

Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2017 30 stp
Fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap

Syntesestudier mot insektferomonet lineatin

Synthetic studies toward the insect pheromone
lineatin

Sara Johanne Rønning
Kjemi og Bioteknologi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet.

Takk til hovedveileder, Professor Yngve Stenstrøm, for god veiledning og støtte. Jeg vil også takke biveiledere, Jens Nolsøe og Simen Antonsen, for god hjelp underveis. Jeg setter stor pris på all hjelp jeg har fått.

Takk til overingeniør Anne Gravdahl for hjelp og bestilling av kjemikalier. Takk til de andre studentene på gruppen og i korridoren både for faglig hjelp og godt samvær. Spesielt vil jeg takke Harrison Gallantree-Smith for praktiske tips og triks på laboratoriet.

Takk til familie og venner som har vært en god støtte under studiet.

Til slutt vil jeg takke verdens mest tålmodige samboer, Marius Hauge. Ord kan ikke beskrive hvor takknemlig jeg er.

Ås, Mai 2017.

Sara Johanne Rønning

Sammendrag

Målet med oppgaven var å utvikle en ny og bedre syntese av feromonet lineatin (**1**) gjennom en strategi hvor et eller fler av mellomproduktene også kan benyttes i syntesen av feromonet grandisol (**2**). Feromonene er tilstede i så små mengder i naturen at de må produseres på laboratorier for at de skal kunne benyttes for kontroll og innfangning av insektene som produserer disse. Denne oppgaven tar for seg flere strategier for å oppnå kjernestrukturen for lineatin (**1**).

Syntesestrategiene er basert på kommersielt tilgjengelige alkoholer, **16** og **26**, som ble manipulert frem til allenene **13** og **23**. Nøkkeltrinnet i syntesen er en intramolekylær [2+2]-sykloaddisjon av allen-en som gir 3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-skjelettet til lineatin (**1**). Dette mellomproduktet kan også benyttes i syntesen av grandisol (**2**).

Det var tre strategier involvert i oppgaven, hvor kun tredje strategi nådde et punkt hvor forsøk på sykloaddisjon var mulig. Da tiden var begrenset ble det kun interessant å se hvorvidt syklisering fungerte. Det ble utført på tre forsøk med allen-en **23**, men ingen gav ønsket bisyklisk produkt **22**.

Det ble erfart at noen reaksjoner ble bedre med erfaring, spesielt dannelse av allenet **13** i første strategi. Ved mer tid tilgjengelig kunne det vært interessant å se om allen-enet **12** hadde gitt bedre resultater enn allen-en **23**, og om sykloaddisjonen hadde fungert bedre på dette allen-enet.

Videre studier rundt trinnet vedrørende sykloaddisjon vil kunne medføre syntese av både lineatin og grandisol. På grunn av tidsbegrensinger ble ikke dette gjennomført i denne oppgaven, men studiene kom et godt stykke på vei. Arbeidet gjort i denne oppgaven og gjenværende trinn i eksisterende litteratur viser likevel at dette kan være en god syntesevei for lineatin (**1**) og grandisol (**2**).

Abstract

The goal was to find an improved synthesis of the pheromone lineatin (**1**) that would include an intermediate compound that can also be used for a synthesis of another pheromone, grandisol (**2**). Since only small quantities are available from nature, they need to be produced in the laboratory in sufficient amounts that can be used in control and capturing of the producing insects. This study explores different strategies to access the core structure featured in lineatin and grandisol.

The synthetic strategies were based on commercial available alcohols, **16** and **26**, manipulating them into the allenes **13** and **23**. Capitalizing on intramolecular [2+2] cycloaddition of an allene-ene motif as the pivotal transformation, the resulting [4+6]-bicyclic scaffold also serves as an access point to the natural product grandisol (**2**).

Three strategies were attempted, but only the latter went as far as experimenting with the cyclization. Because time was limited, the cyclization was not optimized, only put through test runs. In this step it was interesting to compare different allen-enes **23a-c**, but sadly none of them resulted in the bicyclic scaffold **22a-c**.

It was observed that some reactions went remarkably better with some experience, especially the making of allene **13**. With more time available, it would be interesting to see if the allen-ene **12** would give better results than the allene-ene **23**. It would also be interesting to compare the cyclisations of **12** and **23**.

Further studies of the cycloaddition would lead to synthesis of both lineatin (**1**) and grandisol (**2**), but due to time-limitations this was not thoroughly attempted in this study. Based on the suggested future work, it seems plausible that the synthesis of both pheromones could be completed using the new strategy.

Forkortelser

Bn	Benzyl
BuLi	Butyllitium
Cy	Sykloheksyl
d	Dublett
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin
DHP	Dihydropyran
DMF	Dimetylformamid
EtOAc	Etylacetat
Et ₂ O	Dietyleter
IR	Infrarød stråling
J	Koplingskonstant
m	Multipllett
MeLi	Metyllitium
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
NaSO ₄	Natriumsulfat
NMR	Kjernemagnetisk resonans
q	Kvartett
rt	Romtemperatur
s	Singlett
t	Tripllett
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
δ	Kjemisk skift

Generelle bemerkninger

Alle figurer og skjemaer i denne oppgaven ble produsert i programmet «ChemBioDraw Ultra 16.0».

Strukturene representerer ikke nødvendigvis molekylets romlige struktur.

Programmet er også benyttet for navnsetting av molekyler.

Alle NMR-spekter er bearbeidet i programmet «Mnova 11.0».

Ved skift-verdier for NMR-analyse er det benyttet punktum fremfor komma.

INNHALDSFORTEGNELSE

Forord	I
Sammendrag	II
Abstract	III
Forkortelser	IV
Generelle bemerkninger.....	V
1. Innledning	1
1.1 Naturprodukter	1
1.2 Terpener	1
1.3 Feromoner	3
1.4 Lineatin og grandisol	3
1.5 Mål med oppgaven	6
1.6 Syntesestrategier	6
2. Kjemisk bakgrunn	11
2.1 Allener	11
2.2 Sykloaddisjon	11
2.3 Mikrobølgerreaksjoner	12
2.4 Appel Reaksjonen	13
2.5 Arbuzov Reaksjonen	14
2.6 Wittig Reaksjonen.....	14
2.7 Palladiumkatalysert Krysskobling	15
3. Resultater og Diskusjon.....	17
3.1 Beskyttelse av OH-gruppe med THP.....	17
3.2 Syntese av allen-forbindelse 13	19
3.3 Syntese av halogenert 1-metylbut-1-en	20
3.4 Syntese av karboksylsyre og syrekloridet	21
3.5 Forsøk på alkylering og acylering av OH-gruppe.....	22
3.6 Forsøk på sykloaddisjon ved mikrobølgestråling	27
3.7 Sykloaddisjon med bruk av Lewis syre	28
4. Oppsummering og veien videre.....	31

5. Konklusjon	32
6. Eksperimentelt	33
6.1 Generelt	33
6.2 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran	34
6.3 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	36
6.4 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	37
6.5 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	38
6.6 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	39
6.7 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	40
6.8 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	41
6.9 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol	43
6.10 Syntese av 2,5-dimetylheksa-3,4-dien-2-ol	44
6.11 Syntese av 4-bromo-2-metylbut-1-en	46
6.12 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en	48
6.13 Syntese av 3-metylbut-3-ensyre	50
6.14 Syntese av 3-metylbut-3-enylklorid	52
6.15 Forsøk på syntese av 2-metyl-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)but-1-en	54
6.16 Forsøk på syntese av 2-((2,5-dimetyl-5-((3-metylbut-3-en-1-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran	55
6.17 Forsøk på syntese av 2-((2,5-dimetyl-5-((3-metylbut-3-en-1-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran	56
6.18 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl 3-metylbut-3-enoat	57
6.19 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl 3-metylbut-3-enoat	58
6.20 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat	59
6.21 Syntese av 3-metylbut-3-en-1-yl-2-(trifenyl-λ5-fosfaneyliden)acetat	61
6.22 Syntese av isobutyryl klorid	63
6.23 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl-4-metyl-penta-2,3-butadienoat	65
6.24 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl buta-2,3-dienoat	67

6.25 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl-penta-2,3-butadienoat	69
6.26 Forsøk syntese av (6 <i>R</i>)-6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3- oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on	71
6.27 Forsøk syntese av (6 <i>R</i>)-6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3- oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on	72
6.28 Forsøk syntese av (6 <i>R</i>)-6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on	73
6.29 Forsøk syntese av (6 <i>R,Z</i>)-8-etyliden-6-metyl-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on	74
Referanser	75

1. Innledning

1.1 Naturprodukter

Naturprodukter et vidt begrep for kjemiske forbindelser produsert naturlig i levende systemer. De er ofte delt inn i primære og sekundære metabolitter, hvor primære er generelle forbindelser produsert i flere organismer og som er involvert i vekst, utvikling og reproduksjon. Sekundære metabolitter er derimot mer avgrenset og spesifikke for den enkelte organisme, eller et fåtall organismer. Disse har spesifikke oppgaver og er ofte en del av forsvarsmekanismer og kommunikasjon. Sekundære metabolitter utviser ofte aktivitet både inni og utenfor organismen som produserer den.¹

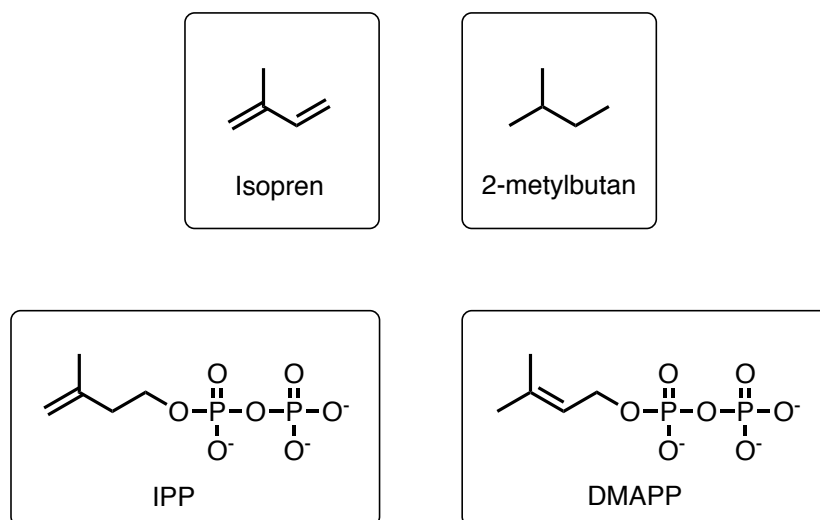
Ved ekstraksjon fra organismer vil mengden av ulike naturstoffer være svært lave. Svært ofte vil organismen inneha så små mengder at det vil være dyrt og ugunstig å ekstrahere forbindelsen for kommersielt bruk. Ekstraksjon og isolering av naturstoffet blir derfor ofte brukt for strukturbestemmelse. Deretter utvikles det syntese-strategier for å produsere forbindelsene i større mengder, dersom dette er interessant. Synteser er også brukt for å verifisere en allerede påstått struktur.

Naturprodukter deles videre inn i grupper etter kjemiske egenskaper. Alkaloider, polyketider og terpenener er noen eksempler. Alkaloider er forbindelser som inneholder basiske nitrogen-grupper. De er ofte giftige og brukes som en del av organismens forsvarssystem. Alkaloider er spesielt å finne i planter, men produseres også av sopp og dyr.² Polyketider har ofte aromatiske egenskaper og produseres for overlevelseshensaker, eksempelvis er flere sopp-produserte mykotoksiner giftige polyketider.³ Terpenener er en undergruppe av lipider som ofte opptrer som oljer eller voks med karakteristisk lukt. Terpenener er en stor og spredt gruppe naturstoffer med flere undergrupper, men felles for forbindelsene er isoprenskjelettet.

1.2 Terpenener

Terpenener er en gruppe naturprodukter som karakteriseres ved at karbonskjelettet består av isoprenenheten $(C_5)_n$.⁴ Mer presist sies det at de består av 2-metylbutan-skjelettet.

Biosyntetisk dannes terpen ved at isopren-forbindelsene dimetylallylpyrofosfat (DMAPP) og isopentenylpyrofosfat (IPP) reagerer sammen til større enheter; først monoterpen som reagerer videre til sesquiterpen, dieterpen, sesterpen, og videre oppover i større terpenforbindelser.⁵ Terpenforbindelsene opptrer ofte i form av hydrokarboner, alkoholer, etere, estere, aldehyder, ketoner og karboksylsyrer. Andre navn på terpen er isopren, isoprenoide og terpenoide.^{1,5} Forbindelsene består ofte av flere isopren-enheter koblet sammen etter hverandre, oftest koblet i serie, men det forekommer også andre koblinger.



Figur 1. Illustrasjon a terpenskjelettet. IPP og DMAPP reagerer sammen og danner større terpenforbindelser.

Terpen spiller en stor rolle i mange svært forskjellige sammenhenger som for eksempel dufter, smaker, hormoner og medisiner.⁵ Planter produserer flyktige terpenforbindelser for insekter som kan hjelpe pollinering, eller som beskyttelse fra å bli spist. De produserer også mindre flyktige forbindelser for beskyttelse da de forårsaker ubehag. Det er allmennkjent at dersom noe forårsaker ubehag medfører det at en unngår årsaken, noe naturen drar nytte av som forsvarsmekanismer.

Insekter produserer blant annet flyktige terpenforbindelser i form av spesielle hormoner kalt feromoner som benyttes som kommunikasjonsmiddel både innad i og mellom arter.

1.3 Feromoner

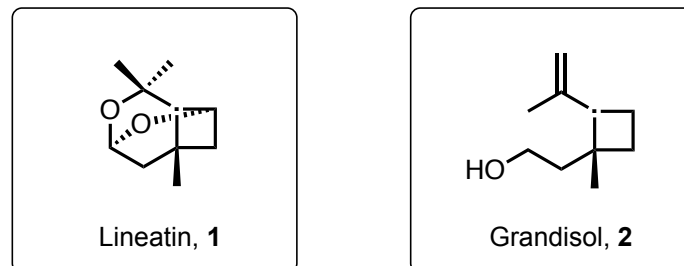
Feromoner er forbindelser som klassifiseres som semiokjemikalier. Semiokjemikalier er naturlig produsert og utsendt av organismer for å påvirke oppførselen til andre individer. Feromoner er signalforbindelser som brukes som intraspesifikk kommunikasjon. Dette kan innebære varsling om mat, fare, reproduisering og liknende.⁶ Definisjonen av feromoner tilsier at de er oppførsels-endrende hormoner, som betyr at mottakeren endrer adferd under påvirkning av forbindelsen.⁷

Andre semiokjemikalier benyttes som interspesifikk kommunikasjon. Allomoner og kairomoner er slike semiokjemikalier. Disse benyttes som kommunikasjon mellom arter, og kan enten gagne utsenderen eller mottakeren.⁸

Feromoner klassifiseres videre etter hvilket formål de har, eksempelvis er alarmferomoner utskilt for å varsle om fare, mens territoriale feromoner markerer området de holder til. Sex-feromoner indikerer at hunnene er klare for paring, mens epideitiske signaliserer at egg er lagt. Feromoner produsert for å tiltrekke andre av samme art kalles aggregasjonsferomoner. Det er nyttig dersom en fare truer, eller for å beseire en vert eller en angriper. Det finnes også feromoner som får individer til å trekke seg unna som kategoriseres som anti-aggregasjonsferomoner.

1.4 Lineatin og grandisol

Lineatin (1) og grandisol (2) er begge insektferomoner. De er også monoterpener med syklobutan som en del av molekylstrukturen. Forbindelsene er vist i Figur 2.

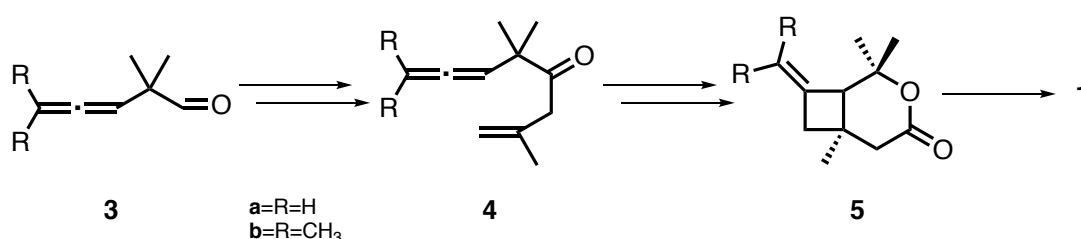


Figur 2. Molekylstrukturene til monoterpenene lineatin og grandisol.

Lineatin (**1**) er aggregasjonsferomonet til den stripete vedborebillen, *Trypodendron lineatum* (Olivier).⁹ Hunnbillene bosetter seg i bartrær, og tilkaller flere biller ved å utløse feromonet. En bille i seg selv er ikke nok til å utgjøre særlig skade, men en hel koloni kan ta livet av treet eller ødelegge trevirke, da de borer korridorer inni trestammen og forstyrre treetts evne til å ernære seg. Billen kan også angripe felt tømmer og er derfor en trussel mot både levende trær og tømmer på sagbruk.^{10,11}

Vedborebillen er i tillegg et problem da den i tillegg til å bore korridorer i treet også sprer blååte-soppen *Ambrosiella ferruginea*. Denne tas med i billens mycangia, et hulrom ved hodet av billen. Blååtesoppen er viktig for billens konsum av cellulose, men medfører også ekstra skade på trevirke som er hugget og som venter videre bearbeiding.^{12,13} For å kontrollere skadeomfanget settes det ut feromon-feller. Da er feller tilsatt feromonet for å tiltrekke biller, som senere blir destruert. Dette anses å være en ikke-invasiv metode for skadedyrkontroll, da det er minimale konsekvenser for andre enn de aktuelle billene. Slik skadedyrkontroll anses derfor for å være både bærekraftig og økologisk.¹⁴

Stenstrøm og Skattebøl publiserte i 1983 og 1985 en syntese av lineatin.^{15,16} Denne ble også patentert og produsert av Borregaard i større skala.¹⁷ For å oppnå syklisering var det nødvendig å benytte høy temperatur (>480°C) under reaksjonen. Ulempen med dette var dannelse av biprodukter hvor blant annet et alkyn (R=H) medførte separasjonsproblemer og reduserte utbytter.



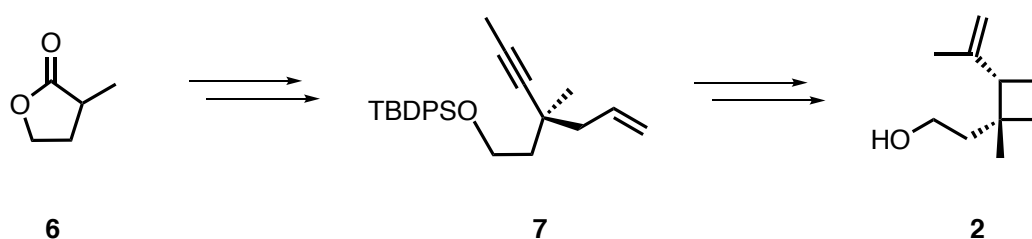
Skjema 1. Synteseveien av lineatin (**1**) publisert av Stenstrøm og Skattebøl.^{15,16}

Grandisol (**2**) er et feromon produsert av bomullsbillen, *Anthonomus grandis*. Billene legger egg i og ernærer seg av bomullsknopper og bomullsblomster. En bille produserer ca. 200 egg over et par uker, og over en optimal sesong vil det kunne forekomme 8 til 10 generasjoner med bomullsbiller.¹⁸ Grandisol (**2**) er et sexferomon som signaliserer at

utsenderen er parringsklar. Ved å lokke hannbillene med feromonet, reduseres antall befruktede hunnbiller, som igjen vil medføre at bomullsplantene blir spart. Stoffet ble første gang isolert, identifisert og syntetisert av Tumilson *et al.* i 1969.¹⁹

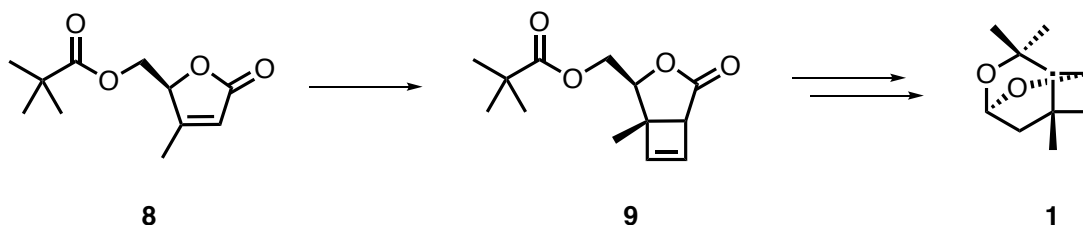
Det har blitt publisert flere forskjellige synteser av både lineatin og grandisol, men det er fortsatt rom for forbedringer.²⁰⁻²² Flere studier påstår særskilt gode utbytter, men veien mot utgangsmaterialene er tidvis komplisert, og som regel ikke kommersielt tilgjengelige. Et par representative eksempler er gitt nedenfor.

Graham *et al.* publiserte i 2010 en syntese på grandisol som gav utbytte på 33% over 8 trinn.²⁰ Utgangsmaterialet benyttet i denne syntesen ligger på mellom 100 og 200 NOK per gram stoff hos Sigma-Aldrich.



Skjema 2. Syntesen av grandisol (**2**) publisert av Graham *et al.*²⁰

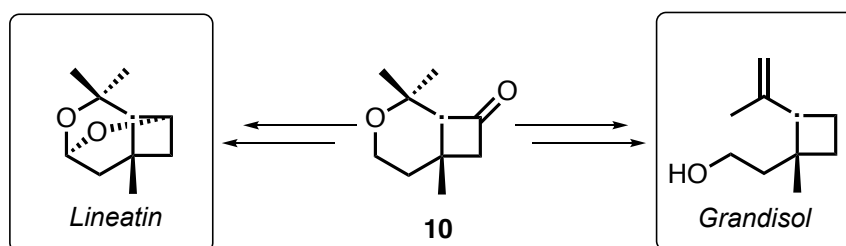
Racamonde *et al.* publiserte i 2008 en fotokjemisk syntese av lineatin over 11 trinn som gav 11% totalutbytte fra startmaterialet (*S*)-4-metyl-5-O-pivaloyloksymetyl-2-(5*H*)-furanon.²¹ Dette utgangsmateriale er ikke kommersielt tilgjengelig.



Skjema 3. Syntesen av lineatin (**1**) publisert av Racamonde *et al.*²¹

1.5 Mål med oppgaven

Målet med oppgaven var å utvikle en ny og bedre syntesevei for lineatin gjennom en strategi som kan brukes til flere formål. Nøkkelttrinnet i syntesen er [2+2]-sykloaddisjon av allen-enet, som videre modifiseres til et mellomprodukt som kan benyttes som utgangsstoff for syntese av både lineatin (**1**) og grandisol (**2**).



Skjema 4. Målet er å nå et mellommolekyl, eksempelvis bisykliske **10**, som kan benyttes i syntese av både lineatin og grandisol.

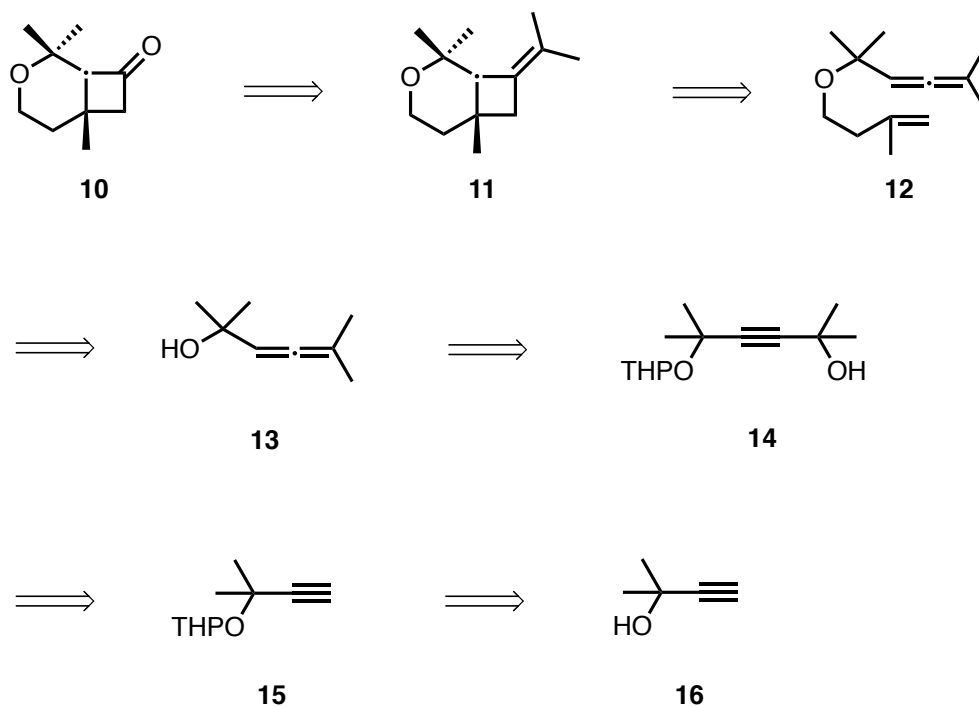
Deler av studiet bygger på tidligere arbeid utført av forskergruppen, og målet ble å forbedre syntesen av lineatin (**1**). Fordelen med denne strategien er at utgangsmaterialene er relativt lite kostbare, og metoden kan brukes for syntese av flere nyttige naturprodukter.

1.6 Syntesestrategier

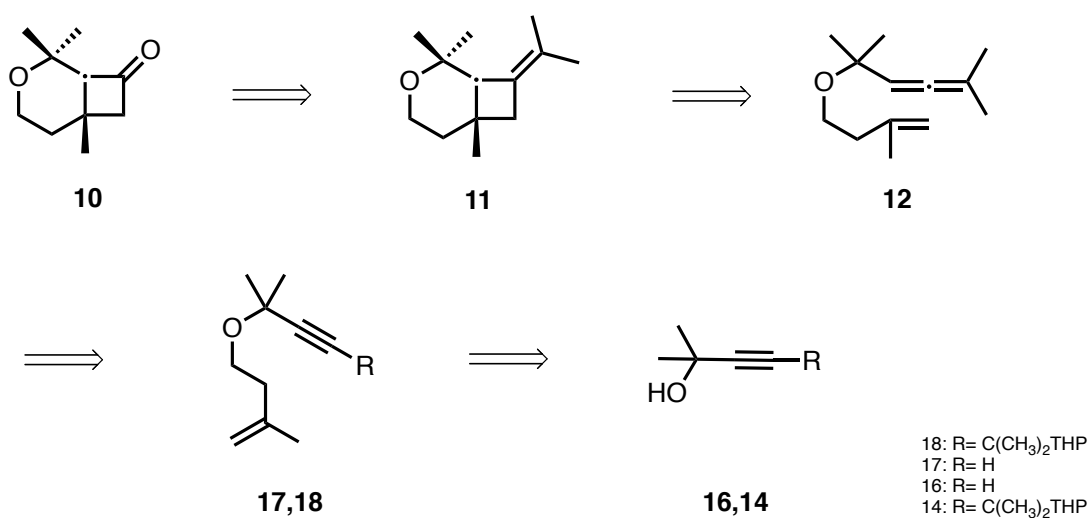
Når det utvikles syntesestrategier er det vanlig å tegne dem opp som retrosynteser. Det betyr at målmolekylet brytes ned til mindre og enklere molekyler etter bestemte regler. Målet er da å komme frem til et startmateriale som er kommersielt tilgjengelig. Synteseveien blir da lest baklengs hvor man vet at hvert molekyl kan dannes, men uten å detaljplanlegge reagensene.

Flere strategier ble vurdert i studiet. Tre av strategiene ble vurdert som de mest lovende, hvorav alle tre er tegnet opp som retrosynteser som vist i Skjema 5, 6, og 7. De to første strategiene er nærliggende både med hensyn til kjemi og molekylstrukturer, mens tredje strategi tar for seg et annet utgangspunkt. Alle strategiene involverer nøkkelttrinnet for å

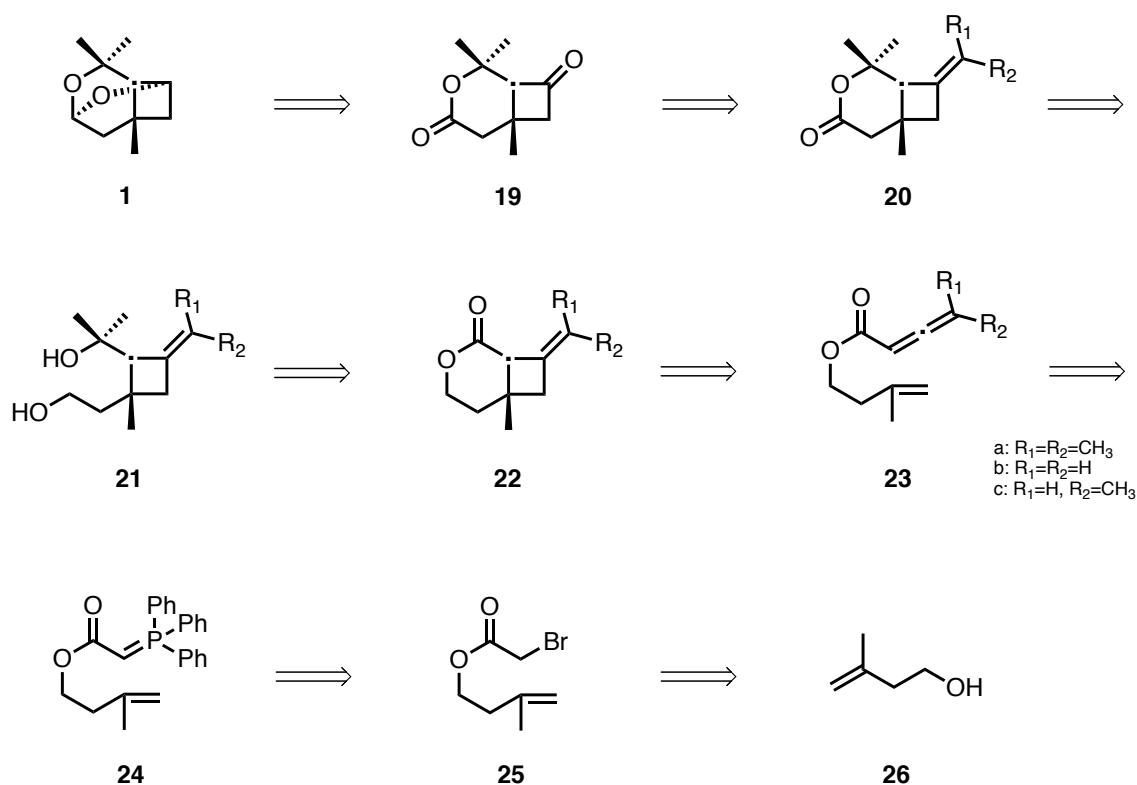
danne [4+6]ring-skjelettet, selv om de bisykliske forbindelsene har noen ulikheter i funksjonelle grupper og substituenten.



Skjema 5. Første retrosyntese strategi hvor målmolekylet er det bisykliske mellomproduktet **10** for syntese av både lineatin og grandisol.

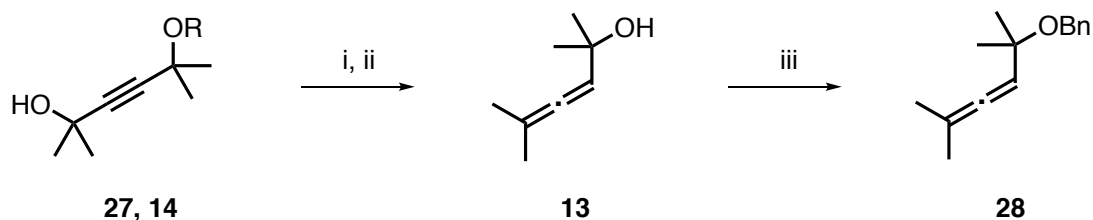


Skjema 6. Alternativ retrosyntese av mellomproduktet **10** for syntese av lineatin og grandisol.

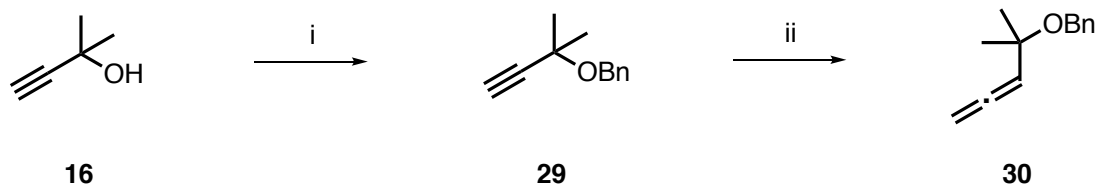


Skjema 7. Tredje retrosyntese hvor målproduktet er lineatin (1).

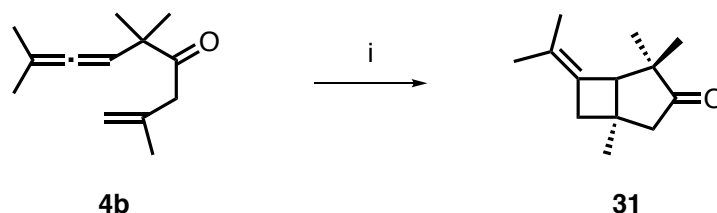
Den første strategien baseres mye på arbeidet gjort av Semba *et al.* hvor det er dannelse av allener gjennom beskyttelse av OH-grupper,²³ mens den andre strategien baseres på å koble alkenet direkte på OH-gruppen, for å oppnå det samme allen-enet **12** som første strategi, og videre til mellomproduktet **10**. Begge strategiene innehar nøkkeltrinnet hvor [2+2]-sykloaddisjon skal skje fra allen-enet **12** til bisykliske **11**, og resulterer mål molekylet **10** som kan benyttes for videre syntese av både lineatin (**1**) og grandisol (**2**).



Skjema 8. Strategi 1 er basert på overnevnte syntese gjort av Semba *et al.* i) **27**; R=H, DHP, TsOH*pyridin, CH₂Cl₂, rt, 27% utbytte. ii) **14**; R=THP, LiAlH₄, Et₂O, rt, 19% utbytte. iii) BnBr, NaH, Bu₄Ni, THF, 60 °C, 72% utbytte.²³

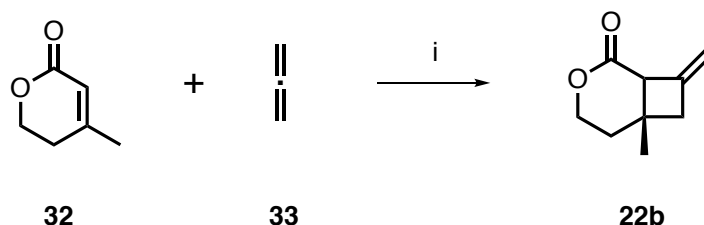


Skjema 9. Strategi 2 er basert på en annen syntese gjort av Semba *et al.* i samme publikasjon. i) BnBr, NaH, Bu₄NI, THF, 50 °C, 81% utbytte. ii) CuI, Cy₂NH, (HCHO)_n, dioksan, reflux, 49% utbytte.²³



Skjema 10. Sykliseringstrinnet i strategi 1 og 2 er basert på tidligere lineatin-syntese gjort av Stenstrøm og Skattebøl. i) 490 °C, 51% utbytte.¹⁶

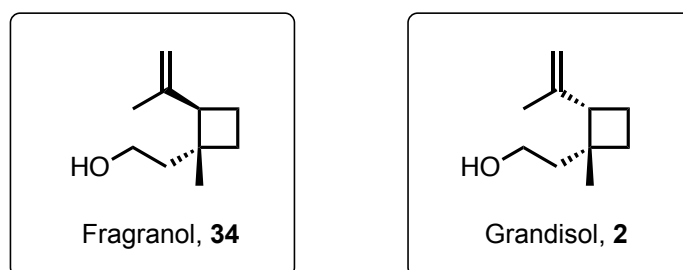
Tredje strategi ble primært fokusert på lineatin (**1**) som målmolekyl. Veien fra bisykliske **22** til lineatin (**1**) er basert på syntesen gjort av McKay *et al.* i 1981 som baserte seg på fotokjemisk sykloaddisjon mellom et allen og et lakton.²⁴ Dette var imidlertid en intermolekylær reaksjon. Strategien i Skjema 7 baserer i motsetning til deres syntese seg på en intramolekylær sykloaddisjon av allen-enet **23** til **22**. Veien fra alkoholen **26** mot allen-enet **23** er basert på kombinasjon av ulike publikasjoner gjort av Töke *et al.*,²⁵ Brummond *et al.*,²⁶ og Lang *et al.*²⁷ som ved bruk av Arbuzov reaksjonen og Wittig reaksjonen skal gi de ønskede allen-en-forbindelsene.



Skjema 11. Strategi 3 baserte seg på å oppnå det samme molekylet som ble gjort av McKay *et al.* gjennom i) hv, aceton, 70% utbytte.²⁴

Ettersom veien fra bisykliske **22b** til lineatin (**1**) allerede er en publisert syntese,²⁴ ble målet å komme frem til dette molekylet ved andre metoder og med gode utbytter. Dersom dette oppnås, vil dette være en formell syntese av lineatin (**1**). Det er interessant å studere hvorvidt terminale metylgrupper på allenet vil påvirke reaksjonene, da disse medfører ulikheter i elektronfordelingen i allenet. Derfor blir dette også variert i denne strategien ved trinnet fra ylidet **24** til allenet **23**. Dette er interessant med tanke på termodynamikken og elektrosykliske betraktninger, og hvorvidt metylgruppene vil utgjøre steriske hindringer for reaksjonen.

Det er gode muligheter for at også grandisol (**2**) kan produseres fra et mellomprodukt i tredje strategi, men da ved å gå en annen retning fra og med bisykliske **22**. Forbindelse **21** har også likhetstrekk med grandisol (**2**), men ettersom at det er en tertiær alkohol kan det bli for ugunstig å få denne omdannet til alkenet. Når syklobutan-skjelettet er oppnådd kan dette mest sannsynlig brukes til syntese av flere naturstoffforbindelser. Et alternativ kan være fragranol (**34**), en olje ekstrahert fra roten av malurten *Artemisia fragrans Willd.* Fragranol har struktur svært nærliggende grandisol (**2**), men innehar motsatt stereokjemi som vist i figur 3.²⁸

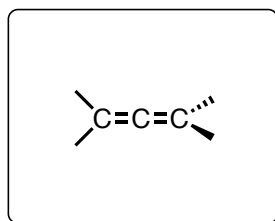


Figur 3. Illustrasjon av strukturen til naturstoffet fragranol (**34**), og sammenlikning av stereokjemien i forhold til grandisol (**2**).

2. Kjemisk bakgrunn

2.1 Allener

Allener er forbindelser som består av kumulerte dobbeltbindinger og går ofte under navnet 1,2-dienere. Dette betyr at karbonet mellom dobbeltbindingene er sp -hybridisert med to ortogonale p -orbitaler som overlapper med p -orbitaler fra sp^2 -hybridiserte karboner på hver side.²⁹ Bindingene i 1,2-dienet vil derfor stå normalt på hverandre, og sidegruppene vil dermed ligge i to plan som står normalt på hverandre. På bakgrunn av denne asymmetrien, vil et allen være enkel å gjenkjenne i IR-spekter med karakteristisk signal på 1950 cm^{-1} .³⁰ Det første allenet ble syntetisert av Burton og Pechman i 1887, men strukturen ble ikke bekreftet før i 1957 av Jones *et. al.*³¹



Figur 4. Illustrasjon av allen-karbonene hvor sidegruppene står normalt på hverandre.

Ettersom strukturen til allener er slik den er, har de egenskaper som tillater dem å reagere både intermolekylært og intramolekylært for å danne ringstrukturer. Ettersom at sp -hybridiserte karboner er mer elektronegative enn sp^2 -hybridiserte, vil en omleiring av elektronfordelingen kunne skje både ved dimerisering og sykloaddisjon.²⁹

Allener sammen med olefiner kan til en viss grad reagere gjennom sykloaddisjon. Det må i midlertid være under forutsetning at disse alkenene ikke innehar steriske hindringer for reaksjonen, at det ikke forekommer polymerisering og at alkenet er tilstrekkelig elektronrikt slik at elektronomleiringen kan forekomme.³²

2.2 Sykloaddisjon

Sykloaddisjon forekommer når to eller flere dobbeltbindinger omorganiserer

elektronfordelingen og danner et syklisk addukt. Dette kan forekomme intramolekylært i et molekyl, eller intermolekylært mellom flere umettede forbindelser.³³

Intramolekylær sykloaddisjon er en perisyklisk reaksjon. Dette vil si en omfordelingsreaksjon, hvor elektronfordelingen endres uten tap av komponenter i molekylet. Dette betyr i hovedsak at elektronbindingene endres, og dermed også molekylstrukturen, men at ingen atomer spaltes av. Kjemisk summeformel er uendret, selv om forbindelsen har nye fysiske egenskaper.^{33,34}

Erfaringer rundt sykloaddisjons-reaksjoner tilsier at det ofte forekommer biprodukter av reaksjonen. For å gjøre en eventuell opprensing bedre er det viktig at utgangsstoffet er rent. Det er også viktig å velge et løsemiddel som ikke vil delta i reaksjonen eller forstyrre den. Dersom dette er oppfylt kan forsøk med slike reaksjoner kunne være fordelaktige, da det ikke vil forekomme særlig tap av utgangsmaterial dersom reaksjonen ikke skulle fungere.

2.3 Mikrobølgerreaksjoner

Bruk av mikrobølger i organisk syntese ble først publisert i 1986 av forskergruppene Gedye³⁵ og Giguere/Majetich.³⁶ Dette har resultert i et eget felt kalt "microwave-assisted organic synthesis", også forkortet til MAOS. Det som er fordelen med denne type syntese er at soneoppvarming unngås, forutsatt at prøven er homogen. Strålingen går igjennom beholderen og varmer opp prøven til gitt temperatur på kort tid.³⁷ Dersom prøven skulle vært oppvarmet gjennom vannbad eller liknende, vil det forekomme soneoppvarming hvor prøveholderen bli varmet opp først, og prøvekomponentene vil sjeldent gjennomgå temperaturen vannbadet er satt til.

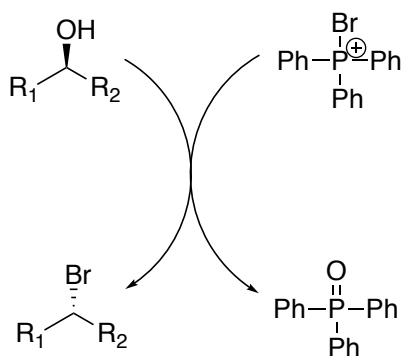
Mikrobølger er en form for elektromagnetisk stråling, og som annen elektromagnetisk stråling kan den absorberes, transmitteres eller reflekteres. Dielektrisk materiale vil absorbere stråling og medføre en rask oppvarming. Oppvarmingen er derfor avhengig av både løsemiddel og prøvemateriale. Det er viktig å velge et løsemiddel som ikke vil ha innvirkning på reaksjonen. Dersom polare løsemidler benyttes vil det være

løsemiddelet som blir oppvarmet av mikrobølgene, som igjen vil varme opp mindre polare reaktanter i løsningen. Dersom løsemiddelet er upolart vil det transmittere mikrobølgene, og energien vil gå direkte fra mikrobølgene til reaktantmolekylene.³⁷

I forsøk hvor molekylet inneholder en dipol vil sykloaddisjon med mikrobølger i teorien være godt egnet fordi energioverføringen skjer direkte til molekylet, som da skal gi en endring i elektronfordelingen og medføre omleiring av bindingene. Dette medfører minimalt tap av utgangsmaterial dersom reaksjonen ikke skulle fungere i praksis. Dess sterkere dipol i molekylet dess bedre vil det være for reaksjonen, men den bør helst være en del av reaksjonssenteret.

2.4 Appel Reaksjonen

Proseduren er utviklet av Appel, en kjemiker innen uorganisk kjemi med fokus på organofosfor-forbindelser. Oppdagelsen ble første gang publisert i 1975, og innebar full oversikt over mekanismer og nytter knyttet til substitusjonsreaksjonen.³⁸ Reaksjonen innebærer å konvertere en alkohol til et alkylhalid ved bruk av trifenyfosfin og karbontetrahalidet.



Skjema 12. Visuell fremstilling av Appel-reaksjonen.

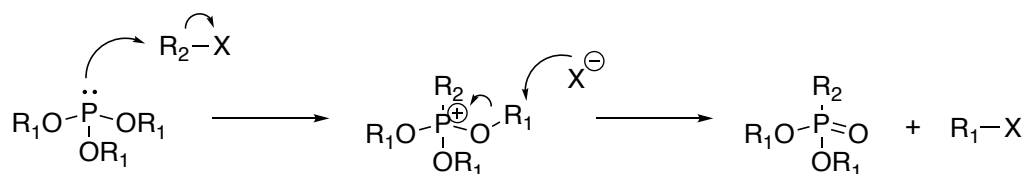
Det er også oppdaget at det ikke er nødvendig å benytte karbontetrahalidet, da andre halogenforbindelser har gitt samme resultat i ved like betingelser. Dette gjelder spesielt bruk av Br₂ og I₂.

2.5 Arbuzov Reaksjonen

Arbuzov-reaksjon er nukleofil substitusjonsreaksjon av halider med bruk av en fosforforbindelse, R_3P , hvor R kan være alkyl-, aryl-, alkyloksy-, eller aryloksygruppe.

Reaksjonen ble først oppdaget i 1898 av Michaelis,^{39,40} men ble videre utforsket av Arbuzov få år senere.⁴¹

Reaksjonen er kjent innenfor organisk syntese hvor det ofte benyttes fosfiner, fosfonater og fosfinoksider. Noen reagenser har vanskeligheter med komplett substitusjon, og vil dermed danne stabile salter. Slike fosfoniumsalter er ofte forløpere til yliden benyttet i Wittig-reaksjonen. Mekanismen for Arbuzov reaksjonen er vist i Skjema 13.

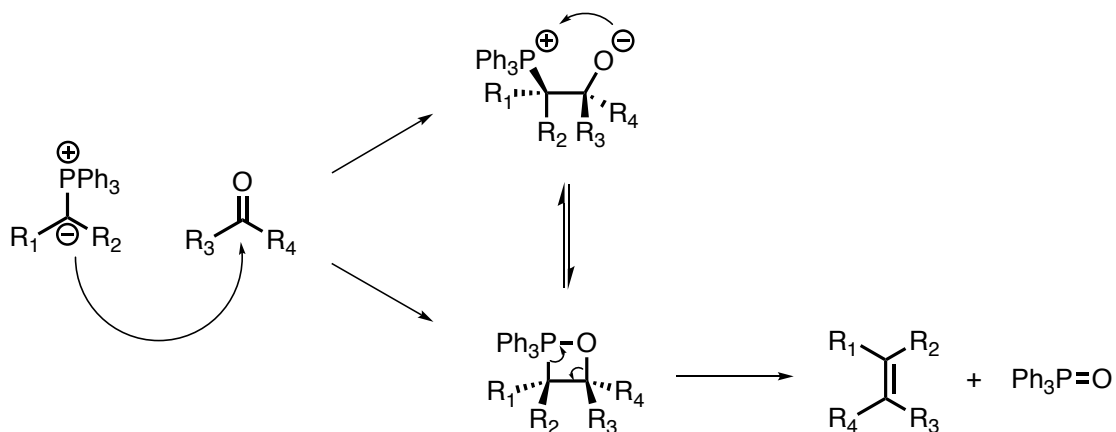


Skjema 13. Visuell fremstilling av mekanismene i Arbuzov-reaksjonen.

2.6 Wittig Reaksjonen

Reaksjonen ble oppdaget og publisert av Wittig i 1954.⁴² Dette er en koblingsreaksjon for å danne alkener ved bruk av aldehyd eller keton sammen med trifenyfosfoniumylidet. Et ylid er en forbindelse hvor naboatomer har hver sin ladning, positiv og negativ, hvor i trifenyfosfoniumylidet at fosfor-atomet har den positive ladningen.⁴³

Reaksjonen er illustrert i Skjema 14 og starter med et nukleofilt angrep ved karbonyl-karbonet i aldehydet eller ketonet. Dette gir et betain hvor fosfor har positiv ladning, og oksygen har negativ ladning, dette medfører en binding mellom ladningene og intermediet er et oksafosfetan. Dette er et ustabil intermediet og omleiringen av elektronene medfører dannelsen av et alken og fosfinoksid. Dannelsen av $P=O$ gjør dette en irreversibel reaksjon da bindingsenergien er svært høy.^{44,45}



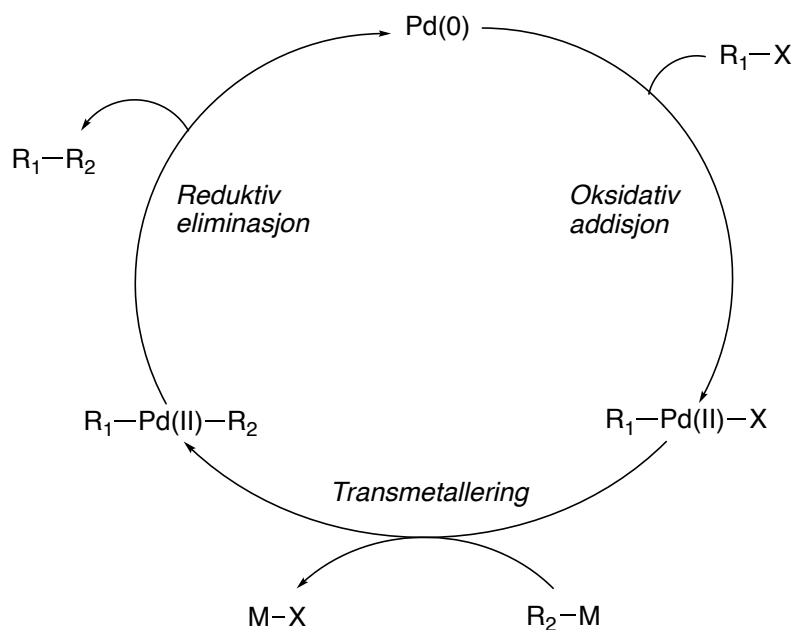
Skjema 14. Skjematisk framstilling av mekanismer i Wittig-reaksjonen. Ofte er R_1 og R_4 hydrogen eller mindre grupper, som medfører at produktet har Z-konfigurasjon.

Mekanismene i Wittig-reaksjonen gjør at det mest termodynamisk stabile produktet har Z-konfigurasjon. Dette har med hvordan fosfingruppen ligger i forhold til oksygenet. Det forekommer også at små mengder produkt har E-konfigurasjon, men dette er oftest observert dersom karbonylforbindelsen er et keton.

2.7 Palladiumkatalysert Krysskobling

I organisk kjemi er koblingsreaksjoner et generelt begrep for å koble sammen to hydrokarbonforbindelser ved bruk av en katalysator i form av en metallforbindelse. I 2010 ble nobelsprisen i kjemi tildelt Heck *et al.* for palladiumkatalysert krysskobling.⁴⁶

Den generelle mekanismen er vist i Skjema 15, og innebærer at katalysatoren, eksempelvis en Pd(0)-forbindelse, blir oksidativt addert til en reaktiv halidforbindelse til Pd(II). Halidet faller så ut av reaksjonen ved transmetallering, før reduktiv eliminasjon reproducerer Pd(0) forbindelsen.



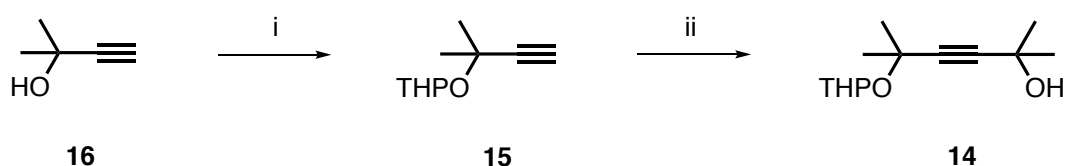
Skjema 15. Skjematisk fremstilling av palladiumkatalysert krysskobling.

Den oksidative addisjonen er den avgjørende faktoren for hvor raskt reaksjonen går. Det er derfor godt egnet med jodforbindelser da disse er mest reaktive blant halogenforbindelsene i slike reaksjoner.⁴⁷

3. Resultater og Diskusjon

3.1 Beskyttelse av OH-gruppe med THP

Beskyttelse av alkoholer er en metode for å kontrollere en reaksjon. Ved å beskytte oksygenet blir gruppen mindre polar, og det blir enklere å styre reaksjonen som ellers kunne blitt forstyrret av hydroksylgruppen.^{48,49} I reaksjonen vist i Skjema 16 er det først foretatt en beskyttelse før addisjon av ny hydroksylgruppe. Dette ble gjort fordi det kun var ønskelig med THP-beskyttelse på den ene siden av molekylet.



Skjema 16. Beskyttelse av alkynet før addisjon av isopropanolfunksjonalitet. i) DHP, TsOH-pyr, CH₂Cl₂, rt, 20 timer, 99% utbytte. ii) Aceton, *n*-BuLi, THF, -78°C, 2 timer, 56% utbytte.

Alkoholen **16** ble beskyttet som THP-derivatet **15** etter liknende reaksjoner av Semba *et al.*²³ Reaksjonen gikk fint med nærmest kvantitativt utbytte. Dette var en enkel metode for beskyttelse av oksygenet, med et relativt rent råutbytte i følge tynnsjiktskromatografi og NMR-analyse.

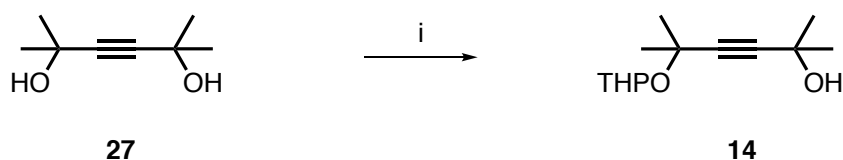
Etter beskyttelse av hydroksyl-gruppen i alkynet **16**, ble det forsøkt flere ulike metoder for å addere isopropanol-funksjonaliteten for å oppnå forbindelse **14**. Den første metoden som ble forsøkt var en direkte addisjon av aceton til anionet av alkynet. Alkynet ble da deprotonert med EtMgBr ved -78 °C etterfulgt av tilsetning av et overskudd med aceton. Dette resulterte kun i små mengder av ønsket produkt etter opprensing og analyse på NMR. Det ble antatt at dette var på grunn av at aceton tar til seg vann fra omgivelsene og dermed ikke er helt tørr. Tilstedeværelse av vann vil forhindre reaksjonen, og metoden ble derfor endret. Det ble også forsøkt en liknende metode hvor aceton ble erstattet med etylacetat, etterfulgt av reduksjon med MeLi. Dette gav også kun små mengder produkt, og metoden ble derfor ansett som uegnet og dermed også forkastet.

Det ble deretter forsøkt palladium-katalysert addisjon og krysskobling. Dette ble utført i liten skala ved romtemperatur i tre varianter. Gjennom alle tre ble det observert fargeendringer over tid, og endringer på tynnsjikt-kromatografi. Forsøkene gav ulike resultater, men ingen av dem gav ønsket produkt i følge NMR-analyse. NMR-spektrene viste enten noe som liknet utgangsmaterialet **15**, eller en fullstendig dekomponering. Det var ingen konklusjon på hva som kunne skjedd, men mistanken gikk i retning av en retroaldol-reaksjon ettersom at NMR-spektrene viste noe som minnet om utgangsmaterialet.

De ulike metodene med forsøk på syntese av forbindelse **14** fra alkynet **15** gav varierende resultat. Gjennom de fem metodene som ble forkastet var selv utbyttet av råproduktet så lite (0-10%) at opprensingen ble ansett som bortkastet. I noen av tilfellene var det heller ingen tegn til forbindelsen ved NMR-analyser. Noen av råproduktene ble rensset opp, men da utbyttet var under 10% ble metoden forkastet likevel, da det var for små mengder å gå videre med i totalsyntesen.

Da verken Grignard-reaksjon eller krysskobling fungerte ble det forsøkt med en sterkere base for deprotonering av alkynet **15**. Det ble da forsøkt med *n*-BuLi ved 0°C, etterfulgt av tilsetning av aceton. Anionet av alkynet reagerte da som nukleofil og dette medførte angrep på karbonylkarbonet i aceton. Dette gav et utbytte på 57% noe som var et godt utgangspunkt for videre bruk i totalsyntesen. Denne reaksjonen har mye forbedringspotensial, men det ble i stedet prioritert å gå videre i syntesen.

Til sammenlikning ble det også gjennomført en monobeskyttelse av 2,5-dimetylheks-3-yn-2,5-diol (**27**), vist i Skjema 17, noe som resulterte i en blanding av mono-, di- og ubeskyttet forbindelse. Dette ble gjort etter prosedyren til Semba *et al.*,²³ og medførte et utbytte på 39%. Selv om utbyttet var lavere enn ved addering av isopropanol-funksjonalitet, var dette i tråd med studiet gjort av Semba og var dermed en enkel metode for et rent produkt på relativt kort tid. Ved gjennomføring av syntesen ble antall ekvivalenter av DHP i reaksjonen redusert til to tredjedeler av prosedyren til Semba. Dette resulterte i at utbyttet ble bedre enn det som er rapportert i litteraturen som var 27%, antageligvis da det ble mindre produksjon av den di-beskyttede forbindelsen.

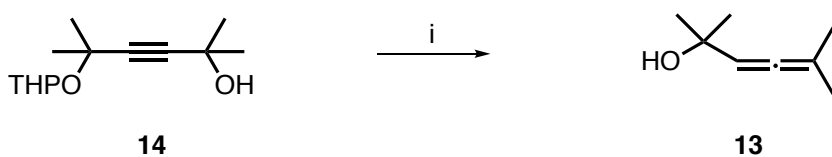


Skjema 17. Monobeskyttelse av diolen **27**. i) DHP, TsOH*pyr, CH₂Cl₂, 20 timer, 39% utbytte.

Begge metodene fungerer godt til formålet, men ved å benytte diolen **27** som utgangsmaterial vil det ta kortere tid. Det må da vurderes kostnadmessig hva som er den beste metoden for å oppnå den monobeskyttede alkoholen **14**.

3.2 Syntese av allen-forbindelse **13**

For å redusere alkynet til allenet ble det benyttet en metode utført i studiene gjort av Semba *et al.*²³ slik det er vist i Skjema 18.



Skjema 18. Reduksjon til allenet **13**. i) LiAlH₄, Et₂O, 16 timer, 38% utbytte.

Allenet **13** ble dannet ved reduksjon med bruk av LiAlH₄ i tørr eter.

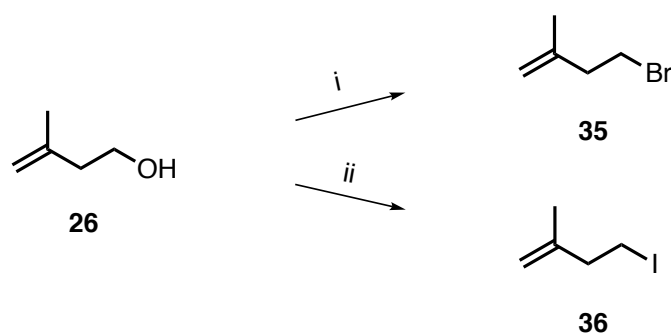
Syntesen ble utført gjentatte ganger med varierende hell. Det er usikkert hva som var grunnen til at reaksjonen gikk bare i noen av tilfellene, men det er nærliggende å tro at for mye syre ved opparbeidingen kan ha gitt eliminering av den tertiære alkoholen til et konjugert alken. Dette ville vært relativt flyktig produkt som lett vil forsvinne ved inndamping. Beste oppnådd utbytte var 38%, før det ble besluttet å endre strategi da dette var en ugunstig metode med ulikt resultat mellom hver gjennomføring.

Ved senere forsøk gikk både opparbeiding og opprensing bedre. Dette gikk over kort tid og resulterte i rent utbytte. Det ble erfart at for å oppnå ønsket produkt må kvensjing av reaksjonen gjøres forsiktig, i tillegg til at både mengden og konsentrasjonen av tilsatt syre må begrenses. Det kan videre vurderes om strategien ble forkastet for tidlig, og om

det kunne gått bedre dersom laboranten er mer erfaren med reaksjonen. Det anbefales da også å begrense avdampingen da det mistenkes at damptrykket er noe høyere enn strukturen tilsier.

3.3 Syntese av halogenert 1-metylbut-1-en

Appel utviklet i 1975 en metode for halogenering som vist i 2.6.³⁸ Valg av halogen har stor verdi i forhold til hvor enkelt produktet kommer ut i gode og rene utbytter, dette kom klart frem under forsøkene som er vist i Skjema 19.



Skjema 19. Syntese av halidforbindelsene **35** og **36**. i) Br₂, Ph₃P, imidazol, CH₂Cl₂, 20 timer, 10% utbytte. ii) I₂, Ph₃P, imidazol, CH₂Cl₂, 16 timer, 60 % utbytte.

Halogenering av 3-metylbut-3-en-1-ol (**26**) ble utført gjennom Appel-reaksjonen både for bromidet og jodidet. For bromidforbindelsen **35** ble det benyttet 1,2 ekvivalenter av Ph₃P, 1,5 ekvivalenter imidazol og 1,1 ekvivalenter brom til alkoholen **26**, og reaksjonen fikk stå over natten ved romtemperatur. De første forsøkene på bromidet gav svært dårlige utbytter. Dette viste seg å skyldes at forbindelsen er relativt flyktig, noe som ble oppdaget senere.

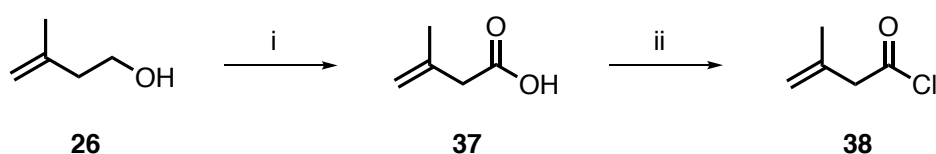
Ved å bytte opprensingsmetode fra kolonnekromatografi til vakuumbdestillasjon er det å forvente at utbytterne vil bli vesentlig forbedret. Dette antas fordi tynnsjikt-kromatografi viste en tydelig endring av R_f-verdi under reaksjonen, men under kolonnekromatografi var det begrenset utbytte i forhold til hva som var forventet fra tynnsjikt-analysen. Analyser på senere forsøk gjennom NMR bekreftet at ønsket produkt ble produsert, men utbyttet ble redusert ved videre inndampning, 10% er derfor kun et omtrentlig utbytte.

For jodforbindelsen **36** ble det benyttet 1,05 ekvivalenter av både Ph_3P , imidazol og jod til alkoholen **26**, og reaksjonen ble stående 4 timer ved romtemperatur. Jodforbindelsen ble enkelt rensset ved vakuumdestillasjon, da også denne er flyktig. Utbyttet ble 60%, med potensial for forbedringer. Det er grunn til å tro at ved flere gjennomføringer at resultatet hadde blitt bedre, men 60% medførte nok material for å gå videre, og optimalisering ble derfor ikke prioritert. Dette ble styrket da første strategi ble forkastet.

Jodforbindelser er generelt ustabile i lys og romtemperatur. Det er derfor en fordel å produsere disse kort tid før de skal benyttes i etterfølgende reaksjoner. Ettersom at jodforbindelsen er mer reaktiv en bromforbindelsen var denne å foretrekke i forsøkene videre.

3.4 Syntese av karboksylsyre og syrekloridet

For strategi 2 var det nødvendig å lage reagenser egnet for alkylering og acylering, Reaksjonene er basert på enkle oksidasjon- og substitusjonreaksjoner og vist i Skjema 20.



Skjema 20. i) Jones reagent, aceton, 2 timer, 75% utbytte. ii) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , 16 timer, 75% utbytte.

Gjennom enkle reaksjoner ble karboksylsyren og syrekloridet dannet med gode utbytter på ca. 75%. Karboksylsyren **37** ble laget ved tilsetning av krom-svovelsyre til alkoholen **26** i en reaksjon som sto 2 timer. For optimalt utbytte ble det funnet at det var bedre å dampe vekk løsemiddelet før ekstraksjonstrinnet, og heller løse fast stoff i ionebyttet vann før ekstraksjon. Dette ble foretrukket i stedet for å utføre ekstraksjonstrinnet

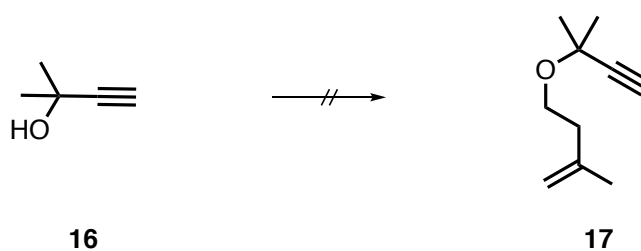
direkte med aceton. Karboksylsyren **37** ble først rensert opp uten store forbedringer, og dermed ble det i senere forsøk fortsatt med råproduktet uten opprensing.

Det korresponderende syrekloridet ble dannet ved reaksjon av **37** med SOCl_2 i diklormetan. Syrekloridet **38** ble også produsert relativt rent, uten behov for opprensing. Dette fordi det var mest interessant å se hvorvidt videre reaksjoner lot seg gjennomføre.

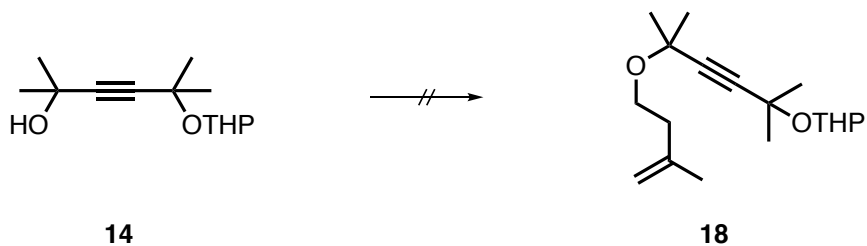
3.5 Forsøk på alkylering og acylering av OH-gruppe

Da det ble til dels dårlige utbytter ved syntese av allen-forbindelsen i strategi 1, ble det mer aktuelt å forsøke reagere OH-gruppen til utgangsmaterialet **16** direkte ved alkylering med jodforbindelsen **36**. Teorien skulle da gi allen-enet **12** ved færre trinn enn den opprinnelige retrosyntese-strategien tilsa. Dette ble dermed strategi 2.

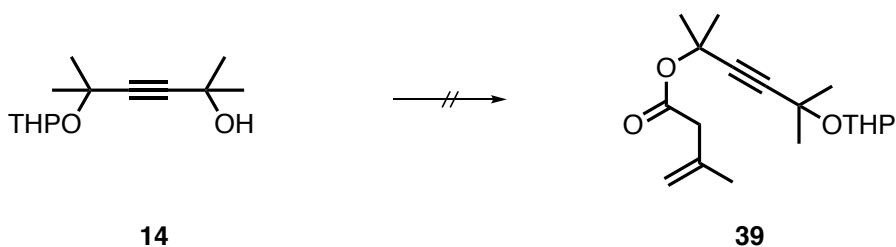
Det ble gjennomført flere metoder for alkyleringen da strategien var vanskelig å utføre i praksis. Ved gjentatte forsøk med manglende karakteristiske topper i NMR-spekter, ble jodforbindelsen erstattet av karboksylsyren. De ulike strategiene er vist i Skjema 21, 22 og 23.



Skjema 21. Forsøk på å alkylere direkte på hydroksygruppen i alkynet **16** ved bruk av jodforbindelse **36**.



Skjema 22. Forsøk på å alkylere direkte på hydroksygruppen i forbindelse **14** ved bruk av jodforbindelse **36**.



Skjema 23. Forsøk på estrifisering da alkylering mislyktes. Det ble forsøkt å oppnå esteren **39** både ved bruk av karboksylsyre og korresponderende syreklorid uten vellykkede resultater.

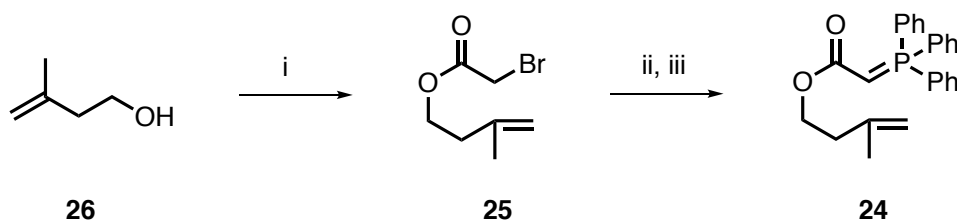
Bruk av karboksylsyren skulle gitt en esterifisering ved bruk av CDI.⁵⁰ Da også dette mislyktes, ble karboksylsyren omgjort til syrekloridet før forsøk på esterifisering. Dette gav i midlertid ikke noe forbedret resultat, da ingen karakteristiske topper var tilstede i NMR-spektrene.

Det var ingen vellykkede forsøk i denne strategien, trolig fordi den tertiære alkoholen er såpass sterisk hindret. Flere av forsøkene var basert på liknende forsøk i studiet gjort av Semba *et al.*²³ Strategien ble forkastet da gjentatte forsøk ikke viste noen av de karakteristiske toppene i NMR-spektrene. De ønskede produktene var ikke å finne i litteraturen, noe som gjorde det vanskelig å forutsi hva som kunne vært gjort annerledes.

3.5 Alkylering og allendannelse gjennom Arbuzov- og Wittig-reaksjon

Da tidligere strategier fungerte dårlig i totalsyntese ble det besluttet å endre strategi. Dette skulle gjennom få trinn gi en allen-en-forbindelse liknende som de to forestående strategiene, men i stedet for to metylgrupper ved oksygenet ble det ved denne strategien

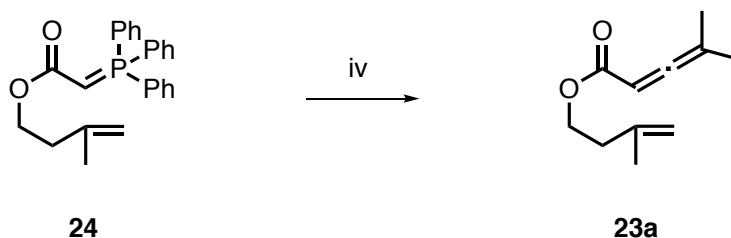
en karbonylgruppe. Hvert trinn frem mot ylidet gav mellom 65% og 90% i utbytter, og over tre trinn ble utbyttet av ylidet **24** 51%. Reaksjonene er vist i Skjema 24.



Skjema 24. Syntesevei mot ylidet **18**. i) 2-bromacetylbromid, 4-DMAP, Et₃N, Benzen, 65% utbytte. ii) Ph₃P, Et₂O, 90% utbytte. iii) 1M KOH, CH₂Cl₂, 90% utbytte.

Det begrensende trinnet frem imot ylidet er definitivt estrifiserings-reaksjonen mot esteren **25**. Ved en optimering av dette vil totalutbyttet kunne øke betraktelig. Dette ble ikke prioritert i denne oppgaven, men vil være interessant for en eventuell optimering av totalsyntesen.

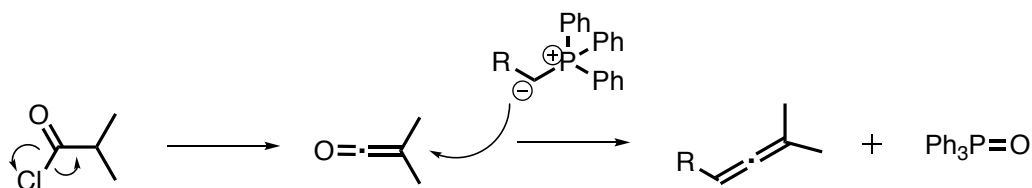
Den etterfølgende allendannelsen, vist i Skjema 25, ble det krevende punktet i denne syntese strategien da det ikke fantes noen eksisterende litteratur på forbindelsen. Det ble likevel funnet at ønsket forbindelse ble dannet da NMR- og IR-spektrene viste tydelige karakteristiske tegn. IR-spekteret viste en tydelig absorpsjon på 1968 cm⁻¹ som er en indikasjon på allen-strekk, ¹³CNMR viste allen-karbonene på 210, 100 og 86 ppm, i tillegg til at både ¹³C- og ¹H-NMR spektrene var i overensstemmelse med det som var forventet å se. Utbyttet på reaksjonen ved tilsetning av 1 ekvivalent av Et₃N og 1,2 ekvivalenter syreklorid til ylidet var 6%.



Skjema 25. Syntese av allenet **23a** ved betingelsene iv) Et₃N, isobutylsyreklorid, ylidet **24**, CH₂Cl₂, rt, 37% utbytte.

Det ble derfor forsøkt å endre antall ekvivalenter og rekkefølgen på tilsetningen da det kunne tenkes at dannelse av keten fra syrekloridet ville gi Wittig-reaksjon med ylidet.

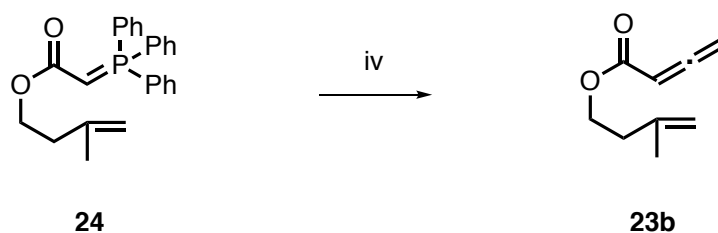
Ved å utnytte dette ble utbyttet vesentlig bedre og ved bruk av 5 ekvivalenter av både Et_3N og syreklorid som fikk reagere 30 minutter før tilsetning av ylidet **24** ble utbyttet 37%. Dette utbyttet er kun rent produkt, da det under opprensingen viste seg å være vanskelig å skille ut biproduktene med nærliggende R_f -verdi. En forurenset fraksjon som ved NMR-analyse viser dominerende av ønsket produkt, tilsier at ved ny opprensing vil øke utbyttet til omkring 50%.



Skjema 26. Mekanismene for ketendannelsen i reaksjonen (Wittig).

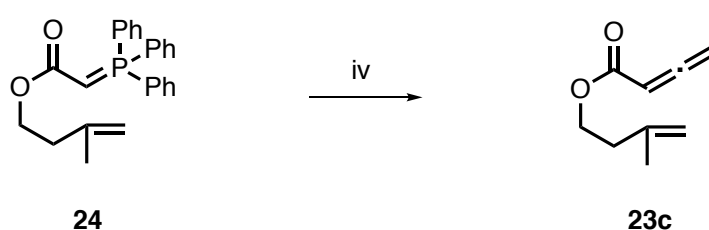
Syntesen viser absolutt potensial for forbedring, og det kan tenkes at enda bedre utbytte, kan oppnås ved å variere ekvivalenter og tid for reaksjonen.

Da det er interessant å sammenlikne liknende systemer ble det også gjennomført syntese av allen-enet **23b** uten terminale metylgrupper. Denne er vist i Skjema 27. Det ble også her benyttet 5 ekvivalenter av både Et_3N og eddiksyreklorid for å danne ketenet, som så fikk reagere med ylidet. Dette gav et utbytte på 18%. Dette ble dog gjort på vesentlig mindre skala, kun for å ha et sammenlikningsgrunnlag videre.



Skjema 27. Syntese av allenet **23b** ved betingelsene iv) Et_3N , eddiksyreklorid, ylidet **24**, CH_2Cl_2 , rt, 18% utbytte.

Det ble også gjennomført syntese av allen-enet med kun én terminal metylgruppe på allenet **23c**. Det ble benyttet førstnevnte metode med 1 ekvivalent av Et_3N og 1,2 ekvivalenter syreklorid, og gav utbytte på 63%. Reaksjonen er vist i Skjema 28.



Skjema 28. Syntese av allenet **23c** ved betingelsene iv) Et₃N, propansyreklorid, ylidet **24**, CH₂Cl₂, rt, 63% utbytte.

Produksjonen av de ulike allen-en forbindelsene **23a-c** viser tydelige forskjeller, selv om molekylene er relativt like i struktur. Dette gir tydelig indikasjon på at elektronfordelingen har stor betydning i slik syntese. Dette gjør det også interessant å sammenlikne om det er like store ulikheter når det kommer til sykliseringen.

Denne måten å modifisere Wittig-reaksjonen ble først publisert av Bestmann *et al.* hvor de blant annet gikk veien gjennom ketendannelse ved bruk av karbondioksid.⁵¹

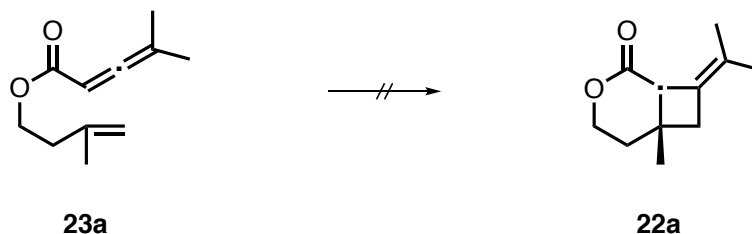
Bestmann har også tatt del i en rekke publiserte allen-synteser hvor bruk av syreklorid og yliden er sentrale komponenter. Metodene gav da utbytter mellom 40 og 60%.⁵²⁻⁵⁴

Senere er denne formen for allen-dannelse blitt benyttet i flere synteser.⁵⁵⁻⁵⁷ Det er tilsynelatende mest vanlig at trietylamin benyttes for deprotonering, og utbyttene varierer mellom 60 og 100% ved standard søk i SciFinder®.

Det ser ut til å være en klar sammenheng mellom ketendannelse før tilsetning av ylid og utbytter. For optimalisering vil det sannsynligvis være lønnsomt å øke ketenproduksjon i forkant av tilsetning av ylidet, både ved antall ekvivalenter og tiden før tilsetning av ylidet. Ulempen med dette er at ketenet er svært reaktivt og vil kunne reagere med andre reagenser enn ylidet.

3.6 Forsøk på sykloaddisjon ved mikrobølgestråling

Da syntese av det ønskede allen-enet **23** ble vellykket, ble det mulighet for forsøk på sykloaddisjon av denne som vist i Skjema 29.



Skjema 29. Forsøk på sykloaddisjon av allen-enet ved bruk av mikrobølger.

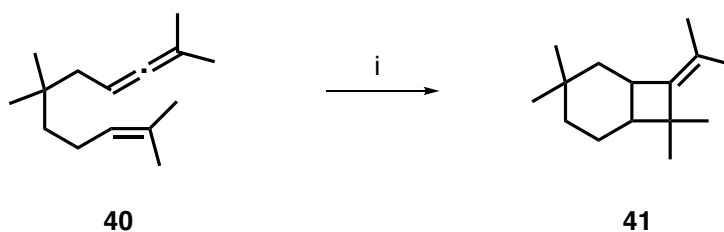
Allen-enet **23a** ble løst i *p*-xylen og reagert 5 minutter i mikrobølgeovn. Reaksjonen ble forsøkt gjentatte ganger med gradvis stigning i temperatur fra 100°C til 250°C mellom kjøringene. Reaksjonen ble fulgt med IR, hvor allen-toppen ved 1968 cm⁻¹ viste gradvis reduksjon fra reaksjoner på 200°C og høyere, og forsvant etter reaksjon ved 250°C. Den intramolekylære reaksjonen skulle i teorien medføre en omfordeling av elektronbindingene, som så skulle resultere i syklisering av molekylet. Gjennom analyser på NMR og IR ble det konkludert at noe hadde skjedd ved allen-karbonene. Resterende data viste at alken-delen var intakt, mens allen-delen av molekylet var borte. Det ble vanskelig å konkludere hvilke produkter som var dannet, da NMR-spektrene antydte en blanding av flere produkter.

Det ble forsøkt å øke temperaturen ytterligere, men fordi det overgikk det høyeste kokepunktet i løsningen ga instrumentet autostopp på dette. Dermed ble det forsøkt å øke trykket ved mikrobølgereaksjonen til 6 bar ved 230°C for å se om dette kunne ha noen effekt. Allen-toppen i IR-spekteret forsvant, men det var tegn til andre topper i samme område. ¹³CNMR-spekteret viste at noe hadde skjedd ved allen-karbonene, men resten av molekylet så ut til å være intakt etter spektrale data fra både ¹HNMR og ¹³CNMR.

Ved videre forsøk hadde det vært interessant å finne et bedre egnet løsemiddel for reaksjonen, eventuelt er det også en mulighet å eksperimentere mer ved å øke trykket. Mikrobølger fokuserer som kjent energien, og det kunne vært interessant å vurdere reaksjonen dersom nok energi hadde blitt tilført molekylene.

3.7 Sykloaddisjon med bruk av Lewis syre

Da mikrobølgeresaksjonen ikke fungerte ble det mer aktuelt å undersøke hvorvidt en [2+2]-sykloaddisjon ved bruk av Lewis syre ville gi et bedre resultat. Dette ble utført etter en modifisert prosedyre av Hiroi *et al.*, der EtAlCl_2 ga det beste resultatet på et liknende system vist i Skjema 30.⁵⁸

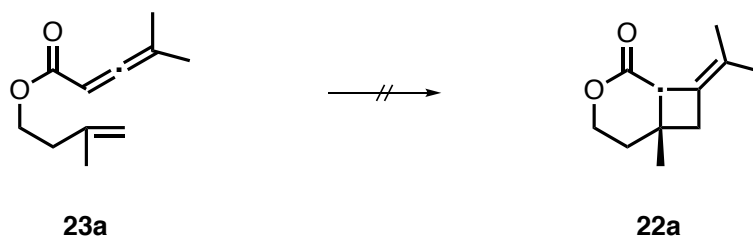


Skjema 30. Systemet Hiroi *et al.* arbeidet med. i) EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , 1t, -78°C , 93% utbytte.⁵⁸

Det er rapportert at EtAlCl_2 gir stor grad av polymerisering ved temperaturer over romtemperatur, og reaksjonene ble dermed utført ved -78°C .

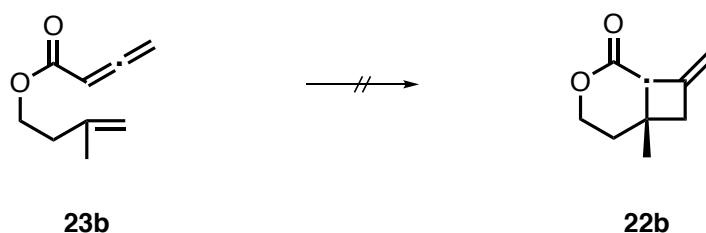
Det ble først gjennomført etter prosedyren til Hiroi *et al.*, med 1,5 ekvivalenter av Lewissyren over et par timer. Da løsemiddelet ble dampet vekk viste det seg at utgangsmaterialet var intakt. Dette kan forklares med at oksygenet i molekylet er en Lewisbase, dermed kan det skje at EtAlCl_2 har orientert seg rundt dette fremfor allenet.

Det ble derfor forsøkt å øke antall ekvivalenter til 4, da dette skulle medføre at når oksygenmolekylene er mettet, ville resterende Lewissyre orientere seg til allenet. Reaksjonen sto i tillegg over fire døgn ved -78°C , hvor reaksjonen ble fulgt med tynnsjikt-kromatografi. Reaksjonen ble opparbeidet og rensset gjennom kolonnekromatografi. Produktet så ikke ut til å være ønsket forbindelse, **22a**, men at det i stedet for syklisering hadde skjedd en hydrolyse ved estergruppen. Dette fordi NMR-spekterne viste at allen-delen så ut til å være intakt, men at alken-delen hadde forsvunnet.



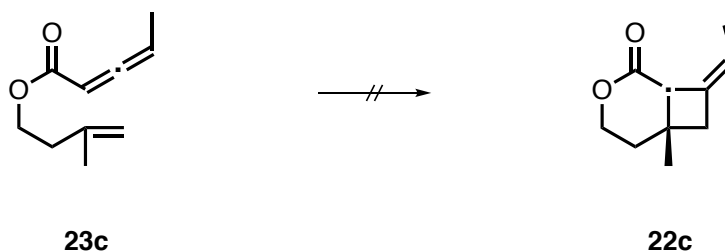
Skjema 31. Forsøk på sykloaddisjon av allen-en **23a** med Lewis syren EtAlCl₂.

Da metoden ikke fungerte på det dimetylerede systemet **23a** ble det likevel forsøkt å benytte denne metoden på det umetylerede **23b** for å se hvorvidt en annen elektronfordeling ville påvirke reaksjonen. Bisyklisk ester **22b** er allerede et publisert mellomprodukt i en syntese av lineatin²⁴ og dette vil da utgjøre en formell syntese. Forsøket i Skjema 32 ble utført identisk som det ble gjort med den dimetylerede forbindelsen **23a**, men på mindre skala. NMR-analyser indikerte at syklisering ikke hadde skjedd da både allen-karboner og alken-egenskapene var intakte.



Skjema 32. Forsøk på sykloaddisjon av allen-enet **23b** med Lewis syren EtAlCl₂.

Det ble tilslutt også gjort identisk forsøk med mono-metyl-allenet **23c**, vist i Skjema 33. Også her så det ikke ut til å ha skjedd noe syklisering, da både allen-karboner og alkenet var intakt i følge analyser av NMR-spektrene. Selv om R_f verdien økte, viste NMR-spekterne at alle karbonene var identisk med utgangsmaterialet, med unntak av alkanområdet, hvor det var noen karboner til og fra.



Skjema 33. Forsøk på sykloaddisjon av allen-en **23c** med Lewis syren EtAlCl₂.

Noe ser ut til å skje i reaksjonene, men det er vanskelig å påstå hva som har skjedd uten fullstendig analyse. Produktene liknet mye på utgangsmaterial, men hadde lavere polaritet på tynnsjikt-kromatografi. Det kan også virke som at EtAlCl_2 er en mindre egnet Lewis syre for denne sykliseringsprosessen, da temperaturen må holdes lavt for å unngå polymerisering. Det kan se ut til at det kreves mer energi for å få sykliseringen til å skje, dermed er EtAlCl_2 uegnet for denne reaksjonen.

Det kan tenkes at eksperimentering med ulike Lewis syrer kan gi annerledes resultat. Sykliseringstrinnet fra Skattebøl *et al.* krevde høy temperatur og medførte uønskede biprodukter.¹⁶ Dette bør derfor unngås ved enten å fokusere energien med mikrobølger, eller velge en egnet Lewis syre som kan benyttes ved temperaturer over romtemperatur og høyere.

4. Oppsummering og veien videre

Ettersom at det var flere strategier i omløp, ble fokuset å oppnå et molekyl som kunne gjennomgå sykloaddisjon. Da første strategi gjennomgikk flere problemer, spesielt ved dannelse av allen **13**, ble det enklere å gå videre på neste strategi. Strategi 2 var mindre egnet da utgangsmaterialet var en tertiær alkohol, som medførte mer steriske hindringer enn antatt. Disse strategiene ble forkastet før sykloaddisjon var mulig, men strategi 1 kunne vært interessant å gå tilbake til da allendannelsen ble bedre ved senere forsøk.

Tredje strategi hadde gode utbytter i de fleste reaksjonene, og oppnådde et allen-en som teoretisk kunne sykliseres. Tidsbegrensinger medførte at kun et par forsøk med dette var mulig. Dette var synd da dette er et særdeles interessant punkt i syntesen. Dersom det bisykliske skjelettet hadde vært oppnådd, ville templatet for feromonene vært satt, og totalsyntese av både lineatin (**1**) og grandisol (**2**) vært mulig.

Dersom det hadde vært tid skulle det ikke være noen problem å forbedre utbytter der hvor reaksjoner har vært vellykket. Mot slutten ble det produsert flere molekyler for sammenlikning, hvor formålet ble et rent utbytte fremfor et optimalt. Dersom det hadde vært mer tid tilgjengelig ville det vært interessant å prøve ulike metoder for syklisering på alle tre parallellene av **23**, da dette har vist stort potensiale i eksisterende litteratur.

I et videre arbeide ville det vært gunstig å fokusere på sluttstrategien, hvor det vil kunne produseres allen-en med gode utbytter over kort tid, og med enkel opprensing. Det vil kunne være gunstig å eksperimentere mer med mikrobølger og ulike katalysatorer, hvor det mest sannsynlig vil finnes et punkt hvor nok energi tilføres molekylet som dermed vil medføre ønsket omleiring av elektronbindingene og resultere syklisk molekyl.

Det kan være fordelaktig å gå tilbake til første strategi dersom det lykkes å syntetisere allen-enet **12**. Da vil allen-enet ikke inneha karbonylgruppen, noe som vil påvirke elektronfordelingen i molekylet. Dette vil være interessant vedrørende sykliseringstrinnet videre. Det vil være spesielt interessant å sammenlikne sykliseringen av de to allen-enene **12** og **23**, som begge vil kunne gi det bisykliske skjelettet til lineatin (**1**).

5. Konklusjon

Målmolekylet **10** ble ikke syntetisert i dette studiet, og dermed ble heller ikke lineatin (**1**) og grandisol (**2**) syntetisert. Dette skyldes i hovedsak tidsbegrensinger da sykliseringstrinnet ble ankommet litt sent. Det ble utprøvd flere ulike metoder for hvert molekyl, i varierende hell. Syntesestrategiene var gode hele veien, men betingelsene var noe uforutsigbare. Studiet bærer preg av begrenset tid, og formålet ble å oppnå videre resultater fremfor optimale utbytter.

Det er ønskelig å fortsette studium av totalsyntesen i denne oppgaven, da den er kommet langt på vei. Dersom det oppnås syklisering av allen-enet **23** gjenstår det få prosedyrer i veien videre mot målmolekylet som enkelt vil kunne gi gode utbytter av både lineatin (**1**) og grandisol (**2**).

6. Eksperimentelt

6.1 Generelt

Alle reaksjoner ble utført under N₂-atmosfære.

Alle løsemidler benyttet i forsøkene var av teknisk kvalitet. Der tørre løsemidler var nødvendig ble flasker forseglet med septum og løsemiddel ble tatt ut med sprøyter.

Reaksjonene ble fulgt med bruk av tynnsjiktskromatografi (TLC) med plater fra Sigma Aldrich. Størrelsen på platene var ca. 2x6 cm, og UV og kaliumpermanganat ble brukt for deteksjon.

Alle R_f-verdier er beregnet ut fra TLC med 20% etylacetat i heksan som eluentssystem.

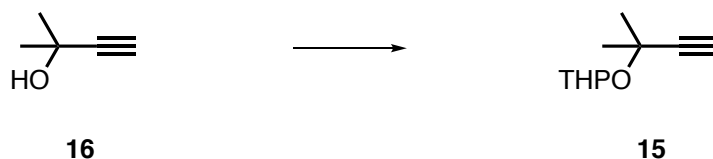
All opprensing gjennom kolonnekromatografi ble utført med silica gel 60 (0,040 - 0,063mm) fra Merck.

Alle analyser ved NMR er utført på instrumentet Bruker Ascend 400 ved romtemperatur. Det ble benyttet deuterert kloroform, CDCl₃, som løsemiddel med referansetopper 7,26 i ¹H-NMR og 77,00 i ¹³C-NMR. ¹H-NMR er kjørt med 400 MHz, ¹³C-NMR er kjørt på 100 MHz.

IR spekter er utført med Agilent Technologies 5500 Series FTIR og HATR celle av ZrSe

Mikrobølgeeksperimenter ble utført på Biotage Initiator +, *SW version 4.1.2 build 9564*

6.2 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran



C_5H_8O

M_w : 168,24

Fremgangsmåte:

Til en løsning bestående av TsOH*pyridin (0,75 g, 3,0 mmol) og diklormetan (40 mL) ble det tilsatt alkynet **16** (5,8mL, 59 mmol) og DHP (27 mL, 0,30 mol). Dette ble stående over natt ved romtemperatur. Løsemiddelet ble deretter dampet av, og stoffet ble ekstrahert med Et₂O (3x50 mL). Ekstraktene ble tørket (MgSO₄) og oppkonsentrert. Resultatet var en lys gul olje av THP-beskyttet alkyn **15**.

Prosedyren ble først gjennomført på 1-gramsskala før gradvis oppskalering til 5 gram. Noen av forsøkene ble rensert opp gjennom kolonnekromatografi, men i de fleste tilfellene var råutbyttet tilstrekkelig rent. Utbyttet ble tilnærmet kvantitativt.

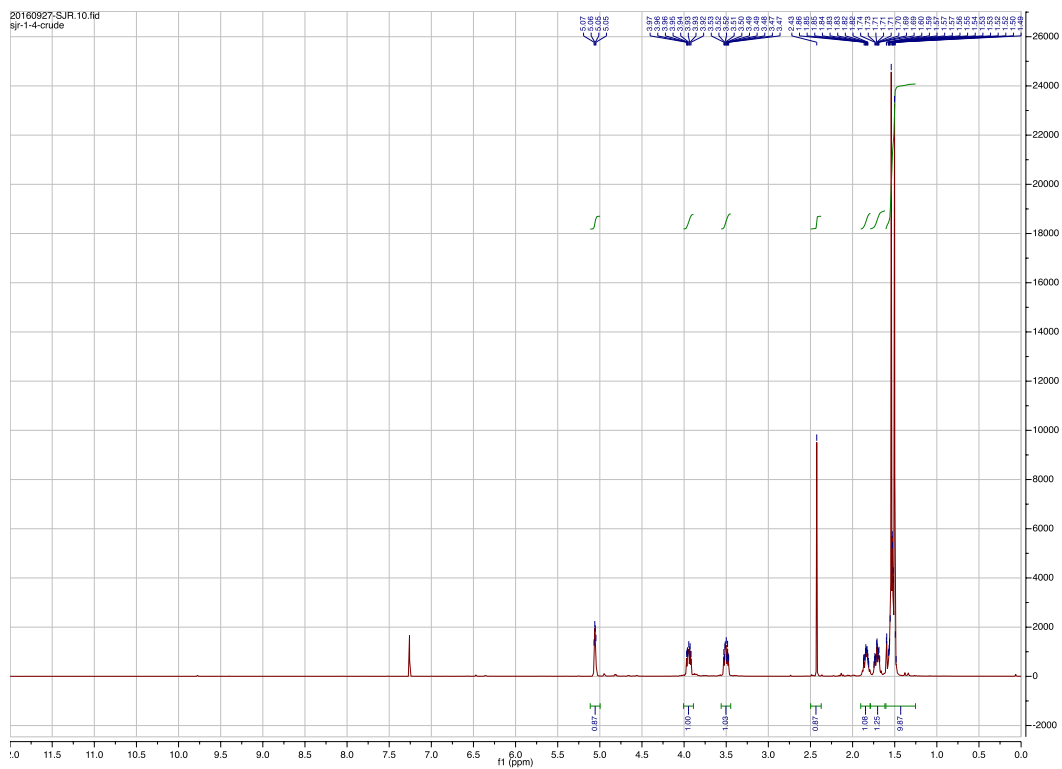
¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 5.11- 5.00 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.84 (tdd, $J = 8.1, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 1.79-1.62 (m, 1H), 1.60-1.25 (m, 10H).

¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃): δ 96.1 (CH), 86.4 (C), 71.8 (C), 70.8 (CH), 63.3 (CH₂), 31.9 (CH₃), 30.6 (CH₃), 29.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 20.5 (CH₂).

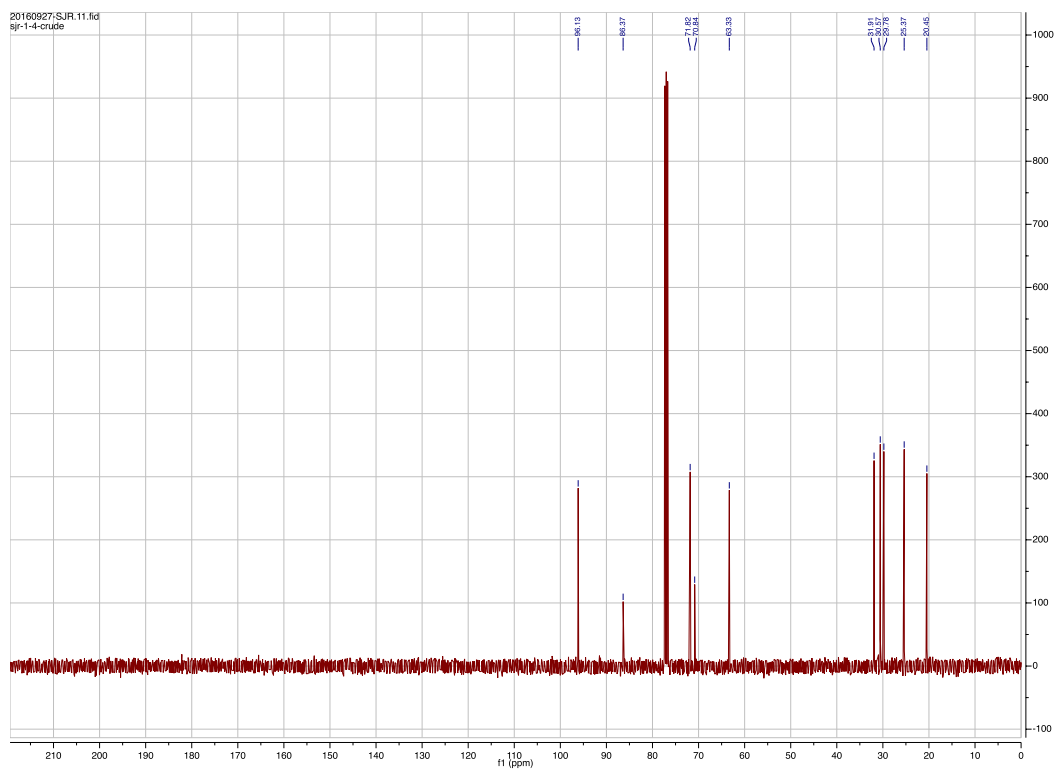
IR: 3294 (C-H, sp), 2942 (C-H, sp³), 2869 (C-H, sp³) cm⁻¹.

R_f: 0,60

Spektrale data stemmer overens med det som var forventet for forbindelsen.

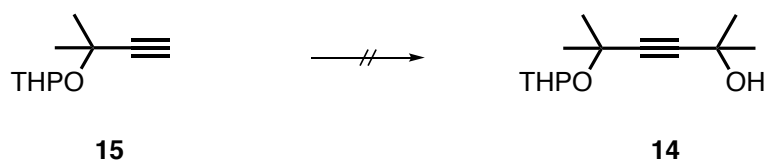


Spekter 1. ^1H -NMR av det THP-beskyttede alkynet **15**.



Spekter 2. ^{13}C -NMR av det THP-beskyttede alkynet **15**.

6.3 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

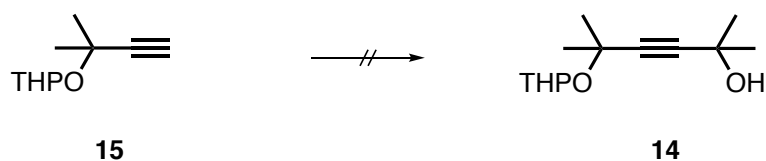
M_w : 226,32

Fremgangsmåte:

Det beskyttede alkynet **15** (1,1 g, 6,5 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL) ved -78°C. Det ble dråpevis tilsatt 2 ekvivalenter av EtMgBr (13 mL, 13 mmol). Etter én time ble det tilsatt 2 ekvivalenter tørr aceton (1,0 mL, 13 mmol) til blandingen. Reaksjonen ble stoppet med $NaHCO_3$ etter én time. Løsningen ble ekstrahert i skilletrakt med diklormetan (3x20 mL). Organisk fase ble vasket med saltløsning og tørket ($NaSO_4$) før oppkonsentrering ved bruk av rotavapor.

Analyse av NMR-spektrene viste mer startprodukt enn sluttprodukt, og metoden ble forkastet.

6.4 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

M_w : 226,32

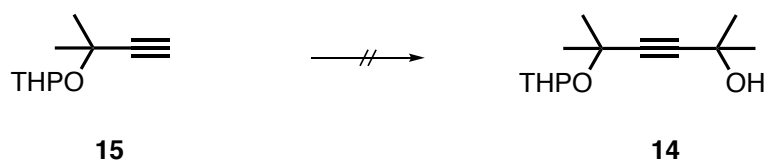
Fremgangsmåte:

Det beskyttede alkynet **15** (1,0 g, 6,2 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL) ved -78 °C. Det ble dråpevis tilsatt 2 ekvivalenter av EtMgBr (13 mL, 12 mmol). Etter én time ble løsningen satt i romtemperatur, og det ble tilsatt 2 ekvivalenter tørr EtOAc (2,0 mL, 13 mmol) dråpevis til blandingen. Blandingen ble stående én time ved romtemperatur før løsemidlene ble dampet vekk med rotavapor.

Oljen ble videre løst i THF (30 mL) og dråpevis tilsatt 3,5 ekvivalenter MeLi (13 mL, 22 mmol). Reaksjonen ble stående over natten i stigende temperatur mot romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med $NaHCO_3$ (10 mL), og ekstrahert med Et_2O (3x40 mL). Ekstraktet ble vasket med saltløsning (50 mL), og tørket ($NaSO_4$) før avdamping. Det ble til slutt utført opprensing gjennom kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan som eluentsystem.

Utbyttet så likevel ut til å være en blanding av utgangsstoff og sluttprodukt ved analyse av NMR-spektrene.

6.5 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

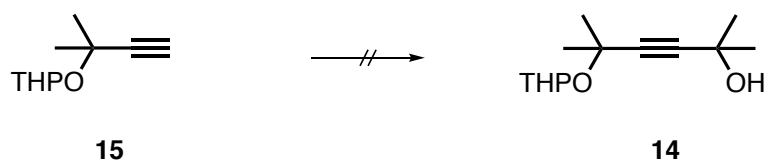
M_w : 226,32

Fremgangsmåte:

Til en blanding av CuI (7,0 mg, 0,040 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0,020mmol) og trietylamin (0,20 mL, 1,3 mmol) ble alkynet **15** (0,22 g, 1,2 mmol) tilsatt etterfulgt av eddiksyreklorid (0,070 mL, 1,0 mmol). Reaksjonen sto i romtemperatur i 2 timer før det ble opprenset gjennom en silikaplogg med 5% EtOAc i heksan som eluent.

Resultatet hadde liten til ingen endring fra utgangsmaterialet både på TLC og NMR.

6.6 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

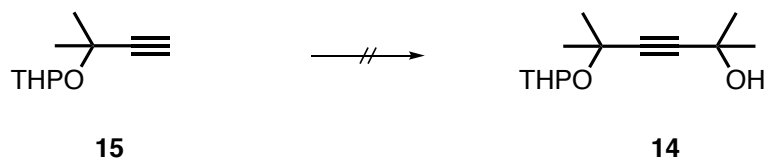
M_w : 226,32

Fremgangsmåte:

Til en blanding av CuI (8,0 mg, 0,040 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg, 0,020 mmol) og trietylamin (0,20 mL, 1,3 mmol) ble alkynet **15** (0,22 g, 1,2 mmol) tilsatt dråpevis etterfulgt av toluen (1 mL). Etter noen minutter ble eddiksyreklorid (0,070 mL, 1,0 mmol) tilsatt. Reaksjonen sto i romtemperatur i 2 døgn før det ble renset opp gjennom en kort silikakolonne med heksan og EtOAc i forholdet 19:1.

Det ble observert fargeendringer gjennom hele reaksjonen, og større endring på TLC. Det var likevel ingen tegn til ønsket produkt ved NMR-analyse.

6.7 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

M_w : 226,32

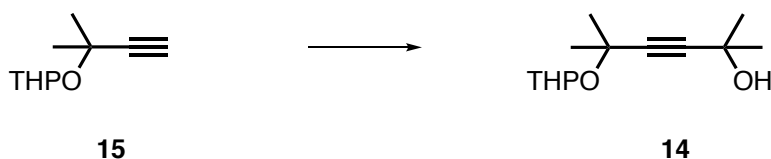
Fremgangsmåte:

K_2CO_3 (0,28 g, 2,0 mmol) og $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14 mg, 0,020 mmol) ble løst i THF (5 mL). Deretter ble det tilsatt $AcCl$ (0,11 mL, 1,5 mmol), og etter noen minutter ble alkynet **15** (0,17 g, 1,0 mmol) tilsatt. CuI (7,6 mg, 0,040 mmol) ble tilsatt til slutt etter ca. 10 minutter. Reaksjonen sto over natten ved romtemperatur.

Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet NH_4Cl -løsning (10 mL) og ekstrahert med Et_2O (3x20 mL). Ekstraktet ble tørket ($NaSO_4$) og filtrert før løsemidler ble avdampet med bruk av rotavapor.

Det var ingen tegn til ønsket produkt ved NMR-analyse.

6.8 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

M_w : 226,32

Fremgangsmåte:

Alkynet **15** (2,6 g, 15 mmol) løst i THF (15 mL) ble kjølt ned til -78°C før dråpevis tilsetning av *n*-BuLi (6,8 mL, 17 mmol). Etter to timer ved -78°C ble det tilsatt acetone (1,3 mL, 17 mmol), deretter fikk reaksjonen stå ytterligere to timer. Reaksjonen ble stoppet med mettet NH_4Cl -løsning (6 mL). Løsningen ble ekstrahert i skilletrakt med Et_2O (3x10 mL). Ekstraktene ble tørket (MgSO_4) før avdampning på rotavapor. Stoffet ble rensert gjennom kolonnekromatografi med Et_2O og heksan i forholdet 1:4.

Utbyttet for reaksjonen var 57% i form av en lysegul viskøs olje.

$^1\text{H-NMR}$: δ 5.01 (dt, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.48 (ddd, $J = 11.2, 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 13H), 1.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

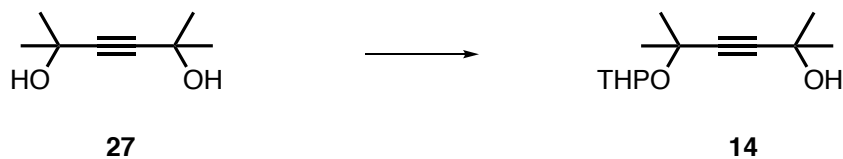
$^{13}\text{C-NMR}$: δ 95.9 (CH), 88.7 (C), 84.31 (C), 70.8 (C), 65.0 (C), 63.2 (CH_2), 32.0 (CH_3), 31.5 (2x CH_3), 30.4 (CH_3), 29.9 (CH_2), 25.4 (CH_2), 20.4 (CH_2).

IR: 3417 (O-H), 2980 (C-H, sp^3), 2941 (C-H, sp^3), 2869 (C-H, sp^3) cm^{-1} .

R_f : 0,32

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.²³

6.9 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol



$C_{13}H_{22}O_3$

M_w : 226,32

Fremgangsmåte:

Til en løsning av TsOH*pyridin (0,82 g, 5,0 mmol) i diklormetan (70 mL) ble det tilsatt 2,5-dimetylheks-3-yn-2,5-diol (**27**) (14 g, 0,10 mol) og DHP (6,1 mL, 66 mmol). Reaksjonen sto over natt ved romtemperatur. Løsemidler ble dampet bort, og det ble tilsatt vann (60 mL) før ekstraksjon med Et₂O (3x50 mL). Ekstraktene ble tørket (MgSO₄) før avdamping og opprensing gjennom kolonnekromatografi. Opprensingen av totale 18 g ble gjennomført i tre omganger á ca. 6 g med heksan og EtOAc som eluent i forholdet 2:1.

Utbyttet for reaksjonen var 39%.

¹H-NMR: δ 5.01 (dt, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.48 (ddd, $J = 11.2, 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 13H), 1.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H).

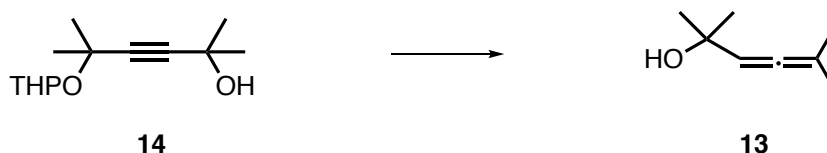
¹³C-NMR: δ 95.9 (CH), 88.7 (C), 84.31 (C), 70.8 (C), 65.0 (C), 63.2 (CH₂), 32.0 (CH₃), 31.5 (2xCH₃), 30.4 (CH₃), 29.9 (CH₂), 25.4 (CH₂), 20.4 (CH₂).

IR: 3417 (O-H), 2980 (C-H, sp³), 2941 (C-H, sp³), 2869 (C-H, sp³) cm⁻¹.

R_f: 0,32

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.²³ Spekter er identisk med kapittel 6.8.

6.10 Syntese av 2,5-dimetylheksa-3,4-dien-2-ol



$C_7H_{14}O$

M_w : 114,19

Fremgangsmåte:

Ved 0 °C ble $LiAlH_4$ (0,76 g, 20 mmol) løst i tørr Et_2O (10 mL). Etter ca. 20 minutter ble den monobeskyttede alkoholen **14** (1,5 g, 6,7 mmol) løst i Et_2O (5 mL) og tilsatt dråpevis. Reaksjonen sto over natt ved romtemperatur.

Reaksjonen ble stoppet ved forsiktig tilsetning av vann (2 mL) og 1M HCl (5 mL, 5,0 mmol). Det ble deretter tilsatt Et_2O (20 mL) for økt volum, da det var felt noe fast stoff.

Blandingen ble tritureert, hvor fast stoff ble vasket for løselige stoffer med eter. Ekstraktet ble tørket ($MgSO_4$), og filtrert før avdamping av løsemidler. Reagenset ble rensset gjennom kolonnekromatografi med 30% EtOAc i heksan som eluensystem.

Utbyttet for reaksjonen var 38%.

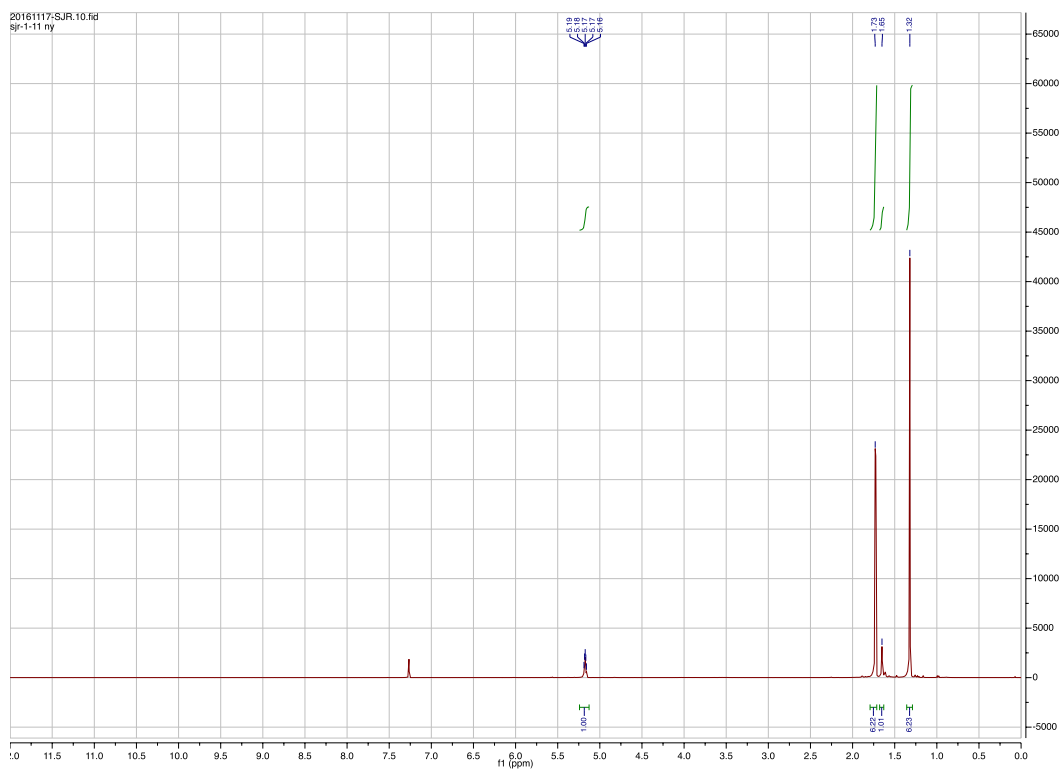
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.23-5.11 (m, 1H), 1.73 (s, 6H), 1.65 (s, 1H), 1.32 (s, 6H)

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 197.9 (C), 99.3 (C), 69.9 (CH), 30.0 (2x CH_3), 20.6 (2x CH_3).

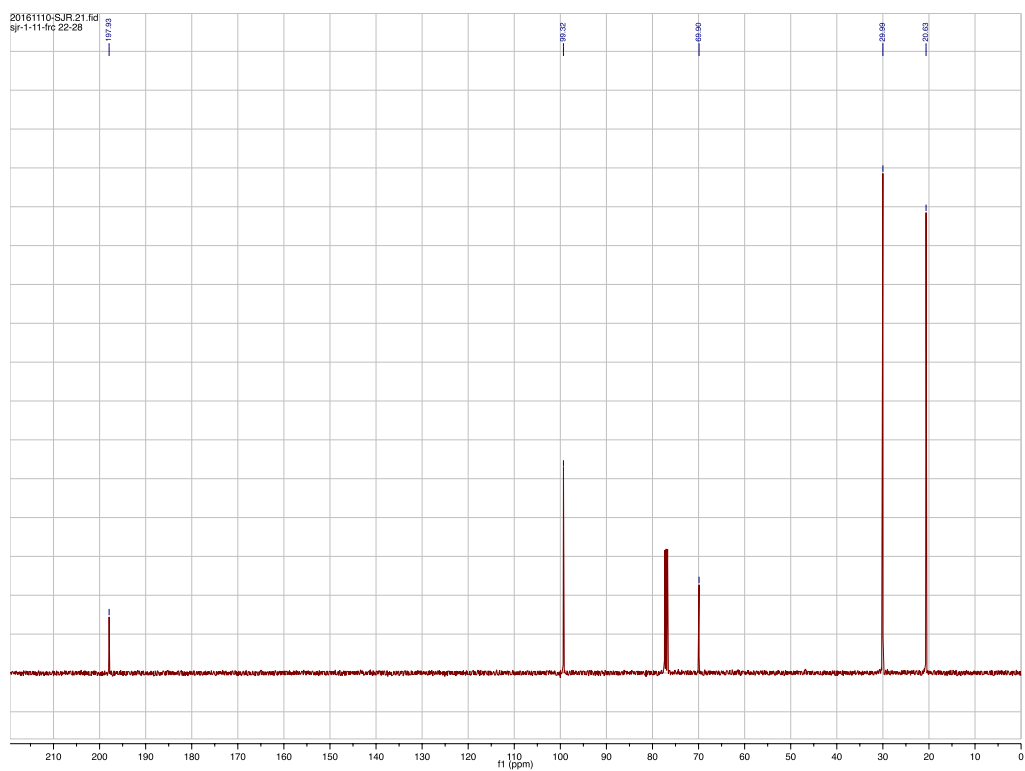
IR: 3349 (O-H), 2975 (C-H, sp^3), 2930 (C-H, sp^3), 1974 (C=C=C) cm^{-1} .

R_f : 0,30

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.²³

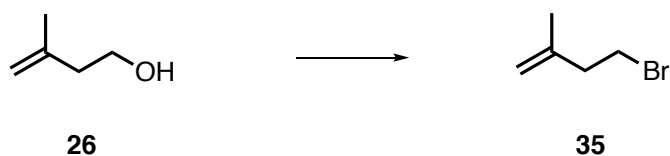


Spekter 5. ^1H -NMR av allenet **13**.



Spekter 6. ^{13}C -NMR av allenet **13**.

6.11 Syntese av 4-bromo-2-metylbut-1-en



C_5H_9Br

M_w : 149,03

Fremgangsmåte:

Til en løsning av Ph_3P (40 g, 0,15 mol) og diklormetan (120 mL) ble det ved $0^\circ C$ tilsatt Br_2 (6,5 mL, 0,13 mol). Etter 30 minutter ble det sakte tilsatt 3-metyl-3-buten-1-ol (**26**) (12 mL, 0,12 mol) og imidazol (12 g, 0,18 mol). Reaksjonen sto over natt i stigende temperatur fra $0^\circ C$ til romtemperatur.

Blandingen ble filtrert over i rundkolbe og dampet på rotavapor. Deretter ble det tilsatt heksan (100 mL) og satt til omrøring i 3,5 time. Filtrert med sinter og løsemidler ble fjernet med rotavapor. Det ble til slutt gjennomført en opprensing gjennom kolonnekromatografi. Dette var ugunstig da produktet er flyktig, noe som kom frem etter opprensingen, da det var helt klart på TLC at hovedproduktet var forbindelse **35**.

Dersom det hadde vært tid og behov hadde opprensingen blitt erstattet av vakuumdestillasjon, som ville sikret et bedre utbytte.

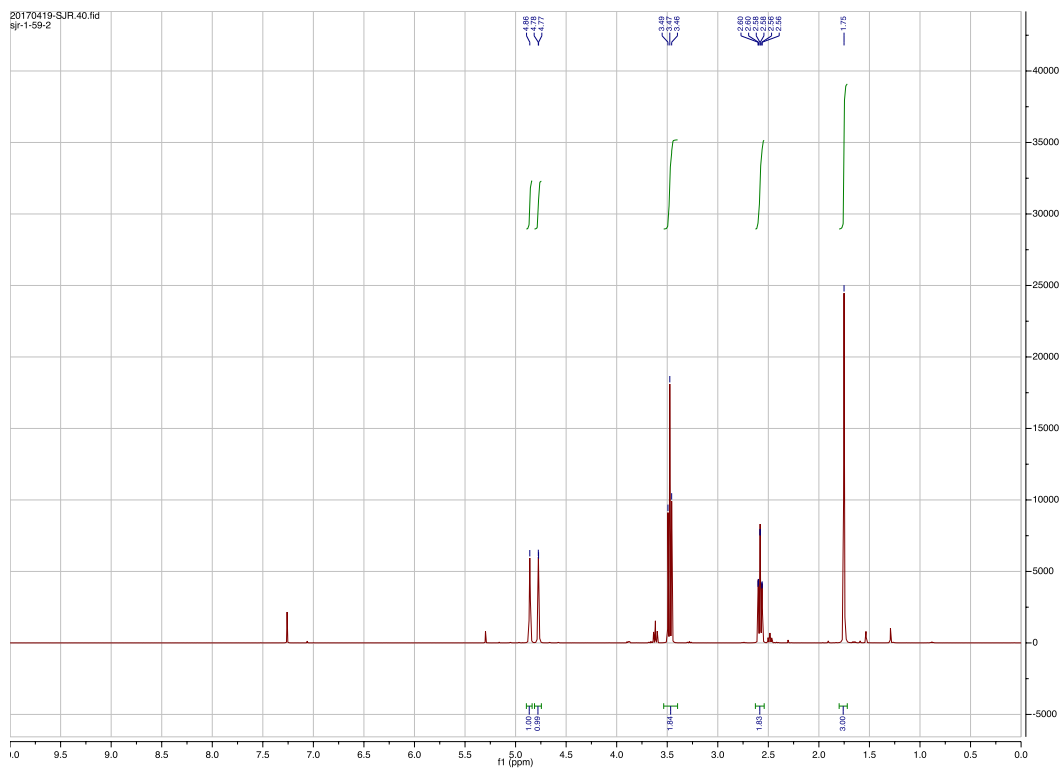
Utbytte rundt 10%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.86 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H).

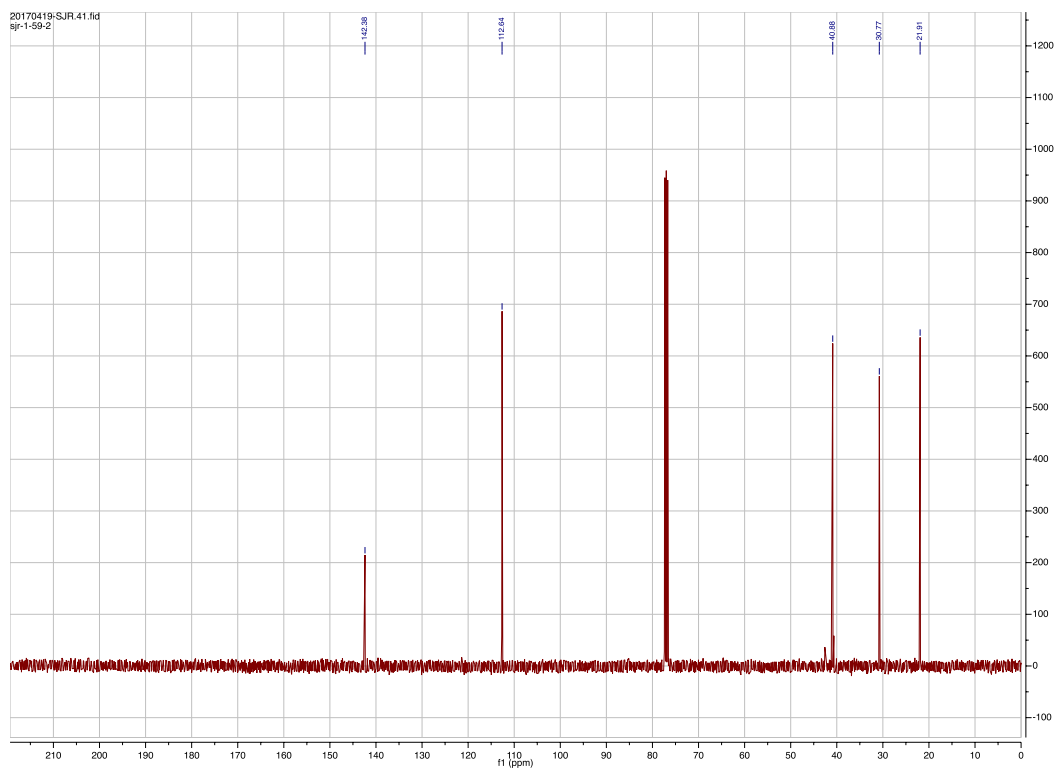
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 142.4 (C), 112.6 (CH_2), 40.9 (CH_2), 30.8 (CH_2), 21.9 (CH_3)

IR: 3081 (C-H, sp^2), 2975 (C-H, sp^3), 1650 (C=C) cm^{-1}

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.⁵⁹

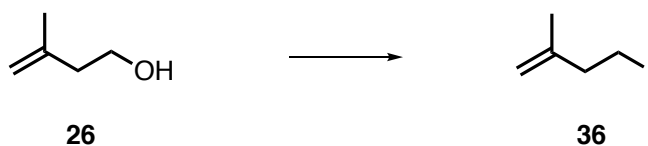


Spekter 7. ^1H -NMR av bromforbindelse 35.



Spekter 8. ^{13}C -NMR av bromforbindelse 35.

6.12 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en



C_5H_9I

M_w : 196,03

Fremgangsmåte:

Til en løsning av Ph_3P (22 g, 84 mmol) og Imidazol (5,7 g, 84 mmol) i 200 mL diklormetan ble det forsiktig tilsatt I_2 (21 g, 84 mmol) ved 0 °C. Etter ca. 15 minutter, når alt var løst, ble det dråpevis tilsatt alkoholen **26** (8,1 mL, 80 mmol) til løsningen.

Isbadet ble så fjernet og reaksjonen fikk stå over natt ved rt.

Stoffene ble rensset opp ved destillasjon i Claisen-opsats, og ønsket jodforbindelse **36** kom ut ved 20 torr og 45 °C i en relativt blank væske.

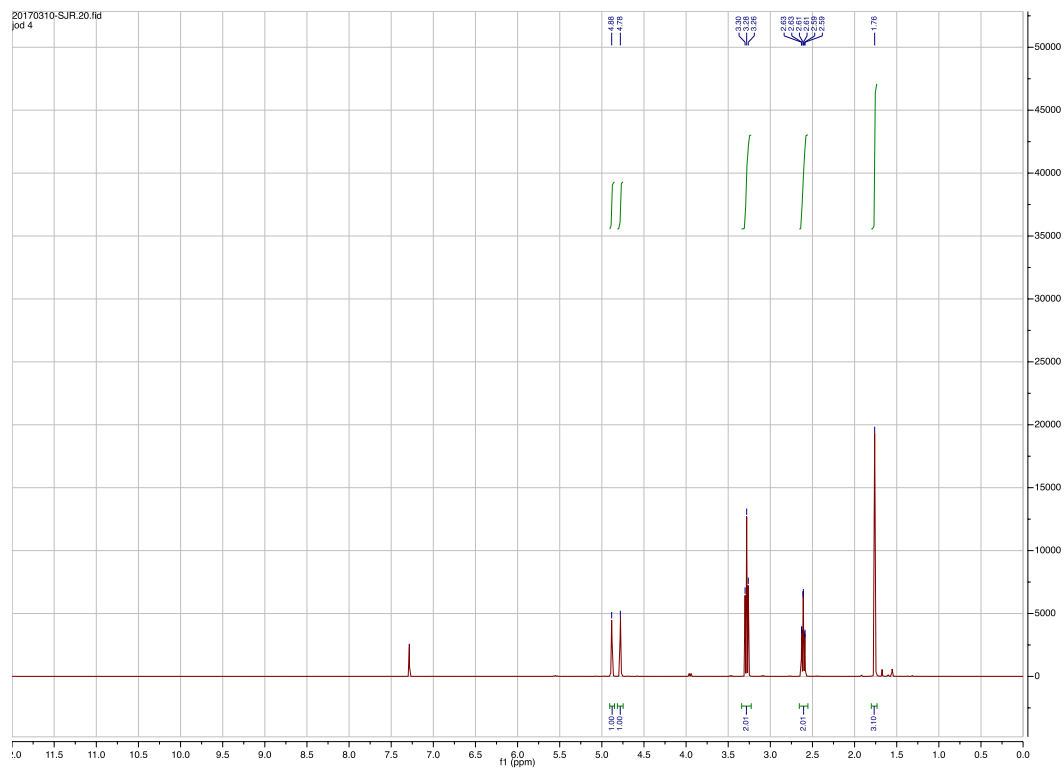
Utbyttet for reaksjonen var 60%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.88 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H)

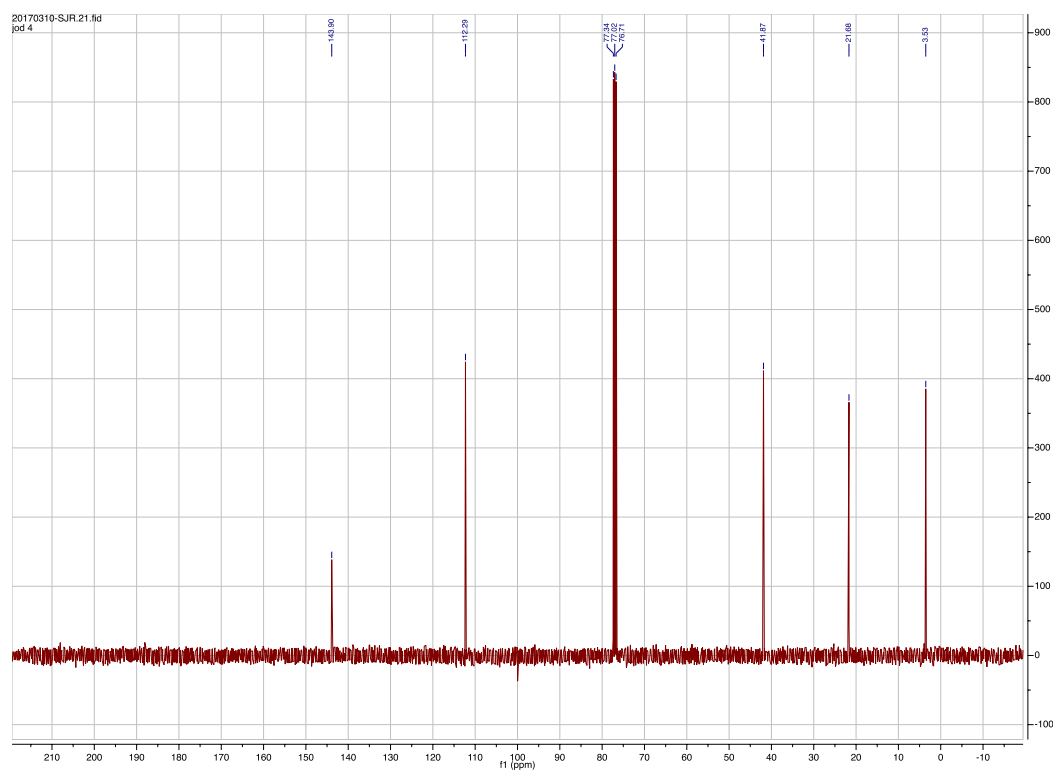
^{13}C -NMR(101 MHz, $CDCl_3$): δ 143.9 (C), 112.3 (CH_2), 41.9 (CH_2), 21.7 (CH_3), 3.5 (CH_2).

IR: 3076 (C-H, sp^2), 2969 (C-H, sp^3), 2858 (C-H, sp^3), 1650 (C=C) cm^{-1} .

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.⁶⁰

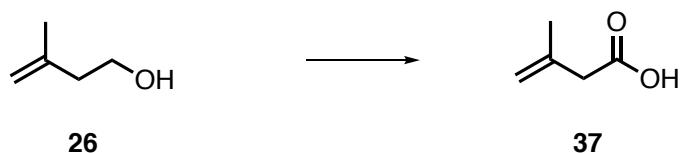


Spekter 9. ^1H -NMR av jodforbindelse **36**.



Spekter 10. ^{13}C -NMR av jodforbindelse **36**.

6.13 Syntese av 3-metylbut-3-ensyre



$C_5H_8O_2$

M_w : 100,12

Fremgangsmåte:

Til en løsning av 3-metyl-3-buten-1-ol (**26**) (2,0 mL, 20 mmol) i aceton (100 mL) ble det tilsatt overskudd av krom-svovelsyre (10 mL, 80 mmol) ved 0°C.

Reaksjonen sto 2 timer før aceton ble dampet bort med rotavapor. Fast stoff ble løst i ionebyttet vann (100 mL), etterfulgt av ekstraksjon med Et₂O (3x50 mL). Råproduktet var tilstrekkelig rent for videre bruk, da gjennomført destillasjon gav liten grad av forbedring.

Reaksjonen ble også gjennomført uten avdamping av aceton, hvor det ble foretatt vask med 2 M NaOH, og surgjøring med 37% HCl til pH 1, men opparbeidelsen ble endret da dette gav særskilt dårlige utbytter.

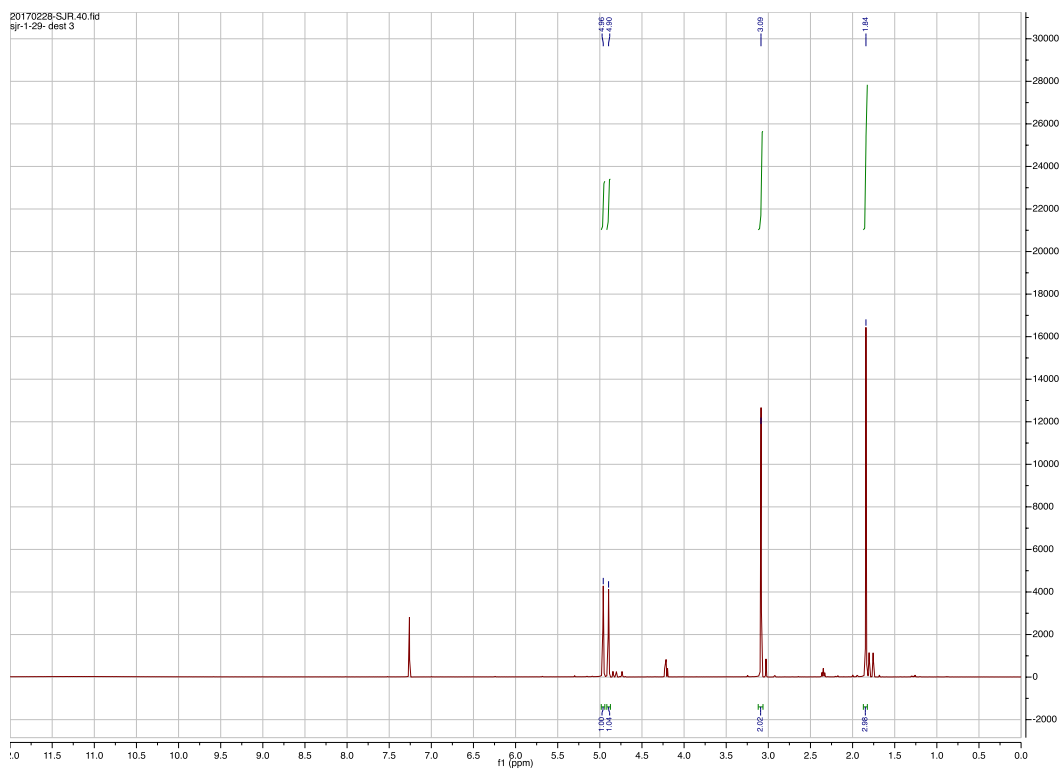
Det beste råutbyttet for reaksjonen var 75%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.96 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 1.84 (s, 3H)

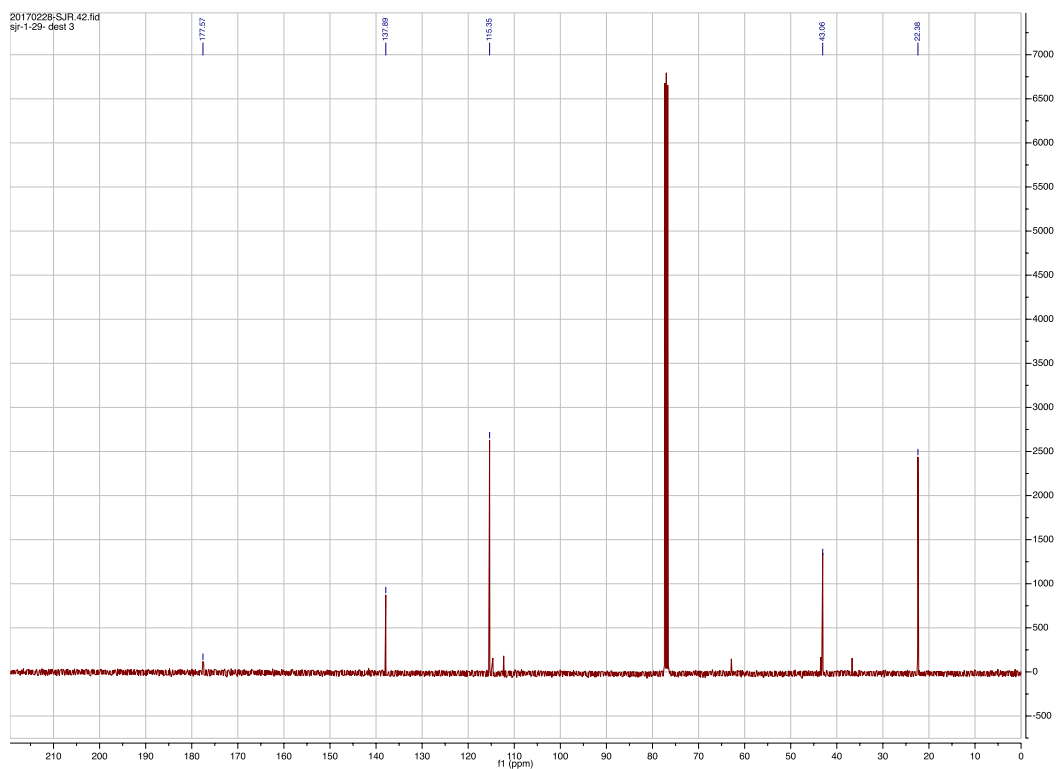
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.6 (C), 137.9 (C), 115.4 (CH₂), 43.0 (CH₂), 22.4 (CH₃).

IR: 3087 (C-H, sp²), 2975 (C-H, sp³), 2673 (O-H), 1705 (C=O), 1651 (C=C) cm⁻¹.

Forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data stemmer overens med referansen.⁶¹

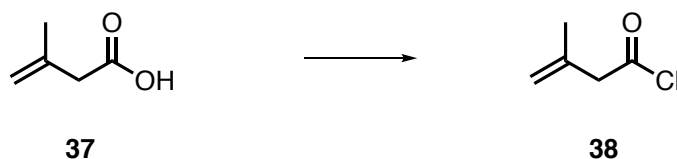


Spekter 11. ^1H -NMR av karboxylsyren **37**.



Spekter 12. ^{13}C -NMR av karboxylsyren **37**.

6.14 Syntese av 3-metylbut-3-enylklorid



C_5H_7OCl

M_w : 118,56

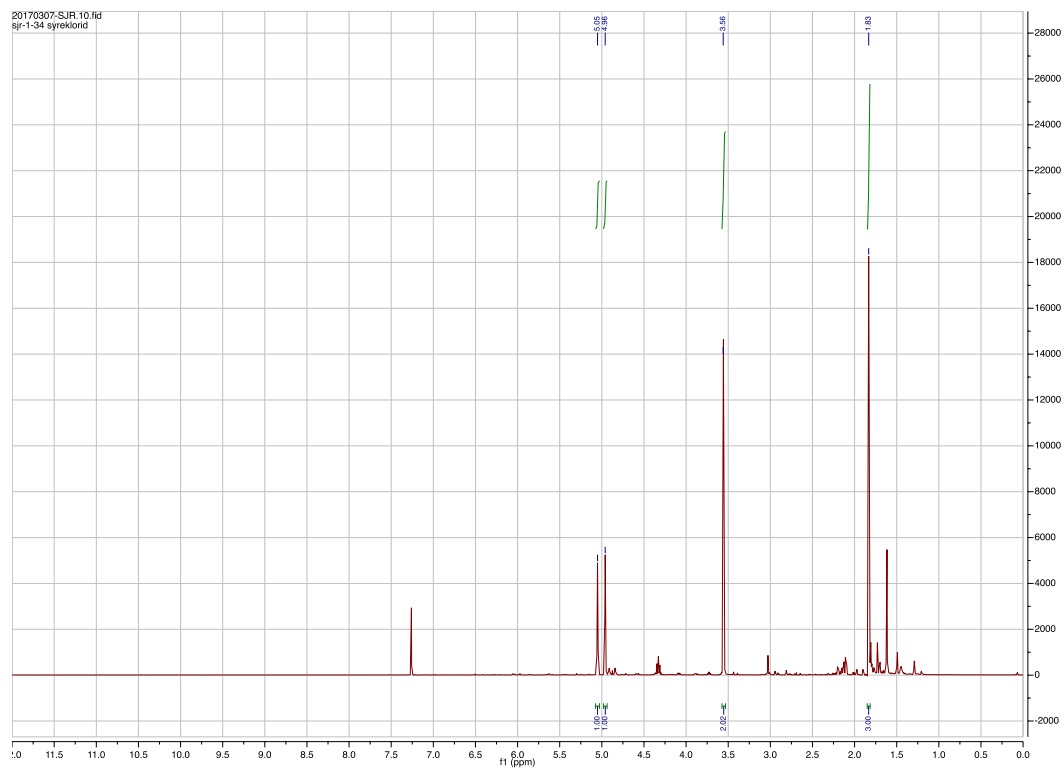
Fremgangsmåte:

Karboksytsyren **37** (2,0 g, 20 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL). Til løsningen ble det tilsatt $SOCl_2$ (4,4 mL, 60 mmol). Reaksjonen sto over natt ved romtemperatur.

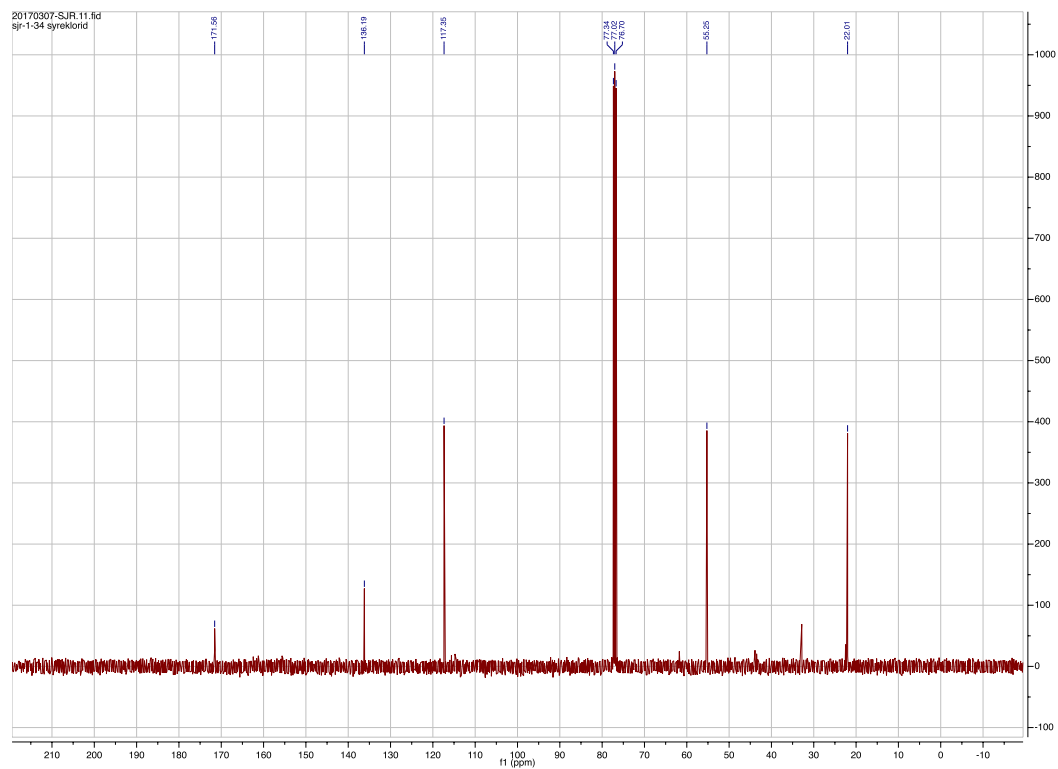
Reaksjonen ble stoppet ved å dampe vekk løsemidler og resterende $SOCl_2$. Reaksjonen var basert på liknende syntese i litteraturen, og gav rent nok utbytte til videre bruk uten opprensing. Utbytte av råproduktet var 75%.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.05 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.83 (s, 3H)

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 171.6 (C), 136.2 (C), 117.4 (CH_2), 55.3 (CH_2), 22.0 (CH_3).

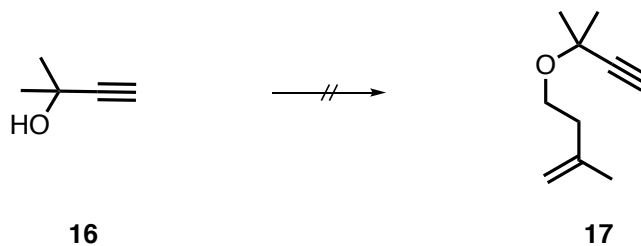


Spekter 13. ^1H -NMR av syrekloridet **38**.



Spekter 14. ^{13}C -NMR av syrekloridet **38**.

6.15 Forsøk på syntese av 2-metyl-4-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)but-1-en



$C_{10}H_{16}O$

M_w : 152,24

Fremgangsmåte:

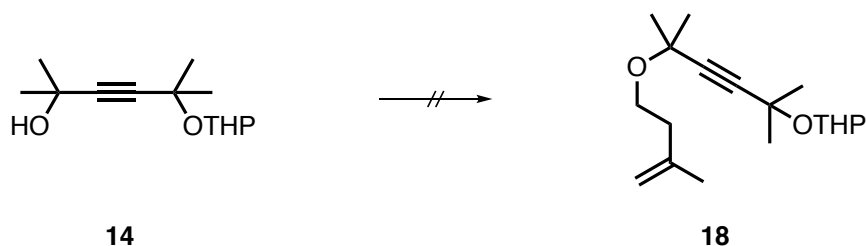
Til en suspensjon av NaH (60% i mineralolje, 0,20 g, 5,1 mmol) i tørr THF (25 mL) ved 0°C ble alkynet **16** (0,35 g, 4,3 mmol) løst i tørr THF (10 mL) tilsatt dråpevis. Løsningen ble så romtemperert og ble stående med omrøring 1,5 time. Det ble deretter forsiktig tilsatt 1-iodo-3-metyl-but-3-en (**36**) (1,0 g, 5,1 mmol) løst i THF (10 mL). Løsningen ble så varmet opp til 60°C, og sto over natt.

Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann (3 mL) og 0,5 M HCl (3 mL). Det ble deretter utført ekstraksjon med Et₂O. Eter-fasene ble først vasket i surt miljø, før vask med Na₂S₂O₃ og til slutt saltløsning. Organisk fase ble tørket (MgSO₄) og filtrert over i Claisen-oppsats. Løsemidler ble destillert av ved 760 Torr.

Analyser av råproduktet gjennom både ¹³C- og ¹H-NMR impliserte at reaksjonen ikke hadde fungert.

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men spektrale data stemmer ikke overens med karakteristiske topper for dobbel- og trippelbindinger.

6.16 Forsøk på syntese av 2-((2,5-dimetyl-5-((3-metylbut-3-en-1-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran



$C_{18}H_{31}O_3$

M_w : 294,44

Fremgangsmåte:

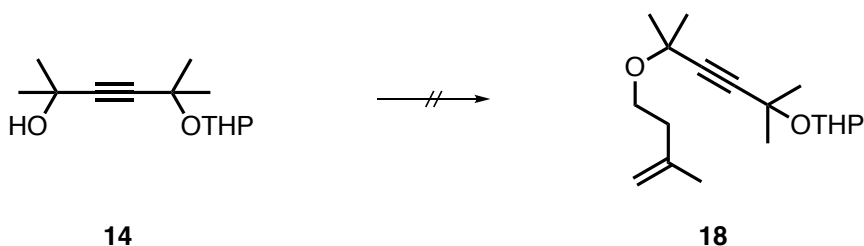
Til en suspensjon av NaH (60% i mineralolje, 0,21 g, 5,3 mmol) i tørr THF (25 mL) ved 0°C ble alkoholen **14** (0,99 g, 4,4 mmol) løst i tørr THF (10 mL) tilsatt dråpevis. Løsningen ble så romtemperert og ble stående med omrøring i 2 timer. Det ble deretter forsiktig tilsatt jodforbindelse **36** (0,99 g, 5,3 mmol). Løsningen ble så varmet opp til 60°C, og sto over natt.

Reaksjonen ble stoppet ved tilsetting av vann (4 mL) og 0,5 M HCl (4 mL). Det ble deretter utført ekstraksjon med Et₂O (3x10 mL). Organisk fase ble tørket (MgSO₄) og filtrert før dampet ned med rotavapor.

Analysen av råproduktet gjennom både ¹³C- og ¹H-NMR impliserte at reaksjonen ikke hadde fungert.

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men spektrale data stemmer ikke overens med karakteristiske topper for dobbel- og trippelbindinger.

6.17 Forsøk på syntese av 2-((2,5-dimetyl-5-((3-metylbut-3-en-1-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro-2H-pyran



$C_{18}H_{31}O_3$

M_w : 294,44

Fremgangsmåte:

Til en suspensjon av NaH (60% i mineralolje, 0,15 g, 3,3 mmol) i tørr DMF (30 mL) ved 0°C ble alkoholen **14** (0,50 g, 2,2 mmol) løst i tørr DMF (10 mL) tilsatt dråpevis. Løsningen ble stående med omrøring i 2 timer før det ble forsiktig tilsatt jodforbindelsen **36** (0,53 g, 2,6 mmol). Løsningen ble så varmet opp til romtemperatur, og sto over natt.

Reaksjonen ble stoppet ved tilsetting av vann (15 mL).

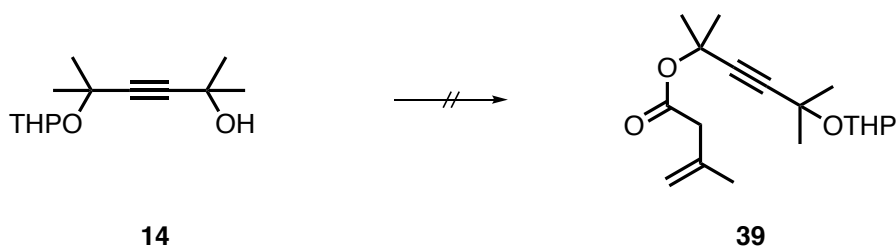
Det ble deretter utført ekstraksjon med Et₂O (3x20 mL). Organisk fase ble tørket (NaSO₄) og filtrert før løsemidler ble dampet av på rotavapor.

Det ble gjennomført en opprensing gjennom kolonnekromatografi, men produktene var ikke som forventet. Det produktet som kunne antas å være ønsket, liknet mer på utgangsstoffet **15**, med små modifikasjoner.

Analyser gjennom ¹³C- og ¹H-NMR impliserte at reaksjonen ikke hadde fungert.

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men spektrale data stemmer ikke overens med karakteristiske topper for dobbel- og trippelbindingene.

6.18 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl 3-metylbut-3-enoat



$C_{18}H_{28}O_4$

M_w : 308,42

Fremgangsmåte:

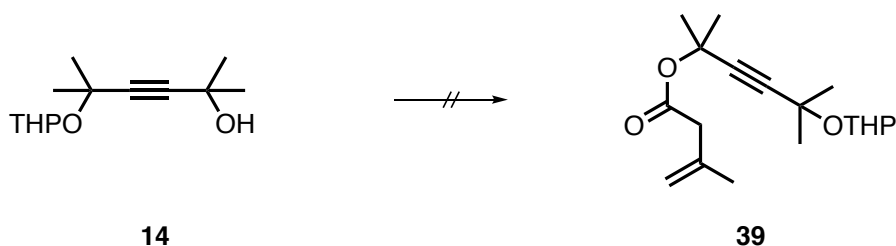
3-metyl-3-butensyre (**37**) (0,20 g, 1,9 mmol) ble løst i diklormetan (7 mL) ved 0°C. Til dette ble det tilsatt CDI (0,34 g, 2,1 mmol). Etter 1 time ble det tilsatt alkoholen **14** (0,46 g, 2,1 mmol) fortynnet i diklormetan (3 mL). Reaksjonen sto tre døgn ved romtemperatur.

Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet NH_4Cl (10 mL), og ekstrahert med diklormetan (4x25 mL). Organiske faser ble tørket ($MgSO_4$), filtrert og oppkonsentrert på rotavapor.

Det ble utført opprensing gjennom kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan som eluentssystem. Ingen av produktene fra reaksjonen så ved ^{13}C - og 1H -NMR analyse ut til å være den ønskede esteren **39**.

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men spektrale data stemmer ikke overens med karakteristiske topper for dobbel- og trippelbindingene, samt identiske metylgrupper.

6.19 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-yl 3-metylbut-3-enoat



$C_{18}H_{28}O_4$

M_w : 308,42

Fremgangsmåte:

Syrekloridet **38** (0,48 g, 2,0 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL) ved 0°C. Til dette ble det tilsatt tilsatt alkoholen **14** (0,45 g, 2,1 mmol) løst i diklormetan (5mL), etterfulgt av trietylamin (1,2 mL, 8,0 mmol) og 4-DMAP (0,026 g, 0,20 mmol).

Reaksjonen sto tre døgn ved romtemperatur.

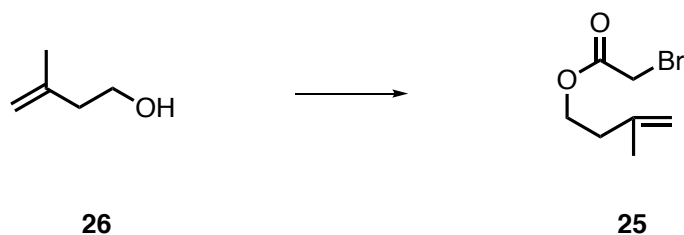
Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av mettet $NaHCO_3$ (10 mL), og ekstrahert med diklormetan (4x40 mL). Organiske faser ble tørket ($NaSO_4$), filtrert og oppkonsentrert på rotavapor.

Det ble utført opprensing gjennom kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan som eluentssystem.

Forsøket ble utført gjentatte ganger, med eksperimentering av ekvivalenter samt med og uten katalysatoren 4-DMAP.

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men vil ha karakteristiske trekk ved NMR-analyse, ved karbonyl, dobbelt- og trippeltbindinger samt de identiske metylgruppene.

6.20 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat



$C_7H_{11}BrO_2$

M_w : 207,07

Fremgangsmåte:

3-metyl-3-butenol (**26**) (2,5 mL, 25 mmol) ble løst i tørr benzen (30 mL) ved 0°C, etterfulgt av trietylamin (3,2 mL, 22 mmol) og 4-DMAP (0,31 g, 2,5 mmol). Når alt var løst ble 2-bromacetyl bromid (2,2 mL, 25 mmol) løst i benzen (20 mL) tilsatt dråpevis. Reaksjonen ble stående med reflux i 0,5 time.

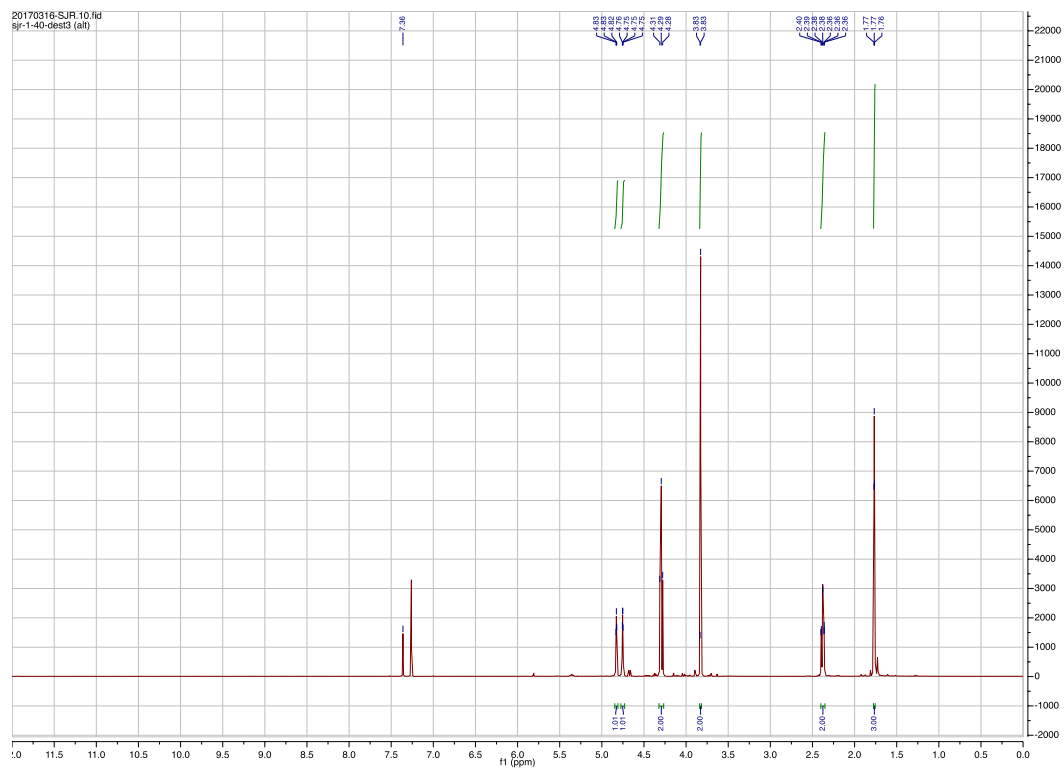
Løsningen ble så filtrert på sinter, før løsemiddelet ble forsiktig dampet av med bruk av rotavapor. Resterende olje ble så rensert med vakuumdestillasjon og **25** ble isolert som en fargeløs olje. Kokepunkt 110 °C ved 30 torr.

Utbyttet for reaksjonen ble 65 %.

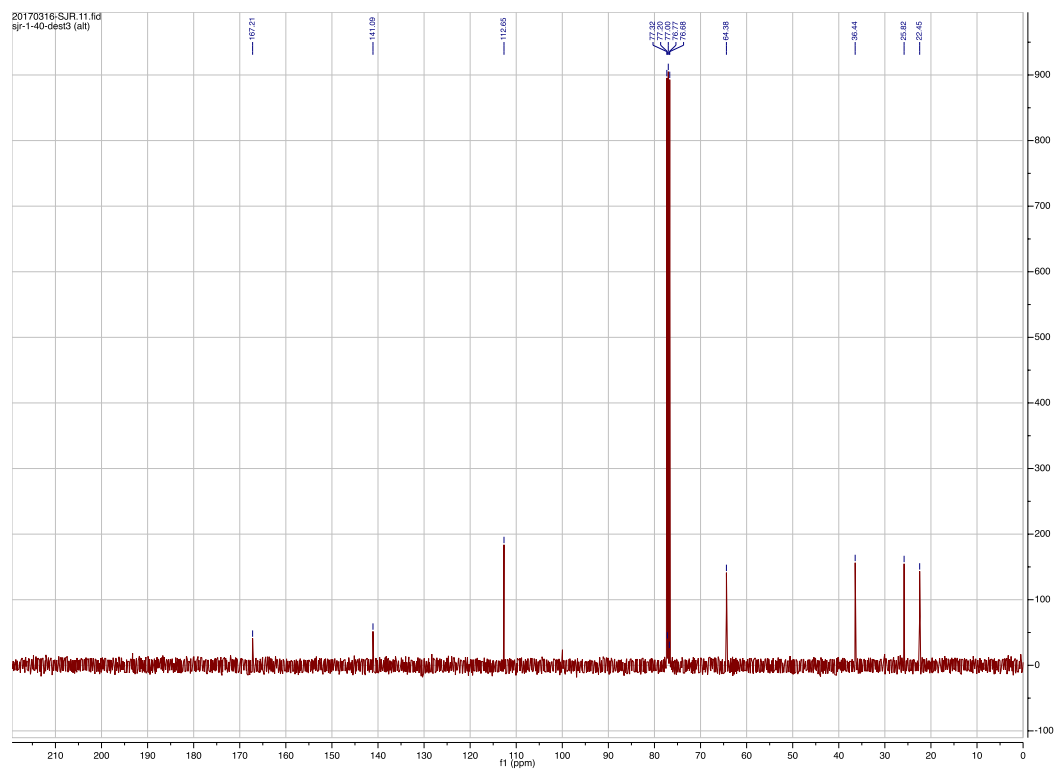
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.83 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.40-2.32 (t, $J=6.8$, 2H), 1.77 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 167.2 (C), 141.1 (C), 112.7 (CH_2), 64.4 (CH_2), 36.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 22.4 (CH_3)

IR: 3075 (C-H, sp^2), 2969 (C-H, sp^3), 1733 (C=O), 1650 (C=C) cm^{-1} .

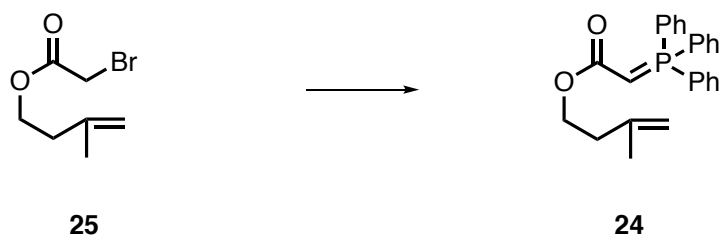


Spekter 15. ^1H -NMR av bromoacetat **25**.



Spekter 16. ^{13}C -NMR av bromoacetat **25**.

6.21 Syntese av 3-metylbut-3-en-1-yl-2-(trifenyl-λ5-fosfaneyliden)acetat



$C_{25}H_{26}PO_2$

M_w : 389,45

Fremgangsmåte:

(3-metyl-3-butenyl)-2-bromacetat (**25**) (3,1 g, 15 mmol) ble løst i tørr dietyleter (15 mL) ved romtemperatur. Under kraftig røring ble det sakte tilsatt trifenyfosfin (3,9g, 15 mmol). Reaksjonen sto med kraftig røring i 24 timer, etterfulgt av 12 timer uten røring. Det ønskede fosfonium-saltet ble filtrert fra, og tørket under vakuum.

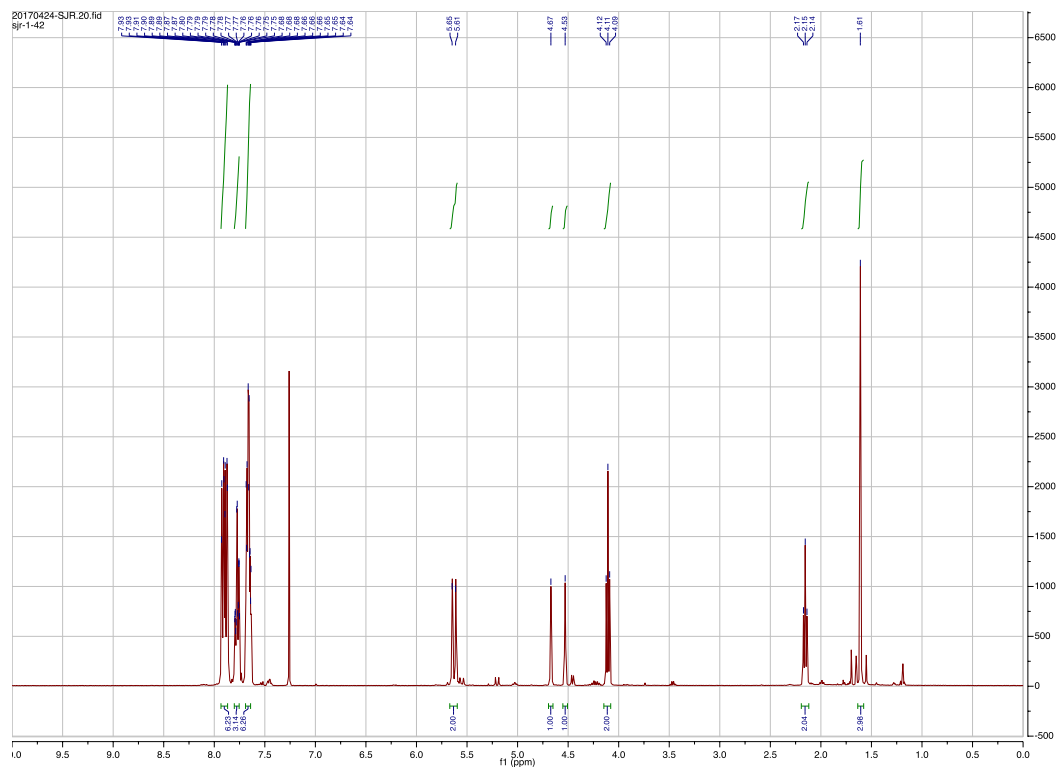
Saltet (3-metyl-3-butenyl)-2-trifosfoniumacetatbromid (5,9 g, 13 mmol) ble løst i diklormetan (25 mL). Løsningen ble ristet forsiktig i skilletrakt med 1 M KOH (25 mL) i 5 minutter. Vannfasen ble så ekstrahert med diklormetan (3x5 mL). Organisk fase tørke ($MgSO_4$), filtrert og oppkonsentrert med rotavapor. Råproduktet ble så tørket i eksikator. Ved analyser gjennom NMR så råproduktet rent nok ut til videre bruk.

Utbyttet var 78% i en brun, svært viskøs væske.

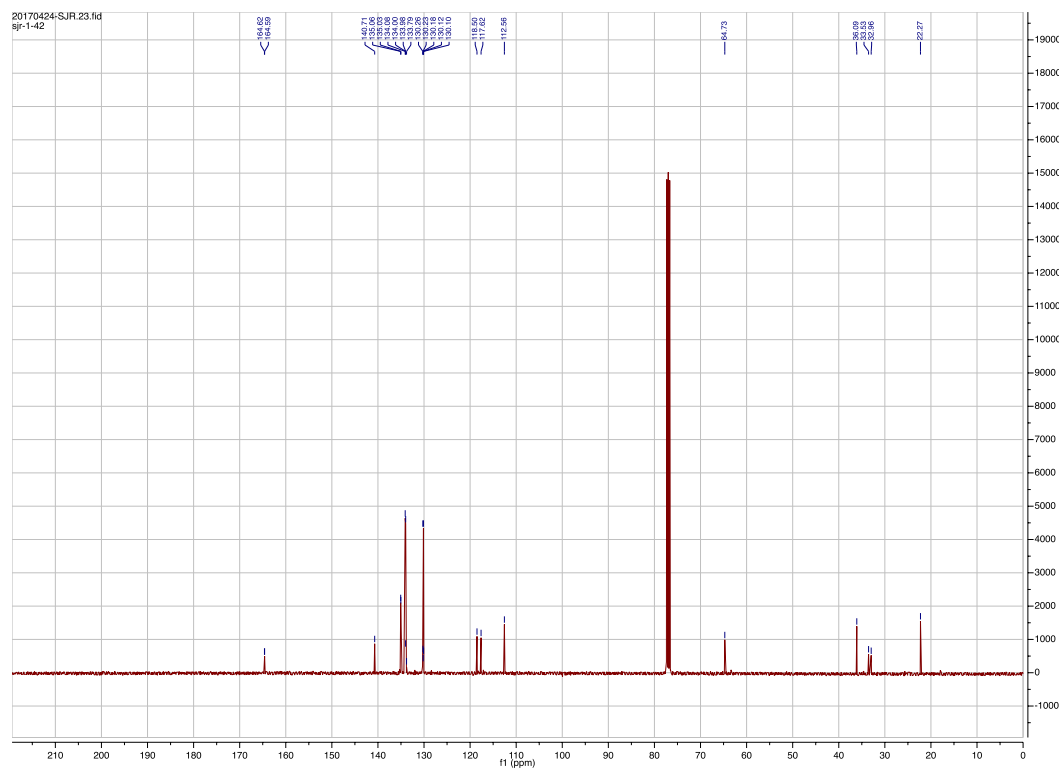
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (ddd, $J = 13.4, 8.4, 1.2$ Hz, 6H), 7.83 - 7.71 (m, 3H), 7.73 - 7.59 (m, 6H), 5.63 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.61 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 164.6 (C), 140.7 (C), 135.1 (3xCH), 134.0 (6xCH), 130.1 (6xCH), 118.5 (C), 112.6 (CH_2), 64.7 (CH_2), 36.1 (CH_2), 22.3 (CH_3).

IR: 3059 (C-H, sp^2), 2941 (C-H, sp^3), 1722 (C=O), 1616 (C=C) cm^{-1} .

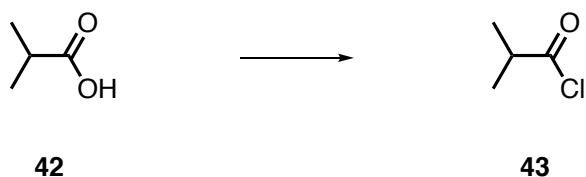


Spekter 17. $^1\text{H-NMR}$ av ylidet **24**.



Spekter 18. $^{13}\text{C-NMR}$ av ylidet **24**.

6.22 Syntese av isobutyryl klorid



C_4H_7OCl

M_w : 106,55

Fremgangsmåte:

Isobutansyre **42** (5,0 g, 69 mmol) ble løst i diklormetan (20 mL) og tilsatt DMF (0,1 mL) ved 0 °C. Til løsningen ble det forsiktig dryppet til oxalyklorid (12,5 mL).

Reaksjonen sto 1 time ved 0 °C etterfulgt av 16 timer ved romtemperatur.

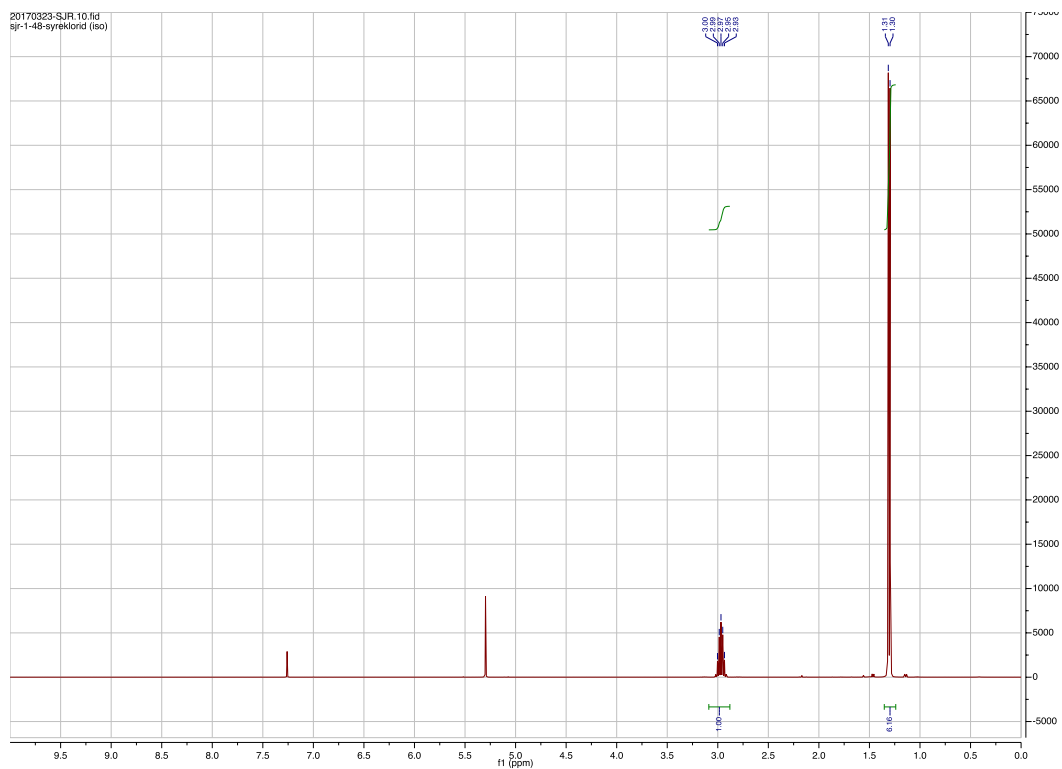
Forbindelsen ble rensset opp ved destillasjon, og kom over ved 90 °C uten behov for vakuum. Utbyttet var en blank væske og utgjorde 65% av syrekloridet **43**.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.97 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

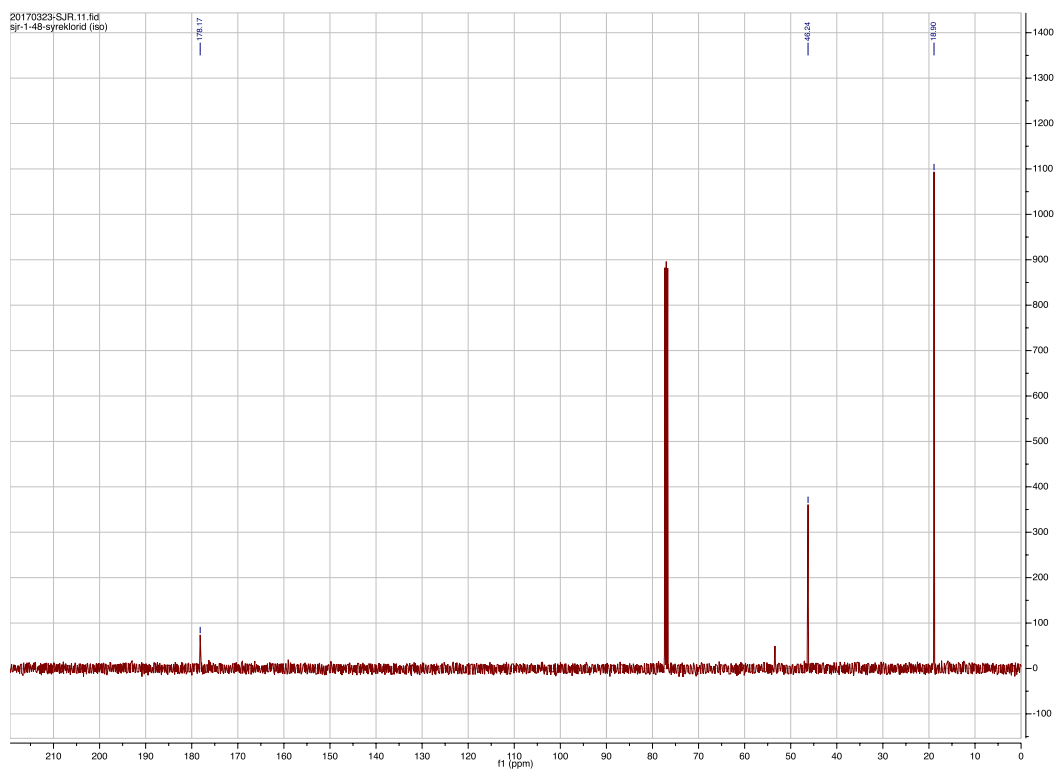
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 178.17 (C), 46.24 (CH), 18.90 (CH_3)

IR: 2986 (C-H, sp^3), 2880 (C-H, sp^3), 1806 (C=O) cm^{-1} .

Forbindelsen er et vanlig benyttet reagens som er kommersielt tilgjengelig, og spektrale data var som forventet.

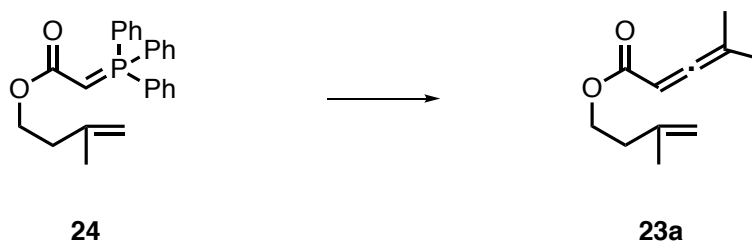


Spekter 19. ^1H -NMR av syrekloridet **43**.



Spekter 20. ^{13}C -NMR av syrekloridet **43**.

6.23 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl-4-metylpenta-2,3-butadienoat



$C_{11}H_{16}O_2$

M_w : 180,25

Fremgangsmåte:

Isobutyryl klorid (**43**) (1,3 mL, 13 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL) før dråpevis tilsetning av Et_3N (1,8 mL, 13 mmol) løst i diklormetan (10 mL). Etter 30 minutter ble ylidet **24** (1,0 g, 2,6 mmol) løst i diklormetan (10 mL) før forsiktig tilsetning til reaksjonen. Reaksjonen sto over natt ved romtemperatur.

Opprensing ble gjort med kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan, og utbyttet ble 37% [173mg], men noe stoff kom ut sammen med et annet biprodukt [260mg], som ved ny opprensing ville gitt bedre utbytte, sannsynligvis nærmere 50%.

Det ble også forsøkt tilsette Et_3N og isobutyryl klorid til ylidet i ekvivalenter 1:1, og varierende tid mellom 3 og 15 timer. Dette gav i beste utfall 6% utbytte.

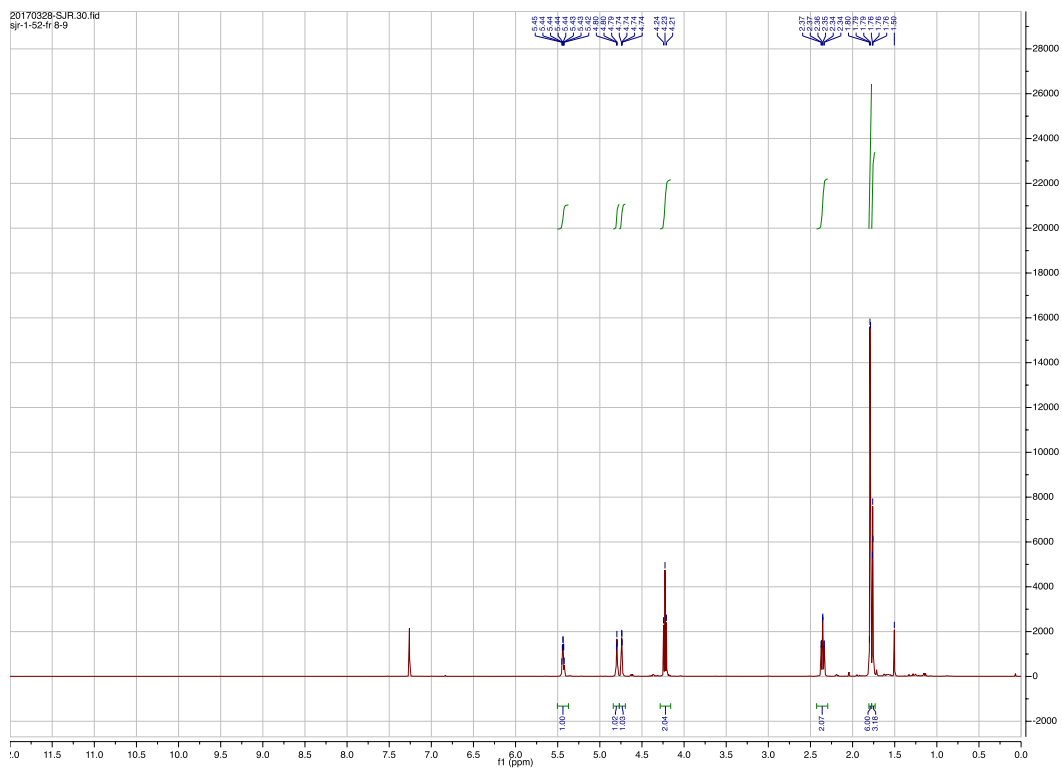
1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.50-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.75 (s, 3H).

^{13}C -NMR(101 MHz, $CDCl_3$): δ 210.8 (C), 166.6 (C), 141.9 (C), 112.2 (CH_2), 100.1 (CH), 86.0 (C), 63.0 (CH_2), 36.7 (CH_2), 22.6 (CH_3), 19.3 (2x CH_3).

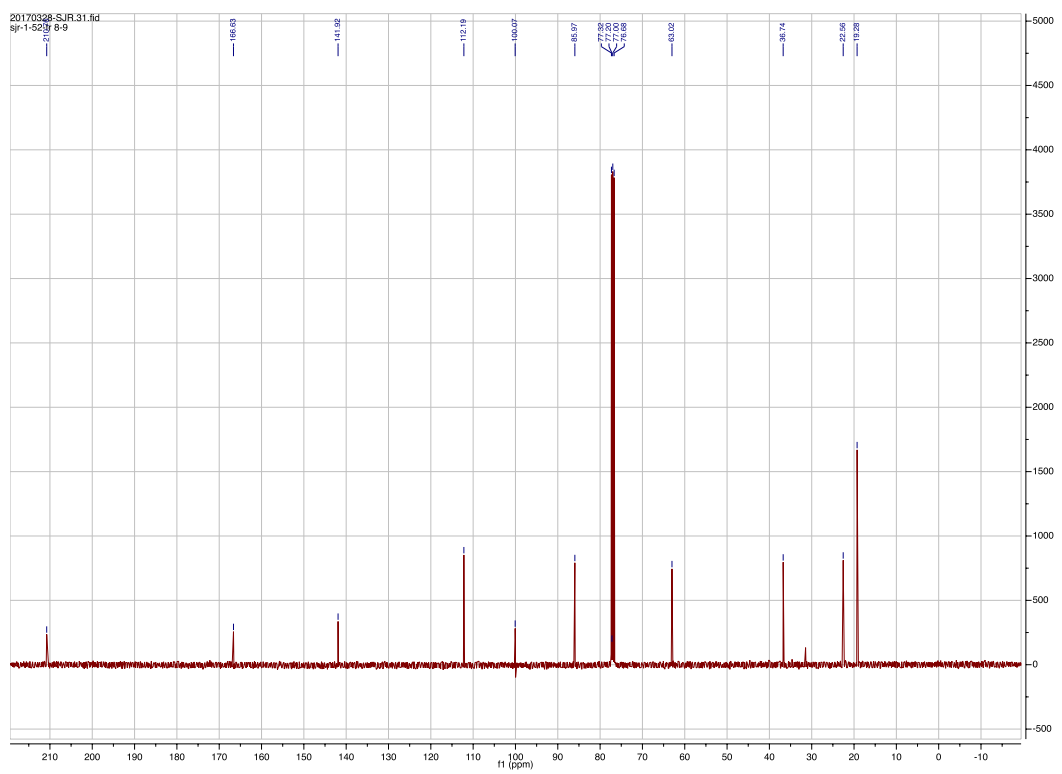
IR : 3075 (C-H, sp^2), 2947 (C-H, sp^3), 1968 (C=C=C), 1717 (C=O), 1650 (C=C) cm^{-1} .

Rf: 0,58

Forbindelsen er ikke kjent i litteraturen, men karakteristiske topper er tilstede i spektrale data og er tilstrekkelig for bekreftelse av at reaksjonen var vellykket.

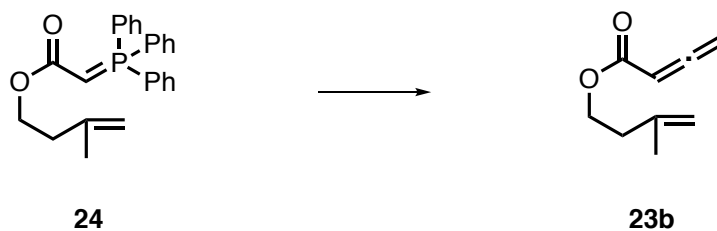


Spekter 21. ^1H -NMR av allen-enet **23a**.



Spekter 22. ^{13}C -NMR av allen-enet **23a**.

6.24 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl buta-2,3-dienoat



$C_9H_{12}O_2$

M_w : 152,19

Fremgangsmåte:

Acetylklorid (0,45 mL, 6,4 mmol) ble løst i diklormetan (30 mL) før dråpevis tilsetning av Et_3N (0,9 mL, 6,4 mmol) løst i diklormetan (10 mL). Etter 30 minutter ble ylidet **24** (0,5 g, 1,3 mmol) løst i diklormetan (10 mL) før forsiktig tilsetning til reaksjonen. Reaksjonen sto over natt ved romtemperatur.

Opprensing ble gjort med kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan, og utbyttet av **23b** ble 18 %.

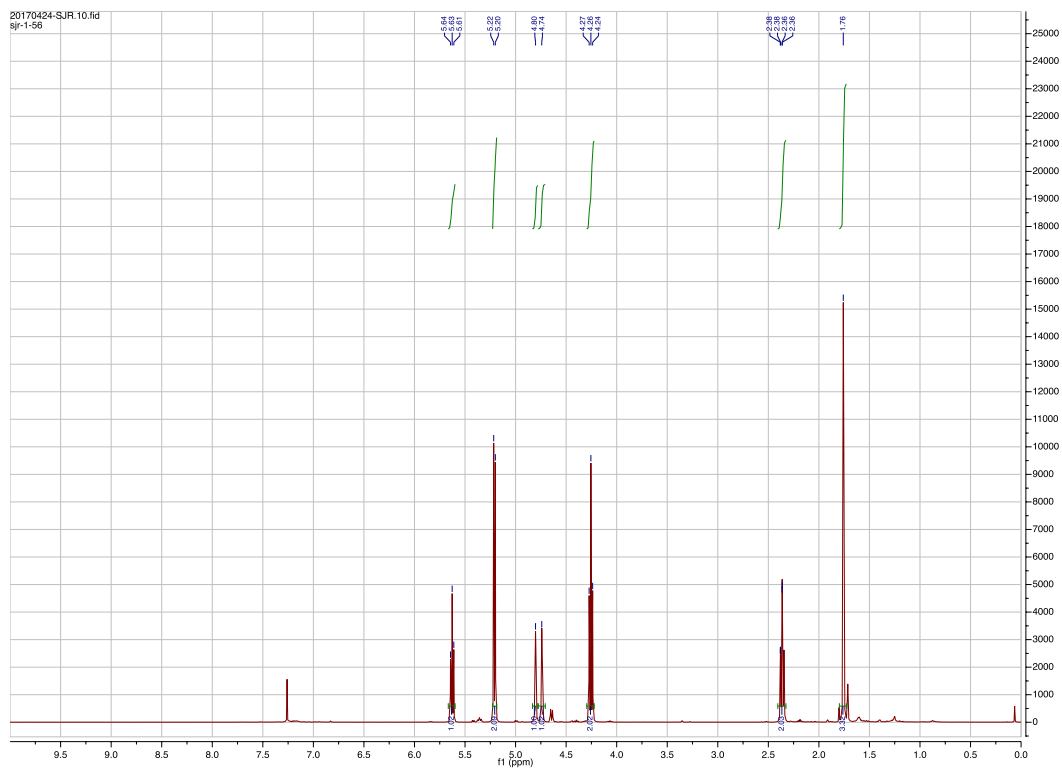
1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 6.8$, 2H), 1.76 (s, 3H).

^{13}C -NMR(101 MHz, $CDCl_3$): δ 215.8 (C), 165.7 (C), 141.6 (C), 112.3 (CH_2), 88.0 (CH), 79.0 (CH_2), 63.3 (CH_2), 36.7 (CH_2), 22.6 (CH_3).

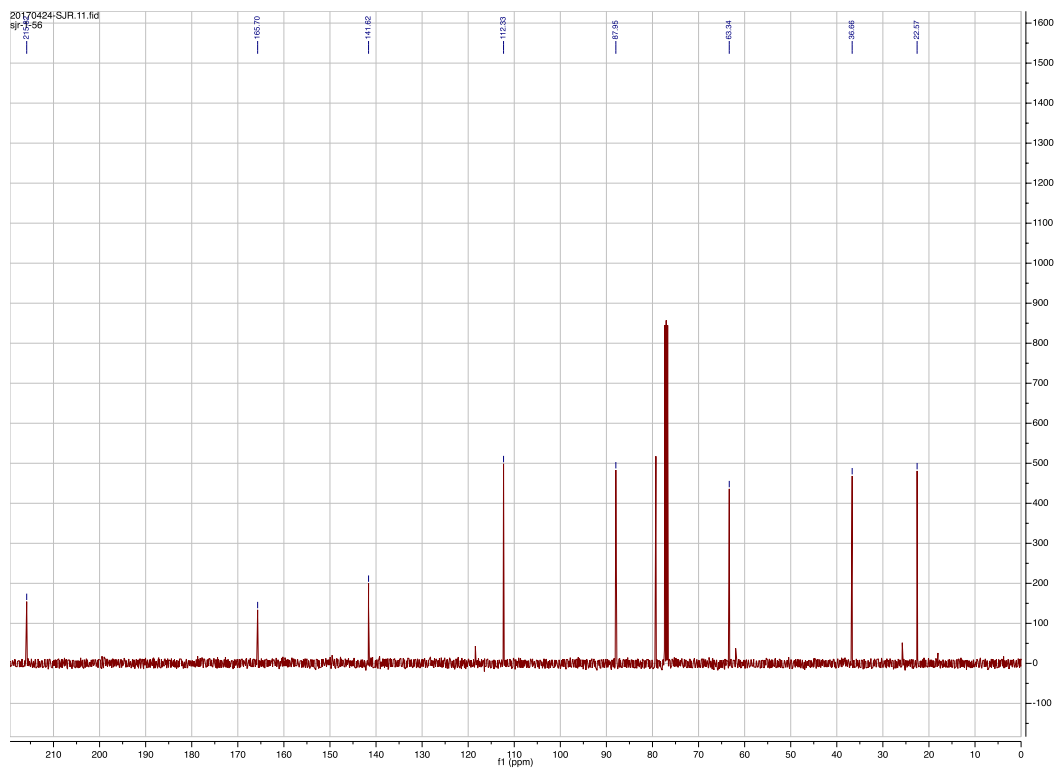
IR : 3074 (C-H, sp^2), 2964 (C-H, sp^3), 1974 (C=C=C), 1711 (C=O), 1651 (C=C) cm^{-1} .

Rf: 0,53

Forbindelsen er ikke kjent i litteraturen, men karakteristiske topper er tilstede i spektrale data og er tilstrekkelig for bekreftelse av at reaksjonen var vellykket.

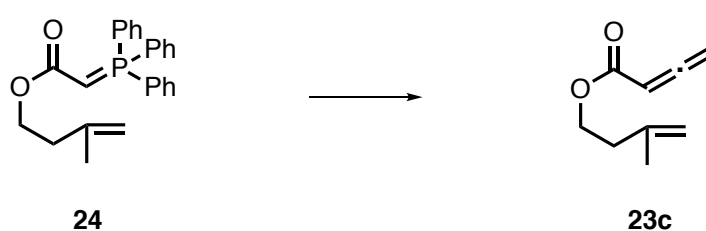


Spekter 23. ^1H -NMR av allen-enet **23b**.



Spekter 24. ^{13}C -NMR av allen-enet **23b**.

6.25 Syntese av 3-metyl-3-buten-1-yl-penta-2,3-butadienoat



$C_{10}H_{14}O_2$

M_w : 166,22

Fremgangsmåte:

Ylidet **24** (1,9 g, 4,9 mmol) ble løst i tørr diklormetan (30 mL) før dråpevis tilsetning av Et_3N løst i tørr diklormetan (10 mL). Etter 30 minutter ble propansyreklorid (0,45 g, 4,9 mmol) løst i diklormetan (10 mL) før dråpevis tilsetning til reaksjonen. Reaksjonen sto tre timer ved romtemperatur.

Løsemiddelet ble dampet bort ved bruk av rotavapor, og resterende semifast stoff ble tilsatt pentan (25 mL), og sto med omrøring og tidvis risting i ytterligere to timer. Løsningen ble filtrert, og fast stoff ble vasket med pentan. Løsningen ble så oppkonsentrert på rotavapor.

Opprensing ble gjort gjennom kolonnekromatografi med 20% EtOAc i heksan som eluent, og utbyttet ble 63% i form av en blank væske av **23c**.

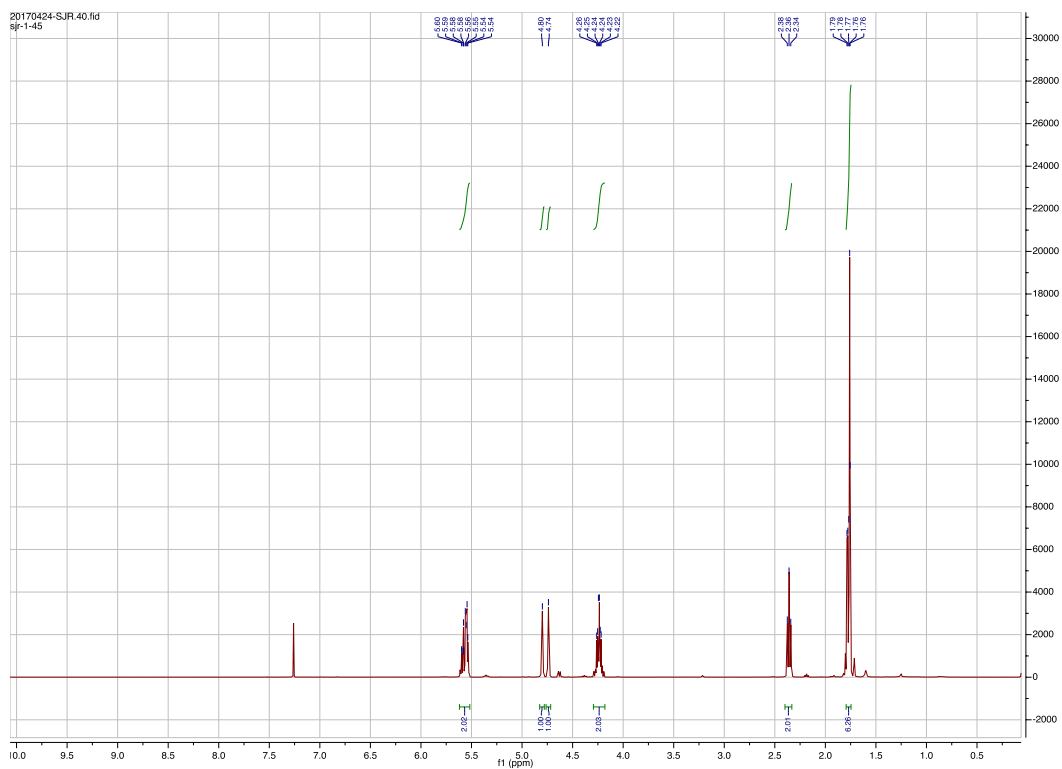
1H -NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.63-5.49 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.24 (td, $J = 6.8, 3.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.87-1.71 (m, 6H).

^{13}C -NMR(101 MHz, $CDCl_3$): δ 213.06 (C), 166.20 (C), 141.77 (C), 112.27 (CH_2), 90.22 (CH), 87.59 (CH), 63.18 (CH_2), 36.71 (CH_2), 22.57 (CH_3), 12.77 (CH_3).

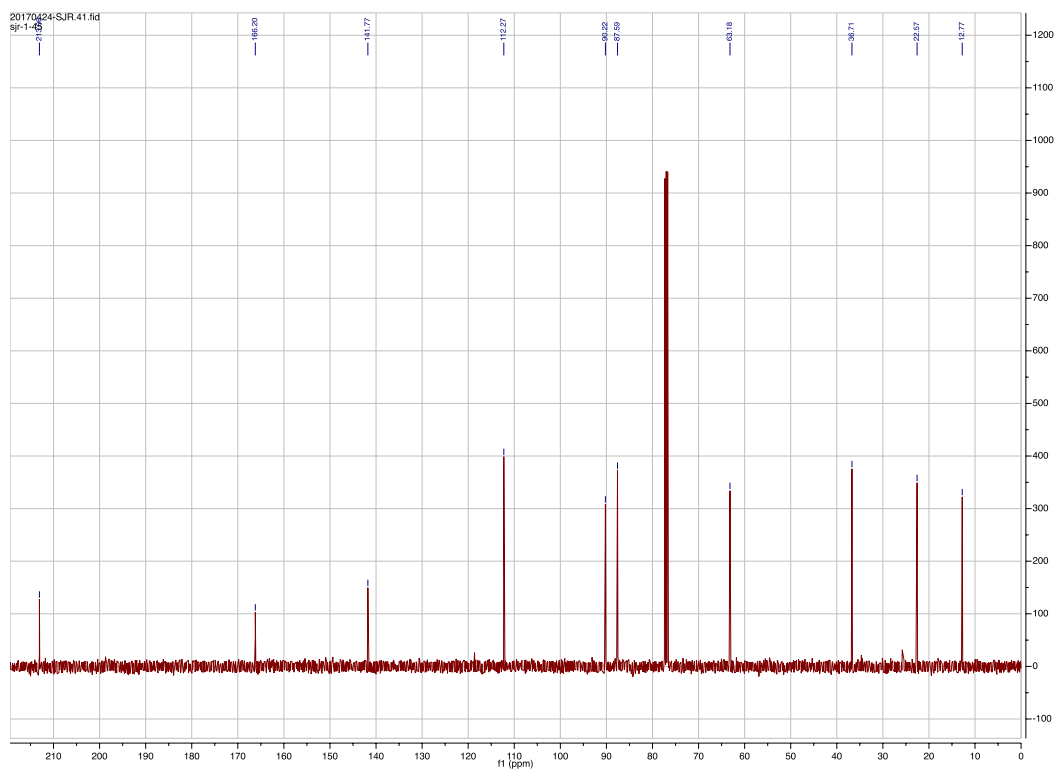
IR: 3075 (C-H, sp^2), 2964 (C-H, sp^3), 1963 (C=C=C), 1717 (C=O), 1655 (C=C) cm^{-1}

Rf: 0,51

Forbindelsen er ikke kjent i litteraturen, men karakteristiske topper er tilstede i spektrale data og er tilstrekkelig for bekreftelse av at reaksjonen var vellykket.

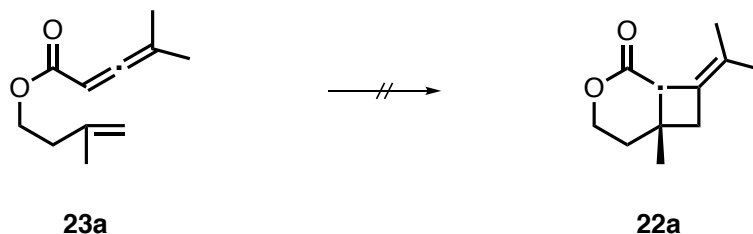


Spekter 25. ^1H -NMR av allen-enet **23c**.



Spekter 26. ^{13}C -NMR av allen-enet **23c**.

6.26 Forsøk syntese av (6*R*)-6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabicyklo[4.2.0]oktan-2-on



$C_{11}H_{16}O_2$

M_w : 180,25

Fremgangsmåte:

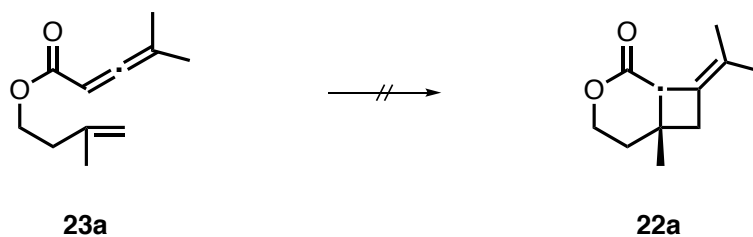
Allen-enet **23a** (110mg, 0,61 mmol) ble løst i *p*-xylen (5 mL) og kjørt ved ulike temperaturer mellom 100°C og 250°C ved bruk av mikrobølger over gitt tidsintervall. Hver kjøring var satt til gitt temperatur over 5 minutter, etterfulgt av nedkjøling for å kunne følge reaksjonen ved bruk av IR.

Da reaksjonen så ut til å ha fungert ble løsemiddel dampet bort ved bruk av rotavapor. NMR-analyser viste dessverre ingen tegn til ønsket produkt, selv om karakteristiske allen-karboner manglet i spektrale data.

Det ble også forsøkt å øke temperaturen, men dette lot seg ikke gjennomføre på instrumentet. Det ble derfor også prøvd å øke trykket, uten noe forbedret resultat.

Fra NMR og IR kan det konkluderes med at noe skjedde med allen-karbonene, men alkenet var intakt, dermed har ikke sykliseringen forekommet.

6.27 Forsøk syntese av (6*R*)-6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on



$C_{11}H_{16}O_2$

M_w : 180,25

Fremgangsmåte:

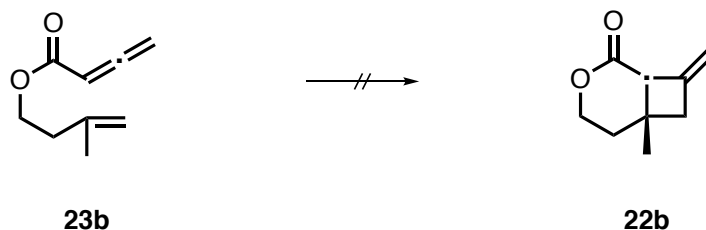
Allen-enet **23a** (86 mg, 0,48 mmol) ble løst i tørr diklormetan (5 mL) og tilsatt $EtAlCl_2$ (1,9 mL, 1,9 mmol) dråpevis ved $-78^\circ C$.

Etter 4 døgn ved $-78^\circ C$ ble reaksjonen stoppet ved tilsetting av Rochelles-saltløsning (2 ml), og ristet godt for utfelling av aluminiumet. Organisk fase ble tørket ($MgSO_4$), før oppkonsentrering ved bruk av rotavapor.

Opprensing ble foretatt med 20% $EtOAc$ i heksan som eluentssystem. Analyser på NMR viste at allenet var intakt. Det kunne antas at det hadde skjedd en hydrolyse av ester-gruppen hvor alkenet spaltes av.

Det ble også forsøkt med $EtAlCl_2$ (0,75 mL, 0,75 mmol) i 1 time ved $-78^\circ C$. Da løsemiddelet var dampet bort med rotavapor, viste NMR-analyse ingen tegn til endring i molekylstrukturen, selv om Lewissyren bidro til fargeendring i løsningen.

6.28 Forsøk syntese av (6*R*)-6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on



C₉H₁₂O₂

M_w: 152,19

Fremgangsmåte:

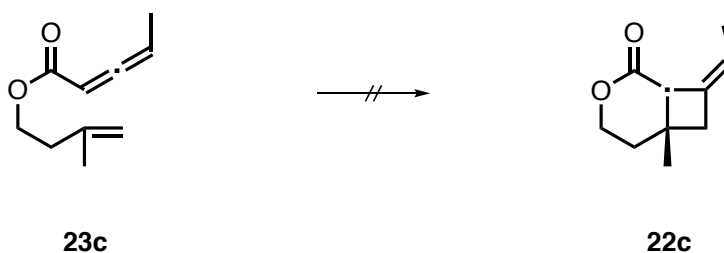
Allen-enet **23b** (35 mg, 0,23 mmol) ble løst i tørr diklormetan (5 mL) og tilsatt EtAlCl₂ (1,0 mL, 1,0 mmol) dråpevis ved -78°C.

Etter 4 døgn ved -78°C ble reaksjonen stoppet ved tilsetning av Rochelles-saltløsning (2 ml), og ristet godt for utfelling av aluminiumet. Organisk fase ble tørket (MgSO₄), før prøven ble oppkonsentrert ved bruk av rotavapor.

Opprensing ble foretatt med 20% EtOAc i heksan som eluentssystem. Analyser gjennom både ¹³C- og ¹H-NMR viste at både allenet og alkenet i molekylet var intakt.

Reaksjonen hadde derfor ikke fungert som ønsket.

6.29 Forsøk syntese av (6*R*,*Z*)-8-etyliden-6-metyl-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on



$C_{10}H_{14}O_2$

M_w : 166,22

Fremgangsmåte:

Allen-enet **23c** (0,150 g, 0,90 mmol) ble løst i tørr diklormetan (7 mL) og tilsatt $EtAlCl_2$ (3,6 mL, 3,6 mmol) dråpevis ved $-78^\circ C$.

Etter 4 døgn ved $-78^\circ C$ ble reaksjonen stoppet ved tilsetting av Rochelles-saltløsning (3 ml), og ristet godt for utfelling av aluminiumet. Organisk fase ble tørket ($MgSO_4$), før den ble oppkonsentrert ved bruk av rotavapor.

Opprensing ble foretatt med 20% EtOAc i heksan som eluentssystem. Analyser gjennom både ^{13}C - og 1H -NMR viste at både allenet og alkenet i molekylet var intakt.

Reaksjonen hadde derfor ikke fungert som ønsket.

Referanser

1. Dewick, P. M. *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*, 3rd ed. ed.; Wiley: Chichester, 2009.
2. Fattorusso, E.; Tagliatalata-Scafati, O. *Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology*; John Wiley & Sons, 2008.
3. Huffman, J.; Gerber, R.; Du, L. *Biopolymers* **2010**, *93*, 764-776.
4. Ruzicka, L. *Proc. Chem. Soc., London* **1959**, 341-60.
5. Breitmaier, E. *Terpenes*; Wiley-VCH: Germany, 2006.
6. Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. *Naturwissenschaften* **1982**, *69*, 457-71.
7. Blum, M. S.; Brand, J. M. *Amer. Zool.* **1972**, *12*, 553-76.
8. Brown, W. L.; Eisner, T.; Whittaker, R. H. *Bioscience* **1970**, *20*, 21-21.
9. MacConnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549-61.
10. Francia, F. C. Text, 1965.
11. Francia, F. C.; Graham, K. *Can J Zool* **1967**, *45*, 985-1002.
12. Mathiesen-Käärik, A., 1953.
13. Batra, L. R. *Transactions of the Kansas Academy of Science (1903-)* **1963**, *66*, 213-236.
14. Beroza, M. *Toxicol. Environ. Chem. Rev.* **1972**, *1*, 109-34.
15. Skatteboel, L.; Stenstroem, Y. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1985**, *B39*, 291-304.
16. Skatteboel, L.; Stenstroem, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3021-4.
17. Skatteboel, L.; Stenstroem, Y.; Borregaard Industries Ltd., Norway . 1984; p. 18 pp.
18. Burke, H. R. *Annals of the Entomological Society of America* **1959**, *52*, 287-294.
19. Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010-12.
20. Graham, T. J. A.; Gray, E. E.; Burgess, J. M.; Goess, B. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 226-228.
21. Racamonde, M.; Alibes, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5944-5952.
22. Billups, W. E.; Cross, J. H.; Smith, C. V. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3438-9.
23. Semba, K.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12400-12403.
24. McKay, W. R.; Ounsworth, J.; Sum, P. E.; Weiler, L. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 872-80.
25. Toke, L.; Jaszay, Z. M.; Petnehazy, I.; Clementis, G.; Vereczkey, G. D.; Kovesdi, I.; Rockenbauer, A.; Kovats, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9167-78.
26. Brummond, K. M.; Chen, D. "A microwave-assisted intramolecular [2 + 2] allenic cycloaddition reaction for the rapid assembly of bicyclo[4.2.0]octa-1,6-dienes and bicyclo[5.2.0]nona-1,7-dienes", 2006.
27. Lang, R. W.; Hansen, H. J. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 438-55.
28. Bernard, A. M.; Frongia, A.; Secci, F.; Delogu, G.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaun, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9433-9440.
29. Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenenes in organic synthesis*; Wiley: New York, 1984.

30. Wotiz, J. H.; Mancuso, D. E. *The Journal of Organic Chemistry* **1957**, *22*, 207-211.
31. Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208-12.
32. Lukas, J. H.; Kouwenhoven, A. P.; Baardman, F. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, *14*, 709-710.
33. Huisgen, R. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 321-328.
34. Houk, K. N.; Gonzalez, J.; Li, Y. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 81-90.
35. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-82.
36. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-8.
37. C. Oliver Kappe, D. D., Shaun S. Murphree *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, 1 ed.; WILEY-VCH: Weinheim, 2009.
38. Appel, R. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, *14*, 801-811.
39. Michaelis, C. A. A.; Kaehne, R. *Ber.* **1898**, *31*, 1048-55.
40. Michaelis, C. A. A.; Robisch, G.; Ilmer, R. *Ber.* **1897**, *30*, 2809-21.
41. Arbuzov, A. E. *J. Russ. Phys. Chem. Soc* **1906**, *38*.
42. Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, *87*, 1318-1330.
43. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford University Press, 2000.
44. Peterson, D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780-4.
45. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 863-927.
46. Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 5062-5085.
47. Heck, R. F. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
48. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed*; John Wiley and Sons, Inc., 1991.
49. Wuts, P. G.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*; John Wiley & Sons, 2006.
50. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
51. Bestmann, H. J.; Denzel, T.; Salbaum, H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1275-6.
52. Bestmann, H. J.; Arnason, B. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 455-7.
53. Bestmann, H. J.; Hartung, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1198-207.
54. Pearson, J. **1968**.
55. Gompper, R.; Wolf, U. *European Journal of Organic Chemistry* **1979**, *1979*, 1388-1405.
56. Ziegler, D. T.; Fu, G. C. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 12069-12072.
57. Mal, D.; Jana, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81*, 11857-11865.
58. Hiroi, K.; Watanabe, T.; Tsukui, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 405-409.
59. Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 1536-1539.
60. Helmboldt, H.; Koehler, D.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573-1576.
61. Morrill, L. C.; Smith, S. M.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1640-1655.



Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway