

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



Forord:

Det praktiske arbeidet med denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen på IKBM ved Universitet for miljø- og biovitenskap (UMB) i Ås.

Takk til mine veiledere Yngve Stenstrøm og Trond Vidar Hansen for god veiledning. Begge har vært med å øke min interesse for både kjemisk syntese og naturstoffkjemi.

Takk til Dag Ekeberg og Erik Ræder for å ha utført GC-MS for meg.

Jeg vil også takke labingeniørene og andre studenter på gruppen for hjelp og å ha bidratt til at jeg har hatt et kjempefint år.

Til slutt stor takk til familie og venner.

Ås, mai 2012

Simen Gjelseth Antonsen

Sammendrag:

Det ble lagt en strategi for å finne en forenklet syntese av det bisykliske sesquiterpenet, β -chamigren (**1**). Chamigrener er funnet i en rekke planter, men er først og fremst vanlig i alger, spesielt av slekten *Laurencia*^[1].

Strategien for å syntetisere β -chamigren kan grovt sett deles i to, der den første delen er syntese av det umettede ketonet 3,3-dimetyl-2-metylen-sykloheksanon (**25**). Denne delen av syntesen er basert på metoder fra en tidligere publisert syntese av β -chamigren^{[1][2]}.

Startmaterialet var et billig, kommersielt tilgjengelig keton, 6-metylhept-5-en-2-one. Dette ble reagert med dimetylkarbonat og produktet syklisert til en seksring. Både ketonet og esteren ble redusert med litiumaluminiumhydrid, og det ble satt en beskyttelsesgruppe, tosylat, på primære alkoholen. Sekundæralkoholen ble så oksidert tilbake til keton, tosylatgruppen fjernet med DBU til det umettede ketonet, 3,3-dimetyl-2-metylen-sykloheksanon.

I den andre delen av strategien ble det umettede ketonet benyttet videre i en hetero-Diels-Alder ved hjelp av mikrobølgeoppvarming. Diels-Alder-produktet skulle så blitt omdannet til et bisyklisk aldehyd som videre kan olefineres. Via Claisen-Cope-omleiring og nok en olefinering skulle dette gi β -chamigren.

Diels-Alder ble prøvd ut med både metakrylaldehyd, metakrylnitril og etylmetakrylat som dienofil. De to førstnevnte ga dårlige resultater, mens reaksjonen med etylmetakrylat ga et utbytte på 78 % ved 160°C i 10 minutter (rask oppvarming på 30 sekunders benyttet). Samme reaksjon er gjort tidligere med metylmetakrylat og tradisjonell oppvarming, men da ble utbytte kun på 44 % etter 12 timer ved 190°C^[1].

For å gi det bisykliske aldehydet ble etylestere forsøkt redusert. Det ble prøvd reduksjon med DIBAL uten hell. Det ble da forsøkt å redusere esteren helt til primær alkohol med litiumaluminiumhydrid, men også dette uten hell.

Det ble ikke funnet noen måte å syntetisere aldehydet på, så syntesen var ikke vellykket. På slutten av oppgaven er det nevnt noe videre arbeid som kan utprøves.

Abstract:

The goal was to make a strategy to simplify the synthesis β -chamigren (**1**), a bicyclic sesquiterpen. β -chamigrene has been found in several plants, but most commonly found in algae, especially of the genus *Laurencia*.

The strategy was divided into two parts: synthesis of unsaturated ketone, 3,3-dimethyl-2-methylene-syklohexanone (**25**). This first part was based on methods from a previously published β -chamigrene synthesis^{[1][2]}. The starting material was an inexpensive, commercially available ketone, 6-methylhept-5-en-2-one. Reacting this with dimethylcarbonate gave the six membered cyclo ketoester in two steps. Both the ketone and the ester were reduced to alcohols with lithiumaluminiumhydride. The primary alcohol was tosylated and the secondary oxidized to the ketone. Using DBU to remove α -protons gave 3,3-dimethyl-2-methylene-syklohexanone.

The secondary part of the strategy was using this unsaturated ketone in a hetero-Diels-Alder using a microwave oven. Converting the Diels-Alder product into a bicyclic aldehyde, that can form an olefin via Wittig or Peterson olefination. Reacting this via a Claisen rearrangement followed by an olefination should result in β -chamigrene.

Both methacrylaldehyde, methacrylonitrile and ethyl methacrylate were used as dienophiles in the Diels-Alder-reaction in order to determine which ones will give the best results. After all: in theory both the ester and the nitrile could be reduced to the aldehyde with DIBAL. The reactions with the aldehyde and the nitrile were not successful. The reaction with the ester on the other hand gave 78 % yield under the reactions conditions of 160°C for 10 minutes (in addition 30 seconds were used to reach this temperature). A similar reaction without microwave oven gave 44 % yield using methyl methacrylate with the reaction conditions of 12 hours and 190°C^[1].

It was attempted to get the bicyclic aldehyde reducing the ester with DIBAL. This reduction was unsuccessful. Lithium aluminium hydride was used to reduce it all the way to the alcohol, which in theory could be oxidized to the aldehyde. This approach was also unsuccessful.

We did not discover an approach that resulted in the aldehyde. Later in this thesis some alternative approaches will be suggested.

Forkortelser:

Bp	Kokepunkt
d	Dublett
DBU	1,8Diazabisyklo[5,4,0]undek-7-ene
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
DMAPP	3,3-dimetylallyl pyrofosfat
FOS	Funksjonsorientert syntese
GC	Gass kromatografi
GPP	Geranyl pyrofosfat
Hz	Hertz (frekvens)
IPP	Isopentenyl pyrofosfate
IR	Infrarød
J	Koblingskonstant
LAH	Litium aliminium hydrid
m	Multiplett
MAOS	Microwave-Assisted Organic Synthesis
Mp	Smeltepunkt
MS	Massespektrometri
NMR	Nuclear magnetic resonance
PCC	Pyridinium klorokromat
PDC	Pyridinium dikromat
Ph	Fenyl
q	Kvintett
R _f	Retensjonsfaktor
Rt	Romtemperatur
s	Singlett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosylat (-SO ₂ PhCH ₃) (Toluensulfonyl)
TsCl	p-Toluensulfonylklorid
δ	Kjemisk skift

Generelle bemerkninger:

Det er brukt IUPAC-nomenklatur for navnsetting av forbindelser. Teksten er i «Times New Roman», skriftstørrelse 12 og linjeavstanden er 1,5.

For δ -verdier fra ^1H NMR er punktum benyttet i stedet for komma. Eks 3.4 benyttes fremfor 3,4.

Alle strukturer er tegnet i ChemBioDraw Ultra 12.0.2.

De fleste figurer i teoridelen er illustrert på enkel måte og representerer ikke molekylens orientering i rommet.

Innholdsfortegnelse:

Forord:.....	1
Sammendrag:.....	2
Abstract:	3
Forkortelser:	4
Generelle bemerkninger:	5
Innholdsfortegnelse:	6
1 Introduksjon:	8
1.1.0 Mål:.....	8
1.1.1 Chamigren:	8
1.2 Naturstoffer:	11
1.2.1 Generelt:	11
1.2.2 Syntese:.....	12
1.2.3 Marine naturstoffer:.....	13
1.2.4 Terpener:.....	15
1.3 Retrosyntese:	18
1.3.1 Generelt:	18
1.3.2 Retrosyntese av β -chamigren:	19
1.4 Kjemisk bakgrunn:	22
1.4.1 Reduksjon og oksidasjon:.....	22
1.4.2 Diels-Alder:	23
1.4.3 Wittig reaksjon:	25
1.4.4 Claisen-omleiring:	27
1.5 Mikrobølgeoppvarming:.....	29
1.5.1 Generelt:	29
1.5.2 Mikrobølger:.....	29
1.5.3 Dielektriske egenskaper:.....	30
1.5.4 Dielektrisk oppvarming:	30
1.5.5 Spesifikk mikrobølgeeffekt:	31
1.5.6 Betydning av løsemiddelvalg:	32
2. Resultater og diskusjon:	34
2.0 Introduksjon:.....	34
2.1 Syntese av Metyl-3-okso-7-metyl-okt-6-enat (77):.....	35

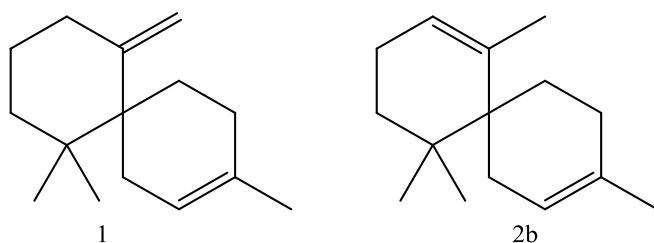
2.2 Syntese av Metyl(2-2dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (26):	36
2.3 Syntese av 2-hydroksmetyl-3,3-dimetylsykloheksan-1-ol (78):	37
2.4 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksan-1-ol (79):	38
2.5 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksanon (80):	39
2.6 Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (25):	40
2.7 Forsøk på syntese 3,7,7-trimetyl-3-formyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):.....	41
2.8: Syntese av 3,7,7-trimetyl-3-etyloksikarbonyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (23):..	42
2.9: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-formyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):...	43
2.10: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-hydroksimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (82):	44
2.11: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-cyano-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (34):..	45
3. Oppsummering og videre arbeid:	46
4. Konklusjon:	48
5. Eksperimentelt:.....	49
5.0 Generelt:	49
5.1 Syntese av Metyl-3-okso-7-metyl-okt-6-enat (77):.....	50
5.2 Syntese av Metyl(2-2dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (28):	53
5.3 Syntese av 2-hydroksmetyl-3,3-dimetylsykloheksan-1-ol (78):	56
5.4 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksan-1-ol (79):	59
5.5 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksanon (80):	62
5.6 Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (25):	65
5.7 Forsøk på syntese 3,7,7-trimetyl-3-formyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):.....	68
5.8: Syntese av 3,7,7-trimetyl-3-etyloksikarbonyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (23):..	69
5.9: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-formyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):...	73
5.10: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-hydroksimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (82):	74
5.11: Forsøk på syntese av 3,7,7-trimetyl-3-cyano-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (84) ...	75
6. Appendix:	77
6.1 GC-MS-spekter:.....	77
6.2 Liste over molekyler møtt i syntesen:.....	80
7. Referanser:	82

1 Introduksjon:

1.1.0 Chamigren:

Chamigrener er en klasse sesquiterpener med et spiro[5.5]undekan karbonskjelett (merket på figur 1). Disse sesquiterpenene er isolert fra planter og marine kilder^[4].

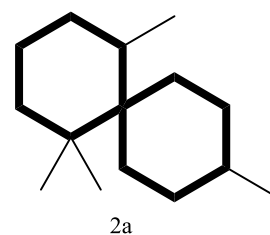
Chamigrener ble første gang oppdaget i 1967 da Ito *et al.* isolerte β -chamigren (**1**) fra oljen fra løv av *Chamaecyparis taiwanensis*^[5]. Samme år ble α -chamigren (**1b**) rapportert isolert av Ohta og Hirose fra olje fra frukt fra *Schisandra chinensis*^[6].



Figur 2: Strukturen β -chamigren (**1**) og α -chamigren(**2b**).

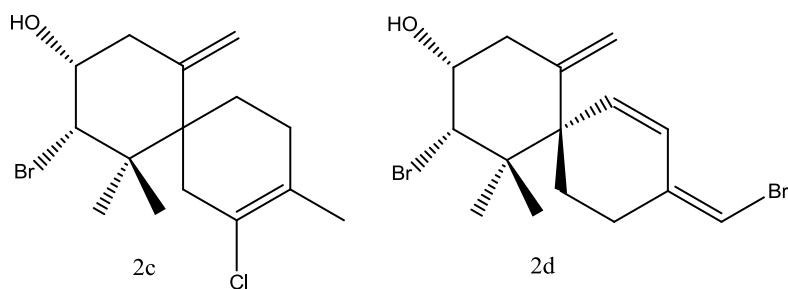
Siden den gang har det blitt isolert en rekke ulike chamigrener fra marine kilder, spesielt fra rødalger av slekten *Laurencia*. Mange av disse er α - og β -chamigren-derivater og har klor og brom inkorporert^[7]. Halogenerte chamigren-derivater (se figur 1.3) er vist å være den største og mest varierte gruppen av halogenerte naturprodukter fra marine kilder^[8]. Frem til og med 2008 var det isolert rundt 120 chamigrener bare fra *Laurencia* og sjøharer som beiter på disse^[4].

Interessen for disse har vokst etter at det er vist at flere av de halogenerte chamigrenene har cytostatisk og antimikrobiell aktivitet mot både grampositive og gramnegative bakterier^[9]. Cueto *et al.* rapporterte i 2005 at flere halogenerte chamigrener isolert fra *Aplysia dactykomela* fra Kanariøyene viste cytotoxisk aktivitet på HaLa og Hep-2 kreftlinjer^[10].



Figur 1: Viser generell chamigranstruktur.

Spiro[5.5]undekanskjelett er merket med tykke streker.



Figur 3: Eksempler på halogenerte chamigran-derivater.

Utfordringen i syntese av chamigran er det kvartærnære karbonatomet rett ved siden av spiro[5.5]-senteret. Strategien beskrevet i denne oppgaven ville lage dette ved å gjøre en Claisen-Cope-omleiring på et bisyklo[5.5.0]-system der allerede det ene kvartærnære karbonet er tilstede før Claisen-Cope-omleiringen. Ved å sammenligne to tidligere fulle synteser av β -chamigran ser man at dette gjøres på ulike måter.

Adams *et al.*^[1] tok utgangspunkt i et billig keton og dimetylkarbonat som reagerte til en syklisk ketoester. Dette ble omdannet til et umettet keton gjennom flere steg. Dette umettede systemet ble benyttet videre i en hetero-Diels-Alder med metylmetakrylat. Diels-Alderproduktet ble omdannet til et diazoketon. Diazoalkane-1,3-dipolar-sykloaddisjon ga syklopropanring og begge de kvartærnære-karbonene var på plass. Hydrolyse av syklopropanringen etterfulgt av reduksjoner og en olefinering ga målmolekylet. Syntesen er totalt på 13 trinn med totalt utbytte på ca. 3 %.

Srikrishna/Ramesh^[4] startet heller med sykloheksane-1,4-dione. Det ble gjort en Horner-Wadsworth-Emmons etterfulgt av at acetal ble dannet på ene ketonet. Det konjugerte estersystemet ble redusert til alkohol. Reaksjon med karboksylsyre ga esteren. Gjennom flere trinn ble dette syklisert til et spiro[5.5]-system med to kvartærnære karbonatomer og en hydroksylgruppe, samt acetalet gjendannet til keton og olefinert. Målmolekylet ble oppnådd ved å eliminere hydroksylgruppen. Totalt 14 steg ga her 2 % utbytte av β -chamigran.

1.1.1 Mål:

Denne besvarelsen, sammen med laboratoriearbeidet beskrevet, utgjorde min masteroppgave. Målet var å lage en enkel og pålitelig syntese av β -chamigran, men forhåpentligvis også for andre derivater ved å gjøre små modifikasjoner.

Det er tidligere gjort synteser av både α -^[3] og β -chamigran^{[1][4]}, samt synteser på noen derivater^[8], men til vår kunnskap er det på dette tidspunkt få fulle synteser. Det ble i 1991

publisert en totalsyntese av β -chamigren av Adams *et al.*^[1] og i 2008 en annen strategi av Srikrishna og Ramesh Babu^[4].

Det ble i denne strategien tatt utgangspunkt i første del av fremgangsmåten til Adam *et al.*^[1], men deretter å benytte en ny og kortere rute til målmolekylet. Ved å benytte mikrobølgeovn til flere av syntesetrinnene ønskes det å ende opp med gode utbytter og mer energibesparende enn hva som ville blitt oppnådd med tradisjonell oppvarming.

1.2 Naturstoffer:

1.2.1 Generelt:

Vår materielle verden er bygd opp av kjemi. De organiske forbindelsene som syntetiseres i levende systemer (som planter, og dyr f. eks. insekter, marine organismer og mikroorganismer) kalles for naturstoffer. Navnet brukes også på disse selv om de syntetiseres på laboratoriet så lenge de faktisk er isolert fra levende organismer. Naturstoffer brukes i dag i svært mange sammenhenger eller er opphav til forbindelser som lages fra naturstoffer. Vi finner de i så forskjellig bruk som medisiner, søtningsmidler, fargestoffer (pigmenter), pesticider, parfyme og mange andre mer eller mindre nyttige produkter^[11].

Naturstoffene deles inn i primære og sekundære metabolitter. Primære metabolitter er molekyler som finnes i de fleste levende systemer og har liten forskjell fra art til art. De er vanligvis biologisk aktive i fundamentale, livsnødvendige prosesser i systemet der det syntetiseres. Eksempler er polysakkarider, aminosyrer, proteiner og nukleinsyrer.

Sekundære metabolitter er derimot molekyler som finnes i noen spesifikke organismer. De vil ofte være tilgjengelige i små mengder og kan ha biologiske effekter også utenfor organismen. Ofte vil ikke disse være essensielle for livsnødvendige funksjoner. Eksempler er alkaloider og terpenener^[12].

Det er ofte de sekundære metabolittene som vil være mest interessant å kunne syntetisere fordi disse kan ha biologiske effekter utenfor cellen som produserte den og de kan da brukes som selektivt f. eks. som medikamenter eller selektive pesticider. Ofte er disse virkningene dessuten svært spesifikke.

I dag kommer ca. 1/3 av alle kommersielle medisinske preparater fra naturen^[11]. Dette inkluderer da både isolerte og syntetiserte forbindelser. For eksempel taxol, morfin og antimalaria-medisinen, kinin, er opprinnelig isolert fra planter, men syntetiseres i dag^{[13][14][15]}. I andre medikamenter blir det syntetisk gjort små modifikasjoner fra opprinnelig naturstoff. Eksempler på dette er aspirin, som er acetyleret salisylsyre, og kreftmedikamentet ixabpillon, en epothilone analog^[16]. Mye av antibiotikaen som brukes i dag kommer opprinnelig fra

mikroorganismer og blir også ofte laget ved fermentering i kombinasjon med synteser spesielt dersom man ønsker å lage analoger. Mest kjent innenfor dette området er alle variantene av penicillin^[11].

Man kan spore bruken av naturstoffer i folkemedisin og alkymi langt tilbake i tid og lenge før feltet naturstoffkjemi oppsto. Bruk av urter som kilde til medisin og fargestoffer og bruk av tobakk som kilde til nikotin har vært kjent i flere tusen år (selv de gamle egypterne og mesopotamierne brukte urtemedisin)^{[11][12][17]}, men det var først rundt 1800-tallet at forskere begynte å isolere de aktive komponentene fra levende systemer. Dette i motsetning til i folkemedisin der for eksempel planteekstraktet i seg selv ble benyttet^[12]. Blant annet hadde opium allerede vært kjent i flere tusen år^[18] før morfin, én av de aktive komponentene, ble ekstrahert fra opiumvalmuen (*Papaver somniferum*) i 1804^[19].

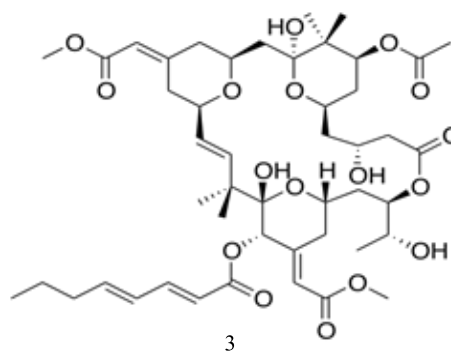
Etter hvert som mer moderne separasjonsmetoder ble oppfunnet, kunne kjemikere isolere renere stoffer. Dette førte også til at metabolitter som kun var tilgjengelig i små mengder kunne isoleres. Når man begynte å få kunnskap om strukturen av molekylene begynte naturstoffkjemien slik vi kjenner den i dag å vokse frem. I dag kan man ved hjelp av moderne metoder og avanserte instrumenter isolere og strukturbestemme en forbindelse som kun finnes i spormengder i naturlig kilder.

1.2.2 Syntese:

Med moderne screeningsmetoder oppdages en rekke molekyler som biologisk aktive. I mange tilfeller er det nødvendig å syntetisere disse fremfor å isolere fra naturen fordi det vil være uforsvarlig å høste inn store nok mengder til å oppfylle etterspørselen^[20].

Eksempelvis gjelder dette for naturprodukter av klassene taxol og bryostatin. Taxol har vist potensiale mot bryst- og eggstokkreft^[21], men det er begrensede mengder fra den naturlige kilden, barlind^[22]. Forskning for å lage forbedrede synteser har da vært helt avgjørende for å oppfylle etterspørselen.

Det samme gjelder for bryostatin, som har vist seg svært lovende blant annet innen behandling av kreft og Alzheimer^[23] og er dessuten en mulig kandidat i behandlingen av HIV/AIDS^[20]. Bryostatiner produseres av en symbiotisk bakterie i mosdyret (bryozoaan) *Bugula neriting*^[24], og det trengs 14 tonn *B. neriting* for å isolere 18g bryostatin^[20].



Figur 4: Struktur på bryostatin 1.

Syntese er allikevel veldig komplisert siden bryostatiner er macrolaktoner bestående av 20 ringatomer med tre pyran ringer kombinert med stereokjemi både på flere dobbeltbindinger og ved mange stereogene sentra^[25]. Tidlige synteseer var på over 70 trinn^[26], mens en publikasjon fra 2011 av Keck *et al.*^[27] rapporterer en forbedring med en syntese på 57 trinn.

Selv om naturstoffer har vist seg å være effektive er de ikke utviklet eller optimalisert for menneskelig bruk^{[20][24]}. Det er funksjonen som er interessant når det letes etter medikamenter, og ikke strukturene i seg selv. Små forenklinger kan gjøre syntesen mye enklere uten å redusere den biologiske aktiviteten. Synteseer der målet er funksjonen og ikke nødvendigvis å lage en direkte kopi av strukturen kalles funksjons-orientert syntese (FOS)^[21]. Med en slik syntese kan det lages analoger som er mer effektive enn det opprinnelige naturstoffet. Det er f. eks. laget over 100 analoger av bryostatin, og 35 av disse har bedre affinitet til PKC isozymer enn de naturlige bryostatinerne. Analogene, picolog, syntetiseres i 29 trinn, $K_i = 0,3\text{nM}$, sammenlignet med bryostatin 1 med $K_i = 1,4\text{nM}$ og mye lenger syntese på mellom 50 og 70 trinn^[26].

1.2.3 Marine naturstoffer:

Hele 75 % av jordas overflate er vann og det antas at 15 % av alle biologiske arter lever i havet. Dette inkluderer alt fra fisker og reker til skjell, svamper og alger^{[28][29]}. Det er dessuten grunn til å tro at svært mange arter ennå ikke er funnet og beskrevet ennå.

Systematiske studier av kjemiske og biologiske egenskaper til marine organismers sekundære metabolitter startet på 60-tallet. Siden den gangen har mer enn 20 000 metabolitter blitt rapportert isolert^[28]. I 2005 var det i tillegg totalt ca. 9000 publikasjoner som dekket blant annet syntese og studier av biologisk aktivitet av disse marine naturproduktene^[29].

På grunn av betingelser som høyere trykk, saltkonsentrasjonen, mangel på lys og oksygen, har kampen for å overleve for marine organismer utviklet en rekke sekundære metabolitter med uvanlig struktur og biologisk aktivitet sammenlignet med de som lever på landjorda.

Strukturen til de marine naturstoffene er ofte kompliserte og har flere stereogene sentra i strukturen. Mange av dem er dessuten polyhalogenerte^{[28][29]}, vanligvis med klor og brom. Det er også vanlig med oksygen i form av laktoner, hydroksyl-grupper og ketoner^[30].

En rekke av disse marine metabolittene har vist seg å ha effekt mot en rekke sykdommer.

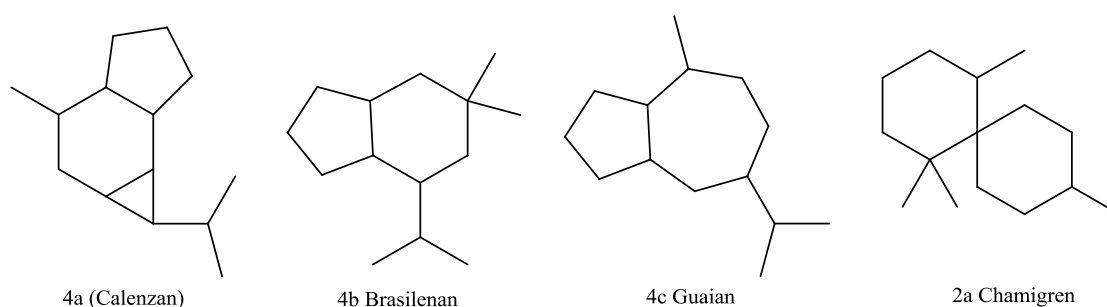
Vanligst er antiinflammatoriske og cytotoksiske effekter^[28]. Noen av disse blant det mest cytotoksiske molekylene kjent i dag^[29]. Dette har gjort at marin bioprospektering sees på som mulig kilde til nye medikamenter^{[28][29]}.

Det er blant annet funnet en rekke interessante lipider, som prostaglandinderivater og steroider i marine virvelløse dyr. Det har vært en omfattende jakt etter nyttige medikamenter i svamper, og en rekke bioaktive molekyler har blitt funnet^[31]. Som eksempler kan blant annet nevnes bromofenoler, polyoksygenerte steroler og alifatiske peroksyder og estere^{[32][33]}.

Bioaktive molekyler fra svamper har blant annet vist seg å ha antitumor, antiviral, antibakteriell og inhiberende effekt på enzymer, og det forventes at flere av disse molekylene vil brukes i kliniske tester på jakt etter nye medikamenter^[28].

I alger er benzenderivater, polysakkarider alkaloider, steroider, terpenene, spesielt sesqui- og diterpenene, og andre lipider veldig vanlig. Med hensyn til struktur har terpenene som er funnet i alger langt større variasjon sammenlignet med både landdyr og andre marine organismer.

Et av utallige eksempler her er rødalger av slekten *Laurencia* som er mye studert de siste årene. Det er vist at disse har minst 25 ulike sesquiterpenskjeletter (se eksempler i figur 5), der flere av disse er vist å ha antibakteriell og cytotoksiske effekter. Rikeligst og mest variert er chamigrenene som er en egen underklasse av sesquiterpenene^[28].



Figur 5: Viser fire eksempler på sesquiterpenskjeletter funnet i rødalger.

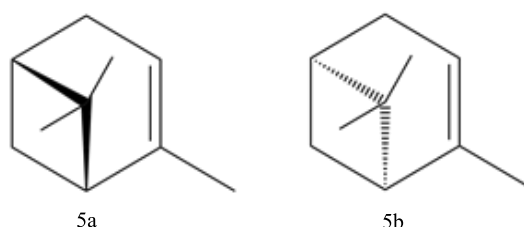
I brunalger er det vanlig med lineære diterpener med umettet struktur. De har ofte også inkorporert en fenolgruppe eller en benzoquinon. Brunalgers diterpener er ofte bioaktive som antioksidanter, antibiotiske og cytotoxiske^[28].

I grønnsalger er det vanlig med cytotoxiske lineære eller monosykliske sesqui- eller diterpener^[28].

1.2.4 Terpener:

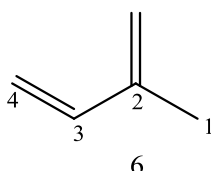
Terpener er en undergruppe av lipider som finnes i alle levende organismer, men spesielt i planter. De har ofte karakteristisk lukt.

Terpenklassen er oppkalt etter terpentin, som er brukt som løsningsmiddel i oljemaling, lakk etc. Denne lukten kommer hovedsakelig fra terpenet α -pinene (5). Ordet terpen ble opprinnelig brukt om alle flyktige oljer som er uløselige i vann, som eteriske oljer. Senere er det vist at eteriske oljer faktisk hovedsakelig inneholder ulike terpener^[34].



Figur 6: Strukturen til (-)- α -pinene (5a) og (+)- α -pinene (5b).

I kjemien kjennetegnes terpenene ved at de alle består av et antall C_5 -isoprenenheter (2-metyl-1,3-butadien), vanligvis koblet hode til hale, som foreslått av Leopold Ruzicka^[35].

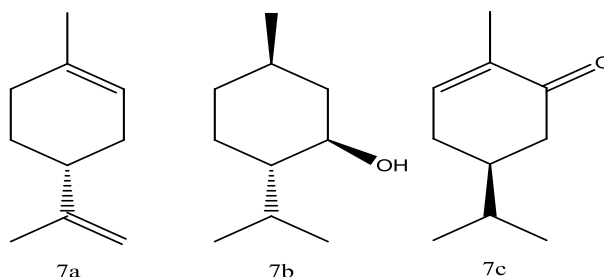


Figur 7: Viser isopren (6). 1 er hode og 4 er hale^[35].

Dette brukes til å klassifisere terpenene: Monoterpen er når to isoprenenheter er koblet sammen slik at man får en C_{10} -enhet. Videre kalles C_{15} for sesquiterpen, C_{20} for diterpen, C_{25} for sesterterpen, C_{30} for triterpen etc.

C₅-enheter kalles ofte hemiterpener, men det er ikke enighet om at disse skal regnes som ”ekte” terpener eller ikke. Isopren (**5**) selv faller i denne kategorien. Relativt få ekte hemiterpenpener lages i naturen.

Monoterpener finnes blant annet i en rekke planter som del av eteriske oljer. Eksempelvis har man mentol, pinen, karvon og limonen, som man finner i skallet til citrusfrukter og gir den karakteristiske duften^[36].

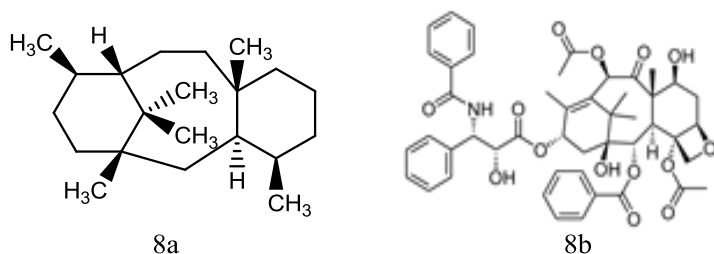


Figur 8: monoterpenene limonen **7a**, mentol **7b** og karvon **7c**.

Sesquiterpener er vanlig i planter, mikrober, marine organismer og noen insekter. Mange av disse har viktig biologisk aktivitet. Eksempelvis er farnesol, som blant annet brukes av insekter som feromon.

Spesielt sesquiterpen laktoner har stort spenn innen biologisk aktivitet. Anti-bakteriell, anti-tumor, anti-virus, cytotoxisk, immune-innhibering, phyto-toksisk, insekt hormon, insekt ”anti-feedant”, plante-vekstregulator og neurologisk aktivitet for å nevne noen.

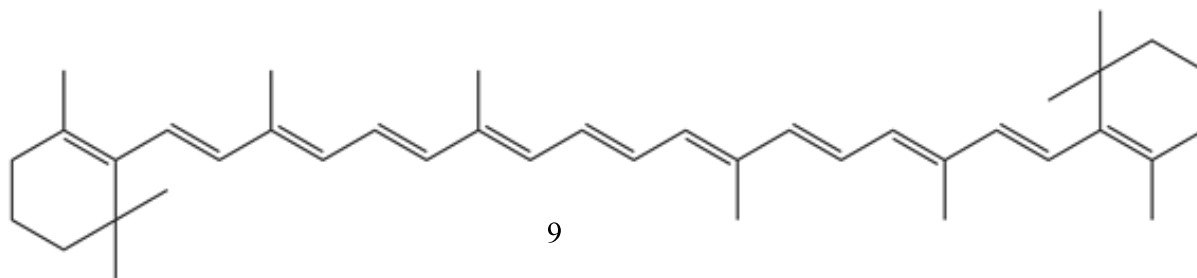
Diterpener er mest vanlig i planter og sopp, samt marine organismer og noen insekter. Et av de vanligste anti-canser medikamentet i dag, taxol, har taxan-skjelett, som er et diterpen^[37] (se figur 9).



Figur 9: C₂₀ taxan-skjellettet **8a** og antikanser-naturstoffer taxol **8b**.

Større terpener har ofte biologiske roller i planter og dyr. Eksempelvis β-karoten (**9**) (C₄₀) og steroider av typen lanosterol (C₃₀). Når antallet enheter passerer 9 isoprenenheter kalles det bare polyisopren, som blant annet inkluderer gummi.

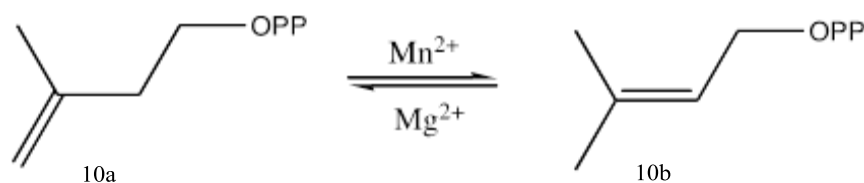
I dag kjennes det til mer enn 35 000 ulike strukturer^[36]. Noen terpener er kun hydrokarboner, andre har inkorporert oksygen, noen er ringer, andre er åpne kjeder og så videre^[35].



Figur 10: C_{40} -terpenet β -karoten.

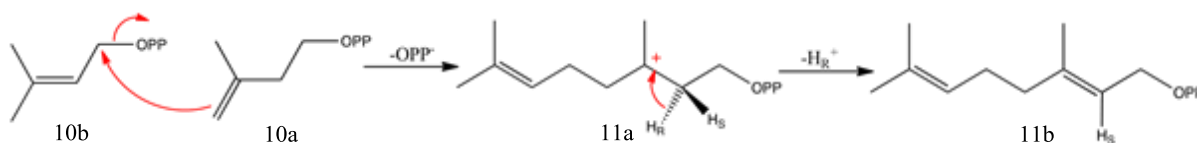
Man har også en rekke strukturer som i seg selv ikke er terpener som følge av C_{5n} -reglen, men hvor det kan påvises at de biosyntetisk er terpenderivater. Disse kalles meroterpener og dannes vanligvis ved nedbrytning av de opprinnelige terpenene. Av de mer kjente eksemplene er steroidene kolesterol og kjønnshormoner (f. eks. østrogen og testosteron)^{[36][38][39]}.

I selve biosyntesen er det ikke isopren som er involvert som precursor, men to derivater, IPP (**10a**) og DMAPP (**10b**), som begge er isoprenlignende med en påsatt pyrofosfatgruppe.



Skjema 1: Likevekten mellom IPP (**10a**) og DMAPP (**10b**).

Syntesen av disse skjer gjennom mevalonsyre-synteseveien. Mevalonsyre dannes fra tre acetyl-CoA (som dannes via glykolyzen). Mevalonat omdannes så til IPP og DMAPP (se skjema 1). Det er disse to som reagerer med hverandre ”head-to-tail” (se skjema 2) og danner lange kjeder med C_{5n} -enheter som så kan danne mer komplekse strukturer inkludert ringsystemer^{[25][36]}.



Skjema 2: Reaksjon mellom **10** og **11** til å danne et monoterpenet, GPP (**11b**). Videre kan en IPP reagere med GPP og bygge lengre kjeder.

1.3 Retrosyntese:

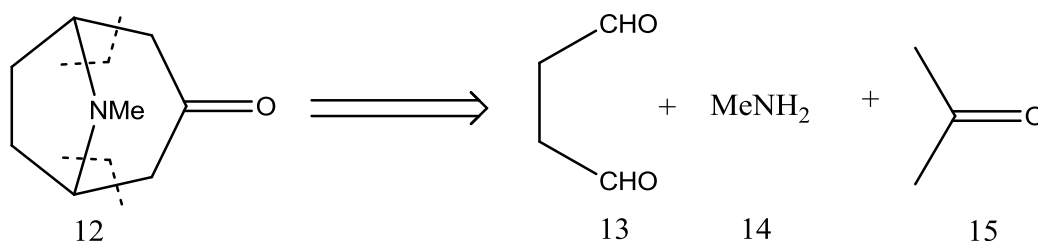
1.3.1 Generelt:

Når det oppdages et nytt naturstoff med et nyttig bruksområde trengs store mengder for å kunne gjøre dette kommersielt tilgjengelig. I enkelte tilfeller kan tilstrekkelige mengder isoleres fra organismer (for eksempel enkelte fargestoffer^[40]), men ofte må man benytte syntese for å produsere større mengder^[41]. Spesielt sekundære metabolitter kan være tilgjengelige i så små mengder i organismene at syntese er eneste mulighet for at en i det hele tatt skal få nok til å gjøre f. eks. felt tester eller kliniske studier^[42].

Siden man er avhengig av å vite den kjemiske strukturen for å lage en syntese, vil det være ønskelig med en strukturoppklaring før man starter på inngående studie av biologisk/medisinske effekter hvis lite stoff er tilgjengelig fra naturens^[42]. Kunnskap om struktur betyr allikevel ikke at man har en ferdig syntese, siden komplekse molekyler ikke syntetiseres av enkeltatomer, men enklere og kommersielt tilgjengelige molekyler.

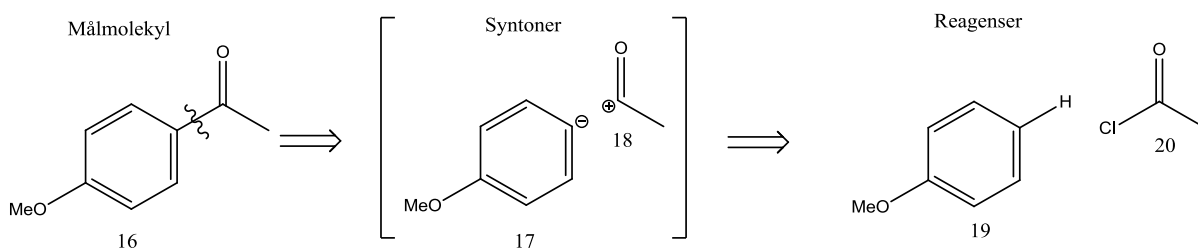
Det finnes flere metoder for å planlegge en syntese av et slikt målmolekyl. I dag er retrosyntese eller retrosyntetisk analyse blitt et vanlig verktøy. Det fungerer ved at man jobber seg bakover fra målmolekylet til mindre komplekse molekyler etter bestemte regler. Disse må kunne reagere ved kjente reaksjoner og gi målmolekylet. Målmolekylet er det eneste i syntesen som er endelig og ikke kan endres. Det vil si at startmaterialer og reaksjonsrekkefølge i prinsippet er uten betydning så lenge målmolekyl er korrekt^{[40][41]}.

Den opprinnelige idéen kommer fra Sir Robert Robinsons syntese av tropinon fra 1917, der han kalte det en ‘‘imaginary hydrolysis’’ – en tenkt hydrolyse der han markerte tenkte bindingsbrudd med stiplede linjer. Det brukes en egen pil for retrosyntese som vist i skjema 2^[40]. Det tok imidlertid lang tid før retrosyntese som alminnelig metode ble anerkjent. Først med synton-tankegangen til Corey^[43], lærebøkene til Warren fra 1980-tallet^[44] samt *The Logic of Chemical Synthesis*, av Corey og Cheng^[45] som gjorde at dette fikk bred anerkjennelse i vitenskapelige miljøer.



Skjema 3: Retrosyntese av tropinon (**12**); Den første publiserte retrosyntesen, utført av Robert Robinson i 1917.

Når det utføres en retrosyntetisk analyse vil det være enklest å bryte ned molekyler til idealiserte fragmenter som vil reagere og gi produktet i stedet for virkelige reaktanter. Et ideelt fragment assosiert med en polaritet som ville reagert akkurat slik man ønsker, kalles et synton^[41] (se skjema 4).



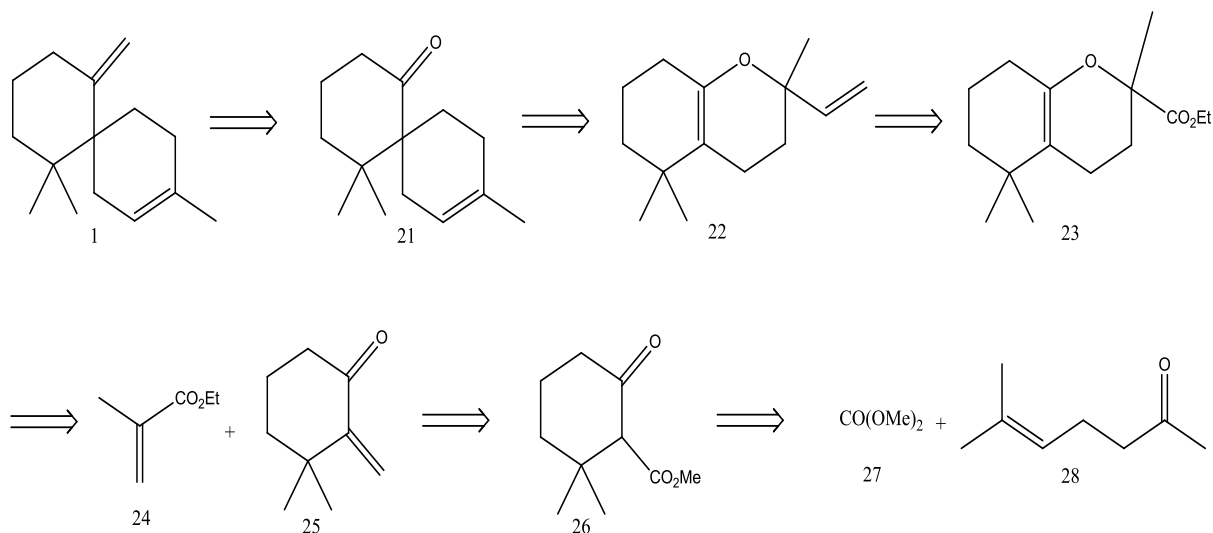
Skjema 4: Viser retrosyntetisk analyse av 1-(4-metoksyfenyl)etanon vist med syntoner og virkelige reagenser.

Når reaksjonen gjøres på laboratoriet må syntonene (**17** og **18**) erstattes med virkelige reagenser (**19** og **20**). Det ideelle vil være om disse er kommersielt tilgjengelige og billige, samt så ufarlige som mulig. I tillegg bør de reagere i enkle og pålitelige synteser som er reproduerbare og gir høyest mulig utbytte.

1.3.2 Retrosyntese av β -chamigren:

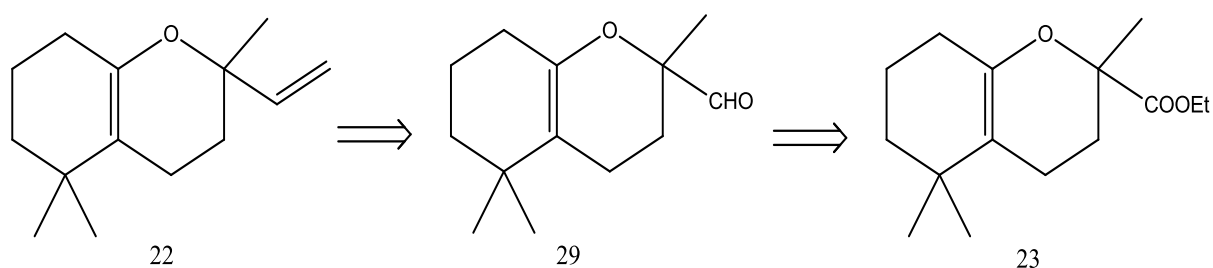
β -chamigren består av to seksringer med et felles karbonatom (spiro[5,5]undekan), to dobbeltbindinger og tre metylgrupper.

Retrosyntetisk analyse med hovedtrinnene er vist i skjema 5. Målmolekylet, β -chamigren (**1**), kan lages ved å gjøre en olefinering på **21**. Dette er tidligere gjort med en Wittig reaksjon av Adams *et al.*^[1]. Det ble foreslått at Claisen-omleiring ved hjelp av mikrobølger kunne gi **21** fra **22**.



Skjema 5: Retrosyntetisk analyse for β -chamigren.

Forbindelse **22** kan lages ved å gjøre en olefinerings-reaksjon på aldehydet **31** som vist i skjema 6.



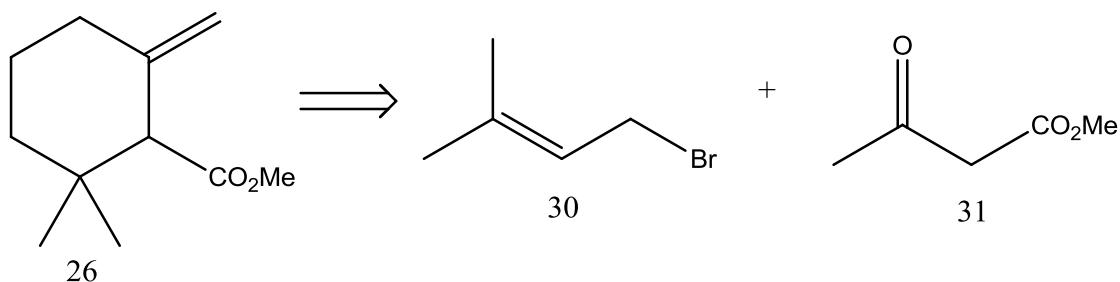
Skjema 6: Retrosyntetisk analyse av **22** fra **29** fra **23**.

Strategien var opprinnelig å lage aldehydet **29** via en hetero Diels-Alder reaksjon mellom **24** og **25**, som skulle gi etylesteren **23** som skulle reduseres til **29** (se skjema 6). Det er tidligere rapportert at tilsvarende metylester kan lages fra **25** og metylmetakrylat ved en Diels-Alder reaksjon. I dette arbeidet er det rapportert et ganske moderat utbytte på 44 % etter en svært lang reaksjonstid, 12 timer, ved $190^{\circ}\text{C}^{[1]}$. Vi ønsket derfor å se om bruk av mikrobølgeovn kunne gi bedre utbytte og kortere reaksjonstid.

Samme referanse viste til at man kunne lage **25** fra **26**. I dette trinnet reduseres ester og ketonet etterfulgt av at den primære alkoholen omdannes til en tosylgruppe. Den sekundære alkoholen oksideres tilbake til ketonet, etterfulgt av eliminasjon av tosylatet.

Forbindelse **26** kan lages ved å reagere det kommersielt tilgjengelige, billige ketonet **28** med dimetylkarbonat (**29**)^[2].

Det ble i utgangspunktet foreslått å lage **26** ved å reagere bromidet **30** med **31** (vist i skjema 7), som rapportert av Serra, Fuganti og Zenoni^[46], men bruken av det tårefremkallende bromidet ble forkastet til fordel for reaksjonen utført med de billige, kommersielt tilgjengelige reaktantene **29** og **30**.



Skjema 7: Alternativ strategi til første reaksjonstrinn.

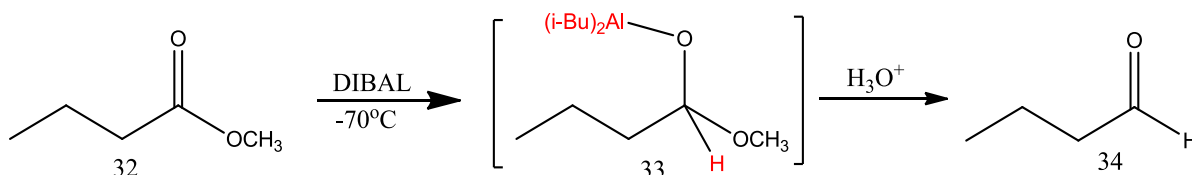
1.4 Kjemisk bakgrunn:

1.4.1 Reduksjon og oksidasjon:

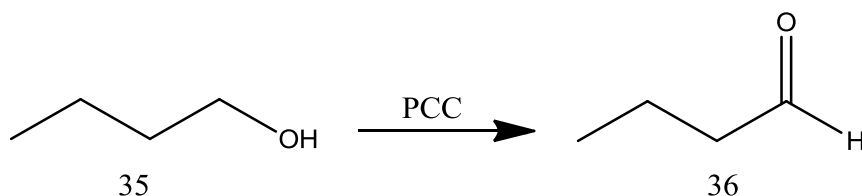
I organisk kjemi er reduksjon- og oksidasjonsreaksjoner på karbonatomer definert som reaksjoner som gir økning eller tap av elektrontetthet rundt karbonatomene. Oksidasjon vil i praksis si at elektrontettheten minker rundt karbonet, mens reduksjoner øker elektrontetthet. Dette er vanligvis på grunn av bindingsdannelse eller bindingsbrudd med mer elektronegative atomer som for eksempel oksygen, nitrogen eller halogener^[47].

Med litiumaluminiumhydrid kan nitril reduseres til primære aminer, mens estere og andre syrederivater reduseres til primære alkoholer. Disse kan deretter oksideres med et svakt oksidasjonsmiddel, som pyridinium chlorochromate (PCC), til aldehyd.

Reduksjon av funksjonelle grupper som nitril og estere kan reduseres direkte til aldehyd ved å bruke DIBAL. Bruk av DIBAL er avhengig av lav temperatur, -70°C , for å holde intermediet (33 i skjema 8) stabilt. Dette er for å unngå å redusere videre til alkohol^[48].



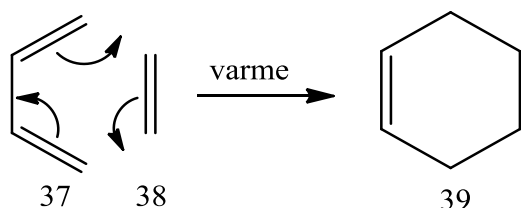
Skjema 8: Reduksjon med DIBAL av ester til aldehyd



Skjema 9: Oksidasjon med PCC av alkohol til aldehyd.

1.4.2 Diels-Alder:

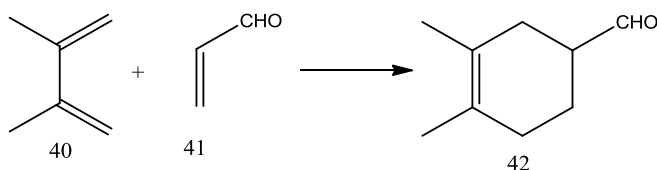
Diels-Alder er en sykloaddisjonsreaksjon der et konjugert dien reageres med et alken, denne kalles da dienofil, og resulterer i en seksring med en dobbeltbinding.



Skjema 10: Illustrerer «elektronvandingen» i en Diels-Alder.

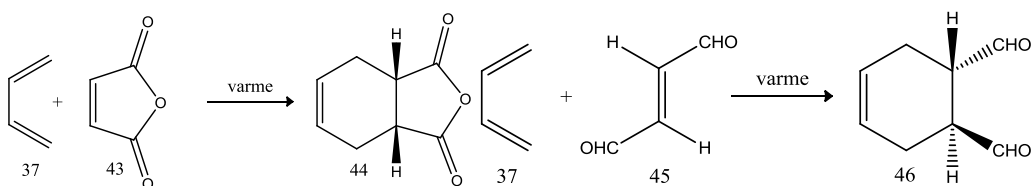
Reaksjonen er perisyklisk, som betyr at den har en syklisk overgangstilstand. Det dannes to nye σ -bindinger og en π -binding fra tre π -bindinger. Alle bindingsbrudd og bindingsdannelse skjer på samme tid, så reaksjonen er en såkalt «concerted reaction».

Reaksjonen vist i skjema 10 er den enkleste Diels-Alder med etylen og 1,3-butadien. Denne reaksjonen vil ha liten reaksjonsrate og høy aktiveringsenergi. Hvis det derimot er en elektrontiltrekkende gruppe som C=O konjugert med alkenet i dienofilen, vil det gi høyere utbytte (se skjema 11)^[49]. Lewis syrer kan også brukes for å aktivere dienofilen^{[50][51]}.



Skjema 11: Viser Diels-Alder med aldehyd som elektrontiltrekkende

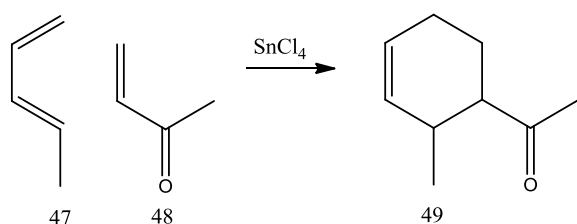
Veldig praktisk ved Diels-Alder er at den beholder samme stereokjemi som hos både dieten og dienofilen. Hvis startmaterialet er buta-1,3-dien (**37**) og cis-butendianhydrid (**43**), dannes kun produkt der hydrogenene er cis i forhold til hverandre (se skjema12). Tilsvarende blir det trans hvis forholdet i startmaterialet var trans^[52].



Skjema 12: Viser hvordan produktet får samme konfigurasjon som startmaterialet.

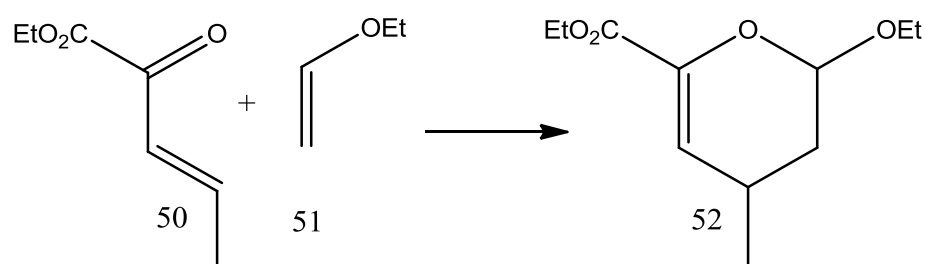
Alkenprotoner på **43** er cis, og de er også dette i **44**. **45** er de trans, slik som i **46**.

Hvis begge reagensene er usymmetriske vil regioselektivitet også være viktig. Dette vil føre til en blanding av isomerer, men ved å bruke Lewis syrer vil reaksjonen være svært spesifikk^{[50][51]}. Hvis en tenker seg at Diels-Alder har en aromatisk overgangstilstand (6 delokalisererte π -elektroner) vil den være ortho- og paradirigerende^[53]. Dette vises i skjema 13.



Skjema 13: Diels-Alder med de usymmetriske reagensene (47) og (48) med Lewis syre gir ortho-produktet.

Hvis et av alkenkarbonene byttet ut med et heteroatom kalles dette for hetero-Diels-Alder. Dette gir heterosykliske seksringer. Vanligvis er dette heteroatomet oksygen. En slik reaksjon er vist i skjema 14.

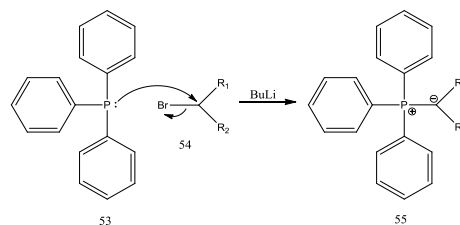


Skjema 14: Viser en hetero-Diels-Alder reaksjon.

1.4.3 Wittig reaksjon:

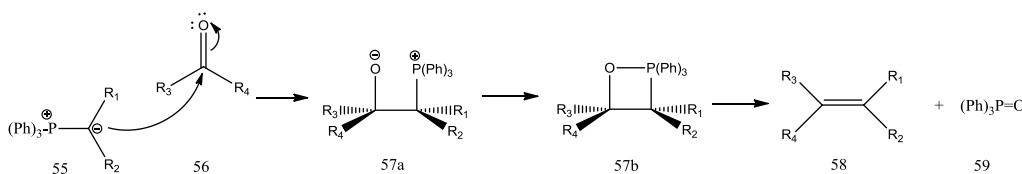
Wittig reaksjon er en av de viktigste reaksjonene for å danne dobbeltbindinger med kjent struktur i en organisk syntese^[53].

Reaksjonen skjer ved at et fosfoniumylid reagerer med et aldehyd eller keton, noe som gir et alken og et fosfinoksid. Ylid vil si en forbindelse der naboatomer har henholdsvis en positiv og en negativ ladning. Fosfor har den positive ladningen i fosfoniumylidet på fosforatomet^[54]. For å lage ylidet reageres et fosfin, vanligvis trifenyfosfin, med et alkylhalid. Dette vil reagere som en S_N2, og gi fosfonium salt. Behandling av dette saltet med base, vanlig med BuLi, gir fosfonium ylidet^[53].



Skjema 15: Reaksjonen mellom trifenyfosfin med bromhalid

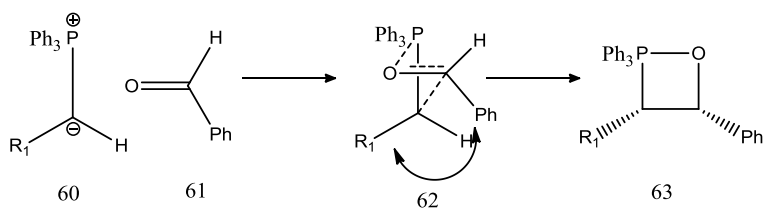
Selve reaksjonen starter med et nukleofilt angrep der karbaniondelen av ylidet angriper karbonylkarbonet i aldehydet eller ketonet. Dette gir betaninet (57a i skjema 16), som har negativ ladning på oksygenet og positiv på fosfor. Det dannes en firering ved at det dannes binding mellom dette oksygenet og fosforet. Fireringen kalles oksafosfetan (57b i skjema 16). Oksafosfetan er ustabil og vil brytes opp slik at man får dannet et alken og et fosfinoksid som biprodukt^{[53][55]}. Dette er en irreversibel reaksjon drevet av dannelse av P=O-dobbelbindingen^[56]. Denne er blant de sterkeste dobbeltbindingene å finne i kjemien med bindingsenergi på 575kJ/mol^[55].



Skjema 16: Wittig reaksjon vist med trifenyfosfin.

Wittig gir full kontroll over posisjonen til alkenet og en del kontroll over den geometri^[53]. Man vet at C=C-bindingen dannes akkurat der C=O-bindingen var i reaktanten. Hvis olefineringen kun skal gi metylenforbindelsen er ikke stereoisomeri noe problem, men i alle andre tilfeller vil alkenet som dannes kan ha E- og Z-konfigurasjon.

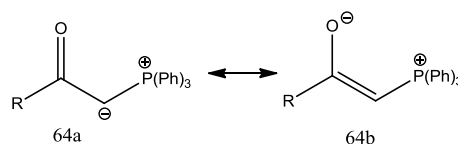
Stereoselektiviteten avhenger av ylidet. Generelt kan man si at ylid med anionstabiliserende grupper (for eksempel karbonyl) gir E, mens ikke-stabiliserte (for eksempel alkylgrupper) gir Z-konfigurasjon.



Skjema 17: En mulig forklaring på hvorfor ustabiliserte ylid gir Z-produktet er at det dannes syn-oksafosfetan, for å holde store grupper adskilt. Dette vil være det kinetiske produktet.

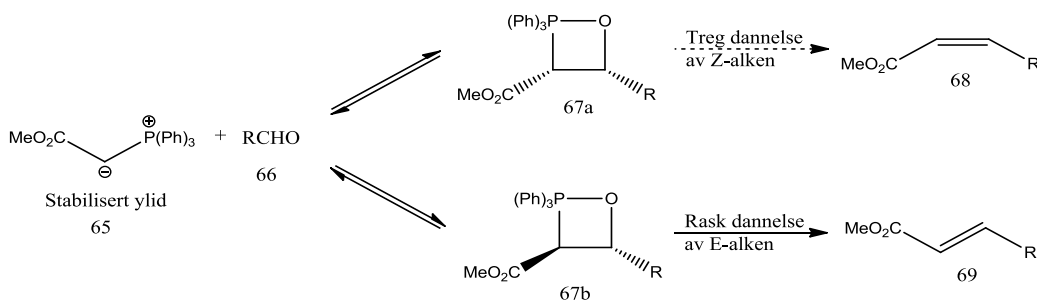
Ved reaksjon mellom ylidet og karbonyl kan det dannes to diastereomerer av oksafosfetan. Ved ikke-stabiliserende favoriseres syn-diastereoisomerer, som gir Z-konfigurasjon når den brytes opp. Dannelsen av oksafosfetan vil da være en irreversibel reaksjon i tilfeller uten. Hvis ylidet og karbonylen skal reagere i ett trinn, må de tilnærme hverandre vinkelrett, så de store gruppene holdes fra hverandre (vist i skjema 17). Dette gir Z-konfigurasjon når den brytes opp. Dette er det kinetisk-kontrollerte produktet^[57].

Hvis ylidet har en stabiliserende gruppe er det uenighet om hvorfor reaksjonen gir E-konfigurasjon, men en foreslått forklaring er at når ylidet er stabilisert vil det gi en reversibel reaksjon mellom oksafosfetan



Skjema 18: Viser stabilisering av ylidet.

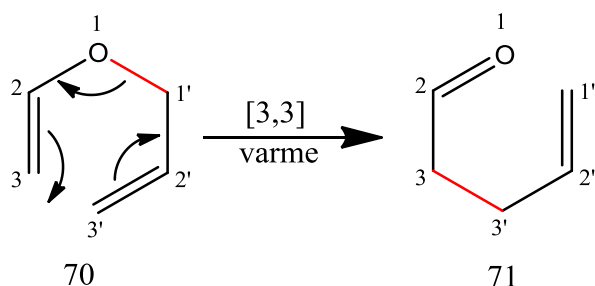
og reaktantene. Dette gjør at reaksjonen blir termodynamisk kontrollert i stedet for kinetisk, og anti-oksafosfetan favoriseres. Eliminasjon av E-isomerer vil være raskere enn Z-alken^[57].



Skjema 19: En mulig forklaring på hvorfor stabiliserte ylid gir E-konfigurasjon er at det ved stabiliserte ylid vil være en likevekt mellom reagenser og oksafosfetan. Z-isomerer dannes langsommere enn E.

1.4.4 Claisen-omleiring:

Claisen-omleiring er en intramolekylær omleiringsreaksjon. Kun varme må tilføres for at reaksjonen skal gå.



Skjema 20: Illustrerer hvordan elektronene «vandrer» i Claisen-omleiringer. Her kun vist med kun hydrogen bundet til enden på begge alkenene, men det er helt vanlig med andre grupper.

Claisen-omleiring er eksempel på en [3,3]-sigmatropisk reaksjon. Sigmatropisk vil si at en σ -binding brytes og en ny dannes, slik at en σ -binding «flytter på seg». [3,3] betyr at den nye σ -binding har forholdet 3,3 til den gamle, som vist i skjema 20^[58]. I tillegg skjer alt samtidig, så reaksjonen er «concerted»^[59].

[3,3]-sigmatropiske reaksjoner er i prinsippet likevektreaksjoner. Med heteroatomer, som oksygenet i Claisen-omleiringer, vil likevekten forskyves. Det vil være mer stabilt med en karbonylgruppe og en C-C σ -binding, enn en C=C π -binding og en C-O σ -binding. Dette fører til at likevekten vil forskyves mot høyre. I motsetning vil [3,3]sigmatropiske reaksjoner uten heteroatomer være likevektsreaksjon^[58].

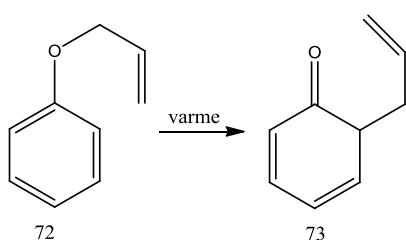
Det har blitt gjort mye forskning på hva slags konformasjon overgangstilstanden har i [3,3]-sigmatropiske reaksjoner, og endelig konklusjon er det benyttes en stolkonformasjon i overgangstilstanden så lenge det lar seg gjøre^[60]. I tilfeller der dette hindres vil konformasjonene være båtkonformasjon^{[60][61]}.

I tilfeller der det er substituent på det mettede karbonet ved siden av oksygenet, vil det være flere mulige stereoisomere, men E-konfigurasjon er favorisert. Dette er fordi substituenten foretrekker ekvatorialposisjon i stolkonformasjonen^[58].

De fleste [3,3]sigmatropiske reaksjoner krever høye temperaturer uten bruk av katalysator. Alifatisk Claisen-omleiring uten katalyse skjer vanligvis ved 150-200°C, men flere katalyserte synteser er kjent (blant annet ved bruk av alkylaluminiumderivater) ^{[61][62]}.

I selve Claisen omleiringen skjer bindingsbruddet ved et oksygenatom[4]. Hvis det skjer en [3,3]sigmatropiske-reaksjon på et system som ikke inneholder noen heteroatomer, kalles Cope-omleiring^[63].

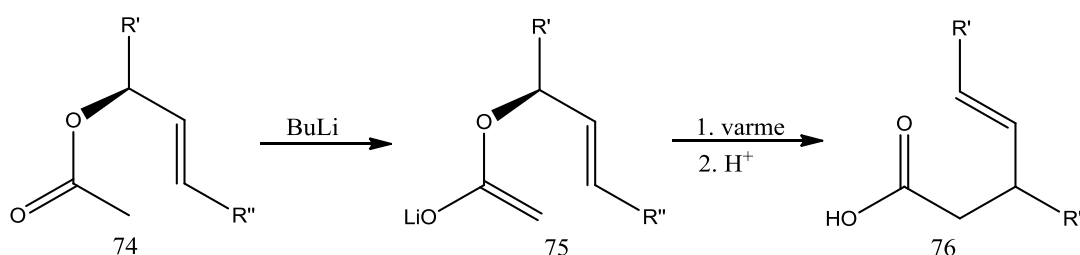
Den opprinnelige Claisen-omleiring var den første sigmatropiske omleiringsreaksjonen som ble oppdaget. Den skjer når aryl-allyl-eter varmes uten løsningsmiddel og o-allyl fenol dannes^[58]. Se skjema 21.



Skjema 21: Opprinnelig Claisen-omleiring.

Det er senere vist at samme type reaksjon vil skje uten den aromatiske ringen. Dette kalles i dag Claisen-Cope-omleiring eller alifatisk Claisen-omleiring^[58]. Denne har i ettertid fått mer oppmerksomhet siden den er mer relevant i synteser enn den opprinnelige aromatiske varianten^[60].

I tillegg til alifatisk Claisen-omleiringen har det blitt oppdaget utallige varianter. Blant disse finnes Irland-Claisen-omleiring som omdannet enolatet av allylester til γ,δ -umettet karboksylsyre med hjelp av en sterk base og lavere temperaturer sammenlignet med tidligere Claisen-omleiringer^[64]. Det er også gjort varianter der oksygenet er byttet ut med svovel^[65] og nitrogen^[66].



Skjema 22: Viser Ireland-Claisen omleiring.

1.5 Mikrobølgeoppvarming:

1.5.1 Generelt:

Siden forskergruppene Gedye^[67] og Giguere/Majetich^[68] utga de første publikasjonene om bruk av mikrobølger i organisk syntese i 1986, har antallet publikasjoner passert 3500^[69a]. Dette feltet kalles i dag ofte for ”microwave-assisted organic synthesis” (MAOS).

Sammenlignet med tradisjonell oppvarming, vil mikrobølgeoppvarming varme opp hele prøven samtidig, uten først å måtte varme opp gassen i ovnen eller væsken i varmebadet. Dette fører til at det er bedre kontroll på reaksjonsparameterne^[69b]. En tradisjonell oppvarming vil ta både lenger tid og mer energi siden først veggen i varmekammeret må varmes opp etterfulgt av gassene i ovnen eller væsken i varmebadet. Vanligvis vil mikrobølgerreaksjonene også utføres i lukkede kar noe som gjør at disse går ved høyt trykk og med løsningsmidler som kan varmes opp langt over normalt kokepunkt (f.eks. kan diklormetan varmes opp til over 90 °C)^[69c]. Dette medfører for øvrig at mange av MW-reaksjonene også kan betraktes som trykk-reaksjoner.

I mange av publikasjonene er det blant annet rapportert stor reduksjon i reaksjonstid (fra timer til minutter eller til og med sekunder), lavere energiforbruk og forbedret utbytte ved bruk av mikrobølger til oppvarming sammenlignet med tradisjonelle oppvarmingsmetoder^[69a].

1.5.2 Mikrobølger:

Mikrobølger er elektromagnetisk stråling som ligger i frekvensområdet 0,3-300GHz, noe som tilsvarer bølgelengder mellom 1mm og 1m, altså mellom IR og radiobølger. For å unngå interferens med for eksempel telefonnett brukes frekvensen 2,45GHz/12,25cm i alle kommersielt tilgjengelige ovner. Dette tilsvarer en energimengde på 0,0016eV, som vil si mindre energi enn Brownske bevegelser, og da også for lav til å bryte bindinger^{[69a][70a]}.

Som annen elektromagnetisk stråling vil mikrobølger enten kunne absorberes, transmitteres eller reflekteres. Dielektrisk materiale vil absorbere og gi en rask oppvarming av prøven. Stoffer som transmitterer mikrobølger vil egne seg godt til å lage beholdere der prøve skal varmes. Metaller vil reflektere mikrobølger og disse vil da være ideelle til å bruke som vegger på innsiden av mikrobølgeovnen.

Oppvarming med mikrobølger påvirker reaksjoner via en termisk effekt og en spesifikk mikrobølgeeffekt. Den termiske effekten er kun en temperatur-effekt, og ville vært lik ved de samme betingelsene i tradisjonell oppvarming. Den spesifikke effekten er unik for oppvarming med mikrobølger og vil ikke lett kunne gjenskapes med tradisjonell oppvarming. Det er uenighet om spesifikk mikrobølgeeffekt faktisk er eksisterende^[71] eller kun en effekt som blant annet skyldes trykk eller den svært raske oppvarmingen^[72].

1.5.3 Dielektriske egenskaper:

Et stoffs evne til å omdanne elektromagnetisk energi til varme ved en gitt frekvens og temperatur bestemmes av tapsfaktoren, $\tan \delta$. Hvor $\delta = \epsilon'' / \epsilon'$, der ϵ' er dielektrisk konstant og ϵ'' er dielektrisk tap^{[69a][73]}.

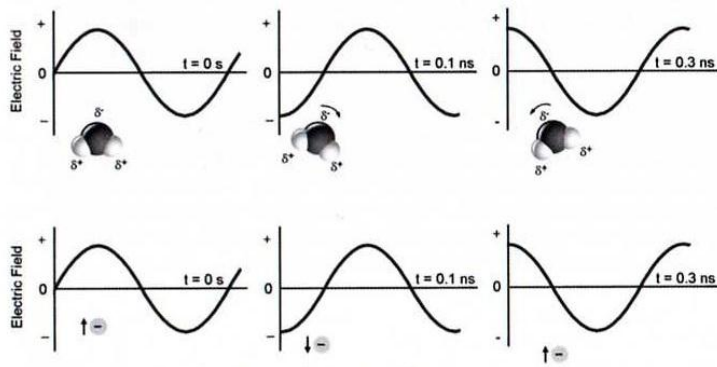
Dielektrisitetskonstanten (relativ permittivitet) ϵ' sier noe om hvor godt et stoff kan absorbere elektromagnetisme. I praksis vil dette si hvor mye energi et stoff klarer «å ta opp» fra den elektromagnetiske strålingen.

Dielektrisk tap (ϵ'') sier noe om hvor mye av mikrobølgeenergien som mistes som varme. Denne er den beste måten å angi hvor fort et løsemiddel vil nå en ønsket temperatur. Jo høyere denne er, jo mer effektivt vil løsemiddelet omdanne mikrobølgeenergi til termisk energi, og jo raskere vil temperaturen øke.

1.5.4 Dielektrisk oppvarming:

Oppvarming i en mikrobølgeovn forklares best ved hjelp av et fenomen som kalles dielektrisk oppvarming. Et dielektrisk stoff er et stoff som leder strøm dårlig når det utsettes for et elektrisk felt, men man vil heller se en forskyvning av ladning slik at man får et dipolmoment^{[69a][74]}.

Molekyler med dipoler vil, når det utsettes for et elektrisk felt, slik som vi har i elektromagnetisk stråling, hele tiden prøve å stille seg inn etter dette. Elektromagnetiske felt vil hele tiden alternere mellom positiv og negativ. Når feltet oscilleres vil dipolene svinge etter feltet og da roteres.



Figur 11: Viser hvordan ioner og dipoler vil påvirkes av mikrobølger^[69a].

Hvis frekvensen til det elektromagnetiske feltet er for høy vil molekylene ikke rekke å stille seg inn etter feltet, og hvis frekvensen er for lav vil de hele tiden klarer å følge feltet. Det vil ikke avgis varme i noen av disse tilfellene, men den kommersielt brukte frekvens på 2,45GHz ligger midt mellom de to ekstremene. Det vil si at innen molekylene får stilt seg inn etter feltet vil feltet være i ferd med å alternere. Konsekvensen av dette er at det blir en liten faseforskjell mellom feltet og dipolen. Varme vil da avgis grunnet molekylær friksjon og kollisjoner. Feltenergien vil da tas opp av prøven, mens elektrisk energi vil konverteres til kinetisk energi. Varmen genereres av friksjonskrefter som oppstår mellom molekylene grunnet økt rotasjonshastighet. Dette er dielektrisk tap^[74].

Mikrobølger kan ikke varme gass siden gassmolekyler er for langt unna hverandre. Dette fører til at prøven varmes opp, mens resten av ovnen i teorien er upåvirket av mikrobølgene.

Oppvarming vil også oppstå hvis man har ioniske forbindelser. Ionene vil da oscilleres på grunn av det elektriske feltet. Dette er vist i figur 11.

1.5.5 Spesifikk mikrobølgeeffekt:

Spesifikk mikrobølgeeffekt er effekter på reaksjonen som ikke kan oppnås med konvensjonell oppvarming. For eksempel superoppvarming, som vil si at løsningsmiddelet koker ved høyere temperatur enn det normale kokepunktet under atmosfæretrykk. Ved oppvarmingen vil den vanlige måten å avgis overskuddsenergi på være å koke, noe som vanligvis skjer i groper, riper og hulrom på reaksjonskammeroverflater^[69d]. Siden varmeoverføringen ikke skjer mellom en overflate og reagensene i mikrobølgeoppvarming, men reagensene (eventuelt løsemidlet) varmes direkte, vil ikke kokingen skje og temperaturen kan gå langt over kokepunktet. Med

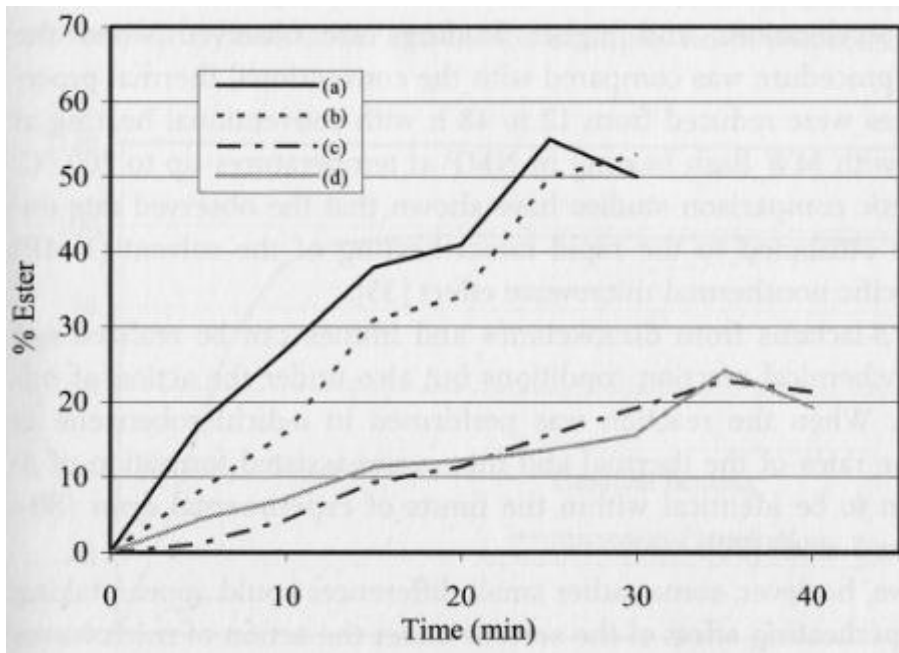
superoppvarming vil det kunne oppnås temperaturer for løsemidler som normalt kun kan oppnås under trykk. Superoppvarming kan elimineres ved røring^[69d].

Et annet fenomen som kan opptre er «hot spots». Dette kan skje på grunn av ikke-homogen fordeling av energiintensitet, slik at enkelte områder vil få mer energi enn andre. Det vil føre til at i et kort øyeblikk vil det være områder med mye høyere temperatur. Hot spots vil fort avgi denne energien for å oppnå termisk likevekt^[69e].

1.5.6 Betydning av løsemiddelvalg:

Mikrobølgeeffekt er avhengig av løsemiddelvalget. Økende polaritet vil minke spesifikke mikrobølgeeffekter. Hvis reaktantene ikke selv har dipolmomenter, må løsemiddelet være polart for å få noen oppvarming.

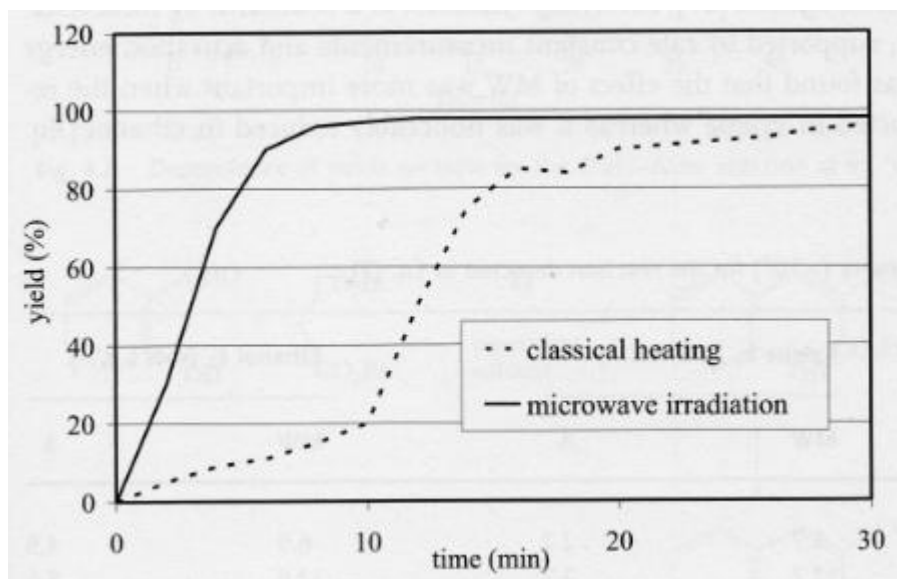
Hvis det benyttes polare løsningsmiddel vil det hovedsakelig være interaksjon mellom mikrobølgene og løsningsmiddelet som står for oppvarmingen. Energien vil da avgis fra løsningsmiddelet til reaktantene. Reaksjonsraten vil hovedsakelig være den samme som for tradisjonell oppvarming^[70b]. Se figur 12.



Figur 12: Reaksjonsutbytte ved forestering med polart løsemiddel. (a) og (c) benytter tradisjonell oppvarming, mens (b) og (d) benytter mikrobølgeovn^[70b].

Ved bruk av et ikke-polart løsningsmiddel vil løsningsmiddelet være transparent for

mikrobølgestråling. Energien vil da gå fra mikrobølgene til de polare reaktantene til løsningsmiddelet. Dette vil føre til at oppvarmingen gir annerledes resultater enn med konvensjonell oppvarming^[70b]. Se figur 13.



Figur 13: Sammenligner utbytte mot tid ved syntese av 3,5-diphenyl-4-amino-trizole med upolart løsemiddel ved mikrobølgeoppvarming og tradisjonell oppvarming^[70b].

Dersom minst en av reaktantene er en væske og dessuten har en dipol som kan påvirkes direkte av mikrobølgene, kan reaksjoner utføres uten løsningsmiddel. Dette er spesielt interessant som en del av grønn kjemi^[70b].

2. Resultater og diskusjon:

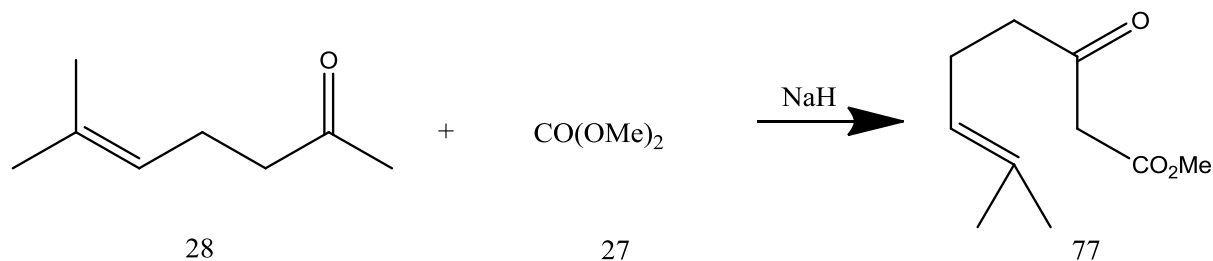
2.0 Introduksjon:

Syntetisk strategi følger retrosyntetisk analyse gitt i skjema 5 i kapittel 1.3.2.

Syntese av **27**, som beskrevet at Adam *et al.*^[1], fungerte, men siden resten av strategien ikke fungerte som ønsket vil det ikke skje noen rapportering av forbedret syntese på dette tidspunktet. Allikevel har det blitt gjort flere forsøk på ulike synteseveier som kan utelukkes fra senere arbeid.

2.1 Syntese av Metyl-3-okso-7-metyl-okt-6-enat (77):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av White, Skeeane og Trammell^[2].



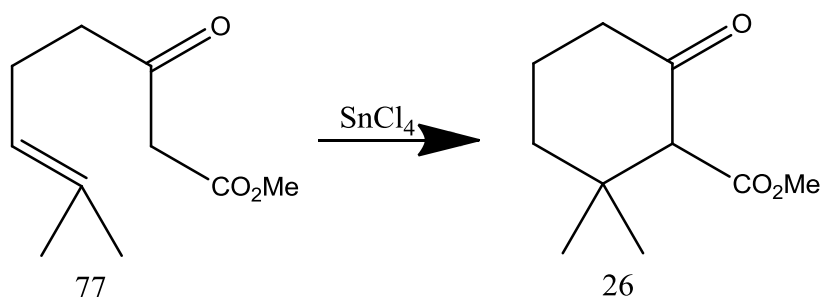
Skjema 23: Viser første reaksjonstrinn.

Syntesen gikk fint uten noen problemer. Riktig produktet ble bekreftet med ^1H NMR, ^{13}C NMR og IR.

Syntesen ble gjort flere ganger med det beste utbytte på 73,5 %, noe som er bedre enn 65 % som var oppgitt i litteraturen^[2].

2.2 Syntese av Metyl(2-2dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (26):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av White, Skeean og Trammel^[2].



Skjema 24: Viser sykliseringsreaksjonen av 77 til 26.

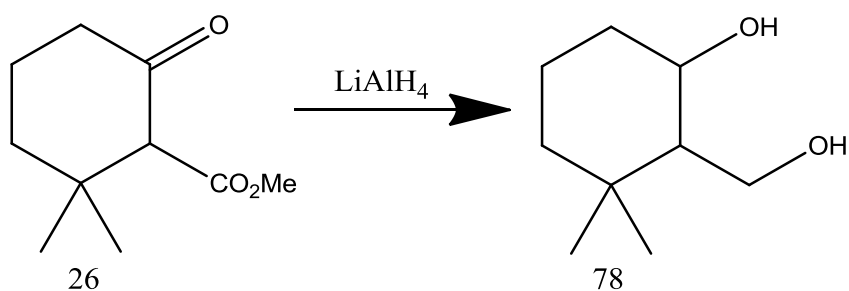
Reaksjonen var vellykket, men gjennom flere av forsøkene oppsto det problemer ved at sprøytene, benyttet til å overføre SnCl₄ fra flaske til kolbe, tettet seg. Dette fordi SnCl₄ reagerer kraftig med vann i luften, og danner pentahydratet.

Riktig produkt ble bekreftet med ¹H NMR, ¹³C NMR og IR.

Reaksjonen ble gjort flere ganger og alle gangene med et utbytte på 78-81 %. I litteraturen var det oppgitt utbytte på 73 %^[2].

2.3 Syntese av 2-hydroksmetyl-3,3-dimetylsykloheksan-1-ol (78):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1]



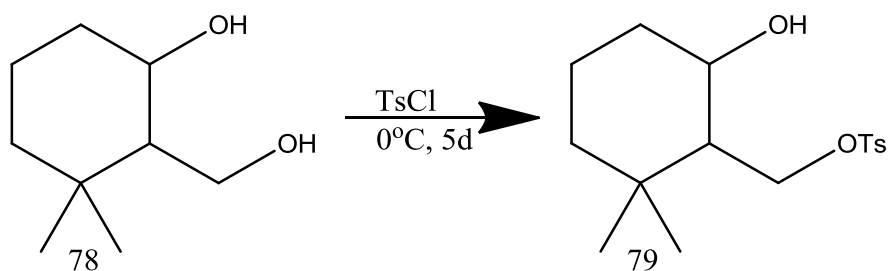
Skjema 25: Viser reduksjonen av 26 til 78.

Reaksjonen var vellykket med utbytte på ca. 75-80 %, og ble sjekket med ¹H NMR, ¹³C NMR og IR.

Trinnet bydde ikke på noen problemer.

2.4 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksan-1-ol (79):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1]



Skjema 26: Beskyttelsesgruppen, tosylat, ble kun satt på primæralkoholen.

Reaksjonen var vellykket og ^1H NMR, ^{13}C NMR og IR stemmer bra med ønsket struktur.

Første gang reaksjonen ble utført oppsto noen problemer med å holde temperaturen konstant på 0°C gjennom fem dager, noe som førte til at en del av endeproduktet fikk satt på beskyttelsesgruppen på begge hydroksylgruppene i stedet for ønsket produkt der kun den primære hydroksylgruppen skulle bli tosyliert.

Det ble også på grunn av stor pågang på cryostaten utprøvd med mindre enn 5 dager (som var den oppgitte tiden i referansen), men dette ga noe dårligere utbytte.

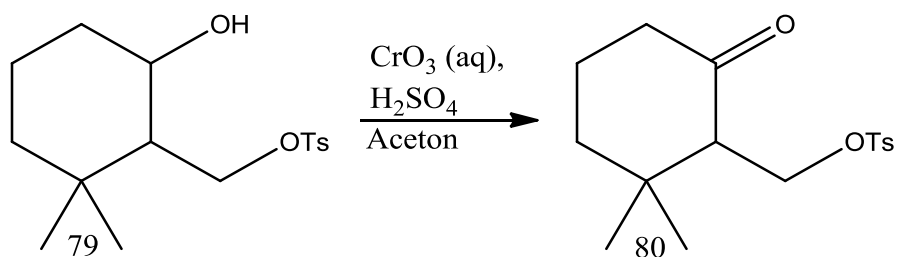
Utbytte var mellom 64-76 %, sammenlignet med 78 % oppgitt i litteraturen. I motsetning til Adams *et al.* ga alltid kolonnekromatografi hvite krystaller, og ikke en olje slik de rapporterte.



Figur 14: Viser TLC-platen etter rensing av tosylatet med kolonnekromatografi.

2.5 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksanon (80):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1]



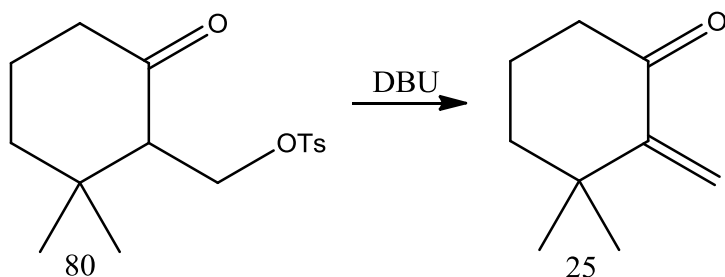
Skjema 27: Viser Jones-oksidasjonen.

Reaksjonen var vellykket. Dette ble bekreftet med ¹H NMR, ¹³C NMR og IR.

Utbytte var mellom 75 % og tilnærmet lik kvantitativt.

2.6 Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (25):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1]



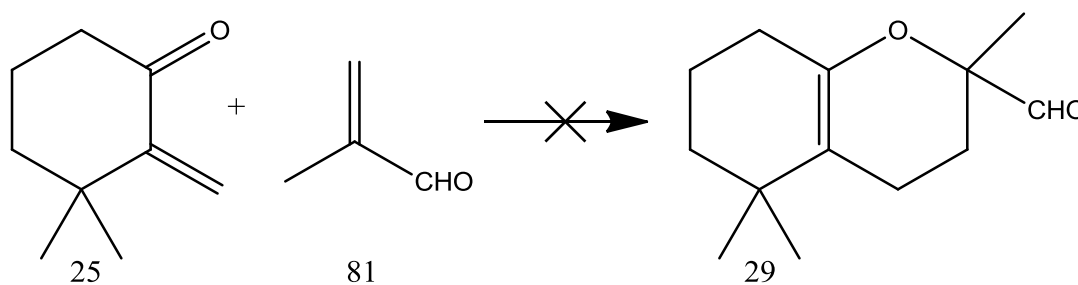
Skjema 28: Tosylatet ble eliminert og dette ga metylen.

Reaksjonen gikk uten noe problem med tilnærmet lik kvantitativt utbytte.

Det ble sjekket på ¹³C og ¹H NMR og IR at produktet var rett.

DBU er en base, og plukker av sure α -protoner, som fører til at tosylatet elimineres. Dette gir en metylen-gruppe.

2.7 Forsøk på syntese 3-formyl-2-3,7,7-trimetyl-oksabicyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):



Skjema 29: Viser ønsket reaksjon mellom **25** og **81**, men denne mislykkes.

Reaksjonen var ikke vellykket.

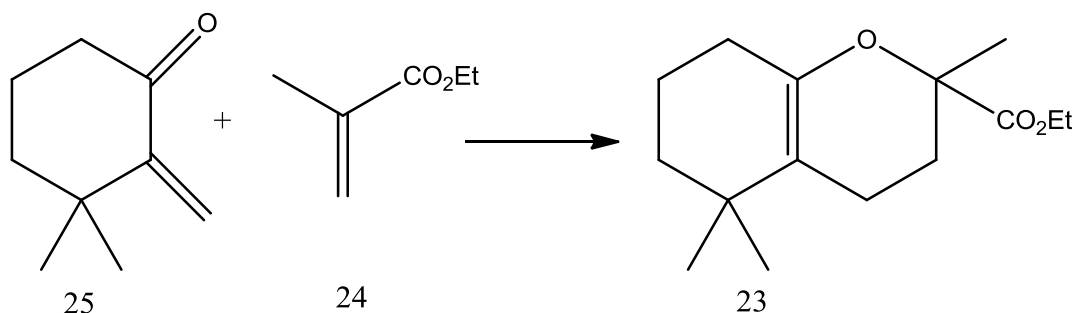
Rett produkt ble ikke dannet. Hovedproduktet så ut til å være Diels-Alder produktet der metakroleinaldehyd reagerte med seg selv. At dette biproduktet ble dannet var ikke uventet da det kan reagere med seg selv i Diels-Alder. Det er tidligere rapportert av blant annet Karpiak *et al.*^[75]

For å prøve å minimere denne effekten ble det prøvd å senke temperaturen så mye som mulig i mikrobølgeovnen, men tilsynelatende skjer denne Diels-Alder reaksjonen i en liten grad allerede ved romtemperatur. Det gjør ikke reaksjonen som skal gi ønsket produkt.

Det ble også prøvd ut ulike løsemidler for å se om det muligens hadde noen effekt, men av de utprøvde hadde det tilsynelatende ingen betydning.

En topp i kromatogrammet med rett m/z for ønsket produkt ble funnet med MS, men denne toppen så ut til å være en blanding av flere stoffer. Om dette var ønsket produkt eller bare et tilfeldig biprodukt ble ikke bestemt. Metoden ble forkastet siden utbytte uansett ikke var over 10 %.

2.8 Syntese av Etyl(3,7,7-trimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en)-metanat (23):



Skjema 30: Diels-Alder-reaksjon mellom umettede ketonet **25** og dienofilen **24**.

Reaksjonen var vellykket.

I motsetning til tidligere publikasjonen ble hetero-Diels-Alder her utført i mikrobølgeovn med stort overskudd av etylmetakrylat, og ikke noe annet løsemiddel. Det ble funnet at de beste betingelsene var 160°C i 10 minutter, som ga 74-78 % utbytte.

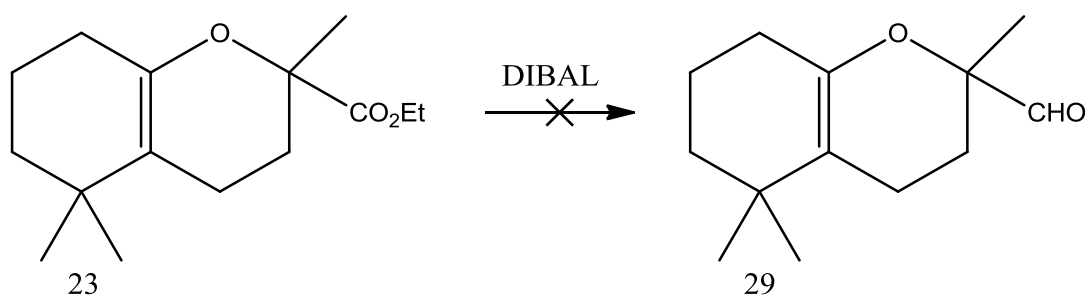
Rett produkt masse ble funnet med MS, IR og ¹³C NMR.

Toppene i ¹H NMR-spekteret var alle sammen ganske brede. Dette er på grunn av shimming. For å teste om det var selve instrumentet eller noe i prøven som førte til dette ble prøvd ut med å tilsette litt rent **25** i prøven sammen med **23**. Dette ga fine skarpe topper for **25**, men fortsatt brede topper for **23**. Andre deutererte løsemidler, som benzen, ble prøvd ut, men resultatet var akkurat det samme. Forsøket ble gjentatt flere ganger, og ga de brede toppene hver gang.

Toppene kommer ut i samme område som tidligere rapportert av Adams *et al.*, men det er ikke nevnt noe om brede topper der.

Mulige forklaringer er at det dannes komplekser mot metaller som har kommet med under opparbeidingen eller at det er grunnet polymerer. Det var ikke tid til å gjøre noe mer undersøkelser for å finne grunnen.

2.9 Forsøk på syntese av 3-formyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):



Skjema 31: Forsøket på reduksjon av esteren med DIBAL ga ikke ønsket produkt.

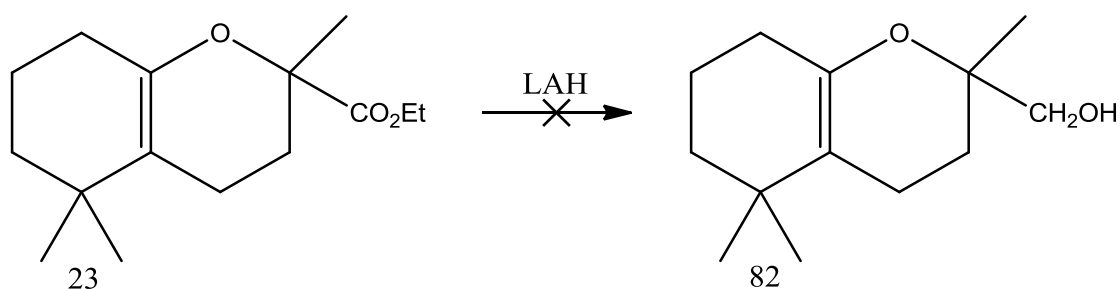
Reaksjonen var ikke vellykket.

For at DIBAL ikke skal redusere esteren helt til alkohol, men stoppe på aldehydet må temperaturen kontrolleres. Først ble det utprøvd ved -70°C (som ble oppnådd med isbad av tørris i aceton). Dette ga ingen omdannelse til verken aldehyd eller alkohol.

Det ble deretter utprøvd ved -50°C , men ingenting skjedd ved denne temperaturen heller, så dette ble satt til langsomoppvarming til 0°C , og deretter til og med romtemperatur. Det skjedde ikke noen reaksjon ved disse betingelsene heller.

Det ble prøvd ut med både DIBAL løst i både THF og sykloheksan.

2.10 Forsøk på syntese av 3-hydroksimetyl-3,7,7-trimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (82):



Skjema 32: Forsøk på reduksjon av esteren med litiumaluminiumhydrid ga ikke ønsket produkt.

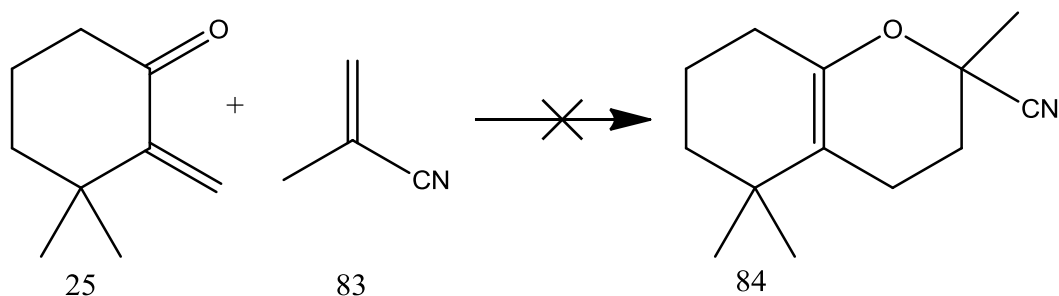
Reaksjonen var ikke vellykket. Det ble bestemt å redusere esteren helt ned til alkohol, og oksidere til aldehyd med PCC eller PDC.

Reaksjonen ble prøvd flere ganger uten at det ga noe resultat. LAH fra samme boks ble utprøvd til å redusere andre forbindelser og fungerte fint, men med **25** skjedde det reduksjon.

Reaksjonen ble forsøkt både med og oppvarming. Ved høy temperatur mistet vi også store mengder startmaterialet, så det ble forkastet..

Siden verken denne reduksjonen eller reduksjon med DIBAL fungerte, ble det antatt at dette er grunnet steriske hindringer.

2.11 Forsøk på syntese av 3-cyano-3,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[4.4.0]dek1(6)en (34):



Skjema 33: Viser forsøket på Diels-Alder-reaksjon med nitril som dienofil.

Reaksjonene var ikke vellykket.

Dannelse av rett produkt skjedde sannsynligvis, men dannelse av rett produkt utkonkurrert av konkurrerende reaksjoner.

Molekylion med rett masse, $m/z = 205$, ble funnet med MS. Toppen i kromatogrammet som står for denne massen ble først detektert ved 140°C , og vokser ved økt tid og temperatur (se kromatogrammer i appendix). Uheldigvis er det to andre topper, $m/z=275$ og $m/z=276$, som vokser mer enn 205-toppen ved økning i temperatur og tid. Det vil i praksis si at konkurrerende reaksjoner utkonkurrerer ønsket reaksjon.

Flere av toppene i ^{13}C NMR kan også stemme med ønsket produkt.

Grunnet lavt utbytte ble det bestemt at reaksjonene ikke skal benyttes, og at det ikke skulle brukes tid på å rense opp.

3. Oppsummering og videre arbeid:

Første del av syntesen ga gode resultater og fungerte utmerket. Trinnet der tosylgruppen settes på tar relativt mye tid, men det ble prøvd å kutte ned på denne tiden og det ga dårligere utbytte. Diels-Alder reaksjonen mellom **25** og etylmetakrylat **24** ga godt utbytte, men reduksjonene ga ikke lovende resultater.

Hetero Diels-Alder mellom metylmetakrylat og **27** er beskrevet at Adams *et al.*^[1] Der benyttes benzen som løsemiddel i et lukket kammer. I mikrobølgeovnen vi benyttet er ikke selve reaksjonskammeret et lukket kammer, men et glasskammer satt i et tett teflonkammer. Benzen ble ikke brukt fordi dette dampet ut av reaksjonskammeret og ut i teflonkammeret.

I utgangspunktet var strategien ikke å ha noe annet løsemiddel enn etylmetakrylatet i reaksjonen. For å se om det løsemiddelet hadde betydning ble reaksjonen gjort en gang med toluen fordi det ligner benzen, men har et høyere kokepunkt. Dette ga ikke noe forbedring skarpheten til toppene spekteret.

Opprinnelig ble det benyttet effekt på maks 1000W og prøvemiksene ble varmet opp i løpet av 30 sekunder til 160°C. Mikrobølgeovnbeholderen smeltet to ganger under disse forsøkene, så betingelsene måtte endres til en lavere effekt, som igjen førte til langsommere oppvarming, over 5 minutter. Den lange oppvarmingen førte til at det ble dannet mer biprodukter.

Alternativene som ble prøvd ut i stedet for etylmetakrylat som dienofil ga ikke gode resultater i Diels-Alder-reaksjonen. Aldehydet **81** foretrekker tilsynelatende å reagere med seg selv fremfor å reagere som med **25** i en Diels-Alder-reaksjon. Også reaksjon mellom nitrilet **83** og **25** fungerte dårlig. Sistnevnte er rapportert lite reaktivt eller ikke reaktivt i det hele tatt i Diels-Alder med en rekke diener i ren termisk Diels-Alder^{[76][77]}. Det er også vist at reaksjonsraten tilsynelatende øker i nærvær Lewis-syrer også ved lave temperaturer og gir gode utbytter^[78].

Det er også vist at aldehydet **81** kan virke som dienofil ved lave temperaturer katalysert med Lewis syrer. Dette også med gode utbytter^[79].

Det ble ikke funnet noen publikasjoner med **81** eller **83** i hetero-Diels-Alder, men det ville vært interessant å prøve ut for å se om katalyserte hetero-Diels-Alder ved lavere temperatur kunne gi **29**.

En annen mulighet er å omdanne til syreklorid, og se om dette kan reduseres. Omdannelsen fra **23** til syreklorid er gjort av Adams *et al.* med 62 % utbytte^[1]. Det vil trolig ikke spare trinn ved å benytte metakrylsyreklorid direkte i Diels-Alder, da syreklorid antageligvis selvkondenserer minst like mye som aldehydet^[80].

En tredje mulighet er å benytte isopren (**6**) i som dienofil. Dette er gjort på lignende system før av Ireland *et al.* med godt utbytte^[81]. Dette ville gi alkenet **22** direkte, og unngått hele problematikken angående **29**. Hvis hetero-Diels-Alder fungerer mellom isopren og det umettede ketonet **27**, unngås hele problemet med å klare å syntetisere aldehydet **29**.

Hvis det oppdages en måte å lage **29** på, vil kun en olefinering til **22** etterfulgt av Claisen-Cope-omleiring til **21** gjenstå. Selve reaksjonen fra **21** til β -chamigren (**1**) er gjort av Adams *et al.*^[1], men med ganske dårlig utbytte på 30 % ved lang reaksjonstid (30 timer). Det hadde vært interessant å prøve å forbedre dette utbytte ved eventuelt å benytte mikrobølgeovn eller annen olefineringsmetode.

I olefineringsreaksjonen har Peterson- og Tebbe-olefinering^[82] blitt vurdert som mulige alternativer for Wittig. Det ville vært interessant å prøve ut alle for å finne den beste måten å gjøre reaksjonen på både med tanke på kjemikaliepriser og utbytte.

Hvis strategien lykkes kan det også utprøves med katalysatorer for å få en optisk aktiv forbindelse. Noe som ville vært interessant med tanke på de biologiske effektene β -chamigrener har som anti-tumor, anti-bakteriell etc.

4. Konklusjon:

Syntesen ga ikke β -chamigren (**1**) som ønsket.

Første del av syntesen fungerer bra, men det oppstår problemer med å syntetisere aldehydet **29**. Alle fremgangsmåtene som ble prøvd ut er avhengig av å kunne danne det produktet, uten at noen av dem lykkes. Noen forslag til videre arbeid er foreslått for å komme forbi dette trinnet.

Det er ikke mange trinn igjen til målmolekylet, men det er Claisen-omleiringen som vil være avgjørende om strategien er en suksess eller ikke. Det er derfor essensielt å finne en måte å komme videre til dette reaksjonstrinnet.

Selv om det meste lovende resultatet oppnådd var utbytte i hetero-Diels-Alder med mikrobølgeoppvarming mellom **25** og **24**, er det ikke så overbevisende at denne strategien er hva som bør jobbes med videre. Forsøkene på reduksjon viste ikke lovende resultater, og å omdanne Diels-Alder-produktet til syrekloridet slik som Adams *et al.* gjorde er en løsning, men vil uten tvil være et dårligere alternativ hvis det fungerer å bruke isopren direkte som dienofil, så det bør i alle fall gjøres noen forsøk på denne strategien i første omgang.

5. Eksperimentelt:

5.0 Generelt:

Alle reaksjoner ble utført under N₂-atmosfære.

De fleste reaksjonene ble overvåket med tynn-sjikt kromatografi (TLC) av typen TLC Silica gel 60 F₂₅₄ plater produsert av Merck. Størrelse ble klippet til ca. 3 x 7cm. Til TLC ble det benyttet blanding av heksan og etylacetat som mobil fase. Til deteksjon ble UV («UVGL -25 Mineralight lamp» produsert av UVP), iodkammer og (HARRISON VARIANT) benyttet.

Rensingen ble hovedsakelig utført med kolonnekromatografi av typen Gravity column short (24/40). Silica gel av typen Silica Gel 60 (0.040-0.063mm) for column chromatography (230-240 mesh ASTM) produsert av Merck) ble benyttet med syrevasket sand på toppen.

NMR-spekter ble tatt opp med Varian Gemini 300. Alle spekter er tatt opp ved 25°C hvis annet ikke er oppgitt, med 300MHz til 1H NMR og 75MHz for 13C NMR. Løsemidlet var kloroform, CDCl₃, hvis annet ikke er påpekt.

IR-spekter ble tatt opp med Perkin Elmer, FT-IR System, Spectrum Bx, 50/60 Hz.

MS-spekter ble tatt opp med «Autospec Ultima GC-MS» fra Micromass Ltd. Denne var koblet til en GC av typen «Agilent 6890N Network GC systems» fra Agilent Technology. GC benyttet «Combi PAL» auto sampler fra CTC Analytics AG.

Smeltepunkt er målt med «9100» produsert av Electrothermal.

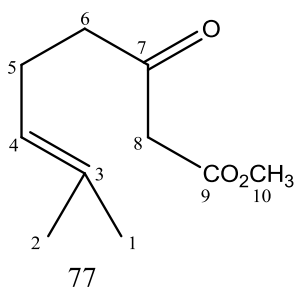
Mikrobølgeovnen benyttet er av typen «Start synth Microwave synthesis labstation» av Milestone. Laboratory systems.

Alle strukturer under «Eksperimentelt» har karbonskjellettet blitt nummerert og det vises til disse numrene i forklaring av NMR-spekter. C₁₀ vil for eksempel si karbonet merket 10, mens H₁₀ vil si hydrogenene som sitter på dette karbonet.

Utvalgte viktige topper i IR-spekteret er forklart.

5.1 Syntese av Metyl-3-okso-7-metyl-okt-6-enat (77):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av White, Skeeane og Trammell^[2].



Fremgangsmåte:

4,8g (0,11mol) av 55-65 % suspensjon av NaH ble veid opp i en trehalset rundkolbe.

Mineraloljen ble vasket bort 2 ganger med 50ml pentan for å få bort mineraloljen.

Systemet ble koblet til et kjølerør med N₂-atmosfære og 12g (0,01mol) dimetylkabonat (**27**) løst i 15ml tørr eter tilsettes. Dette ble varmet opp til reflux med vannbad på magnetrører med varmeplate.

6,3g (0,05mol) 6metylhept-5-en-2-one (**28**) ble tilsatt til en dryppetrakt og tilsatt dråpevis til ca 2ml var tilsatt. Tilsetning ble da stoppet til stabil reaksjon var oppnådd (dvs. jevn dannelse av H₂-gass). Resten ble tilsatt langsomt over 3timer.

Etter alt var tilsatt ble løsningen rørt i 2 timer til under oppvarming, etterfulgt av røring over natten ved rom temperatur.

Neste dag ble løsningen avkjølt ved at vannbadet ble byttes ut med isbad. En løsning bestående av 10ml metanol i 50ml eter ble tilsatt. Den faste massen ble brutt opp med rørepinne og rørt i 2 timer. Suspensjonen ble så helt over en blanding av 80g is og konsentrert HCl.

Vannfasen ble vasket to ganger med eter. Oppsamlet organisk fase ble til slutt vasket med mettet løsning av NaHCO₃, og tørket med MgSO₄. Deretter ble løsemiddelet fjernet med rotavapor.

Løsningen ble så destillert (Claisen destillasjon). Dette ga **77**.

Data:

Utbytte: 74 %

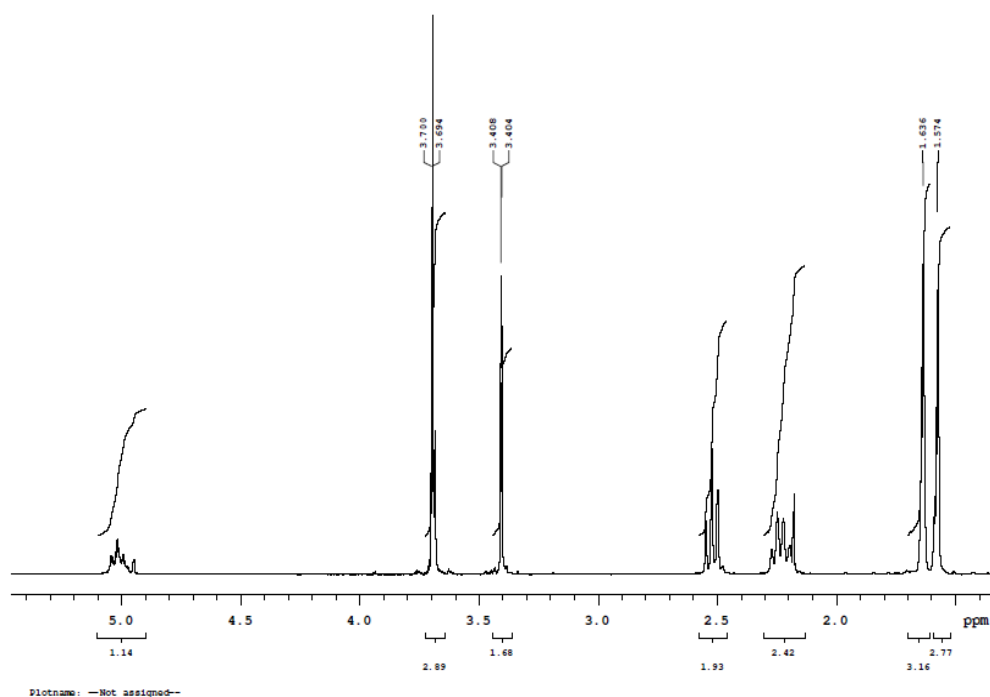
Kokepunkt: 122°C (11torr)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 3H, H_1/H_2), 1.65 (s, 3H, H_1/H_2), 2.20 (q, 2H, $J=6\text{Hz}$, H_5), 2.50 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$, H_6), 3.40 (s, 2H, H_8), 3.70 (s, 3H, H_{10}), 5.00 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$, H_4).

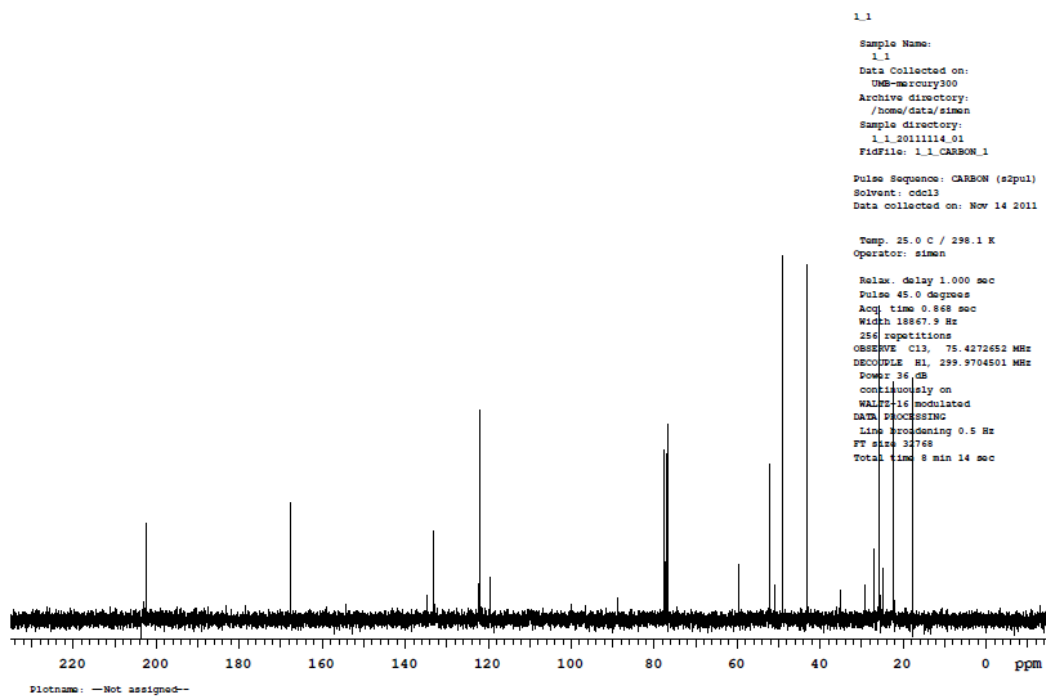
^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 17, 22, 25 (C_1 , C_2 , C_5), 44 (C_6), 49 (C_8), 52 (C_{10}), 122 (C_4), 133 (C_3), 167 (C_9), 202 (C_7)

IR (film): 2955 (C-H, sp^3), 2916 (C-H, sp^3), 1744 (C=O, ester), 1714 (C=O, keton) cm^{-1}

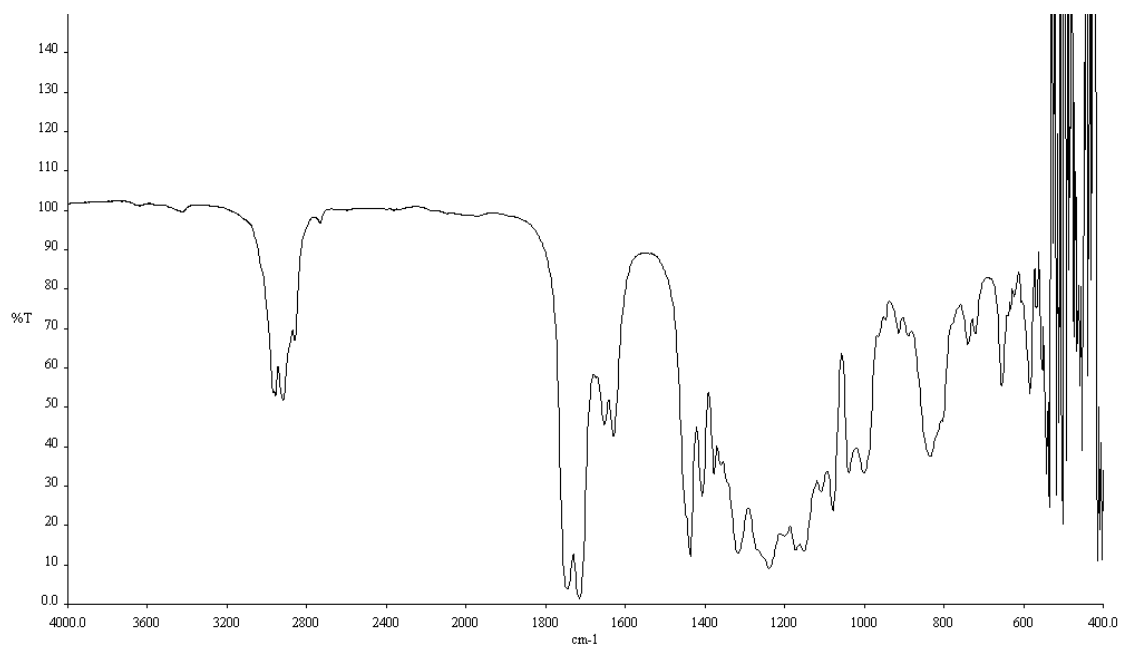
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.



Figur 14: ^1H NMR-spekter som bekrefter 77.



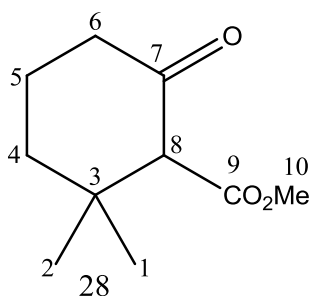
Figur 15: ^{13}C NMR-spekter for 77.



Figur 16: IR-spekter for 77.

5.2 Syntese av Metyl(2-2dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (28):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av White, Skeean og Trammell^[2].



Fremgangsmåte:

6,06g Metyl-3-okso-7-metylokt-6-enoate (**77**) ble løst i 100ml diklormetan og blanding ble avkjølt på isbad. 5,7ml SnCl₄ ble tilsatt.

Etter tilsetning ble isbadet fjernes og løsningen satt på røring i 12t ved romtemperatur.

200ml eter ble deretter tilsatt og i skilletrakt ble organisk fase vasket 4 ganger med 5 % HCl og en gang med vann. Dette tørkes med MgSO₄ og løsemiddelet fjernes i rotavapor.

Oljen etter rotavaporingen, ble rensert med kolonnekromatografi med 5 % eter i pentan.

Data:

Utbytte: 78-81 %.

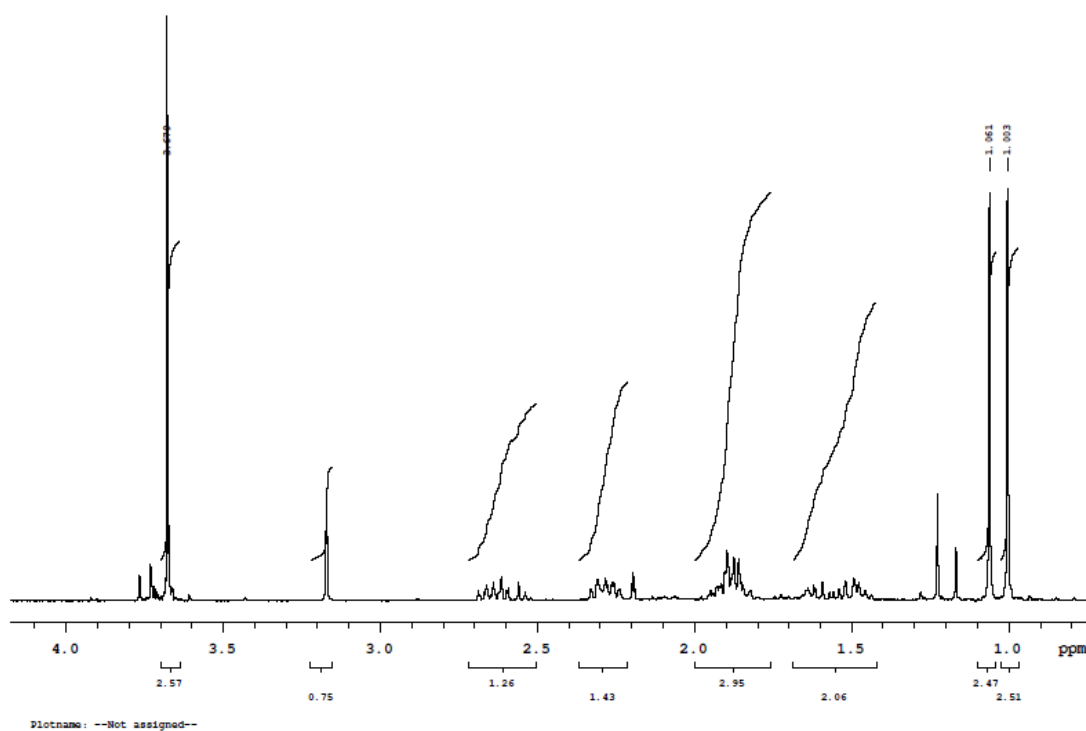
R_f: 0,3 (5% dietyleter i pentan)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.00 (s, 3H, H1/H2), 1.06 (s, 3H, H1/H2), 1.40-2.70 (m, 6H, H4-H6), 3.17 (s, 1H, H8), 3.68 (s, 3H, H10)

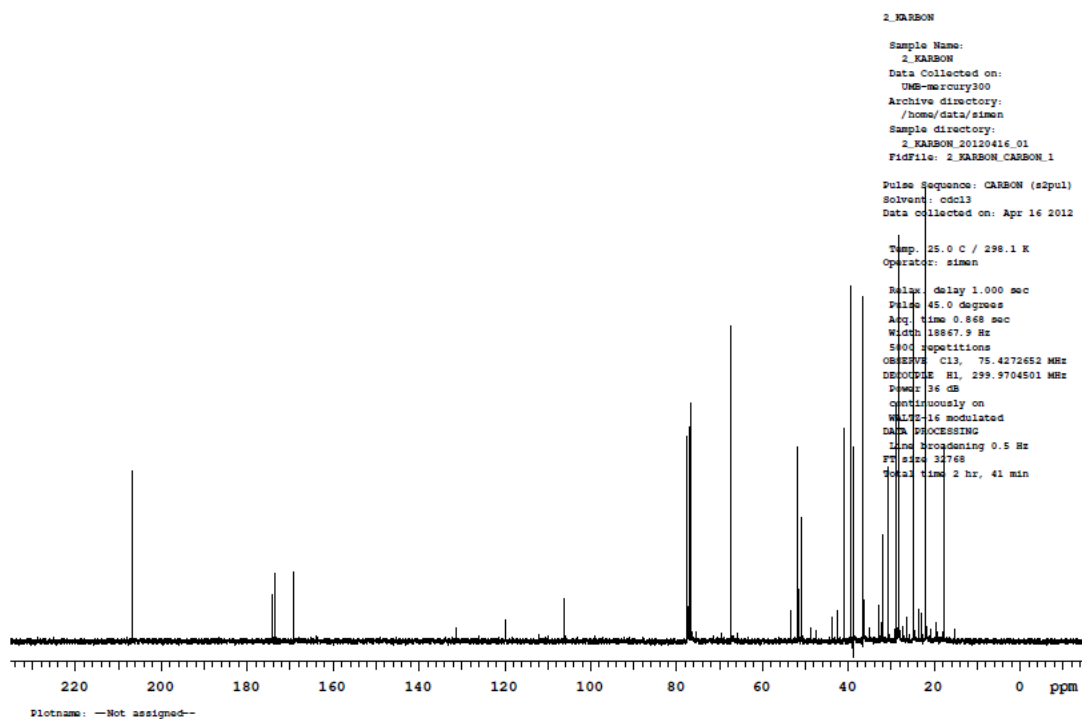
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 18, 23, 24, 30, 36 (C1-C5), 41 (C6), 50 (C10), 67 (C8), 173 (C9), 206 (C7)

IR (film): 2955 (sp³), 1744 (C=O, ester), 1714 (C=O, keton) cm⁻¹.

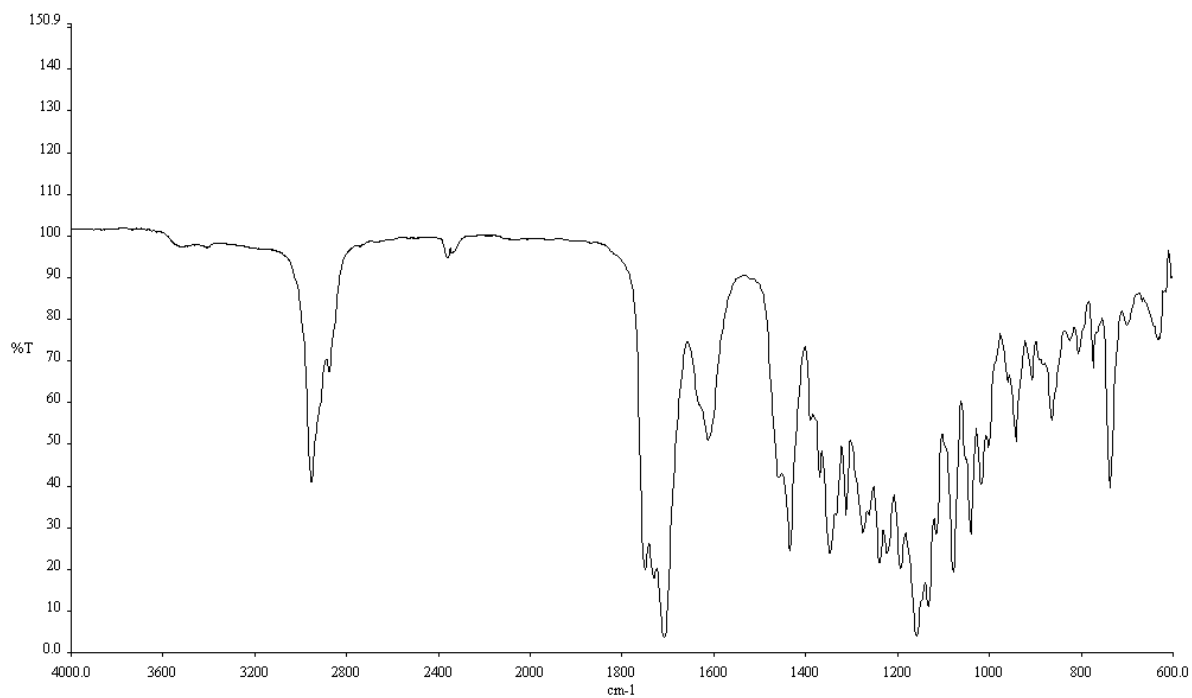
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.



Figur 17: ^1H NMR-spekter for 28.



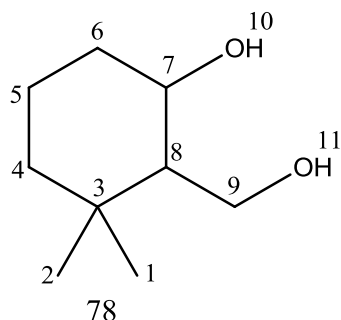
Figur 18: ^{13}C NMR-spekter for 28.



Figur 19: IR-spekter for 77.

5.3 Syntese av 2-hydroksmetyl-3,3-dimetylsykloheksan-1-ol (78):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1].



Fremgangsmåte:

Under N₂-atmosfære ble 16,3g (0,43mol) litiumaluminiumhydrid tilsatt til 150ml eter.

Blandingen ble rørt i 1t slik at pulveret var løst.

20g (0,108mol) **28** i 400ml eter ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt ytterligere i en time og quenchet på isbad ved å tilsette 14ml H₂O, 14ml 20 % KOH og 40ml H₂O. Dette ble rørt i 15min og filtrert.

Den faste massen ble triturerert og filtreres igjen. Kombinert filtrat ble tørket med MgSO₄, filtrert og oppkonsentrert in vacuo med rotavapor til ca 12,8g av **78**.

Data:

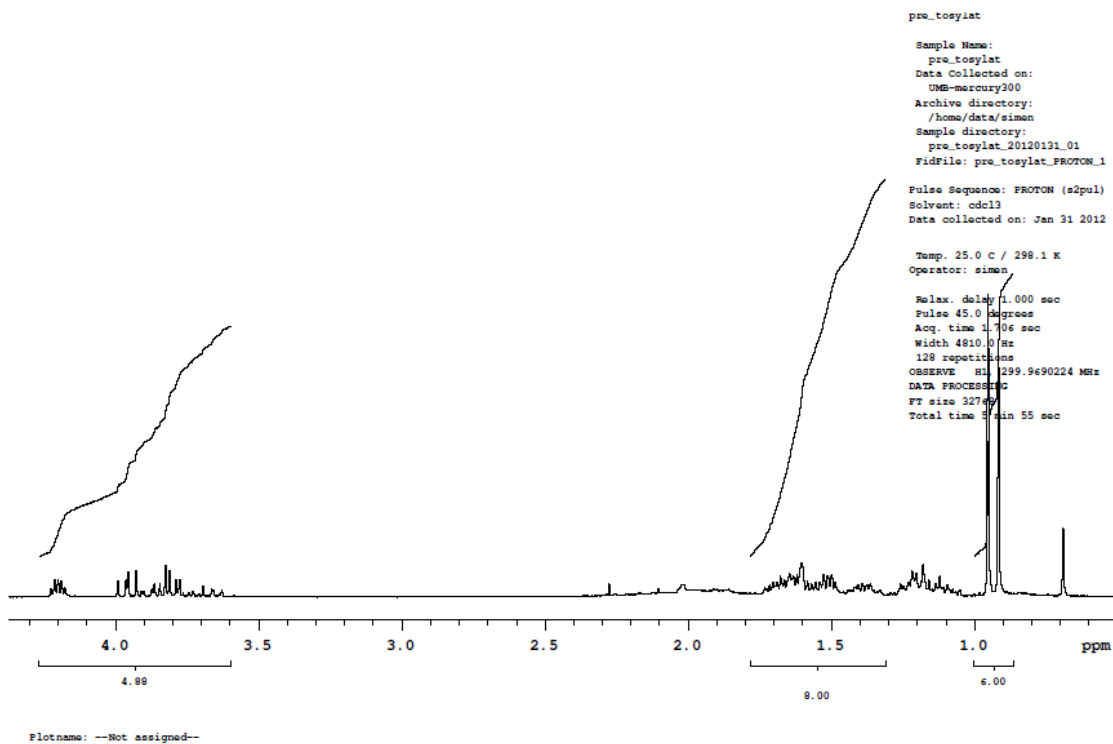
Utbytte: 75-80 %

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90 (s, 3H, H₁/H₂), 0.95 (s, 3H, H₁/H₂), 1.70-1.30 (m, 8H, H₄-H₆ og H₈), 3.60-4.20 (m, 5H, H₇, H₉-H₁₁)

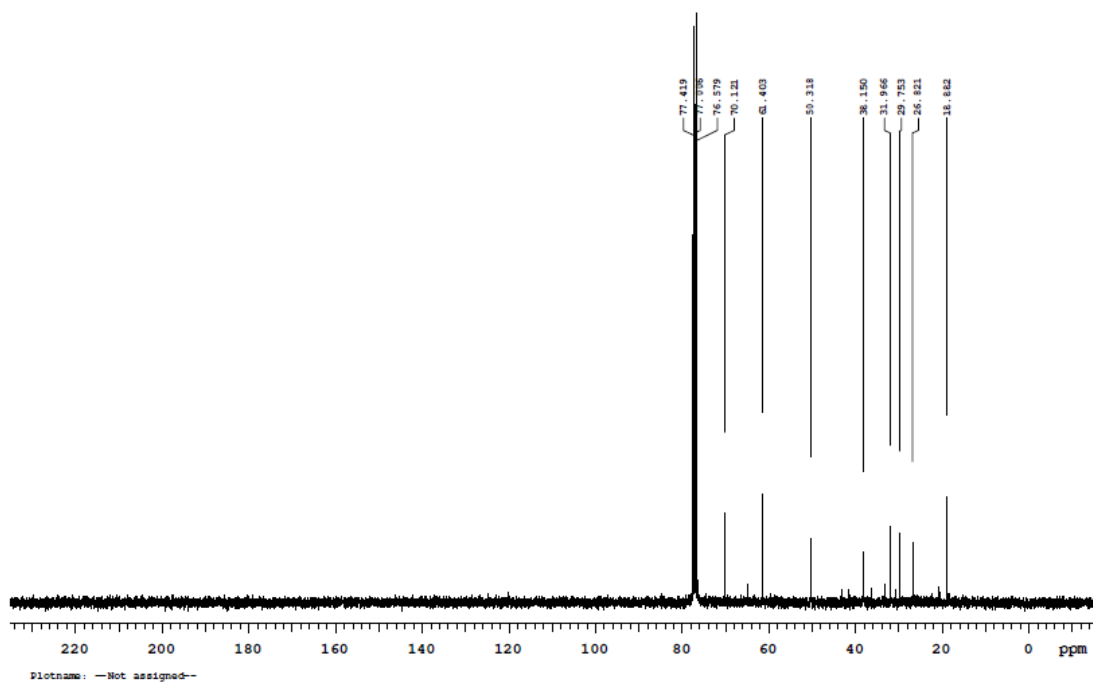
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 18, 26, 29, 31, 38 (C₁-C₆), 50 (C₉), 61 (C₇), 70 (C₈)

IR (film): 3555 (O-H), 2932 (C-H, sp³) cm⁻¹

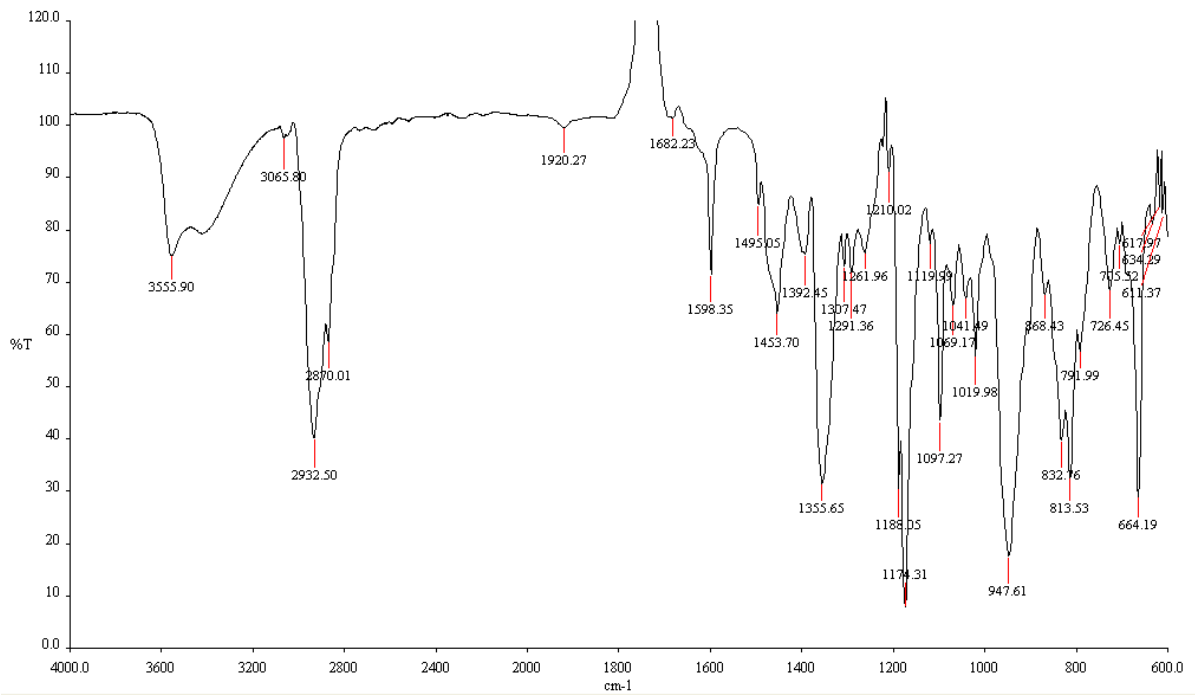
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.



Figur 20: ^1H NMR-spekter for 78.



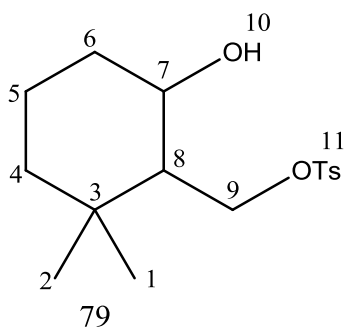
Figur 21: ^{13}C NMR-spekter for 78.



Figur 22: IR-spekter for 78.

5.4 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksan-1-ol (79):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1].



Fremgangsmåte:

12,8g (0,08mol) av **78** ble løst i 130ml pyridin. Dette ble rørt og nedkjølt til 0°C under N₂-atmosfære. 15,7g (0,08mol) p-Toluensulfonyl-klorid ble tilsatt. Dette ble satt til røring i 5 dager ved 0°C.

Etter 5 dager ble blandingen fortynnet i eter og vasket to ganger med 10% HCl etterfulgt av 2 ganger med mettet NaCl-løsning. Organisk fase ble tørket med MgSO₄ og oppkonsentrert in vacuo. Dette ga i 60 % av tilfellene en gul olje. Den ble rensset med kolonnekromatografi, som også ga hvite krystaller av **79**.

De siste 40 % av tilfellene ble hvite krystaller av **79** dannet direkte etter rotavaporing. Det ble gjort en omkrystallisering og løsemiddelet fjernet. Krystallene ble så satt til tørking i eksikator med vakuum over natten.

Data:

Utbytte: 64-76 %

R_f: 0,11 (1:4 Etylacetat i heksan)

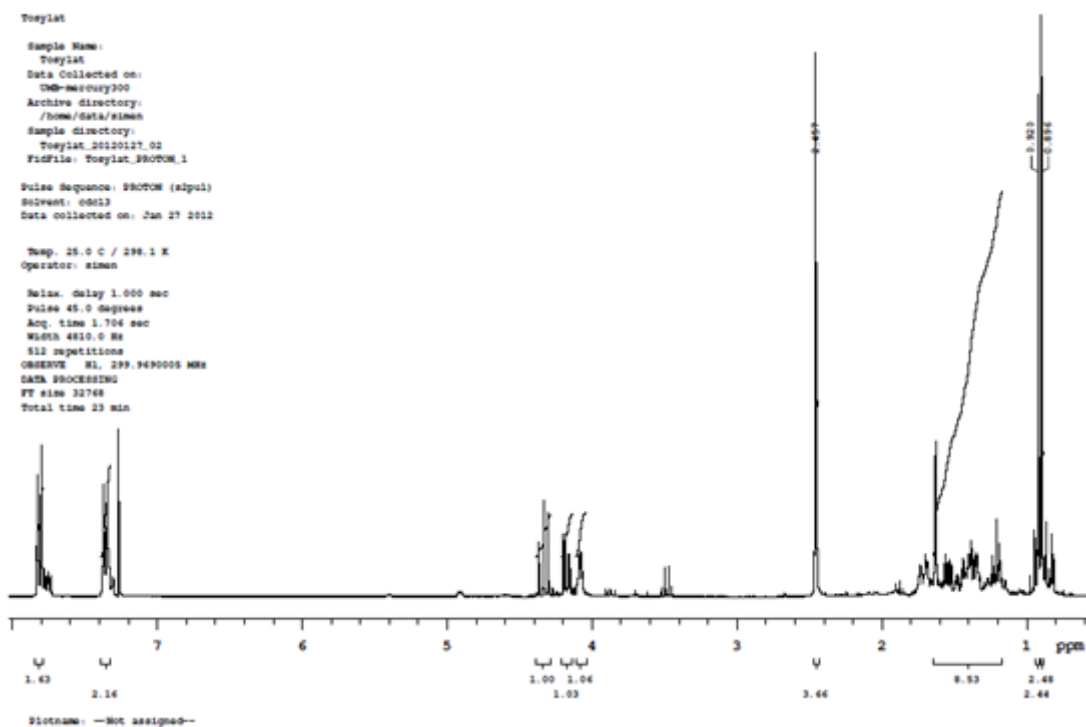
Mp: 69-71°C

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.89 (s, 3H, H₁/H₂), 0.92 (s, 3H, H₁/H₂), 1.00-2.00 (m, 7H, H₄, H₆, H₈), 2.45 (s, 3H, H₁₁), 4.00-4.40 (m, 4H, H₇-H₁₀), 7.37 (d, 2H, J=9Hz, H₁₁), 7.80 (d, 2H, J=9Hz, H₁₁).

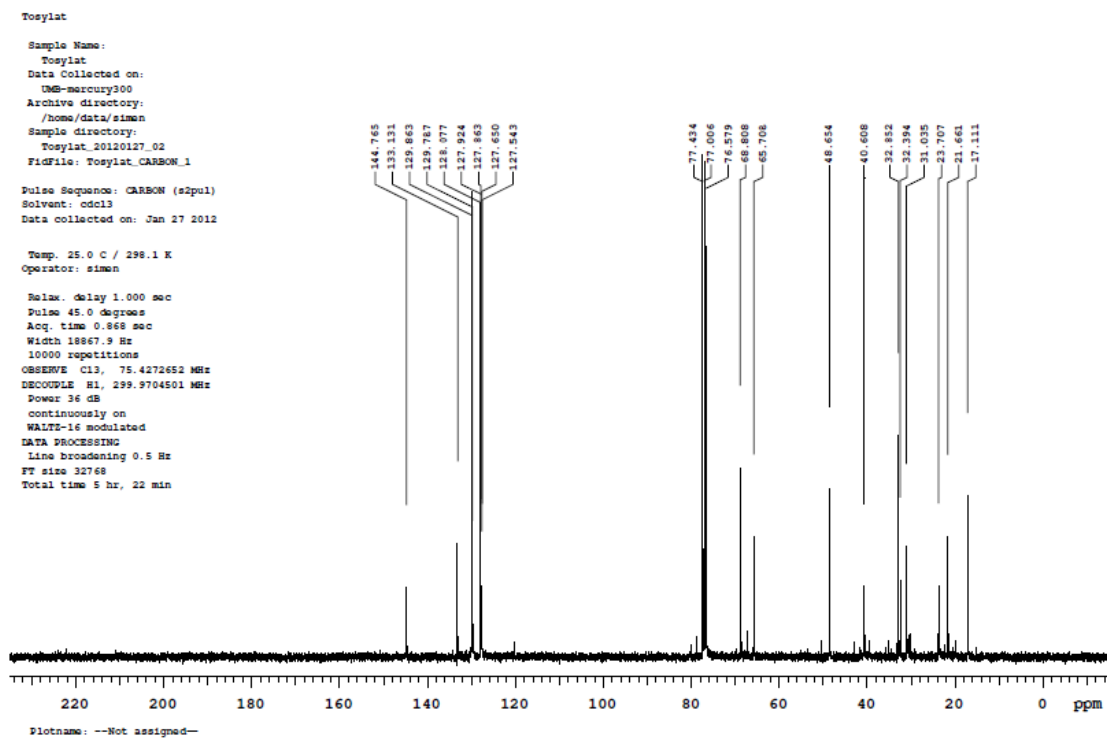
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 17, 21, 23, 31, 32, 32, 40 (C₁-C₇), 48 (C₈), 65 (C₉), 68 (C₇), 129 (C₁₁), 127 (C₁₁), 133 (C₁₁), 144 (C₁₁)

IR: 3558 (O-H), 2933 (C-H, sp³) cm⁻¹

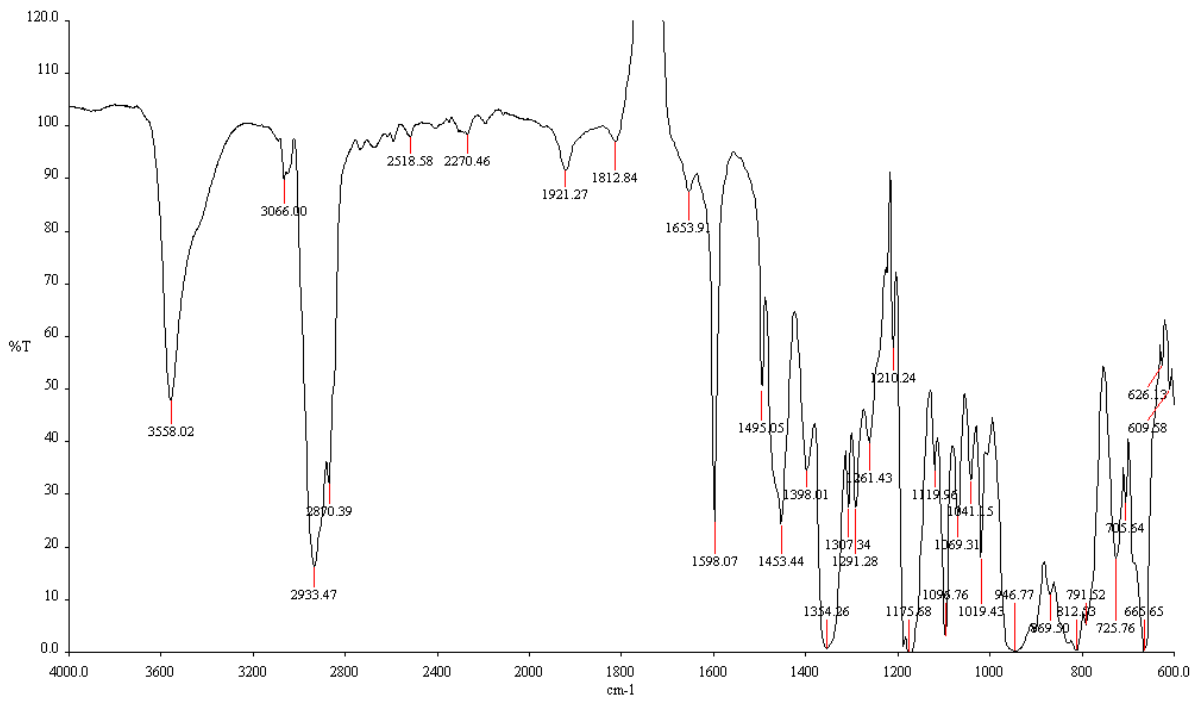
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.



Figur 23: ¹H NMR-spekter for 79.



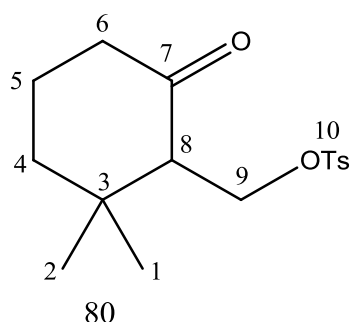
Figur 24: ¹³C NMR-spekter for 79.



Figur 2: IR-spekter for 79.

5.5 Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksanon (**80**):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1].



Fremgangsmåte:

10g av **79** ble løst i 200ml aceton og under N₂-atmosfære behandlet med overskudd Jones reagens. Dette ble satt til å reagere i 30 min. Aceton ble deretter dampet av og miks fortynnet med vann og vasket tre ganger med eter. Samlet organisk fase ble tørket med MgSO₄ og løsemiddel fordampet på rotavapor. Dette ga 73 % utbytte av **80**.

Preparering av Jones reagens^[2]:

13,4g CrO₃ ble løst i 20ml vann. Dette ble nedkjølt på isbad og 11,5ml konsentrert svovelsyre ble tilsatt. Denne løsningen ble fortynnet til 50mL med ionefritt vann. Dette gir 8M reagens.

Data:

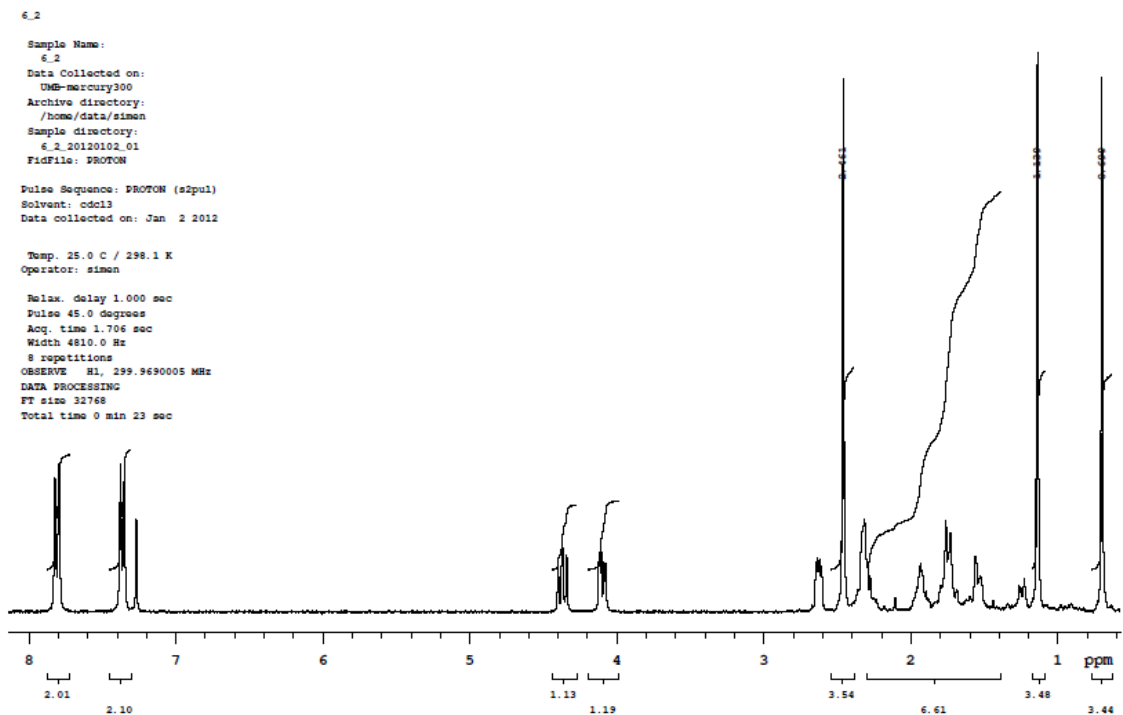
Utbytte: 75 % til kvantitativt.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.70 (s, 3H, H₁/H₂), 1.10 (s, 3H, H₁/H₂), 1.40-2.40 (m, 6H, H₄-H₆), 2.40 (s, 3H, H₁₀), 4.10-4.20 (m, 1H, H₉), 4.30-4.40 (m, 1H, H₉), 7.35 (d, 2H, J=9.2 H₁₀), 7.80 (d, 2H, J=9.2, H₁₀)

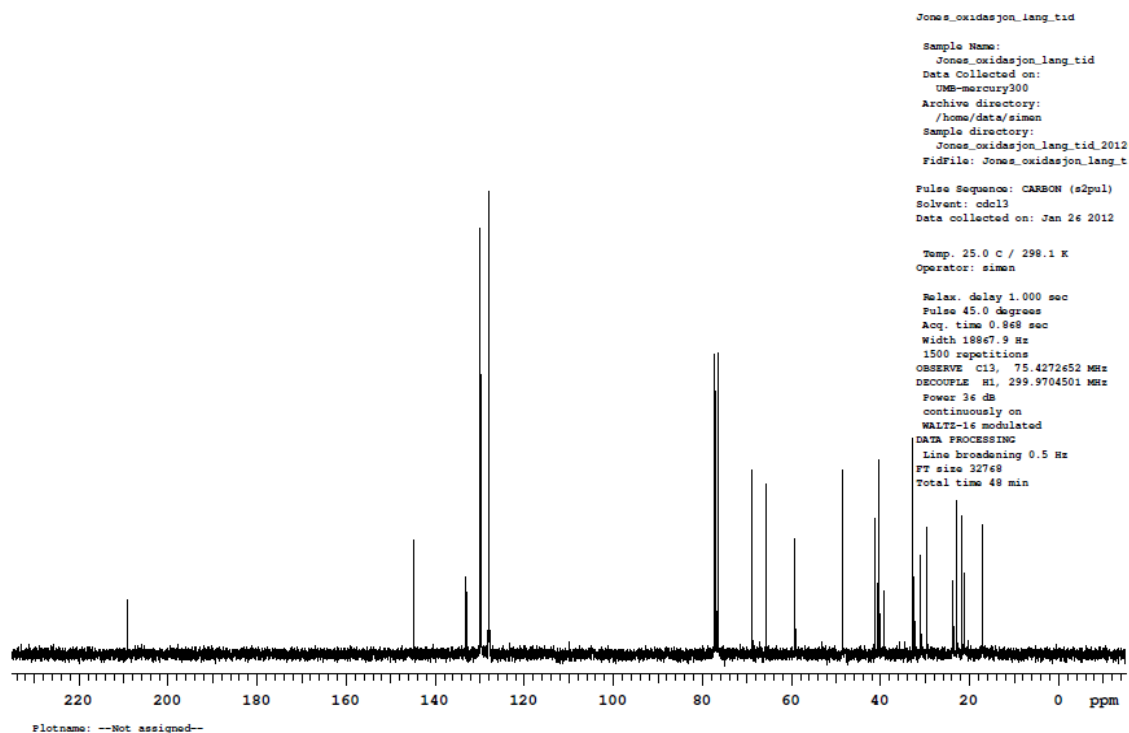
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 16, 21, 22, 30, 33, 40 (C₁-C₆), 59 (C₉), 68 (C₈), 128 (C₁₀), 130 (C₁₀), 133 (C₁₀), 144 (C₁₀), 209 (C₇)

IR (film): 2984 (C-H, sp³), 1712 (C=O) cm⁻¹

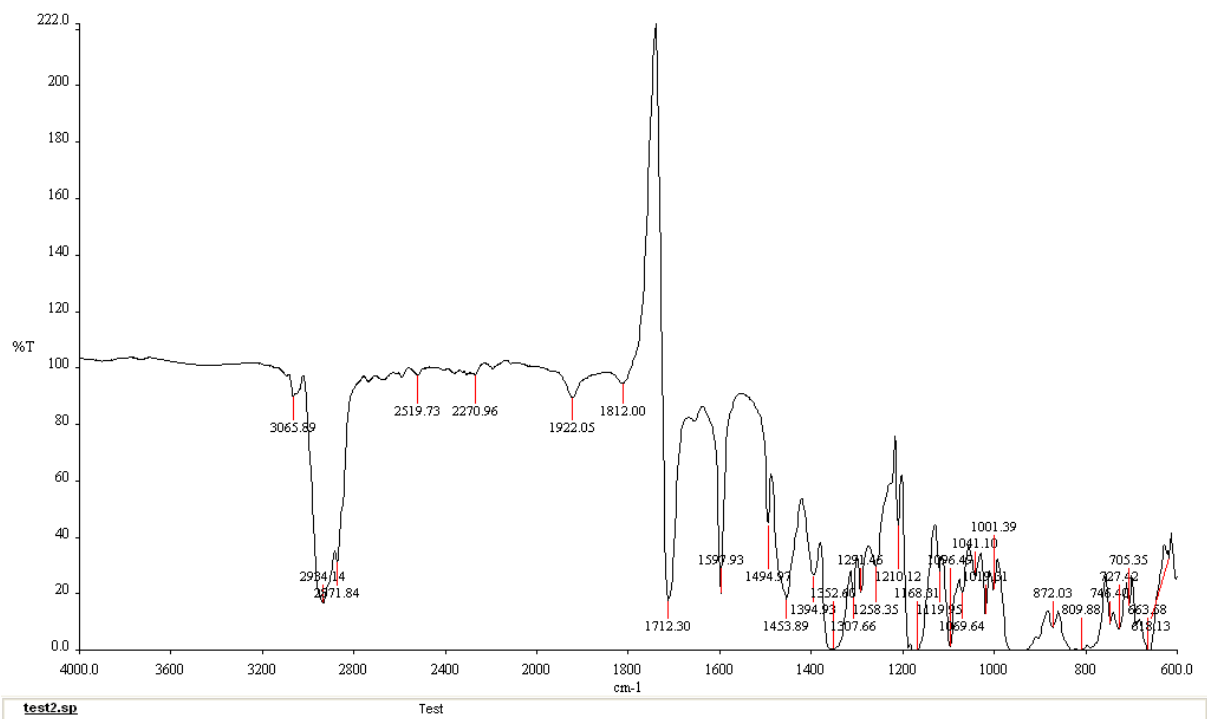
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.



Figur 26: ^1H NMR-spekter for 80.



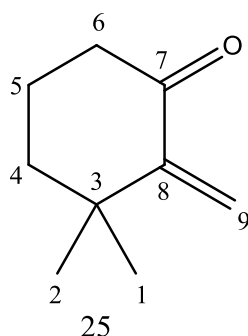
Figur 27: ^{13}C NMR-spekter for 80.



Figur 28: IR-spekter for 80.

5.6 Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (25):

Metoden er basert på tidligere publisert arbeid av Adams *et al.*^[1].



Fremgangsmåte:

10g av 80 ble løst i 200ml benzen og 4,6ml (0,031mol) DBU ble tilsatt. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Etter ca. 2 timer var alt startmaterialet omdannet.

Reaksjonsmiksen ble vasket med H₂O og tørket med MgSO₄. Løsemiddel ble dampet av på rotavapor. Dette ga **25** i tilnærmet lik kvantitativt utbytte.

Data:

Utbytte: Kvantitativt.

R_f: 0,4 (1:4 etylacetat i heksan)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.10 (s, 6H, H₁+H₂), 1.55-1.65 (m, 2H, H₄-H₆), 2.75-2.95 (m, 2H, H₄-H₆), 2.20-2.40 (m, 2H, H₄-H₆), 5.10 (s, 1H, H₉), 5.60 (s, 1H, H₉)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 20, 28, 38, 39, 41 (C₁-C₆), 116 (C₉/Urenhet), 128 (C₉/Urenhet), 156 (C₈), 204 (C₇)

IR (film): 3097 (C-H, sp²), 2961 (C-H, sp³), 1690 (C=O) cm⁻¹

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.

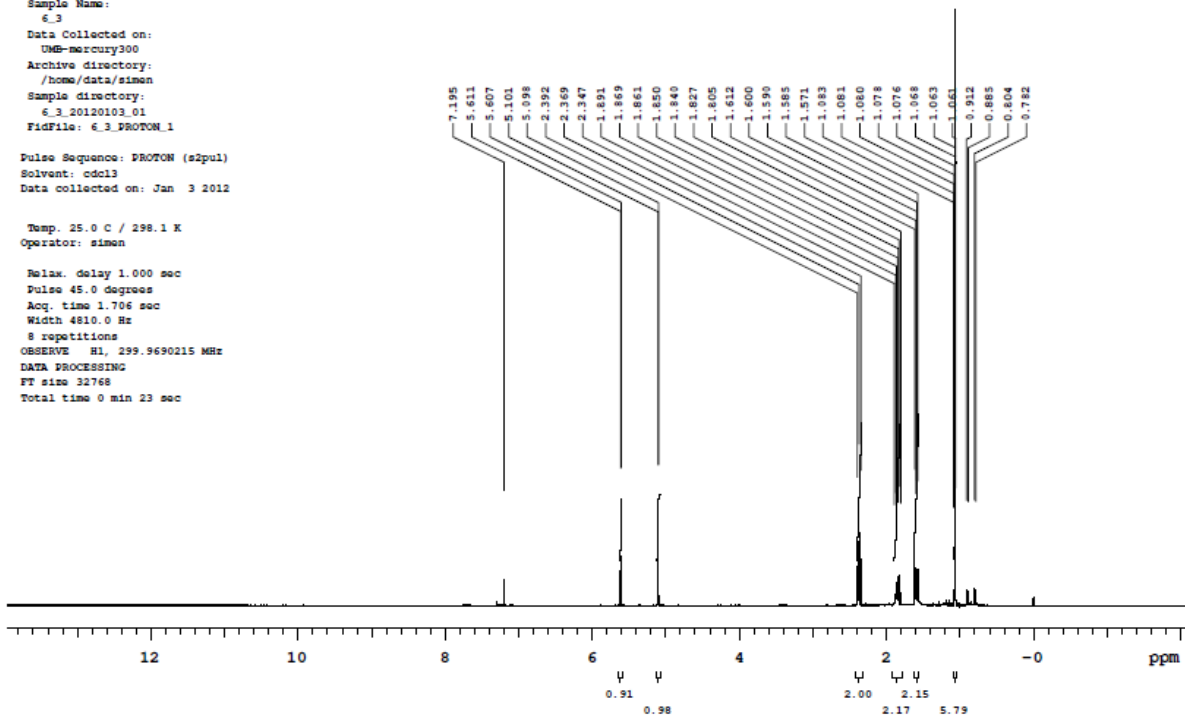
6.3

Sample Name:
6.3
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/simen
Sample directory:
6.3_20120103_01
Fidfile: 6.3_PROTON_1

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Jan 3 2012

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: simen

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.706 sec
Width 4810.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 299.9690215 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 23 sec



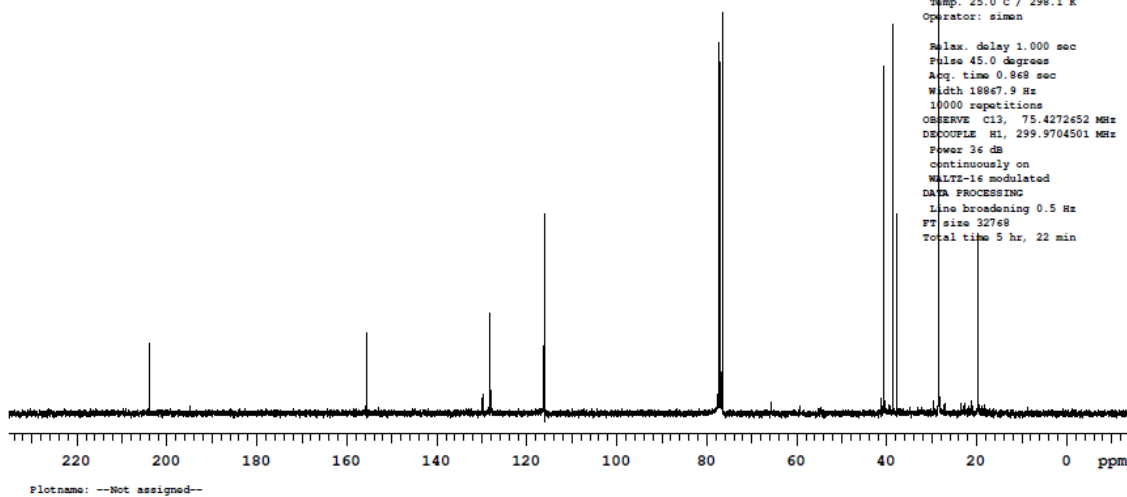
Figur 29: ¹H NMR-spekter for 25.

Sample Name:
DBU_PRODUKT_KARBON
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/simen
Sample directory:
DBU_PRODUKT_KARBON_20120413_0
Fidfile: DBU_PRODUKT_KARBON_CAR

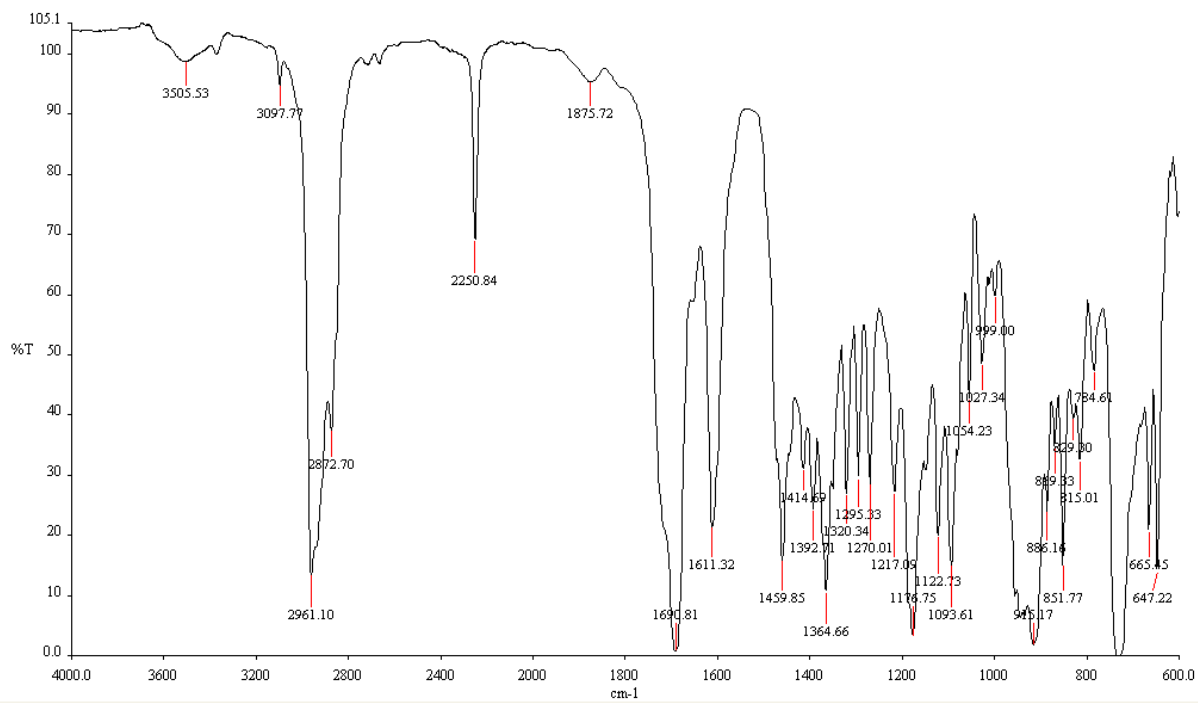
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Apr 13 2012

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: simen

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.968 sec
Width 19867.9 Hz
10000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4272652 MHz
DECOUPLE H1, 299.9704501 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 5 hr, 22 min



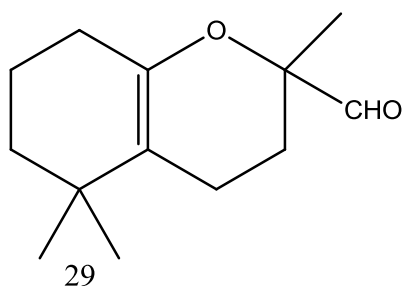
Figur 30: ¹³C NMR-spekter for 25.



simen.dbu.sp

Figur 31: IR-pekter for 25.

5.7 Forsøk på syntese 3-formyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en (**29**):



Fremgangsmåte:

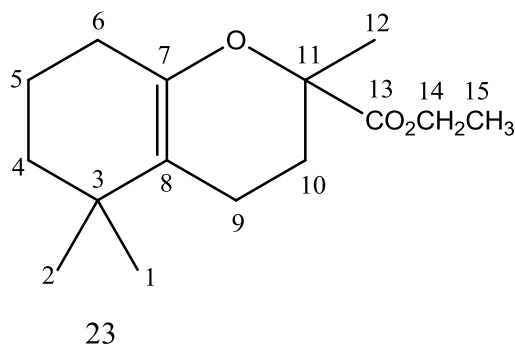
1,0g **25** ble løst i løsemiddel* og 0,5g metakrylaldehyd (**81**) ble tilsatt. Både THF, toluen, DCM og triklormetan ble forsøkt. Dette ble overført til en beholder beregnet på mikrobølgeovn med liten magnet. Dette ble varmet i 5-10 minutter ved temperaturer mellom 130-170°C for å finne betingelser der **29** ble dannet.

For å separere aldehydet fra resten av blandingen ble det tilsatt mettet NaHSO₃ under nedkjøling. Dette felte ut aldehydene, og organisk fase ble fjernet. Eter ble tilsatt og aldehydene ble deretter gjendannet ved å tilsette NaHCO₃.

Løsemidlet dampes bort på rotavapor.

Aldehydet som ble dannet var ikke **29**.

5.8 Syntese av Etyl(3,7,7-trimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en)-metanat (23):



Fremgangsmåte:

1,0g **27** ble løst i **26** til et totalvolum på 15ml. Dette ble overført til et reaksjonskammer beregnet på mikrobølgeovn. I løpet av 30 sekunder blandingen oppvarmet til 160°C og holdt ved denne temperaturen i 10 minutter.

Produktet ble rensed på kolonnekromatografi først med 9:1 Heksan/Etyl acetat. Rett produkt ble da holdt igjen i kolonnen, og ble deretter eluert med ren etyl acetat.

Løsemidlet ble dampet bort på rotavapor.

Data:

Utbytte: 74-78 %

R_f (10 % etylacetat i heksan): 0,0

R_f (100 % etylacetat): 0,80.

MS: M⁺ = 252, (M-CH₃)⁺ = 237, (M-CO₂Et)⁺ = 179.

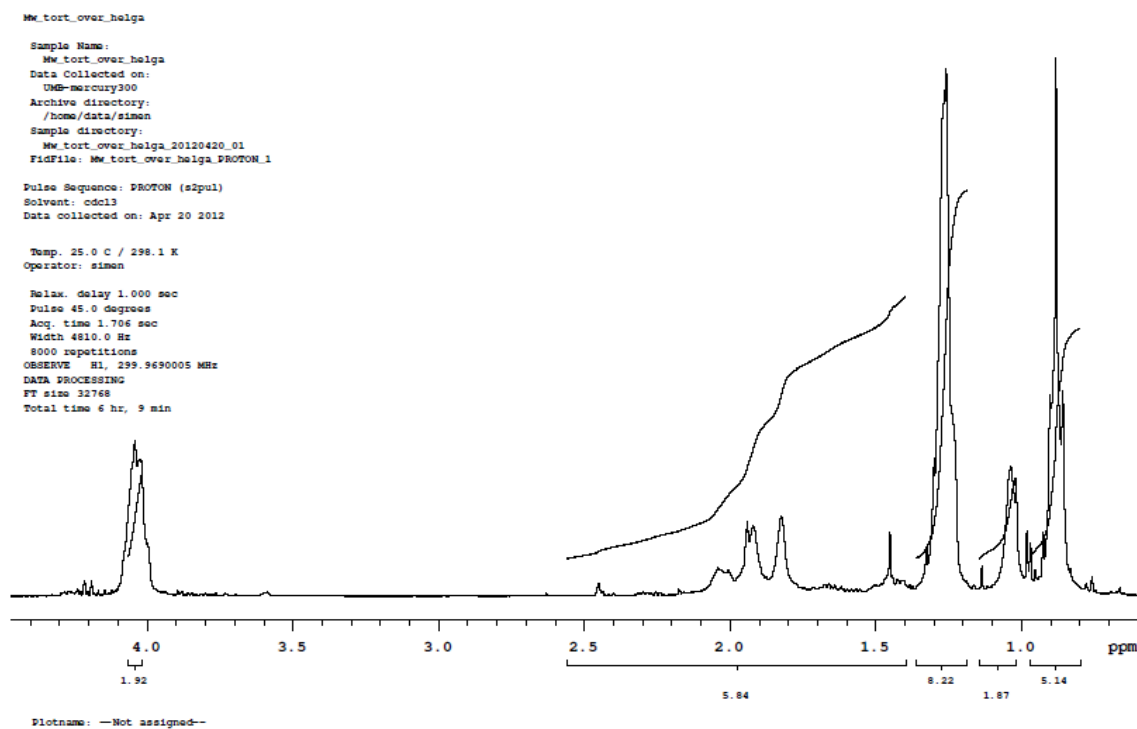
IR (film): 2981 (C-H, sp³), 2937 (C-H, sp³), 1717 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.8-0.9 (6H, m, H₁ og H₂), 1.0-1.2 (2H, m, H₄*), 1.2-1.3 (8H, m, H₁₅, H₁₂ og H₅*), 1.4-2.5 (6H, m, H₆, H₉, H₁₀*), 4.0-4.1 (2H, m, H₁₄)

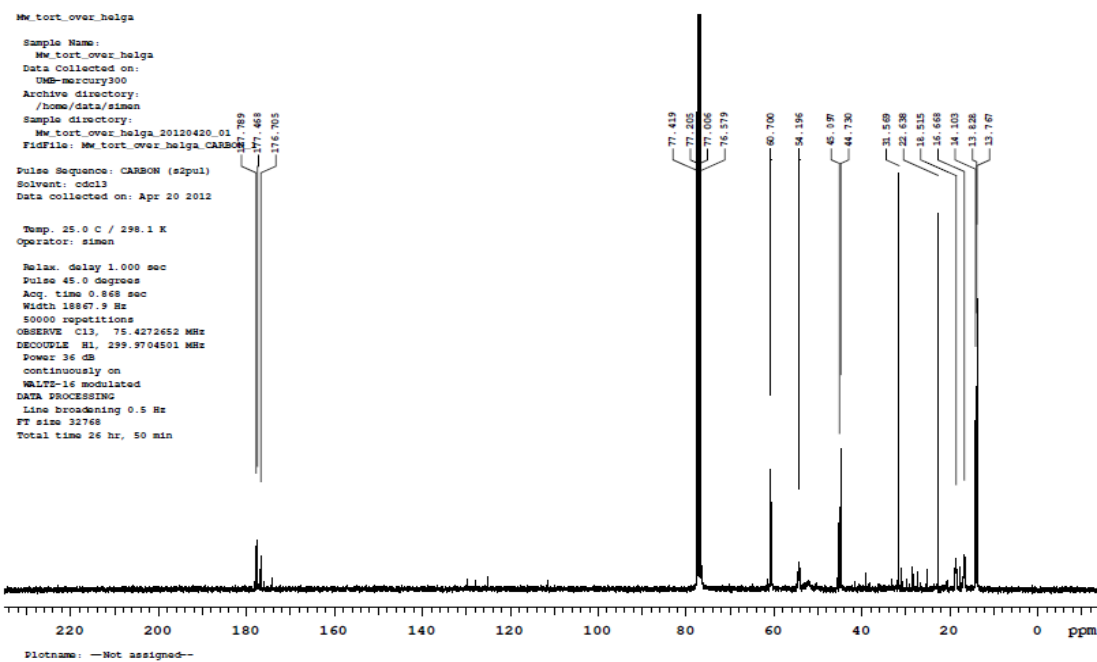
¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 13, 13, 14, 16, 18, 22, 31, 44, 45 (C₁-C₆, C₉, C₁₀, C₁₂ og C₁₅), 60 (C₁₄), 76 (C₁₁), 177 (C₁₃)

(Ser små topper ved 110,120 som kan være alkenkarbonene, dessuten mangler det kvaternære karbonet mellom eter-oksygenet og estergruppen).

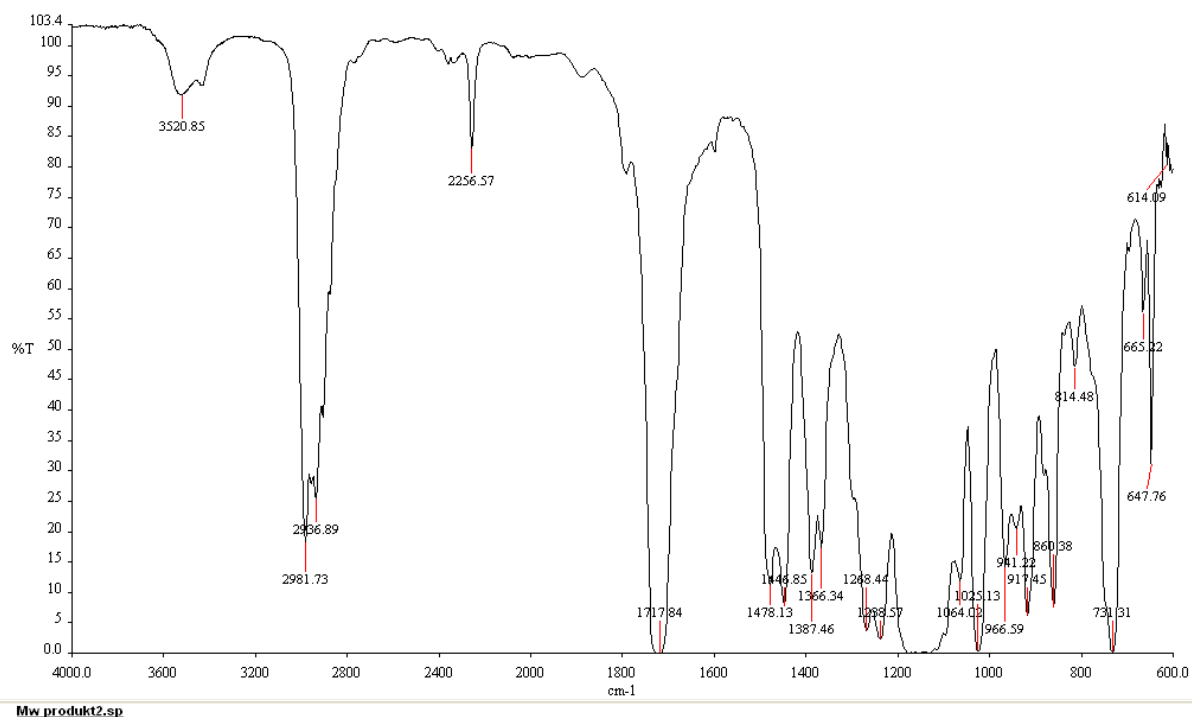
* Nummereringa stemmer ikke nødvendigvis fordi det er usikkert hvilke av toppene i spekteret som står for hvilke protoner, men de er alkanprotonene.



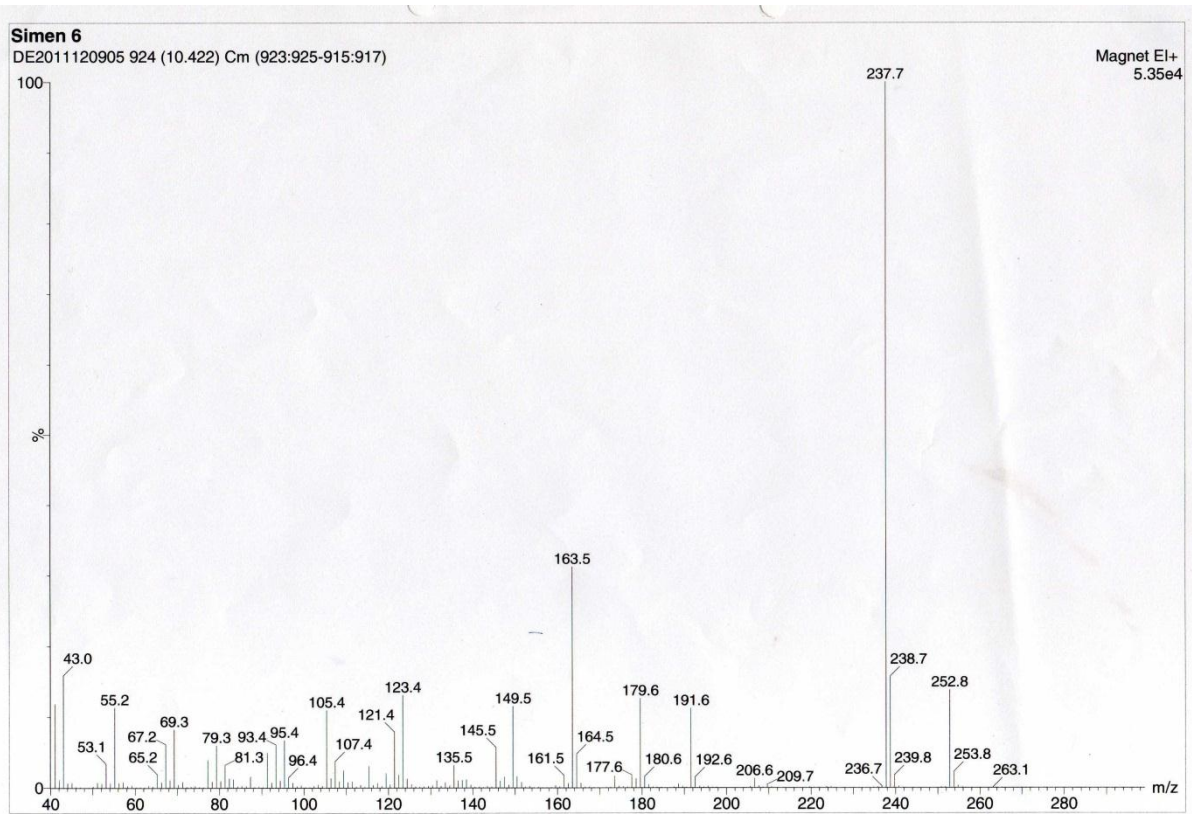
Figur 31: ^1H NMR-spekter for 23.



Figur 32: ^{13}C NMR-spekter for 23.

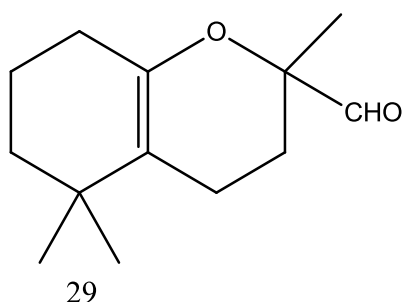


Figur 33: IR-spekter for 23.



Figur 35: MS-spekter for 23.

5.9 Forsøk på syntese av 3-formyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[4.4.0]dek1(6)en (29):



Framgangsmåte:

Reaksjonen var ikke vellykket.

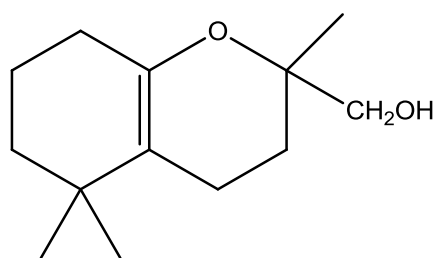
DIBAL ble kjøpt ferdig løst i løsemiddel. Det ble utprøvd med både THF og sykloheksan.

For at DIBAL ikke skal redusere esteren helt til alkohol, men stoppe på aldehydet må temperaturen kontrolleres. Først ble det utprøvd ved -70°C (som ble oppnådd med isbad av tørris i aceton). Dette ga ingen omdannelse til verken aldehyd eller alkohol.

Det ble deretter utprøvd ved -50°C , men ingenting skjedd ved denne temperaturen heller.

Tilslutt ble det prøvd ut ved 0°C , og deretter til og med romtemperatur, men heller ikke ved noen av disse betingelsene fungerte.

5.10 Forsøk på syntese av 3-hydroksimetyl-3,7,7-trimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en (82):



82

Fremgangsmåte:

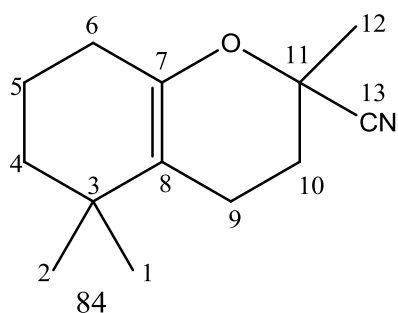
Litiumaluminiumhydrid ble løst i eter i en trehalset rundkolbe. Det ble koblet til nitrogenatmosfære og rørt i 1 time til alt pulveret var løst. Dette ble så varmet til reflux.

25 ble løst i eter og tilsatt dråpevis til litiumaluminiumhydrid/eter-løsningen over 2 timer og rørt 1 time til.

Reaksjonen ble quenched med vann og KOH. Dette ble rørt i 15 minutter til før innholdet i rundkoleben ble filtrert med vacuum. Den faste massen ble triturerert med eter, og filtrert igjen.

Den faste massen ble så løst opp i 10 % HCl i tilfelle noe produkt var «fanget» her. Dette ble vasket i skilletrakt med eter. De organiske fasene ble dampet av på rotavapor.

5.11 Forsøk på syntese av 3-cyano-3,7,7-trimetyl-2-oksabicyklo[4.4.0]dek1(6)en (84)



Framgangsmåte:

1,0g av **25** og 1,0g av nitrilet **83** ble løst i toluen til et totalvolum på 15ml. Dette ble overført til et reaksjonskammer beregnet på mikrobølgeovn. I løpet av 3 minutter ble blandingen oppvarmet til temperaturer mellom 120-160°C og holdt ved denne temperaturen i 5-10 minutter.

Produktet ble renset på kolonnekromatografi først med 20 % etylacetat i heksan. Løsemidlet ble dampet bort på rotavapor

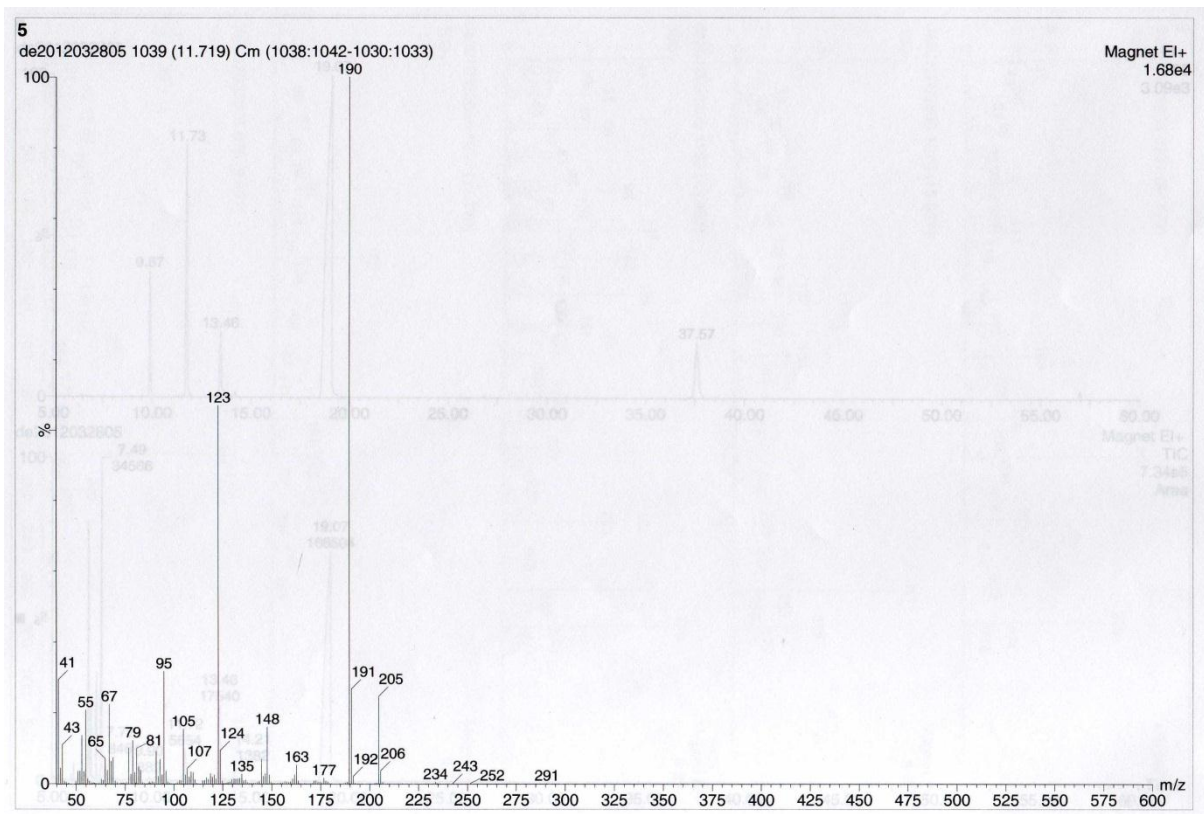
Data:

Utbytte: <10 %.

R_f: 0,66 (1:4 Etylacetat i heksan)

MS: M⁺ = 205, (M-CH₃)⁺ = 190

¹³C NMR: Ikke renset, men mange av toppene i ikke-renset spekter stemmer bra: en av toppene 140/160ppm kan være alkenkarbonet C₇, 2 karboner lavere i alkenområdet, 112 og 116, er en trolig nitril (C₁₃) og gjenværende alkenkarbon (C₈), 85 for det kvaternære karbonet ved siden av oksygenet (C₁₁), i tillegg forventes 8 topper i alkenområdet (<50) der en av disse utgjør begge metylgruppene C₁₂.



Figur 36: MS-spekter for 84.

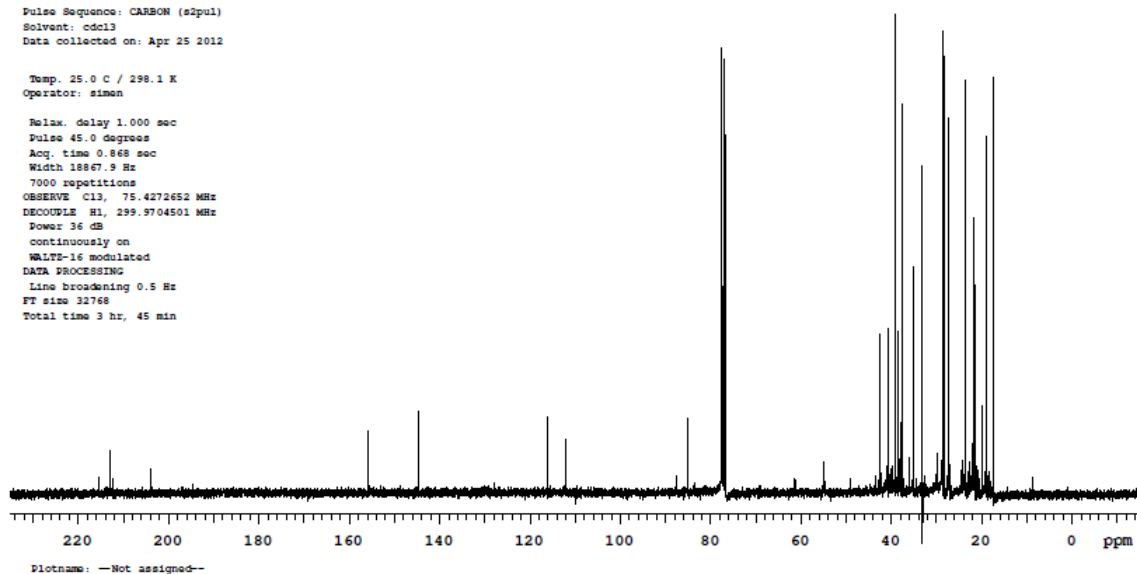
nitrile_carbon_lang

Sample Name:
nitrile_carbon_lang
Data Collected on:
UMS-mercury300
Archive directory:
/home/data/simen
Sample directory:
nitrile_carbon_lang_20120425_01
FidFile: nitrile_carbon_lang_CARBON_1

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Apr 25 2012

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: simen

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.868 sec
Width 18867.9 Hz
7000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4272652 MHz
DECOUPLE H1, 299.9704501 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 45 min

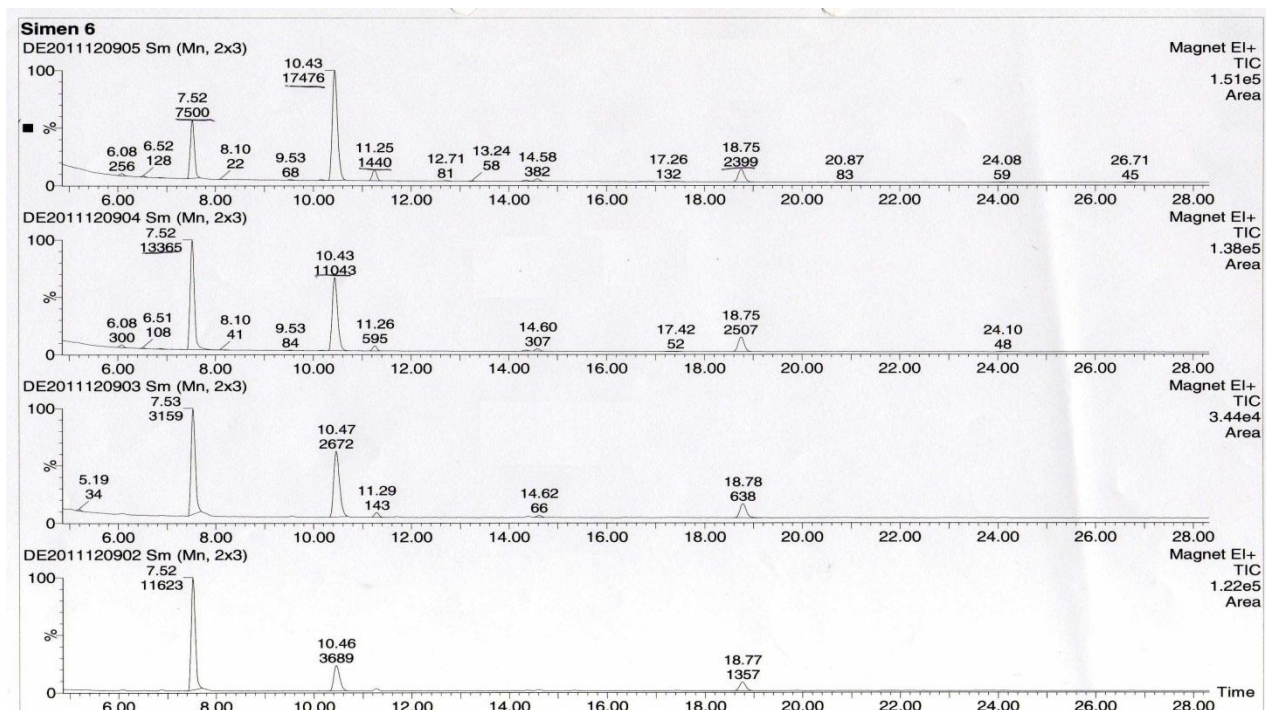


Figur 37: ^{13}C NMR-spekter for 84.

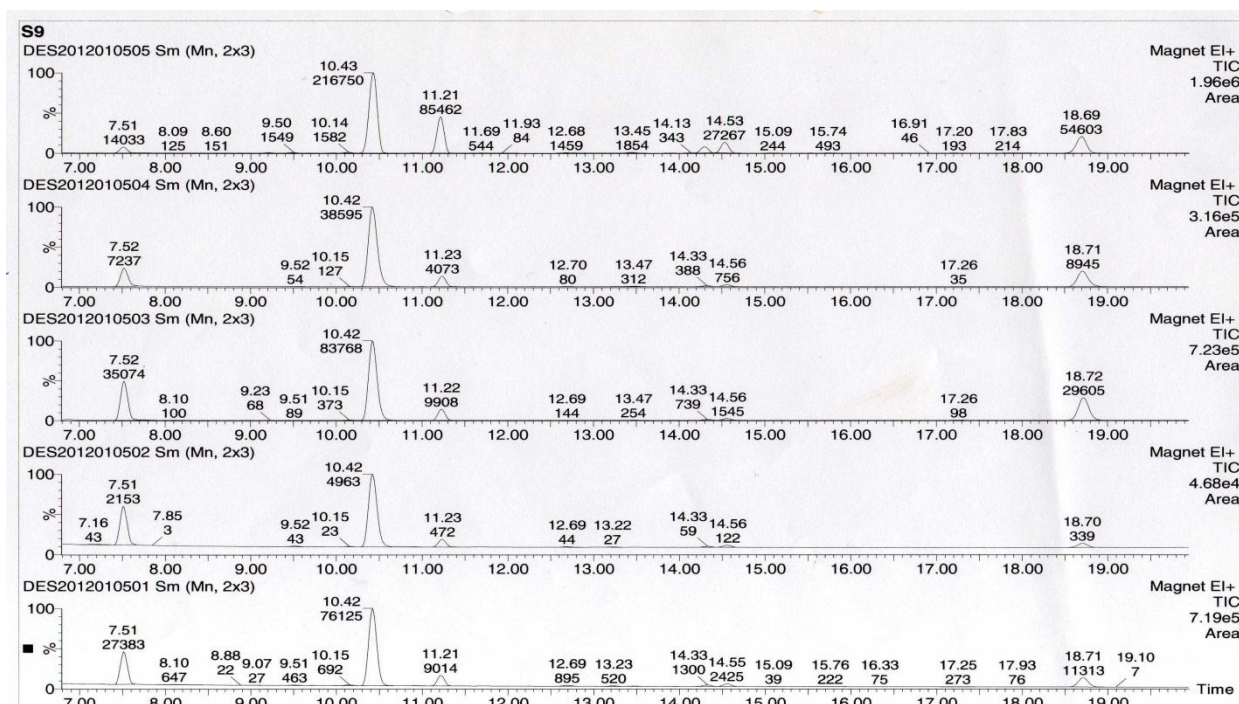
6. Appendix:

6.1 Kromatogram og MS-spekter:

6.1.1 Vedlegg for dannelse GC tatt under syntese av 23:



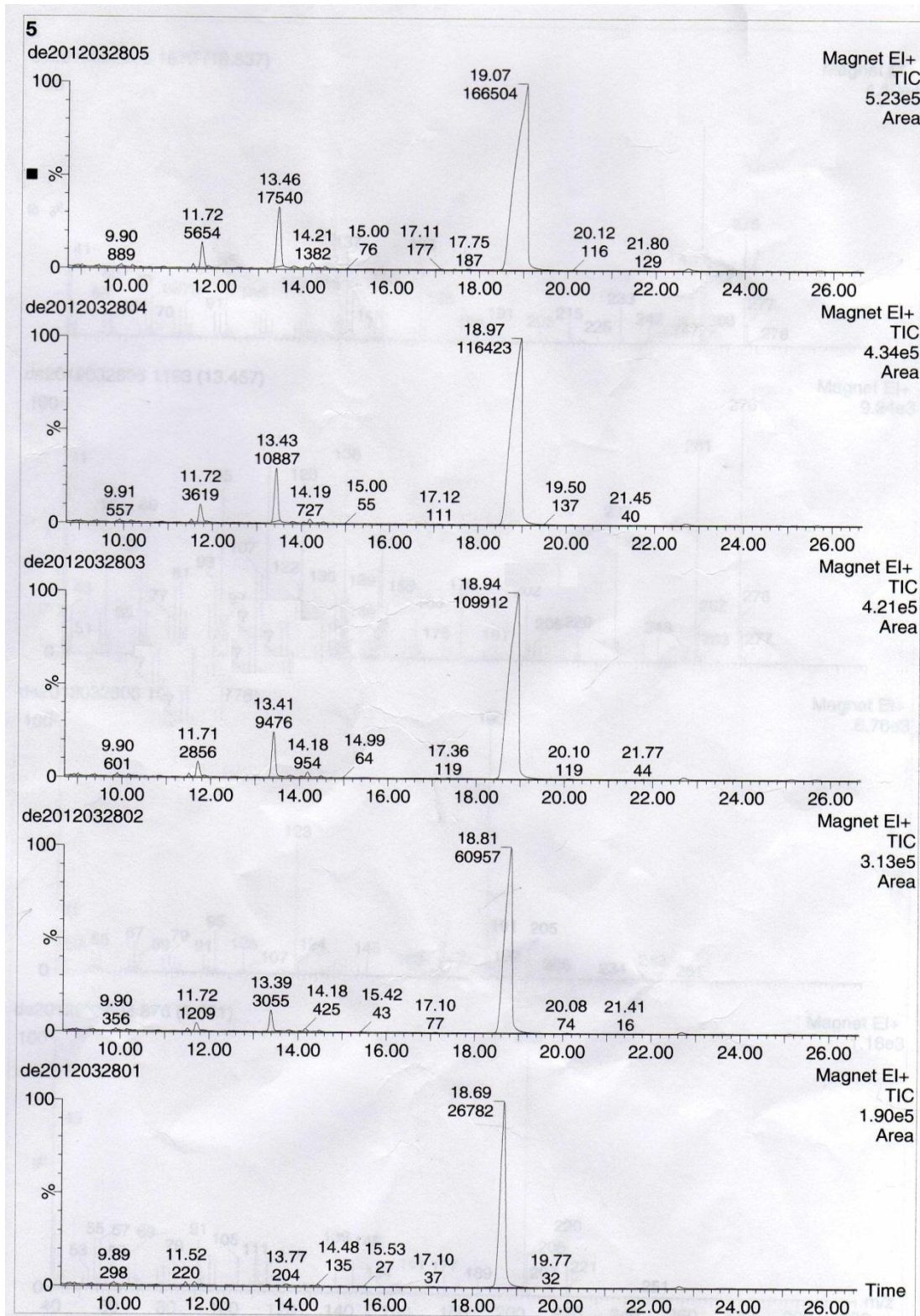
Figur 38: Første GC-kromatogram for reaksjon mellom 24 og 25.



Figur 39: Andre GC-kromatogram for reaksjon mellom 24 og 25.

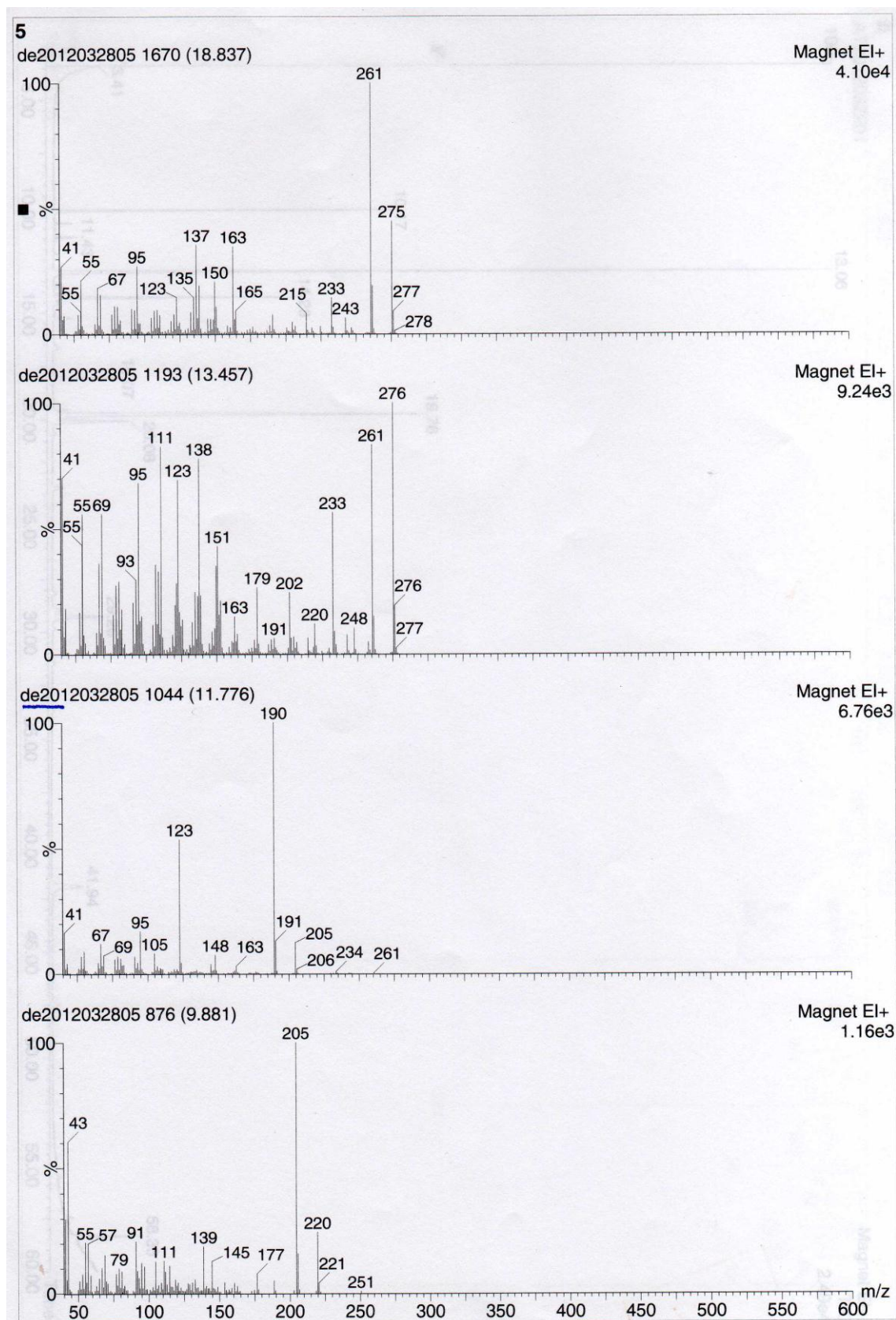
Toppen ved 10.4 er antageligvis **23**, mens toppen ved 7,5 stemmer med massen til **25**. Rester av **24** ble dampet bort med rotavapor før GC-MS ble kjørt.

6.1.2 Vedlegg for dannelse av **84**:



Figur 40: GC-kromatogram for monitorering av Diels-Alder mellom nitrilet **83** og **25**:

Den voksende toppen ved ca. 11.7 er trolig ønsket produkt og har $m/z = 205$ (Se MS-spekter). Toppene ved henholdsvis ca. 13.4 og ca. 18.8 har m/z lik 276 og 275.

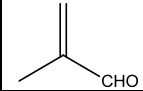
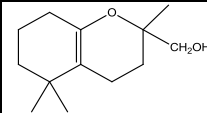
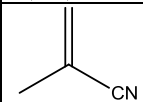
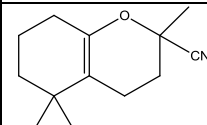


Figur 41: MS-spekter av toppene i kromatogrammet for syntese av 84.

6.2 Liste over molekyler i syntesen:

Tabell 1: Tabellen inneholder nummer, IUPAC-navn og struktur på viktige forbindelser i syntese-strategien.

Nr.	IUPAC-navn	Struktur
1	1,1,9-trimetyl-5-metylen Spiro[5.5]undek-2-en	
21	5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-enon	
22	3-etenyl-3,7,7-trimetyl-2-oxa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en	
23	Etyl(3,7,7-trimetyl-2-oxa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en)-metanat	
24	Etylmetakrylat	
25	3,3-dimetyl-2-metylene-sykloheksanon	
26	Metyl(2,2-dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat	
27	Dimetylkarbonat	
28	6-metylhept-5-en-2-on	
29	3-formyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en	
30	1-bromo-3-metylbut-2-en	
31	Metyl-3-oksobutanat	
77	Metyl-3-okso-7-metyl-okt-6-enoat	
78	2-hydroksmetyl-3,3-dimetylsykloheksan-1-ol	
79	3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksan-1-ol	
80	3,3-dimetyl-2-tosylmetyl-sykloheksanon	

81	Metakrylaldehyd	
82	3-hydroksimetyl-3,7,7-trimetyl-2-oksa-bisyklo[4.4.0]dek1(6)en	
83	Metakrylnitril	
84	3-cyano-3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek1(6)en	

7. Referanser:

1. Adams, J.; Lepine-Frenette, C.; Spero, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4494-4498.
2. White, J. D.; Skeeane, R. W.; Trammell, G. L. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1939-1948.
3. Chen, Y.; Wang, C.; Lin, W. *Tetrahedron*, **1996**, *52* (41), 13181-13188
4. Srikrishna, A.; Ramesh Babu, R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10501–10506.
5. Ito, S.; Endo, K.; Yoshida, M.; Kodama, M. *Yakugaku Zasshi.*, **1967**, *87*, 434-439.
6. Otha, Y.; Hirose, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2483-2485
7. Dorta, E.; Diaz-Marrero, A. R.; Cueto, M.; D’Croze, L.; Mate, J.L.; Darias, J. *Tet. Lett.*, **2004**, *45*, 7065–7068.
8. Martín, J. D.; Palazón, J. M.; Pérez, C.; Ravelo, J. L. *Pure & Appl. Chem.*, **1986**, *58*, No 3,395-406.
9. Martin, J. D.; Perez, C.; Ravelo, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7801–7811.
10. Dias, T.; Brito, I.; Moujir, L.; Paiz, N.; Darias, J.; Cueto, M. J. *Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 1677–1679.
11. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. “Introduction to Natural Products Chemistry”. Science Press, **2012**, ISBN: 978-1-4398-6076-2. p 1-3.
12. Dewick, P. M. “Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach ” 3rd edition, Wiley, **2009**. ISBN: 978-0-470-74167-2. p 7-8.
13. Smith, A. C.; Williams, R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1736 –1740.
14. Gates, M. D.; Tschudi, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74* (4), 1109–1110
15. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. “Introduction to Natural Products Chemistry”. Science Press, 2012. ISBN: 978-1-4398-6076-2. p 307-308.
16. Lee, F. Y. F.; Borzilleri, R.; Fairchild, C. R.; Kamath, A.; Smykla, R.; Kramer, R.; Vite, G. *Cancer Chemother Pharmacol*, **2008**, *63*, 157–166.
17. Torssell, K. B. G. “Natural Product chemistry. A mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism”. Wiley, **1983**. ISBN: 0-471-10379-9. p 3-5
18. Dewick, P. M. “Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach ” 3rd edition. Wiley, 2009. ISBN: 978-0-470-74167-2. p 349.
19. Klockgether-Radke, A. P. *Thieme*, **2002**, *37* (5), 244-249.
20. Wender, P. A.; Reuber, J. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 9998-10005.
21. Wender, P. A.; Macciaro, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5878-5879.
22. Botanic Gardens Conservation International. "Miracle cures face extinction", 2008, fra: http://www.bgci.org/files/Media_Kit/miracle_cures_face_extinction__press_release.pdf

23. Khan, T. K.; Nelson, T. J.; Verma, V. A.; Wender, P. A.; Alkon, D. L. *Neurobiology of Disease*, **2009**, *34*, 332-339.
24. Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Brenner, S. E.; DeChristopher, B. A.; Loy, B. A.; Schrier, A. J.; Verma, V. A. *PNAS*, **2011**, *108*, no 17, 6721-6726.
25. Wender, P. A.; Schrier, A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 9228-9231.
26. Khan, T. K.; Nelson, T. J.; Verma, V. A.; Wender, P. A.; Alkon, D. L. *Neurobiology of Disease*, **2009**, *34*, 332-339. (23)
27. Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Raudra, A.; Covell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 744
28. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. "Introduction to Natural Products Chemistry". Science Press, 2012. ISBN: 978-1-4398-6076-2. p 269-288
29. Bhakuni, D.S.; Rawat, D.S. «Bioactive Marine Natural Product». Springer, 2006. ISBN 1-4020-3484-9. p vii-viii.
30. Jacobs, R. S.; White, S.; Wilson, L. *FASEB*, **1981**, *40*, 26-29
31. Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Konosu, S. *Tet. Lett.*, **1981**, *22* (21), 1985-1988.
32. Casapullo, A.; Minale, L.; Zollo, F. *Tet. Lett.*, **1995**, *36* (15), 2669-2672.
33. Tsukamoto, S.; Takeuchi, S.; Ishibashi, H.; Kabayashi, J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5255-5260.
34. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. "Organic Chemistry". Oxford University Press, 2001, ISBN: 0-19-850346-6. p 1437-1442.
35. McMurry, J. "Organic Chemistry" (International Student Edition 6th edition). Thomson Brooks/Cole. 2004. ISBN: 0-534-42005-2. p 1035-1042.
36. Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach" 3rd edition. Wiley, 2009. ISBN: 978-0-470-74167-2. p 187-220.
37. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. "Introduction to Natural Products Chemistry". Science Press, 2012. ISBN: 978-1-4398-6076-2. p 101-118.
38. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. "Introduction to Natural Products Chemistry". Science Press, 2012. ISBN: 978-1-4398-6076-2. p 31-33.
39. Torssell, K. B. G. "Natural Product chemistry. A mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism". Wiley, 1983. ISBN: 0-471-10379-9. p 167-194.
40. Warren, S.; Wyatt, P. «Organic Synthesis: The Disconnection Approach». John Wiley & sons, Inc. 2nd edition, 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 1-6.
41. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. "Organic Chemistry". Oxford University Press, 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 771-777.

42. Bhakuni, D.S.; Rawat, D.S. «Bioactive Marine Natural Product». Springer, 2006. ISBN 1-4020-3484-9. p v-vi.
43. E.J. Corey. *Pure App. Chem*, **1967**, *14*: 30–37.
- 44a. Warren, S. “Organic Synthesis: The disconnection Approach”. John Wiley & sons, 1982. ISBN: 0-471-10161-3.
- 44b. Warren, S. (). “Organic Synthesis: A programmed Introduction to the Synthron Approach”. John Wiley & sons, 1982. ISBN: 0-471-99612-2.
45. Elias James Corey, Xue-Min Cheng. “*The logic of chemical synthesis*”. Wiley-Interscience, 1995, ISBN 0-471-11594-0.
46. Fuganti, C.; Serra, S.; Zenoni, A. *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, *83*, 2761-2768.
47. McMurry, J. «Organic Chemistry. International Student Edition 6th edition”. Thomson Brooks/Cole. 2004. ISBN: 0-534-42005-2. p 332-334.
48. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. “Organic Chemistry”. Oxford University Press. 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 620-622.
49. Carey, F. A. “Organic Chemistry. 6th edition”. McGrawHill Higher Education. 2006. ISBN: 0-07-111562-5. p 430-433.
50. Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3558-3588.
51. Vidis, A.; Küsters, E.; Sedelmeier, G.; Dyson, P. J. *J. Phys. Org. Chem.*, **2008**, *21*, 264-270.
52. Warren, S.; Wyatt, P. «Organic Synthesis: The Disconnection Approach». John Wiley & sons, Inc. 2nd edition, 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 121-127.
53. Warren, S. ; Wyatt, P. “Organic Synthesis. The disconnection Approach. 2nd ed.”. John Wiley & Sons, Inc. 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 108-109.
54. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. “Organic Chemistry”. Oxford University Press. 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 357-358.
55. McMurry, J. «Organic Chemistry. International Student Edition sixth edition”. Thomson Brooks/Cole. 2004. ISBN: 0-534-42005-2. p 706-708.
56. Peterson, D. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33* (2), 780-784
57. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. “Organic Chemistry”. Oxford University Press. 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 814-817.
58. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. “Organic Chemistry”. Oxford University Press. 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 943-947.
59. Ege, S. «Organic Chemistry. Structure and reactivity». D. C. Heath and Company, 1994. ISBN: 0-669-34161-4. p 1333-1335.

60. Ziegler, F. E. *Chem. Rev.*, **1988**, 88 (8), 1423-1452.
61. Lutz, R. P. *Chem. Rev.*, **1984**, 84 (3), 206-249. (61)
62. Nowicki, J. *Molecules*, **2000**, 5, 1033-1050
63. McMurry, J. «Organic Chemistry. International Student Edition sixth edition». Thomson Brooks/Cole. 2004. ISBN: 0-534-42005-2. p 1149.
64. Ireland, R. E.; Muller, R. H.; Willard, A. K. *J. Org. Chem.*, **1976**, 98, 2868-2877.
65. Kwart, H.; Hackett, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1754.
66. Jolidon, S.; Hansen, H.-J. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 978.
67. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tet. Lett*, **1986**, 27, 279-282.
68. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tet. Lett*, **1986**, 27, 4945-4948.
69. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. «Practical Microwave synthesis for Organic Chemists». Wiley-VCH, 2009. ISBN: 978-3-527-32097-4. a) p 1-22, b) p 192-194, c) 161-167, d) p 31-32, e) p 46.
70. Loupy, A. «Microwaves in organic synthesis». Wiley-VCH, 2006. ISBN: 978-3-527-31452-2. a) p 1-19, b) 141-146.
71. Antonio de la Hoz, Angel Diaz-Ortiz, Andres Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, 164-178.
72. Robb, G.; Harrison, A.; Whittaker, A. G. *Phys. Chem. Comm.*, 2002, 135-137.
73. Hayes, B. L. «Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light». CEM publishing, 2002. ISBN: 0-9722229-0-1. p 16-36.
74. I Store norske leksikon. «Dielektrisk tap». Hentet fra [http://snl.no/dielektrisk tap](http://snl.no/dielektrisk_tap) (2011-12-03)
75. Karpiak, N. M.; Marshalok, H. A.; Fedevich, M. D.; Avdosieva, I. K.; Kavalskyi, Ya. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2008**, 44 (11), 1334-1338.
76. Doucet, J.; Rumpf, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 610-613.
77. Moore, J. A.; Partain, E. M. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1105-1106.
78. Mellor, J. M.; Webb, C. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans, 2*, **1974**, 22-25
79. Fráter, G.; Müller, U.; Schröder, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3967-3972.
80. Warren, S.; Wyatt, P. «Organic Synthesis: The Disconnection Approach». John Wiley & sons, Inc. 2nd edition, 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 140.
81. Ireland, R.E.; Dow, W.C.; Godfrey, J.D.; Thaisrivongs, S. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 1001-1013.
82. Payack, J. F.; Hughes, D.L.; Cai, D.; Cottrell, I. F.; Verhoeven, T. R. *Organic Synthesis, Coll*, **2004**, 10, 355-358.

83. Hudlicky, M. "Oxidations in organic chemistry". ACS Monograph 186, 1990. ISBN: 0-8412-1781-5. s 273.