



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

**Masteroppgave 2020 60 stp**

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap.

## **Syntetisk studier av fenolisk difenylmetan derivater for bruk som modellforbindelser av lignin.**

Synthetic studies of phenolic diphenylmethane  
derivative for uses as model compounds for lignin.

Nanticha Suyoteetanarat  
Kjemi



## Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (IKBM) ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet (NMBU) i Ås.

Jeg vil gjerne takke til mine veiledere Professor Yngve Stenstrøm og Ph.D. Simen Antonsen for god veiledning. Begge har vært med å øke min interesse for både kjemisk syntese og naturstoffkjemi. Det har betydd så mye for meg å få lov å være en del av deres gruppe.

Takk til mine medstudenter for koselige kakedager, og hyggelige arbeidsmiljøet. Jeg vil også takke kjemigangen for hjelp. Dere har bidratt til at jeg har hatt et kjempefint år.

Sist, men ikke minst vill jeg takke til mamma, og mine gode venner, spesielt Malee Keyn og familien Holhjem for alt støtte jeg fikk fra dere gjennom hele studiet.

Nanticha S.

## Sammendrag

Kondensasjonsreaksjon av lignin fragmenter er et av problemer for effektiv utnyttelse av lignin. Denne typen reaksjonen ble tidligere studert av Shimada *et al*<sup>[1]</sup> der enkelt difenylmetan analog var syntetisert fra blant annet 3,4-dimetoksibenzyl alkohol, 3,4,5-trimetoksiyl alkohol, 2,6-dimetoksi-4-metylfenol og 2-metoksi-4-metylfenol, for å bruke som modell forbindelse av lignin fragmentene.

I denne oppgaven ble fenolisk difenylmetan derivater framstilt. Totalt ble det syntetisert åtte forbindelser, fire av dem var rapportert av Shimada *et al*<sup>[1]</sup>, og fire er nye forbindelser. Disse nye forbindelsenes mangler HRMS-data og trenger en endelig struktur bekreftelse. Syntesen strategien var basert på arbeidet til Shimada, og mikrobølgeovn ble benyttet som rektor fremfor konvensjonell oppvarming.

I meste parten ble det dannet av biproduktet og rå-produktene av kompleks. Syntesen av 3-(3,4-dimetoksibenzyl)-2,6-dimetoksi-4-metylfenol, og 2,6-dimetoksi-4-metyl-3-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol gav utbytte på mindre enn 20%. Alle andre reaksjonene gav en god del bedre utbyttet (fra 40%). Konvensjonell oppvarmingsmetoden ble også utprøvd en del tilfelle reaksjon for å sammenligne med bruk av MAOS.

## Abstract

The condensation reaction of lignin fragments during degradation has been reported as one of the problems of lignin's valorization. This type of reaction was earlier studied by Shimada *et al*<sup>[1]</sup>, using 3,4-dimethoxybenzyl alcohol, 3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol, 2,6-dimethoxy-4-methylphenol, and 2-methoxy-4-methylphenol for the synthesis of diphenylmethane analogs, to be used as the model compounds.

In this thesis, the derivatives of phenolic diphenylmethane have been synthesized. Eight compounds were made, used Microwave-Assisted Organic Synthesis. Four of them were reported by Shimada, and four are new. These four new compounds are still lacking HMRS-data, and structures need to be identified.

Byproducts were recognized in most cases, giving complex raw products. The synthesis of 3-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,6-dimethoxy-4-methylphenol and 2,6-dimethoxy-4-methyl-3-(3,4,5-trimethoxybenzyl)phenol yielded low yield (least than 20%), while the other reactions yielded about 40% of products.

The conventional heating method was also performed on some reaction to compare the reaction's effectivity.

## Forkortelse og trivialnavn

<i>p</i> -coumaryl alkohol (70)	4-hydroksylcinnamyl alkohol
Coniferyl alkohol (71)	4-hydroksyl-3-metokscinnamyl alkohol
Sinapyl alkohol (72)	4-hydroksyl-3,5-dimetokscinnamyl
Guaiacol (8)	2-metoksifenol
Syringol (10)	2,6-dimetoksifenol
Methyl guaiacol (9)	2-metoksy-4-metylphenol
metyl syringol (11)	2,6-dimetoksi-4-metylphenol
vanillin (12)	4-hydroksyl-3-metoksibenzaldehyde
syringaldehyde (13)	4-hydroksyl-3,5-dimetoksibenzaldehyde
vinyl syringol (14)	4-hydroksyl-3,5-dimetoksibenzaldehyde
vinyl guaiacol (15)	2-metoksy-4-vinylphenol
([HMIM][Cl])	1-H-3-metylimidazolium klorid
([EMIM][CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ])	1-etyl-3-metylimidazolium-trifluorometansulfonate
DMBQ	2,6-dimetoksi-1,4-benzoquinone
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
THF	Tetrahydrofuran
GC	Gass kromatografi

## Generelle bemerkninger

IUPAC-nomenklatur er hovedsakelig brukt for navnsetting av forbindelser.

For  $\delta$ -verdier fra  $^1\text{H}$  NMR er punktum benyttet istedenfor komma.

Alle strukturer er tegnet i ChemDraw Professional 19.1.

## Innholdsfortegnelse:

Forord.....	I
Sammendrag .....	II
Abstract.....	III
Forkortelse og trivialnavn.....	IV
Generelle bemerkninger.....	V
Innholdsfortegnelse:.....	VI
1 Introduksjon.....	1
1.0 Bakgrunn og mål for oppgaven:.....	1
1.1 Naturstoffer: .....	3
1.1.1 Generelt:.....	3
1.1.2 Lignin: .....	4
1.1.3 Biosyntese av lignin:.....	8
1.1.4 Nedbryting av lignin: .....	10
1.2 Klason lignin: .....	16
1.3 Syre katalyse kondensasjonsreaksjon: .....	16
1.3.0 Generelt:.....	16
1.3.1 Mekanisme:.....	17
1.4 Mikrobølgeoppvarming:.....	18
1.4.0 Generelt:.....	18
1.4.1 Mikrobølger: .....	18
1.4.2 Oppvarming mekanismer: .....	19
1.4.3 Dielektrisk egenskaper: .....	20
1.4.4 Mikrobølgeeffekter: .....	20



1.4.5	Valg av løsningsmidler:.....	21
1.5	Kjemisk bakgrunn: .....	22
1.5.0	Wittig reaksjon: .....	22
1.5.1	Friedel-Craft reaksjon:.....	25
1.5.2	Hammett ligning:.....	25
2	Resultater og diskusjon:.....	27
2.0	Generelt: .....	27
2.1	Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metylphenol ( <b>45</b> ):.....	28
2.2	Syntese av difenylmetan: .....	28
2.2.1	Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)phenol ( <b>48</b> ):.....	28
2.2.2	Syntese av 5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksi-4-metylphenol ( <b>50</b> ): .....	30
2.2.3	Syntese av 4-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-metoksifenol ( <b>53</b> ):.....	31
2.2.4	Syntese av 5-cinnamyl-2-metoksi-4-metylphenol ( <b>55</b> ): .....	32
2.2.5	Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metyl-3-(3,4,5-trimetoksibenzyl)phenol ( <b>58</b> ):.....	34
2.2.6	Syntese av 3-(3,4-dimetoksibenzyl)-2,6-dimetoksi-4-metylphenol ( <b>59</b> ):.....	35
2.2.7	Syntese av 4-allyl-5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksifenol ( <b>61</b> ):.....	36
2.2.8	Syntese av 2-(3,4-dimetoksibenzyl)-4-hydroksyl-5-metoksibenzaldehyde ( <b>63</b> ): .....	37
2.3	Syntese av (E)-2-metoksi-4-metyl-5-(3-(3,4,5-trimetoksifenyl)allyl)phenol ( <b>65</b> ): .....	38
2.3.1	Syntese av metyl (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)akrylat ( <b>67</b> ):.....	38
2.3.2	Syntese av (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)prop-2-en-1-ol ( <b>68</b> ): .....	39
2.3.3	Syntese av (E)-2-metoksi-4-metyl-5-(3-(3,4,5-trimetoksifenyl)allyl)phenol ( <b>65</b> ): .....	40
3	Konklusjon og videre arbeid:.....	41
4	Eksperimentelt: .....	43
4.1	Generelt: .....	43
4.2	Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)phenol ( <b>48</b> ): .....	44

4.3	Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol ( <b>48</b> ): .....	46
4.4	Syntese av 5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksi-4-metylphenol ( <b>50</b> ):.....	48
4.5	Syntese av 4-(3,4-dimetoksiybenzyl)-2-metoksifenol ( <b>53</b> ):.....	50
4.6	Syntese av 5-cinnamyl-2-metoksi-4-metylphenol ( <b>55</b> ): .....	52
4.7	Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metyl-3-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol ( <b>58</b> ): .....	54
4.8	Syntese av 3-(3,4-dimetoksibenzyl)-2,6-dimetoksi-4-metylphenol ( <b>59</b> ):.....	56
4.9	Syntese av 4-allyl-5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksifenol ( <b>61</b> ):.....	58
4.10	Syntese av metyl (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)akrylat ( <b>67</b> ): .....	60
4.11	Syntese av (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)prop-2-en-1-ol ( <b>68</b> ): .....	62
5	Appendix.....	64
5.1	Syntese av 2-(3,4-dimetoksibenzyl)-4-hydroksyl-5-metoksibenzaldehyde (63): .....	64
5.2	Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol (48) ved bruk av tradisjonelloppvarming: .....	66
6	Referanser: .....	68

# 1 Introduksjon

## 1.0 Bakgrunn og mål for oppgaven:

Lignin er et naturstoff som man i framtiden håper kan benyttes som fornybar ressurs for kjemikaler og energi<sup>[2]</sup>. Cellulose, hemicellulose og lignin er tre hovedkomponentene i plantebiomasse. Lignin er en heterogen makropolymer, med potensialet til å være kilde for kjemikaler, og kan muligens erstattes olje raffineri<sup>[3-6]</sup>. Metodeutvikling for komplett og effektiv utnyttelse av plantebiomassen er derfor viktig for både framtidsmiljø og økonomi<sup>[3-4]</sup>.

Tradisjonelt har plantemasser vært i bruk i forbindelse med papir- og treforedlingsindustrier, der det er fokusert hovedsakelig på cellulose. Lignin derimot betraktes som et biprodukt, og brennes opp for å generere energi. Analyseringer for bruk av lignin i fremtid har blitt utvidet i det siste.

Dette ble gjort bl.a. av «National Renewable Energy Laboratory (NREL)» og «Pacific Northwest Laboratory (PNL)», som publisert i artikkelen «*Top-value added chemicals from biomass*»<sup>[7]</sup>.

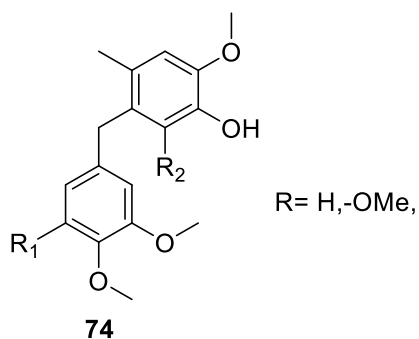
Lignin har en veldig kompleks struktur, som gjør at analysemetoder og karakterisering av lignin etter ulike kjemiske behandlinger er en stor utfordring<sup>[8-10]</sup>.

Plantebiomasser krever forbehandling for å oppnå en effektiv bioraffinering. Forbehandlingene destruerer lignocellulose. Dette gir mindre fragmenter av plantekomponentene. Det vil si at isolasjon av lignin fra cellulose og hemicellulose, og forenkles av videre behandlinger. Den mest vanlige metoden å forbehandle biomassen er kraftprosess. Papirindustrier bruker ofte denne metoden for å separere cellulose fra lignin, og hemicellulose. I prinsippet blir plantekomponentene kokt ved ca. 170°C, ved tilstedeværelse av natriumhydroksid- eller natriumsulfid-løsninger. Dette øker løselighet av lignin, og separasjon kan oppnås ved å ekstrahere lignin med alkaliske-løsninger siden lignin har et stort innslag av fenoler<sup>[6,11-13]</sup>.

Det finnes flere metoder for å depolymerisere lignin, for eksempel pyrolysereaksjon og dampeksplasjon<sup>[6,11]</sup>. Tidligere studier har påvist at, under nedbrytningsprosesser kan nedbrutte lignin fragmenter gi syrekatalyserte kondensasjonsreaksjoner. Grunnen til reaksjonen er dannelse av karbokationer som mellomprodukt. Karbokationene reagerer videre med aromatiske

ringer via elektrofil aromatisk substitusjon, resultatet er dannelse av en ny stabil karbon-karbon binding. Dette medfører re-polymerisering av lignin fragmentene, og økes kompleksiteten av lignin strukturen. Samtidig blir kvaliteten av produktet lavere, spesielt i produksjon av kjemikaler med lav molekylær masse.

I denne oppgaven skal fenolisk difenylmetan derivater syntetiseres. Dette er en modell forbindelse av et produkt som kan dannes gjennom kondensasjonsreaksjon av lignin. Syntesen av denne forbindelsen vil ta utgangspunkt i reaksjonsstrategien til Shimada *et al*<sup>[1]</sup>. Det ble observert grove feil i litteraturen i forbindelse med tidligere arbeid<sup>[14]</sup>, knyttet til det samme reaksjonsstrategien. Utbyttet av difenylmetan (**74**) var blant annet ikke oppgitt, og spektrale data overstemte ikke med strukturer som var oppgitt. Av den grunnen skal reaksjonen bli studert. Det skal benyttes mikrobølgeoppvarming med hensyn til å forbedre reaksjonsutbytte, videre skal det utforskes om reaksjonen generelt.

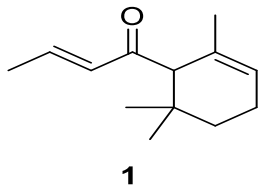


Figur 1.0-1: Strukturen av difenylmetan som ble rapportert av Shimada *et al*<sup>[1]</sup>.

## 1.1 Naturstoffer:

### 1.1.1 Generelt:

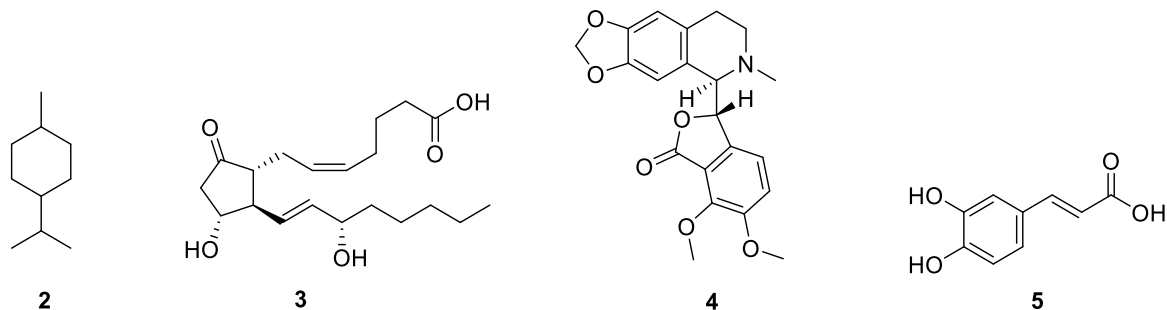
Naturstoffer er kjemiske forbindelser som produseres i eller isoleres fra levende organismer som planter, dyr og mikroorganismer. Stoffe som er syntetisert på laboratoriet, men som engang var isolert fra levende organismer, regnes også som et naturstoff. Naturstoffene er ofte biologisk aktive. De er dermed et viktig grunnlag for produksjon av legemidler. I tillegg til legemidler er naturstoffene også brukt som søtingsmidler, fargestoffer og parfymen<sup>[15-16]</sup>. Et eksempel er  $\alpha$ -damascone (**1**), som gir den karakteristiske lukten av rose, og benyttes innen parfymeindustrien<sup>[15]</sup>.



Figur 1.1-1: Struktur av  $\alpha$ -Damascone (1)

Naturstoffene kan klassifiseres som primære og sekundære metabolitter. Primære metabolitter genereres gjennom primære metabolske veier, deres funksjonalitet er essensielle for livsfunksjoner i alle organismer. Denne klassen av naturstoffene har derfor lite variasjon i struktur, og deres biologiske aktiviteter er fundamentale for alle arter. Karbohydrater, proteiner, fett og nukleinsyre tilhører denne klassen.

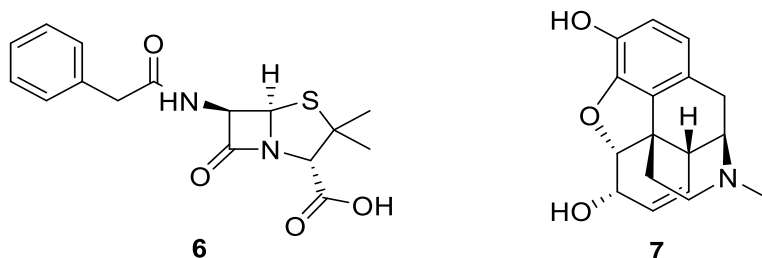
I motsetning til de primære metabolittene er sekundære metabolitter diverse i struktur, og er uttrykket for artenes individualitet. De sekundære metabolittene syntetiseres av spesifikke organismer eller en gruppe av organismer. Disse metabolittene er ikke nødvendigvis for livsprosesser. De finnes i små mengder, og er biologisk aktive både inne og utenfor den produserende organismen. I en del tilfeller har de funksjoner som gjør det fordelaktig å lage dem i stedet for å isolere dem fra organismene. De kan for eksempel ha giftige funksjoner mot andre organismer, eller funksjoner for å forbedre reproduksjonsevnen og dermed bidra til en bedre livstilstand. Eksempel på denne klassen av naturstoffene er terpen, lipider, alkaloider og fenoler.



Figur 1.1-2: Eksempel på sekundære naturstoffer: monotерpen (2), lipid (3), alkaloid (4) og fenol (5)

Farmakologisk aktive naturstoffer er vanligvis sekundære metabolitter. De kan isolere direkte fra vertsorganismen, eller syntetiseres på laboratorium. I noe tilfelle kan medikamenter semi-syntetisere slik at det blir gjort modifikasjon på opprinnelige strukturer<sup>[16]</sup>. Morfin (7) er eksempel på et legemiddel som først var ekstrahert fra planter, mens er syntetisert i dag<sup>[16]</sup>. Morfin som legemiddel er veldig effektiv i å redusere smerte<sup>[17a]</sup>. Mange antibiotika er sekundære metabolittene som strammer fra fermentering av mikroorganismer. For eksempel er penicillin G (6) syntetisert av *Penicillins chrysogenum* ved tilstedværelse av 2-fenyleddiksyre, denne antibiotika er kjent for sin antibiotiske aktivitet mot mange gram-positiv bakterier<sup>[17b]</sup>.

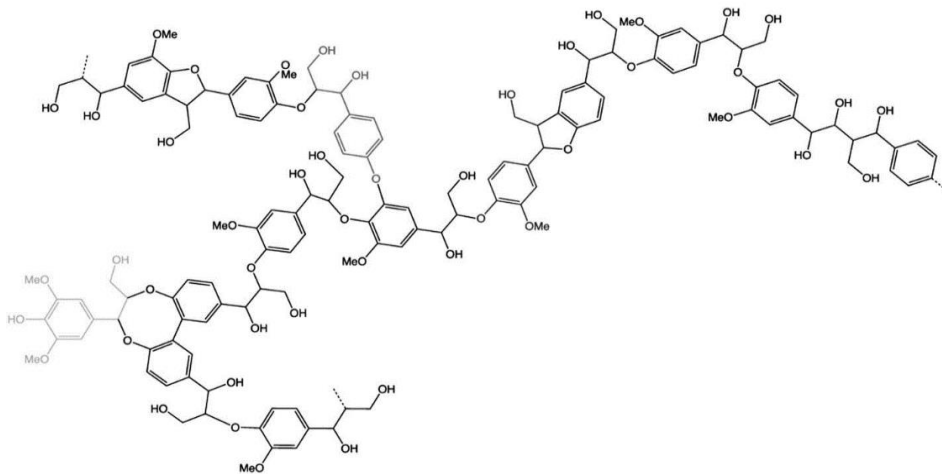
### 1.1.2 Lignin:



Figur 1.1-3: Kjemiske strukturer av Morfin (7) og Penicillin G (6).

Lignin er en aromatiskpolymer som danner sekundære cellevegger for planter, i kombinasjon med cellulose og hemicellulose. Stoffet utgjøres 15-35% av biomassen<sup>[18-22]</sup>, og har større energitetthet (30% eller mer) enn det finnes i polysakkarider<sup>[22]</sup>. Plantecellevegger deles inn i primære-, og sekundære cellevegger. Primære cellevegger er bygget opp av cellulose, hemicellulose, proteiner og pektin. Sekundære cellevegger består av flere lag av cellulose og

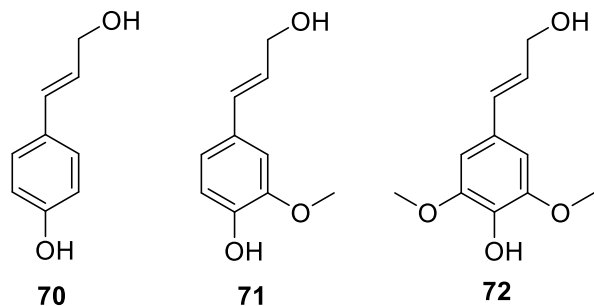
hemicellulose, der lignin fyller hullrommer mellom lagene ved å ha interaksjon med disse karbohydratenes polymer<sup>[23-25]</sup>. Det finnes ikke isolert form av lignin i naturen, mens den er funnet fysiske assosierte med cellulose og hemicellulose i form av lignocellulose<sup>[7]</sup>.



Figur 1.1-4: Modell struktur av lignin<sup>[26]</sup>

Ut fra alle polymerene fra planter har lignin den mest komplekse og diverse strukturen<sup>[7]</sup>. Den tredimensjonale strukturen av lignin er forgreinet med metoksi- og hydroksyl grupper. Et lignin molekyl kan ha flere isomerer, og det er liten sannsynlighet for to enkelte ligninpolymerer skal være identiske<sup>[26]</sup>. Byggesteiner av lignin er fenylpropanoider, monomerene kalles også for monolignoler. Generelt er lignin bygget opp av tre hoved monolignol: *p*-coumaryl alkohol (H-enhet), coniferyl alkohol (G-enhet) og sinapyl alkohol (S-enhet). Se figur 1.1-5-

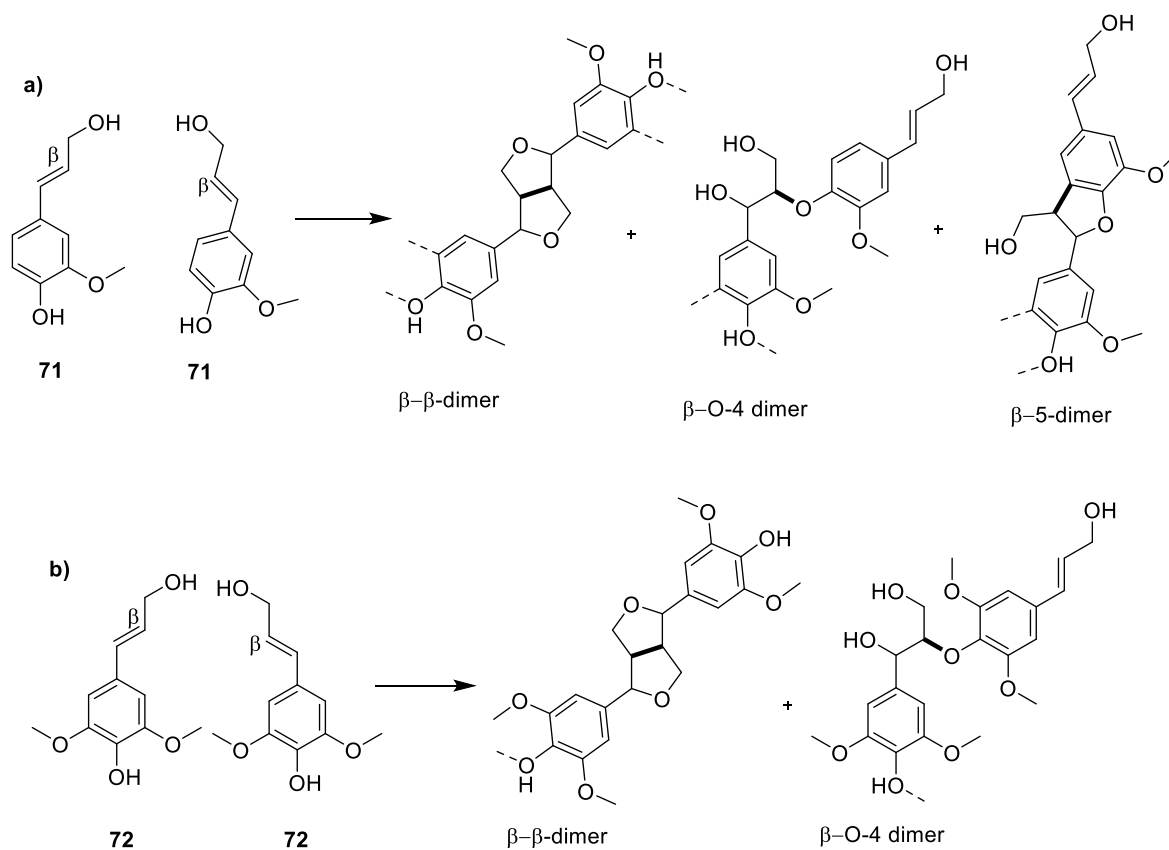
Monomerene kan bindes sammen gjennom flere bindingsmønstre. Figur 5 viser generelle bindinger som er funnet i ligninpolymer. Det er rapportert at C-O aryl-eter bindinger er predominant. Det vil si  $\beta$ -O-4,  $\alpha$ -O-4, og 4-O-5 bindingene<sup>[6,27-28]</sup>. Polymerisering av monomerene skjer via oksidativ fenolisk kopligning reaksjon, der frie radikaler dannes. Disse radikalene vil resonans stabilisere, noe som gir ulike resonans strukturer av monolignolene. Bindingen av disse resonans strukturer gir variasjon av bindingsmønstre som resultat.



Figur 1.1-5: Byggestiener av lignin: *p*-coumaryl alkohol (**70**), coniferyl alkohol (**71**) og sinapyl alkohol (**72**)<sup>[29]</sup>.

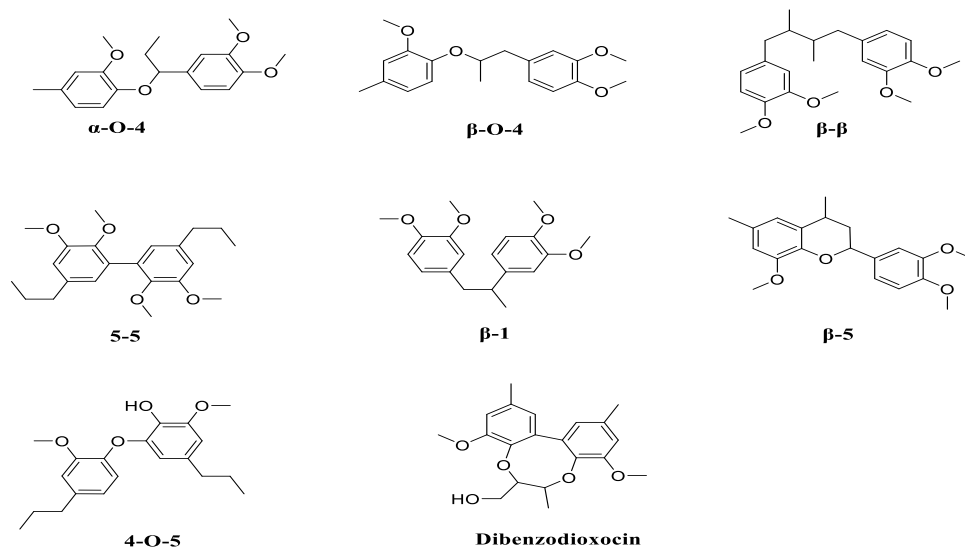
Både kjemiske egenskaper, og fysiske egenskaper til lignin er påvirket av monomernes sammensetning. Forholdet mellom ulike monomerene varierer fra planter til planter. Lignin fra ulike kilder vil ha ulikt nivå av forgreining, dette påvirker også interaksjon med polysakkaridfraksjoner. Ulike monomer har sine favoriserte bindingsmønstre. Dette er effekten av hvordan ulike type monomerene stabiliserer sine radikaler<sup>[30-31]</sup>.





Skjema 1 Skjemaet viser hvordan forgreinings graden kan variere med kjemiske komposisjoner og bindings mønstre. a) Ulike bindingsmønstre som **71** kan ha under polymerisering. b) bindingstypene som observeres med **72**<sup>[26]</sup>.

Tidligere studier viser at ligninpolymere som ekstraheres fra bartre inneholder 90-95% av **46**, mens lignin fra løvtre er sammensatt av monomer fra **47** (45-75%) og **46** (25-50%)<sup>[7,27]</sup>. Den eksakte strukturen av protolignin i dag er fortsatt ikke identifisert på grunn av kompleksiteten<sup>[6,13]</sup>, en av modellstrukturene er vist på figur 1.1-4.

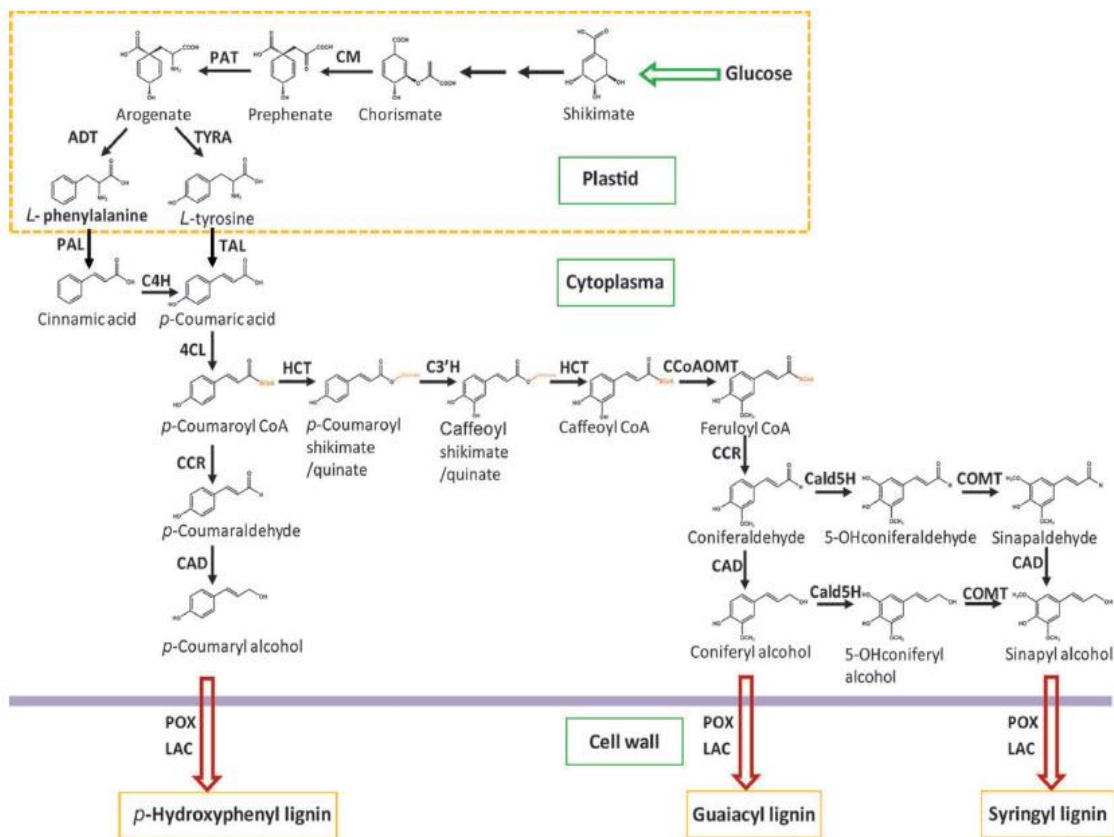


Figur 1.1-6: Ulike bindingstyper som observeres i protolignin<sup>[7]</sup>.

Lignin har flere funksjoner i plantene, alle er med på å forbedre livsvilkåret. En viktig funksjon av lignin er å være bindingsagens mellom cellene i planter. Lignin forsterker plantecelleveggen ved å danne et sterkt nettverk sammen med hemicellulose, og cellulose<sup>[32-33]</sup>. Forbindelsen virker også som beskyttelse av polysakkarid-protein matrikser mot vann under transportering av vannet gjennom ulike plantedeler<sup>[34]</sup>. Planter resistensen mot yrte faktorer, for eksempel mikrobielle angrep, og UV-absorpsjon økes også med lignin<sup>[6,32]</sup>.

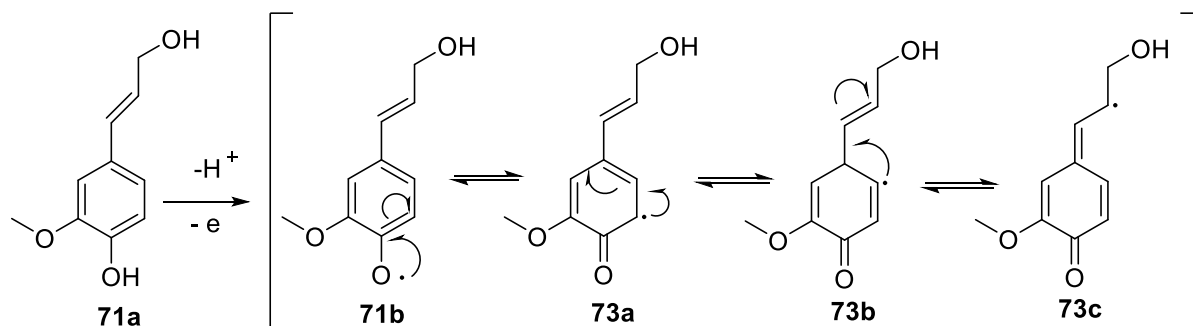
### 1.1.3 Biosyntese av lignin:

Biosyntese av lignin bruker shikimatsyre som utgangsstoffet. Alle monolignolene er derivert fra kanelsyre som dannes gjennom shikimat - veien. Kanelsyre omdannes til *p*-kumarinsyre ved hjelp av hydrolase-enzymet. Gjennom ulike enzymatiske reaksjoner vil *p*-kumarinsyre omdannes videre til ulike lignin monomener. Biosyntesen av lignin er visst i skjema 2.



Skjema 2: Ulike enzymatiske reaksjoner for å danne monolignoler gjennom shikimatveien<sup>[35]</sup>.

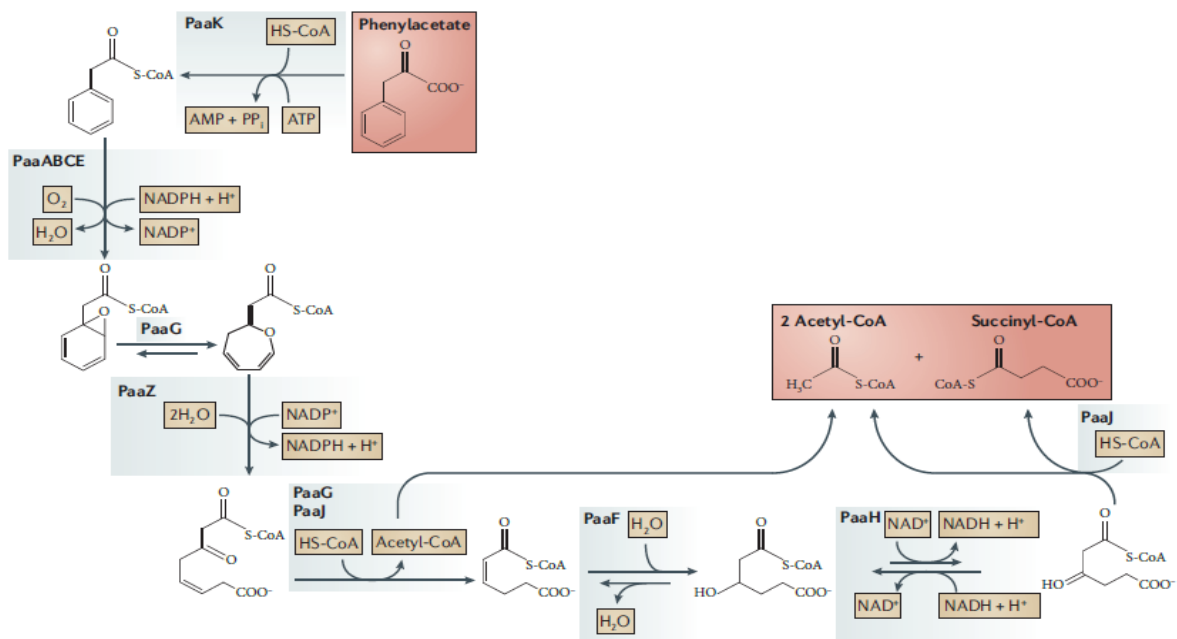
Polymerisering av lignin er katalysert av peroksidaser. Oksidering av hydroksyl grupper danner et fritt radikal som resultat. Koplingen mellom radikalene binder to monolignol-molekyler sammen og, gir en dimer form av lignin. Utvidelse av lignin-polymerer følger sammen reaksjonsmekanisme. Et quinonemetid kan danne under dimeriseringen av lignin, spesiell dimer struktur av **71**. Dannelsen av quinonemetider er et resultat av radikal stabilisering av monolignolene (skjema 3). De kan lett bli angrepet av nukleofile grupper som f.eks. hydroksyl. Dette medfører økning av forgreiningpunkter i produktet. Variasjon av intermolekylære bindinger i lignin er også resultatet av radikal stabilisering under biosyntesen. Kontrolleringsmekanismen av lignin biosyntesen er enda ikke klart definert, men det viser seg at enzymer genererer produkter som ikke er optisk aktive <sup>[11,17c)]</sup>.



Skjema 3: Dannelse av quinonemetide (73a-73b) gjennom resonans stabilisering av coniferyl alkohol [17d].

#### 1.1.4 Nedbryting av lignin:

Lignin har høy resistens mot både kjemisk-, og biologisk degradering<sup>[36]</sup>, dette er på grunn av kompleksiteten. Naturen bryter ned lignin gjennom en langsom prosess<sup>[37]</sup>. Lignin nedbrytes hovedsakelig av bakterier eller sopp. Disse organismene bruker lignin som kilde for energi og karbon. Nedbrytingen foregår foregå både under aerobiske- og anaerobiske-betingelser, der prosessen starter med dannelse av aromatisk radikaler. Radikaldannelsen er katalysert av enzymene peroksidase og laccase. Bindinger brytes etter flere reaksjoner som ikke er enzymatiske katalysert. Dette kan blant annet bryte  $\beta$ -O-4 bindingene, åpne av aromatiske ringer<sup>[36]</sup>, og gir kortere lignin fragmenter som resultat. Disse organismene generer energi fra lignin ved å konvertere fragmentene til et mellomprodukt. For eksempel catechol (aerobisk betingelser) eller benzoyl-CoA (anaerobiske betingelser)<sup>[37-38]</sup> som kan inngå ulike enzymatisk veier for å generere energi.



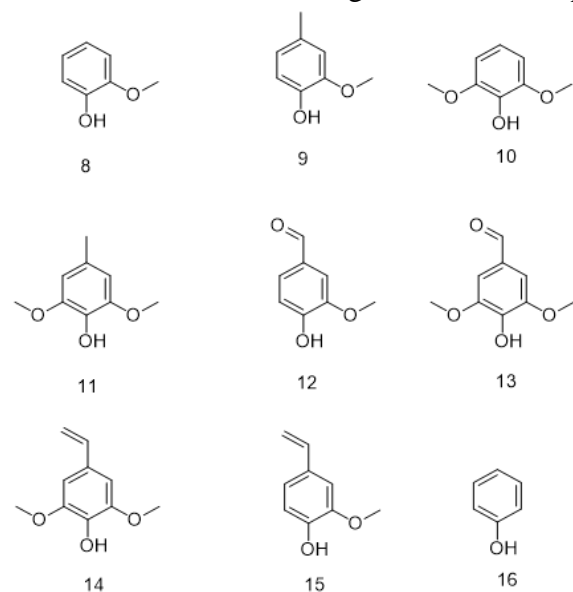
Skjema 4: En av flere veier som bakterier og sopper bruker for å generere energi fra benzyol-CoA, et mellomprodukt som dannes under nedbrytning av lignin<sup>[37]</sup>.

Den sentrale prosessen for valorisasjon av lignin er å bryte ned polymerne til mer verdifulle forbindelser. Disse forbindelsene er lignin derivater, og har lav molekylmasse. Produkter som er aromatiske monomerer kan brukes som biodrivstoffer og basiske kjemikaler, mens oligomerer av lignin kan brukes som substrat for videre reaksjoner<sup>[7,39]</sup>. Det har blitt innført flere teknikker for å bryte ned lignin, generelt kan depolymerisering deles i to måter: pyrolyse reaksjon, og kjemisk katalysert degradering, der oksidasjon reaksjon og hydro-behandling er involvert<sup>[34,39-40]</sup>.

Med hensyn til analysering og produksjon av finkjemikalier eller drivstoffer fra ligocellulose komponentene<sup>[6-7]</sup>, ble nedbrytning av lignin via pyrolyse utforsket. Dette er en termisk reaksjon som dekomponerer organiske materialer ved høy temperatur. For å unngå forbrenning av produkter, og dannelse av karbondioksid (CO<sub>2</sub>) som biprodukt, er reaksjonen utført i et lukket system<sup>[41]</sup>. I tillegg kan reaksjonen utføres både med, og uten katalysator<sup>[42]</sup>. Pyrolysen brukes også for nedbrytning av polysakkarider. Vanligvis er reaksjonstemperatur mellom 220 °C- 400 °C. For nedbrytning av lignin, er temperaturen derimot mer omfattende, og dette kan variere fra 190 °C til 900 °C<sup>[43]</sup>.

Konvertering av lignin til produkter i form av væske eller gass egnet seg godt med pyrolyse reaksjonen. Aryl-eter bindingene ( $\alpha$ - eller  $\beta$ -O-4-binding) brytes effektivt med pyrolysen. Andre bindingstyper kan også bryte med høyere reaksjonstemperatur, for eksempel OH- substituenten på alifatiske side kjeder, og alkyl kjeder kan brytes ved å øke temperaturen. Bryting av aromatiske ringer ble også observert når temperaturen var over 500 °C<sup>[41]</sup>.

Monolignoler, monofenoler (guaiacol, syringol og catechol), og polysubstituert fenoler ofte er observert i væske form. Figur 7 viser hovedprodukter, observert med pyrolysen av lignin.



Kjemikaler som metanol, aceton og acetaldehyde blir også rapportert som mulige produkter<sup>[18,41,44]</sup>.

Pyrolysen av lignin kan også gi gasser av hydrokarbon, karbonmonoksid, og karbondioksid som produkter.

*Figur 1.1-7: Hoved produktene som dannes fra pyrolyse av lignin: guaiacol (8), methyl guaiacol (9), syringol (10), metyl syringol (11), vanilin (12), syringaldehyde (13), vinyl syringol (14), vinyl guaiacol (15), og fenol (16)<sup>[41]</sup>.*

Pyrolytisk dekomponering av lignin er en kompleks reaksjon. Reaksjonseffektivitet er knyttet til flere faktorer, dette er hoved ulempe med denne metoden. Reaksjonsutbytte er avhengige av type lignin. Gardner *et al.*<sup>[45]</sup> har for eksempel publisert at observasjon av monomer produkter (forbindelse **8**, **10**, og **13**) fra pyrolytisk dekomponering av Klason lignin, er lavere enn pyrolysering av lignin som var isolert fra dampseksjon. Dekomponering av Klason lignin krever høyere temperatur (350 °C). Oppvarmingshastighet og reaksjonstemperatur kan også ha effekt på resultatet<sup>[46]</sup>. For eksempel, bruk av lavere temperatur og lengere reaksjonstid vil gi et produkt i form av kull og koks<sup>[41,44]</sup>. Harde reaksjonsbetingelser og lav produktspesifisitet<sup>[39]</sup> er også noen av ulempene.

Pyrolytiske produkter som er fast stoffer kalles for kull. Dette er rester av lignin komponentene som ikke kan brytes<sup>[47]</sup>. Høy kull produksjon er observert fra ikke-katalysert pyrolyse reaksjon.

Vanlig pyrolyse reaksjon (uten katalysator) er ikke effektiv nok til å konvertere lignin til biodrivstoff (olje form) og rene kjemikaler<sup>[48]</sup>.

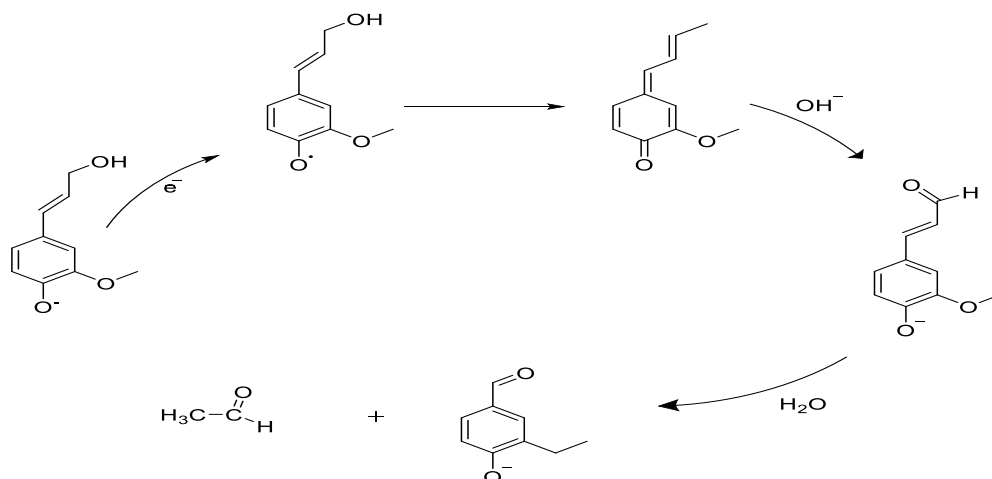
Reaksjonseffektiviteten har vist seg å øke når pyrolysen skjer under hydrogen ( $H_2$ ) atmosfære. Pyrolyse reaksjon som er katalysert av hydrogen er kjent som hydrogenolyse. Hydrogenolysen gir mindre forkulling, og bedre produktkvalitet<sup>[49-50]</sup>. Sammenlignet med vanlig pyrolyse observeres større produksjon av monofenoler, og bedre netto konvertering ble rapportert. Biodrivstoffer fra hydrogenolysen er mer kjemiske stabilt, og produktene inneholder mindre oksygen<sup>[6]</sup>.

Kjemiske-katalysert depolymerisering har ført til bedre produktselektivitet<sup>[39]</sup>. Generelt kan men dele det i fem kategorier, basert på kjemikaler som brukes som katalysator. Fragmentering av lignin der en sterk base benyttes som katalysator er kalt base - katalysert depolymerisering (BCD)<sup>[34]</sup>. Ofte er natrium hydroksid (NaOH) benyttet, men andre baser som kalium hydroksid (KOH) og kalium karbonat ( $K_2CO_3$ ) har også vært rapportert<sup>[51]</sup>. Reaksjonen foregår normalt under høyt trykk, med temperatur over  $300^\circ C$ <sup>[39]</sup>. Produkter fra BCD er aromatiske forbindelser som har lavt oksygen innhold. For hydrogenolyse av lignin er BCD ofte involvert av Lavioe *et al*<sup>[52]</sup>. har brutt ned lignin som ble isolert fra barken ved bruk av hydrogenolyse, der reaksjonen var katalysert med base. Resultatet var rikelig produksjon av aromatiske monomer. Hovedprodukter som var rapportert er catecol, og forbindelse **8** og **12**. Fordelen med BCD er at reaksjonen skjer ved høy pH-verdi, noe som kan hindre repolymerisering av fragmentene. Likevel kan det dannes biprodukter som gjør at sluttproduktet kan være kompleks og rensing vanskelig<sup>[34,39]</sup>.

Syre var først bruk under lignin feltet for separasjon av lignocellulose- komponenter<sup>[34,39]</sup>. Det var Hewson og Hibbert<sup>[53]</sup> som publiserte om bruk av syre for å separere lignin på 1940-tallet. Lignocellulose ble behandlet med organisk syre og alkohol for å dekomponere. Siden de brukte lav temperatur ( $70^\circ C$ - $200^\circ C$ ) ble ikke lignin nedbrutt, men de klarte å isolere polysakkarider fra ligninfraksjonen. I dag er syre brukt som katalysator ved degradering av lignin. I prinsippet er aryl-eter bindinger brutt gjennom hydrolyse. Ved tilstedeværelse av syre i systemet, vil det dannes av  $H_3O^+$  ioner.  $H_3O^+$  ionene gjør det lettere for hydrolyse av  $\beta$ -O-4 bindinger. Tidligere studier har indikert at syre-katalysert reaksjon er mer kinetisk favorisert enn BCD. I tillegg ble det observert mer signifikant utbytte av produkter ved bruk av lavere temperatur<sup>[34]</sup>. Vanligvis

skjer reaksjon ved en temperatur mellom 360°C til 400°C, og normal reaksjonstid er mellom 2 til 4 timer<sup>[39]</sup>. Maursyre og eddiksyre er de mest vanlige syrene som benyttes. Metoksifenoler, catecoler, og fenol monomer blir ofte rapportert som reaksjonsprodukt <sup>[34,54]</sup>.

Depolymerisering av lignin der nedbrytingen skjer via oksidasjon er ofte katalysert av metaller (eller metalloksid). Dette er kjent som metallisk-katalysert degradering. For at reaksjonen skal gå, kreves det at system inneholder hydrogen kilde (i form av vann eller alkohol). Hydrogen kilden er viktig både for bryting av aryl-eter bindinger, og for å resirkulering av metall-katalysator til metallform med oksidasjons tall på null<sup>[55-56]</sup>. Økning av produktsselektiviteten blir rapportert ved bruk av metall-katalysator. Et eksempel er produktene som er aldehyder. Produksjon av aldehyder er mer stabil når alkali-metall benyttes som katalysator. Produksjon av vanillin er større ved bruk av alkali-metall katalysator sammen med nitrobenzen og oksygen<sup>[41,57]</sup>.



Skjema 2: Illustrasjon av reaksjon mekanisme for produksjon av vanillin, katalysert av alkalimetaller.

Metaller kan også brukes som bi-katalysator for fragmentering av lignin. Xu *et al*<sup>[58]</sup> brukte for eksempel platina metall (Pt/C) sammen med syre-katalysator, for å depolymerisere organosolv lignin. Konsekvensen ble en økning i produksjonen av guaiacol (**8**) monomer. Fordelen med denne metoden er at reaksjonen kan oppnås med lavere temperatur. Grunnen til dette er at reaksjonen blir optimalisert med metaller og aktiveringsenergien blir redusert<sup>[39]</sup>. Et eksempel er der bruk av nikkell (Ni) i kombinasjon med syre-katalysert degradering har ført til 75-95% selektivitet av (**8**), ved en reaksjonstemperatur på 200°C <sup>[19,55]</sup>.



Lignin kan brytes ved mildere kondisjon, der reaksjonstemperaturen er lavere enn 250 °C. dette kan oppnås under ioniske-katalysering reaksjon. Dette feltet i lignins kjemi kalles for «*Ionic Liquids-Assisted Lignin Depolymerization (ILs)*»<sup>[34,39]</sup>. Både organisk-, og uorganiske- ioniske løsninger kan benyttes. Det er anioner som har katalysator egenskaper, ettersom de er nukleofil som kan effektivisere lignin bindingene og gjøre det mulig å bryte. Noen av IL kan bruke som katalysator, samtidig som den kan brukes som løsningsmidler. IL er dermed mer grønn kjemi. [HMIM][Cl] er et eksempel på ioniske løsninger som både kan brukes som løsningsmidler, og katalysator. Denne ioniske løsningen kan indusere bryting av aryl-eter bindinger allerede ved temperatur på 110-150°C<sup>[34]</sup>. Metall som bi-katalysator kan øke reaksjonseffektiviteten til IL. Dette er bekreftet med arbeidet til Stark *et al.*<sup>[59]</sup>, der organosolv lignin var behandlet med ([EMIM][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>])-løsning, med Mn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> som bi-katalysator. Resultatet har påvist at reaksjonen var mer effektiv med tilstedeværelse av metall-katalysator, og 11.5% av produktene som ble rapportert var (DMBQ), der reaksjonstemperaturen var 100°C.

Superkritisk væsker har egenskaper som hensiktsmessig kan bruke for lignins valorisering<sup>[7,39]</sup>. Tidligere observasjoner av monomeriske produktene var lavt, men stor andel av forkulling ble observert med denne metoden<sup>[60-61]</sup>. Forkulling kan allikevel reduseres ved å addere til systemet. Reaksjonsmekanismen er drevet av hydrolyse etterfulgt av dealkylering. Bruk av fenol som løsningsmidlet kan hindre re-polymerisering av lignins fragmenter, dermed mindre forkulling<sup>[41,62]</sup>. Slik som IL, reaksjonseffektivitet kan øke med metall-katalysert. Haung *et al.*<sup>[63]</sup> har publisert en artikkel i 2014, der lignin ble fragmentert med superkritisk etanol. Systemet var katalysert med CuMgAlOx. Det ble rapportert 23% utbytte i form av aromatiske monomer, og ingen forkulling ble observert. Det ble videre konkludert at metodens effektivitet er bedre med bruk av supekritisk etanol, enn når superkritisk metanol er benyttet.

## 1.2 Klason lignin:

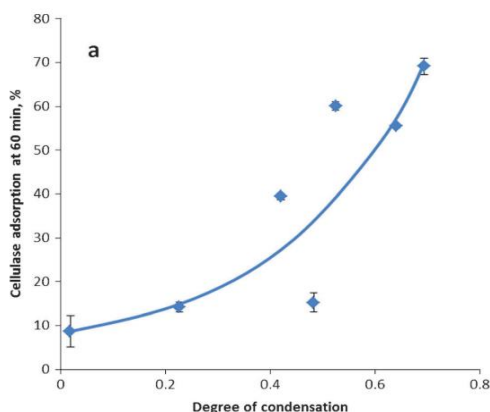
Klason lignin brukes som analytisk standard for kvantitativ analyse av lignin. Forbindelsen er framstilt fra syreekstraksjon av plantebiomasser, altså kjent for syre-hydrolyse metode.

Konsentrert syre som svovelsyre (72% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) er benyttet, gir komplett hydrolysering av karbohydrater til vannløselige monokarbohydrater. Resten av plantekomponentene er Klason lignin. Metoden regnes som en intuitiv metode for kvantitativ analyse<sup>[65]</sup>, men ikke for karakterisering av lignin. Det er fordi refluksering med sterk syre kan, i noe grad degradere Klason lignin<sup>[14]</sup>.

## 1.3 Syre katalyse kondensasjonsreaksjon:

### 1.3.0 Generelt:

Som det er blitt nevnt tidligere, nedbryting av lignocellulose ved bruk høy temperatur kan føre til kondensasjon av lignin fragmenter. Kondensasjonsreaksjon alternerer lignin struktur, samtidig blir nedbrytings prosesser mindre effektive<sup>[6,22]</sup>. Robert *et al*<sup>[66]</sup> har rapportert at, under dampeksplasjon kan lignin inngå auto-hydrolyse. Reaksjonen er katalysert av organiske syre som kan bli danne under prosessen. Det ble observert reduksjon av  $\beta$ -O-4 bindinger, men økning C-C bindinger, noe som indikerte kondensasjon av lignin fragmentene. Syre-behandling av lignin fører ofte til repolymerisering av lignin. Senere studier har antydnet at, kondensasjon av produkter også kan observere under basisk kondisjon<sup>[19,67]</sup>. Flere metoder har blitt utforsket for å redusere kondensering av lignin produktene. Bruk av formaldehyd for eksempel har vist seg å kunne stabilisere både karbokationer og deaktivere aromatisk nukleofil. Produkter i form av monomer ble oppgitt med 47-78% utbytter, noe som er 3 til 10 ganger større enn vanlig syre-katalysert nedbryting<sup>[22]</sup>.

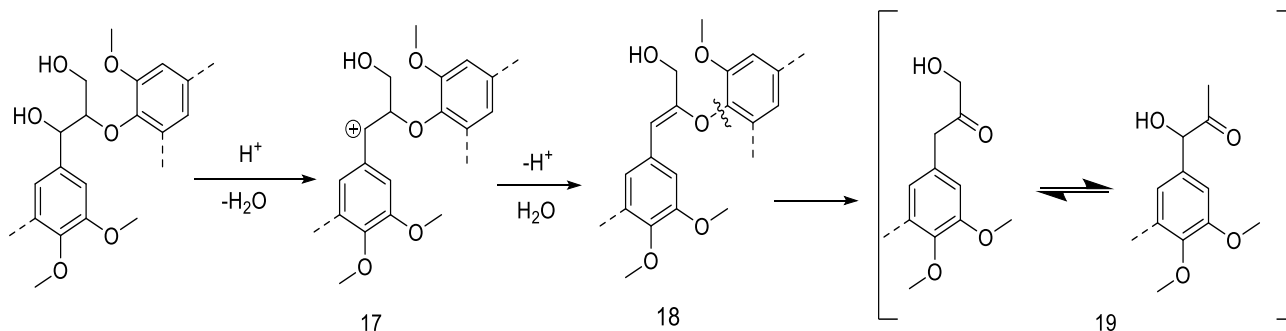


Figur 1.3-1: Relasjon mellom adsorpsjon av cellulase, og grad av kondensasjon under enzymatiske hydrolyse av biomasser<sup>[68]</sup>

Produkter av lignin som er i kondensert form, kan inhibere enzymatiske aktivitet<sup>[68-69]</sup>. Studier om effekter av lignins kjemi til enzymatisk hydrolyse av biomasser, har vist at enzymer kan bli adsorbent av lignin, og lignin derivater kan deaktivere enzymer i væske fase<sup>[70-72]</sup>. Enzyms effektivitet reduseres med økning av kondensasjonsgrad, og lavere utbytter observeres<sup>[68]</sup>. Figur 9 viser en sammenheng mellom grad av kondensasjon i lignins struktur, med aktiviteten til cellulase under enzymatiske behandling av biomassene.

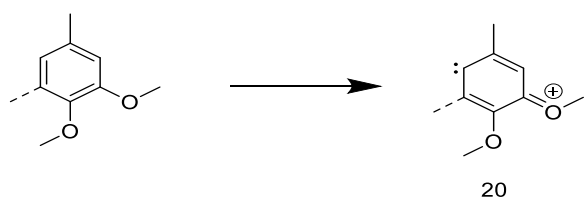
### 1.3.1 Mekanisme:

Det er flere mekanismer som blir rapportert for re-polymerisering av lignins derivater. Generelt er kondensering av lignin et resultat av elektrofil substitusjonsreaksjon, og reaksjon er en S<sub>N</sub>1 reaksjon. Syre-katalysert degradering av lignin polymer, gjør det lettere for hydrolysering av β-O-eter bindinger<sup>[28,73-74]</sup>. Aryl-eter bindingene dermed brytes, og dannes et C<sub>α</sub>-carbokation (**17**) som mellomprodukt. Lignin inneholder flere nukleofile grupper som kan reagere for å danne kovalente C-C bindinger. Et av nukleofile grupper som ofte ble rapportert, er Hibbert ketoner(**19**)<sup>[2,19,74]</sup>. Hibbert ketoner danner fra enol-eter intermediate (**18**).



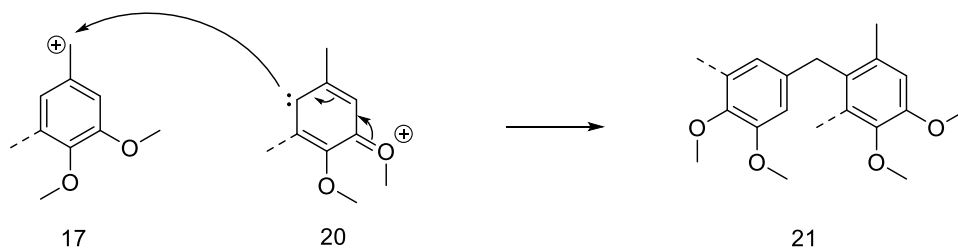
Skjema 3: Dannelse av Hibbert ketoner (**19**) fra et enol-eter intermediate (**18**), og karbokation med syre katalysert<sup>[67]</sup>.

Reaktiv nukleofil kan også stramme fra selve aromatiske ringer. Dette er effekten av hybrid resonans av metoksilert aromater. C<sub>6</sub>-posisjon er ofte rapportert som reaktivt bindingssted (*para*-posisjon til metoksi - gruppe)<sup>[1,66]</sup>.



Skjema 4: Dannelse av aromatiske reaktiv nukleofil<sup>[1,22]</sup>

Et av mulige produktene fra kondensasjonsreaksjon av lignins derivatene er difenylmetan analoger (**21**) er et mulig produkt fra kondensasjonsreaksjon. Dette er reaksjon av karbokationer, som reagerer med reaktiv aromatiske ringer gjennom elektrofil substitusjon.



Skjema 5: Reaksjonsmekanisme for dannelse av produkt i form av difenylmetan under kondensasjonsreaksjonen<sup>[1]</sup>.

## 1.4 Mikrobølgeoppvarming:

### 1.4.0 Generelt:

I 1986 kom den første publikasjonen om bruk av mikrobølger i organisk syntese, siden da har antall publikasjoner økt. Dette feltet av kjemi kalles i dag for «Microwave-Assisted Organic Synthesis» (MAOS)<sup>[75a]</sup>. De fleste publikasjonene har rapportert at bruk av mikrobølgeoppvarming føres til reduksjon av reaksjonstid, og energiforbruk mens utbyttet er forbedret.

I forbindelse med tradisjonell oppvarming vil prøvebeholdere først varmes opp før gassene eller væsken i varmebadet, dette krever mye energi og reaksjon vil være tidskrevende. Mikrobølgeovn derimot overfører energi direkte til molekyler i prøven uavhengige av termiske konduktivitet til prøvebeholderne<sup>[76]</sup>. På denne måten medføres til en bedre kontrollering av reaksjonsparameter, som igjen økes reprodusebarhet av reaksjoner. Mikrobølgereaksjonene er betraktet som trykkreaksjoner ettersom de utføres i lukket kar ved høy trykk, og reaksjoner kan oppnå temperaturen som er langt over normalt kokepunkt til løsningsmidlet<sup>[75c]</sup>.

### 1.4.1 Mikrobølger:

Mikrobølger er en form av elektromagnetiske energi<sup>[76]</sup> som har frekvensområdet 0.3-300GHz, altså ligger mellom infrarødt og radiobølger på det elektromagnetiske spekteret. Det inneholdes

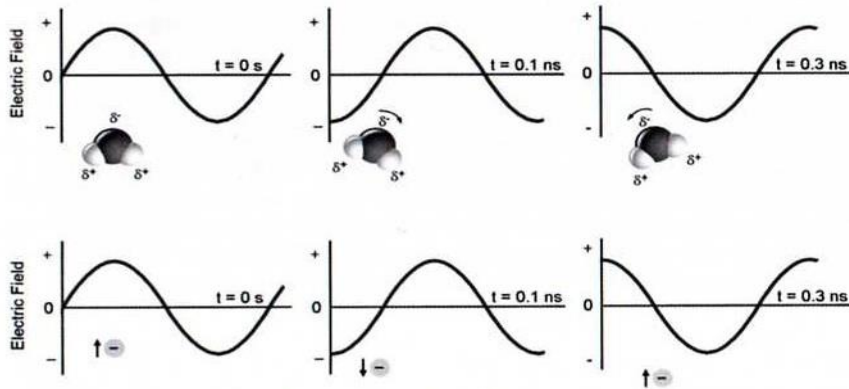
både elektrisk-, og magnetiske komponent. Likevel er den elektriske komponenten hovedgrunnlaget for oppvarming av prøven<sup>[75b]</sup>. Innenfor organisk syntese brukes alle kommersielle mikrobølgeovner frekvensen på 2,45GHz, dette for å unngå interferens fra for eksempel mobiltelefon. I tillegg er energi ved denne frekvensen mindre enn «Brownian motion» slik at molekylærbindinger ikke kan brytes<sup>[75b,76,77a]</sup>.

Bestrålinger av mikrobølge på et materiale gir resultat i form av absorpsjon, transmisjon eller refleksjon av energistrålingen. Oppvarmingshastighet til en prøve er knyttet til dens evne til å absorbere energi, hint dielektriske materialer som har sterkt absorpsjon vil varme opp raskt. For en raskest oppvarming egner seg at prøvebeholdere ikke absorberes energi, men er transparent mot mikrobølger.

#### 1.4.2 Oppvarmings-mekanismer:

Mikrobølgeoppvarming varmer prøver gjennom to mekanismer: dipol rotasjon (også kjent som dipol polarisering), og ionisk konduksjon. Fenomen «dielektrisk oppvarming»<sup>[75b]</sup> kan derfor forklare mikrobølgeoppvarming best. Oppvarmings mekanismene for mikrobølgeoppvarming følger samme prinsippet. Hvor det er interaksjon mellom ladning molekylere og mikrobølges elektriske komponenten. Ladning molekylene kan være i form av dipolmolekyl eller ionisk molekyl.

Under påvirkning av et ytre elektrisk felt, vil dielektriske molekylere inngå dipolmoment<sup>[75a,1b]</sup>, resultatet er en forskyvning av ladning og dannelse av dipolmolekylere. Disse dipolene vil hele tiden prøve å stille seg etter det elektriske feltet, og svinger etter feltet når det oscillerer dannes dipols rotasjon. For at det skal avgi varmet kreves at det dannes faseforskjell mellom feltet og dipolene, det vil si at elektrisk feltet må være i ferd med å alternere mellom positiv og negativ mens molekylene får stilt seg innen i feltet. Prøven vil ta opp feltenergi og konvertere elektriske energi til kinetisk energi, resultat er molekylær friksjon, og kollisjoner noe som avgir varme. Varmen som generes gjennom friksjonskrefter mellom molekylene på grunnen av økning i rotasjonshastighet kalles dielektrisk tap<sup>[75b,78]</sup>. Oppvarming av ioniske forbindelser følger det samme prinsippet, der ioniske ladningen oscilleres etter elektrisk feltet og kollideres for å generere varme.



Figur 1.4-1: Påvirkning av mikrobølge til ladnings/ dipol molekyler for å generes varme<sup>[75b]</sup>.

### 1.4.3 Dielektrisk egenskaper:

Mikrobølgeoppvarmings effektivitet bestemmes av dielektrisk egenskaper til prøvene. Disse egenskapene er knyttet til både frekvens og temperatur. De er definert som tapsfaktor  $\tan \delta$ , hvor  $\delta = \epsilon'' / \epsilon'$ , der  $\epsilon'$  er dielektrisk konstant og  $\epsilon''$  er dielektrisk tap, det er tapsfaktor som bestemmer et stoffs evne til å konvertere elektromagnetiske energi til varme<sup>[75b]</sup>.

Dielektrisitetskonstant ( $\epsilon'$ ) beskrives kapasitet et stoff har til å absorbere energi fra elektromagnetisk strålingen, dielektriske tapt ( $\epsilon''$ ) fortelles hvor effektiv et stoff kan omdannet mikrobølgeenergi til termisk energi, det vil si hvor mye varme den kan avgi. Denne parameteren er derfor best å bruke for å angi hvor rask et løsningsmiddel vil nå ønskende temperaturen<sup>[78]</sup>.

### 1.4.4 Mikrobølgeeffekter:

Det har vært diskusjon om hvilke effekter mikrobølge har på reaksjoner, tema om spesifikk- og ikke-termiske mikrobølgeeffekter stod sentralt under debatten. I dag er det blitt enighet om at effekter av mikrobølger på reaksjoner innen organiske syntesen er resultatet av termiske fenomen<sup>[79]</sup>.

Dielektrisk oppvarming føres til rask temperaturendring, dette er en termisk effekt. Ettersom det er kun effekten på temperatur kan den oppnå med tradisjonell oppvarming. Spesifikk mikrobølgeeffekt er definert som effektene som ikke kan oppnås ved bruk av konvensjonell oppvarming<sup>[75d]</sup>. Eksempel på denne type effekten er superoppvarming, der løsemidler kan varme opp ved høyere temperatur enn normalt kokepunktet uten koking. Andre eksempel er «hot

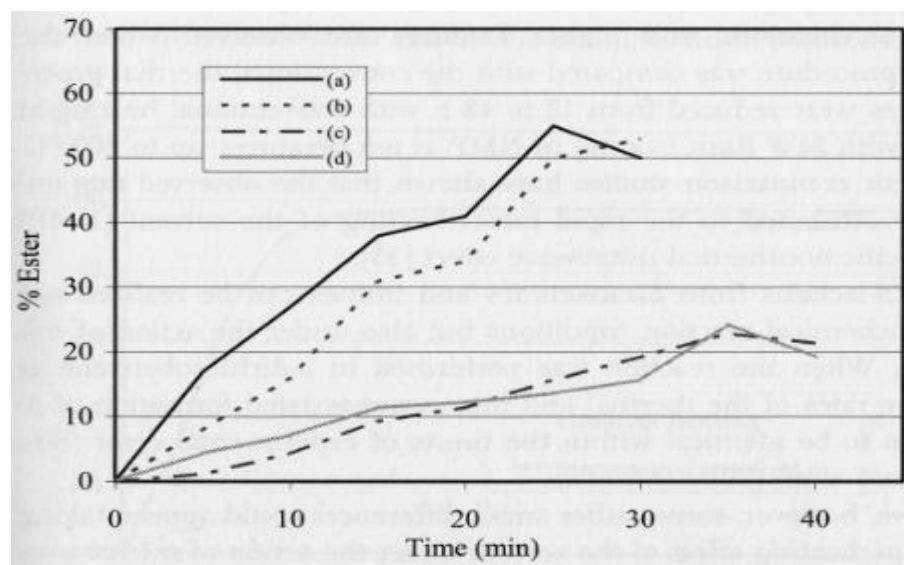
spots» som skjer når det ikke er homogen fordeling av energiintensitet dermed vil enkelte området ha mer energi, konsekvensen er et område med høyere temperatur i et kort øyeblikk, for å oppnå termisk likevekt vil energien fort blir avgitt<sup>[75d,80]</sup>.

Ikke-termiske mikrobølgeeffekt og spesifikk mikrobølgeeffekt brukes ofte om hverandre, ulike forskningsgrupper kan ha ulike definisjoner av disse begrepene<sup>[79]</sup>. Generelt er den definert tidligere som effekten på reaksjonsentropi og aktiveringsenergi<sup>[75d,77c]</sup>. Kappe *et al.*<sup>[79,81]</sup> har påviste at denne type effekten ikke eksisteres. Det som tidligere var rapportert, var en del av den termiske effekten. Kappe har videre påstod at selv om spesifikk mikrobølgeeffekten eksisteres, er denne fenomen sjelden observert og den har liten praksis relevant for organisk kjemi<sup>[79]</sup>.

#### 1.4.5 Valg av løsningsmidler:

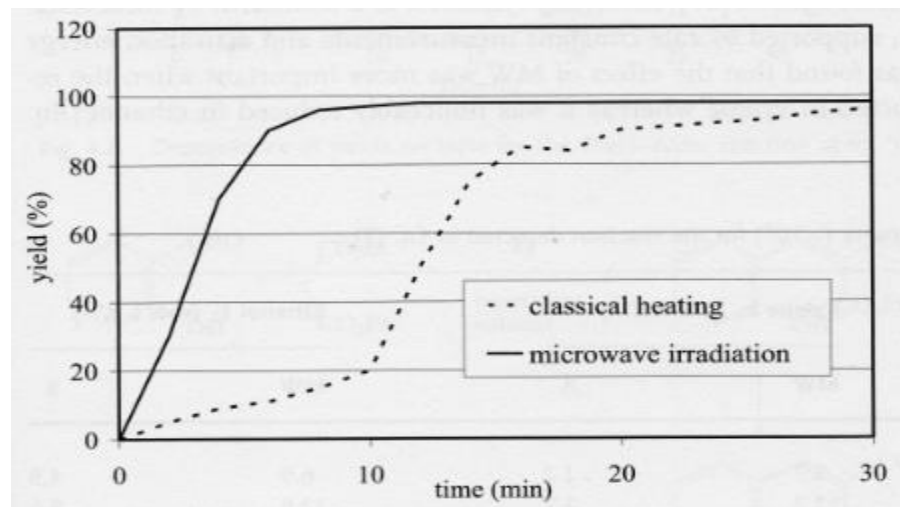
Valg av løsningsmiddel har stor betydning for oppvarmingseffektivitet og mikrobølgeeffekt. Dersom reaktantene ikke er polar eller har dipolmoment egenskap, må en brukes polart løsningsmiddel for å få oppvarming.

Ved bruk av polart løsningsmiddel vil elektromagnetiske energi overføres til løsningsmiddelet, og reaktanter vil få energien som avgis av løsningsmiddelet. Dette vil påvirke reaksjonshastighet, slik at det er omtrent samme hastighet som observert med konvensjonelle oppvarming.



Figur 1.4-2: Sammenligninga av reaksjonsutbytte ved bruk av polart løsningsmidler der (a) og (c) bruker konvensjonell oppvarming, men (b) og (d) benytter mikrobølgeoppvarming<sup>[77c]</sup>.

Ved bruk av ikke-polart løsningsmiddel vil reaksjoner gir resultatet som er annerledes enn tradisjonelle oppvarming. Dette skyldes at løsningsmiddelet vil være transparent for mikrobølgestråling, energien vil absorbere av de polare reaktantene og løsningsmiddelet vil få energi som avgis fra reaktantene. Dermed kan reaksjoner varme opp med mikrobølgeoppvarming uten bruken av løsningsmiddel dersom minst en av reaktantene har dipol-egenskap eller kan inngå dipolmoment, noe som betyr at det er en del av grønn kjemi.



Figur 1.4-3: Reaksjonsutbytte mot tid ved syntese av 3,5-diphenyl-4-amino-trizole med upolart løsningsmiddel ved mikrobølgeoppvarming og tradisjonell oppvarming<sup>[77c]</sup>.

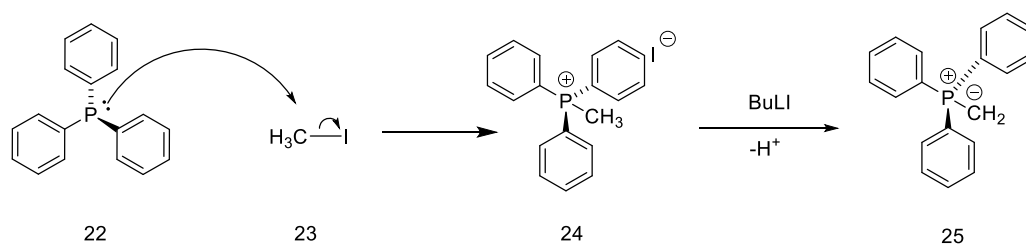
## 1.5 Kjemisk bakgrunn:

### 1.5.0 Wittig reaksjon:

En av de viktigste reaksjonene for olefinering av karbonylforbindelser, er Wittig reaksjonen<sup>[83a,84a]</sup>. Reaksjonen gir et olefin som produkt. det betyr at produktet inneholder alkene (C=C binding). Wittig reaksjonen gir et alkene fra et aldehyd eller et keton<sup>[84a]</sup>. Dette er en form substitusjons- reaksjon hvor nukleofilen er et fosfoniumylid. En forbindelse der naboatomer har henholdsvis en positiv ladning, og en negativ ladning, er definert som et ylid<sup>[83a]</sup>.

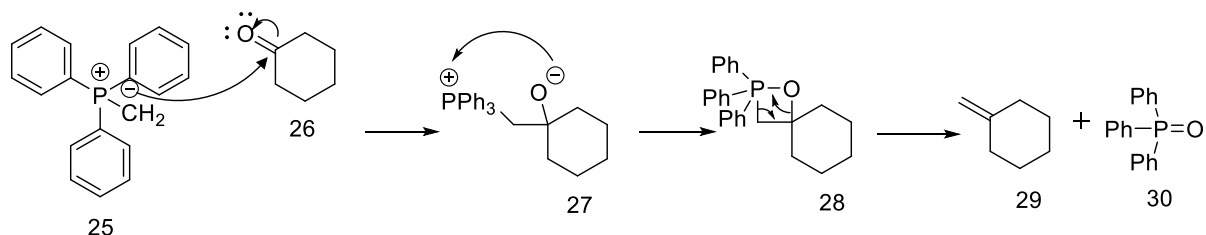
Deprotonering av fosfonium-salte med base som BuLi, eller NaH gir fosfoniumylid. Saltet er laget av fosfin, vanlig med trifenyfosfin, og et alkylhalide via S<sub>N</sub>2-reaksjon. Fosforatomet har positiv ladning, samtidig som den er bundet til trifenyl, derfor økes syre egenskap til  $\alpha$ -hydrokarbon. Saltet kan dermed deprotonere til ylid ved bruk av moderate base<sup>[83a]</sup>.





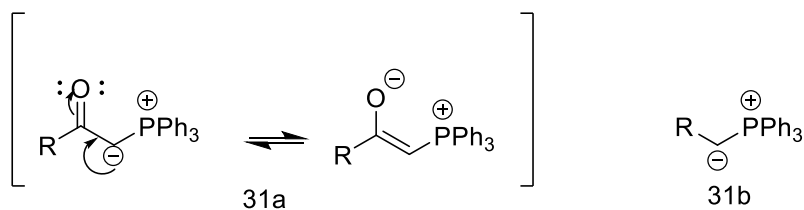
Skjema 6: Reaksjon mekanisme for dannelse av trifenyfosfoniumylid (25) er trifosfin (22), og alkylhalidet (24) katalysert av base.

I fosfoniumylid-formen,  $\alpha$  vil -karbon ha negativ ladning og virker som karbanion. Det vil angripe karbonylkarbonet og gir zwitterion av som fosforbetanine(27)<sup>[85]</sup>, der oksygen har negativ ladning mens positiv ladning på fosforatomet. Det vil danne nytt binding mellom oksygen og fosforatomet, gir oxafosfetan(28)<sup>[85]</sup> som et nytt mellomprodukt. Oxafosfetan er ustabil ettersom den har en firering struktur. Dette medfører bryting av ringstruktur for å danne et alken(29), og et fosfinoksid(30) som biprodukt<sup>[83a),84a)]</sup>. Wittig-reaksjonen er drevet av dannelse av fosfioksidet. Dette oksidet inneholder enn P=O-binding, som er en av de sterkest dobbeltbindingene med bindingsenergi på 575 kJ/mol<sup>[83a)]</sup>.



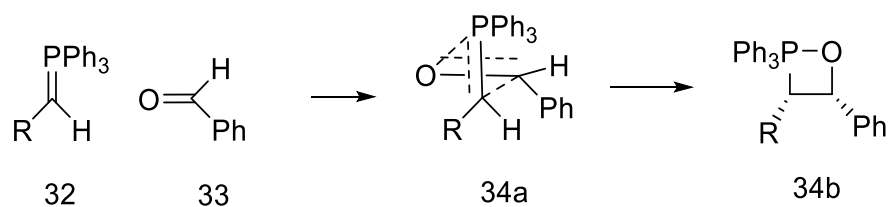
Skjema 7: Olefinering ved bruk av Wittig reaksjon.

Stereokjemi av olefin kan kontrollere med Wittig reaksjon<sup>[84a)]</sup>. Produkt konfigurasjon er bestemt av ylidet. Generelt kan man dele ylidet i to grupper: stabilisert og ikke-stabilisert gruppe. Hvis det er en elektronstiltrekkende gruppe som kan stabilisere karbanion, regnes ylidet som stabilt<sup>[86]</sup>, og *E*-konfigurasjon er preferert.



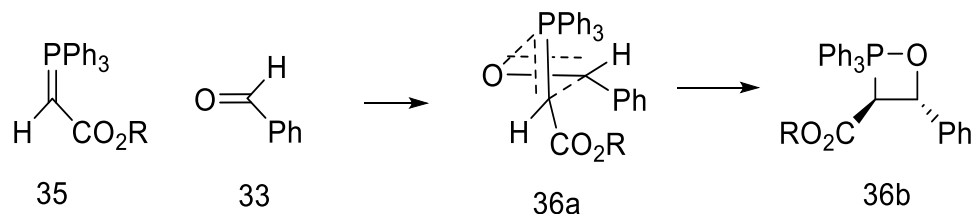
Skjema 8: Eksempler på stabilisert (**31a**), og ikke stabiliserende (**31b**) ylid

To diastereoisomerer av oxafosfetan kan bli dannet under reaksjon, avhenger av sterisk hindring mellom molekylene<sup>[87]</sup>. Ved bruk av ikke-stabiliserte ylid er *syn* diastereoisomeren av oxafosfetan (**34**) favorisert. En mulig forklaring til dannelse av *Z*-stereospesitet er, at ikke-stabilisert ylid angriper vinkel rett til karbonylatomet for å unngå sterisk hindring mellom de store substituentene. Dette vil også brytes via *syn*-eliminering, dermed får man produkt med *Z*-konfigurasjon<sup>[83a)]</sup>.



Skjema 9: En mulig forklaring for dannelse av *Z*-konfigurasjon produkter.

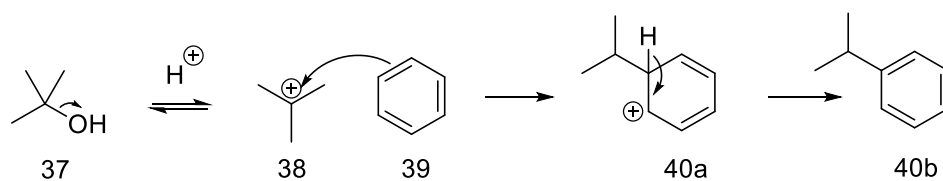
*E*-konfigurasjon er derimot dannet når ylidet kan stabilisere anionen. Dannelse mekanisme er fortsatt uklart, men årsaken er trolig *anti*-diastereoisomeren av oxafosfetan (**36**). Tidligere var det et forslått at *anti* oxafosfetan danner under termodynamisk kontroll, men senere studier har påpekt at, denne stereoselektivitet også skjer under kinetisk kontroll. Elektrisk frastøtte mellom elektronnegative grupper formeres *anti* oxafosfetan, og dannes produkt med *E*-konfigurasjon<sup>[83a)]</sup>.



Skjema 10: En muligens mekanisme for *E*-stereoselektiv olefin.

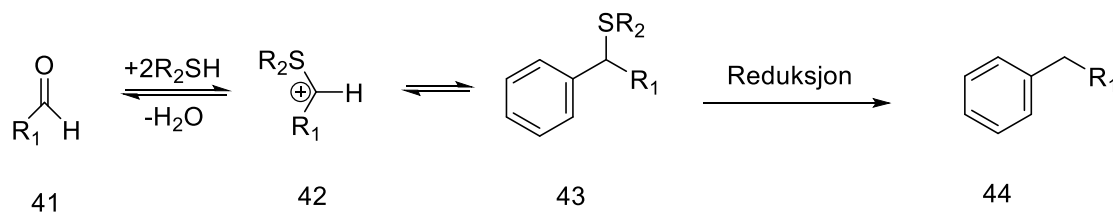
### 1.5.1 Friedel-Craft reaksjon:

Aromatiske substitusjonsreaksjon der elektrofil er et karbokation, er kjent som Friedel-Crafts alkylering<sup>[84b]</sup>. Alkylhalide benyttes ofte som en alkyleringsforbindelser, og reaksjonen er katalysert av Lewis syre eller Brønsted syre. Alkylert produkter fra andre organiske forbindelser, som for eksempel alkohol<sup>[88]</sup>, ester<sup>[89]</sup> og aldehyd<sup>[90]</sup> har også blitt rapportert. Siden aromater er stabile, er selve reaksjonen en S<sub>N</sub>1 reaksjon. Karbokationer har stor betydning for reaksjonsutbyttet og produktsstereokjemi. Kationer kan inngå isomerisering for å danne et mer stabilt karbokation. Innføring av en primære karbokation dermed og har derfor alltid vært en utfordrende med klassiske Friedel-Crafts alkylering<sup>[91]</sup>.



Skjema 11: Reaksjonmekanisme for tradisjonelt Friedel-Craft reaksjon ved bruk av tertiær alkohol (37)

Reduktiv alkylering ble senere innført av Parnes *et al*<sup>[91]</sup>, der det er direkte innføring av primæralkyl substituent til 17β-østradiol. Tioniumion (**42**) brukes som elektrofil gruppe. Ionen produseres *in situ* fra aldehyd, og tiol under mild syre-katalysert. Tioniumionen adderes til aromater via substitusjon reaksjon, dannes 1-(alkyltio)alkylarenes (**43**). Dette mellomproduktet kan redusere til benzyl eller alkylarene. Reaksjonen er effektiv, og er svært kjemoselektiv.



Skjema 12: Illustrasjon for reduktiv alkylering ved bruk av tioniumion som elektrofil.

### 1.5.2 Hammett ligning:

Teori om at reaksjonshastighet kan ha noe sammenheng med likevektkonstant til en reaksjon, ble innført av Loius P. Hammett i 1935<sup>[92]</sup>. Han publisert senere at, substratsstrukturer kan ha innvirkning til reaksjonsreaktivitet, og Hammett ligning ble deretter innført i organisk kjemi. Ulike benzosyre derivat ble brukt for å illustrere at substituenten kan påvirke

substratreaktivitet<sup>[93]</sup>. Organiske kjemi bruker ligningen for å relatere substratsreaktivitet til reaksjonshastighet og Gibbs-fri energi.<sup>[94]</sup>

Relasjon mellom Gibbs-fri energi og substituentene kan uttrykkes som:  $\log\left(\frac{K_x}{K_H}\right) = \sigma\rho$ , der  $K_x$  er likevektkonstant (syrekonstant) for benzosyre med et gitt X-substituent, og  $K_H$  er likevektkonstant for benzosyre med hydrogen som substituent. Siden substrater kan påvirke reaksjonshastighet, Hammett ligningen kan dermed uttrykkes med kinetisk energi som:  $\log\left(\frac{k_x}{k_H}\right) = \sigma\rho$ , der «k» er kinetiskkonstant for reaksjon.

Parameter « $\sigma$ », definerer evne som substituent X har til å stabilisere anion, altså syrestryk til benzosyre. Et gitt substituent har spesifikk verdi av  $\sigma$  for meta-, og para posisjon. Høy verdi av  $\sigma$  indikeres at substituentet er elektronstiltrekkende, dermed sterke som syre. For substituent som er elektrons donerende vil ha lav  $\sigma$ -verdi, og indikeres svak syre. Induktiv effekt, og dannelse av konjugert system med benzen ringer kan lese av denne parameteren. For eksempel  $-\text{OCH}_3$  har  $\sigma_{\text{meta}}$  på 0.11, og -0.29 ved  $\sigma_{\text{para}}$  noe som betyr, at *para* metoksilert benzosyre er svakere syre enn *meta* metoksilert benzosyre<sup>[83d]</sup>. Effekter av et substituent på reaksjonshastighet kan tolkes fra « $\rho$ ». Parameteren er tangent når logaritme av kinetiskkontant plottes som en funksjon av  $\sigma$ . Høy  $\rho$ -verdi tyder, at substituentet er med på å øke reaksjonshastighet, og syre konstant slik at reaksjon kan oppnå raskere.

## 2 Resultater og diskusjon:

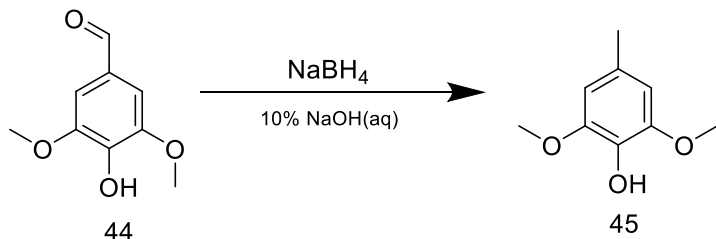
### 2.0 Generelt:

Syntese av difenylmetan gav et kompleks råprodukt. Spektrale data til ulike fenoliske difenylmetan derivatene har påvist, at det ble dannet av biprodukt.  $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR spekter til biproduktene var kompleks. Dette kan indikere at biproduktene ha dissymmetri i struktur eller er bygget av flere aromatiske ringer. På grunn av det er et tidsbegrensende prosjekt, strukturbestemmelse av biproduktene dermed kunne ikke gjennomføres.

Mikrobølgeovn ble benyttet som hoved oppvarming metoden for syntese av difenylmetan. En del av reaksjonene ble også utført med tradisjonell oppvarming, for å sammenligne reaksjonseffektivitet mellom oppvarming metodene.

Struktur av produktene ble kun identifisert med  $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR. Det som var planlagt, produktene skulle bli analysert med GC, HRMS, og andre type spektroskopi (som IR) for å bekrefte endelige strukturene. Dette kunne ikke bli utført på denne tidsbegrensingen.

## 2.1 Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metylphenol (**45**):



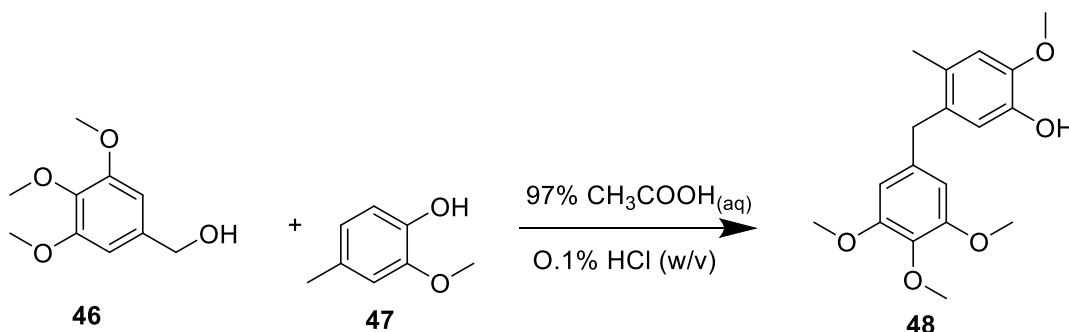
Skjema 13: Reduksjon av 4-Hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyde (**44**) til 2,6-dimethoxy-4-methylphenol (**45**).

Metoden er basert på arbeidet til Shimada *et al*<sup>[1]</sup>. Forbindelsen, **45** var tidligere syntetisert for å bruke som en modellforbindelse for S-enhet monolignol (**72**).

Syntese av (**45**) ble utført flere ganger, der det høyest av reaksjonsutbytte er 70%, like bra som det som ble oppgitt på litteraturen<sup>[1]</sup>. I første omgang ble syntesen gjort med dobbelt mengde av kjemikaler, men resultat ble dårligere enn det som var forventet. Det beste utbyttet ble oppnådd i andre omgang, der mengde av kjemikalene ble halvert. For øvrig var de spektrale data ( $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR) av produktet i overensstemmelse med struktur.

## 2.2 Syntese av difenylmetan:

### 2.2.1 Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol (**48**):



Skjema 14: syntese av difenylmetan (**48**) fra 3,4,5-Trimetoksibenzyl alkohol (**46**) og 2-Metoksi-4-metylphenol (**47**).

Difenylmetan (**48**) tidligere ble syntetisert (utbyttet var ikke oppgitt) av Shimada *et al*<sup>[1]</sup>, som en modell forbindelse av lignin fragmenter. Det samme reaksjons betingelsen, basert på deres arbeid ble brukt i denne oppgaven.

Syntesen ble først utført med tradisjonelloppvarming, der prøven sto og reflux i oljebad. Reaksjonen ble utført flere ganger, og det var ikke vellykket. Det oppsto noen problemer med å oppnå ønsket temperatur. I litteratur var temperaturen oppgitt med 120°C<sup>[1]</sup>, men den høyeste temperaturen som ble oppnådd var mellom 116-117°C. Kokepunkt til eddiksyre, som ble benyttet som løsningsmiddel kan være en mulig forklaring. Denne syren har kokepunktet på 118°C, dermed lite sannsynlighet for å kunne oppnå den ønsket temperaturen.

På grunn av produktet ikke ble dannet etter 1 timer med oppvarming (reaksjonstid som var oppgitt i litteraturen), ble det vurdert om å forlenge reaksjonstid, og det ble tilsatt mer av syreblanding for å være sikke at det ble dannet carbokation. Den lengste reaksjonstiden var 65 timer, men resultat fra tynnsjikt-kromatografi tydet ingen reaksjon. Det ble antatt at benzylalkohol (**46**) kan være polymerisert. For alle tilfellers skyld ble NMR-spekter til utgangsstoffene tatt opp, og resultatene avkrefte antakelsen. Det kan dermed være trygg å forslå at reaksjonen ikke la seg å gjøre med tradisjonelloppvarming.

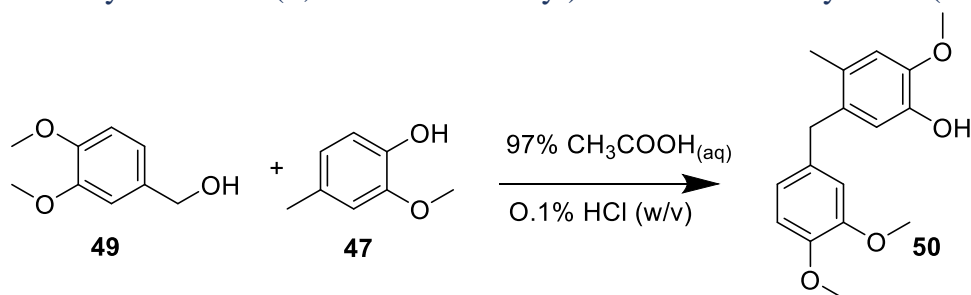
Lav termisk energi ble antatt for å være årsaken til at reaksjonen ikke gikk. Mikrobølgeovn kan varme opp en prøve ved temperatur som er høyere enn normalt kokepunkt<sup>[75c]</sup>. For å oppnå 120°C i temperatur ble MAOS benyttet. Syntesen gikk fint med bruk av MAOS, men råproduktet var komplekset. En av biprodukter var fenol **47** som ikke var blitt reagert.

Kolonnekromatografi gav difenylmetan (**48**) som hvitt krystaller. Reaksjonen ble utført flere ganger, men dårlig utbyttet ble observert. Det best utbyttet på 20%. En mulig forklaring kan være stabilitet av karbokationer. Arbeidet til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup> rapporterte, at karbokationer derivert fra lignins monomer **71** ikke er termiske stabilt, og det var rapportert en bedre reaktivitet ved bruk av lavere temperatur, og svakere syre. Kjemiske ekvivalent til reaksjonen var tilnærmet 1:1. Bedre produksjon kunne ha oppnådd ved å doble molaritet av benzyl alkohol (**46**), eventuell endre reaksjonstemperatur.

Utgangsmaterialene er tri-substituerte benzen-forbindelser, tett elektron-tetthet, molekylene har videre stor elektronsky. Sterisk hindring kan dermed være en mulig forklaring for lav utbyttene som var observert.

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen<sup>[1]</sup>. <sup>1</sup>H-spekteret viser 2 singlet ved henholdsvis 6.68 og 6.34 ppm. Singletene har begge integral på 2, dette antydte at det skjedde substitusjon via aromatiske ringer, og ikke gjennom OH-substituent.

### 2.2.2 Syntese av 5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksi-4-metylfenol (**50**):



Skjema 15: Syntese av difenylmetan (**51**) fra 3,4-dimetoksibenzyl alkohol (**49**) og fenol (**47**).

Metoden er basert på tidligere publisert arbeidet av Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Syntesen ved bruk av MAOS var vellykket. I motsetning til syntese av (**48**), gav denne reaksjonen beste utbyttet på 60%. Likevel var rå produkt kompleks, og ureagert av **47** ble observert.

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen<sup>[1]</sup>.

Biprodukt (fraksjon 3) var første mistenkte til å være det ønsket produktet, med utbyttet på 24%. Dette kunne ha skyldt fra ikke riktig kalibrering av spektret. For å optimalisere reaksjonen ble det vurdert om å øke reaksjonstemperatur. Temperaturer mellom 120-150 °C ble benyttet. Det førte til større produksjon av biproduktet, mens <sup>1</sup>H NMR-spekter ble mer kompleks. Spektrene ble derfor studert grundig og det viste at ønsket produktet var fraksjon 2. Basert på spektret som er vist på figur. 4.3-1 er signalene i området mellom 3.7 ppm. til 3.8 ppm. mindre kompleks enn spektret tatt av fraksjon 3. Videre stemte spektrale data til fraksjon 2 bedre med litteraturen.

Sammenheng mellom temperatur og produktene er oppgitt i tabell 1. Det som ble observert har indikert at den optimale temperaturen for produksjon av **50** er 120°C. Dannelse av biproduktet derimot er favorisert ved høyere temperatur. Resultatene viste også, at både ønsket produktet (**50**), og biproduktet var termiske ustabil ved temperatur over 140°C.

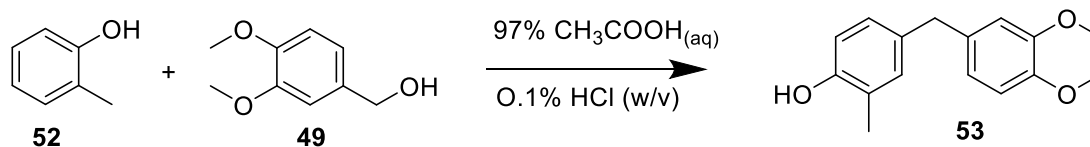


Tabell 1: utbytte av ønsket produktet (**50**) og forbindelsen som var først mistenkte som produkt fra ulike reaksjonstemperaturene.

Reaksjonstemperatur (°C)	Utbytte av ønsket produktet (%)	Utbytte av biprodukt (g)
120	60	0.31
130	38	0.33
140	40	0.27
150	29	0.22

For å kunne sammenligne reaksjonseffektiviteten mellom ulike oppvarmingsmetoder, ble reaksjoner også utført med tradisjonelle oppvarming. Igjen var det problemer med å oppnå 120°C. Oppvarmingshastigheten var veldig lavt, og den høyest temperatur som ble oppnådd var 105°C. Tynnsjikt-kromatografi av råproduktet gav spor for det ønskede produktet, men flere biprodukter var også blitt dannet. Videre separasjon av råproduktet kunne ikke være mulig å bli utført innenfor dette tidsområdet. Derfor ble ikke reaksjonsutbyttet beregnet, og det ble ikke bekreftet at MAOS

### 2.2.3 Syntese av 4-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-metoksifenol (**53**):



Skjema 16: reaksjonsskjema for syntese av **53**

Syntesen strategien er basert på arbeidet til Shaimada *et al.*<sup>[1]</sup>

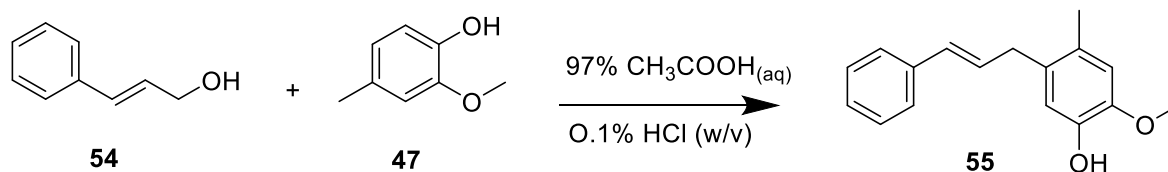
Til tross for at syntesene av difenylmetan **48**, og **50** gav resultater som var stor forskjell i utbytte. Det ble vurdert om å studere mer om reaksjonen. En ny reaksjon ble utført, der 2-metylphenol (**52**) benyttet som reaktant for elektrofil gruppe.

Reaksjonen gav utbyttet på 46%. Dette var to ganger større utbytte enn det som ble observert reaksjonen i kapittel 2.2.1. En mulig forklaring til at høyere utbyttet ble observert kunne være antall substituentene til reaktantene.

For syntesen av **48** ble forbindelsen **46** benyttet som reaktant. Karbokationene derivert fra denne forbindelsen vil være tri-substituerte. Derimot er karbokationene som dannes fra **49** di-substituerte slik at det vill ha mindre sterisk hindring under dannelsen av fenoliske difenylmetan analog. Sammenlignet reaksjonsutbyttet med det som ble observert for syntesen av **50** (kapittel 2.2.2), denne reaksjonen gav en del lavere utbyttet. Dette kunne forklare med at **52** har kun et oksygen-atom som kan donere frie elektron par til aromater, dermed mindre reaktiv enn **47** (som har to oksygen substituenter).

$^{13}\text{C}$  NMR-spekteret viser 12 signaler i det aromatiske området.  $^1\text{H}$ -spekteret var litt dårlig integrert på aromatiske protoner, men det gav tilnærmet 6H i total. Et bredt signal ved 6.42 ppm. ble observert, indikeres OH som substituent. Etersom OH- grupper er sterkere ring aktivert enn  $\text{CH}_3$ , vil stereokjemi til produktet være avhengig av elektroniske effekt til OH-gruppene <sup>[83b]</sup> Dersom substitusjon skje ved *orto*-posisjon til OH, vil dette medføre 3-nærboliggende substituentene på produktet, og det ville være sterisk effekt mellom substituentene. Det ble derfor forslått at substitusjon på fenolen (**52**) skje ved *para*-posisjon til OH.

#### 2.2.4 Syntese av 5-cinnamyl-2-metoksi-4-metylphenol (**55**):

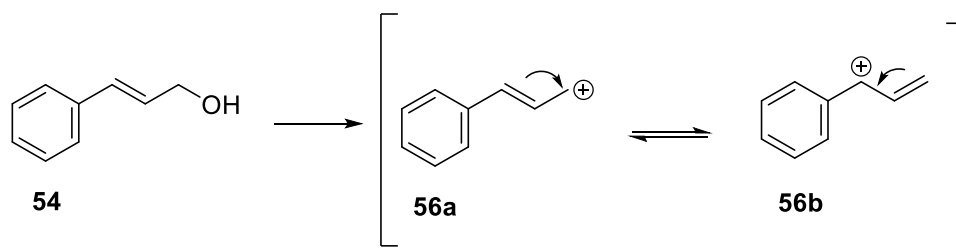


Skjema 17: viser syntesen av **55**

Metoden var basert på tidligere arbeidet av Shimada *et al.* <sup>[1]</sup>

Reaksjon var vellykket med utbyttet på 48%. I motsetning til tidligere reaksjonene som ble utført (kapittel 2.2.1-2.2.3), denne reaksjonen gav små mengder av **47** som ikke var blitt reagert. En mulig forklaring til dette kan være at (2*E*)-3-fnylprop-2-en-1-ol (**54**) inneholder en C=C binding. Hydrolysere av denne forbindelsen gir et primær carbokation som resultat. For at kationet skal

oppnå sin høyest stabilisertform kan det primære kationet ved hjelp av C=C bindingen inngå resonansstabilisering til et sekundære karbokation, dermed har karbokationene bedre reaktivitet.



Skjema 18: de-lokalisere av positiv ladning for å danne sekundære carbokation.

Selv om syntesen gikk bra var det allikevel problemer med opprensing av råproduktet. Råproduktet var komplekset, der flere produkter ble dannet under reaksjonen. Opprensing av råproduktet ved hjelp av kolonnekromatografi (24 cm) gav ingen separasjon av de ulike komponentene. Isolering av ulike produktene ble videre prøvd med 50 cm kolonnekromatografi, mendette var heller ikke vellykket.

$^1\text{H}$  NMR-analysering av produktet etter rensingen (var fortsatt komplekset) resulterte av flere signaler som var multipllett.  $^1\text{H}$  NMR-spekteret (fig.4.6-1) viser et multipllett ved 7.45-7.58 ppm. med totalt proton på 5H, dette indikerer at disse protonene tilhører den aromatiske delen av **54**. Videre viser spekteret to multipletter ved 6.88-7.16 ppm. og ved 7.43-7.58 ppm. Multiplettene gav totalt 4H til sammen, indikerte aromatisk protonene til **47** og et alken gr. (CH=CH). Ved 3.65 ppm. ble det observert en dublett med integralet på 2H har koblingskonstant på 5Hz, tydet at det er et CH<sub>2</sub> med geminal kopling mellom protonene.

På andre side så viser spekteret en dublett ved 7.1 ppm. dersom signalet ikke var fra løsningsmidlet (CDCl<sub>3</sub>), dette kunne være et tegn for en -CH=CH- gruppe. Dubletten har integral på 1H med koblingskonstant på 9Hz. I kombinasjon med dubletten rundt 6.2 ppm. med koblingskonsant på 4 Hz. (denne koblingskonstanten er karakterisert for en -C=CH<sub>2</sub> grupper.), dette kan være en bekreftelse på at sekundære karbokationer var blitt dannet, og produktet var en blanding av flere isomerer. Forbindelse **57** vil dermed kunne være et av de mulige produktene, resultatet av sekundære carbokationene.

$^{13}\text{C}$ -spekter til produktet var også komplisert, og identifiseringen av signalene som dannet fra forbindelse **55** var vanskelige. Kjemisk shift-verdi som ble oppgitt var dermed basert på en

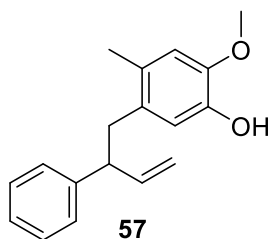
predikert spekter. NMR-spektrene kunne være en god indikasjon for at det dannet flere isomerer form av produktet.

Reaksjonseffektiviteten kunne ha blitt bedre ved å endre kjemiske ekvivalenter til **47**, ettersom nukleofil som var derivert fra **54** var reaktiv, og reaksjonen var utført med 1:1 ekvivalenter.

Reaksjonen er også en type av primær alkylering av aromatiske forbindelse.

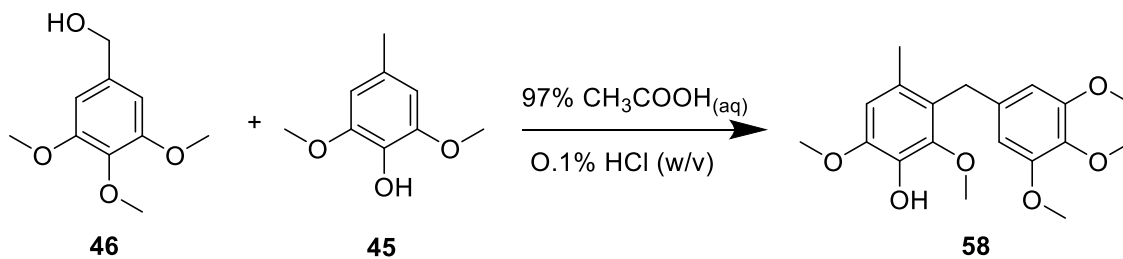
Produktsselektiviteten (i form av **55**) kunne dermed ha blitt forbedret ved bruk av reduktiv-alkylerings reaksjoner<sup>[91]</sup>.

Videre struktur identifisering av produktene var ikke mulig å utføre innenfor tiden som var rådighet.



Figur 2.2-1: Et av mulige produktene som kan ha blitt dannet under reaksjonen.

### 2.2.5 Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metyl-3-(3,4,5-trimetoksisibenzyl)fenol (**58**):



Skjema 19: Syntese av difenylmetan **58**.

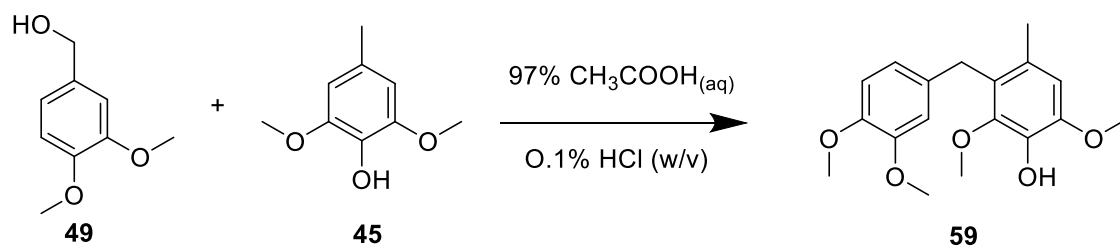
Reaksjonsstrategien var basert på arbeidet til Shimada *et al*<sup>[11]</sup>.

Syntesen av **58** gikk uten noen problemer, men reaksjonen gav veldig dårlig utbytte. Det beste utbyttet som ble oppnådd var kun 18%. Dette kan indikere at det ønskete produktet ikke var termisk stabilt. Lavt utbyttet kunne være forårsaket av sterisk hindring mellom reaktantene.

Ønskete produktet ble bekrefte med <sup>1</sup>H-NMR og <sup>13</sup>C-NMR, spektrale data stemte med litteraturen<sup>[11]</sup>.

$^1\text{H}$  NMR-spekteret viser to singletter ved henholdsvis 6.51 ppm. og 6.34 ppm. Signalene tilhører protonene i aromatiske ringer, og gav totalt integral på 3H, dette kunne bekreftet at substitusjonen skjedde på aromatiske ringer. Ettersom produktet vil være fire nærliggende substituenten, dermed kunne sterisk hindring være en god forklaring for lav reaksjonseffektiviteten. Det ses ut som spekteret mangler en  $-\text{OCH}_3$  gruppe etter som totalt protonene ved 3.76-3.93 var 14H. Dette kunne ha skyldt fra feil integreringen av signalene.

### 2.2.6 Syntese av 3-(3,4-dimetoksibenzyl)-2,6-dimetoksi-4-metylphenol (**59**):



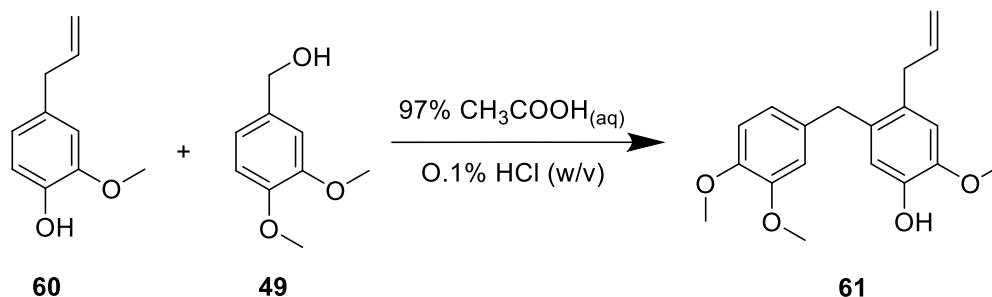
Skjema 20: Reksjonsskjemaet for syntese av **59**

Arbeidet var basert på tidligere publikasjonen til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Reaksjonen ble utført flere ganger, og den gav utbytter mellom 16-18%. Det ble også dannet et biprodukt som ikke kunne var mulig å identifisere av strukturen innenfor denne tidsbegrensingen. Igjen kan de dårlig utbyttene skyldes den sterisk effekten mellom substituentene.

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen<sup>[1]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR-spekteret viser antall aromatiske protoner stemte med den oppgitt strukturen.

### 2.2.7 Syntese av 4-allyl-5-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-metoksifenol (**61**):



Skjema 21: Syntese av difenylmetan **61**.

Metoden var basert på tidligere publikasjonen til Shiamda *et al*<sup>[1]</sup>.

For å utforske mer om kondensasjonsreaksjonen ble det vurdert å utføre en ny reaksjon der 2-metoksi-4-prop-2-enylfenol (**60**) benyttet som reaktant. Syntesen gav 41% utbyttet. Det ble dannet et biprodukt, og små mengder av **60** ble observert etter endt reaksjonen.

Stereokjemi til ønsket produkt som ble oppgitt i reaksjonsskjemaet var kun en antakelse.

Denne strukturen ble anslått fordi det vil ha minst sterisk hindring mellom substituentene, dermed vil det også være mest termisk stabilt.

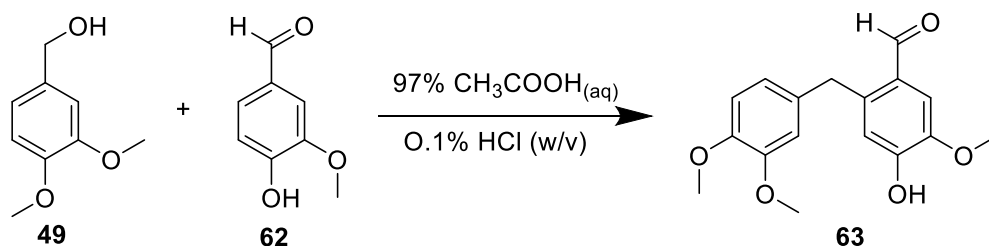
Resultatet fra <sup>1</sup>H-NMR og <sup>13</sup>C-NMR visste en indikasjon for at denne antakelsen kunne være troverdig. Substitusjonsmønsteret til aromatiske delen, som var derivert fra **60** kunne ikke forklare så godt med <sup>1</sup>H NMR-spekter (fig. 4.9-1). Spekteret viser at de aromatiske protonene har totalt integral på 5H. Videre var forholdet mellom protonene 1: 4: 1: 1: 2: 11: 2. Det ble observert en dublett rundt 3.3 ppm. med integralet på 2H, dette kan tydes allylisk gruppe (-CH<sub>2</sub>-C=C-).

Spekteret viser et multipllett med 1H ved 5.9-5.8 ppm., og en dobbel dublett med integralet på 2H rundt 5.0 ppm. Koplingskonstanten mellom dublettene er 15 Hz. Disse tre signalene er karakteristisk for vinylliske protonene, dette kunne dermed være en god indikasjon for at substitusjonen skjedde på aromatiske delen av **60**.

<sup>13</sup>C NMR- spekteret forstreket også antakelsen om strukturen ettersom det viser 14 signaler for karbonene som er i det aromatiske og alken området (ca. 100-150 ppm.).

Utforsker og videre identifisering av strukturen var ikke mulig å utføre innenfor denne tidsbegrensingen.

## 2.2.8 Syntese av 2-(3,4-dimetoksibenzyl)-4-hydroksyl-5-metoksibenzaldehyde (**63**):



Skjema 22: Reaksjonsskjemaet for syntese av difenylmetan **63**

Reaksjonen var basert på tidligere arbeidet til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Syntesen av **63** ble oppnådd med MAOS, der det dannet en trykkflytende løsning etter endt reaksjonen. Bekreftelsen på reaksjonen med tynnsjikt-kromatografi tydet at råproduktet var komplekset, og det ble dannet flere biprodukter. Opprensingen av råproduktet, og struktursidentifiseringen av ønsket produktet kunne ikke ha blitt utført på dette tidspunktet.

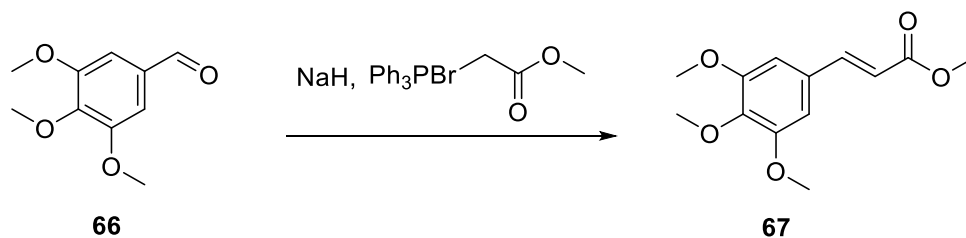
Reaksjonsutbyttet ble dermed ikke beregnet.

Strukturen av produktet som står i reaksjonsskjemaet er kun en antakelse. Antakelsen var basert på sterisk effekten mellom substitusjonene, noe som igjen påvirker termisk stabilitet til produktet. Spektrale data til råproduktet gav en god indikasjon på at strukturen som ble oppgitt kunne ha stemmee med at det var (**63**) som var dannet.

Aldehyd (**62**) kunne ha blitt oksidert til karboksylsyre ettersom reaksjonen var katalysert av syre. Dette kunne dermed være et problem under syntesen av **63**. Spektrale data til råproduktet tydet at dette ikke har skjedd. <sup>1</sup>H-spekteret (fig. 5.1-1) viser et singlet ved 9.8 ppm. og <sup>13</sup>C-spekteret viser det høyeste signalet ved 190 ppm. Dermed kan dette antydes at ønsket produktet (**63**) kunne ha blitt dannet.

## 2.3 Syntese av (*E*)-2-metoksi-4-metyl-5-(3-(3,4,5-trimetoksifenyl)allyl)fenol (**65**):

### 2.3.1 Syntese av metyl (*E*)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)akrylat (**67**):



Skjema 23 : Første reaksjonstrinn.

Tidligere arbeidet utførte av Nguyen *et al.*<sup>[95]</sup> har rapportert at lignins derivater kan bli konvertert til en serie av syntetiske byggesteiner. Deres arbeidet var benyttet av lignin som isolert fra sagflis, og ble nedbrutt gjennom kjemisk-katalysert degradering, med Ni som bi-katalysator. Ligninderivatene ble så konvertert til syntetiske substrater. Et av produktene som ble rapportert var 3,4,5,-trimetoksibenzaldehyd (**66**). Aldehydet ble så benyttet i syntesen av **67** gjennom Wittig-reaksjon der utbyttet ble rapportert til 92%.

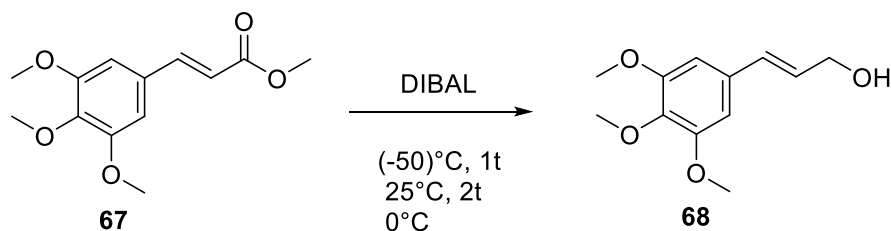
Det samme metoden basert på arbeidet til Nguyen *et al.*<sup>[95]</sup> ble benyttet.

I denne oppgaven ble molariteten til kjemikalene halvert til en fjerdedel, og (karbometoksimetyl)trifenylfosfonium bromid ble benyttet i istedenfor (karbetoksimetyl)trifenylfosfonium bromid. Syntesen ble utført flere ganger med det beste utbyttet tilnærmet 93%. Ønskete produktet ble observert som hvite krystaller.

Det oppsto litt problem under opprensing av råprodukt. Løsningsmidlet som ble benytte kunne ikke kunne løse opp råproduktet. Det ble først benyttet heksan: eter med volumet forholdet på 1:1, men dette kunne ikke løse opp råproduktet. Det ble dermed vurdert å øke polariteten til løsningsmidlet. Råproduktet ble løst opp med bruk av (1:2) heksan:eter. Produktet ble bekreftet med <sup>1</sup>H NMR- og <sup>13</sup>C NMR- Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.

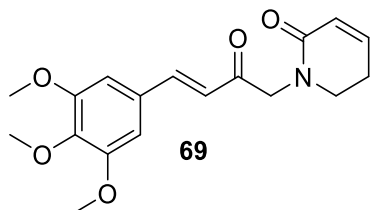


### 2.3.2 Syntese av (*E*)-3-(3,4,5-trimetoksyfenyl)prop-2-en-1-ol (**68**):



Skjema 24: Reaksjonstrinn 2.

Amid alkaloidet, piplartine (**66**) er en lovende forbindelse som kan inhiberes utvikling av kreftceller. Forbindelsen er isolert fra *Piper* planter<sup>[96]</sup>.



Figur 2.3-1: Struktur av piplartine.

Tidligere publikasjonen av Wang *et al.*<sup>[96]</sup>, ble det gjort undersøkelse om doble bindinger i sidekjeder kan øke aktiviteten mot kreftceller. Det ble syntetisert av amid piplartine analoge ved bruk av **66** som utgangsstoffet. Forbindelse **67** og **68** var blant et av mellomproduktene gjennom synteses-veiene.

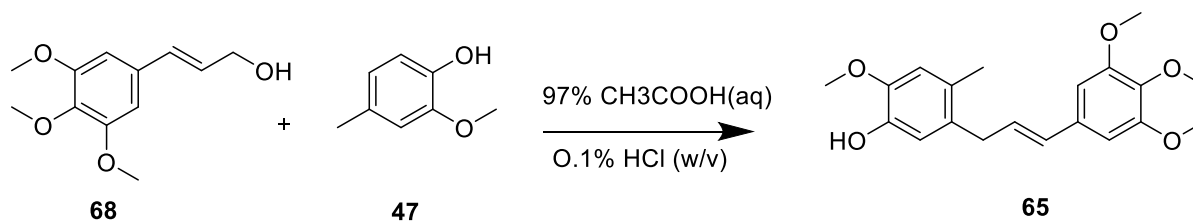
Metoden for syntese av **68** var basert på publikasjonen til Wang *et al.*<sup>[96]</sup>

Molariteten til kjemikalene ble redusert til en fjerdedel. Reaksjon ble vellykket, men ble observert et dårlig utbytte (kun 20%). Opprensing av råproduktet gikk ikke så bra, og det var problemet med å få elueres produktet fra kolonnen.

20 % EtOAc ble første benyttet som elueringsmiddel men dette var ikke god nok til å kunne dra med seg produktet fra kolonnen. Dermed ble det vurdert å øke elueringsmiddelet til 40 % EtOAc. Kolonnen gav totalt 0,18 g av det ønsket produkt, som en fargeløs-olje form.

For øvrig var de spektrale data i overensstemmelse med litteraturen<sup>[96]</sup>.

### 2.3.3 Syntese av (*E*)-2-metoksi-4-metyl-5-(3-(3,4,5-trimetoksifenyl)allyl)fenol (**65**):



Skjema 25: Reaksjonsskjemaet for syntese av **70** som var planlagt. Denne reaksjonen kunne ikke bli utført innenfor denne tidsbegrensingen.

Metoden var basert på publikasjonen til Shaimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Syntesen kunne ikke bli utført innenfor tidsbegrensingen.

Dersom reaksjonen kunne ha blitt utført, var det forventet at produktet skulle bli forbindelsen **65** ettersom **68** er struktur analog med **54**. Det var også forventet at reaksjonsutbyttet skal være omtrent like bra som syntesen av **55** (kapittel 2.2.4). Siden **68** har også potensielt til å stabilisere positiv ladning ved dannelse av carbokationer, noe som kan økes reaktivitet av kationene.

### 3 Konklusjon og videre arbeid:

Syntesen av fenolisk difenylmetan derivater gav resultatene med lavt utbytte (mindre enn 50%) på de fleste reaksjonene. Dette kan tydes at reaksjonsbetingelsen som ble benyttet ikke var optimal for reaksjonene. Samtidig kunne det indikeres at produktene ikke var termisk stabilt, men kinetisk stabilt ettersom øket av temperatur har ført til større produksjon av bi-produkter.

Det ble ikke bekreftet at bruk av MAOS som oppvarmingsmetode for syntesen av difenylmetan derivatene var bedre enn tradisjonell oppvarmingen, men resultatet fra syntesen av **48** kunne indikeres at metoden var mer effektiv, og det gav betydelige forbedringer av utbytter (fra ingen reaksjon til 20% utbytte).

Det ble forslått av Shimada *et al*<sup>[1]</sup> at nukleofil derivert fra forbindelsen **45** har bedre reaktivitet enn nukleofil som dannet fra **47**. Shimada har begrunnet at, det er høyere elektron tetthet for **45** ettersom det har to -OCH<sub>3</sub> substituenten i tillegg til -OH gruppe. Noe som betyr **45** at flere fri elektrons par som kan stabiliseres aromatiske ringer under elektrofil substitusjon.

Det som ble observert gjennom denne oppgaven var i motsetning av det som var tidligere forslått. Reaksjonene der **45** ble benyttet (syntesen av **58** og **59**) som nukleofil gav lavere utbytte enn da **47** var benyttet. Dette kan være en indikasjon på at steriskeffekten i produktene var større, grunnet den høyere elektron tettheten til **45**. Sterisk effekten ses ut til å ha stor innvirkning for dannelsen av produktene.

Det vill vært interessant å optimalisere reaksjonsbetingelsene for syntese av difenylmetan analoge. Ved å benytte andre type syre, eventuelt endres konsentrasjon til syren kan være en mulighet. Reduksjon av reaksjonstid kunne medføre til forbedringen av resultater, spesielt for syntesen av **58** og **59** ettersom det vil gi bedre kunnskap om termodynamikken til produktene. Et av biproduktene i de fleste reaksjonene var ureagert utgangsstoff, for eksempel **47**, ved å modifisere kjemisk ekvivalenter kunne være en måte som kunne optimalisere reaksjonene.

Forbindelse **53**, **55**, **61**, og **63** som ble syntetisert i oppgaven, ikke er funnet i data-basen. Strukturer som ble oppgitt kun var basert på spektrale data som var tilgjengelige på dette tidspunktet. Stereokjemi ble ikke bekreftet, men struktur av disse forbindelsene som ble oppgitt, vil ha orienteringen av substituentene med minst sterisk effekten.

Magle på HRMS for disse forbindelsene er også nødvendig. Det trengs videre undersøkelse om disse forbindelsene for å kunne identifisere stereokjemi, og bestemmes av endelig struktur. Produktselektiviteten av forbindelse **55** trenger også å forbedres, dette kan muligens oppnås ved for eksempel, å benytte av reduktiv alkylering<sup>[91]</sup>

Syntesen av **65** kunne ikke bli fullført dermed vil det være interessant å gjøre reaksjonen, for å se om produktet som ble oppgitt i reaksjon skjemaet kan ha blitt dannet. Det ble observert lavt utbyttet av **68** derfor bør reaksjonen prøve på nytt, alternativet er å benytte andre reduksjonsmetode.

Identifisere av biproduktene kunne har vært viktig for å optimalisere reaksjonene. I tillegg kan det være viktig for en bedre forståelse av lignins kjemi, som igjen kan bidra til en bedre utvikling innenfor lignindegredningen.

## 4 Eksperimentelt:

### 4.1 Generelt:

Alle mikrobølges reaksjoner ble utført med en Biotage® Initiator+ mikrobølgeovn (Fourth Generation Microwave Synthesizer). Mikrobølgesvial som ble benyttet hadde volumet på 2-5 mL.

Syre blandingen som ble brukt for syntese av difenylmetans analog var laget av 97% (v/v)  $\text{CH}_3\text{COOH}$  i 0.1% (w/v) HCl.

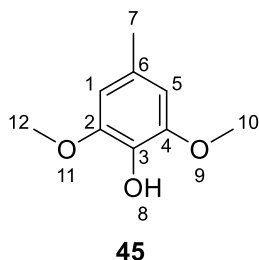
Alle reaksjoner (og produktene) ble overvåket med tynnsjikt-kromatografi. TLC-aluminiumsplater med 250  $\mu\text{m}$  silikagel 60 F<sub>254</sub> ble benyttet, og kaliumpermanganatløsning ble brukt for fremkalling av TLC-plater.

Rensingen av produktene ble utført med kolonnekromatografi. Kolonnen ble pakket av Silica Gel 60 (40 $\mu\text{m}$  - 63 $\mu\text{m}$ ), produsert fra Merck løst i heksan. Kolonnekromatografi ble hovedsakelig utført med gradient eluering, der en blanding av heksan: EtOAc benyttet som elueringsmiddel.

NMR-spekter ble tatt av et Bruker Ascend 400 instrument ved 25°C, brukt av  $\text{CDCl}_3$  som løsningsmiddel. Alle  $^1\text{H}$  NMR-spekter ble tatt opp ved 400 MHz, og  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter ble tatt opp med 100 MHz.

Kjemiske skift ble oppgitt som parts per million (ppm.  $\delta$ ). Koblingskonstanter var symbolisert som J, og er rapportert i Hertz (Hz).

#### 4.2 Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksisbenzyl)fenol (**48**):



Metoden var basert på tidligere publikasjon av Shaimada *et al.*

I et system koblet til et kjølerør, ble en blanding av 4-hydroksyl-3,5-dimetoksisbenzaldehyde (**44**) (2,5 g, 13,72 mmol) og 10% (w/w) NaOH<sub>(aq)</sub> (95 mL) tilsatt delvis av natriumborhydrid (NaBH<sub>4</sub>) (2,26 g, 59,7 mmol).

Blandingen ble varmet opp til reflux under nitrogenatmosfære i 15 timer. Prøven ble avkjølt, så nøytralisert til pH7 med 0,5 M HCl<sub>(aq)</sub> (480 mL). Organiskfase ble ekstrahert 2 ganger med dietyler, deretter ble den organiske fasen vasket 2 ganger med milliQ vann og tilsatt av NaSO<sub>4</sub> for å tørkes overnatten.

Prøven ble overført til en rundkolbe ved hjelp av filterpapir, og ble avdampet med rotavapor. For bekreftelse av reaksjonen ble TLC benyttet med heksan: EtOAc (7:3) som mobilfasen. Kaliumpermanganat (KMnO<sub>4</sub>) ble brukt for fremkalling av resultatet.

Det ble tatt NMR spekter av rå prøven før det ble rensert med en kolonnekromatografi, heksan: EtOAc (7:3) ble brukt som elueringsmiddel gav 1,629 g (61%) av **45**

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

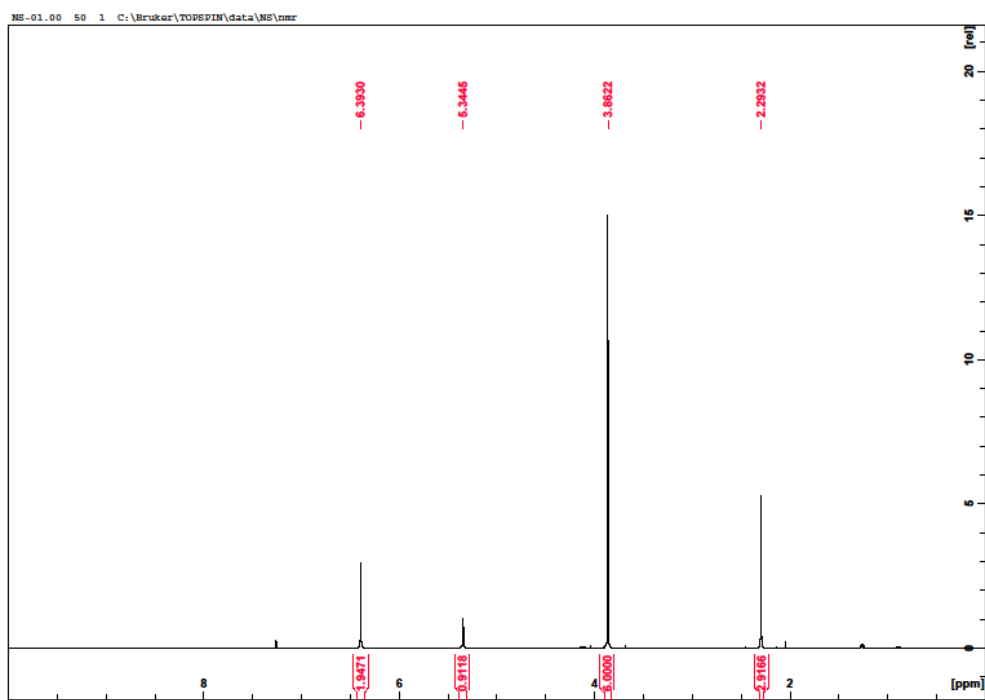
Mm: 168,09 g/mol

Utbytte: 2,30 g (70%)

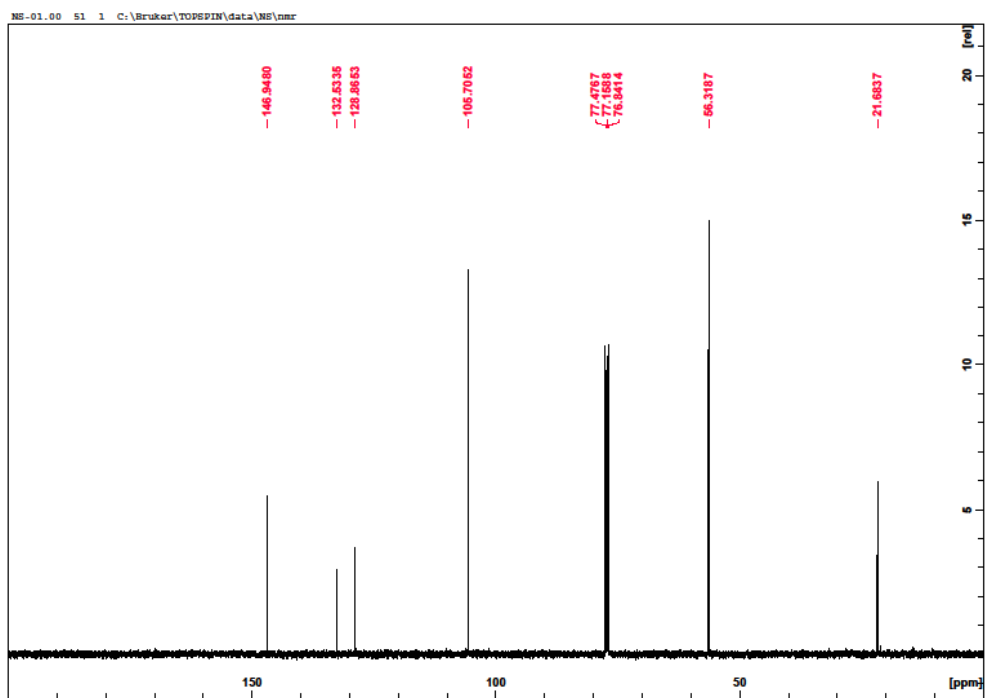
R<sub>f</sub>: 0,5 (heksan: EtOAc, 7:3)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.30 (s, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 5.34 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 3.86 (s, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>10</sub>), (s, 3H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.94, 132.53, 128.86, 105.70, 56.31, 21.68.

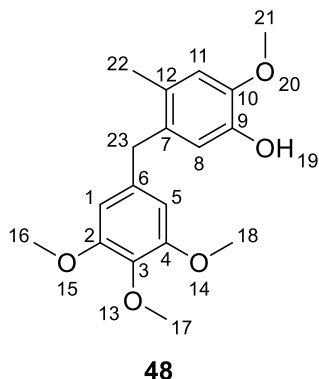


Figur 4.2-1:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av forbindelsen 45.



Figur 4.2-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av forbindelsen 45

### 4.3 Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksibenzyl)fenol (**48**):



Reaksjonsstrategien var basert av tidligere arbeidet til Shamida *et al*<sup>[1]</sup>

I en 2-5 mL mikrobølges vial ble det laget en blanding av forbindelse 3,4,5-Trimetoksibenzyl alkohol (**46**) (1,0 g, 5,04 mmol), 2-metoksy-4-metyl fenol (**47**) (0,9 g, 6,52 mmol), og 97% (v/v) CH<sub>3</sub>COOH i 0.1%(w/w) HCl (3 mL). Prøveblandingen ble varmet opp på en mikrobølgeovn, under røring. Temperaturen ble stilt på 120 °C, og reaksjonstid var en timer.

Det ble dannet to faser etter at reaksjonen var ferdig. Organiskfasen hadde gul farge, og fasen var tykkflytende. Etter avkjøling ble prøven fortynnet med milliQ-vann (6-8mL). Den organiskfasen ble ekstrahert 3 ganger med kloroform (3\*8 mL) deretter ble det vasket 3 ganger med milliQ-vann (3\* 8 mL), og tørket med NaSO<sub>4</sub> over natten.

Råprøven ble så overført til en rundkolbe ved hjelp av filtrerpapir. Løsningsmidlet ble fordampet med rotavapor, gav rå produkt i form av gul olje lignende. Kolonnekromatografi ble benyttet for å rense av produktet. Det ble brukt av gradient elueringsmiddel (heksan: EtOAc, EtOAc10%, 20% g 100%).

Elueringsmiddelet fjernet av produktet ved hjelp av rotavapor, dette gav produktet i form av hvite krystaller (0,319 g, 20%), og NMR-spekter av produktet ble tatt.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

Mm: 318,18 g/mol

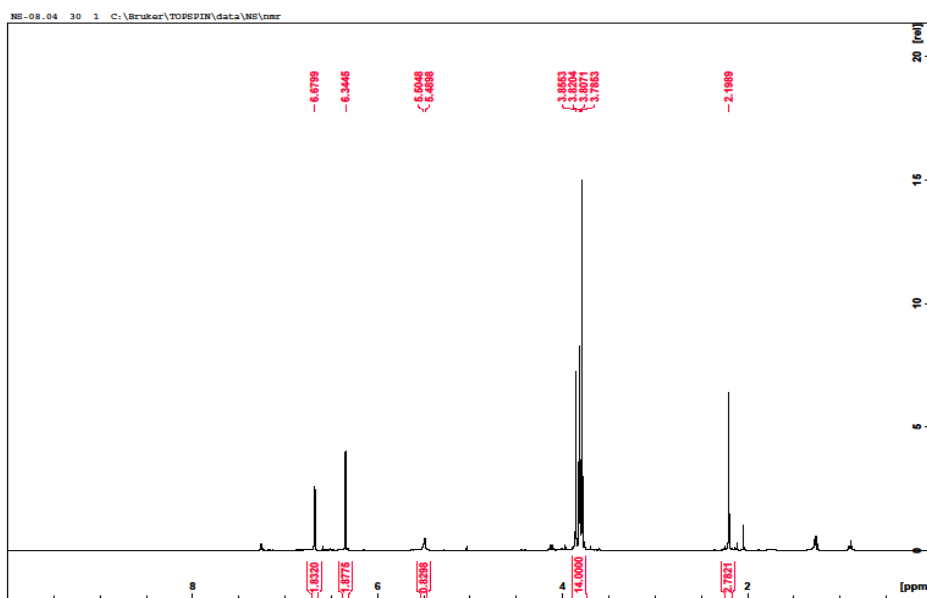
Utbytte: 0,319 g (20%)

R<sub>f</sub>: 0,18 ( heksan: EtOAc, 20% EtOAc)

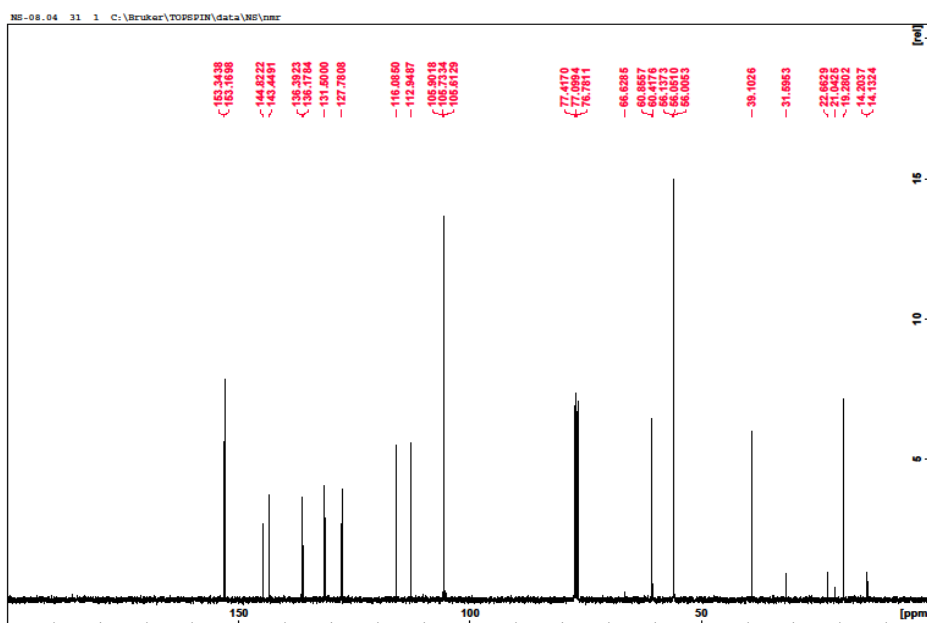


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.67 (s,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_5/\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 6.34 (s,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_5/\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 5.50-5.48 (s,  $\text{H}_{19}$ ), 3.85 (s,  $\text{H}_{16}$ - $\text{H}_{18}/\text{H}_{21}$ ), 3.80-3.82 (d,  $J$  0 5,32,  $\text{H}_{23}$ ), 3.78 (s,  $\text{H}_{16}$ - $\text{H}_{18}/\text{H}_{21}$ ), 2.19 (s,  $\text{H}_{22}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.2, 144.8, 143.4, 136.3, 136.1, 131.5, 127.7, 116.0, 112.9, 105.7, 66.6, 56.1, 56.0, 39.1, 19.2.

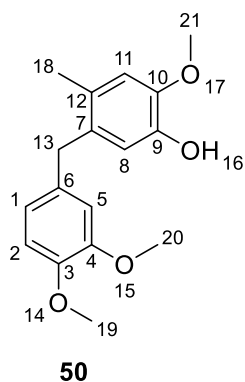


Figur 4.3-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter for forbindelse 48



Figur 4.3-2  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter

#### 4.4 Syntese av 5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksi-4-metylphenol (**50**):



Arbeidet var basert av tidligere publikasjonen av Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Reaksjonen ble utført med fire paralleller. En blanding av forbindelse 3,4-dimetoksybenzyl alkohol (**49**) (1,0 g, 5.95 mmol), **47** (0,9 g, 6.52 mmol) og syreblandingen (3 mL) ble laget i et mikrobølges rør, etterfulgte av oppvarming i en mikrobølgeovn. Temperaturene som ble benyttet for ulike parallellene var henholdsvis 120°C, 130°C, 140°C og 150°C. For alle parallellene ble reaksjonen stoppet etter én timer, dette gav to faser der organisk fasen hadde gul farge. Prøven blandingen ble avkjølt deretter ble det fortynnet med milliQ-vann (6-8 mL). Råproduktet ble ekstrahert med kloroform (3 \* 8mL), vasket 3 ganger med milliQ-vann (3\*8 mL), og tørket med NaSO<sub>4</sub> over natten.

Da råproduktet var ferdig tørket, ble det overført til en rundkolbe, og avdampet med en rotavapor dette gav gul olje. Opprensing ble gjort med kolonnekromotografi ved brukt av gradient eluering (20%, 40% og 100% EtOAc). Oppsamlingen av produktene ble overført til en rundkolben deretter ble elueringsmiddel fordampet av ved hjelp av rotavapor. Produktet dannet hvite krystaller etter fordamping, videre ble det tatt NMR-spekter av det ønsket produktet.

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

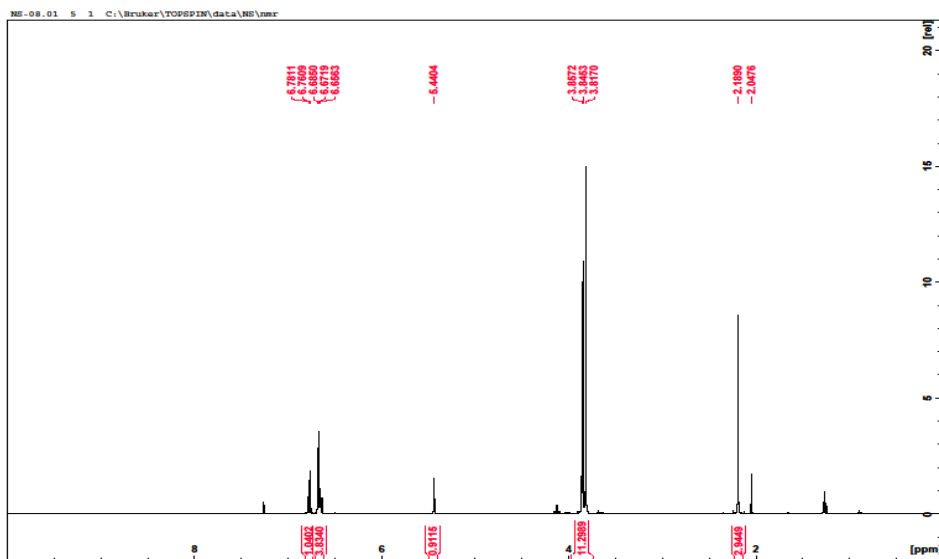
Mm: 288.17 g/mol

Utbytte: 0.78 g (60%)

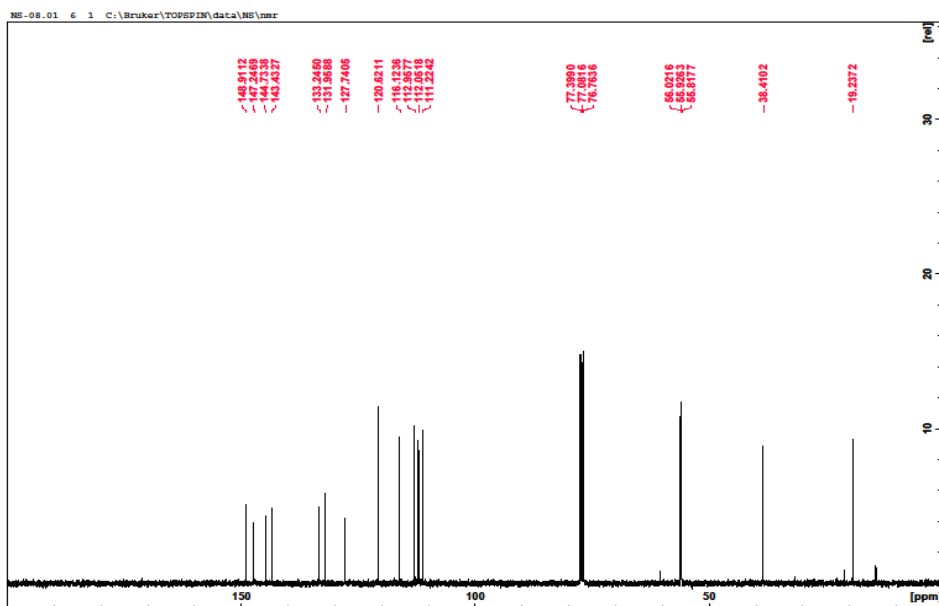
R<sub>f</sub>: 0.58 (heksan: EtOAc, 20% EtOAc)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.18 (s,  $\text{H}_{18}$ ), 3.81 (s,  $\text{H}_{19}\text{-H}_{20}$ ,  $\text{H}_{21}$ ), 3.84-3.85 (d,  $J = 5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{13}$ ), 5.44 (s,  $\text{H}_{16}$ ), 6.65-6.68 (m,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_5/\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{11}$ ), 6.76-6.78 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (1000 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.2, 38.4, 55.8, 55.9, 56.0, 111.2, 112.0, 112.9, 116.1, 120.6, 127.7, 131.9, 133.2, 143.4, 144.7, 147.2, 148.9.

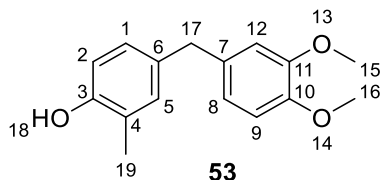


Figur 4.4- $^1\text{H}$  NMR-spekter av forbindelsen **50**



Figur 4.4-2  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av forbindelse **50**

#### 4.5 Syntese av 4-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-metoksyfenol (**53**):



Reaksjonen var basert på tidligere arbeidet til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Det ble laget en blanding av **49** (1,0 g, 5,946 mmol), og 2-metylphenol (**52**) (0,9 g, 8.323 mmol) i et mikrobølges rør. Syreblandingen (3 mL) ble tilsatt til prøveblandingen. Oppvarmingen av prøven ble utført ved 120°C i mikrobølgeovn, i 1 timer.

Da reaksjonen var ferdig ble prøven avkjølt for videre opparbeid. Det ble dannet to faser der organisk fasen var gul i farge og fasen var trykk flytende. Prøven ble så fortynnet med milliQ-vann (6-8 mL). Råproduktet ble ekstrahert med kloroform (3\*6 mL), vasket tre ganger med milliQ-vann (3\*6 mL), og tørket over natten med NaSO<sub>4</sub>.

Prøven ble avdampet, gav gul olje. Opprensingen av råproduktet ble utført med kolonnekromatografi, ved å benytte av gradient eluering. Heksan: EtOAc (med henholdsvis 10%, 20%, og 100 % EtOAc) ble benyttet som løsningsmidlet.

Elueringsmiddelet fjernet fra produktet, gav hvite krystaller. NMR-spekter av produktet ble tatt med CDCl<sub>3</sub> som løsningsmidlet.

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

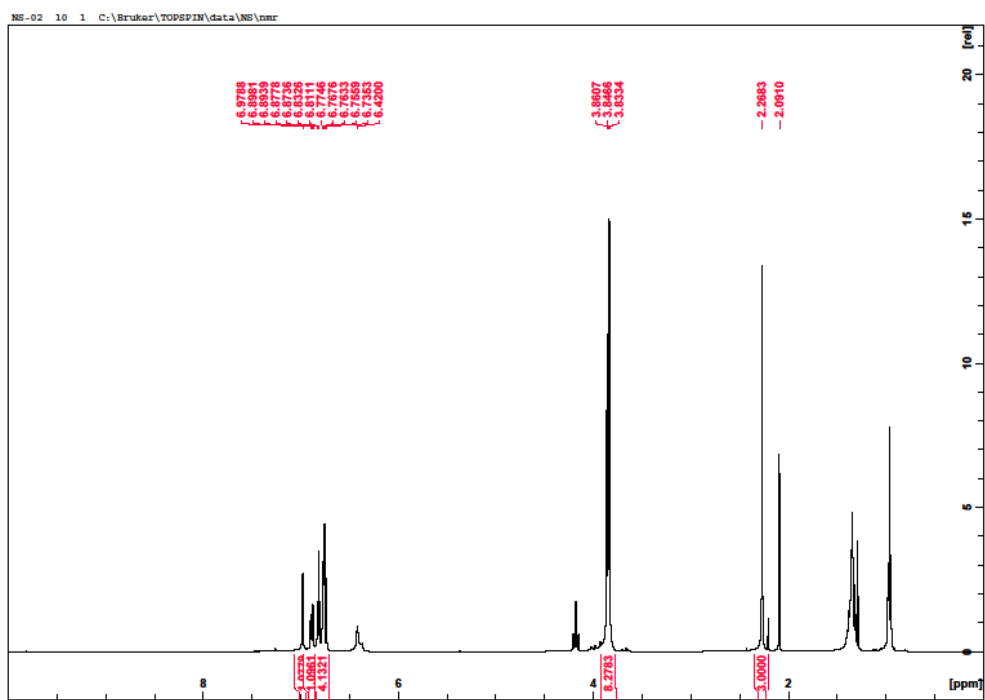
Mm: 258,19 g/mol

Utbytte: 1.535 g (46%)

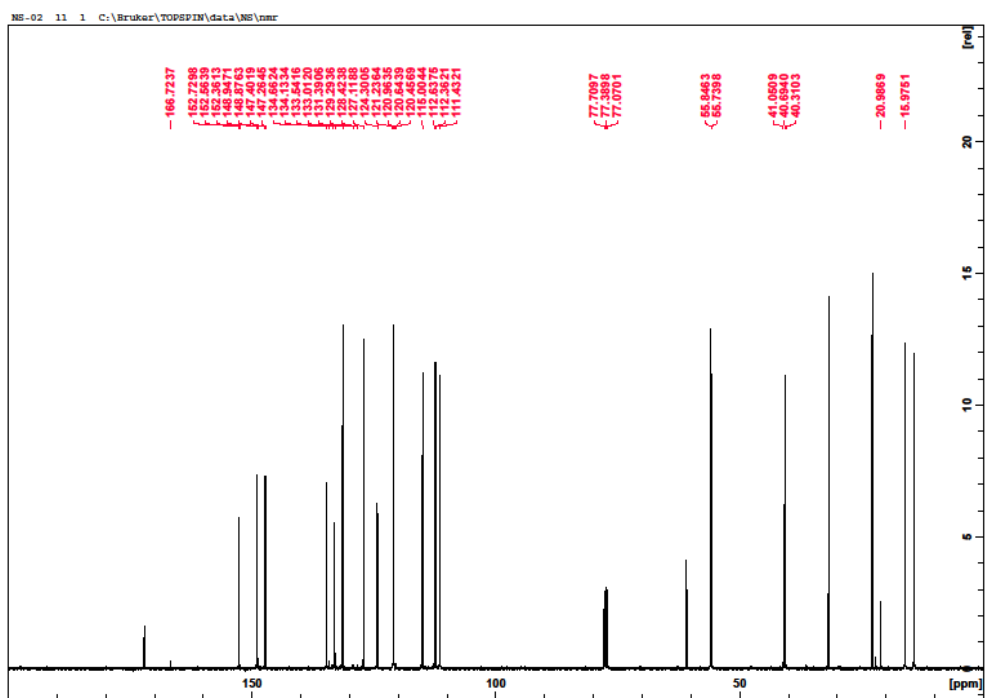
R<sub>f</sub>: 0.21 (heksan: EtOAc, 20% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.26 (s, H<sub>19</sub>), 3.83-3.86 (t, J = 5 Hz, H<sub>15</sub>-H<sub>17</sub>), 6.42 (s, H<sub>18</sub>), 6.89-6.87 (dd, J= 1,7 Hz, 8 Hz, H<sub>2</sub>/H<sub>9</sub>), 6.73-6.83 (m, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>), 6.97 (s, H<sub>1</sub>/H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 15.9, 40.6, 55.8, 111.4, 112.3, 115.0, 120.9, 124.3, 127.1, 129.2, 133.5, 134.6, 147.2, 147.4, 152.3.

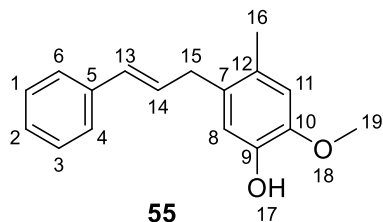


Figur 4.5-1  $^1\text{H}$  NMR spekter til forbindelse 53.



Figur 4.5-2  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter til forbindelse 53

#### 4.6 Syntese av 5-cinnamyl-2-metoksi-4-metylphenol (**55**):



Metoden var basert av tidligere arbeidet av Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Det ble tilsatt av cinnamyl alkohol (**54**) (1,0 g, 7.29 mmol) i en blanding av **47** (0.9 g, 6,52 mmol) og syreblandingen (3 mL). Sammen med en mini magnetrøre ble blandingen varmet i en ved 120 °C i en timer. Det ble dannet gul organisk fasen etter oppvarmingen. Etter avkjølingen ble prøven fortynnet med milliQ-vann (6-8 mL), og ekstraherte med kloroform (3 \* 6 mL). Prøven ble så vasket med milliQ-vann (3\*6 mL), tørket med NaSO<sub>4</sub> over natten før løsningsmidlet ble avdampet.

Avdampingen av prøven gav gul olje. Kolonnekromatografi (24cm) ble brukt for rensingen av råproduktet. Prøven ble eluert med heksan: EtOAc (10% EtOAc), TLC-viste at produktene ikke var separert. Dette ble bekreftet med NMR-spekter.

En 50 cm kolonnekromatografi ble benyttet isoleringen av produktene, med 10% EtOAc. Separasjonen ble ikke oppnådd, nytt NMR-spekter ble tatt opp.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>

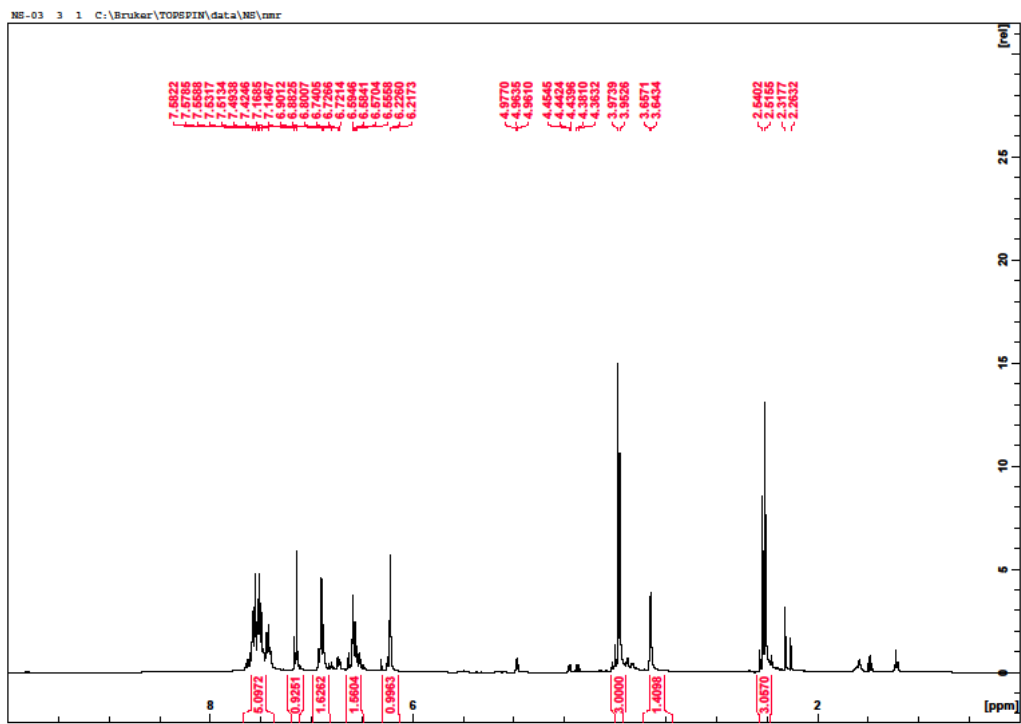
Mm: 255.19 g/mol

Utbytte: 0.798 g (48%)

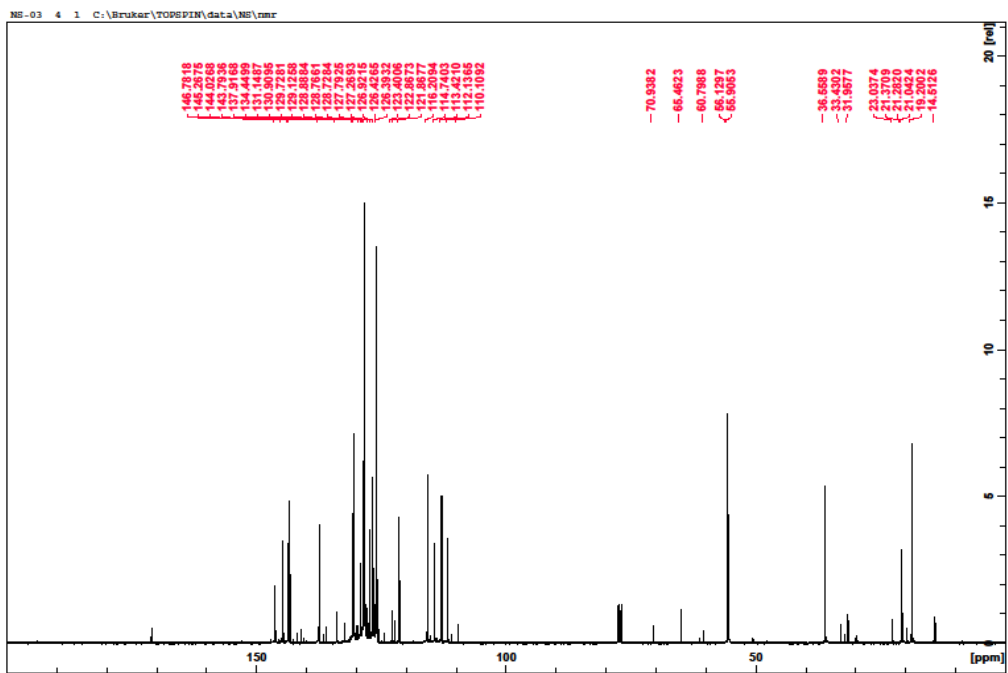
R<sub>f</sub>: gjennomsnittlig av alla fraksjonene 0,5 (heksan: EtOAc, 10% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.51-2.54 (d, J = 9.8 Hz, H<sub>16</sub>), 3.65-3.64 (d, J = 5.5 Hz, H<sub>15</sub>), 3.95-3.97 (d, J = 8.5, H<sub>19</sub>), 6.21-6.22 (d, J = 3.5 Hz, H<sub>17</sub>), 6.55-6.59 (m, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>/ H<sub>13</sub>-H<sub>14</sub>), 6.88-7.16 (m, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub>/ H<sub>13</sub>-H<sub>14</sub>), 7.43-7.58 (m, H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.02, 36.5, 56.1, 114.7, 116.2, 126.9, 127.7, 128.7, 128.8, 129.7, 130.9, 137.9, 145.2.

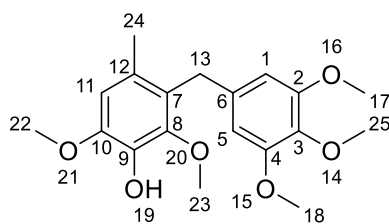


Figur 4.6-1  $^1\text{H}$  NMR spekter til forbindelse 55



Figur 4.6-2  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter til forbindelse 55

#### 4.7 Syntese av 2,6-dimetoksi-4-metyl-3-(3,4,5-trimetoksisibenzyl)fenol (**58**):



**58**

Metoden var basert på arbeidet til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Mikrobølgeovn ble benyttet som reaktor. Det ble laget en blanding av **46** (1.0 g, 5,04 mmol), **45** (0.9 g, 5,36 mmol), og 97% (v/v) CH<sub>3</sub>COOH i 0.1% (w/v) HCl (3 mL). Reaksjonen ble utført ved 120 °C i en timer under røring. Prøveblandingen hadde gul-oransje i farge uten å danne to faser. Prøven ble fortynnet med milli-Q vann (6-8 mL). Deretter ble råproduktet ekstrahert med kloroform (3\* 6 mL). Kloroformfasen ble vasket med milli-Q vann, tilsatt av NaSO<sub>4</sub> og tørket over natten.

Prøven ble overført til en rundkolben, og kloroform fjernet ved hjelp av rotavapor. Prøvet ble renset med kolonnekromatografi ved bruk av gradient eluering. Elueringsmiddelet som ble benyttet var heksan: EtOAc (henholdsvis 20%, 40% og 100% EtOAc). Oppsamlingene av produktet ble fjernet av løsningsmidlet, og det ble tatt NMR-spekter av produktet.

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>6</sub>

Mm: 347,19 g/mol

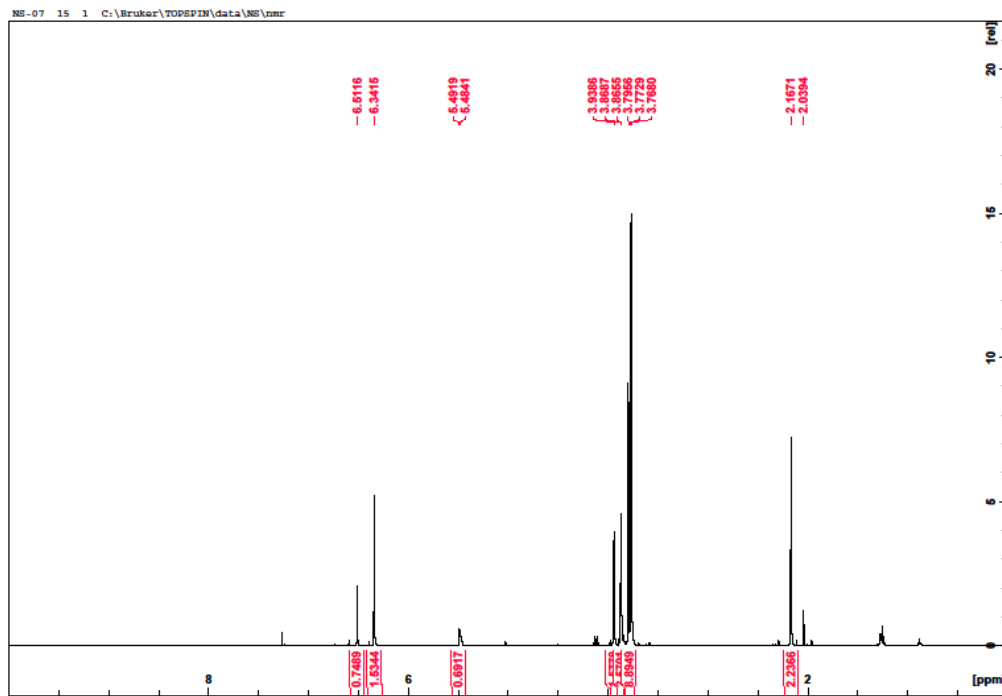
Utbytte: 0,316 g. (18%)

R<sub>f</sub>: 0,4 (heksan: EtOAc, 40% EtOAc)

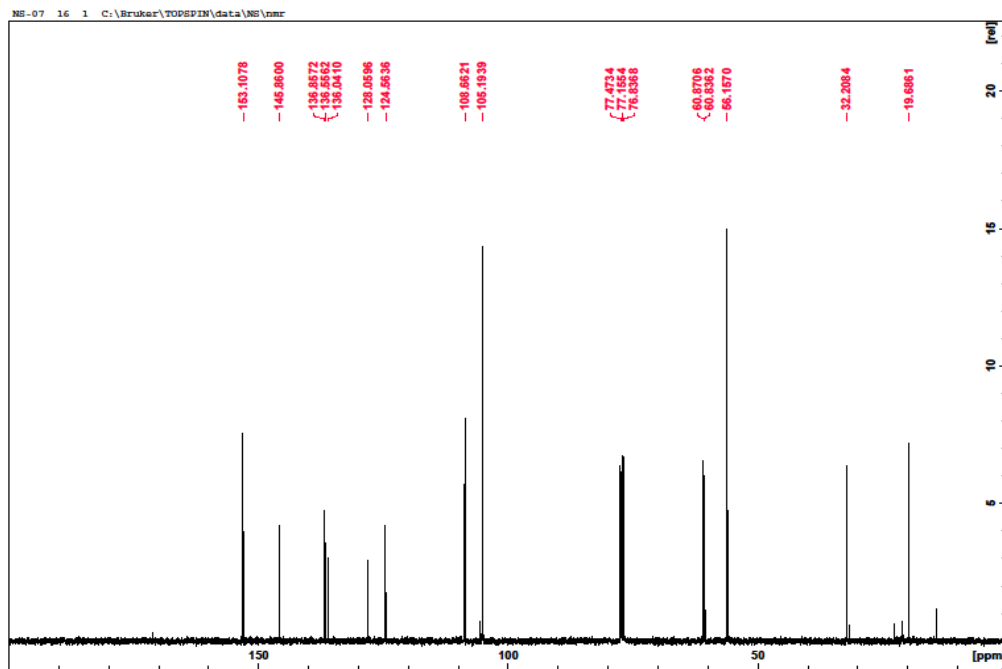
<sup>1</sup>H NMR-spekter (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.16 (s, H<sub>24</sub>), 3.77-3.79 (d, J = 9.1 HZ, H<sub>17</sub>-H<sub>18</sub>, H<sub>25</sub>/ H<sub>22</sub>-H<sub>23</sub>, H<sub>25</sub>), 3.86 (s, H<sub>17</sub>-H<sub>18</sub>/ H<sub>25</sub>/ H<sub>22</sub>- H<sub>23</sub>), 3.94 (s, H<sub>13</sub>), 5.48-5.49 (d, J = 3,1, H<sub>13</sub>), 6.34 (s, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 6.51 (s, H<sub>11</sub>).

<sup>13</sup>C NMR-spekter (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.7,32.2, 56.2, 60.8, 60.9, 105.1, 108.6, 124.6, 128.0, 136.0, 136.5, 136.8, 145.8, 153.1.



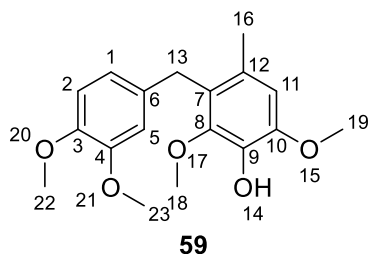


Figur 4.7-1:  $^1\text{H}$  NMR-spekter for forbindelse 58



Figur 4.7-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter for forbindelse 58

#### 4.8 Syntese av 3-(3,4-dimetoksisibenzyl)-2,6-dimetoksi-4-metylphenol (**59**):



Metoden var basert på tidligere arbeidet til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

I en 2-5 mL mikrobølges rør det ble tilsatt av **49** (1.0 g, 5.95 mmol), **45** (0.9 g, 5.35 mmol), og syreblandingen (3 mL). Oppvarmingen av reaksjonen ble utført med en mikrobølgeovn ved 120 °C i en timer. Det ble dannet to faser, organisk fasen var hvitaktig. For opparbeidet ble prøven fortynnet med milli-Q vann (6-8 mL), ekstrahert til kloroform (3\*6mL), og vasket med milli-Q vann (3\*6 mL). Videre ble prøven tørket med NaSO<sub>4</sub> over natten før løsningsmidlet fjernet.

Opprensingen ble gjort med kolonnekromatografi, ved å benytte gradient eluering av heksan: EtOAc. Andelen av EtOAc var henholdsvis 20% og 40%. Oppsamlingen av produktet ble avdampet, og det ble tatt NMR-spekter av produktet ved bruk av CDCl<sub>3</sub> som løsningsmiddel.

C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>

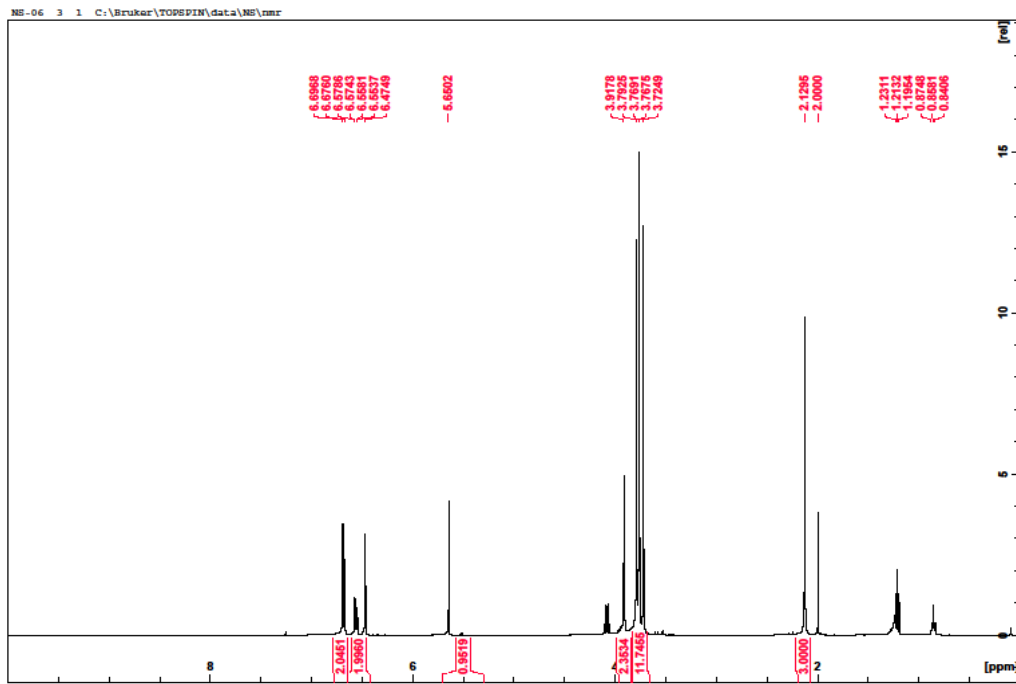
Mm: 318,18 g/ mol

Utbytte: 0.30g (18%)

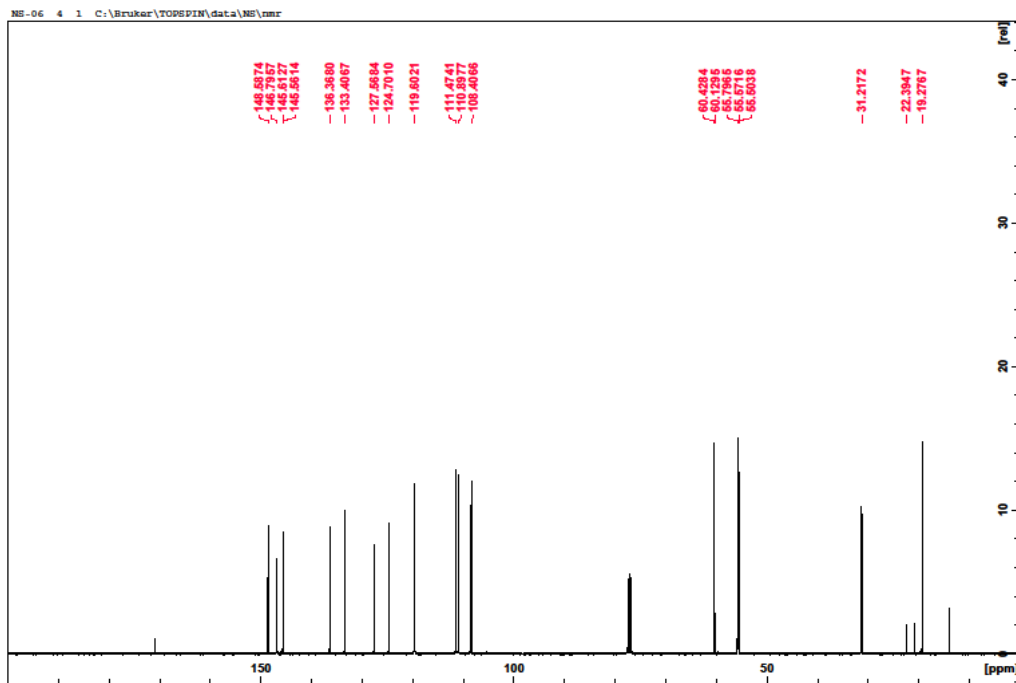
R<sub>f</sub>: 0,4 (heksan: EtOAc, 40% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.13 (s, H<sub>16</sub>), 3.72-3.76 (d, J = 17.0 Hz, H<sub>22</sub>-H<sub>23</sub>/ H<sub>18</sub>-H<sub>19</sub>), 3.76-3.79 (d, J = 9.4 Hz, H<sub>22</sub>-H<sub>23</sub>/ H<sub>18</sub>-H<sub>19</sub>), 3.91 (s, H<sub>13</sub>), 5.65 (s, H<sub>14</sub>), 6.47 (s, H<sub>11</sub>), 6.55-6.57 (dd, J<sub>1</sub> = 1.7 HZ, J<sub>2</sub> = 8 Hz, H<sub>1</sub>), 6.67-6.69 (d, J = 8 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.2, 31.2, 55.5, 55.6, 55.8, 60.1, 108.4, 110.8, 111.4, 119.6, 124.7, 127.6, 133.4, 136.3, 145.5, 145.6, 146.7, 148.6.

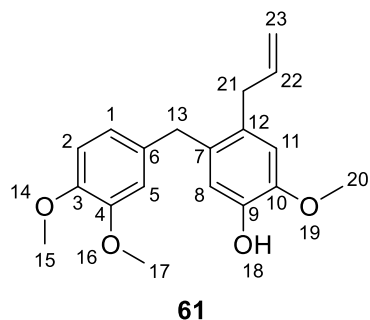


Figur 4.8-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter til forbindelse 59.



Figur 4.8-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter

#### 4.9 Syntese av 4-allyl-5-(3,4-dimetoksibenzyl)-2-metoksifenol (**61**):



Arbeids metoden var basert på publikasjonen til Shimada *et al.*<sup>[1]</sup>

Det ble laget en blanding av 2-metoksi-4-(prop-2-en-1-yl)fenol (**60**) (0.9 g, 5,48 mmol), **49** (1,0 g, 5,95 mmol), og syreblandingen (3 mL), i en mikrobølges rør. Reaksjonen ble varmet opp ved 120 °C i en timer. Prøven ble avkjølt og fortynnet med milli-Q vann (6-8 mL). Organiske fasen ble ekstrahert med kloroform (3\*6 mL), vasket med milli-Q vann (3\* 6 mL) og tørket med NaSO<sub>4</sub> over natten

Prøven ble overført til en rundkolbe og avdampet. Opprensingen ble utført med kolonnekromatografi, brukt gradient eluering (heksan EtOAc, 20%,40%, og 100% EtOAc). Produktet ble identifisert ved hjelp av NMR-spekter.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>

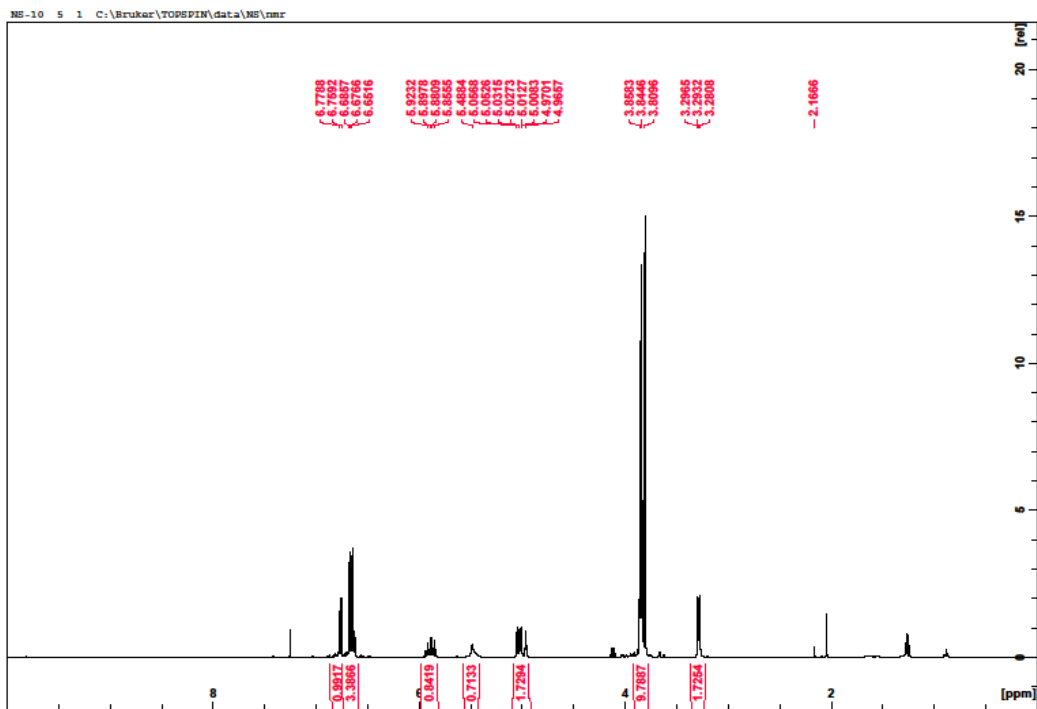
Mm: 313,19 g/mol

Utbytte: 0.709 g. (41%)

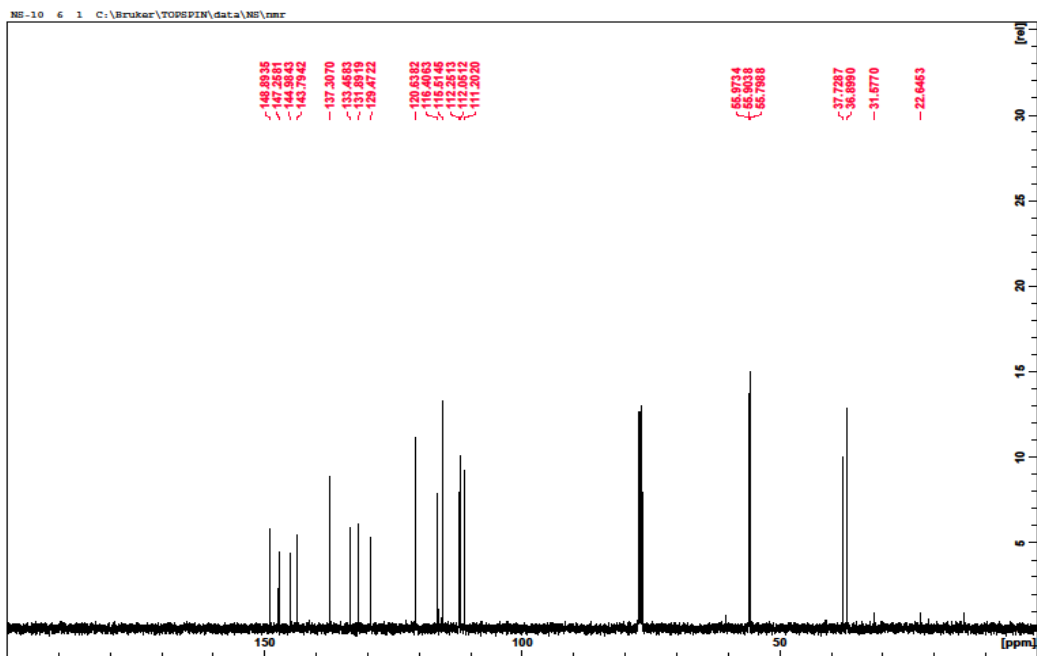
R<sub>f</sub>: 0.6 (40% EtOAc)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.28-3.29 (d, J = 6,3 Hz, H<sub>21</sub>), 3.80 (s, H<sub>15</sub>H<sub>17</sub>H<sub>20</sub>), 3.84-3.85 (d, J = 5.5 Hz, H<sub>13</sub>), 4.96-5.01 (dd, J<sub>1</sub> = 1.8 Hz, J<sub>2</sub> = 15 Hz, H<sub>23</sub>), 5.48 (s, H<sub>18</sub>), 5.85-5.92 (m, H<sub>21</sub>), 6.65-6.67 (d, J = 8 Hz, H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>), 6.68 (d, J = 0 Hz, H<sub>11</sub>, H<sub>8</sub> / H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 6.75-6.77 (d, J = 8 Hz, H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 36.8, 37.7, 111.2, 112.0, 112.3, 115.5, 116.4, 120.6, 129.5, 131.9, 133.5, 137.3, 143.7, 144.9, 147.3, 148.9.

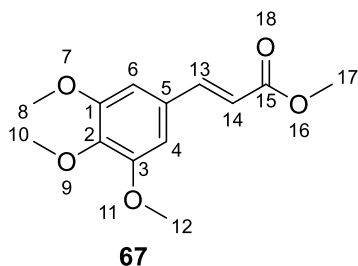


Figur 4.9-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter for forbindelsen **61**



Figur 4.9-2  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter for forbindelsen **61**

#### 4.10 Syntese av metyl (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)akrylat (**67**):



Reaksjons strategien var basert på tidligere arbeidet til Nguyen *et al.*<sup>[95]</sup>

Reaksjonen ble utført under N<sub>2</sub>-atmosfæren. NaH (0,31 g, 12.8 mmol) ble løst opp i THF (22,5 mL) ved 0 °C. Blandingen ble tilsatt av fosfoniumhalidet (5.50 g, 13.2 mmol), og sto under røring ved 0 °C i 30 minutter. Systemet ble tilsatt delvis av 3,4,5,-trimetoksibenzaldehyd (**66**) (1,0 g, 5,09 mmol), deretter ble reaksjonen sto under omrøring overnatt ved romtemperatur.

Milli-Q vann (8 mL) ble tilsatt i systemet for å avslutte reaksjonen. Produktet ble ekstrahert til diklormetan, og tørket med NaSO<sub>4</sub>. Prøven ble overført til en rundkolben, og fordampet av løsningsmidlet gav hvite partikler av råproduktet.

Produktet ble isolert med kolonnekromatografi. Heksan: dietyleter (1:2) ble benyttet som elueringsmiddelet. Oppsamlingen av produktet ble fjernet av elueringsmiddelet, resulterte produktet i hvite partikler. Produktet ble identifisert med NMR-spekter.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

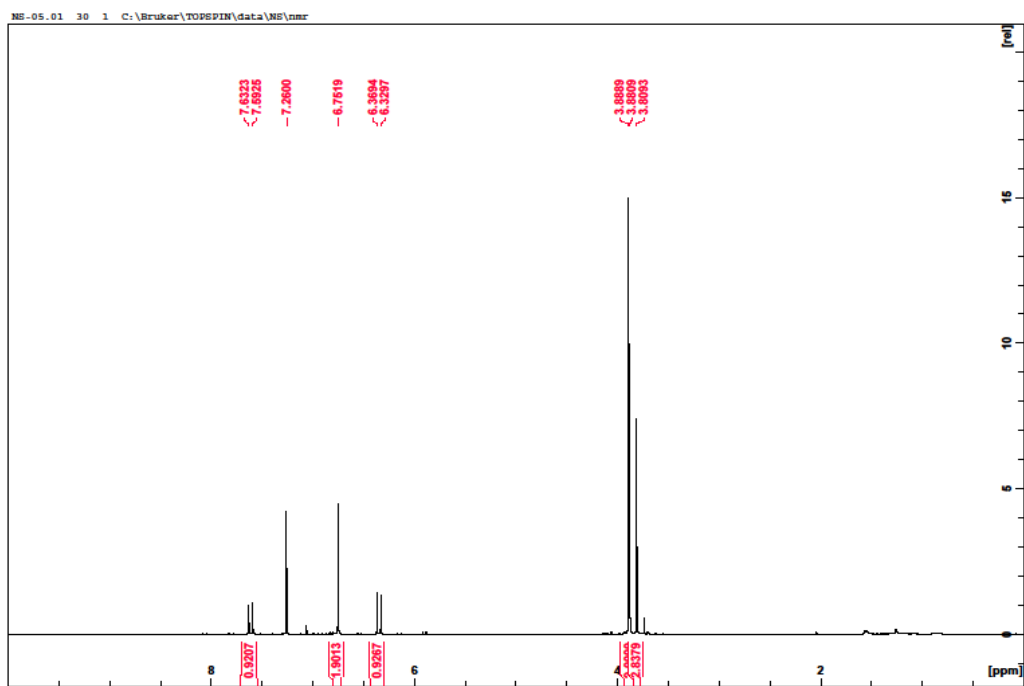
Mm: 252,13 g/mol

Utbytte: 1,19 g (93%)

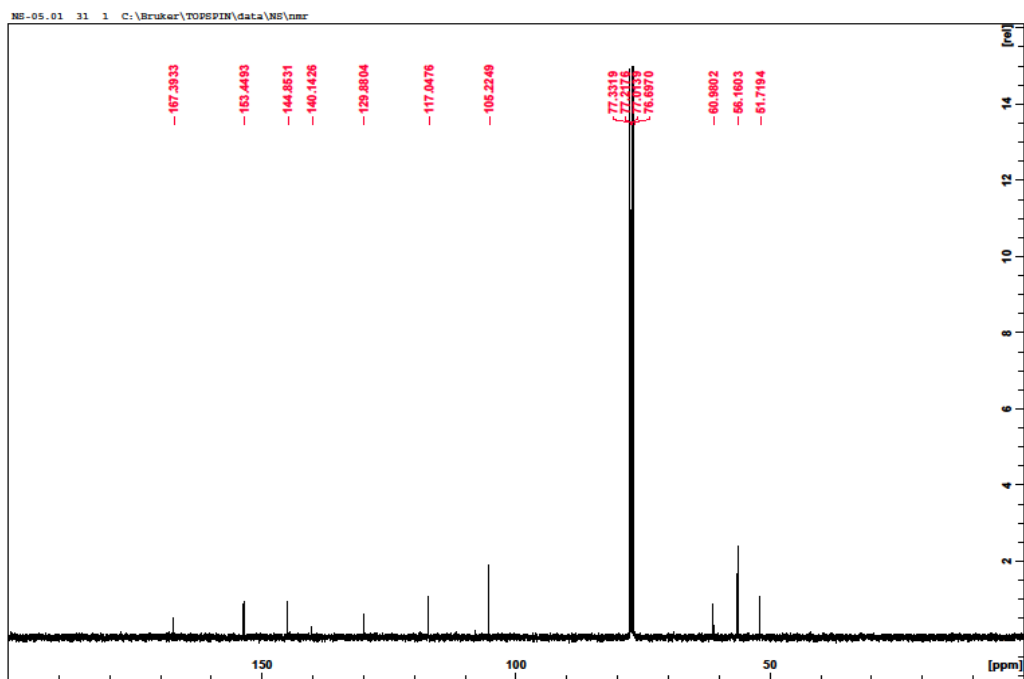
R<sub>f</sub>: 0.4 (heksan: dietyleter, 1:1)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.80 (s, H<sub>17</sub>), 3.88(d, J= 3 Hz, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>), 6.32-6.36 (d, J = 16 Hz, H<sub>13</sub>/H<sub>14</sub>), 6.75 (s, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>), 7.59-7.63 (d, J = 16 Hz, H<sub>13</sub>/H<sub>14</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 51.7, 56.1, 60.9, 105.2, 117.0, 129.8, 140.1, 153.4, 167.4.

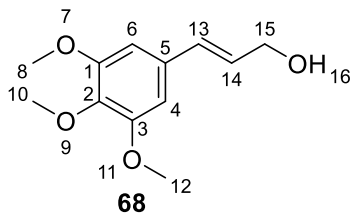


Figur 4.10-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter til forbindelsen 67



Figur 4.10-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter til forbindelsen 67

#### 4.11 Syntese av (E)-3-(3,4,5-trimetoksifenyl)prop-2-en-1-ol (**68**):



Reaksjons metode ble basert av tidligere publikasjon av Wang *et al.*<sup>[96]</sup>

I en rundkolbe ble esterproduktet **67** (1.0 g, 4.0 mmol) løste opp i diklormetan (30 mL). Under N<sub>2</sub>-atmosfæren, det ble laget et kjølebad for å oppnå -50 °C, der tør-is (tørket N<sub>2</sub>) ble tilsatt til acetone bad. Systemet ble tilsatt dråpevis av DIBAL i en timer, deretter ble temperaturen økt til 25 °C. Reaksjonen sto under omrøring i to timer ved romtemperert. Etter to timer ble temperaturen avkjølt til 0 °C. Det ble tilsatt av metanol (4 ml), og mettet NaHCO<sub>3</sub> (19 mL).

Deretter ble prøven filtrert med filterpapir, og løsningsmidlet ble fjernet med rotavapor. Dette gav produktet i form av hvite partikler. Kolonnen ble benyttet for opprensingen av produktet. Heksan: EtOAc ble brukt for eluering av produktet, løsningsmiddelet fjernet og det ble tatt av NMR-spekter for produktet.

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>

Mm: 224,12 g/ mol

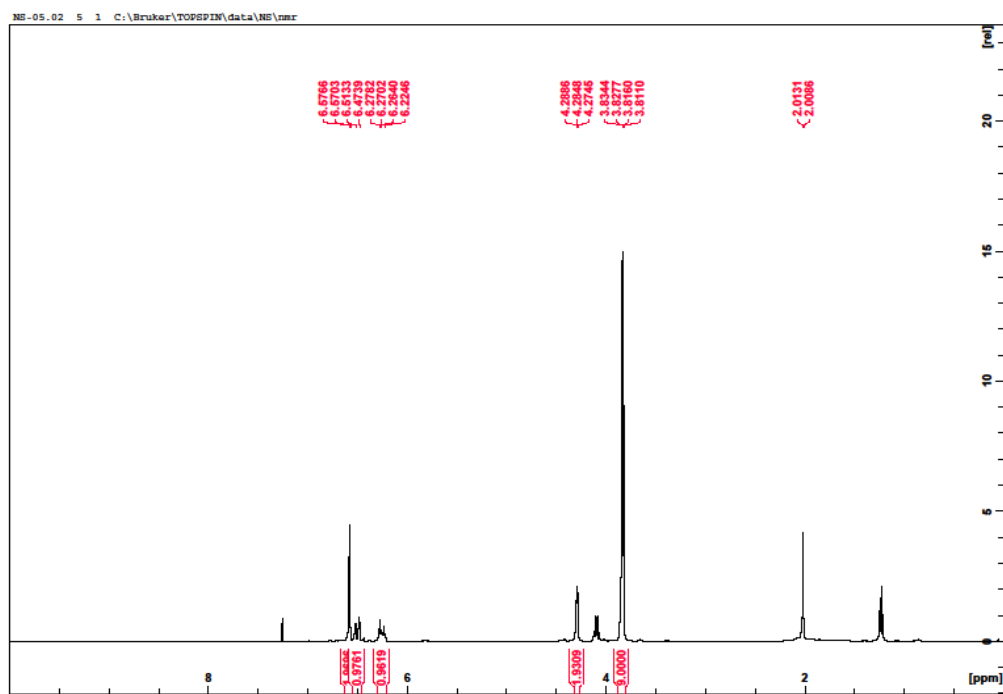
Utbytte: 0.18 g (20%)

R<sub>f</sub>: 0.3 (heksan: EtOAc, 40% EtOAc)

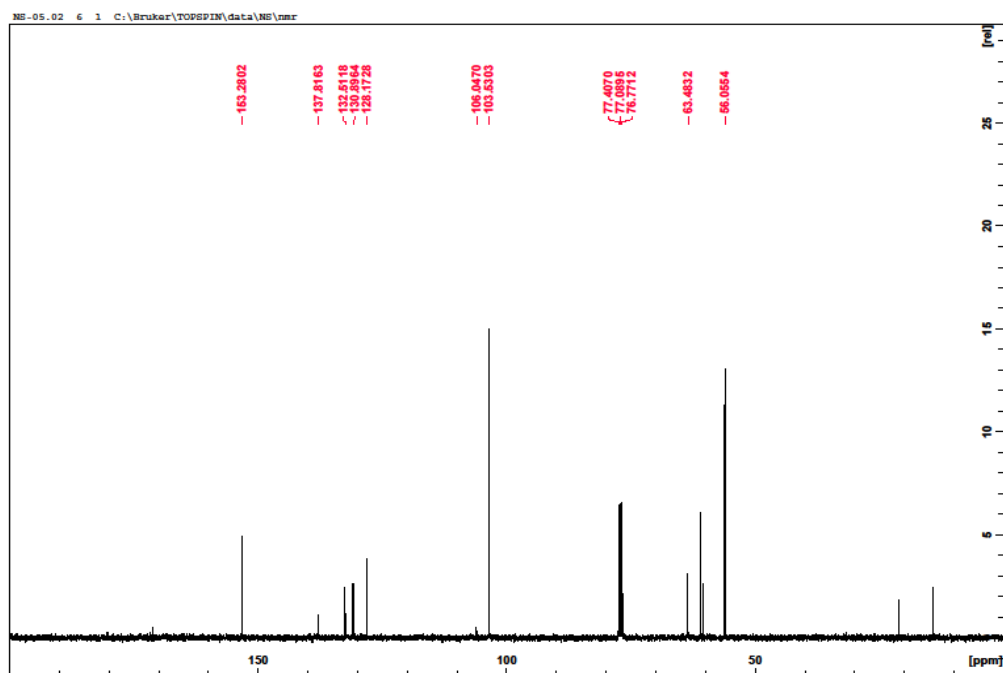
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.81 (s, H<sub>8</sub>/ H<sub>10</sub>/H<sub>12</sub>), 3.83 (s, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>/ H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>), 4.27-4.28 (dt, J<sub>1</sub>= 2 Hz, J<sub>2</sub>= 4 Hz, H<sub>15</sub>), 6.22-6.27 (m, H<sub>13</sub>/ H<sub>14</sub>), 6.47-6.51 (d, J = 16 Hz, H<sub>13</sub>/ H<sub>14</sub>), 6.57 (d, J= 3, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 56.0, 63.4, 103.5, 106.4, 128.2, 130.8, 132.5, 137.8, 153.3.





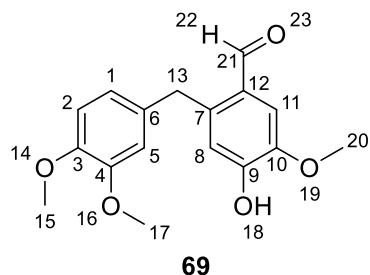
Figur 4.11-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter til forbindelsen 68



Figur 4.11-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter for forbindelsen 68.

## 5 Appendix

### 5.1 Syntese av 2-(3,4-dimetoksibenzyl)-4-hydroksyl-5-metoksibenzaldehyde (63):



Det ble laget en blanding av forbindelsene **49** (1,0 g, 5,95 mmol), **62** (0,9 g, 5,92 mmol), og syre blandingen (97% (v/v) CH<sub>3</sub>COOH i 0.1%(w/v) HCl, 3mL). Reaksjonen ble varmet opp i en timer med mikrobølgeovn ved 120 °C. Det ble dannet gul trykk-flytende løsningen ved endt reaksjon.

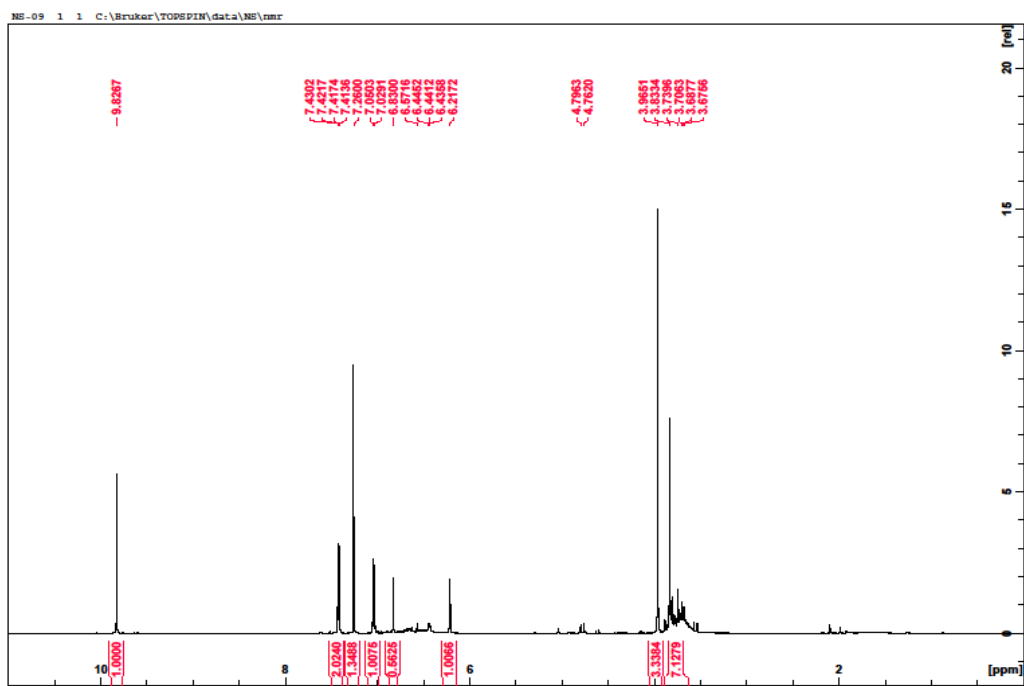
Prøven ble avkjølt og fortynnet med milli-Q vann (6-8 mL). Videre ble produktet ekstrahert med kloroform (3\*6 mL), deretter ble kloroformfasen vasket med milli-Q vann (3\*6 mL).

Kloroformfasen ble tørket overnatt med NaSO<sub>4</sub>, og løsningsmidlet fjernet via evaporering. Dette gav råproduktet i form av olje. Det ble tatt NMR-spekter for råproduktet, som indikerte at ønskete produktet kunne ha blitt dannet.

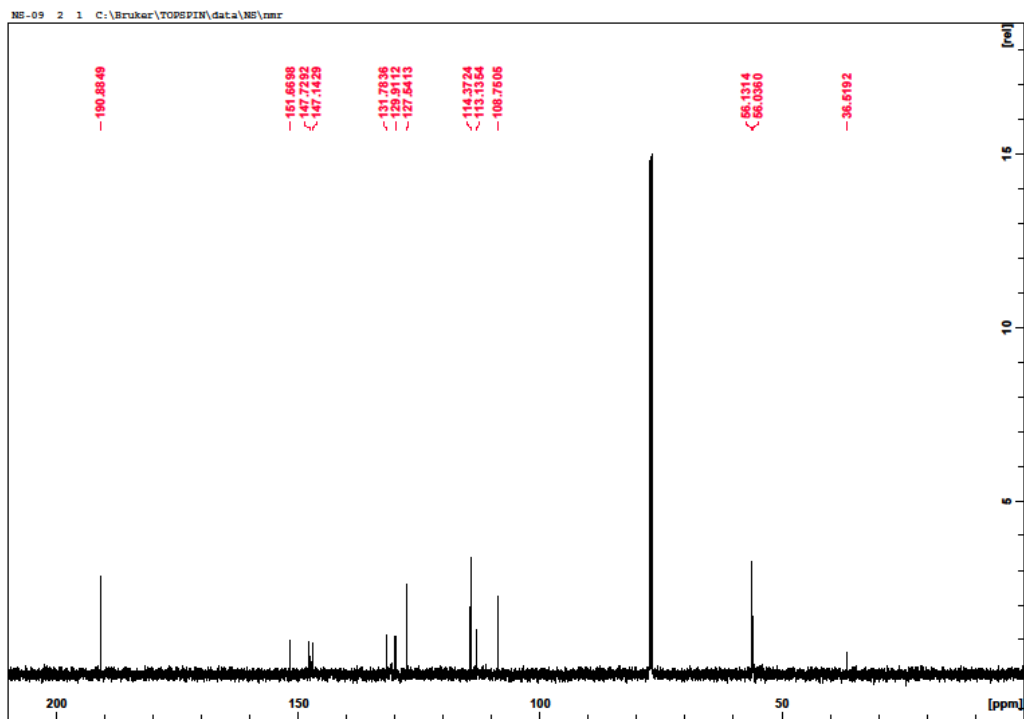
C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

Mm: 302,17 g/ mol

R<sub>f</sub>: 0,23 (heksan: EtOAc, 20% EtOAc)

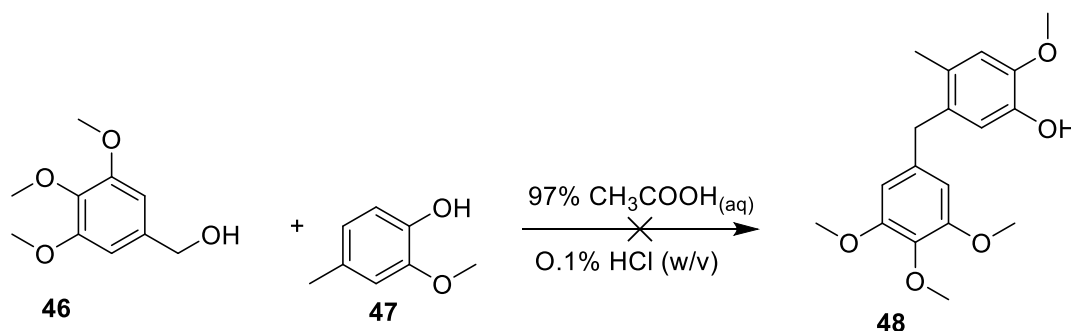


Figur 5.1-1: <sup>1</sup>H NMR-spekter for råproduktet, dannet fra syntesen av **63**



Figur 5.1-2: <sup>13</sup>C NMR-spekter for råproduktet, dannet fra syntesen av **63**.

## 5.2 Syntese av 2-metoksi-4-metyl-5-(3,4,5-trimetoksybenzyl)fenol (**48**) ved bruk av tradisjonelloppvarming:



Figur 5.2-1: Reaksjonskjemaet for syntesen av **48**, reaksjon ble ikke oppnådd da tradisjonelloppvarming ble benyttet.

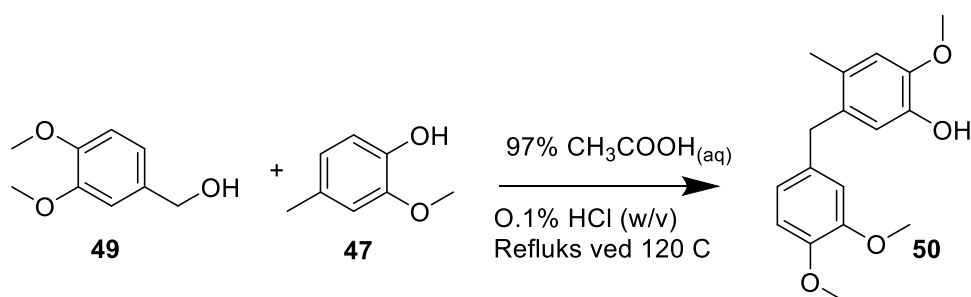
Reaksjonsstrategien var basert av tidligere arbeidet til Shamida *et al*<sup>[1]</sup>

Reaksjonen ble utført flere ganger med variasjon i reaksjonstid.

En blanding av **46** (2g, 4.445 mmol), **47** (1.8g, 6.521mmol) og 97% CH<sub>3</sub>COOH i 0,1%(w/v) HCl (15mL) ble varmet opp til 120 C° i en olje bad. Reaksjonen sto og reflux under nitrogenatmosfære i en timer. Resultatet fra TLC tydet at reaksjonen ikke var oppnådd, reaksjonstid ble forlenge.

Dannelse av produktet ble overvåket med TLC (20% EtOAc) hver 1 timer. Reaksjon ble avsluttet etter 3 timer, ettersom det ikke ble dannet av produkt. I tillegg ble ikke reaksjonen refluxbar siden kokepunktet til CH<sub>3</sub>COOH ligger på 118C°. Det ble dermed diskutert om en ny måte for å tilføre energi til reaksjonen, mikrobølgeovn teknikken ble derfor tatt i bruk for videre arbeid

### 5.3 Syntese av 5-(3,4-dimetoksybenzyl)-2-metoksi-4-metylphenol (50) ved bruk av tradisjonelloppvarming:



Figur 5.3-1:

Reaksjonsstrategien var basert på arbeidet til Shamida *et al*<sup>[11]</sup>

En blanding av **49** (1,0 g, 5.95 mmol), **47** (0,9 g, 6.52 mmol) og syreblandingen (97% (v/v) CH<sub>3</sub>COOH i 0.1% (w/v) HCl, 3 mL) ble varmet opp til 120 C° i en olje bad. Reaksjonen sto og refluks under nitrogenatmosfære i en timer. Reaksjonen ble overvåket med TLC, resultatet indikerte at produktet sannsynligvis kunne ha blitt dannet.

Etter avkjøling ble prøven fortynnet med milli-Q vann (8 mL), deretter ble organiske fasen ekstrahert tre ganger med kloroform. Kloroformfasen ble tilsatt NaSO<sub>4</sub> for å tørke over natten.

Videre opparbeidet kunne ikke var mulig å bli fullført.

## 6 Referanser:

- [1] Shimada, K., Hosoya, S., Ikeda, T., "Condensation reactions of softwood and hardwood lignin model compounds under organic acid cooking conditions", *J Wood Chem Technol* **1997**, *17*, 57-72.
- [2] Li, J., Henriksson, G., Gellerstedt, G., "Lignin depolymerization/repolymerization and its critical role for delignification of aspen wood by steam explosion", *Bioresour Technol* **2007**, *98*, 3061-3068.
- [3] Leitner, W., Klankermayer, J., Pischinger, S., Pitsch, H., Kohse-Hoinghaus, K., "Advanced Biofuels and Beyond: Chemistry Solutions for Propulsion and Production", *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, *56*, 5412-5452.
- [4] Palkovits, R., "Sustainable Carbon Sources and Renewable Energy: Challenges and Opportunities at the Interface of Catalysis and Reaction Engineering", *Chemie Ingenieur Technik* **2018**, *90*, 1699-1708.
- [5] Perlack, R., Wright, L., Turhollow, A., Graham, R., Stokes, B., Erbach, D., "Biomass as Feedstock for A Bioenergy and Bioproducts Industry: The Technical Feasibility of a Billion-Ton Annual Supply", *Biomass as Feedstocks for a Bioenergy and Bioproducts Industry: the Technical Feasibility of a Billion-ton Annual Supply* **2005**, 72.
- [6] Azadi, P., Inderwildi, O. R., Farnood, R., King, D. A., "Liquid fuels, hydrogen and chemicals from lignin: A critical review", *Renewable and Sustainable Energy Reviews* **2013**, *21*, 506-523.
- [7] Abdelaziz, O. Y., Brink, D. P., Prothmann, J., Ravi, K., Sun, M., Garcia-Hidalgo, J., Sandahl, M., Hulteberg, C. P., Turner, C., Liden, G., Gorwa-Grauslund, M. F., "Biological valorization of low molecular weight lignin", *Biotechnol Adv* **2016**, *34*, 1318-1346.
- [8] Vivekanand, V., Olsen, E. F., Eijsink, V. G. H., Horn, S. J., "Effect of different steam explosion conditions on methane potential and enzymatic saccharification of birch", *Bioresource technology* **2013**, *127*, 343-349.
- [9] Shinde, S. D., Meng, X., Kumar, R., Ragauskas, A. J., "Recent advances in understanding the pseudo-lignin formation in a lignocellulosic biorefinery", *Green Chem* **2018**, *20*, 2192-2205.
- [10] Lahive, C. W., Deuss, P. J., Lancefield, C. S., Sun, Z., Cordes, D. B., Young, C. M., Tran, F., Slawin, A. M. Z., de Vries, J. G., Kamer, P. C. J., Westwood, N. J., Barta, K., "Advanced Model Compounds for Understanding Acid-Catalyzed Lignin Depolymerization: Identification of Renewable Aromatics and a Lignin-Derived Solvent", *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 8900-8911.
- [11] Calvo-Flores, F. G., Dobado, J. A., "Lignin as Renewable Raw Material", *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1227-1235.
- [12] Ganewatta, M. S., Lokupitiya, H. N., Tang, C., "Lignin Biopolymers in the Age of Controlled Polymerization", *Polymers (Basel)* **2019**, *11*.
- [13] Zakzeski, J., Bruijninx, P. C., Jongerius, A. L., Weckhuysen, B. M., "The catalytic valorization of lignin for the production of renewable chemicals", *Chem Rev* **2010**, *110*, 3552-3599.
- [14] Ph.D. Aarum, I., "Structural characterization of lignin and some side-products from steam-exploded woody biomass.", Nowegian Univercity of Life Sciences, Faculty of Chemistry, Biotechnology and Food Science., Ås, Norway, **2018**. ISBN: 978-82-575-1559-1.
- [15] Schaefer, B., "Natural Products in the Chemical Industry", 1 ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2014**. ISBN: 978-3-662-51983-7.
- [16] Xu, R., Ye, Y., Zhao, W., "Introduction to natural products chemistry", 1 ed., CRC Press, **2011**. ISBN-13: 978-1439860762. p. 1-3
- [17] Dewick, P. M., "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach: Third Edition", 3 ed., Wiley, **2009**. ISBN: 978-0-470-74167-2. a) p. 349-350 b) p. 460-464 c) p. 137-152 d) p. 152
- [18] Abdelaziz, O. Y., Hulteberg, C. P., "Physicochemical Characterisation of Technical Lignins for Their Potential Valorisation", *Waste and Biomass Valorization* **2016**, *8*, 859-869.

- [19] Lan, W., Luterbacher, J. S., "Preventing Lignin Condensation to Facilitate Aromatic Monomer Production", *Chimia (Aarau)* **2019**, 73, 591-598.
- [20] Niu, W., Willett, H., Mueller, J., He, X., Kramer, L., Ma, B., Guo, J., "Direct biosynthesis of adipic acid from lignin-derived aromatics using engineered *Pseudomonas putida* KT2440", *Metab Eng* **2020**, 59, 151-161.
- [21] Ragauskas, A. J., Beckham, G. T., Bidy, 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, 1246843.
- [22] Shuai, L., Amiri, M. T., Questell-Santiago, Y. M., Heroguel, F., Li, Y., Kim, H., Meilan, R., Chapple, C., Ralph, J., Luterbacher, J. S., "Formaldehyde stabilization facilitates lignin monomer production during biomass depolymerization", *Science* **2016**, 354, 329-333.
- [23] Endler, A., Persson, S., "Cellulose Synthases and Synthesis in Arabidopsis", *Molecular Plant* **2011**, 4, 199-211.
- [24] Turner, S. R., "Cell Walls: Monitoring Integrity with THE Kinase", *Current Biology* **2007**, 17, R541-R542.
- [25] Moulijn, J. A., Makkee, M., Van Diepen, A. E., "Chemical process technology", John Wiley & Sons, **2013**. ISBN: 1118570758. p. 7-40
- [26] Ralph, J., Lundquist, K., Brunow, G., Lu, F., Kim, H., Schatz, P. F., Marita, J. M., Hatfield, R. D., Ralph, S. A., Christensen, J. H., Boerjan, W., "Lignins: Natural polymers from oxidative coupling of 4-hydroxyphenyl- propanoids", *Phytochemistry Reviews* **2004**, 3, 29-60.
- [27] Choi, Y. S., Singh, R., Zhang, J., Balasubramanian, G., Sturgeon, M. R., Katahira, R., Chupka, G., Beckham, G. T., Shanks, B. H., "Pyrolysis reaction networks for lignin model compounds: unraveling thermal deconstruction of  $\beta$ -O-4 and  $\alpha$ -O-4 compounds", *Green Chem* **2016**, 18, 1762-1773.
- [28] Sturgeon, M. R., Kim, S., Lawrence, K., Paton, R. S., Chmely, S. C., Nimlos, M., Foust, T. D., Beckham, G. T., "A Mechanistic Investigation of Acid-Catalyzed Cleavage of Aryl-Ether Linkages: Implications for Lignin Depolymerization in Acidic Environments", *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2014**, 2, 472-485.
- [29] Christopher, L. P., in Book "CHAPTER 1 Integrated Forest Biorefineries: Current State and Development Potential", The Royal Society of Chemistry, **2013**. ISBN: 978-1-84973-321-2. pp. 1-66
- [30] Constant, S., Wienk, H. L. J., Frissen, A. E., Peinder, P. d., Boelens, R., van Es, D. S., Grisel, R. J. H., Weckhuysen, B. M., Huijgen, W. J. J., Gosselink, R. J. A., Bruijninx, P. C. A., "New insights into the structure and composition of technical lignins: a comparative characterisation study", *Green Chem* **2016**, 18, 2651-2665.
- [31] Matsushita, Y., Oyabu, Y., Aoki, D., Fukushima, K., "Unexpected polymerization mechanism of dilignol in the lignin growing", *R Soc Open Sci* **2019**, 6, 190445.
- [32] Shmulsky, R., Jones, P. D., "Forest products and wood science: an introduction", John Wiley & Sons Chichester UK, **2011**. ISBN: 9780470960035. p. 49-50
- [33] Goliszek, M., Podkocielna, B., Sevastyanova, O., Gawdzik, B., Chabros, A., "The Influence of Lignin Diversity on the Structural and Thermal Properties of Polymeric Microspheres Derived from Lignin, Styrene, and/or Divinylbenzene", *Materials (Basel)* **2019**, 12.
- [34] Xu, C., Arancon, R. A. D., Labidi, J., Luque, R., "Lignin depolymerisation strategies: towards valuable chemicals and fuels", *Chemical Society Reviews* **2014**, 43, 7485-7500.
- [35] Liu, C.-J., "Deciphering the Enigma of Lignification: Precursor Transport, Oxidation, and the Topochemistry of Lignin Assembly", *Molecular Plant* **2012**, 5, 304-317.
- [36] Martínez, A. T., Speranza, M., Ruiz-Dueñas, F. J., Ferreira, P., Camarero, S., Guillén, F., Martínez, M. J., Gutiérrez, A., del Río, J. C., "Biodegradation of lignocellulosics: microbial, chemical, and enzymatic aspects of the fungal attack of lignin", *Int Microbiol* **2005**, 8, 195-204.

- [37] Fuchs, G., Boll, M., Heider, J., "Microbial degradation of aromatic compounds - from one strategy to four", *Nat Rev Microbiol* **2011**, *9*, 803-816.
- [38] Beckham, G. T., Johnson, C. W., Karp, E. M., Salvachua, D., Vardon, D. R., "Opportunities and challenges in biological lignin valorization", *Curr Opin Biotechnol* **2016**, *42*, 40-53.
- [39] Wang, H., Tucker, M., Ji, Y., "Recent Development in Chemical Depolymerization of Lignin: A Review", *Journal of Applied Chemistry* **2013**, *2013*, 838645.
- [40] Dai, J., Patti, A. F., Saito, K., "Recent developments in chemical degradation of lignin: catalytic oxidation and ionic liquids", *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 4945-4951.
- [41] Pandey, M. P., Kim, C. S., "Lignin depolymerization and conversion: a review of thermochemical methods", *Chemical Engineering & Technology* **2011**, *34*, 29-41.
- [42] Huber, G. W., Iborra, S., Corma, A., "Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering", *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 4044-4098.
- [43] Yang, H., Yan, R., Chen, H., Lee, D. H., Zheng, C., "Characteristics of hemicellulose, cellulose and lignin pyrolysis", *Fuel* **2007**, *86*, 1781-1788.
- [44] Aho, A., Salmi, T., Murzin, D. Y., in *Book "Chapter 5 - Catalytic Pyrolysis of Lignocellulosic Biomass"* (Eds.: K. S. Triantafyllidis, A. A. Lappas, M. Stöcker), Elsevier, Amsterdam, **2013**. 978-0-444-56330-9. pp. 137-159
- [45] Gardner, D. J., Schultz, T. P., McGinnis, G. D., "The Pyrolytic Behavior of Selected Lignin Preparations", *J Wood Chem Technol* **1985**, *5*, 85-110.
- [46] Ferdous, D., Dalai, A. K., Bej, S. K., Thring, R. W., "Pyrolysis of Lignins: Experimental and Kinetics Studies", *Energy & Fuels* **2002**, *16*, 1405-1412.
- [47] Sharma, R. K., Wooten, J. B., Baliga, V. L., Lin, X., Geoffrey Chan, W., Hajaligol, M. R., "Characterization of chars from pyrolysis of lignin", *Fuel* **2004**, *83*, 1469-1482.
- [48] Kleinert, M., Barth, T., "Towards a Lignocellulosic Biorefinery: Direct One-Step Conversion of Lignin to Hydrogen-Enriched Biofuel", *Energy & Fuels* **2008**, *22*, 1371-1379.
- [49] Connors, W., Johanson, L., Sarkanen, K., Winslow, P., "Thermal degradation of kraft lignin in tetralin", *Holzforschung-International Journal of the Biology, Chemistry, Physics and Technology of Wood* **1980**, *34*, 29-37.
- [50] Windt, M., Meier, D., Marsman, J. H., Heeres, H. J., de Koning, S., "Micro-pyrolysis of technical lignins in a new modular rig and product analysis by GC-MS/FID and GC×GC-TOFMS/FID", *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2009**, *85*, 38-46.
- [51] Toledano, A., Serrano, L., Labidi, J., "Organosolv lignin depolymerization with different base catalysts", *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2012**, *87*, 1593-1599.
- [52] Lavoie, J.-M., Baré, W., Bilodeau, M., "Depolymerization of steam-treated lignin for the production of green chemicals", *Bioresource technology* **2011**, *102*, 4917-4920.
- [53] Hewson, W. B., Hibbert, H., "Studies on Lignin and Related Compounds. LXV. Re-ethanolysis of Isolated Lignins<sup>1</sup>", *Journal of the American Chemical Society* **1943**, *65*, 1173-1176.
- [54] Gasson, J. R., Forchheim, D., Sutter, T., Hornung, U., Kruse, A., Barth, T., "Modeling the Lignin Degradation Kinetics in an Ethanol/Formic Acid Solvolysis Approach. Part 1. Kinetic Model Development", *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2012**, *51*, 10595-10606.
- [55] Song, Q., Wang, F., Xu, J., "Hydrogenolysis of lignosulfonate into phenols over heterogeneous nickel catalysts", *Chemical Communications* **2012**, *48*, 7019-7021.
- [56] Toledano, A., Serrano, L., Labidi, J., Pineda, A., Balu, A. M., Luque, R., "Heterogeneously Catalysed Mild Hydrogenolytic Depolymerisation of Lignin Under Microwave Irradiation with Hydrogen-Donating Solvents", *ChemCatChem* **2013**, *5*, 977-985.
- [57] Villar, J. C., Caperos, A., García-Ochoa, F., "Oxidation of hardwood kraft-lignin to phenolic derivatives with oxygen as oxidant", *Wood Science and Technology* **2001**, *35*, 245-255.
- [58] Xu, W., Miller, S. J., Agrawal, P. K., Jones, C. W., "Depolymerization and hydrodeoxygenation of switchgrass lignin with formic acid", *ChemSusChem* **2012**, *5*, 667-675.
- [59] Stark, K., Taccardi, N., Bosmann, A., Wasserscheid, P., "Oxidative depolymerization of lignin in ionic liquids", *ChemSusChem* **2010**, *3*, 719-723.



- [60] Ehara, K., Takada, D., Saka, S., "GC-MS and IR spectroscopic analyses of the lignin-derived products from softwood and hardwood treated in supercritical water", *Journal of Wood Science* **2005**, *51*, 256-261.
- [61] Yoshida, T., Matsumura, Y., "Gasification of Cellulose, Xylan, and Lignin Mixtures in Supercritical Water", *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2001**, *40*, 5469-5474.
- [62] Saisu, M., Sato, T., Watanabe, M., Adschiri, T., Arai, K., "Conversion of lignin with supercritical water-phenol mixtures", *Energy & Fuels* **2003**, *17*, 922-928.
- [63] Huang, X., Korányi, T. I., Boot, M. D., Hensen, E. J. M., "Catalytic Depolymerization of Lignin in Supercritical Ethanol", *ChemSusChem* **2014**, *7*, 2276-2288.
- [64] Nanayakkara, S., Patti, A. F., Saito, K., "Chemical depolymerization of lignin involving the redistribution mechanism with phenols and repolymerization of depolymerized products", *Green Chem* **2014**, *16*, 1897-1903.
- [65] Chen, H., in Book "3 - Lignocellulose biorefinery feedstock engineering" (Ed.: H. Chen), Woodhead Publishing, **2015**. 978-0-08-100135-6. pp. 37-86
- [66] Robert, D., Bardet, M., Lapiere, C., Gellerstedt, G., "Structural-Changes in Aspen Lignin during Steam Explosion Treatment", *Cell Chem Technol* **1988**, *22*, 221-230.
- [67] Schutyser, W., Renders, T., Van den Bosch, S., Koelewijn, S. F., Beckham, G. T., Sels, B. F., "Chemicals from lignin: an interplay of lignocellulose fractionation, depolymerisation, and upgrading", *Chemical Society Reviews* **2018**, *47*, 852-908.
- [68] Yu, Z., Gwak, K. S., Treasure, T., Jameel, H., Chang, H. M., Park, S., "Effect of lignin chemistry on the enzymatic hydrolysis of woody biomass", *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1942-1950.
- [69] Rasmussen, H., Tanner, D., Sorensen, H. R., Meyer, A. S., "New degradation compounds from lignocellulosic biomass pretreatment: routes for formation of potent oligophenolic enzyme inhibitors", *Green Chem* **2017**, *19*, 464-473.
- [70] Jeffries, T. W., in Book "Biodegradation of lignin-carbohydrate complexes", Springer, **1991**. pp. 163-176
- [71] Nakagame, S., Chandra, R. P., Saddler, J. N., in Book "The influence of lignin on the enzymatic hydrolysis of pretreated biomass substrates", ACS Publications, **2011**. 1947-5918. pp. 145-167
- [72] Berlin, A., Balakshin, M., Gilkes, N., Kadla, J., Maximenko, V., Kubo, S., Saddler, J., "Inhibition of cellulase, xylanase and beta-glucosidase activities by softwood lignin preparations", *J Biotechnol* **2006**, *125*, 198-209.
- [73] Imai, T., Yokoyama, T., Matsumoto, Y., "Revisiting the mechanism of  $\beta$ -O-4 bond cleavage during acidolysis of lignin IV: dependence of acidolysis reaction on the type of acid", *Journal of Wood Science* **2011**, *57*, 219-225.
- [74] Deuss, P. J., Scott, M., Tran, F., Westwood, N. J., de Vries, J. G., Barta, K., "Aromatic Monomers by in Situ Conversion of Reactive Intermediates in the Acid-Catalyzed Depolymerization of Lignin", *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 7456-7467.
- [75] Kappe, C. O., Dalinger, D., Murphree, S. S., "Practical microwave synthesis for organic chemists: Strategies, Instruments, and Protocols", Wiley-VHN, **2008**. ISBN: 978-3-527-32097-4. a) p. 1-5. b) p. 11-20 c) p. 161-169. d) p. 28-46
- [76] Ph.D. Hayes, B. L., "Microwaves synthesis- Chemistry at the Speed of Light", CEM Publishing, **2002**. ISBN: 0-972229-0-1. p.11-18
- [77] Loupy, A., "Microwave in organic synthesis", Second ed., Wiley-VCH, **2006**. ISBN: 978-3-527-31452-2. a) p. 2-24 b) p. 52-57 c) p. 134-145
- [78] Antonsen, S. G., Thesis "Forsøk på syntese av  $\beta$ -chamigren (et sesquiterpen)", Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, NMBU **2012**.
- [79] Kappe, C. O., Pieber, B., Dallinger, D., "Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality?", *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 1088-1094.
- [80] de la Hoz, A., Díaz-Ortiz, Á., Moreno, A., "Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects", *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 164-178.

- [81] Kappe, C. O., "Reply to the Correspondence on Microwave Effects in Organic Synthesis", *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 7924-7928.
- [82] Robinson, J., Kingman, S., Irvine, D., Licence, P., Smith, A., Dimitrakis, G., Obermayer, D., Kappe, C. O., "Understanding microwave heating effects in single mode type cavities—theory and experiment", *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, *12*, 4750-4758.
- [83] Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. G., "*Organic chemistry*", Oxford University Press, **2012**. ISBN: 9780199270293. a) p. 237-238, p.689-693 b) p. 492-494 c) p. 491-492 d) 1041-1048
- [84] Wang, Z., "*Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*", Wiley, **2010**. ISBN: 9780470638859. a) p.3031-3037 b) p.1131-1134
- [85] Maryanoff, B. E., Reitz, A. B., "The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects", *Chemical Reviews* **1989**, *89*, 863-927.
- [86] Robiette, R., Richardson, J., Aggarwal, V. K., Harvey, J. N., "On the Origin of High E Selectivity in the Wittig Reaction of Stabilized Ylides: Importance of Dipole–Dipole Interactions", *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 13468-13469.
- [87] Cox, D. G., Gurusamy, N., Burton, D. J., "Surprising stereochemical control of Wittig olefination involving reaction of fluorine-containing phosphonium salt and aldehydes", *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 2811-2812.
- [88] Choudhury, J., Podder, S., Roy, S., "Cooperative Friedel–Crafts Catalysis in Heterobimetallic Regime: Alkylation of Aromatics by  $\pi$ -Activated Alcohols", *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 6162-6163.
- [89] Olah, G. A., Nishimura, J., "Aromatic substitution. XXXVI. Aluminum trichloride and antimony pentafluoride catalyzed Friedel-Crafts alkylation of benzene and toluene with esters and haloesters", *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 2214-2220.
- [90] Zhuang, W., Jørgensen, K. A., "Friedel-Crafts reactions in water of carbonyl compounds with heteroaromatic compounds", *Chemical Communications* **2002**, 1336-1337.
- [91] Parnes, R., Pappo, D., "Reductive Alkylation of Arenes by a Thiol-Based Multicomponent Reaction", *Organic Letters* **2015**, *17*, 2924-2927.
- [92] Hammett, L. P., "Some Relations between Reaction Rates and Equilibrium Constants", *Chemical Reviews* **1935**, *17*, 125-136.
- [93] Hammett, L. P., "The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives", *Journal of the American Chemical Society* **1937**, *59*, 96-103.
- [94] Keenan, S. L., Peterson, K. P., Peterson, K., Jacobson, K., "Determination of Hammett Equation Rho Constant for the Hydrolysis of p-Nitrophenyl Benzoate Esters", *Journal of Chemical Education* **2008**, *85*, 558.
- [95] Nguyen, B. H., Perkins, R. J., Smith, J. A., Moeller, K. D., "Solvolysis, Electrochemistry, and Development of Synthetic Building Blocks from Sawdust", *J Org Chem* **2015**, *80*, 11953-11962.
- [96] Wang, Y. H., Goto, M., Wang, L. T., Hsieh, K. Y., Morris-Natschke, S. L., Tang, G. H., Long, C. L., Lee, K. H., "Multidrug resistance-selective antiproliferative activity of Piper amide alkaloids and synthetic analogues", *Bioorg Med Chem Lett* **2014**, *24*, 4818-4821.
- [97] Loupy, A., Varma, R. S., "Microwave Effects in Organic Synthesis: Mechanistic and Reaction Medium Considerations", *ChemInform* **2007**, 38.





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

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway