

i. Forord

Dette bachelorprojekt er opdelt i to dele. Den første del er skrevet på dansk og består af introduktion og idé til projektet, en teoretisk baggrund for projektet, samt en præsentation og analyse af resultater opnået under det praktiske arbejde. Dette rundes af med en konklusion. Den anden del er skrevet på engelsk og består af eksperimentelle beskrivelser der danner grundlag for opgaven.

Det praktiske arbejde er udført i og sponsoreret af gruppen for bioorganisk kemi ved Aarhus Universitet med hjælp og gode råd fra ansatte og medstuderende. Under hele forløbet er arbejdet sket under kyndig vejledning af assistant professor Henrik Helligsø Jensen, Ph. D., og hertil skal der lyde en stor tak for råd og faglig sparring.

Arbejdet som involverede HPLC-analyse blev udført ved afdeling for miljøkemi, Aarhus Universitet, under vejledning af lektor Marianne Glasius, Ph. D, og med stor hjælp fra Kasper Kristensen, B. Sc..

ii. Resume

Grundlaget for dette projekt er Thuy Tien Trans opdagelse af en *ipso* substitution a en nitrilgruppe med en *i*-Pr-gruppe ved brug af Knochel betingelser i en Grignardreaktion. Ved at bruge *i*-PrMgCl med LiCl i THF til en reaktion på 5-cyanophthalid blev det en realitet at *i*-Pr ikke blot havde substitueret og adderet til laktonen men også substitueret cyanogruppen gennem det noget der ligner en nukleofil aromatisk substitution.

På baggrund af denne observation undersøger jeg betingelserne og finder en fuldstændig uafhængighed mht. brugen af LiCl. Derudover opdages denne specielle reaktivitet kun at forefindes ved substrater med elektrontiltrækkende grupper i *para*-positionen. Yderligere undersøgelser viser at brugen af *i*-PrMgCl er vigtig eftersom næsten ingen *ipso*-substitution finder sted ved reaktion med *n*-PrMgCl.

iii. Abstract

The basis of this project is the observation made by Thuy Tien Tran who discovered an *ipso* substitution of a nitrile with *i*-Pr group using Knochel conditions for a Grignard reaction. Having used *i*-PrMgCl with LiCl in THF for reaction on 5-cyanophthalide it became apparent that, not only had *i*-Pr substituted and added onto the lactone, but the cyano group had also been substituted through what resembles a nucleophilic aromatic substitution.

Using this observation, I investigate these conditions finding a complete independence regarding the use of LiCl. Moreover, the special reactivity is found only when reacting on substrates with electron withdrawing groups in the *para* position. Further investigations conclude that the use of *i*-PrMgCl is important, since nearly no *ipso* substitutions were observed when reacting with *n*-PrMgCl.

iv. Forkortelsesliste

Ac	acetyl
Ar	aryl
aq.	aqueous
cat.	catalytic
DCM	dichlormethan
Et	ethyl
EWG	electron withdrawing group
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyl ((CH ₃) ₂ CH-)
m/z	masse divideret med ladning
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
T	temperatur
Me	methyl
MHz	megahertz
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -propyl (CH ₃ CH ₂ CH ₂ -)
Ph	phenyl
ppm	parts per million
Xs	excess (overskud)
Å	ångstrom = 10 ⁻¹⁰ m

v. Indhold

i.	Forord	1
ii.	Resume	2
iii.	Abstract.....	3
iv.	Forkortelsesliste.....	4
v.	Indhold.....	5
1.	Introduktion	7
1.1	Indledning	7
1.2	Projekt idé	7
2.	Teoretisk Baggrund	10
2.1	Grignardreaktionen	10
2.2	Fremstilling af Grignardreagenser	11
2.3	Struktur og reaktivitet af Grignardreagenser.....	13
2.4	Reaktionsmekanisme for dannelsen af Grignardreagenser	17
2.5	Addition af Grignardreagenser.....	18
2.6	Reaktivitet overfor phthalider og nitriller	20
2.7	Knochel organometalkemi	22
2.8	Introduktion til HPLC-MS	23
3.	Resultater og diskussion	25
3.1	Indledende studier	25
3.2	Analyse af effekten af LiCl	27
3.3	Sammenligning af substraters reaktivitet	28
3.4	Relevansen af <i>i</i> -PrMgCl.....	31
4.	Konklusion.....	35
5.	Experimental Section.....	36
5.1	General experimental procedures.....	36
5.2	General procedure for the formation of organomagnesium chlorides	36
5.3	Titration of Grignard solution	37
5.4	Synthesis of <i>t</i> -butyl <i>p</i> -cyanobenzoate (JCH1-23)	37

5.5	Typical procedure for Grignard reaction.....	38
I.	Appendiks.....	39
I.1	Nukleofil aromatisk substitution.....	39
I.2	Substrater til Grignardreaktioner.....	39
I.3	Reaktivitet af elektrofiler.....	40
I.4	Sidereaktioner for nitriller.....	40
I.5	Cyklisering af produkt fra Grignardreaktion.....	41
I.6	Transesterificering (mekanisme).....	41
I.7	NMR spektre.....	42
I.8	Udvalgte HPLC-resultater.....	56

1. Introduktion

1.1 Indledning

Den franske kemiker Victor Grignard (1871-1935) anses i vor tid som faderen til organometalkemi. I sin karriere opnåede han da også mere berømmelse for sit arbejde med organometalliske reagenser end hans forgængere, og er mest kendt for sine Grignardreagenser. Med en Nobel-pris i bagagen fra 1912 i samarbejde med Paul Sabatier for dette arbejde¹, er det nærmest unødvendigt at nævne vigtigheden af disse reaktioner.

Selvom de mekanismer der danner grundlaget for Grignardreaktioner er komplekse og ikke ligefremme har disse reaktioner med tiden bevæget sig ind i pensum for grundlæggende organisk kemi. På trods af at de færreste på det niveau kan redegøre for de egentlige mekanismer har den meget brede anvendelse gjort at Grignardreaktioner er blevet en helt almindelig del af det arsenal der udgør organiske modifikationer.

Mange organiske reaktioner er blot modifikationer af dele af molekyler. Derfor er evnen til at danne carbon-carbon bindinger en aldeles vigtig evne. Moderne organisk kemi er i grove træk syntesen af store molekyler ($M > 100$) ud fra små molekyler. Da alle bindinger mellem små molekyler ikke kan være f.eks. ester- eller amidbindinger skal man bruge C-C bindinger for at kunne opbygge et carbonskelet. Her er Grignardreagenser nyttige og har vist sig effektive.

1.2 Projekt idé

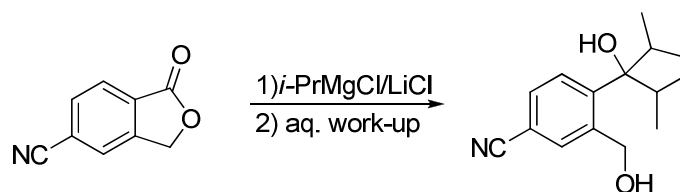
Grignard havde fat i en god idé og netop derfor er der med tidens løb sket en del videreudvikling af de teknikker og anvendelser som Grignard introducerede.

¹ www.nobelprize.org

Et af de senere er baseret på Paul Knochel og medarbejders arbejde. Eftersom Grignardreagenser har visse begrænsninger, som jeg vil komme ind på senere, har det blandt andet vist sig at være fordelagtigt at tilsætte LiCl sammen med de almindelige reaktanter. Dette har flere gange haft positiv indflydelse på reaktivitet, reaktionsbetingelser og anvendelse af Grignardreaktioner. Emner som vil blive gennemgået i detaljer.

De nærmere detaljer omkring Knochel-betingelserne vil blive diskuteret, men som udgangspunkt er det vigtigt at slå fast at disse betingelser er en anerkendt og integreret del af moderne syntesekemi. Af samme grund blev de rutinepræget brugt i syntesen af analoger af H. LundbecksTM SSRI S-citalopram udført af Thuy Tien Tran i sit speciale fra Aarhus Universitet, september 2008².

I specialet ønskes Grignard-produktet af 5-cyanophthalid med *i*PrMgCl (Skema 1). På grund af cyano-funktionaliteten dannes reagenset med tilsætning af LiCl, da dette har vist sig at være fordelagtigt³.



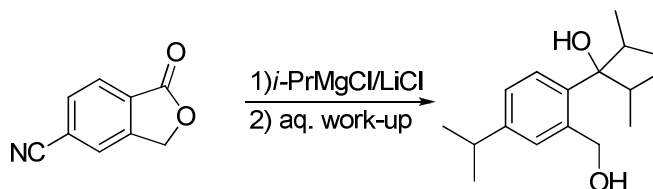
Skema 1 Ønsket produkt

Det ønskede produkt blev dannet som forventet således at syntesen kunne fortsætte. Men der skete også noget uventet. Substratet kan naturligvis reagere i forskellig grad, idet første *i*-PrMgCl vil lave acylsubstitution og derved danne en keton ud fra laktonen. Da ketonen er en bedre elektrofil på carbon vil endnu et molekyle *i*-PrMgCl kunne reagere og derved danne den tertiære alkohol vist ovenfor. Ved behandling med stort overskud *i*-PrMgCl vil man derfor forvente hovedsageligt at se det ønskede produkt og derudover lidt af ketonen og eventuelt startmateriale.

² T. Tran, *Syntese af citalopramanaloger til validering af citalopram bindingsmodel i den humane serotonin transporter*, **2008**, Bioorganisk Gruppe, Kemisk Institut, Århus Universitet

³ Paul Knochel, Wolfgang Dohle, Nina Gommermann, Florian F. Kneisel, Felix Kopp, Tobias Korn, Ioannis Sapountzis and Viet Anh Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4302-4320

Reaktionen med 5-cyanophthalid i Thuy Tien Trans speciale viste sig ved senere NMR-analyse at have produceret et ret uventet produkt. Udover de forventede acylsubstitutions- og additionsprodukter viste der sig at være sket en *ipso*-substitution på nitrillen (Skema 2).



Skema 2 Uventet *ipso*-substitution

Denne opdagelse blev i specialet kortvarigt undersøgt ved at tilsætte forskellige ækvivalenter *i*-PrMgCl. Dette gav dog ikke megen viden, hvilket har givet ophav til dette projekt.

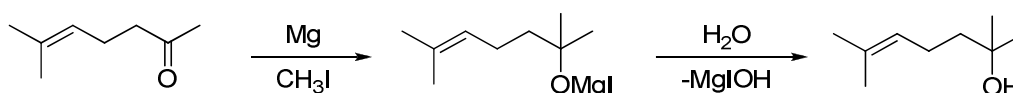
Flere presserende spørgsmål rejses umiddelbart. Derfor ønsker jeg at undersøge blandt andet vigtigheden af LiCl, begrænsninger for substrater såvel som omfanget af mulige Grignard-reaktanter.

2. Teoretisk Baggrund

2.1 Grignardreaktionen

Organometalkemi har uomtvisteligt haft stor indflydelse på moderne syntese kemi og har givet effektive værktøjer til modificering af kemiske strukturer og især opbygning af carbonskeletter. Grignard var dog ikke den første der introducerede organometalkemi. Begrebet kom som en konsekvens af at Edward Frankland (1825-1899) i 1849 fremstillede diethylzink for senere at danne andre organiske forbindelser med både zink, kviksølv og bor⁴(omend William Zeise forud for ham havde dannet organometalspecier⁴). På dette tidspunkt var man overbevist om eksistensen af egentlige metal-bundne organiske forbindelser.

Wagner og Saytzeff publicerede i 1875 opdagelsen af at man kunne fremstille alkoholer ved at danne organozink forbindelser under tilstedeværelse af ketoner⁵. Disse reaktioner havde dog store begrænsninger og ringe praktisk anvendelse. Victor Grignards vejleder, Barbier, valgte i stedet at udskifte Zn med Mg og udviklede derved Barbier-syntesen⁶ (Skema 3).



Skema 3 Barbiersyntesen

Det viste sig dog, at Barbier i visse tilfælde fik uventede produkter og negative resultater og projektet blev afbrudt.

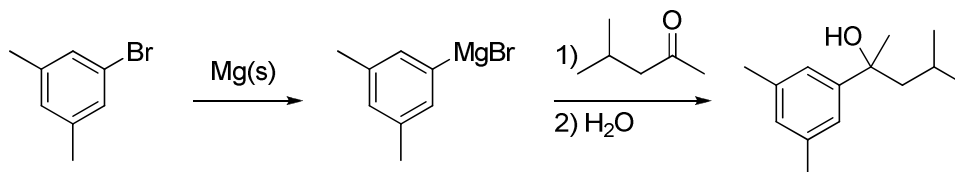
Den almindelige procedure på det tidspunkt var at blande alle de involverede reaktanter og derefter lade dem reagere. Det var ikke før Victor Grignard under vejledning af netop Barbier indså at en sådan reaktion ville kræve et intermediat på formen RMgX, hvor R er alkyl eller aryl og X er et halid. Omend denne detalje kan virke undseelig viste den sig at være meget nødvendig for den praktiske anvendelse af organomagnesium og gjorde omsider organometalkemi til et nyttigt værktøj

⁴ Parkins, A.W. and Poller, R.C., **1986**, *An Introduction to Organometallic Chemistry*, MacMillan Publishers, London, 2

⁵ Wagner and Saytzeff, *Ann*, **1875**, 175, 351-374

⁶ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 3

i syntese. Ved først at danne det reaktive intermediat, for dernæst at tilsætte en elektrofil var Grignardreaktionen en realitet (Skema 4).



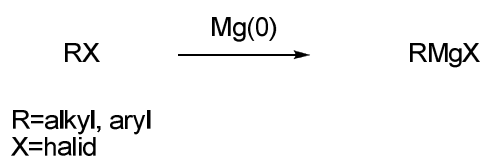
Skema 4 Eksempel på en Grignardreaktion

2.2 Fremstilling af Grignardreagenser

Fremstillingen og anvendelsen af organometalforbindelser, herunder Grignardreagenser er efterhånden blevet almindelig basisviden. Og det er med god grund. Grignardreagensers reaktivitet og udmærkede stabilitet retfærdiggør den udbredte anvendelse af disse.

En anden faktor, der ligeledes bidrager til den brede anvendelse af Grignardreagenser er det store udvalg af substrater. Et stort udvalg af både alkyl- og arylhalider kan benyttes til syntesen af organomagnesiumhalider. Disse kan igen benyttes med høj effektivitet på en række elektrofiler med fine resultater.

Grignard indså at dannelsen af det reaktive intermediat, RMgX, havde stor betydning for effektiviteten af den totale reaktion⁷. Denne reaktion illustreres typisk ret simpelt (Skema 5).



Skema 5 Dannelse af Grignardreagens

Dette er en såkaldt *oxidative insertion* eller *oxidative addition* (oxidativ indsættelse/addition). Der anvendes metalspånner, typisk i en tør ether, hvortil det ønskede alkyl- eller arylhalid tilsættes. Der

⁷ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 3

sker derved en heterogen reaktion mellem magnesiummetallet, Mg(0), og det organiske halid i opløsning, hvor magnesium i processen oxideres til Mg(II). Da denne reaktion involverer både en oxidation af Mg såvel som en reaktion mellem fast fase og væskefase, kræves visse betingelser for en succesfuld reaktion.

Først og fremmest sker der en reaktion mellem eksempelvis et alkylhalid i opløsning og Mg(0). Da magnesiumspånerne der bruges i reaktionen er lige så påvirkede af atmosfærens O₂ som så mange andre metaller vil der også i dette tilfælde konsekvent dannes et oxidlag uden på spånerne i form af MgO. I modsætning til oxidation af jern, Fe, bedre kendt som korrosion, krakelerer oxidlaget på Mg ikke. Hvor de forskellige dannede oxider af jern (f.eks. Fe(OH)₃ og FeO(OH)) får overfladen til at krakelere og derved blotte mere Fe(0), danner MgO snarere en beskyttende hinde, således at Mg(0) ikke kan komme i kontakt med luft, vand eller som her, reaktanter⁸.

Da enhver reaktion mellem Mg(0) og et halid må ske på overfladen af metallet er det derfor yderst vigtigt at få blotlagt en del af metallet ved at fjerne, eller beskadige laget af MgO. På trods af at de præcise mekanismer bag blotlægningen af Mg(0) ikke er dokumenteret har flere metoder vist sig at være fordelagtige til initiering af den oxidative addition. Den mest almindelige teknik er stadig den Grignard opdagede og brugte til reaktion med f. eks. benzenbromid og toluenbromid – tilsætning af en meget lille mængde I₂⁹. Derudover kan man benytte sig af ultralyd, 1,2-diiodethan⁸ eller blot varme. F.eks. I₂ anses for at initiere reaktionen ved nemt at reagere med Mg for dernæst at udskiftes med det ønskede alkyl- eller arylhalid¹⁰. Varme viste sig i mit projekt i de fleste tilfælde at være tilstrækkeligt til initiering af reaktionen, men kan være et resultat af, at magnesiumspånerne jeg brugte, var blevet grundigt tørret i ovn før brug.

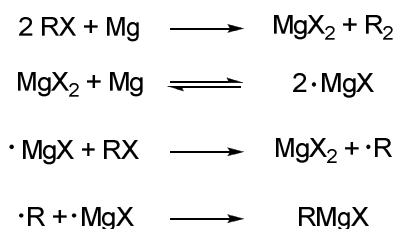
Af flere personer, Grignard inklusivt¹¹, er det dog blevet foreslået at aktivering med eksempelvis I₂ kun vedrører MgO-laget. En egentlig aktivering af Mg er derfor ikke nødvendigt, som følge af den såkaldte Wurtz reaktion (Skema 6).

⁸ Clayden, Greeves Warren and Wothers, **2001**, *Organic Chemistry*, Oxford Press, 212

⁹ Tissier and Grignard, *Compt. Rend.*, **1901**, 132, 1182-1184

¹⁰ A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, *Methods of Elemento-Organic Chemistry volume 2*, **1967**, North-Holland publishing company, Amsterdam, 14

¹¹ V. Grignard, *Bull. Soc. Chim.*, **1907**, 1, 256-262



Skema 6 Wurtzreaktionen

I tilfælde hvor initiering ikke har fundet sted ved brug af de nævnte teknikker og kemikalier, har det vist sig at tilsætning af en lille mængde ethylbromid¹² er tilstrækkeligt til at igangsætte reaktionen. I sjældne tilfælde kan man bruge en række halogenholdige kemikalier til initiering, som f.eks. AlCl_3 , AlBr_3 ¹³, CHCl_3 eller CCl_4 ¹⁴.

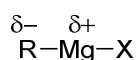
2.3 Struktur og reaktivitet af Grignardreagenser

Som simpelt illustreret (Skema 5) dannes der ved oxidativ addition Grignardreagenset RMgX . Den egentlige struktur, eller i hvert fald et bud på denne, følger kortvarigt. Først og fremmest bør man retfærdiggøre anvendelsen af disse og derfor deres reaktivitet. Som nævnt kan man relativt simpelt danne et organomagnesiumhalid, som derefter kan reagere med en given elektrofil - et emne der også vil blive diskuteret i nærmere detalje. Grunden til at det er så nyttigt at danne disse organometalhalider kan findes i det periodiske system. Elektronegativiteten af Mg er blot 1,31 sammenlignet med elektronegativiteten for C på 2,55 (Paulings skala). I modsætning til når carbon er bundet til f. eks. oxygen eller nitrogen er carbon her det mest elektronegative atom, et faktum der gør Grignardreagenser unikke. På grund af dette vil carbon udgøre nukleofilen da der er sket en forskydning af elektrondensiteten (umpolung) over mod carbon (Figur 7). Hvis man tilsætter en elektrofil vil Grignardreagenset kunne reagere med carbon (R-gruppen) som nukleofil og derved indsætte en alkyl- eller arylgruppe.

¹² G. Grüttner and E. Krause, *Ber.*, **1916**, 49, 2666

¹³ R.W. Hufferd, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 1845

¹⁴ H. Lund, *Ber.*, **1934**, 67, 935

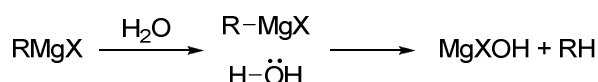


Figur 7 Fordeling af elektrondensitet

At bryde eller krakelere MgO-laget og derved blotlægge reaktivt Mg(0) tillader en reaktion mellem alkyl- eller arylhalidet og Mg. Denne oxidative addition betyder dog, som ordet hentyder, at der sker en oxidation af magnesium fra Mg(0) til Mg(II). I denne proces gøres Mg til en Lewisyre, idet Mg får to tomme 3p-orbitaler, på samme måde som Li ville få en tom 2p-orbital⁸. At Mg bliver en Lewisyre kunne man forestille sig ville have indflydelse på reaktiviteten og gøre denne sårbar overfor nukleofilt angreb og det er også tilfældet, men der er flere faktorer at tage hensyn til.

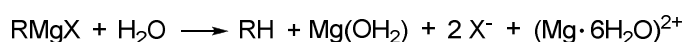
De tomme og derfor elektrofile 3p-orbitaler kan forklare Grignardreagensets svagheder, som senere vil blive diskuteret, men først og fremmest forklare en af de vigtigste betingelser for en succesfuld Grignardreaktion. Som nævnt tidligere kunne et halid RX reagere med Mg ved oxidativ addition og derved danne RMgX, en mekanisme jeg vil vende tilbage til i større detalje. Som afsløret er denne reaktion ikke helt så simpel. Ikke alene skal laget af MgO penetreres, men der dannes også et reaktivt intermediat som er nukleofil på carbon, samtidigt med at have Lewis syre egenskaber på Mg. Dette stiller derfor forståeligt nok høje krav til solventet: 1) Solventet skal være absolut inert overfor reagenset. 2) Grignardreagenset skal være opløseligt.

At finde et solvent som ikke er reaktivt overfor Grignardreagenser er ingenlunde umuligt. Kravene er blot at solventet hverken må være elektrofile (pga. carbonnukleofilen) eller nukleofilt (pga. Mg-elektrofile), det sidste kriterium dog med forbehold. Øjeblikkeligt udelukkes meget protiske og generelt nukleofile solventer som f. eks. H₂O, alkoholer eller thiole, da disse ville reagere med reagenset RMgX og danne RH og MgXOR', hvor R'=H eller alkyl¹⁵ (Skema 8). Der er her tale om en meget exoterm reaktion, hvilket er generelt for destruktion af Grignardreagenser med eksempelvis vand eller alkoholer.

Skema 8 H₂O som solvent for Grignardreagens

¹⁵ A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, *Methods of Elemento-Organic Chemistry volume 2*, 1967, North-Holland publishing company, Amsterdam, 101

Der er her bevidst ikke blevet inkluderet reaktionsmekanisme, selvom denne kan virke simpel. Grundlæggende er der tale om et nukleofilt angreb fra det frie elektronpar på oxygen ind i de tomme 3p-orbitaler på Mg. Ligeledes vil det nukleofile R abstrahere H fra vand og danne produktet. Grunden til at mekanismepile ikke illustrerer dette er, at reaktionsmekanismen ikke er fuldstændigt kendt, men snarere en induktion ud fra de dannede produkter. Komplexiteten af denne, såvel som andre Grignardrelaterede reaktioner kan illustreres ved at produkterne af denne reaktion ikke er fuldstændigt bekræftede. Da der her er tale om vand som et decideret solvent, frem for blot en urenhed, er det blevet postuleret at eksistensen af specien $MgXOH$ ikke er særligt sandsynlig¹⁶ (Skema 9). Rettere ville der være tale om en reaktion på formen.



Skema 9 Mere sandsynlig form af Grignardreagens i vand

Da polære protiske solventer derved er udelukket, kommer turen til de organiske solventer som er kendt for at have elektrofil karakter. Selvom der kan være tale om svag elektrofil karakter skal man her ihukomme at den høje reaktivitet af Grignardreagenset kan muliggøre voldsomme og exoterme reaktioner. Den exoterme natur af disse reaktioner hjælper med til at accelerere reaktionen.

Uden videre analyse kan man umiddelbart udelukke solventer som eksempelvis acetone og ethylacetat da disse netop er substrater for en Grignardreaktion. Et andet populært solvent i moderne syntese kemi er dichlormethan, men også her er reaktioner problematiske⁸. Dette kan hænge sammen med den protiske karakter, men frem for alt at der naturligvis er tale om et alkylhalid. Dertil skal det dog nævnes at der også er rapporteret reaktioner hvor dichlormethan som solvent har vist sig at være en nødvendighed¹⁷.

Punkt nummer 2 i forhold til valg af solvent, var at Grignardreagenset skulle kunne solvatiseres. Dette viste sig meget tidligt i udviklingen af organometalkemi at være et afgørende punkt for at kunne producere organometalforbindelser i anvendelige udbytter. Det var dog også et problem man hurtigt fik løst, således man i dag har et mindre arsenal af mulige solventer.

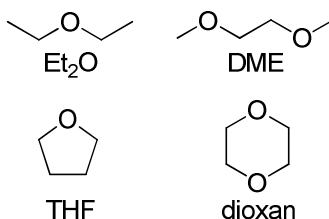
¹⁶ R. Hamelin, *Bull. Soc. Chim. France*, **1961**, 698

¹⁷ M. Ohno, K. Shimizu, K. Ishizaki, T. Sasaki and S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 729-733

For at kunne opløse et Grignardreagens kræves flere ting. For det første er der, som senere gennemgås, tale om et relativt polært eller ihvertfald polariseret molekyle der skal opløses. Hertil ville vand typisk være et fremragende solvent pga. evnen til at danne hydrogenbindinger og derved indkapsle eller rettere solvatisere molekylet. Selvom hydrocarboner som pentan eller heptan givetvis ikke ville reagere med Grignardreagenset, ville de heller ikke kunne opløse det, da hydrocarbonerne er for upolære. Samtidigt er der tale om en R-gruppe som kan være en større organisk gruppe, så solventet skal derfor have en vis organisk karakter.

Kort sagt kræves der, for at et Grignardmolekyle kan opløses, et solvent med nok apolær karakter til at det eksempelvis kan stabilisere et aromatisk system samtidigt med at det kan stabilisere et polariseret molekyle. Disse faktorer kan dog omgås og løsningen derpå er ethere.

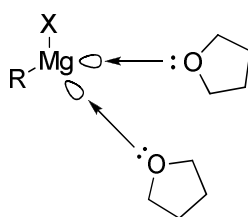
En række ethere bruges hyppigt i Grignardreaktioner da de besidder egenskaber som opfylder de nævnte kriterier. De typiske solventer til brug i sådanne reaktioner er diethylether, Et_2O , dimethoxyethan (DME), tetrahydrofuran (THF) og dioxan (Figur 10).



Figur 10 Hyppigt brugte solventer til Grignardreaktioner

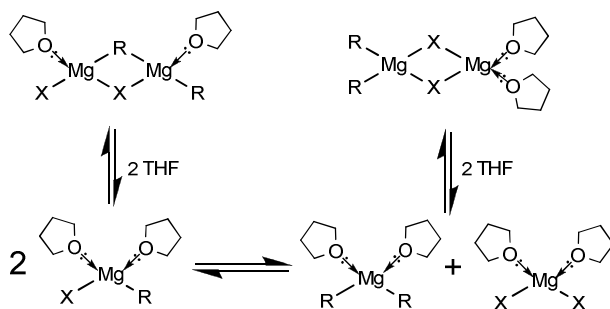
Opdagelsen af ethere som solventer for disse reaktioner fik oprindeligt Grignard til at foreslå en koordination mellem et af de frie elektronpar på oxygen i etheren og det nukleofile center i reagenset. Senere blev det dog fastslået, med støtte fra Grignard, at der måtte være tale om en koordination til Mg i stedet. Den umiddelbare struktur af et Grignardreagens i eksempelvis THF¹⁸ vil derfor være en slags klynge (cluster) med koordinering til solventet som man kender det fra stoffer opløst i vand (Figur 11).

¹⁸ A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, *Methods of Elemento-Organic Chemistry volume 2*, 1967, North-Holland publishing company, Amsterdam, 84



Figur 11 Koordinering fra oxygen til tomme 3p orbitaler på Mg

Denne struktur er en videreudvikling af den forsimplede RMgX , men er i sig selv ufuldstændig. Meget arbejde er blevet udført i forsøget på at erfare den egentlige struktur, men efterhånden som resultater blev opnået viste kompleksiteten bag projektet sig. Mange forskellige teknikker og metoder er blevet forsøgt brugt til at afdække Grignardreagensers struktur og denne er i sandhed kompleks. Visse punkter er dog slået fast, omend de måske også er forsimplinger. Da Schlenk og Schlenk i 1929 udfældede et dioxan-kompleks af MgX_2 , stod det klart at der måtte være tale om ligevægte hvori forskellige former eksisterer. Flere komplekse dimerer og andre polymerer af Grignardreagenset i forskellig afstøbning er blevet postuleret, men en overordnet form er generelt accepteret¹⁹ (Skema 12).



Skema 12 Ligevægte mellem mest sandsynlige former af Grignardreagens

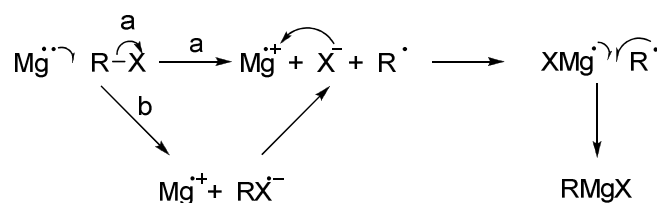
2.4 Reaktionsmekanisme for dannelsen af Grignardreagenser

Strukturen af et Grignardreagens er hverken simpel eller fuldstændigt afdækket. Komplexiteten i Grignardreagenserne lader til at være en gennemgående faktor for de fleste aspekter af brugen af disse. Ligeledes når man betragter den førnævnte reaktion mellem magnesiummetallet og et halid er

¹⁹ Parkins, A.W. and Poller, R.C., 1986, *An Introduction to Organometallic Chemistry*, MacMillan Publishers, London, 45

der ikke fuldstændig enighed. Også her er der et bredt spektrum af fortolkninger og mulige forklaringer på de observationer man har gjort sig.

Reaktionen kan betragtes fra flere vinkler. Den aldeles komplekse²⁰ samt den mere simple. Jeg vil her vælge den mere simple, dels pga. at der er inkluderet en del spekulationer og derfor usikkerhed, men også fordi udgangspunktet generelt er ens. Som nævnt tidligere er der tale om en reaktion mellem et halid og blottet Mg. Dette Mg er som kendt fra reaktion med bl.a. O₂ og H₂O meget reaktivt og vil i dette tilfælde reagere med halidet i en en-elektron overførsel (single-electron transfer, SET) og derved danne radikaler²¹ (Skema 13).



Skema 13 Mekanisme for dannelse af RMgX

Reaktionen kan enten forløbe i et trin (concerted) som i (a) eller den kan forløbe med efterfølgende heterogen dissociering som i (b). Efter reaktion mellem Mg-radikalkationen og X⁻ kan de to radikaler danne det endelige produkt, Grignardreagentet. Hertil skal det dog nævnes at denne mekanisme blot er en slutning ud fra en begrænset mængde data, da en sådan reaktion af flere årsager er svær at analysere. Reaktiviteten af forskellige halider og sammenhængen med stabiliteten af deres radikaler peger dog i retning af at reaktionen må gå via en radikalreaktion.

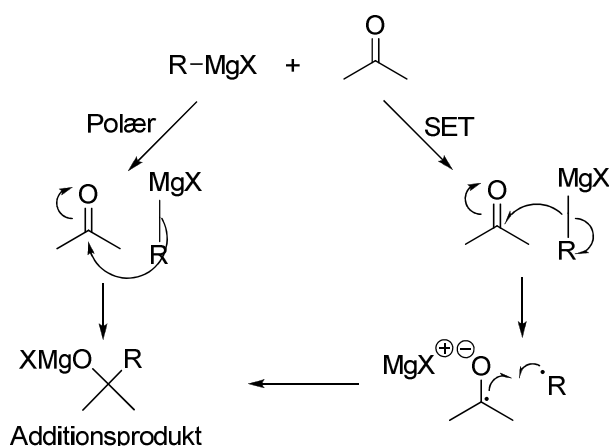
2.5 Addition af Grignardreagenser

Dannelsen af Grignardreagentet er mekanistisk set aldeles kompleks og ydermere meget spekulativ. Dette lader til at være et gennemgående træk for Grignardreaktionen. Dannelsen af

²⁰ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., 1954, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 61

²¹ Parkins, A.W. and Poller, R.C., 1986, *An Introduction to Organometallic Chemistry*, MacMillan Publishers, London, 14

Grignardreagenset er kun første trin (Skema 4) i syntesen og er efterfulgt af tilsætning af en elektrofil og her er der mange muligheder (Figur 33). Netop fordi der er så mange mulige elektrofiler er der sandsynligvis også mange forskellige reaktionsmekanismer²². Der findes dog overordnet to accepterede muligheder for reaktionsmekanismen - enten via polær reaktion eller via enkelt-elektron overførsel (SET) som set tidligere (Skema 13)²². Af de mekanistiske forslag (Skema 14) kan man hverken be- eller afkræfte nogle af forslagene på nuværende tidspunkt.



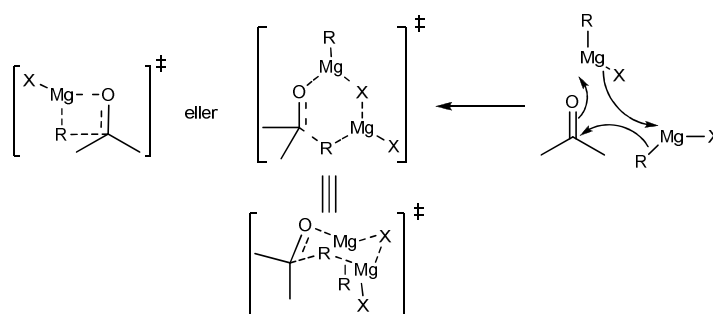
Skema 14 Reaktionsmekanisme for addition

Almindeligvis vil denne reaktion dog blive præsenteret i lærebøger²³ som at foregå via den polære reaktionsmekanisme. I hvertfald vil additionsreaktionen forløbe gennem et enten 4- eller 6-leddet stadie (transition state)²⁴ afhængigt af overbevisning. Enten vil reaktionen forløbe som ovenfor (Skema 14) eller også vil to reagenser medvirke og reagere gennem et almindeligvis favorabelt 6-leddet transition state og samtidigt danne MgX_2 .

²² Parkins, A.W. and Poller, R.C., **1986**, *An Introduction to Organometallic Chemistry*, MacMillan Publishers, London, 163

²³ F.eks. Clayden *et al.*, *Organic Chemistry*

²⁴ Clayden, Greeves Warren and Wothers, **2001**, *Organic Chemistry*, Oxford Press, 223



Skema 15 Transitions state i addition

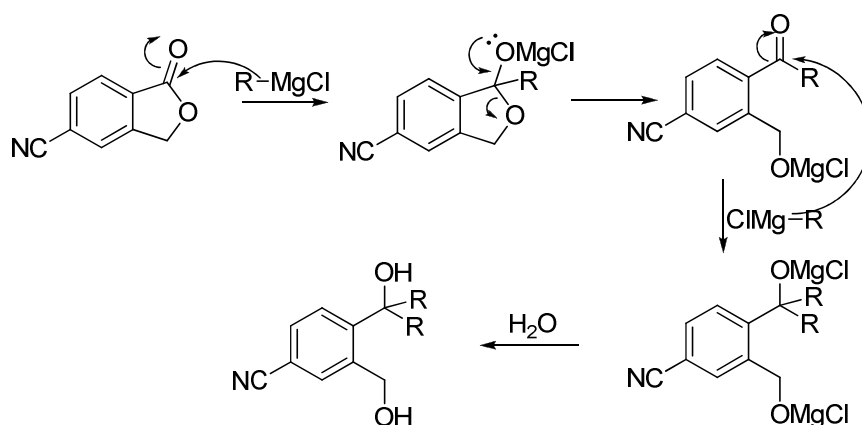
I dette scenarie er der dog intet der afholder mig fra at tro på at begge R-grupper kan indgå direkte i transition state og derved danne RMgX i stedet for MgX_2 .

2.6 Reaktivitet overfor phthalider og nitriller

Som nævnt findes der et utal af mulige elektrofiler kompatible i Grignardreaktioner (se Figur 33). Disse funktionelle grupper deler mange ens træk mht. mekanisme og produkter. Der er dog også særegne egenskaber som differentierer elektrofilerne fra hverandre. Derfor er det vigtigt at tage et mere detaljeret syn på de involverede funktionelle grupper i dette projekt og især uregelmæssighederne vedrørende reaktionerne.

Projektets udgangspunkt var et ukendt produkt fra reaktion med 5-cyanophthalid (Skema 2). Dette er en lakton, nærmere betegnet et phthalid og reagerer med Grignardreagenser på samme vis som andre estre. Først vil der ske acylsubstitution og danne et alkoholat og keton, som igen er mere reaktiv overfor reagenset²⁵. Produktet vil derfor blive en primær og en tertiær alkohol (Skema 16).

²⁵ Clayden, Greeves Warren and Wothers, **2001**, *Organic Chemistry*, Oxford Press, 297

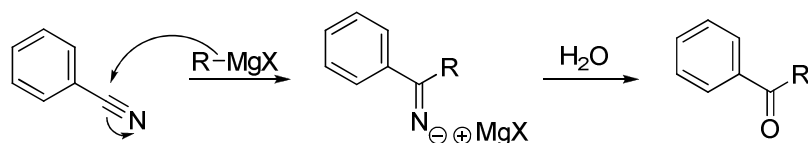


Skema 16 Grignardreaktion på phthalid

Dette er en reel lærebogsreaktion, men der er ofte mulighed for uventede reaktioner. For eksempel kan steriske faktorer betyde at ketonen (eller laktonen) ikke er modtagelig overfor nukleofilt angreb således at alkoholerne ikke vil kunne dannes.

Et andet gennemgående element i disse reaktioner er tilstedeværelsen cyanogruppen. Nitriller har også et elektrofilt carbon, ligesom ketoner og estre. Derfor er der også her mulighed for addition af Grignardreagenset til carbon. Nitriller er dog langt fra den mest labile gruppe i denne type reaktioner²⁶ (se Figur 34)

Dannelsen af en imin-anion ved addition til nitril gør at der ikke sker yderligere addition til det nu nukleofile carbon²⁷ og under vandig oparbejdning vil dette danne ketonproduktet efter hydrolyse af iminen (Skema 17).



Skema 17 Addition til nitril

Også her kan der ske sidereaktioner. Grignardreagenser abstraherer protoner og er derfor i sigens natur basiske, hvilket også her kan have indflydelse på produktet. I tilfælde hvor der findes labile H^+ på α -carbon (ikke tilfældet her) kan der ske abstraktion af dette (Skema 35). Reduktion af iminer

²⁶ A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, *Methods of Elemento-Organic Chemistry volume 2*, 1967, North-Holland publishing company, Amsterdam, 356

²⁷ Clayden, Greeves Warren and Wothers, 2001, *Organic Chemistry*, Oxford Press, 301

til aminer er også kendt²⁸, men mest relevant i denne sammenhæng er brugen af cyanogruppen som udtrædende gruppe (leaving group). Dette fænomen er mest kendt for systemer på formen RCOCN^{29} (acylnitriller) som på samme måde som f. eks. acylchlorider kan substitueres eller for α -amino ($\text{R}=\text{NH}_3$ i Figur 36) eller α,α -disubstituerede cyanohydriner (α,α henviser til R, R')³⁰. Ydermere kan der også ske *ipso*-substitution på aromatiske systemer³¹, hvilket som bekendt var grundlaget for dette projekt. Dette fænomen er dog kun kendt for få meget konjugerede heterocykliske systemer (Figur 36).

2.7 Knochel organometalkemi

Som bekendt er der sket videreudviklinger af Grignards arbejde og et eksempel på dette er det dybdegående arbejde udført af P. Knochel *et al.*. Selvom Grignardreagenser er reaktive og nemme at producere kræver fremstillingen hårde betingelser. Ved dannelse af et organomagnesiumhalid kræves forøget temperatur eller endda reflux, hvilket kan føre til nedbrydningen af funktionelle grupper. Derudover er disse reaktioner relativt tidskrævende, med reaktionstider på timer, hvilket forøger risikoen for sidereaktioner³².

Af denne grund er der blevet udviklet metoder til effektivt at danne organomagnesium specier ved reduceret reaktionstid og temperatur. Grundlaget for disse metoder blev lagt af P. Knochel og medarbejdere i en undersøgelse af halogen-metal udbytningsreaktioner (halogen-metal exchange)³³ til forbederelse af højt funktionaliserede forbindelser som ellers ikke kunne fremstilles ved brug af organometalhalider. I et senere arbejde³² udbyggede P. Knochel *et al.* denne viden og erfarede at reaktionsbetingelserne for halogen-metaludbytning kunne formildes ved tilsætning af LiCl (Skema 18).

²⁸ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 772

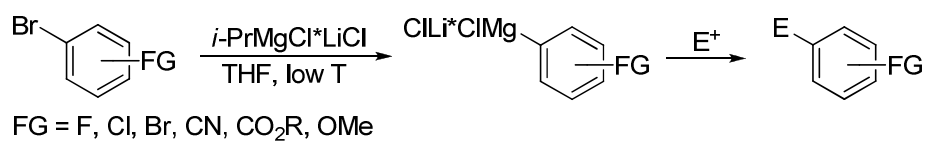
²⁹ A.N. Nesmeyanov and K.A. Kocheshkov, *Methods of Elemento-Organic Chemistry volume 2*, **1967**, North-Holland publishing company, Amsterdam, 366

³⁰ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 777

³¹ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 778

³² A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3333-3336

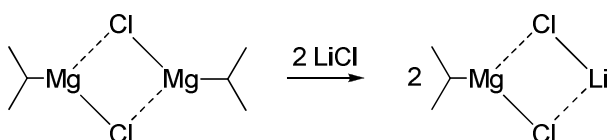
³³ P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4302-4320



Skema 18 Funktionaliserede arylmagnesiumhalider

Endnu et gennembrud blev en realitet da P. Knochel *et al.* for nyligt opdagede at ikke kun udbytningsreaktionen blev nemmere med tilstedeværelse af LiCl. Også den oxidative addition af Mg til et funktionaliseret halid blev gjort nemmere under disse betingelser³⁴. De mildere betingelser har derfor gjort organomagnesiumkemi mere anvendeligt og blev derfor også brugt i specialet af Thuy Tien Tran.

Som nævnt (afsnit 2.3) har Grignardreagenser en meget kompleks struktur, og det menes, at reaktiviteten afhænger af denne form. Som foreslået³⁵ gør LiCl organomagnesiumhalidet mere reaktivt og derfor halogen-metaludbytningen lettere. Dette menes at kunne hænge sammen med at LiCl bryder noget af den komplekse struktur og forøger reaktiviteten (Skema 19). Dels kan dette fænomen forklares ved at der dannes flere frie reaktanter, men også i form af en forskydning af elektrontætheden³⁵ hen mod carbon-nukleofilen.



Skema 19 Reaktivt Knochel-kompleks

2.8 Introduktion til HPLC-MS

En del af det praktiske arbejde involverede arbejde med HPLC-apparat, derfor en kort introduktion til brugen af dette. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) består af flere hovedbestanddele. Princippet er grundlæggende det samme som en almindelig søjle f.eks. brugt til oprensning. Første del er solventet, eller den mobile fase, som føres gennem to pumper der derved forøger og fastholder et højt tryk gennem søjlen. Efter at have skyllet søjlen, injiceres et bestemt

³⁴ F. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6802-6806

³⁵ A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 3333-3336

volumen af prøven og denne elueres gennem søjlen. Denne består i reverse phase-HPLC (RP-HPLC, mest almindeligt brugt) af en upolær stationær fase, her en 18 kulstof lang kæde (C18).

Efter eluenten (solventet) under højt tryk har ført den injicerede prøve gennem den upolære søjle føres dette gennem en UV detektor. Ydermere kan der som her bl.a. tilsluttes et massespektrometer. Massespektrometeret fungerer ved at bringe molekyler på gasfase og ionisere dem ved at bombardere dem med højenergielektroner. Derefter skydes de ind i et magnetfelt, hvor de (hvis samme ladning, +1) vil blive afbøjet afhængigt af deres masse. Da ionerne kan være ustabile vil disse kunne fragmentere i et mønster der ligeledes kan analyseres.

3. Resultater og diskussion

3.1 Indledende studier

Syntesen udført af Thuy Tien Tran bød på flere aspekter der ønskes undersøgt i dette projekt. Udover en undersøgelse af LiCl's rolle i reaktionen er det ligeledes relevant at undersøge udvalget af mulige substrater såvel som reaktanter. Allererst blev dog udført en kontrol af den reaktion som dannede grundlag for projektet, for at bekræfte Thuy Tien Trans resultater.

i-PrMgCl*LiCl reagenset blev dannet jævnt før metoden beskrevet i Thuy Tien Trans speciale, med særlig vægt på inert og vandfri atmosfære, da det som tidligere beskrevet, vil kunne ødelægge Grignardreagenset. Ligeledes blev der lagt vægt på langsom tilsætning af alkylhalidet, da dette helt generelt har vist sig at forøge udbyttet.³⁶ Volumen af THF som solvent fulgte litteraturanvisninger, selvom der findes retningslinjer for dette.³⁷

For lethedens skyld blev *i*-PrMgCl*LiCl reagenset produceret i større mængder ad gangen, hvorfra den ønskede mængde reagens kunne udtages med kanyler og sprøjte. Den oxidative addition af Mg i *i*-PrCl forløb almindeligvis nemt selvom tilsætningen af LiCl viste sig at have negativ indflydelse på udbyttet af Grignardreagenset. Selvom LiCl havde været tørret ved høj temperatur i ovn lod det til stadig at være vådt, hvilket havde ødelagt noget af reagenset. Før brug blev LiCl derfor tørret med gasflamme under vakuum indtil dette fremstod fuldstændigt tørt.

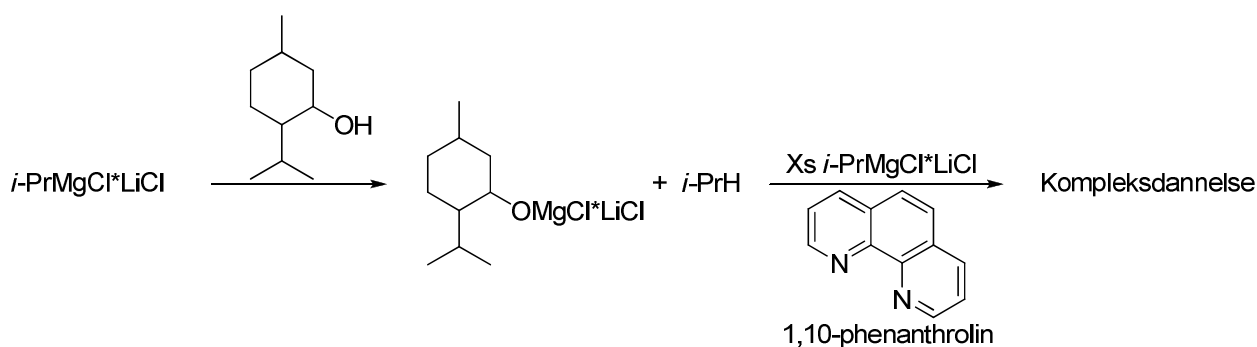
For at bestemme koncentrationen af Grignardreagenset blev dette titreret. Da vand- og oxygenfrie omgivelser stadig er en nødvendighed blev også titreringen udført under inert atmosfære. Da Grignardreagenser er basiske og abstraherer derfor let protoner benyttes en syre-base titrering. Som indikator bruges en lille mængde 1,10-phenanthrolin. 1,10-phenanthrolin bruges i flere sammenhænge men er ligeledes kendt for at kunne chelere til organometalreagenser³⁸ og danner i dette tilfælde en umiskendelig violet farve ved kompleksdannelse. Kompleksdannelsen stammer

³⁶ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 19

³⁷ Kharasch, M.S. and Reinmuth, O., **1954**, *Grignard reactions of nonmetallic substances*, Prentice-Hall, New York, 17

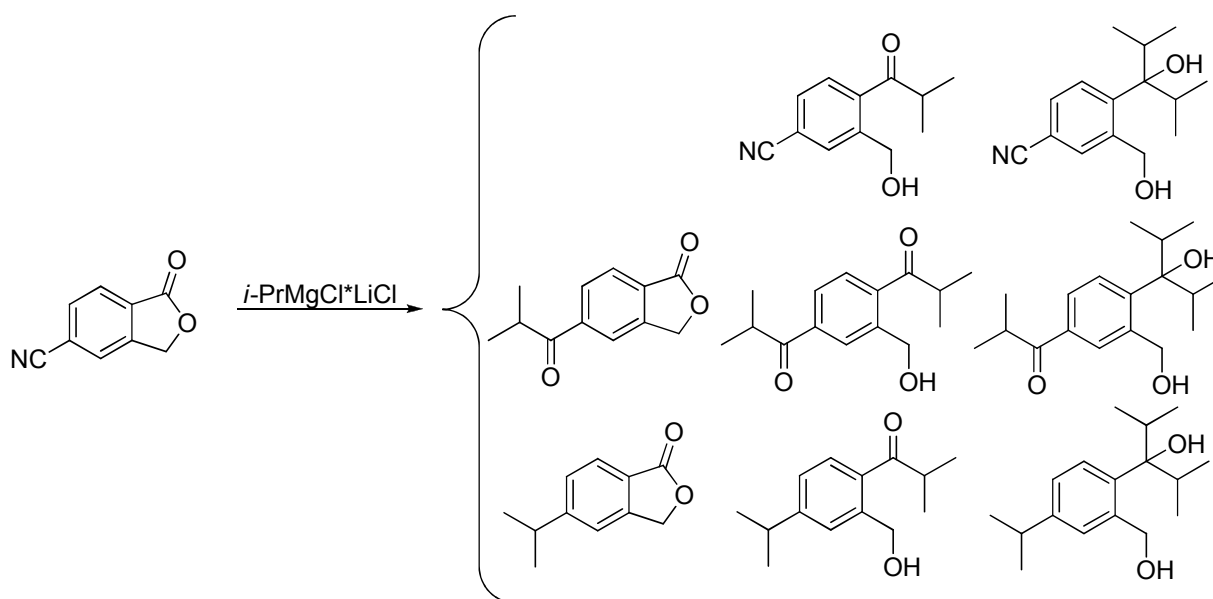
³⁸ H. Lin, L. Paquette, *synth. Commun.*, **1994**, 24, 2503-2506

sandsynligvis fra en koordinering fra nitrogen til magnesium. Dette postulat er på baggrund af andre benyttelser af 1,10-phenanthrolin, hvor det er kendt for at koordinere til bl.a. Zn og Fe samt en tydelig analogi til porfyriner som koordinerer på denne måde. For at bestemme koncentrationen bruges en nøje afmålt mængde menthol (enantiomer renhed uden betydning) som syre (Skema 20). Menthol benyttes som syre da dette både er krystallinsk og meget lidt hygroskopisk.



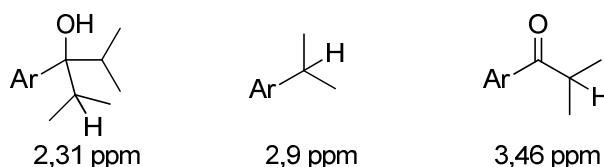
Skema 20 Titring af Grignardreagens

For at bekræfte Thuy Tien Trans resultater blev et overskud af det dannede Grignardreagens tilsat 5-cyanophthalid og reaktionen forløb til udgangsmaterialet var forsvundet. For at bestemme sammensætningen af de forskellige produkter dannet i reaktionen blev reaktionsblandingen efterfølgende kromatograferet ved søjlekromatografi. ^1H NMR-analyse af de forskellige fraktioner viste dog at ingen af disse var rene nok til fuldstændig tilordning af samtlige signaler (JCH1-10, frac1-4). Det stod derfor klart at produkterne ikke stod til at isolere og at enhver analyse måtte udføres på hele reaktionsblandningen. Der er mange mulige produkter for denne reaktion (Skema 21) og en differentiering af dem alle virker urealistisk.



Skema 21 Mangfoldighed af produkter

En ^1H NMR analyse af hele reaktionsblandingen blev derfor udført (udført hurtigt for at begrænse risiko for cyklisering i sur CDCl_3 , se Skema 38). Her blev de let differentierbare kemiske skift for de forskellige protoner benyttet, da disse ligger mellem 2,3 og 3,5 ppm, et område som ikke overlapper med nogle af de andre signaler.



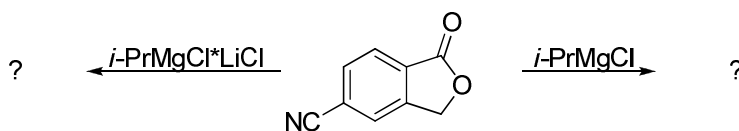
Skema 22 Relevante skift (decimaler i henhold til litteratur)

Signal omkring 2,9 ppm antyder eksistensen af en *ipso*-substitution af nitrillen med indsættelse af *iso*-propylgruppe såvel som den mere forventede substitution i form af signal ved 2,3 ppm (kemiske skift er generelle - vil variere lidt fra tilfælde til tilfælde).

3.2 Analyse af effekten af LiCl

Anvendelsen af LiCl som beskrevet af Knochel *et al.* synes at have indflydelse på reaktionen idet der i denne reaktion viste sig (JCH1-10frac3) at ske *ipso*-substitution. Derfor er det ganske relevant

at undersøge hvor stor, om nogen, effekt LiCl spiller. Til dette blev der lavet en komparativ syntese på samme substrat (5-cyanophthalid) med forskellige reagenser, hhv. med og uden LiCl (Skema 23).



Skema 23 Effekten af LiCl

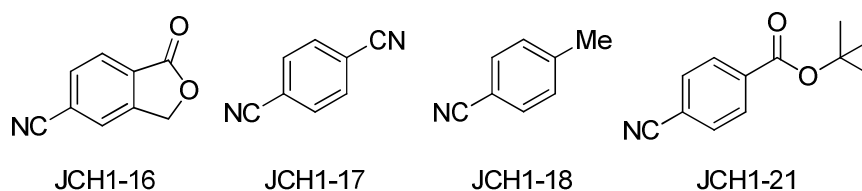
^1H NMR resultaterne for reaktionerne med LiCl (JCH1-14crude) og uden LiCl (JCH1-13crude) viste meget ens produkter. Ved sammenligning er der ingen nævneværdig forskel mellem de to, med undtagelse af et signal v. 1,81 ppm. Vigtigst er dog, at der i begge tilfælde er produceret en synlig mængde *ipso*-substituerede produkter, samt at der ikke er nogen betydelig forskel på forholdet mellem de forskellige produkter i de to tilfælde. LiCl viste sig derfor ikke at have nogen betydelig effekt for reaktionen.

For at teste rigtigheden af disse resultater blev samme sammenligning udført på et molekyle med lignende egenskaber, *t*-butyl *p*-cyanobenzoat (JCH1-21 i Figur 24). Denne ester, som dog ikke er kommercielt tilgængelig og som derfor blev produceret fra methyl *p*-cyanobenzoat via transesterificering (Skema 39) blev valgt eftersom det tidligt i projektet blev tydeliggjort at disse reaktioner ikke var særligt rene. Derfor blev denne ester inkluderet i den forhåbning at opnå høj selektivitet. *t*-butyl-funktionaliteten skulle forhåbentlig kunne blokere for substitution på esteren og derved begrænse mulighederne for reaktion til angreb på nitrillen. Selvom der stadig blev dannet en usepererbar blanding af produkter, viste ^1H NMR for både reaktionen inklusiv LiCl (JCH1-12frac1+2) og eksklusiv LiCl (JCH1-11frac1+2) at indeholde *ipso*-substituerede produkter og derved bekræfte ubetydeligheden af LiCl for denne reaktion.

3.3 Sammenligning af substraters reaktivitet

Eftersom LiCl øjensynligt ikke havde nogen indflydelse på reaktiviteten og selektiviteten af Grignardreaktionen, kan *ipso*-substitutionen hænge sammen med substratets opbygning. Derfor testes reaktionen på i alt 4 forskellige substrater under påvirkning af forskellige ækvivalenter

Grignardreagens. Molekylerne der er tale om er, foruden 5-cyanophthalid (JCH1-16), hhv. *p*-dicyanobenzen (JCH1-17), *p*-tolunitril (JCH1-18) samt *t*-butyl *p*-cyanobenzoat (JCH1-21) (Figur 24)



Figur 24 Substrater i analyse

Hvert af de ovennævnte substrater udsættes for samme betingelser under tilsætning af 1, 2, 3 og 6 ækvivalenter *i*-PrMgCl for at afgøre om reagenset har præferencer vedr. den øvrige struktur af nitrillen.

Udover 5-cyanophthalid, som er valgt både til sammenligning af de andre substrater, som en kontrol og ligeledes for videre at undersøge dets reaktivitet, er *p*-dicyanobenzen valgt. Dette er naturligvis intet tilfælde. På baggrund af den nævnte teori (afsnit 2) og 5-cyanophthalids struktur virker det sandsynligt at en elektrontiltrækkende gruppe (EWG) i *para* position kan have en indflydelse. I akademisk nysgerrighed kunne man derfor forestille sig en *ipso*-substitution af den ene nitril, hvorved EWG i *para* position forsvinder hvilket eventuelt ville føre til en "traditionel" addition på den anden nitril. Man ville derved have et symmetrisk molekyle med to forskellige nukleofile angreb.

Lidt i forlængelse hertil blev *p*-tolunitril valgt, netop for at be- eller afkræfte vigtigheden af den *para*-stillede EWG og derfor sandsynligheden af nukleofil aromatisk substitution som mekanisme (se Skema 32). Ingen reaktion her ville betyde at konjugation gennem hele systemet ville være en nødvendighed.

Som nævnt blev *t*-butyl *p*-cyanobenzoat brugt for at undgå reaktion ved esteren og udelukkende få et eller to produkter. Selvom en komplet tilordning af ^1H NMR stadig ikke var muligt er den medbragt for at se om mængden af Grignardreagens kan have en indflydelse.

^1H NMR resultaterne for hhv. 5-cyanophthalid (JCH1-16), *p*-dicyanobenzen (JCH1-17), *p*-tolunitril (JCH1-18) og *t*-butyl *p*-cyanobenzoat (JCH1-21) forefindes i appendiks. Fælles for dem alle er at A har fået 1 ækvivalent reagens, B har fået 2, C har fået 3 og D har fået 6 ækvivalenter *i*-PrMgCl.

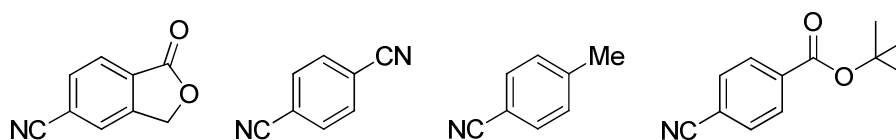
For reaktionen med 5-cyanophthalid fremgår det at der i alle tilfælde er blevet dannet *ipso*-substitueret produkt. Ydermere viser signal ved 2,31 ppm og mangel på samme ved 3,46 ppm at reaktionen på laktonen går helt til additionsproduktet i form af tertiær alkohol, uden tilstedeværelse af keton-mellemprodukt. Derved illustreres nitrillens lave reaktivitet overfor addition ligeledes, eftersom der kun er signal ved 2,9 ppm og ingen keton-signaler ved 3,46 ppm.

Reaktionen med *p*-dicyanobenzen viser andre resultater end den forrige. I alle tilfælde er der stadig evidens for *ipso*-substitution, men samtidigt er der signaler omkring 3,46 ppm hvilket viser at der i dette tilfælde har været mulighed for "traditionel" addition. Også dette viser den overlegne reaktivitet af esteren ift. cyanogruppen hvad angår nukleofil addition.

p-tolunitrillen reagerede som forventet. I ingen tilfælde ses forekomst af *ipso*-substitueret produkt, hvilket tyder på at en EWG i *para*-position har en altafgørende effekt på selektiviteten. Nitrillens lave reaktivitet kommer igen til udtryk eftersom der først i JCH1-18C (3 ækv. Grignardreagens) findes signal omkring 3,46 ppm der svarer til addition til nitrillen.

Resultaterne fra *t*-butyl-esteren viste eksistens af både *ipso*-substitueret produkt (2,9 ppm) og en forekomst af *i*-Pr-keton (3,46 ppm), som enten kan komme fra reaktion med den blokerede ester eller fra reaktion med nitrillen. Ligeledes blev der dannet en mængde af den tertiære alkohol som stammer fra addition til ketonen.

For at danne overblik over alle disse resultater kan man sammenligne forekomsten af *ipso*-substitueret produkt i forhold til forekomsten af *i*-Pr-ketonen (Tabel 25). Hertil skal man have in mente at ketonen både kan stamme fra addition til nitrillen, såvel som substitution på esteren, hvor muligt.



1 ækv.	kun <i>ipso</i>	1,7 : 1	hverken eller	5,5 : 1
2 ækv.	kun <i>ipso</i>	2,0 : 1	hverken eller	3,5 : 1
3 ækv.	kun <i>ipso</i>	2,0 : 1	kun keto	3,5 : 1
6 ækv.	kun <i>ipso</i>	2,0 : 1	kun keto	2,3 : 1

Tabel 25 Analyse af produkter ved reaktion med de anvendte substrater (*ipso* : keto)

Derved fremgår det at der i tilfældet med hhv. 5-cyanophthalid og *p*-tolunitril viste sig at være selektivitet, i form af at der ingen keton blev dannet med 5-cyanophthalid mens der kun blev dannet keton med *p*-tolunitril. Derudover viste der sig i JCH1-17 og JCH1-21 at være rimelig uafhængighed mellem antallet af ækvivalenter og sammensætningen af produkter (såfremt produkter blev dannet). Man kan derfor ikke dirigere reaktionen på denne vis.

3.4 Relevansen af *i*-PrMgCl

Eftersom LiCl viste sig ikke at have nogen egentlig effektiv på sammensætningen af produkter, mens det derimod hang sammen med substraternes struktur, er det relevant at undersøge reagensets rolle i denne sammenhæng. Derfor blev *i*-PrMgCl sammenlignet med det kemisk meget ens *n*-PrMgCl. Med næsten samme strukturformel er dette den "lineære version" af det tidligere brugte *i*-PrMgCl og benyttes her da steriske faktorer eventuelt kunne have indflydelse på reaktivitet og derfor produkt.

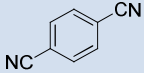
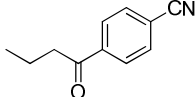
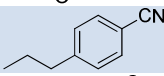
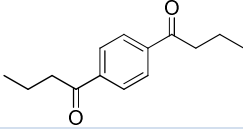
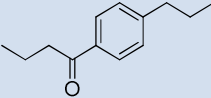
Umiddelbart viser der sig en tydelig problemstilling. Ved brugen af *i*-PrMgCl opstod klare differentierbare skift, som nemt kunne analyseres vha. ^1H NMR. Ved nærmere granskning af *n*-PrMgCl viser det sig dog at skiftene for *ipso*-substitution og for addition til nitril ligger meget tæt. Desuden ligger skiftene i et område der gør dem svære at isolere fra andre signaler.

Derved opstod behovet for en anden analysemetode og valget faldt på HPLC. Som i tilfældet med *i*-PrMgCl blev de samme 4 substrater reageret med hhv. 1, 2, 3 og 6 ækvivalenter *n*-PrMgCl for at opnå sammenlignelige resultater. I henhold til resultaterne i appendiks henvises til 5-cyanophthalid (JCH1-26), *p*-dicyanobenzen (JCH1-25), *p*-tolunitril (JCH1-30) og *t*-butyl *p*-cyanobenzoat (JCH1-28).

Efter at have udført reaktionerne for hvert substrat, blev 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ opløsninger i dichlormetan lavet til HPLC-analyse. På baggrund af en tidligere analyse af lignende organiske molekyler blev en metode udviklet og benyttet til analyseprøverne. Denne type analyse giver meget omfattende resultater og disse vil derfor blive præsenteret sammenfattet. Efter prøverne var kørt gennem søjlen

blev disse analyseret ved at søge efter de relevante molarmasser (i realiteten m/z). Ud fra dette kan man derved sandsynliggøre eksistensen af et givet produkt. Eftersom der kun er tale om molarmassen og kun i nogle tilfælde m_s/m_s (angiver nedbrydningsmønster ved ionisering) er dette dog ikke en endelig bekræftelse, eftersom signalerne kan stamme fra nedbrydning af andre molekyler. Derimod er mangelen på en given masse en afkræftelse af tilstedeværelse, da molekylerne er tilstrækkeligt ens til alle at ionisere.

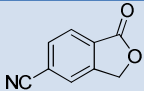
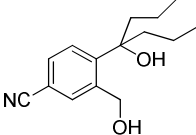
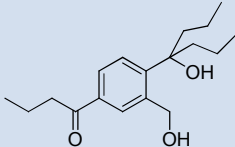
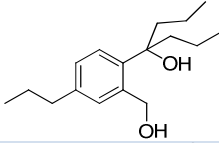
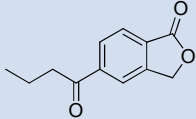
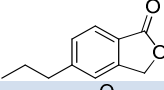
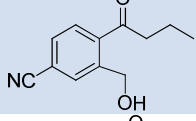
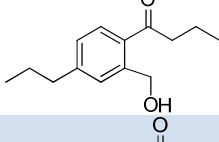
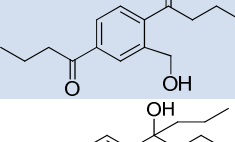
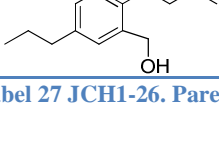
For *p*-dicyanobenzen (JCH1-25) fandtes spor fra startmaterialet ($M=128,037$), men derudover også spor fra det forventede additionsprodukt ($M=173,084$), som fremgår kronologisk af appendiks I.8 (JCH1-25C bortkommet). Da reagentet kan addere på begge nitriller fandtes også forekomst af dette produkt ($M=218,131$). Vigtigst af alt var der dog ingen forekomst af $M=190,136$, mens der overraskende opstod en markant forekomst af $M=145,089$. Dette kan dog, som forklaret, stamme fra nedbrydning af andre molekyler. Disse resultater er sammenfattet i Tabel 26.

molarmasse	molekyle	A	B	C	D
128,037		+	(+)		-
173,084		(+)	(+)		(+)
145,089		-	-		+
218,131		-	+		+
190,136		-	-		-

Tabel 26 JCH1-25. Parenteser antyder begrænset forekomst

Ved reaktion med 5-cyanophthalid (JCH1-26) fandtes intet startmateriale ($M=159,032$) men derimod stort overskud af det forventede produkt ($M=247,157$). Største forekomst findes dog lidt overraskende i JCH1-26C. Ydermere kunne findes mindre forekomst af de forventede produkter $M=204,079$ og $M=203,095$. I JCH1-26D kunne ligeledes findes spor fra $M=292,204$ og vigtigere

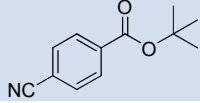
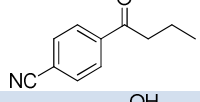
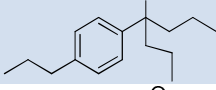
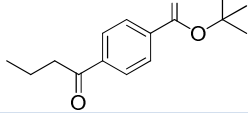
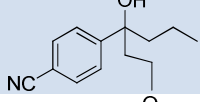
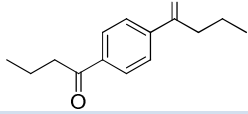
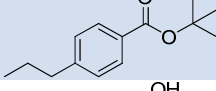
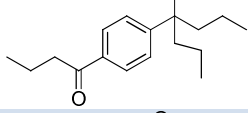
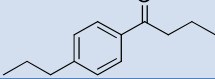
også den uforventede M=220,146 i begrænsede mængder. Generelt steg udbyttet af produktet sammen med antallet af tilsatte ækvivalenter. Resultaterne er samlet i Tabel 27.

molar masse	molekyle	A	B	C	D
159,032		-	-	-	-
247,157		meget	meget	meget	meget
292,204		-	-	-	(+)
264,209		-	-	-	(+)
204,079		(+)	(+)	(+)	(+)
176,084		-	-	-	-
203,095		+	+	+	+
220,146		-	-	-	(+)
248,141		-	-	-	-
264,209		-	-	-	-

Tabel 27 JCH1-26. Parenteser antyder begrænset forekomst

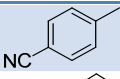
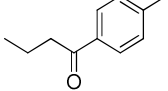
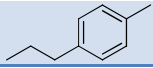
Analyserne af reaktionerne med *t*-butyl *p*-cyanobenzoat viste kun i JCH1-28B tilstedeværelse af startmateriale. Generelt kunne M=173,084 også findes, samt M=262,193. Noget overraskende var at der fandtes en solid forekomst af M=234,198 som tegn på en eventuel *ipso*-substitution. Dette

kunne stamme fra nedbrydning af andre molekyler, men er her sandsynliggjort, idet det var muligt at optage ms/ms. Overblik ses i Tabel 28.

molar masse	molekyle	A	B	C	D
203,095		-	(+)	-	-
173,084		-	+	+	-
234,198		(+)	+	+	+
248,141		-	-	-	-
217,147		-	-	-	-
218,131		-	-	-	-
220,146		-	-	-	-
262,193		(+)	(+)	(+)	(+)
190,136		-	-	-	-

Tabel 28 JCH1-28. Parenteser antyder begrænset forekomst

For *p*-tolunitril (JCH-30) fandtes hverken eftersøgte produkter eller startmateriale (se Tabel 29).

molar masse	molekyle	A	B	C	D
117,058		-	-	-	-
162,105		-	-	-	-
134,110		-	-	-	-

Tabel 29 JCH1-30

4. Konklusion

Projektet har vist flere ting. Først og fremmest kunne *ipso*-substitutionen af cyanogruppen bekræftes ved brug af Knochel-organometalkemi. Det viste sig dog ydermere at LiCl ikke var så nødvendigt, som først antaget. *i*-PrMgCl viste sig at kunne lede til *ipso*-substituerede produkter, mens der er sandsynlighed for at det samme kan ske i få tilfælde med *n*-PrMgCl. *i*-PrMgCl synes dog at have større tendens til disse reaktioner, eftersom produkterne herfra optrådte ved reaktion med flere substrater.

Sammensætningen af produkter viste sig kun i meget svag grad at være til at styre, eftersom tilsætning af forskellig mængde reagens ikke havde nogen eller kun ringe påvirkning.

Et vigtigt element i disse reaktioner viste sig at være den *para*-stillede EWG, hvilket klart tyder på at mekanismen bag er en nukleofil aromatisk substitution. Dette ville i et fremtidigt arbejde kunne understøttes ved at undersøge reaktiviteten overfor *ortho* og *meta* stillede nitriller ift. EWG (meta-substitution ikke mulig i nukleofil aromatisk substitution).

De reaktioner der er produceret i dette projekt kan kun betegnes som sidereaktioner. Omend der er blevet kastet lys over denne anomali må det sandes at den syntesekemiske anvendelse er meget begrænset. En egentlig praktisk anvendelse af dette er derfor usandsynlig på nuværende tidspunkt, men svær at udelukke fuldstændigt.

5. Experimental Section

5.1 General experimental procedures

THF was, whenever needed, distilled prior to use. LiCl was dried by heating it with flame torch under strong vacuum until “boiling” ceased. Reactions were, when possible, followed by TLC analysis. TLC plates needed no staining due to aromatic systems (staining was attempted to check for by-products). Columns for flash chromatography were packed with 60 Å silica gel and eluted with desired eluent. ^1H NMR and ^{13}C NMR experiments were carried out using deuterated chloroform, CDCl_3 , as solvent (Solvent signals at 7.26 in ^1H NMR and 77.6, 77.3, 77.0 in ^{13}C NMR). NMR was recorded on Varian Mercury 400 instrument at 400 MHz and 100 MHz for ^1H NMR and ^{13}C NMR respectively. Melting point was recorded on Büchi B-540. HPLC analysis was performed on an Ultimate 3000 using ES+ ionisation.

5.2 General procedure for the formation of organomagnesium chlorides³⁹

Magnesium turnings (2.643 g, 110 mmol) and magnet (and LiCl if needed) in a 250 mL round bottomed flask were dried overnight in an oven. 40 mL freshly distilled THF was added to the flask and an oventdried condenser was fitted. The apparatus was flushed with N_2 for several minutes after which a N_2 -filled balloon maintained an inert atmosphere. *i*-PrCl (6.7 mL, 73 mmol) was added and the solution was refluxed until the solution turned gray or black. Solution was refrigerated and Grignard reagent extracted from flask when needed.

³⁹ T. Tran, *Syntese af citalopramanaloger til validering af citalopram bindingsmodel i den humane serotonin transporter*, **2008**, Bioorganisk Gruppe, Kemisk Institut, Århus Universitet
M. Mosrin, M. Petrera, P. Knochel, *synthesis*, **2008**, 22, 3697-3702

5.3 Titration of Grignard solution⁴⁰

A flame dried 25 mL round bottomed flask with 7 mL freshly distilled THF, ~8 mg 1,10-phenanthroline and magnet was added about 0.17 g accurately weighted (-)-menthol. The flask was flushed with N₂ and titrated with the Grignard solution until color change to dark red.

5.4 Synthesis of *t*-butyl *p*-cyanobenzoate⁴¹ (JCH1-23)

50 mL flame dried hydrogenation flask connected to water aspirator was added 5 mL dioxane, methyl *p*-cyanobenzoate (1.61 g, 10 mmol), *t*-butyl acetate (1.4 mL, 10 mmol) and *t*-BuOK (cat.). Vacuum was occasionally applied to evacuate the flask of any methyl acetate being formed. After evacuation the flask was backfilled with N₂ and new equivalents of *t*-butyl acetate and *t*-BuOK were added. Procedure was repeated until TLC showed conversion or stagnation of progress. The reaction mixture was diluted with 30 mL diethyl ether and quenched with 20 mL H₂O. Aqueous phase extracted twice with 15 mL diethyl ether. Organic phases were combined and washed with brine and dried over MgSO₄. After being filtered and concentrated *in vacuo* the mixture of products was separated using flash chromatography, pentane/EtOAc, 100:1. Yields ranged from m= 486.2 mg, 24 % to m= 791.9 mg, 39 %. Yields increased when using co-solvent dioxane and increasing reaction time to more than one week.

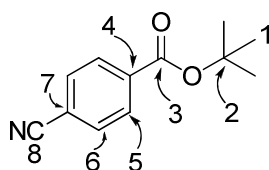
R_f (EtOAc/heptane 1:4): 0.52; mp(uncorr): 78,5-80,0 °C; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=8 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H). Coupling to carbon gives satellites around 1.61 ppm. No signal at 3.96 shows lack of methyl ester⁴². ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.1 (C3), 136.0 (C4), 132.1 (C6), 130.0 (C5), 118.2 (C8), 116.0 (C7), 82.4 (C2), 28.2 (C1) (see Figur 30). (No data available as reference for this substance. NMR loosely compared with *tert*-butyl benzoate⁴³ and were in accordance).

⁴⁰ H. Lin, L. Paquette, *synth. Commun.*, **1994**, 24, 2503-2506

⁴¹ M Stanton, M. Gagn, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8240-8242

⁴² V. Percec, J-Y Bae and D. Hill, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6895-6903

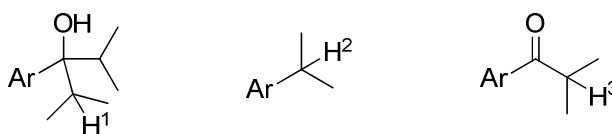
⁴³ C. Chen, J. Kuo, V. Pawar, Y. Munot, S. Weng, C. Ku, C. Liu, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 1188-1197

Figur 30 Assignment of ^{13}C -signals

5.5 Typical procedure for Grignard reaction⁴⁴

Flame dried 50 mL round bottomed flask with magnet was flushed with N_2 . One equivalent of tolunitrile (175.5 mg, 1.5 mmol) and 20 mL dry THF were combined in the flask under inert atmosphere using N_2 -filled balloon. Two equivalents of *i*-PrMgCl (3.2 mL of 0.938 M solution, 3 mmol) were added using syringe. When TLC showed conversion of starting material or no further progress the reaction mixture was poured into a 250 mL separatory funnel and diluted with 40 mL DCM. The reaction was quenched with H_2O (amount depending number of equivalents *i*-PrMgCl) or with 1 M HCl to dissolve magnesium salts having formed. Organic phase was dried using MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*.

Important signals for ^1H NMR analysis of *i*-PrMgCl products (shown in Figur 31): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.31 (m, 2H, H^1)⁴⁵, 2.9 (m, 1H, H^2)⁴⁶, 3.46 (sep, 1H, H^3)⁴⁷



Figur 31 Important shifts for products of the Grignardreaction

⁴⁴ Excerpts from 1) T. Tran, *Syntese af citalopramanaloger til validering af citalopram bindingsmodel i den humane serotonin transporter*, **2008**, Bioorganisk Gruppe, Kemisk Institut, Århus Universitet and 2) F. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6802-6806

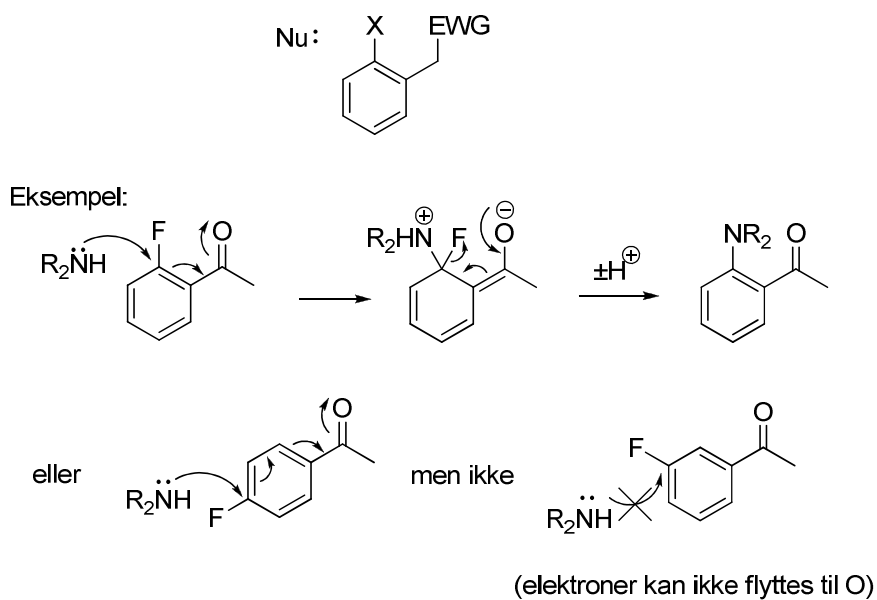
⁴⁵ M. Hatano, S. Suzuki and K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 9998-9999

⁴⁶ S. Kim and C. Kim, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 9261-9264

⁴⁷ G. Russell and F. Ros, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2506-2511

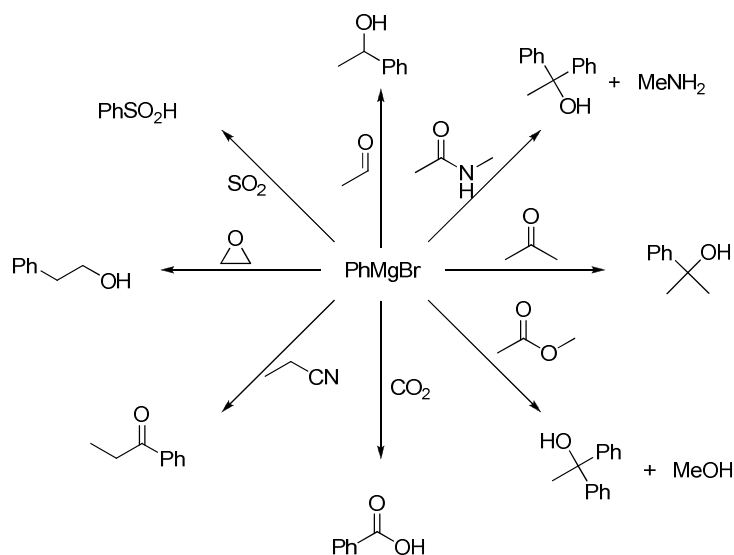
I. Appendiks

I.1 Nukleofil aromatisk substitution



Skema 32 Nukleofil aromatisk substitution

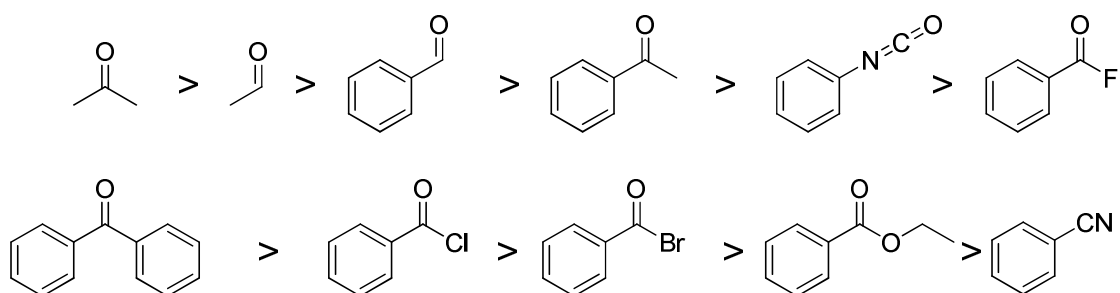
I.2 Substrater til Grignardreaktioner



Figur 33 Eksempler på Grignardreaktioner^{48,49}

⁴⁸ Clayden, Greeves Warren and Wothers, **2001**, *Organic Chemistry*, Oxford Press

I.3 Reaktivitet af elektrofler

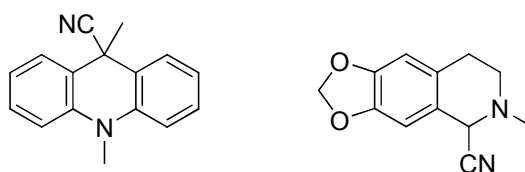


Figur 34 Reaktivitet overfor PhMgBr

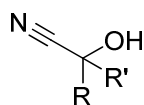
I.4 Sidereaktioner for nitriller



Skema 35 Dannelse af keteniminat



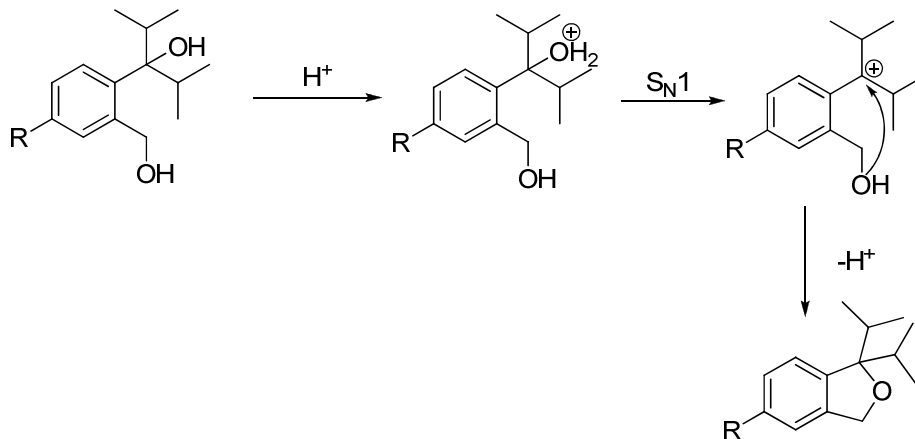
Figur 36 Nitril-substrater til ipso-substitutioner



Figur 37 Cyanohydrin

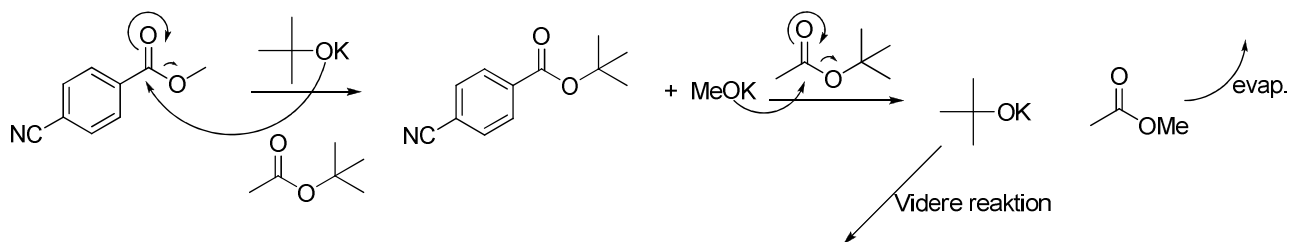
⁴⁹ Parkins, A.W. and Poller, R.C., 1986, *An Introduction to Organometallic Chemistry*, MacMillan Publishers, London

I.5 Cyklisering af produkt fra Grignardreaktion



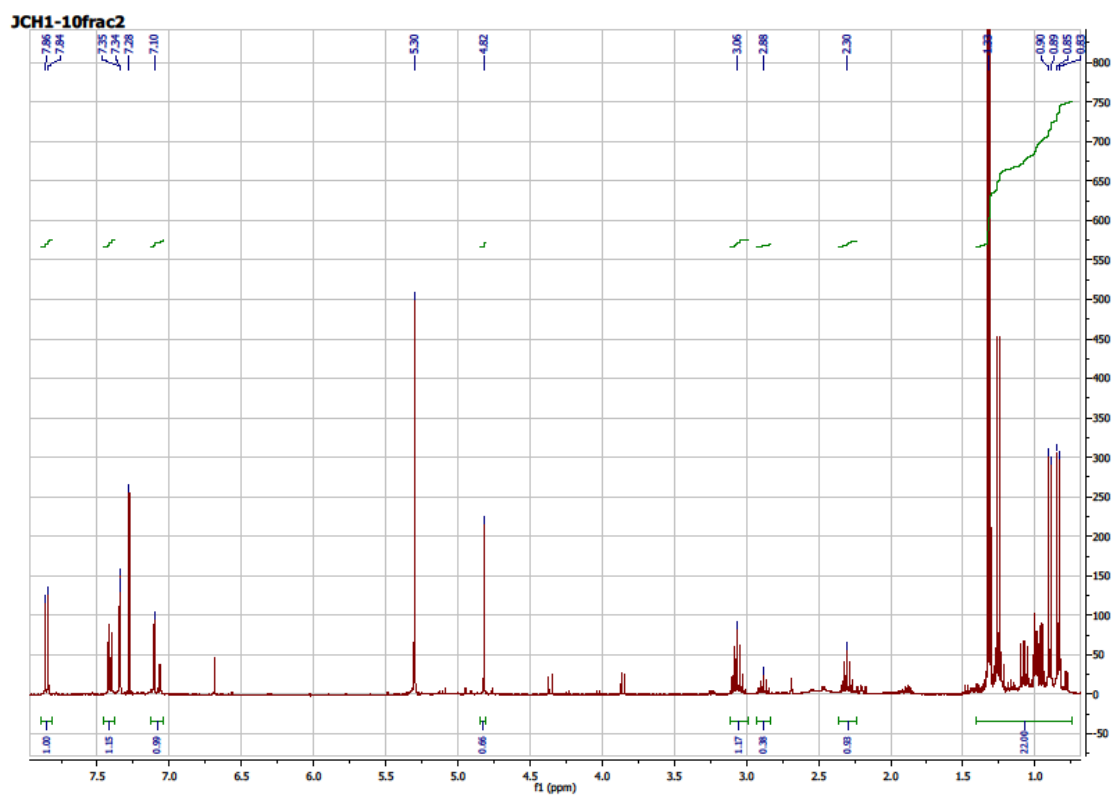
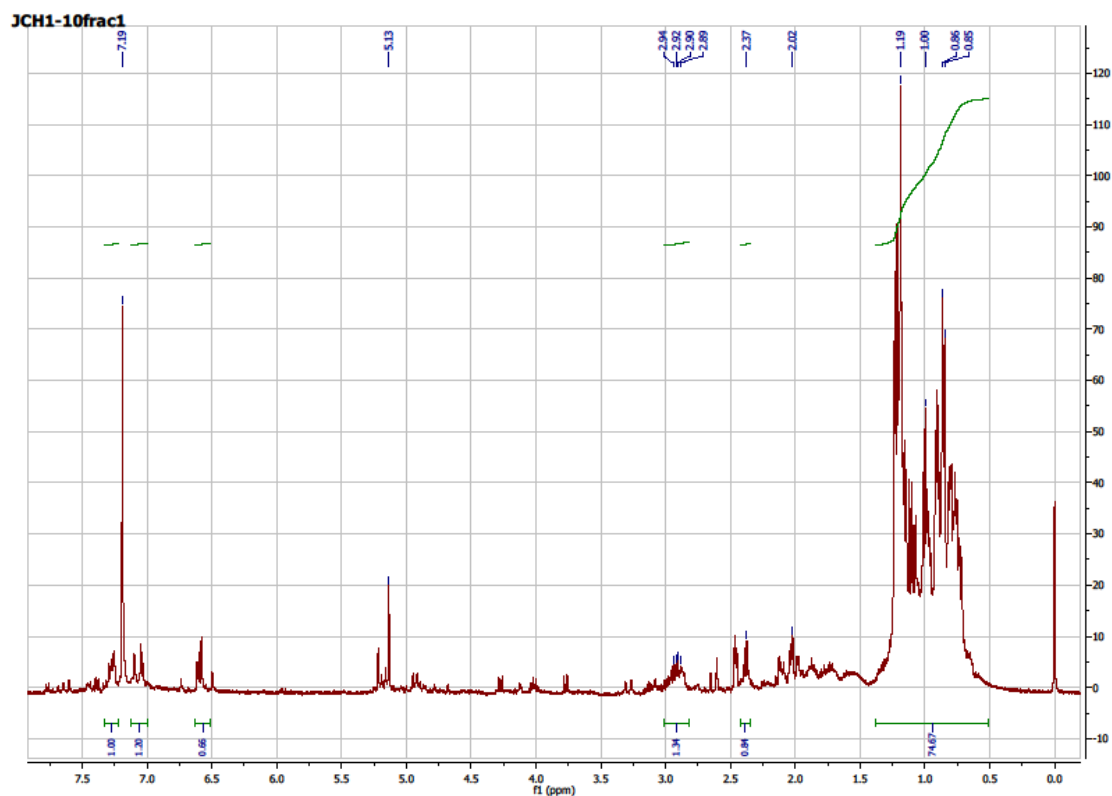
Skema 38 Mulig cyklisering i CDCl₃

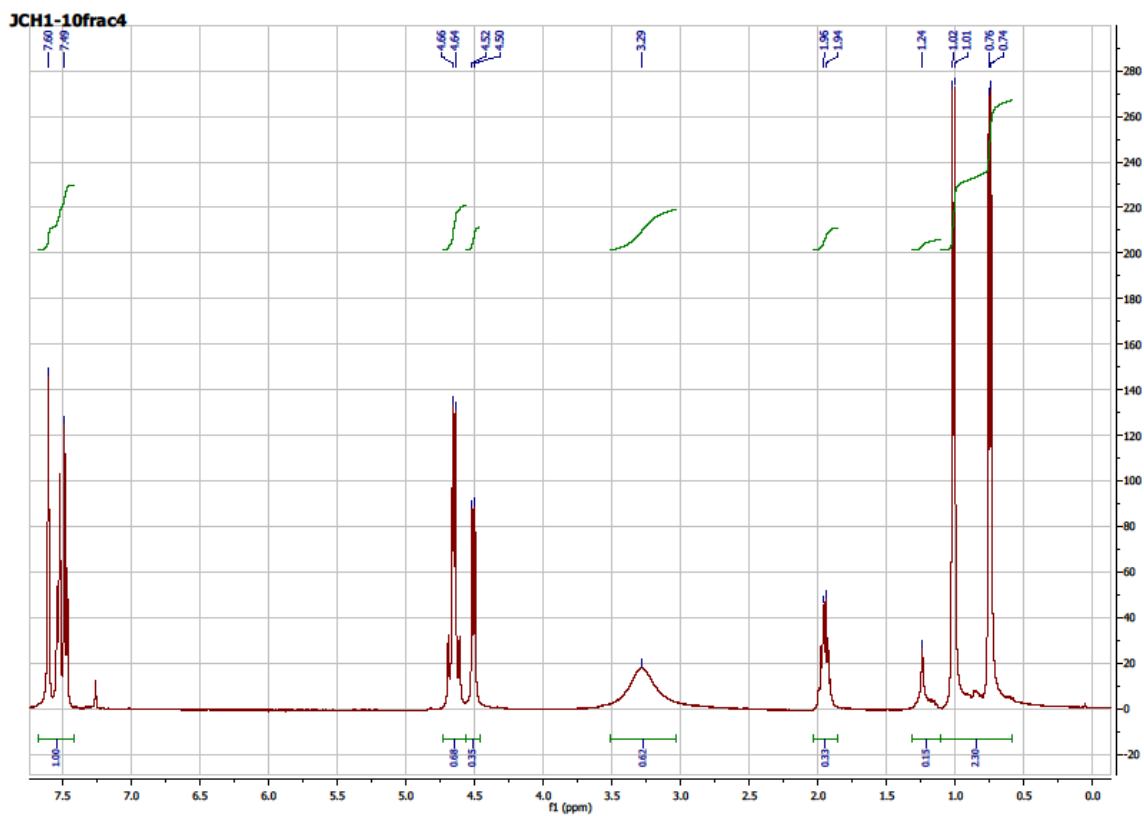
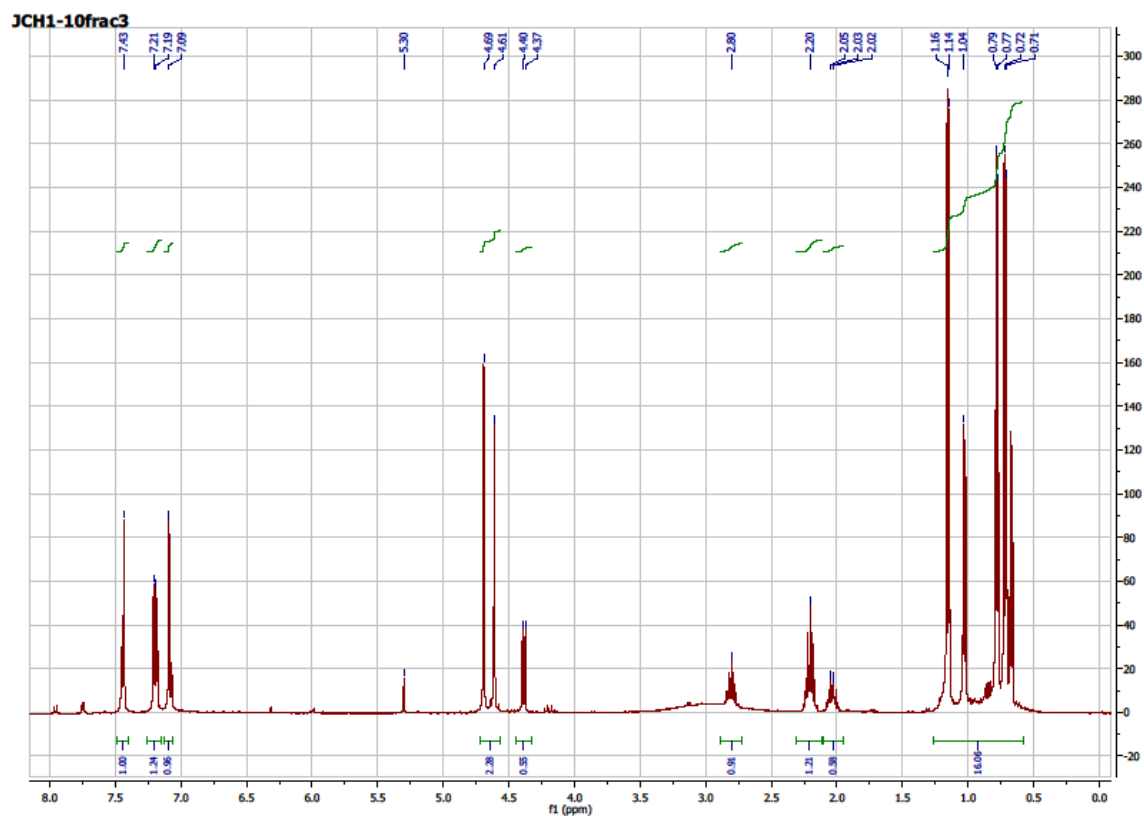
I.6 Transesterificering (mekanisme)

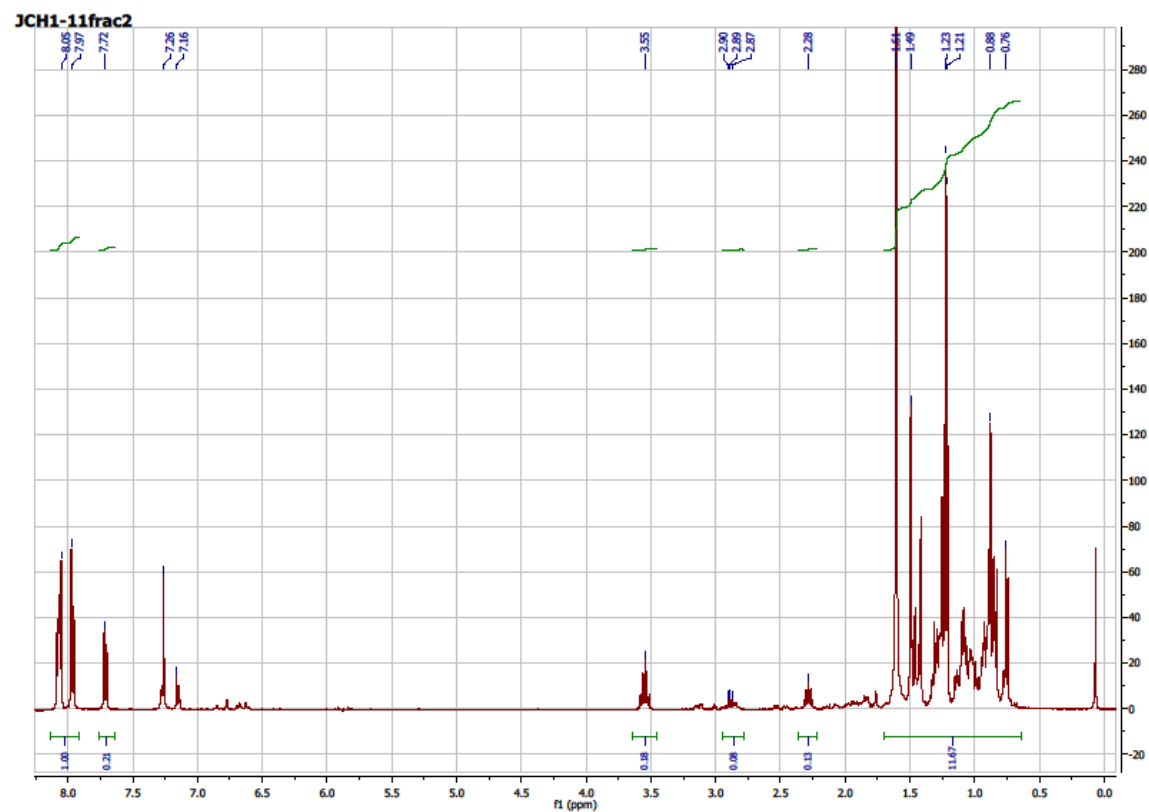
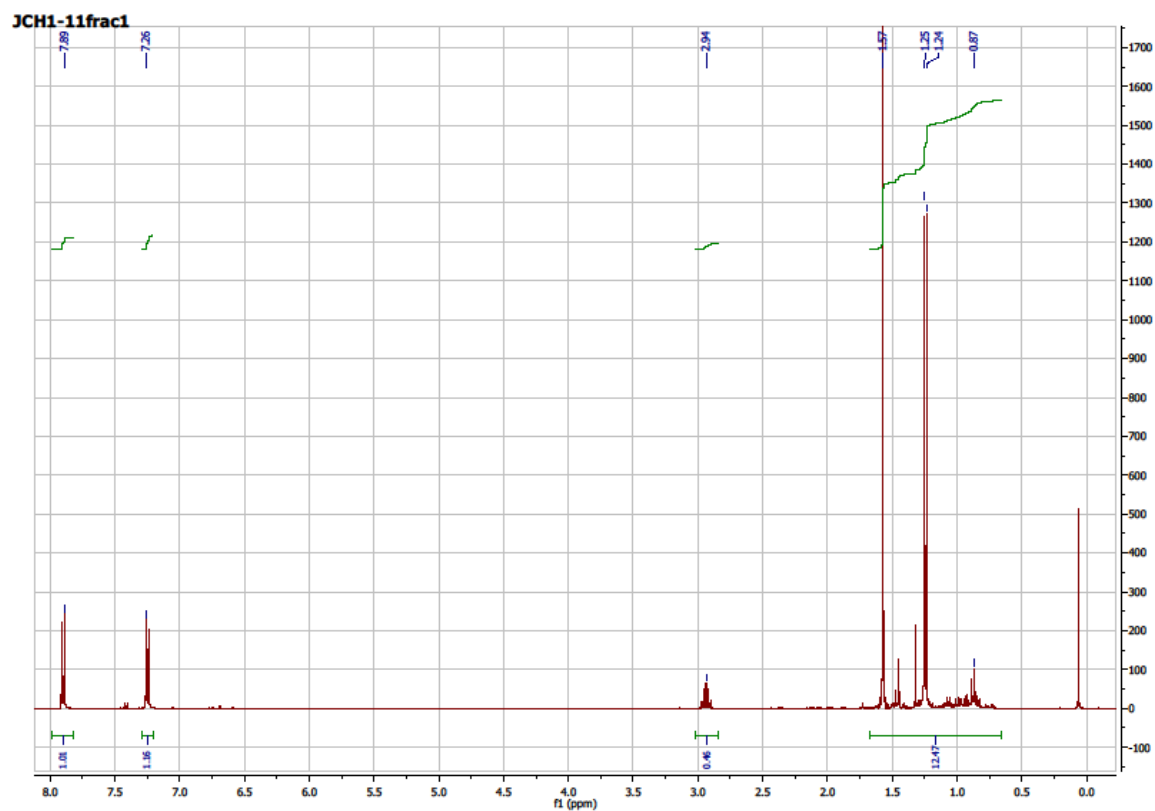


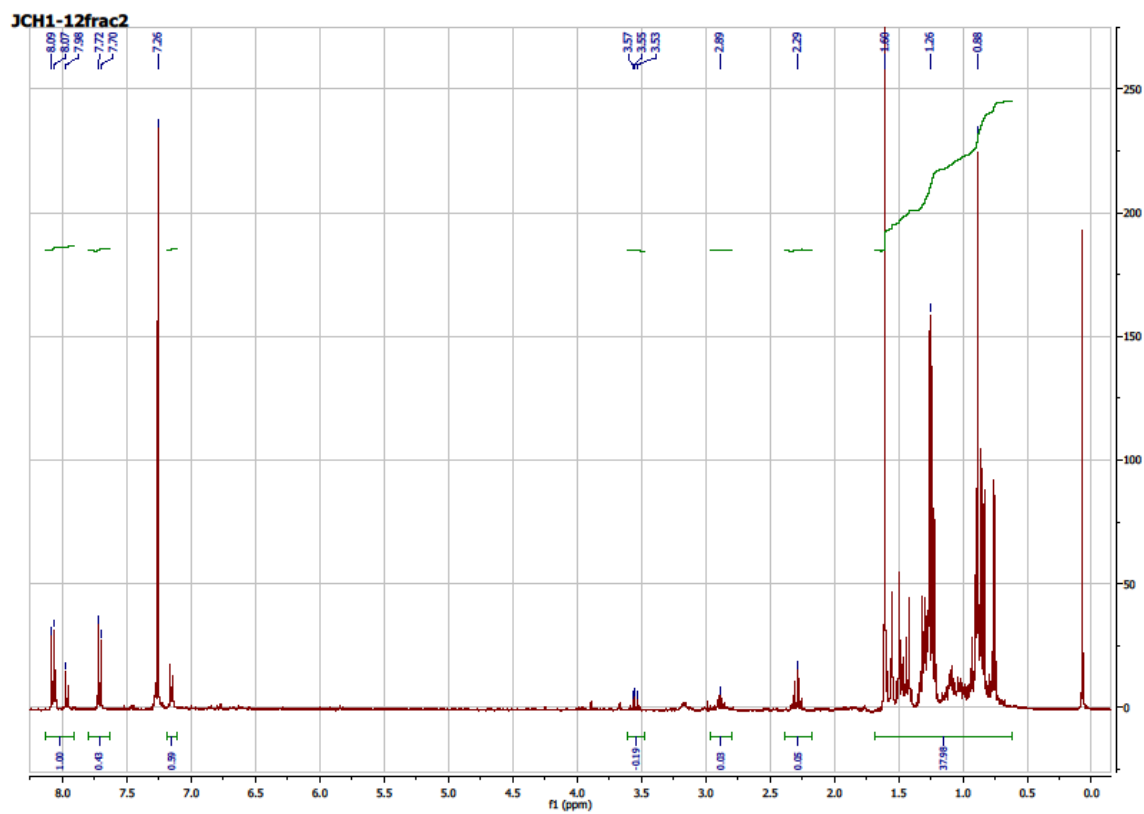
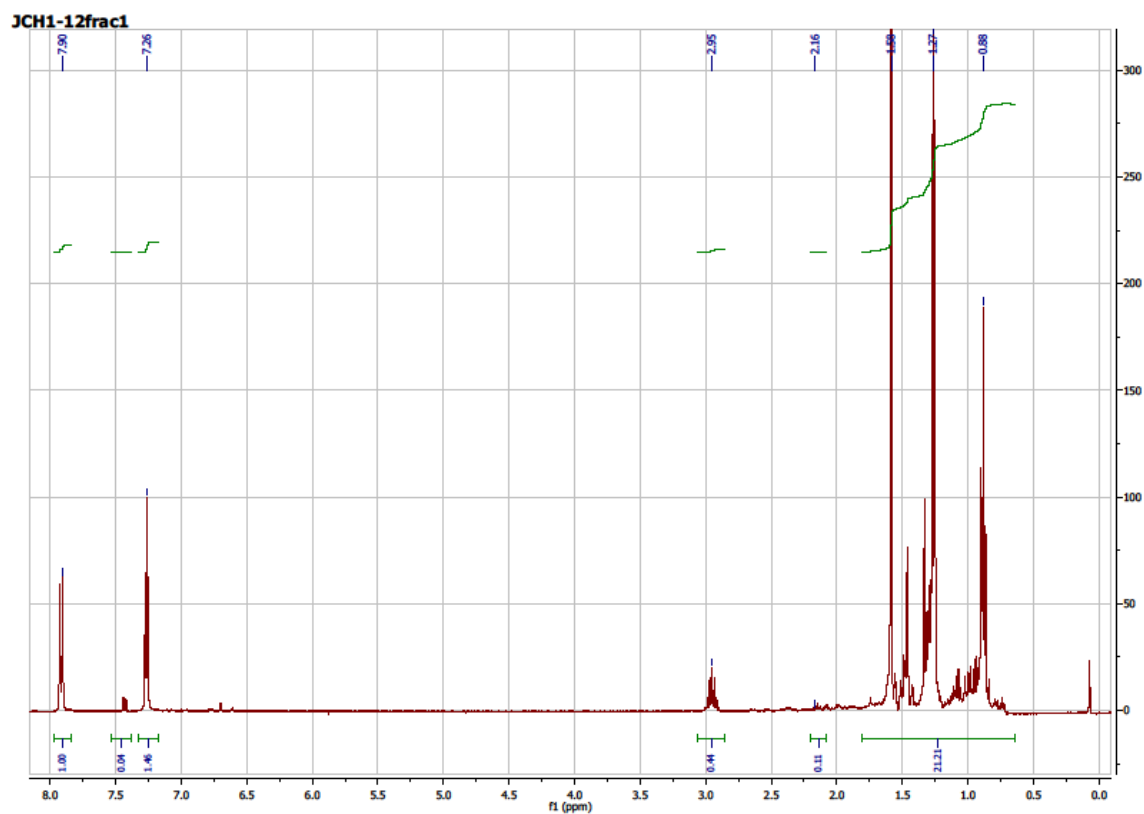
Skema 39 Transesterificering

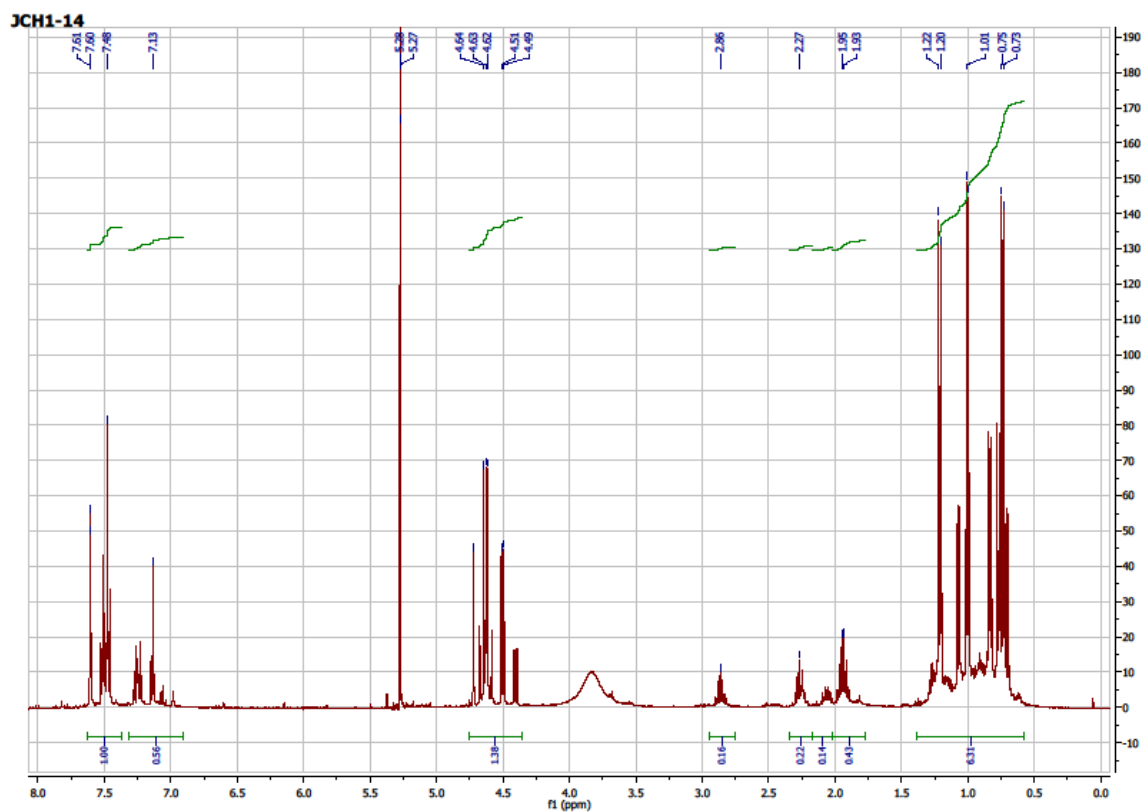
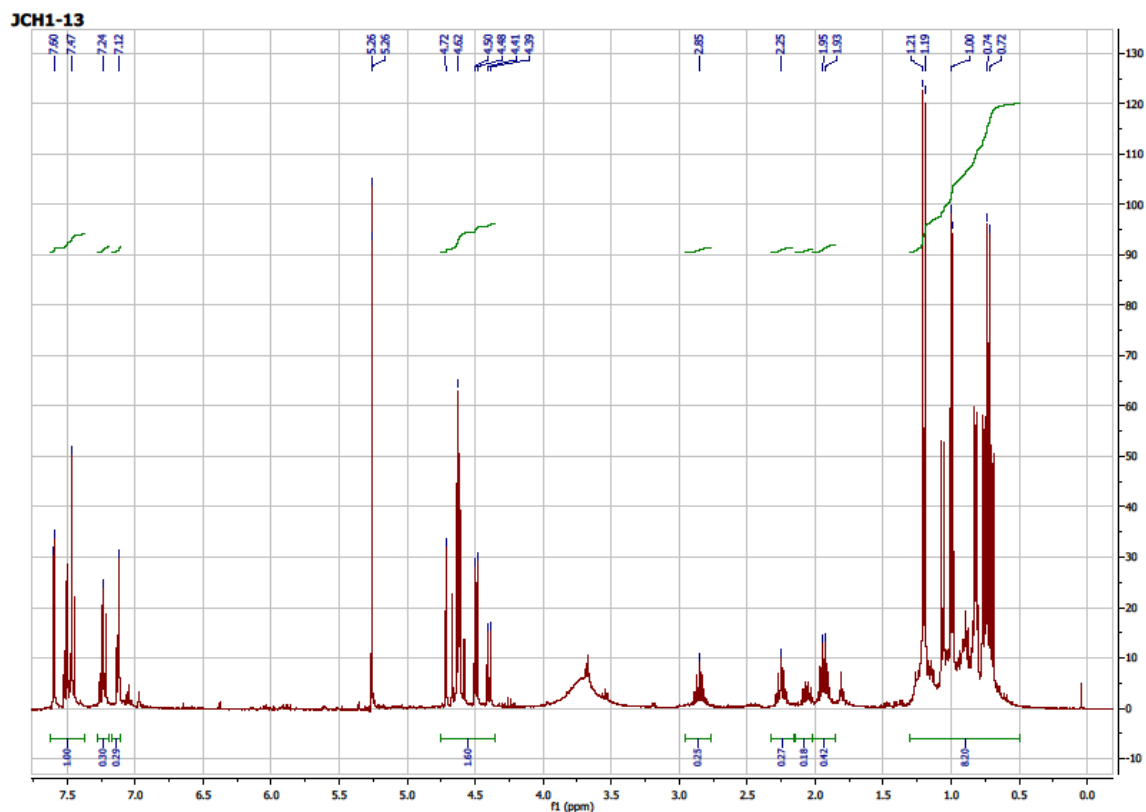
I.7 NMR spektre

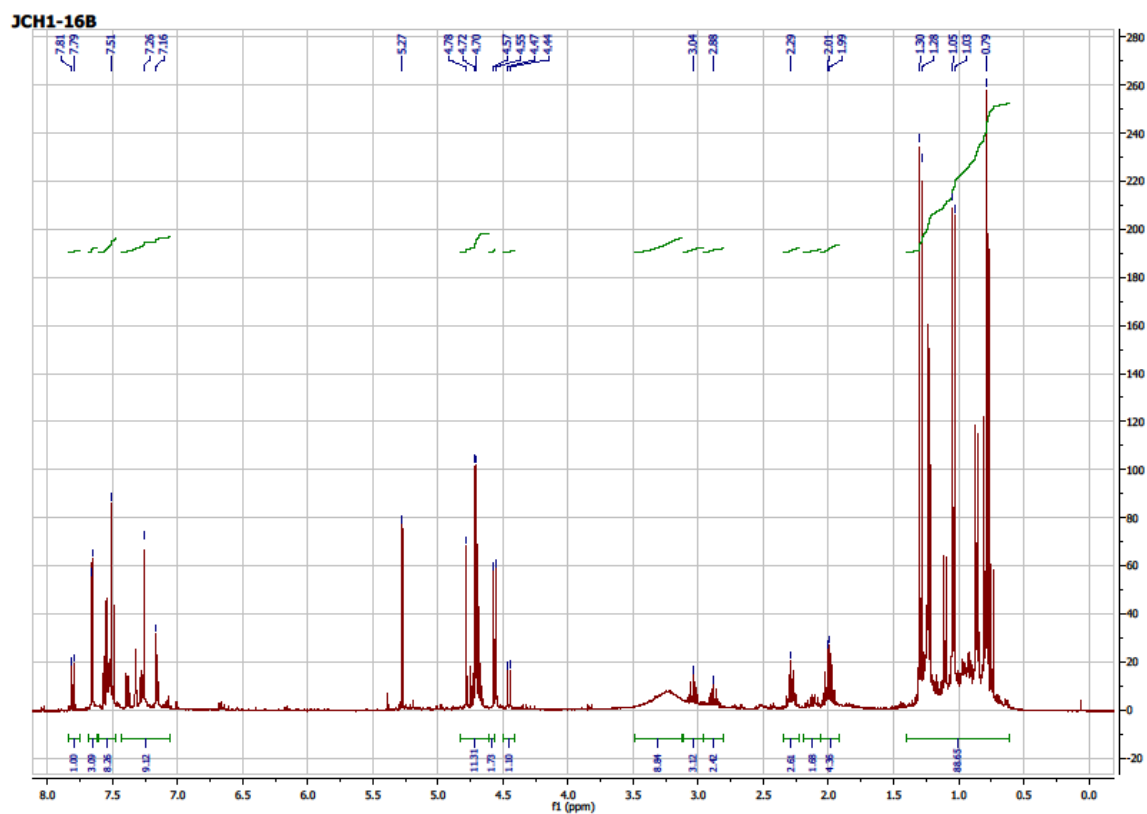
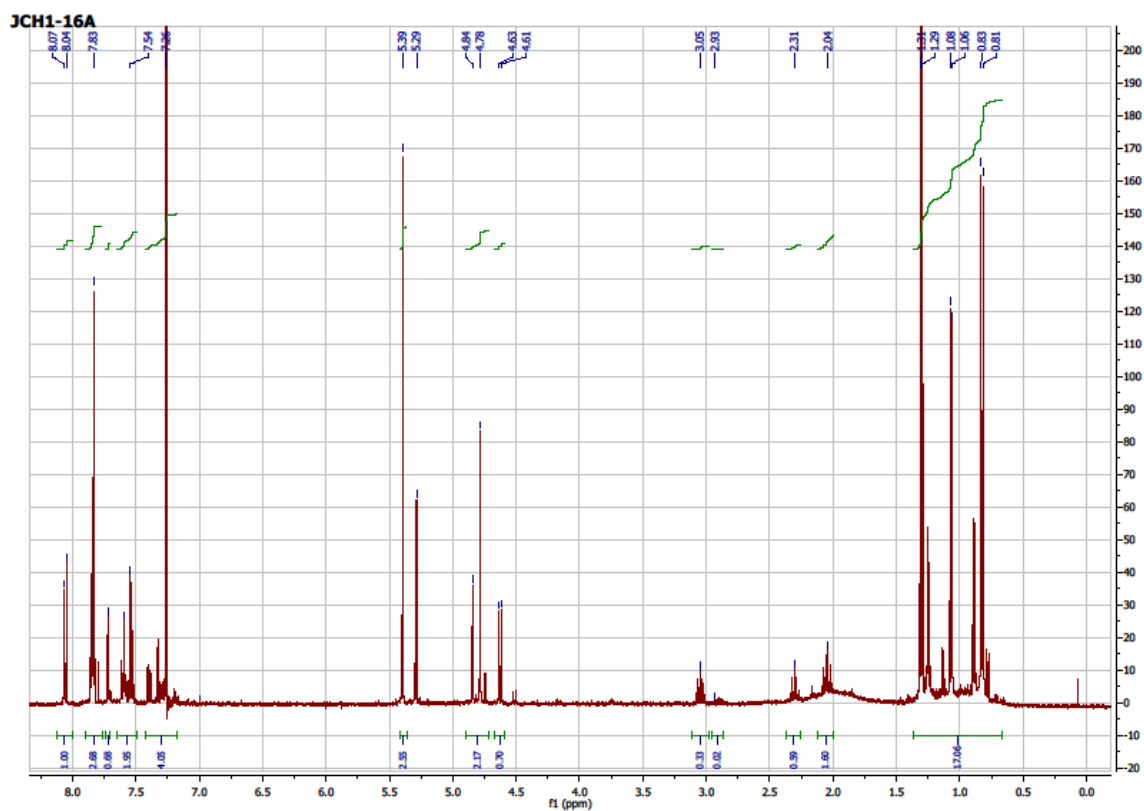


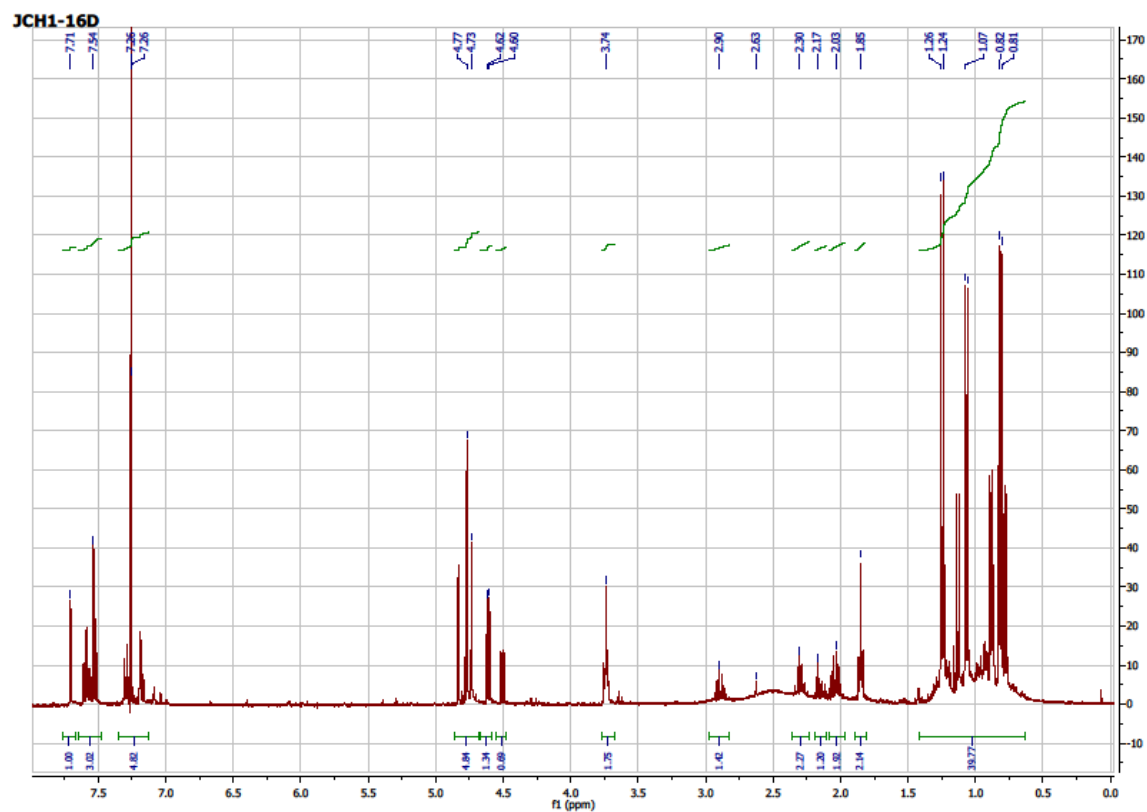
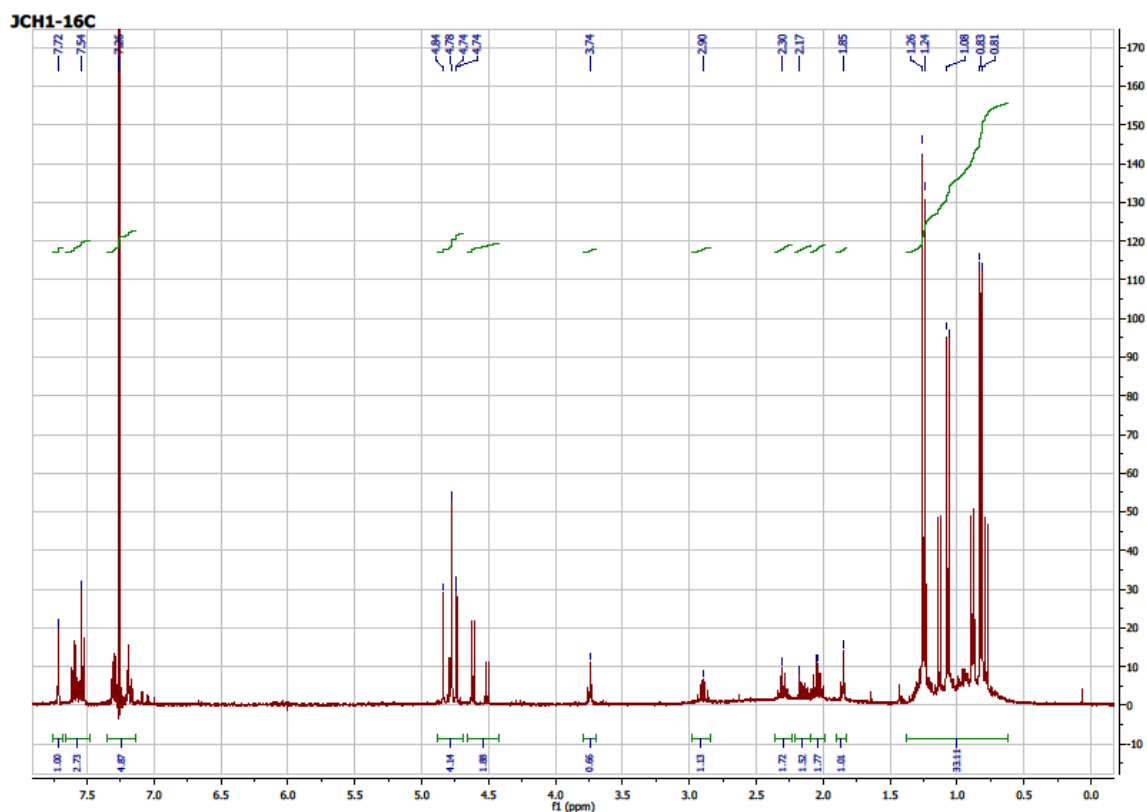


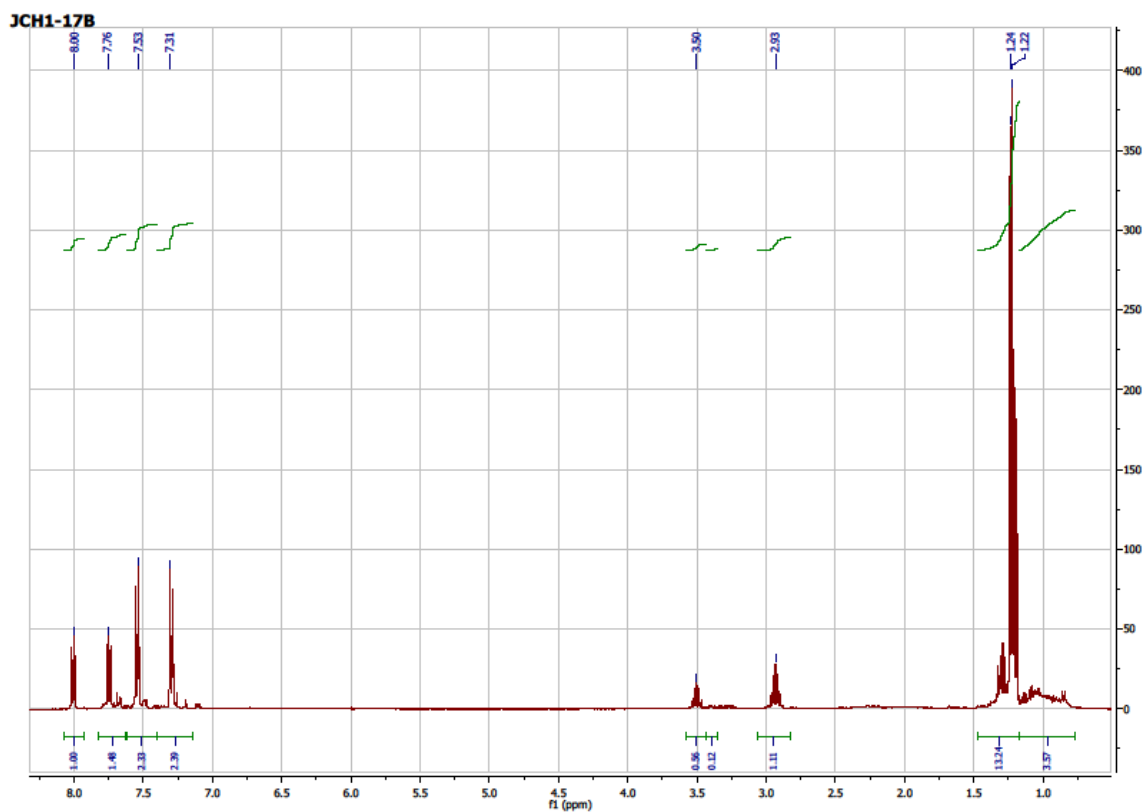
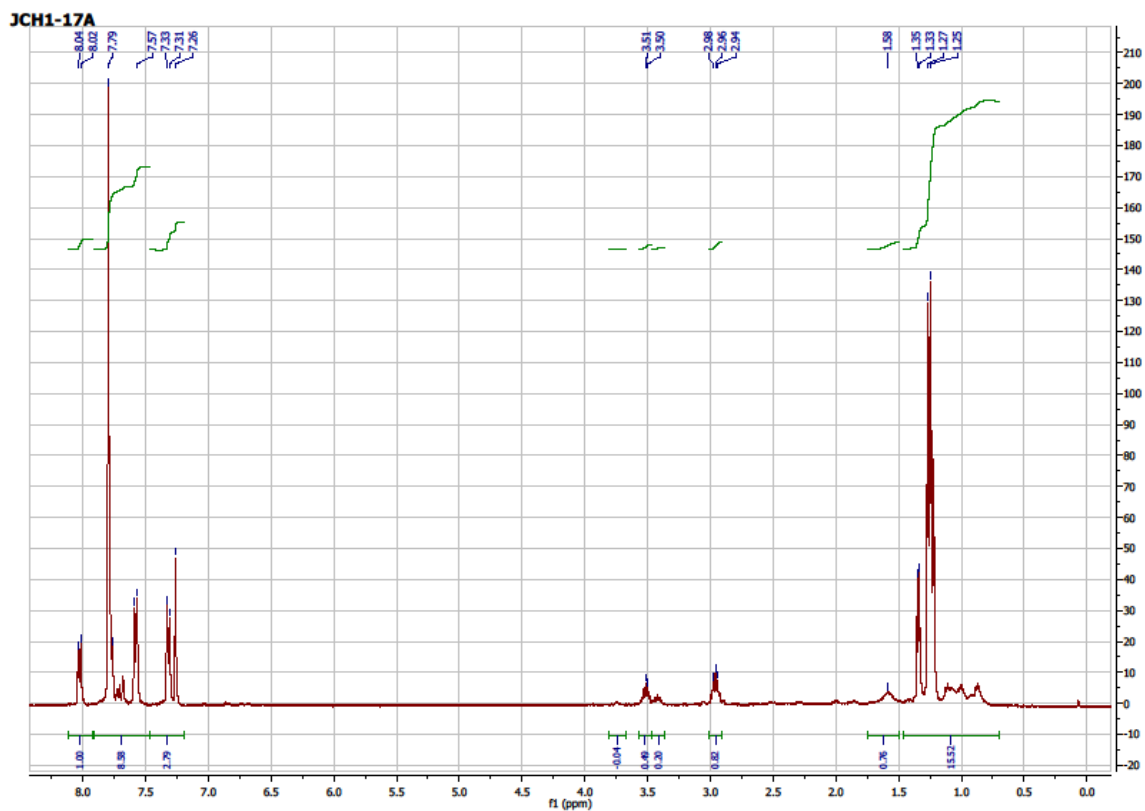


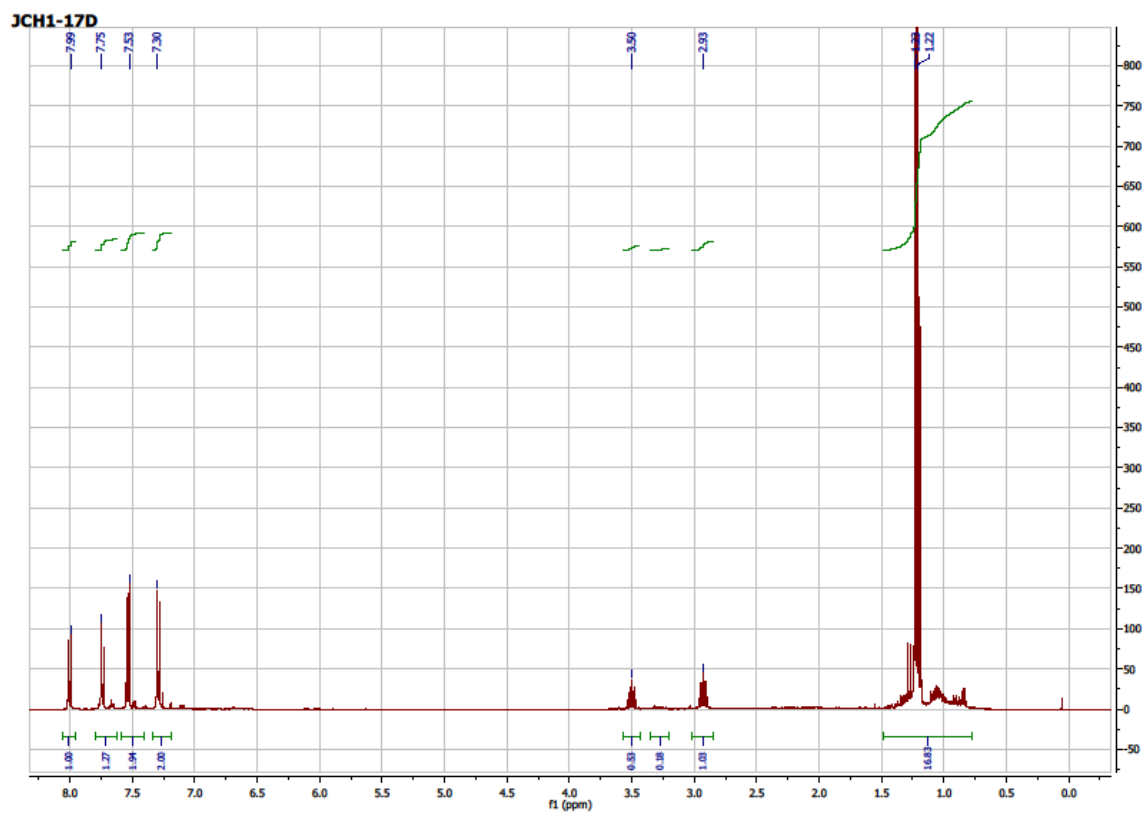
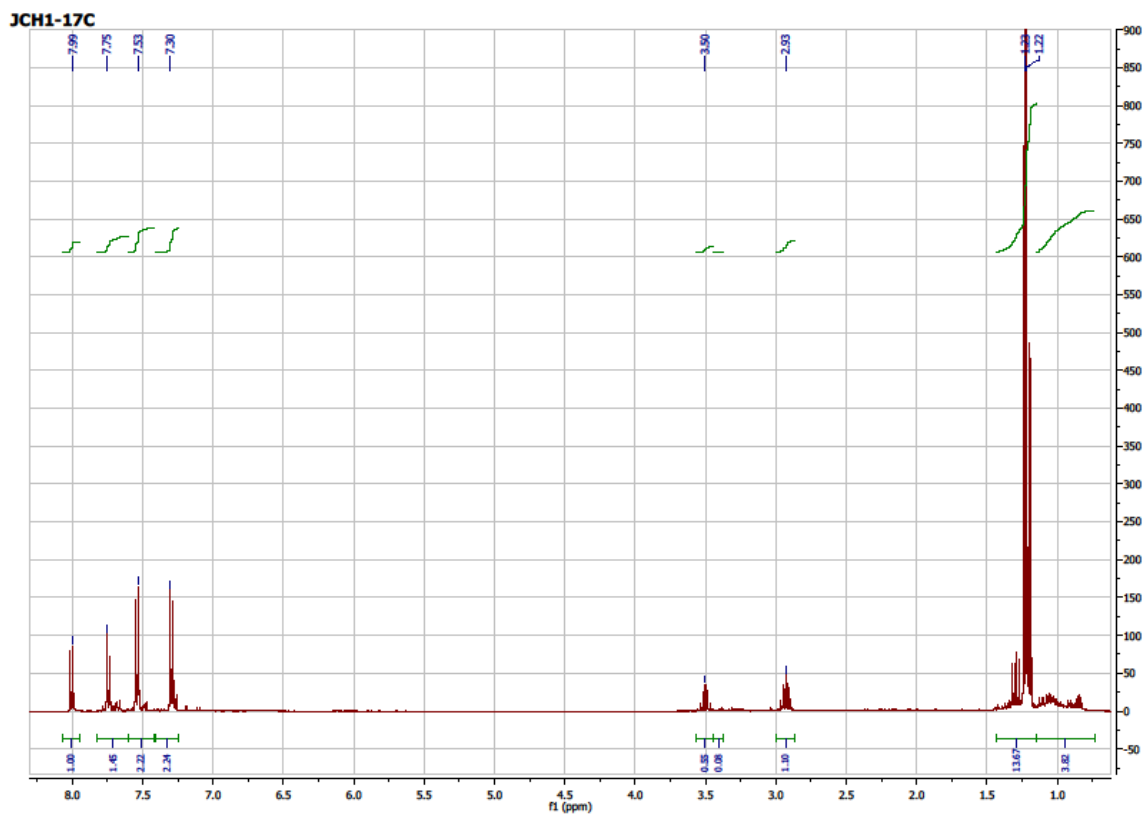


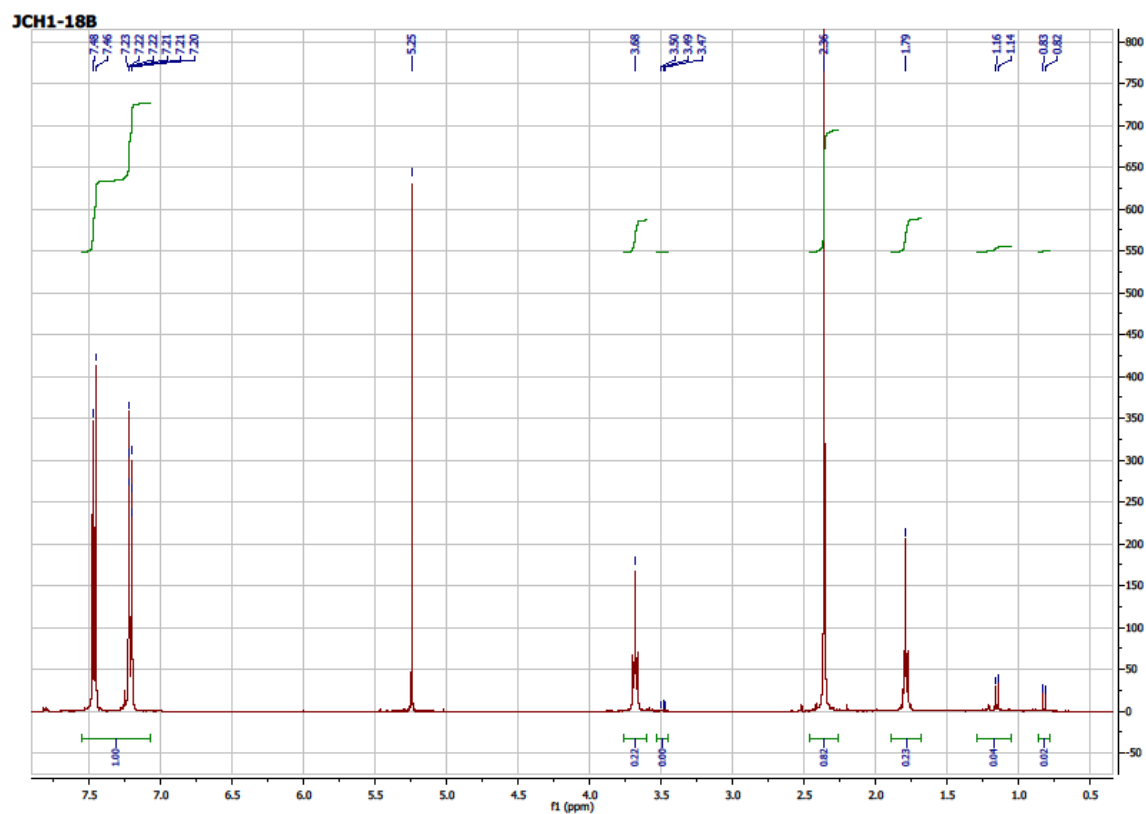
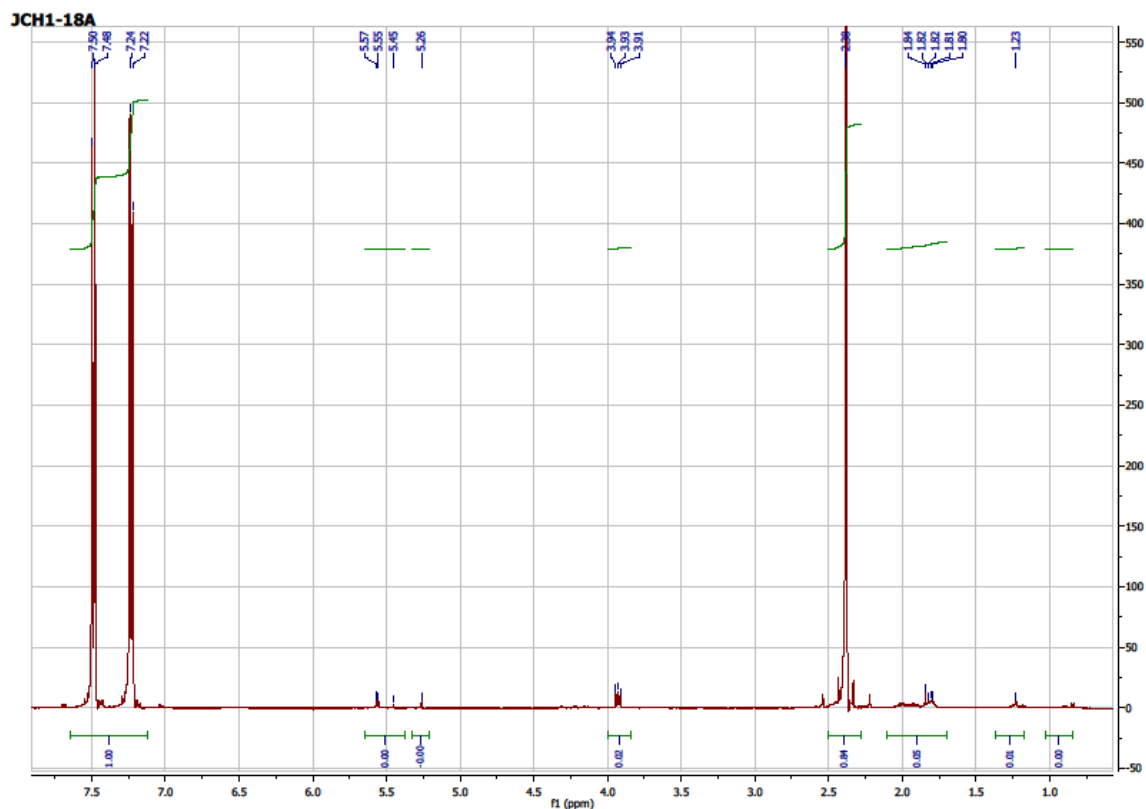


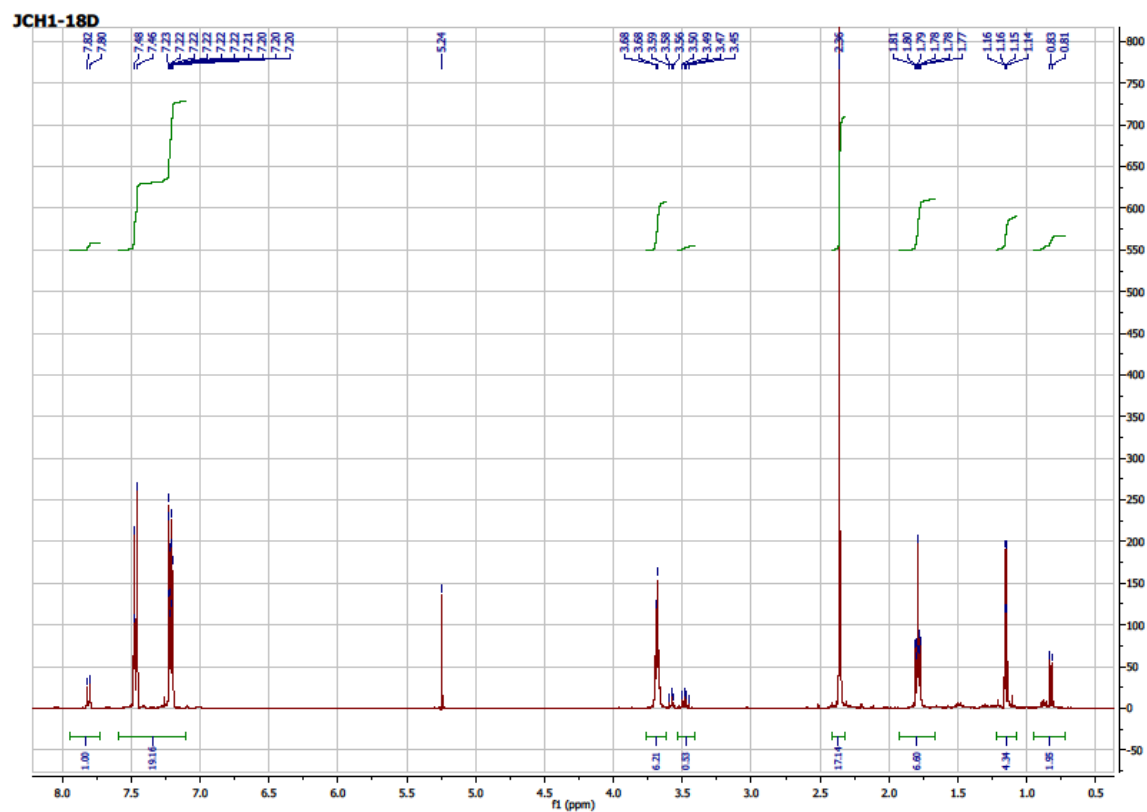
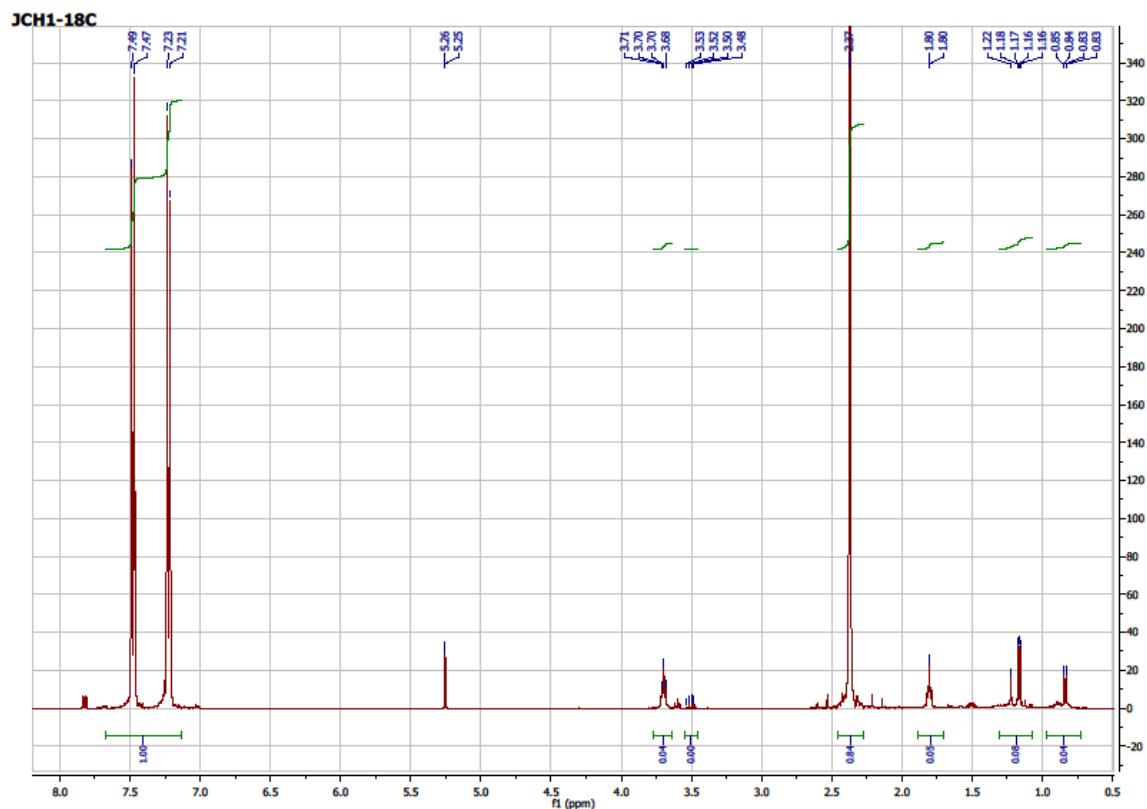


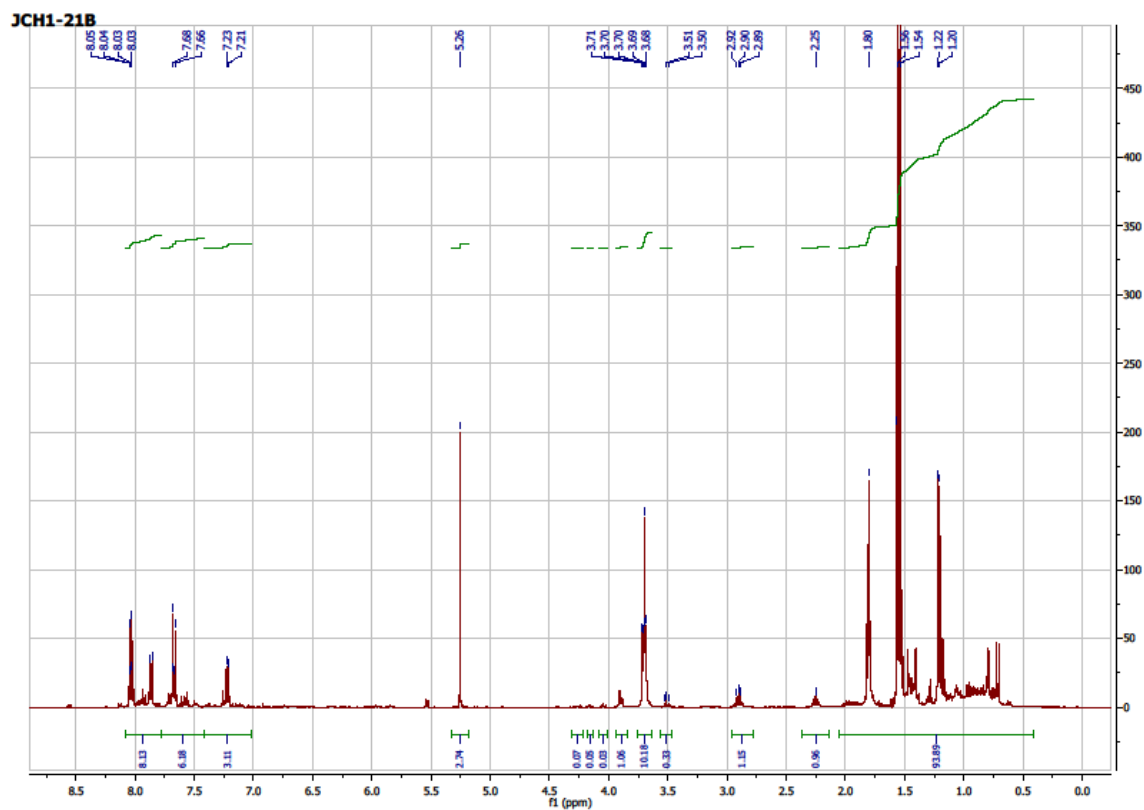
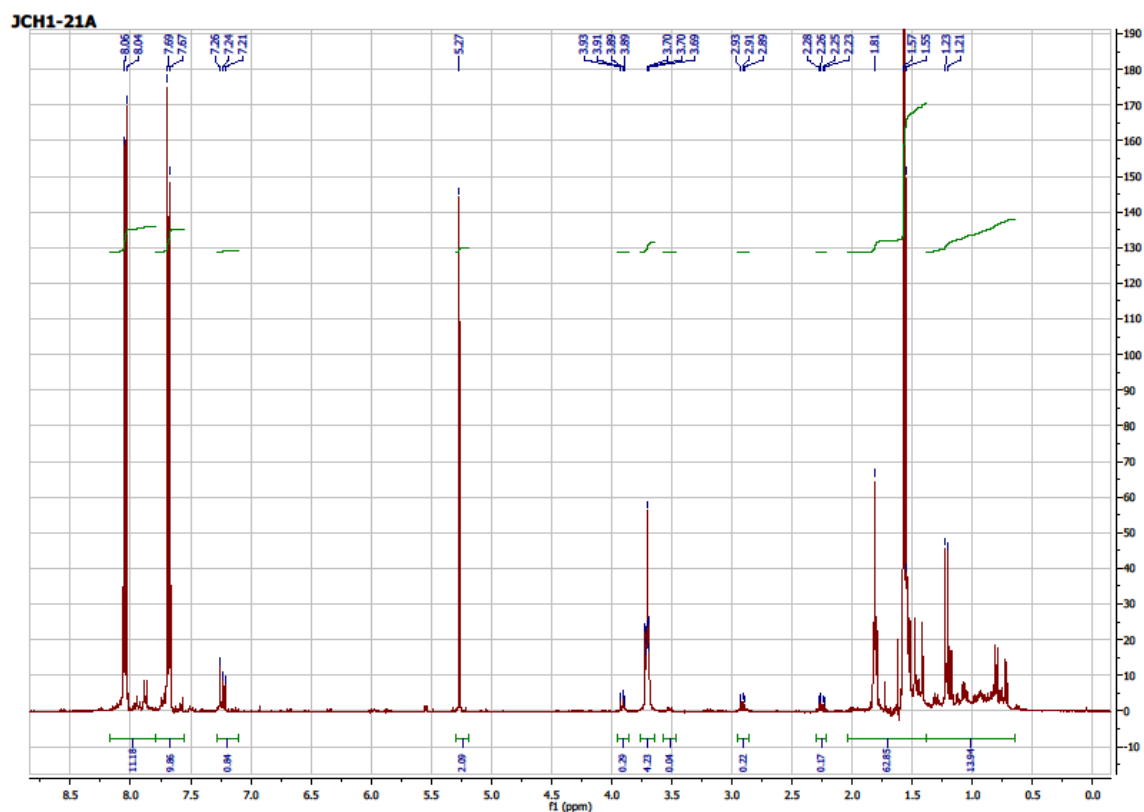


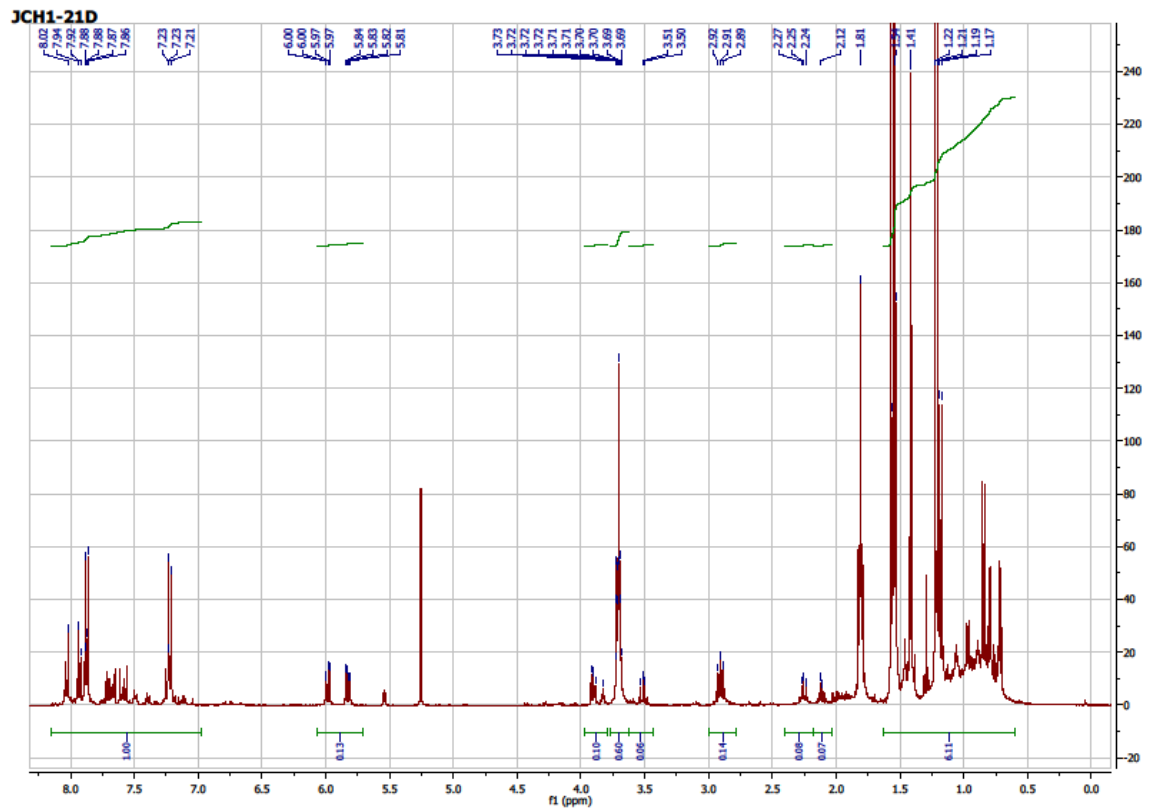
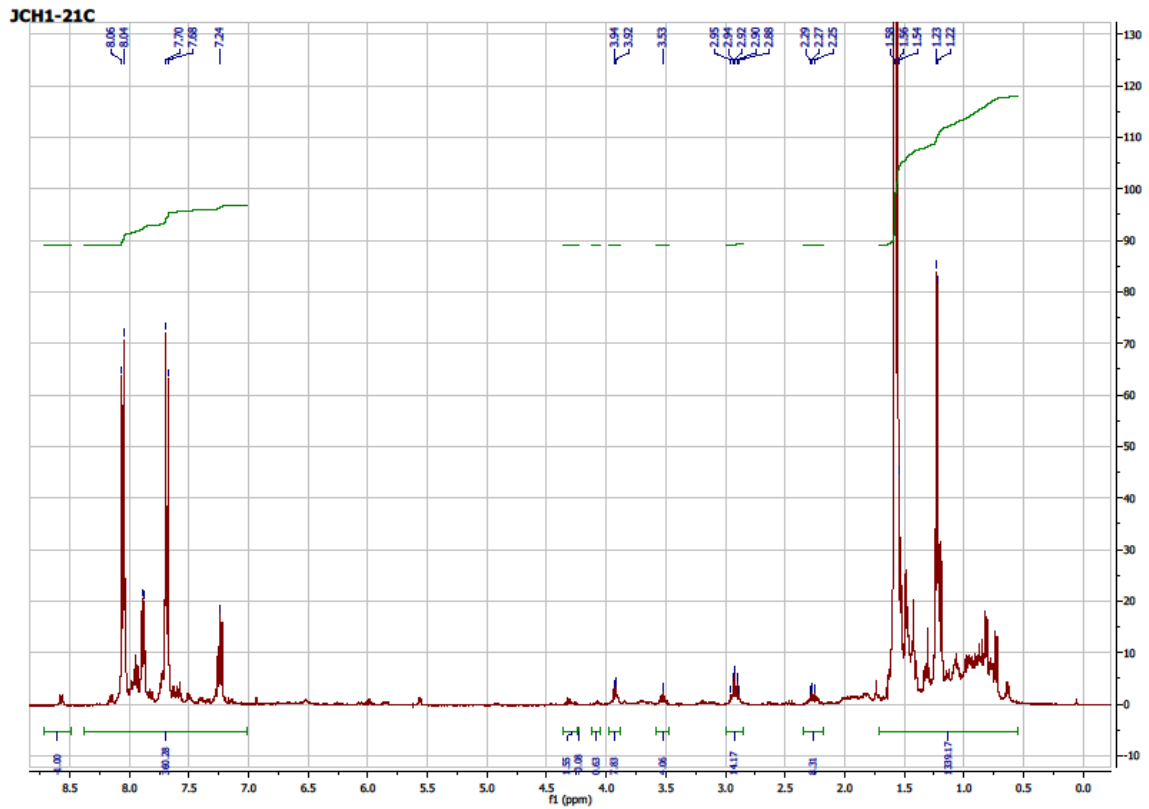


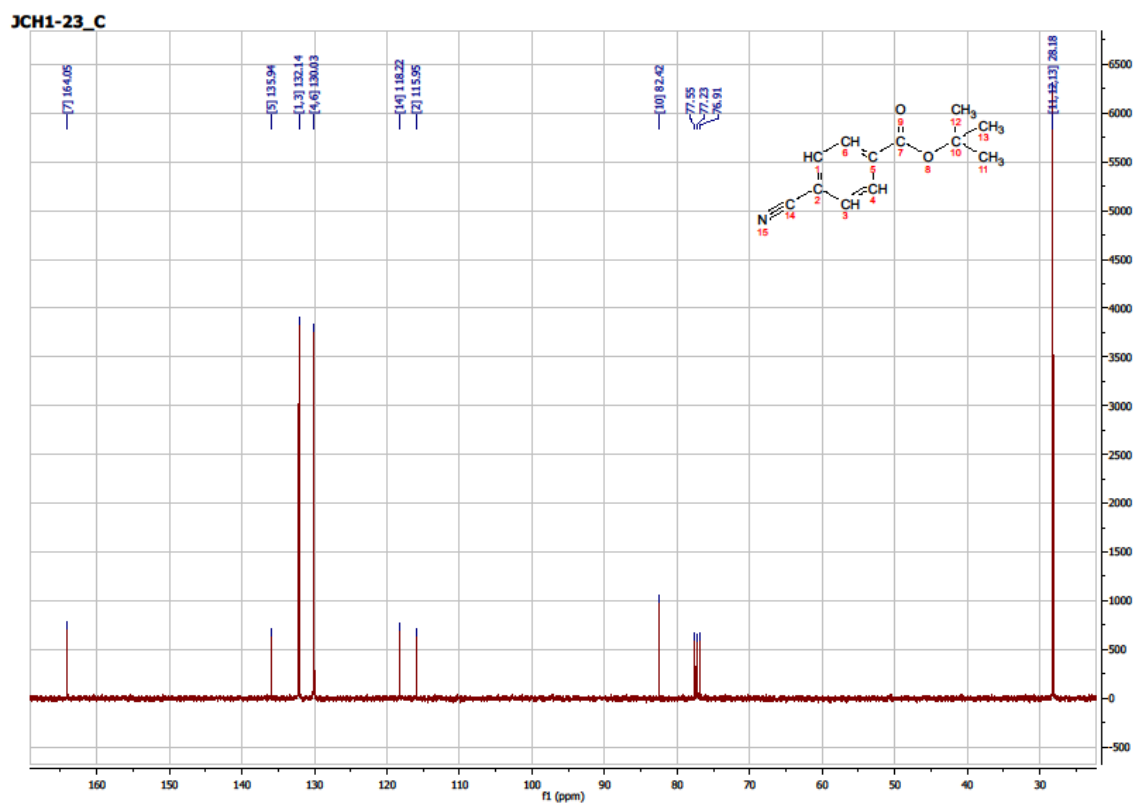
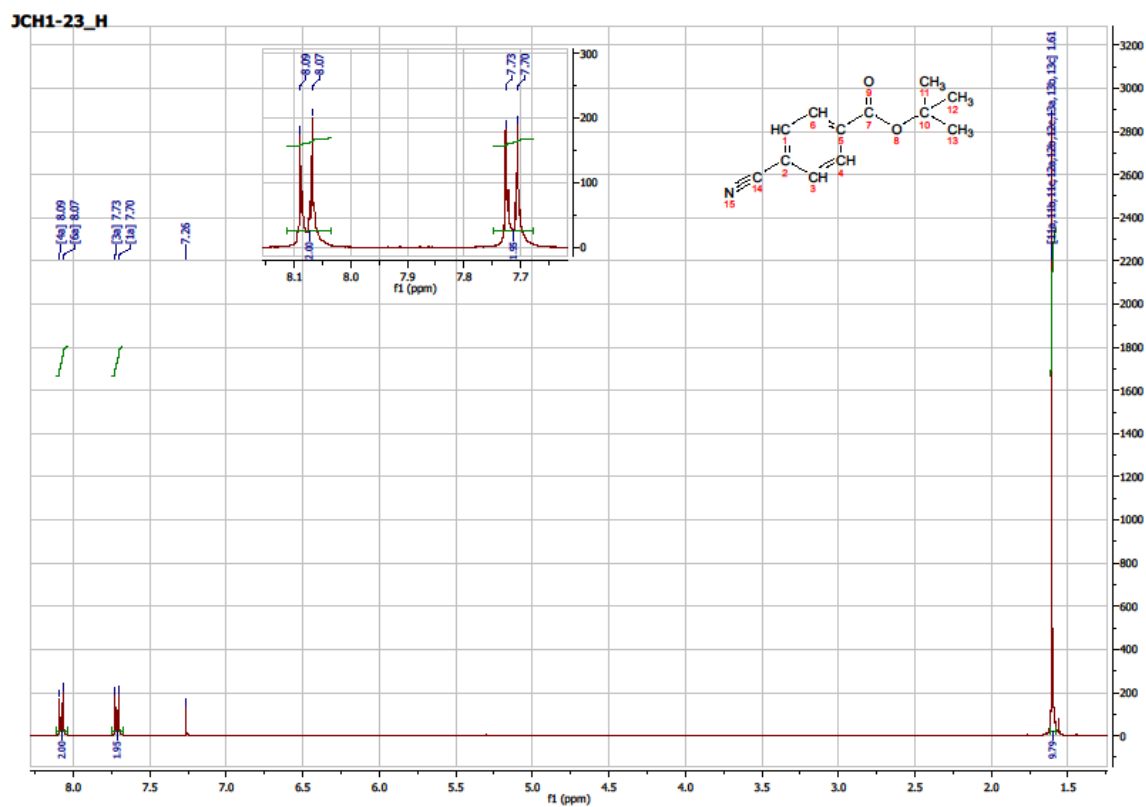






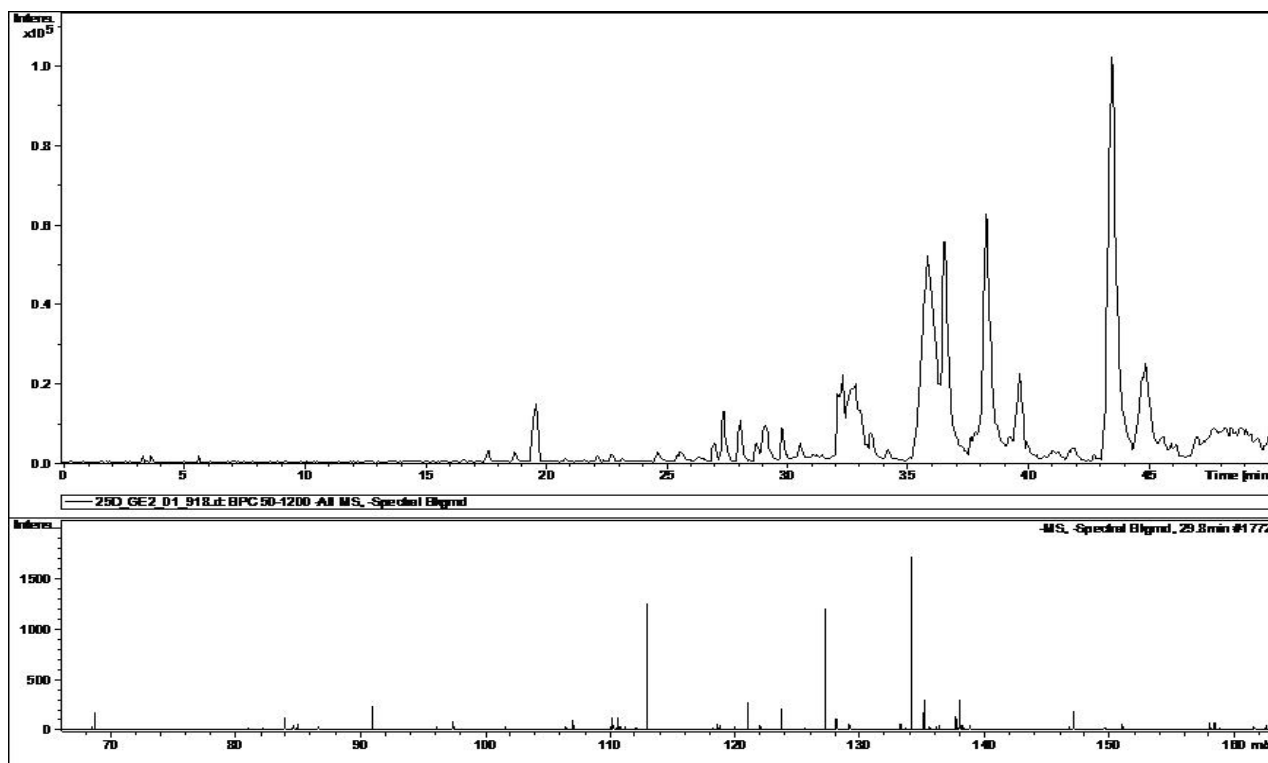




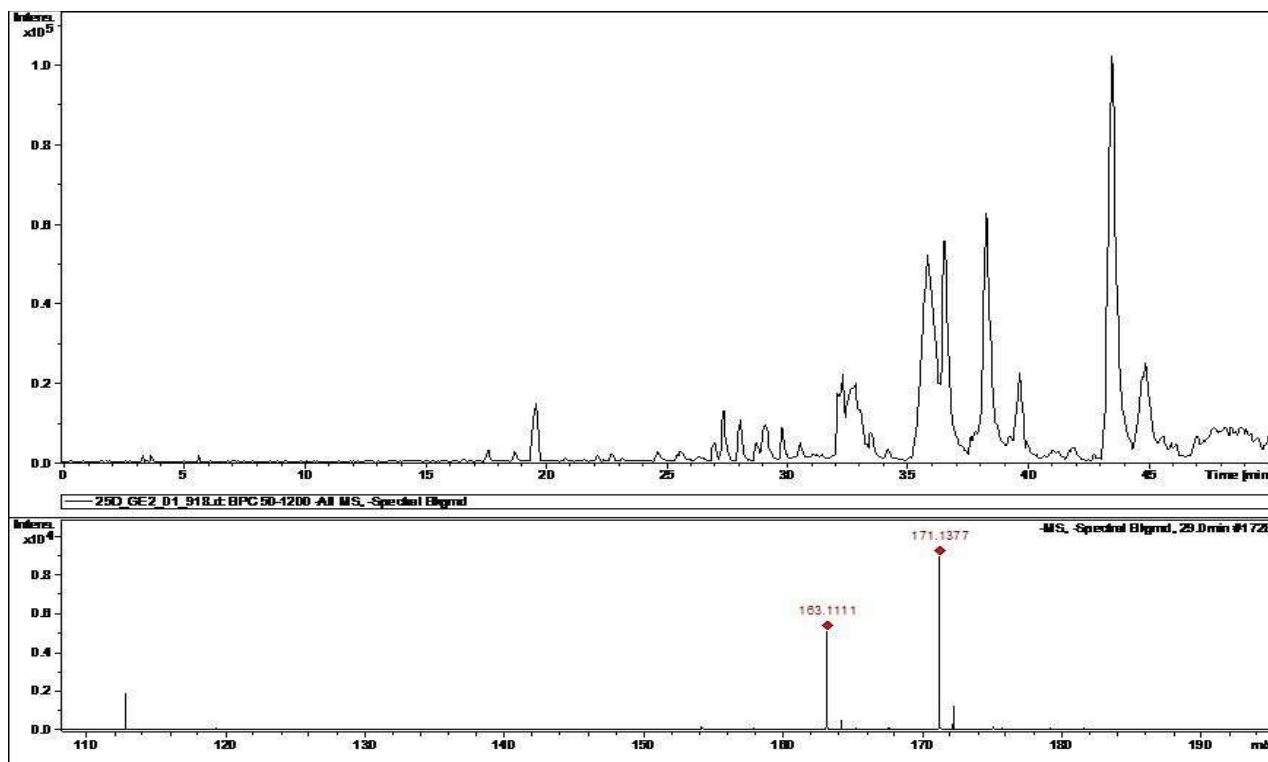


I.8 Udvalgte HPLC-resultater

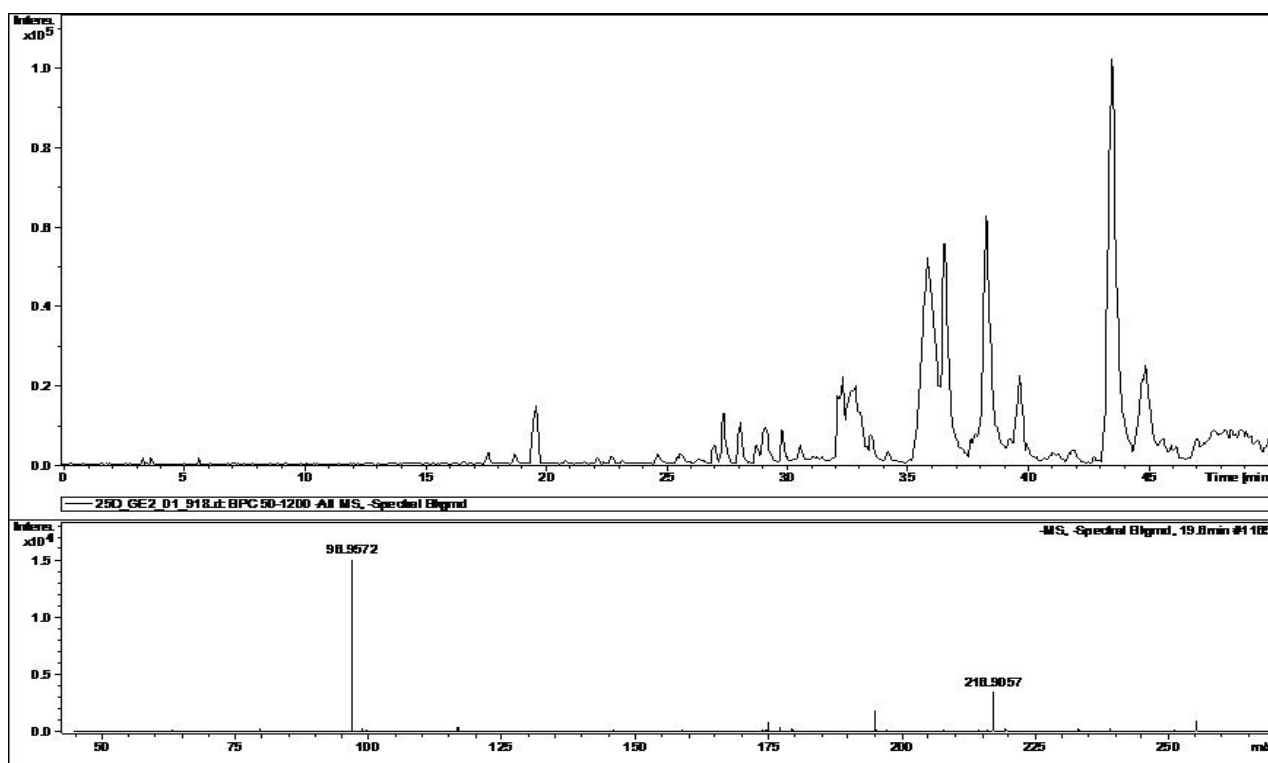
JCH1-25D, M=128 UV + ms (dvs. UV for prøve JCH1-25D, samt ms af molekyle med M=128)



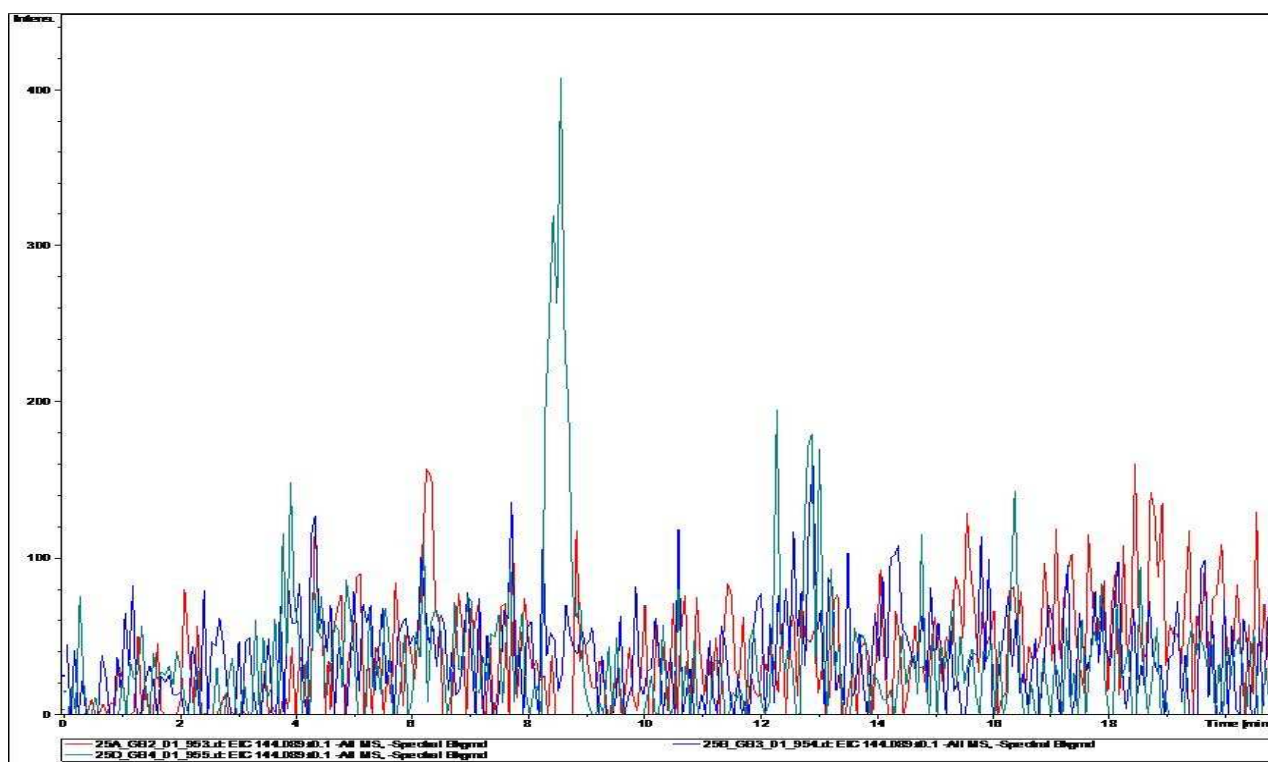
JCH1-25D, M=173 UV + ms



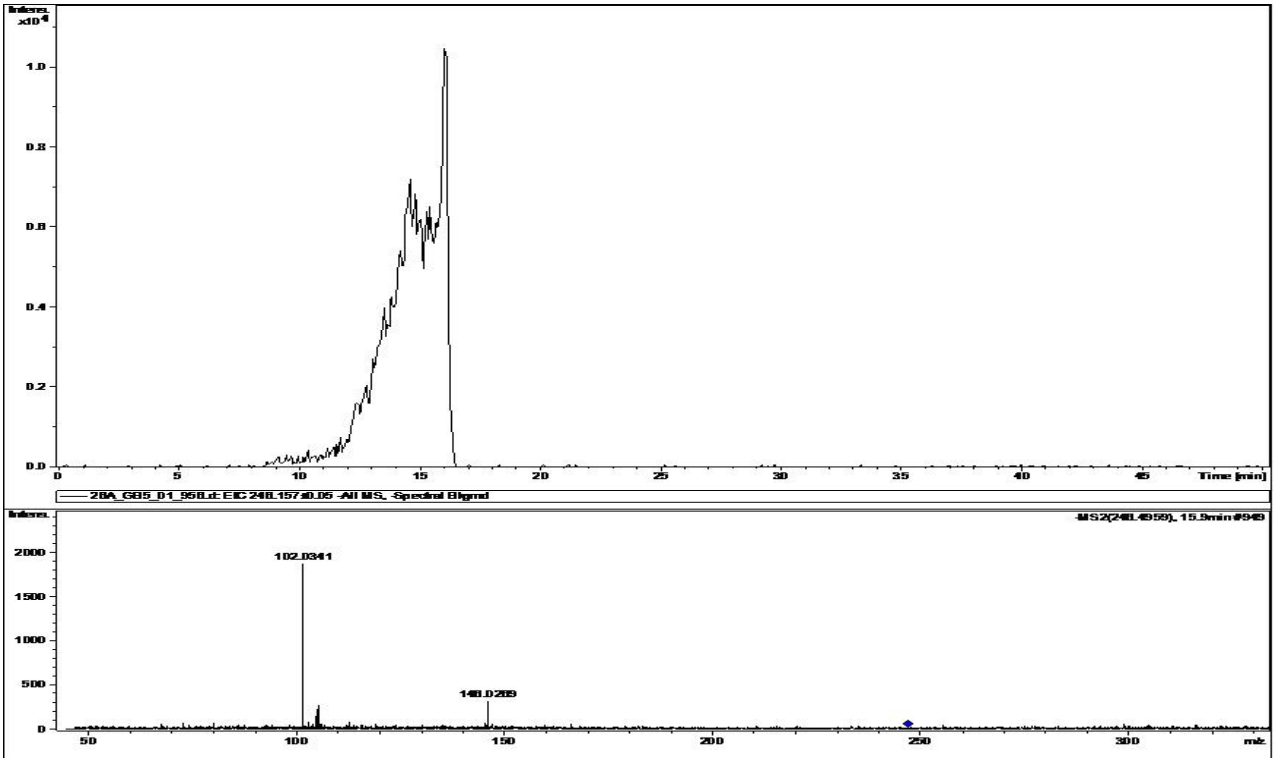
JCH1-25D, M=218 UV + ms



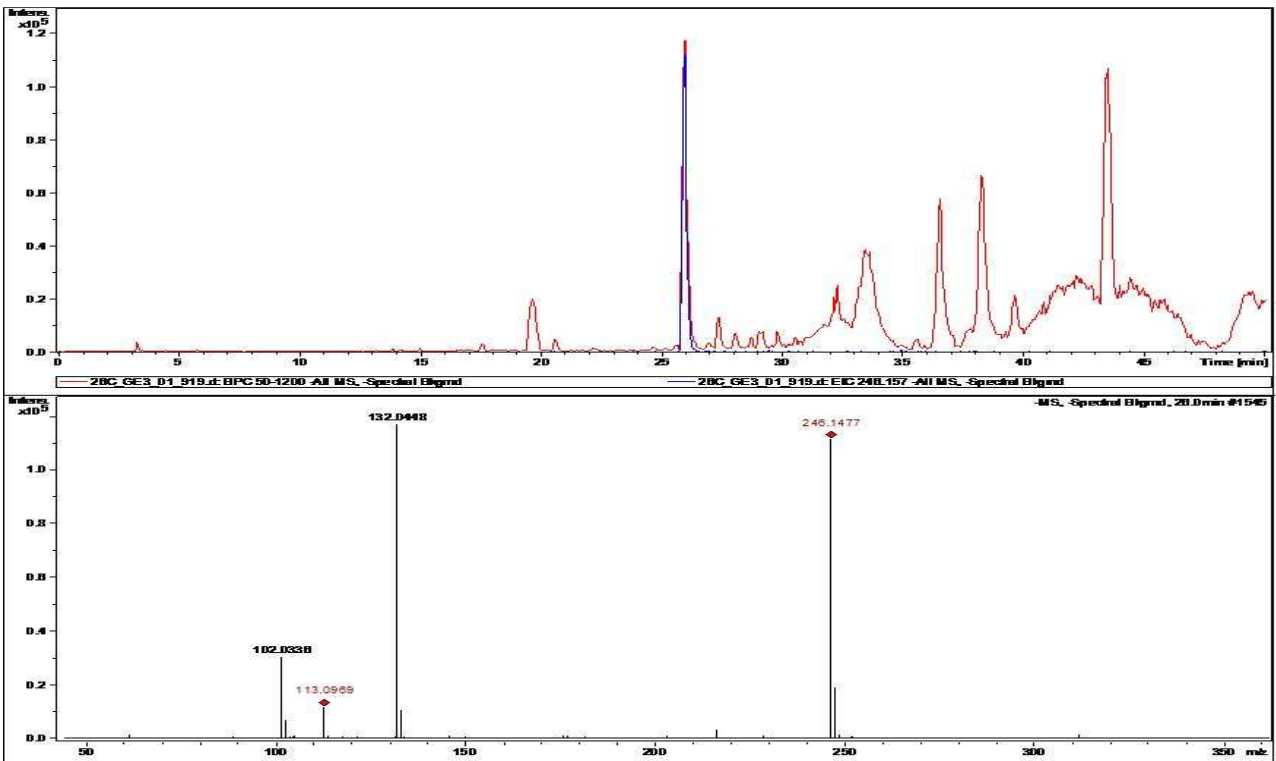
M=145, JCH1-25A (rød) vs. JCH1-25B (blå) vs. JCH1-25D (grøn)



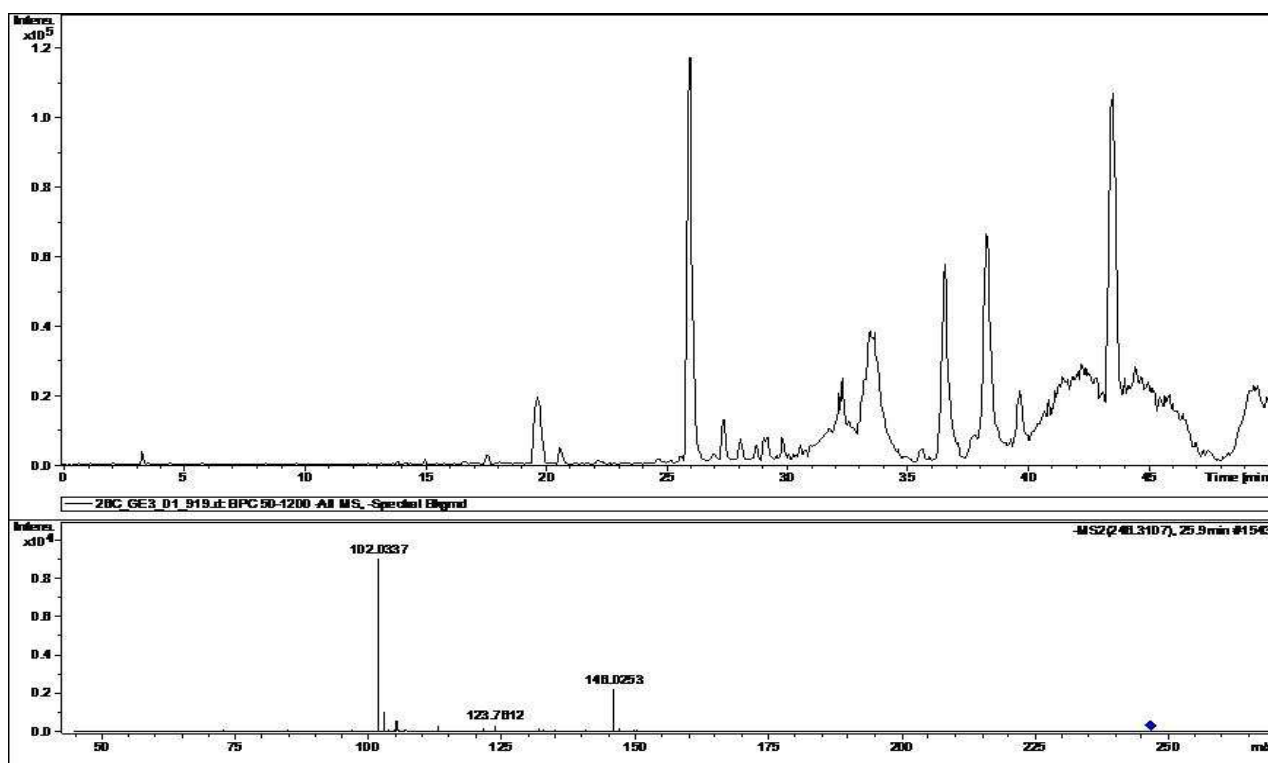
JCH1-26A, M=247, UV + ms/ms



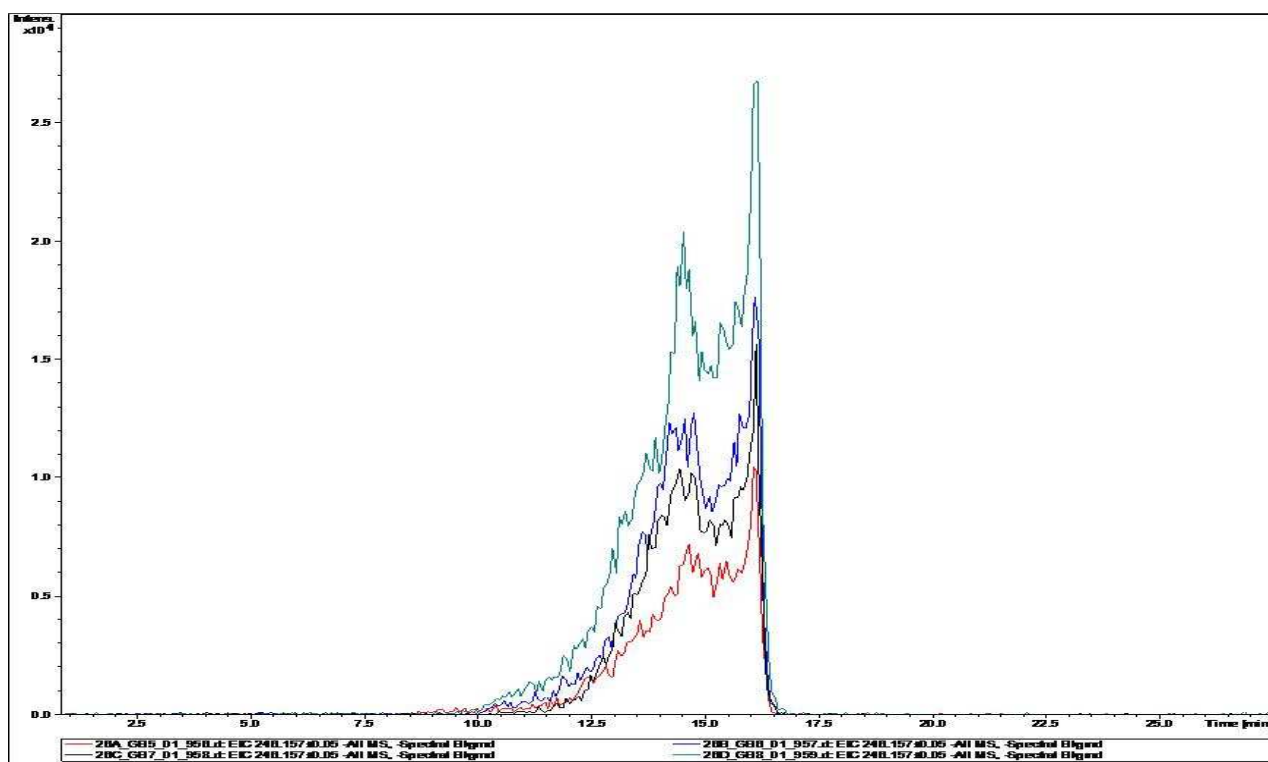
JCH1-26C, M=247 (blå) UV + ms



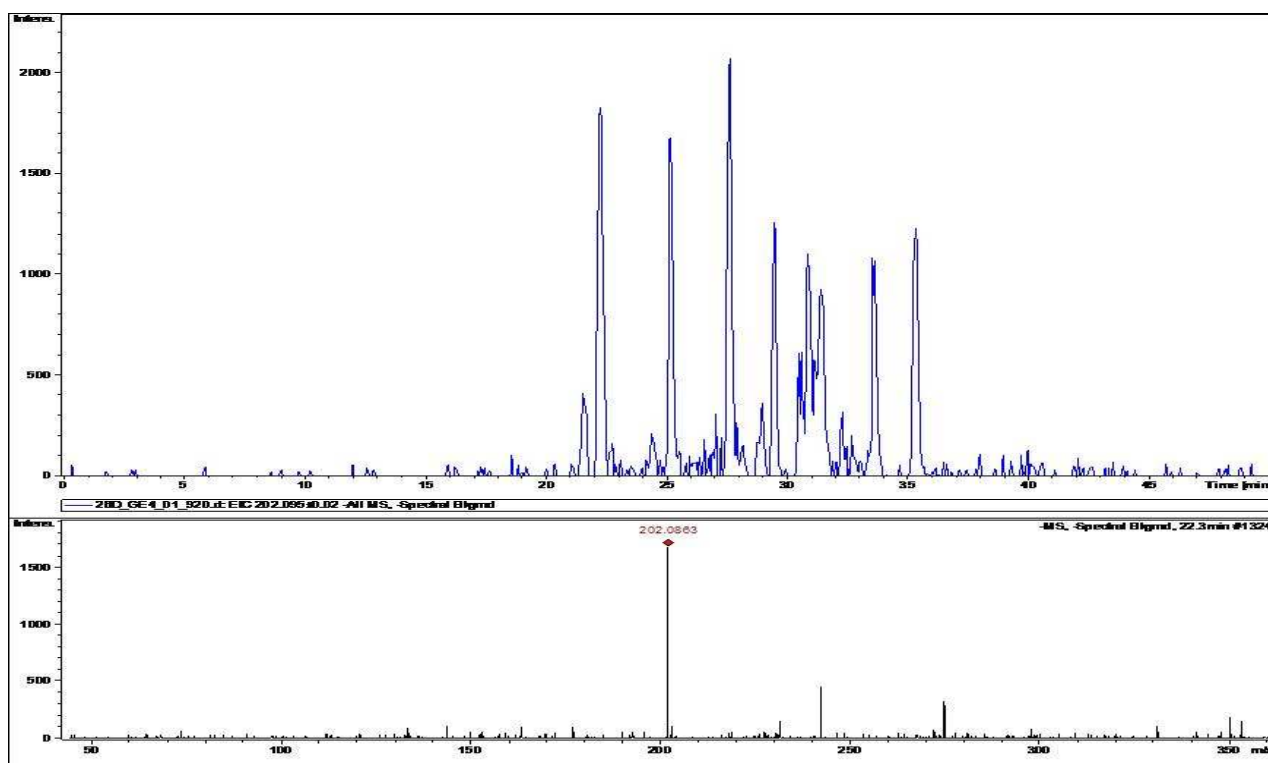
JCH1-26C, M=247 UV + ms/ms



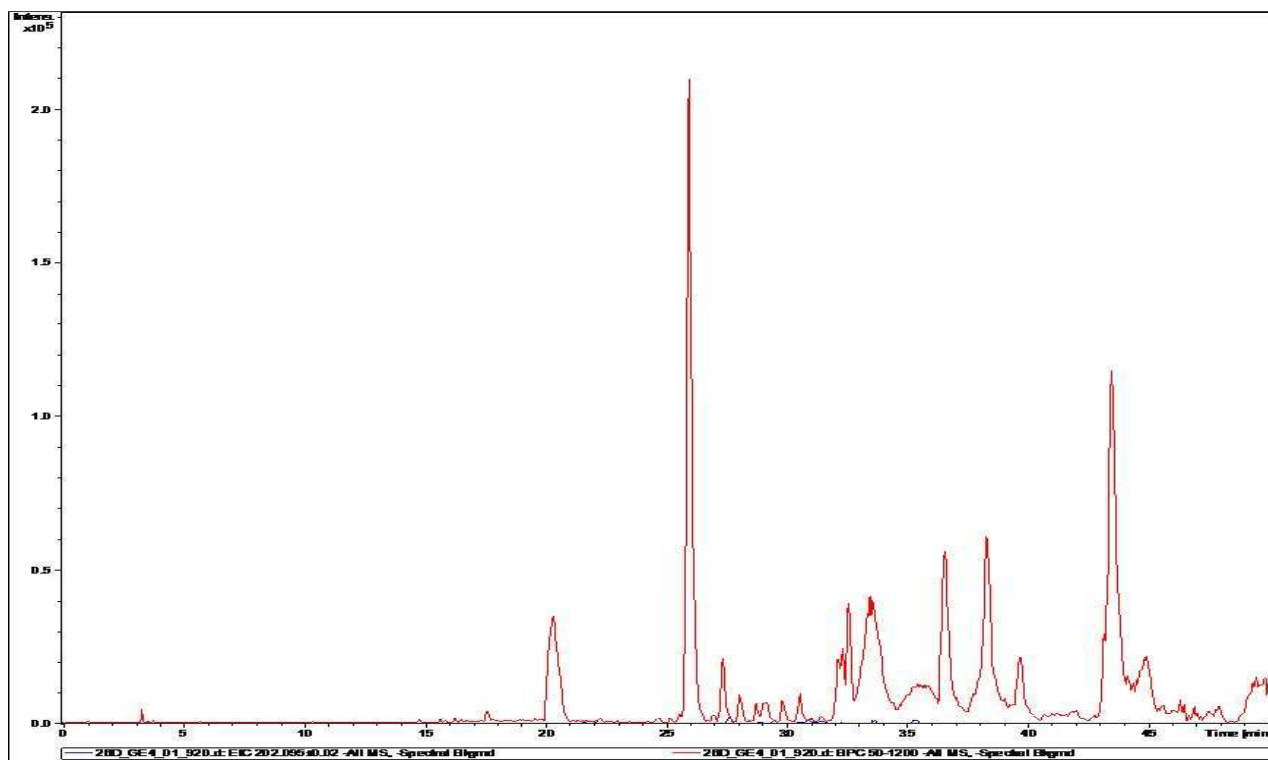
M=247, JCH1-26A (rød) vs. JCH1-26B (blå) vs. JCH1-26C (sort) vs. JCH1-26D (grøn)



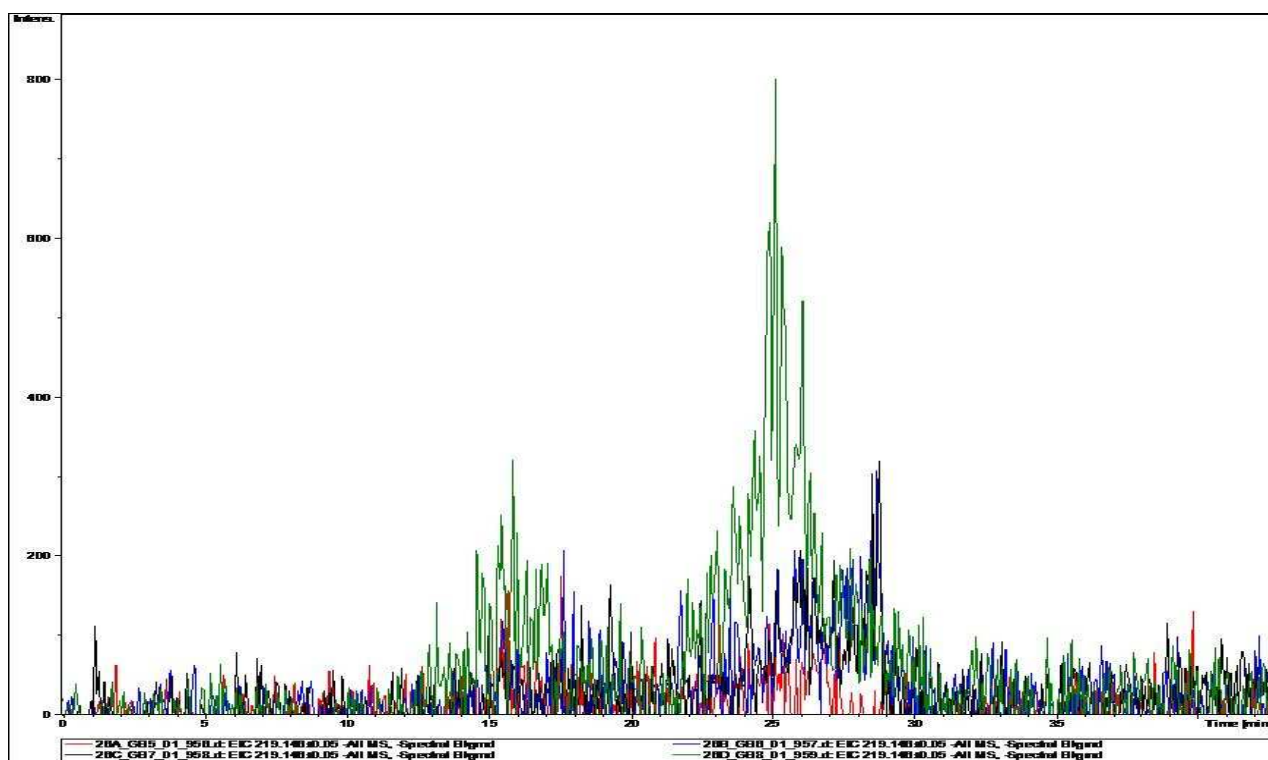
JCH1-26D, M=203 UV + ms



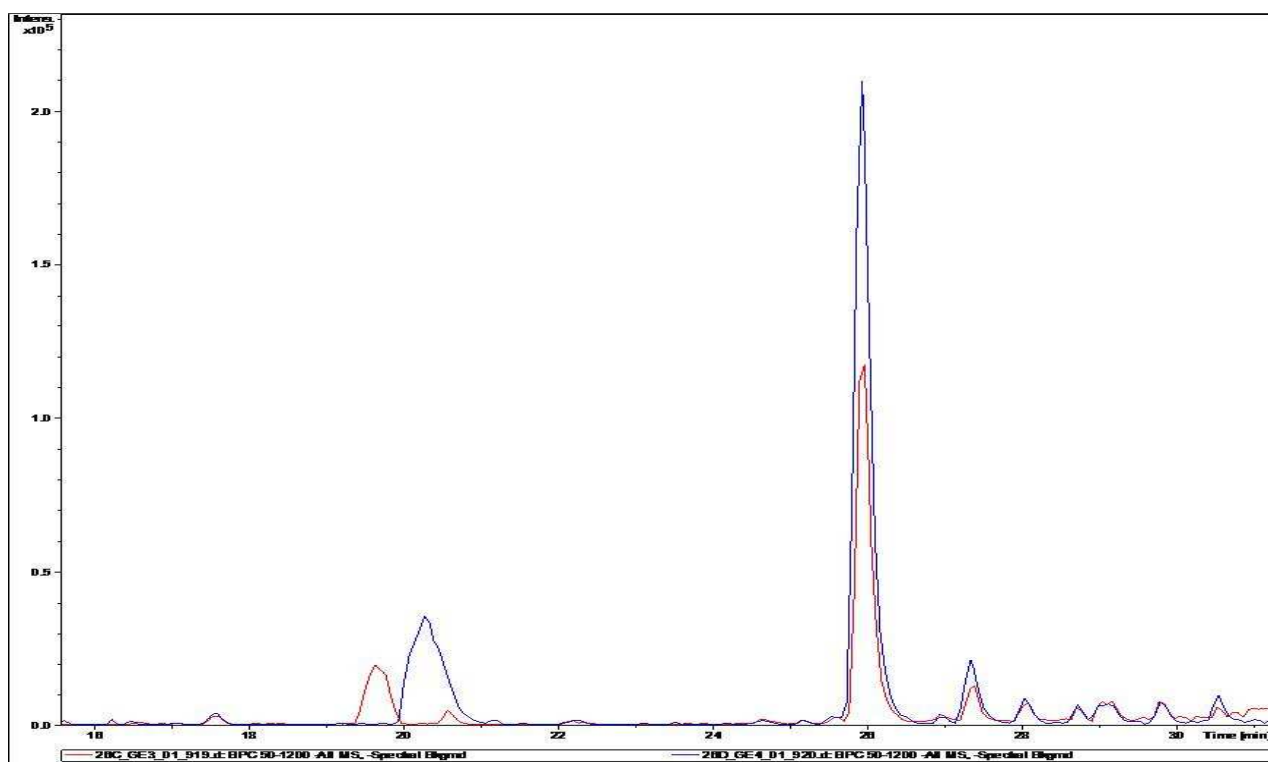
JCH1-26D + M=204 (blå)



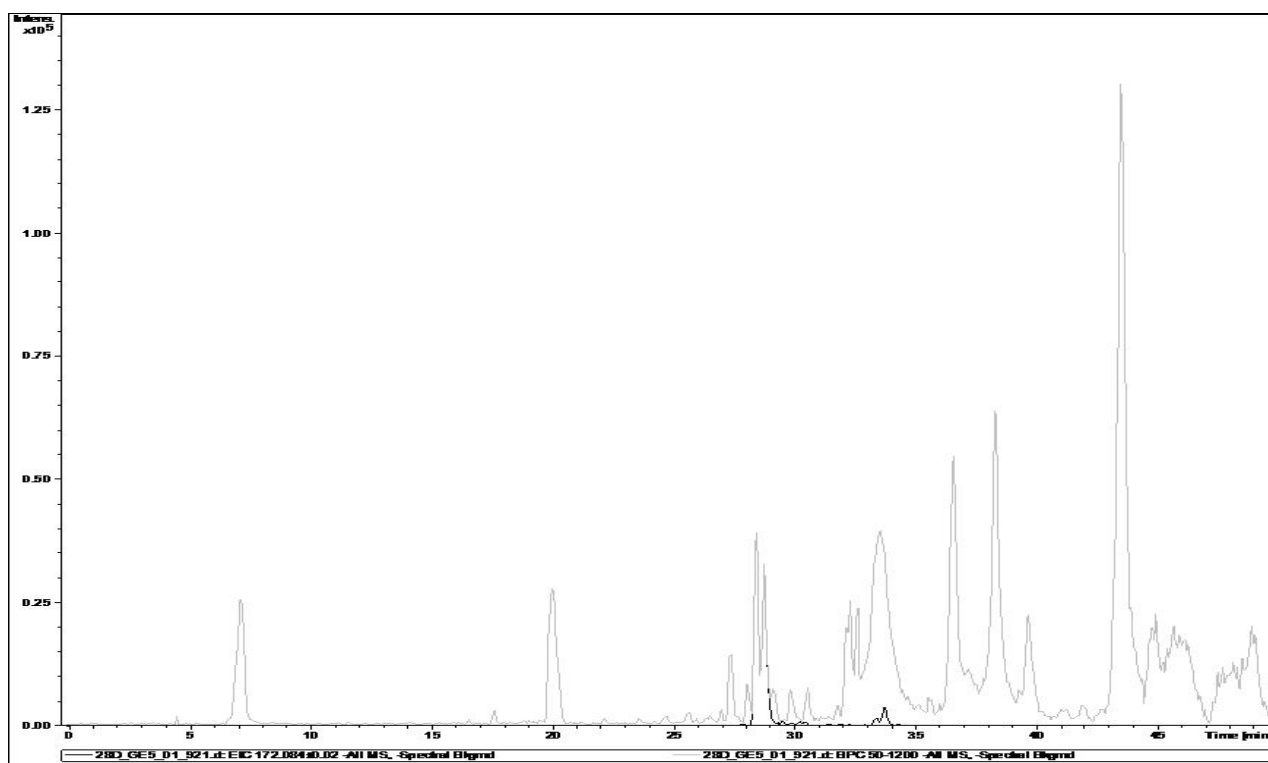
M=220, JCH1-26A (rød) vs. JCH1-26B (blå) vs. JCH1-26C (sort) vs. JCH1-26D (grøn)



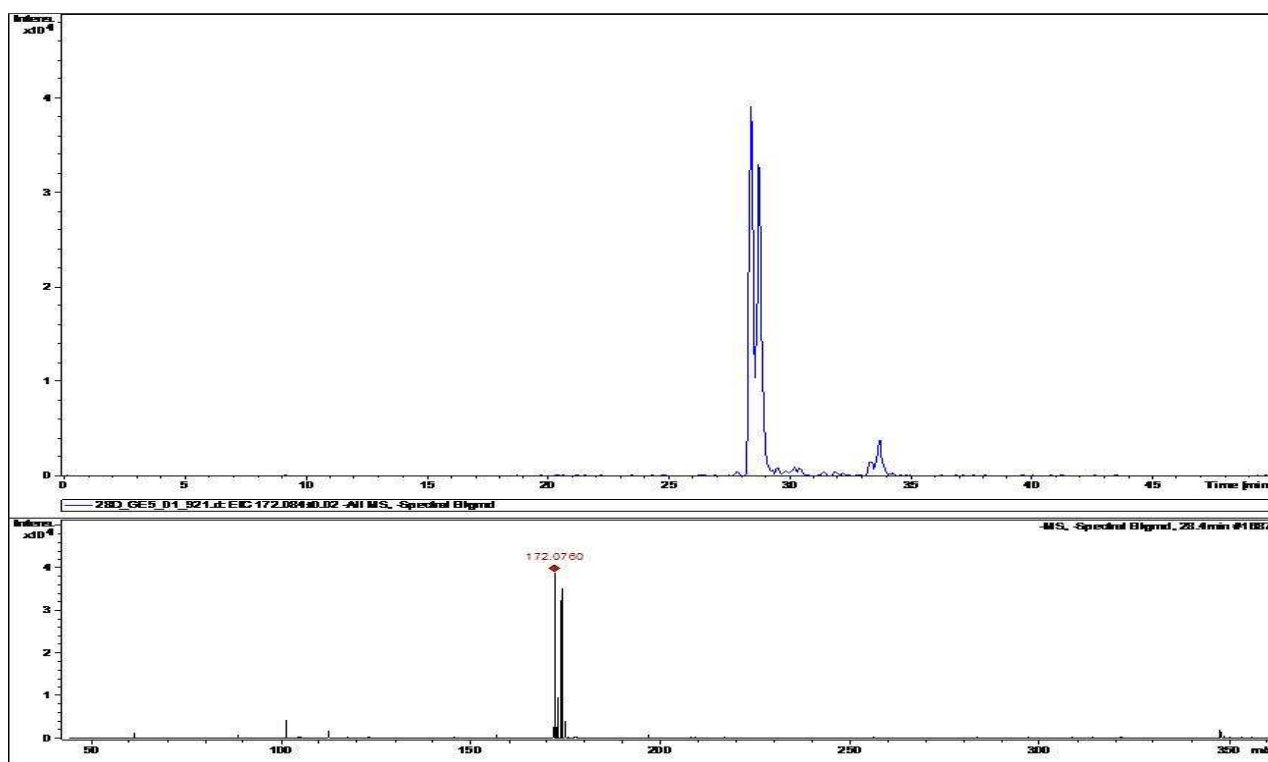
JCH1-26C (rød) vs. JCH1-26D (blå)



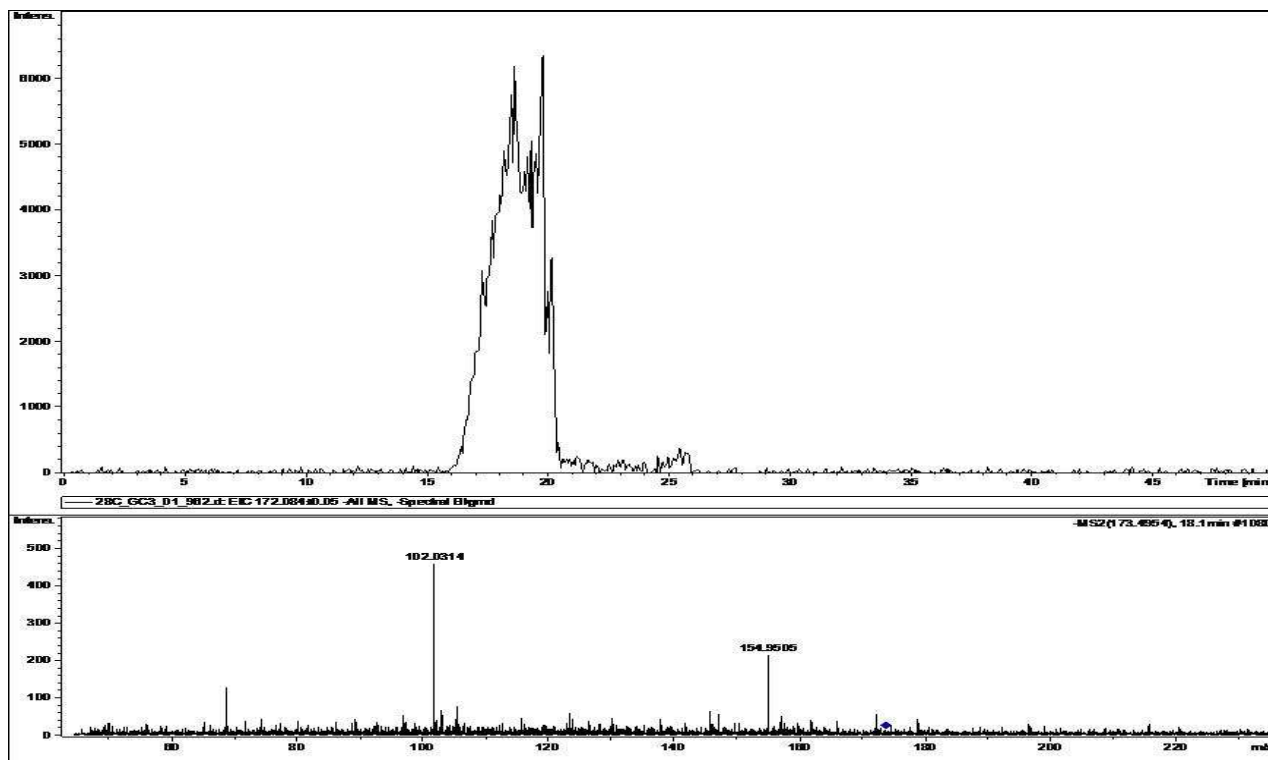
JCH1-28D, M=173 (sort)



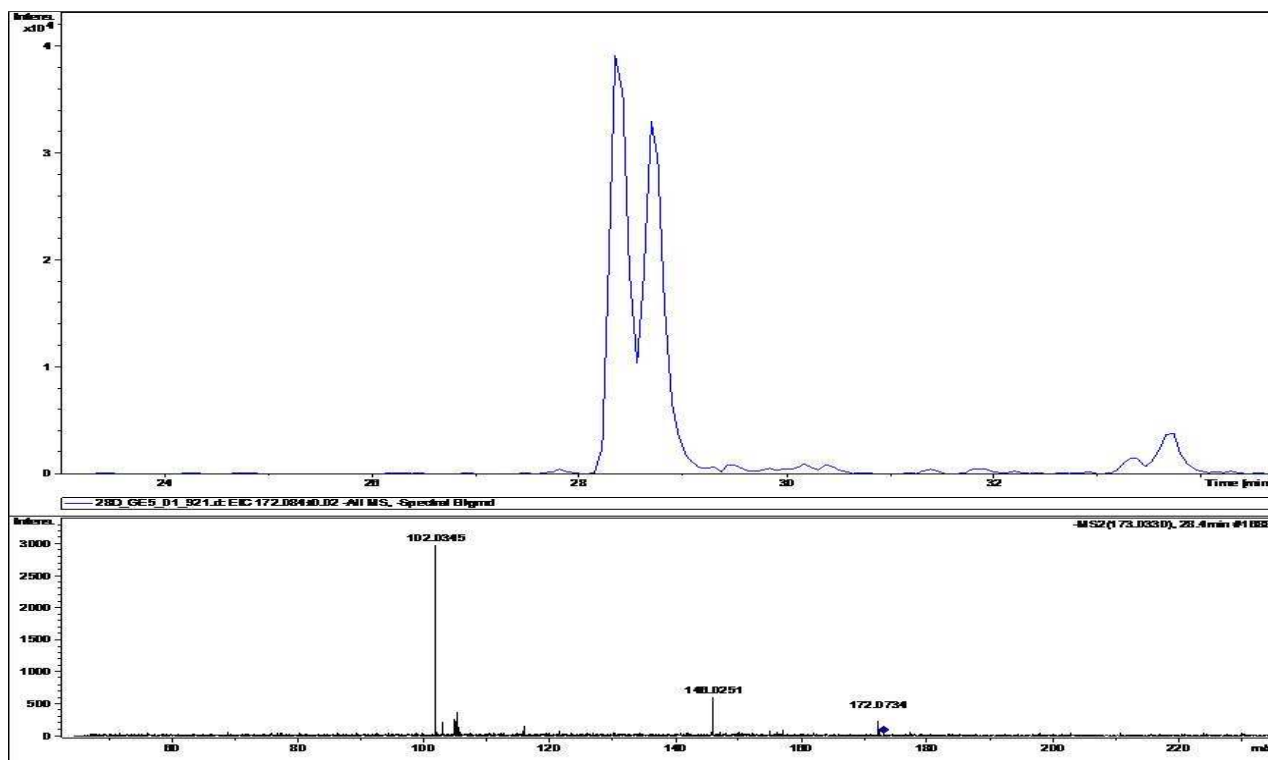
JCH1-28D, M=173 UV + ms



JCH1-28C, M=173, UV + ms/ms



JCH1-28D, M=173 UV + ms/ms



JCH1-28D, M=234, UV + ms/ms

