

Forsøk på syntese av (all-Z)-  
hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan

Synthesis towards (all-Z)-  
hentriaconta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonane

Martine Hageengen Ringdal

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP  
Institutt for Kjemii, Bioteknologi og Matvitenskap  
Masteroppgave 60 stp. 2013





## Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Universitetet for Miljø- og Biovitenskap.

Takk til mine to veiledere, Professor Yngve Stenstrøm og Professor Trond Vidar Hansen, for god veiledning og støtte. Jeg setter stor pris på at dere hadde tro på meg, og på deres smittende entusiasme for organisk kjemi.

Takk til labingeniør Anne Gravdahl for hjelp og bestilling av kjemikalier. Og takk til de andre studentene på gruppen for faglig hjelp og godt samvær. Spesielt vil jeg takke stipendiat Liudmilla Filippova som hjalp meg i gang med det praktiske arbeidet.

Dag Ekeberg og Hanne Devle skal ha takk for analyse av prøver på henholdsvis MS og GC, og Nils K. Afseth på Nofima skal ha takk for å ha tatt Raman-spekter av prøven min.

Takk til Pronova Biopharma for det uvurderlige utgangsstoffet i denne syntesen.

Til slutt vil jeg gi en stor takk til familien min som alltid stiller opp for meg og som har støttet meg gjennom hele utdannelsen. Takk til mine gode venner for at dere har vært der for meg. Og sist, tusen takk til Lars, som har lært meg en helt annen, men minst like viktig kjemi.

Ås, mai 2013.

Martine Hageengen Ringdal

## Sammendrag

Syntetiske studier for å lage det langkjedede, flerumettede hydrokarbonet, (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan **1** har blitt utført. Dette hydrokarbonet er funnet i flere mikroorganismer, for eksempel bakterier av slekten *Shewanella*.

To strategier har blitt studert. Den første strategien som ble forsøkt, en koblingsreaksjon mellom alkyn **18** og bromid **19**, ga ingen positive resultater. Addisjon av alkyn **18** til aldehyd **20** ble prøvd som en alternativ syntesestrategi. Dette resulterte i propargylalkohol **24** med 31 karbonatomer. Utbyttet i denne reaksjonen var 22 %.

Metoden som ble benyttet for å redusere hydroksylgruppen i forbindelse **24**, via mesylatet **27**, ga dessverre en blanding av to forbindelser som ikke lot seg skille ved kromatografi. Det ble i stede forsøkt å bytte ut hydroksylgruppen til et halogen. Jodidet **30** ble syntetisert og forsøkt redusert for å se om dette kunne føre fram til målmolekylet **1**. Dessverre ga denne reaksjonen en blanding av flere forbindelser.

Prosedyrer for å fjerne halogener er godt kjent, og dette bør gjøres før trippelbindingen reduseres. På grunn av tiden jeg hadde til rådighet i min masteroppgave, ble ikke dette forsøkt. Med bakgrunn i det arbeidet som er gjort, skal det være gode muligheter for å syntetisere målmolekyl **1**.



## Abstract

Synthetic studies towards the long chained polyunsaturated hydrocarbon (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonane **1** were made. This hydrocarbon is found in several microorganisms, amongst them bacteria of the phyla *Shewanella*.

Two strategies were studied. A coupling reaction of alkyne **18** and bromide **19** was the first strategy. This gave no positive results. An alternative synthetic strategy was the addition of the alkyne **18** to the aldehyde **20**, and this resulted in the propargylic alcohol **24** consisting of 31 carbon atoms. The yield in this reaction was 22 %.

The method used to eliminate the hydroxyl group in compound **24** via the mesylate **27** resulted in a mixture of two compounds that were inseparable by chromatography. Instead, the hydroxyl group was changed to a halogen. The iodide **30** was reduced to investigate if this could lead to the target molecule **1**. Unfortunately, this reaction resulted in a mixture of different compounds.

There are known procedures to remove the halogen. This should be done before the triple bond is reduced. This was not tried out because of the limited timeframe of my master thesis. However, it should be possible to synthesise target molecule **1** using the experience acquired in this work.

## Forkortelser

ACP	Acyl bæreprotein ("Acyl Carrier Protein")
AD/HD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
CoA	Coenzym A
d	Dublett
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
DMF	Dimetylformamin
EPA	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre
GC	Gasskromatografi
Hz	Hertz (frekvens)
IR	Infrarød
J	Koblingskonstant
LCPUFA	Langkjedet flerumettet fettsyre ("Long Chained Polyunsaturated Fatty Acid")
m	Multiplett
MS	Massespektrometri
Ms	Mesylat (-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) (Metylsulfonyl)
MsCl	Mesylklorid
NMR	Nukleær Magnetisk Resonans
Ph	Fenyl
PUHC	Flerumettet hydrokarbon ("Polyunsaturated Hydrocarbon")
PUFA	Flerumettet fettsyre ("Polyunsaturated Fatty Acid")
R <sub>f</sub>	Retensjonsfaktor
R <sub>t</sub>	Romtemperatur
s	Singlett
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjiktskromatografi ("Thin Layer Chromatography")
δ	Kjemisk skift

## Generelle bemerkninger

IUPAC-nomenklatur er i størst mulig grad brukt for navnsetting av forbindelser. Teksten er i ”Times New Roman”, skriftstørrelse 12 og linjeavstand 1,5. Alle strukturer er tegnet i ChemiBioDraw Ultra 12.0.3. For  $\delta$ -verdier fra NMR benyttes punktum i stede for komma. Eksempelvis 1.9 fremfor 1,9. Figurene i teoridelen er tegnet på enkel måte og representerer ikke molekylenes romlige orientering.

## Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag .....	II
Abstract .....	III
Forkortelser .....	IV
Generelle bemerkninger .....	V
<b>1. Introduksjon .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Naturstoffer og naturlig forekommende hydrokarboner .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Lipider og fettsyrer .....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Biosyntese av fettsyrer .....	4
1.2.2 Biosyntese av langkjedede flerumettede fettsyrer .....	6
1.2.3 Oksidasjon av fettsyrer .....	8
1.2.4 Fettsyrer og helse .....	12
1.2.5 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner .....	13
<b>1.3 Kjemisk bakgrunn.....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Syntese av fettsyrer og fettsyrederivater .....	14
1.3.2 Hydrogenering .....	17
<i>Lindlars katalysator</i> .....	18
<i>P2-Ni-katalysator</i> .....	18
<b>1.4 Retrosyntese og retrosyntetisk analyse av målmolekylet .....</b>	<b>19</b>
<b>1.5 Mål og bakgrunn for oppgaven.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Resultater og diskusjon.....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-teraenyl)pyran-2-on (23) .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (22) .....</b>	<b>23</b>
<b>2.3 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (20).....</b>	<b>24</b>
<b>2.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (21) .....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (19).....</b>	<b>25</b>
<b>2.6 Syntese av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18).....</b>	<b>26</b>
<b>2.7 Forsøk på syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17) .....</b>	<b>27</b>
2.7.1 Metode 1 .....	27
2.7.2 Metode 2 .....	28
<b>2.8 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-ol (24).....</b>	<b>29</b>
<b>2.9 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-yl metansulfonat (27) .....</b>	<b>31</b>
<b>2.10 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17) .....</b>	<b>32</b>
<b>2.11 Forsøk på syntese av 17-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (29).....</b>	<b>33</b>
<b>2.12 Syntese av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (30) .....</b>	<b>34</b>
<b>2.13 Hydrogenering av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (20).....</b>	<b>36</b>

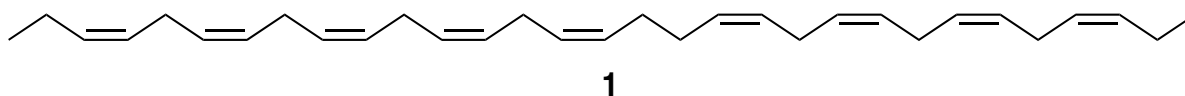
2.14 Relevante forsøk: Metylering av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18) .....	37
2.14.1 Metode 1 .....	37
2.14.2 Metode 2 .....	38
<b>3 Oppsummering og veien videre .....</b>	<b>39</b>
<b>4 Konklusjon .....</b>	<b>41</b>
<b>5 Resultater og Eksperimentelt .....</b>	<b>42</b>
5.1 Generelt .....	42
5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-teraenyl)pyran-2-on (23) .....	43
5.3 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (22) .....	47
5.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (20) .....	50
5.5 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (21) .....	53
5.6 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (19) .....	56
5.7 Syntese av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18) .....	59
5.8 Forsøk på syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17) .....	66
5.8.1 Metode 1 .....	66
5.8.2 Metode 2 .....	66
5.9 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-ol (24) .....	68
5.10 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-yl metansulfonat (27) .....	72
5.11 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17) .....	76
5.12 Forsøk på syntese av 17-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (29) .....	80
5.13 Syntese av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (30) .....	81
5.14 Hydrogenering av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (30) .....	84
5.15 Relevante forsøk: Metylering av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18) .....	87
5.15.1 Metode 1 .....	87
5.15.2 Metode 2 .....	87
Vedlegg .....	88
<b>6 Referanser .....</b>	<b>94</b>

# 1. Introduksjon

## 1.1 Naturstoffer og naturlig forekommende hydrokarboner

Naturstoffer er organiske forbindelser som dannes av levende systemer som planter, mikroorganismer og dyr.<sup>1</sup> De kan deles inn i to klasser; primære og sekundære metabolitter. Primære metabolitter er blant annet aminosyrer og karbohydrater, altså forbindelser som er å finne i de fleste organismer og som har få og lite varierte strukturer. Disse er biologisk aktive i organismen som produserer dem. Sekundære metabolitter omfatter for eksempel terpen, alkaloider og fenoler. De enkelte sekundære metabolittene finnes kun i noen få organismer og består av mange og varierte strukturer. Disse forbindelsene er biologisk aktive både i og utenfor organismen som produserer dem.<sup>1</sup>

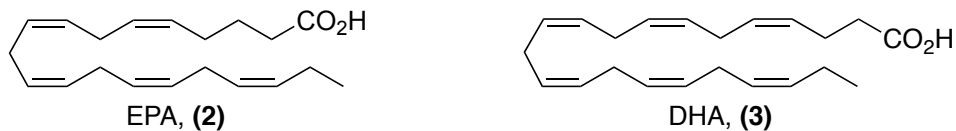
Hydrokarboner anses å være den mest stabile gruppen av naturstoffer, og de kan beholde mye av sin opprinnelige struktur over lange tidsperioder.<sup>2</sup> Hydrokarboner er til stede i alle marine organismer, i sedimenter, olje, gass og sjøvann, men er samtidig en liten bestanddel av havmiljøet. Både planter og dyr inneholder en rekke strukturelt forskjellige hydrokarboner, som ofte er å finne i kun små grupper av organismer.<sup>3</sup> Hydrokarboners rolle i mikroorganismer er fortsatt ikke fullstendig forstått. Men mest sannsynlig har intracellulære hydrokarboner en rolle i celleveggene, der de er med og kontrollerer de fysikalsk-kjemiske egenskapene til disse.<sup>2</sup>



**Figur 1-1.** Målmolekylet (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan (**1**).

(3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-Hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan (**1**) er et eksempel på et hydrokarbon og en sekundær metabolitt. Forbindelse **1** er et langkjedet, flerumettet hydrokarbon ("polyunsaturated hydrocarbon", PUHC) med 31 karbonatomer, et uvanlig antall. Dette hydrokarbonet produseres blant annet av bakteriene *Shewanella*

*amazonensis* SB2B, funnet langs kysten av Brasil, *Colwellia psychererythraea*, som lever ved temperaturer lavere enn 0°C,<sup>4</sup> og *Shewanella* sp. strain osh08 fra kystlinjen ved Hokkaido i Japan.<sup>5</sup> De samme bakteriene produserer blant annet også de mer vanlige fettsyrene eikosapentaensyre (EPA, **2**) og dokosaheksaensyre (DHA, **3**).

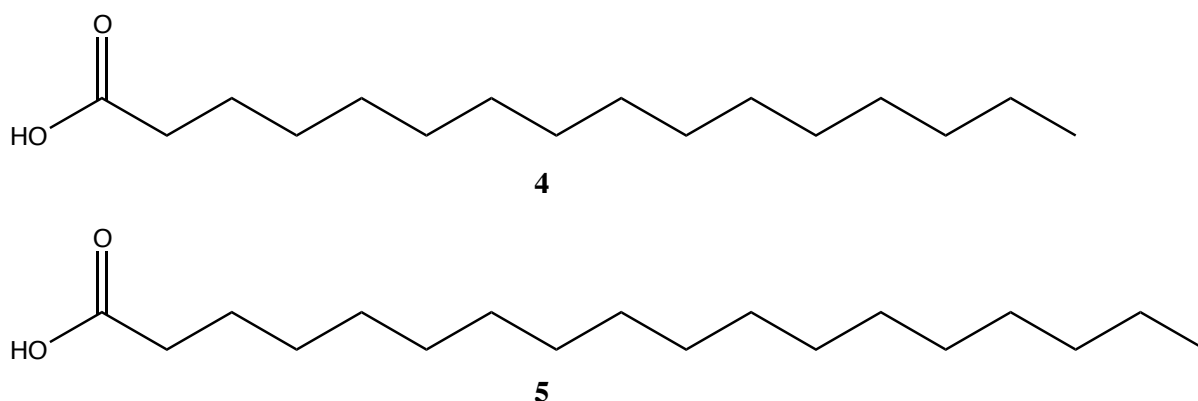


**Figur 1-2:** Eikosapentaensyre (**2**) og dokosaheksaensyre (**3**).

## 1.2 Lipider og fettsyrer

Hydrokarboner er en type naturstoffer som tilhører gruppen lipider. Tradisjonelt har lipider blitt definert som organiske forbindelser som er løselige i en upolar væske, for eksempel kloroform og eter.<sup>6</sup> Nylig har lipider blitt definert som ”hydrofobe eller amfipatiske små molekyler som helt eller delvis stammer fra karbanion-baserte kondensasjoner av tioestere og/eller fra karbokation-baserte kondensasjoner av isoprenenheter”.<sup>7</sup>

Lipider kan klassifiseres ut fra deres fysiske egenskaper ved romtemperatur (oljer er flytende, fett er fast), deres polaritet (polare eller upolare lipider), deres nødvendighet for mennesker (essensielle eller ikke-essensielle fettsyrer) eller deres struktur (enkle eller komplekse).<sup>8</sup> Upolare lipider inkluderer fettsyrer, alkoholer, glyserider og steroider mens de polare inkluderer glyserofosfolipider, glyseroglykolipider og sfingolipider. Basert på struktur, vil fettsyrer og alkoholer være byggesteinene i enkle og komplekse lipider. Enkle lipider som acylglyseroler, eter-acylglyseroler, steroler og deres estere og voksestere, kan hydrolyseres til alkoholer og syrer. Komplekse lipider som glyserofosfolipider (fosfolipider), glyseroglykolipider (glykolipider), og sfingolipider kan hydrolyseres til tre eller flere forskjellige komponenter.<sup>8</sup>



**Figur 1-3:** Palmitinsyre (C-16, **4**) og stearinsyre (C-18, **5**).

Fettsyrer består av en hydrokarbonkjede med en karboksylsyre i den ene enden. Naturlig forekommende fettsyrer består vanligvis av mellom fire og 30 karbonatomer, men det finnes eksempler på enda lengre fettsyrer.<sup>1</sup> Palmitinsyre (heksadekansyre, C-16, **4**) og stearinsyre (oktadekansyre, C-18, **5**) er de mest utbredte fettsyrene, se Figur 1-3. Mest vanlig er fettsyrene som er rettkjedede og som består av et partall karboner.<sup>1</sup> Fettsyrene som ikke inneholder noen dobbeltbindinger i hydrokarbonkjeden kalles mettede. Hvis hydrokarbonkjeden inneholder en eller flere dobbeltbindinger, kalles disse fettsyrene umettede, henholdsvis enumettede og flerumettede ("polyunsaturated fatty acids" – PUFAs). Inneholder fettsyren flere dobbeltbindinger, kan disse være konjugerte, eller ikke-konjugerte. De ikke-konjugerte er som oftest "skipped", det vil si at de er separert av en metylen-gruppe (en CH<sub>2</sub>-gruppe) slik at  $-(CH=CH-CH_2)_n-$  er en repeterende enhet. Konfigurasjonen til dobbeltbindingene i fettsyrene kan være enten *E* eller *Z*. Det vanligste er at dobbeltbindingene i naturlig forekommende fettsyrer er i *Z*-konfigurasjon. Dette fører til at det blir en knekk på karbonkjeden, og dermed blir det vanskeligere å danne interaksjoner mellom molekylene. Dette resulterer i at umettede fettsyrer som oftest vil forekomme som oljer. Derfor er denne typen fettsyrer med på å holde cellemembraner myke og fleksible.<sup>1</sup>

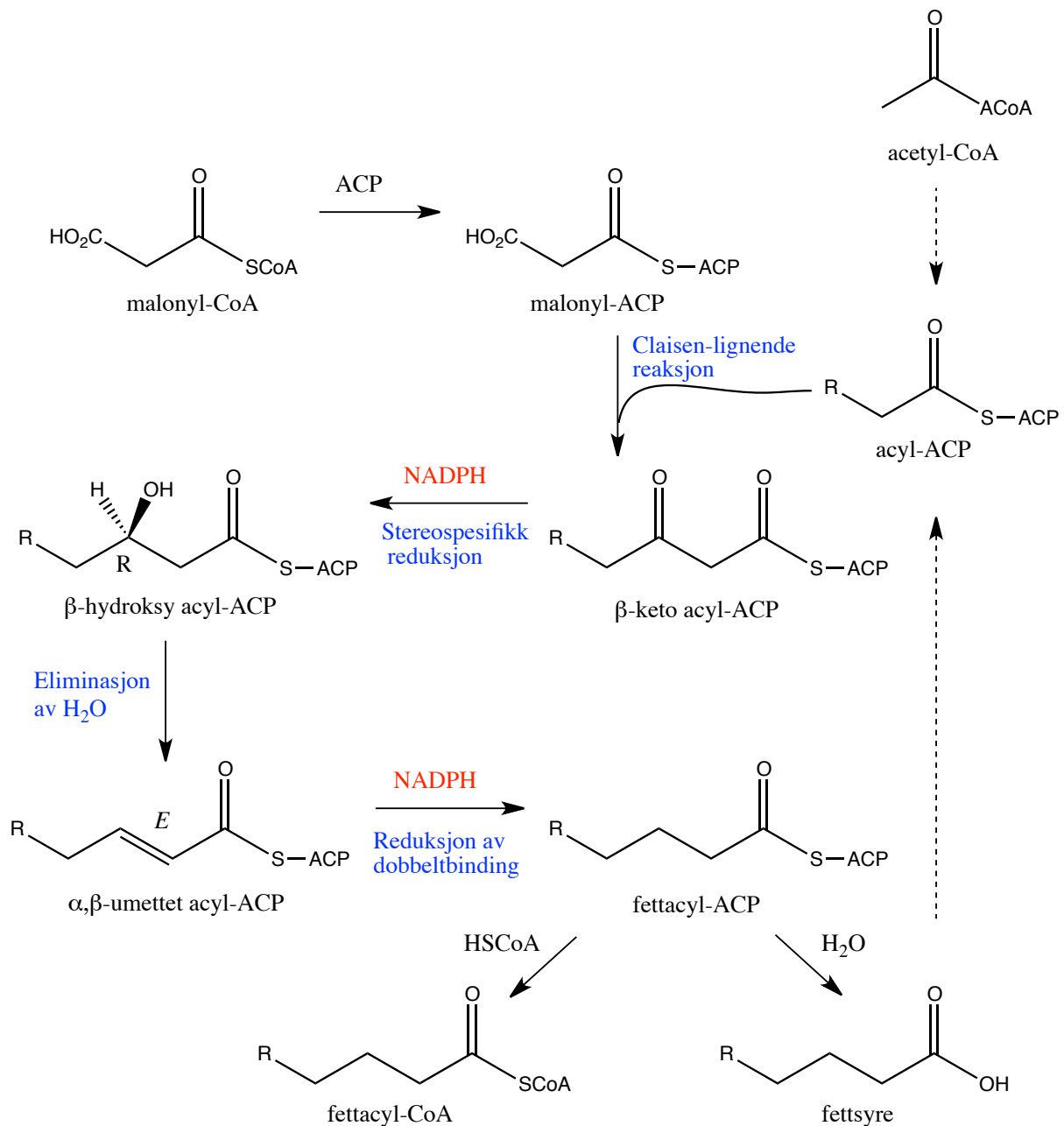
Lipider er viktige i levende organismer som energilager, som isolasjon, og som signalmolekyler. De er også viktige for transporten av de fettløselige vitaminene A, D, E og K.<sup>6</sup> Mesteparten av lipidene i de fleste celler benyttes som strukturelle komponenter av cellemembraner. Disse membranene skiller forskjellige deler i cellen fra hverandre og de skiller cellene fra omgivelsene.<sup>6</sup> Mange lipider er amfifile, det vil si at de er delvis løselige i



polare løsemidler og delvis løselig i upolare løsemidler. Dette er på grunn av at molekylene har en hydrofil og en hydrofob ende. Det er denne egenskapen som gjør dem egnede til å inngå som komponent av cellemembraner i vandige miljøer. Lipidene orienteres i dobbeltlag der de hydrofobe endene peker mot hverandre og de hydrofile endene peker ut mot det vandige miljøet på innsiden og utsiden av cellen.

### 1.2.1 Biosyntese av fettsyrer

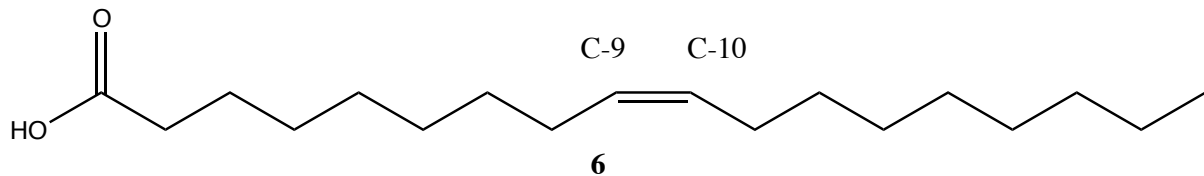
Fettsyrer syntetiseres hovedsakelig gjennom acetat-biosynteseveien fra acetyl-CoA-enheter.<sup>1</sup> Acetyl-CoA karboksyleres først til malonyl-CoA, som er mer reaktivt, før de konverteres til tioestere med et "acyl carrier" protein (ACP). Videre katalyseres de neste trinnene i biosyntesen av fettsyresyntase-enzymet ("fatty acid synthase" – FAS). Gjennom en Claisen-lignende reaksjon kondenseres malonyl-ACP og acetyl-ACP til en  $\beta$ -keto acyl-ACP. Karbonylgruppen på  $\beta$ -karbonet reduseres stereospesifikt ved hjelp av NADPH til en hydroksylgruppe som ved eliminasjon av vann danner en  $\alpha,\beta$ -umettethet med *E*-konfigurasjon. Denne dobbeltbindingen reduseres av NADPH, og resultatet er en mettet karbonkjede, acyl-ACP, som er to karbonatomer lenger enn utgangsmaterialet. Acyl-ACP-molekylet kan så hydrolyseres til fettsyren eller til fettacyl-CoA, eller den kan reagere med nok en acetyl-ACP og øke kjedelengden med ytterligere to karbonatomer. Siden en acetyl-CoA/ACP legges til i hver vending i syklusen, har de fleste fettsyrene et partall antall karbonatomer.<sup>1</sup> Biosyntesen er skissert i Skjema 1-1.



**Skjema 1-1:** Biosyntese av mettede fettsyrer.<sup>1</sup>

Umettede fettsyrer dannes ved å innføre dobbeltbindinger i de allerede syntetiserte mettede fettsyrene. Hos de fleste organismer dannes monoumettede fettsyrer gjennom oksidasjon mellom C-9 og C-10, slik at en dobbeltbinding innføres her. En slik dobbeltbinding er vist i Figur 1-4. Dette skjer ved at et par vicinale *pro*-R hydrogenatomer fjernes via en *syn*-eliminering, og resultatet er en *Z*-dobbeltbinding ved C9 og C10. Denne reaksjonen katalyseres av desaturase-enzymmer.<sup>1</sup> Andre desaturase-enzymmer kan siden innføre flere dobbeltbindinger i molekylet og på den måten øke graden av umettethet. Hvor disse

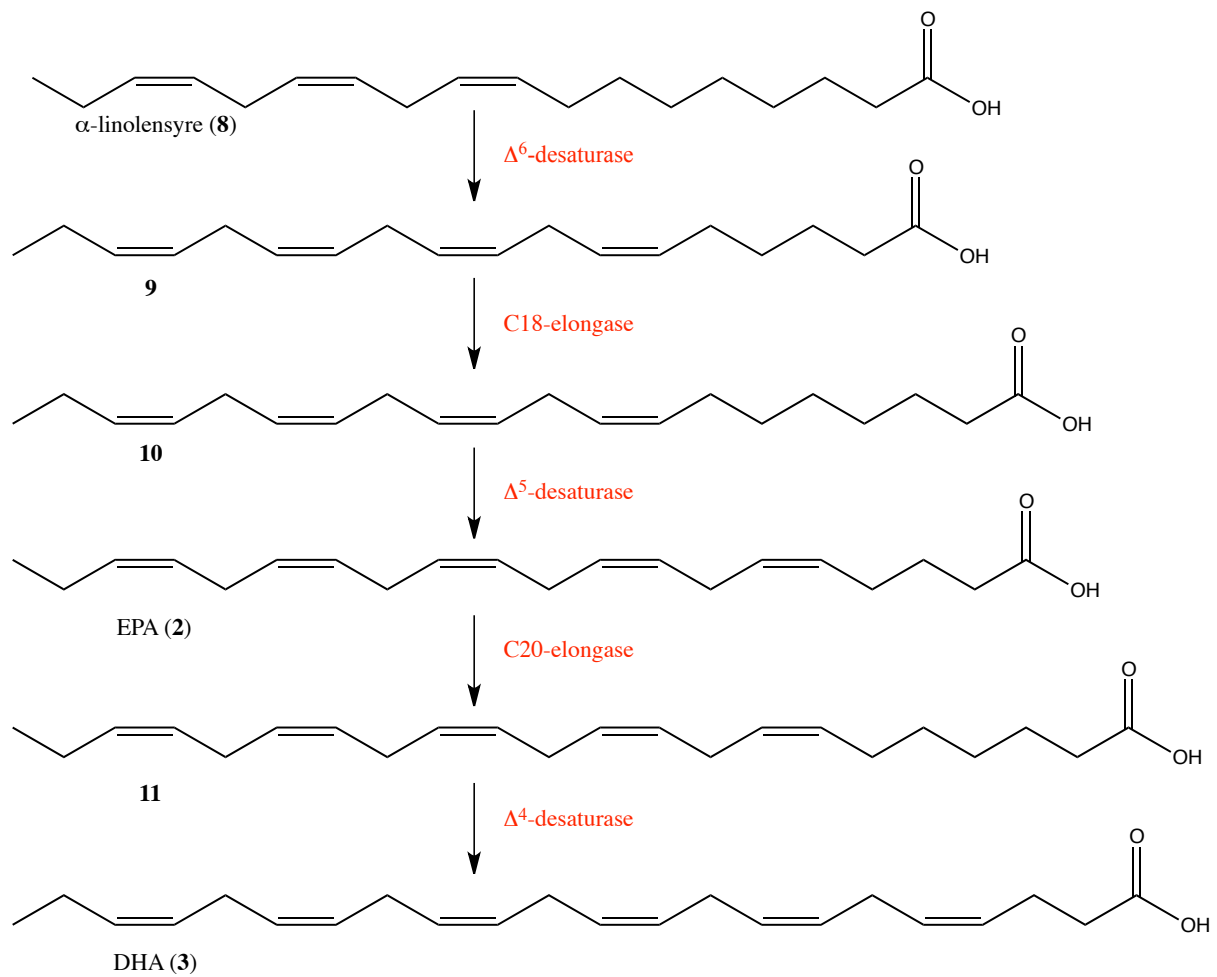
dobbeltbindingene plasseres, vil være avhengig av arten som syntetiserer fettsyren. For eksempel kan de fleste dyr kun innføre dobbeltbindinger mellom den eksisterende dobbeltbindingen og karboksylsyren. Men planter kan innføre dobbeltbindinger mellom den terminale metylgruppen og C-10.<sup>1</sup>



**Figur 1-4:** Oleinsyre (18:1  $\Delta$ -9, 6).

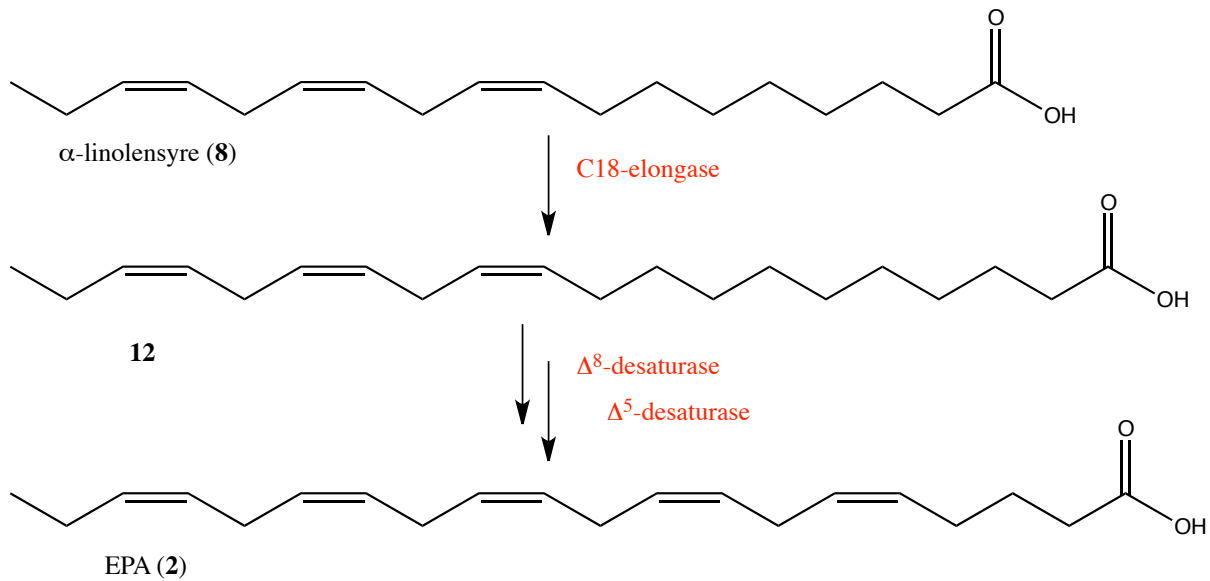
### 1.2.2 Biosyntese av langkjedede flerumettede fettsyrer

Langkjedede flerumettede fettsyrer (LCPUFAs) som EPA (2) og DHA (3) biosyntetiseres fra linolsyre (18:2  $\Delta$ -9,12, 7) og  $\alpha$ -linolensyre (18:3  $\Delta$ -9,12,15, 8). Biosyntesen av disse er vist i Skjema 1-2. Linolsyre oppstår ved at en  $\Delta^{12}$ -desaturase innfører en ny dobbeltbinding i oleinsyre (18:1  $\Delta$ -9, 6).  $\alpha$ -Linolensyre dannes så fra linolsyre. For at EPA skal dannes fra  $\alpha$ -linolensyre må typisk en dobbeltbinding innføres av en  $\Delta^6$ -desaturase før en kjedeforlengelse finner sted ved hjelp av en C18-elongase, og nok en dobbeltbinding innføres av en  $\Delta^5$ -desaturase. DHA kan produseres fra EPA ved hjelp av en C20-elongase etterfulgt av en  $\Delta^4$ -desaturase.<sup>1</sup>



**Skjema 1-2:** Biosyntese av EPA (2) og DHA (3). Enzymer er vist med rødt.

En annen biosyntese for LCPUFAs er også kjent. Dette kalles den "alternative veien" ("the alternate pathway"), og er skissert i Skjema 1-3.<sup>9</sup> Denne veien baserer seg på forlengelse av  $\alpha$ -linolensyre eller linolsyre etterfulgt av  $\Delta^8$ - og  $\Delta^5$ -umetning. Pattedyr<sup>10</sup> og jordamøben *Acanthamoeba*<sup>11</sup> ble først kjent å benytte denne biosynteseveien. Senere har det blitt foreslått at den også finner sted i diverse mikroorganismer, blant annet *Sphaeroforma arctica*.<sup>9</sup>

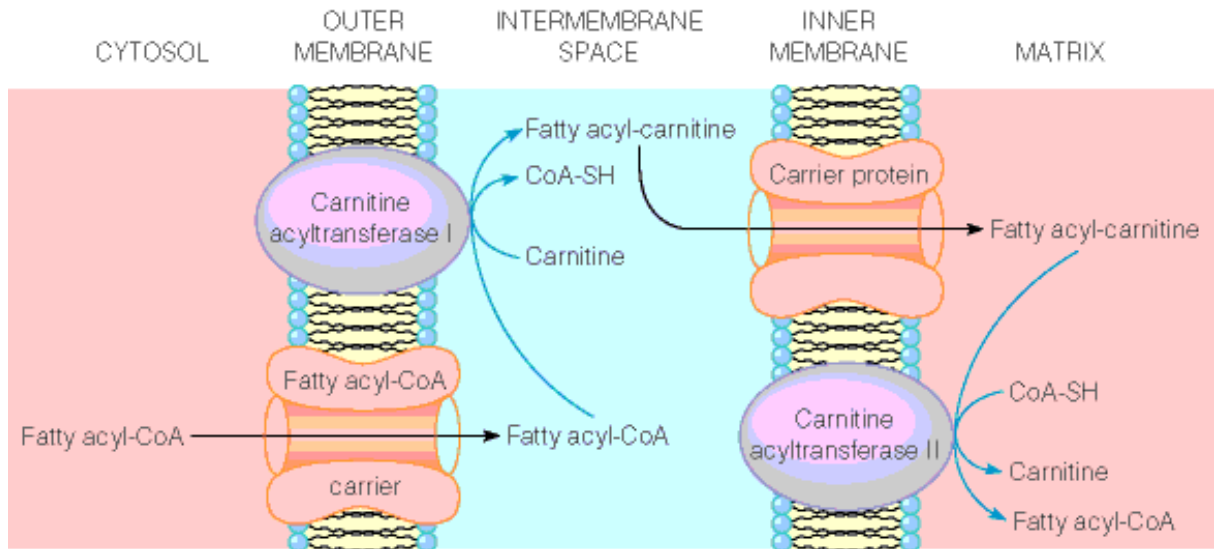


**Skjema 1-3:** Alternativ biosyntese av EPA (2). Enzymer er vist med rødt.

### 1.2.3 Oksidasjon av fettsyrer

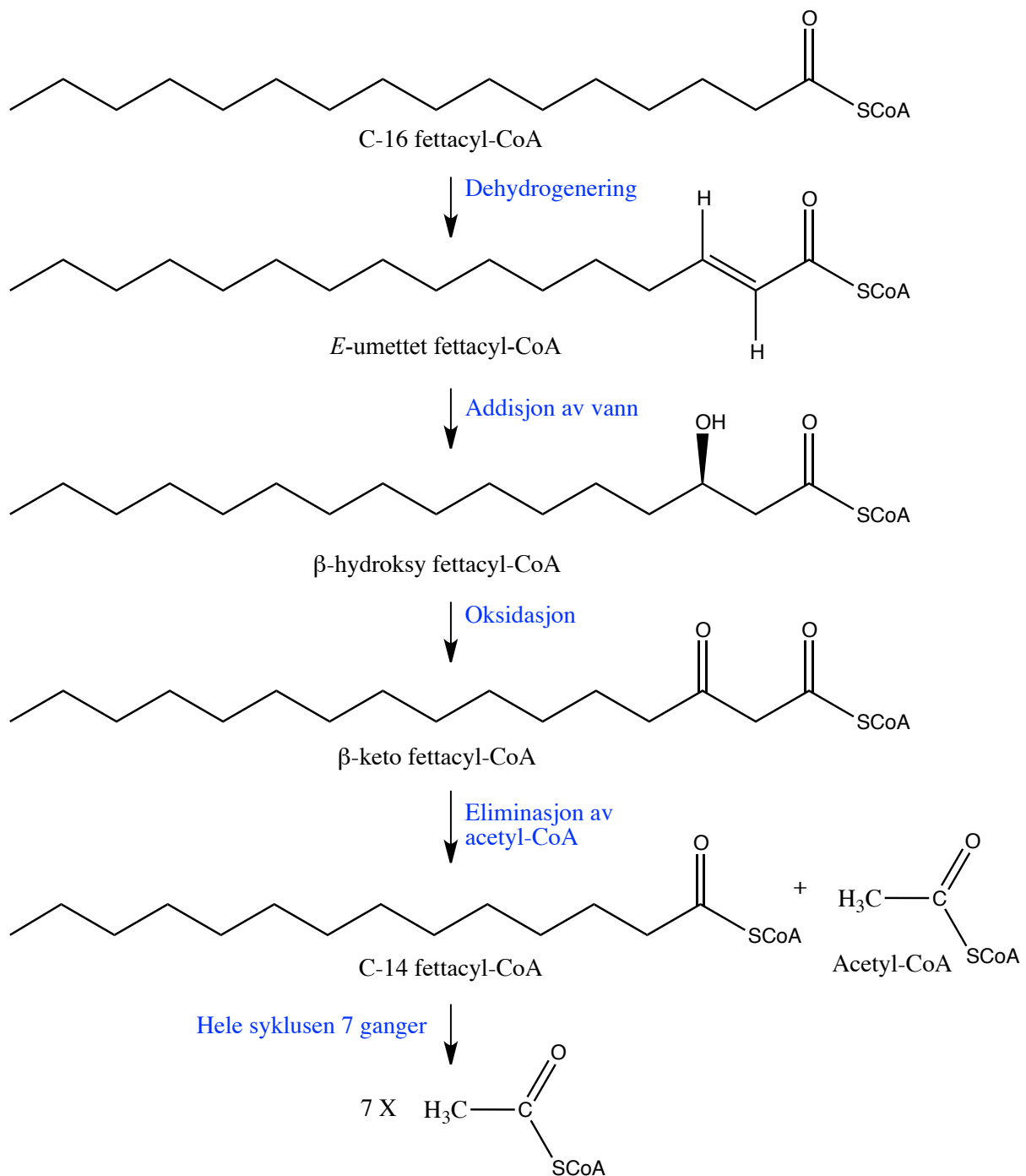
Fett er som tidligere nevnt et viktig energilager hos de fleste organismer. Energien som kommer fra nedbrytingen av fett er resultat av oksidasjon av fettsyrer til  $\text{CO}_2$  i cellene. Fettsyrer kan opptas i cellene fra flere kilder. En kilde er det fett som konsumeres i kosten. Fettet kan også være lagret som lipid-dråper i cellene, eller det kan være syntetisert i ett organ for så å bli fraktet til et annet.<sup>12</sup>

Den vanligste formen for fettsyreoksidasjon er  $\beta$ -oksidasjon som finner sted i mitokondriene inne i cellen. De frie fettsyrene befinner seg i den intracellulære væsken (cytosolen) som et resultat av biosyntese eller transport fra fettdepotene utenfor cellen. Før de kan oksideres i mitokondriene, må de frie fettsyrene transporteres gjennom celleveggen. Men fordi den indre celleveggen er ugjennomtrengelig for lange fettsyrer og acyl-CoA, må et eget transportsystem benyttes. Dette enzymassisterte transportsystemet kalles karnitin-syklusen (se Figur 1.5).<sup>6</sup> Fettacyl-CoA blir transportert gjennom den ytre cellemembranen ved hjelp av fettacyl-CoA-bæreprøteiner. Deretter blir fettacyl-CoA omdannet til fettacyl-karnitin, og denne kan trenge gjennom den indre cellemembranen. Inne i mitokondriet kan fettacyl-CoA gjendannes sammen med fritt karnitin.



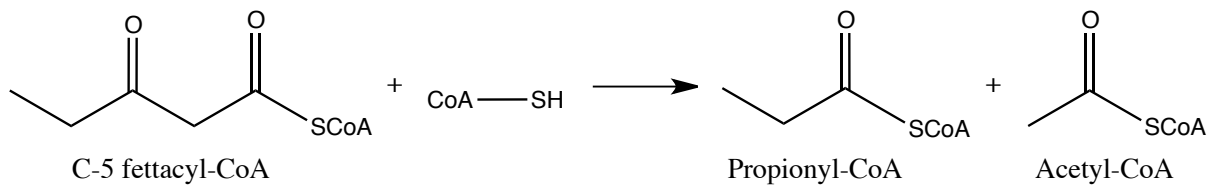
**Figur 1-5:** Karnitinsyklusen. Figuren er hentet fra referanse 6.

Det gjendannede fettacyl-CoA gjennomgår så  $\beta$ -oksidasjon, og dette er vist i Skjema 1-4. Denne nedbrytingen av fettsyrer får navnet sitt på grunn av at første trinn er oksidasjon av  $\beta$ -karbonet. Det dannes da en  $\alpha,\beta$ -umettet fettacyl-CoA med *E*-konfigurasjon. Vann adderes, og en ny hydroksylgruppe tilføres på  $\beta$ -karbonet. Videre skjer en dehydrogenering og hydroksylgruppen oksideres til en karbonylgruppe. Acetyl-CoA elimineres, og resultatet er en fettacyl-CoA som er to karbonatomer kortere enn utgangsmaterialet. Denne prosessen gjentas flere ganger helt til det siste trinnet danner to acetyl-CoA.<sup>6</sup> Acetyl-CoA går så inn i sitronsyresyklusen der den oksideres til  $\text{CO}_2$  og gir ATP/energi.



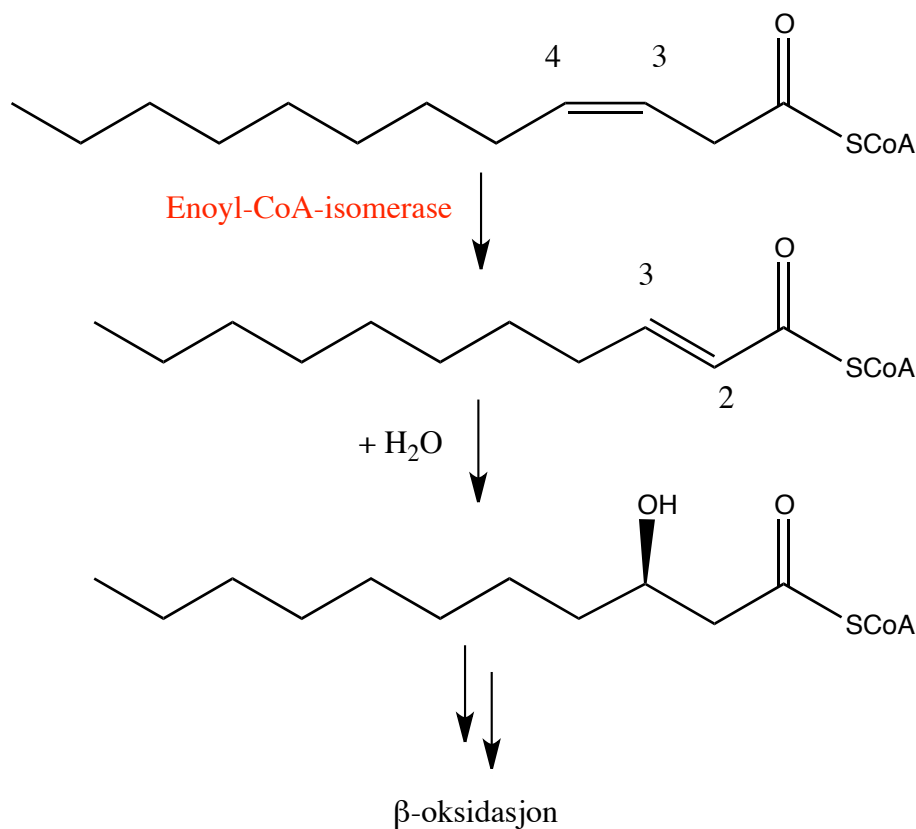
**Skjema 1-4:** β-oksidasjon av en metta C-16 fettsyre.

De fleste naturlig forekommende fettsyrer består som sagt av et partall karbonatomer. For fettsyrer som består av et odde antall karbonatomer, vil β-oksidasjon by på et problem. Dette løses ved at det siste produktet etter β-oksidasjonen, som består av fem karboner, deles i acetyl-CoA og propionyl-CoA, se Skjema 1-5. Propionyl-CoA må så metaboliseres videre før det kan oksideres fullstendig til CO<sub>2</sub>.<sup>6</sup>



**Skjema 1-5:**  $\beta$ -oksidasjon av fettsyre med odde antall karbonatomer resulterer i propionyl- og acetyl-CoA.

Umettede fettsyrer gjennomgår også  $\beta$ -oksidasjon, men reaksjonen må gå igjennom et par ekstra trinn. Naturlige umettede fettsyrer forekommer som oftest med *Z*-dobbeltbindinger. Når en *Z*-dobbeltbinding befinner seg mellom karbonatom 3 og 4 i en fettsyre, må denne først isomeriseres for å kunne brytes ned. Dette gjøres av enzymet enoyl-CoA-isomerase som flytter dobbeltbindingen til posisjonen mellom C2 og C3, og gjør denne til en *E*-binding. Denne bindingen kan så hydreres og videre følger samme sekvens som i  $\beta$ -oksidasjonen.<sup>6</sup> Skjema 1-6 viser denne prosessen.

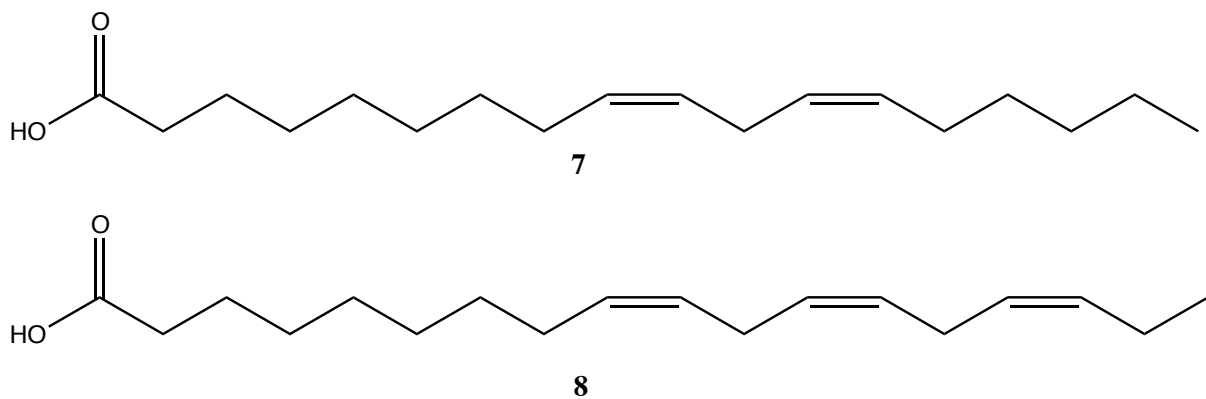


**Skjema 1-6:**  $\beta$ -oksidasjon av en umetta fettsyre.



### 1.2.4 Fettsyrer og helse

Mennesker kan ikke produsere fettsyrene linolsyre (en  $\omega$ -6-fettsyre, **7**) og  $\alpha$ -linolensyre (en  $\omega$ -3-fettsyre, **8**), siden vi, som alle andre pattedyr, kun har evne til å innføre dobbeltbindinger i karbonkjeden mellom C-9 og karboksylsyre-delen. For å kunne syntetisere disse fettsyrene er enzymene  $\Delta^{12}$ - og  $\Delta^{15}$ -desaturase nødvendige. Linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre må innføres i organismen gjennom kosten, og de kalles derfor essensielle fettsyrer.<sup>1</sup> De finnes i plantebaserte kilder, som for eksempel frø og korn, planteoljer, plantemargarin, lyst kjøtt og fet fisk.<sup>13</sup> Disse to fettsyrene er forløperne til arakidonsyre (AA), EPA og DHA, som igjen er forløpere til prostaglandiner og leukotriener.<sup>1</sup> Siden menneskekroppen ikke klarer å syntetisere disse fettsyrene i store mengder på kort tid, regnes de nesten som essensielle.



**Figur 1-6:** De essensielle fettsyrene linolsyre (**7**) og  $\alpha$ -linolensyre (**8**).

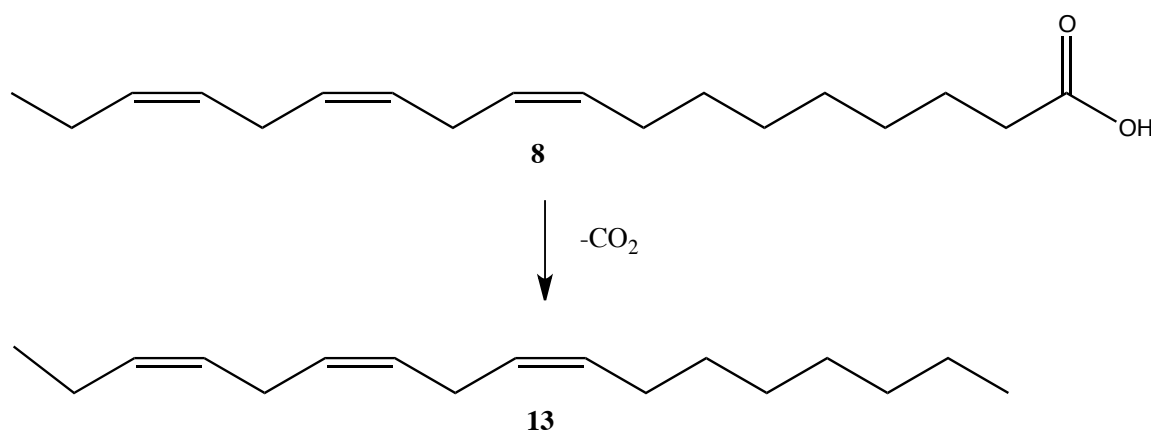
Gunstige fettsyrer som  $\alpha$ -linolensyre, EPA og DHA inneholder alle en dobbeltbinding på karbonatom nummer tre fra den terminale metylenden, og de klassifiseres derfor ofte som  $\omega$ -3-fettsyrer. Slike fettsyrer har blitt mye omtalt i media,<sup>14</sup> og det finnes mange produkter på markedet som inneholder disse forbindelsene. Fisk er den største kilden til relevante langkjedede fettsyrer, spesielt EPA og DHA, da disse ikke finnes i planter. Fisken tar til seg disse fettsyrene gjennom å spise marine mikroalger som anses å være den viktigste produsenten av disse.<sup>1</sup> Med bakgrunn i dette oppfordrer helsedirektoratet i Norge befolkningen til å spise fisk til middag to til tre ganger i uken.<sup>15</sup>

EPA og DHA ser ut til å ha en gunstig effekt for å redusere utviklingen av hjerte- og karsykdommer, da disse er med på positiv endring av lipoproteinprofilen i organismen.

Disse fettsyrene tas opp i og endrer sammensetningen av cellemembranene, slik at fluiditeten i cellemembranen øker. DHA er essensiell for utviklingen av syn og hjernefunksjon hos spedbarn.<sup>16</sup> For lavt inntak kan resultere i nedsatte kognitive evner og utvikling av Alzheimers sykdom.<sup>1, 16</sup> Det er i tillegg sett en positiv virkning på blodtrykk, leddgikt og enkelte krefttyper. Samtidig er mangel på  $\omega$ -3-fettsyrer koblet til utviklingen av AD/HD, schizofreni og depresjon.<sup>16</sup>

### 1.2.5 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner

Det er stor interesse for å finne ut hvordan mikroorganismer syntetiserer langkjedede, uforgrenede hydrokarboner.<sup>4</sup> To forskjellige synteseveier ser ut til å eksistere. Den første muligheten er dekarboksylering av langkjedede fettsyrer, som gir opphav til hydrokarboner med kjedelengde  $C_{n-1}$ .<sup>4-5</sup>



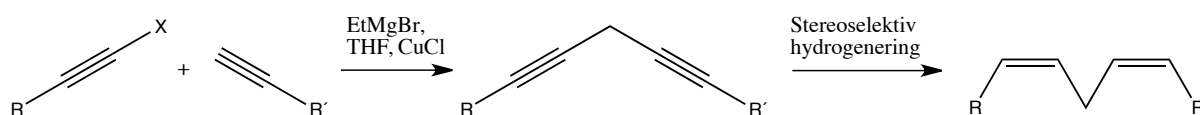
**Skjema 1-7:** Dekarboksylering av  $\alpha$ -linolensyre (8).

Den andre synteseveien er "head-to-head"-kondensasjon av to fettsyrer. Her vil en dobbeltbinding dannes mellom karbonyl-karbonet i den ene fettsyren og  $\alpha$ -karbonet i den andre som følge av tap av  $\text{CO}_2$ .<sup>4-5</sup> En slik type reaksjon er vist i Skjema 1-8.



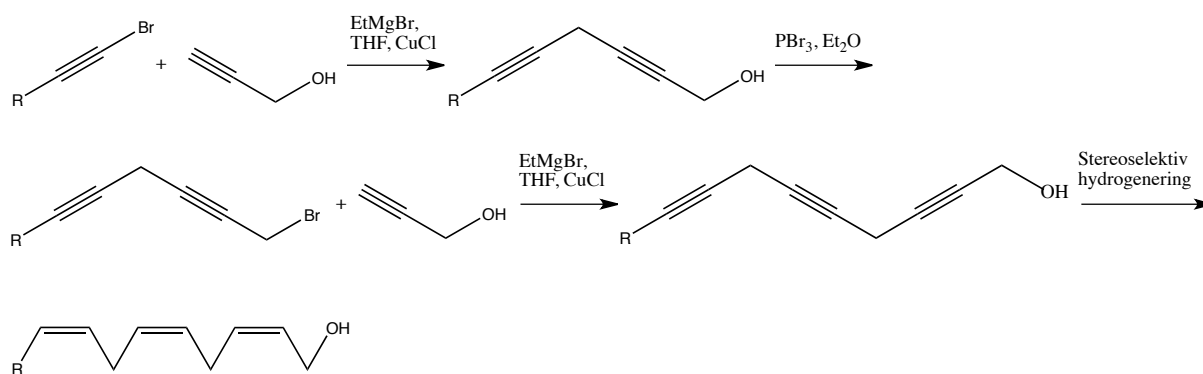
Utfordringen i syntese av flerumettede fettsyrer og derivatene, er de metylenavbrutte dobbeltbindingene, altså dobbeltbindinger med metylengrupper mellom, og stereokjemien til disse dobbeltbindingene. Dette problemet har blitt løst ved å benytte acetylenkjemi, Wittig-reaksjonen og manipulasjon av eksisterende fettsyrer. Utviklingen innen syntese av fettsyrer og deres derivater mellom 1957 og 1998 er samlet i en artikkel fra 2000 av Durand *et al.*<sup>17</sup>

Den første flerumettede fettsyren som ble syntetisert, var linolsyre, og det var Raphael og Sondheimer som sto bak denne i 1950.<sup>18</sup> De benyttet seg av acetylenkjemi, etterfulgt av stereoselektiv hydrogenering av trippelbindingene. Denne typen kjemi benyttes fortsatt i stor grad innenfor fettsyresyntese, men flere forbedringer er gjort siden den første syntesen. Én forbedring er bruk av bromid framfor metansulfonat, mens en annen er bruken av kobberklorid eller kobberjodid i reaksjonen, som antydnet i Skjema 1-9.<sup>17</sup>



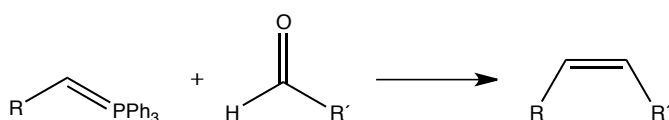
**Skjema 1-9:** Enkel framstilling av acetylenkjemi brukt i PUFA-syntese.

En generell metode for fettsyresyntese ved hjelp av acetylenkjemi ble utarbeidet av Osbond og Wickens i 1959.<sup>19</sup> Her kobles propargylalkoholer med bromider, skjema 1-10. Osbond *et al.*<sup>20</sup> syntetiserte både arakidonsyre og DHA på denne måten. Utfordringen ved bruken av acetylenkjemi er behovet for høy selektivitet i reduksjon av dobbeltbindingene.<sup>17</sup>



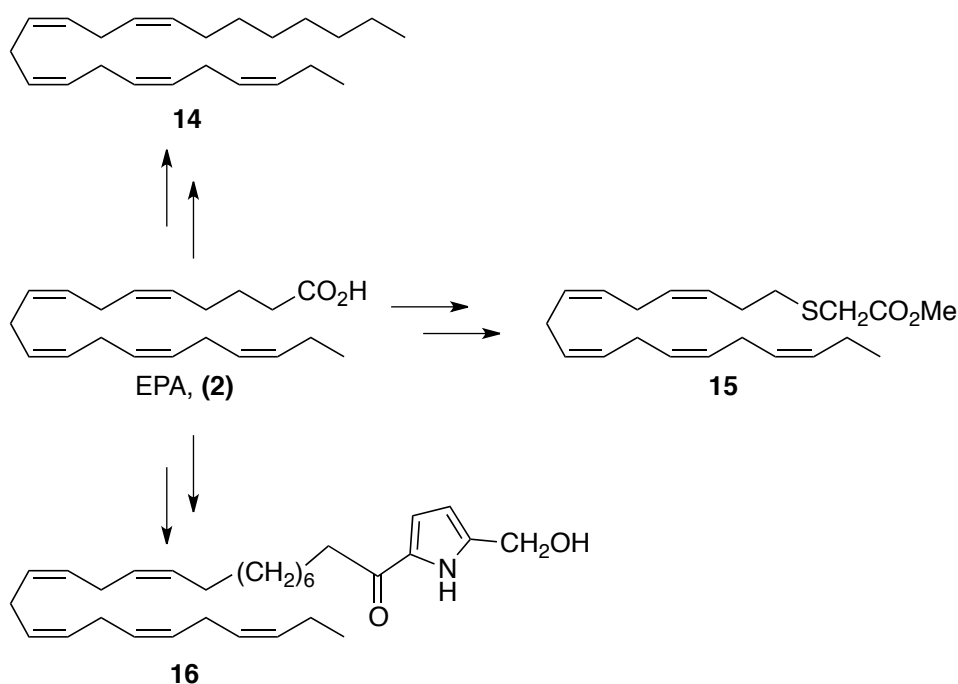
**Skjema 1-10:** Acetylenkjemi som benytter gjentatt kobling med propargylalkohol.

Stereoselektive Wittig-reaksjoner kan også benyttes til syntese av PUFAs. Wittig-reaksjonen er en av de mest brukte metodene for olefinering innenfor organisk kjemi. Viala og Santelli<sup>21</sup> syntetiserte i 1988 arakidonsyre i fire trinn med denne metoden. Ofte dannes en blanding av *E*- og *Z*-alkener ved denne typen reaksjon. Skjema 1-11 viser forenklet prinsippet for Wittig-reaksjonen.



**Skjema 1-11:** Wittig-reaksjonen.

En tredje metode som benyttes i fettsyresyntese er å ta utgangspunkt i kommersielt tilgjengelige fettsyrer, for eksempel slik EPA-EE er utnyttet i dette arbeidet. Manipulasjon av allerede eksisterende fettsyrer kan gjøre syntese av fettsyrederivater betydelig enklere ettersom dette bevarer den stereokjemien som allerede er tilstede. Dette er utnyttet av blant annet Stenstrøm *et al.*<sup>22</sup> i syntesen av komponenter av feromoner til smaragdmøllen (for eksempel forbindelse **14**), av Skattebøl *et al.*<sup>23</sup> i syntesen av oksygen- og svovelholdige derivater av EPA og DHA (som forbindelse **15**) og av Skattebøl og Hansen<sup>24</sup> i syntesen av mycalazol 5 (**16**) og mycalazol 2. Her sikret bruken av for eksempel EPA som startmateriale, at konfigurasjonen av dobbeltbindingene ble *Z* også i sluttproduktene.

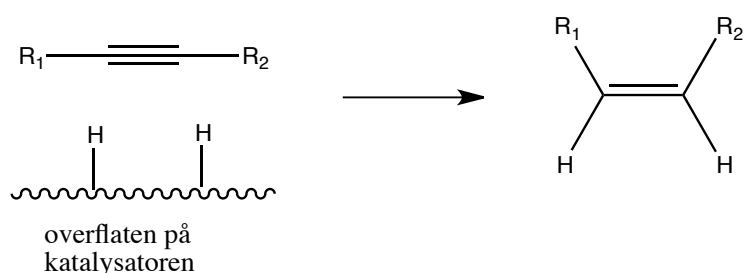


**Skjema 1-12:** Bruk av EPA (2) i PUFA-synteser.

### 1.3.2 Hydrogenering

Som nevnt er det svært vanlig med bruk av acetylenkjemi i syntesen av fettsyrer og deres derivater. Men som oftest må disse trippelbindingene reduseres til dobbeltbindinger med ønsket stereokjemi. Veldig ofte vil *Z*-konfigurasjon være ønskelig i PUFA-synteser, da de fleste naturlig forekommende umettede fettsyrer kun inneholder *Z*-dobbeltbindinger.

Hydrogenering er addisjon av hydrogen til alkener eller alkyner der en katalysator er tilstede.<sup>25</sup> Hydrogen benyttes sammen med en metalkatalysator. Hydrogeneringen finner sted på overflaten av katalysatoren, slik at begge hydrogenatomene blir addert til samme side av dobbelt- eller trippelbindingen, se Skjema 1-13. Sterisk hindring kan påvirke reaksjonen. Trippelbindinger kan reduseres helt til alkaner, men dette kan forhindres på forskjellige måter og reaksjonen kan stoppes på alkentrinnet, for eksempel ved å forgifte katalysatoren.



**Skjema 1-13:** Enkel skisse av stereoselektiv hydrogenering av en trippelbinding.

Hvilken katalysator som benyttes i en syntese, avhenger av hva slags forbindelse som skal reduseres. Som oftest benyttes katalysatorer basert på palladium og platina, men også nikkel, rhodium og ruthenium kan gjøre nytten.<sup>26</sup> Stereoselektive hydrogeneringer i syntese av umettede fettsyrer og derivater benytter blant annet både Lindlars katalysator og nikkelkatalysator i dag.<sup>27</sup>

### Lindlars katalysator

Hydrogenering med Lindlars katalysator er en populær metode for å omdanne alkyner til *Z*-alkener. Metoden er kjemoselektiv på den måten at den hydrogenerer alkyner til alkener framfor alkener til alkaner.<sup>26</sup> Her benyttes palladium på overflaten til kalsiumkarbonat, Pd/CaCO<sub>3</sub>. Dersom katalysatoren delvis forgiftes med bly, vil videre reduksjon til alkener være svært langsom.<sup>26</sup> Reaksjonen er stereoselektiv som følge av at begge hydrogenatomene adderes samtidig, og disse er i *syn*-posisjon slik at *Z*-alkener er resultatet. Ofte kan 5 – 10 % av *E*-alkene forekomme, men *Z*-selektiviteten kan økes ved å tilsette kinolin i reaksjonsblandingen.<sup>28</sup> Reaksjonen kontrolleres slik at kun ett mol hydrogen tilføres. Dette forhindrer videre reduksjon til mettet hydrokarbon.

### P2-Ni-katalysator

Denne typen katalysator kalles også for Brown-katalysator.<sup>28</sup> Her reduseres nikkel(II)acetat med natriumborhydrid under H<sub>2</sub>-atmosfære. Tilsetning av aminer virker å øke andelen av *Z*-alkener som dannes fra alkyner. Det har vist seg at 1,2-etylendiamin er mest effektiv i fremstillingen av *Z*-alkener. Stereoselektivitet så høy som 200:1 *Z/E* er rapportert.<sup>29</sup> P2-Ni-katalysatoren er sensitiv for oksygen, og kan derfor ikke lagres, men må lages rett før bruk.

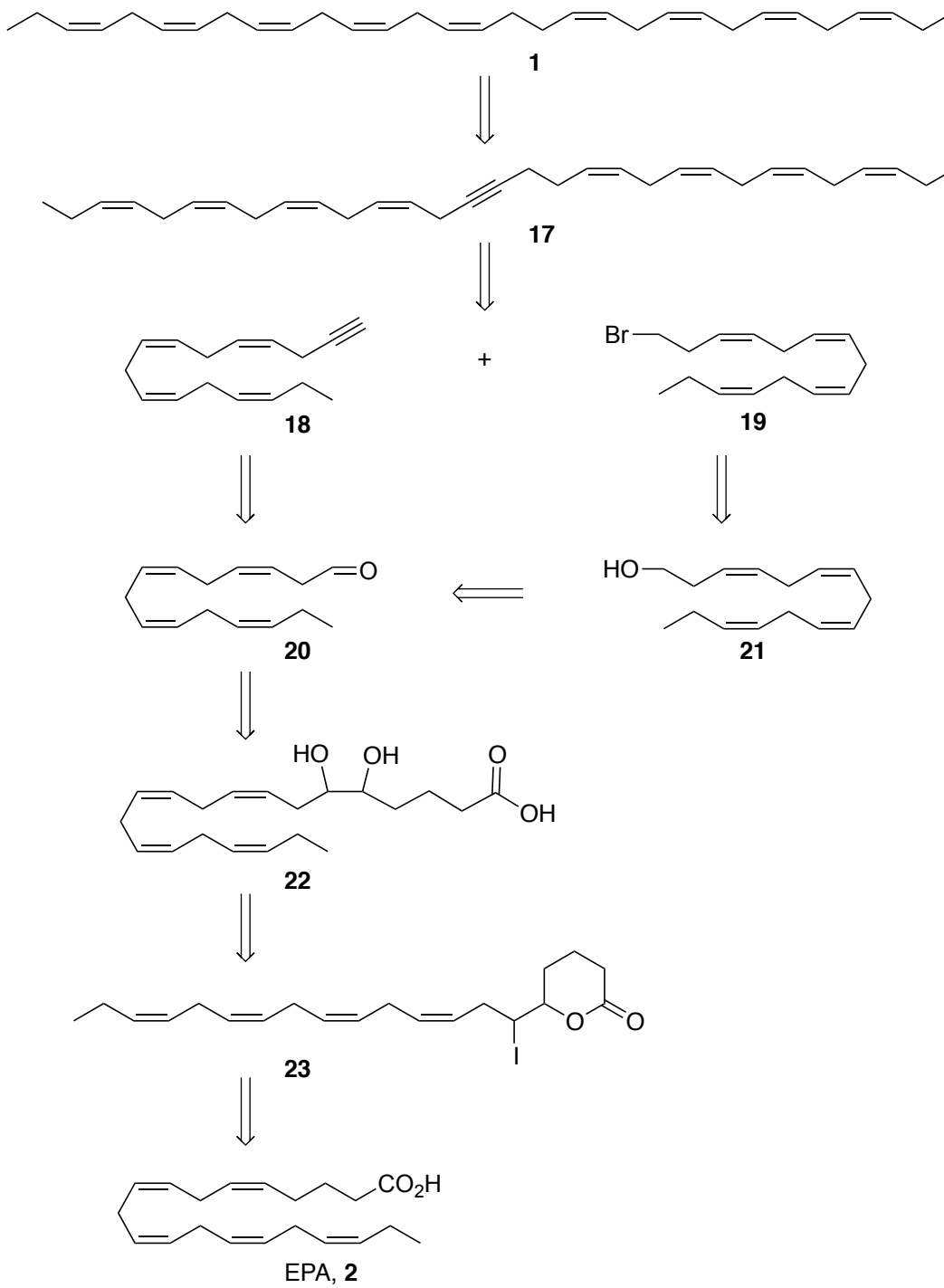
## 1.4 Retrosyntese og retrosyntetisk analyse av målmolekylet

Når nye naturstoffer oppdages i naturen, vil det ofte være interessant å studere disse grundigere. Men ofte produseres ikke forbindelsene i store nok mengder i organismene til at de kan undersøkes ytterligere. Derfor vil det være praktisk og nødvendig å syntetisere slike forbindelser i laboratoriet.

Før selve syntesen kan begynne, må det først utarbeides en strategi for hvordan syntesen skal gjennomføres. En retrosyntetisk analyse av et molekyl resulterer i en syntesestrategi.<sup>30</sup>

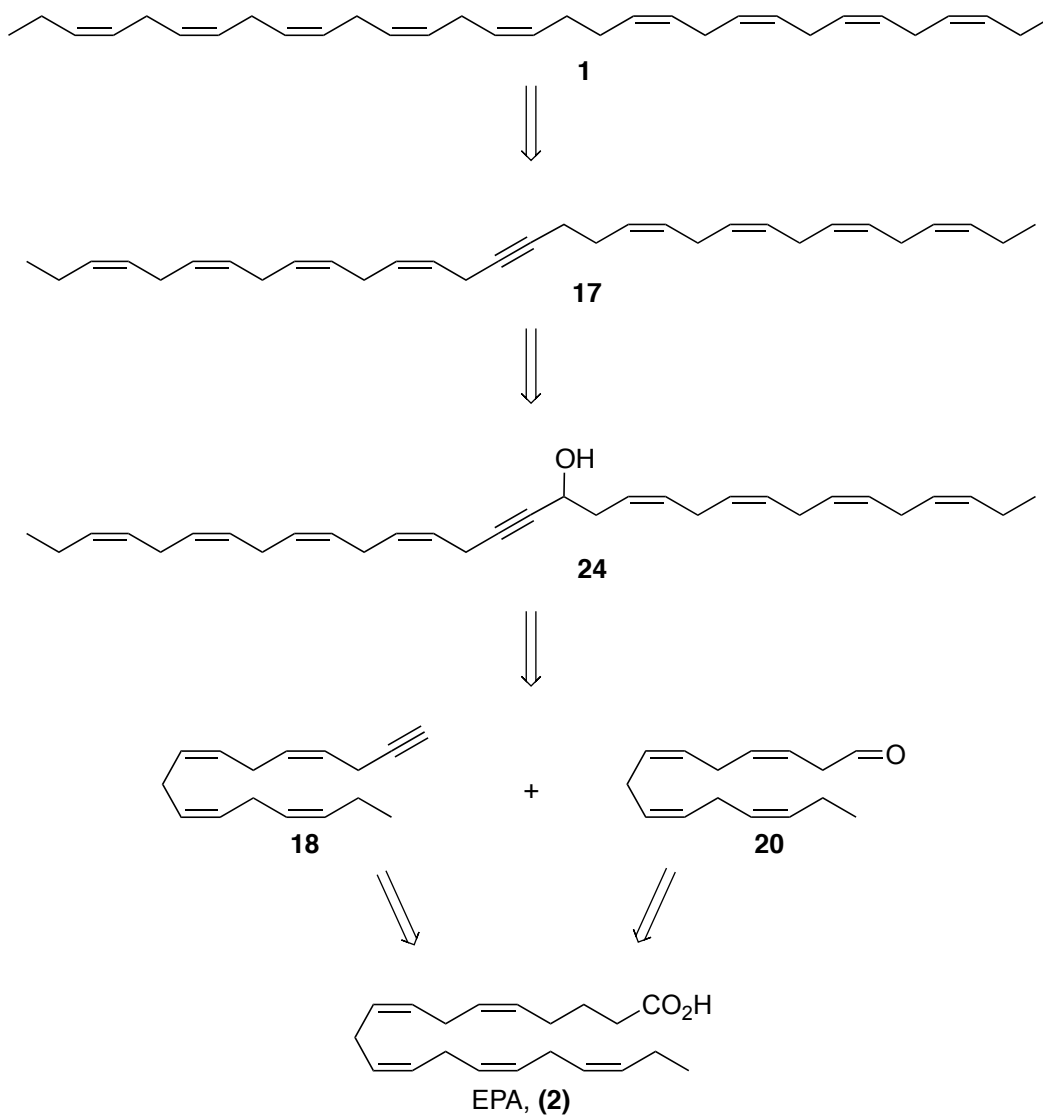
Det ble utarbeidet flere syntesestrategier for å syntetisere målmolekyl **1**. Den første strategien virket gjennomførbar, og kjemien som lå til grunn var for det meste godt kjent. Produktene **23** til og med **18** ble framstilt uten problemer. Men koblingen mellom alkynet **18** og bromidet **19** var ikke forsøkt før, slik at vi her ble nødt til å forsøke forskjellige tilnæringsmetoder.





**Skjema 1-14:** Retrosyntese av målmolekyl **1** (syntesestrategi 1).

En alternativ syntesestrategi er vist i Skjema 1-15.



**Skjema 1-15:** Retrosyntese av målmolekyl **1** (syntesestrategi 2).

### 1.5 Mål og bakgrunn for oppgaven

Målet for denne oppgaven var å utvikle en pålitelig syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan **1**. Denne besvarelsen, samt laboriearbeidet som er beskrevet, utgjør min masteroppgave. Store deler av syntesen bygger på arbeid fra doktorgradsavhandlingen til Anne Marie Langseter<sup>22</sup> og andre lignende arbeider.<sup>23, 31</sup> Ingen synteser av **1** er tidligere rapportert i litteraturen.

Målmolekylet vil være et interessant naturstoff å syntetisere for å kunne undersøke dets biologiske aktivitet. Det kan tenkes at dette naturstoffet kan inngå i mikroorganismers

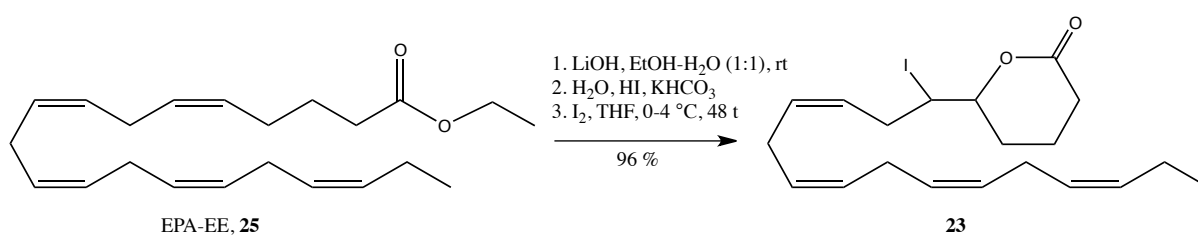
cellevegger og endre strukturen i disse, slik at det har en antimikrobiell effekt. Det er vist at andre polyumettede hydrokarboner har en slik effekt.<sup>32</sup> Det er også foreslått at denne forbindelsen og lignende langkjedede, polyumettede forbindelser hjelper celler å tilpasse seg ved hurtige fall i temperaturen. Dette er basert på at målmolekylet er funnet i et signifikant antall bakterier isolert fra kalde omgivelser.<sup>4</sup>

To mulige biosynteser av **1** er foreslått.<sup>4</sup> Den første muligheten er dekarboksylering av den korresponderende C32:9 fettsyren. Mulighet nummer to er en "head-to-head"-kondensasjon av to C16:4 fettsyrer der en ekstra dobbeltbinding kan dannes ved tap av CO<sub>2</sub>. Ettersom kun 16:4-fettsyren og ikke 32:9-fettsyren har blitt observert i bakteriene, er kondensasjonsreaksjonen mest sannsynlig.<sup>5</sup> En lignende syntesestrategi ble benyttet i denne oppgaven, der målmolekylet ble delt på midten i to fragmenter på henholdsvis 15 og 16 karbonatomer. Alkylering av et aldehyd ble anvendt for å koble de to delene sammen.

## 2. Resultater og diskusjon

### 2.1 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-teraenyl)pyran-2-on (23)

For å komme fram til de to delene på henholdsvis 15 og 16 karbonatomer, måtte startmaterialet EPA-EE modifiseres. Langseter<sup>22</sup> beskriver i sin doktorgradsavhandling en pålitelig måte å omdanne EPA-EE til et C15-aldehyd. Vi fulgte disse prosedyrene for å syntetisere jodlakton **23**, diolsyre **22** og aldehyd **20**.

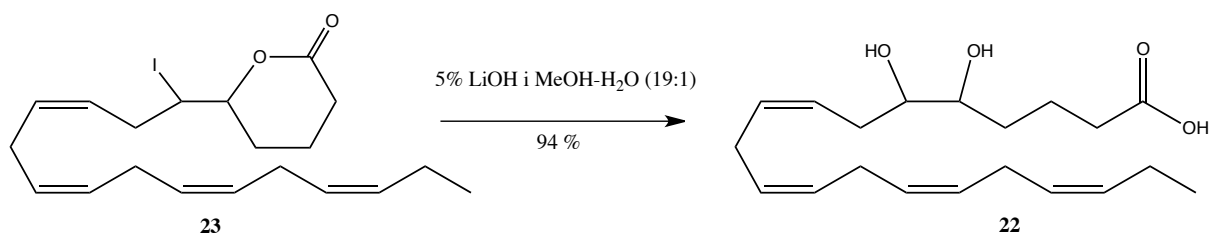


#### *Skjema 2-1: Omdannelse av EPA-EE **25** til jodlakton **23**.*

Reaksjonen var vellykket. Det beste utbyttet som ble oppnådd var 96 %, litteraturen oppgir 97 %. Spektroskopiske data stemmer overens med de som tidligere er rapportert. Jodlakton **23** bekreftes blant annet av absorpsjon ved 1736 cm<sup>-1</sup> i IR og kjemisk skift 170.4 ppm i <sup>13</sup>C NMR, som begge er diagnostisk for karbonylgruppen. Skiftverdien ved 80.8 ppm i <sup>13</sup>C NMR er karbonatomet bundet til jodidet. I tillegg ser man protonene som sitter på samme karbonatom som jodid og oksygen ved 3.82-3.97 og 3.99-4.14 ppm i <sup>1</sup>H NMR.

### 2.2 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihidroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (22)

Metoden er basert på arbeid beskrevet av Langseter.<sup>22</sup>



**Skjema 2-2: Omdannelse av jodlakton **23** til diolsyren **22**.**

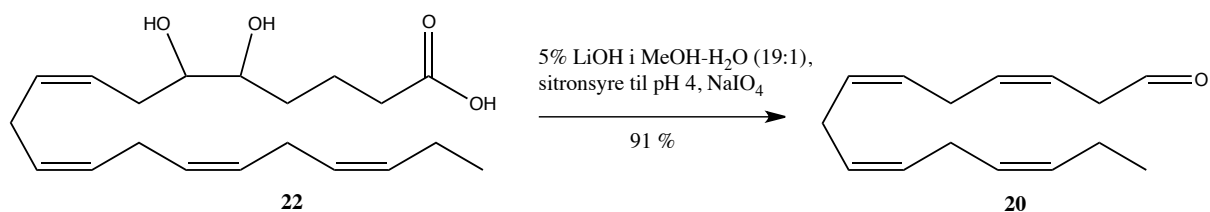
Reaksjonen var vellykket. Litteraturen oppgir 99 % utbytte. Det ble oppnådd 95 %.

Spektroskopiske data stemmer overens med de som tidligere er rapportert. Diolsyren **22** blir bekreftet av absorpsjoner ved 3388 og 1726 cm<sup>-1</sup> i IR som svarer til hydroksylgruppene og karbonylgruppen. Karbonatomene med disse funksjonelle gruppene kan også klart sees i <sup>13</sup>C NMR ved henholdsvis 70.6, 73.3 og 178.2 ppm.

Som regel kan også det tilsvarende hydroksylaktonet sees ved 4.1 ppm og 4.3 ppm i <sup>1</sup>H NMR, og mindre topper i <sup>13</sup>C NMR ved blant annet 60.4 ppm.

**2.3 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**20**)**

Metoden er basert på arbeid beskrevet av Langseter.<sup>22</sup>



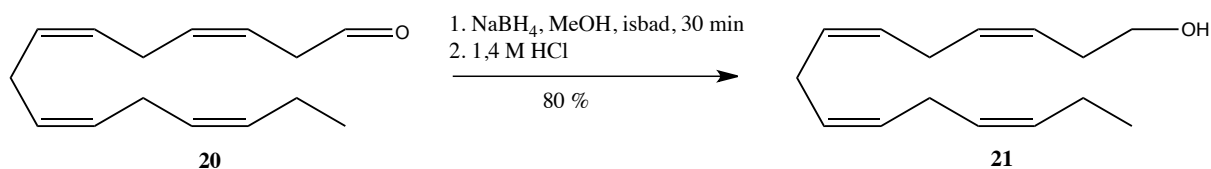
**Skjema 2-3: Spalting av diolsyre **22** til aldehyd **20**.**

Reaksjonen var vellykket. Litteraturen oppgir 80 % utbytte. Det ble oppnådd 91 %.

Spektroskopiske data stemmer overens med de som er oppgitt tidligere. Det observeres nå kun 15 karbonsignaler i <sup>13</sup>C NMR, og hydroksylgruppene vises ikke lenger i IR. Aldehydgruppen vises som en triplett som integrerer for ett hydrogen i <sup>1</sup>H NMR ved 9.63 ppm, og ved 199.3 ppm i <sup>13</sup>C NMR.

## 2.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (21)

For å komme fram til bromidet **19**, som var et viktig element i den første syntese-strategien, ble metoder som tidligere var publisert av Skattebøl *et al.*<sup>23</sup> fulgt. Aldehyd **20** måtte først reduseres til alkohol **21**, før denne ble omdannet til bromid **19**.



**Skjema 2-4:** Reduksjon av aldehyd **20** til alkohol **21**.

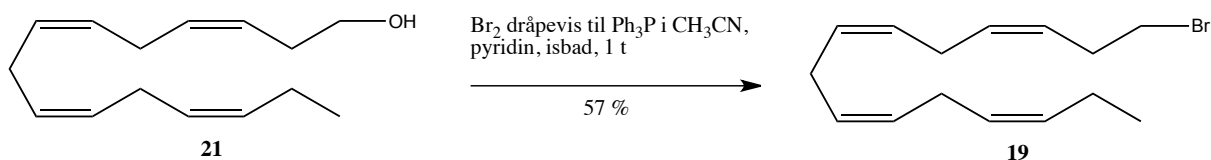
Reaksjonen var vellykket. Litteraturen oppgir 78 % utbytte. Det ble oppnådd 80 %.

De to første gangene reaksjonen ble forsøkt, viste NMR at aldehydet ikke var blitt redusert. Det viste seg at NaBH<sub>4</sub> var gammel, og da reaksjonen ble gjennomført med ny NaBH<sub>4</sub>, var den vellykket.

Spektroskopiske data stemmer overens med dem som tidligere er oppgitt. Aldehydgruppen har forsvunnet, og nå vises i stede hydroksylgruppen ved 3331 cm<sup>-1</sup> i IR, og karbonatomet med hydroksylgruppen vises ved 62.2 ppm i <sup>13</sup>C NMR.

## 2.5 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (19)

Metoden er basert på tidligere publisert materiale av Skattebøl *et al.*<sup>23</sup>



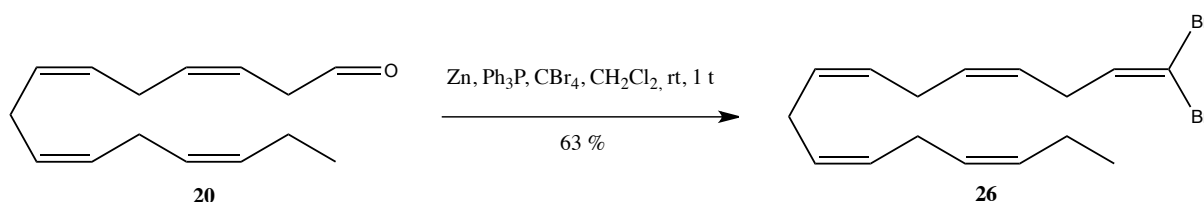
**Skjema 2-5:** Fremstilling av bromid **19**.

Reaksjonen var vellykket. Utbyttene var imidlertid litt lavere enn ønsket, litteraturen oppgir 85 % og det ble oppnådd 57 %. Grunnen til dette er at det var vanskelig å få fjernet alt trifenyfosfinoksidet som ble dannet, ved første filtrering. Mer trifenyfosfinoksid oppsto ofte ved inndamping av løsemiddel, og produktet måtte filtreres eller renses gjennom glassintertrakt og en kort kolonne med silikagel for å fjerne dette.

De spektroskopiske data svarer til det som tidligere er rapportert. Hydroksylgruppen vises ikke lenger i IR, og integralene i  $^1\text{H}$  NMR summeres nå til ett proton mindre enn for alkoholen **21**, dvs. 23 H.

## 2.6 Syntese av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (**18**)

Det andre viktige elementet i den første syntese strategien, var alkyn **18**. Metoden vi benyttet er basert på tidligere publisert materiale av Flock *et al.*<sup>33</sup>

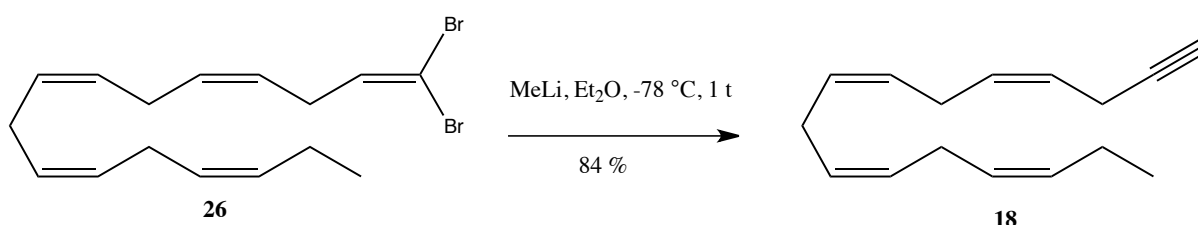


### *Skjema 2-6: Omdannelse av aldehyd **20** til dibromid **26**.*

Reaksjonen var vellykket. Utbyttet var imidlertid litt lavere enn ønsket, med 74 % over to trinn der litteraturen oppgir 91 %.

I det første trinnet som danner dibromidet **26**, var det problematisk å få rensert produktet da det ble dannet en viskøs, brun olje om man dampet bort for mye av løsemiddelet. Når det ble tatt hensyn til dette, gikk det greit å rense råoljen på en kort kolonne med silikagel. Beste oppnådde utbytte på dette trinnet var 63 %.

Spektroskopiske data stemmer overens med det som er oppgitt i litteraturen. I  $^{13}\text{C}$  NMR kan man nå detekttere 16 karbonatomer, og aldehydkarbonet er borte. I tillegg vises det kvaternære karbonatomet, bundet til to bromider, ved 89.4 ppm.



**Skjema 2-7: Reaksjon fra dibromid 26 til alkyn 18.**

I det andre trinnet, var det til tider problematisk å få omdannet alt dibromid **26** til alkyn **18**. Trolig ble ikke nok MeLi tilsatt, og reaksjonen ble utført på produktet nok en gang med overskudd av MeLi (2 ekvivalenter). Dette fungerte og ga et akseptabelt utbytte av alkynet **18**. Da tilstrekkelig MeLi ble tilsatt, ble alt dibromid **26** omsatt, og reaksjonen ga tilfredsstillende utbytter på opp til 84 %.

Spektroskopiske data samsvarer med det som er oppgitt i litteraturen. Det terminale alkynet vises ved absorpsjon ved  $3306\text{ cm}^{-1}$  i IR og ved en triplett med ett proton ved 1.91 ppm i  $^1\text{H}$  NMR. Ved 68.1 og 82.6 ppm i  $^{13}\text{C}$  NMR observeres de to alkynsignalene.

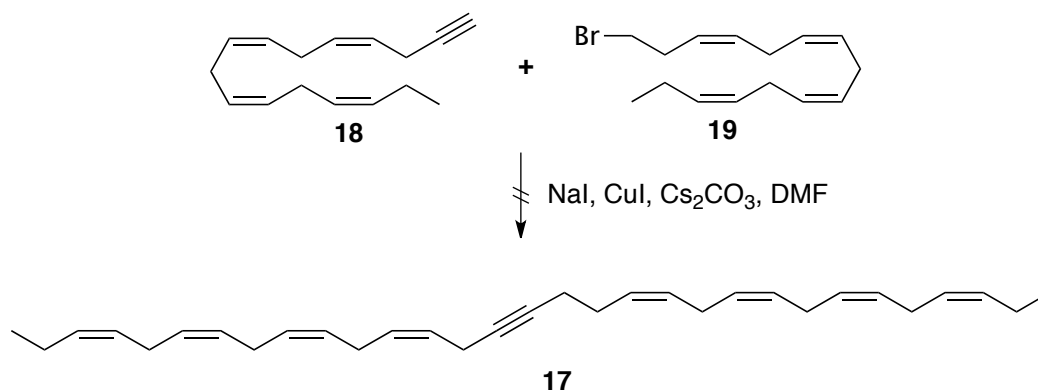
## 2.7 Forsøk på syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17)

I den første syntesestrategien ble det forsøkt å koble aldehyd **20** og alkyn **18**. Metodene som ble benyttet var kjente, men de var ikke forsøk på disse forbindelsene tidligere.

### 2.7.1 Metode 1

Metoden er basert på tidligere publisert materiale fra Ivanov *et al.*<sup>34</sup>





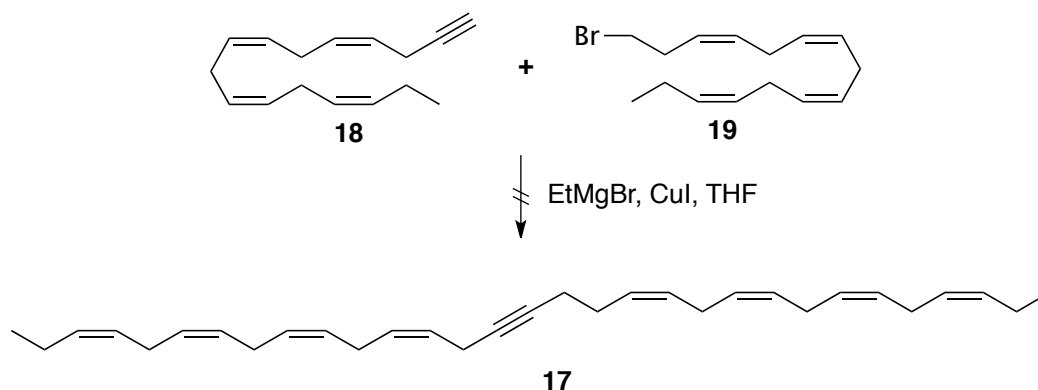
**Skjema 2-8: Kobling mellom alkyne **18** og bromid **19**.**

Reaksjonen var ikke vellykket. Rett produkt ble ikke dannet. Ut i fra spektrale data ser det ut som om utgangsmaterialene ikke har reagert. I <sup>13</sup>C NMR ser man for eksempel det terminale alkynet tydelig ved 68.1 og 82.6 ppm, og bromidet ved 32.6 ppm. Toppen ved 65.9 ppm er løsemiddelet, dietyleter. <sup>1</sup>H NMR viser også alkynprotonet som en triplett ved 1.90 ppm, og bromidet som en triplett ved 3.36 ppm.

Bromidet **19** er ikke allylisk, som det som ble benyttet i metoden til Ivanov *et al.*<sup>34</sup>, men homoallylisk. Det kan tenktes at nukleofilen som dannes av alkynet **18** derfor ikke var sterk nok til å angripe bromidet **19**. En annen mulig grunn til at den ønskede reaksjonen ikke har funnet sted, kan være at de to utgangsstoffene er såpass langkjedede at de bukter seg og dermed blokkerer de reaktive gruppene.

### 2.7.2 Metode 2

Metoden er basert på prosedyrer kjent i litteraturen, benyttet av blant annet Raphael og Sondheimer.<sup>18</sup>



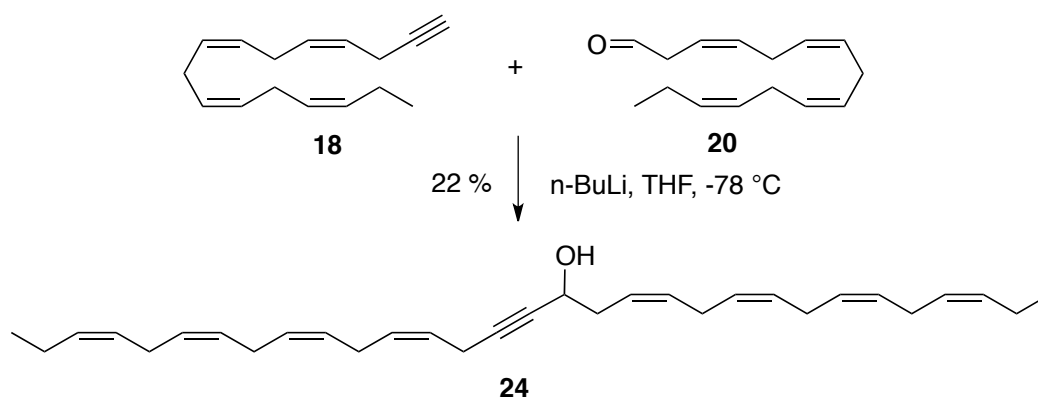
**Skjema 2-9:** Kobling mellom alkyn **18** og bromid **19**.

Reaksjonen var ikke vellykket. Ønsket produkt ble ikke dannet. Både  $^1\text{H}$  NMR og  $^{13}\text{C}$  NMR viser utgangsmaterialene på samme måte som i metode 1.

EtMgBr skal i denne reaksjonen fungere som base og plukke av protonet på alkynet **18** som har en  $\text{pK}_a$  på ca. 25.<sup>25</sup> Ved å deprotonere det terminale alkynet vil det dannes en sterk nukleofil. Denne nukleofilen kan så inngå i en  $\text{S}_{\text{N}}2$ -reaksjon der bromid er den utgående gruppen. Det kan hende at alkynet **18** ikke blir deprotonert, og at det er grunnen til at reaksjonen ikke finner sted. På dette tidspunktet ble det interessant å finne ut om alkynet faktisk ble deprotonert og dannet anionet. Det ble bestemt å gjøre tester for å finne ut dette ved å metylere alkyn **18**, se avsnitt 2.14.

## 2.8 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-ol (**24**)

Det ble bestemt å forlate den første syntesestrategien, ettersom testene med å metylere alkynet **18** ikke ga noen positive resultater. En ny syntesestrategi ble utarbeidet, og addisjon av alkyn **18** til aldehydet **20** ble neste trinn i syntesen. Metoden som ble benyttet til addisjonen er basert på arbeid av H. F. Anwar og T. V. Hansen.<sup>31</sup>



**Skjema 3-10: Addisjon av alkyn **18** til aldehyd **20**.**

Reaksjonen var vellykket. Utbyttene viste seg å ikke være i nærheten av ønskelig til tross at prosedyren til Anwar og Hansen ble fulgt til punkt og prikke. Det ble derfor bestemt å gjøre reaksjonen med et overskudd av aldehydet **20** og lengre reaksjonstid. Dette resulterte ikke i bedre utbytte. HMPA er en cosolvent som muligens kunne gjort anionet av alkynet **18** mer tilgjengelig for reaksjon i blandingen. I ett forsøk ble HMPA tilsatt i forholdet 1:1 alkyn **18** - HMPA. Dette resulterte i at utbyttet gikk, og opprensing av produktet ble vanskeligere.

Det kan tenkes at aldehydet **20** reagerer med seg selv, og at det derfor ikke er tilstrekkelig med 1:1 forhold mellom alkyn og aldehyd. Om aldehydet deprotoneres på  $\alpha$ -karbonet, danner denne forbindelsen et enolion, og selvkondensasjon kan finne sted. Alkyn **18** kunne alltid sees i spektrale analyser av råproduktet, og sidereaksjoner der aldehydet **20** forbrukes er derfor nærliggende å foreslå. Det ble ikke brukt tid på å fastslå om dette faktisk skjer da tidsrammen for arbeidet var for kort.

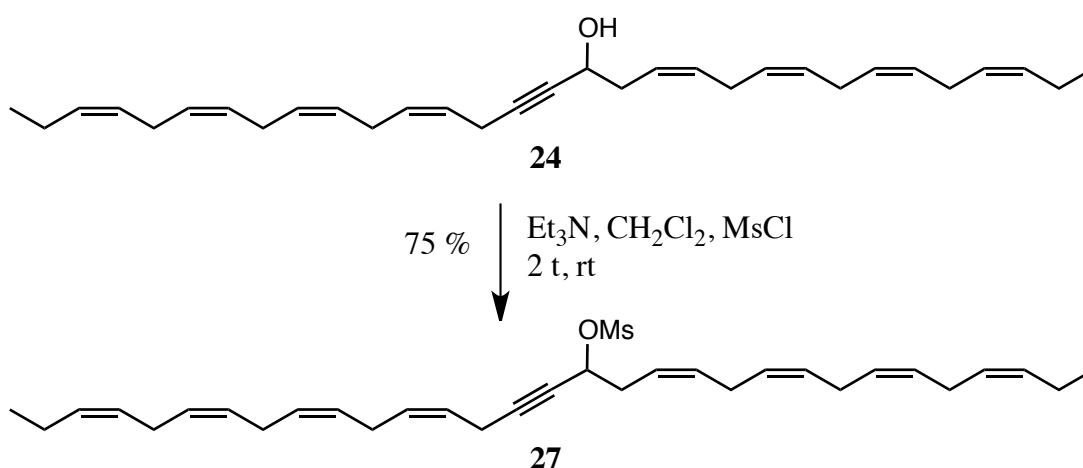
Etter å ha prøvd ut flere løsemidler ved TLC, ble det kommet fram til at produktet kunne renses ved å bruke heksan/etylacetat som eluent ved kolonnekromatografi. Konsentrasjonen av etylacetat startet på 5 % og ble økt til 10 % etter at uønskede forbindelser var vasket ut av kolonnen.

Propargylalkoholen **24** er ikke kjent fra litteraturen. Spektrale data stemmer overens med strukturen og med estimerte skiftverdier fra ChemDraw. Summen av karbonatomer ut i fra  $^{13}\text{C}$  NMR er 31, og man ser her at hydroksylgruppen sitter på karbonatomet med skiftverdi 62.1 ppm. Alkynet vises nå ved 80.7 og 83.6 ppm. Antall hydrogenatomer summeres til 43 i

$^1\text{H}$  NMR, dette stemmer med at hydroksylhydrogenet ikke vil vises når duterert kloroform benyttes som løsemiddel. IR bekrefter hydroksylgruppen med en bred absorpsjon ved  $3420\text{ cm}^{-1}$ . HR-MS finner massen 432,3376, kalkulert masse er 432,3392. Alt dette tyder på at propargylalkoholen **24** er produktet.

## 2.9 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-yl metansulfonat (**27**)

For å redusere bort hydroksylgruppen, må en utgående gruppe først innføres. Tidligere har dette blitt gjort på tilsvarende forbindelser ved å omdanne hydroksylgruppen til en mesylgruppe, før denne så har blitt redusert med litiumaluminiumhydrid. Vi forsøkte samme metode som Stenstrøm *et al.*<sup>35</sup> tidligere hadde hatt gode resultater med.



### Skjema 2-11: Mesylering av propargylalkoholen **24**.

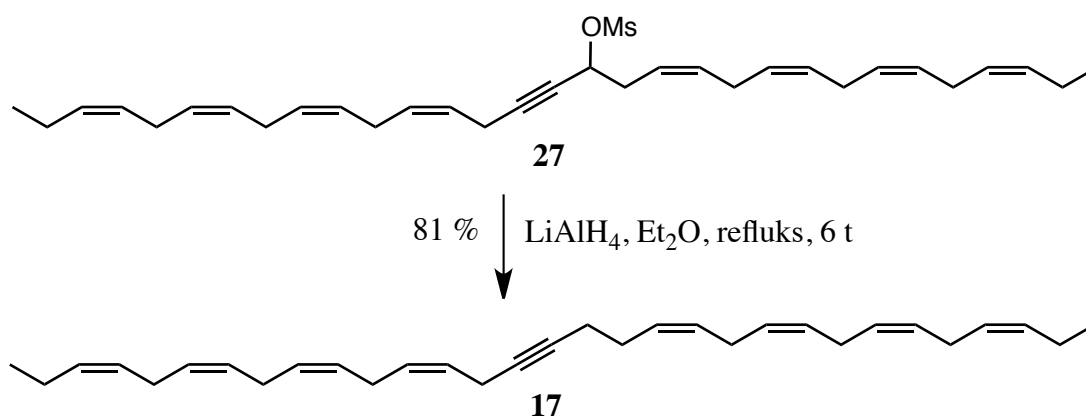
Reaksjonen var vellykket. Det ble oppnådd et utbytte på 75 %, litteraturen oppgir kvantitativt utbytte.<sup>35</sup>

Det var fryktet at denne reaksjonen kunne føre til eliminering av hydroksylgruppen og dermed innføre en konjugert *E*-dobbeltbinding i molekylet. Dette ble derimot ikke bekreftet av spektrale data, som kun viser mesylatet **27**. Forbindelse **27** er ikke kjent fra litteraturen, men spektroskopiske data stemmer overens med strukturen og med estimerte verdier fra ChemDraw. Man kan i IR se at hydroksylgruppen har forsvunnet. I  $^1\text{H}$  NMR ser man en

singlett ved 3.05 ppm som svarer til metylgruppen i metansulfonatet.  $^{13}\text{C}$  NMR viser nå 32 karbonatomer, og metansulfonatet er ved 39.7 ppm.

## 2.10 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)- hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17)

Metoden er basert på arbeid av Stenstrøm *et al.*<sup>35</sup>



### Skjema 2-12: Reduksjon av mesylat 27.

Reaksjonen var vellykket, men et biprodukt er også tilstede. Litteraturen oppgir utbytte 84 – 92 % på samme type reaksjon,<sup>35</sup> og det ble oppnådd 81% utbytte av råprodukt. Reaksjonen ble kun forsøkt en gang.

Forbindelse **17** er ikke kjent fra litteraturen. Spektrale data viser at mesylatgruppen ikke lenger er tilstede ved at singletten 3.05 ppm i  $^1\text{H}$  NMR og signalet ved 39.7 ppm i  $^{13}\text{C}$  NMR er borte.

Det var fryktet allendannelse under denne reaksjonen. Det er kjent at propargylalkoholer kan reagere til allener.<sup>36</sup> Små mengder allen **28** ble detektert i  $^{13}\text{C}$  NMR. Toppen ved 89.5 ppm er typisk for allener, som vanligvis gir signal ved ca. 90 ppm. Det ble også tatt Raman-spekter av blandingen, da et slikt spekter vil vise allener ved ca. 1950  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>37</sup> Raman-spekteret viste absorpsjoner ved 2046 og 2094  $\text{cm}^{-1}$ , og vi regner med at den laveste svarer til allenet og den høyeste svarer til alkynet. Disse verdiene er et litt høye for et allen, men vi observerte ingen

andre absorpsjoner i dette området. Vi er svært usikre på om det faktisk er et allen, og siden mengden stoff er så liten er påvisning vanskelig.

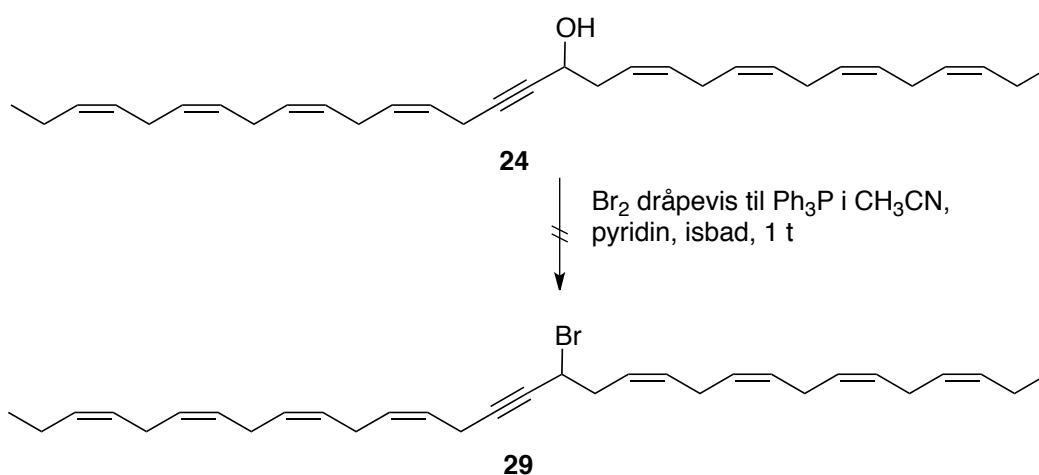


**28**

Siden det ønskede produktet **17** og allenet **28** er såpass like, vil de praktisk talt være umulig å skille ved kolonnekromatografi. Ingen adskillelse kan sees på TLC. Derfor kunne vi dessverre ikke gå videre med råproduktet. Til slutt ble råproduktet analysert med GC for å avgjøre hvor stor andel av blandingen som var biprodukt. Her kunne to relativ sterke topper skilles ut, der den med kortest retensjonstid og minst areal svarte til biproduktet. Ut i fra GC kunne forholdet mellom forbindelse **17** og biproduktet, som muligens er allenet **28**, fastslås til 92:8. Kromatogrammet finnes i vedlegg.

### 2.11 Forsøk på syntese av 17-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (29)

Da reduksjon av mesylat **27** ikke førte fram slik vi ville, ble en alternativ metode for å reduserte propargylalkoholen **24** forsøkt. Først ble bromid forsøkt som utgående gruppe, i håp om at reduksjon av denne, gjennom en radikalreaksjon med tributyltinnhydrid, ville gi mindre eller ingen allendannelse. Metoden som ble benyttet til å framstille bromid **29** er basert på tidligere publisert materiale av Skattebøl *et al.*<sup>23</sup>

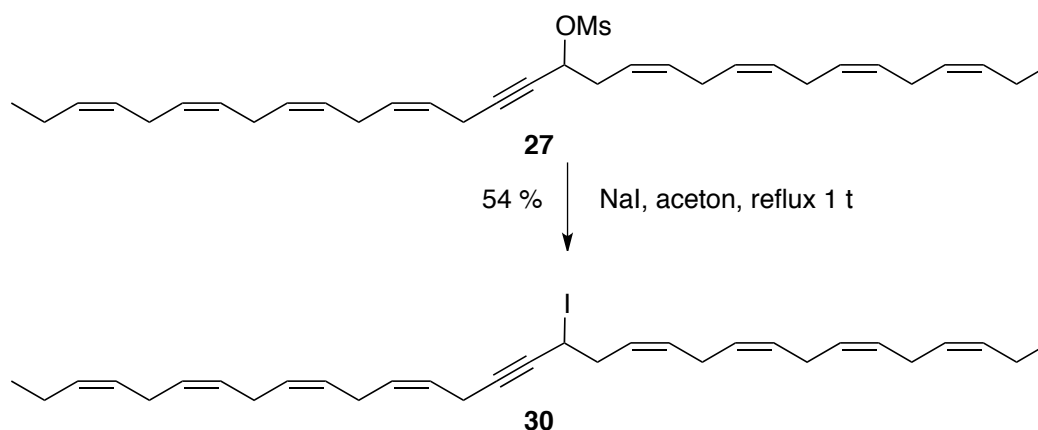


**Skjema 2-13:** Forsøk på framstilling av bromid **29**.

Reaksjonen var ikke vellykket, til tross for at den samme metoden fungerte tilfredsstillende ved syntesen av det primære bromidet **19**. Dette var derimot en sekundær alkohol, og disse kan være vanskeligere å omdanne til halider med denne metoden om hydroksylgruppen er utsatt for sterisk hindring.<sup>38</sup> Det kan tenkes at den lange karbonkjeden bukker seg og derfor hindrer at reaksjonen skjer. Spektrale data av råproduktet viser at propargylalkoholen **24** ikke er omdannet.

**2.12 Syntese av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (30)**

Ettersom vi ikke fikk dannet bromidet, ble det besluttet å lage jodidet **30** i stede. Jodid er en bedre utgående gruppe enn bromid, og forhåpentligvis vil reduksjon med tributyltinnhydrid fungere enda bedre på denne forbindelsen. Dr. Anne Marie Langseter<sup>22</sup> hadde tidligere omdannet lignende mesylater til jodider, og vi besluttet å følge den samme prosedyren. Metoden er basert på tidligere arbeid av Matyushenkov *et al.*<sup>39</sup> og råd fra Dr. Anne Marie Langseter.<sup>40</sup>



**Skjema 2-14: Framstilling av jodid 26.**

Reaksjonen var vellykket, men det ser også ut som det er dannet biprodukt i denne reaksjonen. 54 % utbytte av råprodukt ble oppnådd. Det ble besluttet å gå videre med dette produktet selv om noe uidentifiserbart var tilstede i blandingen. Det ble ikke brukt tid på å undersøke hva dette biproduktet var, da tidsrammen til arbeidet ikke tillot dette. Denne reaksjonen ble bare forsøkt en gang.

Etter råd fra Anne Marie Langseter<sup>40</sup> ble heksan benyttet til ekstraksjonen i stede for dietyleter, og ekstraktet ble kun vasket med vann, ikke saltvannslake, for å forhindre utskifting av halogenet.

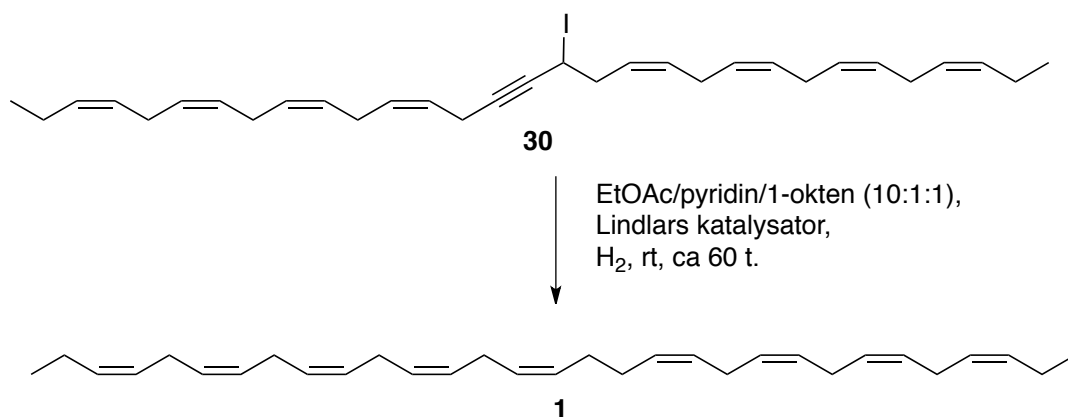
Forbindelse **30** er ikke kjent fra litteraturen. Spektrale data viser at mesylatgruppen er fjernet. Alkynet vises nå ved 80.2 og 84.5 ppm i <sup>13</sup>C NMR. I tillegg kan man se noe som ikke stemmer overens med den ønskede forbindelsen ved 92.4 ppm i <sup>13</sup>C NMR og som en singlett ved 1.18 ppm i <sup>1</sup>H NMR.

Det ble forsøkt å ta opp et HR-MS-spekter av denne forbindelsen, men vi fikk ingen konkluderbare resultater ut av dette.



### 2.13 Hydrogenering av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (20)

Det ble foreslått å hydrogenere jodidet **30**, da dette kunne resultere i målmolekylet ved hydrogenolyse av jodid.<sup>41</sup> Dette ville gi en indikasjon om denne typen kjemi kan brukes for å fullføre syntesen av **1**. Metoden som er benyttet er basert på prosedyrer kjent i litteraturen benyttet av blant annet Chang og Paquette.<sup>42</sup>



#### *Skjema 2-15: Hydrogenering av jodid 26.*

Lindlars katalysator ble benyttet til hydrogeneringen, se avsnitt 1.3.3. 1-Okten ble tilsatt reaksjonsblandingen for å forhindre at forbindelsen ble utsatt for overreduksjon.

Spektrale data viser at vi har en blanding av flere forbindelser. Spektrale data viser at utgangsstoffet fortsatt er tilstede. Dette indikeres blant annet av signaler ved 80.2 og 84.5 ppm i <sup>13</sup>C NMR. I tillegg kan det se ut som om en del av stoffet har redusert karbon-jod-bindingen gjennom hydrogenolyse, men ikke har fått redusert trippelbindingen. Dette vises ved 79.6 og 82.6 ppm, verdier som kan stemme med de spektrale dataene vi fikk i forsøket på å redusere mesylatet **27**. Signalene ved 24.8 og 30.9 ppm indikerer at trippelbindingen er redusert, men at jodidet fortsatt er tilstede. Dette er i samsvar med estimerte verdier fra ChemDraw. I tillegg kan signalene ved 25.3 og 129.0 ppm stemme overens med en slik forbindelse. Mange av signalene er felles for forbindelsene, og dette gjør det vanskelig å tolke spekteret fullstendig. I og med at vi har en blanding med flere forbindelser, er det også vanskelig å tolke <sup>1</sup>H NMR-spekteret. Summen av integralene gir kun 42 protoner. Jodidet **30** har 43 protoner, mens målmolekylet skal ha 46 protoner. Prøven det ble tatt NMR av, var veldig fortynnet.

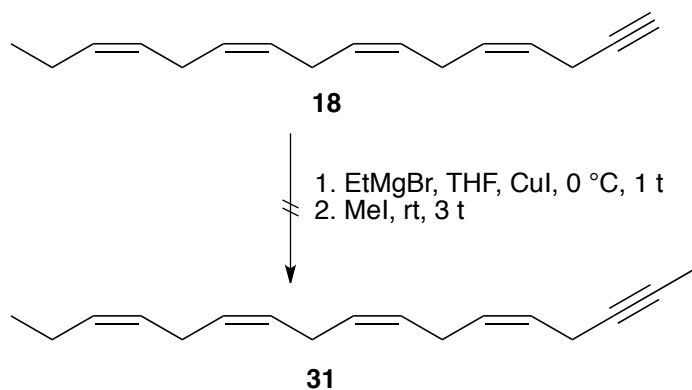
Reaksjonen har altså ikke ført fram til det ønskede produktet; målmolekyl **1**. Denne reaksjonen ble bare forsøkt en gang.

## 2.14 Relevante forsøk: Metylering av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (**18**)

For å avgjøre om koblingsreaksjonen hadde noen videre mulighet, ble det forsøkt å metylere alkynet **18**. På denne måten kunne det avgjøres om alkynet **18** faktisk ble deprotonert. Dermed kunne vi vise om det var dannelsen av nukleofilen som var problemet, eller om det var bromidet **19** som ikke ville reagere med denne nukleofilen. To baser ble prøvd ut, LDA og EtMgBr. Tre paralleller med hver base ble utført. HMPA ble også tilsatt ved en av parallellene for å se om løseligheten kunne forbedres. Ingen forandring ble observert ved tilsetning av HMPA.

### 2.14.1 Metode 1

Metoden er basert på prosedyrer kjent i litteraturen, benyttet av blant annet Raphael og Sondheimer.<sup>18</sup>

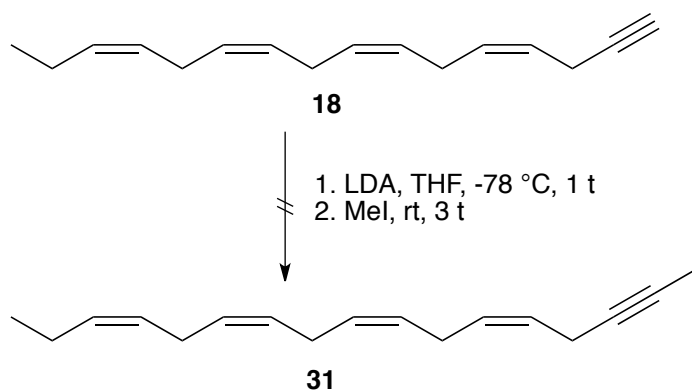


### *Skjema 2-16: Metylering av alkyn **18**.*

Reaksjonen var ikke vellykket. Det terminale alkynet kan alltid observeres i spektrale data. Ved <sup>1</sup>H NMR sees alkynprotonet ved 1.9 ppm. <sup>13</sup>C NMR viser alkynkarbonene ved 81.5 og 67.3 ppm. IR viser også absorpsjon ved 3306 cm<sup>-1</sup> som svarer til C-H-strekk for sp-hybridiserte karbonatomer, altså det terminale alkynet.

### 2.14.2 Metode 2

Metoden er basert på prosedyrer kjent i litteraturen.<sup>43</sup>



*Skjema 2-17: Metylering av alkyn 18.*

Heller ikke denne metoden var vellykket. De samme observasjonene som i metode 1 ble gjort i spektrale data. Vi kan konkludere med at siden alkynet **18** ikke kan alkyleres med metyljodid, vil det ikke kunne alkyleres av bromid **19**, som både har en lengere karbonkjede og en dårligere utgående gruppe.

### 3 Oppsummering og veien videre

Nøkkelttrinnet i denne syntesen er sammenføyningen av C-15- og C-16-karbonkjedene. Alle reaksjonene fram til dette punktet var kjente, og de ga tilfredsstillende resultater da vi gjentok disse forsøkene.

Kobling av alkyn **18** og bromid **19** fungerte ikke. Ved de reaksjonene som ble forsøkt, viste TLC og spektrale data alltid utgangsstoffene. Metylering av alkynet **18** ble forsøkt for å undersøke om denne faktisk deprotonerte. Tre paralleller ble utført med hver av de to basene EtMgBr og LDA. Ingen av forsøkene viste lovende resultater, utgangsstoffet kunne alltid sees i spektrale data. Det ble derfor besluttet å oppgi den første syntesestrategien. For videre arbeid kunne det være interessant å omsette bromid **19** til det korresponderende jodidet, for så å alkylere dette med anionet av **18**, da jodid er en bedre utgående gruppe enn bromid.

Strategi nummer to gikk ut på å alkylere aldehydet **20** med alkynet **18**. Dette resulterte i en propargylisk alkohol med 31 karbonatomer. Dessverre var beste oppnådde utbytte på kun 22 %. Men siden dette trinnet var såpass vesentlig for å nå målet, ble dette godtatt. Videre arbeid burde forsøke å forbedre dette trinnet.

For å komme frem til forbindelse **1** gjenstod nå kun å fjerne hydroksylgruppen og å redusere trippelbindingen til en Z-dobbelbinding. Hvilken rekkefølge dette skulle gjøres i, ble diskutert. Det ble også vurdert om alt kunne utføres i ett trinn, ved å følge en prosedyre av Colas *et al.*<sup>44</sup> Men etter nærmere undersøkelser viste det seg at denne metoden kun ga ca. 20 % utbytte, og en blanding av ønsket produkt, startmateriale og et allen. På grunn av at rensing av denne blandingen mest sannsynlig ville bli svært vanskelig, besluttet vi å ikke forsøke denne metoden.

Det ble bestemt å fjerne hydroksylgruppen først. To metoder ble foreslått, og begge ble prøvd ut. Propargylalkoholen **24** ble først omdannet til mesylatet **27**. Mesylatet ble så redusert. Vi fryktet at reduksjonen med LiAlH<sub>4</sub> kunne resultere i allendannelse. Spektrale data bekreftet at et biprodukt er dannet. Denne blandingen lot seg ikke rense med kolonnekromatografi.

Etter den første metoden ikke førte fram til målet, ble metode nummer to forsøkt. Denne gikk ut på å omdanne hydroksylgruppen i propargylalkoholen **24** til et halogen, og deretter fjerne

dette. Bromid ble prøvd først, men dette fungerte ikke. Det ble så bestemt å omdanne mesylatet **27** til jodidet **30**. Denne reaksjonen var vellykket, men noe uidentifisert biprodukt ble observert. Til tross for dette, ble det forsøkt å hydrogenere dette jodidet **30** ved hjelp av Lindlars katalysator. Denne reaksjonen førte ikke til målmolekylet **1**, men snarere en blanding av flere forskjellige forbindelser.

I videre arbeid mot målet, burde man forsøke å fjerne jodidet før trippelbindingen reduseres. Dette kan gjøres med for eksempel tributyltinnhydrid<sup>45</sup> eller superhydrid (litiumtrietylborhydrid).<sup>46</sup> I tillegg kan en tredje strategi for å sette sammen C15- og C16-fragmentene vurderes. Det kan tenkes at dette kan gjøres ved hjelp av en Wittig-reaksjon mellom et C16-aldehyd og Wittig-saltet av bromid **19**. C16-aldehydet kan dannes fra **20** slik Dr. Anne Marie Langseter<sup>22</sup> har beskrevet i sin doktorgradsavhandling. Det var ikke tid til å forsøke denne strategien innenfor tidsrammen til min masteroppgaven, men det vil være mulig alternativ syntesestrategi.

Kjemien som må til for å komme fram til målmolekylet er kjent, og med litt mer tid til rådighet burde det være mulig å fullføre syntesen.

## 4 Konklusjon

Syntesene i denne oppgaven førte dessverre ikke fram til målmolekylet **1**. Grunnen til dette er at den første syntesestrategien viste seg ikke å fungere, til tross for at vi hadde stor tiltro til denne. Etter flere forsøk på koblingen mellom alkyn **18** og bromid **19** og metylering av alkynet **16**, ble tiden til å utforske syntesestrategi nummer to i knappest laget.

Arbeidet som er gjennomført oppfattes likevel som verdifullt, spesielt alkyleringen av aldehyd **20** med alkyn **18** som resulterte i karbonskjelettet med 31 karbonatomer. Kjente metoder for å fjerne hydroksylgruppen og for å redusere trippelbindingen finnes, og med videre arbeid burde det være fullt mulig å fullføre syntesen av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan **1**.

## 5 Resultater og Eksperimentelt

### 5.1 Generelt

Alle reaksjoner ble utført under N<sub>2</sub>-atmosfære.

Løsemidlene som ble benyttet var av teknisk kvalitet. I reaksjoner der tørre løsemidler var nødvendig, ble flasker forseglet med septum benyttet, og løsemiddelet ble tatt ut med sprøyte.

Tynnsjiktskromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>.

Konsentrert svovelsyre eller kaliumpermanganatløsning ble benyttet til fremkalling.

Til rensing ble Silica gel 60 (0,040-0,063mm) fra Merck benyttet til kolonnekromatografi.

Konsentrasjonen av MeLi og *n*-BuLi ble bestemt ved titrering. Tre paralleller av 1 mL løst i vann ble titrert mot 0,1 M HCl.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Spektrene er tatt opp ved 25°C, 400 MHz for <sup>1</sup>H NMR og 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR. Kloroform, CDCl<sub>3</sub>, ble brukt som løsemiddel for alle prøver.

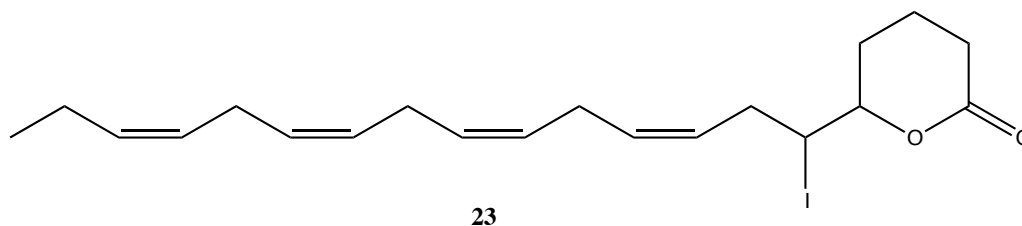
IR-spektre ble tatt opp på et Perkin-Elmer FT-IR instrument (Spectrum Bx, 50/60 Hz).

Raman-spekter ble tatt opp hos Nofima Ås på et instrument av typen Raman RXN1 Analyser.

MS ble tatt opp på et Autospec Ultima (EI/70eV)-instrument fra Micromass Ltd.

GC-analyse ble gjort på et Finnigan TraceGC-instrument med FID-detektor. Kolonnen var av typen CP WAX 52CB, WCOT fused silica, filmtykkelse 0,25 mm, 0,25 mm i.d. lengde 30 m.

## 5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-teraeenyl)pyran-2-on (**23**)



$C_{20}H_{29}O_2I$

Mm: 428,35 g/mol

Utbytte: 96 %

### Fremgangsmåte

EPA-etylester (5,00 g, 15 mmol) ble løst i etanol/vann (1:1, 30 mL) og  $LiOH \cdot H_2O$  (3,15 g, 75 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble rørt til EPA-etylesteren var fullstendig omsatt til EPA. Reaksjonen ble overvåket med tynnsjikt-kromatografi med diklormetan som eluent. Vann (45 mL) ble tilsatt, og kolben ble beskyttet mot lys ved hjelp av aluminiumsfolie. Kolben ble plassert i isbad og 57 % HI (10 mL) ble tilsatt. Løsningen ble nøytralisert med en mettet løsning  $KHCO_3$  (5 mL). En løsning av jod (11,4 g, 45 mmol) i THF (35 mL) ble tilsatt, og løsningen ble stående med røring ved 0-4 °C i mørket i 48 timer. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet løsning  $Na_2S_2O_3$  (50 mL). NaCl ble tilsatt til metning og løsningen ble ekstrahert med heksan (3x25 mL). Heksanekstraktet ble vasket med mettet saltvannsløsning (2x25 mL) og tørket med  $Na_2SO_4$ . Løsemidler ble dampet inn og resultatet var en gul råolje av jodlaktonet **23** (12,5 g, 96 %).

### Data

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0.92 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1.67-2.12 (m, 6H), 2.21-2.68 (m, 2H), 2.39-2.90 (m, 8H), 3.82-3.97 (m, 1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 5.16-5.60 (m, 8H).

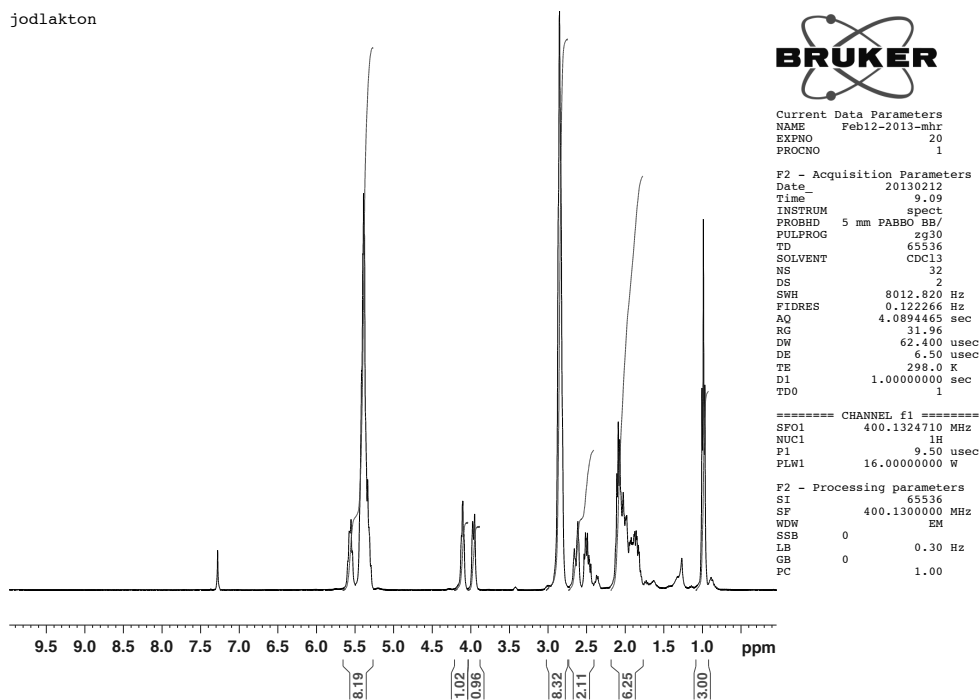
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 18.3 ( $CH_2$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 28.0 ( $CH_2$ ), 29.6 ( $CH_2$ ), 34.4 ( $CH_2$ ), 37.0 (CH), 80.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.4 (CH), 132.0 (CH), 170.4 (CO).



**IR (film):** 3011, 2962, 2932, 1736  $\text{cm}^{-1}$ .

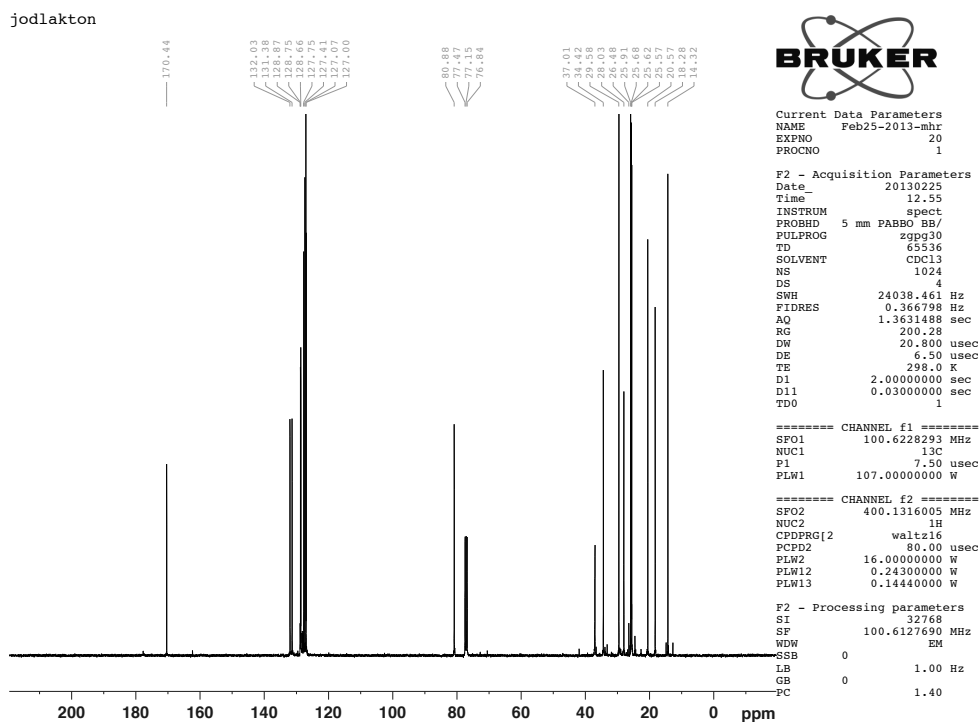
Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen, og spektrale data er i overensstemmelse med referansen.<sup>23</sup>

jodlakton

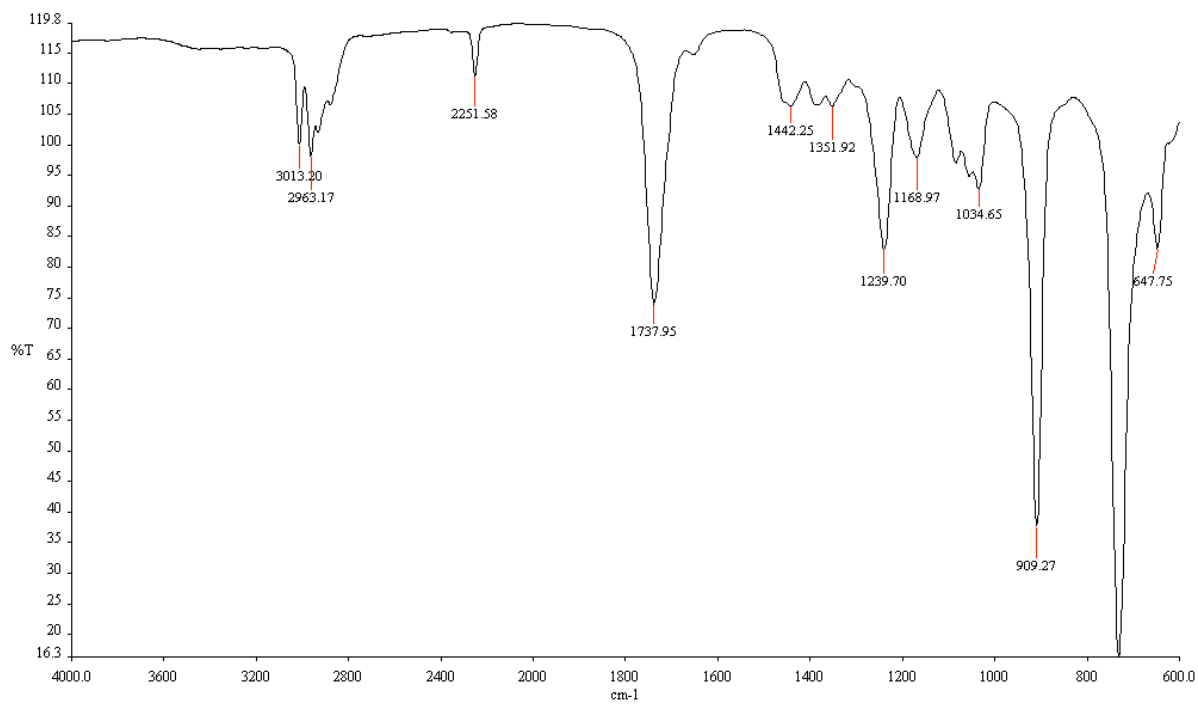


Spekter 5-1:  $^1\text{H}$  NMR spekter av jodlakton 23.

jodlakton

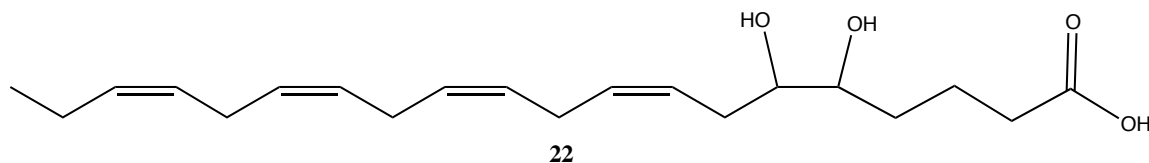


Spekter 5-2:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av jodlakton 23.



**Spekter 5-3:** IR-spekter av jodlaktone 23.

### 5.3 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (22)



$C_{20}H_{32}O_4$

Mm: 336,47 g/mol

Utbytte: 95 %

#### Fremgangsmåte

En løsning av jodlaktonet **23** (5,38 g, 12,5 mmol) og 5 % LiOHxH<sub>2</sub>O i metanol/H<sub>2</sub>O (19:1, 60 mL) ble refluxert i seks timer. Vann (60 mL) ble tilsatt og mesteparten av metanolen ble fjernet ved redusert trykk. Blandingen ble avkjølt med isbad og surgjort med fortynnet HCl (0,1 M). NaCl ble tilsatt til metning og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3x25 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (2x25 mL), tørket (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) og konsentrert *in vacuo*. Resultatet var en oransje olje med diolsyren **22** (4,01 g, 95 %).

#### Data

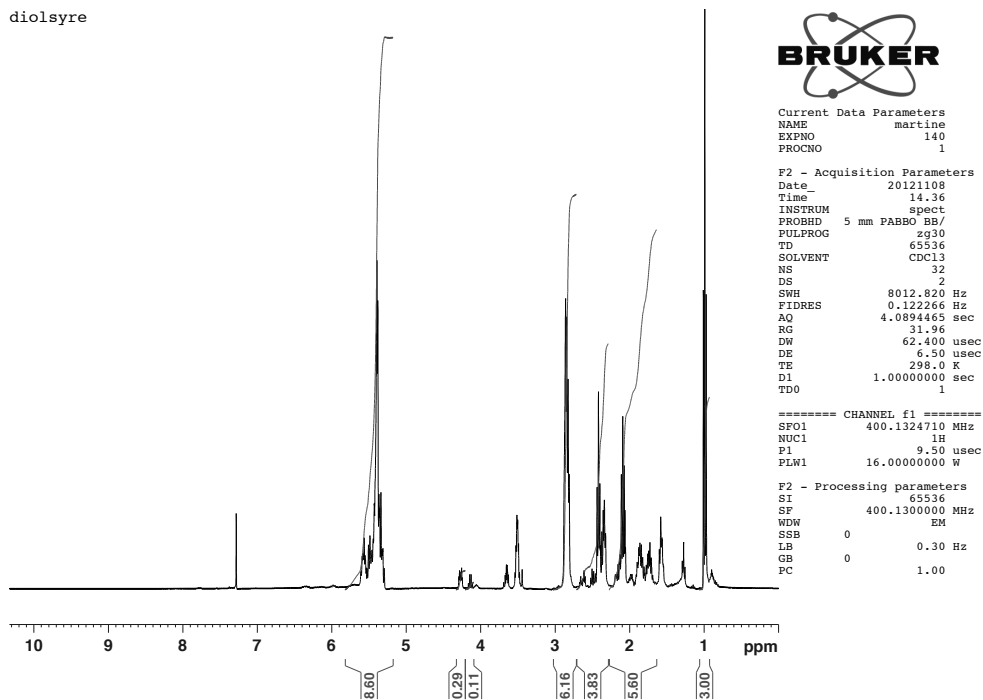
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.92 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1.67-2.12 (m, 6H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.78-2.90 (m, 6H), 3.7-3.8 (m, 1H), 3.99-4.14 (m, 1H), 5.25-5.64 (m, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (2xCH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 70.6 (CH), 73.3 (CH), 125.0 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.5 (CH), 132.1 (CH) 178.2 (CO).

**IR (film) cm<sup>-1</sup>:** 3388, 3012, 2963, 2932, 1726 cm<sup>-1</sup>.

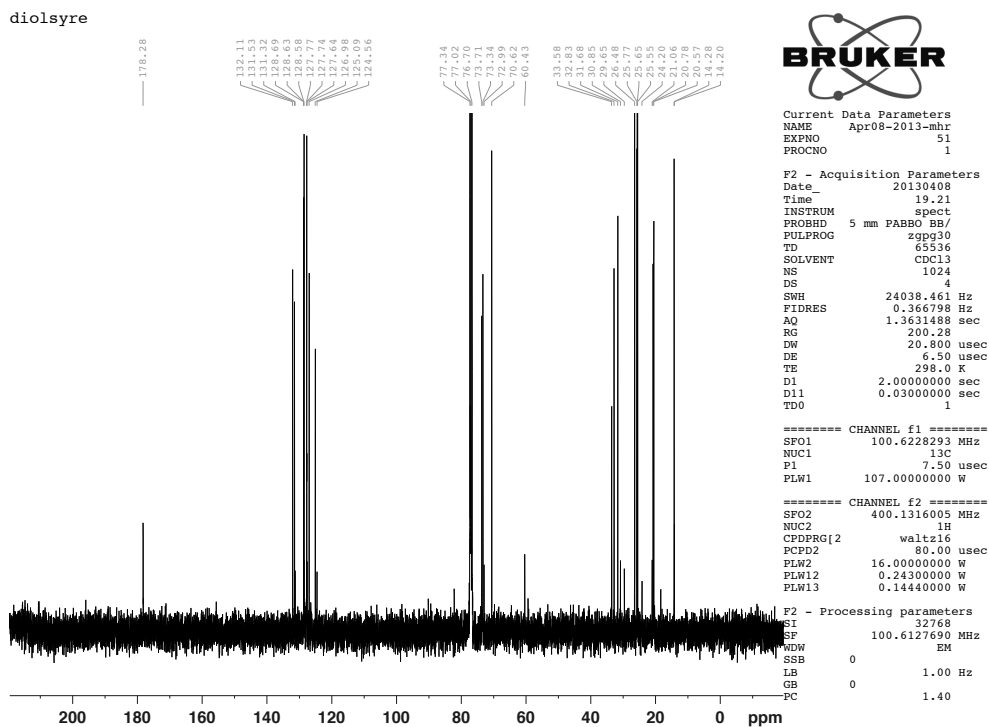
Små mengder løsemiddel (etylacetat) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>22</sup>

diolsyre

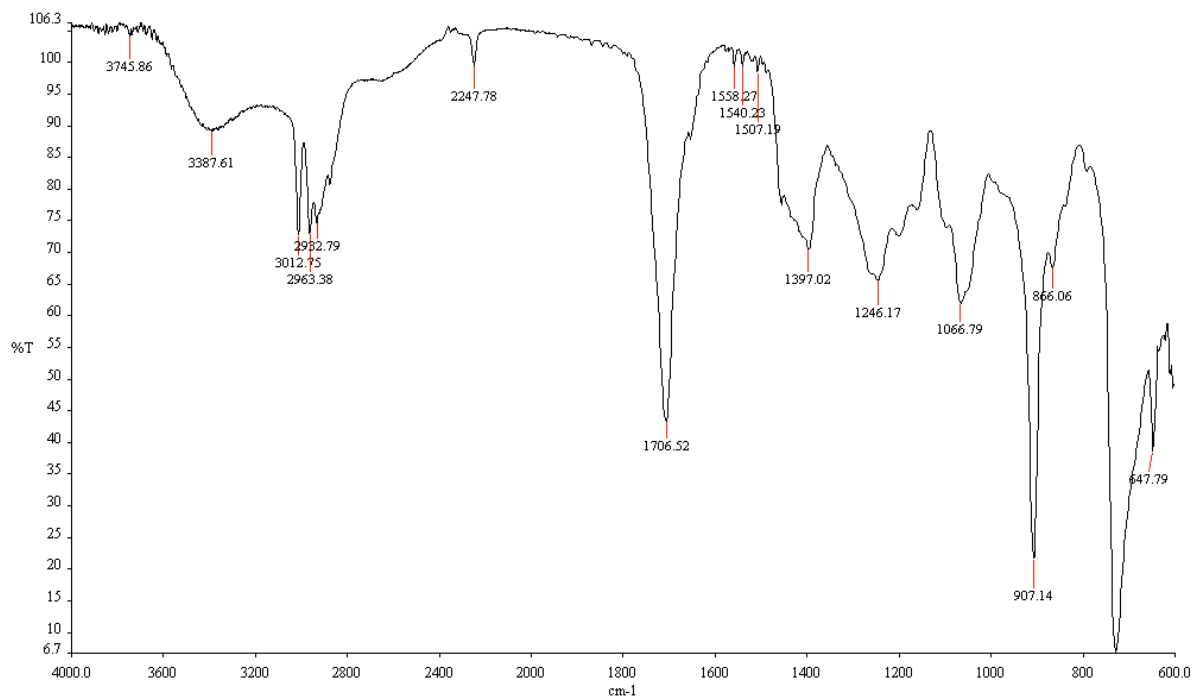


Spekter 5-4:  $^1\text{H}$  NMR av diolsyre 22.

diolsyre

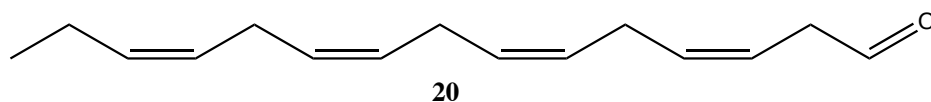


Spekter 5-5:  $^{13}\text{C}$  NMR av diolsyre 22.



*Spekter 5-6: IR-spekter av diolsyre 22.*

## 5.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (20)



$C_{15}H_{22}O$

Mm: 218,33 g/mol

Utbytte: 91 %

### Fremgangsmåte

Diolsyren **22** (4,16 g, 12,2 mmol) ble tilsatt 5 % LiOHxH<sub>2</sub>O i metanol/H<sub>2</sub>O (19:1, 45 mL) på isbad. Blandingen stod med røring i 30 minutter ved 0°C. Vann (45 mL) ble tilsatt. En løsning med mettet sitronsyre ble tilsatt til pH 4. NaIO<sub>4</sub> (3,75 g, 17,5 mmol) ble tilsatt i en porsjon. Blandingen ble mikset i 1 time ved romtemperatur. NaCl ble tilsatt til metning og blandingen ble ekstrahert med heksan (3x25 mL). Den organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (2x25 mL), tørket (MgSO<sub>4</sub>) og dampet inn på rotavapor. Resultatet var aldehydet **20** (2,42 g, 91 %) som en lys gul olje.

### Data

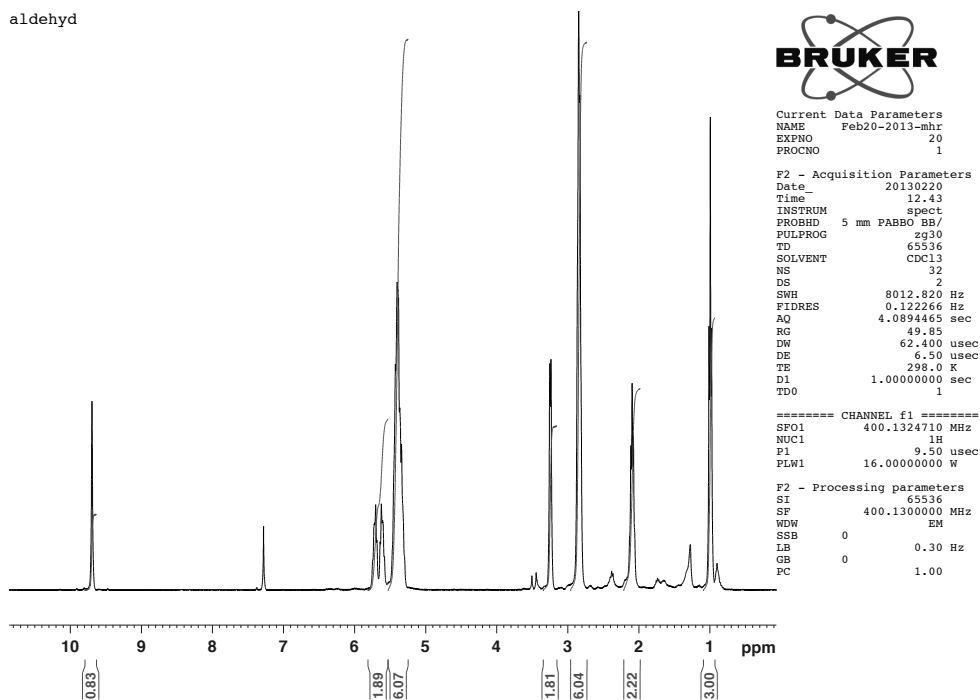
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.94 (t, J=7,5 Hz, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.64-2.94 (m, 6H), 3.12-3.26 (m, 2H), 5.18-5.46 (m, 6H), 5.47-5.74 (m, 2H), 9.63 (t, J=1,8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 118.7 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 132.1 (CH), 133.1 (CH), 199.3 (CO).

**IR (film) cm<sup>-1</sup>:** 3013, 2964, 2932, 1726 cm<sup>-1</sup>.

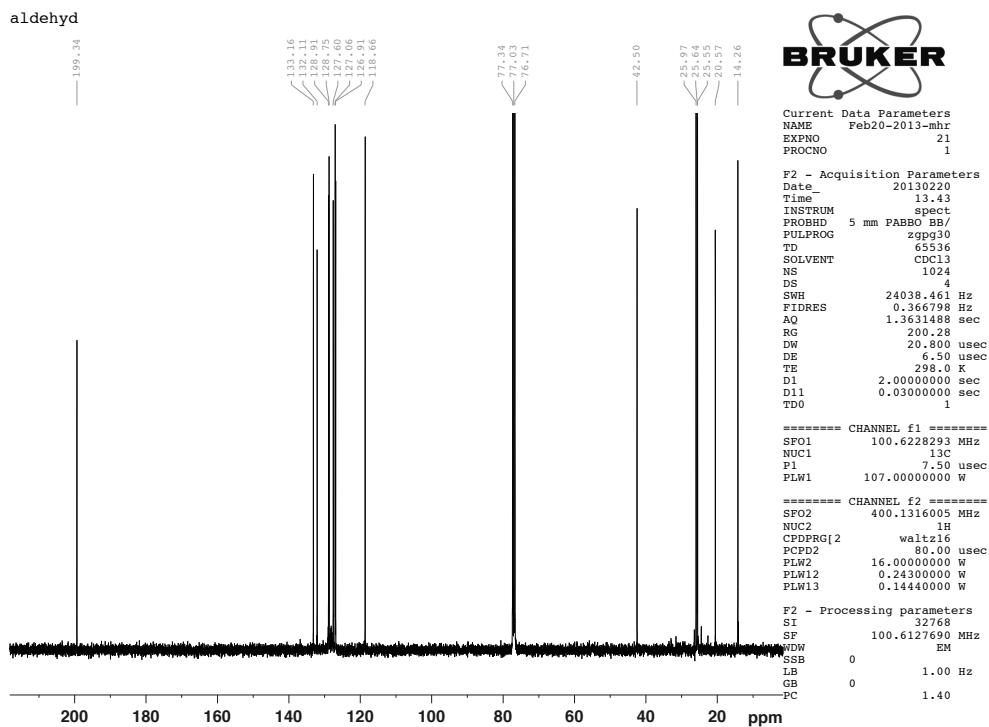
Små mengder av løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>23</sup>

aldehyd



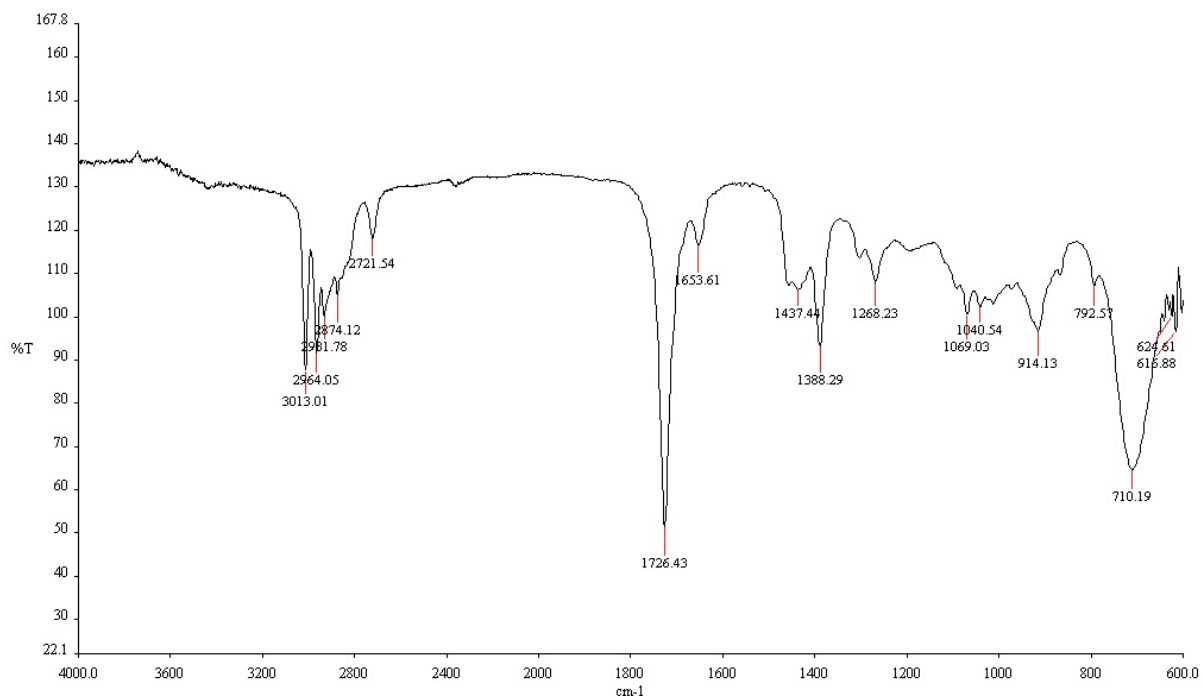
Spekter 5-7:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av aldehyd 20.

aldehyd



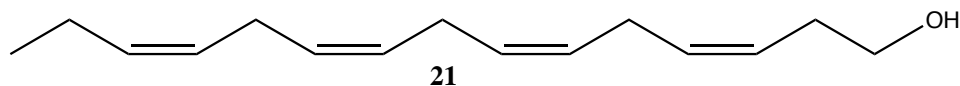
Spekter 5-8:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av aldehyd 20.





*Spekter 5-9: IR-spekter av aldehyd 20.*

## 5.5 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (**21**)



$C_{15}H_{24}O$

Mm: 220,35 g/mol

Utbytte: 80 %

### Fremgangsmåte

En isavkjølt løsning av aldehydet **20** (1,89 g, 8,65 mmol) i metanol (26,0 mL) ble tilsatt en løsning av  $NaBH_4$  (852 mg, 22,5 mmol) i metanol (34,0 mL). Blandingen sto med røring i 30 minutter. HCl (1,4 M, 31,5 mL) ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med heksan/dietyleter (2:1, 3x25 mL). Det organiske ekstraktet ble vasket med mettet saltvannsløsning (2x25 mL), tørket ( $MgSO_4$ ) og dampet inn på rotavapor. Dette ga en svakt gul olje av alkoholen **21** (1,53 g, 80 %).

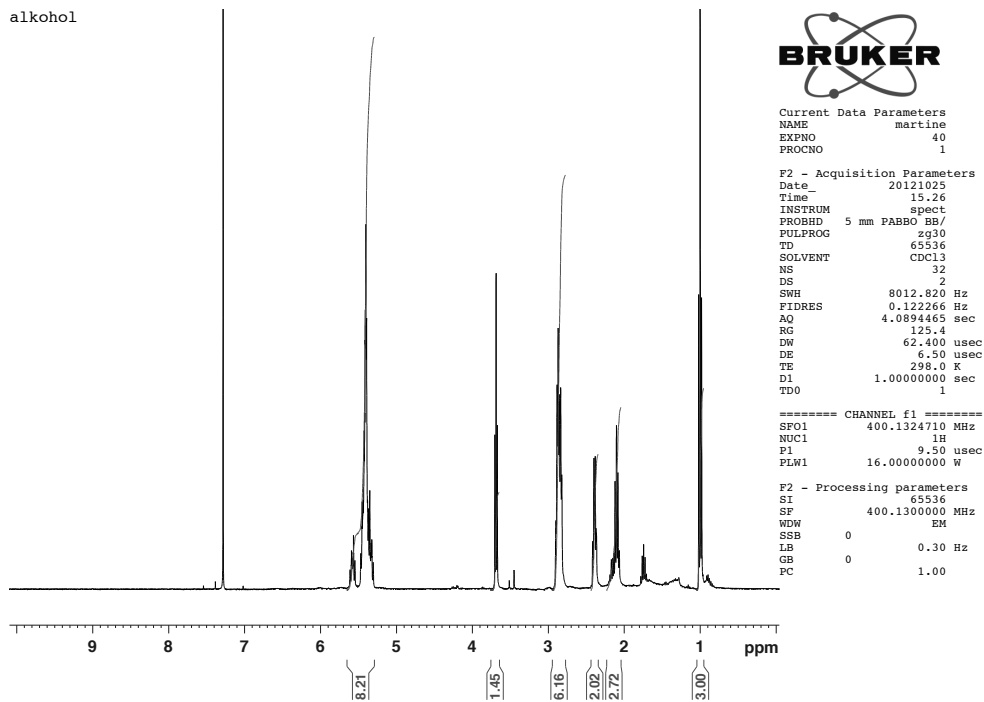
### Data

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.94 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 2.05-2.20 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.78-2.94 (m, 6H), 3.62 (t,  $J=6,5$  Hz, 2H), 5.19-5.65 (m, 8H).

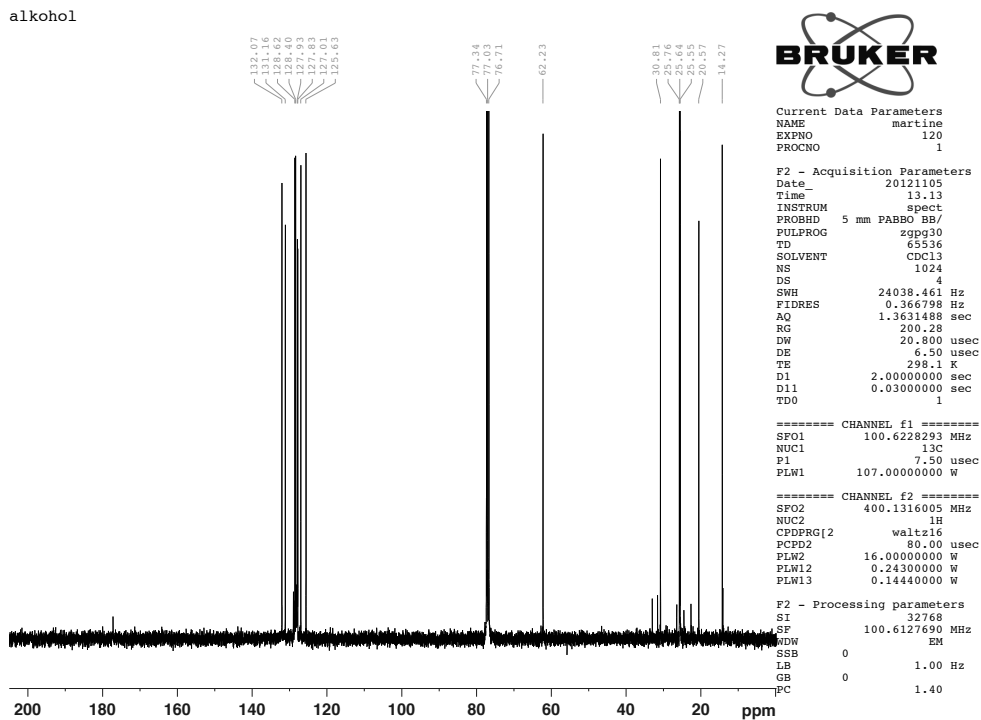
$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $2 \times CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 30.8 ( $CH_2$ ), 62.2 ( $CH_2$ ), 125.6 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 131.2 (CH), 132.0 (CH).

IR (film)  $cm^{-1}$ : 3331, 3013, 2963, 2933  $cm^{-1}$ .

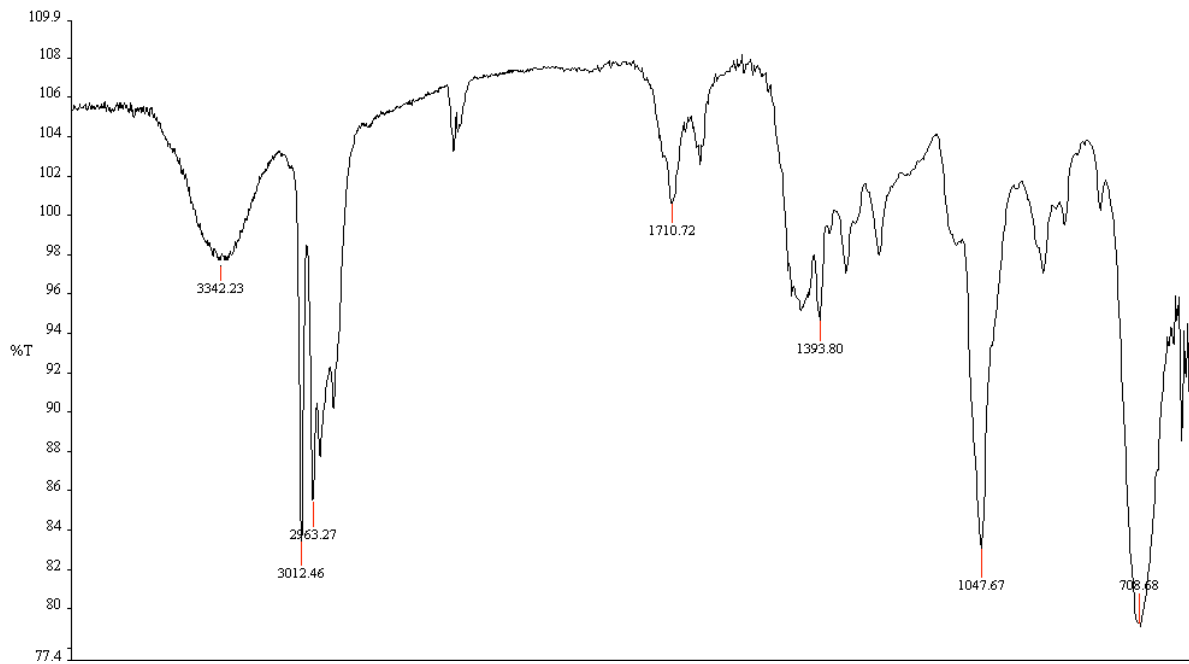
Små mengder av løsemiddel (heksan/dietyleter) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>23</sup>



Spekter 5-10:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av alkohol 21.

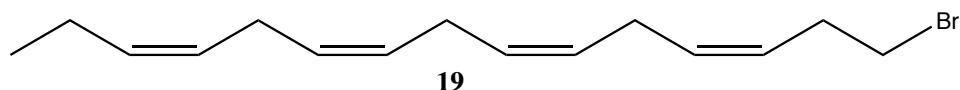


Spekter 5-11:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av alkohol 21.



*Spekter 5-12: IR-spekter av alkohol 21.*

## 5.6 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (19)



$C_{15}H_{23}Br$

Mm: 283,25 g/mol

Utbytte: 57 %

### Fremgangsmåte

Brom (582 mg, 4,36 mmol, 188  $\mu$ L) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt blanding av trifenyfosfin (1,33 g, 5,08 mmol) og acetonitril (4,00 mL). Alkoholen **21** (799 mg, 3,63 mmol) blandet med pyridin (5,45 mmol, 6,75 mL) og acetonitril (1,82 mL) ble så tilsatt, og røringen fortsatte i en time. Heksan ble tilsatt og trifenyfosfinoksidet som ble dannet ble filtrert fra. Filtratet ble så dampet inn på rotavapor. Trifenyfosfinoksidet som oppsto ble fjernet ved å vaske blandingen med heksan og filtrere dette med en glassintertrakt. Filtratet ble så tørket med  $MgSO_4$  og redusert *in vacuo*. Resten ble rensed ved å sende det gjennom en kort plugg av silikagel med heksan som løsemiddel. Produktet ble bromidet **19** som en klar olje (589 mg, 57 %).

### Data

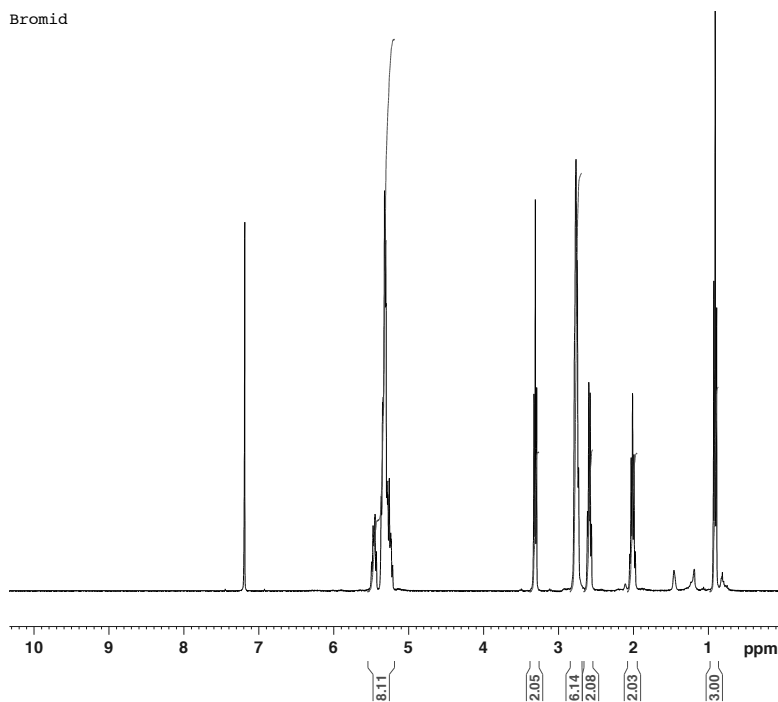
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.94 (t,  $J=7,5$ , 3H), 2.06 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.69-2.85 (m, 6H), 3.36 (t,  $J=7,1$ Hz, 2H), 5.16-5.55 (m, 8H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $2 \times CH_2$ ), 25.8 ( $CH_2$ ), 30.8 ( $CH_2$ ), 32.3 ( $CH_2$ ), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 130.9 (CH), 132.1 (CH).

IR (film)  $cm^{-1}$ : 3013, 2964, 2932  $cm^{-1}$ .

Små mengder av løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>23</sup>

Bromid



Current Data Parameters  
NAME Jan15-2013-mhr  
EXPNO 10  
PROCNO 1

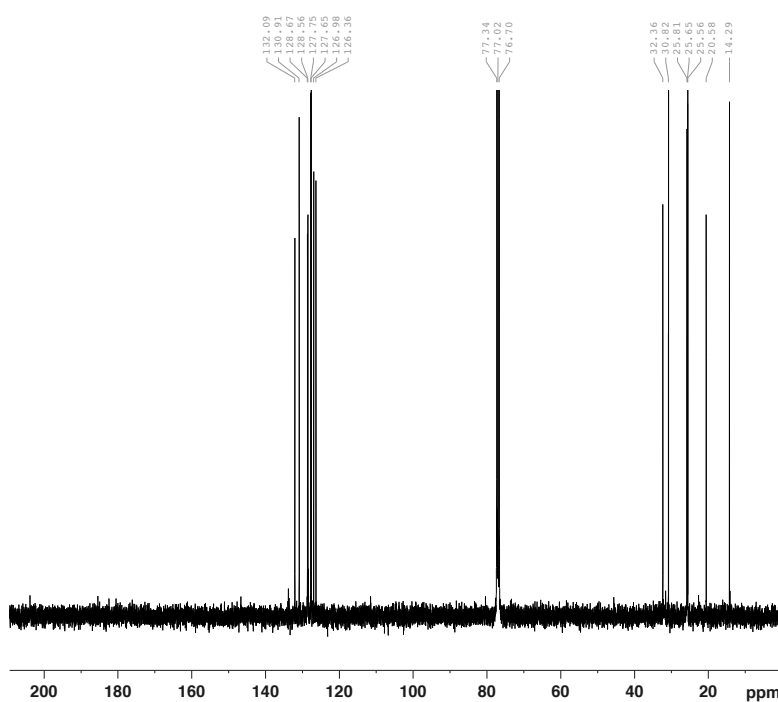
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20130115  
Time 9.10  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 32  
DS 2  
SWH 8012.820 Hz  
FIDRES 0.122266 Hz  
AQ 4.089465 sec  
RG 112.35  
DW 62.400 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TDO 1

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

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 400.1300373 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

Spekter 5-13:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av bromid 19.

bromid



Current Data Parameters  
NAME martine  
EXPNO 90  
PROCNO 1

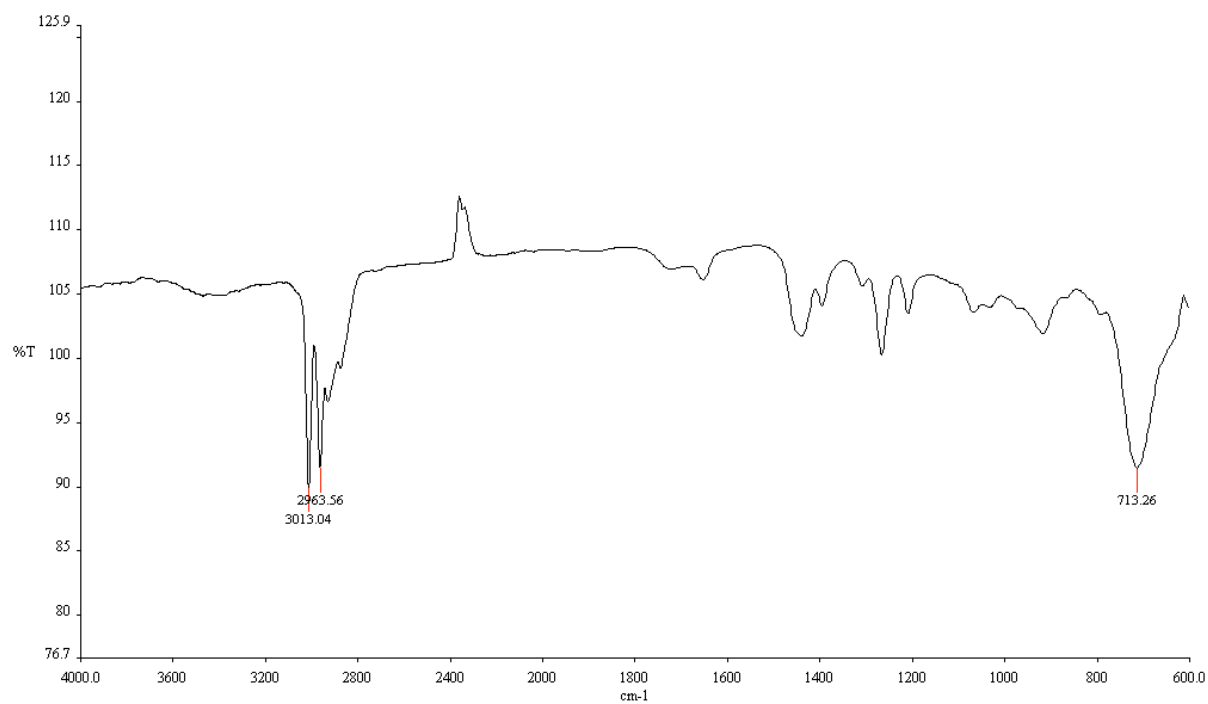
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20121031  
Time 10.45  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB/  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 1024  
DS 4  
SWH 24038.461 Hz  
FIDRES 0.366798 Hz  
AQ 1.3631488 sec  
RG 200.28  
DW 20.800 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 2.00000000 sec  
D11 0.03000000 sec  
TDO 1

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

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

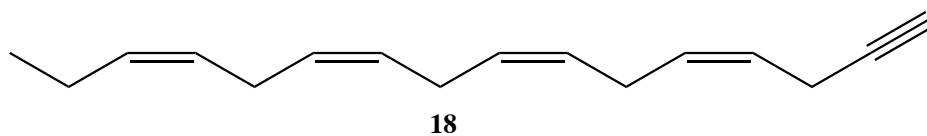
F2 - Processing parameters  
SI 32768  
SF 100.6127690 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 1.00 Hz  
GB 0  
PC 1.40

Spekter 5-14:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av bromid 19.



***Spekter 5-15: IR-spekter av bromid 19.***

## 5.7 Syntese av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18)



$C_{16}H_{22}$

Mm: 214,35 g/mol

Utbytte: 64 % over to trinn.

### Fremgangsmåte

En blanding av sinkpulver (1,20 g, 18,5 mmol), trifenylfosfin (4,85 g, 18,5 mmol) og  $CBr_4$  (6,13 g, 18,5 mmol) i diklormetan (50 mL) ble rørt ved romtemperatur i 40 timer. Aldehydet **20** (1,96 g, 9,00 mmol) blandet med diklormetan (10 mL) ble så tilsatt blandingen og rørt i 1 time før den ble delvis dampet inn på rotavapor. Resten ble sendt gjennom en kort kolonne med silikagel med heksan som løsemiddel. Etter reduksjon *in vacuo* var resultatet dibromidet **26** (2,12 g, 63 %) som en klar olje. Dibromidet **26** (930 mg, 2,66 mmol) i tørr dietyleter (12 mL) ble avkjølt til  $-78^\circ C$  før MeLi (2,0 mL, 3,32 mmol, 1,6 M) ble tilsatt. Denne blandingen ble rørt i 1 time før vann ble tilsatt. Blandingens ekstrahert med dietyleter og det organiske ekstraktet tørket med  $MgSO_4$  før inndamping på rotavapor. En gul olje av alkynet **18** (479 mg, 84 %) er resultatet.

### Data

Dibromid **26**:

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.92 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.64-2.87 (m, 8H), 5.20-5.46 (m, 8H), 6.30 (t,  $J=7,2$  Hz, 1H).

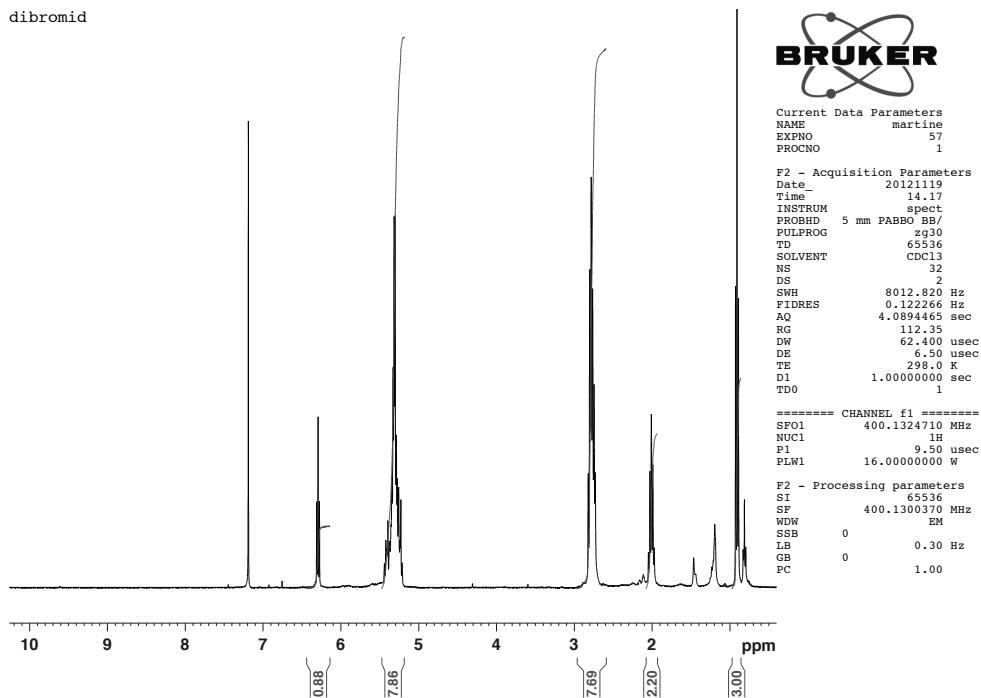
$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.6 ( $CH_2$ ), 25.7 ( $CH_2$ ), 25.8 ( $CH_2$ ), 31.4 ( $CH_2$ ), 89.4 (C), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2xCH), 130.3 (CH), 132.1 (CH), 136.6 (CH).

IR (film)  $cm^{-1}$ : 3014, 2953, 2901, 2874, 2360, 2342  $cm^{-1}$ .



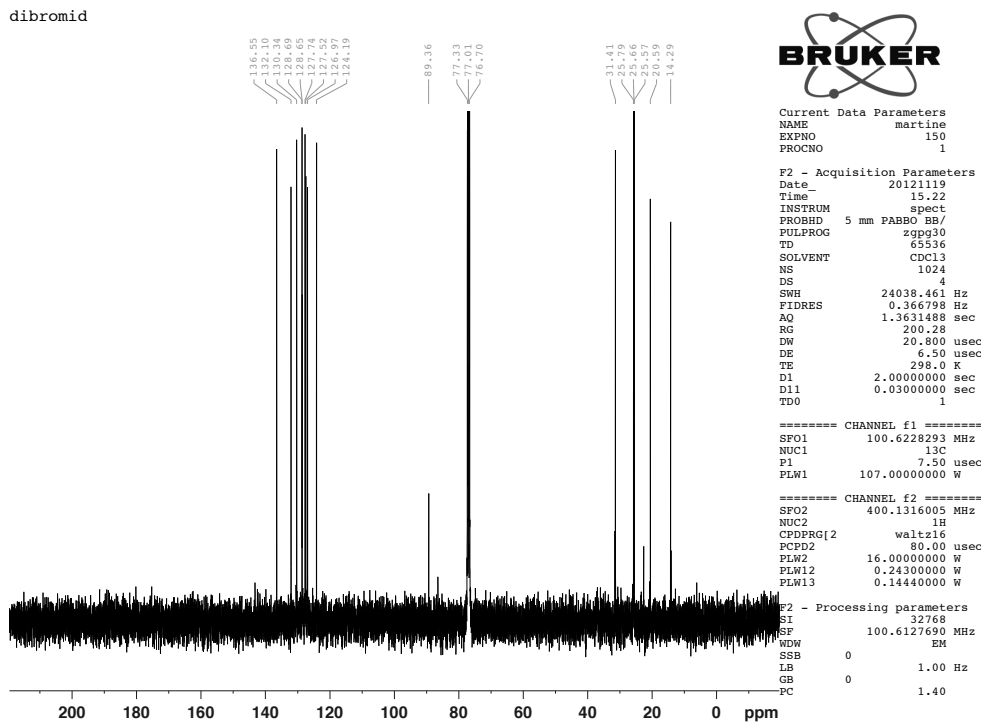
Litt løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>33</sup>

dibromid

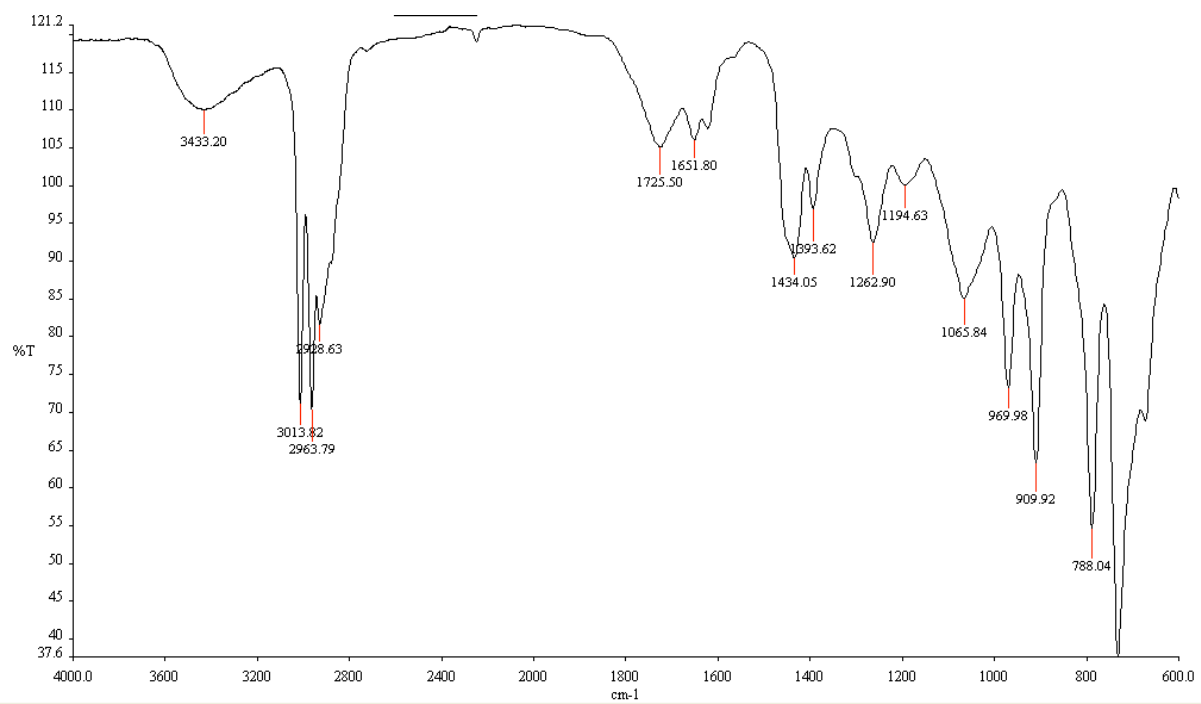


Spekter 5-16:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av dibromid 26.

dibromid



Spekter 5-17:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av dibromid 26.



*Spekter 5-18: IR-spekter av dibromid 26.*

## Data

Alkyn **18**:

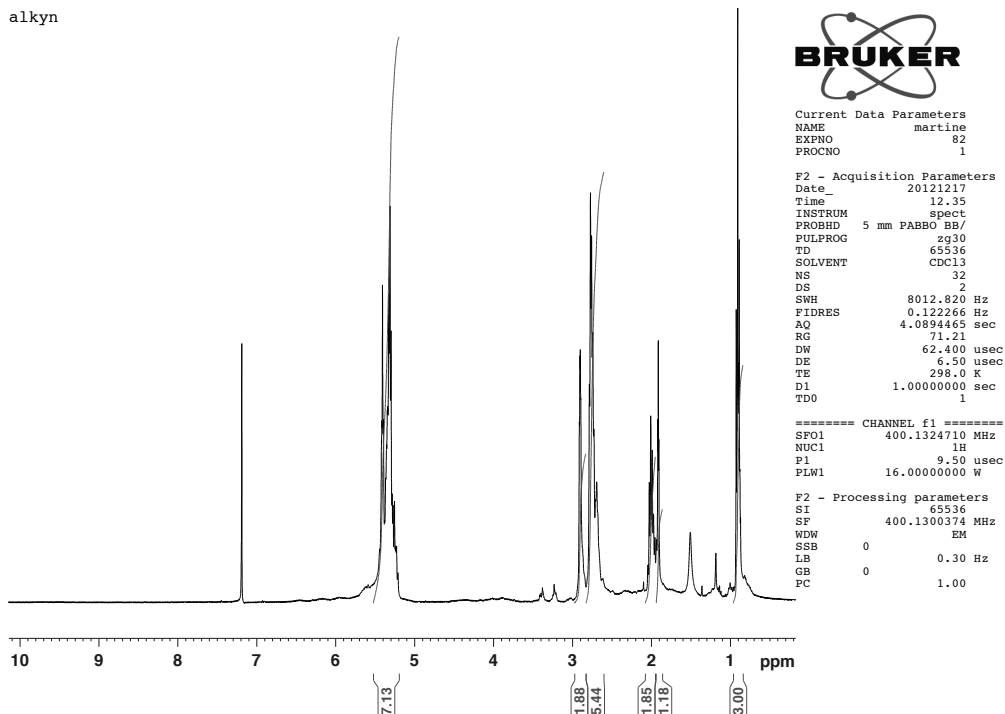
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.91 (t,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H), 2.01 (m, 2H), 2.69-2.90 (m, 6H), 2.91 (m, 2H), 5.20-5.56 (m, 8H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 16.9 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 (2x $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 68.1 (C), 82.6 (C), 124.0 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2xCH), 130.1 (CH), 132.0 (CH).

**IR (film)  $\text{cm}^{-1}$ :** 3306, 3014, 2964, 2929, 2120, 1652, 1432  $\text{cm}^{-1}$ .

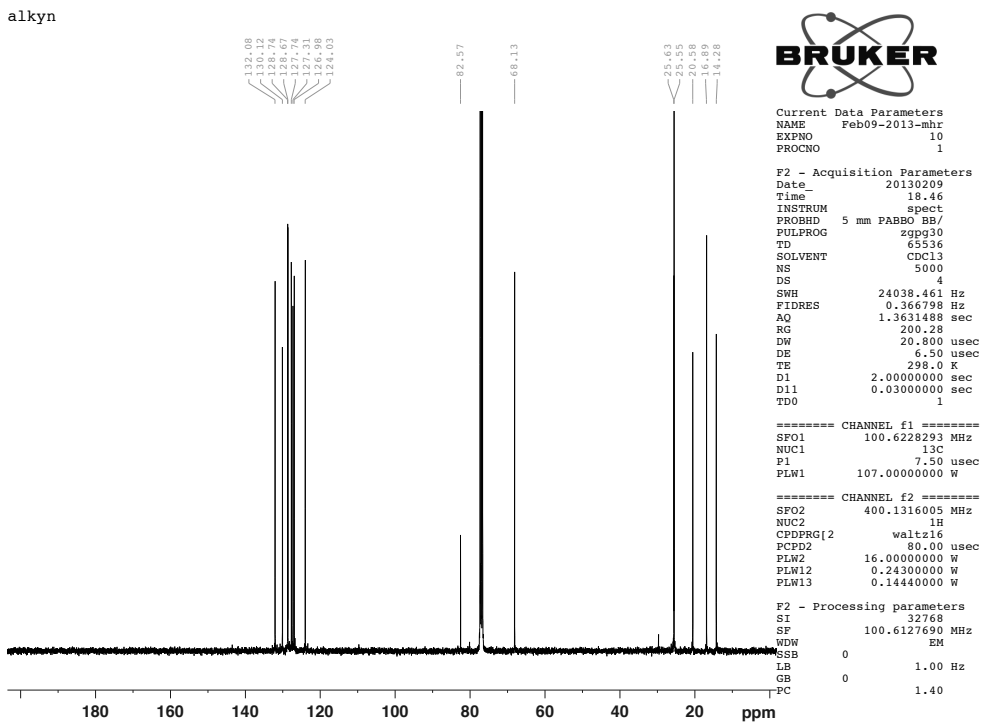
Litt løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er kjent fra litteraturen.<sup>33</sup>

alkyn

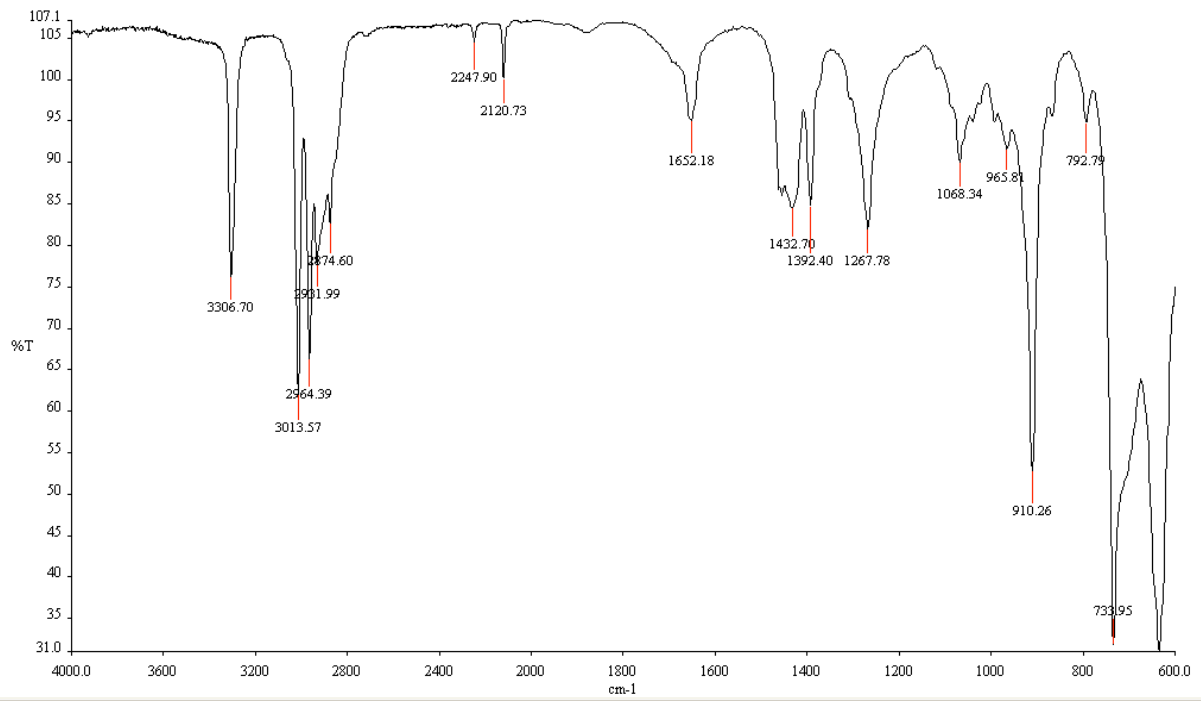


Spekter 5-19:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av alkyne 18.

alkyn

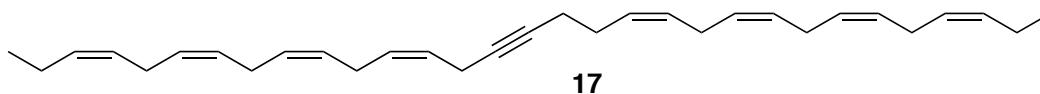


Spekter 5-20:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av alkyne 18.



**Spekter 5-21: IR-spekter av alkyne 18.**

## 5.8 Forsøk på syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (**17**)



$C_{31}H_{44}$

Mm: 416,68 g/mol

Utbytte metode 1: -

Utbytte metode 2: -

### 5.8.1 Metode 1

#### Fremgangsmåte

En blanding av de tørre saltene CuI (381 mg, 2,00 mmol), NaI (300 mg, 2 mmol) og  $CS_2CO_3$  (207 mg, 1,5 mmol) i DMF (dimetylformamin) (10 mL, skulle vært 3 mL) ble tilsatt bromidet **19** (315 mg, 1,1 mmol) og alkynet **18** (216 mg, 1,00 mmol). Under nitrogen ble denne blandingen rørt ved romtemperatur. Reaksjonen ble overvåket med tynnsjiktskromatografi der etylacetat/heksan (1:9) ble benyttet som løsemiddel. Etter røring ved romtemperatur i 24 timer kunne man fortsatt ikke se dannelse av **17** på tynnsjikt. Temperaturen ble økt til 40 °C i fem timer. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet vandig løsning av  $NH_4Cl$  (50 mL) og ekstrahert med dietyleter (3x15 mL). Det organiske ekstraktet ble tørket over  $Na_2SO_4$  og løsemiddelet dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble 391 mg.

### 5.8.2 Metode 2

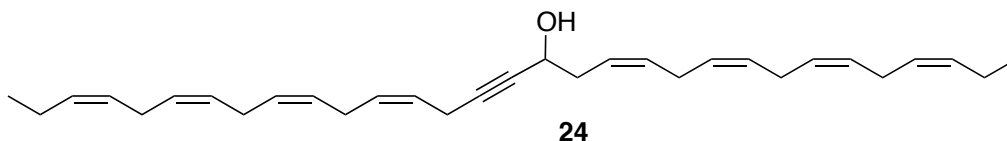
#### Fremgangsmåte

Alkynet **18** (107 mg, 0,5 mmol) i THF (3 mL) på isbad ble tilsatt EtMgBr (0,53 mL, 1 M, 0,53 mmol) og CuI (7 mg, 0,037 mmol). Etter 1 time ble bromidet **19** (143 mg, 0,5 mmol) i THF (3 mL) tilsatt. Isbadet fikk smelte og temperaturen fikk stige til romtemperatur over natten. Reaksjonen ble overvåket med tynnsjiktskromatografi der etylacetat/heksan (1:9) ble benyttet som eluent. Etter 24 timer kunne ingen forandring oppdages. Temperaturen ble forsiktig økt til 50 °C i 1 time. Mettet vandig  $NH_4Cl$  (50 mL) ble tilsatt og blandingen ble

ekstrahert med heksan (3 x 10 mL). Det organiske ekstraktet ble tørket over  $\text{MgSO}_4$  og dampet inn på rotavapor. Resultatet var en oransje-brun olje (0,239 g).



### 5.9 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-ol (**24**)



$C_{31}H_{44}O$

Mm: 432,68 g/mol

Utbytte: 22 %

#### Frengangsmåte

*n*-BuLi (180  $\mu$ L, 1,5 M, 0,273 mmol) ble tilsatt en løsning av alkynet **18** (57 mg, 0,265 mmol) i THF (2,5 mL) ved  $-78^{\circ}C$ . Etter 10 minutter ble en løsning av aldehydet **20** (59 mg, 0,270 mmol) i THF (1,5 mL) tilsatt dråpevis. Temperaturen ble holdt på  $-78^{\circ}C$  i 1 time, før den fikk øke til romtemperatur over 2 timer. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette  $NH_4Cl$  til pH 8. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3x5 mL) og det organiske ekstraktet vasket med mettet saltvannsløsning (10 mL) før det ble tørket over  $MgSO_4$ . Løsemiddelet ble fjernet *in vacuo*. Råoljen ble så rensert med kolonnekromatografi ( $SiO_2$ , heksan/etylacetat 95:5 - 9:1). Etter inndamping av løsemiddel var resultatet en gul olje av propargylalkoholen **24** (25,2 mg, 22 %).

#### Data

**R<sub>f</sub>**: 0,16 (10 % etylacetat i heksan)

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0.9 (t,  $J=7,5Hz$ , 6H), 1.8 (d,  $J=5,8$ , 1H), 2.0 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 12H), 2.9 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 5.2-5.6 (m, 16H).

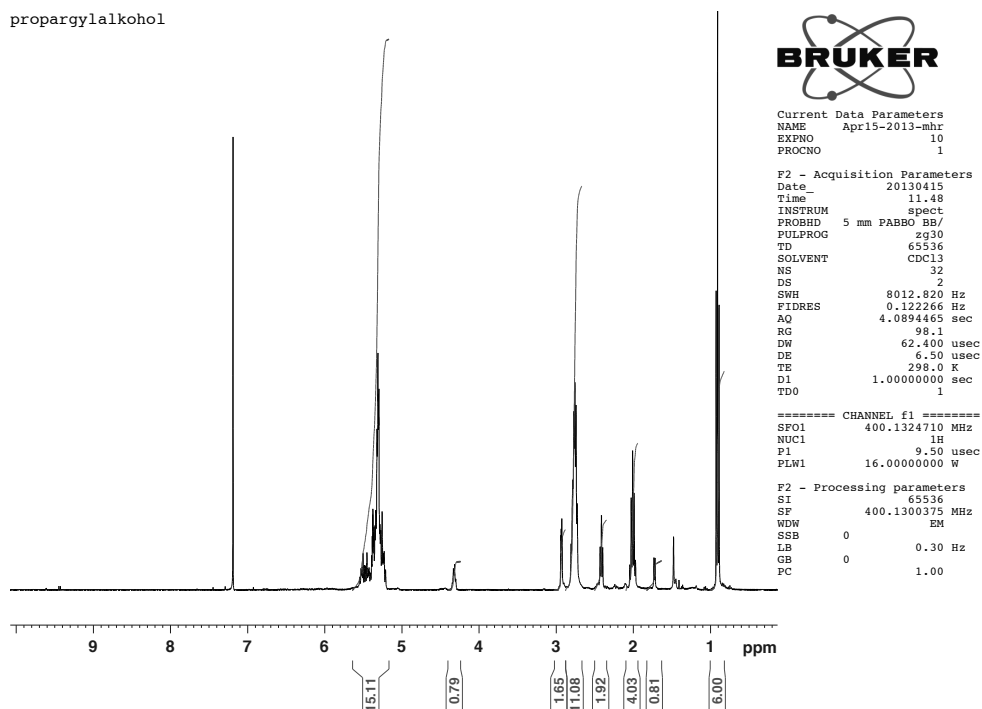
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 17.2 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.5 (4x $CH_2$ ), 25.6 (3x $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 35.9 ( $CH_2$ ), 62.1 (CH), 80.7 (C), 83.6 (C), 124.2 (CH), 124.4 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (2xCH), 131.7 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH).

**IR (film)  $cm^{-1}$** : 3420, 3013, 2933, 2248  $cm^{-1}$ .

**HR-MS:** Kalkulert masse: 432,3392. Funnet masse: 432,3376.

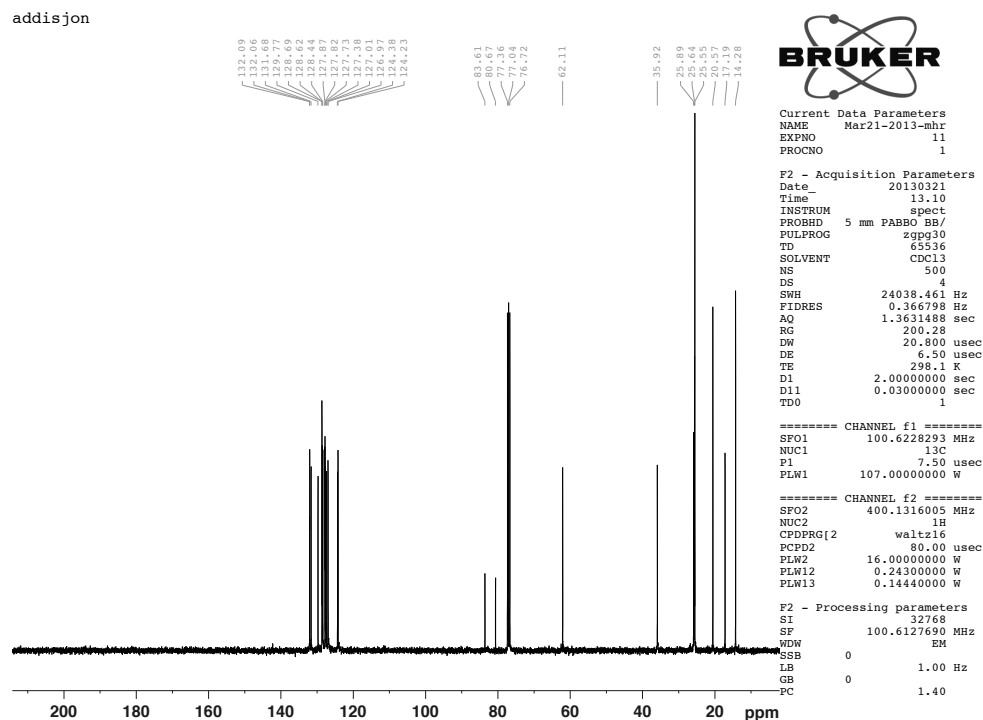
Litt løsemiddel (heksan, etylacetat) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

propargylalkohol

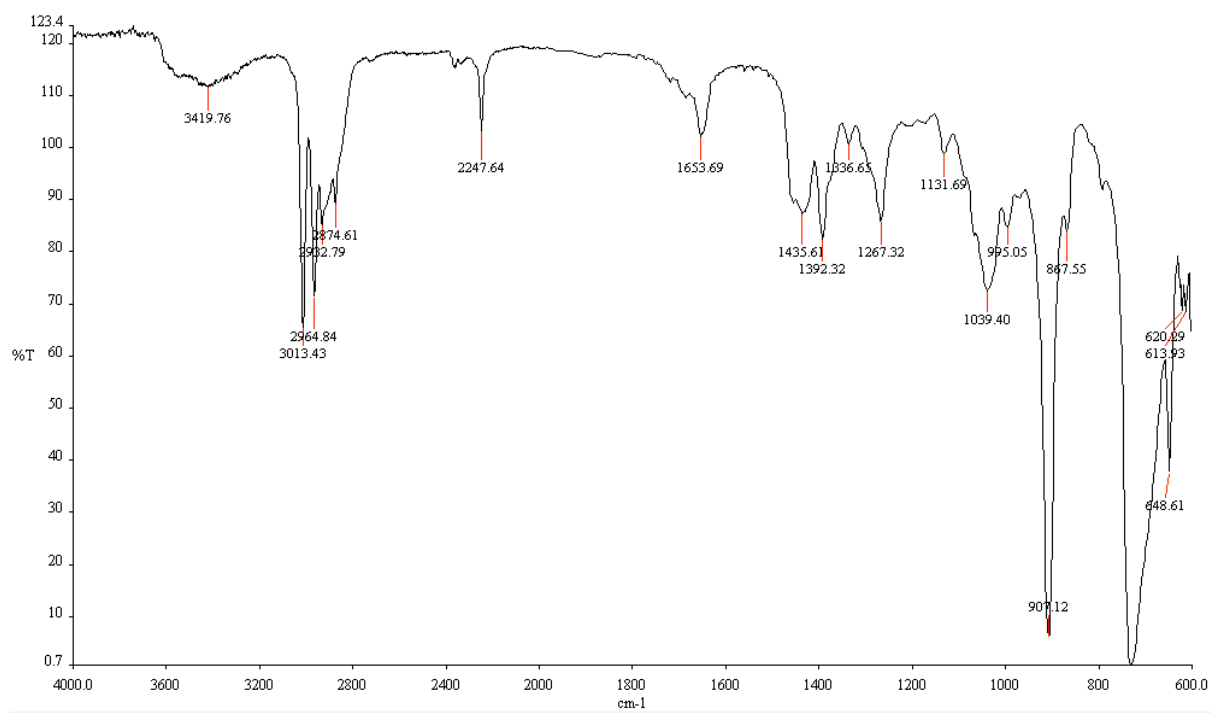


Spekter 5-22:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av propargylalkohol 24.

addisjon

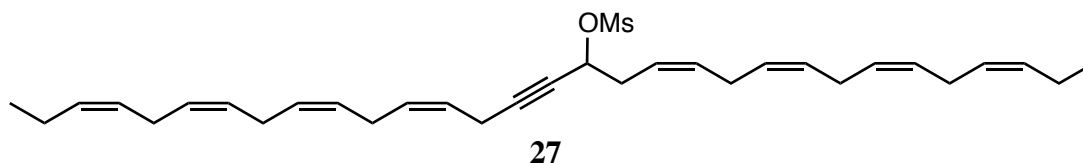


Spekter 5-23:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av propargylalkohol 24.



*Spekter 5-24: IR-spekter av propargylalkohol 24.*

### 5.10 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn-17-yl metansulfonat (**27**)



$C_{32}H_{46}O_3S$

Mm: 510,77 g/mol

Utbytte: 75 %

#### Framgangsmåte

En løsning av propargylalkoholen **24** (100 mg, 0,231 mmol) og  $Et_3N$  (65  $\mu$ L, 0,462 mmol) i diklormetan (2,3 mL) på isbad, ble tilsatt  $MsCl$  (5,3 mg, 36  $\mu$ L, 0,462 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i to timer før saltvannsløsning ble tilsatt. Løsemiddelet ble fjernet med vakuum og produktet ekstrahert med dietyleter (3x5 mL). Ekstraktet ble vasket med  $NaHCO_3$  (2x5 mL) og saltvannsløsning (2x5 mL) og tørket med  $NaSO_4$ . Etter inndamping ble råoljen rensert gjennom en kort kolonne med silikagel med heksan/etylacetat (9:1) som eluent. Blandingen ble redusert *in vacuo* og resultatet var en lys gul olje med mesylatet **27** (88,0 mg, 75 %).

#### Data

**R<sub>f</sub>**: 0,26 (10 % etylacetat i heksan)

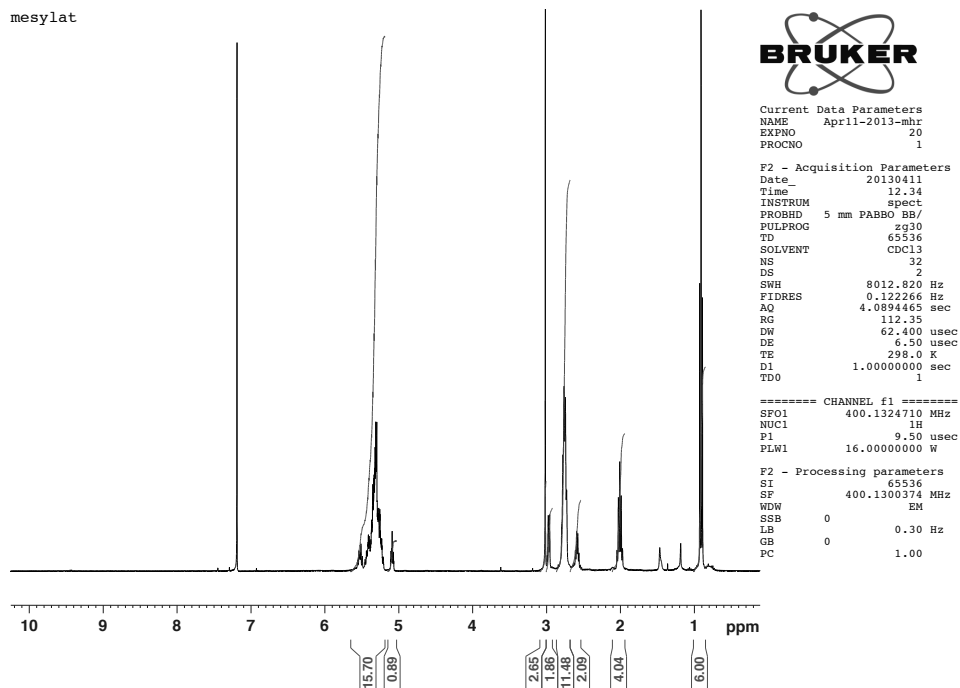
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0.91 (t,  $J=7,5$ Hz, 6H), 2.0 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 12H), 2.96 (d,  $J=6,8$ , 2H), 3.05 (s, 3H), 5.1 (m, 1H), 5.2-5.6 (m, 16H).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  14.3 ( $CH_3$ ), 17.2 ( $CH_3$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.5 (4x $CH_2$ ), 25.6 (2x $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 33.9 ( $CH_2$ ), 39.2 ( $CH_3$ ), 71.6 (CH), 75.6 (C), 80.0 (C), 122.3 (CH), 123.2 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (2xCH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (2xCH), 128.7 (2x $CH_2$ ), 128.9 (CH), 130.6 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH), 132.4 (CH).

**IR (film)  $cm^{-1}$** : 3013, 2964, 2933, 2240, 1654  $cm^{-1}$ .

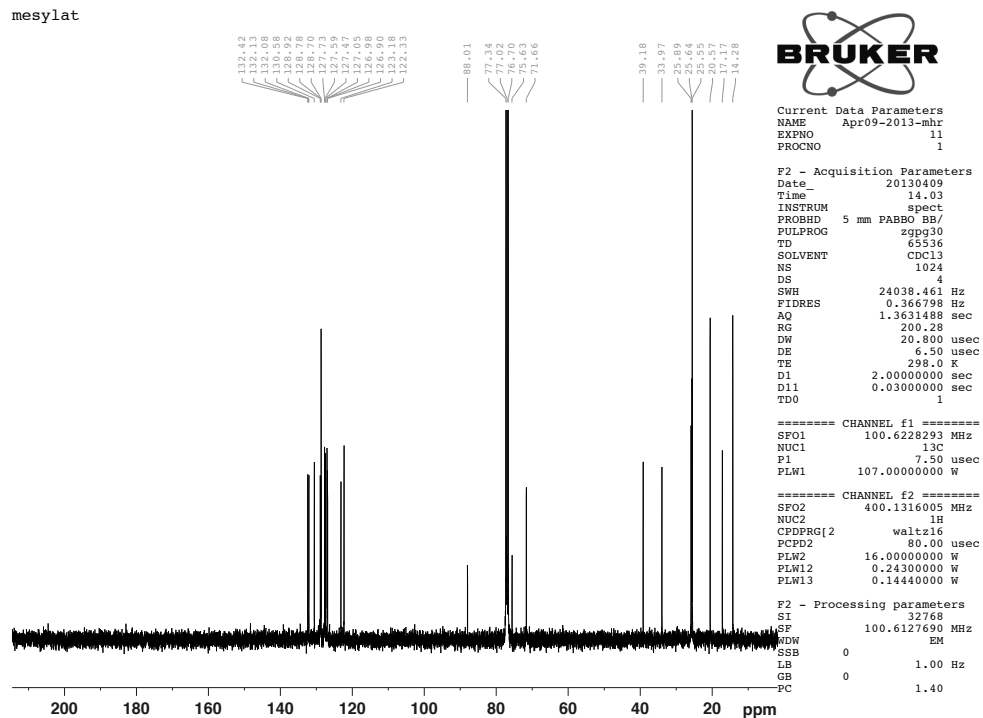
Litt løsemiddel (heksan, etylacetat) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

mesylat

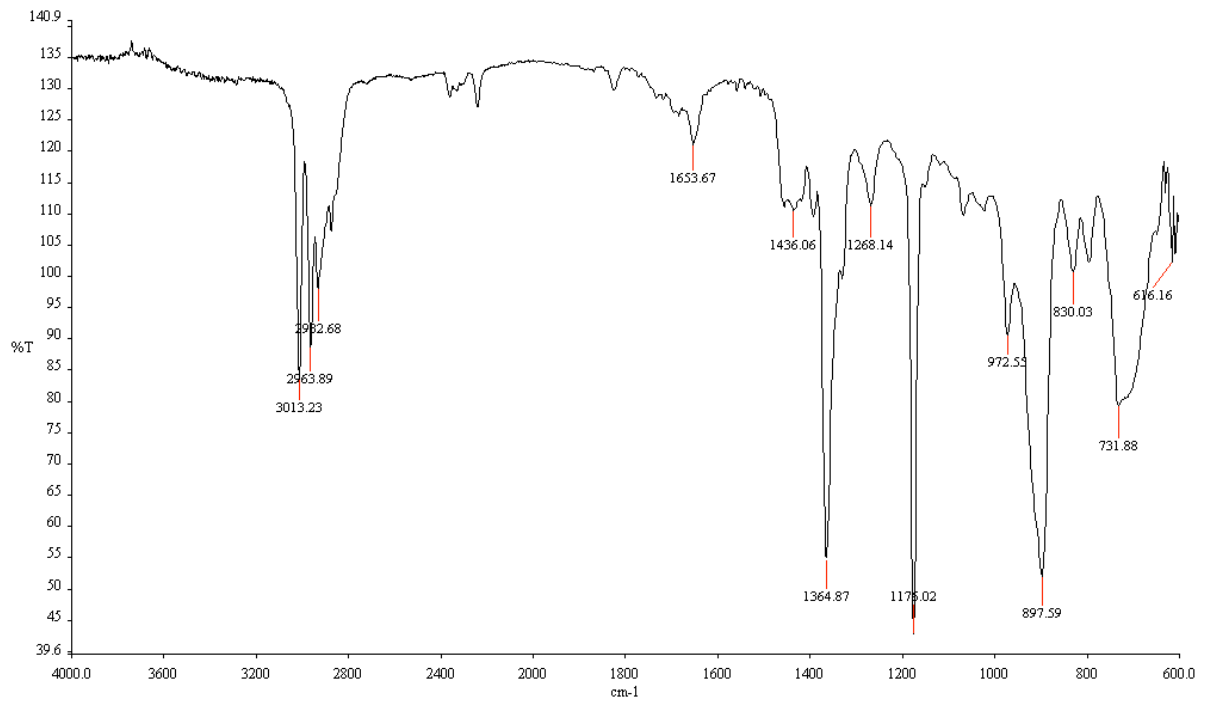


Spekter 5-25:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av mesylat 27.

mesylat



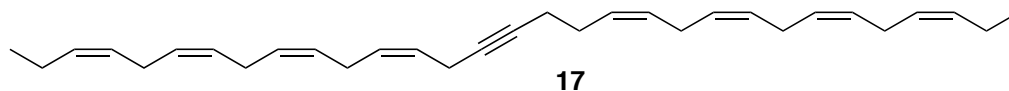
Spekter 5-26:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av mesylat 27.



*Spekter 5-27: IR-spekter av mesylat 27.*



### 5.11 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (17)



$C_{31}H_{44}$

Mm: 416,68 g/mol

Utbytte: Råprodukt 81 %

#### Fremgangsmåte

En løsning av mesylatet **27** (37 mg, 0,0715 mmol) i dietyleter (2 mL) ble dråpevis tilsatt  $LiAlH_4$  (12 mg, 0,313 mmol) i dietyleter (4 mL). Reaksjonsblandingen ble refluksert i seks timer, før reaksjonen ble stoppet ved å tilsette vann og 10 % NaOH. Løsningen ble så surgjort med fortynnet HCl. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3x5 mL) og ekstraktet ble vasket med  $NaHCO_3$  (2x5 mL) og mettet saltvannsløsning (2x5 mL) før det ble tørket med  $NaSO_4$ . Løsemiddelet ble dampet bort og produktet ble rensert ved å sende det gjennom en kort kolonne med silikagel med heksan/etylacetat (9:1) som eluent. Etter inndamping av løsemidler var resultatet en klar olje (24,2 mg, 81 %).

#### Data

Skiftverdier fremhevet med blåfarge er verdier som svarer til allenet **28**.

**R<sub>f</sub>**: 0,56 (10 % etylacetat i heksan)

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  0.91 (t,  $J=7,5$ Hz, 6 H), 1.9-2.05 (m, 4 H), 2.1-2.3 (m, 4 H), 2.6-2.8 (m, 12 H), 2.9 (m, 2 H), 5.2-5.4 (m, 16 H).

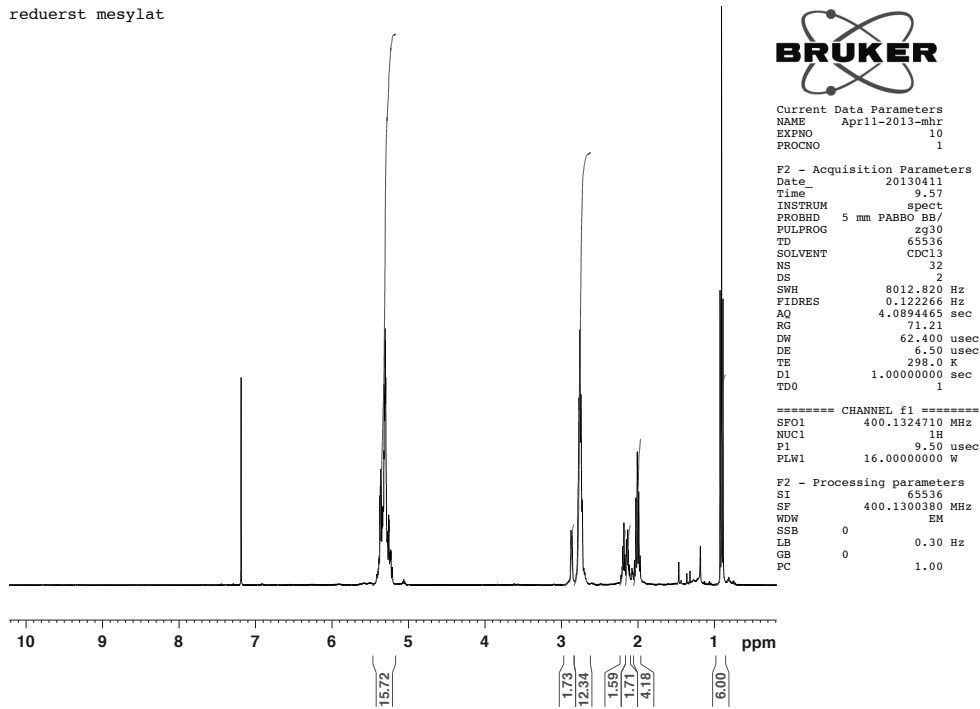
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )**:  $\delta$  13.3 (2x $CH_3$ ), 16.2 ( $CH_2$ ), 18.1 ( $CH_2$ ), 19.5 (2x $CH_2$ ), 24.5 (2x $CH_2$ ), 24.6 (2x $CH_2$ ), 24.7 ( $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 28.5 ( $CH_2$ ), 28.6 ( $CH_2$ ), 77.4 (C), 78.6 (C), 89.4 (2xCH), 124.4 (CH), 126.0 (2xCH), 126.6 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.2 (2xCH), 127.5 (3xCH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 131.0 (2xCH).

**IR (film)  $cm^{-1}$** : 3013, 2964  $cm^{-1}$ .

**Raman  $\text{cm}^{-1}$ :** 2046, 2094

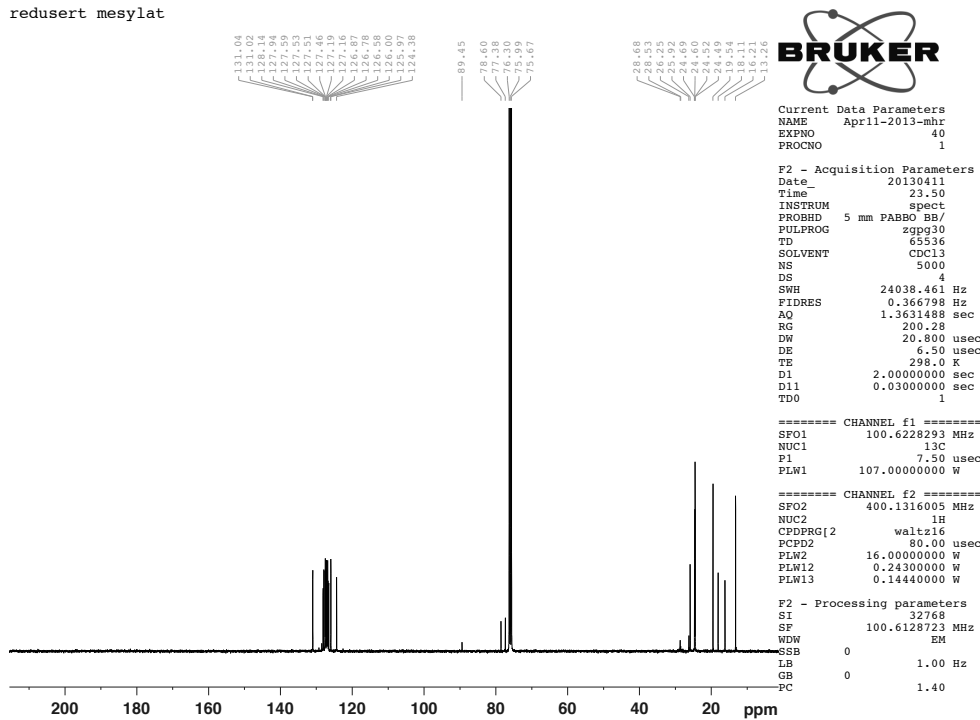
Små mengder løsemiddel (heksan, etylacetat) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

reduerst mesylat

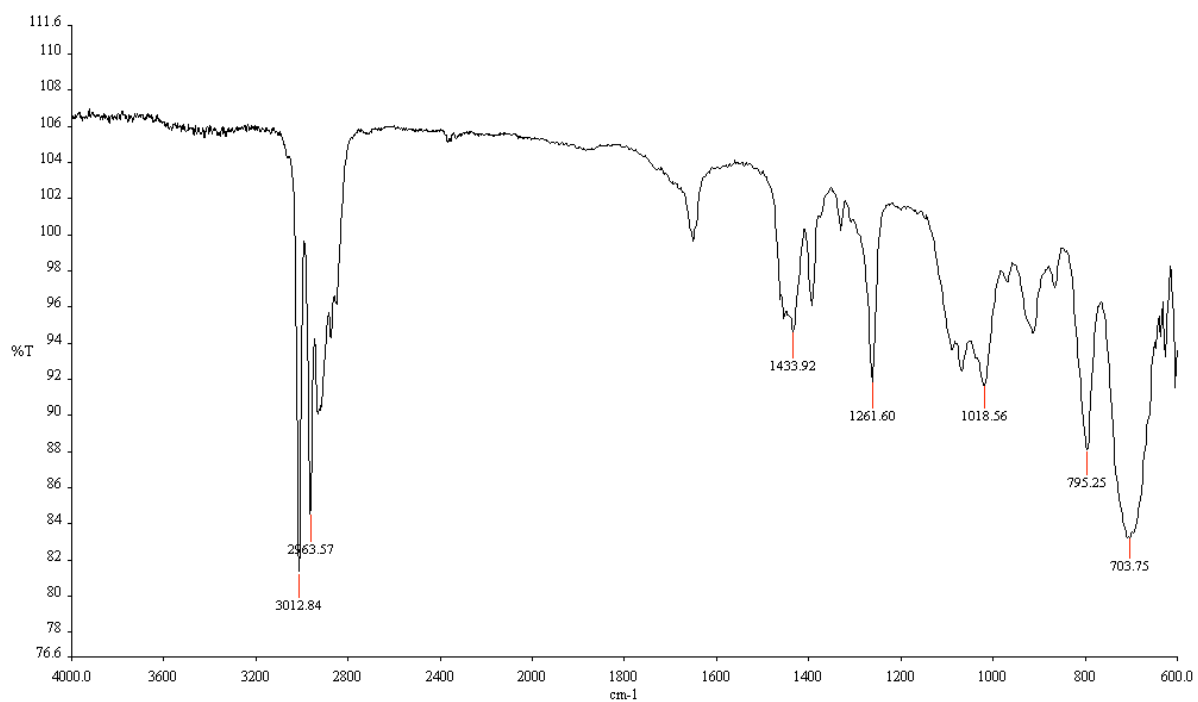


Spekter 5-28:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av redusert mesylat 27.

reduisert mesylat

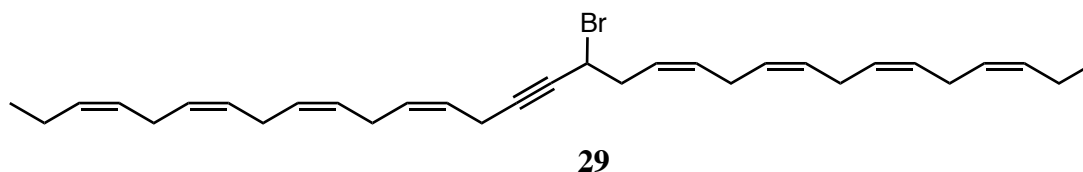


Spekter 5-29:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av redusert mesylat 27.



*Spekter 5-30: IR-spekter av redusert mesylat 27.*

## 5.12 Forsøk på syntese av 17-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (29)



$C_{31}H_{43}Br$

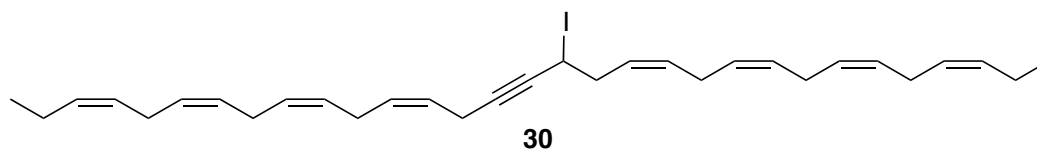
Mm: 495,58 g/mol

Utbytte: -

### Frengangsmåte

Brom (20 mg, 0,127 mmol, 6,55  $\mu$ L) ble tilsatt dråpevis til en isavkjølt blanding av trifenyfosfin (79 mg, 0,150 mmol) og acetonitril (300  $\mu$ L). Alkoholen **24** (50 mg, 0,116 mmol) blandet med pyridin (0,173 mmol, 13,95  $\mu$ L) og acetonitril (57,5  $\mu$ L) ble så blandet inn, og røringen fortsatte i en time. Heksan ble så tilsatt, men ikke noe trifenyfosfinoksid ble dannet. Løsningen ble så dampet inn på rotavapor. Resten ble rensset ved å sende det gjennom en kort kolonne med silikagel med heksan som løsemiddel. Produktet ble en gul olje (39,1 mg).

### 5.13 Syntese av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (30)



$C_{31}H_{43}I$

Mm: 542,58 g/mol

Utbytte: 54 %

#### Fremgangsmåte

En løsning av mesylatet **27** (35 mg, 0,0687 mmol) og NaI (31 mg, 0,206 mmol) i aceton ble refluxert i 1 time. Vann ble tilsatt før heksan ble tilført blandingen. Det organiske laget ble skilt fra og blandingen ekstrahert med heksan (3x5 mL). Det organiske ekstraktet ble vasket med vann (2x5 mL) og tørket med  $MgSO_4$ . Etter inndamping av løsemiddel var resultatet en oransje olje (23,1 mg, 54 %).

#### Data

Kjemisk skift merket med blått svarer ikke til ønsket produkt.

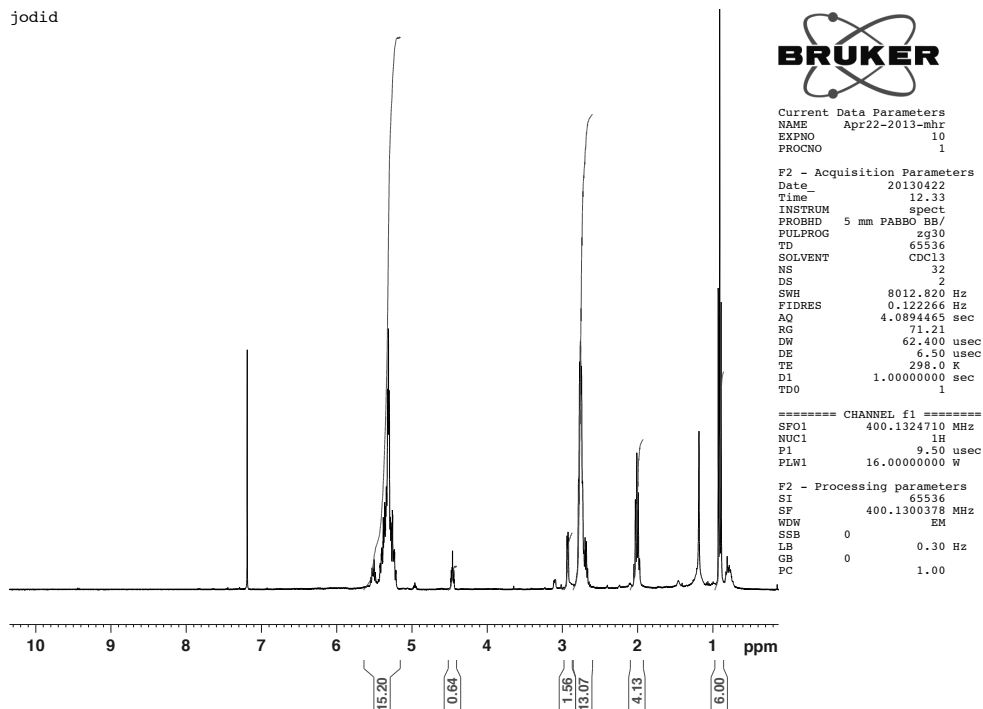
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.94 (t,  $J=7,5$ , 6H), 1.18 (s, 3H) 1.96-2.05 (m, 4H), 2.69-2.85 (m, 14H), 2.95 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.16-5.55 (m, 16H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13.4 (2x $CH_3$ ), 16.6 ( $CH_2$ ), 19.6 (CH), 21.7 ( $CH_2$ ), 24.6 (3x $CH_2$ ), 24.7 ( $CH_2$ ), 24.9 ( $CH_2$ ), 25.0 ( $CH_2$ ), 28.6 ( $CH_2$ ), 38.0 ( $CH_2$ ), 80.2 (C), 84.5 (C), (92.4), 122.8 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (2xCH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (CH).

IR (film)  $cm^{-1}$ : 3013, 2962  $cm^{-1}$ .

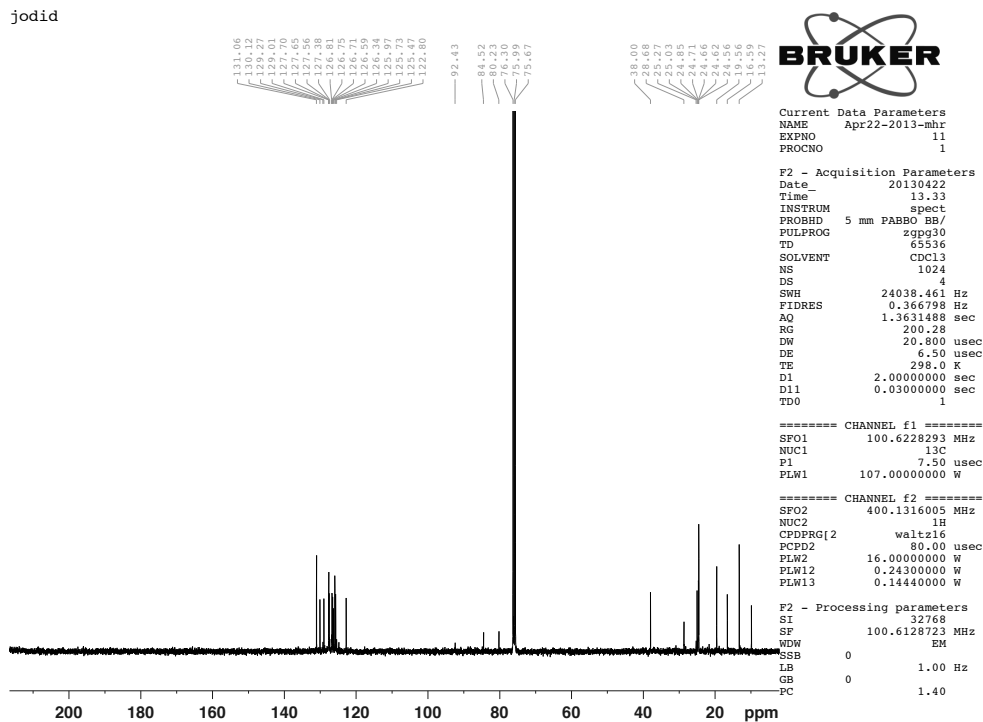
Små mengder av løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

jodid

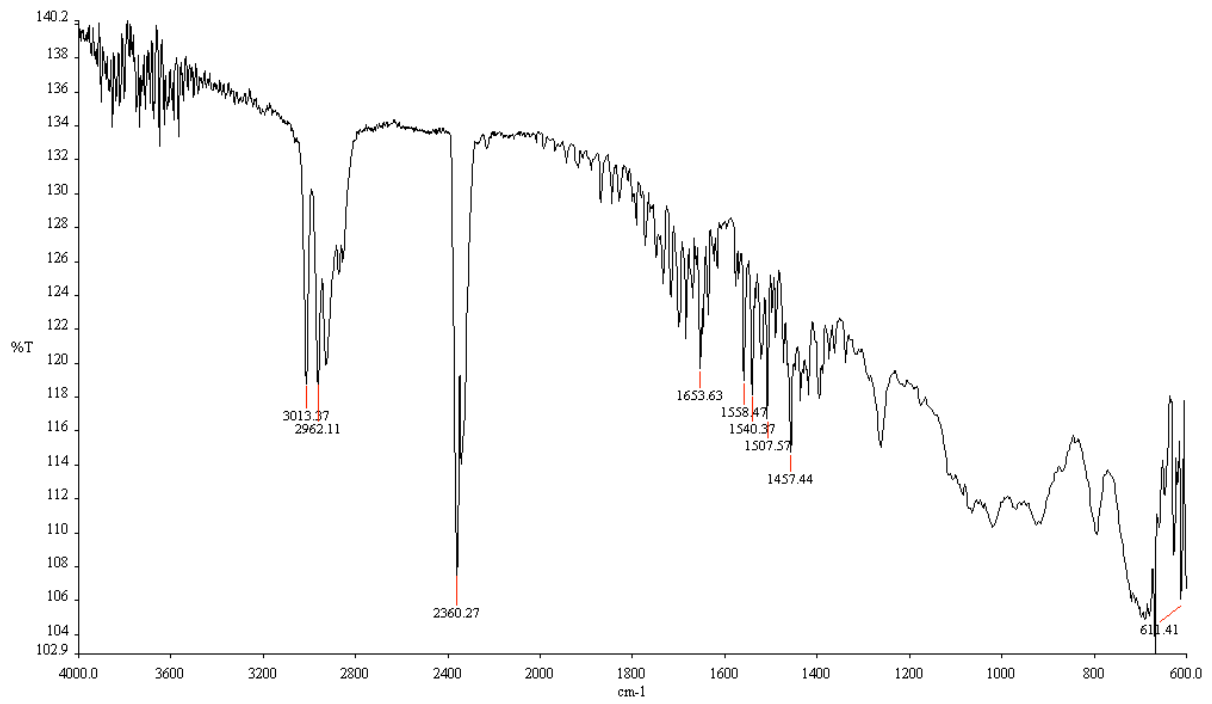


Spekter 5-31:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av jodid 30.

jodid



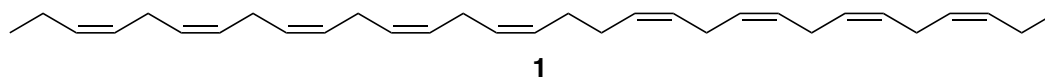
Spekter 5-32:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av jodid 30.



*Spekter 5-33: IR-spekter av jodid 30.*



### 5.14 Hydrogenering av 17-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z, 19Z, 22Z, 25Z, 28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yn (**30**)



C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>

Mm: 418,70 g/mol

Utbytte: -

#### Fremgangsmåte

En løsning av jodidet **30** (20 mg, 0,0369 mmol) i EtOAc/pyridin/1-oktan (743 µL, 10:1:1) ble tilsatt Lindlars katalysator (17 mg). Kolben ble fylt med hydrogen. Reaksjonen ble mikset i ca. 60 timer ved romtemperatur under en ballong med hydrogen. Reaksjonsblandingen ble applisert direkte på en kolonne med silikagel og renset med kromatografi (heksan/EtOAc 9:1). Etter inndamping av løsemidlene var resultatet en gul olje (9,1 mg).

#### Data

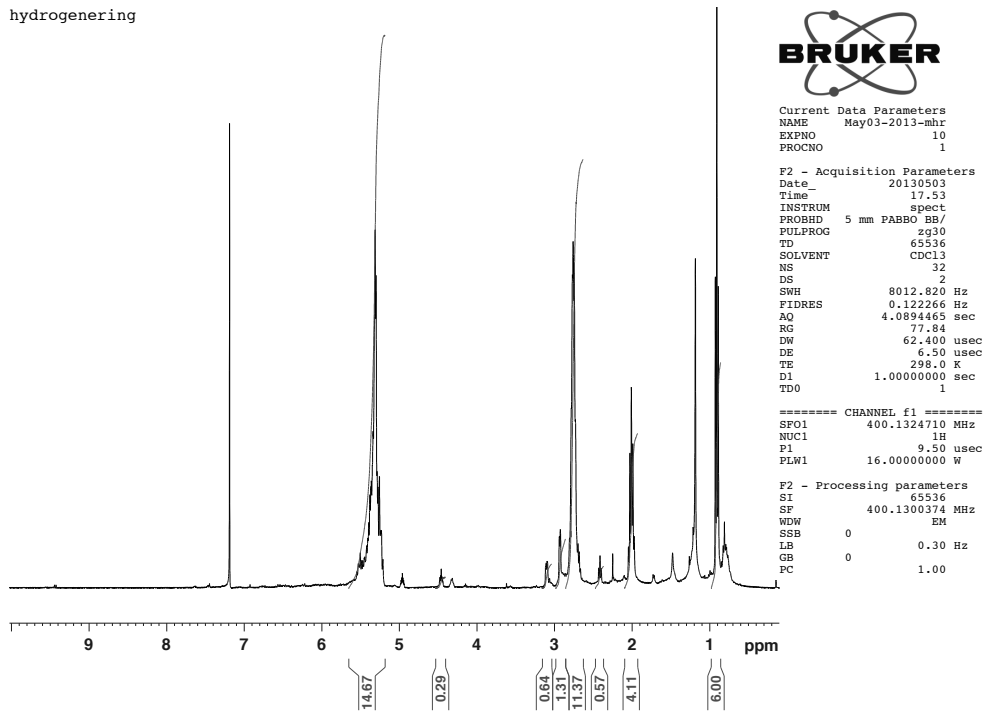
Skiftverdier merket med rødt svarer til jodidet **30**. Skiftverdier merket med blått svarer til forbindelse **17**. Og skiftverdier merket med grønt stemmer overens med estimerte verdier av jodidet **30** som har fått redusert trippelbindingen. Mange skiftverdier passer overens med flere forbindelser.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (t, J=7,5, 6H), 1.96-2.10 (m, 4H), 2.43 (m, 1H), 2.67-2.86 (m, 12H), 2.93 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.18-5.69 (m, 15H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.9, 13.1, 13.3, 16.2, 16.6, 19.6, 24.5, 24.6x2, 24.7, 24.8, 25.0, 25.3, 28.7, 30.9, 38.0, 60.3, 61.1, 79.6, 80.2, 82.6, 84.5, 92.4, 122.8, 123.2, 123.3, 124.8, 125.5, 125.7, 126.0, 126.3, 126.4, 126.6, 126.7x2, 126.8x3, 127.4x2, 127.5, 127.6x2, 127.7, 128.7x2, 129.0, 129.3, 130.1, 130.7, 131.1, 201.7.

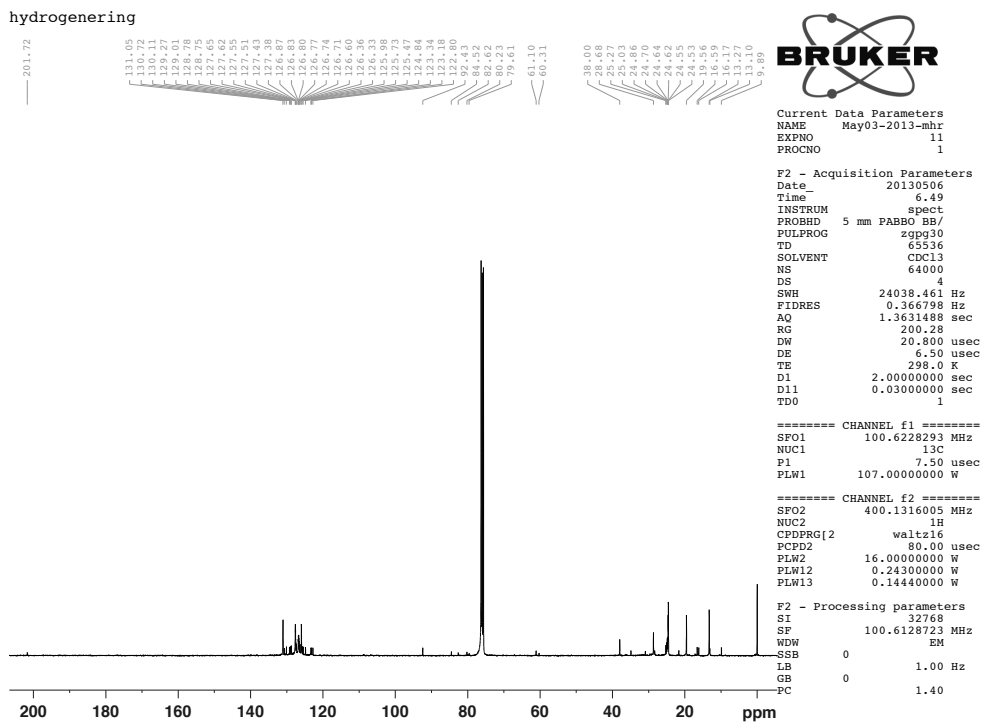
IR (film) cm<sup>-1</sup>: 3013, 2943 cm<sup>-1</sup>.

hydrogenering

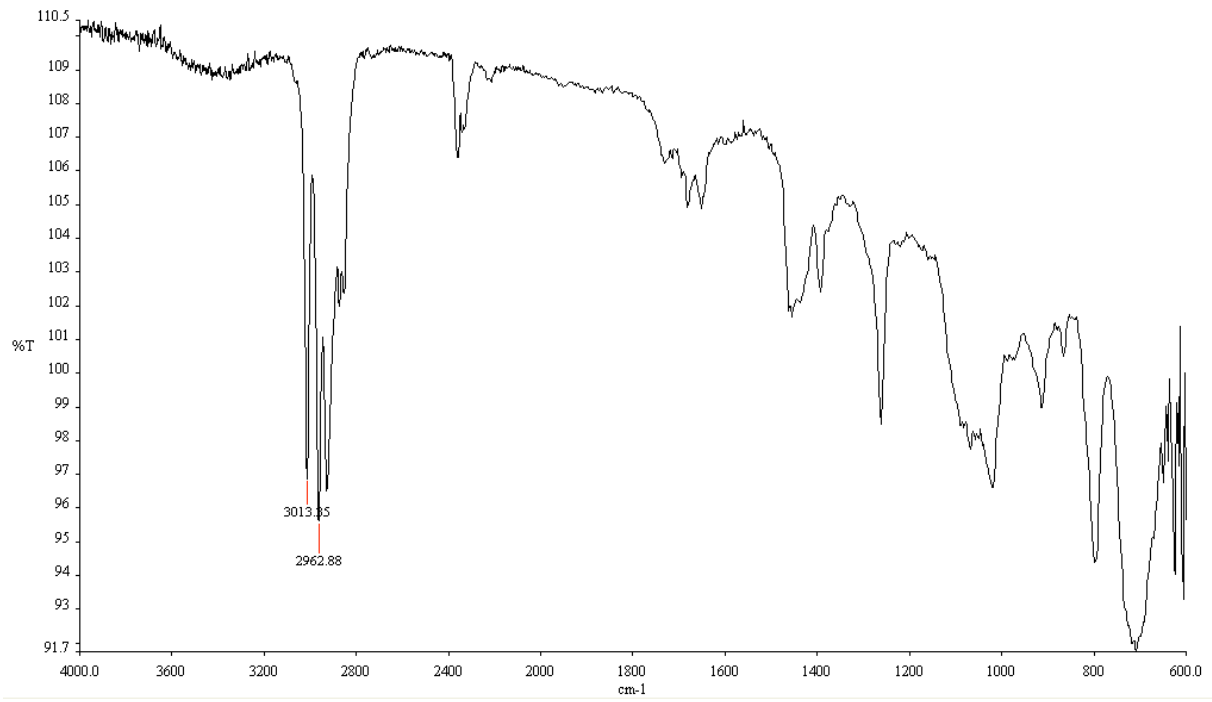


Spekter 5-34:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av hydrogeneringsreaksjonen.

hydrogenering

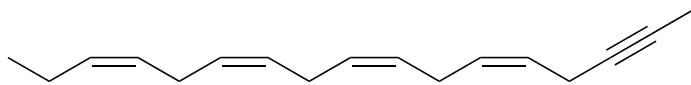


Spekter 5-35:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av hydrogeneringsreaksjonen.



*Spekter 5-36: IR-spekter av hydrogeneringsreaksjonen.*

## 5.15 Relevante forsøk: Metylering av (4Z, 7Z, 10Z, 13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (**18**)



**31**

$C_{17}H_{24}$

Mm: 228,37 g/mol

Utbytte: -

### 5.15.1 Metode 1

#### Fremgangsmåte

Alkyn **18** (55 mg, 0,256 mmol) i THF (3 mL) ble tilsatt EtMgBr (265  $\mu$ L, 1,0 M, 0,265 mmol) og CuI (7,0 mg) ved 0 °C. Etter 1 time ble MeI (30  $\mu$ L, 0,47 mmol) tilsatt.

Temperaturen fikk øke til romtemperatur over 3 timer. Vandig  $NH_3Cl$  ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med heksan og tørket med  $MgSO_4$ . Inndamping av løsemidlene ga en oransje olje.

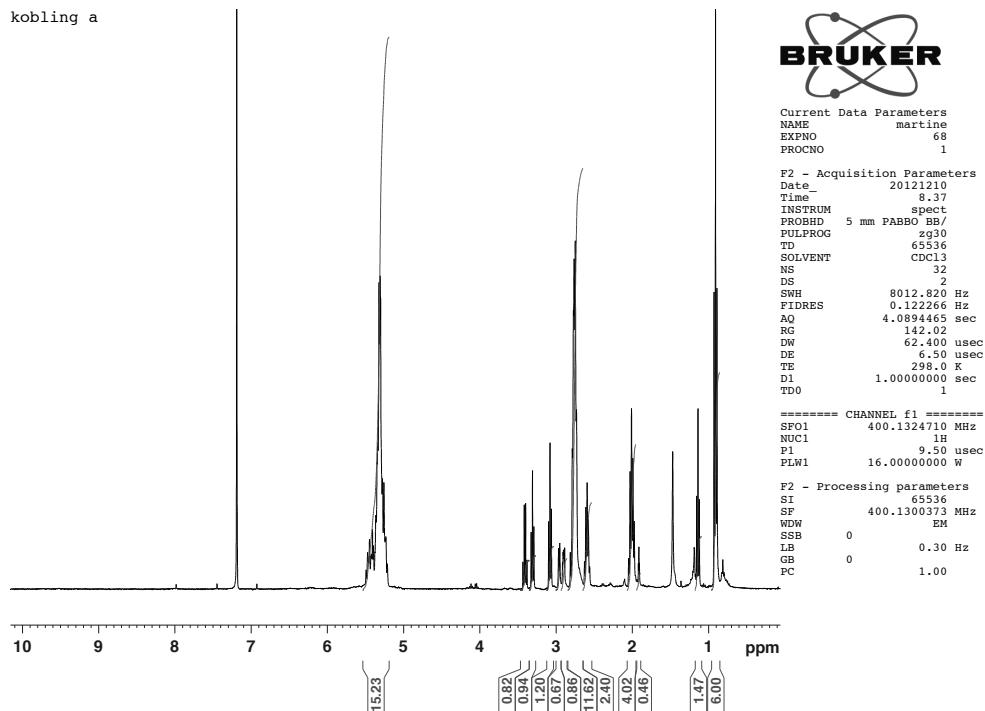
### 5.15.2 Metode 2

#### Fremgangsmåte

Alkyn **18** (54 mg, 0,252 mmol) i THF (3 mL) ble tilsatt EtMgBr (130  $\mu$ L, 0,265 mmol) ved -78 °C. Etter 1 time ble MeI (30  $\mu$ L, 0,47 mmol) tilsatt. Temperaturen fikk øke til romtemperatur over 3 timer. Vandig  $NH_3Cl$  ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med heksan, vasket med vann og tørket med  $MgSO_4$ . Inndamping av løsemidlene ga en oransje olje.

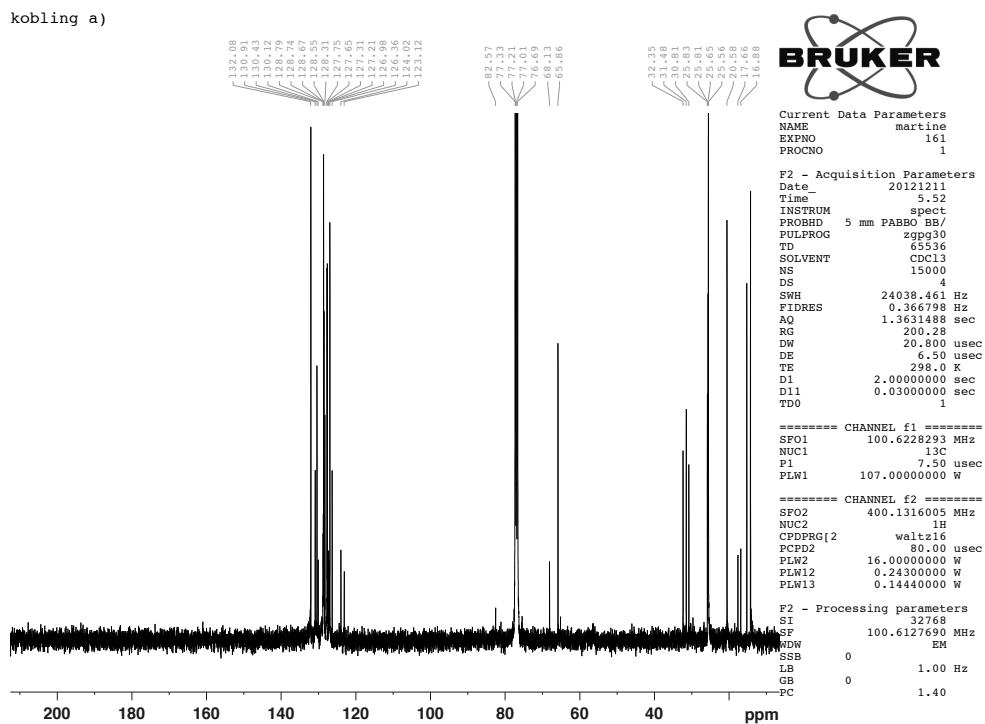
# Vedlegg

kobling a



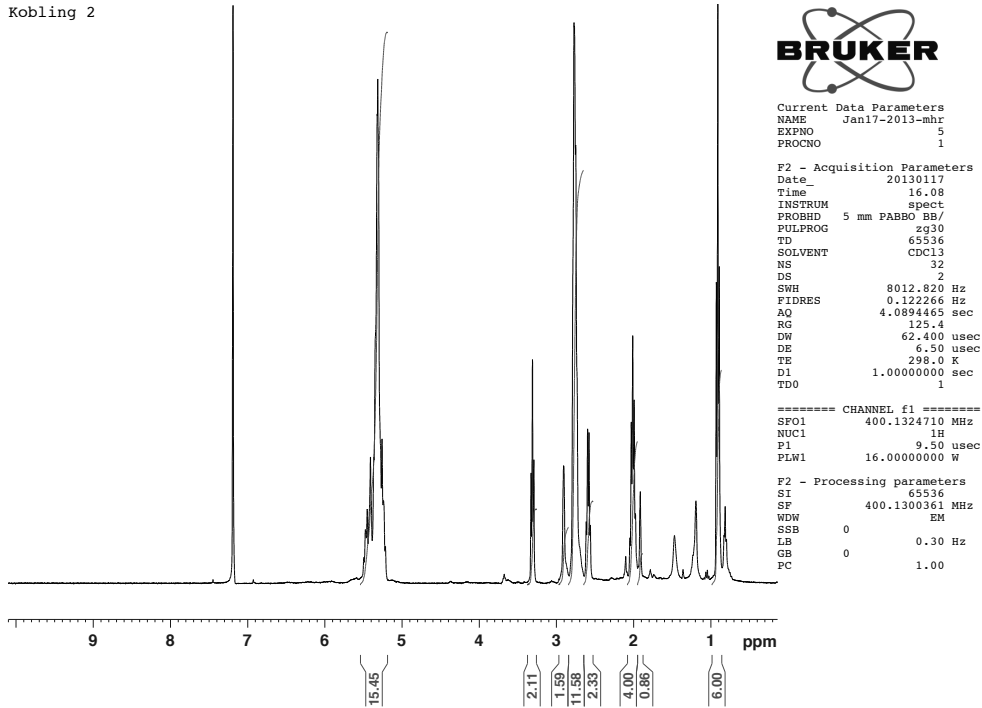
Spekter 5-37:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av første forsøk på kobling.

kobling a)



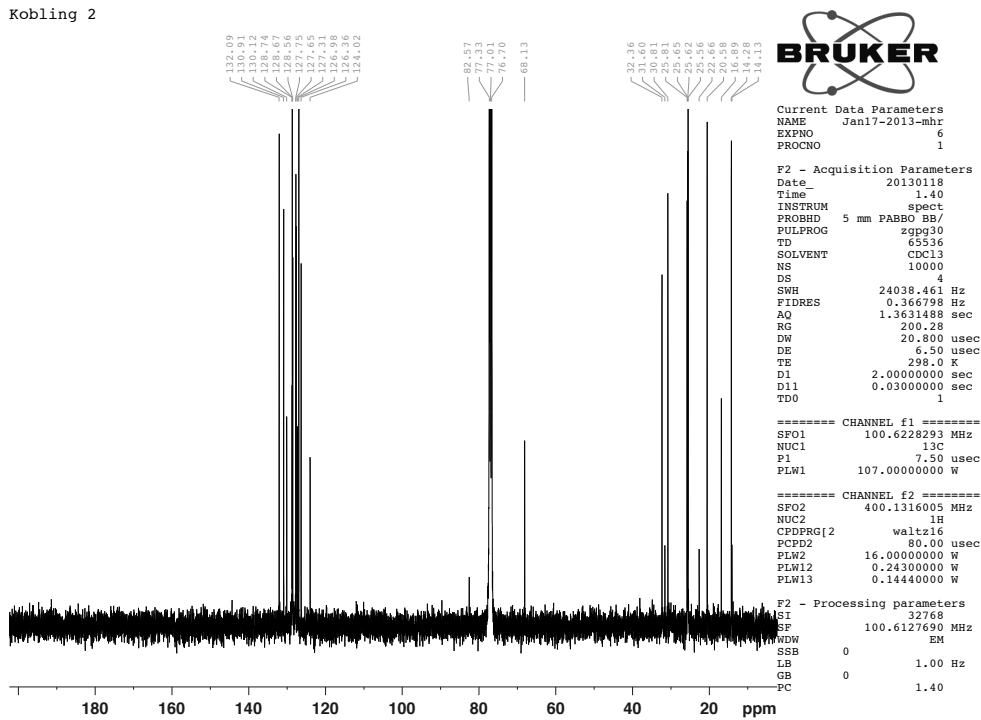
Spekter 5-38:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av første forsøk på kobling.

Kobling 2



Spekter 5-39:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av andre forsøk på kobling

Kobling 2

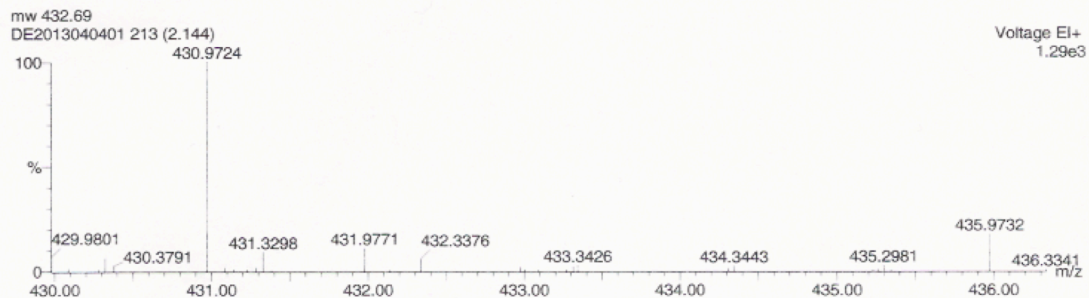


Spekter 5-40:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av andre forsøk på kobling.

Single Mass Analysis

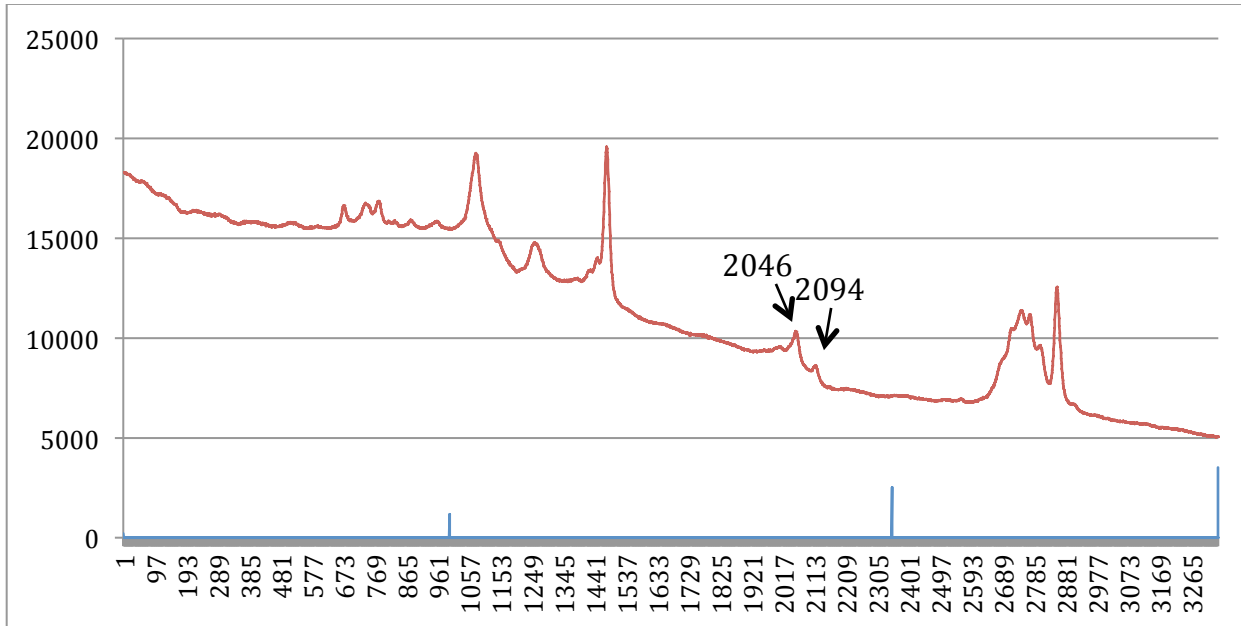
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0  
 Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions  
 25 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

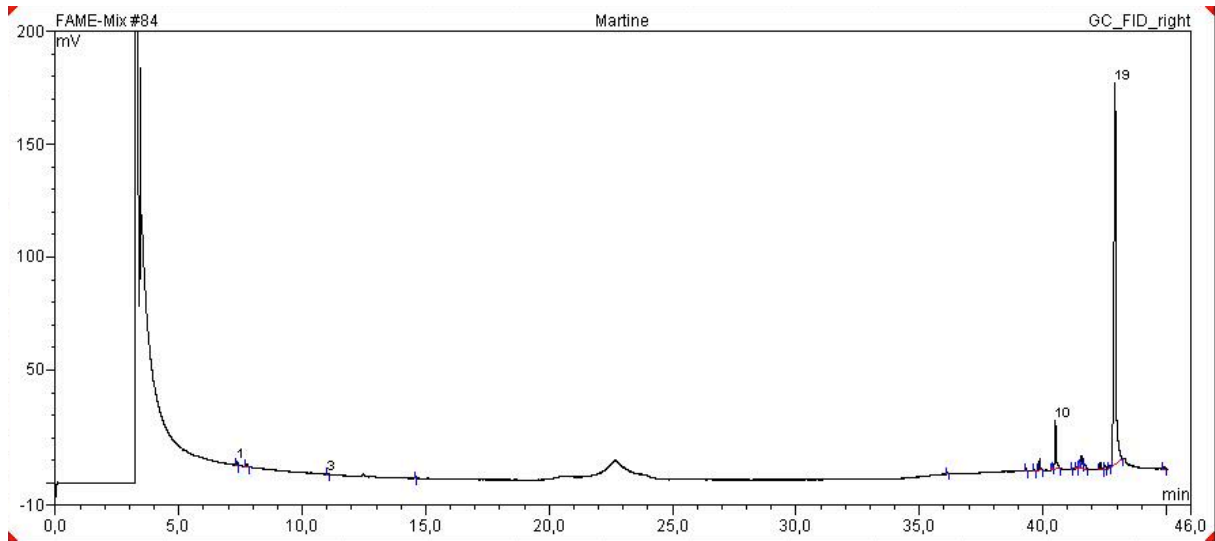


Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
432.3376	432.3392	-1.6	-3.7	10.0	1	C31 H44 O

Spekter 5-41: HR-MS-spekter av propargylalkohol 24.



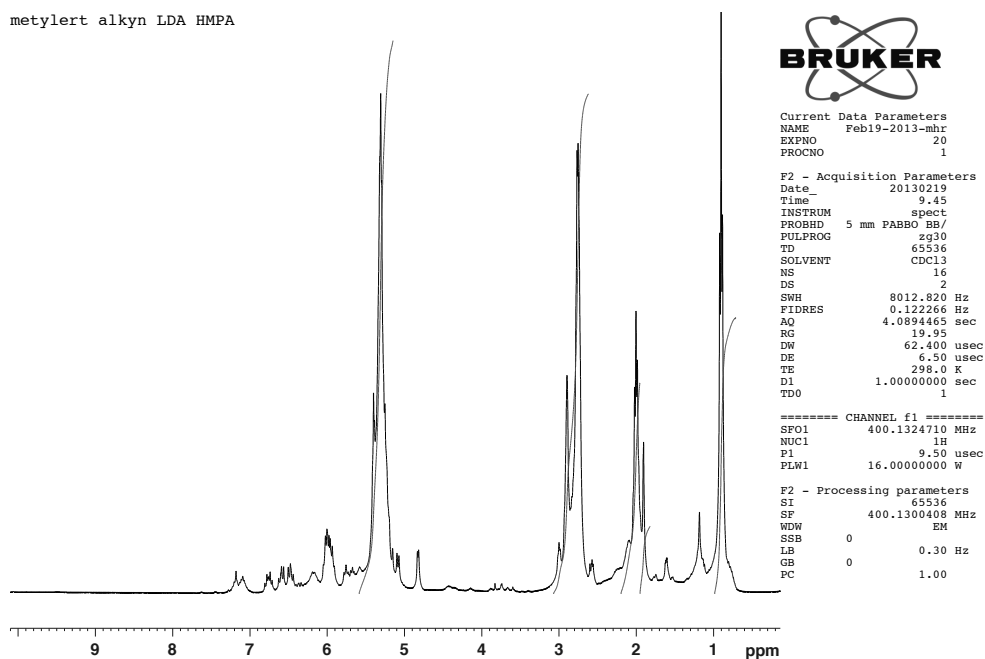
Spekter 5-42: Raman-spekter av redusert mesylat 27.



**Spekter 4-43:** GC av redusert mesylat 27.

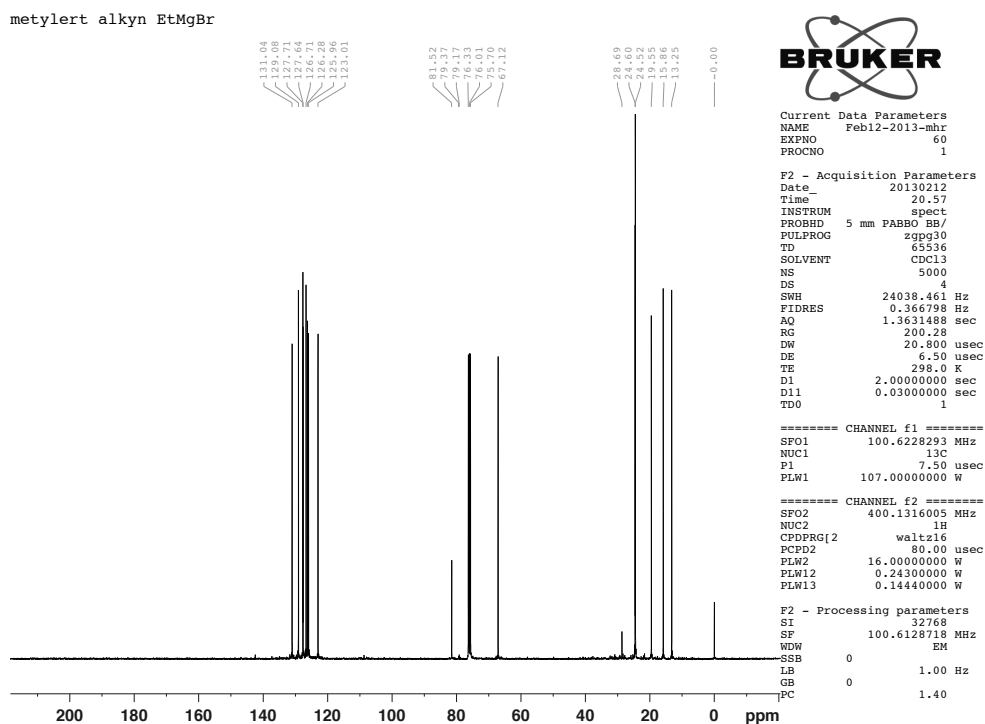


metylert alkyn LDA HMPA



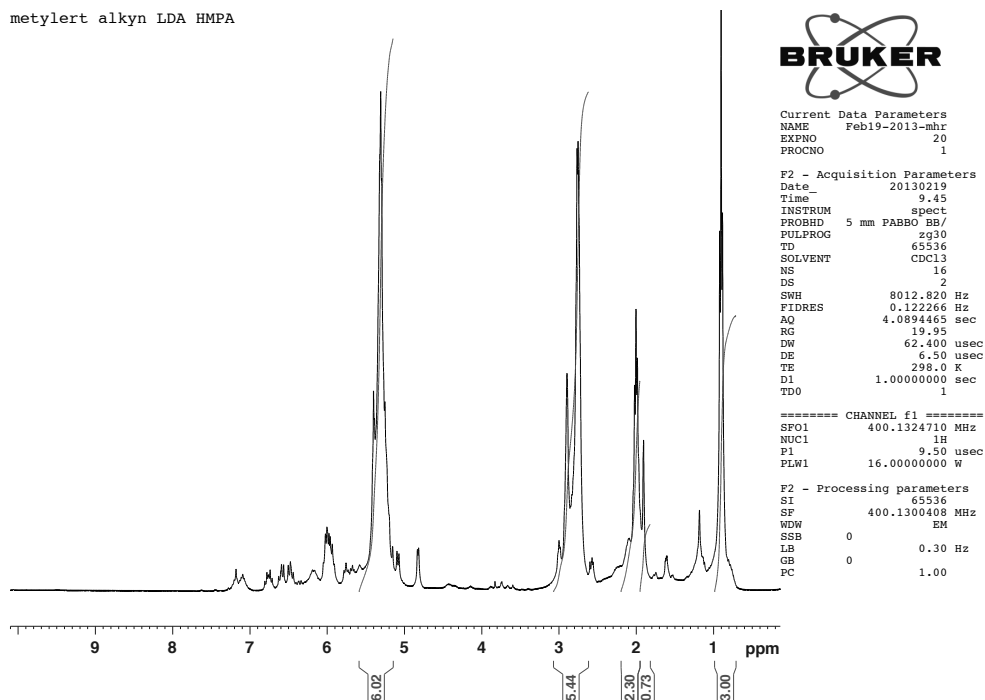
Spekter 5-44:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av forsøk på metylering av alkyn 18 med EtMgBr.

metylert alkyn EtMgBr



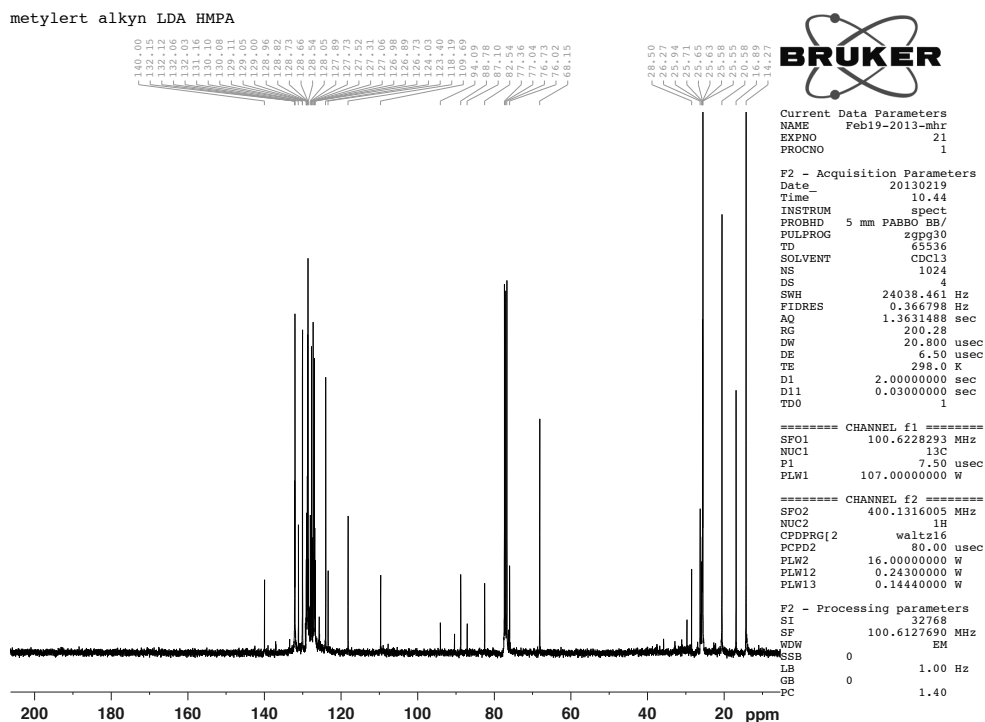
Spekter 5-45:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av forsøk på metylering av alkyn 18 med EtMgBr.

metylert alkyn LDA HMPA



Spekter 5-46:  $^1\text{H}$  NMR-spekter av forsøk på metylering av alkyne 18 med LDA.

metylert alkyn LDA HMPA



Spekter 5-47:  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av forsøk på metylering av alkyne 18 med LDA.

## 6 Referanser

1. Dewick, P., *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 3. ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2009; p 39-135.
2. Ladygina, N.; Dedyukhina, E. G.; Vainshtein, M. B., *Proc. Bio.* **2006**, *41*, 1001-1014.
3. Blaumer, M.; Mullin, M. M.; Guillard, R. R. L., *Mar. Biol.* **1970**, *6*, 226-235.
4. Sukovich, D. J.; Seffernick, J. L.; Richman, J. E.; Gralnick, J. A.; Wackett, L. P., *Appl. Environ. Microbiol.* **2010**, *76*, 3850-3862.
5. Sugihara, S.; Hori, R.; Nakanowatri, H.; Takada, Y.; Yumoto, I.; Morita, N.; Yano, Y.; Watanabe, K.; Okuyama, H., *Lipids* **2010**, *45*, 167-177.
6. Mathews, C. K.; van Holde, K. E.; Ahern, K. G., *Biochemistry*. 3. ed.; Addison Wesley Longman: San Francisco, 2000; p 627-664.
7. Fahy, E.; Subramaniam, S.; Murphy, R. C.; Nishijima, M.; Raetz, C. R. H.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; Wakelman, M. J. O.; Dennis, E. A., *J. Lipid. Res.* **2009**, *50*, 9-14.
8. Akoh, C. C.; Min, D. B., *Food Lipids: Chemistry, Nutrition, and Biotechnology*. 2. ed.; Marcel Dekker: 2002; p 19-58.
9. Vrinten, P.; Mavraganis, I.; Qiu, X.; Senger, T., *Lipids* **2013**, *48*, 263-274.
10. Stoffel, W., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1961**, *6*, 270-273.
11. Korn, E. D., *Sp. J. Biol. Chem.* **1964**, *239*, 396-400.
12. Nelson, D. L.; Cox, M. M., *Lehninger Principles of Biochemistry*. 4 ed.; W. H. Freeman and Company: New York, 2008; p 647-672.
13. Store Norske Leksikon, Essensielle fettsyrer. [http://snl.no/essensielle\\_fettsyrer](http://snl.no/essensielle_fettsyrer) (accessed 28.02.2013).
14. (a) NRK Guide til omega-3. <http://www.nrk.no/helse-forbruk-og-livsstil/1.8082029> (accessed 17.04.2013); (b) Aftenposten Omega-3 hjelper ikke hjertet likevel. <http://www.aftenposten.no/helse/Omega-3-hjelper-ikke-hjertet-likevel-6992706.html> (accessed 17.04.2013).
15. (a) Helsedirektoratet Kostholdsrad. <http://helsedirektoratet.no/folkehelse/ernering/kostholdsrad/Sider/default.aspx> (accessed 28.02.2013); (b) Helsedirektoratet Kostråd: Spis fisk oftere. <http://helsenorge.no/Helseogsunnhet/Sider/Spis-fisk-oftere.aspx> (accessed 28.02.2013).
16. Riediger, N. D.; Othman, R. A.; Suh, M.; Moghadasian, M. H., *J. Am. Diet. Assoc.* **2009**, *109*, 668-679.
17. Durand, S.; Parrain, J.; Santelli, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 253-273.
18. Raphael, R. A.; Sondheimer, F., *J. Chem. Soc.* **1950**, 115-119.
19. Osbond, J. M.; Wickens, J. C., *Chem. Ind. (London)* **1959**, 1288.
20. Osbond, J. M.; Philpott, P. G.; Wickens, J. C., *J. Chme. Soc.* **1961**, 2779-2787.
21. Viala, J.; Santelli, M., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6121-6123.
22. Langseter, A. M. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in total syntheses of natural products (with methylene interrupted Z-double bonds). UMB, Ås, 2013.
23. Flock, S.; Lundquist, M.; Skattebøl, L., *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 436-445.
24. Hansen, T. V.; Skattebøl, L., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2809-2811.

25. Hart, H.; Craine, L. E.; Hart, D. J.; Hadad, C. M., *Organic chemistry*. 12. ed.; Houghton Mifflin: Boston, 2007; p 436-457.
26. Clayden; Greeves; Warren; Wothers, *Organic Chemistry*. Oxford University Press: Oxford, 2001
27. (a) Hansen, T. V.; Stenstrøm, Y., *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1402-1409; (b) Mohamed, Y. M. A.; Hansen, T. V., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1057-1059; (c) Hansen, T. V.; Stenstrøm, Y., *Synthetic Comm.* **2000**, *30*, 2549-2557.
28. Oger, C.; Balas, L.; Durand, T.; Galano, J., *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1313-1350.
29. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, *15*, 553-554.
30. Warren, S.; Wyatt, P., *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*. 2. ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2008; p 313-324.
31. Anwar, H. F.; Hansen, T. V., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 587-588.
32. (a) Kabara, J. J.; Vrable, R.; Lie Kan Jie, M. S. F., *Lipids* **1977**, *12*, 753-759; (b) Moleyar, V.; Narasimhan, P., *Food Microbiol.* **1986**, *3*, 331-336.
33. Flock, S.; Holmeide, A. K.; Skattebøl, L., *Synthetic Comm.* **2007**, *37*, 4005-4015.
34. Ivanov, I. V.; Groza, N. V.; Romanov, S. G.; Kuhn, H.; Myagkova, G. I., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 553-556.
35. Langseter, A. M.; Skattebøl, L.; Stenstrøm, Y., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 940-941.
36. Myers, A. G.; Zheng, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492-4493.
37. Williams, D.; Fleming, I., *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. 6 ed.; McGraw-Hill Education (UK): 2008.
38. Tremblay, M. R.; Auger, S.; Poirier, D., *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 505-523.
39. Matyushenkov, E. A.; Churikov, D. G.; Sokolov, N. A.; Kulinkovich, O. G., *Russ. J. Organ. Chem.* **2003**, *39*, 478-485.
40. Langseter, A. M., Telefonsamtale, 18.04.2013.
41. Lunin, V. V.; Lokteva, E. S., *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1519-1534.
42. Chang, J.; Paquette, L. A., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 253-256.
43. Braun, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 430-451.
44. Colas, Y.; Cazes, B.; Gore, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, *1*, 165-173.
45. Corey, E. J.; Suggs, J. W., *J. Org. Chem* **1975**, *40*, 2554-2555.
46. Krishnamurthy, S.; Brown, H. C., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3085-3091.