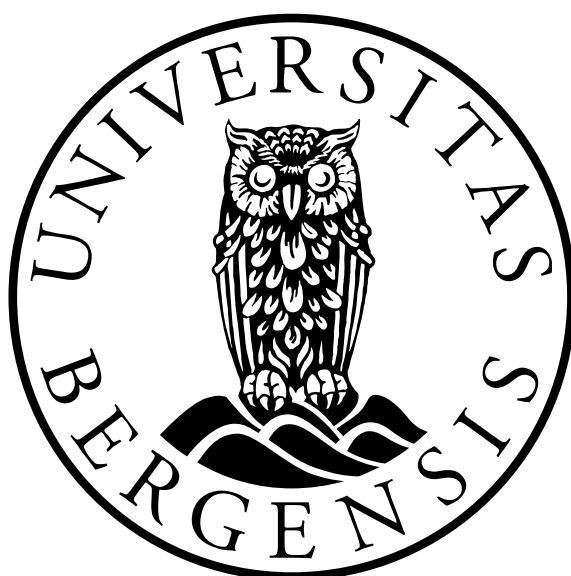


Masteroppgave i organisk kjemi

Undersøkelse og optimalisering av
krysskoblingsmetatase ved hjelp av statistisk
eksperimentelt design og multivariat regresjon



Tone Sæterdal Myhra
Kjemisk Institutt
Universitetet i Bergen
Juni 2008

Forord

Først og fremst vil jeg takke min veileder, Hans-René Bjørsvik, for å ha gitt meg en interessant og spennende oppgave og for god veiledning og oppfølging underveis. Jeg vil dessuten takke resten av gruppen min, Anna, Sarah, Mats og Giovanni for all hjelp og støtte. Jeg vil spesielt takke Dagfinn Sleveland for mange diskusjoner og gode råd.

Takk også til alle mine venner på og utenfor universitetet for å ha gjort studietiden til noen veldig gode år.

Til slutt vil jeg takke mine foreldre og min søster, Kristin, som alltid har støttet meg og som gir meg inspirasjon og oppmuntring når det trengs.

Bergen, juni 2008

Tone Sæterdal Myhra

Sammendrag

Kryssmetatase er en metode for syntetisering av høyere olefiner fra enkle terminale alkener. Utviklingen av nye katalysatorer har ført til et utvidet bruksområde for denne metoden.

Kryssmetatase kan gi tre par produkter, nemlig E/Z-parene av krysskoblingen og to homokoblinger ($R-CH=CH-R'$, $R-CH=CH-R$ og $R'-CH=CH-R'$). Dette prosjektet har undersøkt og forsøkt å optimere denne selektiviteten for krysskoblingsproduktet ved å bruke eksperimentelt design og multivariat dataanalyse. Det ble satt opp et faktorforsøk for krysskoblingsreaksjonen mellom styren og metylakrylat. Hoveyda-Grubbs II ble valgt som katalysator. Ved hjelp av PCA-analyser var det mulig å studere ulike betingelsers innvirkning på resultatet. Undersøkelsene som ble utført viste at de eksperimentelle variablene reaksjonstemperatur, mengde katalysator, mengde av styren, løsemiddelvolum og tilsetningstiden for styren hadde en tydelig effekt på hvor stor mengde av krysskoblingsproduktet som ble dannet. Ut fra disse resultatene var det mulig å lage en modell hvor utbyttet av krysskoblingsprodukt var gitt som en funksjon av de overnevnte variablene. Gyldighetsområdet for modellen ble undersøkt for på denne måten å finne de optimale betingelsene.

Modellen ble så testet ut for andre reaktanter. Styrenbaserte forbindelser med ulike funksjonelle grupper ble benyttet. Dette viste at både steriske og elektroniske effekter spiller inn på reaktantens evne til krysskobling. Spesielt høyt utbytte for krysskoblingsproduktet ble oppnådd ved å bruke 4-metoksystyren (74,1 %).

Det ble også gjort forsøk på å isolere noen av produktene. Her ble det oppnådd isolerte utbytter på mellom 20-30 %.

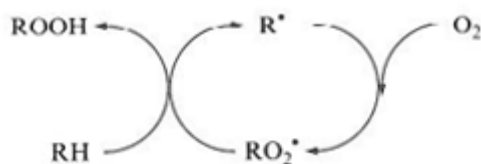
Innhold

1. Introduksjon	1
2. Metode og resultat	6
3. Diskusjon	30
4. Konklusjon	31
5. Eksperimentelt	32
6. Forslag til videre arbeid	40
7. Referanser	41
Appendiks A Kjemikalieliste	
Appendiks B Kvadrattransformerte data	
Appendiks C Modeller	
Appendiks D Spektre og kromatogrammer	

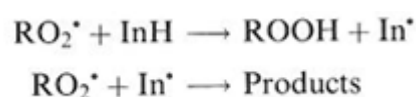
1. Introduksjon

1.1 Antioksidanter

Antioksidanter kan defineres som *enhver forbindelse som selv i små mengder, relativt til mengden av substrater som kan oksideres, hindrer eller forsinker oksideringen av dette substratet*. Substratet kan være nesten alle forbindelser som finnes i mat og i levende vev, inkludert proteiner, lipider, karbohydrater og DNA¹. Begrepet kan brukes om svært mange forbindelser og i mange sammenhenger. Det finnes derfor flere forskjellige definisjoner for antioksidanter. Et stoff kan virke som en antioksidant på flere måter. Oksidasjon av organiske forbindelser skjer ved en kjedereaksjon hvor alkylradikaler og peroksyradikaler veksler på å reagere (**Figur 1.1.1 (b)**). Antioksidanter kan fjerne de aktive formene av oksygen som er involvert i initieringen av en oksidasjon eller bryte den oksidative kjedereaksjonen ved å reagere med peroksyradikaler av fettsyrer og danne stabile antioksidantradikaler som er for lite reaktive til å reagere videre, eller danne nøytrale produkter (**Figur 1.1.1 (b)**)².



(a)



(b)

Figur 1.1.1 Oksidasjon av organiske forbindelser (a) og inhibering av kjedereaksjonen (b).

Radikalreaksjoner kan dessuten initieres av frie radikaler fra mat, forurensing, medisiner, stråling og så videre. Antioksidantene vil også her kunne hemme initieringen eller stoppe radikalreaksjonen². Andre virkemåter for antioksidanter inkluderer konkurrerende binding av oksygen, hemme katalysatoren, stabilisere hydroperoksider osv.

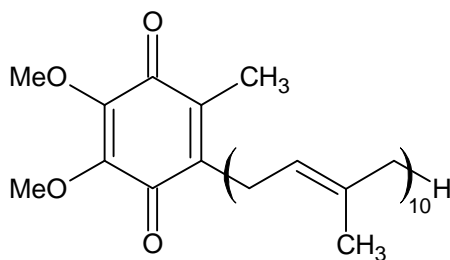
Syntetiske antioksidanter er normalt ansett som relativt ufarlige og er mye brukt i flere produkter bl.a. legemidler, kosmetikk, dyrefor og mat³.

Noen kjente antioksidanter er vitamin E, vitamin C, lycopene og betakaroten (vitamin A).

1.2 Koenzym Q₁₀

Koenzym Q₁₀, eller CoQ₁₀, hører til en gruppe forbindelser kalt ubiquinoner.

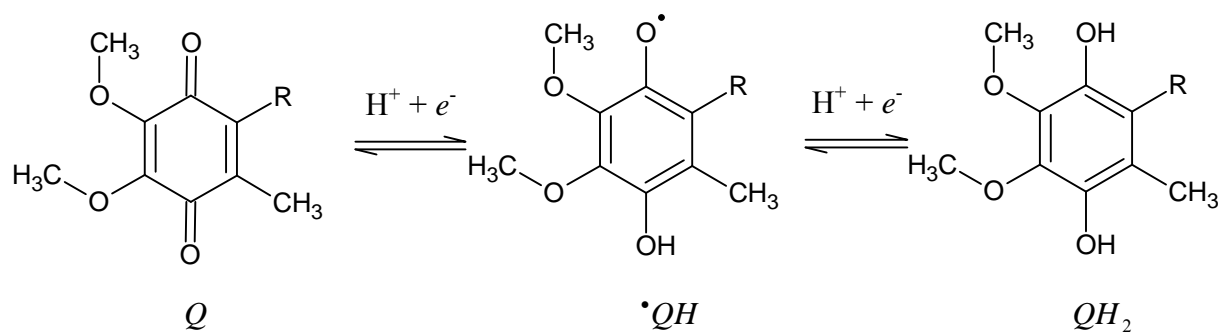
Ubiquinonstrukturen består av en kjerne av benzoquinon (CoQ₀) og en kjede av isoprenenheter. Forskjellen mellom de ulike ubiquinonene er antall isoprenenheter i denne kjeden. Hos dyr er det vanlig med 9 og 10 enheter. I mennesker er det mest av coenzym Q₁₀. Den kjemiske strukturen til CoQ₁₀ er lik den til vitamin K, men fordi den blir produsert i kroppen, regnes det ikke som et vitamin⁴.



Figur 1.2.1 Coenzyme Q₁₀

Koenzym Q₁₀ har en viktig rolle i respirasjonsskjeden i mitokondriene hvor den fungerer som en elektron- og protonbærer. Forbindelsen er derfor essensiell for produksjonen av ATP⁴. Den lange og hydrofobe halen gjør ubiquinonene fettløselige. De er i tillegg små og kan derfor fritt diffundere innen det doble lipidlaget i den innerste membranen i mitokondriene. Her transporterer de reduserende ekvivalenter mellom andre, mindre bevegelige elektronbærere i membranen. Fordi de kan transportere både elektroner og protoner, har de en viktig rolle i koblingen av elektronstrøm til protontransporten⁵. Ubiquinonene finnes særlig i respirasjonsskjeden i mitokondriene, hvor konsentrasjonen er 100 ganger høyere enn andre elektronbærere². Men også andre membraner kan inneholde ubiquinoner. De vil da forekomme i sin reduserte form (se Figur 1.2.2)⁶.

Det er benzoquinonkjernen som er den aktive delen og som er med på å transportere elektroner. Ubiquinoner, *Q*, kan ta imot ett elektron og bli til et semi-quinonradikalet, *•QH*, eller to elektroner og bli til ubiquinol (*QH₂*)⁵. Denne prosessen er vist i Figur 1.2.2.



Figur 1.2.2 Reduksjon av ubiquinon til ubiquinol via et semi-quinonradikal

Det er ubiquinol som er den virkelige antioksidanten og kan stoppe frie radikaler. Den er dermed med på å hemme aldringsprosessen i cellene. Dette skjer ved å redusere C- eller O-sentrerte lipidradikaler eller ved å gjenvinne andre antioksidanter som tokoferol (vitamin E) og askorbat (vitamin C)⁷.

I cellene syntetiseres benzoquinondelen av koenzym Q10 fra aminosyren tyrosin (i noen tilfeller også fra fenylalanin). Aminosyren blir omdannet til 4-hydroksybenzoat gjennom flere steg. Sidekjeden syntetiseres fra acetyl-CoA til farnesyl-PP gjennom en serie av reaksjoner. Farnesyl-PP omdannes så til decaprenyl-PP, som slås sammen med 4hydroksybenzosyre og danner decaprenoyl-4-hydroksybenzoat. Denne forbindelsen går gjennom en ny serie av reaksjoner, og det blir dannet koenzym Q10⁸.

Koenzym Q10 antas å ha mange gode helseeffekter, blant annet for hjertet og respirasjonen, og det er mulig å finne som kosttilskudd. Det er også stor interesse for de medisinske egenskapene til forbindelsen og for muligheten for å bruke koenzym Q10 i legemidler⁸. Det er derfor ønskelig å finne gode synteseveier for forbindelsen, et arbeide som har pågått i mange år⁹. De siste årene er det utviklet flere nye metoder for å syntetisere CoQ10¹⁰⁻¹³.

1.3 Målsetning

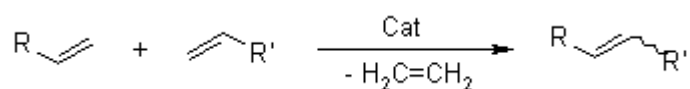
Denne masteroppgaven har vært en del av et større prosjekt hvor det blir gjort forsøk på å syntetisere en antioksidant med en aromatisk kjerne (lignende CoQ0). Arbeidet har tatt utgangspunkt i å utføre krysskoblingsmetatase med styren siden forbindelsen er aromatisk og har en konjugert dobbeltbinding. Målet med oppgaven er å undersøke hvilke betingelser som er optimale for å oppnå mest mulig av krysskoblingsproduktet og minst mulig av homokoblingsproduktene. Dette skal gjøres ved å utføre en multivariat analyse. Ved hjelp av eksperimentell design og prinsipalkomponentanalyse skal det utvikles modeller som beskriver utvalgte variablers påvirkning på utbyttet. Resultatene skal brukes videre til å undersøke hvilken effekt substituent, og da spesielt metoksysubstituent har på hvor stor mengde av krysskoblingsproduktet det er mulig å oppnå. Det vil også gjøres forsøk på å isolere krysskoblingsprodukter.

2. Metode og resultater

2.1 Krysskoblingsmetatase

Olefin metatase¹⁴ ble først oppdaget av kjemikere i industrien på midten av 1950-tallet og har siden vist seg å være en god metode for organisk syntese.

Kryssmetatase er en olefinmetatase av to terminale alkener. Eten blir frigjort under reaksjonen. Dette er en nyttig metode for å syntetisere høyere olefiner fra enkle alkener.



Figur 2.1.1 Kryssmetatase

Kryssmetatase kan gi tre par produkter, nemlig E/Z-parene av krysskoblingen og to homokoblinger (R-CH=CH-R', R-CH=CH-R og R'-CH=CH-R'). En mekanisme for koblingen ble foreslått av Chauvin i 1971¹⁵.

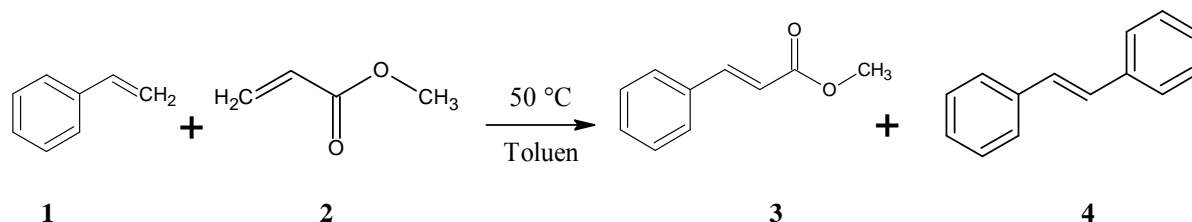
Kryssmetatase har ingen sterke drivkrefter som får reaksjonen til å gå. I tillegg har det vært vanskelig å oppnå høy selektivitet for krysskoblingsproduktet. Utviklingen av nye katalysatorer har ført til et større anvendelsesområde for kryssmetatesen, blant annet kan flere funksjonelle grupper nå benyttes¹⁶.

For å oppnå høyere selektivitet for produktet må man forebygge dannelsen av homokoblingsprodukter. Dette kan gjøres ved å hindre dimeriseringen i å finne sted ved å endre de steriske eller elektroniske forholdene¹⁷. En annen måte er å reversere koblingen i en sekundær metatase. Samtidig må reversering av krysskoblingen unngås¹⁶.

Kryssmetateser med styrener har tidligere blitt undersøkt ved å bruke rutheniumbaserte katalysatorer^{17,18}. I denne oppgaven har brukt Hoveyda-Grubbs II som katalysator. Denne har vist seg å effektiv i vandige løsninger¹⁹.

2.1.1 Syntese av metyl-(2*E*)-3-fenylakrylat

Utgangspunktet for designet er et forsøk som ble utført for å undersøke om det var mulig å utvikle en protokoll for krysskoblingsmetatase-reaksjonen som favoriserer krysskoblingsproduktet og minimerer de to homokoblingsproduktene og om dette var mulig med luft og vann til stede. Metyl-(2*E*)-3-fenylakrylat ble fremstilt ved å tilsette styren (**1**) til en løsning av metylakrylat (**2**) og diklormetan. Det viste seg at katalysatoren ikke var stabil i diklormetan, og reaksjonen ble derfor gjentatt med toluen som løsemiddel. Reaksjonen fikk gå i 24 timer ved 30 °C, og det ble tatt prøver da den siste dråpen av styren var tilsatt og etter 15 min, 30 min og 1 time. Reaksjonen fikk dessuten gå videre ved romtemperatur, og det ble tatt prøver etter 24 og 48 timer. Analyse ved hjelp av GC-MS viste at reaksjonen ga det ønskede produktet (**3**) og et biprodukt (**4**). Homokoblingsproduktet av metylakrylat ble ikke observert.



Figur 2.1.1.1: Syntese av metyl (2*E*)-3-fenylakrylat

Resultatene fra GC-MS viste også at det ble dannet mer av biproduktet enn av sideproduktet. Det ble derfor gjort et nytt forsøk hvor reaksjonen gikk ved høyere temperatur (50 °C, Figur 2.1.1.1) og styren ble tilsatt over en periode på 5 min. Prøver tatt underveis og etter endt reaksjonstid viste at selv om det fremdeles ble dannet mer biprodukt enn produkt, var forholdet mellom dem lavere. Det viste seg også at reaksjonstiden kunne reduseres betydelig (fra 24 timer til 7 timer).

2.2 Multivariat dataanalyse

2.2.1 Eksperimentelt design

For å undersøke hvilken innflytelse forskjellige betingelser har på resultatet av krysskoblingsmetatase av styren og metylakrylat, ble det utført et faktorforsøk²⁰. Denne metoden innebærer at man undersøker hvordan en eller flere responser varierer med forandringer i de eksperimentelle variablene (faktorene eller variablene). I et *komplett faktorforsøk* undersøkes alle kombinasjoner av k faktorer på to nivåer. Antall forsøk i et slikt design blir derfor 2^k forsøk. Alle forsøk blir satt opp i en forsøksplan i en standardrekkefølge²¹. En slik forsøksplan kalles også for en designmatrise.

Ettersom antall forsøk som behøves til et komplett faktorforsøk øker kraftig med antall variabler, er det mulig å i stedet utføre *reduuerte faktorforsøk*. Man får da 2^{k-p} eksperimenter. I et redusert faktorforsøk velges forsøk som er så langt fra hverandre som mulig for på denne måten å oppnå en maksimal variasjon i det eksperimentelle rommet²⁰.

På grunnlag av observasjonene beskrevet i kapittel 2.1.1, samt generell kunnskap om organisk syntese, ble det valgt ut fem ulike betingelser (variabler, tabell 2.2.1.1) som vi ville undersøke nærmere. For hver variabel ble det valgt ut to nivåer, et høyt (+1) og et lavt (-1).

Tabell 2.2.1.1: Variabler og nivåer

Kolonne nr.	Variabler	-1	0	1
1	x_1 Temperatur	40 °C	45 °C	50 °C
2	x_2 Mengde katalysator	1 %	1,5 %	2 %
3	x_3 Mengde styren	0,5 mmol	0,6 mmol	0,7 mmol
4	x_4 Løsemiddelvolum	2 mL	3 mL	4 mL
5	x_5 Tilsettingstid	5 min	60 min	120 min

Disse nivåene kan settes sammen til en serie ulike forsøk. Med fem variabler i to nivåer blir det i utgangspunktet et faktorforsøk med $2^5 = 32$ forsøk. Antall forsøk ble redusert ved å utføre et redusert faktorforsøk med $2^{5-1} = 2^4 = 16$ forsøk. Dette gir et design med oppløsning V, dvs. at hovedeffektene ($x_1 - x_5$) overlapper med firefaktorinteraksjonene ($x_1x_2x_3x_4$ osv.) og tofaktorinteraksjonene (x_1x_2) overlapper med trefaktorinteraksjonene ($x_1x_2x_3$ osv.)²⁰. Det ble

også utført tre kontrollforsøk hvor variablene ble satt til nivå 0, dvs alle variablene var satt til midtverdien i det eksperimentelle rommet. Dette var for å undersøke reproduserbarheten til reaksjonen og om responsflaten er krum, noe som betyr at kvadratiske termer må legges til modellen²¹. Det statistiske eksperimentelle forsøksdesignet som ble benyttet, består av totalt 19 forsøk. Designet med tilhørende responsverdier er vist i tabell 2.2.1.2. Forsøkene ble utført i tilfeldig rekkefølge for å sikre at reproduserbarheten er genuin. De tre kontrollforsøkene ble spredt jevnt utover rekken av forsøk for å unngå at faktorer som f. eks. bedre teknikk skulle påvirke resultatene. Tabell 2.2.1.2 ble lagt inn i Sirius 7.0²² som en matrise hvor kolonnene representerer variabler og responser, og radene representerer eksperimentene (objekt). På denne måten blir det mulig å definere to koordinatsystemer der henholdsvis variabler og objekter utgjør aksene (se kapittel 2.2.2). Alle beregninger ble utført ved hjelp av dette programmet.

Tabell 2.2.1.2: Design og responser

Eksp. No. ^a	Variabler ^b					Responser ^c											
	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	y ₁ ^{1h}	y ₂ ^{1h}	y ₃ ^{1h}	y ₁ ^{2h}	y ₂ ^{2h}	y ₃ ^{2h}	y ₁ ^{5h}	y ₂ ^{5h}	y ₃ ^{5h}	y ₁ ^{7h}	y ₂ ^{7h}	y ₃ ^{7h}
1	-	-	-	-	+	56,4	24,1	19,5	40,1	23,8	36,1	14,8	35,7	49,5	10,7	38,0	51,3
17	0	0	0	0	0	62,1	12,3	25,6	33,5	19,7	46,8	23,6	28,0	48,3	19,3	31,4	49,3
16	+	+	+	+	+	51,8	22,1	26,1	41,4	18,4	40,1	25,0	25,6	49,4	20,0	28,1	51,9
9	-	-	-	+	-	46,1	6,6	47,3	39,0	7,7	53,2	31,4	9,6	58,9	28,0	11,6	60,4
14	+	-	+	+	-	42,0	7,5	50,6	35,4	7,6	57,0	27,4	10,8	61,7	25,5	11,2	63,3
11	-	+	-	+	+	76,2	8,6	15,2	49,7	19,5	30,8	24,3	32,6	43,1	20,2	36,3	43,5
4	+	+	-	-	+	21,3	59,8	18,9	19,0	47,8	33,2	9,0	58,4	32,6	8,3	59,9	31,8
6	+	-	+	-	+	31,0	39,4	29,6	28,1	30,8	41,1	12,5	38,1	49,4	12,1	35,9	52,0
10	+	-	-	+	+	79,6	10,3	10,1	59,4	14,9	25,7	29,4	27,9	42,7	24,0	31,6	44,3
18	0	0	0	0	0	50,3	16,8	32,9	29,1	22,1	48,8	19,6	27,4	53,0	17,4	29,7	52,9
5	-	-	+	-	-	21,3	12,1	66,6	16,0	17,1	66,8	11,1	21,4	67,5	9,6	24,0	66,4
2	-	+	-	-	-	15,9	26,5	57,6	11,8	32,8	55,4	8,8	40,2	51,0	7,5	44,0	48,5
3	+	-	-	-	-	8,4	21,6	70,1	14,8	27,2	58,0	11,8	31,1	57,1	11,2	33,2	55,6
15	-	+	+	+	-	29,8	10,0	60,2	23,9	15,5	60,6	19,2	20,3	60,6	16,4	23,5	60,1
12	+	+	-	+	-	28,2	16,3	55,5	21,9	20,5	57,6	18,2	26,6	55,2	17,0	27,9	55,1
13	-	-	+	+	+	61,1	10,7	28,1	58,9	10,2	30,9	28,9	18,9	52,2	29,2	17,0	53,8
7	-	+	+	-	+	32,7	38,5	28,8	22,8	30,3	46,8	12,6	37,2	50,2	9,5	41,2	49,3
8	+	+	+	-	-	14,4	24,9	60,7	12,6	30,6	56,8	11,4	37,0	51,6	10,3	39,1	50,6
19	0	0	0	0	0	39,1	19,6	41,3	22,2	27,2	50,6	13,9	35,7	50,4	12,9	37,4	49,7

^a Eksperimentene er satt opp i utført rekkefølge.

^b Eksperimentelle variabler: x₁: Temperatur [°C]; x₂: Mengde katalysator [%]; x₃: Mengde styren [mmol]; x₄: Løsemiddelvolum [mL]; x₅: Tilsetningstid [min].

^c Responsvariabler: y₁^{1h-7h}: mengde styren målt ved 1, 2, 5 og 7 timer; y₂^{1h-7h}: mengde krysskoblingsprodukt målt ved 1, 2, 5 og 7 timer; y₃^{1h-7h}: mengde homokoblingsprodukt målt ved 1, 2, 5 og 7 timer.

Det ble først laget en modell for mengden produkt etter 7 timer (Prod 7h). Ved hjelp av Sirius ble det gjort PCA-analyser, og på grunnlag av disse var det mulig å lage en modell hvor mengden produkt etter 7 timer er en funksjon av variablene $x_1 - x_5$.

2.2.2 Prinsipalkomponentanalyse

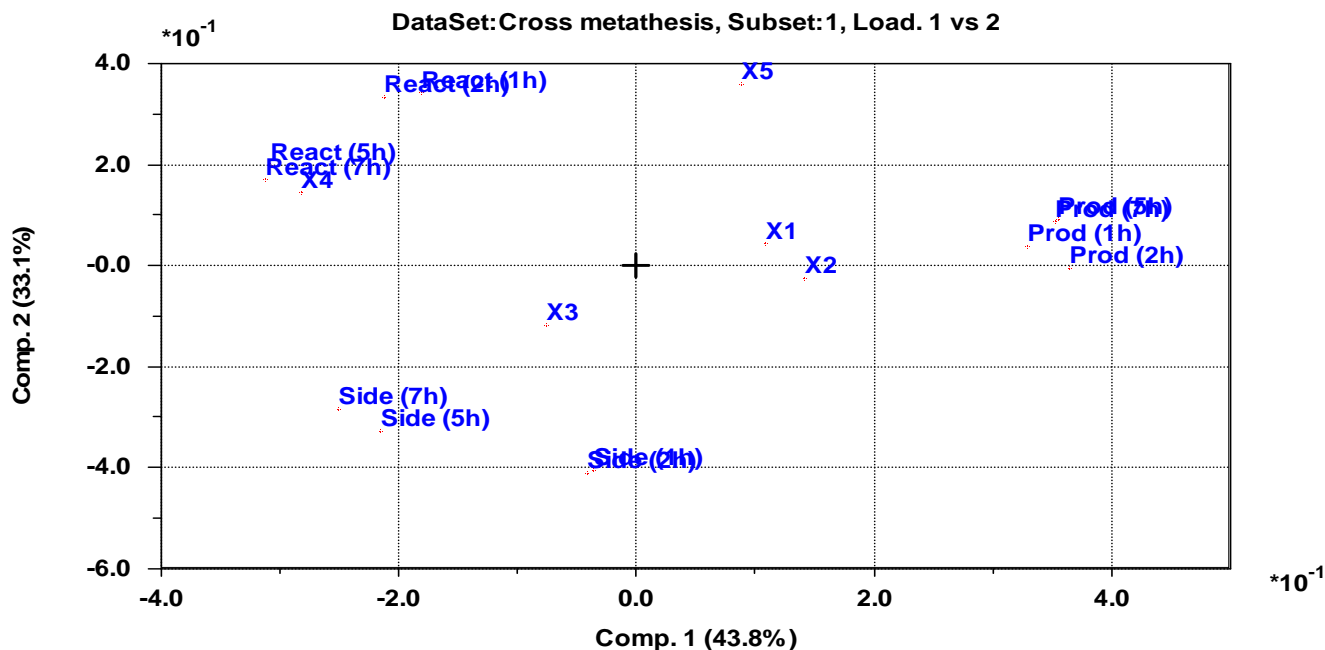
Prinsipalkomponentanalyse er en matematisk metode for å analysere og ekstrahere informasjon fra store datatabeller (matriser)²¹. Målet med metoden er å kunne forklare variasjonen i dataene ved hjelp av så få latente variabler som mulig. De latente variablene kalles prinsipalkomponenter (PC-er). PC-ene er lineærkombinasjoner av de opprinnelige variablene og innehar følgende egenskaper:

1. De er lagt slike at de forklarer mest mulig av variasjonen i dataene
2. De er ortogonale til hverandre og til residualmatrisen

PC-ene er gitt som vektorer av ladninger eller skårer. Ladningene beskriver relasjonen mellom prinsipalkomponenter og de opprinnelige variablene mens skårene beskriver relasjonen mellom prinsipalkomponenter og objektene. Ved å plote ladningene til hver variabel på PC1 og PC2 får vi et bilde som viser sammenhenger mellom variablene. Dette kalles et ladningsplott. På en tilsvarende måte kan man plote skårene på prinsipalkomponentene og få et bilde på sammenhengene mellom objektene. Dette kalles skåreplott. Disse to plottene kan også kombineres og man får da et biplott.

For å tolke disse plottene ser man på avstanden mellom variablene/objektene og vinkelen mellom vektorene som går fra origo og ut til variablene/objektene. En vinkel mellom 0° og 90° indikerer positiv korrelasjon. En vinkel på over 90° viser en negativ korrelasjon. Dersom vinkelen mellom vektorene 90° betyr dette at variablene eller objektene ikke er korrelerte.

Et ladningsplott for variablene fra tabell 2.2.1.2 er gitt i figur 2.2.2.1.



Figur 2.2.2.1 Ladningsplott for variablene i designet.

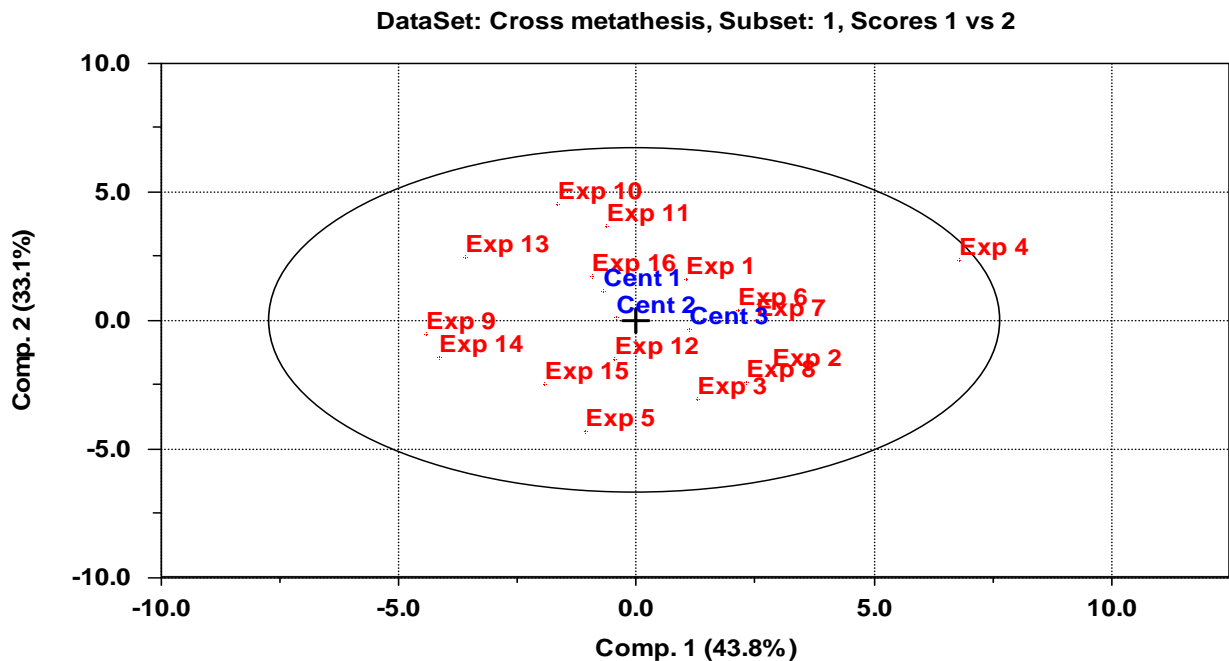
Ladningsplottet viser at responsene for reaktanten, produktet og biproduktet har samlet seg i tre forskjellige grupper.

Variabelen x_4 (løsemiddelvolum) ligger tett opptil gruppen av reaktanter. Dette betyr at mengden av reaktant som reagerer er positivt korrelert med løsemiddelvolumet. Et stort volum av løsemiddel gir lave konsentrasjoner av reaktantene i reaksjonsblandingen og det blir mindre sjans for at disse kan reagere med hverandre eller med substratet. For å minske mengden av ureagert styren/metylakrylat etter endt reaksjonstid, må altså løsemiddelmengden holdes på et lavt nivå.

Variabelen x_5 har høy verdi langs PC2 og er dermed ganske signifikant for responsen. Den er dessuten positivt korrelert med produktet (vinkelen mellom dem er mindre enn 90°), så lenger addisjonstid vil bety mer produkt.

De tre andre variablene, x_1 , x_2 og x_3 , ligger nærmere origo, noe som betyr at disse har litt mindre betydning enn x_4 og x_5 . x_1 og x_2 er positivt korrelert med produktet, så høyere temperatur og større mengder av katalysator vil gi høyere utbytte. x_3 er negativt korrelert med produktet, men positivt korrelert med biproduktet. Et overskudd av styren vil dermed føre til at det blir produsert mer biprodukt, noe som går på bekostning av dannelsen av produktet.

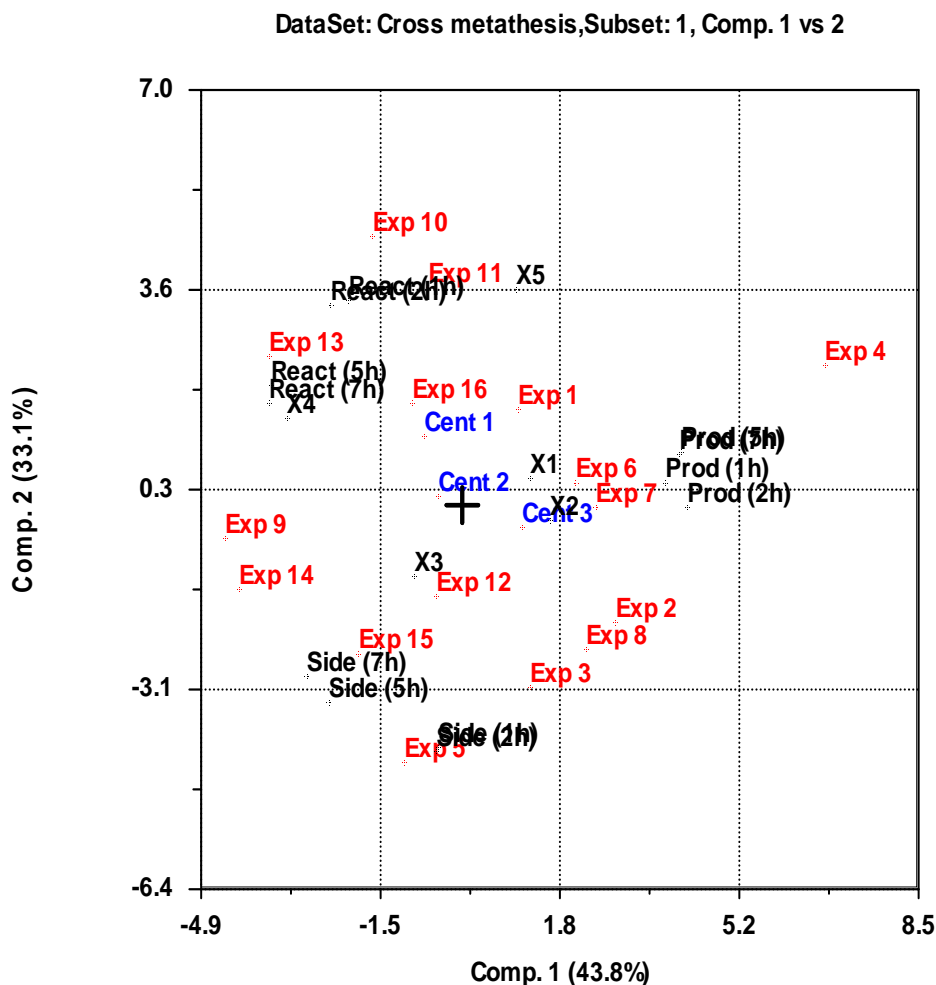
Figur 2.2.2.2 viser et skåreplott for objektene.



Figur 2.2.2.2 Skåreplott for objektene i designet.

Eksperiment 4 (Exp 4) ser ut til å skille seg ut fra resten. Det var også dette forsøket som ga klart best utbytte ved alle målingene, og det skilte seg klart ut fra de andre forsøkene i designet. Dette blir også illustrert ved at Exp 4 har en svært høy verdi langs PC1. De to forsøkene med dårligst utbytte (Exp 14 og Exp 9) har samlet seg i en liten gruppe for seg selv. Senterpunktsforsøkene (Cent 1, 2 og 3) er spredt langs både første og andre prinsipalkomponent. Spredningen er likevel ikke større enn at reproduserbarheten av reaksjonen ser ut til å være god.

Som tidligere nevnt kan man kombinere skåreplott og ladningsplott og få et biplott. Et slikt plott er vist i figur 2.2.2.3.



Figur 2.2.2.3 Biplot som viser sammenhenger mellom objekter og variabler.

Eksperiment nr. 4 ligger langt ute til høyre i diagrammet og er positivt korrelert til gruppen av produkter. Dette indikerer at eksperiment 4 har betingelser som er gunstige for dannelsen av krysskoblingsprodukt. Som nevnt under analysen av skåreplottet er eksperiment 4 det forsøket som ga høyest utbytte av det ønskede produktet. I biplotet er dessuten Exp 9 og Exp 14 plassert på motsatt side av gruppen med produkter. Vinkelen mellom de tilhørende enhetsvektorene er ca 180° , noe som betyr at de er sterkt negativt korrelert. Betingelsene i eksperiment 9 og 14 vil altså gi mindre krysskoblingsprodukt.

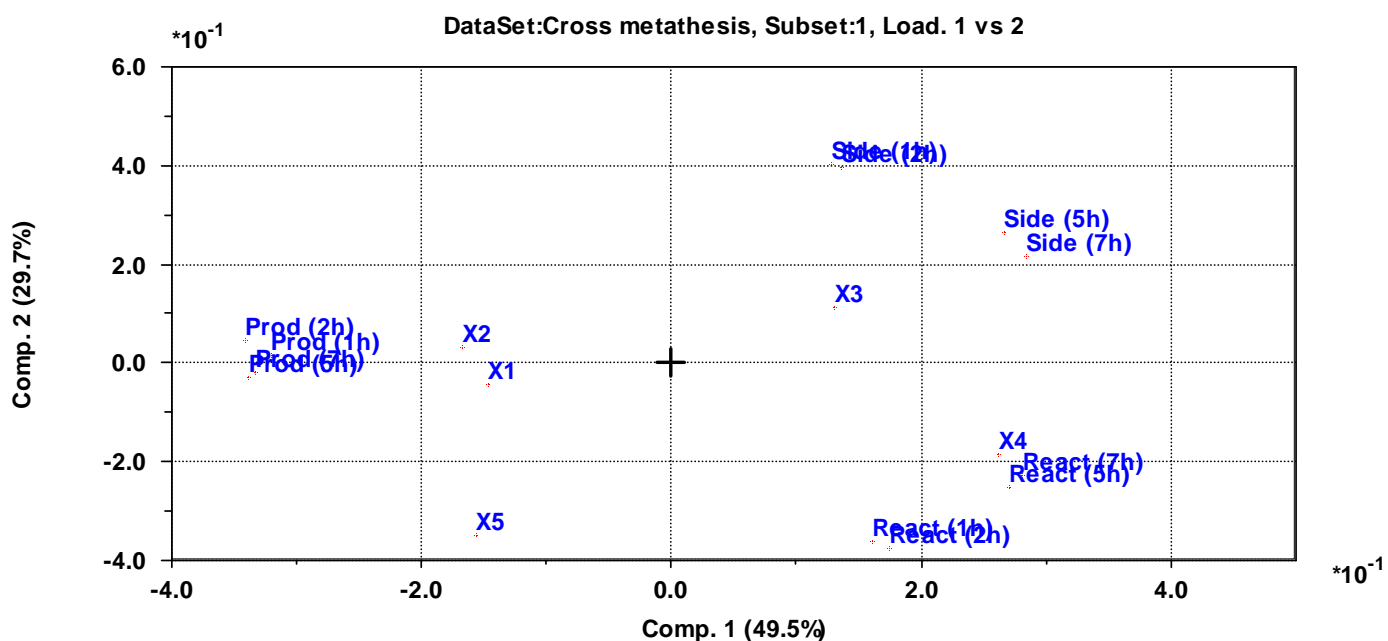
Fra ladningsplottet har vi at mer løsemiddel vil gi mer av ureagert styren ved reaksjonens slutt. Dette vises også i biplotet ved at forsøk hvor løsemiddelvolumet har vært på et høyt nivå er samlet nær gruppen av reaktanter. På samme måte har eksperimentene som er samlet i

nærheten av biproduktgruppen (Side 1h-7h), betingelser som er gunstige for homokobling, for eksempel høyt nivå av tilsatt styren.

Ettersom reaksjonen viste seg å gå ganske raskt, ble det også utført prinsippkomponentanalyse og laget en modell for mengden av produkt etter 1 time (Prod (1h)). Det ble i utgangspunktet laget én modell, og denne ble etter hvert ble modifisert ved å legge til et nytt forsøk og ved å kvadrattransformere responsene i datamatriksen gitt i tabell B.1 (se appendiks B).

Som for den forrige modellen ble det laget et subsett som inneholdt alle objekter bortsett fra senterpunktsforsøkene. Av variablene ble alle effekter og dessuten responsen Produkt (1h) tatt med.

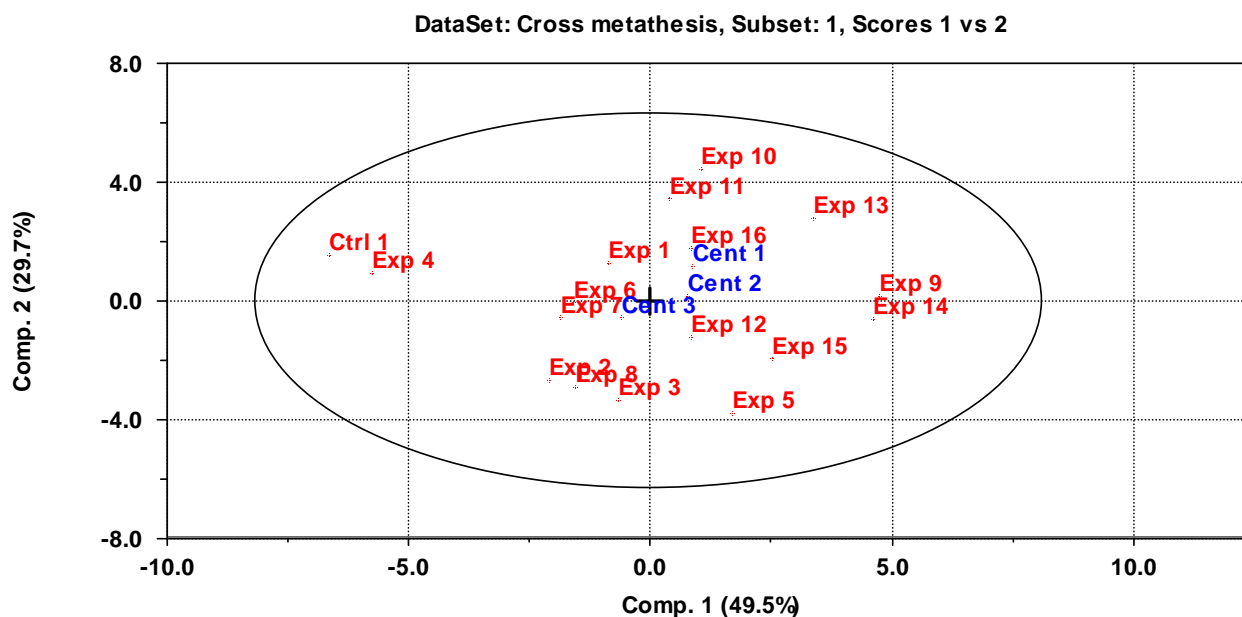
Et ladningsplott for dette datasettet er gitt i figur 2.2.4.2.



Figur 2.2.2.4 Ladningsplott som viser sammenhenger mellom variablene.

Ladningsplottet viser det samme som figur 2.2.2.1, mer løsemiddel (x_4) gir større mengder ureagert styren, krysskobling favoriseres ved høy temperatur (x_1), høye mengder katalysator (x_2) og lang tilsetningstid (x_5), og høyt nivå av mengde styren som tilsettes gir mer av homokoblingsproduktet.

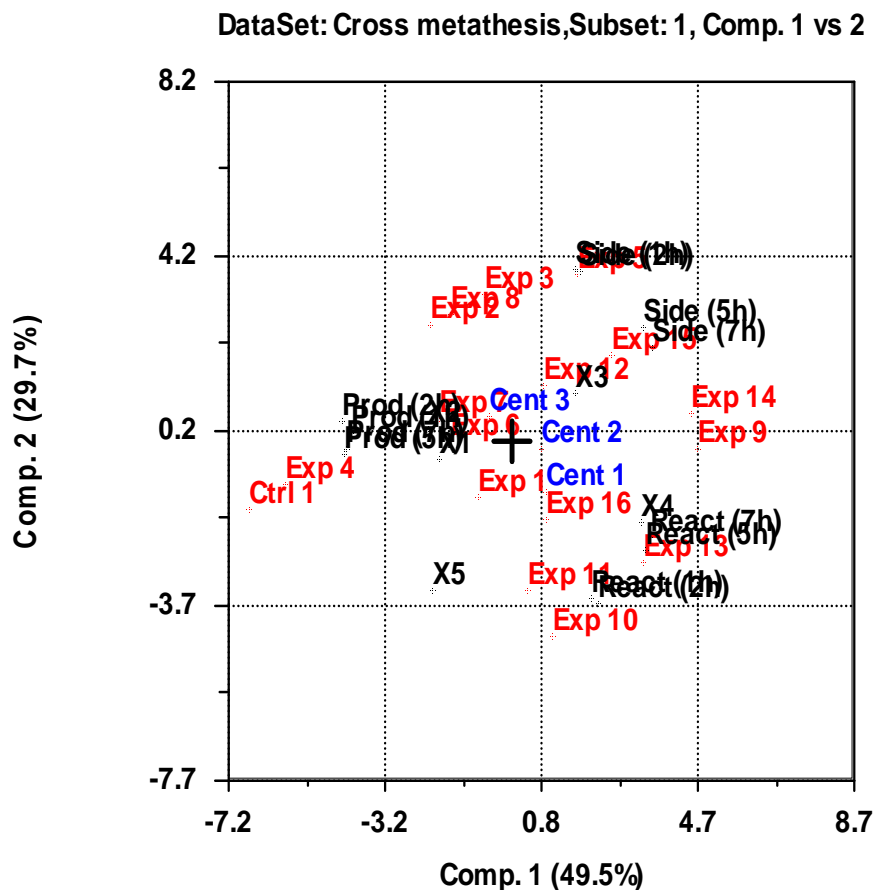
Skåreplottet for datasettet er gitt i figur 2.2.5.2.



Figur 2.2.2.5 Skåreplott som viser sammenhenger mellom objektene.

Også skåreplottet er likt for det vist under prinsipalkomponentanalysen for responsene etter 7 timers reaksjonstid. I tillegg kan vi se at kontrollforsøket (Ctrl 1) som ble utført og inkludert i designet (se kap 2.3), danner en liten gruppe sammen med Exp 4. Dette indikerer at de to forsøkene ga ganske like resultater.

Biplottet er gitt i figur 2.2.2.6.



Figur 2.2.6.2 Biplot for Prod (1h)

Biplottet for dette subsettet ser litt annerledes ut enn biplottet for Prod (7h), men også her er hovedtrekkene de samme. Kontroll eksperimentet (Ctrl 1) som ble gjort og inkludert i designet, har dannet en liten gruppe sammen med eksperiment 4. Kontrollforsøket ga et enda bedre resultat, og har derfor en litt høyere verdi langs PC1.

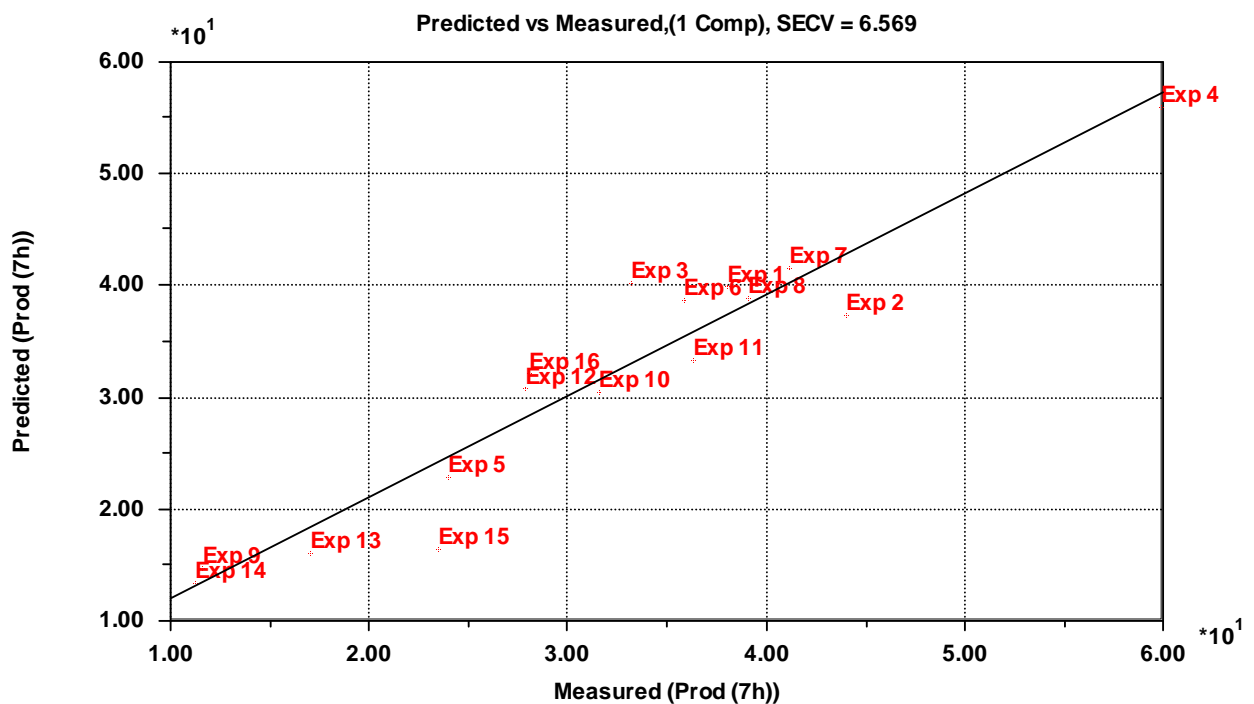
2.2.3 Modeller

For å lage en modell ble det først dannet et subsett som inneholdt alle objekter bortsett fra senterpunktsforsøkene, og alle effekter i tillegg til responsen Produkt (7h). Dette subsettet ble brukt til å lage en råmodell. På denne måten var det mulig å plukke ut de effektene som har størst effekt på utbyttet av reaksjonen. I dette tilfellet var det klart at det kun var hovedeffekter som hadde innvirkning på resultatet. Alle hovedeffektene ble inkludert i modellen. Det ble dermed mulig å lage et nytt subsett som inneholdt kun de signifikante effektene samt

variabelen Prod (7h). Dette subsettet ble så brukt til å lage en ny modell ved hjelp av PLS-regresjon:

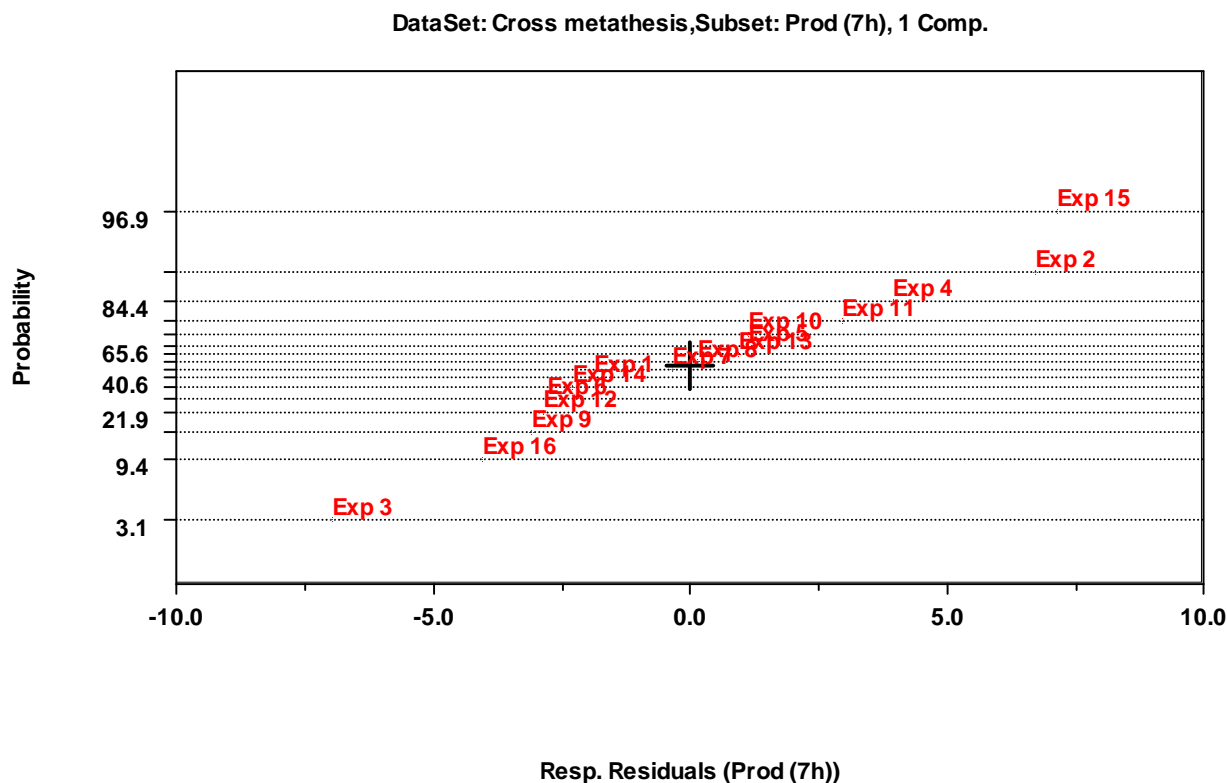
$$Prod(7h) = 31,406 + 3,306x_1 + 4,744x_2 - 3,906x_3 - 8,006x_4 + 4,594x_5$$

Modellen og resultatene fra designet er vist grafisk under. I figur 2.2.3.1 er de målte verdiene plottet mot de verdiene som ble predikert av modellen, og viser modellens tilpasning til de faktiske resultatene. Regresjonen gir $r^2 = 0,906$.



Figur 2.2.3.1 Grafisk framstilling av modellen

For å få en indikasjon på hvor god modellen er, kan man se på residualene. Et normalplott av residualene er gitt i figur 2.2.3.2.



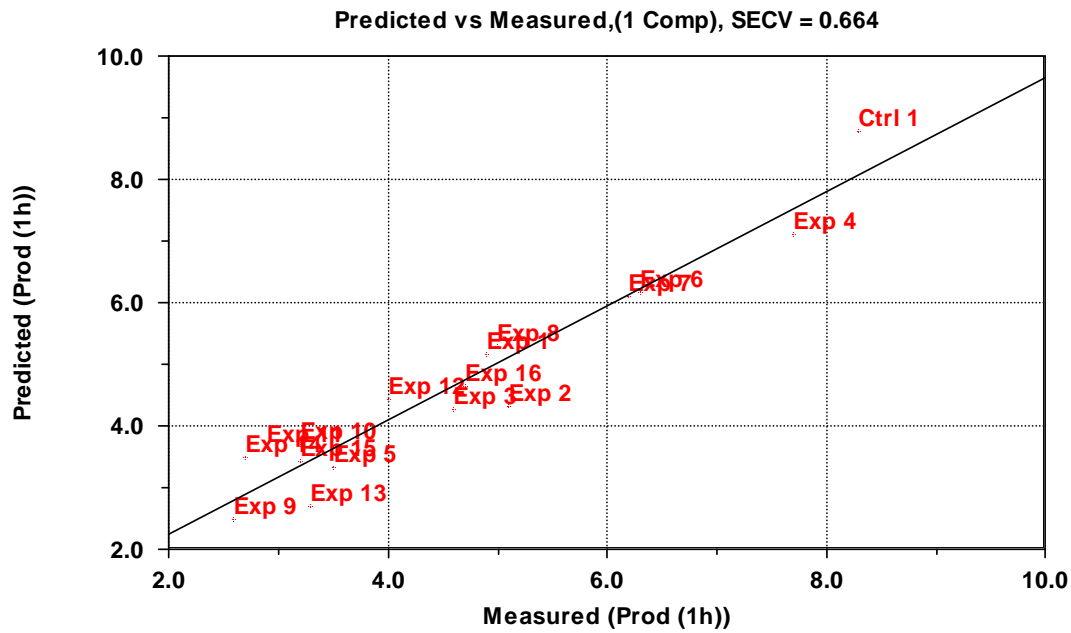
Figur 2.2.3.2 Normalplott av residualene for modell Prod (7h).

For denne modellen ligger residualene fint på en linje, noe som indikerer en god modell.

Tilsvarende subsett ble opprettet for Prod (1h) og en råmodell laget. Denne viste at bare fire av variablene vi undersøkte var signifikante for responsen for krysskoblingsproduktet etter 1 time. Disse var x_1 (temperatur), x_2 (mengde katalysator), x_4 (løsemiddelvolum og x_5 (tilsettingstid). I tillegg viste det seg at interaksjonen mellom x_4 og x_5 (tofaktorinteraksjonen x_4x_5) hadde innvirkning på responsen. Den endelige modellen ble derfor som følger:

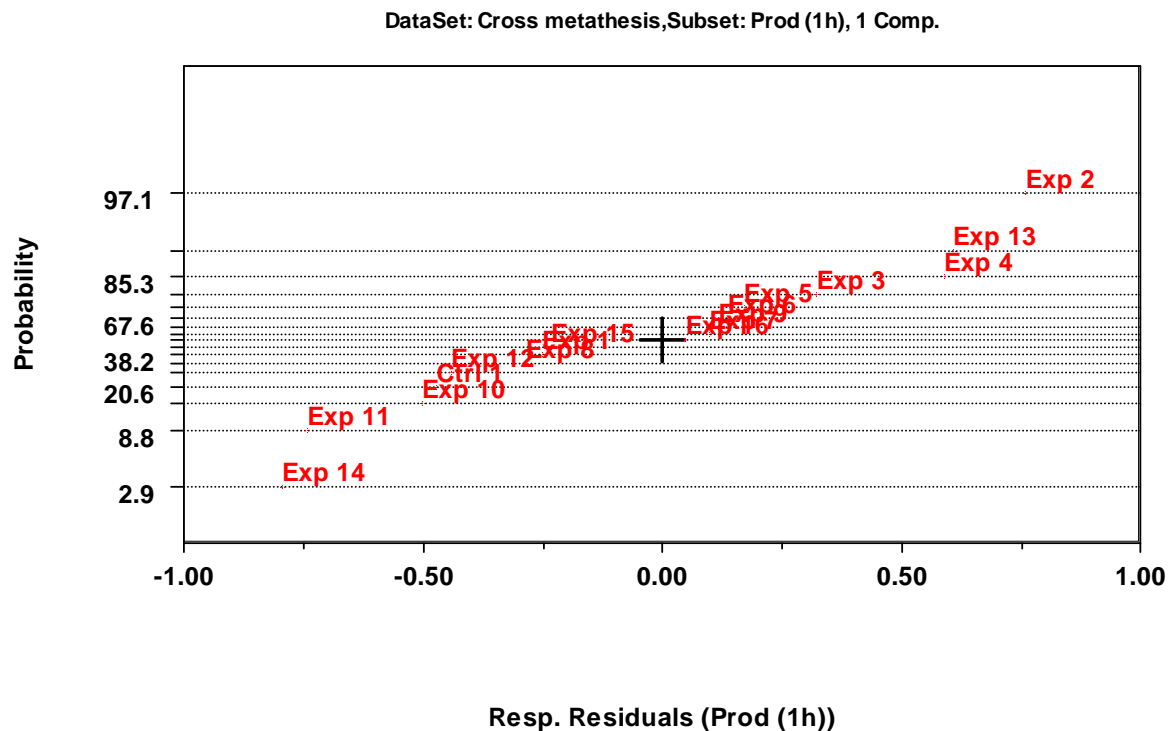
$$Prod(1h) = 4,336 + 0,505x_1 + 0,474x_2 - 0,861x_3 + 0,544x_5 - 0,403x_4x_5$$

Modellen og resultatene er vist grafisk under. I figur 2.2.3.3 viser de målte verdiene plottet mot de verdiene som ble predikert av modellen, og gir modellens tilpasning til de faktiske resultatene. Regresjonen gir $r^2 = 0,926$.



Figur 2.2.3.3 grafisk framstilling av modellen for Prod (1h)

Som for Prod (7h) kan et normalplott av residualene gi en indikasjon på kvaliteten av modellen. Et slikt plott er gitt i (Figur 2.2.3.4).



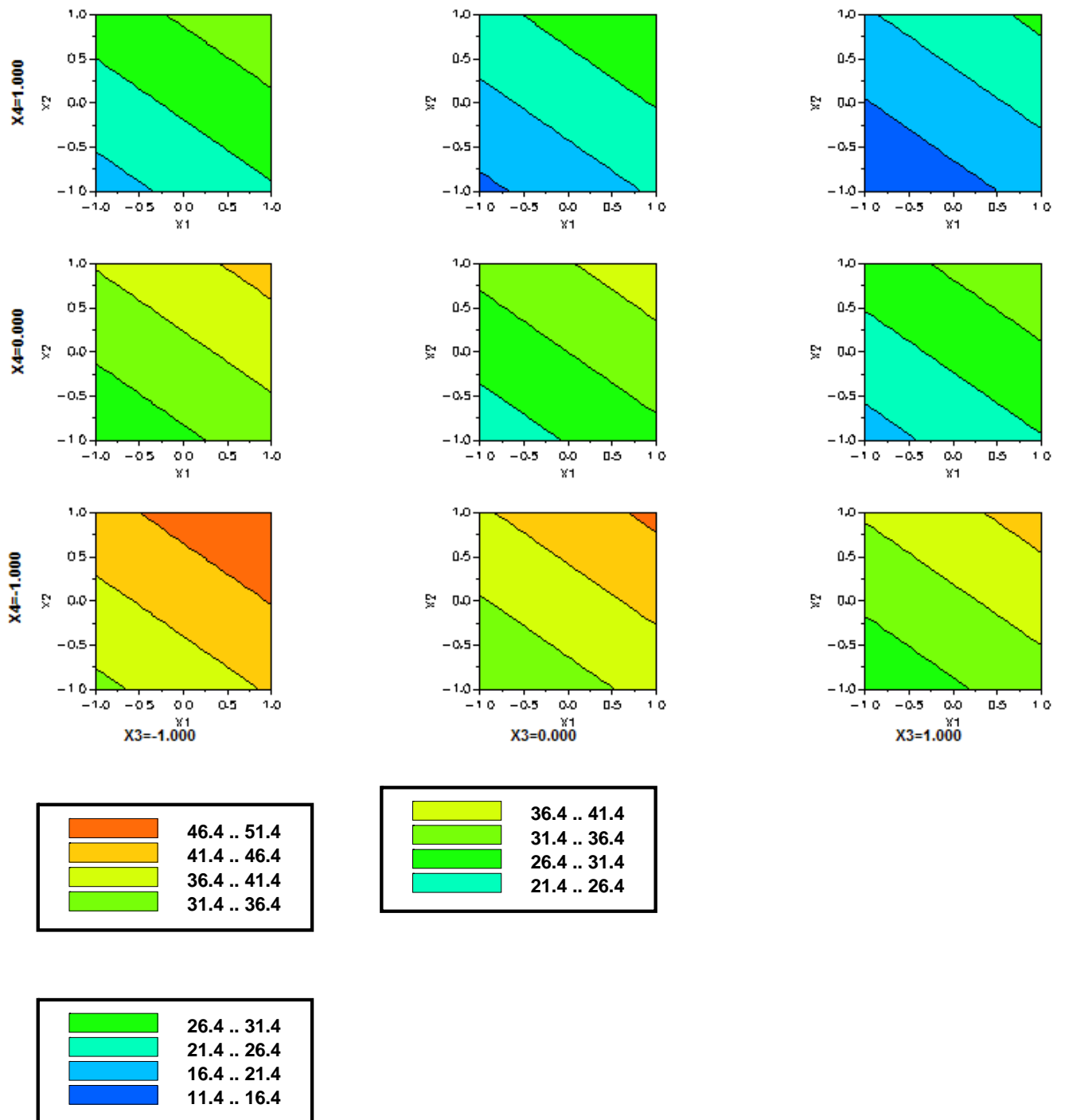
Figur 2.2.3.4 Normalplott av residualene for modell Prod (1h).

Residualene ligger fint på en linje, noe som tyder på at modellen er god.

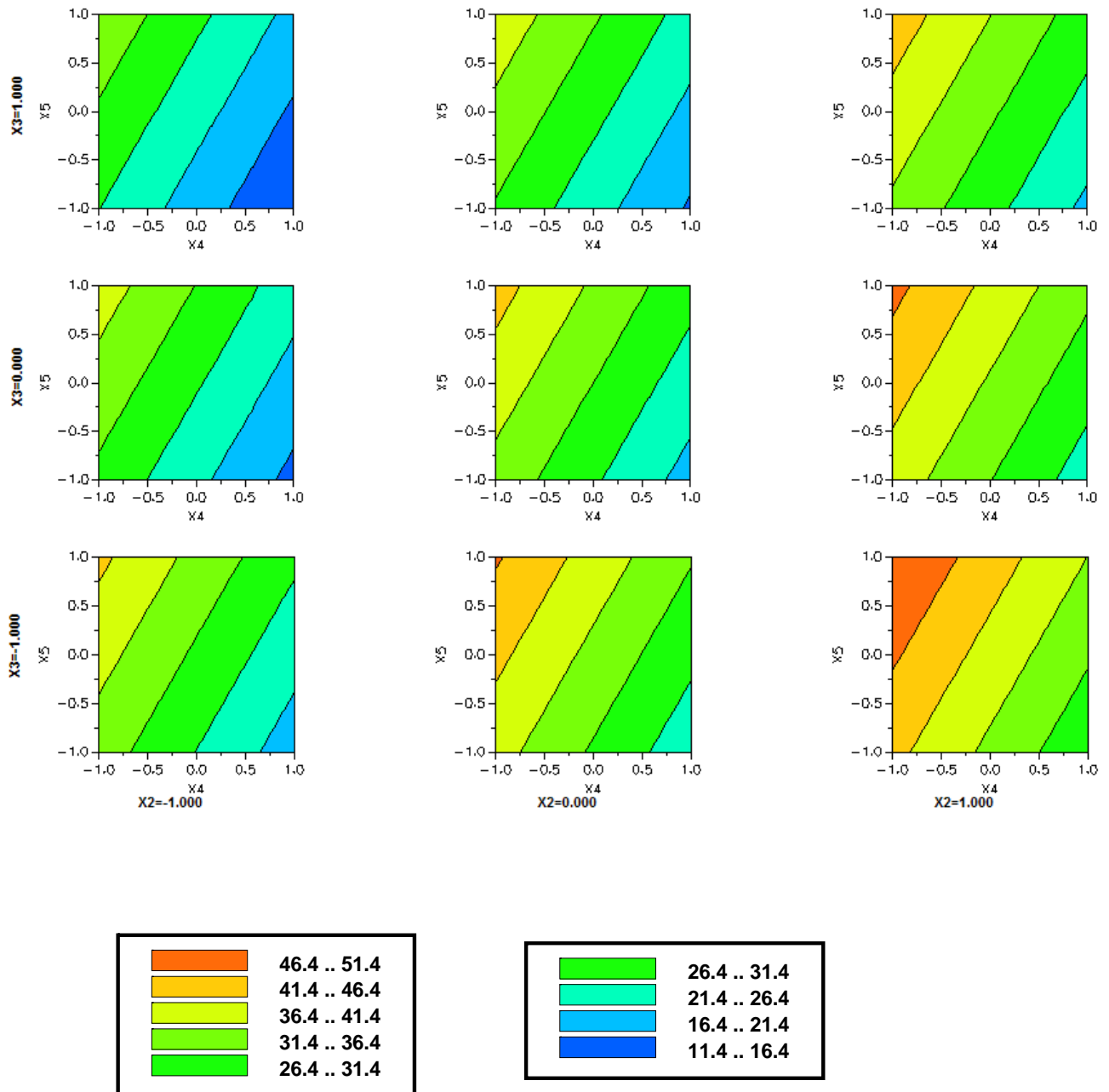
Det ble på dette tidspunktet funnet en svakhet i modellen. Halvparten av prøvene tatt etter 1 time reaksjonstid, har blitt tatt før all styrenet ble tilsatt. For at reaksjonen faktisk skal gå så raskt som 1 time, må tilsetningstiden senkes til under 1 time. Vi benyttet tilsetningstid på 2 timer med tilsynelatende gode resultater. Lenger tilsetningstid, gjør at det dannes mindre av biproduktet. Problemet blir da at selv om utbyttet målt ved hjelp av GC-MS er høyt (f.eks etter ½ time) vil ikke all styrenet være tilsatt på det tidspunktet, slik at utbyttet egentlig er lavere (i vårt tilfelle: etter en halv time viser GC-MS at utbyttet er 91 %, siden bare en tredjedel av styrenet er tilsatt, er det reelle utbyttet på rundt 30 %). Regresjonskoeffisienten til x_5 (tilsetningstid) er 4,594 (se modell Prod (1h)). Ved å bruke nivå -1 for denne variabelen (kort tilsetningstid) vil vi uansett bare miste ca 5 prosent av utbyttet. Det ble derfor bestemt at det skulle forsøkes å kjøre reaksjonen med en tilsetningstid på 45 min (litt under nivå 0) og ta første prøve etter 1 h. På denne måten vil all styrenet være tilsatt når den første prøven tas, og man unngår å bli lurt av resultatene fra GC-MS. Dette så ut til å ha en veldig god effekt på utbyttet av krysskoblingsproduktet. Etter 7 h målte vi et utbytte på 69,5 %, som er det høyeste vi har oppnådd i løpet av dette prosjektet. På grunn av den korte tilsetningstiden vil det i begynnelsen dannes en god del av sideproduktet, men etter hvert som reaksjonen fortsetter minker mengden av biproduktet samtidig som mengden produkt øker. Dette skyldes at katalysatoren etter hvert som det blir mindre styren, angriper biproduktet og danner mer produkt.

2.3 Predikering og testing av modeller

Ut fra modellene kan man predikere y -verdien for hvilke som helst x -verdier i det undersøkte området. Ved regresjonsanalyse er modellen definert kun i det området som variablene utspenner. Dette avgrenser derfor området hvor de predikerte verdiene er gyldige. Predikerte y -verdier som ligger utenfor dette området vil være svært usikre. For å undersøke modellens gyldighetsområde må den testes. Et konturplott som det gitt i figur 2.3.1, indikerer hvor optimumet for reaksjonen ligger. Konturplottene gjelder for modellen Prod (7h).



Figur 2.3.1 Konturplott for variablene x_1 - x_4 .



Figur 2.3.2 Konturplott for variablene x_2 - x_5 .

I dette tilfellet ligger modellens optimum utenfor konturplottet, men plottet nederst til høyre i figuren gir en indikasjon på at høyere nivåer av variablene x_2 (mengde katalysator) og x_5 (tilsetningstid), samt lavere nivåer av x_3 (mengde styren) og x_4 (løsemiddelvolum) vil gi høyere utbytte. Det ble derfor utført flere kontrollforsøk for å undersøke hvor optimumet ligger og om modellen er gyldig for områder utenfor det definert av variablene.

Absoluttverdien av nivåene ble økt med 0,5 for hvert forsøk. De nye nivåene og responsene for utbyttet av krysskoblingsprodukt etter 1 og 7 timer er gitt i tabell 2.3.1.

Tabell 2.3.1 Variabler og responser fra kontrollforsøk

Nivå, x	Variabler					Predikert utbytte, %	Målt utbytte, %
	x ₁ Temp., °C	x ₂ Mengde katalysator, mol%	x ₃ Mengde styren, mmol	x ₄ Løsemiddel- volum, mL	x ₅ Tilsettingstid, min		
$Prod(7h) = 31,406 + 3,306x_1 + 4,744x_2 - 3,906x_3 - 8,006x_4 + 4,594x_5$							
1	50	2	0,5	2	120	56,0	59,9
1,5	52,5	2,25	0,45	1,5	150	68,2	58,3
2	55	2,5	0,4	1	180	80,5	52,7 (5h)
$Prod(1h) = 21,134 + 5,417x_1 + 5,035x_2 - 8,474x_4 + 5,927x_5 - 5,082x_4x_5$							
1	50	2	0,5	2	120	50,1	59,8
1,5	52,5	2,25	0,45	1,5	150	65,0	69,0
2	55	2,5	0,4	1	180	80,0	50,5 (5h)

For denne delen av oppgaven ble en annen modell enn den som er omtalt i kap. 2.2.3 benyttet for prediksjon. Modellen som er oppgitt i tabell 2.3.1 er en modell som ble laget på grunnlag av datamatriksen i tabell 2.2.1.2, men inkludert kontrollforsøket og uten kvadrattransformasjonen av responsene. Denne modellen er oppgitt i appendiks C.

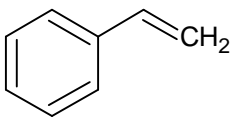
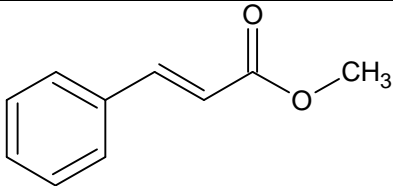
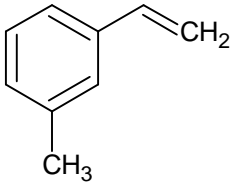
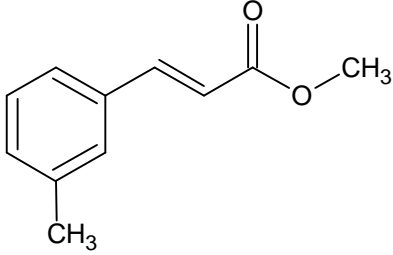
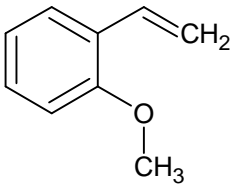
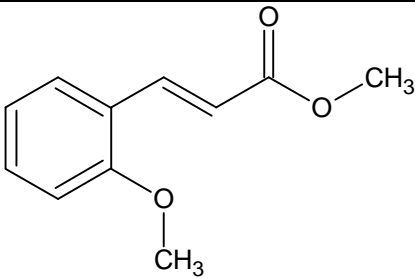
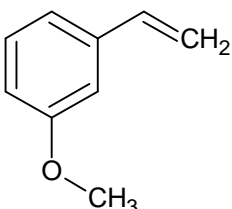
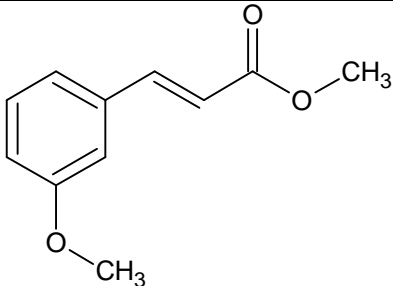
Forsøk med alle betingelser ved nivå |1|, inngikk i designet, og resultatene er hentet derfra. Ettersom resultatet var en del av grunnlaget til modellen var det forventet samsvar mellom predikert og målt utbytte. Dette var også tilfelle. Ved å heve absoluttverdien av nivåene med 0,5 til nivå 1,5, øker det predikerte utbyttet for Prod (7h) til 68,2 %. Målt utbytte for samme nivå er 58,3 %. Også her er det samsvar mellom predikert og målt utbytte. Predikert og målt utbytte for Prod (1h) er henholdsvis 65,0 % og 69 %. Så langt følger resultatene kontutplottene. Høyere nivåer for variablene x₁, x₂ og x₅ og lavere for x₃ og x₄ gir høyere utbytte av krysskoblingsproduktet.

I kontrollforsøket ved nivå |2| ble reaksjonen stoppet etter 5 timer. Likevel ser vi en klar indikasjon på at optimumet er forbigått og at betingelsene har blitt for ekstreme for fortsatt favorisering av krysskoblingsproduktet. Modellen er dermed ikke lenger gyldig.

2.4 Testing av modell med andre reaktanter

For å teste modellen ytterligere og for å undersøke effekten av ulike substituenten på benzenringen, ble det satt i gang en rekke eksperimenter med ulike reaktanter. Felles for dem alle er en benzenring med en konjugert dobbeltbinding (styrenbasis). Reaktanter med metoksygrupper e.l. ble valgt, siden disse ligger nærme CoQ0 i struktur. Forsøkene ble utført under betingelsene som ble funnet mest gunstig ved kontrollforsøk (kap. 2.3). Tilsetningstiden ble satt ned til 45 min (se kap 2.2.3). Resultatene er gitt i tabell 2.4.1.

Tabell 2.4.1: Resultater fra testing av modell med ulike reaktanter

Nr.	Reaktant		Forventet produkt	Utbytte (%) etter 7 timer
	Navn	Struktur		
1	Styren			69,5
2	3-metylstyren			60,9
3	2-vinylanisol			—
4	3-vinylanisol			61,4

5	4-metoxystyren			74,1
6	3,4-dimetoxystyren			57,7
7	2-propenylfenol (cis/trans)			—
8	cis-1-propenyl- 2,4,5-trimetoxy- benzen			—

De fleste reaktantene ga utbytter på 60-70 %, så modellen fungerer ok for forbindelser som ligner styren. For reaktantene med disubstituert dobbeltbinding skjedde ingen reaksjon. Etter 7 timer var det fremdeles kun startmaterialer i løsningen. Dette skyldes mest sannsynlig at metylgruppen på dobbeltbindingen tar for stor plass til at katalysatoren klarer å reagere med den. Det har også vist seg at substituenten i ortoposisjon på benzenringen hindrer katalysatoren i å komme til dobbeltbindingen. For å illustrere dette ble det gjort reaksjoner med reaktantene 2-vinylnisol, 3-vinylnisol og 4-vinylnisol. I førstnevnte er metoksygruppen i ortoposisjon, og her ble det ikke påvist reaksjon. Etter hvert som metoksygruppen beveger seg til meta- og paraposisjon, blir utbyttet større. Som vist i tabell 2.4.1 er utbyttet for 3-vinylnisol 61,4 % og for 4-vinylnisol 74,1 %. Også andre effekter enn de steriske spiller en tydelig rolle for mengden av utbytte. Det høyeste utbyttet som ble

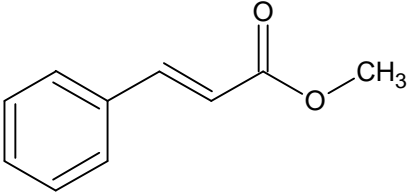
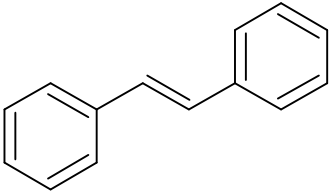
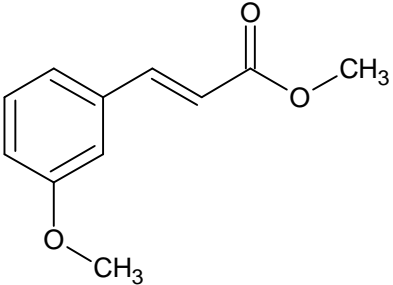
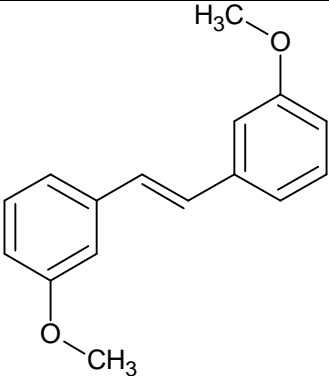
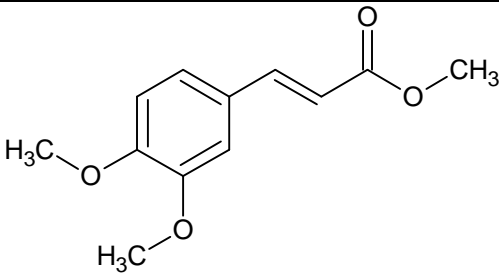
opnådd for styren er 69,9 %. Dersom bare steriske effekter hadde spilt inn, burde utbyttet her være større enn det for 4-vinylnisol.

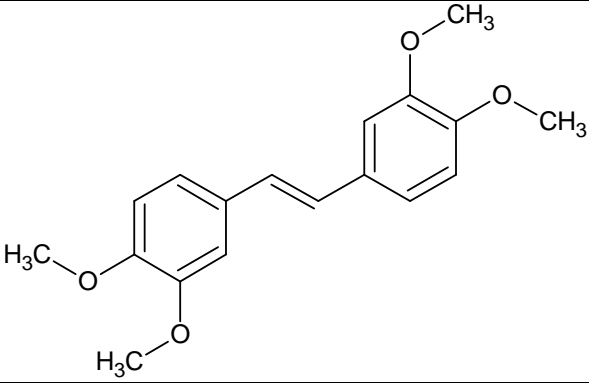
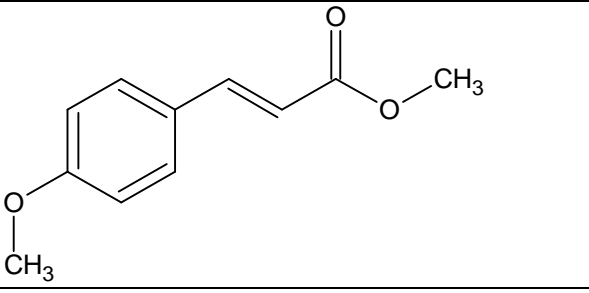
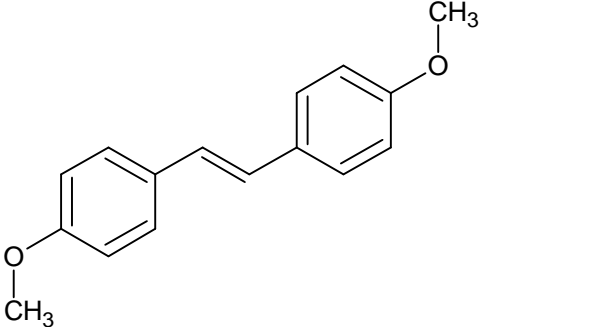
2.5 Isolering av utbytter

For å undersøke reaksjonen nærmere ble det utført en separasjon av stoffene på en 20 mm kolonne fylt med silika. Løsemiddelsystemet var en blanding av heksan og etylacetat (9,3:0,7). Prosessen ble overvåket underveis ved hjelp av TLC. Dette viste at separasjonen var god og tydelig, men med noe overlapp av forbindelsene. Prøveglassene med fraksjonene ble stående et par dager for å dampe bort løsemidlene. Deretter ble det tatt prøver av fraksjonene med overlapp for å finne ut om overlappet var stort nok til at fraksjonen måtte utelukkes. Analyse med GC-MS viste ingen topper for produkt eller biprodukt, selv om tidligere TLC-analyser hadde gitt tydelige utslag på begge. Det ble derfor utført en ny TLC-analyse av tre utvalgte fraksjoner som skulle ha inneholdt produktet. Kun en av disse ga denne gang utslag på TLC. Før elueringen var det en tydelig flekk ved startpunktet. Etter eluering, var det bare en svak skygge der man ville ventet å finne en sterk flekk for produktet. Det var dessuten fremdeles en sterk flekk ved startpunktet og en litt svakere rett over. Ut fra dette er det derfor meget sannsynlig at produktet ikke har tålt å stå så pass lenge og har dekomponert.

Separasjonen ble utført på nytt, og med bedre resultat. Resultatene er gitt i tabell 2.5.1. Det ble deretter gjort flere forsøk for å finne ut hvor mye av de andre produktene det var mulig å isolere. Nye reaksjoner med utvalgte reaktanter ble utført, da det viste seg at heller ikke disse produktene var stabile over lenger tid. Separasjonene ble utført som beskrevet over. Løsemiddelsystemene var en blanding av heksan og etylacetat med et blandingsforhold som ble bestemt ved hjelp av TLC.

Tabell 2.5.1 Resultater fra separasjon

	Forbindelse	Masse, g	Målt utbytte, GC- MS, %	Isolert utbytte, %
Produkt Metyl-(2 <i>E</i>)- fenylakrylat		0,019	65,8	26,1
Biprodukt (<i>E</i>)-1,2-difenyleten		0,0077	29,2	9,5
Produkt		0,0199	60,8	23,0
Biprodukt		0,0107	31,2	9,9
Produkt		0,0253	59,6	25,3

Biprodukt		0,0175	20,1	12,9
Produkt		0,0196	74,1	22,7
Biprodukt		-	12,6	-

De isolerte utbyttene for produktene ligger alle mellom 20-30 %. For biproduktene er ligger isolert utbytte på rundt 10 %. Andre metoder enn den som er brukt her bør benyttes for å oppnå høyere isolert utbytte.

3. Diskusjon

Som nevnt i resultatdelen (kap 2.2.2) viste PCA-analysene at alle de utvalgte betingelsene hadde stor innvirkning på mengden krysskoblingsprodukter som ble produsert. Høye temperaturer, mye katalysator og tilsetning over tid favoriserte som ventet krysskoblingsproduktet. Mengden av løsemiddel var veldig viktig for hvor mye styren som reagerte. Dette er naturlig siden høye konsentrasjoner gir større sjanse for reaksjons. Ved å bruke lavere mengder av styren hindrer man også homokoblingen i å finne sted.

En del av prosjektet har vært å undersøke hvilken effekt substituenten, og deres posisjon på den aromatiske ringen, har hatt på resultatet av krysskoblingen. Undersøkelsene har vist at substituenten i orto-posisjon til den konjugerte dobbeltbindingen hindrer reaksjonen i å finne sted (se kap 2.4). Selv etter lang reaksjonstid viser analyse ved hjelp av GC-MS at det kun er startmaterialer i løsningen. Katalysatoren som har blitt brukt (Hoveyda Grubbs 2. generasjon) er stor og vil trenge plass for å angripe vinylgruppen i styren. Substituenten i orto-posisjon til vinylgruppen kommer på denne måten i veien for katalysatoren. Steriske effekter ser ut til å spille en stor rolle for reaksjonen. Forsøkene har også vist at substituenten på dobbeltbindingen hindrer katalysatoren i å komme til. Startmaterialer hvor dette har vært tilfelle har ikke gitt noen reaksjon. For de sistnevnte tilfellene kan det være interessant å undersøke om det er mulig å gjøre dobbeltbindingen terminal ved å få den til å migrere til enden av kjeden fra den nåværende posisjonen. På denne måten kan man også undersøke om det er mulig å utføre selektiv krysskobling dersom dobbeltbindingen ikke er konjugert.

Metoksygrupper ser ut til å ha en god effekt på reaktiviteten til startmaterialene. Disse ga svært høye utbytter av krysskoblingsproduktene. Det er dermed tydelig at ikke bare steriske effekter, men også elektroniske effekter spiller inn på resultatet.

Oppdagelsen av substituentenes betydning har gitt grunnlag for å tenke nytt når det gjelder krysskobling mellom den aromatiske ringen og sidekjeden. Siden orto-substituenten hindrer kryssmetatesen, kan man se på muligheten av å bruke aromater hvor det er et større antall karbon, for eksempel 1-2, mellom den aromatiske ringen og dobbeltbindingen. På denne måten vil katalysatoren få større plass til å angripe.

4. Konklusjon

Undersøkelsene som ble utført viste at de eksperimentelle variablene reaksjonstemperatur, mengde katalysator, mengde av styren, løsemiddelvolum og tilsettingstiden for styren har en tydelig effekt på hvor stor mengde av krysskoblingsproduktet som blir dannet. Høy temperatur, mye katalysator og lang tilsettingstid favoriserer krysskoblingsproduktet. Lavt løsemiddelvolum hinder at store mengder av startmaterialene forblir ureagert, ettersom høye konsentrasjoner øker sjansen for reaksjon. Underskudd av styren i løsningen fører til mindre mengder av homokoblingsproduktet. Syntesen har en reaksjonstid på 1-2 timer.

Både steriske og elektroniske effekter spiller inn på reaktantens evne til krysskobling. Spesielt høyt utbytte for krysskoblingsproduktet ble oppnådd ved å bruke 4-metoksytyren (74,1 %). Generelt ga reaktanter med metoksygrupper gode utbytter. Unntaket er 2-metoksytyren, hvor metoksygruppen sitter i orto-posisjon til vinylgruppen, og dermed hindrer katalysatoren i å komme til.

Separasjon av utvalgte produkter ga isolerte utbytter på 20-30 %, så bedre metoder for isolering må benyttes.

5. Eksperimentelt

GC-MS

Alle kromatogrammer og spekter ble tatt opp på en HP 5890 II gasskromatograf med en masse-sensitiv detektor (MSD) HP 5971 og kolonne av typen fused silica. Kolonnen er 30 m lang, 0,20 mm i indre diameter og har en 0,25 µm tykk film fra Chrompack, CP-Sil 8 CB low bleed/MS. Helium ble brukt som bæregass. MS-spektrene er rapportert som et gjennomsnittsspekter fra begynnelse til slutt på toppene i kromatogrammene. Dette var for å eliminere "spectral-skewing".

Temperaturprogram for GC

Temperatur i injektor: 250 °C. Ovnstemperatur ved start: 50 °C. Etter 1 minutt stiger temperaturen med 5 °C/minutt til 70 °C, deretter 25 °C/minutt til sluttemperaturen på 300 °C. Temperaturen blir stående her i 5 minutter. Total kjøretid: 19,20 min.

NMR

Alle NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker 400 MHz-instrument (¹H). Kjemiske skift er oppgitt i ppm. Løsemiddelet (kloroform-d, 7,25 ppm) ble brukt som referanse i ¹H-spektre. Splittingsmønstrene til signalene i ¹H-spektrene er oppgitt som: (s) for singlett, (d) for dublett, (t) for triplett, (dd) for dobbel dublett og (m) for multiplett. Spektrene ble databehandlet med Topspin 1.3.

Forberedende syntese av metyl-(2E)-3-fenylakrylat

Eksperimentene ble utført i et åpent system. Reagensene og løsemidlet ble brukt som de kom fra produsentene.

Metylakrylat (0,0043 mL) ble overført til en rundkolbe. Deler av løsemidlet (~1 mL toluen (diklormetan)) ble tilsatt. 0,055 mL styren ble overført til et prøveglass og løst i ~1 mL toluen (diklormetan). 0,0035 g katalysator (Hoveyda Grubbs 2nd generation, 1,2 mol%) ble veid inn og overført til rundkolben. Reaksjonen kjørte ved 30 °C. Styrenløsningen ble så tilsatt over 5-10 min (0 min). Første prøve ble tatt ut da den siste dråpen av styrenløsningen var tilsatt. Prøver: 2-4 dråper av reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom silika ved å bruke diklormetan som eluent og fortynnet med mer diklormetan. Det ble tatt prøver til GC-MS etter: 0 min, 15

min, 30 min og 1 time. Reaksjonen fikk gå videre ved romtemperatur, og det ble tatt nye prøver etter 24 og 48 timer.

Forberedende syntese av metyl-(2E)-3-fenylakrylat

Metylakrylat (0,0043 mL) ble overført til en rundkolbe. Deler av løsemidlet (~1 mL toluen) ble tilsatt. 0,055 mL styren ble overført til et prøveglass og løst i ~1 mL toluen. 0,0033 g katalysator (Hoveyda Grubbs 2nd generation, 1,1 mol%) ble veid inn og overført til rundkolben. Reaksjonen kjørte ved 50 °C. Styrenløsningen ble så tilsatt over 5-10 min. Første prøve ble tatt ut da den siste dråpen av styrenløsningen var tilsatt. Prøver: 2-4 dråper av reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom silika ved å bruke diklormetan som eluent og fortynnet med mer diklormetan. Det ble tatt prøver til GC-MS etter 0, 1 og 24 timer.

Flere løsemiddelsystemer ble prøvd ut ved hjelp av TLC for å finne det systemet som kunne gi best separasjon av stoffene. Valget falt på heksan: EtOAc (9,3:0,7). Produktet ble separert på en kolonne (silika) med dette systemet. Løsemiddelet ble fjernet med rotavapor. Det ble isolert 34,6 % av produktet.

Generell utførelse av syntese av metyl-(2E)-3-fenylakrylat (design)

Eksperimentene ble utført i et åpent system. Reagensene og løsemidlet ble brukt som de kom fra produsentene.

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 50/25 mL rundkolbe og løste dette i deler av løsemiddelmengden. Veide inn rett mengde av katalysatoren (1 mol%, 1,5 mol%, 2 mol%), løste den i litt løsemiddel og tilsatte til rundkolben. Løste riktig mengde styren i 0,6 mL toluen og overførte 0,5 mL av denne løsningen til en mikrosprøyte (nålen tok 0,1 mL). Løsningen ble overført til rundkolben over tid (5 min, 60 min, 120 min). Reaksjonen gikk ved konstant temperatur (40 °C, 45 °C, 50 °C) i 7 timer. Det ble tatt prøver til GC-MS etter 1, 2, 5 og 7 timer. Disse ble tatt på følgende måte: 2-4 dråper av reaksjonsblandingen ble overført til en Pasteur pipette fylt med bomull og silika. Filtrerte ved å bruke diklormetan som eluent til GC-røret var litt over halvfullt. Tilsatte deretter diklormetan til røret til det var nesten fullt.

Spektroskopiske data:

Styren:

GC-MS: m/z (%): 104 (100), 78 (66), 103 (50), 51 (49), 77 (31), 50 (24), 52 (17), 105 (13), 63 (12), 102 (9).

Retensjonstid: 5,91'.

Metyl-(2E)-3-fenylakrylat (produkt):

GC-MS: m/z (%): 131 (100), 103 (60), 162 (51), 77 (40), 161 (26), 51 (22), 102 (16), 50 (9), 63 (6), 91 (5).

Retensjonstid: 10,51'.

NMR: δ_H (400MHz, $CDCl_3$); 3,79 (3 H, s, OCH_3), 6,43 (1 H, d, J 16,14 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$), 7,36 (3 H, m, Ph), 7,50 (2 H, m, Ph), 7,68 (1 H, d, J 16,17 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$).

(E)-1,2-difenyleten (biprodukt):

GC-MS: m/z (%): 180 (100), 179 (100), 165 (48), 89 (17), 152 (14), 76 (14), 51 (13), 102 (10), 77 (10), 63 (9).

Retensjonstid: 12,40'.

Syntese av metyl-(2E)-3-fenylakrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen. Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,104 mL styren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe. Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Syntese av metyl-(2E)-3-(3-metylfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen. Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,12 mL 3-metylstyren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til

rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe. Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

3-metylstyren:

GC-MS: m/z (%): 117 (100), 118 (89), 115 (38), 91 (36), 103 (14), 51 (14), 65 (13), 63 (13), 77 (9), 50 (8).

Retensjonstid: 7,34'.

Metyl-(2E)-3-(3-metylfenyl)akrylat (*produkt*):

GC-MS: m/z (%): 145 (100), 176 (60), 115 (60), 117 (31), 91 (26), 161 (22), 116 (18), 65 (15), 57 (9), 51 (8).

Retensjonstid: 11,13'.

1,1'-(E)-eten-1,2-diylbis(3-metylbenzen) (biprodukt):

GC-MS: m/z (%): 208 (100), 178 (74), 193 (74), 192 (32), 115 (22), 165 (15), 89 (14), 102 (12), 91 (11), 77 (6).

Retensjonstid: 13,41'.

Syntese av metyl-(2E)-3-(3-metoksyfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen.

Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,124 mL 3-metoksystyren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe.

Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

3-metoksystyren

GC-MS: m/z (%): 134 (100), 91 (53), 65 (37), 104 (28), 103 (22), 78 (20), 63 (17), 51 (16), 77 (11), 119 (6).

Retensjonstid: 8,78'.

Metyl-(2E)-3-(3-metoksyfenyl)akrylat (produkt):

GC-MS: m/z (%): 161 (100), 192 (77), 118 (132), 133 (23), 89 (22), 90 (21), 191 (20), 63 (20), 77 (16), 51 (10).

Retensjonstid: 11,98'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$); 3,79 (3 H, s, OCH_3), 3,81 (3 H, s, OCH_3), 6,41 (1 H, d, J 15,81 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$), 6,91 (1 H, m, *Ph*), 7,02 (1 H, m, *Ph*), 7,10 (1 H, m, *Ph*), 7,28 (1 H, t, J 7,95 Hz, *Ph*), 7,28 (4 H, m, *Ph*), 7,64 (1 H, d, J 15,89 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$).

1,1'-(E)-eten-1,2-diylbis(3-metoksybenzen) (biprodukt):

GC-MS: m/z (%): 240 (100), 165 (50), 209 (32), 153 (26), 152 (23), 194 (20), 225 (14), 182 (13), 63 (11), 115 (8).

Retensjonstid: 14,81'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$); 3,84 (6 H, s, $OCH_3 \times 2$), 6,81 (2 H, m, *Ph*), 7,04 (2 H, m, *Ph*), 7,06 (2 H, s, $PhCH=CHPh \times 2$), 7,10 (2 H, m, *Ph*), 7,26 (2 H, t, J 7,91 Hz, *Ph*).

Syntese av metyl-(2E)-3-(2-hydroksyfenyl)-2-metylakrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen.

Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,116 mL 2-propenylfenyl i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe.

Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

2-propenylfenol

GC-MS: m/z (%): 134 (100), 91 (59), 115 (42), 119 (40), 133 (36), 77 (33), 105 (26), 51 (25), 78 (21), 63 (15).

Retensjonstid: 8,86'/9,70'.

Syntese av metyl-(2E)-2-metyl-3-(2,4,5-trimetoksyfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen. Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,174 mL cis-1-propenyl-2,4,5-trimetoksybenzen i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe. Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

cis-1-propenyl-2,4,5-trimetoksybenzen:

GC-MS: m/z (%): 208 (100), 193 (43), 165 (32), 69 (21), 91 (16), 77 (14), 162 (14), 137 (12), 65 (11), 79 (11).

Retensjonstid: 12,07'.

Syntese av metyl-(2E)-3-(2-metoksyfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen. Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,12 mL 2-metoksystyren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe. Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

2-metoksystyren:

GC-MS: m/z (%): 91 (100), 119 (49), 134 (43), 65 (29), 63 (15), 51 (14), 78 (11), 77 (10), 89 (10), 103 (9).

Retensjonstid: 8,71'.

Syntese av metyl-(2E)-3-(4-metoksyfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen. Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,12 mL 4-metoksystyren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe.

Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

4-metoksystyren

GC-MS: m/z (%): 134 (100), 91 (69), 119 (56), 65 (38), 63 (16), 51 (12), 77 (10), 135 (10), 89 (9), 103 (5).

Retensjonstid: 8,89'.

Metyl-(2E)-3-(4-metoksyfenyl)akrylat (produkt):

GC-MS: m/z (%): 161 (100), 192 (70), 133 (30), 89 (19), 134 (15), 63 (15), 118 (14), 90 (13), 51 (7), 103 (6).

Retensjonstid: 12,18'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$); 3,81 (3 H, s, OCH_3), 3,85 (3 H, s, OCH_3), 6,33 (1 H, d, J 16,12 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$), 6,92 (2 H, d, J 8,85 Hz, Ph), 7,49 (2 H, d, J 8,51 Hz, Ph), 7,67 (1 H, d, J 16,21 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$).

1,1'-(E)-eten-1,2-diylbis(4-metoksybenzen) (biprodukt):

GC-MS: m/z (%): 240 (100), 225 (54), 165 (25), 153 (21), 241 (17), 207 (16), 152 (14), 182 (9), 89 (6), 63 (5).

Retensjonstid: 15,02'.

Syntese av metyl-(2E)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)akrylat

Overførte 0,0045 mL metylakrylat til en 25 mL rundkolbe og løste dette i ~0,5 mL toluen.

Veide inn 0,0070 g katalysator og løste dette i ~0,5 mL toluen. Løste 0,12 mL 3,4-dimetoksystyren i 1 mL toluen og overførte 0,5 mL av dette til en mikrosprøyte. Løsningen ble overført til rundkolben over en tidsperiode på 45 min, ved hjelp av en sprøytepumpe.

Reaksjonen gikk ved konstant temperatur i 7 timer. Det ble tatt og analysert prøver som beskrevet i den eksperimentelle beskrivelsen av designet.

Spektroskopiske data:

3,4-dimetoksystyren

GC-MS: m/z (%): 164 (100), 91 (50), 77 (45), 149 (40), 78 (30), 103 (27), 121 (21), 51 (18), 65 (14), 89 (12).

Retensjonstid: 10,38'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$); 3,90 (3 H, s, OCH_3), 3,93 (3 H, s, OCH_3), 5,17 (1 H, dd, J 10,76 Hz, J 0,66 Hz, $PhCH=CH$), 5,63 (1 H, dd, J 17,66 Hz, J 0,66 Hz, $PhCH=CH$), 6,67 (1 H, dd, J 17,60 Hz, J 11,02 Hz, $PhCH=CH$), 6,84 (1 H, d, J 8,18 Hz, Ph), 6,97 (1 H, dd, J 8,17 Hz, J 1,98 Hz, Ph), 6,99 (1 H, d, J 1,98 Hz, Ph).

Metyl-(2E)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)akrylat (produkt):

GC-MS: m/z (%): 222 (100), 191 (54), 77 (24), 51 (24), 91 (22), 147 (20), 119 (17), 207 (19), 164 (13), 133 (11).

Retensjonstid: 13,16'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 3,77 (3 H, s, OCH_3), 3,89 (6 H, s, $OCH_3 \times 2$), 6,29 (1 H, d, J 14,97 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$), 6,84 (1 H, d, J 8,31 Hz, Ph), 7,02 (1 H, d, J 2,01 Hz, Ph), 7,08 (1 H, dd, J 8,31 Hz, J 2,01 Hz, Ph), 7,61 (1 H, d, J 14,97 Hz, $PhCH=CHC(O)OMe$).

1,1'-(E)-eten-1,2-diylbis(3,4-dimetoksybenzen) (biprodukt):

GC-MS: m/z (%): 300 (100), 285 (29), 207 (22), 301 (19), 128 (9), 225 (8), 152 (8), 63 (4), 51 (4), 91 (4). *Sjekk tolkningen!*

Retensjonstid: 17,09'.

NMR: δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 3,92 (6 H, s, $OCH_3 \times 2$), 3,97 (6 H, s, $OCH_3 \times 2$), 6,88 (2 H, d, J 8,18 Hz, Ph), 7,06 (2 H, dd, J 8,01 Hz, J 2,00 Hz, Ph), 7,08 (6 H, d, J 2,02 Hz, Ph), 6,94 (2H, s, $PhCH=CHPh$).

Generell prosedyre for isolering av produkter

Løsemidlet ble fjernet ved hjelp av en rotavapor. En vannpumpe ble brukt for å tørke råproduktet. Dette ble så løst i diklormetan og overført til et prøveglass med kjent vekt.

Diklormetan ble dampet bort med nitrogen, og råproduktet veid. For å isolere stoffene ble det brukt en 20 mm kolonne fylt med silika. Løsemiddelsystemet ble valgt på grunnlag av TLC-analyser. I alle tilfellene ble det brukt en blanding av heksan og etylacetat (se beskrivelse av prosedyrer for blandingsforhold). Råproduktet ble igjen løst i diklormetan og deretter tilsatt silika tilsvarende to ganger massen til råproduktet. Diklormetan ble dampet bort på rotavapor, slik at råproduktet kunne tilsettes kolonnen som et fast stoff blandet med silika. Det ble ikke brukt nitrogen eller trykk under kjøringen av kolonnen. TLC-analyser ble utført underveis for å overvåke isoleringen. Fraksjonene som inneholdt de samme stoffene ble så samlet og overført til en rundkolbe med kjent vekt. Løsemidlene ble fjernet ved hjelp av rotavapor. De rene stoffene ble tørket ved hjelp av en vannpumpe til kontant vekt. NMR ble brukt for å identifisere de isolerte stoffene.

Multivariat dataanalyse

Alle beregninger ble utført ved hjelp av Sirius 7.0. Instruksjoner er gitt i Hands-on software tutorials: FOOD og METAL, som ble gitt ut som dataøvelser i kurset KJEM 225 Planlegging av eksperiment og analyse av flervariable data.

6. Forslag til videre arbeid

Designet og analysene som er utført har vist at mange av antagelsene som ble gjort om betingelsene for reaksjonen i forkant av prosjektet har vært korrekte, og har gitt gode indikasjoner på hvilken retning videre studier bør gå. Prosjektet har vært et såkalt ”screening” forsøk for å undersøke hvilke forhold som påvirker reaksjonen og hvordan man kan oppnå mest mulig krysskoblingsprodukt på bekostning av homokoblingsproduktene. Resultatene fra prosjektet har pekt på hvilke forhold som er signifikante, og designet som er brukt kan bygges videre på og gjøres bedre tilpasset for å finne de beste vilkårene for reaksjonen.

Undersøkelsene om substituentenes innvirkning på reaktiviteten til de styrenbaserte reaktantene har gitt viktig informasjon om synteseveien til en ny antioksidant. Det at substituenten i orto-posisjon til vinylgruppen hindrer reaksjonen i å finne sted betyr at man må se nærmere på rekkefølgen av steg som inngår i antioksidantsyntesen. Et annet alternativt som kan være interessant å undersøke, er om de samme oppmuntrende resultatene kan oppnås dersom dobbeltbindingen flyttes noen karbon lengre bort fra den aromatiske ringen. På denne måten vil katalysatoren få større plass å arbeide på.

Typen av substituenten på den aromatiske ringen, og ikke minst deres plassering i forhold til vinylgruppen har vist seg svært viktig for resultatet av reaksjonen. Spesielt metoksygrupper ser ut til å ha en positiv effekt. Her bør det gjøres flere undersøkelser på hva som styrer reaksjonen i favør av krysskoblingsproduktet.

Ved å bruke kolonne fylt med silika for isolering av krysskoblingsproduktene ble det oppnådd isolerte utbytter mellom 20-30 %. Løsemiddelsystemet bestod av heksan og etylacetat i ulike blandingsforhold. Her bør det undersøkes om det finnes bedre metoder for isolering av produktene. Dette vil være svært viktig for mulighetene til å bruke krysskoblingsproduktene videre.

Flere av homokoblingsproduktene oppnådd under prosjektet er interessante for nærmere studier. Designet kan også brukes til å finne gode synteseveier og betingelser for dannelse av disse forbindelsene.

7. Referanser

- (1) Cadenas, E.; Packer, L. *Handbook of antioxidants*; Marcel Dekker: New York, 2002.
- (2) Denisov, E. T.; Afanas'ev, I. B. *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*; Taylor & Francis: Boca Raton, Fla., 2005.
- (3) Sanhueza, J.; Nieto, S.; Valenzuela, A. *JAOCS* **2000**, *77*, 933-936.
- (4) Bhagavan, H. N.; Chopra, R. K. *Free Radical Research* **2006**, *40*, 445-453.
- (5) Nelson, D. L.; Lehninger, A. L.; Cox, M. M.; Lehninger, A. L. *Lehninger principles of biochemistry*; Freeman: New York, 2005.
- (6) Poderoso, J. J. *Free Radical Biology & Medicine* **1998**, *26*, 925-935.
- (7) Afri, M.; Ehrenberg, B.; Talmon, Y.; Schmidt, J.; Cohen, Y.; Frimer, A. A. *Chemistry and Physics of Lipids* **2004**, *131*, 107-121.
- (8) Ernster, L.; Dallner, G. *Biochimica et Biophysica Acta* **1995**, *1271*, 195-204.
- (9) Lipshutz, B. H.; Bulow, G.; Lowe, R. F.; Stevens, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5512-5513.
- (10) Lipshutz, B. H.; Mollard, P.; Pfeiffer, S. S.; Chrisman, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14282-14283.
- (11) Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Berl, V.; Schein, K.; Wetterich, F. *Organic Letters* **2005**, *7*, 4095-4097.
- (12) Yu, X.-J.; Chen, F.-E.; Dai, H.-F.; Chen, X.-X.; Kuang, Y.-Y.; Xie, B. *Helvetica Chimica Acta* **2005**, *88*, 2575-2581.
- (13) Dai, H.-F.; Chen, F.-E.; Yu, X.-J. *Helvetica Chimica Acta* **2006**, *89*, 1317-1321.
- (14) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- (15) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed* **2003**, *42*, 1900-1923.
- (16) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (17) Grubbs, R. H. *Handbook of metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- (18) Chatterjee, A. K.; Toste, F. D.; Choi, T.-L.; Grubbs, R. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *634-637*.
- (19) Binder, J. B.; Blank, J. J.; Raines, R. T. *Organic Letters* **2007**.
- (20) Box, G. E. P.; Hunter, J. S.; Hunter, W. G. *Statistics for experimenters: design, innovation, and discovery*; Wiley-Interscience: Hoboken, N.J., 2005.
- (21) Nortvedt, R. *Anvendelse av kjemometri innen forskning og industri*; Tidsskriftforlaget Kjemi: [Oslo], 1996.
- (22) *SIRIUS 7.0 Hands-on software tutorials*.

Appendiks A

Kjemikalieliste

Navn	Formel	Renhet	Merke
Styren	$C_6H_5CH=CH_2$	$\geq 99 \%$	Aldrich
Metylakrylat	$CH_2=CHCOOCH_3$	99 %	Aldrich
3-metylstyrene	$CH_3C_6H_4CH=CH_2$	99 %	Aldrich
2-metoksystyren	$C_6H_4(OCH_3)CHCH_2$	98 %	Aldrich
3-metoksystyren	$C_6H_4(OCH_3)CHCH_2$	97 %	Aldrich
4-metoksystyren	$C_6H_4(OCH_3)CHCH_2$	97 %	Aldrich
2-propenylfenol (cis/trans)	$CH_3CH=CHC_6H_4OH,$	98 %	Aldrich
cis-1-propenyl-2,4,5-trimetoksybenzen	$(CH_3O)_3C_6H_2CH=CHCH_3$	70 %	Aldrich
3,4-dimetoksystyren	$(CH_3O)_2C_6H_3CH=CH_2$	technical grade	Aldrich
Hoveyda-Grubbs II	$C_{31}H_{38}Cl_2N_2ORu$	—	Aldrich
Toluen	$C_6H_5CH_3$	$\geq 99,7$	Aldrich

Appendiks B

Tabell B.1 Kvadrattransformerte responser

Eksp. No. ¹	Variabler ²					Responser ³											
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	y_1^{1h}	y_2^{1h}	y_3^{1h}	y_1^{2h}	y_2^{2h}	y_3^{2h}	y_1^{5h}	y_2^{5h}	y_3^{5h}	y_1^{7h}	y_2^{7h}	y_3^{7h}
1	-	-	-	-	+	7,5	4,9	4,4	6,3	4,9	6	3,8	6	7	3,3	6,2	7,2
17	0	0	0	0	0	4	5,1	7,6	3,4	5,7	7,4	3	6,3	7,1	2,7	6,6	7
16	+	+	+	+	+	2,9	4,6	8,4	3,8	5,2	7,6	3,4	5,6	7,6	3,3	5,8	7,5
9	-	-	-	+	-	4,6	7,7	4,3	4,4	6,9	5,8	3	7,6	5,7	2,9	7,7	5,6
14	+	-	+	+	-	4,6	3,5	8,2	4	4,1	8,2	3,3	4,6	8,2	3,1	4,9	8,1
11	-	+	-	+	+	5,6	6,3	5,4	5,3	5,5	6,4	3,5	6,2	7	3,5	6	7,2
4	+	+	-	-	+	5,7	6,2	5,4	4,8	5,5	6,8	3,5	6,1	7,1	3,1	6,4	7
6	+	-	+	-	+	3,8	5	7,8	3,5	5,5	7,5	3,4	6,1	7,2	3,2	6,3	7,1
10	+	-	-	+	+	6,8	2,6	6,9	6,2	2,8	7,3	5,6	3,1	7,7	5,3	3,4	7,8
18	0	0	0	0	0	8,9	3,2	3,2	7,7	3,9	5,1	5,4	5,3	6,5	4,9	5,6	6,7
5	-	-	+	-	-	8,7	2,9	3,9	7	4,4	5,5	4,9	5,7	6,6	4,5	6	6,6
2	-	+	-	-	-	5,3	4	7,4	4,7	4,5	7,6	4,3	5,2	7,4	4,1	5,3	7,4
3	+	-	-	-	-	7,8	3,3	5,3	7,7	3,2	5,6	5,4	4,3	7,2	5,4	4,1	7,3
15	-	+	+	+	-	6,5	2,7	7,1	5,9	2,8	7,5	5,2	3,3	7,9	5	3,3	8
12	+	+	-	+	-	5,5	3,2	7,8	4,9	3,9	7,8	4,4	4,5	7,8	4	4,8	7,8
13	-	-	+	+	+	7,2	4,7	5,1	6,4	4,3	6,3	5	5,1	7	4,5	5,3	7,2
7	-	+	+	-	+	7,9	3,5	5,1	5,8	4,4	6,8	4,9	5,3	6,9	4,4	5,6	7
8	+	+	+	-	-	7,1	4,1	5,7	5,4	4,7	7	4,4	5,2	7,3	4,2	5,4	7,3
19	0	0	0	0	0	6,3	4,4	6,4	4,7	5,2	7,1	3,7	6	7,1	3,6	6,1	7
Ctrl 1	+1,5	+1,5	-1,5	-1,5	+1,5	4,4	8,3	3,4	4,3	7,5	5	3,2	7,7	5,6	2,7	7,6	5,8

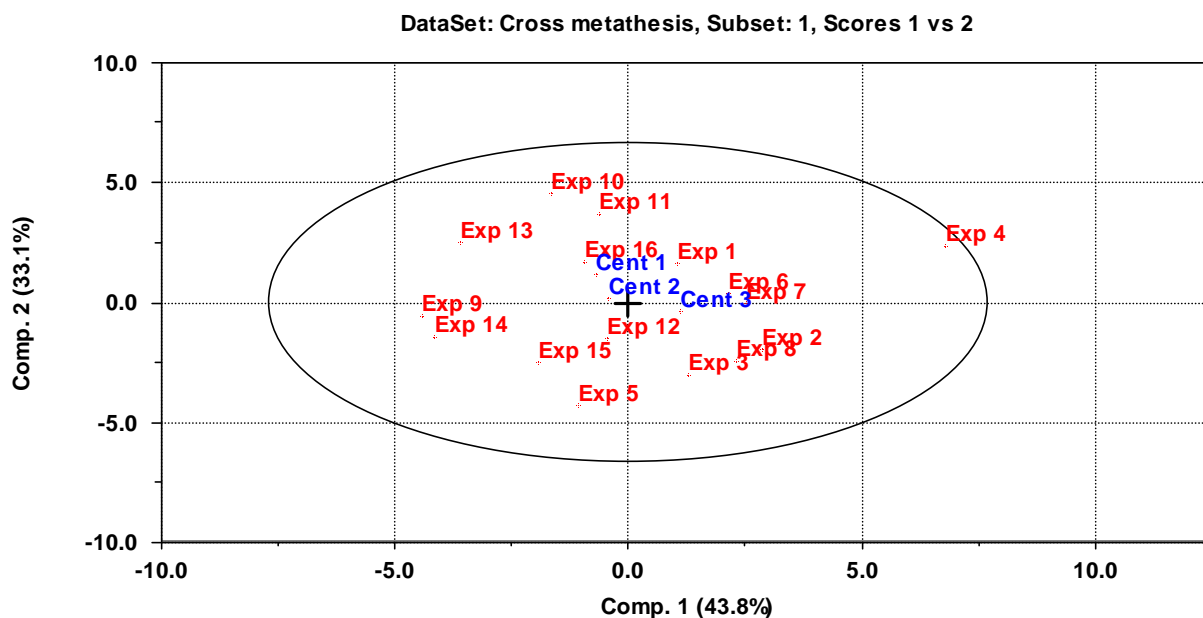
¹ Eksperimentene er satt opp i utført rekkefølge.

² Eksperimentelle variabler: x_1 : Temperatur [°C]; x_2 : Mengde katalysator [%]; x_3 : Mengde styren [mmol]; x_4 : Løsemiddelvolum [mL]; x_5 : Tilsetningstid [min].

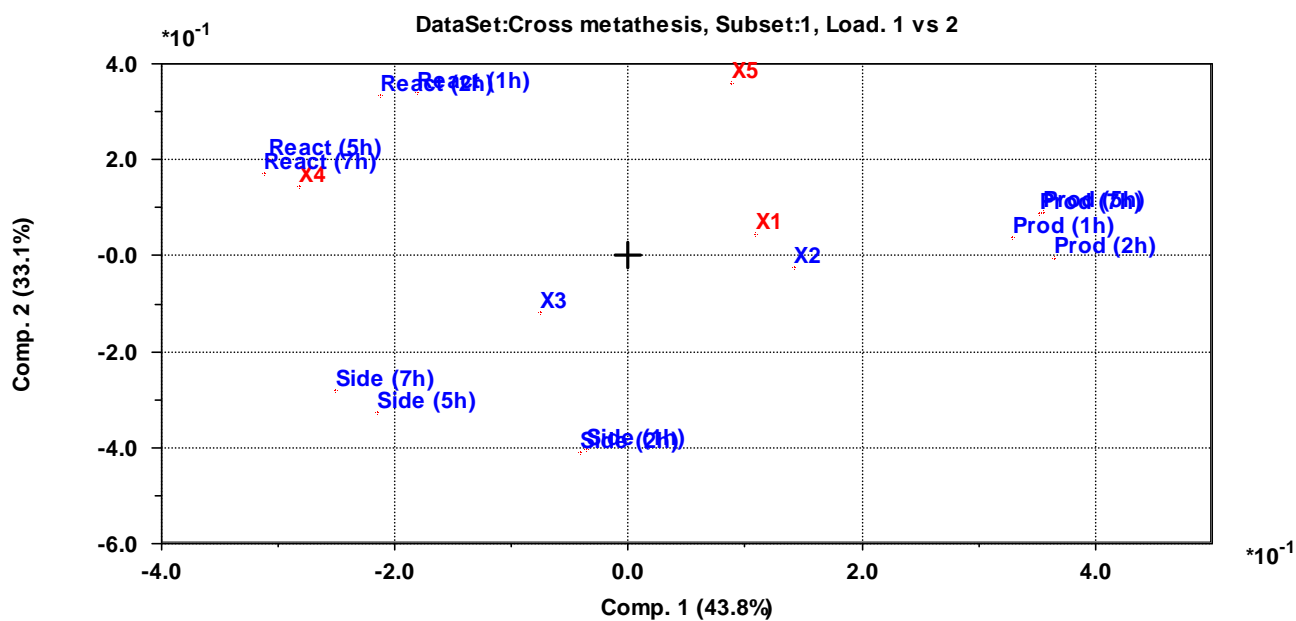
³ Responsvariabler: y_1^{1h-7h} : mengde styren målt ved 1, 2, 5 og 7 timer; y_2^{1h-7h} : mengde krysskoblingsprodukt målt ved 1, 2, 5 og 7 timer; y_3^{1h-7h} : mengde homokoblingsprodukt målt ved 1, 2, 5 og 7 timer.

Appendiks C

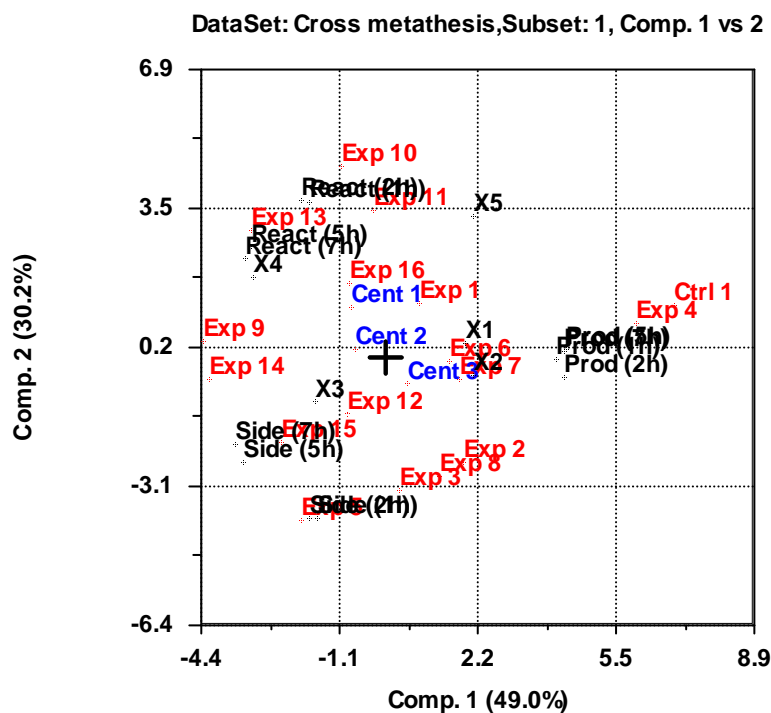
Modell Prod (1h) uten kontrollforsøk



Skåreplott

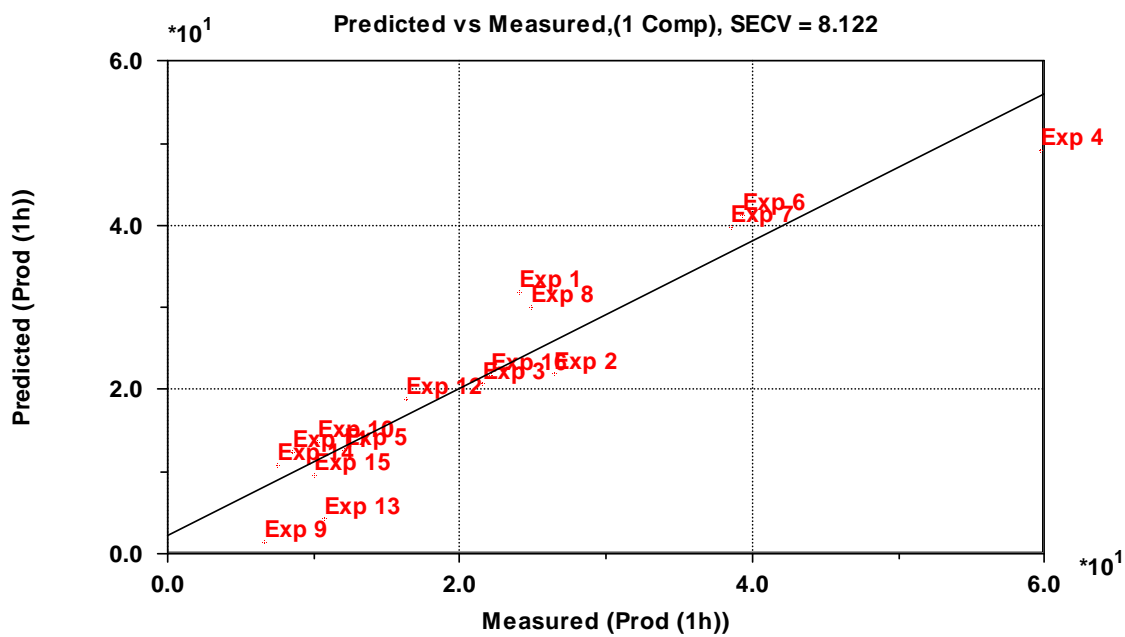


Ladningsplott



Biplott

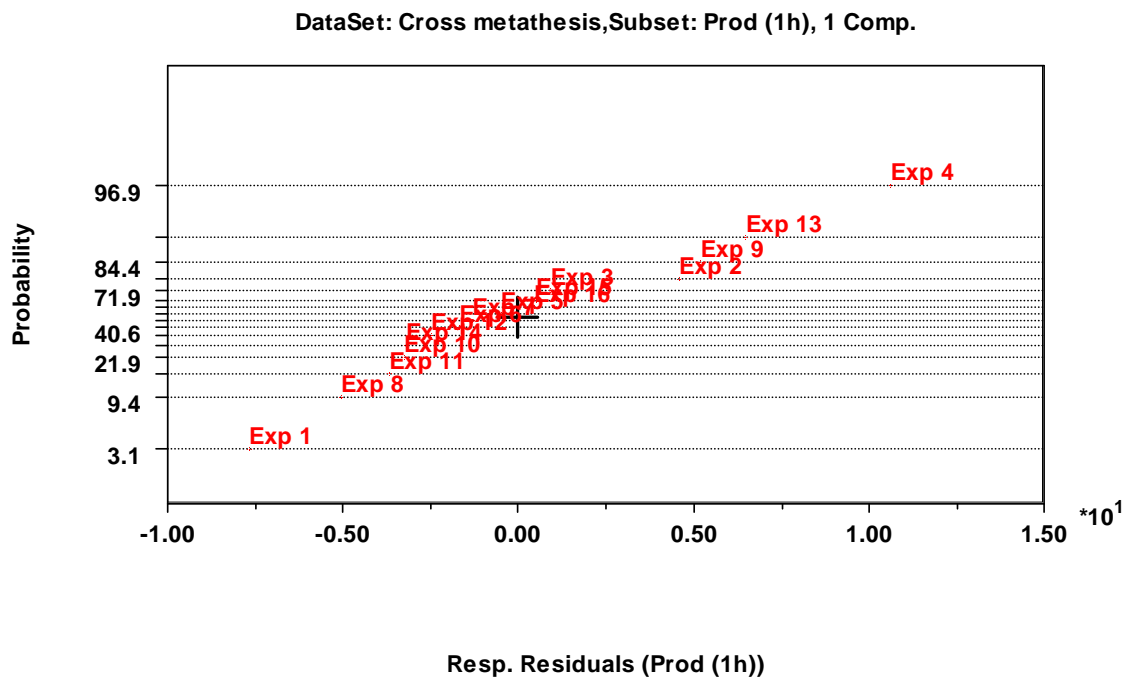
Forklart varians: 76,91 %



Grafisk framstilling av modell

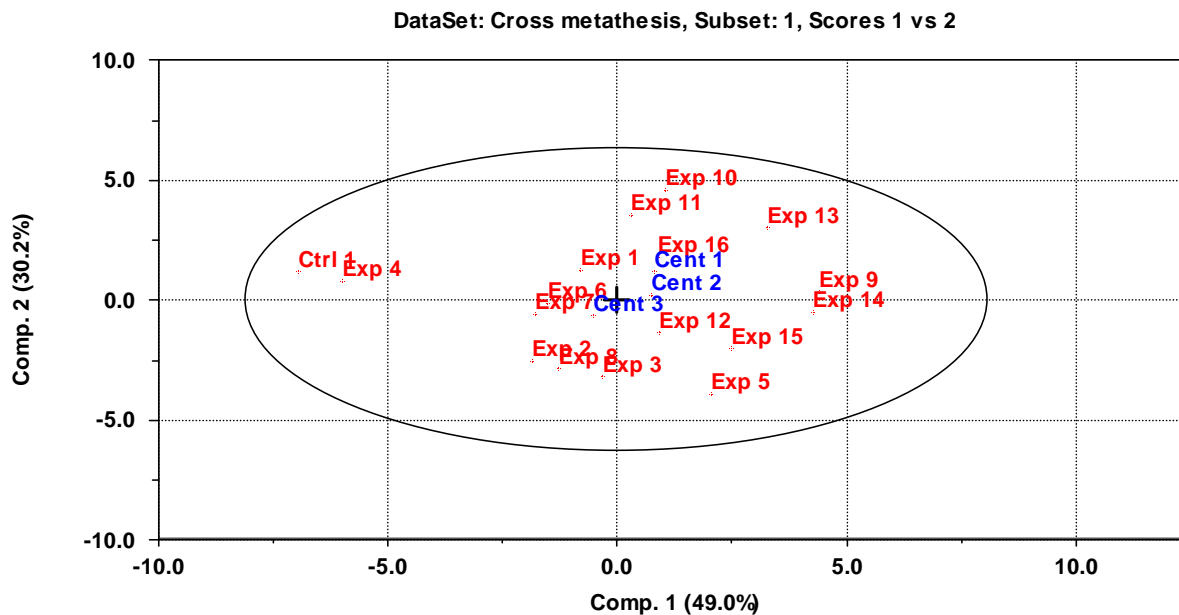
$$R^2 = 0,895$$

$$\text{Modell: } \text{Pr od}(1h) = 21,188 + 4,662x_1 + 4,037x_2 - 9,675x_4 + 5,500x_5 - 4,088x_4x_5$$

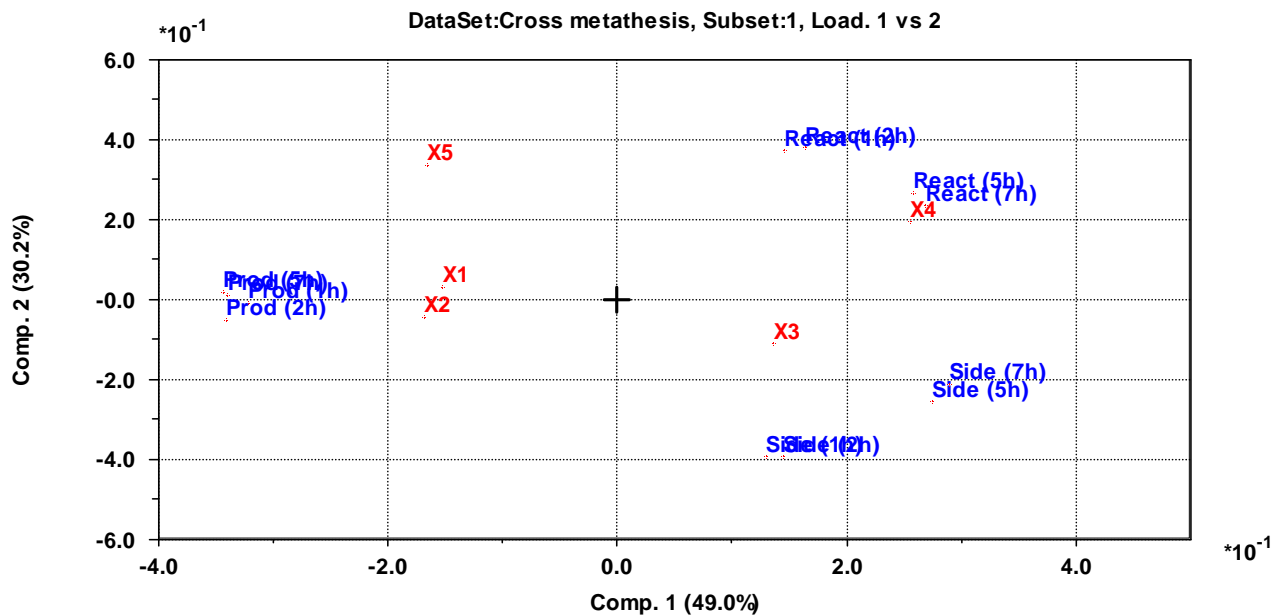


Normalplott av residualene

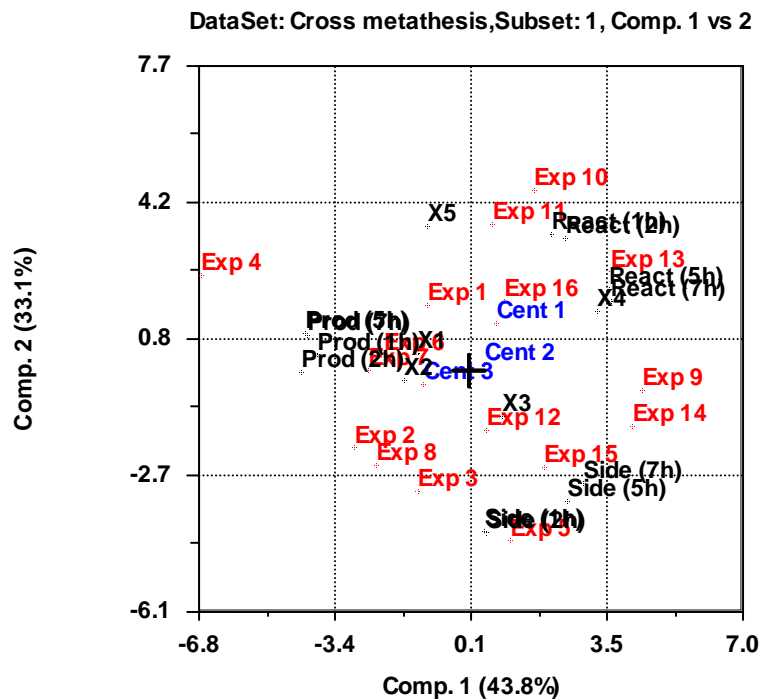
Modell Prod (1h) inkludert kontrollforsøk (Ctrl 1)



Skåreplott

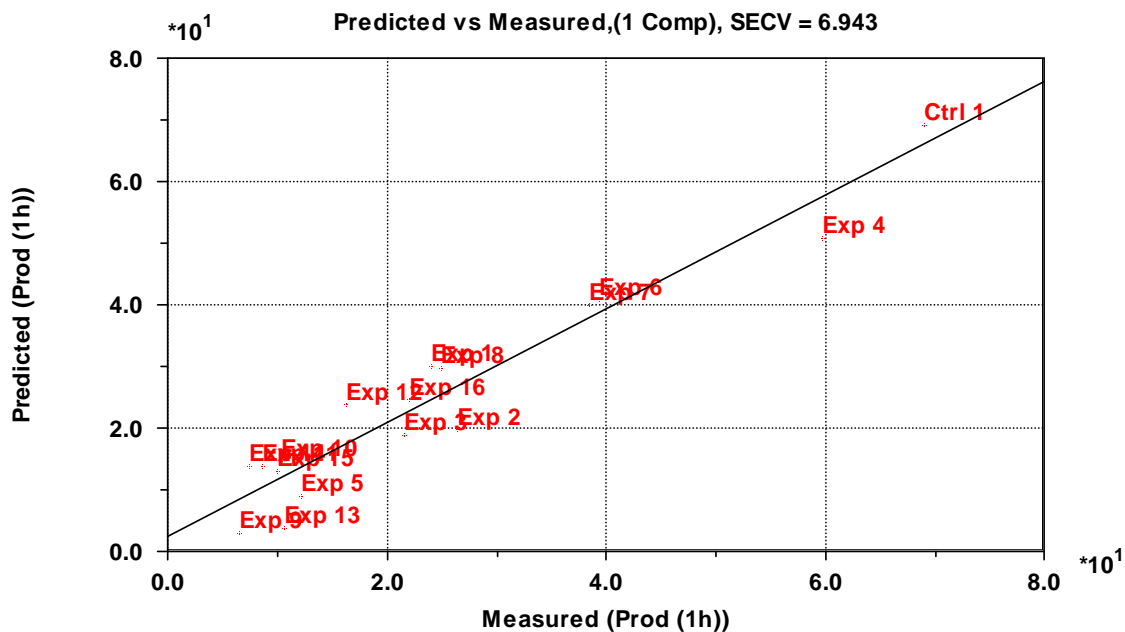


Ladningsplott



Biplot

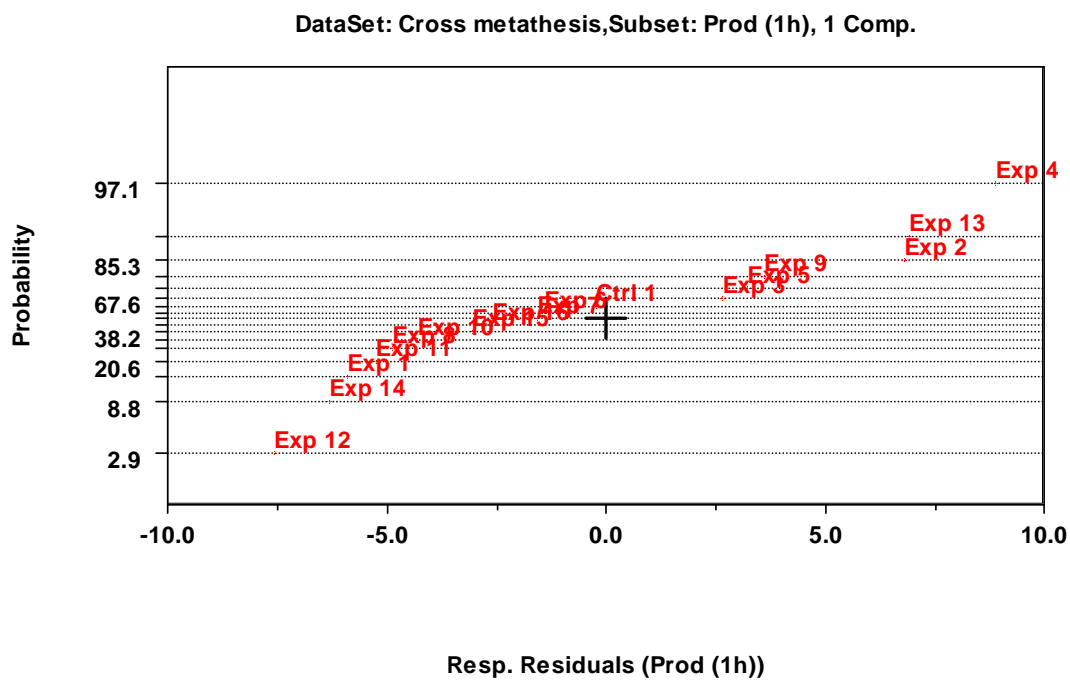
Forklart varians: 79,24 %



Grafisk framstilling av modell

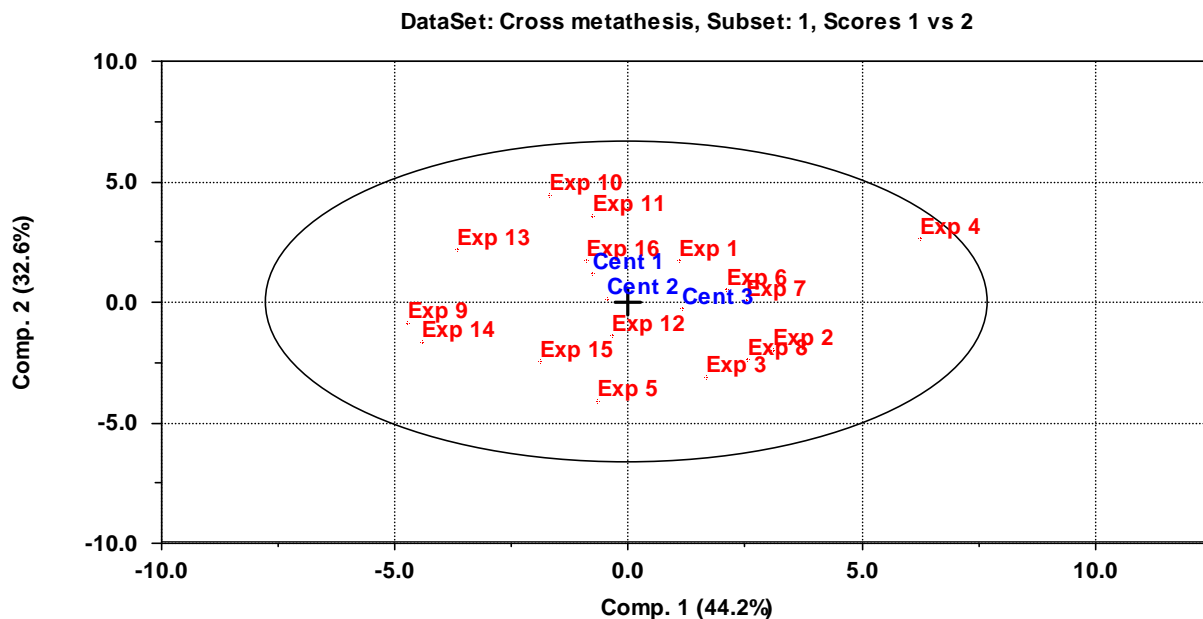
$$R^2 = 0,922$$

$$\text{Modell: } \text{Pr od}(1h) = 21,134 + 5,417x_1 + 5,035x_2 - 8,474x_4 + 5,927x_5 - 5,082x_4x_5$$

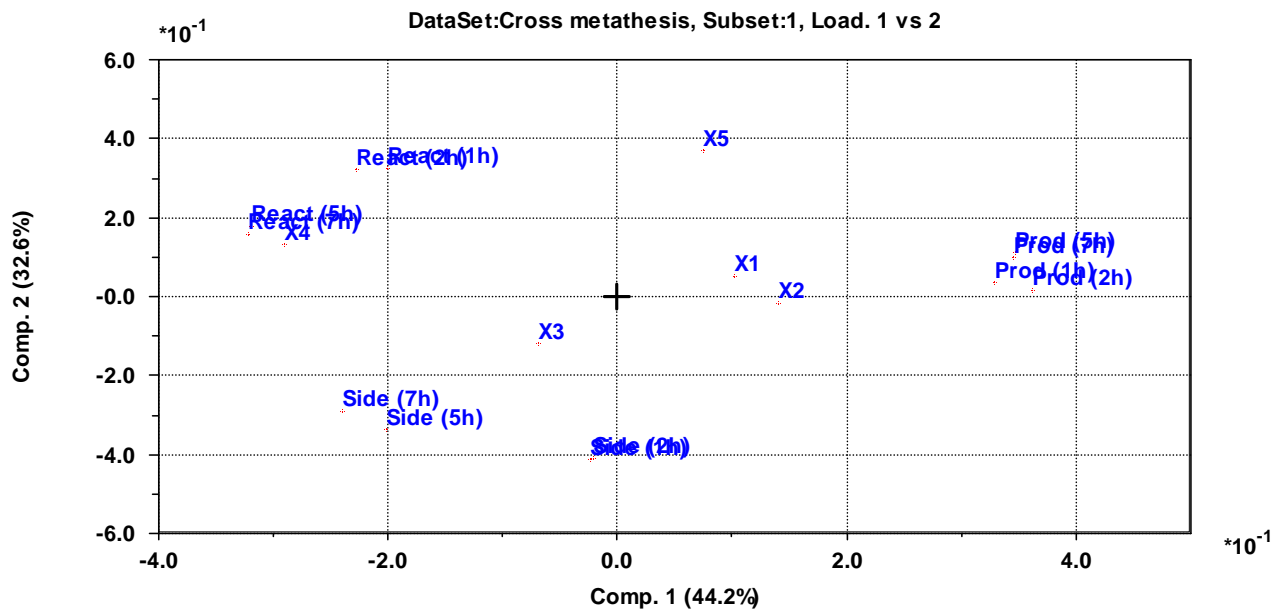


Normalplott av residualene

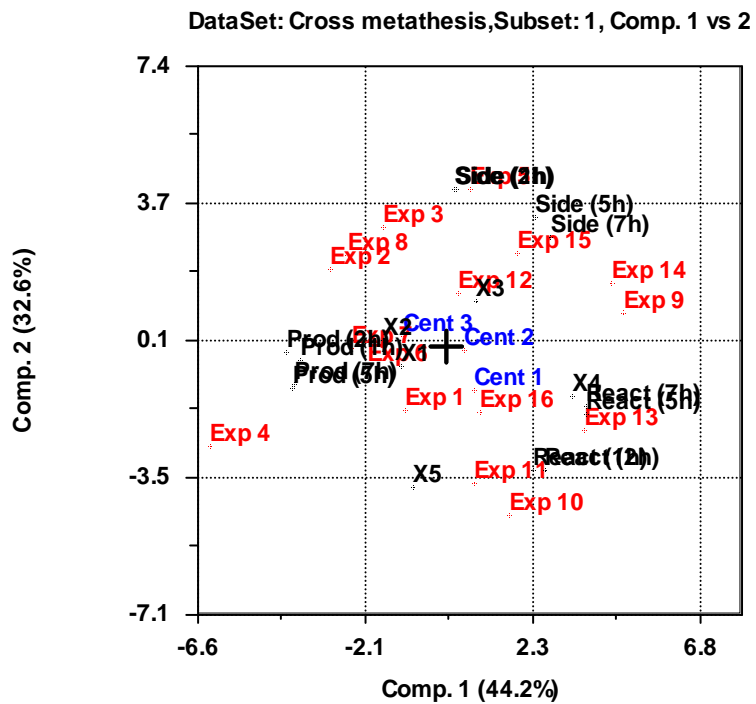
Modell med kvadrattransformerte responser, ekskludert kontrollforsøk



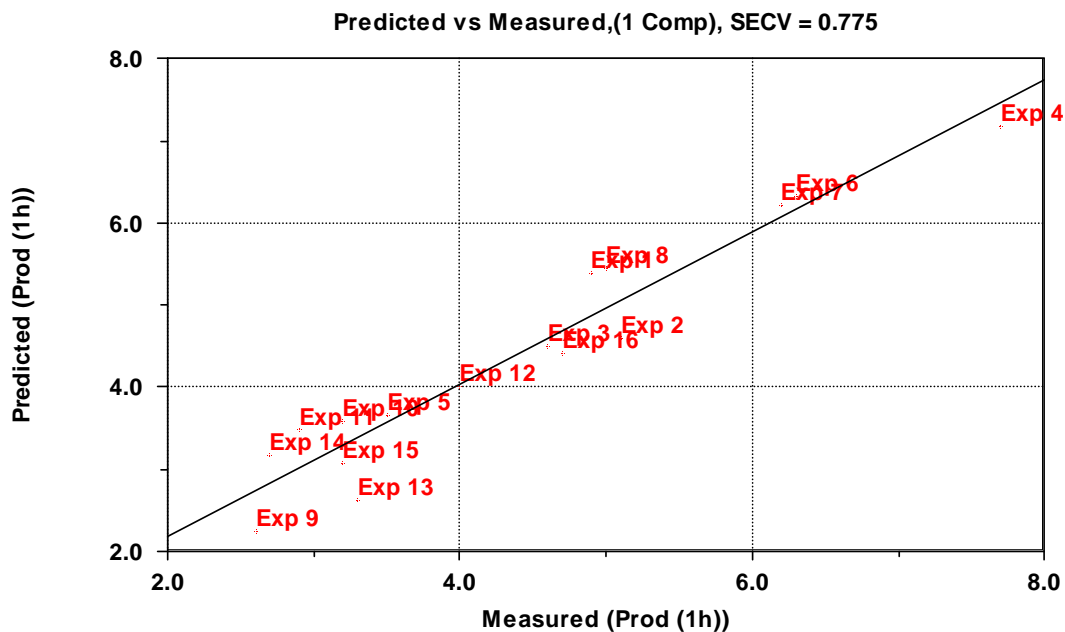
Skåreplott



Ladningsplott



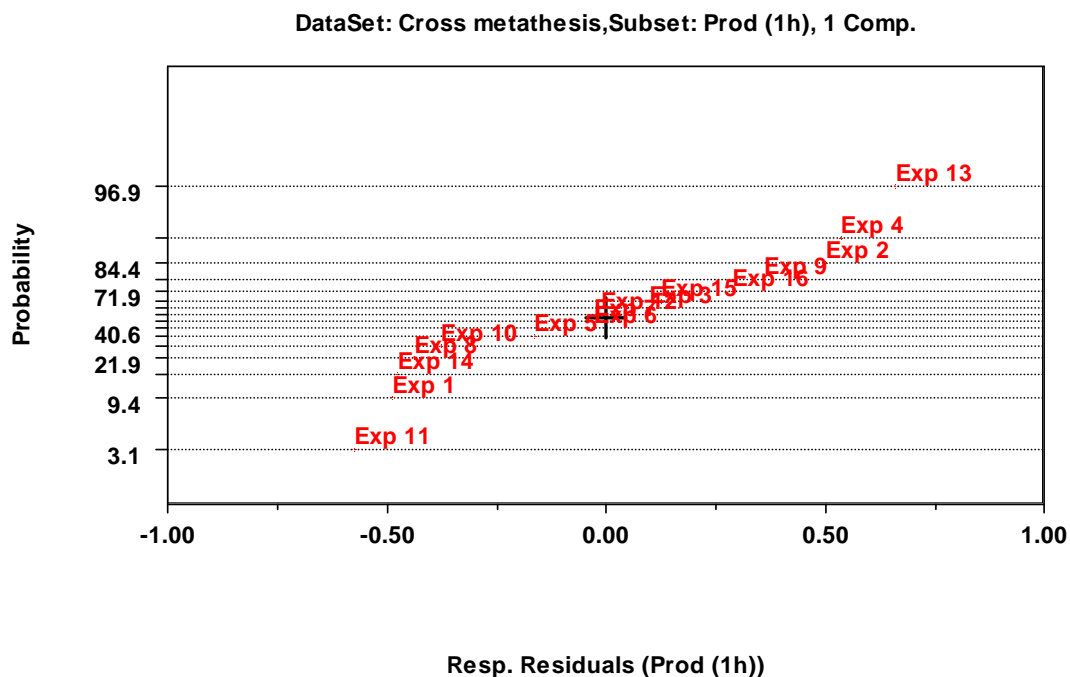
Forklart varians: 76,87 %



Grafisk framstilling av modellen

$$R^2 = 0,927$$

$$\text{Modell: } \text{Prod}(1h) = 4,369 + 0,469x_1 + 0,419x_2 - 1,044x_4 + 0,531x_5 - 0,331x_4x_5$$

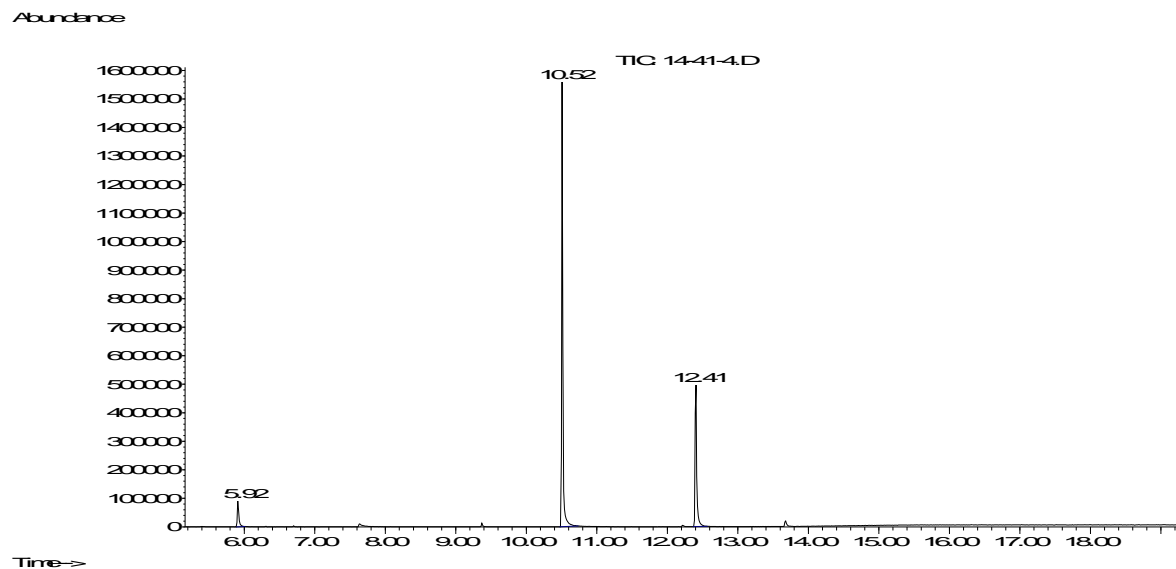


Normalplot av residualene

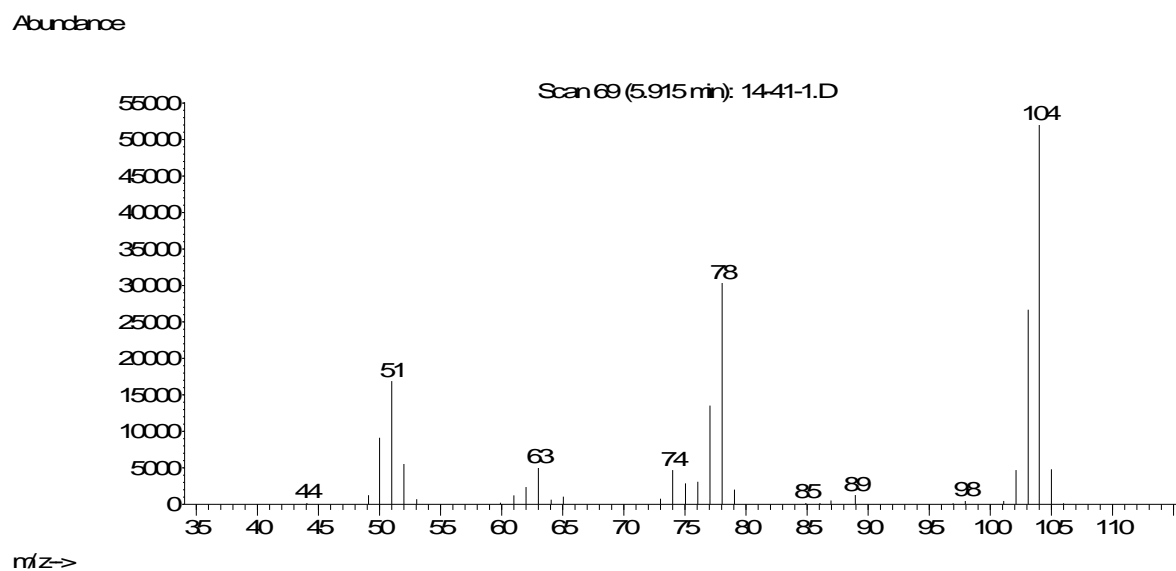
Appendiks D

Spektre og kromatogrammer

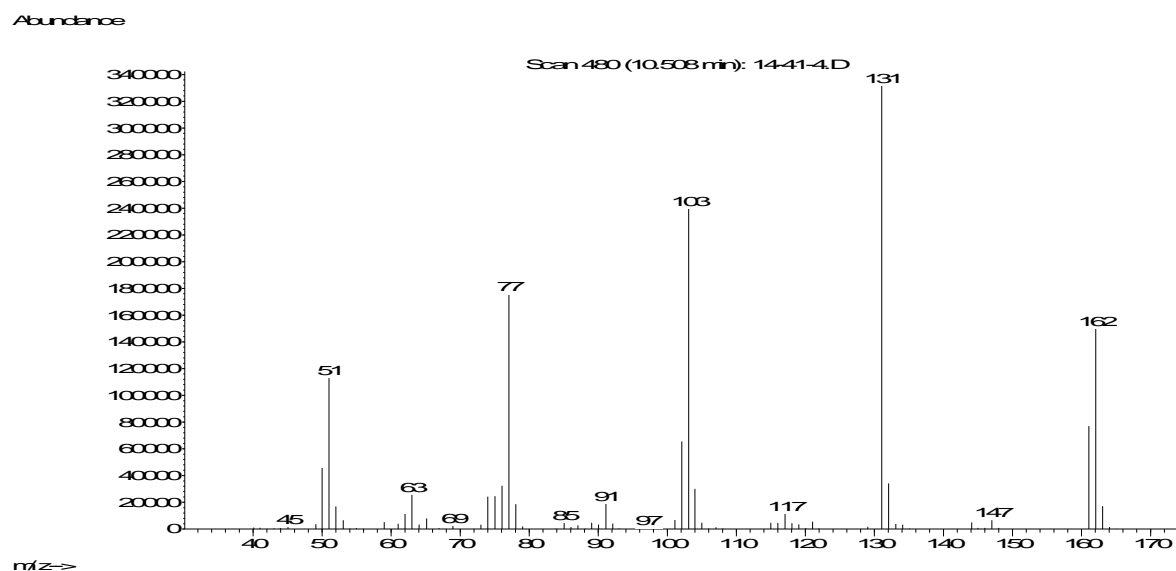
Reaktant: Styren



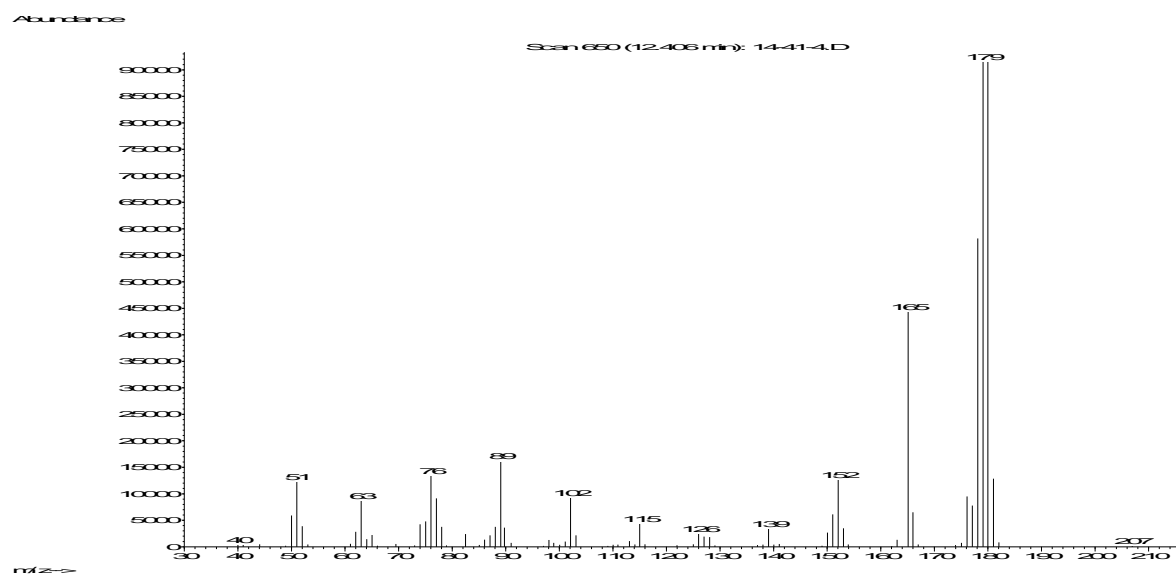
GC-kromatogram for reaksjonsblanding etter 7 timer.



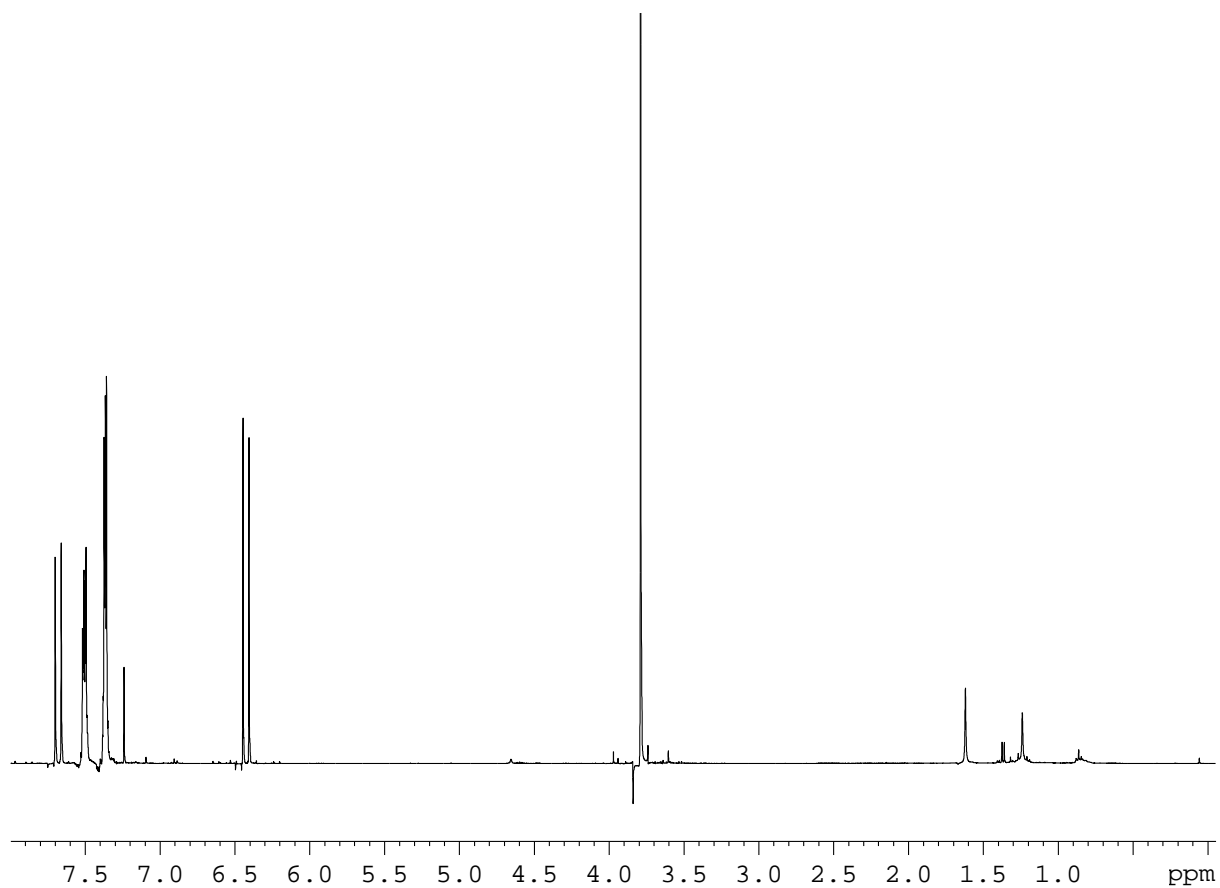
MS-spekter for styren.



MS-spekter for metyl-(2*E*)-3-fenylakrylat (krysskoblingsprodukt).



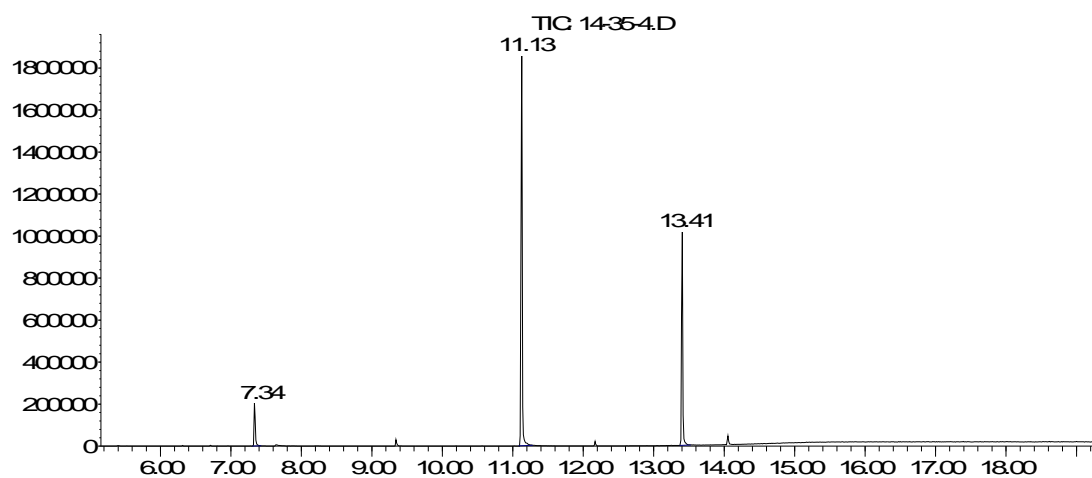
MS-spekter for (*E*)-1,2-difenyleten (homokoblingsprodukt).



NMR-spekter for metyl-(2*E*)-fenylakrylat.

Reaktant: 3-metylstyren

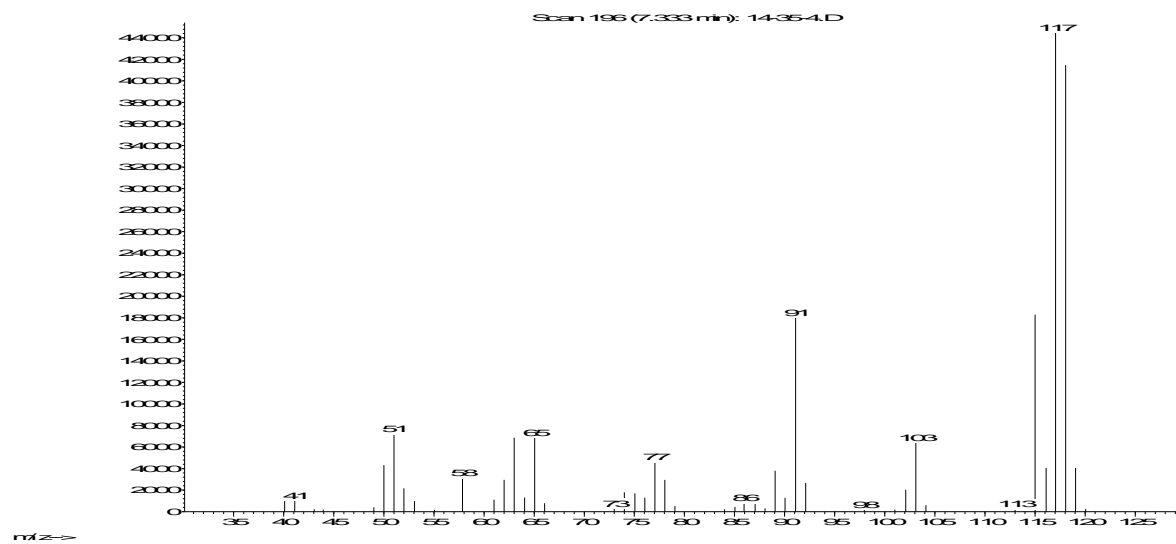
Abundance



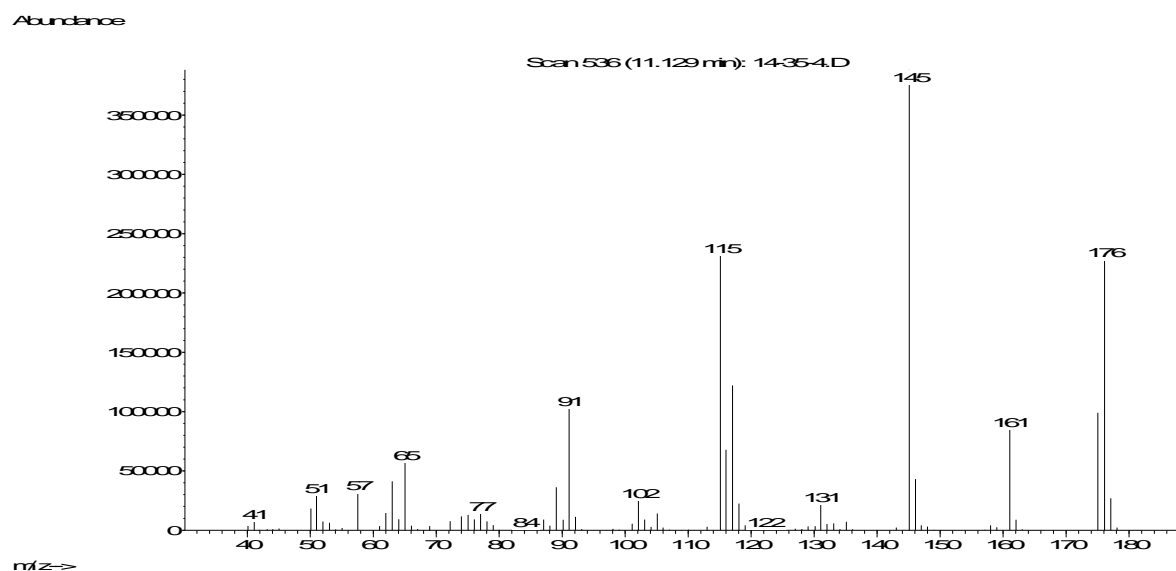
Time->

GC-kromatogram for reaksjonsblandingen etter 7 timer.

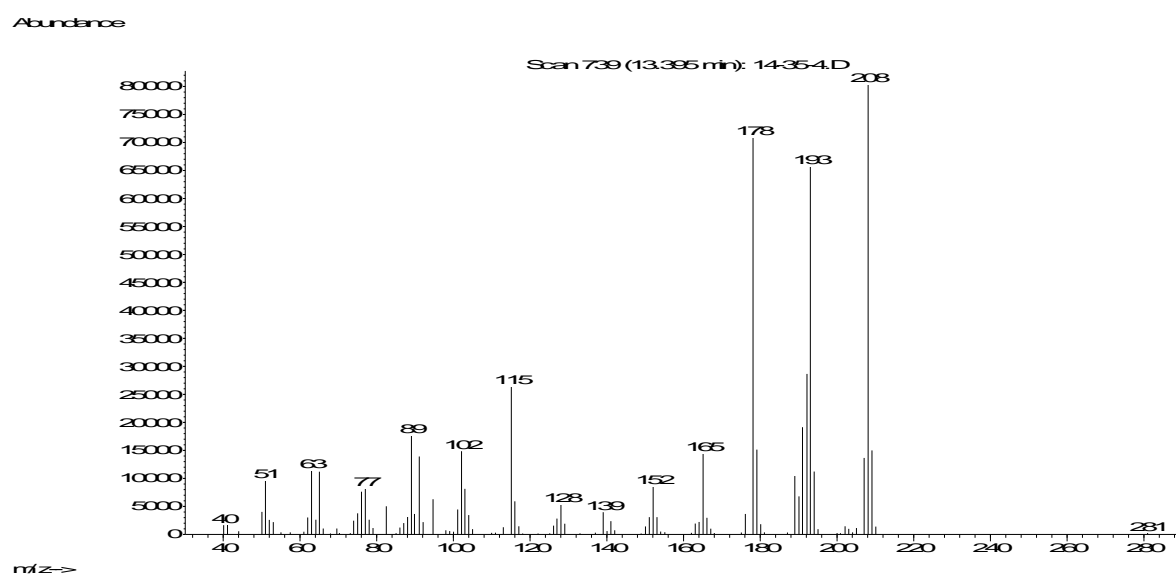
Abundance



MS-spekter for 3-metylstyren.



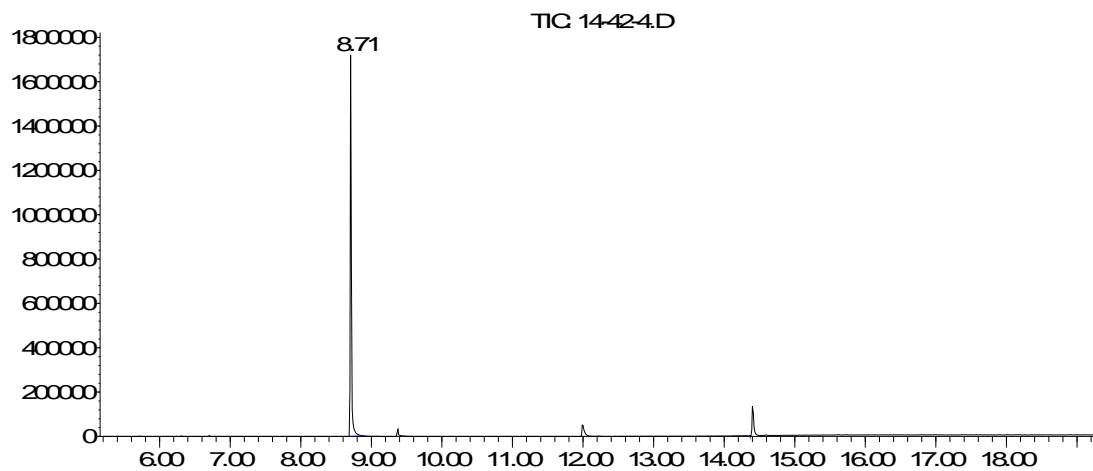
MS-spekter for metyl-(2*E*)-3-(3-metylphenyl)akrylat (krysskoblingsprodukt).



MS-spekter for 1,1'-(*E*)-eten-1,2-diylbis(3-metylbenzen) (homokoblingsprodukt).

Reaktant: 2-metoksytyren

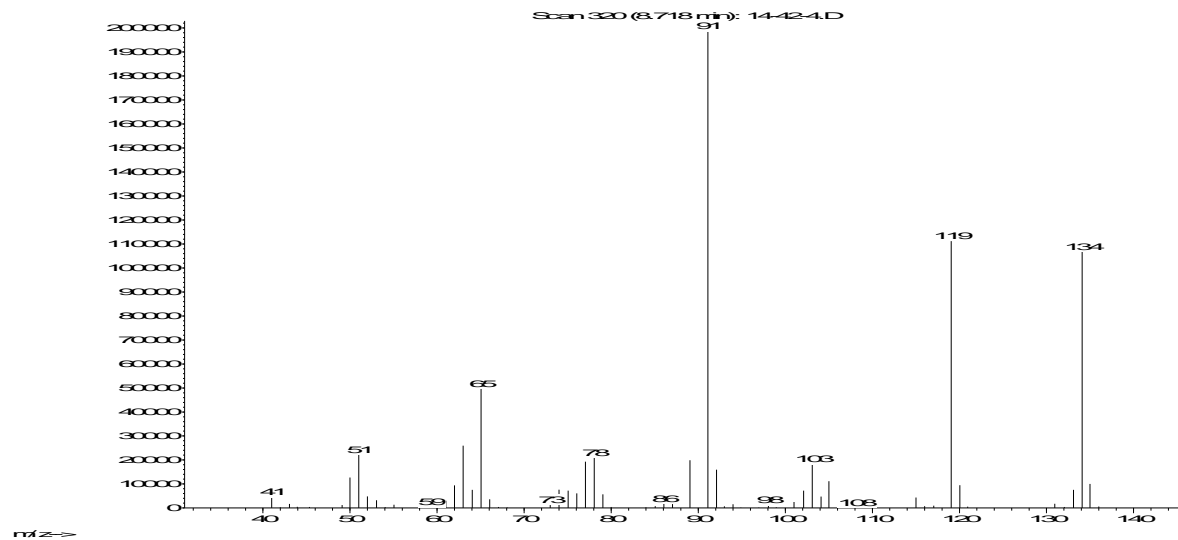
Abundance



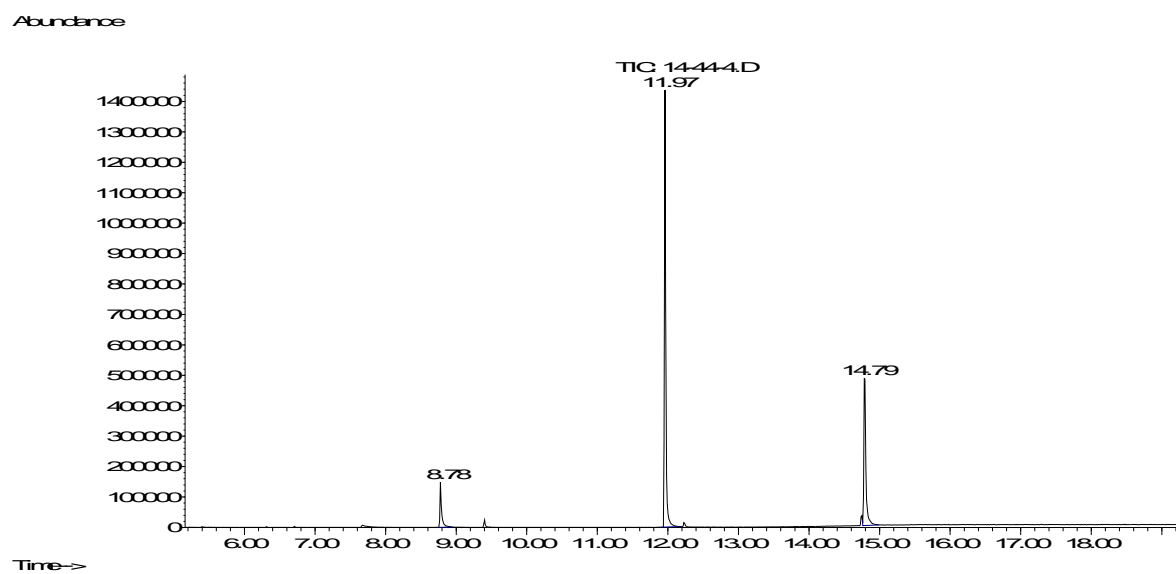
Time->

GC-kromatogram for reaksjonsblanding etter 7 timer.

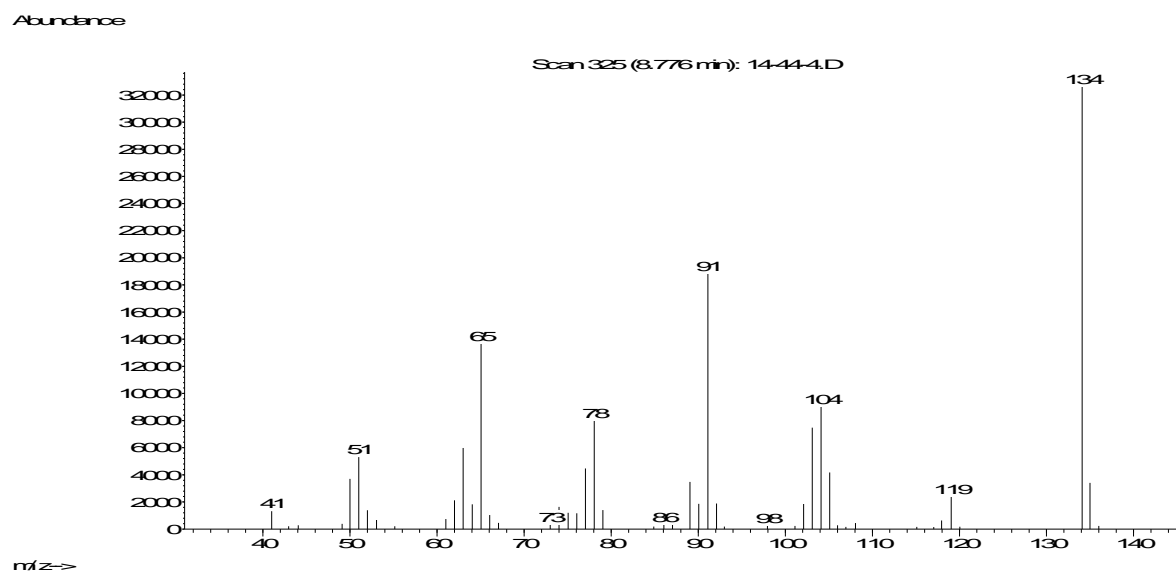
Abundance



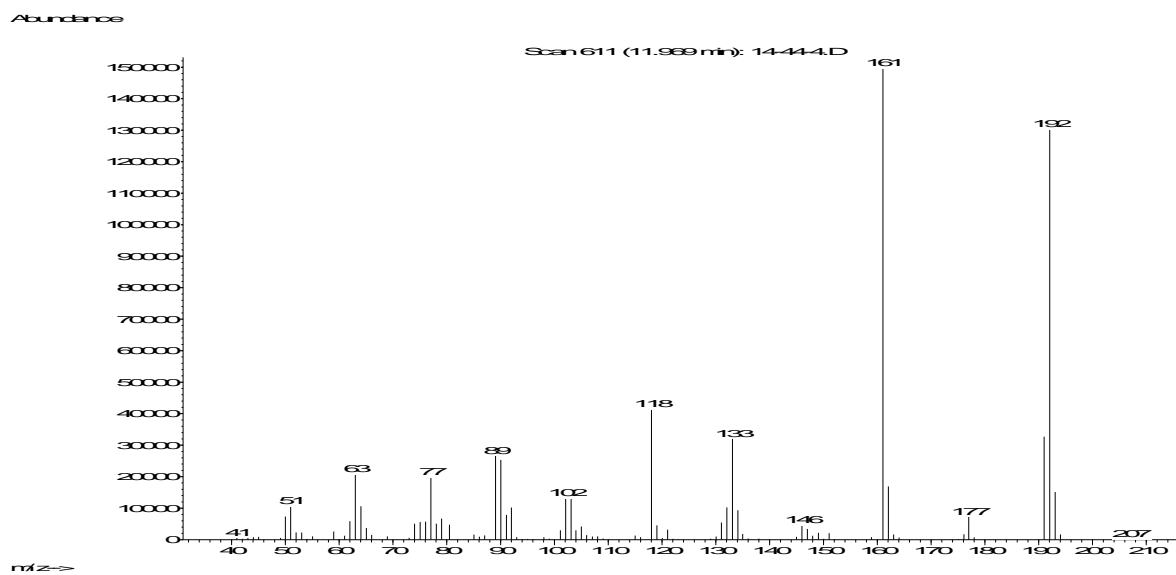
MS-spekter for 2-metoksytyren.

Reaktant: 3-metoksystyren

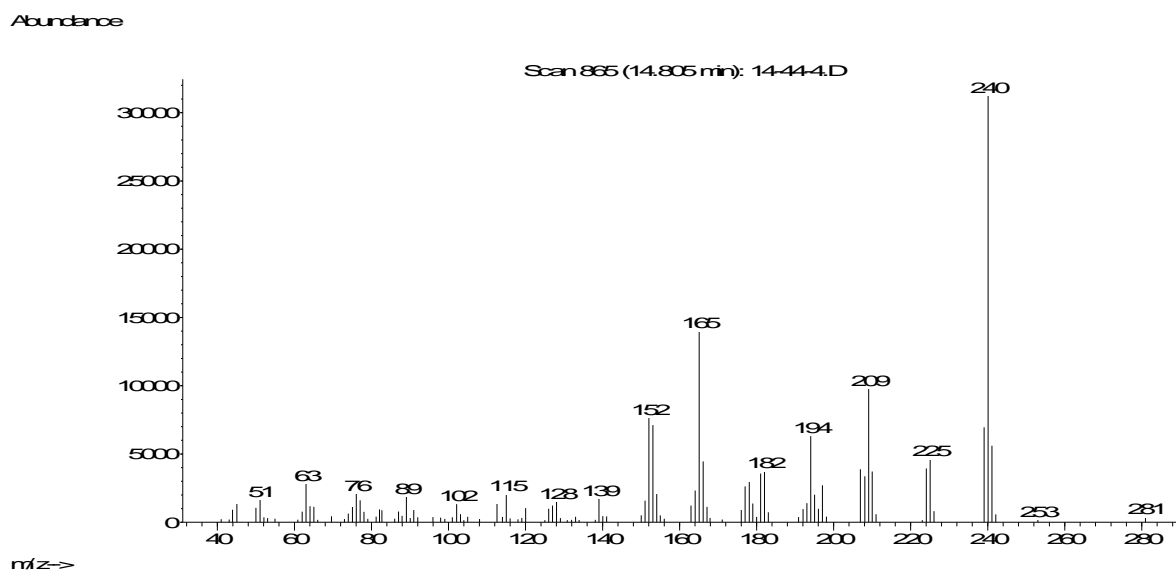
GC-kromatogram for reaksjonsblandingen etter 7 timer.



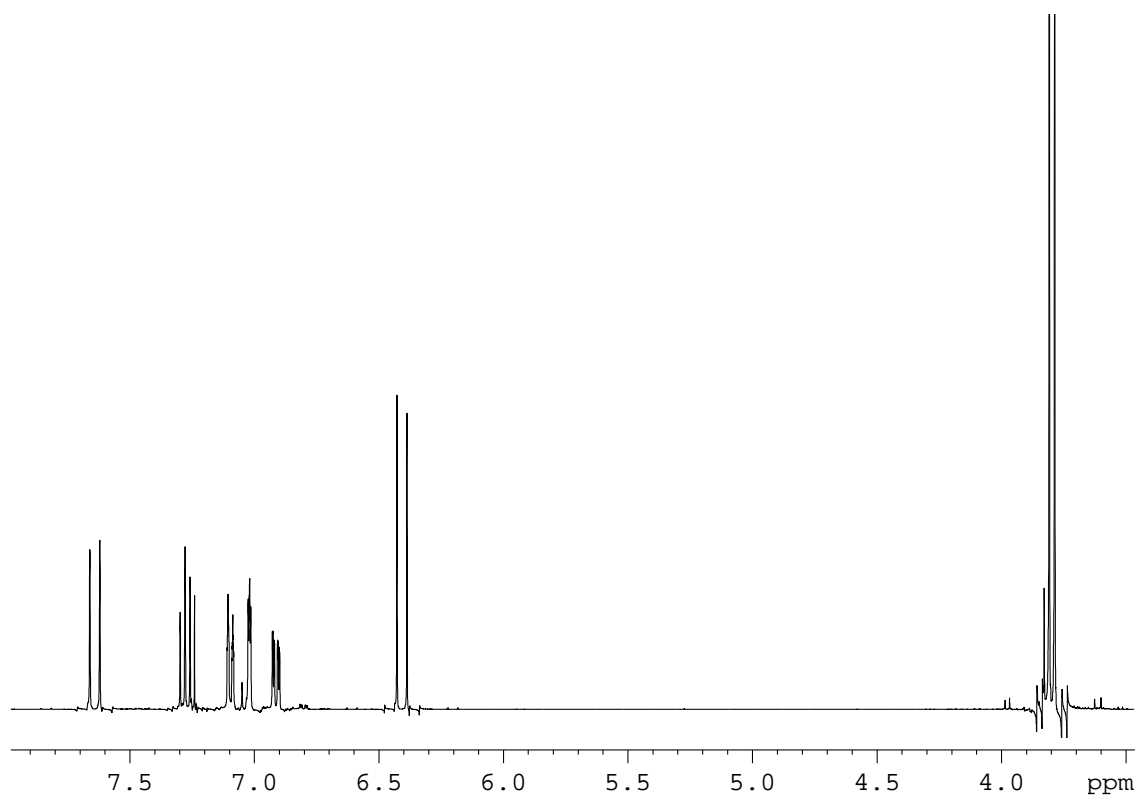
MS-spekter for 3-metoksystyren.



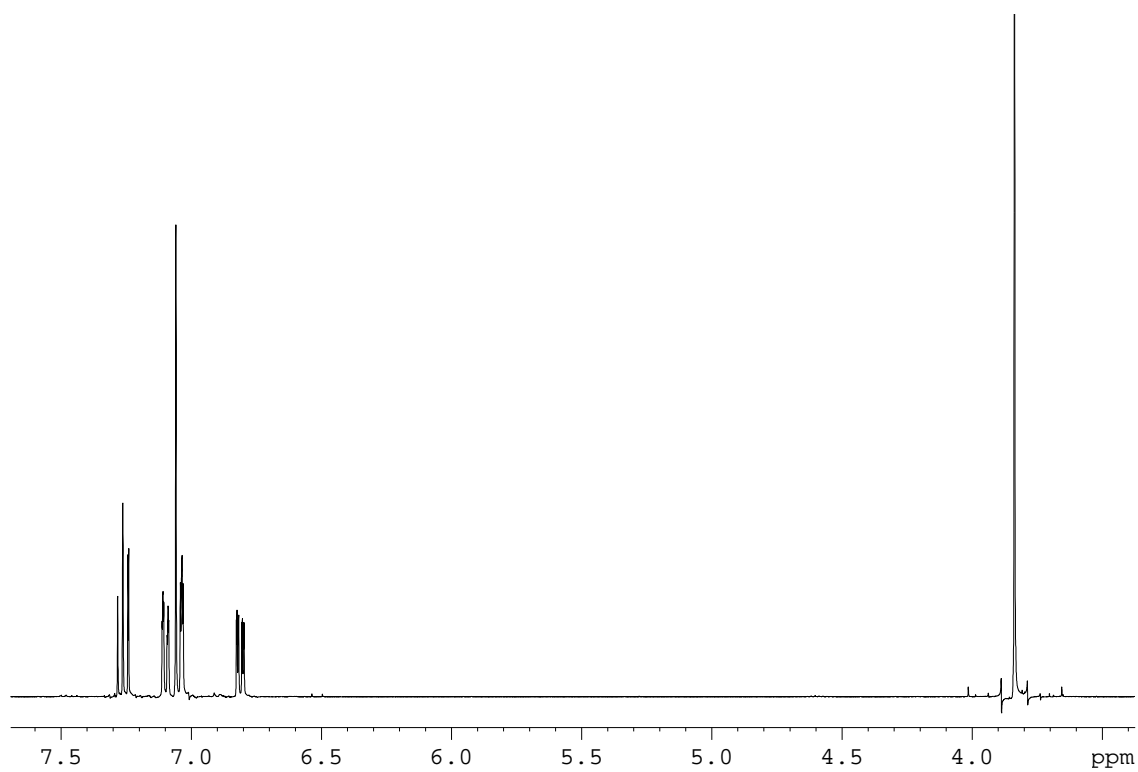
MS-spekter for metyl-(2*E*)-3-(3-metoksyfenyl)akrylat (krysskoblingsprodukt).



MS-spekter for 1,1'-(*E*)-eten-1,2-diylbis(3-metoksybenzen) (homokoblingsprodukt).

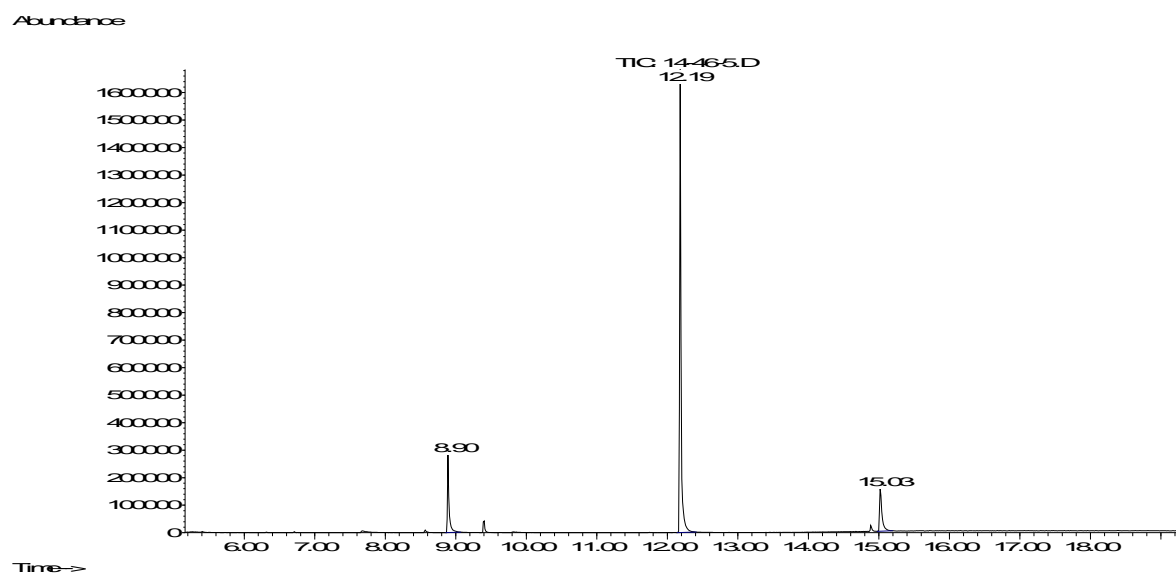


NMR-spekter for metyl-(2*E*)-3-(3-metoksyfenyl)akrylat.

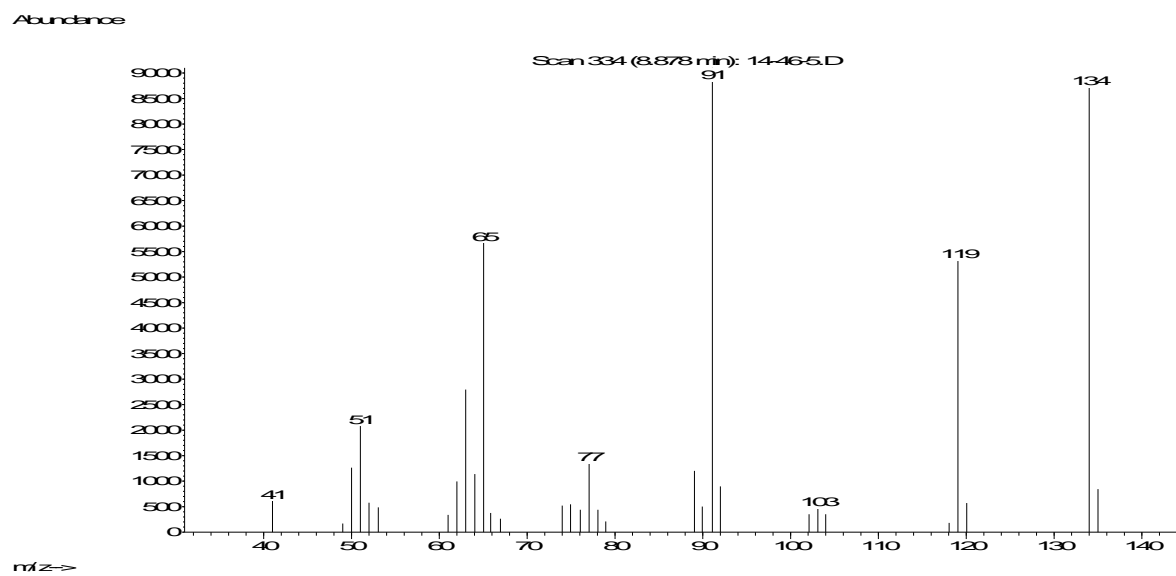


NMR-spekter for 1,1'-(*E*)-eten-1,2-diylbis(3-metoksybenzen).

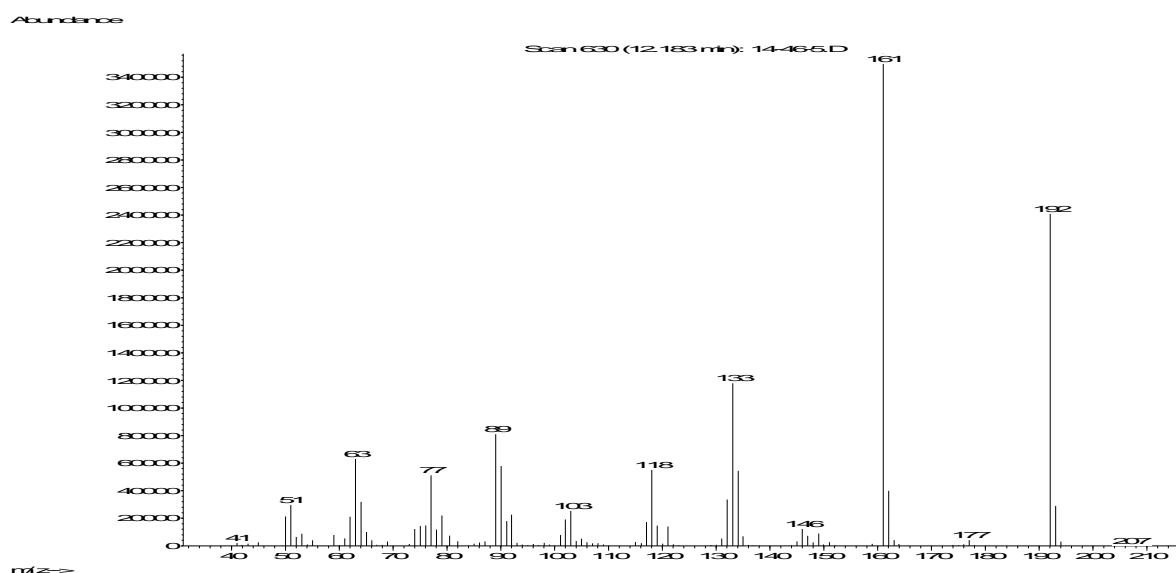
Reaktant: 4-metokystyren



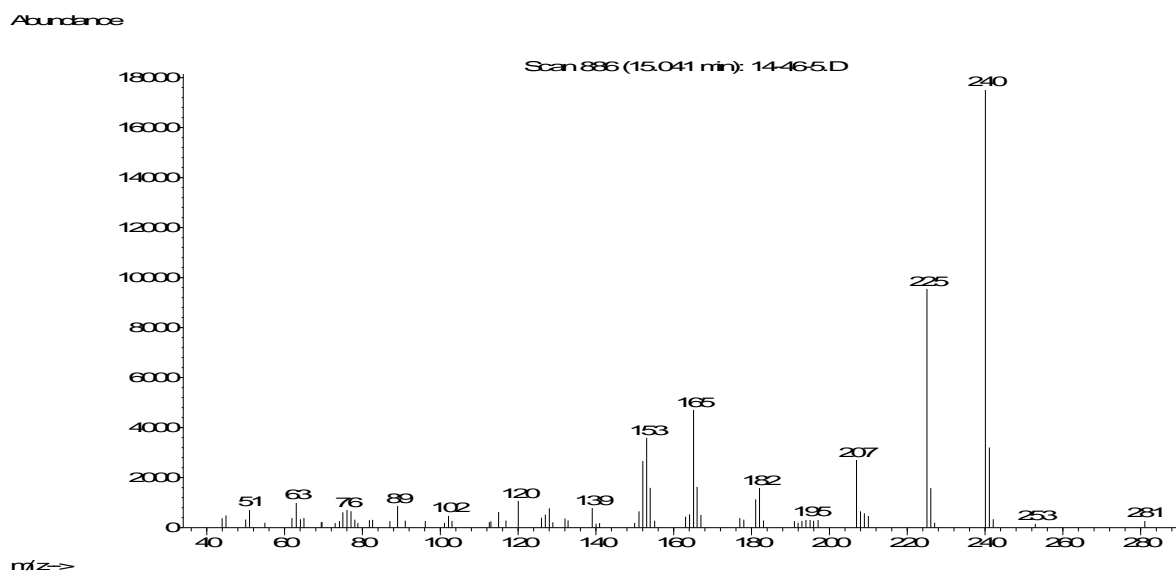
GC-kromatogram for reaksjonsblandingen etter 7 timer.



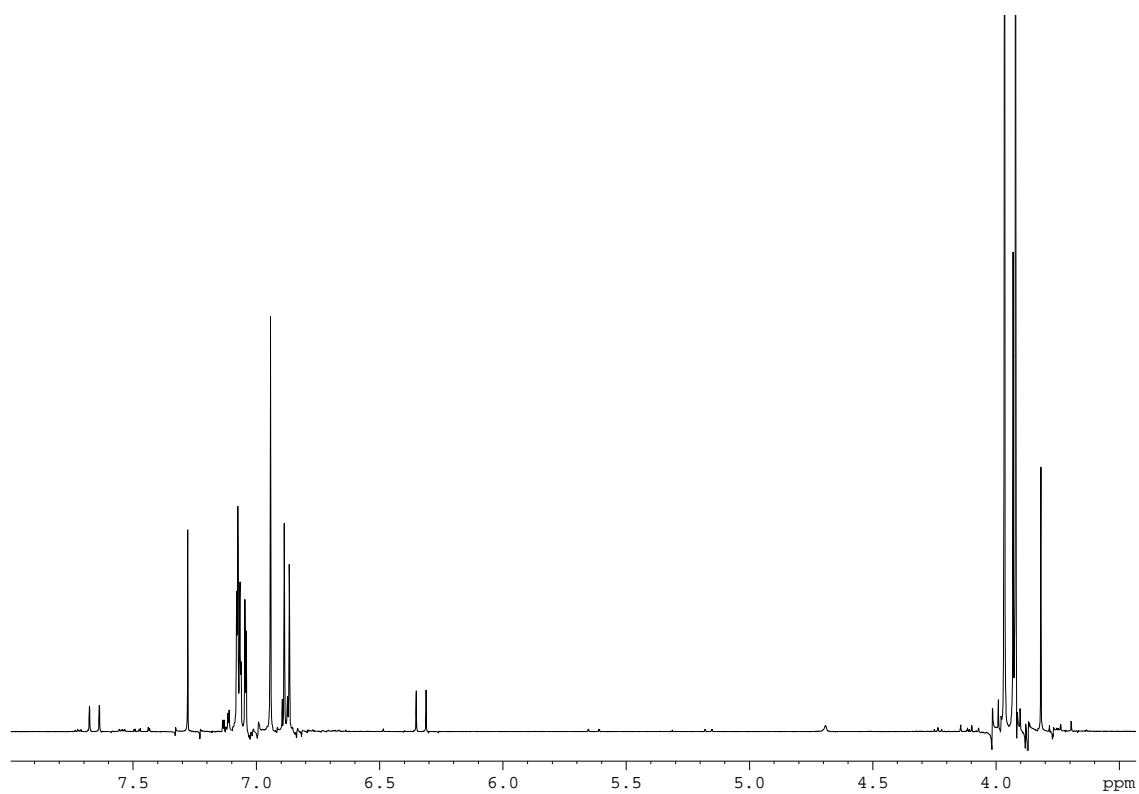
MS-spekter for 4-metokystyren.



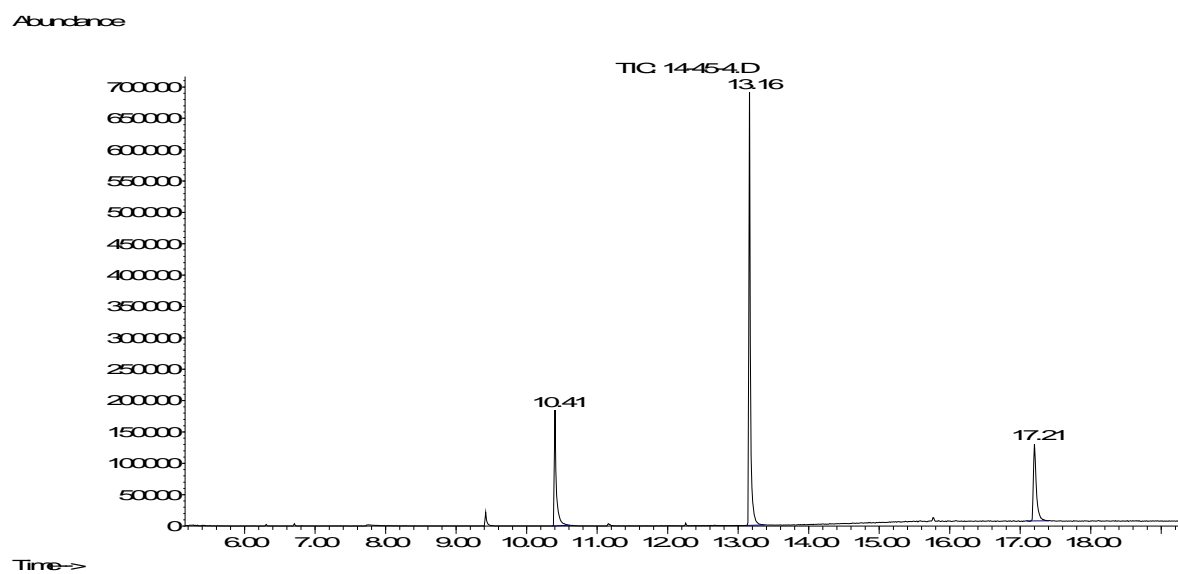
MS-spekter for metyl-(2E)-3-(4-metoksyfenyl)akrylat (krysskoblingsprodukt).



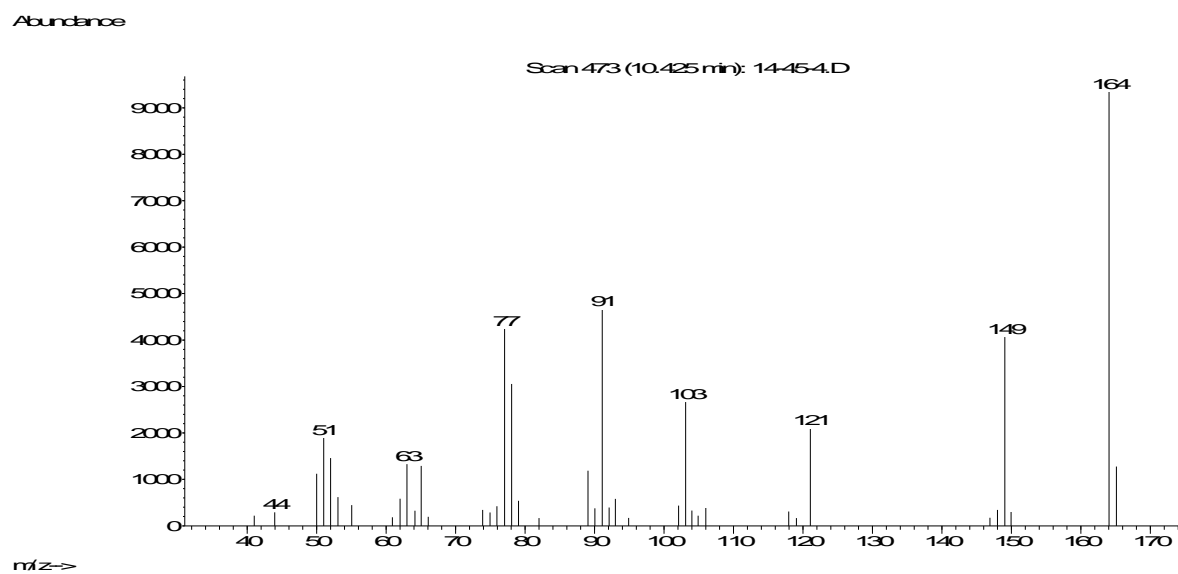
MS-spekter for 1,1'-(E)-eten-1,2-diylbis(4-metoksybenzen) (homokoblingsprodukt).



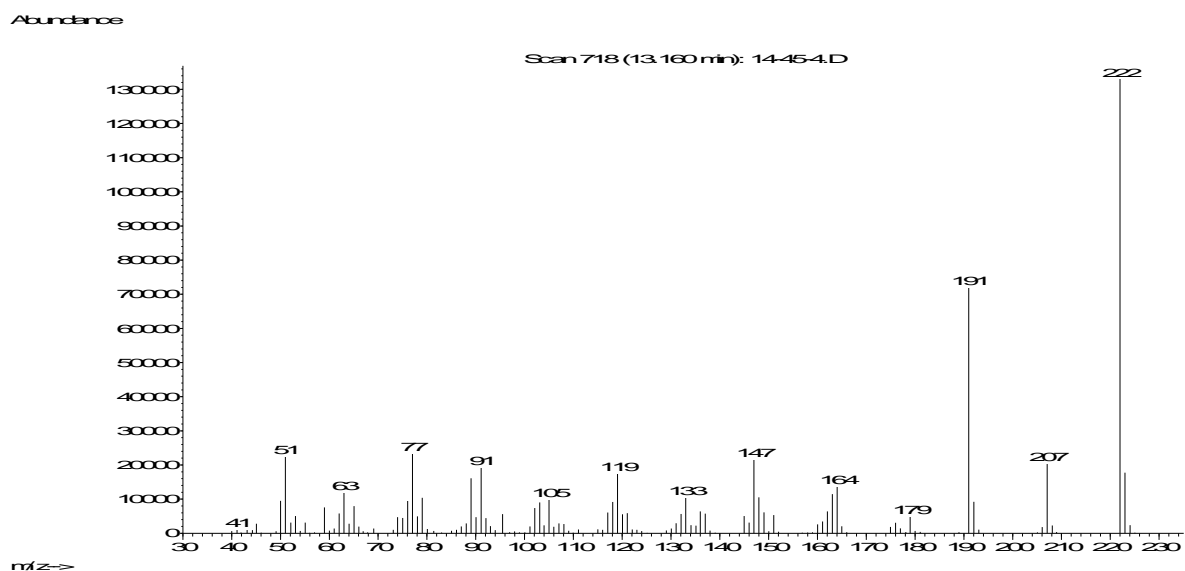
NMR-spekter for metyl-(2*E*)-3-(4-metoksyfenyl)akrylat.

Reaktant: 3,4-dimetoksytyren

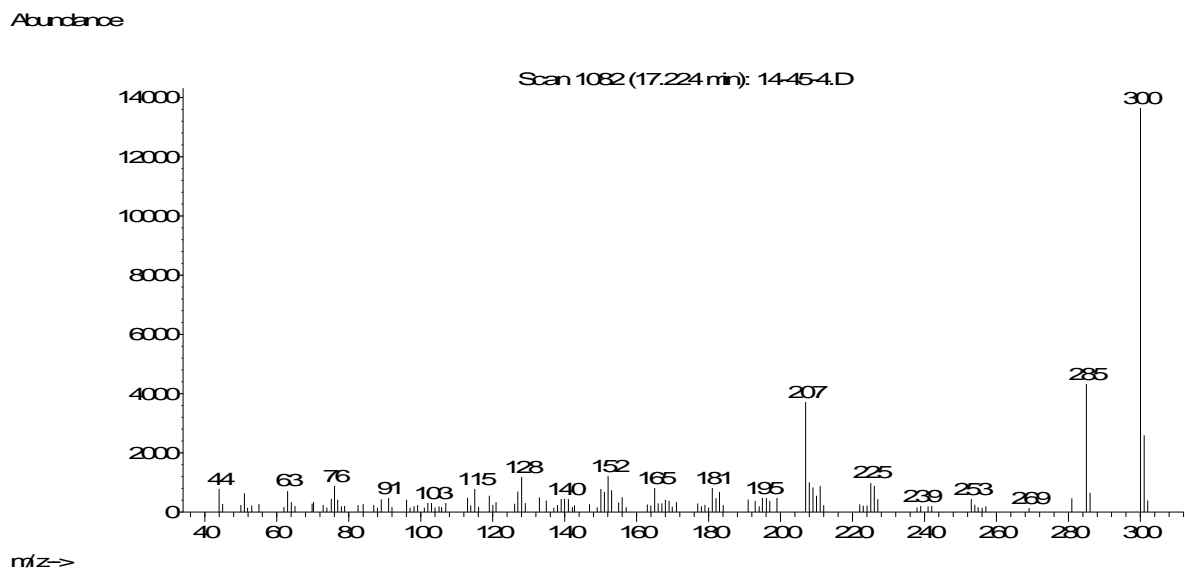
GC-kromatogram for reaksjonsblandingen etter 7 timer.



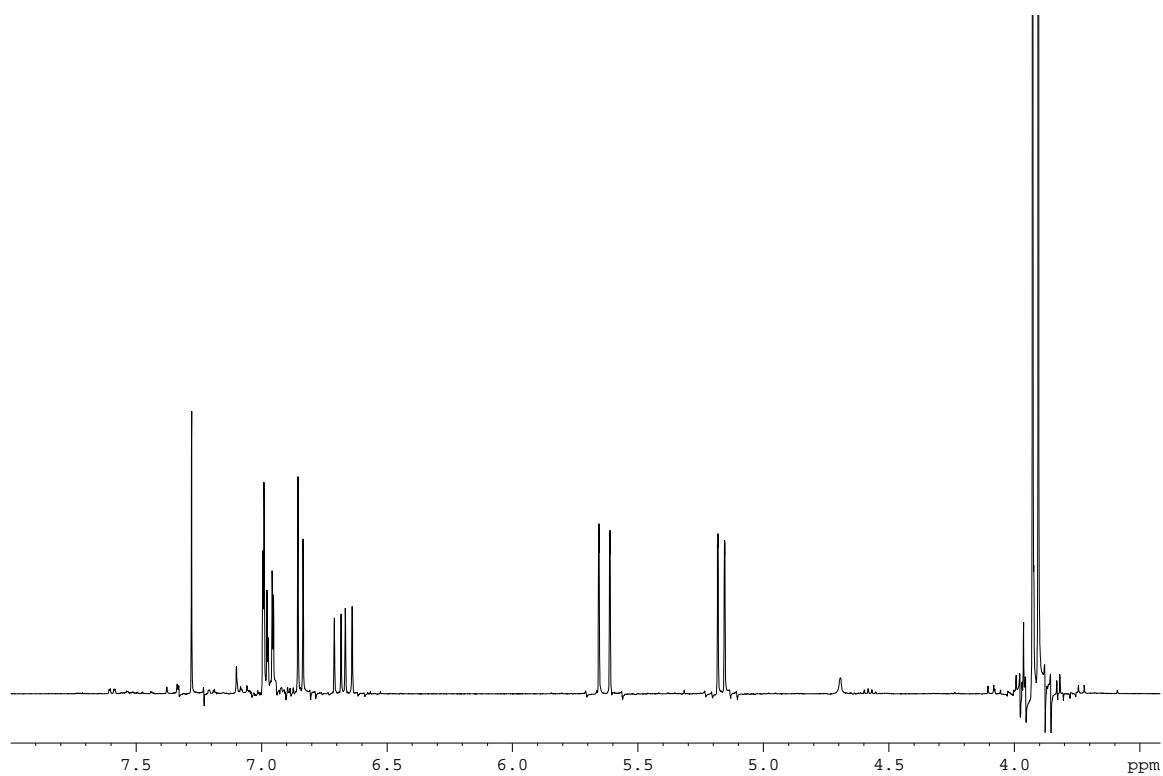
MS-spekter for 3,4-dimetoksytyren.



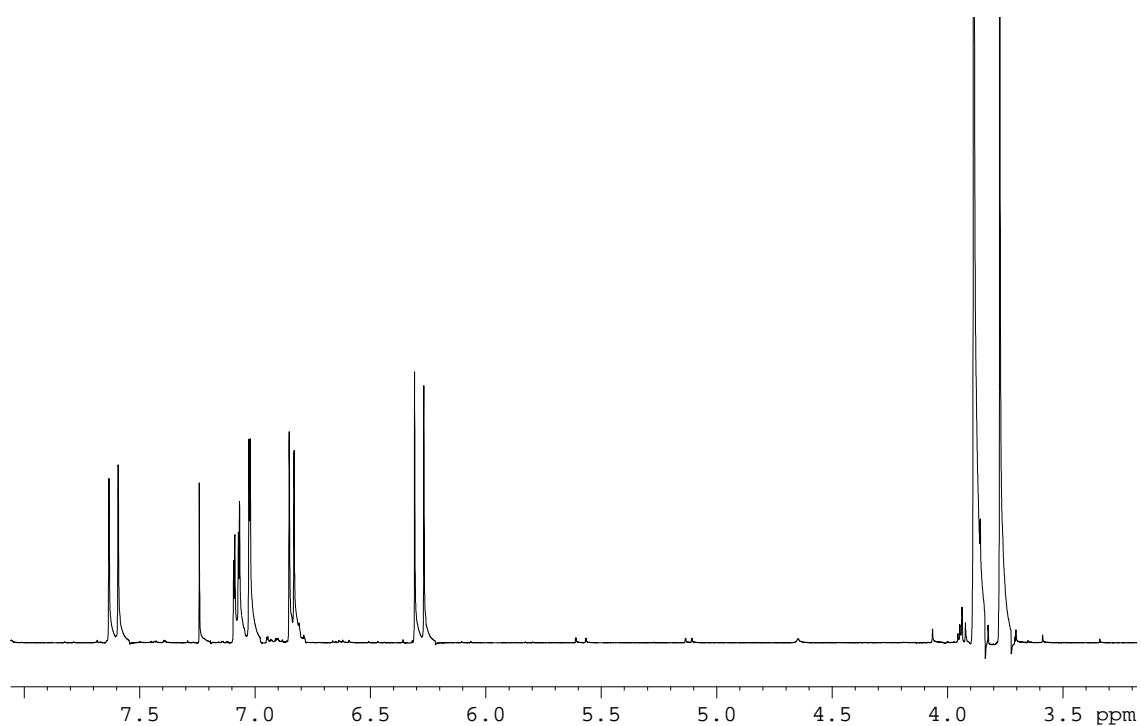
MS-spekter for metyl-(2*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)akrylat (krysskoblingsprodukt).



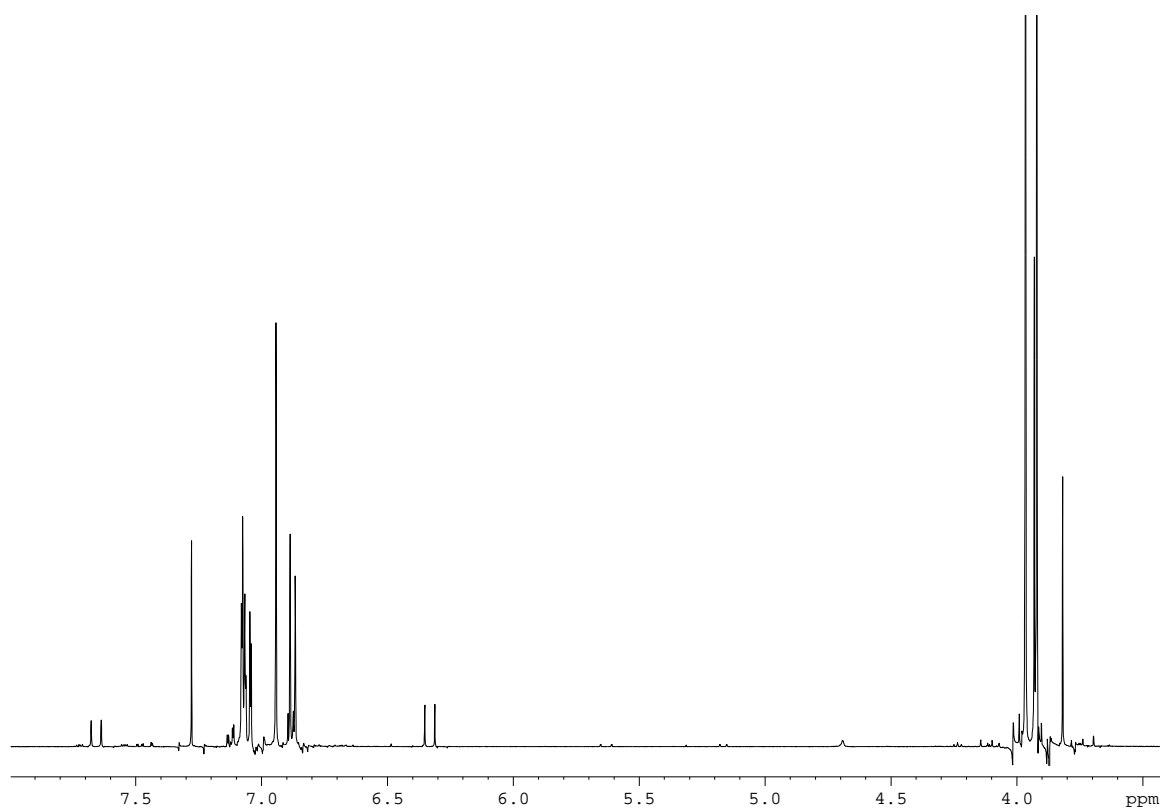
MS-spekter for 1,1'-(*E*)-eten-1,2-diylbis(3,4-dimetoksybenzen) (homokoblingsprodukt).



NMR-spekter for 3,4-dimetoksystyren.

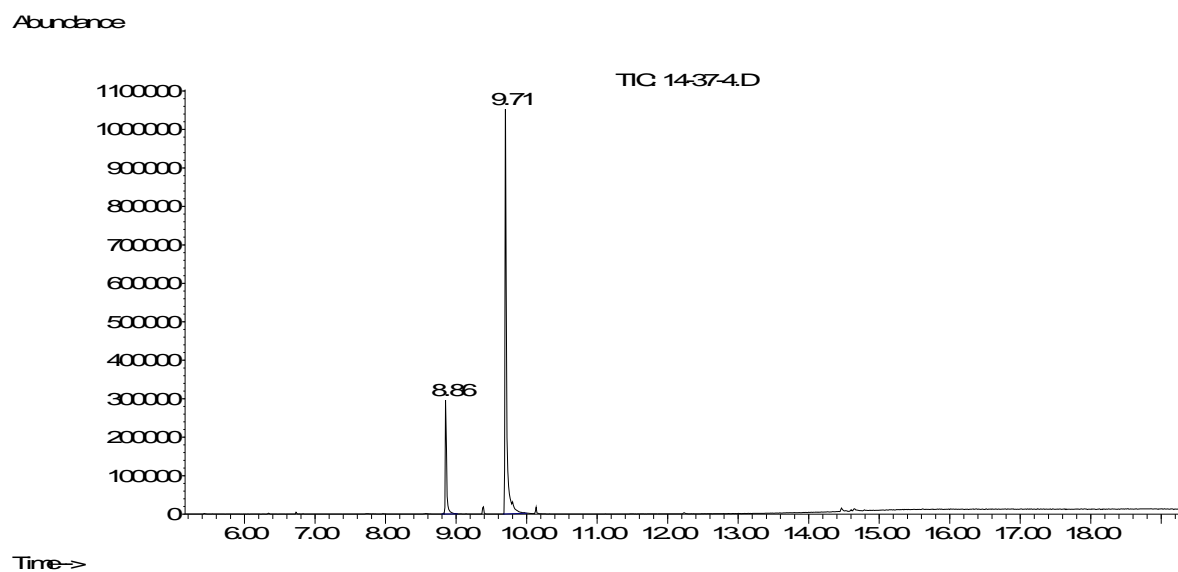


NMR-spekter for metyl-(2*E*)-3-(3,4-dimetoksyfenyl)acrylat.

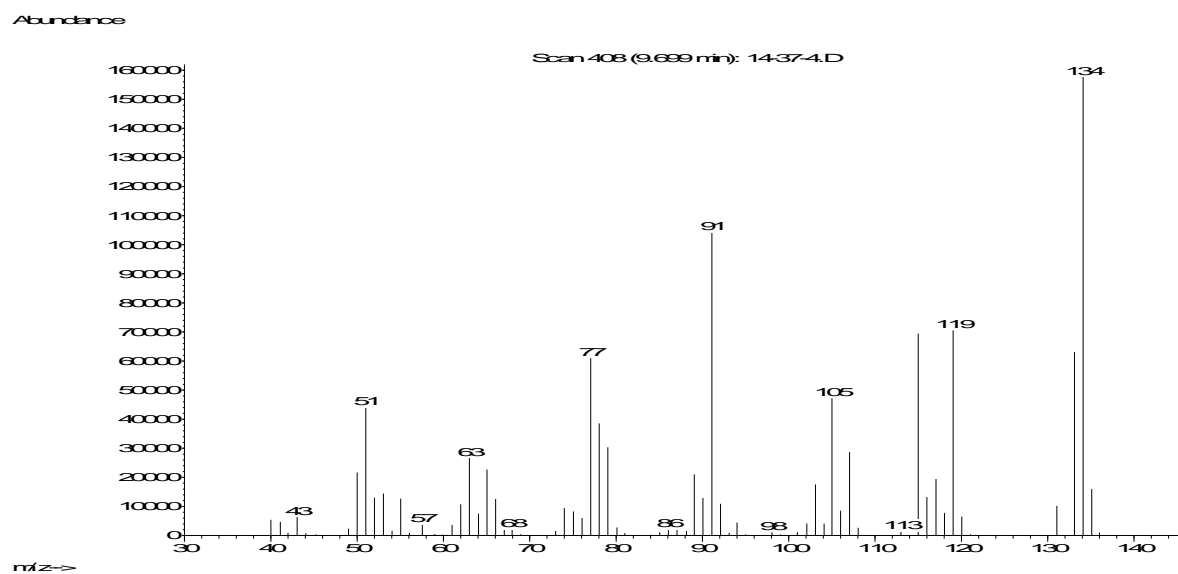


NMR-spekter for 1,1'-(*E*)-eten-1,2-diylbis(3,4-dimetoksybenzen).

Reaktant: 2-propenylfenol



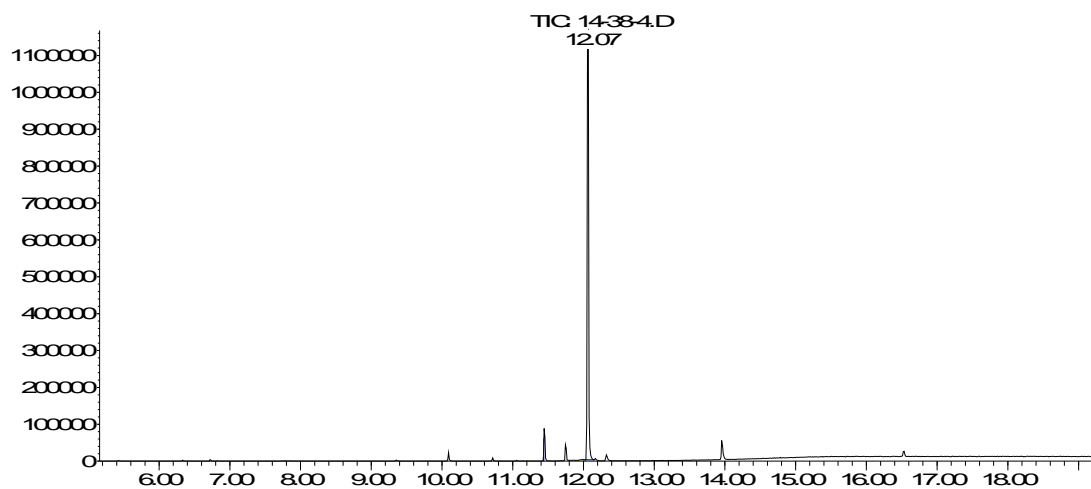
GC-kromatogram for reaksjonsblanding etter 7 timer. Kromatogrammet viser topper for *cis/trans*-2-propenylfenol.



MS-spekter for 2-propenylfenol.

Reaktant: *cis*-2,4,5-trimetoksy-propenylbenzen

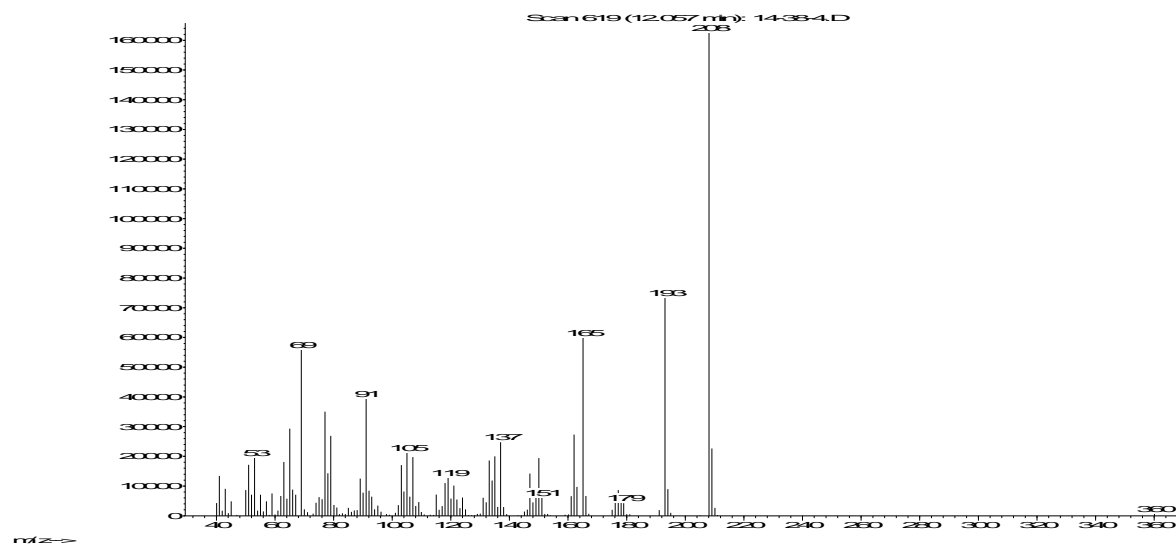
Abundance



Time->

GC-kromatogram for reaksjonblanding etter 7 timer.

Abundance

MS-spekter for *cis*-2,4,5-trimetoksy-propenylbenzen.