



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Fakultet for veterinærmedisin og biovitenskap
Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Masteroppgave 2014
60 stp

Syntese av intermediater til totalsyntesen av mucosin og dictyosphaerin

Synthesis of Intermediates for The Total Synthesis of Mucosin and Dictyosphaerin

Mari Thuve Øwre

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Denne oppgaven fullfører mine studier og leder til en mastergrad i organisk kjemi.

Først vil jeg takke veilederen min, professor Yngve Stenstrøm, for god hjelp og veiledning gjennom hele studietiden min. Jeg er svært takknemlig for at du vekket min interesse og nysgjerrighet for organisk kjemi.

Videre ønsker jeg å takke de ansatte ved kjemiavdelingen, for hyggelige og motiverende samtaler gjennom det siste året. En spesiell takk rettes til laboratorieingeniør Anne Gravdahl, for støtten og oppfølgingen hun har gitt meg.

Jeg har hatt gleden av å jobbe sammen med Ida Aarum, Ragnhild Myrvoll, Martin Dahl og Sondre Hauglum. Takk for godt samvær og faglig hjelp. Spesielt vil jeg takke stipendiat Harrison Gallantree-Smith for at han hjalp meg i gang med det praktiske arbeidet på laboratoriet.

Professor Dag Ekeberg skal ha takk for analyse av prøve på MS.

Til slutt vil jeg gi en stor takk til familien og samboeren min for støtte gjennom utdannelsen og for at de alltid viser tålmodighet og forståelse for min manglende tid. Takk til mine gode venner, Nora Holstad og Johanne Seierstad, for at dere alltid er der når jeg trenger dere.

Ås, Mai 2014

Mari Thuve Øwre

Abstract

This thesis describes the synthesis towards the side chain of mucosin and attempts at synthesis of the side chains to dictyosphaerin. Both mucosin and dictyosphaerin are bicyclic eicosanoids that have been isolated from a sponge and a green alga. Masters students in the group at NMBU have worked with the synthesis of these natural products since 2009.

The synthesis of the side chain to mucosin was done following literature procedures with necessary modifications. It was made via a selective mono-protection of pentane-1,5-diol, oxidation of 5-methoxypentan-1-ol to 5-methoxypentanal which was reacted to 1,1-diiodo-5-methoxypentane. The strategy for the total synthesis of mucosin includes the reaction this diiodine side chain with 2-((1*S*,2*R*,3*aS*,7*aS*)-2-butyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-yl)acetaldehyde- to give the target molecule. This can be done by Takai olefination - but it has not been tried yet.

The synthesis of the side chain of dictyosphaerin is divided into two parts. One is to make 1-(4-bromobutyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane which can react via a Grignard reaction to make an olefin capable of a reaction with a tosylate or triflate. During the synthesis, conversion of carboxylic acid gave the corresponding acid halide, which then reacted to methyl ester. Conversion of the methyl ester yielded the orthoester. The second proposal was based on the same principles, but involves the synthesis of 1-(3-bromopropyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane.

The synthesis of (*S*)-tert-butyl dimethyl(oxiran-2-ylethynyl)silane followed a literature procedure. To obtain stereospecific synthesis of the target molecule we used optically pure tartaric acid. Esterification of tartaric acid followed by acetal protection of diol and reduction of ester to hydroxyl groups were the initial reactions, followed by monobenylation and bromination of the two hydroxyl groups. Base induced elimination would give propargyl alcohol, and the secondary alcohol and methyl group were then silylated (TBDMS). Furthermore, debenylation and stereo selective bromination will be undertaken. This will give a bromohydrine that, via intramolecular S_N2 reaction, can be converted to give the epoxide.

There was no time to make the epoxide, but the orthoesters have been synthesized. The remaining work is to complete the epoxide reaction, react the epoxide with the orthoester to connect the sidechain to a bicyclic tosylate. All attempts to make the Grignard reagent of the halogenated orthoesters failed.

Sammendrag

Oppgaven beskriver syntese av sidekjeden til mucosin og forsøk på syntese av sidekjerter til dictyosphaerin. Både mucosin og dictyosphaerin er bisykliske eikosanoider som har blitt isolert fra hhv. en svamp og en grønnalge. Studenter i gruppa ved NMBU har jobbet med syntese av disse naturproduktene siden 2009.

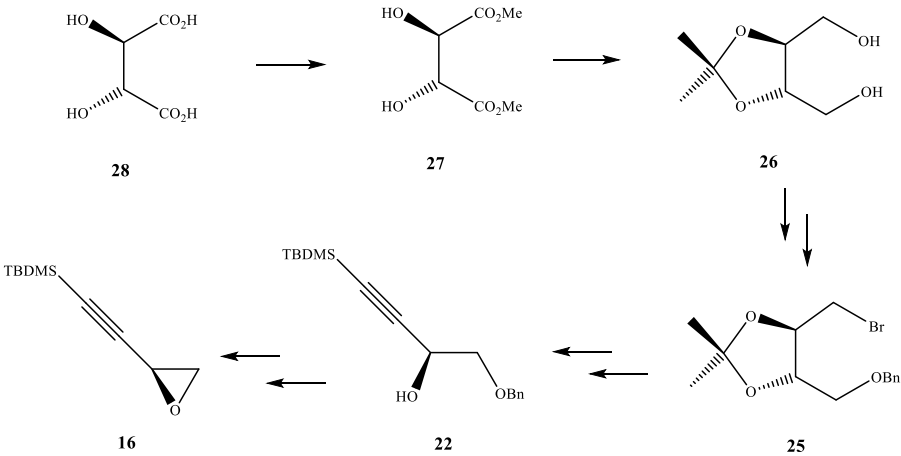
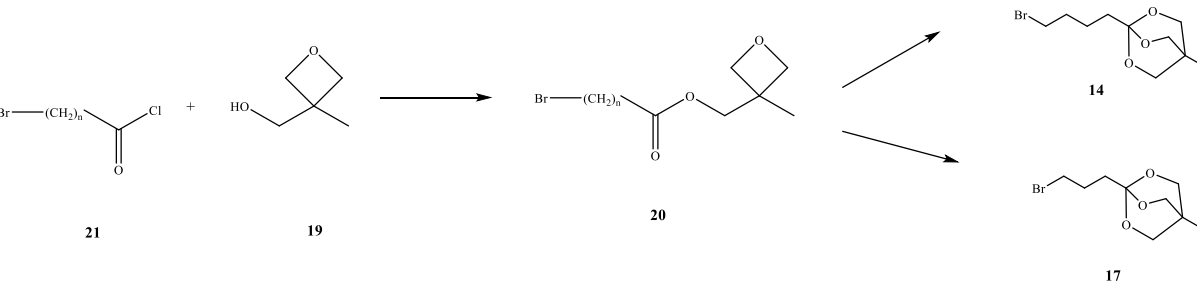
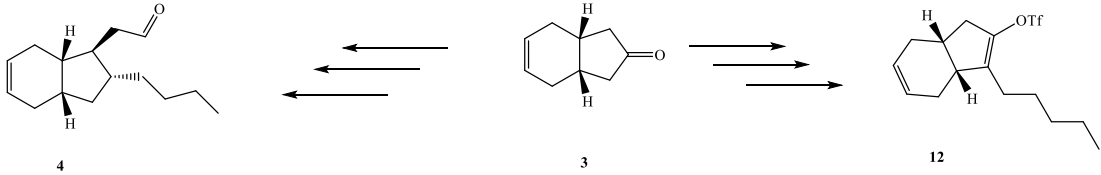
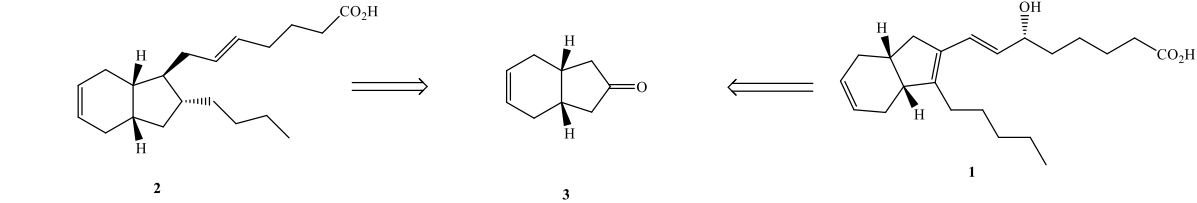
Syntesen av sidekjeden til mucosin ble gjort ved å følge litteraturprosedyre. Det ble gjort en selektiv monobeskyttelse på pentandiol, oksidasjon av 5-metoksyntan-1-ol til 5-metoksyntanal som ble omsatt til 1,1-dijod-5-metoksyntan. I strategien for totalsyntesen av mucosin er det meningen at diiodid skal reagere med 2-((1*S*,2*R*,3*aS*,7*aS*)-2-butyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-1-yl)acetalaldehyd for å danne målmolekylet. Dette kan gjøres med Takai-olefinering, men det har foreløpig ikke blitt gjort.

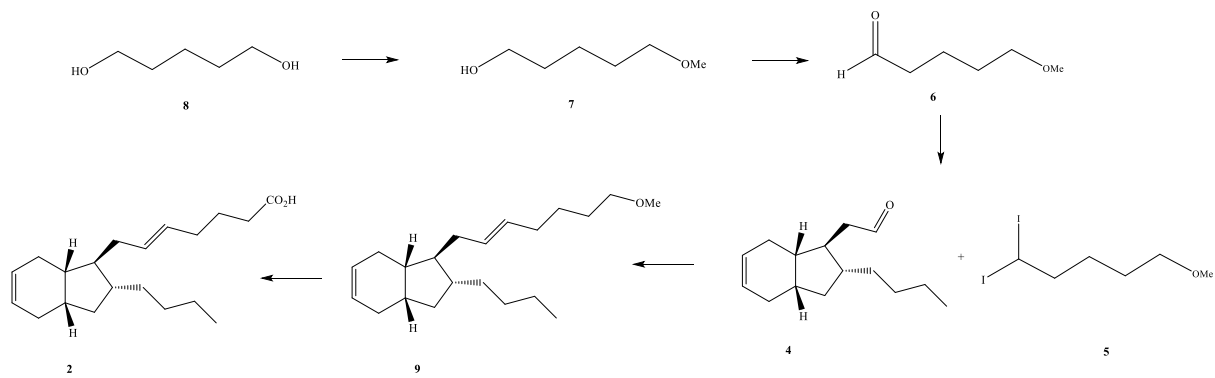
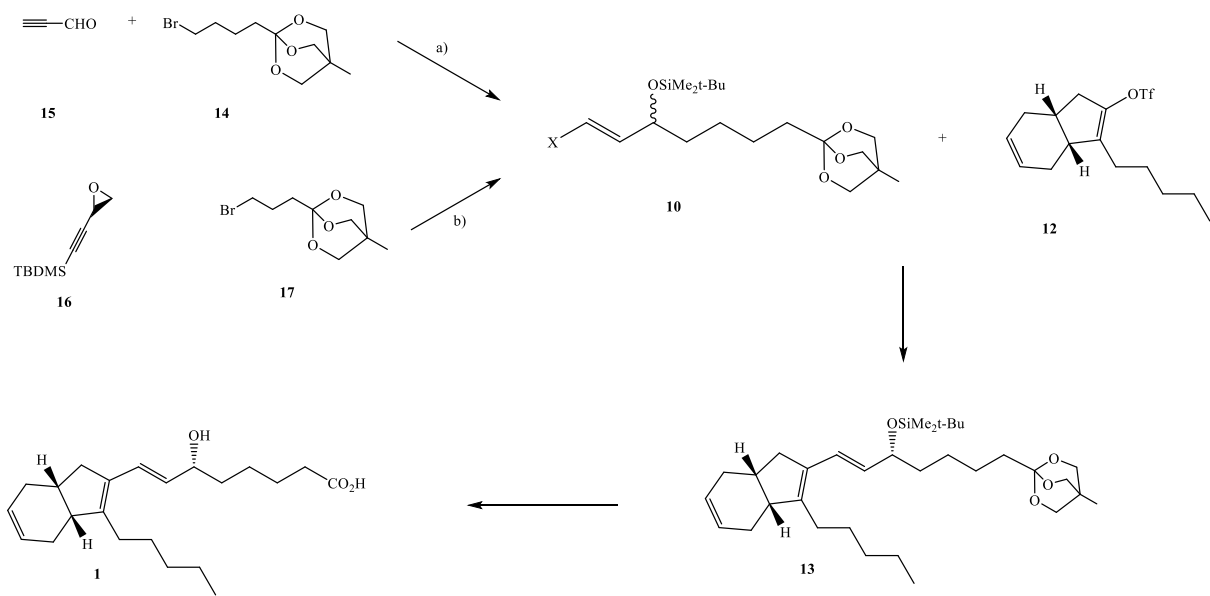
Syntesen av sidekjede til dictyosphaerin er delt i to deler. Den ene går ut på å lage 1-(4-brombutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan som kan reagere via en Grignardreaksjon for å lage et alken som kan reagere med et tosylat eller triflat. I syntesen ble karboksylsyre konvertert til det korresponderende syrehalidet som ble omsatt til metylester. Metylesteren ble deretter omdannet til ortoesteren. Det andre synteseforslaget baserer seg på de samme prinsippene, men går ut på å lage 1-(3-brompropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan.

Syntesen av (*S*)-*tert*-butyldimetyl(oksiran-2-yletynyl)silan fulgte en litteraturprosedyre. Optisk ren vinsyre ble her benyttet for å få en stereospesifikk syntese av målmolekylet. Vinsyren ble esterifisert, diolen beskyttet som acetal og estergruppene redusert til hydroksylgrupper. Deretter fulgte monobenzylering og bromering av de to hydroksylgruppene. Baseindusert eliminering skulle gi propargyl alkohol, den sekundære alkoholen og metylgruppen ble deretter silylert (TBDMS). Videre fulgte debenzylering og stereoselektiv bromering til et bromhydrin. Bromhydrinet skulle deretter bli konvertert via en intramolekylær S_N2 reaksjon for å gi epoksidet.

Ortoesterene har blitt syntetisert, men det ble ikke tid til å danne epoksid. Det gjenstående arbeidet er å fullføre epoksidreaksjonen, reagere epoksidet med ortoesteren og koble denne et bisykliske tosylat. Alle forsøk på å lage Grignardreagenset av den halogenerte ortoesteren var mislykkede.

Grafisk sammendrag





Forkortelser - ordforklaringer

AA	Arakidon syre
DCC	N,N'-disykloheksylkarbodimid
DCM	Diklormetan
DGM	dietylenmonoetyl
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
DMAP	4-dimetylamino pyridin
DMC	Dimetylkarbonat
DME	Dimetoksyetan
DMF	Dimetylformamid
EFA	Essensielle fettsyrer
EPA	Eikosapentaensyre
NCS	N-klorosuccinimid
PCC	Pyridin klorokromat
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PTSH	<i>p</i> -toulensulfonsyre
PUFA	Flerumetta fettsyrer
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid

Generelle bemerkninger

IUPAC-nomenklatur er i størst mulig grad brukt for navnsetting av forbindelser. Teksten er skrevet i «Times New Roman», skriftstørrelse 12 og linjeavstand 1.5. Alle strukturer er tegnet i ChemBioDraw Ultra 13.0.

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Abstract	II
Sammendrag	III
Grafisk sammendrag	IV
Forkortelser - ordforklaringer	VI
Generelle bemerkninger	VII
1 Introduksjon	1
1.1 Naturprodukter	2
1.1.1 Generelt	2
1.1.3 Marine naturprodukter.....	2
1.1.4 Fett og fettsyrer.....	3
1.1.5 Prostaglandiner.....	4
1.2 Mucosin (2)	5
1.3 Dictyosphaerin (1)	6
1.4 Retrosyntese	7
1.4.1 Generell retrosyntese	7
1.4.2 Syntese av mucosin (2)	9
1.4.3 Retrosyntese for dictyosphaerin (1)	10
1.5 Kjemisk bakgrunn	15
1.5.1 Substitusjonsreaksjoner	15
1.5.2 Oksidasjon av alkoholer.....	16
1.5.3 Alkensyntese	19
1.5.5 Syntese av gem-dihalider	20
2 Resultater og diskusjon	21
2.1 Introduksjon	21
2.2 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)	22
2.2.1 Syntese av 5-metoksyntan-1-ol (7).....	23
2.2.2 Syntese av 5-metoksyntanal (6).....	24
2.2.3 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)	25
2.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (17)	26
2.3.1 Syntese av 4-bromobutanoyl klorid (55b).....	28
2.3.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 4-bromobutanoat (20a).....	29
2.3.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (17)	31
2.3.4 Syntese av (3-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)propyl)magnesium bromidv (56)	32
2.4 Syntese av 1-(4-bromobutyl)-4-metyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (14)	33
2.4.1 Syntese av 5-bromopentanoyl klorid (21b)	34
2.4.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 5-bromopentanoat (20b).....	35
2.4.3 Syntese av 1-(4-brombutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (14).....	36
2.4.4 Syntese av 1-(4-jodbutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (29)	37
2.4.5 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesiumbromid (56).....	38
2.4.6 Syntese av 1-(4-metyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)nonan-5-ol (57)	39
2.5 Syntese av (R)-<i>t</i>-butildimeetyl(oksiran-2-ylentynyl)silan (16)	40
2.5.1 Syntese av (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-dikarboksylylat (60)	41
2.5.2 ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanol (26).....	42
2.5.3 ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-((benzyloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (25)	43

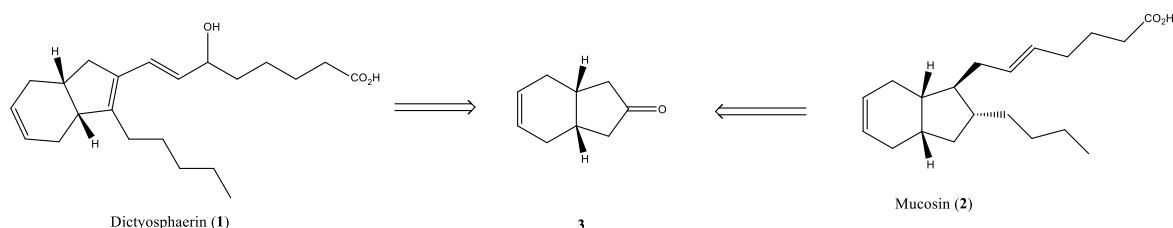
3 Oppsummering og videre arbeid.....	44
4 Konklusjon	45
5 Eksperimentelt	46
5.1 Generelt	47
5.2 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5).....	48
5.2.1 Syntese av 5-metoksyntan-1-ol (7).....	48
5.2.2 Syntese av 5-metoksyntanal (6).....	50
5.2.3 syntese av 1,1-dibrom-5-metoksyntan (54)	52
5.2.4 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)	54
5.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (17).....	56
5.3.1 Syntese av 4-bromobutanoyl klorid (21a).....	56
5.3.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 4-brombutanoat (20a)	58
5.3.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (17)	60
5.3.4 Syntese av (3-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)propyl)magnesium bromid (61).....	62
5.4 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium bromid (56)	63
5.4.1 Syntese av 5-bromopentanoyl klorid (21b)	63
5.4.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 5-bromopentanoat (20b)	65
5.4.3 Syntese av 1-(4-brombutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (14).....	67
.....	68
5.4.4 Syntese av 1-(4-jodbutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan (29)	69
5.4.4 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium bromid (56a)	71
5.4.5 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium jodid (56b)	72
5.4.6 Syntese av 1-(4-metyl-2,6,7-trioksabicyclo[2.2.2]oktan-1-yl)nonan-5-ol (57)	73
5.5 Syntese av (R)-tert-butyl dimetyl(oksiran-2-ylentynyl)silan (16)	74
5.5.1 Syntese av dimetyl(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-dikarboksylat (60).....	74
.....	75
5.5.2 Syntese av dimetyl ((4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-diyl)dimetanol (26).....	76
5.5.3 Syntese av dimetyl ((4 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-diyl)dimetanol (25).....	78
6 Vedlegg.....	80
7 Referansera.....	83

1 Introduksjon

I 1996 rapporterte Rochfort *et al.*¹ at de hadde isolert dictyosphaerin (**1**), ”et edelt bisyklisk lipid”.¹ Forbindelsen ble isolert fra den marine grønnalgen *Dictosphaeria sericea*. En gruppe forskere ved Universitet i Melbourne i Australia isolerte, rensset og strukturbestemte forbindelsen, men det finnes ingen rapportert syntese av dictyosphaerin.¹

Året etter rapporterte Caspullo *et al.*² at de hadde isolert mucosin (**2**) fra Middelhavssvampen *Reinera mucosa*. Den har det samme karbonskjellettet som dictyosphaerin, med en sammenkoblet fem- og seksring. I 2012 rapporterte Henderson *et al.*³ den første totale syntesen av mucosin.

Siden 2009 har det pågått parallelle prosjekter ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU), hvor både dictyosphaerin og mucosin har blitt forsøkt syntetisert. Masterstudentene Marius Aursnes og Kirsti Marie Jegstad startet prosjektene og dannet et godt grunnlag å jobbe videre med. Strategien tar utgangspunkt i likheten mellom de to forbindelsene dictyosphaerin (**1**) og mucosin (**2**) og at det derfor skal være mulig å syntetisere begge fra en felles forløper, et bisyklisk keton **3**, vist i Figur 1.4.



Skjema 1.1: Mucosin (**2**), felles forløper – bisyklisk keton **3**, dictyosphaerin (**1**)

Forbindelse **1** og **2** har et prostaglandinlignende skjellett. Enkelte prostaglandiner har biologisk aktivitet og det har blitt rapportert at de blant annet kan senke blodtrykket,⁴ og motvirke histamininduserte bronkospasmer (astma).⁵ På grunn av dette vil det være interessant å teste om forbindelse **1** og **2** har tilsvarende biologisk aktivitet. Derfor er det svært interessant å syntetisere disse.

Målet med oppgaven er å syntetisere sidekjedene til forbindelse **1** og **2** og på den måten fullføre syntesen av dictyosphaerin (**1**) og mucosin (**2**). Når syntesene er fullført vil det bli gjort undersøkelser av forbindelsenes biologiske egenskaper.

1.1 Naturprodukter

1.1.1 Generelt

Alle organismer produserer organiske forbindelser for å overleve, vokse og reprodusere. Organiske forbindelser som blir produsert av levende organismer, enten det er planter, dyr eller mikroorganismer, kalles naturprodukter. Naturprodukter og deres derivater brukes i dag i svært mange sammenhenger, blant annet i medisin.⁶ Naturstoffene deles inn i primære og sekundære metabolitter.⁷

Primære metabolitter har biologisk aktivitet og er elementære byggesteiner i organismen som produserer dem. De finnes i alle arter og det er svært liten variasjon med tanke på grunnstruktur, funksjon og biosyntesen av disse forbindelsene i den enkelte organismen.⁸ Aminosyrer, proteiner, nukleinsyrer og karbohydrater faller inn under denne gruppen.⁹

Sekundære metabolitter skiller seg fra primære metabolitter ved at de er spesifikke for en enkelt, eller noen få organismer. De kan imidlertid ha biologisk aktivitet også utenfor den produserende organismen og de er lite distribuert i naturen.⁸ Eksempler på grupper av sekundære metabolitter er terpener, alkaloider og fenoler.^{10a}

Siden de sekundære metabolittene kan ha biologisk aktivitet utenfor cellen som produserer dem er det stor interesse for å finne syntese-strategier for å lage dem. Mulighetene for å bruke disse selektivt som for eksempel i medisin er mange, men forbindelsene må isoleres og strukturoppklares først i tillegg til at den biologiske aktiviteten må kartlegges.^{10a} I dag kommer omtrent 1/3 av kliniske benyttede medisiner fra naturen.⁶ Både syntetiserte forbindelser, isolerte forbindelser og deres derivater faller inn under denne brøken.

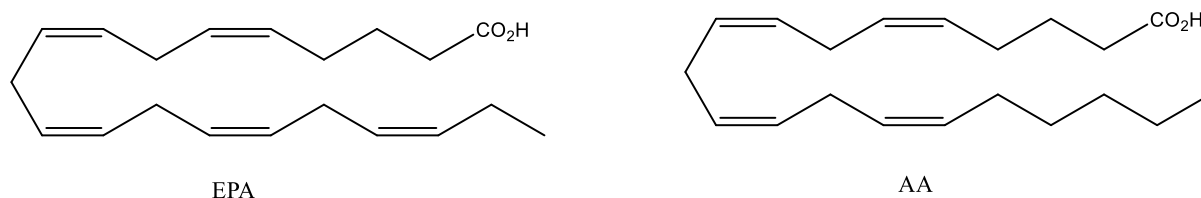
1.1.3 Marine naturprodukter

Marine naturprodukter er, som navnet sier, forbindelser produsert av organismer som lever i sjøen. Akvatiske organismer har andre biosyntetiske betingelser enn organismer som lever på land. Dette kan gjøre naturstoffene som produseres av disse spesielle. Marine naturstoffer har vekket interessen til biologer og kjemikere verden over. I løpet av de siste 50 årene har omtrent 20 000 marine naturprodukter blitt isolert.¹¹

Naturproduktene som produseres i akvatiske områder kommer primært fra invertebrater og bakterier. Hovedsakelig har flercellede organismer som blant annet svamper, alger, sjøanemoner, og maneter blitt betraktet som hovedkilden for bioaktive metabolitter funnet i havet.¹² Nyere studier peker nå i retning av at noen av de bioaktive metabolittene blir produsert av symbiotiske mikroorganismer, eller gjennom en form for diett av prokaryote mikroorganismer.¹¹ Dette er encellede organismer som mangler cellekjerne. Eksempler på prokaryote microorganismer er bakterier og arkebakterier.

1.1.4 Fett og fettsyrer

Fettsyrer eksisterer i hovedsak som triglyserider eller fosfolipider. Naturlig forekommende fettsyrer har vanligvis en hydrokarbonkjede på mellom 4 og 30 karbonatomer, inkludert karboksylsyre-karbonet.^{10b} Fettsyrer som ikke har noen dobbeltbindinger på hydrokarbonkjeden kalles mettede fettsyrer. Fettsyrer som har dobbeltbindinger kalles umettede, disse er videre delt inn i ènumetta og flerumetta fettsyrer (PUFAs). Eikosapentansyre (EPA) og arakidonksyre (AA) er eksempler på PUFA. Disse består med karbonkjeder av 20 karboner og har hhv. 5 og 4 dobbeltbindinger i molekylet.



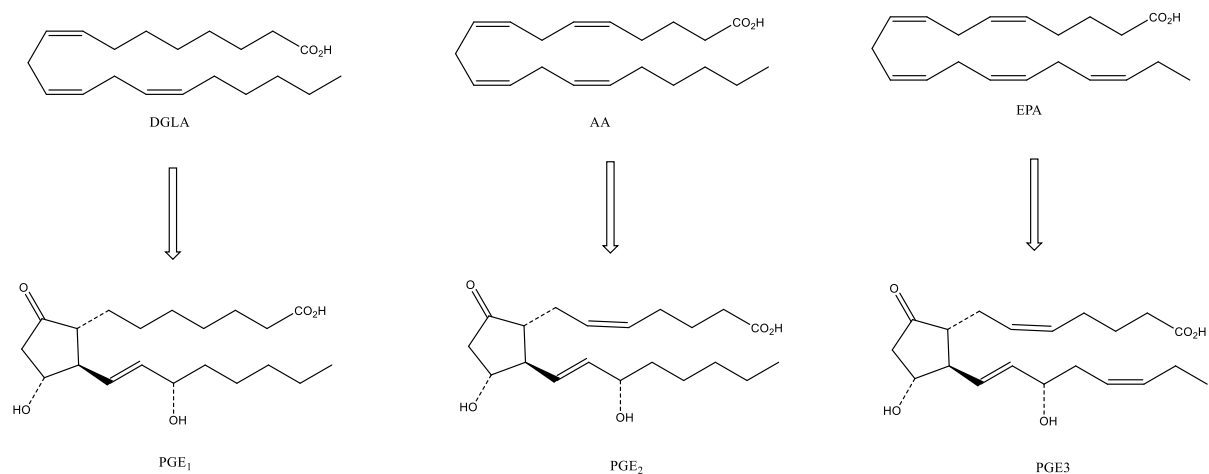
Figur 1.0: Eksempler på flerumetta fettsyrer; eikosapentansyre (EPA) og arakidonksyre (AA)

De fleste organismer bruker fett til å lagre energi,¹³ opprettholde temperaturen i cellen¹⁴ og bidra til å bygge cellemembranen.¹⁵ Det finnes noen spesielle typer modifiserte fettsyrer med en stor variasjon i struktur og som er lite distribuert i naturen. Disse kan betraktes som sekundære metabolitter og kan ha biologiske aktivitet.^{10b} Fettsyrer med slike egenskaper kalles uvanlige eller essensielle fettsyrer.

Fettsyrer er forløpere til mange naturprodukter, deriblant prostaglandiner.

1.1.5 Prostaglandiner

Prostaglandiner er en gruppe modifiserte C_{20} fettsyrer.¹⁶ Disse dannes i de fleste cellene i kroppen vår, men bare i små mengder og produseres ettersom det er behov for dem.¹⁷ Prostaglandiner ble først isolert fra menneske sæd, men det er nå kjent at de også finnes i små mengder i animalsk vev.^{10b} Prostaglandiner har biologisk effekt både i mennesker og dyr. De spiller en viktig rolle i mange normale cellefunksjoner som blant annet kontroll av blodtrykket og sammentrekning og avslapning av mykt muskelvev.^{10b} Prostaglandiner kan for eksempel brukes for å sette i gang fødsel ved at de påvirker sammentrekningen i livmorveggen.¹⁸ Prostaglandinskjelletet består av sykliserte C_{20} fettsyrer med en syklopentanring,¹⁹ med to sidekjeder; en C_7 - sidekjede med karboksylgruppe på enden og en C_8 -sidekjede med metylgruppe på enden.^{10b} Prostaglandinene blir biosyntetisert fra tre essensielle fettsyrer, nemlig EPA, AA og dihomo- γ -linolensyre (DGLA)^{10b} (Figur. 4).

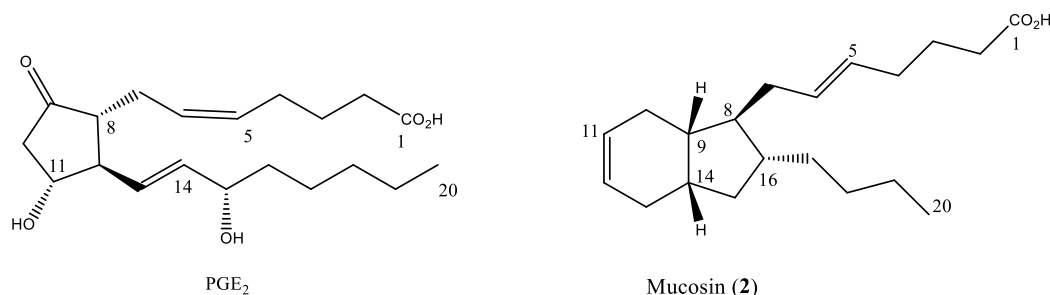


Figur 1.1: Prostaglandin 1-serie (PGE₁), 2-serie (PGE₂) og 3-serie (PGE₃).

1.2 Mucosin (2)

Casapullo *et al.*² rapporterte i 1997 at de hadde isolert og strukturelt karakterisert en ny eikosanoid metabolitt, mucosin (2). Denne inneholdt et uvanlig bisyκλο-[4.3.0]-nonanskjelett, som består av en seksring og en femring som er koblet sammen. Metylesteren av mucosin ble isolert fra *R. mucosa*, som hadde blitt samlet inn fra ulike områder i Middelhavet i tidsrommet 1971-1995. Totalt ble 1.350 kg av svampen samlet inn og umiddelbart frosset ned. Etter isolering og rensing hadde de 8.5 mg av metylesteren,² som betyr at omtrent 6.3 mg metylester ble isolert per kilo svamp. Strukturen til mucosin ble bestemt ved hjelp av en rekke spektrometriske metoder, deriblandt ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, UV og massespektrometri.²

E-stereokjemien ved dobbeltbindingen $\Delta^{5,6}$ ble bestemt med ¹³C NMR resonans av C-4 i tillegg til NOE effekt mellom protonene på C-7 og C-5.² Det ble også observert kobling mellom H₂-7 og H-16 og H-9 med NOESY og ROESY eksperimenter. Dette indikerte at alkylkjedene som sitter på C-8 og C-16 på 5-ringen har *trans*-stereokjemi.² Strukturen er vist i Figur 1.2.

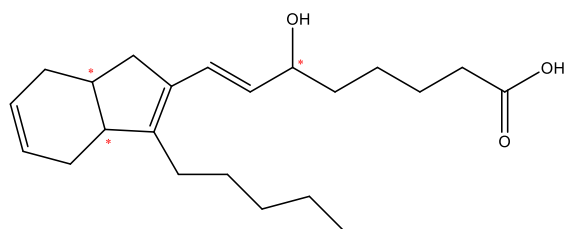


Figur 1.2: Prostaglandin (PGE₂) og mucosin.

Caspullo *et al.*² har foreslått at arakidonsyre er utgangspunktet for biosyntesen av mucosin (2), og at denne dannes via en intramolekylær sykloaddisjon som involverer $\Delta^{8,9}$ og $\Delta^{14,15}$ dobbeltbindingene etterfulgt av en isomerisering av $\Delta^{5,6}$ dobbeltbindingene. De refererte da til mucosin (2) som ”et nytt bisyklisk eikosanoid”.² Ved å sammenligne mucosin (2) og PGE₂ vist i Figur 1.2, kommer det frem at det er tydelig likhet. PGE₂ blir biosyntetisert fra AA hvilket betyr at AA er forløperen til mucosin (2). Mucosin (2) har en femring med to sidekjerder, noe som er typisk for prostaglandiner (se Figur 1.2). For mucosin (2) er C7-sidekjeden med karboksylgruppen intakt, mens C8-sidekjeden er erstattet med en C4-sidekjede. På grunn av likheten vil det være spesielt interessant å sammenligne den biologiske aktiviteten til mucosin (2) med prostaglandiner som har lignende struktur.

1.3 Dictyosphaerin (1)

Karbonskjellettet til mucosin (**2**) kan relateres til et C-22 bisyklisk lipid, dictyosphaerin (**1**) som har blitt isolert fra den marine grønnalgen *D. sericea*.¹ Dictyosphaerin har det samme bisyklo-[4.3.0]-nonan skjelettet som mucosin, men den har en C8-sidekjede med karboksylgruppe på enden og en pentyl sidekjede i nabostilling til C-8 sidekjeden. Dictyosphaerin er vist i Figur 1.3.



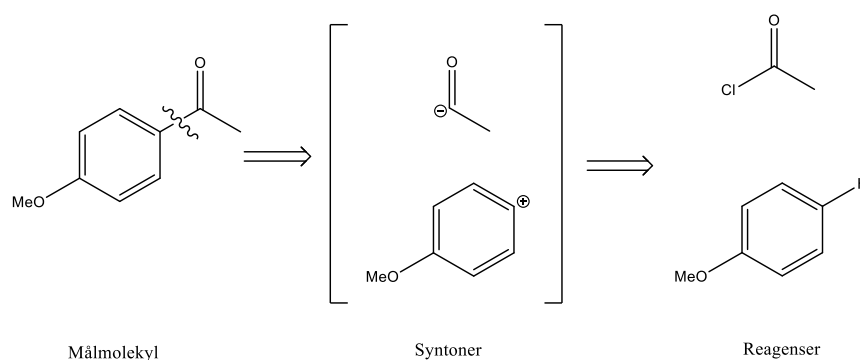
Figur 1.3: Dictyosphaerin

Strukturen til dictyosphaerin ble undersøkt via flere spektrometriske metoder, deriblant ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR, UV, IR og massespektrometri.¹ Som vist i Figur 1.3 har dictyosphaerin (**1**) tre stereogene sentre. Forskere ved University of Melbourne forsøkte å bestemme den relative (via NOE) og den absolutte (via Mosher prosedyre) stereokjemien for dictyosphaerin (**1**), men kom ikke frem til noen klar konklusjon så dette er fortsatt ubestemt.¹ Dette gjør selvsagt en stereoselektiv syntese av **1** ekstra interessant.

1.4 Retrosyntese

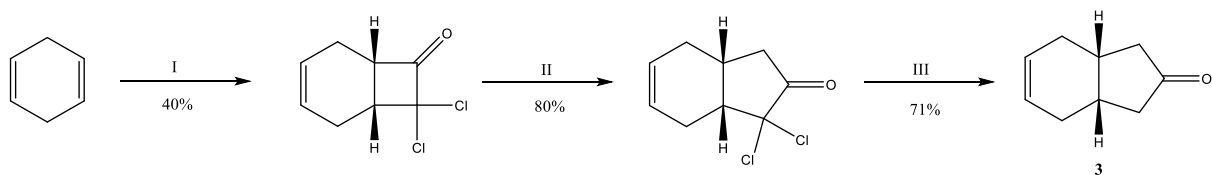
1.4.1 Generell retrosyntese

Når en ny forbindelse har blitt oppdaget, for eksempel et naturprodukt det er vanskelig å isolere i store mengder og hvis man ønsker enten å fastslå strukturen endelig (som for dictyosphaerin) og/eller for å studere mer inngående biologisk aktivitet for forbindelsen, må forbindelsen bli laget. Før denne prosessen kan begynne er det nødvendig å planlegge syntesen. I den forbindelse har retrosyntese blitt svært populært de siste tiårene. I en retrosyntetisk analyse deles målmolekylet i mindre fragmenter mht. funksjonelle grupper og pålitelige, kjente reaksjoner.^{20a} Fragmentene et molekyl blir delt i kalles syntoner, dette er idealiserte molekyler som kan være involvert i reaksjonen. Syntonene er ikke reagenser, men sier noe om egenskapene reagentet må ha for at reaksjonen skal gå.^{20b} Et eksempel er gitt i Skjema 1.2 og viser retrosyntesen for 1-(4-metoksyfenyl)etan-1-on.



Skjema 1.2: Retrosyntese for 1-(4-metoksyfenyl)etan-1-on.

For både dictyosphaerin (**1**) og mucosin (**2**), vist i Skjema 1.1, er keton **3** et felles utgangspunkt. Syntesen av det bisykliske ketonet **3** har blitt publisert tidligere,²¹ men det ble utarbeidet en ny syntesevei for ketonet, denne er kort og relativt enkel, vist i Skjema 1.3. Syntesen av **3** har blitt gjort av studenter ved NMBU.²²



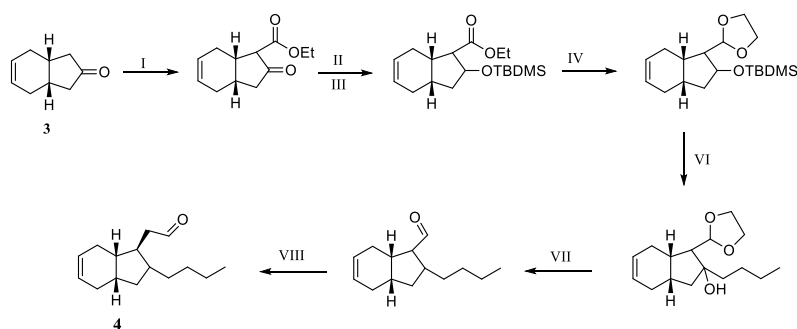
Skjema 1.3: Syntese av bisyklisk keton **3**. Reagenser og betingelser: **I)** Cl_3CCOCl , Zn, Et_2O , 15°C , 4t, **II)** Diazometan, Et_2O , 0°C , DGM, MeOH, **III)** Zn, HOAc, 70°C , 18t. Totalutbytte: 26%.²²

Den absolutte konfigurasjonen til mucosin ble bestemt i 2012 av Henderson *et al.*³ da de hadde fullført den første totale syntesen av mucosin (**2**), men den absolutte konfigurasjonen til dictyosphaerin (**1**) har ikke blitt slått fast. Under planleggingen av begge syntesene ble det tatt hensyn til stereokjemien. Det bisykliske ketonet **3** har to stereogene senter, men er en *meso* forbindelse. Dette underbygges av symmetrien i molekylet som gjør at alle gruppene koblet til de stereogene senterene er identiske. Ringsystemet i ketonet er *cis*-koblet og kan bli sett på som en halvåpen bok hvor det er et større åpent område på *exo* (ut) siden sammenlignet med *endo* (inn) siden. På grunn av denne ulikheten vil alt foregå på *exo*-siden i *cis*-koblede bisykliske ringsystemer.

Dette gir oss muligheten til å planlegge en syntese som gir kontroll på stereokjemien ved de stereogene senterene.

1.4.2 Syntese av mucosin (2)

Det første som ble gjort for å finne syntesestrategien til mucosin (2) var å se etter mulige syntoner. Tidligere arbeid har blitt gjort av Kirsti Marie Jegstad, Marius Aursnes og Harrison Ulfrick Gallantree-Smith, studenter ved NMBU. Mucosin er en optisk aktiv forbindelse, den har fire stereogene sentere og en dobbeltbinding som gir 32 mulige stereoisomerer. For å lage mucosin (2) må aldehyd 4 lages først. Utgangsmaterialet for syntesen av aldehydet er det bisykliske ketonet 3. Syntesen av aldehyd 4 er skissert i Skjema 1.4.

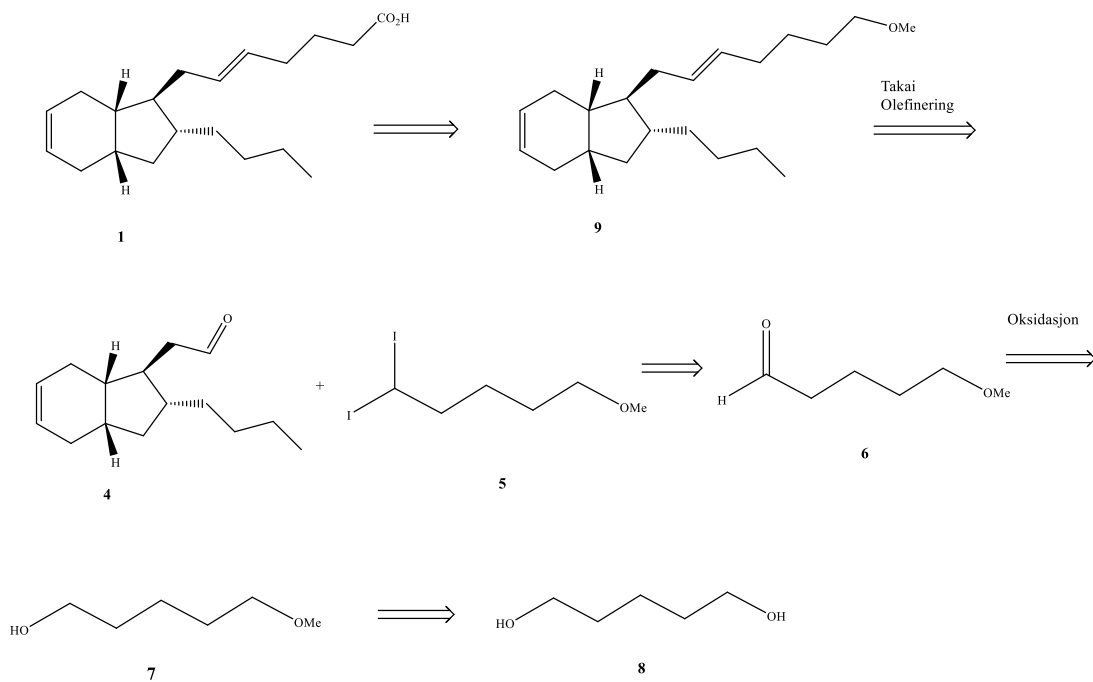


Skjema 1.4: Syntese av aldehyd 4. Reagenser og betingelser: (I) NaH, DMC, DME. (II) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 2t. (III) TBDMSCl, DMF, imidazol, rt. Over natt. (IV) propan-1,3-diol, TsOH, Benzen, 0 °C, 30 min. (VI) avbeskyttelse med TBAF, Dess-Martin oksidasjon, Grignard reaksjon, standard fremgangsmåte. (VII) i) konsentrert HCl, CH₃COOH, Zn. ii) DIBAL, toluen, -78°C, over natt. (VIII) Wittig reaksjon, THF, -78 – 0 °C.²²

Tidligere ble det vurdert å bruke Wittig-reaksjon for å lage alkensidekjeden til mucosin (2). Wittig-reaksjonen gir en blanding av *E*- og *Z*-isomerer, men ved å bruke et resonansstabilisert ylid favoriseres *E*-isomerer.²³ Dette fordi stabiliserte yliden gir et mellomprodukt som er i likevekt med substratene. Denne likevekten gir da mest *treo*-formen av mellomproduktet som da igjen gir det termodynamisk mest stabile produktet som altså er *E*-alkenet. Dersom ylidet ikke er stabilisert, vil denne likevekten med substratene ikke innstille seg og mellomproduktet dannes da som *erythro*-formen og reagerer raskt til sluttproduktet som er *Z*-alkenet.

Fordi det kan være problematisk å benytte resonansstabiliserte yliden i denne syntesestrategien ble det valgt en annen fremgangsmåte i syntese av *E*-alkenet. Okazoe *et al.*²⁴ rapporterer at Takai-olefinering favoriserer *E*-alkener. Ved å bruke et *gem*-dihalid 5 og reagere det med et aldehyd 4 vil *E*-konfigurasjon oppnås.

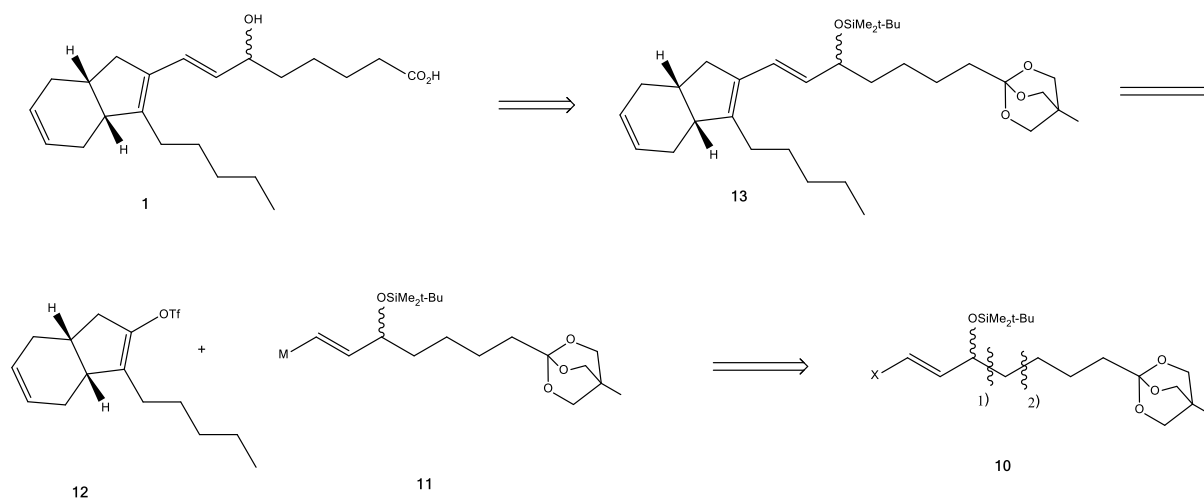
Henderson *et al.*³ har gjort en Takai-olefinering mellom et diiodid og tilsvarende aldehyd **4** og rapporterer et utbytte på 81% i deres syntese av mucosin. Takai-olefinering blir videre beskrevet under kapittelet ”kjemisk bakgrunn”. Retrosyntesen for *gem*-dijodid **5** er vist i Skjema 1.5.



Skjema 1.5: Retrosyntese for *gem*-dijodid **5**.

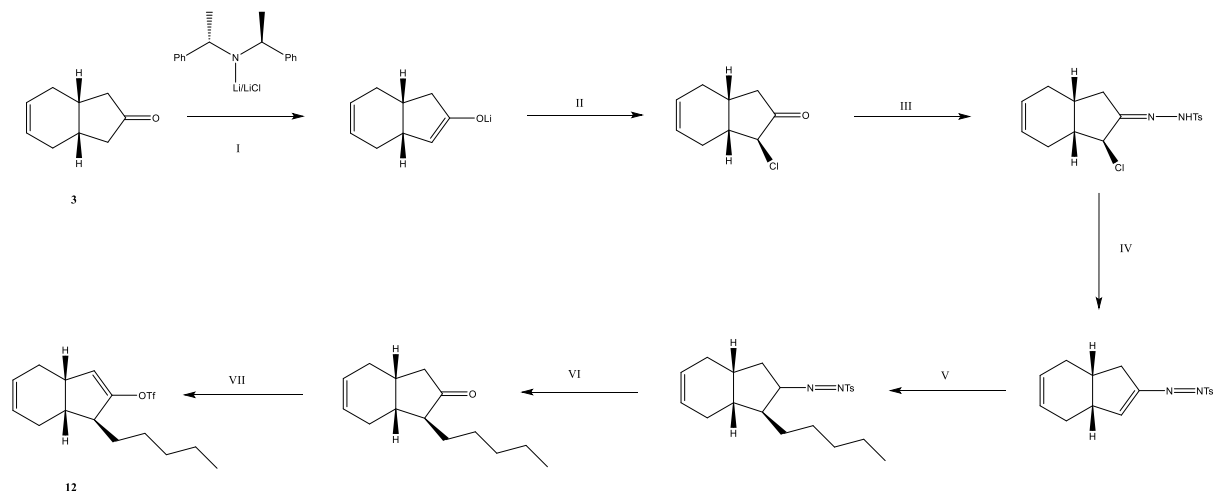
1.4.3 Retrosyntese for dictyosphaerin (1)

For å få riktig stereokjemi på sidekjeden til dictyosphaerin ble flere mulige syntesestrategier vurdert. Den første utfordringen var å få *R*-konfigurasjon på hydroksylgruppen i ortoester **10**, den andre var å ivareta *E*-konfigurasjon på alkenet i forbindelse **13**. Retrosyntesen av forbindelse **1** er vist i Skjema 1.6.



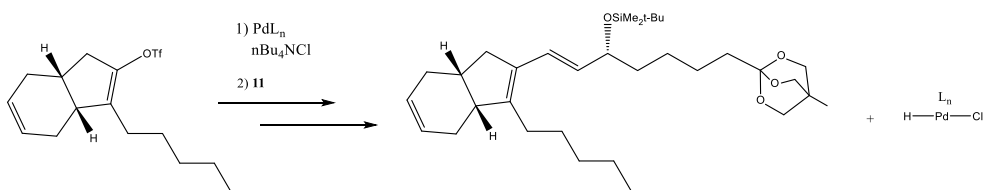
Skjema 1.6: Retrosyntese for sidekjede til dictyosphaerin **2**.

Fra *meso*-keton **3** kan tosylat **12** bli syntetisert. Forslag til syntesen av tosylat **12** er vist i Skjema 1.7.



Skjema 1.7: Syntese av tosylat **12**. Reaksjonsbetingelser: **(I)** **3**, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. **(II)** THF, N-klorosuccinimid (NCS), $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$. **(III)** Et_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, PTSH, 48 t. **(IV)** NaHCO_3 , Et_2O , ekstraksjon. **(V)** **i** 1-bromopentan, $t\text{-BuLi}$, Et_2O , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min. **ii** $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[(n\text{-Bu}_3\text{P})\text{CuI}]_4$, Et_2O , 40 min. **iii**) THF, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min. **(VI)** Benzenselenic anhydrid, THF, rt, 60 min, NaHCO_3 .²⁵ **(VII)** LiHMDS , THF, Ts_2O .²⁶

For å danne forbindelse **13** er det tenkt at forbindelse **11** og **12** skal reagere via Heck-kobling. Hansen *et al.*²⁷ skriver i sin artikkel at palladium(0)-katalyserte koblingsreaksjoner fungerer godt med alkenylfosfater og tosylater. Mizoroki²⁸ og Heck²⁹ oppdaget, uavhengig hverandre, denne reaksjonen på 1970-tallet.

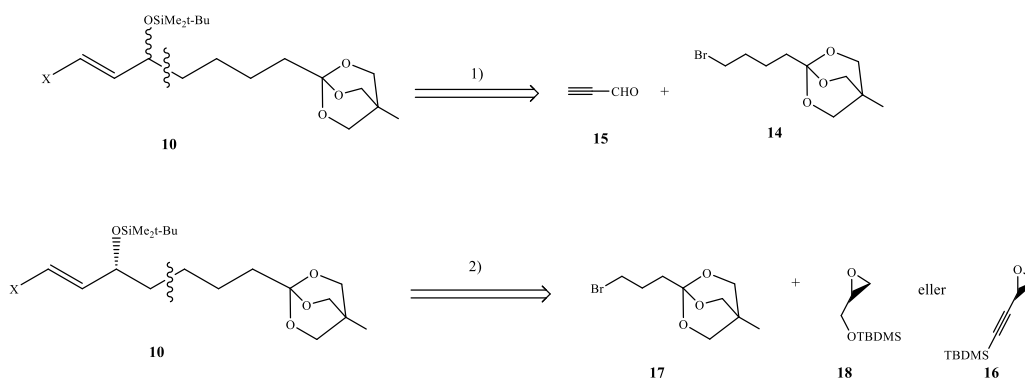


Skjema 1.8: Heck-kobling mellom tosylat **12** og alken **11**.

En annen mulighet er å bruke konjugert addisjon, hvor forbindelse **11** kan være et alkenyllitium derivat eller et alkenylkobber derivat.³⁰ Disse metodene skal være stereoselektive og gi *E*-konfigurasjon på alkenet.

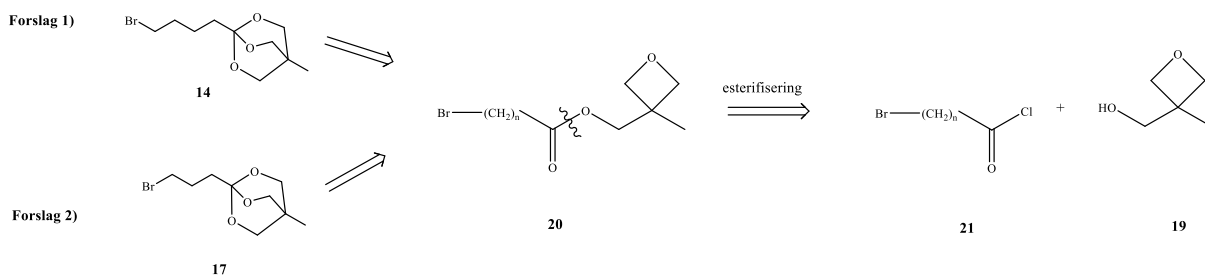
Det ble laget to synteseforlag for alken **10** (Skjema 1.9). Synteseforslag 1) viser at **10** kan lages via en Grignardreaksjon mellom ortoester **14** og aldehyd **15**. Dette synteseforslaget gir ingen stereokjemisk kontroll og hydroksylgruppen kan derfor få både *R*- og *S*-konfigurasjon. Siden syntesen bygger på *meso*-keton **3** som har *R,S*-konfigurasjon på de stereogene senterene, kan man separere *R,S,R*-isomerene fra *R,S,S*-isomeren etter at sidekjeden er koblet på, siden disse blir diastereomerer.

Synteseforslag 2) viser at alken **10** kan lages via en S_N2 -reaksjon mellom epoksid **16** og ortoester **17**. Dette vil gi en inversjon av stereokjemien på epoksidet og derfor gi *R*-konfigurasjon på hydroksylgruppen på alken **10**.



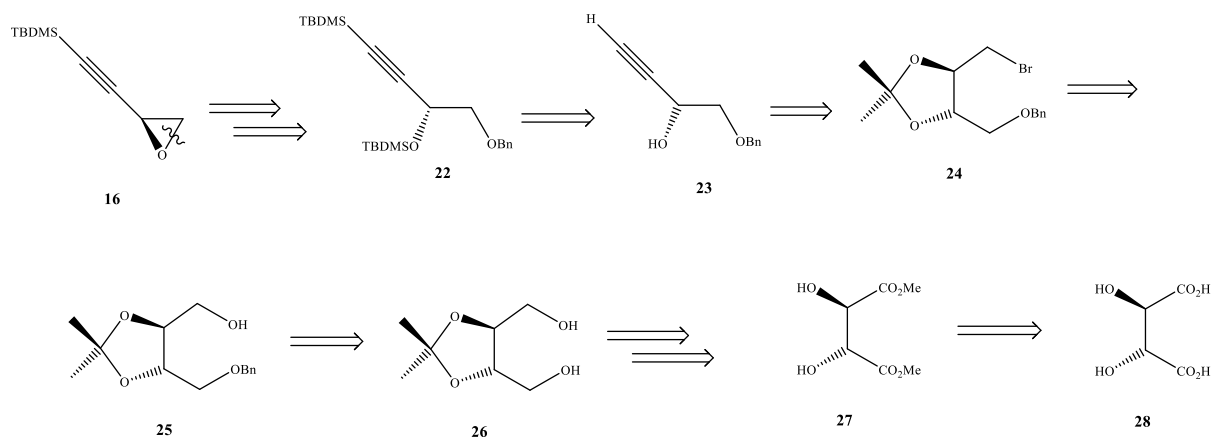
Skjema 1.9: Retrosyntese av alken **10**.

Ortoester **14** og **17** kan lages fra hhv. brompentan- og brombutansyre som enkelt kan gjøres om til de respektive syrehalidene. I denne tretrinnsyntesen (vist i Skjema 1.10) skulle syrehalidene reagere med oksetanmetanol **19** og danne ester **20**. Denne skulle videre konverteres til ortoester **14** eller **17**.



Skjema 1.10: Retrosyntese av ortoester **15** og **16**.

Syntesestrategien for epoksid **16** (vist i Skjema 1.11) tar utgangspunkt i L(+)-vinsyre som er kommersielt tilgjengelig. Ved å ha en optisk aktiv utgangsforbindelse med *R,R*-konfigurasjon på sine stereogene sentre, var målet at det stereogene senteret i epoksid **16** skulle få *S*-konfigurasjon. Etter en S_N2 reaksjon med ortoester **17** skulle dette gi *R*-konfigurasjon på hydroksylgruppen til forbindelse **10**. Kanger et al.³¹ har beskrevet hvordan epoksid **16** kan lages med god kontroll på stereokjemien.



Skjema 1.11: Retrosynteseforslag for epoksid **16**.

Denne syntesestrategien gir en mulighet til å lage begge isomerene av epoksidet, kun ved å variere startmaterialet i syntesen.

1.5 Kjemisk bakgrunn

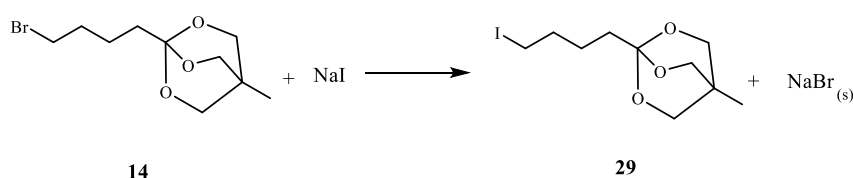
1.5.1 Substitusjonsreaksjoner

En substitusjonsreaksjon er en reaksjon hvor en gruppe byttes ut med en annen. De mest vanlige nukleofile substitusjonsreaksjonene skjer etter to mekanismer, S_N1 og S_N2 .³²

For å danne sidekjede til dictyosphaerin ble ortoester **14** syntetisert. Via en Grignardreaksjon skulle denne danne forbindelse **10**. For en alkylgruppe er reaktiviteten for halogenene ordnet etter følgende rekkefølge;³³



Dette innebærer at jod er en bedre utgående gruppe enn brom, og brom en bedre utgående gruppe enn klor. For å øke reaktiviteten til Grignardreagenset ble bromidet substituert med et jodid på forbindelse **14**. Dette kan gjøres med en Finkelstein reaksjon, vist i Skjema 1.12. En Finkelstein reaksjon er en S_N2 -reaksjon som involverer et bytte av et halogen mot et annet. Dette er en likevektsreaksjon som kan bli drevet til fullstendig reaksjon ved å ta hensyn til ulik løselighet av halide salter.³⁴ I dette tilfellet ble NaI brukt som jodkilde og aceton som løsemiddel. Natriumbromid er ikke løselig i aceton og vil felle ut. Reaksjonen vil derfor være fullstendig.



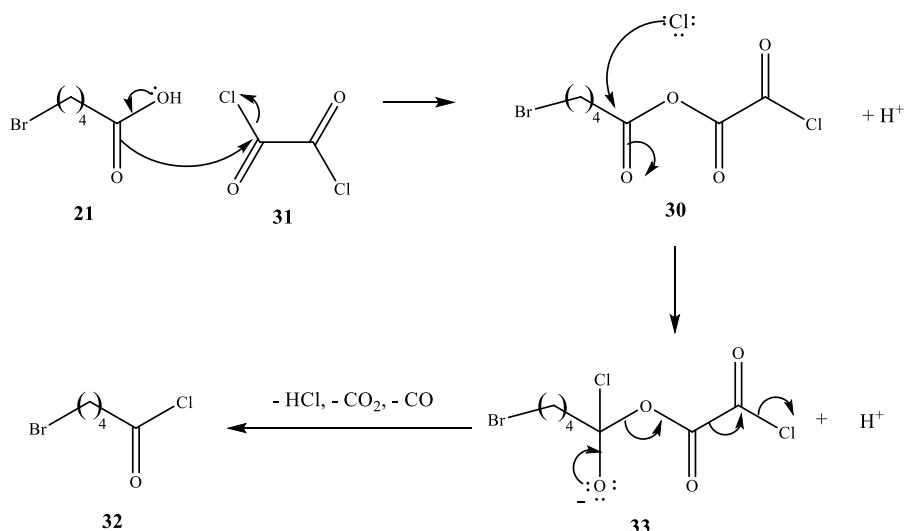
Skjema 1.12: Finkelsteinreaksjon, halogen substitusjonsreaksjon etter S_N2 -mekanisme.

I syntese av ester **20** ble syreklorid **21** benyttet. Dette fordi karboksylsyrer reagerer med nukleofiler i substitusjonsreaksjoner.

Karboksylsyrer kan bli "aktivert" og syreklorider blir ofte brukt da de er mer reaktive enn den korresponderende karboksylsyrer. Syreklorider kan enkelt bli laget direkte fra karboksylsyrer med CO_2Cl_2 eller $SOCl_2$ som elektrofil.^{35a}

Reaksjonen starter med å danne et klor-oksalylanhydrid **30**. Anhydridet **30** blir dannet etter mekanismen vist i Skjema 1.13, altså ved et nukleofilt angrep på karboksylsyren på karbonylkarbonet til oksalylklorid **31**. I samme reaksjon frigjøres en ekvivalent HCl.

I en S_N2-reaksjon angriper HCl karboksylkarbonet i anhydridet **30**. Syrekloridet **32** dannes via intermediet **33** samtidig som CO₂, HCl og CO spaltes av. Dette er flyktige biprodukter som er enkle å fjerne fra produktet.^{35a}

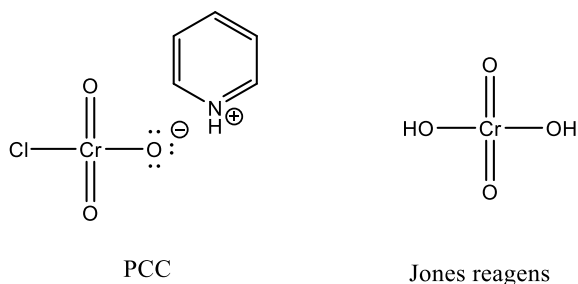


Skjema 1.13: Substitusjonsreaksjon, reaksjon med oksalylklorid for å danne syrehalid.^{35a}

1.5.2 Oksidasjon av alkoholer

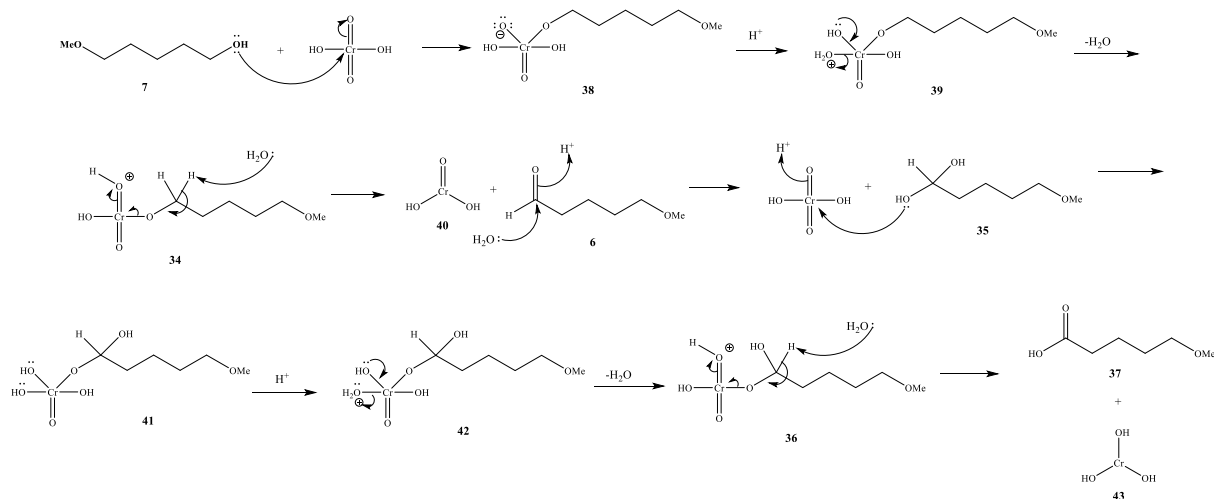
Oksidering av primære og sekundære alkoholer til aldehyder og ketoner kan bli gjort med flere forskjellige oksidasjonsmidler, men krom(VI)reagenser er blant de mest effektive.³⁶

Dersom man ønsker å oksidere en primær alkohol til et aldehyd kan man for eksempel bruke pyridin klorokromat (PCC) eller Jones reagens, vist i Figur 1.4.



Figur 1.4: Pyridin klorokromat(PCC) og jones reagens.

I oksidasjon med PCC eller Jones reagens vil krom reduseres fra Cr^{6+} til hhv. Cr^{4+} eller Cr^{3+} .^{35b} Når Jones reagens blir brukt som oksidasjonsmiddel vil alkohol **7** danne kromatester **34** via en mekanisme som minner om Fischer esterifisering (Skjema 1.14). Vannmolekylet som spaltes av trekker da til seg ett proton og dette fullfører oksidasjonen av alkohol **7** til det korresponderende aldehydet **6**. Dersom man ikke passer på å avslutte reaksjonen etter dette vil aldehydet bli oksidert til korresponderende karboksylsyre. Aldehyd **6** hydreres til *gem*-diol **35** som gjør det mulig å danne en ny kromatester **36**. Denne blir videre oksidert til den korresponderende karboksylsyren **37** ved at vann trekker til seg ett proton.^{35b}



Skjema 1.14: Mekanisme for oksidasjon av en primær alkohol med Jones reagens.

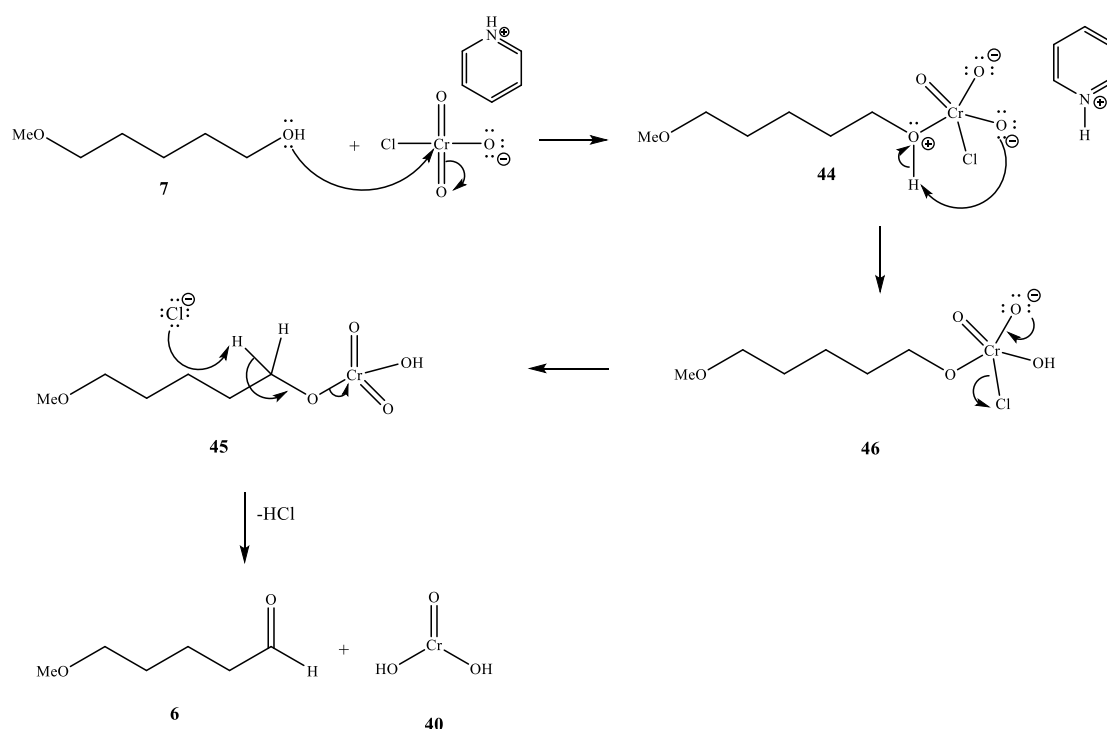
Oksidasjon av primære alkoholer til korresponderende aldehyder med Jones reagens kan bli gjort ved å kontrollere blant annet reaksjonstiden. Wiles et al.³⁶ rapporterer en metode hvor en slik reaksjon ble gjort med en "flow-reactor" slik at residensiden kunne bli kontrollert.

En annen måte å unngå dannelse av karboksylsyrer er ved å bruke PCC som oksidasjonsmiddel. Corey og Suggs³⁷ rapporterer at PCC er et stabil oksidasjonsmiddel som kan oksidere alkoholer til aldehyder og ketoner med gode utbytter.

Reaksjonen starter med et angrep av alkohol **7** på karbonylbindingen i PCC, vist i Skjema 1.15.

Et proton på positivt ladet OH-gruppe overføres til et av oksygenatomene på krom i forbindelse **44**. Pyridin kan også tenkes å donere et proton i dette trinnet, men det er utelatt fra mekanismen i Skjema 1.15.

Et kloridion blir koblet fra i en elimineringsreaksjon og danner dermed kromatester **45**. Karbonylgruppen som dannes når en base fjerner β -hydrogenet på karbonatomet i nabostilling til oksygenatomet på kromatester **45**, medfører brudd i O-Cr bindingen. Dette danner aldehyd **6**. I Skjema 1.15 er det Cl^- som har basefunksjonen i dette trinnet. Det må nevnes at nøytralt pyridin også vil være i stand til å trekke til seg β -protonet og gi aldehyd **6** som produkt.

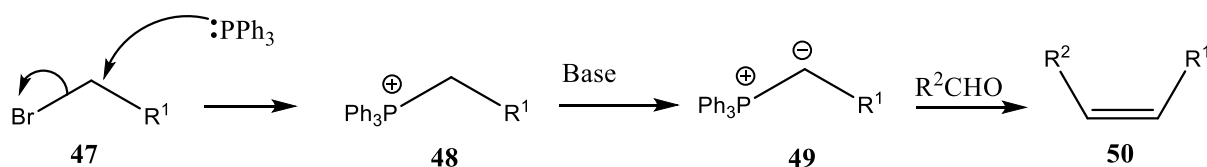


Skjema 1.15: Reaksjonsmekanisme for oksidasjon av en primær alkohol til et aldehyd med PCC som oksidasjonsmiddel.

For å unngå oksidasjon av aldehyd **6** til den korresponderende karboksylsyren, må vann ekskluderes fra systemet. Slik det er vist i Skjema 1.14 dannes det vann i reaksjonen når Jones reagens brukes som oksidasjonsmiddel. Vannet omdanner aldehydet til en *gem*-diol som oksideres til en karboksylsyre. Fordi PCC kan brukes under vannfrie reaksjonsbetingelser og fordi det ikke dannes vann som et biprodukt i reaksjonen, gir PCC en effektiv metode for å konvertere primære alkoholer til aldehyder.

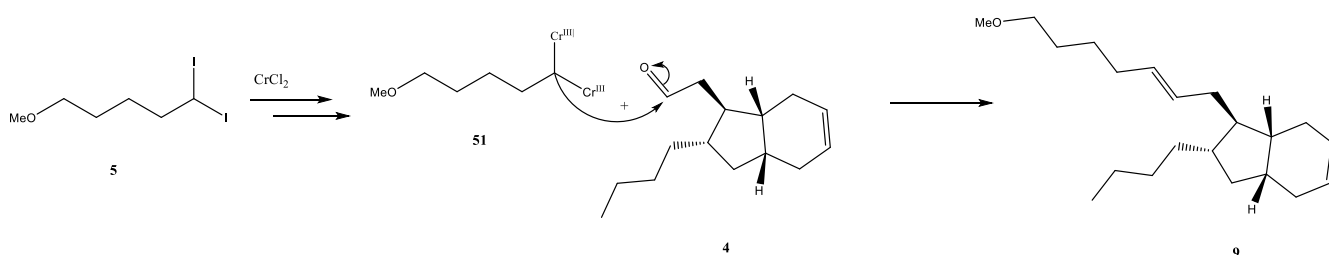
1.5.3 Alkensäyntese

I syntesen av mucosin (**2**) skulle sidekjeden ha en dobbeltbinding. Som nevnt i avsnitt 1.4.2 er Wittig reaksjon en god metode for å lage alkener. Wittig reaksjonen er vist i Skjema 1.16. Reaksjonen går ut på at fosfin, ofte trifenylfosfin, reagerer med et alkylhalid **47** i en S_N2-reaksjon for å gi et fosfoniumsalt **48**. Behandling med en base gir fosfonium ylid **49**, som er en forbindelse med en positiv og en negativ ladning på hosliggende karbonatomer. Reaksjon med et aldehyd gir da et alken.^{20c}



Skjema 1.16: Wittigreaksjon.^{20c}

Mucosin (**2**) har *E*-konfigurasjon på dobbeltbindingen som lages i syntese med sidekeijden. Fordi Wittig-reaksjon favoriserer *Z*-alkenet var det naturlig å finne en annen metode for å lage *E*-alkenet. Skjema 1.17 viser en Takai-olefinering. Dette er en enkel, stereoselektiv metode som omsetter aldehyder til tilsvarende *E*-alkener.^{38, 24} Metoden går ut på å lage dikromreagens **51** ved direkte reduksjon av *gem*-dijodid **5** med krom(II)klorid.²⁴

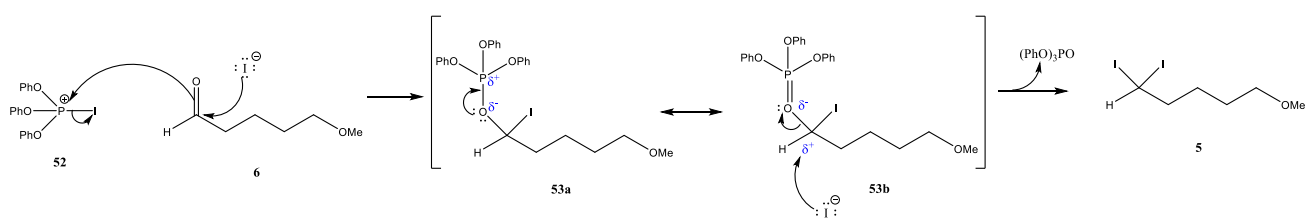


Skjema 1.17: Takai olefinering.³²

Okazoe *et al.*²⁴ rapporterer gode resultater ved bruk av denne metoden. De omtaler Takai-olefineringen som en enkel metode for å konvertere et aldehyd til et (*E*)-alken ved bruk av diiodalkaner. Metoden gir høy *E*-selektivitet, spesielt med alifatiske aldehyder. *E/Z*-ratioen øker med økende størrelse på substituentene på aldehydet.²⁴

1.5.5 Syntese av gem-dihalider

Halogenerte byggestener er mye brukt innen organisk syntese, dette fordi de er svært reaktive og kan brukes i flere ulike reaksjoner. I senere år har det kommet mange nye varianter av denne type reaksjoner. For eksempel rapporterte Spaggiari *et al.*³⁹ i 2006 en ny måte å bruke $(\text{PhO})_3\text{P}$ -halogenbaserte reagenser for syntese av vinyl halider og *gem*-dihalider. *Gem*-dihalider kan være intermediat i vinyl-halidsynteser, men det har blitt observert at primære *gem*-halider motstår dehydrohalogeneringen som må til for å fullføre syntesen til korresponderende vinyl-halid.³⁹ Trifenylfosfin og halogener brukes for å syntetisere *gem*-dihalider. Skjema 1.18 viser mekanismen for syntese av *gem*-dijodid **5**. Trifenylfosfin reagerer med halogenet og gir fosfoniumhalid **52**. Det frie jodidet angriper karbonylgruppen i aldehyd **6** og gir indtermediat **53a-53b**. Jodidet angriper deretter det tetrasubstituerte karbonatomet på intermediat **53b** og danner *gem*-dijodid **5** samtidig som trifenylfosfinoksid spaltes av.



Skjema 1.18: mekanisme for syntese av *gem*-dijodid **5**.

2 Resultater og diskusjon

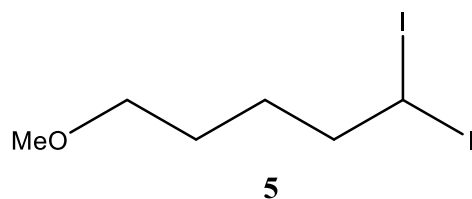
2.1 Introduksjon

Strategiene for syntesene følger de retrosyntetiske analysene som er gitt i Skjema 1.5, 1.6, 1.9, 1.10 og 1.12 i kapittel 1.4. De faktiske syntesene som har blitt gjort i dette prosjektet er vist i Skjema 2.1 i kapittel 2.2, Skjema 2.7 i kapittel 2.3 og Skjema 2.19 i kapittel 2.5.

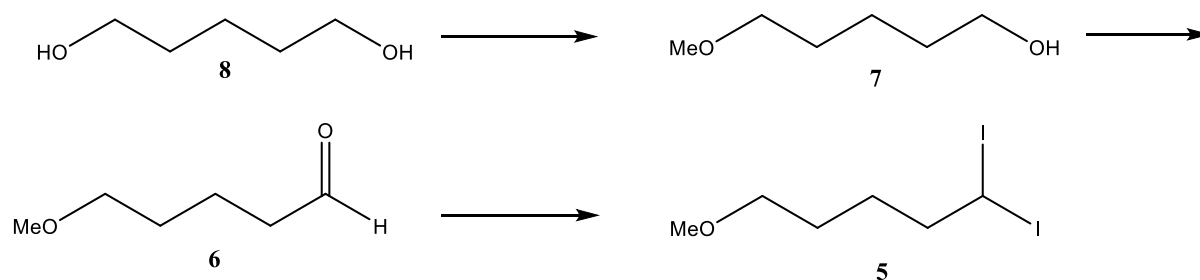
Prosjektet er delt i 3 deler hvor den første (kap 2.2) viser resultatene av syntesen for sidekjede til mucosin. Syntesen av sidekjden til dictyosphaerin er todelt. Kapittel 2.3 og 2.4 omhandler syntese av ortoesterene (**14**, **17**) og det siste, Kapittel 2.5, omhandler syntese av epoksiet (**16**).

Pochapsky *et al.*⁴⁰ har syntetisert ortoestere som **14** og **17**, med ulik lengde på karbonkjeden. Syntesen av epoksid (**16**) er gjort etter litteraturprosedyrer.^{31, 41, 47}

2.2 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)

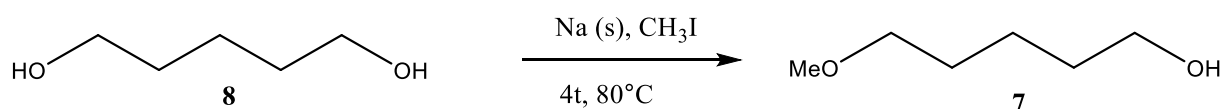


Det første målmolekylet i syntesen var det geminale diiodidet. Det har ikke blitt rapportert syntese av denne forbindelsen i litteraturen tidligere. Syntesen er basert på artikler som omhandler forbindelser med tilsvarende funksjonalitet.^{39, 42} Syntesen av diiodidet er vist i Skjema 2.1.



Skjema 2.1: syntese av gem-dijodid (5)

2.2.1 Syntese av 5-metoksy-pentan-1-ol (7)



Skjema 2.2: Selektiv beskyttelse av primær alkohol.

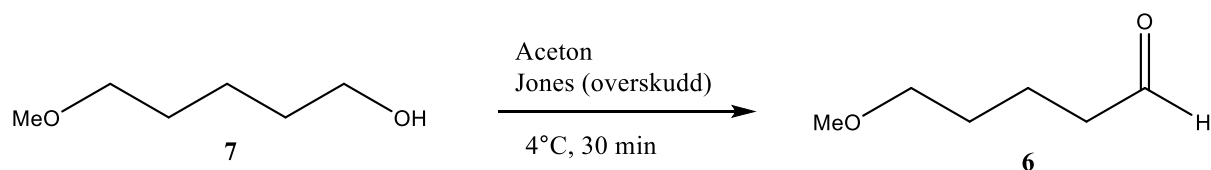
Reaksjonen var vanskelig å gjennomføre da det var problematisk å få metallisk natrium til å reagere med diolen. Det ble derfor forsøkt å bruke løsemidler som acetonitril og THF, noe som ga utbytter på hhv. 23 % og 25 %. Metallisk natrium ble derfor byttet ut med natriumhydrid. Dette dannet så mye bunnfall at det var umulig å filtrere det over i en Claisen destillasjonsoppsats. I stedet prøvde vi enkel destillasjon, men også dette gikk svært dårlig trolig siden løsningen var svært seig og tyktflytende.

Det ble deretter bestemt å bruke diolen som løsemiddel. Med overskudd av diolen (5 ekvivalenter) reagerte all metallisk natrium. Metoksyalkoholen ble destillert med Claisen-oppsats og kom ved 80 °C/ 9 torr.

Reaksjonen ble gjennomført flere ganger med beste resultatet på 54 %. Spektroskopiske data stemmer overens med det en skulle forvente. En bred absorpsjon i IR ved 3372 cm⁻¹ viser at molekylet inneholder en hydroksylgruppe. Fra ¹H NMR-spekteret får vi bekreftet metoksygruppen med en singlett med tre protoner ved 3.34 ppm. Skiftverdiene fra ¹³C NMR-spekteret viser at vi har tre karbonatomer bundet til elektronegative atomer, i dette tilfellet oksygen. Skiftverdiene 72.7 og 58.5 ppm viser til hhv CH₂-O (C5) og O-CH₃ (C6) i molekylet og den siste ved 62.7 ppm underbygger at vi har en hydroksylgruppe fra CH₂-OH (C1).

Videre skulle den primære hydroksylgruppen på metoksyalkoholen oksideres til et aldehyd. Det ble forsøkt å bruke både Jones reagens og pyridinium klorokromat (PCC) hvor oksidasjon med PCC ga best resultater.

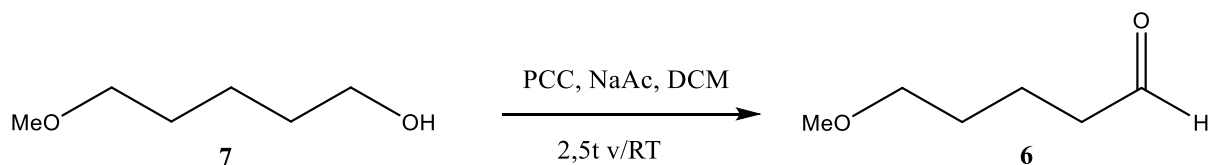
2.2.2 Syntese av 5-metoksyntanal (6)



Skjema 2.3: Oksidasjon av alkohol 8 til aldehyd 7.

Metode 1. I denne reaksjonen skulle alkoholen oksideres til et aldehyd ved å bruke et overskudd av Jones reagens. Da metoksyalkoholen er en primær alkohol var det viktig å avslutte reaksjonen før aldehydet ble videre oksidert til karboksylsyren. Dette lyktes vi ikke med og endte derfor med karboksylsyren. Da det finnes andre gode metoder for å oksidere den primære alkoholen til et aldehyd falt valget på å gå videre med PCC fremfor å jobbe med å forbedre fremgangsmåten med Jones reagens.

Metode 2. Stetter og Leinen⁴² har tidligere funnet at man kan oksidere en primær alkohol til et aldehyd ved å bruke pyridin klorokromat (PCC).



Skjema 2.4: Oksidasjon av primær alkohol 8 til aldehyd 7.

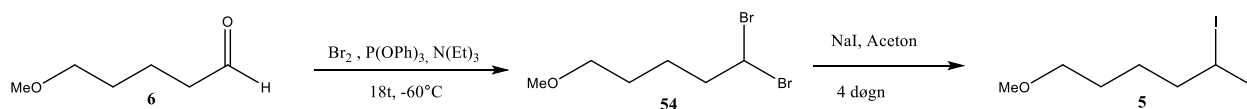
Metoksyalkoholen ble overført til en løsning av PCC og NaOAc i DCM ved romtemperatur. Forbindelsen ble destillert via en Claisen-opsats og aldehydet kom ved 50-64 °C/8-13 torr. Reaksjonene ble gjort flere ganger med 70% som det beste utbyttet.

Spektroskopiske data stemmer overens med det en skulle forvente. Skiftverdien fra ¹H NMR-spekteret ved 9.7 ppm viser at vi har dannet aldehydet. Dette underbygges av ¹³C NMR-spekteret med skiftet 202.5 ppm som er typisk for karbonylkarboner. Fra IR ser vi at den brede hydroksylabsorpsjonen ved 3372 cm⁻¹ er borte, dette viser at hydroksylgruppen har blitt oksidert. Karbonylabsorpsjonen ved 1723 cm⁻¹ bekrefter også dette.

I neste trinn ønsket vi å omsette aldehydet til et 1,1-dihalid. Flere metoder ble forsøkt for å få til dette.

2.2.3 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)

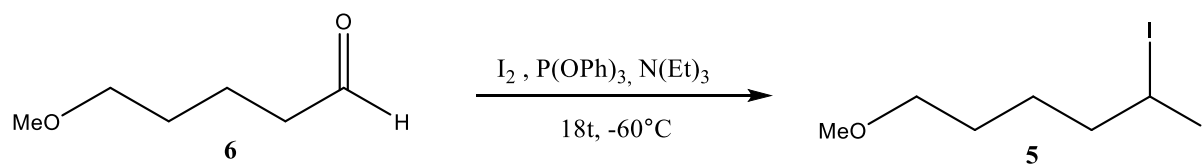
Metode 1. Spaggiari *et al.*³⁹ har tidligere funnet at man kan lage *gem*-dihalider fra aldehyder med $(\text{PhO})_3\text{P}$ -halogenbaserte reagenser. Metodene (1 og 2) beskrevet under er gjort etter litteraturprosedyre.³⁹



Skjema 2.5: syntese av *gem*-dijodid **5** via *gem*-dibromid **54** fra aldehyd **6**.

Metoden vist i Skjema 2.5 ga først dibromidet med 50% utbytte og deretter en miks av tre forskjellige substitusjonsprodukter av metoksyntan med et utbytte på 34%. Det å separere disse substitusjonsproduktene fra hverandre viste seg å være vanskelig. Det ble forsøkt med kolonnekromatografi med silicagel som separerer mhp. polaritet, men da forbindelsene har omtrent lik fordeling med stasjonærfasen og mobilfasen, førte ikke dette til noe bedre resultat. Derfor falt valget på å lage diiodidet direkte fra metoksyaldehydet.

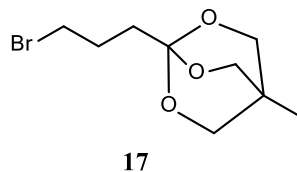
Metode 2. Syntesen ble gjort etter litteraturprosedyre.³⁹



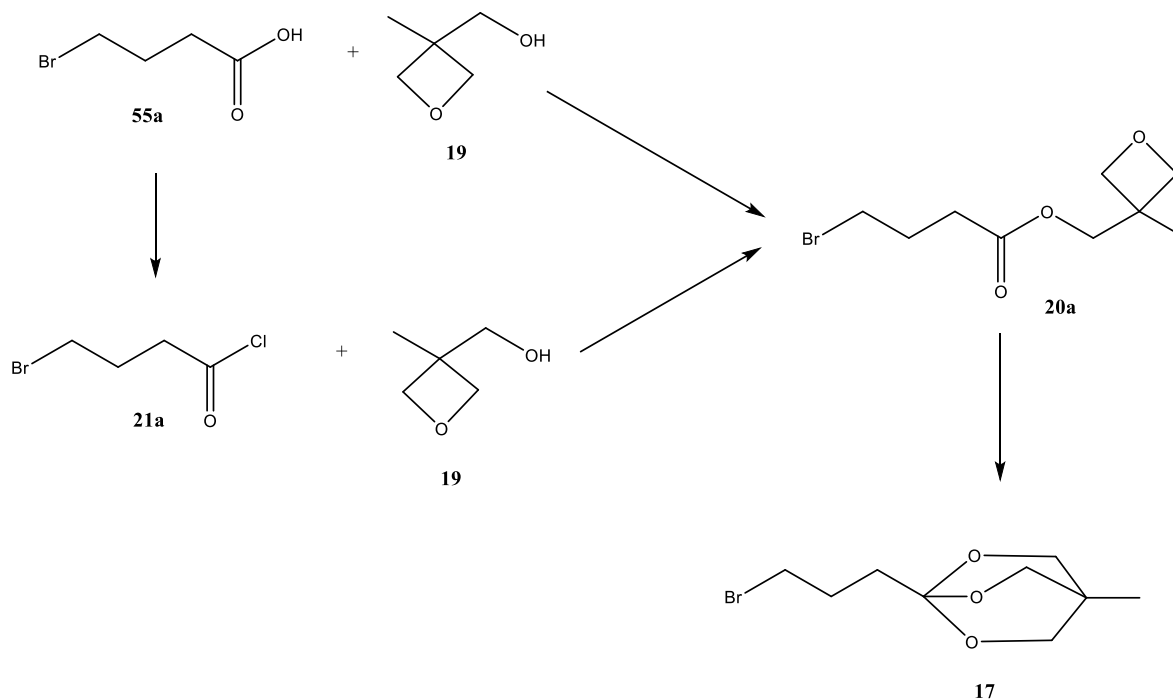
Skjema 2.6: Syntese av gem-dijodid **6** direkte fra aldehyd **7**.

Natriumjodid ble løst i tørr DCM og kjølt ned til -60°C . De andre reagensene ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble gradvis varmet opp til romtemperatur over natten. Produktet ble rensert på en kolonne med silicagel. Spektroskopiske data viser at reaksjonen hadde gått. Spesielt skiftverdiene fra ^{13}C NMR-spekteret bekrefter dette siden karbonet bundet til to jodatomer har en skiftverdi på -25.9 ppm. I tillegg er toppen for karbonylkarbonet i aldehydet borte. Fra ^1H NMR-spekteret har vi en triplett med ett proton ved 6.52 ppm, dette er protonet som sitter på karbonet som er bundet til jodatomene, toppen i ved 9.7 ppm er borte noe som også bekrefter at reaksjonen har gått. Denne syntesen ga et utbytte på 42% . Dette viste seg derfor å være en bedre metode enn å gå via dibromidet da det sparer tid og kjemikalier, samt totalt sett gir et bedre resultat både kvalitativt og kvantitativt.

2.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksa bicyklo[2.2.2]oktan (17)

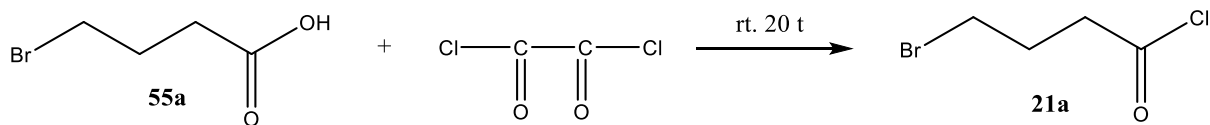


I denne syntesen var målet å lage ortoester **17**. For syntesen av **17** foreligger det litteraturprosedyre publisert av Pochapsky *et al.*⁴⁰ Det har blitt rapportert utbytter på 87-96 %, som har vist seg å være delvis reproduserbart. Syntesen er illustrert i skjema 2.7.



Skjema 2.7: Syntese av ortoester **17**.

2.3.1 Syntese av 4-bromobutanoyl klorid (55b)



Skjema 2.8: Syntese av syrehalid.

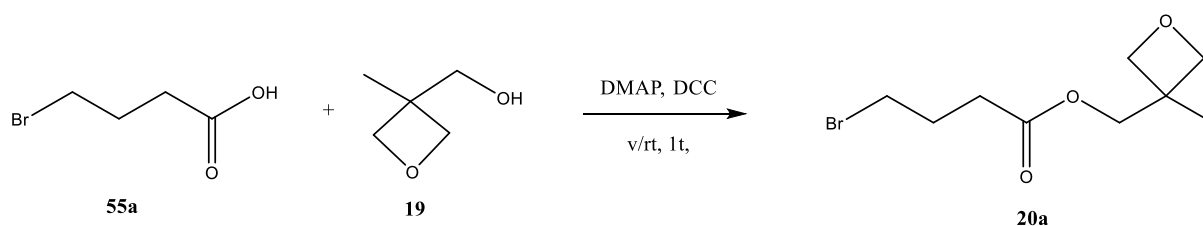
Karboksytsyren **55a** og oksalyllklorid ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ga på det beste 96 % utbytte. Syrekloridet bekreftes med spektroskopiske data. Fra ^1H NMR-spekteret er det to tripletter ved hhv 3.0 ppm og 3.4 ppm i tillegg til en multipllett ved 2.1 ppm. Integralene for disse toppene er 2:2:2, dette stemmer overens med det forventede koblingsmønsteret og antall protoner i målmolekylet. I ^{13}C NMR-spekteret vises totalt 5 topper hvor en kommer ved det kjemiske skiftet for karbonylkarboner (173.2 ppm). Det kan derfor konkluderes med at reaksjonen har gått.

2.3.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 4-bromobutanoat (20a)

I den første syntesestrategien ble det forsøkt å reagere brombutansyre med oksetanmetanol direkte til ester **19**. Den andre metoden gikk ut på å lage syrekloridet for øke reaktiviteten og på denne måten øke utbyttet.

Metode 1:

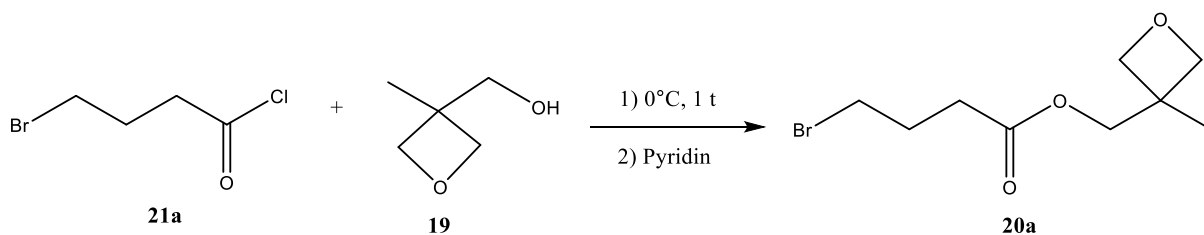
Syntesen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴³



Skjema 2.9: Esterifisering av karboksylsyre **55a** til ester **20a**.

Reaksjonen brukte DMAP og DCC i tillegg til reaktantene. Etter å ha stått på røring ved romtemperatur i en time ble råoljen rensert på en kolonne. Utbytte etter dette var 42 % rent produkt. Spektroskopiske data stemmer overens med litteraturen.⁴³ Fra ¹³C NMR-spekteret vises 8 karbonatomer, hvilket stemmer med antall karbonatomer i målmolekylet når en tar høyde for symmetri i oksetangruppen. De kjemiske skiftverdiene på 172.4 (karbonylkarbonet), 79.5 (oksetankarbonene) og 68.8 ppm (CH₂-O) bekrefter at oksetanmetanol har reagert med brombutansyre. I ¹H NMR-spekteret vises protonene for oksetangruppen ved 4.5 og 4.4 ppm. Ved 4.2 ppm er det en singlett med to protoner, som viser at vi har et karbon med to protoner mellom oksetangruppen og esteren.

Metode 2: Da metode 1 ga lave utbytter ble det forsøkt å bruke syreklorid **21a** for å øke reaktiviteten. Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyren.⁴⁰

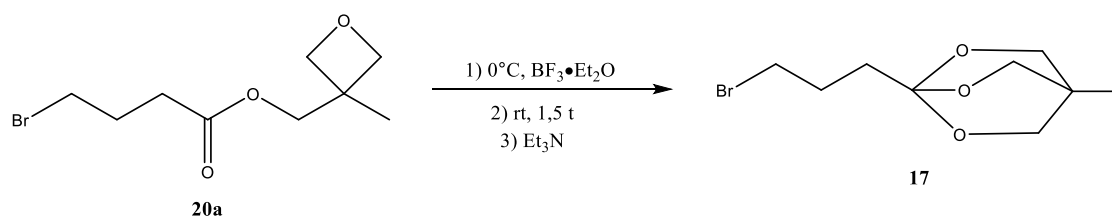


Skjema 2.10: Esterifisering av syrehalid **21a** til ester**20a**.

Tørr pyridin ble tilsatt en blanding av oksetan **19** i DCM. Ved 0°C ble syrekloridet **21a** tilsatt. Reaksjonsblandingen ble vasket, tørket og dampet inn. Metode 2 viste seg å være et bedre alternativ enn metode 1 da den ga et utbytte på 93 %. Fra utgangsmaterialet, brombutansyre, gir dette et utbytte på 89 %, altså en økning på 47 %, sammenlignet med metode 1. Spektroskopisk data stemmer overens med litteraturen⁴⁰ og produktet var en gulaktig olje. Fordi denne esteren er svært sensitiv for syre ble rensing med silicagel på kolonne utsatt til senere trinn i syntesen.

2.3.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioxabisyklo[2.2.2]oktan (**17**)

Syntesen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁰



Skjema 2.11: Syntese av ortoester **17**.

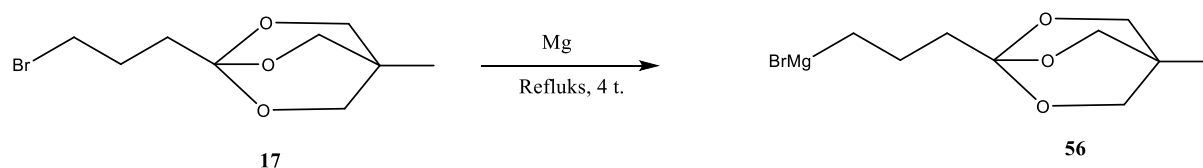
Ester **20a** ble løst i DCM og bortrifluoreterat ble tilsatt ved 0°C. Etter å ha stått på røring ved romtemperatur i 1.5 t ble trietylamin tilsatt. Reaksjonen ga et utbytte på 60 %. Den hvite voksen som ble dannet var vanskelig å få løst i noe annet løsemiddel enn metanol.

Opparbeidingen ble gjort på en kolonne forbehandlet med 10 % (v/v) trietylamin i heksan.

Det kan antas at noe av forbindelsen har dekomponert på kolonnen, eller at noe har gått tapt i dette trinnet, eventuelt at metanol med sine svakt sure protoner var nok til å redusere utbyttet til 60 % i denne reaksjonen. Spektroskopiske data stemmer med litteraturen.⁴⁰ Singletten med 6 protoner ved 3.9 ppm fra ¹H NMR-spekteret viser protonene i den bisykliske ringen, disse vises også ved det kjemiske skiftet 72.6 ppm fra ¹³C NMR-spekteret. Toppen ved 72.6 ppm er høyere enn de andre i spekteret, hvilket indikerer at signalet viser tre like karbonatomer.

Totalt er det syv toppe i ¹³C NMR-spekteret, dette stemmer godt med antall ulike karboner i molekylet.

2.3.4 Syntese av (3-(4-metyl-2,6,7-trioksa-bisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)propyl)magnesium bromidv (56)

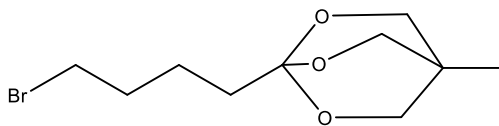


Skjema 2.12: Syntese av Grignardforbindelse **56**.

Grignardreaksjonen ble gjort både med og uten ultralyd i tillegg til at den ble refluksert for å drive reaksjonen mot produktsiden. For å kontrollere om reaksjonen hadde gått ble pentanal tilsatt *in situ*. Dette ga ingen indikasjon på at Grignardforbindelsen hadde blitt dannet. Flere forsøk ble gjort og ulike metoder ble forsøkt for å starte reaksjonen, deriblant oppvarming, tilsetning av en krystall jod og det ble forsøkt å knuse magnesiumsponen med en glass-stav for å fjerne den oksiderte overflaten. Likevel ble ikke målmolekylet observert. Kjemisk data viser at det som var igjen etter reaksjonen i all hovedsak var utgangsforbindelsen og aldehydet.

Ziegler *et. al*⁴⁴ har forsøkt tilsvarende reaksjon med en ortoester. I deres syntese ble bromidet omdannet til et jodid. Jodidet ble deretter omgjort til en organolitsiumforbindelse som reagerte med et aldehyd, dette ga 21% utbytte. De forsøkte også med alternative organometalliske reagenser (RMgX, RZnI, RCeCl₂) uten at det forbedret utbyttet. Siden det er ortoester **14** som skal reagere med et aldehyd i syntesen mot sidekjede til dictyosphaerin, ble forsøk på å lage organolitsiumforbindelsen utsatt. Dette er beskrevet i kapittel 2.4.4 – 2.4.6.

2.4 Syntese av 1-(4-bromobutyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octane (14)

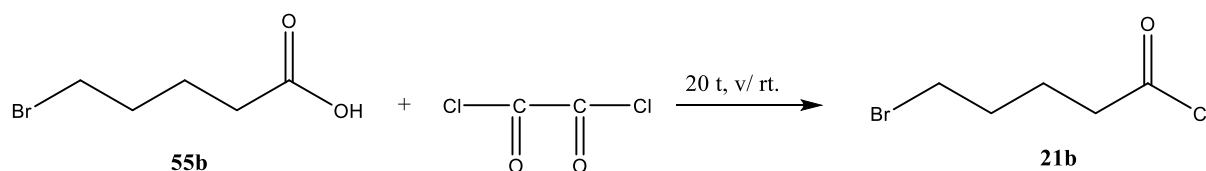


14

I denne delen av masteroppgaven skulle det dannes et Grignardreagens som kunne reagere med aldehyd **4** i for å danne sidekjeden til dictyosphaerin. Fremgangsmåten følger de samme prinsippene som for tilsvarende molekyl (vist i Skjema 2.2), men med et karbon mindre. Syntesen er gjort etter litteraturprosedyre beskrevet av Pochapsky *et.al.*⁴⁰

2.4.1 Syntese av 5-bromopentanoyl klorid (21b)

Denne syntesen følger de samme prinsippene som beskrevet i avsnitt 2.3.1.

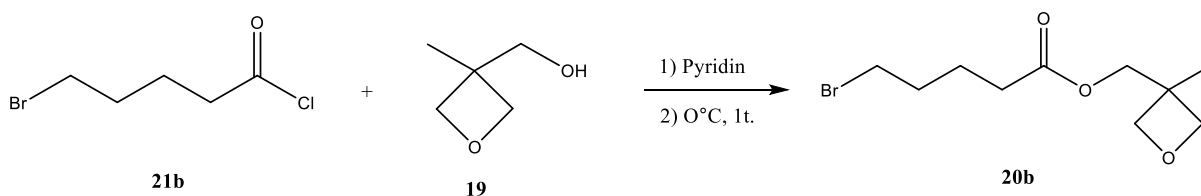


Skjema 2.13: Syntese av syrehalid **21b**.

Reaksjonen ga et utbytte på 99 %. Spektroskopiske data stemmer med litteraturen,⁴⁰ hvor ¹H NMR-spekteret viser to trippletter ved hhv. 3.3 ppm og 2.2 ppm, i tillegg til en multipllett ved 1.8 ppm, totalt vises 8 protoner. Dette stemmer overens med det forventede koblingsmønsteret og antall protoner i molekylet. I ¹³C NMR-spekteret kan vi se fem karbonatomer, hvorav en topp kommer ved det kjemiske skiftet for karbonylkarboner (173.4 ppm), dette bekreftes også med en absorpsjon ved 1707 cm⁻¹ i IR spekteret. Da det ikke vises noen syreprotoner i ¹H NMR-spekteret kan en konkludere med at reaksjonen har gått.

2.4.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 5-brompentanoat (**20b**)

Syntesen er gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁰

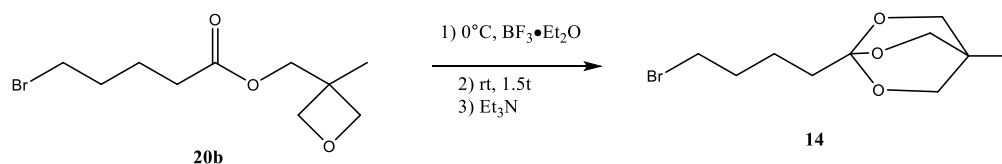


Skjema 2.14: Esterifisering av syrehalid **21b** til ester **20b**.

Syrehalidet ble tilsatt en løsning med oksetan **19** og pyridin i DCM. Reaksjonsblandingen stod på røring ved 0 °C i en time. Deretter ble den vasket og dampet inn. Pochapsky *et al.*⁴⁰ rapporterer et utbytte på 96%, det beste utbytte vi fikk var 98%. Videre blir det rapportert at opparbeiding på kolonne med silicagel fører til tap av produkt fordi produktet dekomponerer. Rensing med kolonnekromatografi ble derfor utsatt til senere syntesetrinn. Spektroskopiske data stemmer overens med litteraturen.²⁴ Totalt er det 17 protoner som vises i ¹H NMR-spekteret. Protonene fra oksetan vises ved 4.5 og 4.4 ppm, med en koblingskonstant på 5.9 Hz. Ved 4.2 ppm vises en singlett med to protoner, dette beviser at oksetan **19** har reagert med syrekloridet. Det vises totalt 9 signaler i ¹³C NMR-spekteret, dette stemmer med antall karbonatomer i molekylet da de to karbonene i oksetangruppen kommer ved det samme kjemiske skiftet (79.5 ppm).

2.4.3 Syntese av 1-(4-brombutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksbisyklo[2.2.2]oktan (**14**)

Syntesen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴³



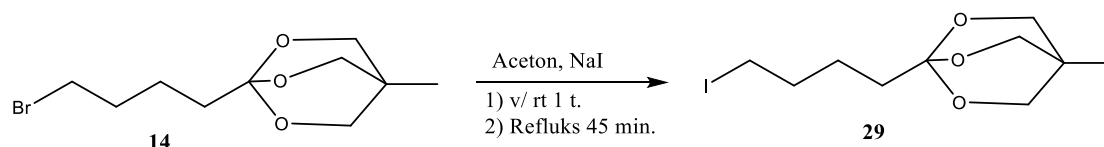
Skjema 2.15; Syntese av ortoester **14**.

I denne reaksjonen skulle ester **20b** omdannes til ortoester **14** via en intramolekylær syklisering. Dette ble gjort ved å bruke bortrifluoreterat og trietylamin som reagenser. Oljen som ble dannet ble rensed på en kolonne med silicagel. Da forbindelsen var sensitiv for surt miljø ble kolonnen først behandlet med 10% (v/v) trietylamin i heksan.

Utbyttet i denne reaksjonen var 88%. Spektroskopiske data viser blant annet en singlett med seks protoner ved 3.8 ppm fra ¹H NMR-spekteret. Denne toppen bekrefter protonene i den bisykliske ringen. At reaksjonen har gått bekreftes også i ¹³C NMR-spekteret som viser en topp med skiftverdien 72.6 ppm. Denne toppen er betraktelig mer intens enn de øvrige toppene, noe som antyder at den viser til tre like karbonatomer. Det kan derfor konkluderes med at reaksjonen har gått.

2.4.4 Syntese av 1-(4-jodbutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksaabsisyklo[2.2.2]oktan (**29**)

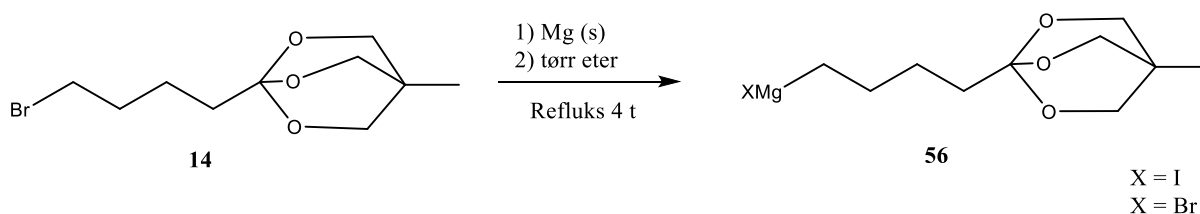
Da Grignardreaksjon på tilsvarende forbindelse (kapittel 2.3.4) viste seg å være problematisk ble det gjort en Finckelstein reaksjon for å lage det tilsvarende jodidet. Dette i håp om at den økte reaktiviteten til molekylet ville gi reaksjon.



Skjema 2.16: Substitusjonsreaksjon for å danne jodid **29**.

Substitusjonsreaksjonen ble gjort ved å tilsette ortoester **14** til en løsning av natriumjodid i aceton. Reaksjonsblandingen stod først på røring ved romtemperatur før den ble refluxert. Videre ble reaksjonsblandingen filtrert og organisk fase ble vasket (NaCl). Spektroskopiske data viser at reaksjonen har gått. Fra ^{13}C NMR-spekteret vises karbonet som er bundet til jod ved 6.8 ppm, denne toppen har erstattet topp 32.6 ppm som var det kjemiske skiftet for karbonatomet bundet til brom. Forbindelsen ble ikke helt ren.

2.4.5 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksa-bisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesiumbromid (56)



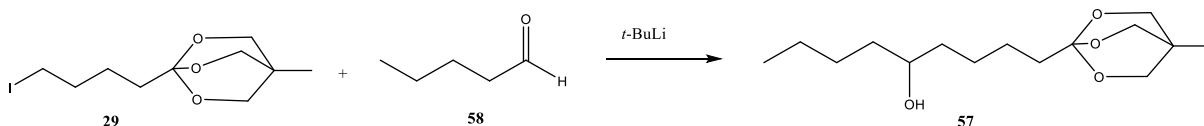
Skjema 2.17: Syntese av organometallisk reagens **56**.

Grignardreaksjonen ble først gjort med standard betingelser. Etter endt reaksjon ble pentanal tilsatt *in situ* og videre reaksjon ble kontrollert med TLC. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av NH_4Cl . Denne prosedyren ga ikke målmolekylet, hverken med ortoester **14** eller jodid **29** som reaktanter.

Videre ble det forsøkt å refluksere reaksjonsblandingen i flere timer, heller ikke dette ga målmolekylet. Det ble derfor bestemt å bruke ultralyd. Ultralyd ble brukt på begge reagensene i en time før aldehydet, i begge tilfeller, ble tilsatt slik det er beskrevet over. Da dette ikke fungerte ble det forsøkt igjen, men NH_4Cl ble byttet med vann ved avslutning av reaksjonen. Dette ga heller ikke målmolekylet. Som et siste forsøk prøvde vi å bruke *tert*-butyllitsium for å danne organolitsiumforbindelsen.^{44, 45}

2.4.6 Syntese av 1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)nonan-5-ol (57)

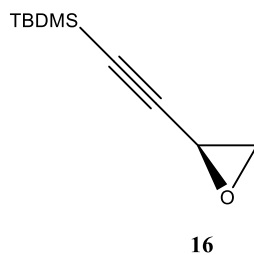
Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.^{44, 45}



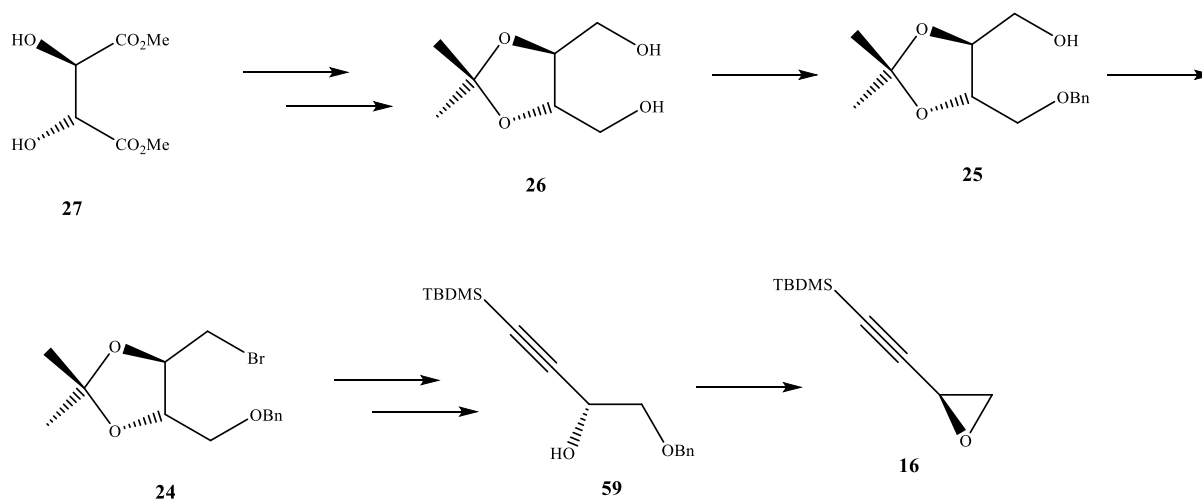
Skjema 2.18: Syntese av ortoester **57**.

Siden Grignardreaksjonen var problematisk ble det forsøkt en alternativ metode. Ziegler *et al.*⁴⁴ har laget en organolitsiuforbindelse fra en ortoester og reagert denne med et aldehyd **58**. Pentanal ble derfor tilsatt etter at jodid **29** og *t*-BuLi hadde stått på røring ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i en time. Reaksjonen ble overvåket med TLC. Etter fire timer ble reaksjonen avsluttet. Fra ^{13}C NMR-spekteret er det helt tydelig likhet med spekteret for forbindelse **29**. Spesielt viktig å merke seg er toppen ved 6 ppm i ^1H NMR-spekteret. Denne viser at det fremdeles er jod i forbindelsen. Det ble derfor klonkludert med at denne reaksjonen ikke har gått. Da det finnes litteratur⁴⁴ som bekrefter at denne type reaksjon har blitt gjort på tilsvarende ortoester, bør reaksjonen gå. Metoden har ikke blitt gjennomført mange ganger og det kan derfor hende at flere forsøk på dette ville gitt resultat. Det var dessverre ikke tid til å gjøre flere forsøk på denne reaksjonen.

2.5 Syntese av (*R*)-*t*-butldimeetyl(oksiran-2-ylentynyl)silan (**16**)



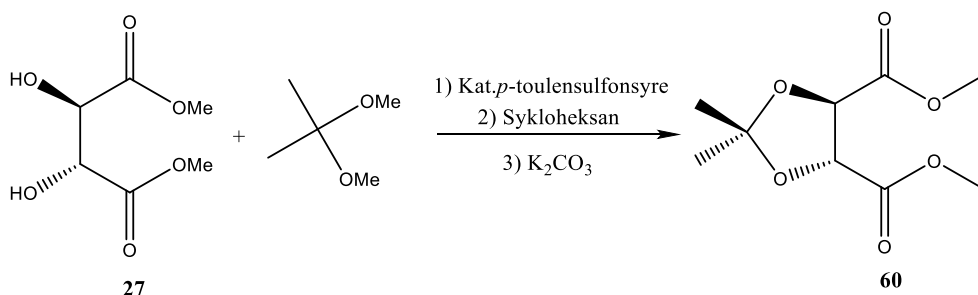
I denne syntesen var målet å lage epoksidet **16** som skulle kunne reagere med ortoester **17** (Skjema 1.9) for å danne sidekjede til dictyosphaerin. Da tiden ikke strakk til kom vi ikke lenger i prosessen enn til forbindelsen **25** hvor den ene hydroksylgruppen er beskyttet med benzyl. Planen for syntesen er vist i Skjema 2.19.



Skjema 2.19: Syntese av epoksid **16**.

2.5.1 Syntese av (4*R*,5*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-dikarboksylat (**60**)

Reaksjonen ble gjort etter en litteraturprosedyre.⁴¹



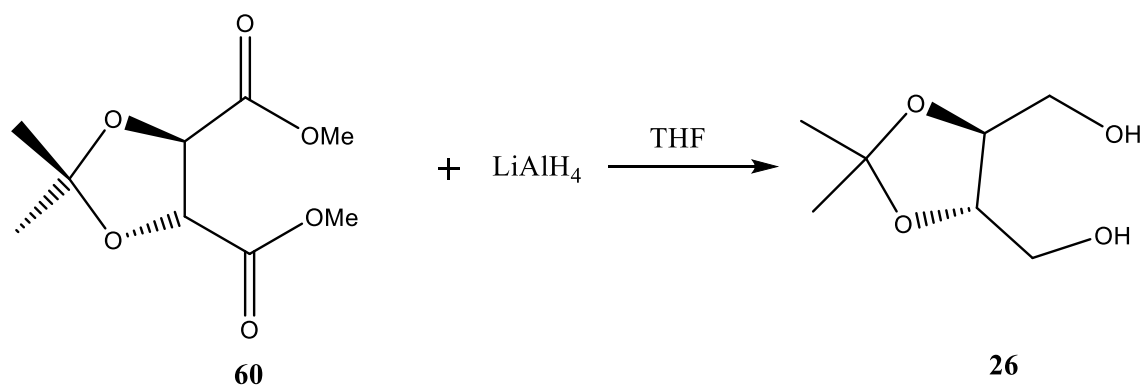
Skjema 2.21: Acetalbeskyttelse av diol **27**.

Til en løsning av diol **27** i metanol ble dimetoksypropan og katalysiske mengder *p*-toulensulfonsyre tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet i en time. Tørr sykloheksan ble tilsatt og løsemiddel ble destillert av. Det ble tilsatt mer dimetoksypropan og reaksjonsblandingen ble refluxert i en time. Til slutt ble K_2CO_3 tilsatt. Oljen som ble dannet ble rensert på en kort kolonne. Dette ga et utbytte på 24 gram (90%). Tidligere forsøk ga betraktelig lavere utbytter (~70%).

Utbyttet ble økt ved å bruke et stort overskudd av dimetoksypropan i reaksjonen.

Spektroskopiske data stemmer overens med litteraturen.⁴¹ Fra 1H NMR-spekteret bekreftes acetalet ved både en singlett med to protoner ved 4.8 ppm i tillegg til en singlett med seks protoner ved 1.5 ppm. Disse viser protonene for hhv. acetalet og metylgruppene på acetalet. De resterende seks protonene kommer som en singlett med seks protoner, men ved 3.8 ppm. Disse får et høyere skift enn de andre metylgruppene da de står i nabostilling til estergruppene i molekylet. Det vises fem signal i ^{13}C NMR-spekteret. Dette stemmer godt da det er symmetri i målmolekylet. Det kan derfor konkluderes med at reaksjonen har gått.

2.5.2 ((4*S*,5*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4,5-diyl)dimetanol (26)



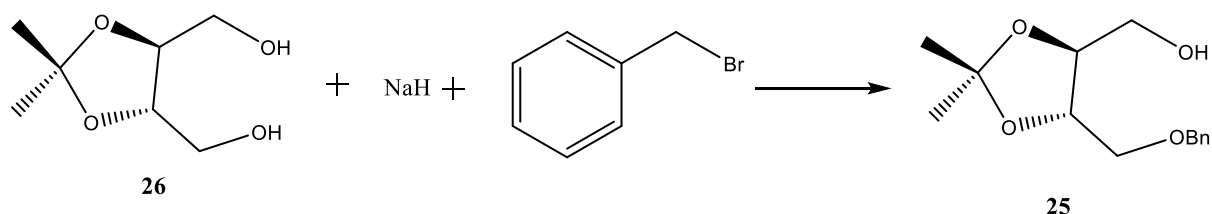
Skjema 2.22: Reduksjon av diester **60** med LiAlH_4 .

Reduksjon av diester **60** ble gjort med LiAlH_4 og med THF som løsemiddel. Dette ga et utbytte på 59%. Det ble også forsøkt og bruke NaBH_4 som reduksjonsmiddel og metanol som løsemiddel. Dette ga 56% utbytte. Det er i prinsippet en så liten forskjell mht. utbytte at metodene kan betraktes som like gode. Reaksjon med NaBH_4 måtte stå over natten, mens reaksjon med LiAlH_4 først stod ved 0°C i en time og deretter ved romtemperatur i tre timer. Hvilken prosedyre som er best bør derfor vurderes fra situasjon til situasjon.

Spektroskopiske data stemmer overens med litteraturen.⁴⁶ Hydroksylprotonene vises ved 2.3 ppm i ^1H NMR-spekteret. Det er noen urenheter som gjør signalet litt diffust, men det er vanskelig å bestemme nøyaktig hva disse urenheterne er. Totalt vises 14 protoner i ^1H NMR-spekteret, noe som stemmer overens med molekylet. Det vises 4 signaler i ^{13}C NMR-spekteret. Dette stemmer godt med hva som var forventet da molekylet er symmetrisk.

2.5.3 ((4*S*,5*S*)-5-((benzyloxy)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol (25)

Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁷



Skjema 2.23: Selektiv monobenzylering av diol **26**.

Til en suspensjon av NaH i THF ved 0 °C ble diol **26** tilsatt. Dette stod på røring ved denne temperaturen i en time før benzylbromid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen stod deretter på røring ved romtemperatur i fire timer. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av NH₄Cl og deretter renses på en kolonne med silicagel. Dette ga 1.24 gram (40%) som en olje.

Spektroskopiske data bekrefter målmolekylet. Fra ¹³C NMR-spekteret ser vi 11 signaler, dette stemmer godt med målmolekylet. Ved 137.6 ppm vises det tetrasubstituerte karbonatomet i benzylgruppen (C8). Det er også fem signaler mellom 62.4-79.7 ppm som viser antall karbonatomer bundet til oksygen i molekylet. Fra ¹H NMR-spekteret ser vi fem protoner ved 7.22 ppm, disse kommer fra benzylgruppen. Ved 2.2 ppm er det en bred singlett med et proton som bekrefter en hydroksylgruppe. Begge disse kjemiske skiftene bekrefter at vi har fått det monosubstituerte målmolekylet. Ved 3.8-3.9 ppm vises protonene til acetalet og metylgruppene koblet til acetalet kommer som en singlett med seks protoner ved 1.3 ppm. Det kan derfor konkluderes med at reaksjonen har gått.

3 Oppsummering og videre arbeid

I dette prosjektet har det blitt forsøkt å lage sidekjeder til mucosin og dictyosphaerin. Totalt tre syntesestrategier har blitt forsøkt.

Syntesen av *gem*-dijodid **5**, sidekjede til mucosin, har blitt fullført. Det var problematisk å få gode utbytter i det første syntesetrinnet, noe det ble brukt mye tid på å forbedre. Det beste utbyttet var på 54% og dette ble vurdert som godt nok til å gå videre.

Syntesen av sidekjeden til dictyosphaerin var mer problematisk. To mulige synteseveier ble undersøkt. Den ene ledet frem til en Grignardreaksjon mellom ortoester **14** og aldehyd **4**. Syntesen var uproblematisk frem til ortoester **14**, men den påfølgende Grignardreaksjonen fungerte ikke. Reaksjonen har blitt gjennomført med ulike løsemidler og det har blitt forsøkt å bruke ultralyd og refluksering. I tillegg ble ortoester **14** omgjort til jodid **29** da jod er en bedre utgående gruppe enn brom. Dette endret ikke resultatet, spektroskopiske data viste at det var en blanding av ortoester og aldehyd i produktet. I et siste forsøk ble det forsøkt å danne et organometallisk litiumderivat som skulle adderes til aldehydet og gi forbindelse **57**. Denne reaksjonen ga heller ikke ønsket produkt. Reaksjonen har tidligere blitt gjort av Ziegler *et al.*⁴⁴ på tilsvarende forbindelser, men de rapporterer lave utbytter (21%).

Syntesestrategi 2 virker mer lovende. På samme måte som for ortoester **14** var det uproblematisk å lage ortoester **17**, med gode utbytter. Ortoester **17** skulle reagere med epoksid **16** etter en S_N2 -reaksjon for å danne forbindelse **10**. Syntesen av epoksidet har ikke kommet så langt. Reduksjonen av ester **60** ga 56% utbytte, og den selektive monobenzyleringen på diol **26** til benzylacetal **25** ga på det beste 40% utbytte. Disse to trinnene ble derfor svært begrensende da syntesen totalt består av 9 reaksjoner.

For å fullføre syntesen av mucosin må det utvikles en bedre metode for det første trinnet i syntesen, dette vil gjøre det mulig å lage metoksyalkohol **7** i større mengder og derfor øke totalutbyttet. Takai-oleifineringen som er planlagt for å oppnå *E*-konfigurasjon på alkenet til sidekjeden på mucosin har ikke blitt gjennomført. For å fullføre syntesen av mucosin må aldehyd **4** syntetiseres. Deretter gjenstår det å gjennomføre en Takai-olefinering mellom aldehyd **4** og dijodid **5**.

For å fullføre syntesen av dictyosphaerin må epoksid **16** syntetiseres. Fokuset bør i første omgang være på å forbedre utbyttet i de første syntesetrinnene. Det foreligger litteraturprosedyre for de resterende reaksjonene i syntesen mot epoksid **16**, som ifølge Pochapsky *et al.*⁴⁰ gir gode utbytter.

For å få riktig stereokjemi på sidekjeden til dictyosphaerin må alken **10** bli laget via en S_N2 reaksjon mellom ortoester **17** og epoksid **16**. For å oppnå *E*-konfigurasjon på sidekjeden kan det benyttes palladiumkatalyserte koblingsreaksjoner, hvor Heck kobling virker lovende. Hansen *et al.*²⁷ rapporterte at ikke-aktiverte vinyltosylater kan reagere med elektronfattige alken og gi gode utbytter. Ved en slik reaksjon skal det dannes en ny C-C binding og et alken med *E*-konfigurasjonen. Derfor må syntesen av tosylat **12** fullføres. Reaksjonsskjema 1.7 viser syntesen av tosylat **12**, det har blitt rapport gode utbytter ved bruk av denne fremgangsmåten på forbindelser med tilsvarende funksjonalitet.²⁵ I tillegg kan det bli gjort flere forsøk på å lage organolitsiumforbindelsen fra ortoester **17** siden det finnes litteratur som underbygger at denne reaksjonen skal gå.⁴⁴

4 Konklusjon

Syntesene i dette prosjektet har ført frem til ett av tre målmolekyler. Dijodidet som skal danne sidekjeden til mucosin har blitt syntetisert. Molekylet er tidligere ikke rapportert i litteraturen.

Syntesene av sidekjedene til dictyosphaerin har kommet langt, men det ble for kort tid til å fullføre disse. Syntesestrategi 1 har ikke fungert. Det var ikke mulig å lage det organometalliske reagenset fra ortoester **14** som skulle reagere med aldehyd **4**, slik det var planlagt. Arbeidet med denne strategien var likevel ikke bortkastet, det ledet frem til en annen syntesestrategi som tar utgangspunkt i tilsvarende forbindelse. Syntesestrategi 2 gir bedre kontroll på stereokjemien og virker svært lovende. Det har dessverre ikke vært nok tid til å syntetisere epoksid **16** som skal reagere med ortoester **17** og det er derfor uvisst om denne strategien vil fungere.

5 Eksperimentelt

5.1 Generelt

Alle reaksjoner ble utført under N₂-atmosfære. Løsemiddel som ble benyttet i syntesene var av teknisk kvalitet. I reaksjoner der tørre løsemidler var nødvendig, ble flasker med septum benyttet.

Til rensing ble Silica gel 60 (0.040-0.063 med mer) fra Merck benyttet til kolonnekromatografi.

Tynnsjiktskromatografi ble utført på silicaplater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄. En blanding av heksan og etylacetat ble brukt som mobilfase. Kaliumpermanganat eller UV lys ble benyttet til fremkalling og deteksjon.

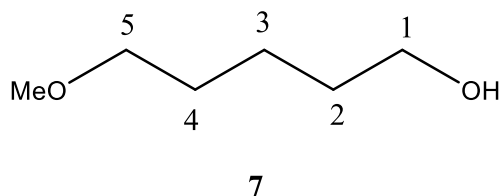
NMR-spektrene ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Spektrene er tatt opp ved 25°C, 400 MHz for ¹H NMR og 100 MHz for ¹³C NMR. Kloroform, CDCl₃ ble brukt som løsemiddel for alle prøver bortsett fra en (forbindelse **27**) hvor CD₃OD ble benyttet.

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

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

5.2 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)

5.2.1 Syntese av 5-metoksyntan-1-ol (7)



Fremgangsmåte

Metallisk natrium (2.4 g, 0.1 mol) ble løst i 52 mL 1,5-pentandiol. Dette stod ved kraftig røring ved 80°C til all natrium var fullstendig reagert. Deretter ble metyljodid (10 mL, 0.07 mol) tilsatt dråpevis til løsningen og dette stod ved røring i 4t ved 80°C. Forbindelsen ble deretter destillert med Claisen destillasjonsoppsats. Dette ga et utbytte på 54%.

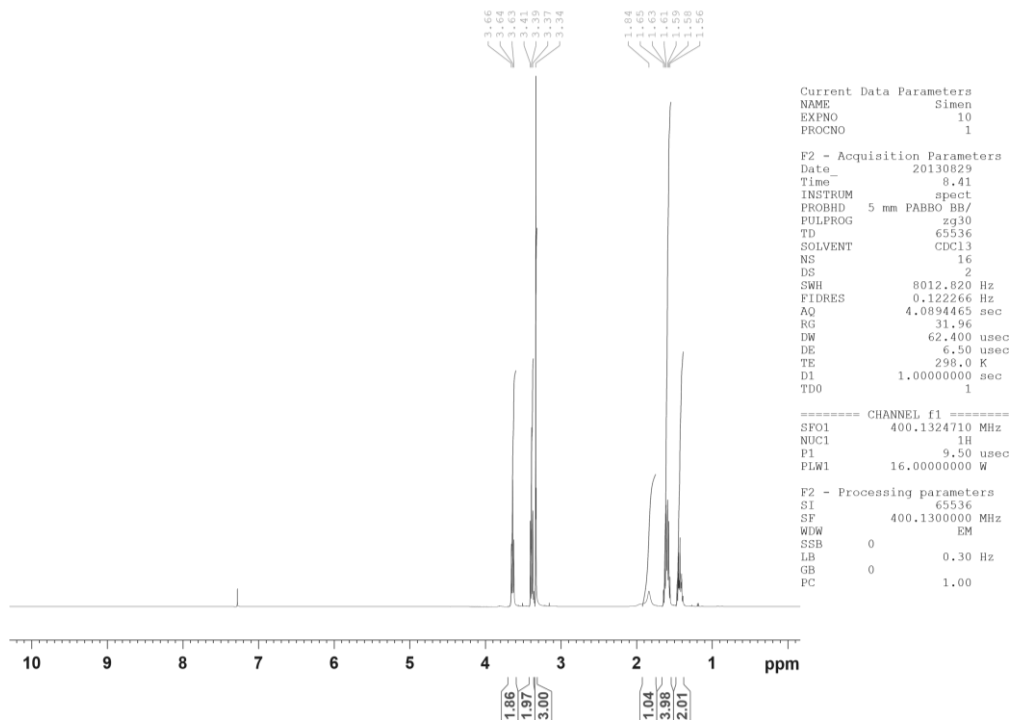
Data

K.p: 80°C/11 torr.

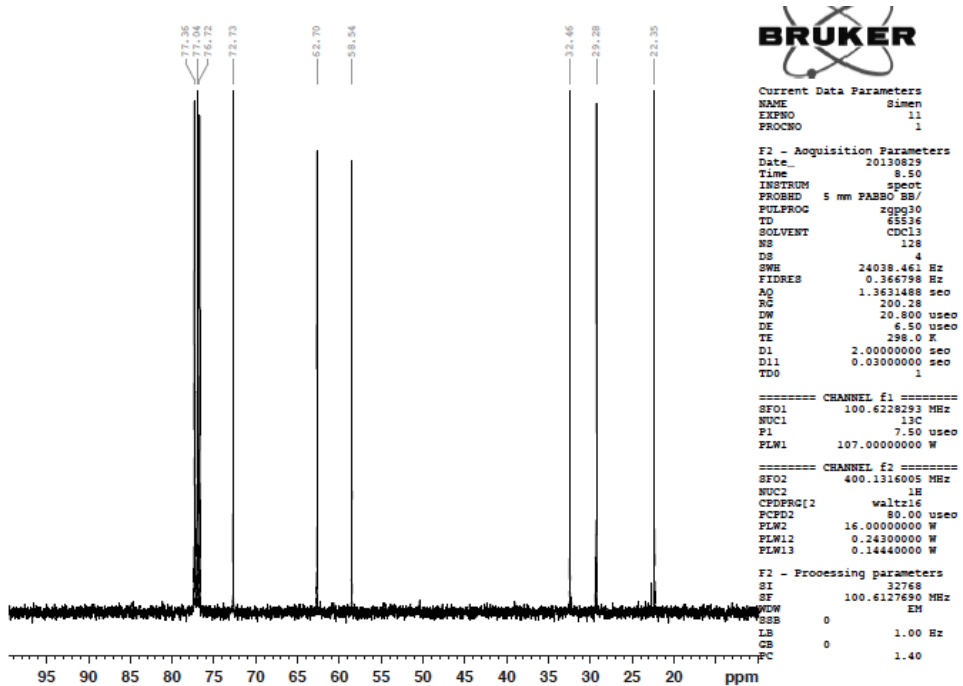
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ1.40-1.45 (dt, 2H, H₃), 1.58-1.62 (dt, 4H, *J* = 8 Hz, H₄, H₂), 1.8 (bs, 1H, OH), 3.34 (s, 3H, H₆), 3.40 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₅), 3.65 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ72.7 (C₅), 62.7 (C₁), 58.5 (C₆), 32.5 (C₂), 29.3 (C₄), 22.35 (C₃)

IR: 3372 (-OH), 2933 (-CH₂), 2862 (-CH₂) cm⁻¹



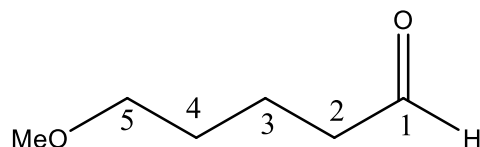
Spektrum 5.1: ^1H NMR spektrum av forbindelse 7.



Spektrum 5.2: ^{13}C NMR av forbindelse 7.

5.2.2 Syntese av 5-metoksyntanal (6)

Reaksjonen som ble gjort fulgte prosedyren fra Stetter og Leinen.⁴²



Fremgangsmåte

PCC (9.0 g, 41.7 mmol) og NaOAc (0.81 g, 9.87 mmol) ble løst i tørr DCM (60 mL). Metoksyalkoholen (4.45 g, 0.037 mol) ble løst i tørr DCM (40 mL) og tilsatt dråpevis til blandingen. Dette stod på røring ved romtemperatur i 2.5t.

Løsningen ble deretter filtrert og dampet inn på rotavapor før den ble destillert ved bruk av en Claisen destillasjonsoppsats. Dette ga 3.0 gram (70%) klar olje.

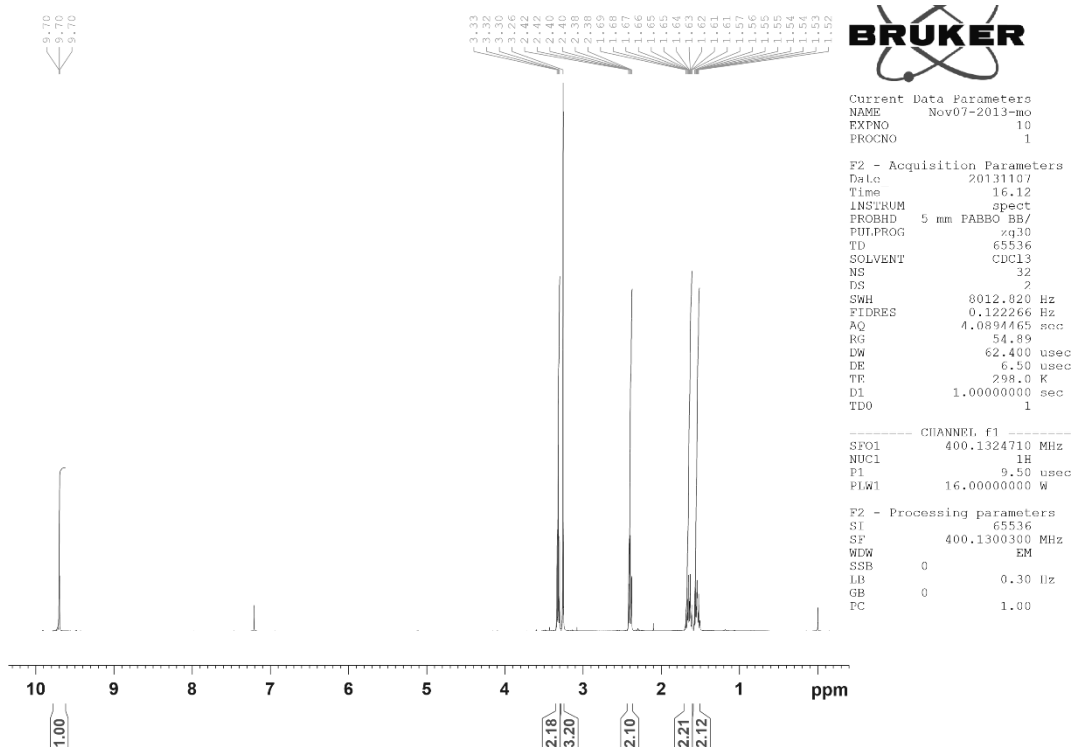
Data:

K.p: 50°C/9 torr.

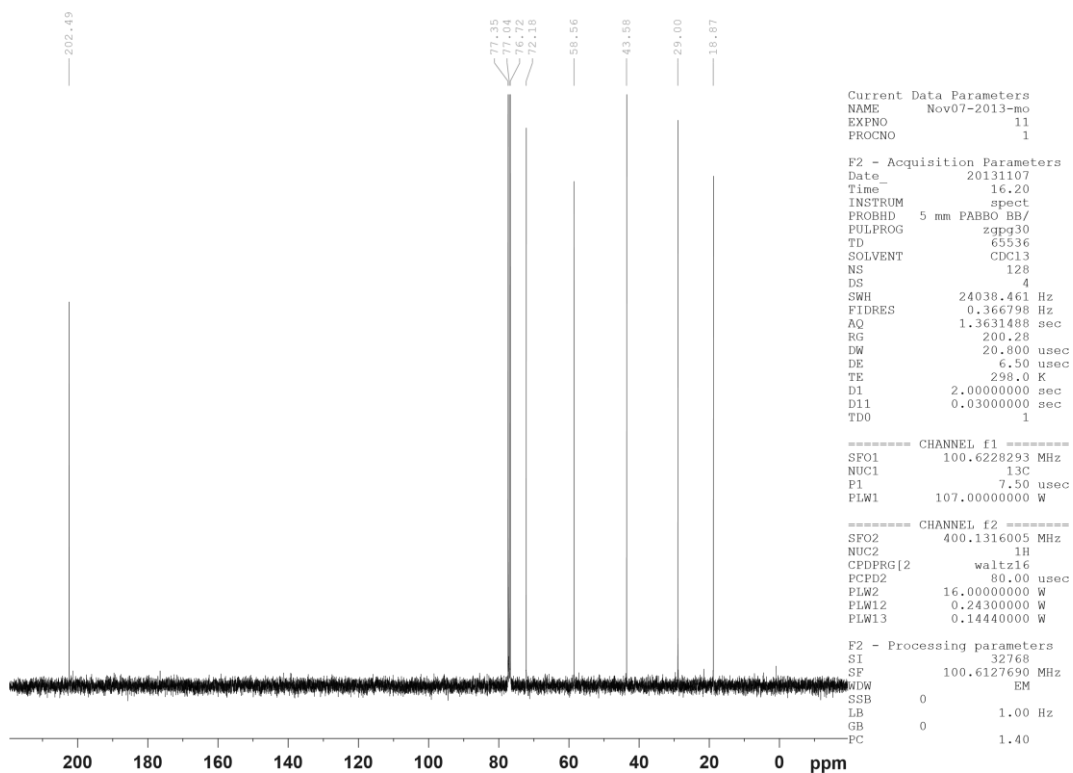
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ9.7 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, H₁), 3.35 (t, 2H, H₅), 3.3 (s, 3H, H₆), 2.3-2.4 (t, 2H, *J* = 1.7 Hz, H₂), 1.64 (m 2H, *J* = 8.4 Hz, H₄), 1.54 (m, 2H, *J* = 8.4 Hz, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ202.5 ppm (C₁), 72.2 ppm (C₅), 58.7 ppm (C₆), 43.6 ppm (C₂), 29.0 ppm (C₄), 18.9 ppm (C₃).

IR: 2926 (-CH₂), 2869 (-CH₂), 1723 (-CHO)



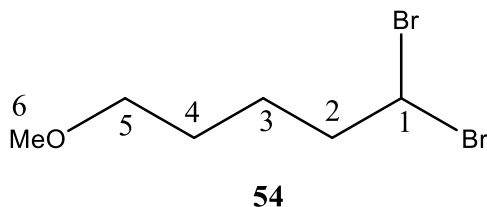
Spektrum 5.3: ^1H NMR av forbindelse 6.



Spektrum 5.4: ^{13}C NMR av forbindelse 6.

5.2.3 syntese av 1,1-dibrom-5-metoksyntan (54)

Halogeneringen ble gjort etter prosedyren beskrevet av Spaggiari *et al.*³⁹

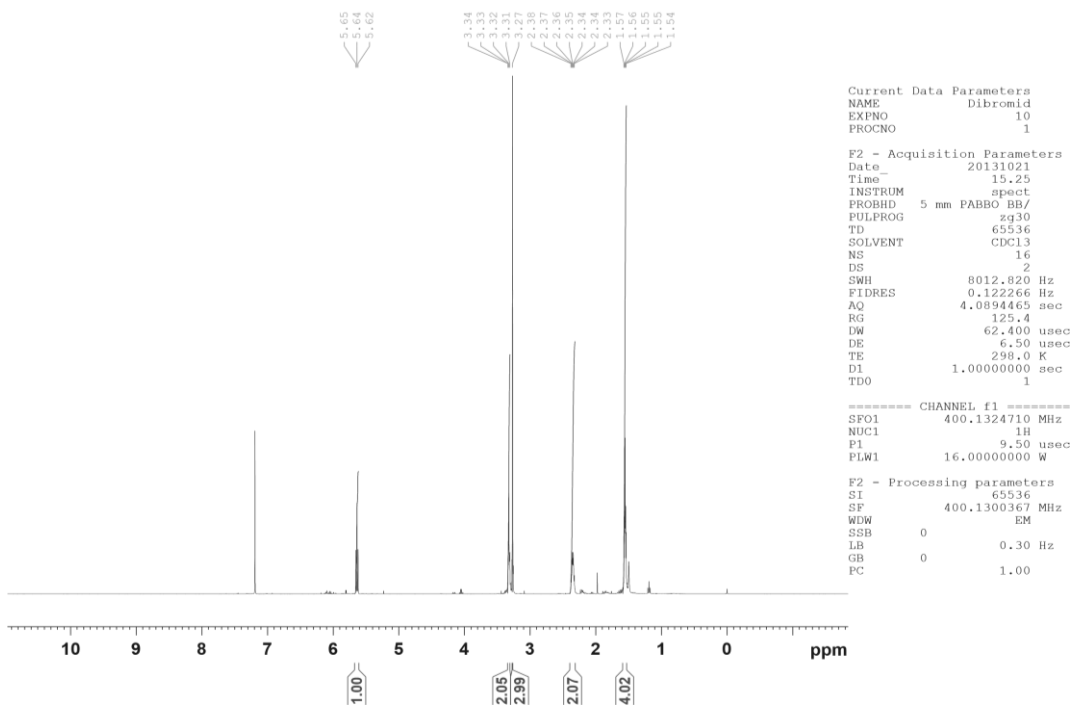


Fremgangsmåte:

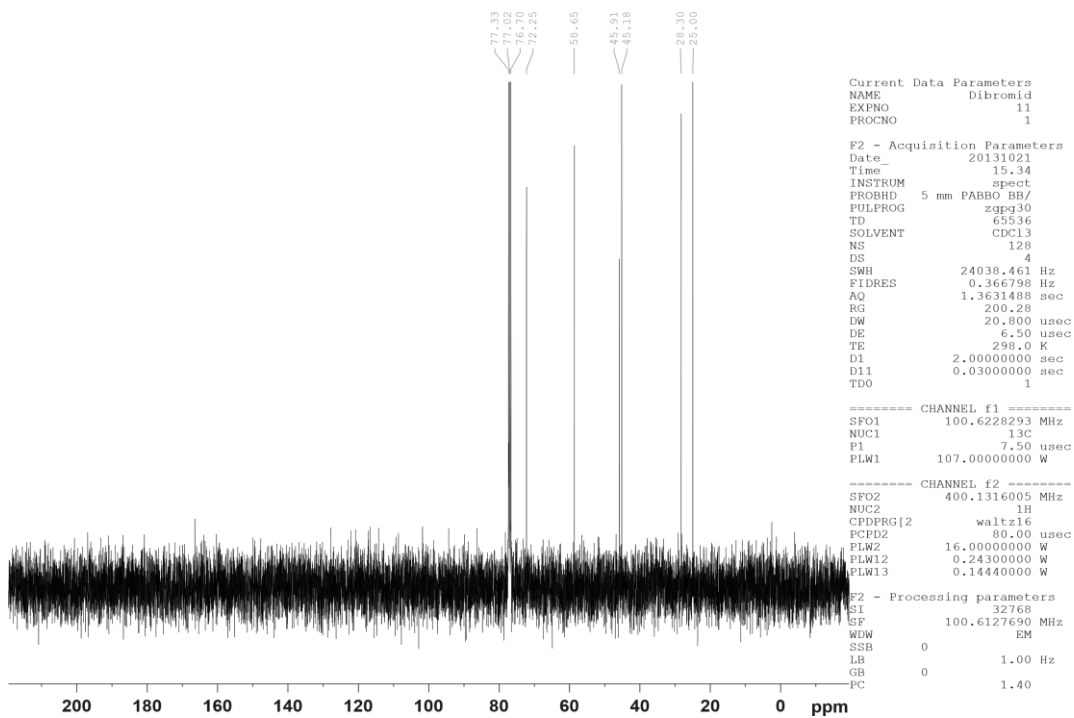
P(OPh)₃ (2.91 mL, 9.38 mmol) ble løst i 40 mL tørr DCM. Dette ble kjølt ned til – 60°C i et kjølebad med tørris og kloroform. Deretter ble dibromid (0.53 mL, 10.32 mmol) og trietylamin (1.14 mL, 11.25 mmol) dryppet inn. Aldehydet (1.0 g, 8.6 mmol) ble løst i 10 mL tørr DCM og dryppet sakte til løsningen. Kjølebadet og rundkolben ble pakket inn og isolert med aluminiumsfolie. Dette fikk stå til gradvis oppvarming over natten (18t). Videre ble alt dampet inn på rotavapor og råproduktet renset med kolonnekromatografi med silicagel. Det ble foretatt en gradienteluering der følgende konsentrasjoner på elueringsmiddel ble benyttet: 0%, 5% og 10 % etylacetat i heksan. Dette ga et utbytte på 1.13 g (50%) av dibromid som en olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ5.6 (t, 1H, H₁), 3.33 (t, 2H, H₅), 3.30 (s, 3H, H₆), 2.35 (m, 2H, H₂), 1.54-1.57 (m, 4H, H₃, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ72.3 ppm (C₅), 58.7 (C₆), 45.9 (C₁), 45.2 (C₂), 28.3 (C₄), 25.0 (C₃).



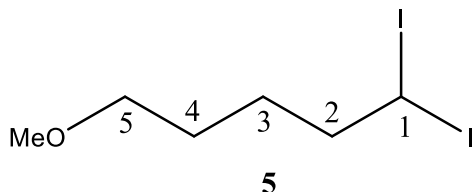
Spektrum 5.5: ^1H NMR av forbindelse 54.



Spektrum 5.6: ^{13}C NMR av forbindelse 54.

5.2.4 Syntese av 1,1-dijod-5-metoksyntan (5)

Halogeneringen ble gjort etter prosedyren beskrevet av Spaggiari *et al.*³⁹



Fremgangsmåte

I en trehalset rundkolbe ble jodid (5.24 g, 0.02 mol) løst i tørr DCM. Rundkolben ble pakket inn i aluminiumsfolie og kjølt ned til -60°C i et kjølebad med kloroform og tørris. Deretter ble $\text{P}(\text{OPh})_3$ (2.91 mL, 9.38 mmol) og trietylamin (1.14 mL, 11.25 mmol) dryppet inn. Aldehydet (1.0 g, 8.6 mmol) ble løst i DCM og dryppet til løsningen. Kjølebadet ble pakket inn og isolert med aluminiumsfolie. Dette fikk stå på røring over natten og gradvis varme seg opp til romtemperatur (ca. 18t).

Løsningen ble dampet inn og råproduktet renses med kolonnekromatografi med Silica gel. Trifenylfosfitt ble separert fra produktet ved eluering med 10% etylacetat i heksan (v/v). Ureagert dimetoksyforbindelse (fra tidligere trinn) ble deretter separert ved gradienteluering på 0%, 2% og 5% etylacetat i heksan. Dette ga et utbytte på 1.28 g (42%) dijodid som en olje.

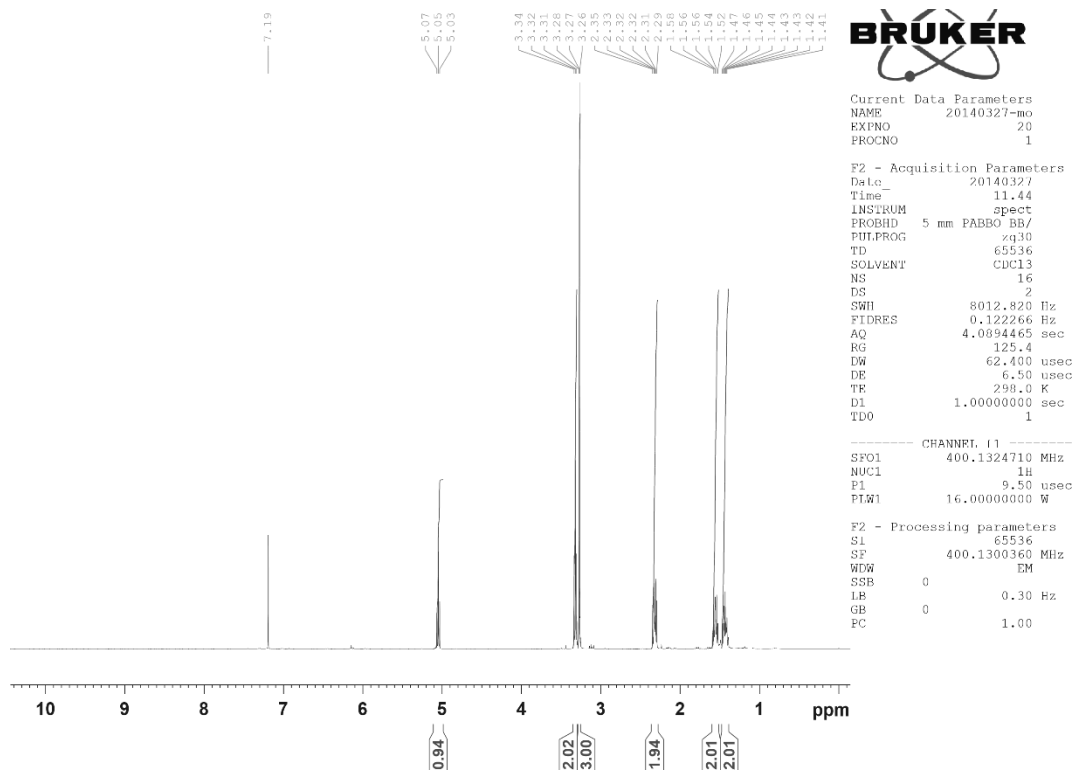
Dijodid **5** er ikke beskrevet i litteraturen tidligere.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.0 (t, 1H, H_1), 3.4 (t, 2H, H_5), 3.3 (s, 3H, H_6), 2.3 (q, 2H, H_2), 1.52-1.58 (m, 2H, H_4), 1.41-1.47 (m, 2H, H_3).

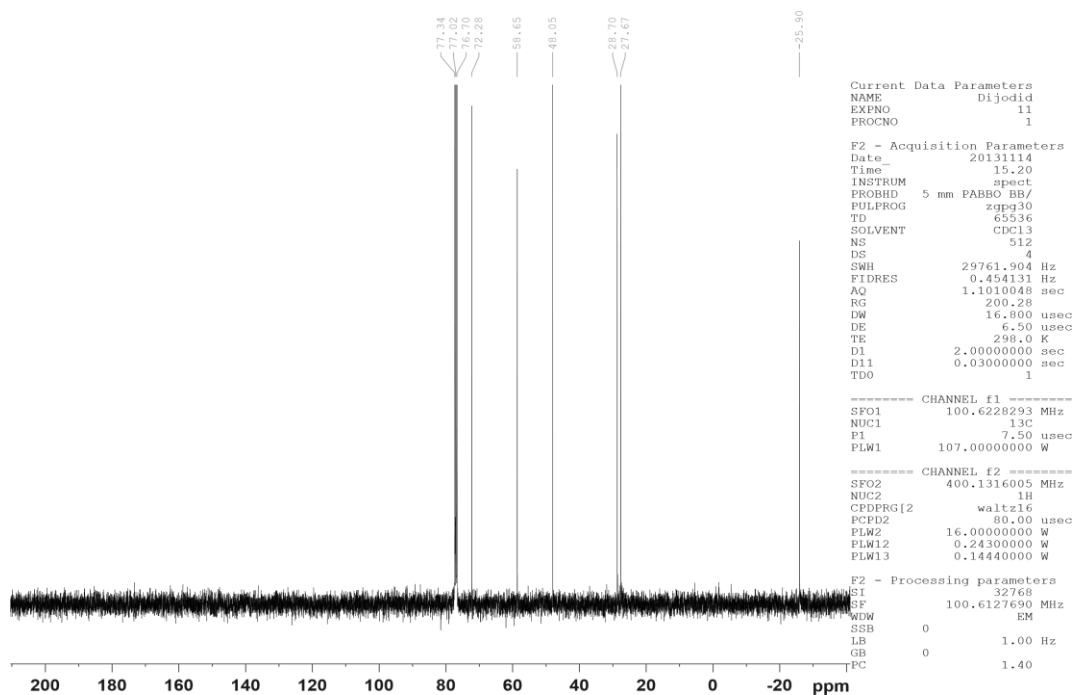
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 72.3 (C_5), 58.7 (C_6), 48.1 (C_2), 28.7 (C_4), 27.7 (C_3), -25.9 (C_1).

IR: 2930 ($-\text{CH}_2$), 2861 ($-\text{CH}_2$) cm^{-1} .

MS: 353.9, 227, 195, 266.9.



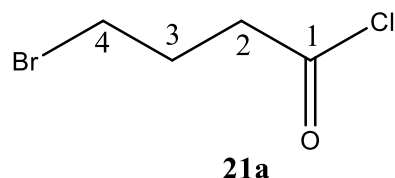
Spektrum 5.7: ^1H NMR av forbindelse 5.



Spektrum 5.8: ^{13}C NMR av forbindelse 5.

5.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioksa bicyklo[2.2.2]oktan (17)

5.3.1 Syntese av 4-bromobutanoyl klorid (21a)

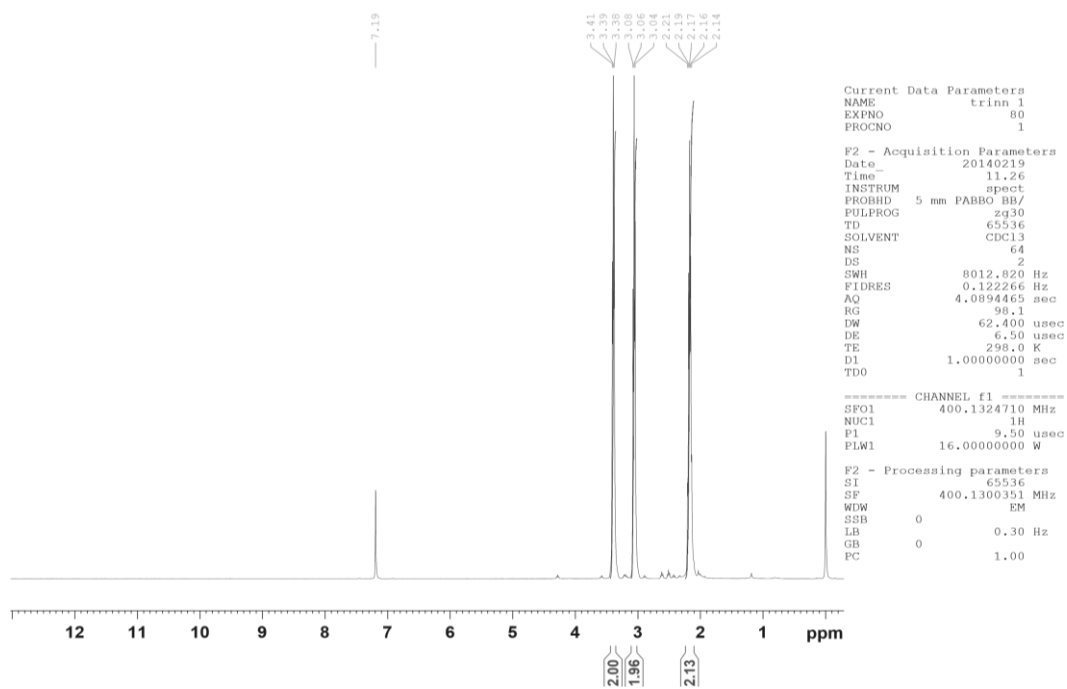


Fremgangsmåte:

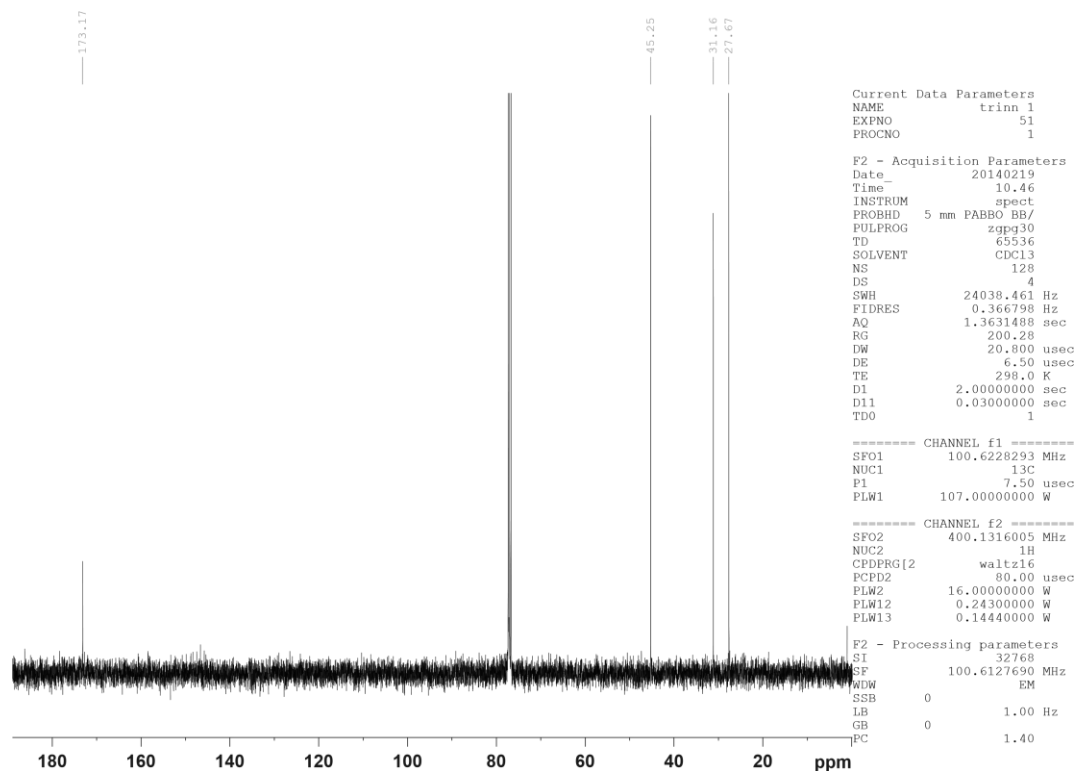
Brombutansyre (12.9 mmol, 2.15 g) ble løst i oksalylchlorid (32 mmol, 2.82 mL). Dette stod på røring ved romtemperatur over natten (18t). Reaksjonsblandingen ble dampet inn på rotavapor. Dette ga 2.3 gram (96%) gulaktig olje. Det var ikke nødvendig med videre opparbeiding da dette ga et rent produkt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.4 (t, 2H, H₄), 3.0 (t, 2H, H₂), 2.1 (m, 2H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C₁), 45.2 (C₂), 31.2 (C₄), 27.7 (C₃).

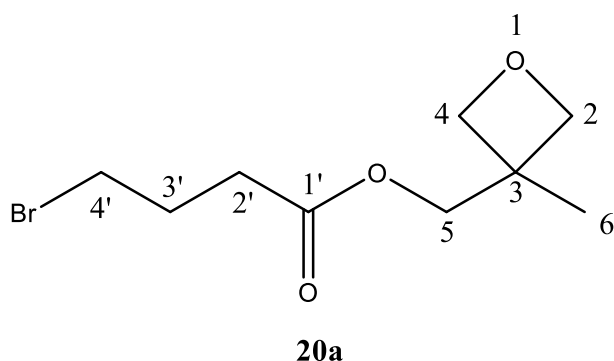


Spektrum 5.9: ^1H NMR spektrum av forbindelse **21a**.



Spektrum 5.10: ^{13}C NMR spektrum av forbindelse **21a**.

5.3.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 4-brombutanoat (20a)



Fremgangsmåte:

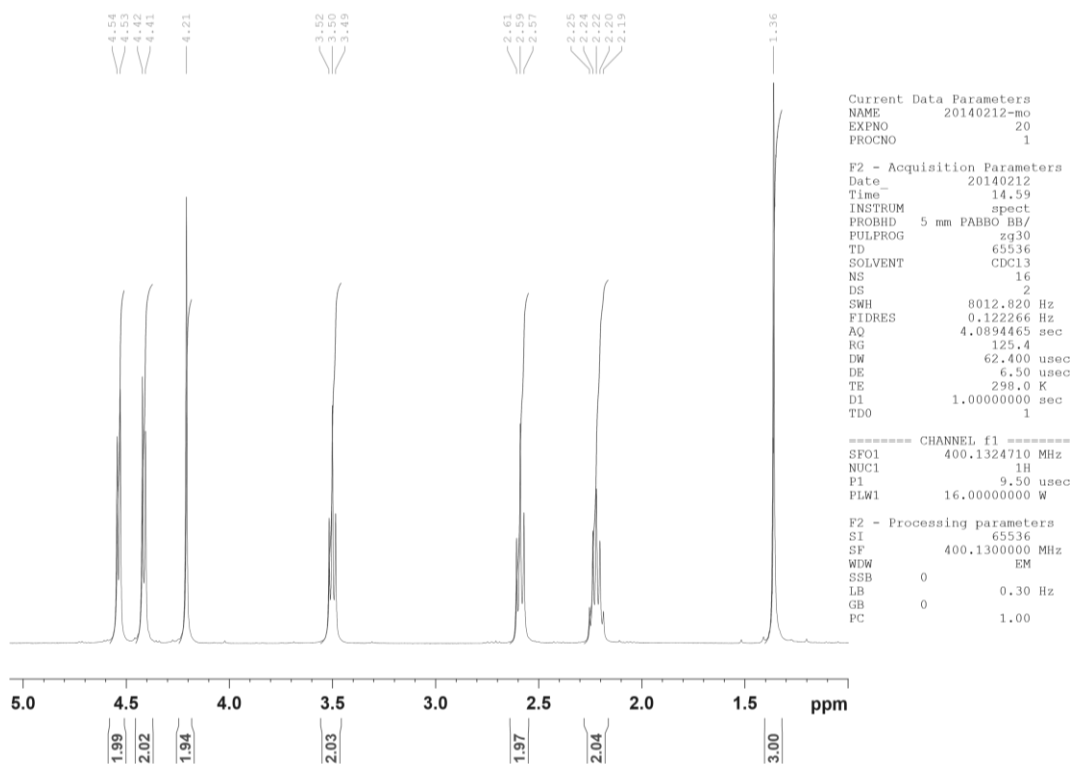
Metode 1: Ester **20a** ble laget etter metoden beskrevet av Jung *et al.*⁴³ Til en blanding av 4-brombutansyre (4.41 g, 26.40 mmol) i 80 mL DCM under nitrogenatmosfære og magnetrøring, ble oksetanmetanol (2.57 g, 29.20 mmol), DMAP (0.98 g, 8.02 mmol) og DCC (6.02 g, 29.18 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i en time og deretter fortynnet med 70 mL etylacetat. Blandingen ble filtrert gjennom Celite og dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensed med kolonnekromatografi med elueringsmiddelet 20% (v/v) etylacetat i heksan. Dette ga 2.69 g (42%) utbytte som en gulaktig olje.

Metode 2: Ester **20a** ble laget etter metoden til Pochapsky *et al.*⁴⁰ Tørr pyridin ble tilsatt 3-metyloksetan i DCM. Løsningen ble kjølt ned til 0°C. Syrehalidet **21a** ble løst i DCM og dryppet til reaksjonsblandingen med en sprøyte. Dette stod på røring ved 0°C i en time. Deretter ble det tilsatt 40 mL DCM og reaksjonsblandingen ble vasket med tre porsjoner vann, tørket (Na₂SO₄), filtrert og dampet inn. Dette ga 2.9 g (89%) utbytte som en gul olje.

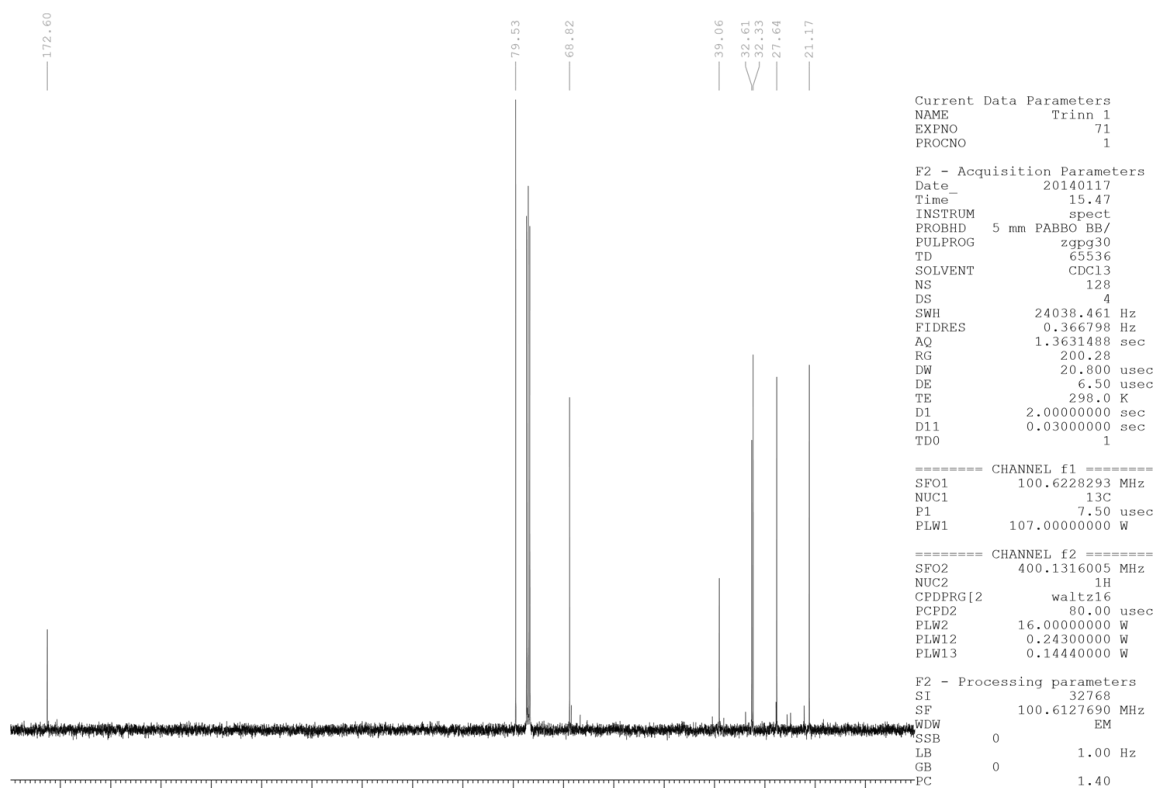
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.5 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₂, H₄), 4.4 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₂, H₄), 4.2 (s, 2H, H₅), 3.5 (t, 2H, H_{4'}), 2.6 (t, 2H, H_{2'}), 2.2 (m, 2H, H_{3'}), 1.36 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4 (C_{1'}), 79.5 (C₂, C₄), 68.8 (C₅), 39.1 (C₃), 32.6 (C_{4'}), 32.3 (C_{2'}), 27.6 (C_{3'}), 21.2 (C₆).

IR: 2962 (-CH₂), 2879 (-CH₂), 1732 (C=O) cm⁻¹



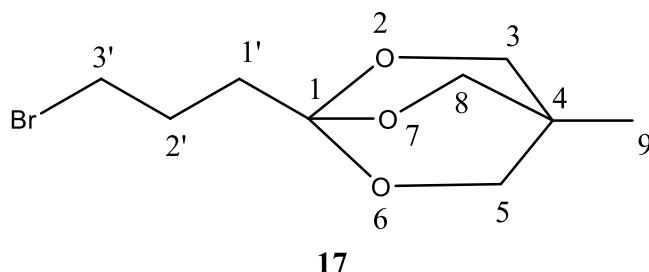
Spektrum 5.11: ^1H NMR spektrum av forbindelse **20a**.



Spektrum 5.12: ^{13}C NMR spektrum av forbindelse **20a**.

5.3.3 Syntese av 1-(3-bromopropyl)-4-metyl-2,6,7-trioxabisyklo[2.2.2]oktan (17)

Syntesen ble gjennomført etter litteraturprosedyre.⁴⁰



Fremgangsmåte:

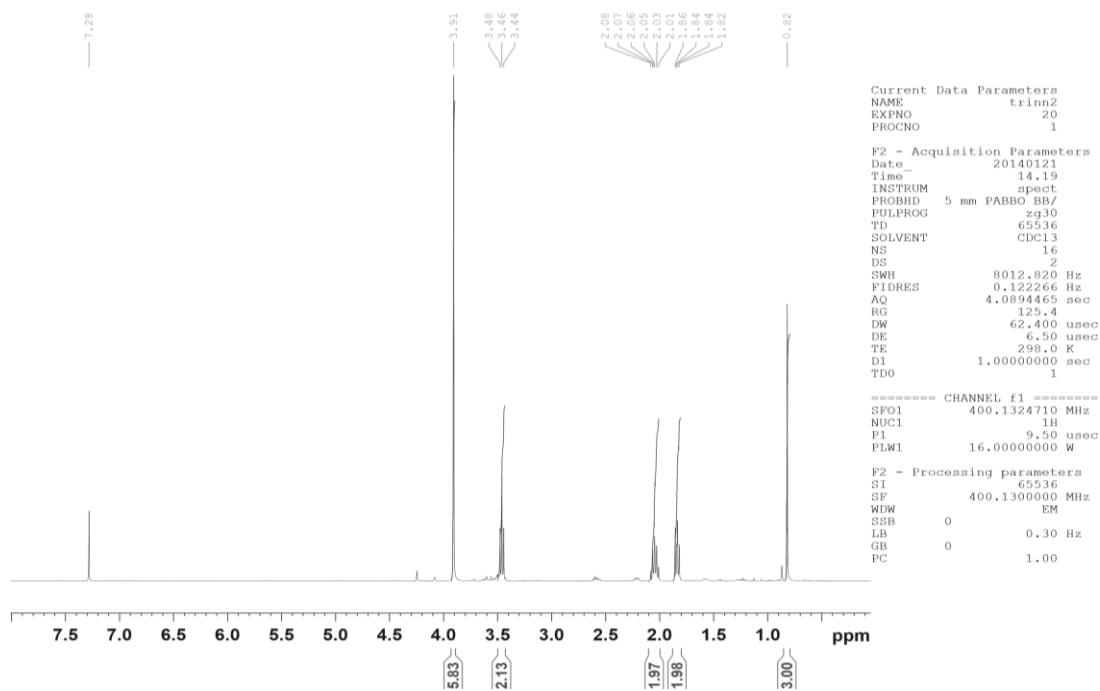
Ester **20a** (2.44 g, 10 mmol) ble løst i tørr DCM under nitrogenatmosfære.

Reaksjonsblandingen ble kjølt ned til 0°C og 3.2 mL (2.86 mmol) Borontrifluorid eterat ble tilsatt dråpevis med sprøyte. Reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur og stod på røring ved denne temperaturen i 1.5 t. Etter dette ble reaksjonsblandingen avsluttet ved tilsetning av trietylamin (0.4 mL, 2.86 mmol) og løst med 50 mL dietyleter. Blandingen ble filtrert for å fjerne amin-BF₃-komplekset, tørket (Na₂SO₄) og dampet inn. Dette ga en hvit voks. Forbindelsen ble opparbeidet på kolonne med silicagel. Kolonnen ble laget på vanlig måte for deretter å bli flushet med 10% (v/v) dietylamin i heksan (100 mL). Dette fordi tribisyklo-oktanringen er svært sensitiv for surt miljø. Voksen ble løst i metanol og applisert på kolonnen. Elueringskonsentrasjonen var 20% dietyleter i heksan (v/v). Dette ga 1.52 g (60%) utbytte som en hvit voks.

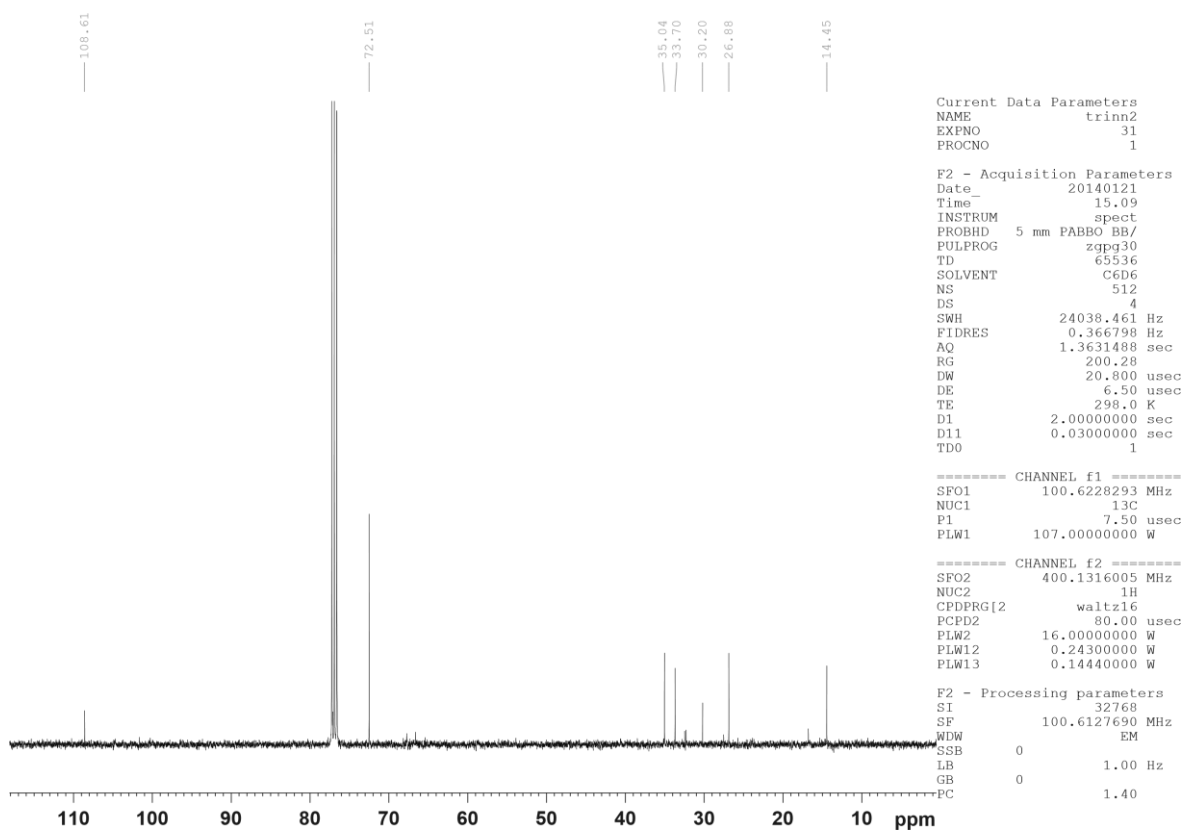
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.9 (s, 6H, H₃, H₅, H₈), 3.4 (t, 2H, H_{3'}), 2.0 (m, 2H, H_{2'}), 1.8 (m, 2H, H_{1'}), 0.8 (s, 3H, H₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 108.7 (C₁), 72.6 (C₃, C₈, C₅), 35.1 (C_{1'}), 33.8 (C_{3'}), 30.3 (C₄), 27.0 (C_{2'}), 14.5 (C₉).

IR: 3456 (-C-O-CH₂), 2932 (-CH₂), 2876 (-CH₂), 1713 (-C-O-CH₂) cm⁻¹

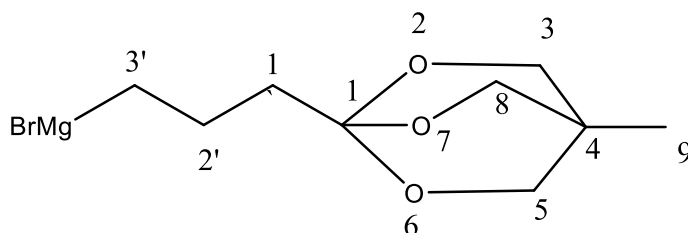


Spektrum 5.13: ^1H NMR av forbindelse 17.



Spektrum 5.14: ^{13}C NMR av forbindelse 17.

5.3.4 Syntese av (3-(4-metyl-2,6,7-trioksa-bisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)propyl)magnesium bromid (**61**)



61

Målmolekylet ble ikke observert.

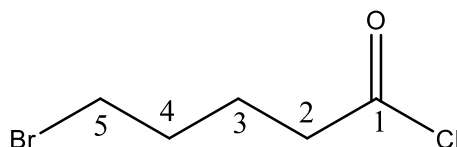
Fremgangsmåte:

Ortoester **17** (0.75 g, 2.9 mmol) ble løst i 50 mL tørr eter og halvparten overført via dryppetrakt til en trehalset rundkolbe med magnesiumspon (0.0072 g, 2.9 mmol) og en krystall jodid. Resten ble tilsatt dråpevis. Dette stod på røring ved 40 °C i 2 t.

Som kontroll på at reaksjonen hadde gått ble det pentanal (0.30 mL, 2.9 mmol), løst i 20 mL tørr eter, tilsatt. Dette stod på røring ved romtemperatur i 2 timer. En mettet løsning av NH₄Cl (2.9 mmol, 0.34 mL) ble tilsatt for å avslutte reaksjonen. Løsningen ble filtrert, tørket (MgSO₄) og deretter dampet inn. ¹H NMR-spekteret og ¹³C NMR-spekteret bekreftet at oljen som var igjen etter inndamping var ortoester **17**.

5.4 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium bromid (56)

5.4.1 Syntese av 5-bromopentanoyl klorid (21b)



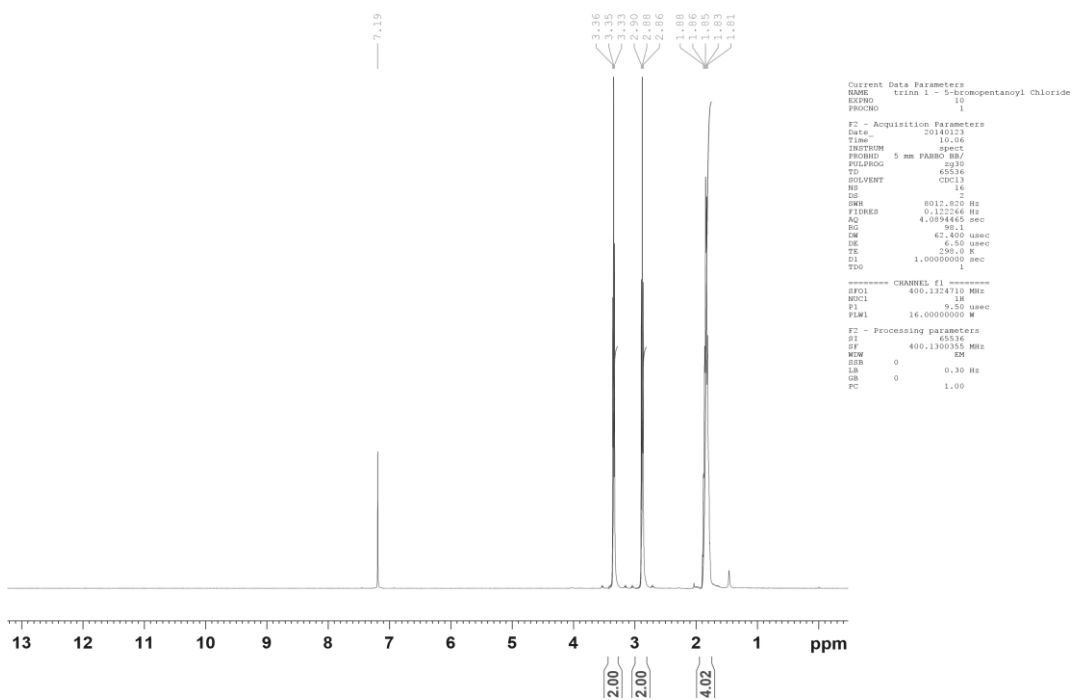
21b

Fremgangsmåte:

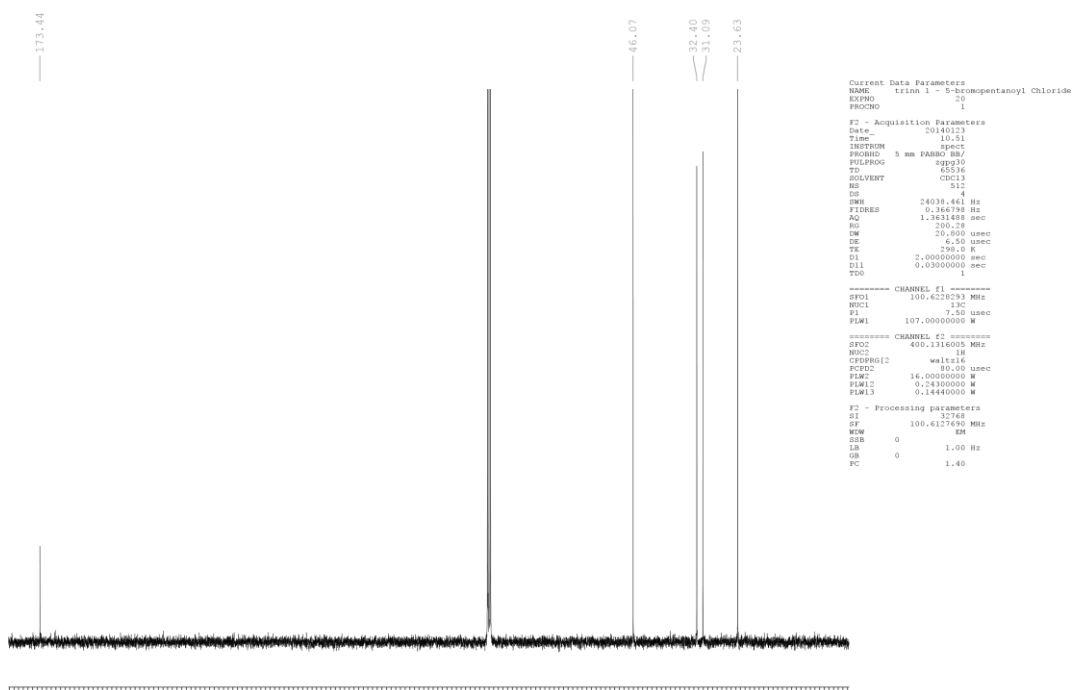
4-bromopentan syre (2.33 g, 12.9 mmol) ble løst i 2.82 mL (32.2 mmol) oksalylklorid. Dette stod på røring ved romtemperatur over natten (20 t). Reaksjonsblandingen ble deretter dampet inn på rotavapor. Det var ikke nødvendig med videre opparbeiding da dette ga 2.56 g (99%) ren 5-bromopentanoyl klorid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.3 (t, 2H, H₅), 2.8 (t, 2H, H₂), 1.8 (m, 4H, H₃, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C₁), 46.0 (C₂), 32.4 (C₅), 31.0 (C₄), 23.6 (C₃).



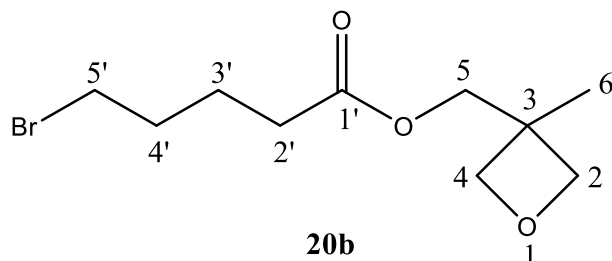
Spektrum 5.15: ^1H NMR av forbindelse **21b**.



Spektrum 5.16: ^{13}C NMR av forbindelse **21b**.

5.4.2 Syntese av (3-metyloksetan-3-yl)metyl 5-bromopentanoat (20b)

Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁰



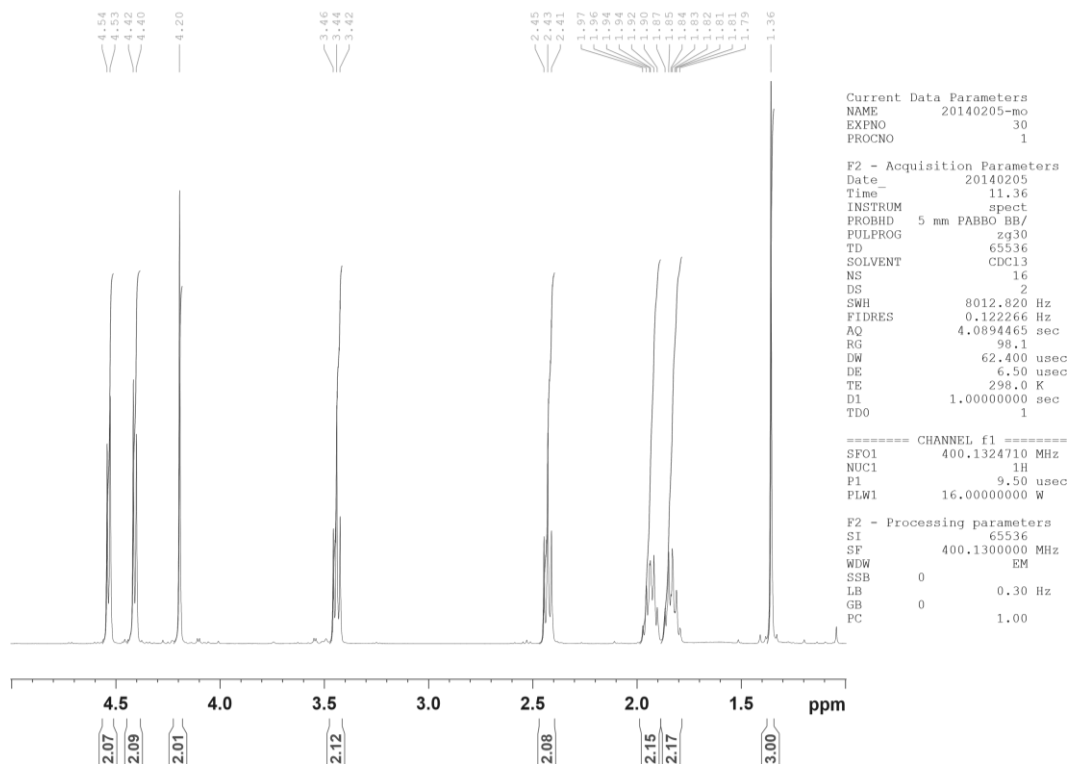
Fremgangsmåte:

Tørr pyridin (1.05 mL, 13 mmol) ble tilsatt 3-metyloksetan (1.3 mL, 13 mmol) i tørr DCM, løsningen ble kjølt ned til 0°C. Syreklorid **21b** ble løst i DCM og tilsatt sakte med sprøyte til reaksjonsblandingen. Dette stod på røring ved 0°C i en time. Blandingen hadde bunnfall som ble løst ved å tilsette ytterligere 40 mL DCM. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med tre porsjoner vann, organisk fase tørket (NaSO₄) og dampet inn på rotavapor. Dette ga 2.98 gram (88%) gul olje.

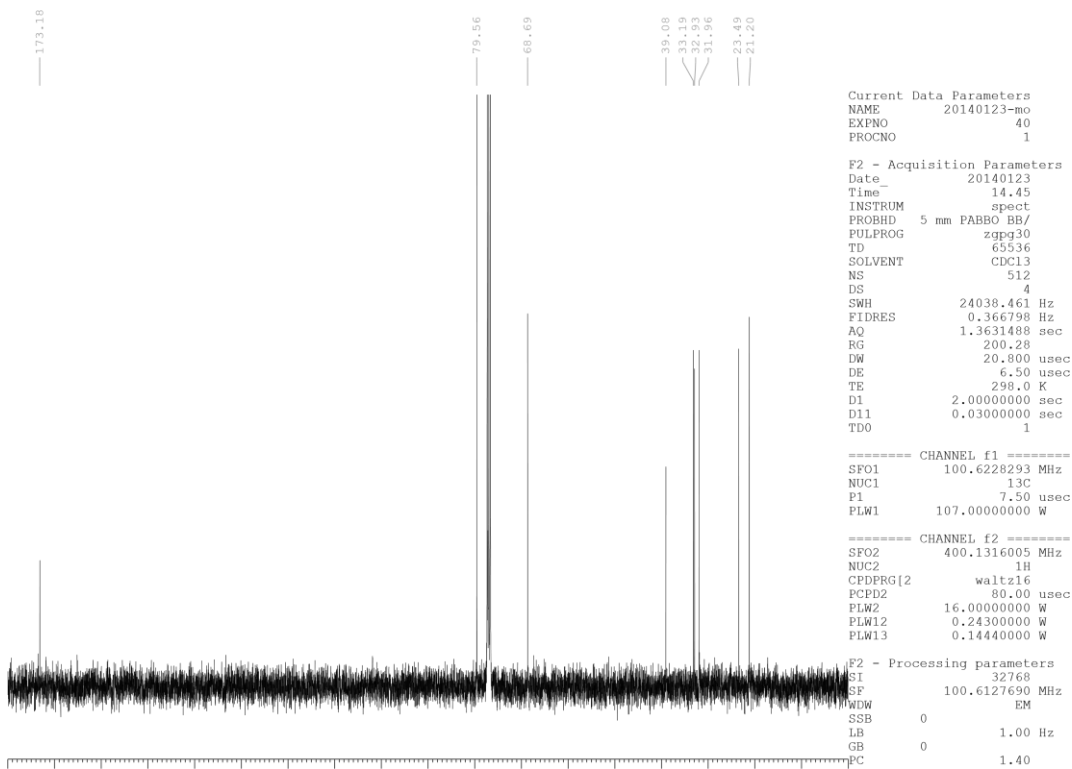
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.5 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₂, H₄), 4.4 (d, 2H, *J* = 5.9 Hz, H₂, H₄), 4.2 (s, 2H, H₅) 3.4 (t, 2H, H_{5'}) 2.4 (t, 2H, H_{2'}) 1.9 (m, 2H, H_{4'}) 1.8 (m, 2H, H_{3'}), 1.3 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C_{1'}), 79.5 (C₂, C₄), 68.7 (C₅), 39.1 (C_{5'}), 33.2 (C_{2'}) 32.9 (C₃), 31.9 (C₆), 23.5 (C_{4'}), 21.2 (C_{3'}).

IR: 2962 (-CH₂), 2870 (-CH₂), 1732 (-C=O) cm⁻¹.



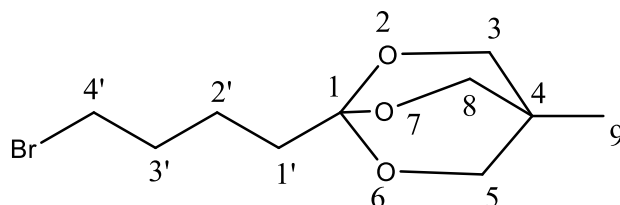
Spektrum 5.17: ^1H NMR av forbindelse **20b**.



Spektrum 5.18: ^{13}C NMR av forbindelse **20b**.

5.4.3 Syntese av 1-(4-brombutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksa-bisyklo[2.2.2]oktan (**14**)

Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁰



14

Fremgangsmåte:

Ester **20b** (2.98 g, 11 mmol) ble løst i DCM og kjølt ned til 0°C. Borontrifluorid eterat (3.11 mmol) ble dryppet til og reaksjonsblandingen ble varmet opp til romtemperatur.

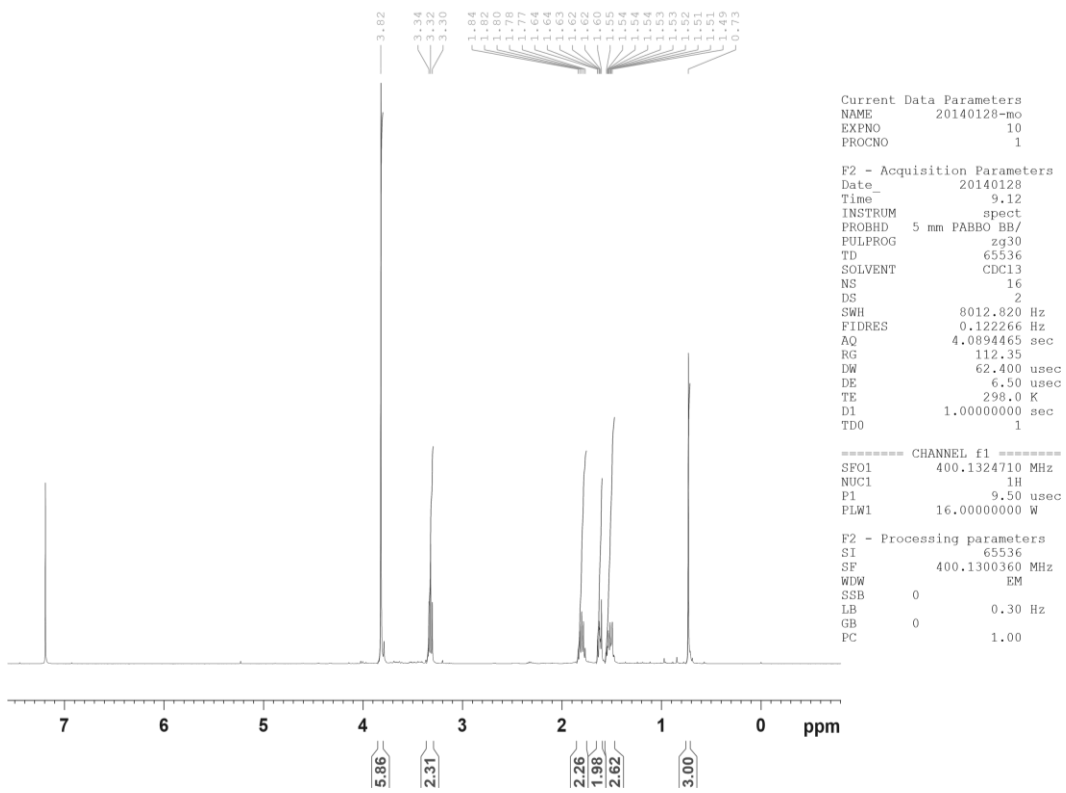
Reaksjonsblandingen stod deretter på røring i 1.5 t. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av trietylamin (3.11 mmol) og løst med 15 mL eter. Blandingen ble filtrert for å fjerne amin-BF₃-komplekset og tørket (Na₂SO₄) før den ble dampet inn. Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi på kolonne deaktivert med 10% (v/v) trietylamin i heksan.

Elueringskonsentrasjonen var 20% (v/v) eter i heksan. Dette ga 2.6 gram (88%) hvit voks.

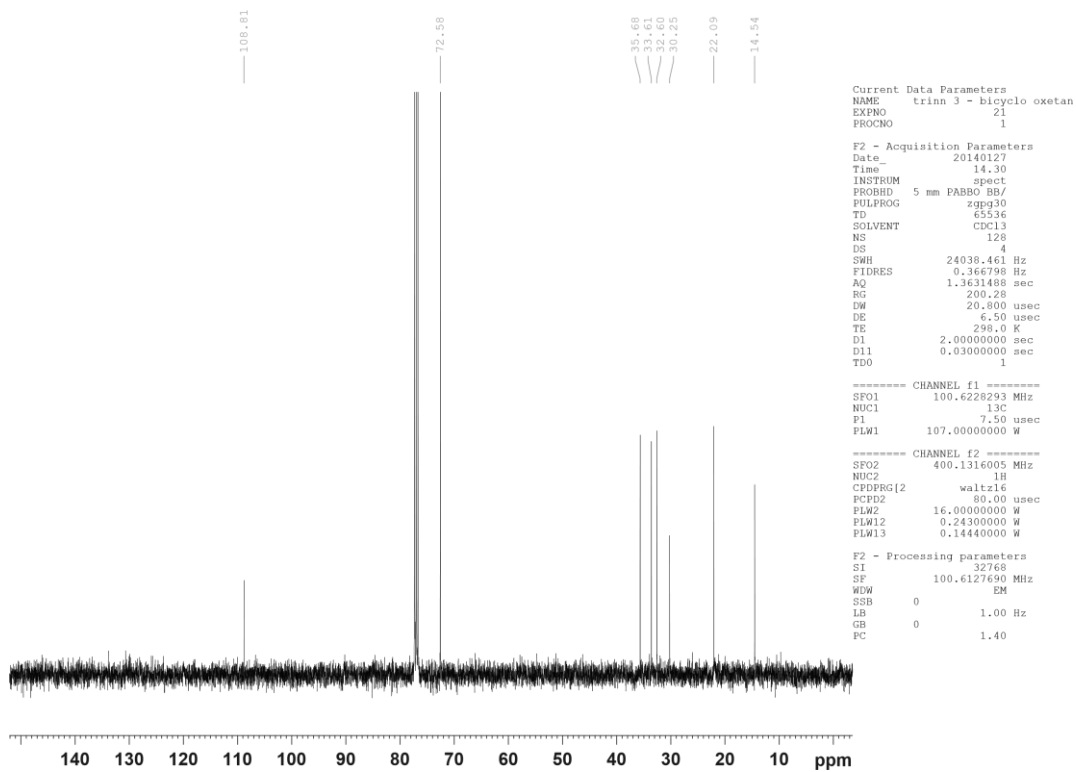
Totalutbyttet i denne syntesen av forbindelse **14** var 75%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.8 (s, 6H, H₃, H₅, H₈), 3.3 (t, 2H, H₄), 1.8 (m, 2H, H_{3'}), 1.6 (m, 2H, H_{1'}), 1.5 (m, 2H, H_{2'}), 0.7 (s, 3H, H₉)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 108.8 (C₁), 72.6 (C₃, C₅, C₈), 35.7 (C₄), 33.6 (C_{3'}), 32.6 (C_{1'}), 30.6 (C₄), 22.1 (C₉), 14.5 (C_{2'}).

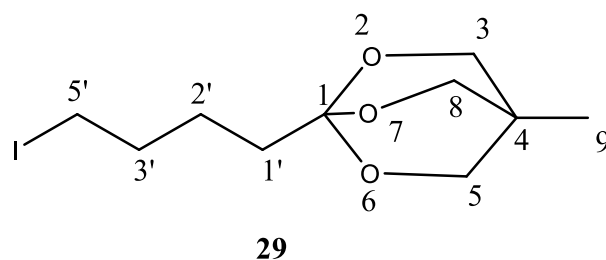


Spektrum 5.19: ^1H NMR av forbindelse 14.



Spektrum 5.20: ^{13}C NMR av forbindelse 14.

5.4.4 Syntese av 1-(4-jodbutyl)-4-metyl-2,6,7-trioksaabsisyklo[2.2.2]oktan (**29**)



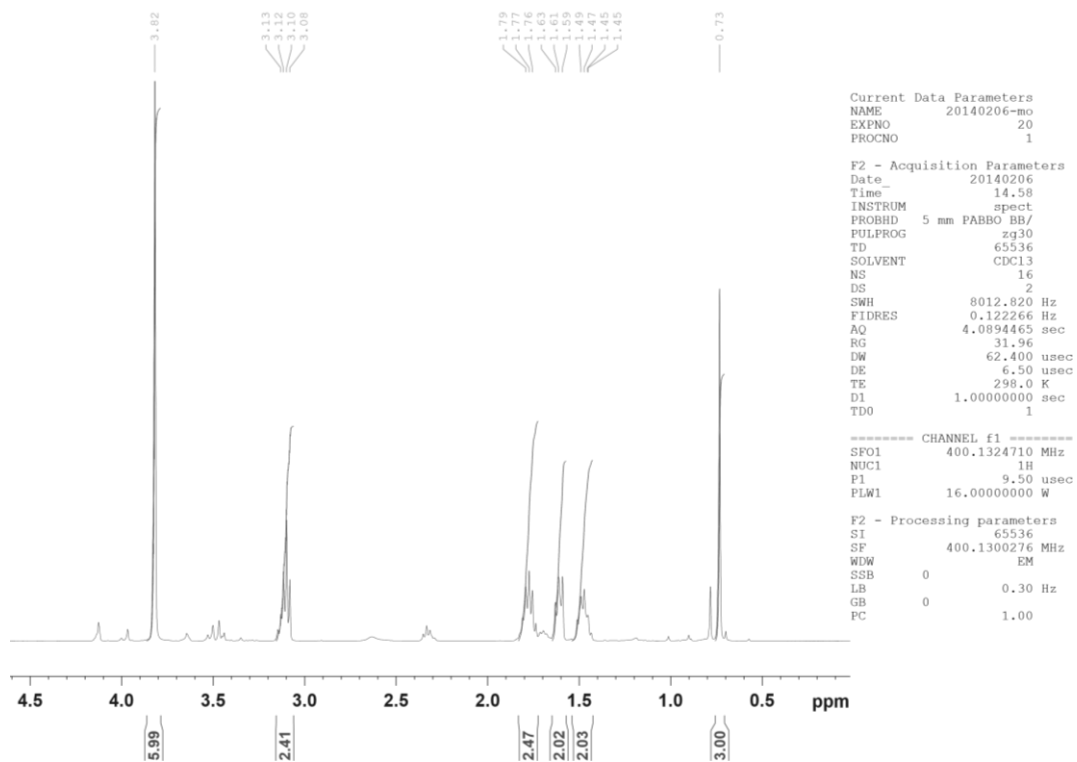
Fremgangsmåte:

Til en løsning av NaI (5.1 g, 34 mmol) i aceton ble ortoester **14** (1.8 g, 6.8 mmol) tilsatt. Dette stod på røring ved romtemperatur i en time og ble deretter refluxert i 45 minutter.

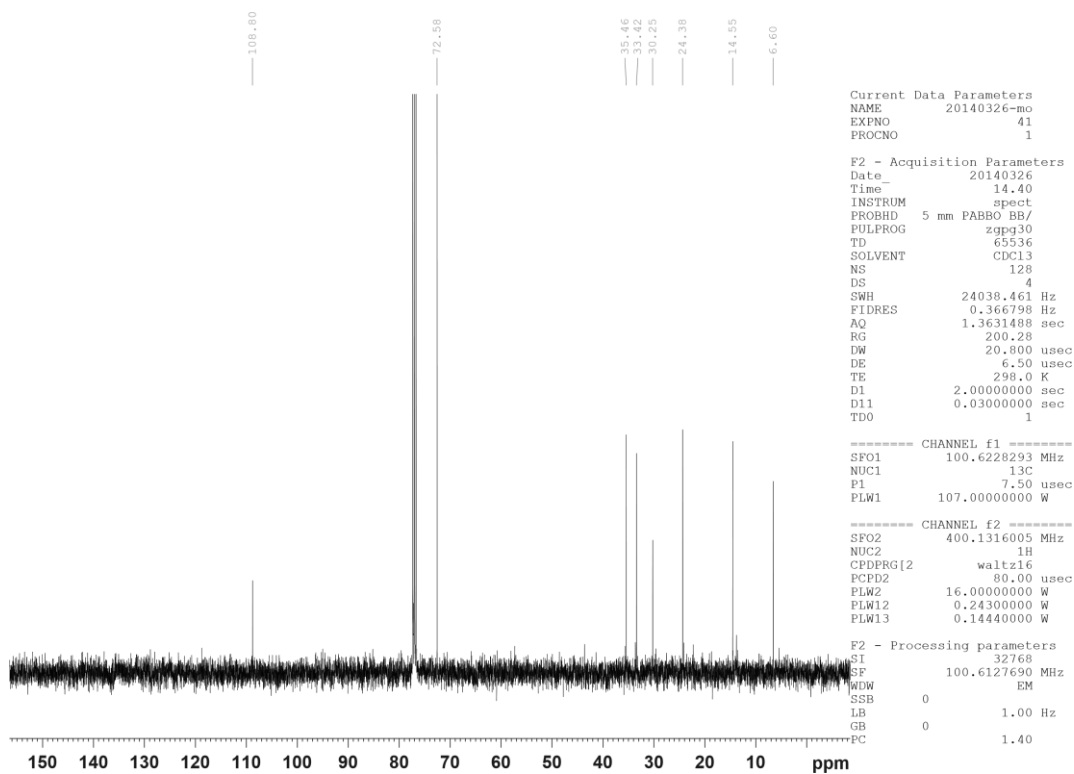
Reaksjonsblandingen ble filtrert og dampet inn. Dette ga et gulaktig fast stoff. Stoffet ble løst i heksan og vann før natriumsulfitt ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) ble tilsatt. Organisk fase ble separert og vasket med en mettet løsning NaCl. Deretter ble den organiske fasen tørket (MgSO_4) og dampet inn. Dette ga 2.18 gram av et hvitt stoff. Dette er mer enn det teoretiske utbyttet (2.11 g), forbindelsen ble ikke helt ren.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.8 (s, 6H, H_3 , H_5 , H_8), 3.1 (q, 2H, H_4), 1.7 (t, 2H, H_3'), 1.6 (t, 2H, H_1'), 1.4 (m, 2H, H_2'), 0.7 (s, 3H, H_9)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 108.7 (C_1), 75.5 (C_3 , C_5 , C_8), 35.4 (C_3'), 33.4 (C_1'), 30.2 (C_4) 24.3 (C_9), 14.5 (C_2'), 6.6 (C_1').

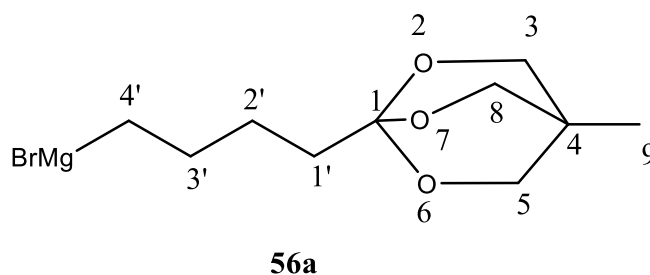


Spektrum 5.21: ^1H NMR av forbindelse **29**.



Spektrum 5.22: ^{13}C NMR av forbindelse **29**.

5.4.4 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium bromid (56a)



Fremgangsmåte:

Alt glassutstyr ble tørket i varmeskap før reaksjonen ble startet.

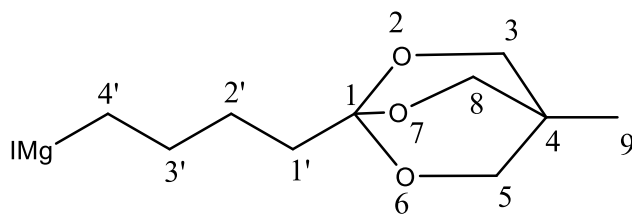
Metode 1: I en trehalset rundkolbe ble magnesiumspon (0.13 g, 5.7 mmol) varmet til 100°C og flushet med nitrogen i en time. Deretter ble dette avkjølt til romtemperatur og 10 mL tørr eter og en krystall jod tilsatt. Ortoester **14** (1.5 g, 5.7 mmol) ble løst i 40 mL eter og tilsatt dråpevis via en drypperakt. Dette stod på røring ved 40 °C.*

Metode 2: Ortoester **14** (1.1 g, 4.2 mmol) ble løst i tørr eter (45 mL) og overført til en dryppetrakt. Halvparten ble tilsatt reaksjonskolben som inneholdt magnesiumspon (0.12 g, 5.0 mmol) og en krystall jodid. Deretter ble ultralyd satt på og resten av ortoester **14** tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen stod med ultralyd i en time.*

*Avsnittet som følger beskriver felles fremgangsmåte for å påvise reaksjon.

Pentanal (0.45 g, 5.2 mmol) ble dryppet til reaksjonsblandingen *in situ*. Reaksjonen ble kontrollert med TLC med mobilfase 20% (v/v) etylacetat i heksan. Deretter ble en mettet løsning NH₄Cl (0.69 mL/0.55 mL, 5.2 mmol/4.23 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble filtrert, tørket (MgSO₄) og dampet inn på rotavapor. Dette ga en oljeaktig forbindelse. ¹H NMR-spekteret og ¹³C NMR-spekteret viser at det fremdeles er ortoester **14** i produktet. Målmolekylet ble ikke observert.

5.4.5 Syntese av (4-(4-metyl-2,6,7-trioksabisyklo[2.2.2]oktan-1-yl)butyl)magnesium jodid (56b)



56b

Fremgangsmåte:

Alt glassutstyr ble tørket i varmeskap før reaksjonen ble startet.

Metode 1: Magnesiumspon (0.072 g, 2.95 mmol) ble varmet ved 100 °C og kraftig omrøring med magnet i en time. Deretter ble 10 mL eter (nyåpnet flaske), og en krystall jod tilsatt. Jodid **29** ble løst i eter (30 mL) og halvparten tilsatt reaksjonskolben via en dryppetrakt. Det så ut som magnesiumen ble dekket med en svart olje og det ble forsøkt å knuse magnesium med en glass-stav. Resten av jodid **29** ble tilsatt dråpevis og reaksjonsblandingen ble rørt ved 40 °C i tre timer*.

Metode 2: Jodid **29** (0.6 g, 1.9) ble løst i tørr eter (40 mL) og overført til en dryppetrakt. Halvparten ble tilsatt reaksjonskolben som inneholdt magnesiumspon (0.2 g, 8.2 mmol) og en krystall jodid. Deretter ble ultralyd satt på og resten av jodid **29** tilsatt dråpevis. Reaksjonsblandingen stod med ultralyd i en time*.

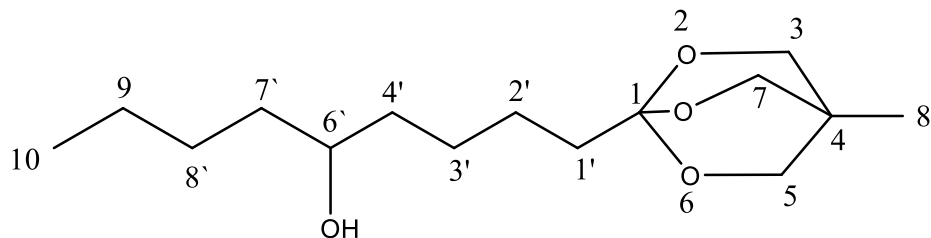
*Avsnittet som følger beskriver felles fremgangsmåte for å påvise reaksjon.

For å kontrollere om reaksjonen hadde gått ble pentanal (0.2 g, 2.95 mmol) tilsatt reaksjonsblandingen. Løsningen stod på røring ved romtemperatur i to timer, deretter ble NH₄Cl (0.39 mL/1.0 mL, 2.95 mmol/8.2 mmol) tilsatt**. Løsningen ble filtrert, tørket med magnesiumsulfat og dampet inn. Både ¹H NMR-spekteret og ¹³C NMR-spekteret viste at den gjenværende oljen var en blanding av forbindelse **29** og pentanal. Målmolekylet ble ikke observert.

** For metode 2 ble det også forsøkt å avslutte reaksjonen ved tilsetning av vann. Dette førte ikke til noen endring i resultatet.

5.4.6 Syntese av 1-(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)nonan-5-ol (57)

Syntesen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁵



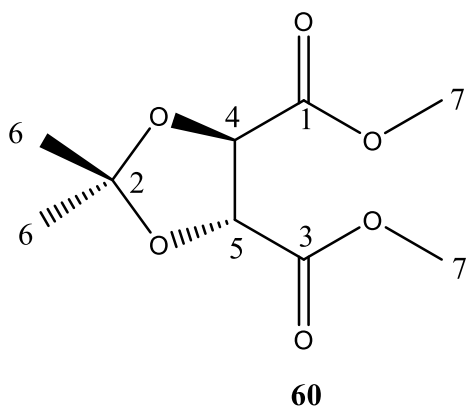
57

Jodid **29** (0.4g, 1.28 mmol) ble løst i eter (5 mL) og kjølt ned til $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *tert*-butyllitium (1.16g, 2.56mmol) ble tilsatt med en sprøyte og reaksjonsblandingen ble rørt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i en time. Etter å ha blitt varmet opp til romtemperatur ble pentanal (0.11g, 1.28 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter rørt ved romtemperatur i fire timer og kontrollert med TLC underveis. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av vann og organisk fase ble separert fra. Vannfasen ble ekstrahert med 2 x 10 mL eter, tørket (MgSO_4) og dampet inn på rotavapor. Målmolekylet ble ikke observert. Spektroskopiske data viser jodid **29**.

5.5 Syntese av (*R*)-tert-butyldimetyl(oksiran-2-ylentynyl)silan (16)

5.5.1 Syntese av dimetyl(4*R*,5*R*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-dikarboksylat (60)

Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁷



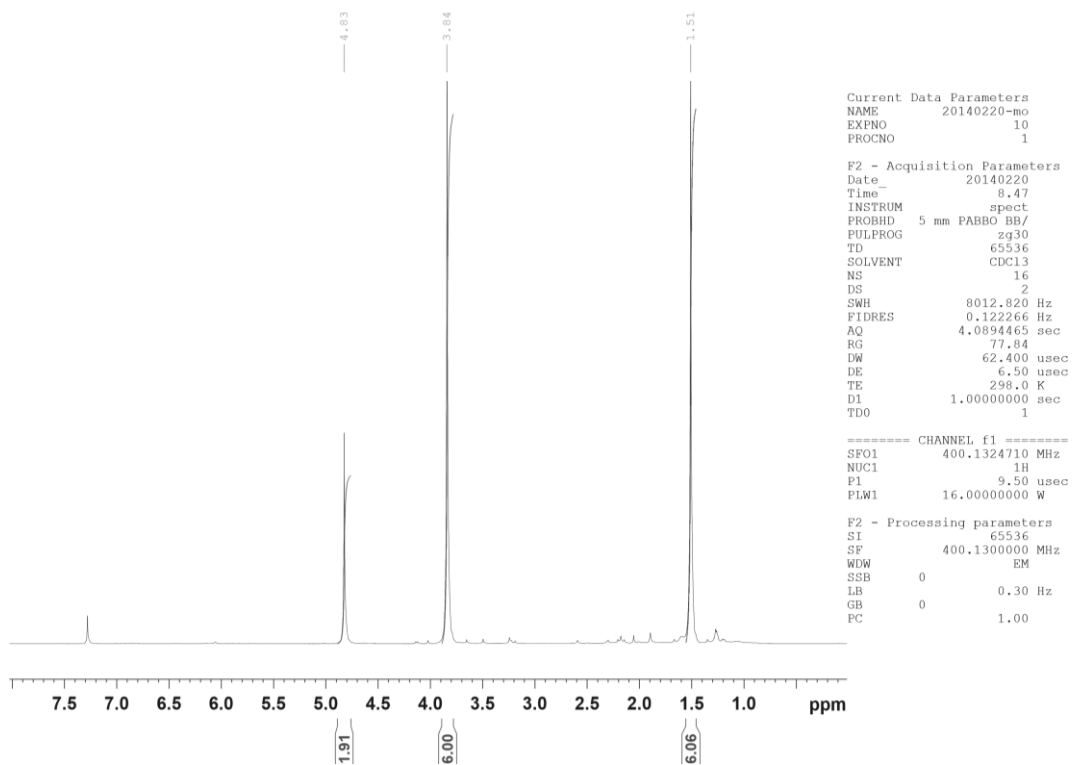
Fremgangsmåte:

Til en løsning av dimetyl (*R,R*)-tartrat (20.0g, 112 mmol) i tørr metanol (20 mL) ble 2,2-dimetoksypropan (30 mL, 244 mmol) og *p*-toulensulfonsyre monohydrat (2.0 g, 10 mmol) tilsatt. Løsningen ble varmet opp til 77 °C i en time. Etter at tørr sykloheksan (40 mL) ble tilsatt ble metanol og aceton destillert med en vigreux-kolonne. Deretter ble ytterligere 2,2-dimetoksypropan (10 mL, 40 mmol) og tørr sykloheksan (7 mL) tilsatt og reaksjonsblandingen ble refluxert i en time. Etter at reaksjonsblandingen hadde blitt avkjølt til romtemperatur ble K₂CO₃ (2.0 g) tilsatt og reaksjonsblandingen ble filtrert. Filtratet ble dampet inn med rotavapor og råoljen ble rensert med en kort kolonne med silicagel. Eluent: heksan/etylacetat: 2:1 v/v. Dette gav 22 gram (90%) mørk oransj olje.

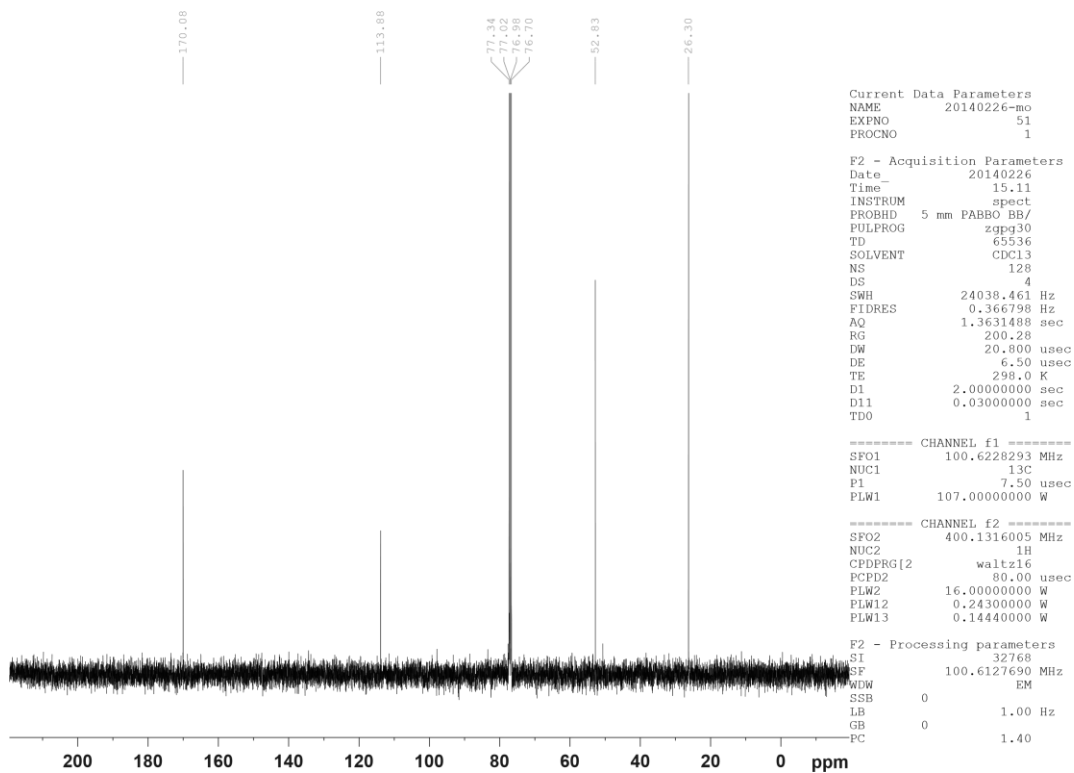
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.8 (s, 2H, H₄, H₅), 3.8 (s, 6H, H₇), 1.51 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C₁, C₃), 113.9 (C₂), 76.9 (C₄, C₅), 52.8 (C₇), 26.3 (C₆).

IR: 2992 (-CH₂), 2956 (-CH₂), 1747 (-C=O) cm⁻¹.



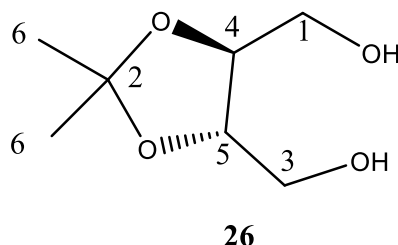
Spektrum 5.23: ¹H NMR spektrum av forbindelse **60**



Spektrum 5.24: ¹³C NMR spektrum av forbindelse **60**.

5.5.2 Syntese av dimetyl ((4*S*, 5*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-diyl)dimetanol (26)

Reduksjon av dimetylester **53** ble gjort etter litteraturprosedyre.^{41, 47}



Fremgangsmåte:

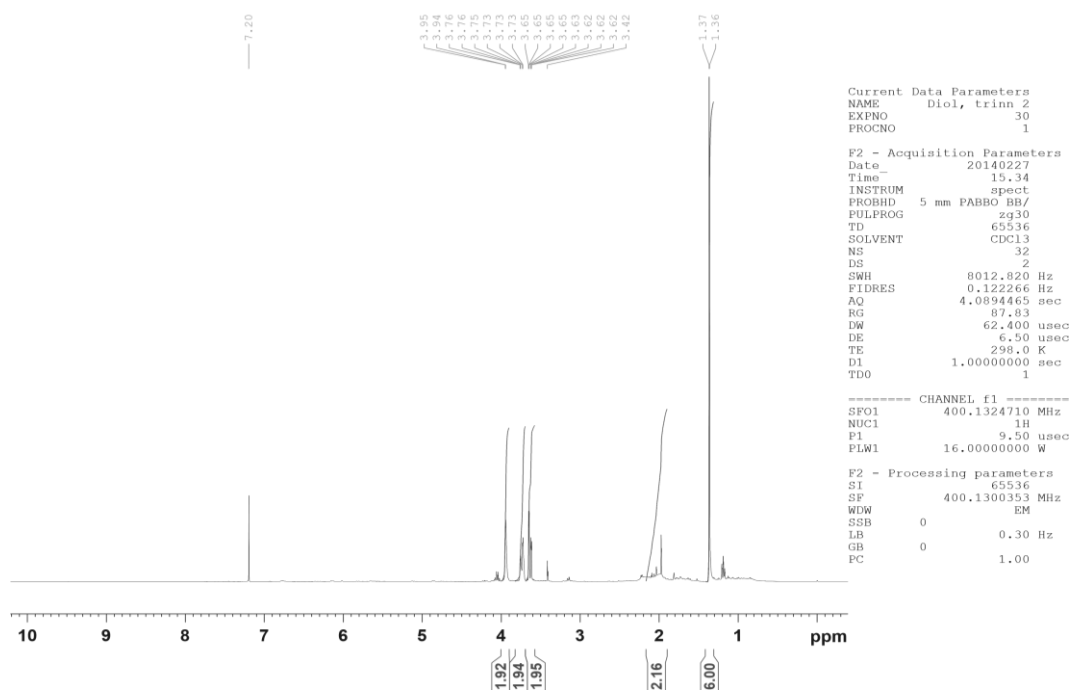
Metode 1: Dimetylester **60** (4.11 g, 18.8 mmol) ble løst i THF, kjølt ned til 0 °C og LiAlH₄ (2.85 g, 75.2 mmol) ble tilsatt i små porsjoner. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0 °C i en time og deretter ved romtemperatur i tre timer. For å destruere overskuddet av LiAlH₄ ble 15% NaOH (0.41 mL x 2) og vann (1.2 mL) tilsatt dråpevis, i den rekkefølgen, ved kraftig røring. Deretter ble dette triturert med hirschtrakt. Vannfasen ble separert og vasket med etylacetat tre ganger. De kombinerte organiske fasene ble tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn på rotavapor. Dette ga 2.5 gram (59%) av en gulaktig olje.

Metode 2: Til en løsning av dimetylester **60** (4.35 g, 20.0 mmol) i tørr metanol (70 mL) ved 0°C, ble NaBH₄ (3.74 g, 99 mmol) tilsatt i små porsjoner. Reaksjonsblandingen fikk gradvis varme seg opp til romtemperatur (uten å fjerne isbadet) og stod på røring over natten. Deretter ble reaksjonsblandingen dampet inn og vann (100 mL) ble tilsatt den resterende oljen. Vannløsningen ble ekstrahert med etylacetat (4 x 90 mL). De kombinerte ekstraktene ble tørket (MgSO₄), filtrert og dampet inn. Dette ga 1.8 gram (56 %) gul olje.

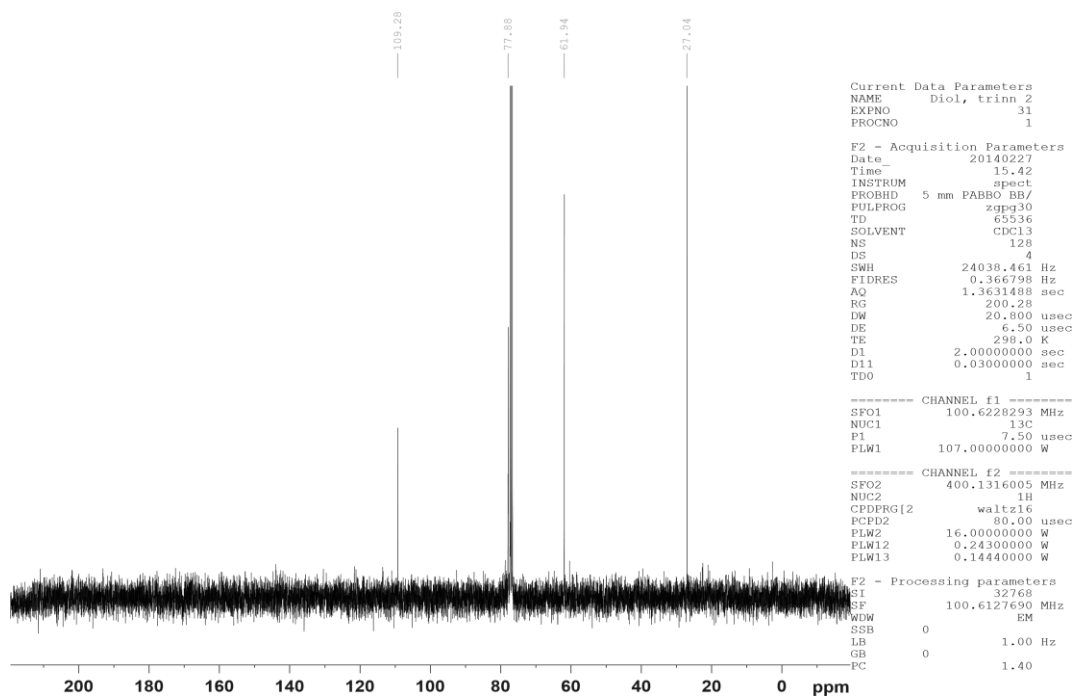
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.9 (s, 2H, H₄, H₅), 3.7 (m, 2H, *J* = 1.5 Hz, H₁, H₃), 3.6 (m, 2H, *J* = 3.8 Hz, H₁, H₃), 2.0 (bs, 2H) 1.4 (s, 6H, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 109.3 (C₂), 77.8 (C₄, C₅), 61.9 (C₁, C₃), 27.0 (C₆).

IR: 3393 (-OH), 2986 (-CH₂), 2934 (-CH₂) cm⁻¹.



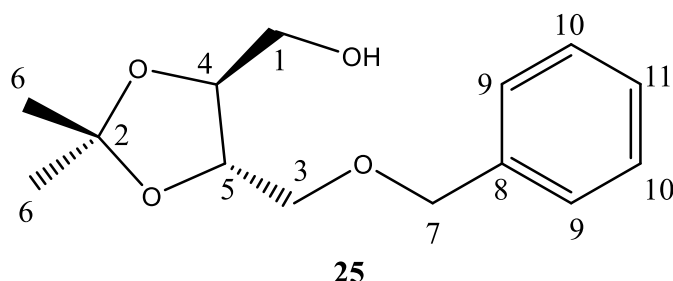
Spektrum 5.25: ^1H NMR spektrum av forbindelse 26.



Spektrum 5.26: ^{13}C NMR spektrum av forbindelse 26.

5.5.3 Syntese av dimetyl ((4*S*, 5*S*)-2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4,5-diyl)dimetanol (25)

Reaksjonen ble gjort etter litteraturprosedyre.⁴⁷



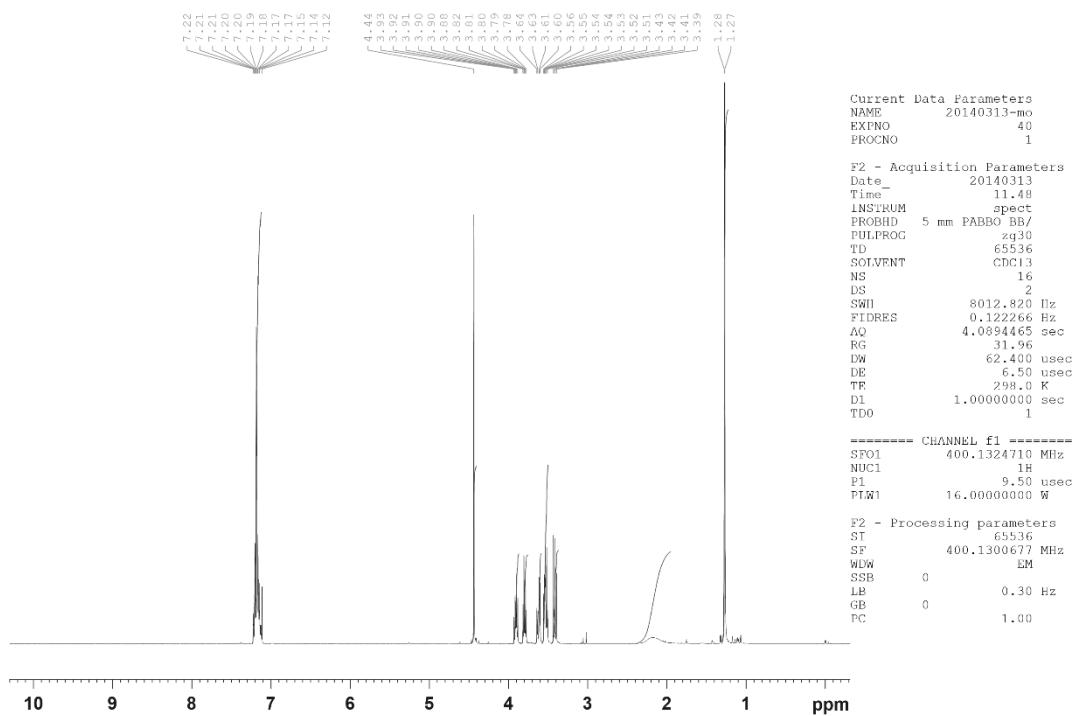
Fremgangsmåte:

Oljefri NaH (0.34 g, 15 mmol) suspendert i THF (10 ml) og kjølt ned til 0°C. Diol **26** (2.0 g, 12.7 mmol) ble løst i THF og tilsatt dråpevis med en sprøyte. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 0°C i en time. Deretter ble benzylbromid (1.46 mL, 12.3 mmol) tilsatt og løsningen stod på røring ved romtemperatur i 4 timer. Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av en mettet NH₄Cl-løsning (10 mL). Vannfasen ble separert fra og organisk fase tørket (MgSO₄), dampet inn og rensert med en kolonne med silica gel, eluent var 25% (v/v) etylacetat i heksan. Dette ga 1.24 gram (40%) gulaktig, viskøs olje.

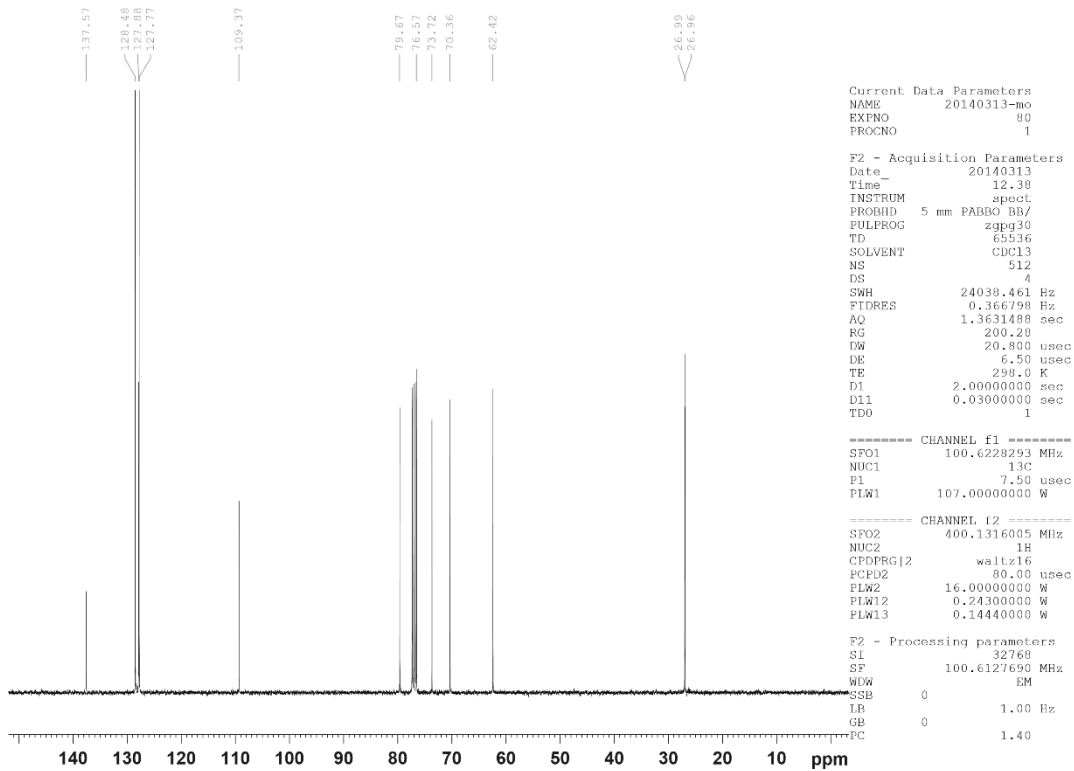
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.2 (m, 5H, *J* = 2.3 Hz, H₉, H₁₀, H₁₁), 4.4 (s, 2H, H₇), 3.9 (m, 1H, H₅), 3.8 (m, 1H, H₄), 3.7 (dd, 1H, *J* = 4.4 Hz, H₃), 3.6 (dd, 2H, *J* = 4.3, H₁), 3.5 (dd, 1H, *J* = 6.7 Hz, H₃), 2.2 (bs, 1H), 1.3 (s, 6H, *J* = 2.3, H₆).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 137.6 (C₈), 128.5 (C₁₀), 127.9 (C₁₁), 127.8 (C₉), 109.4 (C₂), 79.7 (C₄), 76.6 (C₅), 73.4 (C₇), 70.4 (C₈), 62.4 (C₁), 26.9 (C₆).

IR: 3456 (-OH), 2987 (-CH₂), 2931 (-CH₂), 2870 (-CH₂).

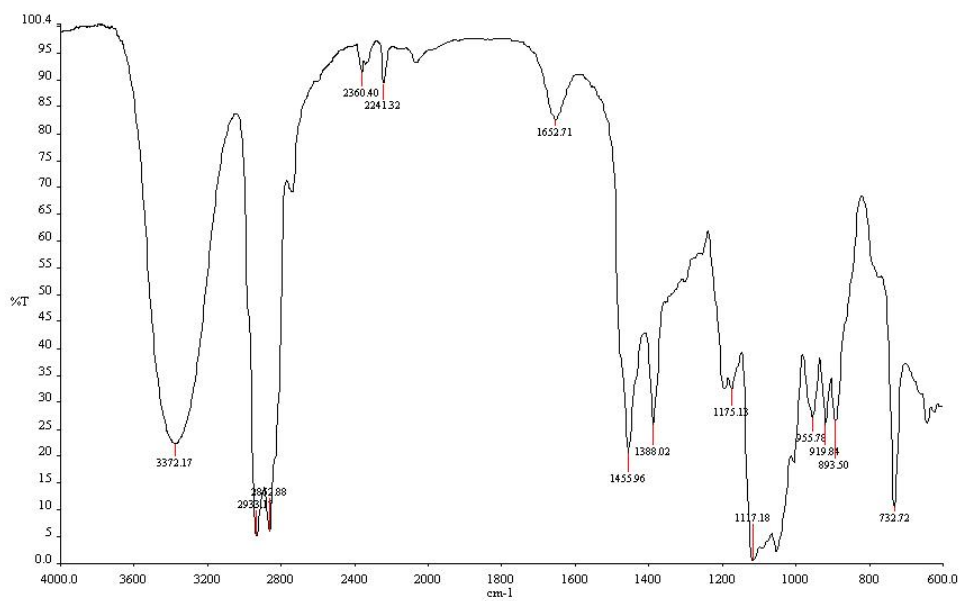


Spektrum 5.27: ^1H NMR spektrum av forbindelse 25.

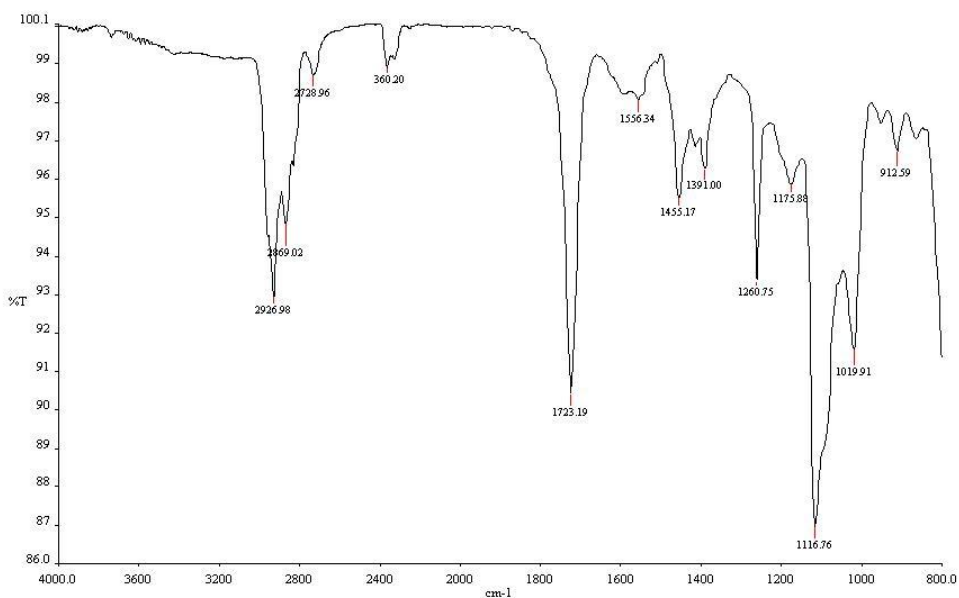


Spektrum 5.28: ^{13}C NMR spektrum av forbindelse 25.

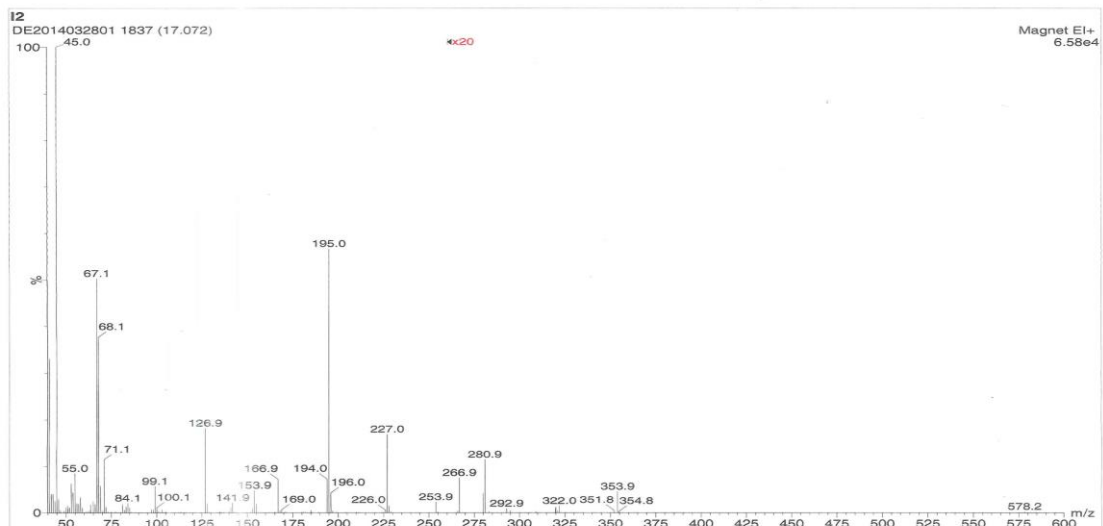
6 Vedlegg



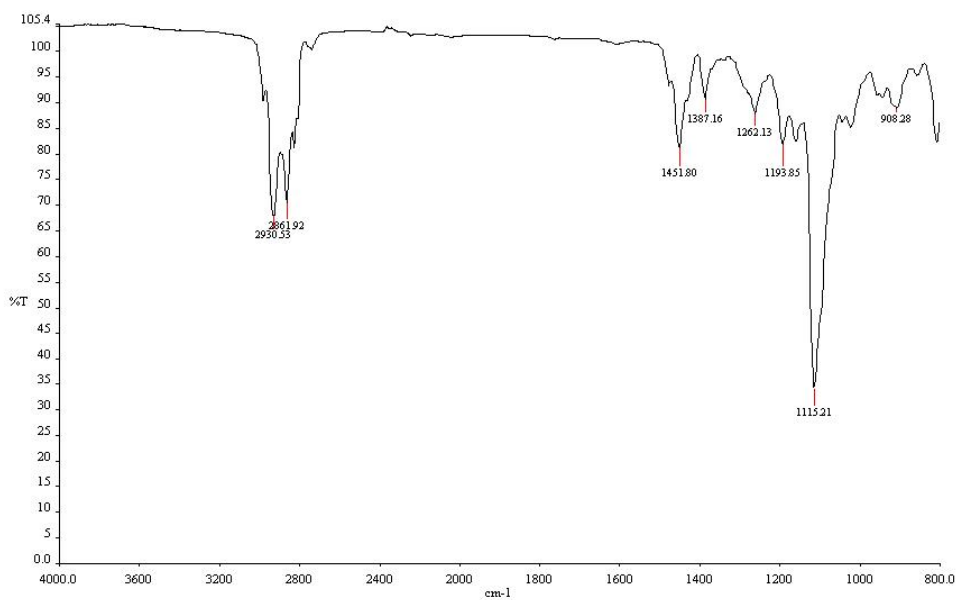
Spektrum 6.1: IR-spektrum av forbindelse 7.



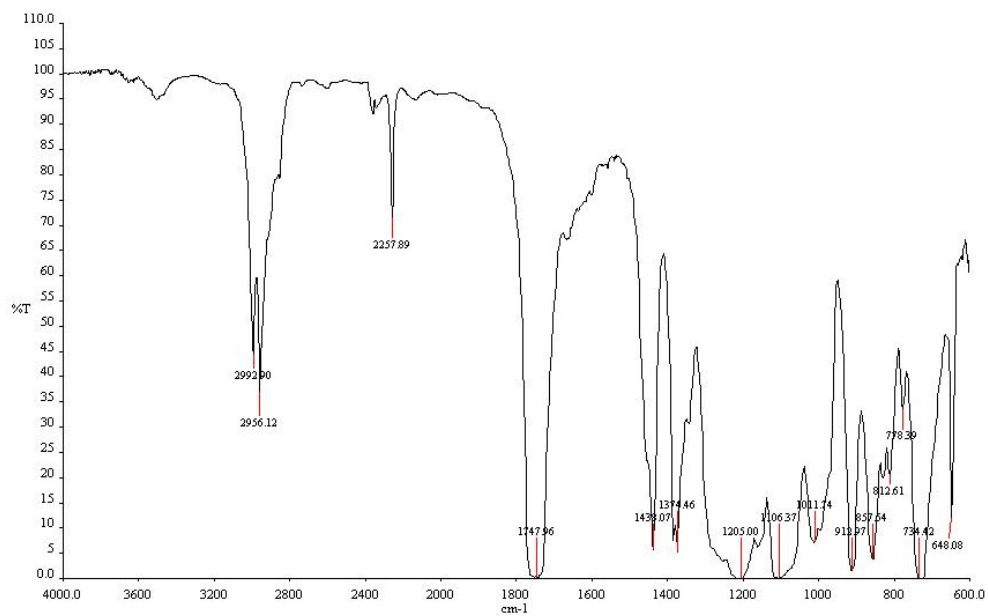
Spektrum 6.2: IR-spektrum av forbindelse 6.



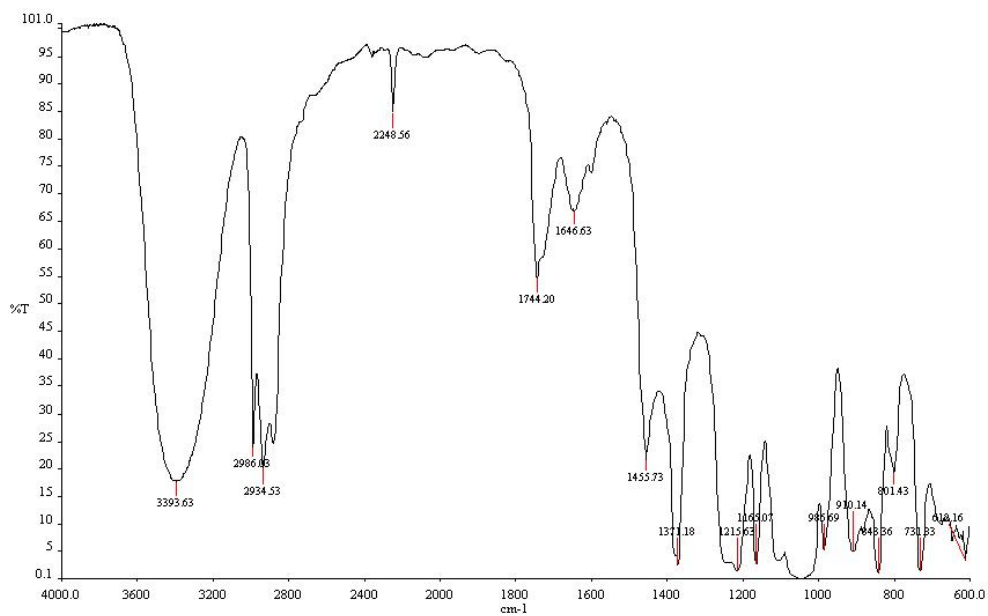
Spektrum 6.3: MS-spektrum av forbindelse 5.



Spektrum 6.4: IR-spektrum av forbindelse 5.



Spektrum 6.5: IR-spektrum av forbindelse **60**.



Spektrum 6.6: IR-spektrum av forbindelse **26**.

7 Referansera

1. Rochfort, S. J.; Watson, R.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1154-1156
2. Casapullo, A.; Scognamiglio, G.; Cimino, G., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3643-3646.
3. Henderson, A. R.; Stec, J.; Owen, D. R.; Whitby, R. J. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 3409-3411.
4. Horton, E. W.; Main, I. H. M. *Brit. J. Pharmacol.*, **1963**, *21*, 182-189.
5. Schaaf, T. K.; Hess, H. J. *Journal of Medicinal Chemistry.*, **1997**, *22*, 1340-1342
6. Xu. R.; Ye. Y.; Zhao. W. *Introduction to Natural Products Chemistry*; Science Press: Beijing, **2010**, ISBN: 978-1-4398-6076.2: pp. 1-3
7. Seigler, D. S. *Plant Secondary Metabolism*; Kluwer Academic Publishers: Massachusetts, **1998**, ISBN: 0-412-01981-7; pp.3
8. Herbert, R. B. *The Biosynthesis of Secondary Metabolites*; Chapman & Hall: London, **1989**, ISBN 0-412-27720-4; pp. 1-2
9. Sharma, B. L.; Singh D.; Sharma, S. K.; Hashmi, A.; Singh, A; Bansal, A. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, **2013**, *6*, 309-314.
10. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products*: John Wiley & Sons Ltd; United Kingdom, **2009**, ISBN 978-0-470-74168-9; a) pp. 7-8, b) pp. 39-63
11. Gerwick, W. H.; Fenner, A. M. *Microb. Ecol.*, **2013**, *65*, 800-806.
12. Bhakuni, D. S.; Rawat. D. D. *Bioactive Marine Natural Products*; Anamaya Publishers: New Delhi, India, **2005**, ISBN 1-4020-3472: pp. v-viii.
13. Woodbury, C. P. Jr. *Biochemistry for the Pharmaceutical Sciences*; Jones & Bartlett Learnings: Canada, **2012**, ISBN 0-7637-6384-5; pp. 328-329.
14. Perrin, W. F.; Wûrsig, B.; Thewissen, J. G. M. *Encyclopedia of Marine Mammals*; Academic Press Elsevier: New York, **2009**, ISBN 978-0-12-373553-9: pp. 116-118.
15. Alberts, B.; Bray, D.; Lopkin, K.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Valter, P. *Essential Cell Biology*; Garland Science, Taylor & Francis Group: New York, **2014**, ISBN 978-0-8153-4454-4: pp. 53-55.
16. Bergstrøm, S.; Carlson, L. A.; Weeks, J. R. *Pharmalogical Reviews.*, **1968**, *20*, 1-48.

17. Funk, C. D. *Science.*, **2001**, *294*, 1871-1877.
18. Olson, D. M.; Ammann, C., *Frontiers in Bioscience.*, **2007**, *12*, 1329-1343.
19. Collins, P. W.; Pappo, R.; Dajani, E. Z., *Digestive Diseases and Sciences.*, **1985**, *30*, 1145-1175
20. Warren, S.; Wyatt, P., *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*; John Wiley & Sons, Inc: England, **2008**, ISBN: 978-0-470-71237-5; a) pp. 50 b) pp. 9, c)108-109
21. Mundy, B. P.; Theodore, J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *102*, 2005-2010
22. Gjelseth, S. A.; Gallantree-Smith, H. U. Ås, **2014**, privat meddelelse.
23. Carruthers, W.; Coldham, I., *Modern Methodes of Organic Synthesis*; Cambridge University Press: Cambridge, **2004**, ISBN 0-521-77097-1: pp 134-136.
24. Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 915-953
25. van Bergen, M.; Gais, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4321-4328.
26. Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 9364-9370.
27. Hansen, A. L.; Ebran, J. P.; Ahlquist, M.; Norrby, P. O.; Skrydstrup, T., *Angw. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3349-3353.
28. Mizoroki, T.; Mori, K. Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, *44*, 581.
29. Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, *36*, 2321.
30. Kramp, G. J.; Kim, M.; Gais, H. J.; Vermeeren, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17910-17920.
31. Kanger, T.; Niidas, P.; Müürisepp, A. M.; Pehk, T.; Lopp, M., *Tet: Asymm.*, **1998**, *9*, 2499-2508.
32. Smith, M. B; March, J., *March`s Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure*; John Wiley & sons, inc: *New Jersey*, **2000**, ISBN 978-0-471-72091-1; pp 426-427
33. Madan, R. L. *Organic chemistry*; Tata McGraw Hill Eduvation Private Limited: New Delhi, **2013**, ISBN 978-1-25-900618-0: pp.431
34. Laue, T.; Plagens, A., *Named Organic Reactions*; John Wiley & sons: England, **2005**, ISBN 0-470-01040-1: pp. 112-113

35. Bruckner, R., *Advanced Organic Chemistry Reaction Mechanisms*; Hartcourt/Academic Press: Massachusetts, **2002**, ISBN: 0-12-138110-2: a) pp. 237-239, b) pp. 555-558
36. Wiles, C.; Watts, P.; Haswell, S.J; *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, *47*, 5261-5264
37. Corey, E. J.; Suggs, W. *Tetrahedron. Lett.*, **1975**, *31*, 2647-2650
38. Su. Q.; Dakin, L. A.; Panek, J. S., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2-24.
39. Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2216-2219.
40. Pochapsky, S. S.; Van Broclin, H. F.; Welch, J. M.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioconjugate Chem.*, **1990**, *1*, 231-244.
41. Kobayashi, Y.; Kokubo, Y.; Aisaka, T.; Saigo, K. *Tet: Asymm.*, **2008**, *19*, 2536-2541.
42. Stetter, H.; Leinen, H. T. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 254-263.
43. Jung, J. C.; Kache, R.; Vines, K. K.; Zheng, Y-S.; Bijoy, P.; Valluri, M.; Avery, M. A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 9269-9284.
44. Ziegler, F. E.; Petersen, A. K., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 809-812
45. Liu, J. F.; Heathcock, C. H.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8263-8266
46. Houston, T. A.; Wilkinson, B. L.; Blachfield, J. T. *Org. Let.*, **2004**, *6*, 679-689.
47. Madabhushi, S. Godala, K. R.; Beeram, C. R.; Chinthala, N., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5339-5540



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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