

Ryjoan K. A. Ahmed

# Syntese av fenylpropanoider ved bruk av trekomponentsyntese med Bestmann-ylid

Masteroppgave i Master i farmasi

Veileder: Eirik Johansson Solum og Bjørg Siw Møller Tannæs

August 2022



Ryjoan K. A. Ahmed

# **Syntese av fenylpropanoider ved bruk av trekomponentsyntese med Bestmann-ylid**

Masteroppgave i Master i farmasi

Veileder: Eirik Johansson Solum og Bjørg Siw Møller Tannæs

August 2022

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for medisin og helsevitenskap

Institutt for klinisk og molekylær medisin



**NTNU**

Kunnskap for en bedre verden



## Forord

Denne masteroppgaven er skrevet som en avslutning på et toårig masterprogram i farmasi ved Institutt for klinisk og molekylær medisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), Trondheim. Oppgaven ble utført i samarbeid med OsloMet – storbyuniversitet og Universitetet i Oslo (UiO) fra september 2021 til august 2022. Laboratoriearbeid ble utført på farmasiutdanningen på OsloMet.

Prosjektet ble veiledet av førsteamanuensis Bjørg Siw Møller Tannæs (OsloMet) og Eirik Johansson Solum (NTNU). Jeg vil uttrykke min oppriktige takknemlighet for Bjørg S. Møller Tannæs for all opplæring og veiledning i lab, tilrettelegging og motivasjonssamtaler. Denne oppgaven hadde ikke vært mulig å gjennomføre uten hennes innsats og dyktighet. Jeg ønsker også å takke Eirik J. Solum for å ha gitt meg et interessant og utfordrende masterprosjekt og lagt til rette for veiledning over Zoom. Jeg vil også takke Professor Frode Rise fra kjemisk institutt på UiO for en rask opplæring og god veiledning i bruk av NMR, og for å ha gitt meg muligheten til å bruke instrumentene.

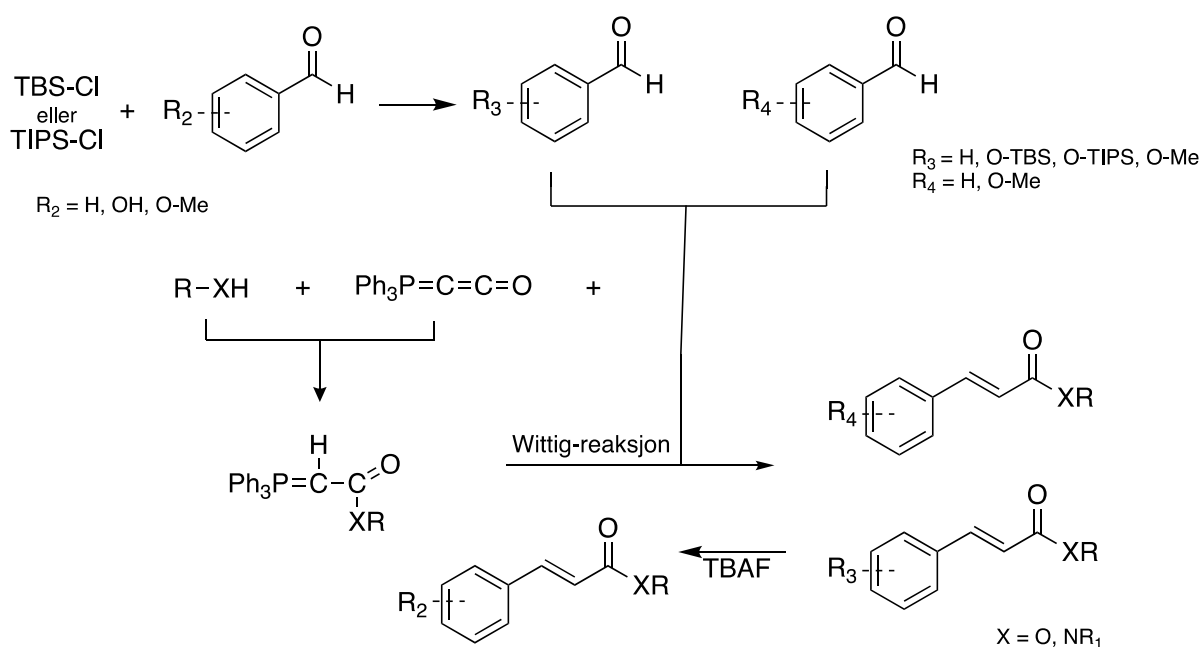
Å skrive denne masteroppgaven har vært en krevende prosess som jeg ikke kunne ha fullført uten familiens og nære venners støtte. Jeg takker dere for all støtte og innsikt gjennom utdanningen min. Jeg takker dere for å være gode lyttere, og for å ha lært meg viktigheten av hardt arbeid og aldri gi opp. Jeg ønsker spesielt å takke Mia Røneid for å være så interessert i prosjektet mitt helt fra start. Jeg vil også takke deg for all støtte med både skrivingen og oppmuntrende ord da jeg møtt veggen opptil flere ganger.

Ryjoan Ahmed  
Lier, August 2022



## Sammendrag

Fenylpropanoider er plante sekundærmetabolitter og har i de siste årene fått oppmerksomhet da de har vist forskjellige biologiske effekter. Målet for dette masterprosjektet var å danne et kjemisk bibliotek av fenylpropanoid forbindelser med følgende fellestrekk: en benzenring og en (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-ester eller et (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid, ved hjelp av tradisjonell syntese. Det ble brukt trekomponentsyntese med et aldehyd, Bestmann-ylid [(trifenyfosforanyliden)keten] (**1**) og en alkohol eller et amin til syntetisering av forbindelsene. Den foreslåtte syntesen av forbindelsene er en kort vei som Bestmann-ylid (**1**) inngår for å koble sammen alkohol- eller aminkjeden med karbonylkarbonet i aldehydet og resulterer i dannelsen av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-ester eller -amid. Den første planen for syntetisering av forbindelsene var bruk av termisk varmetilførsel til en kolbe gjennom et oljebad. Denne tilnærmingen resulterte ikke i ønskede reaksjonsutbytter, dermed ble mikrobølgeovn og trykkrør benyttet for å oppnå ønskede resultater.

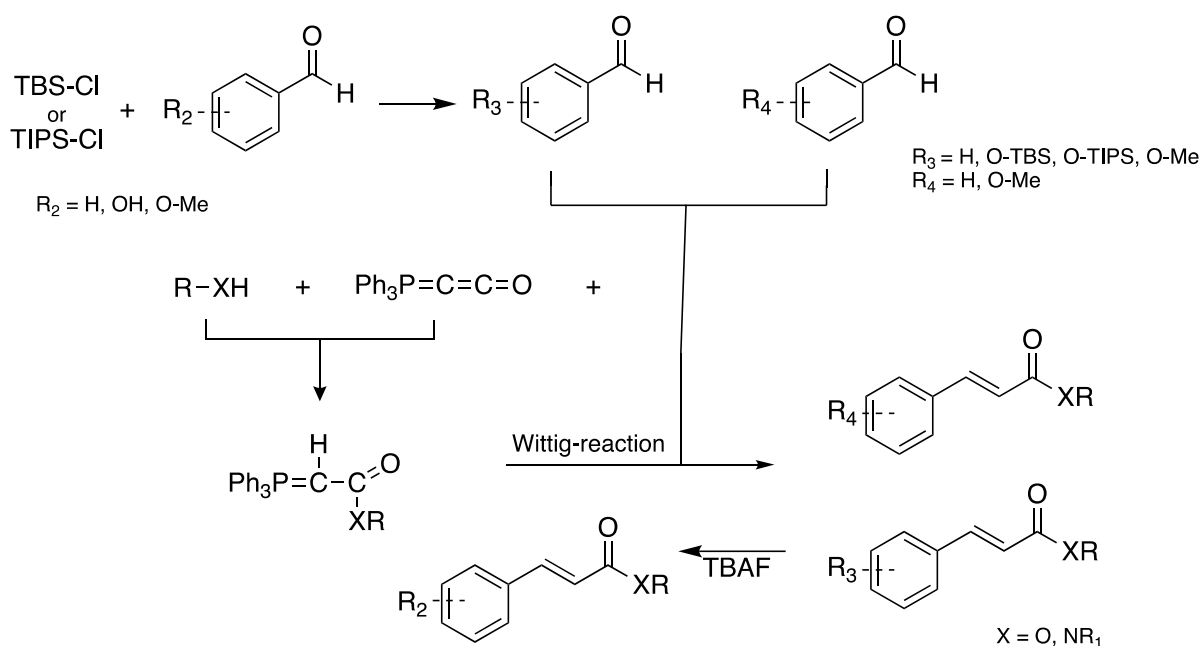


**Synteserute I** Synteserute til dannelsen av fenylpropanoid forbindelser

Før igangsettelse av trekomponentsyntesen, måtte noen av aldehydene beskyttes da de har en eller to fenoliske hydroksylgrupper. Det ble brukt silylbeskyttelsesgruppene TBS-Cl og TIPS-Cl da disse er mye brukt i de siste årene til beskyttelse av hydroksyl. Etter dannelsen av ønskede forbindelser gjennom trekomponentsyntese, ble forbindelsene med silylbeskyttelsesgrupper avbeskyttet ved hjelp av reagens tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF). Avbeskyttelsesreaksjonen med (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-ester var vellykket, men det ble ikke forsøkt med (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid da (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid-forbindelser med beskyttelsesgruppe ikke ble isolert. Den utvalgte synteseruten har dannet flere biprodukter, noe som har gjort separasjonsmetoden krevende. Det ble syntetisert 30 forbindelser, men kun 18 forbindelser er isolert og identifisert.

## Abstract

Fenylpropanoids are plant secondary metabolites and have gained attention in recent years as they have shown various biological effects. The aim of this master's project was to form a chemical library of fenylpropanoid compounds with the following common features: a benzene ring and an (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester or an (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated amide, using traditional synthesis. Three-component synthesis with an aldehyde, Bestmann ylide [(trifenylyphosphoranylidene)ketene] and an alcohol or an amine was used to synthesize the compounds. The proposed synthesis of the compounds is a short route involving Bestmann ylide to connect the alcohol or amine chain with the carbonyl carbon of the aldehyde and results in the formation of (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester or amide. The first plan for synthesizing the compounds was the use of thermal heat input to a flask through an oil bath. This approach did not result in the desired reaction yield, therefore microwave heating and pressure tubes were used to achieve the desired result.



**Scheme I** Synthesis route for the formation of fenylpropanoid compounds

Before starting the three-component synthesis, some of the aldehydes had to be protected as they have one or two phenolic hydroxyl groups. The silyl protecting groups TBS-Cl and TIPS-Cl were used as these have been widely used in recent years for the protection of hydroxyl. After formation of desired compounds through three-component synthesis, the compounds with silyl protecting groups were deprotected using the reagent tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF). The deprotection reaction with (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated-ester was successful, but it was not attempted with (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated-amide as (*E*)- $\alpha,\beta$ -unsaturated-amide compounds with a protecting group was not isolated. The selected synthesis route formed several by-products, which made the separation method challenging. 30 compounds were synthesized, of which 18 compounds have been isolated and identified.



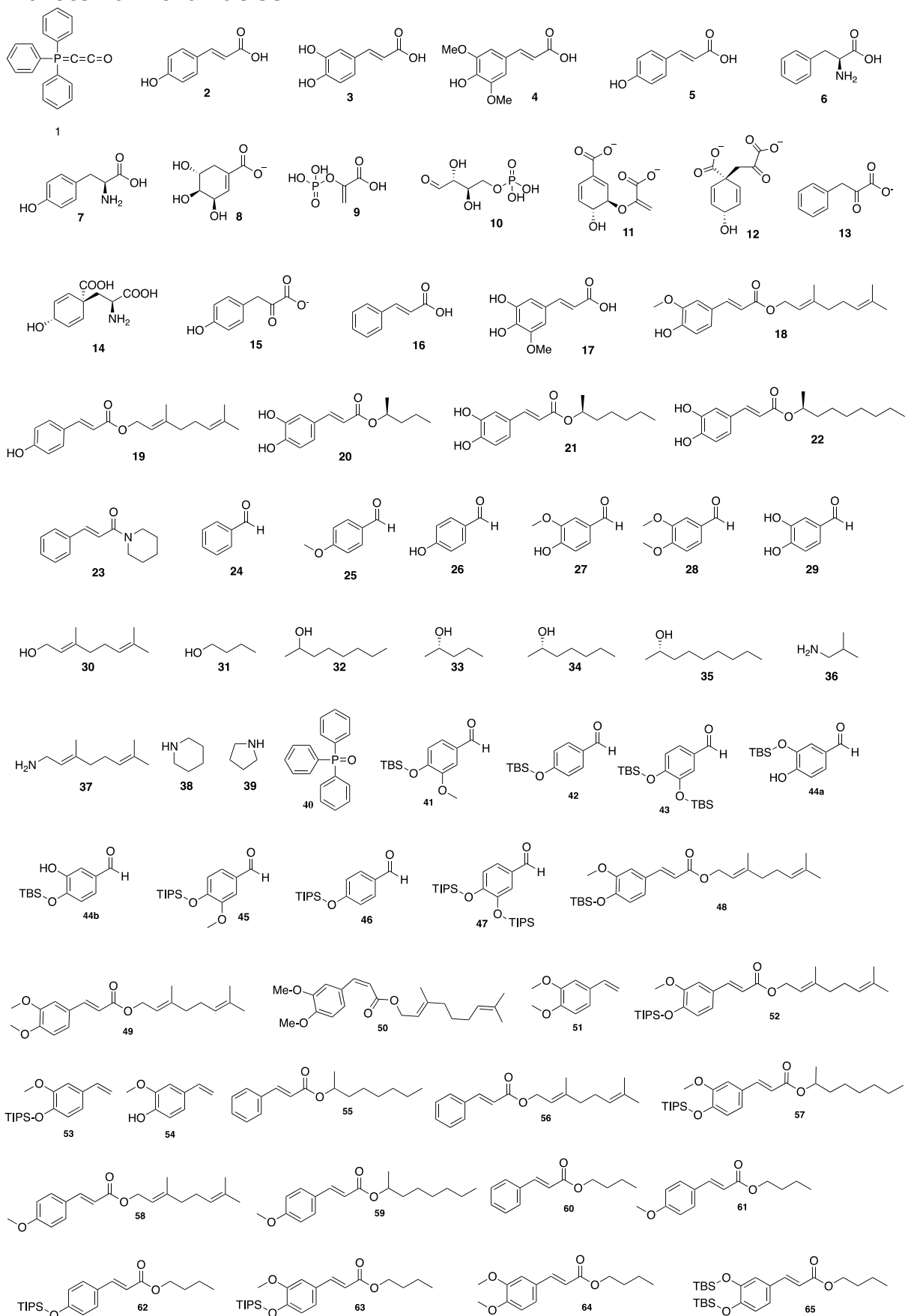
## Forkortelser/symboler

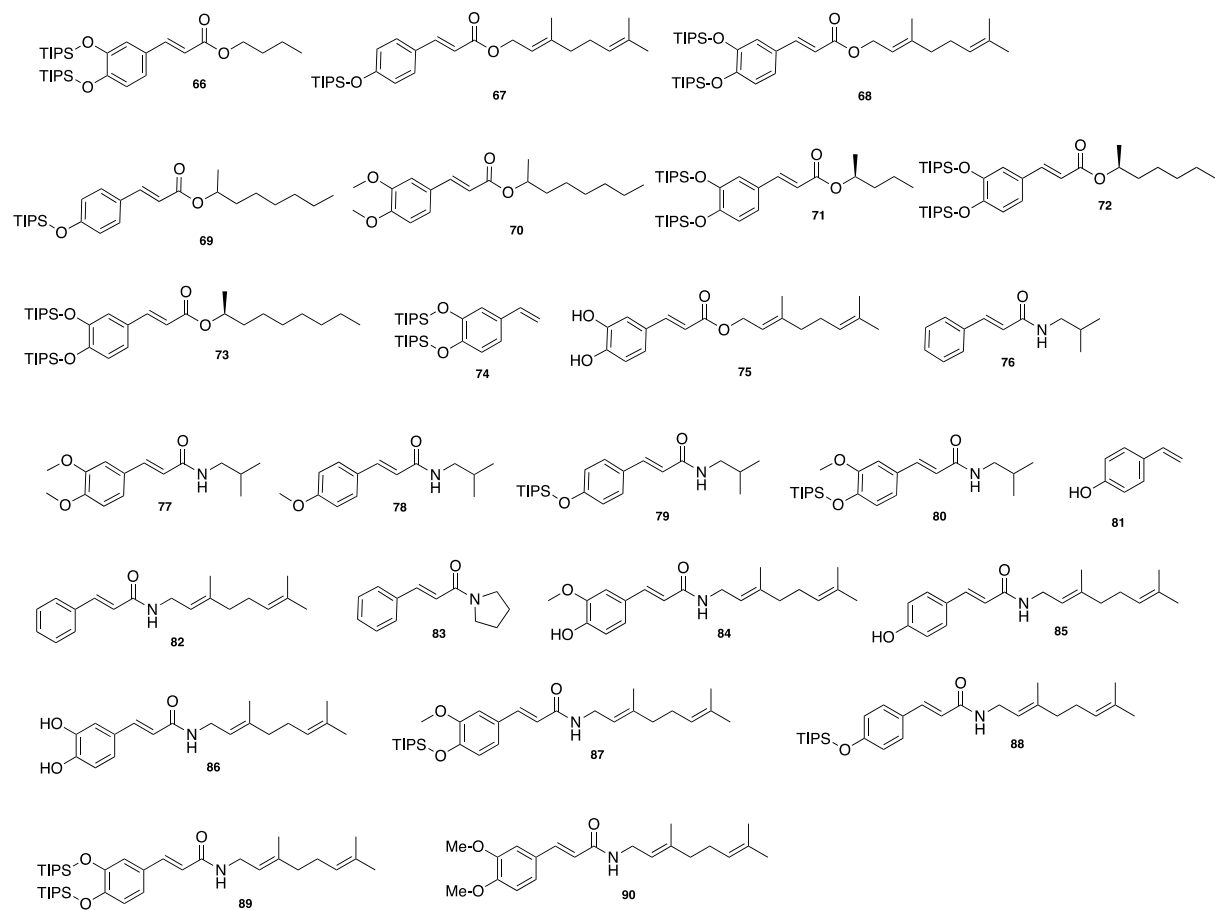
CAM	Ceric Ammonium Molybdat
COSY	Correlated Spectroscopy
d	dublett
DCM	Diklormetan
DCVC	Tørr kolonne vakuum kromatografi ( <i>Dry Colone Vakum Chromatografi</i> )
dd	dobbeldublett
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dt	dobbelltriplett
DMAP	4-Dimetylamino-pyridin
DMF	Dimetylformamid
Ekv.	ekvivalent
et. al.	og. andre
EtOAc	etylacetat
EWG	Elektroniltrekkende grupper
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	Høypresisjonsvæskerkromatografi
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>J</i>	koblingskonstanten
m	mutliplett
M	Molar
Me	Metyl
mg	milligram
MgSO <sub>4</sub>	Magnesium sulfat
Min	minutt
mmol	millimol
mL	milliliter
MS	massespektrometri
Mw	Mirkobølgeovn
NMR	Kjernemagnetisk resonans ( <i>Nuclear magnetic resonance</i> )
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
One-Pot	Trekomponentsyntese
Pd	Pallidium
Ph	fenyl
ppm	deler per million
<i>R<sub>f</sub></i>	Retensjonsfaktor
rt	rom temperatur
s	Singlett
t	Triplett
t	time
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimetylsilyl
TBS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimetylsilylklorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldifenylsilyl
TES	trietylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPS-Cl	triisopropylsilylklorid
TLC	Tynnsjikt-kromatografi
TMS	Trimetylsilyl
UiO	Universitetet i Oslo
UV	Ultrafiolett
x	halogen
<sup>1</sup> H-NMR	Proton kjernemagnetisk resonans

$^{13}\text{C}$ -NMR  
°C  
 $\delta$   
 $\Delta R_f$

Karbon kjernemagnetisk resonans  
Grader celsius  
Kjemisk skift (ppm)  
 $R_f$ -differanse

# Bibliotek av forbindelser





Innhold	
1	Introduksjon ..... 1
2	Fenylpropanoider ..... 1
2.1	Biologisk aktivitet av fenylpropanoider ..... 2
2.2	Biosyntese av essensielle forbindelser til fenylpropanoidsynteseveien ..... 2
2.3	Aktuelle fenylpropanoider for dette prosjektet..... 4
2.4	Tidligere kjemisk syntese av aktuelle fenylpropanoider ..... 4
2.5	Syntesestrategi benyttet i dette prosjektet ..... 5
2.6	Trekomponentsyntese (One-Pot) ..... 7
2.7	Kjemisk bibliotek..... 7
3	Teori og mekanisme ..... 8
3.1	Wittig-reaksjon ..... 8
3.2	Bestmann-ylid ( <b>1</b> ) ..... 9
3.3	Reaksjonsmekanisme - trekomponentsyntese med Bestmann-ylid (1) .....10
3.4	( <i>E</i> )-selektivitet hos stabiliserte ylider .....11
3.5	Reaksjon med aminer – dannelse av biprodukter .....12
3.6	Beskyttelse av sekundært hydroksylgruppe .....14
3.7	Dannelse av silyleter med imidazole – $S_N2$ reaksjon .....15
3.8	Dannelse av silyleter med katalytisk DMAP .....16
3.9	Avspalting av beskyttelsesgruppe .....17
4	Resultat og drøfting: Beskyttelse av fenolisk alkohol med silylbeskyttelsesgruppe ...18
4.1	Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med <i>tert</i> -butyldimetylsilylklorid med basen imidazol .....18
4.2	Pentavalent og heksavalent mellomprodukt .....21
4.3	Bruk av silyleter i trekomponentsyntese med Bestmann-ylid ( <b>1</b> ) .....22
4.4	Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med triisopropylsilyl-klorid med basen imidazol.....23
4.5	Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med silylbeskyttelsesgruppe ved hjelp av DMAP og trietylamin .....25
4.6	Opparbeidelse og separasjon av råprodukt .....26
4.7	Konklusjon .....27
5	Resultat og drøfting: Trekomponentsyntese med Bestmann-ylid ( <b>1</b> ) og alkohol .....28
5.1	Oppstartsreaksjoner .....29
5.1.1	Testreaksjoner med <b>28</b> .....29
5.1.2	Testreaksjoner med <b>28</b> ved to-sekvensers trekomponents-reaksjon .....30
5.1.3	Testreaksjoner med silylbeskyttet aldehyd .....31
5.1.4	Testreaksjoner med oktan-2-ol ( <b>32</b> ) .....33
5.1.5	Testreaksjoner i mikrobølgeovn (Mw).....34
5.1.6	Testreaksjoner med trykkrør .....36
5.1.7	Biprodukter .....37
5.2	Butanolestere .....38
5.3	Geranylestere .....40

5.4	Oktanolestere .....	42
5.5	Kirale koffeinsyreestere .....	43
	Konklusjon.....	44
6	Resultat og drøfting: Avspalting av silylbeskyttelsesgruppen .....	45
6.1	<i>de</i> -Silylering av forbindelse <b>73</b> .....	45
6.2	<i>de</i> -Silylering av forbindelse 52 og 68 .....	46
	Konklusjon.....	47
7	Resultat og drøfting: Trekomponentsyntese med <b>1</b> og amin .....	48
7.1	Testreaksjoner ved tradisjonell syntese .....	48
7.2	Testreaksjoner i mikrobølgeovn .....	50
7.3	Testreaksjon i trykkrør.....	51
7.4	Tradisjonell syntese: to-sekvensers trekomponentsyntese.....	52
7.5	Syntetisering av kanelamider.....	53
7.6	Syntetisering av geranylamider i trykkrør.....	54
7.7	Konklusjon .....	56
8	Videre arbeid.....	57
9	Spektroskopisk Analyse og Karakterisering ved hjelp av NMR .....	58
9.1	Generell informasjon om den spektroskopiske metoden .....	58
9.2	Signaler for den aromatiske ringen .....	59
9.3	Silylbeskyttet fenolisk hydroksylgruppe.....	59
9.3.1	Aldehydets signaler .....	59
9.4	4-(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse <b>42</b> .....	60
9.5	4-(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3-metoksybenzaldehyd, forbindelse <b>41</b> .....	61
9.6	3,4-bis(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse <b>43</b> .....	62
9.7	4-(( <i>triisopropylsilyl</i> )oksy)benzaldehyd, forbindelse <b>46</b> .....	63
9.8	3-metoksy-4-(( <i>triisopropylsilyl</i> )oksy)benzaldehyd, forbindelse <b>45</b> .....	64
9.9	3,4-bis(( <i>triisopropylsilyl</i> )oksy)benzaldehyd, forbindelse <b>47</b> .....	65
9.10	Forbindelser med ( <i>E</i> )- $\alpha,\beta$ -umettet-binding .....	66
9.10.1	( <i>E</i> )- $\alpha,\beta$ -umettet-binding .....	66
9.10.2	Butanolestere .....	66
9.10.3	Geranylestere .....	66
9.10.4	Oktanolestere .....	67
9.10.5	Kirale koffeinsyreestere.....	67
9.11	butyl Kanel, forbindelse <b>60</b> .....	67
9.12	butyl ( <i>E</i> )-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>61</b> .....	68
9.13	butyl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>64</b> .....	69
9.14	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl Kanel, forbindelse <b>56</b> .....	70
9.15	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(4-(( <i>triisopropylsilyl</i> )oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>67</b> <sup>23</sup> .....	71
9.16	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3-metoksy-4-(( <i>triisopropylsilyl</i> )oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>52</b> <sup>23</sup> .....	72

9.17	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(4-hydroksy-3-metoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>18</b> <sup>23</sup> .....	73
9.18	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>49</b> .....	74
9.19	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>68</b> .....	75
9.20	( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl( <i>E</i> )-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>75</b> .....	76
9.21	Oktan-2-yl Kanel, forbindelse <b>55</b> .....	77
9.22	Oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>57</b> .....	78
9.23	Oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat .....	79
9.24	( <i>S</i> )-pentan-2-yl( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>71</b> .....	80
9.25	( <i>S</i> )-heptan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>72</b> .....	81
9.26	( <i>S</i> )-nonan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbinde <b>73</b> .....	82
9.27	( <i>S</i> )-nonan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse <b>22</b> <sup>24</sup> .....	83
9.28	<i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)cinnamamid, forbindelse <b>82</b> .....	84
9.29	( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)- <i>N</i> -isobutylakrylamid, forbindelse <b>77</b> .....	85
9.30	( <i>E</i> )-3-fenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, forbindelse <b>23</b> .....	86
9.31	( <i>E</i> )-3-fenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on, forbindelse <b>83</b> .....	87
10	Eksperimentelle prosedyrer .....	88
10.1	Generell informasjon .....	88
10.2	Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe .....	89
	Generell prosedyre for beskyttelse av enkel fenolisk hydroksylgruppe med <i>tert</i> -butyldimetylsilylklorid .....	89
	Metode 1 .....	89
	Metode 2 .....	89
	Stans av reaksjon .....	89
	4-(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, 42 .....	90
	4-(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)-3-metoksybenzaldehyd, 41 .....	90
	3,4-bis(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, 43 .....	91
	Generell prosedyre for beskyttelse av enkel fenolisk hydroksylgruppe med triisopropylsilyl klorid .....	92
	Metode 1 .....	92
	Metode 2 .....	92
	Stans av reaksjon .....	92
	4-((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, 46 .....	93
	3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd , 45 .....	93
	3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, 47 .....	94
	Generell proseedyre for trekomponentsyntese med 1 og alkohol .....	95
	Metode A – Den tradisjonelle metoden .....	95

Metode B - Mikrobølgeovn.....	95
Metode C – Trykkør.....	95
Mengde løsemiddel.....	95
Reaksjonsstans.....	95
Butyl kanel, 60 .....	96
Butyl ( <i>E</i> )-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 61.....	96
Butyl ( <i>E</i> )-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 62 .....	96
Butyl ( <i>E</i> )-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 63.....	97
Butyl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, 64 .....	97
Butyl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis(( <i>tert</i> -butyldimetylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 65 .....	97
Butyl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 66 .....	98
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl Kanel, 56.....	98
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 58 .....	98
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 67 <sup>23</sup> .....	99
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 52 .....	99
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(4-hydroksy-3-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 18 <sup>23</sup> .....	100
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, 49 ..	101
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 68 .....	101
( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, 75 .....	102
Oktan-2-yl kanel, 55 .....	102
Oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 59.....	103
oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 69.....	103
oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 57 ..	103
Oktan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, 70 .....	104
( <i>S</i> )-pentan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 71 <sup>24</sup> ..	104
( <i>S</i> )-heptan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 72 <sup>24</sup> ..	105
( <i>S</i> )-nonan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat <sup>24</sup> .....	105
( <i>S</i> )-nonan-2-yl ( <i>E</i> )-3-(3,4-dihydroksyfenyl)akrylat, 22 <sup>24</sup> .....	106
<i>N</i> -isobutylcinnamid, 76.....	106
( <i>E</i> )- <i>N</i> -isobutyl-3-(4-metoksyfenyl)akrylamid .....	107
( <i>E</i> )- <i>N</i> -isobutyl-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 79 .....	107
( <i>E</i> )- <i>N</i> -isobutyl-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 80 .....	107
( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)- <i>N</i> -isobutylakrylamid, 77.....	108
<i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)cinnamid, 82.....	108
( <i>E</i> )-3-(3,4-dimetoksyfenyl)- <i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)akrylamid, 90	109
( <i>E</i> )- <i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 87.....	109



( <i>E</i> )- <i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-3-(4- ((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 88.....	109
( <i>E</i> )-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)- <i>N</i> -(( <i>E</i> )-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1- yl)akrylamid, 89.....	109
( <i>E</i> )-3-fenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, 23 .....	110
( <i>E</i> )-3-fenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on, 83 .....	110
Referanser.....	111
Vedlegg.....	117

# 1 Introduksjon

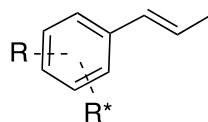
De siste årene har interessen økt for de sekundærmetabolittene fenyylpropanoider, både naturlige fra planter og syntetiske, for farmasøytisk industri<sup>1</sup>. Denne familien av sekundærmetabolittene har vist forskjellige biologiske effekter som antioksidantisk, antimikrobielt og antiinflammatorisk<sup>2</sup>. Fenyylpropanoider er utbredt i planteriket og tilhører den største gruppen av sekundærmetabolitter produsert av planter. Forbindelsene produseres hovedsakelig som respons på biotiske eller abiotiske påkjenninger som infeksjoner, sår, UV-bestråling, eksponering for ozon, forurensninger og andre fiendtlige miljøforhold<sup>3</sup>.

I løpet av de siste tiårene har flere fenyylpropanoidester og -amider blitt isolert fra ulike planter, og disse forbindelsene ønskes kjemisk syntetisert da de har vist antibakterielle og kreftcelledrepende effekter. Gjennom dette prosjektet vil flere forbindelser med et fellesstrukturtrekk syntetiseres gjennom trekomponents-reaksjon med Bestmann-ylid (**1**). Disse forbindelsene samles opp i et kjemisk bibliotek som kan senere brukes til biologisk testing.

## 2 Fenyylpropanoider

Fenyylpropanoider er enkle sekundærmetabolitter syntetisert fra primærmetabolitter i cellene. Begrepet "sekundær" ble først introdusert av Albrecht Kossel i 1891<sup>4</sup>. Sekundærmetabolitter er til stede tilfeldig og er ikke av overordnet betydning for organismens liv<sup>5</sup>.

Felles strukturtrekk for fenyylpropanoider er en aromatisk ring og en tre-karbon propenyl (C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>) (figur 2-1)<sup>6</sup>. Forbindelsene kan kategoriseres i fem forskjellige grupper: flavonoider, ligniner, fenolsyrer, stilbener og kumariner<sup>7</sup>. Disse gruppene syntetiseres ulikt i ulike planter da denne gruppen av sekundærmetabolittene genereres av fenyylpropanoid-metabolismen som benytter primærmetabolitter<sup>8, 9</sup>. Primærmetabolitter benyttes med stor aktivitet i ulike biologiske prosesser i planter, dermed reguleres syntetisering av ulike fenyylpropanoid forbindelser etter organismenes behov<sup>8</sup>.



**Figur 2-1** Felles strukturtrekk av Fenyylpropanoider (C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>)<sup>6</sup>.

## 2.1 Biologisk aktivitet av fenylpropanoider

Fenylpropanoid forbindelsene har vist forskjellige biologiske effekter som antioksidantisk, antimikrobielt og antiinflammatorisk<sup>2</sup>. De har også vist blodsukkersenkende og cytostatika egenskaper, samt nyre-, nevro-, kardio- og leverbeskyttende effekter<sup>2</sup>. På grunn av disse egenskapene har forbindelsene bred anvendelse i farmasøytisk industri og matvarer som frokostblandinger, drikkevarer, urter og krydder<sup>10</sup>.

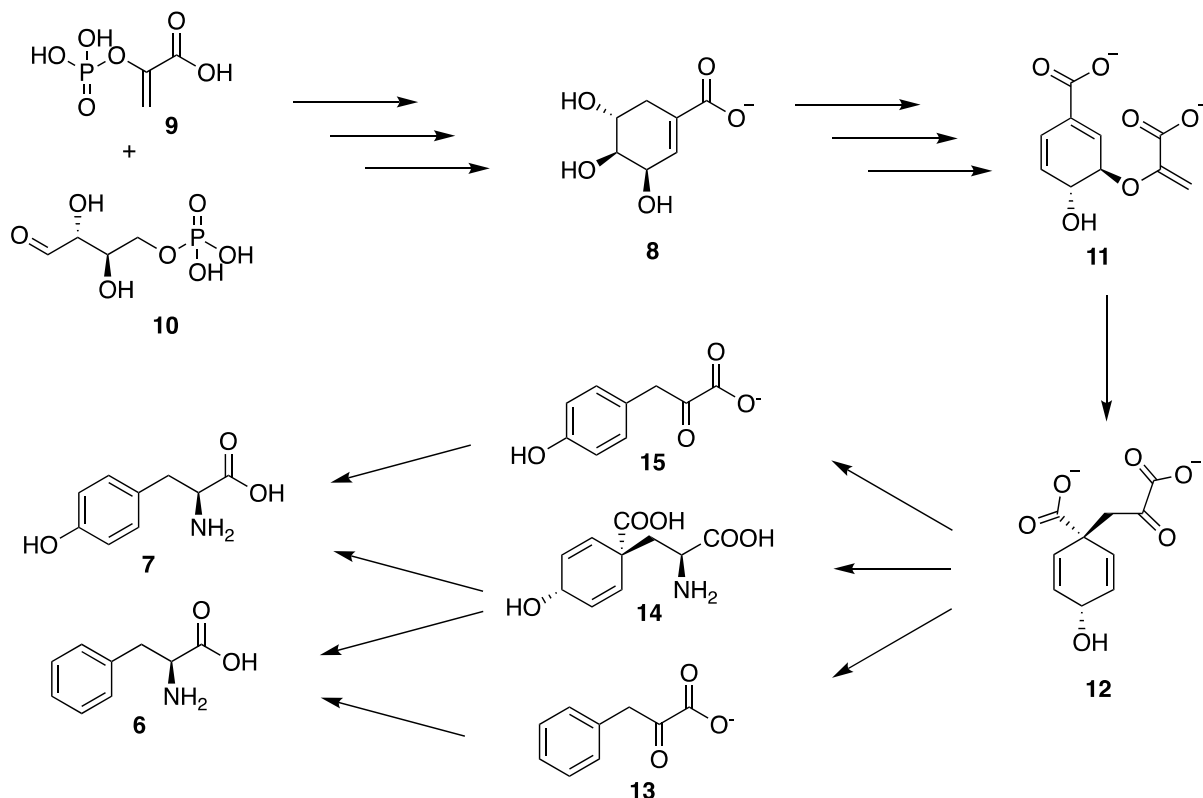
I litteraturen finnes det flere studier som beskriver den biologiske aktiviteten fra fenylpropanoider. Noen av studiene har testet forskjellige fenylpropanoid forbindelser som ferulsyre (**2**)<sup>11</sup>, koffeinsyre (**3**)<sup>12</sup> og sinapinsyre (**4**)<sup>13</sup> hos rotter med diabetes, for å teste den antidiabetiske effekten. Studiene har vist gode resultater som økt sekresjon av insulin, økt opptak av glukose og redusert blodsukker. **3**, **4** og andre fenylpropanoid forbindelser er også testet til behandling av kreft på et cellulært nivå<sup>14</sup>. Det er funnet gode resultater, som legger grunnlag for videre testing<sup>14</sup>.

I ulike studier har forskjellige fenylpropanoid forbindelser vist hemmende effekt mot bakterier<sup>9</sup> og sopp. Lou et. al.<sup>15</sup> har studert den antibakterielle aktiviteten til *p*-kumarsyre (**5**). Aktiviteten påvirket celleveggen og førte til betydelig økt permeabilitet, noe som resulterte i lekkasje av cytoplasmatisk innhold. Det ble også funnet binding av **5** til fosfationet i DNA-dobbeltheliks, som førte til forstyrrelser i replikasjon. Denne studien konkluderer med effektivt hemmet vekst av alle testbakterielle patogener gjennom en dobbel mekanisme.

## 2.2 Biosyntese av essensielle forbindelser til fenylpropanoidsynteseveien

Det strukturelle mangfoldet av fenylpropanoider skyldes en rekke enzymatiske transformasjoner som kondensering, hydroksylering og metylering<sup>16</sup>. Alle forbindelsene syntetiseres naturlig gjennom fenylpropanoidsynteseveien, som tar utgangspunkt i aminosyrene fenylalanin (**6**) eller tyrosin (**7**)<sup>7</sup>. De aromatiske aminosyrene syntetiseres gjennom shikimat biosyntesevei som finnes i mikroorganismer, planter og sopp<sup>17</sup>. Denne biosynteseveien er en anabolsk biokjemisk prosess som gir opphav til ulike aromatiske aminosyrer og aromatiske metabolitter.

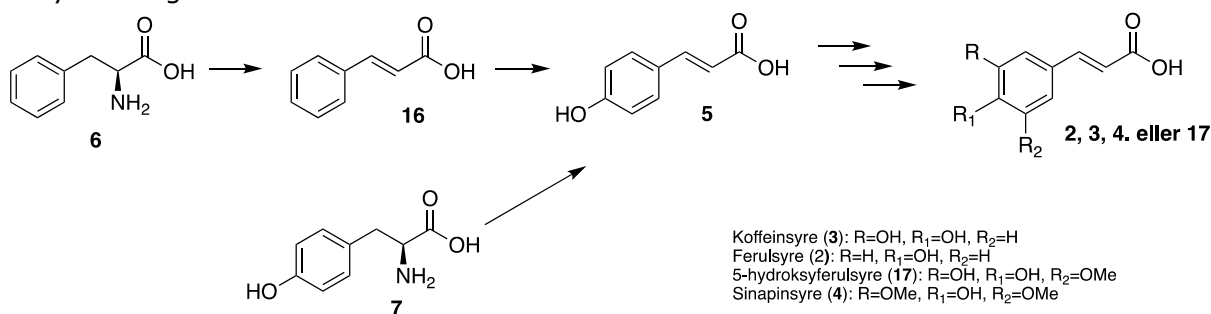
Shikimat (**8**) biosyntesevei starter med aldolkondensasjon av fosfoenolpyruvat (**9**) fra glykolysen og erythrose-4-fosfat (**10**) fra pentosefosfatveien (figur 2-2)<sup>17, 18</sup>. Dette er en syv-trinns syntese frem til dannelse av chorismat (**11**)<sup>17, 18</sup>.



Figur 2-2 Oversikt over biosyntese av tyrosin og fenylalanin<sup>17, 18</sup>.

Fra chrosimat (**11**) kan prephenat (**12**) syntetiseres. **12** kan videre omdannes til tre mellomprodukter: fenylpyruvat (**13**), arogenat (**14**) og 4-hydroksyfenylpyruvat (**15**) (figur 2-2), avhengig av tilgjengelighet på enzymer. Disse mellomproduktene reageres videre til fenylalanin (**6**) og tyrosin (**7**) (figur 2-2)<sup>19</sup>. Aminosyrene er utgangsmateriale for fenylpropanoid-syntese, og omdannes til **5**. Forbindelsen **5** fremstilles direkte fra deaminering av aminosyren **7** eller av mellomproduktet *trans*-kaneltsyre (**16**) som aminosyren **6** omdannes til (figur 2-3)<sup>20, 21</sup>.

Hydroksylering av **5** fører til koffeinsyre (**3**)<sup>20, 21</sup>. **3** reageres videre til ferulsyre (**2**) som omdannes til 5-hydroksyferulsyre (**17**) som dannes til sinapinsyre (**4**)<sup>20, 21</sup>. Hvert av mellomproduktene kan omdannes til flere forbindelser basert på tilstedeværelse av enzym of organismens behov<sup>22</sup>.

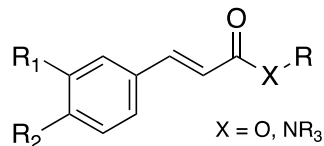


Figur 2-3 Oversikt over biosyntesen av fenylpropanoider i planter<sup>20, 21</sup>.

Det involveres et stort antall enzymer i fenylpropanoidsynteseveien, dermed syntetiseres det et enormt utvalg av fenylpropanoider med utgangspunkt i nevnte forbindelser (**2**, **3**, **4**, **5** og **7**)<sup>20, 21</sup>.

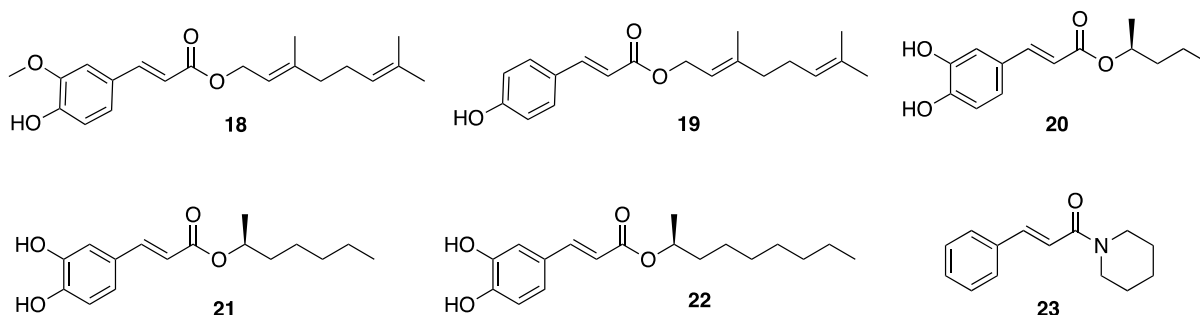
## 2.3 Aktuelle fenylpropanoider for dette prosjektet

Forbindelsene syntetisert i dette prosjektet har følgende felles strukturtrekk: en benzenring og en (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-ester eller et (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid (figur 2-4). Det ble forsøkt syntetisering av 30 forbindelser.



**Figur 2-4** Felles strukturtrekk for aktuelle fenylpropanoid forbindelser.

Noen av de syntetiserte forbindelsene i dette prosjektet er tidligere isolert fra planter. Forbindelsene nerylferulat (**18**) og neryl-*p*-kumarat (**19**) er isolert fra bladene til *Eremophila longifolia*<sup>23</sup>, koffeinsyreestere (**20**, **21** og **22**) fra bladene til *Piper sanguineispicum*<sup>24</sup> og *N*-cinnamoylpiperidine (**23**) fra *Piper retrofractum* og *Piper nigrum* (figur 2-5)<sup>25</sup>.



**Figur 2-5** strukturformel til aktuelle forbindelser klart isolert fra planter.

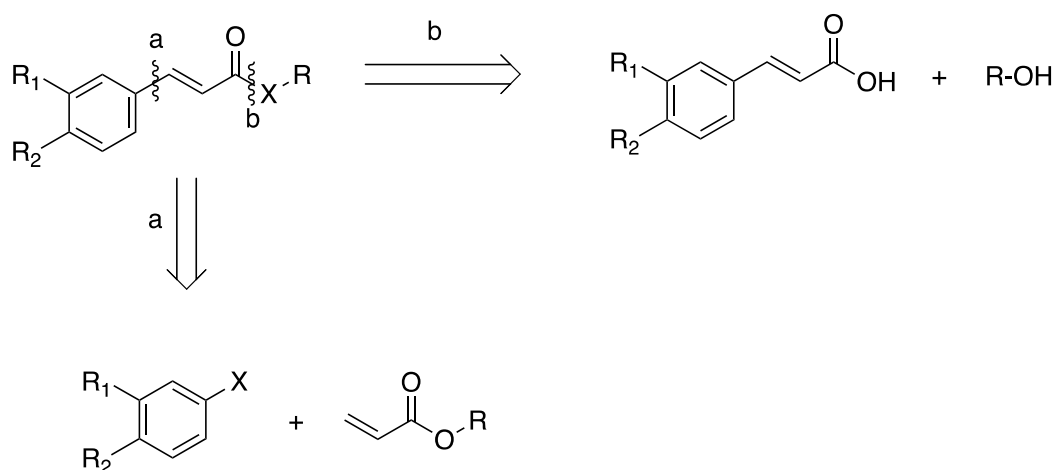
Andre forbindelser forsøkt syntetisert er butanolestere (forbindelse 60-66), geranyl-estere (forbindelse **49**, **56**, **67** og **68**), oktanolestere (forbindelse **55**, **57**, **59**, **69** og **70**), kanelamider (forbindelse **76**, **82** og **83**), geranylamider (forbindelse **84-86** og **90**).

## 2.4 Tidligere kjemisk syntese av aktuelle fenylpropanoider

I litteraturen er det flere metoder for syntetisering av  $\alpha,\beta$ -umettet-karbonyl ( $R-(O=C)-C^{\alpha}=C^{\beta}-R_1$ )<sup>26</sup>. Tradisjonelt er de laget av Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjoner (HWE-bareaksjoner)<sup>27</sup>, aldol og relaterte Knoevenagel-kondensasjoner<sup>28</sup> eller spesifikke oksidasjoner som Saegusa-oksidasjon<sup>26</sup>. Til dette prosjektet benyttes Wittig-reaksjon gjennom trekomponentsyntese med et stabilt ylid til syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-karbonylforbindelser.

Synteserutene brukt tidligere til syntetisering av aktuelle forbindelser til dette prosjektet, krever tilstedeværelse av en katalysator. Liu et. al.<sup>29</sup> benytter Mizoroki-Heck reaksjon til syntetisering av butanolestere ved hjelp av Pd-katalysator (figur 2-6, a). Gracia et. al.<sup>30</sup> bruker  $Gd(OTf)_3$  katalysator til syntetisering av geranylestere, mens Mohammadinezhad et. al.<sup>31</sup> benytter nanokatalysatoren  $Fe_3O_4@Boehmite-NH_2-Co^{II}$  til syntetisering av noen butan-1-ol estere (figur 2-6, a).

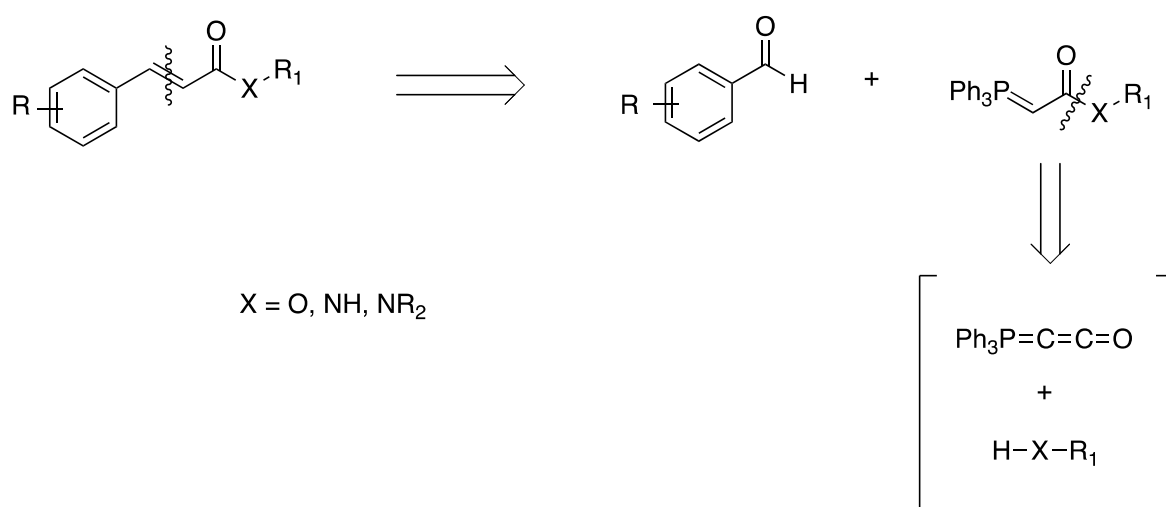
Metoden brukt av Liu et. al.<sup>29</sup> og Mohammadinezhad et. al.<sup>31</sup> reagerer i bindingen til halogenet i benzenringen (figur 2-6, a). Derimot, metoden benyttet av Gracia et. al.<sup>30</sup> krever interaksjon i karboksylsyre bindingen, mellom karbonylkarbonet og OH (figur 2-6, b). Til dette prosjektet var det ønskelig å unngå bruk av katalysatorer til syntetisering av forbindelsene, og den utvalgte metoden gir interaksjon i en annen posisjon enn nevnte, se figur 2-7.



**Figur 2-6** Retrosyntetisk analyse av tidligere kjemisk syntese­rute<sup>29, 30, 31</sup> til syntetisering av noen aktuelle feny­lpropanoid forbindelser.

## 2.5 Syntese­strategi benyttet i dette prosjektet

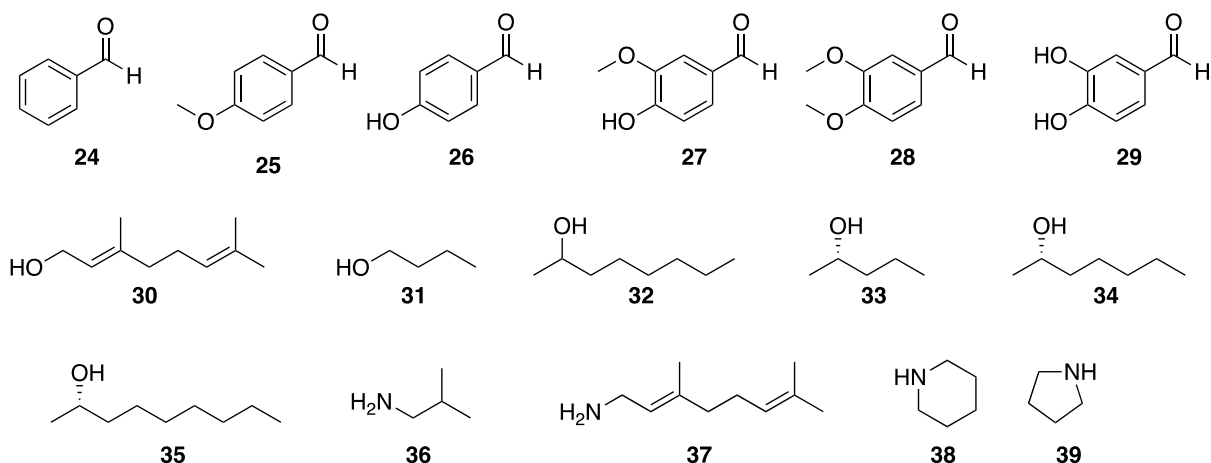
For selektiv dannelse av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-karbonylforbindelser ble trekomponentsyntese med et aldehyd, en alkohol (1<sup>o</sup> eller 2<sup>o</sup>) eller et amin (1<sup>o</sup> eller 2<sup>o</sup>) og det stabile ylidet, Bestmann-ylid ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}=\text{O}$ ) (**1**) brukt (figur 2-7). Ylidet er kjent for å reagere med et bredt utvalg av elektrofiler for å danne  $\alpha$ -fosforanyliden mellomprodukt<sup>32</sup>. **1** er i stand til trekomponentsreaksjoner for å danne  $\alpha,\beta$ -umettede-estere eller -amider fra alkoholer eller aminer og aldehyder gjennom *in situ* Wittig-reaksjon<sup>33</sup>.



**Figur 2-7** Retrosyntetisk analyse av mål­molekyl med fellesstruktur trekk.

Denne synteseruten er tidligere benyttet av Schobert et. al.<sup>34</sup> og Wang et. al.<sup>35</sup> til syntetisering av ulike estere og amider. Wang et. al.<sup>35</sup> har forsøkt å syntetisere av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere, mens Schobert et. al.<sup>34</sup> har forsøkt syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider. I disse studiene har flere ulike forbindelser blitt syntetisert ettersom ulike aldehyder og alkoholer (1° eller 2°) eller aminer (1° eller 2°) ble brukt i trekomponentsyntesen med **1**. Reaksjonene har gitt gode utbytter uavhengig av utgangsstoffers struktur.

Til dette prosjektet ble det benyttet forskjellige aldehyder, alkoholer og aminer (figur 2-8) da det er brukt ulike reagenser i litteraturen<sup>34, 35</sup>. Det er tatt utgangspunkt i seks aldehyder: benzaldehyd (**24**), *p*-anisaldehyd (**25**), 4-hydroksybenzaldehyd (**26**), 3-metoksy-4-hydroksybenzaldehyd (**27**), 3,4-dimetoksybenzaldehyd (**28**), og 3,4-dihydroksy-benzaldehyd (**29**) (figur 2-8). Av alkoholer benyttes geraniol (**30**), butan-1-ol (**31**), oktan-2-ol (**32**), (*S*)-pentan-2-ol (**33**), (*S*)-heptan-2-ol (**34**), og (*S*)-nonan-2-ol (**35**). Av aminer benyttes isobutylamin (**36**), geranylamin (**37**), piperidin (**38**) og pyrrolidin (**39**) (Figur 2-8). Noen av aldehydene har en eller to hydroksylgrupper. Denne funksjonelle gruppen ble beskyttet for å sikre ønsket reaksjon.



**Figur 2-8** Reagenser benyttet i dette prosjektet i tillegg til Bestmann-ylid (**1**).

Av beskyttelsesgrupper ble silylgruppene TBS-Cl og TIPS-Cl brukt da disse har enkle strukturer og er ofte brukt til maskering av hydroksylgruppe i de siste tiårene<sup>36</sup>. Det finnes ulike metoder til påsettelse av beskyttelsesgruppen<sup>37</sup>, dermed ble to metoder forsøkt: bruk av kun en moderat til sterk base eller en katalysator med en base<sup>38</sup>. I den første metoden ble basen imidazol brukt (figur 3-11, side 29), og i den andre metoden ble DMAP benyttet som katalysator, og trietylamin som en base (figur 3-13, side 30).

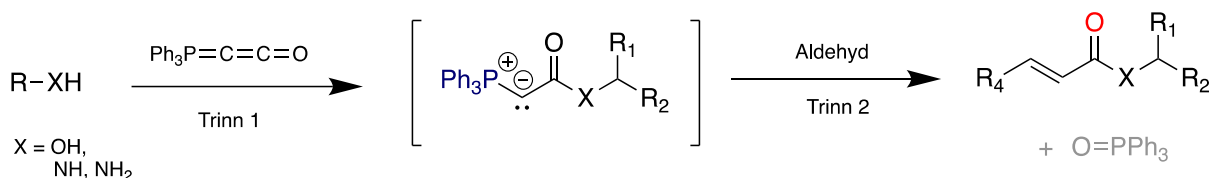
Etter dannelse av ønskede forbindelser gjennom trekomponentsyntesen med silylbeskyttede aldehyder, ble beskyttelsesgruppen avspaltet ved hjelp av det kvartære ammoniumsaltet tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) (figur 3-14, side 31).

## 2.6 Trekomponentsyntese (One-Pot)

Gjennom trekomponentsyntese (One-Pot) kan reaktantene tilsettes i en eller flere sekvenser i en enkel pott<sup>39</sup>. Det dannes bindinger mellom reagensene over to eller flere trinn, uten at ytterligere reagenser tilsettes, og under samme reaksjonsbetingelser<sup>39</sup>. Denne metoden brukes oftest i reaksjoner som krever dannelse av et ustabil mellomprodukt for fremstilling av ønsket forbindelse. Isolering av den ustabile forbindelsen vil redusere utbytte betraktelig, men gjennom trekomponentsyntesen kan utbytte økes. En ulempe med trekomponentsyntese er at reaktantene og produktene er til stede i reaksjonsblandingen, og kan reagere med hverandre på andre måter enn hva som er ønskelig eller forutsatt.

Til syntetisering av forbindelsene i dette prosjektet kreves det dannelse av et mellomprodukt (figur 2-9). **1** må danne interaksjon med alkohol eller amin i første trinn, og danner Bestmann-ylid-alkohol- eller -amin-kompleks ( $\alpha$ -fosforanyliden-ester eller -amid). Dette mellomprodukt kan være ustabil, og dermed er trekomponentsyntesen essensiell for et høyt utbytte av reaksjonene. Reaksjonsmekanismen er beskrevet i detalj side 24, figur 3-4.

Mellomproduktet reagerer deretter med karbonylkarbonet i aldehydet (figur 2-9, trinn 2). Trekomponentsyntese kan gjennomføres gjennom to metoder: ved en sekvens; å tilsette alle tre reaktantene i en pott ved oppstart, eller ved to sekvenser: tilsettelse av **1** og alkohol eller amin først, og aldehyd tilsettes først etter all mengde alkohol eller amin har reagert. I litteraturen<sup>34, 35, 40</sup> er det kun trekomponentsyntese ved en-sekvens blitt brukt, dermed ble en-sekvens trekomponentsyntese forsøkt først til syntetisering av ønskede forbindelser.



**Figur 2-9** Reaksjonsmekanismen til trekomponentsyntese beskrevet i korte trekk.

## 2.7 Kjemisk bibliotek

Forbindelsene syntetisert i dette prosjektet er ganske like i kjemisk struktur, og dermed ønskes det at disse forbindelsene samles opp i et kjemisk bibliotek som kan senere biologisk testes enkelt i et annet prosjekt. Et kjemisk bibliotek er en samling av forbindelser som brukes til slutt i «high-throughput screening» eller til industrielle formål<sup>41</sup>. Identifisering av nye og biologisk aktive kjemiske forbindelser er fortsatt en utfordring innen legemiddelindustrien. Etter at kjemisk bibliotek ble tilgjengelig, kan alle nye forbindelser søkes opp i aktuelle databaser og undersøkes om de er tidligere biologisk testet<sup>41</sup>. I løpet av det siste tiåret har det vært vanlig å screene et stort antall forbindelser i den tidlige fasen av et prosjekt for å identifisere biologisk effekt og struktur aktivitet<sup>41, 42</sup>. Siden 1990 har kjemiske biblioteker fått bedre kvalitet, det har blitt et større mangfold blant dem og de har blitt mindre i størrelse<sup>41</sup>. Et kjemisk bibliotek kan settes sammen etter ulike syntesemetoder som kombinatorisk syntese eller tradisjonell

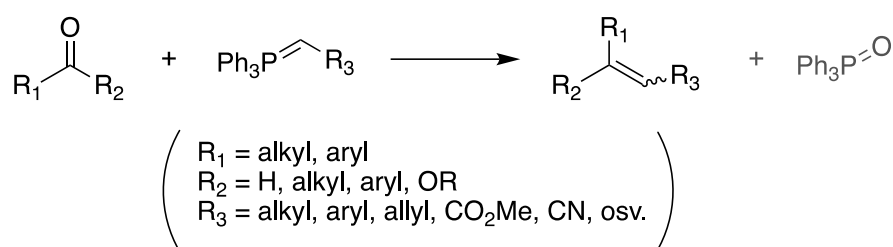


syntese<sup>42</sup>. Det kan også dannes et bibliotek av naturstoffer<sup>42</sup>. Til dette prosjektet benyttes tradisjonell syntese til syntetisering av forbindelsene.

## 3 Teori og mekanisme

### 3.1 Wittig-reaksjon

I 1979 ble den tyske kjemikeren Georg Wittig tildelt Nobelprisen i kjemi for utvikling av en metode som muliggjorde dannelse av C=C-dobbelbindinger fra aldehyder eller ketoner: C=O-dobbelbindinger<sup>43</sup> (figur 3-1). Denne reaksjonen ble oppdaget i 1954 og oppkalt etter Georg Wittig, og er også kjent som Wittig-olfenering<sup>44</sup>. Reaksjonen oppstår mellom et aldehyd eller et keton og et ylid generert fra et fosfoniumsalt. Produktet er substituerte alkener som enten *E*- eller *Z*-diastereomeren<sup>45</sup>. Geometrien til det resulterende alkenet avhenger av reaktiviteten til benyttede ylid<sup>46</sup>. Et ylid er definert som et nøytralt dipolart molekyl som inneholder et negativt ladet atom (karbon) festet til et positivt ladet heteroatom som fosfor, nitrogen, oksygen eller sulfat, og er et eksempel på zwitterioner<sup>47</sup>.

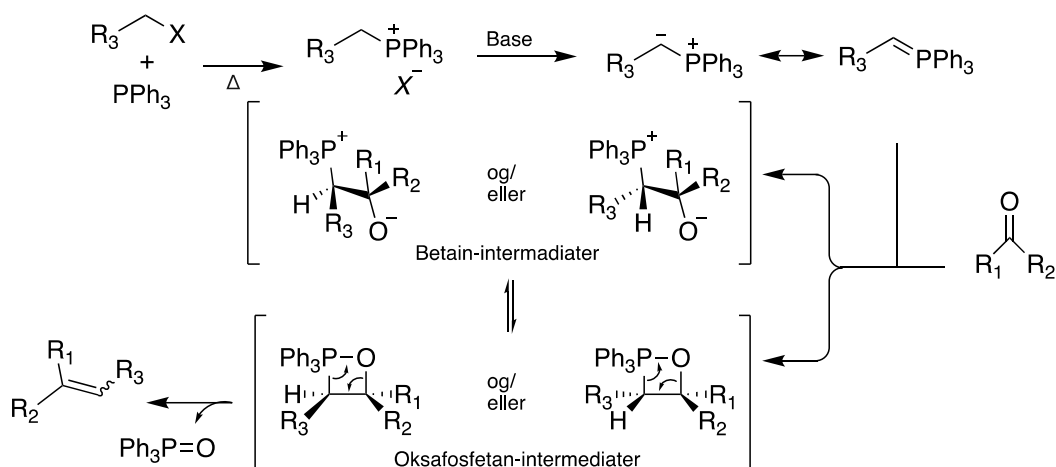


**Figur 3-1** Generell reaksjonsligning for Wittig-reaksjon

Det som skiller ylider fra andre zwitterioner er at ylider har atomer som er direkte bundet, med både en kovalent og en ionisk binding, mens i andre zwitterioner er ladningene fordelt i et molekyl for eksempel som i aminosyrer. Ylider kan inndeles i stabiliserte, semi- og ustabiliserte avhengig av deres reaktivitet<sup>46, 48</sup>. Stabiliserte ylider har elektrontiltrekkende grupper (EWG) bundet til det negativt ladede karbonet og stabiliserer ylidet<sup>48</sup>. Disse danner *E*-alkener<sup>48</sup>. Ustabiliserte ylider har for eksempel metylgrupper koblet til karbonatomet og resulterer i dannelsen av *Z*-alkener<sup>49</sup>. Semistabiliserte ylider vil gi en blanding mellom *E*- og *Z*-diastereomeren<sup>46</sup>. Det er få ylider som er kommersielt tilgjengelige, de fleste ylider er ustabile og må lages *in situ* rett før de skal brukes<sup>50</sup>. Av ylidene benyttes fosfor-ylid oftest i Wittig-reaksjon på grunn av nukleofilt karbonion egenskaper<sup>51</sup>.

Reaksjonsmekanismen til Wittig-reaksjonen er omdiskutert, hovedsakelig med fokus på reaksjonsmellomproduktet som dannes. Mellomproduktet som oppstår er enten et zwitterionisk-fosforbetain eller et fireleddet syklisk fosforan (enkelt kjent som oksafosfetan), eventuelt begge deler (figur 3-2). En Wittig-reaksjon består av <sup>46</sup> påfølgende trinn: (1) fremstilling av fosfoniumsalt ved å reagere trifenyfosfin (eller trialkylfosfin) med alkylhalogenid, (2) deprotonering av det korresponderende fosfoniumsaltet for å danne fosforylidet (fosforan), (3) [2+2]-sykloaddisjon av fosforan

og karbonylforbindelse, og (4) rask dekomponering av mellomproduktet (enten betain eller oksafosfetan) for å gi olefin og fosfinoksid (figur 3-2)<sup>46</sup>.

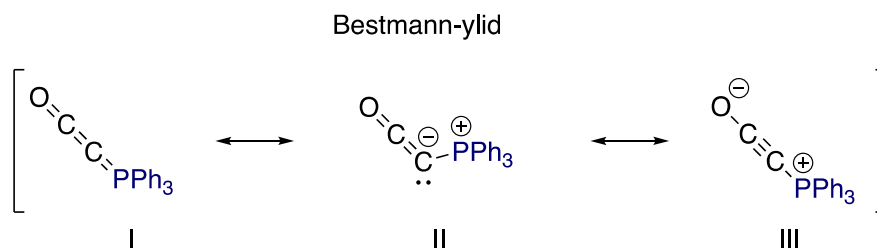


Figur 3-2 Tidlig reaksjonsmekanisme foreslått av Georg Wittig <sup>46</sup>.

Dannelse av både betain eller oksafosfetan er opprinnelig foreslått av Wittig, men de fleste eksperimenter utført under saltfrie betingelser viser dannelse av oksafosfetanet i ett enkelt trinn, som [2+2]-sykloaddisjon via en firesentrert overgangstilstand (figur 3-2)<sup>52</sup>. Oksafosfetan-intermediater er en firering, og fireringer er ustabile. På grunn av ustabiliteten til fireringen vil den kollapse raskt i en revers [2+2]-sykloaddisjon (figur 3-2) og danne et alken<sup>46</sup>. Mellomproduktet oksafosfetan har blitt observert ved Wittig-reaksjoner med semi- og ustabiliserte yliden via <sup>31</sup>fosfor NMR (<sup>31</sup>P NMR), men er ikke blitt observert med stabiliserte yliden<sup>52, 53</sup>. Robiette et. al. <sup>52</sup> har funnet at energibarrieren til overgangstilstanden mellom oksafosfetan og alken synker når man går fra ustabiliserte til stabiliserte yliden, og dermed går elimineringstrinnet raskere ved stabiliserte yliden. Dette vil forklare den manglende observasjonen av oksafosfetan-intermediater fra stabiliserte yliden på <sup>31</sup>P NMR.

## 3.2 Bestmann-ylid (1)

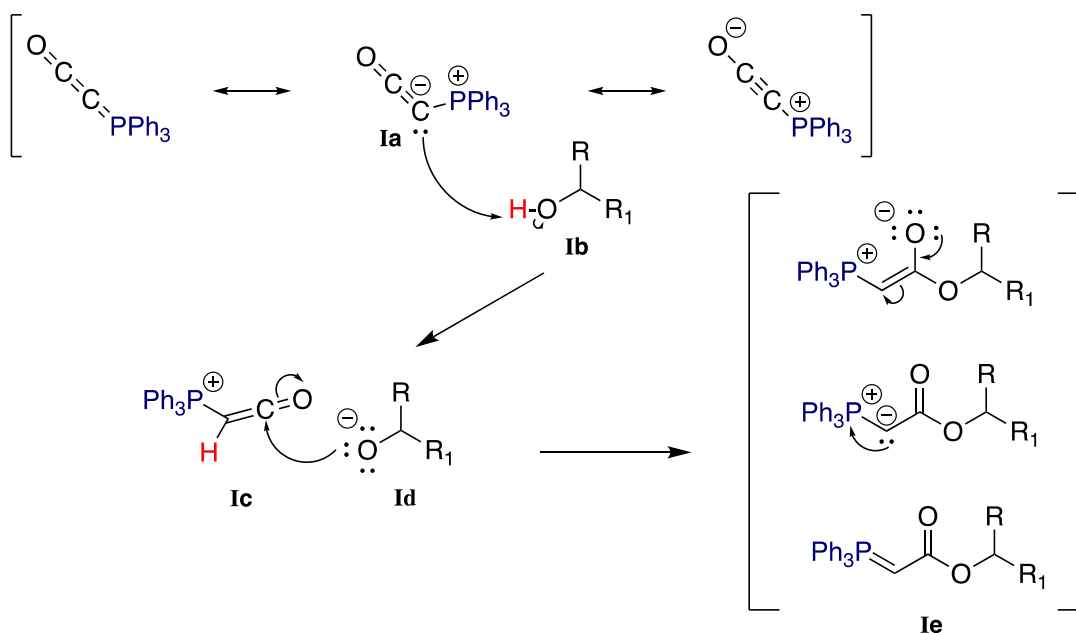
Det stabile ylidet (trifenylfosforanyliden)keten (1), Ph<sub>3</sub>P=C=C=O, ble først rapportert i 1966 og tiltrakk seg oppmerksomhet på grunn av sin unike struktur<sup>33</sup>. Den har en 145.5° vinkel til C=C=P-bindingen og har en uvanlig kort C=C-bindingen (1.21 Å)<sup>54</sup>. Bestmann et. al. utforsket bruksområdene til dette ylidet, som senere ble oppkalt etter han <sup>54</sup>. Ulike studier har vist at **1** lett kan reagere med alkoholer og aminer for å danne  $\alpha$ -fosforanylidenestere eller -amider, og gir forskjellige isolerbare Wittig-reagenser som kan benyttes i påfølgende transformasjoner<sup>33</sup>. Dersom  $\alpha$ -fosforanylidenestere eller -amider er i nærvær av et aldehyd, keton eller ester, kan en ytterligere *in situ* Wittig-reaksjon oppstå. Ylidet er resonansstabilisert gjennom de to overlappende, ortogonale  $\pi$ -systemene, og resulterer i tre resonansstrukturer<sup>55</sup> (figur 3-3). Formen II spiller en viktig rolle grunnet den bøyde strukturen vist gjennom røntgenkrystallografiske studier<sup>54, 55</sup>. Den bøyde strukturen til ylidet muliggjør ønsket reaksjon beskrevet side 24 (figur 3-4). Ylidet er stabilt nok til å være kommersielt tilgjengelig, og holdbart under inert atmosfære i romtemperatur i flere måneder<sup>53</sup>.



**Figur 3-3** Resonansstabilisert Bestmann-ylid (**1**)<sup>54, 55</sup>.

### 3.3 Reaksjonsmekanisme - trekomponentsyntese med Bestmann-ylid (**1**)

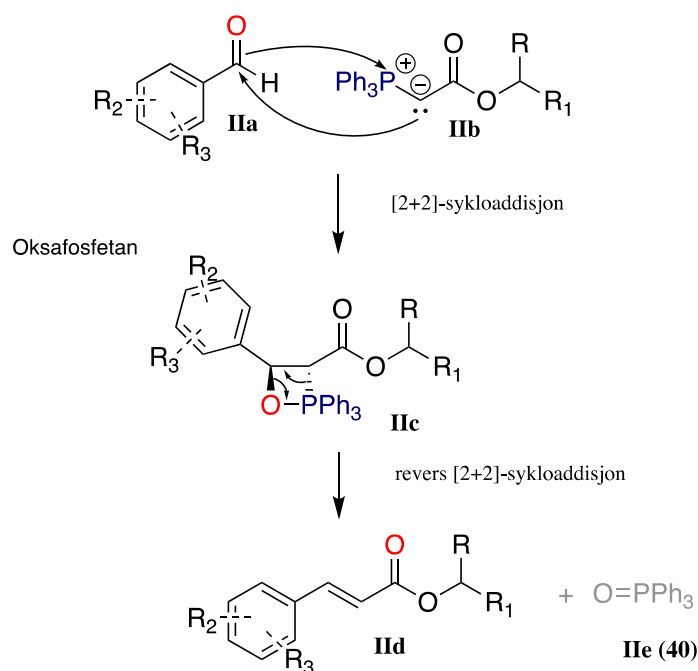
Reaksjonsmekanismen til syntetisering av ønskede forbindelser skjer i to trinn. Det første trinnet i trekomponentsyntese reaksjonsmekanismen er interaksjon mellom **1** og alkohol eller amin som skjer ved 1,2-addisjon<sup>32, 34, 35</sup>. Det oppstår protonering av **Ia** i figur 3-4 ved tilstedeværelse av en alkohol (1° eller 2°) eller et amin (1° eller 2°). Protoneringen skjer regioselektivt og gir et resonansstabilisert karbonkation **Ic**<sup>32, 34, 35</sup>. Etter protonering av **Ia**, vil elektronriket oksygen- eller aminanion (**Id**, figur 3-4) lage interaksjon med **Ic**. Det resulterer i dannelselse av  $\alpha$ -fosforanylidenester eller -amid som kan resonansstabiliseres gjennom tre strukturer, **Ie**<sup>32, 34, 35</sup>. Resonansstrukturen med karbonanion brukes i neste trinn ved reaksjon med aldehyd.



**Figur 3-4** Trinn 1 i trekomponentsyntesen: interaksjon mellom Bestmann-ylid (**1**) og en alkohol<sup>34, 35</sup>.

Gjennom en [2+2]-sykloaddisjonsreaksjon som oppstår mellom  $\alpha$ -fosforanylidenesteret eller -amidet (**Iib**, figur 3-5) og **Iia** dannes mellomproduktet **Iic** (oksafosfetan)<sup>32, 34, 35</sup>. Det første steget i trinn 2 av reaksjonsmekanismen er interaksjon mellom **Iib** og karbonylkarbon i **Iia**, og det neste steget er dannelselse av binding mellom elektronene i dobbeltbindingen i **Iia** og fosfor i **Iib**<sup>32, 34, 35</sup>. Det siste steget i mekanismen er avspaltning av **Iie** (**40**) gjennom en revers [2+2]-sykloaddisjon, og det dannes en dobbeltbinding i form av et alken (**Iid**) i (*E*)-konfigurasjon<sup>32, 34, 35</sup>. I tillegg til **Iie** kan det også dannes

andre biprodukter som dimerisering av ylidet med ketenylfosfoniumkation (protonert ylid)<sup>34</sup>.

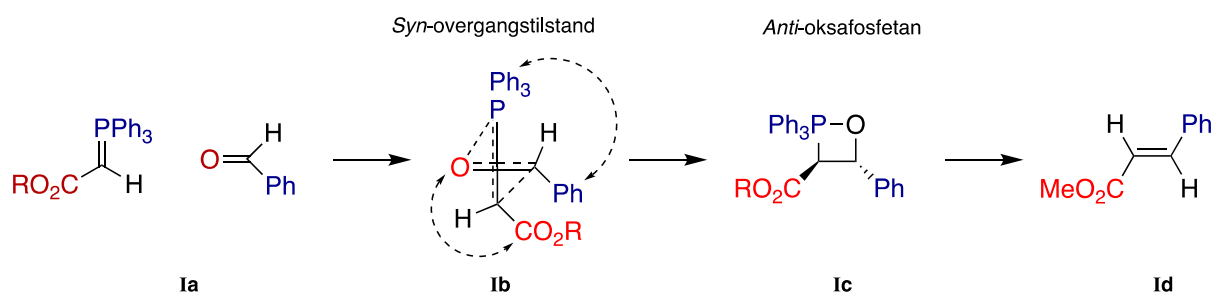


**Figur 3-5** trinn 2 av trekomponentsyntese: *in-situ* Wittig-reaksjon mellom  $\alpha$ -fosforanylidenesteret og et aldehyd<sup>40</sup>.

### 3.4 (*E*)-selektivitet hos stabiliserte ylider

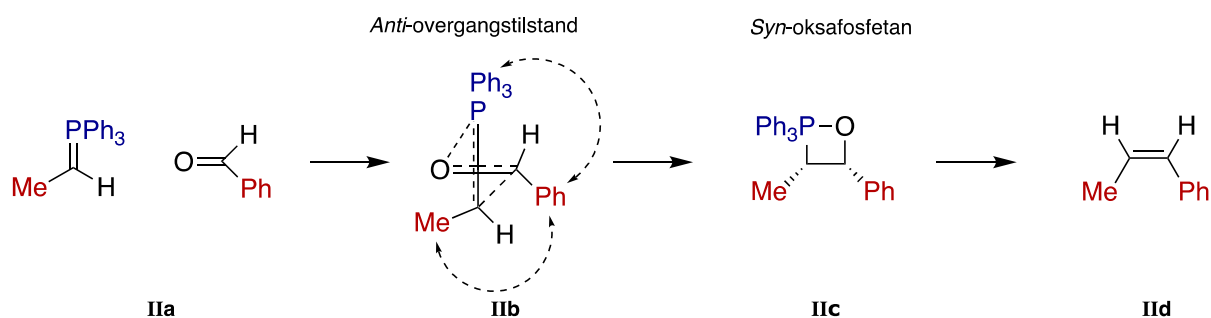
I lang tid ble det antatt at oksafosfetanndannelse fra stabiliserte ylider var reversibel, slik at det hovedsakelig dannes **Ic** i figur 3-6<sup>52</sup>. I tilfeller hvor *syn*-oksafofetan (**IIc**, figur 3-7) syntetiseres, brytes den ned slik Ic kan dannes<sup>52</sup>. Vedejs et. al.<sup>56</sup> har klart å motbevise denne teorien og studien deres konkluderes med at oksafosfetanndannelse er irreversibel.

For reaksjoner med et stabilisert ylid kreves det en *syn*-overgangstilstand (**Ib**, figur 3-6)<sup>52, 56</sup>. Oksafosfetanet inntar *anti*-konformasjon slik at fenyl (Ph) på karbonylforbindelsen er i *anti*-posisjon til EWG på ylidet (figur 3-6, **Ib**), som et resultat av repulsive dipol-dipol-interaksjoner mellom den polariserte C=O-dobbelbindingen på aldehydet og EWG på ylidet<sup>50, 57</sup>.



**Figur 3-6 Ia)** Ylid og aldehyd reagerer vinkelrett på hverandre, **Ib)** repulsive dipol-dipol-interaksjoner mellom C=O-dobbelbindingen på aldehydet og EWG på ylidet gjør at overgangstilstanden inntar *anti*-konformasjon slik de havner lengst mulig unna hverandre, **Ic)** konformasjonen til overgangstilstanden fører til at oksafosfetanintermediatet inntar *anti*-konformasjon<sup>50, 57</sup>.

Repulsive dipol-dipol-interaksjoner vil føre til at de to elektronegative gruppene havner lengst mulig unna hverandre i overgangstilstanden, dermed vil Ph på karbonylforbindelsen havne i *syn*-posisjon til EWG på ylidet<sup>50, 57</sup>. Når **Ic** senere dannes, vil disse gruppene havne på motsatt side av hverandre: *anti*-konfirmasjon. I neste trinn vil det skje en eliminasjon. Eliminasjonstrinnet er stereospesifikt, og danner derfor kun den diastereomeren som samsvarer med konformasjonen til oksafosfetanet<sup>50</sup>. Stereoselektiv eliminasjon oppstår også ved ustabiliserte ylider. Ved reaksjon med ustabiliserte ylider vil *syn*-diastereomeren av oksafosfetanet være foretrukket da *anti*-konformasjon i overgangstilstanden oppstår<sup>50</sup> (figur 3-7).

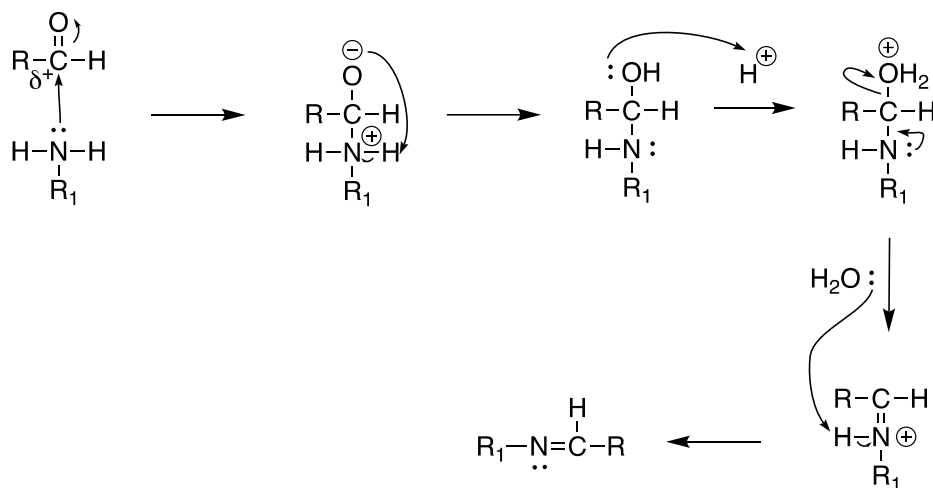


**Figur 3-7** **IIa**) Ylid og aldehyd reagerer vinkelrett på hverandre, **IIb**) steriske interaksjoner mellom substituentene på ylidet og aldehydet gjør at overgangstilstanden inntar *anti*-konformasjon slik at substituentene havner lengst mulig unna hverandre, **Iic**) konformasjonen i overgangstilstanden fører til at oksafosfetanintermediatet inntar *syn*-konformasjon<sup>50</sup>.

### 3.5 Reaksjon med aminer – dannelselse av biprodukter

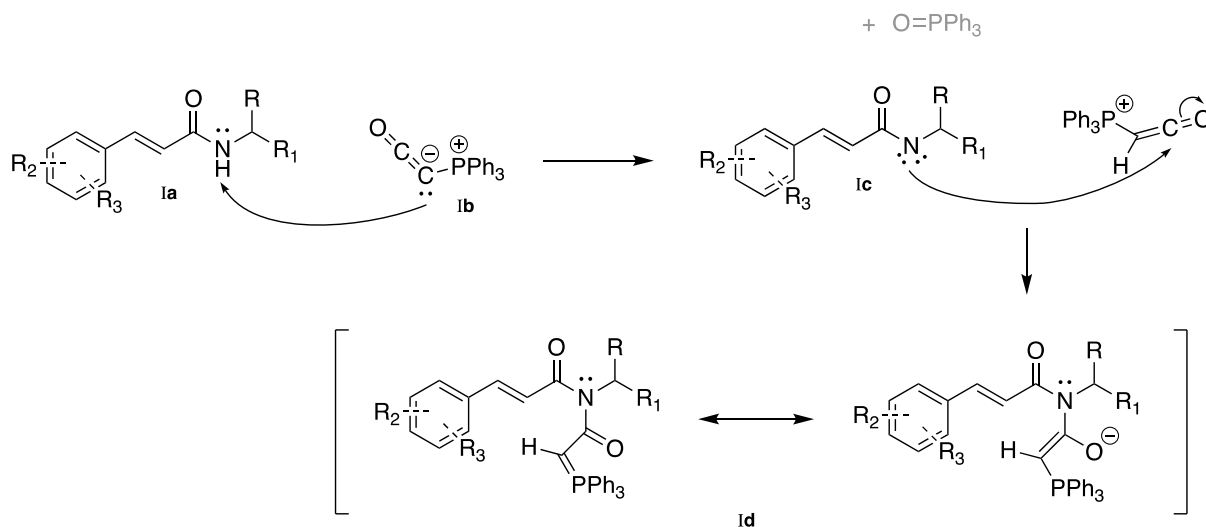
I trekomponentsreaksjon med aminer risikeres en interaksjon mellom aminet og aldehydet (figur 3-8). Det elektrophile karbonylkarbonet til et aldehyd kan være et mål for et nukleofilt angrep av det ledige elektronparet til et primært eller sekundært amin. Denne reaksjonen fører til erstatning av C=O-dobbelbindingen med en C=N-dobbelbinding slik et imin dannes.

Det første steget i mekanismen (figur 3-8) er et angrep av det ledige elektronparet til aminnitrogenet i karbonylkarbonet i et nukleofilt addisjonstrinn<sup>58</sup>. Denne reaksjonsmekanismen har likheter med mekanismen for dannelselse av acetal og ketal<sup>58</sup>. Det forventes at det ledige elektronparet i nitrogen danner en C=N dobbeltbinding (et iminium) og fører til syntetisering av et vannmolekyl (H<sub>2</sub>O) (figur 3-8)<sup>58</sup>. Dannelselse av imin nevnes av Schobert et. al.<sup>34</sup> som et mulig biprodukt av trekomponentsyntese, men er ikke forsøkt isolert av schobert og medarbeidere.



**Figur 3-8** Reaksjonsmekanisme for imin dannelse<sup>58</sup>.

I tillegg til dannelse av iminer, kan det også dannes imider. Etter dannelse av ønsket (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid forbindelse i en trekomponentsyntese (**Ia** i figur 3-9), er det en mulighet for et angrep av **Ib** (**1**) i amidet<sup>32, 35, 59</sup>. Det første trinnet i reaksjonsmekanismen er deprotonering av **Ia** (figur 3-9), deretter et angrep av et ledig elektronpar til amidet i **Ic** i **Ib**. Ved dannelse av dette biproduktet vil ikke alt av aldehyd bli omsatt i en trekomponentsyntese ettersom en viss mengde av **1** deltar til dannelse av imid. Schobert et. al.<sup>34</sup> beskriver ikke dannelse av imider, men det er ikke forsøkt isolering og identifisering av alle biproduktene av Schobert et. al.<sup>34</sup>.



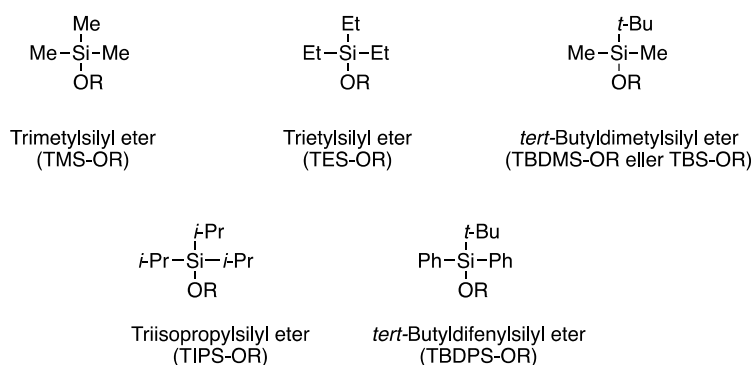
**Figur 3-9** Reaksjonsmekanisme for imid dannelse.

## 3.6 Beskyttelse av sekundært hydroksylgruppe

Beskyttelsesgrupper benyttes i syntese for midlertidig maskering av de karakteriske egenskapene til en funksjonell gruppe. Dette gjøres for å unngå et angrep i et uønsket område i en kompleks reaksjon<sup>60</sup>. Kriterier som en god beskyttelsesgruppe bør oppfylle, er å reagere selektivt, lett å sette på og avspalte for å gi høye utbytter, og inert overfor de nødvendige reaksjonsbetingelsene<sup>60</sup>. Basert på reaksjonsbetingelsene som skal benyttes til dette prosjektet, tilpasser silyl-beskyttelsesgruppen til å beskytte alkoholen godt. Kaburagi et. al.<sup>61</sup> beskriver at beskyttelsesgruppen er lett og selektivt spaltet under fluorid-medierte betingelser, typisk tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF). Andre beskyttelsesmuligheter, som *O*-metylering, vil skape utfordringer ved *de*-metylering, ettersom området ved ester vil *de*-metyleres ved *de*-metylering. Denne utfordringen unngås ved bruk av silyl-beskyttelsesgruppen.

Trisubstituerte silylgrupper som TBDPS, TBS, TIPS eller TMS er mye brukt til beskyttelse av alkoholer, og deres aktivitet og egenskaper kan lett endres ved å endre på substituentene på silisiumatomet (Si)<sup>62</sup>. Silyleterer har vist stabilitet i både basiske og sure betingelser<sup>62</sup>. Beskyttelsesgruppene kan lett spaltes av, og strukturen hindrer enkel tilgang for elektrofiler til de ledige elektronparene på oksygenatomet<sup>62</sup>. Det er utviklet et kvantitativt forhold mellom de forskjellige silylforbindelsene for å se hvordan de steriske faktorene til substituentene spiller en rolle ved et nukleofilt angrep på silisiumatomet<sup>63</sup>. Dette fører til hydrolyse av beskyttelsesgruppen i surt eller basisk miljø<sup>60</sup>.

Forholdet mellom stabiliteten til ulike silyleterer under sure forhold er som følger: TBDPS (5 000 000) > TIPS (700 000) > TBS (20 000) > TES (64) > TMS (1)<sup>60</sup>, mens forholdet mellom stabiliteten til ulike silyleterer under basisk forhold er som følger: TIPS (100 000) > TBS ~ TBDPS (20 000) > TES (10–100) > TMS (1)<sup>60</sup>. Dermed må både de steriske og de elektroniske effektene tas i betraktning ved valg av en silyleter som beskyttelsesgruppe. Elektrontiltrekkende substituenten vil redusere følsomheten for surhydrolyse, men øke følsomheten overfor basekatalysert hydrolyse<sup>60, 63</sup>. For strukturen til TMS-, TES-, TBS-, TIPS, TBDPS- silyleterer<sup>60, 63</sup>, se Figur 3-10 Strukturen til TMS-, TES-, TBS-, TIPS, TBDPS-silyleter<sup>60</sup>.



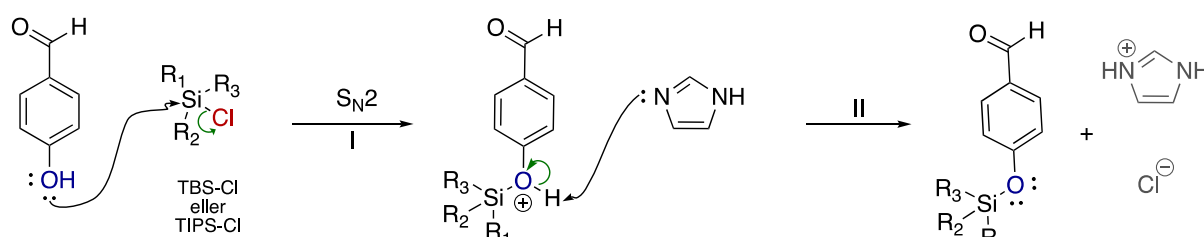
**Figur 3-10** Strukturen til TMS-, TES-, TBS-, TIPS, TBDPS-silyleter<sup>60</sup>.

Litteraturen viser til flere mulige metoder å sette på en beskyttelsesgruppe<sup>37, 64</sup>. Patschinski et. al.<sup>64</sup> har testet ulike metoder og sammenligner selektivitet for en primær og en sekundær OH-gruppe<sup>64</sup>. Mest brukte metoder er basen imidazol eller basen trietylamin sammen med katalysator DMAP eller imidazol<sup>64, 65</sup>. Patschinski et. al.<sup>64</sup> påstår

at reaksjoner med DMAP som katalysator foregår fem ganger raskere enn med imidazol som katalysator ved beskyttelse av primær alkohol<sup>38</sup>.

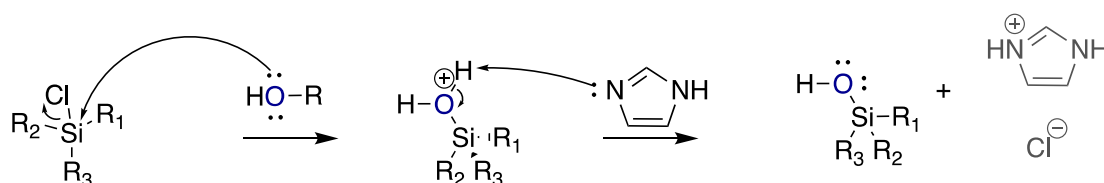
### 3.7 Dannelse av silyleter med imidazole – S<sub>N</sub>2 reaksjon

Litteraturen beskriver fire mulige reaksjonsmekanismer: S<sub>N</sub>1 reaksjon, S<sub>N</sub>2 reaksjon, pentavalent og heksavalent<sup>66, 67</sup>. Det er S<sub>N</sub>2 reaksjon som oftest beskrives i litteraturen. Reaksjonsmekanismens første trinn er interaksjon mellom det ledige elektronparet til alkoholen og kjernen til Si. Når det dannes binding mellom elektronparet og Si, brytes bindingen til Cl (figur 3-11). Siste steg vil være deprotonering av alkoholen ved hjelp av imidazol og silyletter dannes. Det blir også dannet protonert imidazol og kloridioner i reaksjonen.<sup>66</sup>



**Figur 3-11** Mekanisme for dannelse av silyleter med imidazol som base<sup>66</sup>.

Dersom reaksjonen foregår under fuktige betingelser vil det også skje et nukleofilt angrep fra det ledige elektronparet i vann, og dannes binding med Si (figur 3-12). H<sub>2</sub>O kan fungere som både elektrofil og nukleofil, men den nukleofile karakteren er større. Ved tilstedeværelse av H<sub>2</sub>O vil det til slutt resultere i dårligere utbytte.

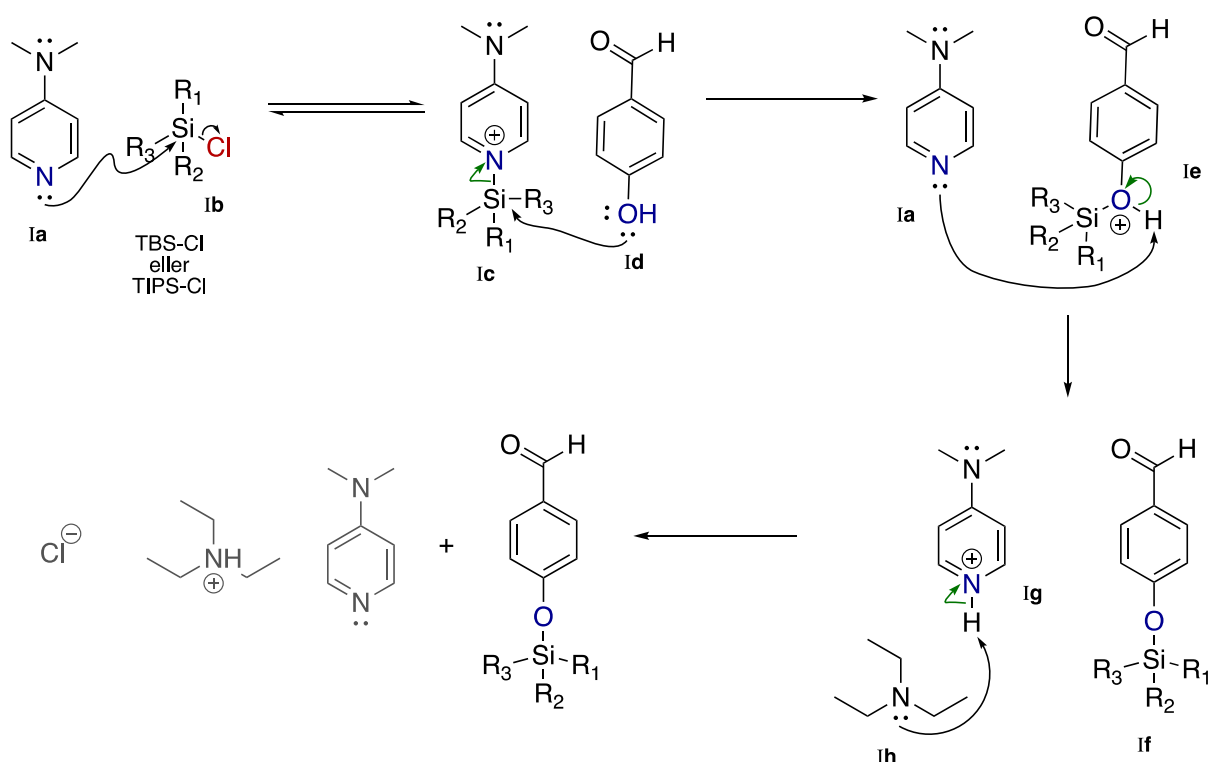


**Figur 3-12** Reaksjonsmekanisme mellom H<sub>2</sub>O og silylgruppe



### 3.8 Dannelse av silyleter med katalytisk DMAP

DMAP er en nukleofil katalysator som katalyserer en rekke reaksjoner, for eksempel esterdannelse<sup>68</sup>. Chaudhary et. al.<sup>69</sup> beskriver reaksjonsmekanismens første trinn: en dannelse av et kompleks (**Ic** i figur 3-13) med DMAP (**Ia** i figur 3-13) og silylchlorid (**Ib** i figur 3-13). Silisium i **Ic** går i reaksjon med et av de ledige elektronparene til hydroksylgruppa i **Ie**. Det dannes et protonert silyleter **Ie** (Figur 3-13). Neste trinn ifølge Patschinski et. al.<sup>38</sup> er avspaltning av H i **Ie** via DMAP (**Ia**), og ionisert DMAP (**Ig**) blir et mellomprodukt. Som en katalysator må DMAP være tilbake i sin form ved oppstart av reaksjon for nytt angrep, noe som kan oppstå ved bruk av en base. **Ig** regenereres til **Ia** ved bruk av for eksempel basen trietylamin (**Ih**)<sup>38</sup>. Det siste trinnet i reaksjonsmekanismen vil dermed være deprotonering av **Ig** av **Ih**, og DMAP regenereres<sup>38</sup> (figur 3-13).

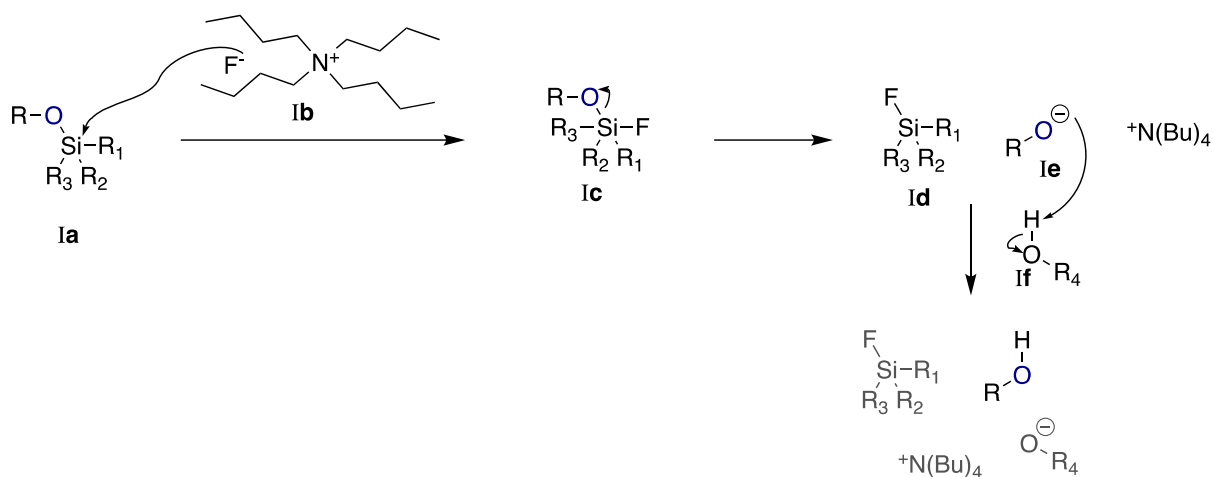


**Figur 3-13** Mekanisme for dannelse silyleter med katalytisk Lewis base. <sup>38, 69</sup>

### 3.9 Avspalting av beskyttelsesgruppe

Det brukes ulike desilyleringsprosedyrer i litteraturen<sup>61, 70, 71, 72</sup>, men fluoridioner som tetrabutylammonium fluorid (TBAF) i ulike løsemidler benyttes oftest<sup>70</sup>. TBAF er et kvartenært alkylammoniumsalt som er kommersielt tilgjengelig som fast trihydrat og som en 1.0 M løsning i tetrahydrofuran (THF).

Første trinn i reaksjonsmekanismen er et nukleofilt angrep av fluoranionet (**Ib** i figur 3-14), som fører til et pentavalent silisiumsenter (**Ic**)<sup>73</sup>. Dannelsen av den sterke Si-F-bindingen i **Ic** fører til en rask avspalting av O-R i **Ic** og danner **Ie** (figur 3-14). Siste trinn av reaksjonsmekanismen er protonering av **Ie**. Protonet tilsettes reaksjonsblandingen ved reaksjonsstans, **If**<sup>73</sup>. Beskyttelsesgruppene er stabile overfor vandig base, men kan omdannes tilbake til alkoholene under sure betingelser, for eksempel i et miljø med 2:1 (eddiksyre:vann) ved 25 °C<sup>60</sup>.



**Figur 3-14** Reaksjonsmekanisme for desilylering med TBAF<sup>73</sup>.

## 4 Resultat og drøfting: Beskyttelse av fenolisk alkohol med silylbeskyttelsesgruppe

Det ble brukt to aldehyder, **26** og **27**, som har en fenoliske hydroksylgruppe i posisjon 4, og et aldehyd, **29**, med to hydroksylgrupper i posisjon 3 og 4 i dette prosjektet. Denne funksjonelle gruppen beskyttes for å sikre selektiv reaksjon av **1** til dannelsen av  $\alpha$ -fosforanyliden-ester eller -amin.

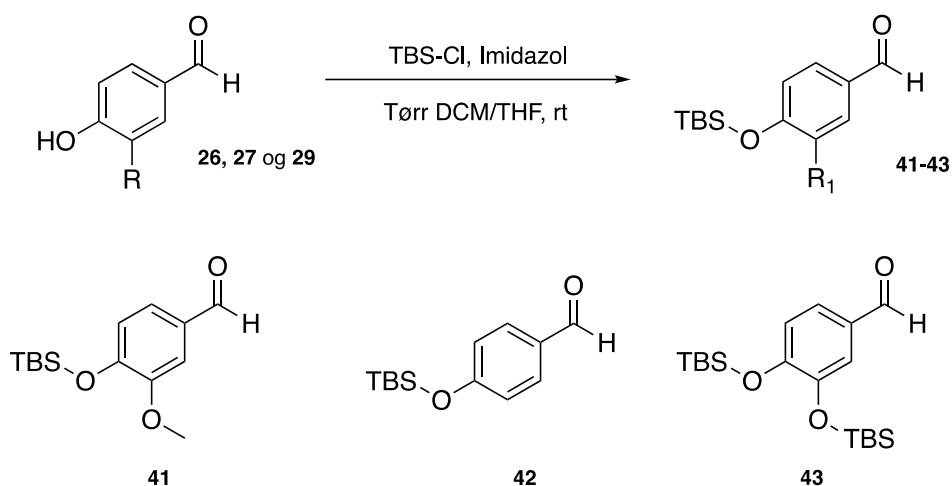
Til dette prosjektet ble samme beskyttelsesgruppe til beskyttelse av begge hydroksylgruppene i **29** brukt. Størrelsen på beskyttelsesgruppen hadde dermed en sentral rolle. Av silylbeskyttelsesgruppene har TBS-Cl en enkel struktur som muliggjør beskyttelsen i posisjon 3 og 4 sterisk mulig, samt har den gode egenskaper under basiske betingelser<sup>60</sup>. TBS-Cl er brukt i litteraturen<sup>74, 75</sup> og er også benyttet av Wang et. al.<sup>35</sup> til beskyttelse av en sekundær alkohol under trekomponentsyntese med **1**.

Det er derimot få eksempler i litteraturen for beskyttelse av to fenoliske hydroksylgrupper med TBS-Cl. Et slikt eksempel er Olusegun-Osoba<sup>65</sup>, hvor syntesene har gitt høye utbytter. Prosedyren brukt av Olusegun-Osoba<sup>65</sup> er en katalysator med en base.

### 4.1 Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med *tert*-butyldimetylsilylklorid med basen imidazol

Standardmetoden for påsettelse av beskyttelsesgruppen er en reaksjon av alkoholen med TBS-Cl i tilstedeværelse av en nitrogen-Lewis-base, som imidazol, i et polart løsemiddel<sup>38</sup>. Beskyttelsesgruppen ble påsatt etter en beskrivelse gitt av Cadart et. al.<sup>76</sup>. Imidazol ble addert til en løsning av aldehydet **27** ved 0 °C (figur 4-1), etterfulgt av en THF løsning av TBS-Cl. Reaksjonen ble stående i romtemperatur (Tabell 4-1, nummer 1). Cadart et. al.<sup>76</sup> beskriver full omsetning av aldehydet etter 4 timer, men flekken for utgangsstoffet var synlig på tynnsjikt-kromatografi (TLC) etter 4 timer. Reaksjonen ble stanset etter 4 timer for en direkte sammenligning av utbyttene.

Syntesen ga et avvikende utbytte på 43% fra prosedyren<sup>76</sup>. Det store prosentavviket var uforklarlig ettersom reaksjonen ble gjennomført under samme betingelser som prosedyren. Det ble forsøkt en dobbel så lang reaksjonstid<sup>76</sup> (Tabell 4-1, nummer 2), da mye av aldehydet ikke hadde reagert ved første syntese. Det ble antatt at det krevdes en lengre reaksjonstid ettersom reaksjonen foregikk ved romtemperatur. Ved reaksjonsstans viste TLC fremdeles flekk for aldehydet, men ga et høyere utbytte enn tidligere syntese: 60%. Mangel på full omsettelse av utgangsstoff kunne vært grunnet mangel på TBS-Cl, dermed ble silylgruppen fremkalt på TLC ved å spraye TLC-plata med vann (H<sub>2</sub>O). Flekken til TBS-Cl ble sett med en retensjonsfaktor (R<sub>f</sub>) på 0.28 i heksan:EtOAc (4:1). Dermed var ikke mangel på TBS-Cl en forklaring til ikke fullt omsatt aldehyd.



**Figur 4-1** Reaksjonsligning for beskyttelse av aldehyd med TBS-Cl.

En lengre reaksjonstid ble forsøkt (tabell 4-1, nummer 3) da syntese nummer 2 i tabell 4-1 ga et høyere utbytte enn syntese nummer 1 i tabell 4-1. Reaksjon ble avsluttet da det ikke oppsto endringer i flekkfargen til utgangsstoffet og ønsket forbindelse på TLC i de siste to timene.

Etter opparbeidelse og rensing av råprodukt, ble det isolert et utbytte høyere enn tidligere synteser, men fremdeles lavere enn oppgitt utbytte av Cadart et. al.<sup>76</sup> på 85%. Gjennom denne reaksjonen har TLC tydelig vist ulike nyanser av flekken til utgangsstoff og produkt underveis i reaksjonen. Dette ble tolket som regenerering av utgangsstoff da flekken for TBS-Cl ble observert på TLC.

Videre ble prosedyren til Visintin et. al.<sup>77</sup> forsøkt ettersom forsøkte reaksjonsbetingelser ikke har gitt resultater som samstemmer med litteraturen<sup>76</sup> (tabell 4-1, nummer 4). Prosedyren ble brukt av Visintin et. al.<sup>77</sup> til dannelse av silyleter med TIPS-Cl i løsemidlet THF. Denne prosedyren ble valgt da det blir brukt et ekvivalent (ekv.) forhold på aldehyd:beskyttelsesgruppe:imidazol (1:1.25:4). Det var ønskelig å se om endring i mengde imidazol kunne gitt et bedre utbytte ettersom fremkalling av imidazol var vanskelig å avlese. Syntesen ble gjort i diklormetan (DCM) ettersom tidligere reaksjoner ble gjort i DCM, og ved reaksjonsstans var flekken for utgangsstoff fremdeles synlig. Dette var tilfelle selv ved bruk av en reaksjonstid 6 timer lengre enn prosedyren.

**Tabell 4-1** Reaksjonsbetingelser for beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med **27** [1 ekv.], imidazol og TBS-Cl [1.25 ekv.] i tørr DCM under tørre betingelser og inert atmosfære.

	Imidazol [ekv.]	Reaksjonsbetingelser [t, rt]	Produkt <sup>a</sup> <b>41</b> [%]	Referanse
1	2.5	4	42	40
2	2.5	8	60	76
3	2.5	18	73	76
4	4	22	70	77

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff

Reaksjon med løsemidlet THF ble også prøvd i et forsøk på full omsettelse av **27**, men aldehydet ble ikke fullt omsatt selv etter en reaksjonstid på 18 timer (Tabell 4-2, nummer 1). Det ble observert en regenerering av **27** ved denne prosedyren også. Regenerering av utgangsstoffet beskrives også av Hanssen<sup>74</sup>. Hanssen<sup>74</sup> forsøkte beskyttelse av en sekundær alkoholgruppe med TBS-Cl med et ekvivalentforhold på utgangsstoff:TBS-Cl:imidazole (1:1:2.8). Dette forholdet ble ikke forsøkt.

Det var ikke mulig å reproducere litteraturutbyttene rapportert av Cadart et. al.<sup>76</sup> og Visintin et. al.<sup>77</sup> selv etter gjentatte forsøk. Prosedyren til Visintin et. al.<sup>77</sup> ble dermed brukt til beskyttelse av forbindelse **26** og **29** ettersom siste reaksjon (tabell 4-2, nummer 1) ga høyest utbyttet: 76%. En reaksjon med aldehydet **26** i THF ble satt opp, men det ble ikke observert flekk for **42** (tabell 4-2, nummer 2). Reaksjon ble stanset etter 18 timer, og løsemidlet DCM ble benyttet ved neste reaksjon for å se om denne endringen kunne fremmet reaksjon (tabell 4-2, nummer 3). Syntesen ga et isolert utbytte av ønsket produkt på 72.2%.

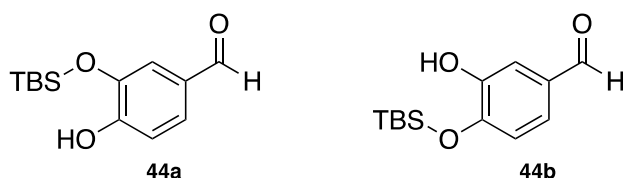
En endring i løsemidlet, fra THF til DCM, ved reaksjon med aldehydet **29** resulterte også i et bedre utbytte (tabell 4-2, nummer 4-5). Til beskyttelse av forbindelse **29** ble antall ekvivalenter benyttet tidligere doblet for TBS-Cl og imidazol, i og med begge hydroksylgrupper i **29** var ønsket beskyttet. Både syntese med THF (tabell 4-2, nummer 4) og med DCM (tabell 4-2, nummer 5) ga lave utbytter. Ved syntesene med **29** ble det observert en ny flekk,  $R_f$ -verdi på 0.34 i DCM, i tillegg til ønsket produkt ( $R_f = 0.54$  (DCM))

**Tabell 4-2** Reaksjonsbetingelser for beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med TBS-Cl med en reaksjonstid på 18 t i rt, ved tørre betingelser og inert atmosfære.

	Utgangsstoff (u.s) [1 ekv.]	TBS-Cl [ekv.]	Imidazol [ekv.]	Løsemiddel	Produkt <sup>a</sup>	[%]
1	<b>27</b>	1.3	4	THF	<b>41</b>	76
2	<b>26</b>	1.3	4	THF	<b>42</b>	0
3	<b>26</b>	1.3	4	DCM	<b>42</b>	72
4	<b>29</b>	2.6	8	THF	<b>43</b>	12
5	<b>29</b>	2.6	8	DCM	<b>44</b>	26

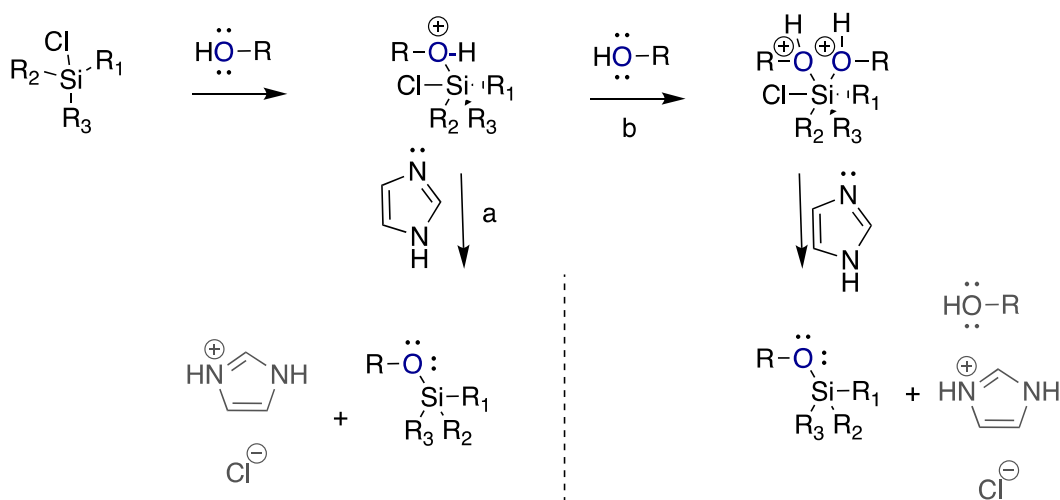
<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff

Forbindelsen med  $R_f$ -verdi på 0.34 ble isolert og identifisert som en enkel beskyttet hydroksylgruppe (figur 4-2). Det ble antatt at fraksjonene var en kombinasjon av forbindelse med silylbeskyttelsesgruppe i posisjon 3 (**44a**) og forbindelse med beskyttelsesgruppe i posisjon 4 (**44b**), ettersom det forventes lik vandring i silikagel av begge forbindelsene. Disse to mellomproduktene ble det syntetisert mest av i syntese nummer 4 og 5 i tabell 4-2: 42.1% og 38.1% utbytte.



**Figur 4-2** Strukturformel til mellomproduktene **44a** og **44b**.

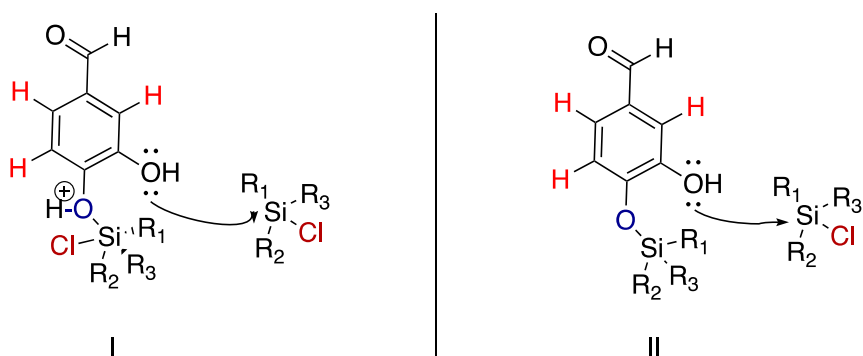
Lave utbytter av syntesene med forbindelse **29** var uforventet ettersom imidazol er en moderat sterk base, dermed vil deprotonering av begge hydroksylgruppene være enkelt. Det var forventet et høyere utbytte da strukturen til TBS-Cl er ganske enkel og ville unngå sterisk hindring gjennom  $S_N2$  reaksjonsmekanisme. En mulig forklaring på dette resultatet kan ligge i pentavalent (figur 4-3, a) eller heksavalent (figur 4-3, b) reaksjonsmekanismen. Si kan i visse tilfeller unngå oktettregelen og danne fem eller seks bindinger, se figur 4-3 for reaksjonsmekanismene.



**Figur 4-3** Reaksjonsmekanisme for pentavalent (a) og heksavalent (b) mellomprodukt i dannelse av silyleter.

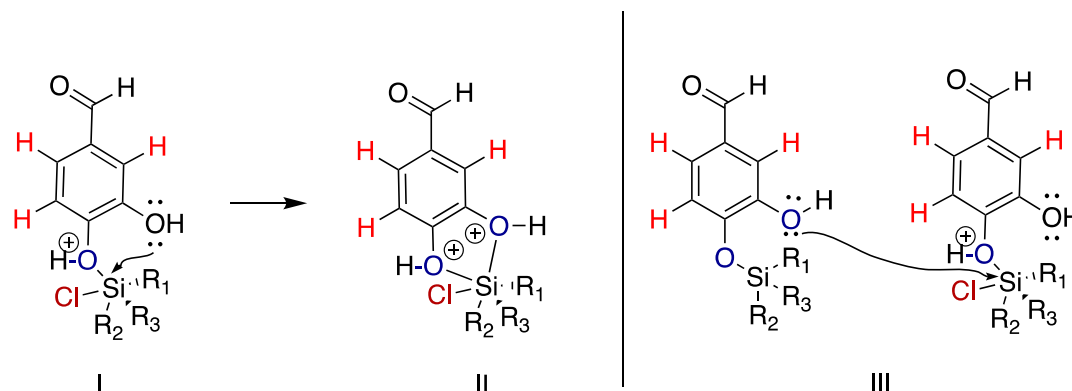
## 4.2 Pentavalent og heksavalent mellomprodukt

Når et pentavalent mellomprodukt først oppstår, antas det at forbindelse **I** i figur 4-4 vil gi en sterisk hindring til angrep av det ledige elektronparet til hydroksylgruppa i posisjon 3. Det antas også at etter dannelse av silyleter i enten posisjon 3 eller 4, vil strukturen til -O-TBS i forbindelsen danne sterisk hinder til dannelse av mellomproduktet i nabogruppen (figur 4-4, **II**). Sterisk hindring vil også oppstå ved heksavalent mellomprodukt.



**Figur 4-4** Viser mulig sterisk hindring ved pentavalent i mellomprodukt.

Dannelse av heksavalent mellomprodukt krever binding av to -OH til Si. Med forbindelse **29** antas det at begge hydroksylgruppene kan danne et heksavalent mellomprodukt sammen (figur 4-5, **I-II**). Deretter når den ene funksjonelle gruppen er beskyttet vil den andre få steriske utfordringer til dannelse av heksavalent mellomprodukt med et pentavalent mellomprodukt (figur 4-4, **III**).



Figur 4-5 Viser mulig sterisk hindring ved heksavalent i mellomprodukt.

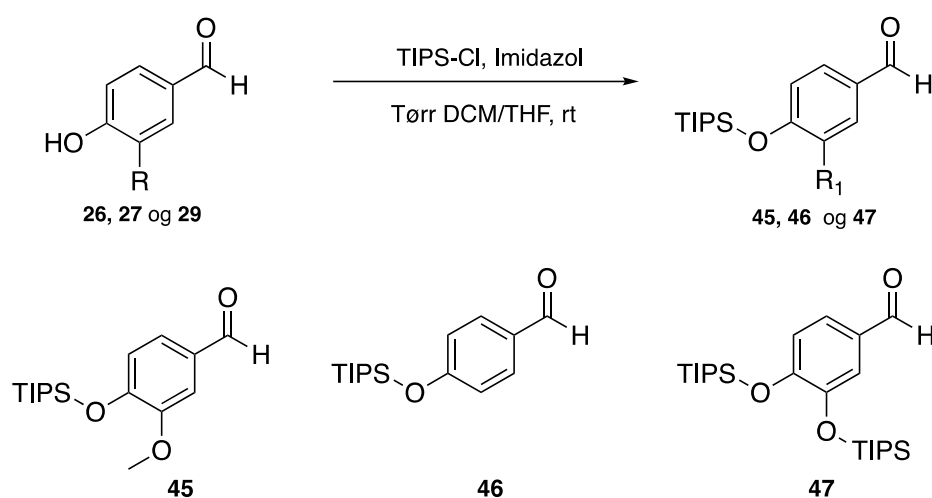
Ettersom det antas at lave utbytter av syntesene er et resultat av mulige mellomprodukter i reaksjonsmekanismen, vil ikke endring i reaksjonsbetingelser fremme dannelse av ønsket produkt. Det ble forsøkt syntetisering av silyleter med en katalysator og en base, se kapittel 4.5, side 41. Olusegun-Osoba<sup>65</sup> har benyttet katalysatoren DMAP og basen trietylamin, og denne prosedyren ble forsøkt. I litteraturen beskrives reaksjonsmekanismen som en  $S_N2$  reaksjon, dermed vil mellomproduktene pentavalent og heksavalent ikke oppstå og disse utfordringer vil utelukkes.

### 4.3 Bruk av silyleter i trekomponentsyntese med Bestmann-ylid (**1**)

Bruk av beskyttet aldehyd med TBS-Cl i trekomponentsyntese med **1** ga både beskyttet og ubeskyttet utgangsstoff og produkt. Beskyttelsesgruppen ble spaltet av fra reaksjonstart. Grunnet av dette, ble beskyttelsesgruppen TIPS-Cl forsøkt til beskyttelse av forbindelse **26**, **27**, **29**. Strukturen til silylgruppen er enkel med 3 isopropyl grupper og litteraturen viser at TIPS-Cl er mer stabil enn TBS-Cl under både basiske og sure betingelser<sup>60</sup>.

## 4.4 Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med triisopropylsilyl-klorid med basen imidazol

Cadart et. al.<sup>76</sup> sin prosedyre forsøkt tidligere til beskyttelse med TBS-Cl ble benyttet til påsettelse av TIPS-Cl på aldehydene ettersom det kreves et lavere ekvivalent forhold enn Visintin et. al.<sup>77</sup> sin prosedyre (figur 4-6). Utgangsstoffet ble ikke fullt omsatt, men reaksjonen ga et høyt utbytte (tabell 4-3, nummer 1). Det ble forsøkt å benytte dobbel mengde av imidazol og TIPS-Cl for å se om dette fremmet fullstendig omdannelse av aldehydet (tabell 4-3, nummer 2). Det ble antatt at et overskudd av imidazol og TIPS-Cl kunne tvunget frem reaksjonen og ført til full omdannelse av aldehydet.



**Figur 4-6** Reaksjonsligning for beskyttelse av aldehyd med TIPS-Cl.

TLC viste fremdeles tilstedeværelse av aldehydet etter en reaksjonstid på 24 timer, dermed ble andre prosedyrer<sup>78</sup> forsøkt. Wood et. al.<sup>78</sup> benytter løsemiddelet tørr dimetylformamid (DMF) til syntesen. Bruk av DMF i reaksjoner med påsettelse av beskyttelsesgruppen er også forsøkt av Patschinski et. al.<sup>38</sup> til sammenligning av reaksjonshastighet med andre løsemidler. Studien konkluderer at reaksjonene med silylbeskyttelsesgrupper i løsemiddelet DMF foregår betydelig raskere enn i andre løsemidler. Forsøkt syntese ga derimot et lavere isolert utbytte enn tidligere synteser og sammenlignet med litteratur<sup>78</sup> (tabell 4-3, nummer 3).

**Tabell 4-3** Reaksjonsbetingelser for beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe i **27** [1 ekv.] med TIPS-Cl – testreaksjoner, ved tørre betingelser og inert atmosfære.

	TIPS-Cl [ekv.]	Imidazol [ekv.]	Løsemiddel	Reaksjons- betingelser [rt, t]	<b>45</b> <sup>a</sup> [%]
1	1.25	2.5	DCM	22	71
2	2.5	5	DCM	24	68
3	1.2	2.1	DMF	24	32

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff



Videre ble Visintin et. al.<sup>77</sup> sin prosedyre forsøkt ettersom denne prosedyren ga best utbytte ved reaksjoner med TBS-Cl. Denne syntesen ga høyest utbytte av forsøkte prosedyrer (tabell 4-4, nummer 1). Denne prosedyren ble brukt til beskyttelse av **26** og **29**. Ved beskyttelse av forbindelse **26** i løsemidlet THF, oppsto ingen reaksjon (tabell 4-4, nummer 2). Et tilsvarende resultat ble observert ved reaksjon med TBS-Cl i THF, se kapittel 4.1 side 36.

Endring av løsemiddel til DCM fremmet reaksjon, og med en reaksjonstid på 18 timer, ble et utbytte på 74% isolert (tabell 4-4, nummer 3). Bruk av løsemidlet DCM var også nødvendig ved beskyttelse av **29** ettersom reaksjon i THF ga et lavt utbytte på 4% (tabell 4-4, nummer 4). Utbytte ved syntese nummer 5 i tabell 4-4 var 20% høyere enn syntese nummer 4 i tabell 4-4, men likevel lavt.

**Tabell 4-4** Reaksjonsbetingelser for beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med TIPS-Cl med en reaksjonstid på 18 t ved tørre betingelser og inert atmosfære

	Utgangsstoff (u.s) [1 ekv.]	TIPS-Cl [ekv.]	Imidazol [ekv.]	Løsemiddel	Produkt <sup>a</sup>	[%]
1	<b>27</b>	1.3	4	THF	<b>45</b>	88
2	<b>26</b>	1.3	4	THF	<b>46</b>	0
3	<b>26</b>	1.3	4	DCM	<b>46</b>	74
4	<b>29</b>	2.6	8	THF	<b>47</b>	4
5	<b>29</b>	2.6	8	DCM	<b>47</b>	25

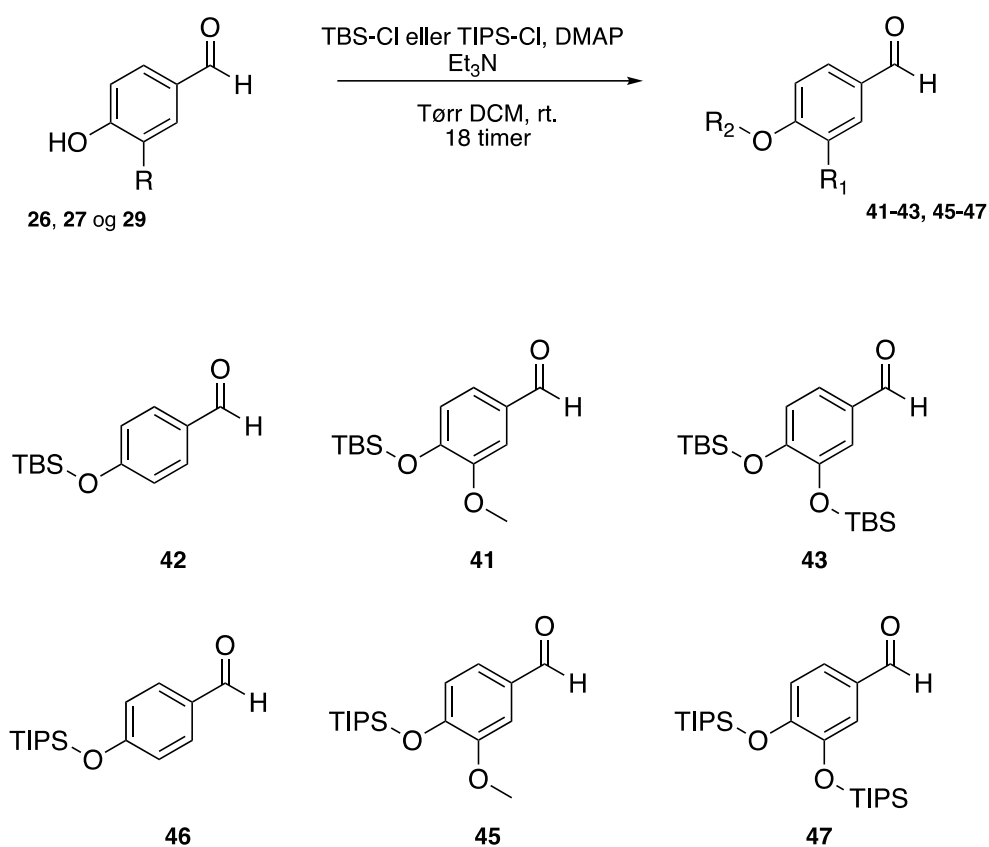
<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff

Resultatene fra syntesene med forbindelse **29** var ikke overraskende ettersom liknende resultater oppsto ved reaksjoner med TBS-Cl (kapittel 4.1, side 36). En antatt forklaring til resultatene er beskrevet tidligere, se side 37. Prosedyren til Olusegun-Osoba<sup>65</sup> ble forsøkt da det er rapportert høye utbytter (kapittel 4.5, side 41).

I tillegg til nevnte likheter mellom reaksjoner med TBS-Cl og TIPS-Cl, ble det også observert regenerering av aldehydet i reaksjon med TIPS-Cl i alle synteser. Regenerering av aldehydene ble derimot tolket til å være i mindre grad til sammenligning med reaksjoner med TBS-Cl basert på TLC-plata.

## 4.5 Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med silylbeskyttelsesgruppe ved hjelp av DMAP og trietylamin

Syntesen med DMAP og trietylamin ble forsøkt etter prosedyren benyttet av Olusegun-Osoba<sup>65</sup> (figur 4-7). Det rapporteres høye utbytter i beskyttelse av **29**: 96% utbytte ved reaksjon med TBS-Cl og 98% utbytte ved reaksjon med TIPS-Cl, samt fullstendig omdannelse av utgangsstoffet. Denne metoden ble benyttet til beskyttelse av alle aldehydene i et forsøk på full omsettelse av aldehyd utgangsstoffene. Prosedyren kan kort beskrives som addering av DMAP i en DCM løsning av aldehyd ved 0 °C, TBS-Cl tilsettes etter tilsettelse av trietylamin i reaksjonsblandingen ved 0 °C. Reaksjonene foregikk under tørre betingelser og inert atmosfære.



**Figur 4-7** Reaksjonsligning for beskyttelse av aldehyd med katalysator DMAP og basen trietylamin.

Prosedyren ble fulgt nøye og reaksjonene ble stanset etter 18 timer for en sammenligning med litteraturens utbytter (tabell 4-5, nummer 1-6). Ved reaksjonsstans var TLC vanskelig å lese av ettersom flekken til aldehyd utgangsstoffene fremdeles var synlig, men som en svak skygge. Det ble observert en regenerering av aldehydet, regenereringstendensen var større ved reaksjoner med TBS-Cl enn ved TIPS-Cl. Dette kan være grunnet stabilitetsegenskapene til beskyttelsesgruppene som nevnt tidligere.

Utbyttene isolert av reaksjonene er ulikt. Det ble et isolert et lavere utbytte ved reaksjoner med beskyttelsesgruppen TBS-Cl (tabell 4-5, nummer 1-3) sammenlignet med reaksjonene med TIPS-Cl (tabell 4-5, nummer 4-6). Dette ble antatt å være et resultat av høyere regenereringstendens av aldehydene i reaksjon med TBS-Cl.

**Tabell 4-5** Reaksjonsbetingelser for beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe med TBS-Cl eller TIPS-Cl med Trietylamin og DMAP, i tørr DCM med en reaksjonstid på 18 timer

	Utgangsstoff (u.s) [1 ekv.]	Silylgruppe [ekv.]	Trietylamin [ekv.]	DMAP [ekv.]	Produkt <sup>a</sup>	[%]
1	<b>29</b>	TBS-Cl 2.13	2.11	0.2	<b>43</b>	59
2	<b>26</b>	TBS-Cl 1.05	1.095	0.1	<b>42</b>	72
3	<b>27</b>	TBS-Cl 1.05	1.095	0.1	<b>41</b>	72
4	<b>29</b>	TIPS-Cl 2.19	2.11	0.2	<b>47</b>	75
5	<b>26</b>	TIPS-Cl 1.05	1.095	0.1	<b>46</b>	91
6	<b>27</b>	TIPS-Cl 1.05	1.095	0.1	<b>45</b>	73

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff

Sammenligning av isolerte utbytter med litteraturen viser at resultatene er noe lavere enn beskrevet av Olusegun-Osoba<sup>65</sup>, noe som var uforventet ettersom reaksjonene ble gjort under samme betingelser. Det ble ikke forsøkt endring av reaksjonsbetingelser eller opparbeidelsesmetoden.

## 4.6 Opparbeidelse og separasjon av råprodukt

Opparbeidelse av reaksjonsblandingen foregikk ved ekstraksjon deretter tørking over MgSO<sub>4</sub> før inndamping av råprodukt. Reaksjonene ble stanset med ionisert vann, deretter ble reaksjonsblandingen ekstrahert med DCM tre ganger, og organisk fase ble vasket med mettet saltløsning. Denne ekstraheringsmetoden er ofte brukt i litteratur<sup>40, 65, 77</sup>, dermed ble ikke andre metoder forsøkt. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi etter tørking over tørr MgSO<sub>4</sub> og inndamping i rotavapor.

Til de første syntesene ble forbindelsene isolert med flashkromatografi med elueringsmidlet heksan:EtOAc (6:1). Etter inndamping av elueringsmiddel viste <sup>1</sup>H NMR-spekter tilstedeværelse av elueringsmiddelrester. Fraksjonene ble satt i oljepumpe i to timer for å få bort restene, men likevel var det noe igjen. Det ble videre forsøkt separasjon med elueringsmiddelet DCM. Separasjon med DCM foregikk fort, da forbindelsene ble retardert i liten grad av silikagel, men ønskede forbindelser ble isolert. DCM dampes bort fortere enn heksan:EtOAc, men likevel ble oljepumpe benyttet i 1 time for å få bort DCM-rester.

## 4.7 Konklusjon

De utførte reaksjonene med TBS-Cl har vist at en regenerering av utgangsstoffet kan oppstå uansett hvilken metode som brukes. Trekomponents-testreaksjoner viste avspalting av beskyttelsesgruppen. Dermed ble TIPS-Cl forsøkt til beskyttelse av hydroksylgruppene, ettersom den er mer stabil enn TBS-Cl under basiske og sure betingelser.

Av metodene benyttet til påsettelse av beskyttelsesgruppene i dette prosjektet, har metoden med imidazol gitt best utbytte ved beskyttelse av enkel, fenolisk hydroksylgruppe. Til beskyttelse av to fenoliske nabo-hydroksylgrupper har metoden med katalysatoren DMAP og basen trietylamin gitt de best resultatene.

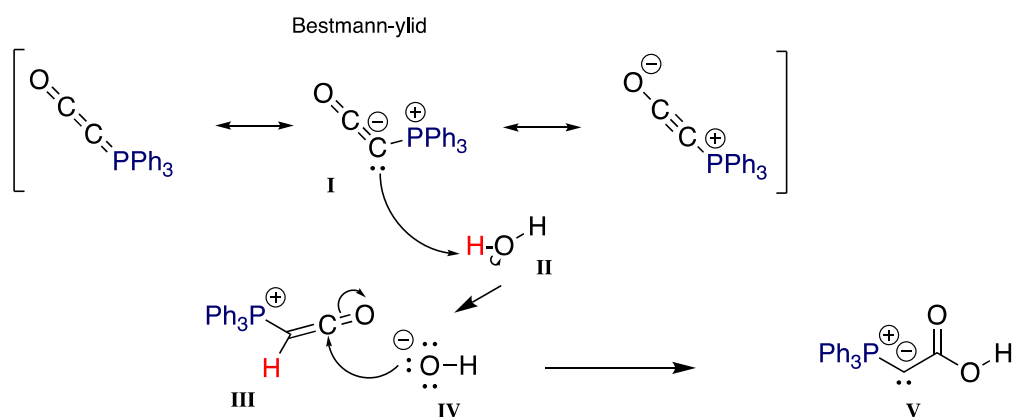
Det ble observert at valg av løsemiddel spilte en viktig rolle i reaksjonsutbytte ettersom reaksjon med **26** i THF førte ikke til dannelse av ønsket forbindelse. For høyest utbytte av reaksjonene er det også nødvendig med tørre betingelser og inert atmosfære da ved tilstedeværelse av H<sub>2</sub>O kan hydroksidioner interagere med silylbeskyttelsesgruppene.

Selv etter gjentatte forsøk var det ikke mulig å reproducere litteraturutbyttene rapportert av Cadart et. al.<sup>76</sup> og Visintin et. al.<sup>77</sup>. Det ble heller ikke reproduert litteraturutbyttene rapportert av Olusegun-Osoba<sup>65</sup>.

## 5 Resultat og drøfting: Trekomponentsyntese med Bestmann-ylid (**1**) og alkohol

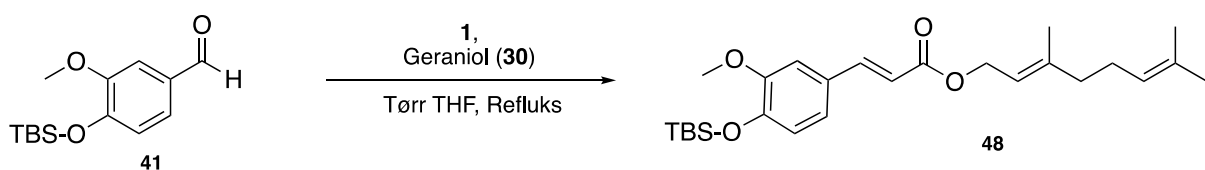
For best utbytte av trekomponentsreaksjonene med **1** og alkohol til syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere, ble reaksjonsbetingelsene vurdert før oppstart med syntesene. I litteraturen er det flere aprotiske løsemidler som har blitt brukt ved reaksjoner med **1**. Både Schobert et. al.<sup>34</sup> og Wang et. al.<sup>35</sup> benytter både THF og toluen som løsemiddel i reaksjon med **1**, og begge løsemidlene har gitt utbytter uten betydelige forskjeller. Løsemidlet THF er mer polart og har et lavere kokepunkt enn toluen<sup>79</sup>, i tillegg er ikke **1** løselig i toluen før ved 80 °C<sup>35</sup>. Løsemidlet THF ble valgt grunnet muligheten for valg av reaksjonstemperatur ettersom **1** er løselig i THF ved romtemperatur.

I litteraturen er trekomponentsyntesen gjort under tørre betingelser. Det ble antatt at **1** kan danne hydroksid-ioner (**IV**) hvis H<sub>2</sub>O er til stede (figur 5-1). Ved tilstedeværelse av **IV** i reaksjonsblandingen, kan et nukleofilt angrep i **III** oppstå. Dette vil resultere i dannelselse av uønskede forbindelser og vil påvirke reaksjonsutbyttet negativt da en mengde av **1** og aldehyd vil bli brukt til syntetisering av biprodukter. Alle reaksjonene foregikk dermed under tørre betingelser og inert atmosfære for å sikre selektiv reaksjon av ylidet med alkohol.



Figur 5-1 Trinn 1 i trekomponentsyntese ved tilstedeværelse av H<sub>2</sub>O.

Prosedyren til Schobert et. al.<sup>34</sup> ble forsøkt til syntetisering av forbindelse **48** med en reaksjonstid på 96 timer (figur 5-2). TLC-plata var vanskelig å lese av da det ble observert mange flekker med liten  $R_f$ -differanse ( $\Delta R_f$ ). Testing av ulike elueringsmidler ved TLC ga en dårlig separasjon av flekkene. Dette gjorde isolering av forbindelsene i råproduktet vanskelig. Det ble dermed gjort testreaksjoner for å finne riktige reaksjonsbetingelser til syntesene.



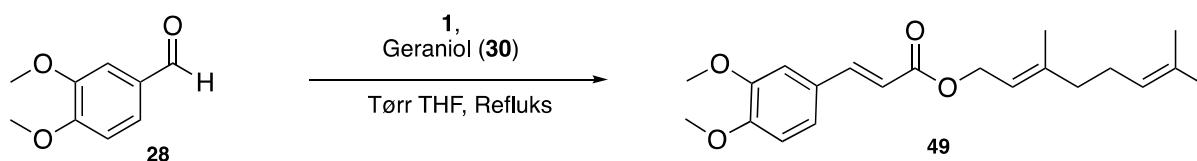
Figur 5-2 Reaksjonsligning for en-sekvens trekomponentsyntese med **1**.

## 5.1 Oppstartsreaksjoner

Testreaksjoner ble gjort for å finne riktige reaksjonsbetingelser og sikre best mulig utbytte av reaksjonene, samt redusere dannelse av biprodukter dersom det lar seg gjøre. For lettere tolking av TLC ble de første testreaksjonene gjort med et aldehyd som ikke krever beskyttelsesgruppe, forbindelse **28**, for å utelukke muligheten for avspalting av beskyttelsesgruppen.

### 5.1.1 Testreaksjoner med **28**

Trekomponentsyntese-prosedyren til Schobert et. al.<sup>34</sup> ble forsøkt til syntetisering av forbindelse **28** (figur 5-3). Til en THF løsning med **1** ble en løsning med **28** addert etter tilsettelse av **30**, og reaksjonsblandingen ble satt på refluks (66–70 °C). Den totale løsemiddelmengden brukt var 11 mL tørr THF per 1 mmol aldehyd. Reaksjonen ble fulgt ved TLC og kort tid etter reaksjonsstart viste TLC dannelse av flere produkter. Etter en reaksjonstid på 72 timer var **28** ikke fullt omsatt (tabell 5-1, nummer 1). Syntesen ble stanset da det ikke ble sett endringer i fargen på flekkene over tid på TLC-plata. Flekken til ønsket produkt hadde en blåfarge og skilte seg enkelt fra andre flekkene som hadde en rød farge. Flekkene hadde en liten  $\Delta R_f$ , men elueringsmiddelet heksan:EtOAc (4:1) ga en bra separasjon av forbindelsene i TLC.



**Figur 5-3** Reaksjonsligning for en-sekvens trekomponentsyntese med **1**.

Reaksjon ble stanset ved nedkjøling av reaksjonsblandingen og inndamping av råprodukt i rotavapor. Råproduktet ble renset ved flashkromatografi på Silikagel 40-63  $\mu\text{m}$  med heksan:EtOAc (4:1) som elueringsmiddel. Prøven ble dampet inn med 0.5 mL silikagel, da den ikke var løselig i elueringsmidlet, og tilsatt pakket silikagel. Det oppsto en plugg-eluering av ukjent årsak, en mulig forklaring er valg av elueringsmiddelet. Forbindelsene ble retardert i liten grad av silikagel da forbindelsene kom ut ved fraksjon 5 på 5 mL. Det ble ikke forsøkt separasjon enda en gang da reaksjonen var gjort i liten skala.

Det ble gjort endringer på reaksjonsbetingelser som endring av reaksjonstid, mengde løsemiddel og bruk av isbad ved tilsettelse av reagenser. Endringene ga ingen betydelig forskjell fra TLC-plata til syntese nummer 1 i tabell 5-1. Det ble derimot observert dannelse av biprodukter med lengre reaksjonstid ved TLC. Denne observasjonen begrenser dermed reaksjonstiden. Syntesen med en løsemiddelmengde på 16 mL per 1 mmol aldehyd ble flekkene til biproduktene på TLC-plata observert til å ha svakest rødfarge sammenlignet med andre synteser. Råproduktet fra denne syntesen ble dermed renset (tabell 5-1, nummer 2).

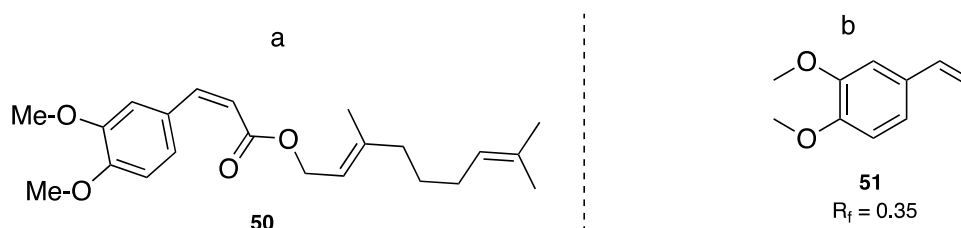
Til rensing av råproduktet ble ulike elueringsmidler testet i TLC. Flekkene på TLC hadde en liten  $\Delta R_f$ , noe som gjorde isolering av produktene krevende. Elueringsmiddelet heksan:EtOAc (10:1) ble brukt, og ønsket produkt med  $R_f = 0.31$  (heksan:EtOAc (5:1)) ble isolert.

**Tabell 5-1** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med **28** [1 ekv.], **30** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF.

	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>	<b>49</b> <sup>b</sup> [%]	Elueringsmiddel til flashkromatografi Heksan:EtOAc
1	72 t, reflux	-	4:1
2	58 t, reflux	48	10:1

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans, <sup>b</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt

<sup>1</sup>H NMR-spekter av fraksjonene med ønsket forbindelse **49** viser tilstedeværelse av både (*E*)- og (*Z*)-isomerer (**50**) (Se figur 5-4, a). Biproduktet med flekken på TLC-plata ved  $R_f = 0.35$  (heksan:EtOAc 5:1), ble identifisert som 1,2-diketoksy-4-vinylbenzen (**51**) (figur 5-3, b). For identifisering av dette biproduktet, se kapittel 5.1.7, side 53-54.

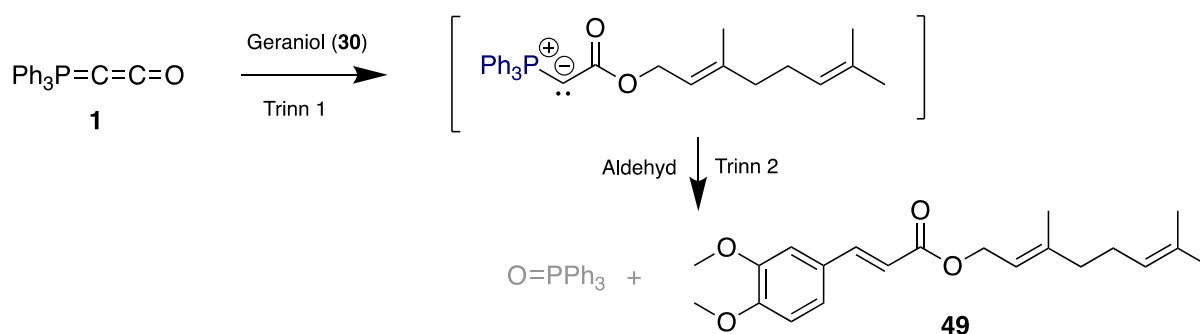


**Figur 5-4 a:** (*Z*)-konfigurasjon av ønsket forbindelse, **b:** Strukturformel for biprodukt, i elueringsmiddel heksan:EtOAc (5:1),

Det ble videre forsøkt å redusere antall syntetiserte biprodukter ved å dele trekomponentsyntesen i to sekvenser, da reaksjonsmekanismen inndeles i to hoved trinn (se kapittel 3-4, side 27-28 for detaljert reaksjonsmekanisme eller figur 5-5 for korte trekk av mekanismen).

### 5.1.2 Testreaksjoner med **28** ved to-sekvensers trekomponents-reaksjon

Første trinn i reaksjonsmekanismen er interaksjon mellom **1** og alkohol til dannelsen av  $\alpha$ -fosforanylidenester (figur 5-5, trinn 1). Reaksjonen ble dermed planlagt til å startes med addering av **30** til en THF løsning av **1**. Etter full omsettelse av **30**, ble da en løsning av aldehydet **28** tilsatt i reaksjonsblandingen. **30** fremkalles ved å spraye TLC-plata med kalium-permanganat ( $\text{KMnO}_4$ ).



**Figur 5-5** Reaksjonsmekanismen til trekomponentsyntese i korte trekk.

Til den første syntesen med denne metoden foregikk det første trinnet av reaksjonen i romtemperatur, ettersom **1** er løselig i THF ved romtemperatur (tabell 5-2, nummer 1). Reaksjonstemperaturen ble hevet til reflux etter tre timer da flekken for **30** var fremdeles synlig på TLC. Etter hvert ble en eggformet flekk på TLC-plata i ultrafiolett (UV) stråling observert. Denne flekken strakk seg fra bunnen av TLC-plata og oppover i omtrent 1/6 del av plata i elueringsmiddelet heksan:EtOAc (4:1). Flekken ble antatt å være *α*-fosforanylidenesteret.

En THF løsning av **28** ble tilsatt nedkjølt reaksjonsblanding, med **1** og alkohol, etter full omsettelse av **30**. Det ble observert flekk for ønsket forbindelse ved reaksjonstid null, dermed ble reaksjonen stående i romtemperatur over natt. Reaksjon ble stanset da lite aldehyd hadde reagert. Det kreves dermed varme til begge trinnene av reaksjonen.

I syntese nummer 2 i tabell 5-2 ble reflux benyttet, og reaksjonen ble stanset da flekken for biprodukter fikk en sterkere farge på TLC. Aldehydet var ikke fullt omsatt. Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi med elueringsmiddel heksan:EtOAc (10:1). Syntesen resulterte i det høyeste utbytte så langt: 53%. I et forsøk på å bedre utbyttet i reaksjonen ble ulike reaksjonsbetingelser som kortere reaksjonstid ved trinn to og mer løsemiddel benyttet. Endringene hadde ingen innvirkning på verken dannelse av ønsket produkt eller biprodukter.

**Tabell 5-2** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med **28** [1 ekv.], **30** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF.

	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>		<b>49<sup>b</sup></b> [%]
	Trinn 1	Trinn 2	
1	3 t, rt 1.6 t, reflux	28 t, rt	7
2 <sup>c</sup>	2 t, reflux	48 t, reflux	53

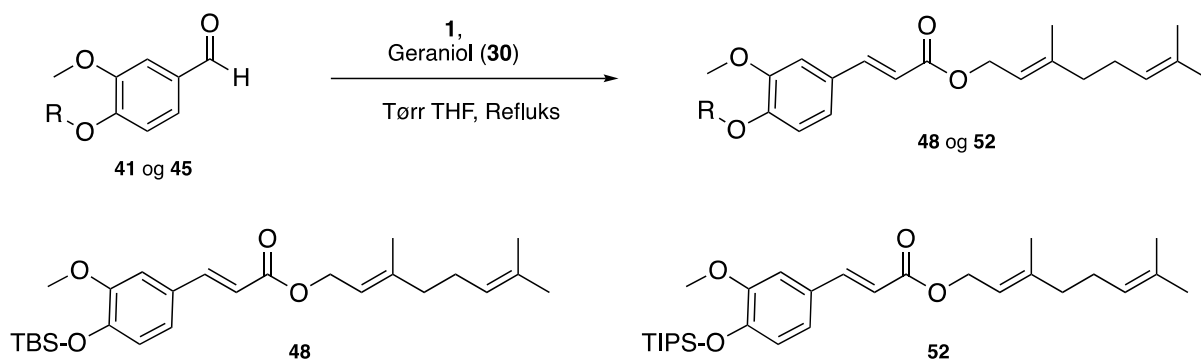
<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans, <sup>b</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt, <sup>c</sup> = aldehyd tilsatt reaksjonsblanding fra trinn 1 gjennom teflonrør, reaksjonsblanding lagt i isbad for nedkjøling ved tilsettelse av reaktanter og en løsemiddel mengde på 15 mL per mmol aldehyd.

Reaksjonsbetingelser benyttet ved syntese nummer 2 i tabell 5-2 kunne brukes til trekomponentsreaksjoner med aldehyder uten silyleter. Aldehyder med beskyttelsesgruppe er forsøkt tidligere i en-sekvens trekomponentsyntese. Det ble observert flere flekker på TLC-plata enn antall flekker på TLC-plata ved synteser i tabell 5-2. De ekstra flekkene antas å være ubeskyttet ønsket produkt og ubeskyttet utgangsstoff. Det ble dermed forsøkt testreaksjoner med silylbeskyttet aldehyd.

### 5.1.3 Testreaksjoner med silylbeskyttet aldehyd

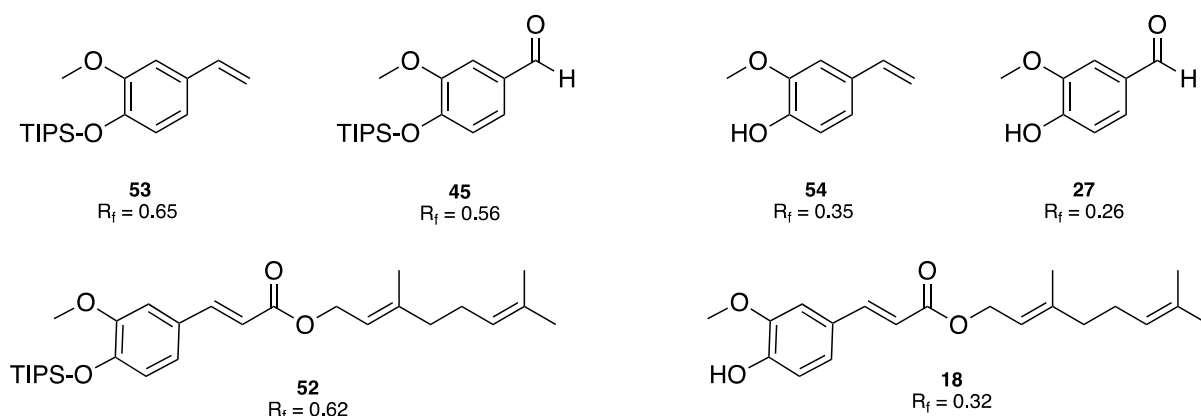
Forbindelse **41** ble benyttet i to-sekvensers reaksjon (figur 5-6). En THF løsning av **41** ble addert til reaksjonsblandingen fra trinn 1: **1** og **30** i løsemiddelmengde 15 mL per 1 mmol aldehyd. Det ble observert samme flekker som ble observert ved første reaksjon med aldehydet **41**, nevnt side 44. Disse flekkene ble også observert av Aas et. al.<sup>40</sup>, og ble identifisert som ubeskyttet utgangsstoff og ubeskyttet ønsket produkt. *de*-Silylering av forbindelsene ble antatt å være grunnet ustabilitet til TBS-gruppen under basiske betingelser.





**Figur 5-6** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd **41** og **45**.

I de neste testreaksjonene ble aldehydet beskyttet med TIPS-Cl, **45**, brukt (figur 5-6). TLC viste flere flekker. Noen av disse ble isolert og identifisert gjennom NMR-spektroskopi: beskyttet utgangsstoff, **45**, ( $R_f = 0.56$ ), ønsket produkt, **52**, ( $R_f = 0.62$ ), Triisopropyl(2-metoksy-4-vinylfenoksy)silan, **53**, ( $R_f = 0.65$ ), ubeskyttet ønsket produkt, **18**, ( $R_f = 0.32$ ), ubeskyttet utgangsstoff, **27**, ( $R_f = 0.26$ ), og 2-metoksy-4-vinylfenol, **54**, ( $R_f = 0.35$ ) i heksan:EtOAc (4:1) (figur 5-7). Resterende flekker på TLC var ikke mulig å isolere og identifisere. Ønsket forbindelse ble isolert i 14% utbytte, et lavere utbytte enn ønsket forbindelse uten beskyttelsesgruppe (tabell 5-3, nummer 1).



**Figur 5-7** Strukturformel og  $R_f$ -verdi for syntetiserte forbindelser i trekomponentsyntese med **45**, **30** og **1**, i elueringsmiddel heksan:EtOAc (4:1).

Avspalting av TIPS-beskyttelsesgruppen var uforventet da det ikke er rapportert tidligere i litteraturen. En mulig årsak til avspaltingen er varme, og for å undersøke dette ble det satt opp to parallelle synteses. Etter tilsettelse av aldehyd, ble den ene syntesen satt til refluks mens den andre i romtemperatur (tabell 5-3, nummer 2 og 3). En liten mengde av aldehydet ble *de*-silylert i begge reaksjonene ved reaksjonstart. TLC-plata ved reaksjonsstans viste sterkere farger på flekkene for **18** og **27** ved syntese i refluks enn ved romtemperatur. Tilførsel av varme over tid ble dermed tolket som økende avspalting av beskyttelsesgruppen. En reaksjonstemperatur ved refluks er nødvendig for syntetisering av ønsket forbindelse ettersom det var lite aldehyd som omsatt i reaksjon ved romtemperatur.

Det ble videre forsøkt ulike ekvivalenter av både aldehyd og **1** i et forsøk på å finne en metode som ikke fører til *de*-silylering (tabell 5-3, nummer 4 og 5). Ingen av endringene resulterte i endring av avspalting, men ved bruk av færre ekvivalenter av **1** ble ikke

alkoholen fullt omsatt selv ved en reaksjonstid på 24 timer ved trinn 1 (tabell 5-3, nummer 5). **45** ble allikevel tilsatt. Det ble tatt <sup>1</sup>H NMR av råprodukt (tabell 5-3, nummer 5) da flekkene for terminal dobbeltbinding hadde en sterk rød farge. Spekteret viser at vinylprotonene, som kommer som en dobbeldublett (dd) ved 6.54-6.60 ppm, har størst integral til sammenligning med aldehydprotonets signal ved 9.87 ppm og  $\alpha$ -toppen i (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding ved 6.29 ppm (1.6:0.3:1). Dette resultatet ble antatt til å skyldes den lange reaksjonstiden da det tidligere er observert mer dannelse av biprodukter ved lengre reaksjonstid.

Til slutt ble ulike mengder løsemiddel forsøkt. Ved bruk av 26 mL tørr THF per 1 mmol aldehyd (tabell 5-3, nummer 6), ble det ikke observert avspalting av beskyttelsesgruppen. I TLC ble flekkene for **18**, **27** og **54** først sett etter 20 timer i reflux. Flekken for  $\alpha$ -fosforanylidenesteret i TLC ble heller ikke observert. Denne flekken ble dermed tolket som biprodukter ved tidligere synteser.

**Tabell 5-3** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med **45**, **30** [**1 ekv.**] og **1** i tørr THF.

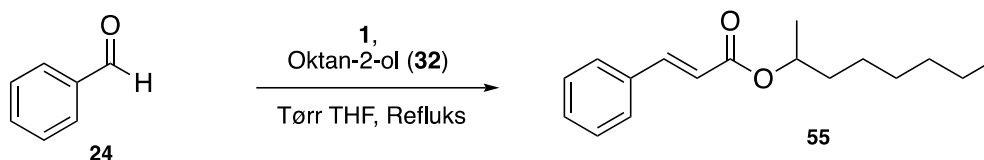
	<b>45</b> [ekv.]	<b>1</b> [ekv.]	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>		52 <sup>b</sup> 18 [%]
			Trinn 1 Refluks [t]	Trinn 2 Refluks [t]	
1	1	1.5	2	44, reflux	14 25
2	1	1.5	2	20, reflux	- -
3	1	1.5	2	20, rt	- -
4 <sup>c</sup>	1.5	1.5	2	24, reflux	18 13
5	1	1	24 <sup>d</sup>	58, reflux	10 25
6 <sup>e</sup>	1	1.5	2	28, reflux	40 10

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans, <sup>b</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt, <sup>c</sup> = reaksjonsblanding fra trinn 1 tilsatt aldehyd dråpevis, <sup>d</sup> = TLC viser tilstedeværelse av geraniol, <sup>e</sup> = mengde løsemiddel: brukt: 26 mL per mmol aldehyd.

Basert på resultatene fra syntesene i tabell 5-3 ble følgende reaksjonsbetingelser benyttet videre ved bruk av aldehyd **45**, **46** og **47**: to-sekvensers trekomponentsyntese, en reaksjonstid på maksimum 24 timer, reaksjonstemperatur ved reflux og mengde løsemiddel 26 mL tørr THF per 1 mmol aldehyd. Disse reaksjonsbetingelsene ble forsøkt i testreaksjon med en sekundær alkohol ettersom noen av forbindelsene ønsket syntetisert syntetiseres ved bruk av sekundære alkoholene **33**, **34** og **35**.

#### 5.1.4 Testreaksjoner med oktan-2-ol (**32**)

Testreaksjoner med den sekundære alkoholen **32** ble gjort ettersom primær- og sekundæralkoholer kan reagere ulikt (figur 5-8). **32** var racemisk blanding, dermed er både *R*- og *S*-form syntetisert. Det ble benyttet samme reaksjonsbetingelser som nevnt over. Til forskjell fra tidligere testreaksjoner, ble det brukt en lengre reaksjonstid ved trinn 1 av trekomponentsyntesen. Reaksjonstid ved trinn 2 var på 30 timer og syntesen ga et utbytte på 54% av 55.

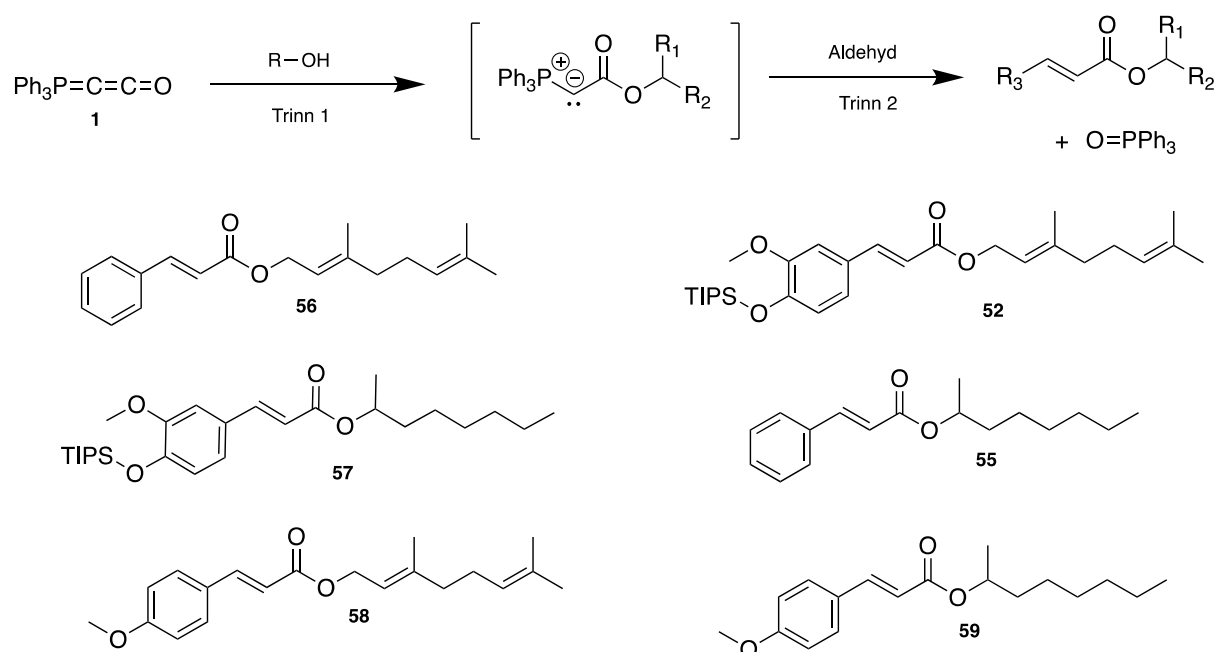


**Figur 5-8** Reaksjonsligning for trekomponentsyntese

Hittil har utbyttene fra syntesene vært avvikende fra Wang et. al.<sup>35</sup>. I et forsøk på å bedre utbyttet i reaksjonen ble syntesene forsøkt i mikrobølgeovn (Mw) og trykkrør.

### 5.1.5 Testreaksjoner i mikrobølgeovn (Mw)

Til Mw ble det gjort 16 testreaksjoner med aldehydene **24**, **25** og **45** og alkoholene **30** og **32** før riktige innstillinger ble funnet (figur 5-9). Det er ikke funnet litteratur på trekomponentsyntese med **1** i Mw, dermed ble reaksjonstemperatur justert basert på løsemidlet. Løsemidlet THF er benyttet tidligere til reaksjoner i Mw i litteraturen: reaksjonstemperatur har vært varierende mellom 120-150 °C<sup>80, 81</sup>. Se i tabell 5-4 for innstillinger. Syntesene foregikk ved to-sekvensers trekomponentsyntese.



**Figur 5-9** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd **24**, **25** og **45** og alkohol **30** og **32** ved Mw i tørr THF, mengde løsemiddel: 26 mL per 1 mmol aldehyd.

**Tabell 5-4** Innstillinger for trekomponentsyntese med aldehyd, alkohol og **1** i tørr THF i mikrobølgeovn med 50% rotasjon og en effekt på 800 W.

		Temperatur [°C]	Tid
Oppvarming		Opp til 130	6 min
Trinn 1	av	130	40 min
trekomponentsyntese			
Trinn 2	av	130	4.5 t
trekomponentsyntese			
Nedkjøling		-	10 min

Reaksjonene foregikk under tørre betingelser og tilsettelse av reagenser ble gjort under N<sub>2</sub>-gass. Skru-lokk til Mw-glassrørene har en ventil for utjevning av trykk, dermed oppstår det utveksling av gasser. Reaksjonsblandingen holdes dermed ikke under inert atmosfære. Det ble gjort 4 parallelle synteser med en reaksjonstid på 2 timer etter addering av aldehyd (tabell 5-5, nummer 1, 3, 5 og 7). <sup>1</sup>H NMR-spekter av råproduktet viste omtrent 50% av ureagert aldehyd (tabell 5-6). Toppen til aldehydprotonet ved 9.80-9.87 ppm ble sammenlignet med  $\alpha$ -toppen i (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding ved 6.20-6.29 ppm. Råproduktene (tabell 5-5, nummer 1, 3, 5 og 7) ble ikke rensset ettersom lite aldehyd ble omsatt.

Det ble satt opp 4 nye parallelle synteser med en reaksjonstid på 4.5 timer etter addering av aldehyd (tabell 5-5, nummer 2, 4, 6 og 8). <sup>1</sup>H NMR-spekter av råprodukt viser lite uomsatt aldehyd. Syntesene ga høyere utbytter av ønskede forbindelser enn tidligere testreaksjoner ved den tradisjonelle metoden (tabell 5-5). Det ble ikke observert antatt flekk for  $\alpha$ -fosforanylidenesteret på TLC-plata, og heller ikke avspalting av silylbeskyttelsesgruppen i syntese nummer 5-8 i tabell 5-5. Observerte flekker var like flekkene observert ved syntese 6 i tabell 5-3.

**Tabell 5-5** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med et aldehyd, Alkohol og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF i Mw

	Utgangsstoff (u.s) [1 ekv.]	Alkohol [1 ekv.]	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup> Trinn 1: 40 min Trinn 2: [t]	Produkt <sup>b</sup>	[%]
1	24	30	2	<b>56</b>	-
2	24	30	4.5	<b>56</b>	73
3	24	32	2	<b>55</b>	-
4	24	32	4.5	<b>55</b>	76
5	45	30	2	<b>52</b>	-
6	45	30	4.5	<b>52</b>	70
7	45	Oktan-2-ol	2	<b>57</b>	-
8	45	Oktan-2-ol	4.5	<b>57</b>	68

<sup>a</sup> TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans <sup>b</sup> oppgitt utbytte er isolert produkt

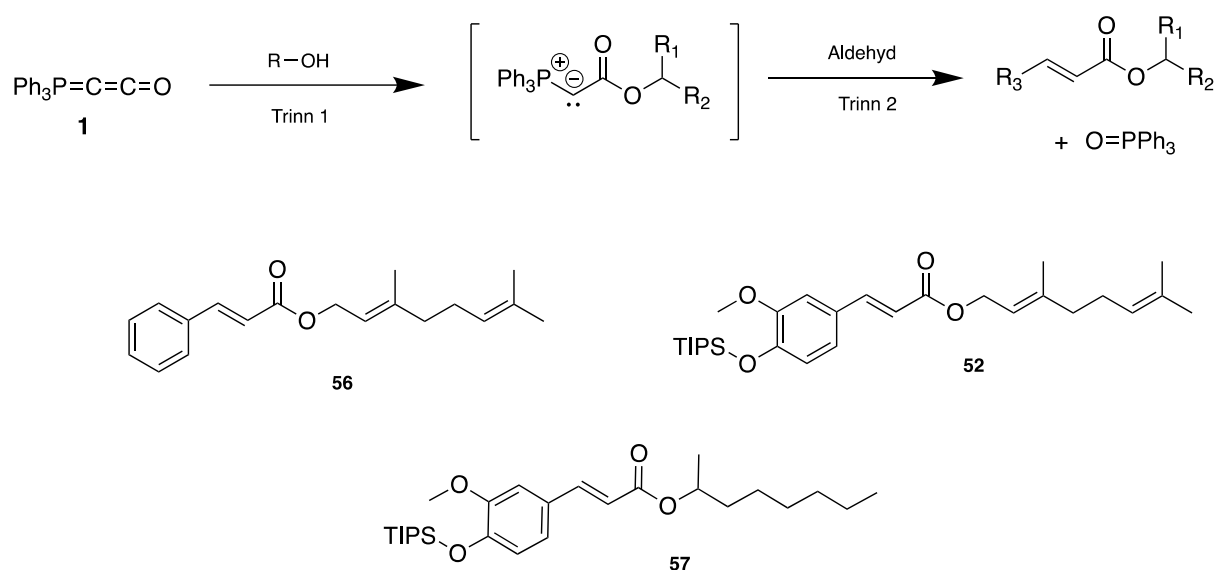
**Tabell 5-6** Mengde aldehyd i % igjen fra syntesene i tabell 5-5.

Syntesenummer fra tabell 5-5	1	2	3	4	5	6	7	8
% utgangsstoff beregnet fra <sup>1</sup> H NMR av råprodukt	42.3	3.3	51.3	8.1	57.0	13.6	60.2	15.4

Den lange reaksjonstiden var uforventet ettersom Mw metoden oftest brukes for en reduksjon i reaksjonstid<sup>82, 83</sup>. I de siste årene har lengre reaksjonstider, som 3 og 4 timer<sup>81, 84</sup>, ved Mw blitt brukt. Det ble forsøkt en-sekvens trekomponentsyntese for å unngå stans i Mw. <sup>1</sup>H NMR av råproduktet viste et forhold på 1:0.341 etter en reaksjonstid på 5 timer. En større mengde av aldehydet ble reagert ved to-sekvensers trekomponentsyntese sammenlignet med en-sekvens. Hylland et. al.<sup>81</sup> har også benyttet en metode som krever en stans av reaksjonen etter 30 minutter (min) for addering av en reagens. En stans i Mw skal dermed ikke påvirke utbytte negativt etter som Hylland et. al.<sup>81</sup> har fått veldig gode utbytter.

## 5.1.6 Testreaksjoner med trykkrør

Det ble forsøkt to-sekvensers trekomponentsreaksjon under tørre betingelser og inert atmosfære (figur 5-10). Tiden benyttet på trinn 1 av reaksjonen varierte mellom 20-30 min etter hvilken alkohol som ble brukt. Reaksjonstiden varierte også etter tilsettelse av aldehyd basert på hvilke aldehyd ble brukt. Reaksjoner med aldehydet **45** foregikk saktere enn med aldehydet **24**. Det ble observert at ved en reaksjonstid på trinn 2 lengre enn 5 timer i reaksjon med aldehydet **45**, ble beskyttelsesgruppen spaltet av. Reaksjonstid ble dermed begrenset til 5 timer. Syntesene ga rimelige til gode utbytter (Tabell 5-7). Mengde løsemiddel benyttet var 26 mL per 1 mmol aldehyd.



**Figur 5-10** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd **24** og **45** og alkohol **30** og **32** ved trykkrør.

**Tabell 5-7** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med et aldehyd [1 ekv.], Alkohol [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF i trykkrør, mengde løsemiddel: 26 mL per 1 mmol aldehyd.

Utgangsstoff (u.s)	Alkohol	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup> Trinn 2: 5 t, reflux Trinn 1: [min], reflux	Produkt <sup>b</sup>	[%]
<b>1</b>	<b>24</b>	<b>30</b>	<b>56</b>	71
<b>2</b>	<b>45</b>	<b>30</b>	<b>52</b>	69
<b>3</b>	<b>45</b>	<b>32</b>	<b>57</b>	65

<sup>a</sup> TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans <sup>b</sup> oppgitt utbytte er isolert produkt

<sup>1</sup>H NMR av råprodukt ble brukt til å finne ut antall prosent aldehyd som var igjen, og det viste seg at det var lite igjen (tabell 5-8). Til sammenligning med den tradisjonelle metoden har denne metoden resultert i bedre utbytter. Derimot, til sammenligning med syntesene gjort i mikrobølgeovn, har den sistnevnte metoden gitt bedre resultater i utbytte og benyttet kortere reaksjonstid.

**Tabell 5-8** Mengde utgangsstoff i % igjen fra syntesene i tabell 5-7.

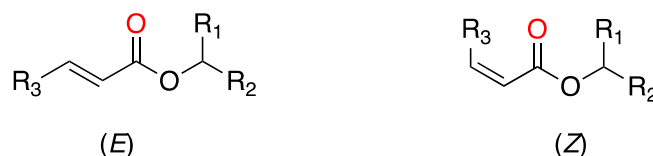
Syntesenummer fra tabell 5-7	1	2	3
% utgangsstoff beregnet fra <sup>1</sup> H NMR av råprodukt	1.3	9.0	10.1

Selv ved bedre resultater med Mw og trykkrør metodene, foregikk de fleste reaksjonene i de neste kapitlene ved den tradisjonelle metoden. Mw ble brukt til undervisning i et annet bygg enn benyttede lab befinner seg, og det krevdes tilsyn av både student og veileder mens reaksjonen pågikk. Mens trykkrør var det kun et som var tilgjengelig til arbeidet.

Av alle forsøkte metoder, har det blitt observert flekk for biprodukter på TLC. Samme biprodukter syntetiseres i alle metoder uavhengig av aldehyd eller alkohol. Biproduktene som ble identifisert beskrives først før syntetisering av ulike (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere beskrives.

### 5.1.7 Biprodukter

En liten mengde av utgangsstoffet ble omsatt til ønsket produkt i (*Z*)-konfigurasjon: (*Z*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding (figur 5-11). Det er ikke tidligere rapportert dannelse av (*Z*)-isomer av **1**, bortsett fra av Aas et. al.<sup>40</sup> i 2021. Det er derimot kjent at syntetisering av (*Z*)-isomer oppstår i små mengder av stabiliserte yliden<sup>57</sup>. <sup>1</sup>H NMR av råprodukt viste at *E*- og *Z*-konfigurasjon av ønskede produkter dannes i forholdet fra 80-90 til 20-10. Separasjon av konfigurasjonene var ikke mulig gjennom flashkromatografi. Det var heller ikke mulig å separere andre biprodukter fra hverandre, og fra utgangsstoffet.



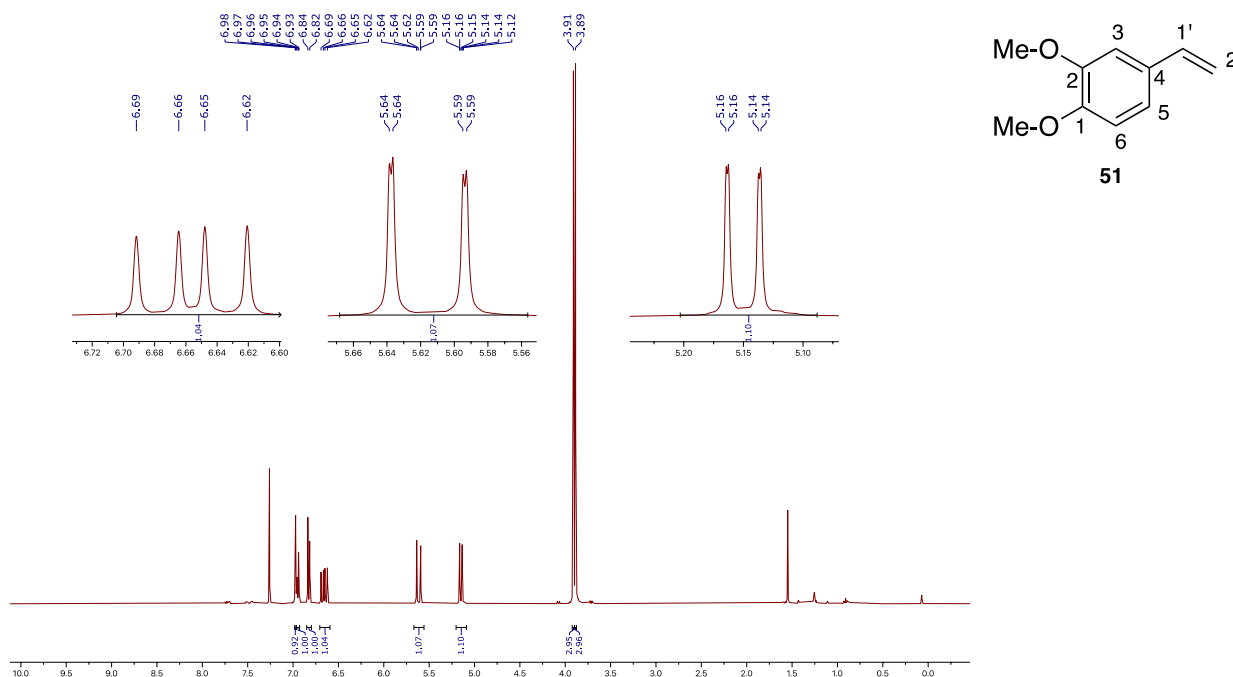
Figur 5-11 (*E*)- og (*Z*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding

Flekken til utgangsstoffet på TLC ble isolert gjennom flashkromatografi, og gjennom <sup>1</sup>H NMR-spekter ble det observert signaler som ikke tilhørte utgangsstoffet. Det ble ikke funnet et elueringsmiddel som separerte aldehydet fra den ukjente substansen verken på TLC-plata eller i separasjonskolonnen. Substansen ble antatt å være synlig i UV-lys ettersom flekken for aldehydet i alle reaksjoner hadde en rød farge. Dette var tilfelle selv når prosent utgangsstoff beregnet fra <sup>1</sup>H NMR av råprodukt tilsvarte få prosent som 3%. I slike tilfeller forventes det lite farge på flekken til aldehydet.

Det ble også isolert biprodukt med terminal dobbeltbinding fra alle forsøkte metoder. Dette biproduktet er også isolert og identifisert tidligere av Aas et. al.<sup>40</sup>. Karakterisering av **51** ble gjort ved hjelp av <sup>1</sup>H NMR. Figur 5-12 viser <sup>1</sup>H NMR-spekter og strukturformel av **51**. Toppene ved 6.97, 6.95 og 6.83 ppm tilhører aromatprotonene og har koblingskonstatene (*J*) 2.0 Hz, 8.2 og 2.0 Hz og 8.2 Hz (tabell 5-9). Når det gjelder vinylprotonene vil det enkle protonet (1') forekomme som en dobbeldublett (dd) da den kobler til resterende protoner i dobbeltbindingen, 2', (figur 5-12). Den har en ppm skift på 6.65 med *J* 17.5 og 10.8 Hz. Protoner i posisjon 2' kommer som to dublett signaler ved ulik ppm da toppene interagerer ulikt med H-1', se tabell 5-9. *Trans* og *cis* kan skiller fra hverandre basert på *J* ettersom den største *J* er et tegn på *trans*, mens den minste *J* tyder på *cis*. Signalet med *J*=10.9 Hz kobler dermed til H-1' i *cis*-posisjon, mens protonet med *J*=17.5 Hz kobler med H-1' i *trans* posisjon.

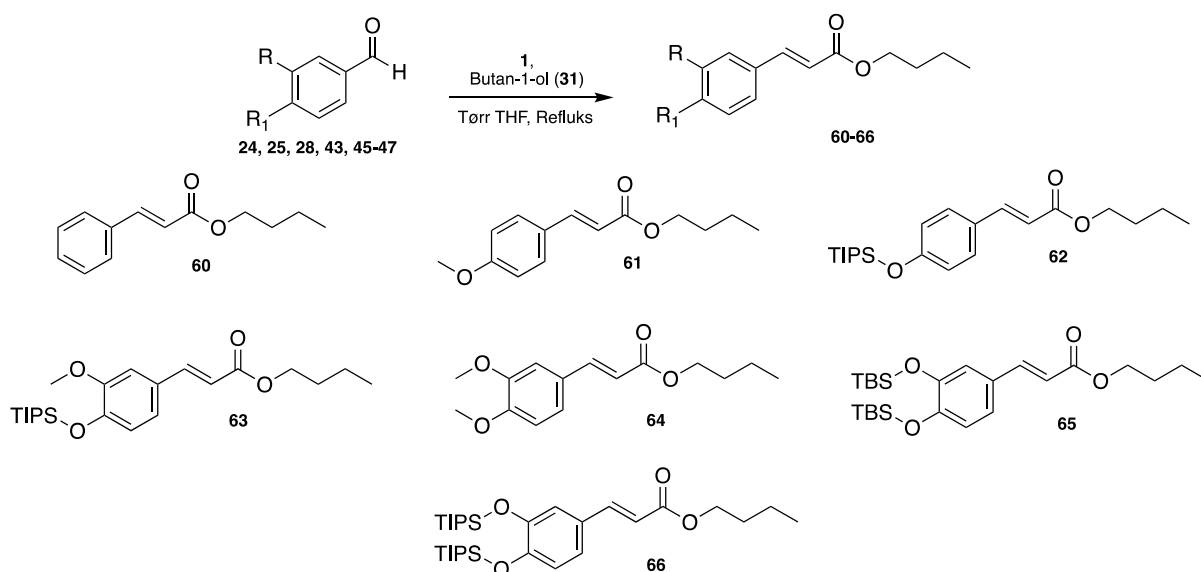
**Tabell 5-9** Karakterisering av **51** ved hjelp av  $^1\text{H}$  NMR

Posisjon	$^1\text{H}$ [ppm] (int., multi., $J$ [Hz])
3	6.97 (1H, $J$ 2.0 Hz) d
5	6.95 (1H, $J$ = 8.2, 2.0 Hz) dd
6	6.83 (1H, $J$ = 8.2 Hz) d
1'	6.69-6.62 (1H, $J$ = 17.5, 10.8 Hz) dd
2'	5.61 (1H, $J$ = 17.5, 0.9 Hz) dd 5.15 (1H, $J$ = 10.9, 0.9 Hz) dd

**Figur 5-12**  $^1\text{H}$  NMR og strukturformel av **51** biprodukt fra syntese med aldehydet **51** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 5.2 Butanolestere

6 ulike butan-1-ol estere ble forsøkt syntetisert ved to-sekvensers trekomponentsyntese ved den tradisjonelle metoden (figur 5-13). Reaksjonstiden ved trinn 1 var kortere med butan-1-ol (**31**) enn med **30**. Dette kan skyldes det korte og enkle karbonskjelettet til **31**. Begge alkoholene er primære alkoholer, men **30** har et lengre karbonskjelett med to dobbeltbindinger i posisjon 2-3 og 6-7.



**Figur 5-13** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd, **31** og **1**, ved den tradisjonelle metoden.

Reaksjonstiden ved trinn 2 har vært varierende mellom syntesene, da det ble brukt aldehyder med ulike substituentter (tabell 5-10). Etter 20-30 timer ble reaksjonene stanset da TLC viste sterkere farge på biprodukt-flekkene. Gjennom TLC ble det observert at utgangsstoffet ikke ble fullt omsatt, og  $^1\text{H}$  NMR-spekter av råprodukt viser tilstedeværelse av utgangsstoffene i lave mengder (tabell 5-11). Ved sammenligning av mengde aldehyd igjen, ble det observert at reaksjoner med aldehyd **25** og **46** (tabell 5-11, nummer 2-3) foregikk saktere enn andre aldehyder.

Utbyttene isolert var rimelige (tabell 5-10, nummer 1, 2, 5 og 6), men all mengde av syntetisert ønsket forbindelse ble ikke isolert da flere fraksjoner var overlappende med biprodukter. Det oppsto også dårlig separasjon til rensing av råprodukt fra syntese nummer 3, 4 og 7 i tabell 5-10. Det ble ikke forsøkt å rense oppsamlede fraksjoner grunnet tidsbegrensning til denne delen av prosjektet. Se kapittel 8 for karakterisering av isolerte forbindelser.

**Tabell 5-10** Reaksjonsbetingelser for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.] **31** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF ved refluks, med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min.

	Utgangsstoff (1 ekv.)	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup> Trinn 2: [t]	Produkt <sup>b</sup>	[%]	Elueringsmiddel til flash kromatografi
1	<b>24</b>	26	<b>60</b>	57	Heksan:EtOAc (9:1)
2	<b>25</b>	30	<b>61</b>	54	Heksan:EtOAc (6:1) <sup>c</sup> Gradient eluering heksan:EtOAc (20:1 - 10:1)
3	<b>46</b>	24	<b>62</b>	-	Heksan:EtOAc (16:1) <sup>d</sup>
4	<b>45</b>	23	<b>63</b>	-	Heksan:EtOAc (9:1) <sup>d</sup>
5	<b>28</b>	28	<b>64</b>	50	Heksan:EtOAc:Eter (15:2.5:1)
6	<b>43</b>	20	<b>65</b>	44 <sup>e</sup>	Heksan:DCM (6:1) <sup>c</sup> DCM
7	<b>47</b>	23	<b>66</b>	-	Heksan:EtOAc (30:1) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> = ikke full omsatt aldehyd ved reaksjonsstans, <sup>b</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt, <sup>c</sup> = ønsket produkt ikke isolert ved første separasjon, <sup>d</sup> = dårlig separasjon, <sup>e</sup> = ikke isolert rent



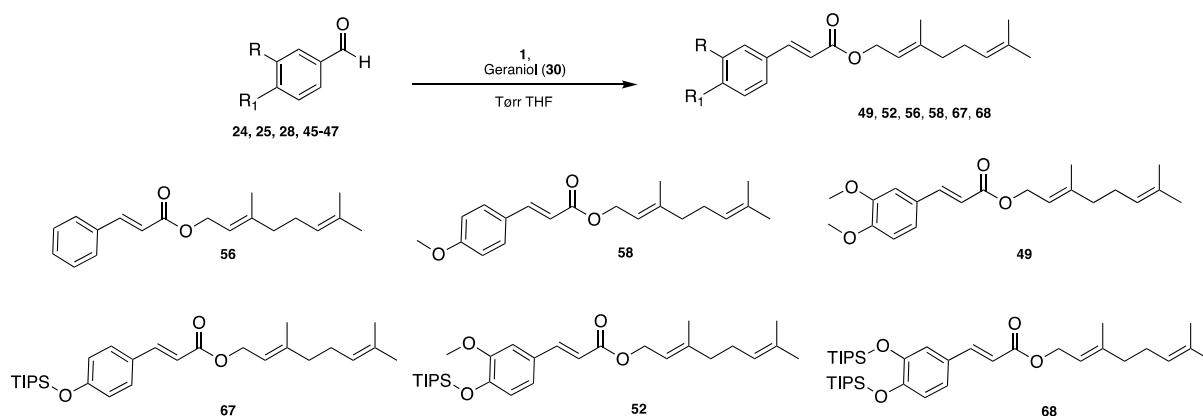
**Tabell 5-11** Mengde utgangsstoff i % igjen fra syntesene i tabell 5-10.

Syntesenummer fra tabell 5-10	1	2	3	4	5
% utgangsstoff beregnet fra <sup>1</sup> H NMR av råprodukt	2.0	10.1	25.2	4.2	10.5

Separasjonsutfordringene var uforventet da TLC viste en god separasjon med benyttede mobilfase. Det ble brukt en kolonnestørrelse større enn nødvendig, samt ble prøven dampet inn med silikagel før overføring til pakket silikagel i kolonnen. Vandringshastigeten til elueringsmiddelet grunnet av gass-trykk kunne ha vært for høy, men separasjonen utgjorde ingen forskjell ved testing av ulike hastigheter ved separasjon av ulike råprodukter.

### 5.3 Geranylestere

Geranylestere har over lang tid foretrukket syntetisert for deres lave toksisitet og høye bioaktivitet innen mat og farmasøytisk industri. Det ble syntetisert 6 forbindelser (figur 5-14).



**Figur 5-14** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd, **30** og **1**

Syntesene foregikk ved den tradisjonelle metoden, Mw og trykkrør for å sammenligne utbyttene. Prosedyrene benyttet til testreaksjoner og til syntetisering av butan-1-olestere er benyttet, tabell 5-12 viser en oversikt over reaksjonsbetingelsene.

**Tabell 5-12** Reaksjonsbetingelser for to-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.], **30** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF, mengde løsemiddel: 26 mL per 1 mmol aldehyd.

	Utgangsstoff (u.s)	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>		
		Tradisjonell Syntese Trinn 1: 2 [t]	Mw Trinn 1: 40 [min]	Trykkrør Trinn 1: 30 [min]
		Trinn 2 [t]	Trinn 2 [t]	Trinn 2 [t]
1	<b>24</b>	28	4.5	-
2	<b>25</b>	-	4.5	-
3	<b>46</b>	21	4.5	4.5
4	<b>45</b>	20	4.5	5
5	<b>28</b>	32	-	-
6	<b>47</b>	20	-	4

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans

Utbyttene var rimelige til gode basert på benyttede metode (tabell 5-13). Til isolering av forbindelsene har flashkromatografi vært utfordrende. På noen av råproduktene måtte det gjøres flashkromatografi flere ganger, for eksempel syntese nummer 6 i tabell 5-12. Det ble gjort 5 flashkromatografi-forsøk med 5 ulike elueringsmidler før ønsket forbindelse ble isolert (tabell 5-14). I det første forsøket ble ikke forbindelsene retardert og forsøket resulterte i plugg-eluering. Det ble forsøkt flere elueringsmidler som viste god separasjon på TLC-plata og lave  $R_f$ -verdier, men overføring av resultatene fra TLC til flashkromatografi stemte ikke. Syntese nummer 1 og 5 ble rensset etter rensing av syntese 6, og dermed ble gradient eluering benyttet ettersom det oppsto pluggeluering ved første forsøk ved flashkromatografi.

**Tabell 5-13** Utbytte av syntesene i tabell 5-12, samt elueringsmiddel benyttet til flashkromatografi.

		1	2	3	4	5	6
Produkt		<b>56</b>	<b>58</b>	<b>67</b>	<b>52</b>	<b>49</b>	<b>68</b>
Tradisjonell Syntese <sup>a</sup> [%]		59.0	-	42.3	48.9	54.7	40
Mw	Utbytte <sup>a</sup> [%]	75.4	-	69.6	76.0	-	-
	% utgangsstoff beregnet fra <sup>1</sup> H NMR av råprodukt	3.6	25.1	29.1	11.4	-	-
Trykkrør [%]		-	-	64.7	69.2	-	52 <sup>b</sup>
Elueringsmiddel til flashkromatografi		Heksan:EtOAC (8:1) Gradient eluering	-	Heksan:EtOAC (8:1)	Heksan:EtOAC (7:1)	Heksan:EtOAC 10:1 Gradient eluering	Se tabell 5-14

<sup>a</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt, <sup>b</sup> = ble rensset ved flashkromatografi 5 ganger.

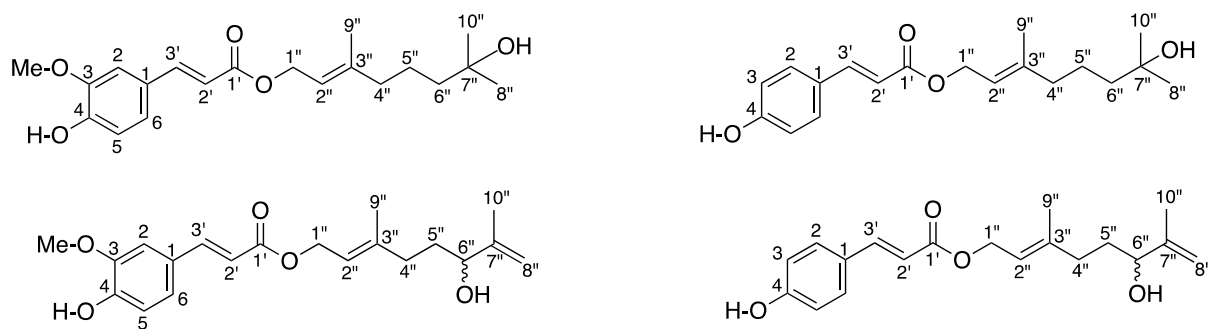
Etter flere forsøk med feilet flashkromatografi, ble det antatt at damping av prøvene i silikagel før den ble tilført kolonnen var problemet. Ettersom noen forbindelser i råproduktet ikke er løselig i elueringsmidlet, var det nødvendig å overføre prøven innpakket silikagel i tørr form for best resultat. Det ble forsøkt å benytte Celite 545 til å dampe prøven istedenfor silikagel. Til rensing av råproduktet fra syntese nummer 6 som foregikk ved tradisjonell syntese, ble Celite og en gradient eluering benyttet. Endringene ga isolering av ønsket forbindelse ved første forsøk. Se kapittel 8 for karakterisering av isolerte forbindelser

**Tabell 5-14** Elueringsmidler benyttet til rensing av syntese nummer 6, gjort i trykkrør, i tabell 5-12

Flashkromatografi forsøk:	1	2	3	4	5
Elueringsmiddel	Heksan:EtOAc (9:1)	Heksan:EtOAc (30:1)	Heksan:DCM:EtOAc (4:3:0.08)	Heksan:DCM:EtOAc (6:4:0.08)	DCM:EtOAc (25:1)

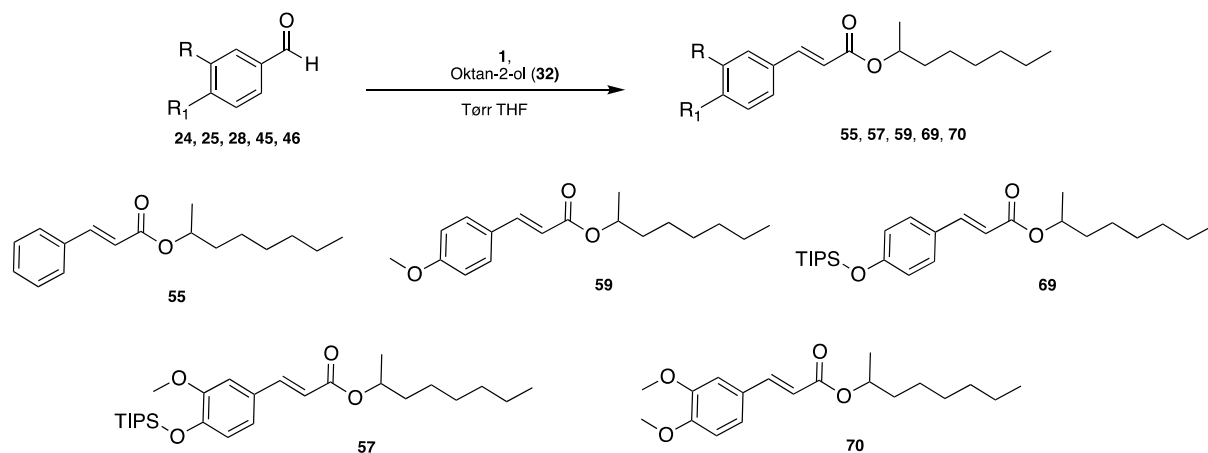
Isolert produkt var en kombinasjon av *E*- og *Z*-konfigurasjon som ble sett gjennom  $^1\text{H}$  NMR-spekter. Det ble forsøkt separasjon av *E*- og *Z*-isomerene, men forsøkene ga ingen ønskede resultater. Dette var ikke overraskende ettersom det tidligere er kjent at separasjon av *E*- og *Z*-isomerene er utfordrende ved flashkromatografi<sup>85</sup>.

Biprodukter isolert var de samme som ble isolert ved testreaksjoner. I litteraturen, Galappathie et. al.<sup>23</sup>, beskrives en mulig oksidasjon i C-6'' eller C-7'', i forbindelse **18** og **19**, grunnet av O<sub>2</sub> eller lys (Figur 5-15). Dette kunne eventuelt ha oppstått under flashkromatografi. Det er ikke isolert forbindelser som er oksidert i C-6'' eller C-7'' ved rensing av råproduktene i tabell 5-12.

**Figur 5-15** Oksidering av C-6'' eller C-7'' beskrevet av Galappathie et. al.<sup>23</sup>.

## 5.4 Oktanolestere

Bruk av forbindelser med *R* og *S* konfigurasjon har de siste årene blitt mer i bruk i farmasøytisk industri<sup>86</sup>. Det ble syntetisert 5 forbindelser med racemisk-blandet oktan-2-ol **32** (figur 5-16), og reaksjonsbetingelsene for syntesene er gitt i tabell 5-15.

**Figur 5-16** Reaksjonsligning for. To-sekvensers trekomponentsyntese med aldehyd, **32** og **1**.

Det ble brukt en lengre reaksjonstid ved trinn 1 av trekomponentsyntesen. Dette var forventet ettersom den sekundære alkoholen har en lang karbonkjede. Den lange karbonkjeden gjør forbindelsene hydrofobe, noe som skapte utfordringer med rensing av råproduktene. Flashkromatografi er ikke det gode valget av kromatografiske metoder til isolering av hydrofobe forbindelser<sup>87</sup>. Grunnet av mangel på omvendt-fase-kromatografi, ble flashkromatografi brukt.

**Tabell 5-15** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.], oktan-2-ol [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF

	Utgangsstoff (u.s)	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>		
		Tradisjonell Syntese Trinn 1: 2 t og 15 min	Mw Trinn 1: 40 min	Trykkør Trinn 1: 40 min
		Trinn 2 [t]	Trinn 2 [t]	Trinn 2 [t]
1	<b>24</b>	-	4.5	-
2	<b>25</b>	-	4.5	-
3	<b>46</b>	-	4.5	4.5
4	<b>45</b>	20	4.5	5
5	<b>28</b>	32	-	-

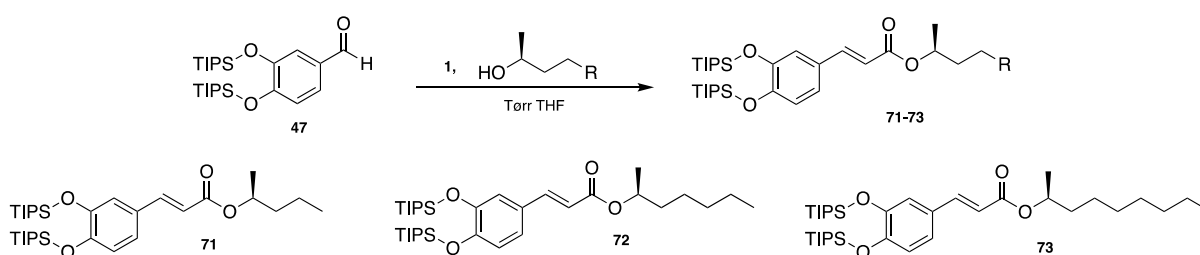
<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans

Resultatene var ikke som ønsket. Det ble forsøkt såkalt tørr kolonne vakuumpromatografi «*Dry Column Vacuum Chromatografi*» (DCVC), men denne metoden virket heller ikke. Videre ble DCVC benyttet til isolering av forbindelser i råproduktet som er løselige i elueringsmiddel benyttet til flashkromatografi. Dette var for å unngå mulige forstyrrelser fra uløste forbindelser, samt for å redusere vekten på råprodukt slik en kolonne på 3 eller 4 cm ble brukt. Til flashkromatografi ble det forsøkt flere elueringsmidler til hvert råprodukt, uten å lykkes med isolering av ønskede forbindelser.

Til isolering av ønskede forbindelser, ble råproduktet før rensing ved DCVC, deretter flashkromatografi. Det ble forsøkt flashkromatografi minimum tre ganger for hvert råprodukt. Forbindelse **55**, **57** og **70** ble isolert rent. Det ble ikke satt av mer tid til denne delen av oppgaven, dermed ble det ikke forsøkt isolering av resterende forbindelser på nytt. Se kapittel 8 for karakterisering av isolerte forbindelser.

## 5.5 Kirale koffeinsyreestere

Koffeinsyreestere er potente bakteriedrepende forbindelser og eliminerer bakterievekst gjennom en oksidativ stressmekanisme<sup>88</sup>. Tre koffeinsyreestere i *S*-konfigurasjon ble syntetisert ved trekomponentsyntese (figur 5-17). Reaksjonsbetingelser er gitt i tabell 5-16.



**Figur 5-17** Reaksjonsligning for to-sekvensers trekomponentsyntese med **47**, alkohol (**33**, **34** og **35**) og **1**.

Det ble brukt ulik reaksjonstid i det første trinnet av reaksjonen for full omsettelse av alkohol, **33**, **34** og **35**, (tabell 5-16). Dette var forventet ettersom alkoholene har ulik lengde på karbonkjeden. Tre synteser ble satt opp parallelt ved den tradisjonelle metoden: en syntese med hver alkohol. Reaksjonene ble stanset 8-10 timer etter addering av aldehydet ettersom flekken for biprodukter fikk sterk rød farge. Utbyttene var fattige, dermed ble det forsøkt tre nye parallelle synteser med en lengre reaksjonstid. Utbyttene var rimelige (tabell 5-16).

Forbindelser i råproduktet som var løselig i elueringsmiddelet ble først isolert gjennom DCVC, og deretter ble samlet mengde rensset med flashkromatografi. Ønskede forbindelser har hydrofobe egenskaper og dermed var bruken av flashkromatografi utfordrende. Etter flere forsøk med ulike elueringsmidler til flashkromatografi ble forbindelsene isolert. Gradienteluering ga best resultat. Økning i polaritet i elueringsmidlet foregikk langsomt. For karakterisering av forbindelsene gjennom NMR, se kapittel 8.

**Tabell 5-16** Reaksjonsbetingelser for to-sekvensers trekomponentsyntese med **47** [1 ekv.], alkohol [1 ekv.] **1** [1.5 ekv.] i tørr THF, gjort ved den tradisjonelle metoden

	Alkohol	Reaksjonsbetingelser <sup>a</sup>		Produkt <sup>b</sup>	[%]	Elueringsmiddel til flashkromatografi Heksan:EtoAc
		Trinn 1	Trinn 2			
1	<b>33</b>	1 t og 15 min	8 t	<b>71</b>	23	Økt med 5% fra 100:1 til 50:1
2	<b>33</b>	1 t og 15 min	20 t	<b>71</b>	41	Samme som 1
3	<b>34</b>	1 t og 50 min	10 t	<b>72</b>	22	Økt med 5% fra 200:1 til 100:1)
4	<b>34</b>	1 t og 50 min	21 t	<b>72</b>	44	Samme som 3
5	<b>35</b>	2 t og 30 min	8 t og 30 min	<b>73</b>	20	Økt med 10% fra 250:1 til 100:1
6	<b>35</b>	2 t og 30 min	20 t	<b>73</b>	39	Samme som 6

<sup>a</sup> = TLC viser tilstedeværelse av utgangsstoff ved reaksjonsstans, <sup>b</sup> = oppgitt utbytte er isolert produkt

## Konklusjon

(*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere har blitt syntetisert ved hjelp av trekomponentsyntese med **1**. Det ble brukt Mw, trykkrør og den tradisjonelle kolben med tilbakeløpskjører til reaksjonene. Etter flere testreaksjoner ble riktige reaksjonsbetingelser funnet, og syntesene har gitt varierende utbytter fra rimelige til gode utbytter. Syntesene ved Mw og trykkrør har gitt høyere utbytter enn syntesene ved den tradisjonelle metoden. Det er rapportert gode utbytter i litteraturen ved den tradisjonelle metoden, men det var ikke mulig å reprodusere litteraturutbyttene, selv etter gjentatte forsøk.

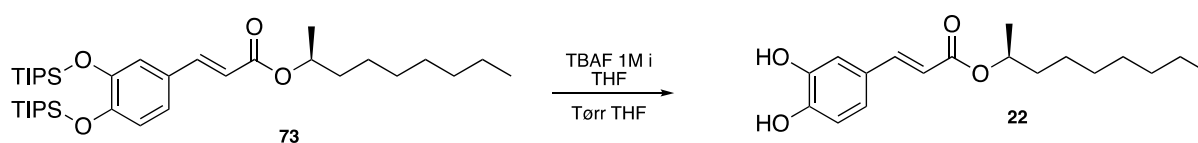
Det ble dannet flere og samme biprodukter i alle synteser uavhengig av benyttende metode. Noen av biproduktene ble identifisert: (*Z*)-isomer av ønskede forbindelser og aldehyd med terminal dobbeltbinding. Biproduktene og hydrofobe egenskaper til noen av ønskede forbindelser skapte utfordringer med rensing av råprodukt. En stor del av oppgavens tid har dermed blitt brukt til isolering av forbindelsene gjennom flashkromatografi.

## 6 Resultat og drøfting: Avspalting av silylbeskyttelsesgruppen

Isolerte silylbeskyttet-estere fra synteser i kapittel 5 ble forsøkt *de*-silylert ved hjelp av TBAF 1M i THF. I litteraturen er det brukt ulik reaksjonstid og reaksjonstemperatur<sup>89, 90, 91</sup>. Til dette prosjektet foregikk de forsøkte syntesene i romtemperatur og med reaksjonstid på opptil 20 timer. Grunnet lite tid til denne delen av prosjektet ble ikke alle produkter med silylbeskyttelsesgruppe *de*-silylert.

### 6.1 *de*-Silylering av forbindelse **73**

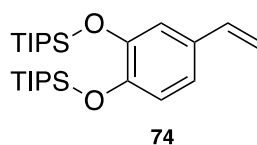
Prosedyren til Corey et. al.<sup>37</sup> ble forsøkt til *de*-silylering av forbindelsene **73** (figur 6-1). Til en THF-løsningen av forbindelse **73** ved 0 °C ble 4 ekvivalenter av TBAF addert dråpevis. Etter 5 minutter ved 0 °C ble løsningen stående i romtemperatur over natten ettersom det ble observert en flekk ved  $R_f$ -verdi 0.70 i heksan:EtOAc (2:1). Reaksjon ble stanset ved addering av mettet natriumbikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) løsning, deretter ble reaksjonsblandingen ekstrahert med EtOAc. Den organiske fasen ble vasket med mettet saltløsning ( $\text{NaCl}$ ).



**Figur 6-1** Reaksjonsligning for avspalting av beskyttelsesgruppe.

Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi og det ble observert endring av fargen på silikagel. Silikagel-gelen ble gul ved vandring av ønsket forbindelse slik at etter isolering av **74** var hele silikagel i kolonnen gul, men hva gulfargen representerte er usikkert. Det ble antatt å være oksidering av den aromatiske ringen i ønsket produkt eller av selve råproduktet som hadde gulfarge. Mengden som kunne blitt oksidert var lite da forbindelse **74** ble isolert i et utbytte på 85%.

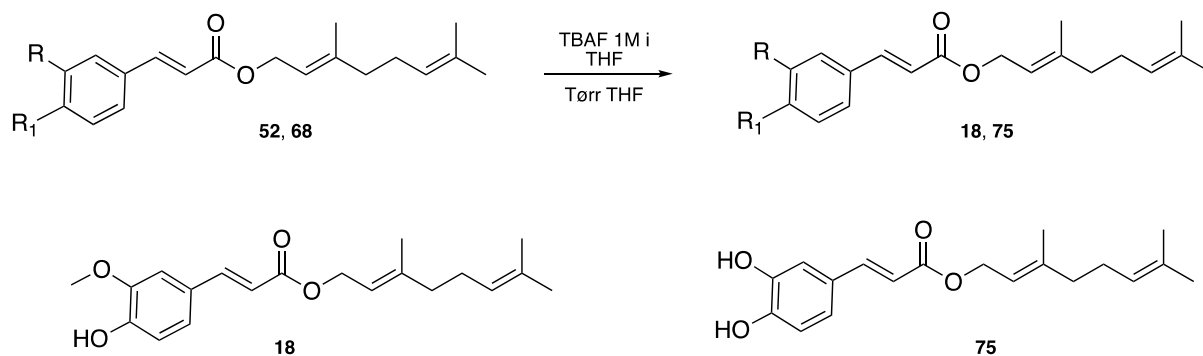
Denne metoden ble også benyttet til *de*-silylering av et råprodukt med forbindelsene **73** og **74** (figur 6-2). Forbindelse **22** ble isolert enkelt i flashkromatograf til sammenligning med utfordringene til isolering av forbindelse **73**. Det ble observert en gulfarge i silikagel ved denne separasjonen også. Til den neste syntesen ble prosedyren til Wood et. al.<sup>78</sup> benyttet da reaksjonen er først ferdig når reaksjonsblandingen ikke hadde gul farge.



**Figur 6-2** strukturformel for biprodukt med terminal dobbeltbinding.

## 6.2 *de*-Silylering av forbindelse 52 og 68

Wood et. al.<sup>78</sup> brukte også 2 ekvivalenter av TBAF 1M i THF til avspalting av en silylbeskyttelsesgruppe. Forskjellen mellom prosedyren til Wood et. al.<sup>78</sup> og Corey et. al.<sup>37</sup> er stans av reaksjonene. Wood et. al.<sup>78</sup> stanser reaksjon med addering av H<sub>2</sub>O og 3M eddiksyre (CH<sub>3</sub>COOH). Prosedyren til Wood et. al.<sup>78</sup> ble benyttet til *de*-silylering av forbindelse **52** og **68** (figur 6-3). Til *de*-silylering av **68** ble det gjort to synteser med ulikt antall ekvivalenter på TBAF ettersom det var ønskelig å se hvilke effekter mengde TBAF i reaksjon har på utbytte.



**Figur 6-3** Reaksjonsligning for avspalting av beskyttelsesgruppe.

Syntesen med 2 ekvivalenter av TBAF (tabell 6-1, nummer 1) ga et høyere utbytte enn forventet. For høyest utbytte kreves det et høyere ekvivalentforhold enn 2 ekvivalenter på TBAF. Et ekvivalentforhold på 4 ble forsøkt (tabell 6-1, nummer 2) og ga et utbytte på 93% av ønsket forbindelse. Et like høyt utbytte ble også oppnådd ved *de*-silylering av **52**.

**Tabell 6-1** Reaksjonsbetingelser for *de*-silylerings reaksjoner

	Utgangsstoff [ekv.]	TBAF 1M i THF [ekv.]	Produkt	[%]
1	<b>68</b>	2	<b>75</b>	68
2	<b>68</b>	4	<b>75</b>	93
3	<b>52</b>	2	<b>18</b>	91

En endring av silikagel-fargen ble også observert ved syntese nummer 1-3 i tabell 6-1. Råproduktet hadde en lys, blank gul farge. Det ble ikke forsøkt endringer i reaksjonsbetingelser eller andre prosedyrer for å finne en metode som ikke gjør silikagel gulfarget.

Isolerte fraksjoner måtte settes i rotavapr for å få bort rester av benyttede elueringsmiddel: heksan:EtOAc (2:1). Se kapittel 9 for NMR resultat og identifisering av forbindelsene.

## Konklusjon

*de*-Silyleringsreaksjoner av TIPS-beskyttet (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere ved hjelp av TBAF har gitt bedre resultater enn forventet. Begge metodene forsøkt har gitt utmerket utbytte. Rensing av råproduktet ved flashkromatografi resulterte i gul silikagel i kolonne etter isolering av ønsket forbindelse. Denne fargeendringen antas å være oksidering av benzenringen i ønskede produkt, men oksidert produkt er ikke forsøkt isolert. Ettersom det er isolert høye utbytte av ønskede produkter, bør mengden av oksidert biprodukt være lite.

Det ble ikke observert forstyrrelser i (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding som muligens kunne oppstå. Det er heller ikke isolert andre biprodukter fra syntesene. Grunnet liten tid igjen til dette kapitlet, ble ikke alle forbindelsene forsøkt *de*-silylert.

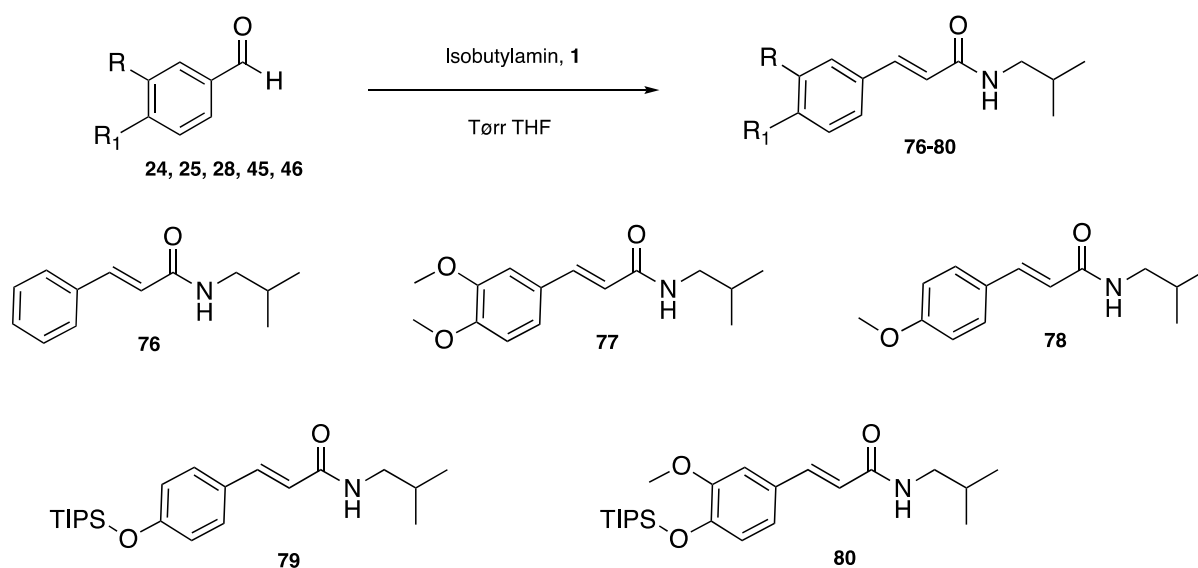


## 7 Resultat og drøfting: Trekomponentsyntese med **1** og amin

Det er tidligere kjent at deprotonering av R-NH<sub>2</sub> er vanskeligere enn deprotonering av R-OH. For eksempel har den primære alkoholen geraniol en pKa-verdi på 16.3<sup>92</sup>, mens det primære aminet geranylamin har en pKa-verdi på 9.66. Den høyere pKa-verdien til geraniol gjør den til en sterkere syre enn geranylamin. Dermed vil deprotonering av aminet foregå i mindre grad eller saktere enn ved deprotonering av geraniol dersom det gjøres under samme reaksjonsbetingelser. På grunn av dette ble reaksjonsbetingelsene justert for reaksjoner med aminer til syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider.

### 7.1 Testreaksjoner ved tradisjonell syntese

Schobert et. al.<sup>34</sup> gjorde trekomponentsyntesen med aminer i en-sekvens med en reaksjonstid på 12-48 timer. Denne prosedyren ble forsøkt. Til en THF løsning av **1** ble isobutylamin (**36**) addert, etterfulgt av **24** (figur 7-1). Syntesen ble gjort under tørre betingelser og inert atmosfære med en reaksjonstid på 72 timer (tabell 7-1).

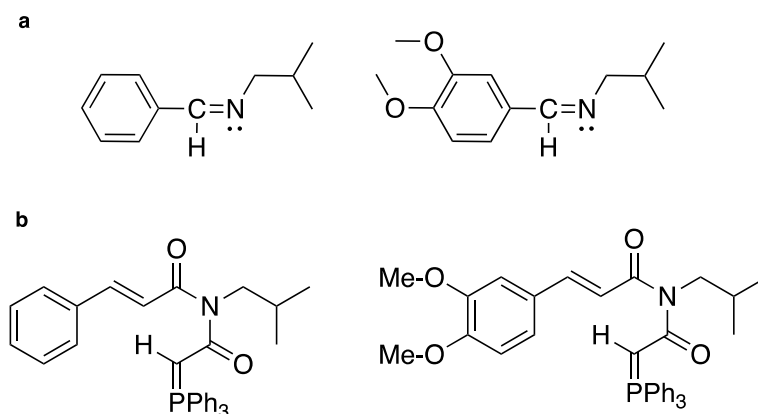


**Figur 7-1** Reaksjonsligning for syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider via en-sekvens trekomponentsyntese.

Syntesen ble stanset ettersom TLC-plata var vanskelig å avlese: flere flekker på TLC ble observert. Ingen flekk på TLC-plata kunne bli tolket som ønsket produkt selv ved bruk av ulike elueringsmidler: heksan:EtOAc (6:1), heksan:EtOAc (3:1), heksan:EtOAc (1:1) og EtOAc. <sup>1</sup>H NMR av råprodukt ble dermed tatt for å se om toppene til  $\alpha,\beta$ -umettet-bindingsprotonene er tilstede. Toppene til  $\alpha,\beta$ -umettet-bindingsprotonene forventes ved skift-verdi på 6.0-7.2 ppm. Protonet til  $\beta$  skal komme ved en skiftverdi høyere enn  $\alpha$ -protonet, og denne toppen vil være vanskelig å skille ut fra protonene i aromatrिंगene i **1**. Derimot, vil signalet til  $\beta$ -protonet være lett å se. <sup>1</sup>H NMR-spekteret viste ingen signal som kunne tolkes til  $\beta$ -protonet, dermed kan resultatet tolkes som mislykket syntese. Signalet for protonet til karbonylkarbonet i aldehydet var tilstede.

Reaksjonen ble forsøkt med en kortere reaksjonstid med **24** (tabell 7-2, nummer 2) og **28** (tabell 7-1, nummer 3), men resultatene ble ikke bedre. Det ble vurdert om resultatet fra syntesene var grunnet dannelse av imin- eller imid-forbindelse, eventuelt begge biproduktene (figur 7-2). I tilfeller hvor imin dannes, vil det resultere i mindre mengde aldehyd og amin til syntetisering av ønsket forbindelse, mens mengde **1** er lik mengde ved reaksjonsstart. Etter syntetisering av ønsket forbindelse vil et overskudd av **1** deprotonere amidet i ønsket forbindelse, og imid-forbindelse kan dannes.

De tilfellene hvor imin ikke dannes, men kun imid, ble det antatt at all mengde av **1** blir omsatt til biproduktet (figur 7-2, b). Et overskudd av **1** kunne dermed fremmet syntetisering av biproduktet. Isolering av dette biproduktet ble ikke forsøkt da forbindelsen ikke vandrer i silikagel. Imin-forbindelser ble heller ikke forsøkt isolert. Det ble heller forsøkt med en mindre mengde av **1** som Wang et. al.<sup>35</sup> benyttet til syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere i et forsøk om å unngå deprotonering av begge protonene til aminet.



**Figur 7-2** Strukturformel til mulige biprodukter, a: imin-forbindelser, b: imid-forbindelser

**Tabell 7-1** En-sekvens trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.], **36** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF, mengde løsemiddel: 26 mL per mmol aldehyd.

	Aldehyd	Reaksjonsbetingelser refluks [68 – 72 °C]	Produkt	[%]
1	<b>24</b>	72 t	<b>76</b>	0
2	<b>24</b>	48 t	<b>76</b>	0
3	<b>28</b>	48 t	<b>77</b>	0

Ekvivalentforhold (1:1:1) på reagensene og en reaksjonstid på 36 timer ved refluks ble forsøkt. Reaksjon ble stanset ettersom ingen av flekkene på TLC-plata ble tolket til ønsket forbindelse. <sup>1</sup>H NMR av råprodukt viste ingen forskjell i forhold til tidligere spektre av råproduktet. Hittil har det ikke lyktes å syntetisere ønskede forbindelser, men ved separasjon med flashkromatografi ble det isolert biproduktet med terminal dobbeltbinding, nevnt kapittel 5. Videre ble det forsøkt å gjøre reaksjonene i Mw da det ble isolert gode utbytter ved syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere.

## 7.2 Testreaksjoner i mikrobølgeovn

De utførte reaksjonene til syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere ble gjort ved en lang reaksjonstid, dermed ble det forsøkt en reaksjonstid på 4.5 timer til de første syntesene i Mw (tabell 7-2, nummer 1-2). Mw-innstillinger benyttet ved tidligere Mw-synteser (side 50) ble brukt, og mengde **1** ble økt til et ekvivalentsforhold på 1.5 da bruk av 1 ekv. ved tradisjonellsyntese ikke førte til bedre resultat.

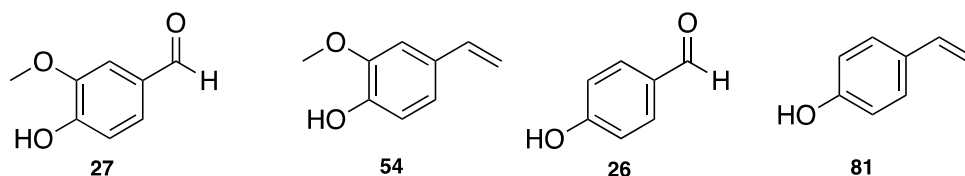
Ulike elueringsmidler ble brukt til TLC og ingen av de observerte flekkene kunne antas å tilsvare ønskede forbindelser.  $\alpha,\beta$ -Umettet-bindingsprotonene var fraværende fra  $^1\text{H}$  NMR-spekter av råproduktet, dermed hadde syntetisering av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amid mislykket. En lengre reaksjonstid ble prøvd (tabell 7-2, nummer 3-4), men resultatet ble ikke bedre. Mislykkede reaksjoner kan være på grunn av lite interaksjon mellom aminet og **1** da det ble brukt 22 mL per mmol løsemiddel. Derimot, ble biproduktet isolert med terminal dobbeltbinding ved disse syntesene også.

**Tabell 7-2** Reaksjonsbetingelser for en-sekvens trekomponentsyntese med Aldehyd [1 ekv.], **36** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF ved Mw.

	Utgangsstoff (u.s)	Reaksjonsbetingelser [t]	Produkt	[%]
1	24	4.5	<b>76</b>	0
2	25	4.5	<b>78</b>	0
3	24	8	<b>76</b>	0
4	25	8	<b>78</b>	0

På grunn av ulempen nevnt ovenfor og for å unngå dannelse av imin-forbindelser (figur 7-2, a), ble to-sekvensers trekomponentsreaksjon forsøkt videre. To parallelle reaksjoner ble gjort (tabell 7-3, nummer 1-2). Til trinn 1 ble en reaksjonstid på 40 minutter forsøkt, og 4 timer etter tilsettelse av aldehyd (trinn 2). Resultatet var ikke noe bedre, dermed ble en lengre reaksjonstid ved både trinn 1 og 2 prøvd (tabell 7-3, nummer 3-6). Reaksjonene ble satt opp parallelt og fulgt opp med TLC underveis. Reaksjonsrørene ble dermed tatt ut av Mw hver time, fra 4 timer etter addering av aldehyd. Aldehyd **45** og **46** ble også brukt for å teste om beskyttelsesgruppen ble avspaltet ved en 8 timers reaksjonstid i Mw.

En lengre reaksjonstid i Mw ga heller ikke syntetisering av ønskede forbindelser. I syntese 5 og 6 i tabell 7-3 ble det observert to nye flekker på TLC-plata etter en 6 timers reaksjonstid. Flekkene tilhørte ubeskyttet utgangsstoff og terminal dobbeltbinding biprodukt uten silylbeskyttelsesgruppe (figur 7-3). Beskyttelsesgruppen ble observert avspaltet mer ved reaksjonsstans. Dermed kan det ikke gjøres reaksjoner med en lengre reaksjonstid med silylbeskyttet aldehyder.



**Figur 7-3** De nye biproduktflekke ved syntese nummer 5 og 6 i tabell 7-3 som ble observert ved en lang reaksjonstid i Mw.

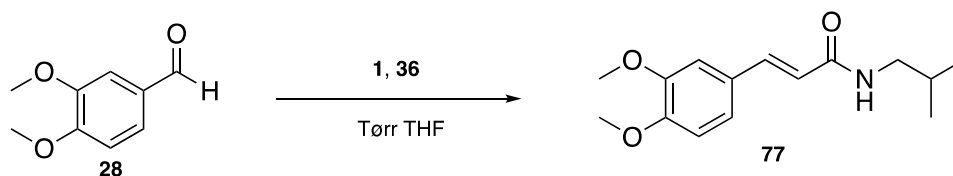
**Tabell 7-3** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.], isobutylamin [1. ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF i Mw.

	Aldehyd	Reaksjonsbetingelser 130 °C		Produkt	[%]
		Trinn 1:	Trinn 2:		
		[min]	[t]		
1	24	40	4	76	0
2	25	40	4	78	0
3	24	60	8	76	0
4	25	60	8	78	0
5	46	60	8	79	0
6	45	60	8	80	0

Det ble ikke forsøkt lengre reaksjonstid ettersom Mw brukes til å redusere en reaksjonstid betraktelig. Observerte resultater samstemmer med resultater Aas et. al.<sup>40</sup> fikk, men ettersom Schobert et. al.<sup>34</sup> har syntetisert (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider, ble det gjort testreaksjoner i trykkrør.

### 7.3 Testreaksjon i trykkrør

Syntese av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider i trykkrør er ikke tidligere beskrevet i litteraturen. Testreaksjon ble gjort med aldehyd **28** for å unngå avspalting av beskyttelsesgruppen i beskyttet aldehyd (figur 7-4). Resultater av synteser med TIPS-beskyttet aldehyd i kapittel 5 indikerer at beskyttelsesgruppen avspaltes mer jo lengre reaksjonstid i reflux (120 °C i trykkrør). Ettersom tidligere forsøkte synteser ikke dannet ønsket forbindelse ved benyttede reaksjonstider, ble det antatt at det kreves en lang reaksjonstid til syntetisering av amidforbindelsene. Syntesen deles i to trinn der aldehydet først adderes etter full omsettelse av aminet. Fremkallingsvæskene ninhydrin og Ceric Ammonium Molybdat (CAM) ble brukt til fremkalling av aminet.

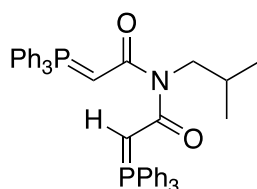


**Figur 7-4** Reaksjonsligning for syntetisering av forbindelse **77**.

Aminet **36** ble tilsatt til en THF løsning med **1** og satt til reflux. TLC prøver ble tatt underveis, men aminet var fremdeles ikke full omsatt etter 8 timer. Reaksjonen ble dermed stående i reflux over natten. TLC-plata viste ingen flekk for aminet. En THF løsning med aldehydet **28** ble addert til reaksjonsblandingen, og satt til reflux over natt. Det ble observert en ny flekk på TLC-plata ved reaksjonstid 0 etter tilsettelse av aldehyd. Den nye flekken ble antatt å være ønsket forbindelse. Reaksjonen ble stanset etter 28 timer da ingen endringer oppsto i fargen på flekkene på TLC. Aldehydet var ikke fullt omsatt.

Råproduktet ble rensert ved flashkromatografi med gradient elueringsmiddel med økning på 10%, fra heksan:EtOAc (5:1) til EtOAc. Ønsket forbindelse ble ikke isolert rent og utbyttet på fraksjonene tilsvarte 82%. Det ble ikke forsøkt rensing av oppsamlet produkt ettersom det ikke ble funnet et elueringsmiddel som ga en god nok separasjon. Forurensningene i fraksjonen var ukjent, og tilsvarte 40% ut ifra  $^1\text{H}$  NMR-spekter. Av kjente biprodukter fra før av ble biproduktet med terminal dobbeltbindi isolert.

Det ble antatt at reaksjonen var vellykket grunnet den lange reaksjonstiden ved trinn 1. En full omsettelse av aminet til  $\alpha$ -fosforanylidenamid øker interaksjons sannsynligheten med aldehydet etter tilsettelse av aldehyd. Etter en lang reaksjonstid ved trinn 1, kunne **1** også blitt brukt opp. Det kreves da deprotonering av begge protonene til aminet (figur 7-5), og interaksjon mellom to protonert **1** og deprotonert amin. Dette biproduktet kunne også gått i reaksjon med aldehyd. Det ble ikke forsøkt isolering og identifisering av alle biprodukter i dette prosjektet.



**Figur 7-5** Strukturformel av mistenkt biprodukt ved trinn 1 av trekomponentsyntese i trykkrør.

Resultatet av denne syntesen ga grunnlag for å forsøke to-sekvensers trekomponentsyntese ved den tradisjonelle metoden. Det ble antatt at en lang reaksjonstid ved trinn 1 kunne fremmet reaksjonen etter addering av aldehydet.

## 7.4 Tradisjonell syntese: to-sekvensers trekomponentsyntese

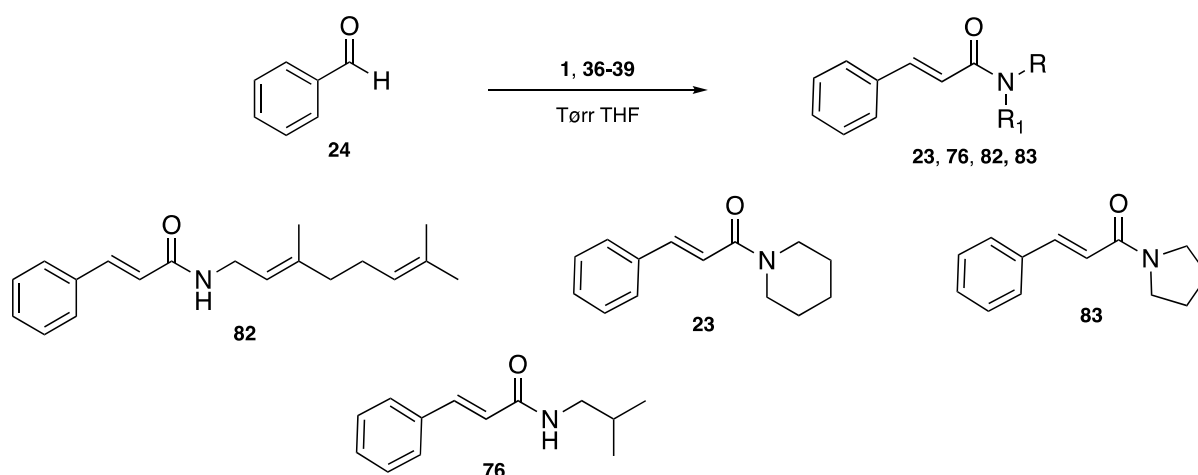
Resultat fra en-sekvens trekomponentsreaksjon var uforventet, da det beskrives i litteraturen at metoden har suksess<sup>34</sup>. Det forventes dermed ikke syntetisering av ønsket forbindelse ved to-sekvensers reaksjon, men det forsøkes likevel. Samme reagenser ble brukt som ved tidligere beskrevet reaksjon i kapittel 7.3, side 67. Reaksjonsblandingen med **1** og **36** ble satt i reflux (66-70 °C) over natt. 28 timer etter reaksjonsstart ble ikke flekk for aminet observert. En THF løsning av **28** ble addert til nedkjølt reaksjonsblanding med **1** og **36**, og satt i reflux. Det ble observert flekk til ønsket produkt på TLC-plata. TLC ble tatt kort tid etter reaksjonsstart.

Etter 32 timer ble reaksjon avsluttet selv ved ikke fullt omsatt aldehyd. Råproduktet ble rensert med elueringsmiddel heksan:EtOAc (5:1). Bruk av dette elueringsmiddelet krevde lang tid ved flashkromatografi, og likevel ble ikke rent produkt isolert. Utbytte av samlede fraksjoner var noe lavere enn ved syntesen i trykkrør (Beskrevet i 7.3, ovenfor): 63%. Biprodukt med terminal dobbeltbinding ble også isolert. Andre biprodukter er ikke forsøkt identifisert grunnet lite tid.

Både denne metoden og i trykkrør ble brukt videre til syntetisering av noen få kanelamider og geranylamider ettersom begge resultatene har gitt akseptable utbytter.

## 7.5 Syntetisering av kanelamider

Kanelamidene **23**, **76**, **82** og **83** ble forsøkt syntetisert ved to-sekvensers trekomponentsyntese både ved den tradisjonelle metoden og i trykkrør (figur 7-6). Det var ønskelig å sammenligne utbyttene og tiden det kreves for høyest utbytte for begge metodene. I trinn 1 ble det observert ulik reaksjonstid mellom primære og sekundære aminer (tabell 7-4). Primære aminer ble fullt omsatt raskere enn sekundære aminer. Hastigheten av reaksjonen antas å være avhengig av deprotonering av aminet. Deprotonering av et primært amin vil oppstå lettere enn av et sekundært amin da sekundære aminer har mer basiske egenskaper enn primære.



**Figur 7-6** Reaksjonsligning for kanelamider.

Full omsettelse av aminer krevde en reaksjonstid på minimum et døgn. Etter addisjon av aldehydet, ble også reaksjonsblandingen stående minimum et døgn for å omdanne mest mulig av aldehydet til ønsket forbindelse. Aldehydet ble aldri fullt omsatt i noen av reaksjonene (tabell 7-4). Reaksjonene gjort ved den tradisjonelle syntesen ble avsluttet ettersom det ikke oppsto endringer i flekkfargene på TLC over tid. Når det gjelder reaksjonene i trykkrøret, ble det tatt få TLC prøver, da det krevdes en nedkjøling av reaksjonsblandingen før åpning av trykkrøret for å unngå gass-sprut. Syntesene ble stanset etter omtrent 28 timer da denne tiden ble brukt i testreaksjon.

**Tabell 7-4** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med **24** [1 ekv.], amin [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF gjort i trykkrør eller ved tradisjonell syntese.

	Amin	Reaksjonsbetingelser				Produkt	Trykkrør [%]	Tradisjonell syntese [%]
		Trykkrør [t]		Tradisjonell syntese [t]				
		Trinn 1	Trinn 2	Trinn 1	Trinn 2			
1	<b>37</b>	24	28	30	38	<b>82</b>	76	70
2	<b>38</b>	32	29	38	32	<b>23</b>	65	61
3	<b>39</b>	32	30	36	36	<b>83</b>	60	58
4	<b>36</b>	24	26	28	32	<b>76</b>	60 <sup>a</sup>	52 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> = beregnet fra råprodukt NMR.

Rensing av produktene ble delt opp i to steg da noen forbindelser i råproduktet var uløselige i elueringsmiddel. Råprodukt ble først rensed gjennom DCVC for separasjon av løselige forbindelser. Ønskede forbindelser var løselige i elueringsmidlet og ble isolert sammen med resterende løselige biprodukter. De ønskede produkter hadde lave  $R_f$ -verdier dermed ble polare elueringsmidler benyttet (tabell 7-5) til DCVC for en rask separasjon. Til flashkromatografi ble gradienteluering brukt til isolering av alle ønskede forbindelser (tabell 7-5), ettersom det ikke ble funnet et elueringsmiddel som ga en grei separasjon av flekkene på TLC. Gradientelueringen foregikk sakte og ga en god separasjon, utenom ved syntese nummer 3 i tabell 7-5. Ønsket forbindelse og trifenyfosfinoksid var overlappende. Disse ble separert ved en ny flashkromatografi med nytt elueringsmiddel (tabell 7-5).

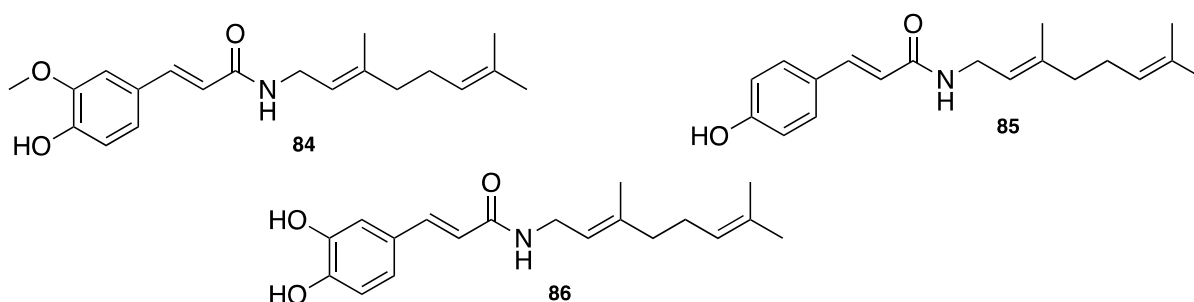
**Tabell 7-5** Spesifikasjoner for rensing av synteser i tabell 7-4.

Produkt	1 <b>82</b>	2 <b>23</b>	3 <b>83</b>	4 <b>36</b>
Elueringsmiddel				
TLC	Heksan:EtOAc (3:1)	EtOAc	EtOAc	Heksan:EtOAc (3:1)
[ $R_f$ ]	0.37	0.70	0.42	0.24
DCVC	Heksan:EtOAc 2:1	Heksan:EtOAc 2:1	EtOAc	Heksan:EtOAc 2:1
flashkromatografi gradient eluering Heksan:EtOAc	fra 7:1 til 3:1	fra 6:1 til 2:1	fra 5:1 til 1:1 DCM:EtOAc <sup>a</sup> 3:1	Fra 6:1 til 3:1

Dannelse av biprodukter i reaksjonene er lik ved begge metodene, og det syntetiseres biprodukt med terminal dobbeltbinding og *Z*-konfigurasjon av ønsket forbindelse. Isolerte utbytter fra begge metodene er også få prosent unna hverandre. Forskjellen mellom metodene ligger i at det ble brukt en kortere reaksjonstid i trinn 2 i synteser gjort i trykkrør sammenlignet med synteser foregått ved den tradisjonelle metoden. Videre blir dermed trykkrør benyttet, ettersom den gir høyest utbytte på kortest reaksjonstid.

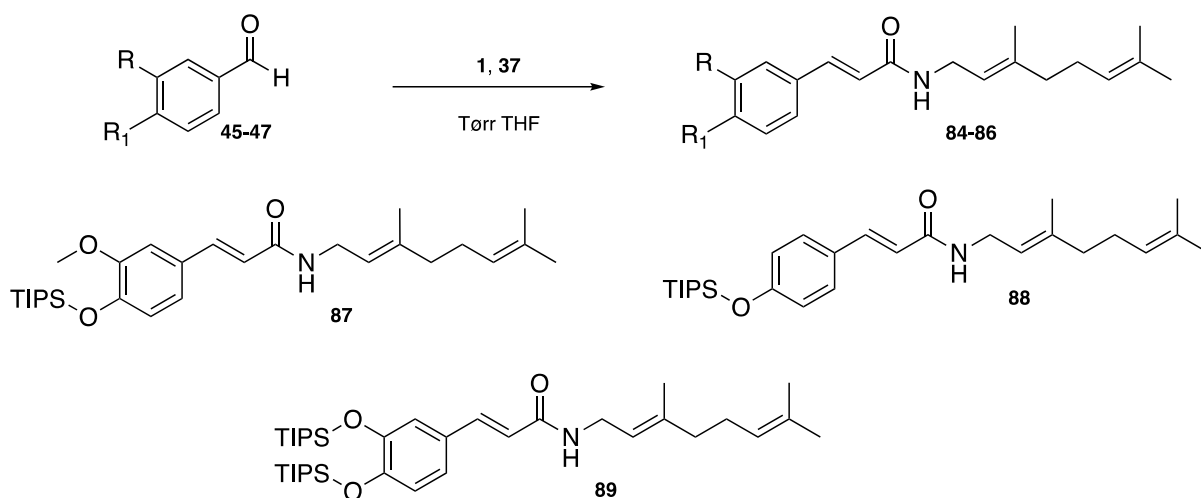
## 7.6 Syntetisering av geranylamider i trykkrør

Syntetisering av geranylamider med aldehyd **45**, **46** og **47** ble forsøkt siden det var ønskelig å syntetisere forbindelse **84-86** (figur 7-7). Syntesen ble gjort i to-sekvensers trekomponentsyntese (figur 7-8).



**Figur 7-7** Strukturformel av forbindelser ønsket syntetisert.

Det er tidligere nevnt at det ble observert økt avspalting av beskyttelsesgruppen ved tilføring av varme over lang tid. Fra tidligere synteser med aminer, ble det brukt lang reaksjonstid etter tilsettelse av aldehyd. Reaksjonstiden ble dermed begrenset til maksimum 24 timer.



**Figur 7-8** Reaksjonsligning for geranylamider.

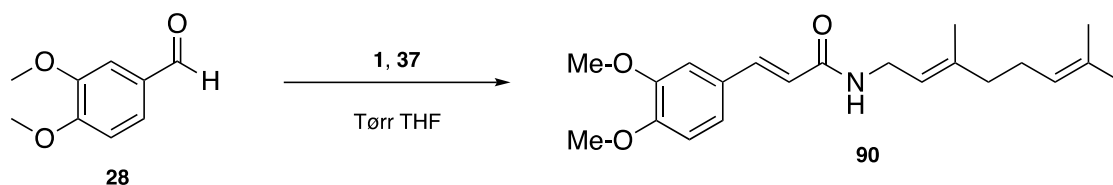
Etter addering av aldehyd **45** i reaksjonsblandingen med **1** og **37**, ble TLC tatt (tabell 7-6, nummer 1). Det ble ikke observert en ny flekk som kunne antas å tilsvare ønsket forbindelse. En ny prøve ble tatt 10 timer senere og flekken for ubeskyttet utgangsstoff ble observert. Reaksjon ble stående i reflux over natten. Ingen flekker på TLC kunne tolkes som ønsket forbindelse med eller uten beskyttelsesgruppe. Reaksjon ble dermed stanset og <sup>1</sup>H NMR av råprodukt ble tatt. Det ble ikke sett signal for (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-bindingsprotonene, dermed ble ikke ønsket forbindelse syntetisert. Dette resultatet var uforventet. Det ble forsøkt syntese med aldehyd **46** og **47** (tabell 7-6, nummer 2-3). Da ble det heller ikke syntetisert ønskede forbindelser.

**Tabell 7-6** Reaksjonsbetingelser for trekomponentsyntese med aldehyd [1 ekv.], **37** [1 ekv.] og **1** [1.5 ekv.] i tørr THF i trykkør

	Utgangsstoff (u.s)	Reaksjonsbetingelser		Produkt	[%]
		Trinn 1: 24 t	Trinn 2: [t]		
1	<b>45</b>	24		<b>87</b>	0
2	<b>46</b>	20		<b>88</b>	0
3	<b>47</b>	22		<b>89</b>	0

Samme metode ble benyttet til syntetisering av **90** (figur 7-9). Flekken til ønsket produkt var ikke synlig rett etter tilsettelse av aldehyd, men en ny flekk var synlig ved reaksjonsstan og flekken ble mistenkt til å tilsvare ønsket forbindelse. Det ble antatt at ønskede forbindelser ble syntetisert, og at beskyttelsesgruppen ble avspaltet underveis i reaksjonen. Deretter oppsto det en reaksjon i hydroksyl-gruppen. Grunnet få TLC-prøver underveis i reaksjonen ble dette ikke observert på TLC. Dersom dette var tilfelle, burde signal for (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-bindingsprotonene blitt sett i <sup>1</sup>H NMR-spekter. Det ble videre mistenkt om signalene til (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-bindingsprotonene forekom ved noen ppm lavere. Dette ville overlappe toppene med forurensninger. Det ble ikke forsøkt flere synteser og separasjon av råprodukt på grunn av liten tid.





**Figur 7-9** Reaksjonsligning for syntetisering av **90**.

## 7.7 Konklusjon

(*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider har blitt syntetisert ved hjelp av to-sekvensers trekomponentsyntese. Syntesene foregikk i trykkrør eller ved den tradisjonelle metoden i en reaksjonskolbe med en reaksjonstemperatur på reflux. Ved sammenligning av metodene har syntesene i trykkrør foregått ved en kortere reaksjonstid samt gitt noen få prosent høyere utbytter.

Det var ikke mulig å syntetisere ønskede forbindelser i Mw verken med en-sekvens eller to-sekvensers trekomponentsreaksjon. Dette var tilfelle selv ved bruk av lange reaksjonstider som 8 timer. En-sekvens trekomponentsyntese ved den tradisjonelle metoden resulterte heller ikke i dannelsen av (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-amider.

Reaksjoner med beskyttet aldehyd resulterte ikke i dannelsen av ønskede forbindelser av ukjent årsak, men det antas at en reaksjon i hydroksylgruppen kan være en forklaring. Derimot, det ble isolert og identifisert 4 amid forbindelser. I reaksjonene syntetiseres både *E*- og *Z*-isomer, men det er *E*-isomeren det dannes mest av. Det dannes også biprodukt med terminal dobbeltbinding på likt nivå som ved syntese av estere.

## 8 Videre arbeid

Målet med dette prosjektet var å syntetisere flere forbindelser med lik kjemisk struktur som kan samles i et kjemisk bibliotek og biologisk testes. Per i dag har ikke de syntetiserte forbindelsene blitt biologisk testet, dermed kan dette gjøres gjennom et annet prosjekt.

Gjennom metoden utviklet i dette prosjektet kan flere fenylpropanoid forbindelser med (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-estere og -amider syntetiseres. Metoden ser lovende ut til syntetisering av større forbindelser, både ved bruk av mer komplekse aldehyder og alkoholer eller aminer. Metoden kan benyttes som en mellomreaksjon til å binde sammen forbindelser til et større molekyl som Wang et. al.<sup>35</sup> gjorde. Det kan også forsøkes syntetisering av lengre kjeder, både mettet og umettet.

Syntetisering av ester forbindelser med lange karbonkjeder vil gi utfordringer ved rensing gjennom flashkromatografi. Isolering av hydrofobe forbindelser gjennom flashkromatografi i dette prosjektet har vært utfordrende og dermed bør det utvikles en bedre metode slik at disse forbindelsene kan isoleres enkelt. Det ble ikke isolert rent ønskede forbindelser fra alle forsøkte synteser, disse forbindelsene kan videre forsøkes isolert rent. Det bør også brukes en annen metode til separasjon av (*E*)- og (*Z*)-konfigurasjon da den brukte metoden har resultert i dannelsen av begge konfigurasjoner av ønsket forbindelse. Preparativ Høypresisjonsvæskrokromatografi (HPLC) kan forsøkes.

Videre bør metoden benyttes til syntetisering av flere amider ettersom de fleste forsøkte metodene ikke resulterte i dannelsen av ønskede forbindelser. Til aldehyder som krever beskyttelsesgruppe, bør det vurderes en beskyttelsesgruppe med mer rigide egenskaper enn TBS-Cl og TIPS-Cl og som tåler reflux over lang tid.

Til slutt bør forbindelser med silylbeskyttelsesgruppe som ikke ble *de*-silylert i dette prosjektet, *de*-silyleres. Disse forbindelsene kan ikke biologisk testes med beskyttelsesgruppen på.

## 9 Spektroskopisk Analyse og Karakterisering ved hjelp av NMR

### 9.1 Generell informasjon om den spektroskopiske metoden

Denne delen vil presentere forbindelsene som er syntetisert og isolert i dette prosjektet. De syntetiserte forbindelsene er blitt karakterisert basert på deres endimensjonal (1D);  $^1\text{H}$  og  $^{13}\text{C}$  kjemisk skift, og todimensjonal (2D)  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gjennom HSQC. Koblingen mellom atomene ble deretter belyst ved 2D COSY og HMBC. Det er også benyttet NOESY og  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC i noen tilfeller for utfylling av detaljer. Av karbon NMR er DEPT135 Q, DEPT135 og DEPT90 benyttet i noen tilfeller.

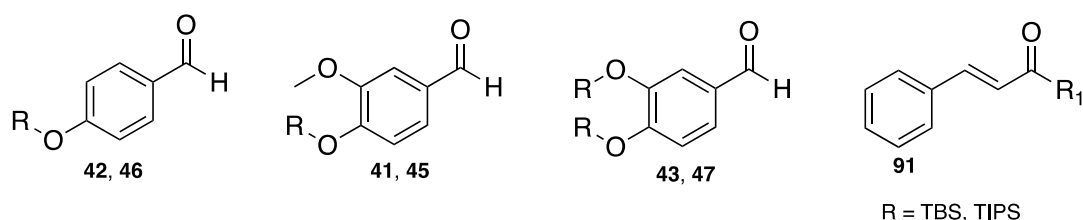
NMR av forbindelsene er registrert av Bruker AVIII400. AVNEO400 eller AVIII 600 på ICONNMR automatisering ved Kjemisk institutt Universitet i Oslo (UiO). AVNEO400 og AVIII600 NMR instrument bruker Sample Case-prøveveksler, mens AVIII HD 400 NMR instrumentet bruker BACS prøveveksler. NMR rør som ble benyttet leveres av Wilmad Economy, har klasse B glass materiale, tynn vegg med tykkelse på 0.43 mm, en ytre diameter (OD) på 5 mm, og en lengde på 30 cm (7 inches). Den isotopiske formen av kloroform, deuterert kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), er brukt som løsemiddel. Kjemisk skift er kalibrert etter  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta \text{H} = 7.26 \text{ ppm}$ ,  $\delta \text{C} = 77.16 \text{ ppm}$ )<sup>93</sup>. Alle spektre blir behandlet, analysert og forberedt av programvaren MestreNova.

De kjemiske skiftene for hver forbindelse vil bli presentert i en tabell. Hver posisjon tilsvarer et nummerert karbonatom i den sammensatte strukturen, med mindre annet er angitt.  $^1\text{H}$ -skiftet vil bli utpekt sammen med integralet (int.), multiplisiteten (multi.) og koblingskonstanten ( $J$ ) gitt i Hertz (Hz) for hver topp. Splittelsesmønstre for et  $^1\text{H}$ -signal er indikert som singlett (s), dublett (d), triplett (t), dobbeldublett (dd) eller multiplett (m). Både  $^1\text{H}$ - og  $^{13}\text{C}$ -skift er gitt i deler per million (ppm). NMR-Spektre finnes i vedlegg 1 i samme rekkefølge som oppgitt rekkefølge i denne delen.

## 9.2 Signaler for den aromatiske ringen

Den typiske regionen av  $^1\text{H}$  NMR for aromatprotonene er mellom kjemisk skift 6.5-8.0 ppm. I  $^{13}\text{C}$  NMR absorberer karbonene i regionen mellom 120-150 ppm, samme området som ikke-aromatiske alkener. Alle syntetiserte forbindelser i dette prosjektet har kun en aromatisk ring, med eller uten substituent. Antall substituent festet til ringen påvirker posisjonen til protonene, mens koblingen mellom protonene forårsaker splitting av toppene i spekteret.

Benzenringen i aldehydet **42** og **46** vil gi to signaler da ringen er en meso-isomer, og disse toppene kan forekomme som en dobbeltripplett (dt) (figur 9-1). Toppene vil integrere for to protoner hver. Aldehydet **41**, **43**, **45** og **47** vil det vises to dublett (d) signaler og en dobbeldublett (dd) signal vises (figur 9-1). Disse signalene integreres til 1 proton hver. Protonsignalene til den aromatiske ringen i syntetiserte estere og amider uten substituent vil gi tre signaler grunnet av meso-isomer (se strukturformel 91 i figur 9-1).



Figur 9-1

Posisjonen til protonene ses gjennom koblingskonstanten ( $J$ ). Protonene i paraposisjon vil ha en  $J$  på 7-10 Hz, men i metaposisjon vil  $J$  være på 2-3 Hz.

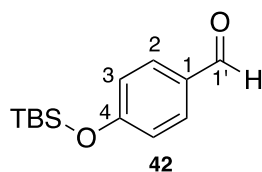
## 9.3 Silylbeskyttet fenolisk hydroksylgruppe

Silylkarbon-protonene vil gi to topper og forekomme ved lav ppm i  $^1\text{H}$  NMR. Protonene til TBS vil forekomme som to enkle singlet (s) signaler og integreres til 9 og 6 protoner. Protonene til triisopropyl vil også forekomme som to signaler, men en multipllett (m) og en dublett (d), og m vil integrere til 3 protoner, mens d for 18 protoner. Karbon signalene til beskyttelsesgruppene forventes mellom kjemiskskift 0 til 30 ppm. O-TBS vil gi tre signaler, mens O-TIPS vil gi to signaler.

### 9.3.1 Aldehydets signaler

Aldehydets protonsignal i  $^1\text{H}$  NMR-spekter forekommer ved høy skiftverdi som en singlet, og integrerer til et proton. I  $^{13}\text{C}$  NMR vil den forekomme ved en kjemiskskrift høyere enn 160 ppm.

## 9.4 4-((tert-butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse **42**



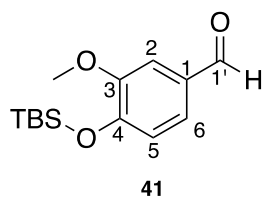
**Figur 9-2** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **42** for karakterisering ved hjelp av NMR.

I  $^1\text{H}$  NMR-spekteret gjenkjennes alle toppene enkelt da alle toppene forekom i forventet splittingsmønster og ved kjemiskskift. Signalene til protonene C-2 og C3 ble vurdert som multiplott (m) ettersom signalene var ikke typisk dt.  $^1\text{H}$  og  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrene stemmer overens med tidligere rapportert resultat <sup>40</sup>.

**Tabell 9-1** Tildelt NMR skift for forbindelse **42**, vist i figur 9-2 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	$^1\text{H}$ [ppm] (int., multi., J [Hz])	$^{13}\text{C}$ [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.88 (1H) s	190.9	-	2
4	-	161.6	-	2, 3
2	7.78 (2H) m	132.0	1, 3	1', 4
1	-	130.5	-	3
3	6.94 (2H) m	120.6	1, 3	1, 4
$\text{Si}((\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$	0.99 (9H) s	25.7	-	$\text{Si}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)_3)$
$\text{Si}((\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$	-	18.3	-	$\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$ , $\text{Si}(\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_2(\text{CH}_3)_3)$
$\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3)$	0.24 (6H) s	-4.2	-	$\text{Si}(\underline{\text{C}}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)_3)$

## 9.5 4-((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)-3-metoksybenzaldehyd, forbindelse **41**

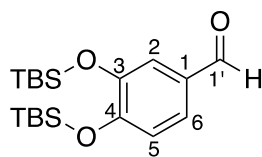


**Figur 9-3** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **41** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-2** Tildelt NMR skift for forbindelse **41**, vist i figur 9-3 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.82 (1H) s	191.0	-	1, 2, 6
3	-	151.7	-	2, 5, 6
4	-	151.4	-	2, 5, 6
1	-	131.0	-	-
2	7.38 (1H, J = 1.9 Hz) d	110.1	-	3, 4, 6, 1'
6	7.35 (1H, J = 8.0, 2.0 Hz) dd	126.2	5	2, 3, 4, 1'
5	6.9 (1H, J = 8.0 Hz) d	120.8	6	1, 2, 3, 4
<u>CH<sub>3</sub>O</u> -3	3.85 (3H) s	55.5	-	3, 4
Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	0.98 (9H) s	25.6	-	Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	-	18.5	-	Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), Si( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si( <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	0.18 (6H) s	-4.4	-	Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <u>C</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )

## 9.6 3,4-bis((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse **43**



**43**

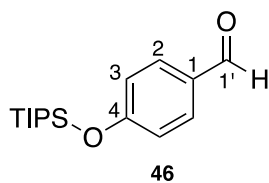
**Figur 9-4** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **43** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-3** Tildelt NMR skift for forbindelse **43**, vist i figur 9-4 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.80 (1H) s	190.9	-	2, 5, 6
3	-	147.7	-	5
4	-	153.4	-	-
1	-	130.8	-	5
2	7.40-7.32 (2H) m <sup>a</sup>	125.4, 120.6 <sup>c</sup>	5, 6	-
6	7.40-7.32 (2H) m <sup>b</sup>	125.4, 120.6 <sup>c</sup>	2, 5	-
5	6.96-6.91 (1H, J = 8.7 Hz) d	120.9	2, 6	-
Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	0.99 (18H, J = 1.7 Hz) d	25.9	-	Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	-	18.6-18.5	-	-
Si((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	0.23 (12H, J = 7.9 Hz) d	(-)3.9-(-)4.0	-	-

<sup>a</sup> = overlapper med H-6, <sup>b</sup> = overlapper med H-2, <sup>c</sup> = grunnet av overlapping av proton topper, kan ikke karbontoppen bestemmes ved NOESY

## 9.7 4-((triisopropylsilyl)oksi)benzaldehyd, forbindelse **46**



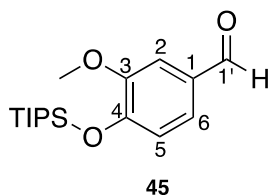
**Figur 9-5** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **46** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-4** Tildelt NMR skift for forbindelse **46**, vist i figur 9-5 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.87 (1H, s)	190.9	-	2
4	-	162.0	-	2, 3
2	7.78 (2H) m	132.0	3	4, 1'
1	-	130.3	-	3
3	6.94 (2H) m	120.4	2	1, 4
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.37-1,22 (3H) m	12.8	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.10 (18H, d, J = 7.5 Hz) d	17.9	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )



## 9.8 3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse **45**

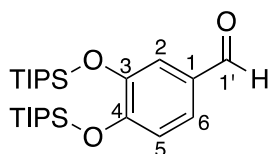


**Figur 9-6** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **45** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-5** Tildelt NMR skift for forbindelse **45**, vist i figur 9-6 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.83 (1H) s	190.9	-	1, 2, 6
4	-	151.8	-	2, 5, 6, <u>CH<sub>3</sub>O-3</u>
3	-	151.5	-	2, 5, 6, <u>CH<sub>3</sub>O-3</u>
1	-	130.6	-	1', 5
2	7.38 (1H, J = 2.0 Hz) d	110.0	-	1', 3, 4, 6
6	7.34 (1H, J = 8.1, 2.0 Hz) dd	126.1	5	1', 2, 3, 4
5	6.97 (1H, J = 8.0 Hz) d	120.1	6	1, 3, 4
<u>CH<sub>3</sub>O-3</u>	3.86 (3H) s	55.4	-	3, 4
Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )	1.20-1.35 (3H) m	12.9	Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )	Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )
Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )	1.09 (18H, J = 7.4) d	17.8	Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )	Si( <u>(CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub></u> )

## 9.9 3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, forbindelse **47**



**47**

**Figur 9-7** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **47** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-6** Tildelt NMR skift for forbindelse **47**, vist i figur 5-6 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	9.78 (1H) s	190.8	-	2, 6
3	-	147.8	-	5
4	-	153.4	-	2, 5, 6
1	-	130.3	-	
2	7.36 (1H, J = 2.0 Hz) d	119.0	5, 6	4, 6, 1'
6	7.31 (1H, J = 8.1, 2.0 Hz) dd	125.3	2, 5	2, 4, 1'
5	6.93 (1H, J = 8.1 Hz) d	119.8	2, 6	1, 2, 3, 4
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.37-1.29 (6H) m	18.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.11 (36H, J = 7.4) d	13.2	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )

## 9.10 Forbindelser med (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding

I  $^{13}\text{C}$  NMR-spekteret vil karbonylkarbonet ses ved et kjemisk skift på 160-170 ppm. Det forventes ikke en topp forekomme ved et kjemisk skift høyere enn denne toppen i forbindelsene syntetisert i dette prosjektet.

### 9.10.1 (*E*)- $\alpha,\beta$ -umettet-binding

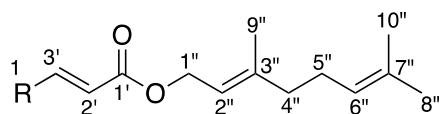
Protonene til  $\alpha$  og  $\beta$  kommer ut som 2 dublett signaler ved ulike kjemisk skift, men med likt  $J$ .  $\alpha$ -Protonet forekommer ved 6.15-6.50 ppm, mens  $\beta$ -protonet forventes ved høyere ppm: 7.50 og høyere. Dersom forbindelsen er (*E*)-konfigurasjon vil  $J$  være rundt 15 Hz, mens ved en (*Z*)-konfigurasjon vil den være på 10 Hz. Kjemisk skift for alkenkarbonene er i stor grad avhengig av hvilke funksjonelle grupper dobbeltbindingen er bundet til. Til dette prosjektet er den funksjonelle gruppen enten en ester eller et amid, og disse funksjonelle gruppene påvirker alkenkarbonene ganske likt. Toppene forekommer ved kjemisk skift 115 og 150 ppm.

### 9.10.2 Butanolestere

Butankjeden i forbindelsene **60-65** vil observeres som 4 topper i både  $^1\text{H}$  NMR- og  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter, og komme ved lav ppm. Protonet til karbon nærmest esteren og lengst bort vil forekomme som tripletter og integrere for to og tre protoner. De andre protonene vil være multiplerter og integrere for to protoner hvert.

### 9.10.3 Geranylestere

Geranylkjeden vil bli observert som 9 signaler med varierende fasong i  $^1\text{H}$  NMR-spekter. Nabosignalene med to protoner, H-4'' og H-5'', vil komme som en m og protoneres til 4 protoner (figur 9-8). Denne overlappingen gjorde det vanskelig å bestemme karbontoppen i  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter ved hjelp av HSQC, dermed ble tidligere litteratur benyttet <sup>23</sup>.



Figur 9-8

Signalene med et proton i dobbeltbindingen, H-2'' og H-6'', forventes med avansert fasong ettersom H-2'' lager koblinger hovedsakelig med H-1'', mens H-6'' med H-5''. H-2'' danner også koblinger med H-4'' og H-9''. H-6'' forventes også til å danne interaksjoner med naboprotonene på likt nivå som H-2''. Fasongen på signalene ble dermed vurdert til en m. Begge signalene forventes ved ulik ppm, dermed karakterisering av karbontoppen i  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter var enkelt gjennom HSQC.

Disse toppene forekom ved et kjemisk skift på 115-135 ppm, noen verdier lavere enn C-3'' og C-7''. Tertiær-karbonene med dobbeltbinding, C-3'' og C-7'', forekom toppene ved et kjemisk skift noen verdier lavere enn signalet til  $\beta$ -karbonet i forbindelsen. Andre signaler i  $^1\text{H}$  NMR- og  $^{13}\text{C}$  NMR var enkle å karakterisere.

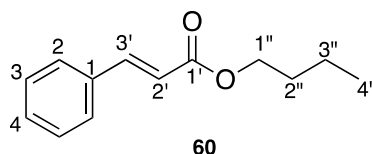
## 9.10.4 Oktanolestere

Lesing av  $^1\text{H}$  NMR-spekter var litt krevende ettersom signal for seks protoner var overlappende. Overlapping av signalene gjorde det vanskelig å bestemme karbonsignalene gjennom HSQC. Det ble benyttet tidligere litteratur lignende karbonkjede til bestemmelse karbon signalene i forbindelsen.

## 9.10.5 Kirale koffeinsyreestere

Det var ikke mulig å bestemme kiralitet til forbindelsene gjennom NMR spektroskopi ettersom forbindelsene har kun et kiralt senter. Forbindelsene forventes derimot i (*S*)-konfigurasjon ettersom reagens benyttet er (*S*)-konfigurasjon.

## 9.11 butyl Kanel, forbindelse **60**

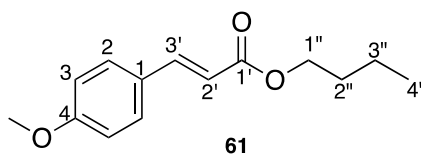


**Figur 9-9** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **60** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-7** Tildelt NMR skift for forbindelse **60**, vist i figur 9-9 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	$^1\text{H}$ [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	$^{13}\text{C}$ [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.1	-	2', 3', 1''
3'	7.69 (1H, <i>J</i> = 16.0 Hz) <i>d</i>	144.6	2'	2, 3
1	-	134.5	-	3, 4, 2'
2	7.54-7.50 (2H) <i>m</i>	128.1	3, 4	4, 2'
3	7.41-7.36 (3H) <i>m</i>	128.9	2	1, 2
4	7.41-7.36 (3H) <i>m</i>	130.3	2	2, 3
2'	6.45 (1H, <i>J</i> = 16.0 Hz) <i>d</i>	118.4	3'	
1''	4.23-4.20 (2H, <i>J</i> = 6.7 Hz) <i>t</i>	64.5	2''	2'', 3''
2''	1.73-1.66 (2H) <i>m</i>	30.8	3'', 1''	1'', 3'', 4''
3''	1.50-1.40 (2H) <i>m</i>	19.3	2'', 4''	1'', 2'', 4''
4''	0.99-0.95 (3H, <i>J</i> = 7.4 Hz) <i>t</i>	13.8	3''	2'', 3''

## 9.12 butyl (*E*)-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **61**



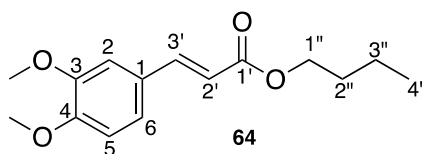
**Figur 9-10** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **61** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-8**

Tildelt NMR skift for forbindelse **61**, vist i figur 9-10 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY
1'	-	167.4	-
4	-	161.3	-
3'	7.62 (1H, <i>J</i> = 16.0 Hz) d	144.1	2'
3	7.48 (2H, <i>J</i> = 8.8 Hz) d	129.5	2
1	-	127.2	-
2	6.90 (2H, <i>J</i> = 8.8 Hz) d	114.2	3
2'	6.31 (1H, <i>J</i> = 16.0 Hz) d	115.7	3'
1''	4.21-4.18 (2H, <i>J</i> = 6.7 Hz) t	64.2	-
CH <sub>3</sub> O-4	3.84 (3H) s	55.3	2''
2''	1.76-1.62 (2H) m	30.8	1'', 3''
3''	1.39-1.48 (2H) m	19.2	2'', 4''
4''	0.96 (3H, <i>J</i> = 7.4 Hz) t	13.7	3''

## 9.13 butyl (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **64**

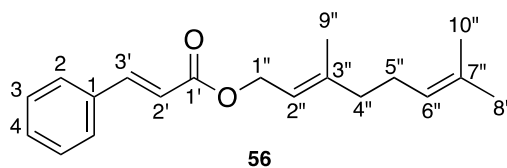


**Figur 9-11** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **64** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-9** Tildelt NMR skift for forbindelse **64**, vist i figur 9-11 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.4	-	2', 3', 1''
4	-	151.1	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
3	-	149.3	-	2, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
3'	7.62 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	144.6	2'	6, 1', 2'
1	-	127.2	-	5, 6, 2', 3'
6	7.10 (1H, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz) dd	122.7	2, 5	2, 3, 4, 3'
2	7.05 (1H, <i>J</i> = 2.0 Hz) d	109.6	5, 6	3', 4, 5, 6
5	6.86 (1H, <i>J</i> = 8.3 Hz) d	111.1	2, 6	2, 3, 4
2'	6.31 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	116.1	3'	1', 3'
1''	4.22-4.18 (2H, <i>J</i> = 6.7 Hz) t	64.4	2''	1', 2'', 3''
CH <sub>3</sub> O-3 CH <sub>3</sub> O-4	3.91 (6H) s	56.1	-	3, 4
2''	1.72-1.65 (2H) m	30.9	1'', 3''	1'', 3'', 4''
3''	1.49-1.39 (2H) m	19.3	2'', 4''	1'', 2'', 4''
4''	0.96 (3H, <i>J</i> = 7.4 Hz) t	13.8	2'', 3''	2'', 3''

## 9.14 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl Kanel, forbindelse **56**



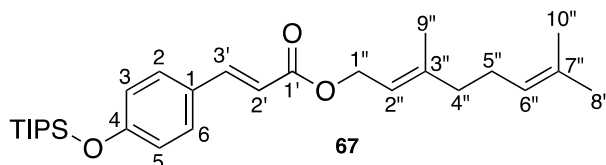
**Figur 9-12** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **56** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-10** Tildelt NMR skift for forbindelse **56**, vist i figur 9-12 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.1	-	2', 3', 2"
3'	7.70 (1H, J = 16.0 Hz) d	144.7	2'	1, 2, 1', 2'
3"	-	142.5	-	1", 4", 5", 9
1	-	134.6	-	2, 3, 4, 2'
7"	-	131.9	-	4", 5", 8", 10"
2	7.53-7.51 (2H) m	128.1	3, 4	1, 3, 4, 3'
3	7.39-7.37 (3H) m <sup>a</sup>	129.0	2, 4	1, 2, 4
4	7.39-7.37 (3H) m <sup>b</sup>	130.3	2, 3	1, 2, 3, 3'
2'	6.46 (3H, J = 16.0 Hz) d	118.4	3'	1, 1", 3'
2"	5.42 (1H) m	118.3	1"	4", 5", 9"
6"	5.11 (1H) m	123.9	4", 5"	4", 5", 8", 10"
1"	4.74 (2H, J = 7.1 Hz) d	61.6	2"	1', 2', 3", 6"
4"	2.14-2.08 (4H) m	39.7	6"	2", 3", 5", 6", 9"
5"	2.14-2.08 (4H) m	26.4	6"	2", 3", 4", 6", 8", 9", 10"
9"	1.75 (3H) br s	16.6	1", 2"	2", 3", 4", 5"
10"	1.69 (3H) br s	25.8	4", 5", 6"	6", 7", 8"
8"	1.61(3H) br s	17.8	4", 5", 6"	4", 5", 6", 7", 10"

<sup>a</sup> overlappende med H-4, totalt antall proton er 3 <sup>b</sup> overlappende med H3, totalt antall proton er 3.

## 9.15 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **67**<sup>23</sup>



**Figur 9-13** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **67** for karakterisering ved hjelp av NMR

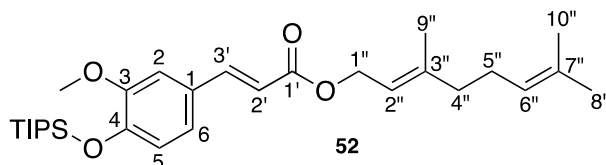
Spektroskopiske data stemmer overens med det som er rapport i publikasjon til isolerte naturstoffer<sup>23</sup>. Forbindelsene i publikasjonen var med hydroksylgruppe i posisjon 4, dermed er signaler for TIPS-beskyttelsesgruppe avvikende fra litteraturen.

**Tabell 9-11** Tildelt NMR skift for forbindelse **67**, vist i figur 9-13 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.5	-	2', 3', 1''
4	-	158.4	-	2, 3
3'	7.63 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.6	2'	2, 1', 2'
3''	-	142.4	-	1'', 9''
7''	-	131.9	-	8'', 10''
2	7.40 (2H, J = 8.3 Hz) d	129.8	3	3', 4
3	6.87 (2H, J = 8.3 Hz) d	120.4	2	1, 4
1	-	127.6	-	3
2'	6.32 (1H, J = 15.9 Hz) d	115.8	3'	1, 1', 3'
2''	5.44-5.40 (1H) m	118.6	1''	9''
6''	5.11-5.08 (1H) m	123.9	4'', 5''	8'', 10''
1''	4.72 (2H, J = 7.1 Hz) d	61.4	2''	1', 2'', 3''
4''	2.10 (4H) m	39.7	5'', 6''	5'', 10''
5''	2.10 (4H) m	26.8	4'', 6''	10''
9''	1.74 (3H) br s	16.6	1'', 2'',	2'', 3'', 4''
10''	1.69 (3H) br s	25.8	4'', 5'', 6'',	6'', 7'', 8''
8''	1.61 (3H) br s	17.8	4'', 6''	6'', 7'', 10''
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.29-1.23 (3H) m	12.8	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.10 (18H, J = 7.4 Hz) br d	18.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )



## 9.16 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **52**<sup>23</sup>



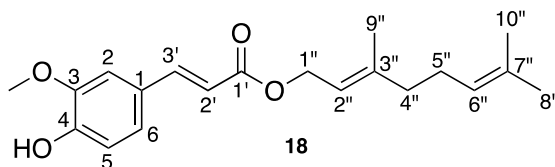
**Figur 9-14** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **52** for karakterisering ved hjelp av NMR

Spektroskopiske data stemmer overens med det som er rapportert i publikasjon til isolerte naturstoffer<sup>23</sup>. Forbindelsene i publikasjonen var med hydroksylgruppe i posisjon 4, dermed er signaler for TIPS-beskyttelsesgruppe avvikende fra litteraturen

**Tabell 9-12** Tildelt NMR skift for forbindelse **52**, vist i figur 9-14 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.4	-	2', 3', 1''
4	-	151.2	-	CH <sub>3</sub> O-3, 5, 6
3	-	148.1	-	5, 6
3'	7.62 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.9	2'	2, 5, 1', 2'
3''	-	142.4	-	1'', 4'', 5'', 9''
7''	-	131.9	-	4'', 5'', 8'', 10''
1	-	128.1	-	2, 5, 6
6	7.06 (1H, J = 8.2, 1.9 Hz) dd	122.3	2, 5	1, 2, 3, 4, 5, 3'
2	7.03 (1H, J = 1.9 Hz) d	110.8	5, 6	4, 3'
5	6.91 (1H, J = 8.1 Hz) d	120.6	2, 6	1, 2, 3, 4
2'	6.30 (1H, J = 15.9 Hz) d	115.8	3'	1, 1'
2''	5.42 (1H) m	118.6	1''	9'', 4''
6''	5.10 (1H) m	123.9	4'', 5''	4'', 5''
1''	4.72 (2H, J = 7.1 Hz) d	614	-	1', 2'', 3''
CH <sub>3</sub> O-3	3.92 (3H) s	55.5	-	3
4''	2.11-2.07 (4H) m	39.8	6''	2'', 3'', 5'', 6'', 7'', 9'', 10''
5''	2.11-2.07 (4H) m	26.4	6''	2'', 3'', 4'', 5'', 6'', 7'', 9'', 10''
9''	1.74 (3H) br s	16.7	1'', 2''	2'', 3'', 4''
10''	1.69 (3H) br s	25.8	4'', 5'', 6''	6'', 7'', 8''
8''	1.61 (3H) br s	17.8	4'', 5'', 6''	6'', 7'', 10''
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.31-1.24 (3H) m	13.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.05 (18H) s	18.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )

9.17 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(4-hydroksy-3-metoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **18** <sup>23</sup>

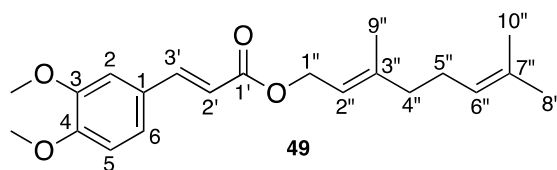


Figur 9-15 Nummerering av karbonatomer i forbindelse **18** for karakterisering ved hjelp av NMR

Tabell 9-13 Tildelt NMR skift for forbindelse **18**, vist i figur 9-15 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY
1'	-	167.4	-
4	-	148.0	-
3	-	146.9	-
3'	7.62 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.9	2'
3''	-	142.5	-
7''	-	132.0	-
1	-	127.2	-
6	7.07 (1H, J = 8.2, 2.0 Hz) dd	123.2	2, 5
2	7.03 (1H, J = 1.9 Hz) d	109.4	5, 6
5	6.91 (1H, J = 8.1 Hz) d	114.8	2, 6
2'	6.30 (1H, J = 15.9 Hz) d	115.8	3'
OH-4	5.85 (1H) s	-	5
2''	5.42 (1H) m	118.5	1''
6''	5.10 (1H) m	123.9	4'', 5''
1''	4.72 (2H, J = 7.1 Hz) d	61.4	-
CH <sub>3</sub> O-3	3.92 (3H) s	56.0	-
4''	2.14-2.07 (4H) m	39.8	6''
5''	2.14-2.07 (4H) m	26.4	6''
9''	1.74 (3H) br s	16.7	1'', 2'', 4'', 5''
10''	1.68 (3H) br s	25.8	4'', 5'', 6''
8''	1.61 (3H) br s	17.8	4'', 5'', 6''

## 9.18 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **49**

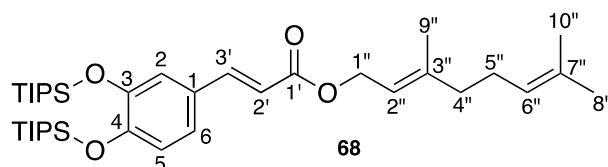


**Figur 9-16** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **49** for karakterisering ved hjelp av NMR

**Tabell 9-14** Tildelt NMR skift for forbindelse **49**, vist i figur 9-16 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY
1'	-	167.3	-
4	-	151.1	-
3	-	149.3	-
3'	7.63 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	144.6	2'
3''	-	142.4	-
7''	-	131.9	-
1	-	127.5	-
6	7.09 (1H, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz) dd	122.7	2, 5
2	7.04 (1H, <i>J</i> = 2.1 Hz) d	109.6	6
5	6.85 (1H, <i>J</i> = 8.3 Hz) d	111.1	2, 6
2'	6.32 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	116.0	3'
2''	5.42 (1H) m	118.5	1''
6''	5.09 (1H) m	123.9	4'', 5''
1''	4.65 (2H, <i>J</i> = 7.3 Hz) d	61.4	2''
CH <sub>3</sub> O-3	3.90 (3H, s)	56.0	-
CH <sub>3</sub> O-4	3.90 (3H, s)	55.9	-
4''	2.07 – 2.00 (4H) m	39.7	5'', 6''
5''	2.07 – 2.00 (4H) m	26.4	4'', 6''
9''	1.67 (3H) br s	16.7	1'', 2''
10''	1.61 (3H) br s	25.8	5'', 6''
8''	1.54 (3H) br s	17.8	5'', 6''

## 9.19 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **68**

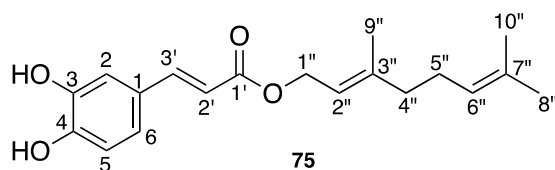


**Figur 9-17** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **68** for karakterisering ved hjelp av NMR

**Tabell 9-15** Tildelt NMR skift for forbindelse **68**, vist i figur 9-17 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.6	-	2', 3', 1"
4	-	149.6	-	2, 5, 6
3	-	147.4	-	2, 5, 6
3'	7.56 (1H, J = 15.9 Hz) d	145.0	2'	1', 2', 1, 2, 6
3''	-	142.3	-	1'', 4'', 5'', 9''
7''	-	131.9	-	4'', 5'', 8'', 10''
1	-	127.5	-	5, 2, 2', 3'
2	7.01 (1H, J = 2.2 Hz) d	119.1	5, 6	1, 3, 4, 6, 3'
6	6.96 (1H, J = 8.3, 2.2 Hz) dd	122.0	2, 5	2, 3, 4, 5, 3'
5	6.80 (1H, J = 8.2 Hz) d	120.0	2, 6	1, 2, 3, 4, 6
2'	6.21 (1H, J = 15.9 Hz) d	115.4	3'	1, 1', 3'
2''	5.42 (1H) m	118.6	1''	1'', 4'', 9''
6''	5.10 (1H) m	123.9	5''	4'', 5'', 8'', 10''
1''	4.72 (2H, J = 7.1 Hz) d	61.4	2''	2'', 3'', 1'
4''	2.16 – 2.02 (4H) m	39.7	5''	2'', 3'', 5'', 6'', 7'', 9''
5''	2.16 – 2.02 (4H) m	26.4	4'', 6''	3'', 4'', 6'', 7''
9''	1.75 (3H) br s	16.6	2''	2'', 3'', 4''
10''	1.69 (3H) br s	25.8	5'', 6''	4'', 6'', 7'', 9''
8''	1.61 (3H) br s	17.8	5'', 6''	4'', 6'', 7'', 10''
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	1.31 (6H) m	13.3	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	1.11 (36H, J = 7.3, 2.1 Hz) dd	18.1	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

## 9.20 (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl(*E*)-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **75**

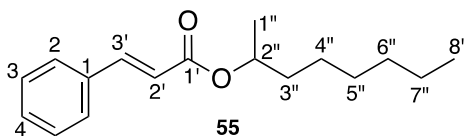


**Figur 9-18** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **75** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-16** Tildelt NMR skift for forbindelse **75**, vist i figur 9-18 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.6	-	2', 3', 1"
4	-	149.6	-	2, 5, 6,
3	-	147.4	-	2, 5, 6
3'	7.56 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	145.0	2'	1', 2', 1, 2, 6
3"	-	142.3	-	1", 4", 5", 9"
7"	-	131.9	-	4", 5", 8", 10"
1	-	127.5	-	5, 2, 2', 3'
2	7.01 (1H, <i>J</i> = 2.2 Hz) d	119.1	5, 6	1, 3, 4, 6, 3'
6	6.96 (1H, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz) dd	122.0	2, 5	2, 3, 4, 5, 3'
5	6.80 (1H, <i>J</i> = 8.2 Hz) d	120.0	2, 6	1, 2, 3, 4, 6,
2'	6.21 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	115.4	3'	1, 1', 3'
2"	5.42 (1H) m	118.6	1"	1", 4", 9"
6"	5.10 (1H) m	123.9	5"	4", 5", 8", 10"
1"	4.72 (2H, <i>J</i> = 7.1 Hz) d	61.4	2"	2", 3", 1'
4"	2.16 – 2.02 (4H) m	39.7	5"	2", 3", 5", 6", 7", 9"
5"	2.16 – 2.02 (4H) m	26.4	4", 6"	3", 4", 6", 7"
9"	1.75 (3H) br s	16.6	2"	2", 3", 4"
10"	1.69 (3H) br s	25.8	5", 6"	4", 6", 7", 9"
8"	1.61 (3H) br s	17.8	5", 6"	4", 6", 7", 10"

## 9.21 Oktan-2-yl Kanel, forbindelse **55**



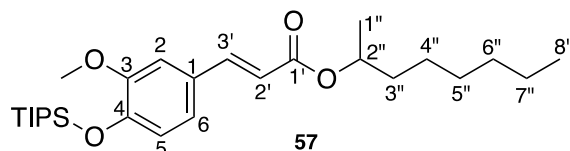
**Figur 9-19** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **55** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-17** Tildelt NMR skift for forbindelse **55**, vist i figur 9-19 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	166.8	-	2', 3', 2''
3'	7.67 (1H, J = 16.0 Hz) d	144.4	2'	1, 2, 3, 1', 2'
1	-	134.7	-	2, 2', 3'
2	7.53 – 7.50 (2H) m	128.1	3, 4	1, 3, 4, 3'
3	7.38 (3H, J = 5.1, 2.0 Hz) dd <sup>a</sup>	128.9	2, 4	2, 4
4	7.38 (3H, J = 5.1, 2.0 Hz) dd <sup>a</sup>	130.2	2, 3	2, 3
2'	6.43 (1H, J = 16.0 Hz) d	119.0	3'	1, 2, 1', 3'
2''	5.08 – 5.00 (1H) m	71.3	3''-7''	1', 1'', 3'', 6''
3''	1.70 – 1.52 (2H) m	36.2	2'', 3''	4''-7''
4''	1.38-1.26 (11H) m	25.5	2'', 3''	3'', 5''-8''
5''	1.38-1.26 (11H) m	29.3	2'', 3''	3'', 4'', 6'', 7'', 8''
6''	1.38-1.26 (11H) m	31.8	2'', 3''	3'', 4'', 5'', 7'', 8''
7''	1.38-1.26 (11H) m	22.7	2'', 3''	3'', 4'', 5'', 6'', 8''
1''	1.38-1.26 (11H) m	20.2	2'', 3''	3''
8''	0.88 (3H, J = 6.8 Hz) t	14.2	3''-7''	4'', 7''

<sup>a</sup>= overlappende topper

## 9.22 Oktan-2-yl (*E*)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **57**

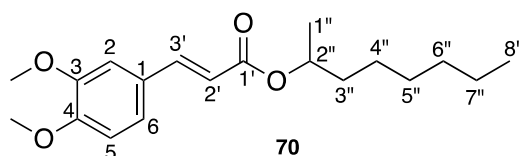


**Figur 9-20** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **57** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-18** Tildelt NMR skift for forbindelse **57**, vist i figur 9-20 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.1	-	2', 3'
3	-	151.2	-	5, CH <sub>3</sub> O-3
4	-	148.0	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3
3'	7.59 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	144.5	2'	1, 2, 6, 1', 2'
1	-	128.1	-	5, 2', 3'
2	7.02 (1H, <i>J</i> = 2.1 Hz) d	110.8	5, 6	4, 6, 3'
6	7.00 (1H, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz) dd	122.3	2, 5	2, 4, 3'
5	6.85 (1H, <i>J</i> = 8.1 Hz) d	120.6	2, 6	1, 2, 3, 4
2'	6.28 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	116.4	3'	1, 1'
2''	5.05-4.99 (1H) m	71.0	3''-7''	1'', 4''-7''
CH <sub>3</sub> O-3	3.83 (3H) s	55.5	-	3, 4
3''	1.66-1.48 (2H) m	36.2	1'', 4''-7''	5''
4''	1.33-1.23 (14H) m	22.7	1'', 5''-7''	1'', 2'', 3'', 5'', 7''
5''	1.33-1.23 (14H) m	29.3	1'', 4'', 6'', 7''	1'', 2'', 3'', 7''
6''	1.33-1.23 (14H) m	25.5	1'', 4'', 5'', 7''	1'', 2'', 3'', 5'', 7''
7''	1.33-1.23 (14H) m	31.9	1'', 4''-6''	1'', 2'', 3'', 5''
1''	1.33-1.23 (14H) m	20.2	3''-7''	2'', 3'', 5'', 7''
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.33-1.23 (14H) m	13.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	1.09 (18H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	18.0	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
8''	0.90-0.86 (3H) m	14.2	1'', 4''-7''	4'', 7''

## 9.23 Oktan-2-yl (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **70**



**Figur 9-21** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **70** for karakterisering ved hjelp av NMR.

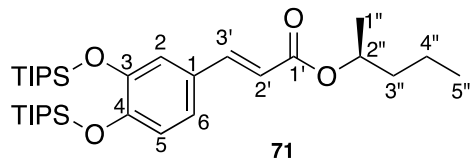
**Tabell 9-19** Tildelt NMR skift for forbindelse **70**, vist i figur 9-21 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.0	-	2', 3', 2''
3	-	151.2	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
4	-	149.4	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
3'	7.61 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	144.3	2'	1, 2, 6, 1', 2'
1	-	127.7	-	2, 5, 2', 3'
6	7.10 (1H, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz) dd	122.7	2, 5	2, 3, 4, 3'
2	7.06 (1H, <i>J</i> = 2.0 Hz) d	109.7	5, 6	1, 3, 4, 6, 3'
5	6.86 (1H, <i>J</i> = 8.3 Hz) d	116.7	2, 6	1, 2, 3, 4
2'	6.30 (1H, <i>J</i> = 15.9 Hz) d	111.2	3'	1, 1', 3'
2''	5.06-5.01 (1H) m	71.0	3''-7''	1', 1'', 4''-7''
CH <sub>3</sub> O-3	3.91 (6H) s	56.1	-	2, 3, 4, 3'
CH <sub>3</sub> O-4		56.0		
3''	1.68-1.51 (2H) m	36.2	1'', 4''-7''	1'', 2'', 5'', 6''
4''	1.37-1.25 (11H) m <sup>a</sup>	22.7	1'', 5''-7''	1'', 2'', 3'', 5'', 7''
5''	1.37-1.25 (11H) m <sup>a</sup>	29.3	1'', 4'', 6'', 7''	1'', 2'', 3'', 7''
6''	1.37-1.25 (11H) m <sup>a</sup>	25.5	1'', 4'', 5'', 7''	1'', 2'', 3'', 5'', 7''
7''	1.37-1.25 (11H) m <sup>a</sup>	31.8	1'', 4''-6''	1'', 2'', 3'', 5''
1''	1.37-1.25 (11H) m <sup>a</sup>	20.2	3''-7''	2'', 3'', 5'', 7''
8''	0.88 (2H, <i>J</i> = 6.9 Hz) t	14.2	1'', 4''-7''	4'', 6'', 7''

<sup>a</sup>= overlappende topper



9.24 (S)-pentan-2-yl(E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **71**



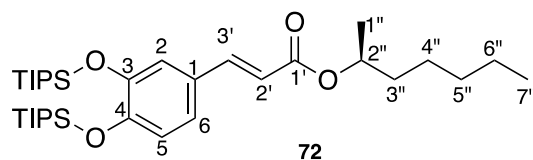
**Figur 9-22** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **71** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-20** Tildelt NMR skift for forbindelse **71**, vist i figur 9-22 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.2	-	2', 3'
4	-	149.5	-	2, 5, 6
3	-	147.4	-	5
3'	7.53 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.6	2'	1, 2, 6, 1', 2'
1	-	127.6	-	5, 2', 3'
2	7.01 (1H, J = 2.2 Hz) d	119.3	5, 6	4, 5, 6, 3'
6	6.96 (1H, J = 8.3, 2.3 Hz) dd	121.9	2, 5	2, 4, 3'
5	6.80 (1H, J = 8.3 Hz) d	120.1	2, 6	1, 2, 3, 4, 6
2'	6.17 (1H, J = 15.9 Hz) d	116.0	3'	1, 1'
2''	5.09-5.01 (1H) m	70.8	1'', 4''	1'', 3'', 4''
3''	1.71-1.48 (2H) m	38.4		1'', 2'', 4'', 5''
4''	1.35 - 1.27 (11H) m <sup>a</sup>	18.8	1'', 2''	1'', 2'', 3'', 5''
1''	1.35 - 1.27 (11H) m <sup>a</sup>	20.2	2'', 4''	2'', 3'', 4''
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.35 - 1.27 (11H) m <sup>a</sup>	13.3	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.11 (36H, J = 7.4, 3.5 Hz) dd	18.1-18.0	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
5''	0.93 (3H, J = 7.3 Hz) t	14.1	1'', 3'', 4''	3'', 4''

<sup>a</sup>= overlappende topper

## 9.25 (S)-heptan-2-yl (E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbindelse **72**

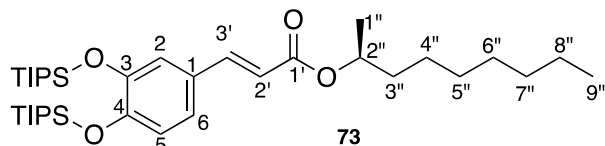


**Figur 9-23** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **72** for karakterisering ved hjelp av NMR

**Tabell 9-21** Tildelt NMR skift for forbindelse **72**, vist i figur 9-23 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.2	-	2', 3'
4	-	149.5	-	2, 5, 6
3	-	147.4	-	5
3'	7.53 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.6	2'	1, 2, 6, 1', 2'
1	-	127.6	-	5, 2', 3'
2	7.01 (1H, J = 2.1 Hz) d	119.3	5, 6	4, 5, 6, 3'
6	6.97 (1H, J = 8.2, 2.2 Hz) dd	121.9	2, 5	2, 4, 3'
5	6.80 (1H, J = 8.2 Hz) d	120.1	2, 6	1, 2, 3, 4, 6
2'	6.18 (1H, J = 15.9 Hz) d	116.0	3'	1, 1'
2''	5.05-5.01 (1H) m	71.1	1'', 4''	1'', 3'', 4'', 5'', 6''
3''	1.71-1.48 (2H) m	36.1	1'', 2'', 4''-6''	1'', 2'', 4'', 5'', 6''
4''	1.33 – 1.25 (15H) m	25.2	1'', 2'', 3'', 5'', 6''	1'', 2'', 3'', 5''
6''	1.33 – 1.25 (15H) m	22.7	1''-5''	2'', 3'', 5''
5''	1.33 – 1.25 (15H) m	31.8	1''-4'', 6''	2'', 3'', 4''
1''	1.33 – 1.25 (15H) m	20.2	2''-6''	3', 2'', 3'', 4''
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	1.35 – 1.25 (15H) m	13.3	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	1.11 (36H, J = 7.4, 3.5 Hz) dd	18.1-18.0	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )) <sub>2</sub>
7''	0.93 (3H, J = 7.3 Hz) t	14.1	1'', 3''-6''	5'', 6''

## 9.26 (S)-nonan-2-yl (E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, forbinde **73**

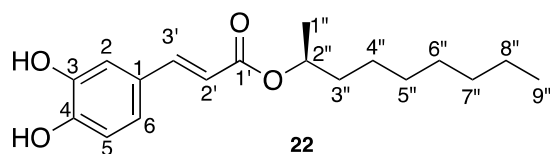


**Figur 9-24** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **73** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-22** Tildelt NMR skift for forbindelse **73**, vist i figur 9-24 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.2	-	2', 3'
4	-	149.5	-	2, 5, 6
3	-	147.4	-	2, 5
3'	7.53 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.6	2'	2, 6, 1', 2',
1	-	127.6	-	2, 5, 2'
2	7.01 (1H, J = 2.2 Hz), d	119.3	5, 6	1, 3, 4, 6, 3',
6	6.97 (1H, J = 8.3, 2.2 Hz) dd	121.8	2, 5	2, 4, 3',
5	6.80 (1H, J = 8.3 Hz) d	120.1	2, 6	1, 2, 6, 3, 4
2'	6.18 (1H, J = 15.9 Hz) d	116.0	3'	1, 1'
2''	5.07-5.00 (1H) m	71.1	1'', 4''-8''	1'', 3''-6''
3''	1.68-1.49 (2H) m	36.2	1'', 2'', 4''-7''	1'', 2'', 4''-7''
4''	1.35-1.26 (19H) m	25.6	1''-3'', 5''-7''	2'', 3'', 7'', 9''
5''	1.35-1.26 (19H) m	29.6	1''-4'', 6''-8''	2'', 3'', 7'', 9''
6''	1.35-1.26 (19H) m	29.3	1''-5'', 7'', 9''	2'', 3'', 7'', 9''
7''	1.35-1.26 (19H) m	31.9	1''-6'', 9''	2'', 3'', 7'', 9''
8''	1.35-1.26 (19H) m	22.8	5''-7'', 9''	2'', 3'', 7'', 9''
1''	1.35-1.26 (19H) m	20.2	2''-5''	2'', 3'', 7'', 9''
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.35-1.26 (19H) m	13.3	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1.11 (36H, J = 7.4, 3.5 Hz) dd	18.1	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	(Si((CH) <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>
9''	0.87 (3H) m	14.2	3''-8''	8'', 7''

## 9.27 (S)-nonan-2-yl (E)-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, forbindelse **22**<sup>24</sup>

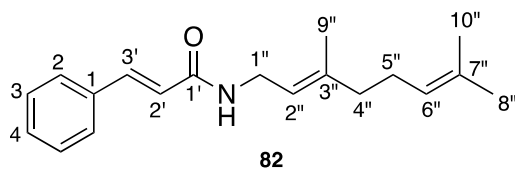


**Figur 9-25** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **22** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-23** Tildelt NMR skift for forbindelse **22**, vist i figur 9-25 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	167.4	-	2', 3'
4	-	146.2	-	5
3	-	143.8	-	5
3'	7.56 (1H, J = 15.9 Hz) d	144.5	2'	2, 5, 1', 2'
1	-	127.9	-	5, 2'
2	7.09 (1H, J = 2.0 Hz), d	114.5	5, 6	3'
6	7.01 (1H, J = 8.2, 2.0 Hz) dd	122.9	2, 5	3'
5	6.87 (1H, J = 8.2 Hz) d	115.6	2, 6	1, 3, 4, 3'
2'	6.26 (1H, J = 15.9 Hz) d	116.5	3'	1, 1'
OH	5.84 (1H) s	-	-	-
OH	5.72 (1H) s	-	-	-
2''	5.06-4.98 (1H) m	71.1	1'', 4''-8''	1'', 3''-5''
3''	1.67-1.54 (2H) m	36.2	-	1'', 2'', 4''-7''
4''	1.33-1.25 (13H) m	25.5	1''-3'', 5''-7''	2'', 3'', 7''
5''	1.33-1.25 (13H) m	29.6	1''-4'', 6''-8''	2'', 3'', 7''
6''	1.33-1.25 (13H) m	29.3	1''-5'', 7'', 9''	2'', 3''
7''	1.33-1.25 (13H) m	31.9	1''-6'', 9''	2'', 3'', 7''
8''	1.33-1.25 (13H) m	22.7	5''-7'', 9''	2'', 3'', 7''
1''	1.33-1.25 (13H) m	20.2	2''-6''	2'', 3'', 7''
9''	0.87 (3H) m	14.2	3''-8''	7'', 8''

## 9.28 *N*-((*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)cinnamamid, forbindelse **82**



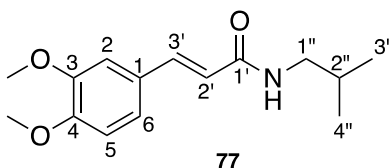
**Figur 9-26** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **82** for karakterisering ved hjelp av NMR.

**Tabell 9-24** Tildelt NMR skift for forbindelse **82**, vist i figur 9-26 (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., <i>J</i> [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC	N15-HMBC
1'	-	165.7	-	2', 3', 1''	-
3'	7.63 (1H, <i>J</i> = 15.6 Hz) d	141.0	2'	1, 2, 1', 2', 1''	-
3''	-	140.4	-	4'', 5'', 9''	-
1	-	135.0	-	3, 4, 2', 3'	-
7''	-	131.9	-	8'', 10''	-
2	7.51-7.48 (2H) m	127.9	3, 4	3, 4, 3'	-
3	7.38-7.33 (3H) m <sup>a</sup>	128.9	2, 4	1, 2, 4	-
4	7.38-7.33 (3H) m <sup>a</sup>	129.7	2, 3	1, 2, 3	-
2'	6.38 (1H, <i>J</i> = 15.6 Hz) d	120.8	3'	1, 1', 3'	-
-NH-	5.51 (1H) s	-	1''	-	1'', 9''
2''	5.26 (1H) m	119.8	1'', 9''	5'', 9''	-
6''	5.09 (1H) m	123.9	4'', 10''	8''	-
1''	3.99 (1H, <i>J</i> = 6.2 Hz) t	37.8	2'', -NH-	1', 2'', 3''	-
4''	2.11-2.08 (2H) m	26.5	5''	1, 3'', 5'', 6''	-
5''	2.05-2.03 (2H) m	39.6	4''	2'', 3'', 4'', 6'', 9''	-
9''	1.71 (3H) br s	16.4	1'', 2''	2'', 3'', 5''	-
10''	1.69 (3H) br s	25.8	4'', 5'', 6''	6'', 7'', 8''	-
8''	1.61 (3H) br s	17.8	4'', 5'', 10''	6'', 7'', 10''	-

<sup>a</sup> = overlappende topper

## 9.29 (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-*N*-isobutylakrylamid, forbindelse **77**



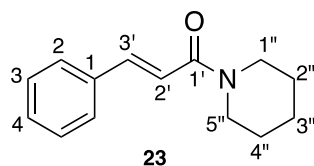
**Figur 9-27** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **77** for karakterisering ved hjelp av NMR.

NMR spektre viser tilstedeværelse av ukjent forurensning. Forbindelsen er identifisert ettersom mengde av forbindelse **77** er betydelig mer enn forurensninger.

**Tabell 9-25** Tildelt NMR skift for forbindelse **77**, vist i figur 9-27 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	<sup>1</sup> H [ppm] (int., multi., J [Hz])	<sup>13</sup> C [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	166.3	-	2', 3', 1''
4	-	150.6	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
3	-	149.2	-	2, 5, 6, CH <sub>3</sub> O-3, CH <sub>3</sub> O-4
3'	7.56 (1H, J = 15.5 Hz) d	140.0	2'	2, 6, 1', 2'
1	-	128.0	-	5, 2'
6	7.08 (1H, J = 8.3, 2.0 Hz) dd	122.0	2, 5	2, 3, 4, 5, 3'
2	7.02 (1H, J = 2.0 Hz) d	109.7	5, 6	3, 4, 5, 6, 3'
5	6.84 (1H, J = 8.3 Hz) d	111.2	2, 6	1, 2, 3, 4, 6
2'	6.29 (1H, J = 15.5 Hz) d	118.7	3'	1, 1'
-NH-	5.69 (1H) s	-	-	-
CH <sub>3</sub> O-3 CH <sub>3</sub> O-4	3.90 (6H) s	56.0 55.9	-	3, 4
1''	3.22 (2H, J = 6.4 Hz) d	47.2	-	1', 2'', 3'', 4''
2''	2.03-1.97 (1H) m	28.7	3'', 4''	1'', 3'', 4''
3'' og 4''	0.95 (6H, J = 6.7 Hz) d	20.2	2''	1'', 2''

## 9.30 (*E*)-3-fenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, forbindelse **23**



**Figur 9-28** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **23** for karakterisering ved hjelp av NMR.

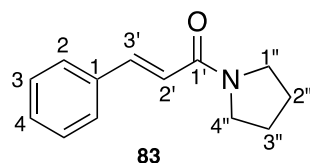
Forbindelse **23** ble ikke isolert rent og mengde produkt benyttet til NMR var lite. 2D HMBC var ikke fullstendig, samt på 1D er signalene på  $^{13}\text{C}$  NMR svake (Se spektre i vedlegg 1). Signalene for protonene til C-3 og C-4 ble observert overlappende. Toppene var forventet å være ganske tett, men med få ppm i forskjell. Derimot var det enklere å tolke  $^{13}\text{C}$  NMR ettersom C-3 vil gi et signal for to karbonatomer som er meso-isomerer. Topphøyden for C4 ville dermed være halvparten av topphøyden til C-3.

Signalene for protonene i piperidin-ringen var også overlappende, noe som var uforventet. Det ble antatt at resultatet var grunnet dårlig shimming, men det ble ikke tatt nye prøver.

**Tabell 9-26** Tildelt NMR skift for forbindelse **23**, vist i figur 5-26 (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	$^1\text{H}$ [ppm] (int., multi., $J$ [Hz])	$^{13}\text{C}$ [ppm]	COSY
1'	-	165.5	-
3'	7.64 (1H, $J = 15.5$ Hz) d	142.2	2'
1	-	135.6	-
2	7.52 (2H) m	127.8	3, 4
3	7.40 – 7.31 (3H) m	128.9	2, 4
4	7.40 – 7.31 (3H) m	129.5	2, 3
2'	6.90 (1H, $J = 15.4$ Hz) d	117.9	3'
1'' og 5''	3.70-3.50 (4H) m	47.1 43.5	2'', 3'', 4''
2'' og 4''	1.73-1.55 (6H) m	26.9 25.7	1'', 3'', 5''
3''	1.73-1.55 (6H) m	24.8	1'', 2'', 3'', 4''

## 9.31 (*E*)-3-fenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on, forbindelse **83**



**Figur 9-29** Nummerering av karbonatomer i forbindelse **83** for karakterisering ved hjelp av NMR.

Protonene i pyrrolidin ringen var forventet å komme som fire signaler, en topp for hvert karbonproton, ettersom ringen ikke er en meso-isomer.  $^1\text{H}$  NMR-spekter viste et skille mellom signalene, men det var ikke mulig å bestemme hvilken topp tilhørte hvilket proton. Det ble forsøkt NOESY i tilfelle forbindelsen ble skannet rett før rotering. Resultatet var avvikende fra ønsket, dermed ble toppene i pyrrolidin-ringene ikke karakterisert fullstendig.

**Tabell 9-27** Tildelt NMR skift for forbindelse **83**, vist i figur 5-29 (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). NMR-spektre er gitt i vedlegg 1.

Posisjon	$^1\text{H}$ [ppm] (int., multi., $J$ [Hz])	$^{13}\text{C}$ [ppm]	COSY	HMBC
1'	-	164.7	-	2', 3'
3'	7.69 (1H, $J = 15.5$ Hz) d	141.7	2'	1, 2, 3, 4, 1', 2'
1	-	135.4	-	2, 3, 4, 2', 3'
2	7.52 (2H) m	127.9	3, 4	1, 3, 4, 3'
3	7.38 – 7.31 (3H) m	128.8	2, 4	1, 2, 4, 3'
4	7.38 – 7.31 (3H) m	129.6	2, 3	1, 2, 3, 3'
2'	6.73 (1H, $J = 15.5$ Hz) d	118.9	3'	1, 2, 3, 3'
1'' og 4''	3.60 (4H, $J = 19.7, 6.9$ Hz) dt	46.1 46.8	2'', 3''	2'', 3''
2'' og 3''	1.99 (4H, $J = 6.8$ ) m	26.2 24.4	1'', 4''	1'', 4''



# 10 Eksperimentelle prosedyrer

## 10.1 Generell informasjon

Alle reagenser og løsemidler: tørr tetrahydrofuran (THF) og diklormetan (DCM), benyttet i dette prosjektet er kommersielt tilgjengelig, levert av Sigma Aldrich eller VWR, og ble brukt uten ytterligere rensing. Alle reaksjoner ble utført under N<sub>2</sub>-atmosfære, i tørre løsemidler og med tørket glassutstyr i ovn (125 °C), mens utstyr som ikke tåler varme ble tørket i eksikator over natt og flushet med nitrogengass med mindre annet er spesifisert. Reaksjoner som foregikk ved en temperatur høyere enn romtemperatur ble silikonoljebad benyttet, mens ved 0 °C ble isbad benyttet. Tilbakekølingskjøler ble benyttet ved termiske reaksjoner med reaksjonskolbe.

Alle reaksjoner ble monitorert med TLC-plater (Silikagel 60 F<sub>252</sub> aluminiumsplater) fra VWR, og ulike fremkallingsmidler ble benyttet for å visualisere flekkene; UV-lys (254 nm), ninhidring, Ceric Ammonium Molybdate (CAM), kaliumpermanganat (KMnO<sub>4</sub>) og vann. Med *in vacuo* menes inndamping av løsemiddel under vakuum for å konsentrere produktet gjennom rotavapor. Flashkromatografi ble utført på Silikagel 40-63 μm med varierende elueringsmiddel: spesifisert ved prosedyre til enkel forbindelse. Alt av oppgitt utbytte er av isolert ren forbindelse med mindre noe annet er angitt.

Til dette prosjektet er ulike metoder for varmetilføring benyttet: reflux under både atmosfærisk trykk (den tradisjonelle metoden) og 150 psi (trykkrør), og mikrobølgeovn stråling. Reflux under atmosfærisk trykk klassifiseres som åpent system som kan utveksle både masse og energi: løsemidlet dampes ut av systemet, mens reflux under trykk klassifiseres som et lukket system. Ved lukkede systemer risikeres ikke tap av stoffene i systemet, men varme utveksles med omgivelsene slik temperaturen i systemet holdes stabil.

Trykkrør benyttet i dette prosjektet er trykkvurdert til 150 psi ved 120 °C og består av 3 deler: fargeløst glassrør, hvitfarget skrulokk PTFE-plugg og FETFE O-ring. Røret har en lengde på 10.2 cm, en ytre diameter på 25.4 mm, og har kapasitet til maksimum 15 mL. FETFE O-ring har en indre diameter på 18.6 mm og en bredde på 3.5 mm, mens PTFE-plugg benyttet er «back seal» type ettersom den var lett tilgjengelig.

Mens Mikrobølgeovn finnes i ulike varianter, og den benyttede er StartSynth med «Start rotor» med plass til 16 «reactor»: mikrobølgeovn glassrør. Start rotor består av 5 deler: rørene, beholder til glassrørene «Rotor Body», sikkerhetsskjold til rundt Rotor Body, beskyttelses deksel over glassrørene og en lukkemutter. Glassrørene har maksimalt volum på 16 mL. Det ble brukt Weflon, teflon røre-element, et mellom-lokk og et skrulokk med 15 bar ventil.

## 10.2 Beskyttelse av fenolisk hydroksylgruppe

### Generell prosedyre for beskyttelse av enkel fenolisk hydroksylgruppe med *tert*-butyldimetylsilylchlorid

#### Metode 1

Til en løsning av aldehyd (1 ekv.) i DCM/THF, avkjølt til ønsket temperatur (0 °C) i isbad, ble en løsning av imidazol (4 ekv.) i DCM/THF tilsatt. Den resulterende blandingen ble satt til kraftig omrøring i 10 minutter stående i isbad. En løsning av *tert*-butyldimetylsilylchlorid (1.3 ekv.) i DCM/THF ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis og en tilbakeløpskjøler ble satt opp. Den resulterende blandingen ble varmet til romtemperatur og rørt i 18 timer.

#### Metode 2

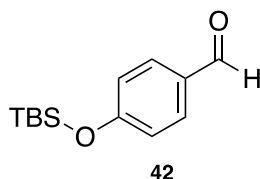
Til en løsning av aldehyd (1 ekv.) i DCM, avkjølt til ønsket temperatur (0 °C) i isbad, ble trietylamin (1.095 ekv.) tilsatt, etterfulgt DMAP (0.1 ekv.) løst i DCM. Den resulterende blandingen ble satt til kraftig omrøring i 10 minutter stående i isbad. *Tert*-butyldimetylsilylchlorid (1.05 ekv.) løst i DCM ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis og en tilbakeløpskjøler ble satt opp. Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur og rørt i 18 timer.

#### Stans av reaksjon

Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av ionisert H<sub>2</sub>O og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM: kombinert organisk fase ble vasket med mettet saltløsning, og tørket over tørr MgSO<sub>4</sub> i 30 minutter under kraftig omrøring. Deretter ble den organiske fasen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Ytterligere rensing av råprodukt ble oppnådd via flashkromatografi [DCM].

*Ved beskyttelse av utgangsstoff med to hydroksylgrupper har antall ekvivalenter på reagenser blitt doblet opp for full omsettelse av aldehydet.*

#### 4-((tert-butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, 42

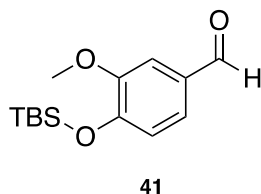


**Metode 1: 26** (100.4 mg, 0.822 mmol) i 2 mL, imidazol (226.7 mg, 3.329 mmol) i 1 mL, Tert-butyldimetylsilylchlorid (160.8 mg, 1.066 mmol) i 1 mL tørr DCM ga tittlende produkt, **42**, (140 mg, 0.591 mmol) i 72% som klar, lysgul olje. **Metode 2: 26** (103.1 mg, 0.844 mmol) i 2.5 mL, trietylamin (0.124 mL, 0.867 mmol), DMAP (177 mg, 0.748 mmol) i 0.5 mL, Tert-butyldimetylsilylchlorid (130.8 mg, 0.867 mmol) i 1 mL tørr DCM ga tittlende produkt **42** (181.6 mg, 0.768 mmol) i 91% som klar, lysgul olje.

Reaksjon stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (1 mL), ekstrahert med DCM (3x2 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (2 mL). **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.49 [DCM]

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.24 (6H, s, H-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.99 (9H, s, H-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 6.94 (2H, m, H-3), 7.78 (1H, m, H-2), 9.88 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -4.2 (C-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 18.2 (C-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.7 (Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 120.6 (C-3), 130.5 (C-1), 132.0 (C-2), 161.6 (C-4), 190.9 (C-1').

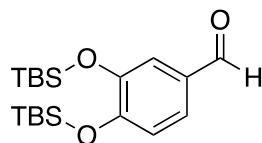
#### 4-((tert-butyldimetylsilyl)oksy)-3-metoksybenzaldehyd, 41



**Metode 1: 27** (499.8 mg, 3.284 mmol) i 5 mL, imidazol (898.2 mg, 13.19 mmol) 3 mL, og tert-butyldimetylsilylchlorid (642.8 mg, 4.264 mmol) i 2 mL tørr THF. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (5 mL), ekstrahert med DCM (3x7 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (7 mL). Syntesen ga tittlende produkt, **41**, (665.1 mg, 2.498 mmol) i 76%. **Metode 2: 27** (101.3 mg, 0.665 mmol) i 2.5 mL, trietylamin (0.100 mL, 0.718 mmol), DMAP (9.10 mg, 0.074 mmol) i 0.5 mL, tert-butyldimetylsilylchlorid (109.6 mg, 0.727 mmol) i 1 mL tørr DCM. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (1 mL), ekstrahert med DCM (3x2 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (2 mL). Syntesen ga tittlende produkt **41** (127.7 mg, 0.479 mmol) i 72%. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.60 [DCM]

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.18 (6H, s, H-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 0.98 (9H, s, H-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 3.85 (3H, s, CH<sub>3</sub>O-3), 6.95 (1H, d J = 8.0 Hz, H-5), 7.35 (1H, dd J = 8.0. 2.0 Hz, H-6), 7.38 (1H, d J = 1.9 Hz, H-2), 9.82 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ -4.4 (Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 18.5 (Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.6 (Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 55.5 (CH<sub>3</sub>O-3), 110.1 (C-2), 120.8 (C-5), 126.2 (C-6), 131.0 (C-1), 151.4 (C-4), 151.7 (C-3) 191.0 (C-1').

### 3,4-bis((tert-butyldimetylsilyl)oksy)benzaldehyd, **43**



**43**

**Metode 1: 29** (50.3 mg, 0.364, 1 ekv.) i 2 mL, imidazol (174,2 mg, 2,558 mmol, 8 ekv.) i 1 mL, og tert-butyldimetylsilylchlorid (127,5 mg, 0.845 mmol, 2,6 ekv.) i 1 mL tørr THF. Reaksjon stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (1 mL), ekstrahert med DCM (3x2 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (2 mL). Syntesen ga tittlende produkt, **43**, (34.7 mg, 0.0945 mmol) i 26%.

**Metode 2: 29** (102.2 mg, 0.739 mmol, 1 ekv.) i 3 mL, trietylamin (0.21 mL, 1,512 mmol, 2.11 ekv.), DMAP (0.0189 g, 0.154 mmol, 0.2 ekv.) i 0.5 mL, Tert-butyldimetylsilylchlorid (231,3 mg, 1,534 mmol, 2.13 ekv.) i 1 mL tørr DCM. Reaksjon stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (3 mL), ekstrahert med DCM (3x3 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (3 mL). Syntesen ga tittlende produkt **43** (195.3 mg, 0.532 mmol) i 72%.

**Utseende:** lys gul, frossen olje.

**TLC:** R<sub>f</sub> = 0.54 [DCM]

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.23 (12H, d J = 7.9 Hz, H-(Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 0.99 (18H, d J = 1.7 Hz, H-( Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 6.91-6.96 (1H, d J = 8.7 Hz, H-5), 7.32-7.40 (2H, m, H-6 og H-2)<sup>a</sup>, 9.80 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ (-)3.9 - (-)4.0 (C-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 18.6-18.5 (C-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.9 (C-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 120.9 (C-5), 125.4, 120.6 (C-2, C-6), 130.8 (C-1), 147.7 (C-3), 153.4 (C-4), 190.9 (C-1').

# Generell prosedyre for beskyttelse av enkel fenolisk hydroksylgruppe med triisopropylsilyl klorid

## Metode 1

Til en løsning av aldehyd (1 ekv.) i DCM/THF, avkjølt til ønsket temperatur (0 °C) i isbad, ble en løsning av imidazol (4 ekv.) i DCM/THF tilsatt. Den resulterende blandingen ble satt til kraftig omrøring i 10 minutter stående i isbad. Triisopropylsilyl klorid (1.3 ekv.) ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis og en tilbakeløpskjøler ble satt opp. Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur og rørt i 18 timer.

## Metode 2

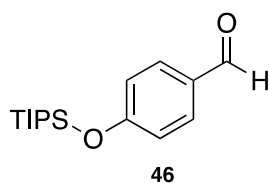
Til en løsning av aldehyd (1 ekv.) i DCM, avkjølt til ønsket temperatur (0 °C) i isbad, ble trietylamin (1.095 ekv.) tilsatt, etterfulgt DMAP (0.1 ekv.) løst i DCM. Den resulterende blandingen ble satt til kraftig omrøring i 10 minutter stående i isbad. Triisopropylsilyl klorid (1.05 ekv.) ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis og en tilbakeløpskjøler ble satt opp. Den resulterende reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur og rørt i 18 timer.

## Stans av reaksjon

Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av ionisert H<sub>2</sub>O og omrørt i 10 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med DCM: kombinert organisk fase ble vasket med mettet saltløsning, og tørket over tørr MgSO<sub>4</sub> i 30 minutter under kraftig omrøring. Deretter ble den organiske fasen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Ytterligere rensing av råprodukt ble oppnådd via flashkromatografi [DCM].

*Ved beskyttelse av utgangsstoff med to hydroksylgrupper ble antall ekvivalenter på reagenser blitt doblet opp for full omsettelse av aldehydet.*

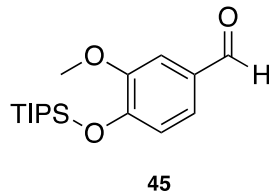
#### 4-((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, 46



**Metode 1: 26** (501.8 mg, 4.109 mmol) i 6 mL, imidazol (876.6 mg, 12.793 mmol) i 4 mL, og triisopropylsilyl klorid (1.15 mL, 5.374 mmol) i tørr DCM. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (6 mL), ekstrahert med DCM (3x6 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (8 mL). Syntesen ga tittlende produkt **46** (846.7 mg, 3.041 mmol) i 74% som lys gul olje. **Metode 2: 26** (1.000 g, 8.191 mmol) 13 mL, trietylamine (1.24 mL, 9.005 mmol), DMAP (109,6 mg, 0.897 mmol) i 5 mL og Triisopropylsilyl klorid (1.84 mL, 8.645 mmol), i tørr DCM. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (10 mL), ekstrahert med DCM (3x10 mL), og organisk fase vasket med mettet saltløsning (12 mL). Syntesen ga tittlende produkt **46** (2.07 g, 7.45 mmol) i 91%. **Utseende:** lys gul olje. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.55 [Heksan:EtOAc (4:1)].

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 1.10 (18H, d *J* = 7.5 Hz, H-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1.22-1.37 (3H, m, H-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 6.94 (2H, m, H-3), 7.78 (2H, m, H-2), 9.87 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 12.8 (C-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 17.9 (C-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 120.4 (C-3), 130.3 (C-1), 132.0 (C-2), 162.0 (C-4), 190.9 (C-1').

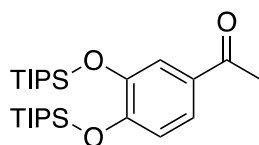
#### 3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)benzaldehyd, 45



**Metode 1: 27** (502.6 mg, 3.303 mmol) i 6 mL, imidazol (871.0 mg, 12.8 mmol) i 4 mL, og triisopropylsilyl klorid (0.910 mL, 4.25 mmol) i tørr THF. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (7 mL), ekstrahert med DCM (3x10 mL), og vasket med mettet saltløsning (10 mL). Syntesen ga tittlende produkt, **45**, (896.7 mg, 2.90 mmol) i 88%. **Metode 2: 27** (1.002 g, 6.585 mmol) i 13 mL, trietylamin (1.00 mL, 7.204 mmol), DMAP (80.0 mg, 0.074 mmol) 5 mL, triisopropylsilyl klorid (1.5 mL, 7.009 mmol) i tørr DCM. Reaksjon ble stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (10 mL), ekstrahert med DCM (3x10 mL), og vasket med mettet saltløsning (12 mL). Syntesen ga tittlende produkt **45** (1.483 g, 4.81 mmol) i 73%. **Utseende:** lys gul olje. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.48 [Heksan:EtOAc (4:1)].

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 1.09 (18H, d *J* = 7.4 Hz, H-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1.20 - 1.35 (3H, m H-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 3.86 (3H, s, H-(CH<sub>3</sub>O-3)), 6.97 (1H, d *J* = 8.0 Hz, H-5), 7.34 (1H, dd *J* = 8.1, 2.0 Hz, H-6), 7.38 (1H, d *J* = 2.0 Hz, H-2), 9.83 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 12.9 (C-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 17.8 (C-Si((CH)<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 55.4 (C-CH<sub>3</sub>O-3), 110.0 (C-2), 120.1 (C-5), 126.1 (C-6), 130.6 (C-1), 151.5 (C-3), 151.8 (C-4), 190.9 (C-1').

### 3,4-bis((triisopropylsilyl)oksi)benzaldehyd, **47**



47

**Metode 1: 29** (50.7 mg, 0.367, 1 ekv.) i 2 mL, imidazol (200.0 mg, 2,937 mmol, 8 ekv.), og triisopropylsilyl klorid (185 mg, 0.959 mmol, 2.6 ekv.) i tørr THF. Reaksjon stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (1 mL), ekstrahert med DCM (3x2 mL), og vasket med mettet saltløsning (2 mL). Syntesen ga tittelende produkt, **47**, (41.3 mg, 0.092 mmol) i 25%.

**Metode 2: 29** (1.001 g, 7.247 mmol, 1 ekv.) i 13 mL, trietylamin (2.17 mL, 15.70 mmol, 2.19 ekv.), DMAP (0.1861 g, 1.523 mmol, 0.2 ekv.) i 5 mL og triisopropylsilyl klorid (3.25 mL, 15.18 mmol, 2.1 ekv.) i tørr DCM. Reaksjon stanset med ionisert H<sub>2</sub>O (10 mL), ekstrahert med DCM (3x10 mL), og vasket med mettet saltløsning (12 mL). Syntesen ga tittelende produkt **47** (2.450 g, 5.43 mmol) i 75%.

**Utseende:** lys gul frossen olje

**R<sub>f</sub>** produkt = 0.59 [Heksan:EtOAc (4:1)]

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.11 (36H, d *J*=7.4, H-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 1.29-1.37 (6H, m, H-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 6.93 (1H, d *J*=8.1 Hz, H-5), 7.31 (1H, dd *J*=8.1, 2.0 Hz, H-6), 7.36 (1H, d *J*=2.0 Hz, H-2), 9.78 (1H, s, H-1'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.2 (C-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 18.0 (C-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 119.0 (C-2), 119.8 (C-5), 125.3 (C-6), 130.3 (C-1), 147.8 (C-3), 153.4 (C-4), 190.8 (C-1').

# Generell prosedyre for trekomponentsyntese med 1 og alkohol

## Metode A – Den tradisjonelle metoden

Til en THF løsning av Bestmann-ylid (**1**) (1.5 ekv.), med ønsket temperatur (0 °C), ble alkohol eller amin tilsatt (1 ekv.). Reaksjonsblanding ble satt til omrøring under reflux i oljebad (68 °C) etter plassering av tilbakeløpskjøler, i oppgitt reaksjonstid. Reaksjonsblanding ble nedkjølt i 5-10 minutter etter full omsettelse av alkohol eller amin. tilbakeløpskjøler tatt av før aldehyd (1 ekv.) tilsatt dråpevis under omrøring. Tilbakeløpskjøler ble satt opp, og lagt i oljebad (68 °C) med oppgittreaksjonstid.

## Metode B - Mikrobølgeovn

Til en THF løsning av Bestmann-ylid (**1**) (1.5 ekv.) i glassrør, ble alkohol eller amin (1 ekv.) tilsatt og avkjølt til ønsket temperatur (0 °C) i isbad for 15 minutter. Rørene ble satt i mikrobølgeovnen (Effekt 800 W, Temperatur 120 °C, røring 50%) med en oppvarmingstid på 6 minutter, en reaksjonstid på 45 minutter, og en nedkjølingstid på 5 minutter. Aldehyd (1 ekv.) ble tilsatt reaksjonsrør dråpevis og glassrørene ble satt i mikrobølgeovn (Effekt 800 W, Temperatur 120 °C, røring 50%) med en oppvarmingstid på 6 minutter, en reaksjonstid på 4.5 timer, en nedkjølingstid på 5 minutter.

## Metode C – Trykkrør

Til en THF løsning av Bestmann-ylid (**1**) (1.5 ekv.) i trykkrør, ble alkohol eller amin (1 ekv.) tilsatt, og satt i oljebad (120 °C) for oppgitt reaksjonstid. Reaksjonsblanding ble nedkjølt i 5-10 minutter før aldehydet (1 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Trykkrøret ble satt i oljebad (120 °C) med oppgitt reaksjonstid.

## Mengde løsemiddel

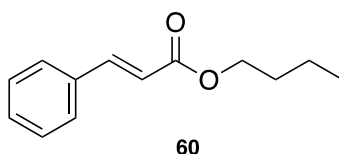
Til alle reaksjoner har 26 mL per 1 mmol aldehyd blitt benyttet av løsemiddel.

## Reaksjonsstans

Reaksjon ble avsluttet ved nedkjøling av reaksjonsblanding under omrøring, deretter konsentrert *in vacuo*. Ytterligere rensing av råprodukt ble oppnådd via flashkromatografi. Elueringsmiddel benyttet for separasjon er spesifisert ved hver forbindelse. Til noen synteser ble råproduktet rensert først med DCVC før flashkromatografi. Elueringsmiddel heksan:EtOAc (2:1) ble brukt for å isolere løselige forbindelser i elueringsmiddel til flashkromatografi.



## Butyl kanel, 60

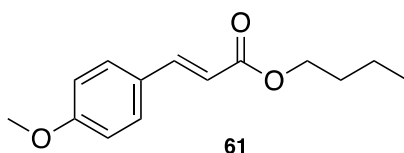


**Metode A:** **24** (0.098 mL, 0.961 mmol), butan-2-ol (0.087 mL, 0.950 mmol) og **1** (428 mg, 1.418 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 26 timer, ga tittlende produkt **60** i 57% (111.9 mg, 0.547 mmol) som blank, fargeløs olje. **R<sub>f</sub>** = 0.59 i Heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc (9:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.95-0.99 (3H, t *J*=7.4 Hz, H-4"), 1.40-1.50 (2H, m, H-3"), 1.66-1.73 (2H, m, H-2"), 4.20-4.23 (2H, t *J*=6.7 Hz, H-1"), 6.45 (1H, d *J*=16.0 Hz, H-2'), 7.36-7.41 (3H, m, H-3, H-4), 7.50-7.54 (2H, m, H-2), 7.69 (1H, d *J*=16.0. H-3')  
**<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13,8 (C-4"), 19,3 (C-3"), 30.7 (C-2"), 64.5 (C-1"), 118.4 (C-2'), 128.1 (C-2), 128.9 (C-3), 130.3 (C-4), 134.5 (C-1), 144.6 (C-3'), 167.1 (C-1')

Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen Pathiranage et. al.<sup>94</sup>.

## Butyl (*E*)-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 61

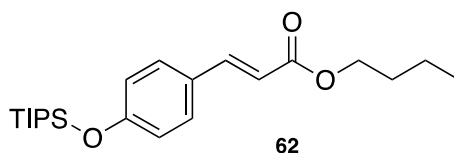


**Metode A:** **25** (0.089 mL, 0.734 mmol), butan-1-ol (0.067 mL, 0.734 mmol) og **1** (332.2 mg, 1.099 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 30 timer, ga tittlende produkt **61** (92.8 mg, 0.396 mmol) i 54% som blank, fargeløs olje. **TLC:** **R<sub>f</sub>** = 0.53 i Heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** gradient eluering start Heksan:EtOAc (15:1), avsluttet med Heksan:EtOAc (6:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.96 (3H, t *J*=7.4 Hz, H-4"), 1.39-1.48 (2H, m, H-3"), 1.62-1.76 (2H, m, H-2"), 3.84 (3H, s, H-CH<sub>3</sub>O-4), 4.18-4.21 (2H, t *J*=6.7 Hz, H-1"), 6.31 (1H, d *J*=16.0 Hz, H-2'), 6.90 (2H, d *J*=8.8, H-2), 7.48 (2H, d *J*=8.8, H-3), 7.62 (1H, d *J*=16.0. H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.7 (C-4"), 19.2 (C-3"), 30.8 (C-2"), 55.3 (C-1"), 64.2 (C-CH<sub>3</sub>O-4), 114.2 (C-2), 115.7 (C-2'), 127.2 (C-1), 129.5 (C-3), 144.1 (C-3'), 161.3 (C-4), 167.4 (C-1').

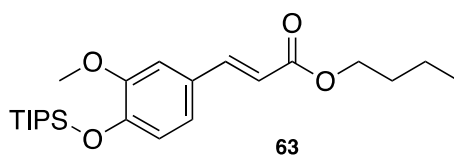
Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen Mohammadienzhad et. al.<sup>31</sup>.

## Butyl (*E*)-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 62



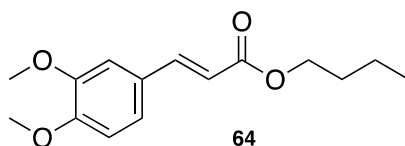
**Metode A:** **46** (55.0 mg, 0.197 mmol), butan-1-ol (0.012 mL, 0.188 mmol) og **1** (86.6 mg, 0.286 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 24 timer. Forbindelse **62** ble ikke isolert rent. **TLC:** **R<sub>f</sub>** = **0.71** i heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc (16:1).

### Butyl (*E*)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 63



**Metode A:** **45** (105.0 mg, 0.340 mmol), butan-1-ol (0.022 mL, 0.341 mmol) og **1** (154.2 mg, 0.510 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 23 timer. Forbindelse **63** ble ikke isolert rent. **TLC:**  $R_f = 0.30$  i heksan:EtOAc (9:1) **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc (9:1)

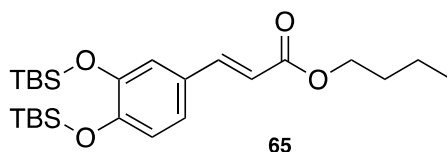
### Butyl (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, 64



**Metode A:** **28** (37.2 mg, 0.224 mmol), Butan-1-ol (0.023 mL, 0.259 mmol), **1** (102.0 mg, 0.337 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 28 timer, ga tittlende produkt **64** (29.5 mg, 0.112 mmol) i 50% som blank, fargeløs olje. **TLC:**  $R_f = 0.32$  i heksan:EtOAc (7:1). **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc:Dietyleter (15:2.5:1)

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  0.96 (3H, t  $J=7.4$  Hz, H-4"), 1.39-1.49 (2H, m, H-3"), 1.65-1.72 (2H, m, H-2"), 3.91 (6H, s, H-( $\text{CH}_3\text{O}$ -3) og H-( $\text{CH}_3\text{O}$ -4)), 4.18-4.22 (2H, t  $J=6.7$  Hz, H-1"), 6.31 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-2'), 6.86 (1H, d  $J=8.3$  Hz, H-5), 7.05 (1H, d  $J=2.0$  Hz, H-2), 7.10 (1H, dd  $J=8.3, 2.0$  Hz, H-6), 7.62 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3').  **$^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  13.8 (C-4"), 19.3 (C-3"), 30.9 (C-2"), 56.1 (C-( $\text{CH}_3\text{O}$ -3) og C-( $\text{CH}_3\text{O}$ -4)), 64.4 (C-1"), 109.6 (C-2), 111.1 (C-5), 116.1 (C-2'), 122.7 (C-6), 127.2 (C-1), 144.6 (C-3'), 149.3 (C-3), 151.1 (C-4), 167.4 (C-1')

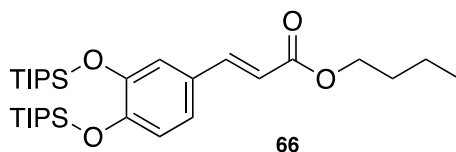
### Butyl (*E*)-3-(3,4-bis((*tert*-butyldimetylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 65



**Metode A:** **43** (49.2 mg, 0.134 mmol), Butan-1-ol (0.013 mL, 0.148 mmol), **1** (68.1 mg, 0.225 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 10 min, og trinn 2: 20 timer, ga tittlende produkt **65** (27.4 mg, 0.059 mmol) i 44% som blank, fargeløs olje. **TLC:**  $R_f = 0.65$  i heksan:EtOAc (4:1). **Flashkromatografi:** 1. gang: Heksan:EtOAc (13:1), 2. gang: DCM.

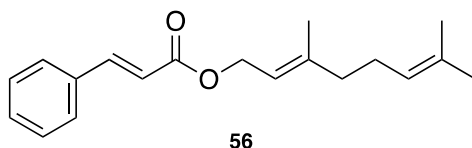
**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  0.21 (12H, 2 overlappende singletter, H-( $\text{Si}((\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ), 0.93-1.03 (21H, m, H-( $\text{Si}((\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3))$ ) og H-4"), 1.37-1.50 (2H, m, H-3"), 1.63-1.76 (2H, m, H-2"), 4.20 (2H, t  $J=6.7$  Hz, H-1"), 6.23 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-2'), 6.81 (1H, d  $J=8.3$  Hz, H-5), 7.01 (1H, m, H-2 og H-6), 7.56 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3')

### Butyl (*E*)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, **66**



**Metode A:** **47** (50.2 mg, 0.133 mmol), Butan-1-ol (0.012 mL, 0.133 mmol), **1** (60.53 mg, 0.203 mmol) i THF med en reaksjonstid trinn 1: 1 time og 10 min, trinn 2: 23 timer. Forbindelse **66** ble ikke isolert rent. **TLC:**  $R_f = 0.55$  i heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc (30:1)

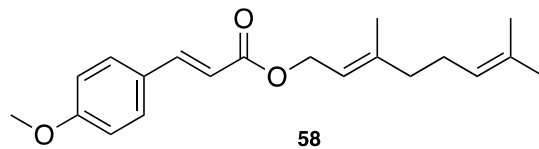
### (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl Kanel, **56**



**Metode A:** **24** (0.048 mL, 0.470 mmol), geraniol (0.082 mL, 0.472 mmol), **1** (220.6 mg, 0.729 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer, og trinn 2: 28 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **56** (78.9 mg, 0.277 mmol) i 59%. **Metode B:** **24** (0.019 mL, 0.187 mmol), geraniol (0.033 mL, 0.188 mmol), **1** (88.2 mg, 0.291 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **56** (39.9 mg, 0.140 mmol) i 75%. utseende: lys gul olje. **TLC:**  $R_f = 0.5$  i heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** Gradienteluering startet med heksan:EtOAc (30:1), avsluttet med heksan:EtOAc (10:1).

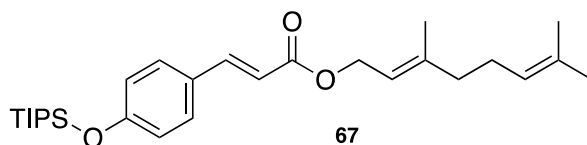
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10") , 1.75 (3H, br s, H-9"), 2.08-2.14 (4H, m, H-4", H-5"), 4.74 (2H, d  $J=7.1$  Hz, H-1"), 5.11 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 6.46 (3H, d  $J=16.0$  Hz, H-2'), 7.37-7.39 (3H, m, H-3, H-4), 7.51-7.53 (H-2), 7.70 (1H, d  $J=16.0$  Hz, H-3'). **NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  16.6 (C-9"), 17.8 (C-8"), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 38.7 (C-4"), 61.6 (C-1"), 118.3 (C-2"), 118.4 (C-2'), 123.9 (C-6"), 128.1 (C-2), 129.0 (C-3), 130.3 (C-4), 131.9 (C-7"), 134.6 (C-1), 142.5 (C-3"), 144.7. (C-3'), 167.1 (C-1')

### (*E*)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (*E*)-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, **58**



**Metode B:** **25** (0.023 mL, 0.187 mmol), geraniol (0.031 mL, 0.181 mmol), **1** (88.2 mg, 0.291 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Forbindelse **58** ble ikke isolert rent. **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (8:1).

**(E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 67<sup>23</sup>**

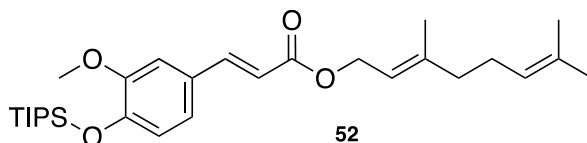


**Metode A:** **46** (301.2 mg, 1.078 mmol), geraniol (0.192 mL, 1.104 mmol), **1** (523.8 mg, 1.728 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer, og trinn 2: 21 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **67** (207.5 mg, 0.454 mmol) i 42%. **Metode B:** **46** (50.20 mg, 0.180 mmol), geraniol (0.032 mL, 0.184 mmol), **1** (87.30 mg, 0.288 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **67** (57.6 mg, 0.126 mmol) i 70%. **Metode C:** **46** (100.4 mg, 0.361 mmol), geraniol (0.064 mL, 0.361 mmol), **1** (174.6 mg, 0.576 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 30 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **67** (107.0 mg, 0.234 mmol) i 65%. **Utseende:** lys gul olje. **TLC:**  $R_f = 0.21$  i Heksan:EtOAc (6:1). **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (8:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.10 (18H, d  $J=7.4$  Hz, H-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.23-1.29 (3H, m, H-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10"), 1.74 (3H, br s, H-9"), 2.10 (4H, m, H-4" og H-5"), 4.72 (2H, d  $J=7.1$  Hz, H-1"), 5.08-5.11 (1H, m, H-6"), 5.40-5.44 (1H, m, 2"), 6.32 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-2'), 6.87 (2H, d  $J=8.3$  Hz, H-3), 7.40 (2H, d  $J=8.3$  Hz, H-2), 7.63 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  12.8 (C-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 16.6 (C-9"), 17.8 (C-8"), 18.0 (C-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.8 (C-10"), 26.8 (C-5"), 39.7 (C-4"), 61.4 (C-1"), 115.8 (2'), 118.6 (C-2"), 120.4 (C-3), 123.9 (C-6"), 127.6 (C-1), 129.8 (C-2), 131.9 (C-7"), 142.4 (C-3"), 144.6 (C-3'), 158.4 (C-4), 167.4 (C-1')

*Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen<sup>23</sup>. Bbeskyttelsesgruppen er avvikende fra litteratur ettersom forbindelse **19** er isolert.*

**(E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 52**

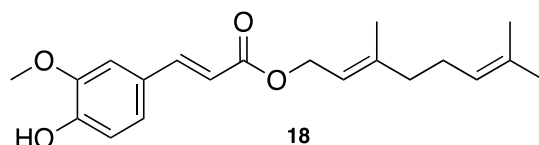


**Metode A:** **45** (342.3 mg, 1.104 mmol) i 5 mL, geraniol (0.192 mL, 1.122 mmol) og **1** (525.6 mg, 1.734 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer, trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **52** (264.7 mg, 0.544 mmol) i 49%. **Metode B:** **45** (57.00 mg, 0.184 mmol), geraniol (0.032 mL, 0.187 mmol) og **1** (87.60 mg, 0.289 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, trinn 2: 4.5 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **52** (68.3 mg, 0.140 mmol) i 76.0%. **Metode C:** **45** (171.00 mg, 0.552 mmol), geraniol (0.095 mL, 0.561 mmol) og **1** (262.8 mg, 0.867 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 30 minutter, trinn 2: 5 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **52** (175.4 mmol, 0.360 mg) i 65%. **Utseende:** klar, lys gul olje. **TLC:**  $R_f = 0.62$  (4:1). **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (7:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.05 (18H, H-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.24-1.31 (3H, m, H-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10"), 1.75 (3H, br s, H-9"), 2.07-2.11 (4H, m, H-4" og H-5"), 3.92 (3H, s, H-CH<sub>3</sub>O-3), 4.72 (2H, d *J* = 7.1 Hz, H-1"), 5.10 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 6.30 (1H, d *J* = 15.9 Hz, H-2'), 6.91 (1H, d *J* = 8.1 Hz, H-5), 7.03 (1H, d *J* = 1.9 Hz, H-2), 7.06 (1H, dd *J* = 8.2, 1.9 Hz, H-6), 7.62 (1H, d *J* = 15.9 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.0 (C-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 16.7 (C-9"), 17.8 (C-8"), 18.0 (C-Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 39.8 (C-4"), 55.5 (C-CH<sub>3</sub>O-3), 61.4 (C-1"), 110.8 (C-2), 115.4 (2'), 118.6 (C-2"), 120.6 (C-5), 122.3 (C-6), 123.9 (C-6"), 128.1 (C-1), 131.9 (C-7"), 142.4 (C-3"), 144.9 (C-3'), 148.1 (C-4), 151.2 (C-3), 167.4 (C-1').

Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen<sup>23</sup>. Beskyttelsesgruppen er avvikende fra litteratur ettersom forbindelse **18** er isolert.

**(E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(4-hydroksy-3-metoksyfenyl)prop-2-enoat, 18<sup>23</sup>**

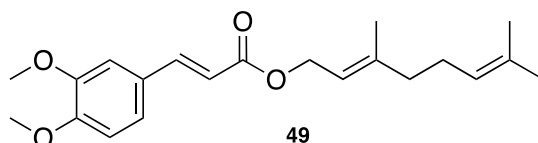


Til en løsning av **52** (410.5 mg, 0.843 mmol) i 7 mL THF, ble 1.68 mL TBAF tilsatt dråpevis. Reaksjon ble stående i romtemperatur i 30 minutter. Reaksjon ble avsluttet med 4 mL ionisert vann og 4 mL 3M eddiksyre, frem til reaksjonsblandingen ble blank. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc 3 ganger, og den organiske fasen ble vasket en gang med mettet natriumbikarbonat og en gang med mettet saltløsning. Reaksjonen ga tittlende produkt **18** (253.5 mg, 0.767 mmol) i 91%. **TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.32 i heksan:EtOAc (4:1). **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (4:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.61 (3H, br s, H-8"), 1.68 (3H, br s, H-10"), 1.74 (3H, br s, H-9"), 2.07-2.14 (4H, m, H-4" og H-5"), 3.92 (3H, s, H-CH<sub>3</sub>O-3), 4.72 (2H, d *J* = 7.1 Hz, H-1"), 5.10 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 5.85 (1H, H-(OH-4)) 6.30 (1H, d *J* = 15.9 Hz, H-2'), 6.91 (1H, d *J* = 8.1 Hz, H-5), 7.03 (1H, d *J* = 1.9 Hz, H-2), 7.07 (1H, dd *J* = 8.2, 1.9 Hz, H-6), 7.62 (1H, d *J* = 15.9 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 16.7 (C-9"), 17.8 (C-8"), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 39.8 (C-4"), 56.0 (C-CH<sub>3</sub>O-3), 61.4 (C-1"), 109.4 (C-2), 114.8 (C-5), 115.8 (2'), 118.6 (C-2"), 123.2 (C-6), 123.9 (C-6"), 127.2 (C-1), 132.0 (C-7"), 142.4 (C-3"), 144.9 (C-3'), 146.9 (C-3), 148.1 (C-4), 167.4 (C-1').

Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen<sup>23</sup>.

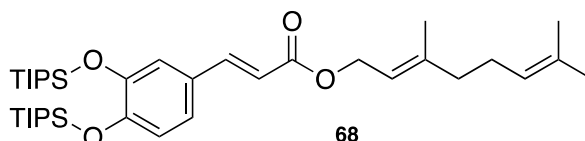
**(E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, 49**



**Metode A:** **28** (179.7 mg, 1.082 mmol), geraniol (0.192 mL, 1.083 mmol), **1** (490.8 mg, 1.623 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2. timer, og trinn 2: 32 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **49** (204.9 mg, 0.595 mmol) i 55%. **TLC:**  $R_f = 0.31$  i heksan:EtOAc (5:1). **Flashkromatografi:** gradienteluering startet med heksan:EtOAc (45:1), avsluttet med heksan:EtOAc (10:1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1.54 (3H, br s, H-8"), 1.61 (3H, br s, H-10"), 1.67 (3H, br s, H-9"), 2.00-2.07 (4H, m, H-4" og H-5"), 3.90 (3H, s, H- $\text{CH}_3\text{O}$ -4), 3.90 (3H, s, H- $\text{CH}_3\text{O}$ -3), 4.65 (2H, d  $J = 7.3$  Hz, H-1"), 5.09 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 6.32 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-2'), 6.85 (1H, d  $J = 8.3$  Hz, H-5), 7.04 (1H, d  $J = 2.1$  Hz, H-2), 7.09 (1H, dd  $J = 8.4, 2.0$  Hz, H-6), 7.63 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-3').  **$^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  16.7 (C-9"), 17.8 (C-8"), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 39.7 (C-4"), 55.9 (C- $\text{CH}_3\text{O}$ -4), 56.9 (H- $\text{CH}_3\text{O}$ -3), 61.4 (C-1"), 109.6 (C-2), 111.1 (C-5), 116.0 (C-2'), 118.5 (C-2"), 122.7 (C-6), 123.9 (C-6"), 127.5 (C-1), 131.9 (C-7"), 142.4 (C-3"), 144.6 (C-3'), 149.3 (C-3), 151.1 (C-4), 167.3 (C-1')

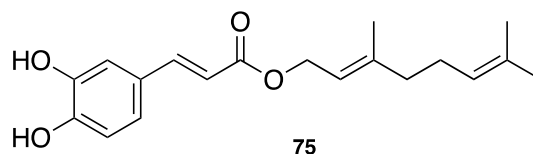
**(E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 68**



**Metode A:** **47** (487.7 mg, 1.082 mmol), geraniol (0.192 mL, 1.083 mmol), **1** (490.8 mg, 1.623 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer, og trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **68** (272,2 mg, 0.433 mmol) i 40%. **Metode C:** **47** (162.7 mg, 0.361 mmol), geraniol (0.064 mL, 0.361 mmol), **1** (163.6 mg, 0.541 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 30 minutter, og trinn 2: 4 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **68** (262.0 mg, 0.828 mmol) i 52%. **Utseende:** blank, gul olje. **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med heksan:EtOAc 50:1, avsluttet med heksan:EtOAc (15:1)

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1.11 (36H, dd  $J = 7.3, 2.1$  Hz, H-( $\text{Si}((\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3)_2$ )), 1.31 (6H, m, H-( $\text{Si}((\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3)_2$ )), 1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10"), 1.75 (3H, br s, H-9"), 2.02-2.16 (4H, m, H-4" og H-5"), 4.72 (2H, d  $J = 7.1$  Hz, H-1"), 5.10 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 6.21 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-2'), 6.80 (1H, d  $J = 8.2$  Hz, H-5), 6.96 (1H, dd  $J = 8.3, 2.2$  Hz, H-6), 7.01 (1H, d  $J = 2.2$  Hz, H-2), 7.56 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-3')  **$^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  13.3 (C-( $\text{Si}((\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3)_2$ )), 16.6 (C-9"), 17.8 (C-8"), 18.1 (C-( $\text{Si}((\text{CH})_3(\text{CH}_3)_3)_2$ )), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 39.7 (C-4"), 61.4 (C-1"), 115.4 (2'), 118.6 (C-2"), 119.1 (C-2), 120.0 (C-5), 122.0 (C-6), 123.9 (C-6"), 127.5 (C-1), 131.9 (C-7"), 142.3 (C-3"), 145.0 (C-3'), 147.4 (C-3), 149.6 (C-4), 167.6 (C-1')

### (E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl (E)-3-(3,4-dihydroksyfenyl)prop-2-enoat, 75

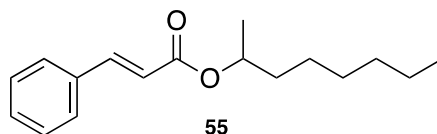


Til en løsning av **68** (401.4 mg, 0.637 mmol) i 7 mL THF, ble 2.55 mL TBAF tilsatt dråpevis. Reaksjon ble stående i romtemperatur i 30 minutter. Reaksjon ble avsluttet med 4 mL ionisert vann og 4 mL 3M eddiksyrer, frem til reaksjonsblandingen ble blank. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc 3 ganger, og den organiske fasen ble vasket en gang med mettet natriumbikarbonat og en gang med mettet saltløsning. Reaksjonen ga tittlende produkt **75** (262.0 mg, 0.828 mmol) i 93%. **TLC:**  $R_f = 0.68$  i heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (3:1).

**$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10"), 1.75 (3H, br s, H-9"), 2.02-2.16 (4H, m, H-4" og H-5"), 4.72 (2H, d  $J=7.1$  Hz, H-1"), 5.10 (1H, m, H-6"), 5.42 (1H, m, 2"), 6.21 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-2'), 6.80 (1H, d  $J=8.2$  Hz, H-5), 6.96 (1H, dd  $J=8.3, 2.2$  Hz, H-6), 7.01 (1H, d  $J=2.2$  Hz, H-2), 7.56 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3')

**$^{13}\text{C NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  16.6 (C-9"), 17.8 (C-8"), 25.8 (C-10"), 26.4 (C-5"), 39.7 (C-4"), 61.4 (C-1"), 115.4 (2'), 118.6 (C-2"), 119.1 (C-2), 120.0 (C-5), 122.0 (C-6), 123.9 (C-6"), 127.5 (C-1), 131.9 (C-7"), 142.3 (C-3"), 145.0 (C-3'), 147.4 (C-3), 149.6 (C-4), 167.6 (C-1')

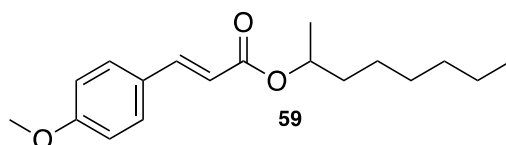
### Oktan-2-yl kanel, 55



**Metode B:** **24** (0.047 mL, 0.459 mmol), oktan-2-ol (0.075 mL, 0.471 mmol), 1e (215,0 mg, 0.711 mmol) i 12 mL tørr THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer, ga tittlende produkt **55** (75.29 mg, 0.28 mmol) i 63% lys gul olje. Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** gradienteluering startet med heksan:EtOAc (150:1), avsluttet med heksan:EtOAc (50:1).

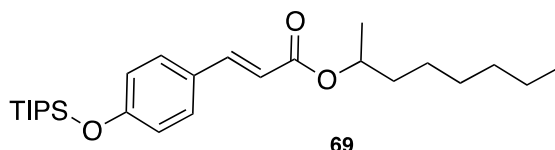
**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  0.88 (3H, t  $J=6.8$  Hz, H-8"), 1.26-1.38 (11H, m, H-4", H-5", H-6", H-7", H-1"), 1.52-1.70 (2H, m, H-3"), 5.00-5.08 (1H, m, H-2"), 6.43 (1H, d  $J=16.0$  Hz, H-2'), 7.38 (3H, dd  $J = 5.1, 2.0$  Hz, H-3, H-4), 7.50-7.53 (2H, m, H-2), 7.67 (1H, d  $J=16.0$  Hz, H-3').  **$^{13}\text{C NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  14.2 (C-8"), 20.2 (C-1"), 22.7 (C-7"), 25.5 (C-4"), 29.3 (C-5"), 31.8 (C-6"), 36.2 (C-3"), 71.3 (C-2"), 119.0 (C-2'), 128.1 (C-2), 128.9 (C-3), 130.2 (C-4), 134.7 (C-1), 144.4 (C-3'), 166.8 (C-1')

### Oktan-2-yl (*E*)-3-(4-metoksyfenyl)prop-2-enoat, **59**



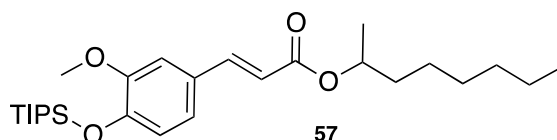
**Metode B: 25** (0.044 mL, 0.359 mmol), oktan-2-ol (0.058 mL, 0.364 mmol), **1** (168.0 mg, 0.555 mmol) i 5 mL tørr THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Forbindelse **59** ble ikke isolert rent. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.55 i heksan:EtOAc (6:1). Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi** = gradienteluering startet med heksan:EtOAc (100:1), avsluttet med heksan:EtOAc (25:1)

### oktan-2-yl (*E*)-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, **69**



**Metode B: 46** (52.1 mg, 0.187 mmol), oktan-2-ol (0.030 mL, 0.189 mmol), **1** (84.76 mg, 0.280 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Forbindelse **69** ble ikke isolert rent. **Metode C: 46** (104.3 mg, 0.377 mmol), oktan-2-ol (0.060 mL, 0.375 mmol), **1** (169.5 mg, 0.560 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer. Forbindelse **69** ble ikke isolert rent. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.45 i heksan:EtOAc (6:1). Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi**: heksan:EtOAc (70:1)

### oktan-2-yl (*E*)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, **57**



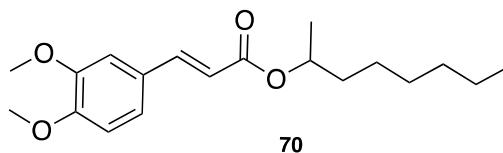
**Metode A: 45** (165.0 mg, 0.534 mmol), oktan-2-ol (0.089 mL, 0.557 mmol), **1** (262.5 mg, 0.867 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer og 15 minutter, trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittelende produkt **57** (101.4 mg, 0.219 mmol) i 41%. **Metode B: 45** (55.00 mg, 0.178 mmol), oktan-2-ol (0.030 mL, 0.188 mmol), **1** (87.5 mg, 0.289 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 4.5 timer ga tittelende produkt **57** (56.9 mg, 0.123 mmol) i 69%. **Metode C: 45** (113.2 mg, 0.358 mmol), oktan-2-ol (0.060 mL, 0.780 mmol), **1** (175.2 mg, 0.578 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 40 minutter, og trinn 2: 5 timer. Reaksjonen ga tittelende produkt **57** (106.8 mg, 0.231 mmol) i 63%. **Utseende**: lys gul olje. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.49 i Heksan:EtOAc (6:1). Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi**: heksan:EtOAc (100:1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 0.86-0.90 (3H, m, H-8"), 1.90 (18H, d *J*=15.9 Hz, H-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 1.22-1.32 (14H, m, H-1" H-4", H-5", H-6", H-7", H-(Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 1.48-1.66 (2H, m, H-3"), 3.83 (3H, s, H-(CH<sub>3</sub>O-3)), 4.99-5.05 (1H, m, H-2"), 6.28 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-2'), 6.85 (1H, d *J*=8.1 Hz, H-5), 7.00 (1H, dd *J*=8.1, 2.1 Hz, H-6), 7.02 (1H, d *J*=2.1 Hz, H-2), 7.59 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-3') **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 13.0 (C-( Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 14.2 (C-8"), 18.0 (C-( Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))), 20.2 (C-1"), 22.7 (C-4"), 25.5 (C-6"), 29.3 (C-5"), 31.9 (C-7"), 36.2 (C-3"), 55.5 (C-(CH<sub>3</sub>O-3)),



71.0 (C-2''), 110.8 (C-2), 116.4 (C-2'), 120.6 (C-5), 122.3 (C-6), 128.1 (C-1), 144.5 (C-3'), 148.0 (C-4), 151.2 (C-3), 167.1 (C-1')

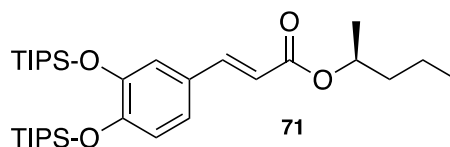
### Oktan-2-yl (*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)prop-2-enoat, **70**



**Metode A:** **28** (37.1 mg, 0.223 mmol), oktan-2-ol (0.048 mL, 0.299 mmol) og **1** (114.1 mg, 0.377 mmol) med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer og 15 minutter, og trinn 2: 32 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **70** (33.9 mg, 0.106 mmol) i 48% som lys, blank olje. **TLC:**  $R_f = 0.32$  i heksan:EtOAc (4:1). Råprodukt ble renset med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** Heksan:EtOAc:DCM (15:2.5:1)

**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.88 (3H, t  $J=6.9$  Hz, H-8''), 1.25-1.37 (11H, m, H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-1''), 1.51-1.68 (2H, m, H-3''), 3.91 (6H, s, H-(CH<sub>3</sub>O-3), C-(CH<sub>3</sub>O-4)), 5.01-5.06 (1H, m, H-2''), 6.30 (1H, d  $J = 15.9$  Hz, H-2'), 6.89 (1H, d  $J = 8.3$  Hz, H-5), 7.06 (1H, d  $J = 2.0$  Hz, H-2), 7.10 (1H, dd  $J=8.3, 2.0$  Hz, H-6), 7.61 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2 (C-8''), 20.2 (C-1''), 22.7 (C-4''), 25.5 (C-6''), 29.3 (C-5''), 31.8 (C-7''), 36.2 (C-3''), 56.0 (C-(CH<sub>3</sub>O-4)), 56.1 (C-(CH<sub>3</sub>O-3)), 71.0 (C-2''), 109.7 (C-2), 111.2 (C-2'), 116.7 (C-5), 122.7 (C-6), 127.7 (C-1), 144.3 (C-3'), 149.4 (C-4), 151.2 (C-3), 167.0 (C-1')

### (*S*)-pentan-2-yl (*E*)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, **71**<sup>24</sup>

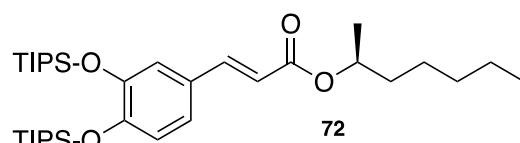


**Metode A:** **47** (206.8 mg, 0.458 mmol), pentan-2-ol (0.048 mL, 0.440 mmol) og **1** (208.4 mg, 0.688 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 15 minutter, og trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **71** (105.8 mg, 0.188 mmol) i 41%, som blank, lys gul olje.  $R_f = 0.7$  i heksan:EtOAc (16:1). Råprodukt ble renset med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med heksan:EtOAc (100:1), avsluttet med heksan:EtOAc (50:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.93 (3H, t  $J=7.3$  Hz, H-5''), 1.11 (36H, dd,  $J=7.4, 3.5$  Hz, H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.27-1.35 (11H, m, H-1'', H-4'', H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.48-1.71 (2H, m, H-3''), 5.01-5.09 (1H, m, H-2''), 6.17 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-2'), 6.80 (1H, d  $J=8.3$  Hz, H-5), 6.96 (1H, dd  $J=8.3, 2.3$  Hz, H-6), 7.01 (1H, d  $J=2.2$  Hz, H-2), 7.53 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  13.3 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 14.1 (C-5''), 18.0-18.2 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 18.8 (C-4''), 20.2 (C-1''), 38.4 (C-3''), 70.8 (C-2''), 116.0 (C-2'), 119.3 (C-2), 120.1 (C-5), 121.9 (C-6), 127.6 (C-1), 144.6 (C-3'), 147.4 (C-3), 149.5 (C-4), 167.2 (C-1')

*Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen*<sup>24</sup>. Beskyttelsesgruppen er avvikende fra litteratur ettersom forbindelse **20** er isolert.

**(S)-heptan-2-yl (E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat, 72<sup>24</sup>**

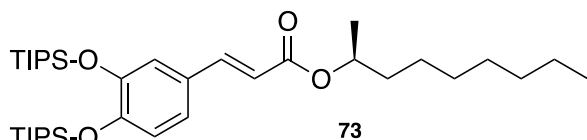


**Metode A: 47** (201.6 mg, 0.446 mmol) i 2 mL, Heptan-2-ol (0.062 mL, 0.434 mmol) og 1 (204.1 mg, 0.664 mmol) i 8 mL tørr THF med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time og 50 minutter, og trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **72** (116.3 mg, 0.197 mmol) i 44%, som blank, lys gul olje. **TLC: R<sub>f</sub>** = 0.75 i heksan:EtOAc (16:1). Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med heksan:EtOAc (200:1), avsluttet med heksan:EtOAc (100:1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 0.93 (3H, t *J*=7.3 Hz, H-7"), 1.11 (36H, dd, *J*=7.4, 3.5 Hz, H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.25-1.33 (15H, m, H-1", H-4", H-5", H-6", H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.48-1.71 (2H, m, H-3"), 5.01-5.05 (1H, m, H-2"), 6.18 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-2'), 6.80 (1H, d *J*=8.2 Hz, H-5), 6.97 (1H, dd *J*=8.2, 2.1 Hz, H-6), 7.01 (1H, d *J*=2.1 Hz, H-2), 7.53 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 13.3 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 14.1 (C-7"), 18.0-18.2 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 20.2 (C-1"), 22.7 (C-6"), 25.2 (C-4"), 31.8 (C-5"), 36.1 (C-3"), 71.1 (C-2"), 116.0 (C-2'), 119.3 (C-2), 120.1 (C-5), 121.9 (C-6), 127.6 (C-1), 144.6 (C-3'), 147.4 (C-3), 149.5 (C-4), 167.2 (C-1')

*Karakteriseringen ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen<sup>24</sup>. Beskyttelsesgruppen er avvikende fra litteratur ettersom forbindelse **21** er isolert.*

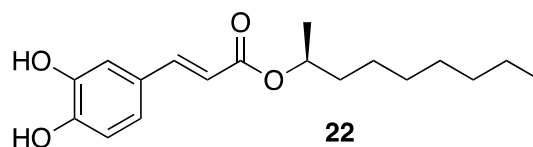
**(S)-nonan-2-yl (E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)prop-2-enoat<sup>24</sup>**



**Metode A: 47** (210.2 mg, 0.464 mmol), nonanol-2-ol (0.076 mL, 0.464 mmol) og 1 (207.2 mg, 0.690 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 2 timer og 30 minutter, og trinn 2: 20 timer. Reaksjonen ga tittlende produkt **73** (112.5 mg, 0.182 mmol) i 39%. **R<sub>f</sub>** = 0.8 i heksan:EtOAc (16:1). Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med heksan:EtOAc (250:1), avsluttet med heksan:EtOAc (100:1)

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 0.87 (3H, m, H-9"), 1.11 (36H, dd, *J*=7.4, 3.5 Hz, H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.26-1.35 (19H, m, H-1", H-4", H-5", H-6", H-7", H-8", H-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 1.49-1.68 (2H, m, H-3"), 5.00-5.07 (1H, m, H-2"), 6.18 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-2'), 6.80 (1H, d *J*=8.3 Hz, H-5), 6.97 (1H, dd *J*=8.3, 2.2 Hz, H-6), 7.01 (1H, d *J*=2.2 Hz, H-2), 7.53 (1H, d *J*=15.9 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ** 13.3 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 14.2 (C-9"), 18.0 (C-((Si((CH)<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>))<sub>2</sub>)), 20.2 (C-1"), 22.8 (C-8"), 25.2 (C-4"), 29.3 (C-6"), 29.6 (C-5"), 31.9 (C-7"), 36.1 (C-3"), 71.1 (C-2"), 116.0 (C-2'), 119.3 (C-2), 120.1 (C-5), 121.8 (C-6), 127.6 (C-1), 144.6 (C-3'), 147.4 (C-3), 149.5 (C-4), 167.2 (C-1')

### (S)-nonan-2-yl (E)-3-(3,4-dihydroksyfenyl)akrylat, **22**<sup>24</sup>

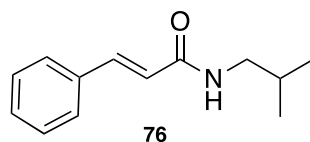


Til en løsning av **73** (396.2 mg, 0.640 mmol) i 8 mL THF, ble 2.55 mL TBAF tilsatt dråpevis. Reaksjon ble stående i romtemperatur i 24 minutter. Reaksjon ble avsluttet med 4 mL ionisert vann og mettet natriumbikarbonat, i 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc 3 ganger, og den organiske fasen ble vasket med mettet saltløsning. Reaksjonen ga tittelende produkt **22** (182.4 mg, 0.595 mmol) i 93%. Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). **Flashkromatografi:** heksan:EtOAc (4:1).

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.87 (3H, m, H-9''), 1.25-1.33 (13H, m, H-1'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7'', H-8''), 1.54-1.67 (2H, m, H-3''), 4.98-5.06 (1H, m, H-2''), 5.72 (1H, s, H-OH), 5.84 (1H, s, H-OH), 6.26 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-2'), 6.87 (1H, d  $J=8.2$  Hz, H-5), 7.01 (1H, dd  $J=8.2, 2.0$  Hz, H-6), 7.09 (1H, d  $J=2.0$  Hz, H-2), 7.56 (1H, d  $J=15.9$  Hz, H-3').  
**<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  14.2 (C-9''), 20.2 (C-1''), 22.7 (C-8''), 25.5 (C-4''), 29.3 (C-6''), 29.6 (C-5''), 31.9 (C-7''), 36.2 (C-3''), 71.1 (C-2''), 114.5 (C-2), 115.6 (C-5), 116.5 (C-2'), 122.8 (C-6), 127.6 (C-1), 143.8 (C-3), 144.5 (C-3'), 146.2 (C-4), 167.4 (C-1')

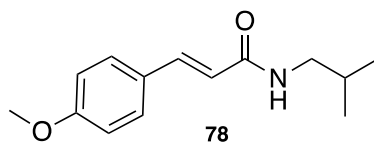
*Karakterisering ved hjelp av NMR samstemmer med litteraturen<sup>24</sup>.*

### N-isobutylcinnamamid, **76**



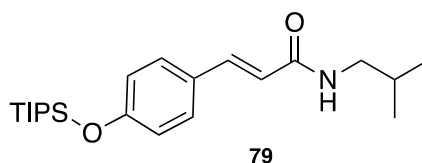
**Metode A:** **24** (0.039 mL, 0.373 mmol), isobutylamin (0.037 mL, 0.371 mmol) og **1** (169.1 mg, 0.559 mmol) i tørr THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 28 timer, og trinn 2: 32 timer. Råprodukt ble rensert med DCVC: heksan:EtOAc (2:1). ble ikke rensert ved flashkromatografi.  $R_f=0.19$  i Heksan:EtOAc (3:1). **Metode B:** **24** (0.019 mL, 0.187 mmol), isobutylamin (0.018 mL, 0.181 mmol) og **1** (85.5 mg, 0.282 mmol) i tørr THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 60 min og trinn 2: 8 timer i ga tittelende produkt **67** i 0%. **Metode C:** **24** (0.040 mL, 0.373 mmol), isobutylamin (0.036 mL, 0.371 mmol) og **1** (171 mg, 0.559 mmol) i tørr THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, og trinn 2: 26 timer. Råprodukt ble ikke rensert.

### (E)-N-isobutyl-3-(4-metoksyfenyl)akrylamid



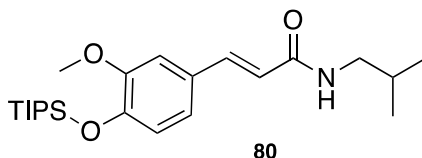
Isobutylamin (0.055 mL, 0.555 mmol) tilsatt løsning av **1** (258.9 mg, 0.855 mmol) i THF, deretter **25** (0.068 mL, 0.564 mmol) ble tilsatt dråpevis. Syntesen hadde en reaksjonstid på 72 timer ga tittelende produkt, **78**, i 0%. **Metode B:** **25** (0.023 mL, 0.188 mmol), isobutylamin (0.018 mL, 0.185 mmol) og **1** (86.3 mg, 0.285 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time, trinn 2: 8 timer, ga tittelende produkt, **78**, i 0%.

### (E)-N-isobutyl-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 79



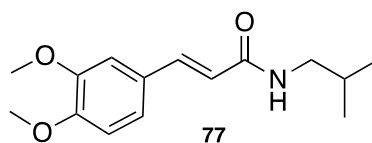
Isobutylamin (0.0368 mL, 0.368 mmol) ble tilsatt i en THF løsning av **1** (171.6 mg, 0.566 mmol), deretter ble **46** (105.6 mg, 0.378 mmol) tilsatt, med en reaksjonstid på 40 timer. Syntesen ga tittelende produkt **79** i 0%. **Metode B:** **46** (52.80 mg, 0.189 mmol), isobutylamin (0.0184 mL, 0.184 mmol) og **1** (85.8 mg, 0.283 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time, trinn 2: 8 timer. Syntesen ga tittelende produkt **79** i 0%. **Metode C:** **46** (106.0 mg, 0.378 mmol), isobutylamin (0.037 mL, 0.364 mmol) og **1** (172 mg, 0.566 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, trinn 2: 20 timer. Syntesen ga tittelende produkt **79** i 0%.

### (E)-N-isobutyl-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 80



**Metode A:** **45** (110.2 mg, 0.356 mmol), isobutylamin (0.0354 mL, 0.358 mmol) og **1** (172.2 mg, 0.568 mmol) i THF, med en reaksjonstid på 42 timer ga tittelende produkt, **80**, i 0%. **Metode B:** **45** (55.0 mg, 0.178 mmol), isobutylamin (0.0177 mL, 0.179 mmol) og **1** (86.1 mg, 0.284 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 1 time, trinn 2: 8 timer. Syntesen ga tittelende produkt **80** i 0%. **Metode B:** **45** (164 mg, 0.534 mmol), isobutylamin (0.0531 mL, 0.537 mmol) og **1** (258.3 mg, 0.852 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, trinn 2: 24 timer. Syntesen ga tittelende produkt **80** i 0%.

### (E)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-N-isobutylakrylamid, 77

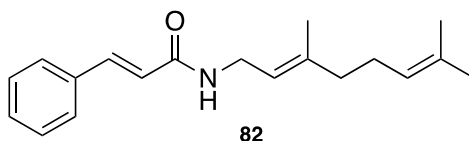


**Metode A:** **28** (57.3 mg, 0.344 mmol), isobutylamin (0.035 mL, 0.344 mmol) og **1** (156.3 mg, 0.517 mmol) i THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 28 timer, trinn 2: 32 timer ga tittlende produkt, **77**. Råprodukt. Ble ikke rensset. **Metode C:** **28** (171.9 mg, 1.034 mmol) i 3 mL, isobutylamin (0.102 mL, 1.034 mmol) og **1** (468.9 mg, 1.551 mmol) i 12 mL tørr THF, med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer og trinn 2: 28 timer ga tittlende produkt **77** (223.3 mg, 0.848 mmol) i 82%.

**Flashkromatografi:** Gradient eluering fra heksan:EtOAc (5:1) til EtOAc.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  0.95 (6H, d  $J$  = 6.7 Hz, H-3" og H-4"), 1.97-2.03 (1H, m, H-2"), 3.22 (2H, d  $J$  = 6.4 Hz, H-1"), 3.90 (6H, s, H-(CH<sub>3</sub>O-3), H-(CH<sub>3</sub>O-4)), 5.69 (1H, s, H-(-NH-)), 6.29 (1H, d  $J$  = 15.5 Hz, H-2'), 6.84 (1H, d  $J$  = 8.3 Hz, H-5), 7.02 (1H, d  $J$  = 2.0 Hz, H-2), 7.08 (1H, d  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, H-6), 7.56 (1H, d  $J$  = 15.5 Hz, H-3') **<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  20.2 (C-3" og C-4"), 28.7 (C-2"), 47.2 (C-1"), 55.9 (C-(CH<sub>3</sub>O-4)), 56.0 (C-(CH<sub>3</sub>O-3)), 109.7 (C-2), 111.2 (C-5), 118.7 (C-2'), 122.0 (C-6), 128 (C-1), 140.0 (C-3'), 149.2 (C-3), 150.6 (C-4), 166.3 (C-1')

### N-((E)-3,7-dimetylocta-2,6-dien-1-yl)cinnamamid, 82

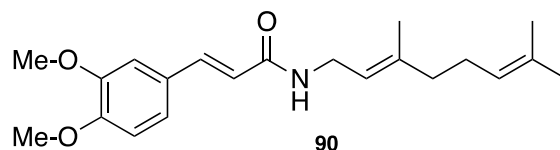


**Metode A:** **24** (0.038 mL, 0.371 mmol), geranylamin (0.068 mL, 0.372 mmol) og **1** (167.2 mg, 0.548 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 30 timer, trinn 2: 40 timer. Syntesen ga tittlende produkt **82** (73.6 mg, 0.259 mmol) i 70% som blank olje.

**Metode C:** **24** (0.019 mL, 0.185 mmol), geranylamin (0.034 mL, 0.186 mmol) og **1** (83.1 mg, 0.274 mmol) i THF ga tittlende produkt **82** (59.0 mg, 0.208 mmol) i 76% som blank olje.  $R_f$  = 0.32 i heksan:EtOAc (3:1). **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med heksan:etoAc (5:1), avsluttet med EtOAc 1.

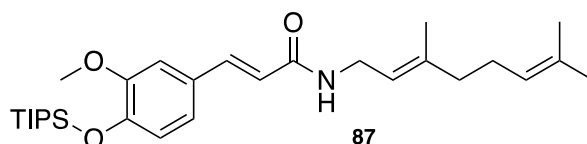
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  1.61 (3H, br s, H-8"), 1.69 (3H, br s, H-10"), 1.71 (3H, br s, H-9"), 2.03-2.05 (2H, m, H-5"), 2.08-2.11 (2H, m, H-4"), 3.99 (2H, t  $J$  = 6.2 Hz, H-1"), 5.09 (1H, m, H-6"), 5.26 (1H, m, H-2"), 5.51 (1H, s, H-(-NH-)), 6.38 (1H, d  $J$  = 15.6 Hz, H-2'), 7.33-7.38 (6H, m, H-3, H-4), 7.48-7.51 (2H, m, H-2), 7.63 (1H, d  $J$  = 15.6 Hz, H-3'). **<sup>13</sup>C NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  16.4 (C-9"), 17.8 (C-8"), 25.8 (C-10"), 26.5 (C-4"), 37.8 (C-1"), 39.6 (C-5"), 119.8 (C-2"), 120.8 (C-2'), 123.9 (C-6"), 127.9 (C-2), 128.9 (C-3), 129.7 (C-4), 131.9 (C-7"), 135.0 (C-1), 140.4 (C-3"), 141.0 (C-3'), 165.7 (C-1')

**(E)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)-N-((E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)akrylamid, 90**



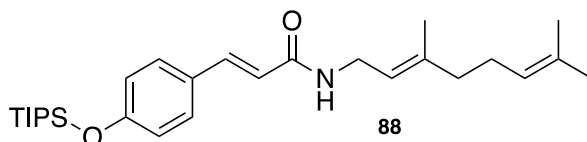
**Metode A:** **28** (158.1 mg, 0.950 mmol) i THF, geranylamin (0.173 mL, 0.950 mmol) og **1** (431.0 mg, 1.426 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 30 timer, trinn 2: 40 timer. Syntesen ga tittelende produkt **90**. **Metode C:** **28** (79.6 mg, 0.475 mmol), geranylamin (0.086 mL, 0.475 mmol) og **1** (215.5 mg, 0.713 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer og trinn 2: 18 timer. Syntesen ga tittelende produkt **90**. Råproduktene ble ikke rensset.

**(E)-N-((E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-3-(3-metoksy-4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 87**



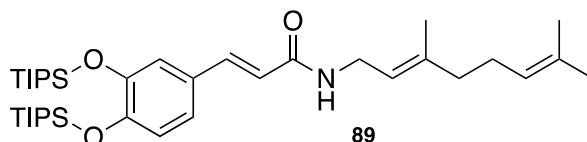
**Metode C:** **45** (50.2 mg, 0.179 mmol), geranylamin. (0.033 mL, 0.183) og **1** (83.1 mg, 0.274 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, trinn 2: 24 timer ga tittelende produkt **87** i 0%.

**(E)-N-((E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)-3-(4-((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)akrylamid, 88**



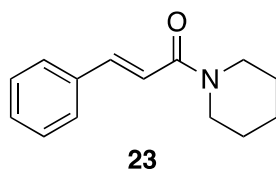
**Metode C:** **46** (50.2 mg, 0.162 mmol), geranylamin. (0.029 mL, 0.162) og **1** (73.4 mg, 0.243 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, trinn 2: 20 timer ga tittelende produkt **88** i 0%.

**(E)-3-(3,4-bis((triisopropylsilyl)oksy)fenyl)-N-((E)-3,7-dimetylokta-2,6-dien-1-yl)akrylamid, 89**



**Metode C:** **47** (89.3 mg, 0.177 mmol), geranylamin (0.031 mL, 0.177) og **1** (75,2 mg, 0.247 mmol) i THF med en reaksjonstid på trinn 1: 24 timer, trinn 2: 22 timer ga tittelende produkt **89** i 0%.

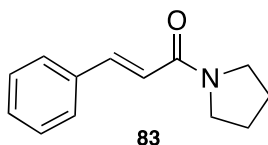
**(E)-3-fenyl-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on, 23**



**Metode A:** **24** (0.038 mL, 0.370 mmol), piperidin (0.039 mL, 0.371 mmol) og **1** (166.8 mg, 0.55 mmol) i THF ga tittlende produkt **23** (48.6 mg, 0.225 mmol) i 61%. **Metode C:** **24** (0.019 mL, 0.186 mmol), piperidin (0.018 mL, 0.184 mmol) og **1** (90.5 mg, 0.299 mmol) i THF ga tittlende produkt **23** (26.0 mg, 0.121 mmol) i 65%. **Utseende:** som blank olje.  $R_f = 0.17$  i heksan:EtOAc (3:1). **Flashkromatografi:** gradienteluering, startet med heksan:EtOAc (3:1) avsluttet med EtOAc.

**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1.55-1.73 (6H, m, H-2", H-3", H-4"), 3.50-3.60 (4H, m, H-1", H-5"), 6.90 (1H, d  $J = 15.4$  Hz, H-2'), 7.31-7.40 (3H, m, H-3, H-4), 7.52 (2H, m, H-2), 7.64 (1H, d  $J = 15.5$  Hz, H-3').  **$^{13}\text{C NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  24.8 (C-3"), 25.7 og 26.9 (C-2", C-4"), 43.5 og 47.1 (C-1" og C-5"), 117.9 (C-2'), 127.8 (C-2), 128.9 (C-3), 129.5 (C-4), 135.6 (C-1), 142.2 (C-3'), 165.5 (C-1')

**(E)-3-fenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on, 83**



**Metode A:** **24** (0.019 mL, 0.185 mmol), pyrrolidin (0.015 mL, 0.188 mmol) og **1** (88.3 mg, 0.291 mmol) i 4 mL tørr THF ga tittlende produkt **83** (21.9 mg, 0.109 mmol) i 59% som blank olje. **Metode C:** **24** (0.019 mL, 0.186 mmol), pyrrolidin (0.015 mL, 0.188 mmol) og **1** (89.1 mg, 0.297 mmol) i 4 mL tørr THF ga tittlende produkt **83** (22.5 mg, 0.112 mmol) i 60%. Utseende: som blank olje.  $R_f = 0.41$  i EtOAc. **Flashkromatografi:** Gradient eluering startet med DCM:EtOAc (5:1), avsluttet med EtOAc.

**$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  1.55-1.73 (4H, m, H-2", H-3"), 2.60 (4H, dt  $J = 19.7, 6.9$  Hz, H-1", H-4"), 6.73 (1H, d  $J = 15.5$  Hz, H-2'), 7.31-7.38 (3H, m, H-3, H-4), 7.52 (2H, m, H-2), 7.69 (1H, d  $J = 15.5$  Hz, H-3').  **$^{13}\text{C NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$**  24.4 og 26.2 (C-2" og C-3"), 46.1 og 46.8 (C-1" og C-4"), 118.9 (C-2'), 127.8 (C-2), 128.8 (C-3), 129.6 (C-4), 135.6 (C-1), 141.7 (C-3'), 164.7 (C-1')

## Referanser

1. Thomas BF, ElSohly MA. Chapter 2 - Biosynthesis and Pharmacology of Phytocannabinoids and Related Chemical Constituents. I: Thomas BF, ElSohly MA, red. *The Analytical Chemistry of Cannabis*: Elsevier; 2016. s. 27-41.
2. Korkina LG. Phenylpropanoids as naturally occurring antioxidants: from plant defense to human health. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2007;53(1):15-25.
3. Cunico RF, Bedell L. The triisopropylsilyl group as a hydroxyl-protecting function. *The Journal of Organic Chemistry*. 1980;45(23):4797-8.
4. Jones ME. Albrecht Kossel, a biographical sketch. *Yale J Biol Med*. 1953;26(1):80-97.
5. Oakley BR. *Aspergillus nidulans*☆. Reference Module in Life Sciences: Elsevier; 2017.
6. Dwivedi SL, Upadhyaya HD, Chung IM, De Vita P, García-Lara S, Guajardo-Flores D, et al. Exploiting Phenylpropanoid Derivatives to Enhance the Nutraceutical Values of Cereals and Legumes. *Front Plant Sci*. 2016;7:763.
7. Dixon RA, Achnine L, Kota P, Liu C-J, Reddy MSS, Wang L. The phenylpropanoid pathway and plant defence—a genomics perspective. *Molecular Plant Pathology*. 2002;3(5):371-90.
8. Kumar S, Sumner BW, Sumner LW. 7.08 - Modern Plant Metabolomics for the Discovery and Characterization of Natural Products and Their Biosynthetic Genes. I: Liu H-W, Begley TP, red. *Comprehensive Natural Products III*. Oxford: Elsevier; 2020. s. 156-88.
9. El-Seedi HR, Taher EA, Sheikh BY, Anjum S, Saeed A, AlAjmi MF, et al. Chapter 8 - Hydroxycinnamic Acids: Natural Sources, Biosynthesis, Possible Biological Activities, and Roles in Islamic Medicine. I: Atta ur R, red. *Studies in Natural Products Chemistry*. 55: Elsevier; 2018. s. 269-92.
10. Agar OT, Cankaya IIT. Chapter 5 - Analysis of phenylethanoids and their glycosidic derivatives. I: Sanches Silva A, Nabavi SF, Saeedi M, Nabavi SM, red. *Recent Advances in Natural Products Analysis*: Elsevier; 2020. s. 221-54.
11. Ghosh S, Chowdhury S, Sarkar P, Sil PC. Ameliorative role of ferulic acid against diabetes associated oxidative stress induced spleen damage. *Food and Chemical Toxicology*. 2018;118:272-86.
12. Matboli M, Eissa S, Ibrahim D, Hegazy MGA, Imam SS, Habib EK. Caffeic Acid Attenuates Diabetic Kidney Disease via Modulation of Autophagy in a High-Fat Diet/Streptozotocin- Induced Diabetic Rat. *Sci Rep*. 2017;7(1):2263-.
13. Cherng Y-G, Tsai C-C, Chung H-H, Lai Y-W, Kuo S-C, Cheng J-T. Antihyperglycemic Action of Sinapic Acid in Diabetic Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(49):12053-9.
14. Anantharaju PG, Reddy DB, Padukudru MA, Chitturi CMK, Vimalambike MG, Madhunapantula SV. Induction of colon and cervical cancer cell death by cinnamic acid derivatives is mediated through the inhibition of Histone Deacetylases (HDAC). *PLoS One*. 2017;12(11):e0186208-e.
15. Lou Z, Wang H, Rao S, Sun J, Ma C, Li J. p-Coumaric acid kills bacteria through dual damage mechanisms. *Food Control*. 2012;25(2):550-4.



16. Soledade M, Pedras C, Zheng Q. 3.28 - The Chemistry of Arabidopsis thaliana. I: Liu H-W, Mander L, red. Comprehensive Natural Products II. Oxford: Elsevier; 2010. s. 1297-315.
17. Biała W, Jasiński M. The Phenylpropanoid Case – It Is Transport That Matters. *Frontiers in Plant Science*. 2018;9.
18. Borah J. Shikimic acid: A highly prospective molecule in pharmaceutical industry. *Current science*. 2015;109.
19. biovitenskap If. Shikimatveien Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet: Universitet i Oslo; 2013 [oppdatert 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/s/shikimatveien.html>.
20. Mikhailova A, Strygina K, Khlestkina E. The genes determining synthesis of pigments in cotton. *Biological Communications*. 2019;64:133-45.
21. Neelam, Khatkar A, Sharma KK. Phenylpropanoids and its derivatives: biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;60(16):2655-75.
22. Vogt T. Phenylpropanoid Biosynthesis. *Molecular Plant*. 2010;3(1):2-20.
23. Galappathie S, Edwards DJ, Elliott AG, Cooper MA, Palombo EA, Butler MS, et al. Antibacterial Nerol Cinnamates from the Australian Plant *Eremophila longifolia*. *Journal of Natural Products*. 2017;80(4):1178-81.
24. Cabanillas BJ, Le Lamer A-C, Castillo D, Arevalo J, Rojas R, Odonne G, et al. Caffeic Acid Esters and Lignans from *Piper sanguineispicum*. *Journal of Natural Products*. 2010;73(11):1884-90.
25. Information NCFB. 1-Cinnamoylpiperidine: PubChem Compound Summary for CID 764160; 2022 [Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1-Cinnamoylpiperidine>].
26. Zhang S, Neumann H, Beller M. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds by carbonylation reactions. *Chemical Society Reviews*. 2020;49(10):3187-210.
27. Nazir R, Meiling TT, Cywiński PJ, Gryko DT. Synthesis and Optical Properties of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Bearing a Benzofuran Moiety. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2015;4(9):929-35.
28. Knoevenagel E. Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1898;31(3):2596-619.
29. Liu S, Fukuyama T, Sato M, Ryu I. Continuous Microflow Synthesis of Butyl Cinnamate by a Mizoroki–Heck Reaction Using a Low-Viscosity Ionic Liquid as the Recycling Reaction Medium. *Organic Process Research & Development*. 2004;8(3):477-81.
30. García W, Puerto Galvis C, Kouznetsov V. Gd(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed synthesis of geranyl esters for the intramolecular radical cyclization of their epoxides mediated by titanocene(iii). *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2014(5).
31. Mohammadinezhad A, Akhlaghinia B. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Boehmite-NH<sub>2</sub>-CoII NPs: an inexpensive and highly efficient heterogeneous magnetic nanocatalyst for the Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki cross-coupling reactions. *Green Chemistry*. 2017;19(23):5625-41.
32. Schobert R. *Organic Synthesis*. *Org Synth*. 2005;82:140-6.
33. Wang J. *Studies on the Synthesis of Marine Natural Product (-)-Zampanolide and its Analogues*. Wellington: Victoria University of Wellington; 2016.

34. Schobert R, Siegfried S, Gordon GJ. Three-component synthesis of (E)- $\alpha,\beta$ -unsaturated amides of the piperine family. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 2001(19):2393-7.
35. Wang J, Ting SZY, Harvey JE. Preparation of conjugated dienoates with Bestmann ylide: Towards the synthesis of zampanolide and dactyloide using a facile linchpin approach. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015;11:1815-22.
36. Pétursson S. Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry. *Journal of Chemical Education*. 1997;74(11):1297.
37. Corey EJ, Venkateswarlu A. Protection of hydroxyl groups as tert-butyltrimethylsilyl derivatives. *Journal of the American Chemical Society*. 1972;94(17):6190-1.
38. Patschinski P, Zhang C, Zipse H. The Lewis Base-Catalyzed Silylation of Alcohols—A Mechanistic Analysis. *The Journal of Organic Chemistry*. 2014;79(17):8348-57.
39. Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*. 2016;7(2):866-80.
40. Aas Ingvild GEL, Johannessen Sigrid , Nordland Oda Opdahl , Syversen Hedda Tvete Etablering av synteserute for fenylpropanoider via trekomponentsyntese med Bestmann-ylid. [Bacheloroppgave]. Under utgivelse 2021.
41. Nahar L, Sarker SD. Chapter 5 - Application of Computation in Building Dereplicated Phytochemical Libraries. I: Sarker SD, Nahar L, red. *Computational Phytochemistry*: Elsevier; 2018. s. 141-63.
42. Ma D-L, Liu L-J, Lin S, Wang M, Chan DS-H, Leung C-H. Chapter 4 - Recent Advances in the Discovery and Development of Protein-Protein Interaction Modulators by Virtual Screening. I: Ul-Haq Z, Madura JD, red. *Frontiers in Computational Chemistry*: Bentham Science Publishers; 2015. s. 121-57.
43. Vedejs E. The 1979 nobel prize for chemistry. *Science*. 1980;207(4426):42-4.
44. Shi L, Wang W, Wang Y, Huang Y. The first example of a catalytic Wittig-type reaction. Tri-n-butylarsine-catalyzed olefination in the presence of triphenyl phosphite. *The Journal of Organic Chemistry*. 1989;54(9):2027-8.
45. Maryanoff BE, Reitz AB. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chemical Reviews*. 1989;89(4):863-927.
46. Wang Z. Wittig Reaction (Wittig Olefination, Wittig Olefin Synthesis)  
. I: Wang Z, red. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, 3 Volume Set*: Wiley; 2010. s. 3031-7.
47. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology. Oxford: Blackwell Scientific Publications. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
48. Maryanoff BE, Reitz AB, Duhl-Emswiler BA. Stereochemistry of the Wittig reaction. Effect of nucleophilic groups in the phosphonium ylide. *Journal of the American Chemical Society*. 1985;107(1):217-26.
49. Bergelson LD, Barsukov LI, Shemyakin MM. The stereochemistry of the Wittig reaction with non-stabilized and semistabilized ylids. *Tetrahedron*. 1967;23(6):2709-20.
50. Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic Chemistry*. Organic Chemistry. 2. utgave utg. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2012. s. 689-93.
51. Mandal DK. Chapter 8 - Pericyclic reactions 1: Basic stereochemistry. I: Mandal DK, red. *Stereochemistry and Organic Reactions*: Academic Press; 2021. s. 375-419.

52. Robiette R, Richardson J, Aggarwal VK, Harvey JN. Reactivity and Selectivity in the Wittig Reaction: A Computational Study. *Journal of the American Chemical Society*. 2006;128(7):2394-409.
53. Vedejs E, Peterson MJ. Stereochemistry and Mechanism in the Wittig Reaction. *Topics in Stereochemistry* 1994. s. 1-157.
54. Bartlett M. (Triphenylphosphoranylidene)ketene: The Bestmann Ylide. *Synlett*. 2013;24:773-4.
55. Brar A, Unruh DK, Aquino AJ, Krempner C. Lewis acid base chemistry of Bestmann's ylide, Ph<sub>3</sub>PCCO, and its bulkier analogue, (cyclohexyl)<sub>3</sub>PCCO. *Chemical Communications*. 2019;55(24):3513-6.
56. Vedejs E, Fleck TJ. Kinetic (not equilibrium) factors are dominant in Wittig reactions of conjugated ylides. *Journal of the American Chemical Society*. 1989;111(15):5861-71.
57. Robiette R, Richardson J, Aggarwal VK, Harvey JN. On the Origin of High E Selectivity in the Wittig Reaction of Stabilized Ylides: Importance of Dipole–Dipole Interactions. *Journal of the American Chemical Society*. 2005;127(39):13468-9.
58. Klein D. Preparing aldehydes and ketones. *Organic Chemistry*. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2015. s. 940-50.
59. Boeckman RK, Song X, Pero JE. Facile Preparation and Functionalization of Chiral Stabilized Ylides from Common Chiral Auxiliaries Using Triphenylphosphoranylidene ketene (the Bestmann Ylide) and Their Use in Wittig Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*. 2006;71(23):8969-72.
60. Greene T GPW. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Fifth Edition utg. Canada: Wiley & Sons; 2014.
61. Kaburagi Y, Kishi Y. Operationally Simple and Efficient Workup Procedure for TBAF-Mediated Desilylation: Application to Halichondrin Synthesis. *Organic Letters*. 2007;9(4):723-6.
62. Bols M, Pedersen CM. Silyl-protective groups influencing the reactivity and selectivity in glycosylations. *Beilstein journal of organic chemistry*. 2017;13:93-105.
63. Nobujiro S, Naohide T, Sigefumi Y, Takahiko I. Prediction of Structural Effects of Trialkylsilyl Groups on Reactivity toward Nucleophilic Displacement at Silicon. *Chemistry Letters*. 1993;22(10):1807-10.
64. Patschinski P, Zipse H. Leaving Group Effects on the Selectivity of the Silylation of Alcohols: The Reactivity–Selectivity Principle Revisited. *Organic Letters*. 2015;17(13):3318-21.
65. Olusegun-Osoba EO. Strategies Towards the Synthesis of 4-(3-methyl-but-1-enyl)-3,5,3',4'-tetrahydroxystilbene (Arachidin-1) and Resveratrol Analogues. Hertfordshire: University of Hertfordshire; 2016.
66. Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic Chemistry*. Organic Chemistry. 2. utgave utg. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2012. s. 668-71.
67. Holmes RR. Comparison of Phosphorus and Silicon: Hypervalency, Stereochemistry, and Reactivity. *Chemical Reviews*. 1996;96(3):927-50.
68. Vuluga D, Legros J, Crousse B, Bonnet-Delpon D. Fluorous 4-N,N-Dimethylaminopyridine (DMAP) Salts as Simple Recyclable Acylation Catalysts. *Chemistry – A European Journal*. 2010;16(6):1776-9.
69. Chaudhary SK, Hernandez O. 4-dimethylaminopyridine: an efficient and selective catalyst for the silylation of alcohols. *Tetrahedron Letters*. 1979;20(2):99-102.

70. Wang M, Li C, Yin D, Liang X-T. A mild and efficient approach for the deprotection of silyl ethers by sodium periodate. *Tetrahedron Letters*. 2002;43(48):8727-9.
71. Ager DJ, Fleming I, Patel SK. The conjugate addition of a silyl group to enones and its removal with copper(II) bromide: a protecting group for the  $\alpha\beta$ -unsaturation of  $\alpha\beta$ -unsaturated ketones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1981(0):2520-6.
72. Pirrung MC, Fallon L, Zhu J, Lee YR. Photochemically Removable Silyl Protecting Groups. *Journal of the American Chemical Society*. 2001;123(16):3638-43.
73. Zheng X, Gandour RD, Edgar KJ. Probing the Mechanism of TBAF-Catalyzed Deacylation of Cellulose Esters. *Biomacromolecules*. 2013;14(5):1388-94.
74. Hanssen K. *Synthetic Studies Toward Dysoxylactam A* [Masteroppgave]. Trondheim: NTNU; 2021.
75. Bols M, Pedersen CM. Silyl-protective groups influencing the reactivity and selectivity in glycosylations. *Beilstein J Org Chem*. 2017;13:93-105.
76. Cadart T, Koukal P, Kotora M. Enantioselective Allylation of tert-Butyldimethylsilyl-Protected Vanillin and Synthesis of a Lignan Derivative Isolated from *Machilus wangchiana*. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014;2014(34):7556-60.
77. Visintin C, Aliev AE, Riddall D, Baker D, Okuyama M, Hoi PM, et al. Membrane Receptor Probes: Solid-Phase Synthesis of Biotin-Asp-PEG-arvanil Derivatives. *Organic Letters*. 2005;7(9):1699-702.
78. Wood PM, Woo LWL, Thomas MP, Mahon MF, Purohit A, Potter BVL. Aromatase and Dual Aromatase-Steroid Sulfatase Inhibitors from the Letrozole and Vorozole Templates. *ChemMedChem*. 2011;6(8):1423-38.
79. Reichardt C. WT. Empirical Parameters of Solvent Polarity. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry* 2010. s. 425-508.
80. Kappe CO. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. 2004;43(46):6250-84.
81. Hylland KT, Schmidtke IL, Wragg DS, Nova A, Tilset M. Synthesis of substituted (N,C) and (N,C,C) Au(III) complexes: the influence of sterics and electronics on cyclometalation reactions. *Dalton Transactions*. 2022;51(13):5082-97.
82. Prielcel P, Lopez-Sanchez JA. Advantages and Limitations of Microwave Reactors: From Chemical Synthesis to the Catalytic Valorization of Biobased Chemicals. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2019;7(1):3-21.
83. Gawande MB, Shelke SN, Zboril R, Varma RS. Microwave-Assisted Chemistry: Synthetic Applications for Rapid Assembly of Nanomaterials and Organics. *Accounts of Chemical Research*. 2014;47(4):1338-48.
84. Rajak H, Jain D, Dewangan P, Patel V, Agrawal N. Application of Microwaves in Organic Synthesis: Speeding up the Process of Drug Discovery. 2013;1:14-20.
85. Lu Z, Yang S, Liu X, Qin Y, Lu S, Liu Y, et al. Facile synthesis and separation of E/Z isomers of aromatic-substituted tetraphenylethylene for investigating their fluorescent properties via single crystal analysis. *Journal of Materials Chemistry C*. 2019;7(14):4155-63.
86. McConathy J, Owens MJ. Stereochemistry in Drug Action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(2):70-3.
87. Coskun O. Separation techniques: Chromatography. *North Clin Istanb*. 2016;3(2):156-60.

88. Collins W, Lowen N, Blake DJ. Caffeic Acid Esters Are Effective Bactericidal Compounds Against *Paenibacillus* larvae by Altering Intracellular Oxidant and Antioxidant Levels. *Biomolecules*. 2019;9(8).
89. Camerino E, Daniels GC, Wynne JH, Iezzi EB. Synthesis and kinetics of disassembly for silyl-containing ethoxycarbonyls using fluoride ions. *RSC Advances*. 2018;8(4):1884-8.
90. Zhang W, Robins MJ. Removal of silyl protecting groups from hydroxyl functions with ammonium fluoride in methanol. *Tetrahedron Letters*. 1992;33(9):1177-80.
91. Higashibayashi S, Shinko K, Ishizu T, Hashimoto K, Shirahama H, Nakata M. ChemInform Abstract: Selective Deprotection of *t*-Butyldiphenylsilyl Ethers in the Presence of *t*-Butyldimethylsilyl Ethers by Tetrabutylammonium Fluoride, Acetic Acid, and Water. *ChemInform*. 2000;31(49).
92. PubChem Compound Summary for CID 637566, Geraniol [Internet]. 2022. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Geraniol>.
93. Fulmer GR, Miller AJM, Sherden NH, Gottlieb HE, Nudelman A, Stoltz BM, et al. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics*. 2010;29(9):2176-9.
94. Liyana Pathiranage A, Martin L, Osborne M, Meaker K. Esterification, Purification and Identification of Cinnamic Acid Esters. 2018.

# Vedlegg

Vedlegg er lagt ved i separat fil

