



CHALMERS

Syntes av självordnande molekylära hydrogeler; etablering av ett struktur- gel förhållande

Kandidatrapport KBTX10-17-11

12 Maj, 2017

Filip Danielsson, Oscar Davidsson, Elsa Hellsten,
Jacob Julander, Maria Rundberg & Niklas Selfjord

Institutionen för kemi- och bioteknik
Chalmers tekniska högskola, Göteborg

Huvudhandledare: Henrik Sundén

Övriga handledare: Anton Axelsson, Linda Ta, Claire Sauvée

Examinator: Anna Martinelli

Synthesis of self-ordering molecular hydrogels; establishing a structure-gel relationship

Abstract

The study of molecular hydrogels has garnered increased interest in recent years. Numerous applications, especially in the pharmaceutical industry, make them very interesting. The aim of this project is to produce a number of gelators, from which hydrogels can be formed. With the OTHO-molecule as a starting point, a number of modifications have been made, in order to increase its compatibility with water.

From a previously developed multicomponent reaction, five versions of the OTHO-gelator have been produced. The capacity to form hydrogels has been tested for all variants, and their characteristics and structures have been studied. All five gelators formed gels in water, at low pH. The ability to form gels in other solvents has also been tested. The tests showed that a gelator's ability to form gels in organic solvents and water drastically increased by converting a pyridine group nitrogen into a nitric oxide. A gelator with a tertiary amino group was modified into a quaternary amine, allowing gel formation in water, at neutral pH.

Our study indicates a clear connection between the presence of charged groups and the ability to gelate in water. The OTHO-molecule is easily modified, and subsequently has great potential to be part of the development of future functional hydrogels, and smart materials.

Sammanfattning

Molekylära hydrogeler har på senare år rönt alltmer intresse. Flertalet användningsområden, speciellt inom läkemedelsbranschen, gör dem mycket intressanta. Detta arbete syftar till att framställa ett antal gelatorer, från vilka hydrogeler kan bildas. Med OTHO-molekylen som utgångspunkt, har ett antal modifikationer utförts, med syftet att öka dess kompatibilitet med vatten.

Från en tidigare utarbetad multikomponentsreaktion, har fem varianter av OTHO-gelatorn framställts. Samtliga varianter har kapacitet att bilda hydrogeler har testats, och deras egenskaper och struktur undersökts. Alla fem gelatorer bildade gel i vatten vid lågt pH. Förmågan att bilda gel i andra lösningsmedel har även testats. Testerna visade att förmågan för en gelator att gela i organiska lösningsmedel och vatten kunde ökas drastiskt, genom att omvandla en pyridingrupp till en kväveoxid. En gelator med tertiär aminogrupp modifierades till en kvartär amin, vilket möjliggjorde gelbildning i vatten, vid neutralt pH.

Vår studie pekar på att det finns ett klart samband mellan laddade grupper på OTHO-molekylen och dess geleringsförmåga i vatten. OTHO-molekylen är lätt att modifiera, och har således en stor potential som kandidat vid utvecklandet av framtida funktionaliserade hydrogeler och smarta material.

Förord

Vi vill tacka vår handledare Henrik Sundén, för all hans hjälp. Vi vill också tacka doktorander Anton Axelsson och Linda Ta, samt post. doc. Claire Sauvéé för deras vägledning under det laborativa arbetet. Tack vare er blev denna kandidatuppsats en möjlighet.

Förkortningar

Nedan följer en lista på förkortningar som används genom texten.

Förkortning	Definition
CGC	Critical Gelation Concentration (Minsta geleringskoncentration)
CPBA	meta-Chloroperoxybenzoic acid (meta-Kloroperbensoesyra)
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichloromethane (Diklormetan)
DMF	Dimetylformamid
DMSO	Dimetylsulfoxid
EMIMAc	1-etyl-3-metyl imidazolium acetat
IL	Ionic Liquids (Joniska vätskor)
LMWG	Low Molecular Weight Gelator (Lågmolekylviktsgelator)
MCR	Multicomponent Reaction (Multikomponentsreaktion)
NHC	N-Heterocyclic Carbene (N-Heterocyklisk karben)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kärnmagnetisk resonansspektroskopi)
OTHO	Oxotrifenylohexanoat
SEM	Scanning Electron Microscopy (Svepelektronmikroskopi)
TLC	Thin Layer Chromatography (Tunnskiktskromatografi)
THF	Tetrahydrofuran

Innehåll

1. Inledning.....	1
1.1. Bakgrund	1
1.2. Syfte	2
1.3. Avgränsningar	2
2. Teori.....	2
2.1. Geler och deras beståndsdelar	3
2.1.1. Gel.....	3
2.1.2. Lågmolekylviktsgelatorer	3
2.1.3. Lösningsmedel	3
2.1.4. Självläkande geler	4
2.1.5. Koordinationsföreningar	4
2.2. Reaktioner	4
2.2.1. Wittig-reaktion	4
2.2.2. Multikomponentsreaktion	4
2.2.3. Joniska vätskor	5
2.3. Analysmetoder.....	5
2.3.1. NMR-spektroskopi.....	5
2.3.2. TLC	5
2.3.3. SEM	6
3. Metod.....	6
3.1. Syntes	6
3.1.1. Syntes av Wittig-reagens.....	7
3.1.2. Syntes av α -, β -omättade aldehyder	7
3.1.3. Syntes av Oxotrifenyhexanoatvarianter	8
3.2. Geling	9
3.2.1. Bildandet av gel	9
3.2.2. Smälttemperatur	9
3.2.3. pH-variation	10
3.2.4. Metallogeler	10
4. Resultat	10
4.1. Framställda lågmolekylviktsgelatorer	10
4.1.1. Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-3-yl) hexanoat (5).....	10
4.1.2. 3-(1-Metoxo-1,6-dioxo-4,6-difenylhex-an-3-yl) pyridin 1-oxid (8)	10
4.1.3. 2-(2-(dimetylamino)etox)etyl 6-oxo-3,4,6-tri-fenylhexanoat (10).....	10

4.1.4. 2-morfolinoetyl 6-oxo-3,4,6-trifenyl-hexanoat (12).....	10
4.1.5. 4-metyl-4-(2-((6-oxo-3,4,6-trifenylhex-anoyl)oxy)etyl)morfolin-4-ium (13).....	11
4.2. Gelering.....	11
4.2.1. Lösningsmedel och viktprocentserier.....	11
4.2.2. Smälttemperatur.....	12
4.2.3. pH-variation.....	12
4.2.4. Metallogeler.....	13
4.3. SEM.....	14
5. Diskussion och slutsats.....	14
5.1. Syntes.....	14
5.2. Gelering.....	14
5.2.1. Viktprocent och CGC.....	14
5.2.2. Sonikering & kylning.....	17
5.2.3. pH-variation.....	14
5.2.4. Metallogeler.....	16
5.3. SEM.....	17
5.4. Fortsatt utveckling.....	17
6. Referenser.....	17

1. Inledning

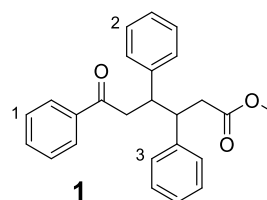
1.1. Bakgrund

De senaste 50 åren har det pågått mycket forskning kring hydrogeler, vilka har ett mycket brett användningsområde [1]. På grund av dess stora vatteninnehåll, har hydrogeler vissa likheter med det cellulära innehållet som till stor del består av kollagen, också det en hydrogel. Hydrogeler kan därför användas i läkemedelssammanhang. En känd tillämpning för hydrogeler är att täta lungvävnad genom att gelen sprayas in för att sedan brytas ned i kroppen då gelen uppnått sitt syfte [2]. Andra användningsområden är frisättning av läkemedel [3]. Här används hydrogeler för att modifiera och kontrollera frisättning av en aktiv substans. Modifikationer gör att frisättningen kan bli jämnare, effektiviteten av den aktiva substansen ökas, och att den genomsnittliga dosen minskas. Ytterligare en attraktiv egenskap hos hydrogeler är att de kan vara självläkande, vilket innebär att de efter att ha utsatts för mekanisk påverkan återgår till sin ursprungsform. Injicering av en hydrogel skulle därför kunna vara en möjlighet [4]. Andra möjliga tillämpningar för geler är i kosmetika, livsmedelstillsatser, konstgjord snö och som vattenabsorbent inom jordbruk [1].

Begreppet gel är svårt att definiera. Kortfattat kan det beskrivas som ämnen som är uppbyggda av ett fast ämne, en gelator, omgivet av ett lösningsmedel [4]. Tidiga försök av att definiera begreppet gel resulterade i två hållpunkter. Den första hållpunkten är att geler är ämnen med kontinuerlig mikroskopisk struktur och makroskopiska dimensioner som är permanenta. Den andra hållpunkten är att geler, i sitt reologiska beteende liknar en fast fas, trots att de till största del består av vätska. Anledningen till att det är svårt att få fram en definition är för att det finns två distinkta kategorier av geler: kemiska och fysikaliska geler. Kemiska geler är ämnen vars 3D-nätverk hålls samman av kovalenta tvärbindingar. Detta resulterar i en permanent nätverksstruktur så länge dessa bindingar bibehålls. Fysikaliska geler hålls samman av icke-kovalenta interaktioner och är dessutom termoreversibla. Vidare kan geler delas upp i hydrogeler, det vill säga geler som kan

absorbära vatten, och organogeler, som består av organiska lösningsmedel.

På senare tid har det upptäckts att fysikaliska geler kan bildas genom att använda små organiska ämnen som gelatorer [4]. Dessa organiska ämnen benämns Low Molecular Weight Gelators (LMWG). För att kunna syntetisera geler baserade på LMWGs på ett någorlunda effektivt sätt har en trekomponentsreaktion tagits fram. En av gelerna som tagits fram i trekomponentsreaktionen benämns oxotrifenyhexanoat (OTHO), *figur 1*. OTHO-trekomponentsreaktionen utgår från en aldehyd, en keton och en alkohol. Reaktionen medieras av ett joniskt lösningsmedel och en bas, *figur 2*.

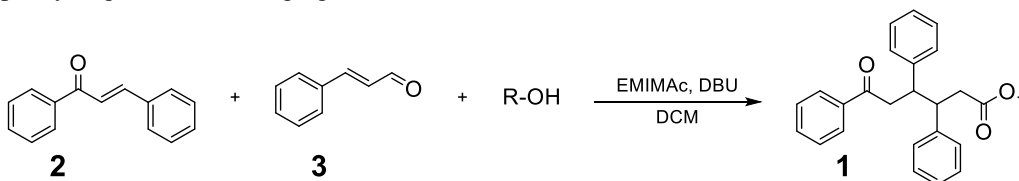


Figur 1: Oxotrifenyhexanoat, med numrerade fenylgrupper.

OTHO-molekylen är tack vare sin struktur användbar, eftersom de tre fenylgrupperna samt estergruppen gör det möjligt att modifiera den ursprungliga syntesen och på så sätt skapa andra slutmolekyler. Bland annat kan fenylgrupperna bytas ut mot pyridingrupper och på så sätt ändra slutproduktens egenskaper. Dessutom är det möjligt att variera estergruppen, vilket görs genom att variera alkohol-reaktanten.

Modifikationer av gelatorns molekylära struktur kan göras för att undersöka hur förändringar påverkar gelernas egenskaper. Dessa egenskaper avser bland annat möjligheten att bilda gel i vatten, minsta geleringskoncentration (CGC), smälttemperatur, gelernas 3D-struktur och reologi, samt förmågan att självläka.

I tidigare studier har fenylgrupp 1 och 2 ersatts av pyridin, vilket innebär att ett kol i ringstrukturen har bytts ut mot ett kväve. Avsikten med tillägget av en kväveatom i en av



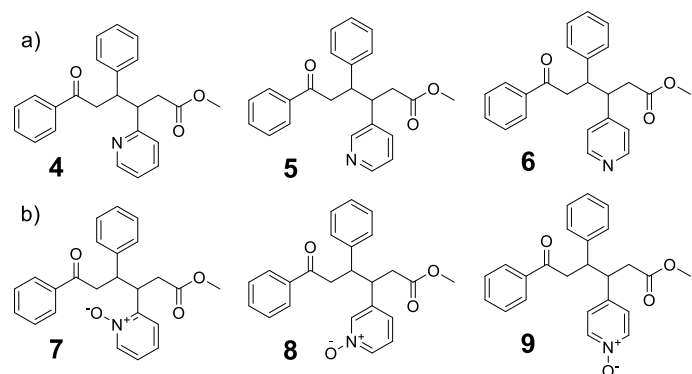
Figur 2: Generell syntes av OTHO, med keton, aldehyd och alkohol.

fenylgrupperna är att öka OTHO-molekylens löslighet i vatten, genom att öka dess polaritet, och därmed även möjligheten för denna att bilda en hydrogel. Pyridingruppen kan vidare modifieras, genom att binda ett syre till kväveatomen och på så sätt skapa en kväveoxid. Bildandet av en kväveoxid ökar molekylens löslighet i vatten ytterligare, eftersom det på så sätt skapas en jonisk förening med en plusladdning och en minusladdning i samma molekyl, en så kallad zwitterjonisk förening.

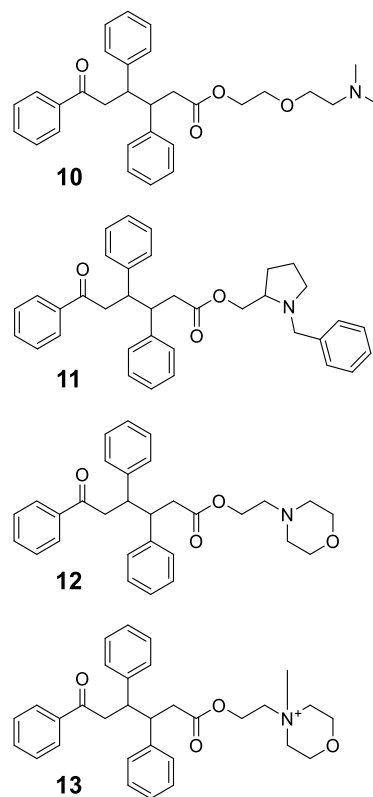
När dessa molekyler, om möjligt, är framtagna kan egenskaper hos dem undersökas. Syntes av dessa molekyler är intressant dels ur ett syntetiskt perspektiv, för att se om syntes är möjlig, men också ur ett materialperspektiv då framtagna geler skulle kunna ha intressanta egenskaper som kan vara attraktiva i en rad framtida tillämpningar.

1.2. Syfte

Syftet med projektet är att syntetisera och undersöka geleringsegenskaper för en samling OTHO-föreningar. De tidigare resultaten med OTHO ska vidareutvecklas genom att undersöka huruvida fenylgrupp 3 kan ersättas av en pyridingrupp, med kvävet i 2-, och 4-position, *figur 3a*, som sedan kan omvandlas till en kväveoxid, *figur 3b*. Möjligheten att byta ut metylgruppen i estern till större och mer vattenlösliga grupper, ska också undersökas, *figur 4*. På grund av de modifierade molekylernas strukturella likheter med molekyler som tidigare gett goda resultat var den övergripande hypotesen att även dessa molekyler skulle kunna användas som LMWG för framställning av hydrogeler. För de LMWG som lyckas framställas ska dess gelbildande egenskaper testas.



Figur 3: (a) OTHO, där fenylgrupp 3 ersatts av en pyridin, med kvävet i 2-, 3- och 4-position. (b) OTHO, där kvävet i pyridinen omvandlats till en kväveoxid.



Figur 4: OTHO, där metylgruppen i estern bytts ut mot andra funktionella grupper, som innehåller tertiära och kvartära aminer.

Det övergripande målet är att framställa ett fokuserat bibliotek av gelatorer, med grundläggande information om deras gelbildningsegenskaper.

1.3. Avgränsningar

Arbetet avgränsades främst genom att fokus lades på syntesen av de molekyler som kunde tänkas bilda hydrogeler. Eftersom syntes av dessa molekyler ej genomförts tidigare, var det oklart om den tänkta syntesvägen för dem var möjlig. De molekyler som ej gick att syntetisera i tillräcklig mängd, med de metoder som användes, övergavs då tid inte kunde läggas på att ta fram optimerade syntesvägar. På grund av att mycket tid lades på själva syntesen av molekylerna blev testerna av deras egenskaper sekundär. De tester som genomfördes för att undersöka gelernas egenskaper begränsades av tidsåtgång och tillgänglig utrustning. Eftersom framställningen av LMWG var det primära syftet, avgränsades testerna till enklare experiment som kunde utföras lokalt, utan mer avancerad utrustning.

2. Teori

2.1. Geler och deras beståndsdelar

I detta avsnitt presenteras koncept som är viktiga för förståelse av gatering. Begreppet gel definieras och lågmolekylviktsgelatorers och lösningsmedlens betydelse i gateringprocessen presenteras. Dessutom beskrivs innebörden av självläkande geler och vad koordinationsföreningar innebär.

2.1.1. Gel

Egenskaperna hos en gel beror på strukturen hos dess gelator, och på vilket lösningsmedel gelatorn är löst i. Geler kan delas in i två kategorier, organogeler och hydrogeler [5]. Som namnen antyder binder och bildas organogeler i organiska lösningsmedel, medan hydrogeler bildas i vatten.

Organogeler har flera användningsområden, där farmaci och kosmetika är ett par exempel [6]. Organogeler är också vanliga som indirekta ämnen i olika sorters medicinska behandlingar. Indirekt ämne syftar i detta fall till att gelen inte är det aktiva ämnet utan istället hjälper till med transporten av det aktiva ämnet till rätt plats. Till exempel kan organogeler agera frisättningsmedium för läkemedel [7].

Hydrogeler består av hydrofila grupper som ger gelatorn förmågan att absorbera stora mängder vatten. Det inbundna vattnet har många gånger större massa än själva gelatorn. Kombinationen av det stora vatteninnehållet och en fast och flexibel struktur gör att hydrogeler påminner om våra naturliga vävnader, vilket är orsaken till att hydrogeler fungerar bra i medicinska tillämpningar. Ett exempel på medicinsk tillämpning vid användandet av hydrogeler är när hydrogelen har som uppgift att ge en artificiell omgivning som liknar den verkliga för celler i kroppen. Hydrogeler har vanligtvis hög biokompatibilitet och kan modifieras så att de förändras beroende på sin omgivning, till exempel beroende på omgivningens pH-värde eller ljus [5]. Precis som organogeler är hydrogeler ett bra verktyg för läkemedelsfrisättning [3].

2.1.2. Lågmolekylviktsgelatorer

Supramolekylära geler är fysikaliska geler, där tvärbindingen skapas med hjälp av organiska molekyler. Då dessa molekyler är små, och därmed har låg molekylvikt, benämns de lågmolekylviktsgelatorer, LMWG. De två kriterier som definierar en LMWG är att

molekylen har en molekylvikt under 2000 Da, och besitter förmågan att gelera i vatten eller organiska lösningsmedel. Förmågan att bilda gelernas 3D-nätverk med LMWG beror på flera faktorer; bland annat icke-kovalenta interaktioner, lösningsegenskaper och strukturstyvhet. För vissa LMWG är även möjligheten till vätebinding vital för gatering [4].

Ett vanligt sätt att framställa supramolekylära geler är att kyla en lösning med LMWG i ett lösningsmedel. Lösningen blir då övermättad och gelatormolekylerna anrikas i långa fibrer. Dessa fiberaggregat trasslas samman till ett 3D-nätverk och vätskan bildar en supramolekylär gel [4].

2.1.3. Lösningsmedel

Ett lösningsmedel är en substans, oftast en vätska, som kan lösa upp andra ämnen för att bilda en homogen blandning [8]. För att kunna studera huruvida de OTHO-molekyler som tas fram vid det laborativa arbetet har förmågan att bilda geler, testas olika lösningsmedel. Molekylerna är på egen hand i fast fas, i form av pulver, och måste därför lösas i lösningsmedel för att kunna gelera. Det är dessa gelatorer som skapar 3D-nätverket i ett lösningsmedel [4]. Lösningsmedel kan delas in i polära och opolära. Lösningsmedlets karaktär påverkar förmågan att lösa olika ämnen. En grundregel är att lika löser lika. Polära lösningsmedel består av molekyler som har polariserade bindningar, medan opolära lösningsmedel består av molekyler där den elektriska laddningen är lika över hela molekylen. Exempel på opolära lösningsmedel är toluen, bensen och tetraklormetan.

De polära lösningsmedlen delas ofta in i protiska och aprotiska där skillnaden dem emellan ligger i egenskaperna hos deras väteatomer. Protiska lösningsmedel innehåller sura väteatomer och kan därmed avge protoner medan aprotiska lösningsmedel inte innehåller några sura väteatomer. Protiska lösningsmedel har i vissa fall förmågan att lösa olika LMWG i och med att deras sura väteatomer interagerar med gelatorn, exempelvis genom vätebindningar. Protiska lösningsmedel har bättre förmåga att lösa ämnen just beroende på möjligheten till vätebinding. Exempel på protiska lösningsmedel är vatten och etanol. Aprotiska lösningsmedel har svårare att lösa LMWG då de inte har några sura protoner som kan ge upphov till vätebindningar. Exempel på aprotiska lösningsmedel är diklormetan (DCM) och dimetylsulfoxid (DMSO).

2.1.4. Självläkande geler

Självläkande geler är geler som kan återgå till sin ursprungsform, efter att dess bindningar brutits genom mekaniska påfrestningar. Det som definierar en självläkande gel är att dess komponenter interagerar med varandra. Detta innebär att gelen bestämmer strukturens mönster utan att yttre påverkan har någon större inverkan. Drivkraften bakom processen är van der Waals-bindningar, π -bindningar, vätebindningar och dipolinteraktioner [4], [9].

2.1.5. Koordinationsföreningar

Koordinationsföreningar, eller komplexa föreningar, är föreningar som innehåller en centralatom, omgiven av så kallade ligander [10]. Centralatomen består oftast av en metalljon och bildar därmed ett metallkomplex. Metalljonen befinner sig i mitten av komplexet och skapar kemiska bindningar med ligandernas tillgängliga atomer. För att karakterisera en koordinationsförening används begreppen koordinationsgeometri och koordinationsantal. Geometrin beskriver hur liganderna ligger i komplexet i förhållande till centralatomen (t.ex. linjär, tetraedrisk) och koordinationsantalet talar om hur många ligander som är bundna till centralatomen. Komplexet bildas genom en substitutionsprocess där molekylerna som utgör lösningsmedlet, som omger metalljonen, trängs undan och byts ut mot gelatorn [10].

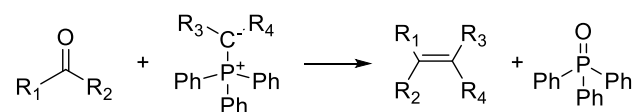
Koordinationskemi kan vara betydelsefullt då geleringen ska genomföras, eftersom ett kluster av LMWG runt en metalljon kan förbättra förmågan att gelera [11]. Gelatormolekylerna kommer närmre varandra och bildar ett komplex, vilket gör att de lättare bildar ett nätverk i lösningsmedlet. Studier har visat att intressanta metalljoner, som eventuellt kan användas för att bilda metallkomplex med gelatorer, är Co(II), Cu(II), Zn(II) och Ag(I) [11], [12]. Metallkomplexen kan ha förmågan att antingen inducera gelering eller störa den. Det är alltså inte säkert att metalljonen underlättar geleringprocessen med LMWG.

2.2. Reaktionen

Följande teoriavsnitt beskriver relevanta reaktioner i syntesen av LMWG. Wittig-reaktionen, innebörden av en multikomponentsreaktion, samt joniska vätskors roll i syntesen beskrivs.

2.2.1. Wittig-reaktion

Wittig-reaktionen är en kemisk reaktion där en karbonylförening reagerar med en trifenylyliden, för att bilda en alken och en trifenylylidenoxid, *figur 5*. Upptäckten av Wittig-reaktionen var av ren slump. Den skedde i samband med undersökningar av pentafenylfosforan [13]. Wittig-reaktionen kom senare att bli ett av de vanligaste sätten att framställa alken.



Figur 5: Generell Wittig-reaktion. En karbonylförening reagerar med en trifenylyliden, för att bilda en alken och en trifenylylidenoxid.

En karbonylförening, såsom en aldehyd eller en keton, reagerar med en fosforylid. Ylider är föreningar där en fosforatom med tre kolsubstituent stabiliserar en karbanjon. I Wittig-reaktioner används ylider med tre fenylgrupper som substituent, där hela trifenylyliden benämns Wittig-reagens. Reaktionen resulterar i en fosfinoxid och en alken. Det finns i dagsläget flera förslag på hur mekanismerna för reaktionen kan tänkas se ut, men ännu är det oklart exakt vad som händer [14].

Wittig-reaktionen är en mycket använd reaktion för bildandet av dubbelbindningar, och har en rad fördelar framför andra metoder att skapa dubbelbindningar, som till exempel aldolkondensering. För det första är den regio-selektiv, vilket innebär att alkenens dubbelbindning alltid placeras sig mellan ylidens α -kol och karbonylföreningens karbonylkol. För det andra kan reaktionens stereo-selektivitet styras genom att välja rätt reaktanter, samt rätt reaktionsvägar. Vidare är reaktionsförhållanden milda. Slutligen är syntes av mer komplexa molekyler möjlig, då ylider är kompatibla med många olika sorters funktionella grupper [14].

2.2.2. Multikomponentsreaktion

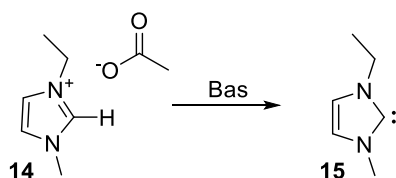
En multikomponentsreaktion (Multicomponent reaction, MCR) är en reaktion med tre eller fler olika reaktanter. Tillsammans bildar komponenterna en produkt, som innehåller större delen av de atomer som finns i startmaterialet, vilket leder till god atomekonomi [15]. Eftersom de olika reaktanterna varierar, används MCR ofta för att skapa bibliotek av små organiska molekyler, som till exempel används inom läkemedelsindustrin för att hitta

nya läkemedel. Dessutom ger MCR god reaktionsstegsekonomi eftersom flera bindningar kan skapas i en och samma reaktion utan tidskrävande och lösningsmedelsintensiva upprepningar [15], [16].

MCR är ofta enkla att genomföra då de vanligtvis inte kräver speciella förhållanden, som torra lösningsmedel och inert atmosfär. Multikomponentsreaktioner delas in i olika kategorier, kända exempel är Ugi-reaktionen och Passerini-reaktionen [17], [18]. Båda reaktioner är isocyanidbaserade. Ugi-reaktionen är en femkomponentsreaktion, medan Passerini-reaktionen är en trekomponentsreaktion.

2.2.3. Joniska vätskor

Joniska vätskor eller Ionic Liquids (IL) definieras som ”material som består av katjoner och anjoner och smälter vid eller under 100 grader Celsius” [19]. Jonvätskor kan användas för att regenerera och immobilisera katalysatorer. De kan också användas som katalysatorer i sig själva [20]. I denna syntes används jonvätskan EMIMAc (1-ethyl-3-metyl imidazolium acetat) som en pre-katalysator i OTHO-reaktionen, *figur 6*.



Figur 6: Deprotonering av EMIMAc genererar motsvarande NHC.

EMIMAc aktiveras till en katalysator genom deprotonering med en bas, i detta fall 1,8-Diazabicyklo(5.4.0)undec-7-en (DBU), för att generera en N-heterocyklisk karben (NHC). NHC kan sedan katalysera bildandet av kolbindningar i reaktionen mellan en α -, β -omättad aldehyd, en chalkon (**2**) och en alkohol [20]. EMIMAc kan återanvändas, vilket är bra ur en hållbarhetssynpunkt [21], [22]. Det är en stor utmaning att återanvända katalysatorer. Sundén-gruppen har visat att EMIMAc kan användas upp till fem gånger utan minskad selektivitet eller reaktivitet, i OTHO-reaktionen. I sin rapport beskriver gruppen hur tvätt med både vatten och metanol avaktiverade katalysatorn, medan tvätt med endast metanol fungerade bra [21]. Egenskaper som gör att joniska vätskor lätt kan återanvändas är dess stabilitet, låga flyktighet och eldfasthet.

2.3. Analysmetoder

Några betydelsefulla analysmetoder som använts i projektet är NMR, TLC och SEM. Dessa analysmetoder samt deras användningsområde beskrivs i detta avsnitt.

2.3.1. NMR-spektroskopi

NMR, eller kärnmagnetisk resonansspektroskopi, är en analysmetod för strukturbestämning av organiska ämnen [23]. Vid proton-NMR är atomkärnan en proton vars energi beror av dess läge i ett elektromagnetiskt fält. Om en proton i en molekyl utsätts för elektromagnetisk strålning av en energimängd, som motsvarar skillnaden i energi mellan protonens spinn, uppstår resonans. Vid vilken frekvens resonans uppstår beror på protonens position i molekyl. Vid resonans absorberas den elektromagnetiska strålningen och detta ger upphov till en topp i detektorns utdata. Syftet med NMR i detta projekt var främst att säkerställa att önskad produkt bildats, samt att undersöka hur pass ren produkten är, efter genomförd reaktion.

2.3.2. TLC

Thin Layer Chromatography (TLC) är en kromatografisk metod som används för att separera föreningar, så att dess innehållande komponenter skiljs åt [24]. Metoden bygger på att en stationär fas placeras som ett tunt lager på ett material, ofta i form av glas, aluminium eller en plastskiva. Den stationära fasen kan till exempel bestå av silikagel, cellulosa, aluminiumoxid eller polyamider. Provet som ska analyseras löses upp i ett lämpligt lösningsmedel och en liten mängd placeras sedan som en prick på skivan med den stationära fasen. Därefter placeras skivan i en vanna, till exempel i form av en liten bägare, där den mobila fasen tillsatts i förväg. Den mobila fasen består av ett lösningsmedel eller en blandning av flera olika lösningsmedel, som tillsatts bägaren så att ett lager på cirka en halv centimeter bildats. Ett lock sätts på vinnan och den mobila fasen tillåts vandra upp genom den stationära fasen med hjälp av kapillärkrafter.

Ämnena som analyseras kommer att vandra olika snabbt genom den stationära fasen, främst beroende på polaritet. Hastigheten beror på ämnens löslighet i den mobila fasen och huruvida de absorberas till den stationära fasen. Provet innehållande ämnen separeras på så vis och resultatet blir att prickarna som utgör varje enskilt ämne vandrar olika långt utöver skivan. Efter att den mobila fasen vandrat nästan ända upp till skivans slut tillåts den torka och sedan utvärderas resultatet, ofta med hjälp av

UV-ljus. Principen med TLC är ofta att använda sig av en redan känd lösning som referens och sedan jämföra sitt prov med denna, för att undersöka komponenterna som provet innehåller.

2.3.3. SEM

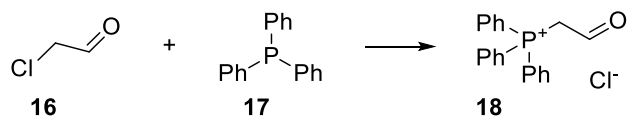
Scanning Electron Microscopy (SEM) är en analysmetod som kan användas för att studera molekylära strukturer, som är för små för att kunna studeras med vanlig ljusmikroskopi [25]. I detta projekt var syftet med SEM att skapa en tydligare bild av vilken 3D-struktur de framställda molekylerna hade, efter att de gelerat i ett lösningsmedel. Metoden fungerar så att provet som studeras bestrålas med elektroner som sedan studsar tillbaka till en detektor. Detta ger upphov till elektriska signaler, som kan generera en bild av provets struktur, vilken sedan kan visas på en bildskärm. Då elektronstrålen är koncentrerad krävs att hela provet bestrålas för att få en komplett bild av strukturen.

Upplösningen för bilder tagna med SEM beror av hur väl elektronstrålen kan fokuseras. Då det vanligaste alternativet för fokusering är magnetiska linser, vilka inte är väl lämpade för att fokusera elektroner så blir upplösningen för SEM-apparatur mellan 2–50 nm. Detta kan jämföras med elektronernas de-Broglievåglängd som typiskt ligger runt 10 pm. En ytterligare begränsning är att SEM-prov måste köras under kraftigt vakuum och provet måste vara helt torrt. Detta innebär att metoden inte kan användas för att studera levande celler, men väl organiska molekylstrukturer.

3. Metod

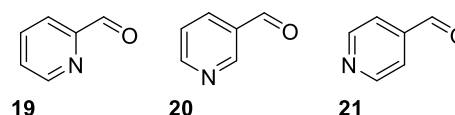
3.1. Syntes

För framställning av OTHO-molekylerna krävdes en del förberedande arbete, i form av synteser av de ingående reaktanterna i multikomponentsreaktionen. Arbetet påbörjades genom att ta fram Wittig-reagenset, för att kunna genomföra Wittig-reaktionen. Reagenset syntetiserades fram utifrån kloroacetaldehyd och trifenylfosfin, *figur 7*.



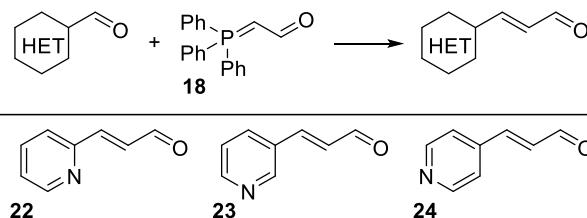
Figur 7: Wittig-reagenset framställs utifrån kloroacetaldehyd och trifenylfosfin.

Acetaldehyd-delen på kloroacetaldehyd är den komponent som senare används för att producera en α -, β -omättad aldehyd. När Wittig-reagenset tagits fram behövdes komponenten som denna ska reagera med i en Wittig-reaktion. I detta fall användes aldehyder som fanns att tillgå. Om fenylgrupp 3 ska ersättas med pyridin, krävs tre olika aldehyder, som har ett pyridin med kvävetomen placerad på 2-, 3-, och 4-position, *figur 8*.



Figur 8: Pyridinkarboxaldehyd, med kvävet i 2-, 3-, och 4-position.

Respektive aldehyd tilläts reagera med Wittig-reagenset. På så vis placeras karbonylföreningen, som från början satt på kloroacetaldehyden, på aldehyden. Produkten blir en α -, β -omättad aldehyd, *figur 9*.



Figur 9: α -, β -omättade aldehyder kan framställas utifrån en aldehyd och Wittig-reagens. För att framställa önskade produkter kan HET-ringen på aldehyden varieras, där HET står för heteroaromatisk.

α -, β -omättade aldehyder användes sedan som reaktant i multikomponentsreaktionen. MCR genomfördes för att syntetisera OTHO-molekylerna, *figur 2*. Respektive α -, β -omättad aldehyd reagerar med en lokalt tillgänglig chalcon (2) och metanol, för att bilda en OTHO.

För OTHO-molekyler där fenylgrupp 3 inte ersatts av ett pyridin, krävs inte en speciellt framtagen α -, β -omättad aldehyd. Då användes kanelaldehyd (3), som finns kommersiellt tillgänglig. För att få olika ändgrupper hos molekylerna varierades istället alkoholen, som reagerar med chalconen (2) och kanelaldehyden (3) i multikomponentsreaktionen.

Följande avsnitt beskriver den generella proceduren, för att framställa de önskade produkterna. Många av synteserna

utfördes flera gånger, med varierande skala, samt varierande resultat.

3.1.1. Syntes av Wittig-reagens

3.1.1.1. 2-(trifenyl- λ^5 -fosfanyliden) acetaldehyd (**18**)

350 ml diklormetan (DCM) tillsattes till en 500 ml rundkolv. 25 ml kloracetaldehyd (197 mmol, 50 viktprocent lösning i vatten) tillsattes till rundkolven via spruta. En additionstratt med en kylare kopplades in ovanför rundkolven (en inverterad Dean-Stark fälla). Lösningen återloppskokades vid 55°C. När lösningen återloppskokats så att ett fasskikt uppstått i additionstratten tömdes den undre DCM-fasen tillbaka till rundkolven. När allt vatten (12.5 ml) från kloracetaldehydlösningen samlats i additionstratten avbröts kokningen och systemet läts självkyla till rumstemperatur. Trifenylfosfin (103.3 g, 394 mmol) vägdes upp, och tillsattes till rundkolven under omrörning. Den gula lösningen stod under omrörning i minst tre dagar.

NMR-prov togs på lösningen för att säkerställa att reaktionen fulländats. När reaktionen gått klart överfördes lösningen till en separertratt, och tvättades med vatten i tre omgångar. Den gul-orangea DCM-fasen separerades bort. Den vitgrumliga vattenfasen överfördes till en rundkolv och en sked aktivt kol tillsattes. Lösningen stod under omrörning i 45 minuter. Lösningen vakuumfiltrerades genom ett lager av celite för att avlägsna kolet. Den filtrerade lösningen blev ljusgul och klar. pH mättes på vattenfasen (pH 1-2), och 1 M NaOH tillsattes tills lösningen fått pH 8. Under tillsatsen gick lösningen från gul och klar till röd med en brun fällning. Lösningen filtrerades och den orange-bruna fällningen som bildats sköljdes med vatten. Pulvret överfördes till en vägd kristallisationsskål och torkades i en exsickator i två dygn. Efter torkning vägdes produkten. 22.6 g (66.4 mmol) produkt erhöles, för ett utbyte på 34%.

3.1.2. Syntes av α -, β -omättade aldehyder

3.1.2.1. (E)-3-(pyridin-2-yl) akrylaldehyd (**22**)

Wittig-reagens vägdes upp (10 g, 32.9 mmol) i en rundkolv och 2-pyridinkarboxaldehyd (2.85 ml, 30.0 mmol) tillsattes. 50 ml dimetylformamid (DMF) tillsattes lösningen och rundkolven sattes sedan på omrörning i rumstemperatur. Efter fem dygn genomfördes TLC för att verifiera att reaktionen gått klart.

Mättad saltlake och DCM tillsattes lösningen för att tvätta den och därefter evaporerades fasen med produkt för att bli

av med överbliven DCM. Båda faserna var svarta, vilket gjorde det svårt att se någon tydlig separation av de olika faserna. HCl och etylacetat tillsattes lösningen så att dess pH blev 1. pH höjdes sedan med hjälp av NaOH till 12. Vatten användes för att rena upp lösningen, och syran användes för att protonera produkten så att den hamnade i vattenfasen. Tanken var sedan att produkten skulle hamna i organfasen eftersom vattenfasen innehöll föroreningar som tvättats bort. Därför höjdes pH så att produkten avprotoneras och hamnade i organfasen.

Lösningsmedlet DMF fanns fortfarande kvar i lösningen och därför genomfördes en ny rullindustning. Det tvättades sedan med vatten och den organiska fasen sparades och torkades med natriumsulfat. Lösningen filtrerades och filtratet rullindustnades. En tjock svart olja erhöles. NMR påvisade att oljan innehöll önskad produkt, dock lyckades inte denna renas ytterligare. Oljan uppvägdes till 703 mg (5.3 mmol) för ett utbyte på 17.6 %.

3.1.2.2. (E)-3-(pyridin-3-yl) akrylaldehyd (**23**)

Wittig-reagens vägdes upp (10 g, 33.0 mmol) i en rundkolv och 3-pyridin-karboxaldehyd (2.1 ml, 30.0 mmol) tillsattes, samt 50 ml lösningsmedel i form av DMF. Lösningen sattes under omrörning i fem dygn.

TLC genomfördes på lösning för att indikera reaktion. Lösningen tvättades med mättad saltlake och etylacetat och industnades på rullindustnare för att avlägsna överblivet DCM. Efter industning tillsattes HCl och etylacetat för att separera bort organisk fas. Vattenfasens pH konstaterades till 1 och lösningen tvättades ytterligare med etylacetat.

Bas, i form av NaOH, tillsattes under omrörning till lösningen, vilken var placerad i ett isbad, tills det att pH 12 uppnåts. Vattenfasen separerades bort. Natriumsulfat användes för att absorbera möjligt överblivet vatten. Därefter industnades lösningen på rullindustnare. Produkten uppvägdes till 652 mg (4.9 mmol), för ett utbyte på 16.3 %.

3.1.2.3. (E)-3-(pyridin-4-yl) akrylaldehyd (**24**)

En rundkolv preparerades med Wittig-reagens (10 g, 32.9 mmol), 4-pyridinkarboxaldehyd (2.1 ml, 30.3 mmol) och 50 ml DMF. Detta omrördes sedan under fem dygn. TLC genomfördes för att se så att reaktionen gått klart. Mättad saltlake och etylacetat tillsattes och lösningen tvättades. Den organiska fasen sparades och evaporerades.

HCl och etylacetat tillfördes för att tvätta lösningen och vattenfasen sparades eftersom produkten befann sig där, då den är protonerad. pH bestämdes till 1. Ytterligare tvätt med etylacetat genomfördes sedan. Bas, i form av NaOH tillfördes för att höja pH till 12 och organfasen sparades nu. Natriumsulfat tillsattes för att torka lösningen som sedan sugfiltrerades och indunstades.

Eftersom lösningen inte var ren och en oönskad biprodukt påvisades så renades produkten i en kolonn med silikagel. De samlade rören analyserades med TLC, och de rör som innehöll rätt produkt samlades och indunstades. Produkten uppvägdes till 920 mg (6.9 mmol), för ett utbyte på 22.8 %.

3.1.3. Syntes av Oxotrifenylohexanoatvarianter

3.1.3.1. Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-2-yl) hexanoat (**4**)

EMIMAc (1.2 ml, 7.3 mmol), chalkon (510 mg, 2.5 mmol) och DBU (0.549 ml, 3.7 mmol) tillsattes en 25 ml rundkolv och löstes i 6 ml DCM och metanol (1 ml, 24.5 mmol). Därefter tillsattes (E)-3-(pyridin-2-yl) akrylaldehyd (**22**) (650 mg, 4.9 mmol) till lösningen under omrörning. Blandningen fick stå under omrörning i fem dygn och hade då en svart färg med spår av viss fällning på ytan.

Reaktionen följdes av ett NMR som visade att all aldehyd hade konsumerats medan det fanns kvar spår av chalkon. DCM rullindunstades bort och 3 ml metanol tillsattes för att bli av med EMIMAc och DBU. Provet sattes på omrörning och en fällning inväntades. Lösningen sattes i kylan eftersom ingen fällning erhöles. Vatten tillsattes droppvis för att få fram en vit fällning som löstes tillbaka i vätskan direkt. Ännu en rullindunstning genomfördes.

Tvätt med vatten och etylacetat genomfördes och etylacetaten avdunstades sedan, varefter dietyleter tillsattes. Fällning syntes och därmed fick provlösningen stå under omrörning i 1.5 timmar. TLC genomfördes för att se om produkt erhöles. Eftersom resultatet blev negativt genomfördes en kolonnseparation. TLC genomfördes och de intressanta provrören rullindunstades. NMR togs på resterna, vilket påvisade på orenheter. Ingen produkt kunde utvinnas.

3.1.3.2. Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-3-yl) hexanoat (**5**)

EMIMAc (1.2 ml, 7.3 mmol), chalkon (510 mg, 2.5 mmol) och DBU (0.55 ml, 3.7 mmol) tillsattes en 25 ml rundkolv, och löstes därefter i 6 ml DCM och metanol (1.0 ml, 24.5

mmol). Till reaktionsblandningen tillsattes därefter (E)-3-(pyridin-3-yl) akrylaldehyd (**23**) (650 mg, 4.9 mmol). Blandningen erhöles en klar röd/brun färg och sattes sedan på omrörning i en timme. Under denna tid fälldes en fast substans ut. Provet lämnades på omrörning ytterligare fem dagar.

Därefter späddes lösningen med 3 ml MeOH och 1 ml vatten och den vita fasta produkten filtrerades bort. Produkten överfördes till en rundkolv, som indunstades i syfte att avlägsna resterande DCM. Produkten vägdes upp till 480 mg (1.3 mmol), för ett utbyte på 52.4 %.

3.1.3.3. Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-4-yl) hexanoat (**6**)

EMIMAc (0.597 ml, 3.6 mmol), chalkon (250 mg, 1.2 mmol) och DBU (0.269 ml, 1.8 mmol) tillsattes en 25 ml rundkolv och löstes därefter i 6 ml DCM och metanol (0.486 ml, 12.0 mmol). Därefter tillsattes (E)-3-(pyridin-4-yl) akrylaldehyd (**24**) (920 mg, 5.8 mmol) till lösningen under omrörning. Blandningen stod på omrörning i fem dygn och hade en svart/mörkbrun färg.

Lösningen rullindunstades och 3 ml metanol tillsattes utan att någon fällning syntes. Provet sattes i frysen en kort stund och en antydan till fällning iaktogs efteråt. Metanol avlägsnades genom rullindunstning. Vattentvätt genomfördes med vatten och etylacetat. Etylacetat rullindunstades bort och 1 ml dietyleter tillsattes. Provet stod under omrörning i en timme och en antydan till fällning syntes efteråt. Ytterligare dietyleter tillsattes. NMR genomfördes på provet vilket visade att ingen produkt erhöles. NMR genomfördes på lösningen som tvättats bort tidigare men inget entydigt resultat kunde urskiljas.

Eftersom den borttvättade lösningen hade större sannolikhet att innehålla produkt genomfördes en kolonnseparation på denna. Efter separationen genomfördes TLC på provrören och de intressanta provrörens testades med NMR, men resultatet visade en mindre mängd produkt, full av orenheter.

3.1.3.4. 3-(1-metoxo-1,6-dioxo-4,6-difenylhexan-3-yl) pyridin 1-oxid (**8**)

Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-3-yl)hexanoat (**5**) (480mg, 1.29 mmol) löstes i 2 ml CHCl₃, i en rundkolv. Lösningen kylades vid 0°C och 70% *m*-CPBA (317 mg, 1.29 mmol) (återstående procent 3-klorobensoesyra och

vatten) tillsattes portionsvis. Lösningen sattes på omrörning i två dagar.

Reaktionen följdes med NMR och när reaktionen var klar, späddes lösningen med 8 ml CHCl₃. Vattenhaltig K₂CO₃ tillsattes. Lösningen omrördes i ytterligare 10 minuter. Produkten extraherades med DCM, torkades och indunstades. Produkten uppvägdes till 351 mg (0.9 mmol), för ett utbyte på 70.2 %.

3.1.3.5. 2-(2-(dimetylamino)etoxy)etyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat (10)

Kanelaldehyd (1.55 ml, 12.3 mmol), chalkon (853 mg, 4.1 mmol), EMIMAc (1.7 ml, 10.3 mmol), 40 ml DCM, 2-[2-(dimetylamino)etoxy]etanol (2.86 ml, 20.5 mmol) och DBU (0.3 ml, 2.1 mmol) tillsattes en rundkolv. Lösningen stod på omrörning i tolv dagar.

Lösningen rullindunstades och löstes i 100 ml etylacetat. Lösningen tvättades med 100 ml vatten. Fällningen som bildats i vattenfasen avlägsnades och 100 ml DCM tillsattes. DCM-fasen avtappades och vattenfasen tvättades med 100 ml DCM, fyra gånger. Vattenfasen, med fällning, sugfiltrerades. Den vita fällningen i filtret lufttorkades, och följdes av NMR. Fällningen löstes i etylacetat och sattes på omrörning i två dagar.

Fällningen som lösts i etylacetat titrerades och rullindunstades. Ett vitt pulver erhöles. Produkten vägdes till 358 mg (0.76 mmol) för ett utbyte på 18.5 %.

3.1.3.6. N-Bensyl-L-Prolinol (11)

Kanelaldehyd (1.5 ml, 11.9 mmol), chalkon (854 mg, 4.1 mmol), EMIMAc (1.7 ml, 10.3 mmol), 40 ml DCM, N-Bensyl-L-prolinol (3.6 ml, 20.3 mmol) och DBU (0.3 ml, 2.1 mmol) tillsattes en rundkolv. Lösningen stod på omrörning i fem dagar.

Ett NMR-prov togs, som visade att reaktionen fortfarande var ofullständig. 30 ml metanol/vattenlösning (3:1) tillsattes för att fälla ut produkten. Lösningen rördes om, och förvarades i frys en kort tid, utan att någon produkt fälldes ut. Lösningen tvättades med vatten och etylacetat för att få bort EMIMAc, men inga kristaller syntes. Koncentrerad HCl tillsattes tills lösningen fått pH 1. Lösningen tvättades med 20 ml 2 M HCl och 20 ml etylacetat, två gånger. Ingen produkt kunde utvinnas.

3.1.3.7. 2-morfolinoetyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat (12)

Kanelaldehyd (1.55 ml, 12.3 mmol), chalkon (854 mg, 4.1 mmol), EMIMAc (1.7 ml, 10.3 mmol), 40 ml DCM, 4-(2-Hydroxyetyl)-morfolin (2.49 ml, 20.5 mmol) och DBU (0.3 ml, 2.1 mmol) tillsattes en rundkolv. Lösningen stod på omrörning i två dagar.

NMR-prov togs och DCM avlägsnades genom rullindunstning. En metanol/vattenlösning (3:1) tillsattes och den ljusa fällningen som bildats filtrerades och rullindunstades. Produkten uppvägdes till 367 mg (0.78 mmol), för ett utbyte på 19%.

3.1.3.8. 4-metyl-4-(2-((6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoyl)oxy)etyl)morfolin-4-ium (13)

2-morfolinoetyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat (12) (250 mg, 0.53 mmol) löstes i DCM och tillsattes en mikrovågsvial. Vialen förseglades och metyljodid (0.33 ml, 5.3 mmol) tillsattes. Lösningen värmdes till 50°C och omrördes med magnet i sex timmar. Lösningen vakuumfiltrerades och filterkakan tvättades med dietyleter. Produkten överfördes till en rundkolv och uppvägdes till 215 mg (0.35 mmol), för ett utbyte på 66 %.

3.2. Gelering

3.2.1. Bildandet av gel

Gelator tillsattes en 5 ml vial. Beräknad mängd lösningsmedel tillsattes för att få koncentrationer av gelator mellan 0.1-5 viktprocent. Vialen skakades, under upphettning med en värmepistol, tills lösningen blev klar. Vialen tilläts svalna till rumstemperatur. För att konstatera om en gel har bildats eller inte, vändes vialen upp och ner. En gel bedömdes ha bildats om lösningen i vialen hade fast form och höll sig kvar i sitt ursprungsläge. Om lösningen i vialen rann ner till botten bedömdes lösningen ej ha gelerat. Lösningar som inte gelerat vid rumstemperatur sonikerades och de som inte gelerat efter sonikering kylades ytterligare i en frys. Lösningar som inte gelerat efter kylning i frys bedömdes sakna förmågan att gelerat.

3.2.2. Smälttemperatur

Geler i 5 ml vial placerades i ett värmeblock vid 30°C i 10 minuter. Vialen undersöktes, för att se om gelerna hade smält. Geler som inte smält placerades i värmeblocket igen. Temperaturen höjdes succesivt i steg av 10°C och gelerna undersöktes efter 10 min på varje temperatur.

3.2.3. pH-variation

Vattenlösning med pH 1, 6 och 12 förbereddes. Gelator tillsattes till tre 5 ml vialer, ett för varje pH. Beräknad mängd av vattenlösning av olika pH tillsattes till provrören, för att få samma koncentration av gelator för varje pH. Vialen skakades, under upphettning med en värmepistol, tills lösningen blev klar. Vialen tilläts svalna till rumstemperatur.

3.2.4. Metallogeler

Gelator tillsattes en 5 ml vial. Beräknad mängd dimetylformamid tillsattes. Vialen skakades under upphettning med en värmepistol, tills all gelator lösts upp.

Metallpulver tillsattes en ny 5 ml vial. Beräknad mängd vatten tillsattes. Den förberedda lösningen av DMF och gelator överfördes till vialen med metallpulver och vatten, och blandades. Vialen tilläts svalna till rumstemperatur.

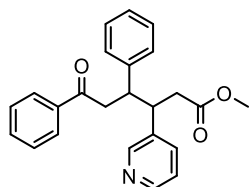
4. Resultat

4.1. Framställda lågmolekylviktsgelatorer

Försök på att framställa åtta LMWG utfördes. Fem av åtta LMWG lyckades framställas och renas i en användbar mängd. NMR-data för samtliga LMWG redovisas i textform där frekvens, lösningsmedel och toppar märkts ut. För bilder på NMR-spektra, se *appendix 1*.

4.1.1. Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-3-yl) hexanoat (**5**)

Förening **5** framställdes enligt *avsnitt 3.1.3.1*. Bildad produkt samt renhet hos produkt verifierades med NMR.



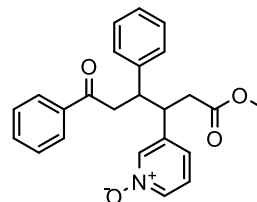
5 52% utbyte

Figur 10: Metyl 6-oxo-4,6-difenyl-3-(pyridin-3-yl) hexanoat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (dd, $J = 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (dt, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.67 (td, $J = 4.0, 2.1$ Hz, 2H), 2.33 (dt, $J = 3.7, 1.8$ Hz, 2H).

4.1.2. 3-(1-Metoxo-1,6-dioxo-4,6-difenylhexan-3-yl) pyridin 1-oxid (**8**)

Förening **8** framställdes enligt *avsnitt 3.1.3.2*. Bildad produkt samt renhet hos produkt verifierades med NMR.



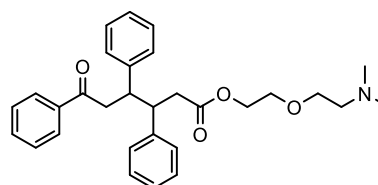
8 70% utbyte

Figur 11: 3-(1-Metoxo-1,6-dioxo-4,6-difenylhexan-3-yl) pyridin 1-oxid.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 7H), 5.31 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.59 – 2.38 (m, 2H).

4.1.3. 2-(2-(dimetylamino)etox)etyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat (**10**)

Förening **10** framställdes enligt *avsnitt 3.1.3.3*. Bildad produkt samt renhet hos produkt verifierades med NMR.



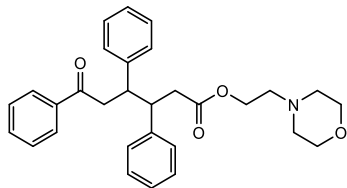
10 19% utbyte

Figur 12: 2-(2-(dimetylamino)etox)etyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 10H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 3.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.59 (td, $J = 10.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.32 (m, 6H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.41 (dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H).

4.1.4. 2-morfolinoetyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat (**12**)

Förening **12** framställdes enligt *avsnitt 3.1.3.5*. Bildad produkt samt renhet hos produkt verifierades med NMR.



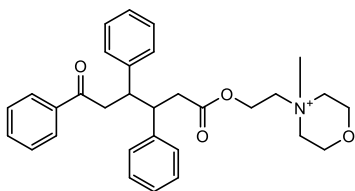
12 19% utbyte

Figur 13: 2-morfolinoetyl 6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoat.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.11 (m, 12H), 3.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 3H), 3.44 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.31 (s, 8H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 7H).

4.1.5. 4-metyl-4-(2-((6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoyl)oxy)etyl)morfolin-4-ium (**13**)

Förening **13** framställdes enligt *avsnitt 3.1.3.6*. Bildad produkt samt renhet hos produkt verifierades med NMR.



13 66% utbyte

Figur 14: 4-metyl-4-(2-((6-oxo-3,4,6-trifenylhexanoyl)oxy)etyl)morfolin-4-ium.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 8H), 7.29 – 7.19 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.62 – 3.48 (m, 7H), 3.29 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.73 – 2.55 (m, 2H), 2.28 (dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz, 1H).

4.2. Gelering

I detta avsnitt presenteras resultat från geleringstester. Resultaten är uppdelade efter vilken LMWG som testats, vilka slags tester som utförts och anger om gelering lyckats eller ej. För fotografier på framställda geler, se *appendix 2*.

4.2.1. Lösningssmedel och viktprocentserier

Resultat från geleringstester med förening **5** i olika lösningssmedel vid 1 viktprocent, redovisas i *tabell 1*. Varken DMF, EtOH, THF eller DMSO gelerade.

Tabell 1: Geleringstester för förening **5** vid 1 viktprocent, med varierande lösningssmedel.

Lösn.	Vikt %	m_{Gel} [mg]	$V_{\text{H}_2\text{O}}$ [μl]	Gel
DMF	1	4.6	460	Nej
EtOH	1	4.5	450	Nej
THF	1	5.3	530	Nej
DMSO	1	5.1	510	Nej

Tabell 2: Geleringstester för förening **5** vid 0.5 respektive 2 viktprocent, med varierande andelar DMF/vatten.

m_{Gel} [mg]	Vikt %	DMF: H ₂ O	V_{DMF} [μl]	$V_{\text{H}_2\text{O}}$ [μl]	V_{Tot} [μl]	Gel
5	0.5	1:1	500	500	1000	Nej
4.8	0.5	1:4	192	768	960	Nej
4.5	2	9:1	202.5	22.5	225	Nej
4.7	2	8:2	188	47	235	Nej
5	2	7:3	175	75	250	Nej
4.7	2	6:4	141	94	235	Nej
4.5	2	5:4	112.5	112.5	225	Nej
4.5	2	4:6	90	135	225	Nej
4.4	2	3:7	66	154	220	Nej

Resultat från geleringstester med förening **5** vid 0.5 respektive 2 viktprocent, med olika andelar DMF/vatten, redovisas i *tabell 2*. Förening **5** med olika andelar DMF/vatten genererade ingen gel.

Resultat från geleringstester med förening **8** i vattenlösning, vid olika viktprocent, redovisas i *tabell 3*. Förening **8** gelerade i vatten vid koncentrationerna 0.2-0.9 viktprocent, men inte vid 0.1 och 1 viktprocent.

Resultat från geleringstester med förening **8** i olika lösningssmedel, redovisas i *tabell 4*. Förening **8** i etanol vid 1 viktprocent gelerade vid frysning, vid 2 viktprocent uppstod gel efter sonikering och vid 5 viktprocent uppstod gel utan ytterligare behandling. Förening **8** gelerade inte i aceton vid 2 viktprocent. Då förening **8** löstes i dioxan uppstod geler vid 2 och 5 viktprocent efter två dagar i frysen. Gelerna i dioxan smälte då de började närma sig rumstemperatur. Då förening **8** löstes i acetonitril bildades ingen gel, varken vid 2 eller 5 viktprocent. Förening **8** bildade gel i toluen vid 2 viktprocent i frysen, men inte vid 5 viktprocent. I THF bildade förening **8** en gel i frysen, vid 2 viktprocent.

Tabell 3: Geleringstester med förening **8** i vattenlösning, vid olika viktprocent.

Vikt %	m _{Gel} [mg]	V _{H₂O} [μl]	Gel
1	15.4	1540	Nej
0.9	13.4	1489	Ja
0.8	12.3	1538	Ja
0.7	10.4	1486	Ja
0.6	8.7	1450	Ja
0.5	7.6	1520	Ja
0.4	6	1500	Ja
0.3	4.6	1533	Ja
0.2	3.2	1600	Ja
0.1	1.3	1300	Nej

Tabell 4: Geleringstester med förening **8** i olika lösningsmedel, med varierande viktprocent.

Lösn.	Vikt %	m _{Gel} [mg]	V _{Lösn.} [μl]	Gel
Etanol	1	4.8	480	Ja (efter kylning)
Etanol	2	14.2	710	Ja (efter sonikering)
Etanol	5	24.8	496	Ja
Aceton	2	14	700	Nej
Dioxan	2	13.8	690	Ja (efter kylning)
Dioxan	5	10	200	Ja (efter kylning)
Acetonitril	2	14.2	710	Nej
Acetonitril	5	10	200	Nej
Toluen	2	14	700	Ja (efter kylning)
Toluen	5	10.2	204	Nej
THF	2	14.2	710	Ja (efter kylning)

Resultat från geleringstester med förening **13** i vattenlösning, vid olika viktprocent, redovisas i *tabell 5*. Förening **13** gelerade i vatten vid koncentrationerna 0.6-1 viktprocent, men inte mellan 0.1 och 0.5 viktprocent.

4.2.2. Smälttemperatur

Geler genererade från förening **8** visades ha olika smälttemperaturer, som redovisas i *tabell 6*. Gelerna bildades i vatten och resultat från olika koncentrationer presenteras. Förening **8** med koncentrationen 0.1 viktprocent smälte precis när gelen blivit varmare än 0 °C. För koncentrationen 0.2 viktprocent var smälttemperaturen något under 20°C, för koncentrationerna 0.3 till 0.7 ökar smälttemperaturen relativt linjärt från 60-85°C.

Tabell 5: Geleringstester med förening **13** i vattenlösning, vid olika viktprocent.

Vikt %	m _{Gel} [mg]	V _{H₂O} [μl]	Gel
1	15.4	1540	Ja
0.9	13.4	1489	Ja
0.8	12.3	1538	Ja
0.7	10.4	1486	Ja
0.6	8.7	1450	Ja
0.5	7.6	1520	Nej
0.4	6	1500	Nej
0.3	4.6	1533	Nej
0.2	3.2	1600	Nej
0.1	1.3	1300	Nej

Tabell 6: Smälttemperaturer för geler från förening **8**, löst i vatten.

Vikt %	T _{smält} [°C]
1	85
0.9	85
0.8	85
0.7	80-85
0.6	80-85
0.5	75-80
0.4	65-70
0.3	60-65
0.2	<20
0.1	1

För koncentrationer högre än 0.7 viktprocent var smälttemperaturen 85°C.

4.2.3. pH-variation

Geltester som visar hur förening **5** gelerar i vatten med avseende på varierande pH redovisas i *tabell 7*. Förening **5** gelerade vid 1 viktprocent vid pH 1, men inte vid pH 6 eller 12. Förening **5** gelerade inte vid 0,5 viktprocent, varken vid pH 1, 6 eller 12.

Geltester som visar hur förening **8** gelerar i vatten med avseende på varierande pH redovisas i *tabell 8*. Förening **8** gelerade i vatten vid 0.3 viktprocent då pH är 1 och 6, men

Tabell 7: Geleringstester för förening **5** i vatten, med varierande pH.

pH	1	1	6	6	12	12
Vikt %	0.5	1	0.5	1	0.5	1
m _{Gel} [mg]	4.6	10	5.1	9.1	4.3	9.9
V _{H₂O} [µl]	920	1000	1020	910	860	990
Gel	Nej	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej

Tabell 8: Geleringstester för förening **8** i vatten, med varierande pH.

pH	1	6	12	12
Vikt %	0.3	0.3	0.3	0.8
m _{Gel} [mg]	3.3	3.1	4.3	8
V _{H₂O} [µl]	1100	1033	1433	1000
Gel	Ja	Ja	Nej	Nej

ingen gelering uppstod vid pH 12. Vid 0.8 viktprocent och pH 12 gelerade inte förening **8** i vattenlösning.

Geltester som visar hur förening **10** gelerar i vatten med avseende på varierande pH redovisas i *tabell 9*. Vid 1 viktprocent gelerade förening **10** vid pH 1, men inte vid pH 6 eller 12.

Geltester som visar hur förening **12** gelerar i vatten med avseende på varierande pH redovisas i *tabell 10*. Förening **12** gelerar i vatten då koncentrationen är 1 viktprocent vid pH 1, men inte då pH är 6 eller 12.

Geltester som visar hur förening **13** gelerar i vatten med avseende på varierande pH redovisas i *tabell 11*. Vid 1 viktprocent gelerar förening **13** i vatten vid pH 1 och 6, men inte vid pH 12.

Tabell 9: Geleringstester för förening **10** i vatten, med varierande pH.

pH	1	6	12
Vikt %	1	1	1
m _{Gel} [mg]	6.2	5.6	6
V _{H₂O} [µl]	620	560	600
Gel	Ja	Nej	Nej

Tabell 10: Geleringstester för förening **12** i vatten, med varierande pH.

pH	1	6	12
Vikt %	1	1	1
m _{Gel} [mg]	5.5	7.4	5.8
V _{H₂O} [µl]	550	740	580
Gel	Ja	Nej	Nej

Tabell 11: Geleringstester för förening **13** i vatten, med varierande pH.

pH	1	6	12
Vikt %	1	1	1
m _{Gel} [mg]	7.1	6.6	6.7
V _{H₂O} [µl]	710	660	670
Gel	Ja	Ja	Nej

4.2.4. Metallogeler

Förening **5** testades i två utföranden, med tre respektive fyra metallkomplex. Förening **5** i H₂O med varierade viktprocent, 0.5 och 1, genererade ingen gelering, *tabell 12*. Förening **5** med 1 viktprocent, med varierande andelar DMF/H₂O bildade ingen gel i något av proven, *tabell 13*.

Tabell 12: Lösningar av förening **5** och metallkomplex i vatten, med varierande viktprocent.

Metall	AgNO ₃	CuNO ₃	Co(NO ₃) ₂
m _{met} [mg]	1.1	6.7	8.3
M _{met} [g/mol]	169.9	241.6	291.0
m _{Gel} [mg]	2.6	10.4	10.4
Vikt %	0.5	1	1
V _{H₂O} [µl]	520	1040	1040
Gel	Nej	Nej	Nej

Tabell 13: Blandningar av förening **5** i DMF och metall i vatten.

Metall	AgNO ₃	CuNO ₃	Zn(NO ₃) ₂	Co(NO ₃) ₂
m _{met} [mg]	2.4	3.3	3.9	4.0
M _{met} [g/mol]	169.9	241.6	297.5	291.0
m _{Gel} [mg]	5.3	5.1	4.9	5.1
Vikt %	1	1	1	1
V _{DMF} [μl]	530	510	490	510
V _{H₂O} [μl]	265	255	245	255
Gel	Nej	Nej	Nej	Nej

4.3. SEM

SEM genomfördes på ett antal utvalda geler för att undersöka 3D-strukturen på närmre håll. Bilderna som erhöles jämfördes för flera gelatorer i olika lösningsmedel. Varje gel studerades vid olika förstoringssvärden. Resultat från SEM redovisas i *figur 15-16*. För fler bilder i högre upplösning, se *appendix 3*.

Bilder på geler från förening **8**, löst i etanol, THF och vatten redovisas i *figur 15(a)-(f)*. Gelen i etanol uppvisar en rigid struktur, där fibrerna är tydligt ordnade. I den förstörade bilden verkar det som att en del av fibrerna brutits ned, troligtvis under torkningsprocessen. Gelen i THF uppvisar en mer slumpmässig kristallin karaktär, vilket även kan ses med blotta ögat. Gelen i vatten verkar ha den mest hållfasta strukturen, bestående av cylindriska fibrer ordnade i parallella ränder.

Bilder på gel från förening **10**, löst i vatten vid pH 1, visas i *figur 16(a)-(b)*. Gelen uppvisar ingen tydlig fiberstruktur, utan liknar mer ett oordnat skum. Bilder på gel från förening **12**, löst i vatten vid pH 1, visas i *figur 16(c)-(d)*. Även förening **12** uppvisar en oordnad karaktär. **12** uppvisar strukturella likheter med **10**, dock med ett mer tillplattat utseende. Bilder på gel från förening **13**, löst i

vatten vid pH 6, visas i *figur 16(e)-(f)*. Förening **13** uppvisar däremot tydliga fibrer. Strukturen är uppbyggd av avlånga rektangulära flak, liggandes kors och tvärs i skikt.

5. Diskussion och slutsats

5.1. Syntes

Det finns inga säkra svar på varför syntesen av förening **4** och **6** inte gav någon produkt. Vid projektets början förväntades förening **4** och **6** syntetiseras enligt samma syntesväg som används för förening **5**, vilken redan var känd sedan tidigare, då molekylstrukturerna är ytterst snarlika. En teori är att förening **4** och **6** har bildats, men utbytet har varit så lågt att de har överskuggats av biprodukter. Orsaken till att biprodukter hinner bildas är att reaktionen är relativt långsam. Biprodukterna som bildats i reaktionen har varken isolerats eller karakteriserats. En vidareutveckling för att framställa förening **4** och **6** hade varit att karakterisera biprodukterna för att försöka förstå varför syntesen inte fungerar. Med större förståelse för reaktionsmekanismen kan nya syntesvägar tas fram, och de önskade föreningarna framställas.

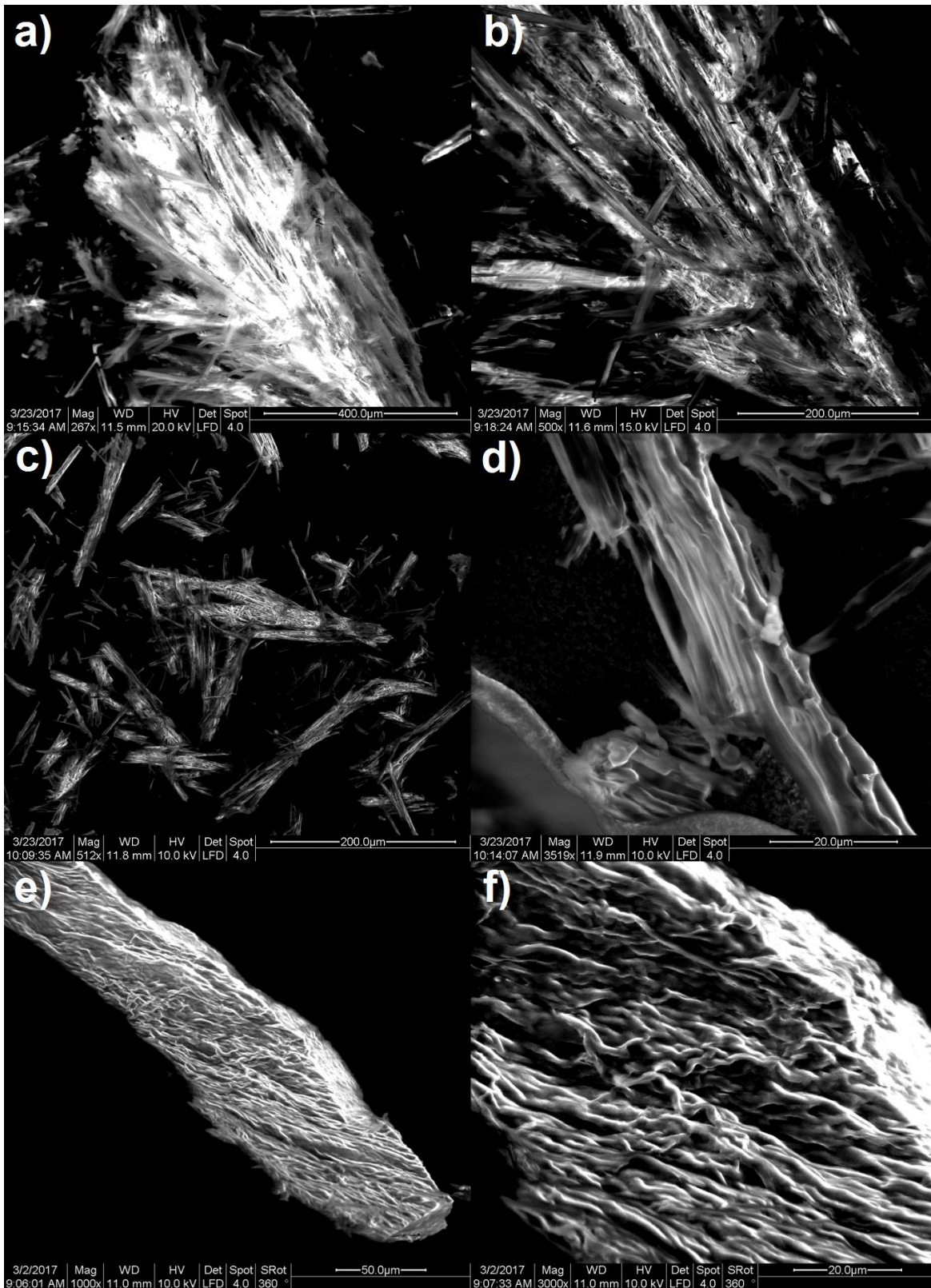
5.2. Gelering

5.2.1. Viktprocent och CGC

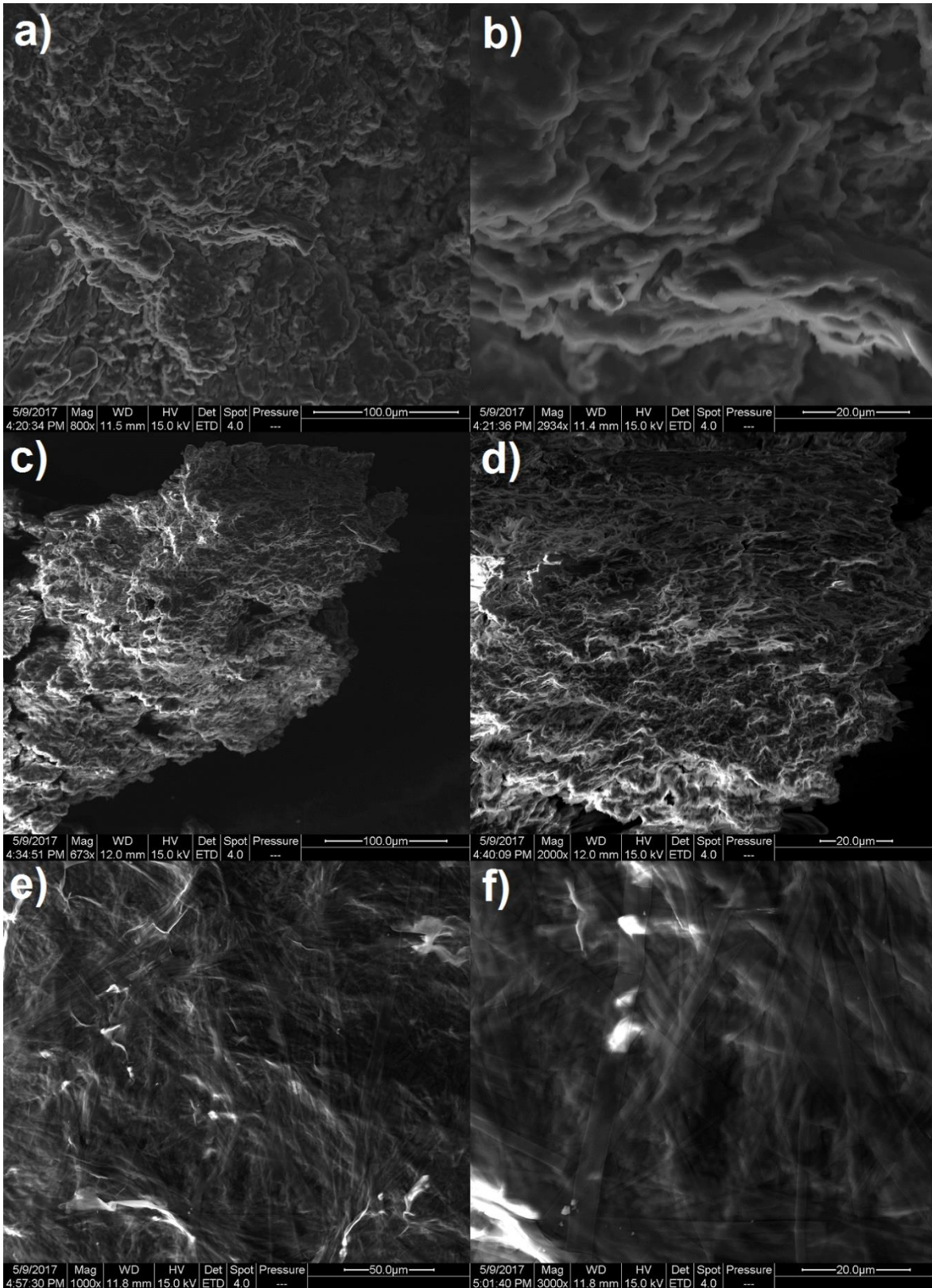
Från resultatet syns ett tydligt samband mellan viktprocent och tendens att gelera. För förening **13** uppvisar gelatorn gelbildning först vid 0,6 viktprocent vilket då kan sägas vara CGC. De föreningar som testades vid olika pH-värden och där viktprocentserie-tester inte genomfördes visade en övervägande tendens att gelera först vid relativt höga koncentrationer (≥ 1 viktprocent). Förening **8**, som hade en känd förmåga att gelera i vatten uppvisade en tendens att gelera redan vid 0,2 viktprocent, vilket tyder på att den är bättre lämpad som gelator än andra testade alternativ.

5.2.3. pH-variation

pH-värde hos lösningen hade en klar effekt på gelatorns förmåga att gelera. Testerna visade att högt pH-värde inte gav upphov till gelbildning för någon av gelatorerna. Detta beror på att vid höga pH-värden sker en förtvålningssreaktion genom att estern reagerar med NaOH. Samtliga LMWG som testades gelerade vid pH 1. Anledningen är att de alla innehåller aminer med högt pKa, vilka till stor grad är protonerade vid lågt pH. Då molekylerna protoneras får de en positiv laddning vilket gör dem polära och lösliga i vatten, och detta möjliggör gelbildning.



Figur 15: SEM-bilder på förening 8. (a) (b) Gelator löst i etanol, med en koncentration på 5 viktprocent. (c) (d) Gelator löst i THF, med en koncentration på 2 viktprocent. (e) (f) Gelator löst i vatten, med en koncentration på 0.3 viktprocent.



Figur 16: SEM-bilder på förening 10, 12 och 13, med en koncentration på 1 viktprocent. (a) (b) Förening 10 löst i vatten med pH 1. (c) (d) Förening 12 löst i vatten med pH 1. (e) (f) Förening 13 löst i vatten med pH 6.

Vid pH 6 gelerade förening **8** och **13.8** och **13** kunde gela vid högre pH eftersom de har en konstant positiv laddning i sin struktur. Genom att metyltera förening **12**, för att generera förening **13**, kunde dess förmåga att bilda hydrogeler förbättras avsevärt. Samma process kan troligtvis utföras på förening **10**, för att även där bilda en kvartär amin.

5.2.2. Sonikering & kylning

Sonikering genomfördes, dels för att tillföra blandningen energi, vilket kan underlätta gelbildning, och dels för att homogenisera gelatorlösningen och på så sätt underlätta bildandet av ett gelnätverk. Det enda fallet där sonikering var fördelaktigt var då förening **8** löstes i etanol vid 2 viktprocent.

Kylning av gelatorlösningar som inte gelerat vid rumstemperatur hade endast en effekt på gelbildningen i ett fåtal fall, då förening **8** löstes i organiska lösningsmedel vid höga koncentrationer. I båda fallen då gelatorn löstes i dioxan (2 och 5 viktprocent) bildades geler efter kylning, samt i etanol, toluen och THF vid 2 viktprocent. Gelerna i dioxan och toluen var instabila, och smälte snabbt efter att de placerats i rumstemperatur. Gelerna i etanol och THF visade sig däremot stabila, och höll sig fasta även då de nått rumstemperatur. I vissa fall kunde alltså kylning främja bildandet av stabila geler, dock så indikerade resultaten i de flesta fall att gelatorer som inte bildade geler vid rumstemperatur inte hade någon tendens att bilda geler överhuvudtaget, vid de förhållanden som de testades vid.

5.2.4. Metallogeler

Metaller tillsattes i förhoppningen att de genom bildandet av ett koordinationskomplex skulle kunna underlätta formeringen av ett gelnätverk. Inga av metallerna som testades visade dock några tecken på att bilda koordinationskomplex, och därmed heller inga geler. Det är svårt att säga om avsaknaden av gelbildning berodde på att inget koordinationskomplex bildades, eller om metallkomplex helt enkelt inte underlättar gelbildning för de metaller och gelatorer som testats.

5.3. SEM

Ett problem med analys med hjälp av SEM är att det genomförs under vakuum, vilket betyder att proverna som analyseras måste vara helt torra. Detta gör att de geler som studerats med SEM har torkats innan analysen, vilket gör det svårt att avgöra om de har kvar sina gelerings-egenskaper vid tillfället de analyseras. Lösningsmedlet

avdunstar och det som blir kvar är mer av ett pulver än en specifik gel. Det kan innebära att de egenskaper som är intressanta för gelen kan gå förlorade, vilket måste beaktas när resultaten från SEM tolkas. Det är också svårt att veta vad som händer under själva analysen, eftersom SEM innebär att gelen beskjuts med elektroner vilket eventuellt kan förstöra dess struktur. Elektronerna har en förmåga att degenerera provet vilket leder till att provet kan försämrats.

Bilderna som tagits med SEM och som används i rapporten är i viss mån diffusa. Proven som analyseras innehåller de föreningar som är intressanta för studien, men de kan också innehålla föroreningar som kan störa analysen och visa felaktiga resultat. Bilderna som använts i rapporten verkar dock inte vara felaktiga, eftersom de liknar bilder på liknande gelatorer samt att handledare ansvarat för framtagning av bilderna.

Bilderna som använts är inte helt jämförbara, bland annat eftersom de inte har förstörats lika många gånger, olika delar av proverna har analyserats, samt att analyser kan ha genomförts under olika förhållanden.

5.4. Fortsatt utveckling

Både 2 och 4-Pyridinen visade tecken på att vara genomförbara trots att de med den syntesväg som användes inte kunde framställas i tillräckliga mängder för att genomföra några meningsfulla tester. Fortsatt utveckling skulle då naturligt kunna omfatta optimering av syntes för 2 och 4-positionen, för att kunna fastställa om de besitter geleringsförmågor jämförbara med 3-pyridinen, eller om de är en återvändsgränd i fråga om gelatorer. Vidare skulle det vara intressant att undersöka gelernas mekaniska egenskaper, med hjälp av reologi. Vad gäller undersökning av gelernas fysikaliska och kemiska egenskaper skulle tester som undersöker degradering och biototoxicitet kunna vara av intresse eftersom hydrogeler har föreslagits som utmärkta vektorer för frisättning av läkemedel och bindvävsersättning.

6. Referenser

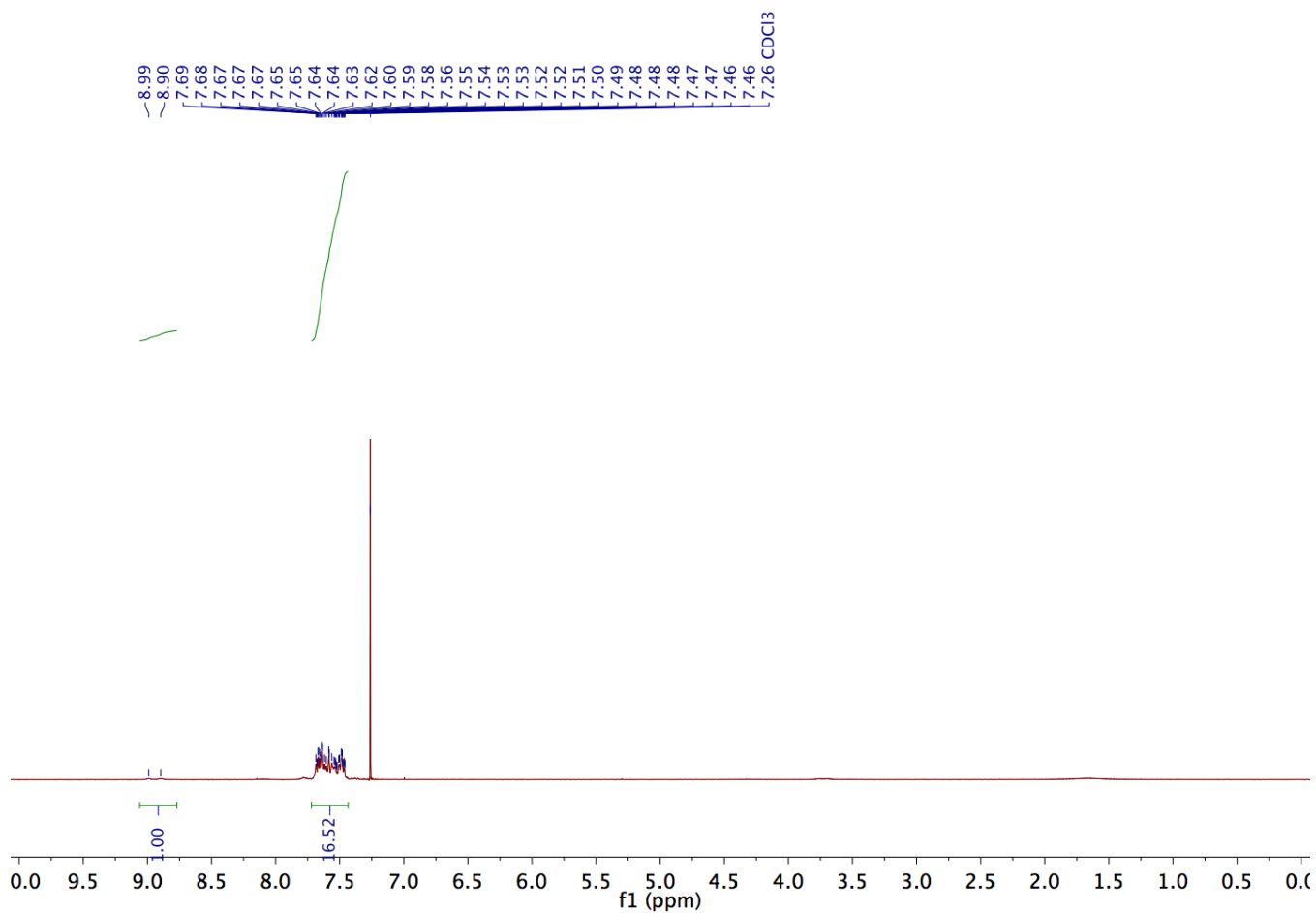
- [1] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review," *J. Adv. Res.*, vol. 6, no. 2, 2015.
- [2] A. K. Saxena, "Synthetic biodegradable hydrogel (PleuraSeal) sealant for sealing of lung tissue after thoracoscopic resection," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 139, no. 2, pp. 496–497, 2010.

- [3] M. Rageeb, S. T. Y, I. Khan, and S. A. P. Sunila, "Hydrogels in Pharmaceutical Science," *Curr. Pharma Res.*, vol. 4, no. 3, pp. 1211–1214, 2014.
- [4] N. Zweep and J. H. van Esch, "Chapter 1: The Design of Molecular Gelators," in *Functional Molecular Gels*, 2014, pp. 1–29.
- [5] P. Atkins, L. Jones, and L. Laverman, "10.21 Colloids," in *Chemical Principles: The Quest for Insight*, Macmillan Higher Education, 2013, pp. 408–409.
- [6] M. E. Morales, V. Gallardo, B. Clarés, M. B. Garcia, and M. A. Ruiz, "Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients," *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 32, no. 4, pp. 627–636, 2010.
- [7] H. Alsaab, S. P. Bonam, D. Bahl, P. Chowdhury, K. Alexander, and S. H. S. Boddu, "Organogels in Drug Delivery: A Special Emphasis on Pluronic Lecithin Organogels," *J. Pharm. Sci.*, vol. 19, no. 2, pp. 252–273, 2016.
- [8] P. Atkins, L. Jones, and L. Laverman, "Fundamentals," in *Chemical Principles: The Quest for Insight*, Macmillan Higher Education, 2013, p. F58.
- [9] J. Götharson *et al.*, "Modifying av organisk lågmolekylärviktsgelator för gelering i polära lösningsmedel."
- [10] P. Atkins, L. Jones, and L. Laverman, "17.5 Coordination compounds," in *Chemical Principles: The Quest for Insight*, Macmillan Higher Education, 2013, pp. 738–743.
- [11] K. R. and M. H. R. Tatikonda, Nonappa, K. Bertula, S. Hietala, "Bipyridine based metallogels: An unprecedented difference in photochemical and chemical reduction in the in situ nanoparticle formation," *Dalt. Trans.*, vol. 46, no. 9, pp. 2793–2802, 2017.
- [12] C. A. Offiler, C. D. Jones, and J. W. Steed, "Metal 'turn-off', anion 'turn-on' gelation cascade in pyridinylmethyl ureas," *Chem. Commun. Chem. Commun.*, vol. 53, no. 53, pp. 2024–2027, 2024.
- [13] D. Hellwinkel, "Penta- and Hexaorganyl Derivatives of the Main Group Five Elements," in *Wittig Chemistry*, Springer, 1983, pp. 1–63.
- [14] P. A. Byrne, "Investigation of Reactions Involving Pentacoordinate Intermediates; The Mechanism of the Wittig Reaction," Springer, 2012, pp. 1–3.
- [15] R. P. Herrera and E. Maqués-López, *Multicomponent Reactions*. Wiley, 2015.
- [16] J. Zhu, Q. Wang, and M. X. Wang, *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 2014.
- [17] A. Dömling, W. Wang, and K. Wang, "Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions," *Chem. Rev.*, vol. 112, pp. 3083–3135, 2012.
- [18] S. L. Richardson, "The Ugi Multicomponent Reaction: Stereocontrol, Modifications and Applications," Urbana, IL, 2007.
- [19] N. V Plechkova and K. R. Seddon, "Applications of ionic liquids in the chemical industry," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 37, no. 1, 2008.
- [20] A. Axelsson, L. Ta, and H. Sundén, "Ionic Liquids as Carbene Catalyst Precursors in the One-Pot Four-Component Assembly of Oxo Triphenylhexanoates (OTHOs)," *Catalysts*, vol. 5, no. 4, 2015.
- [21] L. Ta, A. Axelsson, J. Bijl, M. Haukka, and H. Sunden, "Ionic Liquids as Precatalysts in the Highly Stereoselective Conjugate Addition of α, β -Unsaturated Aldehydes to Chalcones," *Chem. A Eur. J.*, vol. 20, no. 43, 2014.
- [22] I. Delidovich and R. Palkovits, "Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry," *Green Chem.*, vol. 18, no. 3, pp. 590–593, 2016.
- [23] P. Atkins, L. Jones, and L. Laverman, "Major Technique 7 - Nuclear Magnetic Resonance," in *Chemical Principles: The Quest for Insight*, Macmillan Higher Education, 2013, pp. 854–856.
- [24] P. E. Wall, "Thin-Layer Chromatography: A Modern Practical Approach," The Royal Society of Chemistry, 2006, pp. 1–6.
- [25] P. Atkins, J. De Paula, and R. Friendman, "1.3 The wave character of particles," in *Quanta, Matter and Change*, Oxford University Press, 2008, pp. 28–29.

Appendix 1 - NMR-spektra

Wittig-reagens

Wittig-reagens framställdes och ett NMR-prov togs för att kontrollera att reaktionen fungerat. NMR jämfördes med [1], vilket visade att rätt molekyl syntetiserats.

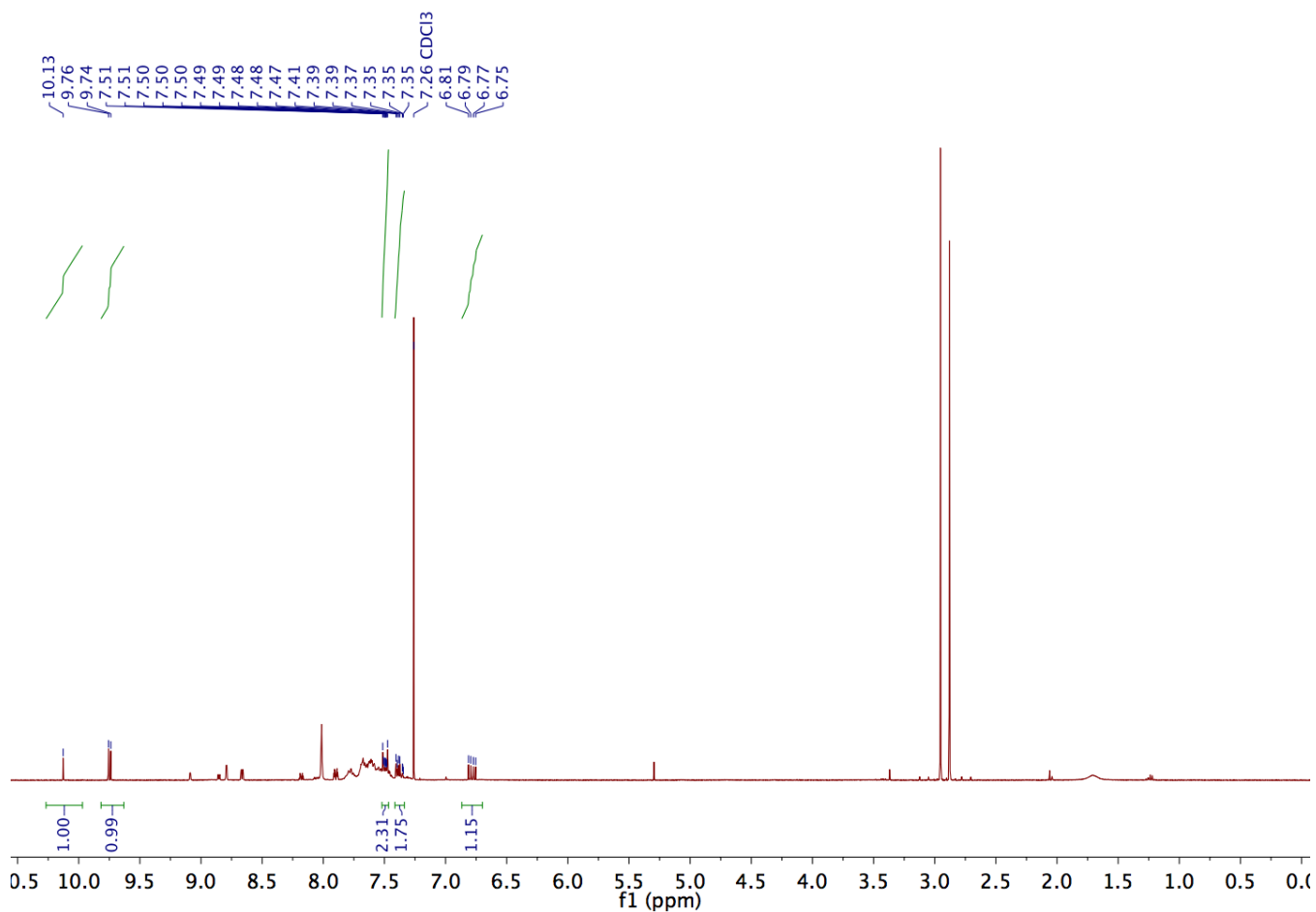


Figur 1: ^1H NMR-spektrum för förening **18**.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.95 (d, $J = 37.8$ Hz, 1H), 7.73 – 7.44 (m, 17H).

α -, β -omättade aldehyd

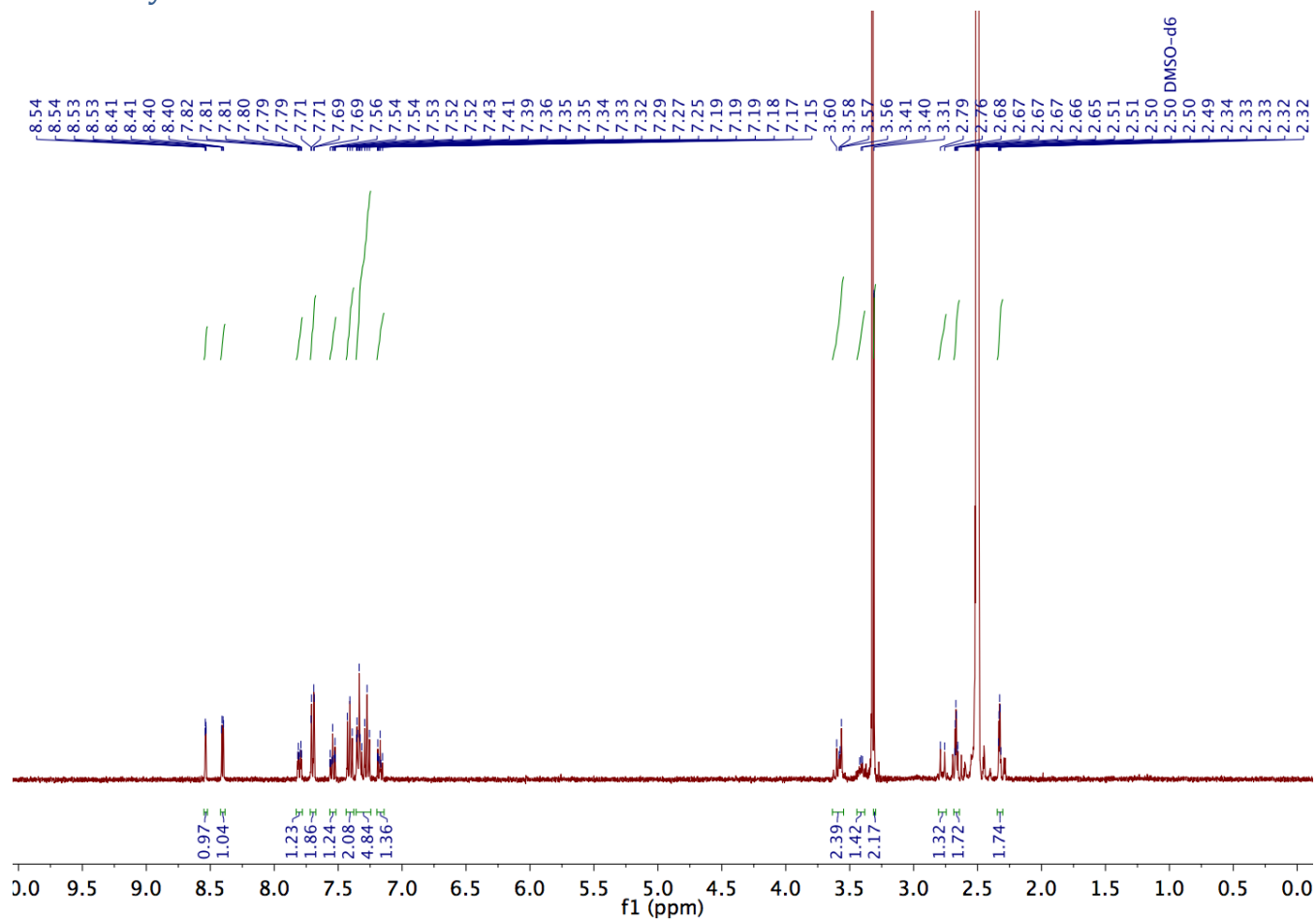
(E)-3-(pyridin-3-yl) akrylaldehyd (**23**) framställdes och ett NMR-prov togs för att kontrollera att reaktionen fungerat. NMR jämfördes med [2], vilket visade att rätt molekyl syntetiserats.



Figur 2: ^1H NMR-spektrum för förening **23**.

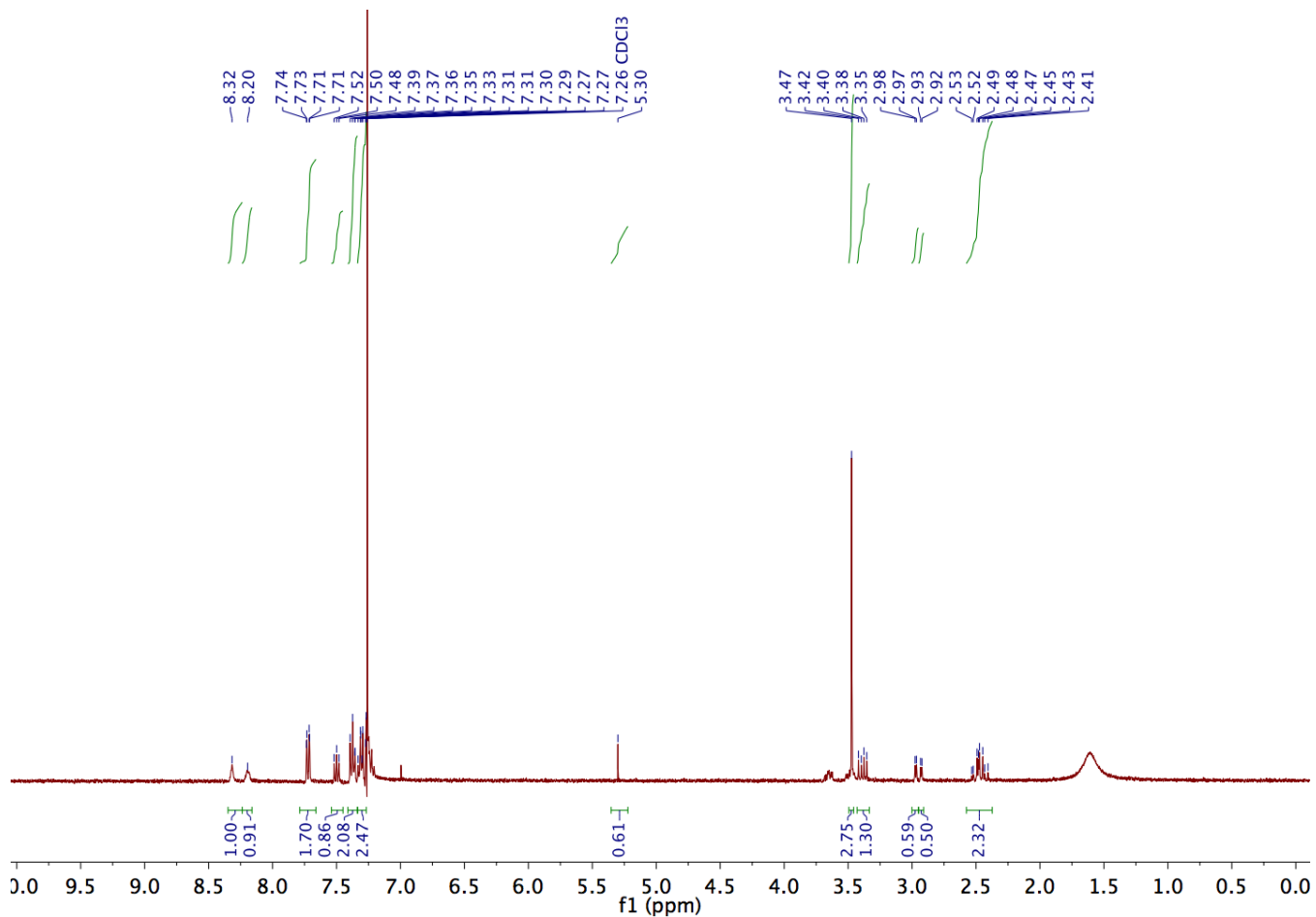
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.13 (s, 1H), 9.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 16.1, 7.5$ Hz, 1H).

Oxotrifenylohexanoatvarianter



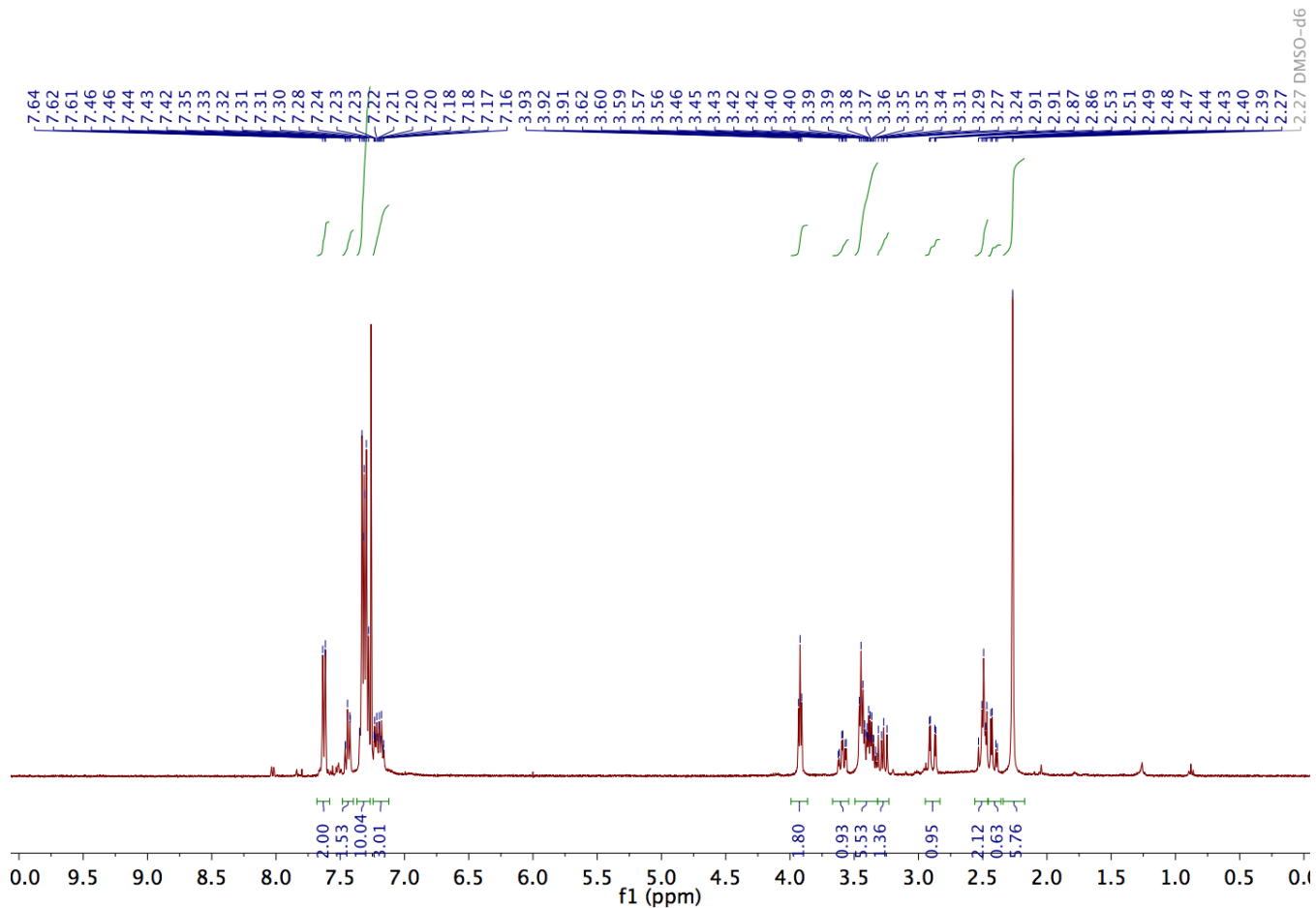
Figur 3: ¹H NMR-spektrum för förening 5.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.67 (td, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 2H), 2.33 (dt, *J* = 3.7, 1.8 Hz, 2H).



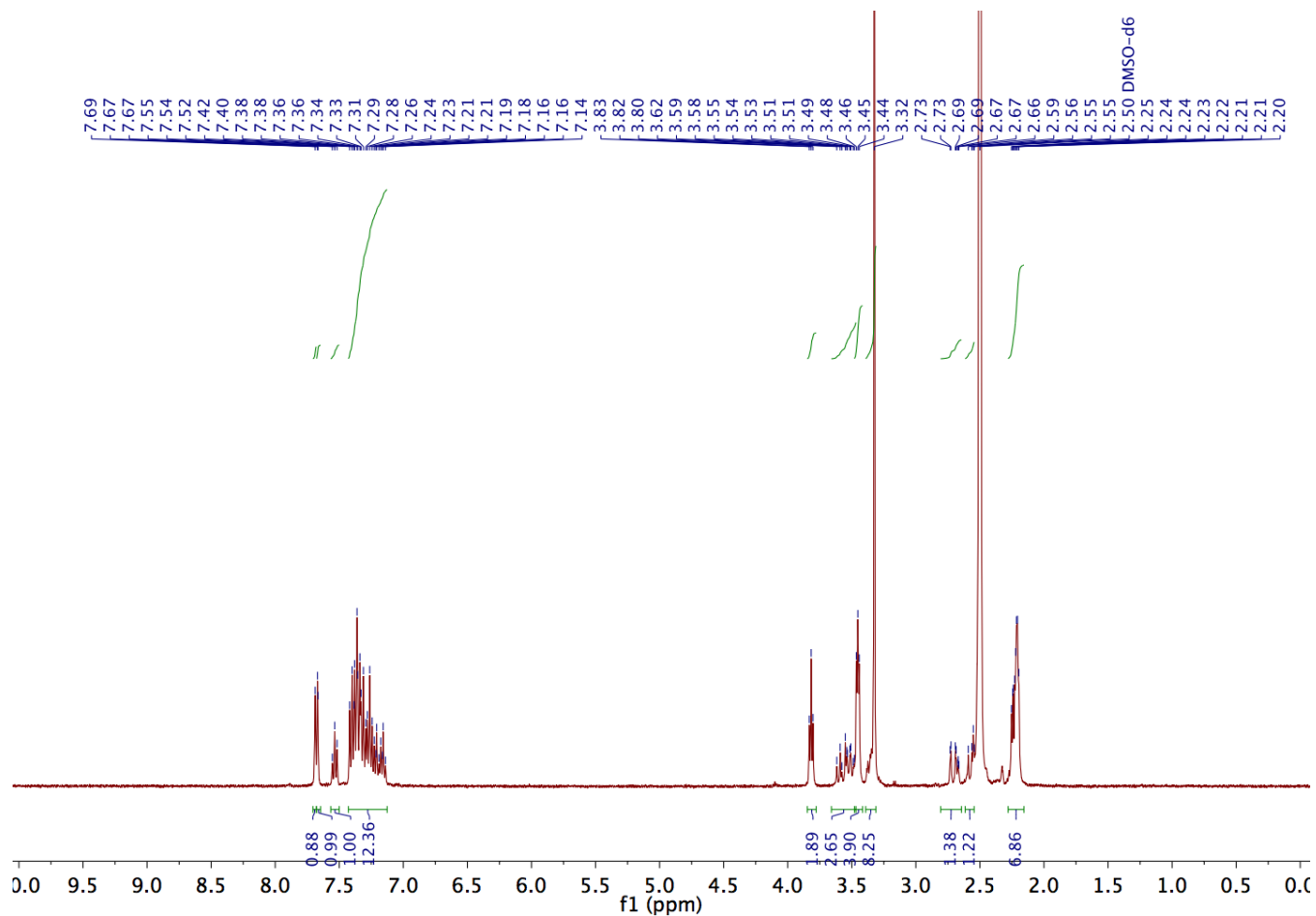
Figur 4: ^1H NMR-spektrum för förening **8**.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 7H), 5.31 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.59 – 2.38 (m, 2H).



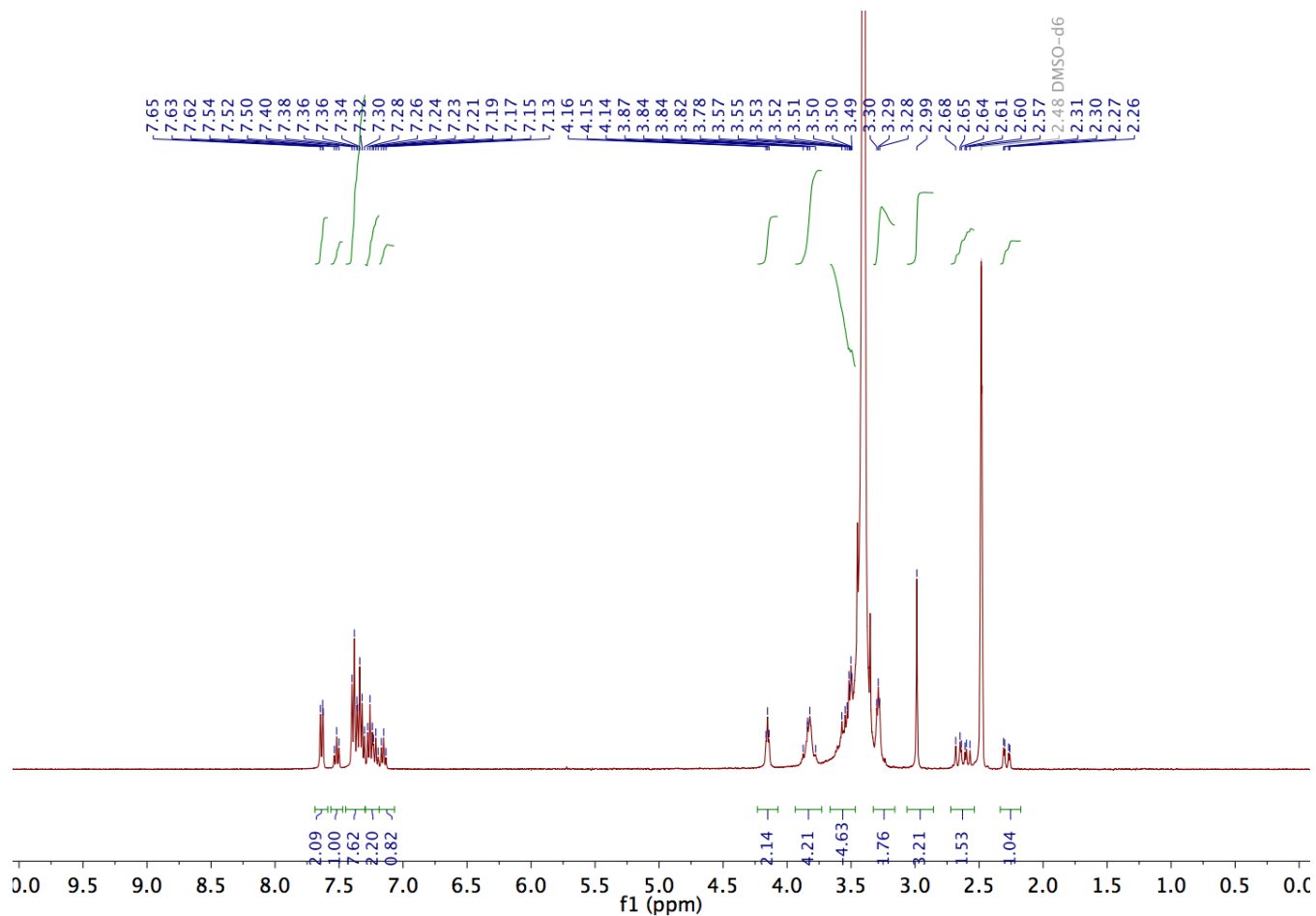
Figur 5: ^1H NMR-spektrum för förening 10.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.63 (d, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 10H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 3.92 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.59 (td, $J = 10.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.49 – 3.32 (m, 6H), 3.32 – 3.23 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 16.7, 3.3$ Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 2.41 (dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 6H).



Figur 6: ^1H NMR-spektrum för förening 12.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.67 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.11 (m, 12H), 3.80 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 3H), 3.44 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.31 (s, 8H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 7H).



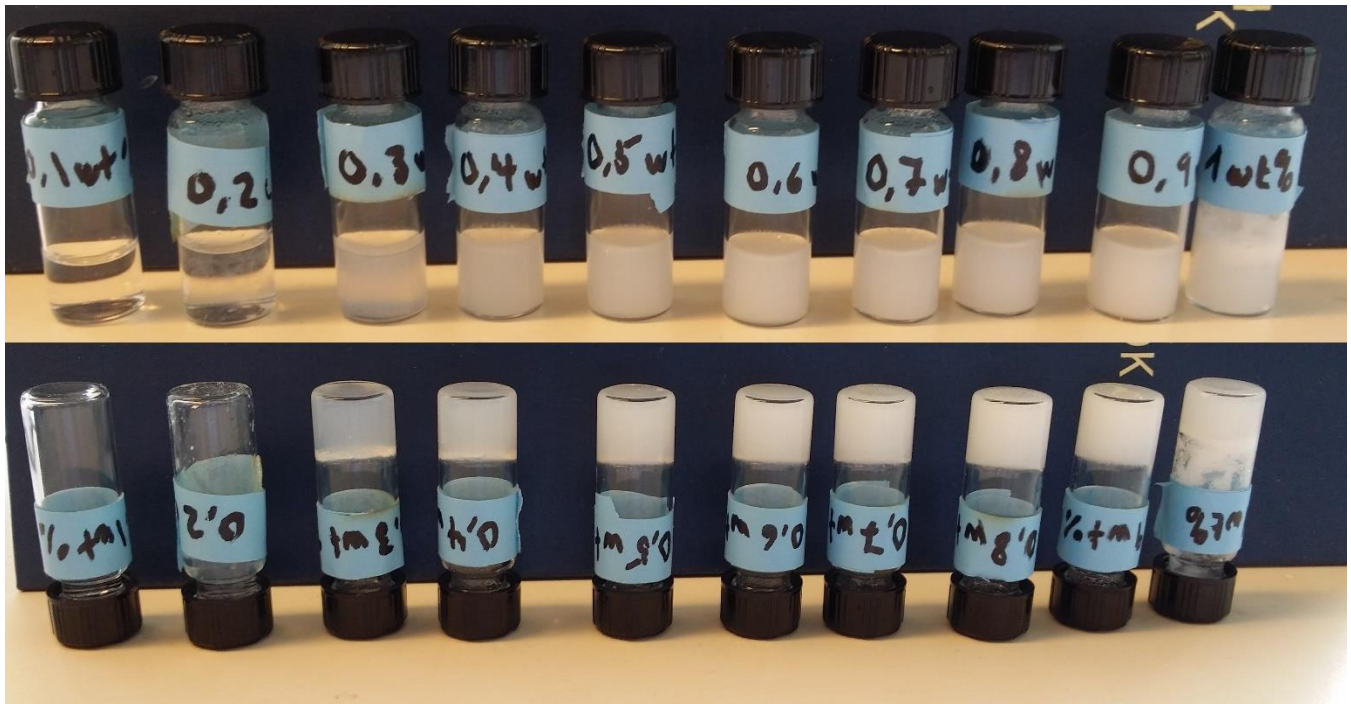
Figur 7: ^1H NMR-spektrum för förening 13

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 8H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.62 - 3.48 (m, 7H), 3.29 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.28 (dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz, 1H).

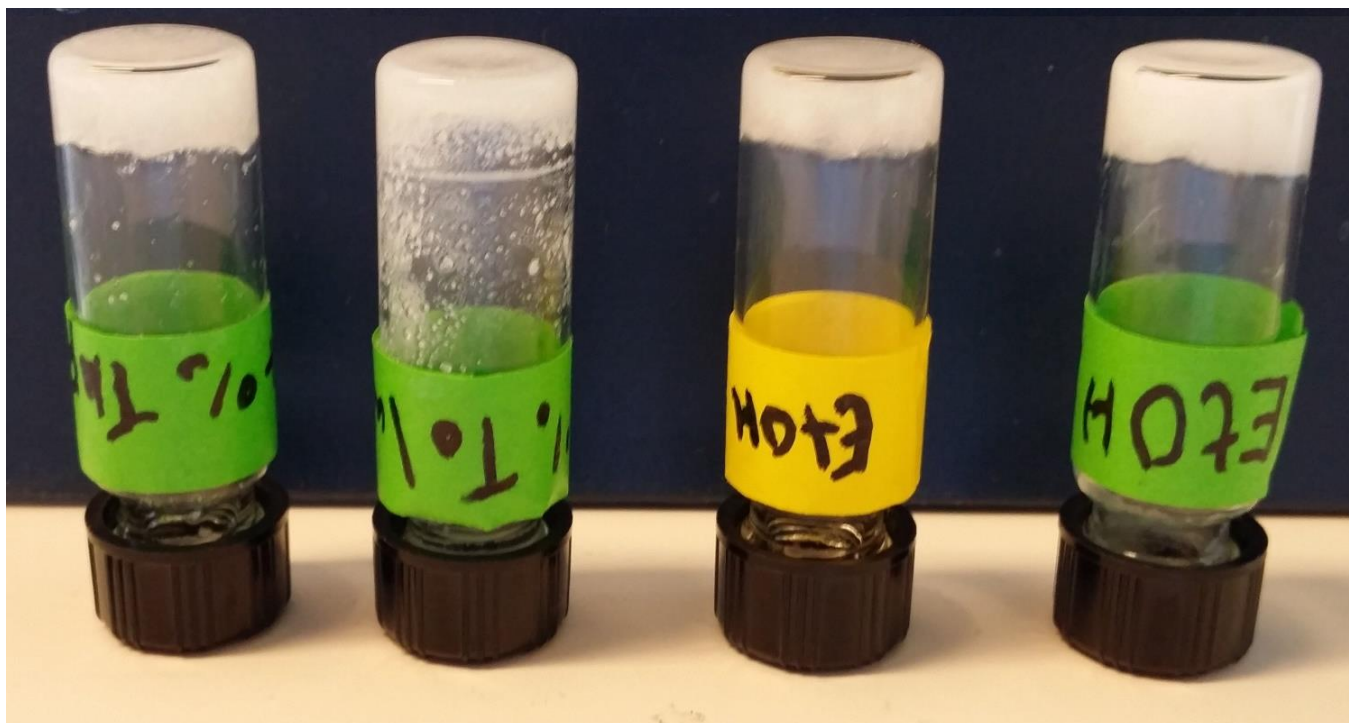
Referenser

- [1] M. Kayser, K. Hatt and D. Hooper, "An NMR study of the structure and reactivity of phosphonium ylides stabilized by a carbonyl function," *Can. J. of Chem*, vol. 69, no. 12, pp. 1929-1939, 1991.
- [2] R. Alvarez, M. Herrero, S. López, A. R. de Lera, "Stereoselective synthesis of polyenic alarm pheromones of cephalaspidean molluscs," *Tetrahedron*, vol. 54, no. 24, pp. 6793-6810, 1998.

Appendix 2 - Fotografier från gelingstest



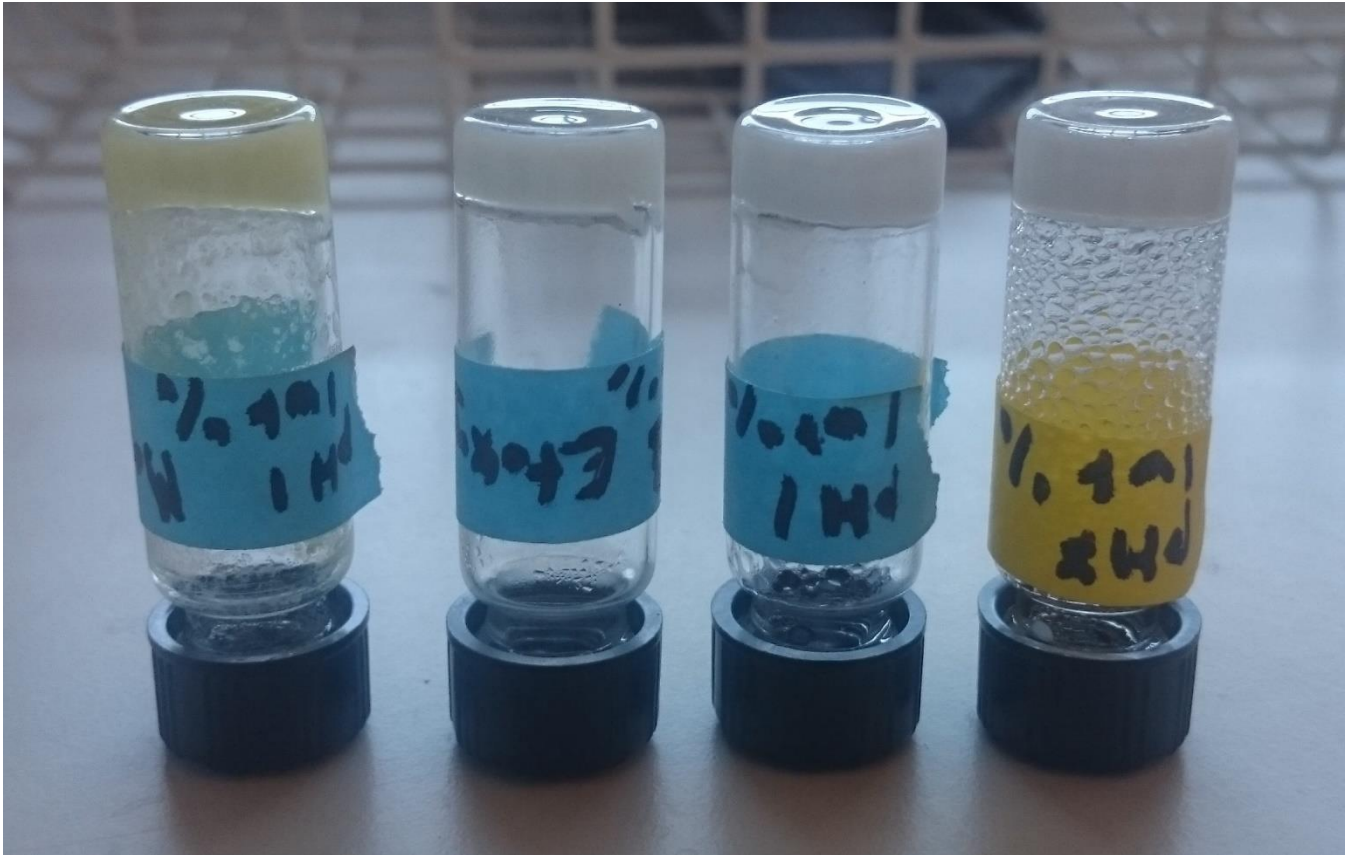
Figur 1: Geler från viktprocentserie med förening 8, löst i vatten.



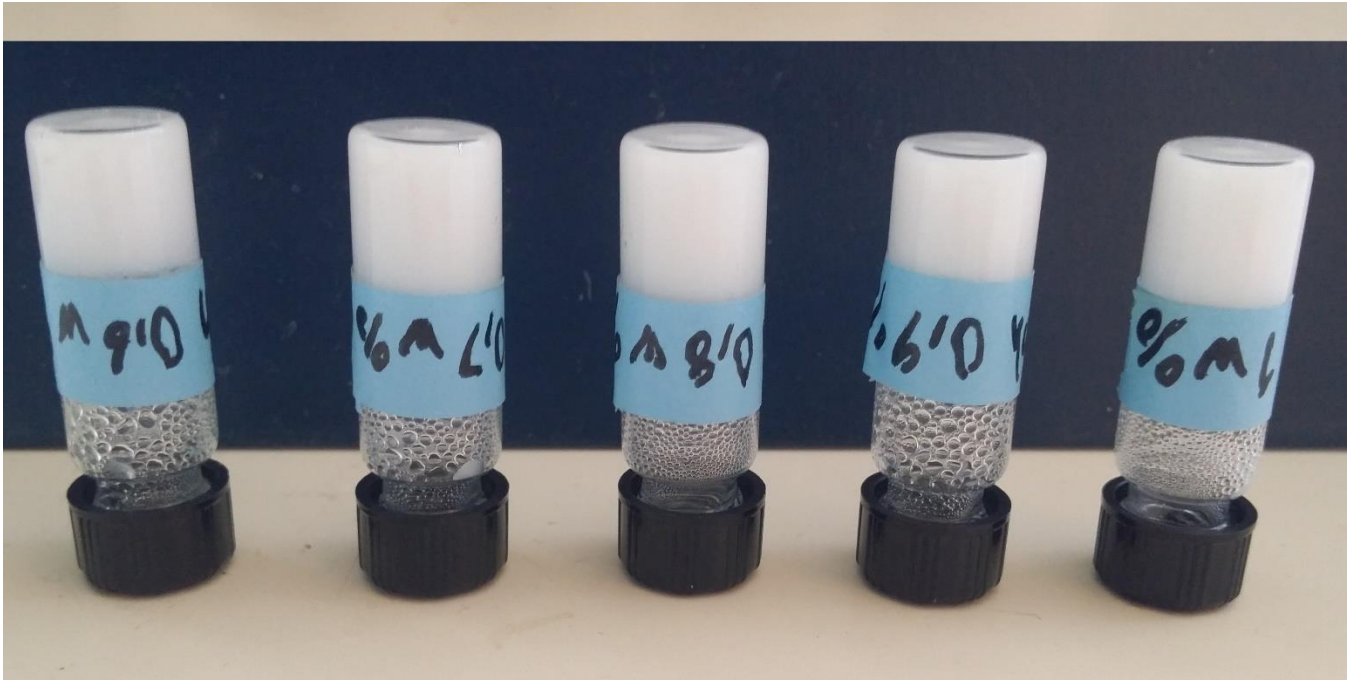
Figur 2: Geler från förening 8, med varierande lösningsmedel. Från vänster: THF, toluen, etanol (5 viktprocent), etanol (2 viktprocent)



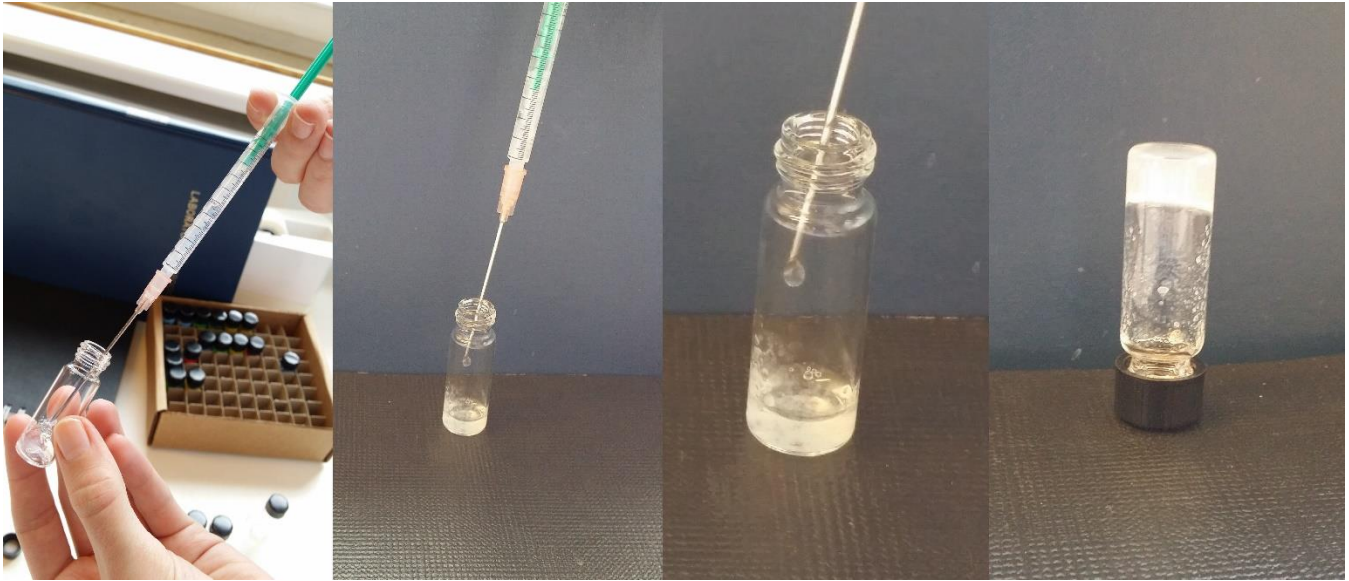
Figur 3: Geler från förening 8, löst i vatten med varierande pH. Från vänster: pH 1, pH 6, pH 12.



Figur 4: Geler från test med varierande pH. Från vänster: Förening 12 (pH 1) , förening 10 (pH 1) förening 13 (pH1), förening 13 (pH 6).

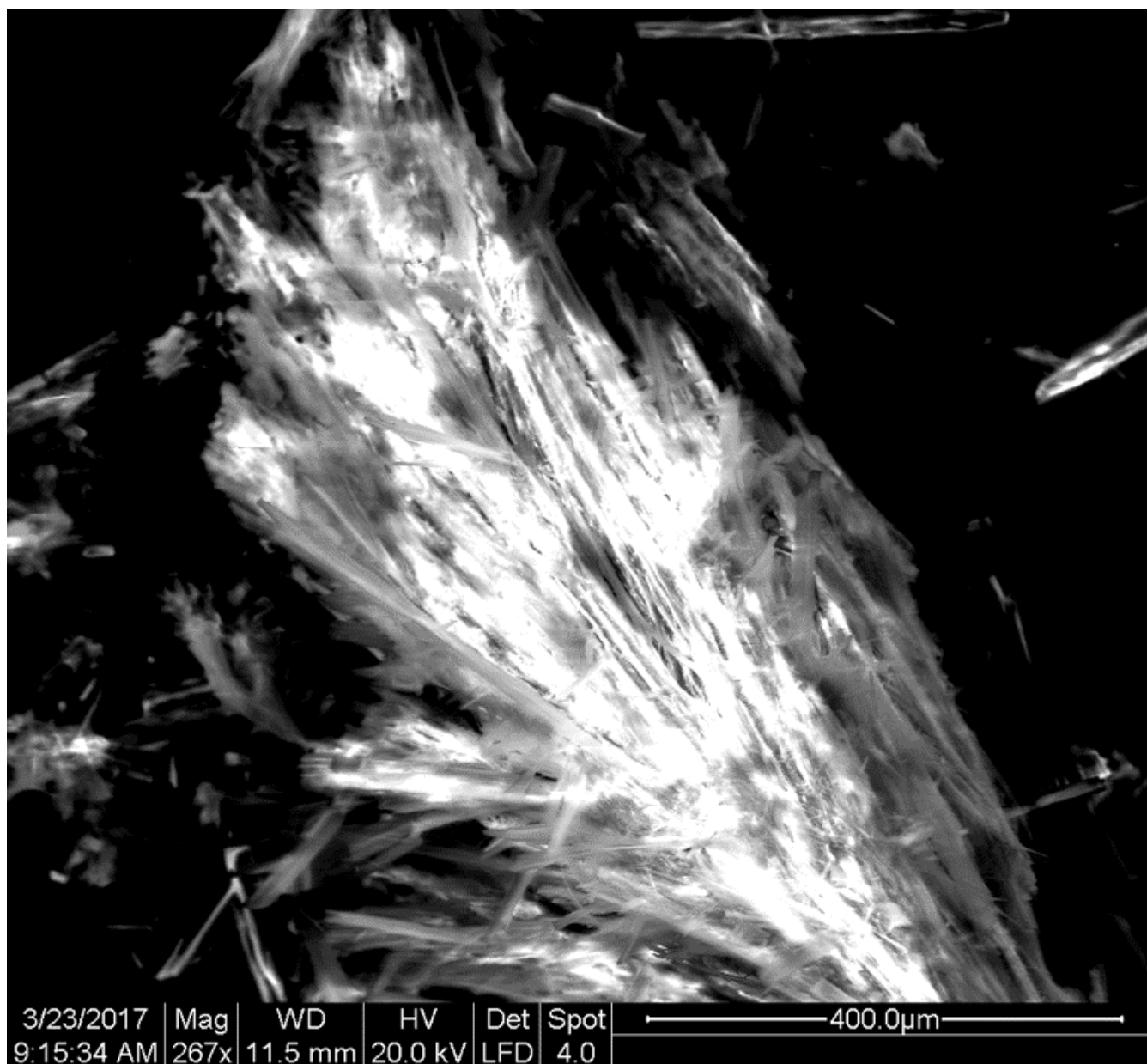


Figur 5: Geler från viktprocentserie med förening 13, löst i vatten.

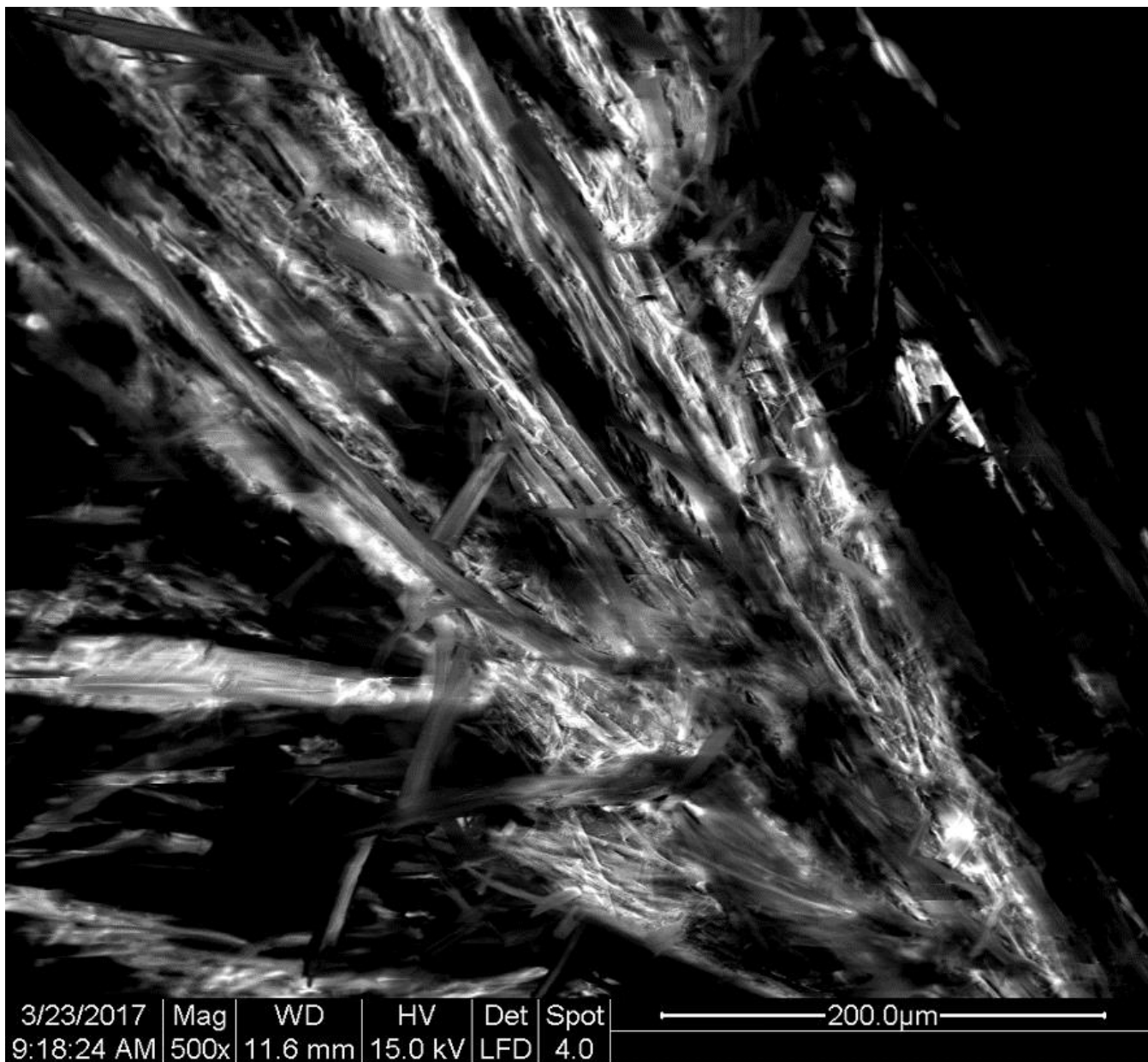


Figur 6: Sjävläkande gel. Gelen kan brytas ned till en vätska genom mekaniska påfrestningar. Vätskan kan sedan förflyttas, och om den lämnas utan agitationer kan gelen återskapas självmant.

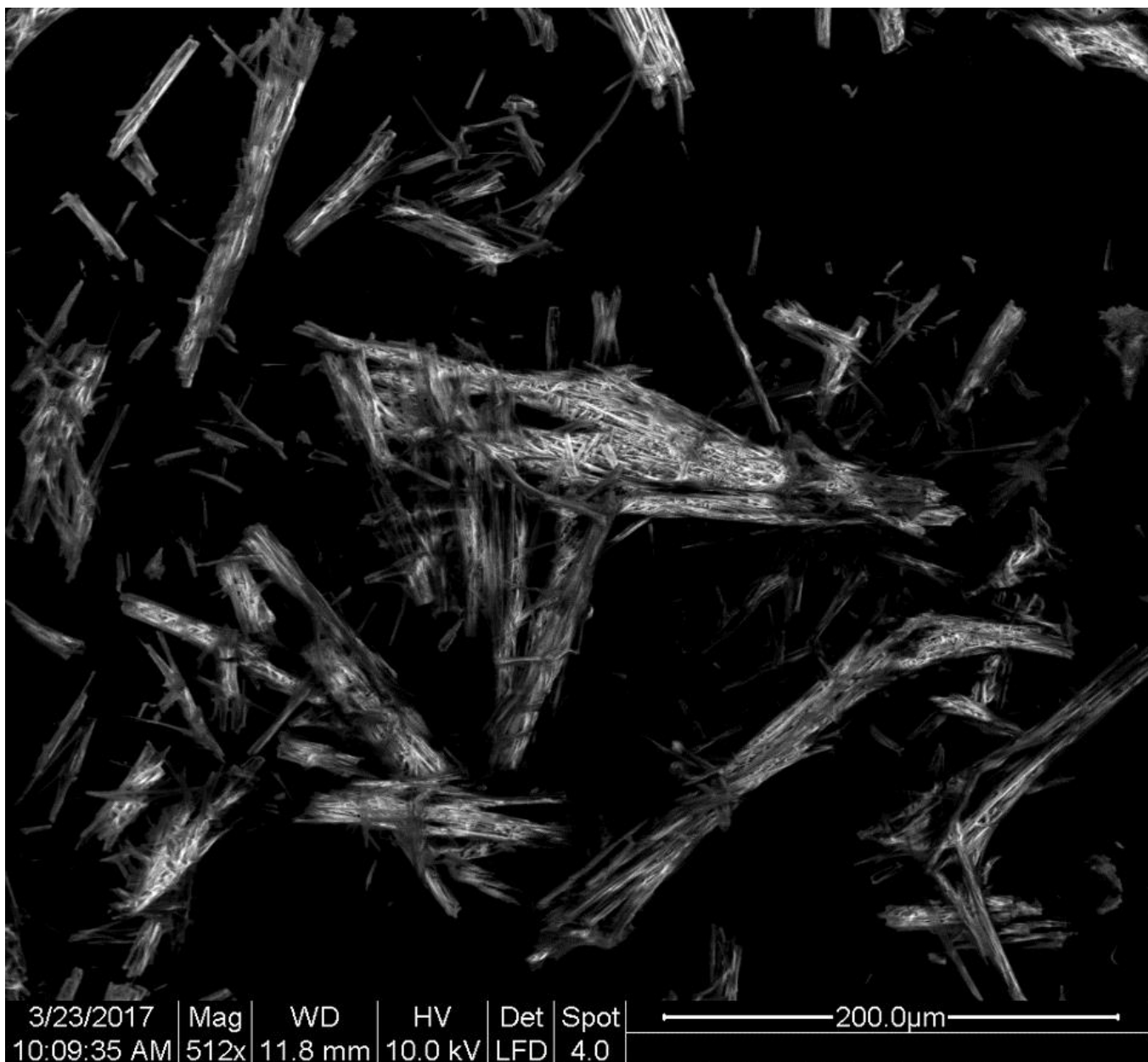
Appendix 3 – SEM-bilder



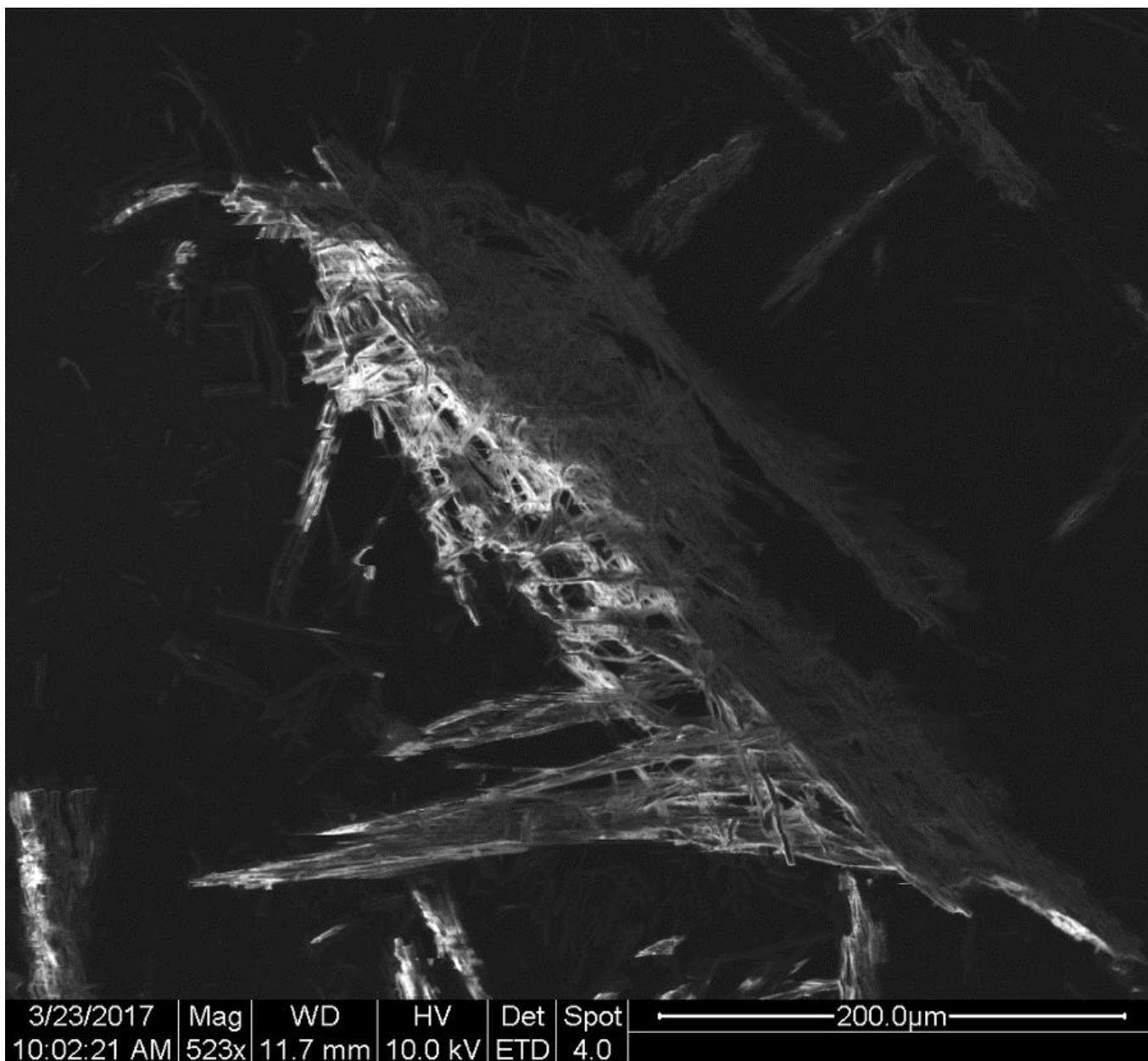
Figur 1: Gel från förening 8, löst i etanol med en koncentration på 5 viktprocent.



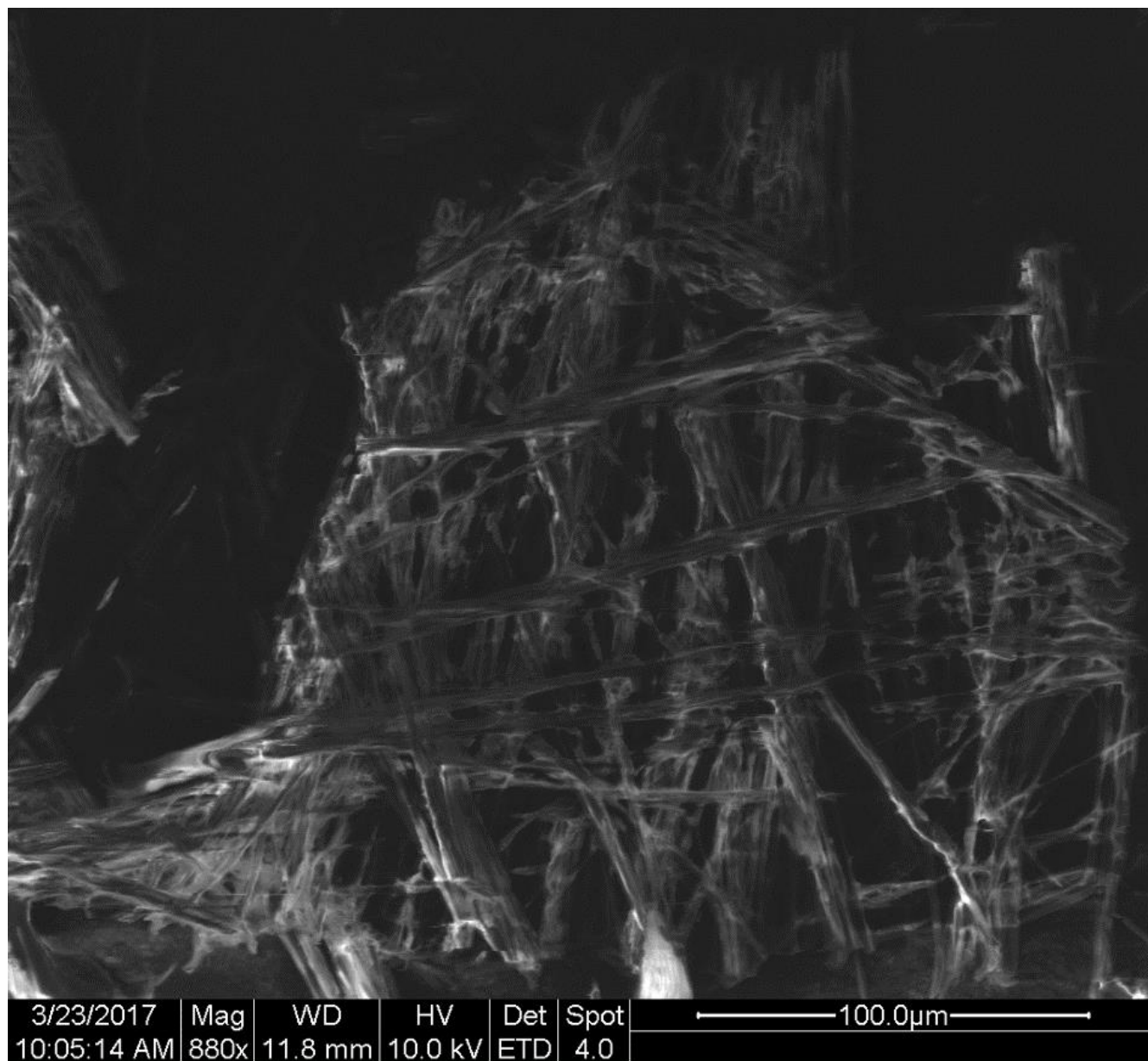
Figur 2: Gel från förening 8, löst i etanol med en koncentration på 5 viktprocent.



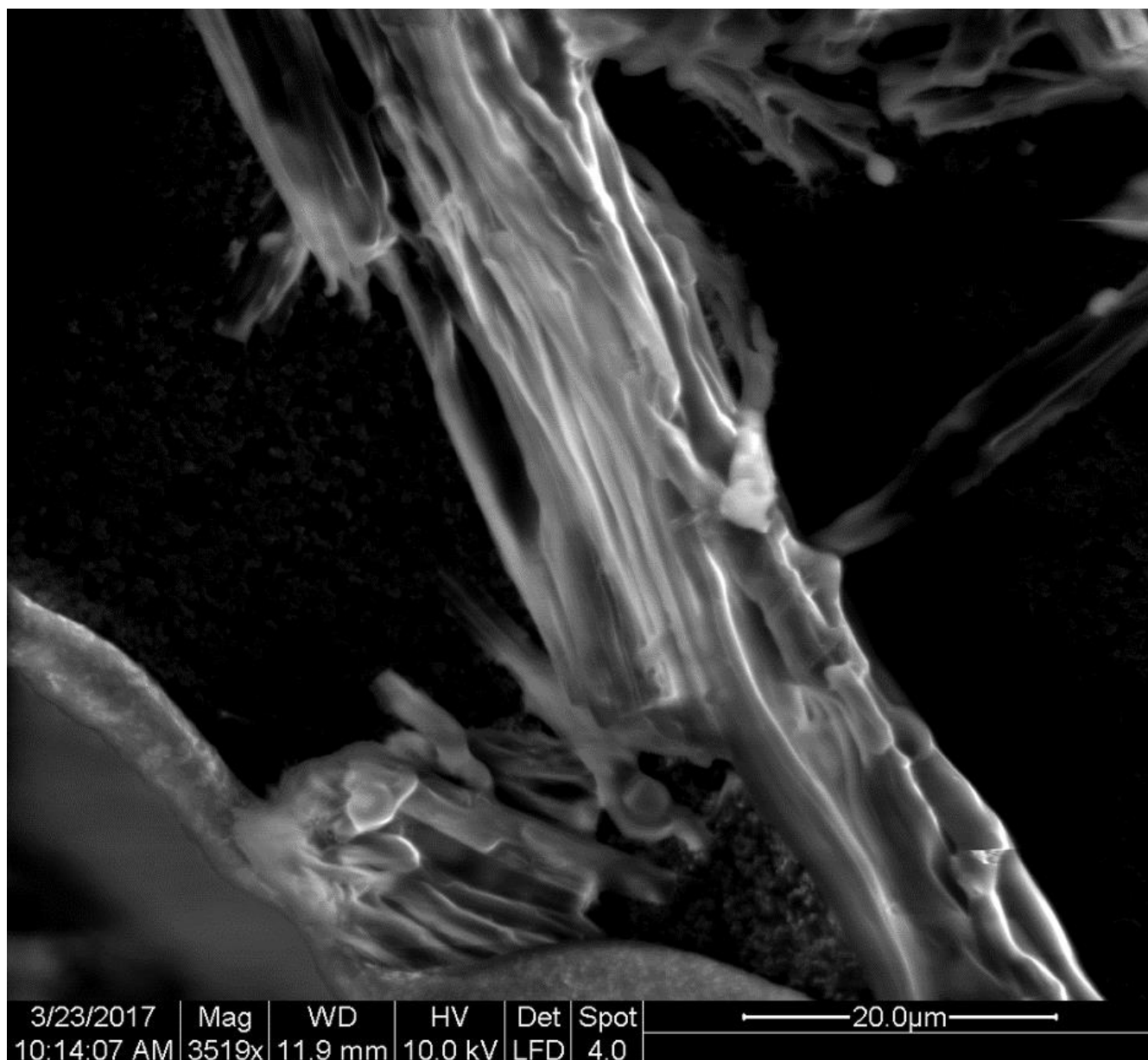
Figur 3: Gel från förening 8, löst i THF med en koncentration på 2 viktprocent.



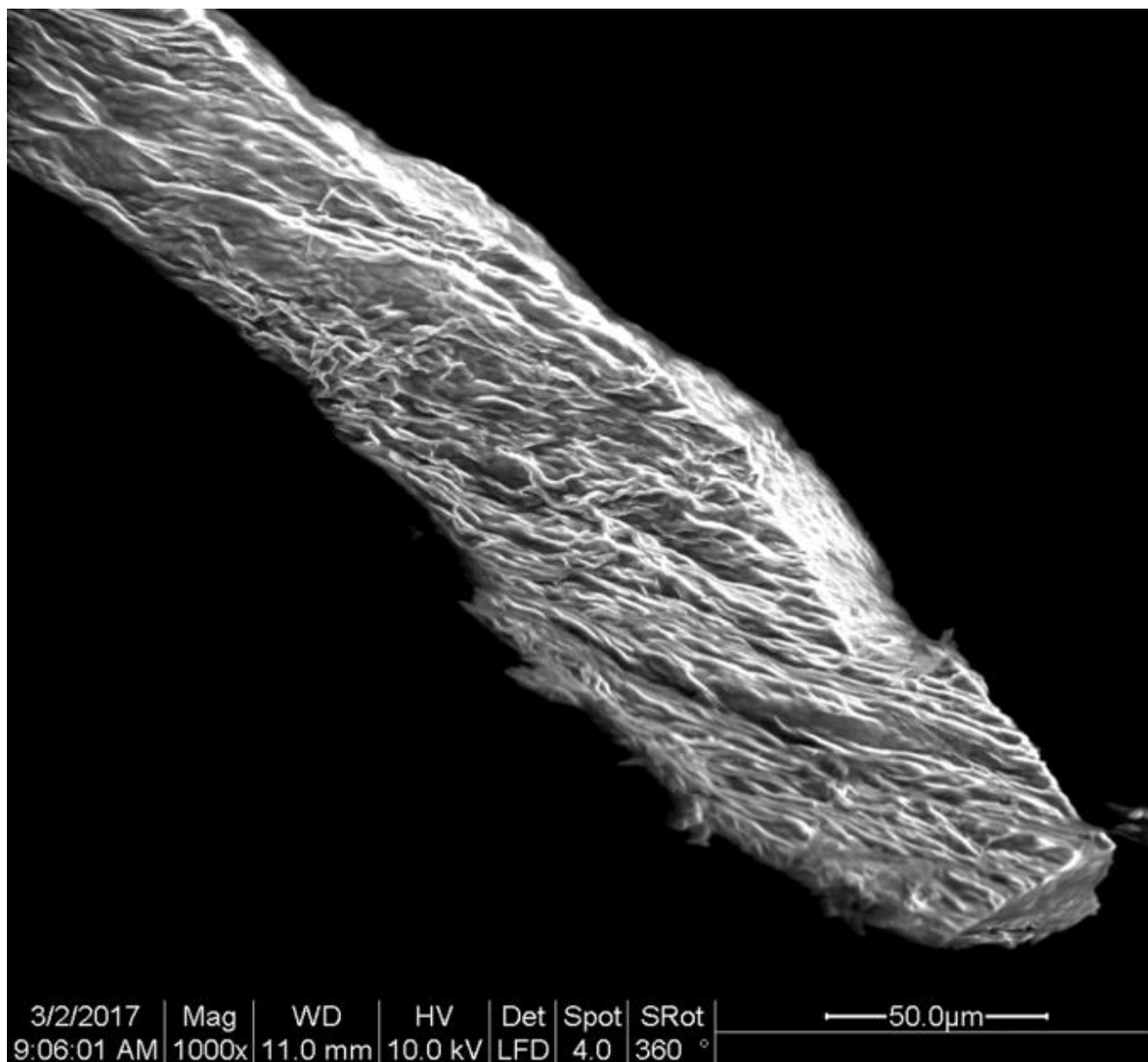
Figur 4: Gel från förening 8, löst i THF med en koncentration på 2 viktprocent.



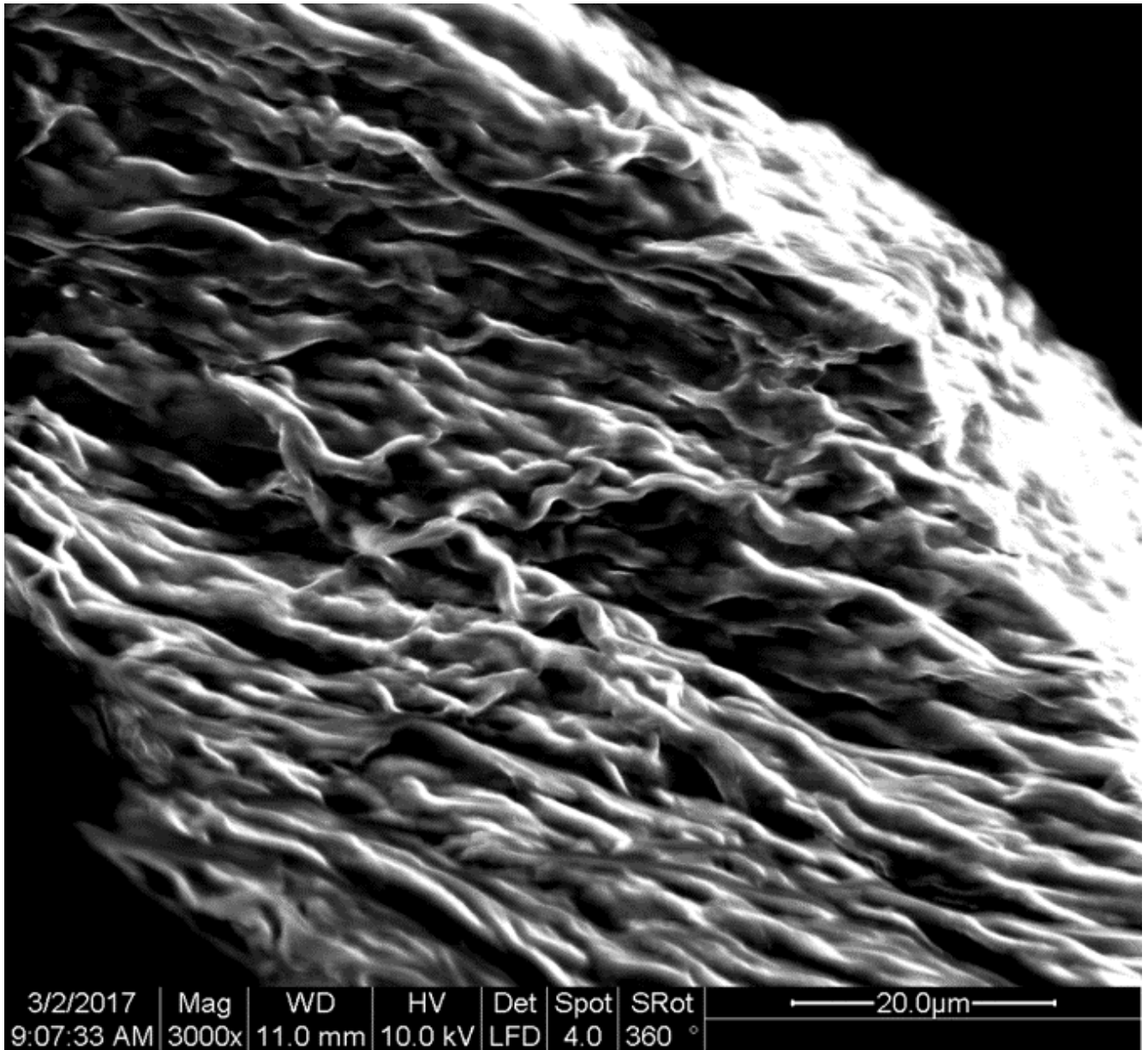
Figur 5: Gel från förening **8**, löst i THF med en koncentration på 2 viktprocent.



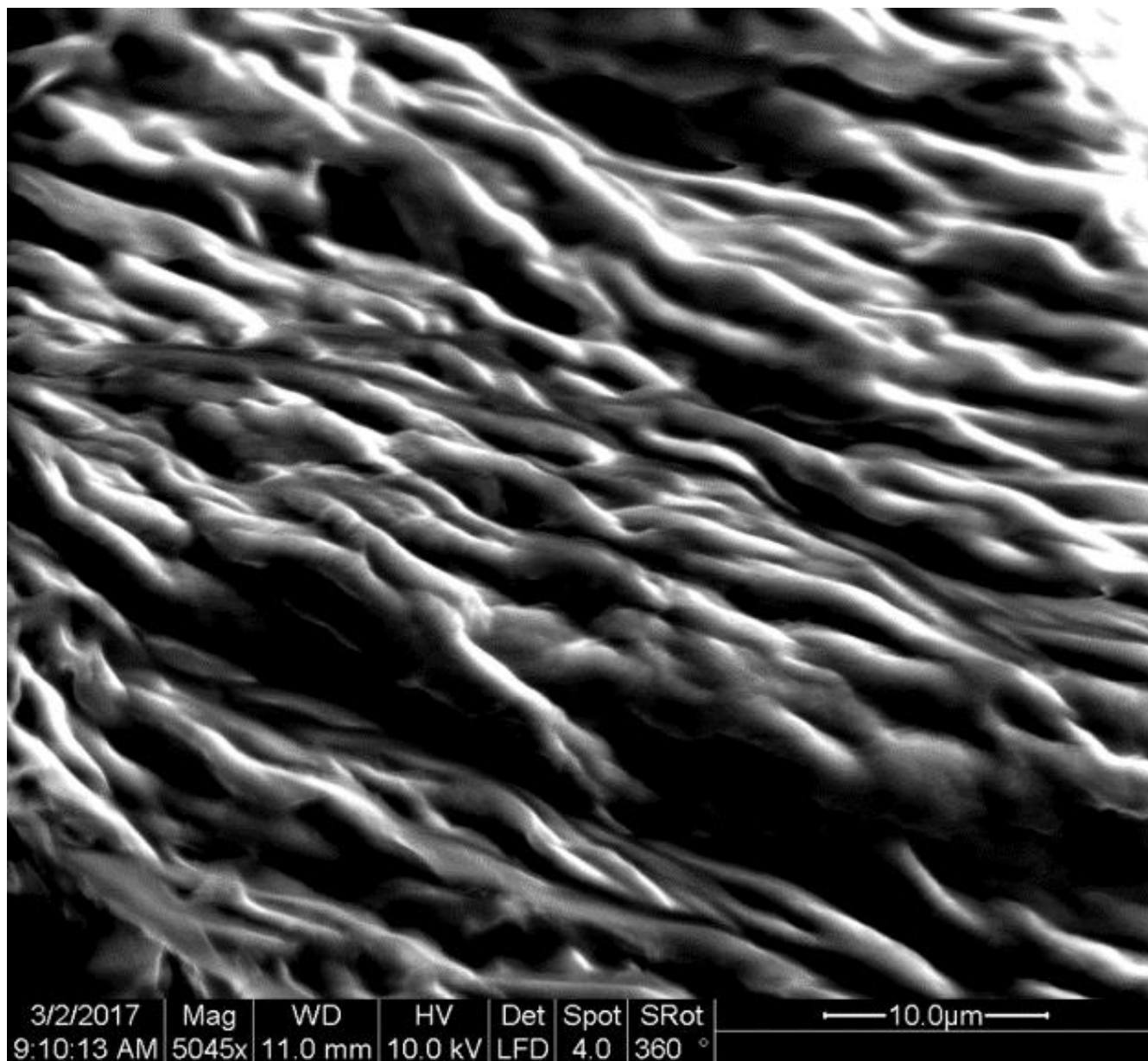
Figur 6: Gel från förening 8, löst i THF med en koncentration på 2 viktprocent.



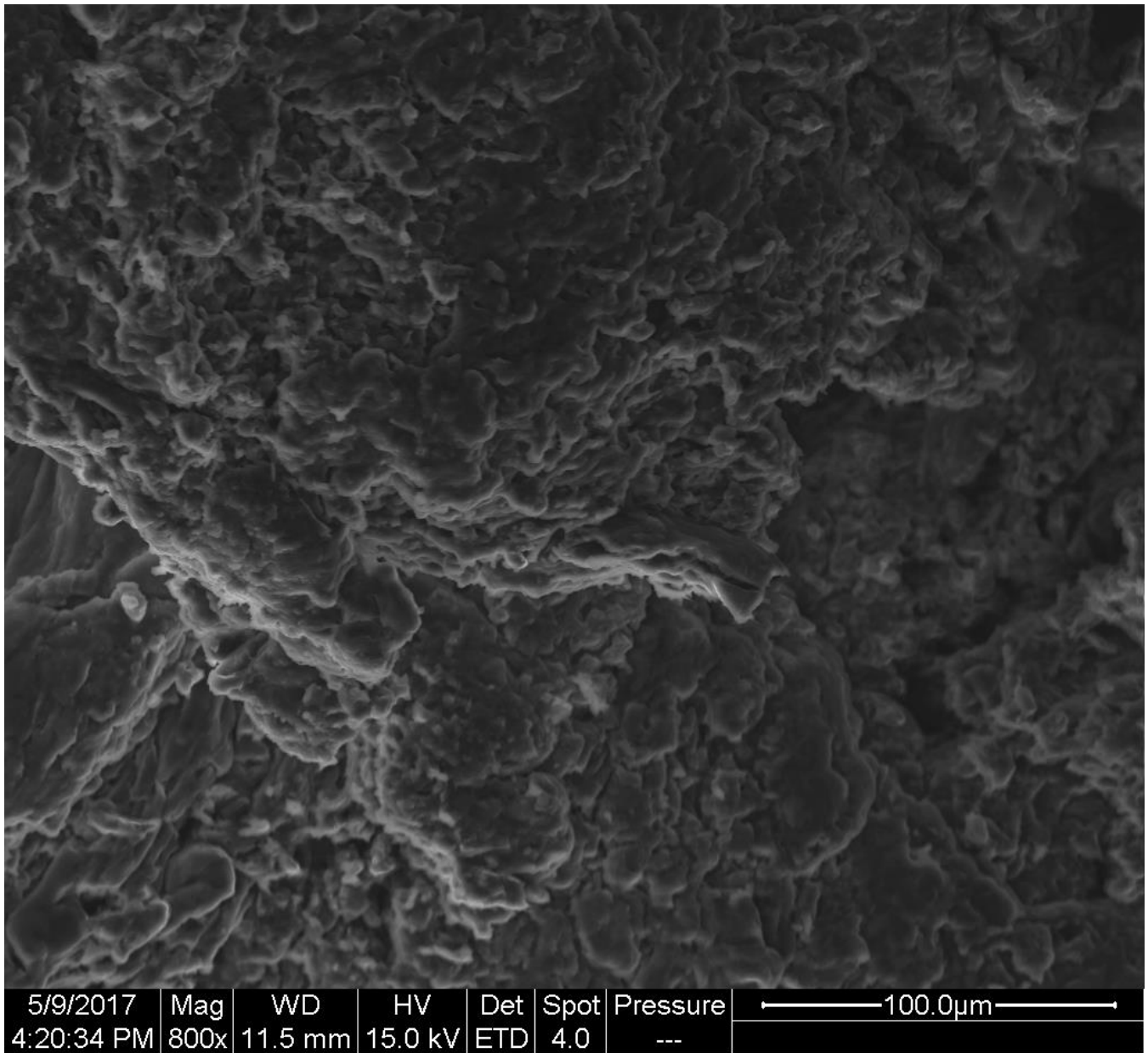
Figur 7: Gel från förening 8, löst i vatten med en koncentration på 0.3 viktprocent.



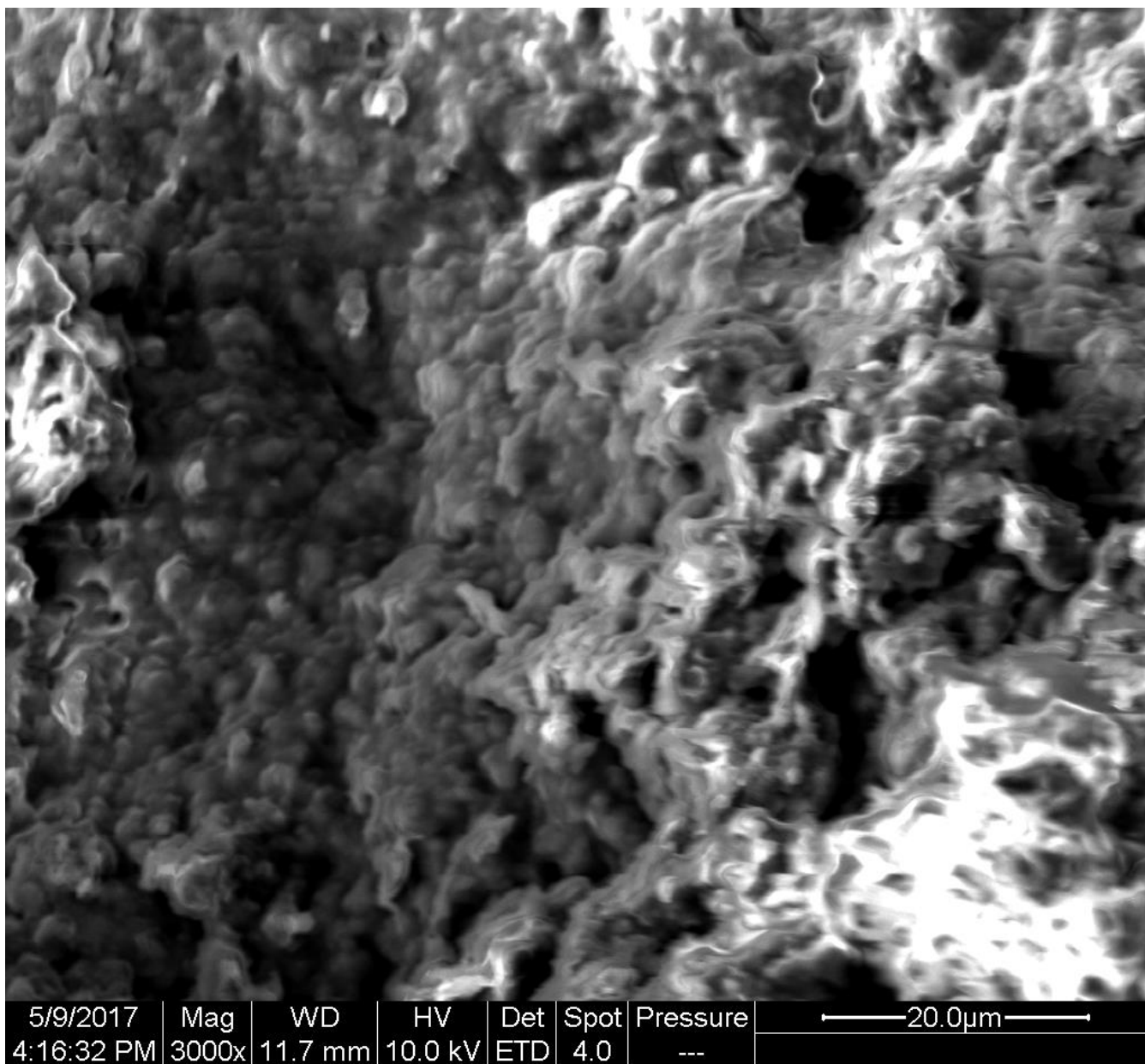
Figur 8: Gel från förening 8, löst i vatten med en koncentration på 0.3 viktprocent.



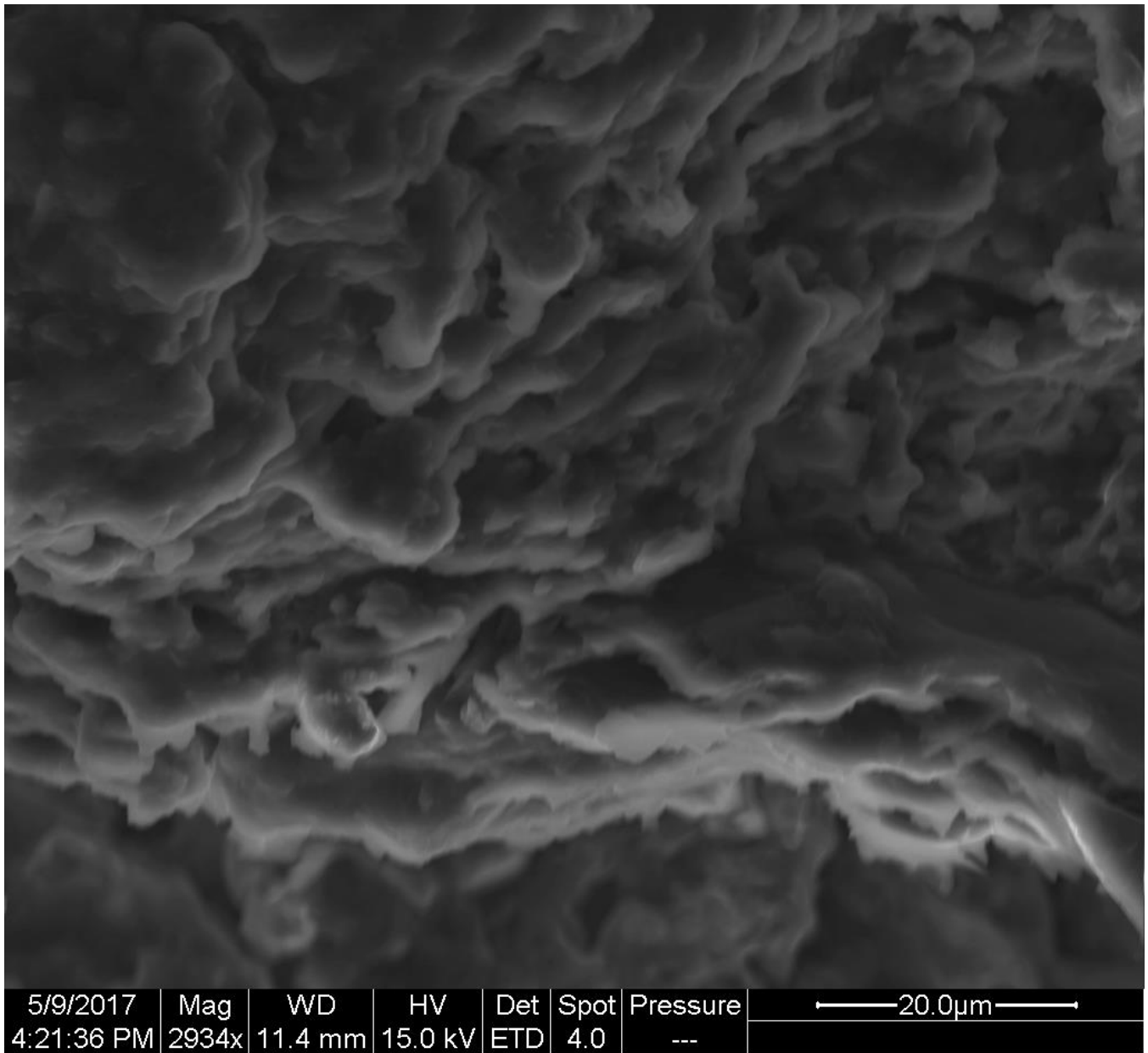
Figur 9: Gel från förening 8, löst i vatten med en koncentration på 0.3 viktprocent.



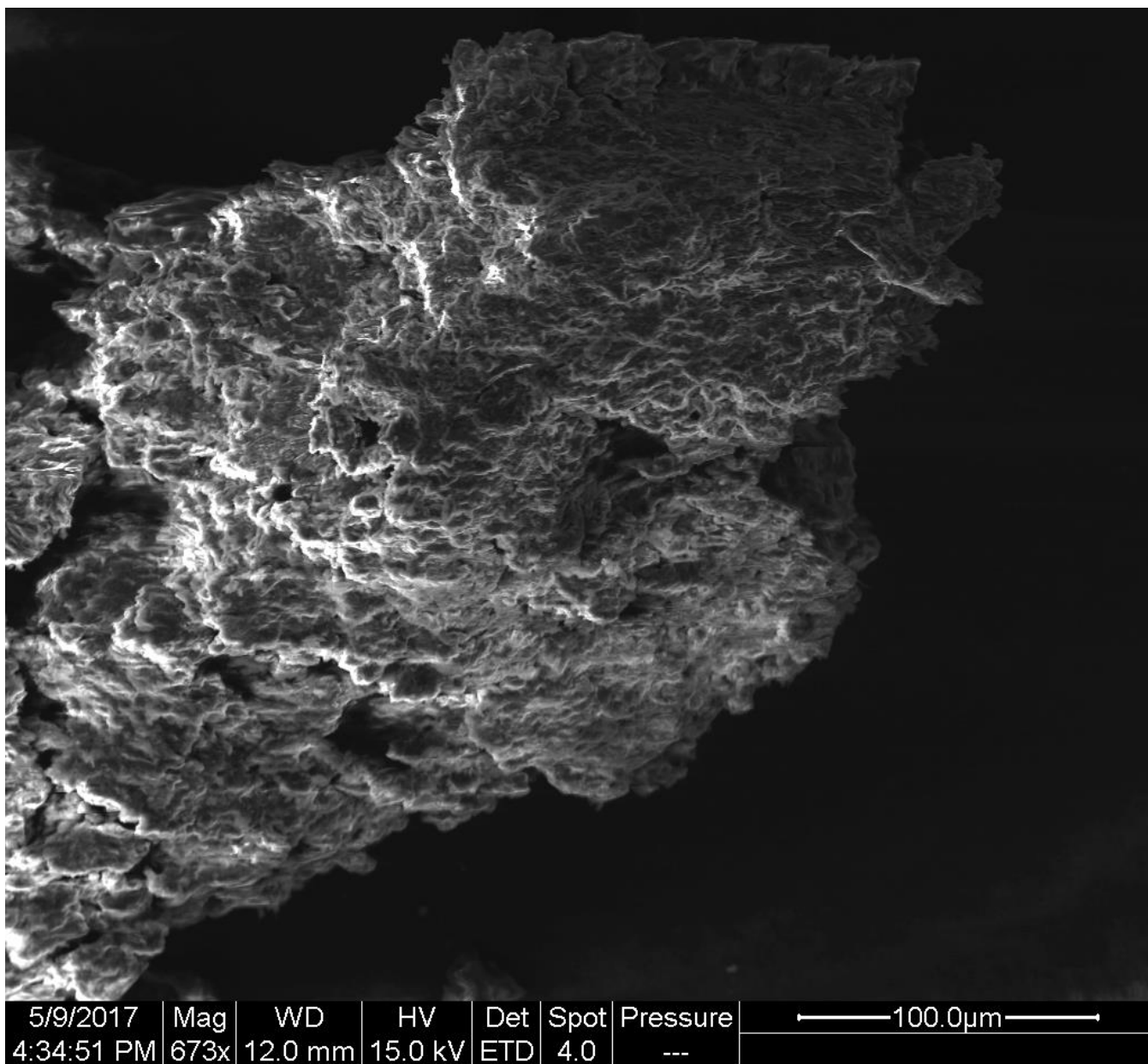
Figur 10: Gel från förening 10, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



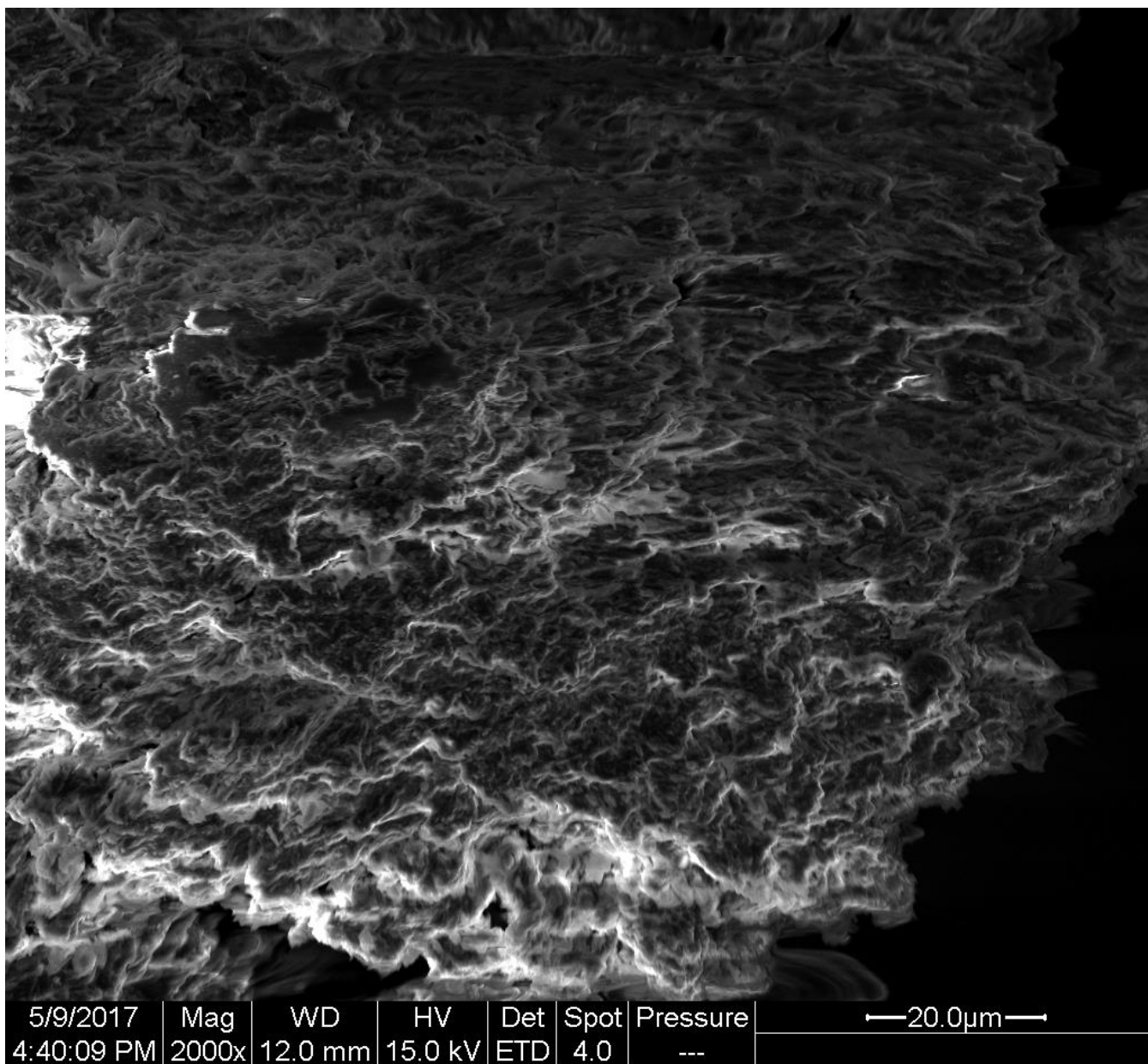
Figur 11: Gel från förening 10, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



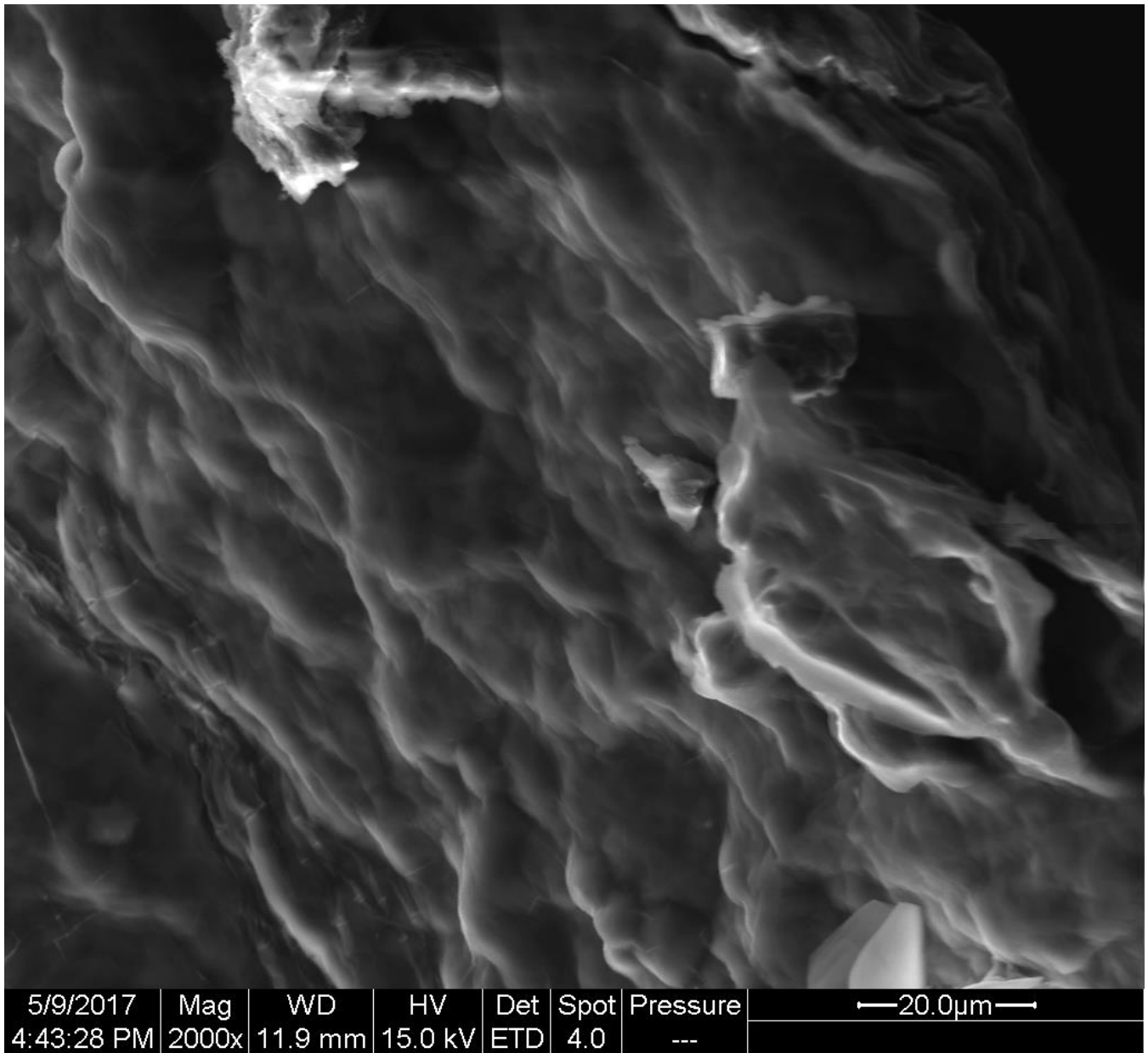
Figur 12: Gel från förening 10, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



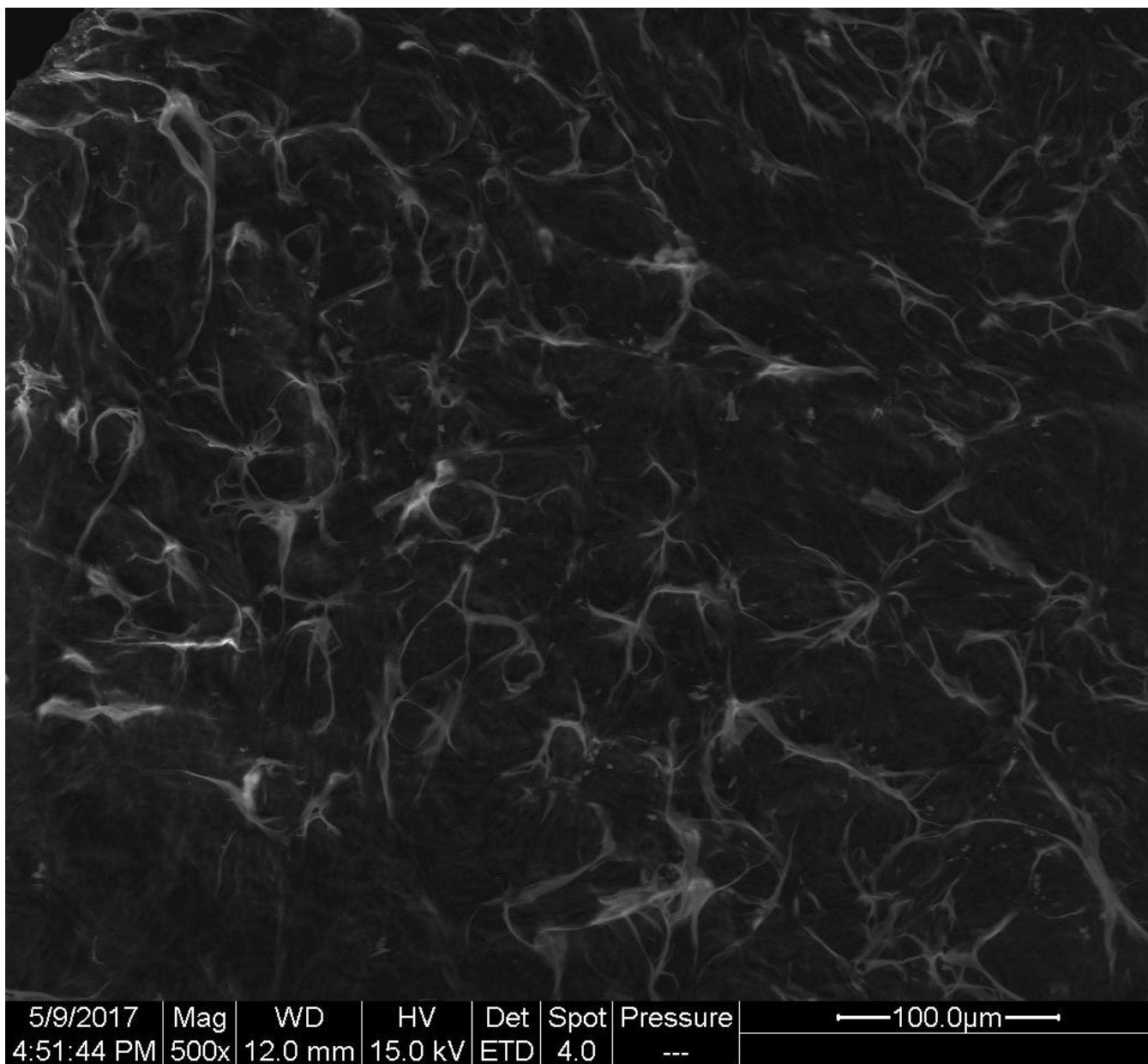
Figur 13: Gel från förening 12, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



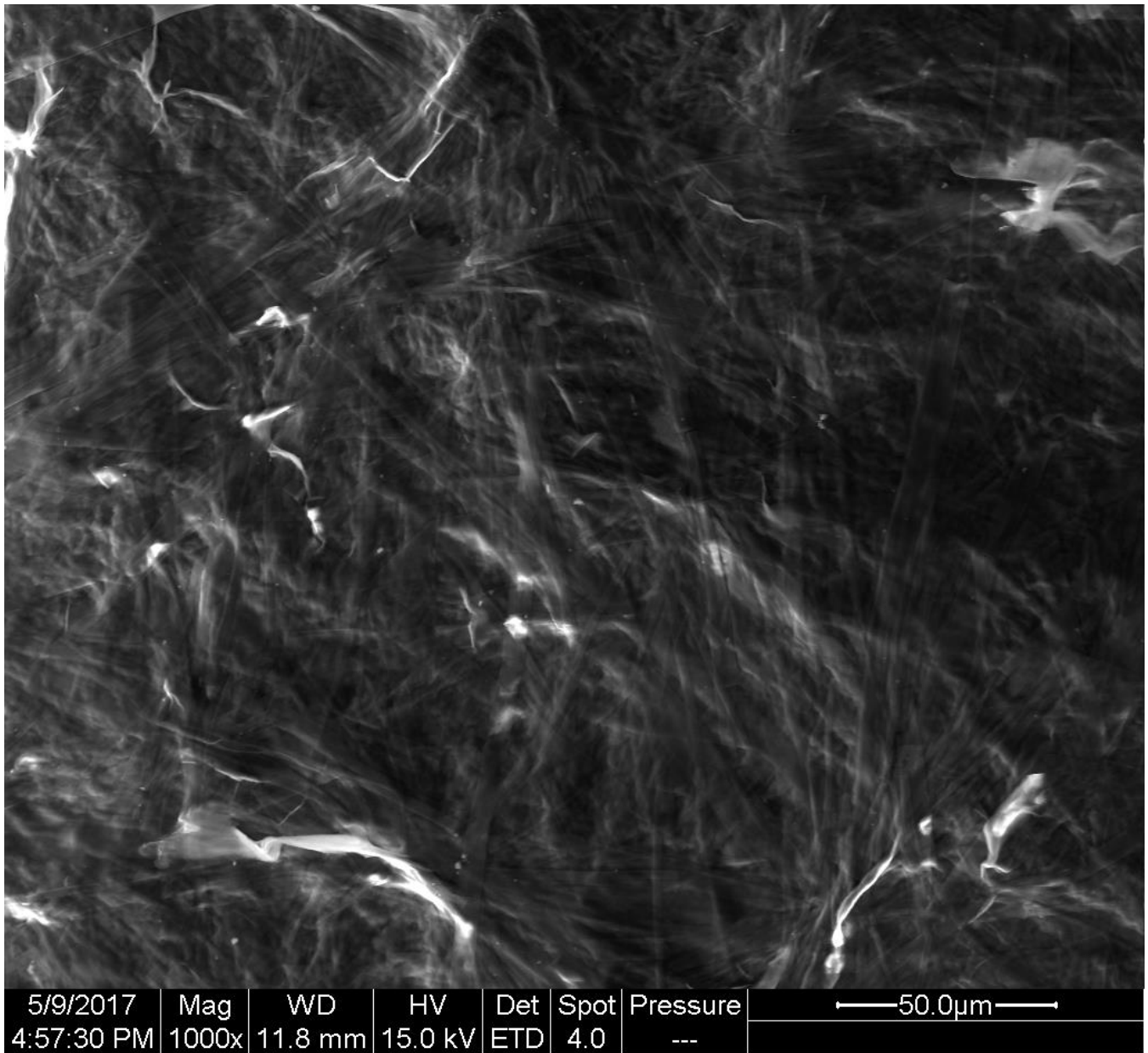
Figur 14: Gel från förening 12, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



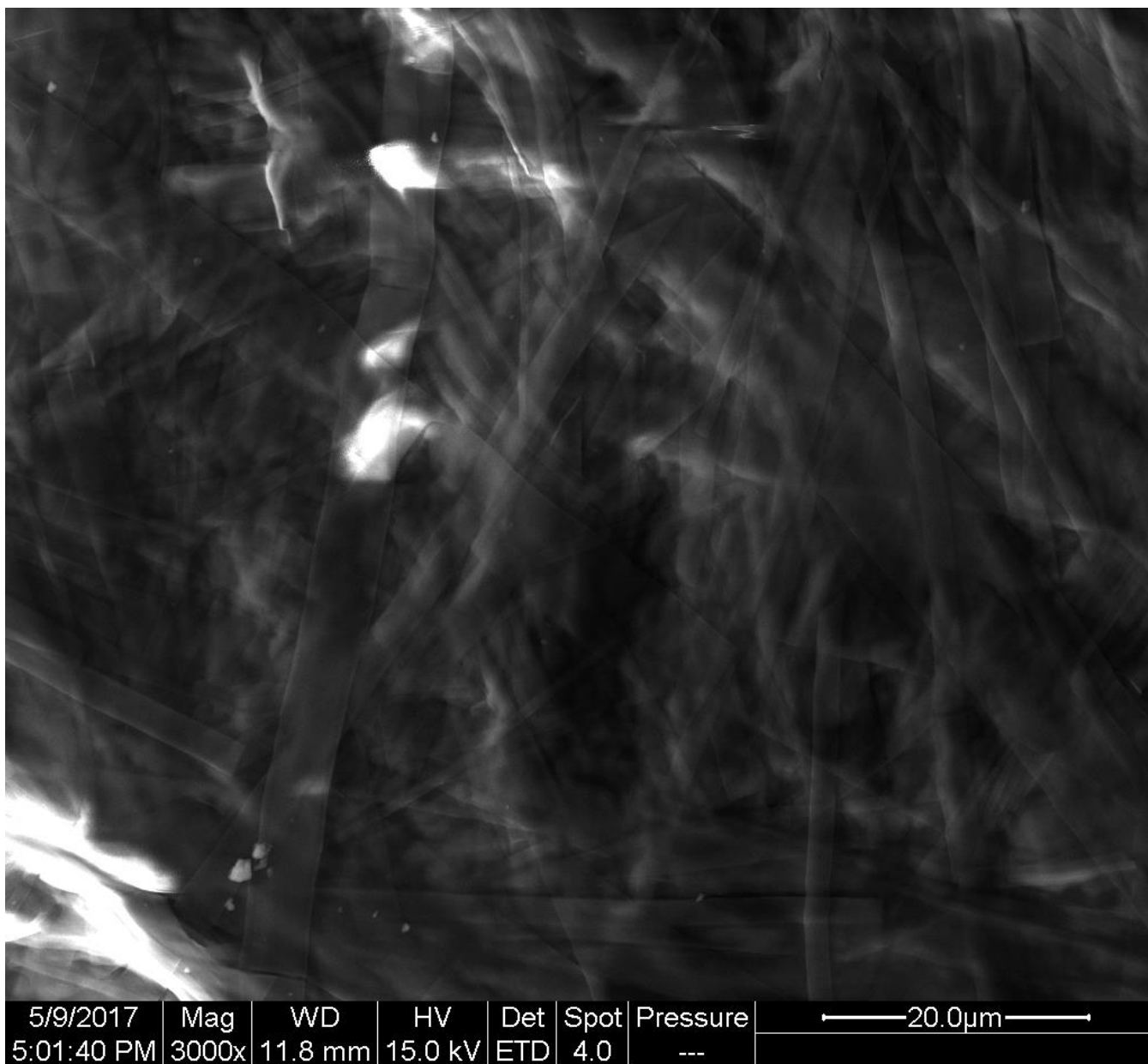
Figur 15: Gel från förening 12, löst i vatten med pH 1, med en koncentration på 1 viktprocent.



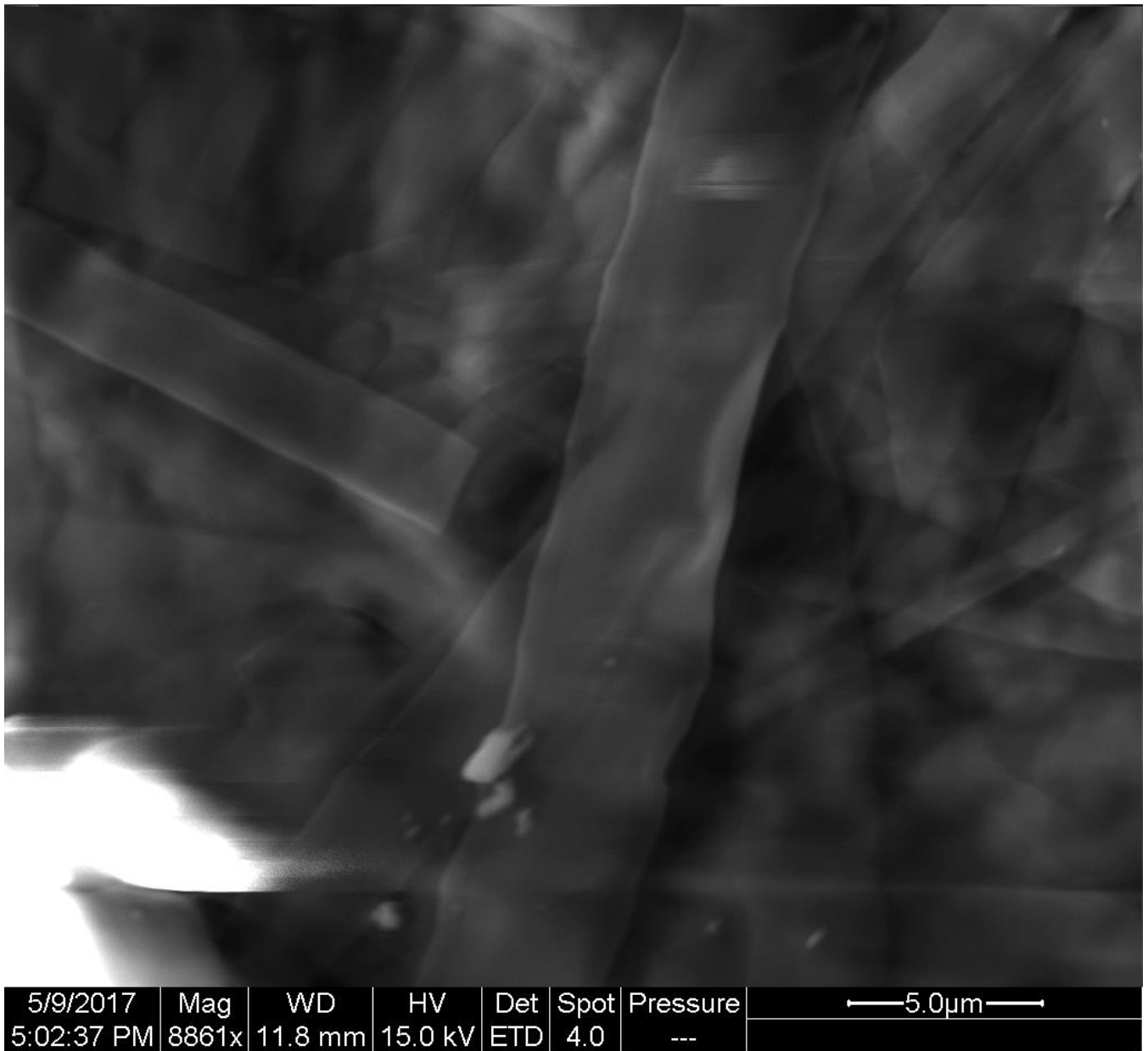
Figur 16: Gel från förening 13, löst i vatten med pH 6, med en koncentration på 1 viktprocent.



Figur 17: Gel från förening 13, löst i vatten med pH 6, med en koncentration på 1 viktprocent.



Figur 18: Gel från förening 13, löst i vatten med pH 6, med en koncentration på 1 viktprocent.



Figur 19: Gel från förening 13, löst i vatten med pH 6, med en koncentration på 1 viktprocent.