



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2020 30 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntesestudier av barkbilleferomonet ipsdienol

Synthetic studies of the bark beetle pheromone
ipsdienol

Karoline Nordli

Kjemi og bioteknologi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen på Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Først vil jeg takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm og doktor Simen Antonsen for denne erfaringen og for veldig god veiledning. Det har vært gøy å få være en del av deres gruppe, og jeg har lært masse av dere.

Takk til mine medstudenter, og spesielt til Amalie Teigen, for en fin tid både med masteroppgaven og gjennom studieløpet.

Takk til overingeniør Anne Gravidahl for bestilling av kjemikalier.

Til slutt vil jeg takke familie, kjæreste og venner for støtte gjennom studiet.

Ås, juni 2020

Karoline Nordli

Sammendrag

I denne oppgaven ble det forsøkt å utføre to ulike syntesestrategier for ipsdienol praktisk. Begge disse gir racemisk ipsdienol. Den første strategien ble utført flere ganger, der 2-metylbut-3-yn-2-ol ble dehydrert til 2-metylbut-1-en-3-yn. Dette trinnet var vellykket og ga utbytte på 46 %, men videre omdannelse til dilitiert 2-metylbut-1-en-3-yn og deretter 2-metyl-6-metylenokta-2-en-7-yn-4-ol var utfordrende. Flere parametere som temperatur og fukt eksponering ser ut til å tåle lite endring, og det er dermed konkludert med at strategien er sensitiv. Produktet 2-metyl-6-metylenokta-2-en-7-yn-4-ol ble kun isolert én gang, men i lavere utbytte og renhet enn i litteraturen. Den ble deretter redusert til målmolekylet ipsdienol.

Den andre syntesestrategien ble påbegynt og resultatene indikerer at den kan være vellykket så langt. Først ble 7-metyl-3-metylenokta-1,6-dien epoksidert til 2,2-dimetyl-3-(3-metylenpent-4-enyl)oksiran, der utbyttet ble estimert til 61 %. Videre ble denne forsøkt omdannet til 2-metyl-6-metylenokta-3,7-dien-2-ol og ^1H NMR-spekteret indikerer at denne er dannet. Opprensning av råoljen ville vært nødvendig for å fastslå dette.

I tillegg er fem syntesestrategier sammenlignet på teoretisk grunnlag. Disse ser alle ut til å være gode alternativer for syntese av ipsdienol. Tre av strategiene gir enantiomert ipsdienol og to av strategiene gir racemisk ipsdienol. De utføres på ett til fem trinn og utbyttet rapportert varierer mellom 11-60 %.

Grunnet nedstegning av laboratorier 11. mars på grunn av COVID-19, er den praktiske gjennomføringen blitt redusert og teorien blitt oppgradert.

Abstract

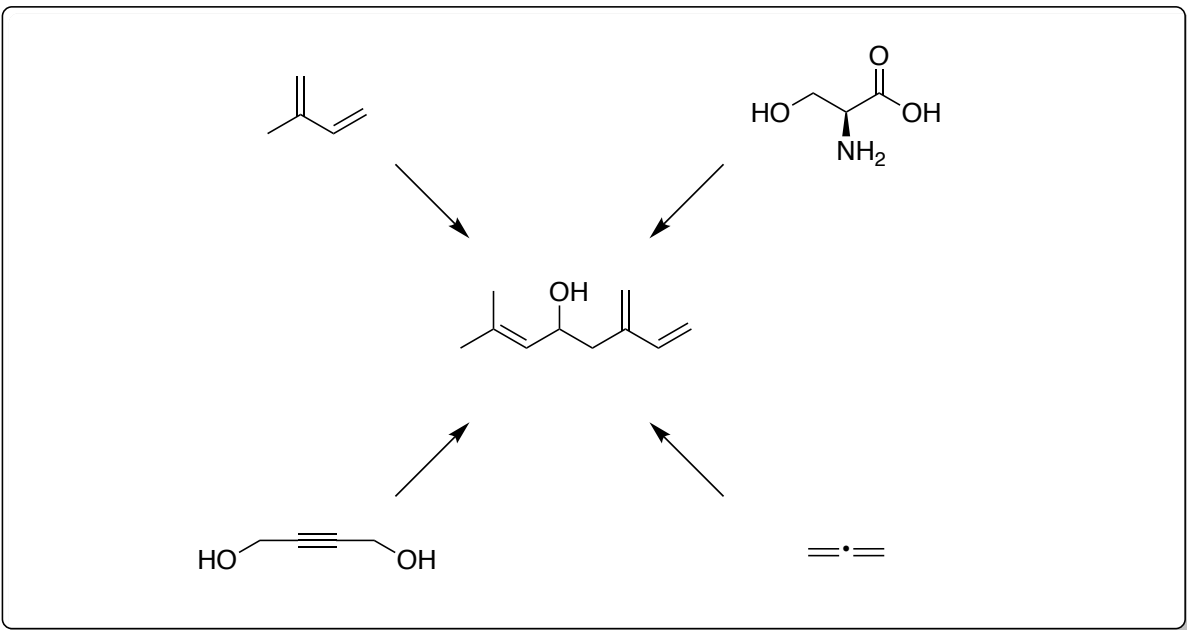
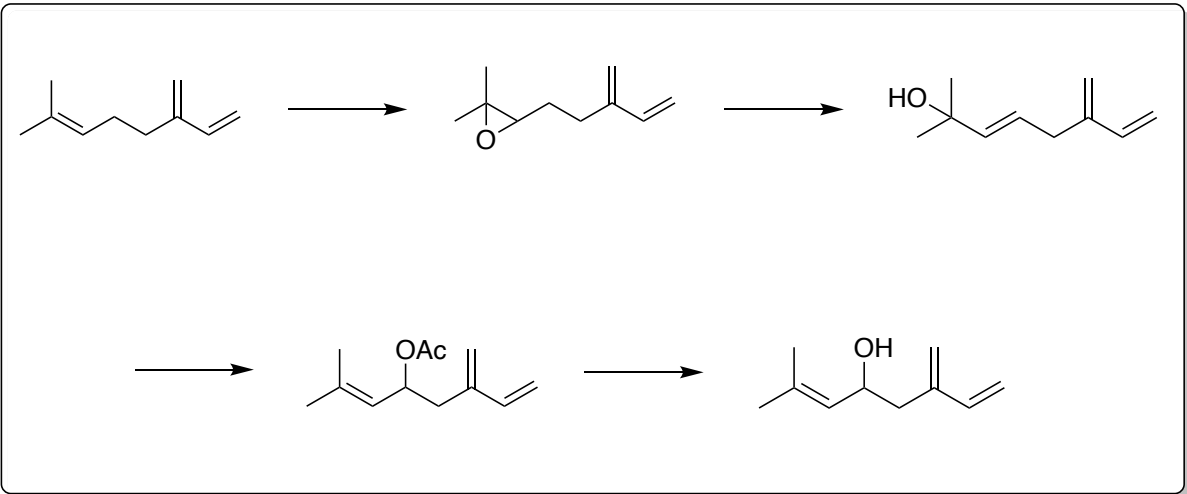
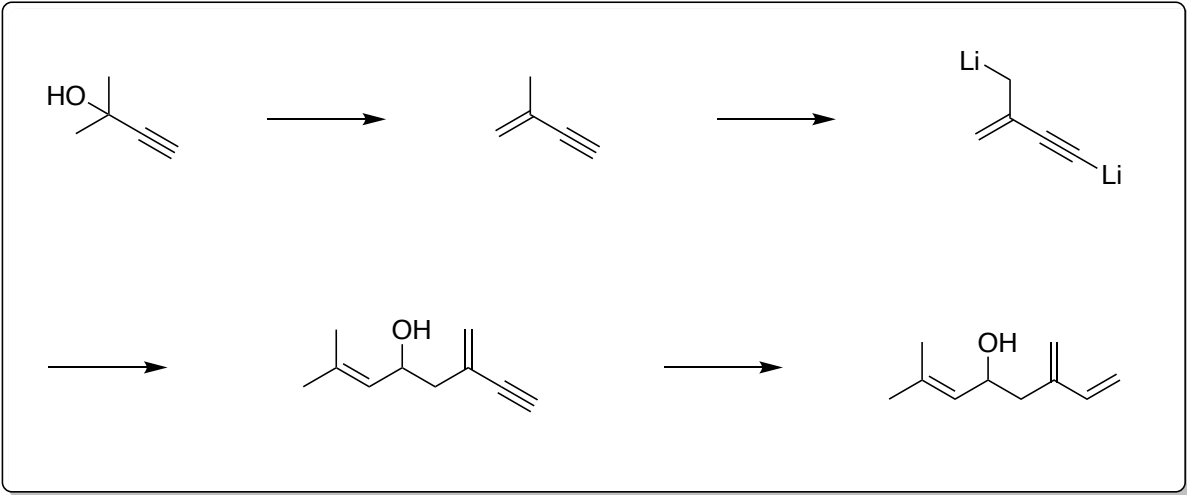
In this thesis, two different synthesis strategies of ipsdienol were attempted. Both of these gave racemic ipsdienol. The first strategy was performed several times, where 2-methylbut-3-yn-2-ol was dehydrated to 2-methylbut-1-en-3-yn. This step was successful and yielded 46 %, but further conversion to dilithiated 2-methylbut-1-en-3-yn and then 2-methyl-6-methyleneocta-2-en-7-yn-4-ol was challenging. Several parameters like temperature and exposure to moisture may seem to withstand little change, and therefore it is concluded that the strategy is sensitive. The product 2-methyl-6-methyleneocta-2-en-7-yn-4-ol was isolated once, but in lower yields and purity than stated in the literature. It was subsequently reduced to the target molecule, ipsdienol.

The second synthesis strategy was started and the results seem to be successful so far. First, 7-methyl-3-methyleneocta-1,6,-dien was epoxidated to 2,2-methyl-3-(3-methylpent-4-enyl)oxirane, where the yield was estimated to 61 %. Further, it was attempted to convert this to 2-methyl-6-methyleneocta-3,7-dien-2-ol and the ^1H NMR-spectrum indicates that the compound is formed. Purification steps would be necessary to determine this.

In addition, five synthesis strategies were compared on a theoretical basis. All of these seem to be good alternatives for synthesis of ipsdienol. Three of the strategies gives enantiomeric ipsdienol and two of the strategies gives racemic ipsdienol. They are performed in one to five steps and the yield reported varies between 11-60 %.

Due to the closing of laboratories on March 11th because of COVID-19, the practical implementation has been reduced and the theory has been upgraded.

Grafisk sammendrag



Forkortelser og trivialnavn

13(<i>R</i>)-HDP	13 <i>R</i> , 7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>E</i> ,16 <i>Z</i> ,19 <i>Z</i>)-13-hydroksydokosa-7,10,13,14,16,19-pentaensyre
α -pinen	2,6,6-trimetylbiyklo[3.1.1]hept-2-en
Acetyl-CoA	Acetylkoenzym A
β -myrcen	7-metyl-3-metylenokta-1,6-dien
Cis-verbenol	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,6,6-trimetylbiyklo[3.1.1]hept-3-en-2-ol
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAPP	Dimetylallyldifosfat
DME	Dimetoksyetan
DMF	Dimetylformamid
DMP tartrat	Bis(2,4-dimetyl-3-pentyl) tartrat
DMSO	Dimetylsulfoksid
GPP	Geranyldifosfat
HMG-CoA	3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA
HMPA	Heksametylfosforamid
IPP	Isopentenyldifosfat
Ipsdienol	2-metyl-6-metylenokta-2,7-dien-4-ol
Ipsenol	2-metyl-6-metylenokt-7-en-4-ol
LDA	Litiumdiisopropylamid
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Klorperoksybenzoyre
Malonyl-CoA	Malonylkoenzym A
TBSCl	Trimetylsilylklorid
THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-tetrametylpiperidin

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Sammendrag	II
Abstract	III
Grafisk sammendrag	IV
Forkortelser og trivialnavn	V
1. Introduksjon	1
1.1 Mål med oppgaven.....	1
1.2 Bakgrunn.....	1
1.3 Naturstoffer	3
1.4 Lipider og terpener.....	5
1.4.1 Monoterpenoider	7
1.4.2 Terpenbiosyntese.....	8
1.5 Semiokjemikalier	9
1.5.1 Feromoner	10
1.5.2 Allelokjemikalier.....	11
1.5.3 Feromonklasser hos insekter	11
1.6 Ipsdienol.....	12
1.7 Kjemisk bakgrunn.....	13
1.7.1 Omleiring av epoksider til allylalkoholer	13
1.7.2 Wittig-reaksjonen.....	15
1.7.3 Organometallisk kjemi	16
1.7.3.1 Allylborering	17
1.7.3.2 Palladium-katalysert krysskobling	19
1.7.4 Sigmatropisk omleiring	22
1.7.4.1 Claisen-omleiring	23
1.8 Tidligere synteser.....	25
1.8.1 Syntese av racemisk produkt via dilitiering	25
1.8.2 Syntese av racemisk produkt via omleiring av epoksid til allylisk alkohol.....	26
1.8.3 Syntese av enantiomert produkt via Wittig-reaksjonen	27

1.8.4 Syntese av racemisk og enantiomert produkt via allylborering	31
1.8.5 Syntese av enantiomert produkt via palladium-katalysert krysskobling.....	36
1.8.6 Syntese av racemisk produkt via Claisen-omleiringen	39
2. Resultater og diskusjon	42
2.1 Syntese av enyn 54	42
2.2 Forsøk på syntese av alkyn 57	42
2.3 Syntese av allylisk alkohol 60 via epoksid 58	45
3. Konklusjon og videre arbeid.....	48
4. Eksperimentelt	50
4.1 Generelt	50
4.2 Syntese av 2-metylbut-1-en-3-yn (54)	51
4.3 Forsøk på syntese av 2-metyl-6-metylenokt-2-en-7-yn-4-ol (57).....	52
4.4 Syntese av 2,2-dimetyl-3-(3-metylidempent-4-enyl)oksiran (58)	53
4.5 Syntese av 2-metyl-6-metylidenokta-3,7-dien-2-ol (60)	54
5. Referanser.....	55
6. Vedlegg.....	i

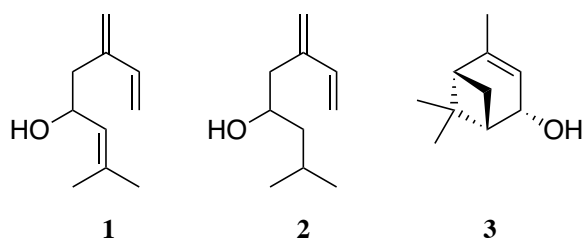
1. Introduksjon

1.1 Mål med oppgaven

Målet med oppgaven er å evaluere og sammenligne, og eventuelt modifisere, flere ulike syntesemetoder for monoterpenoidet ipsdienol. Hver av metodene evalueres hver for seg, der det fokuseres på fordeler og ulemper ved dem. I tillegg skal metodene sammenlignes for å vurdere hvorvidt de er godt egnet for produksjon i gram-skala. Her skal både kjemiske og praktiske hensyn tas. Ved å studere fordeler og ulemper kan dette videre føre til eventuelle modifikasjoner på metodene. Ideen er å finne en metode som kan brukes til produksjon.

1.2 Bakgrunn

Ipsdienol (**1**) er et aggregasjonsferomon som produseres av barkbiller i *Ips*-slekten.¹ *Ips*-slekten består av 37 ulike arter fordelt utover den nordlige halvkule, og alle disse produserer forbindelsen i ulike forhold av *R*- og *S*-enantiomerene.²⁻⁴ Forbindelsen ble identifisert i 1966 av Silverstein *et al.*¹, sammen med to andre aggregasjonsferomoner ipsenol (**2**) og *cis*-verbenol (**3**), vist i figur 1-1.



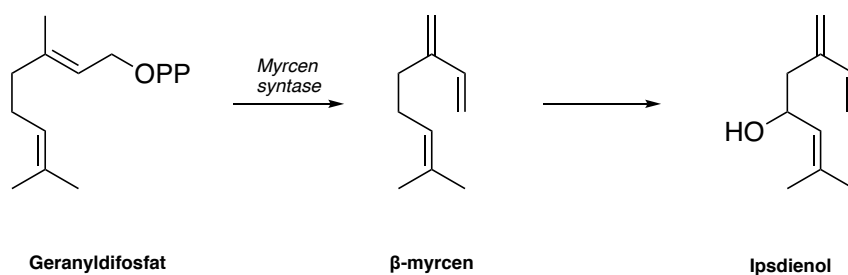
Figur 1-1. Feromonene ipsdienol (**1**), ipsenol (**2**) og *cis*-verbenol (**3**).

Utskillelse av feromonet fra én mannlig barkbille tiltrekker flere barkbiller som samles på bartrær. Disse samlingene fører videre til masseangrep på trærne.⁵ Ofte angriper de kun døde, døende eller skadde trær, men de kan også angripe friske trær, spesielt når populasjonene blir store. I disse tilfellene er dette skadelig for trærne og de kan bli drept. Barkbilleren kan altså være skadedyr for barskog.⁶ På grunn av dette er det nødvendig å utvikle strategier for kontrollering av skadedyrene. En utbredt metode er bruk av kjemiske insektmidler, men en

ulempe med disse midlene er deres bredspektrede biologiske aktivitet – de er giftige og skader også andre organismer i omgivelsene.⁷

En annen metode er nettopp bruk av aggregasjonsferomoner. De er både økologisk selektive, ikke giftige og effektive ved lave konsentrasjoner, samt kan de på lang sikt føre til en reduksjon av insektbestanden.⁸ Et eksempel på hvordan feromonene kan benyttes er ved å lokke billene inn i feller.⁹ Dette er en enkel, billig og mye brukt strategi. Enten kan dette gjøres med hensikt om å fjerne hanner eller hunner fra populasjonen som fører til forsinkelse i populasjonsveksten, eller for å drepe dem umiddelbart. At feromonene er lokalisert i feller skiller seg fra insektmidlene som sprøytes ut i luften. Et annet eksempel er «push-pull»-strategier. I slike tilfeller benyttes en kombinasjon av frastøtende semiokjemikalier ved avlingene og tiltrekkende semiokjemikalier i fellene.¹⁰

Tidligere har det vært trodd at mange barkbilleferomoner produseres i barkbiller fra vertstreforløpere som de får gjennom kostholdet. Dette kan for eksempel være β -myrcen, som har strukturell likhet med ipsdienol.¹¹ Senere har flere studier¹²⁻¹⁴ ført til et paradigmeskifte der det er bevist at flere feromoner syntetiseres *de novo*. Mest sannsynlig dannes ipsdienol, og andre barkbilleferomoner, gjennom mevalonsyrebiosynteseveien i billen slik som vist i skjema 1-1. Geranyldifosfat (GPP) dannes fra mevalonsyrebiosyntesen, som videre omdannes til β -myrcen. Til slutt konverteres denne til ipsdienol.⁴ Selve mevalonsyrebiosyntesen er vist i skjema 1-2.



Skjema 1-1. Biosyntese av ipsdienol via GPP og β -myrcen. Skjemaet er basert på referanse 4.

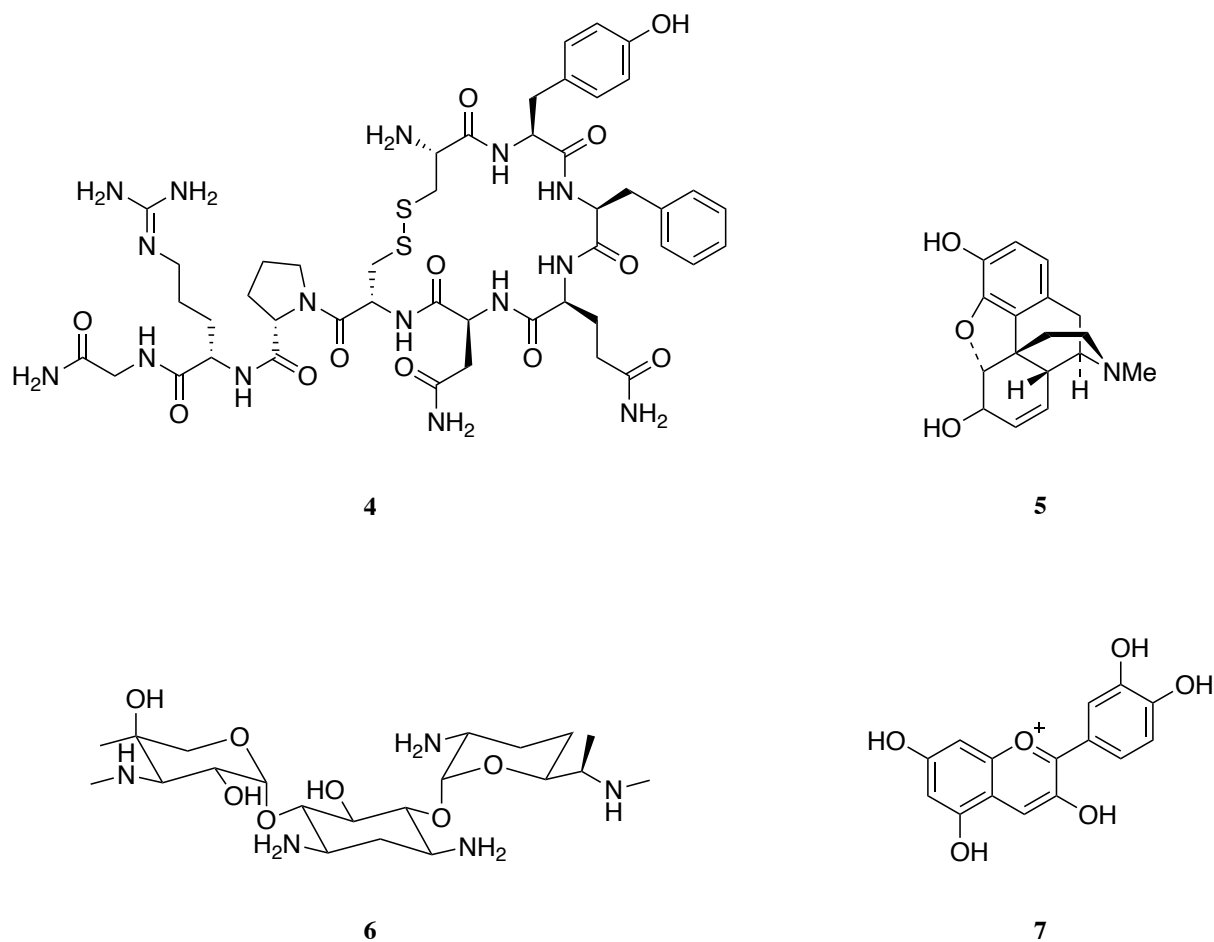
Det er tidligere utarbeidet flere ulike synteseveier for både racemisk^{5,15-26} og enantiomert^{24,27-36} ipsdienol, og et utvalg av disse er beskrevet mer detaljert i kapittel 1.8. Det er av interesse å syntetisere begge enantiomerene siden de kan ha ulik effekt på forskjellige *Ips*-arter - for noen arter kan den ene enantiomeren blokkere for den andre enantiomeren. Et eksempel er *Ips pini*

som benytter (*R*)-(-)-ipsdienol, og *Ips paraconfusus* som benytter enantiomeren (*S*)-(+)-ipsdienol.³⁷ Racemiske synteser er også interessant fordi det også finnes arter som ikke påvirkes av den ene enantiomeren, siden den er inaktiv. *Ips typographus* er et eksempel på det³⁸, og siden denne arten blant annet holder til i Norge er dette bakrunnen for at det i utgangspunktet er fokusert på racemiske synteser av ipsdienol i denne oppgaven. Eksemplene som er nevnt i dette avsnittet er forklart mer grundig i kapittel 1.6.

1.3 Naturstoffer

Naturstoffer er organiske forbindelser som dannes av levende organismer.³⁹ De er en kilde til både utgangsmaterialer og produkter, men også til inspirasjon til oppdagelse og utvikling av kommersielle syntetiske organiske forbindelser. De kan anvendes til flere ulike formål, deriblant pesticider og legemidler.^{40,41}

Naturstoffer deles inn i to hovedgrupper, primære og sekundære metabolitter. De primære metabolittene inngår i velkjente, generelle biosynteseveier som eksisterer i alle organismer. Disse metabolittene er fundamentale for alt som er levende. De sekundære metabolittene har derimot en mer begrenset distribusjon og eksisterer kun i spesifikke organismer.⁴² Mens de primære metabolittene har en biologisk effekt på egen organisme, har de sekundære metabolittene ofte biologisk effekt på andre levende organismer. De kan blant annet spille en rolle innen regulering av interaksjoner mellom planter, mikroorganismer og insekter.³⁹



Figur 1-2. Eksempler på naturstoffer, vasopressin (4), morfin (5), gentamicin C₁ (6) og cyanidin (7).

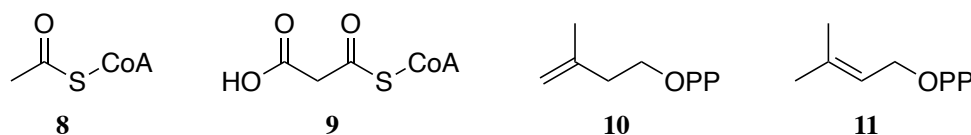
I figur 1-2 illustreres fire ulike naturstoffer. Vasopressin (4), også kalt antidiuretisk hormon, er et peptid og et hormon. Hormonet regulerer urinutskillelse med en antidiuretisk effekt på nyrene. Mangel på vasopressin fører til diabetes insipidus som gir økt vannlating og intens tørste.⁴³ Morfin (5) er et alkaloid, som vil si en nitrogenholdig forbindelse, og det fungerer ved at det binder til opioidreseptorer i hjernen. Dermed kalles det også et opioid, og det har virkning som et analgetikum og narkotikum. I tillegg er morfin mye brukt som forløper til derivater som kodein og heroin.⁴⁴

Gentamicin C₁ (6) er et aminoglykosid bestående av tre uvanlige aminosukker, som isoleres fra bakterien *Micromonospora purpurea*. Forbindelsen brukes som antibiotikum og har bred aktivitet mot mange gram-negative bakterier.⁴⁵ Cyanidin (7) er et flavonoid, nærmere bestemt antocyanidin, som har den spesifikke strukturen C6-C3-C6. Antocyanidiner bidrar til røde, blå og fiolette farger i for eksempel bær.⁴⁶

1.4 Lipider og terpener

Lipider er en underkategori av naturstoffer bestående av et mangfold organiske forbindelser som alle har til felles deres løselighetsegenskaper – de er løselige i upolare løsemidler og ikke løselige i vann.⁴⁷ Lipider omtales som hydrofobe eller amfipatiske og deles videre inn i åtte grupper basert på hvilken av to biokjemiske byggesteiner de syntetiseres fra. Seks av dem dannes gjennom karbanion-basert kondensasjon av tioester-enheter, som acetylkoenzym A (acetyl-CoA, **8**) og malonylkoenzym A (malonyl-CoA, **9**). De to gjenværende gruppene, prenollipider og sterollipider, dannes gjennom karbokation-basert kondensasjon av isopren-enheter, som isopentenylidifosfat (IPP, **10**) og dimetyllallyldifosfat (DMAPP, **11**).

Byggesteinene er vist i figur 1-3.⁴⁸



Figur 1-3. Forløperne acetyl-CoA (**8**), malonyl-CoA (**9**), IPP (**10**) og DMAPP (**11**).

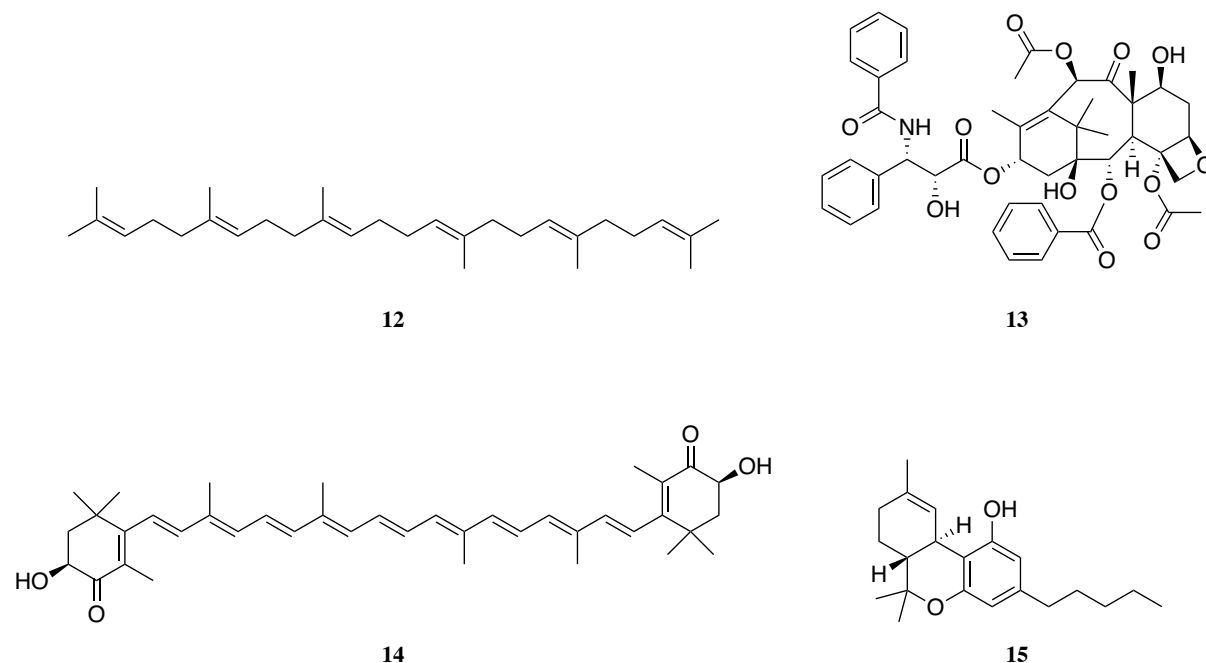
Begrepet «terpen» ble først brukt for forbindelser isolert fra terpentint i furu. Terpentint er en væske som destilleres fra harpiks, og består av hydrokarboner. Terpen var ment å referere til denne blandingen av hydrokarboner med molekylformel $C_{10}H_{16}$. I dag er terpener kjent som en utbredt gruppe naturstoffer med langt større variasjon i struktur, og i tillegg er de også funnet i alle levende systemer som bakterier, sopp, insekter og andre planter. De utgjør omlag 55% av alle kjente sekundære metabolitter.⁴⁹

Et annet velkjent begrep for disse forbindelsene er «terpenoider». I det daglige brukes disse om hverandre, men i følge IUPAC defineres begrepene terpener og terpenoider ulikt.

Terpener er hydrokarboner bygd opp av isopren-enheter, mens terpenoider er derivater av hydrokarbonene som inneholder funksjonelle grupper i tillegg, ofte oksygenholdige.⁵⁰

Terpener kategoriseres som en type lipider, siden de er hydrokarboner. Allikevel viker de fra andre lipider, som for eksempel fettsyrer, på grunn av deres forløp. Det er nettopp deres oppbygning av isopren-enheter som definerer dem. Disse isopren-enhetene har et skjelett med fem karboner, som vist i figur 1-3, og bindes som regel sammen fra hode til hale. Dette er utgangspunktet for terpeners skjelett med C_{5n} antall karboner, som gir opphav til terpenene

monoterpener (C_{10}), sesquiterpener (C_{15}), diterpener (C_{20}), triterpener (C_{30}) og tetraterpener (C_{40}). Terpener og deres derivater har mange nyttige funksjoner og kan benyttes som aroma, smak, pigmenter, rusmidler, hormoner og feromoner, samt til terapeutisk bruk som cellegift, antimikrobielle midler, antiviralia og anti-inflammatoriske midler.⁴⁹



Figur 1-4 Terpenoidene squalen (12), paclitaxel (13) astaxanthin (14) og THC (15).

I figur 1-4 er det illustrert fire ulike terpenoider. Squalen (12) er et triterpen og er forløperen til andre triterpener og steroider. Originalt har forbindelsen blitt isolert fra hailever.⁵¹

Paclitaxel (13) er et diterpenoid isolert fra barken på stillehavsbarrkorn, *Taxus brevifolia*.

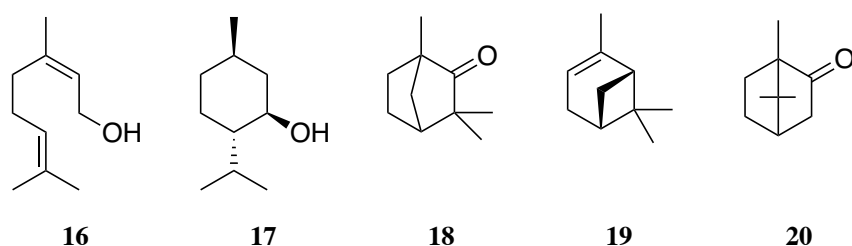
Forbindelsen er en type cellegift som benyttes mot flere ulike krefttyper som for eksempel brystkreft og eggstokkreft.⁴⁹

Astaxanthin (14) er et tetraterpenoid, også kalt karotenoid, og eksisterer vanligvis i marine dyr som krepsdyr, skalldyr og laks. Forbindelsen sørger for den rosa-røde fargen til dyrene.⁵²

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC, 15) er et meroterpenoid, nærmere bestemt terpenfenol, som vil si at bare deler av forbindelsen er et terpenoid. THC er et cannabinoid isolert fra *cannabis*-planter og er det mest psykoaktive stoffet i rusmiddelet cannabis.⁵³

1.4.1 Monoterpenoider

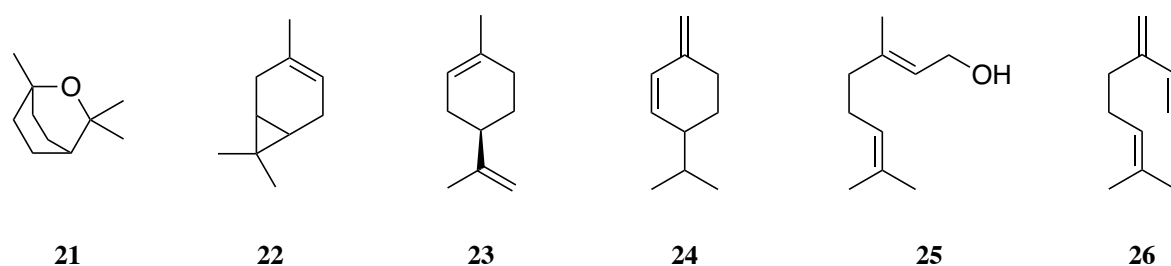
Monoterpenoider har et skjelett med ti karboner og kan enten være asykliske, monosykliske eller bisykliske. Det fins 38 distinkte skjelettklasser, og noen av dem er vist i figur 1-5. Nerol (**16**) er asyklisk, mentol (**17**) er monosyklisk, mens fenchon (**18**), α -pinen (**19**) og kamfer (**20**) er bisykliske.⁵⁴



Figur 1-5. Monoterpen-klasser eksemplifisert med nerol (**16**), mentol (**17**), fenchon (**18**), α -pinen (**19**) og kamfer (**20**).

Mange monoterpenoider finnes i eteriske oljer isolert fra planteriket. Disse oljene er hydrofobiske og flyktige, og er dermed godt egnet som parfyme og i aromaterapi.⁴⁹

Eksempler på blomster som produserer unike eteriske oljer er *Rosa* spp., *Jasminum sambac* og *Polyanthes tuberosa*, og det er sammensetningen i oljene som gir deres karakteristiske lukt. Andre eksempler på planter som inneholder eteriske oljer er peppermynte (*Mentha x piperita*), salvie (*Salvia officinalis*), ingefær (*Zingiber officinale*), spisskummen (*Cuminum cyminum*) og sitrus-slekten (*Citrus* sp.). I figur 1-6 vises noen monoterpenoider som finnes i disse oljene. Eukalyptol (**21**) finnes blant annet i salvie og peppermynte, δ -3-karen (**22**) finnes i sitrusfrukten pomelo, d-limonen (**23**) finnes i appelsiner, β -fellandren (**24**) finnes i ingefær og geraniol (**25**) finnes i roser.⁵⁵⁻⁵⁷

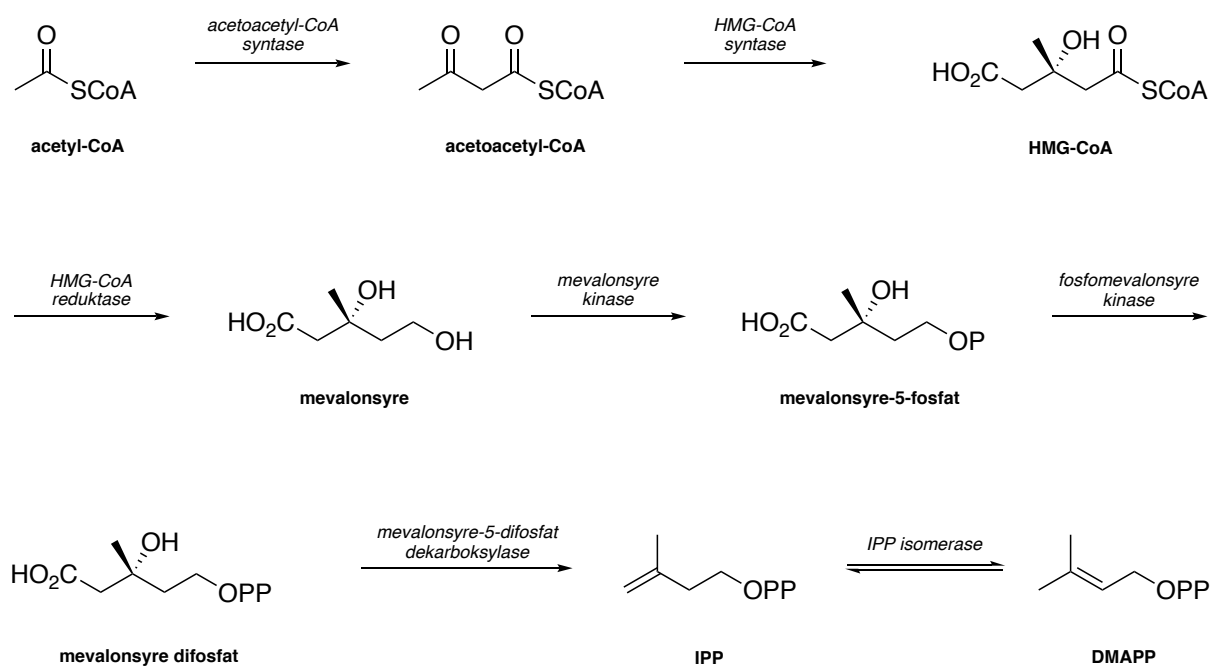


Figur 1-6. Eksempler på monoterpenoider som finnes i eteriske oljer, eukalyptol (**21**), δ -3-karen (**22**), d-limonen (**23**), β -fellandren (**24**), geraniol (**25**) og β -myrcen (**26**).

Et annet eksempel på et monoterpen er β -myrcen (**26**), vist i figur 1-6. Forbindelsen finnes naturlig i en rekke planter, for eksempel kryptimian, sitrongress, anis og furu. β -myrcen har flere anvendelser, og siden forbindelsen anses som trygg brukes den for eksempel som tilsetningsstoffer i mat eller til å produsere smaker som mentol, geraniol, nerol og linalool. I tillegg anvendes β -myrcen til å lage legemidler, kosmetikk, polymerer og vitaminer.⁵⁶

1.4.2 Terpenbiosyntese

Terpener biosyntetiseres gjennom to ulike biosynteseveier. Enten gjennom mevalonsyrebiosyntesen eller metylerytritolfosfatbiosyntesen, også kalt MEP biosyntesen, som er mevalonsyre-uavhengig. Mevalonsyrebiosyntesen er vist i skjema 1-2, og den starter med 2 molekyler acetyl-CoA som gjennomgår en claisen-kondensasjon og danner acetoacetyl-CoA. Videre omdannes denne til HMG-CoA via en stereospesifikk aldol-kondensasjon. HMG-CoA reduseres til mevalonsyre, som videre fosforyleres to ganger på den primære alkoholen, til mevalonsyre difosfat. Denne forbindelsen har et skjelett på seks karboner, og må dermed dekarboksyleres for å danne IPP og DMAPP. Dette beskriver biosyntesen for eukaryoter. For å danne monoterpener kondenseres IPP og DMAPP til GPP.⁵⁸



Skjema 1-2. Mevalonsyrebiosynteseveien for eukaryoter. Skjemaet er basert på referanse 58.

Når det gjelder feromoner er det gjort flere studier på hvordan de biosyntetiseres, og det er bevist at de fleste barkbilleferomoner syntetiseres *de novo*.⁴ Ivarsson *et al.*¹² rapporterte i 1993 at en enzyminhibitor, compactin, inhiberte HMG-CoA reductase som er et enzym som inngår i biosyntesen vist i skjema 1-2. Dette førte til at barkbillene produserte 70% mindre ipsdienol, som var et indirekte bevis på at ipsdienol produseres gjennom mevalonsyrebiosyntesen i barkbillen, og ikke gjennom hydroksylering av vertstreforløpere som β -myrcen. I 1995 utførte Seybold *et al.*¹³ en studie som viste at radiomerket ¹⁴C-acetat ble omdannet til ipsdienol i billen, som var direkte bevis på *de novo* biosyntese. De oppdaget også at hunnene av samme art ikke produserte ipsdienol, verken merket eller umerket. Denne teorien ble også bekreftet av Martin *et al.*¹⁴ som i 2003 rapporterte at GPP omdannes til β -myrcen. Det er vesentlig siden det forklarer opphavet til β -myrcen, som er forløperen til ipsdienol.

Biosyntesen av ipsdienol kan være nyttig å studere siden den kan bidra til å utvikle nye strategier for kontroll av barkbillene. Det er blant annet arbeidet med å sammenligne lignende vev i ulike arter for å identifisere potensielle mål. Dette kan for eksempel være feromonproduksjonen i barkebillen, siden denne metabolske veien kan involvere unike prosesser som kan angripes. Med slik kunnskap kan det være mulig å utvikle artsspesifikke toksiner.⁵⁹

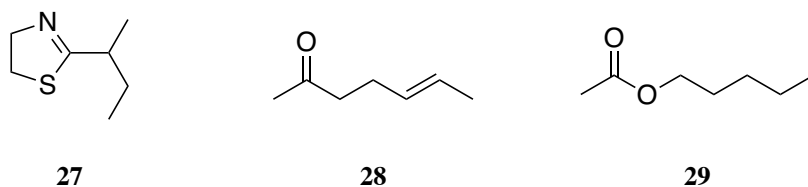
1.5 Semiokjemikalier

I tillegg til visuell og auditiv kommunikasjon eksisterer også kommunikasjon gjennom kjemiske forbindelser. Disse forbindelsene kalles semiokjemikalier og er flyktige signaler som sendes fra en organisme som ønsker å påvirke en annen organismes oppførsel. Semiokjemikalier deles inn i to klasser, de intraspesifikke som sendes mellom individer av samme art, og de interspesifikke som sendes mellom individer fra ulike arter. Slik kommunikasjon er vesentlig for sanking av mat, beskyttelse eller reproduksjon, og den bidrar til effektiv informasjonsoverføring.⁶⁰

Ofte benyttes semiokjemikalier i insekt-insekt-interaksjon eller plante-insekt-interaksjon. I plante-insekt-interaksjon fungerer vertsplantene som regel som en eller flere ulike ressurser for insekter. Enten som fôringssted, parringssted, sted for å legge egg eller refugium.¹⁰ Ellers

finnes det også eksempler der semiokjemikalier benyttes av andre organismer - alt fra mikroorganismer som sopp, til større dyr som fisk og slanger.⁶¹

Et eksempel på et pattedyr som skiller ut semiokjemikalier er husmus, (*Mus musculus domesticus*). Gnagere har utviklet luktesansen som en viktig kommunikasjonsform grunnet nattlige aktivitet og mørke omgivelser. I urinen til mannlige husmus er det identifisert to forbindelser som fremmer aggresjon mellom hannene. Et av dem, 2-butan-2-yl-4,5-dihydro-1,3-tiazol (**27**), er illustrert i figur 1-7. Det er også funnet forbindelser i urinen til voksne hunner som er komponenter i et feromon som forsinket puberteten hos unge hunner. To av disse er vist i figur 1-7, (*E*)-hept-5-en-2-on (**28**) og pentylacetat (**29**).⁶²



Figur 1-7. Eksempler på semiokjemikalier i urin hos husmus.

1.5.1 Feromoner

Feromoner er semiokjemikalier med den spesifikke funksjonen at de kommuniserer mellom individer av samme art. De fungerer ved å påvirke sentralnervesystemet, og det gjøres på to ulike måter. Dermed deles feromoner inn i to klasser avhengig av om endringen av oppførselen skal være umiddelbar eller forsinket. «Releasers» fremkaller umiddelbar oppførselsendring, mens «primers» forårsaker en fysiologisk endring i dyret som videre fører til oppførselsendring, og dette tar dermed lenger tid. Et eksempel på et «primer»-feromon er et som dronningbien sender ut for å kontrollere arbeiderne sine. Feromonet forhindrer eggstokker å utvikle seg hos arbeiderne slik at de ikke kan få barn, samtidig som det skal inhibere aktivitet som oppfostrer andre dronningbier.⁶¹

Feromoner kan sammenlignes med hormoner. De fungerer begge som signalstoffer, men forskjellen er at feromoner produseres som regel i eksokrine kjertler, mens hormoner produseres i endokrine kjertler. Det resulterer i at feromonene når ut i luften og kan på den

måten påvirke andre individer, mens hormoner sendes internt i individet og påvirker dermed eget individ.⁶¹

1.5.2 Allelokjemikalier

De semiokjemikaliene som er interspesifikke kalles allelokjemikalier, og deles inn i undergruppene allomoner, kairomoner og synomoner. Allomoner er de signalstoffene som er fordelaktige for senderen, men ikke for mottakeren. Kairomoner er fordelaktige for mottakeren, men ikke for senderen, mens synomoner er fordelaktige for begge de involverte individene.

Allomoner kan være giftige og virke avskrekkende på mottakeren. Virkningene som er ønskelig å oppnå kan være å orientere insekter vekk fra planter, starte eller øke hastighet på bevegelse, inhibere biting, forhindre spising eller forhindre legging av egg. Siden kairomoners funksjon er motsatt av allomoners, så kan også virkningene av dem være motsatt av de beskrevet over. Synomoner kan for eksempel benyttes av blomster som sender dufter mot pollinerende insekter. Et annet eksempel er planter som er infisert av skadedyr som sender ut stoffer som rekrutterer naturlige fiender av skadedyret.¹⁰

Kommunikasjon gjennom kjemiske forbindelser kan også føre til utnyttelse av feromonsystemer. Et eksempel på det er billen *Helluomorphoids texanus* som klarer å følge de kjemiske stiene som maurene *Neivamyrmex pilosus* legger, og som produserer allomoner som virker avskrekkende på maurene slik at de ikke angriper. Slik kan billen leve i maurkolonier og leve av maurlarver.⁶⁰

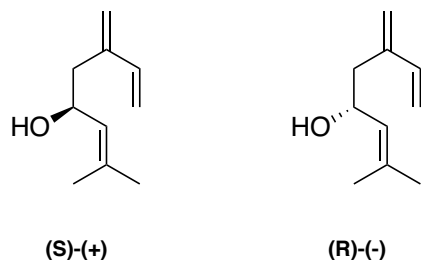
1.5.3 Feromonklasser hos insekter

Feromoner er delt inn i ulike klasser basert på hva slags funksjon de har. Noen av disse klassene er aggregasjonsferomoner, alarmferomoner, seksualferomoner, sporferomoner og rekrutteringsferomoner.⁶⁰

Aggregasjonsferomoner har den funksjonen at de tiltrekker seg individer av begge kjønn, og de tas i bruk for å samle en gruppe insekter til for eksempel et forsted. Alarmferomoner varsler andre individer om en fare eller trussel, og det anses som det nestmest anvendte feromonet, etter seksualferomoner. Seksualferomoner initierer interaksjon mellom kjønnene, og ofte er det hunnene som sender til hannene for å finne seg en parringspartner. Sporferomoner produseres for å guide andre individer til en lokasjon lenger unna. Denne lokasjonen kan for eksempel være en matkilde. Disse feromonene har enten rekrutteringseffekt eller orienteringseffekt, og de brukes blant annet av maur. Rekrutteringsferomoner brukes av sosiale insekter til å holde orden og til å rekruttere andre individer. Grunner til rekruttering er mat, nytt terreng og til å angripe fiender.^{10,61}

1.6 Ipsdienol

Ips-slekten går under orden *Coleoptera*, familie *Curculionidae*, underfamilie *Scolytinae* og stamme *Ipini*, og denne slekten består av barkbiller som produserer ipsdienol. Ipsdienol har ett kiralt karbon, som gir opphav til to enantiomerer, vist i figur 1-8. I tillegg har forbindelsen tre dobbeltbindinger, som gjør at et mer passende navn ville vært ipstrienol.



Figur 1-8. De to enantiomerene (S)-(+)-ipsdienol og (R)-(-)-ipsdienol.

Selv om alle de ulike artene produserer ipsdienol, er det stor variasjon i mengde og sammensetning av enantiomerer både innen hver art og mellom artene. Variasjonen er også stor mellom ulike geografiske områder.⁶³ I 1989 rapporterte Miller *et al.*⁶³ en studie der de så på variasjonen i produksjon av feromonet både innad en populasjon, men også mellom ulike populasjoner i arten *Ips pini*. *Ips pini* holder til i Nord-Amerika, og i denne studien ble det valgt populasjoner fra New York, California, sørøstlig British Columbia og sørvestlig British

Columbia. Resultatene viste stor variasjon i mengde ipsdienol produsert innad i populasjonen og mellom populasjonene. Det samme gjaldt enantiomer-sammensetningen.

I tillegg til denne variasjonen, varierer også barkbillenes respons på de ulike enantiomerene. *Ips pini* i California tiltrekkes (*R*)-(-)-ipsdienol, men frastøter seg (*S*)-(+)-ipsdienol. *Ips paraconfusus* i samme stat produserer hovedsaklig (*S*)-(+)-ipsdienol, og har også motsatt respons til enantiomerer. Siden disse to artene lever i samme område fungerer enantiomerene som aggregasjons-inhiberende allomoner på hverandre.³⁷

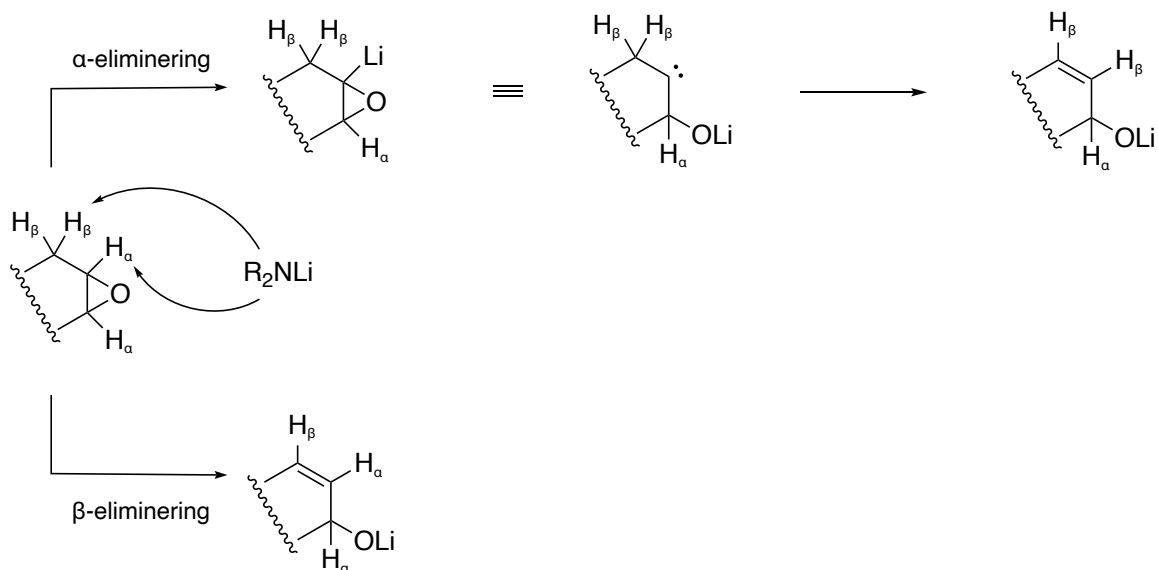
Det finnes også eksempler på *Ips*-arter der hvor den ene enantiomerer er inaktiv. Den europeiske barkbillen, *Ips typographus*, holder til i Eurasia (dermed også i Norge) og anses som en av de største skadedyrene for grantrær her.⁶⁴ Denne arten både produserer og responderer på (*R*)-(-)-ipsdienol, mens den ikke påvirkes av (*S*)-enantiomerer.³⁸

1.7 Kjemisk bakgrunn

1.7.1 Omleiring av epoksider til allylalkoholer

En metode for omleiring av epoksider til allylalkoholer er ved hjelp av litiumamider, som fungerer som sterke baser. Rickborn og Thummel⁶⁵⁻⁷⁰ har rapportert flere studier på base-indusert omleiring av epoksider. I 1970 rapporterte de en studie der deuterium-merking ble brukt til å bestemme stereokjemien til reaksjonen mellom litiumdietylamid og substituert sykloheksenoksid. Resultatet viste at omleiringen var en β -*syn*-eliminering.⁶⁶

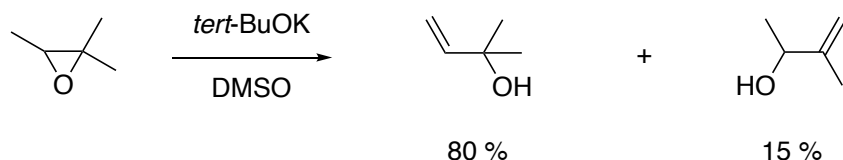
Ramirez og Collum⁷¹ har rapportert en studie på α - og β -eliminering med litiumdiisopropylamid (LDA) løst i to ulike ligander. LDA og ligandene dannet et kompleks sammen med epoksidet. Et dimert LDA-kompleks resulterte i en α -eliminering, mens et monomert LDA-kompleks resulterte i en β -eliminering. I skjema 1-3 er det illustrert mekanismene for α - og β -eliminering.



Skjema 1-3. Mekanisme for α - og β -eliminering ved omleiring av epoksid til allylisk alkohol. Skjemaet er basert på referanse 71.

Det er utført studier på hva slags påvirkning struktur på epoksidet og løsemiddel har på base-katalysert isomerisering av sykloentenoksid og sykloheksenoksid. Morgan og Gajewski⁷² benyttet deuterium-merking på sykloentenoksid til å bestemme mekanismen til omleiringen i ulike løsemidler med LDA. De fant at α -eliminering skjer i upolare løsemidler, som dietyler eller benzen, mens at forbindelsen gjennomgikk β -eliminering i løsemiddelet HMPA, som er et polart løsemiddel. Det rapporteres også at LDA har en sterisk effekt, som er av interesse.

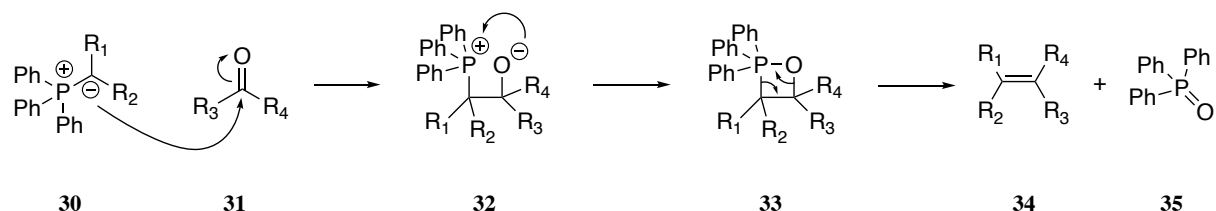
Price og Carmelite⁷³ har rapportert en annen syntese for omleiringen der det benyttes *tert*-BuOK som katalysator. Trimetyletylenoksid, som er et trisubstituert epoksid, ble omdannet til 80 % α,α -dimetylallylalkohol og 15 % α,β -dimetylallylakohol med *tert*-BuOK i DMSO. Dette er illustrert i skjema 1-4.



Skjema 1-4. Omleiring av trisubstituert epoksid til tertiæralkohol med høyt utbytte. Skjemaet er basert på referanse 73.

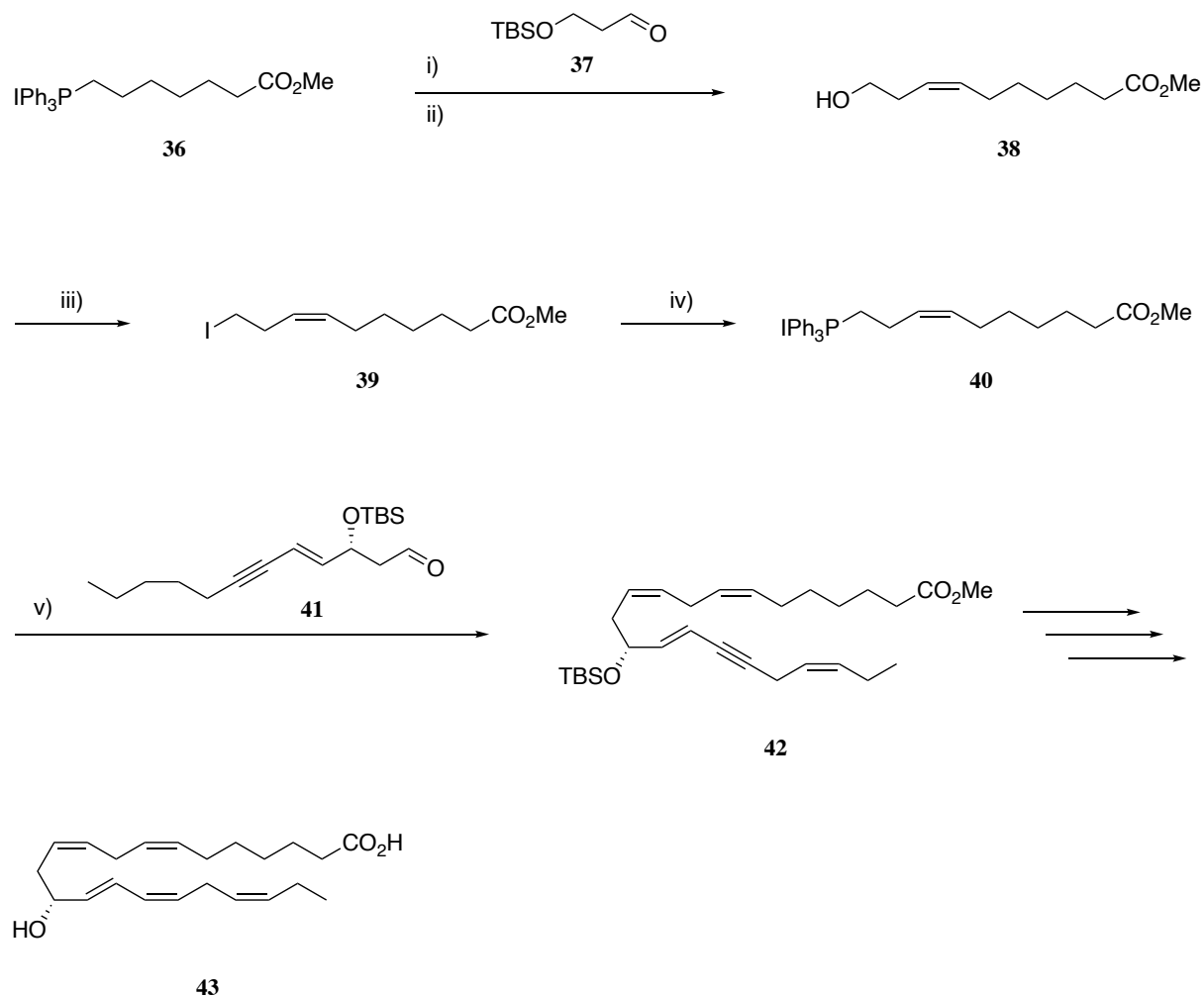
1.7.2 Wittig-reaksjonen

Wittig-reaksjonen er en mye brukt reaksjon for å danne C=C-bindinger fra karbonyl-grupper i aldehyder eller ketoner (**31**). Det var Georg Wittig som rapporterte reaksjonen i 1954, og i 1979 vant han nobelprisen i kjemi for dette.⁷⁴ Mekanismen for reaksjonen er vist i skjema 1-5.



Skjema 1-5. Mekanismene for Wittig-reaksjonen. Skjemaet er basert på referanse 75.

Reaksjonen involverer et trifenylfosfoniumylid (**30**), også kalt Wittig-reagens. Et ylid er en netto nøytral dipolar forbindelse som har et negativt ladd atom direkte koblet til et positivt ladd heteroatom. I Wittig-reagenser har fosfor-atomet positiv ladning, mens karbonet det har kobling til har negativ ladning. Karbanionet reagerer inn mot karbonet i karbonyl-gruppen, siden karbonyl-gruppen fungerer som en elektrofil. Det dannes dermed en ny negativ ladning på oksygenet og betainet **32** dannes. Den heterosykliske fireringen, oksafosfetan (**33**), som følger av dette, vil eliminere den svært stabile forbindelsen trifenylfosfinoksid (**35**) samtidig som alkenet **34** dannes. Denne bindingen mellom oksygenet og fosfor gjør reaksjonen irreversibel grunnet fosfors sterke affinitet til oksygen.⁷⁵



Skjema 1-6. Deler av syntesen for 13(R)-HDPA (**43**) med to Wittig-reaksjoner. Reaksjonsbetingelser: i) NaHMDS, THF, HMPA, -78 °C, så **37**, -78 °C - rt, 1,5 t; ii) CSA, MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C - rt, 1,5 t; iii) PPh₃, I₂, imidazol, CH₂Cl₂, 50 min; iv) PPh₃, MeCN, Δ, 12 t; v) NaHMDS, THF, HMPA, **41**, -78 °C, 1 t, oppvarming til 0 °C. Skjemaet er basert på referanse 50. Skjemaet er basert på referanse 76.

I 2016 rapporterte Hansen og medarbeidere⁷⁶ en syntese for fettsyren 13(R)-HDPA (**43**). I syntesen ble Wittig-reaksjonen benyttet to ganger, vist i skjema 1-6. En Wittig-reaksjon mellom Wittig-reagensen **36** og aldehydet **37** ble utført for å danne alkoholen **38**. Forbindelse **38** ble benyttet til å danne en ny Wittig-reagens **40** via forbindelse **39**. Denne reagerer så med aldehydet **41**, i en ny Wittig-reaksjon, og danner forbindelsen **42**. Fettsyren 13(R)-HDPA dannes som sluttprodukt.

1.7.3 Organometallisk kjemi

Organometalliske forbindelser vil si forbindelser som inneholder binding mellom et organisk karbon og et metall. Under metaller inngår alkalimetaller, jordalkalimetaller,

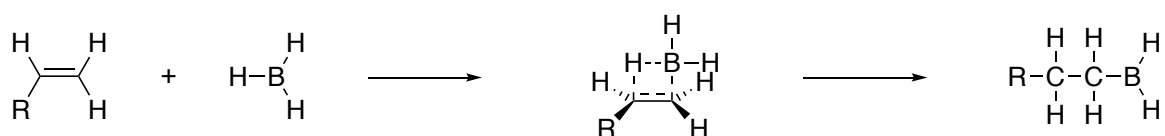
innskuddsmetaller og halvmetaller. Disse forbindelsene er vesentlige innen organisk syntese siden de bidrar til å enkelt utføre reaksjoner som ellers ville vært nærmest umulige.⁷⁷

I noen tilfeller kan organometalliske forbindelser benyttes som katalysatorer, og da trengs de kun i små mengder relativt til reaktantene fordi de selv ikke brukes opp. Dette bidrar til grønn kjemi.⁷⁷

Organometalliske forbindelser er viktige for dannelse av karbon-karbon-bindinger. Metaller har lavere elektronegativitet enn karbonet det er bundet til, og dermed fungerer forbindelsen som en nukleofil. På grunn av denne egenskapen vil karbonet reagere med elektrofile karboner i karbonyl-grupper.⁷⁸

1.7.3.1 Allylborering

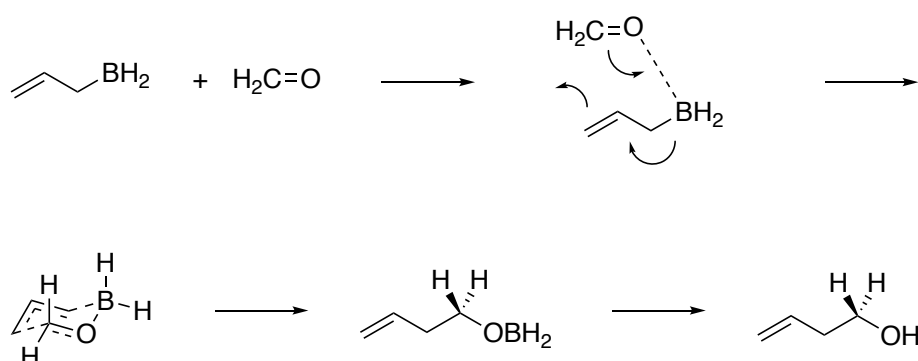
Bor er et halvmetall og kan inngå i organiske forbindelser og danne organoboraner. En reaksjon der bor inngår er hydroborering, som vil si addering av en H-B-binding til et alken. Dette var det H. C. Brown som oppdaget og oppdagelsen var revolusjonerende siden det ga opphav til en ny metode for dannelse av organoboraner. Det ga Brown nobelprisen i kjemi i 1979 for hans arbeid med bor-kjemi.⁷⁹ Hydroborering er vist i skjema 1-7, med overgangsfase.



Skjema 1-7. Hydroborering med overgangsfase. Skjemaet er basert på referanse 79.

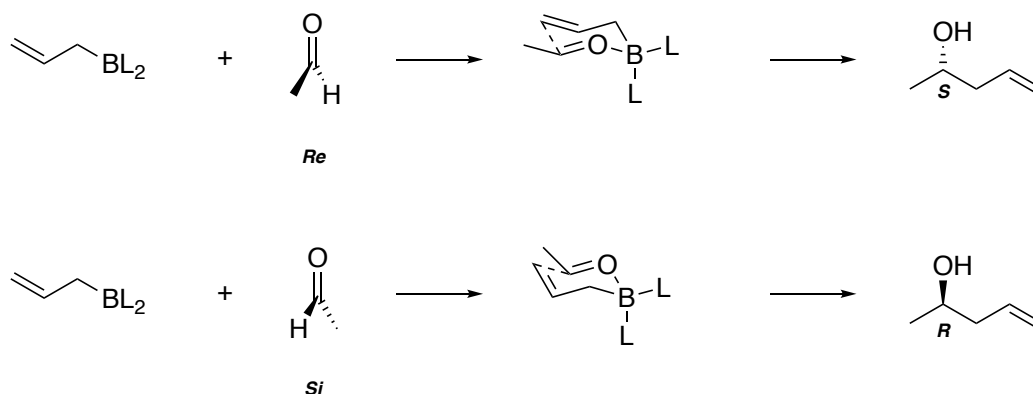
I tillegg arbeidet Brown med blant annet å allylere forbindelser ved hjelp av bor gjennom allylborering. Allylboraner er nukleofile og veldig reaktive, og adderes enkelt til karbonet i karbonyl-grupper som aldehyder og ketoner.⁸⁰ Disse reagensene reagerer på lignende måte som Grignardreagenser, men forskjellen er at allylboraner er mindre reaktive. Dette skyldes at elektronegativitetsforskjellen mellom karbon og bor er mindre enn mellom karbon og magnesium. Skjema 1-8 viser mekanismen til allylborering der det dannes karbon-karbon-binding og kiralt karbon. Bor binder seg til oksygenet, via allylisk omleiring om en seksleddet

overgangstilstand. Gjennom oksidasjon omdannes til slutt oksygenet til alkohol.²⁴ Reaksjonen skjer mellom allylboran og formaldehyd.⁸¹



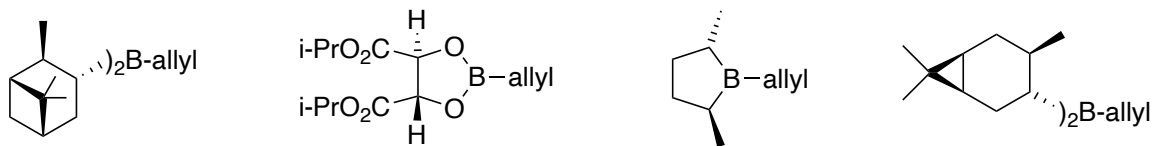
Skjema 1-8. Mekanisme mellom allylboran og formaldehyd, med seksleddet overgangstilstand. Skjemaet er basert på referanse 81.

Kirale allylboreringer er også rapportert.^{80,82} Ved å benytte kirale allylboraner er det mulig å danne asymmetriske karbon-karbon-bindinger, og dette er en mye brukt metode siden allylboraner har høy stereoselektivitet sammenlignet med andre allyl-metall-forbindelser.⁸³ Aldehyder har to sider, *Re* eller *Si*. For at i hovedsak én enantiomer skal dannes, må aldehydet angripes av allylboranet på samme side. I skjema 1-9 er det illustrert hvordan angrep av de to ulike sidene gir hver sin *R*- og *S*-enantiomer.⁸⁴



Skjema 1-9. Illustrasjon av asymmetrisk allylboring. Skjemaet er basert på referanse 84.

For at allylboranet skal angripe selektivt på én side av aldehydet må bor i allylboranet være bundet til kirale ligander. Der hvor ligandene ikke er kirale, angripes begge sidene av aldehydet, og det fås racemiske produkter. Når ligandene er kirale er overgangsstrukturene diastereomeriske og dermed vil produktene dannes i ulike mengder. Eksempler på kirale ligander er vist i skjema 1-10.⁸⁴

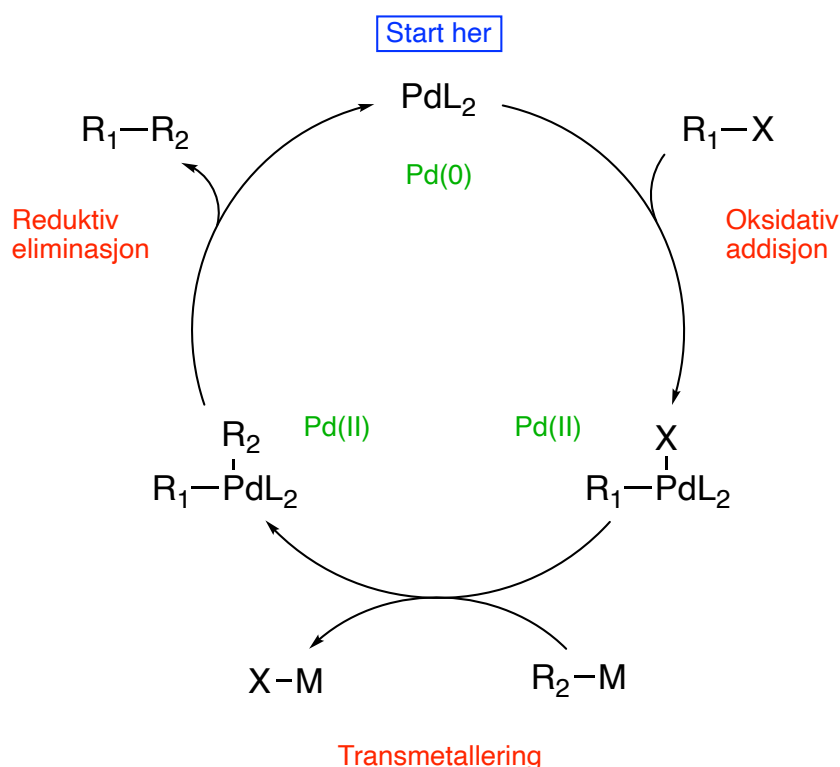


Skjema 1-10. Ulike kirale ligander som kan benyttes i asymmetrisk allylboring. Skjemaet er basert på referanse 84.

1.7.3.2 Palladium-katalysert krysskobling

Palladium er et innskuddsmetall som fungerer som en katalysator i en rekke ulike reaksjoner. På grunn av dette, sammen med antallet ulike funksjonelle grupper som kan inngå i reaksjoner og grunnstoffets egenskap med god kjemo- og regioselektivitet, er palladium mye anvendt.⁸⁵

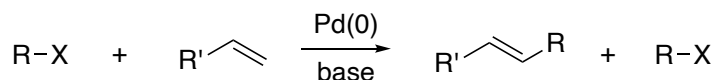
Palladium-katalyserte krysskoblingsreaksjoner vil si reaksjoner der to fragmenter reagerer sammen til å bli et molekyl ved hjelp av en palladium-katalysator. I tillegg er fragmentene initielt bundet til hver sin aktiveringsgruppe. Disse aktiveringsgruppene vises i skjema 1-11 som X og M. X kan typisk være halogener, som jod, brom eller klor, eller triflat. M er et metall fra hovedgruppen, og det er denne organometalliske forbindelsen som varierer blant de mest kjente palladium-katalyserte krysskoblingsreaksjonene. Noen av de mest brukte metallene er magnesium, sink, tinn, kobber og bor. Palladium-forbindelsen er et kompleks der palladium er bundet til ligander, L.⁸⁵



Skjema 1-11. Generell illustrasjon av palladium-katalysert krysskobling. Skjemaet er basert på referanse 85.

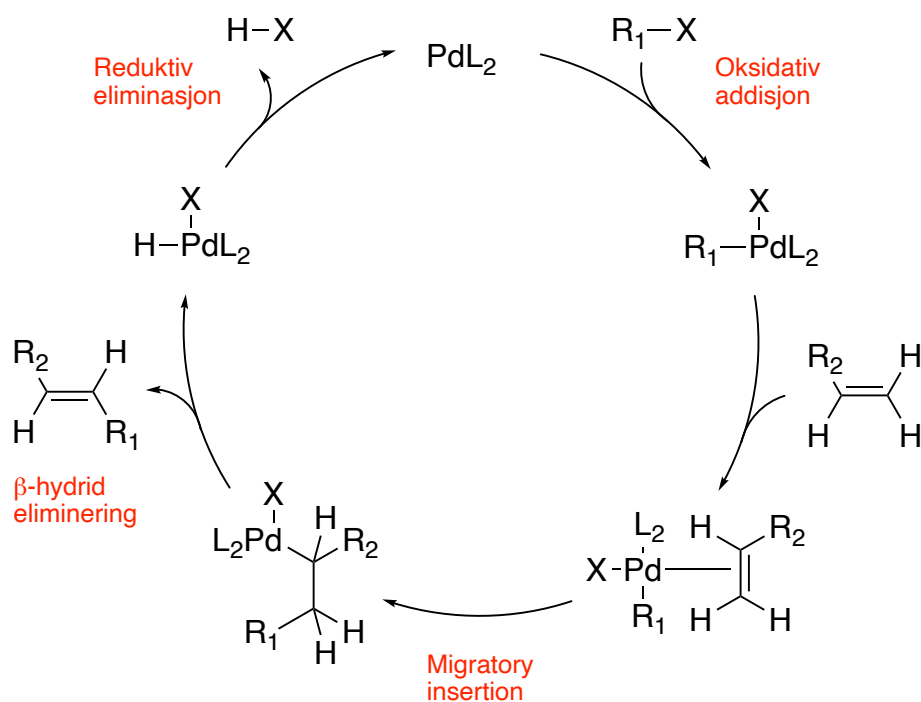
I palladium-katalyserte krysskoblinger har palladium i utgangspunktet oksidasjonstall 0, slik som vist i grønt i skjema 1-11. Forbindelsen reagerer med organohalid eller triflat i en oksidativ addisjon, og oksidasjonstallet til palladium endres til +2. Reduksjonen skjer på R₁-gruppen. Bindingen mellom R₁ og X brytes og de bindes hver for seg til palladium-komplekset. Videre skjer en transmetallering der M-forbindelsen reagerer inn. X og R₂ bytter plass, slik at R₂ bindes til palladium-komplekset, mens X bindes til M. Denne reaksjonen skjer fordi halogener og hovedgruppemetaller anses som harde forbindelser, mens karbonforbindelser og innskuddsmetaller anses som myke. Under denne reaksjonen endres ikke oksidasjonstallet til palladium. Til slutt skjer en reduktiv eliminasjon, som er den reverse reaksjonen til oksidativ addisjon. Palladium reduseres og får oksidasjonstall 0, og R₁ og R₂ bindes sammen. På denne måten dannes nye karbon-karbon-bindinger, og palladium-komplekset går tilbake til opprinnelig struktur og kan dermed brukes på nytt.⁸⁵

Det er utviklet flere ulike palladium-katalyserte krysskoblinger, og en av de tidligste som ble rapportert var Heck-reaksjonen. I 1972 rapporterte Heck og Nolley⁸⁶ det som har blitt grunnlaget for reaksjonen, vist i skjema 1-12.⁸⁷



Skjema 1-12. Heck-reaksjonen som er palladium-katalysert. Skjemaet er basert på referanse 86.

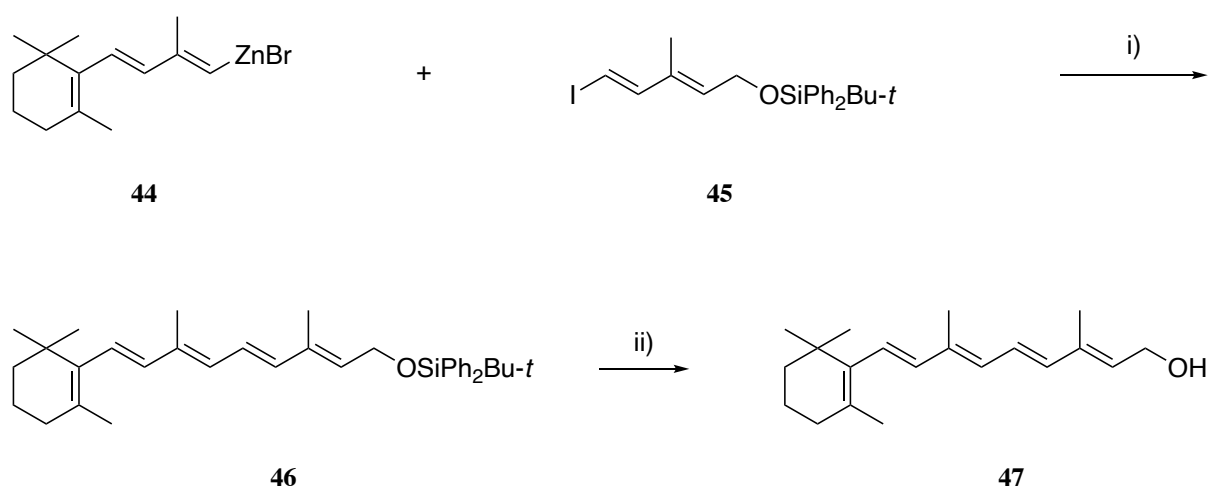
I skjema 1-13 er mekanismen illustrert. Første del av reaksjonen involverer en oksidativ addisjon med organohalid eller triflat slik som vist tidligere, men videre er reaksjonen ulik. Alkenet er ikke en organometallisk forbindelse, så i stedet for å gjennomgå transmetallering koordinerer alkenet seg til palladium-komplekset gjennom et π -kompleks. Slik er både alkenet og R_1 knyttet til komplekset, og på denne måten kan de reagere med hverandre. Palladiumhalidet binder seg til den ene enden av dobbeltbindingen mens R_1 binder seg til den andre enden via «migratory insertion». Deretter skjer en β -hydrid-eliminering. Det vil si at hydrogenet i β -posisjon til palladium elimineres sammen med palladium-komplekset og dobbeltbindingen gjenoppstår. Til slutt reagerer hydrogenet og halogenet sammen slik at palladium-forbindelsen kommer tilbake til sin opprinnelige form. Dette gjør det nødvendig at base er til stede i reaksjonen.⁸⁷



Skjema 1-13. Mekanismen for Heck-reaksjonen. Skjemaet er basert på referanse 87.

En annen velkjent palladium-katalysert krysskobling er Negishi-koblingen. I 1977 introduserte Negishi *et al.*⁸⁸ organosinkforbindelser som den organometalliske forbindelsen i

disse reaksjonene, og det vesentlige ved disse er at de gir høyt utbytte, er milde og høyt kjemo- og regioselektive. I skjema 1-14 vises deler av syntesen Negishi og Owczarczyk⁸⁹ utførte for dannelse av vitamin A (**47**). Her dannes karbon-karbon-binding mellom organosinkforbindelsen (**44**) og organohalidet (**45**) ved hjelp av palladium-katalysator og forbindelse **46** dannes.⁸⁷



Skjema 1-14. Deler av syntesen for vitamin A via Negishi-koblingen. Reaksjonsbetingelser: i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4%); ii) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF. Skjemaet er basert på referanse 89.

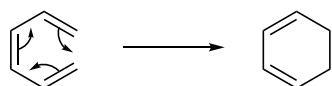
En tredje viktig reaksjon er Suzuki-koblingen. Her inngår organoboraner som organometallisk forbindelse, og fordelene med disse er antallet funksjonelle grupper som kan inngå i reaksjonen, at de er høyt kjemoselektive, samt nærmest ikke giftige. Denne reaksjonen, ulikt de andre, trenger tilsetning av base for å aktivere organoboranet. Heck, Negishi og Suzukis arbeid med palladium-katalyserte krysskoblinger gjorde at de vant nobelprisen i kjemi i 2010.⁸⁷

1.7.4 Sigmatropisk omleiring

En perisyklisk reaksjon er en type reaksjon der elektroner beveger seg rundt i sirkel uten at positive eller negative ladninger oppstår. Siden elektronene flytter seg samtidig, dannes det heller ikke intermediater – reaksjonen skjer altså på en samordnet måte. I tillegg utløses ofte reaksjonen termisk eller fotokjemisk. Perisykliske reaksjoner deles inn i tre hovedklasser – sykloaddisjoner, elektrocykliske reaksjoner og sigmatropiske reaksjoner. Det som skiller disse

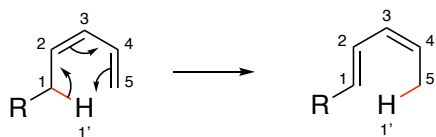
fra hverandre er hvor mange π -bindinger som omgjøres til σ -bindinger. Dette kan også skje i revers.⁹⁰

Elektrosykliske reaksjoner er reaksjoner der en π -binding omdannes til en σ -binding, eller omvendt. I tillegg skjer alltid en ringåpning eller ringlukking. Reaksjonen er elektrosyklisk siden en ny σ -binding dannes i endene av et π -system. En elektrosyklisk reaksjon er illustrert med heksatrien i skjema 1-15.⁹¹



Skjema 1-15. Elektrosyklisk reaksjon med heksatrien. Skjemaet er basert på referanse 91.

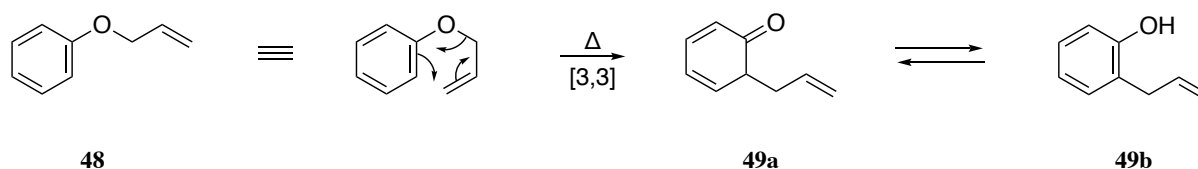
Det som karakteriserer sigmatropiske omleiringer er at det er ingen netto endring i antall σ -bindinger, men bare én σ -binding som omplassetes. Disse omleiringene skiller seg fra sykloaddisjoner ved at én av mekanismepilene starter på en σ -binding i stedet for en π -binding. Skjema 1-16 viser mekanismen til en [1,5]-sigmatropisk omleiring. [1,5] beskriver relasjonen mellom den gamle og den nye σ -bindingen, vist i rødt og med nummereringer.⁹²



Skjema 1-16. Mekanisme for sigmatropisk omleiring. Skjemaet er basert på referanse 92.

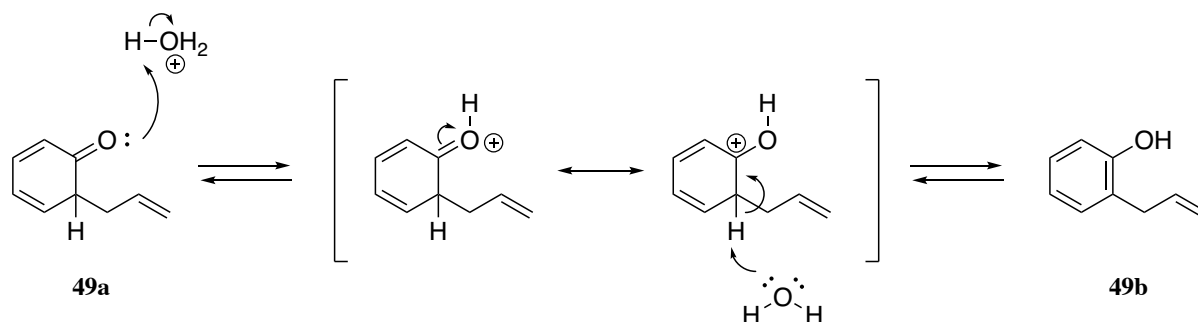
1.7.4.1 Claisen-omleiring

Claisen-omleiringer er [3,3]-sigmatropiske omleiringer og de danner en γ,δ -umettet karbonyl som produkt. Denne typen omleiring er den første sigmatropiske omleiring som ble oppdaget, der en arylallyleter (**48**) ble varmet uten løsemiddel. Dette ga keto-forbindelsen **49a**, som videre tautomeriserer til *orto*-allylfenol (**49b**). Dannelse av karbonyl-gruppen gjør det vanskelig å reversere reaksjonen, noe som er uvanlig for sigmatropiske omleiringer. Omleiringen er illustrert i skjema 1-17.⁹²



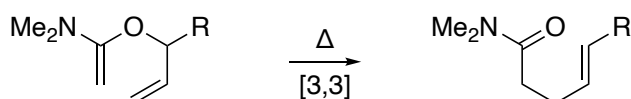
Skjema 1-17. Mekanisme for [3,3]-sigmatropisk omleiring av aromatisk forbindelse. Skjemaet er basert på referanse 92.

Mekanismen for tautomeriseringen er vist i skjema 1-18.⁹³



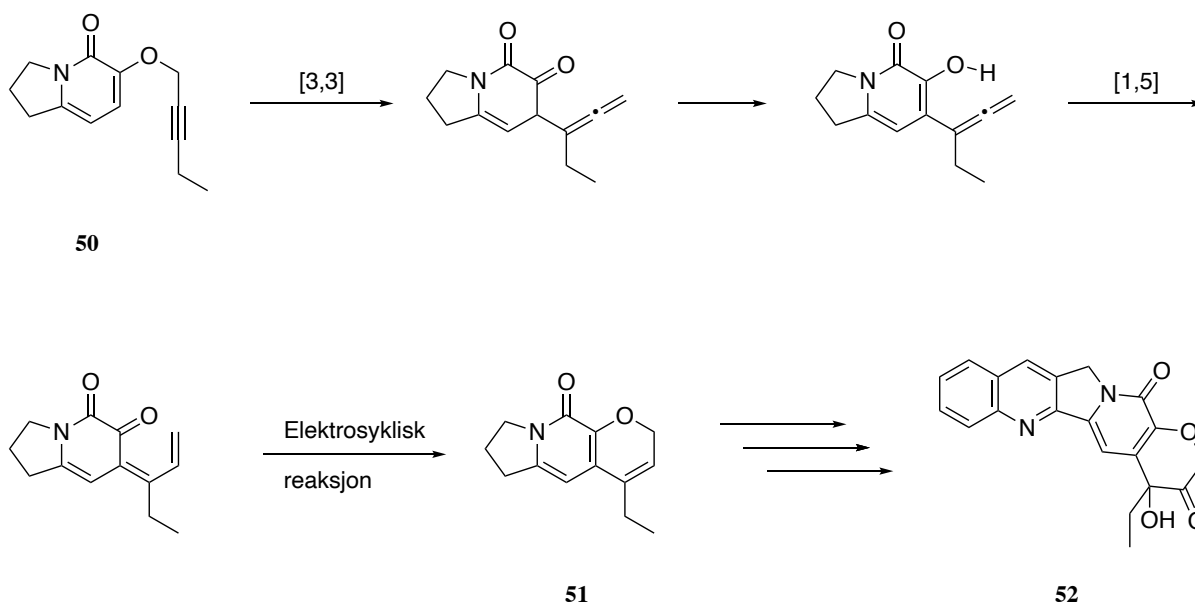
Skjema 1-18. Mekanismen for keto-enol-tautomeriseringen mellom 49a og 49b. Skjemaet er basert på referanse 93.

Forbindelsen **48** ovenfor er aromatisk, men samme mekanisme kan også utføres på alifatiske forbindelser med alifatisk Claisen-omleiring, også kalt Claisen-Cope-omleiring. Produktet blir fortsatt en γ,δ -umettet karbonyl, men reaktanten er i stedet en allylvinyleter. Omleiringen kan brukes til syntese for aldehyder, ketoner, ester og amider, og i skjema 1-19 illustreres et amidprodukt.⁹²



Skjema 1-19. Illustrasjon av Claisen-Cope-omleiring. Skjemaet er basert på referanse 92.

Mikrobølger er et verktøy som har blitt benyttet for Claisen-omleiring. Kanazawa *et al.*⁹⁴ har rapportert en syntese for en camptothecin-analog (**52**). Flere camptothecin-derivater har vist seg å ha interessante farmakologiske egenskaper, og noen brukes til behandling av eggstokkreft og tykktarmkreft. Første trinn i syntesen for denne analogen vises i skjema 1-20, der forbindelse **50** omdannes til forbindelse **51**. Dette innebærer en Claisen-omleiring, samt [1,5]-hydridskift og en elektrocyklisk reaksjon. Mikrobølge-bestråling resulterte i en mer effektiv syntese, både i tid og utbytte, sammenlignet med vanlig oppvarming.⁹⁴

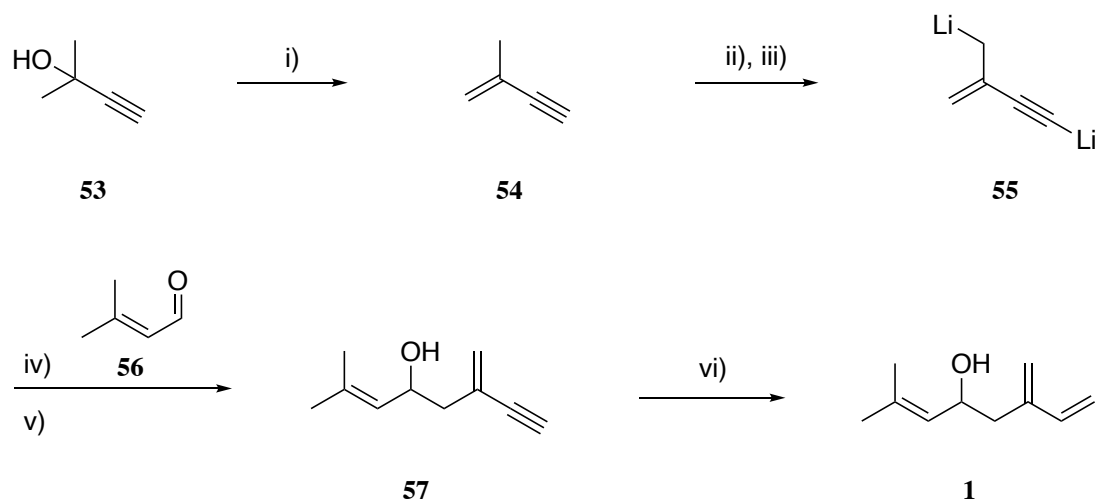


Skjema 1-20. Første trinn i syntesen av camtothecin-analog (52). Skjemaet er basert på referanse 94.

1.8 Tidligere synteser

1.8.1 Syntese av racemisk produkt via dilitiering

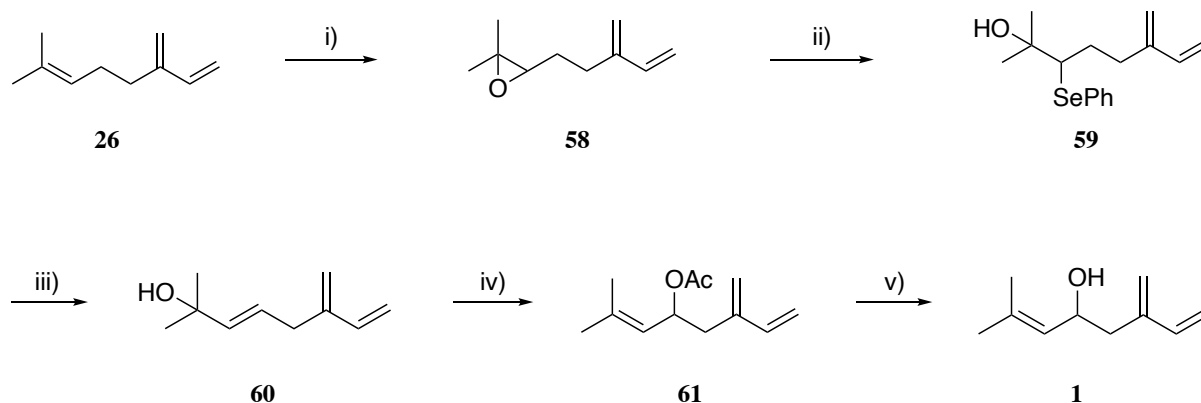
Skjema 1-21 viser en syntesestrategi for dannelse av ipsdienol fra startmaterialet 2-metylbut-3-yn-2-ol (**53**). Dehydrering av **53** til 2-metylbut-1-en-3-yn (**54**) gjøres etter Krieger *et al.*⁹⁵ sin prosedyre. Videre følges Brandsma og medarbeidere²³ sin syntese, der alkynet **54** dilitieres til forbindelse **55**. Ved å tilsette aldehydet **56** dannes forbindelse **57**, ipsdienol-analogen med en trippelbinding. Til slutt reduseres trippelbindingen med aktivert sink og sluttproduktet er (\pm)-ipsdienol (**1**).



Skjema 1-21. Syntese av (\pm)-ipsdienol via dilittiert alkyn **45**. Reaksjonsbetingelser: i) *p*-TsOH, Ac₂O, 0 °C – rt, 2 t; ii) *n*-BuLi, *tert*-BuOK, THF, heksan, -80 °C; iii) LiBr, THF, -20 °C; iv) I₂, THF, **46**; v) vandig NH₄Cl, -40 °C; vi) Zn (aktivert), EtOH. Skjemaet er basert på referansene 23 og 95.

1.8.2 Syntese av racemisk produkt via omleiring av epoksid til allylisk alkohol

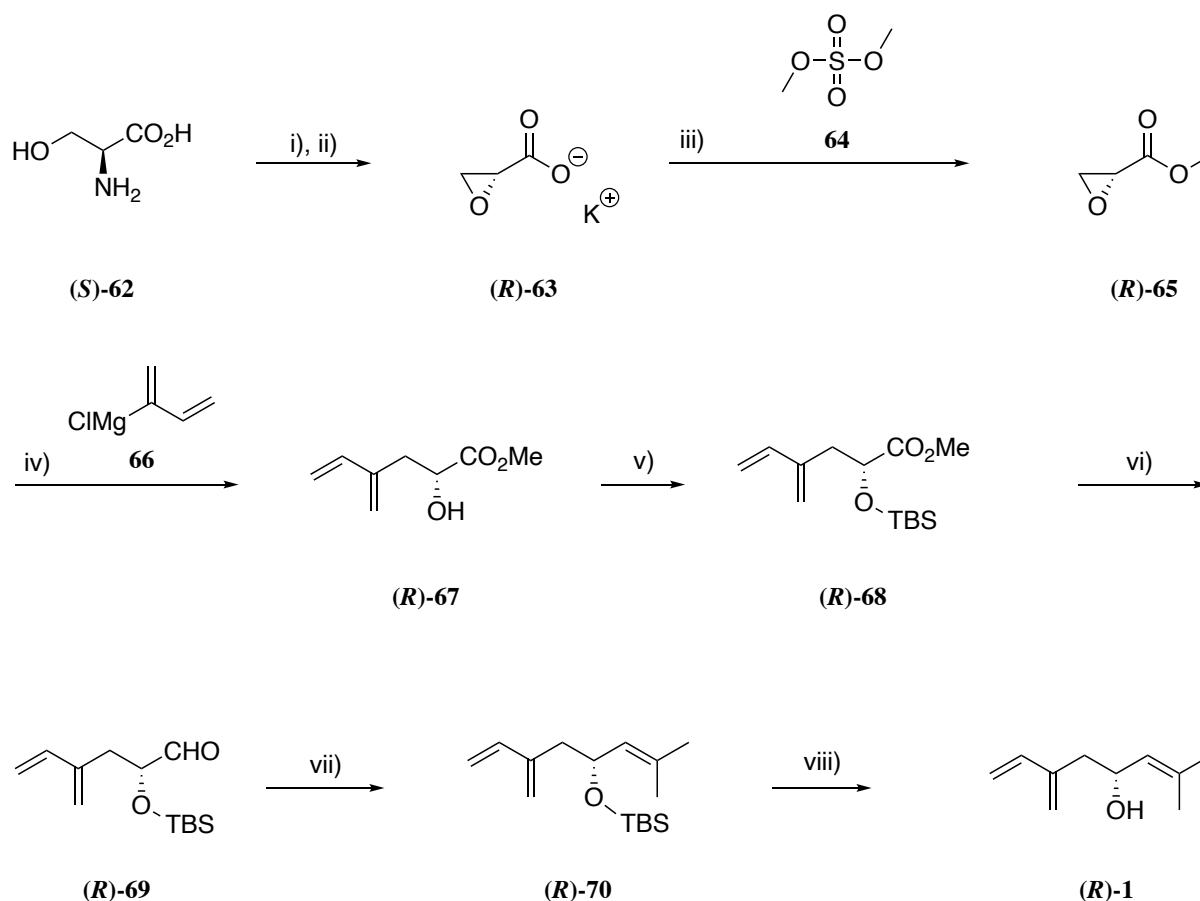
I skjema 1-22 illustreres en annen syntesestrategi for ipsdienol fra det kommersielt tilgjengelige startmaterialet β -myrcen (**26**). Syntesen skjer via en omleiring av epoksid til allylisk alkohol. Monoterpenet **26** epoksideres til forbindelse **58** ved hjelp av epoksideringsreagenset *m*CPBA.⁹⁶ Videre omleires epoksidet **58** til den allyliske alkoholen **60** med prosedyren til Sharpless og Lauer.⁹⁷ Her benyttes først difenyldiselen, som reduseres til selenanion av natriumborhydrid. Selenanionet fungerer godt som en nukleofil og angriper epoksidet slik at det åpnes og anionet adderes til molekylet. Dette gir forbindelse **59**, som deretter oksideres med hydrogenperoksid for å utføre en eliminering av fenylselen og hydrogen. Slik dannes dobbeltbindingen. Videre benyttes Bäckström *et al.*⁵ sin syntese for å danne ipsdienylacetat (**61**) som til slutt omdannes til ipsdienol (**1**). Denne syntesen gir racemisk ipsdienol.



Skjema 1-22. Syntese av racemisk ispdienol via omleiring av epoksid til allylisk alkohol. Reaksjonsbetingelser: i) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 5 min; ii) Ph_2Se_2 , EtOH, NaBH_4 , reflux 2 t; iii) H_2O_2 (30 %), THF, 3 t; iv) HClO_4 (90 %), iseddik; v) KOH (10 %), MeOH, rt, 3 t. Skjemaet er basert på referansene 5, 96 og 97.

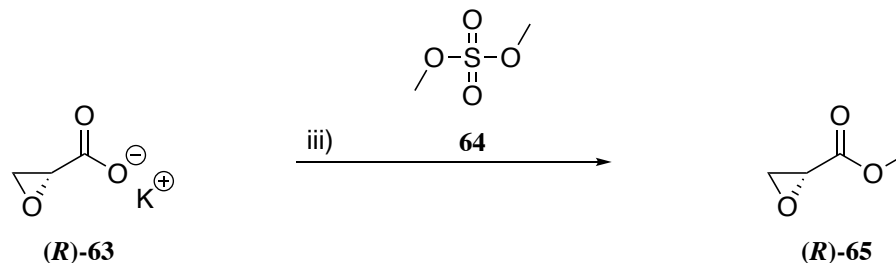
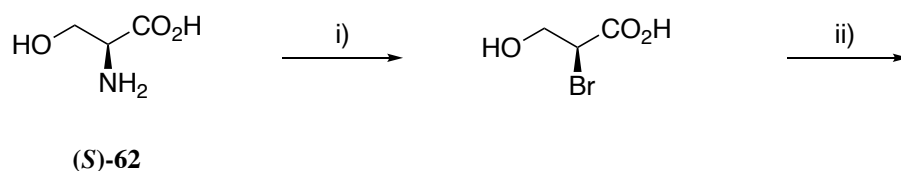
1.8.3 Syntese av enantiomert produkt via Wittig-reaksjonen

I skjema 1-23 illustreres en syntese for optisk aktiv ispdienol. Her er utgangsmaterialet (*S*)-serin (**62**) som omdannes til (*R*)-epoksyester **65** via forbindelse **63**.⁹⁸ Mori og Takikawa³¹ rapporterte så syntesen der epoksyesteren reagerer med en Grignardreagens (**66**) og forbindelse **67** dannes. Videre beskyttes hydroksyl-gruppa og forbindelsen reduseres til aldehydet **69**. Forbindelse **69** gjennomgår så en Wittig-reaksjon og danner forbindelse **70**. Til slutt fjernes beskyttelsesgruppa og (*R*)-ispdienol blir sluttproduktet. Ved å benytte (*R*)-serin som startmateriale dannes (*S*)-ispdienol. Mori var den første til å rapportere en syntese for optisk aktiv ispdienol.



Skjema 1-23. Syntese for (R)-(-)-ipsdienol med (S)-serin. Reaksjonsbetingelser: i) HBr, NaNO₂, KBr, H₂O; ii) MeOK, MeOH; iii) 18-Crown-6, MeCN, **64**; iv) **66**, CuBr•Me₂S, THF, -78 °C, 2 t; v) TBSCl, imidazol, DMF, rt; vi) DIBAL-H, toluen, -78 °C, 1 t; vii) Me₂C=PPh₃, DME, -15 °C, 2 t; viii) (n-Bu)₄NF, THF, rt, 5 t. Skjemaet er basert på referanse 31 og 98.

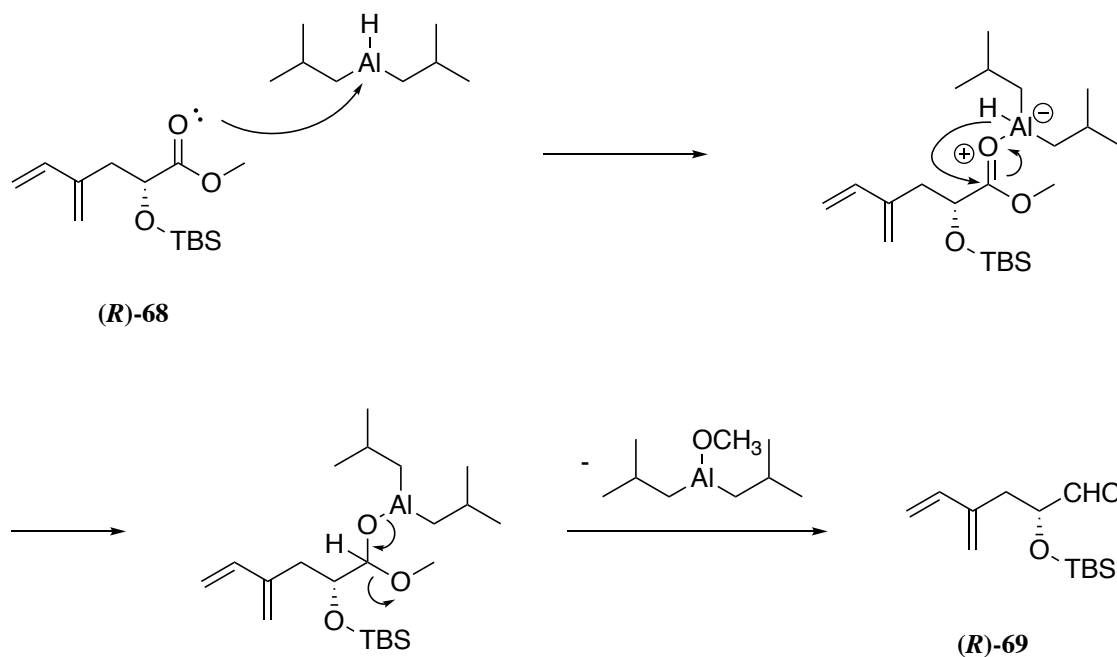
Denne syntesestrategien for optisk aktivt ipsdienol gjøres over fem trinn og utbyttet rapportert er 2,2 g og 21 % for (**R**)-**1**, og 3,5 g og 16 % for (**S**)-**1**. Det enantiomere overskuddet ble rapportert til 96 % ee. Første trinn er rapportert av Larcheveque og Petit⁹⁸, vist i skjema 1-24, der serin først deamineres for deretter å sykliseres med kaliummetoksid til kaliumglycidat (**R**)-**63**. Denne esterifiseres med dimetylsulfat **64** til esteren (**R**)-**65**. Det rapporteres ikke direkte hva utbyttet er på dette trinnet, men basert på opplysninger oppgitt i litteraturen kan det estimeres til 64 % for (**R**)-**65** og 62 % for (**S**)-**65**.



Skjema 1-24. Første trinn i syntestrategien, rapportert av Larcheveque og Petit. Reaksjonsbetingelser: i) HBr, NaNO₂, KBr, H₂O; ii) MeOK, MeOH; iii) 18-Crown-6, MeCN, **64**. Skjemaet er basert på referanse 98.

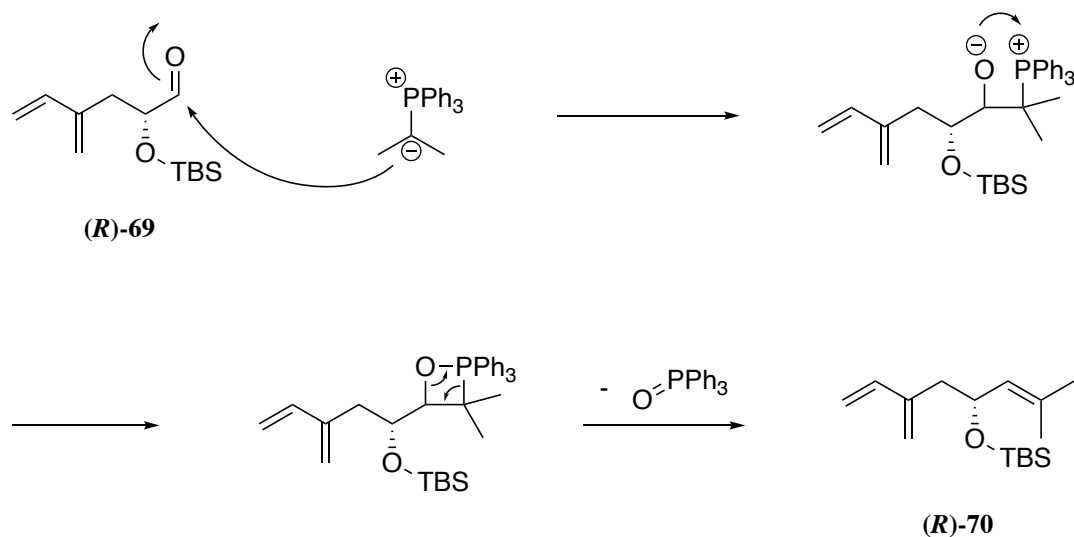
I andre trinn dannes **(R)-67** ved hjelp av Grignardreagensen **66** og kobber(I)bromid dimetylsulfid. Dette er illustrert i skjema 1-23. Her åpnes epoksidet og karbon-karbon-binding dannes mellom forbindelsene. Det rapporterte utbyttet er 70 % for (*R*)-isomeren og 56 % for (*S*)-isomeren. I tredje trinn beskyttes hydroksyl-gruppa med *tert*-butyldimetylsilylklorid (TBSCl) og imidazol slik at **(R)-68** dannes. Utbyttet for denne reaksjonen ble 74 % for **(R)-68** og 71 % for **(S)-68**.

I fjerde trinn dannes forbindelse **(R)-70**. Først reduseres esteren **(R)-68** til aldehydet **(R)-69** med diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H). Denne reagensen brukes ofte til dette formålet, siden aldehydet ikke reduseres videre til alkohol. Mekanismen for reaksjonen er vist i skjema 1-25.⁹⁹



Skjema 1-25. Mekanisme for reduksjon av ester til aldehyd med DIBAL-H. Reaksjonsbetingelser: DIBAL-H, toluen, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 t. Skjemaet er basert på referanse 99.

Videre i samme trinn utføres en Wittig-reaksjon. **(R)-69** reagerer med trifenylofosfonietylid og danner **(R)-70**. Mekanismen for dette er vist i skjema 1-26. Det rapporterte utbytte er 61 % for **(R)**-enantiomeren og 72 % for **(S)**-enantiomeren.



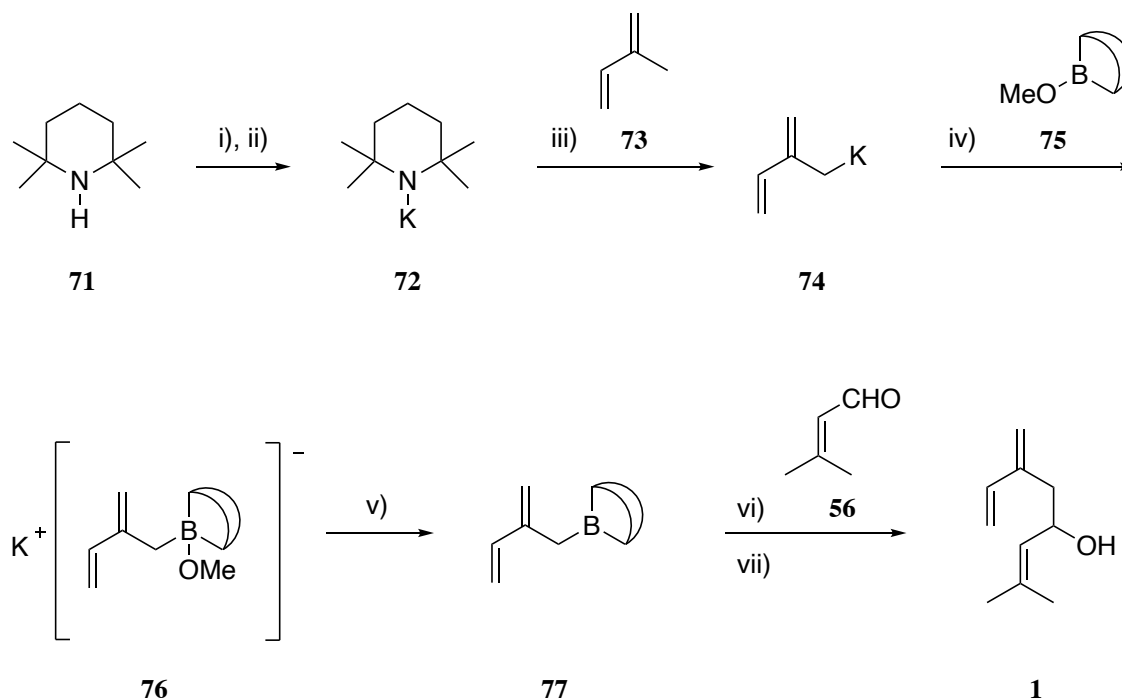
Skjema 1-26. Mekanismen for Wittig-reaksjonen der **(R)-70** dannes. Reaksjonsbetingelser: $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$, DME, $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 t. Skjemaet er basert på referanse 31 og 75.

I siste trinn fremstilles målmolekyl **(R)-1**, der oksygenet i **(R)-70** avbeskyttes og alkoholen dannes. Dette er vist i skjema 1-23. Litteraturen rapporterte utbytte på 92 % for begge

enantiomerene i dette trinnet. Strategien ser ut til å være god siden den er effektiv og gir høy enantiomer renhet. En ulempe kan være at flere av kjemikaliene er kostbare, som 18-crown-6, kobber(I)bromid dimetylsulfid, TBSCl, DIBAL-H og Wittig-reagensen.

1.8.4 Syntese av racemisk og enantiomert produkt via allylborering

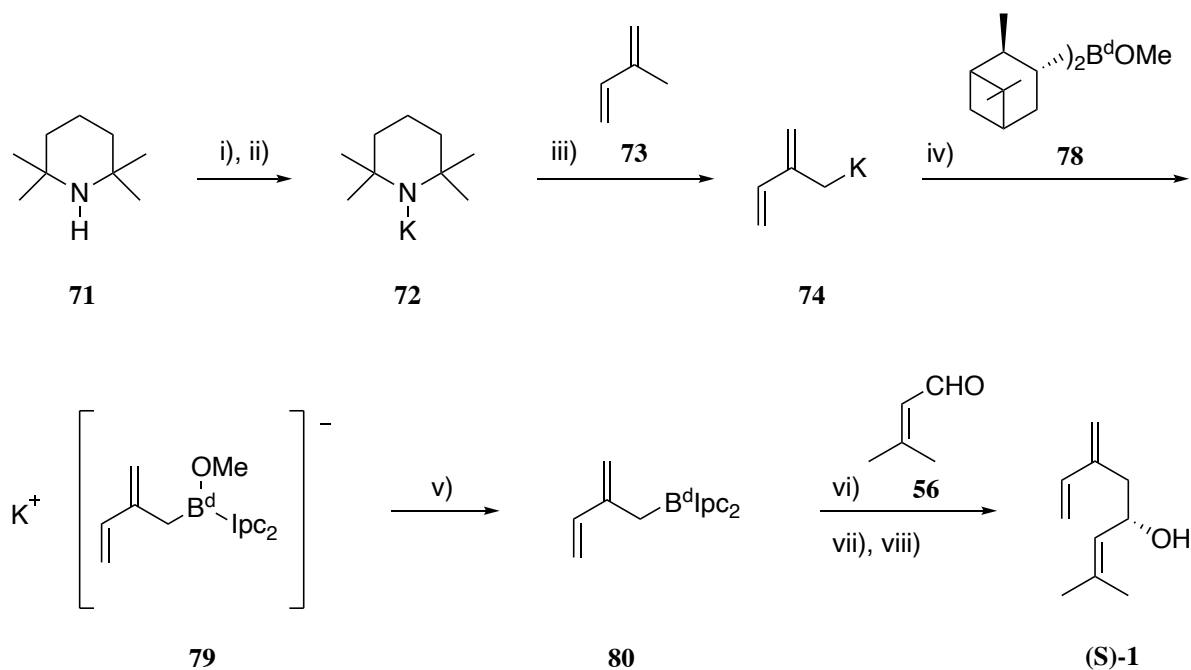
Brown og Randad²⁴ utførte en syntese for racemisk og enantiomert ipsdienol der de benyttet allylborering. I skjema 1-27 vises den racemiske syntesen der det først syntetiseres allylboranet (**77**) fra 2,2,6,6-tetrametylpiiperidin (TMP, **71**). Først om kaliumamidet **72** og isoprenylkalium **74**, for deretter å danne komplekset **76**, som omdannes til allylboranet **77**. Videre reagerer forbindelse **77** med aldehydet **56** og danner ipsdienol (**1**).



Skjema 1-27. Brown og Randads syntese for racemisk ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) *n*-BuLi, heksan, THF, 0 °C, 15 min; ii) *tert*-BuOK, THF, -78 °C iii) **73**, -60 °C, 15 min; iv) **75**, THF, -78 °C; v) BF₃•Et₂O, -78 °C, 5 min; vi) **56**, -78 °C, 1 t, vii) H₂O₂, rt. Skjemaet er basert på referanse 24.

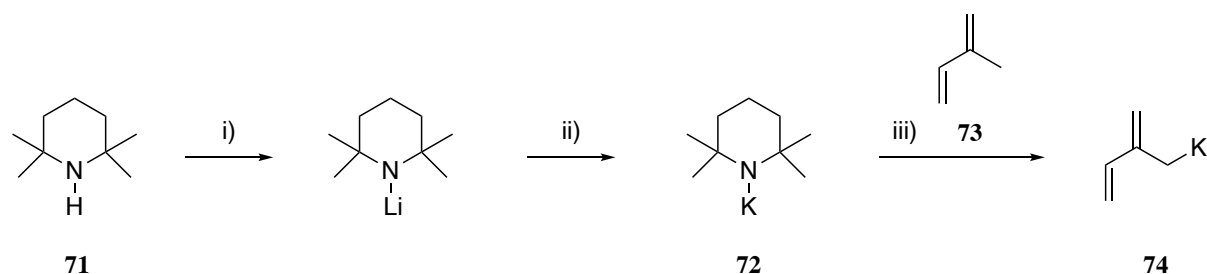
I skjema 1-28 illustreres Brown og Randad²⁴ sin strategi for å syntetisere enantiomerene av ipsdienol. Prosedyren er lik som for racemisk produkt fram til isoprenylkalium **74**, men for å lage det kirale allylboranet (**80**) ble det brukt ± B-metoksydiisopinocampfeylboran (**78**). Den reagerer med forbindelse **74**, og det dannes et kompleks (**79**) som videre omdannes til allylboranet (**80**). Forbindelse **80** reagerer med aldehydet **56** via allylborering og danner (*S*)-**1**.

Skjema 1-28 viser syntesen for (*S*)-(+)-ipsdienol med (+)-allylboran. (*R*)-(-)-ipsdienol fås ved å benytte (-)-allylboran.



Skjema 1-28. Brown og Randads syntese for enantiomeren (*S*)-(+)-ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) *n*-BuLi, heksan, THF, 0 °C, 15 min; ii) *tert*-BuOK, THF, -78 °C iii) 73, -60 °C, 15 min; iv) 78, THF, -78 °C; v) BF₃•Et₂O, -78 °C, 5 min; vi) 56, -78 °C, 1 t; vii) CH₃CHO, 0 °C; viii) (HOCH₂)₂NH, 2 t. Skjemaet er basert på referanse 24.

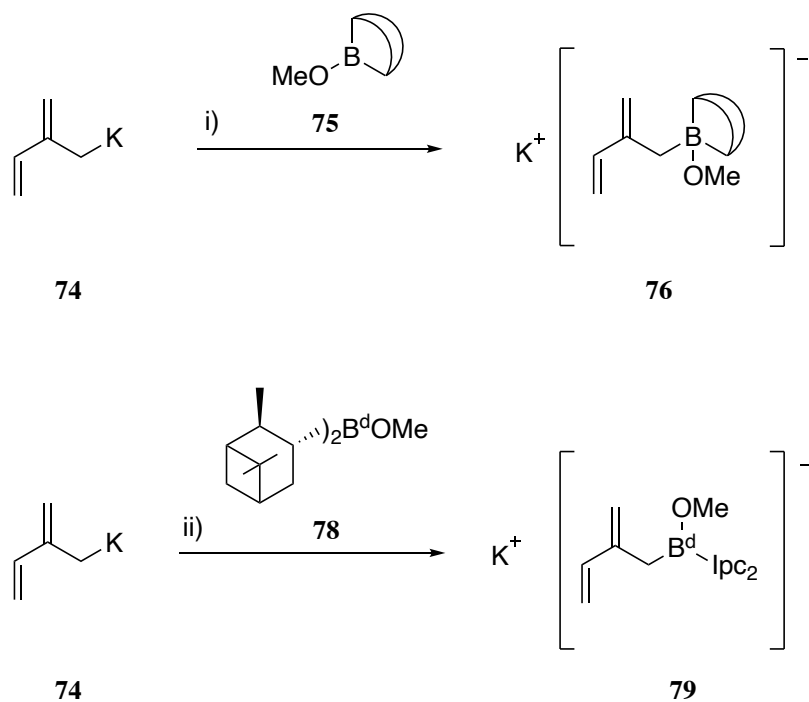
Begge disse syntesestrategier gjøres i ett trinn. Det rapporterte utbyttet er på 2,3 g og 60 % for begge to. I skjema 1-29 illustreres dannelsen av isoprenylkalium 74, som er likt for begge strategiene. Til TMP (71) tilsettes basen *n*-BuLi slik at den deprotoneres og litieres. Så tilsettes *tert*-BuOK for at litium skal substitueres med kalium. Til 72 tilsettes isopren (73) og det dannes 74.



Skjema 1-29. Første del av Brown og Randad sin syntese. Reaksjonsbetingelser: i) *n*-BuLi, heksan, THF, 0 °C, 15 min; ii) *tert*-BuOK, THF, -78 °C iii) 73, -60 °C, 15 min. Skjemaet er basert på referanse 24.

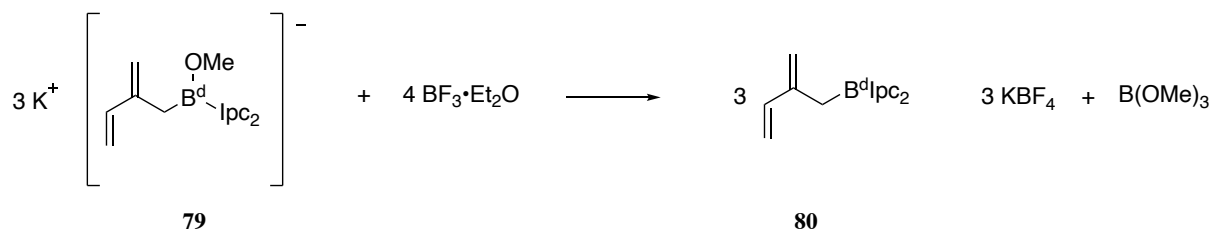
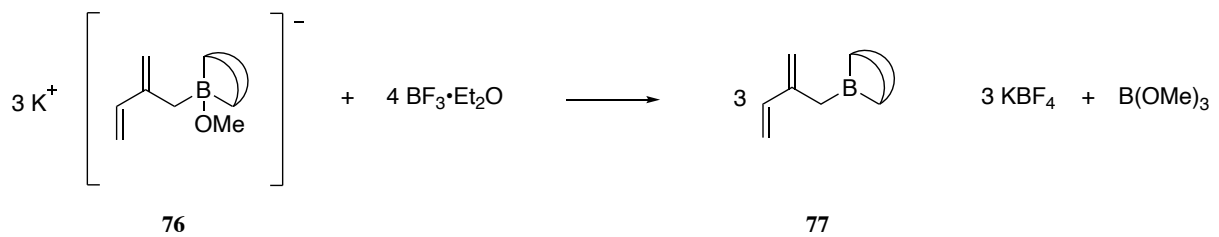
Det som skiller de to syntesene fra hverandre er hvilken reagens som tilsettes videre. I begge strategiene tilsettes *B*-metoksydialkylboran, der det er alkyl-gruppene som er ulike. For

oppnåelse av akiralt målmolekyl **1** tilsettes B-metoksy-9-BBN (**75**) og for kiralt målmolekyl **1** tilsettes B-metoksydiisopinocampylboran (**78**), vist i skjema 1-30. Slik dannes kompleksene **76** og **79**. Den kirale forbindelsen **78** ser ut til å være noe dyrere enn den akirale forbindelsen **75**.



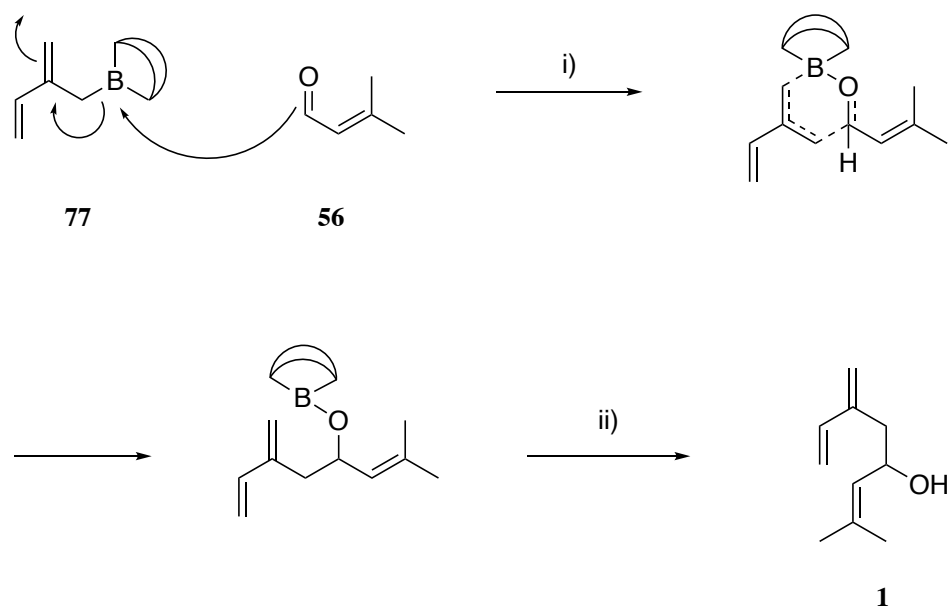
Skjema 1-30. Dannelse av kompleksene **76** og **79**. Reaksjonsbetingelser: i) **75**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) **78**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Skjemaet er basert på referanse 24.

Forbindelsene **76** og **79** reagerer videre med bortrifluorid dietyleterat ($BF_3 \cdot Et_2O$), som fungerer som en Lewis syre, for å danne allylboranene **77** og **80**. Dette er vist i skjema 1-31. Brown og Sinclair¹⁰⁰ har rapportert at det tilsettes 1,3 ekvivalenter av $BF_3 \cdot Et_2O$. På den måten dannes det 1 ekvivalent **77**, 1 ekvivalent KBF_4 og 0,3 ekvivalenter $B(OMe)_3$. Det ble rapportert at denne reaksjonen ga høyt utbytte.¹⁰⁰



Skjema 1-31. Reaksjonene der kompleksene 76 og 79 reagerer med $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Reaksjonsbetingelser: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 5 min. Skjemaet er basert på referansene 24 og 100.

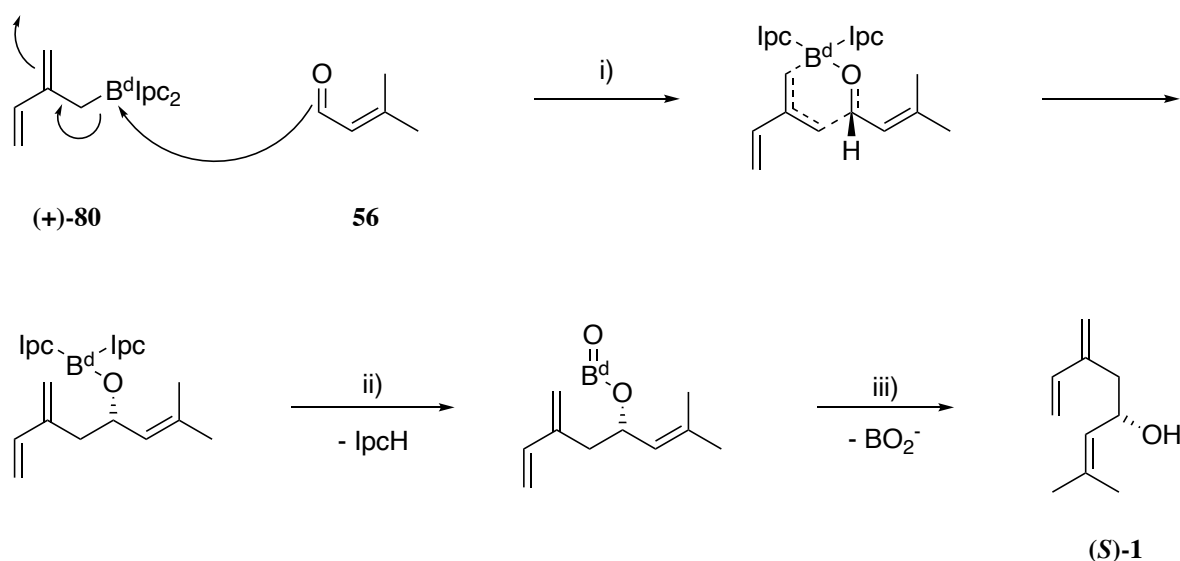
Til slutt utføres en allylborering. I skjema 1-32 illustreres mekanismen til reaksjonen for akiral ipsdienol der aldehydet **56** reagerer med **77** og danner en seksleddet overgangstilstand som intermediat. Karbon-karbon-bindingen dannes og bor binder seg til oksygenet. For å danne alkoholen oksideres forbindelsen med hydrogenperoksid.



Skjema 1-32. Allylborering for akiral ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) **56**, -78°C , 1 t, ii) H_2O_2 , rt. Skjemaet er basert på referanse 24 og 81.

Mekanismen til den asymmetriske allylboreringen illustreres i skjema 1-33. Her reagerer samme aldehyd, **56**, med det kirale allylboranet **80**, som gir den seksleddede

overgangstilstanden som intermediat. Allylboranet reagerer hovedsakelig på samme side av aldehydet her. I dette tilfellet dannet (+)-allylboran enantiomeren (**S**)-1. Det enantiomere overskuddet rapportert er 96 % ee, som er veldig høyt. I stedet for å videre oksidere forbindelsen, slik som ble gjort for akiral syntese, tilsettes først acetaldehyd og deretter dietanolamin. Acetaldehyd konverterer borinat-intermediatet til boranat samtidig som α -pinen spaltes av, mens dietanolamin utfeller bor-komponentene.

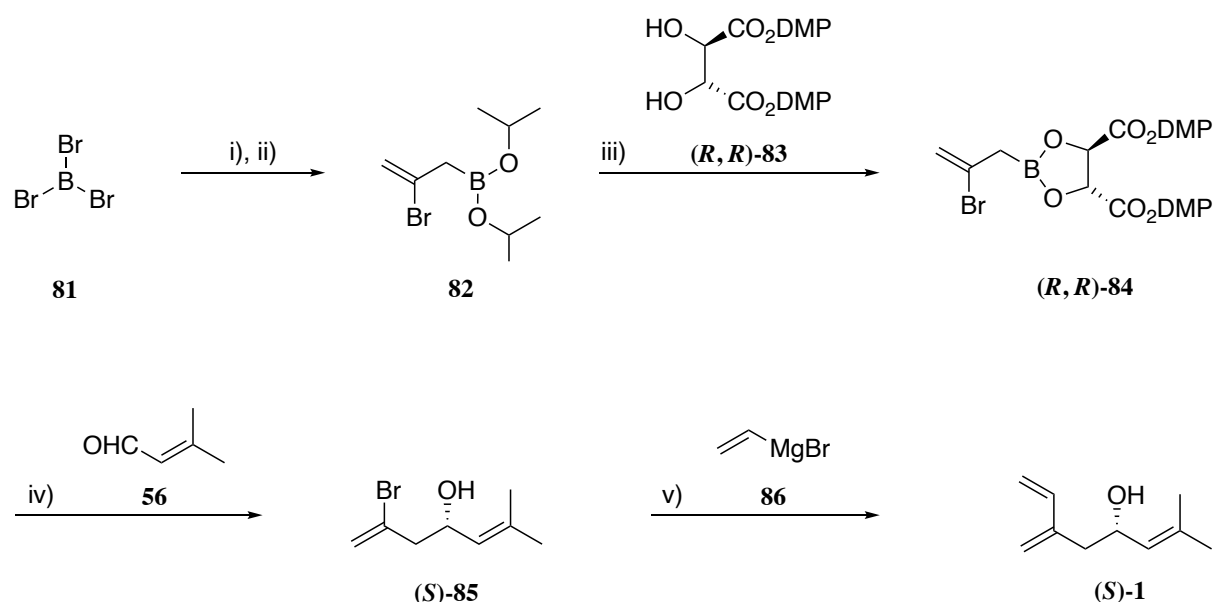


Skjema 1-33. Allylborering for kiral ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) **56**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 t; ii) CH_3CHO , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; iii) $(\text{HOCH}_2)_2\text{NH}$, 2 t. Skjemaet er basert på referanse 24 og 81.

Fordeler ved disse syntese-strategiene er at de gjøres i ett trinn, samtidig som de resulterer i høyt utbytte og høyt enantiomert overskudd for den kirale syntesen. I tillegg rapporteres det at oppskalering ikke skal være et problem og at kjemikaliene som benyttes er billige. Enda en fordel med strategien er at den delvis kan benyttes til syntese av feromonet ipsenol (**2**) - det er kun aldehydet som tilsettes i siste trinn som er ulik. At alt gjøres i ett trinn kan også være en ulempe. Dersom produkt ikke skulle blitt isolert kunne det vært vanskelig å identifisere hvor det har gått galt. En annen ulempe kan være at forbindelsen **78** ser ut til å være dyr, og det samme gjelder α -pinen eller isopinokamfeol som kan benyttes til å lage **78**.

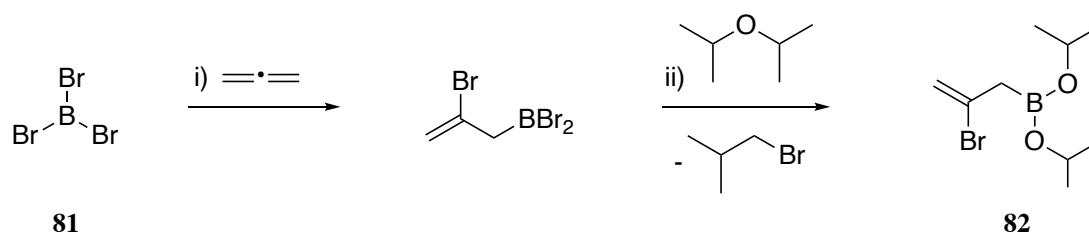
1.8.5 Syntese av enantiomert produkt via palladium-katalysert krysskobling

Suzuki og medarbeidere³² har rapportert en enantioselektiv syntese for ipsdienol, vist i skjema 1-34. Først opparbeides (2-bromallyl)diisopropoksyboran (**82**) ved reaksjon mellom tribromboran (**81**) og allen, og deretter med diisopropyleter. Videre dannes det kirale allylboranet (**R, R**)-**84**, som gjør syntesen enantioselektiv, via transesterifisering. Her reagerer **82** med (*R, R*)-bis(2,4-dimetyl-3-pentyl) tartrat ((*R, R*)-DMP tartrat, (**R, R**)-**83**). Forbindelse (**R, R**)-**84** reagerer med aldehydet **56** om allylborering slik at forbindelse **85** dannes. Til slutt utføres en palladium-katalysert krysskobling med vinylmagnesiumbromid **86** og produktet (**S**)-**1** fås. Ved å benytte (**S, S**)-**83** fås (**R**)-**1**. Her benytter ikke Suzuki organoboran som den organometalliske forbindelsen, som er den krysskoblingsreaksjonen han utviklet.



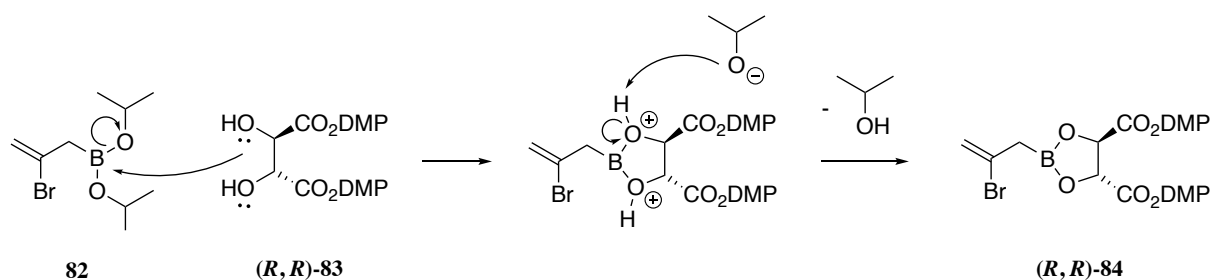
Skjema 1-34. Suzuki og medarbeidere sin enantioselektive syntese av ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) allen, -20°C , 30 min; ii) diisopropyleter, CH_2Cl_2 , -20°C i 30 min, rt, i 2 t, reflux i 1 t; iii) (**R, R**)-**83**, rt i 1 t, 60°C i 1 t; iv) toluen, **56**, -78°C , 1 t; v) toluen, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, **86**, THF, 0°C , 1 t. Skjemaet er basert på referanse 32.

Strategien gjøres over tre trinn. I første trinn¹⁰¹, vist i skjema 1-35, dannes molekyl **82** med 79 % utbytte. Tribromboran **81** reagerer med allen via bromborering. Dette gir opphav til mellomproduktet som senere skal bli en del av målmolekylet **1**. Allen har kokepunkt på -34°C og er dermed i gassform, og samtidig er det et dyrt utgangsmateriale. Disse faktorene kan gjøre det upraktisk å benytte allen i større mengder. Videre reagerer forbindelsen med diisopropyleter slik at brom substitueres med isopropoksy-gruppe. Siden diisopropyleter er symmetrisk om oksygenet blir resultatet det samme uansett hvilken side oksygenet reagerer med. Dette trinnet er enkelt og beleilig for syntese på større skala.¹⁰²



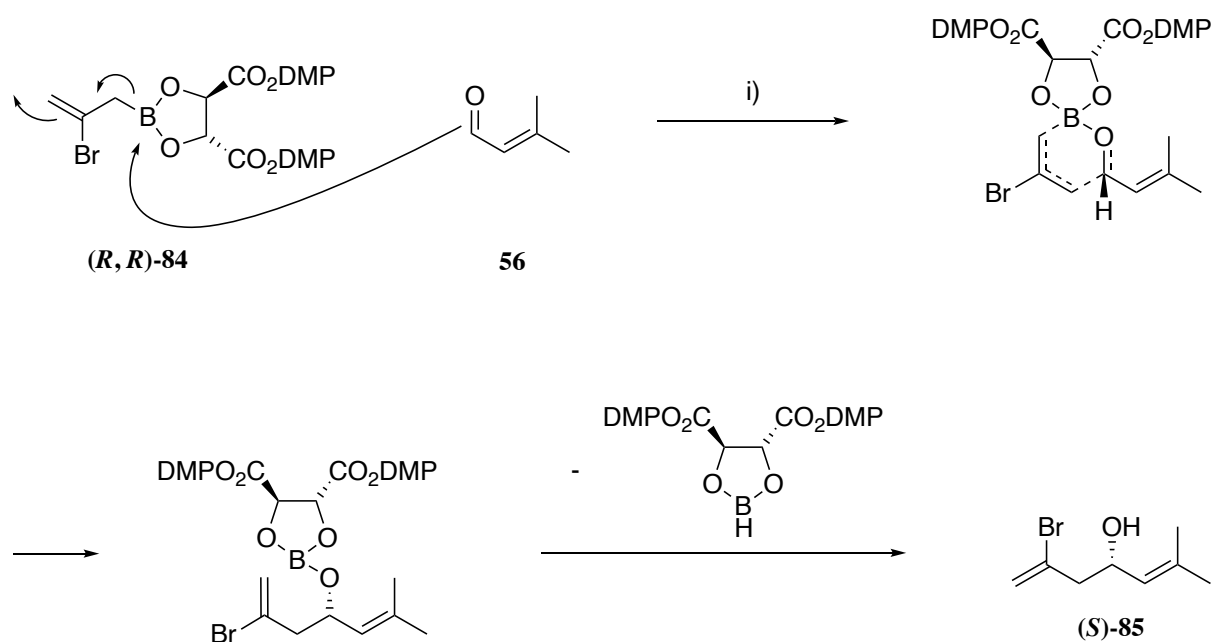
Skjema 1-35. Første trinn i Suzuki og medarbeidere sin syntese. Reaksjonsbetingelser: i) allen, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min; ii) diisopropyleter, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 30 min, rt, i 2 t, reflux i 1 t. Skjemaet er basert på referanse 101.

I andre trinn^{32,102} dannes (**S**)-**85** med 93 % utbytte og 87 % ee. Først transesterifiseres forbindelse **82**, der de to hydroksyl-gruppene i (**R, R**)-**83** reagerer med bor og isopropoksy-gruppene spaltes av. Mekanismen er vist i skjema 1-36, og den gjelder for begge hydroksyl-gruppene. Dette fører til at isopropanol fordampes vekk, og siden dette skjer oppstår det en konstant forskyvning av likevekten.



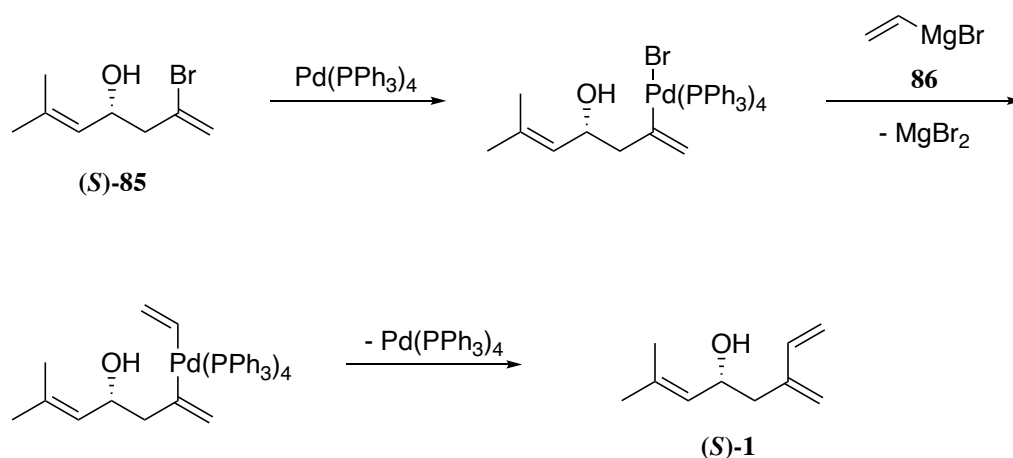
Skjema 1-36. Mekanisme for første steg i andre trinn i Suzuki og medarbeidere sin syntese. Reaksjonsbetingelser: (**R, R**)-**83**, rt i 1 t, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 1 t. Skjemaet er basert på referanse 32 og 102.

Reaksjonen gir allylboranet (**R, R**)-**84** som videre reagerer med aldehyd **56** via allylborering. Asymmetrisk allylborering av karbonyl-forbindelser er kjent for å være høyt enantioselektive¹⁰², og det reflekteres også i det høye enantiomere overskuddet for (**S**)-**85**. Mekanismen for allylboreringen er vist i skjema 1-37.



Skjema 1-37. Mekanismen for den asymmetriske allylboringen. Reaksjonsbetingelser: i) toluen, 56 , -78°C , 1 t. Skjemaet er basert på referanse 32 og 81.

I tredje trinn, vist i skjema 1-38, dannes målmolekylet **(S)-1** med 80 % utbytte og 86 % ee. Her skjer en palladium-katalysert krysskobling mellom **(S)-85** og **86**. Først forekommer en oksidativ addisjon av palladium-komplekset, deretter en transmetallering med Grignardreagensen **86** slik at brom substitueres med vinyl-gruppen. Grignardreagenser er sterke baser og siden reaksjonen skjer med en alkohol, som er en svak syre, vil først en syre/base-reaksjon oppstå. Derfor benyttes det fire ekvivalenter av **86**. Til slutt skjer en reduktiv eliminering av palladium-komplekset slik at karbon-karbon-bindingen dannes - det resulterer i målmolekylet **(S)-1**.



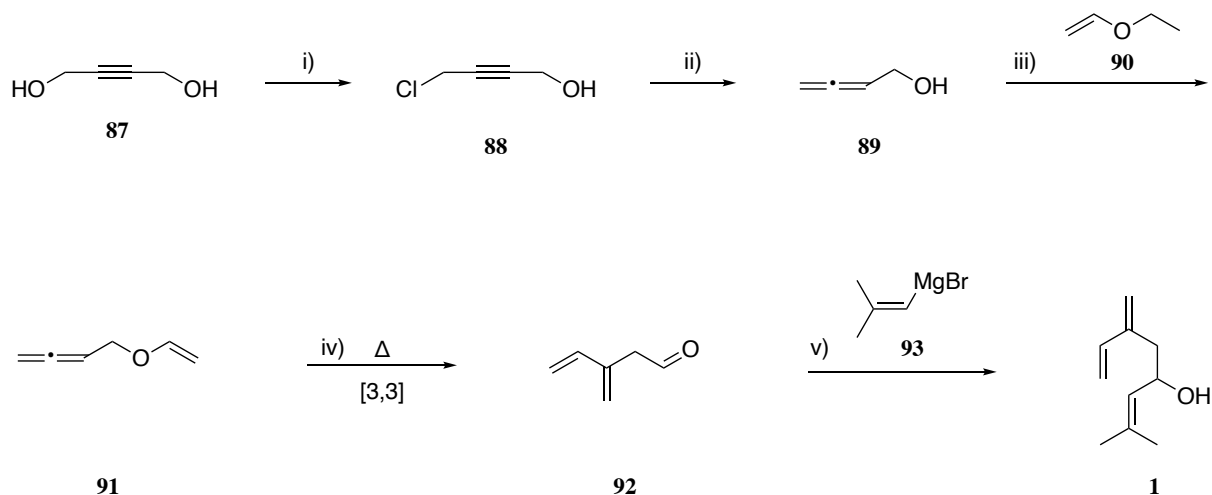
Skjema 1-38. Tredje trinn i Suzuki og medarbeidere sin syntese. Reaksjonsbetingelser: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, **86**, toluen, THF, 0°C , 1 t. Skjemaet er basert på referanse 32.

En ulempe med strategien kan være at allen er dyrt, men det finnes ulike metoder for å lage dette *in situ*.¹⁰³ Et eksempel er ved bruk av dihaloalkener, og det er rapportert en metode der det benyttes 2,3-diklorprop-1-en og sink.¹⁰⁴

Siden alle de tre trinnene gir høyt utbytte blir det totale utbyttet på 59 % over tre trinn med 90 % ee. For enantiomeren (**R**)-**1** blir utbyttet på 65 % og 91 % ee. Det er ikke oppgitt hvor mange gram ipsdienol dette resulterte i, men basert på mengde (**R**)-**85** benyttet estimeres mengden til ~58 og 61 mg. I hovedsak er kjemikaliene rimelige, med unntak av palladium-komplekset og allen. På grunnlag av at syntesen har så få trinn, gir så høyt utbytte, og er høyt enantiosektiv, ser den ut til å være et godt alternativ til syntese for enantiosektiv ipsdienol.

1.8.6 Syntese av racemisk produkt via Claisen-omleiringen

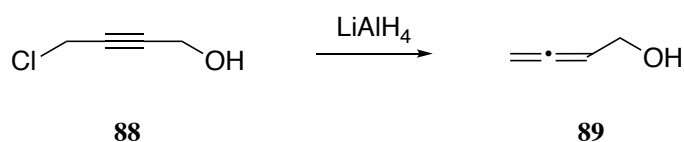
Skattebøl og medarbeidere¹⁸ har rapportert en syntese for racemisk ipsdienol der nøkkelreaksjonen er en [3,3]-sigmatropisk omleiring. Syntesen er vist i skjema 1-39. Utgangsstoffet er 2-butyln-1,4-diol (**87**) som omdannes til 4-klor-2-butyln-1-ol (**88**)¹⁰⁵. Denne forbindelsen reduseres til et allen, buta-2,3-dien-1-ol (**89**), som videre reagerer med etylvinyleter **90** og danner 4-etenoksybuta-1,2-dien (**91**). Eteren **91** gjennomgår en sigmatropisk omleiring, nærmere bestemt en alifatisk Claisen-omleiring, som gir aldehydet **92**. Til slutt benyttes en Grignardreagens (**93**) til å danne ipsdienol (**1**).



Skjema 1-39. Skattebøl og medarbeidere sin syntese av racemisk ipsdienol. Reaksjonsbetingelser: i) tonylchlorid, benzen, pyridin, 10-20 °C, 6 t, stå over natt; ii) LiAlH_4 , Et_2O , reflux over natt; iii) $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{OO})_2$, **90**, dimetylpyridin, rt, 0,5 – 1 t; iv) pyrolyse; v) **93**, Et_2O , rt. Skjemaet er basert på referanse 18.

Syntesestrategien for ipsdienol var ment til å benyttes for produksjon i gram-skala, og Borregaard har benyttet denne strategien til produksjon i kilogram-skala. Syntesestrategien baserer seg på fem trinn, og det totale utbyttet for syntesen ble 19 g og 11 %. Første trinn er rapportert av Bailey og Fujiwara¹⁰⁵, der det benyttes den kommersielt tilgjengelige forbindelsen **87** som omdannes til **88** med kloreringsreagensen tionylklorid. Utbyttet som ble rapportert var på 61 %.

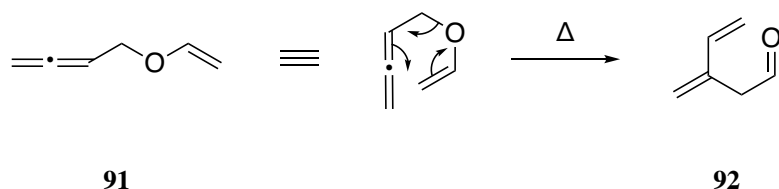
Andre trinn er rapportert av Bailey og Pfeifer¹⁰⁶, og her omgjøres forbindelsen **88** til **89** med LiAlH_4 , som er et reduksjonsmiddel. Dette er vist i skjema 1-40. α -kloratomet i **88** gjør at trippelbindingen omdannes til to dobbeltbindinger som et allen, i stede for at den reduseres til én dobbeltbinding.¹⁰⁶ Utbyttet ble rapportert på 62 %. Dette trinnet er noe tidkrevende siden ekstrahering tar 48 timer.



Skjema 1-40. Andre trinn i Skattebøl og medarbeidere sin syntese. Reaksjonsbetingelser: LiAlH_4 , Et_2O , reflux over natt. Skjemaet er basert på referanse 18 og 106.

I tredje trinn dannes **91** med 69 % utbytte. Reaksjonen mellom **89** og **90**, vist i skjema 1-39, skjer ved hjelp av kvikksølv(II)trifluoracetat og dimetylpyridin. Mange kvikksølvforbindelser er giftige, og det samme gjelder for forbindelsen nevnt her. Dette kan være en ulempe for syntesestrategien, spesielt ved bruk av større mengder.

Fjerde trinn involverer en Claisen-omleiring av **91** til **92**, og dette ga et utbytte på 80 % for **92**. Reaksjonen ble utført med pyrolyse ved 385-390 °C og siden den ble gjort i flere porsjoner tok utførelsen 4-5 timer. Mekanismen for Claisen-omleiringen er vist i skjema 1-41. Pilene kan også gå motsatt vei. I siste trinn, illustrert i skjema 1-39, reagerer aldehydet **92** med Grignardreagensen **93** som gir et utbytte på 52 %. **93** lages fra 1-brom-2-metyl-1-propen og magnesium.



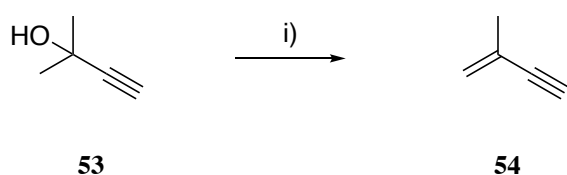
Skjema 1-41. Mekanisme for fjerde trinn i Skattebøl og medarbeidere sin syntese. Skjemaet er basert på referanse 18.

Oppsummert ser strategien ut til å kunne være en god metode for produksjon i gram-skala, blant annet fordi den allerede er benyttet i produksjon på større skala. I tillegg er de fleste kjemikaliene billige. En annen fordel med strategien er at den delvis kan benyttes til syntese av feromonet ipsenol (**2**) også. Fram til aldehydet **92** er syntesene like, det er kun Grignardreagensen som er ulik. Ellers kan en ulempe være bruk av kvikksølv(II)trifluoracetat som er giftig.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av enyn **54**

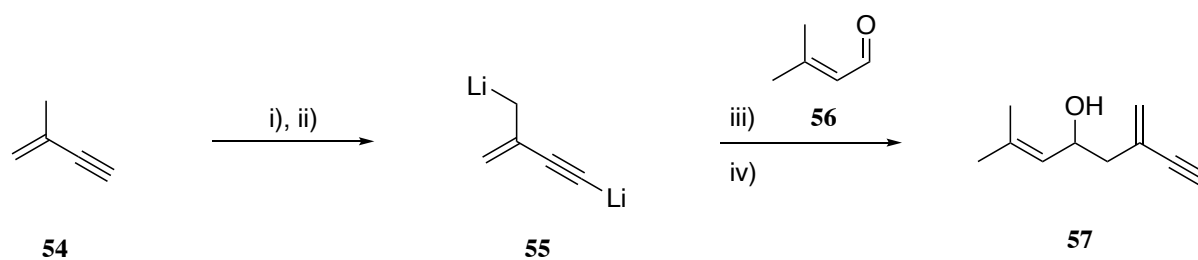
Forbindelse **53** ble isolert i henhold til prosedyren til Krieger *et al.*⁹⁵ Forbindelse **53** gjennomgikk en eliminering av vann, også kalt dehydrering, slik at dobbeltbindingen ble dannet. Reaksjonen er vist i skjema 2-1. Utførelsen ga 46 % utbytte, mot 43 % rapportert i litteraturen. Spektrale data stemte overens med data for enynet.



Skjema 2-1. Dannelse av enyn **44**. Reaksjonsbetingelser: i) *p*-TsOH, Ac₂O, 0 °C – rt, 2 t. Skjemaet er basert på referanse 95.

Løsningen som ble destillert var svart, og destillatet var en fargeløs væske. Dette stemmer overens med litteraturen.

2.2 Forsøk på syntese av alkyn **57**



Skjema 2-2. Dannelse av forbindelse **47**. Reaksjonsbetingelser: i) *n*-BuLi, *tert*-BuOK, THF, heksan, -80 °C; ii) LiBr, THF, -20 °C; iii) I₂, THF, **46**; iv) vandig NH₄Cl, -40 °C. Skjemaet er basert på referanse 23.

Det ble forsøkt å syntetisere alkynet **57** fra enynet **54** etter en prosedyre beskrevet av Brandsma og medarbeidere²³, vist i skjema 2-2. Små modifikasjoner ble gjort fordi produkt **57** ikke ble isolert. Ulike modifiserte parametere er beskrevet i tabell 2-1.

Tabell 2-1. Ulike parametere som ble modifisert.

	Parametere
1.	Rekkefølge for tilsetning av <i>n</i> -BuLi og <i>tert</i> -BuOK
2.	Hastighet for tilsetning av <i>n</i> -BuLi og <i>tert</i> -BuOK
3.	Mengde heksan benyttet som løsemiddel for <i>n</i> -BuLi
4.	Tørking av <i>tert</i> -BuOK og LiBr
5.	Hastighet for tilsetning av LiBr
6.	Hvorvidt jod ble løst i THF
7.	Hvorvidt jod ble tilsatt
8.	Hvorvidt temperaturer på kjølebad ble overholdt

En mulig forklaring på at reaksjonen ikke gikk kan være dårlige kjemikalier. Reagensen *tert*-BuOK skal være løselig i THF, men den ble observert som tungt løselig i dette løsemiddelet. Samtidig løste den seg lett i heksan, noe den egentlig ikke skal.

I den rapporterte prosedyren²³ skal *n*-Buli og *tert*-BuOK tilsettes forbindelse **54**, for deretter å tilsette LiBr for å danne det dilitierte anionet **55**. Det ble forsøkt å tilsette *n*-BuLi først og deretter *tert*-BuOK, slik som rapportert, men det ble også forsøkt å tilsette disse i motsatt rekkefølge. Det ble også forsøkt å tilsette disse to reagensene både dråpevis og i større hastighet. Det samme ble gjort for tilsetning av LiBr.

En annen modifikasjon var mengde heksan *n*-BuLi ble løst i. I prosedyren er det oppgitt en bestemt mengde som ble forsøkt benyttet, men siden *n*-BuLi allerede var løst i heksan i den kommersielt tilgjengelige løsningen ble det også forsøkt å ikke tilsette noe ekstra heksan.

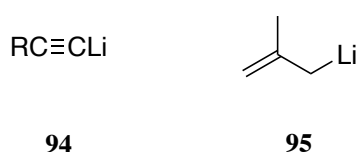
En forutsetning for at reaksjonen skulle gå var at miljøet var vannfritt. Det ble derfor forsøkt å fjerne mulig vann fra forbindelsene *tert*-BuOK og LiBr. Begge ble satt i varmeskap over natten før bruk. Det ble også forsøkt å tilsette metallisk kalium til THF-løsning av *tert*-BuOK i tilfelle det var rester av *tert*-BuOH. Dette ga ikke ønsket resultat. Det ble kjøpt inn THF-løsninger av begge to. Dette ga produkt, men i lavere utbytte og renhet enn i litteraturen. Forbindelse **57** ble videre redusert og ipsdienol **1** ble dannet.¹⁰⁷

Ifølge prosedyren skulle jod tilsettes som derivatiseringsreagens. Dette ble utført slik som rapportert, løst i THF. I tillegg ble det også forsøkt å tilsette jod uten at det var løst i THF, og det ble forsøkt å ikke tilsette jod overhodet. Brandsma og medarbeidere²³ rapporterte at tilsetning av jod til det dilitierte anionet **55** resulterte i en dimer der monomerene var bundet ved CH₂-sentrene. Basert på dette kan det tenkes at tilsetning av jod bør unngås.

Under utførelsen ble flere ulike kjølebad benyttet. Temperaturer som skulle oppnås var -80 °C ved tilsetning av *n*-BuLi og *tert*-BuOK, -70 °C mens blandingen ble rørt i 30 minutter, +5 °C mens blandingen ble rørt i 10 minutter, -20 °C ved tilsetning av LiBr og -40 °C ved tilsetning av ammoniumklorid. Selv om det ble forsøkt å overholde dette, var det noen ganger utfordrende å holde alle temperaturene nøyaktig og konstante.

Brandsma og medarbeidere²³ rapporterte at reaksjonen fra det dilitierte anionet **55** til alkynet **57** er regiospesifikk grunnet stor forskjell i nukleofilisitet og basisitet mellom de to sentrene på dianionet **55**. Forbindelse **55** ble reagert med en rekke elektrofiler og de observerte at elektrofilene plasserte seg på CH₂-senteret. De observerte ingen forbindelser der elektrofilen kun hadde plassert seg på C≡C-senteret, men i noen tilfeller hadde elektrofilene satt seg ved begge sentrene. På grunn av dette konkluderte de med at alle forbindelsene som hadde elektrofiler ved begge endene hadde først fått en elektrofil ved CH₂-senteret og deretter C≡C-senteret.

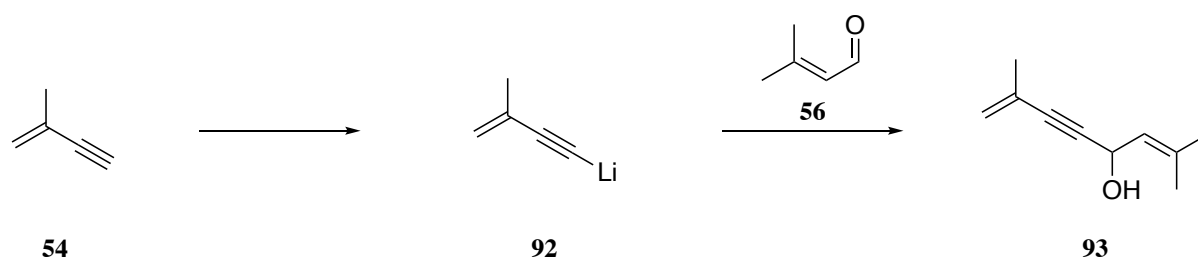
Som følge av dette lot de litiumalkynylid (**94**) og isobutenyllitium (**95**) konkurrere under de samme forholdene om ulike elektrofiler. Forbindelsene er illustrert i figur 2-1. Dette resulterte i at alle elektrofilene viste sterk preferanse for isobutenyllitium, som bekreftet at denne er en sterkere nukleofil enn acetylidet **94**, og at aldehydet **56** dermed skulle reagert mot CH₂-senteret på forbindelse **55**. Det kan dermed tenkes at dersom forbindelse **55** hadde blitt dannet, så ville også stegene iii) og iv) skjedd.



Figur 2-1. Litiumalkynylid (**94**) og isobutenyllitium (**95**) benyttet for å studere forskjeller i nukleofilisitet.

Brandsma og medarbeidere²³ studerte også forholdene rundt dimetalleringen av enynet **54**. Funksjonen til *n*-BuLi er som sterk base, og kan deprotonere selv svake syrer. Når 1-2 ekvivalenter av *n*-BuLi ble tilsatt ved -20 °C viste resultatet at metalleringen kun skjedde ved C≡C-senteret. Når det derimot ble tilsatt 2 ekvivalenter av *n*-BuLi og *tert*-BuOK ved -80 °C resulterte dette i dimetallering både ved C≡C-senteret og CH₂-senteret. Det kan dermed tenkes at det er betydningsfullt at temperaturen er riktig, samt at *tert*-BuOK er tilstede.

På bakgrunn av dette kan det tenkes at det er reaksjonen fra forbindelse **54** til forbindelse **55** som ikke har skjedd, og at en mulig alternativ reaksjon, vist i skjema 2-3, har skjedd i stede. Her har kun C≡C-senteret blitt litiert (**92**), og dermed har aldehydet (**56**) reagert på denne enden og dannet forbindelse **93**. Ved å studere ¹H NMR- og ¹³C NMR-spektre som ble tatt opp av råoljen som ble isolert, kan de se ut til å stemme overens med produktet **93**. Men siden produktet er urent er dette usikkert.

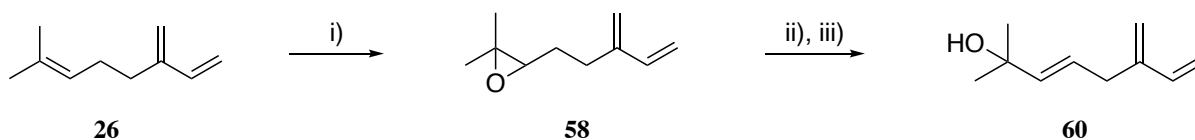


Skjema 2-3. Mulig alternativ reaksjon.

Videre arbeid ble ikke gjort grunnet COVID-19-pandemien.

2.3 Syntese av allylisk alkohol **60** via epoksid **58**

Gjennom epoksidering av β-myrcen (**26**) med epoksidierungsreagensen *m*CPBA ble epoksidet **58** dannet. Via omleiring med difenyldiselen og hydrogenperoksid ble forbindelse **58** omdannet til den allyliske alkoholen **60**, slik som vist i skjema 2-4.



Skjema 2-4. Dannelse av allylisk alkohol **60**. Reaksjonsbetingelser: i) *mCPBA*, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min; ii) Ph_2Se_2 , *EtOH*, NaBH_4 , refluks 2 t; iii) H_2O_2 (30 %), *THF*, 3 t. Skjemaet er basert på referanse 96 og 97.

I en reaksjon mellom en peroksydsyre og et alken er det syren som fungerer som elektrofil og alkenet som nukleofil. Dermed vil mer elektronrike alkener gjennomgå epoksidering raskere. Jo mer substituert et alken er, jo mer elektronrikt er det - dette skyldes hyperkonjugering. Trienet **26** har en mono-, en di- og en trisubstituert dobbeltbinding, og det betyr at den trisubstituerte dobbeltbindingen vil epoksideres raskest. Reaksjonen vil gi høyt utbytte for forbindelse **58**, noe som bekreftes av litteraturen som rapporterte 95 % utbytte.⁹⁶ Dette utbyttet er basert på råoljen.

Epoksidet **58** ble isolert basert på prosedyren til Hioki *et al.*⁹⁶ Kun deler av produktet ble rensert med kolonnekromatografi, og på bakgrunn av dette ble utbytte estimert. Prosedyren ga 10,7 g råolje, og av 1,32 g råolje som ble rensert ga det 0,85 g rent produkt. Det vil si at 64 % av denne råoljen var rent produkt, og dersom det antas at det er samme prosentandel rent produkt i den totale råoljen gir dette et utbytte på 61 %. ^1H NMR-spekter av det rene produktet stemmer overens med data i litteraturen. ^{13}C NMR-spekter viser fire karboner i alkan-området, to karboner i området for binding til oksygen og seks karboner i alken-området. Dette stemmer overens med forbindelsen.

Etter opprensing av forbindelse **58** ble den allyliske alkoholen **60** forsøkt isolert i henhold til prosedyren til Sharpless og Lauer.⁹⁷ ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spekter ble tatt opp av råoljen. Data er ikke rapportert i litteraturen, men sammenligning av ^1H NMR-spekter av råoljen med forventet spekter viser at rett produkt kan være dannet. Det er forventet at de to metylgruppene vil komme ved samme resonans, og ^1H NMR-spekteret viser en resonans ved 2,4 ppm med 6:1 forhold. Se figur 6-7. ^{13}C NMR-spekteret viser 18 resonanser i motsetning til 10 karboner i produktet **60**, så opprensning ville vært nødvendig for å avgjøre om rett produkt hadde blitt isolert.

Videre arbeid ville vært å rensen råoljen for å sikre isolering av rett produkt. Deretter skulle den allyliske alkoholen blitt omdannet til ipsdienylacetat **61** og deretter målproduktet

ipsdienol **1**. I tillegg kunne det vært interessant å prøve en annen syntesevei for omleiring av epoksid til den allyliske alkoholen enten med bruk av den steriske hindrede basen LDA i ulike løsemidler eller med bruk av *tert*-BuOK som katalysator i løsemiddelet DMSO.

Videre arbeid ble ikke gjort grunnet COVID-19-pandemien.

3. Konklusjon og videre arbeid

Første syntesestrategi for dannelse av ipsdienol **1** via dilitiert anion **55** og alkyn **57** ble utført flere ganger uten å være vellykket. Ett forsøk ga produktet **57**, men med lavere utbytte og renhet enn rapportert. I tillegg ble det benyttet ferdige THF-løsninger av *tert*-BuOK og LiBr som ikke er å ønske. Videre reduksjon av **57** ga målmolekyl **1**.

På bakgrunn av alle forsøkene som ikke var suksessfulle, kan det konkluderes med at metoden er sensitiv og ikke en godt egnet metode for produksjon i gram-skala. Flere parametere ser ut til å tåle lite endring, som temperatur og fukteksponeering. Det gjør at metoden vurderes til å ikke være robust siden den ikke er reproduserbar. Metoden fungerer ikke like godt i praksis som den gjør i teorien.

Den andre syntesestrategien der ipsdienol **1** dannes om omleiring av epoksid **58** til allylisk alkohol **60** ser foreløpig ut til å kunne være vellykket. Det ville vært interessant å rense råoljen til den potensielle allyliske alkoholen **60**, for deretter å fullføre siste trinn av syntesen. I tillegg ville det vært av interesse å forsøke omleiring av epoksid til allylisk alkohol ved bruk av basen LDA eller med *tert*-BuOK i DMSO.

De fem resterende syntesestrategiene diskuteres kun teoretisk og ser alle ut til å være gode alternativer til både racemisk og enantioselektiv syntese av ipsdienol. Tre strategier gir enantiomert produkt og to strategier gir racemisk produkt. Blant de tre strategiene som gir enantiomert produkt er det stor forskjell i det oppnådde utbyttet. Brown og Suzuki rapporterte utbytte på 59-65 %, mens Mori rapporterte kun 16-21 %. Brown og Mori rapporterte enantiomert overskudd på 96 % ee, og Suzuki rapporterte 90-91 % ee. Brown benytter billige kjemikalier i syntesen sin, med unntak av den kirale liganden α -pinen. Det samme gjør Suzuki, bortsett i fra allen og Pd(PPh₃)₄, men ved å lage allen *in situ* reduseres kostnadene betraktelig. Mori derimot benytter flere kjemikalier som er mer kostbare som gjør at strategien virker til å være dyrere sammenlignet med de to andre. Spesielt også når utbyttet er lavere.

De to strategiene for racemisk ipsdienol rapportert av Skattebøl og Brown gir henholdsvis 11% og 60 % utbytte. Brown benytter en annen ligand i denne strategien som er billigere og dermed gjør syntesen enda rimeligere enn den enantioselektive. Skattebøls strategi benytter

også i hovedsak billige kjemikalier, med unntak av 1-brom-2-metyl-1-propen. Tatt dette i betraktning ser Brown sin strategi ut til å være mer effektiv enn Skattebøls.

Alle de fem strategiene gir et resultat på gram-skala, bortsett i fra Suzukis strategi. Denne strategien skiller seg ut siden den kun gir ~60 mg ipsdienol, men oppskalering kan forsøkes. Skattebøls strategi skiller seg også ut siden den resulterer i hele 19 g ipsdienol. De tre siste strategiene rapporterte 2,2-3,5 g. Dermed kan det konkluderes med at de fem strategiene potensielt kan være egnet for produksjon på gram-skala.

Når det gjelder tidsbruk ser det ut til å være noe varierende siden strategiene utføres over ulikt antall trinn. Moris strategi utføres over fem trinn som alle er korte, men totalt blir strategien lenger enn for eksempel Brown sine strategier som gjøres i ett trinn. Dermed ser det ut til at Brown sine strategier er tidseffektive. Suzuki sin strategi gjøres over tre korte trinn og den ser også ut til å være tidseffektiv. Skattebøls strategi utføres over fem trinn der noen av de i tillegg er tidkrevende, så sammenlignet med de andre tar denne lengst tid. For å få best oversikt over tidsbruk burde strategiene utføres praktisk, blant annet også fordi fremstilling av reagenser må gjøres og tar tid.

For å få en optimal evaluering av disse fem strategiene burde de utføres praktisk. Kun på denne måten kan det oppdages eventuelle mangler ved dem som ikke er mulig å se teoretisk. Basert på sammenligning av strategiene ser Brown sine to strategier ut til å være spesielt gode og dermed ville det vært interessant å utføre disse først.

4. Eksperimentelt

4.1 Generelt

Alle kjemikalier ble brukt som kjøpt, med mindre noe annet er oppgitt. Der tørre løsemidler var nødvendig var flasker forseglet med septum og løsemiddel ble tatt ut med sprøyter.

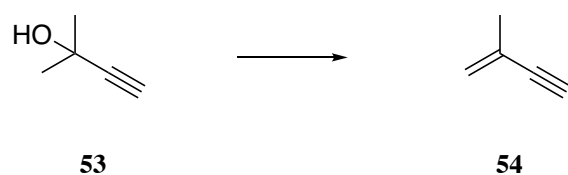
Reaksjonene er utført under nitrogen-atmosfære.

Tynnsjikt-kromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, og deteksjon ble utført ved å benytte kaliumpermanganatløsning og UV.

For opprensing ble kolonnekromatografi med silikagel 60 (0.040-0.063 mm) fra Merck benyttet.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Spektrene er tatt opp ved 25 °C, 400 MHz for ¹H NMR og 100 MHz for ¹³C NMR. Kloroform, CDCl₃, ble brukt som løsemiddel for alle prøver. Referansetoppene ble kalibrert til 7,26 ppm (¹H NMR) og 77,16 ppm (¹³C NMR).

4.2 Syntese av 2-metylbut-1-en-3-yn (54)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Krieger *et al.*⁹⁵

En løsning bestående av *p*-toluensulfonsyre monohydrat (7,8 g, 40,8 mmol) og eddiksyreanhydrid (116,8 g, 108 mL, 1,14 mol) ble laget, og 2-metyl-3-butyn-2-ol (57,2 g, 66 mL, 0,68 mol) (**53**) ble tilsatt sakte i løsningen ved 0 °C. Dette ga en mørk oransj løsning. Etter tilsetning ble løsningen varmet gradvis opp til romtemperatur og rørt i 2 timer. Løsningen ble svart. Enyn-produktet (**54**) ble destillert fra løsningen med enkel destillasjon, med jevnlig kontrollering av temperatur. Destilleringen ble avsluttet da temperaturen begynte å stige raskt. Destillatet var fargeløst, og det ble vasket med iskald 1M KOH-løsning (3 x 16 mL). De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO₄ og filtrert. Dette ga enynet **54** (20,6 g, 0,31 mol, 46 %).

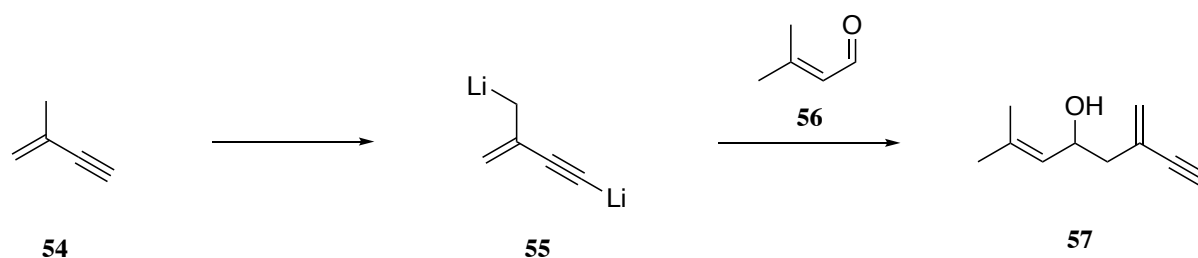
Data:

Kokepunkt: 35 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.40 – 5.38 (m, 1 H), 5.32 – 5.29 (m, 1 H), 2.87 (s, 1 H), 1.90 (s, 3 H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 126.1, 123.6, 85.1, 76.3, 23.4.

4.3 Forsøk på syntese av 2-metyl-6-metylenokt-2-en-7-yn-4-ol (**57**)

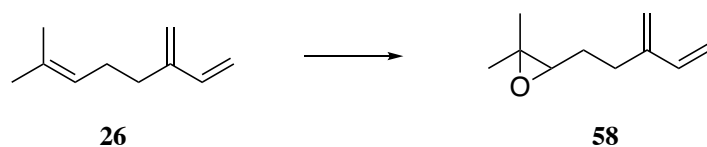


Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Brandsma og medarbeidere.²³

Enynet **54** (3,3 g, 4,8 mL, 0,05 mol) ble løst i THF (30 mL) i en 500 mL trehalset rundkolbe ved -80 °C. Løsninger med *n*-BuLi (7,0 g, 44 mL, 2,5 mol/L 0,11 mol) i heksan (75 mL) og *tert*-BuOK (12,3 g, 0,11 mol) i THF (30 mL) ble tilsatt dråpevis ved -80 °C. Temperaturen ble endret til -70 °C og løsningen ble rørt i 30 minutter. Deretter økte temperaturen til +5 °C og løsningen ble rørt ved denne temperaturen 10 minutter. Temperaturen ble så senket til -20 °C og vannfri litiumbromid (9,6 g, 0,11 mol) løst i THF (30 mL) ble tilsatt. Etter 10 minutter med røring ble aldehydet **56** (4,2 g, 4,8 mL, 0,05 mol) tilsatt.

Deretter ble temperaturen senket til -40 °C og opparbeidelsen ble hentet ut ved å tilsette mettet, vandig løsning av ammoniumklorid (35 mL). Så ble løsningen ekstrahert med dietyleter. De kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO₄, filtrert, og deretter oppkonsentrert på rotavapor.

4.4 Syntese av 2,2-dimetyl-3-(3-metylidenpent-4-enyl)oksiran (**58**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Hioki *et al.*⁹⁶

En løsning av β-myrcen (10,0 g, 12,6 mL, 0,0734 mol) (**26**) i CH₂Cl₂ (100 mL) ble kjølt på is. I løsningen ble det tilsatt *m*CPBA (16,0 g, 0,074 mol) i små porsjoner på røring. Etter 5 minutter ble vandig NaOH (2M) tilsatt og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x 300 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket først med vann, så med saltvann, for deretter å bli tørket over MgSO₄. Løsemiddel ble fordampet på rotavapor. Dette ga råoljen til epoksidet **58** (10,7 g, 96,2 %), en fargeløs forbindelse. Deler av råoljen ble renset med kolonnekromatografi, og det ga rent epoksid **58** (61 %).

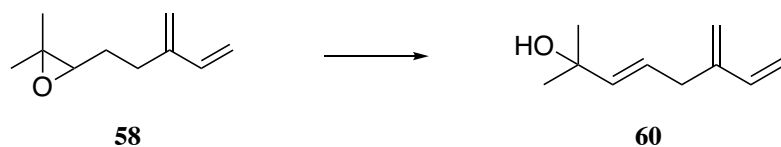
Data:

R_f: 0,34 (EtOAc:Heksan 1:9)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.38 (1H, dd, J=10.6, 17.6 Hz), 5.25 (1H, d, J=17.6 Hz), 5.09 (1H, d, J=10.6 Hz), 5.05 (1H, br. s), 5.04 (1H, br. s), 2.76 (1H, t, J=6.3 Hz), 2.41 (1H, m), 2.36 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.26 (3H, s).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 138.6, 116.2, 113.5, 64.1, 58.5, 28.1, 27.6, 24.9, 18.8.

4.5 Syntese av 2-metyl-6-metylidenokta-3,7-dien-2-ol (**60**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet til Sharpless og Lauer.⁹⁷

Difenyldiselen (0,96 g, 3,2 mmol) ble løst i absolutt etanol (16 mL). Natrium borhydrid (0,25 g, 6,5 mmol) ble så tilsatt i porsjoner under røring. Epoksidet **58** (0,86 g, 5,7 mmol) ble tilsatt og løsningen ble refluksert i 2 timer. Da løsning nådde kokepunktet ble den klar oransj. Så ble løsningen kjølt og THF (8 mL) ble tilsatt. Videre ble 30% H₂O₂ (6,08 mL, 66 mmol) tilsatt over en periode på 1 time, mens blandingen ble kjølt på isbad slik at temperaturen ikke oversteg 20 °C. Løsningen ble først mindre klar og gul, for så å bli klar gul. Løsningen ble så rørt i 2 timer, mens den ble fulgt med TLC (EtOAc:heksan 1:9). Løsningen ble fortynnet med vann og deretter ekstrahert med eter. Den organiske fasen ble vasket flere ganger med vandig natriumkarbonat og tørket over Na₂SO₄. Oppkonsentrering ga den allylisk alkoholen **60**, en oransj olje.

5. Referanser

1. Silverstein, R. M.; Rodin, J. O.; Wood, D. L. *Science* **1966**, *154*, 509-10.
2. Douglas, H. B.; Cognato, A. I.; Grebennikov, V.; Savard, K. *Can J Arthropod Identif* **2019**, *38*, 234.
3. Birgersson, G.; Dalusky, M. J.; Espelie, K. E.; Berisford, C. W. *Psyche* **2012**, *2012*, 1-14.
4. Blomquist, G. J.; Figueroa-Teran, R.; Aw, M.; Song, M.; Gorzalski, A.; Abbott, N. L.; Chang, E.; Tittiger, C. *Insect Biochem Mol Biol* **2010**, *40*, 699-712.
5. Baeckström, P.; Björklund, F.; Högberg, H.-E.; Norin, T. *Acta Chem Scand* **1983**, *B37*, 1-5.
6. Eickwort, J.; Mayfield, A. E.
http://entnemdept.ufl.edu/creatures/trees/beetles/ips_beetles.htm 12.03.20
7. Knipling, E. F.; U.S. Dept. of Agriculture: Washington, D.C., 1979, 3. 9781410225788
8. Witzgall, P.; Kirsch, P.; Cork, A. *J Chem Ecol* **2010**, *36*, 80-100.
9. Landholt, P. J. *Am Entomol* **1997**, *43*, 12-22.
10. El-Ghany, N. M. *J Plant Prot Res* **2019**, *59*, 1-11.
11. Hughes, P. R. *J Insect Physiol* **1974**, *20*, 1271-5.
12. Ivarsson, P.; Schlyter, F.; Birgersson, G. *Insect Biochem Mol Biol* **1993**, *23*, 655-62.
13. Seybold, S. J.; Quilici, D. R.; Tillman, J. A.; Vanderwel, D.; Wood, D. L.; Blomquist, G. *J. P Natl Acad Sci USA* **1995**, *92*, 8393-7.
14. Martin, D.; Bohlmann, J.; Gershenzon, J.; Francke, W.; Seybold, S. J. *Sci Nat* **2003**, *90*, 173-9.
15. Reece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4249-56.
16. Riley, R. G.; Silverstein, R. M.; Katzenellenbogen, J. A.; Lenox, R. S. *J Org Chem* **1974**, *39*, 1957-8.
17. Mori, K. *Agric Biol Chem* **1974**, *38*, 2045-7.
18. Karlsen, S.; Froyen, P.; Skattebol, L. *Acta Chem Scand* **1976**, *30*, 664-8.
19. Garbers, C. F.; Scott, F. *Tetrahedron Lett* **1976**, 1625-8.
20. Bertrand, M.; Viala, J. *Tetrahedron Lett* **1978**, 2575-8.
21. Hosomi, A.; Saito, M.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett* **1979**, 429-32.

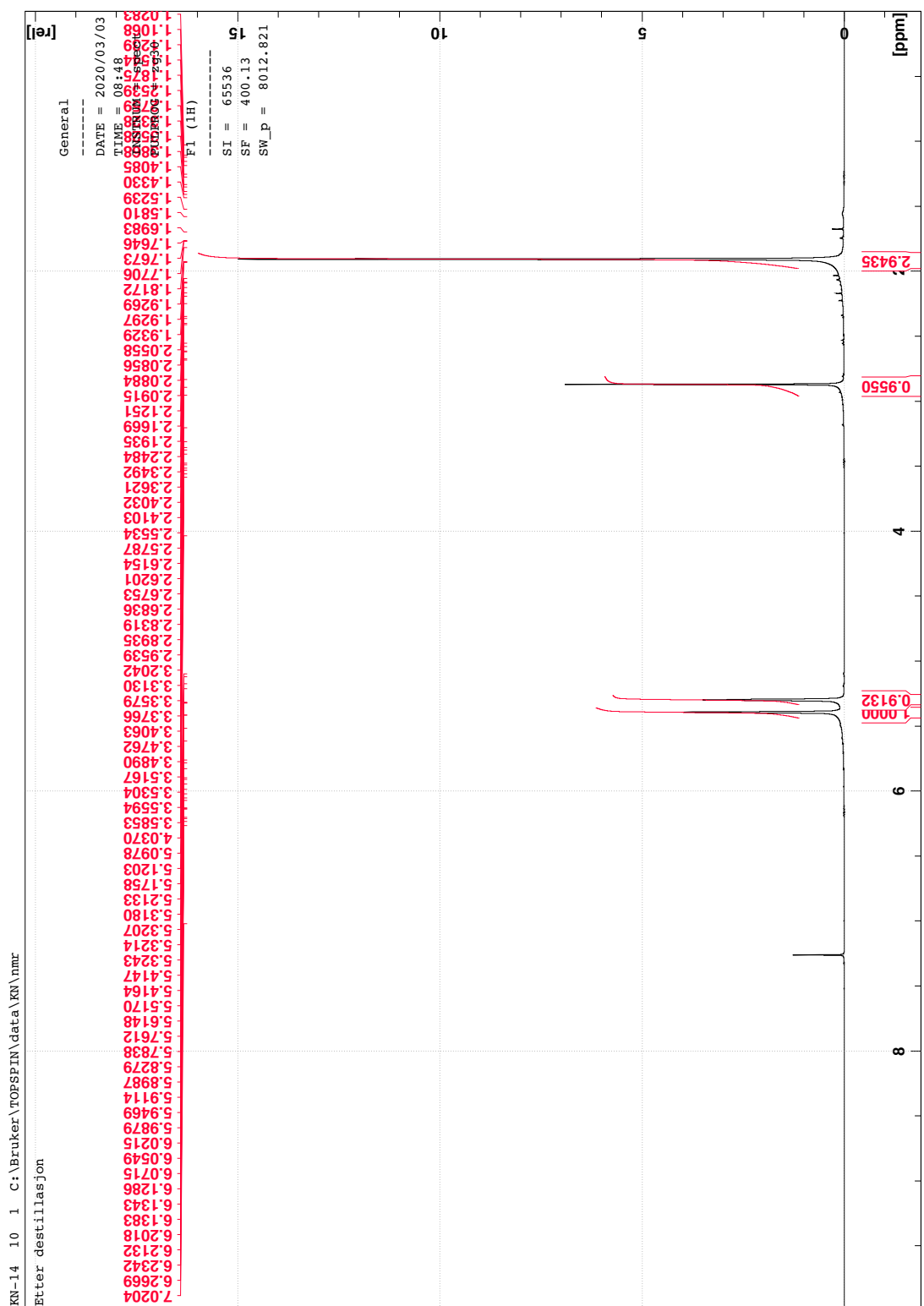
22. Masaki, Y.; Hashimoto, K.; Sakuma, K.; Kaji, K. *J Chem Soc-ChemComm* **1979**, 855-6.
23. Klusener, P. A. A.; Kulik, W.; Brandsma, L. *J Org Chem* **1987**, 52, 5261-66.
24. Brown, H. C.; Randad, R. S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4463-72.
25. Tokuda, M.; Mimura, N.; Yoshioka, K.; Karasawa, T.; Fujita, H.; Sugimoto, H. *Synthesis-Stuttgart* **1993**, 1086-8.
26. Fukushima, M.; Takushima, D.; Kimura, M. *J Am Chem Soc* **2010**, 132, 16346-8.
27. Mori, K. *Tetrahedron Lett* **1976**, 1609-12.
28. Ohloff, G.; Giersch, W. *Helv Chim Acta* **1977**, 60, 1496-500.
29. Mori, K.; Takigawa, T.; Matsuo, T. *Tetrahedron* **1979**, 35, 933-40.
30. Franckneumann, M.; Martina, D.; Heitz, M. P. *Tetrahedron Lett* **1989**, 30, 6679-82.
31. Mori, K.; Takikawa, H. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2163-8.
32. Yamamoto, Y.; Hara, S.; Suzuki, A. *Synthetic Commun* **1997**, 27, 1029-36.
33. Draillard, K.; Lebreton, J.; Villieras, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 4281-4.
34. Yu, C. M.; Jeon, M.; Lee, J. Y.; Jeon, J. *Eur J Org Chem* **2001**, 2001, 1143-8.
35. Kovalenko, V. N.; Prokhorevich, K. N. *Russ J Org Chem* **2016**, 52, 757-8.
36. Xiang, M.; Luo, G. S.; Wang, Y. K.; Krische, M. J. *ChemComm* **2019**, 55, 981-4.
37. Birch, M. C.; Light, D. M.; Wood, D. L.; Browne, L. E.; Silverstein, R. M.; Bergot, B. J.; Ohloff, G.; West, J. R.; Young, J. C. *J Chem Ecol* **1980**, 6, 703-17.
38. Kohnle, U.; Vite, J. P.; Baader, E. J.; Meyer, H.; Francke, W. *Sci Nat* **1991**, 78, 136-8.
39. Hanson, J. R.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2003, 1. 0854044906
40. Gerwick, B. C.; Sparks, T. C. *Pest Manag Sci* **2014**, 70, 1169-85.
41. Sparks, T. C.; Crouse, G. D.; Demeter, D. A.; Samaritoni, G.; McLeod, C. L. *Pest Manag Sci* **2019**, 75, 309-13.
42. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 7-8. 9780470741689
43. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 431. 9780470741689
44. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 349-52. 9780470741689

45. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 498-503. 9780470741689
46. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 168-71. 9780470741689
47. Brown, W. H.; Foote, C. S.; Iverson, B. L.; Anslyn, E. V., 6th ed.; Brooks/Cole Cengage Learning: Belmont, CA, 2012, 1071. 9780840054982
48. Fahy, E.; Subramaniam, S.; Murphy, R. C.; Nishijima, M.; Raetz, C. R. H.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; Wakelam, M. J. O.; Dennis, E. A. *J Lipid Res* **2009**, *50*, S9-S14.
49. Brahmkshatriya, P. P.; Brahmkshatriya, P. S.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2013, 2665-91. 9783642221446
50. Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure Appl Chem* **1995**, *67*, 1307-75.
51. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 234-5. 9780470741689
52. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 300-1. 9780470741689
53. El-Alfy, A. T.; Ivey, K.; Robinson, K.; Ahmed, S.; Radwan, M.; Slade, D.; Khan, I.; ElSohly, M.; Ross, S. *Pharmacol Biochem Behav* **2010**, *95*, 434-42.
54. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 193-204. 9780470741689
55. Stewart, D.; Care Publications: Marble Hill, Missouri, 2005, 273. 9780934426992
56. Behr, A.; Johnen, L. *Chemsuschem* **2009**, *2*, 1072-95.
57. Başer, K. H. C.; Buchbauer, G.; CRC Press/Taylor & Francis,: Boca Raton, 2010; pp. 39-41. 9781420063165
58. Dewick, P. M., 3rd ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, United Kingdom, 2009, 188-93. 9780470741689
59. Eigenheer, A. L.; Keeling, C. I.; Young, S.; Tittiger, C. *Gene* **2003**, *316*, 127-36.
60. Law, J. H.; Regnier, F. E. *Annu Rev Biochem* **1971**, *40*, 533-48.
61. Regnier, F. E.; Law, J. H. *J Lipid Res* **1968**, *9*, 541-51.
62. Burger, B. V.; Springer: Berlin, Heidelberg, 2005; Vol. 240, 231-78. 9783540314776
63. Miller, D. R.; Borden, J. H.; Slessor, K. N. *J Chem Ecol* **1989**, *15*, 233-47.
64. Bakke, A.; Froyen, P.; Skattebol, L. *Sci Nat* **1977**, *64*, 98-9.
65. Rickborn, B.; Thummel, R. P. *J Org Chem* **1969**, *34*, 3583-6.

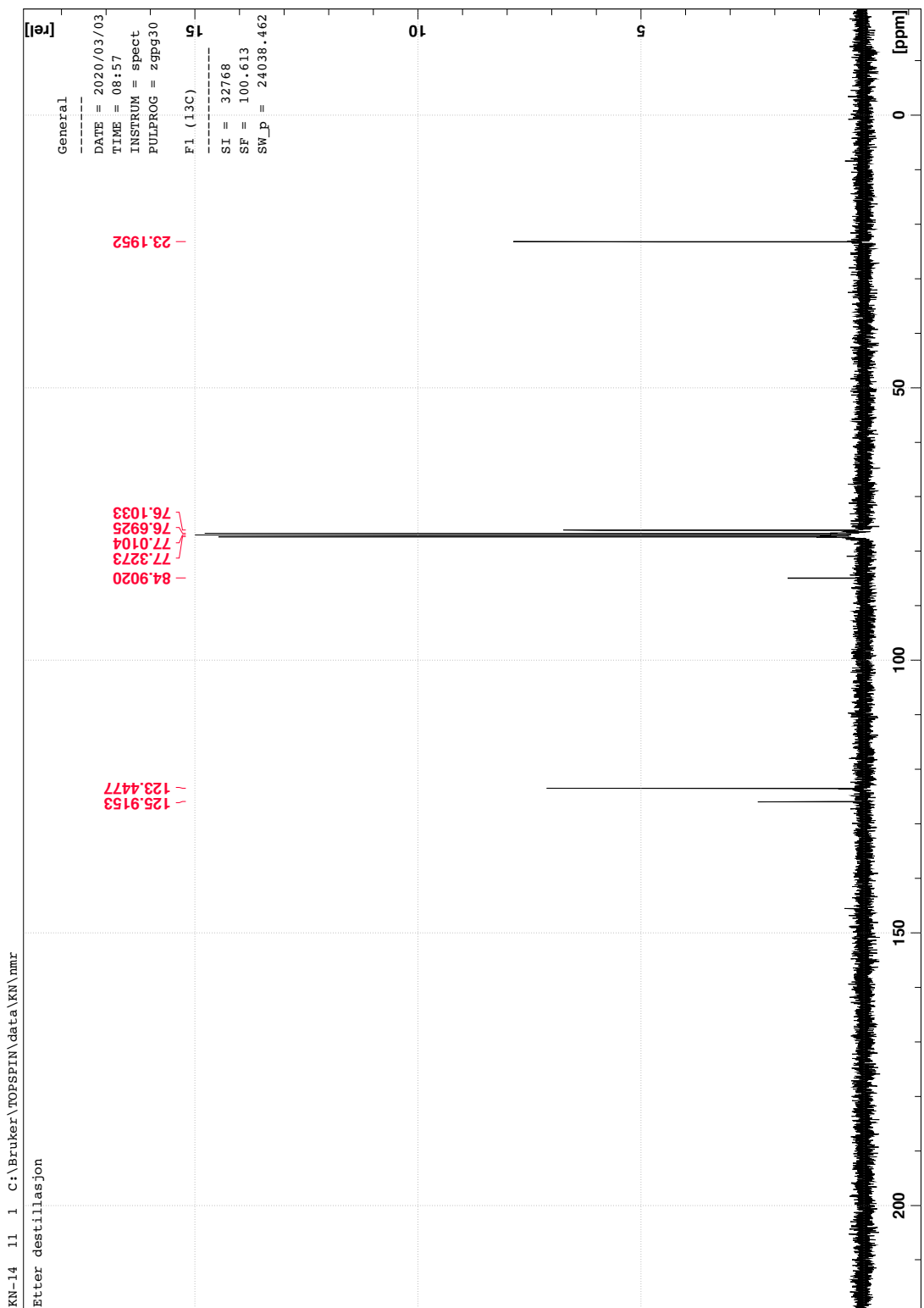
66. Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J Am Chem Soc* **1970**, *92*, 2064-7.
67. Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J Org Chem* **1971**, *36*, 1365-8.
68. Kissel, C. L.; Rickborn, B. *J Org Chem* **1972**, *37*, 2060-3.
69. Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J Org Chem* **1972**, *37*, 3919-23.
70. Thummel, R. P.; Rickborn, B. *J Org Chem* **1972**, *37*, 4250-4.
71. Ramirez, A.; Collum, D. B. *J Am Chem Soc* **1999**, *121*, 11114-21.
72. Morgan, K. M.; Gajewski, J. J. *J Org Chem* **1996**, *61*, 820-1.
73. Price, C. C.; Carmelite, D. D. *J Am Chem Soc* **1966**, *88*, 4039-44.
74. Wittig, G.; Schollkopf, U. *Chem Ber-Recl* **1954**, *87*, 1318-30.
75. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; pp. 237-8. 9780199270293
76. Primdahl, K. G.; Aursnes, M.; Walker, M. E.; Colas, R. A.; Serhan, C. N.; Dalli, J.; Hansen, T. V.; Vik, A. *J Nat Prod* **2016**, *79*, 2693-702.
77. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; p. 1069. 9780199270293
78. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; p. 182. 9780199270293
79. Hart, D. J.; Hadad, C. M.; Craine, L. E.; Hart, H., 13th ed.; Brooks/Cole, Cengage Learning, 2012, 90. 9781111426248
80. Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J Org Chem* **1986**, *51*, 432-9.
81. Li, Y.; Houk, K. N. *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 1236-40.
82. Herold, T.; Hoffmann, R. W. *Angew Chem-Int Ed* **1978**, *17*, 768-9.
83. Hosmane, N. S.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2012; p. 640. 9781439826638
84. Gawley, R. E.; Aubé, J.; Elsevier Science Ltd: Oxford, UK, 1996; pp. 162-3. 0080418767
85. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; pp. 1078-88. 9780199270293
86. Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J Org Chem* **1972**, *37*, 2320-2.
87. Backvall, J. E. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/advanced-chemistryprize2010.pdf> 24.04.2020
88. Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J Org Chem* **1977**, *42*, 1821-3.

89. Negishi, E.; Owczarczyk, Z. *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 6683-6.
90. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; pp. 877-9, 909. 9780199270293
91. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; p. 922. 9780199270293
92. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; pp. 909-12. 9780199270293
93. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Oxford University Press: New York, New York, 2012; pp. 450-2. 9780199270293
94. Kanazawa, A.; Devert, M.; Constant, J. F.; Greene, A. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3013-8.
95. Krieger, J.; Smeilus, T.; Kaiser, M.; Seo, E. J.; Efferth, T.; Giannis, A. *Angew Chem Int Ed Engl* **2018**, *57*, 8293-6.
96. Hioki, H.; Ooi, H.; Hamano, M.; Mimura, Y.; Yoshio, S.; Kodama, M.; Ohta, S.; Yanai, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1235-46.
97. Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J Am Chem Soc* **1973**, *95*, 2697-99.
98. Larcheveque, M.; Petit, Y. *B Soc Chim Fr* **1989**, 130-9.
99. Büchel, K. H.; Falbe, J.; Hagemann, H.; Hanack, M.; Klamann, D.; Kreher, R.; Kropf, H.; Regitz, M.; Scaumann, E., 4th edition ed.; Thieme: Stuttgart, Germany, 2003, 200. 9783131288745
100. Brown, H. C.; Sinclair, J. A. *J Organomet Chem* **1977**, *131*, 163-9.
101. Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett* **1991**, *32*, 6749-52.
102. Hara, S.; Yamamoto, Y.; Fujita, A.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 639-40.
103. Taylor, D. R. *Chem Rev* **1967**, *67*, 317-59.
104. Cripps, H. N.; Kiefer, E. F. *Org Synth* **1962**, *42*, 12.
105. Bailey, W. J.; Fujiwara, E. *J Am Chem Soc* **1955**, *77*, 165-6.
106. Bailey, W. J.; Pfeifer, C. R. *J Org Chem* **1955**, *20*, 1337-41.
107. Syntesen ble utført av mer erfarne kjemikere som ga et vellykket resultat.

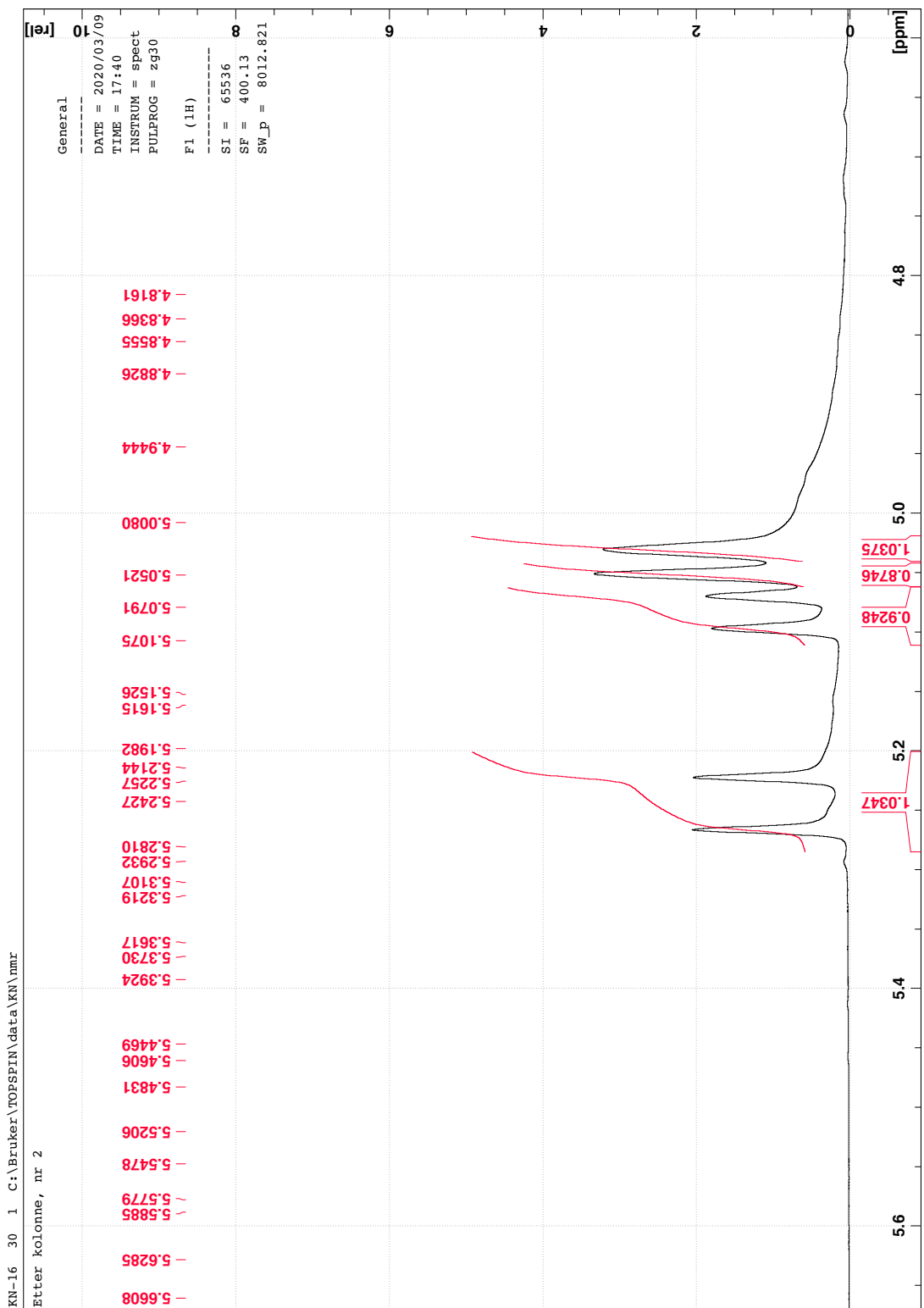
6. Vedlegg



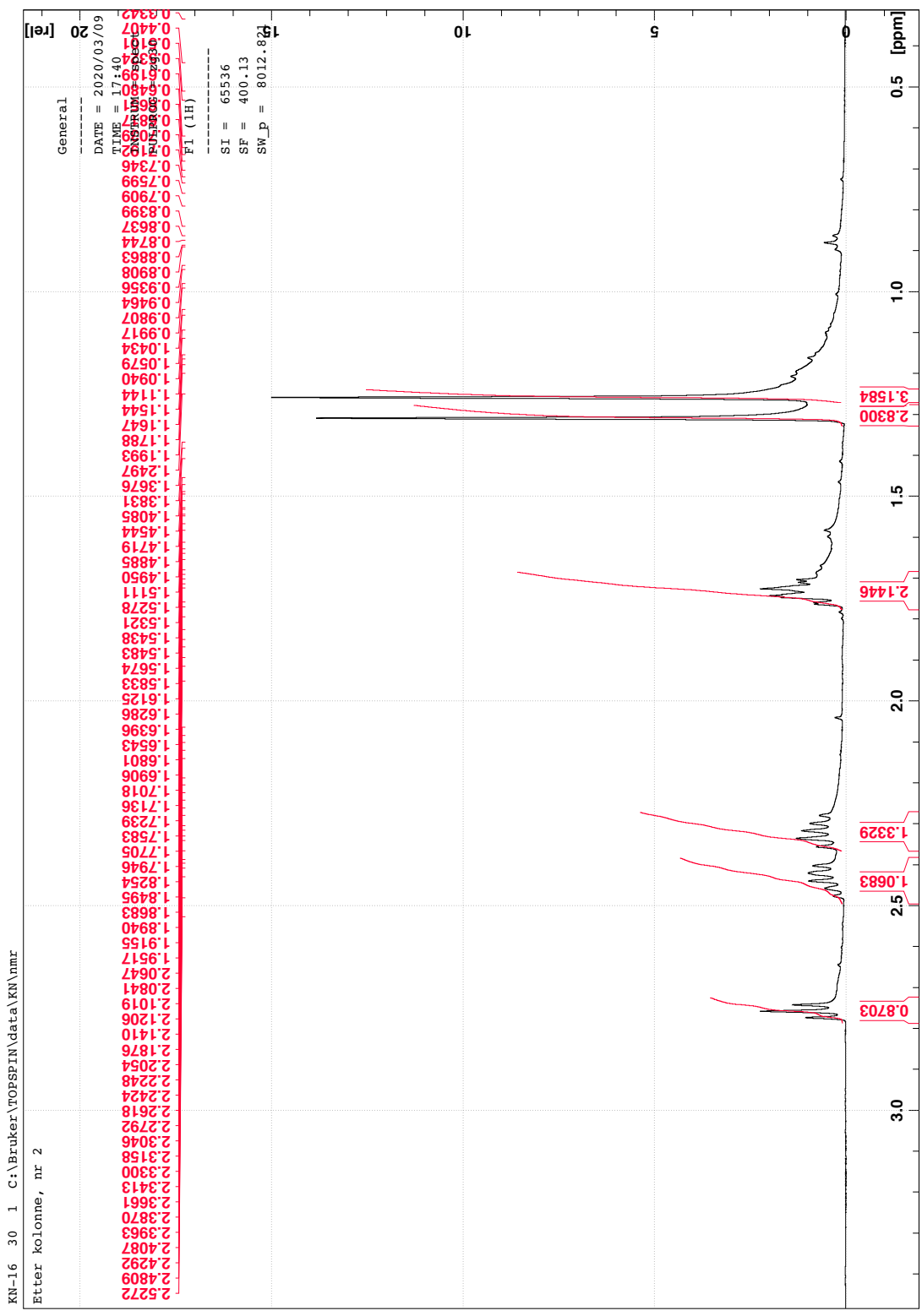
Figur 6-1. ^1H NMR-spekter av enyn 54.



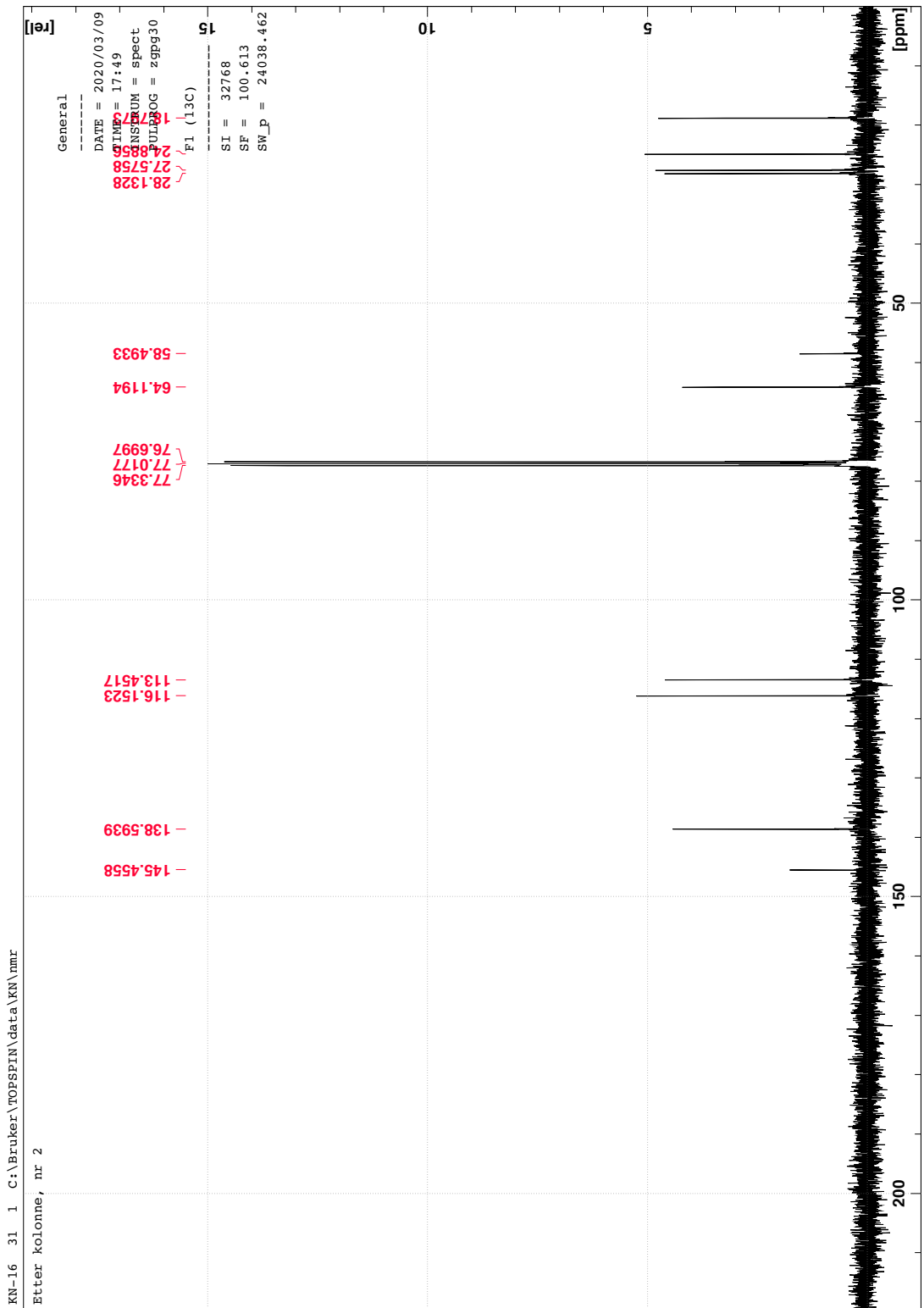
Figur 6-2. ^{13}C NMR-spekter av enyn 54.



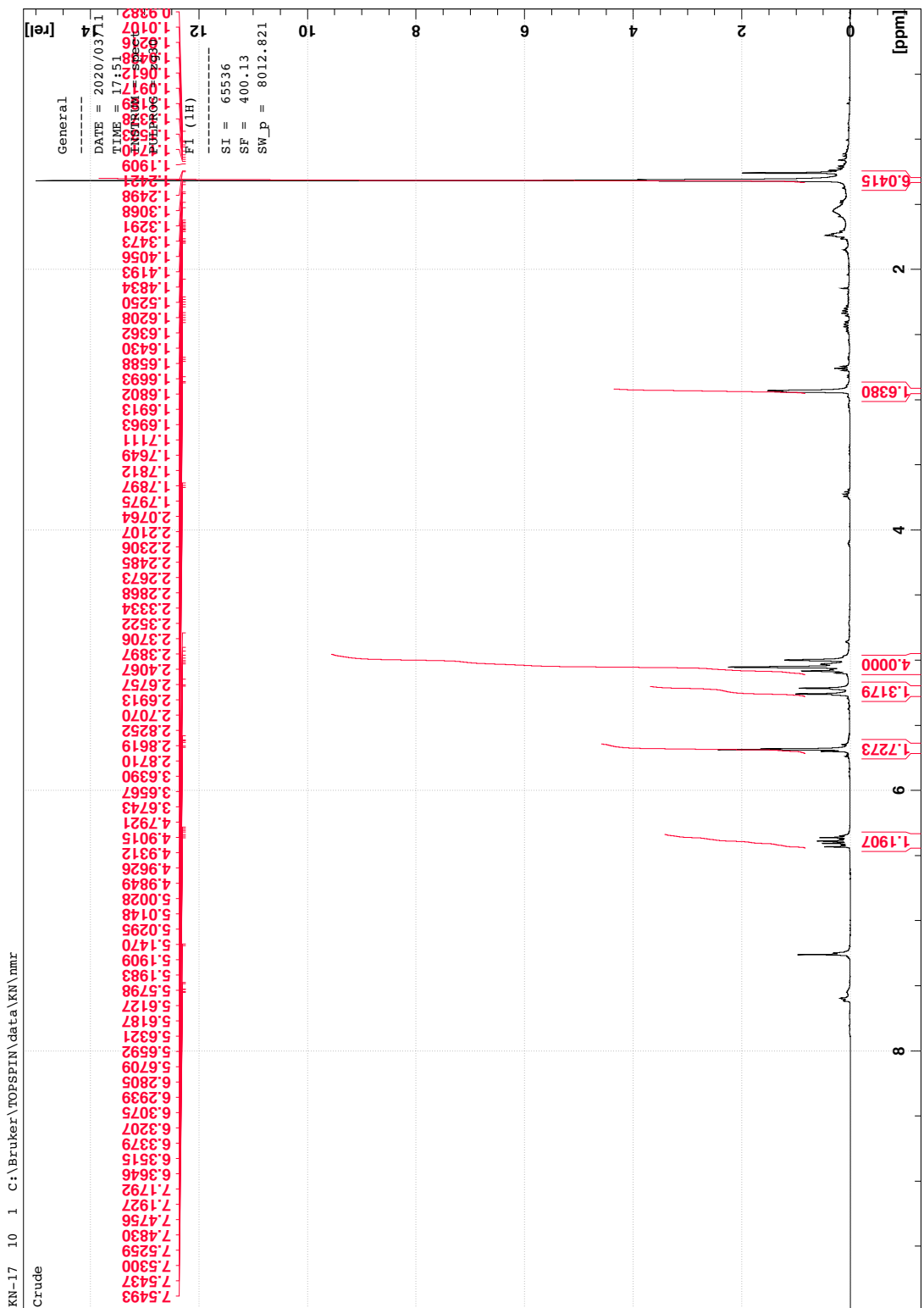
Figur 6-4. ^1H NMR-spekter av epoksid 58, zoomet inn.



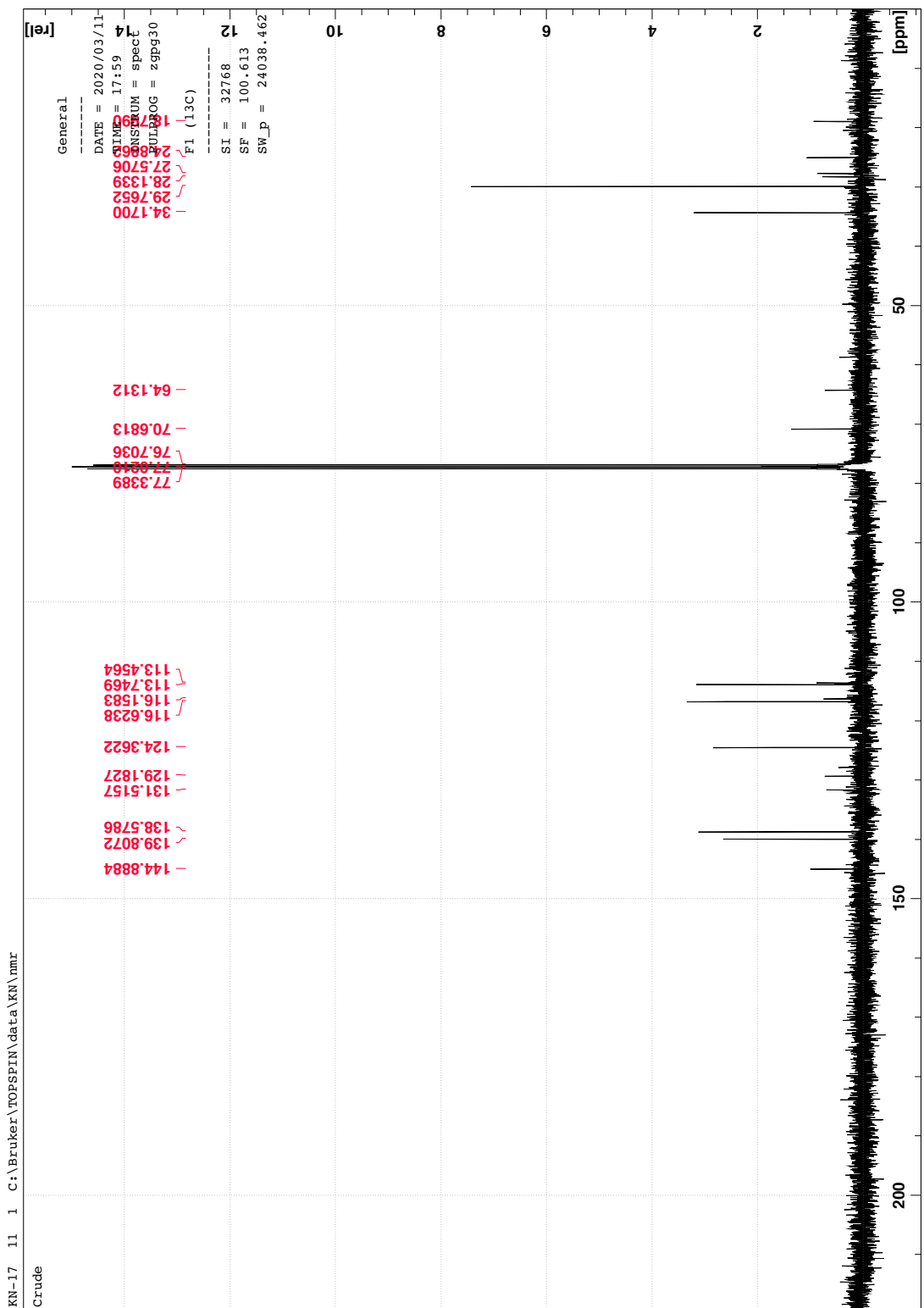
Figur 6-5. ¹H NMR-spekter av epoksid 58, zoomet inn.



Figur 6-6. ^{13}C NMR-spekter av epoksid 58.



Figur 6-7. ^1H NMR-spekter av råoljen til allylisk alkohol 60.



Figur 6-8. ^{13}C NMR-spekter av råoljen til allylisk alkohol 60.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway