

Förnyelsebara alkoholer och aminer som gröna startmaterial i en *hydrogen borrowing*-reaktion

Rapport för kandidatprojektet KBTX10-16-03

Anders Ahlbom

Rickard Lindroth

Sandra Franz

Derk de Muinck

Michaela Gullstrand

Leonard Utbult

Framsidas figur

Bilden på framsidan visar ett exempel på reaktionen *hydrogen borrowing* där furfurylalkohol kopplas ihop med fenyletylamin och en C-N-bindning bildas. En metallkatalysator oxiderar furfurylalkohol genom att plocka upp väteatomer. Karbonylföreningen som då bildas kan reagera med fenyletylamin och bilda en imin. Metallkatalysatorn reducerar sedan iminen genom att avge de tidigare upplockade väteatomerna.

Förord

Detta projekt har varit både roligt och lärorikt för projektgruppen att genomföra, men hade inte varit möjligt utan den fantastiska hjälp som vi har fått från vår handledare Professor Nina Kann. Ninas breda kunskap inom området har varit till stor hjälp för att ge oss goda råd och vägledning under arbetets gång. Dessutom har Ninas engagemang och välvilja bidragit till att vi har haft ett bra flyt både laborativt och i skrivprocessen. Vi vill även tacka doktorand Anna Said Stålsmeden för hennes engagemang i skrivprocessen och värdefulla råd.

Slutligen vill vi även tacka samtliga forskare och doktorander på nionde våningen för deras hjälpsamhet under arbetets gång. Det goda bemötandet från personalen på avdelningen för organisk kemi har bidragit till en trevlig atmosfär och välkomnande känsla.

Abstract

The starting materials for the chemical industry that come from fossil sources are becoming increasingly expensive as the supply is dwindling. Because of this the industry is looking at ways to use renewable starting materials instead. Making this shift brings its own challenges, among them the manufacture of the starting materials and giving them the ability to react. In order to move towards a more sustainable chemical industry, guidelines have been formulated and one of these is a concept called *green chemistry*. This project strives to follow *green chemistry* by using the twelve principles made by Paul Anastas and John C. Warner. The principles are used to evaluate the reaction *hydrogen borrowing*, which can form carbon-nitrogen and carbon-carbon bonds. The aim of the project is choose alcohols and amines which can be produced from renewable sources that can react in a *hydrogen borrowing* reaction.

Hydrogen borrowing is a metal-catalyzed reaction that allows direct coupling between an amine and an alcohol. It is a method which in many ways follows the twelve principles more closely than what is the common practice today to form carbon-nitrogen bonds. For even better conformance with *green chemistry* it is of interest to find starting materials that are of green origins too.

Six different starting material have been chosen after confirming that they can be produced from renewable sources: two alcohols, two amines, one amino alcohol and one esterificated amino acid. The results of the project where that 6 out of 12 reactions, with different alcohol and amines, were able to build a carbon-nitrogen bond. In one of the six successful reactions a carbon-carbon-bond was also formed. The yields for the successful reactions were low, below 18%, however that can be explained by the fact that the reaction conditions were not optimized. The project is thereby considered a qualitative study with a focus on the possibility of accomplishing a successful *hydrogen borrowing* reaction using renewable materials.

Sammanfattning

I takt med att startmaterial till kemiindustrin från fossila källor blir dyrare när dessa källor sinar, finns det ett intresse att använda startmaterial från förnyelsebara källor i framtidens kemiindustri. Med detta kommer många utmaningar, bland annat att framställa användbara startmaterial och att få dem att kunna reagera. För att staka ut vägen mot en hållbar kemiindustri har riktlinjer tagits fram och ett av dessa koncept kallas *grön kemi*. För att arbeta i linje med *grön kemi* används i detta projekt de tolv principerna som är framtagna av Paul Anastas och John C. Warner. Dessa principer används för att utvärdera reaktionen *hydrogen borrowing*, en reaktion som kan bilda både kol-kväve- och kol-kol-bindningar där detta projekt syftar till att koppla ihop utvalda alkoholer och aminer som kan erhållas från förnyelsebara källor.

Reaktionen *hydrogen borrowing* är en metallkatalyserad reaktion som tillåter direkt ihopkoppling mellan en amin och en alkohol. Denna metod att bilda kol-kväve-bindningar ligger på flera sätt mer i linje med de tolv principerna i grön kemi än alternativa reaktioner som idag är vanliga. För en bättre överensstämmelse med grön kemi är det av intresse att även startmaterialen är av grön karaktär.

Sex olika startmaterial har i detta projekt valts ut efter att det konstaterats att de kan framställas från förnyelsebara källor: två alkoholer, två aminer, en aminalkohol och en förestrad aminosyra. De experimentella resultat som har erhållits i projektet visar att kol-kväve-bindningar har bildats i 6 av 12 reaktioner där olika alkoholer och aminer har tillåtits reagera. I en av de sex lyckade reaktionerna bildades även en kol-kol-bindning. De utbyten som har erhållits i de lyckade försöken är låga och ligger under 18%, vilket kan förklaras med att reaktionsbetingelserna inte har optimerats. Istället har varje reaktion endast körts enstaka gånger. Därmed kan projektet anses vara en kvalitativ studie i den benämningen att fokus ligger på att studera huruvida det är möjligt att genomföra reaktionen *hydrogen borrowing* på förnyelsebara startmaterial.

Förkortningslista

C-C-bindning	Kol-kol-bindning
C-N-bindning	Kol-kväve-bindning
COD	1,5-cyklooktadien
Cp*	Pentametylcyklopentadienyl
δ	Kemiskt skift
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EPA	United States Environmental Protection Agency
Fr	Fraktion
HB	Hydrogen Borrowing
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infraröd-spektroskopi
LC-MS	HPLC med MS som detektionsmetod
m	Massa
MS	Masspektrometri
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, kärnmagnetisk resonans på svenska
<i>p</i> -cymen	4-isopropytoluen
PTSA	<i>para</i> -toluensulfonsyra
THFA	Tetrahydrofurfurylalkohol
TMS	Tetrametylsilan, Si(CH ₃) ₄
z	Laddning

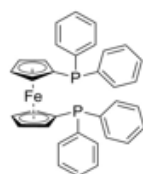
Begreppslista

Alkylering	En reaktion där en kolkedja kopplas ihop med en molekyl.
Atomekonomi	Hur stor andel av de ingående komponenterna som återfinns i produkten.
Biomassa	Material med biologiskt ursprung, exempelvis träd och grödor.
Dekarboxylering	Reaktion där en karboxylgrupp avspjälkas som koldioxid.
Elueringsmedel	Lösningsmedel som används som mobilfas vid väteskekromatografi.
Förestring	Reaktion som bildar en ester från en karboxylsyra och en alkohol.
Förnyelsebar råvara	Råvara som kan produceras av naturen under en över-skådlig framtid.
Grön kemi	Ett koncept som kan tillämpas inom kemi och kemiteknik för att arbeta mot hållbar utveckling.
Hemicellulosa	En klass av stora grenade kolhydrater som ingår i växters cellväggar.
Hydrogenolys	Spjälkning av enkelbindning med väte, där bindningen som spjälkas inte är en C-H-bindning.
Jonbyte	Byte av en jon mot en annan jon. Exempelvis då Na^+ byts mot H^+ vid framställning av glutaminsyra från natriumglutamat.
Kemiskt skift	Resonansfrekvensen, relativt en standard, för en atomkärna i ett magnetiskt fält.
Krackning	Metod för att omvandla kolväten från råolja med hög molekylvikt till kolväten med lägre molekylvikt som är mer användbara ämnen t.ex. bensin.
Mikrob	Mikroorganism som ej kan ses med blotta ögat t.ex jästsvampar, mögelsvampar, virus och bakterier.
Milli-Q-vatten	Ultrarent vatten.
Monoalkohol	Alkohol med endast en hydroxylgrupp.

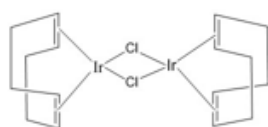
Potentialskillnad	Den elektriska spänningen mellan två punkter.
Predikterat spektrum	En kvalificerad uppskattning av ett spektrum för en molekyl. I detta projekt har prediktionsspektrum för ^1H -NMR och ^{13}C -NMR uppskattats med hjälp av programmet <i>ChemDraw Professional</i> .
Reagens	Hjälp molekyl i reaktion som inte reagerar, exempelvis katalysator, ligander och syra eller bas.
Reaktant	Molekyl som reagerar i en reaktion.
Startmaterial	Synonym för reaktanter.
Syngas	En blandning av vätgas och kolmonoxid.

Katalysatorer och ligand

Nedan illustreras den ligand och de katalysatorer som har använts i det laborativa arbetet. Den översta i listan är liganden dppf och de resterande är katalysatorer.



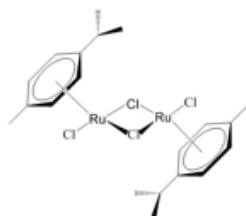
dppf



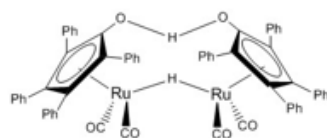
[Ir(COD)Cl]₂



[Cp*IrCl₂]₂



[Ru(*p*-cymen)Cl₂]₂



Shvos katalysator

Innehåll

1 Inledning	1
1.1 Syfte	2
1.2 Avgränsningar	2
2 Teoretisk bakgrund	3
2.1 Hållbar utveckling	3
2.1.1 Grön kemi	3
2.2 Alkylering av aminer	5
2.2.1 Hydrogen borrowing	6
2.2.2 Semi-HB	8
2.2.3 Mikrovågor som värmekälla	9
2.3 Separation och analys	9
2.3.1 Flashkromatografi	10
2.3.2 NMR-spektroskopi	10
2.3.3 IR-spektroskopi	12
2.3.4 Masspektrometri	12
3 Startmaterial och lösningsmedel	12
3.1 Alkoholier och aminer	13
3.1.1 1,5-pentandiol	13
3.1.2 Furfurylalkohol	14
3.1.3 4-Amino-1-butanol	14
3.1.4 Indol	15
3.1.5 Fenyletylamin	15
3.1.6 L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid	15
3.2 Lösningsmedel	15
4 Experimentellt genomförande	16
5 Resultat och diskussion	17
5.1 Val av kemikalier	17
5.2 Reaktionen	17
5.3 Projektets koppling till de tolv principerna	21
6 Slutsats och framtida utveckling	23
6.1 Framtida utveckling	23
Referenser	24
A Appendix: Experiment	I
A.1 Furfurylalkohol och fenyletylamin med ruteniumkatalysator	II
A.2 Furfurylalkohol och fenyletylamin med iridiumkatalysator	IX
A.3 1,5-Pentandiol och fenyletylamin med en iridiumkatalysator	XIV
A.4 1,5-Pentandiol och fenyletylamin med ruteniumkatalysator	XVII
A.5 Indol och furfurylalkohol med Shvos katalysator	XVIII
A.6 Indol och 1,5-pentandiol med Shvos katalysator	XXI
A.7 4-Amino-1-butanol med iridiumkatalysator	XXV

A.8 L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid och fufurylalkohol med iridiumkatalysator	XXVI
A.9 Mikrovågor, fufurylalkohol och fenyletylamin med iridiumkatalysator	XXVII
A.10 Furfurylalkohol och fenyletylamin med vatten som lösningsmedel	XXVIII

B Appendix: Bidragsrapport	XXX
B.1 Planering och informationshämtning	XXX
B.2 Laboration och bedömning av resultat	XXX
B.3 Slutrapport	XXXI
B.4 Övrigt ansvar	XXXI

1 Inledning

Dagens kemiindustri förser samhället med en mängd olika produkter inom olika kategorier, exempelvis färger, plaster, gödningsmedel och medicin. Idag kommer dock endast 4% av startmaterialen som kemiindustrin använder från biomassa¹[2]. På sikt är det ohållbart eftersom resterande 96% utvinns från fossila källor². I takt med minskad tillgång kommer dessa fossila startmaterial att bli dyrare. Dessutom har olja, naturgas och kol ett bredare användningsområde än som källa till kolatomer för kemiindustrin. Exempelvis används de som energibärare, varför det råder konkurrens om resurserna mellan olika branscher. Material baserat på fossila källor kommer dessutom bidra till den förstärkta växthuseffekten när de bryts ner exempelvis vid förbränning. Det finns sålunda ett stort intresse att öka andelen förnyelsebara startmaterial inom kemiindustrin för att de produkter som idag produceras ska kunna fortsätta tillverkas. Denna övergång till förnyelsebara startmaterial medför dock utmaningar. Den mest uppenbara är att kemiindustrin utvecklats med god tillgång på startmaterial från olja[3]. Sålunda är infrastrukturen anpassad för fossila startmaterial snarare än förnyelsebara. Molekyler från biomassa har ofta en högre grad av funktionalitet än de som kol, naturgas och olja baseras på eftersom biomassans molekyler naturligt innehåller fler funktionella grupper[4]. Därmed har de en högre reaktivitet eftersom de funktionella grupperna utgör zoner där molekylerna kan reagera. Med detta kommer också en utmaning eftersom biomolekylerna kan ha för många funktionella grupper för att reaktionerna ska gå att styra på önskat vis. Biomassa är dessutom mycket heterogen, med en mängd olika ingående molekyler. Effektivare tekniker för att rena fram de molekyler som är av intresse för kemiindustrin från biomassan måste därför utvecklas.

För att kemiindustrin ska kunna utvecklas hållbart har det tagits fram riktlinjer att sträva efter. En av dessa är konceptet *grön kemi* som kan definieras på olika sätt. En vanlig definition av grön kemi inkluderar en uppsättning av tolv principer formulerade av Paul Anastas och John C. Warner. Dessa principer kan användas vid design för en miljövänlig framställning av kemikalier. Målet är att uppnå en "design av kemiska produkter och processer som reducerar eller eliminerar användandet och uppkomsten av farliga substanser"[5]. De tolv principerna handlar bland annat om att minimera avfall, använda så ofarliga kemikalier som möjligt och gärna kemikalier med förnyelsebart ursprung samt, att utveckla reaktioner med hög selektivitet och god atomekonomi³[6]. En reaktion som uppfyller många av dessa villkor är en katalytisk metod som på engelska kallas *hydrogen borrowing*. Det finns ännu inget vedertaget begrepp på svenska för denna reaktion så detta namn, eller förkortningen HB, kommer genomgående användas i resten av rapporten. I HB-reaktionen kan en alkohol under värmning kopplas ihop med en annan molekyl och bilda en C-C- eller C-N-bindning⁴. Det senare fallet är intressant eftersom kväve spelar en viktig roll inom organisk kemi speciellt den del som rör liv. Alla de aminosyror som bygger upp proteiner innehåller, precis som nukleotiderna i DNA-kedjorna som bär arvsmassan, kväveatomer[3]. Många läkemedel innehåller dessutom minst en kväveatom[7]. Syntesen av C-N-bindningar är och kommer därför fortsätta vara viktig och där kan HB spela en viktig roll i framtiden.

Detta projekt står på två ben som båda kopplar till grön kemi. Det ena berör kemikaliesamhällets framtida startmaterial som ska komma från biomassa, medan de andra handlar om miljövänligare reaktioner. Tanken är att koppla ihop dessa två delar genom att visa att den gröna reaktionen HB kan utföras på startmaterial som kan erhållas från biomassa. Dessa molekyler ska ha mer än en funktionell grupp för att spegla den höga funktionalitet som molekyler i biomassa uppvisar⁵.

¹Biomassa är material med biologiskt ursprung, exempelvis träd och grödor[1].

²Med fossila föreningar avses molekyler som utvinns från olja, kol och naturgas.

³God atomekonomi innebär att en stor andel av reaktanternas atomer återfinns i produkten.

⁴Kol-kol- och kol-kvävebindning.

⁵Även aromatiska grupper räknas som funktionella grupper i detta projekt.

1.1 Syfte

Syftet är att undersöka huruvida användningsområdet för reaktionen *hydrogen borrowing* går att utvidga till att inkludera nya kombinationer av alkoholer och aminer som kan erhållas från förnyelsebara källor. Målet är att koppla ihop ett antal utvalda molekyler via en C-N-bindning med hjälp av HB och dessutom använda så gröna lösningsmedel som möjligt.

1.2 Avgränsningar

Reaktionen HB studeras med fokus på att bilda produkter med C-N-bindningar. Detta innebär att en alkohol kommer att reagera med en amin genom reaktionen HB. Fokus kommer inte att ligga på produkternas användningsområden, utan snarare visa att HB kan användas för att koppla samman molekyler från förnyelsebara källor. Dessutom är projektet kvalitativt, fokus ligger inte på att erhålla ett högt utbyte i reaktionerna utan snarare att få dem att fungera och identifiera bildade produkter.

De alkoholer och aminer som används väljs efter att det konstaterats att de kan framställas från förnyelsebara källor. För det laborativa arbetet har dock fossilbaserade kemikalier, med den renhet som krävs för laborativt arbete, använts eftersom det var de som fanns tillgängliga. Det är inget problem eftersom molekylerna är identiska oavsett om de kommer från fossila eller förnyelsebara källor. Syftet är att visa att startmaterial som kan framställas från biomassa kan genomgå en HB-reaktion och bilda C-N-bindningar. Lösningsmedlet som vanligen används vid HB är toluen vilket produceras från fossila startmaterial, detta byts ut mot det grönare lösningsmedlet *tert*-amylalkohol⁶. Det finns förvisso indikationer på att toluen kan framställas från lignin, men idag tillverkas toluen från fossila startmaterial[8]. *tert*-Amylalkohol är mindre hälsoskadlig än toluen och räknas därför som grönare[9, 10]. Alkoholen som reagerar kan också tillsättas i överskott och fungera som lösningsmedel för reaktionen.

Målet är att genomföra HB med förnyelsebara reaktanter och lösningsmedel. Om detta inte är möjligt kommer det prioriteras att reaktanterna är förnyelsebara. Lösningsmedlet kan då komma att ändras till exempelvis toluen. Flera studier visar att det går att genomföra HB med både monoalkoholer och dioler⁷[11]. Sålunda är de alkoholer som används både dioler och monoalkoholer. De aminer som undersöks är monoaminer⁸.

HB är en metallkatalyserad reaktion där ett metallkomplex innehållande antingen iridium eller rutenium är lämpligt att använda[12]. Det finns exempel på att HB kan genomföras med katalysatorer med andra metaller, men det är inte lika vanligt[13]. Visserligen är iridium och rutenium dyra och ändliga resurser, men eftersom de endast används i katalytisk mängd tillåts de ändå ingå i detta projekt. De katalysatorer som används vid laboration är homogena katalysatorer, som alltså löser sig i lösningsmedlet. Katalysatorerna framställs inte av projektgruppen utan köps in färdiga att användas. Dessa kommersiella katalysatorer bidrar till en minskad laborationstid eftersom katalysatorerna inte behöver syntetiseras och därmed tidseffektiviserar laborationsarbetet. Detta val grundas i att det är startmaterialen för reaktionen som är av projektets intresse att variera och inte katalysatorn. Det är också anledningen till att iridium- och ruteniumbaserade katalysatorer används istället för mer oprövade katalysatorer, baserade på exempelvis järn som är billigare och vanligare i jordskorpan. Det kommer inte att genomföras någon studie av mekanismerna bakom metallkatalysen eftersom det är väldigt tidskrävande och ligger utom tidsramen för detta projekt.

Under laborationerna sker värmning av prover i första hand i oljebad. En tänkbar optimering för reaktionen är att testa värmning i mikrovågsreaktor[12]. Det skulle därmed bli mer energieffektivt och koppla starkare till principerna i grön kemi.

⁶2-Metyl-2-butanol.

⁷Monoalkoholer är molekyler med en hydroxylgrupp. Dioler är molekyler med två hydroxylgrupper.

⁸Monoaminer är molekyler med en amingrupp.

Detta projekt kopplar till hållbar utveckling, vilket beskrivs utförligare i avsnittet 2.1. I projektet ligger dock tonvikten på den ekologiska aspekten av begreppet hållbar utveckling. Att ta hänsyn till de ekonomiska och sociala aspekterna anses utgöra ett alltför omfattande arbete för att kunna inkluderas i projektet och sålunda läggs fokus på den ekologiska aspekten. Projektet strävar efter att uppfylla ett flertal av de tolv principerna för grön kemi, vilka motiveras mer i detalj i avsnitt 5.3. De principer som inte har behandlats anses inte vara oviktiga, utan snarare svåra att ta hänsyn till med avseende på att projektets syfte avser att genomföra olika unika kombinationer av molekyler i en HB-reaktion.

2 Teoretisk bakgrund

I detta avsnitt presenteras den teoretiska bakgrund som projektet bygger på. Inledningsvis redogörs för hållbar utveckling och grön kemi. Därefter presenteras olika typer av aminalkyleringar inklusive HB-reaktionen. Slutligen beskrivs principerna för den laborationsutrustning som använts i projektet vid upprening och analys.

2.1 Hållbar utveckling

Hållbar utveckling är ett brett begrepp som huvudsakligen kan delas upp i tre aspekter, ekologisk, social och ekonomisk hållbarhet, vilka önskas samspela med varandra för att möta en hållbar framtid[14]. Denna utgångspunkt kommer från rapporten *Vår gemensamma framtid* som författades av Brundtlandkommissionen under slutet på 80-talet[14, 15]. Begreppet hållbar utveckling definieras enligt: ”En hållbar utveckling är en utveckling som tillfredsställer dagens behov utan att äventyra kommande generationers möjligheter att tillfredsställa sina behov.”[15]^(s.41). I takt med ökad miljömedvetenhet har det blivit mer aktuellt att arbeta för att gå en hållbar framtid till mötes. Inom kemiindustrin finns det riktlinjer för utformning av mer hållbara kemitekniska processer i form av tolv principer. De tolv principerna går under namnet *grön kemi*, vilket inkluderas i området för hållbar utveckling.

2.1.1 Grön kemi

Begreppet grön kemi tog språng i början på 90-talet genom en lag från *United States Environmental Protection Agency*, EPA. Syftet med lagen var att minska utsläpp genom att tillämpa kostnadseffektiva förändringar inom industrisektorn, vilka skulle påverka produktion, drift och användning av råmaterial[16]. Därefter upprättades ett samarbete mellan EPA och USA:s nationella forskningsförbund, vilket ledde till att begreppet spreds ytterligare. I slutet av 90-talet publicerades de tolv principerna för grön kemi av Paul Anastas och John C. Warner i boken *Green Chemistry: Theory and Practice*[17].

De tolv principerna tillämpas ofta i samband med design av kemiska produkter och processer som strävar efter att ha låg toxisk inverkan på människa och miljö[18]. Grön kemi behandlar till stor del miljöproblem i form av föroreningar, där principerna agerar riktlinjer för att konstruera en hållbar process. Tillämpning av principerna kan bidra till reducerade miljökonsekvenser, exempelvis genom design av nya material där samtliga komponenter har låg toxicitet. Inom processindustrin kan principerna tillämpas i form av processmodifiering. Detta kan ge upphov till en mer effektiv process med lägre utsläpp gentemot den omodifierade processen.

Definitionen av grön kemi enligt Anastas och Warner lyder ”Grön kemi är ett nytt sätt att se på kemikalier och deras användningsområden i syfte att minimera deras negativa miljöpåverkan”[6]^(s.8–9). För design av diverse kemiska försök och processer är effektivitet ett viktigt mått

ur ett flertal aspekter. God effektivitet inkluderar den ekonomiska aspekten eftersom en låg kostnad eftersträvas. Ur miljösynpunkt är det önskvärt att processen har hög selektivitet och en god atomekonomi, detta minskar mängden avfall eftersom en stor del av startmaterialen återfinns i produkten. För att arbeta mot grön kemi finns det enligt Anastas och Warren följande tolv principer att eftersträva [6, 19].

- 1) Undvik bildning av biprodukter, det är bättre att förhindra deras uppkomst än att ta hand om dem efter bildning.
- 2) Syntesvägen ska designas utifrån att så mycket som möjligt av startmaterialet skall återfinnas i slutprodukten.
- 3) Om valmöjlighet finns ska syntesmetod väljas så att metoden och dess komponenter är så harmlösa som möjligt för människa och miljö.
- 4) De bildade kemiska produkterna skall ha samma effektivitet men designas till att vara mindre farliga gentemot tidigare producerade produkter.
- 5) Hjälpkemikalier, i form av exempelvis lösningsmedel och hjälpmedel för separation av komponenter, skall om möjligt undvikas och vid behov skall de vara så ofarliga som möjligt för hälsa och miljö.
- 6) Användandet av energiresurser skall begränsas så mycket som möjligt för att ha en minimal inverkan på miljö och ekonomi. Om möjligt bör synteser utföras vid rumstemperatur och atmosfärstryck.
- 7) Förnyelsebara källor skall användas när det är möjligt ur både ett ekonomiskt samt tekniskt perspektiv.
- 8) Modifiering av kemikalier, med exempelvis skyddsgrupper, skall så långt som möjligt undvikas.
- 9) Selektiva katalysatorer är att föredra gentemot stökiometriska reagens.
- 10) Kemiska produkter bör designas så att de är så oskadliga för miljö och hälsa som möjligt när deras funktion är förbrukad. Det är inte önskvärt att erhålla persistenta produkter som ackumuleras i naturen och därefter har negativ inverkan på miljön.
- 11) Analytiska metoder bör utvecklas med målet att övervaka och kontrollera bildandet av farliga produkter under processens gång.
- 12) Substanser för synteser och kemiska processer skall väljas för att ha en låg olycksrisk, vilket inkluderar att man vill undvika skador, explosioner och bränder.

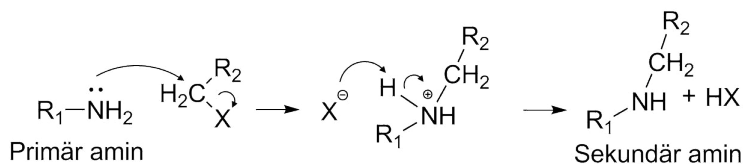
Det är vanligt att befintliga processer, reaktioner eller kemiska försök förbättras genom modifieringar av syntesväg, exempelvis förändring av reaktionsbetingelser för att erhålla en högre selektivitet. Alternativt kan det kemiska försöket förbättras genom val av nya startmaterial med mer förnyelsebar karaktär gentemot de tidigare beprövade[6].

Projektet strävar efter att uppfylla ett flertal av principerna för grön kemi, de principer som berörs är 1-3, 5 samt 7-9. I stora drag motiveras dessa med att HB-reaktionen är en grön reaktion vid jämförelse med ett flertal alternativa metoder för att erhålla C-N bindningar, detta diskuteras mer i detalj i avsnitt 2.2. För samtliga reaktioner i projektet prioriteras startmaterial som kan erhållas från biomassa, däremot finns det reaktioner som avviker från detta i avseendet att icke-förnyelsebara lösningsmedel och katalysatorer används. Vid val av lösningsmedel har hälsoaspekterna prioriterats och gällande katalysatorerna har de använts i låga mängder. En mer ingående diskussion angående projektets koppling till de tolv principerna finns i avsnitt 5.3.

2.2 Alkylering av aminer

Den viktigaste och vanligaste klassen av kväveinnehållande föreningar inom den organiska kemien är aminer. Eftersom de är mycket vanliga finns det en mängd metoder för att tillverka och arbeta med dem[7]. En vanlig situation är att en primär amin skall alkyleras⁹ och därmed blir till en sekundär amin. En av väteatomerna som sitter på kväveatomen i den primära aminen skall alltså ersättas med en kolkedja så att en C-N-bindning bildas.

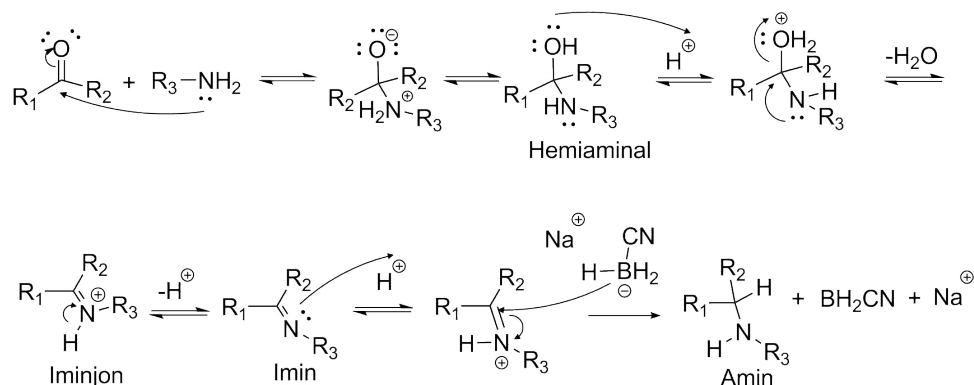
Detta kan åstadkommas med en substitutionsreaktion mellan en amin och en alkylhalid vilket syns i figur 1. Alkylhalider är dock toxiska[20]. Exempelvis kan arvsmassa skadas om den utsätts för alkylerande substanser[21]. Naturligtvis företas säkerhetsåtgärder när arbete med alkylerande substanser sker. Säkerhetssystem kan dock alltid falla även om risken är liten. Det är sålunda bättre att minimera användningen av farliga substanser, vilket också är den tredje av grön kemis tolv principer[6]. Det kan dessutom vara svårt att kontrollera alkyleringen när alkylhalider används. Det finns en risk att fler alkyleringar än planerat sker med resultatet att aminen blir högre substituerad än det var tänkt[20]. Exempelvis kan aminen bli tertiär, istället för sekundär. Det är därför av intresse att använda andra metoder för alkylering av aminer än reaktioner med alkylhalider.



Figur 1: Alkylering av primär amin med en alkylhalid till en sekundär amin. X betecknar haliden som lämnar alkylgruppen under substitutionsreaktionen. Notera att en N-H-bindning byts ut mot en N-C-bindning; aminen alkyleras.

En annan metod för alkylering av aminer är reaktiv aminering. I denna genomgår ett karbonylkol i en aldehyd eller keton en kondensationsreaktion tillsammans med en amin under bildande av en imin vilket syns i figur 2. Iminer är föreningar som liknar karbonylföreningen, med skillnaden att syreatomen är utbytt mot en kväveatom. I figur 2 syns på andra raden i reaktionsschemat den imin som bildas i kondensationsreaktionen. Denna imin reduceras sedan till motsvarande amin[7]. Reduktionen kan ske både genom katalytisk hydrogenering med katalysator och vätgas eller med hjälp av ett reduktionsmedel såsom natriumcyanoborhydrid[3, 22]. Reduktion med vätgas är dock inte lika vanligt, snarare dominerar reduktion med stökiometriska hydridreagens[23]. Detta strider mot grön kemins nionde princip som säger att katalysatorer är att föredra framför stökiometriska reagens. Aminen som bildas i den reaktiva amineringen blir högre substituerad än den ursprungliga aminen eftersom kväveatomen alkyleras. Det är vanligt att genomföra kondensationsreaktionen och reduktionen i samma reaktionskärl eftersom iminen som bildas är förhållandevis instabil. Vidare är det viktigt att reduktionsmedelet inte reducerar karbonylföreningen, utan endast iminföreningen[3].

⁹Alkylering innebär att att en alkylgrupp, det vill säga en kolkedja, kopplas ihop med en molekyl. I detta fall byts en väteatom i amingruppen ut mot en kolkedja.



Figur 2: Mekanism för reaktiv aminering. En aldehyd eller keton reagerar med en primär amin och bildar genom en kondensationsreaktion en imin. Iminen reduceras sedan till en sekundär amin. Under reaktionen bildas både hemiaminaler och iminjoner som intermediärer. Reduktionen kan ske med olika reagens, i detta exempel visas reduktion med natriumcyanoborhydrid, NaCNBH₃.

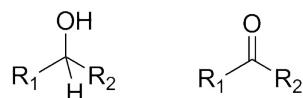
Ytterligare ett sätt att skapa nya C-N-bindningar är med hjälp av metallkatalysatorer. I många fall sker metallkatalyserade reaktioner på ett annat sätt än stökiometriska reaktioner. Detta möjliggör också bildandet av annars svåra kopplingar[3]. Metallkatalysatorer klassificeras som antingen homogena eller heterogena. I homogen katalys befinner sig både katalysatorn och reaktanterna i samma fas, exempelvis kan katalysatorn vara löst i en vätska. I heterogen katalys befinner sig reaktanterna och katalysatorn i olika faser. Ett exempel på detta är en reaktor med en packad bädd av fasta katalysatorpartiklar där reaktanterna befinner sig i gasfas. Mekanismen för hur katalysatorerna fungerar, det vill säga hur de ökar reaktionshastigheten, är också väldigt olika för dessa två typer av katalys.

Beroende på val av startmaterial för att skapa en C-N-bindning finns olika metallkatalyserade reaktioner att tillgå. Ett exempel är reaktionen hydroaminering, som kopplar samman en alken eller alkyn med en primär amin och bildar en C-N-bindning. Denna reaktion går att genomföra med olika katalysatorer[24].

I molekylerna i biomassa återfinns ofta hydroxylgrupper, det vill säga alkoholer[11]. Dessa är inte lika toxiska som alkylhalider eller vissa reaktiva reagens. Dessutom kan alkoholer vara lättare att lagra än karbonylföreningar såsom aldehyder som kan vara förhållandevis instabila[25]. Alkoholer är alltså på många sätt attraktiva startmaterial. Nackdelen är dock att hydroxylgruppen är en dålig lämnande grupp, därför är det svårt att använda alkoholer som alkylerande substanser i substitutionsreaktioner. En metallkatalyserad reaktion som skulle kunna sammankoppla alkoholer med aminer för att bilda högre substituerade aminer undviker många av de problem som nämnts med toxicitet, stökiometriska reagens och fossilbaserade startmaterial.

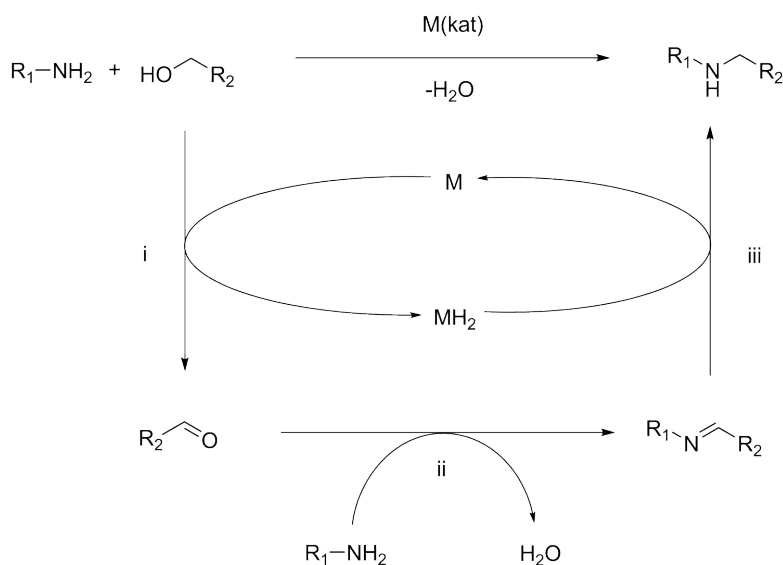
2.2.1 Hydrogen borrowing

Hydrogen borrowing är en reaktion som kan koppla ihop alkoholer med aminer, med vatten som enda biprodukt. I denna reaktion görs först alkoholen mer reaktionsbenägen genom att en metallkatalysator plockar upp väteatomer från alkoholen som då ombildas till en mer reaktiv aldehyd eller keton[13]. Aldehyden eller ketonen reagerar hellre med nukleofiler, som angriper karbonylkolet, än vad motsvarande alkohol hade gjort. I figur 3 syns en alkohol och dess motsvarande karbonylförening.



Figur 3: Strukturen för en alkohol och dess motsvarande karbonylförening. Alkoholen är mer benägen att reagera som nukleofil genom att ge ifrån sig ett fritt elektronpar ifrån syreatomen. Karbonylföreningen fungerar som en elektrofil. Genom att oxidera alkoholen till en karbonylförening kan den sålunda fungera som en elektrofil och reagera med en nukleofil, exempelvis en amin, i en reduktiv aminering.

Alkoholen reagerar hellre själv som nukleofil på grund av den elektronegativa syreatomen. Den bildade karbonylföreningen kan med en tillsatt amin reagera i en kondensationsreaktion där en imin bildas under avspjälkning av vatten. En styrka hos denna reaktion är också att de lånade väteatomerna från alkoholen nu kan adderas till iminen och bilda motsvarande amin. Sammantaget erhålls en katalytisk reaktion som bildar en C-N-bindning¹⁰, se figur 4. Den enda biprodukten är vatten, vilket gör den mer miljövänlig än konventionella aminalkyleringar[7, 23]. Steget då karbonylkolet attackeras av den nukleofila aminen liknar mekanismen i reduktiv aminering, se figur 2. Således kan HB ses som en utbyggnad av reduktiv aminering där aldehyden eller ketonen erhålls genom katalytisk oxidation av alkoholen och reduktionen sker med överlämnandet av väteatomerna som plockades upp vid oxidationen. Toxiska alkylhalider behövs inte och dessutom blir reaktionen mycket atomeffektiv. Dessvärre kan överalkylering ske även med HB, precis som vid alkylering med alkylhalider[26].



Figur 4: Mekanism för *hydrogen borrowing* där M representerar en metallkatalysator och det översta reaktionssteget är en summareaktion av HB. I steg *i* sker en oxidation av alkoholen genom att metallkatalysatorn plockar upp väteatomer så att en aldehyd bildas. Denna aldehyd genomgår i steg *ii* en reduktiv aminering tillsammans med en amin och bildar en imin. I steg *iii* reduceras iminen till en amin med de väteatomer som katalysatorn plockade upp i steg *i*. Reaktionen kan även ske med en sekundär alkohol, istället för en primär alkohol som i detta fall. Karbonylföreningen blir i fallet med en sekundär alkohol en keton[12].

¹⁰HB kan även användas för att bilda C-C-bindningar.

Reaktionen uppfyller många av principerna inom grön kemi: avfall minimeras eftersom den enda restprodukten är vatten till skillnad från alkylering med alkylhalider, där halider blir en restprodukt. HB ger också en god atomekonomi eftersom en stor andel av reaktanterna hamnar i slutprodukten. Samtidigt undviks giftiga alkylhalider och katalysator används istället för stökiometriska reagens[6]. Dessutom har goda utbyten på upp till 80-90% för HB-reaktioner rapporterats[12]. Sålunda har *hydrogen borrowing* potential att bli en mer betydelsefull reaktion i framtidens kemiindustri.

Vanliga homogena katalysatorer för HB är olika koordinationskomplex av övergångsmetaller, huvudsakligen rutenium och iridium. Ett koordinationskomplex är en förening bestående av en central atom eller jon, vanligtvis en metall, som omges av andra molekyler eller joner som kallas ligander. Strukturen för metallkomplex kan vara väldigt komplicerade då många ligander kan bindas till koordinationscentret och liganderna kan vara relativt stora organiska molekyler[27].

Det finns många olika koordinationskomplex av både rutenium och iridium och flera av dessa fungerar bra som katalysator för att skapa C-N-bindningar. Den exakta mekanismen för hur dessa katalysatorer upptar väteatomer från alkoholer och avger till den senare bildade iminen skiljer sig mellan de olika komplexen. För vissa katalysatorer är den exakta mekanismen även oviss och flera förslag finns i litteraturen[28]. Det finns även flera andra komplex av övergångsmetaller som kan fungera som katalysatorer i HB, men rutenium och iridium är i särklass vanligast. Andra exempel inkluderar koppar, palladium, rodium, osmium, kobolt och järn, men även flera andra heterogena katalysatorer, exempelvis silver och guld[29]. En nackdel med många av de vanliga katalysatorerna är att metallen i dem, i synnerhet rutenium och iridium, finns i begränsad mängd på endast vissa platser på jorden vilket gör dem dyra. Järn är en metall som det finns relativt mycket av och är sålunda billigare än rutenium och iridium[30]. Det finns, och blir fler och fler, fall där olika järnkomplex fungerar väldigt bra som katalysator i HB. Nyligen dokumenterades att ett järnkomplex har lyckats katalysera denna reaktion vid temperaturer så låga som 10-25 °C [13].

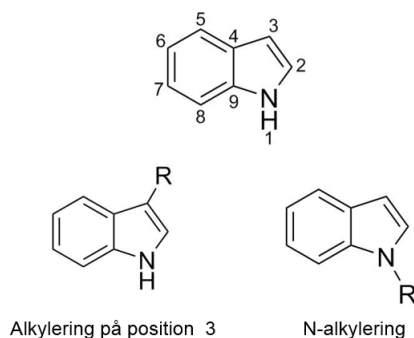
Många gånger räcker det inte med enbart reaktanter, lösningsmedel och katalysator för att reaktionen skall kunna genomföras. Ytterligare ligander kan tillsätts i reaktionskärlet och basiska betingelser kan användas genom tillsats av exempelvis natriumkarbonat[29]. Det är dessutom vanligt att använda en inert atmosfär i reaktionskärlet när man arbetar med homogena katalysatorer, exempelvis argon eller kvävgas. Den inerta atmosfären införs eftersom många katalysatorer annars reagerar med luftens syre och den katalytiska förmågan förstörs[31].

2.2.2 Semi-HB

Det finns flera fall då de typiska homogena metallkatalysatorerna för HB lyckas genomföra samma nettoreaktion, men den exakta mekanismen är något annorlunda än den vanliga enligt reaktions-schemat i figur 4[29]. Dessa benämns ibland semi-HB och indol är ett exempel på en reaktant som genomgår en sådan variant av HB. Katalysatorns roll är densamma, den upptar väteatomer från en molekyl och avger dem sedan till en annan. I de fall där indol har använts som amin i en HB-reaktion med diverse tidigare fungerande katalysatorer hamnar alkylgruppen istället på position 3 och inte på kvävet, se figur 5.

Många gånger är detta önskvärt då många viktiga biologiskt aktiva indolderivat har substituenten på just position 3. Det finns även ett flertal biologiskt aktiva N-alkylerade derivat av indol och det är av intresse att undersöka om HB kan användas för att syntetisera dessa. Dagens metoder för att skapa dessa C-N-bindningar bygger även de på alkylhalider. Bähn *et al.* har visat att det är möjligt att introducera alkylsubstituenten via en alkohol med en homogen ruteniumkatalysator, *Shvos katalysator*, under svagt sura betingelser[32]. Den föreslagna mekanismen för N-alkyleringen är att katalysatorn först dehydrogenerar alkoholen och bildar motsvarande aldehyd eller keton. Aldehyden, eller ketonen, kan inte direkt bli attackerad av kvävet i indolringen. Kvävet ingår i ett stabilt

aromatiskt system och reagerar inte inte lätt som exempelvis primära och sekundära aminer. Här kommer katalysatorns roll in: katalysatorn lämnar nu de upptagna väteatomerna till indolringen, vid dubbelbindningen mellan kol 2 och 3, och bryter delvis aromaticiteten och bildar då istället en sekundär amin, indolin. Indolin kan sedan genomgå en kondensationsreaktion med aldehyden eller ketonen. Genom en slutlig isomerering kan dubbelbindning flyttas in i ringstrukturen och återbilda det aromatiska systemet. Det verkar också vara så att katalysatorn har en avgörande roll i detta isomereringssteg[32]. Sammantaget har det bildats en ny C-N-bindning från en alkohol och en amin.



Figur 5: Den översta strukturen visar indol och konventionen för dess numrering och de två strukturerna nederst visar de två möjliga alkyleringarna.

2.2.3 Mikrovågor som värmekälla

Det finns idag flera studier som visar att reaktionen HB kan fungera med mikrovågor som värmekälla i stället för värmning i oljebad som idag är vanligast[33]. Mikrovågor ligger i det område av elektromagnetisk strålning som gör rotationer av molekyler möjligt[34]. Temperaturen höjs till följd av dessa rotationer och roterande molekyler krockar med andra molekyler och överför sin energi. En stor fördel med att använda mikrovågor som värmekälla istället för oljebad är den korta reaktionstiden som krävs. En del reaktioner går att genomföra på 1 timme medan reaktioner i oljebad oftast kräver minst 20 timmar för att få ett bra utbyte, ibland upp mot 3 dygn [29, 33]. Förutom att kort reaktionstid alltid är önskvärd krävs även mindre energi för att driva reaktionen och denna metod är sålunda mer energieffektiv.

2.3 Separation och analys

Det laborativa arbetet består till stor del av undersökning av de produkter som erhållits från reaktionerna. Målet med undersökningen är att verifiera huruvida de förväntade ämnena bildats eller ej och därmed om HB har fungerat på korrekt sätt. För vissa reaktantkombinationer finns det flertalet möjliga reaktioner som kan ske, för några reaktanter skulle det till exempel kunna ske en polymerisation. Exempel på ämnen för vilka polymerisation kan ske är dioler och aminoalkoholer¹¹ eftersom de har flera funktionella grupper som kan bindas samman. Detta avsnitt har i syfte att presentera och förklara de analys- och separationsmetoder som används.

¹¹Ett ämne med både en aminergrupp och en hydroxylgrupp.

2.3.1 Flashkromatografi

För att analysera produktmolekylerna från HB behöver dessa separeras från resterande del av reaktionsblandningen, separationen genomförs med en flashkromatograf utrustad med en UV/VIS-detektor. UV/VIS står för elektromagnetisk strålning i UV och synligt område. Flashkromatografi är en snabb separationsmetod som används när det inte finns behov för hög upplösning. Lösningsmedel drivs genom en kolonn och för med sig prov placerat längst upp i kolonnen[35]. Produkter tillsammans med elueringsmedel¹², som kallas mobilfas, passerar genom en kolonn fylld med antingen partiklar eller en porös bädd. Innehållet i kolonnen benämns stationärfas. De olika komponenterna i mobilfasen kommer att attraheras olika mycket av stationärfasen och därmed vandra genom kolonnen på olika lång tid. Vid inställning av kromatografen kan olika kombinationer av Lösningsmedel användas för att få önskad separation, Lösningsmedlen varierar med avseende på polaritet.

Metoden är preparativ vilket innebär att den inte ger kvalitativt resultat av provets innehåll utan istället förbereder provet för vidare analys. För att ett ämne ska ge utslag i detektorn behöver det absorbera elektromagnetisk strålning. Absorption i UV/VIS-området sker då π -elektroner och ickebindande valenselektroner exciteras, dessa elektroner återfinns i bland annat dubbelbindningar, konjugerade dubbelbindningar och trippelbindningar i molekyler och det är dessa som syns i ett UV/VIS-spektrum[36]. Absorptionen illustreras som toppar i en graf som kromatografen ritar upp. Den använda kromatografen belyser provet med ljus av två våglängder: 254 nm och 280 nm.

Efter separationen samlas mobilfasen upp i ett antal rör. Det syns i kromatografen vilka rör en topp är fördelad över och dessa kan plockas ut för vidare analys, intervallet av rör kallas för fraktion. Om separationen har varit effektiv kommer det endast finnas ett ämne i varje topp, om detta inte är fallet kan separationen göras om med andra kombinationer av Lösningsmedel. Preparativ kromatografi genomförs eftersom rena prover är att föredra vid analys med kvalitativa metoder. Det är inget som hindrar att icke rena prover används men det blir betydligt svårare att tyda de spektrum som resultaten visar i.

2.3.2 NMR-spektroskopi

Kärnmagnetisk resonans¹³, NMR, är en kvalitativ analysmetod som detekterar atomkärnor beroende på deras omgivning i en molekyl när ett magnetfält läggs på. För att en atomkärna ska påverkas av ett magnetfält måste den ha spinn. Två vanligt förekommande varianter på NMR är ¹H-NMR och ¹³C-NMR, skillnaden är vilken atomkärna som analyseras. Både ¹H- och ¹³C-kärnan har spinn i två riktningar, när kärnan befinner sig i ett magnetfält ligger spinnets riktningar i två olika energinivåer. Skillnaden mellan energinivåerna påverkas av kärnans omgivning och kärnan kan exciteras med radiovågor. När energitillförseln i form av radiovågor sänks till noll faller kärnan ner till den lägre energinivån och skickar ut elektromagnetiska radiovågor. Det är denna strålning som detekteras.

Anledningen till att NMR görs med avseende på isotopen ¹³C är att dess kärna har spinn vilket inte den vanliga isotopen ¹²C har. Trots att ¹³C utgör en väldigt liten andel av alla kolatomer som finns, kommer de att vara jämnt fördelade och kan därmed ge resultat för alla kolatomer i en molekyl. Atomers elektroner ger också upphov till magnetfält eftersom de, precis som atomkärnan, har spinn. Detta magnetfält skärmar atomkärnan från det pålagda magnetfältet[3].

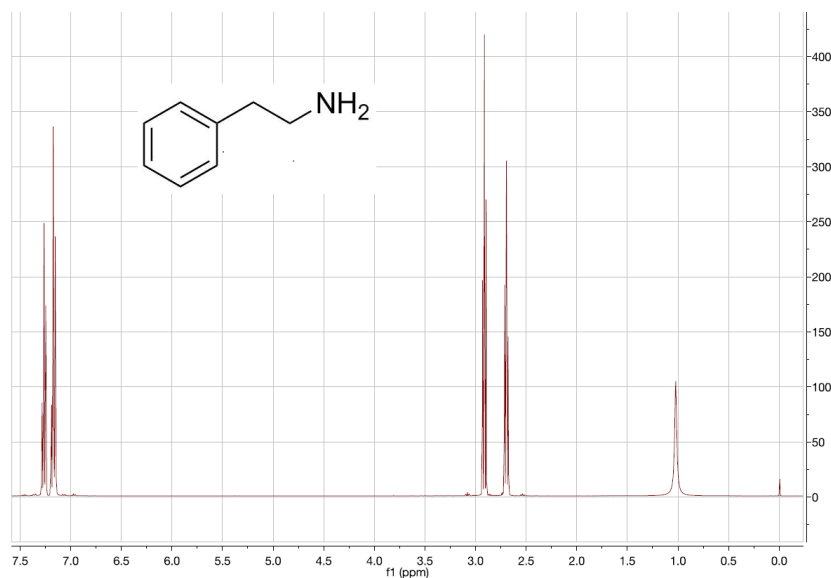
Om en kolatom är bunden till en elektronegativ atom kommer den atomen dra bort en del av kolatomens elektroner och kolatomen blir då mindre skärmat av elektronerna. Detta leder till att kolatomens kärna påverkas mer av det pålagda magnetfältet och får högt skift i NMR-spektrumet. En kolatom som istället sitter i en kolvätekedja kommer vara mer skärmat av väteatomernas elektroner

¹²Lösningsmedel som produktmolekylerna kan lösa sig i.

¹³Översätts till *Nuclear Magnetic Resonance* på engelska, därav förkortningen NMR.

och därmed inte påverkas lika mycket av magnetfältet, den kolatomen kommer då ha lågt skift. Samma princip gäller för väteatomer.

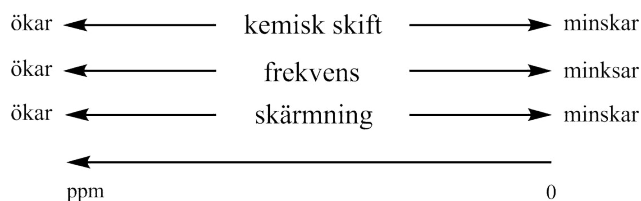
Ett NMR-spektrum plottas med intensitet på y-axel och skift i ppm på x-axeln. Det kemiska skiftet, δ , ökar åt vänster medan skärmning av elektroner minskar i samma riktning. För exempel på ett $^1\text{H-NMR}$ se figur 6, detta är ett $^1\text{H-NMR}$ på ämnet fenyletylamin som använts i projektet.



Figur 6: $^1\text{H-NMR}$ för ren fenyletylamin, topp för TMS syns på skiftet 0.0 ppm.

Tetrametylsilan¹⁴, TMS, används som referensämne eftersom de flesta organiska ämnen kommer ha högre skift än detta och TMS har därmed enligt definition skiftet 0 ppm. TMS har lågt skift jämfört med de flesta organiska ämnen eftersom de fyra kolatomerna är mycket skärmade, detta eftersom kisel är mer elektropositivt än kol.

Magnetfältet som krävs för att kärnan ska resonera minskar ju mer avskärmd kärnan är från elektroner och fältet är alltså som högst vid 0 ppm. För $^{13}\text{C-NMR}$ är ppm-intervallen mellan 0 ppm och 200 ppm medan det för $^1\text{H-NMR}$ vanligen är mellan 0 ppm och 15 ppm. I figur 7 illustrerat hur kemiskt skift, frekvens och skärmning varierar i ett NMR-spektrum, samma princip gäller för både $^{13}\text{C-NMR}$ och $^1\text{H-NMR}$ [3].



Figur 7: Hur kemiskt skift, frekvens och skärmning varierar i ett NMR-spektrum[3].

¹⁴ $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$.

2.3.3 IR-spektroskopi

Infraröd spektroskopi, IR-spektroskopi, är precis som NMR en kvalitativ analysmetod, men som namnet antyder används IR-strålning istället för radiovågor. Istället för att påverka atomers kärnor, som NMR gör, påverkar IR-strålningen bindningarna mellan atomer i en molekyl. När strålningen träffar en molekyl ökar bindningarnas vibration. Alla C-C-bindningar och C-H-bindningar i en kolvätekedja vibrerar ungefär likadant överallt, om det däremot finns en funktionell grupp någonstans kommer bindningen i denna bete sig annorlunda jämfört med resten. För att en bindning ska synas i IR-spektrat behöver den vara mycket starkare eller svagare än de runt om kring sig. Skillnad kan även ses för bindningar mellan atomer som är mycket tyngre eller lättare än de omgivande atomerna. Generellt gäller att starka bindningar och lätta atomer vibrerar snabbt.

Ett IR-spektrum är ett absorptionsspektrum som plottas med transmission på y-axel och vågtal på x-axel, vågtalet ökar åt vänster. Vågtalet har enheten reciproka centimeter (cm^{-1}) och anger antalet våglängder det går på en centimeter. Höga vågtal motsvarar alltså korta våglängder och vice versa. De flesta intramolekylära bindningar befinner sig mellan 800 cm^{-1} och 4000 cm^{-1} . Eftersom alla funktionella grupper inte är synliga i NMR men många är det i IR-spektroskopi, är IR-spektroskopi ett bra komplement till NMR. Dock är IR-spektran mer svårtolkade eftersom metoden detekterar alla bindningar i en molekyl vilket är anledningen till att NMR används i första hand i detta projekt[3].

2.3.4 Masspektrometri

Masspektrometri, MS, finns i många olika varianter men grundprincipen är densamma för samtliga. Det är atomers, molekylers eller delar av molekylers massa som studeras. Provet joniseras och accelereras sedan genom ett elektriskt fält. Jonerna separeras med avseende på förhållandet mellan massa, m , och laddning, z , vilket brukar betecknas m/z -förhållande. Masspektrometern kan regleras för att endast joner inom ett visst m/z -område når fram till detektorn, tyngre joner kommer inte påverkas nog mycket av potentialskillnaden¹⁵ och lätta påverkas för mycket och fastnar på väggen[36].

För att separera produktmolekyler i provet och därmed underlätta analysen är den masspektrometer som används utrustad med *High Performance Liquid Chromatography*, HPLC. Principen är den samma som för kolonnen som används i flashkromatografi, dock är kolonnerna som används i flashkromatografen engångskolonner medan de i HPLC är stationära kolonner som används många gånger. Det läggs även på tryck på kolonnen för att minska tiden för separationen. När HPLC kombineras med MS på detta sätt kallas instrumentet HPLC-MS vilket förkortas till LC-MS.

3 Startmaterial och lösningsmedel

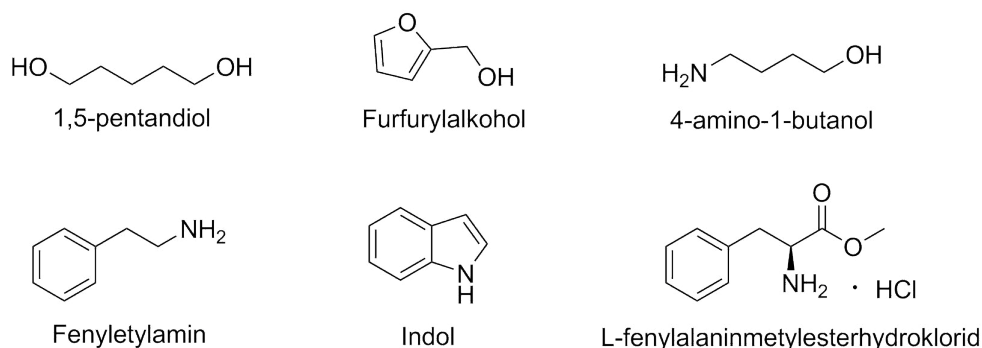
De reaktanter som används i projektet är alkoholer och aminer som kan tillverkas från biomassa och därmed räknas som förnyelsebara. Även om ämnena inte tillverkas från biomassa idag kan de komma att göra det i framtiden eftersom de finns i biomassa. De uppfyller därmed den sjunde principen i grön kemi, vilken handlar om att material som används helt ska komma från förnyelsebara källor. Det finns idag redan flertalet ämnen som kan tillverkas från förnyelsebart råmaterial, exempel på några av dessa är: syngas¹⁶, metanol, etanol och glycerol[2].

¹⁵Skillnad i laddning över det elektriska fältet.

¹⁶Syngas är en blandning av kolmonoxid och vätgas.

3.1 Alkoholer och aminer

Följande är en systematisk presentation av de valda startmaterialen och hur de kan tänkas framställas på ett förnyelsebart sätt. Startmaterialen som används i detta projekt har en hög renhetsgrad, vilket inte är tillämpningsbart i samma utsträckning inom industrin. Detta eftersom upprening av startmaterial ofta är en mycket energikrävande process och därav vägs produktionens ekonomiska lönsamhet in. Eftersom detta projekt syftar till att studera huruvida startmaterial som kan erhållas från förnyelsebara källor är möjliga att koppla samman i en HB-reaktion, har kommersiella startmaterial med hög renhet används för att se om startmaterialen är lämpliga i denna reaktion. Bland de möjliga förnyelsebara alkoholerna väljs 1,5-pentandiol och furfurylalkohol och bland aminerna fenyletylamin och indol. Två startmaterial, 4-amino-1-butanol och L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid, används också där den första är både en alkohol och en amin och den andra är en esterfierad aminosyra. Det är totalt sex stycken molekyler som väljs och kombineras på olika sätt och ligger som grund för hela projektet, dessa syns i figur 8. Utförligare information om valet av just dessa startmaterial återfinns i diskussionsavsnitt 5.1.



Figur 8: Strukturer på de alkoholer och aminer som användes i en HB-reaktion.

3.1.1 1,5-pentandiol

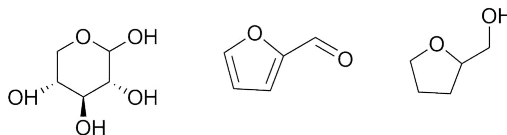
1,5-pentandiol, se figur 8, är en femkolskedja med två hydroxylgrupper som har ett brett användningsområde inom kemiindustrin. Molekylen återfinns i ett flertal produkter, så som i färger, plaster, textilier och bränslen. Molekylen har ett flertal möjliga framställningsvägar som utgår från sockerarten xylos[37]. Strukturen för xylos återfinns i figur 9. Sockerarten erhålls vanligtvis från hemicellulosa¹⁷, vilket är en förnyelsebar källa[38, 39]. Ur xylos kan ett flertal molekyler utvinnas där furfural är en molekyl av intresse. Furfural anses vara ett användbart råmaterial eftersom den erbjuder ett flertal derivat, vilka kan användas som potentiella bibränslekomponenter[40].

1,5-pentandiol syntetiseras från tetrahydrofurfurylalkohol, THFA, vilket är en mättad produkt av furfural[38, 41]. Strukturen för THFA samt furfural återfinns i figur 9. Med utgångspunkt ifrån THFA finns ett flertal olika reaktionsvägar att gå för att bilda 1,5-pentandiol, där denna serie av reaktioner går under namnet *hydrogenolys*¹⁸[38, 41]. Både utbyte och selektivitet varierar till stor del utifrån reaktionsbetingelserna och det är vanligt att biprodukter i form av 1,2-pentandiol bildas samtidigt[42]. Framställningsmetoden kan därför behöva ses över och optimeras, exempelvis kan

¹⁷Hemicellulosa är en klass av stora grenade kolhydrater som tillsammans med lignin och cellulosa bygger upp växter.

¹⁸Hydrogenolys innebär spjälkning av en enkelbindning med väte, under förutsättningen att enkelbindningen inte är en C-H- bindning.

reaktionsbetingelserna optimeras för att ge en högre selektivitet för 1,5-pentandiol. Högre selektivitet skulle kunna bidra till en mer ekonomiskt lönsam process och därmed kan 1,5-pentandiol komma att bli ett lovande startmaterial inom framtidens kemiindustri.



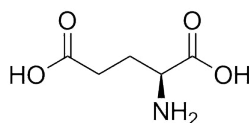
Figur 9: Molekylstruktur för xylos (till vänster), furfural (mitten) och THFA (till höger).

3.1.2 Furfurylalkohol

Precis som 1,5-pentandiol framställs furfurylalkohol ur furfural. Genom att låta furfural hydrogeneras över en kopparkatalysator bildas furfurylalkohol[43]. Furfurylalkohol används främst som en komponent i bindemedel vid produktion av gjutformar. Gjutformarna används inom metallindustrin och de är lämpliga för en stor mängd olika storlekar och metaller. I och med detta är furfurylalkohol en mycket eftertraktad derivat av furfural och ungefär 65% av världens furfuralproduktion, som för fem år sedan låg på 25 kton/år, blir furfurylalkohol [44]. Produktionen av furfurylalkohol sker alltså redan idag på industriell skala.

3.1.3 4-Amino-1-butanol

Aminalkohlen 4-amino-1-butanol är, som namnet antyder, en fyrakolskedja med en primär aminogrupp i ena änden och en primär alkohol i andra änden, vilket syns i figur 8. Den kan framställas från glutaminsyra, vilken är en femkolskedja med två karboxylsyragrupper och en aminogrupp. Glutaminsyra syns i figur 10. Det är en av de vanligaste aminosyrorna och dess natriumsalt är en välkänd smakförstärkare med E-nummer E621[45]. Aminosyran kan framställas från socker genom jäsnings och vidare behandling. Speciellt natriumsaltet framställs idag direkt genom olika jäsningsvägar. Ett jonbyte¹⁹ kan sedan göras för att framställa den fria syran. Mer arbete krävs dock för att hitta en jäsningsväg som direkt ger den fria syran i stor skala utan att gå vägen via natriumsaltet. För att effektivt producera 4-amino-1-butanol från glutaminsyra krävs ytterligare forskning på hur selektiv reduktion kan ske i vattenlösning så att rätt funktionella grupper reduceras. Dessutom måste robusta katalysatorer som inte störs av föroreningar under jäsningsprocessen utvecklas[46].



Figur 10: Molekylstruktur för glutaminsyra.

¹⁹Jonbytet innebär att natriumjonen byts ut mot en vätejon.

3.1.4 Indol

Indol är en bicyklisk heterostruktur som kan ses som en sammankoppling av en bensenring och en pyrrolring²⁰, men dess egenskaper skiljer sig markant från de båda. Indol utgör en grundsten i många viktiga molekyler så som aminosyran tryptofan, signalsubstansen serotonin, flera läkemedel och naturliga alkaloider[3].

Indol, och andra aromatiska heterocykliska strukturer innehållande kväve, kan framställas från biomassa med processen *Thermo-Catalytic Conversion and Ammonization*, TCC-A[47]. Denna process innebär att biomassa, exempelvis lignin eller diverse polysackarider, först upphettas snabbt till cirka 300-600°C och bildar olika syreinnehållande organiska föreningar. Dessa produkter tillåts sedan reagera med ammoniak och bildar de önskade kväveinnehållande aromatiska heterostrukturer. Genom att justera olika parametrar under TCC-A kan selektiviteten till en viss amin optimeras. Det är alltså möjligt att producera indol hållbart och från förnyelsebara källor även om dagens metod bygger på destillation av stenkolkstjära.

3.1.5 Fenyletylamin

Fenyletylamin är ett ämne som ingår i många biologiskt aktiva substanser, bland annat som delar av signalsubstanser i människans centrala nervsystem[48]. Molekylen består av en tvåkolskedja med en amingrupp i ena änden och en fenylgrupp i andra, molekylen kan ses i figur 8. Fenyletylamin bildas även vid fermentering av kål och korv men då i bland annat mjölksyrabakterier[49]. I både människan och bakterier bildas fenyletylamin vid dekarboxylering²¹ av aminosyran L-Fenylalanin[50]. Då det finns förhoppningar om att i framtiden kunna tillverka kemikalier från genmodifierade mikrober²² kan fenyletylamin kanske komma att tillverkas på detta sätt[52]. Redan idag tillverkas insulin med hjälp av jästsvampar och bakterien *Escherichia coli*, mer vanligt kallad *E. coli*[53].

3.1.6 L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid

L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid är, som namnet antyder, ett salt med aminosyran L-Fenylalanin-metylester och saltsyra och är den vanligt förekommande formen av aminosyran inom kemiskt arbete. Det mest använda sättet att framställa L-Fenylalaninmetylester är via esterifiering av den essentiella aminosyran fenylalanin, men fler syntesvägar där den framställs ur exempelvis fenylpyruvat finns publicerade[54–56].

Fenylalanin hittas naturligt i bröstmjolk på däggdjur och är även vanligt förekommande i proteinerika livsmedel, några exempel är mejeriprodukter, avokado, ägg, kyckling, sojabönor och nötkött. Aminosyran används mycket i mat- och dryckesprodukter och är även grundstenen i sötningsmedlet aspartam som är det globalt mest använda sötningsmedlet i läskedrycker. Kommersiellt produceras fenylalanin genom att utnyttja bakterien *E. coli*[57].

3.2 Lösningemedel

tert-Amylalkohol är det lösningemedel som i första hand har använts i detta projekt, dess molekylära struktur ses i figur 11. Alkoholen är en tertiär alkohol och kan därmed inte oxideras vilket gör den till ett bra lösningemedel då den inte kan reagera i HB. *tert*-Amylalkohol framställs idag som biprodukt i raffinaderier där råolja krackas till olika kolväten, exempelvis bensin. 2-Metyl-2-buten och 2-metyl-1-buten som bildas i processen tillåts reagera med vatten och bildar 2-metyl-2-butanol som vanligen

²⁰Pyrrol är en aromatisk femring med en kväveatom.

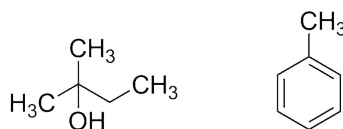
²¹Reaktion i vilken en karboxylgrupp avspjälkas i form av koldioxid.

²²Mikroorganismen som ej kan ses med blotta ögat, t.ex. jästsvampar, bakterier och virus[51].

kallas *tert*-Amylalkohol. Svavelsyra används som katalysator[58]. *tert*-Amylalkohol bildas även som biprodukt vid alkoholjäsning tillsammans med flera andra alkoholer, estrar och fettsyror. Dessa kallas tillsammans för finkeloljor. Alkoholjäsningen är dock ingen källa för produktion av *tert*-amylalkohol idag[59, 60].

Toluen och andra aromatiska kolväten används ofta som startmaterial i industrin för kemikalieproduktion, men används även som lösningsmedel. Större delen av toluen tillverkas idag, precis som *tert*-Amylalkohol, som biprodukt i raffinaderier. Toluen bildas även då nafta krackas för att tillverka eten och andra alkener[61]. Det finns dock förslag på att toluen skulle kunna tillverkas från lignin[8]. Toluen är ett vanligt förekommande lösningsmedel då HB-reaktionen utförs[7, 62]. Toluen har i detta projekt använts när reaktionen inte fungerat med *tert*-Amylalkohol som lösningsmedel.

Vatten användes som lösningsmedel vid en reaktion som var tänkt att värma i mikrovågsreaktor då det visat sig fungera för bland annat Zhang Weixing *et al.*[33]. Jämfört med de andra lösningsmedel som används hade vatten varit ett betydligt bättre alternativ, för att arbeta utefter de tolv principerna för grön kemi.



Figur 11: Molekylära strukturer för *tert*-Amylalkohol (vänster) och toluen (höger).

4 Experimentellt genomförande

Samtliga reaktioner i detta projekt utfördes på liknande sätt. I detta avsnitt beskrivs det allmänna förfarandet vid laboration. Mer detaljerad information om varje experiment återfinns i appendix A. De reaktanter och reagens som fanns i fast fas och en magnetloppa tillsattes först i en Biotage 2-5 ml MW-vial som förslöts. Sedan byttes reaktionsatmosfär till argon genom att luften i vialen sögs ut med en nål genom septumlocket och sedan fylldes vialen på med argon via en annan nål. Denna procedur upprepades tre gånger. Slutligen tillsattes flytande reaktanter och lösningsmedel med hjälp av en spruta. Vialen placerades sedan i ett värmebad i 16-22 timmar bestående av silikonolja och värmdes under magnetomrörning till 110-130°C.

Efter reaktionen extraherades produkten för att förbereda för vidare analyser. Reaktionsblandningen fördes över till en separertratt tillsammans med vatten och dietyleter. Produkten hamnade i organfasen och denna fas sparades. Totalt gjordes tre extraktioner av vattnet med dietyleter och i slutet tvättades hela organfasen med mättad saltlösning. Den återstående organfasen torkades med Na₂SO₄ och sedan filtrerades blandningen med ett glasfilter. Filtratet fördes över i en rundkolv och rullindustades för att bli av med extraktionsmedlet. Från produkten förbereddes sedan ett första rå-¹H-NMR-prov, med CDCl₃ som lösningsmedel, för att se om vidare analys var nödvändig. Frågan var om önskad produkt hade bildats eller ej.

I de fall som ¹H-NMR-spektrat tydde på att produkt kunde ha bildats kromatograferades provet. En universalgradient av elueringsmedel användes och denna bestod av två på varandra följande delar. Första delen var en gradient av 0-40% etylacetat i petroleumeter och nästa del var en övergång från 1-20% metanol i diklormetan. Provet löstes då i lite diklormetan och droppades på en kromatografikolonn som sedan placeras i flashkromatografen *Biotage Isolera One*. Instrumentet visade olika toppar och i vilka fraktioner de föreningar som ger upphov till topparna hamnade. De olika fraktionerna samlades upp i rundkolvar och rullindustades för att få bort elueringsmedlet. Om

separationen gått som förväntat är det ren produkt som återstår i rundkolven. De rullindunstade proverna analyserades sedan i tur och ordning med $^1\text{H-NMR}$, sedan $^{13}\text{C-NMR}$, därpå LC-MS och slutligen IR. Mellan varje analysmetod utvärderades resultatet innan nästa analys genomfördes för att se om mer information om provet krävdes.

Om analysen visade sig att toppen innehöll produkt vägdes den och en utbytet beräknades genom att jämföra med vikten på den begränsande reaktanten som tillsattes. Utgångspunkten var att toppen bestod av endast produkt, det vill säga att kromatografen hade varit fullständigt effektiv.

5 Resultat och diskussion

I detta avsnitt presenteras och diskuteras resultatet från utförda reaktioner. Avsnittet inkluderar även en diskussion om varför de använda reaktanterna valts, samt hur projektet kopplar till de tolv principerna, se avsnitt 2.1.1, för grön kemi.

5.1 Val av kemikalier

För att välja ut aminer och alkoholer till projektet gjordes först en sökning i litteraturen efter molekyler av dessa slag som kan produceras från biomassa. I samband med denna litteraturgenomgång diskuterades huruvida kravet för att välja en molekyl var att det visats att molekylerna kunde framställas från biomassa i labbskala, eller om det skulle krävas att de kan framställas i industriell skala. Eftersom projektet är organkemiskt och inte kemitekniskt beslutades att det tidigare skulle gälla, även om frågan om uppskalning till industriell skala av produktionen av respektive molekyl naturligtvis är mycket viktig. I slutändan valdes två alkoholer, en aminoalkohol, ett aminosyraderivat och två aminer. Tanken var att testa olika sorters aminer och alkoholer som hade ytterligare en funktionell grupp, förutom den som tänktes reagera.

Bland alkoholer valdes furfurylalkohol eftersom den både har en aromatisk grupp och är en primär alkohol. 1,5-pentandiol valdes eftersom den är en diol där båda hydroxylgrupperna är primära. Förhoppningen var att den skulle kunna bilda ringar, där båda hydroxylgrupperna skulle binda till kväveatomen i aminen, eller att den skulle polymerisera. Valet av 4-amino-1-butanol grundades i att den skulle kunna reagera med sig själv så att endast en reaktant skulle behövas. Den skulle även kunna polymerisera.

En stor del av argumentet när de olika aminerna valdes var att många av deras derivat ingår i bland annat läkemedel. Att visa att dessa aminer fungerar i HB blir då ett sätt att visa på tänkbara applikationer av HB. Samtidigt valdes aminerna så att de hade olika funktionella grupper utöver amingruppen: indol är aromatisk, fenyletylamin är en enkel primär amin och aminosyraderivatet L-alaninmetylerhydroklorid bär en esterbindning.

5.2 Reaktioner

Syftet med arbetet är att utföra HB-reaktioner mellan reaktanter som kan utvinnas ur biomassa och att en HB-reaktion mellan dessa reaktanter ännu inte finns publicerat. Projektet är i stor utsträckning ett kvalitativt arbete och fokus läggs på att lyckas med så många reaktioner som möjligt. En lyckad reaktion anses vara en fullständigt utförd HB-reaktion där produkten innehåller den önskade C-N-bindningen oavsett utbyte. Som utgångspunkt för det laborativa arbetet används litteraturstudier över tidigare lyckade reaktioner för respektive reaktant för att etablera rimliga reaktionsbetingelser. För specifikt utförande för samtliga reaktioner samt källhänvisning till de artiklar som reaktionsbetingelser baserats på, se Appendix A.

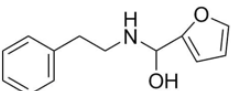
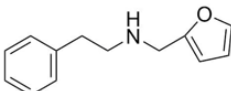
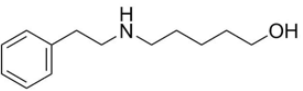
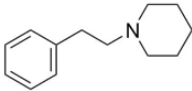
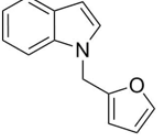
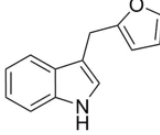
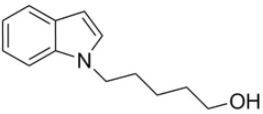
	Amin	Alkohol	T, °C	Tid, h	Reagens
1			120	22	[Ru(<i>p</i> -cymen)Cl ₂] ₂ dppf Kalium- <i>tert</i> -butoxid
2			110	22	[Ir(COD)Cl] ₂ dppf K ₂ CO ₃
3			120	21	[Cp*IrCl ₂] ₂ NaHCO ₃
4			110	16	[Ru(<i>p</i> -cymen)Cl ₂] ₂ dppf Kalium- <i>tert</i> -butoxid
5			120	16	Shvos katalysator PTSA
6			120	16	Shvos katalysator PTSA
7			120	16	[Cp*IrCl ₂] ₂ K ₂ CO ₃
8			110	18	[Ir(COD)Cl] ₂ dppf K ₂ CO ₃
9 10 11			160	1	[Ir(COD)Cl] ₂
12			120	16	[Ir(COD)Cl] ₂

Tabell 1: Reaktionsschema för samtliga reaktioner med temperatur, tid för värmning och reagens i de tre vänstra kolumnerna. Ett allmänt reaktionsschema för HB-reaktionen ses längst upp i tabellen. Produkter och utbyten finns i tabell 2. Reaktion 9, 10 samt 11 värmdes i mikrovågsreaktor, restrerande reaktioner värmdes i oljebad.

Samtliga reaktioner och produkter syns i tabell 1 respektive tabell 2, reaktionerna är numrerade 1-9 och produkterna A-G. I reaktion 1, 2 samt 9-12 användes likadana reaktanter men utfördes

med olika uppsättning av reagens²³, samma gäller för reaktion **3** och **4**. Uppsättningen av reagens baserades på litteraturstudier där de lyckats utföra en HB-reaktion med antingen aminen eller alkoholen. Reaktion **5**, **6**, **7** samt **8** har enbart utförts med en uppsättning av reagens. För detaljerat utförande av samtliga reaktioner samt bifogade analysresultat i form av spektrum för respektive reaktion, se appendix A.

För majoriteten av reaktionerna studerades först ett rå-¹H-NMR-spektrum, det vill säga ett ¹H-NMR-spektrum på den obearbetade produkten, för att avgöra om vidare analys är önskad. Analysen följdes upp med upprening av provet med flashkromatografi och ett ¹H-NMR kördes för respektive fraktion som togs ut ur kromatografen. Vidare analyserades provet med LC-MS, ¹³C-NMR samt IR-spektroskopi efter behov för att identifiera eventuell bildad produkt. Vid analys av samtliga NMR-spektrum användes ett predikterat spektrum²⁴ vid jämförelse av erhållna resultat. Predikterade spektrum hämtades från programvaran *ChemDraw Professional* i funktionen *NMR-predict* och om inget annat anges antogs utslag i spektrumet vara startmaterial eller lösningsmedel.

		Utbyte, %			Utbyte, %
A ₁		3	B _{1,2,12}		1: 15 2: 2 12: 7
C ₃		11	D ₃		0
E ₅		16	F ₅		14
G ₆		18			

Tabell 2: Molekylstrukturer för bildade produkter samt deras utbyten. Nedsänkt siffra anger från vilken reaktion produkten bildats.

Fenyletylamin och furfurylalkohol: Som inledning till det laborativa arbetet användes fenyletylamin för reaktionerna **1-4** tillsammans med två olika alkoholer. Reaktion **2** bildade den önskade produkten **B** med utbytet 2% medan reaktion **1** bildade produkt **A** med utbytet 13%. Produkt **A** är en intermediär för HB-reaktionen och kallas generellt för en hemiaminal, för allmän struktur se rad 1 i figur 2. Att intermediären bildats antydde i ¹H-NMR spektrumet och bekräftades med en LC-MS analys. Reaktion **1** genomfördes en andra gång i förhoppning av att lyckas bilda den önskade produkten **B**, denna gång med en temperaturökning på oljebadet av 10°C till 120°C. Vid andra

²³Hjälp-molekyl i reaktion som inte reagerar, exempelvis katalysator, ligander och syra/bas.

²⁴Ett spektrum som visar hur en given molekyl förväntas se ut i en ¹H-NMR/¹³C-NMR analys. Det förväntade spektrumet baseras på tidigare gjorda studier.

försöket bildades både den önskade produkten **B** och intermediären **A**, resultatet bekräftades med $^1\text{H-NMR}$ och LC-MS analys. Utbytena blev denna gång 3% för intermediären **A** och 15% för den önskade produkten **B**.

Fenyletylamin och 1,5-pentandiol: För reaktionerna **3** och **4** användes 1,5-pentandiol tillsammans med fenyletylamin. Med en diol var förhoppningen att kunna bilda flera olika produkter, exempelvis cykliska produkter eller en polymer. Projektgruppen upptäckte att en HB-reaktion mellan fenyletylamin och 1,5-pentandiol redan genomförts och publicerats av Arrey B. Enyong och Bahram Moasser[23]. Detta bryter mot syftet att försöka lyckas med en HB-reaktion på tidigare obeprövade kombinationer av reaktanter. I HB-reaktionen mellan fenyletylamin och 1,5-pentandiol använde Enyong och Moasser en ligand som de själva har tillverkat. Projektgruppen beslöt därför att fortsätta och utföra samma reaktion dock med liganden dppf²⁵, vilket är en vanligt förekommande ligand i samband med HB-reaktionen. Vid första försöket av reaktion **3** skedde ingen reaktion och analys visade enbart startmaterial. I önskan om att behålla reaktionen så grön som möjligt användes *tert*-amylalkohol som lösningsmedel istället för toluen som användes i artikeln där reaktionsbetingelserna är tagna. Reaktionen genomfördes en andra gång, denna gång med toluen som lösningsmedel. För andra försöket tydde analys med $^1\text{H-NMR}$ samt LC-MS på att både produkt **C** och **D** bildats, se tabell 2. För att klargöra vilken eller vilka produkter som bildats analyserades provet med $^{13}\text{C-NMR}$. Med ett $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum kunde produkt **D** uteslutas och den bildade produkten för reaktion **3** var slutligen **C** med ett utbyte på 11%. Även reaktion **4** utfördes två gånger. Första försöket genomfördes vid en temperatur på 55°C med avsikt att lyckas utföra önskad syntes vid relativt låga temperaturer. $^1\text{H-NMR}$ -analys gav små utslag av att en eventuell produkt bildats varpå reaktionen utfördes en andra gång. För andra försöket höjdes temperaturen på oljebadet till 110°C i förväntan om att bilda mer av den indikerade produkten. Vidare analys visade att ingen produkt bildats.

Med avseende på resultatet från reaktion **1** och **2** samt reaktion **3** och **4** är det möjligt att en iridiumbaserad katalysator passar bäst i en HB-reaktion med fenyletylamin med tanke på att både reaktion **2** samt **3** gav produkt. Reaktion **1** fungerade med en ruteniumbaserad katalysator och gav även högst utbyte av de fyra reaktionerna. Dock genomfördes inte reaktionerna på samma sätt flera gånger och det går därmed inte med säkerhet att säga vilken katalysator som fungerar bäst, endast att båda fungerar för reaktionerna. För reaktion **4** är det möjligt att en annan faktor påverkade resultatet, exempelvis lösningsmedlet som för reaktionen var ett överskott av alkoholen i de båda försöken.

Indol och furfurylalkohol/1,5-pentandiol: I reaktionerna **5** och **6** användes indol som amin. Indol är unik jämfört med andra molekyler i en HB-reaktion, se avsnitt 2.2.2, i avseendet att med samma reaktionsbetingelser kan både en C-N- och/eller en C-C-bindning bildas med hjälp av Shvos katalysator. I reaktion **5** reagerade indol med furfurylalkohol och gav två olika produkter, en var den önskade produkten med en C-N-bindning och en var biprodukten där en C-C-bindning skapats på position 3 i indol. Bevis för att dessa produkter bildades baseras på antingen förekomsten eller frånvaron av en topp motsvarande en N-H-bindning i $^1\text{H-NMR}$ -spektrumet. Vätebindningar resulterar i en bred topp och om en sådan syns i spektrumet indikerar det att alkyleringen skett på någon annan position än kvävet i indol, nämligen position 3. I reaktion **6** reagerade indol med 1,5-pentandiol som precis för reaktion **3** och **4**, i teorin, kan leda till flera produkter. LC-MS-analys tydde på att en av hydroxylgrupperna i 1,5-pentandiol bundits till indol. Dock gav analysen inga specifikationer på om det var en C-C- eller en C-N-bindning som hade bildats eftersom båda varianter har samma massa. $^1\text{H-NMR}$ - samt $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum från provet jämfördes med predikterade spektrum för de två möjliga produkterna för att slutligen avgöra att molekyl **G** var den bildade produkten med ett utbyte på 18%.

²⁵1,1'-Bis(diphenylphosphoreageradeino)ferrocene.

4-amino-1-butanol: I reaktion **7** användes 4-amino-1-butanol, som är både en amin och en alkohol, som enda reaktant. Likt reaktionerna med 1,5-pentandiol som alkohol kunde även reaktion **7** bilda en mängd olika produkter, exempelvis polymerisera till större komplex eller reagera med sig själv och bilda en cyklisk molekyl. Inget resultat erhöles ur de analysmetoder som frekvent användes under projekttiden. En del av analysmetoderna använder UV/VIS-detektorer vilket innebär att för en molekyl som 4-amino-1-butanol och de produkter som den kan bilda i en HB-reaktion inte kan detekteras då de inte innehåller dubbelbindningar. Vidare analys hade krävt ytterligare tid som valdes att lägga på resterande reaktioner.

L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid och furfurylalkohol: I reaktion **8** användes L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid tillsammans med furfurylalkohol. Reaktionen utfördes med samma reaktionsbetingelser som reaktion **2**. L-Fenylalaninmetylester bildas till följd av en esterifiering av karboxylgruppen i aminosyran fenylalanin och är på så vis en skyddad version av aminosyran. L-Fenylalaninmetylester användes i hopp om att en HB-reaktion mellan aminosyran och furfurylalkohol skulle ske på amingruppen och bilda en C-N-bindning. Tidigt under upparbetningen av provet visade analys lovande resultat om eventuell produktbildning. Vidare analys klargjorde att reaktionen misslyckats och ingen produkt hade bildats i reaktion **8**.

Fenyletylamin och furfurylalkohol - mikrovågsreaktor: För reaktion **9**, **10** och **11** användes mikrovågsreaktor istället för oljebad som värmekälla. Reaktionen var identiska förutom med avseende på vilket lösningsmedel som användes. För reaktion **9** användes *tert*-amylalkohol som lösningsmedel, för reaktion **10** användes vatten och för reaktion **11** användes inget lösningsmedel. Reaktionen med *tert*-amylalkohol som lösningsmedel samt reaktionen utan lösningsmedel gav ingen produkt. Reaktanterna verkar inte ha reagerat alls eftersom ¹H-NMR-spektrum endast visade startmaterial.

Reaktionen med vatten som lösningsmedel kunde inte genomföras i mikrovågsreaktorn på grund av att det överhettades. Sålunda kördes det istället i oljebad som tidigare reaktioner, temperaturen på oljebadet var 120°C, och benämns framöver reaktion **12**. Produkten **B** erhöles denna gång trots att provet inte hade tillsatts ligand eller bas. Detta resultat är intressant eftersom det visar att HB-reaktionen kan ge produkt med vatten som lösningsmedel.

5.3 Projektets koppling till de tolv principerna

Projektet grundas till stor del på grön kemi i den mening att reaktanter och lösningsmedel har valts med hänsyn till de tolv principerna, se avsnitt 2.1.1, för grön kemi. Ett flertal av principerna har uppfyllts genom att HB-reaktionen är av grön karaktär gentemot de alternativa reaktionsstegen, se avsnitt 2.2, som krävs för en motsvarande reaktion. I detta avseende uppfylls den *tredje principen* för grön kemi eftersom syntesvägen har valts med avseende på att reducera användningen av reduktionsmedel som behövs i samband med exempelvis reduktiv aminering. Ytterligare en fördel med HB-reaktionen är att dess enda biprodukt är vatten. Detta kan tolkas som att den *första principen* är delvis uppfylld eftersom HB-reaktionen har färre biprodukter i det avseende att inga toxiska reduktionsmedel använts. Dessutom är vatten en harmlös biprodukt som är relativt enkel att hantera.

HB-reaktionen anses vara mycket atomeffektiv, vilket innebär att en stor mängd av de atomer som finns i reaktanterna återfinns i slutprodukten. Utbytena som erhållits för de önskade produkterna i detta projekt ligger under 18%. Projektet är en kvalitativ studie och därmed har inte en optimering av reaktionsbetingelserna skett varför utbytet är lågt. Vidare laborativa försök med förändrade betingelser i form av exempelvis stökiometriska förhållanden mellan komponenterna, temperatur samt tid i värmebad skulle troligtvis ge högre utbyte. Därmed finns det potential för att en större mängd av reaktanterna skall återfinnas i produkten, vilket skulle bidra till att den *andra principen* uppfylls i högre grad.

För samtliga reaktioner i projektet har reaktanter som kan erhållas från biomassa använts. Därmed anses de vara av förnyelsebar karaktär vilket uppfyller den *sjunde principen*. Däremot finns det reaktioner som avviker från detta i den benämningen att de använder icke-förnyelsebara katalysatorer samt lösningsmedel. Vid samtliga försök har katalysatorer använts för att öka selektiviteten av önskad produkt, vilket även kopplar till den *nionde principen*. De katalysatorer som använts i projektet är inte av hållbar karaktär i den benämningen att de innehåller metallerna iridium och rutenium, vilka är begränsade resurser. Alternativa katalysatorer för reaktionen har inte studerats närmre, vilket motiveras med att de används i en såpass låg mängd. För att göra HB-reaktionen mer hållbar kan det vara av intresse för vidare forskning att studera alternativa katalysatorer. Exempelvis finns det forskning på järnkatalysatorer som ser lovande ut.

Vid val av lösningsmedel har *tert*-amylalkohol prioriterats framför toluen eftersom det är mindre skadligt för hälsa och miljö, därmed har den *femte principen* tagits i åtanke vid val av lösningsmedel. Det framgick även att vatten kunde användas som lösningsmedel i reaktion **12**, vilket bidrar till att den femte principen uppfylldes i högre grad för denna reaktion. Däremot har ett flertal hjälpkemikalier använts under det laborativa arbetet som är skadliga för både hälsa och miljö. Exempelvis har ett flertal klorerade lösningsmedel använts vid upparbetning. Detta motiveras dock med att dessa hjälpkemikalier har använts för att erhålla ett resultat i form av upparbetning och analys. Projektets syfte är att påvisa huruvida reaktioner med startmaterial från förnyelsebara källor är möjliga. Detta kräver tillämpning av etablerade analysmetoder, vilka har inkluderat användning av kemikalier som är skadliga för hälsa och miljö. I strävan att uppfylla den femte principen i högre grad tillsattes alkoholen i överskott i reaktion **4**, för att agera som både lösningsmedel och reaktant. Därmed reducerades antalet hjälpkemikalier. Denna reaktion gav dock ingen produkt och därmed anses den femte principen vara delvis uppfylld med motivering av val av lösningsmedel.

De kemikalier som har använts i projektet är omodifierade när de köpts in, med undantaget L-fenylalaninmetylesterhydroklorid som är en skyddad variant av fenylalanin. Denna reaktant valdes för att öka mångfalden av använda reaktanter. Detta medför att den *åttonde principen* anses vara uppfylld till stor del.

De principer för grön kemi som inte uppfyllts i detta projekt är 4,6 och 10-12. Anledningen till att de inte inkluderas är att projektet inte ser till produkternas användningsområde och därmed kan den *fjärde principen* inte inkluderas. Vidare studier inom området kan komma att studera de bildade produkterna och deras inverkan på hälsa och miljö, efter att de har förbrukats vilket skulle inkludera den *tionde principen*. Projektet har inte heller behandlat att optimera reaktionsvägen för HB, vilket innebär att den *elfte principen* inte uppfyllts.

Den *tolfte principen* behandlades inte med det avseendet att en jämförelse av alternativa startmaterial inte har gjorts. Därmed kan inte de använda startmaterialen för reaktionerna motiveras ha en lägre olycksrisk gentemot alternativa startmaterial.

Gällande energiresurser och inverkan på miljö och ekonomi har värmning av reaktionerna med mikrovågor, se avsnitt 2.2.3 studerats som ett alternativ till oljebad. Denna metod reducerar reaktionstiden och minskar därmed användandet av energiresurser, vilket skulle innebära att den *sjätte principen* uppfylldes. Dock gav denna metod för värmning av reaktioner inget önskvärt resultat och därför uppfylldes inte principen.

I detta projekt har det eftersträvat att uppfylla ett flertal av de tolv principerna för grön kemi, för att få en hållbar karaktär. HB-reaktionen i sig medför att ett flertal av principerna kan inkluderas men det finns ett flertal optimeringar som kan studeras mer ingående. Därmed finns det god potential för vidare studier där ett flertal parametrar kan optimeras och fler principer kan inkluderas.

6 Slutsats och framtida utveckling

Projektets syfte om att genomföra HB-reaktionen på utvalda förnyelsebara startmaterial har delvis uppnåtts. Målet var att testa olika molekyler för att visa att HB kan användas för att bilda C-N-bindningar. I 6 av 12 reaktioner där olika alkoholer och aminer har tillåtits reagera bildades de enkla C-N-bindningar som förväntats. Inga ringstrukturer har bildats men i en av de lyckade reaktionerna har även en C-C-bindning bildats. Låga utbyten har erhållits i de lyckade försöken eftersom reaktionsbetingelserna inte har optimerats, istället har varje reaktion endast körts enstaka gånger. Projektet har genomsyrats av att arbeta i linje med många av principerna för grön kemi. Dels genom att reaktionen HB i sig uppfyller många av principerna som Paul Anastas och John C. Warner har formulerat, men även att förnyelsebara startmaterial har valts.

Projektet har visat att HB kan användas för att bilda C-N-bindningar i molekyler med fler än en funktionell grupp. Visserligen har utbytena varit låga, men det finns stora möjligheter till optimering av reaktionsbetingelserna eftersom det har visats att HB kan ge utbyten på upp till 80-90%. Att visa att HB kan användas på högre funktionaliserade grupper ger potential för en framtida kemikalieindustri med biobaserade molekyler som startmaterial. Det öppnar för möjligheten att använda startmaterial med hög komplexitet och heterogenitet. Nya material kan bli resultatet av detta, men framför allt ger det möjlighet att bättre bevara den komplexitet som molekyler från biomassa uppvisar.

6.1 Framtida utveckling

Det går att urskilja två möjliga spår för att gå vidare med projektet. Antingen läggs fokus på att hitta fler, högre funktionaliserade startmaterial från biomassa som kan reagera i en HB-reaktion, eller så går det att arbeta med själva reaktionen. För att gå vidare med detta projekt är det mer intressant att studera de utvalda startmaterialen mer djupgående och få högre utbyten, än att inkludera nya startmaterial. Det finns i projektet reaktioner som inte gått som förväntat och det är av större intresse att titta närmare på dessa än att bredda projektet genom att använda fler startmaterial. Det vore också intressant att köra reaktionerna flera gånger för att få bättre underlag för mer kvantitativa slutsatser.

Gällande reaktionen HB finns det ett flertal möjligheter för att ge den en grönare karaktär, det vill säga uppfylla principerna för grön kemi i än större utsträckning än i detta projekt. Exempelvis kan reaktionen göras mer energieffektiv genom att utföras vid en lägre temperatur, alternativt köras under en kortare tid i en mikrovågsreaktor. Det finns även möjlighet att genomföra reaktionen med alternativa katalysatorer, exempelvis baserade på järn, vilket är ett mer hållbart alternativ gentemot att använda de sällsynta metallerna iridium och rutenium. Dessutom finns det ett flertal reaktionsbetingelser och delar av reaktionsmekanismen som kan optimeras för att erhålla goda utbyten. Detta skulle även leda till att reaktionen skulle bli mer ekonomiskt hållbar, eftersom energibehovet för att driva reaktionen skulle reduceras samt att järn är ett mer ekonomiskt alternativ gentemot iridium och rutenium.

Det är även på längre sikt av intresse att studera huruvida startmaterial med lägre renhetsgrad, gentemot de använda på laborativ skala, agerar i HB. Detta eftersom det skulle vara gynnsamt att de startmaterial som erhålls från förnyelsebara källor inte behöver renas upp i alltför hög grad, eftersom detta är en mycket energikrävande process. Om detta skulle resultera i reaktioner med godtagbart utbyte finns det potential att reducera energibehovet för upprening före reaktion och därmed minska den totala energiåtgången för att driva processen.

Allra bäst är om de spåren kan kombineras för att visa att HB kan vara en energieffektiv reaktion som kan ta hand om de biomolekyler som kommer vara en del av framtidens kemikaliesamhälle.

Referenser

- (1) Olsson, O. G. Biomassa., *Nationalencyklopedin*, <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lång/biomassa>, [hämtad: 2016-05-16].
- (2) Cséfalvay, E.; Horváth, I. T. Chemicals from renewable feedstocks., *Access Science*, <http://www.accessscience.com/content/chemicals-from-renewable-feedstocks/YB130337>, [hämtad: 2016-05-16].
- (3) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*, 2:a uppl.; Oxford University Press: Oxford, 2012.
- (4) Moore, J. A. Organic chemistry - naturally occurring compounds., *Access Science*, <http://www.accessscience.com/content/organic-chemistry/475100>, [hämtad: 2016-05-16].
- (5) Anastas, P.; Eghbali, N. Green chemistry: principles and practice. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 301–312.
- (6) Anastas, P. T.; Warner, J. S., *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, 1998.
- (7) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. Hydrogen autotransfer in the N-alkylation of amines and aelated compounds using alcohols and amines as electrophiles. *Chemical Reviews* **2010**, 1611–1641.
- (8) Zakzeski, J.; Bruijninx, P. C. A.; Jongerius, A. L.; Weckhuysen, B. M. The catalytic valorization of lignin for the production of renewable chemicals. *Chemical Reviews* **2010**, 3552–3599.
- (9) Safety information for toluene, anhydrous, 99.8%., *Sigmaaldrich*, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/244511?lang=en®ion=SE>, [hämtad: 2016-05-16].
- (10) Safety information for 2-Methyl-2-butanol ReagentPlus®, 99%., *Sigmaaldrich*, <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/152463?lang=en®ion=SE>, [hämtad: 2016-05-16].
- (11) Marr, A. C. Organometallic hydrogen transfer and dehydrogenation catalysts for the conversion of bio-renewable alcohols. *Catalysis Science & Technology* **2012**, 279–287.
- (12) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. Transition metal catalysed reactions of alcohols using borrowing hydrogen methodology. *Dalton Transactions* **2009**, 753–762.
- (13) Quintard, A.; Rodriguez, J. A step into an eco-compatible future: iron- and cobalt-catalyzed borrowing hydrogen transformation. *ChemSusChem* **2016**, 28–30.
- (14) Andres, A.; Granath, B. Omställning till hållbar värld brådskar., *FN-fakta nr. 2/12: Hållbar utveckling*, <http://www.fn.se/PageFiles/14110/2-12%20H%C3%A5llbar%20utveckling.pdf>, [hämtad: 2016-05-16].
- (15) Brundtland, G. H. Our common future - call for action. *Environmental Conservation* **1987**, 291–294.
- (16) Summary of the pollution prevention act., *United States Environmental Protection Agency*, <https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-pollution-prevention-act>, [hämtad: 2016-05-16].
- (17) History of green chemistry., *American Chemical Society*, <http://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/what-is-green-chemistry/history-of-green-chemistry.html>, [hämtad: 2016-05-16].

- (18) Green chemistry: present., *Center for Green Chemistry & Green Engineering at Yale*, <http://greenchemistry.yale.edu/green-chemistry-present>, [hämtad: 2016-05-16].
- (19) Ellervik, U.; Sterner, O.; Kann, N., *Organisk kemi*, 3:e uppl.; Studentlitteratur: 2014.
- (20) Hamid, M. H. S.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J.; Williams, J. M. Ruthenium-catalyzed N-alkylation of amines and sulfonamides using borrowing hydrogen methodology. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 1766–1774.
- (21) Drabløs, F.; Feyzi, E.; Aas, P. A.; Vaagbø, C. B.; Kavli, B.; Bratlie, M. S.; Peña-Díaz, J.; Otterlei, M.; Slupphaug, G.; Krokan, H. E. Alkylation damage in DNA and RNA—repair mechanisms and medical significance. *DNA Repair* **2004**, 1389–1407.
- (22) Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. Effective reductive amination of carbonyl compounds with hydrogen catalyzed by iridium complex in organic solvent and in ionic liquid. *Tetrahedron*, 6988–6992.
- (23) Enyong, A. B.; Moasser, B. Ruthenium-catalyzed N-alkylation of amines with alcohols under mild conditions using the borrowing hydrogen methodology. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 7553–7563.
- (24) Severin, R.; Doye, S. The catalytic hydroamination of alkynes. *Chemical Society Reviews* **2007**, 36, 1407–1420.
- (25) Martínez-Asencio, A.; Ramón, D. J.; Yus, M. N-Alkylation of poor nucleophilic amines and derivatives with alcohols by a hydrogen autotransfer process catalyzed by copper(II) acetate: scope and mechanistic considerations. *Tetrahedron* **2011**, 3140–3149.
- (26) Feringa, B. L.; Yan, T.; Barta, K. Iron catalysed direct alkylation of amines with alcohols. *Nature Communications* **2014**, 5, 5602.
- (27) Shriver, D. F.; Atkins, P. W.; Langford, C. H., *Inorganic Chemistry*, 2:a uppl.; Oxford University Press: Oxford, 1994.
- (28) Samec, J. S. M.; Backvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reactions. *Chemical Society Reviews* **2006**, 237–248.
- (29) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. Substitution of alcohols by N-nucleophiles via transition metal-catalyzed dehydrogenation. *Chemical Society Reviews* **2015**, 2305–2329.
- (30) Lennartson, A., *Periodiska systemet*; Studentlitteratur: Lund, 2011.
- (31) Hartwig, J. F., *Organotransition Metal Chemistry - From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, 2010.
- (32) Bähn, S.; Imm, S.; Mevius, K.; Neubert, L.; Tillack, A.; Williams, J. M.; Beller, M. Selective ruthenium-catalyzed N-alkylation of indoles by using alcohols. *Chemistry – A European Journal* **2010**, 3590–3593.
- (33) Zhang, W.; Dong, X.; Zhao, W. Microwave - assisted solventless reaction of iridium - catalyzed alkylation of amines with alcohols in the absence of base. *Organic Letters* **2011**, 5386–5389.
- (34) Atkins, P. W.; De Paula, J.; Friedman, R. S., *Quanta, Matter, and Change: A molecular approach to physical chemistry*, English, 1:a uppl.; Oxford University Press: Oxford;New York; 2009.
- (35) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 2923–2925.

- (36) Harris, D. C., *Quantitative Chemical Analysis*, 7:e uppl.; Freeman: New York, 2007.
- (37) Bozell, J. J.; Petersen, G. R. Technology development for the production of biobased products from biorefinery carbohydrates—the US Department of Energy’s ”Top 10” revisited. *Green Chemistry* **2010**, 539–554.
- (38) Rinaldi, R., *Catalytic Hydrogenation for Biomass Valorization*; The Royal Society of Chemistry: 2015.
- (39) Lange, J.-P.; v. d. Heide, E.; v. Buijtenen, J.; Price, R. Furfural — a promising platform for lignocellulosic biofuels. *ChemSusChem* **2012**, 150–166.
- (40) Morais, A. R. C.; Dela Justina Matuchaki, M. D.; Andraus, J.; Bogel-Lukasik, R. M. Green and efficient approach of selective conversion of xylose and biomass hemicellulose into furfural in aqueous media using high-pressure CO₂ as sustainable catalyst. *Green Chemistry* **2016**, DOI: 10.1039/C6GC00043F.
- (41) Nakagawa, Y.; Tomishige, K. Production of 1,5-pentanediol from biomass via furfural and tetrahydrofurfuryl alcohol. *Catalysis Today* **2012**, 136–143.
- (42) Koso, S.; Furikado, I.; Shimao, A.; Miyazawa, T.; Kunimori, K.; Tomishige, K. Chemoselective hydrogenolysis of tetrahydrofurfuryl alcohol to 1,5-pentanediol. *Chemical Communications* **2009**, 2035–2037.
- (43) Tseng, Y.-T.; Wang, W.-J.; Ward, J. D.; Lee, H.-Y. Design and control of a process to produce furfuryl alcohol. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* **2015**, 44–52.
- (44) Hoydonckx, H. E.; V. Rhijn, W. M.; V. Rhijn, W.; D. Vos, D. E.; Jacobs, P. A., *Furfural and Derivatives*, 7:e uppl.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2000.
- (45) Manning, P. D. V. Monosodium Glutamate., *Access Science*, <http://www.accessscience.com/content/monosodium-glutamate/433800>, [hämtad: 2016-05-16].
- (46) Werpy, T. A.; Holladay, J. E.; White, J. F. *Top value added chemicals from biomass: I. Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas*; tekn. rapport; 2008.
- (47) Xu, L.; Yao, Q.; Deng, J.; Han, Z.; Zhang, Y.; Fu, Y.; Huber, G. W.; Guo, Q. Renewable N-heterocycles production by thermocatalytic conversion and ammonization of biomass over ZSM-5. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2015**, 2890–2899.
- (48) Murai, Y.; Masuda, K.; Ogasawara, Y.; Wang, L.; Hashidoko, Y.; Hatanaka, Y.; Iwata, S.; Kobayashi, T.; Hashimoto, M. Synthesis of photoreactive 2 - phenethylamine derivatives – synthesis of adenosine derivatives enabling functional analysis of adenosine receptors by photoaffinity labeling. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, 2428–2433.
- (49) Straub, B. W.; Kicherer, M.; Schilcher, S. M.; Hammes, W. P. The formation of biogenic amines by fermentation organisms. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung* **1995**, 79–82.
- (50) Panoutsopoulos, G. I.; Kouretas, D.; Gounaris, E. G.; Beedham, C. Enzymatic oxidation of 2 - phenylethylamine to phenylacetic acid and 2 - phenylethanol with special reference to the metabolism of its intermediate phenylacetaldehyde. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **2004**, 273–279.
- (51) Mikroorganism., *Nationalencyklopedin*, <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/mikroorganism>, [hämtad: 2016-05-16].
- (52) Kircher, M. The Emerging Bioeconomy: Industrial Drivers, Global Impact, and International Strategies. *Industrial Biotechnology* **2014**, 11–18.

- (53) Kjeldsen, T. Yeast secretory expression of insulin precursors. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2000**, 277–286.
- (54) Li, J.; Sha, Y. A convenient synthesis of amino acid methyl esters. *Molecules* **2008**, 1111–1119.
- (55) Mirviss, S. B.; Dahod, S. K.; Empie, M. W. Synthesis of L-phenylalanine methyl ester. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **1990**, 651–659.
- (56) Nakamura, N.; Sulaswatty, A.; Nishimura, S.; Matsunaga, T.; Kitamura, T.; Tsuji, M.; Kawaguchi, T. Phenylalanine methyl ester production from phenylpyruvate methyl ester by immobilized *Nocardia opaca* under high hydrogen pressure. *Journal of Biotechnology* **1992**, 163–171.
- (57) Wendisch, V. F., *Amino Acid Biosynthesis: Pathways, Regulation, and Metabolic Engineering*; Springer: New York; Berlin; 2007.
- (58) Wittcoff, H. A.; Reuben, B. G.; Plotkin, J. S., *Industrial Organic Chemicals*, 3:e uppl.; Wiley: Somerset US, 2013.
- (59) Neale, M. E. Rapid high-performance liquid chromatography method for determination of ethanol and fusel oil in the alcoholic beverage industry. *Journal of Chromatography A* **1988**, 443–450.
- (60) Rennie, R., *A Dictionary of Chemistry*, 7:e uppl.; Oxford University Press: Oxford, 2016.
- (61) Speight, J. G.; ScienceDirect; Knovel, *Handbook of Industrial Hydrocarbon Processes*, 1:a uppl.; Gulf Professional Publishing: San Diego, 2010.
- (62) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. The catalytic amination of alcohols. *ChemCatChem* **2011**, 1853–1864.

A Appendix: Experiment

I detta avsnitt presenteras detaljerad information för utförda reaktioner. Generellt har alla reaktioner utförts med 1,0 mmol alkohol och 1,2 mmol amin. Avsnittet innehåller även bifogade analysresultat i form av spektrum för respektive reaktion. Analysresultaten ligger placerade i ordningen: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS och slutligen IR-spektroskopi. Notera att alla reaktioner inte har analyserats med ovanstående analysmetoder. Alla spektrum som visas är spektrum på fraktioner, fr., som erhöles ur flashkromatografen som innehöll produkt. Om en reaktion genomförts två gånger beskrivs omgången där det bildades mest produkt.

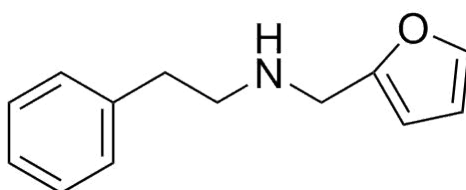
Ett NMR-prov gjordes genom att produkten löstes upp i cirka 600 μl CDCl_3 och sedan fördes över i ett NMR-rör som förslöts. Röret placerades sedan i en NMR apparat av märket Varian MR 400 MHz.

För att bestämma molmassan av produkterna användes en masspektrometer av typen LC-MS. 0.5-1.5 mg produkt löstes upp i en vial tillsammans med 0.5-1.5 ml acetonitril samt en droppe milli-Q-vatten för att erhålla en koncentration mindre än 1 mg/ml. Lösningen filtrerades genom ett membranfilter och sedan placerades vialen i ett LC-MS instrument. LC-MS instrumentet som har använts är av märket *Perkin Elmer Turbo Ion Spray* och använder ett elueringsmedel bestående av en gradient av $\text{MQ}^*\text{H}_2\text{O}$, MeCN och CH_2O_2 .

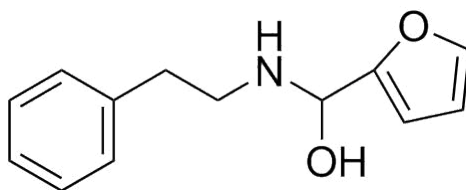
Ett IR-prov förbereddes genom att blanda 3 mg produkt med 297 mg kaliumbromid som sedan formades till en tablett. IR-analysen på tablettan genomfördes med en *PerkinElmer Spectrum One*.

A.1 Furfurylalkohol och fenyletylamin med ruteniumkatalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion utförd med furfurylalkohol som den begränsande reaktanten²⁶. Reaktionen genomfördes två gånger, informationen som följer är från andra omgången. $[\text{Ru}(p\text{-cymen})\text{Cl}_2]_2$ (24.7 mg, 0.04 mmol), dppf (44.6 mg, 0.08 mmol), kalium-*tert*-butanoxid (27.1 mg, 0.24 mmol) och en magnetorrörare fördes in i en vial som sattes under argon. Vialen tillsattes med furfurylalkohol (0.09 ml, 1 mmol), fenyletylamin (0.15 ml, 1.2 mmol) och *tert*-amylalkohol (1 ml) och sattes under värmning i ett 120°C varmt oljebad i 22h. Sedan uppenades provet med flashkromatografi varvid fyra toppar togs ut som sedan analyserades med $^1\text{H-NMR}$. Fr. 25-27 och fr. 46 innehöll produkt och analyserades med LC-MS, $^{13}\text{C-NMR}$. De första av figurerna som följer är baserade på fr. 46 som hade en svart färg. Ordningen på figurerna är $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, LC-MS och IR. Utbytet var 15%. Det bildades även en intermediär, hemiaminal, som återfanns i fr 25-27. Figurer på dess analys visas efteråt i ordning $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ och LC-MS.

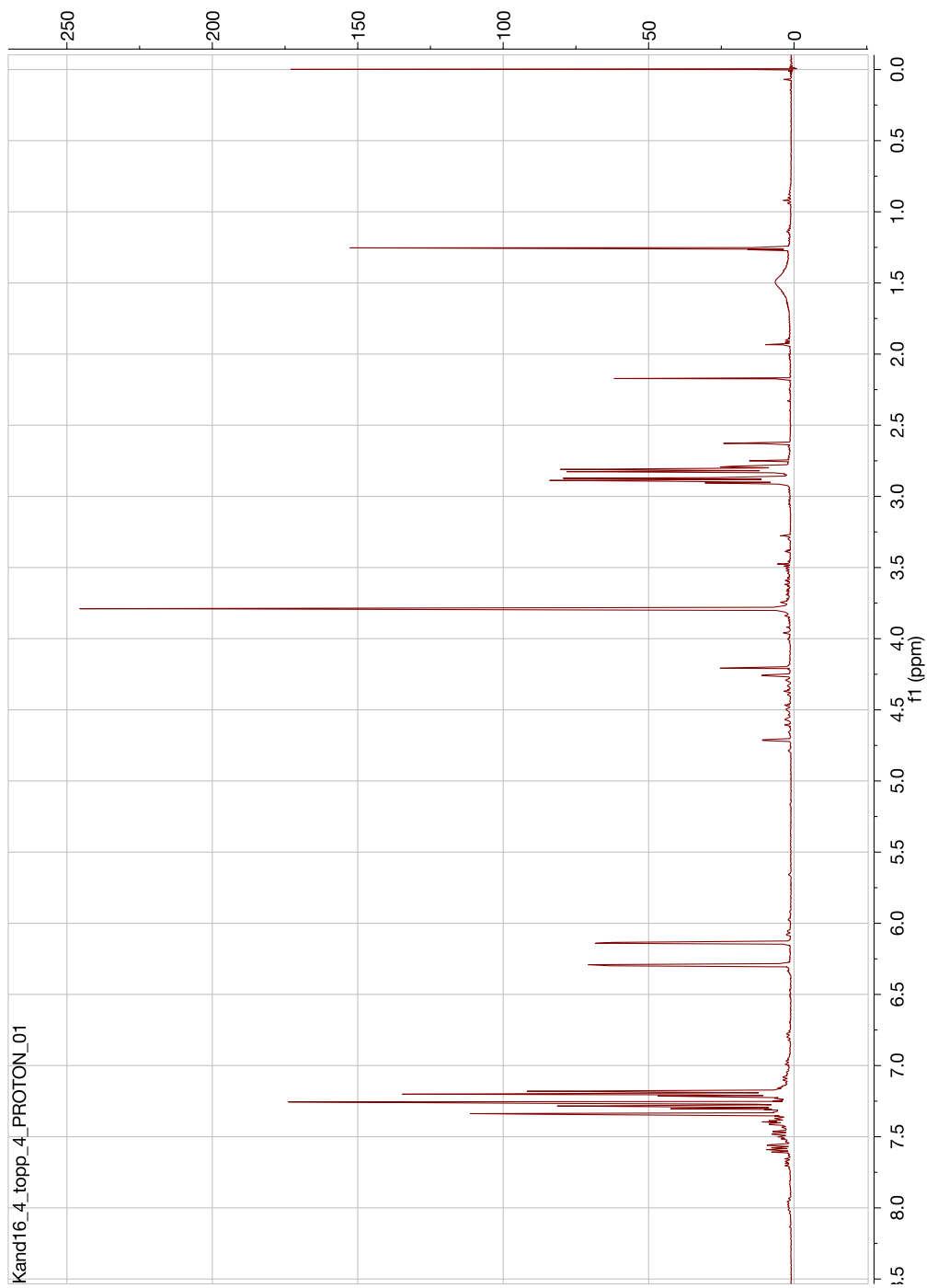


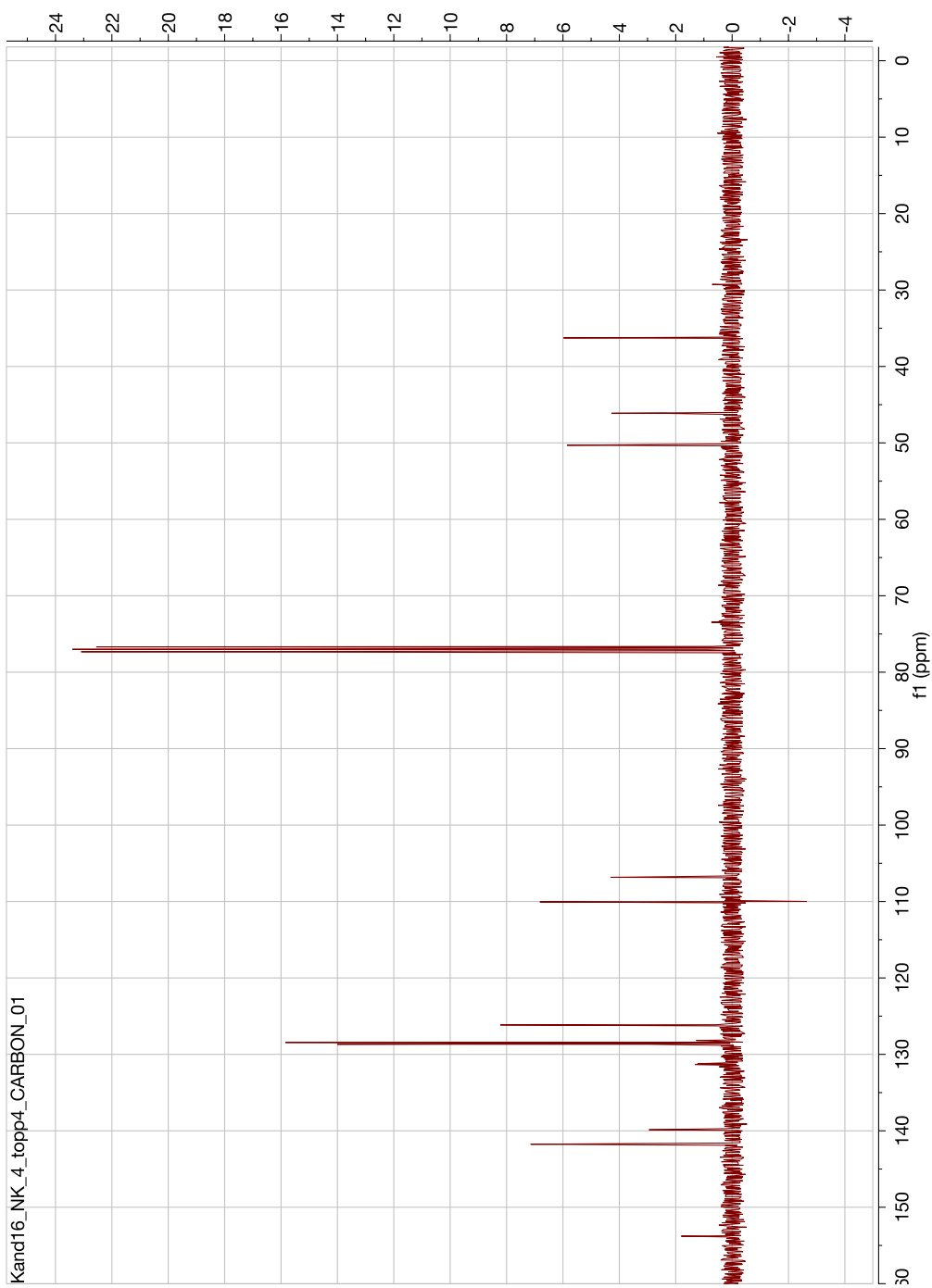
Figur 12: Den önskade produkten för reaktion 1.



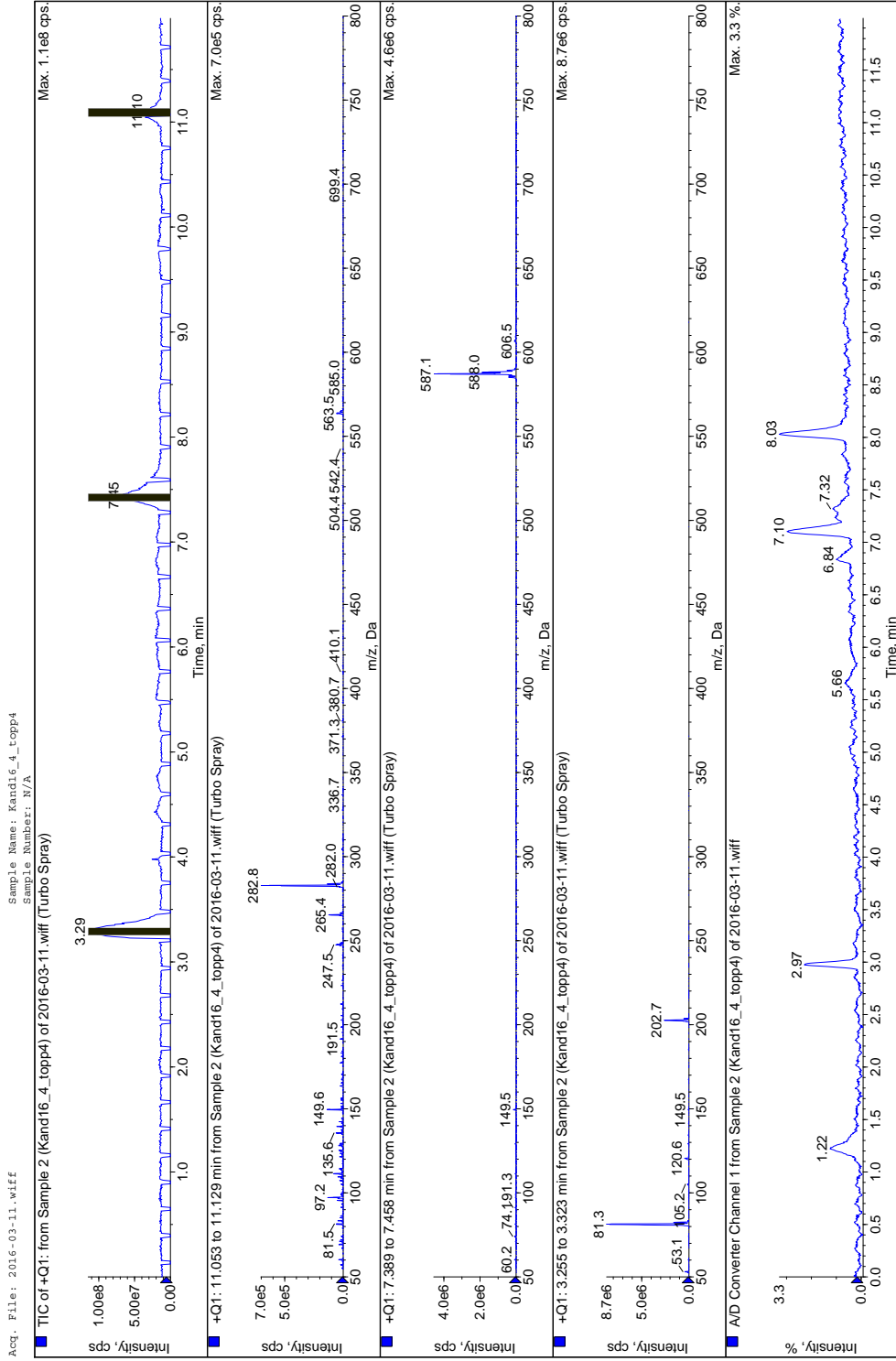
Figur 13: Intermediären som bildades i reaktion 1.

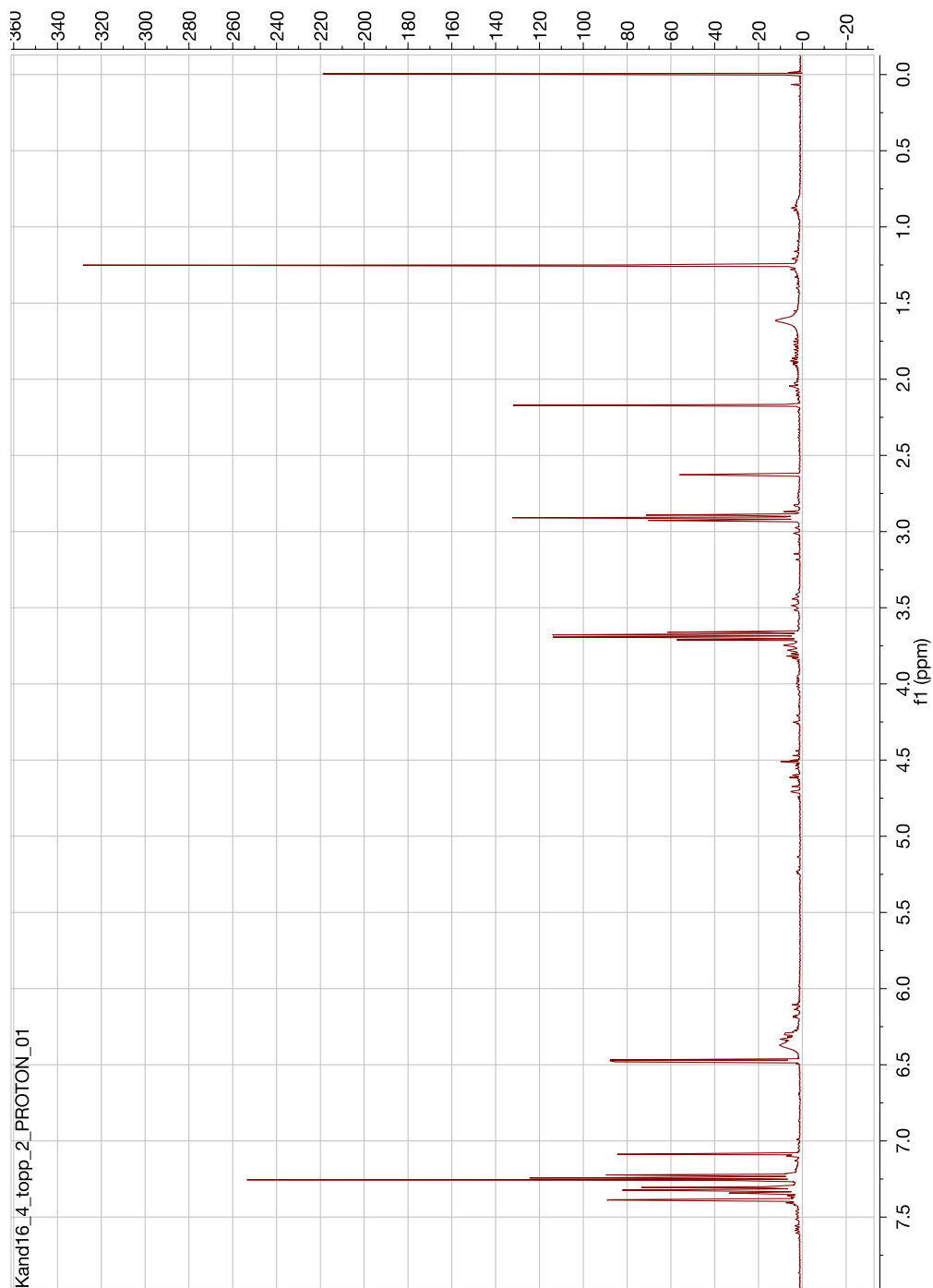
²⁶Enyong, A. B.; Moasser, B. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols under Mild Conditions Using the Borrowing Hydrogen Methodology. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 7553-7563.

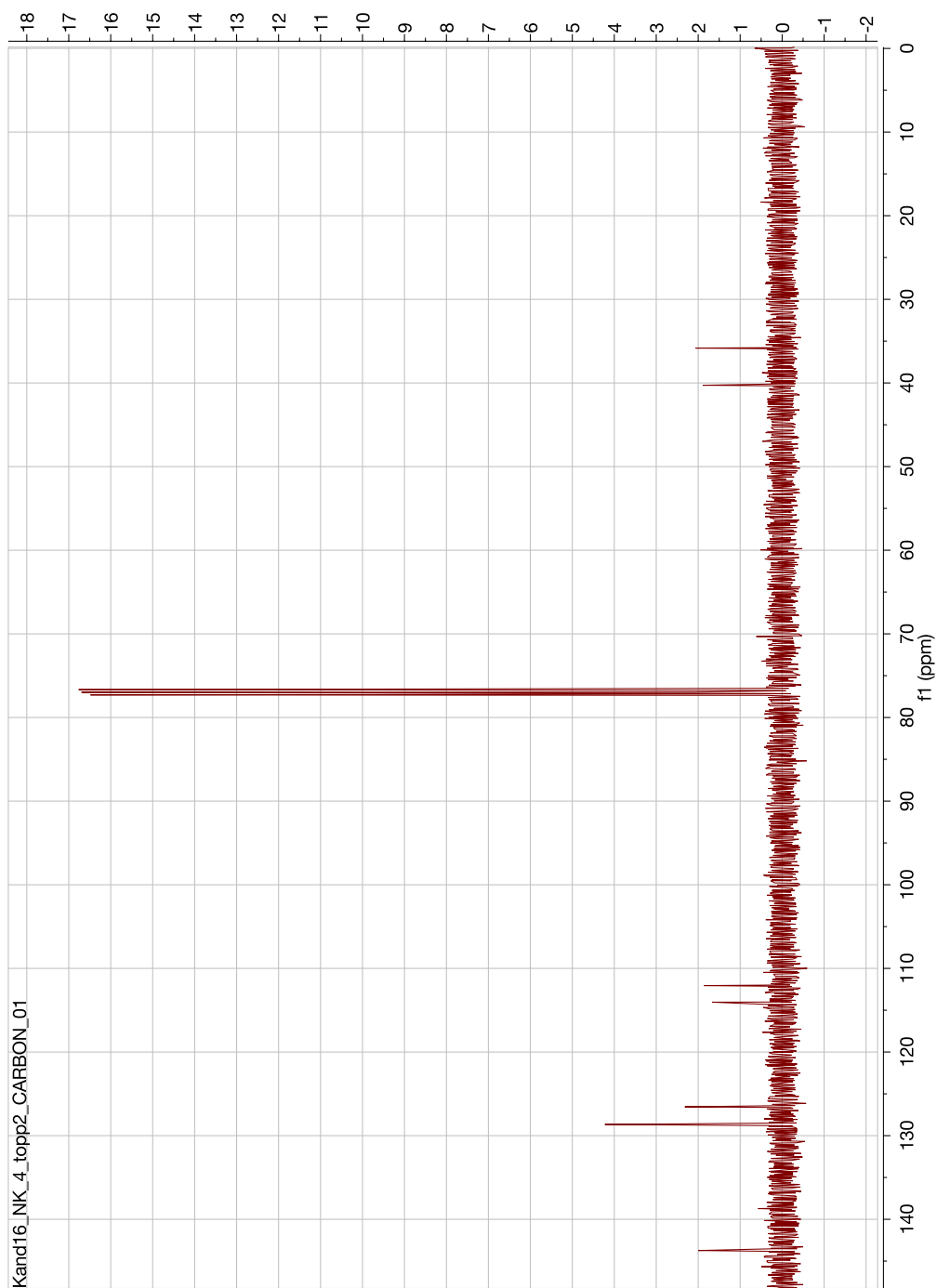


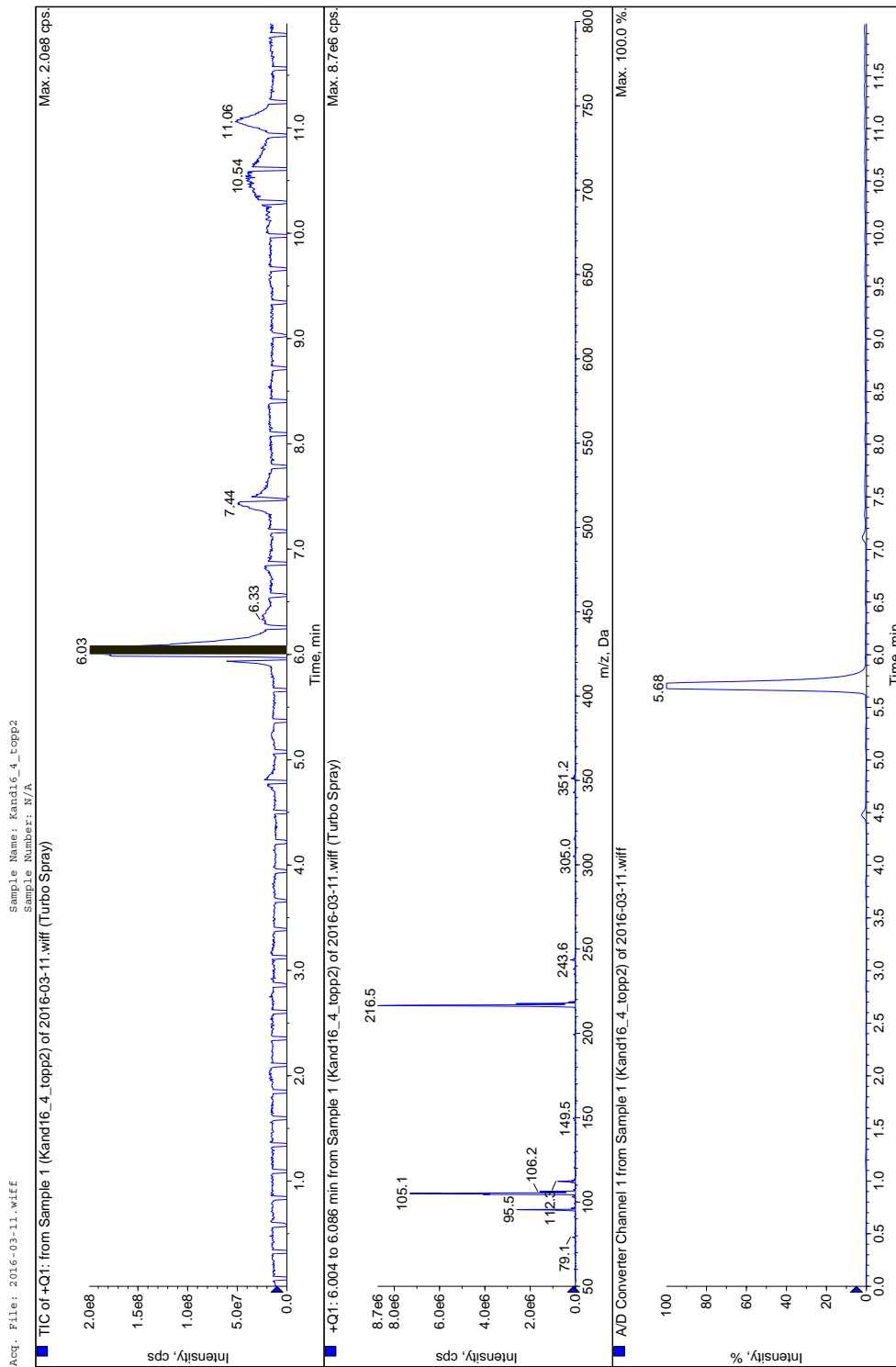


A APPENDIX: EXPERIMENT



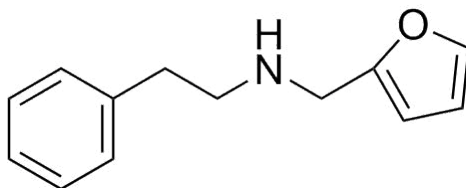






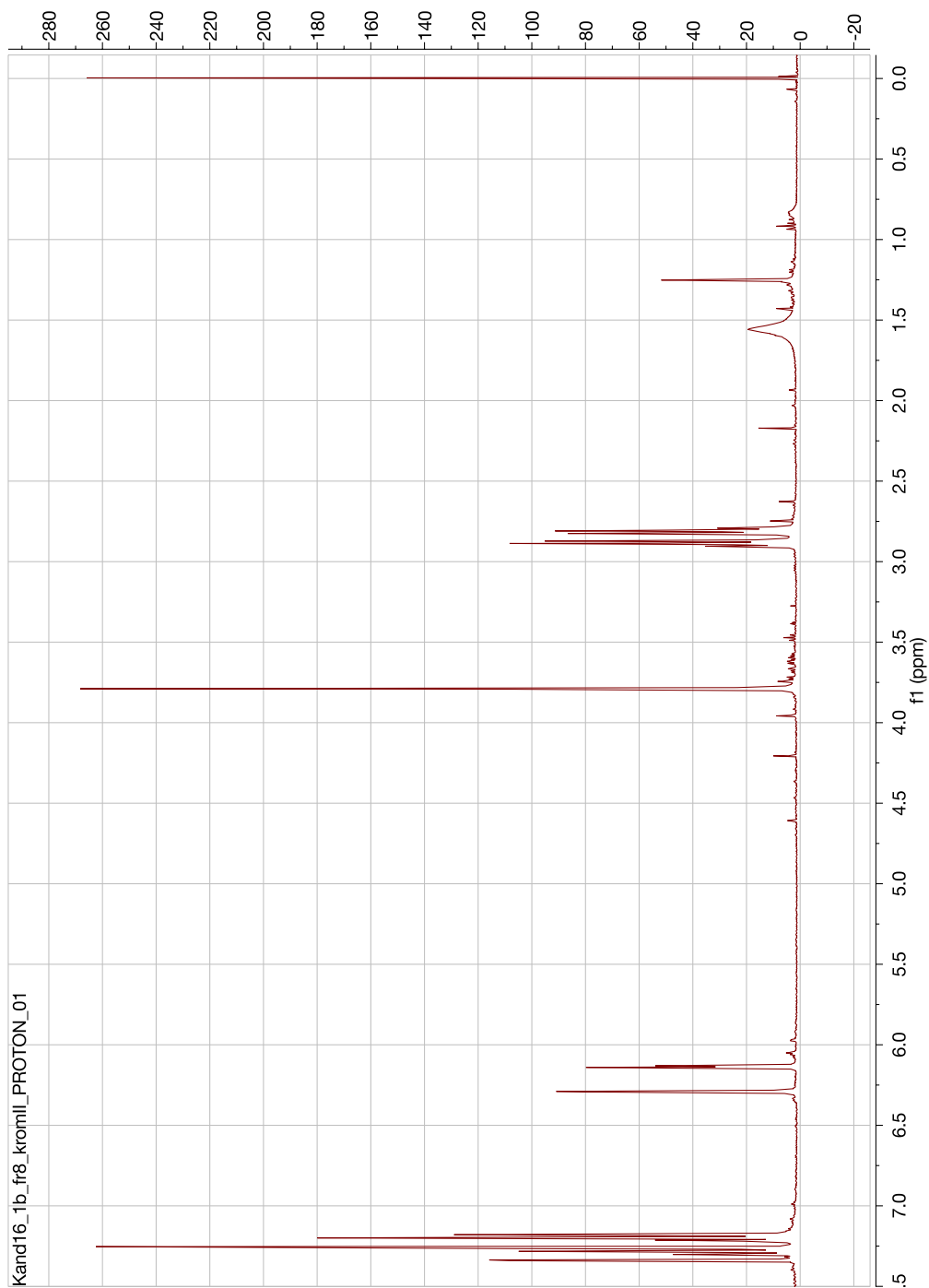
A.2 Fufurylalkohol och fenyletylamin med iridiumkatalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion utförd med en bensylalkohol där alkoholen var den begränsande reaktanten²⁷. Reaktionen genomfördes två gånger, informationen som följer är från andra omgången. $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (17.1 mg, 0.025 mmol), dppf (28.8 mg, 0.05 mmol), K_2CO_3 (7 mg, 0.05 mmol) och en magnetorrörare fördes in i en vial och sattes under argon. Vialen laddades med fufurylalkohol (0.09 ml, 1 mmol), fenyletylamin (0.15 ml, 1.2 mmol) och *tert*-amylalkohol (1 ml) och sattes under värmning i ett 110°C varmt oljebad i 22h. Provet uppenades därefter med flashkromatografi varvid två toppar togs ut. Fr. 8 innehöll produkt och den hade en brunröd rostfärg. Fr. 8 analyserades med ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, LC-MS samt IR och visas nedan i den ordningen. Utbytet var 2%.

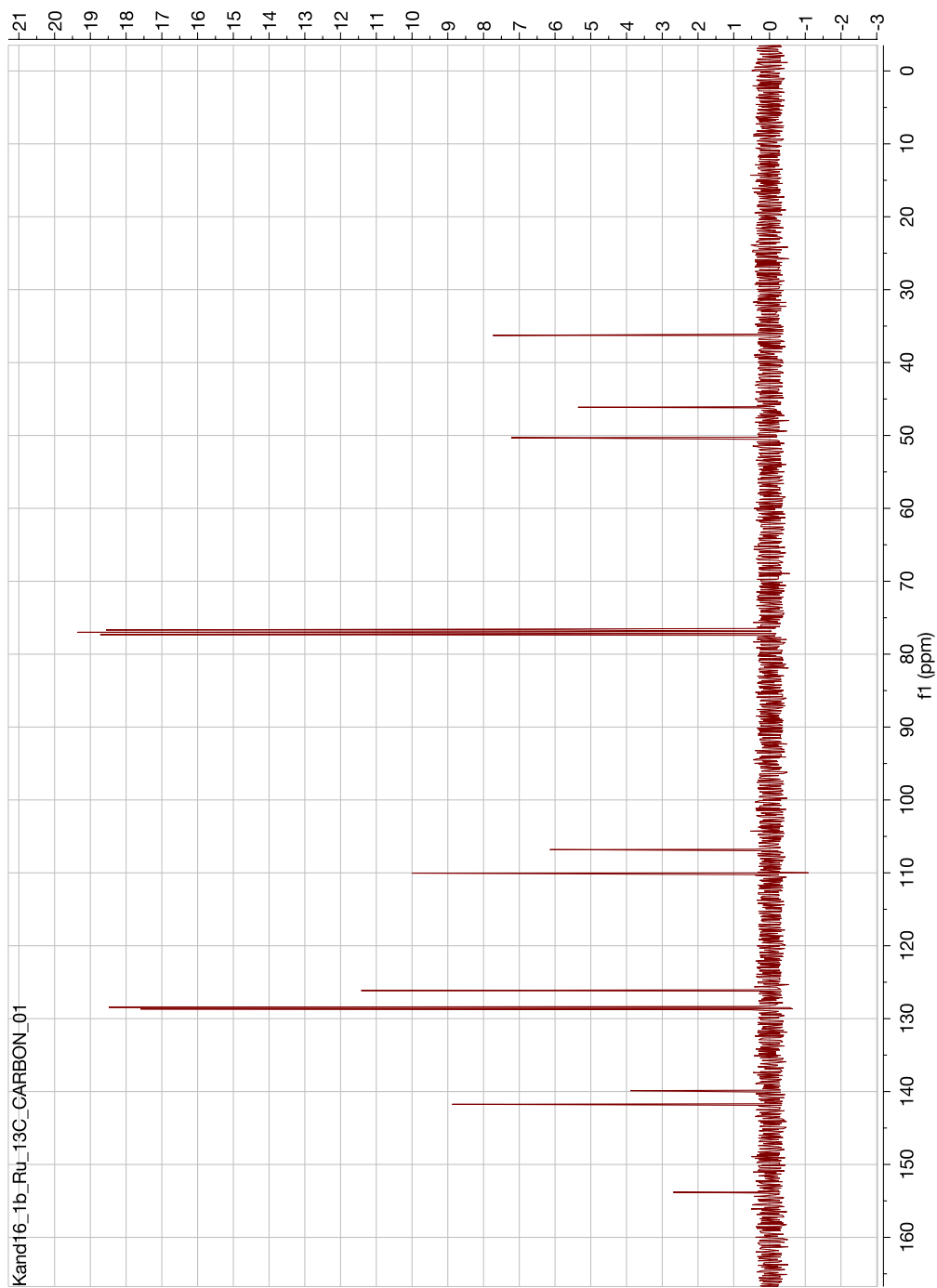


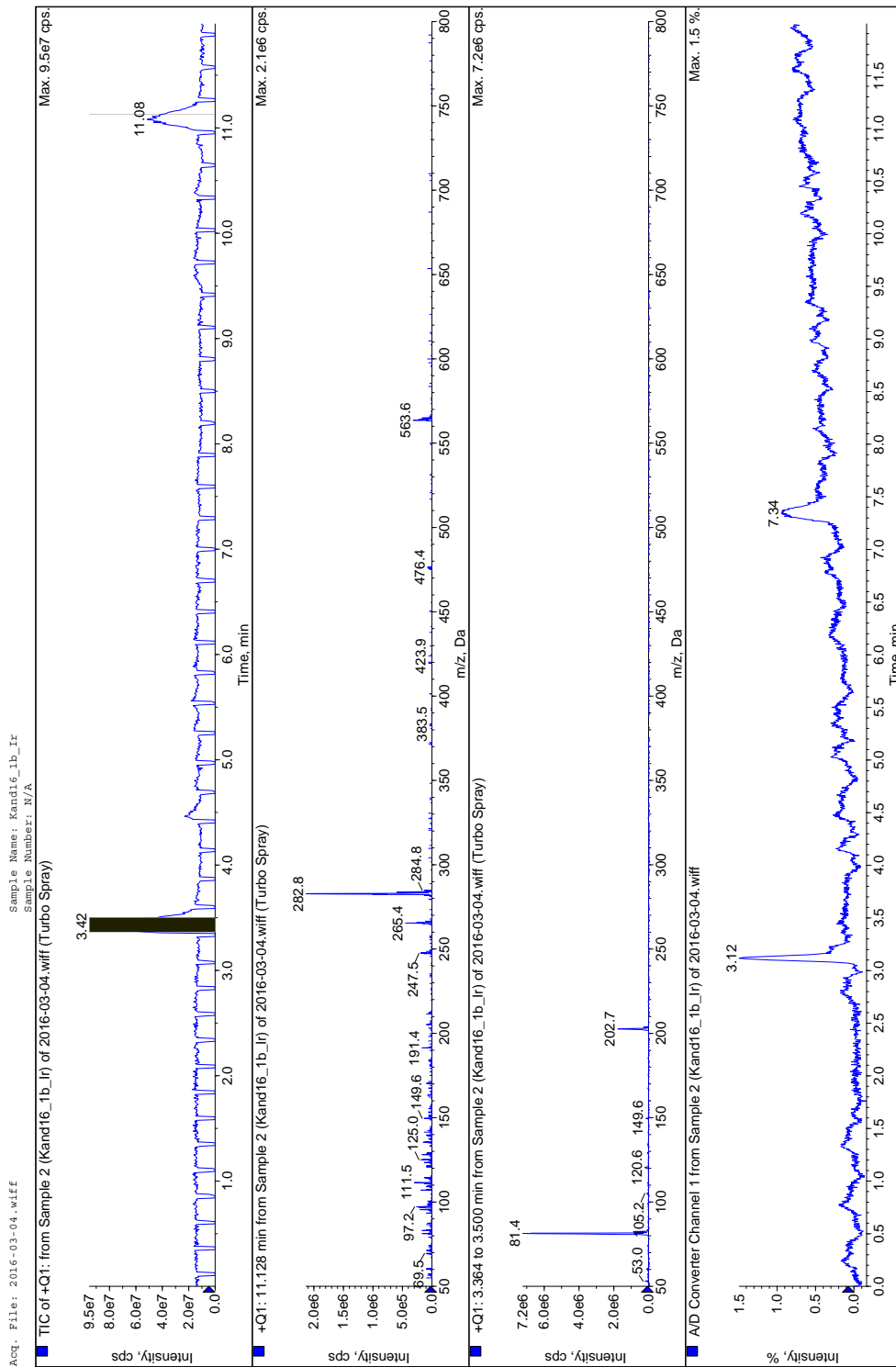
Figur 14: Den önskade produkten för reaktion 2.

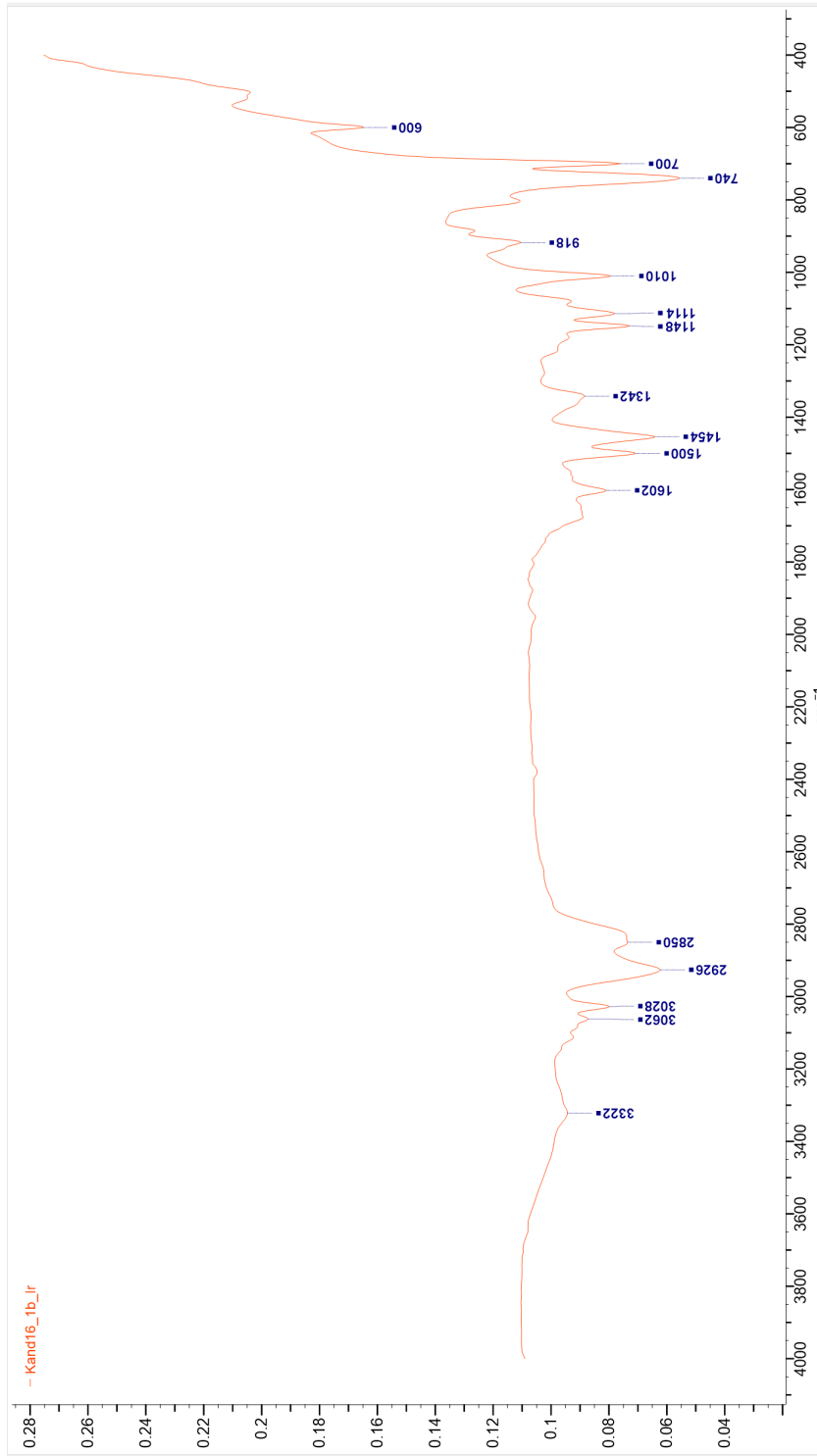
²⁷Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-Wittig reaction. *Chemical Communications* **2004**, 1072-1073.



X

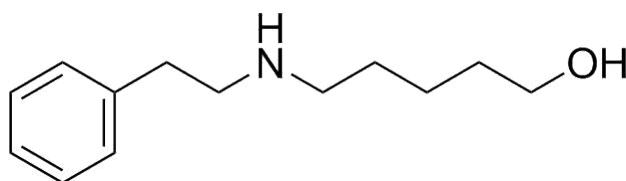






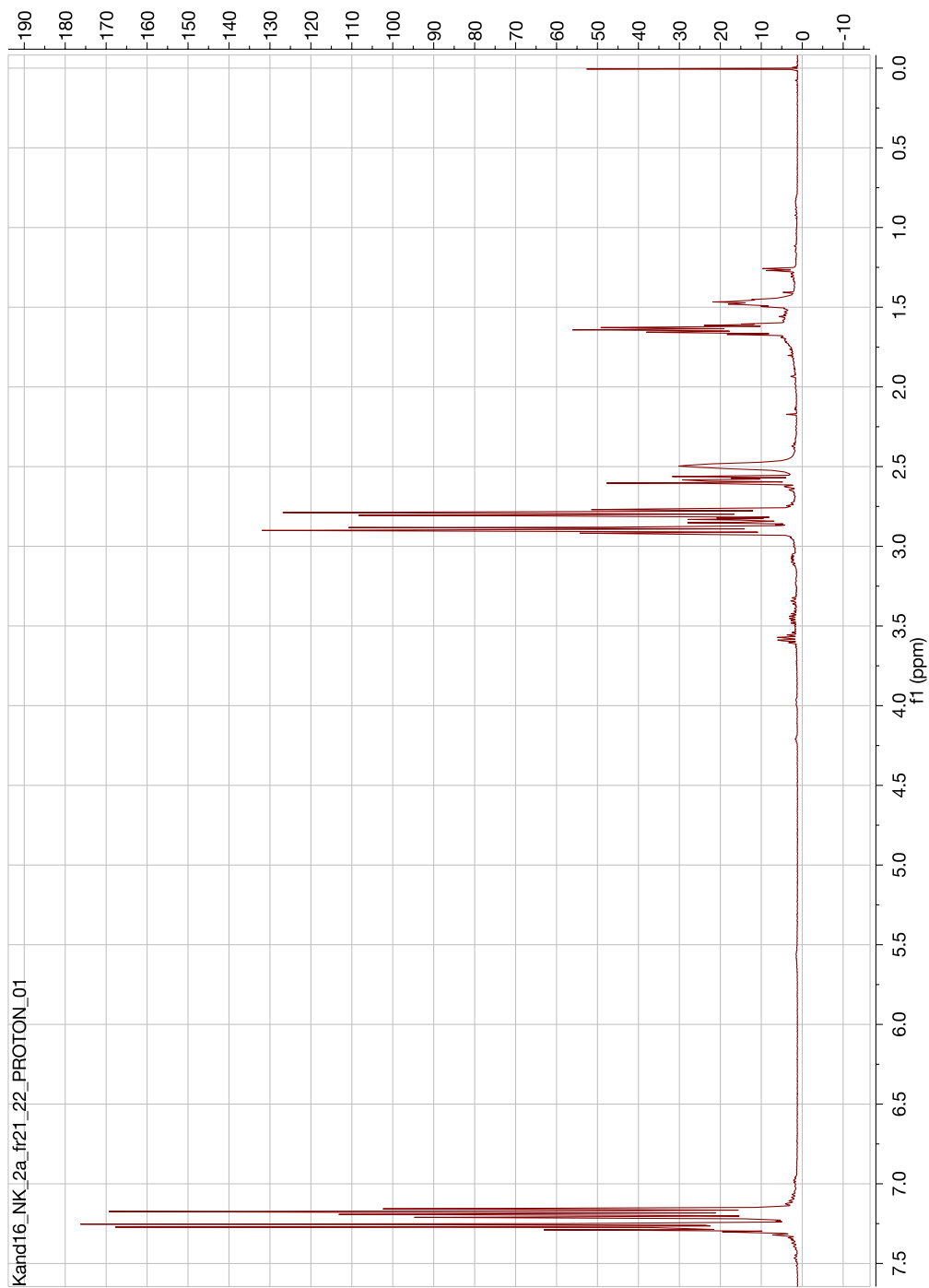
A.3 1,5-Pentandiol och fenyletylamin med en iridiumkatalysator

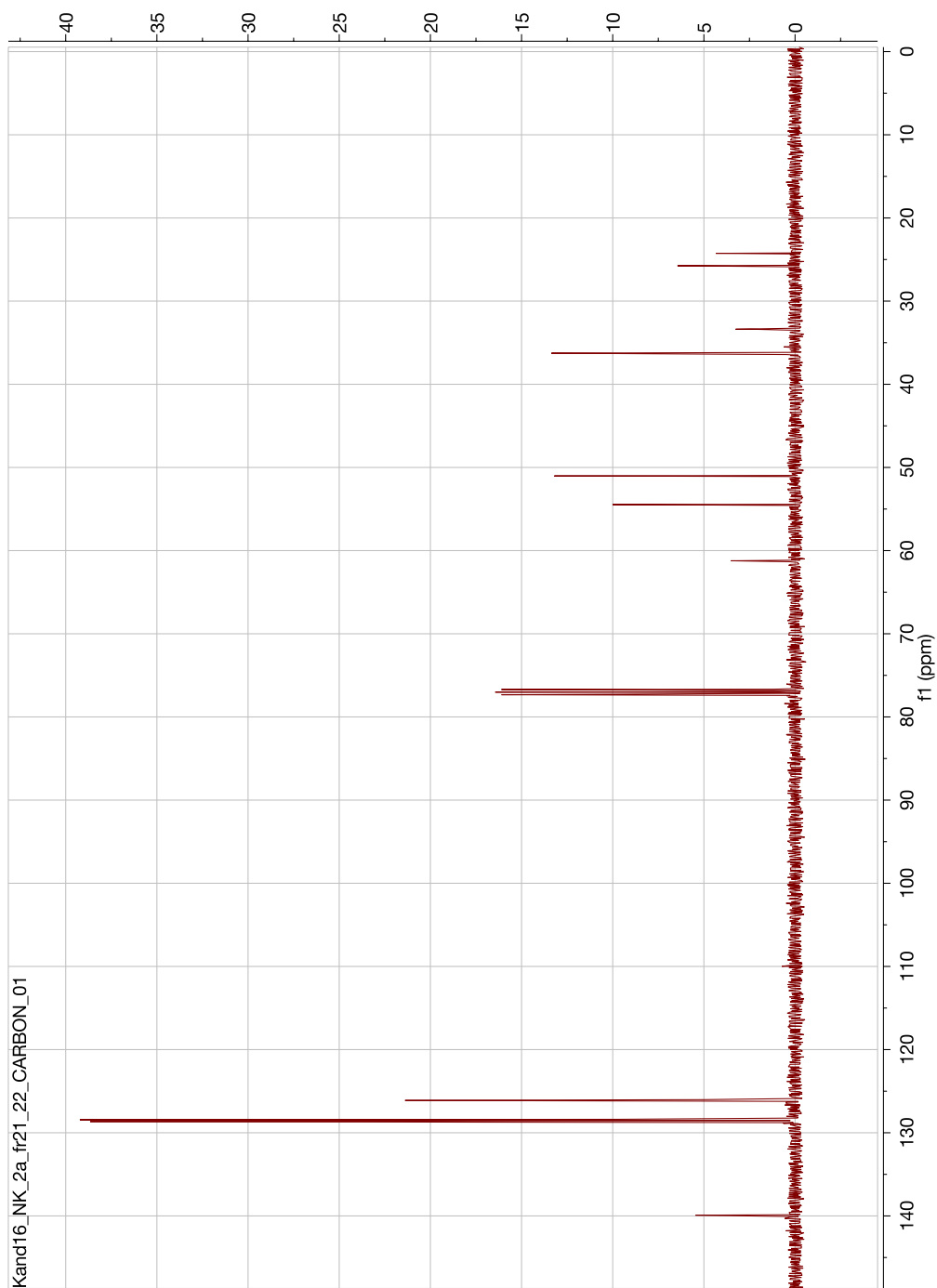
Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion med 1,5-pentandiol som begränsande reaktant²⁸. Reaktionen gjordes två gånger och informationen som följer är från andra omgången. En vial tillsattes med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (18.4 mg, 0.0273 mmol), NaHCO_3 (4.42 mg, 0.0526 mmol) och en magnetomrörare och sattes under argon. Vialen tillsattes med 1,5-pentandiol (0.11 ml, 1 mmol), fenyletylamin (0.15 ml, 1.2 mmol) samt toluen (1 ml) och sattes under värmning i ett 130 °C varmt oljebad i 21 h. Provet uppenades därefter med flashkromatografi varvid en topp togs ut. Fr 21-22 innehöll produkt och hade en brunröd färg. Fr. 21-22 analyserades med $^1\text{H-NMR}$ samt $^{13}\text{C-NMR}$ och visas nedan i den ordningen. Utbytet var 3%.



Figur 15: Den önskade produkten för reaktion 3.

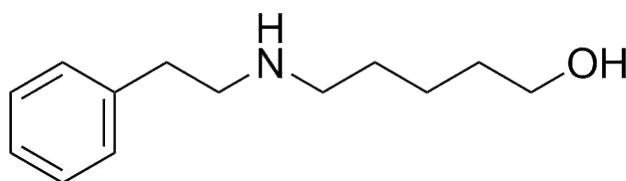
²⁸Leonard, J.; Blacker, A. J.; Marsden, S. P.; Jones, M. F.; Mulholland, K. R.; Newton, R. A Survey of the Borrowing Hydrogen Approach to the Synthesis of some Pharmaceutically Relevant Intermediates. *Organic Process Research Development* **2015**, 1400-1410.





A.4 1,5-Pentandiol och fenyletylamin med ruteniumkatalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion mellan fenyletylamin och 1,5-pentandiol vid 55°C med ett överskott av 1,5-pentandiol som lösningsmedel²⁹. Reaktionen gjordes två gånger och informationen som följer är från andra omgången. [Ru(*p*-cymen)Cl₂]₂ (18.1 mg, 0.0295 mmol), dppf (38.1 mg, 0.0674 mmol), kalium-*tert*-butoxid (16.3 mg, 0.145 mmol) och en magnetomrörare tillfördes till en vial som sattes under argon. Vialen tillsattes med fenyletylamin (0.15 ml, 1.2 mmol) och 1,5-pentandiol (1.1 ml). Efter 16 h i ett 110 °C varmt oljebad uppenades provet med flashkromatografi. Tre toppar togs ur kromatografen varav ingen innehöll någon bildad produkt som bekräftades med ¹H-NMR- samt LC-MS-analys.

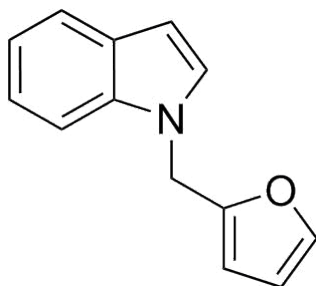


Figur 16: Den önskade produkten för reaktion 4.

²⁹Enyong, A. B.; Moasser, B. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols under Mild Conditions Using the Borrowing Hydrogen Methodology. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, 7553-7563.

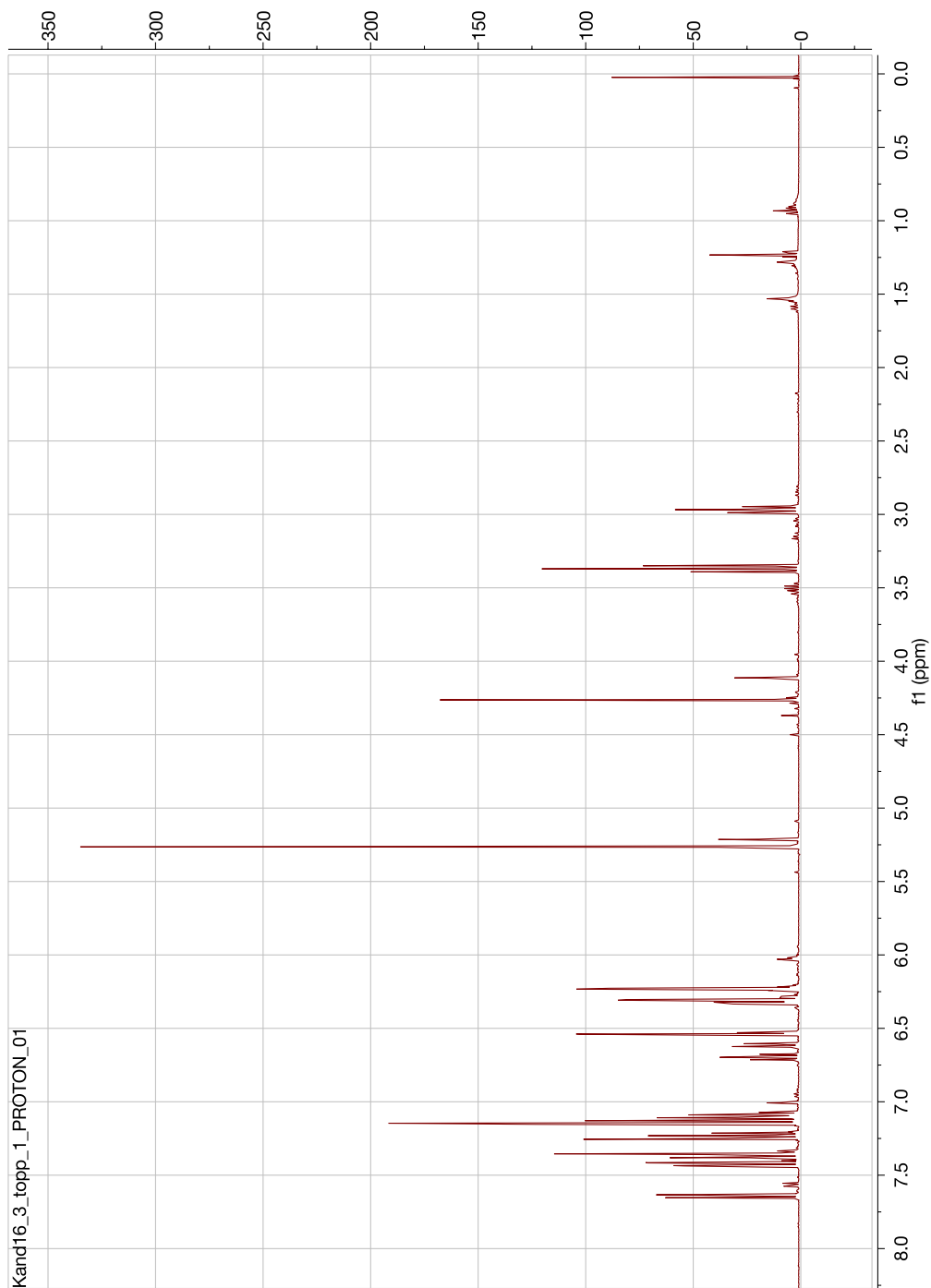
A.5 Indol och furfurylalkohol med Shvos katalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion gjort med indol och diverse alkoholer där indol var den begränsande reaktanten ³⁰. Shvos katalysator (2.6 mg, 0.002 mmol), indol (11.7 mg, 1 mmol) och en magnetomrörare tillfördes till en vial och sattes under argon. PTSA (2.4 mg) löstes i *tert*-amylalkohol för att bilda en stamlösning med koncentrationen 2.5 mM. Furfurylalkohol (0.017 ml, 2 mmol), PTSA-stamlösning (0.1 ml) och *tert*-amylalkohol (0.93 ml) tillsattes till vialen. Temperaturen på oljebadet var 120°C och efter 16 h uppenades provet med flashkromatografi varpå 6 olika toppar erhöles. Fr. 8-9 analyserades med både ¹H-NMR samt LC-MS och figurerna visas i den ordningen. Fr 8-9 var svart med lite brunt i kanterna och utbytet var 16%.



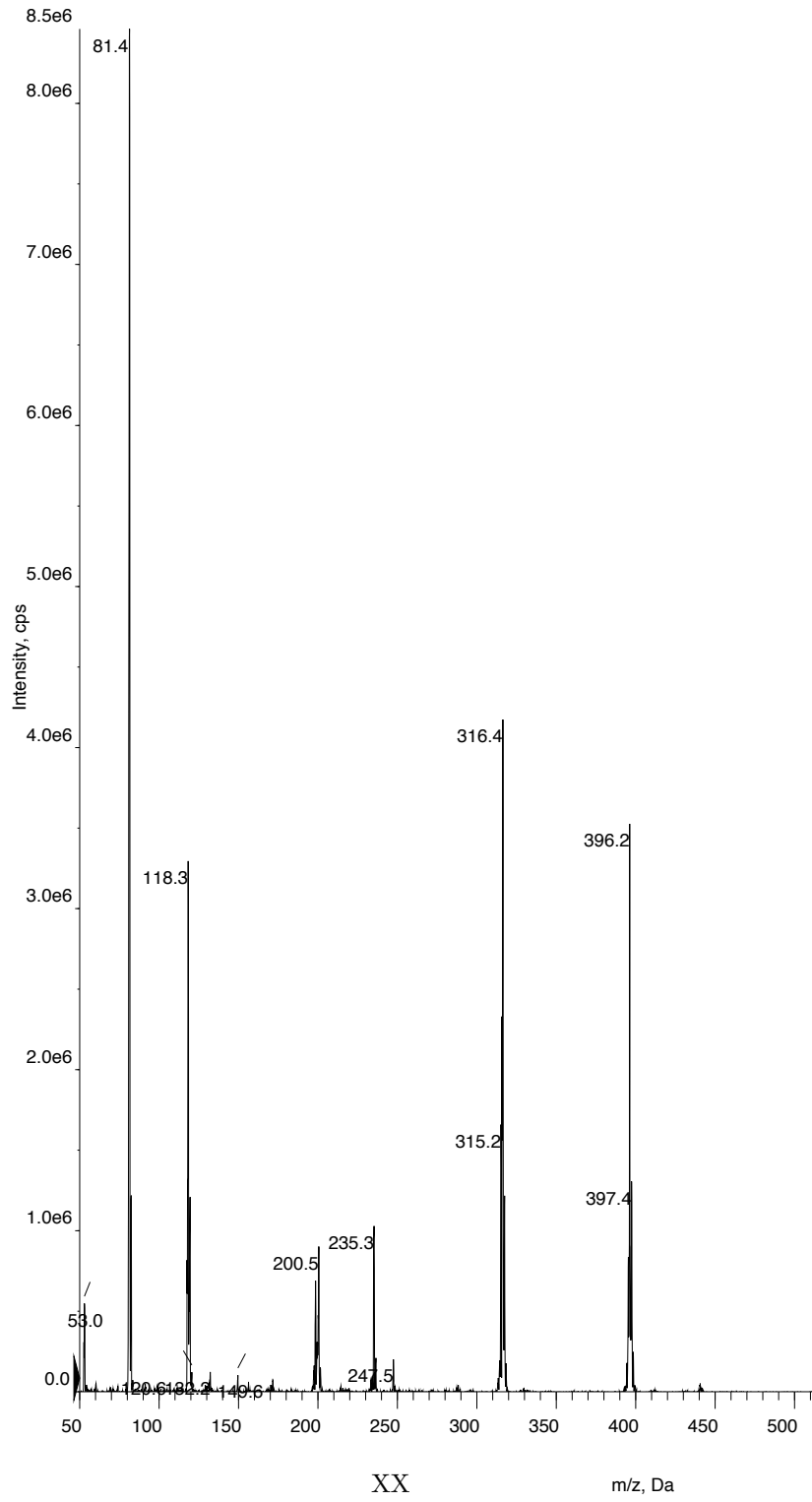
Figur 17: Den önskade produkten för reaktion 5.

³⁰Bahn, S.; Imm, S.; Mevius, K.; Neubert, L.; Tillack, A.; Williams, J. M.; Beller, M. Selective Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Indoles by Using Alcohols. *Chemistry A European Journal* 2010, 3590-3593.



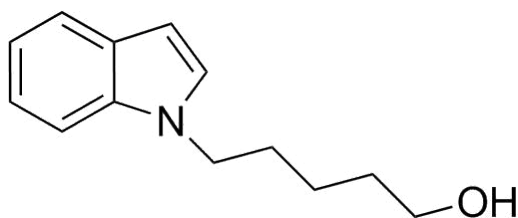
XIX

A APPENDIX: EXPERIMENT



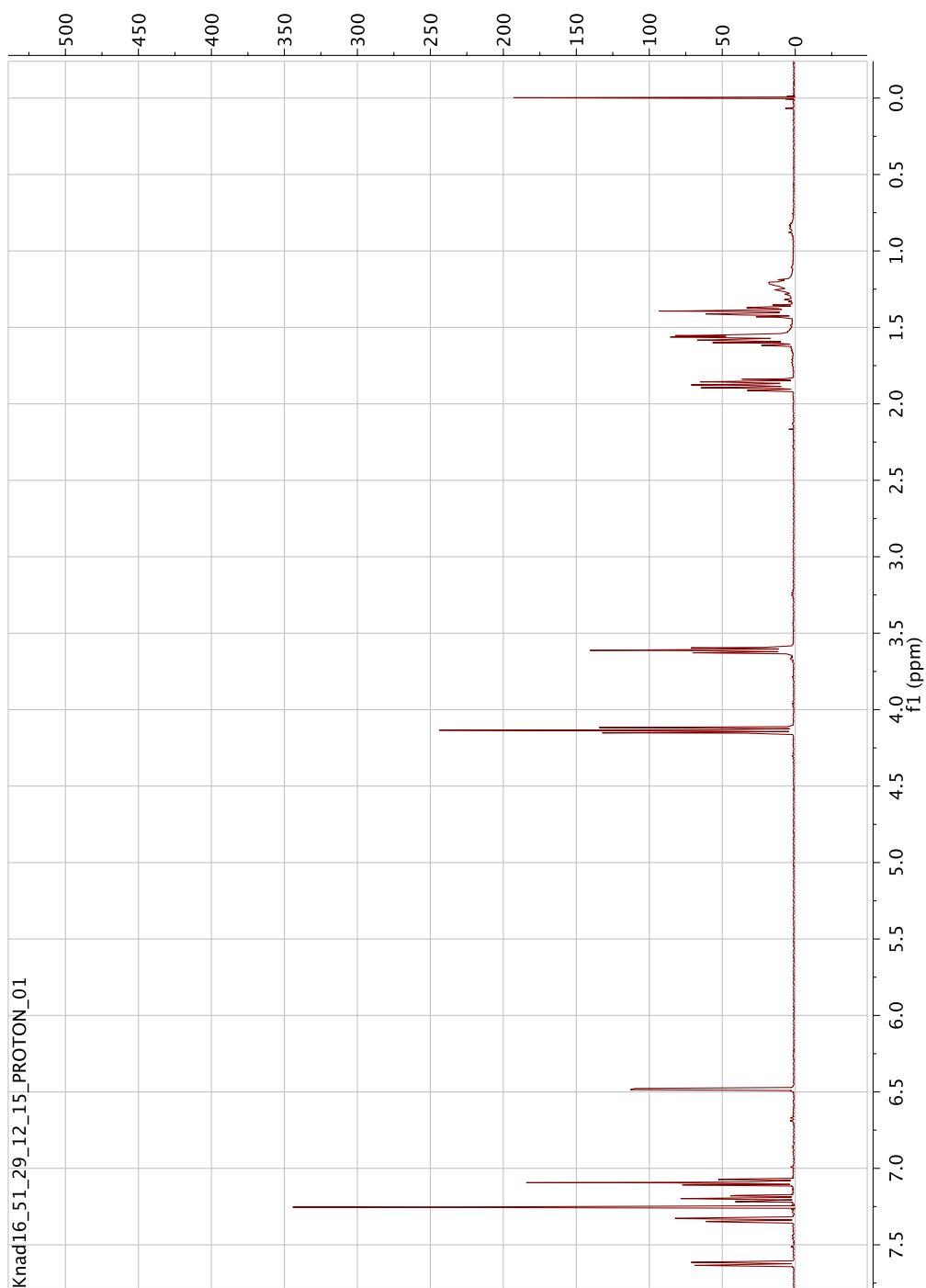
A.6 Indol och 1,5-pentandiol med Shvos katalysator

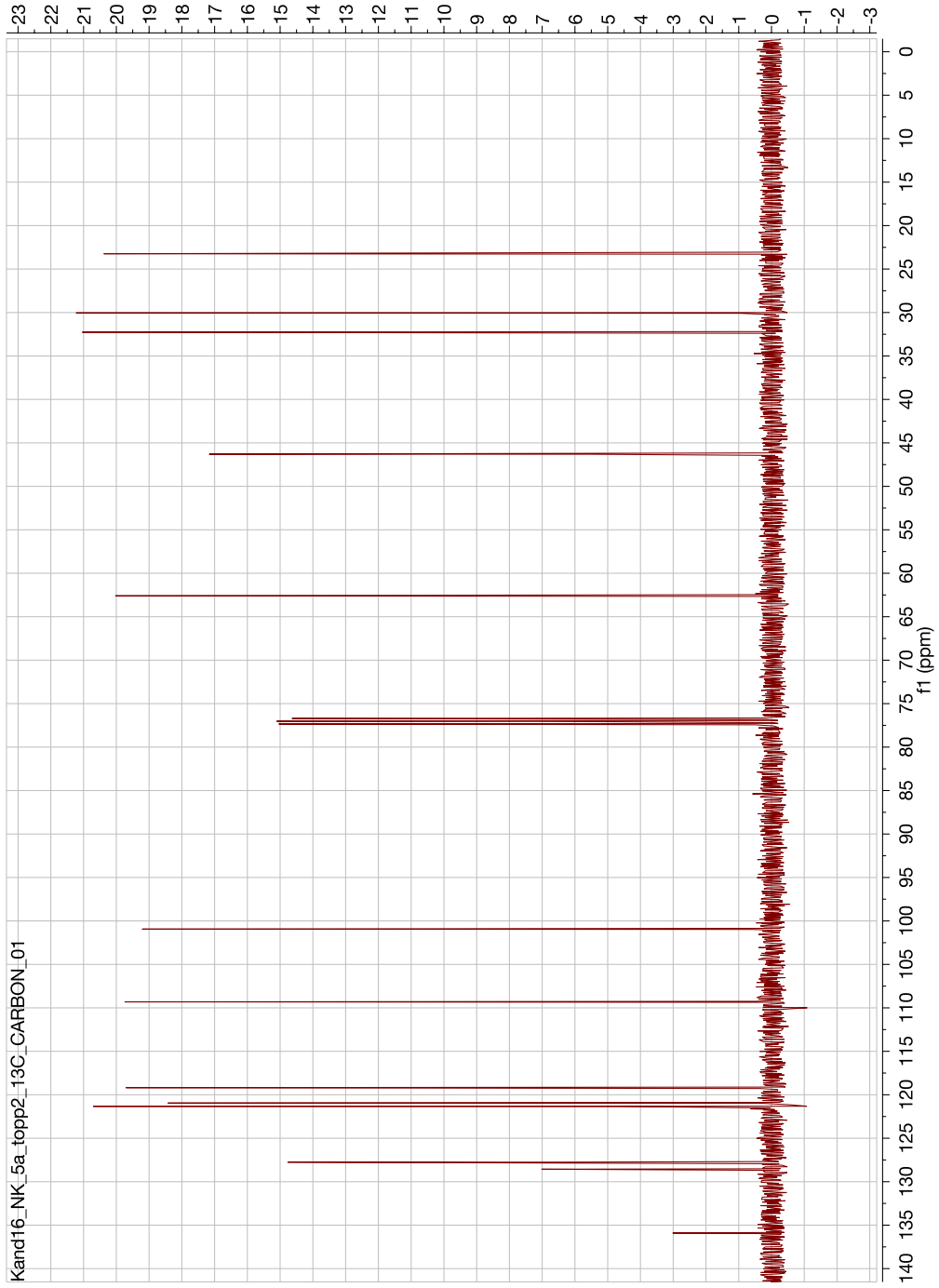
Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion mellan fenyletylamin och 1,5-pentandiol vid 55°C med ett överskott av 1,5-pentandiol som lösningsmedel³¹. En vial tillsattes med Shvos katalysator (2.6 mg, 0,002 mmol), indol (11.75 mg, 1 mmol) och en magnetomrörare och sattes under argon. PTSA-stamlösning (0.1 ml), 1,5-pentandiol (0.21 ml, 2 mmol) samt *tert*-amylalkohol (0.93 ml) tillsattes vialen som sedan sattes under värmning i ett oljebad med en temperatur på 120°C i 16 h. Provet uppenades med flashkromatografi som gav utslag på tre toppar. Fr. 29-30 och fr. 32-33 uppenades ytterligare en gång. ¹H-NMR-analys tydde på att fr. 11-13, från uppening av fr. 29-30, och fr. 12-15, från uppening av fr. 32-33, innehöll samma produkt och blandades därför till ett provrör. Analysresultat från provet visas nedan, först ¹³C-NMR och sedan LC-MS. Provet var brunfärgat med en nyans av orange och utbytet var 18%.

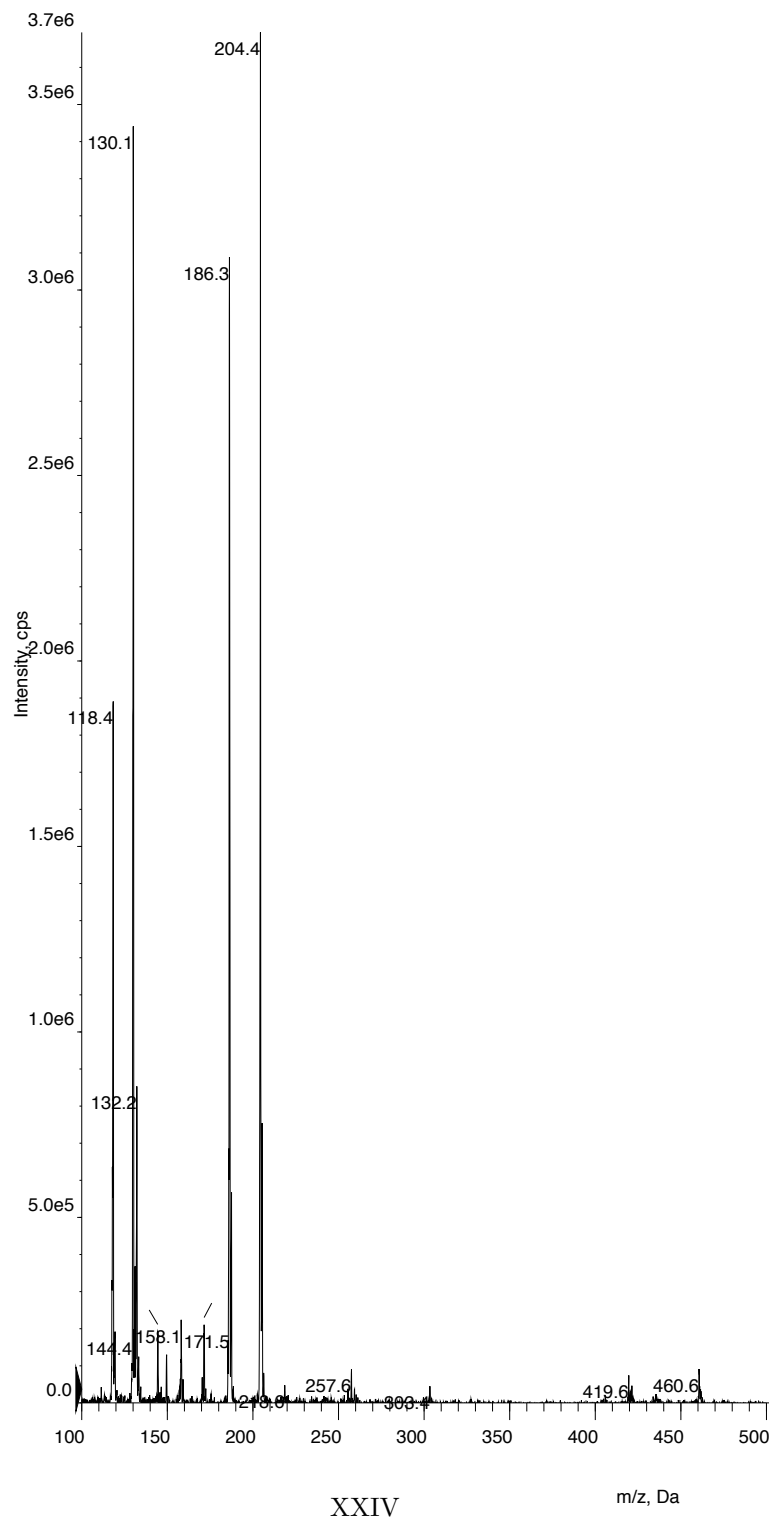


Figur 18: Den önskade produkten för reaktion 6.

³¹Bahn, S.; Imm, S.; Mevius, K.; Neubert, L.; Tillack, A.; Williams, J. M.; Beller, M. Selective Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Indoles by Using Alcohols. *Chemistry A European Journal* 2010, 3590-3593.

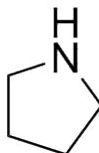






A.7 4-Amino-1-butanol med iridiumkatalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på en HB-reaktion mellan en alifatiskalkohol och en bensyliskamin där både funktionella grupperna var på samma molekyl ³². En vial tillsattes med $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (13.5 mg, 0.025 mmol), K_2CO_3 (97.8 mg, 0.1 mmol) samt en magnetomrörare och sattes under argon. Vialen tillsattes sedan 4-amino-1-butanol (0.645 ml, 1 mmol) och *tert*-amylalkohol (1 ml). Efter 16 h i ett 120°C varmt oljebad uppenades provet med flashkromatografi. Inga toppar erhöles ur flashkromatografen.

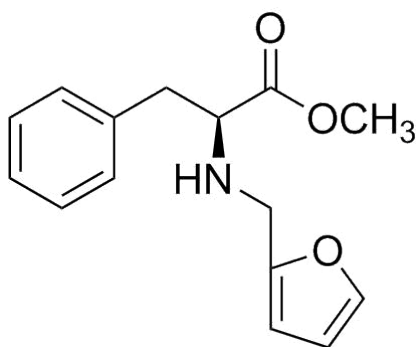


Figur 19: Den önskade produkten för reaktion 7.

³²Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. Transition metal catalysed reactions of alcohols using borrowing hydrogen methodology. *Dalton Transaction*. **2009**, 753-762.

A.8 L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid och fufurylalkohol med iridiumkatalysator

Reaktionsbetingelserna baserades på samma HB-reaktion som reaktion **2**, se Appendix A.2, där alkoholen var den begränsande reaktanten³³. En vial tillsattes med $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (21.0 mg, 0.025 mmol), dppf (28.3 mg, 0.05 mmol), K_2CO_3 (6.7 mg, 0.05 mmol), L-Fenylalaninmetylesterhydroklorid (258.7 mg, 1.2 mmol) samt en magnetorrörare och sattes under argon. Furfurylalkohol (0.09 ml, 1 mmol) och *tert*-amylalkohol (1 ml) tillsattes sedan vialen. Efter 18 h i ett 110 °C varmt oljebad uppenades provet med flashkromatografi. Ur kromatografen togs 2 toppar men ingen innehöll produkt som bekräftades med ¹H-NMR-analys.



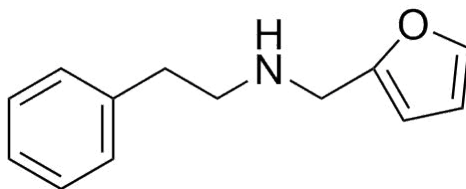
Figur 20: Den önskade produkten för reaktion **8**.

³³Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-Wittig reaction. *Chemical Communications* **2004**, 1072-1073.

A.9 Mikrovågor, fufurylalkohol och fenyletylamin med iridiumkatalysator

De reaktanter och reagens som användes var samma som för reaktion **2**, se Appendix A.2, men provet värmdes med mikrovågor³⁴. Tre olika reaktioner med mikrovågor som värmekälla genomfördes, en utan lösningsmedel, en med vatten som lösningsmedel och en med *tert*-amylalkohol. Till reaktionen utan lösningsmedel tillsattes 10% mer av reaktanterna och katalysatorn för att erhålla korrekt mängd lösning, förutom det var reaktionsbetingelserna likadana.

Till en mikrovågsvial tillsattes $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (16.9 mg, 0.025 mmol) samt en magnetorrörare och sattes under argon. Furfurylalkohol (0.0864 ml, 1 mmol) och fenyletylamin (0.151 ml, 1.2 mmol) tillsattes vialen samt lösningsmedel (1 ml) till de som krävde. Provet placerades i en mikrovågsreaktor som höll temperaturen 160 °C. Tätt inpå start av reaktionen noterades att provet med vatten som lösningsmedel blev överhettat och den togs ut ur reaktorn. Efter en timme togs de andra två proverna ut ur mikrovågsreaktorn och uppenades med flashkromatografi. Ingen av topparna som kom ut ur flashkromatografen innehöll produkt och detta bekräftades med ¹H-NMR.



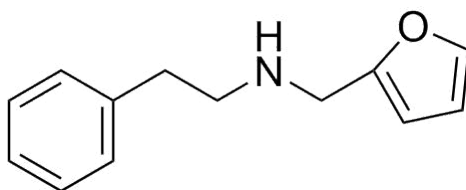
Figur 21: Den önskade produkten för reaktioner **9-11**.

³⁴Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-Wittig reaction. *Chemical Communications* **2004**, 1072-1073.

A.10 Furfurylalkohol och fenyletylamin med vatten som lösningsmedel

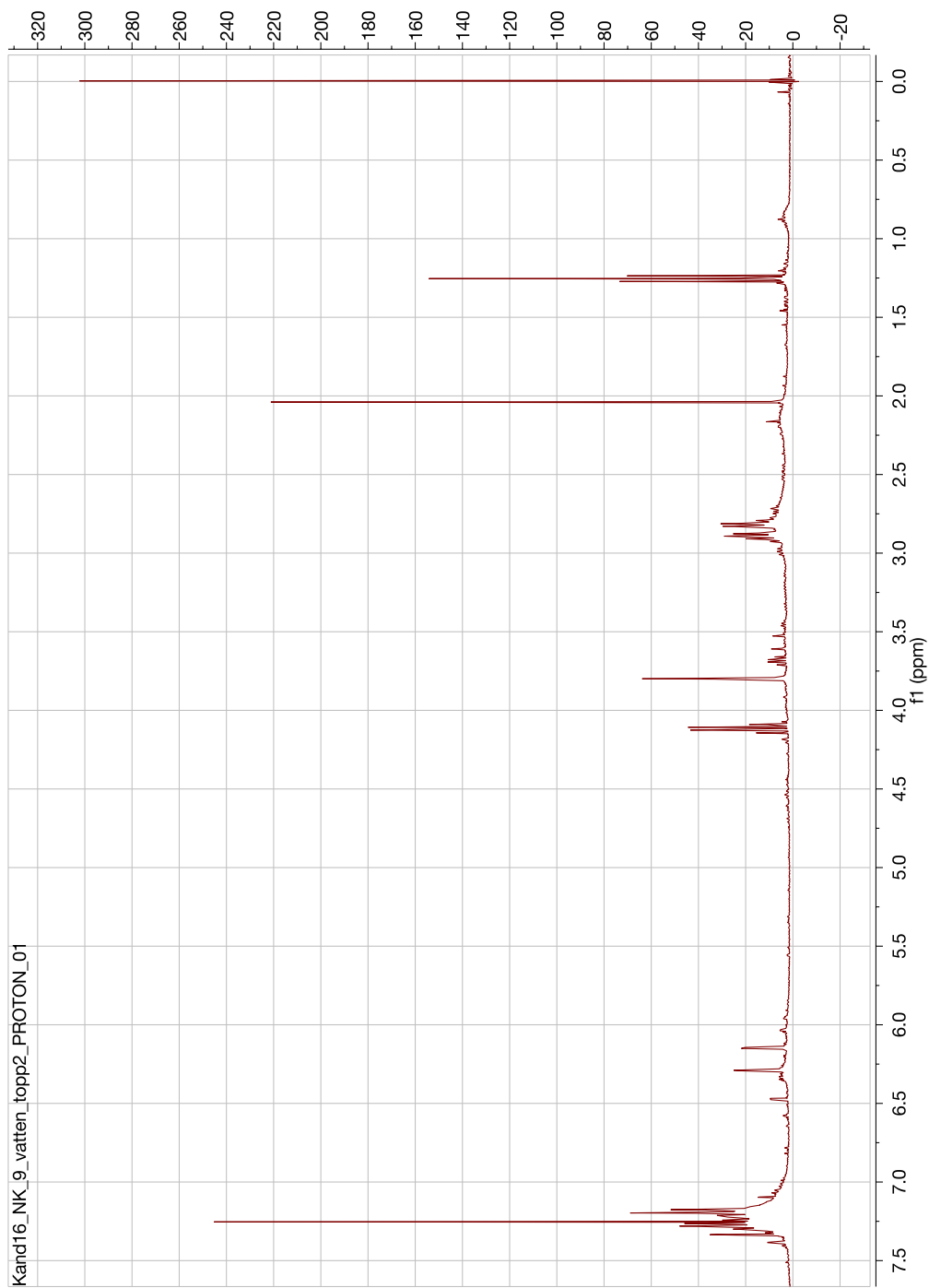
De reaktanter och reagens som användes var samma som för reaktion **2**, se Appendix A.2³⁵. Den här reaktionen är samma som den överhettade reaktionen från A.9 men den överfördes till ett oljebad efter överhettningen. För att förenkla beskrivs samtliga steg igen.

Till en mikrovågsvial tillsattes $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (16.9 mg, 0.025 mmol) samt en magnetomrörare och sattes under argon. Furfurylalkohol (0.0864 ml, 1 mmol) och fenyletylamin (0.151 ml, 1.2 mmol) tillsattes vialen samt vatten (1 ml). Efter 16h i ett oljebad på 120° uppenades provet med flashkromatografi och det erhöles två toppar. Fr 51-54 innehöll produkt och dess ¹H-NMR visas nedan. Fr 52-54 var brunfärgat och utbytet var 7%.



Figur 22: Den önskade produkten för reaktion **12**.

³⁵Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. Conversion of alcohols into N-alkyl anilines via an indirect aza-Wittig reaction. *Chemical Communications* **2004**, 1072-1073.



Kand16_NK_9_vatten_topp2_PROTON_01

B Appendix: Bidragsrapport

Denna del har i syfte att presentera hur projektet har planerats och genomförts samt vilka personer som gjort vad. Projektet har baserats på två delar där den ena är litteraturstudie och den andra är laborativt arbete och dess analys.

B.1 Planering och informationshämtning

Planering av projektet har till största del gjorts gemensamt i gruppen. För att bestämma vilka reaktanter som skulle användas delades gruppen i två där ena halvan sökte efter alkoholer och andra halvan efter aminer. Sökningen var en litteraturstudie där gruppen även läste in sig på HB i allmänhet. De som hade ansvar för att finna alkoholer var Sandra, Derk samt Anders och de som sökte efter aminer var Michaela, Rickard samt Leonard.

Det laborativa arbetet planerades veckovis och det bestämdes då vilka reaktioner som skulle genomföras och av vilka personer. För reaktion 1-4 var det Derk och Leonard som letade upp reaktionsbetingelser, för resterande reaktioner ansvarade de som genomförde reaktionen att själva leta upp reaktionsbetingelser.

B.2 Laboration och bedömning av resultat

Eftersom laboratoriet var av begränsad storlek delades gruppen åter i två delar för att göra det laborativa arbetet mer effektivt. Denna gång med Sandra, Derk och Leonard i ena delen och Michaela, Rickard och Anders i den andra. Vilka personer som gjort vilka reaktioner och analys av dessa ses nedan.

Reaktion 1	Michaela, Anders, Rickard
Reaktion 2	Michaela, Anders, Rickard
Reaktion 3	Sandra, Derk, Leonard
Reaktion 4	Sandra, Derk, Leonard
Reaktion 5	Michaela, Anders, Rickard
Reaktion 6	Sandra, Derk, Leonard
Reaktion 7	Sandra, Derk, Leonard
Reaktion 8	Sandra, Derk, Leonard
Reaktion 9	Michaela, Anders, Rickard

Efter att analysmetoder använts har resultatet analyserats och fastställts av ansvarande personer, ofta i samråd med handledare.

B.3 Slutrapport

Gruppen har tillsammans diskuterat hur rapporterna ska vara upplagda och vad som ska stå i varje del. För att effektivisera rapportskrivandet har olika delar delegerats till olika personer och vissa delar har skrivits av flera personer. Nedan ses vilka delar som skrivits av vilka gruppmedlemmar.

Förord	Sandra
Sammanfattning/Abstract	Anders, Sandra, Leonard och Derk
Inledning	Anders, Sandra
Teoretisk bakgrund	Anders, Michaela, Rickard, Sandra,
Startmaterial och lösningsmedel	Samtliga
Genomförande	Anders, Derk, Rickard
Resultat och diskussion	Anders, Leonard, Michaela, Sandra,
Slutsats och framtida utveckling	Anders, Sandra
A Appendix: Experiment	Derk och Leonard
B Appendix: Bidragsrapport	Michaela

Förutom dessa delar har Anders och Rickard haft ansvar för framsidan och Rickard har även haft hand om formatering av rapporten. Förkortningslistan, Begreppslista samt Katalysatorer och ligander har Rickard haft ansvar för upplägget av men hela gruppen har lagt in förkortningar och begrepp från sina egna delar. Alla gruppmedlemmar har ansvarat för referenser i sina egna delar men Michaela och Sandra har ansvarat för att referenslistan fungerar och ser konsekvent ut.

B.4 Övrigt ansvar

Derk blev av gruppen utsedd till ordförande och har haft ansvar för att möten och dagordningar till dessa möten. Derk har även hållt i gruppens egna möten och ansvarat för att gruppen följer bestämd dagordning. Sandra har haft huvudansvar för kontakt och informationsutbyte med handledare via mail.