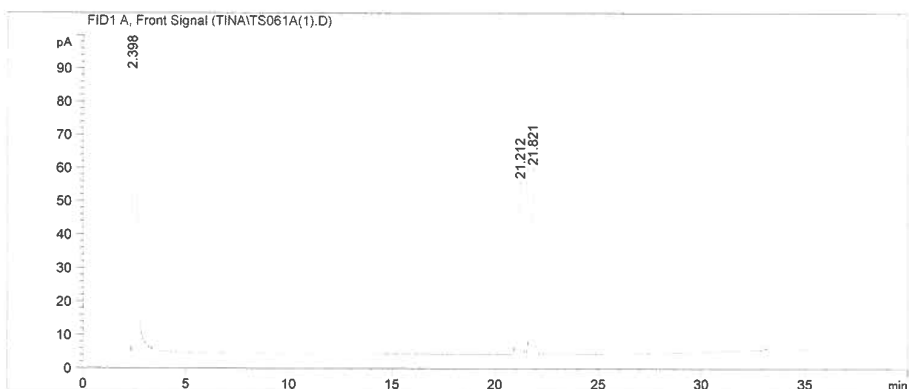


I.2 $^1\text{H-NMR}$ av *cis*- γ -butyrolakton 6b

I.3 GC-kromatogram av *trans*- γ -butyrolakton 6a fra reaksjon med kommersiell katalysator 17

Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS061A(1).D
Sample Name: TS061A

```
=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1                Location : Vial 103
Injection Date  : 5/25/2011 3:08:19 PM      Inj Volume : 1  $\mu$ l
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\VARIAN CP7502.M
Last changed    : 5/25/2011 3:06:43 PM by Tina
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS061A(1).D\DA.M (VARIAN CP7502.M, From Data
                  File)
Last changed    : 5/25/2011 4:11:30 PM by Julie A.
                  (modified after loading)
Sample Info     : Kommersiell akiral NHC katalysator, kryss kondensering
                  175(25)-190(10)(2)
=====
```



Area Percent Report

```
=====
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Sample Amount: :      2.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
=====
```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	2.398	BB S	0.0777	1.16574e5	2.17660e4	98.90484
2	21.212	BB	0.1547	644.58801	51.25815	0.54689
3	21.821	BB	0.1521	646.21600	55.39487	0.54827

Totals : 1.17865e5 2.18727e4

*** End of Report ***

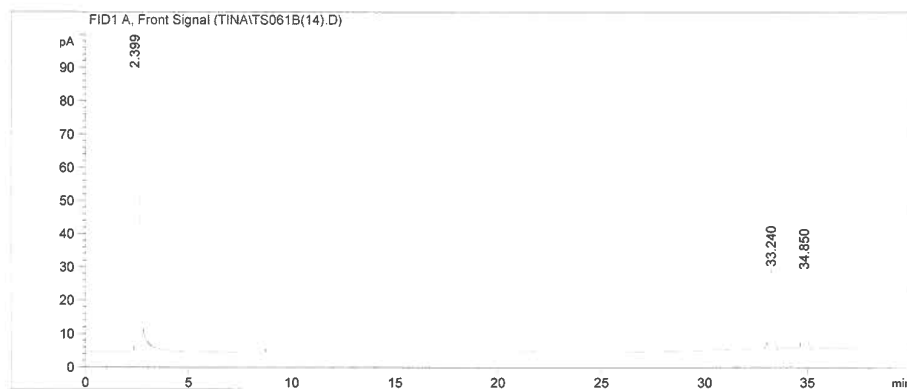
I.4 GC-kromatogram av *cis*- γ -butyrolakton 6b fra reaksjon med kommersiell katalysator 17

Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS061B(14).D
Sample Name: TS061B

```

=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1          Location : Vial 104
Injection Date  : 5/25/2011 2:26:27 PM
                                           Inj Volume : 1  $\mu$ l
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\VARIAN CP7502.M
Last changed    : 5/25/2011 2:24:51 PM by Tina
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS061B(14).D\DA.M (VARIAN CP7502.M, From Data
                  File)
Last changed    : 5/25/2011 3:08:38 PM by Julie A.
                  (modified after loading)
Sample Info     : Kommersiell akiral NHC katalysator, kryss kondensering
                  175(25)-190(10) (2)
=====

```



Area Percent Report

```

=====
Sorted By      : Signal
Multiplier:    : 1.0000
Dilution:      : 1.0000
Sample Amount: : 2.00000 [ng/ $\mu$ l] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
=====

```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	2.399	BB S	0.0768	1.15944e5	2.16693e4	99.55692
2	33.240	BB	0.1395	258.22061	23.19425	0.22172
3	34.850	BB	0.1409	257.79071	22.35786	0.22136

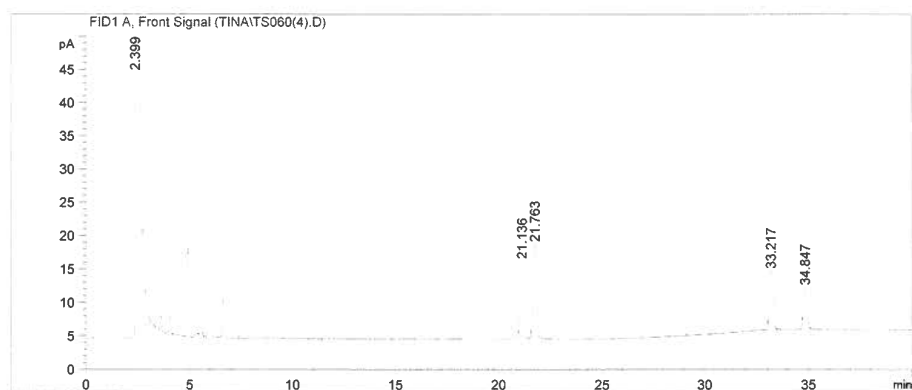
Totals : 1.16460e5 2.17148e4

*** End of Report ***

I.5 GC-kromatogram av γ -butyrolakton 6a og 6b fra reaksjon katalysert av NHC-salt 1

Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS060(4).D
Sample Name: TS060

```
=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1                Location : Vial 101
Injection Date  : 5/25/2011 1:41:28 PM
                                           Inj Volume : 1  $\mu$ l
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\VARIAN CP7502.M
Last changed    : 5/25/2011 1:39:29 PM by Tina
                 (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS060(4).D\DA.M (VARIAN CP7502.M, From Data
                 File)
Last changed    : 5/25/2011 2:28:39 PM by Julie A.
                 (modified after loading)
Sample Info     : TriazolbasertNHC katalysator, kryss kondensering 175(25
                 )-190(10) (2)
=====
```



Area Percent Report

```
=====
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Sample Amount: :      2.00000 [ng/ $\mu$ l] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
=====
```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

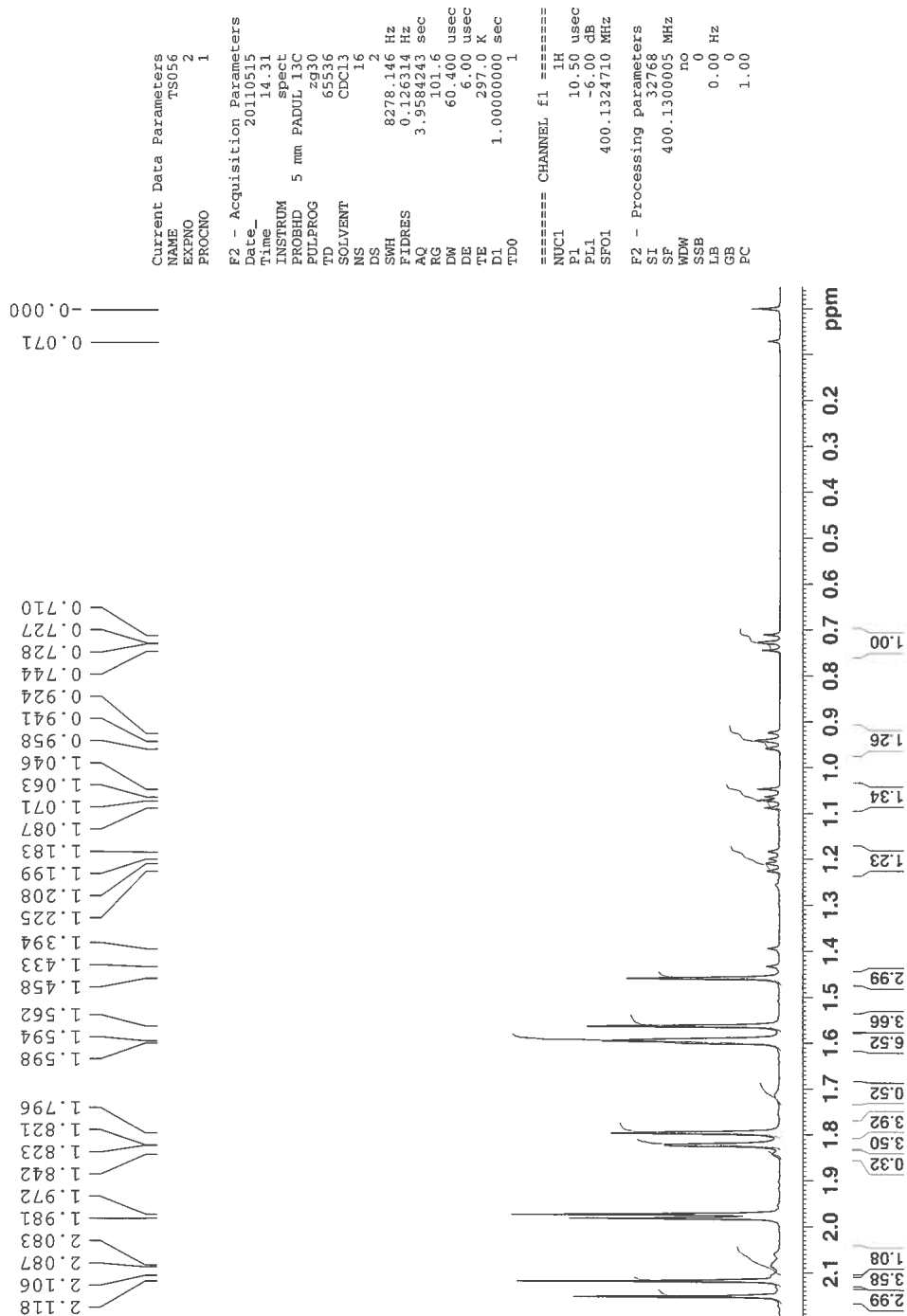
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	2.399	BB S	0.0776	1.15656e5	2.16409e4	99.62180
2	21.136	BB	0.1775	127.88925	11.30923	0.11016
3	21.763	BB	0.1653	157.81981	13.81585	0.13594
4	33.217	BB	0.1440	90.94360	8.44542	0.07834
5	34.847	BB	0.1466	62.42045	5.75010	0.05377

Totals : 1.16095e5 2.16803e4

*** End of Report ***

J Spektroskopiske data for 20a og 20b

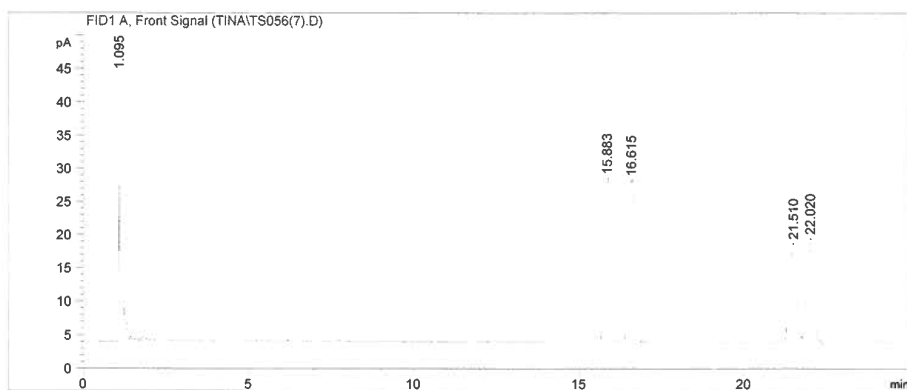
J.1 $^1\text{H-NMR}$ av syklopropyl 20a og 20b



J.2 GC-kromatogram av syklopropyl 20a og 20b fra reaksjon med kommersiell gullkatalysator 21

Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS056(7).D
Sample Name: TS056

```
=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1                Location : Vial 109
Injection Date  : 5/12/2011 4:31:10 PM
                                           Inj Volume : 1 µl
Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\LIPODEX.M
Last changed    : 5/12/2011 4:28:53 PM by Tina
                 (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS056(7).D\DA.M (LIPODEX.M, From Data File)
Last changed    : 5/25/2011 2:31:30 PM by Julie A.
                 (modified after loading)
Sample Info     : TS056, Testrxn, Gullkatalyse, Kommersiell katalysator,
                 95(25)-200(10) (15)
=====
```



Area Percent Report

```
=====
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Sample Amount: :      1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
=====
```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.095	BB S	0.0215	1.04217e5	6.10888e4	99.13032
2	15.883	BB	0.1293	259.08832	24.59386	0.24644
3	16.615	BB	0.1277	259.15411	24.28185	0.24650
4	21.510	BV	0.1607	192.60872	14.33568	0.18321
5	22.020	VB	0.1568	203.45435	15.37808	0.19352

Totals : 1.05131e5 6.11674e4

*** End of Report ***

J.3 GC-kromatogram av syklopropyl 20a og 20b fra reaksjon med triazolbasert gullkatalysator 15a

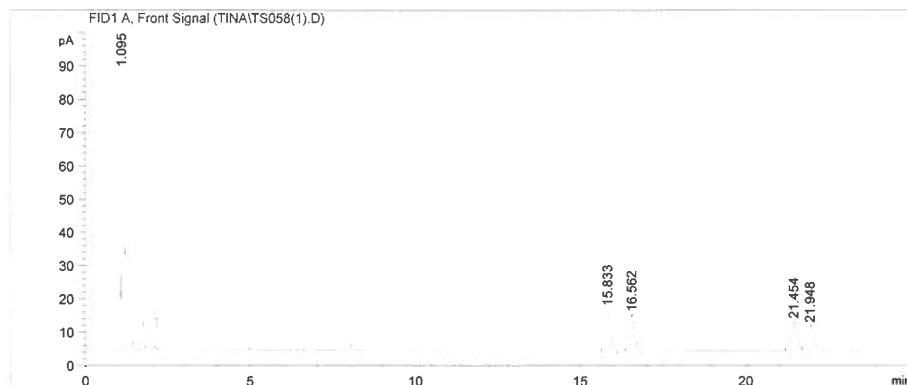
Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS058(1).D
Sample Name: TS058

```

=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1                Location : Vial 108
Injection Date  : 5/12/2011 2:24:02 PM      Inj Volume : 1 µl

Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\LIPODEX.M
Last changed    : 5/12/2011 2:20:50 PM by Tina
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS058(1).D\DA.M (LIPODEX.M, From Data File)
Last changed    : 5/25/2011 2:33:23 PM by Julie A.
                  (modified after loading)
Sample Info     : TS058, Testrxn, Gullkatalyse, Triazol NHC, 95(25)-200(1)
                  0(15)
=====

```



Area Percent Report

```

=====
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Sample Amount: :      1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
=====

```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.095	BB S	0.0215	1.05207e5	6.16501e4	99.55924
2	15.833	BB	0.1566	128.81160	12.62361	0.12190
3	16.562	BB	0.1571	114.99189	10.86689	0.10882
4	21.454	BV	0.1705	121.01205	8.77516	0.11452
5	21.948	VB	0.1719	100.95147	7.55251	0.09553

Totals : 1.05672e5 6.16899e4

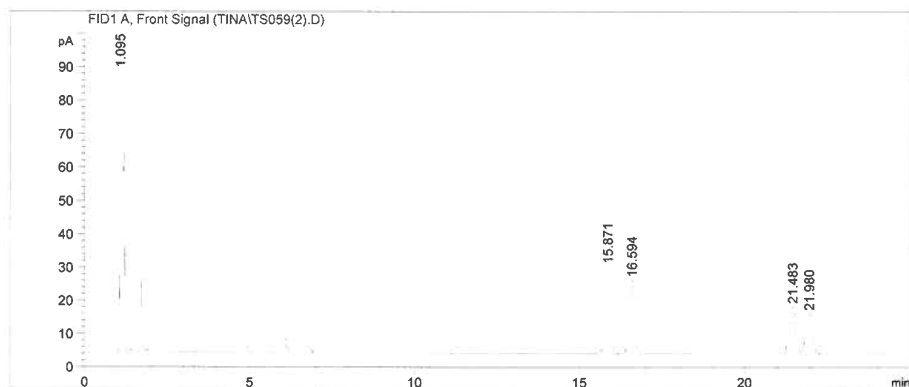
*** End of Report ***

J.4 kromatogram av syklopropyl 20a og 20b fra reaksjon med imidazolinbasert gullkatalysator 15b

Data File C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS059(2).D
Sample Name: TS059

```
=====
Acq. Operator   : Tina
Acq. Instrument : Instrument 1                Location : Vial 107
Injection Date  : 5/12/2011 3:58:35 PM      Inj Volume : 1 µl

Acq. Method     : C:\CHEM32\1\METHODS\LIPODEX.M
Last changed    : 5/12/2011 3:56:18 PM by Tina
                  (modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\TINA\TS059(2).D\DA.M (LIPODEX.M, From Data File)
Last changed    : 5/25/2011 2:35:46 PM by Julie A.
                  (modified after loading)
Sample Info     : TS059, Testrxn, Gullkatalyse, NHC-ligand, 95(25)-200(10)
                  (15)
=====
```



```
=====
Area Percent Report
=====
```

```
Sorted By      :      Signal
Multiplier:    :      1.0000
Dilution:      :      1.0000
Sample Amount: :      1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
```

Signal 1: FID1 A, Front Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	1.095	BB S	0.0217	1.04075e5	6.03915e4	99.19463
2	15.871	BB	0.1273	277.03497	26.04121	0.26404
3	16.594	BB	0.1365	232.94379	21.97008	0.22202
4	21.483	BB	0.1634	185.82843	13.66961	0.17711
5	21.980	BB	0.1538	149.18941	11.87201	0.14219

```
Totals :                1.04920e5  6.04651e4
```

```
=====
*** End of Report ***
```