



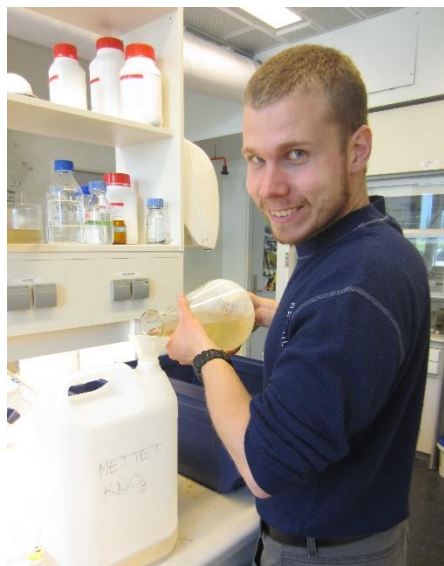
Forord

Denne masteroppgavens laboratoriearbeid ble utført ved den kjemiske avdelingen ved Instituttet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet.

Først og fremst vil jeg takke Herren Jesus for å ha gitt meg evnene og mulighetene til å kunne ta en mastergrad i kjemi. Tusen takk til professor Yngve Stenstrøm, Simen Gjelseth Antonsen og Runa Berg Østby for å ha veiledet meg med denne oppgaven. Det har vært en stor glede å få jobbe med dere, og jeg er meget takknemlig for all deres hjelp.

Takk til professor Dag Ekeberg for å ha utført GC-MS-analyser for meg. Jeg må også takke alle andre som har vært på labben eller i «gangen» for et trivelig arbeidsmiljø.

Jeg vil også takke Anne Charlotte for støtten gjennom masterskrivinga. Gleder meg til vi skal gifte oss om bare halvannen måned etter at denne oppgaven er levert.



Ås, desember 2015

Stephen Westerås

Sammendrag

Studiene i denne masteroppgaven rettet seg mot syntese av feromonene lineatin(**1**) og grandisol(**11**). Lineatin utskilles fra den stripedede hunn-vedborebillen *Trypodendron lineatum* (Olivier) mens grandisol utskilles fra bomullsbillen *Anthonomus grandis*. Konfigurasjonene til molekylene er hhv. (+)-(1*R*,2*S*,5*R*,7*R*)1,3,3-trimetyl-4,6-dioksatrisyklo[3.3.1.0^{2,7}]nonan og (+)-2-[(1*R*,2*S*)-1-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)syklobutyl]etan-1-ol.

To strategier ble utprøvd, som begge innebærer en intramolekylær [2+2]-sykloaddisjon av ulike allen-ener. Den første strategien rettet seg hovedsakelig mot syntese av lineatin(**1**). Man fikk dannet allen-enene **6a** og **6b**, men det neste steget ville ikke gå.

Med den andre strategien var målet å kunne danne både lineatin(**1**) og grandisol(**11**) via 2,2,6-trimetyl-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-8-on(**10**). Man kom ikke så langt som til dette molekylet. Det ble heller forsøkt å finne alternative syntesemetoder for å øke utbyttet i det første reaksjonstrinnet. Mange av de resterende trinnene i denne strategien er tidligere dokumentert, og derfor ligger forutsetningene godt til rette for å danne målmolekylene.

Abstract

The studies in this Master-thesis is directed towards synthesis of the pheromones lineatin(**1**) and grandisol(**11**). Lineatin is secreted from the female striped ambrosia beetle *Trypodendron lineatum* Olivier while grandisol is secreted from the cotton boll weevil *Anthonomus grandis*. The configuration of the two molecules are respectively (+)-(1*R*,2*S*,5*R*,7*R*)1,3,3-trimethyl-4,6-dioxatricyclo[3.3.1.0^{2,7}]nonane and (+)-2-[(1*R*,2*S*)-1-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)cyclobutyl]ethane-1-ol

Two strategies were tested, both involve an intramolecular [2+2] cycloaddition by separate allene-enes. The first strategy was mainly directed towards the synthesis of lineatin(**1**). The allene-enes **6a** and **6b** were produced, but the next step did not work.

With the second strategy the main goal was to synthesise both lineatin(**1**) and grandisol(**11**) from the bicyclo-compound 2,2,6-trimethyl-3-oxabicyclo[4.2.0]octane-8-one(**10**). We did not reach this molecule. Instead we focused on finding alternative pathways to improve the yield in the first step of the reaction. Several of the following reactions are documented in the literature. The preconditions for synthesizing the main molecules should therefore be promising.

Forkortelser

Bp	Kokepunkt
BuLi	Butyllitium
d	Dublett
DCM	Diklormetan
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DMAP	4-(dimetylamino)pyridin
ds	Dobbel singlett
FOS	Funksjonsorientert syntese
GC	Gasskromatografi
IR	Infrarød
J	Koplingskonstant
m	Multiplett
MAOS	Microwave-Assisted Organic Synthesis
MS	Massespektrometri
MW	Mikrobølgestråling
NMR	Kjernemagnetisk resonans
q	Kvartett
rt	Romtemperatur
s	Singlett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TsOH	<i>p</i> -Toluensvovelsyre
δ	Kjemisk skift

Generelle opplysninger

Alle tegnede strukturer i denne oppgaven ble laget i programmet «ChemBioDraw Ultra 15.0»
IUPAC-nomenklatur er brukt for å navnsette de ulike forbindelsene.

Det brukes punktum istedenfor komma ved referering til δ -verdier i $^1\text{H-NMR}$ og $^{13}\text{C-NMR}$.

Strukturfigurene som er tegnet representerer ikke nødvendigvis molekylens romlige orientering.

Innhold

Forord.....	I
Sammendrag.....	II
Abstract.....	III
Forkortelser.....	IV
Generelle opplysninger.....	V
1. Innledning.....	1
1.1 Mål med oppgaven.....	1
1.2 Syntesestrategier.....	1
1.3 Naturstoffer.....	3
1.3.1 Semiokjemikalier.....	4
1.3.2 Feromoner.....	6
1.3.3 Lineatin(1) og grandisol(11).....	9
1.4 Reaksjoner med mikrobølgestråling.....	11
1.5 Kjemisk bakgrunn.....	14
1.5.1 Wittig-reaksjon med acylhalid.....	14
1.5.2 Allener.....	15
1.5.3 Syklobutaner og [2+2]-sykloaddisjoner.....	17
1.5.4 S _N 2 ² -reaksjon av alkyner.....	21
1.5.5 Kharasch-addisjon.....	22
2. Resultater og diskusjon.....	24
2.1 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat(8).....	25
2.2 Syntese av (3-metyl-but-3-en-1-yl)-2,3-buta-2,3-dienat(6a) og (3-metyl-but-3-en-1-yl)-4-metyl-2,3-penta-2,3-dienat(6b).....	25
2.3 Forsøk på syntese av 6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(5a) og 6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(5b).....	26
2.4 Forsøk på syntese av 1,4,4-trimetyl-6-metylenbisyklo[3.2.0]heptan-3-on(70).....	27
2.5 Syntese av metyl-nona-2,3,8-trienoat(50).....	27
2.6 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(16) via 17	28
2.7 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro(<i>5H</i>)-pyran(73).....	29
2.8 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(16) via 73	29
2.9 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-heksa-3,4-dien-2-ol(14).....	30
2.10 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en(15).....	30
2.11 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-trikloracetat(74).....	31
2.12 Syntese av 3,7-dimetylokta-2,7-dien-1-yl-2,2,2-trikloracetat (76).....	31

2.13 Forsøk på Kharasch-reaksjon	32
3. Oppsummering og veien videre.....	33
4. Konklusjon	34
5. Eksperimentelt.....	35
5.1 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat(8)	36
5.2 Syntese av (3-Metyl-but-3-en-1-yl)-2,3-buta-2,3-dienat(6a) og (3-metyl-but-3-en-1-yl)-4-metyl-2,3-penta-2,3-dienat(6b).....	38
5.3 Forsøk på syntese av 6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on (5a) og 6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(5b).....	42
5.4 Forsøk på syntese av 1,4,4-trimetyl-6-metylenbisyklo[3.2.0]heptan-3-on(70).....	43
5.5 Syntese av metyl-nona-2,3,8-trienoat(50)	44
5.6 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(16) via 17	46
5.7 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro(5 <i>H</i>)-pyran (73).....	48
5.8 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(16) via 73	50
5.9 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-heksa-3,4-dien-2-ol (14).....	51
5.10 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en (15)	52
5.11 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-trikloracetat (74)	54
5.12 Syntese av (3,7-dimetylokta-2,7-dien-1-yl)-2,2,2-trikloracetat (76).....	56
5.13 Forsøk på Kharasch-reaksjon fra 74 til 75 og 76	58
6. Vedlegg	59
7. Referanser.....	61

1. Innledning

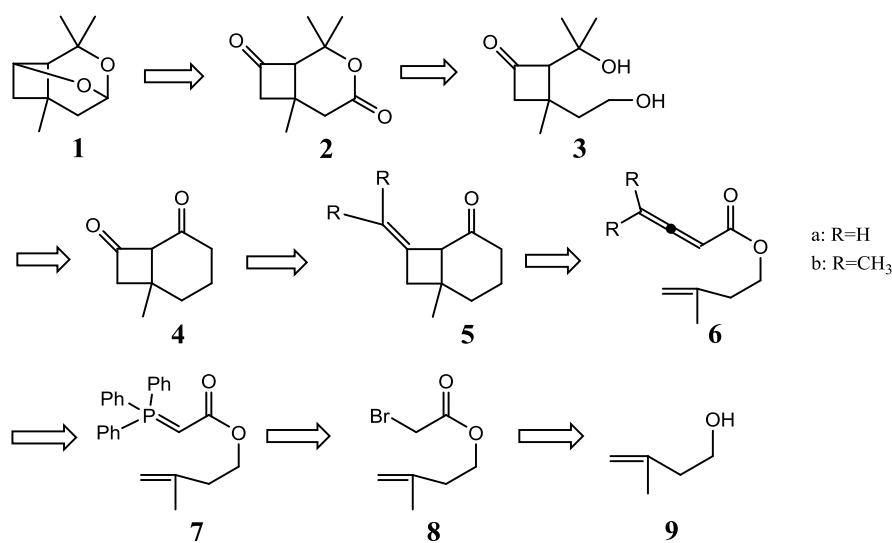
1.1 Mål med oppgaven

Ved hjelp av mikrobølger ønsker vi å se om det er mulig å utføre intramolekulære Lewisyre-katalyserte [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner med allen-en-forbindelser. Det er også interessant å se om man kan utføre tidligere rapporterte intramolekulære Lewisyre-katalyserte [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner med kortere reaksjonstid og bedre utbytter ved hjelp av mikrobølger. Dersom disse reaksjonene lot seg gjøre med rimelige utbytter, ønsket vi å syntetisere insektferomonene lineatin(**1**) og grandisol(**11**).

På grunn av tekniske problemer med mikrobølgeovnene så vi også på tilleggsprosjekt. I dette så vi på Kharasch-reaksjonen med ulike triklor-acetylforbindelser for dannelsen av ringsystemer.

1.2 Syntesestrategier

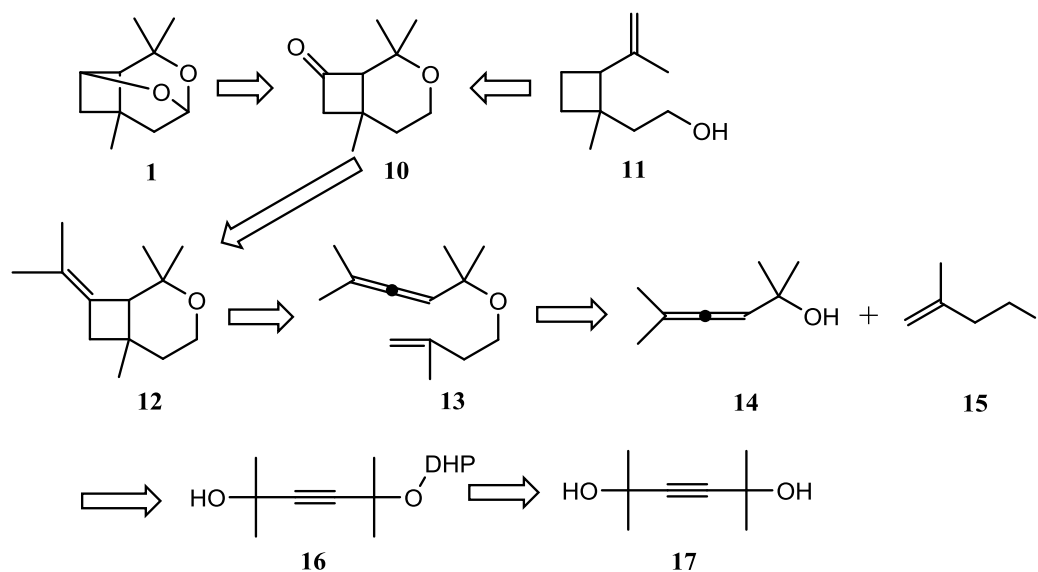
Et av hovedmålene var å syntetisere lineatin(**1**). I skjema 1.1 vises vår retrosyntese-strategi for å danne forbindelsen. Synteseveien fra **9** til **6** er tidligere rapportert.¹⁻³ Nøkkelreaksjonen er den intramolekulære [2+2]-sykloaddisjonsreaksjonen fra **6** til **5**.



Skjema 1.1: Retrosyntese av (\pm)-lineatin(**1**) via allenene (3-metyl-3-butenyl)-2,3-butadienat(**6a**) og 3-metyl-3-butenyl-4-metyl-2,3-pentadienat(**6b**).

Det har vist seg at kun (+)-lineatin har biologisk aktivitet selv ved små konsentrasjoner,⁴ noe som i praksis vil si at syntese av den rasemiske blandingen er tilstrekkelig for evt. bruk mot insektet.

En alternativ syntesestrategi for å lage (±)-lineatin(**1**) og (±)-grandisol(**10**) ble satt opp. Denne innebærer en [2+2]-sykloaddisjonsreaksjon (fra **13** til **12**). Retrosyntesen er vist skjema 1.2



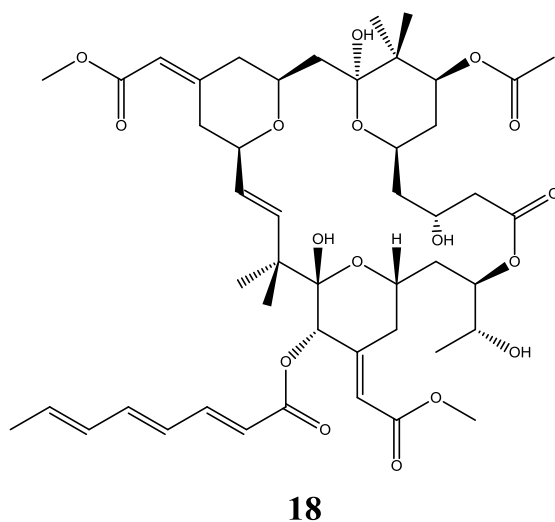
*Skjema 1.2: Retrosyntese av (±)-lineatin(**1**) og (±)-grandisol(**11**).*

For feromonet grandisol(**11**) er det vist at enantiomeren er like effektiv som naturstoffet.⁵ Derfor er en enantiosektiv syntese av grandisol unødvendig, og man kan også her lage en rasemisk blanding. Syntesen av allenet **14** er kjent fra litteraturen.⁶ Det samme er syntesen fra allenene **13** til bisykelen **12**.⁷ Fra **12** har Mori og Nagano rapportert synteseveien videre til både lineatin og grandisol.⁸

1.3 Naturstoffer

Allerede i oldtiden beskrev Aristoteles prinsippet om destillering som separasjonsmetode.⁹ Heldigvis har separasjonsmetodene blitt forbedret dramatisk siden den gang. Takket være moderne kromatografi-metoder som for eksempel GC og HPLC har man klart å isolere og oppdage mange nye naturstoffer. Enkelte av dem kan anvendes til menneskelige formål, og mange har blitt anvendt til medisin. Det er som regel nødvendig å syntetisere slike forbindelser fordi man ikke klarer å isolere ut nok mengder fra organismen.^{10,11} I dag produseres bl.a. enkelte typer antibiotika syntetisk.¹²

Et karakteristisk eksempel på hvorfor organisk syntese er viktig kan vi finne i naturproduktet bryostatin 1(**18**). Denne forbindelsen produseres av bakterien *Bugula neriting*, som lever i en symbiose i mosdyret (bryozoaan).¹³ Forbindelsen har vist seg å være lovende til behandling av kreft, Alzheimer¹⁴ og muligens også HIV/AIDS.¹⁵ Men for å produsere 18g bryostatin kreves imidlertid 14 tonn *B. neriting*, noe som er helt urealistisk med tanke på ressursbruk.¹⁴ Derfor er det ønskelig å finne gode syntesemetoder for forbindelsen.

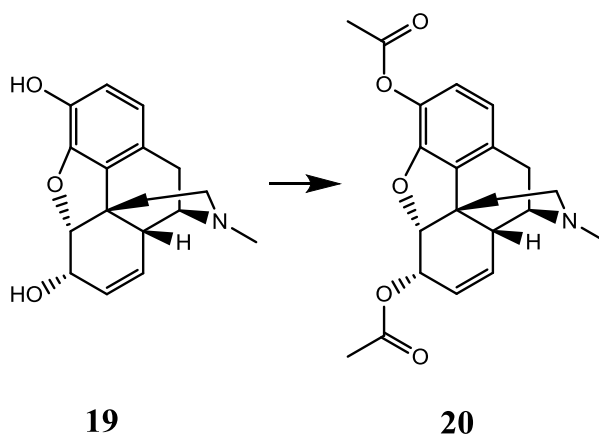


Figur 1.1: Bryostatin 1(**18**) består av 20 ringatomer, 11 stereogene sentra og stereokjemi på 6 dobbeltbindinger.

Bryostatiner er derimot kompliserte å syntetisere på grunn av størrelsen på molekylet samt all stereogeniteten.¹⁶ Synteser av bryostatiner har tidligere blitt gjort over 70 trinn,¹⁷ men i 2011

kom en publikasjon fra Keck *et al* som viste en syntesevei med "bare" 56 trinn.¹⁸ Dette viser at det fortsatt er rom for forbedringer både når det gjelder syntesemetoder og reagenser.

Det hender at man kan gjøre små modifikasjoner på naturstoff-molekylene for å optimalisere virkningsgraden. Et eksempel på dette er aspirin, som er acetylerert salisylsyre.¹⁹ Man ønsker en best mulig virkning av stoffet, men naturproduktene i seg selv er ikke alltid de mest effektive. Et slikt eksempel finner vi i omdannelsen av morfin(**19**) til heroin(**20**). Morfin er et naturprodukt som isoleres fra saften fra opiumsvalmuen, og har blitt mye brukt som smertestillende medikament. For at virkningen skal skje fortere må stoffet transporteres raskere over blod-hjernebarrieren. Dette kan gjøres ved å gjøre stoffet mer fettløselig. Ved å acetylere alkoholgruppene danner man heroin(**20**), som har en virkning langt raskere og kraftigere enn morfin. Derfra omdannes heroin først til 6-monoacetylmorfin og deretter morfin.²⁰



*Skjema 1.3: Ved å acetylere alkoholgruppene syntetiseres heroin(**20**) fra morfin(**19**).*

1.3.1 Semiokjemikalier

Semiokjemikalier spiller en stor biologisk rolle fordi de fungerer som kommunikasjon mellom individer. Spesifikke kjemiske stoffer skilles ut i små mengder fra en organisme, gjerne under bestemte forhold. På tross av de små konsentrasjonene kan molekylene detekteres av andre individer. For å beskrive kommunikasjonsmolekyler mellom ulike individer pleier man å bruke begrepet «semiokjemikalier».²¹

Man deler hovedsakelig slik kommunikasjon i to deler: kommunikasjon mellom individer innad i en art (intraspesifikk) og kommunikasjon mellom individer i ulike arter (interspesifikk).²²

Intraspesifikk kommunikasjon fungerer bl.a. ved å tiltrekke seg partnere til parring, finne mat og habitat-ressurser eller til advarsel mot fiender og andre farer. Slike forbindelser kalles feromoner.²³ Interspesifikk kommunikasjon har liknende funksjoner, og man deler gjerne disse stoffene inn i allomoner, kairomoner og synomoner.²⁴ Allomoner betegner molekyler som produserer og utskilles av en art og påvirker et individ fra en annen art. Påvirkningen av stoffet er til fordel for individet som utsendte det, men ikke til mottakeren. Mange planter har utviklet allomoner for å forsvare seg mot insektangrep.²⁵ Kairomoner utgjør også interspesifikk kommunikasjon, men til forskjell fra allomoner går fordelene til mottakeren av signalet, ofte på bekostning av utsenderen.²⁵

Synomoner er betegnelsen på forbindelser som påvirker både utsenderen og mottakeren.²⁵ Et eksempel på synomoner er blomsterduft. Når honningbiene ankommer blomstene, samler de nektar samtidig som pollinering skjer.



Bilde 1.1: I en symbiose blir blomstene bestøvet mens honningbiene samler verdifull nektar.

1.3.2 Feromoner

Feromoner er betegnelsen på semiokjemikalier som kommuniserer intraspesifikt.²⁵ De finnes i alt fra éncellede prokaryoter til flercellede eukaryoter.²⁶ Feromoner har blitt funnet i pattedyr, insekter, virveldyr, planter, alger, gjærceller og bakterier,^{27,28} og det er sannsynlig at de finnes i alle levende organismer.

Allerede i oldtiden visste grekerne at hunn-hundene sendte ut et stoff som tiltrakk seg hann-hundene, men ordet «feromon» ble ikke brukt før i 1959 av Peter Karlson og Martin Lüscher som en fellesbetegnelse for kjemiske stoffer som brukes for å kommunisere mellom individene i en art.²⁹ Ofte har feromonene enkle kjemiske strukturer – alkoholer, estere, etere, ketoner, aldehyder, epoksider og til og med hydrokarboner. Molekylene er som oftest flyktige, men samtidig kan de ikke være så flyktige at de forsvinner for fort. Riktignok utveksles ikke alle feromoner via luften. For akvatiske organismer er det tilstrekkelig at feromonene er vannløselige. Det finnes også eksempler på feromoner som spres ved direkte kontakt. Et eksempel på dette er hos honningbier (*Apis mellifera*) der arbeider-biene slikker eller berører dronningen med sine antenner for å motta feromoner.³⁰

Feromoner er mye studert blant insekter fordi det ofte er en veldig viktig kommunikasjonsmetode for dem. En av de viktigste funksjonene feromoner blant insekter har, er å tiltrekke seg det motsatte kjønn slik at en parring kan skje. Slike feromoner kalles for sexferomoner. De fleste sexferomoner produseres av hunnen for å signalisere at hun er klar for parring.³¹

Feromoner produsert for å samle sammen individer kalles aggregeringsferomoner. Dersom en fare i nærheten truer kan individene samles for å forsvare seg mot fienden.³² Aggregeringsferomoner kan også brukes for å beseire en vert. F.eks. vil én vedborebille ikke klare å ta livet av ett tre alene, men dersom mange biller angriper samtidig vil treet til slutt bukke under. Lineatin er et eksempel på en slik type feromon. Et annet feromon kalt verbenon virker derimot motsatt. Dette feromonet får andre individer i arten til å trekke seg unna. Dette kalles for anti-aggregeringsferomon.



Bilde 1.2: Aggregering av insekter.

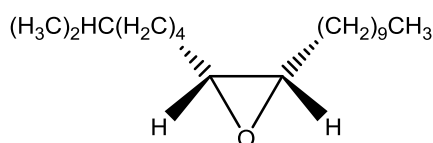
Enkelte feromoner brukes til å signalisere om predatorer slik at individene kan rømme fra faren.³³ Slike feromoner kalles alarmferomoner. Alarmferomoner har også blitt påvist i enkelte planter. Når planten blir beitet på kan alarmferomoner utløses slik at naboplanten blir bedre rustet til å takle faren ved at den produserer tannin.³⁴ Tannin er et begrep på en gruppe molekyler som beskytter planter fra predatorer, og det finnes i flere forskjellige variasjoner i ulike planter.^{35,36}

Noen arter sender ut territoriale feromoner i individets omgivelse for å markere sine områder. Hunder og katter urinerer på sine territorier for uttrykke for andre hunder og katter om at området er besatt. Blant insekter skiller epideistiske feromoner seg fra territoriale feromoner. Enkelte hunn-insekter legger eggene sine i frukt. Epideistiske feromoner skilles så ut i frukten for å fortelle andre hunn-insekter om at denne frukten allerede er tatt.³⁷

Sporferomoner utskilles av bl.a. enkelte typer maur. Dersom mauren har funnet en næringskilde, legger den igjen feromoner langs veien hjem til tuen. Slik signaliserer den for de andre maurene hvor næringen er å finne. Etter hvert som flere maur finner veien til næringskilden blir signalet sterkere og sterkere helt til kilden er uttømt.³⁷

Strukturen på feromon-forbindelsene er ofte spesifikk for den enkelte art. Det kan også være spesifikke blandingsforhold mellom flere feromoner for å gi et signal. Stereokjemien til forbindelsen kan være avgjørende for om forbindelsen er aktiv eller ikke. Enantiomeren trenger ikke å være aktiv i det hele tatt, selv i en langt høyere konsentrasjon.

Løvsognonnen (*Lymantria dispar*) er en sommerfuglart som lever i Mellom-Europa og enkelte deler av Nord-Amerika. Den er kjent for å gjøre stor skade på løvskog, og det er bl.a. blitt brukt feromon-feller for å redusere antallet av disse skadedyrene.³⁸ Hunnens hovedsakelige seksualferomon er (7*R*,8*S*)-(+)-7,8-epoksy-2-metyl-oktadekan, ofte bare kalt disparlur(**21**). Den aktive isomeren i disparlur har *R*-konfigurasjon ved karbon-7 og *S*-konfigurasjon ved karbon-8, og kan oppdages av hann-Løvsognonnen ved en konsentrasjon så liten som 10⁻¹⁰ g/mL. De andre isomerene av disparlur er ikke aktive, selv i en konsentrasjon én million ganger høyere.³⁹ Molekylstrukturen til disparlur er vist i figur 1.2.



21

Figur 1.2: Disparlur(**21**), et seksualferomon fra løvsognonnen (*L. dispar*).

Enkelte syntetiserte feromoner er blitt brukt for å oppdage insekter i økosystemer. Disse feromonene kan også brukes som en felle ved å tiltrekke seg og fjerne skadelige insekter. Dermed kan populasjonen av denne arten kontrolleres bedre.⁴⁰

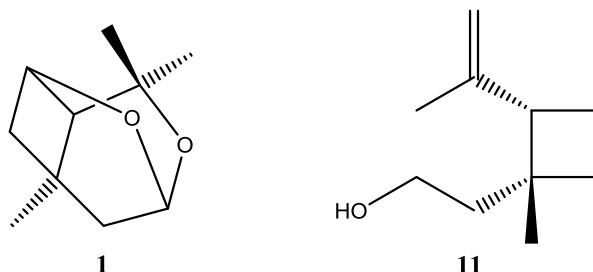
Feromoner brukes også i parfymeindustrien. Det syntetiseres flere ulike feromoner til både menn og kvinner, ifølge reklamene for å tiltrekke seg det motsatte eller det samme kjønn, eller for å øke sin sosiale status.⁴¹⁻⁴³ Om denne parfymen virker i praksis er et annet spørsmål ...



Bilde 1.3: Feromoner selges som parfyme til både menn og kvinner.

1.3.3 Lineatin(**1**) og grandisol(**11**)

Lineatin(**1**) og grandisol(**11**) er begge naturprodukter med kjent biologisk aktivitet. Lineatin er et feromon funnet hos hunn-vedborebillen *Trypodendron lineatum* Oliver,⁴⁴ mens grandisol er annet feromon funnet hos bomullsbillen *Anthonomus grandis*.



Figur 1.3: Molekylstrukturen til feromonet lineatin (**1**) og grandisol(**11**).

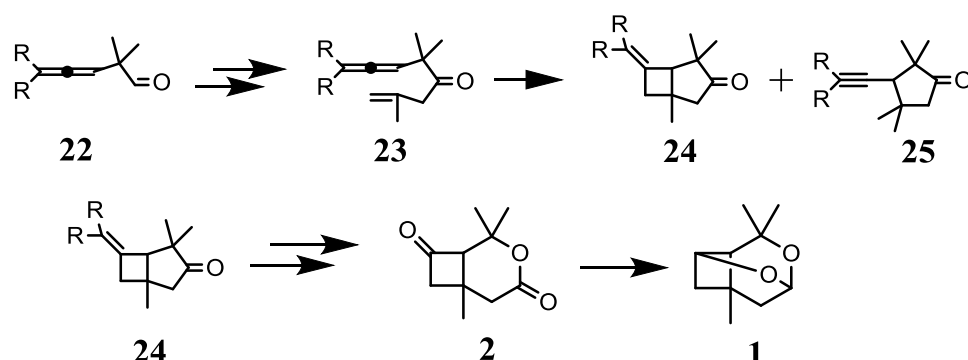
Disse snutebillene er skadedyr for barskog da de gnager seg inn i trær og gjør stor skade.⁴⁵ Én bille klarer ikke alene å bekjempe et tre, men når flere individer ankommer blir de sammen mange nok til å kunne ta livet av treet.

Lineatin(**1**) ble isolert for første gang i 1977 av Silverstein m. medarbeidere.⁴⁶ Konfigurasjonen ble senere funnet til å være (+)-(1*R*,4*S*,5*R*,7*R*)-3,3,7-trimetyl-2,9-dioksatrisyklo [3.3.1.0^{4,7}]nonan.⁴⁷ To år senere utførte Mori den første syntesen av lineatin med utbytte på 0,5 – 2 %.⁵ Siden den gang har mange alternative synteser av lineatin blitt publisert. Noen av de viktigste er beskrevet nedenfor.

Grandisol(**11**) er et seksualferomon som signaliserer at utsenderen er klar for parring.⁴⁸ Grandisol ble isolert, identifisert og syntetisert for første gang i 1969 av Tumilson *et al.*⁴⁹ Konfigurasjonen ble fastslått å være (+)-2-[(1*R*,2*S*)-1-metyl-2-(prop-1-en-2-yl)syklobutyl]etanol.

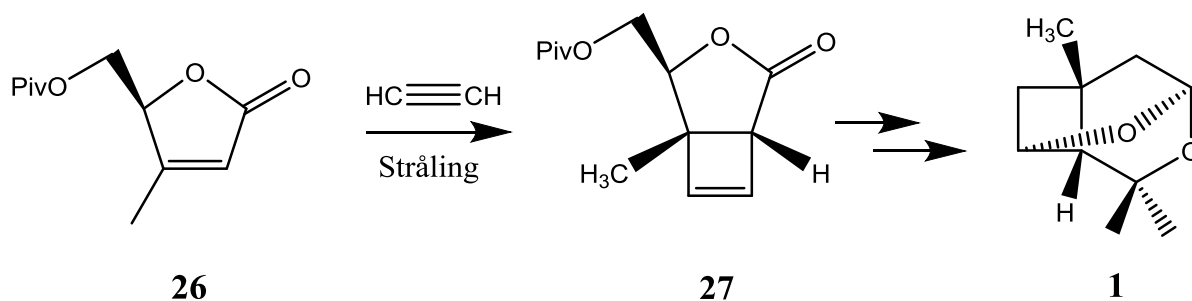
I 1985 kom Stenstrøm og Skattebøl med en artikkel som beskrev en metode for å danne en rasemisk blanding av lineatin via seks trinn.⁵⁰ Nøkkelttrinnet i syntesen var den intramolekulære allen-en termiske sykloaddisjonsreaksjonen.⁵¹

Denne reaksjonen gikk optimalt ved 480-500 °C og de fikk en 3:1-fordeling av **24** og **25**. Synteseveien er beskrevet i skjema 1.4.



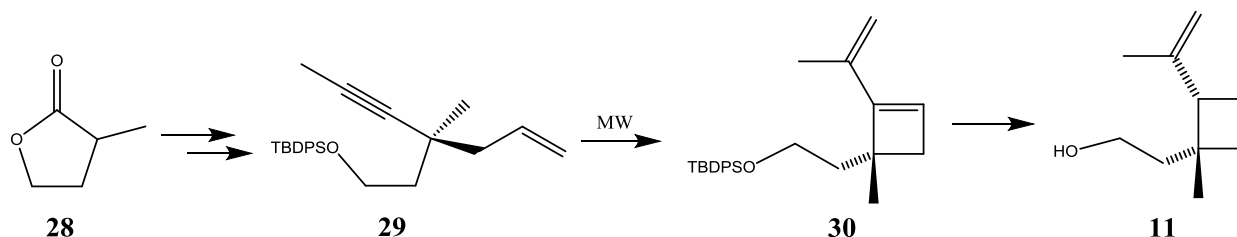
Skjema 1.4: Synteseveien til Stenstrøm og Skattebøl for å lage (±)-lineatin (1).

I 2008 ble det publisert en syntese av lineatin som innebar fotokjemisk sykloaddisjonsreaksjon med utbytte på 14 %. Utgangspunktet var den kirale (*S*)-4-metyl-5-*O*-pivaloyloksymetyl-2(5*H*)-furanon(**26**).⁵²



Skjema 1.5: Forenklet syntesevei av fotokjemisk sykloaddisjonsreaksjon til lineatin(1).

Graham og medarbeidere publiserte i 2009 en artikkel som beskrev en syntese av (±)-grandisol med 33% utbytte. Gjennom 8 steg klarte de å syntetisere forbindelsen fra α -metyl- γ -butyrolakton(**28**).⁵³



Skjema 1.6: Syntese av (\pm)-grandisol(11) med utgangspunkt i α -metyl- γ -butyrolakton(28)

1.4 Reaksjoner med mikrobølgestråling

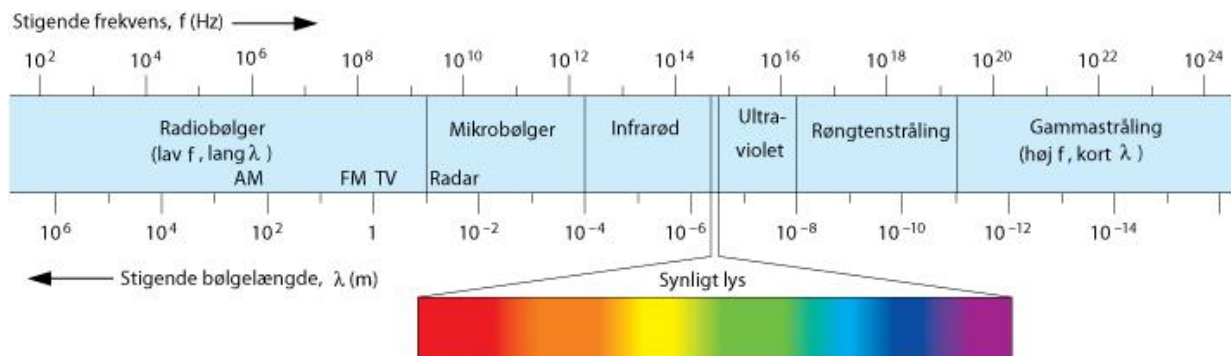
I 1986 kom Gedye⁵⁴ og Giguere & Majetich med de første eksemplene på bruk av mikrobølger i organisk syntese.⁵⁵ Siden den gang har mikrobølger blitt mer og mer benyttet som alternativ oppvarming. Metoden kalles ofte MAOS (Microwave-assisted organic synthesis).

I MAOS sendes stråling med kontrollert bølgelengde direkte mot prøven. Sammenliknet med tradisjonell oppvarming trenger man ikke varme opp et system (ovn, væske i varmebad etc.) og dermed kan mengden energi som tilføres prøven kontrolleres langt bedre. Dette gjør at man ofte unngår uønskede bireaksjoner.^{56a} Etersom man ikke trenger å varme opp systemet først, tar oppvarmingen mindre tid.^{56b}

Det er også blitt rapportert vesentlig reduksjon i reaksjonstid, lavere energiforbruk og forbedrede utbytter ved bruk av MAOS sammenliknet med tradisjonell oppvarming.

Det er vanlig at reaksjoner ved bruk av mikrobølger foregår i lukkede beholdere, og dermed kan reaksjonene foregå under høyt trykk og høyere temperatur enn kokepunktet til løsemiddelet. Også dette trykket kan påvirke reaksjonsforløpet.^{56c}

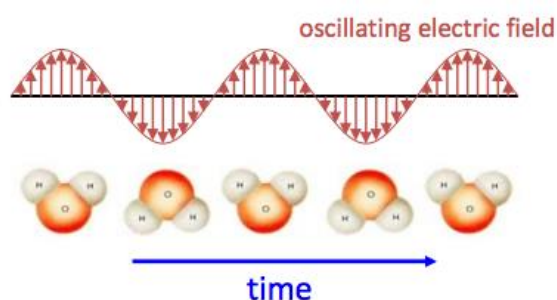
Mikrobølger som benyttes i MAOS er elektromagnetiske stråler som har en frekvens mellom 0,5 – 300 GHz. De ligger altså i området mellom IR og radiobølger, og disse frekvensene er for lave til at kjemiske bindinger kan brytes.^{56b}



Bilde 1.4: Mikrobølger har lavere frekvens enn synlig lys, og klarer dermed ikke å bryte kjemiske bindinger.

Når dielektriske forbindelser blir utsatt for mikrobølger vil den absorbere energien fra strålingen og raskt bli varmet opp. Materialer som transmitterer elektromagnetisk stråling egner seg godt som beholdere til prøven fordi de i liten grad absorberer strålingen. Materialer som reflekterer elektromagnetisk stråling (typisk metaller) egner seg godt til innvendige vegger på mikrobølgeovnen.

Dersom et dipolart stoff eller et ion påføres et ytre elektrisk felt vil stoffet prøve å innrette seg til dette feltet. Ved å veksle mellom positivt og negativt elektrisk felt vil dipolene rotere ettersom feltet endres. Denne roteringene skaper friksjon og kollisjoner mellom molekylene, som da vil gjøre prøven varm. Denne varmen som oppstår er dielektrisk tap. Bilde 1.5 illustrerer molekylene innretning etter det vekslende elektriske feltet.



Bilde 1.5: Mikrobølgenes påvirkning på dipoler og ioner.

Forskjellige materialer og molekyler omdanner tilført stråling med bestemt frekvens til varme i ulikt omfang. Stoffets evne til å absorbere elektromagnetisme, altså mengden energi som tas opp fra strålingen, beskrives av den dielektriske konstanten (ϵ'). Energien fra strålingen som mistes som varme beskrives av det dielektriske tapet (ϵ''). Dersom ϵ'' er stor vil løsemiddelet kunne omdanne strålingsenergien til varme godt. Tapsfaktoren ($\tan \delta$) bestemmer mengden elektromagnetisk energi som omgjøres til varme ved gitt frekvens og temperatur. $\delta = \epsilon''/\epsilon'$.^{56b} Den dielektriske konstanten og tapsfaktoren for enkelte løsemidler er listet i tabell 1.1.

Tabell 1.1:

Den dielektriske konstanten og tapsfaktoren til utvalgte løsemidler. Tapsfaktoren er bestemt ved 2,45 GHz og romtemperatur.⁵⁷

Løsemiddel	Dielektrisk konstant (ϵ')	Tapsfaktoren ($\tan \delta$)
Heksan	1,9	
Benzen	2,3	
Kloroform	2,2	
Etylacetat	6,2	0,174
THF	7,6	0,059
Aceton	20,6	0,042
Vann	80,4	0,123

Løsemiddelets egenskaper påvirker mikrobølgeeffekten. Dersom løsemiddelet er polart vil den spesifikke mikrobølgeeffekten reduseres. Dersom reaktantene ikke har grupper med dipol-egenskaper, er løsemiddelet nødt til å ha det. Hvis ikke blir ikke løsningen varmet opp. Dersom løsemiddelet er polart er det hovedsakelig dette som blir varmet opp ettersom det reagerer på mikrobølgene. Det varme løsemiddelet kan da enkelt overføre energien sin til reaktantene, og reaksjonshastigheten vil være omtrent det samme som ved konvensjonell oppvarming.⁵⁸ Dersom løsemiddelet ikke er polart, vil energien fra mikrobølgene overføres kun til polare reaktanter, noe som virker annerledes enn ved tradisjonell oppvarming. Det er også mulig å gjennomføre reaksjonen uten løsemidler dersom minst én av reaktantene er polar.⁵⁸

Det er viktig at det alternerende elektriske feltets frekvens ikke er for sterkt eller for svakt. Dersom frekvensen er for sterk vil ikke molekylene rekke å innstille seg etter feltet, og ingen

varme vil avgis. Dersom frekvensen er for lav vil det gjøre at molekylene alltid klarer å følge feltet, og varme vil ikke avgis i dette tilfellet heller.

Ettersom molekylene må være relativt nære hverandre for å skape denne friksjonen, fungerer ikke MAOS på gasser siden de er for langt fra hverandre.

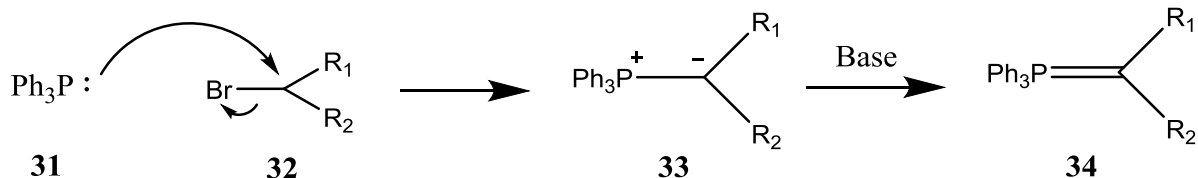
Ved å benytte mikrobølger til oppvarming kan man oppnå andre effekter enn ved vanlig oppvarming. F.eks. vil løsemiddelet få et høyere kokepunkt p.g.a. det høye trykket som oppstår i den lukkede beholderen. Koking skjer vanligvis på ytre overflater i reaksjonskammeret, gjerne i groper og riper.^{56d} Ved bruk av mikrobølger skjer varmeoverføringen direkte til reagenset og løsemiddelet, og ikke via en ytre overflate. Dermed vil koking ikke skje. Reagenset kan derfor varmes til langt høyere temperaturer enn normalt. Dette kalles superoppvarming. Denne effekten kan riktignok enkelt fjernes ved røring.^{56d}

Et annet fenomen som kan forekomme er «hot spots». Dette skjer når prøvens energi fordeles ujevnt, og lokale steder på prøven varmes opp mer enn andre steder. I et lite øyeblikk vil da dette punktet være mer oppvarmet enn resten, men den termiske likevekten vil straks oppnås igjen.^{56e}

1.5 Kjemisk bakgrunn

1.5.1 Wittig-reaksjon med acylhalid

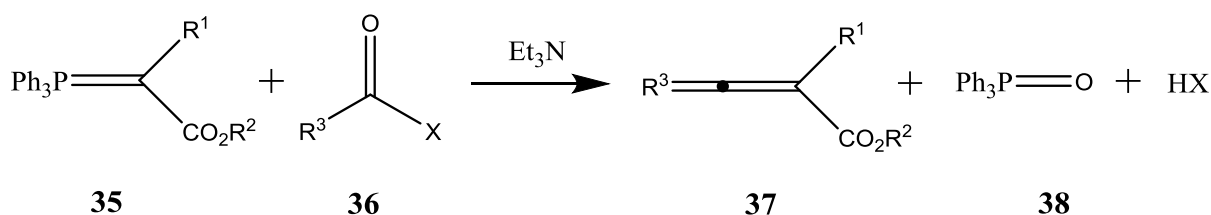
En vanlig metode for å danne dobbeltbindinger i organisk syntese er via Wittig-reaksjon.⁵⁹ Wittig kan imidlertid også brukes til å danne allen-grupper. Vanligvis brukes et fosfoniumylid til å reagere med et karbonyl-karbon. Resultatet blir fosfinoksid og alkenet. Det er ikke uvanlig å bruke trifenyfosfin(**31**). Fosfor-atomet reagerer med et alkylhalid(**32**) og får en positiv ladning på seg.⁶⁰ Via en S_N2 -reaksjon blir produktet et salt(**33**), men ved å behandle dette saltet med base får man ylidet(**34**).⁶¹



Skjema 1.7: Trifenylyfosfin(**33**) reagerer med halidet, og deretter en base. Produktet blir til ylidet **34**.

Karbaniondelen på ylidet begynner reaksjonen ved å angripe karbonyl-karbonet nukleofilt. Oksygenatomet får en negativ ladning, mens fosforatomet får positiv ladning. Dermed dannes en binding mellom disse to atomene, og fireringen blir kalt oksafosfetan. Denne fireringen er ustabil, og fosfinoksidet vil spaltes av i en irreversibel reaksjon samtidig som en CC-dobbelbinding dannes.⁶²

Dersom man reagerer ylidet med et acylhalid i stedet for et keton vil det dannes et kumulert system.³



Skjema 1.8: Wittig-reaksjon med fosfoniumylid og acylhalid kan danne allen-forbindelser.

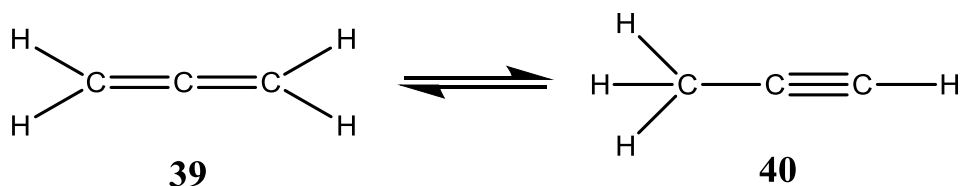
1.5.2 Allener

Allener er en gruppe organiske stoffer hvor det finnes ett sentralt karbon med 2 dobbeltbindinger. Dersom det er flere slike karbon-atomer kaller man de kumulener. Man sier at dobbeltbindingene er kumulerte når de står ved siden av hverandre.

Karbonet i midten er sp -hybridisert, mens de ytre karbonene er sp^2 -hybridiserte. Vinkelen mellom karbonene er 180° . Allener er mer reaktive enn alkener, bl.a. er deres reaksjon med klorgass veldig lik som med alkyner. Det enkleste mulige allenet er propadien(**39**).

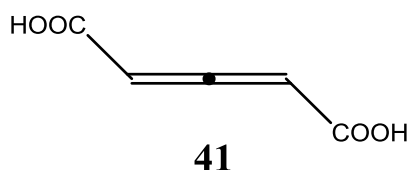
Propadien kan lages i stor skala i laboratoriet, da er det i likevekt med propyn(**40**).⁶³

Likevekten er vist i skjema 1.9.



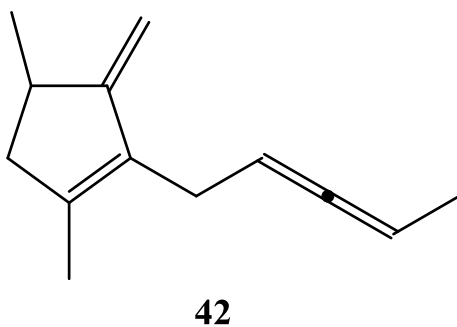
Skjema 1.9: Likevekt mellom propadien(39) og propyn(40).

Allerede i 1874-1875 foreslo den nederlandske kjemikeren Jacobus Henricus van 't Hoff den korrekte strukturen på allenet.⁶⁴ På den tiden anså man at et slikt system ville være meget ustabil, og ville i veldig liten grad kunne eksistere naturlig. Allerede i 1887 ble det første dokumenterte allenet syntetisert av Pechmann,⁶⁵ men først i 1954 kunne Jones *et al.* bekrefte at strukturen virkelig var et allen, nemlig penta-2,3-dien-disyre(41).⁶⁶ Strukturen er vist i figur 1.4.



Figur 1.4: Penta-2,3-dien-disyre(41) ble syntetisert allerede i 1887.

I 1924 ble Staudinger og Ruzicka de første som klarte å isolere et naturlig forekommende allen.⁶⁷ Molekylet fikk navnet pyrethrolone(42).



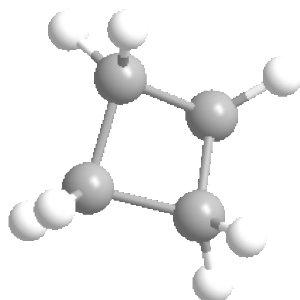
Figur 1.5: Pyrethrolone(42) var det første allenet som ble isolert.

Etter dette har en rekke allener blitt funnet i bl.a. i sopp, alger og i oljer fra trær.^{68,69}

Kjemikere har gitt allener stadig større oppmerksomhet de siste tiårene. Tekniske nyvinninger som IR-spektroskopi har gjort det enkelt å identifisere allener. Usymmetriske allener har et karakteristisk strekk i IR rundt 1950 cm^{-1} .⁷⁰ Symmetriske allener kan sees ved samme bølgetall i Raman-spektre.

1.5.3 Syklobutaner og [2+2]-sykloaddisjoner

Vinkelen mellom karbonatomene i syklobutaner er så liten at den danner en ugunstig ringspenning. Bindingsenergien er dermed vesentlig større enn for et tilsvarende lineært hydrokarbon.⁷¹ I utgangspunktet burde bindingsvinkelen mellom karbonatomene være 90° , men for å unngå at konformasjonen blir «eclipsed» får fireringen en «knekk» som gjør at denne vinkelen blir enda litt mindre. Dermed blir ringspenningen enda større.

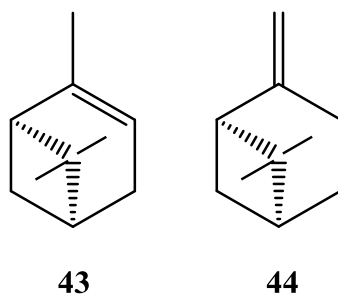


Figur 1.6: Syklobutan har ugunstige vinkelstørrelser mellom C-atomene, noe som gjør bindingsenergien relativt lav.

Syklobutaner er interessante fordi de er delstrukturer i mange naturstoffer og fordi de brukes som intermediater til syntese av andre molekyler. Etersom bindingsenergien er høy blir det mulig å bryte bindingene på bestemte steder, og man brukes syklobutaner i ringåpningsreaksjoner og ringinnsnevringreaksjoner.^{72,73} Fireringen kan bli ekspandert til fem-⁷⁴, seks-⁷⁵, syv-⁷⁶, åtte-⁷⁷ og niring⁷⁸, og fordi de kan brukes til flere slike formål benyttes de mer og mer i organisk syntese.⁷⁹ Stereokjemien til substituentene på slike ringer gjør det relativt enkelt å beregne stereokjemien til produktet.

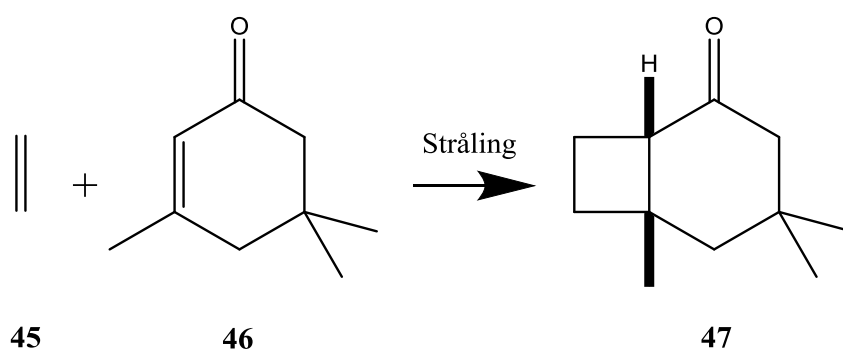
Syklobutan-forbindelser kan syntetiseres med flere forskjellige metoder. De vanligste metodene er fotokjemiske sykloaddisjoner og ketenaddisjoner. Det er også vanlig å bruke

naturprodukter som inneholder syklobutanringen som utgangsmateriale. Eksempler på dette er α -pinen(**43**) og β -pinen(**44**). Disse molekylene er billige, kommersielle forbindelser som finnes i bl.a. trær og andre planter.⁸⁰



*Figur 1.7: α -pinen(**43**) og β -pinen(**44**).*

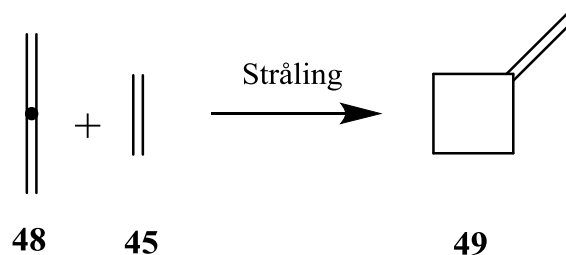
Alkener kan være med på å danne syklobutan-strukturer. Ettersom [2+2] sykloaddisjoner skjer ved eksitert tilstand er slike reaksjoner fotokjemiske.⁸¹ Under bestråling vil etylen reagere med konjugerte enoner og kan danne syklobutaner med rimelige utbytter.^{82,83} Stereokjemien på hydrogenet og metylgruppen sitter alltid på samme side fordi de allerede er i *cis*-posisjon i forhold til hverandre på **46**. I tillegg blir det vanskelig å danne *trans* 4/6-sammensatte systemer. Utbytte i reaksjonen er vist opptil 62%.



*Skjema 1.10: alkenet reagerer med et konjugert system under stråling, og en firering dannes på **47**.*

[2+2]-sykloaddisjoner mellom allener og alkener/alkyner kan hovedsakelig skje på to måter: via fotokjemisk eller termisk reaksjon. Den fotokjemiske reaksjonen er vel dokumentert, særlig for syntese av metylensyklobutaner.⁸⁴ Publiseringer av eksperimenter på termiske

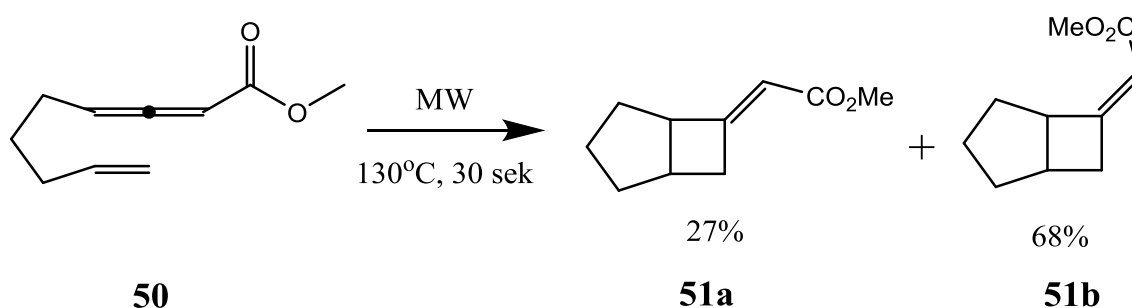
[2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner mellom allen- og alkengrupper har blitt gjort av Padwa *et al*⁸⁵, Baldwin *et al*⁸⁶ og Dolbier *et al*.⁸⁷



Skjema 1.11: Allen og alken reagerer sammen i en fotokjemisk [2+2]-sykloaddisjon. Produktet er et metylensubstituert syklobutan.

Det finnes også enkelte studier som viser [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner mellom allener og alkyner.⁸⁸ Cook *et al.* fikk dannet et slikt produkt, men dette var kun et biprodukt av hva han var ute etter. Dette var en intramolekylær Pauson-Khand allen-reaksjon, katalysert av molybden.⁸⁹ Hammond *et al.* gjorde en liknende intramolekylær [2+2]-sykloaddisjon katalysert av molybdenum.⁹⁰

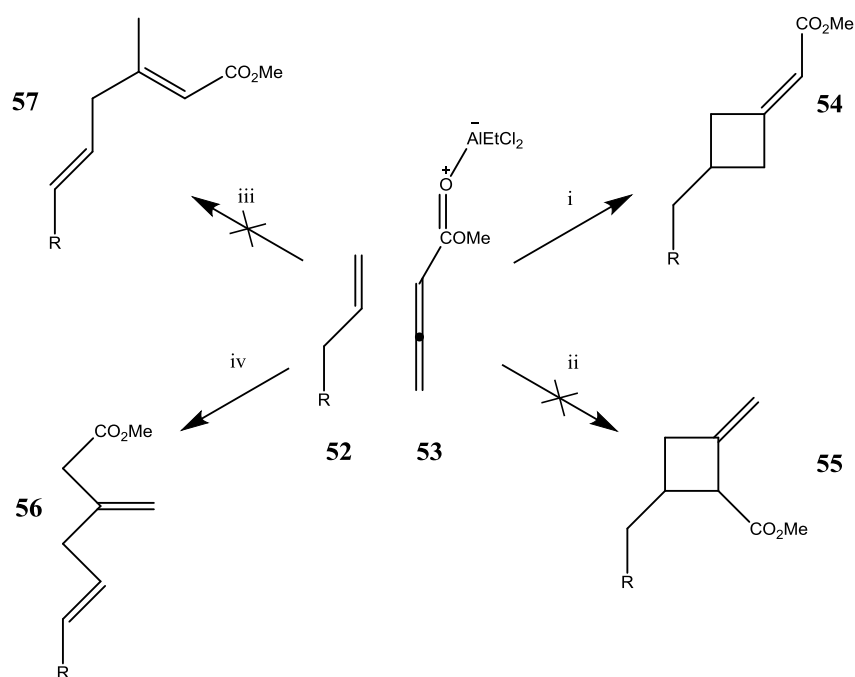
Det har vist seg at oppvarming med mikrobølger kan være svært effektivt til [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner av alkynyl-allener og allen-alkenenestere.^{88,91} I vår gruppe har det blitt vist at metyl-2,3,8-nonatrienat(**50**) som ble utsatt for mikrobølger ved 130°C i 30 sekunder ble til (*E*)- og (*Z*)-metyl-2-bisyklo[3.2.0]heptan-6-yliden)acetat(**51a** og **51b**) ble dannet i forholdet 2.5 : 1, i et utbytte på >95 %.⁹¹ Tidligere har Snider og Ron rapportert at denne reaksjonen bruker 14 dager ved romtemperatur.⁹²



Skjema 1.12: Mikrobølger viste seg å være veldig effektivt til denne [2+2]-sykloaddisjons-reaksjonen.

Lewis-syrer kan ha katalytisk effekt på disse reaksjonene.^{88,91} Effektiviteten på katalysatorene i [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner er ulik, og studier har vist en rekkefølge på enkelte av dem som er slik: $\text{EtAlCl}_2 > \text{GaCl}_3 > \text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{FeCl}_3$.⁹³

Stereo- og regioselektiviteten i [2+2]-sykloaddisjon-produkter i allenestere og alkenforbindelser varierer ikke stort fra de termiske sykloaddisjon-reaksjonene for tilsvarende ketener. Derfor er det ikke unaturlig å tenke seg at mekanismene kan brukes om hverandre.⁹² Alken-allen-estere kan danne intramolekulære sykloaddisjonsreaksjoner, og gjerne med gode utbytter. Ved Lewis-syre-katalyserte reaksjoner mellom allenestere og alkener kan det teoretisk danne fire ulike forbindelser. I forsøkene til Snider og Ron undersøkte de reaksjonene mellom metyl-2,3-butadienat(**53**) og alkenforbindelser med EtAlCl_2 som Lewisysyre, se skjema 1.13. Hovedproduktet i alle forsøkene deres ble syklobutylidenacetat (**54**).⁹⁴ Forsøkene deres viste ingen tegn til at reaksjonsvei «ii» eller «iii» gikk.



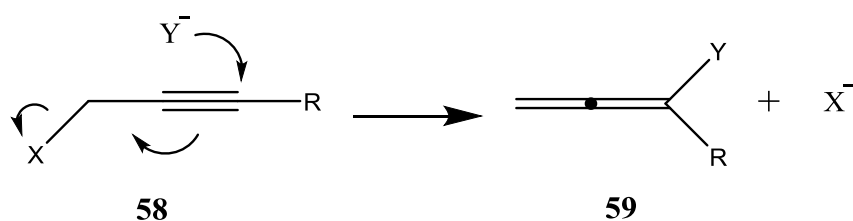
Skjema 1.13: Lewisysyre-katalyserte reaksjonsveier mellom allenestere og alkener.

Snider og Hui gjorde forsøk på intramolekulære Lewisysyre-katalyserte allen-ensykloaddisjoner og sammenliknet dem med intramolekulære keten-sykloaddisjonsreaksjoner. Etter forsøket ble det antatt at substituerte allenestere og alkener kan utføre inter- og

intramolekulære [2+2]-sykloaddisjonsreaksjoner ved karbon 3 og 4 i allenesteren. I tillegg får man en rasemisk blanding av produktene.⁹⁵

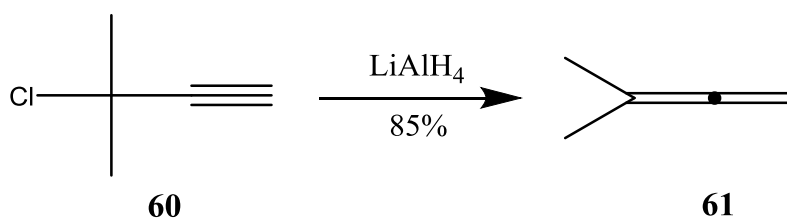
1.5.4 S_N2'-reaksjon av alkyner

Omleirings-reaksjoner har vist seg å være svært gunstige for å danne propadiener. Én av disse går etter S_N2'-reaksjon, og er vist i skjema 1.14.



Skjema 1.14: Dannelse av allen fra et ylid via S_N2'-reaksjon.

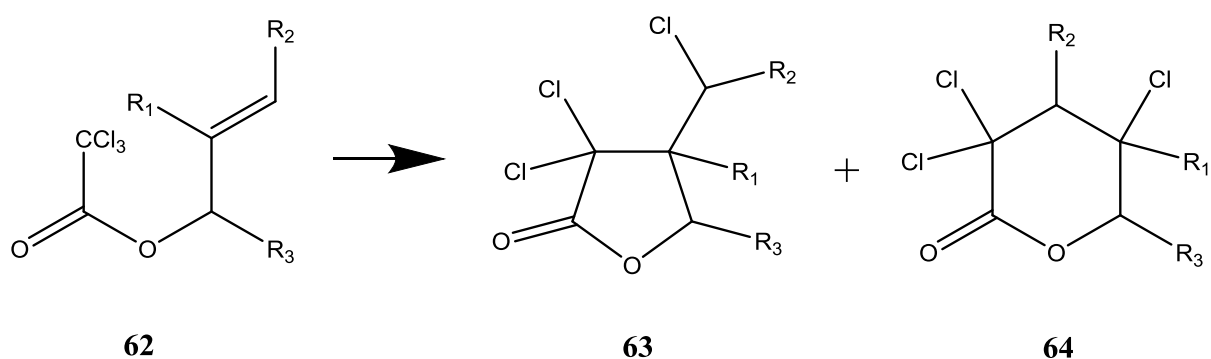
Som man ser av skjemaet er det ikke noen utgående gruppe på karbonet som blir angrepet av nukleofilen. Derimot vil den ene π -bindingen «hoppe» til naboen, og resultatet blir to kumulerte dobbeltbindinger. Den utgående gruppen bør være godt egnet for at den skal forlate karbonet med den nye dobbeltbindingen. Halogener er eksempler på en utgående grupper som fungerer veldig godt til denne reaksjonen.⁹³ Hydroksyl-grupper er vanligvis ikke gode utgående grupper, men de kan bli det ved å reagere med Lewis syrer. S_N2'-reaksjonen konkurrerer med direkte substituenten som kan angripe den propargyliske gruppen med en S_N2-reaksjon. Dersom en hydrid-kilde er tilstede (f.eks. LiAlH₄) kan allenet bli dannet av primær, sekundær eller tertiær propargyl-halider. F.eks. vil behandling av 3-klor-3-metyl-1-butyn(**60**) med LiAlH₄ gi allenet 3-metyl-1,2-butadien(**61**) i godt utbytte.^{96,97}



Skjema 1.15: LiAlH₄ som hydridkilde omgjør ylidet til allen via en S_N2'-reaksjon.

1.5.5 Kharasch-addisjon

Kharasch-reaksjonen er en fri-radikal addisjon av triklor-estere til alkener, og kan brukes til intramolekylære sykloaddisjonsreaksjoner. Kharasch oppdaget reaksjonen på 1940-tallet, som opprinnelig var basert på peroksidat-initiatorer.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Den generelle Kharasch-reaksjonen er vist i skjema 1.16.

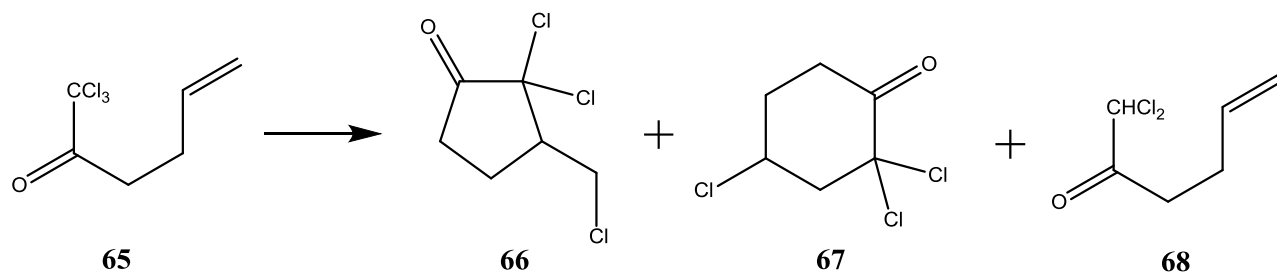


Skjema 1.16: Viser en generell intramolekylær Kharasch-reaksjon

I ettertid har enkelte metaller vist seg å være gode reagenser for denne reaksjonen, men uheldigvis kan slike katalysatorer være lite tilgjengelige og svært kostbare.¹⁰¹⁻¹¹³ Ved at metallet donerer et elektron danner det et radikal, f.eks. kan jern(II)-salter gå til jern(III). Dessverre blir jern(II) raskt oksidert til jern(III) av oksygenet i luften, og det er derfor nødvendig å finne stabile toverdige jernforbindelser. Tørr FeCl₂ har tidligere blitt brukt, men dette saltet er relativt dyrt i tillegg til at jernet oksideres relativt raskt.

(NH₄)₂Fe(SO₄)₂ x 6H₂O, også kalt Mohrs salt, har vist å ha god katalytisk evne dersom man bruker et kompleksdannende løsemiddel som acetonitril. I tillegg er saltet både stabilt, billig og kommersielt tilgjengelig. Med denne katalysatoren har man fått utbyttet på 70-80 %.¹¹⁴

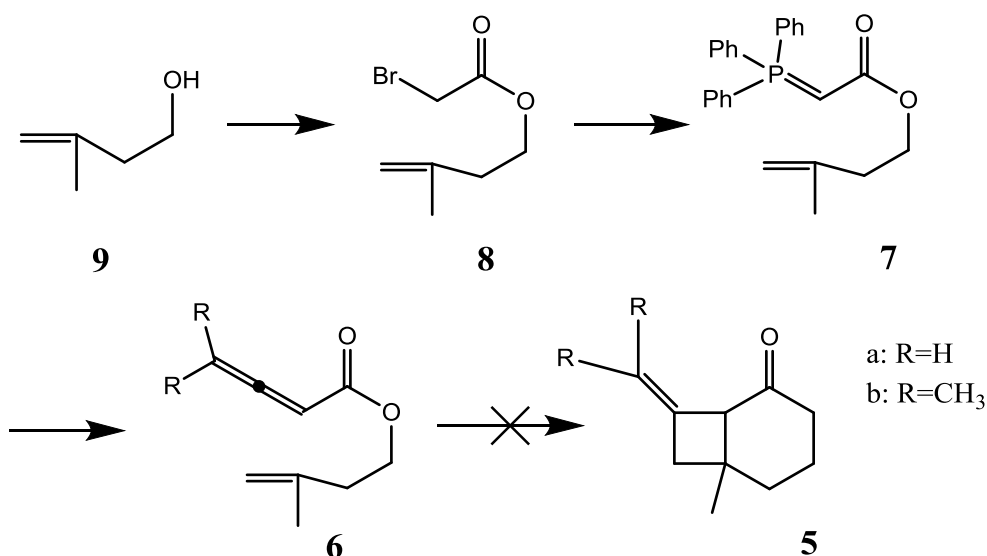
Det vist seg at α -ketoner kan reagere på samme måte som esterne i Kharasch-reaksjonen.¹¹⁵



Skjema 1.17: α -ketoner til Kharasch-reaksjon.

2. Resultater og diskusjon

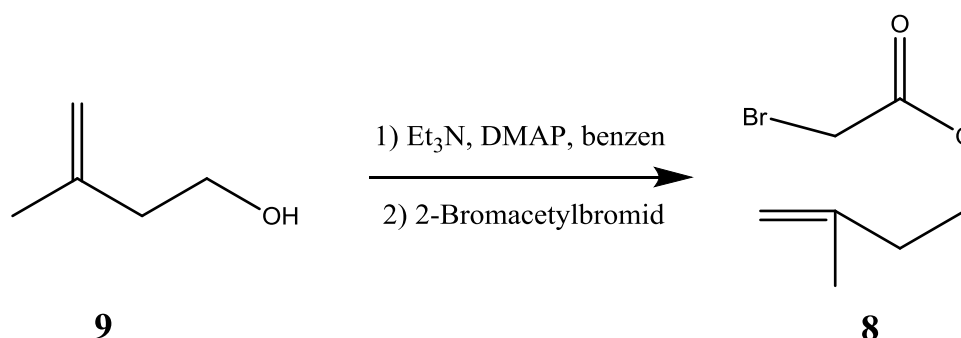
Med strategien i skjema 1.1 fikk man dannet allenene **6a** og **6b** med tilfredsstillende utbytter. Syntesen til disse allenene var kjent fra litteraturen, men nøkkeltrinnet, [2+2]-sykloaddisjonen, gikk ikke.



*Skjema 2.1: Syntesestrategien fra skjema 1.4 stoppet opp med allenene **6a** og **6b**.*

Det er vanskelig å si hvorfor reaksjonen ikke gikk. Den veldig liknende forbindelsen **12** har blitt dannet fra **13** ved tilsetning av Lewis-syre og latt stå ved romtemperatur eller -78°C . Ettersom denne strategien mislyktes begynte vi å jobbe med syntesestrategien fra skjema 1.2. Vi rakk ikke frem til målmolekylene lineatin (**1**) og grandisol (**11**), men synteseveien virker lovende ettersom mange av reaksjonstrinnene i denne synteseveien er kjent fra litteraturen.

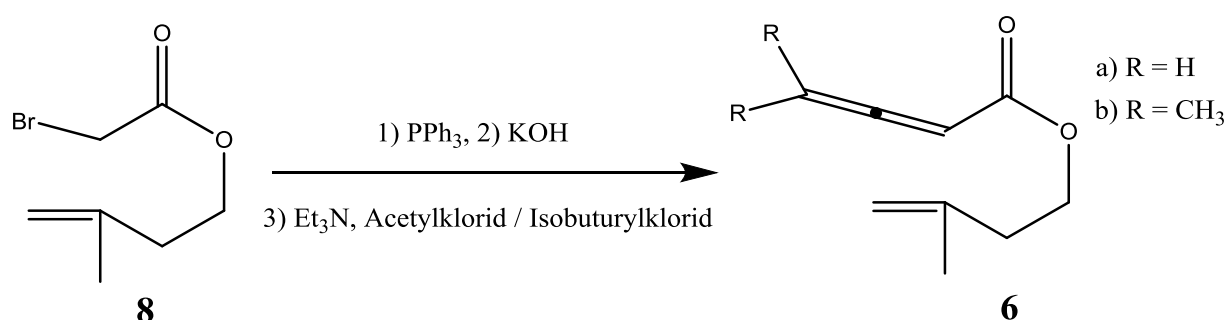
2.1 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat(**8**)



Skjema 2.2: Første reaksjon var dannelse av esteren 8.

Den første syntesen gikk veldig greit, og NMR-spektrene stemmer med litteraturen fra Töke *et al.*¹² Karbonyl-gruppen vises tydelig i ¹³C spekteret ved δ 167.2 ppm sammen med alkenkarbonene ved δ 141.1 og 112,6 ppm. Molekylet er i tillegg veldig lett gjenkjennelig på ¹H-NMR, både med integraler og kjemiske skift. Reaksjonstrinnet ble utført flere ganger med utbytter på opptil 77 %.

2.2 Syntese av (3-metyl-but-3-en-1-yl)-2,3-buta-2,3-dienat(**6a**) og (3-metyl-but-3-en-1-yl)-4-metyl-2,3-penta-2,3-dienat(**6b**)



Skjema 2.3: Dannelse av de første allenene 6a og 6b.

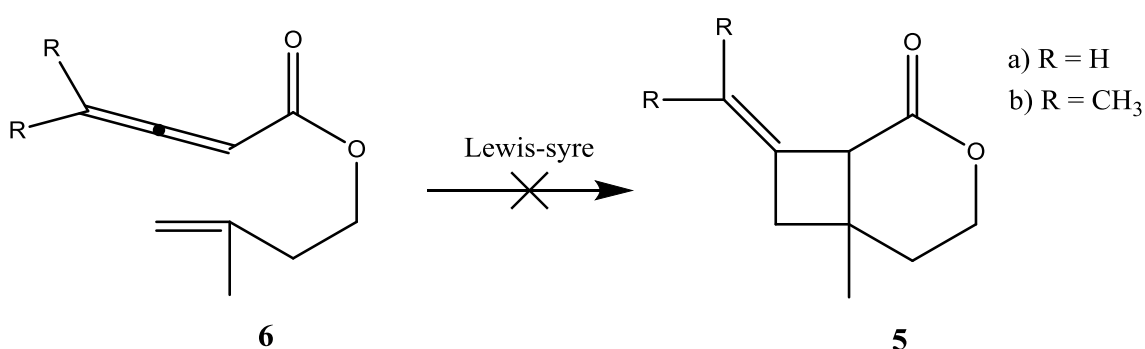
Steg 1 og 2 er basert på Brummond og Chen sitt arbeid,¹³ mens steg 3 er basert på Lang og Hansens tidligere publikasjoner.¹⁴ NMR-spektrene bekrefter riktig produkt, og ikke uventet har det sentrale allen-karbonet et veldig stort kjemisk skift i ¹³C-NMR (**6a**: δ 215.6 ppm og

6b: δ 210.8 ppm). De to andre allen-karbonene gir et betydelig lavere kjemisk skift, til og med mindre enn for karbonene i den isolerte dobbeltbindingen.

Beste utbytte for **6a** ble på 58%, mens for **6b** ble utbyttet på 12%. Mye gikk dessverre tapt under renseprosessen, så det reelle utbyttet er sannsynligvis enda større, særlig for **6b**.

Mengden av crudet tilsier at det reelle utbyttet av **6b** er relativt tilsvarende **6a**.

2.3 Forsøk på syntese av 6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(**5a**) og 6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(**5b**)



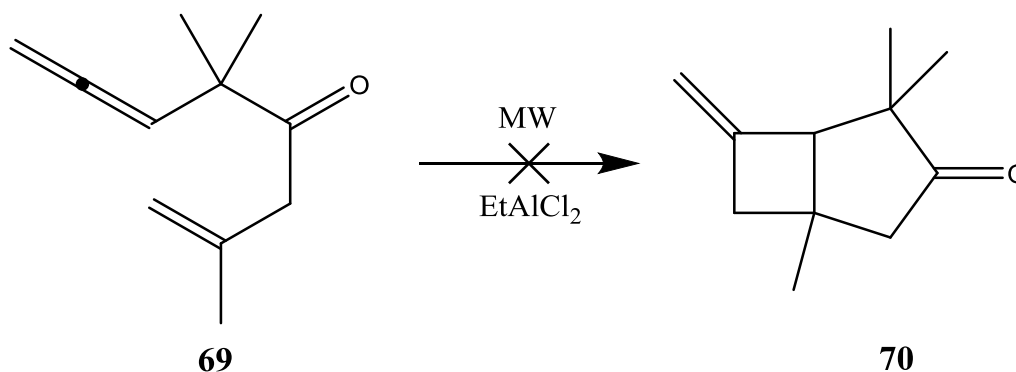
*Skjema 2.4: Den intramolekulære [2+2]-reaksjonen med **6a** og **6b** gikk ikke som ønsket.*

6a og **6b** ble først tilsatt Lewis-syrer og utsatt for mikrobølgestråling for å se om den ville reagere intramolekylært i en [2+2]-sykloaddisjon. Rett produkt ble ikke dannet, prøven ble enten «forbrent» eller så skjedde ingen reaksjon i det hele tatt. Det ble utprøvd temperaturer mellom 100 og 250 °C sammen med katalysatorer som EtAlCl₂, AlCl₃ og Tf₂NH.

Løsemidlene som ble forsøkt var hovedsakelig DCM, men kloroform og benzen ble brukt for å prøve å løse opp AlCl₃.

Det ble også gjort forsøk der prøven ble tilsatt Lewis-syre og latt stå i ro ved romtemperatur. Lewis-syrene som ble benyttet var enten TiCl₄ eller BF₃ x Et₂O i hhv. 3 og 7 ekvivalenter i forhold til allenet. Etter 24 timer viste det seg at mengden allen hadde blitt betydelig mindre. Det ble tatt et NMR-spekter av «crudet», men dette viste at heller ikke denne gangen hadde man fått ønsket produkt. Man prøvde også med Lewis-syren EtAlCl₂ ved temperaturer lik -78 °C. IR viste betydelig mindre konsentrasjon av allen, men stoffet viste seg å bli fast geléaktig når den ble utsatt for romtemperatur. NMR-spekteret ble ikke tolkbart.

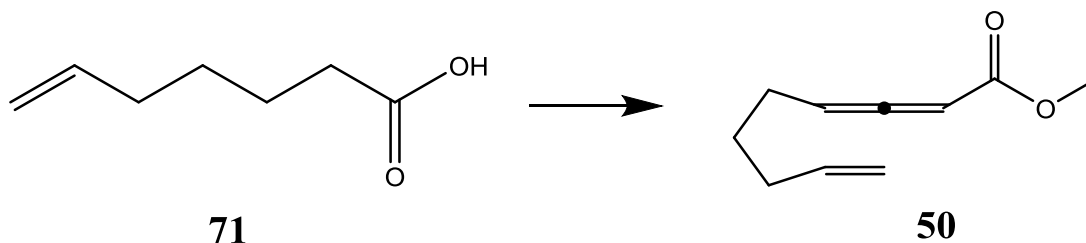
2.4 Forsøk på syntese av 1,4,4-trimetyl-6-metylenbisyklo[3.2.0]heptan-3-on(**70**)



Skjema 2.5: Enda et mislykket forsøk på mikrobølgeassistert [2+2]-sykloaddisjon.

2,5,5-trimetyl-1,6,7-trien-oktan-4-on(**69**) var ferdig produsert av Y. Stenstrøm. Denne forbindelsen ble utsatt for mikrobølgestråling under ulike temperaturer og med EtAlCl_2 som Lewis-syre. Forsøket ble gjort både med og uten løsemiddelet DCM. Tidsintervallene var 5 minutter hver, og temperaturen som ble brukt var mellom 100 og 200 °C. Likevel viste IR ingen tegn på at allen-konsentrasjonen hadde blitt mindre. Etter å ha utsatt prøven for mikrobølger i 30 minutter ved 290 °C ble prøven farget svart. NMR viste at riktig product ikke hadde blitt dannet.

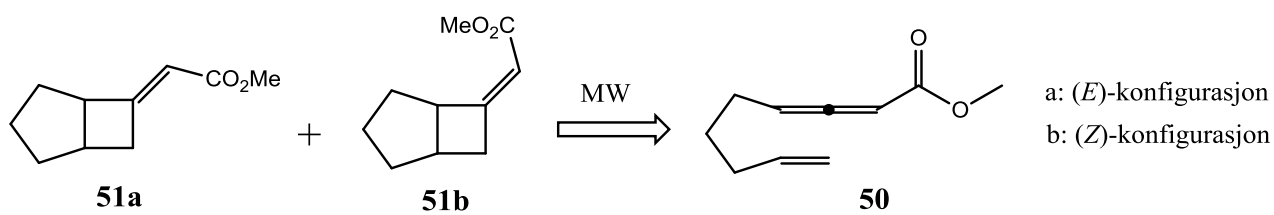
2.5 Syntese av metyl-nona-2,3,8-trienoat(**50**)



*Skjema 2.6: Syntese av allenet metyl-2,3,8-nonatrienoat(**50**).*

Syntesen foregikk etter tidligere rapportert arbeid av Snider og Ron.¹⁶⁷ Reaksjonen gikk, men utbyttene var kun 35%. I tillegg var det også vanskelig å rense allenet fullstendig. Allen-

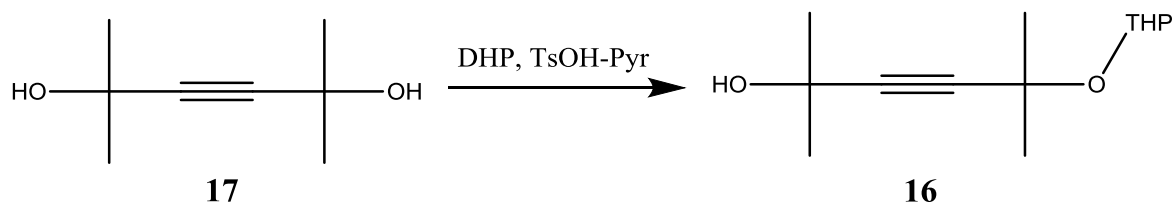
gruppen kjennetegnes veldig tydelig med det høye kjemiske skiftet på 212.8 ppm i ^{13}C NMR. Meningen var å utføre en [2+2]-sykloaddisjon fra **50** til **51**.



Skjema 2.7: Retrosyntese av (*E*)- og (*Z*)-metyl-2-bisyklo[3.2.0]-hept-6-ylidenacetat (**51**)

Da prøven med **50** var klar til å skulle settes i mikrobølgeovnen, viste det seg at instrumentet på forhånd hadde brutt sammen. Dermed ble det heller ingen mikrobølgeassistert [2+2]-sykloaddisjon denne gangen heller.

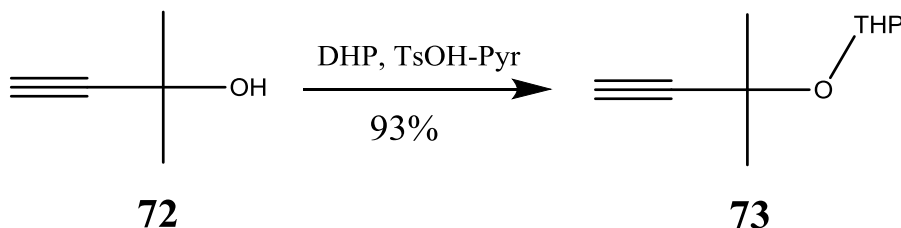
2.6 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(**16**) via **17**



Skjema 2.8: Symmetrien brytes ved dannelse av **16**.

Reaksjonen er basert på arbeidet til Semba *et al.*¹⁷. Syntesen gikk, men med utbyttet var ikke så bra. Litteraturen oppgir et utbytte på kun 27%. Løsningen måttet renses på kolonne flere ganger, og man mistet mye stoff langs veien. Til slutt ble utbyttet kun 13%. Spektret fra **16** ble heller ikke så rent man ønsket, og skiftet var heller ikke godt i ^1H NMR. Man ser det er den riktige forbindelsen, THP-gruppen er veldig tydelig, og integralene i området rundt δ 1.5 ppm viser metylgruppene. For å få dannet **16** med bedre utbytter og renere spektre ble det prøvd en annen vei, vist under.

2.7 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro(5H)-pyran(73)

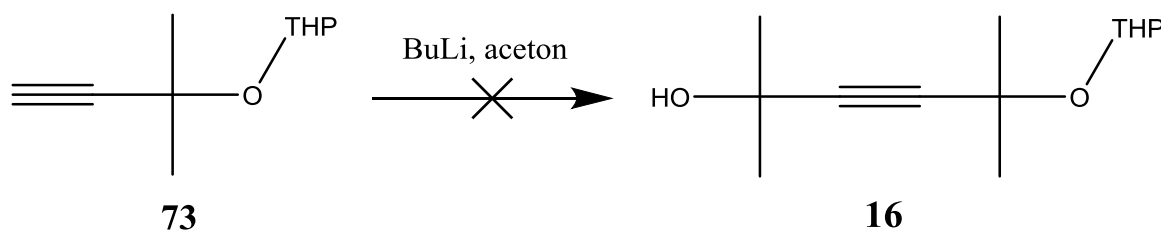


Skjema 2.9: Syntetisering av 73 gav hele 93% utbytte.

Reaksjonen ga et utbytte på 93% Rensingen gikk også veldig fint.

NMR-spektrene er mye renere enn i forrige syntese, og rett produkt bekreftes. Man ser en singlett med δ 2.36 ppm i ^1H NMR, som er karakteristisk for alkyn-hydrogenet. I tillegg ser man THP-gruppen veldig tydelig, bl.a. med acetalgruppen kommer som en triplett med δ 4.98 ppm. ^{13}C -NMR tydeliggjør også at rett produkt er dannet.

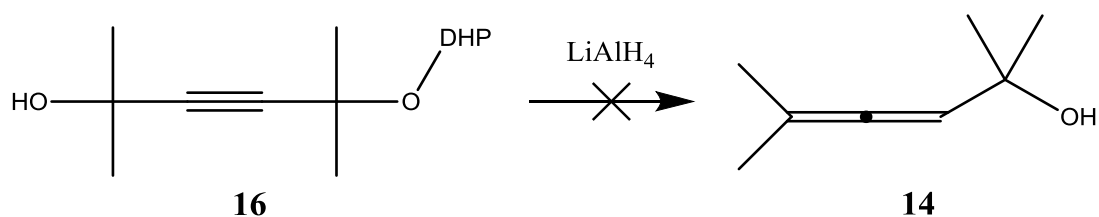
2.8 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(16) via 73.



Skjema 2.10: Dannelse av 16 fra 73 gikk ikke som ønsket.

Syntesen var ikke vellykket. Reaksjon virket å skje, man fikk en veldig sterk fargeforandring til brun/rød etter tilsetning av reagensene. Blandingen viste seg dessverre å bli lite løselig dersom den stod urensset over natta ved romtemperatur. Tiden tillot dessverre ikke at forsøket kunne gjentas.

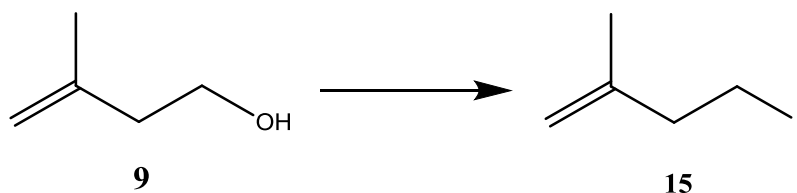
2.9 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-heksa-3,4-dien-2-ol(14)



Skjema 2.11: S_N2' -reaksjonen mislyktes.

Syntesen ble gjort på bakgrunn av rapportert arbeid av Semba *et al.*¹⁷ LiAlH_4 var et kraftig reagens som reagerer selv med vann i luften. Dette skapte utfordring under tilsetningen. Det mistenkes også at LiAlH_4 var gammel og dårlig, og at man burde brukt en nyåpnet pakke. På grunn av tidsbegrensninger ble det ikke tid til å gjenta denne reaksjonen.

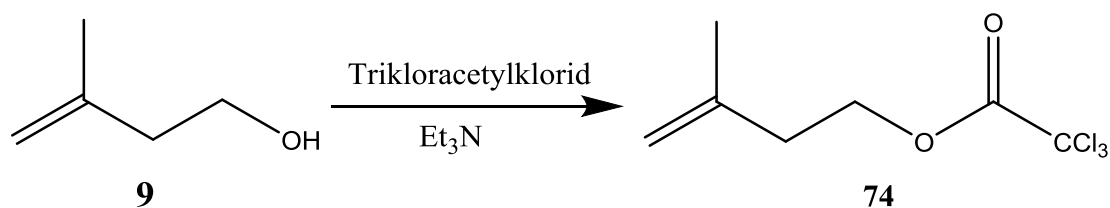
2.10 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en(15)



Skjema 2.12: Alkoholgruppen substitueres med iod.

Syntesen er gjort etter prosedyren fra Helmbolt *et al.*¹¹⁹ Denne syntesen gikk veldig greit. Rensingen gikk også veldig enkelt med vakuumbdestillering, og man fikk et klart og tydelig spekter som ikke er spesielt vanskelig å tolke hverken i ^1H NMR eller ^{13}C NMR. Utbyttet ble veldig redusert på grunn av destillasjonen, så forsøket ble gjort igjen der rensingen bestod av å vaske løsningen med vann og deretter 10% HCl. Utbyttet ble 87%. Karbonet ved jod-atomet får et kjemisk skift på 42.1 ppm i ^{13}C NMR, noe som er lavere enn hva man kan forvente hvis alkoholgruppen fremdeles satt på.

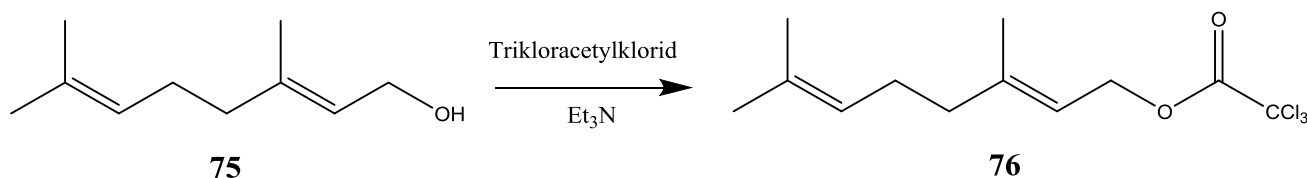
2.11 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-trikloracetat(74)



Skjema 2.13: Dannelse av trikloracetatet 74.

Reaksjonen fungerte veldig greit. Produktet ble renset ut med vakuumdestillasjon. Bortsett fra hydroksylgruppen i **9** ville spektrene i ^1H NMR nesten vært identiske mellom substrat og produkt. ^{13}C NMR synliggjør rett produktdannelse med bl.a. karbonyl-gruppen ved δ 161.9 ppm og de to andre sp^2 -hybridiserte karbonatomene ved δ 140.3 og 113.3 ppm. Utbyttet ble 82%.

2.12 Syntese av 3,7-dimetylocta-2,7-dien-1-yl-2,2,2-trikloracetat (76)

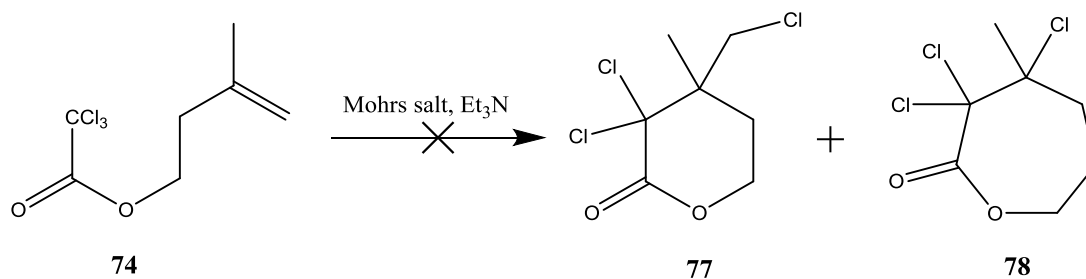


Skjema 2.14: Syntese av trikloracetatet 76.

Reaksjonen er basert på arbeidet til Helliwell *et al.*¹²⁰ og foregikk på liknende måte som det forrige trikloracetatet. Denne gangen ble produktet riktignok renset med vann og 10% HCl for å fjerne Et_3N . Utbyttet ble 75%.

Retten produkt bekreftes av NMR. I ^{13}C NMR ser man tydelig karbonylgruppen i tillegg til fire andre sp^2 -hybridiserte karboner.

2.13 Forsøk på Kharasch-reaksjon



Skjema 2.14: Forsøk på Kharasch-reaksjon fra (3-metyl-3-buten-1-yl)-triklor-acetat(74).

Reaksjonen gikk ikke som ønsket. Mohrs salt ble først tørket og deretter tilsatt i en løsning med tørr acetonitril og Et₃N. Løsningen varmes opp til 150 °C under røring over natten. Løsemiddelet hadde en tendens til å dampe bort. Selv med kjøler på kolben dampet løsemiddelet vekk når gjennomstrømmende N₂-atmosfære ble tilført. Dermed gikk prøven tørr og etterlot seg et brunt, fast stoff som var svært vanskelig å løse opp igjen.

3. Oppsummering og veien videre

Med strategien i skjema 1.1 fikk man dannet allen-enene **6a** og **6b**. Disse ble benyttet for å teste betingelsene for intramolekylær sykloaddisjon, og betingelsene ble variert i håp om å få til en slik type reaksjon. Spesielt ble forskjellige kombinasjoner med tid og temperatur forsøkt. Dessverre ga det dårlige resultater. Tilsvarende betingelser for syklisering ble forsøkt på allen-enet **69**, men heller ikke her ble det dannet nevneverdige mengder av sykliseringsprodukt. Konsentrasjonen av **6b** ble derimot redusert dersom den ble tilsatt Lewisyre og satt over i ro i 24 timer, men heller ikke her ble rett produkt dannet.

Ettersom [2+2]-sykloaddisjonen med disse forbindelsene ikke gikk ble det besluttet å heller begynne på syntesestrategien beskrevet i skjema 1.2. Denne strategien gikk ut på å danne allen-en-forbindelsen **13**. Dette molekylet likner på **6b**, men karbonyl-gruppen er byttet ut med to metylgrupper. Igjen er nøkkelreaksjonen den intramolekylære [2+2]-sykloaddisjonen fra forbindelse **13**.

Med strategien fra skjema 1.2 kom man først til **16** fra **17**, men litteraturen oppgir et utbytte på bare 27%, og selv fikk vi bare 13%. For å forbedre utbyttet endret vi derfor utgangsstrategi. Den nye synteseveien innebar ett trinn ekstra, men utbyttet var hele 93% etter første trinn. Dersom neste trinn også gir gode utbytter, er den nye strategien verdt det ekstra trinnet. Da det andre trinnet ble forsøkt, kom det en meget sterk fargeforandring, noe som indikerte at en reaksjon hadde skjedd. Prøven fikk stå urensset ved romtemperatur over natten, og dette førte til at løsningen ble veldig lite løselig. Ved en rask opprensning er det håp om å forhindre denne uønskede reaksjonen. Tidsbegrensning gjorde at vi ikke fikk prøvd denne syntese flere ganger.

Eter-dannelsen i neste trinn burde ikke være en stor utfordring, og [2+2]-sykliseringen fra **13** til **12** er tidligere rapportert av Mori og Nagano. Den samme artikkelen beskrev også veien videre til lineatin(**1**) og grandisol(**11**).¹⁹

Det er ønskelig å fortsette med denne strategien i videre arbeid. Flere Lewis-syrer er rapportert å kunne gi slike intramolekylære sykliseringer. Også disse vil være interessant å studere i forbindelse med mikrobølgerreaksjoner.¹¹⁸ Dersom disse sykliseringene lar seg

gjennomføre med akseptable utbytter, vil det åpne mulighetene for syntese av en rekke andre syklobutanderivater. Ved hjelp av ringekspansjonsreaksjoner vil det også kunne bli mulig å danne syklopentanderivater. Dette ville gitt store muligheter for enklere å syntetisere en rekke naturprodukter som f.eks. hirsutener, capnellener osv.

4. Konklusjon

Lineatin(**1**) og grandisol(**11**) ble ikke dannet slik som vi ønsket.

Den første syntesestrategien fungerte veldig bra fram til sykloaddisjon-reaksjonen som ikke ville gå. På tross av flere metoder for å komme videre, fikk man ikke dannet rett produkt. Forbindelsen **69** ville heller ikke reagere intramolekylært og danne sykloaddisjonsprodukt. Mikrobølger viste seg å ikke ha så god effekt på disse reaksjonene som vi hadde håpet.

Strategien i skjema 1.2 virker å være veldig lovende for undersøkelse av [2+2]-sykloaddisjoner, og denne synteseveien bør følges opp ved fremtidige synteser.

5. Eksperimentelt

Alle reaksjoner ble utført under N₂-atmosfære.

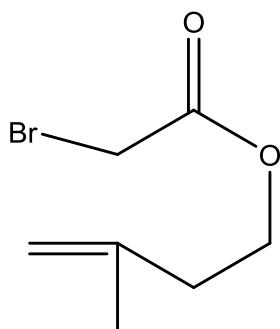
Mikrobølgeovnen som ble brukt var av typen Biotage Initiator +, SW version 4.1.2 build 9564.

Alle NMR-spekter er tatt opp med Bruker Ascend 400. Spektrene ble tatt ved romtemperatur med 400 MHz for ¹H-NMR og 100 MHz for ¹³C-NMR. Løsemiddelet som ble benyttet var deteurt kloroform, CDCl₃, med referanseverdi på løsemiddeltoppen er 7.26 i ¹H-NMR og 77.36 i ¹³C-NMR.

IR spekteret ble tatt opp med Perkin Elmer Spectrum BX, FT-IR system.

Til deteksjon av TLC ble det benyttet en løsning med 3g KMnO₄, 20g K₂CO₃, 5 ml 5% NaOH(aq) og 300 ml H₂O.

5.1 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-2-bromacetat(**8**)



8

Fremgangsmåte

15,2 ml (151 mmol) 3-metyl-3-butenol(**9**), 1,85g (15 mmol) DMAP og 18,8 ml (135 mmol) Et₃N ble løst i 180 ml benzen. Mens løsningen stod på isbad ble 13,1 ml (150 mmol) 2-bromacetylbromid løst i 122 ml benzen tilsatt dråpevis. Etter at alt var tilsatt ble blandingen refluksert i ca. 30 minutter. Saltet ble fjernet ved vakuumfiltrering gjennom et sinter, og vasket med benzen. Løsemiddelet ble dampet av på rotavapor.

Løsningen ble til slutt vakuumdestillert. Kokepunktet lå på rundt 98-106 °C ved 9-12 Torr.

Utbyttet ble 17,1g, altså 77%. Utbyttene lå som oftest mellom 50-60%, men dette kan forbedres ved å være mer nøyaktig på destillasjonen ved å bruke langsommere oppvarming. I tillegg bør man prøve å overføre siste rest av væsken fra innsiden av kjøleren ved å skylle den forsiktig med aceton.

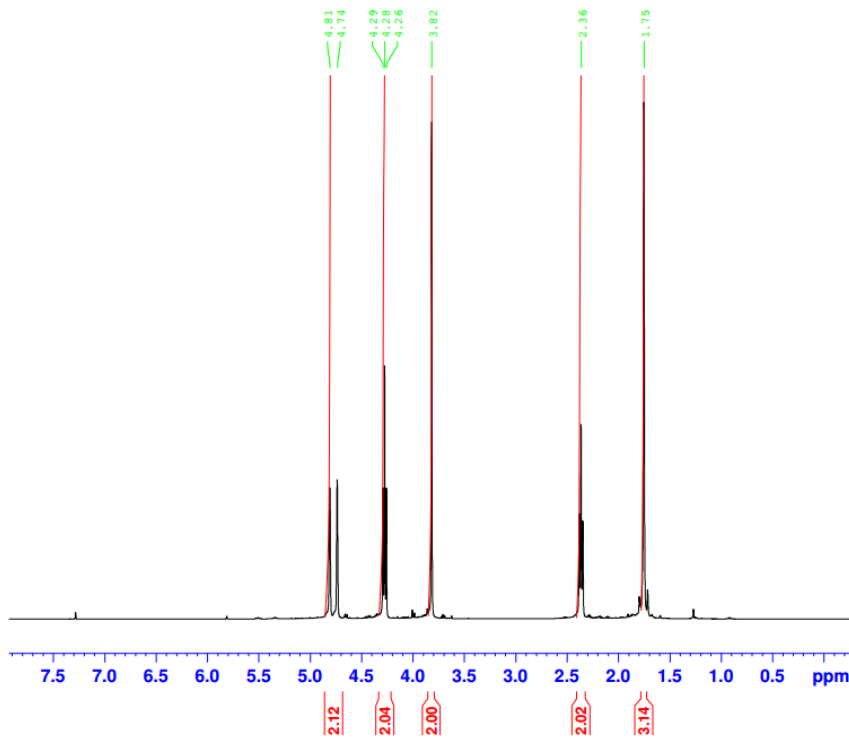
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.75 (s, 3H), 2.36 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.82 (s, 2H), 4.27 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 4.74-4.81 (ds, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 22.4, 25.8, 36.4, 64.3, 112.5, 141.1, 167.2 ppm.

Riktig utgangsmateriale?



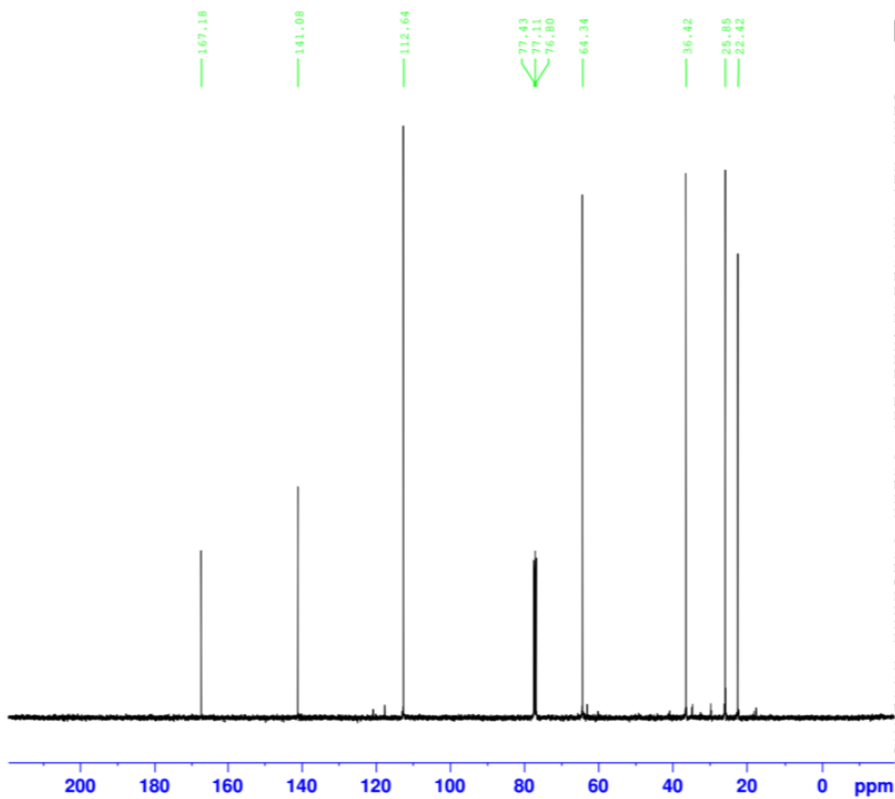
Current Data Parameters
 NAME 20150106-SW
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150106
 Time 15.15
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 15.84
 DW 62.400 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.0000000 sec
 TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 400.1324710 MHz
 NUC1 1H
 P1 9.50 usec
 PLW1 16.0000000 W

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

Spekter 5.1: ^1H NMR-spekter av 8.



Current Data Parameters
 NAME 20150106-SW
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150106
 Time 15.24
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.28
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D11 2.0000000 sec
 D1 0.0300000 sec
 TDO 1

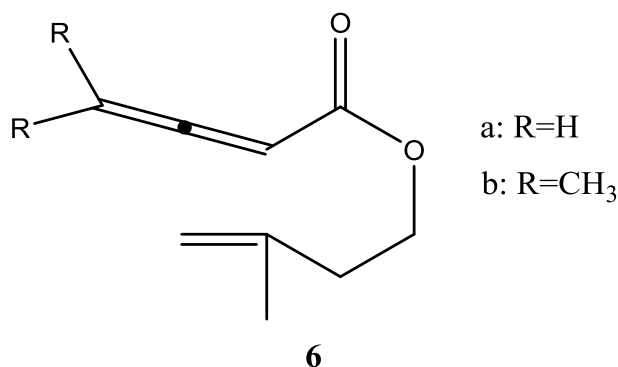
===== CHANNEL f1 =====
 SF01 100.6228293 MHz
 NUC1 13C
 F1 7.50 usec
 PLW1 107.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 FCPD2 80.00 usec
 PLW2 16.0000000 W
 PLW12 0.24300000 W
 PLW13 0.14440000 W

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

Spekter 5.2: ^{13}C NMR-spekter av allenet 8.

5.2 Syntese av (3-Metyl-but-3-en-1-yl)-2,3-buta-2,3-dienat(**6a**) og (3-metyl-but-3-en-1-yl)-4-metyl-2,3-penta-2,3-dienat(**6b**)



Fremgangsmåte

22,7g (110 mmol) (3-buten-1-yl)-2-bromacetat(**8**) løses i 200 ml tørr dietyleter. 29,6g (113 mmol) PPh₃ tilsettes sakte mens løsningen røres kraftig. Etter at all PPh₃ er tilsatt lar man løsningen stå å røre i 24 timer ved romtemperatur. Deretter dampes eteren av løsningen, og man sitter igjen med et hvitt fast stoff. Stoffet løses i 500 ml CH₂Cl₂ og helles over i en skilletrakt. Det tilsettes 100 ml 1M KOH og ristes i 5 min. Løsningen ekstraheres 3 ganger. Oppsamlingen tilsettes MgSO₄ som tørkemiddel. Etter å ha filtrert dette bort, dampes løsemiddelet av på rotavaporen. Man får da en brun løsning. 39,7g (0,102 mol) (3-metyl-3-buten-1-yl)(trifenylfosforanyliden)acetat(**7**) ble løst i 380 ml CH₂Cl₂. 14 ml (0,10 mol) Et₃N løst i 150 ml CH₂Cl₂ ble tilsatt dråpevis under røring. Deretter ble 7,4 ml (0,10 mol) acetylklorid løst i 150 ml CH₂Cl₂ og tilsatt dråpevis under røring. Løsemiddelet ble dampet av på rotavapor, og deretter tilsatte man pentan som nytt løsemiddel. De utfelte stoffet ble filtrert fra prøven gjennom et sinter. Noen ganger løste det seg ut mer etter filtrering. Da var det bare å filtrere prøven helt til ikke noe mer ble utfelt. Deretter ble prøven rensset med søylekromatografi (25% Etylacetat i heksan).

Prosedyren er den samme for **6b**, men da byttes acetylklorid ut med isobutyrylklorid.

Utbytter: **6a**: 9,7g, 62%, **6b**: 12%

Dersom man tilsatte et større overskudd av trifenyfosfin i forrige reaksjon uten videre opprensning kunne riktignok **6b** bli vanskelig å rense ved søyle-kromatografi.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 6a

δ 1,65 (s, 3H), 2,26 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 4,14 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 4,67 (2H, ds), 5,10 (2H, d, *J* = 6.5 Hz), 5,52 (1H, t, *J* = 6.5 Hz) ppm.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 6b

δ 1,73 (s, 3H), 1,76 (s, 6H), 2,33 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 4,20 (t, 2H), 4,73 (d, 2H), 5,41 (t, 1H, *J* = 5.5 Hz) ppm.

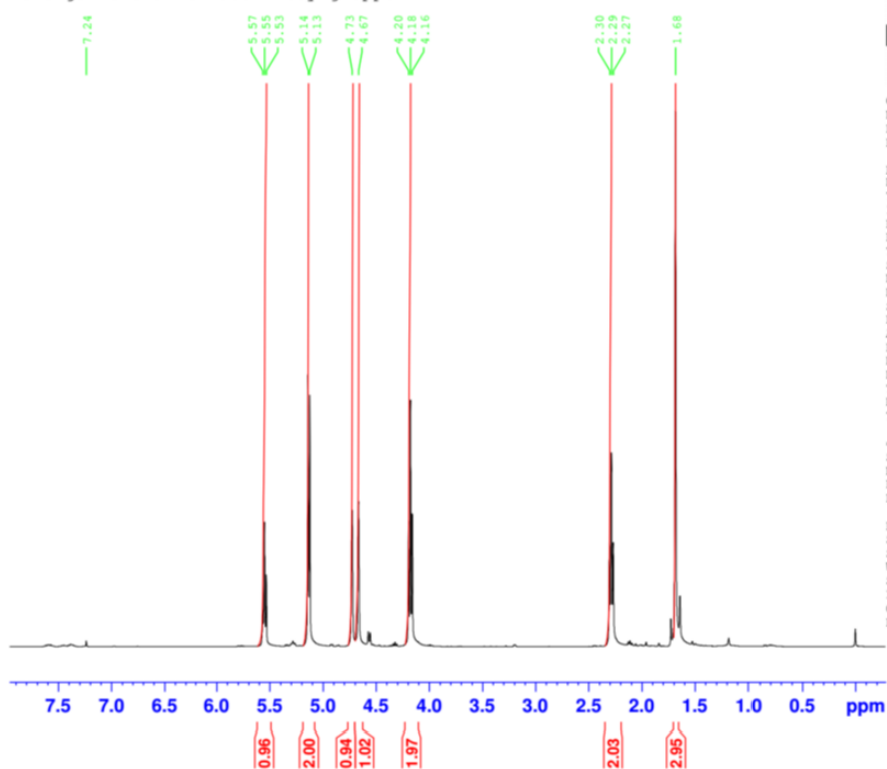
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), 6a

δ 22.2, 36.5, 62.9, 78.9, 87.6, 112.1, 141.3, 165.1, 215.6 ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), 6b

δ 19.2, 22.5, 36.7, 63.0, 86.0, 100.0, 112.2, 141.9, 166.6, 210.8 ppm.

Rent gammelt allen uten metylgrupper



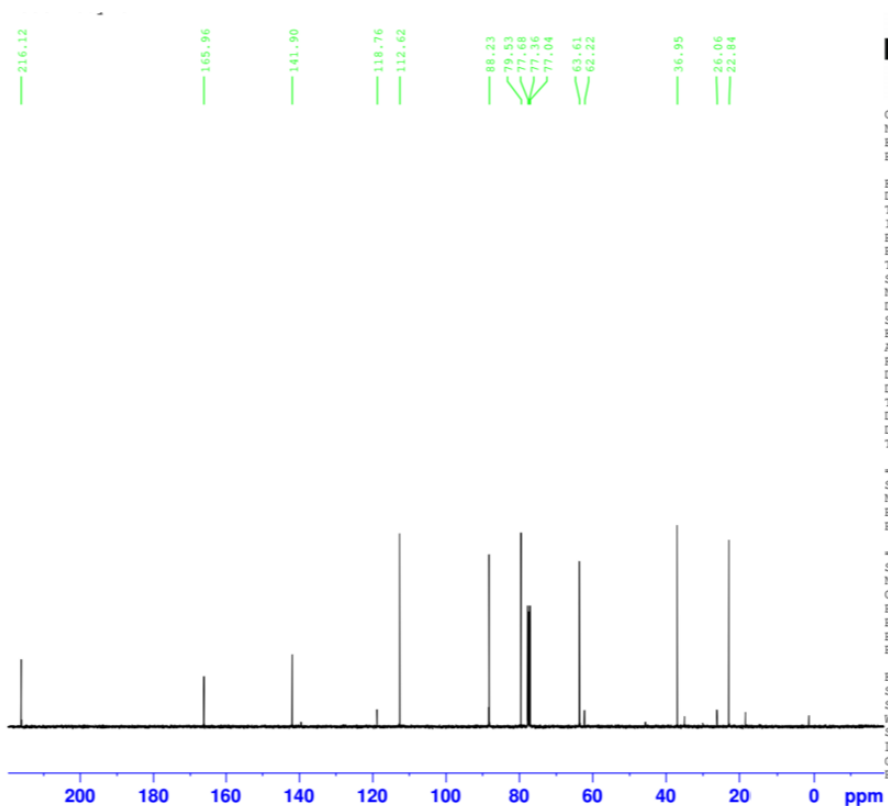
Current Data Parameters
NAME 20150513-SW
EXPNO 20
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150513
Time 11.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 11.46
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300177 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5.3: ^1H NMR-spekter av allenet 6a.



Current Data Parameters
NAME 20150120-SW
EXPNO 11
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150120
Time 11.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

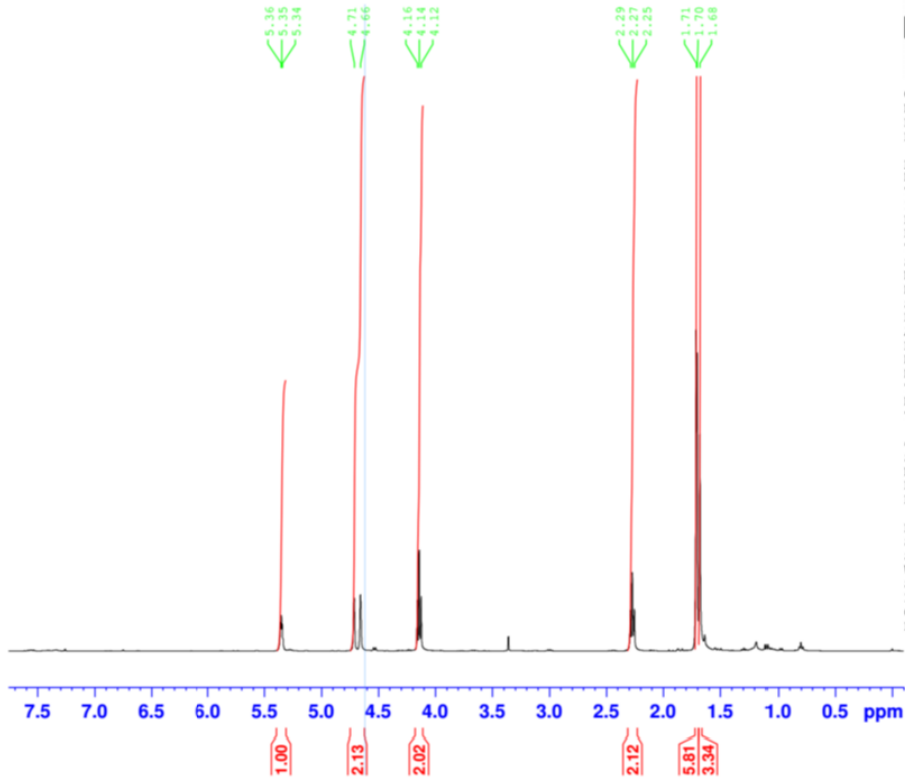
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 100.6228293 MHz
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PLW1 107.00000000 W

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

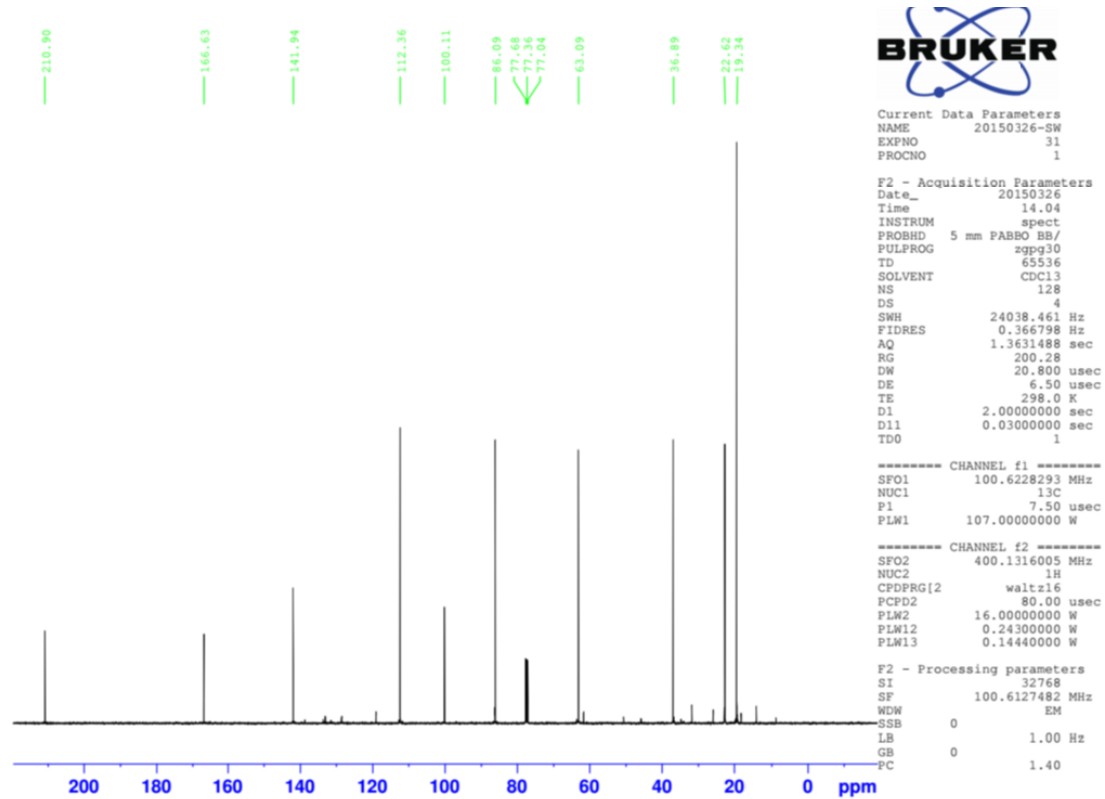
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127390 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Spekter 5.4: ^{13}C NMR-spekter av allenet 6a.

Rent allen med 2 metylgrupper?

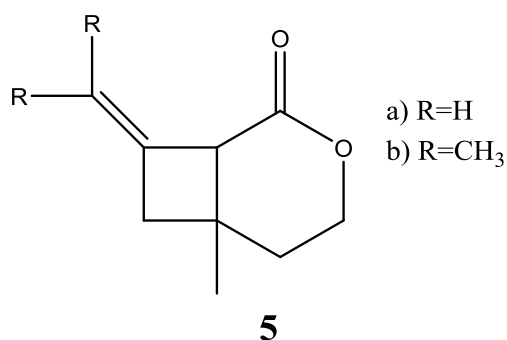


Spekter 5.5: ^1H NMR-spekter av allenet **6b**.



Spekter 5.6: ^{13}C NMR-spekter av allenet **6b**.

5.3 Forsøk på syntese av 6-metyl-8-(propan-2-yliden)-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on (**5a**) og 6-metyl-8-metylen-3-oksabisyklo[4.2.0]oktan-2-on(**5b**)



Fremgangsmåte

0,160g **6a** eller 0,180g **6b** ble løst i 2 ml løsemiddel (Ofte DCM), og tilsatt bestemt Lewis-syre. Prøven ble utsatt for mikrobølger ved ulike temperaturer over et gitt tidsintervall. Etter hvert tidsintervall ble en stikkprøve tatt ut. Stikkprøvene ble sjekket på IR, da allenet har en karakteristisk topp rundt 1900 cm^{-1} som ville blitt betydelig mindre ved en reaksjon.

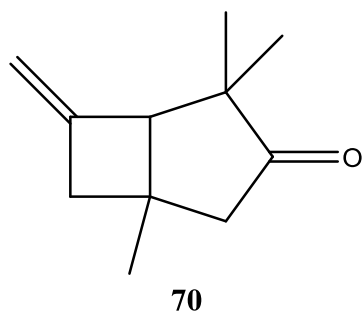
Fargeforandring skjedde enkelte ganger (fra blank/lysegul til mørk/oransje). Dersom dette skjedde, viste stoffet seg å ha blitt «brent» opp.

Ulike Lewis-syrer ble forsøkt som katalysatorer for å se om det hadde noen effekt.

Katalysatorene som ble brukt var EtAlCl_2 , AlCl_3 og Tf_2NH . Tidligere rapporter har vist at disse kan brukes til [2+2]-sykloaddisjoner.¹¹⁶⁻¹¹⁷ Mikrobølgeovnen hadde problemer med å øke temperaturen i prøven mer enn 290 °C fordi det gav stort trykk i prøveglasset.

Betingelsene som ble benyttet (temperatur, løsemiddel, tidsintervall, katalysator og katalysatorens konsentrasjon) er vist som vedlegg i tabell 6.1 og 6.2.

5.4 Forsøk på syntese av 1,4,4-trimetyl-6-metylenbisyklo[3.2.0]heptan-3-on(**70**)

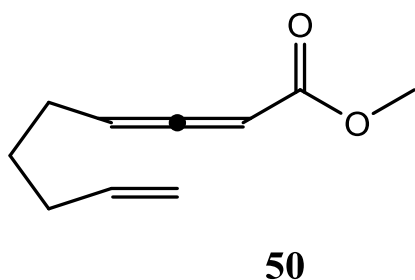


Fremgangsmåte

70 har tidligere blitt syntetisert av Y. Stenstrøm og oppbevart ved kjemisk avdeling på instituttet. Derfor var denne klar til bruk. 0,20 g av **70** ble løst i 2 ml DCM. 0,5 ml av 0,1M EtAlCl₂ (løst i heksan) ble tilsatt. Deretter ble prøven utsatt for mikrobølgestråling. Tidsintervallene var på 5 minutter hver, og starttemperaturen var 120 °C. I de neste tidsintervallene var temperaturen på 140 °C og 200 °C, men IR viste at allenet ikke hadde reagert.

Deretter ble 2 ml av allenet tilsatt 0,5 ml av den samme Lewis-syren som i stad. Ingen ekstra løsemidler ble tilsatt. Tidsintervallet er fremdeles 5 minutter. Temperaturene startet på 100 °C, og økte til 120, 140, 160 og 180 °C. IR viste ingen tegn til at allen-konsentrasjonen hadde blitt mindre. Deretter ble tidsintervallet økt til 30 minutter. Temperaturene benyttet var 250 og 290 °C, men fremdeles viste ikke allenet tegn til å reagere.

5.5 Syntese av metyl-nona-2,3,8-trienoat(50)



Figur 5.5: Metyl-nona-2,3,8-trienoat(50).

Fremgangsmåte

6-heptensyre var et meget dyrt kjemikalie, og derfor bestilte man kun 5 ml utgangsstoff. 2,0 ml (15 mmol) 6-heptensyre ble tilsatt 3,9 ml (46 mmol) oksalyklorid. Blandingen ble rørt i 24 timer. Det skummet en del fra løsningen. Deretter vakuumdestillerte man løsningen for å fjerne oksalykloridet (kokepunkt 60-65 °C). 4,1 ml (56 mmol) Et₃N løst i 50 ml acetonitril ble tilsatt dråpevis til en løsning med 5,1 g (40 mmol) (karbometoksimetyl)-trifenylfosfoniumbromid som allerede var løst i 100 ml acetonitril. 6-heptenoylkloridet ble løst i 70 ml acetonitril og dråpevis tilsatt. Rørt over natten.

Blandingen ble rensset med kolonnekromatografi. (15% etylacetat i heksan) Utbyttet ble til slutt 0,96g (38%). Spekteret stemmer med litteraturen, men inneholder rester av etylacetat.

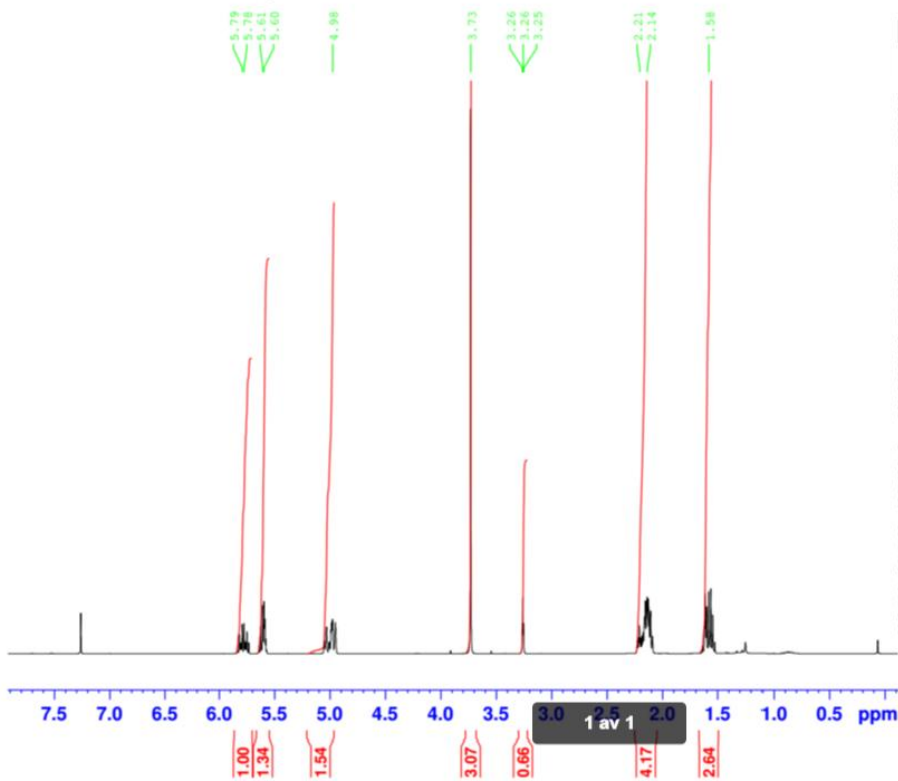
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.58 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.98 (m, 2H), 5.60 (m, 2H), 5.78 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 27.1, 28.1, 52.3, 88.3, 95.5, 115.4, 138.2, 166.8, 212.8 ppm.

Ritas allen etter 2. soyle



```
Current Data Parameters
NAME      20150916-SW
EXPNO    20
PROCNO    1

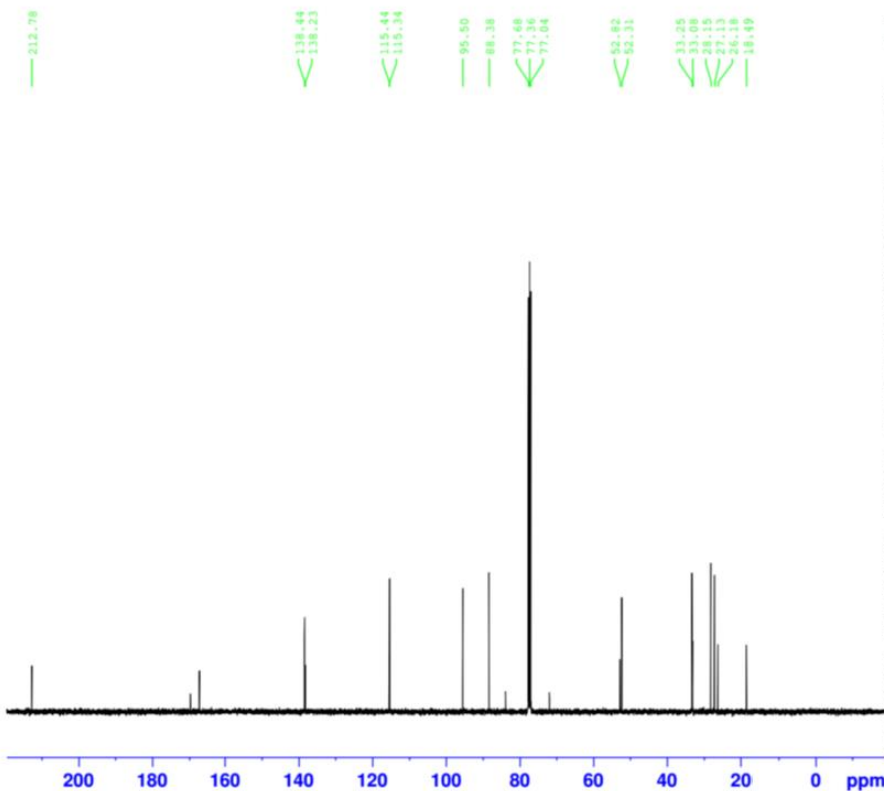
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150916
Time     16.20
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       64
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.089465 sec
RG       77.84
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1     400.1324710 MHz
NUC1     1H
P1       9.50 usec
PLW1     16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1300097 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Spekter 5.7: ^1H NMR-spekter av 50.

Malde gassen etter 2. soyle



```
Current Data Parameters
NAME      20150916-SW
EXPNO    21
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150916
Time     16.51
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       512
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.0000000 sec
D11      0.0300000 sec
TD0      1

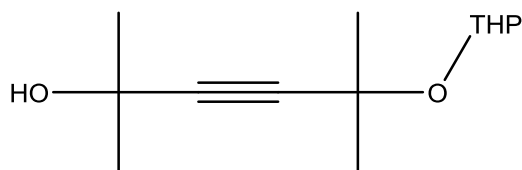
----- CHANNEL f1 -----
SFO1     100.6228293 MHz
NUC1     13C
P1       7.50 usec
PLW1     107.0000000 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     16.0000000 W
PLW12    0.2430000 W
PLW13    0.1444000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127355 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
```

Spekter 5.8: ^{13}C NMR-spekter av 50.

5.6 Syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(**16**) via **17**



16

Fremgangsmåte

28 g (0,20 mol) 2,5-dimetyl-3-heksyn-2,5-diol (**17**) ble løst i 120 ml DCM. 12 ml (0,13 mol) DHP og 1,69 g (8,88 mmol) TsOH ble så tilsatt og alt ble rørt sammen i 24 timer.

Forbindelsen ble rensset på kolonne, først 10% Etylacetat i heksan, og deretter 25% Etylacetat i heksan. Det var vanskelig å få det rent, så man prøvde å vakuumdestillere forbindelsen.

Kokepunktet var ved 142 °C ved 40 Torr. Dette var vanskelig å utføre fordi væsken stivner på innsiden av kjøleren før den renner ned i oppsamlingskolben. Det stivnede som klarte å hentes ble samlet. Utbytte ble 6,85g (15%). Spekteret var heller ikke så rent som man ønsket.

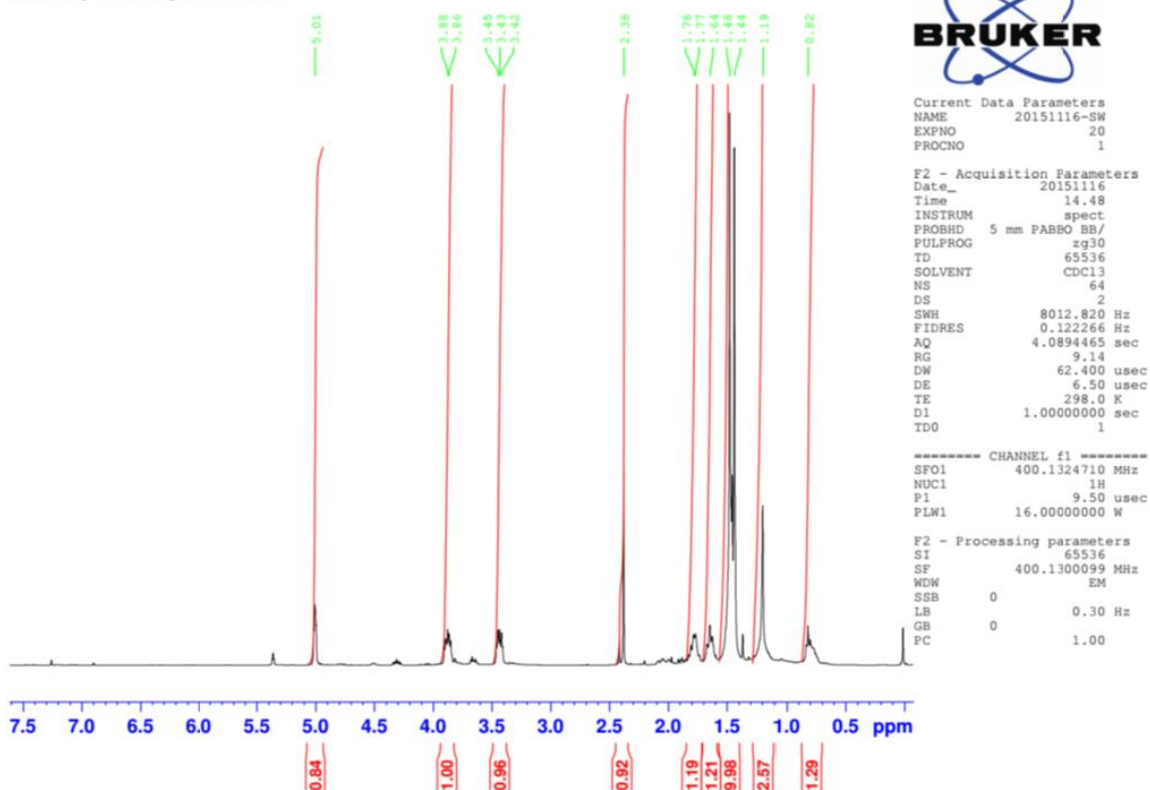
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.37-1.45(m, 17H), 1.62 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 5.01 (m, 1H) ppm.

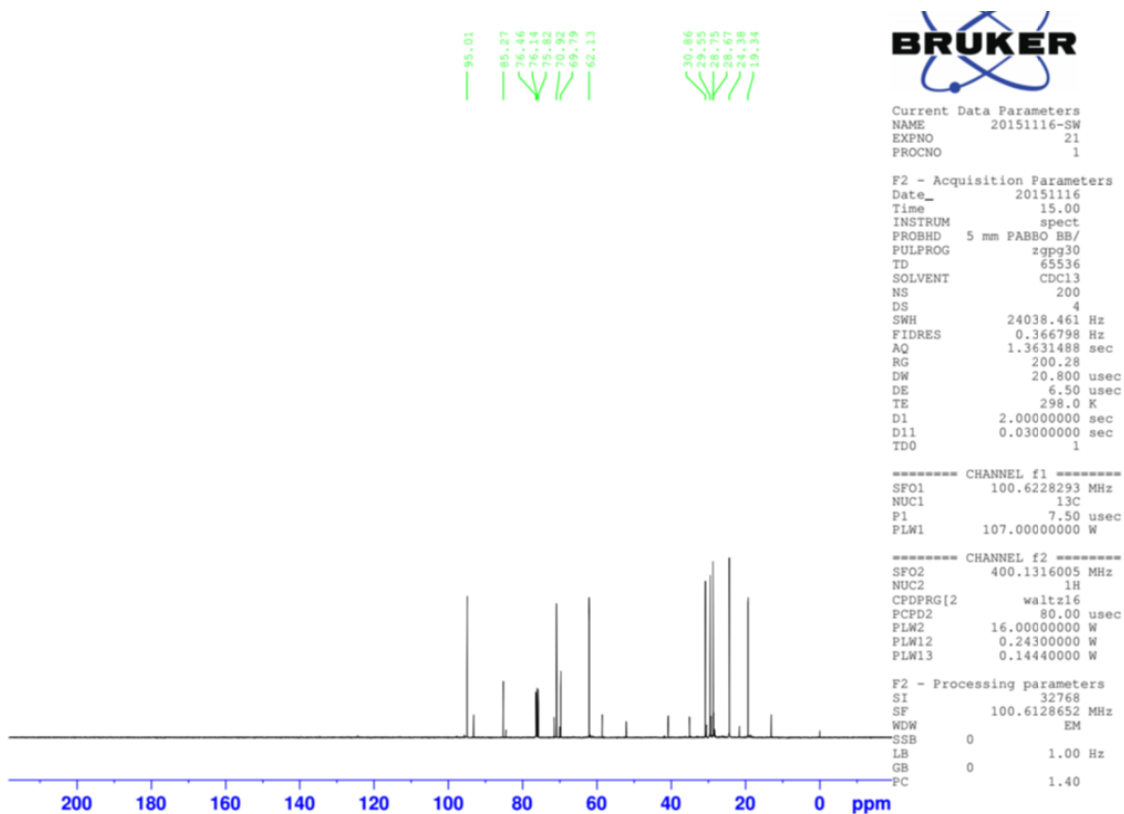
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 19.3, 24.4, 28.8, 29.6, 30.9, 62.1, 69.8, 70.9, 85.3, 95.0 ppm.

Endelig rent spekter...?

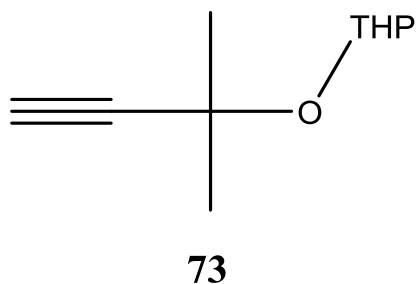


Spekter 5.9: ^1H NMR-spekter av 16.



Spekter 5.10: ^{13}C NMR-spekter av 16.

5.7 Syntese av 2-((2-metylbut-3-yn-2-yl)oksy)tetrahydro(5H)-pyran (**73**)



Fremgangsmåte

11,6 ml (120 mmol) alkohol **72** ble løst i 100 ml DCM. 53,9 ml (120 mmol) THP og 1,0 g TS-morfolin ble tilsatt. Blandingen ble rørt over natta, og deretter renset med søylekromatografi (10% Dietyleter i heksan). Utbyttet ble på 18,8g (93 %).

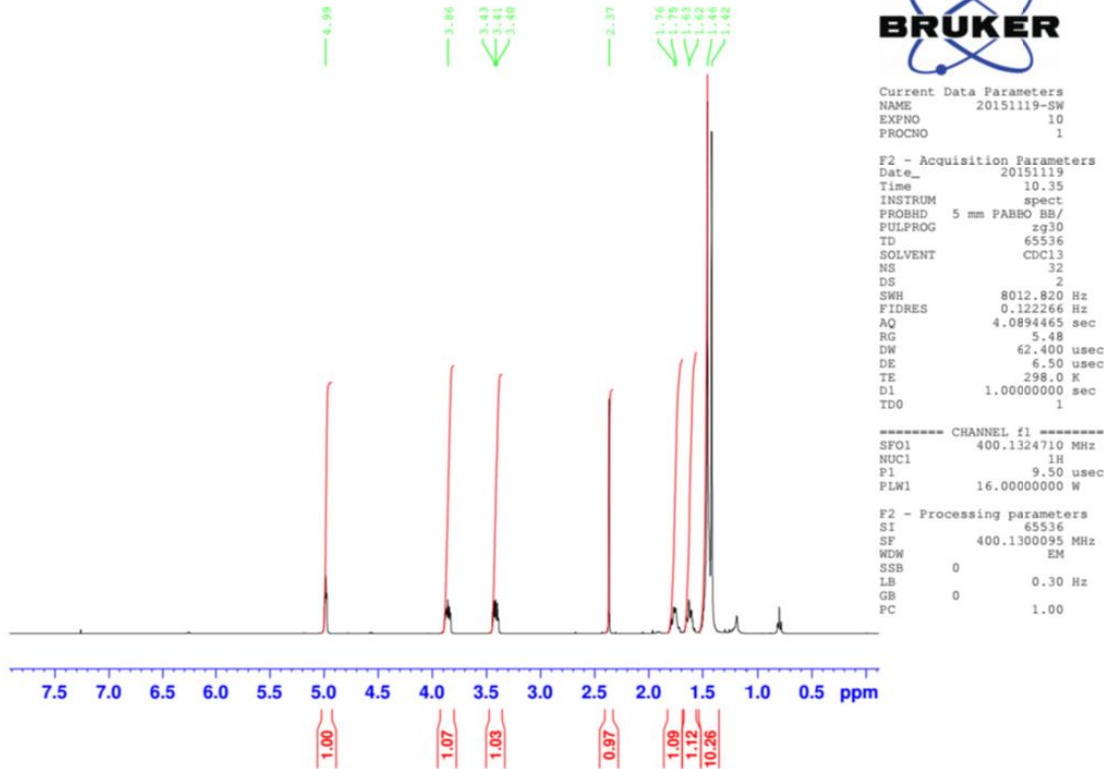
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.41-1.45 (m, 10H), 1.62 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.98 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

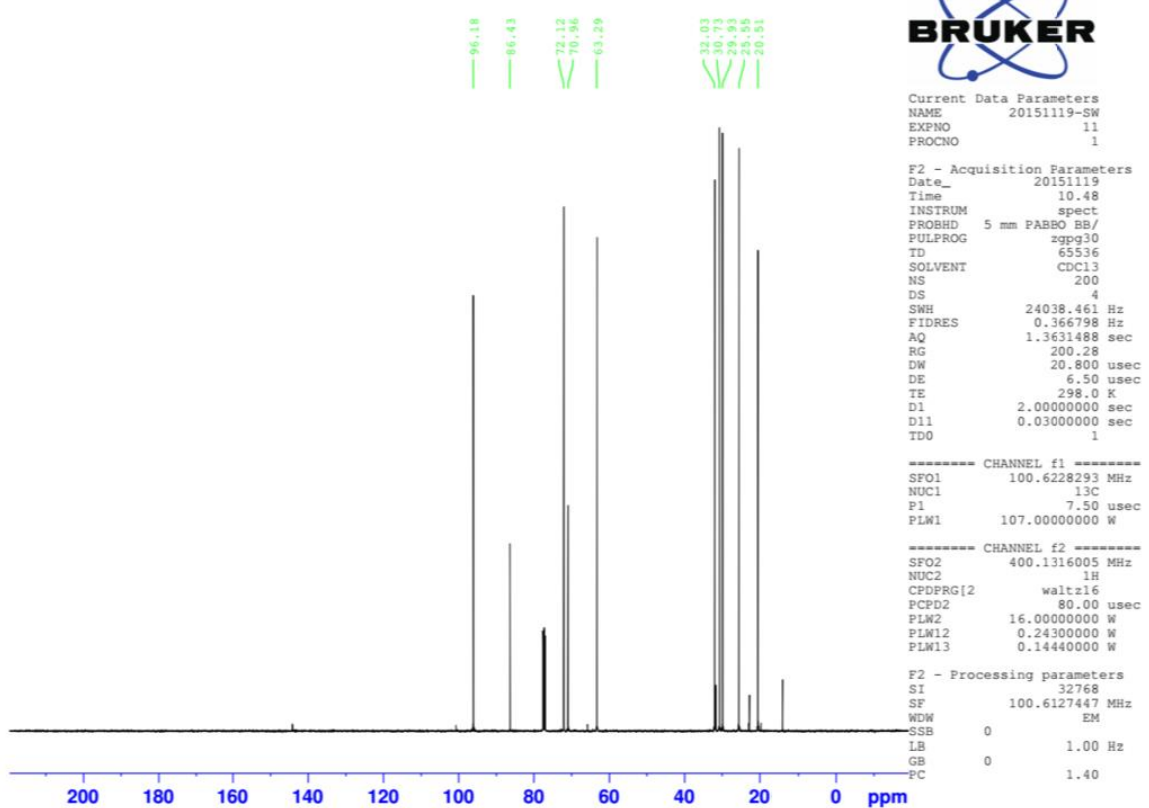
δ 20.5, 25.5, 29.9, 30.7, 32.0, 63.3, 70.9, 72.1, 86.4, 96.2 ppm.

Fraksjon 1



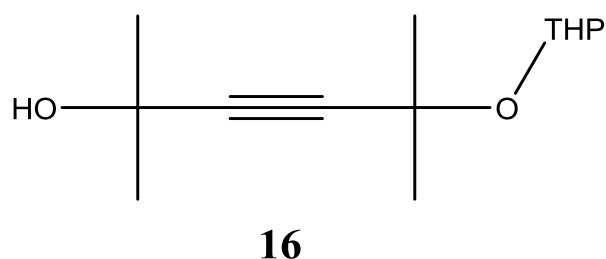
Spekter 5.11: ^1H NMR-spekter av 73.

Fraksjon 1



Spekter 5.12: ^{13}C NMR-spekter av allenet 73.

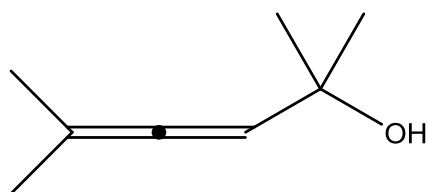
5.8 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-5-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oksy)heks-3-yn-2-ol(**16**) via **73**



Fremgangsmåte

18,8 g (112 mmol) **73** ble løst i 90 ml THF. 54 ml av 2,5M BuLi (0,22 mol). Blandingen ble rørt i 5 minutter, og man ser en sterk fargeforandring til rødt. 16,5 ml tørr aceton ble tilsatt dråpevis under røring. Blandingen ble latt stå over natten ved romtemperatur. Løsningen hadde trolig polymerisert seg. På grunn av tidsmangel hadde man ikke tid til å gjennomføre reaksjonen en gang til, men dersom man unngår polymerisering ved tidlig opprensning virker reaksjonen lovende.

5.9 Forsøk på syntese av 2,5-dimetyl-heksa-3,4-dien-2-ol (**14**)

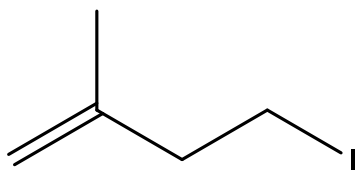


14

Fremgangsmåte

6,85 g (30,0 mmol) **16** ble tilsatt 30 ml dietyleter. 3,26 g (85,9 mmol) LiAlH_4 løst i 30 ml dietyleter ble tilsatt dråpevis. Dette ble satt til røring over natten LiAlH_4 kan antenne ved kontakt med vann. Det kom røyk fra sprøytespissen som følge av at LiAlH_4 reagerte med damp i luften, og dette skapte noe utfordringer. Røring fortsatte over natten. Dagen etter ble reaksjonen quenched med vann og syre, men NMR viste ikke riktig stoff. En gammel LiAlH_4 kombinert med en noe trøblete overføring av reagens kan være årsaken til at reaksjonen mislyktes.

5.10 Syntese av 4-iodo-2-metylbut-1-en (15)



15

Fremgangsmåte

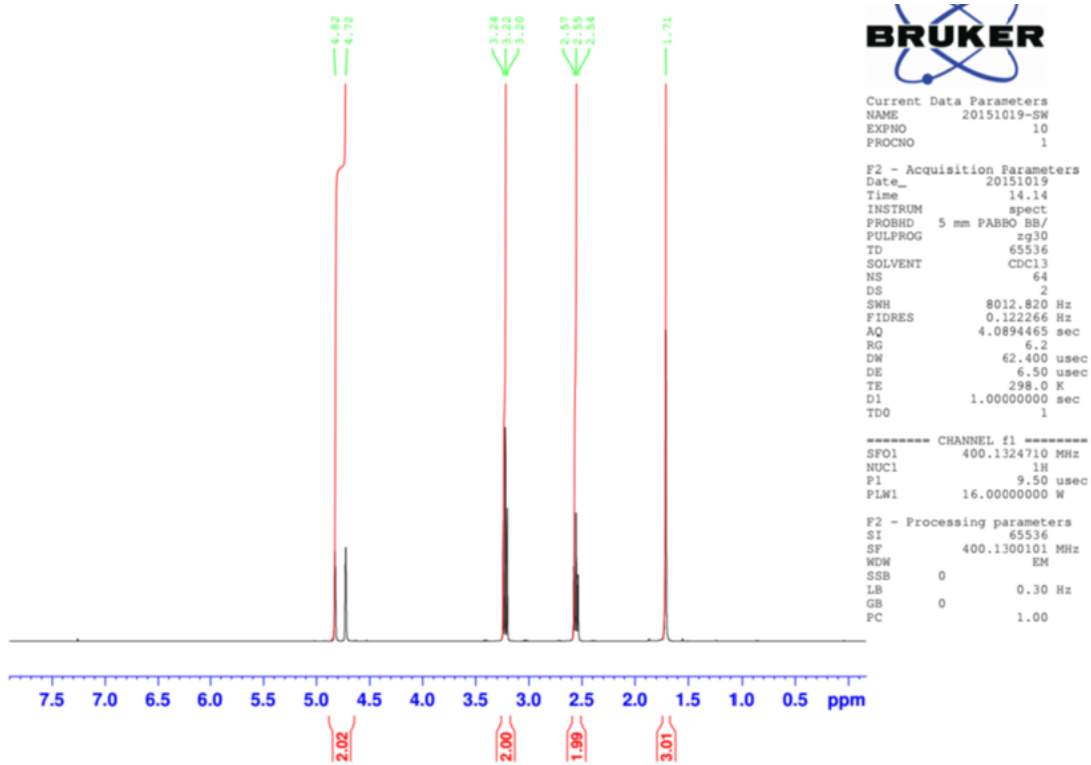
36,5g PPh₃ (0,14 mol) ble løst i 100 ml DCM og kjølt ned til 0°C. Blandingen ble rørt i 5 minutter. 32,4g jod (0,13 mol) ble tilsatt, og etter 15 minutter med røring ble fargen på løsningen gulaktig. 11,8g (0,17 mol) imidazole ble addert kjapt etterfulgt av en dråpevis tilsetning av 10g (0,12 mol) 3-metyl-3-buten-1-ol(**9**). Løsningen ble nå hvitfarget, og fikk stå å røre ved romtemperatur over natten. Løsningen ble filtrert og dampet inn for deretter å renses med en kort plugg silika (10% Etylacetat i heksan). Utbytte ble 19,8g (87%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

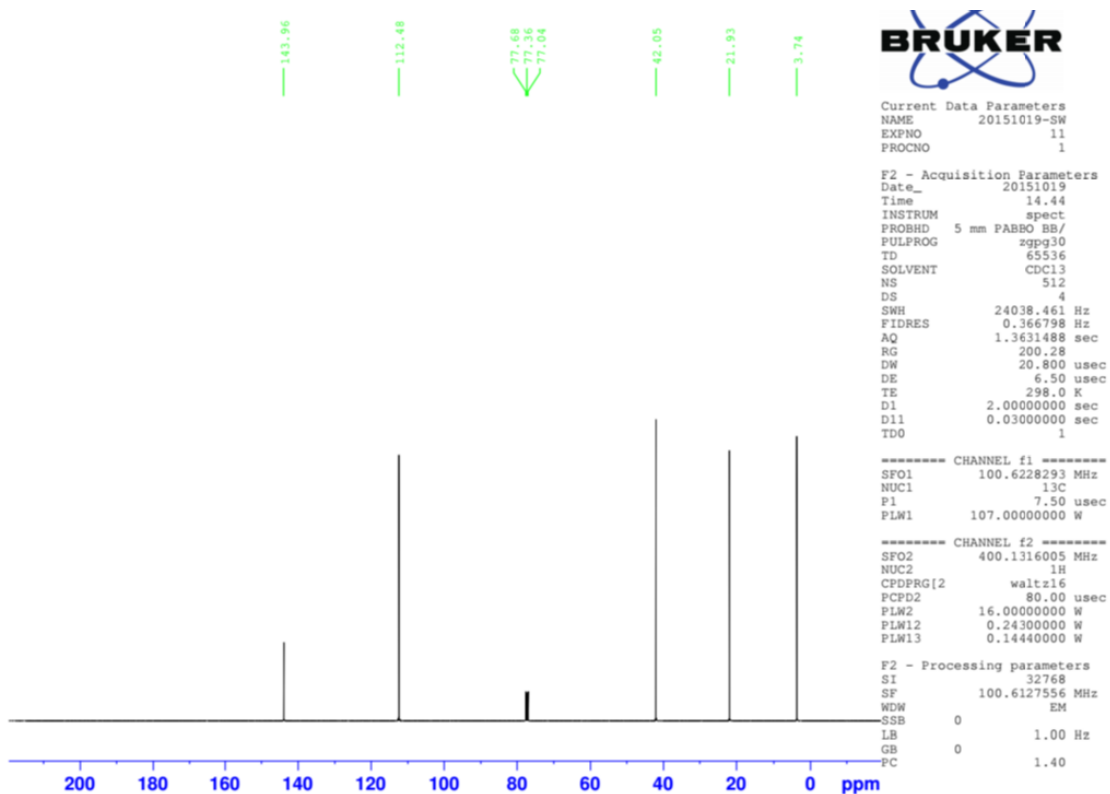
δ 1.71 (s, 3H), 2.55 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.22 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.77 (ds, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 3.7, 21.9, 42.1, 112.5, 144.0 ppm.

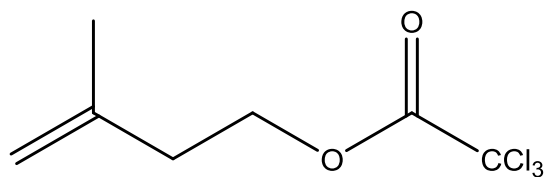


Spekter 5.13: ^1H NMR-spekter av 15.



Spekter 5.14: ^{13}C NMR-spekter av 15.

5.11 Syntese av (3-metyl-3-buten-1-yl)-trikloracetat (74)



74

Fremgangsmåte

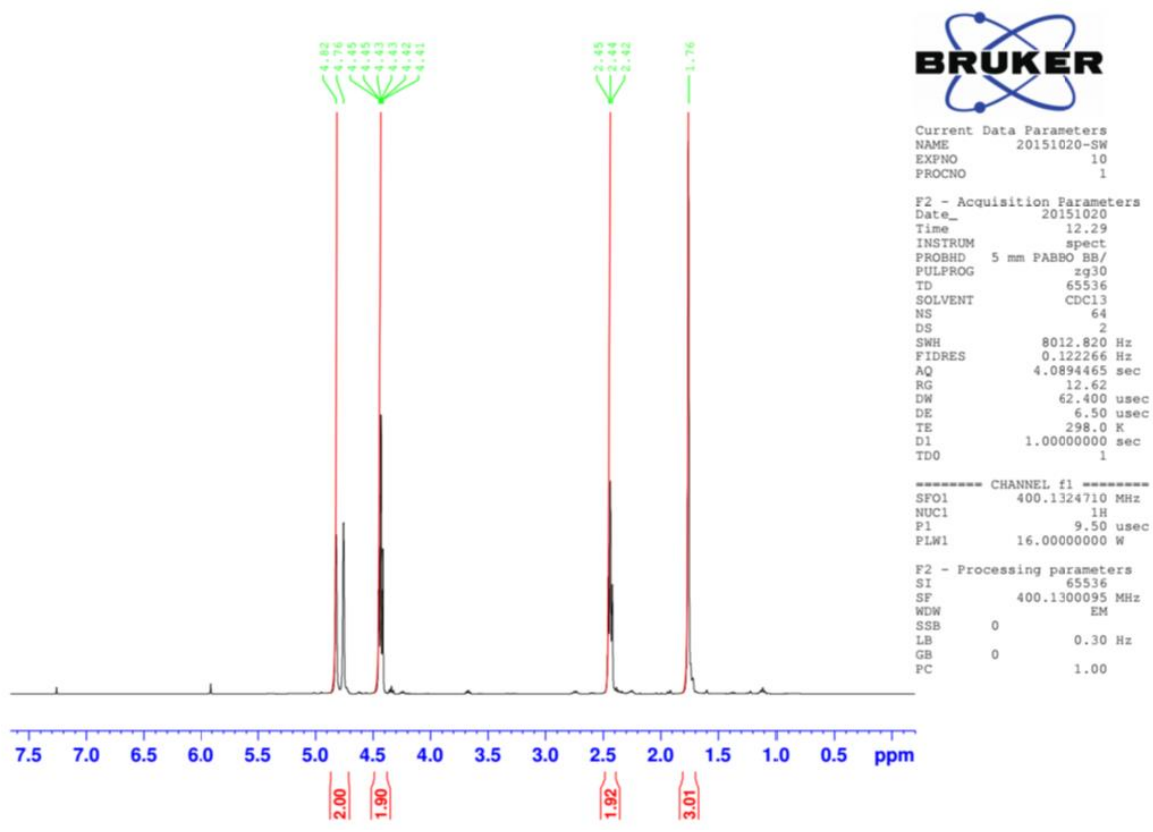
11,7 ml (116 mmol) av 3-metyl-3-buten-1-ol(9) og 26,5 ml (190 mmol) Et₃N ble løst i 100 ml dietyleter. Løsningen ble kjølt ned til 0°C. 15,7 ml (140 mmol) trikloracetylklorid ble dråpevis tilsatt. Stoffet ble et hvitt, fast stoff. Løsningen fikk stå over helga. Rensingen skjedde ved vakuumdestillering, kokepunktet var på 98-103 °C ved 10-15 Torr. Utbyttet ble 23,5g (82%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

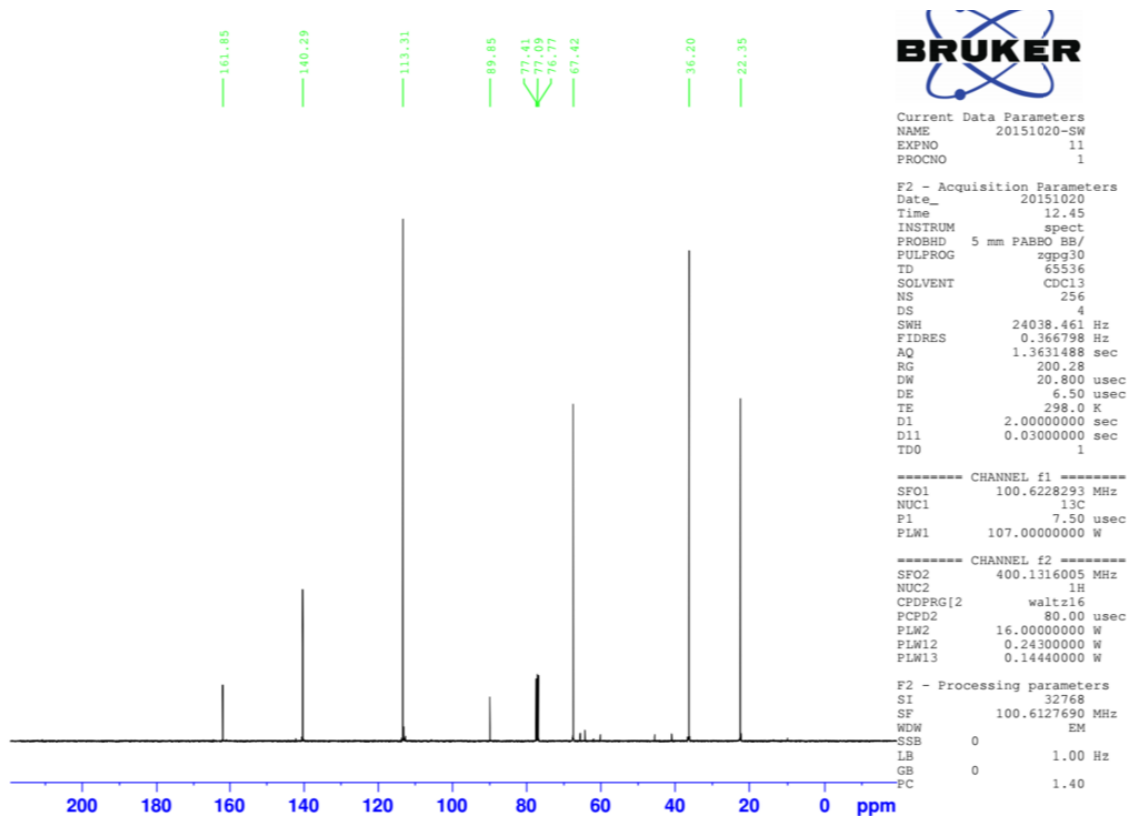
δ 1.76 (s, 3H), 2.44 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 4.43 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz), 4.78 (ds, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)

δ 22.3, 36.2, 67.4, 89.9, 113.3, 140.3, 161.9 ppm.

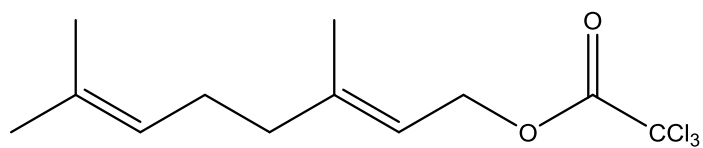


Spekter 5.15: ^1H NMR-spekter av 74.



Spekter 5.16: ^{13}C NMR-spekter av 74.

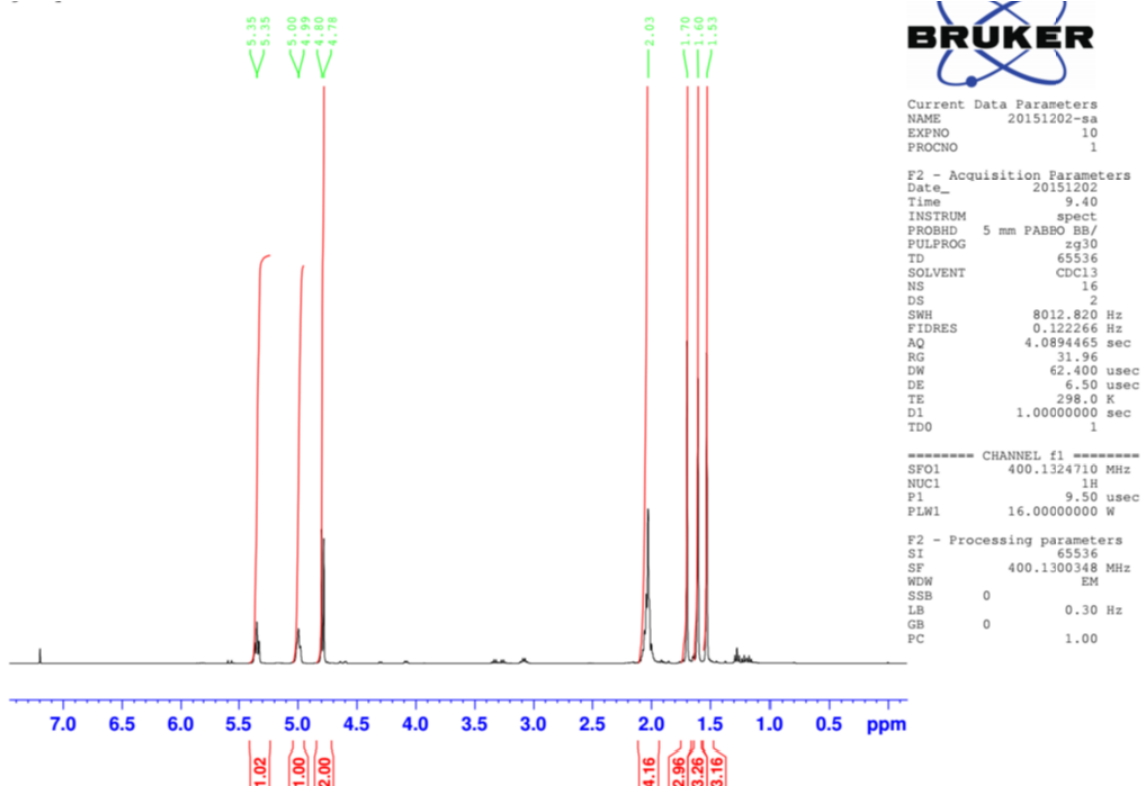
5.12 Syntese av (3,7-dimetylokta-2,7-dien-1-yl)-2,2,2-trikloracetat (**76**)



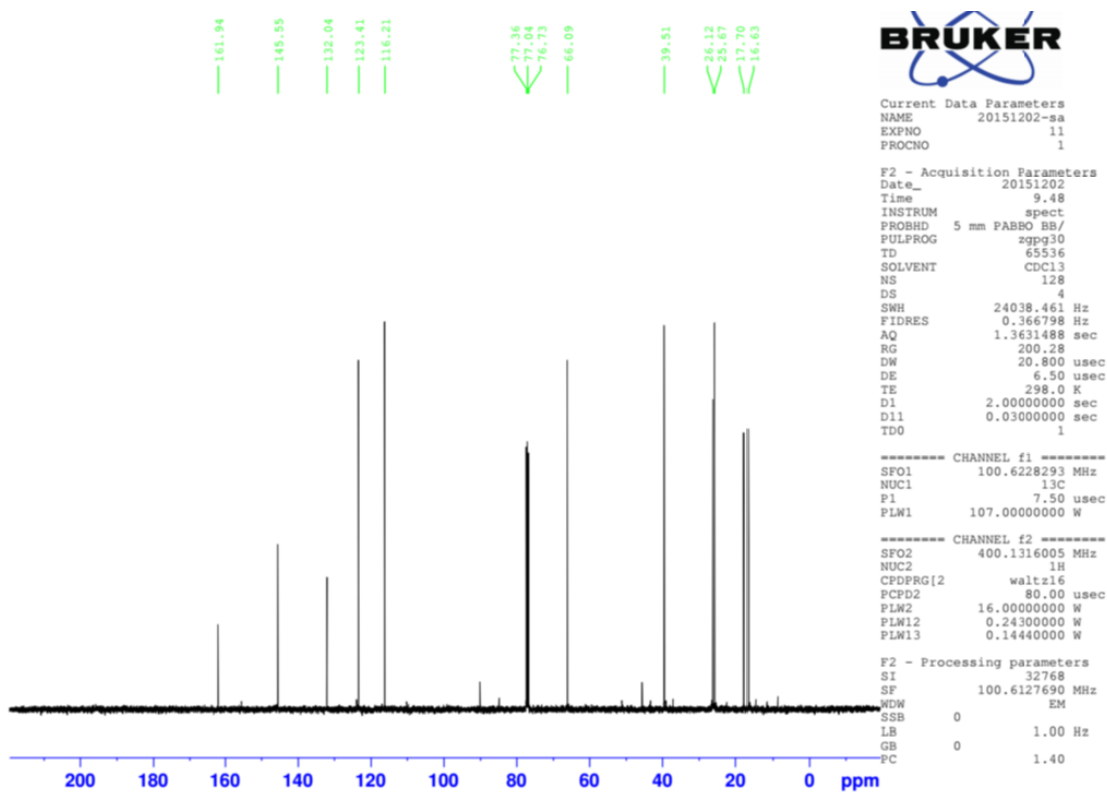
76

Fremgangsmåte

10g (65 mmol) geraniol(**75**) og 13g (0,13 mol) Et₃N ble løst i 100 ml dietyleter. Løsningen ble kjølt ned til 0°C. Langsomt ble 14,2g (78 mmol) trikloracetylklorid til alt ble til et hvitt, fast stoff. Røring i 4 timer. Reaksjonen ble quenched med vann til alt løste seg. Vannfasen ble ekstrahert med dietyleter tre ganger. Samlede organiske faser ble vasket med ca. 100 ml av 1% HCl (aq) tre ganger for å fjerne Et₃N. Utbyttet ble 14,6g (75%).

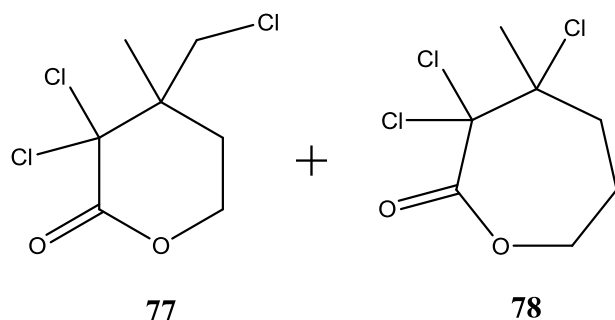


Skjema 5.17: ^1H -NMR spekter av 76.



Spekter 5.16: ^{13}C NMR-spekter av 76.

5.13 Forsøk på Kharasch-reaksjon fra **74** til **75** og **76**



Fremgangsmåte

0,4 g Mohrs salt (1 mmol) ble oppvarmet til ca. 150 °C under røring og nitrogengjennomstrømning i halvannen time. Derfra ble den sakte kjølt ned til 30-40 °C. 20 ml tørr acetonitril og 0,15 ml (1 mmol) tørr dietyleter ble tilsatt. 0,23 g (1,0 mmol) av trikloresteren **74** ble så tilsatt. Løsningen ble varmet opp til 150 °C. Løsemiddelet dampet vekk når N₂-gjennomstrømningen stod på, selv med kjøler på kolben. Løsningen var blitt til et brunt og lite løselig fast stoff som ikke var produktet.

6. Vedlegg

Tabell 6.1: Betingelser ved bruk av mikrobølgestråling på forbindelse **6a**.

Katalysator	Temp. (°Celsius)	Tid	Løsemiddel
EtAlCl ₂ (58 mM)	100	30 sek	DCM
	110	30 sek	DCM
	115	30 sek	DCM
	120	30 sek	DCM
	125	30 sek	DCM
	130	30 sek	DCM
	135	30 sek	DCM
	140	30 sek	DCM
	145	30 sek	DCM
	150	30 sek	DCM
	155	30 sek	DCM
	160	30 sek	DCM
	130	2 timer	DCM
EtAlCl ₂ (3,6 mM)	120	10 min	DCM
	140	10 min	DCM
	160	10 min	DCM
	180	10 min	DCM
	200	10 min	DCM
Tf ₂ NH (60 mg/ml)	100	5 min	DCM
	110	5 min	DCM
	120	5 min	DCM
	130	5 min	DCM
Tf ₂ NH (32 mg/ml)	100	5 min	DCM
	110	5 min	DCM
	120	5 min	DCM
	130	5 min	DCM
	140	5 min	DCM
	150	5 min	DCM
	160	5 min	DCM
	170	5 min	DCM
	180	5 min	DCM
	130	30 min	DCM
	150	30 min	DCM
	170	30 min	DCM
AlCl ₃ (0,05 mM)	100	30 min	Benzen
	140	30 min	Benzen
	180	30 min	Benzen

Tabell 6.2: Betingelser ved bruk av mikrobølgestråling på forbindelse **6b**.

Katalysator	Temp. (°Celsius)	Tid	Løsemiddel
EtAlCl ₂ (20mM)	120	20 min	DCM
	140	20 min	DCM
	160	20 min	DCM
	180	20 min	DCM
Tf ₂ NH 0,4 mM/l	100	10 min	20% Toluen, 80% DCM
	250	10 min	20% Toluen, 80% DCM
AlCl ₃ (0,05 mM)	100	30 min	Benzen
	140	30 min	Benzen
	180	30 min	Benzen
	100	30 min	CHCl ₃
	140	30 min	CHCl ₃
	180	30 min	CHCl ₃

Tabell 6.3: Betingelser ved bruk av mikrobølgestråling på forbindelse **69**.

Katalysator	Temp. (°Celsius)	Tid	Løsemiddel
EtAlCl ₂ (20 mM)	120	5 min	DCM
	140	5 min	DCM
	200	5 min	DCM
	100	5 min	Ingen ekstra løsemidler
	120	5 min	Ingen ekstra løsemidler
	140	5 min	Ingen ekstra løsemidler
	160	5 min	Ingen ekstra løsemidler
	180	5 min	Ingen ekstra løsemidler
	250	30 min	Ingen ekstra løsemidler
	290	30 min	Ingen ekstra løsemidler

7. Referanser

- ¹ Töke, L.; Zsuzsa, M. J.; Imre, P.; György, C.; György, D. V.; István, K.; Antal, R.; Katalin, K. *Tetrahedron* 51 (1995) 9167
- ² Brummond, K. M. and Chen, D. *Org. Lett* 7 Supporting info (2005) 3473
- ³ Lang, R. W. and Hansen, H. J. *Organic Synthesis* 62 (1984) 202
- ⁴ Slessor, K.; Oehlschlager, A.; Johnston, B. D.; Pierce Jr., H. D.; Grewal, S. K. Wickremesinghe, L. K. G. *Lineatin: Regioselective Synthesis and Resolution Leading to the Chiral Pheromone of Trypodendron lineatum*, (1979)
- ⁵ Hibbard, B.; Webster, F. «Enantiomeric composition of grandisol and grandisl produced by *Pissodes strobi* and *P. nemorensis* and their electroantennogram response to pure enantiomers». *J. Chem. Ecol.* (1993) 2129
- ⁶ Semba, K.; Fujihara, T.; terao, J.; Tsuji, Y. *Copper-catalyzed Borylation of α -Alkoxy-Allenenes with Bis(pinacolato)diboron: Efficient Synthesis of 2-Boryl 1,3-Butadienes*. 52 (2013), 12400.
- ⁷ Hiroi, K.; Watanabe, T.; Tsukui, A. *Chem. Pharm. Bull.* 48 (2000), 405
- ⁸ Mori, K.; Nagano, E. *Liebigs Ann. Chem.*: (1991) 341
- ⁹ Berthelot, M. P. E. M. *The Discovery of Alcohol and Distillation* The Popular Science Monthly. XLIII: (1893) 85
- ¹⁰ Claiden, J.; greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. «*Organic Chemistry*». Oxford University Press, (2001) 771, ISBN: 0-19-850346-6.
- ¹¹ Bhakuni, D. S.; Rawat, D. S. «*Bioactive Marine Natural Productk*». Springer, (2006). p v-vi. ISBN: 1-4020-3484-9
- ¹² <https://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotics> (20.07.2015)
- ¹³ Wender, P. A.; Baryza, J. L.; Brenner, S. E.; DeChristopher, B. A.; Loy, B. A.; Schrier, A. J.; Verma, V. A. *PNAS*, 108, no 17 (2011), 6721
- ¹⁴ Khan, T. K.; Nelson, T. J.; Verma, V. A.; Wender, P. A.; Alkon, D. L. *Neurobiology of Disease*, 34 (2009), 332
- ¹⁵ Wender, P. A.; Reuber, J. *Tetrahedron*, 67 (2011), 9998
- ¹⁶ Wender, P. A.; Schrier, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), 9228
- ¹⁷ Khan, T. K.; Nelson, T. J.; Verma, V. A.; Wender, P. A.; Alkon, D. L. *Neurobiology of Disease*, 34 (2009), 332
- ¹⁸ Keck, G. E.; Poudel, Y. B.; Cummins, T. J.; Raudra, A.; Covell, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (2011), 744
- ¹⁹ <https://en.wikipedia.org/wiki/Aspirin> (02.12.2015)
- ²⁰ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2420426> (10.08.2015)
- ²¹ Maryland, B. *Definition of Semiochemical*. The Dictionary of Forestry. The Society of American Foresters (SAF). (2008),
- ²² Law, J. H. Regnier, F. E. *Pheromones*. Annual Review of Biochemistry 40 (1971), 533
- ²³ <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=12896>, (24.02.2015)
- ²⁴ Cardé, R. T.; Willis, M. A. *Navigational Strategies Used by Insects to Find Distant, Wind-Borne Sources of Odor* Journal of Chemical Ecology. (2008) 854
- ²⁵ Grasswitz, T. R.; Jones, G. R.; *Chemical Ecology*, (2002) Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons, Ltd.

- ²⁶ Kleerebezem, M.; Quadri, LE. "Peptide pheromone-dependent regulation of antimicrobial peptide production in Gram-positive bacteria: a case of multicellular behavior. (2001) 1579. PMID 11587786
- ²⁷ Tristram W. D. *Fifty years of pheromones* (2009)
- ²⁸ <http://www.nature.com/nature/journal/v457/n7227/full/457262a.html>, (24.02.2015)
- ²⁹ Karlson P., Lüscher M.. *Pheromones: a new term for a class of biologically active substances* Nature 183, (4653),(1959) 55
- ³⁰ Trhlin, M.; Rajchard, J. *Chemical communication in the honeybee (Apis mellifera L.)* (2011) A review. Faculty of Agriculture, University of South Bohemia
- ³¹ <https://www.msu.edu/user/miller20/carmona.htm> (24.11.2015)
- ³² <https://en.wikipedia.org/wiki/Pheromone#Aggregation> (24.11.2015)
- ³³ Post, Downing and Jeanne. *Alarm response to venom by social wasps Polistes exclamans and P. fuscatus* Journal of Chemical Ecology 10 (10) (1984): 1425.
- ³⁴ Bothma, J. du P. *Game Ranch Management, 4th ed.* Van Schaik. (2002) ISBN 978-0-627-02471-9
- ³⁵ Katie E. F.; Thorington, R. W. *Squirrels: the animal answer guide.* Baltimore: Johns Hopkins University Press. 91 (2006) ISBN 0-8018-8402-0.
- ³⁶ Boralle, N.; Gottlieb, H. E; Gottlieb, O. R.; Kubitzki, K.; Lopes, L. M. X.; Yoshida, M.; Young, M. C. M. *Oligostilbenoids from Gnetum venosum.* Phytochemistry 34(5): (1993) 1403
- ³⁷ <https://en.wikipedia.org/wiki/Pheromone> (29.11.2015)
- ³⁸ <https://no.wikipedia.org/wiki/L%C3%B8vskognonne> (25.11.2015)
- ³⁹ Hart, D. J., Hadad, C. M., Craine, L. E., Hart, H. *Organic Chemistry, A Brief Course 13th edition.* (2012), p 245. ISBN-10: 1-111-42624-4
- ⁴⁰ Dr. Salisbury, A. *Pheromone Traps – Using Sex as bait*
<http://www.thenakedscientists.com/HTML/content/interviews/interview/911/> (25.02.2015)
- ⁴¹ <http://www.pheromonetreasures.com/> (25.02.2015)
- ⁴² <http://www.pherone.com/> (25.02.2015)
- ⁴³ <http://www.feromoner24.com/index.php> (25.02.2015)
- ⁴⁴ <https://en.wikipedia.org/wiki/Lineatin> (02.12.2015)
- ⁴⁵ http://wiki.bugwood.org/Trypodendron_lineatum (29.11.2015)
- ⁴⁶ MacConnell, J. G. Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. *Isolation and tentative identification of lineatin, a pheromone from the frass of Trypodendron lineatum.* Coleoptera : Scolytidae, (1977)
- ⁴⁷ Mori, K.; Uematsu, T.; Minobe, M.; Yanagi, K. *Tetrahedron Lett.* 23, (1982), 1921
- ⁴⁸ <https://en.wikipedia.org/wiki/Grandisol> (02.12.2015)
- ⁴⁹ Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Tompson, A. C.; Hedin, A. P.; Minyard, J. P. *Sex pheromones produced by male boll weevils. Isolation, identification and synthesis,* Science 166, (1969). 1010
- ⁵⁰ Skattebøl, L.; Stenstrøm, Y. *Synthesis of (±)-lineatin, an aggregation pheromone component of Trypodendron lineatum.* (1985)
- ⁵¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Cycloaddition#Thermal_cycloadditions_and_their_stereochemistry (01.12.2015)

- ⁵² Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font, J.; de March, P. *Photochemical Cycloaddition of Mono-, 1,1-, and 1,2-Disubstituted Olefins to a Chiral 2(5H)-Furanone. Diastereoselective Synthesis of (+)-Lineatin.* (2008)
- ⁵³ Graham, T. J. A.; Gray, E. E.; Burgess, J. M.; Goess, B. C. *An Efficient Synthesis of (±)-Grandisol Featuring 1,5-Enyne Metathesis*, *J. Org. Chem.* 75 (1): (2010). 226
- ⁵⁴ Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Roussel, J. *Tet. Lett*, 27, (1986), 279
- ⁵⁵ Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tet. Lett*, 27, (1986), 4945
- ⁵⁶ Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave synthesis for Organic Chemists.* (2009). Wiley-VCH. a) p 192, b) p 1, c) p 161, d) p 31 e) p 46, ISBN: 978-3-527-32097-4
- ⁵⁷ Lindström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* 57. (2001) 9225-9283
- ⁵⁸ Loupy, A. *Microwaves in organic synthesis.* Wiley-VCH, (2006) 141 ISBN: 978-3-527-31452-2,
- ⁵⁹ Warren, S. ; Wyatt, P. *Organic Synthesis. The disconnection approach 2nd ed.*, John Wiley & Sons, Inc (2008), 121, ISBN: 978-0-470-71236-8.
- ⁶⁰ Claiden, J. ; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press. (2001) 357, ISBN: 0-19-850346-6.
- ⁶¹ Warren, S. ; Wyatt, P. *Organic Synthesis. The disconnection approach 2nd ed.*, John Wiley & Sons Inc. (2008), 121,. ISBN: 978-0-470-71236-8
- ⁶² Peterson, D. *J. Org. Chem.*, 33 (2), (1968), 780
- ⁶³ <http://en.wikipedia.org/wiki/Allene> (14.09.2015)
- ⁶⁴ Van't Hoff, J. H. *La Chimie dans l'Espace*, Bazendijk, Rotterdam (1875)
- ⁶⁵ Burton, B. S.; Pechmann, H. V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 20 (1887), 145
- ⁶⁶ Jones, E. R. H.; Mansfield, G. H.; Whiting, M. L. *J. Chem. Soc.* (1954) 3208
- ⁶⁷ Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta*, 7 (1924), 177
- ⁶⁸ Taylor, D. R. *Chem. Rev.*, 67 (1967), 317.
- ⁶⁹ Bonnett, R. R.; Spark, A. A. Tee, J. L.; Weedon, B. C. L. *Proc. Chem. Soc.*, (1964) 419
- ⁷⁰ Schuster, H.; Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Chemistry* (1984), 2, ISBN: 0-471-87284-9,
- ⁷¹ <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclobutane> (26.08.15)
- ⁷² Miniami, T.; Chikugo, T.; Hanamoto, T. *J. Org. Chem.* 51 (1986), 2210
- ⁷³ Chen, B. C.; Ngu, K.; Guo, P.; Liu, W.; Sundeen, J. E.; Weinstein, D. S.; Atwal, K. S.; Ahmad, S. *Tetrahedron* 42, (2001), 6227
- ⁷⁴ Reeder, L. M. Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* (1999), 64, 3306-11
- ⁷⁵ Christl, M.; Schreck, M. *Angew. Chem* (1987), 26, 449
- ⁷⁶ Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron Letters* (1992), 33, 3285
- ⁷⁷ Gadwood, R. C.; Lett, R. M.; Wissinger, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* (1986), 108, 6343-50
- ⁷⁸ Jamart-Gregoire, B.; Brosse, N.; Ianelli, S.; Nardelli, M.; Caubere, P. *Tetrahedron Letters* 32, (1991), 3069
- ⁷⁹ Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* 103, (2003), 1485
- ⁸⁰ McMurry, J. *Organic Chemistry* (2000), Fifth Edition, Brooks/Cole Thomson Learning, 125, 866, 1246
- ⁸¹ Crimmins, M. T. *Comp. Org. Synth.*, 5, 123

- ⁸² Bauslaugh, P. G. *Synthesis*, **1970**, 287;
- ⁸³ Crimmins, M. T.; Reinhold, T. L. *Org. React.*, 44 (**1993**), 297
- ⁸⁴ Brummond, K. M.; McCabe, J. M. *Tetrahedron* 62 (**2006**), 10541
- ⁸⁵ Padwa, A.; Filipkowski, M. A.; Meske, M.; Watterson, S. H.; Ni, Z. *J. Am. Chem. Soc.* 115 (**1993**), 3776
- ⁸⁶ Baldwin, J. E. ; Roy, U. V. *Chem. Commun.* (**1969**), 1225
- ⁸⁷ Dolbier, W. R. *Acc. Chem. Res.* 24, (**1991**), , 63
- ⁸⁸ Brummond, K. M.; Daitao, C. *Org. Lett.* 7, (**2005**), 3473
- ⁸⁹ Cao, H.; Flippen-Anderson, J.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 125, (**2003**), 3230
- ⁹⁰ Shen, Q.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* 124 (**2002**), 6534
- ⁹¹ Sørensen, R. L.; Stenstrøm, Y.; Berg, R. *Microwave Assisted [2+2]-cycloaddition reactions of fallene esters with alkenes for the syntheses of cyclobutanes* (**2009**), 91
- ⁹² Snider, B. B.; Ron, E. *J. Org. Chem.* 51, (**1986**), , 3643
- ⁹³ Schuster, H. F. Coppola, G. M. *Allenenes in Organic Chemistry* (**1984**), , John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-87284-9
- ⁹⁴ Snider, B. B.; Spindell, D. K. *J. Org. Chem.* 45, (**1980**), 5017
- ⁹⁵ Snider, B. B.; Hui, R. A. *J. Org. Chem.* 50, (**1985**), 5167
- ⁹⁶ Bailey, W. J.; Pfeifer, C. R. *J. Org. Chem.* 20, (**1955**), 95
- ⁹⁷ Jacobs, T. L.; Wilcox, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* 86, (**1964**), 2240
- ⁹⁸ Kharasch, M.; Urry, W. *Addition of carbon tetrachloride and chloroform to olefins*, *Science* 102 (2640) (**1945**), 128
- ⁹⁹ Kharasch, M.; Jensen, E.; Urry, W. H. *Reactions of Atoms and Free Radicals in Solution. X. The Addition of Polyhalomethanes to Olefins*. *Journal of the American Chemical Society* 69 (5), (**1947**), 1100
- ¹⁰⁰ Kharasch, M. S.; Kuderna, B. M.; Urry, W. *Reactions of atoms and free radicals in solution; the additions of bromodichloromethane and dibromodichloromethane to olefins; the preparation of 2-alkenes*, *Journal of Organic Chemistry* 13 (6): (**1948**) 895
- ¹⁰¹ Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* (**1961**) 2261
- ¹⁰² Asscher, M. Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* (**1963**) 1887
- ¹⁰³ Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.* (**1963**) 3921
- ¹⁰⁴ Murai, S., Sonoda, N., Tsutsami, S. *J. Org. Chem.* 29, (**1964**), 2104
- ¹⁰⁵ Lindsay-Smith, J. R., Malik, Z. A. *J. Chem. Soc. B.* (**1970**) 920
- ¹⁰⁶ Burton, D.J., Kehoe, L. J. *J. Org. Chem.* 35, (**1970**), 1339
- ¹⁰⁷ Burton, D. J., Kehoe, L. J. *J. Org. Chem.* 36, (**1971**), 2596
- ¹⁰⁸ Mori, Y. Tsuji, J. *Tetrahedron* 28, (**1972**), 29
- ¹⁰⁹ Mori, Y., Tsuji, J. *Synth. Commun.* 2, (**1972**) 51
- ¹¹⁰ Cotton, F. A., Troup, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* 96, (**1974**) 3438
- ¹¹¹ Minisci, F. *Acc. Chem. Res.* 8, (**1978**), 165
- ¹¹² Bellus, D. *Pure Appl. Chem.* 57, (**1985**), 1827
- ¹¹³ Grigg, R., Devlin, J., Ramasubbu, A., Scott, R. M., Stevenson, P. *J. Chem. Soc., perkin Trans I* (**1987**) 1515
- ¹¹⁴ Stenstrøm, Y. *An Improved Method for the Kharasch Cyclization of Olefinic α -Halo Esters and Ketones*, Agricultural University of Norway.
- ¹¹⁵ Lee, G. M., Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* 55, (**1990**), 1281

- ¹¹⁶ Hiroi, K.; Watanabe, T.; Tsukui, A. *Chem Pharm Bull.* 48(3), (2000):405
- ¹¹⁷ Inanaga, K.; Takasu, K.; Ihara, M. *A Practical Catalytic Method for Preparing Highly Substituted Cyclobutanes and Cyclobutenes.* (2005).
- ¹¹⁸ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Fifth edition, Springer (2007), 665, 848, 888
- ¹¹⁹ Helmboldt, H.; Köhler, D.; Hiersemann, M. *Supporting Information for ol060115t*, Part I.
- ¹²⁰ Helliwell, M.; Fengas, D.; Knight, C. K.; Parker, J.; Quayle, P.; Raftery, J.; Richards, S. *Tetrahedron Letters* 46, (2005), 7129

- Bilde 1.1: <http://bier.fyrvejen.dk/billeder.htm> (08.12.2015)
- Bilde 1.2: <http://www.whatsthatbug.com/category/true-bugs/plant-bugs/page/2/>
(24.11.2015)
- Bilde 1.3: [http://www.amazon.com/Niurka-Marcos-Pheromones
ParfumsSpray/dp/B004KBRJPE](http://www.amazon.com/Niurka-Marcos-Pheromones-ParfumsSpray/dp/B004KBRJPE) (25.11.2015)
- Bilde 1.4: <https://kvuckw.wikispaces.com/Radiob%C3%B8lger> (08.12.2015)
- Bilde 1.5: [https://uprepclaire.files.wordpress.com/2013/05/screen-shot-2013-05-06-at-8-
31-27-am1.png](https://uprepclaire.files.wordpress.com/2013/05/screen-shot-2013-05-06-at-8-31-27-am1.png)



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no