



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2018 60 stp

Fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap.
Yngve H. Stenstrøm.

Syntese av 5-((3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propoksy)metyl)fur an-2-karbaldehyd og undersøkelse av mulige endringer av lignin etter dampeksplasjon.

Synthesis of lignin substructure 5-((3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)propoxy)methyl)furan-2-carbaldehyde and it's change after steam explosion.

Morten Hvattum Løken

Fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført på organisk kjemiavdelingen på fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskaplige Universitet.

Takk til hovedveilederen min, Professor Yngve H. Stenstrøm, for å få muligheten til å bidra på et spennende prosjekt. For god veiledning og støtte under masteroppgaven.

Takk til biveiledere mine, Professor Dag Ekeberg og Senioringeniør Hanne Devle, for utført HRMS analyse og nådeløs retting.

Takk til min siste biveileder, Stipendiat Ida Synnøve Aarum, for en grundig opplæring og rådgivning på laboratoriet. Du har bidratt med viktig korrekturlesing og beroligende råd.

Takk til samtlige personer på «kjemigangen» som har gjort det siste året spennende og underholdende.

Til slutt vil jeg takke familie og venner for all den støtte og motivasjon jeg har mottatt. Det ville ikke vært mulig uten dere.

Ås, mai. 2018.

Morten H. Løken.

Sammendrag

Målet med oppgaven var å syntetisere trimeren 5-((3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propoksy)metyl)furan-2-karbaldehyd (**14**). Denne trimeren er et mulig biprodukt av dampekspløsjon hvor ett dehydrert karbohydrat har reagert med lignin. Syntesen ble delt opp i to seksjoner. Det første steget var å syntetisere aryleteren, 3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (**11**).

Syntesen av aryleteren **11** er basert på det kommersielt tilgjengelige alfaketonet, 3,5-dimetoksy-4-hydroksyacetofenon (**4**) som startmateriale. Dette ble gjort via en beskyttelsesreaksjon, halogenering og Williamson eterkobling.

Det ble dokumentert spektraldata for tre nye forbindelser (**8**, **9** og **10**) som ikke var kjent fra litteraturen.

For å fullføre det første steget av syntesen ble det forsøkt to ulike aldolreaksjoner, det ble forsøkt en hydroksymetylering med vandig formaldehyd (37 % løsning) og en med paraformaldehyd. Paraformaldehyd reaksjonen ble utført bare en gang.

Videre undersøkelse av paraformaldehydreaksjonen vil trolig føre til syntese av forbindelse **11**.

Abstract

Synthetic studies towards the hetero-trimer 5-((3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)propoxy)methyl)furan-2-carbaldehyde (**14**). This hetero-trimer is a possible biproduct from steam explosion, where a dehydrated carbohydrate reacts with lignin. The synthesis was split into two sections. The first step was synthesis the aryl ether 3-hydroxy-1-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methoxyphenoxy)propan-1-one (**11**).

The synthesis of compound **11** is based on the commercially available alpha-ketone 3,5-dimethoxy-4-hydroxyacetophenone (**4**). From this start material, the protected phenone (**8**) was produced. Compound **8** was halogenated (**9**) and combined with 2-methoxyphenol to produce compound **10**.

Spectral data for compound **8**, **9** and **10** was documented, since there were no records of their data in the literature.

To complete the synthesis of compound **11**, two aldol reactions were tested. Combining a hydroxymethyl group to compound **10**, with aqueous formalin (37 % wt) and paraformaldehyde. The paraformaldehyde reaction was only tested once.

Further examination of the paraformaldehyde reaction could lead to the synthesis of compound **11**.

Forkortelser

DCE	Dikloretan
DCM	Diklormetan
DIPEA	Diisopropyletylamin
DMF	Dimetylformamide
DPM	Dråper per minutt
HBr	Hydrogenbromid
HMF	Hydroksymetylfurfural
LDA	Litium diisopropylamid
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
Psia	Absolutt trykk i pund per kvadrattomme
Py	Pyrolyse
TBDMSCl	<i>Tert</i> -butyl-dimetylsilylchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjiktskromatografi
TMSCl	Klortrimetylsilan

Innholdsfortegnelse

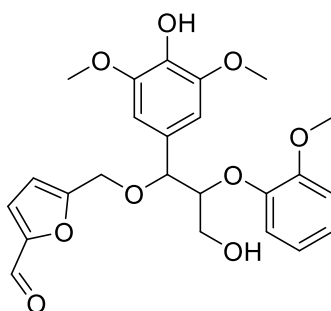
1. INTRODUKSJON	1
MÅL OG BAKGRUNN	1
1.1 BIOMASSE – BIOLOGISK MATERIALE	3
1.2 PLANTEMASSE	3
1.3 LIGNIN STRUKTUREN	6
1.4 FORBEHANDLING AV ORGANISK PLANTEMASSE	9
1.5 DAMPEKSPLOSJON.....	10
1.6 KJEMISK BAKGRUNN.....	14
2. RESULTATER OG DISKUSJON.....	22
2.1 SYNTSE AV 2-BROM-1-(4-HYDROKSY-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (5)	24
2.2 FORSØKT SYNTSE AV 1-(4-HYDROKSY-3,5-DIMETOKSYFENYL)-2-(2-METOKSYFENOKSY)ETAN-1-ON (6).....	25
2.3 SYNTSE AV 1-(4-((<i>TERT</i> -BUTYLDIMETYSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (8).....	27
2.4 SYNTSE AV (4-(2-BROM-1-((TRIMETYSILYL)OKSY)ETYL)-2,6-DIMETOKSYFENOKSY)(<i>TERT</i> -BUTYL)DIMETYSILAN (9)	29
2.5 FORSØKT SYNTSE AV <i>TERT</i> -BUTYL(2,6-DIMETOKSY-4-(1 ((TRIMETYSILYL)OKSY)VINYLFENOKSY)DIMETYSILAN (12)	30
2.6 SYNTSE AV 2-BROM-1-FENYLETAN-1-ON (2)	31
2.7 SYNTSE AV 2-BROM-1-(4-((<i>TERT</i> -BUTYLDIMETYSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (9).....	34
2.9 SYNTSE AV 2-(2-METOKSYFENOKSY)-1-FENYLETAN-1-ON (3).....	36
2.10 SYNTSE AV 1-(4-((<i>TERT</i> -BUTYLDIMETYSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-2-(2-METOKSYFENOKSY)ETAN-1-ON (10).....	37
2.11 FORSØKT SYNTSE AV 1-(4-((<i>TERT</i> -BUTYLDIMETYSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	38
2.12 FORSØKT SYNTSE AV 1-(4-((<i>TERT</i> -BUTYLDIMETYSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	40
3. KONKLUSJON OG VIDERE ARBEID.....	41
4. EKSPERIMENTELT	42

4.1 SYNTESE AV 2-BROM-1-(4-HYDROKSY-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (5)	43
4.2 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-HYDROKSY-3,5-DIMETOKSYFENYL)-2-(2-METOKSYFENOKSY)ETAN-1-ON (6).....	45
4.3 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-HYDROKSY-3,5-DIMETOKSYFENYL)-2-(2-METOKSYFENOKSY)ETAN-1-ON (6).....	46
4.4 SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (8).....	47
4.5 FORSØKT SYNTESE AV 2-BROM-1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (9) ..	51
4.6 FORSØKT SYNTESE AV TERT-BUTYL(2,6-DIMETOKSY-4-(1-((TRIMETYLSILYL)OKS)VINYLFENOKSY)DIMETYLSILAN (12)	52
4.7 FORSØKT SYNTESE AV 2-BROM-1-FENYLETAN-1-ON (2).....	53
4.8 SYNTESE AV 2-BROM-1-FENYLETAN-1-ON (2)	54
4.9 SYNTESE AV 2-BROM-1-FENYLETAN-1-ON (2)	55
4.10 SYNTESE AV 2-BROM-1-FENYLETAN-1-ON (2)	56
4.11 SYNTESE AV 2-BROM-1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)ETAN-1-ON (9)	57
4.12 SYNTESE AV 2-(2-METOKSYFENOKSY)-1-FENYLETAN-1-ON (3).....	61
4.13 SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-2-(2-METOKSYFENOKSY)ETAN-1-ON (10)	62
4.14 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	66
4.15 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	67
4.15 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	68
4.16 FORSØKT SYNTESE AV 1-(4-((TERT-BUTYLDIMETYLSILYL)OKSY)-3,5-DIMETOKSYFENYL)-3-HYDROKSY-2-(2- METOKSYFENOKSY)PROPAN-1-ON (11)	69
5. VEDLEGG	70
6. REFERANSER.....	73

1. Introduksjon

Mål og bakgrunn

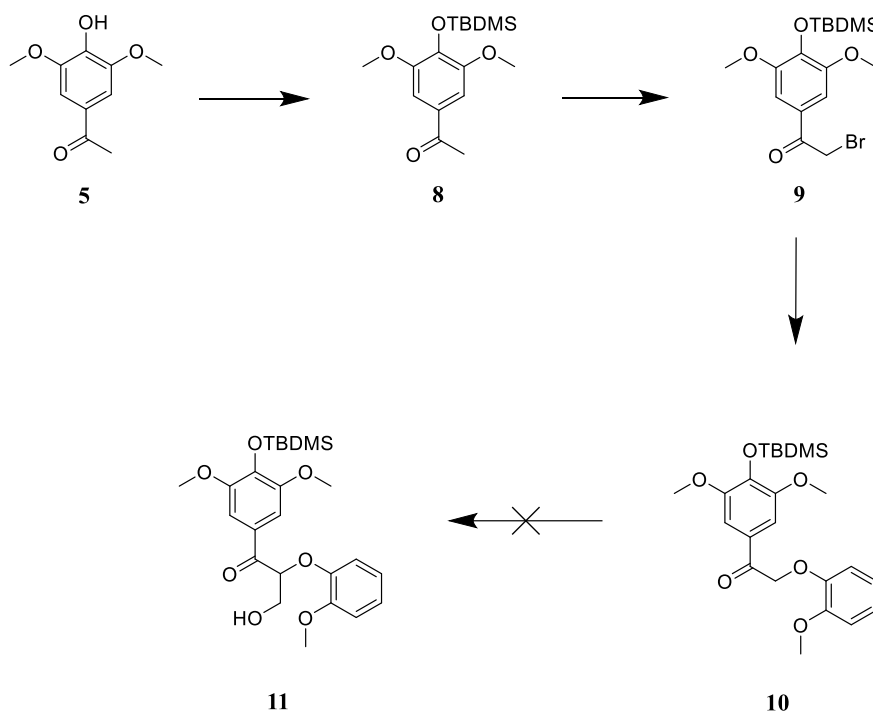
Lignin skal ikke ha noen tydelige endringer under dampekspløsning behandlingen, men det er dokumentert at β -O-4 bindingene i lignin brytes². Dette er den vanligste bindingsstrukturen og utgjør en stor mengde av lignin. I denne oppgaven skal denne bindingsstrukturen undersøkes. Det er fortsatt ikke fullstendig kartlagt hvilke konkrete endringer ligninmolekylene gjennomgår under dampekspløsning. En mulig teori er at det dannes en trimer (**14** Figur 1) under dampekspløsning av lignin.



14

Figur 1: Endelig målmolekyl for syntesen.

Ved å syntetisere dette mulige biproduktet (**14**) kan det brukes som en analysestandard, for å bekrefte eller avkrefte at denne forbindelsen blir dannet under dampekspløsning. Prøvene skulle analyseres med pyrolyse GC-MC (Py-GC-MS) og sammenlignes med ligninprøver fra grantrær (*Picea abies*).



Skjema 1: Forenklet syntesekart av det første målmolekylet (11)

Lignin er en aromatisk polymer fra plantemasse og har et stort potensial som en fornybar ressurskilde³. Det er den mest utbredte aromatiske polymeren i naturen, overgått kun av cellulose. Cellulose har blitt utnyttet til papirproduksjon i lang tid og har derfor flere bruksområder. Det er estimert at kun 1-2 % av lignin fra papirindustrien blir konvertert og brukt til spesialprodukter⁴. Ligninrester fra papirmasseproduksjon har blitt brukt som en brenselkilde for gjenvinning av kjemikalier⁵.

For å kunne utnytte lignin lønnsomt, trengs det mer forskning om lignins fragmentering og forvandling under bearbeiding. Det er derfor viktig og interessant å finne en god metode å separere og isolere lignin på, samt bryte molekylet ned til mindre plattformmolekyler og produsere nye produkter.

For å konvertere ligninbundet plantemasse til biomateriale og biokjemikalier inngår det flere steg og prosesser. Dampeksplasjon er et slikt steg, og en vanlig forbehandling for å bryte ned plantemassen og skille forbindelsene fra hverandre. Ligninenhetene blir identifisert av analysemetoden pyrolyse GC-MS.

1.1 Biomasse – Biologisk materiale

Biomasse blir definert av det store norske leksikon som en fellesbetegnelse på brensel fra trær og planter, gjødsel, skogsavfall og brentorv⁶. Biomasse er i motsetning til fossilt brennstoff, en fornybar ressurskilde⁷. Ressursene er tilgjengelige der planter kan vokse og gro.

Bioraffineringsanlegg kan omgjøre biomasse til høyverdiprodukter som ren energi, kjemikalier (bioetanol, biogasser) og biomateriale (plastikk, energirik brensel, plantefiber)⁸. Jordbruk og skogsområder er store kilder til biomasse, men menneske- og husdyravfall er like viktige ressurskilder. Matavfall og gjødsel er store avfallskilder som ikke blir godt utnyttet i dag, avfallet plasseres eller graves ned i store søppeldeponi, der det råtner og brytes ned⁸. Dette er råmateriale som kan bli brukt til dannelse av flere typer brensel og kjemikalier⁹. Produksjon av energi, kjemikalier og materiale fra biomasse er et økonomisk og miljøvennlig alternativ til olje, kjernekraft og fossilt brennstoff.

1.2 Plantemasse

Plantemasse er et samlebegrep på biomasse fra planter som inneholder de tre polymerene; cellulose (Figur 2), hemicellulose og lignin. Cellulose og hemicellulose er karbohydrater bygd opp av monosakkarider og blir referert til som holocellulose¹⁰. Lignin derimot defineres som en aromatisk, amorf polymer. De tre forbindelsene utgjør og former celleveggen i planter. Cellulose danner en krystallisert kjernestruktur som hemicellulose bindes til gjennom sterke hydrogenbindinger. Hemicellulosen er bindeleddet mellom cellulose og lignin¹¹. Lignin danner sterke kovalente ester- og eterbindinger til hemicellulose^{8,12}.

1.2.1 Cellulose

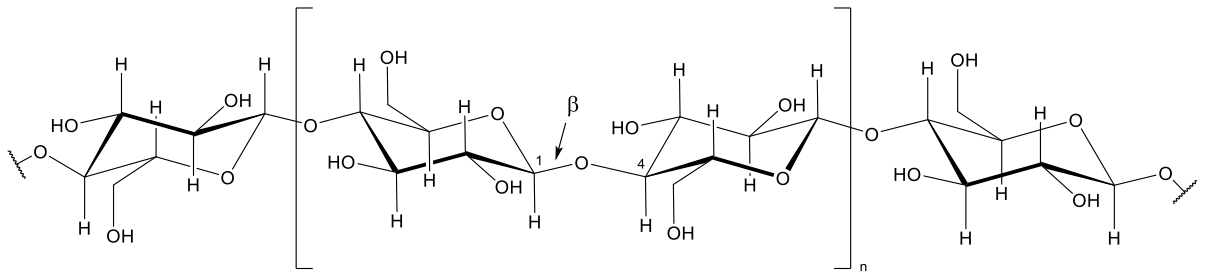
Cellulose er den vanligste organiske forbindelsen i naturen og finnes i alt planteliv. Innholdet av cellulose varierer i henhold til plantarten, men kan være så høy som 87-99 %⁸.

Appelsinskall har et lavt celluloseinnhold, kun 13 %¹³. Bomull består hovedsakelig av cellulose (87-99 %) og har blitt dyrket for tekstilfiber i mange år. Trær har et lavere innhold av cellulose (40-60 %), noe som medfører en høyere andel av hemicellulose og lignin.

Cellulose er et homopolysakkarid bygd opp av en lang polymerkjede av β -glukoseenheter (figur 1). Kjedelengden varierer fra et par tusentalls til flere titusener glucoseenheter¹⁴.

Glukose er et monosakkarid og er den mest utbredte sukkerarten i planteriket. To glukoseenheter bundet (β -1 \rightarrow 4) sammen heter cellobiose¹⁵.

Det høye antallet hydroksylgrupper (figur 1), gir opphav til sterke intermolekulære hydrogenbindinger mellom hydrogen og oksygen. Cellulosekjedene binder seg sammen og grupperer seg på innsiden av cellevegg. Cellulosekjedene som har flettet seg sammen danner en struktur som blir kalt mikrofibriller¹⁶. De lange rette kjedene og det sterke intramolekulære bindingssystemet gir en sterk cellevegg, som kan motstå stor grad av slitasje.¹⁷

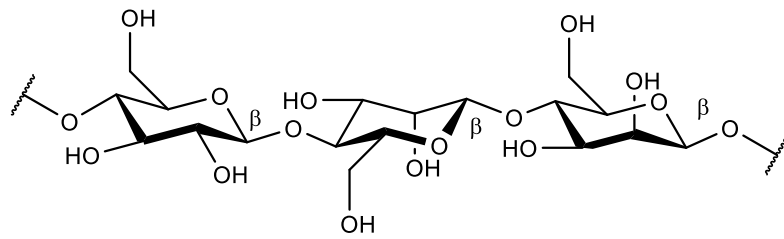


Figur 2: Generell struktur av cellulose, med β -O-4-glykosid bindingen mellom hver glukose enhet.

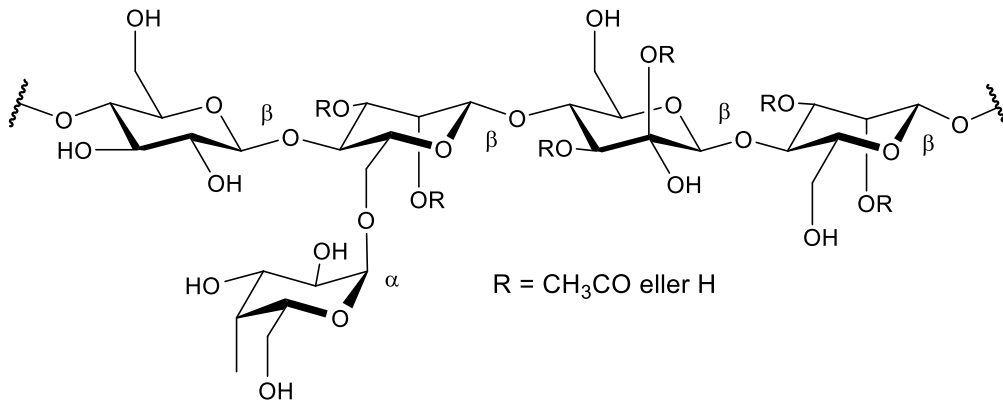
1.2.2 Hemicellulose

Hemicellulose er en samlet betegnelse på en rekke polysakkarider med lignende struktur og egenskaper. De er bygd opp av fem- og seksringede monosakkarider (mannose, xylose, glukose, galaktose.) og noen uronsyrer¹⁸. Hemicellulose utgjør 25-45 % av plantemassen i trær.¹⁹

Sammensetningen av monosakkaridene gir opphav til flere ulike strukturer. I bartrær består hemicellulosen hovedsakelig av polysakkaridene glukomannan og galaktoglukomannan (Figur 3). Glukomannan er et polysakkarid bygd opp av β -D-mannose- og andre β -D-glukoseenheter bundet sammen β -(1 \rightarrow 4)²⁰. Galaktoglukomannan består av polymeriserte mannose- og glukoseenheter bundet sammen (β -1 \rightarrow 4), med forgreininger av galaktose (α -1 \rightarrow 6)^{10, 21}.



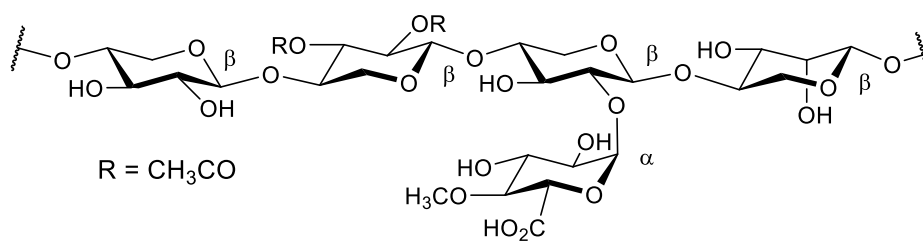
Glukomannan



Galaktoglukomannan

Figur 3: Glukomannan og Galaktoglukomannan hemicellulose i bartrær.

I løvtrær består hemicellulosen hovedsakelig av xylanenheter, med små mengder av glukomannan (3-5 %) ¹¹. Xylan er et polysakkarid bygd opp av β -D-xyloseenheter med en regelmessig forgreining av 4-O-metylglukuronid. Rundt 200 xyloseenheter binder seg sammen gjennom glukosidbindinger ¹¹.



Xylan i løvtrær

Figur 4: Xylan, hovedkomponenten av hemicellulose i løvtrær.

Molekyler som er bygd opp av flere ulike monosakkarider blir kategorisert som heteropolysakkarider. Hemicellulose har en kjedelengde på 100-400 enheter og er forgrenet i motsetning til cellulose. Den forgreinede strukturen hindrer dem i å danne kompakte strukturer og gjør dem amorfe. Hemicellulose binder seg rundt cellulose og danner et fibernetverk som bidrar til plantecelleveggs styrke ¹⁸.

1.2.3 Lignin

Lignin er den siste hovedkomponenten av plantemassen i plantecelleveggen. F. Schultz introduserte terminologien lignin, i 1865 for å beskrive et karbonrikt fortetningsmateriale som holdt cellulose på plass i trær²².

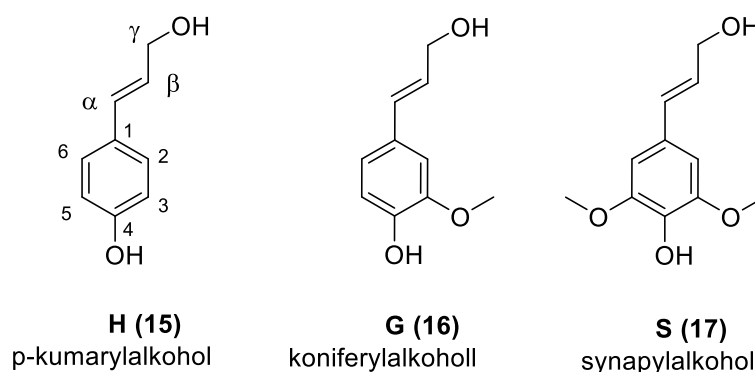
Lignin gir mekanisk støtte, kontrollerer vanntransport og forsvarer planter²³. Den forgreinete polyfenoliske strukturen omringer holocellulosen og styrker celleveggen¹⁰. Den gir planten en stivhet mot kraftige vindkast og utfordrende vekstgrunnlag. Lignin danner kovalente bindinger rundt holocellulosen og danner en hydrofobisk vegg. Denne strukturen gir cellen ekstra styrke til å motstå kraftigere trykkraft^{24, 25}, og kontrollerer vanntransporten inn til cellen. Lignifiserte cellevegger kan forhindre at planten drukner i for mye vann.²⁴ Lignin kan avgrense områder som er skadet eller begrense patogene angrep. Planten produserer et stressignal som induserer ligninbiosyntese²⁶⁻²⁷.

Lignininnholdet i celleveggen varierer mellom plantearter. Innholdet varierer mellom 24-33 % i bartrær, 19-28 % i løvtrær og 26-35 % i harde, tropiske tresorter²⁸. Annet plantemateriale, slik som gress (10-30 %) og strå (15 %) har et lavere lignininnhold.

Ligninbaserte produkter er fortsatt under utvikling, men får stadig større betydning. Lignin kan bli brukt til produksjon av biodrivstoff²⁹, bindemiddel, epoksider⁴ og plast³⁰. Flere håpefulle forskningsprosjekter prøver å produsere ligninbasert karbonfibre³¹⁻³². Dette vil kutte store kostnader for bilindustrien og gjøre det mulig å produsere enda lettere bilmodeller³⁰.

1.3 Lignin strukturen

Lignin strukturen er et resultat av en polymerisering av tre ulike monolignoler, synapylalkohol, koniferylalkohol og *p*-kumarylalkohol (Figur 5). Monolignolene gjennomgår en oksidativ polymerisering og danner et fenylpropanoid nettverk.



Figur 5: De tre monolignolene som utgjør forløperne til ligninbyggeklossene..

Oksidativ radikaliserings av hver enkel monolignol gir opphav til 4-hydroksey-3,5-dimetoksyfenyl (**17**) (sinapyl-enheter, S), 4-hydroksey-3-metoksyfenyl (**16**) (guaicyl-enheter, G) og *p*-hydrokseyfenyl (**15**) (*p*-OH-fenyl-enheter, H) enhetene i lignin, (figur 2).

Monolignolene har ulik grad av metoksylering (Figur 5). Det vil gi en variert intermolekylærbinding under polymeriseringen²³. Hvordan monolignolene binder seg sammen avhenger av plantearten.

Gresslignin inneholder alle ligninmonomerene (G, S og H). Halmlignin er bygd opp av 4 % H-, 28 % S- og 68 % G-enheter. Bagasselignin (rester fra sukkerrør) er bygd opp av 2 % H-, 60 % S- og 28 % G-enheter³³.

Bartrelignin er hovedsakelig bygd opp av G (94 %), med små mengder H (5%) og S (1 %)²².

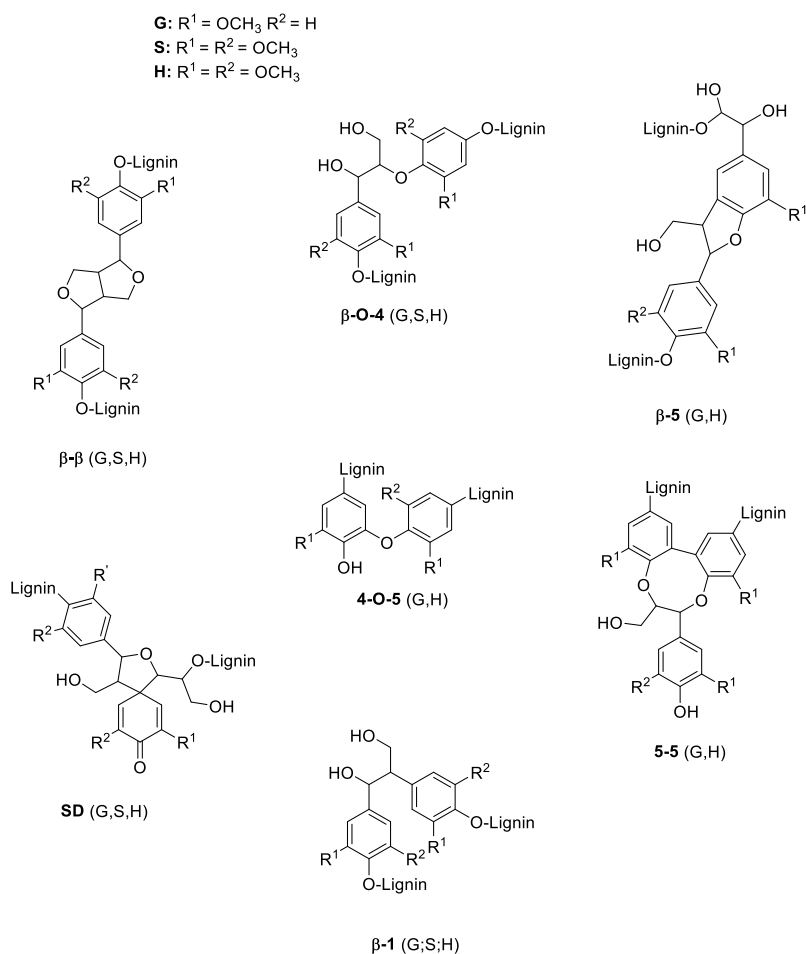
Løvtrelignin er bygd opp av G (56%) og S (40%) enheter, med spor av H (4%)^{1, 34-35}.

Løvtrelignin som stammer fra synapylalkohol og koniferylalkohol har et høyt metoksyinnhold. Metoksygruppene bidrar til å danne en mer forgreinet struktur under polymeriseringen, noe som fører til en porøs struktur. Dette gjør en eventuell kjemisk ligninkonversjon lettere enn for bartrær som har lavt sinapylinnhold²³.

Fenylpropanoidene kobler seg sammen via radikal type reaksjoner for å danne en rekke forskjellige dimerer (Figur 6). Radikalkoblingen er favorisert ved β -posisjonen til monolignolene og gir bindingene; β -O-4, β -5, β -1, β - β og SD, som beskrevet i figur 6.

Radikalkoblingen kan også forekomme ved posisjon 4 og 5, dette vil gi bindingene; 4-O-5 og 5-5¹. Radikalkoblingen begynner ved at dimeren blir dehydrogenert til et fenylradikal, før det

kobles med en ytterligere radikalmonomer. En enhet kan være bundet med opptil tre andre enheter samtidig. Dette gir den karakteristiske og kompliserte ligninstrukturen²⁸.



Figur 6: Intermolekylære bindingstyper for lignin¹.

Lignin er en tilsynelatende uregelmessig polymer uten en låst repeterende struktur. Formen blir karakterisert med forholdet av G, S og H enhetene og fordelingen av intermolekylære bindinger (tabell 1). Det finnes flere metoder for å undersøke molekylstrukturen til lignin. Metodene gir et estimert gjennomsnitt av hvor hyppig hovedkomponentene (G, S, H) og bindingstypene forekommer.

Eksempler på metoder som bryter ned lignin til G-, H- og S-forbindelser er: Permanganat oksidasjon, nitrobenzen oksidasjon, pyrolyse GC-MS, avspalting med tiosyre, og derivasjon fulgt av redusert bindingsbryting (DFRC).

Tabell 1: Hyppigheten til ulike bindingstyper i prosent i bartrær og løvtrær. Hentet fra *Methods in Lignin Chemistry*²⁸.

Bindingstype	Lignin fra gran (%)	Lignin fra bøk (%)
β -O-4	49-51	65
α -O-4	6-8	--
β -5	9-15	6
β -1	2	15
5-5	9,5	2,3
4-O-5	3,5	1,5
β - β	2	5,5

Den vanligste intermolekylære bindingstypen i lignin er β -O-4, ansvarlig for over 40 % av bindingsoppbygning i lignin³⁶, se tabell 1. β -O-4 er lettest å bryte, noe som blir ofte utnyttet i industrielle prosesser som konverterer plantemasse til papirmasse³⁷.

1.4 Forbehandling av organisk plantemasse

Omdannelse av overflødig plantemasse til biobrensel er et langsiktig alternativ for å redusere utslipp av klimagasser¹⁸. Fossilt brennstoff er en energikilde av organisk materiale som har ligget under jordoverflaten i flere millioner år. Når det hentes frem og brennes frigjøres store mengder klimagasser (CO₂ og CH₄) som er en del av samtidens karbonkretslop³⁸. Dette bidrar til økt drivhuseffekt og klimaendringer på sikt. Til kontrast produseres biobrensel av planter som vokser i dag og er allerede en del av karbonkretsløpet, dermed bidrar ikke biobrensel til en kontinuerlig økning av drivhuseffekten. Wang *et al*³⁹ har publisert en artikkel som viser klimagassutslipp fra ulike brenselkilder, inkludert kull og bioetanol fra cellulose. De påstår at ved å endre fra bensin til cellulose basert bioetanol kan klimagassutslippet potensielt kuttes med 86 %.

Cellulose, hemicellulose og lignin utgjør 90 % av plantemassen¹⁸. For å separere cellulose, hemicellulose og lignin effektivt, blir det tatt i bruk forskjellige forbehandling.

Forbehandling endrer den kjemiske strukturen og de fysiske egenskapene til plantemassen. De ulike forbehandlingsmetodene kan deles inn i kjemiske, fysiske og biologiske behandlinger.

Hvilken forbehandling som egnes til plantemassen bestemmes av hvilken forbindelse av plantemassen som er foretrukket¹⁸.

Syrehydrolyse er en habil forbehandling og er mye brukt kommersielt. Teknikken deles inn i konsentrert og fortynnet syrebehandling. Konsentrert syre hydrolyserer store mengder av cellulose og hemicellulose og etterlater en solid, ligninrik masse. Ulempen med denne teknikken er at den krever store mengder konsentrert syre. Syren er sterkt etsende og sliter i tillegg hardt på produksjonsutstyret¹⁸. Fortynnet syre har ikke samme utfordring og er en billigere teknikk. Den økonomiske fordel og evnen til å degradere store mengder av hemicellulose gjør det til en mye brukt forbehandling¹⁸.

Alkalisk hydrolyse/forbehandling er den mest vanlige kjemiske forbehandlingen. Den spesialiseres på å oppløse lignin med minimal forstyrrelse av hemicellulose og cellulose. I forhold til syrehydrolyse er den alkaliske behandlingen mildere og unngår degradering av hemicellulose. Den er mer effektiv på ligninfattige plantemasse som løvtrær og jordbruksrester¹⁸. Metoden produserer færre hemmende forbindelser og opereres ved lavere temperaturer, derimot er driften kostbar.⁴⁰

Forbehandling bidrar til å skille og rense plantemassen. Dette gir mulighet for en lønnsom konversjon av cellulose til bioetanol. Cellulosen brytes ned til glukoseenheter av enzymet cellulase. Glukose kan fermenteres til etanol ved hjelp av ulike gjærtyper eller bakterier¹⁹. Etanol kan blandes med bensin og brukes som biodrivstoff⁴¹.

En mye brukt og lønnsom forbehandlingsprosess for plantemasse er dampekspløsjon. Denne forbehandlingen har mange gode egenskaper som en forbehandlingsprosess, men byr også noen utfordringer som beskrives i neste avsnitt^{18, 34}.

1.5 Dampekspløsjon

Naturen har konstruert celleveggen for å beskytte plantecellen. Derfor er det tid, og energikrevende å bryte ned denne strukturen. Dampekspløsjon er en kostnadseffektiv, miljøgunstig forbehandling av plantemasse. Prosessen krever ikke dyre kjemikalier eller løsningsmidler som må fjernes og renses etter forbehandlingen.

Under dampekspløsjon blir plantemassen mettet med vanddamp ved en bestemt temperatur og tidsperiode. Temperaturen varierer mellom 160-260 °C med et trykk på 100-700 psia¹⁰.

Tidsvinduet er fra et par titalls sekunder til noen minutter.¹⁰ Dampen kommer lett til

plantemassen på grunn av høy dampfasediffusjon⁴². Temperaturen til plantemassen stiger når den varme dampen trenger inn i strukturen. Siden plantemassen i utgangspunktet er kald, vil dampen kondensere til en varm væske inni strukturen. Hemicellulose i løvtrær spalter av eddiksyre, som senker pH ned til 3-4. Det syrlige miljøet fremmer hydrolyse av hemicellulose ned til hovedsakelig xylose, i en prosess kalt autohydrolyse. Hemicellulose i bartrær spalter ikke av eddiksyre naturlig, derfor tilsettes det syre under forbehandlingen. Det er vanlig å bruke fortynnet svovelsyre, men ekstra kjemikalier øker kostnaden av forbehandlingen⁴³. Lignin forblir uendret under forbehandlingen, med unntak av at eter-bindingene kan brytes. Når blandingen har stått lenge nok, fjernes trykket, som forårsaker en hurtig fordampning av vannet som var "fanget" inne i tremassen. Når vannet fordamper i høy hastighet "eksploderer" cellulosestrukturen og deles i mindre biter. Dampekspløsjonen bryter eter-bindingene til lignin og klargjør cellulose for enzymatisk behandling. Den hydrolyserte, vannløselige hemicellulosen vaskes vekk med vann og etterlater vannløselig cellulose, hemicelluloserester og hydrolisert lignin. Lignin kan ekstraheres med etanol, dioksan eller mild alkalibehandling³⁴.

Dampekspløsjon har dårligst effekt på bartrær fordi de inneholder mye tettpakket guaiacyllignin⁴³.

Effekten av forbehandlingen er avhengig av flere parametere. Temperaturen og behandlingstiden vil bestemme hydrolyseringsgraden av hemicellulose, samt grad av fragmentering av lignin^{34, 44}. Derimot kan og andre parameter påvirke effekten, slik som størrelsen på fibre under behandling. Kutting og knusing bryter opp cellulose sin mikrofibrillestruktur og klargjør plantemassen til behandling. Hvis flispartiklene er for store, kan varmeoverføringen skade den ytre delen av flisene, uten å hydrolysere kjernen⁴⁴. Dessverre er det å kutte og knuse plantemassen til mindre deler er en energikrevende prosess. Dermed kan det være ulønnsomt å dele opp flisen til mindre deler, selv om det kan være best for forbehandlingsprosessen. Det er vanlig å finne et kompromiss mellom flisstørrelse og lønnsomhet. Vanligvis er flisstørrelsen mellom 10-30 mm etter kutting og 0,2-2 mm etter knusing.¹⁹

Forbehandling blir tatt i bruk for å ødelegge den komplekse strukturen til plantemassen og separere hovedbestanddelene fra hverandre. Hvis forbehandlingen er for kraftig, kan de resterende polymermolekylene også bli ødelagt. Molekylene kan fragmenteres videre til mindre subenheter⁴². Lignin blir depolymerisert, C-C og eter-bindingssystemet brytes. Det er klar minking av bindingsstrukturen β -O-4 etter dampekspløsjon², men en økning av C-C-

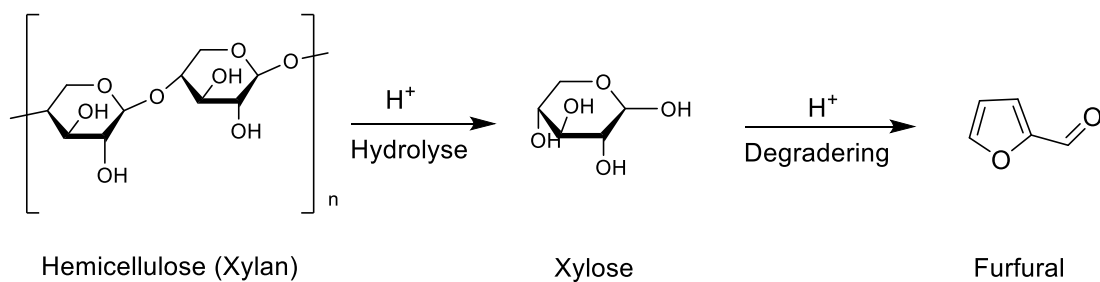
bundne forbindelser. Dette tyder på at det ikke bare skjer en depolymerisering under dampekspløsjon, men også en repolymerisering.

Heikkinen *et.al*² undersøkte ligninendring i hvetestrå etter behandling av dampekspløsjon. De viser til en nedgang av bindingsstrukturen β -O-4 og en økning av bindingsstrukturen β -5.

Dette er et resultat av homolytisk bindingsbrudd av β -O-4 og en transformasjon til β -5.

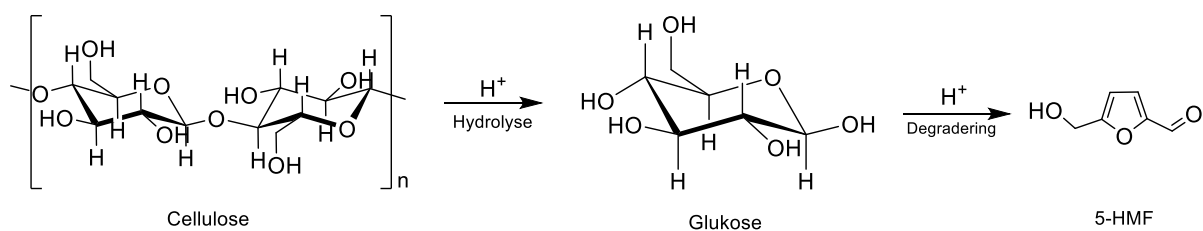
Under dampekspløsjon brytes eter-bindinger og andre syresårbare bindinger i lignin ned homolytisk³⁴. Dette gir opphav til monolignol derivater og andre kondenserte biprodukter.

Hemicellulose blir hydrolysert til karbohydratmonomerene xylose, mannose, arabinose og glukose⁴⁵. Xylose og mannose blir videre degradert til furfural⁴⁵⁻⁴⁶ (Skjema 2).



Skjema 2: Hydrolyse og degradering av hemicellulose under dampekspløsjon³⁷.

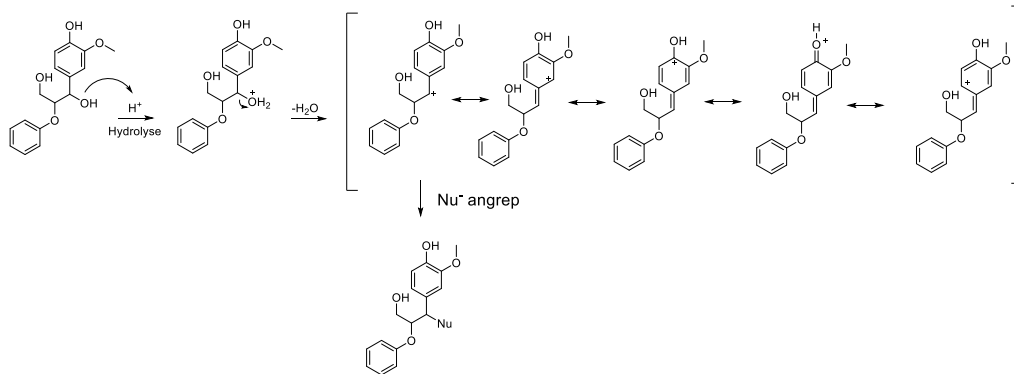
Heksosene glukose og mannose vil degradere videre til 5-HMF⁴³ (Skjema 3).



Skjema 3: Hydrolyse og degradering av cellulose under dampekspløsjon³⁷.

Under høye temperaturer og ved lang behandlingstid vil det kunne dannes uønskede biprodukter. Ved 220-240 °C kan det oppstå kondensasjonsreaksjoner med lignin og biprodukter fra hemicellulose³⁴ (Skjema 4). Resultatet fra kondensreaksjonen er syreuløselige polymer forbindelser, som skiller seg fra lignin. Det dannes nye forbindelser gjennom kondensasjon og degraderte radikaler blir produsert ved homolytisk bindingsbryting³⁴. De nye forbindelsene fra kondensreaksjonene kan gi et inntrykk av et større utbytte av lignin, enn det opprinnelig var. Alle de nye polymer forbindelsene vil ikke bli skylt

vekk sammen med lignin, men noe blir igjen med cellulosefiber. Polymer forbindelsene kan senke tilgjengeligheten til cellulose under enzymatisk hydrolyse³⁴.



Skjema 4: Hydrolyse av lignin og kondensreaksjon med nedbrutt hemicellulose⁴⁷.

1.6 Kjemisk bakgrunn

Kjemisk syntese er en prosess for dannelse av nye forbindelser. Syntese av spesifikke molekyler involverer en eller flere reaksjoner som ender med et molekyl av særlig interesse. Det introduseres nye funksjonelle grupper og andre fjernes. Forandringene forbereder molekylet på å reagere etter ønskelige reaksjonsveier. Målmolekylet er ofte et naturprodukt av interesse. I denne syntesen er det et mulig biprodukt av dampekspløsning som er interessant. Å identifisere dette biproduktet kan hjelpe til å forstå hvordan man skal forhindre dannelsen av molekylet ved en senere anledning. Dette vil igjen føre til en bedre kilde til biobrensel eller andre høyverdige produkter fra plantemasse.

1.6.1 Fri radikalkjemi

Ett fritt radikal er et atom eller en forbindelse som har et uparet elektron. Frie Radikaler er svært ustabile og reaktive forbindelser. Det uparete elektronet i forbindelsen ønsker å reagere med et annet elektron for å fylle sitt ytterste skall. Et radikal dannes når en binding brytes homolytisk, ved tilførsel av varme (termolyse), lysenergi (fotolyse) eller røntgenstråling (radiolyse)⁴⁸.

Radikalkjemi kan være vanskelig å kontrollere da de kan reagere både med seg selv og løsningsmiddel. Det er dermed viktig å bruke derfor løsningsmiddel med sterke intermolekylære bindinger. Vann er et slik løsemiddel, med sterke intermolekylære hydrogenoksygenbindinger og kan brukes i radikalreaksjoner. Dette er i kontrast til ioniske reaksjoner, der det skal være et tørt miljø. Er det vann tilstede, vil det skje uønsket protonering eller hydrolyse.

Radikalkjemi har fordelen av å kunne reagere under milde og nøytrale betingelser etter at radikalene er inerte. Sure og basiske reaksjoner kan dekomponere og rasemisere sensitive substrater. De sensitive substratene kan undergå radikale transformasjoner uten frykt for dekomponering eller rasemisering på grunn av de milde reaksjonsbetingelsene.⁴⁸

Radikaler er ustabile og har rask reaksjonshastighet. De reagerer lett med andre radikaler ved høy konsentrasjon, dette kan føre til uønskede biprodukter. Peroksylradikaler ($\text{ROO}\cdot$) er et eksempel på et uønsket biprodukt. Radikalet dannes hurtig når karbonsenteret radikaler kommer i kontakt med oksygen.

Det er flere teknikker som kontrollerer hurtigheten og hvilket karbonsenter radikalen reagerer. Hvis konsentrasjonen av radikaler er for lav, øker sannsynligheten for at de reagerer med løsemiddelet. Ved å heve eller senke konsentrasjonen kan man styre hvor kraftig radikalene

angriper et annet molekyl. Ved høy konsentrasjon av radikaler vil de favorisere termineringsreaksjoner og danne stabile ikke-radikaler.⁴⁸

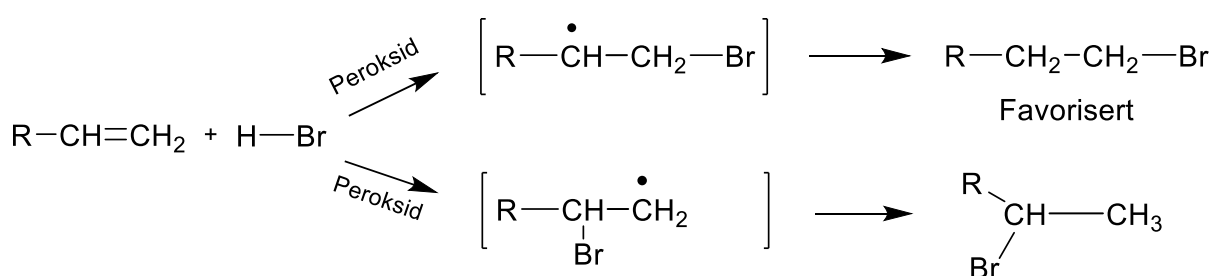
Radikalreaksjoner kan deles inn i lenkede eller ikke-lenkede reaksjoner. I lenkede reaksjoner reagerer radikalet med et ikke-radikal og danner et nytt radikal, som vil reagere videre.

Når radikalene reagerer med hverandre, kan de danne nye stabile, ikke-radikaler, der elektronene pares til en kovalentbinding. Radikalene kan miste eller motta et elektron og bli et kation eller anion. De ioniske forbindelsene kan reagere med nukleofile eller elektrofile atomer eller molekyler for å danne nye stabile, ikke-radikale molekyler. Dette er eksempler på reaksjoner som stopper radikaler. Disse reaksjonene er eksempler på terminering⁴⁸.

Radikalene kan produsere nye, mer stabile radikaler før de termineres. Reaksjonene som begynner med et radikal og ender med et nytt radikal, blir kalt propagering.

Kjemoselektivitet gir en forklaring på hvor radikalet vil angripe når molekylet inneholder flere funksjonelle grupper. Radikalreaksjoner reagerer selektivt med svake bindinger, som hydrogen- eller van der Waals-bindinger. Dermed holder det å vite hvilke av bindingene til en forbindelse som er svake, for å vite hvor radikalene kommer til å angripe.

Regioselektivitet beskriver hvor radikalet angriper den funksjonelle gruppen. Forskjellen i regioselektivitet bestemmes av stabiliteten til radikalets mellomprodukt. Et eksempel er anti-Markovnikovaddering av hydrogenbromid (HBr) til et alken (Skjema 5). Bromradikalet adderes til alkenet og produserer et sekundær radikal. Sekundærradikalet er mer stabilt siden den funksjonelle gruppen ikke blir sterisk hindret.



Skjema 5: Antikarkovikovaddering av hydrogenbromid til et alken

I radikalkjemi er brom og jod er svært gode utgående grupper, i og med at de danner svært svake karbon-halogen bindinger. Bindingene kløyves lett for å danne nye karbonsentrerte radikaler⁴⁸. Forbindelser med begge karbon-halogenbindinger er det den svakeste av de to som brytes (karbon-brom). Funksjonelle grupper med sterke pi- eller sigmabindinger vil ikke

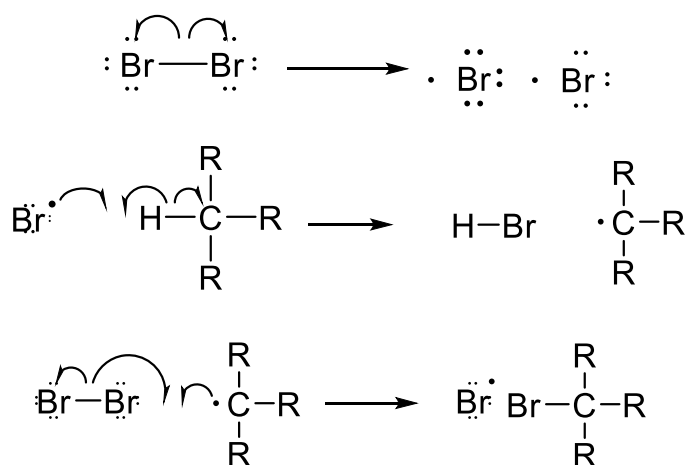
reagere med radikaler⁴⁸. Dette gjelder blant annet aminer, alkoholer og karboksylsyrer som har sterke hydrogenbindinger (N-H, O-H). Dette gjør beskyttelsessteg unødvendig.

1.6.2 Halogenering

Fri radikal halogenering er en metode som hjelper lite reaktive molekyler til å reagere med funksjonelle grupper. Alkener er en gruppe molekyler som reagerer svært langsomt i ioniske reaksjoner, men kan halogeneres og oksideres ved radikale reaksjoner for kortere reaksjonstid. Fri radikal halogenering er en type halogenering som trenger ultrafiolett stråling eller sollys som en initiator⁴⁸. Halogenering er betegnelsen på reaksjonen som omhandler de halogene grunnstoffene (fluor, klor, brom og jod). Det er mest vanlig å bruke klor eller brom, siden de er lette å jobbe med. Fluor reagerer altfor kraftig, noe som gjør det vanskelig å kontrollere reaksjonen, mens jod danner svake karbon-jod bindinger⁴⁸. Hvilket halogen som blir tatt i bruk er avhengig av hver enkelt situasjon.

Radikal bromering (Skjema 6) er en mer regiosektiv metode enn klorering, siden bromradikalet er mindre reaktivt. Klorradikaler er vanskelige å kontrollere og kan produsere mange biprodukter. For å løse problemet med regioselektivitet, kan klorradikaler reagere med symmetriske alkaner. Da reduseres reaksjonsmulighetene til radikalet⁴⁸.

Allylisk brominering er en spesielt regiosektiv reaksjon. Denne reaksjonen spalter av et hydrogenatom fra et karbon som er ved siden av en dobbeltbinding. Dette produserer et resonansstabilisert allylisk radikal. Det allyliske radikalet reagerer med brommolekylet og gir en allylisk halid og et bromradikal.



Skjema 6: Mekanisme for allylisk substitusjon av brom.

1.6.2.1 Dehalogenering

Det finnes flere metoder for å redusere en karbon-halogenbinding til en karbon-hydrogen binding. De vanligste radikale metodene bruker enten tinn- eller silikonhydrider, sammen med en radikal initiator. Det radikaliserede metalhydridet plukker opp halogenatomet gjennom en S_N2 reaksjon.

1.6.3 Pyrolysereaksjoner

Pyrolyse er en termisk behandling som dekomponerer organisk biomasse til mindre molekyler. Biomassen blir omdannet til væske, gass og solide bestanddeler under fravær av oksygen. Det kan ikke være oksygen til stede, da øker risikoen for at biomassen forbrennes til karbondioksid.

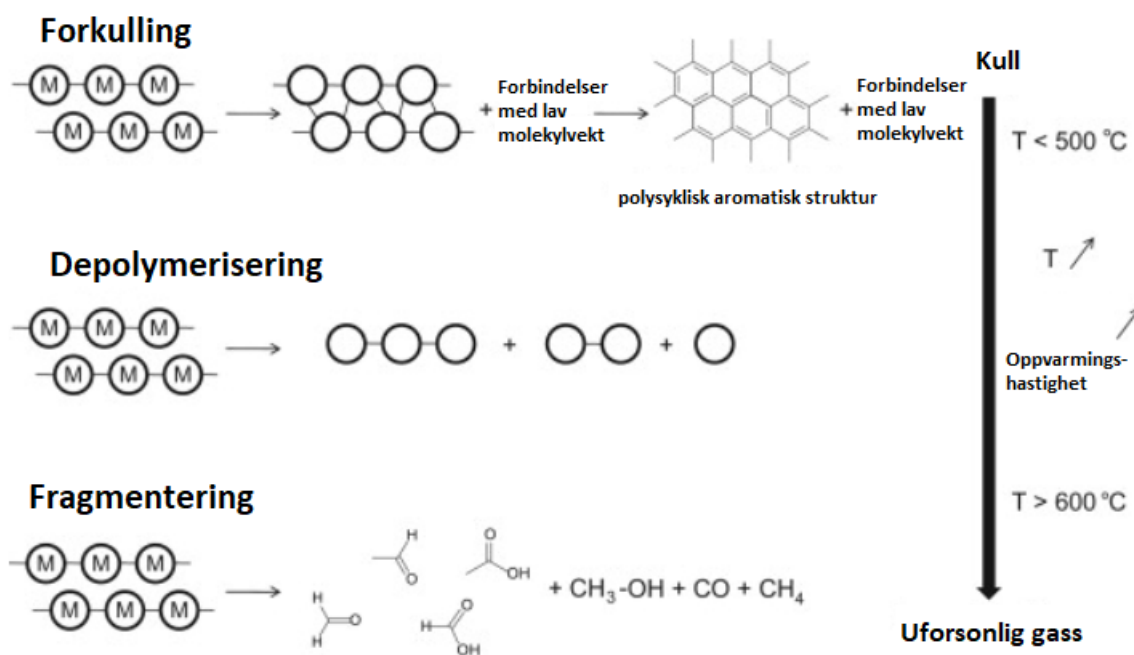
Væsken som dannes under pyrolyse er en blanding av hydrofile organiske forbindelser, vann og tjære. Det blir ofte referert til som pyrolyse- eller bioolje. Det solide produktet består av 85 % karbon og blir ofte returnert til bakken for å bevare jordsmonnet⁸. Gassen som dannes består av karbonmonoksid, karbondioksid, hydrogen og metan.

Under pyrolyse blir biomassen behandlet med høy varme for å bryte opp bindingsstrukturen til polymerene. Nedbrytningen av polymerene resulterer i mindre, flyktige forbindelser og en omorganisering av molekylstrukturer. Denne prosessen omtales som primærmekanisme og deles inn i tre kategorier fragmentering: depolymerisering og forkulling (Skjema 7).

Fragmentering bryter kovalentbindinger i polymerstrukturen. Dette frigjør mange små organiske forbindelser og flyktige gasser.

Depolymerisering bryter bindingene som binder monomerenhetene sammen. Hvert bånd brytes kontrollert og stabiliseres av stabiliseringsreaksjoner. Dette hjelper på å holde polymerstrukturen intakt, selv om størrelsen minker. Depolymeriseringen fortsetter helt til det kun produseres flyktige molekyler.

Forkulling omgjør biomassen til karbonrikt, solid materiale. Denne prosessen danner aromatiske polysykliske forbindelser gjennom inter- og intramolekulære omorganiseringsreaksjoner. Den nye strukturen har en høyere retikulering og termisk stabilitet. Dannelsen av den ringformede polysykliske strukturen skiller ut vann og ikke-kondensbar gass.⁴⁹



Skjema 7. Primær reaksjonene for konvertering av biomasse (M:monomer)⁴⁹.

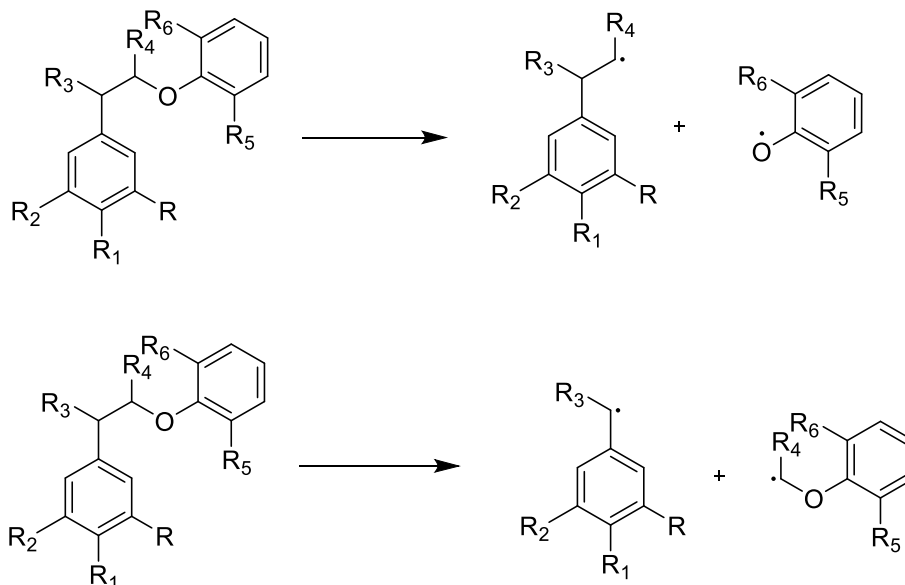
Noen av de flyktige forbindelsene som blir dannet under primærreaksjonene, vil ikke være stabile under betingelsene. De ustabile forbindelsene kan gjennomgå videre reaksjoner som forandrer dem, kalt sekundærreaksjoner. Disse reaksjonene deles igjen inn i to kategorier: Gassifisering og rekombinasjon.

Gassifiseringsreaksjoner bryter de intermolekylære bindingene til de flyktige forbindelsene. Dette fører til dannelsen av nye, mindre molekyler. Denne teknikken kan gi tilsvarende produkter som fragmenteringsreaksjonene.

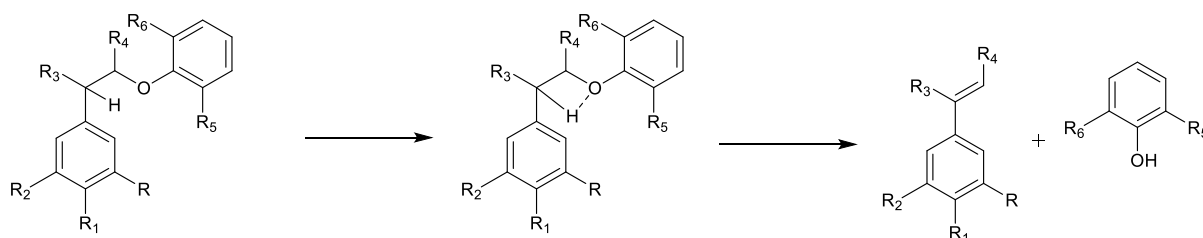
Rekombinasjonsreaksjoner, som resulterer i produkter med samme egenskaper som etter fragmenteringsreaksjoner, benytter den motsatte strategien til sprengningsreaksjonene: De kombinerer de flyktige forbindelsene til å danne større molekyler. Hvis kombineringen foregår inne i polymeren, kan det dannes en sekundær forkulling.

Lignin er bygd opp av eter- og karbon-bindinger, hvor det er eterbindingene som hovedsakelig brytes under pyrolyse, da disse er svakest. Eterbindingene har lavere bindingsentalpi sammenliknet med karbon-bindingene. Eterbindingen β -O-4 utgjør over 40 % av lignin og kan brytes av 3 ulike mekanismer. Homolyse, retro-enefragmentering og Maccoll-eliminering. Homolysereaksjonen bryter β -O-4 bindingen enten ved C_{β} -O- eller ved C_{α} - C_{β} posisjon (Skjema 8). Dette er en homolytisk reaksjon som produserer to radikaler.

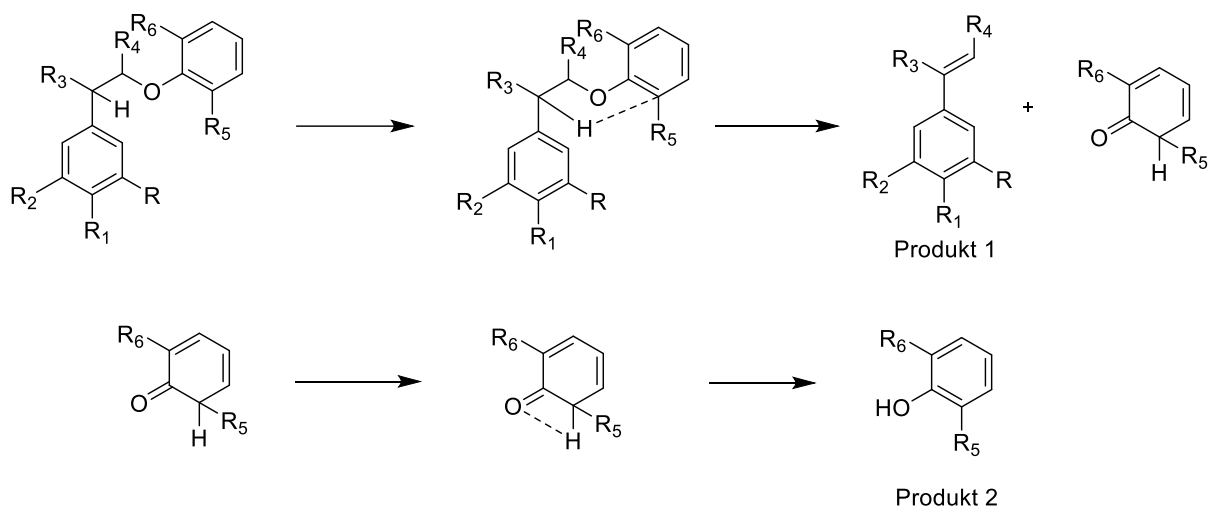
Retro-eneffragmentering bryter opp β -O-4 bindingen med et seks-ringet mellomprodukt (Skjema 10). Maccoll-eliminasjon bryter β -O-4 bindingen med en 4-ringet overgangsfase⁵⁰ (Skjema 9). Hvilken mekanisme som favoriseres er avhengig av temperatur. Under 1000 °C dominerer retro-eneffragmentering og Maccoll-eliminasjon, men over 1000 °C oppstår de tre mekanismene i noenlunde lik grad⁵¹.



Skjema 8: Homolytisk bryting av β -O-4 og C-C.



Skjema 9: Maccoll-eliminasjon av β -O-4 bindingen.



Skjema 10: Retro-enefragmentering av β -O-4 bindingen.

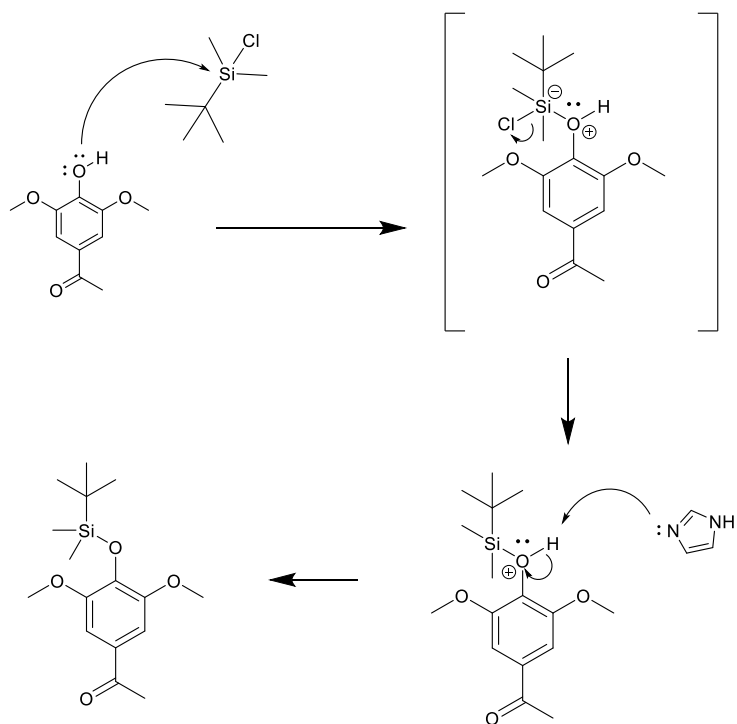
α -O-4 er en annen viktig og mangfoldig eterbinding i lignin. Liu *et al*⁵² utførte pyrolyseanalyse på lignindimeren 4-(Benzyloksy)fenol med bindingstrukturen α -O-4. De fant ut at C_{α} -O bindingen var den svakeste (164,9 kJ/mol) og ville være fragmenteringspunktet. I motsetning til β -O-4 var den favoriserte fragmenteringsmekanismen homolyse ved 400, 500 og 600 °C. Den homolytiske fragmenteringen ga opphav til en benzyloksy- og et fenolradikal.

1.6.4 Beskyttelsesgrupper

Beskyttelsesgrupper kan være et nødvendig tillegg i en syntese. Implementering av ekstra steg til en syntese er nesten alltid ugunstig. Det innebærer ekstra ressurser, tidsbruk og et tap av produkt. Løsningsmiddel, katalysatorer og andre kjemikalier som brukes for hvert

steg øker kostnaden. Prosessen blir dessuten mer tidkrevende på grunn av reaksjonstider og opprensning.

Selv ved fullstendige reaksjoner, blir små mengder av produkt borte under flytting mellom reaksjons- og oppbevaringskolber. Derfor er det alltid best å unngå ekstra trinn som ikke er ytterst nødvendige underveis i arbeidet.



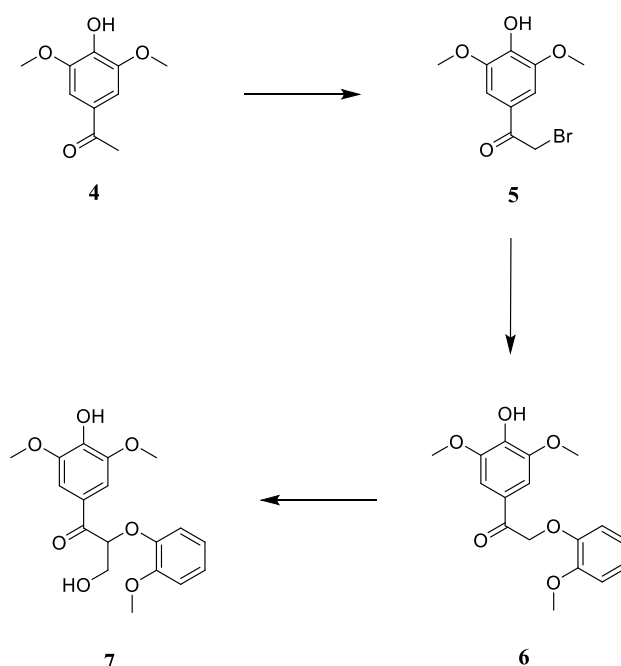
Skjema 11: Mekanisme for TBS beskyttelse av 3,5-dimetoksy-4-hydroksyacetofenon, med imidazol

I denne synteseveien ble det brukt beskyttelsesgruppen *tert*-butyldimetylsilylchlorid (TBS) (Skjema 11). Dette er en av flere vanlige silylbaserte beskyttelsesgrupper for alkoholer⁵³. Det var behov for en mer allsidig beskyttelsesgruppe som kunne fungere under hardere reaksjonsbetingelser. E. J. Corey var med på å utlede en reaksjonsform med TBS. I begynnelsen var det en treg prosess som ga dårlig utbytte, men dette endret seg da han skiftet katalysator til imidazol og brukte dimetylformamide (DMF) som løsningsmiddel. Denne prosessen ga raskt resultater og godt utbytte for mange ulike alkoholer under rolige premisser⁵⁴.

2. Resultater og diskusjon

Målet med laboratoriearbeidet var å syntetisere trimeren 5-((3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propoksy)metyl)furan-2-karbaldehyd (**14**). Syntesen ble delt opp i to seksjoner, der det første steget var å syntetisere 3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (**7**) fra 3,5-dimetoksy-4-hydroksyacetofenon (**4**). Det ble utarbeidet en plan for å syntetisere molekylet basert på andre forskningsgruppers arbeid (Skjema 12). (Tabell 2 i vedlegget viser en liste over alle molekylene som inngår i syntesene med tilhørende nummer). Det ble ikke tid til å realisere det andre steget.

Ideen var å aktivere α -karbonet til alfaketonet (**4**), med brom, deretter en koblingsreaksjon mellom alfaketobromid (**5**) og 2-metoksyfenol (**13**) til en eter-binding og, til slutt, hydroksymetylering i β -posisjon av mellomproduktet (**6**) for å få dannet sluttmolekylet (**7**) (Skjema 12).



Skjema 12: Planlagt syntese vei for første målmolekyl 7

Flere reaksjoner viste seg å være vanskelige å utføre. For å spare kostander og materiale, ble det etter hvert brukt et modellmolekyl: Acetofenon (**1**). Acetofenon er et kommersielt tilgjengelig molekyl, bestående av to funksjonelle grupper: Keton og fenyl. Acetofenon ble først tatt i bruk i seksjon 2.6. Modellmolekylet var enklere å arbeide med siden det manglet en reaktiv hydroksylgruppe og de forgreinede metoksygruppene, i motsetning til **4**. Da vi fant en

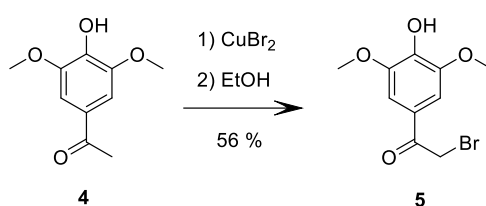
reaksjon som viste seg å være vellykket, ble den også testet på det valgte molekylet. Etter hver reaksjon ble reaksjonsproduktene analysert på ^1H - og ^{13}C -NMR. Ved vellykkete reaksjoner ble produktene isolert og rensset med kolonnekromatografi før NMR-analyse. I de tilfellene hvor forbindelsene ble identifisert med NMR og hvor det ikke fantes noe publisert data, ble også forbindelsene identifisert med HR-MS og analysert med UV og IR. Analysedataene vises sammen med de respektive eksperimentene i seksjon 4 Eksperimentelt.

Resultater og diskusjon av de ulike syntesetrinnene presenteres i de følgende avsnittene.

2.1 Syntese av 2-brom-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (5)

Det første steget i syntesen var å aktivisere alfa-karbonet av 3,5 dimetoksy-4-hydroksyacetofenon (**4**) ved halogenering. Brom er best egnet av halogenene fordi det er regioselektiv og ikke for eksplosivt. Brom danner svake bindinger med karbon og kan lett byttes ut med andre funksjonelle grupper.

Det ble testet en metode for syntese av β -aryleter fra acetofenon og 2-metoksyfenol⁵⁵. Dette er en to-trinnsreaksjon, som innebærer en bromering av acetofenon og en kobling med deprotonert 2-metoksyfenol.



Skjema 13: Syntese av bromketonet 5

Forbindelse **4** ble bromert, men med lavt utbytte (56%). Bromeringen ble bekreftet med ¹H NMR og ¹³C NMR. Protonspekteret viste en singlet ved δ 4,4 ppm (CH₂-Br) (Figur 8).

Protonsingletten kommer høyt i det alkylhalidiske området. Normalt skulle denne singletten befinne seg rundt 3,4-3,6 ppm og grunnen til dette avviket er sannsynligvis karbonylgruppen (CO-CH₂-Br).

Singletten til startmolekylet (**4**) ved δ 2,3 ppm (CO-CH) var borte, som også styrker påstanden om at ketonet er alfabromert.

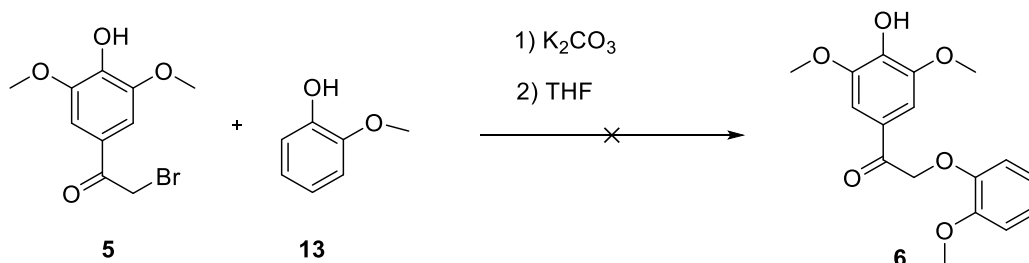
Karbonspekteret viste et signal ved δ 30 ppm (CH₂-Br) (Figur 9). Dette tilsvarer med oppgitte verdier for antatt halogenbundet alkyl i litteraturen⁵⁶.

King *et al*⁵⁷ publiserte i 1964 en artikkel om selektiv bromering med kobber(II)bromid (CuBr₂). Gruppen klarte å bromere hydroksyacetofenon med nesten kvantifisert utbytte (92-99%). De utførte reaksjonen med 1:2 forhold av alfaketon til CuBr₂, i en løsning av kloroform og etylacetat. Dette kunne vært et alternativ til bromeringen med kobberbromid i etanol.

2.2 Forsøkt syntese av 1-(4-hydroxy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on (6)

Det neste steget var å danne en eterbinding mellom alfabromketonet (**5**) og 2-metoksyfenol (**13**) ved bruk av kaliumkarbonat og tetrahydrofuran (THF) som løsningsmiddel. En syntese mellom alkylhalid og deprotonert alkohol blir kalt Williamson etersyntese. Reaksjonen er navngitt av den engelske kjemikeren Alexander William Williamson⁵⁸. Før syntesen ble forbindelse **5**, fra forrige reaksjon, rensert og isolert.

Kaliumkarbonat er en vanlig brukt base i organisk kjemi. Basen har en pKa på ~10, som gjør den til en svak base. Den er mye brukt til å deprotonere, middels sure protoner, f.eks fenoler. 2-metoksyfenol ble løst i THF, kaliumkarbonatet deprotonerte fenolen til et alkoksyd. Dette gir muligheten for en S_N2 substitusjonsreaksjon mellom alkoksydet og alkylhalidet.

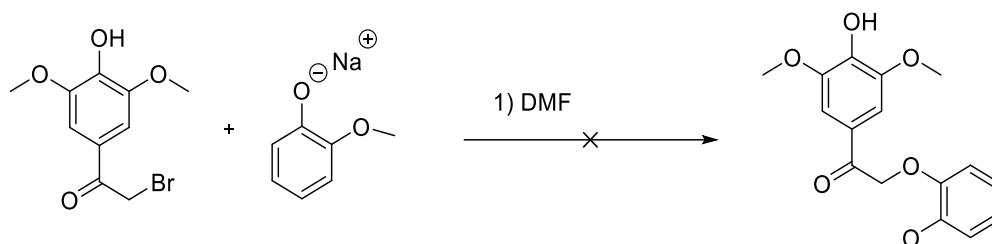


Skjema 14: Syntese av β-aryleter 6

Basert på NMR-analyse ble det ikke dannet en eterbinding mellom 2-metoksyfenol (**13**) og forbindelse **5**. Det er vanskelig å komme med noen eksakt grunn til hvorfor ikke reaksjon gikk. Fenoler og kaliumkarbonat har ganske lik surhetsgrad, begge ligger rundt 10 pka. Baser kan kun deprotonere molekyler hvis de har lavere surhetsgrad enn seg selv. Kaliumkarbonat er en kjent og godt brukt fenolbase. Reaksjonen skulle i teorien ha gått.

Pub-Chem opplyser at forbindelse **13** har en pKa rett under 10 (9.98)⁵⁹. Forbindelse **4**, før den bromeres til forbindelse **5**, har en pKa på rundt 7⁶⁰. Bromatomet har en høyere elektronnegativitet enn hydrogen og skal bidra til et surere molekyl. (Det at bromatomet er plassert lagt unna den sure alkoholgruppen gjør at den ikke har like stor effekt). Siden den er en surere forbindelse vil bromketon **5** sannsynligvis bli deprotonert i stedet for 2-metoksyfenol og reaksjonen vil derfor ikke gå. En løsning til dette problemet kan være å beskytte alkoholen til bromketonet før reaksjon (se seksjon 2.3) eller å deprotonere 2-metoksyfenol for seg selv (se under).

Det ble gjort et forsøkt på å deprotonere 2-metoksyfenol for seg selv med natriumetoksid (metallisk natrium blandet med etanol) før reaksjonen. Natriumetoksid er en alkoksid og er den konjugerende basen til etanol. Den har sterke basiske egenskaper og vil deprotonere 2-metoksyfenol (Skjema 15). Natriumionet vil da danne en midlertidig ionebinding til alkoksidet. Det negativt ladede oksygenatomet vil substituere bromatomet og kobles i alfaposisjon til ketonet.

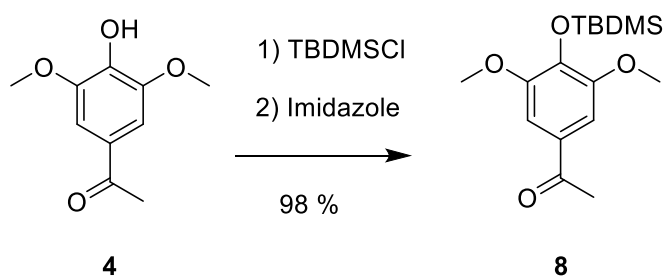


Skjema 15: Syntese av β -aryleter 6

Basert på NMR-analyse ble det ikke dannet en eterbinding mellom 2-metoksyfenol og forbindelse 5. Etter at reaksjonen hadde stått i 2 timer var det fortsatt rent ureagert startmateriale igjen i kolben.

2.3 Syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (**8**)

Et av forslagene i seksjon 2.2 var å beskytte alkoholgruppen til bromketon **5** før reaksjonen med 2-metoksyfenol til en eter. Alkoholer er en allsidig funksjonell gruppe som har mange reaksjonsveier. De kan deprotoneres med base, oksideres til karbonyl, protoneres eller transformeres til en bedre elimineringsgruppe (alkylhalid). Allsidigheten til en funksjonell gruppe er ikke bare positivt, det kan også gi opphav til uønskede reaksjoner. For å kontrollere molekyler med alkoholgrupper, og hindre uønskede reaksjoner, kan det lønne seg å beskytte den funksjonelle gruppen med en mer stabil gruppe (Skjema 11). Halogeneringsreaksjonen bød ikke på noen utfordringer for fenolen. Det er en kjemoselektiv reaksjon mot keton og gir opphav til α -ketoforbindelse. Det er ikke nødvendig å beskytte fenolen før bromeringen, men ved etersyntesen kunne alkoholgruppen by på problemer. Det ble derfor bestemt å beskytte fenolen allerede ved startmolekylet med *tert*-Butyldimetylsilylchlorid (TBDMSCl).



Skjema 16: Syntese av forbindelse **8**

Eksperimentelle spektra til det beskyttede ketonet er ikke kjent fra litteraturen. Derfor ble det tatt fullstendig spektraldata bestående av IR, UV og HR-MS i tillegg til ^1H og ^{13}C NMR spekter.

Reaksjonen ga et godt utbytte, nesten hele utgangsmaterialet (3,5-dimetoksy-4-hydroksyacetofenon) ble bundet med silylgruppen. Trader *et al*⁶¹ beskyttet acetovanillon med TBDMS med utbytte på 95 %. Forbindelse **8** (Skjema 16) hadde et utbytte på 98 %, noe som gjenspeiles i litteraturen⁶¹. Beskyttelsesreaksjoner er effektive og gir høyt utbytte.

Produktet kan bekreftes på både ^1H og ^{13}C NMR spektra. Silylgruppen har to tydelige singletter på ^1H NMR (Figur 13), ved kjemisk skift 0.15 (6H) og 1.01 (9H). Silylgruppen har videre to tydelige topper på ^{13}C NMR (Figur 14), ved kjemisk skift -4.5 (2xCH₃) og 26.3 (3xCH₃).

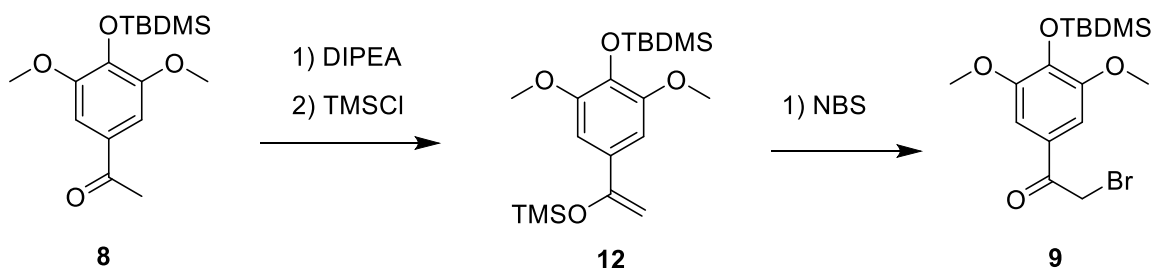
IR ga utslag i to områder (Figur 15), 2080-3000 cm^{-1} tyder på alkaner og aromatbundet hydrogenatomer og 1670-1500 cm^{-1} tyder på alkener og et keton. Keton pleier å komme ved 1700, men spissen ved 1667 kan være et lavt keton. Resten av toppen kommer av de

aromatiske dobbeltbindingene. UV-spektroskopi ga en absorbans på 0,507 ved 288 nm og molar absorbans (ϵ) på 16380 (Figur 16). Det ble utført HR-MS på forbindelse **8** (Figur 17) som ga molekylion $[M^+]$ ved 310.1611 m/z , hvorav den kalkulererte massen var 310.1600 m/z . Dette tyder på at silylgruppen bant seg til alkoholen.

2.4 Syntese av (4-(2-brom-1-((trimetylsilyl)oksy)etyl)-2,6-dimetoksyfenoksy)(*tert*-butyl)dimetylsilan (9)

Det ble bestemt å utføre en ny bromeringsreaksjon etter at startmolekylet ble beskyttet. Xing *et al*⁶² publiserte i 2003 en artikkel som beskrev en to-trinns halogenering. To-trinns halogeneringen danner først en silyl enoleter med trimetylsilylchlorid (TMSCl) med *N,N*-Diisopropyletylamin (DIPEA) (**12**). Deretter bromeres forbindelsen med *N*-bromosuccinat (NBS). Xing og forskningsgruppen publiserte et utbytte på 97 % av bromketon **9**.

Ketoforbindelsen enoliseres under basiskt miljø. For å forhindre tautomerisering tilbake til ketoforbindelsen, bindes oksygenet med TMS. Dermed kan det tas NMR av forbindelsen, før halogeneringen. Dette ville gi muligheten til å bekrefte at basen var egnet til å deprotonere det beskyttede ketonet.



Skjema 17: Syntese av forbindelse 9

NMR spektra ga ikke noe indikasjon på at det var blitt dannet et vellykket TMS-bundet enolat. Det ble antatt at noe av forbindelse **8** hadde blitt beskyttet TMS og det ble gjort et bromeringsforsøk. Basert på NMR-analyse ble det dannet kun en svært liten mengde av forbindelse **9**. Det er vanskelig å konkludere om det var beskyttelsestrinnet, halogeneringen eller kombinasjonen som ikke var vellykket. En grunn til den mislykkete reaksjonen kan være at DIPEA er en for svak base. Derfor kan det lønne seg å prøve en sterkere base. Hvis basen ikke er sterk nok til å deprotonere alfa-hydrogenet, vil det ikke kunne dannes enolat, hvor bromatomet kan festes. Det ble gjort et nytt forsøk med den sterke basen Litium diisopropylamid (LDA) (se seksjon **2.5**).

2.5 Forsøkt syntese av *tert*-butyl(2,6-dimetoksy-4-(1-((trimetylsilyl)oksy)vinyldimetylsilan (12)

Hadimini *et al*⁶³ publiserte en artikkel der de utførte en to-trinns halogenering tilsvarende Xing *et al*⁶². Hadimini danner også en silyl enol eter med TMSCl, men de brukte basen LDA. Den andre store forskjellen var at de brukte Br₂ løst i DCM som bromdonor. De publiserte et utbytte på 95 % for enoliseringen og 58 % for bromeringen.

Som diskutert i seksjons 2.4 kunne basen være et problem for dannelsen av bromketon **9**. Litium diisopropylamid (LDA) er en sterkere base enn DIPEA og vil deprotonere alfa-hydrogenet lettere. Begge basene har dårlige nukleofile egenskaper, noe som hindrer alkylering og dannelsen av komplekser.



Skjema 18: Syntese av forbindelse 12

Reaksjonen mellom forbindelse **8** og TMSCl med LDA ga ikke TMS-bundet enolat (**12**). NMR-spekteret viste tvert imot at **8** reagerte med seg selv og dannet en selvcondensert forbindelse (aldolforbindelse).

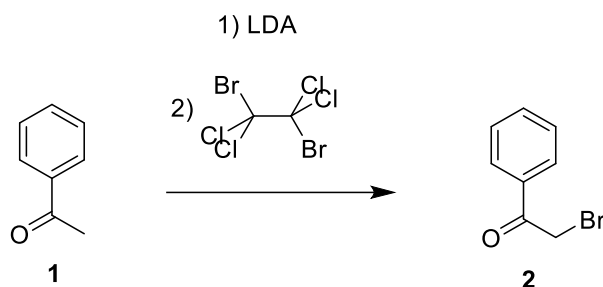
LDA som ble brukt under forsøket var gammel og kan ha mistet de basiske egenskapene med tiden. Løsninger kan ikke lagres på ubestemt tid siden de kan reagere med vann eller oksygen fra luften. Hvis basen har mistet de sterkt basiske egenskapene, vil den ikke kunne deprotonere forbindelsen **8** fullstendig og kan selvcondensere.

Det ble gjort et forsøk med å senke reaksjonstemperaturen fra 0 °C til -5 °C. Ved å senke reaksjonstemperaturen, senker man reaksjonshastigheten. Dette gir en tregere men mer kontrollert reaksjon. Lavere temperatur overfører mindre energien til partiklene, slik at de ikke reagerer hver gang de kolliderer. Endringen av temperatur ga ikke noe synlig utslag på reaksjonsresultatet. Det ble fortsatt dannet et aldolprodukt.

2.6 Syntese av 2-brom-1-fenyletan-1-on (2)

Etter flere bromeringsforsøkt med forbindelse 4 (startmolekyl) hvor utbytte var dårlig og mislykkede bromeringsforsøk med forbindelsen 8 (beskyttet startmolekyl), ble det bestemt å bruke et modellmolekyl, acetofenon, for å optimalisere bromeringen.

Alfabromeringen ble forsøkt med bromdonoren 1,2-bromo-1,1,2,2-tetrakloroetan (forslag fra en kollega) og basen LDA. LDA skulle deprotonere alfahydrogenet og enolisere ketonet.



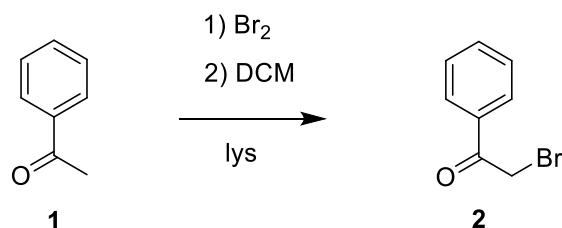
Skjema 19: Syntese av forbindelse 2

NMR-spekteret viste at alfabromeringen med 1,2-bromo-1,1,2,2-tetrakloroetan ikke ga bromketonet (2). Reaksjonen ble gjennomført tre ganger uten tegn til bromering. Det er vanskelig å si hva som gikk galt. LDA er en sterk base og skal ikke ha noen problemer med å deprotonere alfahydrogenet. Det er heller ikke et konkurrerende sete på startmolekylet hvor basen kan angripe. 1,2-bromo-1,1,2,2-tetrakloroetan er en selektiv bromdonor, siden karbon-brombindingen har en lavere bindingsentalpi enn karbon-klor. Det skulle i teorien være en enkel halogenering, men lot seg ikke gjennomføre. Det var ingen klare tegn på om det var basen eller bromdonoren som hindret reaksjonen. Det kan tyde på at basen ikke hadde de basiske egenskapene som var ønsket, siden den har vært deltagende i flere mislykkede reaksjoner. Derfor ble det bestemt å bruke en annen bromdonor, hvor man ikke trenger en base.

Friradikal halogenering er en halogenering utført under ultrafiolett stråling (UV) eller naturlig sollys (Skjema 6). Naturlig sollys inneholder UV som bryter den intramolekylære brombindingen homolytisk. Da dannes det to identiske bromradikaler. Det ene radikalet deprotonere α -hydrogenet og danner hydrogenbromid. Det radikale alfa-karbonet bindes til det gjenværende bromradikalet. Friradikal kjemi er svært reaktivt og kan være vanskelig å kontrollere. Hvis konsentrasjonen av brom er for høy under tilsetning, vil det kunne gi

geminal bromering (dibromering). Dette kan unngås ved å tilsette brom gradvis og i en fortynnet løsning.

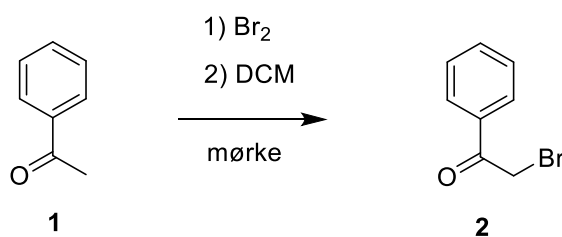
Günther *et al*⁶⁴ gjennomførte en direkte halogenering med brom (Br_2) i diklormetan (DCM) med et utbytte på 90 % av bromert acetofenon (**2**).



Skjema 20: Syntese av forbindelse 2

Det første forsøket av friradikal halogenering av acetofenon med Br_2 i DCM (Skjema 20) ga store mengder geminaltbundet bromoketo-forbindelse og lite monobromert. Det kunne ha vært mulig å fortsette med den geminalbundete forbindelsen for å teste eterkoblingen, men det hadde krevd en dehalogeneringsreaksjon for å fjerne det overflødig bromatomet, for eksempel paladiumkatalysert dehalogenering. Dette ville ha vært et unødvendig og kostbart trinn og ble forkastet.

For å unngå den voldsomme friradikale reaktive reaksjonen ble reaksjonen utført i mørke (Skjema 21). Da endres den fra en friradikal til en syrekatalysert halogenering. Dette er en mildere og mer kontrollert reaksjon. Bromløsningen er ikke 100 % ren Br_2 , men inneholder små mengder av syren hydrogenbromid. Hydrogenbromid kan syrekatalysere acetofenon fra keto- til enolform. Syren katalyserer avspaltingen av et alfaproton og enoliserer karbonylen. Enolatet angriper Br_2 , spalter brombindingen heterolytisk som gir bromketonet **2** og bromid. Bromid vil reagere videre med overskudd av proton og gi hydrogenbromid som et biprodukt. Når katalysatoren dannes under reaksjonen heter det autokatalysering. Autokatalysering bidrar til at reaksjonshastigheten øker proporsjonalt med reaksjonstiden.



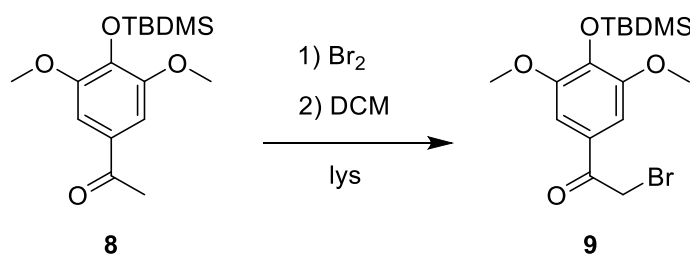
Skjema 21: Syntese av forbindelse 2

Reaksjonen i mørke produserte et renere forhold av monobromert alfaketon, men ga et dårligere totalt utbytte. Som forventet ga reaksjonen minimalt geminaltbundet bromketon. Det ble forsøkt med eddiksyre som en alternativ syrekatalysator. Direkte tilsetning av syre ville hindret ventetiden på dannelsen av hydrogenbromid. Eddiksyrenreaksjonen produserte ikke bromert alfaketon og ble derfor ikke fulgt videre.

Lysreaksjonen ga et bedre totalt utbytte enn mørkereaksjonen, men som beskrevet forekom det en betydelig andel geminaltbundet brom. Dette problemet ble løst ved å fortynne bromforbindelsen og senke tilsatte dråper per minutt (DPM). Når det er høye lokale konsentrasjoner av brom i forbindelsen, blir dibromering favorisert. Ved å spre bromradikalene i et større volum forhindres dibromering. Til slutt ble totalutbyttet fra reaksjonen på 94.7 %, noe som var et godt resultat.

2.7 Syntese av 2-brom-1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (9)

Det ble utarbeidet en friradikal halogeneringsmetode for bromketoforbindelsen i synteseforsøk seksjon 2.6. Denne reaksjonen ble forsøkt med det beskyttede startmolekylet **8** (Skjema 22). Denne reaksjonen viste seg vellykket med et utbytte på 55 %. Som tidligere nevnt fikk Günther *et al*⁶⁴ et utbytte på 90 %, av α -bromert acetofenon. Det kan være flere grunner til det lave utbytte for reaksjonen i skjema 22, for eksempel forstyrrelser fra forgreiningen eller beskyttelsesgruppen i **8**. En løsning for å øke utbytte, kunne vært å senke DPM betraktelig og øke fortynningsforholdet.



Skjema 22: Syntese av forbindelse 9

Eksperimentelle spektra til bromketonet (**9**) er ikke kjent fra litteraturen. Derfor ble det tatt spektraldata bestående av IR, UV og HR-MS i tillegg til ¹H og ¹³C NMR spekter.

Reaksjonen kan bekreftes på både ¹H og ¹³C NMR spekter. Det har oppstått en ny singlet ved δ 4.4 ppm i ¹H spekteret (Figur 25). Dette signalet tyder på et brombundet alkan. Videre så var metoksysingletten ved δ 2.56 ppm borte. ¹³C spekteret viste et nytt signal ved 30 ppm som stemmer med området for halidbundet karbon (Figur 26). Dette bekrefter at metylgruppen har blitt omgjort til et alkylhalid.

IR ga utslag i to områder (Figur 27). 3050-2800 cm⁻¹ tyder på alkan og aromatbundet hydrogenatomer. 1700-1500 cm⁻¹ tyder på alkene og keton. Keton skal komme som en spiss rundt 1700 cm⁻¹, men spissen ved 1672 cm⁻¹ kan være et lavt keton. Resten av toppene tyder på aromatiske dobbeltbindinger.

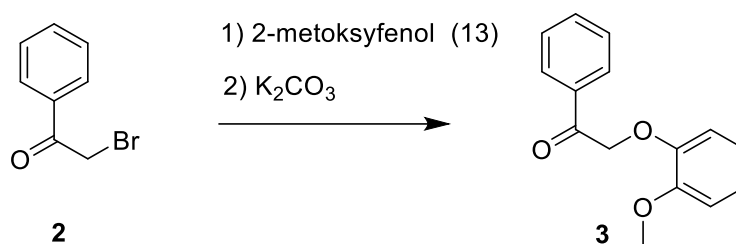
UV-spektroskopi ga en absorbans på 0,334 ved 310 nm og molar absorbans (ϵ) på 14088 M⁻¹ cm⁻¹ (Figur 28).

Det ble utført HR-MS på molekyl **9** som ga molekylion $[M^+]$ $388,07\ m/z$, hvorav den kalkulerte massen var $388,0710\ m/z$ (Figur 29). Dette tyder på at halogenering har funnet sted.

2.9 Syntese av 2-(2-metoksyfenoksy)-1-fenyletan-1-on (3)

For å teste eterreaksjonen ble det brukt den bromerte modellmolekylet.

De Gregorio *et al*⁶⁵, publiserte i 2016 en artikkel som beskriver en metode for å syntetisere en ligninmodellenhet, fra en fenol og bromacetofenon⁶⁵. Denne reaksjonen er en Williamson syntese, og danner en usymmetrisk eter. Eteren er et resultat av en to-trinns metode, der alkohol konverteres til alkoksid. I det andre steget oppstår det en Sn2 substitusjon mellom alkoksidet og alkylhalidet.



Skjema 23: Syntese av forbindelse 3

Reaksjonen ble utført i henhold til De Gregorio *et al* (Skjema 23) og ga på første forsøk et utbytte på 30 %. Det er et akseptabelt utbytte, siden litteraturen⁶⁵ oppga et utbytte på 35 %.

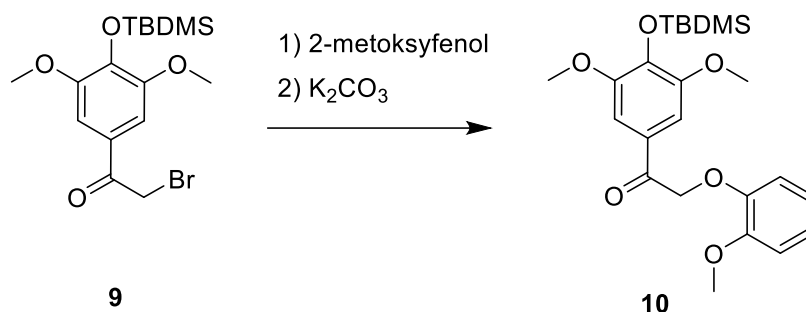
Det neste steget var å teste reaksjonen på den beskyttede bromforbindelsen **9**.

2.10 Syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on (**10**)

Reaksjonen ble utført i henhold til skjema 24 og var vellykket med et utbytte på 62 %.

Eksperimentelle spektra til β -aryleteren (**10**) er ikke kjent fra litteraturen. Derfor ble det tatt spektraldata bestående av IR, UV og HR-MS i tillegg til ^1H og ^{13}C NMR spektra.

Reaksjonen kan bekreftes på både ^1H og ^{13}C NMR spektra. Det har oppstått en ny singlet ved δ 5.27 ppm i ^1H spekteret (Figur 32). Dette signalet tyder på et β -O-4 bundet alkan. Det er også mulig å se at singletten som var ved δ 4.4 ppm har blitt borte. ^{13}C spekteret (Figur 33) ga et tydelig signal ved 72 ppm, noe som tyder på en eterbinding. Dette bekrefter at alkylhalidet er omgjort til en eterbinding.



Skjema 24: Syntese av forbindelse 10

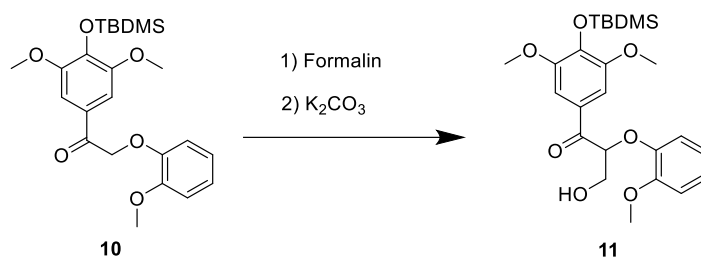
IR ga utslag i to områder $3050\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$ tyder på alkan- og aromatbundete hydrogenatomer (Figur 34). $1700\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ tyder på alkener. Tidligere har ketonet kommet ut som en dyp spiss rundt $1650\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$. På spekteret kan man se at denne spissen er betydelig mindre, noe som kan tyde på at eterbindingen interfererer. Resten av toppene tyder på aromatiske dobbeltbindinger.

UV-spektroskopi ga en absorbans på 0,219 ved 299 nm og molar absorbans (ϵ) på $10177\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ (Figur 35).

Det ble utført HR-MS på forbindelse **10** som ga molekylion $[\text{M}^+]$ $432,20m/z$, hvorav den kalkulerte massen var $432,19m/z$ (Figur 36). Dette tyder på at Williamsonreaksjonen har funnet sted.

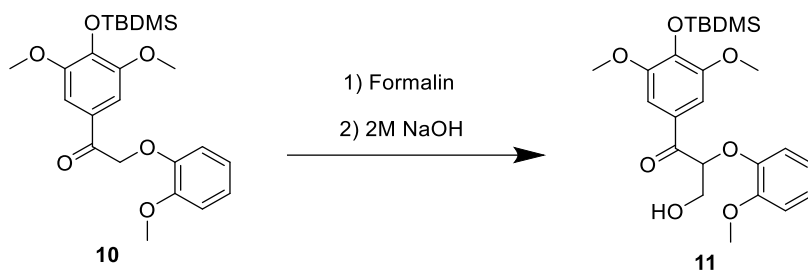
2.11 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (11)

Til slutt skulle β -aryleter (**10**) hydroksymetyleres i β -posisjon. Zang *et al*⁶⁶ publiserte et forslag for syntese av 1-fenyl-3-hydroksy-2-fenoksy propan-1-on med vandig formaldehyd (36 % wt). De oppga et utbytte på 61 % av β -aryleteren.



Skjema 25: Syntese av forbindelse 11

Reaksjonen, som beskrevet av Zang *et al* (Skjema 25), gikk ikke som forventet. Sannsynligvis fordi alfa-karbonet ikke ble deprotonert. En mulig grunn til at reaksjonen ikke gikk kan være valget av basen. K_2CO_3 er en mild base med $pK_b \sim 4$. Det ble derfor utført en ny reaksjon med den sterkere basen NaOH ($pK_b < 1$) (Skjema 26).

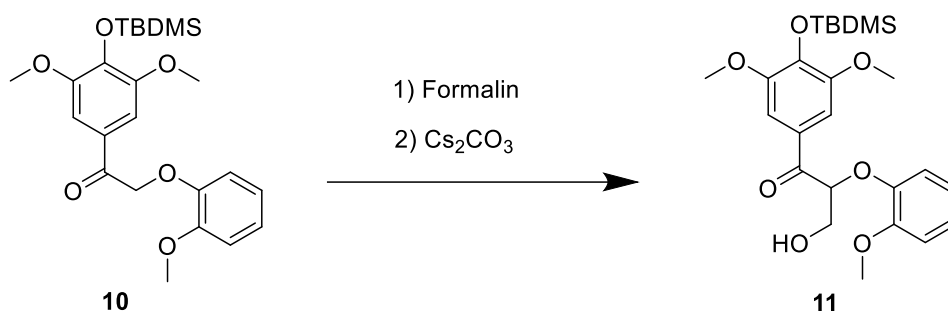


Skjema 26: Syntese av forbindelse 11

Denne reaksjonen ga heller ikke den ønskede forbindelsen **11**. NMR-analysen, i etterkant av reaksjonen, kan tyde på at basen var for sterk siden det var indikasjon på at silylgruppen var spaltet av. Dette kan medføre at fenolen ble deprotonert i stedet for alfakarbonet. De to hydroksymetyleringsreaksjonene hadde begge brukt 50:50 aceton:etanol som løsningsmiddel. For å unngå en mulig selvkontensasjon av aceton, ble løsningsmiddelet byttet ut med ren dioksan. Endringen av løsningsmiddelet gjorde det ønskelig å prøve en ny reaksjon med K_2CO_3 som base. Kaliumkarbonat er en god base å arbeide med siden den har svakt basiske

egenskaper og er lite giftig.

Denne reaksjonen ga heller ikke den ønskede forbindelsen **11**. Aryleteren (**10**) var upåvirket av reaksjonen, dermed kan det ikke bare ha vært løsningsmiddelet som hadde en innvirkning. Alkalimetallkarbonater er en gruppe som danner svake baser og de blir mye brukt i organisk syntese. Kaliumkarbonat viste seg å ikke fungere i reaksjonen, derfor ble det naturlig å prøve det større atomet cesium (Skjema 27). Cesiumkarbonat skal kunne gi bedre utbytte⁶⁷.

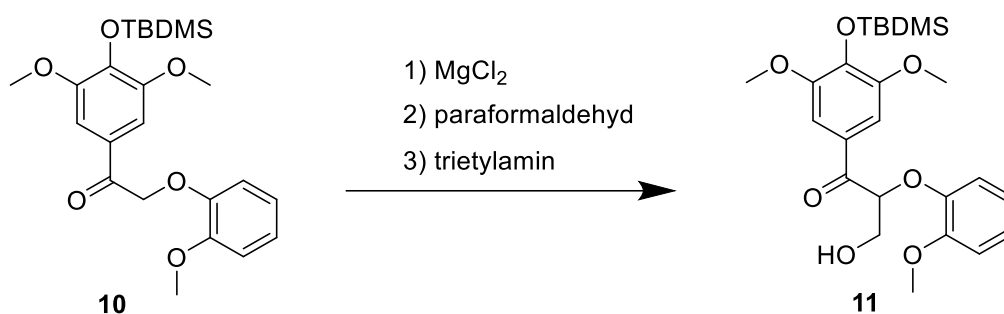


Skjema 27: Syntese av forbindelse 11

Denne reaksjonen ga heller ikke den ønskede forbindelsen **11**. Etter flere ulike forsøk, med forskjellige base og løsningsmiddel, kan det tenkes at det er noe feil med formalin. Formalin er en løsning av 37 % (masse) formaldehyd løst i vann. Sigma Aldrich opplyser at det er tilsatt en liten mengde metanol for å stabilisere løsningen og hindre oksidering og polymerisering. Over tid kan metanolstabilisatoren fordampe. Det kan tenkes at formaldehyd kan ha polymerisert, slik at den er mindre reaktiv. Den svake basen cesiumkarbonat vil da ha vanskelig for å bryte opp paraformaldehyden.

2.12 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-2-(2-metoksyfenoksi)propan-1-on (11)

Hansen *et al*⁶⁸ publiserte en artikkel der de presenterte en orto-formylering av fenoler. Denne metoden ble brukt som utgangspunkt for å danne en egen hydroksymetylering i β -posisjon. Paraformaldehyd er et fast stoff av polymerisert formaldehyd. Det er viktig å bruke en base som kan bryte ned paraformaldehyd strukturen. Reaksjonen ble utført med varmetilførsel og refluxkjøler for å hjelpe reaksjonen.



Skjema 28: Syntese av forbindelse 8

Den ønskede forbindelsen **11** ble ikke dannet under reaksjonen. Det var flere faktorer som hindret mulighet til å utføre forsøket. Det var begrenset mengde av syntetisert forbindelse **10** og tiden strakk ikke til.

3. Konklusjon og videre arbeid

Målmolekyl **14** ble ikke syntetisert i denne oppgaven. Det var ikke nok tid til å fullføre første seksjon av syntesen. Første del-målmolekyl **11** ble ikke syntetisert. Dette skyldes at hydroksymetyleringen ikke ga det ønskede resultatet. Det var planlagt å analysere målmolekylet med py-GC-MS. Dette ble ikke utført siden forbindelsen ikke ble syntetisert. Det ble produsert spektraldata for forbindelsene **8**, **9** og **10**. Det fantes ikke eksperimentell informasjon for disse forbindelsene i litteraturen.

Forslag til videre arbeid er å fullføre syntesen av målmolekylet. Det er viktig å analysere forbindelsen (**14**) med pyrolyse-GC-MS og sammenligne resultatene fra dampeksplodert lignin. Det vil være gunstig å forsøke paraformaldehydreaksjonen flere ganger.

4. Eksperimentelt

Alle reaksjonene er utført under nitrogenatmosfære. Reaksjonskolber med syntetisert stoff ble spylt med nitrogen og lagret ved -20 °C.

Alle reagenser som ble brukt er enten kjøpt fra en kommersiell bedrift eller egenprodusert.

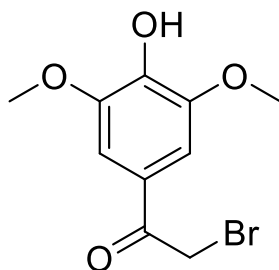
Tynnsjikt-kromatografi (TLC) ble utført på aluminiumsplater med silikabelegg, type 60 F₂₅₄. Kaliumpermanganat er et oksidasjonsmiddel og ble brukt for fremkalling på TLC-platene. For å separere stoffer ble det benyttet kolonnekromatografi, våtpakket med silicagel 60 (0,040-0,063 mm).

NMR prøver er tatt på instrumentet Bruker Ascend 400, ved 25 °C, 400 MHz for ¹H NMR og 100 MHz for ¹³C NMR. Deuterert kloroform (CDCl₃), ble benyttet som løsningsmiddel, hvis ikke annet er oppgitt.

IR-prøver ble utført på Agilent Technologies, 5500 Series FTIR. ATR med diamantcelle

MS-prøver ble utført på et 70 eV, Waters Prospec Q spektrometer, med EI som ionekilde. Verdiene ble oppgitt i masse til ladning (m/z).

4.1 Syntese av 2-brom-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (5)



5

Figur 7: Bromketon (5)

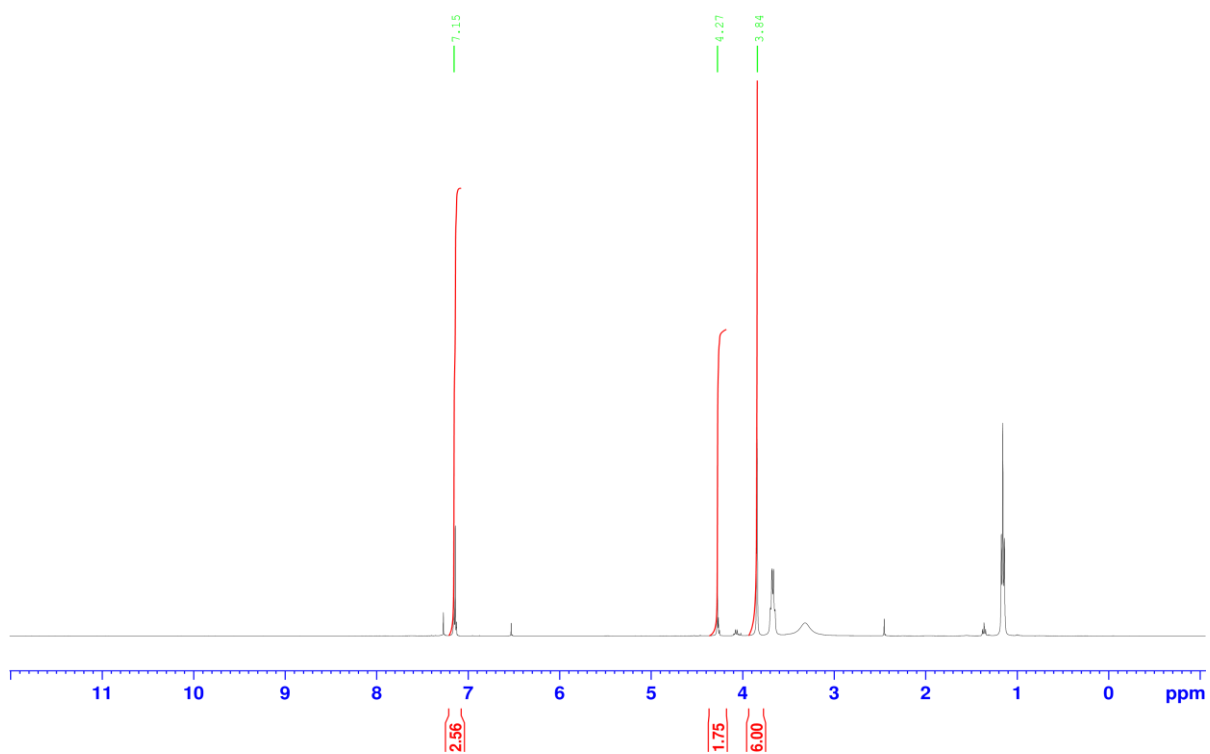
Fremgangsmåte:

3,5 dimethoxy-4-hydroxyacetophenone (**4**) (502 mg, 2.56 mmol) ble løst i 25 mL etanol. Kobberbromid (1,005 g, 4,49 mmol) ble løst i 25 mL etanol og tilsatt under N₂ atmosfære ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket med TLC med Heksan: Etanol (10:2) som eluentsystem. Etter 3 timer ble reaksjonen stoppet. Løsningen ble filtrert med Etanol (1x10 ml). Løsningen ble så applisert på kolonne der en 10:2 Heksan:Etanol løsning ble brukt som eluentsystem. Resultatet var en olje av forbindelsen **1** (0,423 mg). Utbytte 56%.

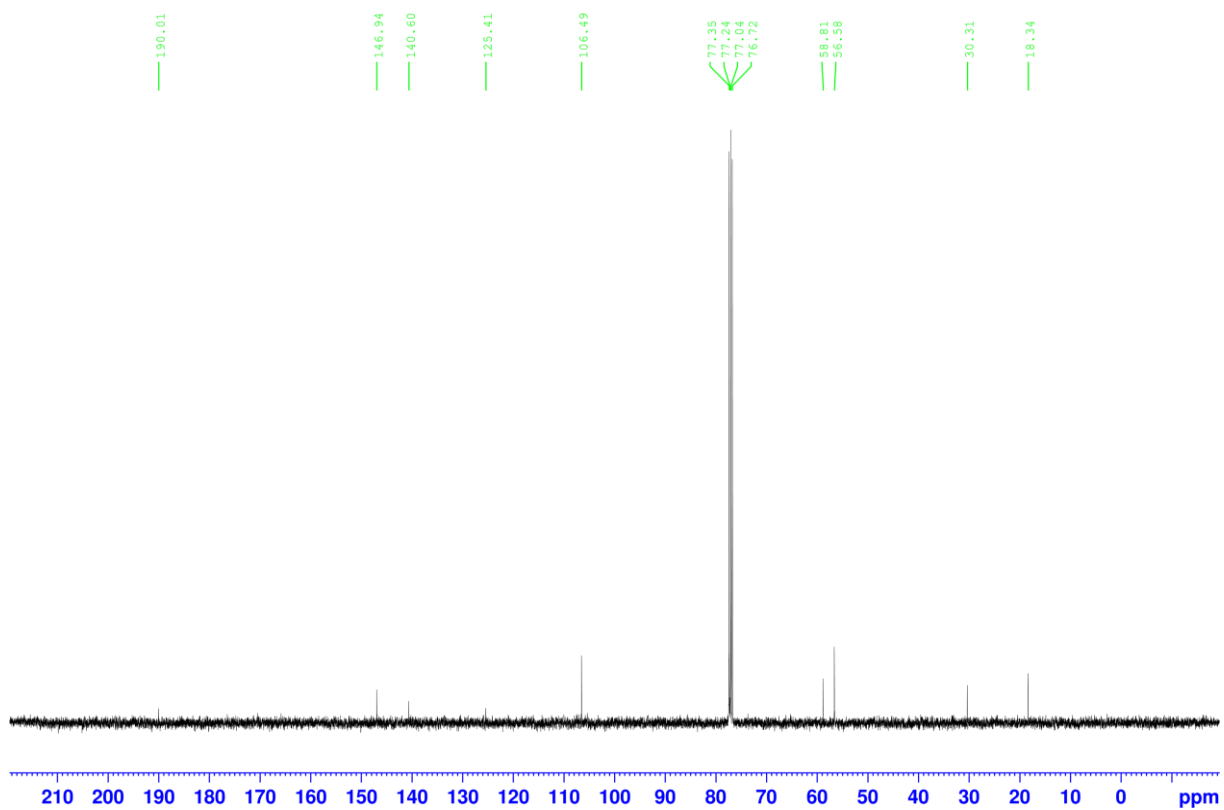
Data:

¹H NMR: δ 3.85 (2xCH₃) 4.28 (CH₂) 7.15 (2xCH)

¹³C NMR: δ 30 (CH₂), 56.5 (2xCH₃), 106.4 (2xCH), 125.4 (C), 140.5 (C), 146.9 (2xC), 190.1 (C)

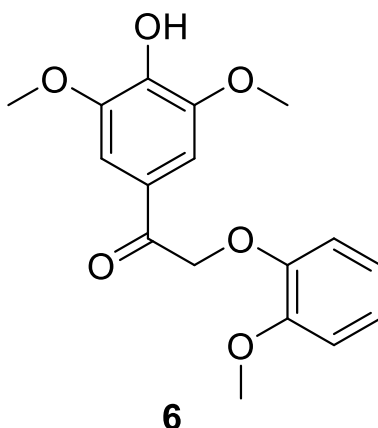


Figur 8: ^1H NMR spekter av ketonet 5



Figur 9: ^{13}C NMR spekter av ketonet 5

4.2 Forsøkt syntese av 1-(4-hydroksi-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksi)etan-1-on (6)

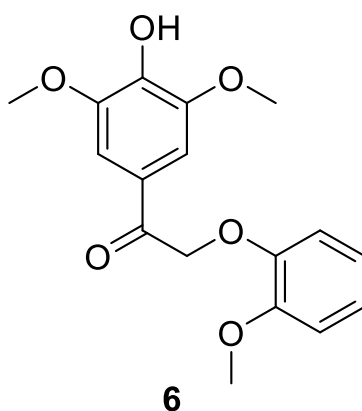


Figur 10: beta-aryleter 6

Fremgangsmåte:

En 250 ml rundkolbe med nitrogenatmosfære ble gjort klar og satt i isbad. K_2CO_3 (146 mg, 1.1 mmol) ble løst i 15 mL THF. 2-metoksyfenol (**13**) (134 mg, 1.1 mmol) ble tilsatt rundkolben dråpevis og blandet godt. 2-brom-1-(4-hydroksi-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (**5**) (342 mg, 1.2 mmol) ble løst i 15 mL THF og tilsatt dråpevis til løsningen av K_2CO_3 og 2-metoksyfenol. Reaksjonen sto under omrøring i isbad i 2 timer. Løsningen ble filtrert med DCM (3 x 10 ml), den organiske fasen ble dampet vekk under vakuum. Etter tørking (Na_2SO_4), filtrering og inndamping ble råoljen testet med NMR. NMR spekteret viste ikke dannelse av forbindelse **6**.

4.3 Forsøkt syntese av 1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on (6)



Figur 11: 6 -aryleter 6

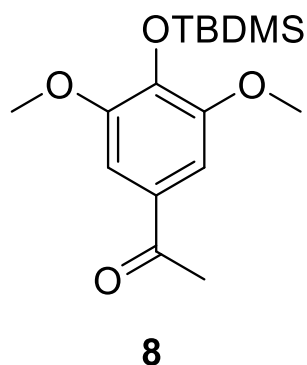
Fremgangsmåte:

Det ble preparert en løsning av natriumetoksid i etanol:

Metallisk natrium (0.28 g, 12.2 mmol) ble forsiktig løst opp i 50 ml etanol. Reaksjonen produserte hydrogengass og natriumetoksid. 2-metoksyfenol (1.23 ml, 11 mmol) ble tilsatt dråpevis til natriumetoksidløsningen.

2-brom-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (5) (423 mg, 1,54 mmol) ble løst i 20 ml DMF. 2-metoksyfenol løst i natriumetoksid ble tilsatt rundkolben. Blandingen ble plassert i et isbad og fikk stå i 10 minutter. Løsningens pH-verdi ble justert med fortynnet saltsyre og senket til 3. Løsningen ble ekstrahert med kloroform (3 x 10 ml) og tørket med MgSO₄. Den organiske fasen ble filtrert og dampet inn under vakuum. Etter tørking (MgSO₄), filtrering og inndamping under vakuum ble råoljen testet med NMR. NMR spekter viste ikke dannelse av forbindelse 6.

4.4 Syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (8)



Figur 12: α -Keton (8)

Fremgangsmåte:

3,5 dimetoksy-4-hydroksyacetoferon (4) (1.005 g, 5.1 mmol) ble løst i 5 ml tørr THF. Til denne løsningen ble 2 ekvivalenter av TBDMSCl (1.53 g, 10.15 mmol) og 4 ekvivalenter av imidazole (1.388 g, 20.38 mmol) tilsatt. Reaksjonen fikk stå over natten ved romtemperatur og med jevn omrøring. Etter 12 timer ble reaksjonen stanset med vann (15 ml). Løsningen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 5 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og filtrert. Løsemiddelet ble dampet bort og løsningen ble applisert på kolonne der 1:100 Metanol:DCM ble brukt som eluentsystemet. Filtrering og inndamping under vakuum ga keton **8** (1,56 g, 98 % utbytte) som et hvitt pulver.

Data:

Rf: 0,76 (1% MeOH i DCM)

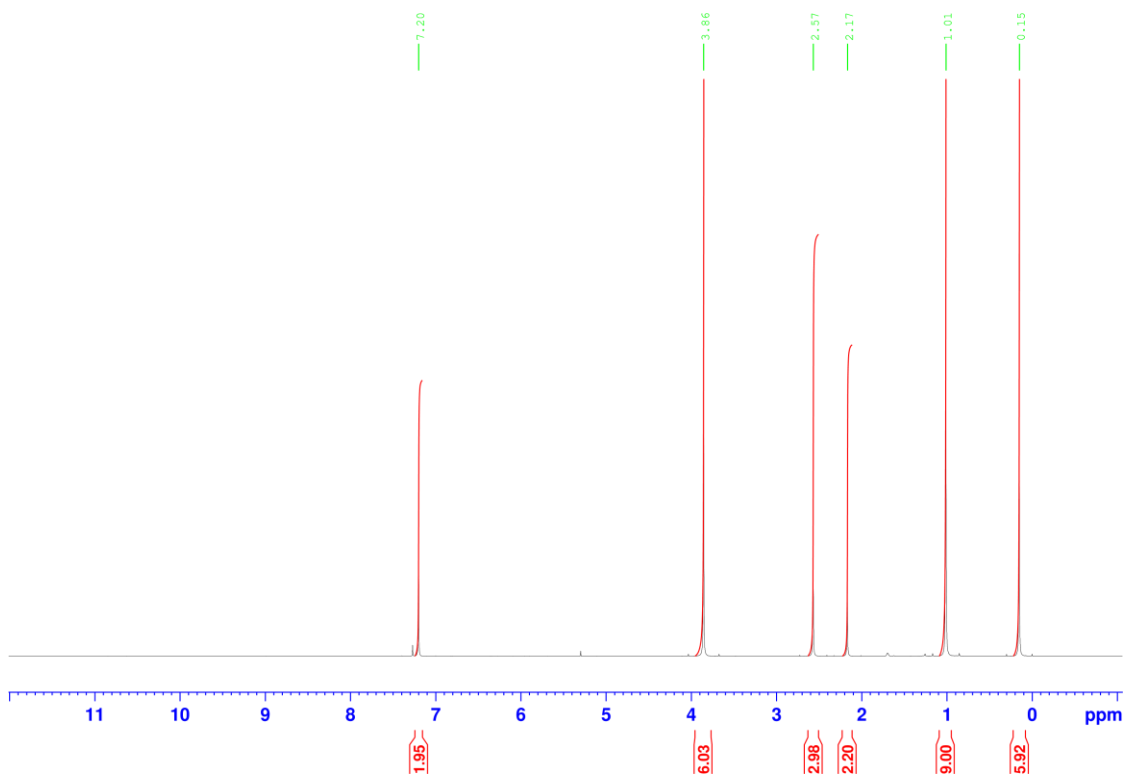
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.15 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 2.56 (s, CH₃) 3.85 (s, 6H) 7.19 (s, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.5 (2xCH₃), 18.7 (C), 25.7 (3xCH₃), 26.3 (CH₃), 30.9 (C), 55.8 (2xCH₃), 105.8 (2xCH), 129.9 (C), 139.5 (C), 151.3 (2xC), 196.8 (C)

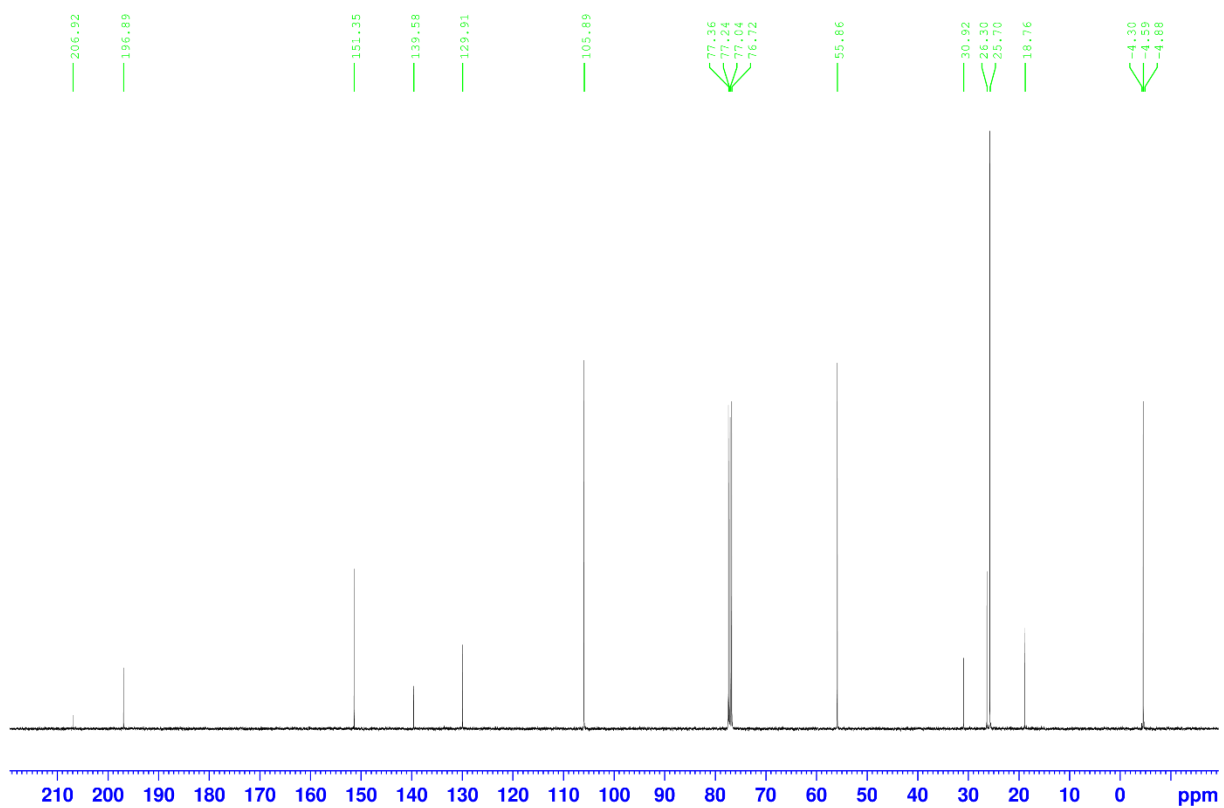
IR: 2980, 2850, 1667 og 1577 cm⁻¹

UV: A₂₈₈ = 0,507 ϵ_{288} = 16380

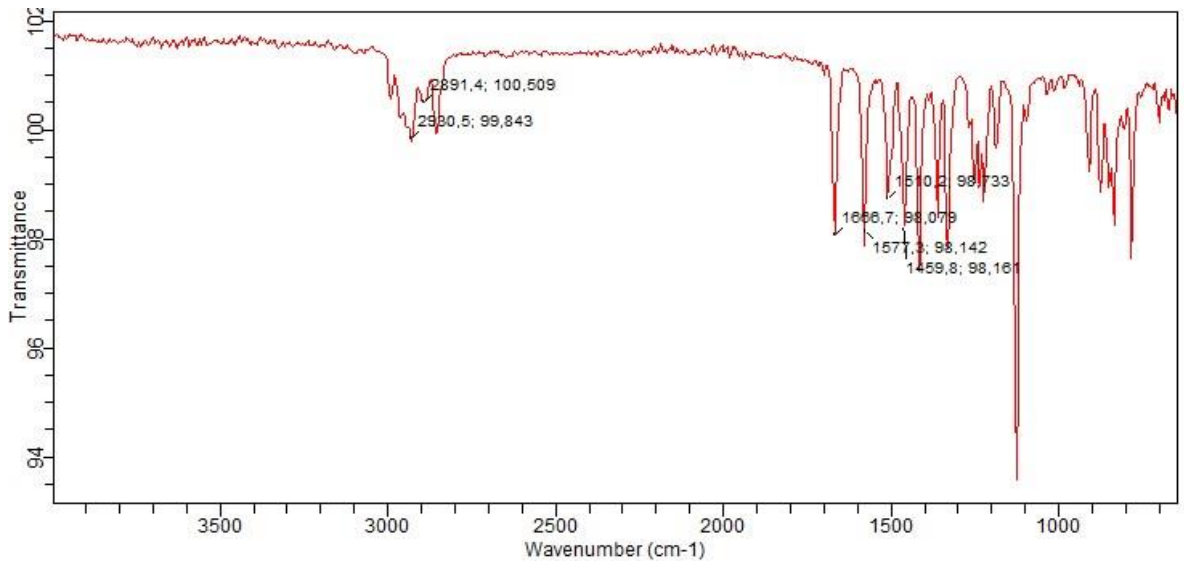
HR MS: Beregnet masse: 310,1600 *m/z*. Funnet masse: 310,1611 *m/z*



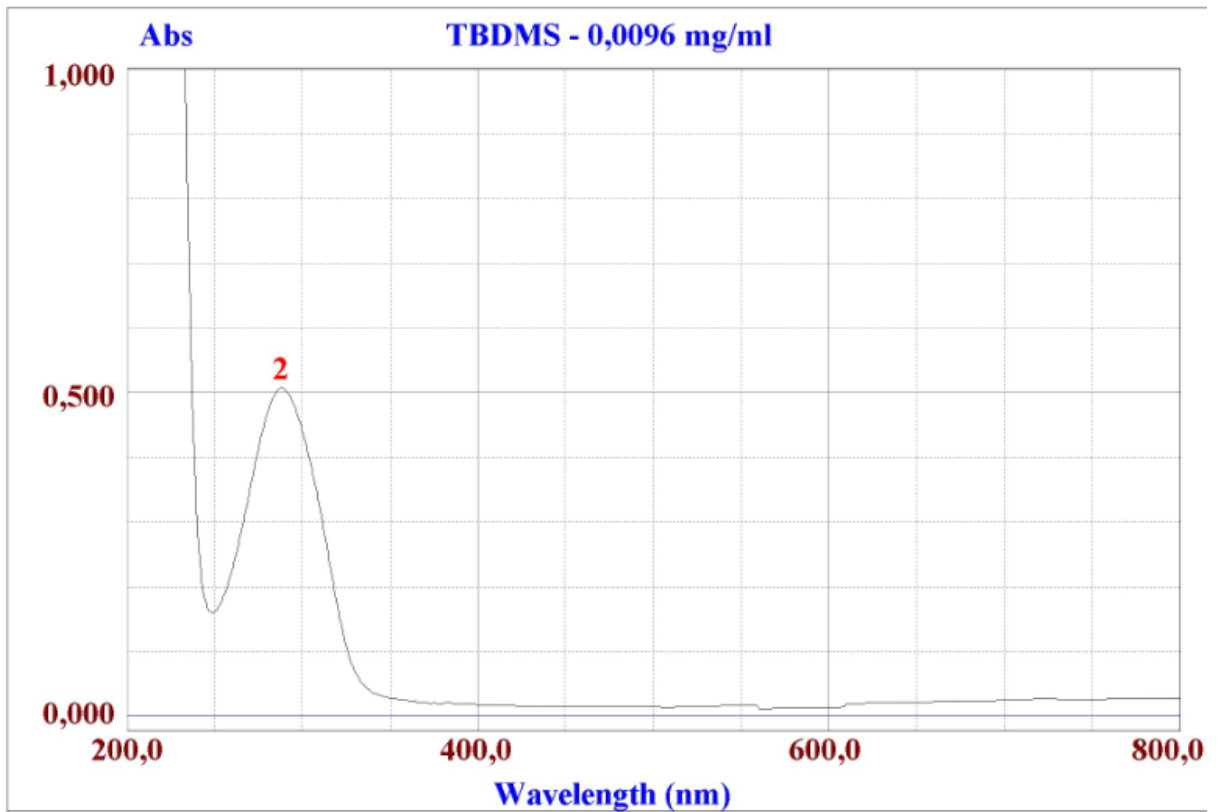
Figur 13: ^1H NMR spekter av ketonet 8



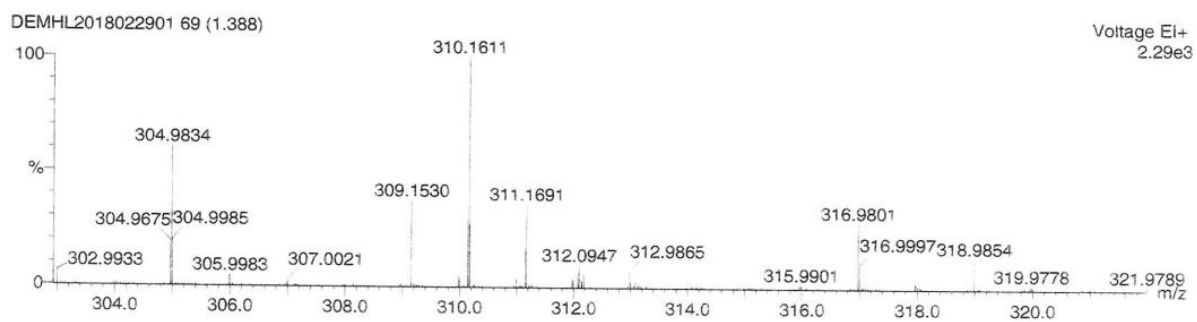
Figur 14: ^{13}C NMR spekter av ketonet 8



Figur 15: IR spekter av ketonet 8

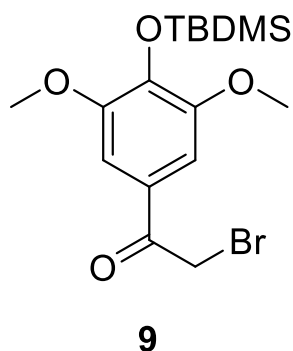


Figur 16: UV spekter av ketonet 8



Figur 17: HR-MS spekter av ketonet 8

4.5 Forsøkt syntese av 2-brom-1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (9)

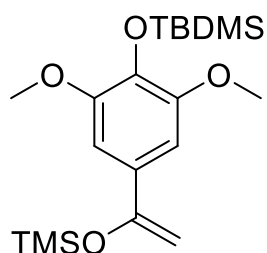


Figur 18: Alfaketobromid (9)

Fremgangsmåte:

Den aromatiske fenolen **8** (207 mg, 6.67 mmol) ble løst i 7 mL DCM. Løsningen ble satt i isbad ved 0 °C . 1.2 ekvivalent (0.14 ml, 8 mmol) av DIPEA og 1.2 ekvivalent (0.098 ml, 8 mmol) av TMSCl ble tilsatt og fikk virke i 30 minutter. Etter 30 minutter ble isbadet fjernet og løsningen sto til romtemperatur var oppnådd 1.2 ekvivalenter av N-bromosuccinimide (0.137, 8 mmol) ble tilsatt og løsningen sto under omrøring i 4 timer. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann (5 ml). Etter tørking (Na₂SO₄), filtrering og inndamping under vakuum ble råoljen testet med NMR. NMR spekter av løsningen viste minimal bromering.

4.6 Forsøkt syntese av *tert*-butyl(2,6-dimetoksy-4-(1-((trimetylsilyl)oks)vinyldimetylsilan (12)



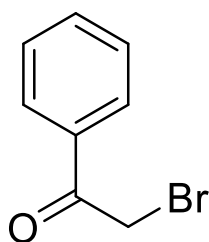
12

Figur 19: Fenoksyforbindelse (12)

Fremgangsmåte:

TBDMS-acetofenon (112 mg, 0.316 mmol) ble løst i 3 ml tørr THF ved -5°C . LDA (0.3 ml, 2.2 mmol) ble tilsatt og løsningen fikk stå under omrøring i 15 minutter. En løsning av TMSCl (0.07 ml, 2.36 mmol) i 2 ml tørr THF ble tilsatt og fikk virke over natten. Reaksjonen ble stoppet ved at 10 % NaHCO_3 ble tilsatt (10 ml) etter at kolben var varmet til 0°C . Løsningen ble ekstrahert med eter (3 x 10 ml) og tørket med Na_2SO_4 . Etter tørking (Na_2SO_4), filtrering og inndamping under vakuum ble råoljen testet med NMR. NMR spekter viste at det ikke var dannet forbindelse **12**.

4.7 Forsøkt syntese av 2-brom-1-fenyletan-1-on (2)



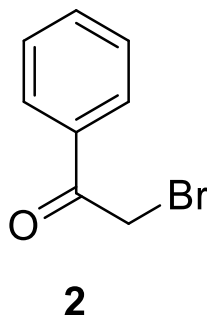
2

Figur 20: alfa-ketobromid (2)

Fremgangsmåte:

En løsning av acetofenon (0.23 mL, 2 mmol) løst i 20 ml tørr THF ved 0°C, ble tilsatt LDA (1.03 ml, 2.05 mmol). LDA løsningen sto i 15 minutter, før det ble tilsatt en løsning av 1,2-brom-1,1,2,2-kloretan (716mg, 2.2 mmol) i 10 ml THF. Reaksjonen ble overvåket med TLC med 2:10 EtOAc:Heksan. Reaksjonen stod i 2 timer før den ble stanset med vann (10 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 10 ml). Etter tørking (Na₂SO₄), filtrering og inndamping under vakuum ble råoljen testet med NMR. NMR spekter viste ikke dannelse av forbindelse **2**.

4.8 Syntese av 2-brom-1-fenyletan-1-on (2)

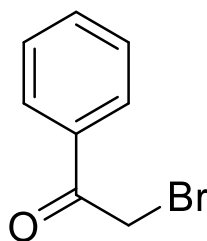


Figur 21: alfa-ketobromid (2)

Fremgangsmåte:

Ketonet **1** (0,23 ml, 2 mmol) ble løst opp i 10 ml DCM. Brom (0,103 ml, 2 mmol) ble tilsatt dråpevis under kraftig omrøring. Etter tilsetning fikk reaksjonen stå i 4 timer i romtemperatur før den ble stanset. Reaksjonen ble stanset med 10 ml vandig Na₂S₂O₃ og vasket med eter (3 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under vakuum. Filtrering og inndamping under vakuum ga alfa-ketobromid **2** (0.3769 g, 94.2 % utbytte) som en brun olje.

4.9 Syntese av 2-brom-1-fenyletan-1-on (2)



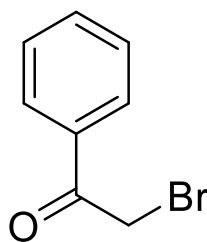
2

Figur 22: alfaketobromid (2)

Fremgangsmåte:

Ketonet **1** (0,23 ml, 2 mmol) ble løst opp i 10 ml DCM under mørkeforhold. Det ble brukt aluminiumfolie rundt rundkolben for å stenge lyset ute. Brom (0,123 ml, 2.4 mmol) ble tilsatt dråpevis under kraftig omrøring. Etter tilsetning fikk reaksjonen stå i 4 timer i romtemperatur før den ble stanset. Reaksjonen ble stanset med 10ml vandig natriumsulfitt-løsning og vasket med eter (3 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn under vakuum. Filtrering og inndamping under vakuum ga en liten mengde av alfaketobromid **2**.

4.10 Syntese av 2-brom-1-fenyletan-1-on (2)



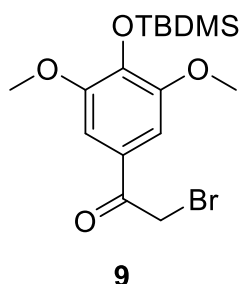
2

Figur 23: alfa-ketobromid (2)

Fremgangsmåte:

Ketonet **1** (0,23 ml, 2 mmol) ble løst opp i 10 ml CH₃COOH under mørkeforhold. Det ble brukt aluminiumfolie for å stenge lyset ute. Brom (0,123 ml, 2.4 mmol) ble tilsatt dråpevis under kraftig omrøring. Etter tilsetning fikk reaksjonen stå i 4 timer i romtemperatur før den ble stanset. Reaksjonen ble stanset med 10ml vandig natriumsulfitt-løsning og vasket med eter. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat, filtrert og dampet inn under vakuum. Filtrering og inndamping under vakuum ga ikke alfa-ketobromid **2**

4.11 Syntese av 2-brom-1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on (9)



Figur 24: alfa-ketobromid (9)

Fremgangsmåte:

I en 100 ml rundkolbe løses ketonet **8** (1.744 g, 5.62 mmol), i 10 ml tørr DCM. Brom (0.346 ml, 6.75 mmol) fortynnes til en 10 % løsning i tørr DCM. Den fortynnende brom løsningen tilsettes dråpevis over en 45 min periode. Løsningen fikk stå å reagere med røring over natten (12 timer). Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann og Na₂S₂O₄ og ekstraheres tre ganger med eter(3x5ml). Den organiske fasen ble tørke med Na₂SO₄ og filtrert. Løsemiddelet ble dampet bort og løsningen ble applisert på kolonne der ren DCE ble brukt som eluentsystemet. Filtrering og inndamping under vakuum ga alfa-ketobromid **9** (1,199 g, 55 % utbytte) som en brun olje.

Data:

Rf: 0,35 (ren DCE)

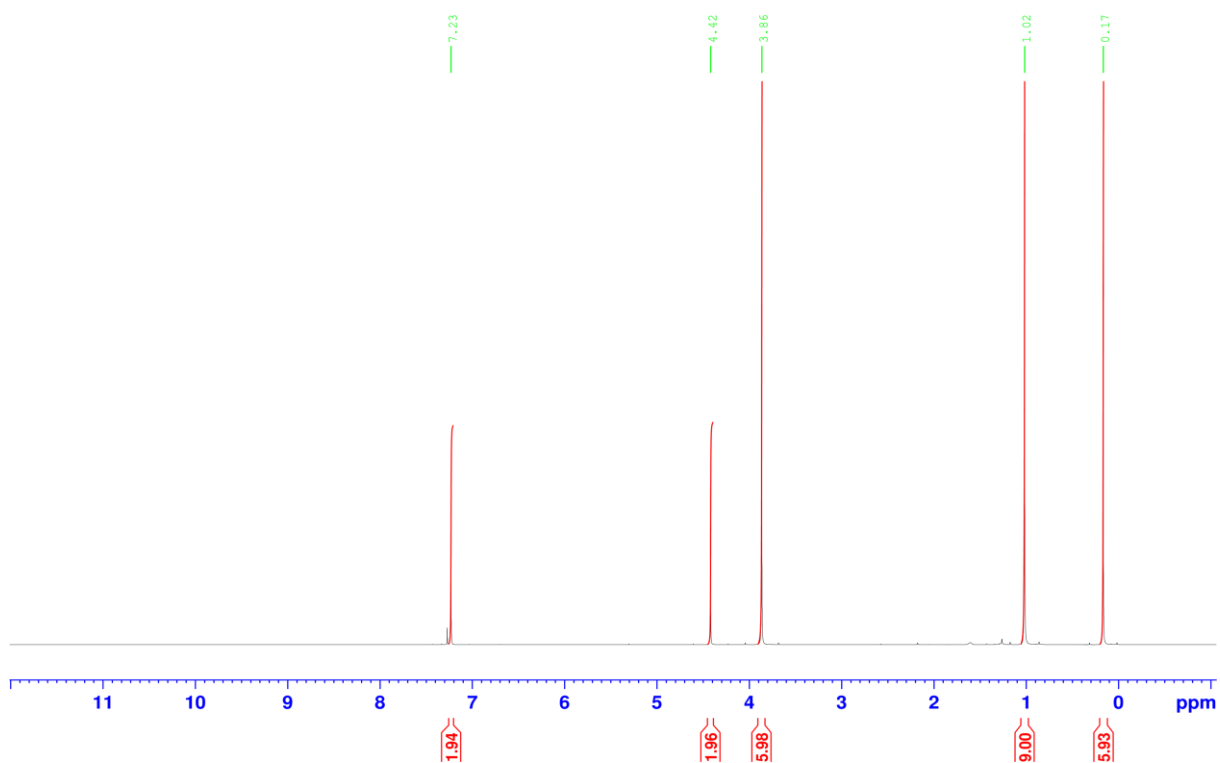
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.16 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.8 (s, 6H), 4.4 (s, 2H) 7.23 (s, 2H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ -4.52 (2xCH₃), 18.7 (C), 25.6 (3xCH₃), 30.5 (CH₂), 55.9 (2xCH₂), 106.5 (2xCH), 126.4 (C), 140.5 (C), 151.5 (2xC), 190.1 (C).

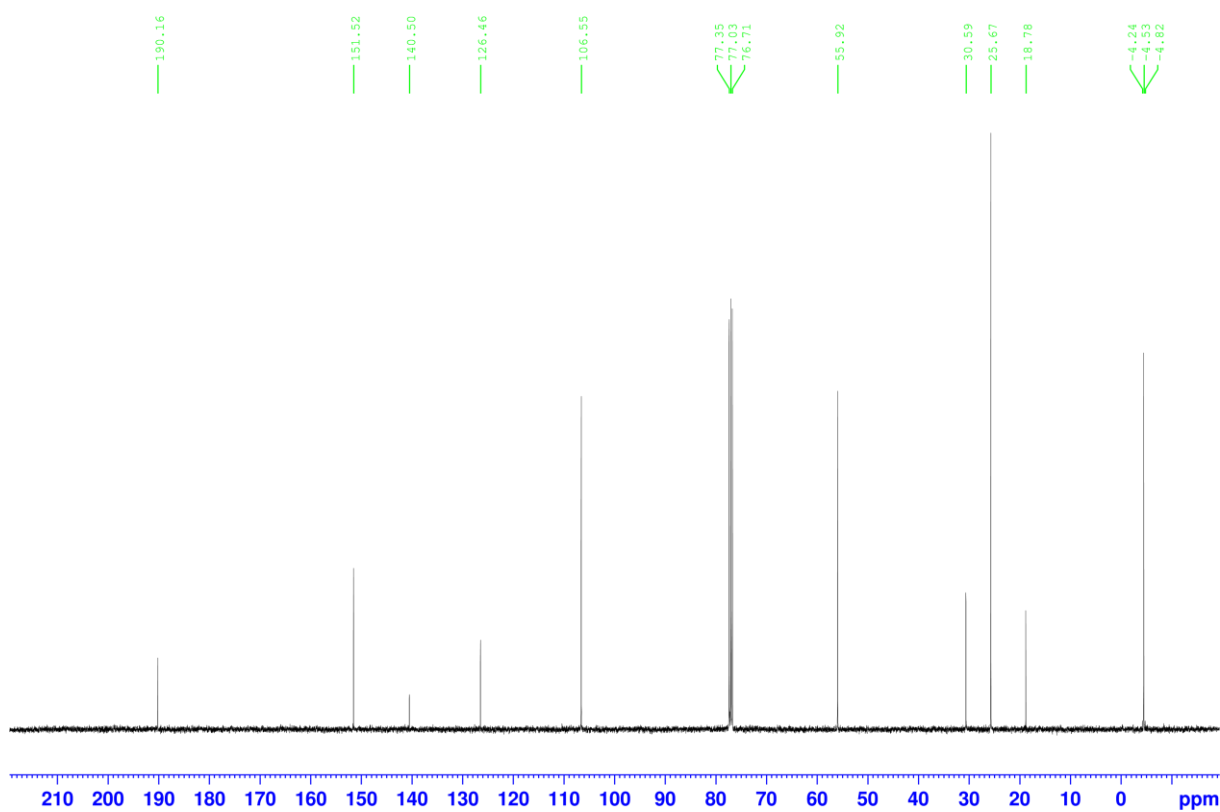
IR: 2930, 2857, 1672, 1580 og 1570 cm⁻¹

UV: A₃₁₀ = 0,334 ε₃₁₀ = 14088 M⁻¹ cm⁻¹

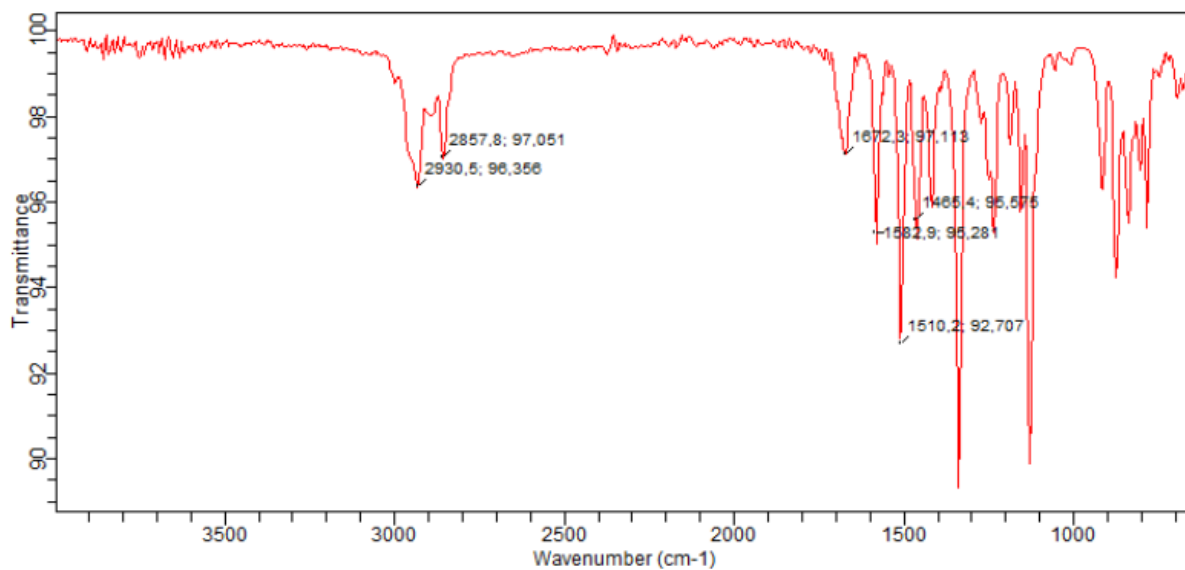
HR MS: Kalkulert masse: 388,07 m/z. Funnet masse: 388,0710 m/z



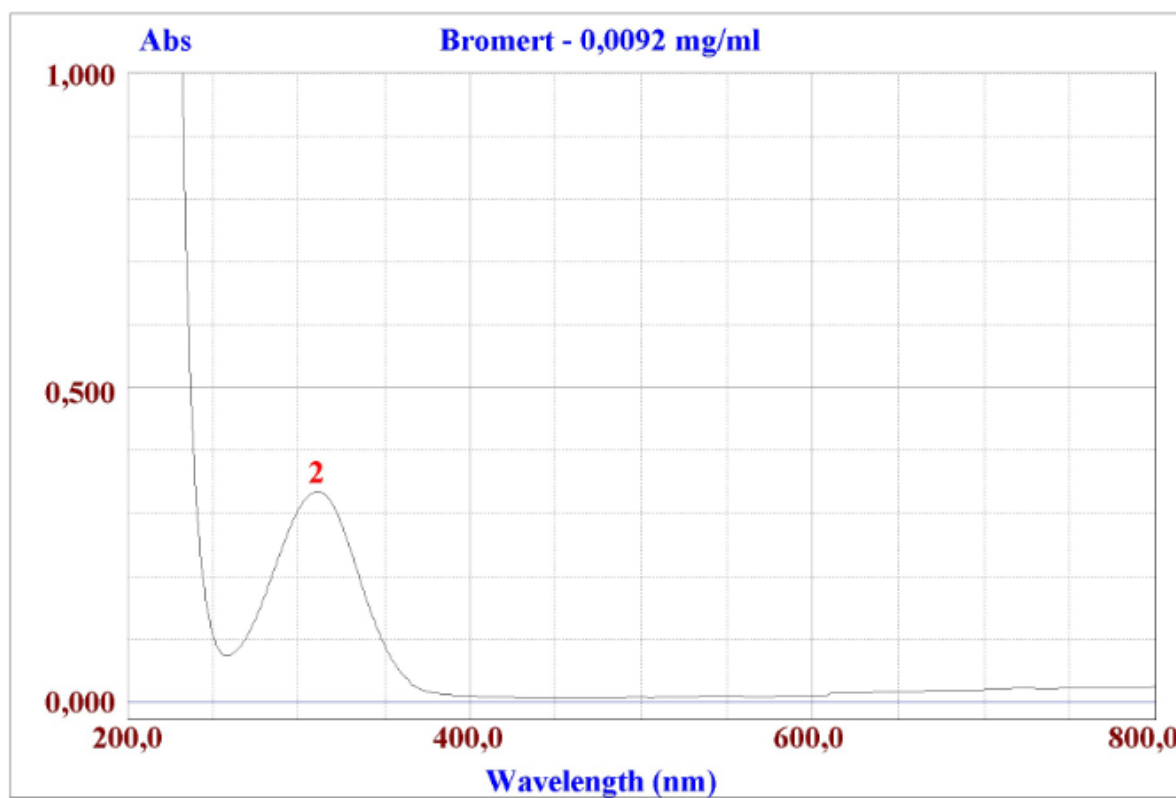
Figur 25: ^1H NMR spekter av forbindelse 9



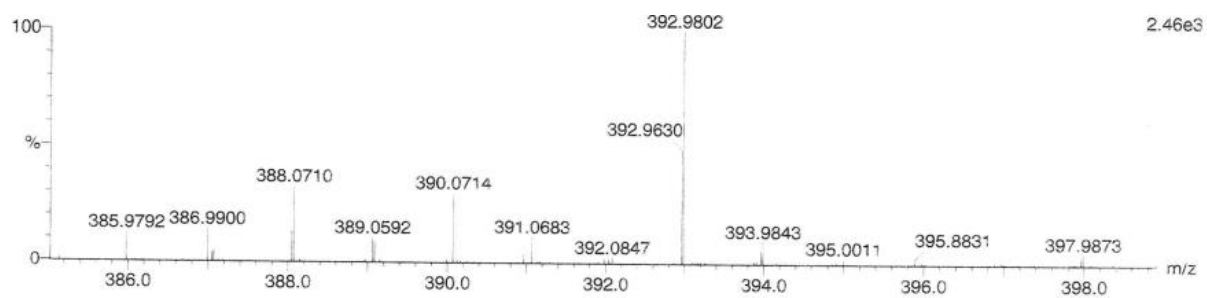
Figur 26: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 9



Figur 27: IR spekter av forbindelse 9

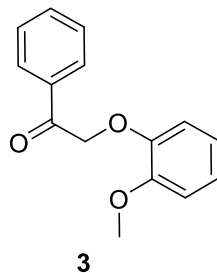


Figur 28: UV spekter av forbindelse 9



Figur 29: HR-MS spekter av forbindelse 9

4.12 Syntese av 2-(2-metoksyfenoksy)-1-fenyletan-1-on (3)



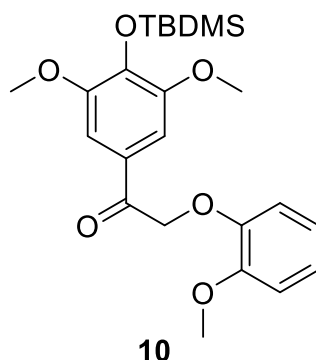
Figur 30: β -aryleter (3)

Fremgangsmåte:

En 100 ml rundkolbe utstyrt med refluxkjøler og dryppetrakt, ble tilført 10 ml aceton, 2-metoksyfenol (0.256 ml, 2.28 mmol) og K_2CO_3 (394.8 mg, 2.85 mmol). Løsningen sto og rørte ved romtemperatur mens bromketon **2** (376.9 mg, 1.9 mmol) i 10 ml aceton ble tilsatt dråpevis over et intervall på 30 minutter. Suspensjonen reagerte under reflux i 4 timer.

Deretter fikk løsningen stå og kjøles til romtemperatur før den ble filtret og dampet inn under vakuum. Filtrering og inndamping under vakuum ga β -aryleter **3** (0.4019 g, 30 % utbytte) som en brun olje.

4.13 Syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on (10)



Figur 31: β -aryleter (10)

Fremgangsmåte:

En 100 ml rundkolbe utstyrt med refluxkjøler og dryppetrakt, ble tilført 10 ml aceton med 2-metoksyfenol (0.1744 ml, 1.56 mmol) og K_2CO_3 (269.5 mg, 1.95 mmol). Løsningen fikk stå og blandes ved omrøring i romtemperatur. Forbindelse **9** (402.9 mg, 1.3 mmol) i 10 ml aceton ble tilsatt dråpevis over et intervall på 30 minutter. Suspensjonen reagerte under reflux i 4 timer. Etter 4 timer fikk den stå og kjøles til romtemperatur før den ble filtret. Løsemiddelet ble dampet bort og løsningen ble applisert på kolonne der 2:98 MeOH:DCM ble brukt som eluentsystemet. Resultatet var en brun olje. Filtrering og inndamping under vakuum ga 0,348 g med 62 % utbytte.

Data:

Rf: 0,76 (1% MeOH i DCM)

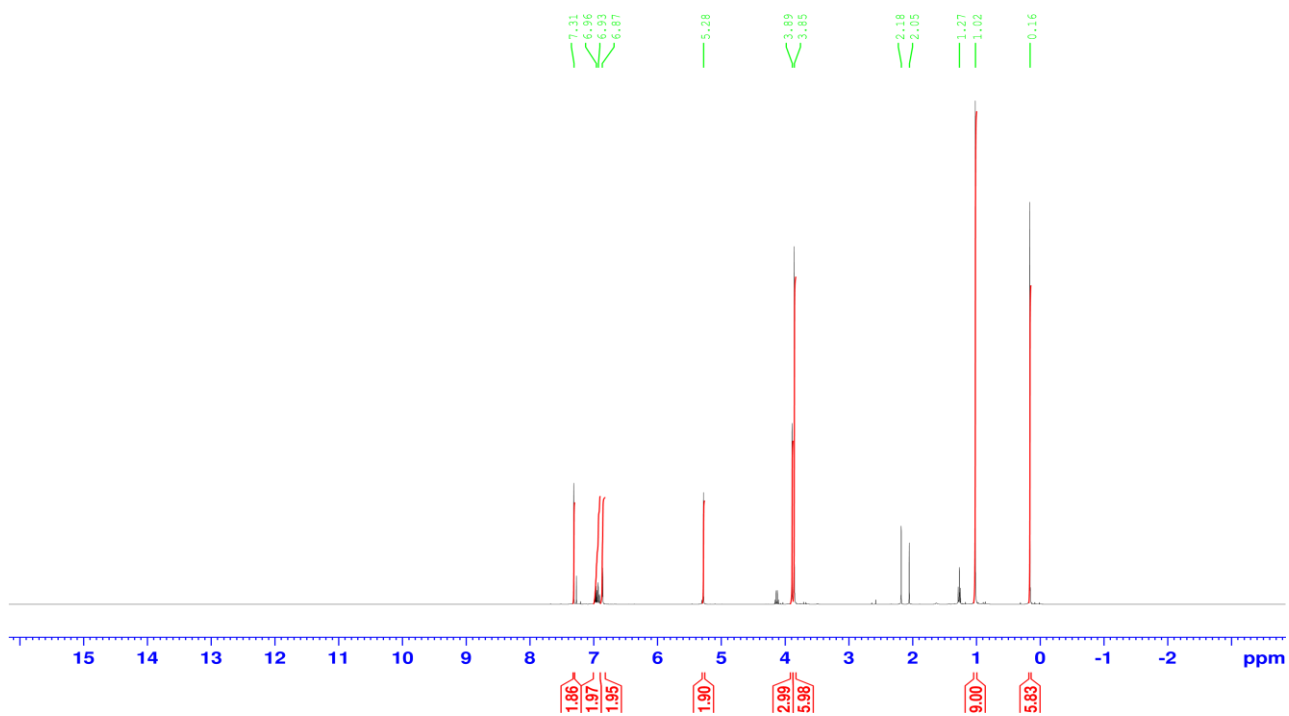
1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 0.16 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 3.85 (s, 9H), 5.27(s, 2H), 6.86 (m, 4H), 7.31 (s, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ -4.54 (2x CH_3) 18.7 (C) 25.68 (3x CH_3) 55.8 (3x CH_3), 72.3 (CH_2) 105.8 (2xCH), 112.1 (CH), 114.6 (CH), 120.8 (CH) 122.3 (CH), 127.2 (C) 140.2 (C) 147.5 (CH), 149.7 (CH), 151.5 (2xC), 193.5(C)

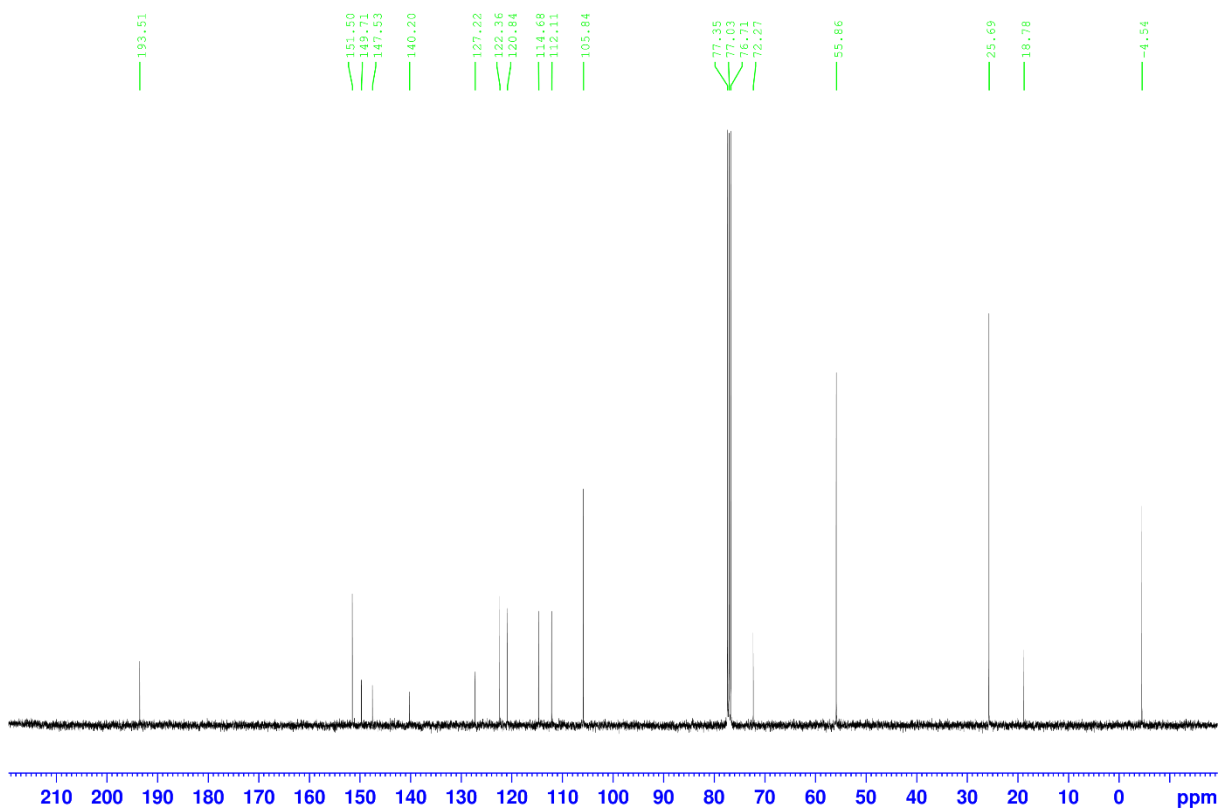
IR: 2930, 2857, 1694 og 1582 cm^{-1}

UV: $A_{299} = 0,219$ $\epsilon_{299} = 10177 M^{-1} cm^{-1}$

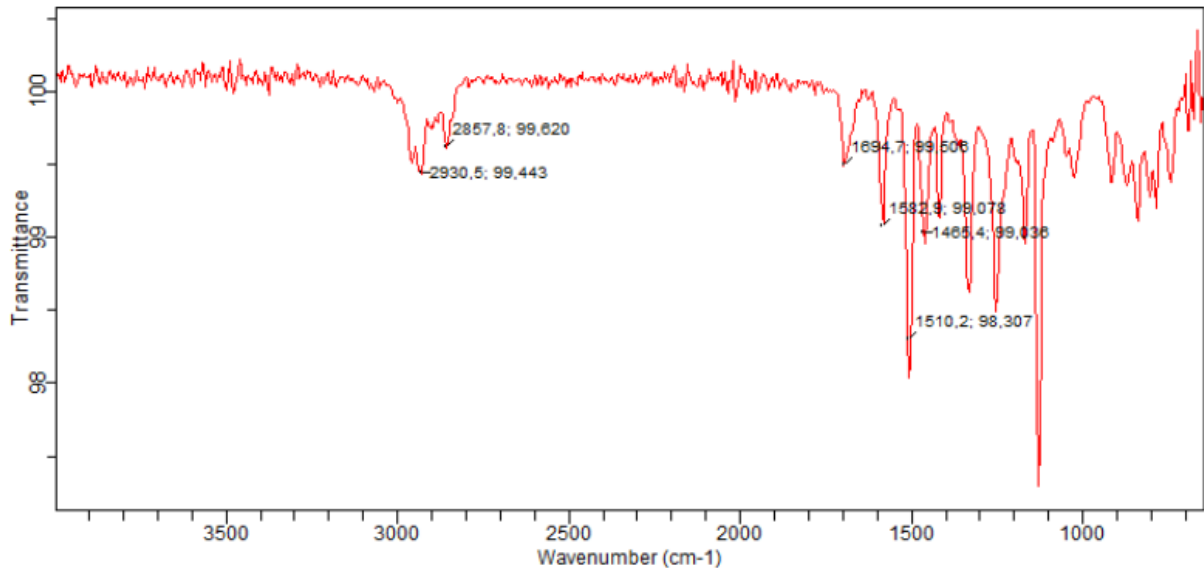
HR MS: Kalkulert masse: 432,20 m/z . Funnet masse: 432,19 m/z



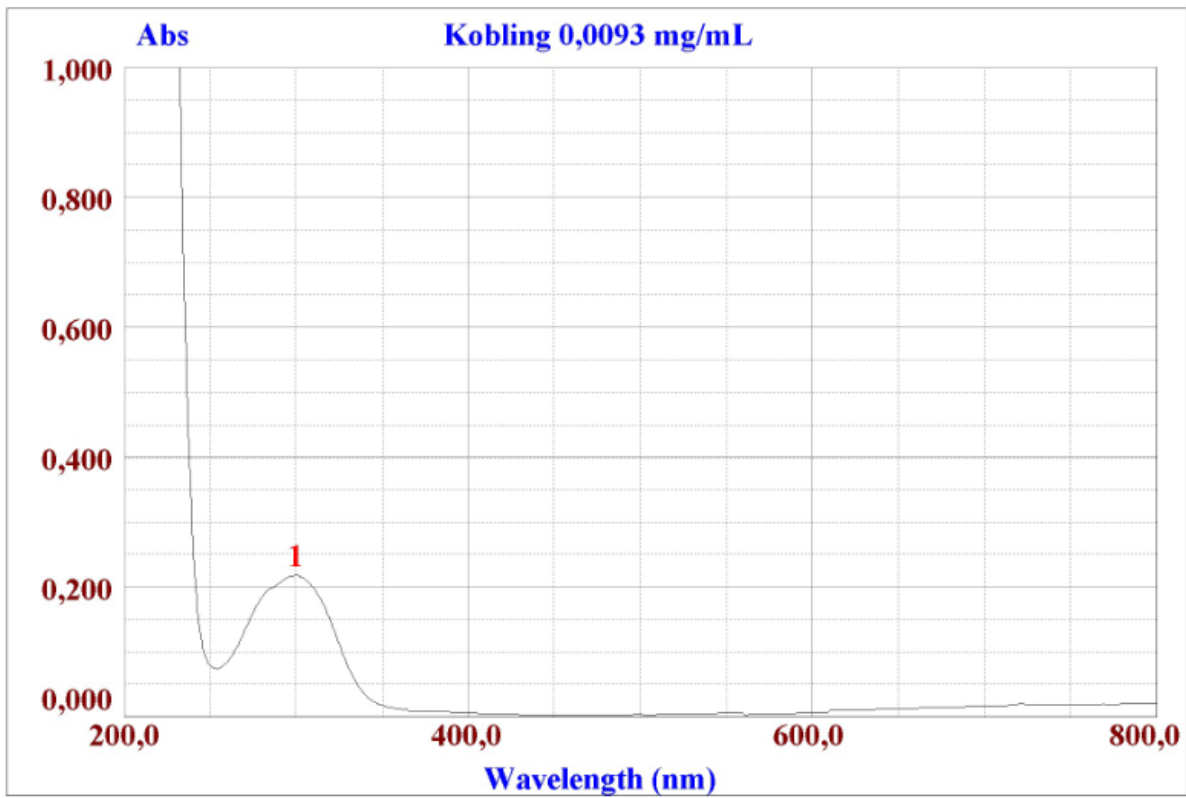
Figur 32: ^1H NMR spekter av aryleter 10



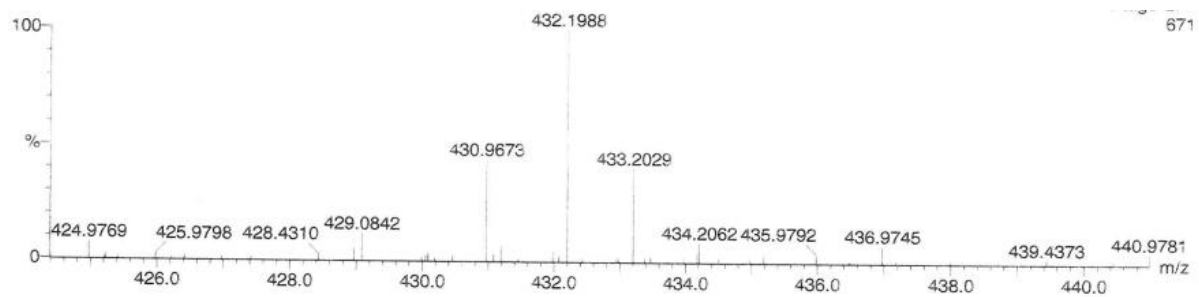
Figur 33: ^{13}C NMR spekter av aryleter 10



Figur 34: IR spekter av aryleter 10

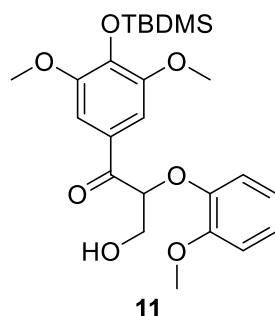


Figur 35: UV spekter av aryleter 10



Figur 36: HR-MS spekter av aryleter 10

4.14 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksey-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (**11**)

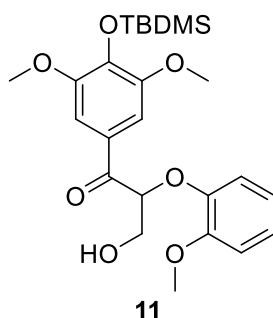


Figur 37: β -aryleter (**11**)

Fremgangsmåte:

En løsning av aryleter **10** (271 mg, 0,62 mmol) og vandig HCOH 36 wt% (26 μ l, 0,94 mmol) i etanol:aceton (1:1, 10 ml) ble tilsatt K₂CO₃ (87 mg, 0,62 mmol). Løsningen sto under omrøring ved romtemperatur i 3 timer. Løsningsmiddelet ble dampet vekk, restene ble fortynnet med etylacetat (10 ml) og vasket med saltløsning (3 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under vakuum. Det ble tatt NMR spekter av råoljen. NMR-analyse viste ikke forbindelse **11**.

4.15 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksey-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (**11**)

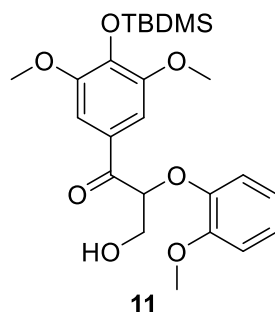


Figur 38: β -aryleter (**11**)

Fremgangsmåte:

En løsning av aryleteren **10** (131 mg, 0,3 mmol) og vandig HCOH 36 wt% (12,8 μ l, 0,45 mmol) i etanol:aceton (1:1, 10 ml) ble tilsatt 2M NaOH (0,1515 ml, 303 mmol) og sto under omrøring i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble dampet vekk, restene ble fortynnet med etylacetat (10 ml) og vasket med saltløsning (3 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under vakuu. Det ble tatt NMR spekter av råoljen. NMR spekteret viste ikke forbindelse **11**.

4.15 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksey-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on (**11**)

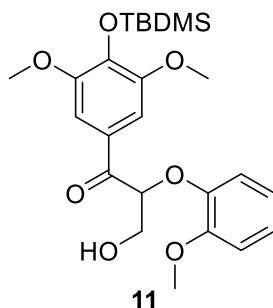


Figur 39: β -aryleter (**11**)

Fremgangsmåte:

En løsning av aryleter **10** (20 mg, 0,046 mmol) og vandig HCOH 36 wt% (2 μ l, 0,069 mmol) i dioksan (10 ml) ble tilsatt Cs₂CO₃ (15,6 mg, 0,046 mmol) og sto under omrøring i 3 timer ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble dampet vekk, restene ble fortynnet med etylacetat (10 ml) og vasket med saltløsning (3 x 10 ml). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under vakuum. Det ble tatt NMR spekter av råoljen. NMR spekteret viste ikke forbindelse **11**.

4.16 Forsøkt syntese av 1-(4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-2-(2-metoksyfenoksi)propan-1-on (**11**)



Figur 40: β -aryleter (**11**)

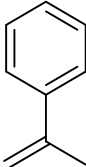
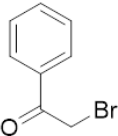
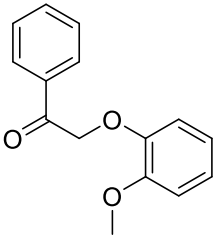
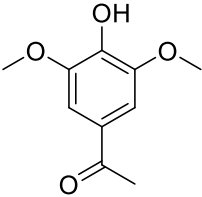
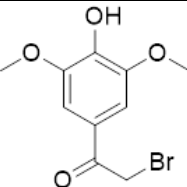
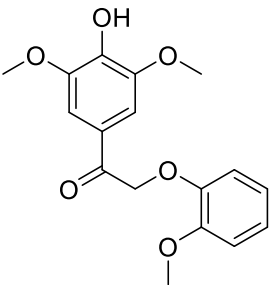
Fremgangsmåte:

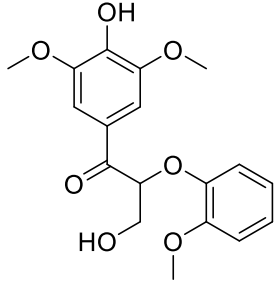
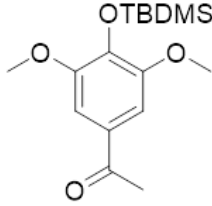
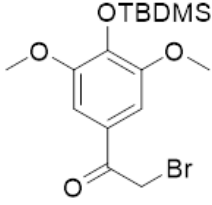
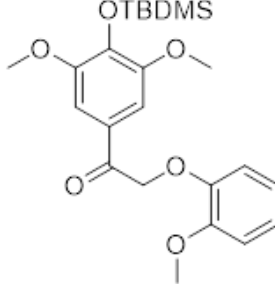
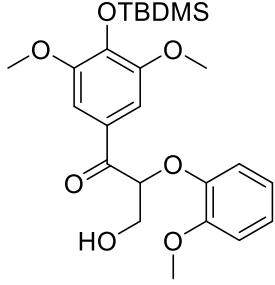
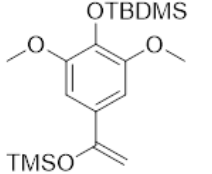
Tørr magnesiumklorid (19.5 mg, 0,21 mmol) og paraformaldehyde (0,009 mg, 0,31 mmol) ble løst i tørr THF (5 ml). Trietylamin (0.03 ml, 2.1 mmol) ble tilsatt dråpevis med en sprøyte. Løsningen sto under omrøring i 10 minutter. Aryleter **10** (44.3 mg, 0,1 mmol) ble tilsatt dråpevis og løsningen stod under rolig reflux i 6 timer. Løsningen fikk kjøles til romtemperatur før det ble tilsatt 2.5 ml eter. Den organiske fasen ble vasket med 1 N HCl (3 x 20 ml) og vann (3x 20 ml). Den organiske fasen ble tørket med N_2SO_4 og dampet inn under vakuum.

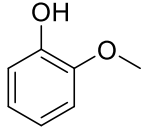
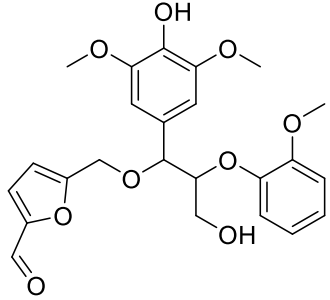
Det ble tatt NMR spekter av råoljen. NMR spekteret viste ikke forbindelse **11**.

5. Vedlegg

Tabell 2: Interessante molekyler under syntesen.

Navn	Nummer	Molekylstruktur
Acetofenon	1	
2-brom-1-fenyletan-1-on	2	
2-(2-metoksyfenoksy)-1-fenyletan-1-on	3	
3,5-dimetoksy-4-hydroksyacetsfenon	4	
2-brom-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on	5	
1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on	6	

3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on	7	
1-(4-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on	8	
2-brom-1-(4-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)etan-1-on	9	
1-(4-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)etan-1-on	10	
1-(4-((<i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3,5-dimetoksyfenyl)-3-hydroksy-2-(2-metoksyfenoksy)propan-1-on	11	
<i>tert</i> -butyl(2,6-dimetoksy-4-(1((trimetylsilyl)oksy)vinyl)fenoksy)dimetylsilan	12	

2-metoksyfenol	13	
5-((3-hydroksy-1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksyfenyl)-2-(2-metoksyfenoksy)propoksy)metyl)furan-2-karbaldehyd	14	

6. Referanser

Uncategorized References

1. Sette, M.; Wechselberger, R.; Crestini, C., Elucidation of Lignin Structure by Quantitative 2D NMR. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (34), 9529-9535.
2. Heikkinen, H.; Elder, T.; Maaheimo, H.; Rovio, S.; Rahikainen, J.; Kruus, K.; Tamminen, T., Impact of Steam Explosion on the Wheat Straw Lignin Structure Studied by Solution-State Nuclear Magnetic Resonance and Density Functional Methods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2014**, *62* (43), 10437-10444.
3. Qian, Y.; Deng, Y.; Qiu, X.; Li, H.; Yang, D., Formation of uniform colloidal spheres from lignin, a renewable resource recovered from pulping spent liquor. *Green Chemistry* **2014**, *16* (4), 2156-2163.
4. Stewart, D., Lignin as a base material for materials applications: Chemistry, application and economics. *Industrial Crops and Products* **2008**, *27* (2), 202-207.
5. Kadla, J. F.; Kubo, S.; Venditti, R. A.; Gilbert, R. D.; Compere, A. L.; Griffith, W., Lignin-based carbon fibers for composite fiber applications. *Carbon* **2002**, *40* (15), 2913-2920.
6. Leksikon, S. N. Biomasse - bioenergi. [https://snl.no/biomasse - bioenergi](https://snl.no/biomasse_-_bioenergi) (accessed 13 august).
7. Trimble, J. L.; Van Hook, R. I.; Gray Folger, A., Biomass for energy: the environmental issues. *Biomass* **1984**, *6* (1), 3-13.
8. Clark, J. H.; Deswarte, F. I.; Editors, *Introduction to chemicals From biomass*. John Wiley & Sons Ltd.: 2015; p 184 pp.
9. Lee, J., Biological conversion of lignocellulosic biomass to ethanol. *Journal of Biotechnology* **1997**, *56* (1), 1-24.
10. McMillan, J. D., Pretreatment of Lignocellulosic Biomass. In *Enzymatic Conversion of Biomass for Fuels Production*, American Chemical Society: 1994; Vol. 566, pp 292-324.
11. Timell, T. E., Recent progress in the chemistry of wood hemicelluloses. *Wood Science and Technology* **1967**, *1* (1), 45-70.
12. Mosier, N.; Wyman, C.; Dale, B.; Elander, R.; Lee, Y. Y.; Holtzapple, M.; Ladisch, M., Features of promising technologies for pretreatment of lignocellulosic biomass. *Bioresource Technology* **2005**, *96* (6), 673-686.
13. Ververis, C.; Georghiou, K.; Danielidis, D.; Hatzinikolaou, D. G.; Santas, P.; Santas, R.; Corleti, V., Cellulose, hemicelluloses, lignin and ash content of some organic materials and their suitability for use as paper pulp supplements. *Bioresource Technology* **2007**, *98* (2), 296-301.
14. O'SULLIVAN, A. C., Cellulose: the structure slowly unravels. *Cellulose* **1997**, *4* (3), 173-207.
15. Jacobson, R. A.; Wunderlich, J. A.; Lipscomb, W. N., The crystal and molecular structure of cellobiose. *Acta Crystallographica* **1961**, *14* (6), 598-607.
16. Emons, A. M. C.; Mulder, B. M., How the deposition of cellulose microfibrils builds cell wall architecture. *Trends in Plant Science* **2000**, *5* (1), 35-40.
17. Hon, D. N.-S., Cellulose: a random walk along its historical path. *Cellulose* **1994**, *1* (1), 1-25.
18. Kumar, P.; Barrett, D. M.; Delwiche, M. J.; Stroeve, P., Methods for Pretreatment of Lignocellulosic Biomass for Efficient Hydrolysis and Biofuel Production. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2009**, *48* (8), 3713-3729.

19. Sun, Y.; Cheng, J., Hydrolysis of lignocellulosic materials for ethanol production: a review. *Bioresource Technology* **2002**, *83* (1), 1-11.
20. Katsuraya, K.; Okuyama, K.; Hatanaka, K.; Oshima, R.; Sato, T.; Matsuzaki, K., Constitution of konjac glucomannan: chemical analysis and ¹³C NMR spectroscopy. *Carbohydrate Polymers* **2003**, *53* (2), 183-189.
21. Wang, S.; Ru, B.; Lin, H.; Sun, W., Pyrolysis behaviors of four O-acetyl-preserved hemicelluloses isolated from hardwoods and softwoods. *Fuel* **2015**, *150*, 243-251.
22. Adler, E., Lignin chemistry—past, present and future. *Wood Science and Technology* **1977**, *11* (3), 169-218.
23. Campbell, M. M.; Sederoff, R. R., Variation in Lignin Content and Composition (Mechanisms of Control and Implications for the Genetic Improvement of Plants). *Plant Physiology* **1996**, *110* (1), 3-13.
24. Iiyama, K.; Lam, T. B. T.; Stone, B. A., Covalent Cross-Links in the Cell Wall. *Plant Physiology* **1994**, *104* (2), 315-320.
25. Bacic, A.; Harris, P. J.; Stone, B. A., Structure and function of plant cell walls. *The biochemistry of plants* **1988**, *14*, 297-371.
26. Dixon, R. A.; Paiva, N. L., Stress-Induced Phenylpropanoid Metabolism. *The Plant Cell* **1995**, *7* (7), 1085-1097.
27. Douglas, C. J., Phenylpropanoid metabolism and lignin biosynthesis: from weeds to trees. *Trends in Plant Science* **1996**, *1* (6), 171-178.
28. Stephen Y. Lin., C. W. D., *Methods in Lignin Chemistry*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Germany, 1992.
29. Kleinert, M.; Barth, T., Towards a Lignin-cellulosic Biorefinery: Direct One-Step Conversion of Lignin to Hydrogen-Enriched Biofuel. *Energy & Fuels* **2008**, *22* (2), 1371-1379.
30. Ragauskas, A. J.; Beckham, G. T.; Biddy, M. J.; Chandra, R.; Chen, F.; Davis, M. F.; Davison, B. H.; Dixon, R. A.; Gilna, P.; Keller, M.; Langan, P.; Naskar, A. K.; Saddler, J. N.; Tschaplinski, T. J.; Tuskan, G. A.; Wyman, C. E., Lignin Valorization: Improving Lignin Processing in the Biorefinery. *Science* **2014**, *344* (6185).
31. Ida, N.; Ylva, N.; Rickard, D.; Göran, G.; Elisabeth, S., A new method for stabilizing softwood kraft lignin fibers for carbon fiber production. *Journal of Applied Polymer Science* **2013**, *128* (6), 3824-3830.
32. Braun, J. L.; Holtman, K. M.; Kadla, J. F., Lignin-based carbon fibers: Oxidative thermostabilization of kraft lignin. *Carbon* **2005**, *43* (2), 385-394.
33. del Río, J. C.; Lino, A. G.; Colodette, J. L.; Lima, C. F.; Gutiérrez, A.; Martínez, Á. T.; Lu, F.; Ralph, J.; Rencoret, J., Differences in the chemical structure of the lignins from sugarcane bagasse and straw. *Biomass and Bioenergy* **2015**, *81*, 322-338.
34. Ramos, L. P., The chemistry involved in the steam treatment of lignocellulosic materials. *Química Nova* **2003**, *26*, 863-871.
35. Kögel, I., Estimation and decomposition pattern of the lignin component in forest humus layers. *Soil Biology and Biochemistry* **1986**, *18* (6), 589-594.
36. Sette, M.; Lange, H.; Crestini, C., Quantitative HSQC Analyses of Lignin: A Practical Comparison. *Computational and Structural Biotechnology Journal* **2013**, *6*, e201303016.
37. Boerjan, W.; Ralph, J.; Baucher, M., Lignin Biosynthesis. *Annual Review of Plant Biology* **2003**, *54* (1), 519-546.
38. Miljødirektoratet Karbondioksid. <http://www.miljostatus.no/tema/klima/norske-klimagassutslipp/co2-utslipp/> (accessed 13 august).
39. Wang, M.; Wu, M.; Huo, H., *Life-cycle energy and greenhouse gas emission impacts of different corn ethanol plant types*. 2007; Vol. 2, p 24001-13.

40. Jönsson, L. J.; Martín, C., Pretreatment of lignocellulose: Formation of inhibitory by-products and strategies for minimizing their effects. *Bioresource Technology* **2016**, *199*, 103-112.
41. Wyman, C. E., Ethanol from lignocellulosic biomass: Technology, economics, and opportunities. *Bioresource Technology* **1994**, *50* (1), 3-15.
42. Foher, B.; Marzetti, A.; Crescenzi, V., *Steam Explosion Techniques: Fundamentals and Industrial Applications: Proceedings of the International Workshop on Steam Explosion Techniques: Fundamentals and Industrial Applications, Milan, Italy, 20-21 October 1988*. CRC Press: 1991.
43. Pielhop, T.; Amgarten, J.; von Rohr, P. R.; Studer, M. H., Steam explosion pretreatment of softwood: the effect of the explosive decompression on enzymatic digestibility. *Biotechnology for Biofuels* **2016**, *9* (1), 152.
44. Ballesteros, I.; Oliva, J. M.; Navarro, A. A.; González, A.; Carrasco, J.; Ballesteros, M., Effect of chip size on steam explosion pretreatment of softwood. *Applied Biochemistry and Biotechnology* **2000**, *84* (1), 97-110.
45. Qiabi, A.; Rigal, L.; Gaset, A., Comparative studies of hemicellulose hydrolysis processes: application to various lignocellulosic wastes. *Industrial Crops and Products* **1994**, *3* (1), 95-102.
46. Liu, X.; Ai, N.; Zhang, H.; Lu, M.; Ji, D.; Yu, F.; Ji, J., Quantification of glucose, xylose, arabinose, furfural, and HMF in corncob hydrolysate by HPLC-PDA-ELSD. *Carbohydrate Research* **2012**, *353*, 111-114.
47. Aarum, I.; Devle, H.; Ekeberg, D.; Horn, S. J.; Stenström, Y., Characterization of Pseudo-Lignin from Steam Exploded Birch. *ACS Omega* **2018**, *3* (5), 4924-4931.
48. Parsons, A. F., *An Introduction to free Radical Chemistry*. Blackwell Science Ltd: 2000.
49. Collard, F.-X.; Blin, J., A review on pyrolysis of biomass constituents: Mechanisms and composition of the products obtained from the conversion of cellulose, hemicelluloses and lignin. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2014**, *38*, 594-608.
50. Jiang, X.; Lu, Q.; Hu, B.; Liu, J.; Dong, C.; Yang, Y., A Comprehensive Study on Pyrolysis Mechanism of Substituted β -O-4 Type Lignin Dimers. *International Journal of Molecular Sciences* **2017**, *18* (11), 2364.
51. Elder, T.; Beste, A., Density Functional Theory Study of the Concerted Pyrolysis Mechanism for Lignin Models. *Energy & Fuels* **2014**, *28* (8), 5229-5235.
52. Liu, C.; Deng, Y.; Wu, S.; Lei, M.; Liang, J., *Experimental and theoretical analysis of the pyrolysis mechanism of a dimeric lignin model compound with α -o-4 linkage*. 2016; Vol. 11, p 3626-3636.
53. Ogilvie, K. K.; Iwacha, D. J., Use of the tert-butyldimethylsilyl group for protecting the hydroxyl functions of nucleosides. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14* (4), 317-319.
54. Corey, E. J.; Venkateswarlu, A., Protection of Hydroxyl Groups as Tert-Butyldimethylsilyl Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94* (17), 6190-+.
55. Chemistry, R. S. o. Synthesis of phenolic β -O-4 lignin model compound. <http://www.rsc.org/suppdata/cc/c2/c2cc31414b/c2cc31414b.pdf> (accessed 13 august).
56. M., Y.; B., M.; E., K., ^{13}C NMR of α -haloketones. *Organic Magnetic Resonance* **1979**, *12* (4), 254-256.
57. King, L. C.; Ostrum, G. K., Selective Bromination with Copper(II) Bromide¹. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29* (12), 3459-3461.
58. Wisniak, J., Alexander William Williamson. *Educación Química* **2009**, *20* (3), 360-368.

59. Information, N. C. f. B. Guaiacol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/guaiacol#section=Top> (accessed 13 august).
60. Ragnar, M.; Lindgren, C. T.; Nilvebrant, N.-O., pKa-Values of Guaiacyl and Syringyl Phenols Related to Lignin. *Journal of Wood Chemistry and Technology* **2000**, *20* (3), 277-305.
61. Trader, D. J.; Carlson, E. E., Taming of a Superbase for Selective Phenol Desilylation and Natural Product Isolation. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (14), 7349-7355.
62. Xing, X.; Ho, P.; Bourquin, G.; Yeh, L.-A.; Cuny, G. D., Synthesis, stereochemistry confirmation and biological activity evaluation of a constituent from *Isodon excisus*. *Tetrahedron* **2003**, *59* (50), 9961-9969.
63. Hadimani, M. B.; MacDonough, M. T.; Ghatak, A.; Strecker, T. E.; Lopez, R.; Sriram, M.; Nguyen, B. L.; Hall, J. J.; Kessler, R. J.; Shirali, A. R.; Liu, L.; Garner, C. M.; Pettit, G. R.; Hamel, E.; Chaplin, D. J.; Mason, R. P.; Trawick, M. L.; Pinney, K. G., Synthesis of a 2-Aryl-3-aryl Indole Salt (OXi8007) Resembling Combretastatin A-4 with Application as a Vascular Disrupting Agent. *Journal of Natural Products* **2013**, *76* (9), 1668-1678.
64. Günther, M.; Lategahn, J.; Juchum, M.; Döring, E.; Keul, M.; Engel, J.; Tumbrink, H. L.; Rauh, D.; Laufer, S., Trisubstituted Pyridinylimidazoles as Potent Inhibitors of the Clinically Resistant L858R/T790M/C797S EGFR Mutant: Targeting of Both Hydrophobic Regions and the Phosphate Binding Site. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (13), 5613-5637.
65. De Gregorio, G. F.; Weber, C. C.; Grasvik, J.; Welton, T.; Brandt, A.; Hallett, J. P., Mechanistic insights into lignin depolymerisation in acidic ionic liquids. *Green Chemistry* **2016**, *18* (20), 5456-5465.
66. Zhang, J.; Liu, Y.; Chiba, S.; Loh, T.-P., Chemical conversion of [small beta]-O-4 lignin linkage models through Cu-catalyzed aerobic amide bond formation. *Chemical Communications* **2013**, *49* (97), 11439-11441.
67. Timo, F.; Sven, D., Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis. *Journal für praktische Chemie* **1999**, *341* (2), 186-190.
68. Hansen, T. V., Skattebøl, L., Guthrie, D. and Curran, D. P., ortho-Formylation of Phenols; Preparation of 3-Bromosalicylaldehyde. In *Organic Syntheses*, Organic Syntheses: 2005.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway