



FORORD

Det praktiske arbeidet ved denne oppgåva blei utført ved kjemiavdelinga på IKBM ved Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet (NMBU) i Ås.

Eg vil takka professor Yngve Stenstrøm for god rettleiing gjennom mitt arbeid, han var vore med på å auka mi interesse for kjemiske syntesar.

Eg vil òg stipendiatane Harrison Gallantree-Smith og Simen G. Antonsen for god rettleiing, samt stor takk til Lene K. Husabø for korrekturlesing. Takk til medstudentar på laboratoriet som har medverka til eit kjekt og hyggjeleg miljø.

Til slutt ei stor takk til familie og vener.

SAMANDRAG

Målet med oppgåva har vore å utvikla pålitelige Hetero Diels-Alder reaksjonar mellom 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (**22**) og ulike akroleinderivat for danning av kromenstrukturar ved bruk av mikrobølgjer både med og utan katalysator. Kromenstrukturar er ein klasse av oksygenerte heterosykliske molekyl som inngår i mange ulike biologisk aktive naturstoff. ^[1]

Arbeidet vart delt i to. Fyrst vart 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon **22** opparbeida. Dette molekylet skulle vera dietet i dei fylgjande Hetero Diels-Alder-reaksjonane. Den andre delen bestod av å forsøkje å danne kromenstrukturar frå 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon **22** med ulike dienofilar.

I hovudsak skulle kromenstrukturane verta syntetisert med mikrobølgjer, men for å sjå om det var forskjell mellom denne oppvarmingsmetoden og konvensjonell oppvarming, vart mange av dienofilane òg forsøkt syntetisert på begge måtar. Ved syntese mellom 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon **22** og isopren, med bruk av mikrobølgjer, vart 3-etylen-3.7.7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (**16**) danna. Dette adduktet gjekk så gjennom ei *in situ* Claisen-omleiring for å gje 5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-en-1-on (**2**) med moderat utbytte på 33%

På grunn av tidsramma disponert i mi masteroppgåve, vart denne syntese ikkje optimalisert. Vidare arbeid vil vera å effektivisera syntese av 5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-en-1-on **2** ved bruk av mikrobølgjer. Det hadde vore interessant å prøvd andre katalysatorar for å sjå om dette ville gje betre utbytte.

ABSTRACT

The aim of this thesis has been to develop reliable Hetero Diels-Alder reactions using 3,3-dimethyl-2-methylenecyclohexanone (**22**) and different acroleine derivatives for the formation of chromene structures using microwaves, both with and without the use of catalysts. Chromene structures are a class of oxygenated heterocyclic molecules that are involved in many different biologically active natural products. ^[1]

The work was divided into two parts. First, the synthesis of 3,3-dimethyl-2-methylenecyclohexanone **22** was completed. This molecule would be the diene in the following Hetero Diels-Alder reactions. The second part consisted of trying to form different chromene structures from 3,3-dimethyl-2-methylenecyclohexanone **22** and the different dienophiles.

Primarily the chromene structures would be synthesized by the use of microwaves, but also to see if there was a difference between this type of heating method and the conventional heating method, many of the experiments were attempted using both methods. Upon the synthesis of 3,3-dimethyl-2-methylenecyclohexanone **22** and isoprene, using microwaves, 3-ethylene-3.7.7-trimethyl-2-oxbicyclo[4.4.0]dek-1(6)-ene (**16**) was formed. This adduct went through an *in situ* Claisen rearrangement to give 5,5,9-trimethylspiro[5.5]undec-8-ene-1-one (**2**) with a moderate yield of 33%.

Due to the time frame allocated for this thesis, the synthesis was not optimized. Further work will consist of improving the synthesis of 5,5,9-trimethylspiro[5.5]undec-8-ene-1-one **2** using microwaves. It would have been interesting to test this synthesis with different catalysts to see if this would give a better yield.

FORKORTINGAR

DA	Diels-Alder
DBU	1,8-Diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en
FMO	Frontier molecular orbital theory
FOS	Funksjonsorientert syntese
HDA	Hetero Diels-Alder
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	Lowest Occupied Molecular Orbital
MAOS	Microwave-Assisted Organic Synthesis
TLC	Tynnsjiktskromatografi
Ts	Tosylat (-SO ₂ PhCH ₃)(Toluensulfonyl)
TsCl	p-Toluensulfonylklorid

GENERELLE MERKNADER

For δ -verdiar frå ^1H NMR er punktum nytta i staden for komma.

Figurar i teoridelen er illustrert enkelt eller med relativ stereokjemi, og representerar ikkje molekyla si absolute orientering i rommet.

Strukturen til dei nummererte molekyla i denne oppgåva er å finne på det utbrettbare molekylkartet bakerst i denne avhandlinga. Når eit molekyl er oppgitt ved eit nummer, visast det til dette kartet.

INNHALD

1	Introduksjon	1
1.1	Mål og bakgrunn for oppgåva	1
1.2	Kjemisk bakgrunn.....	3
1.2.1	Diels-Alder reaksjon	3
1.2.2	Hetero Diels-Alder	8
1.3	Claisen-omleiring	9
1.4	Mikrobølgeoppvarming	10
1.4.1	Generelt	10
1.4.2	Mikrobølgjer.....	10
1.4.3	Dielektriske eigenskapar	12
1.4.4	Dielektrisk Oppvarming	12
1.4.5	Spesifikk mikrobølgeeffekt	13
1.4.6	Val av løysemiddel	14
1.4.7	Mikrobølgjemetodar.....	15
2	Resultat og Diskusjon	17
2.0	Introduksjon.....	17
2.1	Syntese av metyl-3-okso-7-metyloktenat (18)	18
2.2	Syntese av metyl(2,2-dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (19)	18
2.3	Syntese av 2-hydroksymetyl-3,3-dimetylsykloheksanol (20)	19
2.4	Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetylsykloheksanon (21)	19
2.5	Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (22)	20
2.6	Mikrobølgjesyntese av 5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-en-1-on (2)	21
2.7	Forsøk på syntese av etyl-(3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)enyl)karboksylat (23).....	22
	Metode 1	22
	Metode 2	23
	Metode 3	23
	Metode 4	24
2.8	Forsøk på syntese av 3-oksametyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (24)	25
2.9	Forsøk på syntese av ulike 7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en-strukturar..	26
	Metode 1	26
	Metode 2	27

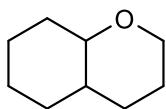
2.10	Forsøk på Mikrobølgjesyntese av 3-oksametyl-7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (25)	28
2.11	Forsøk på Mikrobølgjesyntese med 3-acetyl-4,4,7,7-tetrametyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (26)	29
2.12	Forsøk på Mikrobølgjesyntese av 3-(dietoksymetyl)-7,7-dimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (28)	30
3	Oppsummering og vidare arbeid.....	31
4	Konklusjon.....	33
5	Ekspérimentelt.....	34
5.0	Generelt	34
5.1	Syntese av metyl-3-okso-7-metyloktenat (18)	35
5.2	Syntese av metyl(2,2-dimetyl-6-oksosykloheksan)-metanat (19)	38
5.3	Syntese av 2-hydroksymetyl-3,3-dimetylsykloheksanol (20)	40
5.4	Syntese av 3,3-dimetyl-2-tosylmetylsykloheksanon (21)	43
5.5	Syntese av 3,3-dimetyl-2-metylsykloheksanon (22)	45
5.6	Mikrobølgjesyntese av 5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-en-1-on (2)	47
5.7	Forsøk på syntese av etyl-(3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)enyl)karboksylat (23)	49
	Metode 1	49
	Metode 2	50
	Metode 3	51
	Metode 4	52
5.8	Forsøk på syntese av 3-oksametyl-3,7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (24)	53
5.9	Forsøk på syntese av ulike 7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en-strukturar..	54
	Metode 1	54
	Metode 2	55
5.10	Forsøk på Mikrobølgjesyntese av 3-oksametyl-7,7-trimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (25)	56
5.11	Forsøk på Mikrobølgjesyntese med 3-acetyl-4,4,7,7-tetrametyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (26)	57
5.12	Forsøk på Mikrobølgjesyntese av 3-(dietoksymetyl)-7,7-dimetyl-2-oksabisyklo[4.4.0]dek-1(6)-en (28)	58
6	Vedlegg	59
7	Referansar.....	65

1 INTRODUKSJON

1.1 MÅL OG BAKGRUNN FOR OPPGÅVA

Denne oppgåva er ei delvis vidareføring av masteroppgåva skriven av Simen Antonsen, her også med Yngve Stenstrøm som rettleiar. ^[2]

Målet med oppgåva har vore å utvikla pålitelige Hetero Diels-Alder (HDA) reaksjonar mellom α -metylen-sykloheksanon **22** og ulike akroleinderivat for danning av kromenstrukturar ved bruk av mikrobølgjer både med og utan katalysator.

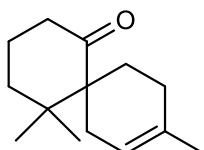


1

Figur 1. Figuren syner den enklaste skjellettstrukturen for kromen (**1**).

Kromenstrukturar er ein klasse av oksygenerte heterosykliske molekyl som inngår i mange ulike biologisk aktive naturstoff. ^[1] I seinare tid har det vorte ei aukande interesse for syntese av kromen på grunn av antalet forbindelsar med kromenstruktur som har vist ei rekkje ulike eigenskapar som antidepressiv, antihypertensiv, antitubilin, antivital og antioxidativ. ^[3] Dette har ført til at det er vorte utvikla mange ulike metodar for syntese av desse molekyla. Blant anna med hjelp av mikrobølgjer og ved bruka av metyl vinyl keton. ^[4]

Me ville også prøve isopren, som dienofil, i ei mikrobølge-syntese. Dette vil vera ei vidareføring av arbeid gjort av Simen Antonsen der det vart gjort ei syntese med isopren ved konvensjonell oppvarming, som resulterte i ei *in situ* Claisen-omleiring frå kromenet til eit spiroketon. ^{[Figur 2][5]} Derivat av spiroketonet har vist seg å ha cytostatisk og antimikrobiell aktivitetet mot gram-positive òg gram-negative bakteriar. ^[6]



2

Figur 2. Figuren syner den spiroketonet 5,5,9-trimetylspiro[5.5]undek-8-en-1-on (**2**)

Sjølv med mange ulike synteseveggar trengst det nye metodar for raskare òg lettare å laga kromen-derivatar.

Me ville prøve å gjera syntesane ved bruk av mikrobølgjer då dette er eit interessant og svært veksande felt i organisk kjemi. ^[7] Tidlegare forsøk har vist at syntesetida kan reduserast betraktelig ved bruk av mikrobølgjer. ^[8] Den raske oppvarminga og gode kontrollen over synteseparametra, samt korte syntesetida, gjorde dette til ein attraktiv syntesestrategi å utforske.

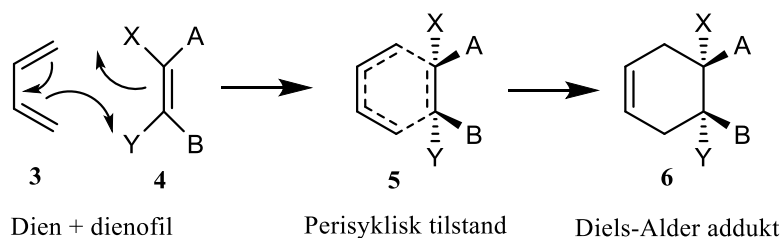
Denne besvaringa, samt tilhøyrande laboratoriearbeid, utgjorde mi masteroppgåve.

1.2 KJEMISK BAKGRUNN

1.2.1 DIELS-ALDER REAKSJON

Diels-Alder-reaksjonen (DA-reaksjonen) er ein éin-trinns perisyklisk ringdanningsreaksjon der elektrøna flyt fritt rundt med verken positiv eller negativ ladning under ringdanninga. ^[9] Dienet og alkenet gjennomgår ein konjugert addisjon frå to konjugerte π -system til to nye σ -bindingar og ei π -binding. Produktet vert kalla eit «Diels-Alder addukt» og reaksjonen er òg kjent som ein [4+2] sykloaddisjons-reaksjon .

Danninga av to nye σ -bindingar, som er meir stabile enn π -bindingar, gjer til at reaksjonen vert driven framover. Sidan dette er ein likevektsreaksjon er den i visse høver reversibel, då kjent som ein retro-Diels-Alder reaksjon. Ved ein DA-reaksjon vert stereokjemien frå dienet og dienofilen bevart i adduktet. Den perisykliske DA-reaksjonen startar med at karbonatoma med den høgste termiske koeffisienten, i dei to fremste orbitala byrjar med å danne to nye σ -band. ^[10] Derfor vil desse karbona diktere orienteringa av substituentane i hovuddelen av adduktet i DA-reaksjonen. Dette prinsippet er kalla *cis*-prinsippet og/eller Alder-Stein-regelen. ^[10a, 11] [Feil! Fant ikke referanseskilden.]



Skjema 1. Skjemaet illustrerer elektrønvandringa og stereokjemien i Diels-Alder reaksjonen. ^[12]

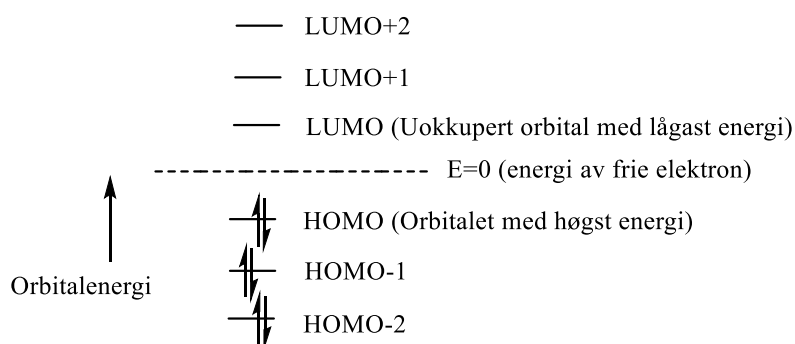
For at reaksjonen skal skje må dienet vera i *s-cis*-konformasjon. Det er meir energikrevjande å få dienet i *s-cis* konformasjon enn det meir naturlege *s-trans*. For 1,3-butadien er denne skilnaden på 12 kJ/mol. ^[12] Molekyl som ikkje kan oppta *s-cis*-konformasjon er ikkje reaktive, noko som er tilfellet for nokon dien med stor sterisk hindring. ^[12] Sykliske dien er låst i *s-cis*-konformasjon og er derfor sær s reaktive. ^[13]

Dei høg-okkuperte orbitala til dienofilen, som inneheld fire π -elektrøn, og dei låg-okkuperte orbitala til dienet, som har to π -elektrøn, har like symmetriar. Dette betyr at flyten av elektrøna

i DA-reaksjonen kan gå begge vegar, og at dienet òg dienofilen er både elektròn-donor òg -akseptor. ^[14] Dette fører til at ein ofte kan få dimerisering av dienet i slike reaksjonar mellom dien og dienofil der elektrøntettleiken er omlag den same.

I DA-reaksjonar gjeld då at dienet skal vera elektrønrict og dienofilen skal vera elektrønfattig. Med mindre reaktive dienofilar, vert dimerisering ein konkurrerande DA-reaksjon til den ynskte DA-reaksjonen. Dimerisering kan ofte vera eit problem ved bruk av aldehyd, eller andre elektrønrrike dien. ^[15] Ein kan modifisera denne elektrøntettleiken med å tilsette Lewis-syrer. Dette gjer at substrata vil oppnå ein større elektrøntettleiksdifferanse slik at reaksjonsparametra vert betre. ^[16] Ved å sette på ei elektrøntiltrekkande gruppe på dienofilen, eller sette på ei elektrøndonorerande gruppe kan ein òg forbetre reaksjonsparametra. ^[17]

Molekylære orbital er delt inn i to grupper. ^[Figur 3] Det okkuperte orbitalet med høgst energi vert kalla «HOMO» og dei andre okkuperte orbitala er namngitt etter den relative posisjonen i energi frå denne.

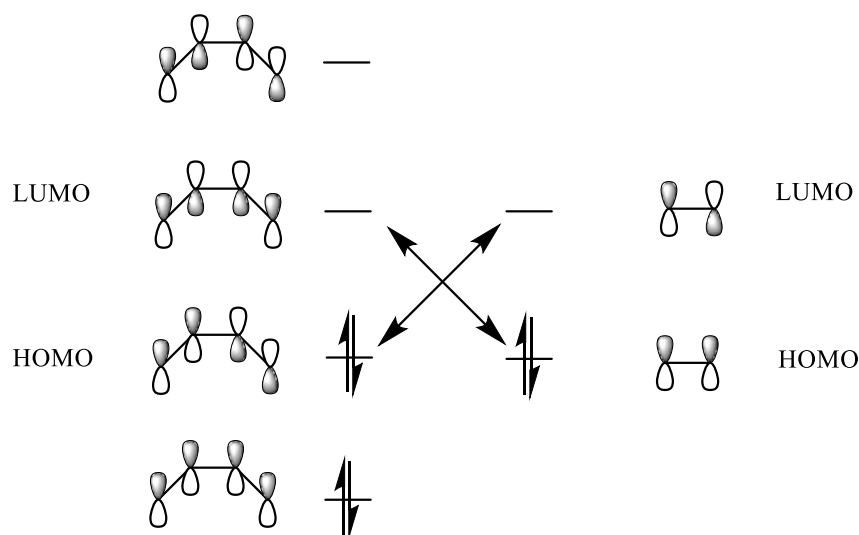


Figur 3. Figuren syner energinivåa for okkuperte og uokkuperte orbital.

Fordi elektrøn ikkje vert tildelt plass i orbitala som har energi over HOMO, i grunnstadiet til molekylet, vert desse ledige orbitala kalla LUMO. Dei andre uokkuperte orbitala vert identifiserte etter den relative energien frå denne.

The Frontier Molecular Orbital Theory (FMO-teorien) fokuserar på energien og forma frå HOMO og LUMO. ^[10b] Desse orbitala vert kalla frontorbital fordi dei er dei næraste orbitala til posisjonen der energien er lik null, som er mellomstadiet mellom dei okkuperte og uokkuperte orbitala.

FMO-teori seier at; «reaksjonar skjer kun når overlappinga av HOMO av den eine reaktanten og LUMO av den andre reaktanten, er slik at det positive orbitalet overlappar med det andre positive orbitalet, og det negative orbitalet kun overlappar det andre negative orbitalet». ^[10b]



Skjema 2. Figuren syner overlappinga av dei molekylære orbitala i samsvar med FMO-teorien. ^[18]

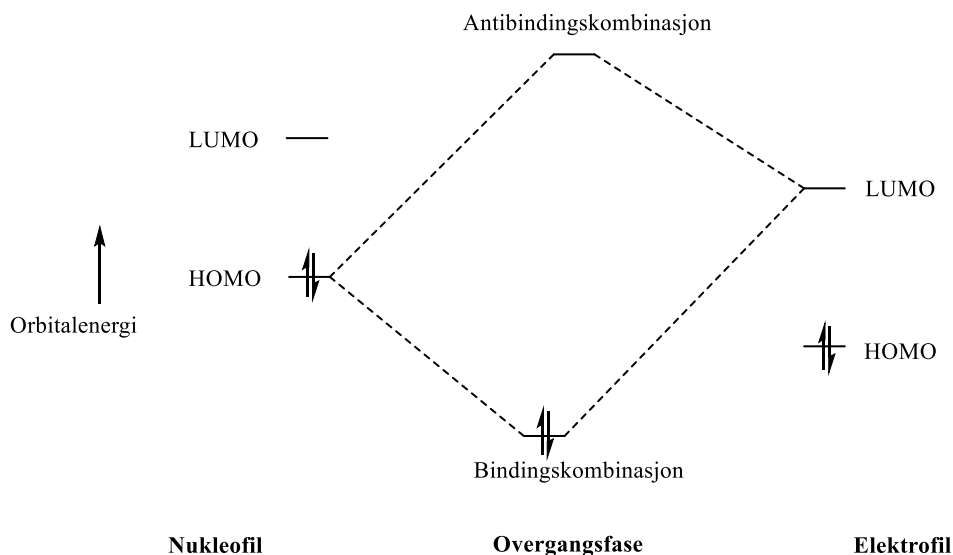
Dersom eit molekyl donerar eit elektrøn i ein kjemisk reaksjon, er det stort sannsyn for at dette elektrønet vert fjerna frå HOMO orbitalet, dette fordi det er det ytste elektrønet med minst tiltrekkingskraft til atomkjerna. Når eit elektrøn vert tatt opp i ein kjemisk reaksjon vert det med stort sannsyn okkupert fyrst i LUMO-orbitalet.

Ved elektrønoverføringar vert HOMO karakterisert som nukleofil (Nu), og LUMO som elektrofil (El). Det vanlege er at dienet har den elektrøndonerande substituenten på seg. Det vil då vera dienet som er HOMO og dienofilen som er LUMO.

Kalkulasjonar har vist at dienofilar har lågare energi i LUMO-orbitala medan dien har høgare energi i HOMO-orbitala. ^[13] Dette visar at i ein DA-reaksjon kan ein anslå at dien er ein betre nukleofil enn dienofil er, og at dienofil på si side er ein betre elektrofil enn dienet. Unntak kan oppstå når det er substituentar på dienet og dienofilen som då kan påverka elektrøntettleiken.

Ved reaksjonar mellom HOMO og LUMO vert orbitala overlappa i ein mellomfase der det eine orbitalet vert knytt saman i ei bindingsfase mellom HOMO og LUMO, og det andre orbitalet er ei antibinding. Sidan antibindinga ikkje har elektrøn i orbitala sine, vert desse som regel

ignorert. [10] [Figur 4] I eksiterte molekylorbital vil elektrønet hoppa over dette antibindingsorbitallet, vegen er derfor kort til fullt bindingsbrot.

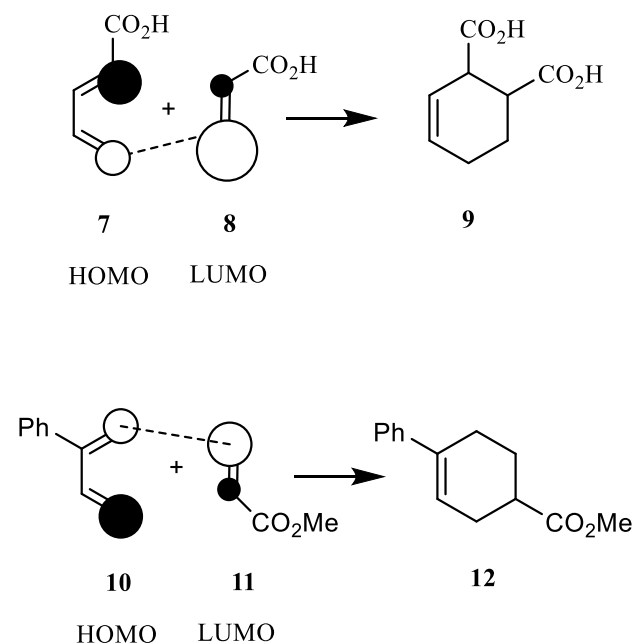


Figur 4. Figuren syner mellomstadiet i ein perisyklisk reaksjon.

Det er postulert at kvar modifikasjon av reaktantane, eller geometrien, i overgangsfasa som styrkar HOMO – LUMO interaksjonen, vil stabilisera overgangstilstanden og føra til ein raskare reaksjon. [19] Ved å minska energigapet mellom HOMO og LUMO-orbitala vil ein kunne styrkje bandinteraksjonen mellom desse orbitala. Derfor er nukleofilar, som har «høgverdige» HOMO-orbital, òg elektrofililar med «lågverdige» LUMO-orbital, meir reaktive. Dermed er den føretrekte overgangstilstanden for ein kvar reaksjon den der HOMO og LUMO skapar eit best mogleg orbitalt overlapp. [10b, 20]

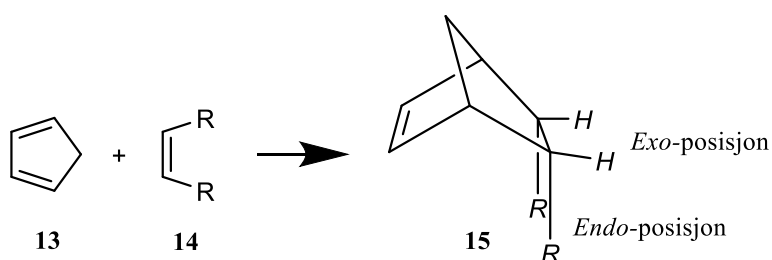
Regioselektivitet kan forklarast ved bruk av FMO-teorien. I ein «ordinær» DA-reaksjon er hovudinteraksjonen i overgangsfasa mellom HOMO på dienet og LUMO på dienofilen. Orienteringa av produktet frå to usymmetriske reagensar styrast av terminalkoeffisiantane på enden av dei konjugerte systema. Fortrinnsvis så bindar atoma med dei største terminalkoeffisiantane seg best, då dette fører til betre orbitaloverlapp i overgangsfasa. I dei fleste høver fører dette til 1,2- eller 1,4-addukt. DA-reaksjonen kallast også «*orto-para-dirigerande*» i analogi med det ein finn i aromatkjemien. Når tilleggsgruppa er i fyrsteposisjon på dienet, vil adduktet vera i *orto*-posisjon. Når ho derimot er i andreposisjon på dienet vil adduktet vere i ein *para*-posisjon. Mengda av regioisomere produkt frå ein DA-reaksjon er sterkt påverka av Lewis-syre-katalysatorar. Gjennom val av Lewis-syrer vil ein kunne forvente

å auke regioselektivteta mot para-produkt med gode utbyttar. ^[17, 21] Lewis-syra festar seg ved karbonyloksygenatomet som gjer at senkar LUMO energien. Dermed aukar elektrofilisitet til dienofilen og aukar storleiken på den orbitalkoeffisienten på β -karbonet relativt til α -karbonet på dienofilen. ^[Skjema 3]



Skjema 3. Skjemaet syner dei orbitale overlappa mellom dien og dienofil, storleiken på sirklane svarar til storleiken på orbitalkoeffisientane. ^[21]

Ved DA-reaksjon med ein eller fleire ringstrukturar kan ein få *endo*- eller *exo*-konformasjon på adduktet. Dette er vilkår for å omtale stereokjemien mellom koplade ringstrukturar der tilleggsubstituentane peikar inn eller ut av ringstrukturen. ^[Skjema 4]



Skjema 4. Skjemaet syner dei to moglege konformasjonane i antiposisjonen til molekylet.

Primært ved elektrøntiltrekkande substituentar, er det *endo*-forma som er føretrekt grunna lågare aktiveringsenergi ved låg temperatur, altså kinetisk kontroll. Ved høgare temperatur, når begge aktiveringsenergiene er overkome, vil *exo*-forma verte føretrekt, altså termodynamisk

kontroll. Dette grunnast eit lågare og meir stabilt energinivå i sluttproduktet enn *endo*-konformasjonen.^[12, 17] Forholdet for adduktet av *endo* eller *exo*-konformasjonen vert påverka av substituenten til dienet og katalysatoren for reaksjonen. Rett val av dienofil kan gje eit *endo:exo*-forhold opp til 9:1.^[22]

1.2.2 HETERO DIELS-ALDER

Å innføre eit heteroatom til ein av dei seks moglege posisjonane i dienet eller i dienofilen, vert kalla ein Hetero Diels-Alder-mekanisme. Vanlegvis er dette atomet oksygen eller nitrogen, som gjev tilsvarande heterosykliske ringar i adduktet.

Det er tidlegare gjort mykje arbeid på HDA-reaksjonar, både ved bruk av varme og ved bruk av mikrobølgjer.^[23] HDA-reaksjonar er spesielt interessante mikrobølgje-reaksjonar på grunn av at reaksjonen ofte treng høg varme, katalysatorar og lang tid ved konvensjonelle betingelsar.^[23c, 24] Dette har gjort den til ein god kandidat for å nyttast i ein mikrobølgjeovn, som kan forbetra effektiviteten og redusera energibruket og syntesetida.^[4a, 23c]

Bruk av katalysatorar i HDA-reaksjonen er veldig utbreidd. Då er det gjerne organometalliske forbindelsar, og andre Lewis-syrer som vert nytta for å auke utbyttet og redusere syntesetida.^[25] Tidlegare syntesar har òg vist at utbyttet varierer stort ved bruk av ulike løysemiddel.^[23a, 26] Når ein tilsett polare/upolare løysemiddel kan dette ha stor innverknad på både utbyttet, stereokjemien og total syntesetid.

Det er tidlegare rapportert syntesar med DA-reaksjonar utan bruk av Lewis-syrer, løysemiddel eller organometalliske forbindelsar. Ved bruk av høg temperaur og trykk, har dette gitt moderate utbytte.^[2, 23b] Ved bruk av ei silyl-gruppe og løysemiddel er det rapportert gode utbytter utan bruk av Lewis syrer eller andre katalysatorar. Syntesar utan løysemiddel er òg rapportert med gode utbytter, desse då med små mengder av titaniumskatalysatorar i seg.^[27] Ofte når dienet eller dienofilen er kommersielt tilgjengelig, og billig, kan den verte brukt som løysemiddel i stort overskot.

Val av løysemiddel har stor innverknad på HDA-reaksjonar. Sidan reaksjonane ofte går sakte og krev høge temperaturar er det ofte naudsynt å nytte løysemiddel som benzen, toluen eller xylen.^[23a, b] Grunna ulik molekylvekt- òg kokepunkt på målmolekylet vert det nytta ulike løysemiddel for å lettare å oppkonsentrere målmolekylet. I seinare tid er det òg brukt polare og

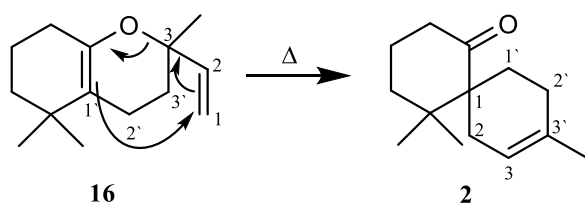
upolare stoff som løsemiddel for å sjå på effekten av regio- og stereoisomerar hjå adduktet. [28]

For HDA-reaksjonar trengst det i mange tilfelle trykk kombinert med høg temperatur. [23d, 25a]

For reaksjonar med visse katalysatorar nyttast det låg temp. [29] Det vert då brukt lang synsteseid, då dette er vanleg for HDA reaksjonar. [16, 23c]

1.3 CLAISEN-OMLEIRING

Claisen-omleiring er ein intramolekylær [3,3]-sigmatropisk perisyklisk omleiringsreaksjon der eit σ -band vert danna og eit anna σ -band vert brutt. [30] Reaksjonen treng kun varme for å aktiverast. Terminologien [3,3] står for koplingskarbona der den nye σ -bindinga dannast relativt til der det opprinneleg var binding (definert som [1,1]). [Skjema 5]



Skjema 5. Claisen-omleiring som syner elektrønvandringa i reaksjonen frå kromenet **16** til spiroketonet **2**.

Det fyrste steget i reaksjonen kan minne om ein DA-reaksjon, sidan det er ein «concerted»-reaksjon. I prinsippet er det ein likevektsreaksjon som er skyvd mot høgre når eit oksygenatom er i molekylet. Dette er på grunn av at når karbonylet og C-C- σ -binding er i lag, er det meir stabilt enn C=C- π -binding og ein C-O- σ -binding i lag. I overgangsfasen føretrekk reaksjonen å vere i stolkonformasjon, og bindingsbrotet skjer ved oksygenatomet. [31]

1.4 MIKROBØLGJEOPPVARMING

1.4.1 GENERELT

Etter dei fyrste publikasjonane av synteser ved bruk av mikrobølgjer vart publisert i 1986 ^[32] har meir enn 3500 artiklar blitt publisert. ^[7] I dag nyttast ofte namnet «microwave-assisted organic synthesis» (MAOS) for dette fagfeltet.

Mikrobølgjeoppvarming, òg kalla dielektrisk oppvarming, er eit alternativ til konduktiv oppvarming. Denne oppvarmingsmetoden nyttar materialets evne til å omforma elektromagnetisk energi til varme, noko som gjer den attraktiv for kjemiske applikasjonar og prosessar. ^[7, 33] I tradisjonell oppvarming må gass, utstyr og reaksjonskammer varmast opp i lag meg reagansane og løysemiddelet. Ved bruk av mikrobølgjer kan prøva varmast direkte eller i lag med løysemiddelet, noko som fører til betre kontroll fleire av reaksjonsparametra. Det er vanleg å utføre mikrobølgjereaksjonar i lukka kar, noko som fører til at det vert høgt trykk under oppvarming. Dette gjer at løysemiddel kan varmast opp over sitt normale kokepunkt, som igjen gjer at mikrobølgjereaksjonane kan betraktast som trykk-reaksjonar. ^[33a]

Føresetnaden til å kunna nytta mikrobølgjer er at ein har polare bindingar i molekylet og/eller løysemiddelet. Utan dette vert ikkje energien absorbert og reaksjonen vert lite effektiv. Omvendt kan ein få ein særskild rask reaksjon dersom ein kan nytta polare løysemiddel som til dømes vatn eller DMSO.

I publikasjonar av synteser i mikrobølgjeomn har det vorte rapportert stor reduksjon i reaksjonstid, mindre energiforbruk og forbetra utbytte i forhold til konvensjonell oppvarming. ^[7, 33b] Ved HDA-reaksjonar er det spekulert i ein spesifikk mikrobølgje-effekt som kan påverke ladinga i overgangsfasa til molekylet, men dette er fortsatt sterkt omdiskutert. ^[34]

1.4.2 MIKROBØLGJER

Elektromagnetisk stråling som ligg mellom infraraud- og radiofrekvens er kalla mikrobølgjer. Bølgjelengda er mellom 1 cm til 1 m, svarande til frekvensar mellom 300 GHz og 300 MHz. Mikrobølgjer oppfører seg likeins som lysbølgjer, begge vert reflektert av metallobject, absorbert av visse dielektriske stoff og transmittert gjennom andre dielektriske stoff. Høgt vassinnhald gjer at stoff vert gode mikrobølgje-absorbentar, og passar derfor godt til oppvarming ved bruk av mikrobølgjer. Glas, keramikk og diverse andre plastmaterial

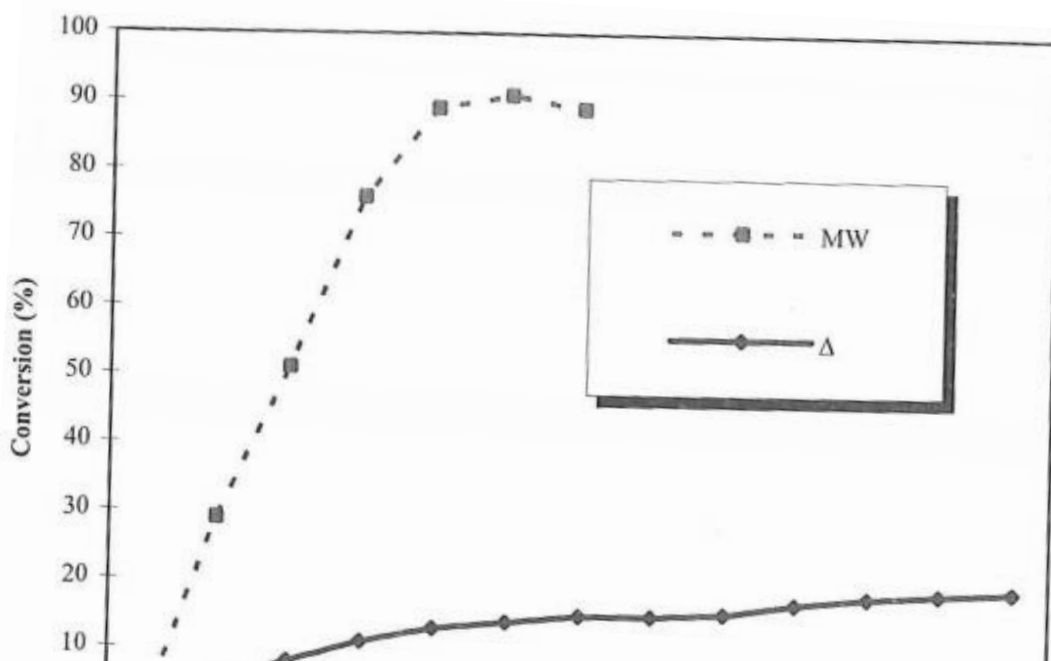
absorberer mikrobølger lite, og eignar seg derfor godt til behaldarar for stoffa i mikrobølgeomnen, medan metall eignar seg godt som veggjar inne i mikrobølgeomnen.

For å unngå interferens med telekommunikasjon- og mobiletelefonfrekvensar, må ein nytte ISM standard («Industrial Scientific and Medical frequencies») på frekvensane i alle mikrobølgeomnar. Desse frekvensane er 11,05 og 915 MHz og 2,45 GHz. Vanlege mikrobølgeomnar og laboratorieomnar nyttar som regel frekvensen 2,45 GHz. Energien frå desse frekvensane er ca. 0,00001 eV, noko som er mindre enn Brownske rørsler, og kan dermed ikkje bryta kjemiske band. ^{[7][Tabell 1]}

Tabell 1. Tabellen syner Brownske rørsler og bandenergiar. ^[35]

	Brownske rørsler	Hydrogenband	Kovalente bindingar	Ioneband
Energi (eV)	~0,017 (200 K)	~0,04 – 0,44	~4,51 (C-H); ~3,82 (C-C)	~7,6
Energi (kJ mol⁻¹)	1,64	~3,8 - 42	~435 (C-H); ~368 (C-C)	~730

Ved oppvarming med mikrobølger vert reaksjonane påverka av ein termisk effekt og ein spesifikk mikrobølgeeffekt. Den termiske effekten er temperatureffekt, og oppvarminga vil



Figur 5. Figuren syner konversjonsraten for metakryll-syre og (R)-1-fenyletylamine under mikrobølgeoppvarming mot konvensjonell oppvarming i oljebad. ^[36e]

vera lik som vilkåra for tradisjonell oppvarming. Den spesifikke effekten er spesiell for mikrobølgeoppvarming. Energien frå mikrobølgjene vert absorbert og vil kunne modifisere kollisjonane mellom ulike reagensar, noko som vil kunne auka reaksjonsraten betrakteleg. Det er debatt om denne effekten er reell eller kun eit resultat av den raske oppvarminga kombinert med trykk, men det er gjort antakingar for at spesifikk mikrobølgeeffekt har ein påverknad på reaksjonar på heterosyklar. ^[36] [Figur 6]

1.4.3 DIELEKTRISKE EIGENSKAPAR

Evna eit stoff har til å omdanne elektromagnetisk energi til varme frå ein gitt frekens og temperatur er kalkulert ved likninga; $\frac{\epsilon''}{\epsilon'}$ = tan δ . Der δ er tapsfaktoren, ϵ'' er dielektrisk tap og ϵ' er den dielektriske konstanten. ^[7, 33a, 37]

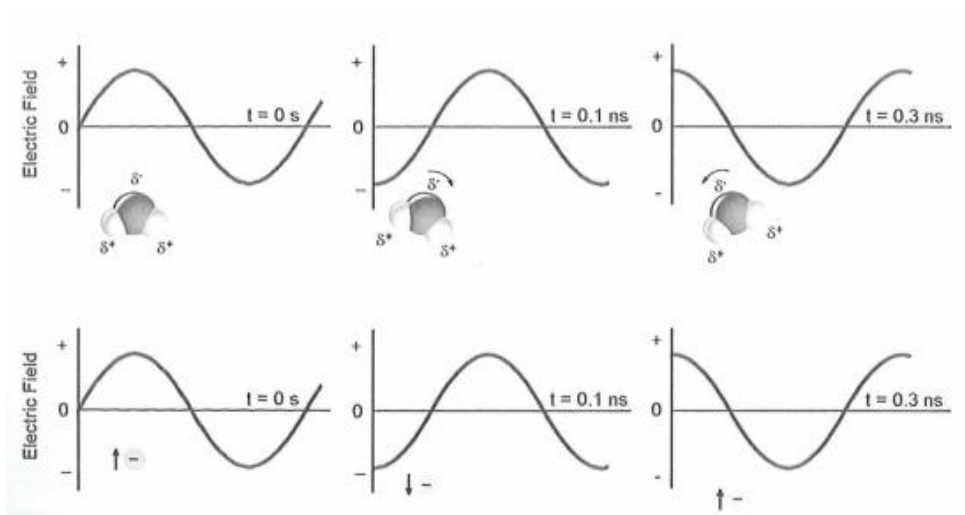
ϵ'' er det dielektriske tapet, som målar stoffet sin effektivitet i å gjera om elektromagnetisk stråling til varme. Dette er den beste metoden for å avgjera kor raskt eit løysemiddel vil oppnå ynskt temperatur. Jo høgare ϵ'' , jo raskare vil løysemiddelet kunne varmast opp.

ϵ' er den dielektriske konstanten (relativ permittivitet) som er molekyles evne til å verta polarisert av eit elektrisk felt. ^[38] Dette vil seie kor mykje energi eit stoff kan ta opp frå strålinga.

1.4.4 DIELEKTRISK OPPVARMING

Høgfrekvensoppvarming mellom to ikkje-leiande stoff i eit elektrisk felt vert kalla dielektrisk oppvarming. Stoff som ikkje leiar straum når det vert utsett for eit elektrisk felt, vert kalla eit dielektrisk stoff eller isolator. Oppvarminga skjer når stoffet vert utsatt for eit høgfrekvent elektrisk felt med stor feltstyrke som fører til friksjonsvarme mellom dei roterande molekyla. ^[39]

Ved oppvarminga oppstår det ein forskyving av molekyla og slik at desse òg atoma vert polariserte. Desse dipolane vil prøva å svinga i takt med frekvensen som alternerer mellom positiv og negativ, noko som fører til at dipolane vil oscillera og rotera. Ion vil òg kunne oscillera når det vert utsettast for eit elektrisk felt og dermed avgje varme. ^[Figur 7]



Figur 6. Figuren synar korleis ion og dipolar vert påverka av mikrobølgjer. ^[40]

Frekvensen på det elektriske feltet må vera høg nok til at molekyla ikkje kan fylgje med same frekvens som feltet, og låg nok til at dei kan rekka å stilla seg inn etter det. Vert ikkje desse punkta fylgde, vert det ikkje utvikla varme. Den kommersielt brukte frekvensen på 2,45 GHz er mellom desse to ytterpunkta. Molekyla vil då kunne stille seg inn etter frekvensen ved at dipolane koplar seg til det positive elektriske feltet, for deretter å rotera og svinga med feltet som alternerer mellom det positive og det negative. Den auka friksjonen som følgje av oppvarminga av prøva vil føra til avgiven varme. ^[39, 41]

Feltenergien i mikrobølgeomnen som vert tatt opp i prøva, og den elektriske energien som vert konvertert til kinetisk energi og varmen som generast frå dette, vert kalla dielektrisk tap. ^[42]

Gass har for stort mellomrom mellom molekyla til at mikrobølgjene kan indusera tilstrekkeleg med kinetisk energi til at temperaturen aukar. Det er dette som gjer at prøva vert oppvarma i omnen, medan resten av omnen og gassen er upåverka.

1.4.5 SPESIFIKK MIKROBØLGJEEFFEKT

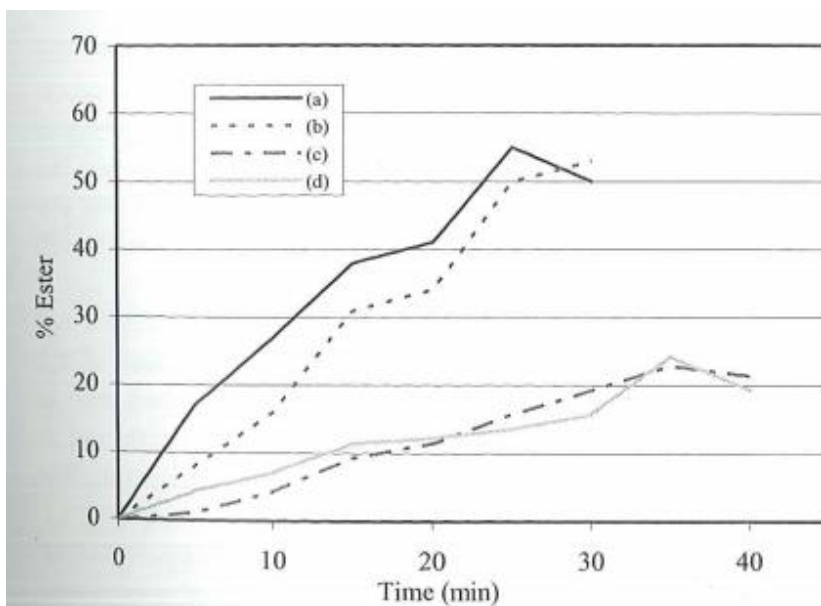
Effektar på ein reaksjon som ikkje kan oppnåast ved konvensjonell oppvarming kallast spesifikk mikrobølgeeffekt. Såkalla «hot spots» er eit slikt fenomen. Dette er når det er eit ikkje-homogent elektrisk felt som fører til ei ujamn energifordeling. Noko som igjen fører til at, det i korte intervall, vert ulike temperaturar i prøva. Grunna termisk likevekt vil desse ubalansane raskt jamne seg ut. ^[43]

Eit anna fenomen er superoppvarming. Ved superoppvarming vil væska koke med høgare temperatur enn det som er vanleg ved atmosfæretrykk. Under konvensjonell oppvarming vert varmen overført gjennom utstyr frå utsida og inn, noko som fører til at overskotsenergien gjev gassutvikling frå den ujamne overflata til behaldaren som prøva er i. Ved oppvarming frå mikrobølgjer vert prøva direkte varma opp inne i behaldaren. Dette gjer at varmeoverføringa vil skje relativt homogent og føre til at temperaturen kan gå langt over normalt kokepunkt. Superoppvarming kan enkelt eliminerast ved røring. ^[44]

1.4.6 VAL AV LØYSEMIDDEL

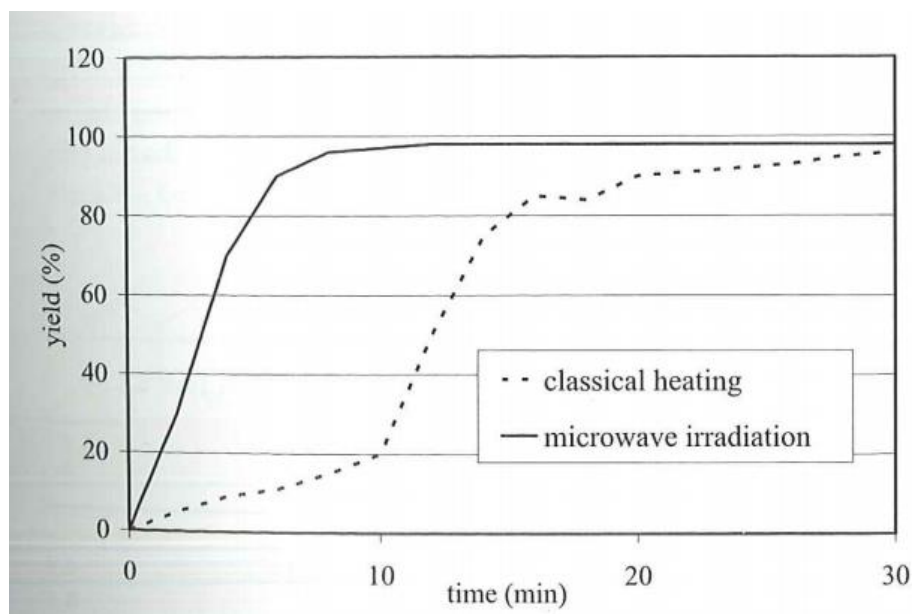
Val av løysemiddel har stor innverknad på mikrobølgjeeffekta. Aukande polaritet på løysemiddelet vil senka den spesifikke varme-effekten som mikrobølgjer har i forhold til konvensjonell oppvarming.

Polare løysemiddel absorberer mikrobølgjer, noko som fører til at oppvarminga skjer i det ytre laget av prøva og at reagensane vert oppvarma i lag med løysemiddelet. Det same skjer i konvensjonell oppvarming og reaksjonsraten vil derfor vera relativt lik for desse to metodane. ^[45] Upolare reagensar, som ikkje absorberar mikrobølgjer, vert ofte nytta i lag med polare løysemiddel. ^[Figur 8]



Figur 7. Figuren synar samanliknande konversjonsratar for esterifiseringa av propanol med etersyra i polart løysemiddel. a) og c) nyttar konvensjonell oppvarming, og b) og d) nyttar mikrobølgjeoppvarming. ^[45]

Ved bruk av upolare løysemiddel vil mikrobølgjer altså gå rett gjennom løysemiddelet og overføre energien direkte til dei polare reagensane. Dette fører til ei ulik oppvarming, noko som kan gje «spesifikke mikrobølgje-effektar». ^[45] Ei nyare trend for bruk av upolare løysemiddel er å «dope» dei med små mengder polare stoff for å auke den dielektriske konstanten til løysemiddelet og, i visse høver, utbyttet. ^[23c] [Figur 9]



Figur 8. Figuren synar utbyttet mot tid for 3,5-difenyl-4-amino-triazol syntesa i xylen ved konvensjonell mot mikrobølgjeoppvarming. ^[45]

Om ein eller fleire av reaktantane er i væskeform og er polare, så kan desse direkte verta påverka av mikrobølgjer og treng derfor ikkje alltid løysemiddel. ^[23b, 45] Dersom ein slepp å nytta løysemiddel er reaksjonen nærast pr. definisjon mindre miljøskadeleg, og er dermed er ein viktig del for å gjera kjemien «grønare».

1.4.7 MIKROBØLGJEMETODAR

Det er ulike måtar å tilberede reaksjonen på inne i reaksjonskammeret når ein nyttar mikrobølgjer. Ved bruk av forskjellige metodar kan synteseparametra variere stort.

I ein metode (metode 1) vert reaksjonsmiksen og løysemiddel blanda oppi eit reaksjonskammer, som så vert satt opp i ein teflonbeholdar og omgitt av det same løysemiddelet. Denne metoden skal gje ei spesifikk mikrobølgjeeffekt om denne viser seg å vera reell.

I ein anna metode (metode 2) vert substrata blanda direkte i teflonbeholdaren, i glasbeholdaren, vert det tilsett trietylenglykol. Glykolet har god evne til å absorbera mikrobølgjer, noko som fører til høgare trykk og mykje raskare oppvarming av reaksjonsmiksen som ligg kring glasbeholdaren. Denne metoden fører til at reaksjonen vert oppvarma på ein meir konvensjonell måte, då reaksjonsmiksen hovudsakeleg absorberte varmen frå glykolbadet.

2 RESULTAT OG DISKUSJON

2.0 INTRODUKSJON

Den totale syntese vart delt i to. I den fyrste delen vart metylensykloheksanon **22** opparbeida. I den andre delen vart det forsøkt å laga kromenstrukturar ved HDA-reaksjonar ved bruk av sykloheksanonet og ulike dienofilar. Det vart tatt utgangspunkt i å sjå kva effekt katalysatorane i desse HDA-reaksjonane hadde, og om addukta likevel kunne syntetiserast, enten ved bruk av høgare temperatur eller trykk utan katalysator.

I hovudsak skulle kromenstrukturane verta syntetisert med mikrobølgjer, men for å sjå om det var forskjell mellom denne oppvarmingsmetoden og konvensjonell oppvarming, vart mange av dienofilane og forsøkt syntetisert på begge måtar.

I framstillinga av HDA-addukta er kun éin regioisomer illustrert. Dette er fordi det er den forventede konfigurasjonen til adduktet.

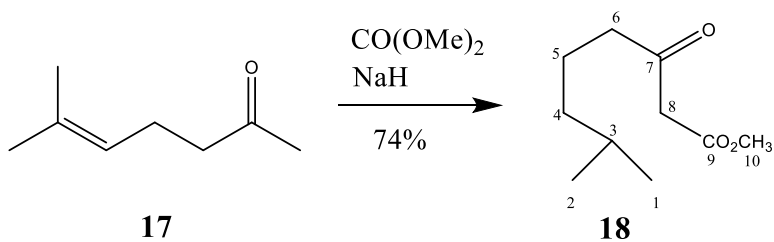
I NMR-analysen av råprodukt-spekteret for dei ulike HDA-forsøka, vart det i hovudsak sett på om toppen frå C₁-karbonet¹ ville visast. Dette er ein karakteristisk topp for desse kromenstrukturane som kan avgjere om ein har fått noko addukt, den skiljer òg mellom regioisomeren til adduktet, då den vanlegaste isomeren er der dienofilen er «opp-ned», dermed festar seg med tilleggsgruppa på C₁₀-karbonet i staden for på C₁-karbonet.

Forsøka er vist i ei logisk rekkjefølgje som best mogleg synar mitt arbeid på laboratoriet. Unntaket er mikrobølgjesyntese gjort med metylensykloheksanon **22** og isopren, som vart gjort sist, men er tatt med fyrst, då dette er den einaste syntese som gav forventede addukt.

¹ Karbon-nummerering av målmolekyl **23** - **29**

2.1 SYNTESE AV METYL-3-OKSO-7-METYLOKTENAT (**18**)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av White *et al.* [46]

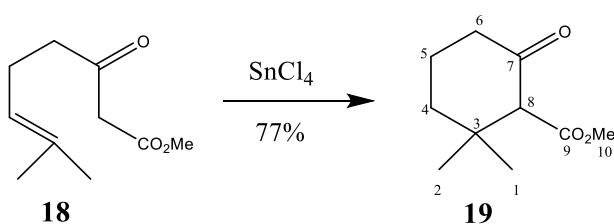


Skjema 6. Omdanning av ketonet **17** til esteren **18**.

Syntesa vart gjort fleire gonger med utbytte frå 64-74% noko som er betre enn dei 65% som White *et al.* har rapportert. [46] Spektroskopiske data stemmer overeins med litteraturen. Estergruppa **18** bekreftast blant anna frå absorpsjon ved 1747 cm^{-1} i IR og kjemisk skift 168 ppm i ^{13}C -NMR. Metylgruppa på esteren bekreftast av toppen ved 3.75 ppm i ^1H -NMR-spekteret.

2.2 SYNTESE AV METYL(2,2-DIMETYL-6-OKSOSYKLOHEKSAN)-METANAT (**19**)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av White *et al.* [46]

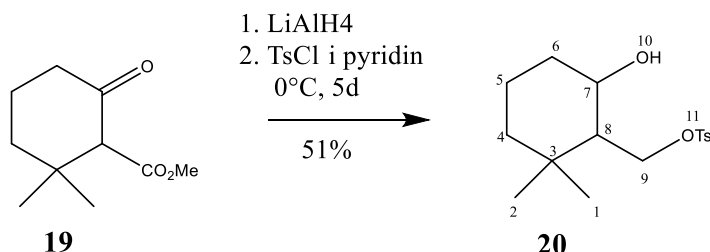


Skjema 7. Omdanning av esteren **18** til β -ketoester **19**.

For ringdanninga til β -ketoester **19** er det i litteraturen oppgitt eit utbytte på 73%. [46] Gjennom fleire forsøk vart det oppnådd utbytte frå 74-77%. Dei spektroskopiske data stemmer overeins med det White *et al.* har rapportert. [46] Ringdanninga vart bekrefta frå endringa av alkentoppen ved 5.07 ppm i ^1H -NMR spekteret og 122 ppm i ^{13}C -NMR spekteret i esteren **18**, som ikkje er vist i spektra til β -ketoester **19**.

2.3 SYNTESE AV 2-HYDROKSYMETYL-3,3-DIMETILSYKLOHEKSANOL (20)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



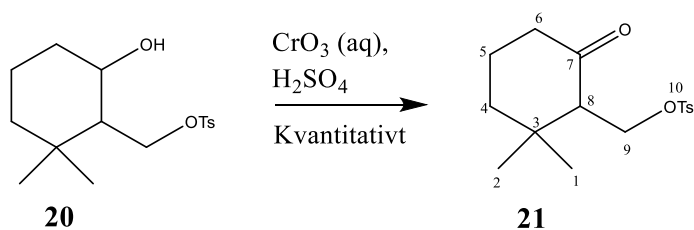
Skjema 8. Omdanning av β -ketoester **19** til sykloheksanol **20**.

Denne syntesa vart gjort i to steg. Fyrst vart β -ketoester **19** redusert til ein 1,3-diol, med nærast kvantitativt utbytte, og deretter vart det satt på ei tosyilat-vernegruppe i neste steg. Totalutbytte for reaksjonen vart 51%. Adams *et al.* har rapportert henholdsvis 77-og 78% utbytte av syntesa som totalt vert 60%. [25a] Syntesa vart fyrst prøvd utan hell, då estergruppa på β -ketoester **19** var intakt og ketonet ikkje vart hydrolysert. Det antakast att LiAlH₄ som vart nytta var for gamal. Då reaksjonen vart gjennomført med ny LiAlH₄ vart β -ketoester **19** redusert til diolen.

Målmolekylet gav, etter kolonnekromatografi, kvite krystallar. Dette er avvik frå litteraturen der sykloheksanol **20** er rapportert som olje. [25a] Reduksjonen av β -ketoesteren vert bekrefte av 3556 cm⁻¹-toppen og fråver av karbonyltoppen ved 1709 cm⁻¹ i IR-spekteret. Tosyleringa vert bekrefte ved toppane 7.37 ppm og 7.82 ppm i ¹H-NMR, og toppane ved 128 ppm til 145 ppm i ¹³C-NMR-spekteret.

2.4 SYNTESE AV 3,3-DIMETYL-2-TOSYLMETILSYKLOHEKSANON (21)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



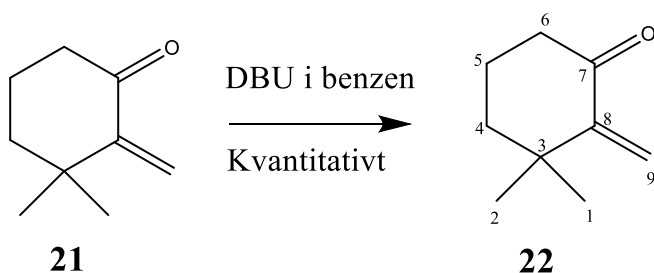
Skjema 9. Omdanning av **20** til sykloheksanon **21**.

Syntesa vart gjort fleire gonger med utbyttar frå 60% til kvantitativt. Det bydde på utfordringar å få den faste fasa frå reaksjonskolba til rundkolba for oppkonsentrering *in vacuo*. Dette vart løyst med å oppskalere storleiken på den trehalsa rundkolba.

Oppkonsentreringa gav ei klar gulaktig olje og det kvantitative utbyttet stemmer med det Adams *et al.* har rapportert. ^[25a] Oksideringa bekreftast blant anna av den manglande alkoholtoppen og adsorbsjon ved 1712 cm⁻¹ i IR, og kjemisk skift ved 207 ppm for karbonylgruppa.

2.5 SYNTESE AV 3,3-DIMETYL-2-METYLENSYKLOHEKSANON (22)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* ^[25a]



Skjema 10. Omdanning av tosylatgruppa til 2-metylensykloheksanon **22**.

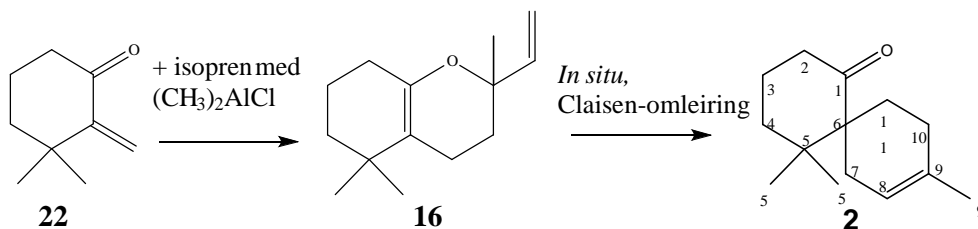
Syntesa vart gjort fleire gonger med kvantitativt utbytte. Dette stemmer overeins med det Adams *et al.* har rapportert. ^[25a]

Eliminering av tosylatgruppa kan bekreftast av alkentoppene ved 5.09 og 5.60 ppm i ¹H-NMR og i 128 og 156 ppm i ¹³C-NMR-spekteret.

Reinsing av stoffet viste seg å vera problematisk då mål molekylet reagerte med silica-gelen i kolonna, når det vart nytta lang tid og gradienteluering. Problemet vart løyst ved å nytte 1:4 etylacetat i heksan, direkte og gjennomføre ei rask *flash*-kolonne. I midlertidig bydde dette likevel på utfordringar ved reinsing av større mengder med metylensykloheksanon **22** (10-20 g). Dette vart løyst ved å dela opp mengda i mindre deler, for så å reinsa det.

2.6 MIKROBØLGJESYNTSE AV 5,5,9-TRIMETYLSPIRO[5.5]UNDEK-8-EN-1-ON (2)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Skjema 11. HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon **22** og isopren, etterfylgt av ei *in situ* Claisen-omleiring til spiroketonet **2**.

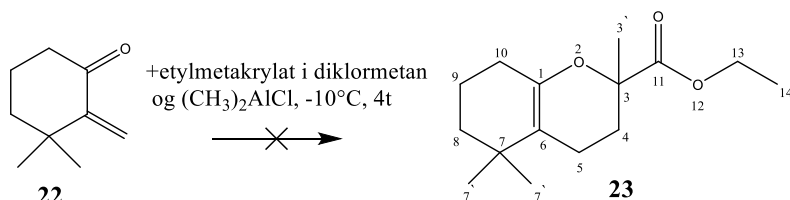
Målmolekylet **2** vart danna. Ved bruk av ei Lewis-syre som katalysator gav reaksjonen eit utbytte på 33%. Spektrale data stemmer overeins med det Ireland *et al.* og Antonsen *et al.* har rapportert. [5, 29b] Reaksjonen gjekk som forventa, frå HDA-reaksjonen mellom metylensykloheksanon **22** og isopren vart kromen **16** danna etterfylgt av ein Claisen-omleiring *in situ* for danning av spiroketon **2**.

Grunna tidsramma på masteren vart det ikkje tid til reinsing av stoffet, men ved samanlikning av tidlegare spekter av spiroketon **2**, syntetisert av Simen Antonsen, syner spekteret ei god omgjerung utan mykje biprodukt. [5] Ein ser ikkje nokon toppar i $^1\text{H-NMR}$ -spekteret ved 5.09 ppm og 5.60 ppm for etylgruppa på metylensykloheksanon **22**, noko som tyder på ei god omgjerung av startmaterialet. Det er litt isopren som ikkje har reagert, dette kan ein så på dei svake toppane ved ca. 5.15 ppm og 4.7 ppm. Sidan isoprenet vart nytta i stort overskot er dette å rekne med. Dette var den siste syntesa prøvd i mikrobølgjeomnen, så metode 2 vart nytta. Sidan det ikkje vart anbefalt av Milestone å bruke metode 1, i fare for nedsmelting, vart ikkje desse to mikrobølgjemetodane samanlikna.

2.7 FORSØK PÅ SYNTESE AV ETYL-(3,7,7-TRIMETYL-2-OKSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-ENYL)KARBOKSYLAT (23)

METODE 1

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Skjema 12. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensyklusheksanon **22** og etylmetakrylat.

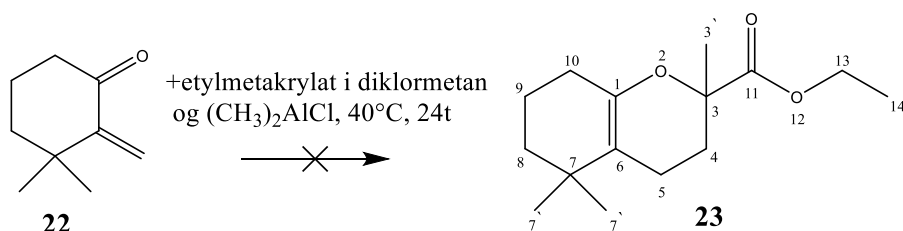
Målmolekyl **23** vart ikkje danna. I motsetning til tidlegare publikasjonar vart syntese prøvd utan varme og trykk. I litteraturen er det ofte rapportert bruk av høg temperatur og trykk for at ein HDA-reaksjon skal skje. [23b, c, 24]

Syntese vart prøvd fleire gonger med same resultat. I det fyrste forsøket klarte ikkje cryostaten å halda jamn temperatur på -10°C , men på -7°C . Tilsettinga av dimetylaluminiumklorid vart gjort både langsamare og raskare enn det litteraturen rapporterte, utan at dette gjorde nokon forskjell.

Resultata frå NMR-analysen synte mykje gjenverande startmateriale i lag med dimerisering av dienofil og mogleg dimerisering av metylensyklusheksanon **22**. Dei ulike dimeriseringsaddukta gav toppar i spekteret på rundt same kjemiske skift, noko som gjorde det utfordrande å analysere $^1\text{H-NMR}$ -spektra då både biprodukt, startsubstrata og målmolekylet hadde mange toppar i det metta hydrokarbonområdet på 0.8–2.5 ppm, òg i alkenområdet ved 4.5–6.5 ppm. Ein kan likevel konkludere med at målmolekylet ikkje vart danna sidan $^1\text{H-NMR}$ -spekteret ikkje synte dei karakteristiske multipllettane for C_{10} ved 2.31 ppm og 2.06 ppm. Det same kan seiast for regioisomeren til addukt **23**, der dienofilen har kopl seg med tilleggsgruppa på C_{10} i staden for C_1 , slik at metanatgruppa er kopl til C_{10} . I dette tilfellet ville $^1\text{H-NMR}$ spekteret vist den karakteristiske multipletten ved 4.17 ppm og 4.42 ppm for $-\text{CH}_2$ -gruppa ved C_1 .

METODE 2

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



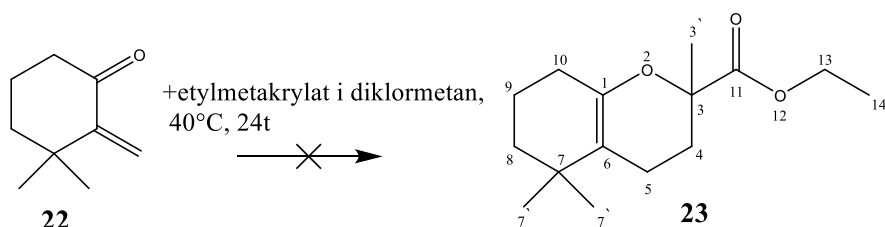
Skjema 13. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon **22** og etylmetakrylat.

Målmolekyl **23** vart ikkje danna. Det vart her prøvd på å auke temperaturen for å sjå om det hadde noko innverknad på katalysatoren. Det vart nytta diklormetan grunna det relativt låge kokepunktet, i tillegg til 20 timar lengre syntesetid. Det vart nytta eit løysemiddel med såpass lågt kokepunkt for ikkje å avvike for mykje frå den syntesetemperaturen som var rapportert tidlegare.

I $^1\text{H-NMR}$ -spekteret synte ikkje den karakteristiske multipletten for C_{10} . Det vart gjort fleire forsøk med relativt like resultat, der alle spektra synte mykje dimerisering av metylensykloheksanon **22** og dienofilen. Etter kolonnekromatografi synte ingen av fraksjonane seg for å vera målmolekylet.

METODE 3

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



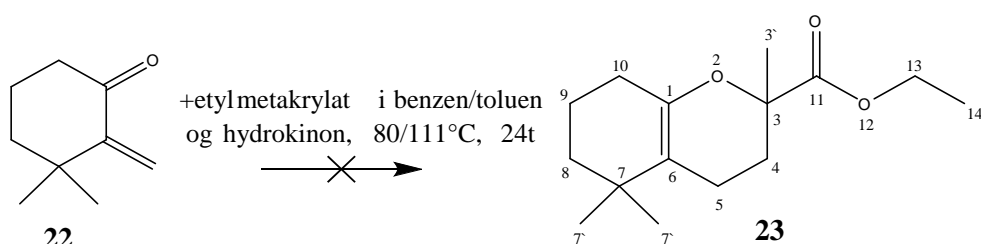
Skjema 14. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon **22** og etylmetakrylat.

Rett produkt vart ikkje danna. Sidan forsøka med etylmetakrylat og katalysator ikkje gav ynskt

målmolekyl, vart det prøvd ei syntese utan katalysator. Ved NMR-analyse av produktet synte dette dimerisering av dienofilen, samt startmateriale. Det antakast at for ei HDA-syntese av sykloheksanon **23** og etylmetakrylat krevst det større trykk, og/eller høgare temperatur og med ein anna katalysator.

METODE 4

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



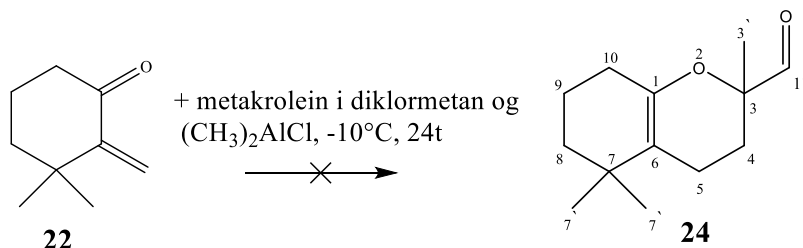
Skjema 15. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon **22** og etylmetakrylat, under forsøkets føresetnad.

Etyl-(1,7,7-trimetyl-2-oksibisyklo[4.4.0]dek-3(8)-en)metanat **23** vart ikkje danna. Grunna mangel på vellykka syntesar basert på arbeid frå Ireland *et al.*, vart det prøvd ut to parallellsyntesar basert på arbeid frå Adams *et al.* [25a, 47] Sidan dienofilen er ulik frå litteraturen vart syntesa prøvd med benzen, som rapportert, og med toluen som løysemiddel. Resultata gav ikkje utbytte over 10%.

Frå råutbyttet syntest det at toluen var å føretrekke. [Tabell 2, s.62] ¹H-NMR-analysen av råproduktet synte smalare og kraftigare toppar med toluen som løysemiddel kontra benzen. I begge hendingar var det dimerisering og startmateriale som viste seg på spekteret, men sidan toluen har høgare kokepunkt, og kan separerast frå råproduktet i omtrent same grad som benzen, så vart dette løysemiddelet nytta vidare for forsøk på HDA-addukt med andre dienofilar.

2.8 FORSØK PÅ SYNTSE AV 3-OKSAMETYL-3,7,7-TRIMETYL-2-OKSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (24)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Skjema 16. Forsøk på syntese med metakrolein gav ikkje ynskt addukt.

Målmolekyl **24** vart ikkje danna. Sidan HDA-syntese med etylmetakrylat ikkje gav resultat, ville me prøva med eit aldehyd, då orbitala har lettare for å overlappe. [21] Frå tidlegare syntesar med etylmetakrylat som dienofil vart reaksjonstida forlenga for å samanlikne desse to resultatata.

Gjennom analyse av NMR-spektra kunne ein sjå noko omdanning til addukt **24** ved toppane rundt 2.0 ppm og 2.22 ppm i ^1H -NMR-spekteret, men grunna dei mange dimeriseringstoppane, og at startmaterialet òg gjev aldehydtoppar rundt 10 ppm, var det utfordrande å analysere spekteret.

Regioisomerer til addukt **24**, der tilleggsgruppa på dienofilen som er festa på C_{10} , i staden for på C_3 , har dei same karakteristiske dublettane ved 4.11 ppm og 4.36 ppm for C_1 i ^1H -NMR-spekteret som dimeriseringsadduktet av metakrolein.

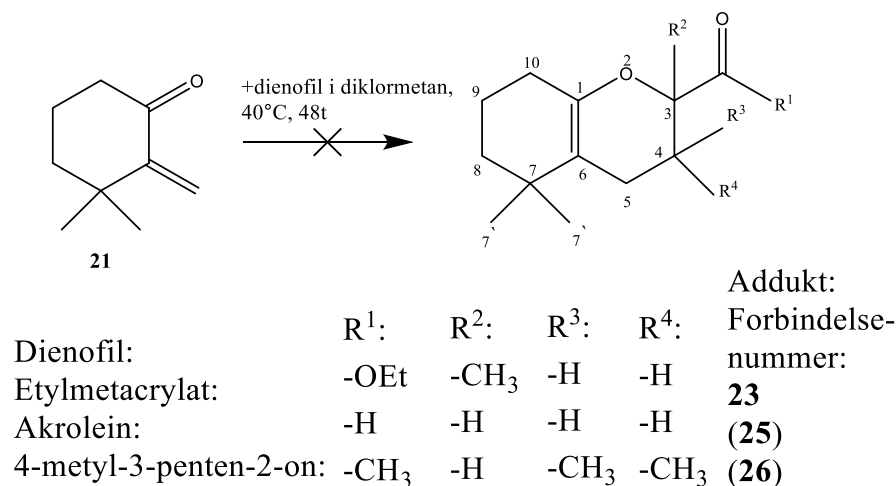
Det vart gjort kolonnekromatografi som gav eit ureint utbytte på <5%.

Grunna målmolekylets evne til lett å oksiderast, er det mogleg at utbyttet kan ha minka grunna vidare oksidering av **24** i kolonna. Det var forventa i denne syntese at dienofilen kunne reagere med seg sjølv og danne DA-addukt, då dette er tidlegare rapportert frå blant anna Karpiak *et al.* og Antonsen. [2, 15]

2.9 FORSØK PÅ SYNTSE AV ULIKE 7,7-TRIMETYL-2-OKSAIBISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN-STRUKTURAR

METODE 1

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Skjema 17. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon **22** og ulike dienofilar.

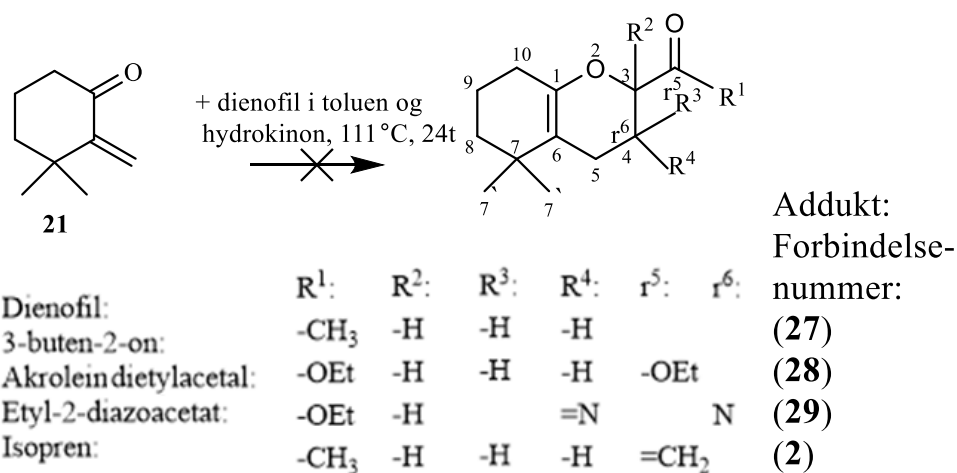
Målemolekyla **23**, **25**, og **26** vart ikkje danna. Det vart her prøvd ei lengre syntesetid med tre parallellar med ulike dienofilar. Tidlegare syntesar med etylmetakrylat hadde ikkje gåve resultat, så det vart her prøvd med ei syntesetid på 48 timar i staden for 22 timar. Det er rapportert at HDA-reaksjonar ofte krev lang reaksjonstid, så det syntes fornuftig å gjera eit nytt forsøk. [24, 29a, 48]

I tillegg til etylmetakrylat vart aldehydet akrolein og ketonet 4-metyl-3-penten-2-on nytta som dienofil med same synteseparameter. Desse reaksjonane gav heller ikkje ynskt addukt. Frå analyse av NMR-spektra for råutbytte av desse tre parallellane, viste 4-metyl-3-penten-2-on ein svak topp ved 4.66 ppm i ¹H-NMR-spekteret for C₁. Etter reinsing med kolonnekromatografi vart utbyttet >5%, og stoffet var framleis ureint med spor av regioisomeren av addukt **26**. Sidan dei andre stoffa ikkje gav noko resultat, gjorde dette at 4-metyl-3-penten-2-on vart nytta for vidare forsøk. [Tabell 3, s.62]

Grunna aldehydet sin reaktivitet i ein oksiderande atmosfære, i denne syntesa og tidlegare, vart aldehyd som dienofil vart sett på som lite robust og dårleg egna til vidare forsøk. I lag med rettleiar vart det anbefalt å nytte keton i staden for aldehyd som dienofil for vidare arbeid.

METODE 2

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Skjema 18. Skjemaet viser ynskt HDA-reaksjon mellom metylensyκλοheksanon **22** og ulike dienofilar under forsøkets føresetnad.

Etter forsøk på syntese av **23** vart same syntese forsøkt med fire andre dienofilar. I alle tilfella synte NMR-analysen dimerisering og mykje startmateriale. Spektra av råproduktet synte moglege HDA-addukt, men etter reinsing med kolonnekromatografi vart det klart at det ikkje var målmolekylet som hadde vorte danna. Generelt var det vanskelig å reinse desse stoffa då dei mange dimeriseringsprodukta var lik målmolekylla.

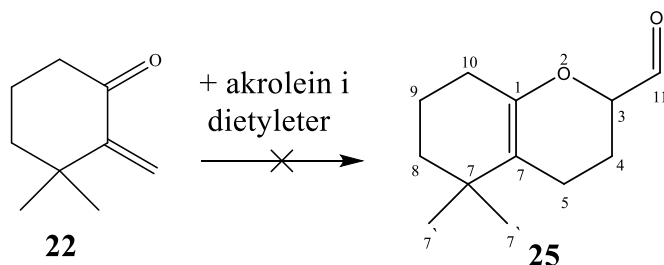
Ifylgje litteraturen vart det nytta høgare temperatur i ein forseglad behaldar. Det var ikkje tilgang til slik apparatur, så i staden vart syntese forsøkt med ei rekkje ulike dienofilar i håp om at dette kunne gje noko addukt. [25a]

Ketonet, terpenet, diazoacetatet og dietylacetalet gav ulike råutbytter, men sidan ingen av desse gav ynskt målmolekyl, vart det ikkje prioritert tid til vidare forsøk av denne syntese. [Tabell 4, s.63]

Desse dienofilane er alle konjugerte dien som dimeriserar lett. Grunna den langsame oppvarminga med reaksjonskolben i oljebad, er det stort sannsyn for at dienofilane har reagert med seg sjølv lenge før temperaturen på 111°C er oppnådd.

2.10 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE AV 3-OXSAMETYL-7,7-TRIMETYL-2-OXSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (25)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* [2]



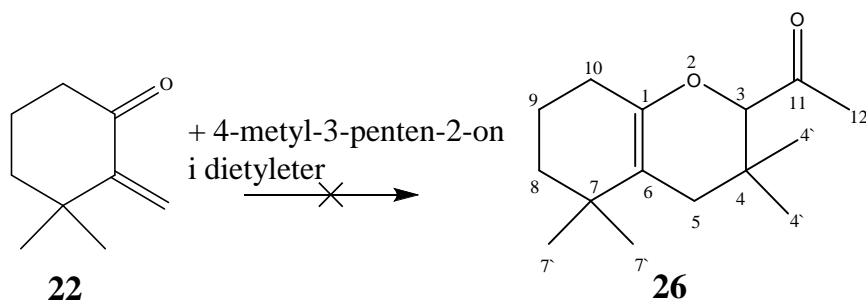
Skjema 19. Skjemaet syner forsøk på syntese av **25** med akrolein som dienofil.

Analyse av ^1H - og ^{13}C -NMR-spektra synte ei svak omgjerung til målmolekyl **25**, men etter kolonnekromatografi viste det seg at ingen av fraksjonane var adduktet i tilstrekkelig mengd til å gje eit godt NMR-spekter. [Tabell 5, s.63] ^1H -NMR-analysen synte at toppane frå dimeriseringsprodukta av akrolein ligg i same kjemiske skift-området, ved 4.86 ppm, som C_1 -toppen for målmolekyl **25**. Dette gav oss eit falskt håp om at utbyttet var betre, før det vart reinsa.

Det vart fyrst forsøkt ei HDA-syntese i mikrobølgjeomn med eit aldehyd, sidan orbitala her ofte overlappar betre. [21] Frå tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* var det vist at syntesa med mikrobølgjer krev høgare temperatur og rask oppvarming. [2] Metode 1 vart nytta med relativt høg effekt på mikrobølgjeomnen. Men ved 900 W smelta trykkbehaldaren, noko som forsinka vidare forsøk.

2.11 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE MED 3-ACETYL-4,4,7,7-TETRAMETYL-2-OKSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (26)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* [2]



Skjema 20. Skjemaet syner forsøk på syntese av **26** med akrolein som dienofil.

Målmolekyl **26** vart ikkje danna. Etter fleire forsøk med ulik temperatur, tid og effekt, vart det klart at dei to beste parametera var med ein syntesetemperatur på 160°C i henholdsvis 30 og 120 min. [Tabell 6, s.64] Alle prøvane vart reinsa med kolonnekromatografi og analyserte ved NMR. Syntesane med temperatur under 160°C resulterte i dimerisering og ureagert startmateriale.

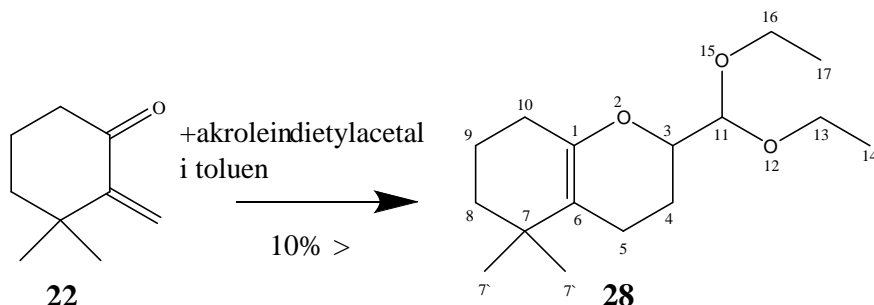
Det viste seg vanskelig å få god separasjon for målmolekylet og biprodukta. Mest sannsynleg fordi dimerisering av dienofilen fører til eit så likt produkt som målmolekyl **26**, at dei har relativt lik polaritet.

For dei to syntesane med temperatur på 160°C synte det at mindre oppvarmingstid gav høgare toppar og betre omgjering. Ingen av dei to reaksjonane gav mindre enn 10% utbytte etter reinsing.

Det vart her nytta metode 1. Grunna usikkerheit om mikrobølgjeomnens varmetoleranse, etter nedsmeltinga, vart det ikkje utført analyser med temperatur over 160°C. Metode 2 vart ikkje sett tid til å prøva, då 4-metyl-3-penten-2-on framstod som eit betre dien enn dienofil, og dermed gav mykje dimeriseringsprodukt.

2.12 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE AV 3-(DIETOKSYMETYL)-7,7-DIMETYL-2-OXSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (28)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* [2]



Skjema 21. HDA-reaksjon mellom metylensykloheksanon 22 og akroleindietylacetal.

Me ville her prøve her å danne addukt **28**, då dette enkelt kan hydrolyserast vidare til addukt **16**, og derifrå gjennomgå ei Claisen-omleiring til spiroketon **2**.

Målmolekyl **28** vart danna i små mengder. Frå analyse av NMR-spektera av råutbyttet, ser ein ei svak omgjering til adduktet, men grunna lågt utbytte og lite tid vart det ikkje prioritert reinsing av stoffet.

Tidlegare syntesar med akroleindietylacetal gav ikkje addukt. Ved bruk av mikrobølgjer synte spektrale data av råproduktet ei svak forbetring. Dette skyldast mest sannsynleg det høge trykket og temperaturen som dannast i mikrobølgjeovnen i forhold til i syntese med konvensjonell oppvarming.

Dette var den fyrste syntesa gjort med metode 2. Den raske oppvarminga til 160°C på 1 min, var ei forbetra oppvarmingstid med ein 9 min tidsdifferanse. Dette kan vera ein faktor i at litt av målmolekyl **28** vart danna. I tillegg har ikkje akroleindietylacetal noko konjugerte dien, noko som minskar faren for dimerisering betraktelig.

Sjølv med betraktelig mindre oppvarmingstid vart heller ikkje addukt **28** danna i tilfredstillande mengder. Det hadde vore interessant å prøvd denne syntesa med høgare temperatur i lag med Lewis-syre for å sjå om det ville fått frontorbitala til å overlapp betre. Sidan denne dienofilen ikkje har konjugerte dien, har den ein større sjanse for å gje HDA-addukt i forhold til dei andre dienofilane nytta.

3 OPPSUMMERING OG VIDARE ARBEID

Dei fem fyrste trinna i syntesa, som bestod av å opparbeide metylensykloheksanon **22** frå allereie kjente metodar, gjekk utan store problem. ^[25a, 46] Det oppstod visse utfordringar undervegs, som forsinka syntesa noko, men desse var lett overkommelege, døg noko tidkrevjande. Opparbeidinga av metylensykloheksanon **22** vart gjort fleire gonger, og viste seg å vera ei robust syntese som gav gode resultat ved mange ulike oppskaleringar.

Syntesane av kromenstrukturane ved konvensjonell oppvarming førte ikkje til noko addukt. Det antakast at mangel på utstyr, som trengst for at syntesa skal kunne gjerast med høgare trykk og temperatur, truleg er grunnen til dette. Den relativt lange oppvarmingstida bidrog til at dienofilane dimeriserte før ynskt temperatur vart oppnådd. I tillegg bydde dei mange dimeriseringsprodukta på utfordringar ved forsøk på separasjon ved kolonnereinsing.

I alle tilfella synte NMR-analysen av råprodukta mykje startmateriale og dimerisering mellom akrylata. Dette grunnast den elektrøntiltrekkjande karbonylgruppa samt den konjugerte dobbeltbindinga, som gjer dei til kandidatar til HDA-reaksjon med seg sjølv. ^[2, 15] Det er fleire måtar å skapa betre føresetnader for ei vellukka syntese. Fyrst og fremst kan ein sørge for raskare oppvarming. I tillegg kan katalysatorar hjelpe til med å redusere tida det tek frå substrata har vorte blanda til dei får nok energi til at orbitala overlappar korrekt. Det vart her kun nytta dimetylaluminiumklorid som katalysator, men om tida hadde strukke til hadde det vore interessant å nytte ulike andre Lewis-syrer for å sjå effektar av desse, noko det ikkje vart tid til i denne avhandlinga.

For syntesane ved bruk av mikrobølgjer vart i hovudsak metode 1 nytta. Moglegheita for ein spesifikk mikrobølgjeeffekt gjorde metode 1 til ein attraktiv framgangsmåte for mikrobølgjesyntese.

I denne metoden vart ein termostat satt oppi løysemiddelet for å måle temperaturen. Produzentane av mikrobølgjeomnen som vart nytta, antar at det hovudsakleg er løysemiddelet som absorberar mikrobølgjene. Å måle reaksjonstemperaturen ved å kun måle løysemiddelet rundt, er med andre ord ein usikker metode for å måle den reelle temperaturen i reaksjonskammeret.

Opphavleg skulle oppvarminga skje raskast mogleg. Då det vart nytta ein effekt på 900 W, skjedde det ei nedsmelting av trykkammeret. Det viste seg at termometeret inne i kammeret

absorberte mikrobølgjer, noko som førte til ei lokal varmeutvikling, slik at plastikken kringom smelta. Dette var ein feil som produsentane frå Milestone hadde oversett. Dette forsinka vidare forsøk betrakteleg særleg fordi dei gav forskjellige opplysningar kvar gong me hadde problem. Då det viste seg at det var utfordringar med denne metoden, vart Milestone kontakta. Etter lang tid klarte dei å finne ei løysing på problemet, som vart vist til oss.²

Effektar/ulikheitane mellom desse to metodane vart ikkje forsøkt samanlikna då tidsramma i denne avhandlingen begrensa vidare forsøk.

Dei to siste mikrobølgjereaksjonane vart utført med metode 2. Ved bruk av denne framgangsmåten vart oppvarminga til ynskt temperatur (160°C) redusert frå 10 min til 1 min, sjølv med bruk av lågare effekt.

Ved syntese mellom metylensykloheksanon **22** og isopren, med bruk av mikrobølgjer, vart det til slutt danna HDA-addukt **16**. Dette adduktet gjekk så gjennom ei *in situ* Claisen-omleiring for å gje spiroketon **2** med moderat utbytte. I tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* vart det oppnådd eit utbytte på 90% ved bruk av konvensjonell oppvarming i fire timar.^[5] Sjølv om utbyttet er mykje betre enn syntese gjort med mikrobølgjer, gjev 33% utbytte på fyrste forsøk ein god indikasjon på at det kan vera mogeleg å forbetre utbyttet ved vidare forsøk.

På grunn av tidsramma disponert i mi masteroppgåve, vart denne syntese ikkje optimalisert. Dei manglande resultatane ved konvensjonell oppvarming gjorde at syntesane vart prøvd fleire gonger for å forsikra seg om at desse resultatane stemte. Dette tok mykje tid.

Vidare arbeid vil vera å effektivisera syntese av spiroketon **2** ved bruk av mikrobølgjer. Det hadde vore interessant å prøvd andre katalysatorar for å sjå om dette ville gje betre utbytte. Sidan HDA-reaksjonen med isopren som dienofil fører til at kromen **16** gjennomgår ein *in situ* Claisen-omleiring direkte, vil det vera ein særskild attraktiv metode for vidare syntesar av spiroketoner generelt.

For dei andre dienofilane er det vist at desse har vanskelig for å danne HDA-addukt. Sidan dei fleste dienofilane hadde konjugerte dobbeltbindingar, bydde det på utfordringar å unngå dimerisering, spesielt utan modifikasjonar som høgt trykk, høg temperatur og bruk av katalysatorar.

² Mikrobølgjemetode 2, s. 15

4 KONKLUSJON

Syntesemetodane i denne avhandlinga førte dessverre ikkje til nokon optimalisering av HDA-synteser i mikrobølgeomn. Etter manglande resultat vart det ikkje tid til å gjera det arbeid som trengtes for optimalisering av denne syntesestrategien, innanfor tidsramma for denne oppgåva.

Arbeidet som er gjennomført oppfattast likevel av nytte. Det er blitt utelukka ei rekkje metodar som har vist seg å ikkje fungera, samt vorte vist at det er mogeleg å danne spiroketon **2** ved hjelp av mikrobølger. Dette har redusert syntesetida frå 4 timar til 12minutt. Ein så stor reduksjon av reaksjonstida ber bod om at også andre reaksjonar kan betrast mykje.

5 EKSPERIMENTELT

5.0 GENERELT

Alle reaksjonar ved bruk av konvensjonell oppvarming vart utført under N₂-atmosfære.

Nytta løysemiddel var av teknisk kvalitet. I reaksjonar der tørre løysemiddel var naudsynt vart flasker forseгла med septum, og løysemidla vart tatt ut med sprøyta.

Tynnsjiktskromatografi vart nytta til overvaking av reaksjonane og platene vart kutta til storleik 2,5 x 6,5 cm. Platene var av typen Merck TLC Silica gel 60. Til framkalling vart kaliumpermanganat nytta, og ei blanding av heksan og etylacetat vart brukt som mobilfase. Ved deteksjon med UV vart UV-plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ og UV-lampe av typen UVP UVGL-25 Mineralight lamp nytta.

Til reinsing vart Silica Gel 60 (0,040-0,063mm) frå Merck nytta til kolonnekromatografi.

NMR-spekter vart tatt opp på eit Bruker Ascend 400-instrument. Spektra er tatt opp ved 25°C, 400MHz for ¹H-NMR og 100MHz for ¹³C-NMR. Kloroform, CDCl₃, vart nytta som løysemiddel.

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

Smeltepunkt vart målt med «Electrochemical 9100».

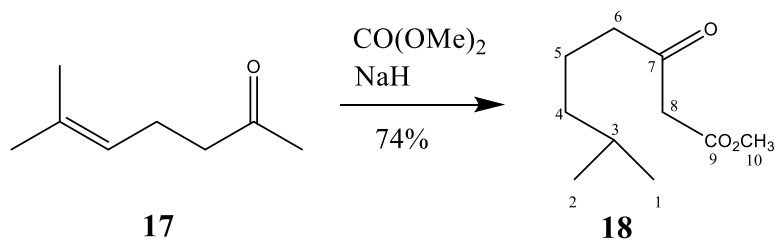
Mikrobølgeoven nytta var ein «Start Synth Microwave Synthesis labstation» av Milestone Laboratory Systems.

Alle strukturar under «Eksperimentelt» har nummerert karbonskjelett som er nytta i forklaringa av NMR-spektra. C₅ vil sei karbon merka med fem, medan H₅ er hydrogenet kopla til C₅-karbonet.

Utvalde toppar i IR-spekteret er forklart.

5.1 SYNTESE AV METYL-3-OKSO-7-METYLOKTENAT (**18**)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av White *et al.* [46]



Framgangsmåte:

NaH (19,2 g, 0,20 mol) i 60% mineralolje vart voge ut i ein trehalsa rundkolbe. Mineralolja vart vaska to gonger med pentan (50 mL).

NaH vart så tilsett til dimetylkarbonat (48 g, 0,53 mol) løyst i tørr dietyleter (60 mL) i ein trehalsa rundkolbe kopla til kjølerøyr og N_2 -atmosfære. Denne vart så varma så opp til reflux i vassbad med magnetrører og varmeplate.

6-metylhept-5-en-2-on (25,2 g, 0,20 mol) vart tilsett dråpevis med dryppetrakt til stabil reaksjon var oppnådd (jamn danning av H_2 -gass), og resten vart langsamt tilsett over tre timar. Dette vart satt på røring med varme i to timar etterfylgt av røring over natta i romtemperatur.

Neste dag vart vassbadet bytta ut med isbad, og ei løysing av metanol (40 mL) og dietyleter (200 mL) vart tilsett. Den svarte faste massen vart brutt opp med rørepinne i to timar. Suspensjonen vart så helt over ei blanding av is og konsentrert HCl (280 g, 80 mL).

Vassfasa vart vaska to gonger med dietyleter og organisk fase vart til slutt vaska med metta NaHCO_3 og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* etterfylgt av destillasjon (Claisen destillasjon) gav ei klar olje av ketonet **18**.

Data:

Utbytte: 74%

Claisen-destillasjon:

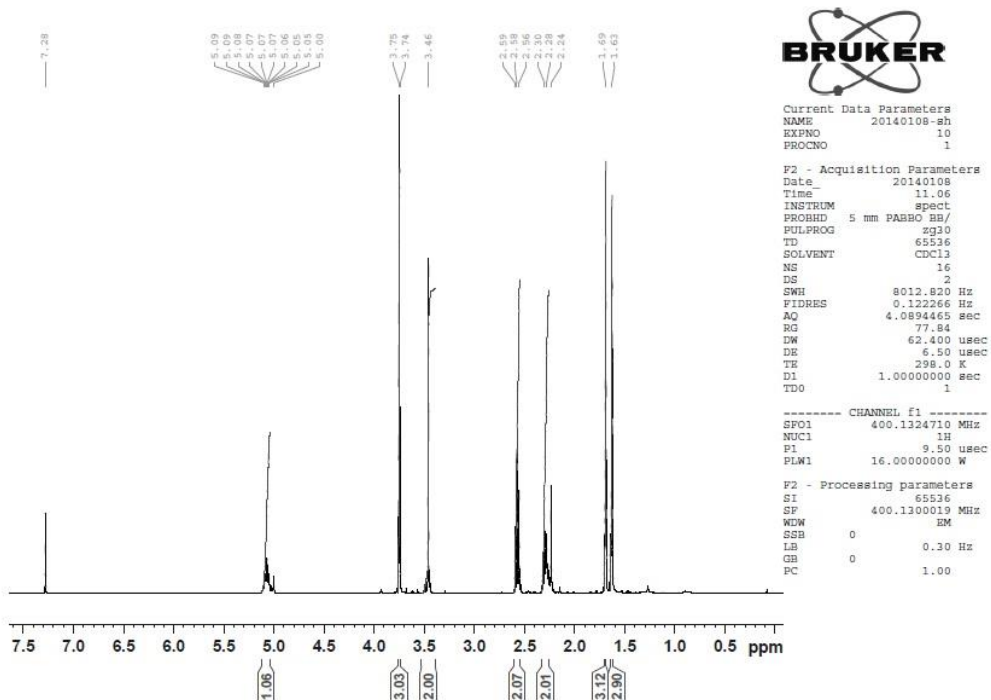
Kokepunkt 120°C (9 torr)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.63 (s, 3H, H₁/H₂), δ 1.69 (s, 3H, H₁/H₂), δ 2.28 (q, 2H, J=7Hz, H₅), δ 2.58 (q, 2H, J=7Hz, H₆), δ 3.46 (s, 2H, H₈), δ 3.75 (s, 3H, H₁₀), δ 5.07 (t, 1H, J=6Hz, H₄).

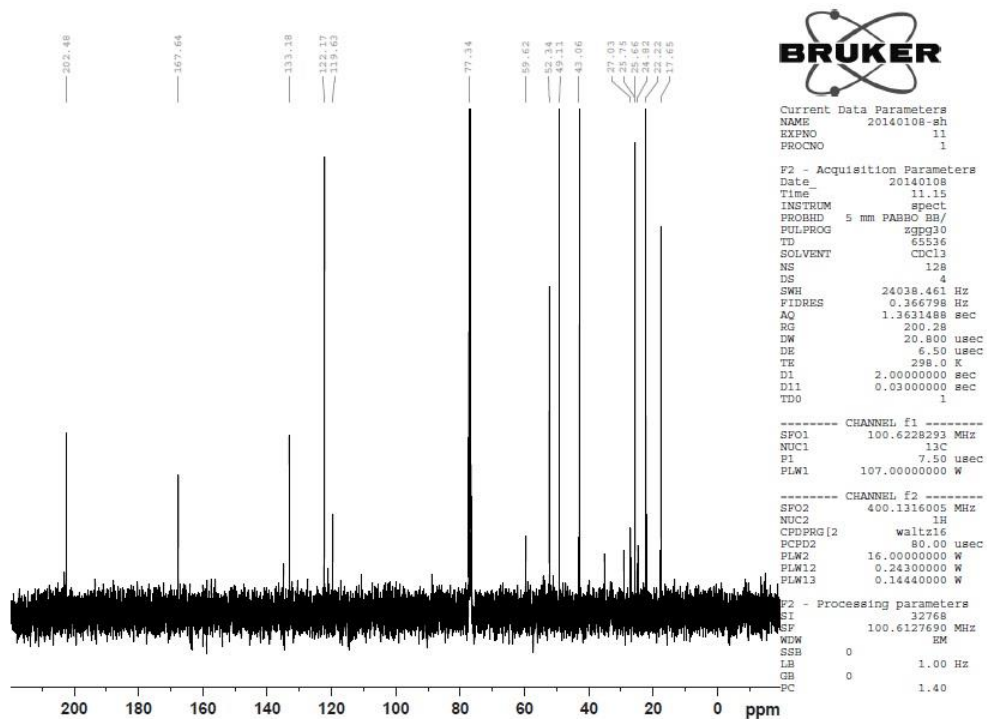
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 18, 22, 25 (C₁, C₂, C₅), δ 43, 49, 52 (C₆, C₈, C₁₀), δ 122 (C₄), δ 133 (C₃), δ 168 (C₉), δ 202 (C₇).

IR: 2955 (C-H, sp³), 2918 (C-H, sp³), 1747 (C=O, ester), 1714 (C=O, keton) cm⁻¹.

Molekylet er kjend frå litteraturen.



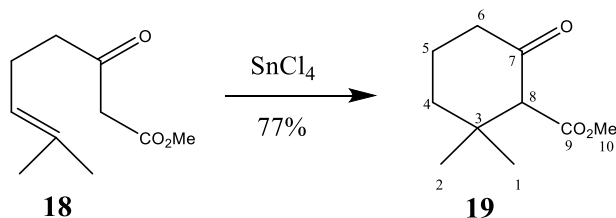
Spekter 1. ^1H NMR-spekter av keton 18.



Spekter 2. ^{13}C NMR-spekter av keton 18.

5.2 SYNTESE AV METYL(2,2-DIMETYL-6-OKSOSYKLOHEKSAN)-METANAT (19)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av White *et al.* ^[46]



Framgangsmåte:

Keton **18** (27,32 g, 0,1485 mol) vart løyst i diklormetan (450 mL), blandinga vart avkjølt i isbad og SnCl_4 (25,6 mL) vart tilsett. Isbadet blei fjerna og løysinga vart satt på røring i 12 timar.

Dietyleter (1000 mL) vart tilsett, og løysinga vart vaska fire gonger med 10% HCl og ein gong med vatn. Stoffet vart tørka (MgSO_4), oppkonsentrering *in vacuo* etterfylgt av reinsing med kolonnekromatografi med 5% etylacetat i heksan gav ei gul olje av produktet **19**.

Data:

Utbytte: 77 %

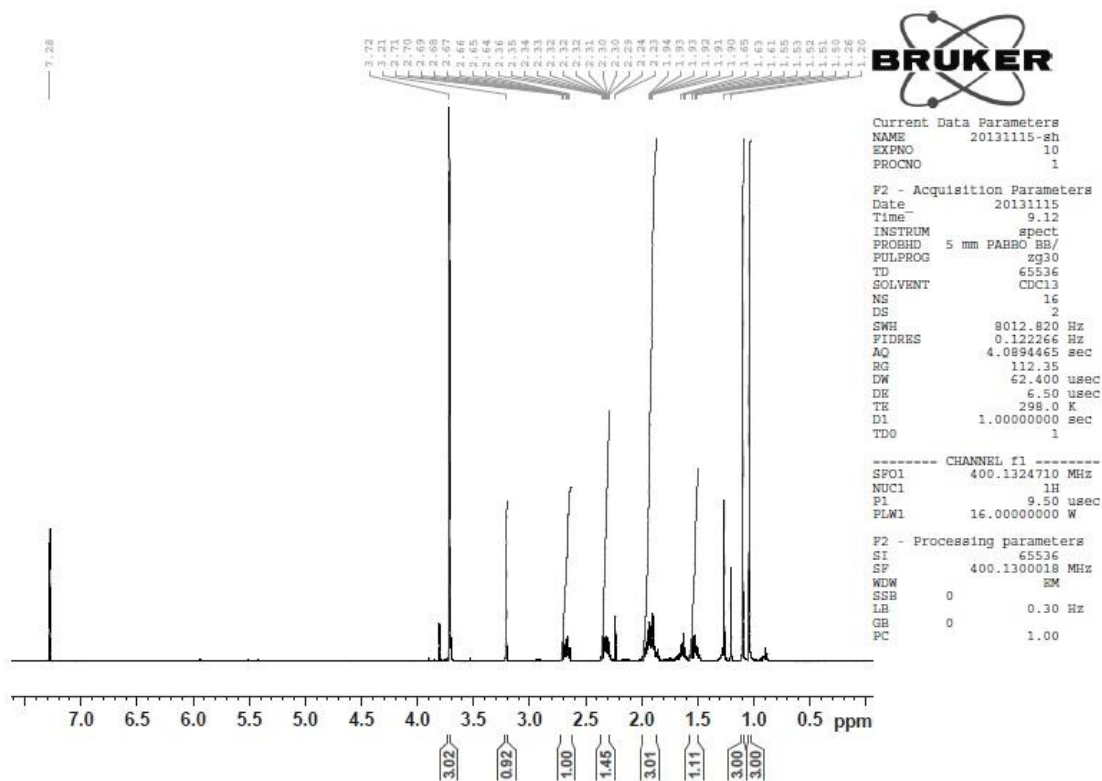
R_f: 0,3 (5% etylacetat i heksan)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H, H₁/H₂), δ 1.26 (s, 3H, H₁/H₂), δ 1.50-2.70 (m, 6H, H₄-H₆), δ 3.21 (s, 3H, H₈), δ 3.72 (s, 3H, H₁₀).

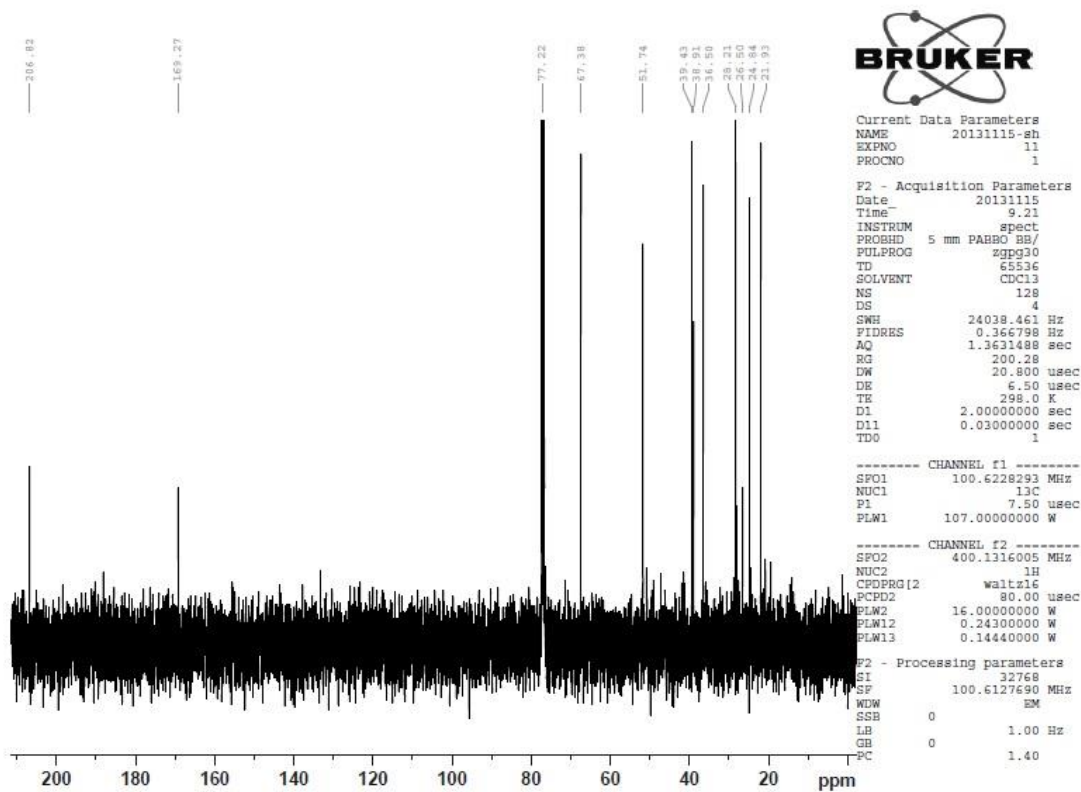
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 22, 25, 28, 37, 39, 39 (C₁-C₆), δ 52 (C₁₀), δ 67 (C₈), δ 169 (C₉), δ 207 (C₇).

IR: 2953 (sp³), 1750 (C=O, ester), 1709 (C=O, Keton) cm⁻¹.

Molekylet er kjend frå litteraturen.



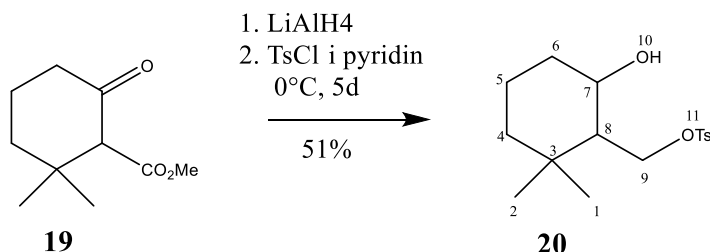
Spekter 3. ^1H NMR-spekter av β -ketoester 19.



Spekter 4. ^{13}C -NMR spekter av β -ketoester 19.

5.3 SYNTESE AV 2-HYDROKSYMETYL-3,3-DIMETILSYKLOHEKSANOL (20)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Framgangsmåte:

Under N_2 -atmosfære og kjølerøyr vart LiAlH_4 (38 g, 1,00 mol) dråpevis tilsett til dietyleter (380 mL).

TsCl -sykloheksanol **19** (20,9 g, 0,03 mol) vart løyst i dietyleter (400 mL) og dråpevis tilsett. Løysninga vart rørt i ein time og quencha på isbad ved tilsetjing av H_2O (14 mL), KOH (20%, 14 mL) og H_2O (40 mL), suksessivt. Dette vart satt på røring i 15 min, så tritaurert, filtrert og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* gav mellomproduktet.

Pyridin (140 mL) vart tilsett under N_2 -atmosfære, røring og kjøling til 0°C med cryostat. Tilsette TsCl (16,6 g), dette vart sett til røring i 5 dagar.

Fortynna løysinga i dietyleter, og vaska to gonger med HCl (10%) og to gonger med ei metta NaCl -løysing og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei klar olje som vart til kvite krystallar etter reinsing med kolonnekromatografi. Krystallane vart satt til turking i eksikator over natt og gav molekylet **20**.

Data:

Utbytte: 51%

R_f: 0.2 (10% Etylacetat i heksan)

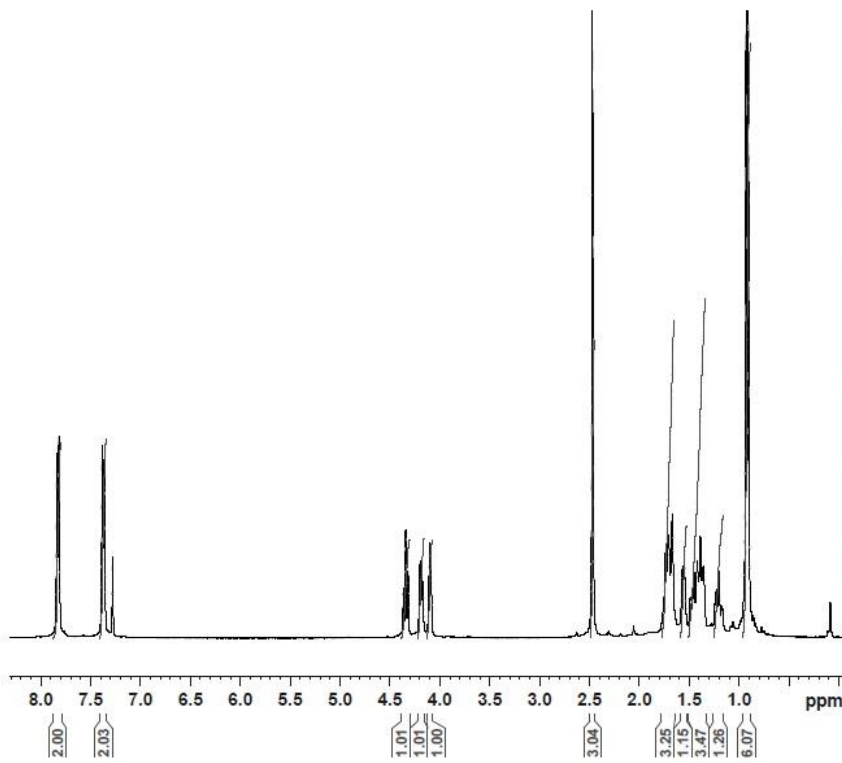
Mp: 68-70°C

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.90 (s, 3H, H₁/H₂), δ 0.93 (s, 3H, H₁/H₂), δ 1.39-1.7 (m, 7H, H₄-H₆, H₈), δ 2.47 (s, 3H, H₁₁), δ 0.90 (s, 3H, H₇, H₉, H₁₀), δ 7.37 (d, 2H, J=8Hz, H₁₁), δ 7.82 (d, 2H, J=8Hz, H₁₁).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 17, 22, 23, 31, 32, 32, 40 (C₁-C₆), δ 49 (C₈), δ 66 (C₉), δ 69 (C₇), δ 128 (C₁₁), δ 130 (C₁₁), δ 133 (C₁₁), δ 145 (C₁₁).

IR: 3556 (O-H), 2932 (C-H, sp³) cm⁻¹.

Molekylet er kjend frå litteraturen.



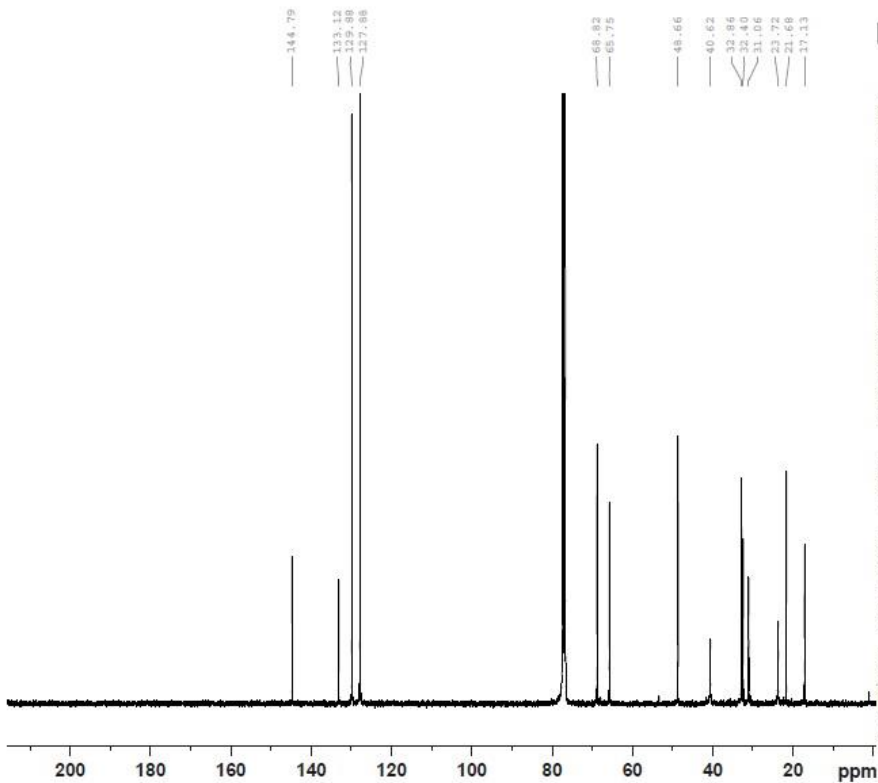
Current Data Parameters
 NAME 20131126-sh
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131126
 Time 8.39
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 125.4
 DW 62.400 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1324710 MHz
 NUC1 1H
 P1 9.50 usec
 PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Spekter 5. ^1H NMR-spekter av TsCl-sykloheksanol 20.



Current Data Parameters
 NAME 20131126-sh
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20131126
 Time 9.38
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 1024
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.28
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 100.6228293 MHz
 NUC1 13C
 P1 7.50 usec
 PLW1 107.00000000 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.24300000 W
 PLW13 0.14440000 W

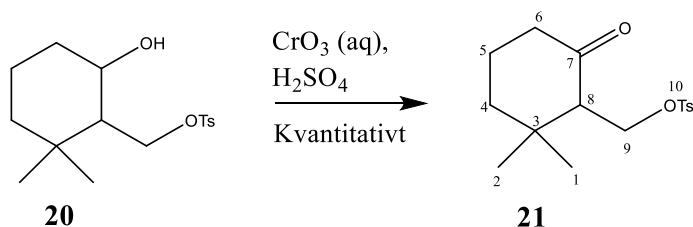
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127690 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Spekter 6. ^{13}C - NMR-spekter av TsCl-sykloheksanol 20.

5.4 SYNTSE AV 3,3-DIMETYL-2-TOSYLMETYLSYKLOHEKSANON

(21)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Framgangsmåte:

Ei løysing av sykloheksanol **20** (15,17 g, 0,049 mol) i aceton (304 mL) under N₂-atmosfære og røring vart tilsett eit overskot av Jones-reagens ved 0°C, for å reagere i 30 min. Acetonet vart så dampa av, og løysinga vart fortynna i med vatn. Vassfasa vart vaska tre gonger med dietyleter. Oppsamla organisk fase vart tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei gul olje av produktet **21**.

Preparering av Jones-reagens: [46]

Løyste CrO₃ (13,4 g) i vatn (20 mL) og nedkjølte på isbad. Tilsette konsentrert svovelsyre (11,5 mL). Fortynna løysinga til 50 mL med ionefritt vatn, dette gav 8 M reagens.

Data:

Utbytte: Kvantitativt

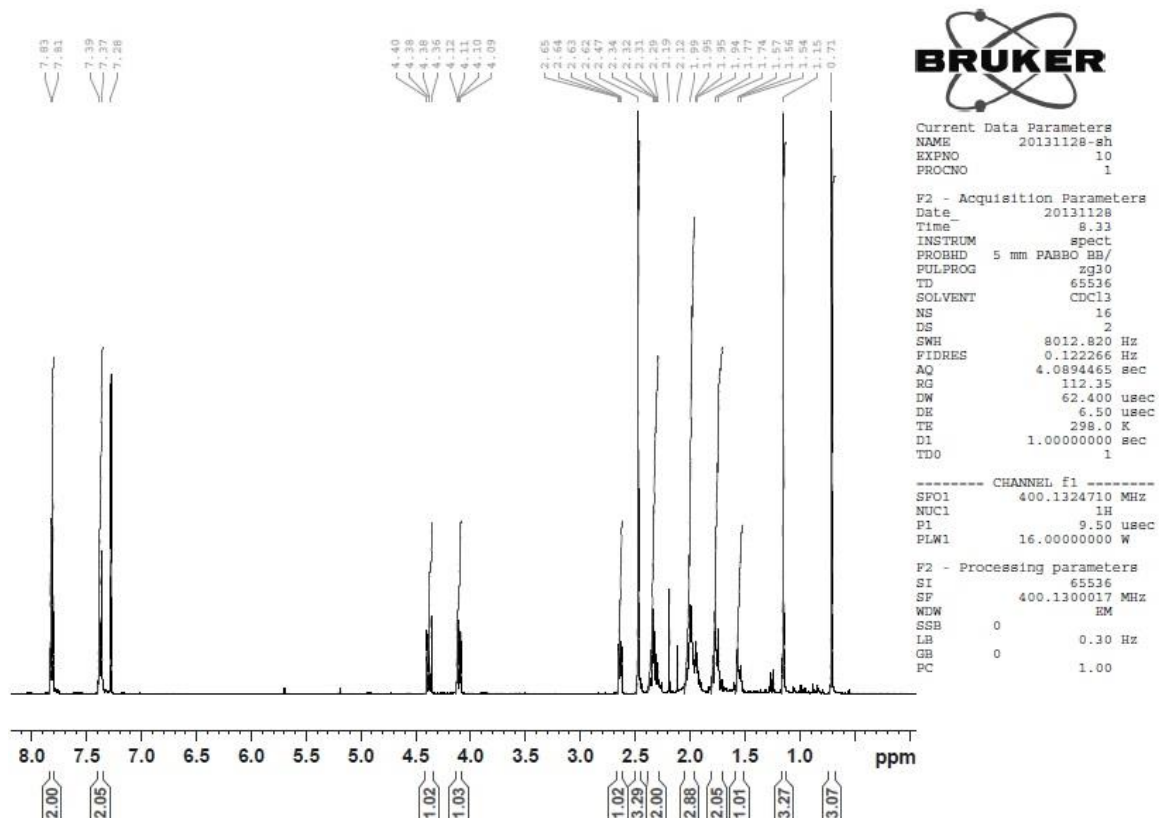
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.71 (s, 3H, H₁/H₂), δ 1.15 (s, 3H, H₁/H₂), δ 2.47, δ 1.50 – 2.35 (m, 7H, H₄-H₆, H₈), (s, 3H, H₁₀), δ 4.10 (m, 1H, H₉), δ 4.38 (m, 1H, H₉), δ 7.38 (d, 2H, J= 8Hz, H₁₀), δ 7.82 (d, 2H, J=8Hz, H₁/H₂).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 21, 23, (C₁, C₂), δ 30, 39, 40, (C₄-C₆), δ 41, (C₁₀), δ 59 (C₉), δ 66 (C₈), δ 128 (C₁₀), δ 130 (C₁₀), δ 133 (C₁₀), δ 145 (C₁₀), δ 209 (C₇).

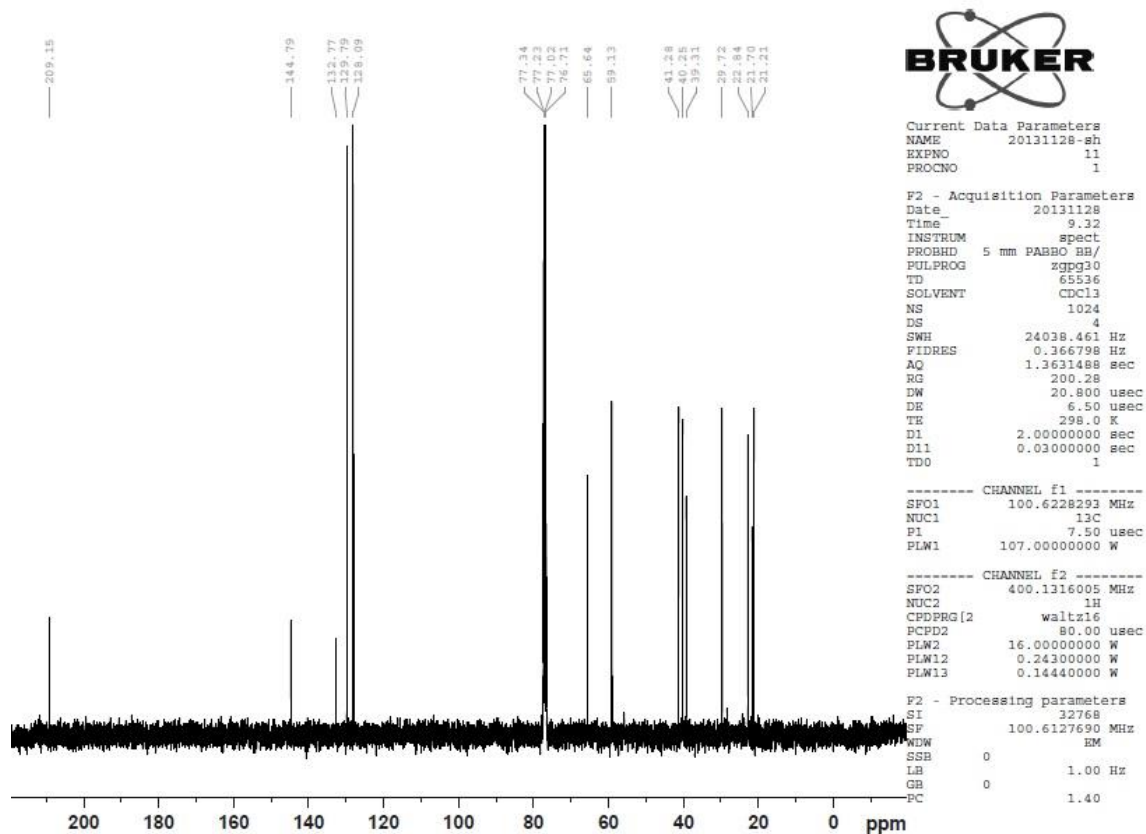
IR: 2946 (C-H, sp³), 1712 (C=O) cm⁻¹.

Noko forureining kan sjåast i spektra.

Molekylet er kjend frå litteraturen.



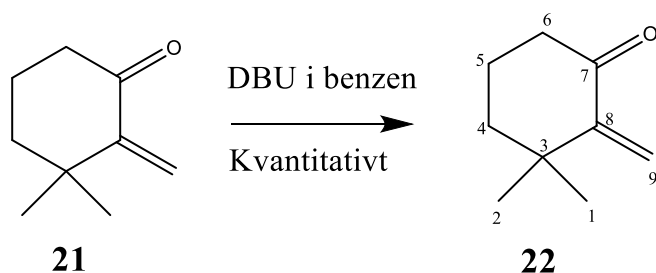
Spekter 7. ^1H NMR-spekter av TsCl-sykloheksanon 21.



Spekter 8. ^{13}C -NMR-spekter av TsCl-sykloheksanon 21.

5.5 SYNTSE AV 3,3-DIMETYL-2-METYLENSYKLOHEKSANON (22)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Framgangsmåte:

Sykloheksanon **21** (15,1 g, 0,049 mol) vart løyst i benzen (300 mL) under N₂-atmosfære og røring. Tilsette DBU (7,32 mL, 0,049 mol) og lèt reagere i fire timar. Overvaka reaksjonen med UV-TLC.

Vaska så løysinga med vatn, samla opp organisk fase, og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei oransje olje som vart rensa med *flash*-kolonnekromatografi som gav metylensykloheksanon **22**.

Data:

Utbytte: Kvantitativt

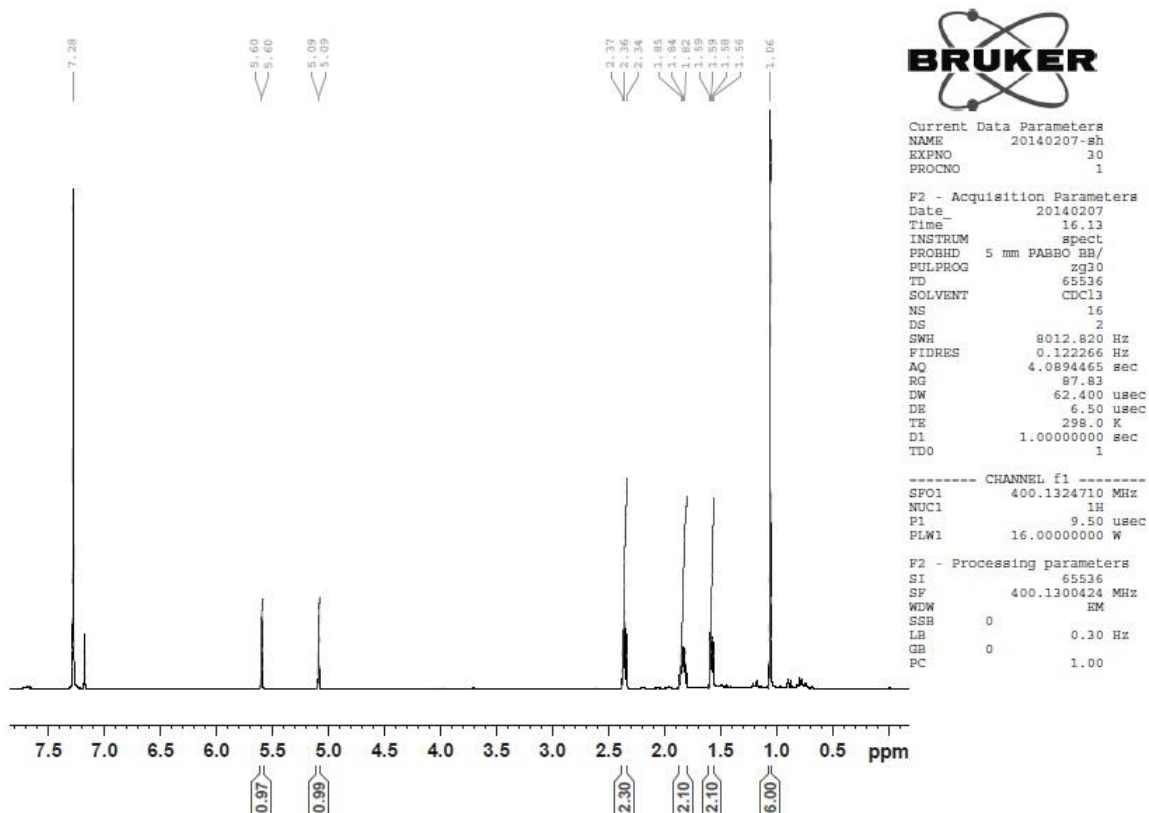
R_f: 0,7 (25% etylacetat i heksan)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 6H, H₁-H₂), δ 1.57 (t, 2H, J=8Hz, H₄), δ 1.84 (t, 2H, J=6Hz, H₅), δ 2.36 (t, 2H, J=6Hz, H₆), δ 5.09 (s, 1H, H₉), δ 5.60 (s, 1H, H₉).

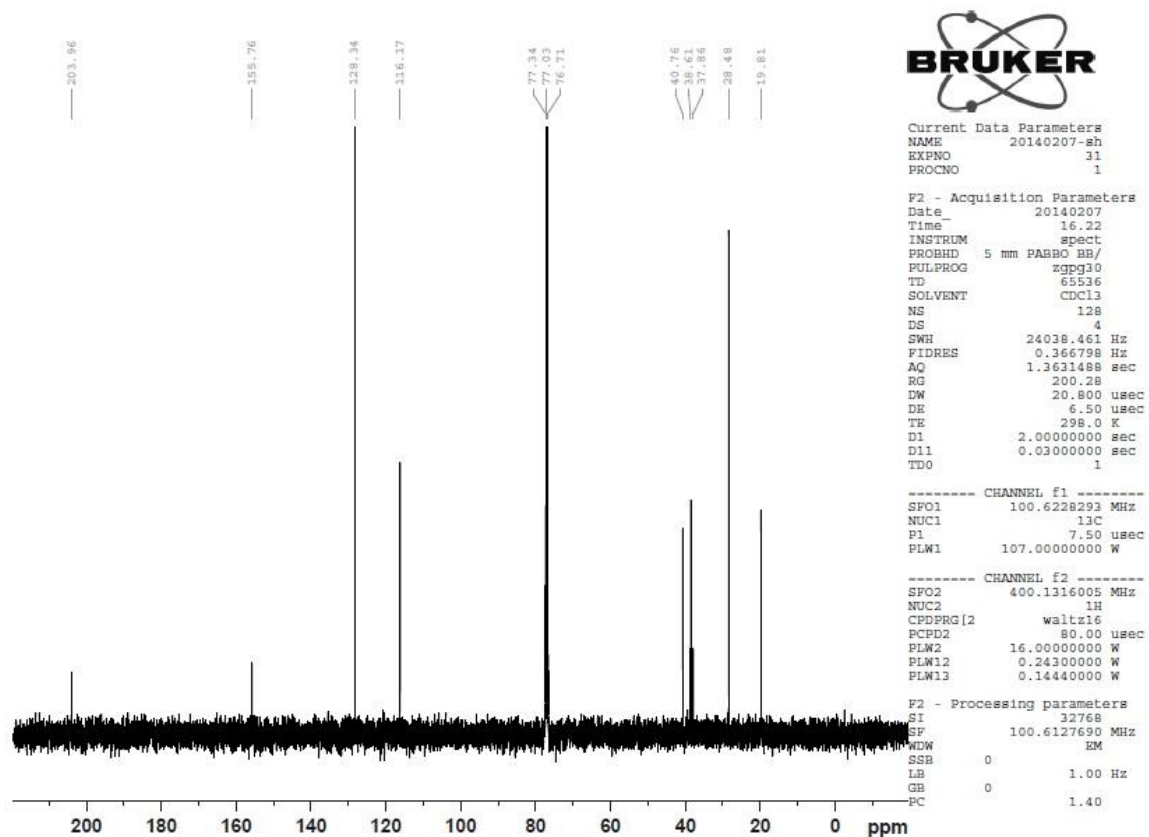
¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 20, 29, (C₁, C₂), δ 38, 39, 41, (C₄-C₆), δ 116(C₉), δ 128 (C₉), δ 156 (C₈), δ 204 (C₇).

IR: 2929 (C-H, sp³), 2871 (C-H, sp³), 1717 (C=O) cm⁻¹.

Molekylet er kjend frå litteraturen.



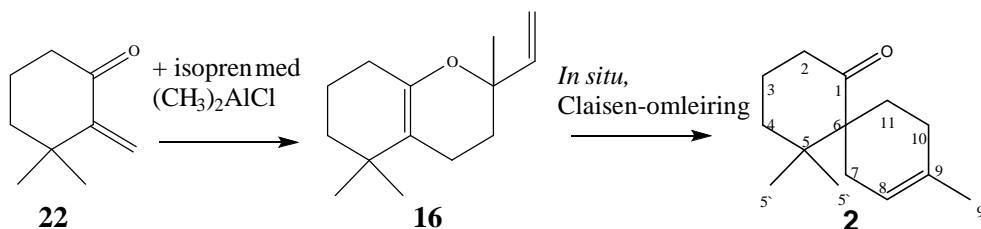
Spekter 9. ^1H -NMR-spekter av 2-metylen-sykloheksanon 22.



Spekter 10. ^{13}C -NMR-spekter av 2-metylen-sykloheksanon 22.

5.6 MIKROBØLGJESYNTSE AV 5,5,9-TRIMETYLSPIRO[5.5]UNDEK-8-EN-1-ON (2)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* [2]



Framgangsmåte:

Ei blanding av metylensykloheksanon **22** (1 g, 0,0072 mol) vart løyst med isopren (3,6 mL, 0,036 mol) ved røring under N_2 -atmosfære og vart nedkjølt til -10°C . Tilsette 1M dimetylaluminiumklorid i heksan (8,8 mL, 0,0088 mol) sakte over fem minuttar. Overførte løysinga til teflonkammer, og plasserte glasbeholdaren med glykol inn i kammeret. Behaldaren vart så forseglad og satt inn i mikrobølgeovnen (12 min, 160°C) Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyler, og vaska med ei metta saltløysing og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei oransje olje.

Data:

Utbytte:33%

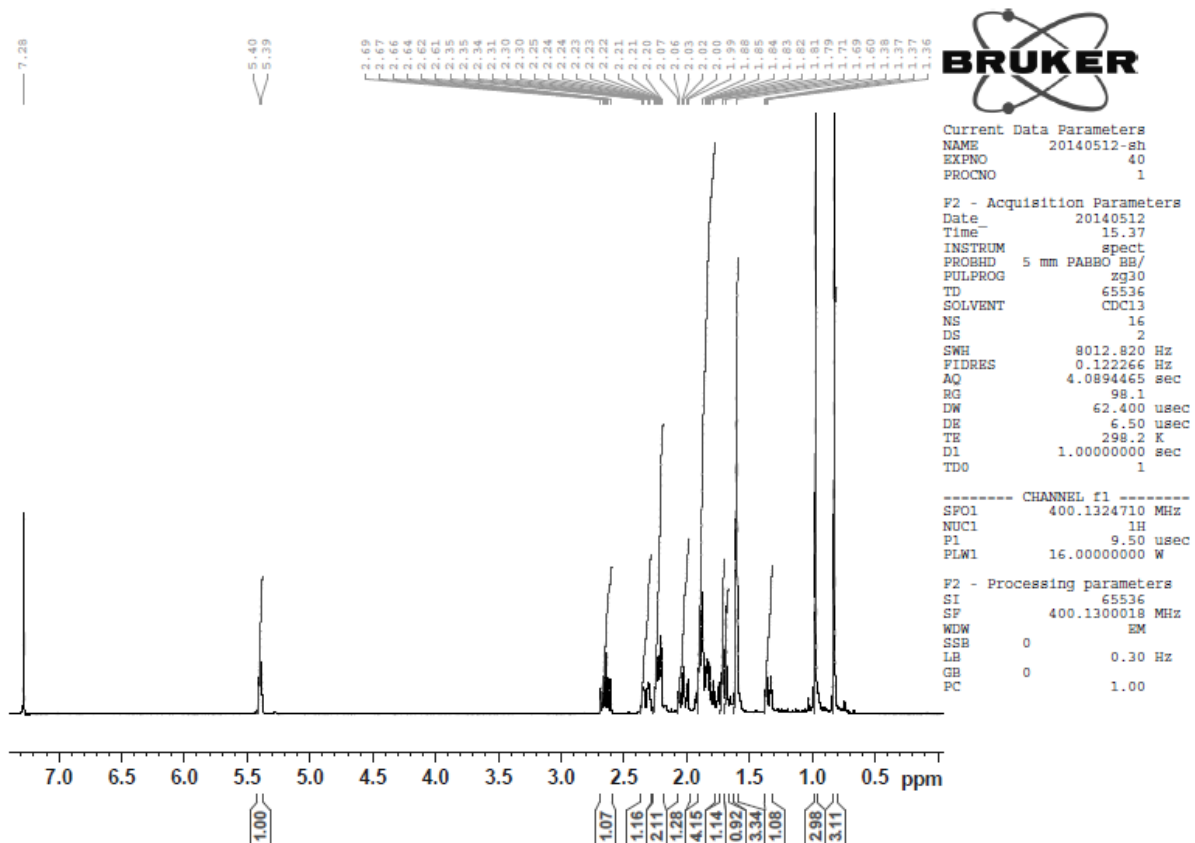
R_f : 0,36 (1:9 etylacetat i heksan)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.83 (s, 3H, $\text{H}_{5'}/\text{H}_{5''}$), δ 0.97 (s, 3H, $\text{H}_{5'}/\text{H}_{5''}$), δ 1.34 (dm, 1H, $J=13\text{Hz}$, H_4), δ 1.60 (s (br), 3H, H_9), δ 1.7 (ds, 2H, $J=4\text{Hz}$, H_7), δ 1.7-1.9 (m, 4H, $\text{H}_{2/3/4/7/10/11}$), δ 2.03 (td, 1H, $J=15\text{Hz}$, H_3), δ 2.20-2.26 (m, 2H, H_{11}), δ 2.27-2.38 (dm, 1H, $J=2\text{Hz}$, H_{10}), δ 2.63 (dt, 1H, $J=2\text{Hz}$, H_2), δ 5.40 (d (br), 1H, $J=3\text{Hz}$, H_8).

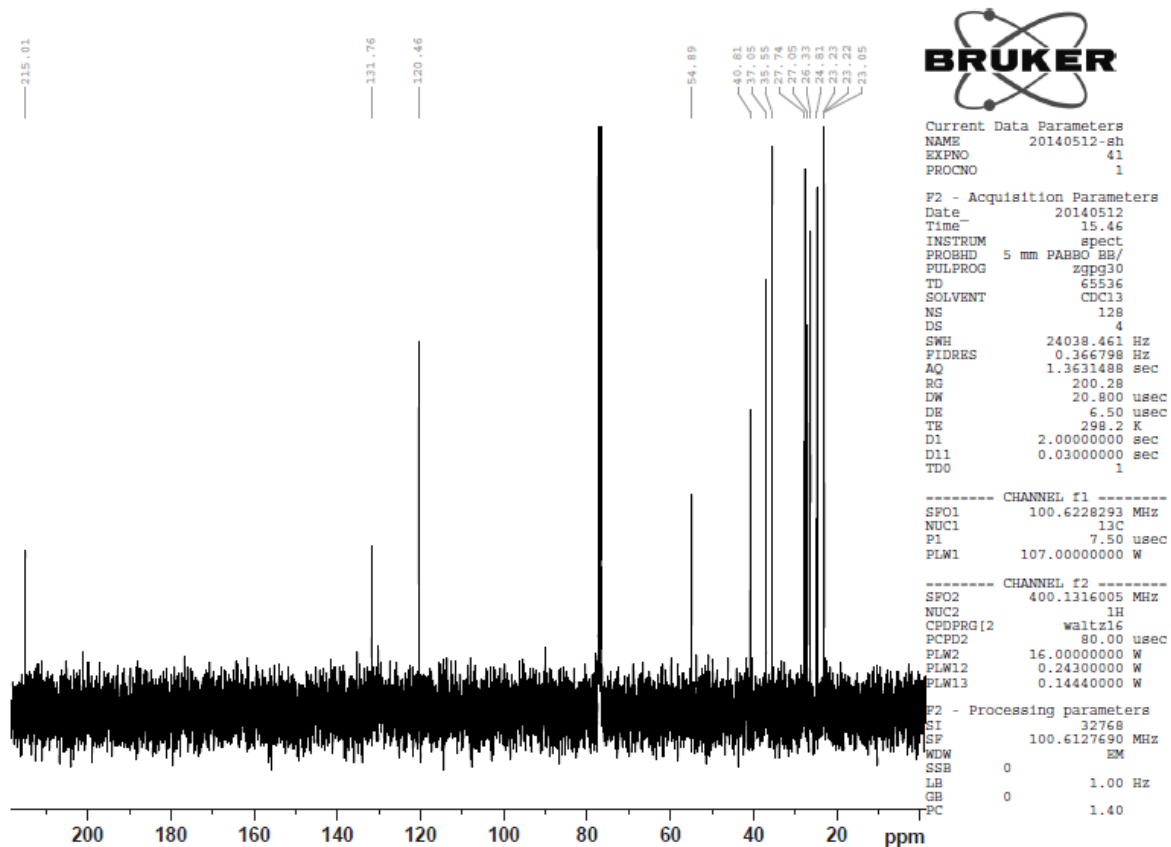
$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 23.04, (C_9), 23.01, (C_3), δ 23.23, (C_5), 24.81, (C_5), 26.33 (C_7), 27.05 (C_{11}), 27.37 (C_{10}), 37.05 (C_4), δ 37.05(C_2), δ 40.81 (C_5), δ 54.88 (C_6), δ 120 (C_8), δ 132 (C_9), δ 140.81 (C_8), δ 215 (C_1).

IR: 2959 (C-H, sp^3), 1702 (C=O) cm^{-1} .

Molekylet er kjend frå litteraturen.



Spekter 11. ^1H -NMR-spekter av spiroketon 2.

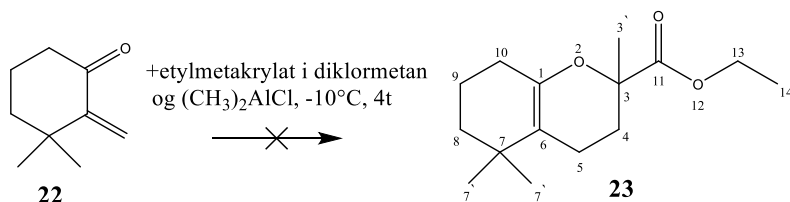


Spekter 12. ^{13}C -NMR-spekter av spiroketon 2.

5.7 FORSØK PÅ SYNTESE AV ETYL-(3,7,7-TRIMETYL-2-OKSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-ENYL)KARBOKSYLAT (23)

METODE 1

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Framgangsmåte:

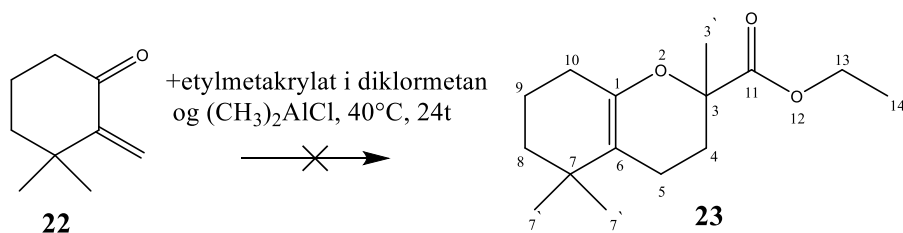
Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i diklormetan (10 mL) og etylmetakrylat (2,9 mL, 0,0234 mol) vart tilsett. Dette vart kjølt ned til -10°C med røring. Tilsette 25% dimetylaluminiumklorid i heksan langsamt i fem min. Løysinga vart satt til å reagere i fire timar ved romtemperatur. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyleter, og vaska med ei metta saltløysing og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei brun olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <1%

METODE 2

Metoden er basert på tidligere arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Framgangsmåte:

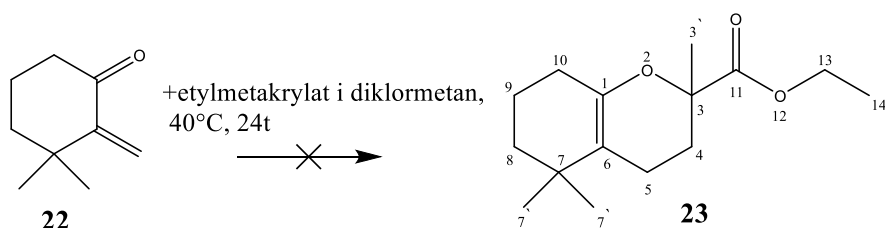
Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i diklormetan (10 mL) og etylmetakrylat (2,9 mL, 0,0234 mol) vart tilsett. Ei løysing med 25% dimetylaluminiumklorid i heksan vart så tilsett langsamt i fem min. Løysinga vart varma opp til reflux ved 40°C og satt til å reagere over natt. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyler, og vaska med ei metta saltløyning og tørka (MgSO_4). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei brun olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <5%

METODE 3

Metoden er basert på tidligere arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Framgangsmåte:

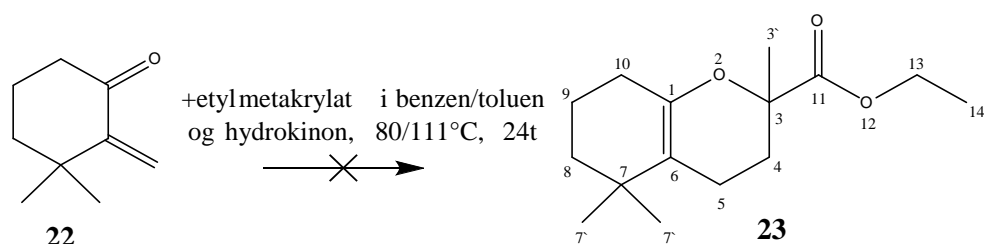
Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i diklormetan (10 mL) og etylmetakrylat (2,9 mL, 0,0234 mol) vart tilsett. Løysinga vart varma opp til reflux ved 40°C og satt til å reagere over natt. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyleter, og vaska med ei metta saltløsning og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei brun olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <5%

METODE 4

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Framgangsmåte:

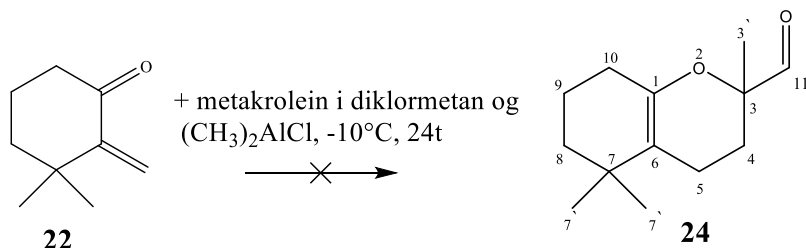
Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i løysemiddel (10 mL) og etylmetakrylatet (2,91 mL, 0,0234 mol) vart tilsett i lag med hydrokinon (10 mg). Løysinga vart varma opp til reflux ved 80/111°C og satt til å reagere over natt. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over dietyleter (250 mL) så filtrert og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei oransje olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <1% [Tabell 2, s.62]

5.8 FORSØK PÅ SYNTESE AV 3-OKSAMETYL-3,7,7-TRIMETYL-2-OXSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (24)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Framgangsmåte:

Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i diklormetan (10 mL), tilsette metakrolein (1,94 mL, 0,0234 mol) og kjølte ned til -10°C med røring. Ei løysing med 25% dimetylaluminiumklorid i heksan vart så tilsett langsamt i fem min og satt til å reagere over natt. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyler, og vaska med ei metta saltløysing og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei brun olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

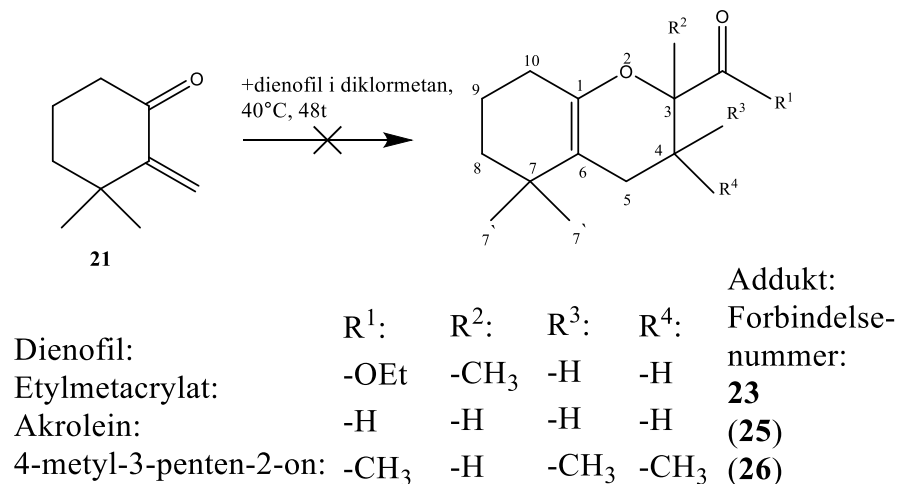
Data:

Utbytte: <1%

5.9 FORSØK PÅ SYNTSE AV ULIKE 7,7-TRIMETYL-2-OKSAIBISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN-STRUKTURAR

METODE 1

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Ireland *et al.* [29b]



Framgangsmåte:

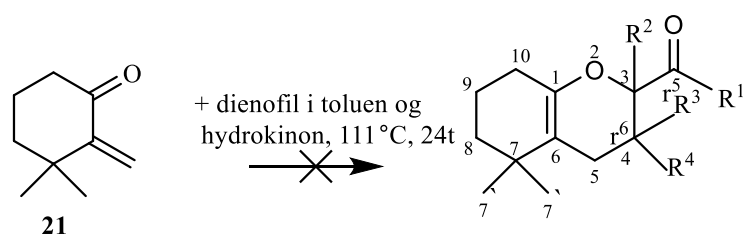
Metylensykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i diklormetan (10 mL) og dienofilen (0,0234 mol) vart tilsett. Løysinga vart varma opp til reflux ved 40°C og satt til å reagere i 48t. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over isvatn (100 mL) for så å verta ekstrahert med dietyleter, og vaska med ei metta saltløysing og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei oransje olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <5% [Tabell 3, s.62]

METODE 2

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Adams *et al.* [25a]



Dienofil:	R ¹ :	R ² :	R ³ :	R ⁴ :	r ⁵ :	r ⁶ :	Addukt: Forbindelse- nummer:
3-buten-2-on:	-CH ₃	-H	-H	-H			(27)
Akrolein dietylacetal:	-OEt	-H	-H	-H	-OEt		(28)
Etyl-2-diazoacetat:	-OEt	-H		=N		N	(29)
Isopren:	-CH ₃	-H	-H	-H	=CH ₂		(2)

Framgangsmåte:

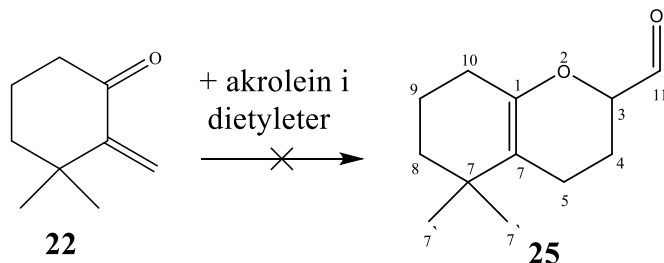
Metylsykloheksanon **22** (1 g, 0,0078 mol) vart løyst i toluen (10 mL) og dienofil (0,0234 mol) og hydrokinon (10 mg) vart tilsett. Løysinga vart varma opp til reflux ved 111°C og satt til å reagere over natt. Reaksjonen vart quencha ved å helle den over dietyler (250 mL) så filtrert og tørka (MgSO₄). Oppkonsentrering *in vacuo* gav ei oransje olje som vart rensa med kolonnekromatografi. Dette gav ikkje noko produkt.

Data:

Utbytte: <1% [Tabell 4, s.63]

5.10 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE AV 3-OXSAMETYL-7,7-TRIMETYL-2-OXSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (25)

Metoden er basert på tidligere arbeid av Antonsen *et al.* [2]



Framgangsmåte:

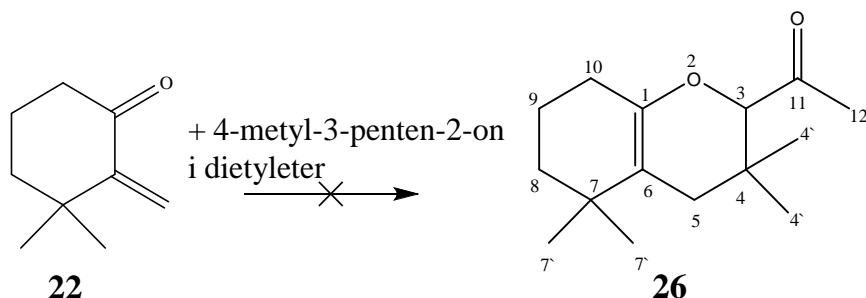
Ei blanding av metylensykloheksanon **22** (0,50 g, 0,0036 mol) og akrolein (0,40 g, 0,0072 mol) vart løyst i dietyleter opp til 12 mL-merket i glas-reaksjonskammeret, med røremagnet. Reaksjonskammeret vart satt opp i trykkbeholdaren og dietyleter vart tilsett opp til 12 mL-merket. Trykkbeholdaren vart så forseгла og satt i mikrobølgeovnen. [Tabell 5, s.63] Etter nedkjølinga vart prøva oppkonsentrert *in vacuo* og rensa med kolonnekromatografi. Produktet vart ikkje danna.

Data:

Utbytte: <10% [Tabell 5, s.63]

5.11 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE MED 3-ACETYL-4,4,7,7-TETRAMETYL-2-OKSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (26)

Metoden er basert på tidlegare arbeid av Antonsen *et al.* [2]



Framgangsmåte:

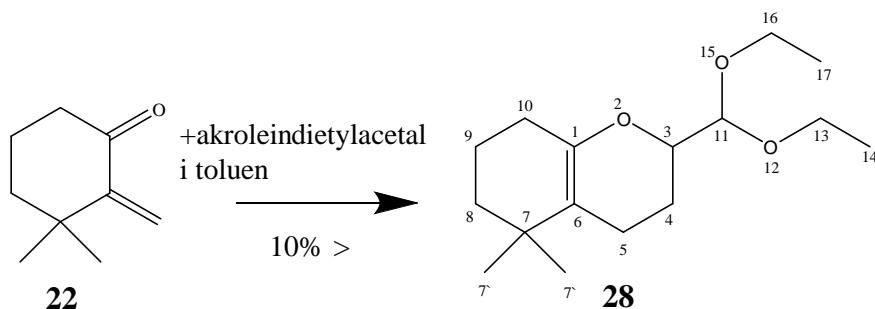
Ei blanding av metylensykloheksanon **22** (0,50 g, 0,0036 mol) og 4-metyl-3-penten-2-on (0,83 mL, 0,0072 mol) vart løyst i dietyleter opp til 12 mL-merket i glas-reaksjonskammeret, med røremagnet og vevflonknapp. Reaksjonskammeret vart satt opp i trykkbeholdaren og dietyleter vart tilsett opp til 12 mL-merket. Trykkbeholdaren vart så forseгла og satt i mikrobølgeomnen. [Tabell 6, s.64] Prøven vart nedkjølt og oppkonsentrert *in vacuo* som gav ei svart væske. Råproduktet vart så rensa med kolonnekromatografi. Produktet vart ikkje danna.

Data:

Utbytte: <10% [Tabell 6, s.64]

5.12 FORSØK PÅ MIKROBØLGJESYNTSE AV 3-(DIETOKSYMETYL)-7,7-DIMETYL-2-OXSABISYKLO[4.4.0]DEK-1(6)-EN (28)

Metoden er basert på tidligere arbeid av Antonsen *et al.* [2]



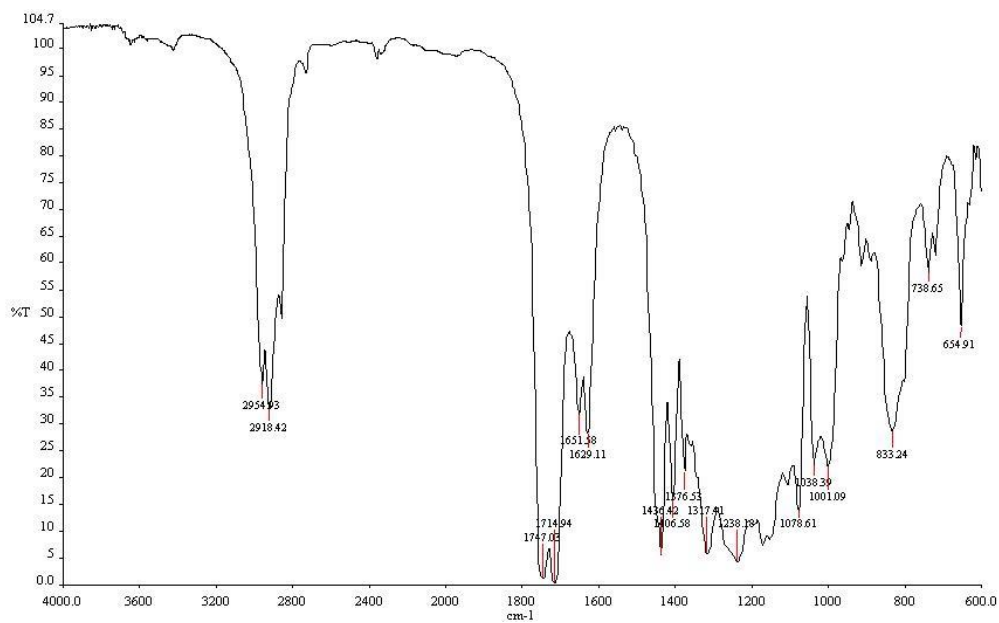
Framgangsmåte:

Ei blanding av metylensykloheksanon **22** (1 g, 0,0072 mol) vart løyst med akroleindietylacetal (5,48 mL, 0,036 mol) i teflonkammeret, og plasserte glasbeholdaren med glykol inn i kammeret. Behaldaren vart så forseгла og satt in i mikrobølgjeomnen (12 min, 160°C). Reaksjonen vart så filtrert og oppkonsentrert *in vacuo*, som gav ei oransje olje.

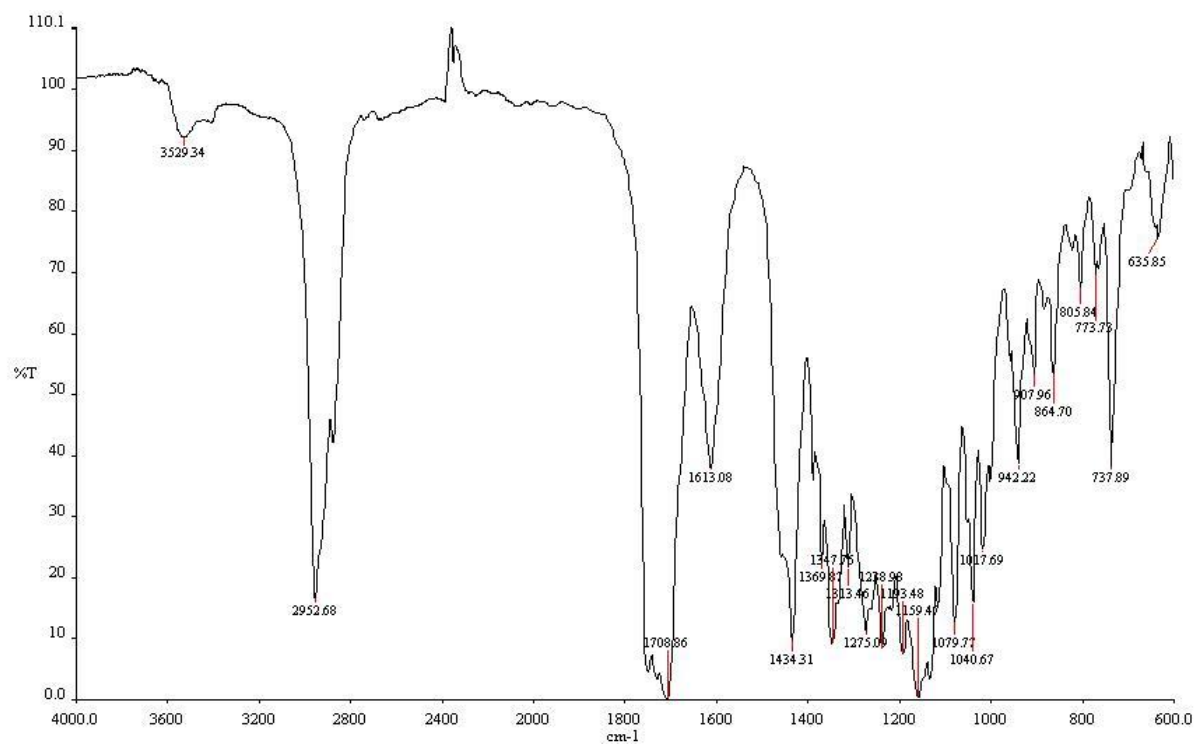
Data:

Råutbytte: 158%

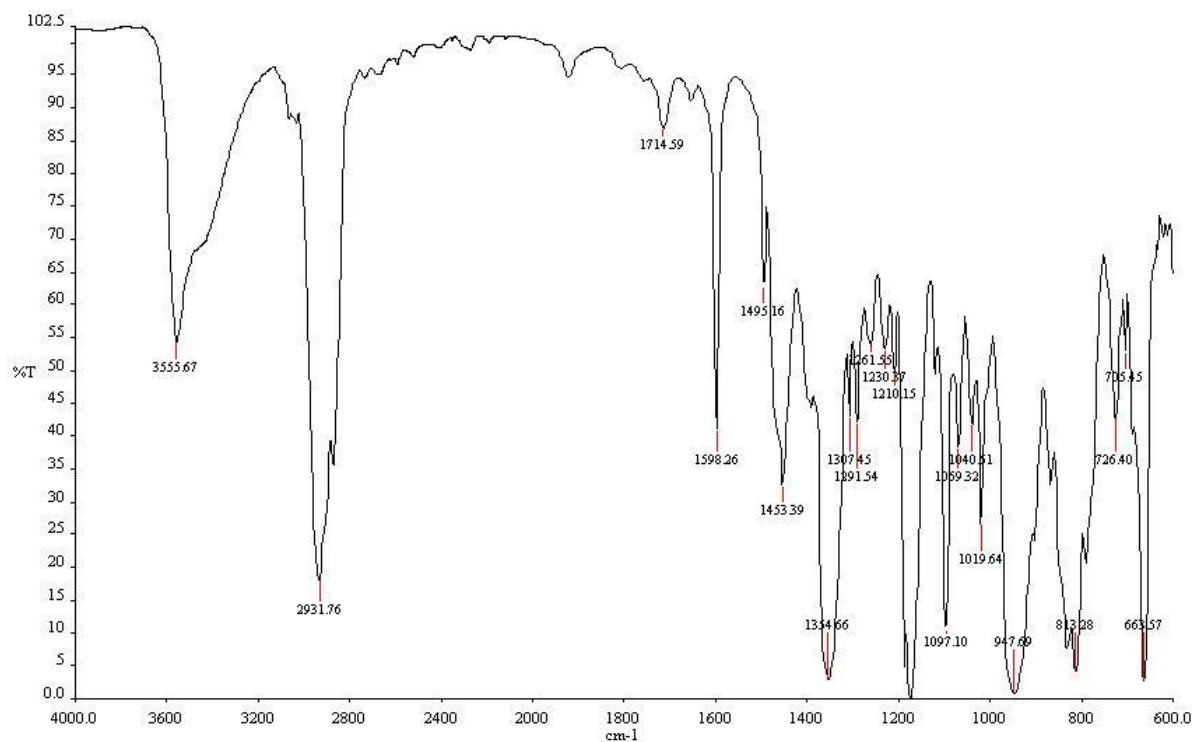
6 VEDLEGG



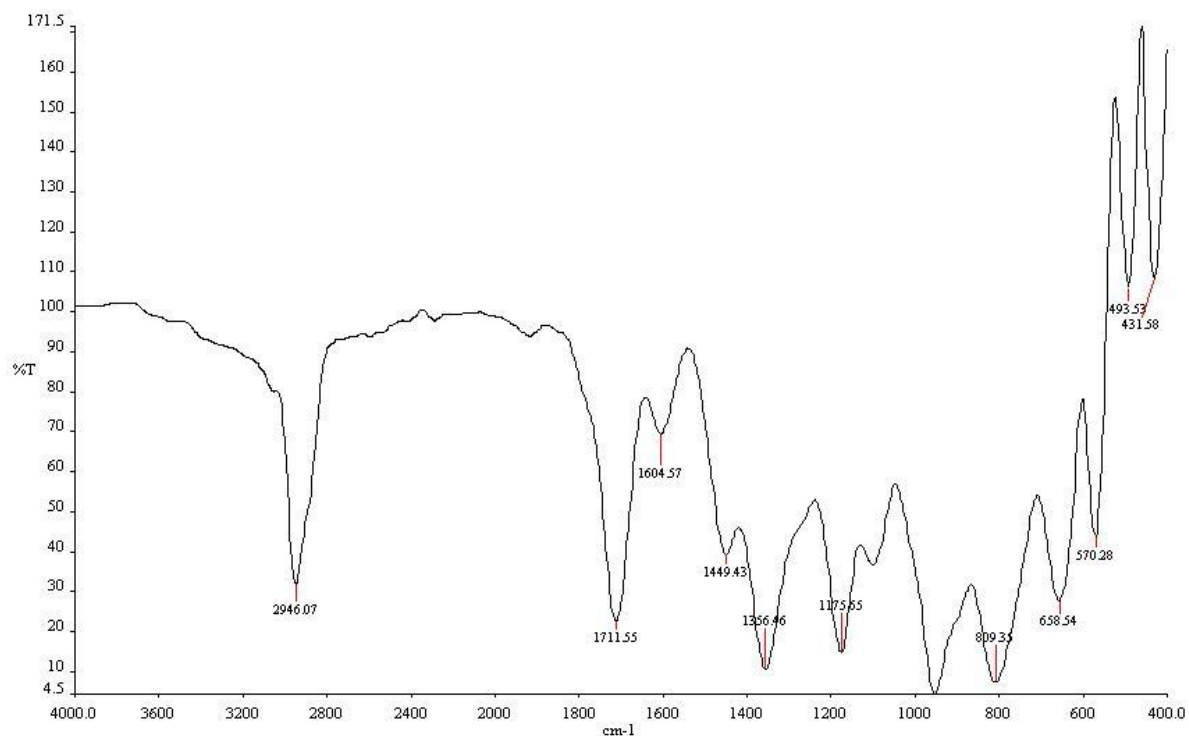
Spekter 13. IR-spekter av keton 18.



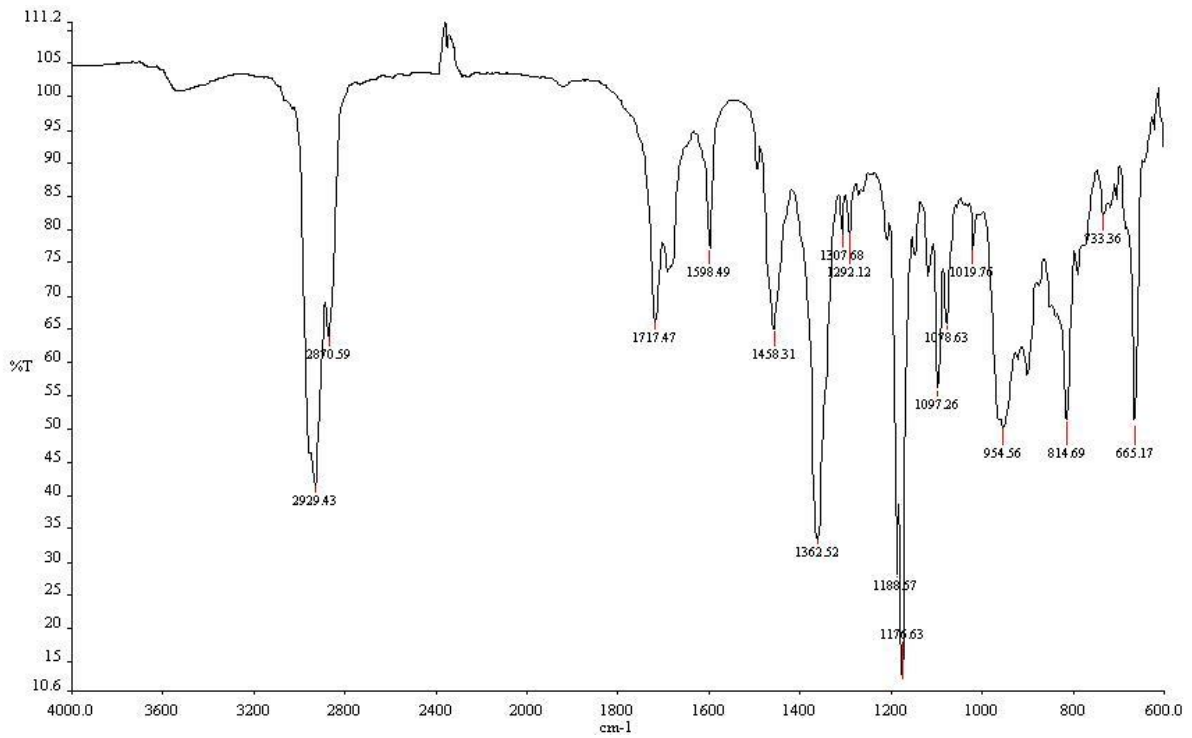
Spekter 14. IR-spekter av β -ketoester 19.



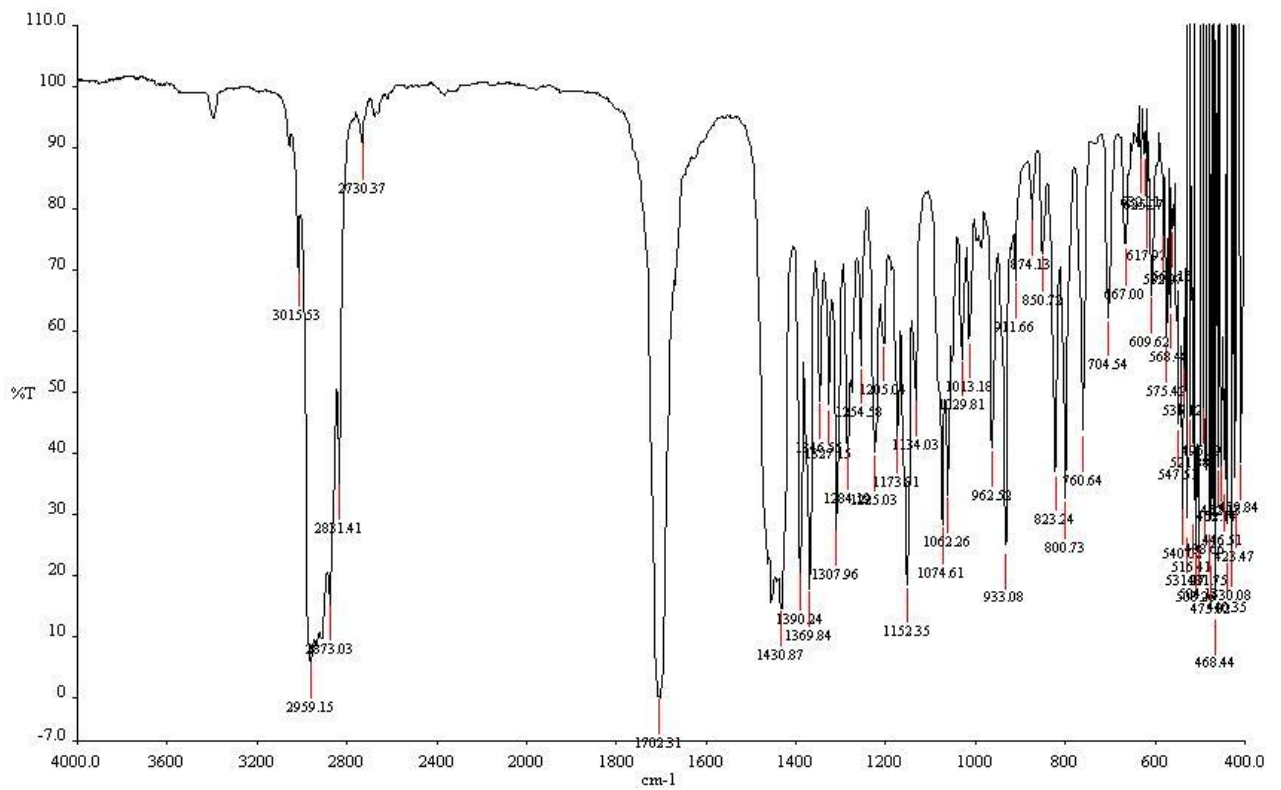
Spekter 15. IR-spekter av TsCl-sykloheksanol **20**.



Spekter 16. IR-spekter av TsCl-sykloheksanon **21**.



Spekter 17. IR-spekter av 2-metylen-sykloheksanon 22.



Spekter 18. IR-spekter av spiroketon 2.

Tabell 2. Tabellen syner resultatata frå forsøk på syntesa av **23**.

Dienofil	Løsemiddel	Addukt [g] [mol]	Råutbytte [%]
Etylmetakrylat	Benzen	1,27 0,00503	64,4
Etylmetakrylat	Toluen	1,69 0,00669	85,7

Tabell 3. Tabellen syner resultatata frå HDA-syntesa med 48t syntesetid.

Dienofil	Volum, mengd [mL] [mol]	Addukt [g] [mol]	Råutbytte [%]	Addukt: Produkt- nummer
Etylmetakrylat	2,91 0,0234	1,66 0,00662	28,3	23
Akrolein	1,62 0,0234	0,758 0,00364	46,7	(25)
4-Metyl-3-penten- 2-on	2,68 0,0234	1,75 0,00743	95,3	(26)

Tabell 4. Tabellen syner resultatata frå HDA-syntesa med ulike dienofilar ved 111°C over natt.

Dienofil	Volum, mengd [mL] [mol]	Råprodukt [g] [mol]	Råutbytte [%]	Addukt: Produkt- nummer
3-Buten-2-on	1,95 0,0234	3,19 0,0153	196	(27)
Akroleindietylacetal	3,57 0,0234	2,47 0,00921	118	(28)
Etyldiazoacetat	2,47 0,0234	5,63 0,0223	286	(29)
Isopren	2,34 0,0234	1,04 0,00504	65	(2)

Tabell 5. Tabellen synar forsøk på HDA-syntese i mikrobølgeovn med akrolein som dienofil.

Effekt[Watt]	Oppvarmings- tid[min]	Syntesetid [min]	Temperatur [°C]	Råutbytte [%]
700	1	20	100	60
900	1	30	120	Trykk-kammer smelta

Tabell 6. Tabellen syner forsøk på HDA-syntese med mikrobølger med 4-metyl-3-penten-2-on som dienofil.

Prøve- nummer	Effekt [Watt]	Oppvarmings- tid [min]	Syntesetid [min]	Temperatur [°C]	Råprodukt [g] [mol]	Råutbytte [%]
1	500	5	30	120	0,47 0,0020	55
2	500	6	60	140	0,42 0,0018	50
3	600	20	120	160	0,39 0,0040	109
4	550	10	90	150	0,23 0,00097	27
5	500	10	80	160	0,74 0,0031	86
6	500	10	120	140	0,67 0,0028	78
7	600	1	10	140	0,65 0,0028	76
8	550	5	90	150	0,84 0,0035	98
9	600	1	30	160	0,88 0,0037	103

7 REFERANSAR

- [1] J. D. Hepworth in 2.24 - Pyrans and Fused Pyrans: (iii) Synthesis and Applications, Vol. Eds.: A. R. Katritzky and C. W. Rees), Pergamon, Oxford, 1984, pp. 737-883.
- [2] S. G. Antonsen, Y. H. Stenstrøm and L. Skattebøl in Synthesis towards β -chamigrene (a sesquiterpene), Master-student UMB, Ås, 2012, p. s. 86.
- [3] a) J. M. Evans, C. S. Fake, T. C. Hamilton, R. H. Poyser and E. A. Watts, Journal of Medicinal Chemistry 1983, 26, 1582-1589; b) J. T. North, D. R. Kronenthal, A. J. Pullockaran, S. D. Real and H. Y. Chen, The Journal of Organic Chemistry 1995, 60, 3397-3400.
- [4] a) R. S. Varma and V. V. Namboodiri, Chemical Communications 2001, 643-644; b) P. T. Kaye and X. W. Nocanda, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 2000, 1331-1332.
- [5] S. Antonsen, Y. H. Stenstrøm and L. Skattebøl.
- [6] J. D. Martin, C. Perez and J. L. Ravelo, Journal of the American Chemical Society 1986, 108, 7801-7811.
- [7] A. Loupy, Microwaves in organic synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, s. 2-14.
- [8] R. L. Sørensen in Microwave assisted [2+2]-cycloaddition Reactions of allene esters with alkenes for the Synthesis of cyclobutanes, Master-thesis UMB, 2009, p. 162.
- [9] O. Diels and K. Alder, Justus Liebigs Annalen der Chemie 1928, 460, s. 122.
- [10] a) K. N. Houk, Accounts of Chemical Research 1975, 8, 361-369; b) K. Fukui, T. Yonezawa and H. Shingu, The Journal of Chemical Physics 1952, 20, 722-725.
- [11] K. Alder and G. Stein, Angew. Chem 1937, 50, 510.
- [12] F. A. Carey and R. M. Giuliano, Organic chemistry, McGraw-Hill, New York, 2011, 8.
- [13] M. J. S. Dewar, S. Olivella and J. J. P. Stewart, Journal of the American Chemical Society 1986, 108, 5771-5779.
- [14] J. G. Smith, Organic chemistry, McGraw-Hill, Boston, Mass., 2011, 588-589.

- [15] N. M. Karpiak, H. A. Marshalok, M. D. Fedevich, I. K. Avdosieva and Y. P. Kovalskyi, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2008, 44, 1334-1338.
- [16] J. Thorhauge, M. Johannsen and K. A. Jørgensen, *Angewandte Chemie International Edition* 1998, 37, 2404-2406.
- [17] S. G. Warren and P. Wyatt, *Organic synthesis: the disconnection approach*, Wiley-Blackwell, Oxford, 2008.
- [18] Wikipedia in Electrocyclic addition of butadiene and ethene., 2014 Wikipedia, 2009, 07.05.12,
http://en.wikipedia.org/wiki/File:Butadiene_Ethene_Cycloaddition123.png
- [19] I. Fleming, *Frontier orbitals and organic chemical reactions*, Wiley, London, 1976.
- [20] R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Journal of the American Chemical Society* 1965, 87, 395-397.
- [21] W. Carruthers and I. Coldham, *Modern methods of organic synthesis*, Cambridge University Press, 2004, 185-189.
- [22] K. L. Williamson and Y. F. Li, *Journal of the American Chemical Society* 1970, 92, s. 7385-7389.
- [23] a) D. C. Kapeller and S. Bräse, *ACS Combinatorial Science* 2011, 13, 554-561; b) T. Ozawa, T. Kurahashi and S. Matsubara, *Organic Letters* 2011, 13, 5390-5393; c) E. Van der Eycken, P. Appukkuttan, W. De Borggraeve, W. Dehaen, D. Dallinger and C. O. Kappe, *The Journal of Organic Chemistry* 2002, 67, 7904-7907; d) T. L. Gresham and T. R. Steadman, *Journal of the American Chemical Society* 1949, 71, 737-738; e) R. R. Schmidt, *Accounts of Chemical Research* 1986, 19, 250-259.
- [24] W. M. De Borggraeve, F. J. R. Rombouts, E. V. Van der Eycken, S. M. Toppet and G. J. Hoornaert, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 5693-5695.
- [25] a) J. Adams, C. Lepine-Frenette and D. M. Spero, *The Journal of Organic Chemistry* 1991, 56, 4494-4498; b) A. Borosy, G. Frater, U. Müller and F. Schröder, *Tetrahedron* 2009, 65, 10495-10505.
- [26] M. L. Read and L.-L. Gundersen, *The Journal of Organic Chemistry* 2013, 78, 1311-1316.

- [27] J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji and K. Ding, *Journal of the American Chemical Society* 2001, 124, 10-11.
- [28] M. Johannsen and K. Anker Jørgensen, *Tetrahedron* 1996, 52, 7321-7328.
- [29] a) B. Deguin and P. Vogel, *Journal of the American Chemical Society* 1992, 114, 9210-9211; b) R. E. Ireland, W. C. Dow, J. D. Godfrey and S. Thaisrivongs, *The Journal of Organic Chemistry* 1984, 49, 1001-1013.
- [30] a) L. Claisen, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 1912, 45, 3157-3166; b) C. D. Hurd and L. Schmerling, *Journal of the American Chemical Society* 1937, 59, 107-109.
- [31] a) S. Talukdar and A. Banerji, 1996, 26, 1051-1056. ; b) A. Srikrishna and R. R. Babu, *Tetrahedron* 2008, 64, 10501-10506.
- [32] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge and J. Rousell, *Tetrahedron Letters* 1986, 27, 279-282; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan and G. Majetich, *Tetrahedron Letters* 1986, 27, 4945-4948.
- [33] a) S. Caddick, *Tetrahedron* 1995, 51, 10403-10432; b) A. Stankiewicz, *Chemical Engineering Research and Design* 2006, 84, 511-521.
- [34] A. Loupy, *Microwaves in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, s. 148.
- [35] A. Loupy, *Microwaves in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, s. 7.
- [36] a) A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz and A. Moreno, *Chemical Society Reviews* 2005, 34, 164-178; b) P. de la Cruz, A. Díaz-Ortiz, J. García, M. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz and F. Langa, *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 1587-1590; c) A. Díaz-Ortiz, J. R. Carrillo, F. P. Cossío, M. a. J. Gómez-Escalonilla, A. de la Hoz, A. Moreno and P. Prieto, *Tetrahedron* 2000, 56, 1569-1577; d) S. Rigolet, P. Goncalo, J. Marie Melot and J. Vebrel, *Journal of Chemical Research, Synopses* 1998, 686-687; e) A. Loupy, *Microwaves in organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, s. 164.
- [37] B. L. Hayes, *Microwave synthesis: chemistry at the speed of light*, Cem Corp, 2002, s. 16- 36.
- [38] J. Sandstrand in *Dielektrikum*, Vol. Store Norske Leksikon, 02.04.2014,
<http://snl.no/dielektrikum>

- [39] F. Lied in Høyfrekvensoppvarming, Vol. Store norske leksikon, 02.04.2014, <http://snl.no/h%C3%B8yfrekvensoppvarming>
- [40] C. O. Kappe, D. Dallinger and S. Murphree, Practical microwave synthesis for organic chemists: strategies, instruments, and protocols, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, s. 1-22.
- [41] A. Aksdal and K. A. Rosvold in Elektrisk Oppvarming, Vol. Store norske leksikon, 02.04.2014, http://snl.no/elektrisk_oppvarming
- [42] Store norske leksikon in Dielektrisk Tap, Vol. 02.04.2014, http://snl.no/dielektrisk_tap
- [43] C. O. Kappe, D. Dallinger and S. Murphree, Practical microwave synthesis for organic chemists: strategies, instruments, and protocols, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, s. 46.
- [44] C. O. Kappe, D. Dallinger and S. Murphree, Practical microwave synthesis for organic chemists: strategies, instruments, and protocols, Wiley-VCH, Weinheim, 2009, s. 31-32.
- [45] A. Loupy, Microwaves in organic synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, 2006, s. 141-146.
- [46] J. D. White, R. W. Skeeane and G. L. Trammell, The Journal of Organic Chemistry 1985, 50, 1939-1948.
- [47] A. Tanaka, H. Uda and A. Yoshikoshi, Chemical Communications (London) 1968, 56-57.
- [48] G. Hoornaert, Bulletin des Sociétés Chimiques Belges 1994, 103, 583-589.