

Bioinspirerad oxidation av C-H- bindningar med järnkatalys

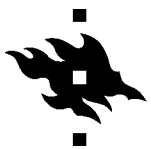
Jere Mannisto

Pro gradu

Helsingfors universitet

Kemiska institutionen

Oktober 2016



Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos/Institution – Department
Matematiske-naturvetenskapliga fakulteten		Kemiska institutionen
Tekijä/Författare – Author		
Jere Kristian Mannisto		
Työn nimi / Arbetets titel – Title		
Bioinspirerad oxidation av C-H-bindningar med järnkatalys		
Oppiaine / Läroämne – Subject		
Organisk kemi		
Työn laji/Arbetets art – Level	Aika/Datum – Month and year	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages
Pro gradu-avhandling	Oktober 2016	117
Tiivistelmä/Referat – Abstract		
<p>Litteraturgranskningen i denna pro gradu behandlar oxidation av inerta C-H-bindningar med järnbaserade icke-hemkomplex. Naturligt förekommande enzymers aktiva centrum har använts som inspiration vid utveckling av katalytiska komplex. Forskningsområdet har attraherat stort intresse en längre tid eftersom kemiindustrins utgångsämnen är huvudsakligen ofunktionaliserade kolväten som utvinns ur råolja.</p> <p>Ett stort genombrott gjordes år 2001 då det syntetiserades ett järnkomplex vars katalytiska cykel involverade en metallcenterad $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$-oxidant. Kolväten oxiderades avsevärt effektivare jämfört med tidigare komplex som oxiderade substrat via fria radikaler. Sedan dess har utvecklingen skett snabbt. Det har bevisats att ligandgeometrin påverkar kraftigt den katalytiska aktiviteten. Komplex med <i>cis-α</i>-geometri har den bästa aktiviteten. Oxidationsselektiviteten baserar sig på sterisk växelverkan mellan substrat och ligand, samt elektroniska och stereoelektroniska egenskaper hos substratet. Dessa faktorer kan överskridas om substratet har en dirigerande karboxylsyra. Steriskt hindrade ligander förlänger den katalytiska livstiden och förbättrar oxidationsselektiviteten.</p> <p>Det har nyligen föreslagits en alternativ katalytisk cykel som involverar en $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$-intermediär för komplex med en trigonal bipyramidstruktur. I framtiden kommer det att vara relevant att indela icke-hemkomplex i två olika undergrupper på basen av geometri och oxidationstillståndet av järn.</p> <p>I den experimentella delen presenteras syntesen för nya ligander. Dessa jämfördes med kommersiella ligander vid järnkatalyserad oxidation av etylbensen och cyklohexan. Oxidation av C-H-bindningar skedde enbart i närvaro av järn. Utbytet förbättrades varken av de nya eller kommersiella liganderna. Produktprofilen tydde inte på en metallcenterad oxidant. Sannolikt bildades det långlivade alkylradikaler såsom i Gif-kemi.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords		
Högvalent järn, järnkatalys, bioinspirerad, oxidation, C-H-aktivering, peroxider, tetradentata ligander, ligandgeometri		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		
Handledare: Timo Repo, Filip Ekholm		

Förord

Laborationsarbetet för denna pro gradu utfördes från februari till maj 2015 vid Helsingfors universitet, Matematisk-naturvetenskapliga fakulteten, Laboratoriet för oorganisk kemi. Laborationerna handledes huvudsakligen av Timo Repo, professor i grön kemi vid Helsingfors universitet. Litteraturgranskningen handledes i samarbete av Timo Repo och docent Filip Ekholm vid Helsingfors universitet, enheten för svenskspråkig undervisning i kemi. Ett hjärtligt tack till mina handledare för deras värdefulla insikter och goda råd.

Ett varmt tack till Pauli Wrigstedt för våra givande diskussioner och hans rika kunskaper inom tyminkemi, samt handledning av studier med tvådimensionell kärnmagnetisk resonans. Vidare vill jag tacka Juha Keskiaväli och Kalle Lagerblom som var till stor hjälp med praktiska detaljer under labbarbetet och gav goda råd beträffande den skriftliga delen av denna pro gradu. Ett stort tack till Martin Nieger för kristallografiska studier av 1-(2-pyridyl)tymin. Tack till Dage Sundholm för hans goda råd. Avslutningsvis vill jag tacka min familj, samt vänner och bekanta som har stött mig under hela processen.

Helsingfors, 10.10.2016

Jere Kristian Mannisto

Akronymer och förkortningar

3°/2°	regioselektivitet vid oxidation av adamantan
A/K	produktfördelningen mellan alkohol och keton
ABLM	aktiverad form av järn-bleomycinkomplex
ACN	acetonitril
AcOH	ättiksyra
APT	bunden protontest
BPMCN	<i>N,N'</i> -bis-(2-pyridylmetyl)- <i>N,N'</i> -dimetyl-trans-1,2-cyklohexandiamin
BPMEN	<i>N,N'</i> -bis(2-pyridylmetyl)- <i>N,N'</i> -bismetyl-1,2-etandiamin
CYP	cytokrom P ₄₅₀
DCM	diklormetan
DHA	9,10-dihydroantracen
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetyletylendiamin
DMF	dimetylformamid
DMG	<i>N,N</i> -dimetylglycin
DMSO	dimetylsulfoxid
EI-MS	högresolutions masspektrometri
EtOAc	etylacetat
GC-FID	gaskromatograf utrustad med flamjoniseringsdetektor
GCOSY	gradientkorrelationsspektroskopi
HMBC	heteronukleär multipelbindningskorrelation
HS	högspin
HSQC	heteronukleär enkel kvantumkorrelation
KIE	kinetisk isotopeffekt

LS	lågspin
MeI	metyljodid
MeOH	metanol
MeTHA	3-metyltymin-1-ättiksyra
MMO	metanmonooxygenas
MS	masspektrometri
NMR	kärnmagnetisk resonans
Lö	lösningsmedel
OAc	acetat
OTf	trifluormetansulfonat
PDP	1,1'-bis(2-pyridylmetyl)-2,2'-bipyrrolidin
PFTE	polytetrafluoretylen
ppm	miljondel
PyTACN	1-(2-pyridylmetyl)-4,7-dimetyl-1,4,7-triazacyklononan
PyThy	1-(2-pyridyl)tymin
RC	retention av konfigurationen
sMMO	vattenlöslig metanmonooxygenas
TBHP	<i>tert</i> -butylhydroperoxid
TFA	trifluorättiksyra
THA	tymin-1-ättiksyra
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TPA	tris(2-pyridylmetyl)amin
UAA	uracil-1-ättiksyra

Innehållsförteckning

I. Litteraturgranskningen	1
1. Inledning	1
2. Biologiska förebilder.....	3
2.1. Cytokrom P ₄₅₀	3
2.2. Metanmonooxygenas.....	5
2.3. Bleomycin.....	6
2.4. Sammanfattning om biokemiska förebilder	7
3. Mekanistiska aspekter vid bioinspirerad oxidation.....	8
4. Metoder för bestämning av mekanism	12
4.1. Kinetisk isotopeffekt	12
4.2. Regioselektivitet	12
4.3. Förhållandet mellan alkohol och keton	13
4.4. Stereoretention.....	14
5. Oxidationsreaktioner med järnkomplex	15
5.1. Komplex med tripodisk struktur.....	15
5.2. Komplex med lineär struktur.....	24
5.3. Komplex med cyklisk struktur	42
5.4. Pentadentata ligander.....	44
5.5. Heterocykliska karboxylsyror som ko-katalysatorer.....	46
6. Sammanfattning	51
II. Experiment	53
7. Målsättning med det experimentella arbetet	53
8. Syntes av liganderna	53
8.1. Planering av syntesrutt	54
8.2. Instrument och reagens.....	55
8.3. Synteser och karakterisering.....	56

8.4. Resultat och diskussion	60
8.5. Mekanism för uppkomsten av biprodukten tetrametylammoniumjodid	65
8.6. Komplexsyntes med järn och 1-(2-pyridyl)tymin	67
9. Oxidationsreaktioner	69
9.1. Instrument	69
9.2. Oxidation av etylbensen	69
9.3. Oxidation av cyklohexan	74
10. Sammanfattning	78
11. Referenser	80
12. Bilagor	91

I. Litteraturgranskningen

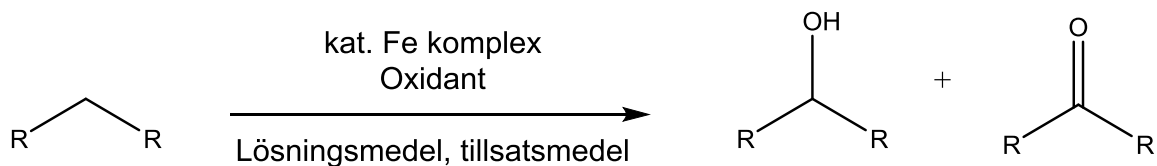
1. Inledning

Oxidationsreaktioner med järn är kända sedan länge. En av pionjärerna var Henry John Horstman Fenton som på 1890-talet utvecklade en stökiometrisk lösning av Fe(II) och väteperoxid för oxidation av karboxylsyror^{1, 2} och alkoholer.³ Reagenset används än idag i modern syntes.⁴ Drygt sextio år efter Fentons insatser upptäckte Hayaishi⁵ och Mason⁶ oberoende av varandra en ny klass av enzymer som oxiderade olika substrat med molekylärt syre. Dessa så kallade metalloenzymer är proteiner som har en metalljon, ofta järn, i det aktiva centret.⁷ Omfattande forskning har bedrivits för att undersöka metalloenzymer, då de har förmågan att funktionalisera inerta C-H-bindningar under milda och gröna reaktionsbetingelser.⁸

De flesta konventionella kemiska reaktioner förutsätter funktionalitet i utgångsmaterialet i kontrast till reaktioner katalyserade av metalloenzymer. Situationen understryks av att den största gruppen av råmaterial inom den kemiska industrin är ofunktionaliserade kolväten som framställs ur naturgas och råolja.⁹ Således läggs det stor vikt vid selektiv och katalytisk aktivering av C-H-bindningar i många industriella processer.¹⁰ Funktionalisering av inerta kolväten såsom alkaner är en utmanande process. Ett sådant exempel är konstfibern Nylon som det årligen produceras ca en miljon ton med hjälp av DuPont-processen. I processens första steg oxideras cyklohexan till cyklohexanol och cyklohexanon. Konversionen hålls under 5 % för att undvika överoxidation.¹¹ Industriella oxidationer utförs vanligen under högt tryck och temperatur.⁹

Metalloenzymernas milda egenskaper står i skarp kontrast till de industriella processerna. Det ställs allt grönnare krav för industriella produkter och processer,¹² vilket under de senaste tjugo åren har lett till stora ansträngningar för att hitta effektiva komplex som hämmar metalloenzymerna. Flera metaller såsom Cr, V, Ti, Mo och Fe har undersökts,¹³ samt en bred skara av olika hemligander såsom porfyriner,¹⁴ men också icke-hemligander såsom Schiffbaser¹⁵ och poly-N-donorligander.¹⁶ Stora framsteg har gjorts, men de bioinspirerade komplexen kräver vidare utveckling för att vara användbara i industriell skala.

Litteraturgranskningen i denna pro gradu behandlar bioinspirerad oxidation med järn. Biologiska system har använts som en inspirationskälla vid syntes av olika metallkomplex som katalyserar direkt aktivering av C-H-bindningar. Det allmänna fallet visas i figur 1. I oxidationsreaktionerna bildas det i allmänhet alkoholer och ketoner som produkter. I denna avhandling kommer det att presenteras de bäst kända metalloenzymerna samt intressanta syntetiska icke-hemkomplex som består av järn och poly-N-donorligander. Det presenteras även olika tillsatssämnen som fungerar som kokatalysatorer.



R = aryl, alkyl

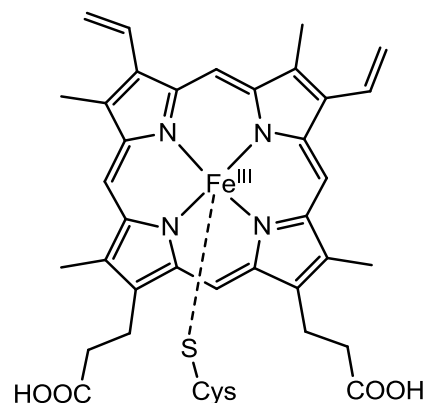
Figur 1. I bioinspirerad oxidation används ett katalytiskt järnkomplex för att aktivera C-H-bindningar.

2. Biologiska förebilder

I biologiska system existerar det flera olika typer av metalloenzymer. Många av dessa är välkända vad gäller struktur och oxidationsmekanism. En rik kännedom om biologiska system utgör en god grund vid utveckling av bioinspirerade tillämpningar, såsom effektivare katalysatorer. I detta kapitel presenteras det aktiva centret och dess mekanism för tre vanliga metalloenzymer som har använts som inspiration vid utveckling av nya oxidationskatalysatorer.

2.1. Cytokrom P₄₅₀

Cytokrom P₄₅₀ (CYP) är en benämning för en stor grupp av enzymer som har upptäckts i flera olika livsformer. Enzymgruppen har studerats noga under de senaste 35 åren och är en av de bäst förstådda metalloenzymerna. I figur 2 visas det aktiva centret, en så kallad hemgrupp som består av Fe^{III} och en porfyrinring (protoporfyrin-IX). Järnet är bundet till proteinet med en cysteinåterstod.¹⁷

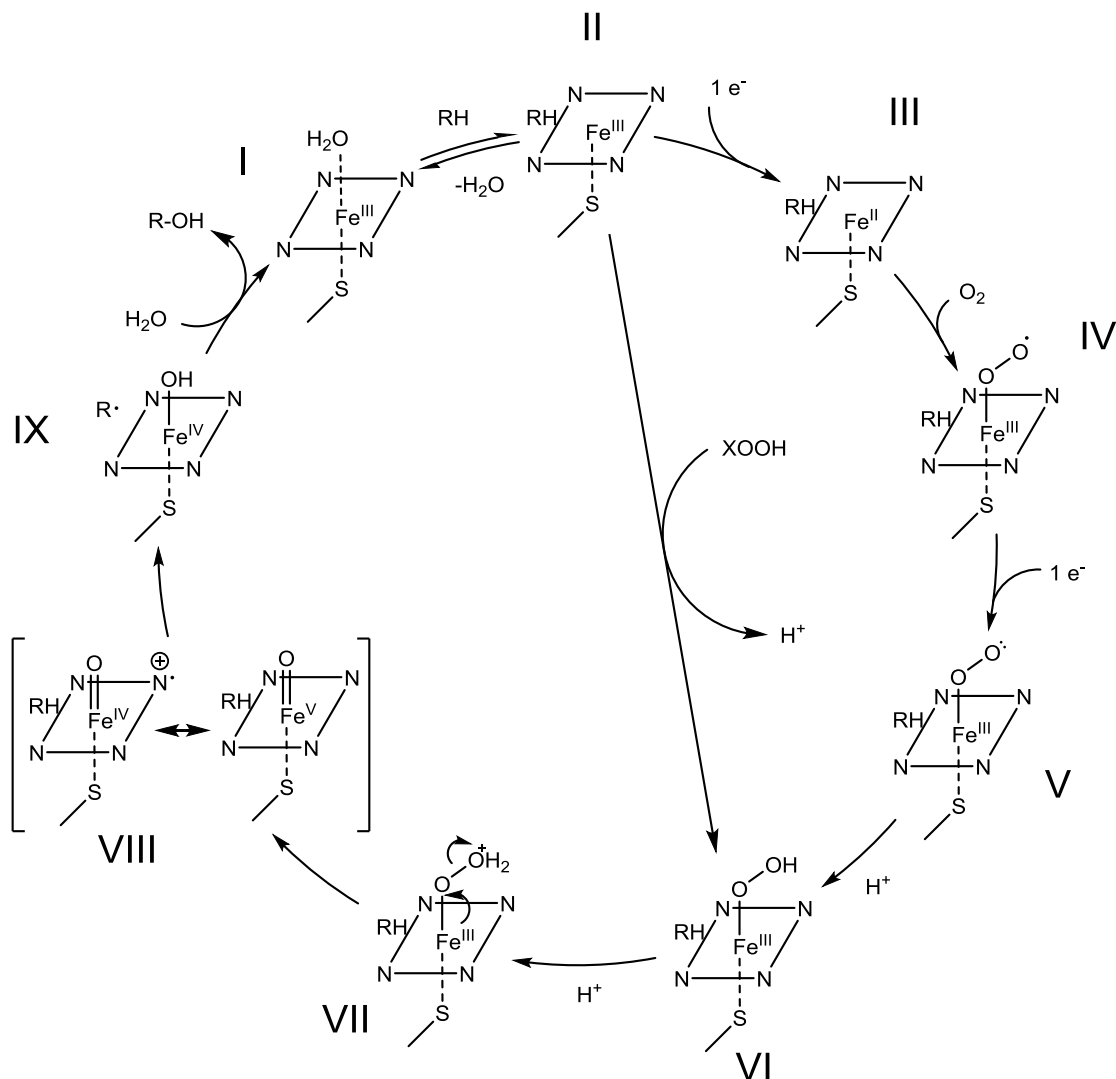


Figur 2. Det aktiva centret i alla CYP-enzymerna består av en hemgrupp (Fe^{III}-protoporfyrin-IX) kovalent bundet till proteinet med en cysteinåterstod.¹⁷

I figur 3 visas den katalytiska cykeln för CYP. Först binds substratet (RH) reversibelt i närheten av hemgruppen (I), på motsatt sida av cysteinåterstoden. Bindningen av substratet frigör en vattenmolekyl från den axiala positionen (II)¹⁸ och järnet reduceras till Fe^{II} (III).¹⁹ Molekylärt syre binder till den fria axiala positionen (IV) och en ytterligare elektron doneras till peroxy-addukten (V). Peroxogruppen protoneras två gånger (VI och VII), vilket frigör en molekyl vatten och skapar den mycket reaktiva intermediären VIII,²⁰ som isolerades år 2010.²¹ Det är känt att vissa variationer av CYP förutsätter en närliggande karboxylsyra som kokatalysator vid oxidation av kolväten.²² Intermediär VIII är formellt Fe^V=O, men hemgruppen befinner sig i ett tillstånd bäst beskrivet som [(Por●)Fe^{IV}=O]⁺,

där porfyrinringen är en delokaliserad katjonradikal.²³ Intermediär VIII reagerar med substratet, vilket producerar en kortlivad alkylradikal och Fe^{IV}-OH (IX). Den metallbundna hydroxylgruppen reagerar mycket snabbt med alkylradikalen via så kallad radikalåterstudsning (eng. *radical rebound*), vilket producerar oxidationsprodukten ROH och regenererar hemgrupp I.

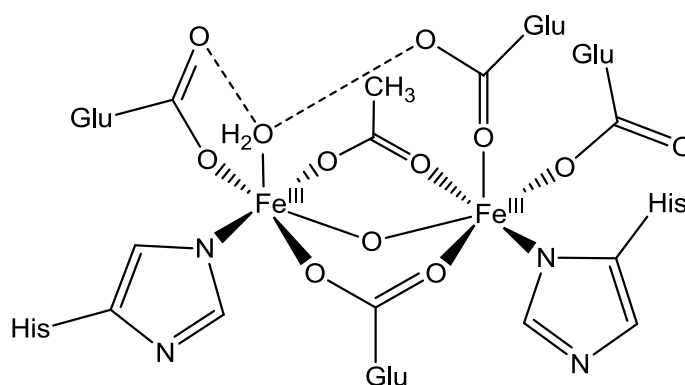
En viktig alternativ rutt till intermediär VI sker via peroxidväxling (eng. *peroxide shunt*), där peroxider reagerar direkt med intermediär II. Peroxidväxling kan även ske med andra oxidanter, t.ex. PhIO, NaOCl och KHSO₅.²⁴



Figur 3. Schematisk representation av den katalytiska cykeln för CYP med ett godtyckligt kolväte RH som substrat. Peroxidväxling utgör en alternativ rutt till högvärdigt oxojärn.²⁵

2.2. Metanmonooxygenas

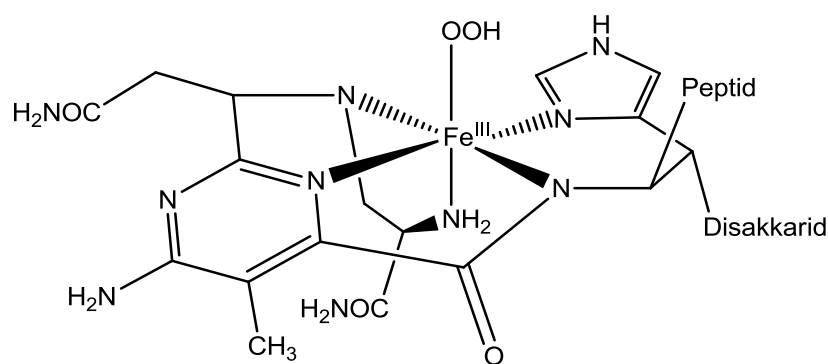
Metanotrofa bakterier har förmågan att oxidera metan till metanol. Denna unika egenskap härstammar från en grupp metallozymer som kallas metanmonooxygenas (MMO). Dessa innehåller vanligen koppar men under kopparfattiga förhållanden produceras en vattenlöslig variant av metanmonooxygenas (sMMO) som innehåller järn.²⁶ Intressant nog har sMMO en likande katalytisk mångsidighet som CYP, då förutom metan kan t.ex. alkaner, alkener och aryler oxideras.²⁷ Strukturellt skiljer sig sMMO och CYP i hög grad från varandra. Det aktiva centret är en icke-hemgrupp, då den inte består av en porfyrinring. I stället är det frågan om en karboxylatanrikad struktur med två järnatomer. Strukturen för det aktiva centret visas i figur 4.²⁸



Figur 4. Strukturen för sMMO i det oxiderade tillståndet.²⁸

Den katalytiska cykeln för sMMO har likande drag som motsvarande cykel för CYP, men det finns klara skillnader mellan dessa. En schematisk representation visas i figur 5. Det aktiva centret befinner sig i vilotillståndet som en Fe^{III} -dimer (sMMO_{ox}). En tvåelektronsreduktion producerar en Fe^{II} -dimer (sMMO_{red}), vilket frigör en vattenmolekyl. Molekylärt syre koordinerar till dimeren och järnatomerna oxideras mycket snabbt, en i taget, vilket ger intermediär P. Syrakatalyserad omlagring ger en peroxointermediär (H_{peroxo}),²⁹ som kan oxidera elektronrika substrat, såsom olefiner,³⁰ etrar,³¹ aldehyder och nitriler (rutt A).³² I närvaro av inerta substrat, såsom metan, sker fortsatt syrakatalyserad omlagring till intermediär Q som är den starkaste oxidanten. På senare år har den etablerade strukturen av Q ifrågasatts. Experiment med modellkomplex visade att den öppna formen $[\text{HO}-\text{Fe}^{\text{III}}-\text{O}-\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}]^{2+}$ oxiderar C-H-bindningar en miljon gånger fortare än den stängda formen $[\text{Fe}^{\text{III}}(\mu-\text{O})_2\text{Fe}^{\text{VI}}]$.³³ Även andra studier har funnit att en terminal $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ är en mycket starkare oxidant.^{34, 35} Det är tänkbart att intermediär Q motsvarar intermediär VIII för CYP. I sista steget återgår dimeren till det oxiderade tillståndet

där järn är kelaterat av fem N-donorer, se figur 6.³⁸ Indirekta bevis stöder hypotesen om hydroperoxokomplexet, såsom masspektrometriska studier,³⁹ en karakteriserad kristallstruktur av ett kobolthydroperoxobleomycinkomplex,⁴⁰ samt kristallografiska studier av modellkomplex.⁴¹ Den exakta oxidationsmekanismen för ABLM har länge varit okänd. År 2014 isolerade Hitomi och medarbetare⁴² ett $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ -modellkomplex, som antyder att oxidationsmekanismen för ABLM skulle kunna vara liknande som för CYP. Det är känt att ABLM-modellkomplex med hydroperoxostruktur ($\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$) är dåliga oxidanter, då de inte kan oxidera cyklohexan, cyklohexen eller tioanisol.⁴³ Således har det föreslagits att den aktiva oxidanten måste vara hövalent oxojärn ($\text{Fe}=\text{O}$), såsom fallet är för CYP. Peroxidväxling har observerats för bleomycin.⁴⁴



Figur 6. Föreslagen struktur för ABLM. Peptid- och disakkaridkedjan är inte utritade.³⁸

2.4. Sammanfattning om biokemiska förebilder

De presenterade metalloenzymerna har gemensamma drag trots att de skiljer sig strukturellt från varandra. Hemstrukturen (porfyrinringen i CYP) är inte en förutsättning för en hög oxidationsaktivitet (sMMO). Den katalytiska cykeln för varje metalloenzym innehåller en $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ -intermediär som är inert emot substrat med starka C-H-bindningar, såsom alkaner. Det är väl dokumenterat att CYP och sMMO förutsätter sur katalys för uppkomsten av den aktiva oxidanten. Detta borde även gälla för ABLM om oxidationsmekanismen är likande som för CYP. Således är det tänkbart att tillsats av syra har en befrämjande effekt vid bioinspirerade tillämpningar.

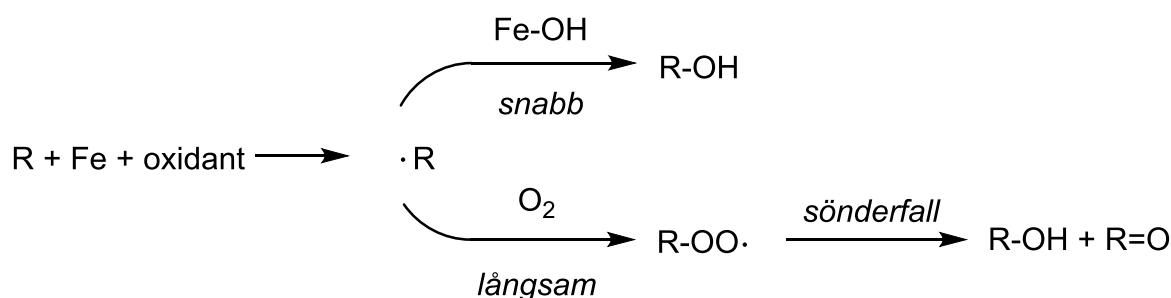
Det är sannolikt att den aktiva oxidanten är högvalent järn som efterföljs av radikalåterstudsning i de presenterade metalloenzymerna. Efter oxidation av substratet återgår metallcentret till Fe^{III} och sedan måste metallcentret reduceras så att aktivering av molekylärt syre kan ske. Peroxidväxling utgör en alternativ reduktionsfri rutt för uppkomsten av den aktiva oxidanten.

3. Mekanistiska aspekter vid bioinspirerad oxidation

Metalloenzymerna använder huvudsakligen molekylärt syre som oxidant, men peroxidväxling utgör en alternativ oxidationsrutt. I bioinspirerade tillämpningar används huvudsakligen peroxider av praktiska skäl, såsom en lägre explosionsrisk jämfört med molekylärt syre.⁴⁵ De grundläggande mekanistiska aspekterna för bioinspirerad oxidation av C-H-bindningar behandlas nedan med betoning av peroxider som oxidant.

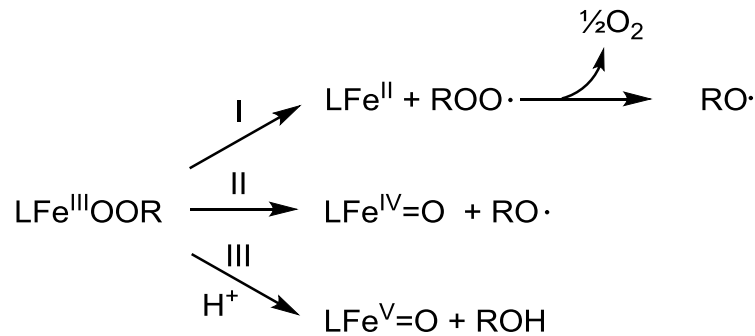
I figur 7 presenteras den allmänna järnkatalyserade och bioinspirerade oxidationen som en tvåstegsreaktion. Först klyvs C-H-bindningen och en alkylradikal bildas. Till näst reagerar alkylradikalen för att bilda en C-O-bindning. Reaktionen kan indelas i två undergrupper, beroende på om det produceras kort- eller långlivade alkylradikaler.

I biokemiska förbilder såsom CYP och sMMO bildas en kortlivad alkylradikal som reagerar via radikalåterstudning med den högvalenta metallhydroxiden för att bilda en C-O-bindning med alkohol som huvudprodukt. Radikalåterstudningen sker snabbt efter klyvningen av C-H-bindningen och racemisering sker inte. Utan radikalåterstudning bildas en långlivad alkylradikal. Således sker oxidationen långsamt i två tidsmässigt väl åtskilda steg. Alkylradikalen fångas av andra species, t.ex. syre, och det sker racemisering. Målet med bioinspirerad oxidering är att härma den selektiva radikalåterstudningen där det bildas en metalcentrerad oxidant som producerar kortlivade alkylradikaler.



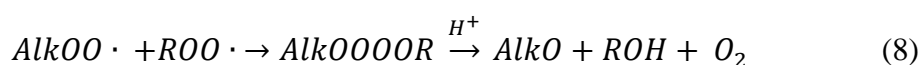
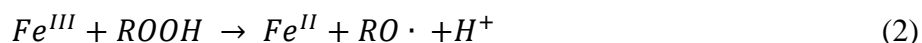
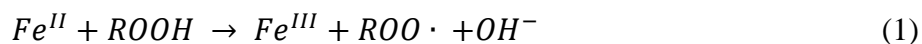
Figur 7. Den allmänna bioinspirerade oxidationen av C-H-bindningar. Reaktionen bildar alkylradikaler som termineras snabbt eller långsamt, beroende på reaktionsmekanismen.

Bestämning av alkylradikalens livstid ger information om oxidationsmekanismen. I allmänhet bildar de bioinspirerade tillämpningarna en Fe^{III}-OOR-intermediär före klyvning av C-H-bindningen till en alkylradikal. I figur 8 visas de tre sönderfallsrutterna för Fe^{III}-OOR-intermediären.



Figur 8. Sönderfallsrutter för Fe^{III}-OOR.

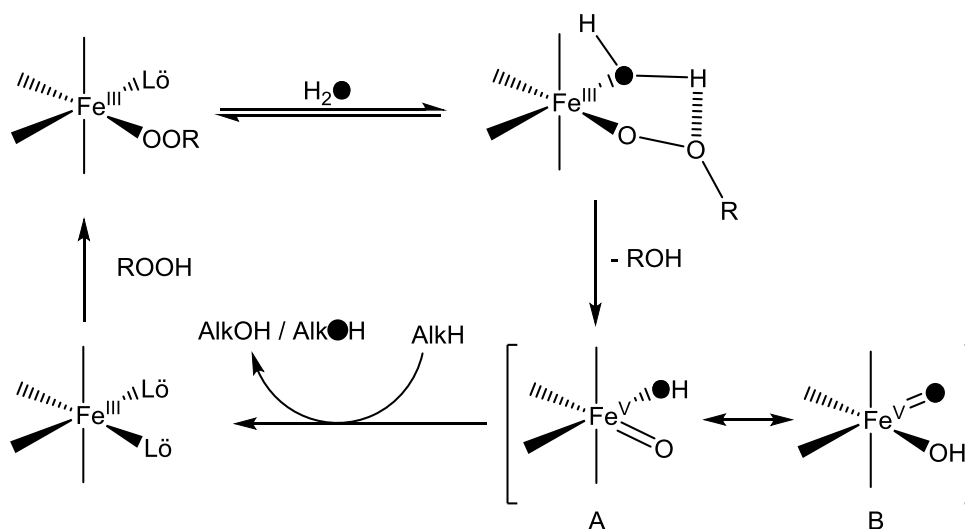
I det första fallet (I, figur 8) klyvs Fe-O-bindningen homolytiskt, vilket är typiskt för Fentons reagens. Reaktionen beskrivs vanligen med Haber-Weiss-cykeln där järn varierar mellan oxidationstalet II och III (ekvation 1 och 2).⁴⁶ Peroxiradikaler (ROO•) kan enbart attackera svaga C-H-bindingar, såsom bensyliska positioner. T.ex. bindningsenergin för HOO-H är 87,4 kcal/mol, medan motsvarande för Ph(Me)CH-H är 85,4 kcal/mol.⁴⁷ I frånvaro av svaga bindingar kan peroxiradikalerna termineras till syre och oxoradikaler, som är starkare oxidanter (ekvation 3).⁴⁶ T.ex. bindningsenergin för HO-H är 118,9 kcal/mol.⁴⁷ Radikalerna kan reagera sinsemellan, med substrat X, eller syre (ekvation 3-9).⁴⁶ Då alkylradikalerna fångas av syre (ekvation 6) sker Russellterminering som leder till motsvarande keton och alkohol (ekvation 7 och 8).⁴⁸ Det är även möjligt att blandperoxider bildas (ekvation 9), som eventuellt sönderfaller till keton och alkohol.⁴⁹



I det andra fallet (II, figur 8) brister O-O-bindningen homolytiskt, vilket bildar $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ och RO^\bullet . Radikalen abstraherar en proton från substratet så att det bildas en långlivad alkylradikal. Denna reagerar med syre vilket ger en blandning av keton och alkohol enligt Haber-Weiss-cykeln. I vissa fall kan oxidanten sönderfalla till syre, men detta kan minimeras med långsam tillsats av oxidanten. Under låga syrekoncentrationer reagerar alkylradikalen med $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, en ineffektiv oxidant. En alkohol bildas som den huvudsakliga produkten.⁴⁹

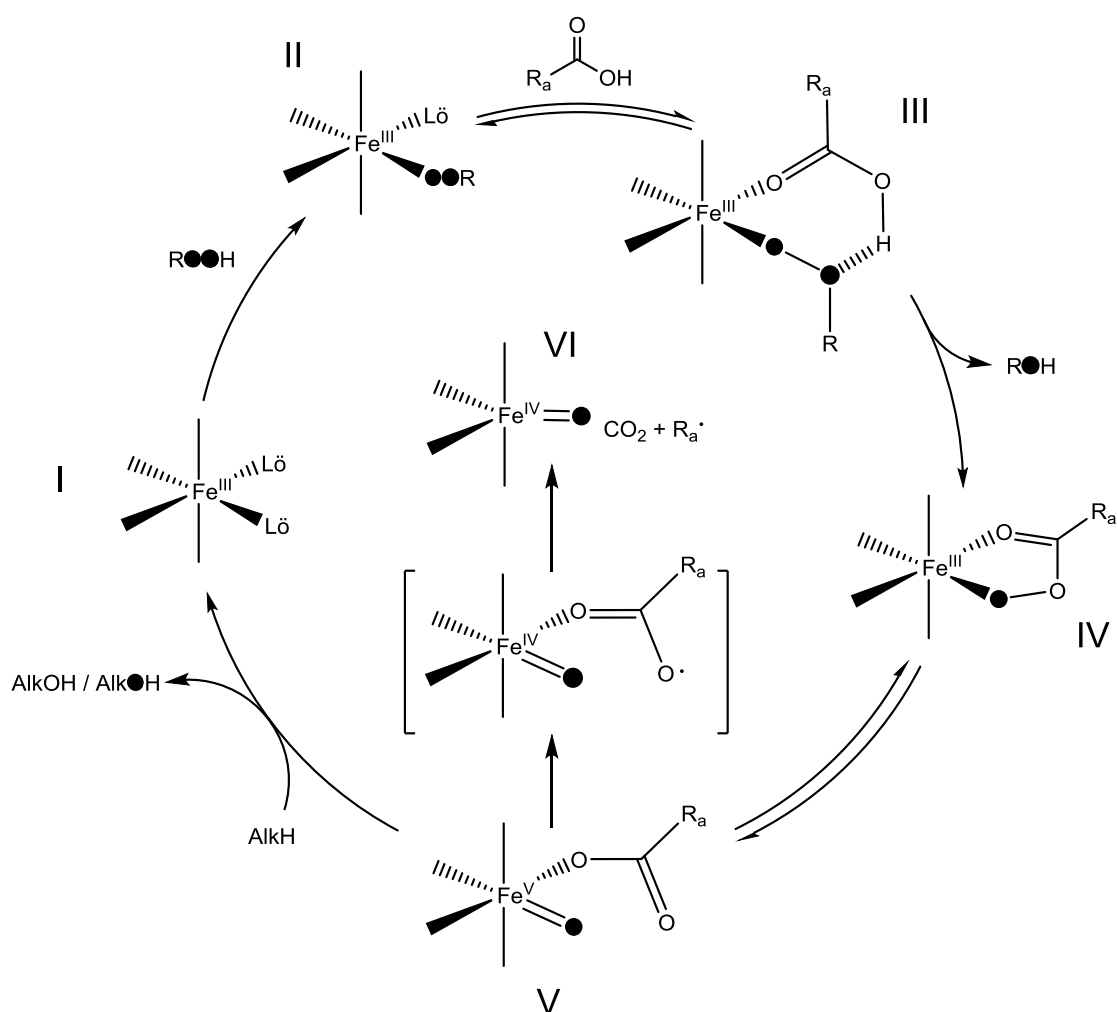
I det tredje fallet (III, figur 8) sker heterolytisk klyvning av O-O-bindningen, vilket frigör ROH och skapar den starka oxidanten $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$. Då alkaner används som substrat fås huvudsakligen alkoholer som produkt, vilket är karakteristiskt för kortlivade alkylradikaler. Heterolytiska klyvningen sker med olika mekanism beroende på om reaktionen är ko-katalyserad av vatten eller en karboxylsyra. I båda fallen förutsätts två fria koordinationspositioner som är *cis* i förhållande till varandra i järnkomplexet.⁵⁰

Den föreslagna mekanismen för den vattenassisterade heterolytiska klyvningen visas i figur 9. Vatten ersätter en lösningsmedelsmolekyl (Lö) och bildar en vätebindning med terminala syret i peroxiden. Detta får $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOR}$ -intermediären att sönderfalla och ROH frigörs. Det bildas en $\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})(\text{OH})$ -intermediär som har två resonansstrukturer. Endast den isotopmärkta oxo-resonansformen (B) kan införa isotopmärkt syre till produkten. Experiment har visat att en högre koncentration av isotopmärkt vatten (H_2^{18}O) leder till en högre grad av isotopinföring i slutprodukten, upp till ca 45 %.⁵¹



Figur 9. Föreslagen mekanism för vattenassisterad icke-hemoxidation av C-H bindningar.⁵¹ Vissa syreatomer är svärtade för att illustrera införande av isotopmärkt syre till produkten.

Det är känt att tillsats av en karboxylsyra förbättrar oxidationsutbytet och selektiviteten för icke-hemkomplex. Detta sker genom acceleration av sönderfallet av peroxintermediären, se figur 10. Först koordinerar peroxiden till järnatomen (I) och peroxintermediären II bildas. Sedan ersätts lösningsmedelsmolekyl av en karboxylsyra ($R_a\text{COOH}$), vilket ger intermediär III. Till näst frigörs ROH och det bildas en femringad peracetatintermediär IV. Reversibel homolytisk klyvning av O-O-bindningen ger intermediär V,⁵² som är en stark oxidant.^{53, 54} I frånvaro av substrat sönderfaller intermediär V vidare till VI, CO_2 och en alkylradikal, möjligen via $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})(\text{OAc}^\bullet)$ (OAc; acetat).⁵⁵



Figur 10. Karboxylsyra-assisterad icke-hemoxidation av C-H-bindningar.^{52, 55} Vissa syreatomer är svärtade för klarhetens skull.

4. Metoder för bestämning av mekanism

4.1. Kinetisk isotopeffekt

Bindningen mellan kol och väte är 1,7 kcal/mol svagare än motsvarande mellan kol och deuterium.⁴⁷ Tävlingsreaktioner mellan substrat och deuterade analoger används för att mäta den kinetiska isotopeffekten (KIE), som kan bestämmas på flera sätt. En metod är att utföra skilda reaktioner med ett modellsubstrat och dess deutererade derivat. Således är KIE förhållandet mellan hastighetskonstanterna (ekvation 10). En annan metod är att ha substratet och det deutererade derivatet närvarande i samma reaktionskärl. Produktförhållandet anger KIE (ekvation 11). En tredje metod är en intramolekylär reaktion där de reaktiva positionerna är delvis deutererade. Även i detta fall beräknas KIE på basen av produktfördelningen enligt ekvation 11.⁵⁶

$$KIE = \frac{k_H}{k_D} \quad (10)$$

$$KIE = \frac{[P]_H}{[P]_D} \quad (11)$$

Reaktioner som involverar långlivade alkylradikaler har typiskt KIE 1-2 om oxidanten är en hydroxylradikal,⁵⁷ medan alkoxyradikaler ger KIE 4-5.⁴⁹ Ett högre värde för KIE tyder på en svagare eller mer selektiv oxidant, eftersom den svagare C-H-bindningen favoriseras. Detta understryks av metallcentrerade oxidanter som har ofta ett avsevärt högre KIE på grund av deras selektivitet, t.ex. KIE för sMMO är 50-100.⁵⁸

4.2. Regioselektivitet

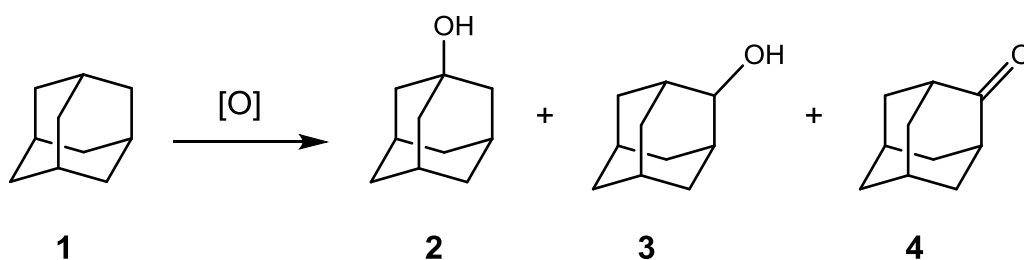
Komplexa substrat kan innehålla flera olika typer av C-H-bindningar. Vid oxidation observeras ofta en regioselektivitet hos aromatiska föreningar som favoriserar oxidation av bensyliska C-H-bindningar. Alifatiska molekyler oxideras vid tertiära positioner. Dessa bindningstyper favoriseras eftersom de har den lägsta dissociationsenergin inom respektive substratklass, se tabell 1.

Regioselektiviteten hos en reaktion undersöks ofta med oxidation av adamantan (**1**) som ger oxidationsprodukterna **2-4**, se figur 11. Ekvation 12 används för att beräkna regioselektiviteten ($3^\circ/2^\circ$). Faktorn tre används eftersom adamantan har tolv sekundära C-H-bindningar men endast fyra tertiära C-H-bindningar. Parametern $3^\circ/2^\circ$ ger information om den aktiva oxidantens karaktär och om långlivade alkylradikaler är närvarande. Hydroxylradikaler ger vanligen ett $3^\circ/2^\circ$ -förhållande omkring 2, medan motsvarande för

alkoxyradikaler är ca $10^{.59}$. Syntetiska hemkomplex har uppnått $3^\circ/2^\circ$ -förhållandet 48 vid oxidation av kolväten.⁶⁰

Tabell 1. Dissociationsenergin för C-H-bindningar.⁴⁷

Bindning	Bindningsenergi (kcal/mol)
CH ₃ -H	105,0
CH ₃ CH ₂ -H	100,5
(CH ₃) ₂ CH-H	98,1
(CH ₃) ₃ C-H	96,5
C ₆ H ₅ -CH ₂ -H	89,7
C ₆ H ₅ -H	111,4



Figur 11. Oxidation av adamantan.

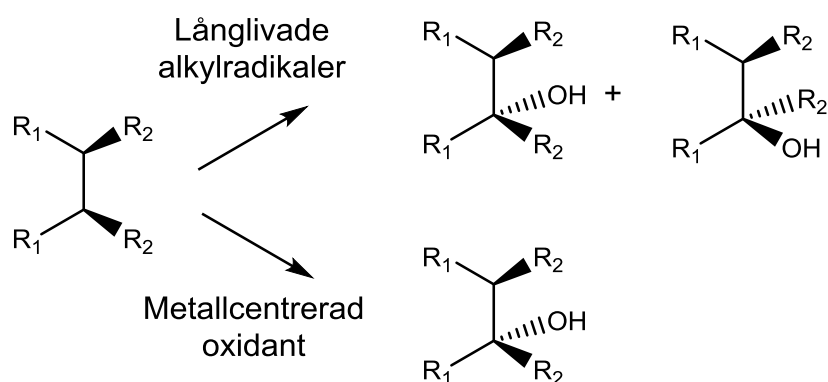
$$3^\circ/2^\circ = 3 \cdot \frac{\text{Mängden tertiära oxidationsprodukter}}{\text{Mängden sekundära oxidationsprodukter}} \quad (12)$$

4.3. Förhållandet mellan alkohol och keton

Produktförhållandet mellan alkohol och keton (A/K) är ett enkelt sätt att härleda alkylradikalens livstid. De metallcentrerade oxidationerna är mycket snabba och producerar huvudsakligen alkohol. I kontrast reagerar långlivade fria radikaler med syre (ekvation 6) för att producera korresponderande alkohol och keton (ekvation 7 och 8). Termineringen av alkylradikalerna är begränsad under syrefria betingelser, vilket ofta minskar det totala utbytet. Långlivade alkylradikaler ger ofta ett A/K-förhållande kring 1, men värdet kan variera beroende på mängden syre i reaktionsblandningen.^{51, 61}

4.4. Stereoretention

Racemisering sker vid oxidation av ett enantiorent substrat om reaktionen bildar långlivade alkylradikaler. En metallcentrerad oxidant uppvisar inte racemisering eftersom reaktionen sker via snabb radikalåterstudsning. I figur 12 visas oxidation av ett substrat med *cis*-konfiguration. En metallcentrerad oxidant bevarar sidokedjorna (R_2) *cis* till varandra, medan långlivade alkylradikaler ger en blandning av *cis* och *trans*. På motsvarande sätt bevaras sidokedjorna *trans* till varandra vid en metallcentrerad oxidation av ett *trans*-substrat.⁵¹



Figur 12. Oxidation av ett *cis*-substituerat substrat.

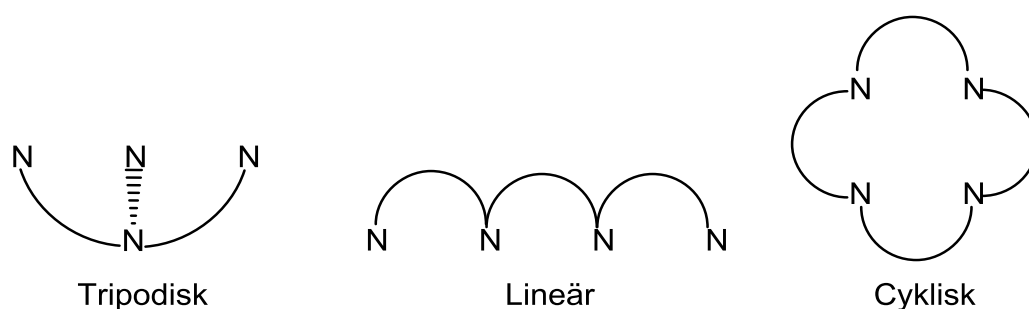
Retentionen av konfigurationen (RC) för ett *cis*-substituerat substrat anges med ekvation 13, där $n(A_{cis})$ = mängden alkohol med sidogrupperna *cis*; $n(A_{trans})$ = mängden alkohol med sidogrupperna *trans*; $n(A_{tot})$ = totala mängden tertiär alkohol. Således är RC 100 % för en metallcentrerad oxidation, medan långlivade alkylradikaler har RC 0 % om stereocentret har racemiserats fullständigt. På motsvarande sätt beräknas RC för ett *trans*-substrat (ekvation 14).⁵¹

$$RC_{cis} = \frac{n(A_{cis}) - n(A_{trans})}{n(A_{tot})} \cdot 100 \quad (13)$$

$$RC_{trans} = \frac{n(A_{trans}) - n(A_{cis})}{n(A_{tot})} \cdot 100 \quad (14)$$

5. Oxidationsreaktioner med järnkomplex

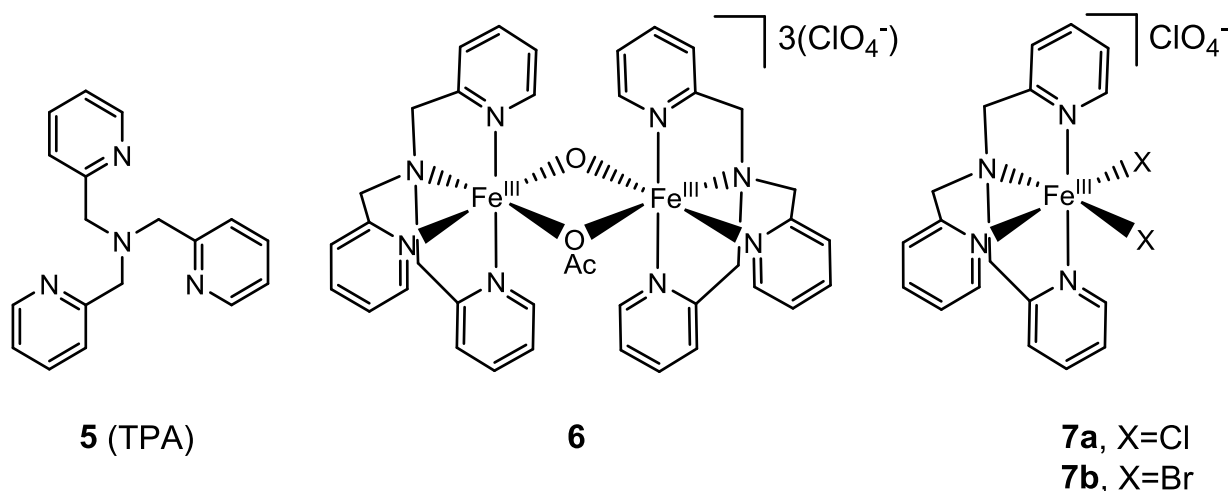
Oxidationsexperiment med olika järnkomplex varierar stort sinsemellan när det kommer till mängden katalysator, oxidant och substrat. Vanligen används ett rikligt överskott av substratet, 2-10 gånger mängden oxidant, men det förekommer även fall där substratet är den begränsande faktorn. En mångfald av olika komplex har använts som katalysatorer och av dessa presenteras huvudsakligen de som har tetradentata ligander.^{13, 61} Komplexen presenteras enligt ligandernas aminstom som indelas i tre huvudgrupper, se figur 13.



Figur 13. Struktur och benämning av tetradentata ligander.

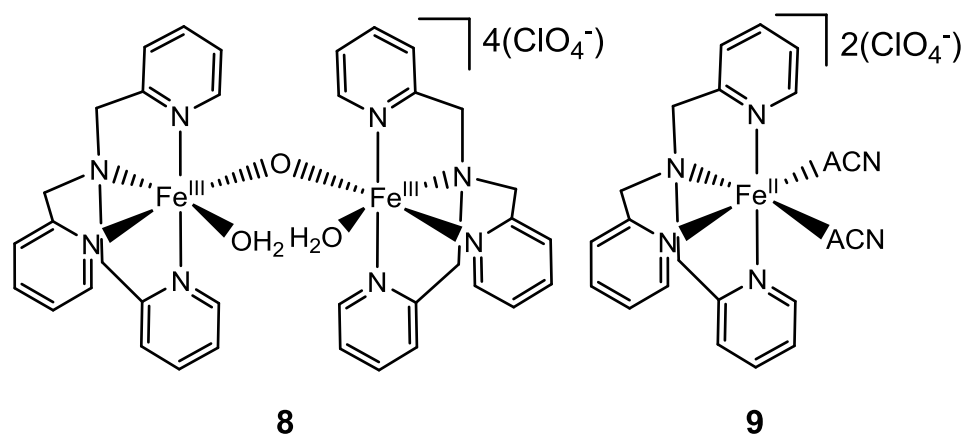
5.1. Komplex med tripodisk struktur

Forskning kring bioinspirerade järnkomplex har bedrivits sedan tidigt 1980-tal, men dessa komplex har utnyttjat huvudsakligen bidentata ligander t.ex. bipyridiner.⁶² Den första studien med polydentata ligander publicerades år 1990 av Que och medarbetare⁶³ som syntetiserade bioinspirerade järnkomplex med tetradentata liganden tris(2-pyridylmetyl)amin (TPA) (**5**), se figur 14. Dinukleära komplexet $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{TPA})_2\text{O}(\text{OAc})](\text{ClO}_4)_3$ (**6**) med μ -oxo- och acetatbrygga syntetiserades som en modell för sMMO. Tyvärr gav oxidation av cyklohexan ett lågt utbyte och $A/K \approx 1$.⁶⁴ En senare studie med mononukleära komplexet $[\text{Fe}(\text{TPA})\text{Cl}_2]\text{ClO}_4$ (**7a**) visade en förbättrad selektivitet, men som biprodukt erhöles alkylklorider.⁶⁵ Barton et al. undersökte **7a** under standardbetingelser för Gif-kemi (se stycke 5.5.) men detta gav ett något lägre utbyte.⁵⁹

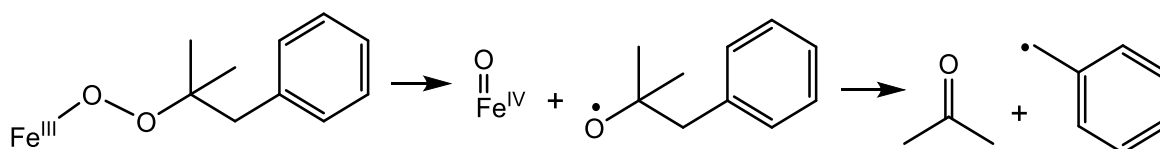


Figur 14. Tidiga icke-hemkomplex och deras korresponderande ligand.

Både lösningsmedel och motjoner kan agera som ligander. Que et al.⁶⁶ undersökte hurdan effekt dessa hade vid oxidation av alkaner. Då komplexen **7a-b** användes observerades en ekvivalent haloalkan som biprodukt. Halogenen härstammande från komplexet. I binukleära komplexet **8** (figur 15) fungerade vatten som en svagt koordinerande ligand, vilket ökade oxidationsaktiviteten och eliminerade uppkomsten av haloalkan. Långsam tillsats av oxidanten *tert*-butylhydroperoxid (TBHP) förbättrade A/K-förhållandet. Vid låga koncentrationer av TBHP bildades det enbart alkohol. Författarna tolkade detta som bevis för en metallcentrerad oxidant. I senare kontrollerexperiment byttes TBHP ut mot 2-metyl-1-fenyl-2-propyl-hydroperoxid, vars korresponderande alkoxiradikal är känd att sönderfalla till aceton och en bensylradikal (figur 16). Bensylradikalen är en mycket svag oxidant (tabell 1). Under dessa betingelser bildades det ingen produkt, alltså var den aktiva oxidanten trots allt en alkoxiradikal och inte en metallcentrerad oxidant.⁴⁹



Figur 15. Tidiga icke-hemkomplex med svagt koordinerande ligander.



Figur 16. Peroxointermediären sönderfaller till Fe^{IV} och en alkoxyradikal som sönderfaller vidare till aceton och en stabil bensylradikal.⁴⁹

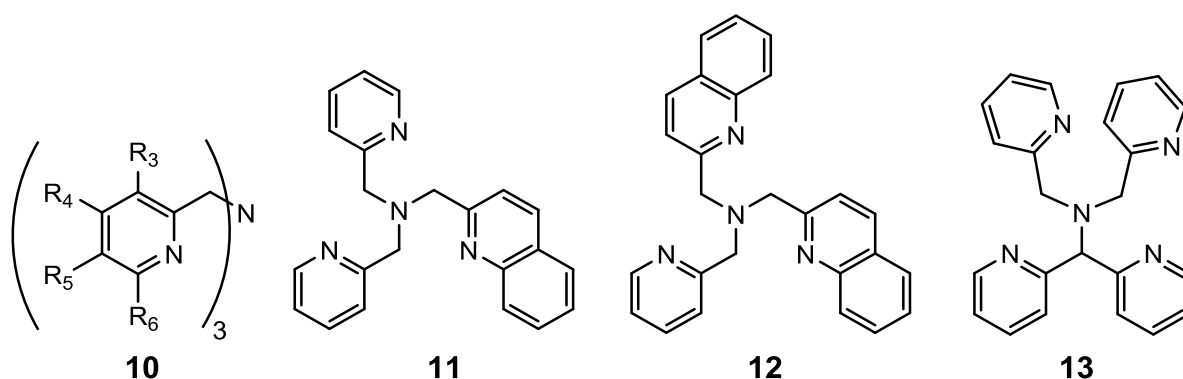
Que och medarbetare⁶⁷ rapporterade år 1997 en stereospecifik oxidation av *cis*- och *trans*-1,2-cyklohexan med komplexet **9** (figur 15). De erhållna tertiära alkoholerna hade RC >99 %, vilket tolkades som ett bevis för en metallcentrerad oxidant.

År 2001 fann Chen och Que⁵¹ att **9** gav ett högt A/K-förhållande vid oxidation av cyklohexan, vilket tydde på en högvalent järnoxidant. Det undersöktes även hur aktiviteten hos **9** ändrade när olika TPA-derivat användes, se tabell 2. Jämfört med TPA (**5**) gav metylgrupper i 3- och 5-positionerna (**10a-b**) gav ett bättre kombinerat utbyte av alkohol och keton, samt favoriserade uppkomsten av alkohol. Det motsatta gällde för de elektronfattiga **10f-g**. Införandet av en metylgrupp i 6-positionen (**10c**) förbättrade det totala utbytet, men då antalet 6-metylgrupper ökades till två eller tre (**10d-e**) minskade utbytet och A/K-förhållandet. Isotopexperiment med **10d-e** visade att produkterna innehöll ^{18}O härstammande från $^{18}\text{O}_2$, ett klart tecken på långlivade alkyradikaler.

Quinolylderivat (**11**, **12**) uppvisade ett liknande beteende som TPA-derivaten. Två quinolingrupper (**12**) gav en liknande oxidationsprofil som två eller tre stycken 6-metylsubstituerade pyridiner (**10d-e**). Ligander utan alfasubstituent (**5**, **10a-b**) gav lågspin(LS)-komplex som hade RC över 96 % vid oxidation av 1,2-*cis*-dimetylcyklohexan. I kontrast gav ligander med en eller fler alfasubstituent (**10c-e**, **11**, **12**) upphov till högspin(HS)-komplex som gav under 85 % retention, ett tecken på partiell radikalkaraktär. Intressant nog hade dessa komplex $3^\circ/2^\circ$ -värden 15-33, vilket är mycket högre än det typiska för HO^\bullet (ca 2).⁵⁹ Det höga $3^\circ/2^\circ$ -värdet tydde på en metallcentrerad oxidant. Dessa till synes motstridiga observationer tolkades av författarna som att metallcentret radikaliserar alkanen, men alfasubstituenten utgör ett steriskt hinder som försvårar alkyradikalens radikalåterstudsning med metallcentret. I stället fångas alkyradikalen av syre vilket leder till ett lägre RC.

Que och medarbetare undersökte i en skild studie pentadentata liganden **13** som en modell för ABLM (tabell 2).⁶⁸ Jämfört med TPA har **13** en extra koordinerande pyridintand. I oxidationsreaktioner var både A/K- och 3°/2°-värdet lågt, karaktäristiskt för en radikaloxidant. Även KIE var lägre jämfört med de andra liganderna i tabell 2. Författarna drog slutsatsen att ett gott utbyte erhålls om metallcentret har två lediga koordinationsplatser som besätts av peroxiden och en vattenmolekyl. Ligand **13** hade endast en fri koordinationsplats, vilket omöjliggjorde heterolytisk klyvning av syresyrebindningen i Fe^{III}O-OH.

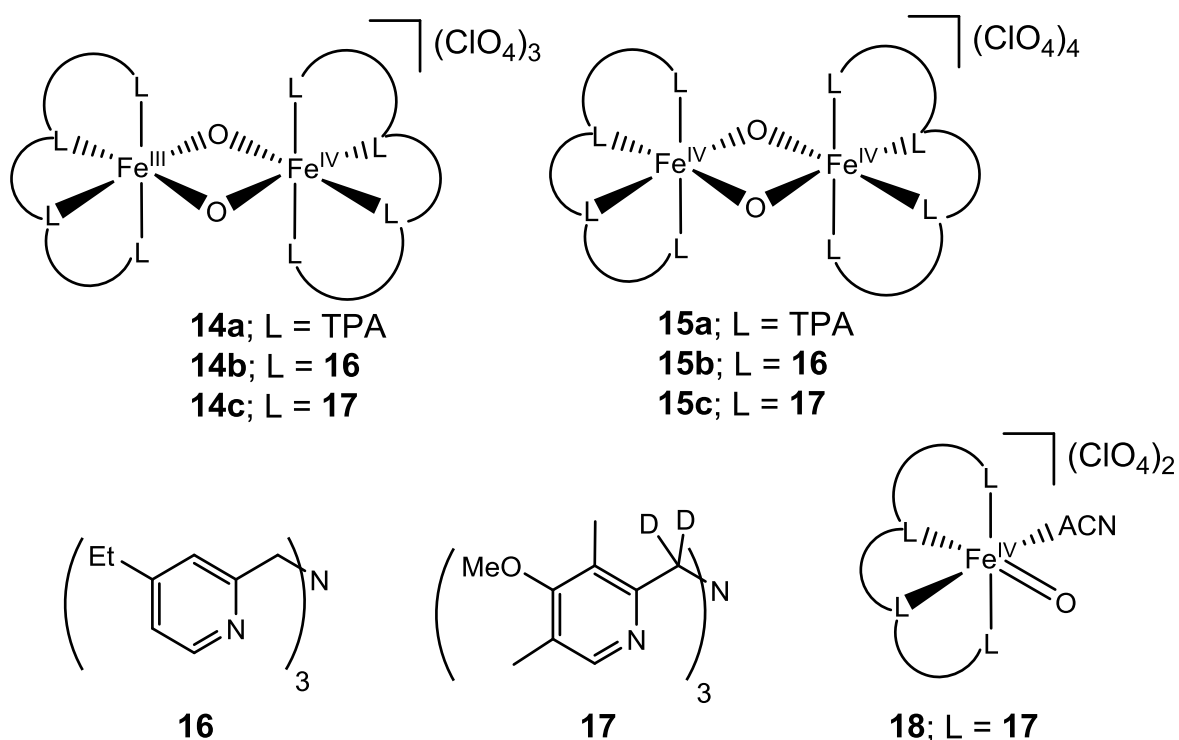
Tabell 2. Oxidation av cyklohexan med komplex [Fe^{II}L(ACN)₂](ClO₄)₂.^a



Ligand (L)	Förkortning ^b	A+K ^c	A/K	KIE	RC (%) ^d	3°/2° ^e
5	TPA	3,2	5	3,5	100	17
10a	3-Me ₃ -TPA	4,5	14	3,7	100	27
10b	5-Me ₃ -TPA	4,0	9	3,8	100	15
10c	6-Me-TPA	4,0	7	3,6	85	30
10d	6-Me ₂ -TPA	2,9	10	4,0	74	33
10e	6-Me ₃ -TPA	1,4	1	3,3	64	15
11	-	5,8	10	3,4	89	30
12	-	1,7	2	3,5	74	27
10f	5-MeOOC-TPA	4,0	5	-	100	-
10g	5-(MeOOC) ₂ -TPA	2,3	19	3,7	100	15
13	-	3,1	1,4	1,5	27	3,3

^aFörhållandet katalysator:H₂O₂:substrat = 1:10:1000 i ACN. ^bFörkortning av moderligandens substitutionsmönster. ^cMol per mol oxidant. ^dRetention av konfiguration vid oxidation av 1,2-cis-dimetylcyklohexan. ^eOxidation av adamantan.

Que och medarbetare⁶⁹ syntetiserade år 1995 binukleära komplexen **14a-b** som modeller för sMMO, se figur 17. Dessa var de första isolerade högvalenta järnkomplexen. Det höga oxidationstillståndet nåddes med tillsats av väteperoxid. Tyvärr kunde den oxiderade formen **15a-b** inte isoleras. År 2007 rapporterade Que⁷⁰ att komplexen **14c** och **15c** kunde isoleras med den elektronrika liganden **17** vars bensyliska positioner var deutererade. Komplexen **14c** och **15c** jämfördes med mononukleära **18** vid oxidation av svaga C-H-bindningar. Forskarna fann att den relativa reaktionshastigheten var: $k(\mathbf{14c}) : k(\mathbf{15c}) : k(\mathbf{18}) = 1:10:1000$. Således föreslogs det att mononukleära komplex är effektivare oxidanter.

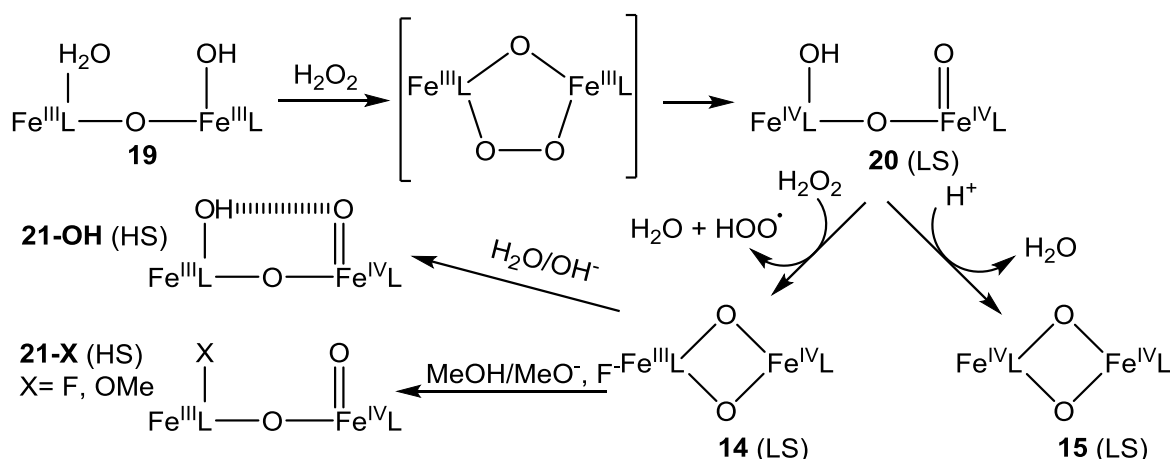


Figur 17. Binukleära icke-hemkomplex och deras korresponderande ligander.

I figur 18 visas ett förslag till allmän oxidationsmekanism med dimeriska komplex av Que et al.⁷¹ Först reagerar **19** med väteperoxid och bildar en cyklisk intermediär, som isomerar till LS komplexet **20** med en öppen struktur. Vid närvaro av stark syra bildas **15** som är LS och har en stängd struktur. Ett överskott av väteperoxid eller någon annan protondonor ger stängda LS-komplexet **14** som oxiderar C-H-bindningar långsamt. I närvaro av vatten, alkohol, hydroxid eller alkoxid^{33, 72} öppnas strukturen och det bildas HS komplexet **21**, som är en snabb oxidant. I tabell 3 visas de relativa hastigheterna för oxidation av 9,10-dihydroantracen (DHA) med olika dinukleära komplex. Motjonen i **21** är av stor betydelse för reaktionshastigheten. Utbyte av hydroxid mot metoxid eller fluorid orsakade en

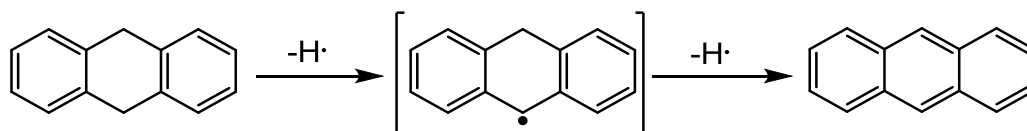
tiofaldig ökning av oxidationshastigheten. Skillnaden i reaktivitet berodde på en vätebindning mellan $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OH}$ och $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{=O}$ i **21-OH** som saknades i **21-F** och **21-OMe**.^{72, 73}

Que och medhjälpare påpekade två huvudsakliga fenomen utgående från resultaten i tabell 3.⁷¹ För det första var komplexen med HS minst 1000 gånger snabbare än de med LS. För det andra ledde en öppen form till en starkare oxidant då **15** och **20**, eller **14** och **21** jämfördes sinsemellan. Författarna förklarade denna iakttagelse med att den öppna strukturen möjliggjorde en terminal $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{=O}$ som oxidant. I kontrast var oxidationspotentialen delokaliserad över båda järnatomerna i den stängda strukturen. Ques förslag till mekanism stöds av experiment utförda av Rybak-Akimova et al.⁷⁴ De fann att öppna komplexet **20** oxiderar fenoler och fosfiner 10-10⁴ gånger snabbare än den stängda formen **15**.



Figur 18. Föreslagen reaktionsmekanism för uppkomsten av olika binukleära komplex.⁷¹ Spintillståndet är givet inom parentes.

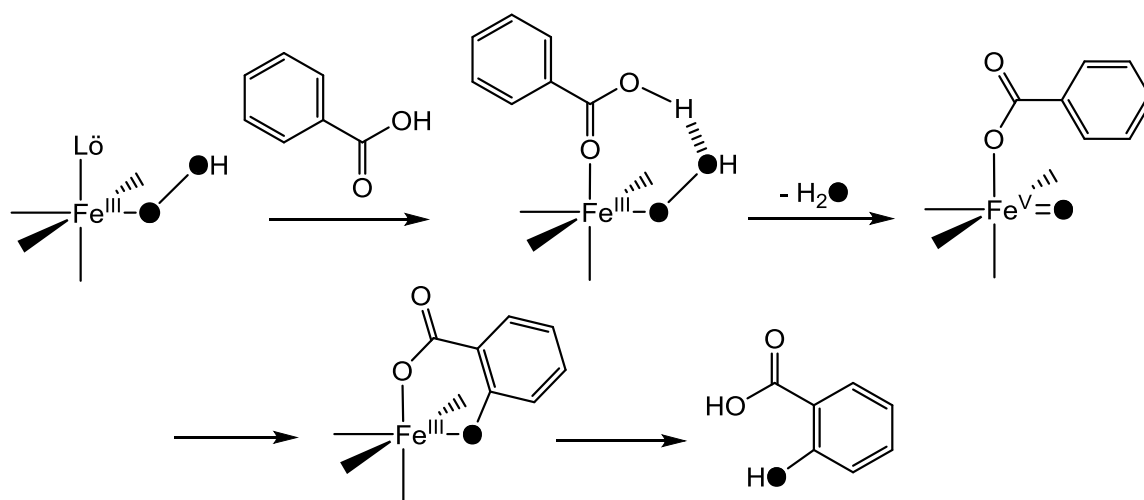
Tabell 3. Oxidation av DHA katalyserat av dinukleära komplex vid $-80\text{ }^\circ\text{C}$.^{33, 72, 73}



Komplex	14	15	20	21-OH	21-F	21-OMe
Spin	LS	LS	LS	HS	HS	HS
Relativ reaktivitet	1	10	$2,7 \cdot 10^3$	$2,8 \cdot 10^6$	$3,2 \cdot 10^7$	$3,6 \cdot 10^7$
Hastighetskoefficient ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)	10^{-5}	10^{-4}	0,027	28	320	360

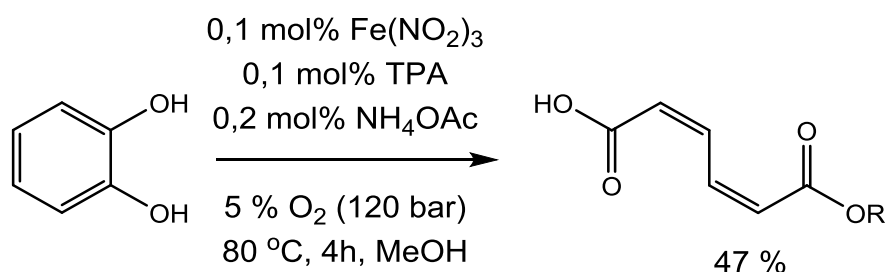
På senare år har effektivare ligander upptäckts för C-H-aktivering, vilket har minskat intresset för TPA. I stället för C-H-aktivering undersöks TPA-derivat främst i epoxideringsreaktioner.⁷⁵⁻⁷⁷ Från dessa och andra studier med besläktade ligander⁷⁸ framgår det att flera elektrondonerande substituenten på pyridinet leder till en mera reaktiv och selektiv katalysator.

Det är känt att karboxylsyror har en starkt befrämjande roll vid epoxideringar och C-H-oxidation med lineära ligander. Intressant nog finns det inga studier om karboxylsyornas roll i C-H-oxidation med TPA eller andra tripodiska ligander. Bensoesyror är kända för att *ortho*-hydroxyleras enligt figur 19.⁷⁹



Figur 19. Orto-hydroxylering av bensoesyror.⁷⁹

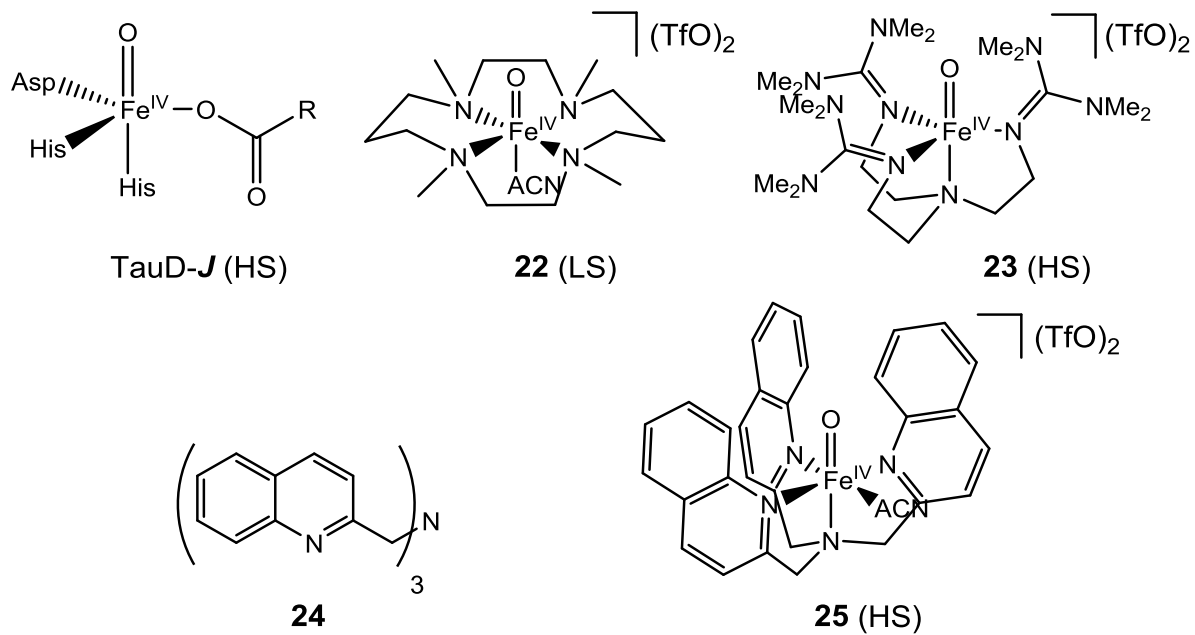
Nyligen har olika Fe^{III}-salter och TPA använts av Bruijninx och medhjäre^{80, 81} för aerobisk klyvning av katekol till mukonsyra under gröna förhållanden, se figur 20. Mukonsyra är en intermediär vid framställning av adipinsyra, utgångsämnet för nylon.⁸² Ammoniumacetat fungerar som bas för att koordinera katekol till metallcentret.



Figur 20. Fe-TPA katalyserad aerobisk oxidation av katekol till mukonsyra.

I kapitel 2 presenterades det naturliga metallozymer med en $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -intermediär i sin katalytiska cykel. År 2003 karakteriserade Krebs et al.⁸³ den första $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -intermediären med HS för enzymet taurindeoxygenas (TauD-**J**), vars geometri är en trigonal-bipyramid som favoriserar HS-tillståndet, se figur 21.⁸⁴ Efter upptäckten av TauD-**J** har andra $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -metalloenzymer med HS-tillstånd isolerats.⁸⁵⁻⁸⁸ År 2003 isolerades även den första $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -intermediären för ett mononukleärt icke-hemkomplex (**22**) men denna var LS.¹⁶ Sedan dess har majoriteten av icke-hemkomplex med en $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -intermediär identifierats som LS och med en dålig förmåga för C-H-oxidation.⁸⁹ Konsekvent har det föreslagits att HS är en förutsättning eller åtminstone fördelaktigt för ett reaktivt icke-hemkomplex.⁹⁰ Que och medarbetare⁹¹ presenterade år 2009 det första $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -nonhemkomplexet med HS (**23**). Liganden hade C_3 -symmetri som tillsammans med de steriskt krävande metylgrupperna tilltvingade den önskade trigonal-bipyramidala geometrin. De elektronrika imindonorerna stabiliserade det höga Fe^{IV} -oxidationstillståndet, men till forskarnas besvikelse var **23** en långsam oxidant. Detta berodde på metylgrupperna som gjorde oxogruppen mycket svåråtkomlig. Liknande komplex har syntetiserats av andra,^{92, 93} men dessa har inte visat en förbättrad reaktivitet.

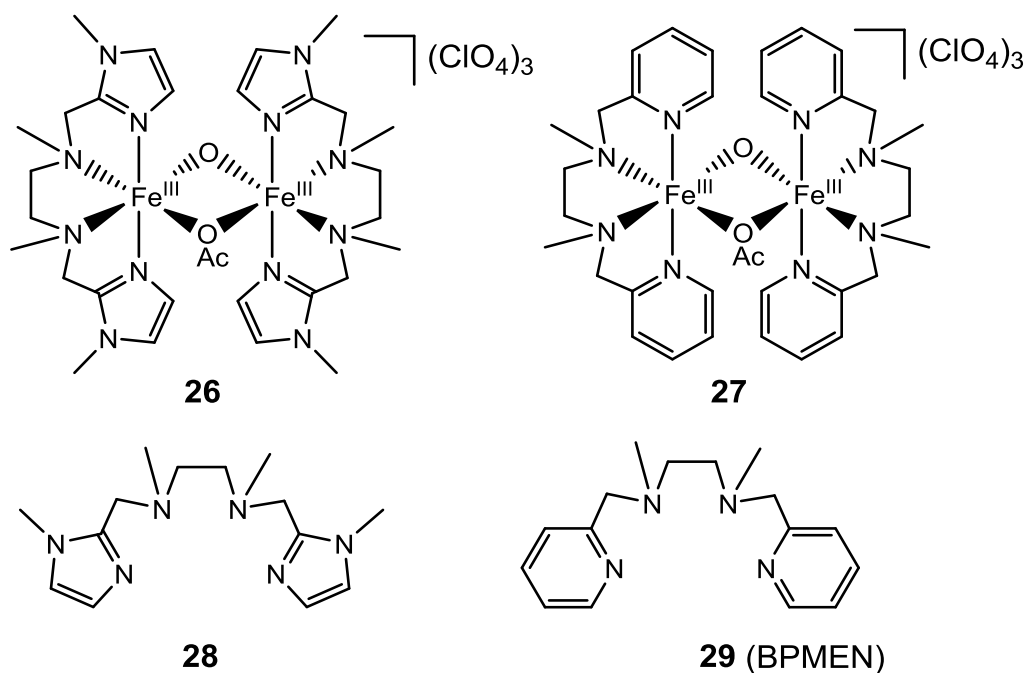
Que och medarbetare undersökte om det dimeriska TPA-komplexet **21** kunde vidareutvecklas till en monomerisk form som bibehöll HS-tillståndet. Det isolerades $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -komplex med liganderna **10c** och **12**, men dessa var LS.⁹⁴ Ett stort framsteg gjordes år 2015 med liganden **24** som gav HS-komplexet **25**.⁹⁵ Detta komplex är för tillfället det snabbaste kända $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -icke-hemkomplexet vid oxidation av föreningar med starka C-H-bindningar, såsom cyklohexan ($k_{\text{rel}} 0,37 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$).⁸⁹ Det är värt att notera att **25** inte var en trigonal-bipyramid. Framtida ligander som har en bättre förmåga att skapa den önskade trigonal-bipyramidala geometrin kommer troligtvis att vara starkare oxidanter.



Figur 21. Den allmänna strukturen för TauD-*J* och ett urval av $\text{Fe}^{\text{IV}}(\text{O})$ -ickehemkomplex. Spintillståndet är givet inom parentes.

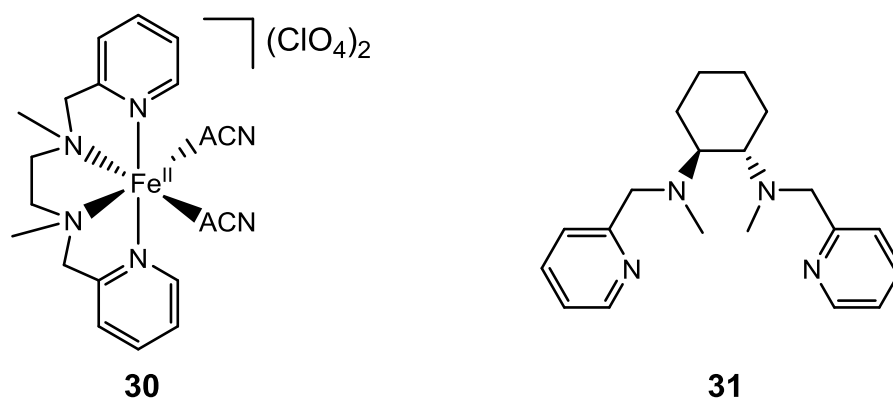
5.2. Komplex med linjär struktur

Verlhac och Tetard⁹⁶ syntetiserade år 1996 binukleära järnkomplexen **26** och **27** med liganderna **28** och **29** (*N,N'*-bis(2-pyridylmetyl)-*N,N'*-bismetyl-1,2-etandiamin, BPMEN), se figur 22. I kontrast till tripodiska TPA var **28** och BPMEN diaminer med en linjär struktur. Oxidation av cyklohexan med TBHP som oxidant gav A/K-förhållandet ≈ 1 , ett klart tecken på radikalkemi. Oxidationen slutfördes två gånger snabbare och med ett tre gånger bättre utbyte då den utfördes med **27** jämfört med **26**. Således var BPMEN en effektivare ligand.



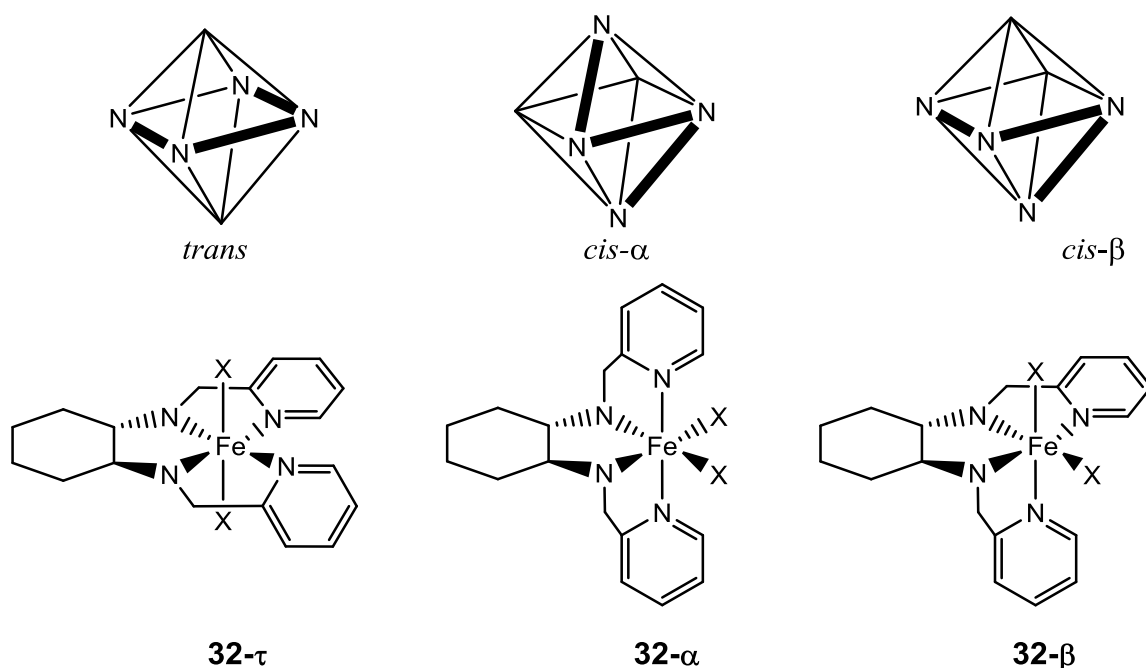
Figur 22. Tidiga binukleära icke-hemkomplex med linjär struktur.

Nishida och medhjälpare⁹⁷ jämförde reaktiviteten mellan binukleära komplexet **27** och TPA-derivatet **6**. Författarna fann att **27** gav ett 11-25 gånger bättre utbyte än **6**. Que och Chen⁹⁸ syntetiserade mononukleära komplexet **30** (figur 23) och jämförde dess reaktivitet med det närbesläktade TPA-komplexet **9**. Komplexet **30** gav ett nästan dubbelt högre utbyte jämfört med **9**. Båda komplexen hade hög RC (>96 %) vid oxidation av *cis*-1,2-dimetylcyklohexan.⁵¹



Figur 23. Till vänster, ett mononukleärt icke-hemkomplex med en lineär ligand. Till höger, en kiral lineär ligand. I figur 24 visas komplexen som den kirala liganden kan bilda.

Inspirerade av BPMEN syntetiserade Que och medhjälpare⁹⁹ en kiral diaminligand **31** (*N,N'*-bis-(2-pyridylmetyl)-*N,N'*-dimetyl-trans-1,2-cyklohexandiamin, BPMCN), se figur 23. Komplexering gav $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{BPMCNCN})(\text{ACN})_2(\text{OTf})_2]$ (**32**, OTf=trifluormetansulfonat). I en senare studie visade Costas och Que¹⁰⁰ med ¹H-kärnmagnetisk resonans (NMR) att **32** hade två olika geometrier, *cis-α* (**32-α**) och *cis-β* (**32-β**), se figur 24. Tetradentata ligander såsom **31** har även möjligheten att bilda komplex med en planar *trans*-geometri (**32-τ**), typiskt för Schiffbaser,¹⁰¹ men denna struktur observerades inte. Intressant nog kunde de två *cis*-strukturerna isoleras och då upptäcktes det att de hade olika reaktivitet, se tabell 4. Komplex **32-α** överträffade tidigare resultat erhållna med TPA-komplexet **9** med ett bättre utbyte, ett högt A/K-förhållande och en kvantitativ retention av konfigurationen. Oxidation av cyklohexan till cyklohexanol uppvisade en hög grad (86 %) av inkorporering av isotopmärkt ¹⁸O från H₂¹⁸O₂. I skarp kontrast gav **32-β** ett mycket sämre oxidationsresultat och uppvisade en lägre grad av inkorporering av ¹⁸O.



Figur 24. De tre möjliga koordinationsgeometrierna för komplex **32**.

Tabell 4. Oxidation av cyklohexan med olika koordinationsgeometrier.^a

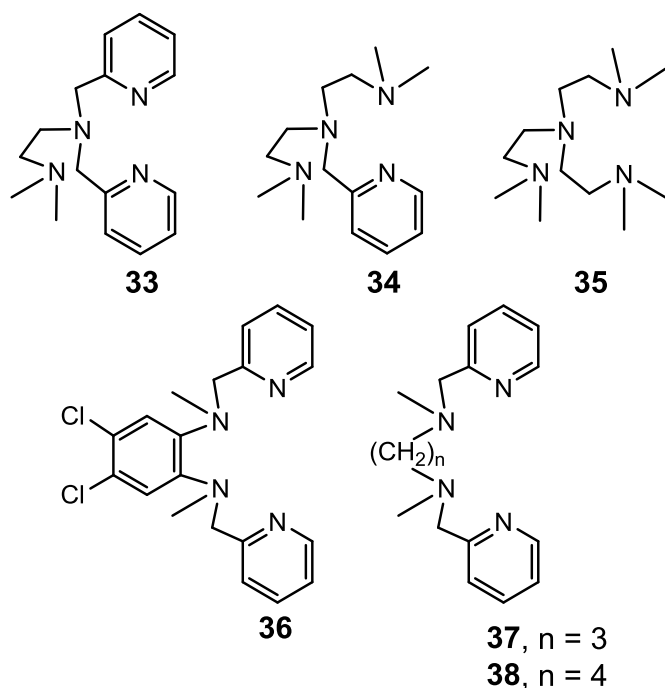
Komplex	A+K	A/K	RC (%) ^b	3°/2°	H ₂ ¹⁸ O ₂ (%) ^c
32-α	5,9	9	> 99	15	82
32-β	1,9	0,9	68	17	34
9	3,2	5	>99	17	70

^aFörhållandet katalysator:H₂O₂:substrat = 1:10:1000 i ACN. ^bRetention av konfiguration vid oxidation av 1,2-cis-dimetylcyklohexan. ^cInkorporering av ¹⁸O till cyklohexanol.

Britovsek och medhjälpare^{76, 102} undersökte hur strukturell variation av liganden i komplex **32** påverkade reaktiviteten. Resultaten för liganderna TPA, BPMEN, BPMCN och relaterade strukturisomerer **33-38** visas i tabell 5. Det bästa utbytet erhöles med BPMEN, medan TPA och **33** var jämlika. Komplex med dessa tre ligander uppvisade ett typiskt beteende för en metallcentrerad oxidant, såsom ett högt A/K-förhållande och KIE. Intressant nog gav **37** ett bra utbyte, men ett lågt A/K-förhållande. De andra undersökta liganderna gav både ett lågt utbyte och A/K-förhållande. Förbluffande nog hörde BPMCN till denna grupp, till synes i strid med Costas och Ques observationer.¹⁰⁰ Detta fenomen undersöktes närmare via kristallografiska studier och temperaturbundna ¹⁹F- och ¹H-NMR-studier av komplexen. BPMEN var den enda liganden som bildade komplex enbart med *cis-α*-geometri. Resten av de undersökta liganderna bildade komplex som uppvisade en varierande fördelning av *cis-α*-, *cis-β*- och *trans*-geometri. Författarna drog slutsatsen att

den låga katalytiska aktiviteten berodde på *cis*- β - och *trans*-strukturerna. BPMEN visade sig vara den minst flexibla liganden vilket bidrog till komplexets goda stabilitet och således den högre katalytiska aktiviteten. Författarna föreslog att den katalytiska effekten avtog huvudsakligen genom oxidativt sönderfall av liganden, vilket senare bevisades.¹⁰³ Geometrins inverkan på den katalytiska aktiviteten kunde undersökas med strukturella analoger. Påminnande quinolinderivat komplexerades och de effektivaste katalysatorerna var komplex med enbart *cis*- α -geometri.¹⁰⁴

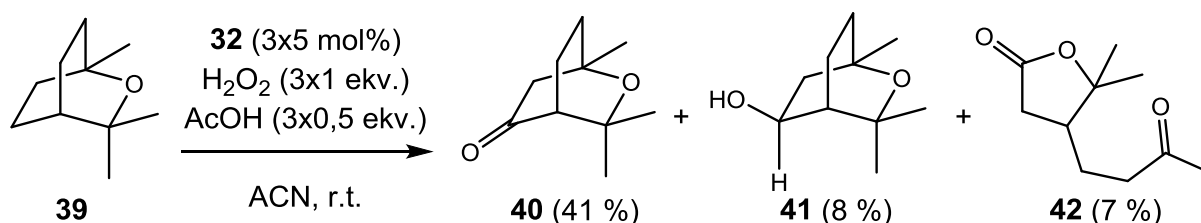
Tabell 5. Oxidation av cyklohexan med $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{L})(\text{ACN})_2](\text{OTf})_2$.^a



L	A+K ^b	A/K	KIE	3°/2° ^c
TPA	32	12	3,5	18
BPMEN	65	9,5	2,9	13
33	32	6,8	3,4	23
34	3,4	3,7	2,1	7
35	3,2	3,2	1,8	6
BPMCEN	18	1,2	-	-
36	19	0,9	-	-
37	42	1,4	-	-
38	0	0	-	-

^aFörhållandet katalysator:H₂O₂:substrat = 1:10:1000 i ACN. ^bMol produkt per mol oxidant. ^cOxidation av adamantan.

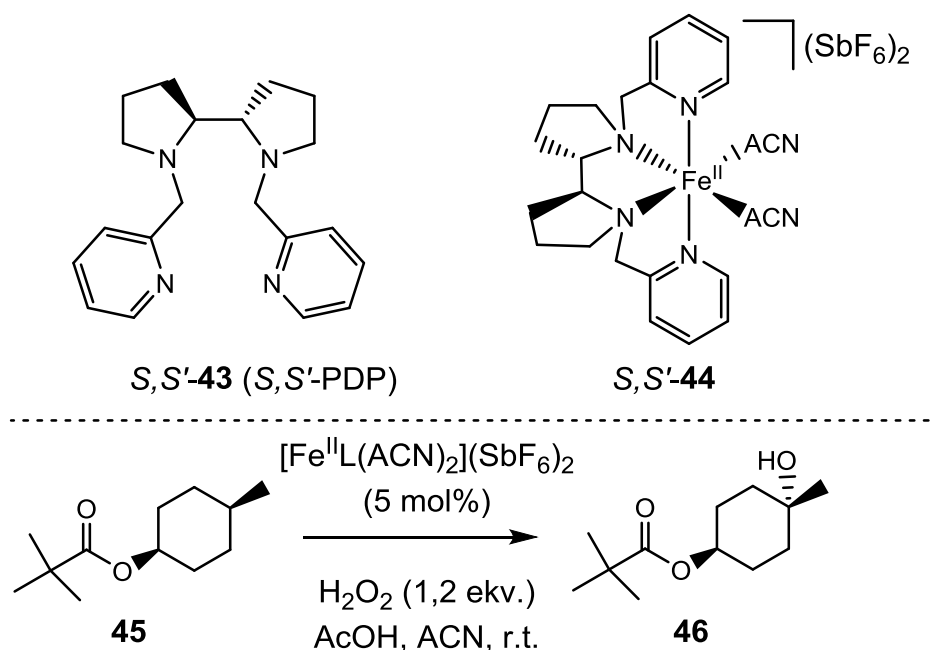
Bermejo et al.¹⁰⁵ presenterade år 2013 en metod där olika monoterpener oxiderades med komplex **32**, se figur 25. Det bästa utbytet erhöles med iterativt utförande, där katalysator, oxidant och AcOH tillsattes i tre ekvivalenta doser. Vid oxidation av **39** erhöles huvudsakligen **40** i ett moderat utbyte (41 %) med **41** och **42** som biprodukter.



Figur 25. Oxidation av monoterpener med ett BPMEN-komplex.

År 2007 publicerades en banbrytande studie av Chen och White⁵³ där författarna syntetiserade flera komplex med strukturen [Fe^{II}L(ACN)₂](SbF₆)₂ och undersökte deras katalytiska aktivitet vid oxidation av **45** till **46**, se tabell 6. Med BPMEN som ligand erhöles endast ett lågt utbyte (7 %). Författarna antog att etylenbryggan i BPMEN inte var tillräckligt styv och detta orsakade den låga aktiviteten. Experiment med BPMCN visade ingen förbättring. BPMEN modifierades genom att byta ut etylenbryggan till en styv bipyrrolidin som gav (2*S*,2'*S*')-1,1'-bis(2-pyridylmetyl)-2,2'-bipyrrolidin (*S,S'*-PDP, *S,S'*-**43**). Med denna ligand erhöles komplex (*S,S'*)-**44** som förbättrade utbytet till det dubbla (14 %). Författarna kände till att tillsats av karboxylsyra förbättrade utbytet för epoxideringar katalyserat av liknande komplex. Intressant nog gällde detta även för C-H-aktivering. En tillsats av 0,5 ekv. AcOH ökade utbytet till 38 %. Utbytet kunde förbättras till 51 % med iterativt utförande, där (*S,S'*)-**44**, AcOH och H₂O₂ tillsattes i tre ekvivalenta doser med 10 min mellanrum. Komplex (*S,S'*)-**44** favoriserade oxidation av tertiära positioner över sekundära. Kristallografiska studier visade att (*S,S'*)-**44** existerade enbart med *cis*- α -geometri. Komplex **44** är numera känd som Chen-Whitekatalysator och båda enantiomererna är kommersiellt tillgängliga.¹⁰⁶

Tabell 6. Katalytisk oxidation av *cis*-4-metylcyklohexylpivalat till korresponderande alkohol med komplex **44**.

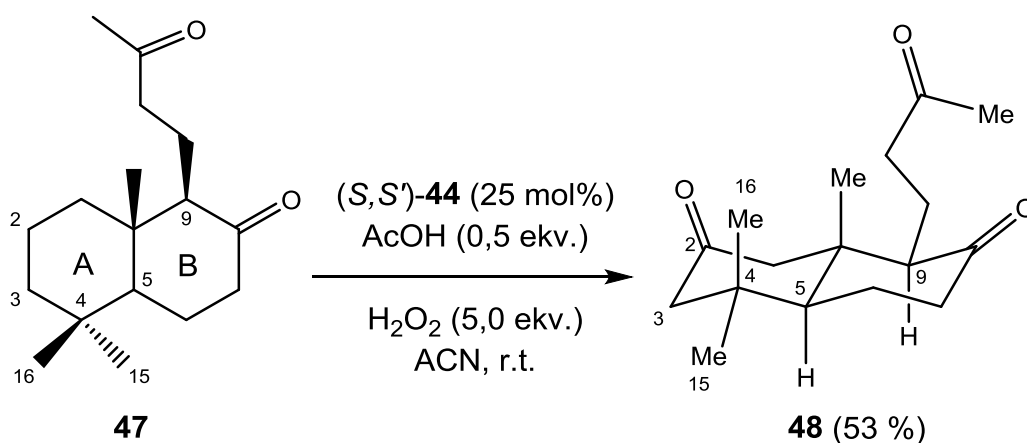


L	AcOH (ekv.)	Utbyte (%)	Konversion (%) ^a	Selektivitet (%) ^b
BPMEN	0	7	12	56
<i>S,S'</i> -PDP	0	14	15	92
BPMEN	0,5	26	41	62
<i>S,S'</i> -PDP	0,5	38	42	90
<i>S,S'</i> -PDP	0,5	51 ^c	-	-

^aKonversion på basen av mängden funnet utgångsämne. ^bSelektivitet är givet som utbytet delat med konversionen. ^cIterativt utförande.

I en följdstudie från år 2010 undersökte Chen och White⁵⁴ hur selektiviteten hos (*S,S'*)-**44** kunde påverkas. Elektronisk kontroll observerades ifall en tertiär position var α eller β till en elektrontilldragande grupp, såsom ester eller keton, vilket styrde oxidationen till mer elektronrika positioner. Elektrondonerande grupper favoriserade oxidation av α -positionen, oberoende om denna var tertiär eller inte. Sterisk kontroll observerades för hindrade tertiära positioner vilket favoriserade mer tillgängliga sekundära positioner. Cykliska substrat oxiderades vid de energetiskt fördelaktiga ekvatoriala positionerna. Det observerades även en stereoelektronisk effekt för cykliska substrat där substituenterna påverkade konformationen och därmed oxidationsselektiviteten.

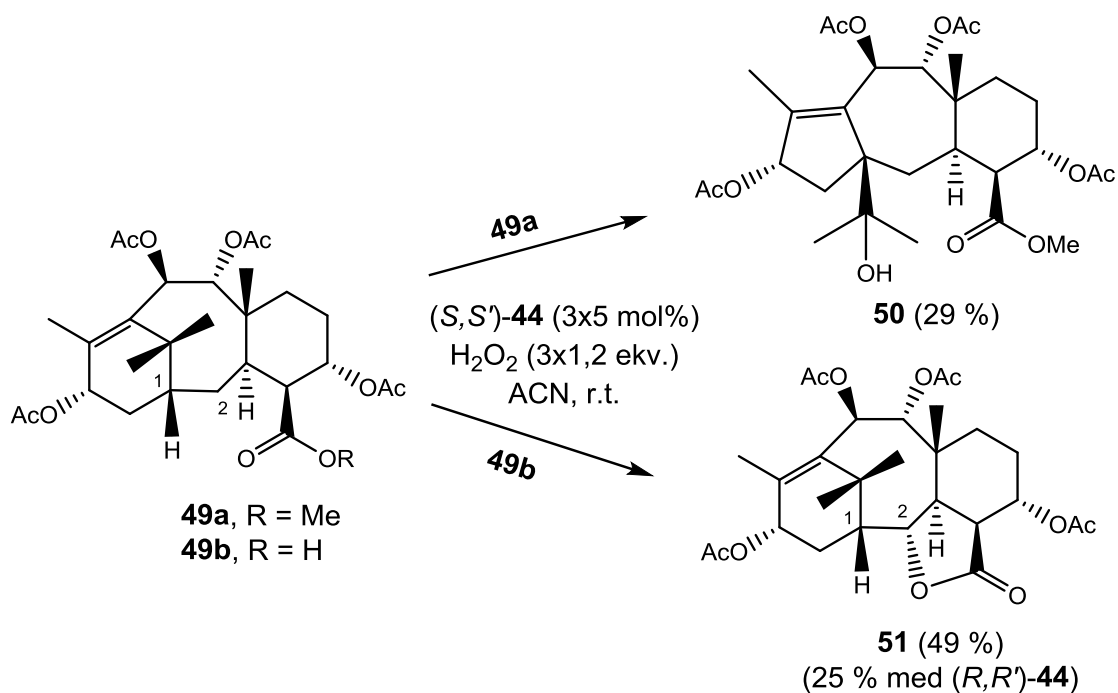
Författarna tillämpade de observerade reglerna för selektivitet vid oxidation av **47**, ett (+)-manoolderivat, se figur 26. Vissa manooler har visat potential vid behandling av cancer.¹⁰⁷ Utgångsämnet **47** hade två tertiära C-H-bindningar, C5 och C9, samt sju sekundära positioner. De tertiära bindningarna var inerta för oxidation, medan C2 oxiderades i moderat utbyte (53 %). De tertiära bindningarna var inerta eftersom C9 var närliggande till en elektrontilldragande karbonylgrupp, medan C5 befann sig i en svårtillgänglig axial position och var steriskt hindrad av geminala dimetylgruppen i C4. De sekundära C-H-bindningarna i sidokedjan och ringsystem B var missgynnade på grund av de närliggande karbonylgrupperna. C3 var steriskt hindrad av metylgrupperna vid C4, medan oxidation av C-H-bindningarna i C2 eliminerade en 1,3-diaxial repulsion med metylgruppen C16. Baran et al.¹⁰⁸ visade att oxidation av C2 främjades eftersom detta resulterade i en förminskning av den maximala ringspänningen. Katalysatorns selektivitet baserade sig alltså på elektroniska, steriska och stereoelektroniska faktorer.



Figur 26. Selektiv oxidation av ett (+)-manoolderivat.

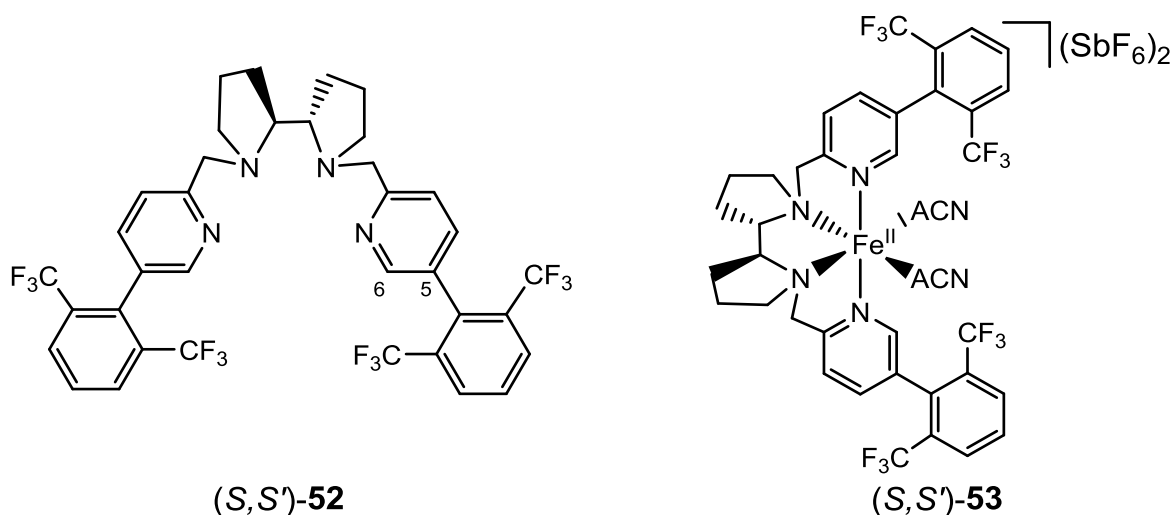
White och medarbetare¹⁰⁹ visade år 2012 att det var möjligt att styra oxidationspositionen med hjälp av en karboxylsyra som en dirigerande grupp. Detta överskred selektiviteten härstammande från de elektroniska, steriska och stereoelektroniska effekterna. Taxaner används som cancermotvärkande ämnen¹¹⁰ och i figur 27 visas oxidation av taxolderivatet **49a-b**. Estern **49a** oxiderades vid tertiära C-H-bindningen vid C1, vilket även resulterade i en omlagring till nortaxanen **50** i ett medelmåttigt utbyte (29 %). White och medarbetare¹¹¹ hade två år tidigare rapporterat en likande omlagring som det första direkta beviset för kortlivade alkylradikaler med icke-hemkomplex. Det låga utbytet för **50** berodde troligtvis på att det inte fanns en fri karboxylsyra som kokatalysator. Det är möjligt att utbytet kunde ha förbättrats genom tillsats av AcOH.

Med fria karboxylsyran **49b** styrdes oxidationen till C2, vilket gav lakton **51** i ett moderat utbyte (49 %). Författarna uppmärksammade en kiral parning mellan substrat och katalysator. När oxidationen av **49b** utfördes med (*R,R'*)-**44** sjönk utbytet för **51** till 25 %. Forskarna drog slutsatsen att det är viktigt att välja katalysatorns konfiguration enligt substratet. Det konstaterades även att tillsatsen av AcOH inte var nödvändigt om substratet hade en dirigerande karboxylsyra.



Figur 27. Oxidation av ett taxolderivat med en karboxylsyra om dirigerande grupp. Reaktionen utfördes iterativt med tillsats av katalysator och oxidant i tre doser.

Gormisky och White¹¹² visade år 2013 att det var möjligt att ändra oxidationsselektiviteten hos **44** med en mera steriskt förhindrad ligand. Derivatisering av PDP i position 6 gav ett komplex med en minskad reaktivitet, såsom Que hade rapporterat för TPA.⁵¹ Position 5 var lämplig för derivatisering, vilket gav den steriskt förhindrade liganden (*S,S'*)-**52**, se figur 28. Komplexbildning med denna ligand gav (*S,S'*)-**53**.

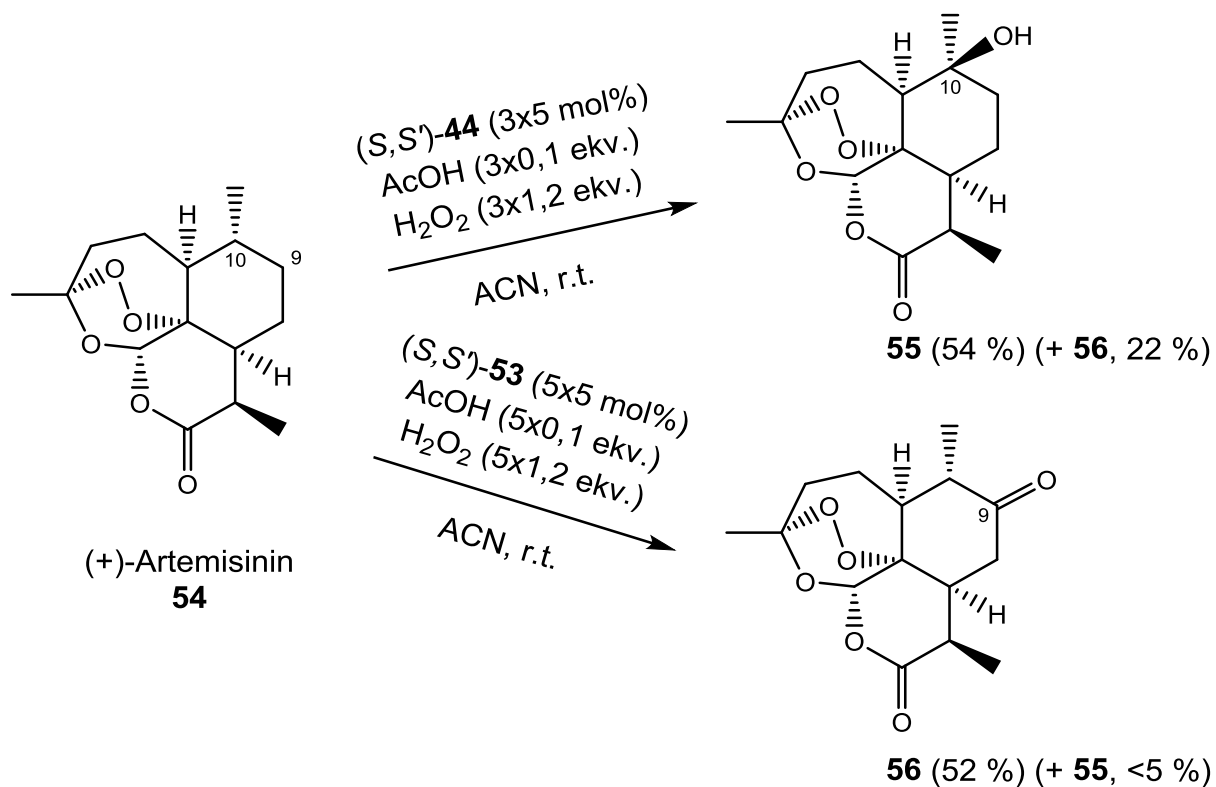


Figur 28. En steriskt hindrad ligand och dess korresponderande komplex.

Komplexen (S,S')-**44** och (S,S')-**53** hade en klar skillnad i selektivitet. I figur 29 visas resultaten för oxidation av (+)-artemisinin (**54**) som används i behandling av malaria¹¹³ och vars upptäckt tilldelades halva Nobelpriset i medicin år 2015.¹¹⁴ Då (S,S')-**44** användes som katalysator oxiderades den tertiära C-H-bindningen vid C10, vilket gav huvudsakligen alkohol **55** i ett moderat utbyte (54 %) och keton **56** som biprodukt (22 %). Med steriskt hindrade (S,S')-**53** var C10 inert och i stället oxiderades de bättre tillgängliga C-H-bindningarna vid C9. Keton **56** erhöles i ett moderat utbyte (52 %) tillsammans med små mängder alkohol **55**. Reaktionsbetingelserna var mycket milda eftersom den mycket labila peroxidbryggan i **54** hölls intakt. Positionerna C9 och C10 har tidigare endast varit tillgängliga via långsam fermentering med genetiskt modifierade jäster.¹¹⁵

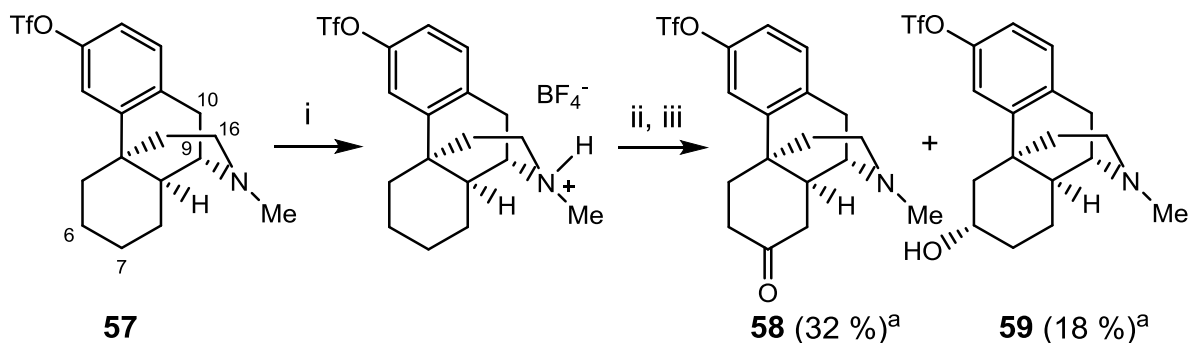
Kännetecknande för **54** är dess låga löslighet i vatten som gör den otillämpbar för administration via injektion. Den presenterade metoden är ett stort framsteg eftersom **55** och **56** kan användas som intermediärer för vidare förbättring av lösligheten.¹¹⁶

Författarna utvecklade även en kemisk beräkningsmodell för att förutspå oxidationspositionen för olika substrat med **44** och **53** som katalysatorer.



Figur 29. Selektiv oxidation av (+)-artemisinin genom variation av katalysatorns steriska tillgänglighet.

Oxidation av kväverika molekyler sker vanligen vid den elektronrika α -positionen eller alternativt bildas det N-oxider. Ett ytterligare problem är deaktivering av katalysatorn genom koordination via kvävet's fria elektronpar. White och medarbetare¹¹⁷ publicerade år 2015 en studie där dessa problem kringgicks genom komplexering av det fria elektronparet med en Lewis- eller Brønstedsyra (BF₃ respektive HBF₄). Vid oxidationsreaktioner betedde sig de erhållna ammoniumkomplexen som elektrontilldragande grupper. Lewis/Brønstedkomplexet kunde demaskeras genom behandling med bas (1 M NaOH eller mättad NaHCO₃) eller en fluoridkälla (CsF) efter oxidationen. Pyridiner, primära aminer, samt sekundära och tertiära cykliska aminer kunde oxideras selektivt i moderata till goda utbyten (32 – 61 %). Intressant nog kunde imider oxideras utan maskering med motsvarande utbyten (46 – 66 %). I figur 30 visas oxidation av **57**, ett derivat av dextrometorfan som används i hostmedicin.¹¹⁸ I normalt fall skulle oxidation ske vid aminens α -positioner C9 och C16, samt den bensyliska positionen C10. Elektrontilldragande OTf och maskeringsgruppen dirigerade oxidationen huvudsakligen till C7, vilket gav keton **58** (32 %). Oxidation vid C6 gav α -alkohol **59** som biprodukt (18 %).

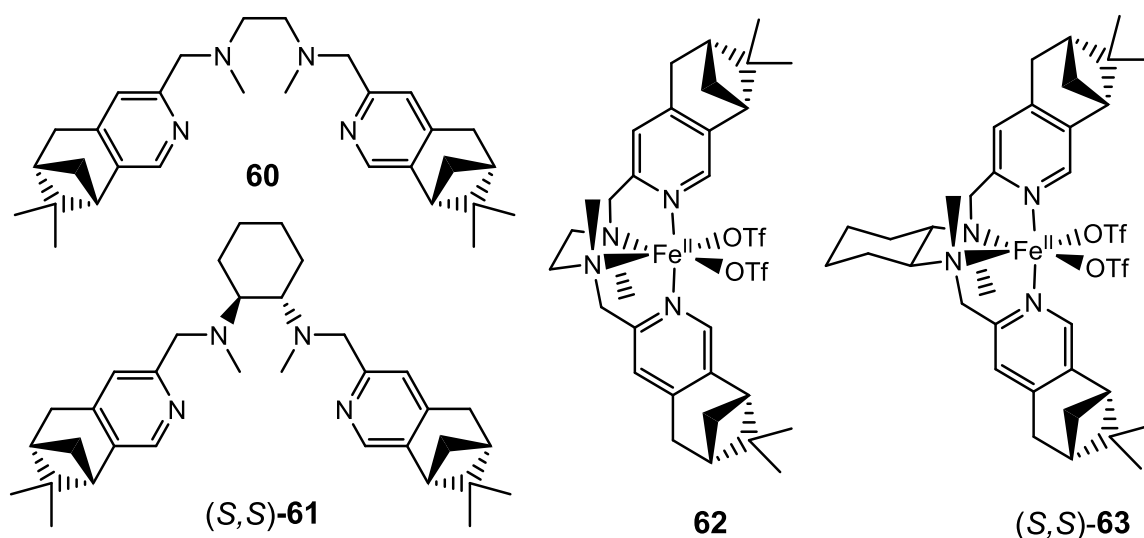


Figur 30. Oxidation av ett dextrometorfanderivat. (i) $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,1 ekv.) (ii) (S,S') -**44** (25 mol%), AcOH (5,0 ekv.), H_2O_2 (9,0 ekv.), ACN , r.t. (iii) 1M NaOH , r.t. ^aIsolerat utbyte över tre steg utan isolering av mellanprodukterna på basen av utgångsmängden **57**.

Di Stefano och hans grupp¹¹⁹ var år 2013 de första att undersöka hur olika substituenten påverkade den katalytiska aktiviteten hos (S,S') -**44**. De fann att den elektrondonerande metoxigruppen i pyridinets 4-position gav beroende på substratet samma eller ett bättre utbyte jämfört med (S,S') -**44**. I kontrast gav elektrontilldragande 4-etoxykarbonyl ett sämre utbyte med alla undersökta substrat. Forskarna föreslog att elektrondonerande grupper stabiliserar den elektrofila $\text{Fe}^{\text{V}}(\text{O})$ -intermediären, men påpekade att fortsatta studier är nödvändiga för att klargöra saken.

Komplex (S,S') -**44** är kommersiellt tillgänglig, men mycket kostsam på grund av isolering av enantioren bipyrrolidin. Gebbink och medhjälpare¹²⁰ visade att syntesen kan göras förmånligare med rasemisk *DL/meso*-bipyrrolidin som utgångsämne. Det erhöles *mix*-**44** som utgjordes av en ekvivalent mängd (S,S') -**44** och (R,R') -**44** (65-75 %), samt (R,S') -**44** (25-35%). Oxidation av enkla substrat med *mix*-**44** eller (S,S') -**44** gav så gott som samma utbyte. Forskarna visade även att (R,S') -**44** är en inaktiv åskådare vid oxidationsreaktioner eftersom detta komplex hade en *cis*- β -geometri. Således är en racemisk blandning av **44** väl tillämpad för oxidation av enkla substrat, medan mer komplexa strukturer kan förutsätta användning av enantioren katalysator.

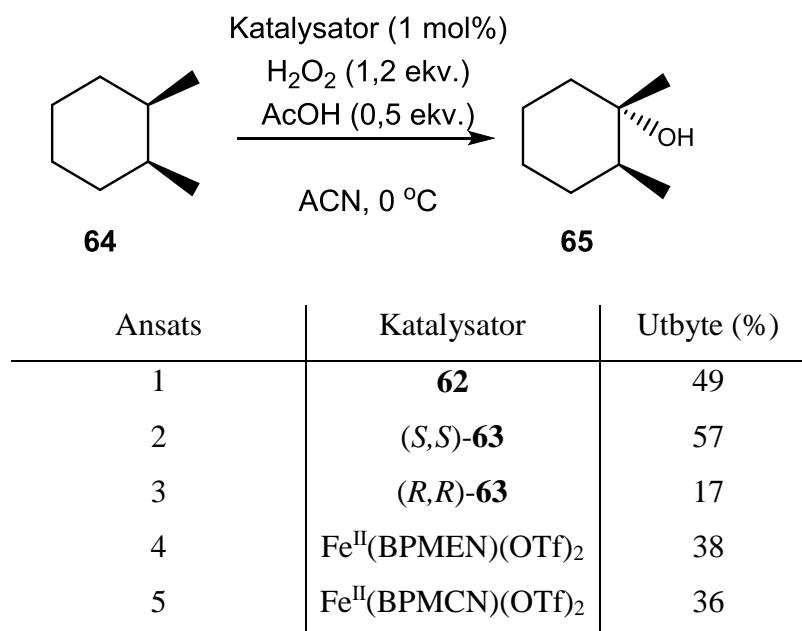
Costas och medarbetare¹²¹ presenterade år 2009 en ny serie steriskt hindrade diaminligander som var derivat av BPMEN och BPMCN. Porfyrinkomplex med ökat steriskt hinder var kända för att ha en minskad tendens att bilda inaktiva oxodimerer. Författarna resonerade att detta även gällde för icke-hemkomplex. En steriskt krävande pinen infördes i pyridinets positioner 4 och 5, eftersom det var känt att funktionalisering av position 6 minskade den katalytiska aktiviteten.⁵¹ De erhållna liganderna **60** och (*S,S*)-**61** komplexerades med järn vilket gav pinenkomplexen **62** respektive (*S,S*)-**63**, se figur 31. Komplexen hade enbart en *cis-α*-geometri på basen av ¹H-NMR-spektroskopiska och kristallografiska studier.



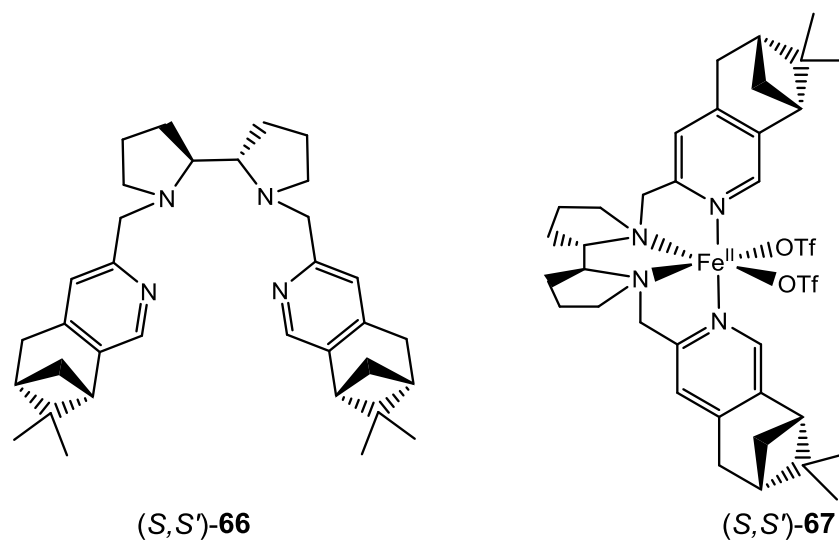
Figur 31. Pinenligander och deras korresponderande komplex.

I tabell 7 visas resultaten för oxidation av **64** till alkohol **65**. Pinenkomplexen **62** och (*S,S*)-**63** (ansats 1 och 2) gav ett relativt bra utbyte med hänsyn till den lägre mängden av katalysator som användes (1 mol%) jämfört med vad White typiskt använde (15-25 mol%).^{53, 54} Båda komplexen uppvisade även en mycket hög retention av konfigurationen (RC 99 %). Intressant nog gav (*R,R*)-**63** (ansats 3) ett mycket lägre utbyte. Författarna föreslog att diaminstommens kiralitet påverkade orienteringen av de stora pinengrupperna, vilket i sin tur starkt inverkar på den katalytiska aktiviteten. Komplexen utan pinengrupperna (ansats 4 och 5) gav ett sämre utbyte. Oxidationer med andra substrat visade att selektiviteten hos **63** kunde förutspås enligt samma elektroniska, steriska och stereoelektroniska faktorer som White hade fastställt för **44** och **53** (se sida 29 – 33).^{54, 112}

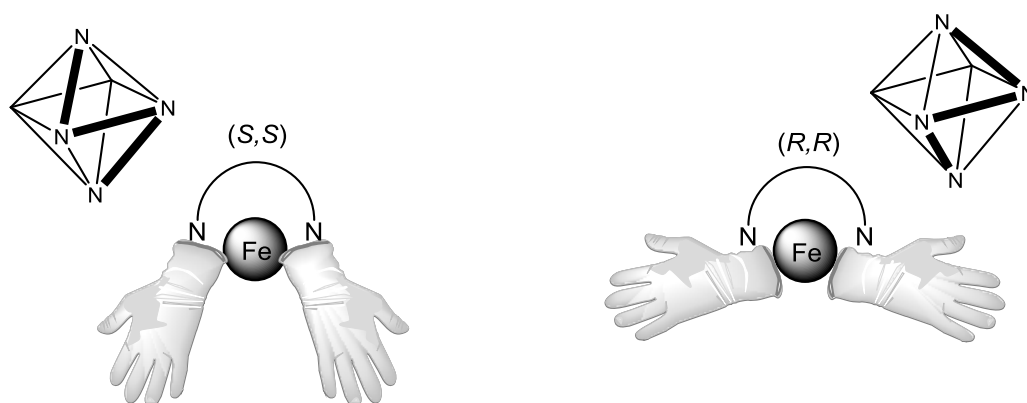
Tabell 7. Oxidation med pinenkomplex.



Costas och medarbetare¹²² publicerade år 2013 en följdstudie där de undersökte i närmare detalj selektiviteten hos pinenliganderna. Det presenterades även en ny pinenligand som baserade sig på PDP (*(S,S')*-**66**) och dess korresponderande komplex (*(S,S')*-**67**), se figur 32. Kristallografiska studier för båda enantiomererna av komplexen **63** och **67** bekräftade forskarnas tidigare hypotes om att diaminstommens kiralitet förhandsbestämde orienteringen av pinengrupporna. I figur 33 visas en schematisk representation. En *(S,S)*-diaminstom fick pinengrupporna att orientera sig bort från metallcentret, vilket bildade en ihålig struktur och gjorde metallcentret mera svåråtkomligt. Med en *(R,R)*-diaminstom var pinengrupporna orienterade åt sidorna, vilket gjorde metallcentret mera lättåtkomligt jämfört med en *(S,S)*-diaminstom.



Figur 32. Ett pinenderivat av den styva PDP liganden och dess korresponderande komplex.



Figur 33. Schematisk representation hur diaminstommens kiralitet påverkar orienteringen av pinenpyridingrupperna som är illustrerade som händer.

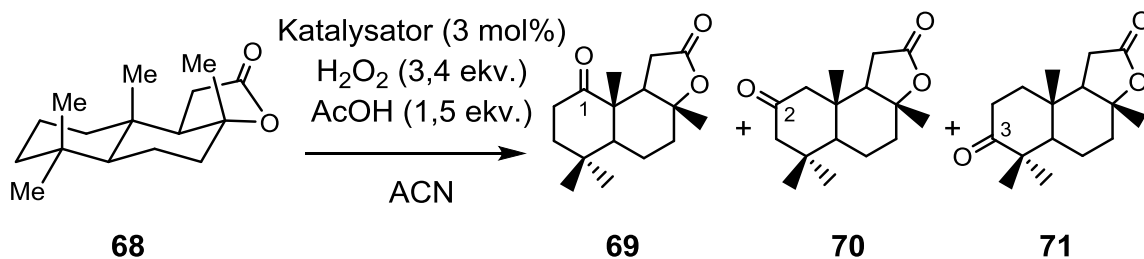
Bevarandet av den katalytiska aktiviteten vid oxidation av olika substrat undersöktes med en enkel dos av komplex och upprepade tillsatser av oxidant (H_2O_2). Komplex med mera skyddade **(S,S)**-pinenligander bevarade sin katalytiska effekt nästan fullt ut, medan komplex med **(R,R)**-pinenligander samt pinenfria liganderna BPMCN och PDP tappade nästan hela sin katalytiska aktivitet efter första tillsatsen. Författarna tolkade detta som att **(S,S)**-pinenliganders ihåliga struktur hindrar bireaktioner som förstör den katalytiska aktiviteten. Forskarna observerade en likande kiral parning av substrat och komplex som tidigare rapporterats av White et al.¹⁰⁹

I tabell 8 visas resultaten för oxidation av (+)-sklareolid (**68**),¹²² som används som doftämne i parfymer.¹²³ Endast ketonerna **69**, **70** och **71** erhöles, vilket berodde på att C-H-bindningarna i de två andra ringarna var deaktiverade av närliggande elektrontilldragande grupper såsom tidigare etablerat.⁵⁴ Produktfördelningen mellan ketonerna kunde manipuleras via val av katalysatorns kiralitet och diaminstommen styvhet. Oxidation av de steriskt tillgängliga C-H-bindningarna vid C2 och C3 (**70** respektive **71**) favoriserades av (*R,R*)-komplex (ansats 1 och 3). Det är värt att notera att i ansats 1 visade (*R,R*)-**63** en moderat selektivitet för det tillgängligare C2 (38 %) över C3 (18 %).

Diaminstommens styvhet hade en större inverkan på selektiviteten med (*S,S*)-komplexen. Ansats 2 utfördes med (*S,S*)-**63** som visade en låg selektivitet, då C1 (24 %) och C2 (24 %) befrämjades något över C3 (17 %). Den styvare bipyrrolidinstommen i (*S,S*)-**67** i ansats 4 befrämjade oxidation vid C1 (35 %) över de andra positionerna. Författarna noterade även att kinetisk kontroll var möjligt (ansats 5). Då oxidationen med (*S,S*)-**67** utfördes vid en lägre temperatur (-35 °C) erhöles **71** (36 %). Uppkomsten av **70** kunde elimineras nästan helt och hållet (4 %). De andra undersökta komplexen var inaktiva vid den lägre temperaturen. Kontrollexperiment med komplex där liganderna saknade pinengrupperna uppvisade en betydligt lägre selektivitet där det bildades ungefär ekvivalenta mängder av **70** och **71**.

De presenterade oxidationerna utfördes på 30 min och utgör således ett gott alternativ till de väletablerade men långsamma biologiska metoderna. Keton **69** hade till exempel tidigare erhöles endast i ett lågt utbyte (18 %) via två veckors fermentering med svampen *C. lunata*.¹²⁴

Tabell 8. Selektiv oxidation av (+)-sklareolid genom kontroll av kiralitet och styvhet hos katalysatorn.

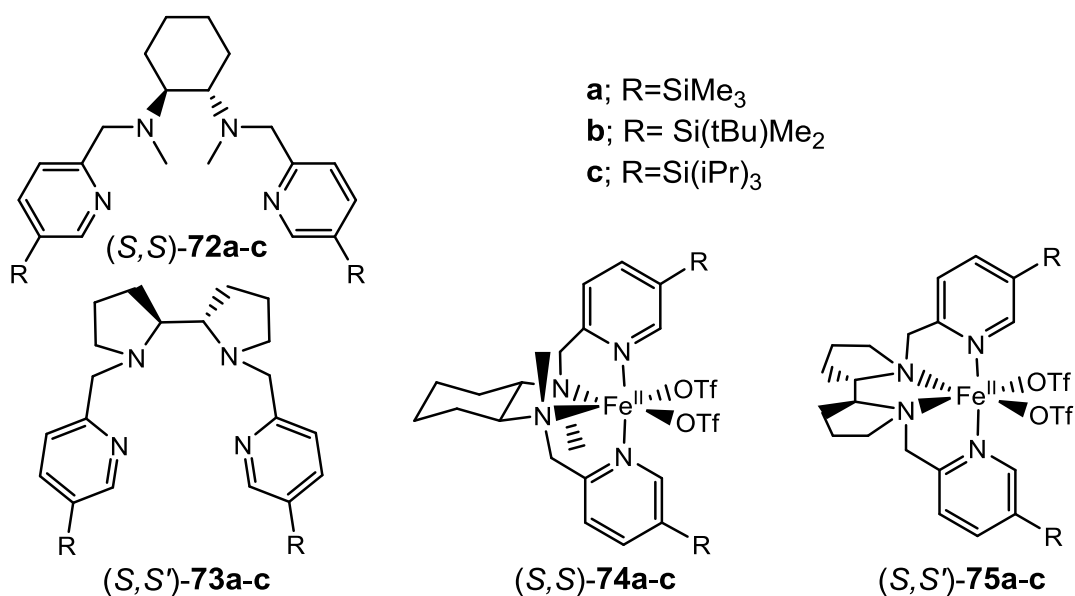


Ansats	Katalysator	Temperatur (°C)	Utbyte (%)			
			69	70	71	Totalt
1	(<i>R,R</i>)- 63	0	5	38	18	61
2	(<i>S,S</i>)- 63	0	24	24	17	65
3	(<i>R,R</i>)- 67	0	8	22	22	52
4	(<i>S,S</i>)- 67	0	20	18	35	73
5	(<i>S,S</i>)- 67 ^a	-35	19	4	36	59

^aIterativt utförande med katalysator (2x3 mol%), H₂O₂ (2x3,4 ekv.) och AcOH (2x1,5 ekv.).

I sin doktorsavhandling från år 2014 presenterade Canta¹²⁵ en ny typ av diaminligand där pyridinet var substituerat i position 5 med en silylgrupp. Derivatisering av BPMCN och PDP gav liganderna (*S,S*)-**72a-c** respektive (*S,S*)-**73a-c**, se figur 34. Komplexbildning gav (*S,S*)-**74a-c** och (*S,S*)-**75a-c** som hade en *α-cis*-geometri på basen ¹H-NMR-spektroskopiska och kristallografiska studier. Fördelen med silylliganderna var att de kunde framställas i 5-6 steg till skillnad från de 8-9 stegen som krävdes för pinenliganderna.

Vid oxidation av enkla cyklohexanderivat upptäcktes det att komplex (*S,S*)-**74a** och (*S,S*)-**75a** med trimetylsilylgrupper hade en sämre selektivitet och ett lägre utbyte än komplex med moderliganderna (*S,S*)-BPMCN och (*S,S'*)-PDP. Tertbutyldimetylsilylgrupper ((*S,S*)-**74b** och (*S,S*)-**75b**) gav ett något bättre utbyte än moderkomplexen. Till skillnad från de andra silylliganderna visade triisopropylsilylgrupper (TIPS, (*S,S*)-**74c** och (*S,S*)-**75c**) en klart höjd selektivitet och en ca 20 % ökning i utbyte. Den ökade storleken av silylgrupperna resulterade i en liknande ihålig struktur som hade observerats för pinenliganderna. Ett bättre skyddat metallcenter förbättrade den katalytiska aktiviteten och därmed valdes TIPS-komplexen för vidare studier.



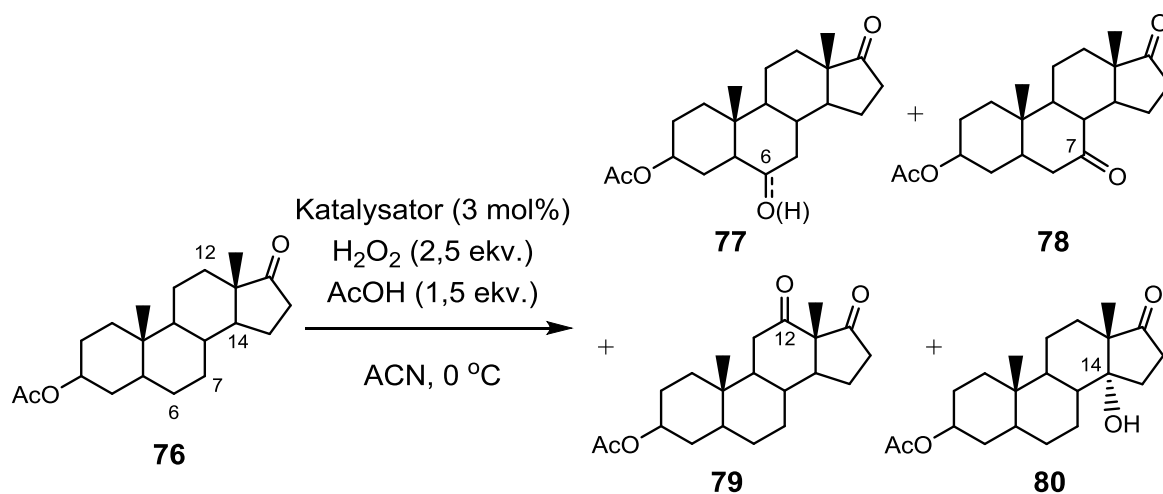
Figur 34. Steriskt hindrade silylligander och deras korresponderande komplex.

Oxiderade steroider har diverse medicinska tillämpningar, såsom inhibering av kolesterolets biosyntes.¹²⁶ I tabell 9 visas resultaten för oxidation av *trans*-androsteronacetat (**76**). I ansats 1-3 syns det klart att konversionen och utbytet steg då silylgruppens storlek ökades. Det mest hindrade komplexet *(S,S)*-**74c** (ansats 3) med TIPS-grupper hade även den högsta normaliserade selektiviteten för lättillgängliga C6 (72 %). I ansats 4 förekom det samma fenomen som tidigare observerat för pinenliganderna, där *(R,R)*-enantiomeren föredrog oxidation vid en annan position jämfört med *(S,S)*-enantiomeren. I detta fall ändrade oxidationen från C6 till C12, vilket gav **79** i en normaliserad selektivitet på 88 %.

Komplexgrupp *(S,S)*-**75a-c** (ansats 5-7) betedde sig något annorlunda jämfört med *(S,S)*-**74a-c**. Konversionen ökade inte vid ökning av silylgruppernas storlek, vilket eventuellt kunde förklaras med den styvare diaminstommen. Däremot ökade större silylgrupper utbytet och befrämjade oxidation vid C6. *(R,R)*-Enantiomeren i ansats 8 styrde oxidationen från C6 till C12, såsom observerat i ansats 4.

Intressant nog föredrog (*S,S*)-**74a-c** sekundära C-H-bindningar, eftersom den tertiära alkoholen **80** inte observerades. I kontrast hade (*S,S*)-**75a** en tydlig affinitet för tertiära C-H-bindningar (ansats 5), men denna egenskap avtog ju mer steriskt hindrad liganden var (ansats 6 och 7). Det är värt att uppmärksamma att oxidationen i ansats 4 med (*R,R*)-**74c** som katalysator var speciellt lyckad, då **79** erhöles i ett mycket gott totalt utbyte (70 %). Således har den presenterade metoden potential vid oxidation av komplexa molekyler i slutändan av flerstegssynteser.

Tabell 9. Oxidation av *trans*-androsteronacetat.



Normaliserad
selektivitet (%)^a

Ansats	Katalysator	Konversion (%)	Totalt utbyte (%)	77 ^b	78	79	80
1	(<i>S,S</i>)- 74a	70	52	56	14	30	0
2	(<i>S,S</i>)- 74b	77	55	69	10	21	0
3	(<i>S,S</i>)- 74c	85	70	72	5	23	0
4	(<i>R,R</i>)- 74c	86	80	11	1	88	0
5	(<i>S,S</i>)- 75a	81	50	51	21	13	15
6	(<i>S,S</i>)- 75b	71	57	63	18	11	8
7	(<i>S,S</i>)- 75c	83	60	82	12	3	3
8	(<i>R,R</i>)- 75c	50	48	22	6	69	3

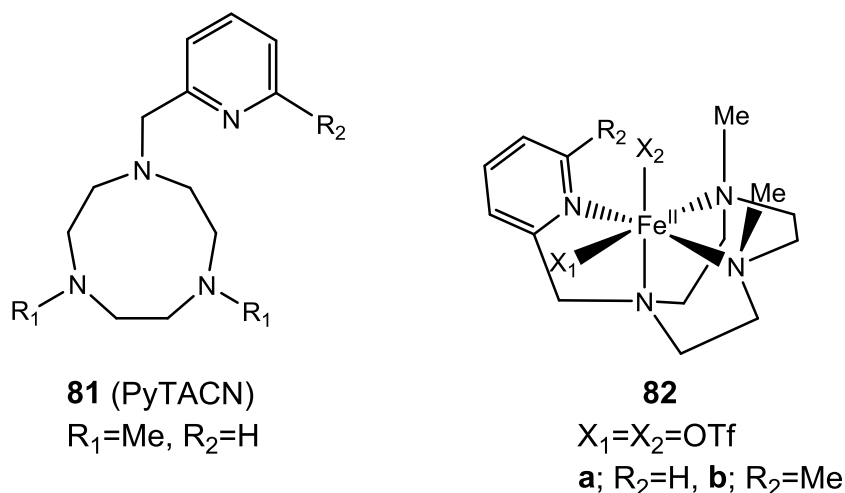
^aProcentuell andel av totala utbytet. ^bSumma av keton och α -alkohol.

5.3. Komplex med cyklisk struktur

Costas och medarbetare¹²⁷ presenterade år 2007 en ligand med cyklisk triaminostom, 1-(2-pyridylmetyl)-4,7-dimetyl-1,4,7-triazacyknonan (PyTACN, **81**), se figur 35. Komplexering med järn gav **82a**. Preliminära experiment visade att oxidation av cyklohexan och adamantan gav liknande resultat som tidigare rapporterat för TPA- och BPMEN-komplex. *Cis*-1,2-dimetylcyklohexan oxiderades till korresponderande alkohol med RC 93 %, ett indirekt bevis för en metallcentrerad oxidant.

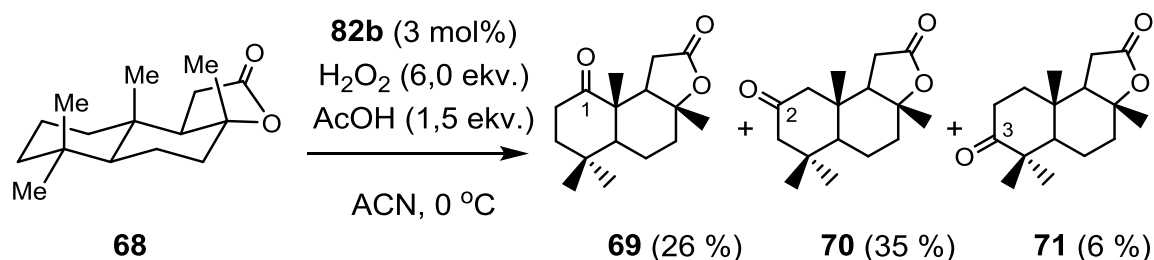
I en kort följdstudie¹²⁸ som publicerades år 2008 undersöktes aktiviteten av olika derivat av PyTACN. Den katalytiska aktiviteten minskade när metylgrupperna i R₁-position byttes till isopropyl. Forskarna antog att detta berodde på en ökad självoxidation av ringstrukturen. Intressant nog ökade den katalytiska aktiviteten något när både R₁ och R₂ var metylgrupper (**82b**).

Costas och medhjälpare¹²⁹ var år 2011 de första i världen att karaktärisera HO-Fe^V(O)-intermediären för ett icke-hemkomplex (**82b**). Detta bekräftade de indirekta bevisen för en metallcentrerad oxidant från år 2007.⁵³ Forskarna studerade **82b** med sofistikerad masspektrometri vid låga temperaturer. Kemiska beräkningsstudier med **82b** antydde på att oxidationsmekanismen involverar abstraktion av väte och en snabb radikalåterstudsning, såsom observerat för CYP.¹³⁰



Figur 35. En ligand med cyklisk struktur och dess korresponderande komplex.

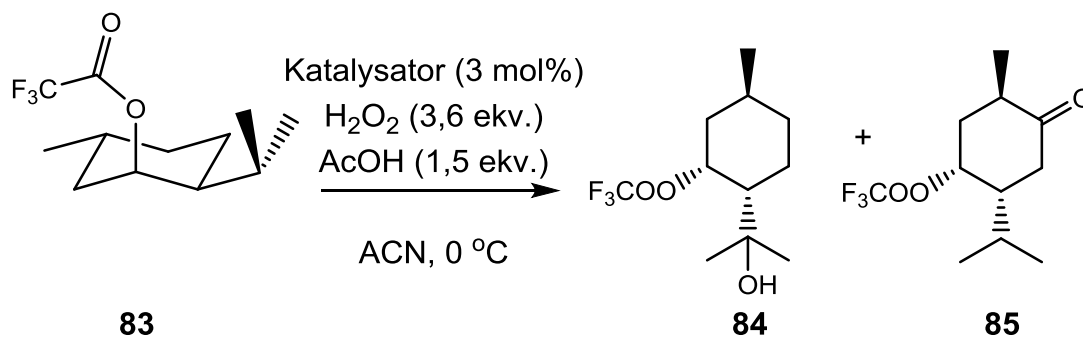
Costas et al.¹³¹ publicerade år 2013 en fördjupad studie som visade att **82b** hade en katalytisk aktivitet jämförbar med (*S,S'*)-**44**. Oxidation av (+)-skareolid **68** gav ketonerna **69**, **70** och **71** i ett totalt utbyte på 58 %, se figur 36. Steriskt lättillgängliga C2 och C3 favoriserades. Resultatet var en aning sämre än det som erhöles med pinenliganderna (tabell 8), men det bör beaktas att pinenliganderna hade en längre syntesrutt (8-9 steg) jämfört med PyTACN (4 steg).



Figur 36. Oxidation av (+)-skareolid med ett cykliskt komplex.

Komplex **82b** jämfördes med (*S,S'*)-**44** och (*S,S*)-**63** vid oxidation av (+)neomentyltrifluoracetat (**83**) till korresponderande alkohol (**84**) och keton (**85**). Resultaten visas i tabell 10. Alla komplexen gav liknande konversion (61-64 %) och utbyte (33-38 %), men de hade olika affinitet för tertiära C-H-bindningar. Komplex (*S,S'*)-**44** visade endast en vag selektivitet för sekundära positioner (förhållandet mellan **84** och **85**; 1:1,5), medan pinenkomplexet (*S,S*)-**63** hade en klar preferens för tertiära positioner (**84/85**; 5:1). Det motsatta fenomenet observerades för **82b** som favoriserade sekundära positioner (**84/85**; 1:4,5). Författarna förklarade den avvikande reaktiviteten hos **82b** med att *cis*- α -positionerna var mera steriskt hindrade av metylgrupperna i triazacyklonanringen än motsvarande *cis*- α -positioner i (*S,S'*)-**44**. Det påpekades även att *cis*- α -positionerna i **82b** inte är jämlika, då X₂ är mera skyddad, medan X₁ är bättre tillgänglig (figur 35).

Tabell 10. Oxidation av (+)neomentyltrifluoracetat.



Komplex	Konversion (%)	Utbyte (%)			84/85
		84	85	Totalt	
(<i>S,S'</i>)- 44	61	13	20	33	1:1,5
(<i>S,S</i>)- 63	63	29	6	35	5:1
82b	64	7	31	38	1:4,5

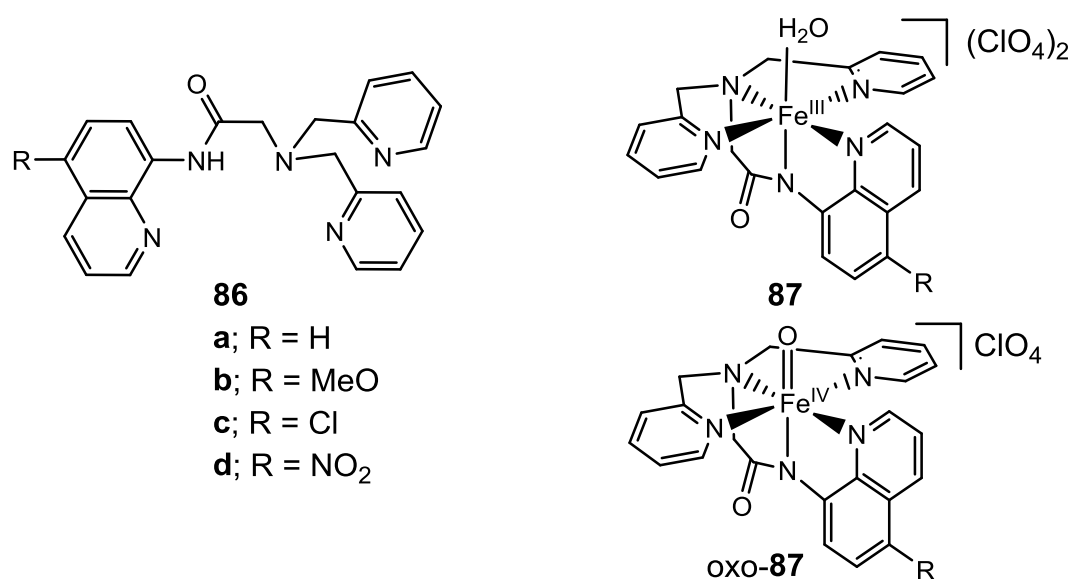
5.4. Pentadentata ligander

ABLM har inspirerat flera modellkomplex med pentadentata ligander sedan 1990-talet. Que och medarbetare⁶⁸ undersökte komplex med den pentadentata liganden **13** och observerade endast Fenton-kemi. Trots detta har intresset för komplex med pentadentata ligander inte minskat. En kemisk beräkningsstudie från 2005 har förutspått att den metallcentrerade oxidanten Fe^{IV}(O)(**13**)²⁺ är en starkare oxidant än CYP.¹³²

Ett framsteg emot en bättre katalysator gjordes av Kodera och medarbetare,¹³³ som år 2012 rapporterade en ny typ av pentadentat ligand (**86**) och dess korresponderande komplex (**87**), se figur 37. I en senare studie isolerades även Fe^{IV}(O)-intermediären (oxo-**87**).¹³⁴ Ligand **86** uppvisar anjonisk koordination till järnet via amiden liksom ABLM.

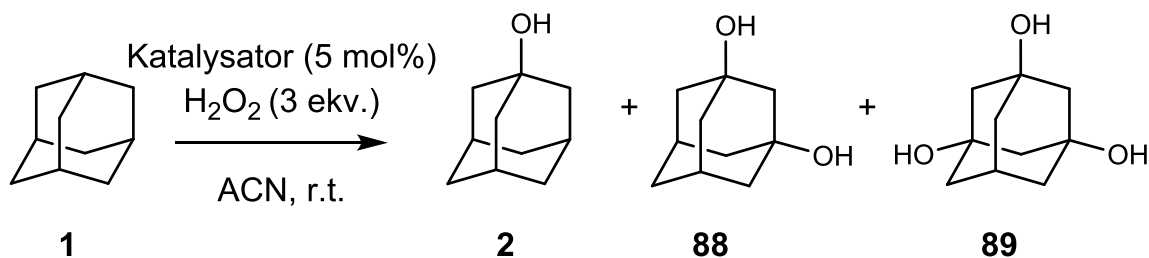
Intressant nog gav oxidation av cyklohexan med komplex **87** A/K-förhållandet 10, ett tecken på en metallcentrerad oxidant. Detta var det första exemplet bland liknande pentadentata komplex. Oxidation av alifatiska substrat med **87** gav liknande utbyten som Chen och White⁵³ hade rapporterat med (*S,S'*)-**44** och Costas et al.¹²¹ med (*S,S*)-**64**. Till skillnad från dessa förbättrades inte den katalytiska aktiviteten för **87** med tillsats av AcOH, vilket författarna förklarade med saknaden av två fria *cis*-positioner.¹³³ I en senare studie¹³⁵ visades det att substitution av 5-positionen till en elektontilldragande nitrogrupp

förbättrade preferensen för oxidation av tertiära C-H-bindningar och ökade det totala utbytet. I tabell 11 visas oxidation av adamantan med ett överskott av oxidant. Triol **89** är ett utgångsämne för polymerer som återvinner rutenium ur reaktionsmedia.¹³⁶ Då oxidationen utfördes med **87d** erhöles det huvudsakligen diol **88** och triol **89**. Motsvarande reaktion med (*S,S'*)-**44** gav ett högre totalt utbyte, men mindre av den önskade triolen. I stället bildades det huvudsakligen alkohol **2** och diol **88**. Forskarna konstaterade att (*S,S'*)-**44** har en högre oxidationsförmåga, men att **87d** var en mera robust katalysator med en längre livstid.



Figur 37. En pentadentat ligand och dess korresponderande komplex.

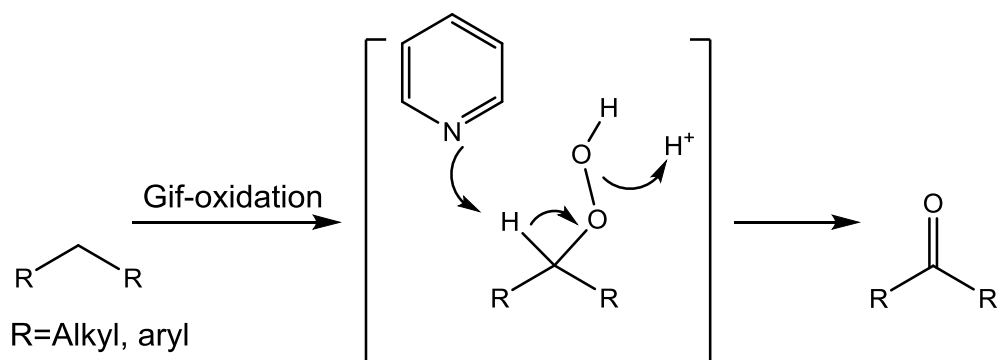
Tabell 11. Oxidation av adamantan.



Katalysator	Utbyte (%)			
	2	88	89	Totalt
87d	1	19	27	47
(<i>S,S'</i>)- 44	18	36	15	69

5.5. Heterocykliska karboxysyror som ko-katalysatorer

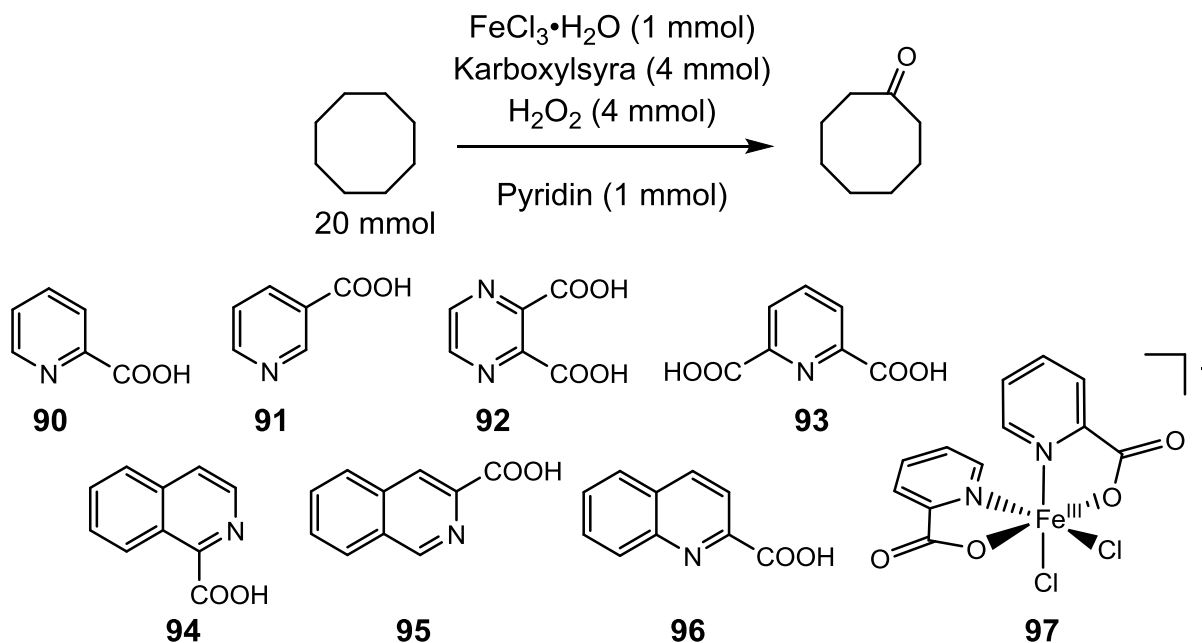
Nobellpristagaren Derek H.R. Barton (1918 – 1998)¹³⁷ utvecklade många organiska reaktioner såsom Bartondekarboxylering¹³⁸ och Barton-McCombie-deoxygenering av alkoholer.¹³⁹ Han gjorde även pionjärbete inom så kallad Gif-kemi, en typ av järnkatalyserad oxidation av alkaner. Den första studien inom ämnet publicerades år 1983.¹⁴⁰ Typiskt för Gif-kemi är att reaktionen utförs i pyridin:AcOH (10:1).¹⁴¹ Den huvudsakliga produkten är en alkylhydroperoxid som sönderfaller genom pyridinkatalys till keton, se figur 38.^{142, 143} År 1990 rapporterade Barton och medarbetare¹⁴⁴ att utbytet kunde förbättras genom tillsats av en heterocyklisk karboxysyra. Detta undersöktes noggrannare år 1996¹⁴⁵ genom ersättning av AcOH, se tabell 12. Det upptäcktes ett samband mellan heterocyklens struktur och utbytet för oxidationen. Heterocykler med en α -karboxylsyra (**90**, **92**, **94**, **95**) förbättrade utbytet jämfört med AcOH. Sämre kokatalysatorer utgjordes av heterocykler med en β -karboxylsyra (**91**), två karboxylsyror (**93**), eller en steriskt hindrad α -position (**96**). Kristallografiska studier visade att den heterocykliska karboxylsyran (**90**) koordinerade som en ligand till järnatomen (**97**).



Figur 38. Pyridinkatalyserat sönderfall av alkylhydroperoxider.

Barton och Doller¹⁴² observerade att Gif-reaktionen hade en preferens för oxidation av sekundära över tertiära C-H-bindningar och tolkade detta som ett bevis för en metallcentrerad reaktion. Senare motbevisades detta av Minisci et al.¹⁴⁶ som använde sig av kinetiska mätningar och experiment med radikalupptagare. Forskargruppen visade att reaktionen i själva verket hade en preferens för tertiära positioner och att produktprofilen härstammade från långlivade fria alkylradikaler då TBHP användes som oxidant. Stavropoulos et al.¹⁴⁷ visade att samma gällde även när den använda oxidanten var H_2O_2 . I denna studie utfördes en omfattande mängd experiment med isotopmärkta reagens och radikalupptagare.

Tabell 12. Gif-oxidation av cyklo-oktan med olika karboxylsyror.

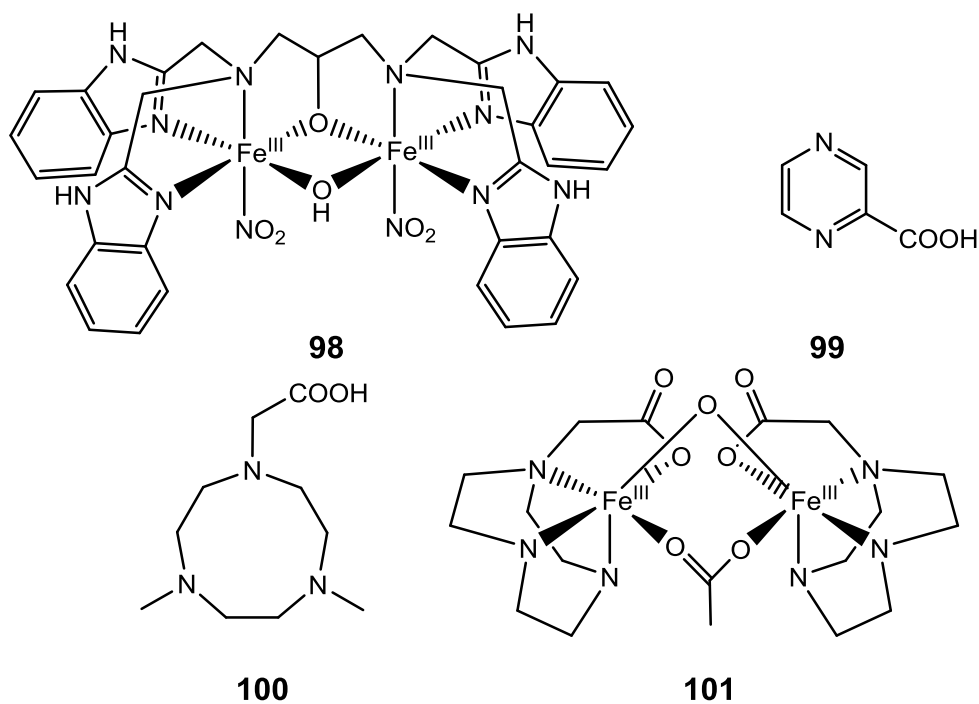


Ansats	Karboxylsyra	Utbyte (mmol)
1	AcOH	0,12
2	90	1,28
3	91	0,21
4	92	0,90
5	93	0,35
6	94	1,57
7	95	1,42
8	96	0

Förutom Gif-kemi har heterocykliska karboxylsyror använts sedan 1950-talet för att stabilisera persyalösningar mot metallkatalyserat sönderfall.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Heterocykliska karboxylsyror har även använts som ligander och kokatalysatorer vid oxidation av C-H-bindningar katalyserat av vanadium,¹⁵¹ magnesium,¹⁵² rhenium,¹⁵³ koppar,¹⁵⁴ vismut¹⁵⁵ och nyligen järn. I figur 39 visas komplex **98** som syntetiserades av Shul'pin och medarbetare.¹⁵⁶ Komplexet krävde tillsats av pyrazin-2-karboxylsyra (**99**) för att katalysera oxidationen av cyklohexan (utbyte 8 %).

Intressant nog inhiberades oxidationen då **90** användes som kokatalysator. AcOH eller andra karboxylsyror undersöktes inte. Författarna föreslog att funktionen för **99** var att hjälpa peroxiden koordinera till metallcentret.¹⁵⁷ En alternativ förklaring kunde vara att **99** binder reversibelt till metallkomplexet, vilket hindrar uppkomsten av inaktiva dimerer. Det är möjligt att **90** koordinerar irreversibelt och således inhiberar den katalytiska effekten. Det är känt att dissociation av den ena axiala liganden i syntetiska porfyrinkomplex är det hastighetsbestämmande skedet.¹⁵⁸

I en senare studie undersökte Shul'pin et al.¹⁵⁹ ligand **100** och dess korresponderande komplex **101**. Oxidation av cyklohexan gav ett lågt utbyte med en typisk Haber-Weissproduktprofil. Tillsats av **99** som kokatalysator inhiberade oxidationen. Författarna diskuterade inte varför inhibering skedde.



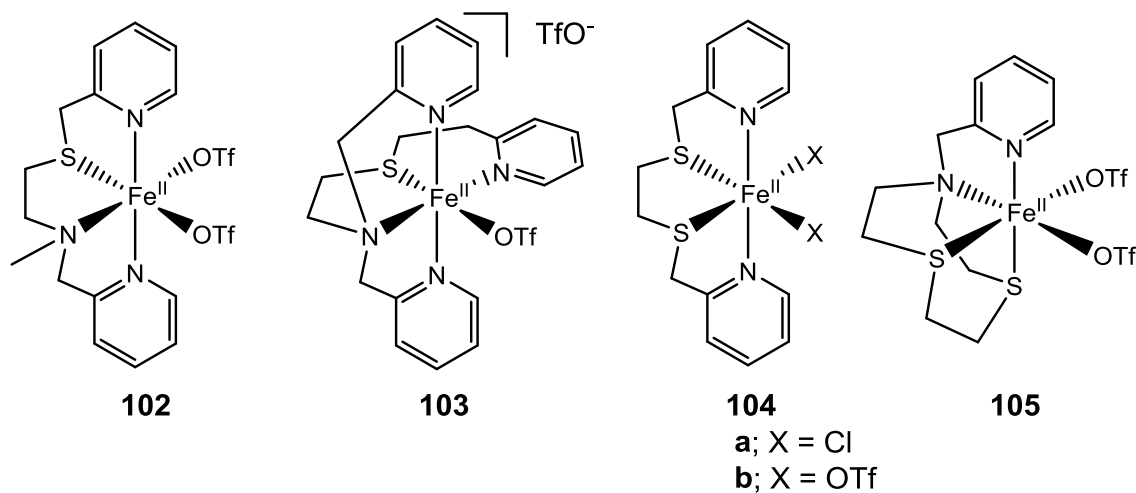
Figur 39. Binukleära icke-hemkomplex och en kokatalytisk heterocyklisk karboxylsyra.

Pombeiro och medhjälpare^{154, 160, 161} publicerade 2011 tre studier där de syntetiserade tioeterderivat av liganderna BPMEN och PyTACN. Komplexering gav komplexen **102** – **105**, vars katalytiska aktivitet undersöktes vid oxidation av cyklohexan, se tabell 13. Utan karboxylsyra gav komplex **103** och **105** det bästa utbytet (9,5 respektive 12,2 %, ansats 1). Situationen ändrade markant med tillsats av syra. Med komplex **104a** och **104b** ökade utbytet från 4,8 respektive 1,3 % till över 10 % med 5 ekv. syra (ansats 2 – 4). En större tillsats av syra (20 ekv.) förbättrade inte utbytet märkbart för **104a** och **104b** (ansats 7 och 8). Den katalytiska aktiviteten hos **105** påverkades inte märkbart av tillsats av syra (ansats 6 – 8). Den största ökningen av utbytet observerades med **102**, då utbytet steg från 1,0 % till hela 25,3 % med tillsats av trifluorättiksyra (TFA).

Överlag var AcOH ineffektiv som en kokatalysator och det erhöles endast låga utbyten (ansats 5). Det var ingen större skillnad i utbytet mellan de andra syror, vilket tydde på att endast en tillräckligt stark syra var nödvändigt för kokatalys. AcOH har pK_a 4,77¹⁶² medan motsvarande för **99** är 2,9.¹⁶³ I närvaro av syra var A/K-förhållandet för **104a** och **104b** konstant över 10 respektive 5, vilket tydde på en metallcentrerad oxidant.

Utbytena i tabell 13 är jämförbara med andra grupperns tidigare resultat med t.ex. BPMEN som ligand.^{76, 102} Således har tioeterkomplexen ingen uppenbar fördel när det kommer till oxidation av C-H-bindningar. Från tabellen framgår det även att heterocykliska karboxylsyror (t.ex. **99**) har en liknande befrämjande effekt som starkare syror vid låga koncentrationer. Om heterocykliska karboxylsyror hindrar dimerisering av katalysatorn kunde de tänkas vara användbara som kokatalysatorer med andra komplex, t.ex. (*S,S'*)-**44**. Heterocykliska karboxylsyror är ett mildare alternativ än starka syror såsom TFA.

Tabell 13. Oxidation av cyklohexan med tioeterkomplex.



Ansats	Kokatalyt	Komplex:Kokatalyt	Utbyte (%) ^{a, b}					
			Komplex	102	103	104a	104b	105
1	-	-		1,0	9,5	4,8	1,3	12,2
2	99	1:5		-	-	13,8	17,1	-
3	HNO ₃	1:5		-	-	18,7	12,5	-
4	TFA	1:5		-	-	13,8	-	-
5	AcOH	1:20		-	-	3,3	1,0	-
6	99	1:20		20,5	14,1	-	-	15,9
7	HNO ₃	1:20		23,4	21,8	18,0	16,7	15,8
8	TFA	1:20		25,3	22,0	20,2	11,3	16,7

^aReaktionsbetingelser: ACN (3 ml), cyklohexan (5 mmol), katalysator (10 μmol, 0,2 mol%), H₂O₂ (7 mmol, 1,4 ekv.), 6 h, r.t. ^bTotala mängden alkohol och keton per utgångsmängden cyklohexan.

6. Sammanfattning

I naturen förekommer det metallozymer med en järnatom i det aktiva centret såsom CYP, sMMO och ABLM. Gemensamt för dessa tre är att de har en viktig biologisk funktion som oxidanter av C-H-bindningar. Kemiindustrins utgångsämnen är huvudsakligen kolväten som utvinns ur råolja. Traditionellt har industriell oxidation av C-H-bindningar varit en svår process, vilket har bidragit till ett stort intresse för att härma de selektiva metallozymerna.

Oxidation av C-H-bindningar har undersökts med järnbaserade icke-hemkomplex sedan 1980-talet, men ett högt A/K-förhållande karaktäristiskt för en metallcentrerad oxidant erhöles först år 2001. Således har det inte varit trivialt att utveckla en effektiv katalysator. Ett stort genombrott gjordes år 2007 då liganden PDP upptäcktes vilket gav **44** som en selektiv och mild katalysator. Nackdelen var att det krävdes en hög laddning av katalysator, typiskt 15 – 25 mol%.

Ligandgeometrin påverkar starkt den katalytiska aktiviteten. Ligander med en styv och linjär struktur, såsom BPMEN och PDP, eller en cyklisk struktur, PyTACN, bildar komplex med *cis- α* -geometri. Dessa är effektiva katalysatorer vars katalytiska cykel involverar en Fe^V=O-intermediär. I kontrast är tripodiska ligander, såsom TPA, vanligen mer flexibla, vilket leder till en blandning av *cis- α* - och *cis- β* -komplex som i sin tur minskar den katalytiska aktiviteten. Det har nyligen föreslagits en alternativ tillämpning för tripodiska ligander. De kunde utgöra effektiva katalysatorer genom att anta en trigonal bipyramidstruktur som stabiliserar det höga Fe^{IV}(O)-oxidationstillståndet. Komplex med denna geometri kräver vidare utveckling för att kunna utnyttjas inom praktiska tillämpningar. I framtiden kommer det att vara relevant att indela icke-hemkomplex i två olika undergrupper på basen av geometri och oxidationstillståndet av järn.

En viktig upptäckt är att de kirala liganderna ger upphov till en kiral parning mellan substrat och metallcentret. Detta påverkar utbytet betydligt och kan dirigera oxidationen från en mer till en mindre tillgänglig position och vice versa. Selektiviteten baserar sig på steriska, elektroniska och stereoelektroniska effekter, men dessa kan överskridas med en dirigerande karboxylsyra. Den förutsägbara selektiviteten är till stor nytta vid syntes av semisyntetiska läkemedel. Ett aktuellt exempel är den naturligt framkommande antimalariadrogen artimisinin, vars upptäckare tilldelades halva Nobelpriset i medicin år 2015. Artimisinin har en låg löslighet och är därmed illa lämpad för administration via

injektion, vilket har lett till utvecklandet av semisyntetiska derivat. Icke-hem järnkomplex har använts för att oxidera artemisinin selektivt i C9- eller C10-positionen under milda betingelser. Fortsatt derivatisering av dessa positioner kan användas för att förbättra lösligheten.

Heterocykliska karboxylsyror har studerats sedan 1980-talet som ligander och kokatalysatorer i Gif-reaktionen som producerar långlivade fria alkylradikaler. Karboxylsyror såsom AcOH är kända för att förbättra den katalytiska aktiviteten hos icke-hemkomplex genom att katalysera uppkomsten av den reaktiva $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ -intermediären. Således är det tänkbart att AcOH kunde ersättas med heterocykliska karboxylsyror. Dessa är ett mildare alternativ än starka syror såsom TFA. Vissa icke-hemkomplex förutsätter tillsats av heterocykliska karboxylsyror för en katalytisk aktivitet. Det har föreslagits att heterocykliska karboxylsyroras roll är att hjälpa peroxiden att koordinera till järnatomen. Alternativt kan heterocykliska karboxylsyror förhindra uppkomsten av inaktiva oxodimerer. Således kunde heterocykliska karboxylsyror tänkas vara nyttiga kokatalysatorer till effektiva icke-hemkomplex såsom **44**.

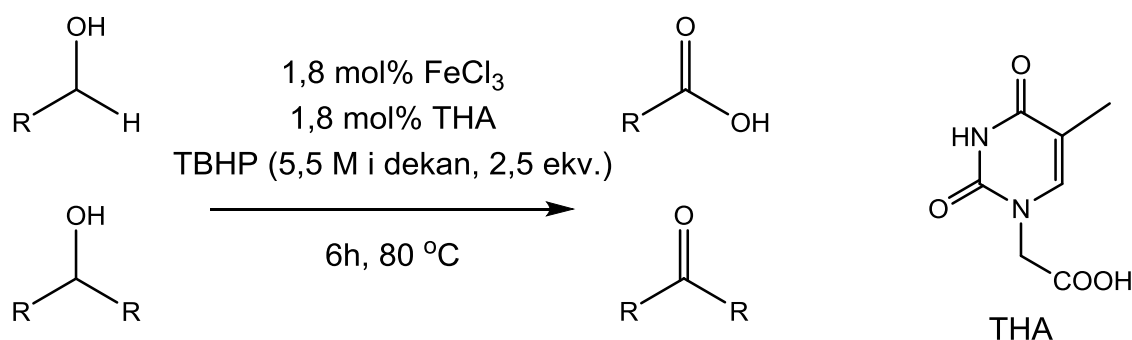
Stora framsteg har gjorts inom katalytisk C-H-oxidation med icke-hemkomplex under det senaste årtiondet och det verkar som artiklar behandlande ämnet publiceras i en allt ökande takt. Antagligen kommer ämnet att fortsätta vara relevant i en nära framtid, då flera problem återstår. Centrala problem med de nuvarande järnkomplexen är att de inaktiveras snabbt och att ligandsynteserna kräver flera steg. Flera forskargrupper har nyligen lyckats minska laddningen av katalysator till under 5 mol% genom att använda steriskt hindrade ligander. Silylgrupper är ett enkelt och mångsidigt sätt att införa steriskt hinder och dessa kommer säkerligen att ha flera tillämpningar i framtiden. En racemisk katalysator är ett mer ekonomiskt alternativ för oxidation av enkla akirala substrat.

II. Experiment

7. Målsättning med det experimentella arbetet

Målsättningen med det här pro gradu-arbetet var att undersöka ett tidigare utvecklat katalysatorsystem och dess förmåga att oxidera C-H-bindningar.¹⁶⁴ Systemet ifråga hade tidigare använts för oxidation av primära och sekundära alkoholer till respektive karboxylsyra eller keton, se figur 40. Vid isolering av reaktionsprodukterna hade det observerats oxidation av lösningsmedlet (n-hexan).¹⁶⁵

Tymin-1-ättiksyra (THA) hade påvisats vara en effektiv ligand och således gjordes antagandet att detta gällde även för C-H-aktivering. Detta pro gradu-arbete består av två delar. I den första delen presenteras syntesen av strukturella analoger till THA. I den andra delen behandlas oxidation av olika substrat med de syntetiserade liganderna under varierade reaktionsbetingelser.

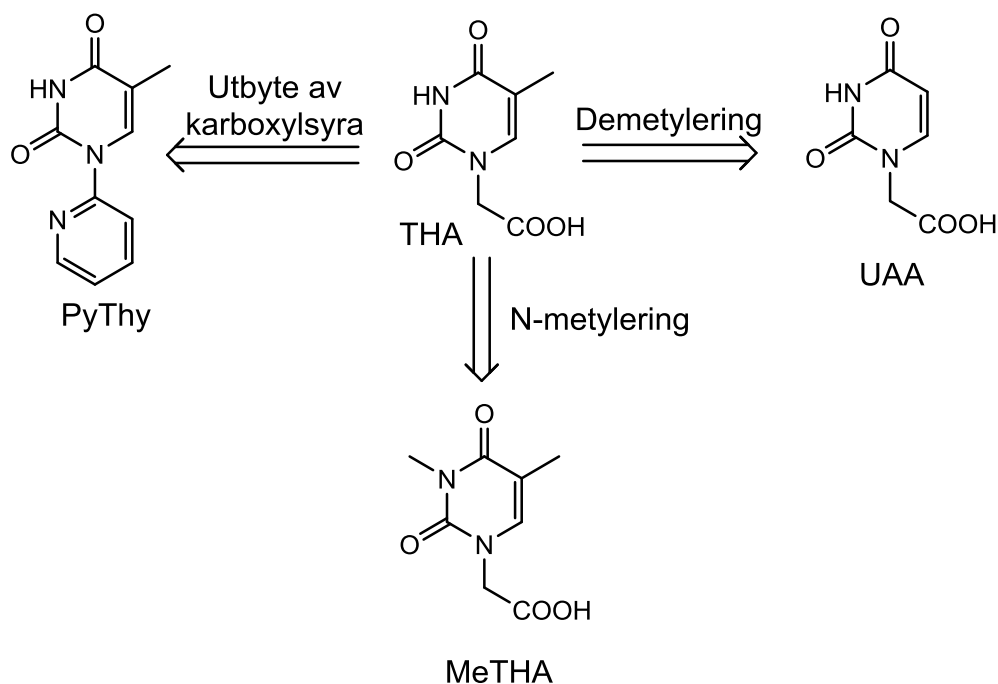


Figur 40. Lösningsmedelsfri oxidation av alkoholer till ketoner eller karboxylsyror med Fe(III) och THA.

8. Syntes av liganderna

THA har flera funktionella grupper och av dessa identifierades tre som kunde tänkas vara väsentliga för en god katalytisk aktivitet: karboxylsyran, fria N-H-bindningen, samt metylgruppen. Det är väl etablerat att tillsats av karboxylsyra förbättrar utbytet vid C-H-oxidation.^{53, 54, 144} I vissa fall utgör en starkt koordinerande karboxylsyra en mindre effektiv katalysator¹⁶⁶ och därför undersöktes elektroniskt neutrala och starkt koordinerande pyridin¹⁶⁷ som ett alternativ. Det är känt att utbyte av karboxylsyra till pyridin i ligandens struktur ger fördelaktiga resultat.¹⁶⁸ Ett annat intressant strukturellt motiv var N-H-bindningen som ansågs erbjuda möjligheter till vidare anjonisk binding¹⁶⁹ eller fungera som katalysator för protonutbyte såsom aktiva centret i Fe-hydrogenas.¹⁷⁰ Metylgruppen

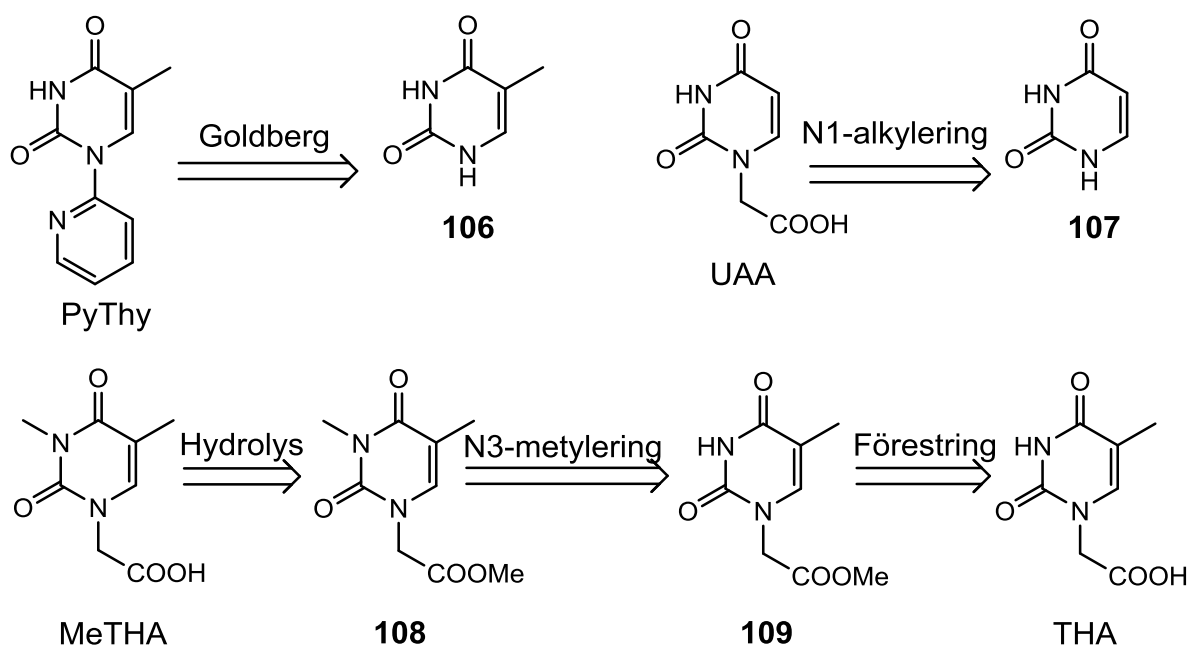
kunde tänkas vara steriskt eller elektroniskt viktig, såsom det observerade sambandet mellan HS-komplex och ligander med 6-substituerade pyridiner.^{51, 171, 172} I figur 41 presenteras de planerade derivaten av THA. Utbyte av karboxylsyran emot pyridyl gav 1-(2-pyridyl)-tymin (PyThy), medan metylering av N-H-bindningen resulterade i 3-metyltymine-1-ättiksyra (MeTHA). Demetylering gav uracil-1-ättiksyra (UAA).



Figur 41. Variation av funktionella grupper i THA.

8.1. Planering av syntesrutt

Den retrosyntetiska ruten för THA-derivaten PyThy, MeTHA och UAA visas i figur 42. Det planerades en direkt kopparkatalyserad Goldbergamidering av tymin (**106**) till PyThy, medan UAA var tänkt att framställas genom direkt N1-alkylering av uracil (**107**) med en α -halosyra. En tvåstegssyntesrutt till MeTHA planerades. Först förestras THA till **109** för att skydda syran och förbättra lösligheten, varefter N3-positionen metyleras (**108**). Hydrolys av **108** ger MeTHA. Reaktionerna är enkla basreaktioner.



Figur 42. Retrosyntetisk analys av THA-derivat.

8.2. Instrument och reagens

De använda reagensen var lätt tillgängliga kommersiella föreningar som användes utan vidare rening. Torr dimetylformamid (DMF) dispenserades från ett lösningsmedelsreningssystem (Vacuum Atmosphere Systems). Vid behov torkades K_2CO_3 under vakuum över natten. Tunnskiktskromatografi utfördes med kiselgelplattor (Merck, 60-F₂₅₄) och detektionen gjordes med en UV-ljuskälla (Spectroline, 254 nm). Deutererad dimetylsulfoxid (DMSO) köptes från Sigma-Aldrich.

Syntesprodukterna renades med kolonnkromatografi (kiselgel 60, 0,063–0,200 mm) eller genom omkristallisation. Karakteriseringen av produkterna gjordes med 1H - och ^{13}C -spektra (Varian, Mercury 300 MHz) vid 27 °C och det kemiska skiftet (δ) anges i enheten ppm (miljondel) i förhållande till trimetylsilan med odeutererat lösningsmedel som inre standard. Multipliciteterna betecknas med br(bred), s(singlett), d (dublett), t (triplett), q (kvartett) och m (multiplett). Vid behov karakteriserades produkten med komplimenterade NMR-metoder såsom bunden protontest (APT), gradientkorrelationsspektroskopi (GCOSY), heteronukleär multipelbindningskorrelation (HMBC) och heteronukleär enkel kvantumkorrelation (HSQC). Kompletterande karakterisering erhöles med en FT-IR-spektrometer (Bruker, Alpha Platinum APT) och högresolutions masspektrometri (EI-MS) (JEOL, JMS-700). Produkternas smältpunkt bestämdes med en smältpunktsapparat (Büchi, B-545). Utöver detta utfördes elementäranalyser (Elementar, vario micro cube).

8.3. Synteser och karaktärisering

8.3.1. Uracil-1-ättiksyra (UAA)

I en 50 ml rundkolv vägdes uracil (**107**) (1,01 g, 8,97 mmol), NaOH (1,40 g, 39,4 mmol) och klorättiksyra (**110**) (1,51 g, 16 mmol). En omrörarmagnet tillsattes och kolven kopplades till en återloppskylare. Sedan tillsattes 20 ml destillerat vatten och lösningen återloppskokades i en timme i ett oljebad på 120 °C. Därefter fick kolven svalna till rumstemperatur. Lösningen surgjordes med konc. HCl och en vit fällning bildades. Kolven förvarades i kylskåp över natten, varpå lösningen filtrerades och den vita fällningen tvättades med kallt destillerat vatten. Fällningen torkades under vacuum över natten, varefter det erhöles 914 mg (60 %) av ren uracil-1-ättiksyra som vitt pulver.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 13.09 (br s, 1H), 11.30 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): 169.55, 163.78, 151.01, 100.87, 48.80. IR (cm⁻¹): 3092, 1683, 1474, 1269, 1200, 830. EI-MS *m/z* [M+H]⁺ beräknad: 171; funnet 171. Elementäranalys (beräknad): C=42,36; H=3,55; N=16,47. Funnet: C=41,87, H=3,779, N=16,45. De uppmätta NMR-värdena var väl överensstämmande med litteraturvärden.^{173, 174}

8.3.2. 1-(2-Pyridyl)tymin (PyThy)

Metod 1

I ett 25 ml:s Schlenkrör tillfördes CuI (38,0 mg, 0,2 mmol, 10 mol %), tymin (252,2 mg, 2,0 mmol), K₂CO₃ (552,8 mg, 4,0 mmol), DMF (4,0 ml), *N,N'*-dimetyletylendiamin (DMEDA, 43 µl, 0,4 mmol, 20 mol %), 2-brompyridin (**111**) (191 µl, 2 mmol) och en omrörarmagnet. Röret förseglades, evakuerades och tillbakafylldes med argon totalt fyra gånger. Blandningen rördes om i ett oljebad vid 110 °C i 24 h, varefter röret fick svalna till rumstemperatur. Den svalnade blandningen eluerades med 50 ml etylacetat (EtOAc) genom en liten kiselgelpropp (ca 0,5 cm i en 1 ml pasteurpipett). Lösningsmedlet indunstades och produkten renades med kolonnkromatografi (1:1 (1:100 trietylamin/EtOAc)/*n*-hexan, R_f=0,27), vilket gav endast spårmängder av den önskade produkten.

Metod 2

I ett 25 ml:s Schlenkrör tillfördes de fasta ämnena (se metod 1) och ca 520 mg aktiverade 5 Å molekylskikt samt en omrörarmagnet. Röret evakuerades och tillbakafylldes med argon tre gånger. Sedan tillsattes under argon DMEDA och 2-brompyridin (**111**) (se mängderna i metod 1), samt torr DMF (ca 3 ml). Blandningen rördes om i ett oljebad vid 110 °C i 24 h, varefter röret fick svalna till rumstemperatur. Den vita blandningen överfördes till en 250 ml:s rundkolv med 100 ml EtOAc. Kolven förseglades och blandningen omrördes över natten vid rumstemperatur. Den gula lösningen filtrerades och filtratet indunstades. Den fasta återstoden renades med kolonnkromatografi såsom i metod 1, men detta gav endast spårmängder av den önskade produkten.

Kiselgelen överfördes från kolonnen till en 100 ml:s rundkolv med 50 ml diklormetan (DCM) och omrördes i en timme. Lösningen filtrerades och filtratet indunstades. Den fasta återstoden omkristalliserades från EtOAc vid 4 °C, vilket gav vita kristaller (71,0 mg, 17 %).

Metod 3

Alla fasta reagens förutom CuI torkades under vakuum över natten. I en 25 ml rundkolv med en Schlenkadapter tillfördes CuI (38,0 mg, 0,2 mmol, 10 mol %), tymin (252,2 mg, 2,0 mmol), K₂CO₃ (552,8 mg, 4,0 mmol), *N,N*-dimetylglycin (DMG) (41,2 mg, 0,4 mmol, 20 mol %), ca 520 mg aktiverade 5 Å molekylskikt och en omrörarmagnet. Kolven evakuerades och fylldes med argon tre gånger. Torr DMF (ca 3 ml) och ett överskott av 2-brompyridin (**111**) (229 µl, 2,4 mmol) tillsattes under argon. Blandningen omrördes vid 120 °C i 24 h. Blandningen fick svalna till rumstemperatur, varefter 10 ml DCM tillsattes och blandningen filtrerades. De fasta ämnena tvättades med 50 ml DCM. Filtratet indunstades och den gröna återstoden överfördes till en skiljetratt varefter kolven sköljdes med 10 ml jonbytt vatten och 10 ml DCM som tillsattes till skiljetratten. Det organiska skiktet separerades och vattenskiktet extraherades med DCM (2x10 ml). De organiska faserna kombinerades och torkades med vattenfri Na₂SO₄. Lösningsmedlet indunstades och den gula återstoden omkristalliserades från EtOAc vid -20 °C, vilket gav gråa flingor som tvättades med kall EtOAc. Det erhöles 175 mg (42 %) av PyThy.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.6, 7.1, 6.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 164.05, 150.08, 150.01, 148.51, 138.58, 138.28, 123.04, 120.87, 109.99, 11.89. IR (cm^{-1}): 3027, 2922, 2848, 1670, 1361, 1151. EI-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ beräknad: 203; funnet 203. Elementäranalys (beräknad): C=59,11; H=4,46; N=20,68. Funnet: C=59,14; H=4,606; N=20,24. Smp. 200 – 201 °C (sönderfall). En isolerad kristallstruktur visas i bilaga 13.

8.3.3. 3-Metyltymmin-1-ättiksyra (MeTHA)

Metod 1

THA (1,0 g, 5,44 mmol) vägdes i en 100 ml rundkolv och det tillsattes 40 ml metanol och en droppe konc. H_2SO_4 . Lösningen återloppskokades i två timmar. Kolven fick svalna till rumstemperatur, varefter 60 ml mättad NaHCO_3 -lösning tillsattes. Det bildades stora mängder av en vit fällning. Lösningen inklusive all fällning extraherades med EtOAc (5 x 40 ml). De organiska faserna kombinerades och torkades över vattenfri Na_2SO_4 . Efter indunstning erhöles ca 100 mg (10 %) av önskade estern **109**.

Metod 2

I en 25 ml:s tvåhalskolv tillsattes THA (202,6 mg, 1,1 mmol), vattenfri K_2CO_3 (912,2 mg, 6,6 mmol), en omrörarmagnet och 5 ml torr DMF. Kolven förseddes med ett gummiseptum och kopplades till en återloppskylare med CaCl_2 -rör. Metyljodid (ca 5ml, 8 mmol) tillsattes med en spruta genom septumet under omrörning vid rumstemperatur. Blandningen omrördes över veckoslutet, varefter blandningens färg var mörk orange. Överlopps metyljodid förstördes genom att tillsätta ca 2 ml vatten genom septumet, varefter blandningen rördes om i 30 min. Lösningen filtrerades och indunstades. Återstoden löstes i 10 ml vatten och extraherades med EtOAc (10x10 ml). De organiska faserna kombinerades och torkades över vattenfri Na_2SO_4 . Lösningsmedlet indunstades vilket gav en återstod på ca 20 mg.

Vattenfasen gjordes sur med konc. HCl och indunstades, vilket gav en svart oljeaktig återstod. Återstoden omkristalliserades vid 4 °C från destillerat vatten, vilket gav vita kristaller med orange fläckar. Efter en tredje omkristallisation ur vatten erhöles 118 mg (11 %) av ren MeTHA som vita kristaller.

Metod 3

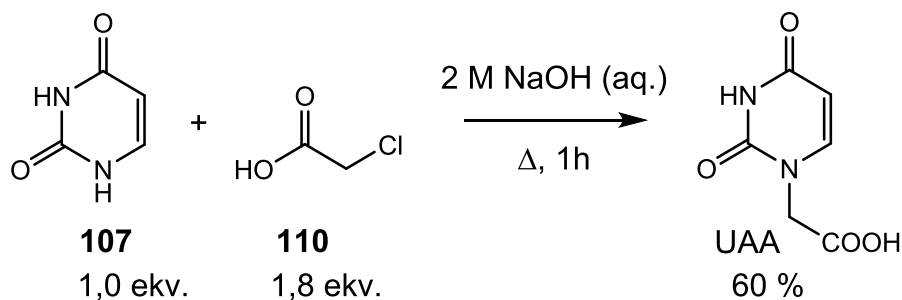
I en 50 ml:s tvåhalskolv tillsattes THA (1,0 g, 5,14 mmol), torr K_2CO_3 (4,5 g, 32,58 mmol), en omrörarmagnet och 15 ml torr DMF. Kolven förseddes med ett gummiseptum och kopplades till en återloppskylare med $CaCl_2$ -rör. Metyljodid (ca 2,5 ml, 40 mmol) tillsattes med en spruta genom septumet under omrörning vid rumstemperatur. Blandningen rördes om i 22 h, varefter återloppskylaren avlägsnades och överlopps metyljodid avdunstades vid 60 °C i en timme. Kolven fick svalna till rumstemperatur, varefter lösningen filtrerades två gånger och de fasta ämnena sköljdes med torr aceton (torkad över vattenfri Na_2SO_4). Filtratet indunstades och 20 ml destillerat vatten tillsattes till den ljusa återstoden som löste sig delvis. Återstoden löste sig fullständigt vid tillsats av NaOH (ca 330 mg, 1,5 ekv.). Lösningen rördes om vid rumstemperatur i 1,5 h, varefter lösningen gjordes sur med konc. HCl. En vit fällning bildades, som filterades och omkristalliserades från destillerat vatten, vilket gav MeTHA 348 mg (32 %) som vita kristaller.

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 169.53, 163.30, 151.14, 140.21, 107.42, 49.44, 27.47, 12.55. IR (cm^{-1}): 2959, 1611, 1525, 1385, 1187, 768. Elementäranalys: C=42,36; H=3,55; N=16,47. Funnet: C=41,87; H=3,779; N=16,45. EI-MS m/z $[M+H]^+$ beräknad: 198, funnet 198. Smp. 222 °C.

8.4. Resultat och diskussion

8.4.1. Uracil-1-ättiksyra (UAA)

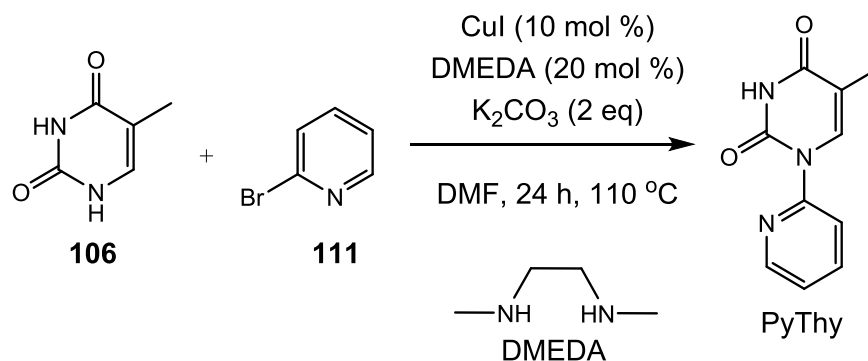
I figur 43 visas syntesen av uracil-1-ättiksyra som utfördes genom att tillämpa tidigare publicerade syntesmetoder.^{173, 174} Se fullständiga syntesbeskrivningen i stycke 8.3.1. Alkyleringen var enkel att utföra och UAA erhöles i ett relativt bra utbyte (60 %). Antagligen skulle ett bättre utbyte ha uppnåtts med en mera koncentrerad lösning.



Figur 43. Alkylering av uracil.

8.4.2. 1-(2-Pyridyl)tymin (PyThy)

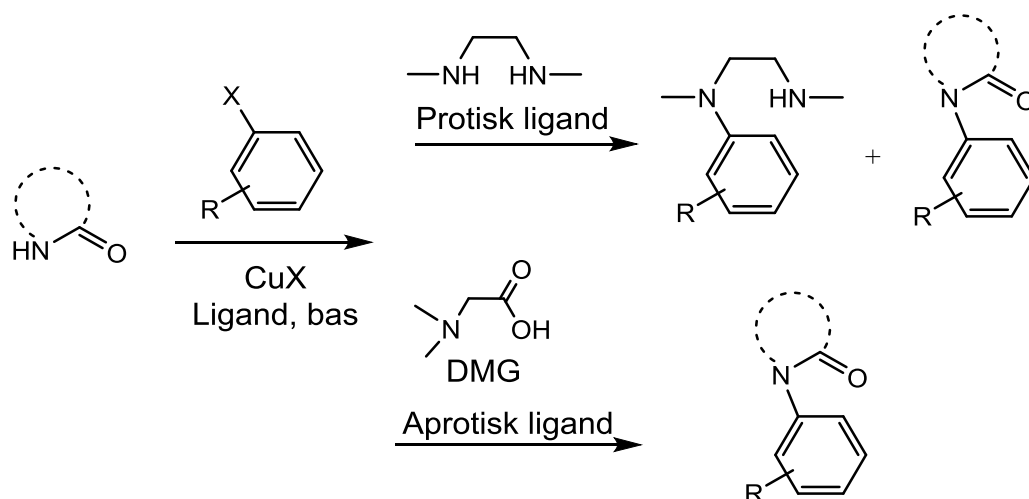
Polycykliska heteroaryler framställs ofta via metallkatalyserade kopplingsreaktioner, såsom Suzukireaktion eller Ullmannkondensation.¹⁷⁵ En variant av Ullmannkondensationen är Goldbergreaktionen, där en arylhalid och en amid kopplas ihop. Tymin är en aromatisk heterocyklisk förening med amidstruktur och därmed antogs det att Goldbergreaktionen kunde vara användbar för syntesen av PyThy. Buchwald et al.^{176, 177} presenterade förbättrade reaktionsbetingelser för Goldbergreaktionen. Således valdes det att utföra reaktionen under Buchwalds reaktionsbetingelser, se figur 44. DMEDA användes som ligand och DMF valdes som lösningsmedel eftersom tymin har en dålig löslighet i andra vanliga aprotiska organiska lösningsmedel.¹⁷⁸ Tyvärr gav det första försöket (se metod 1, stycke 8.3.2.) endast spårmängder av den önskade produkten.



Figur 44. Goldbergreaktionen mellan tymin och 2-brompyridin.

Närvaro av vatten har minskat utbytet i motsvarande amideringar¹⁷⁹ och således beslöts det att torka alla fasta reagens (utom CuI) under vacuum över natten för att förbättra utbytet (se metod 2, stycke 8.3.2.). Tyvärr visade det sig att kolonnkromatografi i detta fall inte tillämpade sig som en reningsmetod. Troligtvis fastnade produkten i kiselgelen. Lyckligtvis erhöles PyThy som vita kristaller (71,0 mg, 17 %) genom omkristallisation från EtOAc vid 4 °C, vilket var en enkel och effektiv metod.

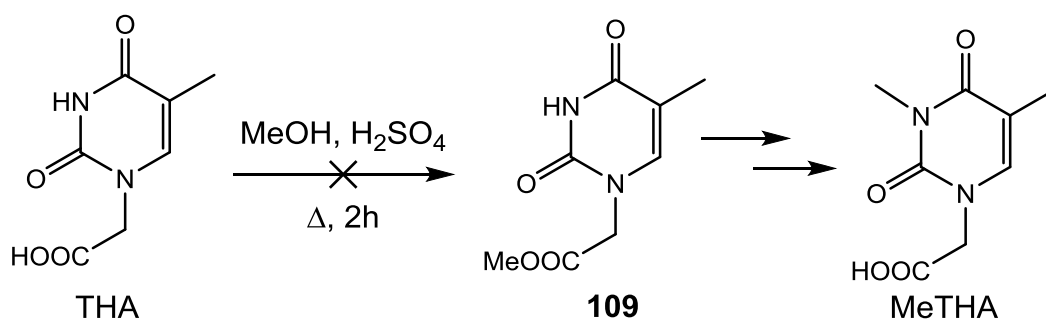
Utbytet var fortfarande otillfredsställande vilket tydde på en omfattande mängd bireaktioner. Då hindrade och oreaktiva amider (såsom tymin) används som substrat, sker arylering av diaminliganden som bireaktion, se figur 45. Den resulterande N-arylerade diaminen har en lägre katalytisk aktivitet jämfört med den fria diaminen, vilket ytterligare försvårar kopplingen av amididen.¹⁷⁷ Detta problem kan undvikas med aprotiska ligander, såsom DMG.^{180, 181} Således ersattes DMEDA med DMG. Schlenkröret byttes ut mot en rundkolv med en Schlenkadapter för att undvika pulverisering av molekylskikten. Med denna metod (se metod 3, stycke 8.3.2.) erhöles PyThy enkelt i ett moderat utbyte (42 %). Det är känt att Goldbergreaktionen försnabbas och utbytet förbättras då det används baser som löser sig bättre i organiska lösningsmedel.¹⁸² Utbytet kunde eventuellt förbättras genom att använda en fasförflyttningkatalysator, t.ex. tertabutylammoniumjodid.¹⁸³



Figur 45. Då Goldbergreaktionen utförs med protiska ligander erhålls en produktblandning om substratet är en oreaktiv amid. Bireaktioner kan undvikas genom att använda en aprotisk ligand.

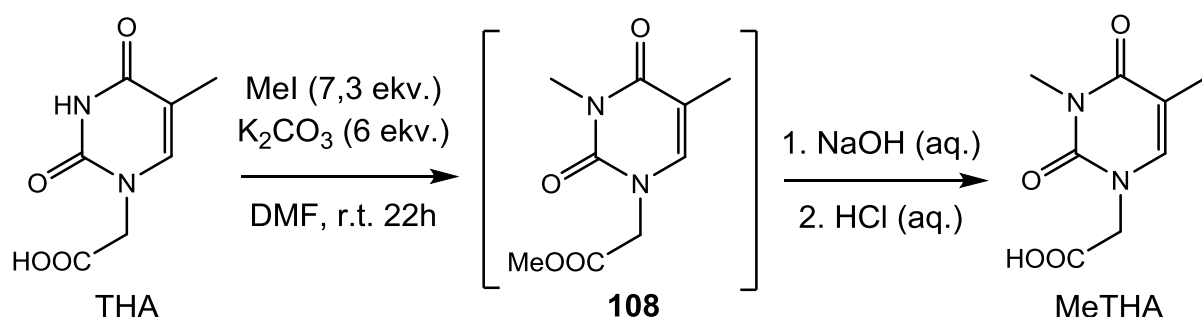
8.4.3. 3-Metyltymmin-1-ättiksyra (MeTHA)

THA är kommersiellt tillgängligt och därmed planerades en tvåstegsyntes, se figur 46. Tanken var att först förestrera karboxylsyran till motsvarande metylester (**109**) och sedan metylera denna vid N3. Hydrolys skulle ge MeTHA som slutprodukt. En publicerad syntesmetod tillämpades vid förestringen (se metod 1, stycke 8.3.3).¹⁸⁴ Vid syntesen uppstod det en okänd fällning som löste sig mycket dåligt i DMSO, aceton och CHCl_3 . $^1\text{H-NMR}$ -analys av fällningen i $\text{DMSO-}d_6$ visade endast signalen för vatten. Antagligen var fällningen oreagerad NaHCO_3 eftersom denna har en dålig löslighet (<5 wt%) i ca 50 % metanol-vattenlösningar vid rumstemperatur.¹⁸⁵ Utbytet för den önskade estern **109** (ca 10 %) var betydligt lägre än det givna (98 %), och ett upprepat försök förbättrade inte utbytet. I fallet att den okända fällningen verkligen var NaHCO_3 skulle en mera utspädd lösning ha varit bättre lämpad för att neutralisera H_2SO_4 .



Figur 46. Misslyckad flerstegssyntes av MeTHA genom förestring.

Syntesrutten via metylestern övergavs och i stället planerades en ‘one pot’-syntes av 3-metylytmin-1-ättiksyra, figur 47. Tanken var att i ett steg metyltera N3-positionen och förestra karboxylsyran. Indunstning av lösningsmedlet och hydrolys av **108** borde resultera i MeTHA.



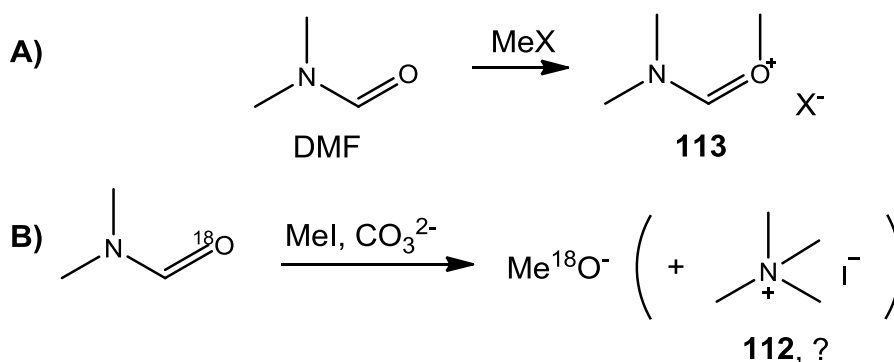
Figur 47. ‘One pot’-syntes av 3-metylytmin-1-ättiksyra.

Metod 2 (se stycke 8.3.3.) gav en organisk återstod på ca 20 mg. ¹H-NMR-analys visade att den önskade produkten **108** var närvarande med spårmängder av DMF och en stark okänd signal vid 3,09 ppm. Största delen av produkten eller utgångsämnet fattades från organiska fasen, vilket tydde på att dessa måste vara närvarande i vattenfasen. Således måste estern ha hydrolyserats då vatten tillsattes. Antagligen var syran även deprotonerad av kvarbliven K₂CO₃.

Vattenfasen gjordes sur med konc. HCl och indunstades. Återstoden omkristalliserades två gånger vilket gav vita kristaller, men ¹H- och ¹³C-NMR-analys visade en okänd singlett vid 3.09 ppm respektive 54.4 ppm. APT (bilaga 14) visade att ett okänt primärt eller tertiärt kol var närvarande. HMBC (bilaga 15) visade att de okända signalerna inte var kopplade till den önskade produkten, alltså var det frågan om en biprodukt. Efter en tredje omkristallisering erhöles 118 mg (11 %) av ren MeTHA som vita kristaller.

Biprodukten var troligtvis tetrametylammoniumjodid (**112**, figur 48) på basen av god överensstämmelse med litteraturvärden för ¹H- och ¹³C-NMR-signalerna.¹⁸⁶ Antagandet stöds av att protonen var direkt kopplad till kolet (HSQC, bilaga 16) men även via 2-3 bindningar (HMBC, bilaga 15), vilket tyder på symmetri. Ett ytterligare indirekt bevis var biproduktens måttliga löslighet i vatten.¹⁸⁷ En litteratursökning visade att DMF bildar ett salt med alkyleringsreagens (**113**),¹⁸⁸ se figur 34. Giese et al.¹⁸⁹ upptäckte att DMF sönderfaller till en metoxidjon i närvaro av metyljodid och karbonat. De visade även med isotopexperiment att metoxidjonens syre härstammade från DMF. Författarna föreslog

varken någon mekanism eller nämnde om det bildades **112**. Vidare nämndes det inte om reaktionen skedde endast i våt DMF. Reaktionsbetingelserna var liknande som vid metylering av THA och därmed är det möjligt att denna bireaktion var orsaken till närvaron av stora mängder **112**.



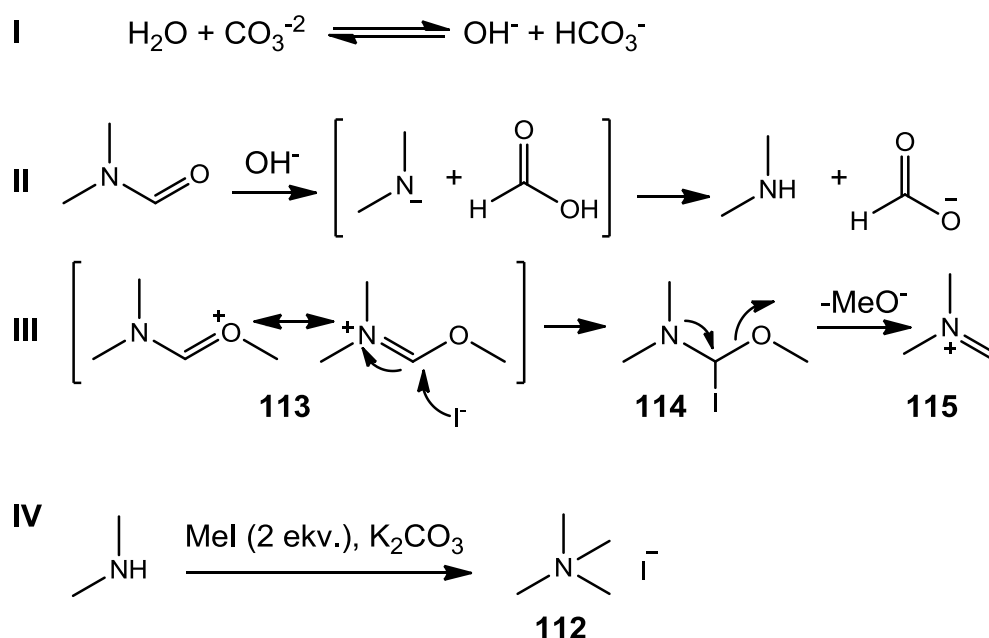
Figur 48. DMF reagerar med alkyleringsreagens. A) DMF bildar ett salt med metyljodid. B) I närvaro av karbonat sönderfaller DMF-saltet till en metoxidjon och möjligen tetrametylammoniumjodid. Metoxidjonens vars syre härstammar från DMF.

Med kännedom av den potentiella bireaktionen i figur 48 gjordes ett upprepat försök utan tillsats av vatten i hopp om ett bättre utbyte. På detta vis (se metod 3, stycke 8.3.3.) erhöles ren MeTHA 348 mg (32 %) som vita kristaller. Denna gång observerades inte **112**, vilket tyder på att vatten hade en central roll för dess uppkomst.

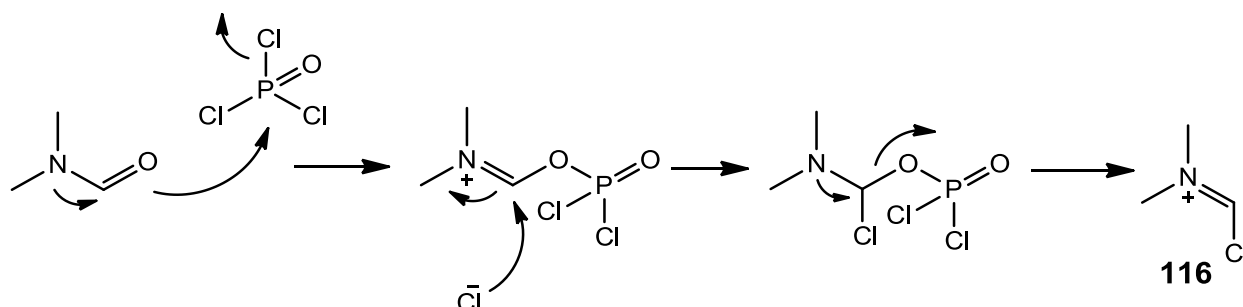
Utbytet för MeTHA skulle eventuellt ha kunnat förbättras genom att fälla ut den fria syran ur en mera koncentrerad lösning. Nukleobaser såsom tymin har en dålig löslighet i vatten,¹⁷⁸ men metyleringen av N3-positionen tycks förbättra lösligheten av MeTHA avsevärt jämfört med PyThy, THA och UAA. Troligtvis beror detta på att MeTHA inte bildar lika starka vätebindningar som de andra liganderna. Den förbättrade vattenlösligheten innebär att det skulle ha kunnat vara bättre att omkristallisera ur något organiskt lösningsmedel, t.ex. EtOAc.

8.5. Mekanism för uppkomsten av biprodukten tetrametylammoniumjodid

Närvaron av **112** i stora mängder som biprodukt var ett intressant fenomen. I figur 49 visas ett förslag till mekanism som grundar sig på våra och andras¹⁸⁹ observationer. Vatten och en karbonatjon i jämvikt med en hydroxid- och bikarbonatjon (**I**). Hydroxidjonen hydrolyserar DMF till dimetylamin och format (**II**).¹⁹⁰ Nästa steg (**III**) sker såsom i Vilsmeier-Haackreaktionen (figur 50)¹⁹¹ där DMF-saltet **113** reagerar med jodid till intermediär **114**, som sönderfaller till **115** och avger en metoxidjon såsom observerat av Giese et al.¹⁸⁹ Vilsmeierreagenset **116** är ett klorderivat av **115**. I det sista steget (**IV**) reagerar dimetylamin med två ekvivalenter metyljodid under basiska betingelser och bildar **112**.



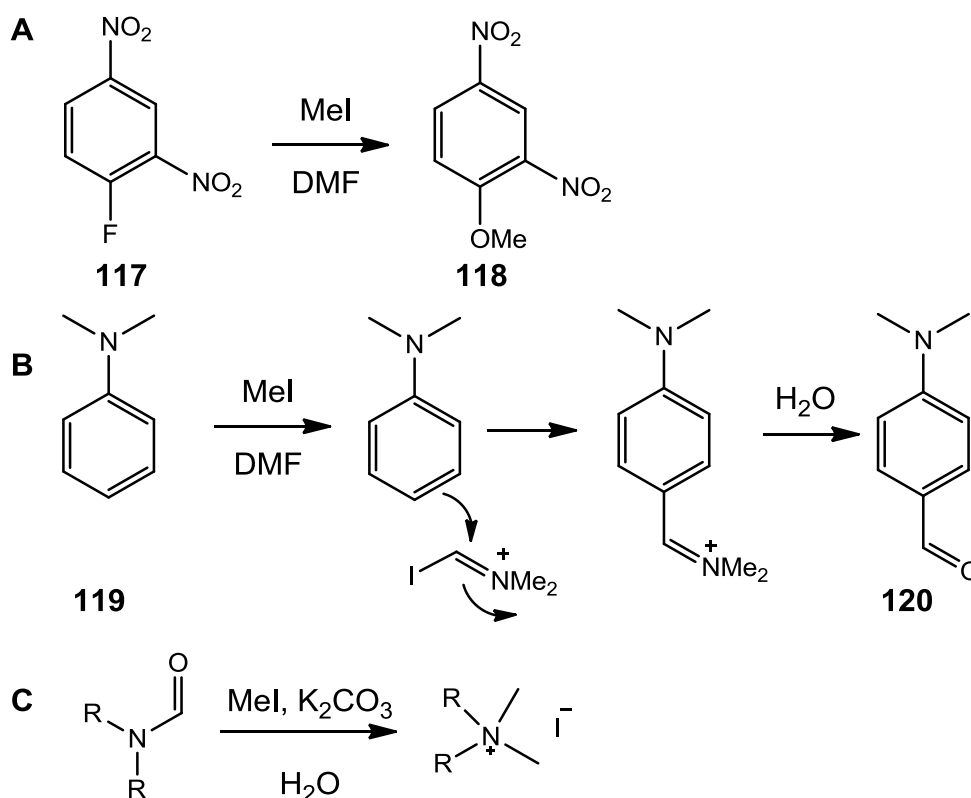
Figur 49. Föreslagen mekanism för uppkomsten av tetrametylammoniumjodid.



Figur 50. DMF reagerar med fosforoxitrioxid i Vilsmeier-Haackreaktionen för att bilda Vilsmeierreagenset **116**.

I figur 51 presenteras en serie kontrollexperiment som kunde bekräfta den föreslagna mekanismen. I del A upptas metoxidjonen med en stark elektrofil, t.ex. **117**, om saltet **113** sönderfaller såsom föreslaget i steg **III**. Elektrofilen **117** och produkten **118** är mycket elektronfattiga så dessa borde inte reagera med Vilsmeierreagenset **115**. I del B reagerar **115** med ett elektronrikt substrat såsom **119**, vilket ger aldehyden **120** efter behandling med vatten. I del C hydrolyseras formamidanaloger som sedan metyleras till kvaternära ammoniumjoner, såsom i steg **IV** i figur 49.

Fördjupade mekanistiska studier behövs för att klargöra mekanismen för uppkomsten av **112**. Metoden kan ha en tillämpning som formylering förutsatt att mekanismen är den föreslagna. Således kan metoden vara ett mildt alternativ till Vilsmeier-Haackreaktionen som använder mycket reaktiv fosforoxitriklorid eller oxalylklorid.



Figur 51. Föreslagna kontrollexperiment. A) Upptagning av metoxidjonen med en stark elektrofil. B) Formylering av ett elektronrikt substrat. C) Hydrolysis av formamider till kvaternära ammoniumjoner.

8.6. Komplexsyntes med järn och 1-(2-pyridyl)tymin

8.6.1. Experiment

Metod 1

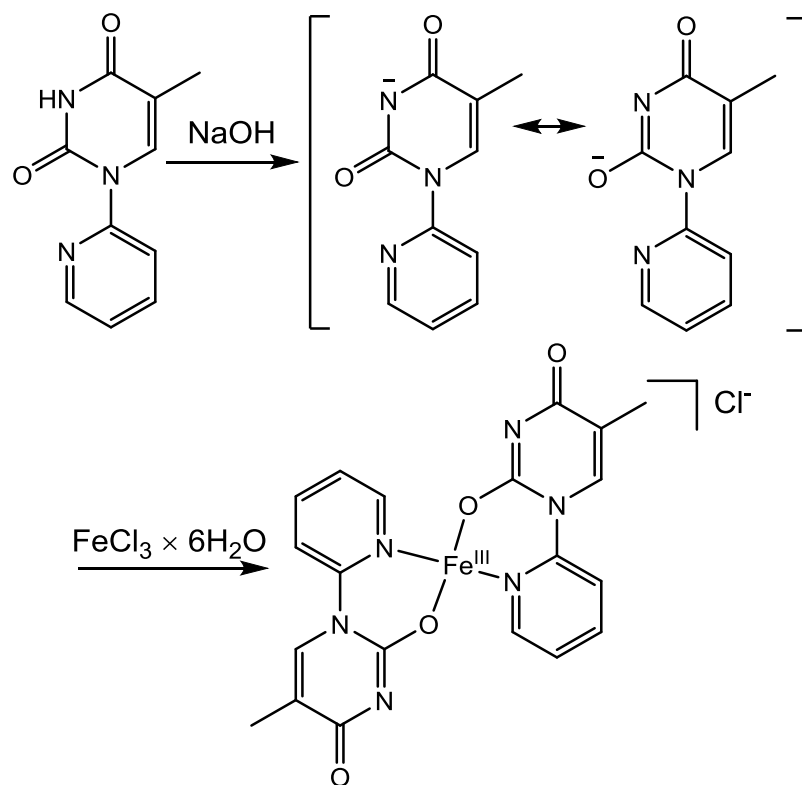
I en 50 ml rundkolv vägdes PyThy (0,74 mmol, 150,4 mg) som löstes i 10 ml MeOH i ett bad på 50 °C, vilket gav en klar lösning. I en 20 ml burk vägdes $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,37 mmol, 100,0 mg) som löstes i 2 ml MeOH. Den röda lösningen tillsattes med en spruta under omrörning. Burken sköljdes med MeOH (3 x 1 ml) och sköljlösningarna sprutades i rundkolven. Sedan förseglades kolven och den gula lösningen värmdes under omrörning i 24 h. Kolven lyftes ur badet och vid avsvälning bildades det klara nålformade kristaller. En kristallografisk analys att kristallerna var ren PyThy och inte ett komplex, se bilga 13.

Metod 2

Experimentet utfördes enligt metod 1, med det undantaget att NaOH (0,74 mmol, 29,6 mg) tillsattes tillsammans med PyThy. Den klara lösningen av PyThy och NaOH färgades gul vid tillsats av FeCl_3 . När ungefär hälften av all FeCl_3 hade tillsats bildades det en röd fällning som sedan löste sig vid fortsatt tillsats av FeCl_3 . Efter 24 h hade det bildats en rödbrun fällning som togs till vara med filtrering. Fällningen var så gott som olöslig i MeOH, ACN, vatten, tetrahydrofuran (THF), aseton, DCM och kloroform, även vid uppvärmning. Däremot löste sig fällningen i ca 20 ml DMF, vilket gav en rödbrun lösning. Lösningen filtrerades genom ett sprutfilter med teflonmembran. Det gjordes ett försök att framställa kristaller genom långsam ångdiffusion av dietyleter, toluen, EtOAc eller THF till DMF-lösningen vid rumstemperatur och i kylskåp. Till stor besvikelse erhöles endast brunt pulver och inga kristaller.

8.6.2. Diskussion

Komplexbildningen mellan PyThy och FeCl_3 undersöktes såsom beskrivet ovan i metod 1. Till stor besvikelse bildades det inget komplex. Kristalliseringen av fri PyThy antydde att dess bindningsaffinitet till järn var mycket låg. I metod 2 beskrivs ett försök för att förbättra komplexbildningen genom anjonisk komplexering av PyThy, se figur 52. Sannolikt var den bruna fällningen ett komplex, men tyvärr kunde detta inte bekräftas eftersom inga kristaller bildades.



Figur 52. Föreslagen anjonisk komplexering av PyThy till järn.

9. Oxidationsreaktioner

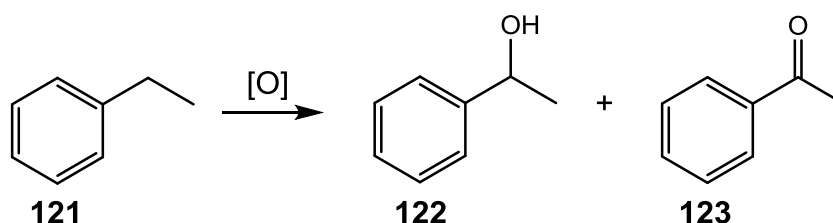
9.1. Instrument

Oxidationsreaktionerna undersöktes kvantitativt med en gaskromatograf utrustad med flamjoniseringsdetektor (GC-FID) (Agilent 6890 kromatograf, Agilent HP-INNOWax 19091N-133 kapillärkolumn 0,25 mm × 30 m × 0,25 µm). Kommersiella reagens användes för att identifiera oxidationsprodukterna. Det användes delad injektion i förhållandet 40:1 med totala volymen 1,0 µl. Den mobila fasen hade en konstant flödes hastighet på 1,5 ml/min. Ugnens temperatur hölls vid 60 °C i 1,0 min, varefter temperaturen ökades 20 °C/min till 260 °C som bibehölls konstant i 3,0 min.

I vissa fall användes även masspektrometri (MS) för att undersöka produktfördelningen. Samma gaskromatograf användes med en annan kolumn (Agilent DB-1ms Ultra Inert 122-0132UI, 0,25 mm × 30 m × 0,25 µm). Det användes delad injektion i förhållandet 30:1 med totala volymen 1,0 µl. Den mobila fasen hade en konstant flödes hastighet på 1,9 ml/min. Ugnens temperatur hölls vid 70 °C i 1,0 min, varefter temperaturen ökades 13 °C/min till 150 °C och därefter 25 °C/min till den slutliga temperaturen 260 °C som bibehölls i 2,0 min.

9.2. Oxidation av etylbensen

Reaktionsbetingelserna för oxidation av etylbensen valdes att vara samma som för alkoholoridation¹⁶⁴ med det undantaget att oxidanten TBHP var i vattenlösning. Preliminära experiment med n-hexan hade visat att reaktionen inte var känslig för vatten. Lättillgängliga etylbensen (**121**) valdes som modellämne på grund av dess relativt låga volatilitet (1 kPa vid 21,1 °C).¹⁹² Oxidationsprodukterna kunde tänkas vara 1-fenyletanol (**122**) eller acetofenon (**123**), se figur 53. Preliminära oxidationer undersöktes med GC-FID som inte visade tecken på 1-fenyletanol. Acetofenon var enda produkten.



Figur 53. Oxidation av etylbensen.

Bestämning av utbyte och konversion gjordes med hjälp av en kalibreringskurva. Denna är enbart giltig om det råder ett linjärt förhållande mellan analytens massa (m_{analyt}) och GC-FID-signalens area (A_{analyt}), se ekvation 15. Från detta följer att förhållandet mellan analytens och en inre standards massa är direkt beroende av förhållandet mellan arean för deras signaler, se ekvation 16. Ur denna ekvation kan riktningskoefficienten a och konstanten b lösas genom att anpassa en linje med varierande mängder analyt och en konstant mängd inre standard.

$$A_{analyt} = a_0 \cdot m_{analyt} + b_0 \quad (15)$$

$$\frac{A_{analyt}}{A_{inre\ standard}} = a \cdot \left(\frac{m_{analyt}}{m_{inre\ standard}} \right) + b \quad (16)$$

Ekvation 16 kan omskrivas som ekvation 17. Med kända värden för a och b , samt en inre standard med en känd konstant massa, är det möjligt att bestämma en okänd mängd analyt med av hjälp av GC-FID.

$$\frac{m_{inre\ standard}}{a} \cdot \left(\frac{A_{analyt}}{A_{inre\ standard}} - b \right) = m_{analyt} \quad (17)$$

9.2.1. Utförandet och resultat

Kalibreringskurvan konstruerades genom att pipettera varierande mängder etylbensen och acetofenon samt en känd mängd inre standard (100 μ l 1,2-diklorbensen) i en 50 ml måttflaska som fylldes med EtOAc enligt tabellen i bilaga 21. En grafisk framställning för experimentella data för kalibreringslösningarna visas i bilaga 22 och 23. Från dessa ses att både acetofenon och etylbensen visade ett linjärt beteende inom det uppmätta området. Således kunde ekvation 17 tillämpas för att beräkna utbytet.

Från litteraturen var det känt att tillsatshastigheten av oxidanten kunde påverka utbytet och produktfördelningen om det användes ett stort överskott av substrat.⁶⁶ Oxidanten kan även sönderfalla beroende på tillsatshastigheten men detta kan undvikas med rätt val av reaktionsbetingelserna.⁷⁵ Således undersöktes det huruvida tillsats av TBHP i en dos eller droppvis över 1,5 h påverkade utbytet vid oxidation av etylbensen.

I ett 5 ml mikrovågsprovör (Biotage) vägdes $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,02 mmol, 5,4 mg) och THA (0,04 mmol, 7,4 mg). Sedan tillsattes en omrörarmagnet, ACN (2 ml) och etylbensen (2 mmol, 245 μl). Vid direkt addition tillsattes 70 % TBHP-vattenlösning (6,5 mmol, 900 μl) och provröret förseglades med en aluminiumkork. Vid droppvis addition förseglades provröret och en nål trängdes igenom korken. Nålen var kopplad med 1/16" polytetrafluoretylen(PTFE)-slang till en strutpump med ovan nämnd mängd TBHP, som tillsattes droppvis under 1,5 h (600 $\mu\text{l}/\text{h}$). De förseglade provrören lades i ett oljebad på 60 °C i 20 h.

Provröret fick svalna till rumstemperatur efter oxidationsreaktionen. Aluminiumkorken öppnades och kvarbliven TBHP neutraliserades med tillsats av fast natriumtiosulfat (ca 100 mg) tills inga bubblor kunde observeras. Den inre standarden (100 μl 1,2-diklorbensen) tillsattes och lösningen hälldes i en skiljetratt. Provröret sköljdes tre gånger med totalt 10 ml EtOAc. Sköljlösningarna hälldes i skiljetratten. Sedan sköljdes provröret med 10 ml ca 1 M HCl-lösning som tillsattes till skiljetratten. Den organiska fasen togs till vara och vattenfasen extraherades med EtOAc (2 x 10 ml). De organiska faserna kombinerades i en 50 ml måttflaska och innehållet späddes ut till 50 ml med EtOAc. Lösningarna analyserades med GC-FID, se tabell 14. Från tabellen ses att tillsatshastigheten av TBHP inte påverkade utbytet. Endast 7-12 % av utgångsämnet förlorades eller konverterades till biprodukter.

Tabell 14. Undersökning av tillsatshastigheten för TBHP vid oxidation av etylbensen.^a

Addition av oxidant	Konversion (%) ^b	Utbyte (%) ^c	Selektivitet (%) ^d
Direkt	85	78	93
600 $\mu\text{l}/\text{h}$	87	75	88

^a $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1 mol%) och THA (2 mol%). ^bPå basen av mängden återhämtad etylbensen.

^cFunnen mängd acetofenon per utgångsmängden etylbensen. ^dSumman av funnen mängd acetofenon och etylbensen per utgångsmängden etylbensen.

Till näst utfördes kontrollreaktioner för att utreda effekten av $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ och THA. Ovan nämnda reaktionsbetingelser användes med direkt addition av TBHP. Resultaten presenteras i tabell 15. Från ansats 2 är det uppenbart att närvaro av $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ är nödvändigt, då det med endast THA närvarande bildades spår mängder produkt och utgångsämnet var stort sett intakt. Ansats 1 och 3 gav ett nästan identiskt resultat, vilket tydde på att THA inte påverkade utbytet.

Tabell 15. Kontrollreaktioner för oxidation av etylbensen.

Ansats	Metallsalt (1 mol%)	Ligand (2 mol%)	Konversion (%) ^a	Utbyte (%) ^b	Selektivitet (%) ^c
1	FeCl ₃ ·6H ₂ O	-	75	70	95
2	-	THA	7	<1	93
3	FeCl ₃ ·6H ₂ O	THA	74	67	92

^aPå basen av mängden återhämtad etylbensen. ^bFunnen mängd acetofenon per utgångsmängden etylbensen. ^cSumman av funnen mängd acetofenon och etylbensen per utgångsmängden etylbensen.

Resultaten i tabell 15 antydde på att närvaro av THA var irrelevant, så ett andra kontrollexperiment utfördes för att bekräfta eller förkasta denna iakttagelse. Vid oxidation av alkoholer hade *in-situ*-komplexering utförts med tillsats av 1/3 av oxidanten.¹⁶⁴ Det gjordes ett antagande att FeCl₃·6H₂O, THA och TBHP måste först bilda *in-situ* den aktiva katalysatorn. Vidare antogs det vara möjligt att *in-situ*-komplexering inte skedde vid direkt tillsats av TBHP. Således jämfördes direkt och droppvis tillsats sinsemellan.

Provrören med omrörarmagneter fylldes med samma ämnesmängder FeCl₃·6H₂O och THA såsom beskrivet ovan. I direkt addition tillsattes en tredjedel av totala mängden TBHP (300 µl) direkt och provröret förseglades med ett gummiseptum. Med droppvis addition förseglades provröret med ett gummiseptum och en ekvivalent mängd (300 µl) TBHP tillsattes med en sprutpump under 30 min. Lösningarna rördes om vid rumstemperatur i totalt en timme, varefter provrören öppnades. Sedan tillsattes ACN, provrören förseglades med ett gummiseptum och lösningen rördes om i 15 min. Till näst tillsattes etylbensen och resten av TBHP om det var frågan om direkt tillsats. Provrören förseglades med aluminiumkork. Provrören lades i ett oljebad på 60 °C i 18 h och resten av TBHP tillsattes med en strutpump (600 µl/h). Reaktionslösningarna upparbetades som beskrivet ovan

Resultaten är presenterade i tabell 16. THA hade möjligen en svag befrämjande effekt (ansats 2 och 3) jämfört med ligandfri oxidation (ansats 1). Tillsatshastigheten av TBHP eller *in-situ*-komplexering påverkade inte utbytet.

Tabell 16. Undersökning av *in-situ*-komplexering vid oxidation av etylbensen.^a

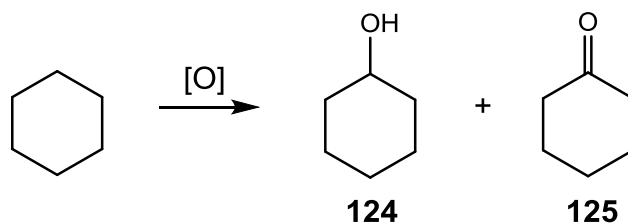
Ansats	Addition av oxidant	Ligand (2 mol%)	Konversion (%) ^b	Utbyte (%) ^c	Selektivitet (%) ^d
1	600 µl/h	-	84	70	87
2	Direkt	THA	81	75	94
3	600 µl/h	THA	84	72	88

^a*FeCl₃·6H₂O* (1 mol%). ^bPå basen av mängden återhämtad etylbensen. ^cFunnen mängd acetofenon per utgångsmängden etylbensen. ^dSumman av funnen mängd acetofenon och etylbensen per utgångsmängden etylbensen.

En litteratursökning visade att ligandfria järnsalter kan oxidera bensyliska positioner med TBHP (≥ 3 ekv.) till motsvarande keton i relativt goda utbyten (60 - 91 %) i vatten,¹⁹³ ACN¹⁹⁴ eller pyridin.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Uppenbarligen oxideras de svaga bensyliska C-H-bindningarna (se tabell 1) enkelt även med enkla järnsalter som katalysator. Således var etylbensen olämpligt som modellämne på grund av dess höga reaktivitet.

9.3. Oxidation av cyklohexan

Etylbensen var olämpligt som modellämne för oxidation med FeCl₃-THA. I stället valdes cyklohexan, ett populärt modellämne i oxidationsreaktioner.^{13, 61} Produkterna cyklohexanol (**124**) och cyklohexanon (**125**) visas i figur 54. En kalibreringskurva för cyklohexan (bilaga 25), cyklohexanol (bilaga 26) och cyklohexanon (bilaga 27) konstruerades enligt ekvation 16 med ämnesmängderna i bilaga 24. Kalibreringslösningarna gjordes med samma metod som för etylbensen och acetofenon, se stycke 9.1.1. Ekvation 17 var giltig eftersom det rådde ett linjärt förhållande för analyterna.



Figur 54. Oxidation av cyklohexan.

9.3.1. Utförande och resultat

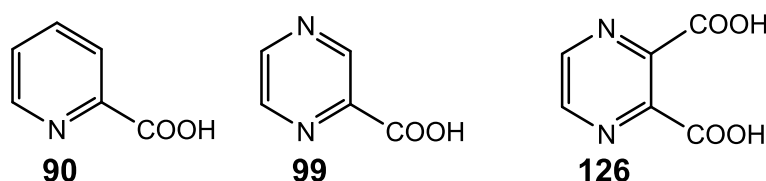
Av praktiska skäl undersöktes THA som ligand för oxidation av cyklohexan först med direkt addition av TBHP. I ett 5 ml mikrovågsprovör (Biotage) vägdes FeCl₃·6H₂O (0,04 mmol, 10,8 mg, 2 mol%) och eventuell THA (0,08 mmol, 14,7 mg, 4 mol%). Sedan tillsattes en omrörarmagnet, ACN (2 ml) och cyklohexan (2 mmol, 216 µl). Till näst tillsattes 70 % TBHP-vattenlösning (6,5 mmol, 900 µl) och provröret förseglades med en aluminiumkork. De förseglade provrören lades i ett oljebad på 60 °C i 20 h. Reaktionslösningarna upparbetades som beskrivet för etylbensen i stycke 9.1.1. Resultaten är presenterade i tabell 17. Det totala utbytet var så gott som det samma oberoende av närvaro av THA, vilket tydde på att THA inte hade en befrämjande effekt. Det bildades långlivade alkylradikaler på basen av A/K-förhållandet som var något under 1, trots över trefaldigt överskott av oxidanten. Ungefär 50 % av all cyklohexan kunde återhämtas vilket tyder på en låg reaktivitet. Det totala utbytet för cyklohexanol och cyklohexanon var ca 15 %, alltså måste ca 30 % av utgångsmängden cyklohexan ha gått förlorad till bireaktioner.

Tabell 17. Oxidation av cyklohexan.^a

Ansats	Ligand (4 mol%)	Konversion (%) ^b	Cyklohexanol (%) ^c	Cyklohexanon (%) ^d	A/K	Selektivitet (%) ^e
1	-	47	4	9	0,5	66
2	THA	58	5	8	0,6	55

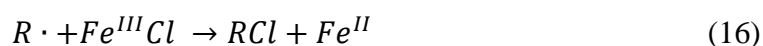
^a $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (2 mol%). ^bPå basen av mängden återhämtad cyklohexan. ^cFunnen mängd cyklohexanol per utgångsmängden cyklohexan. ^dFunnen mängd cyklohexanon per utgångsmängden cyklohexan. ^eSumman av funnen mängd cyklohexan, cyklohexanon och cyklohexan per utgångsmängden cyklohexan.

Det var tänkbart att den obetydliga effekten av THA berodde på olämpliga reaktionsbetingelser. Detta undersöktes genom att jämföra reaktiviteten för THA med de kommersiella liganderna **90**, **99** och **126** som har tidigare använts i motsvarande reaktioner, se figur 55.¹⁴⁵ Reaktiviteten undersöktes även för de syntetiserade THA-derivaten PyThy, UAA och MeTHA.



Figur 55. Kommersiella heterocykliska karboxylsyror.

Reaktionerna utfördes enligt beskrivningen ovan. Resultaten är presenterade i tabell 18. I allmänhet var utbytet och A/K-förhållandet jämförbara med de tidigare resultaten i tabell 17. Detta innebär att varken de kommersiella eller syntetiserade liganderna befrämjade oxidationen av cyklohexan under de undersökta reaktionsbetingelserna. Ett intressant undantag utgjordes av ligand **90** som gav ett utbyte på endast 1 % cyklohexanon. Vid närmare undersökning av GC-FID-spektrumet upptäcktes en extra signal, som med GC-MS identifierades som klorcyklohexan. Antagligen bildades det snabbt en stor mängd långlivade alkylradikaler som terminerades med $Fe^{III}Cl$ enligt ekvation 16.¹⁴⁵ För att kontrollera reaktionen tillsattes TBHP med sprutpump (600 μ l/h), vilket eliminerade uppkomsten av klorcyklohexan och ökade utbytet till 11 %.



Tabell 18. Oxidation av cyklohexan med kommersiella och syntetiserade ligander.^a

Ligand (4 mol%)	Konversion (%) ^b	Cyklohexanol (%) ^c	Cyklohexanon (%) ^d	A/K	Selektivitet (%) ^e
90	25 (60) ^f	4 (6) ^f	1 (11) ^f	3,5 (0,5) ^f	80 (57) ^f
99	59	4	8	0,5	53
126	63	5	8	0,6	50
MeTHA	77	5	7	0,6	35
UAA	57	4	6	0,8	53
PyThy	58	4	6	0,7	52

^a $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (2 mol%). ^bPå basen av mängden återhämtad cyklohexan. ^cFunnen mängd cyklohexanol per utgångsmängden cyklohexan. ^dFunnen mängd cyklohexanon per utgångsmängden cyklohexan. ^eSumman av funnen mängd cyklohexanon och cyklohexan per utgångsmängden cyklohexan. ^fUtfördes med droppvis additon av TBHP.

In-situ-komplexering utfördes för att bekräfta att de undersökta liganderna inte hade någon befrämjande effekt. Reaktionerna utfördes enligt följande: I ett 5 ml mikrovågsprovör (Biotage) tillsattes $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (0,04 mmol, 10,8 mg), ligand (0,08 mmol), en omrörarmagnet och ACN (2 ml). Provröret förseglades med ett gummiseptum och förflyttades till ett oljebad vid 82 °C i en timme. Provröret lyftes ur badet och läts svalna till rumstemperatur (ca 15 min). Cyklohexan (2 mmol, 216 µl) och TBHP (6,5 mmol, 900 µl) tillsattes, varefter provröret förseglades med en aluminiumkork. Provröret lades tillbaka till oljebadet för 20 h. Sedan fick provrören svalna till rumstemperatur och lösningen upparbetades som beskrivet för etylbensen i stycke 9.1.1. Utöver detta utfördes ett extra experiment med THA där en tredjedel av oxidanten (300 µl) tillsattes droppvis med en sprutpump under de första 30 min av uppvärmningen i oljebadet före tillsatsen av cyklohexan. Resten av oxidanten tillsattes droppvis med samma hastighet efter förseglning av provröret. Resultaten är presenterade i tabell 19.

Utbytet var kring 5 % för alla undersökta ligander och således förbättrades inte utbytet med *in-situ*-komplexering. A/K-förhållandet var ca 1 för alla undersökta ligander. Resultaten var jämförbara med reaktionen som utfördes med direkt addition av TBHP och utan ligand (se tabell 17, ansats 1). Långsam tillsats av TBHP påverkade inte utbytet när THA användes. Samma fenomen observerades som med etylbensen: den katalytiska aktiviteten härstammade endast från FeCl₃ och liganderna hade ingen påverkan. Därmed var det ett felaktigt antagande att THA skulle vara en effektiv ligand vid C-H-aktivering.

En intressant detalj var att MeTHA hade en avsevärt bättre löslighet i ACN jämfört med THA, UAA och PyThy. Troligtvis beror detta på en förminskad förmåga hos MeTHA att bilda vätebindningar med sig själv. Lösligheten för de kommersiella liganderna avtog i följande ordning: **90**, **99** och **126**. Trots detta hade de en bättre löslighet än de syntetiserade liganderna.

Tabell 19. Oxidation av cyklohexan med *in-situ*-komplexering.^a

Ligand	Konversion (%) ^b	Cyklohexanol (%) ^c	Cyklohexanon (%) ^d	A:K	Selektivitet (%) ^e
THA	49 (49) ^d	4 (4) ^f	5 (6) ^f	0,8 (0,7) ^f	60
126	53	4	4	1,1	55
MeTHA	56	4	5	0,7	52
UAA	49	4	5	0,8	59
PyThy	53	4	5	0,6	56

^aFeCl₃·6H₂O (2 mol%). ^bPå basen av mängden återhämtad cyklohexan. ^cFunnen mängd cyklohexanol per utgångsmängden cyklohexan. ^dFunnen mängd cyklohexanon per utgångsmängden cyklohexan. ^eSumman av funnen mängd cyklohexan, cyklohexanon och cyklohexan per utgångsmängden cyklohexan. ^fUtfördes med droppvis additon av TBHP.

De undersökta liganderna förbättrade inte utbytet vid oxidation av C-H-bindningar. Det låga utbytet och låga A/K-förhållandet (ca 1) tyder på långlivade alkyldikaler och därmed kan reaktionerna liknas med Bartons Gif-kemi. Det verkar inte meningsfullt att utföra fördjupade studier då oxidanten inte är metallcentrerad.

En alternativ tillämpning för de undersökta liganderna kunde vara som ko-katalysatorer till diverse metallkomplex,^{154, 156, 160, 161} t.ex. **44**.

10. Sammanfattning

Syftet med den experimentella delen i detta pro gradu-arbete var att undersöka oxidation av C-H-bindningar med FeCl_3 och THA som katalysator. Oxidation av lösningsmedlet hade observerats vid oxidation av alkoholer till ketoner och karboxylsyror under motsvarande reaktionsbetingelser. Det syntetiserades olika strukturella analoger av THA, vars aktivitet jämfördes med THA och kommersiella ligander.

Ligandsyntes

Syntesen av UAA genom alkylering av uracil med klorättiksyra i vatten gav ett gott utbyte och en ren produkt. Ett bättre utbyte skulle eventuellt ha uppnåtts med en mera koncentrerad reaktionslösning.

Förestringen av THA med MeOH var beskriven i litteraturen, men syntesen var svår att upprepa och endast ett lågt utbyte erhöles. I stället utfördes en 'one-pot'-syntes med samtidig metylering och förestring med metyljodid i DMF. Hydrolys av estern och omkristallisation av fällningen i vatten gav MeTHA i moderat utbyte. I reaktionen bildades det rikligt av en oönskad produkt, sannolikt tetrametylammoniumjodid. Denna biprodukt bildades endast vid tillsatts av vatten. Ett förslag till mekanism presenterades. Bireaktionen kan eventuellt tillämpas som en mild formylering, men detta kräver fördjupade studier.

Den kopparkatalyserade Goldbergamideringen av 2-brompyridin med tymin var mer utmanade än förväntat. Då DMEDA användes som ligand erhöles det endast spårmängder av den önskade produkten. Ett moderat utbyte uppnåddes med torra utgångsämnen och DMG som ligand. Produktens höga polaritet gjorde den olämplig för rening med kolonnkromatografi, men omkristallisation ur EtOAc lyckades bra.

Oxidation av etylbensen

Oxidation av etylbensen till acetofenon gav goda utbyten under de undersökta reaktionsbetingelserna. Kontrollexperiment visade att den katalytiska effekten härstammade enbart från FeCl_3 och att THA inte hade en befrämjande effekt. Närvaro av järn var nödvändigt, då det utan järn detekterades endast spårmängder av acetofenon. Enkla järnsalters förmåga att oxidera bensyliska C-H-bindningar under likande

reaktionsbetingelser med motsvarande utbyten har rapporterats flera gånger i litteraturen. De goda utbytena i detta arbete och litteraturen beror på den svaga bensyliska C-H-bindningen. Resultatet kan tolkas utgöra en god grund för funktionalisering av bensyliska C-H-bindningar.

Oxidation av cyklohexan

Oxidation av cyklohexan med FeCl_3 och THA gav i allmänhet ett lågt utbyte. Kontrollexperiment visade att THA inte hade en befrämjande effekt, vilket är i god överensstämmelse med experimenten som utfördes med etylbensen. Varken de kommersiella eller de syntetiserade liganderna förbättrade utbytet. Tillsatshastigheten av oxidanten påverkade inte utbytet. Ett undantag utgjordes av ligand **90**, då långsam tillsats av oxidationsmedlet hindrade uppkomsten av en klorerad biprodukt (klorcyklohexan). Trots detta förblev utbytet lågt (11 %). Ligand **90** har i litteraturen använts i Gif-reaktionen med liknande resultat. Närvaro av klorcyklohexan, ett lågt utbyte och lågt A/K-förhållande tydde på att det bildas fria långlivade alkylradikaler i reaktionen.

Slutsatser

Oxidationsexperiment med etylbensen och cyklohexan tydde på att C-H-oxidationen förutsatte närvaro av FeCl_3 . Utbytet förbättrades inte av THA eller de andra prövade liganderna. Resultatet understryker hur viktigt det är med kontrollexperiment. Produktprofilen för etylbensen och cyklohexan tydde på långlivade alkylradikaler, såsom i Gif-kemi. Det verkar inte meningsfullt att fortsätta studera reaktionen eftersom en selektiv metallcentrerad oxidant inte är involverad.

De undersökta liganderna kan ha alternativa tillämpningar, trots deras bristfälliga aktivitet i den undersökta reaktionen. Strukturellt likande molekyler har använts som ko-katalysatorer i oxidationsreaktioner med diverse metallkomplex. Det har föreslagits att ko-katalysatorernas huvudsakliga roll är att hjälpa peroxiden att koordinera till centrala metallatomen. En annan tänkbar roll hos ko-katalysatorerna kunde vara reversibel bindning till metallcentret, vilket skulle förhindra dimerisering av metallkomplexet till en inaktiv form. Speciellt MeTHA med sin goda löslighet i ACN utgör en intressant ko-katalysator för vidare forskning.

11. Referenser

1. Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **65** (1894) 899.
2. Fenton, H. J. H., Jones, H. O. *J. Chem. Soc., Trans.* **77** (1900) 69.
3. Fenton, H. J. H., Jackson, H. J. *J. Chem. Soc., Trans.* **75** (1899) 1.
4. Brömme, H. J., Mörke, W., Peschke, E. *J. Pineal Res.* **33** (2002) 239.
5. Hayaishi, O., Katagiri, M., Rothberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 5450.
6. Mason, H. S., Fowlks, W. L., Peterson, E. *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 2914.
7. Lippard, S. J., Berg, J. M. i verket *Principles of Bioinorganic Chemistry*. 1. uppl., USA, University Science Books, 1994, s. 2-12.
8. Que, L. J. i verket *Bioinorganic Catalysis*. red. av Reedijk, J. och Bouwman, E., 2. uppl., USA, CRC Press, 1999, s. 269.
9. Sheldon, R. A., Kochi, J. K. i verket *Metal-catalyzed Oxidations of Organic Compounds: Mechanistic Principles and Synthetic Methodology Including Biochemical Processes*. 1. uppl., USA, Academic Press, 1981, s. 2, 4-5.
10. Pfeffer, M., Spencer, J. i verket *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Volumes 1 - 13*. red. av Crabtree, R. H. och Mingos, D. M., 3. uppl., USA, Elsevier, 2007, s. 101-102.
11. Ingold, K. U. *Aldrichim. Acta* **22** (1989) 69.
12. Anastas, P. T., Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 686.
13. Schuchardt, U., Cardoso, D., Sercheli, R., Pereira, R., da Cruz, R. S., Guerreiro, M. C., Mandelli, D., Spinacé, E. V., Pires, E. L. *Applied Catalysis A: General* **211** (2001) 1.
14. Groves, J. T., Nemo, T. E., Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1032.
15. Silva, A. R., Mourão, T., Rocha, J. *Catalysis Today* **203** (2013) 81.
16. Rohde, J., In, J., Lim, M. H., Brennessel, W. W., Bukowski, M. R., Stubna, A., Münck, E., Nam, W., Que, L. *Science* **299** (2003) 1037.
17. Hanson, J. R. i verket *Chemistry and Medicines - An Introductory Text*. 1. uppl., Storbritannien, Royal Society of Chemistry, 2006, s. 26.
18. Griffin, B. W., Peterson, J. A. *Biochemistry* **11** (1972) 4740.
19. Sligar, S. G., Cinti, D. L., Gibson, G. G., Schenkman, J. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **90** (1979) 925.

20. Meunier, B., Bernadou, J. *Struct. Bonding* **97** (2000) 1.
21. Rittle, J., Green, M. T. *Science* **330** (2010) 933.
22. Shoji, O., Watanabe, Y. *Metallomics* **3** (2011) 379.
23. Li, H. Y., Poulos, T., L. *Structure* **2** (1994) 461.
24. Chiusoli, G. P., Maitlis, P. M. i verket *Metal-Catalysis in Industrial Organic Processes*. 1. uppl., Storbritannien, Royal Society of Chemistry, s. 26-27.
25. Lippard, S. J., Berg, J. M. i verket *Principles of Bioinorganic Chemistry*. 1. uppl., USA, University Science Books, 1994, s. 308.
26. Burrows, K. J., Cornish, A., Scott, D., Higgins, I. J. *Microbiology* **130** (1984) 3327.
27. Green, J., Dalton, H. *J. Biol. Chem.* **30** (1989) 17698.
28. Whittington, D. A., Lippard, S. J. *J.Am.Chem.Soc.* **123** (2001) 827.
29. Tinberg, C. E., Lippard, S. J. *Biochemistry (N.Y.)* **48** (2009) 12145.
30. Valentine, A. M., Stahl, S. S., Lippard, S. J. *J.Am.Chem.Soc.* **121** (1999) 3876.
31. Beauvais, L. G., Lippard, S. J. *J.Am.Chem.Soc.* **127** (2005) 7370.
32. Tinberg, C. E., Lippard, S. J. *Biochemistry (N.Y.)* **49** (2010) 7902.
33. Xue, G., De Hont, R., Münck, E., Que, L. *Nat Chem* **2** (2010) 400.
34. Xue, G., Wang, D., De Hont, R., Fiedler, A. T., Shan, X., Münck, E., Que, L. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* **104** (2007) 20713.
35. Rowe, G. T., Rybak-Akimova, E., Caradonna, J. P. *Inorg.Chem.* **46** (2007) 10594.
36. Kodera, M., Kawahara, Y., Hitomi, Y., Nomura, T., Ogura, T., Kobayashi, Y. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 13236.
37. Umezawa, H., Maeda, K., Takeuchi, T., Okami, Y. *J Antibiot (Tokyo)* **19** (1966) 200.
38. Radhi, I. J., Wright, G. D. i verket *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. red. av Jones, C. och Thornback, J., 1. uppl., Storbritannien, Royal Society of Chemistry, 2007, s. 258-259.
39. Sam, J. W., Tang, X., Peisach, J. *J.Am.Chem.Soc.* **116** (1994) 5250.
40. Goodwin, K. D., Lewis, M. A., Long, E. C., Georgiadis, M. M. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105** (2008) 5052.

41. Guajardo, R. J., Hudson, S. E., Brown, S. J., Mascharak, P. K. *J.Am.Chem.Soc.* **115** (1993) 7971.
42. Hitomi, Y., Arakawa, K., Kodera, M. *Chem.Commun.* **50** (2014) 7485.
43. Sobolev, A. P., Babushkin, D. E., Talsi, E. P. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **159** (2000) 233.
44. Qin, Y., Zhang, L., Ye, G., Zhao, S. *Anal. Methods* **6** (2014) 7973.
45. Piera, J., Bäckvall, J. *Angewandte Chemie International Edition* **47** (2008) 3506.
46. Barb, W. G., Baxendale, J. H., George, P., Hargrave, K. R. *Trans. Faraday Soc* **47** (1951) 591.
47. Luo, Y. R., Cheng, L. P. i verket *CRC - Handbook of Chemistry and Physics*. 96. uppl., CRC Press, 2015, .
48. Howard, J. A., Ingold, K. U. *J.Am.Chem.Soc.* **90** (1968) 1056.
49. MacFaul, P. A., Ingold, K. U., Wayner, D. D. M., Que, L. *J.Am.Chem.Soc.* **119** (1997) 10594.
50. Oloo, W. N., Que, L. *Acc.Chem.Res.* **48** (2015) 2612.
51. Chen, K., Que, L. *J.Am.Chem.Soc.* **123** (2001) 6327.
52. Serrano-Plana, J., Oloo, W. N., Acosta-Rueda, L., Meier, K. K., Verdejo, B., García-España, E., Basallote, M. G., Münck, E., Que, L., Company, A., Costas, M. *J.Am.Chem.Soc.* **137** (2015) 15833.
53. Chen, M. S., White, M. C. *Science* **318** (2007) 783.
54. Chen, M. S., White, M. C. *Science* **327** (2010) 566.
55. Makhlynets, O. V., Oloo, W. N., Moroz, Y. S., Belaya, I. G., Palluccio, T. D., Filatov, A. S., Muller, P., Cranswick, M. A., Que, L., Rybak-Akimova, E. *Chem.Commun.* **50** (2014) 645.
56. Simmons, E. M., Hartwig, J. F. *Angewandte Chemie International Edition* **51** (2012) 3066.
57. Buxton, G. V., Greenstock, C. L., Helman, W. P., Ross, A. B. , *J. Phys. Chem. Ref. Data* **17** (1988) 513.
58. Nesheim, J. C., Lipscomb, J. D. *Biochemistry (N.Y.)* **35** (1996) 10240.
59. Barton, D. H. R., Beck, A. H., Taylor, D. K. *Tetrahedron* **51** (1995) 5245.
60. Groves, J. T., Nemo, T. E. *J.Am.Chem.Soc.* **105** (1983) 6243.

61. Costas, M., Chen, K., Que, L. *J. Coord. Chem. Rev.* **200–202** (2000) 517.
62. Ménage, S., Vincent, J. M., Lambeaux, C., Chottard, G., Grand, A., Fontecave, M. *Inorg. Chem.* **32** (1993) 4766.
63. Norman, R. E., Yan, S., Que, L., Backes, G., Ling, J., Sanders-Loehr, J., Zhang, J. H., O'Connor, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1554.
64. Kojima, T., Leising, R. A., Yan, S., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 11328.
65. Leising, R. A., Norman, R. E., Que, L. *Inorg. Chem.* **29** (1990) 2553.
66. Kim, J., Harrison, R. G., Kim, C., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 4373.
67. Kim, C., Chen, K., Kim, J., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 5964.
68. Lubben, M., Meetsma, A., Wilkinson, E. C., Feringa, B., Que, L. *Angewandte Chemie International Edition in English* **34** (1995) 1512.
69. Dong, Y., Fujii, H., Hendrich, M. P., Leising, R. A., Pan, G., Randall, C. R., Wilkinson, E. C., Zang, Y., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 2778.
70. Xue, G., Wang, D., De Hont, R., Fiedler, A. T., Shan, X., Münck, E., Que, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104** (2007) 20713.
71. Xue, G., Fiedler, A. T., Martinho, M., Münck, E., Que, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105** (2008) 20615.
72. Xue, G., Pokutsa, A., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **133** (2011) 16657.
73. Xue, G., Geng, C., Ye, S., Fiedler, A. T., Neese, F., Que, L. *Inorg. Chem.* **52** (2013) 3976.
74. Sun, X., Kryatov, S. V., Rybak-Akimova, E. V. *Dalton Trans.* **42** (2012) 4427.
75. Mas-Ballesté, R., Que, L. *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 15964.
76. Britovsek, G. J. P., England, J., White, A. J. P. *Inorg. Chem.* **44** (2005) 8125.
77. Lyakin, O. Y., Zima, A. M., Samsonenko, D. G., Bryliakov, K. P., Talsi, E. P. *ACS Catal.* **5** (2015) 2702.
78. Cussó, O., Garcia-Bosch, I., Ribas, X., Lloret-Fillol, J., Costas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **135** (2013) 14871.
79. Makhlynets, O., Das, P., Taktak, S., Flook, M., Mas-Ballesté, R., Rybak-Akimova, E., Que, L. *Chemistry – A European Journal* **15** (2009) 13171.
80. Jastrzebski, R., van den Berg, E. J., Weckhuysen, B. M., Bruijninx, P. C. A. *Catal. Sci. Technol.* **5** (2015) 2103.

81. Jastrzebski, R., Weckhuysen, B. M., Bruijninx, P. C. A. *Chem. Commun.* **49** (2013) 6912.
82. Schmidt, L. D. i verket *Engineering of Chemical Reactions*. 2. uppl., Storbritannien, Oxford University Press, 2005, s. 402-403.
83. Price, J. C., Barr, E. W., Tirupati, B., Bollinger, J. Martin, Krebs, C. *Biochemistry (N.Y.)* **42** (2003) 7497.
84. Winkler, J., Gray, H. i verket *Structure and Bonding, Vol 142: Molecular Electronic Structures of Transition Metal Complexes I*. red. av Mingos, D. M. P., Day, P., Dahl, J. P., 1. uppl., Tyskland, Springer Verlag GmbH, 2012, s. 17-28.
85. Hoffart, L. M., Barr, E. W., Guyer, R. B., Bollinger, J. M., Krebs, C. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **103** (2006) 14738.
86. Eser, B. E., Barr, E. W., Frantom, P. A., Saleh, L., Bollinger, J. Martin, Krebs, C., Fitzpatrick, P. F. *J.Am.Chem.Soc.* **129** (2007) 11334.
87. Galonic, D. P., Barr, E. W., Walsh, C. T., Bollinger, J. M., Krebs, C. *Nat Chem Biol* **3** (2007) 113.
88. Matthews, M. L., Krest, C. M., Barr, E. W., Vaillancourt, F. H., Walsh, C. T., Green, M. T., Krebs, C., Bollinger, J. M. *Biochemistry (N.Y.)* **48** (2009) 4331.
89. Kleespies, S. T., Oloo, W. N., Mukherjee, A., Que, L. *Inorg.Chem.* **54** (2015) 5053.
90. Wong, S. D., Bell, C. B., Liu, L. V., Kwak, Y., England, J., Alp, E. E., Zhao, J., Que, L., Solomon, E. I. *Angewandte Chemie International Edition* **50** (2011) 3215.
91. England, J., Martinho, M., Farquhar, E., Frisch, J., Bominaar, E., Münck, E., Que, L. *Angewandte Chemie International Edition* **48** (2009) 3622.
92. Lacy, D. C., Gupta, R., Stone, K. L., Greaves, J., Ziller, J. W., Hendrich, M. P., Borovik, A. S. *J.Am.Chem.Soc.* **132** (2010) 12188.
93. Bigi, J. P., Harman, W. H., Lassalle-Kaiser, B., Robles, D. M., Stich, T. A., Yano, J., Britt, R. D., Chang, C. J. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 1536.
94. Paine, T. K., Costas, M., Kaizer, J., Que, L., Jr. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry* **11** (2006) 1098.
95. Biswas, A. N., Puri, M., Meier, K. K., Oloo, W. N., Rohde, G. T., Bominaar, E. L., Münck, E., Que, L. *J.Am.Chem.Soc.* **137** (2015) 2428.
96. Tetard, D., Verlhac, J. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **113** (1996) 223.
97. Okuno, T., Ito, S., Ohba, S., Nishida, Y. *J.Chem.Soc., Dalton Trans.* (1997) 3547.
98. Chen, K., Que Jr., L. *Chem.Commun.* (1999) 1375.

99. Costas, M., Tipton, A. K., Chen, K., Jo, D., Que, L. *J.Am.Chem.Soc.* **123** (2001) 6722.
100. Costas, M., Que, L. *J. Angewandte Chemie International Edition* **41** (2002) 2179.
101. Knight, P. D., Scott, P. *Coord.Chem.Rev.* **242** (2003) 125.
102. England, J., Davies, C. R., Banaru, M., White, A. J. P., Britovsek, G. J. P. *Advanced Synthesis & Catalysis* **350** (2008) 883.
103. Grau, M., Kyriacou, A., Cabedo Martinez, F., de Wispelaere, I. M., White, A. J. P., Britovsek, G. J. P. *Dalton Trans.* **43** (2014) 17108.
104. England, J., Britovsek, G. J. P., Rabadia, N., White, A. J. P. *Inorg.Chem.* **46** (2007) 3752.
105. Clemente-Tejeda, D., López-Moreno, A., Bermejo, F. A. *Tetrahedron* **69** (2013) 2977.
106. Haas, M. J. *SciBX* **3** (2010) 1.
107. Shakeel-u-Rehman, Rah, B., Lone, S. H., Rasool, R. U., Farooq, S., Nayak, D., Chikan, N. A., Chakraborty, S., Behl, A., Mondhe, D. M., Goswami, A., Bhat, K. A. *J.Med.Chem.* **58** (2015) 3432.
108. Chen, K., Eschenmoser, A., Baran, P. *Angewandte Chemie International Edition* **48** (2009) 9705.
109. Bigi, M. A., Reed, S. A., White, M. C. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 9721.
110. Rowinsky, M., E. *Annu.Rev.Med.* **48** (1997) 353.
111. Bigi, M. A., Reed, S. A., White, M. C. *Nat Chem* **3** (2011) 216.
112. Gormisky, P. E., White, M. C. *J.Am.Chem.Soc.* **135** (2013) 14052.
113. Fairhurst, R. M., Nayyar, G. M. L., Breman, J. G., Hallett, R., Vennerstrom, J. L., Duong, S., Ringwald, P., Wellems, T. E., Plowe, C. V., Dondorp, A. M. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **87** (2012) 231.
114. Callaway, E., Cyranoski, D. *Nature* **526** (2015) 174.
115. Zhang, K., Shafer, B. M., Demars, M. D., Stern, H. A., Fasan, R. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 18695.
116. Ying, L. a. *Curr.Med.Chem.* **10** (2003) 2197.
117. Howell, J. M., Feng, K., Clark, J. R., Trzepakowski, L. J., White, M. C. *J.Am.Chem.Soc.* **137** (2015) 14590.

118. Parvez, L., Vaidya, M., Sakhardande, A., Subburaj, S., Rajagopalan, T. G. *Pulm.Pharmacol.* **9** (1996) 299.
119. Olivo, G., Lanzalunga, O., Mandolini, L., Di Stefano, S. *J.Org.Chem.* **78** (2013) 11508.
120. Yazerski, V. A., Spanring, P., Gatineau, D., Woerde, C. H. M., Wieclawska, S. M., Lutz, M., Kleijn, H., Klein Gebbink, R. J. M. *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 2062.
121. Gómez, L., Garcia-Bosch, I., Company, A., Benet-Buchholz, J., Polo, A., Sala, X., Ribas, X., Costas, M. *Angewandte Chemie International Edition* **48** (2009) 5720.
122. Gómez, L., Canta, M., Font, D., Prat, I., Ribas, X., Costas, M. *J.Org.Chem.* **78** (2013) 1421.
123. Dixon, D. D., Lockner, J. W., Zhou, Q., Baran, P. S. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 8432.
124. Cano, A., Ramírez-Apan, M. T., Delgado, G. *J. Braz. Chem. Soc.* **22** (2011) 1177.
125. Canta, M. *Development of Highly Structured Non-heme Iron Catalysts for Selective C-H Group Oxidations*, doktorsavhandling, Universitat de Girona, Girona, 2014, 183.
126. Salvador, J. A. R., Silvestre, S. M., Moreira, V. M. *Curr. Org. Chem.* **16** (2012) 1243.
127. Company, A., Gómez, L., Güell, M., Ribas, X., Luis, J. M., Que, L., Costas, M. *J.Am.Chem.Soc.* **129** (2007) 15766.
128. Company, A., Gómez, L., Fontrodona, X., Ribas, X., Costas, M. *Chemistry – A European Journal* **14** (2008) 5727.
129. Prat, I., Mathieson, J. S., Güell, M., Ribas, X., Luis, J. M., Cronin, L., Costas, M. *Nat Chem* **3** (2011) 788.
130. Postils, V., Company, A., Solà, M., Costas, M., Luis, J. M. *Inorg.Chem.* **54** (2015) 8223.
131. Prat, I., Gómez, L., Canta, M., Ribas, X., Costas, M. *Chemistry – A European Journal* **19** (2013) 1908.
132. Kumar, D., Hirao, H., Que, Lawrence, Shaik, S. *J.Am.Chem.Soc.* **127** (2005) 8026.
133. Hitomi, Y., Arakawa, K., Funabiki, T., Kodera, M. *Angewandte Chemie* **124** (2012) 3504.
134. Hitomi, Y., Arakawa, K., Kodera, M. *Chem. Commun.* **50** (2014) 7485.
135. Hitomi, Y., Arakawa, K., Kodera, M. *Chemistry – A European Journal* **19** (2013) 14697.

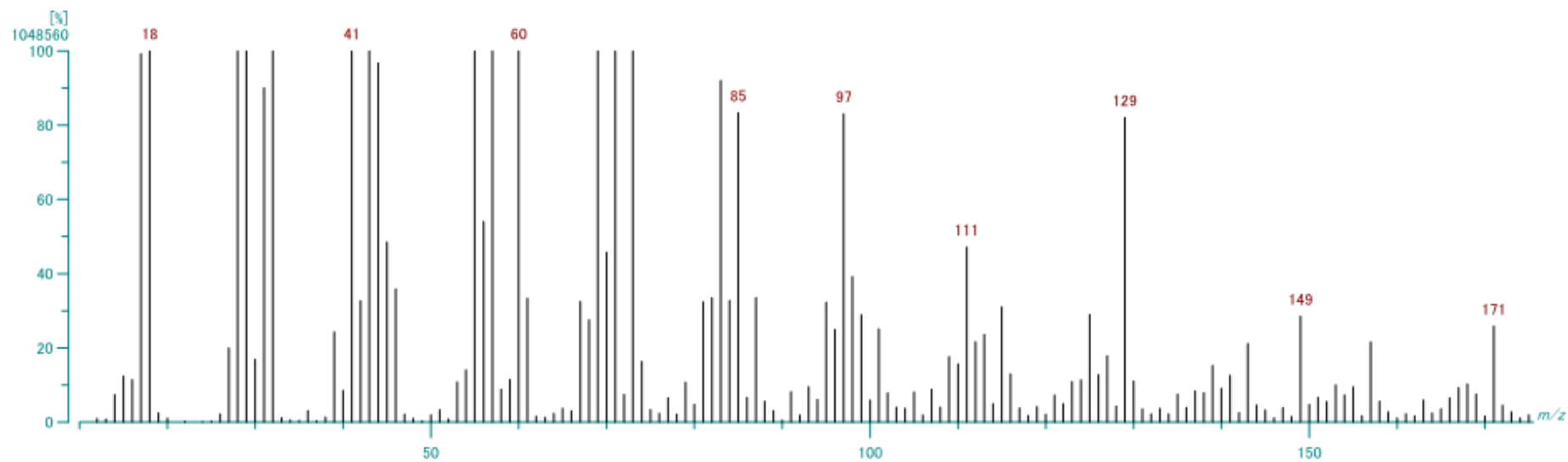
136. Ouchi, T., Nishimura, Y., *U.S.Pat.* 8,912,366 B2 (2012).
137. Daintith, J. i verket *Dictionary of Chemistry*. 6. uppl., Storbritannien, Oxford University Press, 2008, s. 58.
138. Barton, D. H. R., Crich, D., Motherwell, W. B. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* (1983) 939.
139. Barton, D. H. R., McCombie, S. W. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1* (1975) 1574.
140. Barton, D. H. R., Gastiger, M. J., Motherwell, W. B. *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* (1983) 41.
141. Stavropoulos, P., Çelenligil-Çetin, R., Tapper, A. E. *Acc.Chem.Res.* **34** (2001) 745.
142. Barton, D. H. R., Doller, D. *Acc.Chem.Res.* **25** (1992) 504.
143. Barton, D. H. R., Beviere, S. D., Chavasiri, W., Csuhai, E., Doller, D., Liu, W. G. *J.Am.Chem.Soc.* **114** (1992) 2147.
144. About-Jaudet, E., Barton, D. H. R., Csuhai, E., Ozbalik, N. *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1657.
145. Barton, D. H. R., Hu, B., Taylor, D. K., Wahl, R. U. R. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.2* (1996) 1031.
146. Minisci, F., Fontana, F., Araneo, S., Recupero, F., Zhao, L. *Synlett* **2** (1996) 119.
147. Kiani, S., Tapper, A., Staples, R. J., Stavropoulos, P. *J.Am.Chem.Soc.* **122** (2000) 7503.
148. Greenspan, F. P., MacKellar, D. G., *U.S.Pat.* 2,609,391 (A) (1952).
149. Hayes, E. R., *U.S.Pat.* 3,192,254 (A) (1965).
150. Jones, J. P., *U.S.Pat.* 3,956,159 (1976).
151. Kozlov, A., Kozlova, A., Asakura, K., Iwasawa, Y. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **137** (1999) 223.
152. Dong, J. J., Unjaroen, D., Mecozzi, F., Harvey, E. C., Saisaha, P., Pijper, D., de Boer, J. W., Alsters, P., Feringa, B. L., Browne, W. R. *ChemSusChem* **6** (2013) 1774.
153. Schuchardt, U., Mandelli, D., Shul'pin, G. B. *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 6487.
154. Fernandes, R. R., Lasri, J., Kirillov, A. M., Guedes da Silva, M. F. C., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2011** (2011) 3781.

155. Bonvin, Y., Callens, E., Larrosa, I., Henderson, D. A., Oldham, J., Burton, A. J., Barrett, A. G. M. *Org.Lett.* **7** (2005) 4549.
156. Nizova, G. V., Krebs, B., Süss-Fink, G., Schindler, S., Westerheide, L., Gonzalez Cuervo, L., Shul'pin, G. B. *Tetrahedron* **58** (2002) 9231.
157. Shul'pin, G. B., Kozlov, Y. N., Nizova, G. V., Suss-Fink, G., Stanislas, S., Kitaygorodskiy, A., Kulikova, V. S. *J.Chem.Soc., Perkin Trans.2* (2001) 1351.
158. Levey, G., Sweigart, D. A., Jones, J. G., Prignano, A. L. *J.Chem.Soc., Dalton Trans.* (1992) 605.
159. Romakh, V. B., Therrien, B., Süss-Fink, G., Shul'pin, G. B. *Inorg.Chem.* **46** (2007) 3166.
160. Fernandes, R. R., Lasri, J., Guedes da Silva, M. F. C., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **351** (2011) 100.
161. Fernandes, R. R., Lasri, J., da Silva, M. F. C. G., da Silva, J. A. L., Fraústo da Silva, J. J. R., Pombeiro, A. J. L. *Applied Catalysis A: General* **402** (2011) 110.
162. Eidman, K. F., *Acetic Acid* i databasen *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, USA, 2001, hämtad 5.12.2015.
163. Kirillova, M. V. och Kirillov, A. M., *2-Pyrazinecarboxylic Acid* i databasen *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, USA, 2001, hämtad 5.12.2015.
164. Al-Hunaiti, A., Niemi, T., Sibaouih, A., Pihko, P., Leskela, M., Repo, T. - *Chem. Commun.* **46** (2010) 9250.
165. Al-Hunaiti, A. *Oxidation of Fine Chemicals by Iron Based and Metal-Free Catalysis*, doktorsavhandling, Helsingfors universitet, Helsingfors, 2015, .
166. Leising, R. A., Kim, J., Perez, M. A., Que, L. *J.Am.Chem.Soc.* **115** (1993) 9524.
167. Vashi, P. R., Marques, H. M. *J.Inorg.Biochem.* **98** (2004) 1471.
168. Oddon, F., Girgenti, E., Lebrun, C., Marchi-Delapierre, C., Pécaut, J., Ménage, S. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012** (2012) 85.
169. Zaitsev, V. G., Shabashov, D., Daugulis, O. *J.Am.Chem.Soc.* **127** (2005) 13154.
170. Schick, M., Xie, X., Ataka, K., Kahnt, J., Linne, U., Shima, S. *J.Am.Chem.Soc.* **134** (2012) 3271.
171. Chen, K., Costas, M., Que, L. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2002) 672.

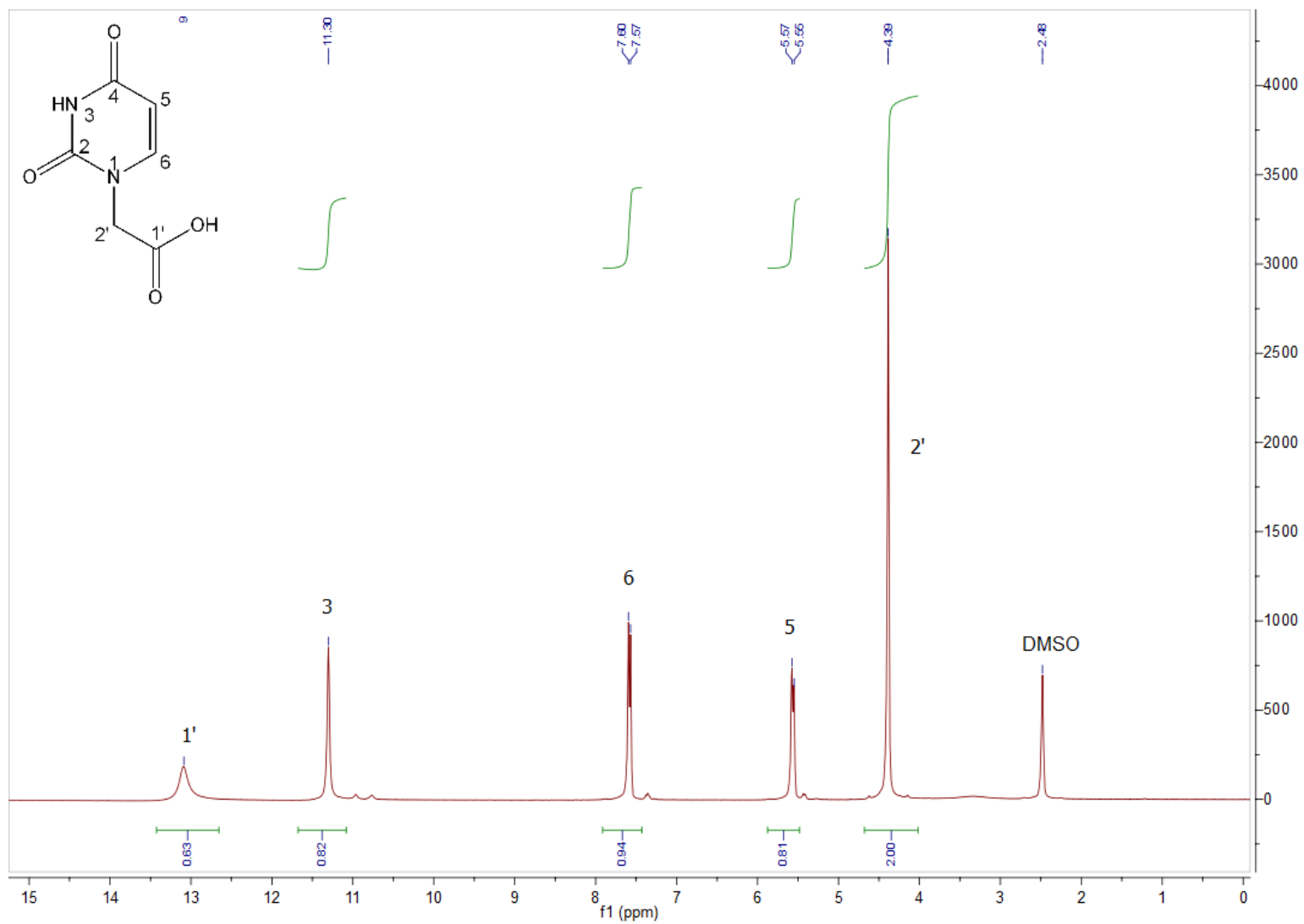
172. Prat, I., Company, A., Corona, T., Parella, T., Ribas, X., Costas, M. *Inorg.Chem.* **52** (2013) 9229.
173. Jacobsen, J. R., Cochran, A. G., Stephans, J. C., King, D. S., Schultz, P. G. *J.Am.Chem.Soc.* **117** (1995) 5453.
174. McCarthy, O., Musso-Buendia, A., Kaiser, M., Brun, R., Ruiz-Perez, L., Johansson, N. G., Pacanowska, D. G., Gilbert, I. H. *Eur.J.Med.Chem.* **44** (2009) 678.
175. Nelson, T. D., Crouch, R. D. i verket *Organic Reactions, Vol. 63*. 1. uppl., USA, John Wiley & Sons, Inc., 2004, s. 267-268.
176. Klapars, A., Antilla, J. C., Huang, X., Buchwald, S. L. *J.Am.Chem.Soc.* **123** (2001) 7727.
177. Klapars, A., Huang, X., Buchwald, S. L. *J.Am.Chem.Soc.* **124** (2002) 7421.
178. Jacobsen, M. F., Knudsen, M. M., Gothelf, K. V. *J.Org.Chem.* **71** (2006) 9183.
179. Jones, C. P., Anderson, K. W., Buchwald, S. L. *J.Org.Chem.* **72** (2007) 7968.
180. Jiang, L. *Molecules* **19** (2014) 13448.
181. Yang, C., Fu, Y., Huang, Y., Yi, J., Guo, Q., Liu, L. *Angewandte Chemie International Edition* **48** (2009) 7398.
182. Yang, C., Fu, Y., Huang, Y., Yi, J., Guo, Q., Liu, L. *Angewandte Chemie International Edition* **48** (2009) 7398.
183. Subramanian, P., Kaliappan, K. P. *European Journal of Organic Chemistry* **2014** (2014) 5986.
184. Debaene, F., Da Silva, J. A., Pianowski, Z., Duran, F. J., Winssinger, N. *Tetrahedron* **63** (2007) 6577.
185. Ellingboe, J. L., Runnels, J. H. *J.Chem.Eng.Data* **11** (1966) 323.
186. www-sidan *Spectral Database for Organic Compounds, SDBS*, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan), 2016, hämtad 13.4.2016 , <<http://sdb.sdb.aist.go.jp>>.
187. www-sidan *A12811 Tetramethylammonium iodide, 99%*, Alfa Aesar, hämtad 13.4.2016 , <<https://www.alfa.com/en/catalog/A12811/>>.
188. Li, B. L., Ding, S. Y., Ren, Y. F., Wang, L. C., Jia, Y. C., Zhang, X. Q., Gu, H. M. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **34** (2013) 1537.
189. Chou, T., Vouros, P., David, M., Saha, M., Giese, R. W. *Biol.Mass Spectrom.* **14** (1987) 23.

190. Buncel, E., Symons, E. A. *J.Chem.Soc.D* (1970) 164.
191. Vilsmeier, A., Haack, A. *Chem. Ber.* **60** (1927) 119.
192. Thermodynamic Research Center, i databasen *TRCVP, Vapor Pressure Database* version 2.2P, Texas A&M University, USA, 2015, hämtad 10.9.2015.
193. Szabo, F., Petho, B., Gonda, Z., Novak, Z. *RSC Adv.* **3** (2013) 4903.
194. Dhakshinamoorthy, A., Alvaro, M., Garcia, H. *Journal of Catalysis* **267** (2009) 1.
195. Nakanishi, M., Bolm, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **349** (2007) 861.
196. Fan, S., Luan, Y., Wang, J., Gao, H., Zhang, X., Wang, G. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **404–405** (2015) 186.
197. Lenze, M., Bauer, E. B. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **309** (2009) 117.

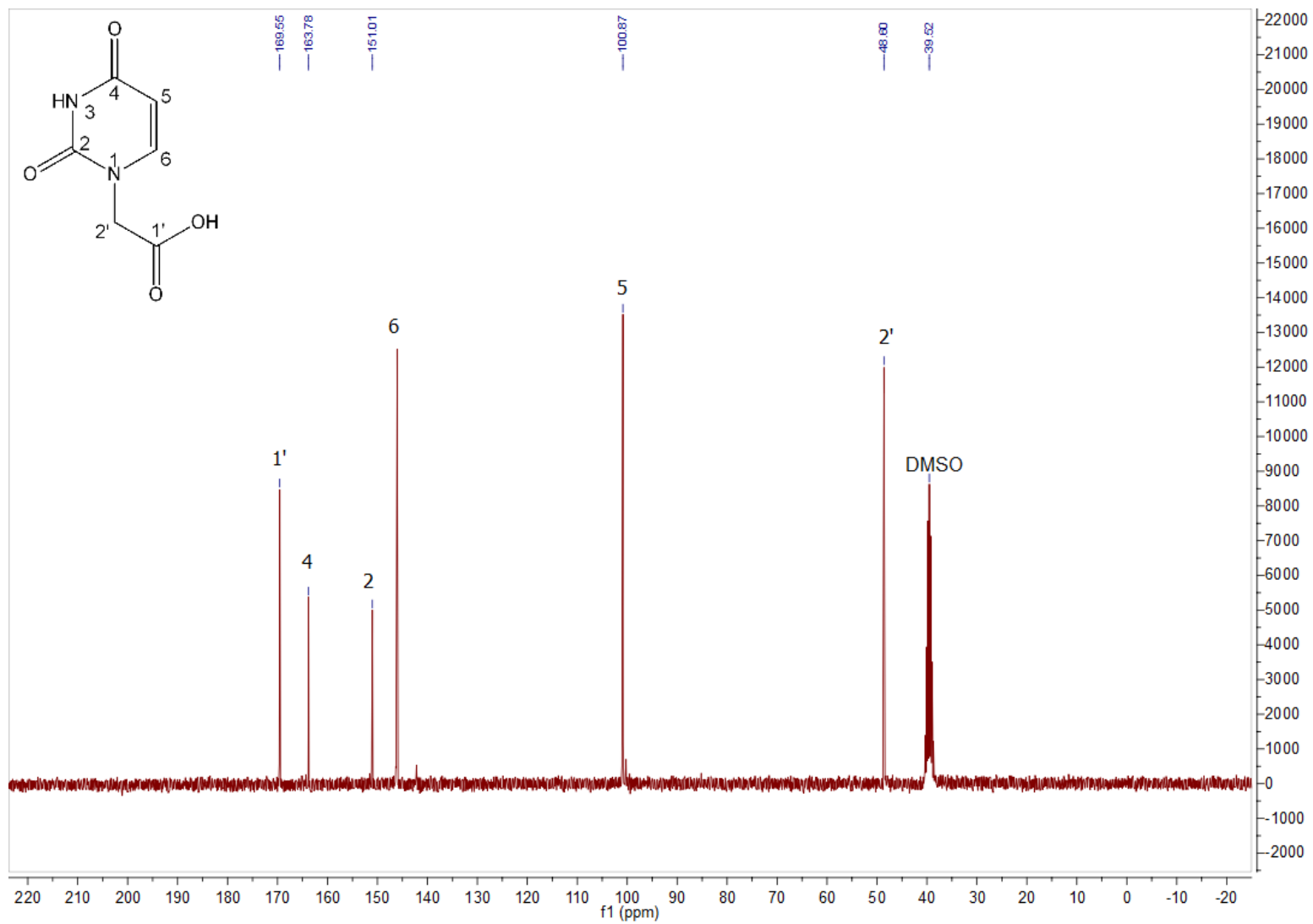
12. Bilagor



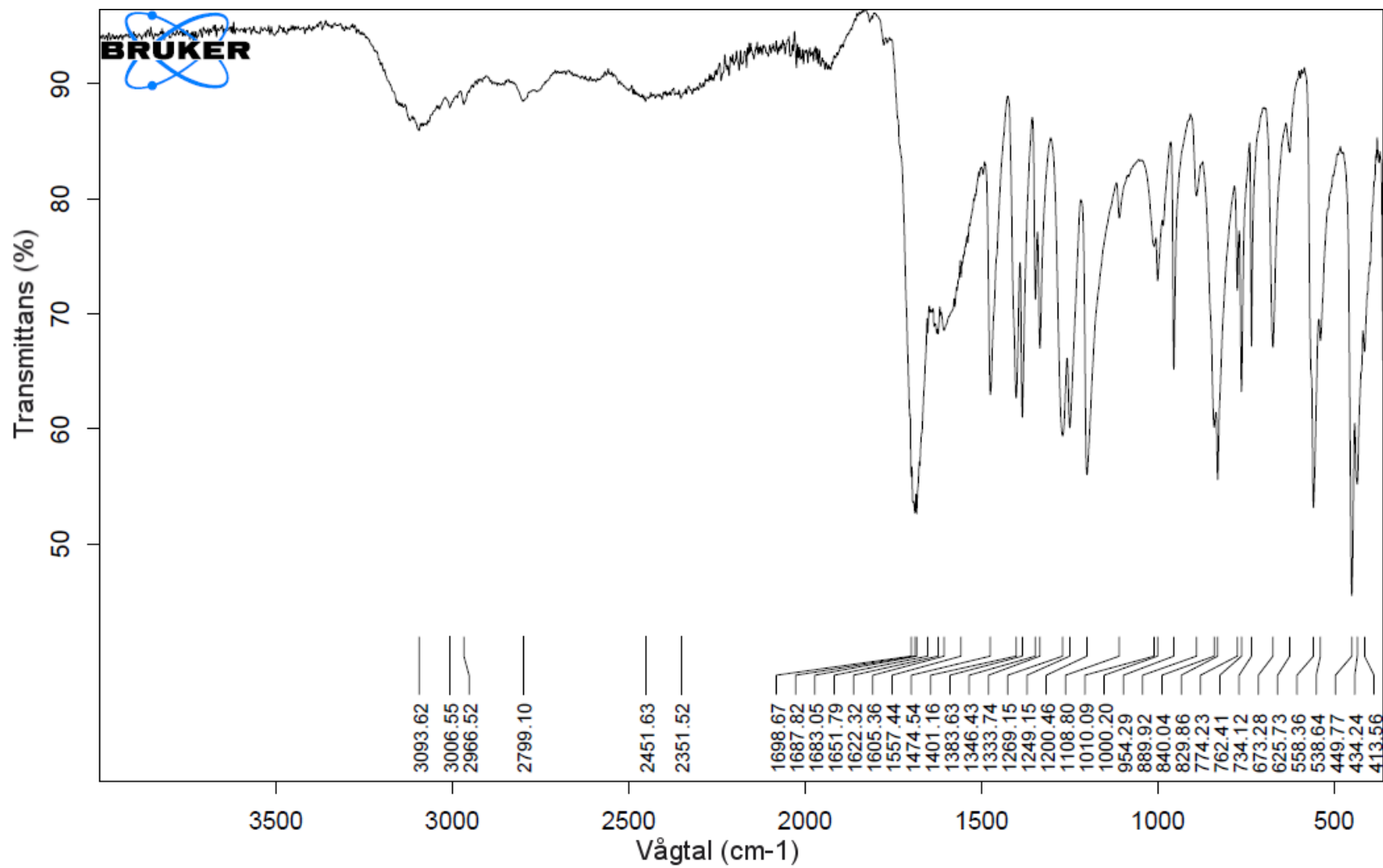
Bilaga 1. EI-MS-spektrum för UAA.



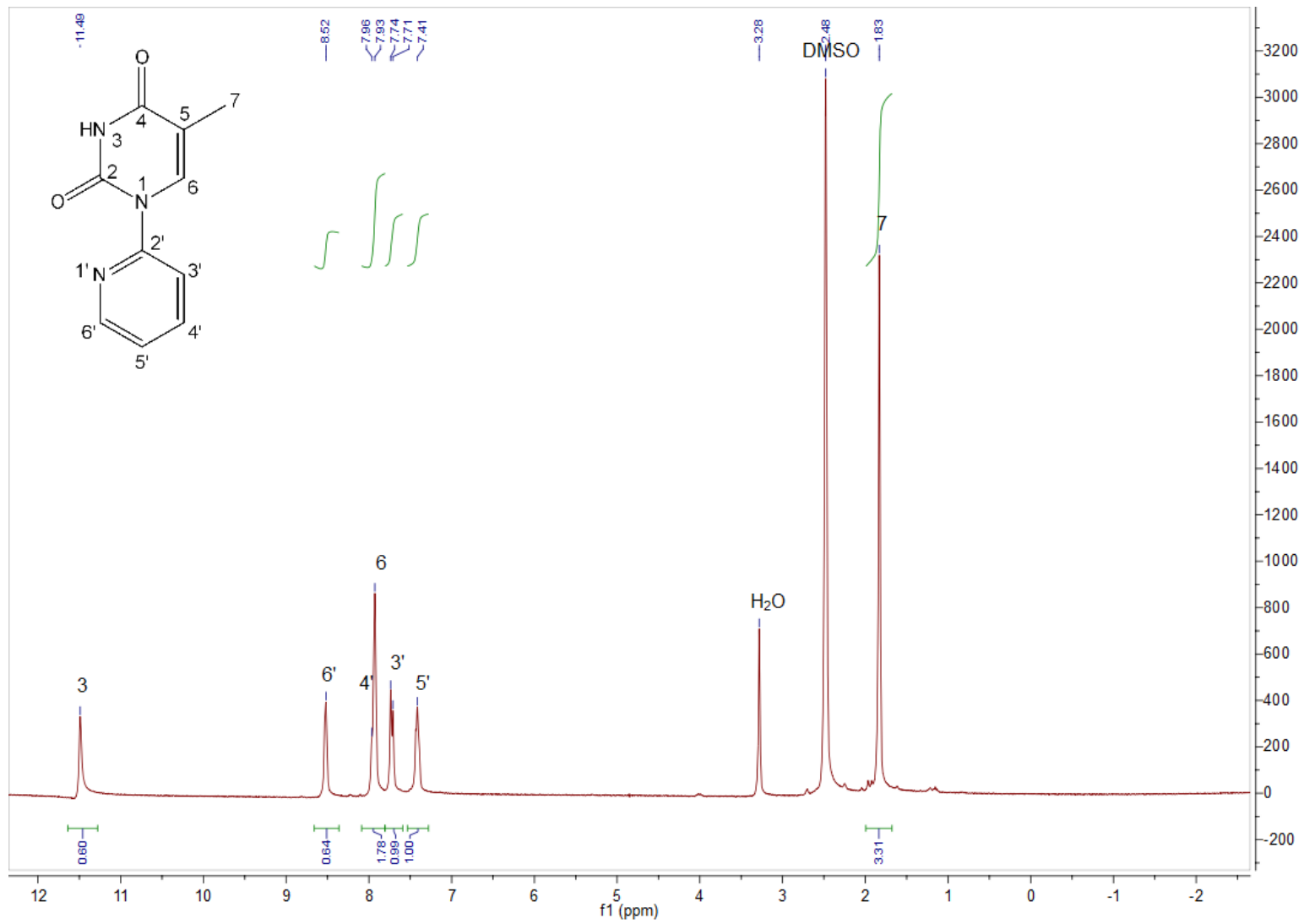
Bilaga 2. ¹H-NMR-spektrum för UAA.



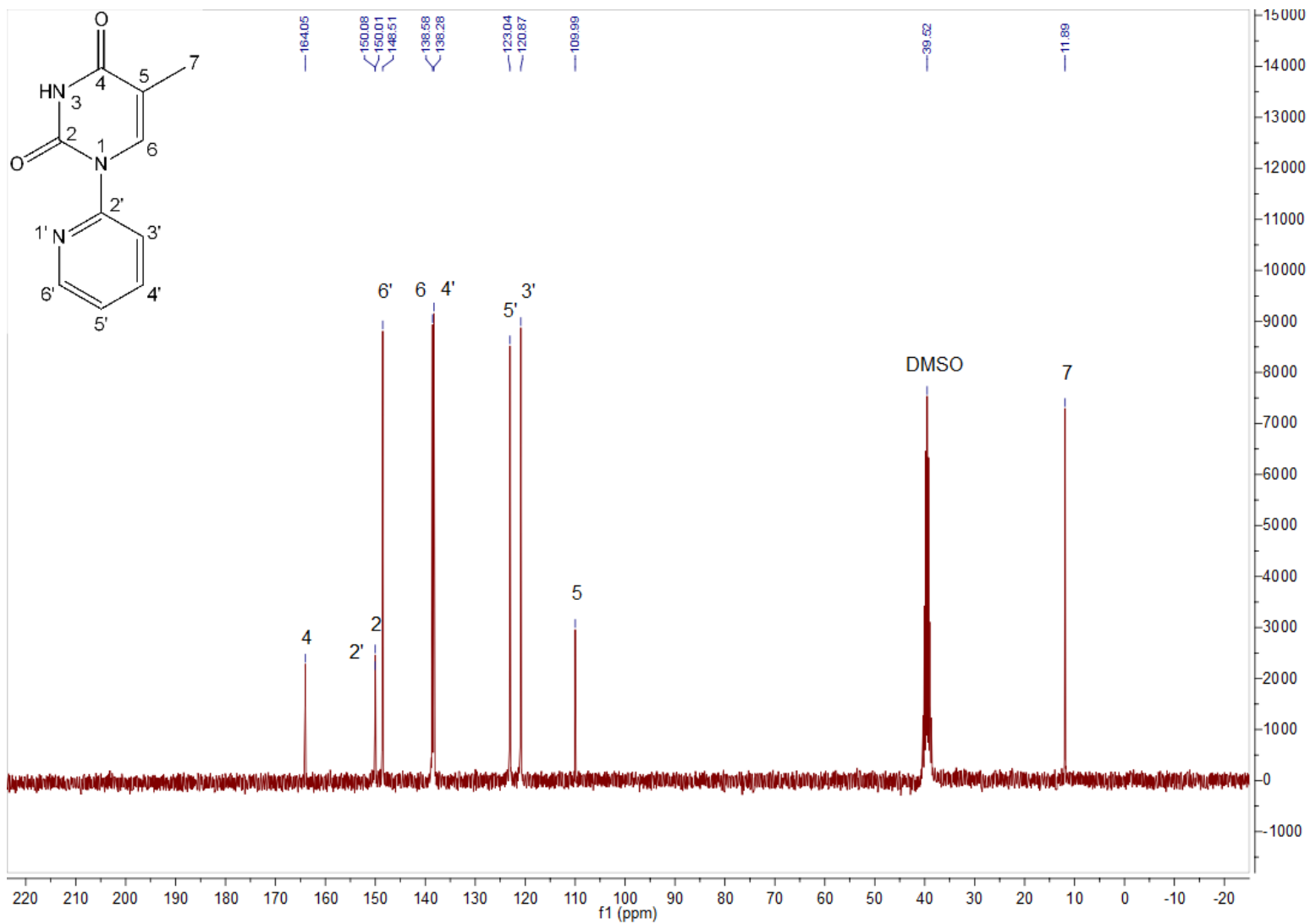
Bilaga 3. ¹³C- NMR-spektrum för UAA.



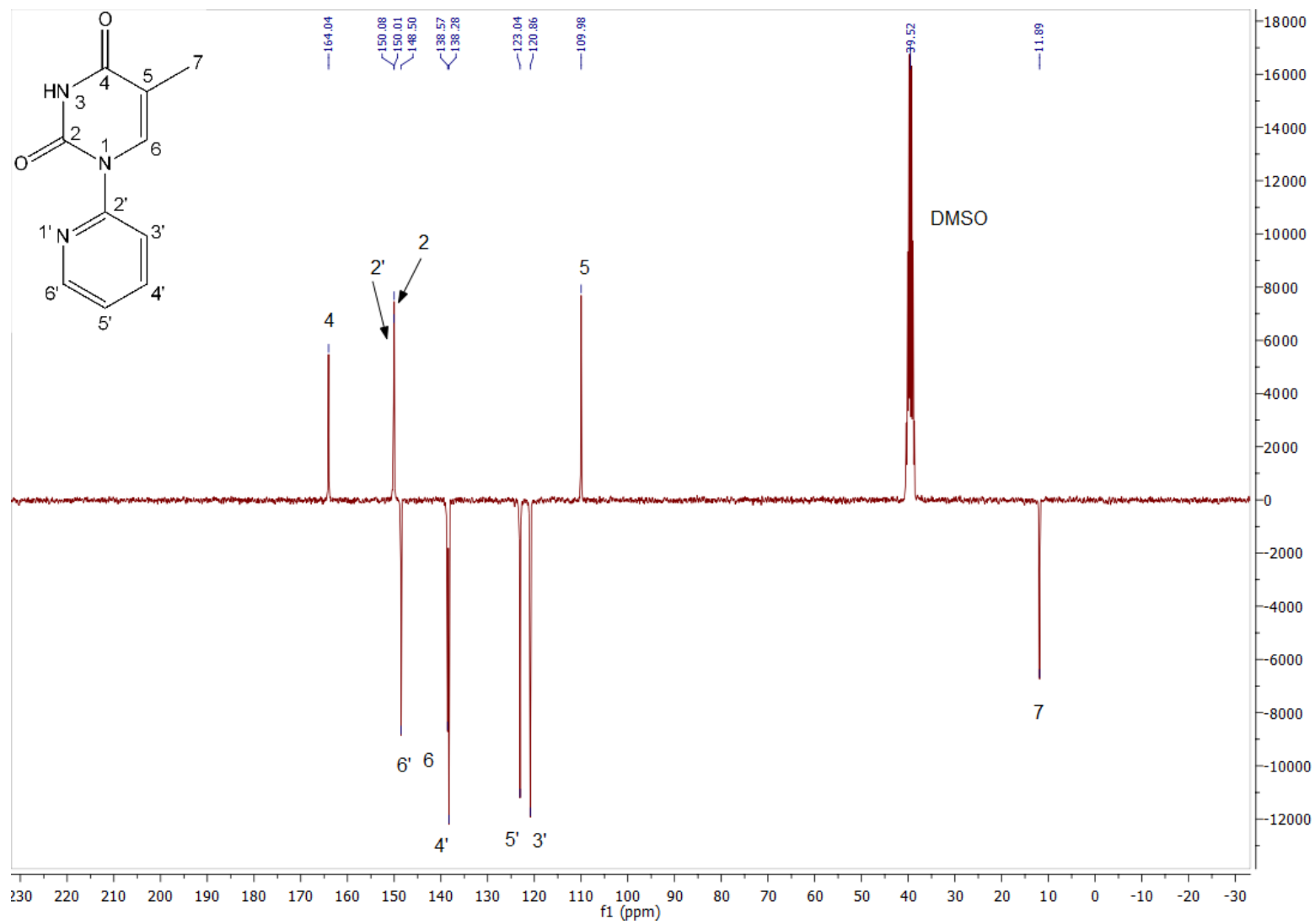
Bilaga 4. IR-spektrum för UAA.



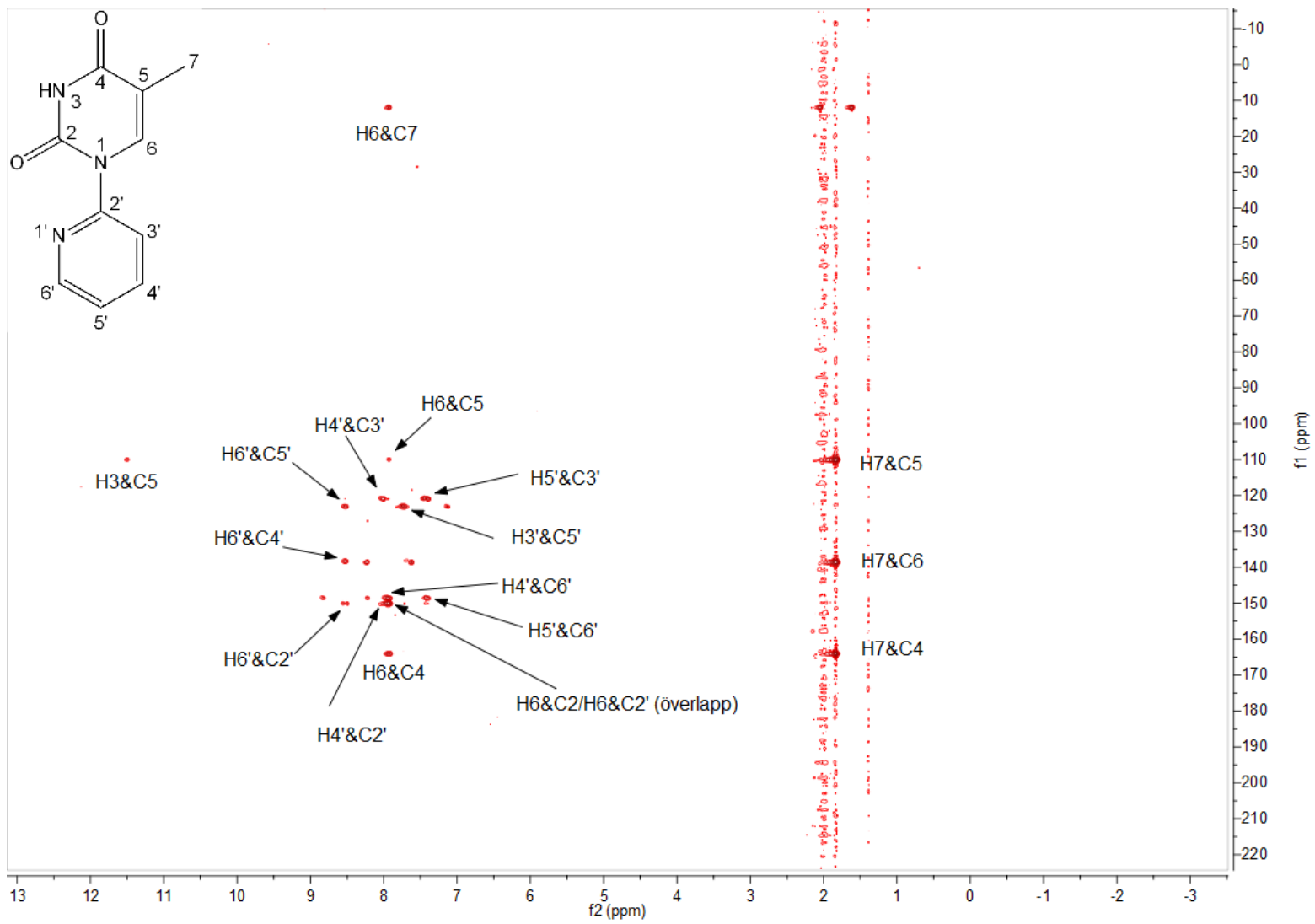
Bilaga 5. $^1\text{H-NMR}$ -spektrum för PyThy.



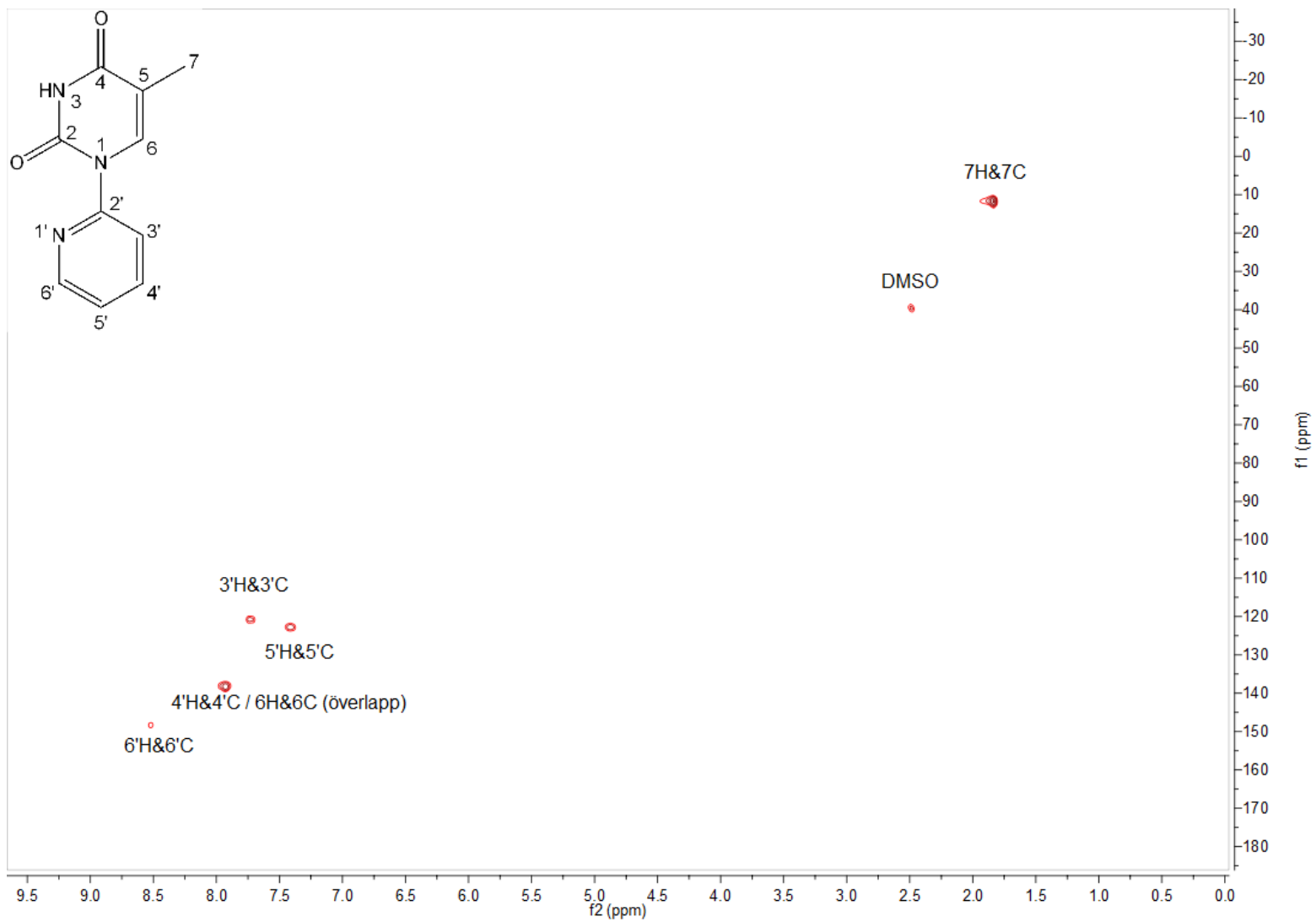
Bilaga 6. ¹³C- NMR-spektrum för PyThy.



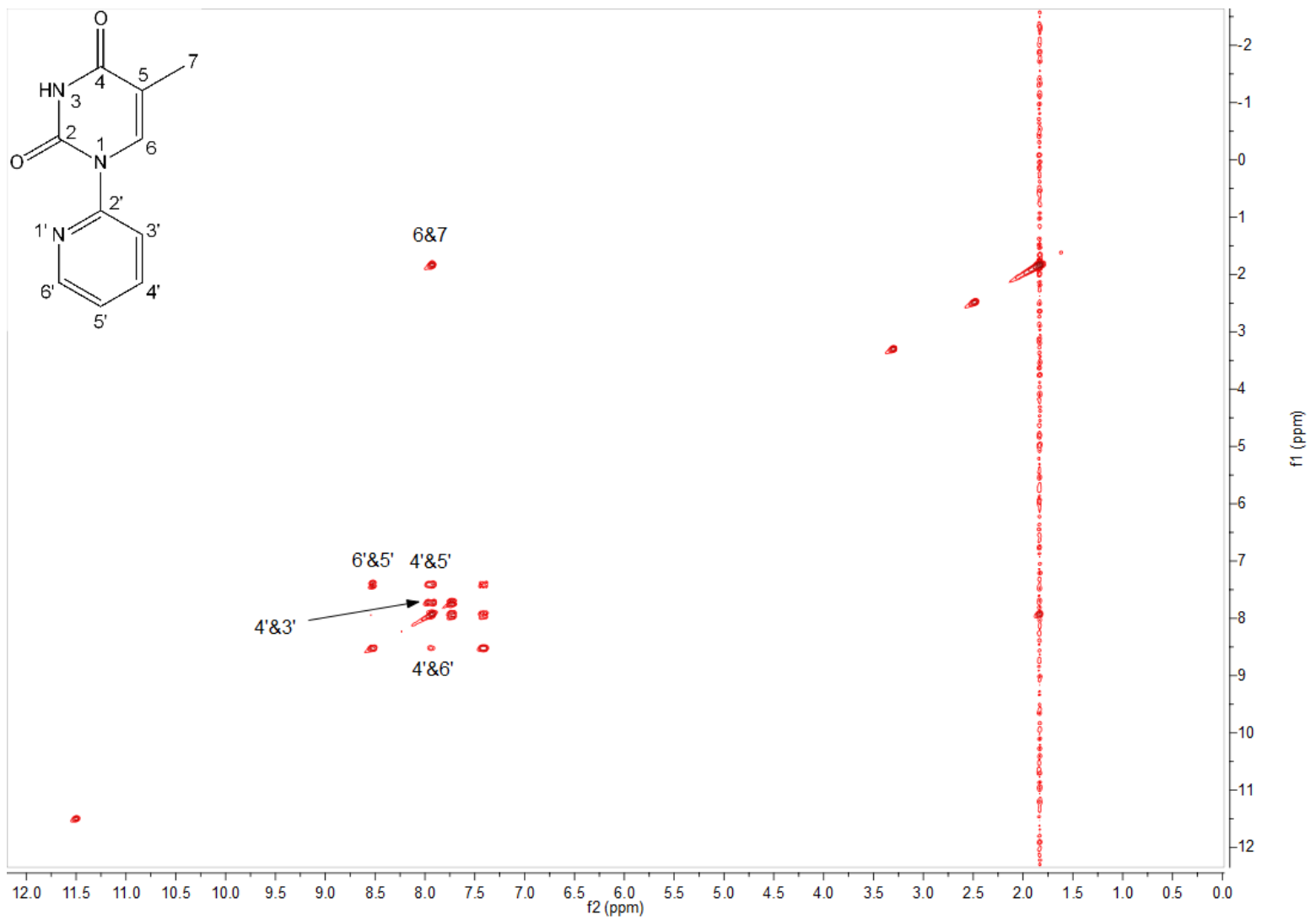
Bilaga 7. APT-NMR-spektrum för PyThy



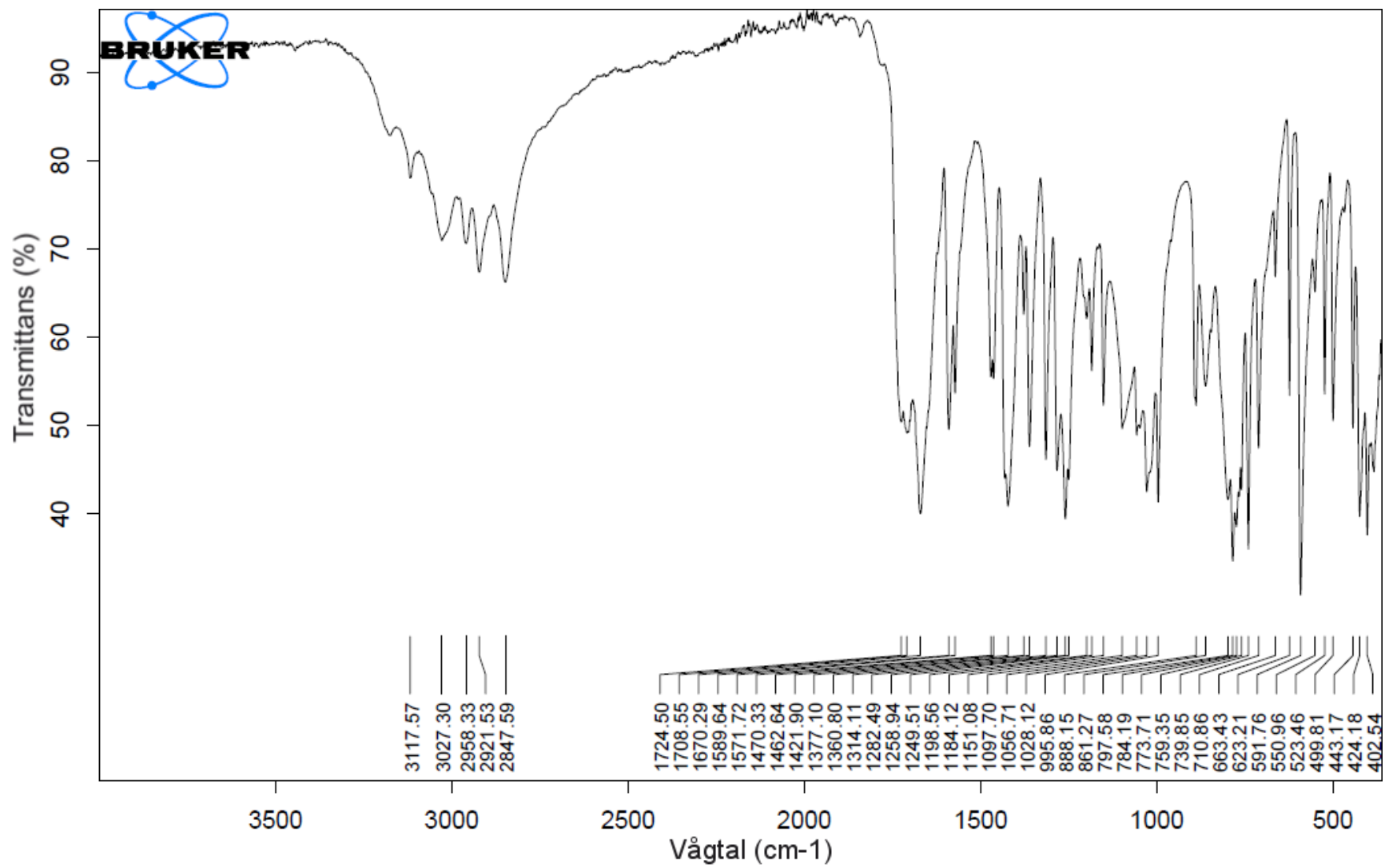
Bilaga 8. HMBC-spektrum för PyThy.



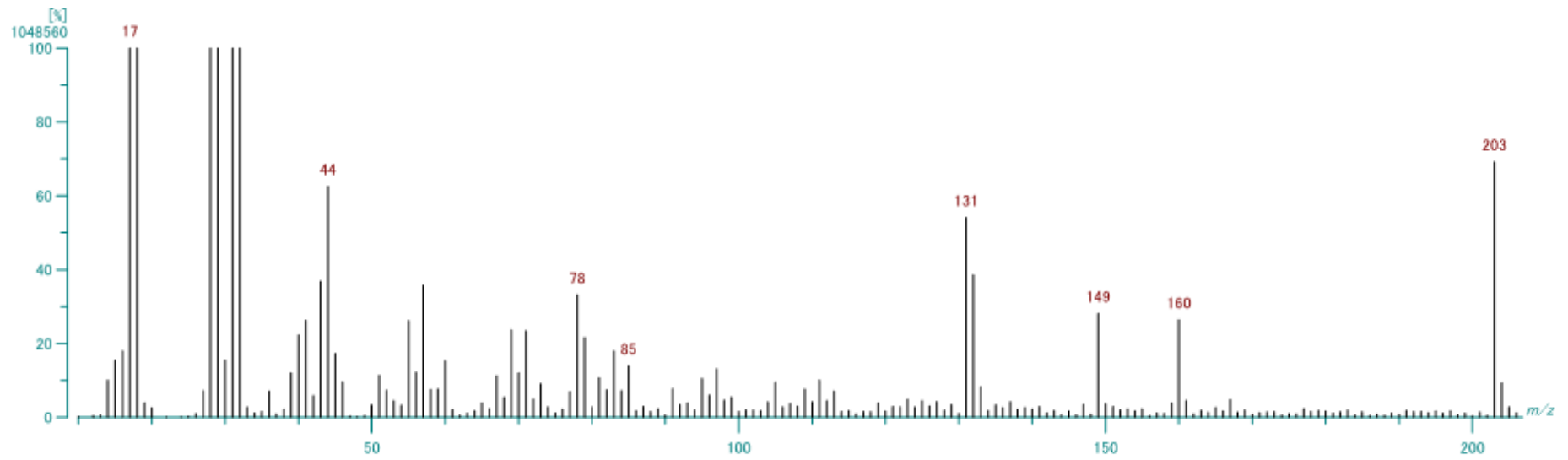
Bilaga 9. HSQC-spektrum för PyThy.



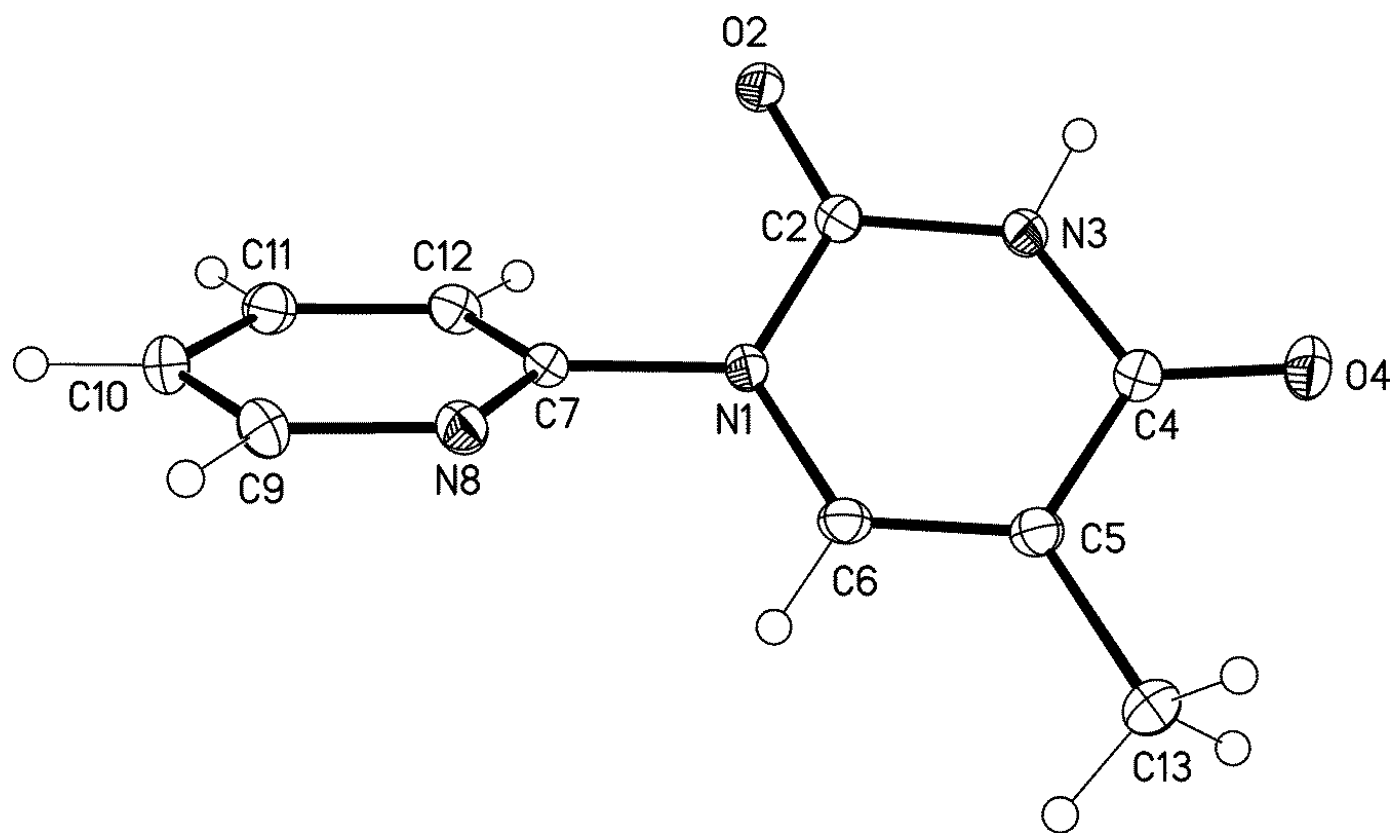
Bilaga 10. GCOSY- NMR-spektrum för PyThy.



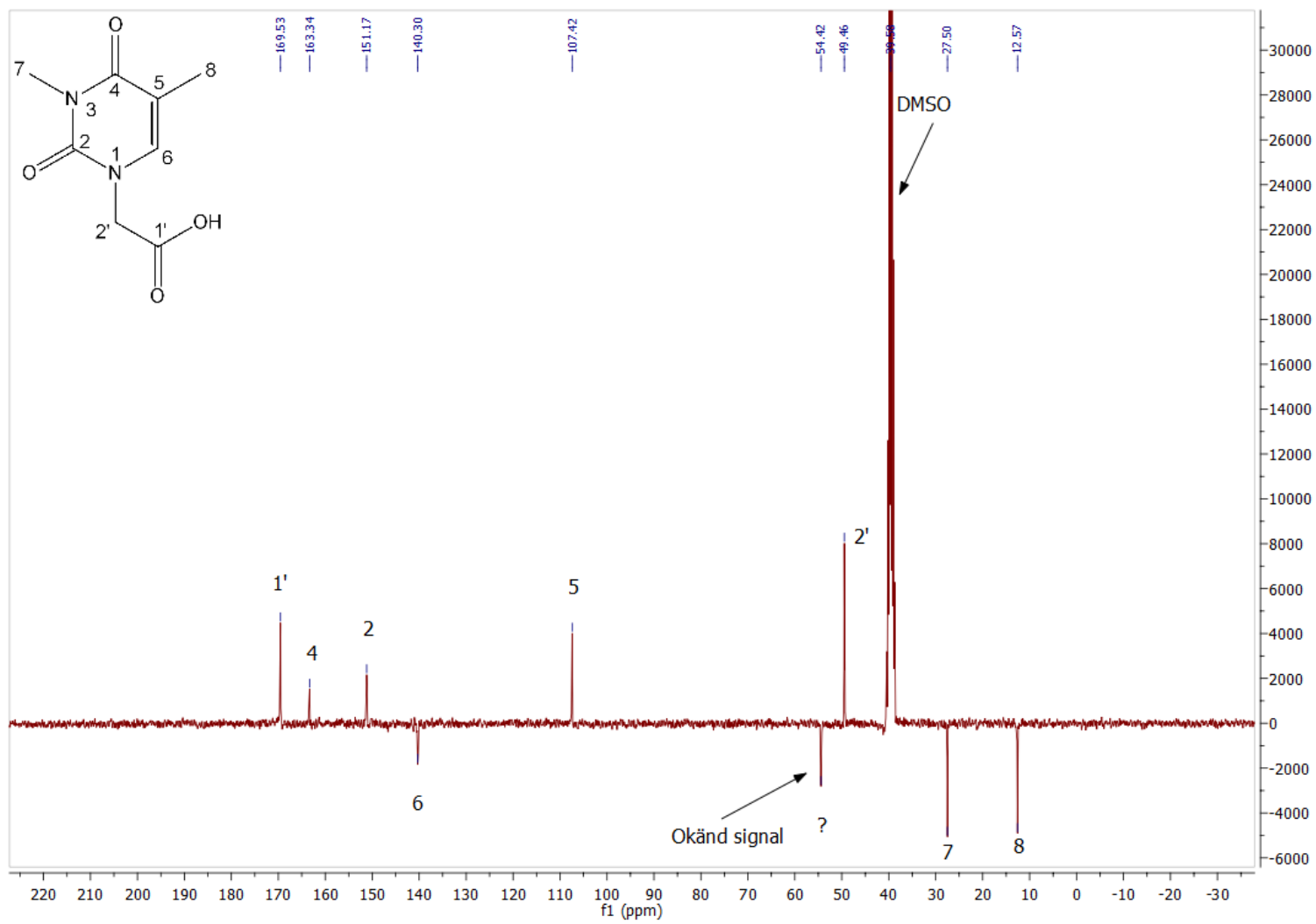
Bilaga 11. IR-spektrum för PyThy.



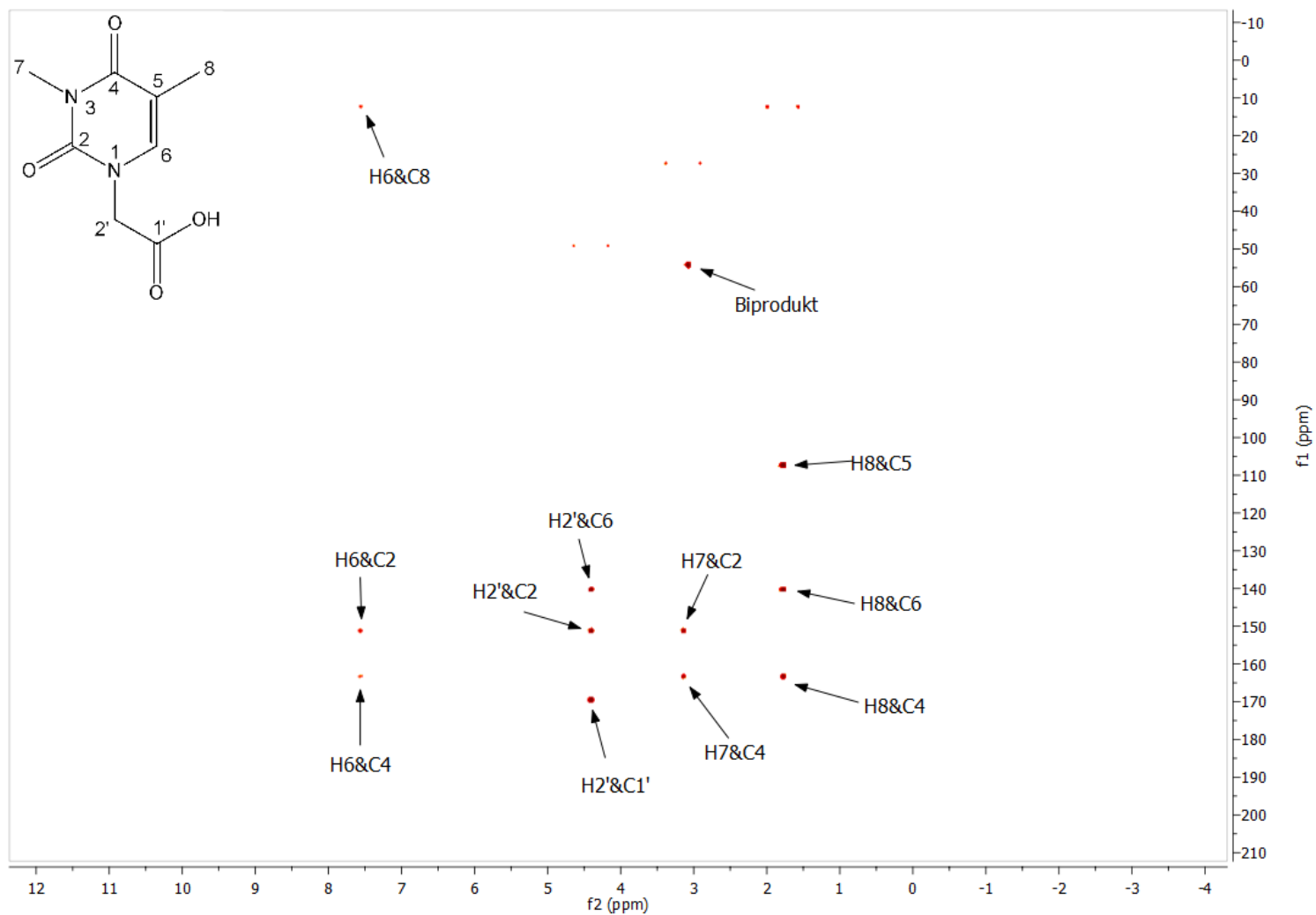
Bilaga 12. EI-MS-spektrum för PyThy.



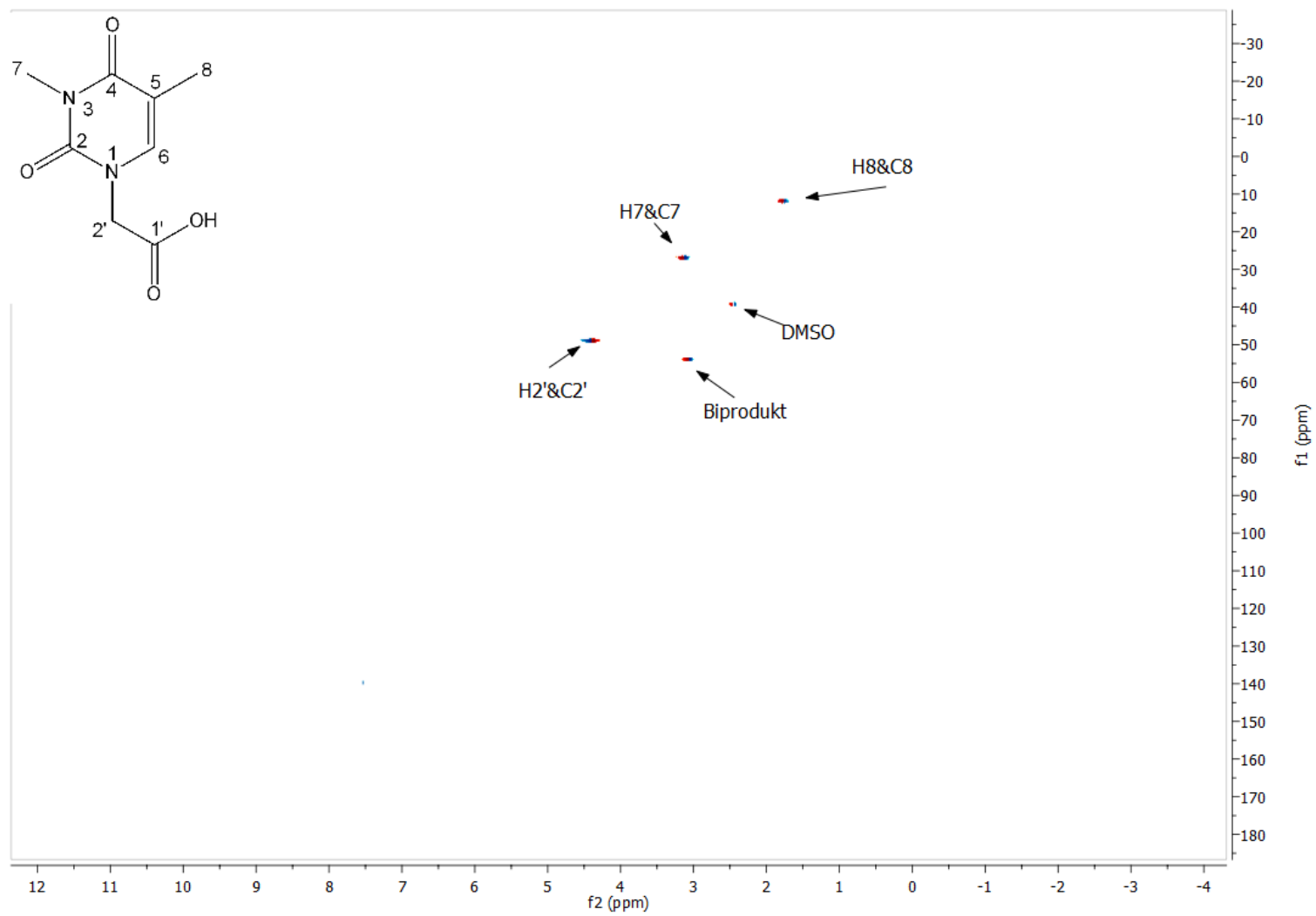
Bilaga 13. Den isolerade kristallstrukturen för PyThy.



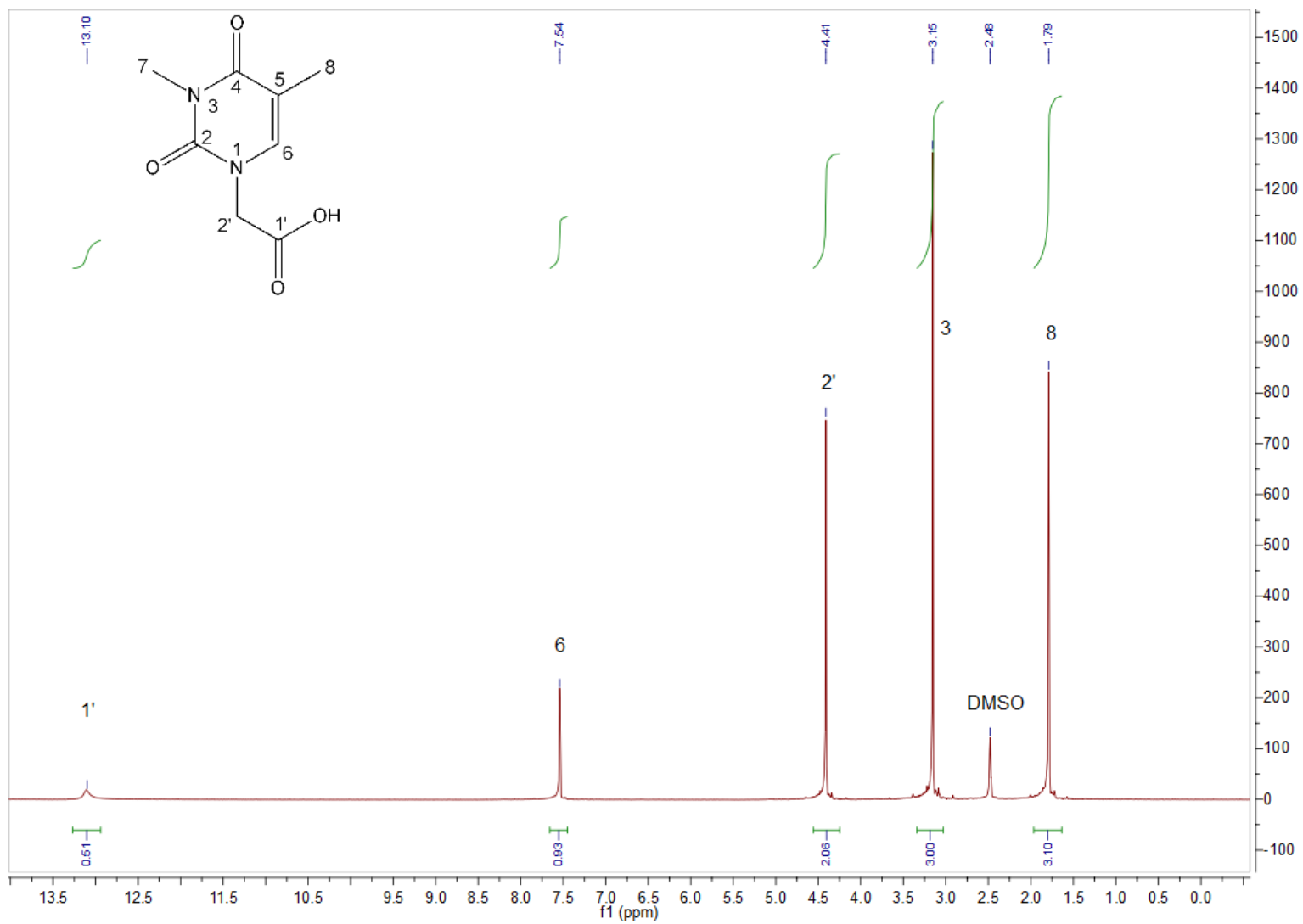
Bilaga 14. APT-NMR-spektrum för MeTHA och en okänd biprodukt.



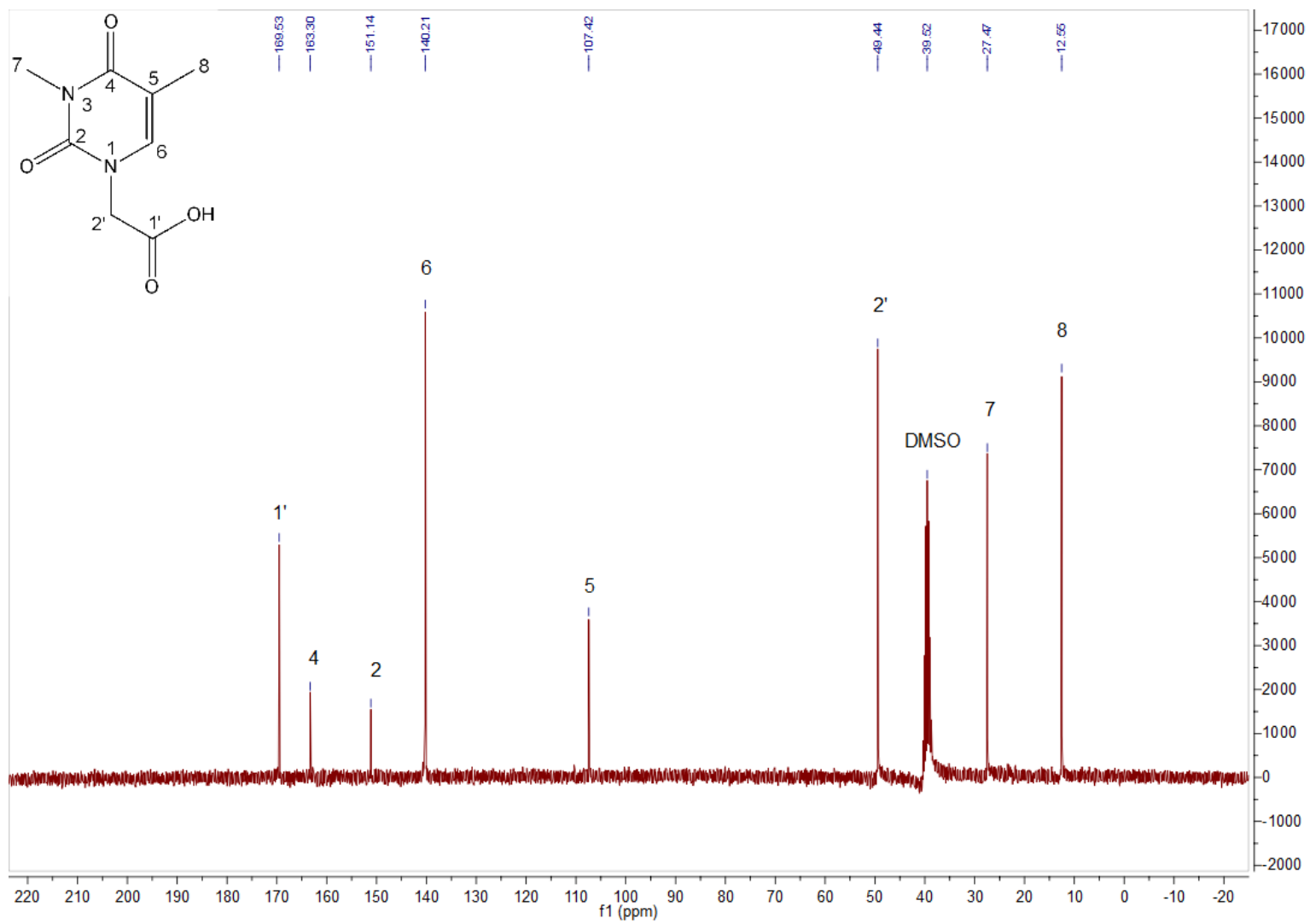
Bilaga 15. HMBC-NMR-spektrum för MeTHA och en okänd biprodukt.



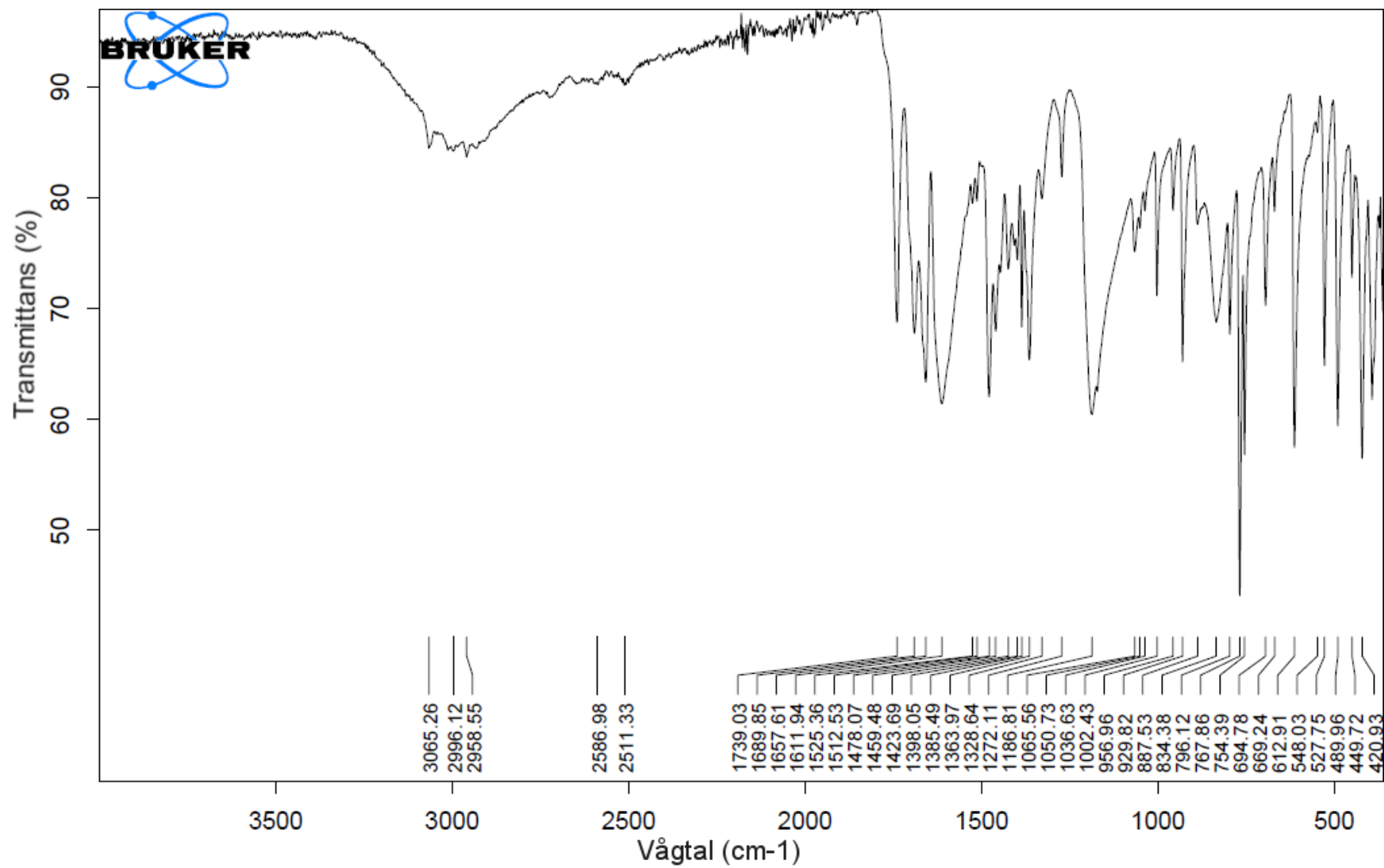
Bilaga 16. HSQC-NMR-spektrum för MeTHA och en okänd biprodukt.



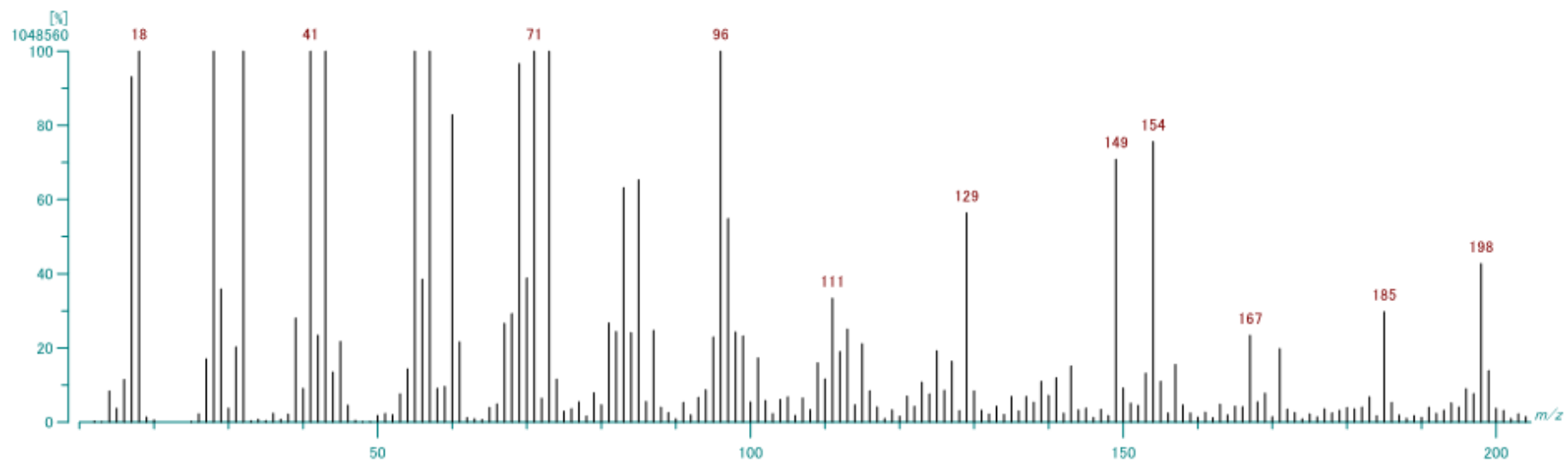
Bilaga 17. ¹H-NMR-spektrum för MeTHA.



Bilaga 18. ^{13}C - NMR-spektrum för MeTHA.



Bilaga 19. IR-spektrum för MeTHA.

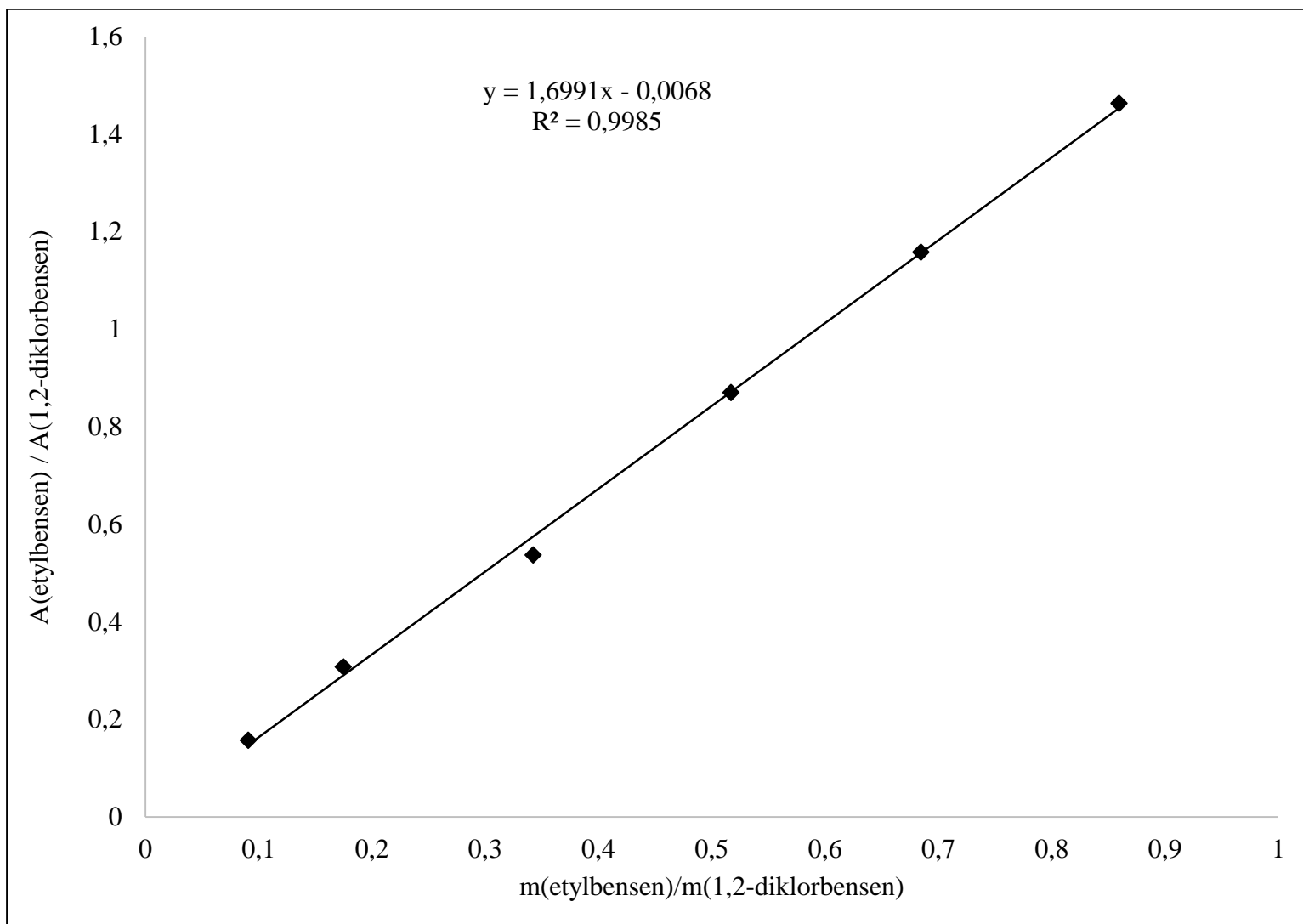


Bilaga 20. EI-MS-spektrum för MeTHA.

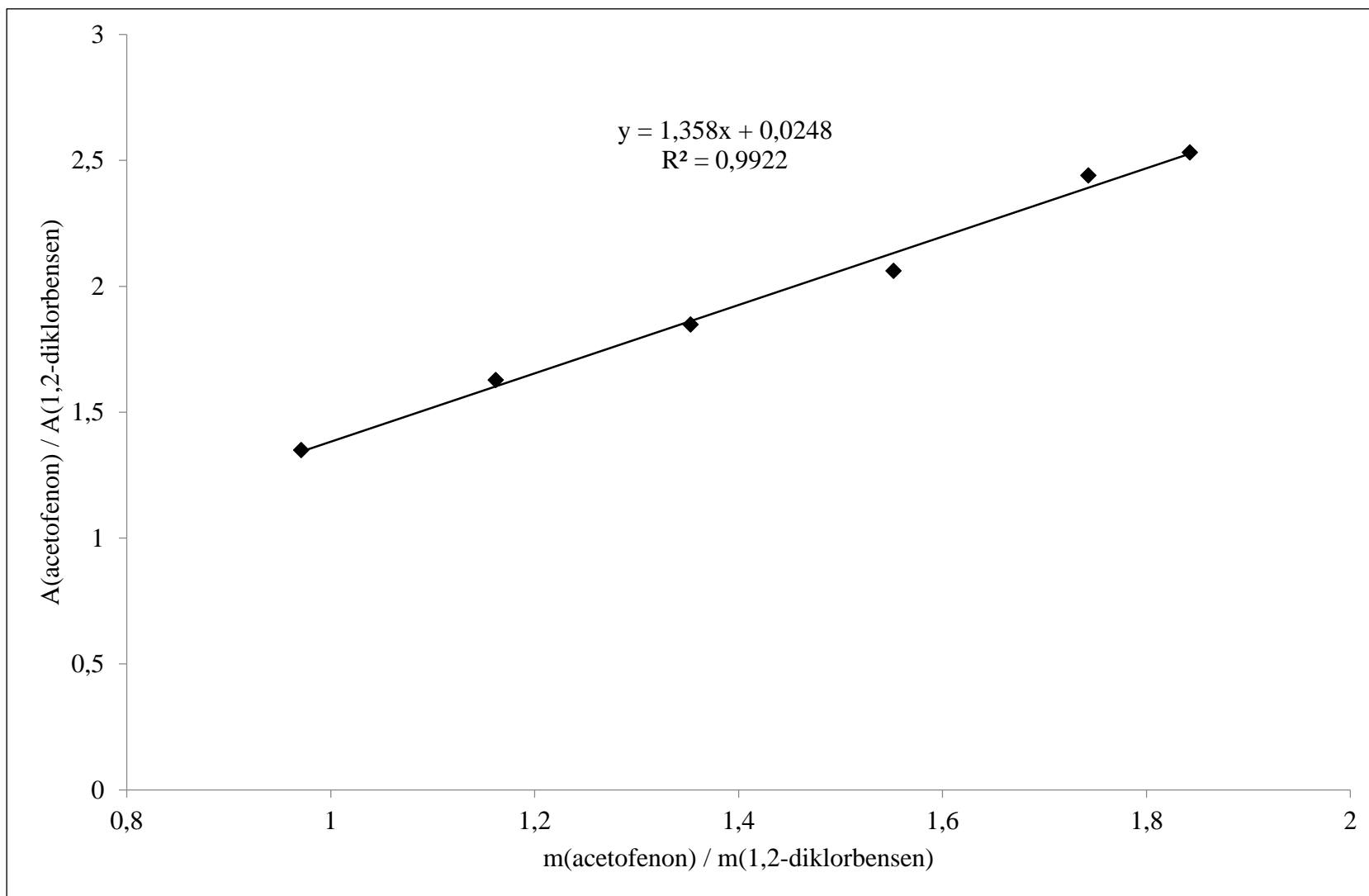
Bilaga 21. Kalibreringslösningar för acetofenon och etylbensen.^a

Lösning	1,2-Diklorbensen		Etylbensen			Acetofenon		
	V (μl)	m (mg)	mol%	m (mg)	V (μl)	mol%	m (mg)	V (μl)
1	100	124,1	5,3	11,3	13,0	95,2	228,66	222,0
2	100	124,1	10,2	21,7	25,0	90,0	216,3	210,0
3	100	124,1	20,0	42,5	49,0	80,2	192,61	187,0
4	100	124,1	30,2	64,2	74,0	69,9	167,89	163,0
5	100	124,1	40,0	85,0	98,0	60,0	144,2	140,0
6	100	124,1	50,2	106,6	123,0	50,1	120,51	117,0

^a100 mol% motsvarar 2 mmol.



Bilaga 22. Kalibreringskurva för etylbensen.

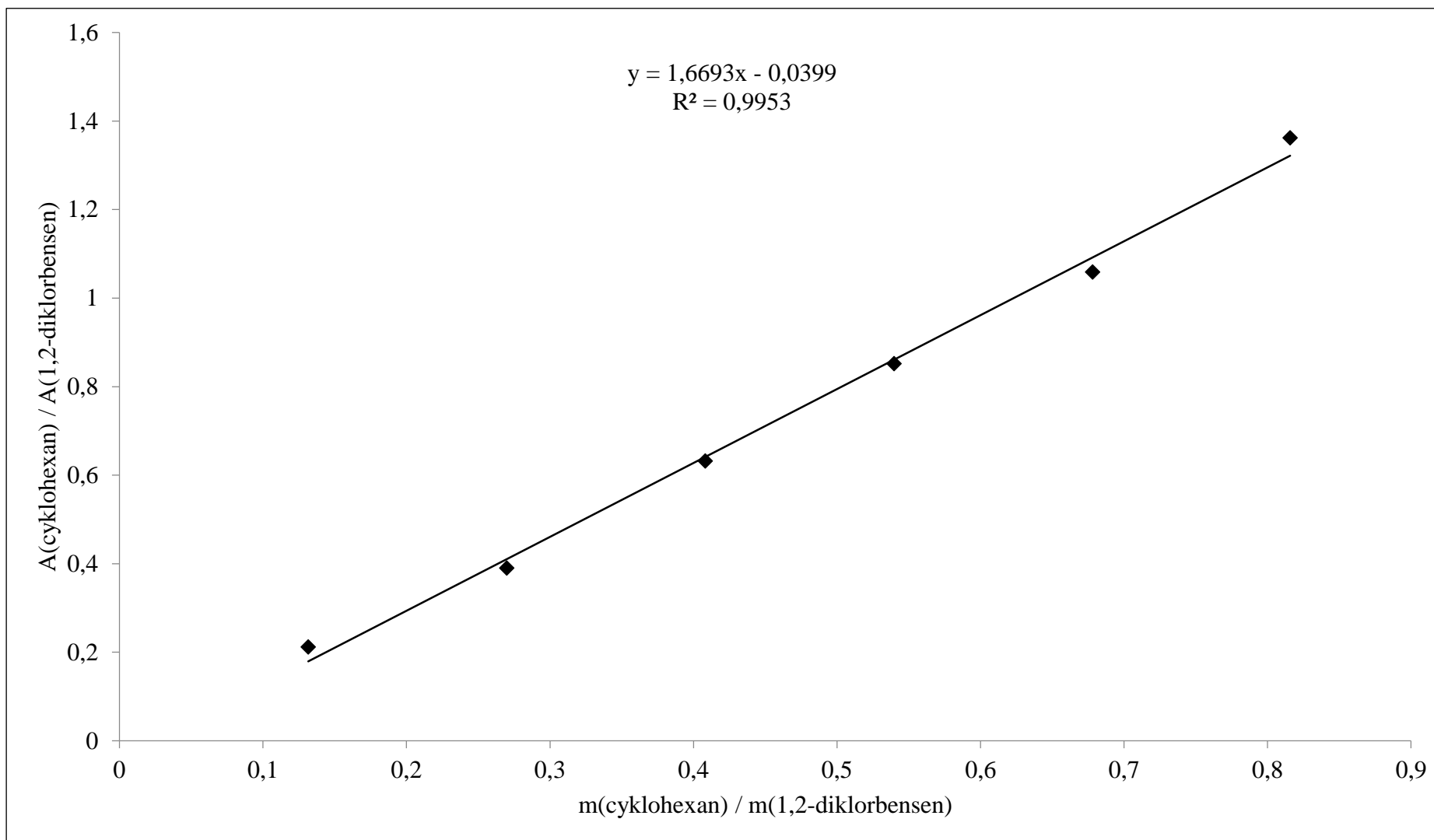


Bilaga 23. Kalibreringskurva för acetofenon.

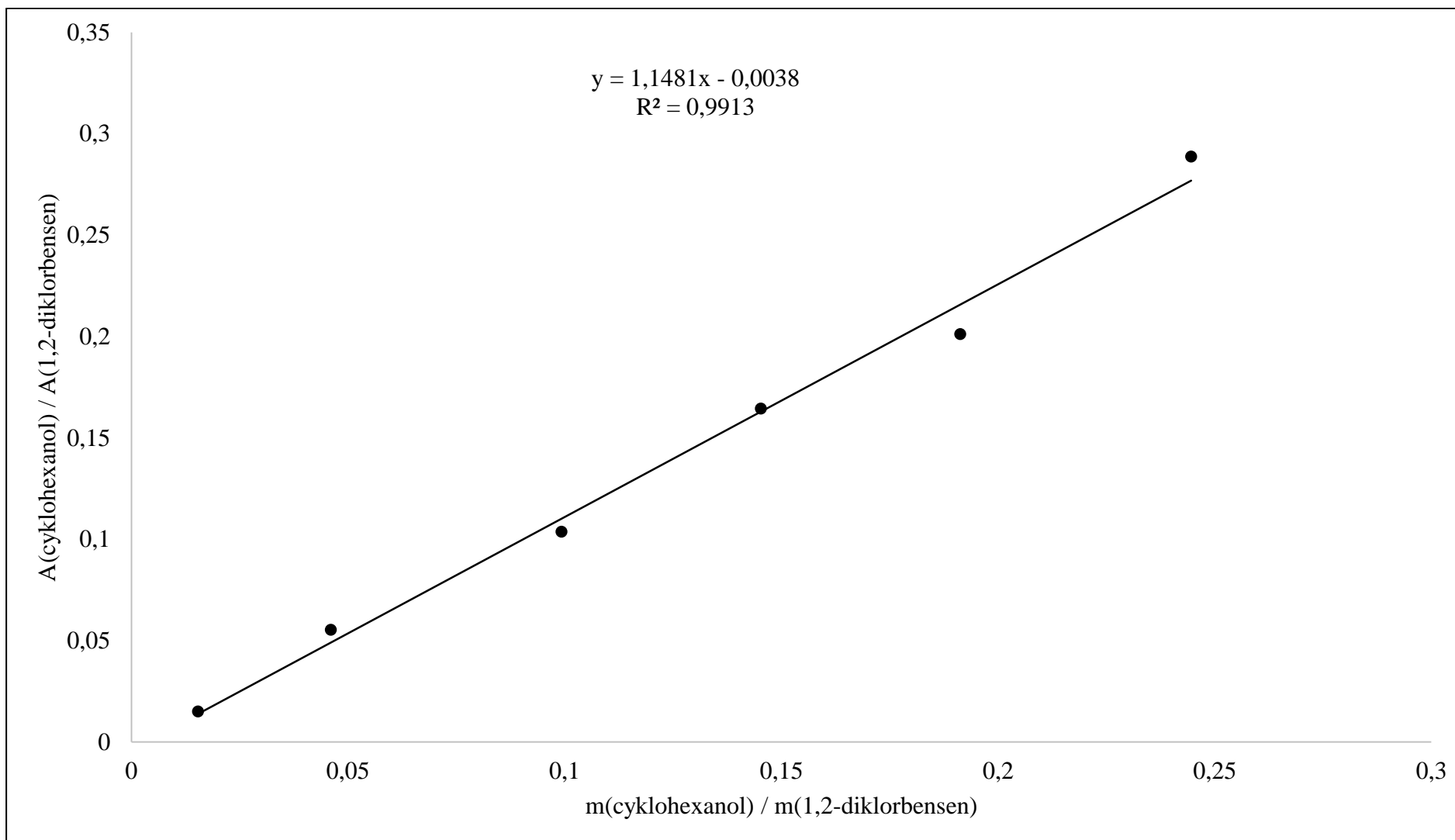
Bilaga 24. Kalibreringslösningar för cyklohexan, cyklohexanol och cyklohexanon.^a

Lösning	1,2-Diklorbensen		Cyklohexan			Cyklohexanon			Cyklohexanol		
	V (µl)	m (mg)	mol%	m (mg)	V (µl)	mol%	m (mg)	V (µl)	mol%	m (mg)	V (µl)
L1	100	124,1	9,7	16,3	21,0	50,2	98,5	104,0	18	36,1	38,0
L2	100	124,1	19,9	33,5	43,0	40,05	78,6	83,0	15,15	30,3	32,0
L3	100	124,1	30,1	50,7	65,0	29,9	58,7	62,0	11,85	23,7	25,0
L4	100	124,1	39,8	67,0	86,0	19,8	38,9	41,0	9	18,0	19,0
L5	100	124,1	50	84,2	108,0	10,15	19,9	21,0	6,15	12,3	13,0
L6	100	124,1	60,15	101,2	130,0	4,8	9,4	9,9	2,85	5,7	6,0
L7	100	124,1	-	-	-	2	3,9	4,1	0,95	1,9	2,0

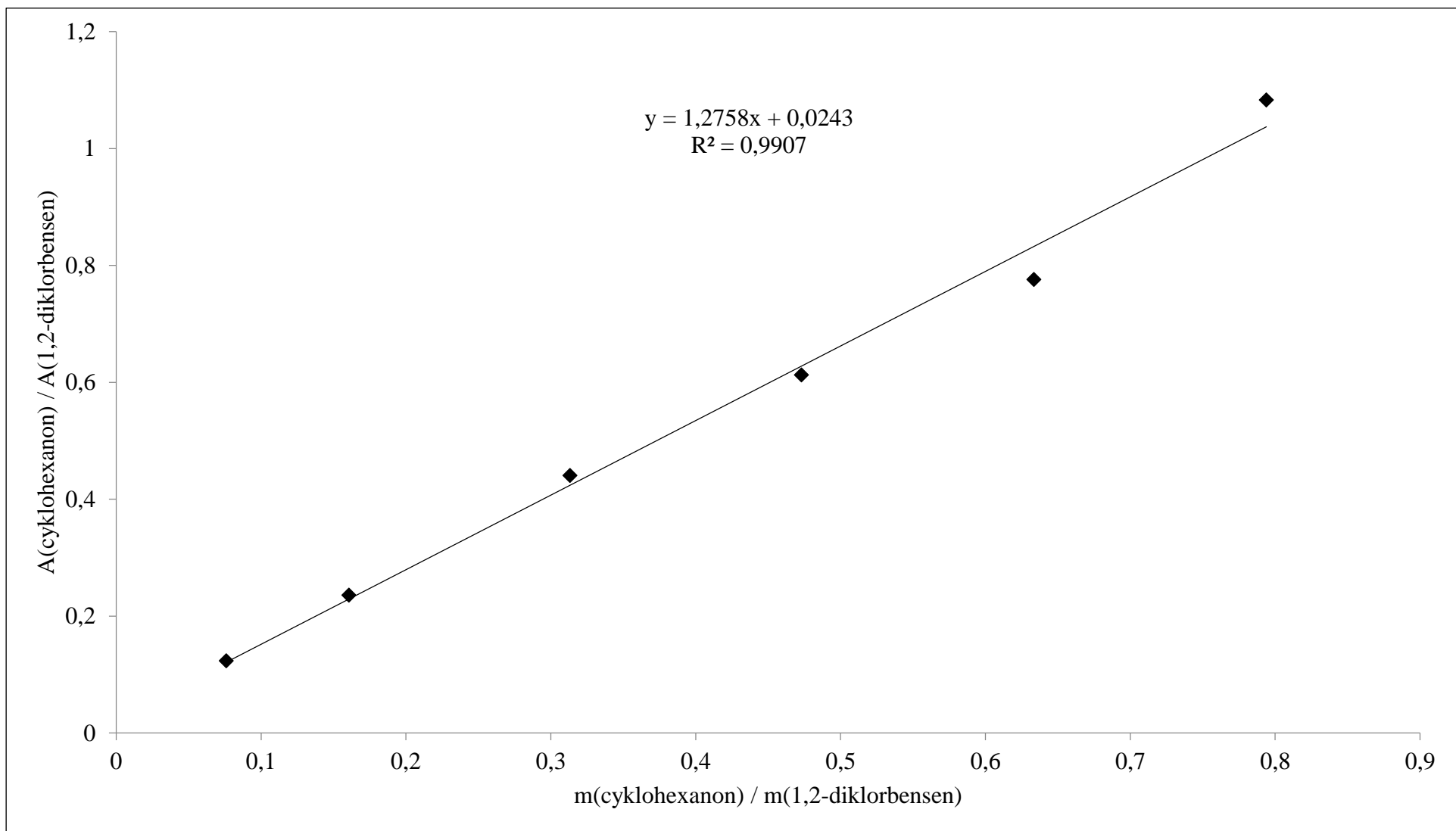
^a100 mol% motsvarar 2 mmol.



Bilaga 25. Kalibreringskurva för cyklohexan.



Bilaga 26. Kalibreringskurva för cyklohexanol.



Bilaga 27. Kalibreringskurva för cyklohexanon.