



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Fakultet for veterinærmedisin og biovitenskap
Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap

Masteroppgave 2014
60 stp

Enantioselektiv syntese av metyl-5*S*-hydrokso- 6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*- eikosapentaenoat via katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av eikosapentaensyre

Enantioselective synthesis of
methyl-5*S*-hydroxy-6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*-
icosapentaenoate via catalytic enantioselective
iodolactonization of eicosapentaenoic acid

Renate Kristianslund

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført på Farmasøytisk Institutt ved Universitetet i Oslo. Oppgaven var et samarbeidsprosjekt mellom kjemiavdelingen på Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet og forskningsgruppen Legemiddelkjemi på Farmasøytisk Institutt ved Universitetet i Oslo.

Jeg vil takke mine veiledere professorene Yngve Stenstrøm og Trond Vidar Hansen for deres gode veiledning, støtte og engasjement. Ikke minst vil jeg takke for muligheten til å jobbe med dette spennende prosjektet.

Jeg vil takke alle som har vært i gruppen i løpet av tiden jeg har tilbrakt hos dere, for at dere er utrolig hyggelige og hjelpsomme. Spesielt vil jeg takke stipendiat Jørn E. Tungen og forsker Jens M.J. Nolsøe for all uvurderlig hjelp til både stort og smått. Takk til førsteamanuensis Anders Vik for praktisk hjelp i laboratoriet.

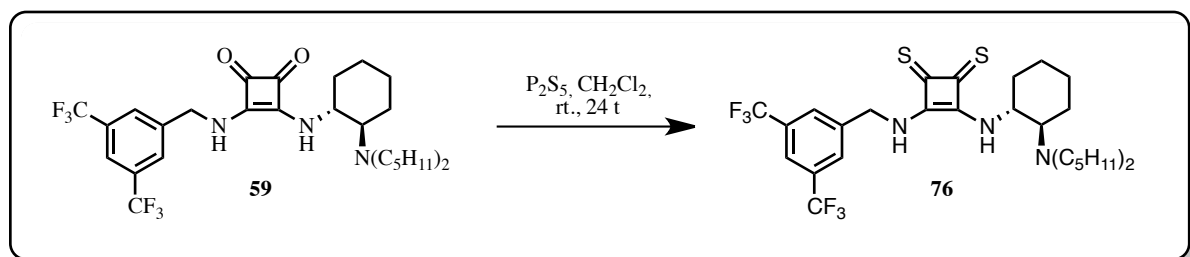
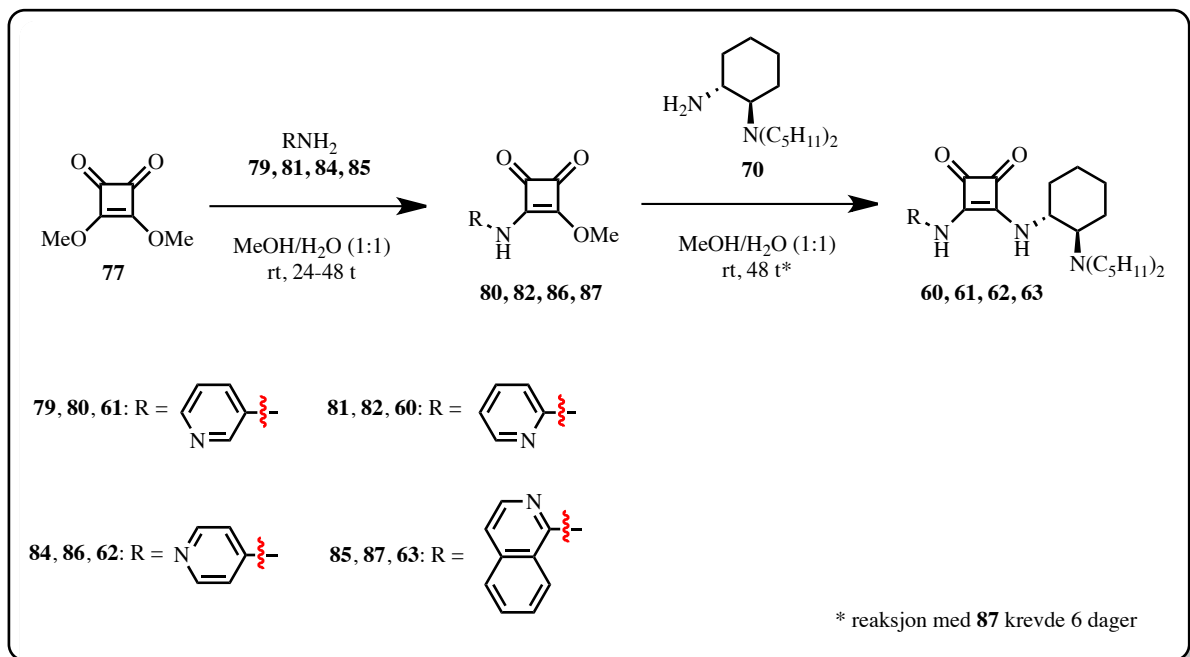
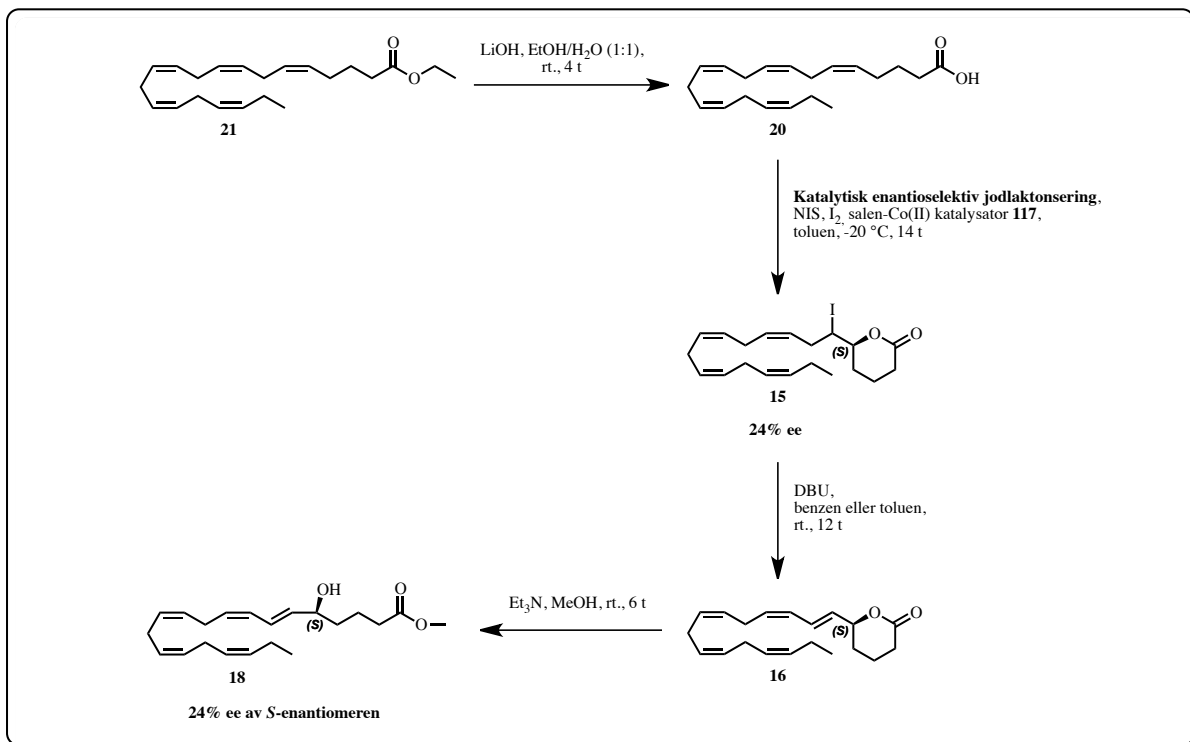
Takk til Pronova Biopharma AS for utgangsmaterialet som ble benyttet til synteser i denne oppgaven.

Til slutt vil jeg rette en stor takk til familie og venner for all støtte og tålmodighet under hele utdannelsen. Spesielt vil jeg takke min samboer Christer som holder ut og hjelper meg uansett hva.

Oslo, mars 2014.

Renate Kristianslund

Grafisk sammendrag



Sammendrag

Hovedfokuset i denne oppgaven var å utvikle en metode for organokatalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (EPA, **20**) med forskjellige kvadratsyre-katalysatorer; 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4-(trifluorometyl)fenyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (**56**), 3-((3,5-*bis*(trifluorometyl)fenyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (**57**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4-(trifluorometyl)benzyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (**58**), 3-((3,5-*bis*(trifluorometyl)benzyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (**59**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**60**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**61**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**62**) og 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**63**). Flere forskjellige metoder og varierende reaksjonsbetingelser ble forsøkt, men alle forsøkene som ble gjennomført med organokatalysatorer ga rasemiske jodlaktoner (**15**).

Det ble utviklet en metode for katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av EPA (**20**) som ga tetrahydro-6-((3*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-1-jodpentadecatetraenyl)pyran-2-on (**15**) i 24 % enantiomert overskudd ved bruk av (*R,R*)-(-)-*N,N'*-*bis*(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-sykloheksandiaminokobolt(II) (**64**) som katalysator. Ved å utføre syntese av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**18**) fra jodlaktonet **15** med enantiomert overskudd, ble det vist at *S*-enantiomeren av forbindelse **18** hadde blitt dannet i overskudd og stereokjemien ble bevart i reaksjonene fra jodlaktonet **15** til hydroksymetyleren **18**. Tilordningen av *S*- og *R*-enantiomer toppene i kromatogrammet av **18** ble utført ved å esterifisere en kommersielt tilgjengelig prøve av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5*S*-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (5-(*S*)-HEPE, **9**) til (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5*S*-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**65**) og analysere den med HPLC med en kiral kolonne. Det ble ikke tid til forsøk på å videreutvikle metoden for enantioselektiv jodlaktonisering av EPA (**20**) med katalysator **64**.

Katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av **20** muliggjør enantioselektiv syntese av den biologisk aktive EPA-metabolitten 5-(*S*)-HEPE (**9**) i større mengder for å kunne utføre biologiske studier. Dessuten kan det muliggjøre katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av også andre liknende substrater som for eksempel (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre (DHA) og (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-eikosa-5,8,11,14-tetraensyre (AA). Katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av EPA og muligens andre liknende substrater gir et jodlaktone med enantiomert overskudd som kan modifiseres videre til også mange andre forbindelser.

Det ble utviklet en metode for HPLC-analyse med en kiral kolonne som ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene av **15** og **18**.

Synteser av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4(trifluorometyl)benzyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dition (**76**), **60**, **61**, **62** og **63** ble gjennomført. Dette er to nye klasser av potensielle organokatalysatorer som bør testes videre i allerede utviklede enantioselektive reaksjoner for å evaluere deres effekt.

Abstract

The main focus of this thesis was to develop a method for organocatalytic enantioselective iodolactonization of (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenoic acid (EPA, **20**) by using a selection of known and novel squaramide-catalysts; 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-((4-(trifluoromethyl)phenyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**56**), 3-((3,5-*bis*(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**57**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-((4-(trifluoromethyl)benzyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**58**), 3-((3,5-*bis*(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**59**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-(pyridine-2-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**60**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-(pyridine-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**61**), 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-(pyridine-4-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**62**) and 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**63**). Different methods for iodolactonization of **20** and various reaction conditions have been explored. Unfortunately, all attempts with organocatalysts provided racemic iodolactones **15**.

A method for catalytic enantioselective iodolactonization of EPA (**20**) utilizing (*R,R*)-(-)-*N,N'*-*bis*(3,5-*di-tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) (**64**) as a catalyst was developed. The resulting tetrahydro-6-((3*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-1-iodopentadecatetraenyl)pyran-2-one (**15**) was obtained in 24 % enantiomeric excess. Further synthesis from the iodolactone **15** with enantiomeric excess to the corresponding hydroxymethylester (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-methyl-5-hydroxy-6,8,11,14,17-icosapentaenoate (**18**) gave the *S*-enantiomer in excess with full retention of stereochemistry. Assignment of the *S*- and *R*-enantiomer of **18** in the chromatogram was accomplished by esterification of a sample of commercially available (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5*S*-hydroxy-6,8,11,14,17-icosapentaenoic acid (5-(*S*)-HEPE, **9**) to the corresponding methyl ester (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-methyl-5*S*-hydroxy-6,8,11,14,17-icosapentaenoate (**65**) which was analyzed by HPLC with a chiral column. Unfortunately, there was no more time for attempts to further develop the method for catalytic enantioselective iodolactonization of EPA (**20**) in the presence of catalyst **64**.

Catalytic enantioselective iodolactonization of **20** provides a route to enantioselective synthesis of 5-(*S*)-HEPE (**9**). This oxygenated PUFA is a biologically active metabolite from EPA and larger amounts of the compound is needed for biological studies. In addition, catalytic enantioselective iodolactonization of EPA and possibly other similar substrates (e.g. (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid (DHA) and (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-icosa-5,8,11,14-tetraenoic acid (AA)) can be used as a key step in the synthesis of many other compounds.

An HPLC-method with a chiral column giving baseline separation of the enantiomers of **15** and **18** was developed.

Synthesis of 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)cyclohexyl)amino)-4-((4(trifluoromethyl)benzyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**76**), **60**, **61**, **62** and **63** was accomplished. These two novel classes of potential organocatalysts should be further tested in previously developed and known enantioselective reactions in order to evaluate their effect.

Forkortelser

AA	(5Z,8Z,11Z,14Z)-eikosa-5,8,11,14-tetraensyre
ALA	9Z, 12Z, 15Z-oktadekatriensyre
BINAP	(±)-2,2'- <i>bis</i> (difenylfosfino)-1,1'-binaftalen
BINOL	(±)-2,2'-Dihydroksy-1,1'-dinaftyl
BOX	<i>bis</i> (oxazolin)
CoA	Koenzym A
COX	Cyklooksygenase
DBU	1,8-Diazabisykloundek-7-en
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
(DHQD) ₂ PHAL	Hydroquinidin 1,4-phthalazinediyl dieter
DIOP	<i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroksy-1,4- <i>bis</i> (difenylfosfino)butan
DMP	Dess-Martin perjodinan
DPA	(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre
DuPhos	Difosfin-ligander
ee	Enantiomerisk overskudd
EPA	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre
EPA-EE	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-etyl-eikosa-5,8,11,14,17-pentaenat
EPOX	Epoksygenase
ETA	(8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-8,11,14,17-tetraensyre
GC	Gasskromatografi
GPCR	G-protein koblet reseptor
HPLC	Høytrykksvæskekromatografi
LA	9Z,12Z-oktadekadiensyre
LOX eller LO	Lipoksygenase
LTA ₄	Leukotrien A ₄
LTB ₄	Leukotrien B ₄
LTC ₄	Leukotrien C ₄
LUMO	“Lowest unoccupied molecular orbital”
LX	Lipoksin
LXA ₄	Lipoksin A ₄
LXB ₄	Lipoksin B ₄
Mar1	Maresin 1
NADH	Nikotinamid adenin dinukleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NDI	Naftalen diimider
NIS	<i>N</i> -jodosuccinimid/1-jodopyrrolidin-2,5-dion
NPD1	Neuroprotektin D1
NSAID	“Non-steroidal anti-inflammatory drugs”
OXE	Oksoeikosanoid reseptor
PBAM	(<i>R,R</i>)-4-pyrrolidin kinolin-bisamidin
PGD ₂	Prostaglandin D ₂

PGD ₃	Prostaglandin D ₃
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGE ₃	Prostaglandin E ₃
PGF ₂ α	Prostaglandin F ₂ α
PGF ₃ α	Prostaglandin F ₃ α
PGG ₂	Prostaglandin G ₂
PGG ₃	Prostaglandin G ₃
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGH ₃	Prostaglandin H ₃
PGI ₂	Prostaglandin I ₂ /Prostasyklin
PGI ₃	Prostaglandin I ₃ /Prostasyklin
PUFA	“Polyunsaturated Fatty Acid”/Flerumettet fettsyre
PD	Protektin
PD1	Protektin D1
RV	Resolvin
RvD1	Resolvin D1
RvD2	Resolvin D2
RvD3	Resolvin D3
RvD4	Resolvin D4
RvE1	Resolvin E1
RvE2	Resolvin E2
SDA	(6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-6,9,12,15-tetraensyre
SOMO	“Single occupied molecular orbital”
SPM	“Specialized pro-resolving mediator”
TADDOL	α,α,α',α'-tetraaryl-1,3-dioksolan-4,5-dimetanol
TLC	Tynnsjiktskromatografi (“Thin Layer Chromatography”)
TXA ₂	Tromboksen A ₂
TXA ₃	Tromboksen A ₃
TXB ₂	Tromboksen B ₂
TXB ₃	Tromboksen B ₃
5-HEDH	5-Hydroksyeikosanoid dehydrogenase
5-HEPE	(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HETE	(6E,8Z,11Z,14Z)-5-hydroksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre
5-HPEPE	(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroperoksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HPETE	(6E,8Z,11Z,14Z)-5-hydroperoksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre
5-Okso-EPE	(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-Okso-ETE	(6E,8Z,11Z,14Z)-5-okso-6,8,11,14-eikosatetraensyre

Generell bemerkning

Teksten er i "Times New Roman", skriftstørrelse 12 og linjeavstand 1,15. Strukturer og skjemaer er tegnet i ChemBioDraw Ultra 12.0.3.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Grafisk sammendrag	2
Sammendrag	3
Abstract	5
Forkortelser	7
Generell bemerkning	9
1 Introduksjon	13
1.1 Lipider og fettsyrer	13
1.2 ω-3 og ω-6 flerumettede fettsyrer (PUFAer)	14
1.3 Biologisk rolle av ω-3 og ω-6 PUFAer	16
1.4 Omsetning av ω-3 og ω-6 PUFAer	17
1.4.1 Eikosanoider.....	17
1.4.2 Oksygenerte lipid-derivater fra EPA, DHA og AA.....	19
1.4.3 Lipooksygenase og biosyntesen av 5-(S)-HEPE.....	20
1.5 Oksygenerte PUFAer	21
1.5.1 Syntese av 5-oxo-ETE og biologisk aktivitet	22
1.5.2 Syntese av 5-HEPE og metylesteren av 5-oxo-EPE	23
1.5.3 Biologiske studier av 5-oxo-EPE.....	24
1.5.4 Biologiske studier av 5-HEPE	24
1.6 Syntese av PUFAer	25
1.7 Halolaktonisering	27
1.8 Asymmetrisk syntese	29
1.8.1 Stereoselektiv syntese.....	30
1.8.2 Kirale katalysatorer.....	32
1.8.3 Metall-katalysatorer.....	32
1.8.4 Asymmetrisk organokatalyse	33
1.9 Organokatalytiske metoder for aktivering	34
1.9.1 Kirale kvadratsyre-katalysatorer	36
1.10 Asymmetrisk halolaktonisering	37
1.10.1 Reagenskontrollert asymmetrisk jodlaktonisering.....	37
1.10.2 Katalytisk asymmetrisk halolaktonisering.....	39
1.10.3 Katalytisk asymmetrisk jodlaktonisering	40
1.11 Bestemmelse av enantiomerisk renhet	49
1.11.1 Kromatografiske metoder med bruk av kirale kolonner	50
1.11.2 Optisk rotasjon/polarimetri	50
1.11.3 Bestemmelse av enantiomer sammensetning ved hjelp av NMR.....	50
1.12 Mål for oppgaven:	52
2 Resultat og diskusjon	53
2.1 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (20)	53
2.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadekatetranyl)pyran-2-on (15)	53
2.3 Syntese av 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (16)	60

2.4	Syntese av (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (18).....	62
2.5	Syntese av (8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5,6-epoksy-8,11,14,17-eikosatetraenoat (66).....	64
2.6	Syntese av (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5 <i>S</i> -hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (65).....	65
2.7	Syntese av <i>N-N</i> -dipentylsykloheksan-1,2-diamin (70)	66
2.8	Forsøk på syntese av 7-(3,5- <i>bis</i> (trifluorometyl)fenyl)-1 <i>H</i> -isokromeno[6,5,4- <i>def</i>]isoquinolin-1,3,6,8(7 <i>H</i>)-tetraon (73)	67
2.9	Forsøk på syntese av 7-fenyl-1 <i>H</i> -isokromeno[6,5,4- <i>def</i>]isoquinolin-1,3,6,8(7 <i>H</i>)-tetraon (75)	68
2.10	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4(trifluorometyl)benzyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (76)	70
2.11	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-metoksysyklobut-3-en-1,2-dion (78)	72
2.12	Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (80).....	73
2.13	Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (82).....	73
2.14	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	74
2.15	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63).....	74
2.16	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	75
2.17	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)	75
2.18	Forsøk på syntese av 3-((3,5- <i>bis</i> (trifluorometyl)fenyl)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (57)	76
2.19	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (61)	77
2.20	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)	78
2.21	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	79
2.22	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63)	80
3	Oppsummering og videre arbeid	82
4	Konklusjon.....	84
5	Eksperimentelt.....	85
5.1	Generelt.....	85
5.2	Syntese av (5 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (20)	85
5.3	Syntese av tetrahydro-6-((3 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i> ,9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-1-jodpentadekatetranyl)pyran-2-on (15).....	86

5.4	Syntese av 6-((1 <i>E</i> ,3 <i>Z</i> ,6 <i>Z</i> ,9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-on (16).....	89
5.5	Syntese av (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (18).....	90
5.6	Syntese av (8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5,6-epoksy-8,11,14,17-eikosatetraenoat (66).....	91
5.7	Syntese av (6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-metyl-5 <i>S</i> -hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (65).....	92
5.8	Syntese av <i>N-N</i> -dipentylsykloheksan-1,2-diamin (70)	93
5.9	Forsøk på syntese av 7-(3,5- <i>bis</i> (trifluorometyl)fenyl)-1 <i>H</i> -isokromeno[6,5,4- <i>def</i>]isoquinolin-1,3,6,8(7 <i>H</i>)-tetraon (73)	94
5.10	Forsøk på syntese av 7-fenyl-1 <i>H</i> -isokromeno[6,5,4- <i>def</i>]isoquinolin-1,3,6,8(7 <i>H</i>)-tetraon (75)	95
5.11	Syntese 3-((3,5- <i>bis</i> (trifluorometyl)benzyl)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (76)	96
5.12	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-metoksysyklobut-3-en-1,2-dion (78)	97
5.13	Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-ene-1,2-dion (80).....	98
5.14	Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-ene-1,2-dion (82).....	99
5.15	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	99
5.16	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63).....	100
5.17	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	100
5.18	Forsøk på syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)	101
5.19	Forsøk på syntese av 3-((3,5- <i>bis</i> (trifluorometyl)fenyl)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (57)	101
5.20	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (61)	102
5.21	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)	103
5.22	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)	104
5.23	Syntese av 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63)	105
6	Vedlegg.....	107
6.1	¹ H og ¹³ C NMR-spektra.....	107
6.2	MS og HRMS-spektra.....	119
6.3	Kromatogrammer.....	127
7	Referanser	133

1 Introduksjon

1.1 Lipider og fettsyrer

Lipider er en stor gruppe naturprodukter som utgjør et bredt spekter av forbindelser med stor strukturell variasjon. Lipider har som hovedfunksjoner å lagre kjemisk energi i kroppen, omgi og isolere vitale organer og forhindre varmetap.^[1] Lipider er også komponenter i cellemembraner og fungerer som signalmolekyler i kroppen.^[1]

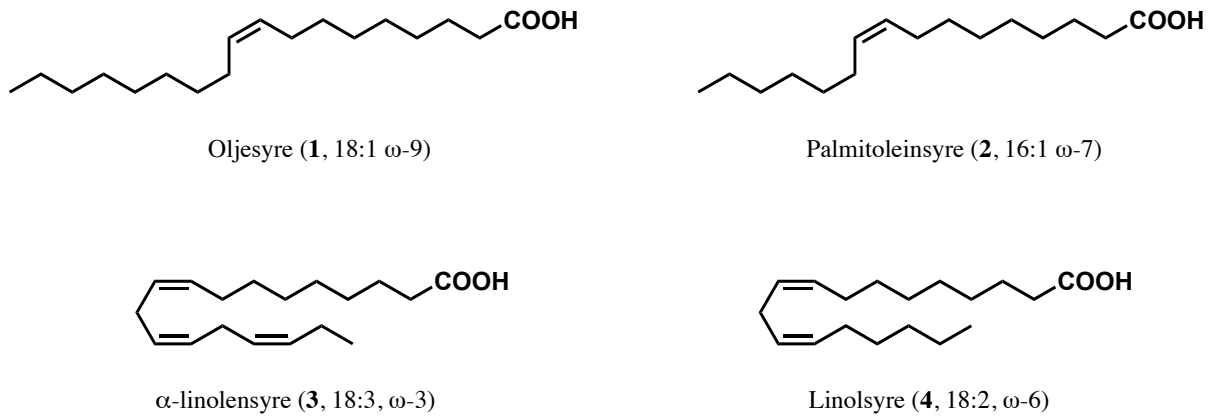
Tradisjonelt har lipider blitt definert som organiske forbindelser som er løselige i et lipofilt løsningsmiddel, som kloroform eller eter.^[2] De kan isoleres fra organismer ved ekstraksjon med upolare løsningsmidler. Den tradisjonelle definisjonen av lipider avviker fra den type definisjon som benyttes for karbohydrater og proteiner ved at lipider er definert ut i fra en fysisk egenskap som løselighet heller enn ved struktur.^[3] En nyere og mer presis definisjon av lipider sett fra et strukturelt og biosyntetisk perspektiv er: «hydrofobe eller amfipatiske små molekyler som helt eller delvis stammer fra karbanion-baserte kondensasjoner av tioestere og/eller fra karbokation-baserte kondensasjoner av isoprenenheter».^[4]

Lipider kan deles inn i to hovedtyper: de som er lik fett og voks, som inneholder esterbindinger og kan hydrolyseres, og de som er lik kolesterol og andre steroider, som ikke inneholder esterbindinger, og som ikke kan hydrolyseres.^[3] Lipider kan videre klassifiseres ut i fra deres fysikalske egenskaper ved romtemperatur (flytende eller fast), deres polaritet (polare eller nøytrale), deres nødvendighet for mennesker (essensielle eller ikke-essensielle fettsyrer) eller deres struktur (enkel eller kompleks).^[5]

Ut i fra den nye definisjonen deles lipider inn i åtte klasser, der ”fatty acyls” eller fettsyrer er en sentral klasse.^[4] De er strukturelle komponenter i mange lipider. Fettsyrer er karboksylsyrer med en lang alifatisk kjede som er enten mettet eller umettet. Mettede fettsyrer har ingen dobbeltbinding i hydrokarbonkjeden, mens umettede fettsyrer inneholder en eller flere dobbeltbindinger og kalles derfor henholdsvis enumettede og flerumettede fettsyrer. Dobbeltbindingene i flerumettede fettsyrer kan være konjugerte eller ikke-konjugerte. Med unntak av noen få, sjeldne tilfeller blant naturlig forekommende umettede fettsyrer er stereokjemien til dobbeltbindingen(e) *Z* (*cis*). I flerumettede fettsyrer er *Z/cis*-dobbeltbindingene oftest separert fra hverandre av en enkelt metylen-gruppe ($R_1-C=C-C-C=C-R_2$). Denne repeterende enheten kalles også noen ganger et divinylmetan-mønster. Karbonatomet i metylgruppen i enden av hydrokarbonkjeden kalles *omega*(ω)-karbonet, følgelig har ω -3 familien av fettsyrer en dobbeltbinding tre karboner unna det terminale metylkarbonet, mens ω -6 familien av fettsyrer har en dobbeltbinding seks karboner fra det terminale karbonet, og så videre. Blant de mange umettede fettsyrene som forekommer i naturen har ω -3 og ω -6 flerumettede fettsyrer (polyumettede fettsyrer, polyunsaturated fatty acids, PUFAer) vekket stor interesse innen forskning i biologi, medisin og kjemi.^{[6],[7]}

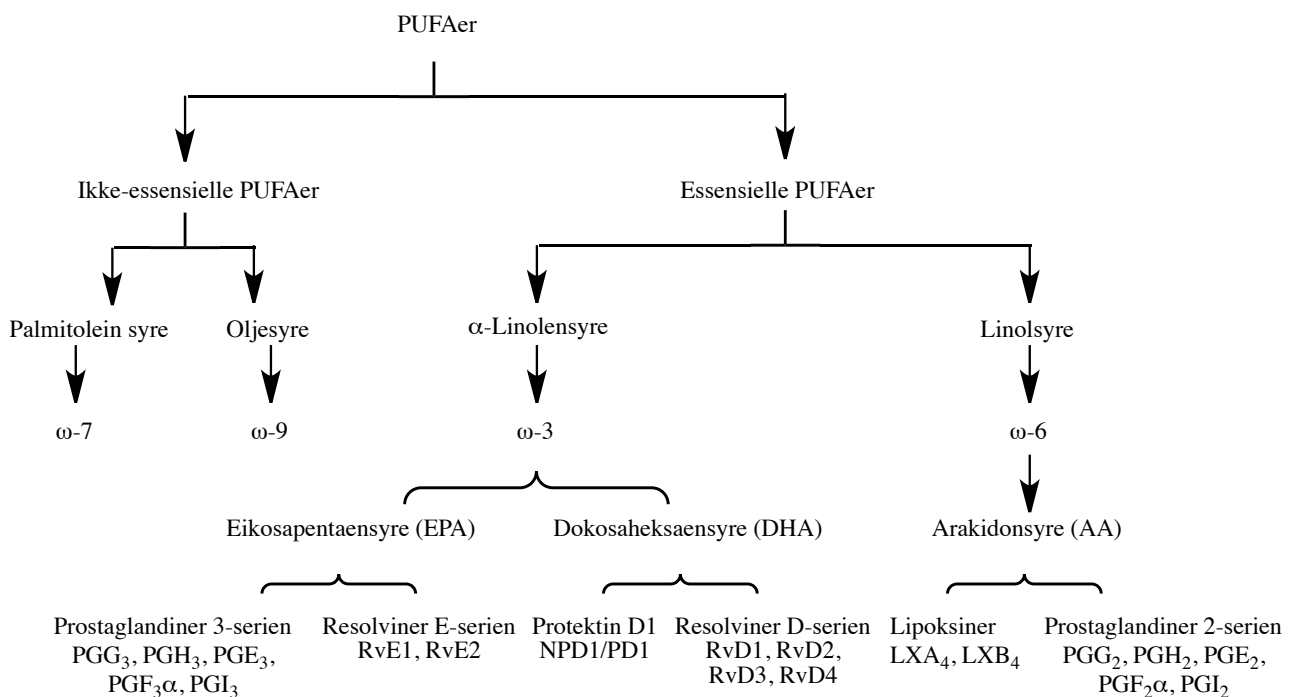
1.2 ω -3 og ω -6 flerumettede fettsyrer (PUFAer)

PUFAer er vanlig i høyere organismer og har interessante og viktige biologiske funksjoner. Det finnes fire familier av flerumettede fettsyrer; ω -9, ω -7, ω -6 og ω -3 PUFAer.^{[7],[8]} Oljesyre (1) er forløperen for ω -9 familien og palmitoleinsyre (2) er forløperen for ω -7 familien.



Figur 1.1. De kjemiske strukturene til de primære forløperene til PUFA-familie.

Oljesyre (1) og palmitoleinsyre (2) er ikke-essensielle fettsyrer. α -linolensyre (ALA, 3, 9Z,12Z,15Z-oktadekatriensyre) og linolsyre (LA, 4, 9Z,12Z-oktadekadiensyre) er begge essensielle fettsyrer og må inntas gjennom kosten. Disse er de primære forløper-molekylene for henholdsvis ω -3 og ω -6 familiene av flerumettede fettsyrer.^{[2],[7]}

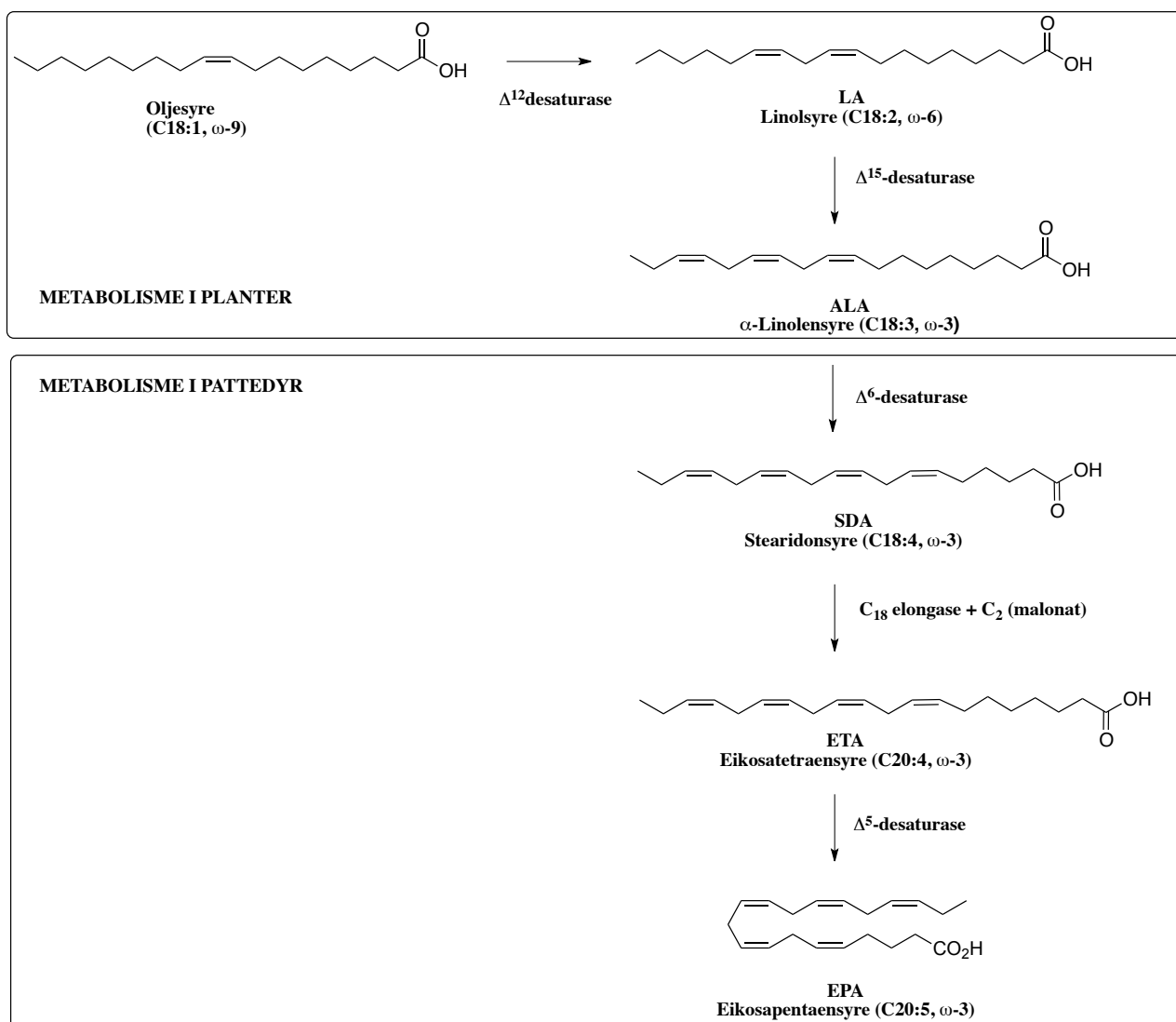


Figur 1.2. En oversikt over PUFA-familie og oksygenerte derivater.^[7]

Umettede fettsyrer kan dannes ved flere enn én biosyntetisk rute, men i de fleste organismer er den vanlige mekanismen å innføre dobbeltbindinger i de korresponderende mettede fettsyrene, med videre oksidasjon og forlengelse av hydrokarbonkjeden ved addisjon av to karbonatomer av elongase-enzymet i påfølgende trinn. De fleste eukaryote organismer har en Δ^9 -desaturase som introduserer en *Z*-dobbeltbinding mellom C9 og C10 i en mettet fettsyre, denne reaksjonen krever O₂ og NADPH eller NADH som kofaktorer.^[2]

Desatureringsreaksjonen adderer en dobbeltbinding ved å fjerne to vicinale *pro-R* hydrogenatomer via en *syn*-eliminering.^[2] Andre desaturase-enzymet kan siden innføre flere dobbeltbindinger i molekylet. Posisjonen for videre desaturering er avhengig av organismen; enzymene i planter pleier å introdusere ytterligere dobbeltbindinger mellom den eksisterende dobbeltbindingen og metyl-enden, mens det i dyr alltid introduseres mot karboksyl-enden.^[2]

Biosyntesen av eikosapentaensyre (EPA) fra oljesyre er vist i Skjema 1.1. Dyr mangler Δ^{12} - og Δ^{15} -desaturase enzymene og får derfor LA og ALA fra dietten, hovedsaklig fra planter. Δ^6 -desaturase innfører en dobbeltbinding i posisjon 6 i ALA til å gi stearidonsyre (SDA). C₁₈-elongase enzymet utfører kjedeforlengelse av SDA ved en Claisen reaksjon med malonat som øker kjedelengden med to karboner og fører til eikosatetraensyre (ETA). ETA konverteres til EPA av Δ^5 -desaturase. Videre kjedeforlengelse av EPA av C₂₀-elongase gir dokosapentaensyre (DPA) som ved innføring av en dobbeltbinding i posisjon 4 av en Δ^4 -desaturase gir dokosaheksaensyre (DHA).^[2]



Skjema 1.1. Biosyntesen av EPA fra oljesyre. De korresponderende koenzym A (CoA)-tioesterne er involvert i konverteringene.

1.3 Biologisk rolle av ω-3 og ω-6 PUFAer

ω-3 og ω-6 PUFAer og deres metabolitter har mange viktige biologiske funksjoner. Et økende antall vanlige sykdomstilstander i mennesker kan spores tilbake til ubalanse i inntaket og/eller metabolismen av PUFAer.^[9] Det er kjent at ω-6 fettsyren AA er forløperen til biosyntesen av både anti-inflammatoriske og pro-inflammatoriske metabolitter, men hovedsaklig har metabolittene fra AA pro-inflammatoriske effekter (se avsnitt 1.4.2.). Studier indikerer at et høyt inntak av ω-6 fettsyrer fører til økt blodpropptendens og blodplateaggregering.^[10] ω-3 fettsyrer har imidlertid anti-inflammatoriske, antitrombotiske, antiarytmiske, lipidsenkende og vasodilaterende egenskaper.^[10] ω-3 fettsyrer er essensielle for normal vekst og utvikling, og deres ovennevnte gunstige helsemessige effekter gjør at de kan benyttes i forebygging og behandling av kardiovaskulære sykdommer, hypertensjon, type 2 diabetes, leddgikt, Alzheimers sykdom og andre nevrodegenerative sykdommer,^{[10],[11]} andre inflammatoriske og autoimmune sykdommer og enkelte krefttyper.^[10]

Spesifikt har ω -3 fettsyrers gunstige effekter blitt vist i forebygging og behandling av koronar hjertesykdom, hypertensjon, type 2 diabetes, nyresykdom, leddgikt, ulcerøs kolitt, Chrons syndrom og KOLS.^[10] På grunn av ω -3 PUFAers anti-inflammatoriske effekter kan de potensielt også være nyttige i forebygging og/eller behandling av mange andre kroniske betennelses- og autoimmune sykdommer som psoriasis, lupus, multippel sklerose, cystisk fibrose, migrene og astma, men det er nødvendig med flere studier for å kunne fastslå virkningen.

DHA er essensiell for syn,^[12] vekst og utvikling av hjernen hos spedbarn, og er også nødvendig for å opprettholde normal hjernefunksjon hos voksne.^[9] Hos unge pasienter med cystisk fibrose har man sett mangel på DHA og andre essensielle fettsyrer.^[9] PUFAer, spesielt DHA, kan redusere utviklingen av unipolar depresjon.^[9] Forekomsten av depresjon korrelerer godt med mangel på essensielle ω -3 fettsyrer.^[9] Lave nivåer av DHA er også koblet med Alzheimers sykdom,^[9] schizofreni,^[9] ADHD,^[12] dysleksi,^[12] personlighetsforstyrrelser og bipolar lidelse.^[12]

Huang og Ebersole^[13] fant at ω -3 PUFAer og deres esterderivater viste sterk antibakteriell aktivitet mot flere orale patogener, blant annet *Streptococcus mutans*. Studiet indikerte at ω -3 PUFAer kan ha positiv terapeutisk effekt for å forbedre munnhelsen på grunn av deres antibakterielle aktiviteter, i tillegg til deres anti-inflammatoriske effekter.

EPA og DHA har mest potent anti-inflammatorisk effekt.^[14] En av de viktigste rollene til EPA og DHA er som forløpere til de potente anti-inflammatoriske lipidene resolviner (RVs) og protektiner (PDs). Eikosanoider avledet fra ω -6 fettsyrer og ω -3 fettsyrer har generelt motsatte metabolske egenskaper.^[10]

Det har blitt vist at med økende forhold av ω -6 til ω -3 fettsyrer så øker både dødsraten fra kardiovaskulær sykdom og utbredelsen av type 2 diabetes.^[10] Det er kjent at det foregår konkurranse blant enzymene involvert i oksidasjon og forlengelse av LA (ω -6) og ALA (ω -3).^[10] Tidligere bestod menneskers diett av omtrent like mengder ω -3 og ω -6 essensielle fettsyrer. I løpet av de siste 100-150 årene har konsumpsjonen av ω -6 fettsyrer økt enorm, grunnet økt inntak av vegetabiliske oljer. Dietten i Vesten i dag består av et ω -6/ ω -3 forhold fra rundt 20-30:1 istedet for det tradisjonelle forholdet 1-2:1. Et korrekt balansert inntak av både ω -6 og ω -3 fettsyrer er essensielt for helsen.^[10]

Nettopp på grunn av at alle fettsyrer og metabolitter av disse er involvert i så mange biologiske prosesser gjør det ekstra viktig å kunne syntetisere disse slik at spesifikke studier kan utføres.

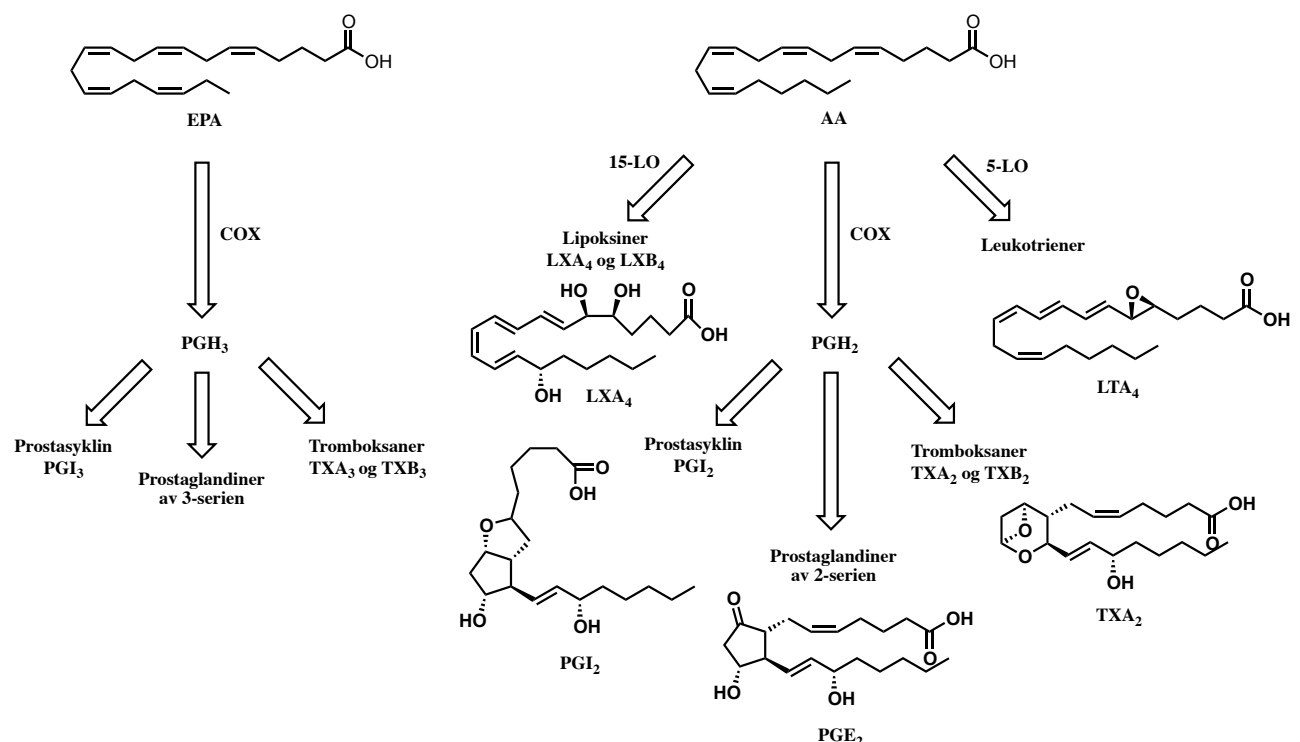
1.4 Omsetning av ω -3 og ω -6 PUFAer

1.4.1 Eikosanoider

Eikosanoider er betegnelsen for en gruppe oksygenerte 20C fettsyrer. Forløperene til disse forbindelsene er hovedsaklig arakidonsyre (AA), men også EPA. De tre hovedrutene som

leder til eikosanoidene kalles sykkloxygenase (COX), lipooksygenase (LO) og epoksygenase (EPOX). I hvert tilfelle er disse rutene kalt opp etter enzymene som katalyserer første trinn.^[15] De to cyclooxygenase-isoformene COX-1 og COX-2 er enzymer som katalyserer de to første trinnene i biosyntesen av prostaglandiner (PGs).^{[19],[20]} Eikosanoidene er signalmolekyler som utøver kompleks kontroll over mange systemer i kroppen, hovedsaklig innen inflammasjon og som budbringere i sentralnervesystemet.^[16]

Eikosanoider produsert fra ω -3 og ω -6 fettsyrer er involvert i reguleringen av inflammasjon, blodkoagulasjon og sammentrekning/utvidelse av blodårer.^[12] EPA og AA konkurrerer om cyclooxygenase- og lipoxygenase-enzymene og derfor er ω -6/ ω -3 fettsyre-forholdet en avgjørende faktor for utfallet av disse enzymatiske rutene. AA produserer mer potente inflammatoriske og blodplateaggregerende eikosanoider sammenliknet med EPA.^[12]



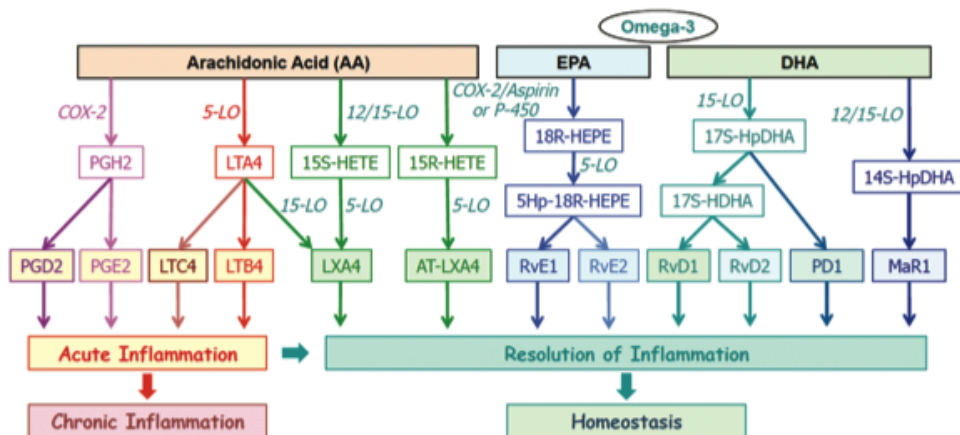
Skjema 1.2. Oversikt over biosyntesen av noen eikosanoid-familier fra forløperne AA og EPA med eksempler på strukturer.

Eikosanoidene har tradisjonelt blitt delt inn i fire familier; prostaglandiner, prostasykliner, tromboksaner og leukotriener, men i senere tid har flere nye familier av pro-resolverende lipid-mediatorer blitt identifisert, karakterisert og strukturoppklart av Serhan og medarbeidere.^[11] Disse nye familiene inkluderer resolviner av E-serien avledet fra EPA, og resolviner av D-serien, nevroprotektiner/tektiner og maresiner, som alle er avledet fra DHA^[11] (se Figur 1.2. for oversikt over disse forbindelsene). Hovedandelen av eikosanoidene er produkter fra ω -6 essensielle fettsyrer, og nødvendigheten av denne gruppen fettsyrer er hovedsaklig relatert til deres funksjoner som eikosanoider. Overproduksjon av noen eikosanoider kobles til flere sykdomstilstander, derfor har potente enzyminhibitorer og reseptor-antagonister blitt utviklet og brukes mye til terapeutiske formål,^[11] som for eksempel

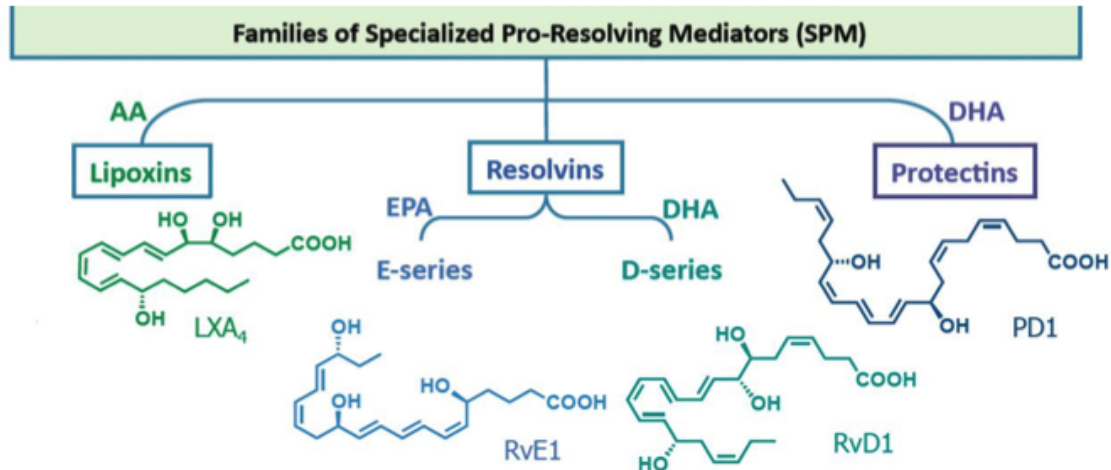
NSAIDs («non-steroid antiinflammatoriske drøg») som virker anti-inflammatorisk, febernedsettende og smertestillende ved å hemme enzymene COX-1 og COX-2.^[17]

1.4.2 Oksygenererte lipid-derivater fra EPA, DHA og AA

Det har lenge vært kjent at AA er involvert i den første fasen av inflammasjon, ved å danne pro-inflammatoriske leukotriener (LTB₄ og LTC₄) og prostaglandiner av 2-serien (PGE₂ og PGD₂) som kontrollerer de første hendelsene i forsvaret mot inflammasjon. Hvert av disse potente molekylene virker via G-proteinkoblet reseptorer (GPCR) som finnes i membranene i de relevante celletypene, og utløser ekspresjon av inflammatoriske enzymer som 5-LO og COX-2, kjemokiner og cytokiner som initierer og akselererer inflammasjon. AA er også forløperen til anti-inflammatoriske og pro-resolverende lipid-mediatorer, som lipoksinene LXA₄ og LXB₄. EPA og DHA er via analoge biosyntetiske ruter (enzymatisk oksygenering av ω-3 fettsyrer) forløpere til anti-inflammatoriske, pro-resolverende og cytobeskyttende lipid-mediatorer (se Figur 1.3 og 1.4. for oversikt over disse forbindelsene). Dannelsen av pro-resolverende lipid-mediatorer fra EPA og DHA kan forklare deres velkjente, gunstige helseeffekter.^[11]



Figur 1.3. Biosyntetiske kaskader av utvalgte lipid-mediatorer avledet fra AA, EPA og DHA og deres roller i regulering av inflammasjon.^[11]

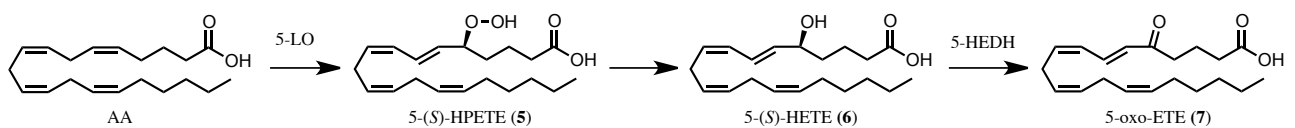


Figur 1.4. Familier av ”specialized pro-resolving mediators” (SPMs): resolviner, lipoksiner og protektiner med anti-inflammatoriske og pro-resolverende effekter.^[11]

1.4.3 Lipoksygenase og biosyntesen av 5-(*S*)-HEPE

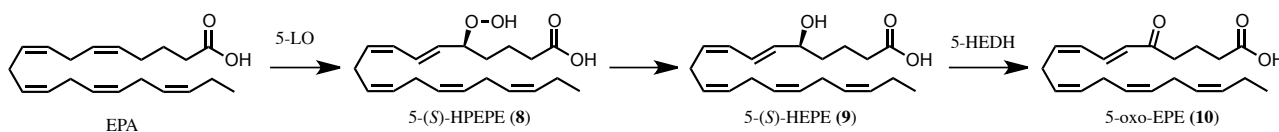
Lipoksygenaser (LOX/LO) er enzymer (dioksygenaser) som katalyserer regio- og stereospesifikk addisjon av molekylært oksygen til flerumettede fettsyrer som inneholder et (1*Z*,4*Z*)-pentadien-system og danner de korresponderende hydroperoksidene.^[18] Påfølgende reduksjon av disse hydroperoksidene fører til dannelse av de korresponderende hydrokseyikosatetraen syrene (HETEs).^[15] De vanligste analogene er 5-LOX, 8-LOX, 12-LOX og 15-LOX der nummeret angir hvilket karbonatom oksygenet adderes til.^{[15][21]}

Som vist i Skjema 1.3. vil 5-LO addere molekylært oksygen på C-5 i AA og gir (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-5-(*S*) hydroperoksy-6,8,11,14- eikosatetraensyre (5-(*S*)-HPETE, **5**) som ved påfølgende reduksjon av hydroperoksy-gruppen gir (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-5-(*S*)-hydrokseyikosatetraensyre (5-(*S*)-HETE, **6**). Oksidasjon av 5-(*S*)-HETE (**6**) av 5-hydrokseyikosanoid dehydrogenase (5-HEDH) gir (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-5-okso-6,8,11,14-eikosatetraensyre (5-oxo-ETE, **7**). 5-(*S*)-HPETE kan også konverteres til leukotrien A₄ (LTA₄) ved den andre katalytiske aktiviteten til 5-lipoksygenase. LTA₄ er forløperen til LTB₄ og cysteinyl-leukotrienene LTC₄, LTD₄ og LTE₄ (se Skjema 1.2. for dannelsen av LTA₄ fra AA).



Skjema 1.3. Biosyntetisk rute fra AA til 5-(*S*)-HETE^[7] og videre til 5-oxo-ETE.

5-LO og 15-LO katalyserer også stereospesifikk addisjon av molekylært oksygen til EPA til å gi hydroperoksidene (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-(*S*)-hydroperoksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (5-(*S*)-HPEPE, **8**) og (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-15-(*S*)-hydroperoksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (15-(*S*)-HPEPE). Påfølgende reduksjon av 5-(*S*)-HPEPE og 15-(*S*)-HPEPE gir henholdsvis (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-(*S*)-hydroksey-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (5-(*S*)-HEPE, **9**) og (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-(*S*)-hydroksey-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (15-(*S*)-HEPE). Oksidasjon av 5-(*S*)-HEPE (**9**) av 5-hydrokseyeikosanoid dehydrogenase (5-HEDH) gir (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre (5-oxo-EPE, **10**).



Skjema 1.4. Biosyntetisk rute fra EPA til 5-(*S*)-HEPE og videre til 5-oxo-EPE.

1.5 Oksygenerte PUFAer

PUFAer kan biokonverteres til flere ulike oksygenerete fettsyre-derivater med forskjellige biologiske funksjoner. Metabolittene inkluderer prostaglandiner, prostasykliner, tromboksaner, leukotriener, lipoksiner og hydroksey-, hydroperoksy- og epoksy-fettsyrer (se avsnitt 1.4.).^[47] Mange oksygenerete PUFAer er bioaktive forbindelser, det er derfor interessant å syntetisere de for å studere deres biologiske aktivitet. For å kunne studere disse molekylene er det nødvendig med tilgang på store nok mengder med korrekt stereokjemi og i høy renhetsgrad, derfor er det nødvendig å utvikle effektive syntesemetoder for dette.

AA-metabolitten 5-oxo-ETE (**7**) har potente pro-inflammatoriske effekter, i likhet med mange andre AA-metabolitter. Siden EPA og DHA og deres metabolitter viser potente anti-inflammatoriske aktiviteter kan det tenkes at tilsvarende metabolitter fra EPA, som 5-(*S*)-HEPE (**9**), kan ha anti-inflammatoriske effekter. Det er uansett interessant å syntetisere 5-(*S*)-HEPE (**9**), 5-oxo-EPE (**10**) og andre oksygenerete metabolitter fra EPA og DHA for å undersøke deres biologiske effekter.

De viktigste oksygenerete metabolittene fra PUFAer har noen fellestrekk: de genereres i en stereokjemisk ren form i spesifikke celle typer via velregulerte enzymatiske prosesser, de er involvert i celle-medierte signalisering eller celle-celle interaksjoner og viser potent biologisk aktivitet via spesifikke reseptorer for hver forbindelse, de har relativt kort halveringstid og deres lokale konsentrasjonsnivåer varierer ved at de undergår enzym-katalysert omsetning til inaktive metabolitter. De farmakologiske mekanismene til disse lipid-mediatorer involverer typisk binding til spesifikke G-protein koblede reseptorer på celleoverflaten.^[20]

Syntetisk organisk kjemi har tradisjonelt spilt en stor rolle i den komplette strukturoppklaringen og videre biologiske studier av lipid-derivatene. Disse molekylene blir

typisk isolert i veldig små mengder fra naturlige kilder, og til tross for store framskritt i analytiske og spektroskopiske metoder i de senere år (spesielt innen MS og flere kombinerte teknikker som LC-UV-MS/MS) er det ikke mulig med nåværende teknologi å fullt ut fastslå *R/S*-stereokjemi eller *E/Z*-geometri ved forskjellige posisjoner i nye lipid-mediatorer. Kjemisk syntese av stereokjemisk rene isomerer, sammen med biosyntetiske vurderinger så vel som sammenlikning av analytiske og biologiske data av syntetisk og biogent materiale, forblir den eneste pålitelige metoden for den type strukturbestemmelse. For lipoksiner (LX) og relaterte oksygenerte PUFA-metabolitter har bruk av syntese som et verktøy for strukturbestemmelse vært spesielt viktig siden den korrekte stereokjemien er ofte kritisk for deres potente reseptor-medierte effekter. Syntese, rensing og spektroskopisk analyse av oksygenerte PUFAer som LX kan være svært krevende, til tross for deres tilsynelatende like og ”enkle” strukturer. Disse molekylene er svært sensitive og er utsatte for kjemisk nedbrytning og isomerisering på grunn av varme, lys, syre eller overgangsmetaller. En ekstra komplikasjon er at disse forbindelsene ofte er ledsaget av flere stereokjemiske, regiokjemiske eller geometriske isomerer, noen av disse genereres som biprodukter i løpet av syntesen eller fra nedbrytningsprosesser. Dessuten kan disse molekylenes affinitet for reseptorer og biologiske funksjoner være høyst stereospesifikke. Selv den minste endring i stereokjemien (*R* til *S* eller *Z* til *E*) i molekylet kan resultere i en dramatisk endring i selektiviteten eller effekten.^[20]

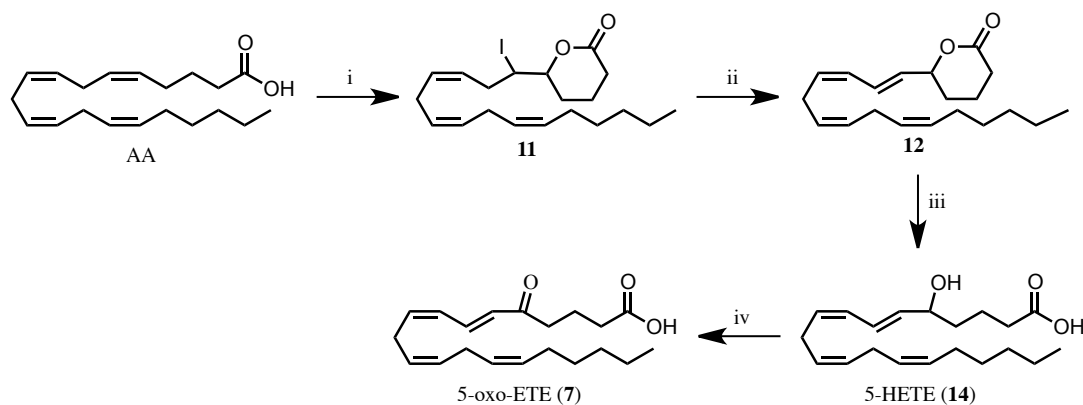
Av disse grunner er det nødvendig med nøyaktig og grundig syntetisk og analytisk arbeid i sammenheng med systematiske struktur/funksjon-studier og studier av reseptorbinding og signaltransduksjon for å fullt ut oppklare de molekylære mekanismene disse lipid-mediatoene er involvert i.^[20]

1.5.1 Syntese av 5-oxo-ETE og biologisk aktivitet

Den oksygenerte AA-metabolitten 5-oxo-ETE (**7**) dannes ved oksidering av 5-(*S*)-HETE (**6**) av 5-Hydroksyeikosanoid dehydrogenase (5-HEDH).^[48] 5-HEDH er høyst selektiv for 5-(*S*)-HETE og viser liten aktivitet for andre monohydroksy-derivater av AA.^[48] 5-oxo-ETE har blitt identifisert som en potent inflammatorisk mediator, omtrent 100 ganger mer potent enn sin forløper 5-HETE^[50] og flere studier indikerer at den er en viktig mediator i astma og andre allergi-sykdommer.^{[48][49]} 5-oxo-ETE er en kjemoattraktant for eosinofiler og neutrofiler, dens primære mål er eosinofiler og den er den sterkeste kjemoattraktanten for disse cellene blant lipidmediatorer.^[49] Den er også en kjemoattraktant for monocytter og stimulerer vekst av kreftceller.^[49] Det er også funnet at den blokkerer apoptose.^[49] 5-oxo-ETE virker via OXE-reseptoren, en Gi protein-koblet reseptor som er uttrykt i høy grad av eosinofiler > neutrofiler > monocytter.^[49] Resultater fra flere studier tilsier dermed at en selektiv OXE-reseptor antagonist kan være en nyttig terapeutisk agent mot astma, kreft og andre sykdommer.^{[48][49]}

Ulven og medarbeidere^[51] utviklet en praktisk og effektiv synteserute over 4 trinn fra AA til 5-oxo-ETE (**7**) i 70 % utbytte. Jodlaktonisering av AA i diklormetan med γ -kollodin eller 2,6-lutidin ga jodlaktonet **11** i 94 % utbytte etter rensing, påfølgende eliminasjon av hydrogenjodid med DBU i benzen ga laktonet **12**. Laktonet **12** ble deretter hydrolysert til 5-HETE (**14**) med LiOH i 97 % utbytte. Oksidasjon av 5-HETE til det korresponderende

ketonet ble utført med DMP i diklormetan og pyridin til å gi 82 % utbytte av 5-oxo-ETE (7). 5-oxo-ETE ble også for første gang karakterisert med ^{13}C NMR. Tidligere synteser av 5-oxo-ETE var ikke rapportert med ^{13}C NMR karakterisering, trolig på grunn av de små mengdene av produktet som ble oppnådd. De tidligere rapporterte syntesene var lange og ga lave utbytter.^{[50],[52] - [55]}

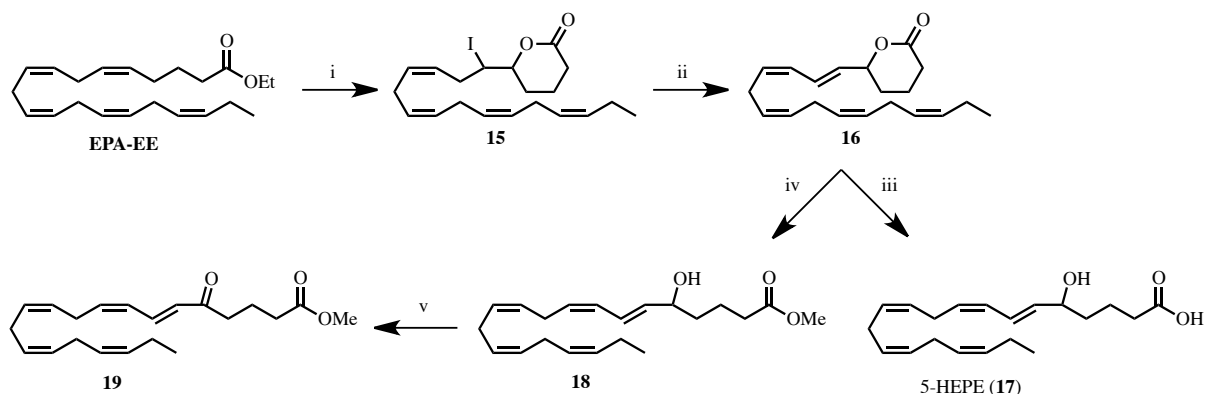


i) I_2 , 2,4,6-trimetylpyridin eller 2,6-lutidin, CH_2Cl_2 , 0 °C, 14 t; ii) DBU, benzen, 12 t; iii) LiOH, H_2O , THF, 8 t; iv) DMP, pyridin, CH_2Cl_2 , 3 t.

Skjema 1.5. Syntese av 5-oxo-ETE fra AA.

1.5.2 Syntese av 5-HEPE og metylesteren av 5-oxo-EPE

Fra EPA-EE som startmateriale ble 5-HEPE (17) og metylesteren av 5-oxo-EPE (19) syntetisert av Stenstrøm og medarbeidere^[30].



i) (a) LiOH, EtOH/ H_2O (1:1), rt, 4t, (b) HI, I_2 , KHCO_3 , 0 - 4 °C, 48t; ii) DBU, benzen, rt., 12t; iii) LiOH, H_2O , THF, 8t; iv) Et_3N , MeOH, rt., 6t; v) DMP, pyridin, CH_2Cl_2 , rt., 3t.

Skjema 1.6. Syntese av 5-HEPE og metylesteren av 5-oxo-EPE.

En modifisert jodlaktонерingsmetode ble brukt til å gi jodlaktonet **15** fra etylesteren av EPA i 98 % utbytte.^[24] Eliminering av hydrogenjodid med DBU i benzen ga laktonet **16** i 58 % utbytte. Laktonet **16** ble deretter hydrolysert til 5-HEPE (**17**) med LiOH i 80 % utbytte. Hydrolyse av laktonet **16** med trietylamin i metanol ga metylesteren av 5-HEPE **18** i 89 % utbytte. Oksidasjon av **18** til det korresponderende ketonet ble utført med DMP i diklormetan

og pyridin til å gi metylesteren av 5-oxo-EPE (**19**) i 27 % utbytte fra hydroksymetylesteren **18**.

1.5.3 Biologiske studier av 5-oxo-EPE

Det er rapportert at 5-HETE og 5-HEPE er like gode substrater for 5-HEDH, og at 5-oxo-EPE viste kun en tiendedel av aktiviteten til 5-oxo-ETE med hensyn på stimulering av migrasjonen av både neutrofiler og eosinofiler i mennesket.^[56] Dermed kan substitusjon av AA med EPA dempe aktiveringen av disse cellene i sykdomstilstander der 5-oxo-ETE spiller en rolle.^[56]

1.5.4 Biologiske studier av 5-HEPE

Selv om tallrike AA-metabolitt reseptorer har blitt identifisert har få reseptorer for ω -3 lipid-mediatorer blitt identifisert. Langkjedede fettsyrer kan aktivere GPR40^[58] og GPR120.^[59] Hirasawa og medarbeidere^[59] viste i 2005 at stimulering av GPR120 av frie fettsyrer resulterte i økning av $[Ca^{2+}]_i$ og aktivering av ERK-kaskaden, som indikerer interaksjoner med G α q-familien av G-proteiner. I 2010 viste Oh og medarbeidere^[57] at GPR120, en G-protein koblet reseptor, er en ω -3 fettsyre reseptor/sensor. De fant at GPR120 var uttrykt i høy grad i fettvev og pro-inflammatoriske makrofager, som indikerer at GPR120 kan spille en viktig rolle i nevnte celletyper.

Resultatene fra studiet viste at DHA og EPA, ved å signalisere gjennom GPR120, blokkerte både TLR og TNF α pro-inflammatoriske signalveier. Generelt er mettede fettsyrer pro-inflammatoriske og umettede fettsyrer svakt pro-inflammatoriske eller nøytrale, mens ω -3 fettsyrer også kan være anti-inflammatoriske. I dette studiet fant de at ω -3 PUFAer (DHA og EPA) utøvde potente anti-inflammatoriske effekter via GPR120, spesielt i makrofager. De demonstrerte også at EPA og DHA forårsaket GPR120-indusert økt sensitivitet for insulin og anti-diabetiske effekter *in vivo* ved å hemme makrofag-indusert inflammasjon i vev. Dette kan være nyttig i fremtidig utvikling av nye terapeutiske tilnærminger til behandling av sykdommer forbundet med insulinresistens.

Ryouta og medarbeidere^[60] demonstrerte i 2011 at 5-HEPE er en potent agonist for GPR119 og øker glukose-avhengig utskillelse av insulin. Deres resultater indikerer at 5-HEPE og dens forløper EPA kan ha anti-diabetiske effekter. Selv om syntesen av 5-HEPE fra EPA har blitt demonstrert *in vivo* og *in vitro* så er den biologiske aktiviteten til 5-HEPE dårlig dokumentert. Generelt kan identifikasjon av en reseptor for en spesiell mediator akselerere molekylære studier for å klargjøre forholdet mellom mediatoren og sykdom. Per i dag har man ufullstendig forståelse av 5-HEPEs rolle i diabetes, og det er behov for flere studier for å avklare 5-HEPEs funksjoner *in vivo*. 5-HEPE og andre GPR119 agonister kan ha stort potensiale som anti-diabetes agenter fordi de har dobbel funksjon – de induserer glukose-avhengig utskillelse av insulin i bukspyttkjertelen og GLP-1 utskillelse i tarmen.

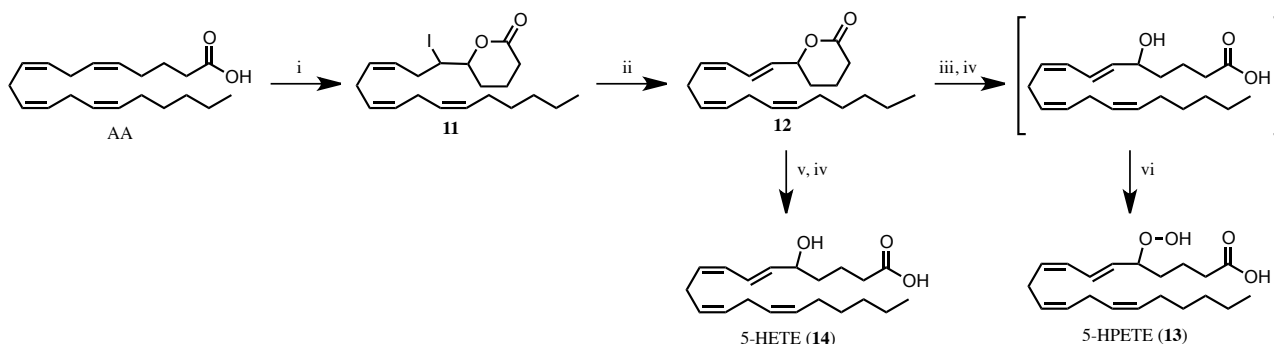
1.6 Syntese av PUFAer

Behovet for å syntetisere PUFAer i laboratoriet oppstår når disse ikke forekommer naturlig eller kun finnes i små mengder, eller når det er nødvendig med en isotopmerket prøve^[23] eller de ikke kan isoleres fra kilder i naturen på en praktisk og effektiv måte. Større mengder av kjemisk rene PUFAer er ofte nødvendig for omfattende kjemiske og biologiske studier. De vanligste strategiene for å syntetisere PUFAer og deres metabolitter er polyyn-semihydrogenering^{[25],[26],[27],[28],[29]} og Wittig-reaksjoner^{[7],[31],[32],[33]}, eller en kombinasjon av disse strategiene.^[23] Andre metoder som har blitt benyttet til dette formålet er Pd-katalyserte krysskoblingsreaksjoner og bruk av AA, EPA og DHA som startmateriale.

Utfordringen i syntese av PUFAer og derivater av disse, er de metylen-adskilte dobbeltbindingene og stereokjemien til dobbeltbindingene. Nesten alle naturlig forekommende PUFAer har *Z*-dobbeltbindinger og derfor er kontroll av stereokjemien i syntesene viktig. Dette kan løses ved bruk av naturlig forekommende PUFAer som finnes i store nok mengder og som kan isoleres fra kilden på en effektiv måte, som startmateriale i syntesene.^[24]

En strategi for å syntetisere PUFAer, deres metabolitter og andre forbindelser med metylen-adskilte *Z*-dobbeltbindinger er å benytte for eksempel AA, EPA eller DHA som startmateriale. AA kan benyttes som startmateriale dersom forbindelsen man ønsker å syntetisere har en ω -6 ende, mens EPA og DHA kan benyttes dersom det er ønskelig med en ω -3 ende. AA, EPA og DHA gir ulike lengder av karbonkjeden med forskjellig antall metylen-adskilte *Z*-dobbeltbindinger, som åpner for flere muligheter.^[24] Denne strategien sikrer et regio- og stereokjemisk rent produkt, så lenge de kjemiske modifiseringene skjer uten isomerisering.^[43] EPA og DHA kan utvinnes fra fiskeolje fra fiskelever.

Corey og medarbeidere^{[34],[35],[36]} har rapportert en effektiv prosedyre for syntese av flere eikosanoider ved bruk av AA som startmateriale, som vist i Skjema 1.7. Jodlaktonisering av AA ga jodlaktonet **11** som ved reaksjon med DBU ga det korresponderende laktonet **12** som i videre reaksjoner ga 5-HPETE **13** og 5-HETE **14**.^[37]

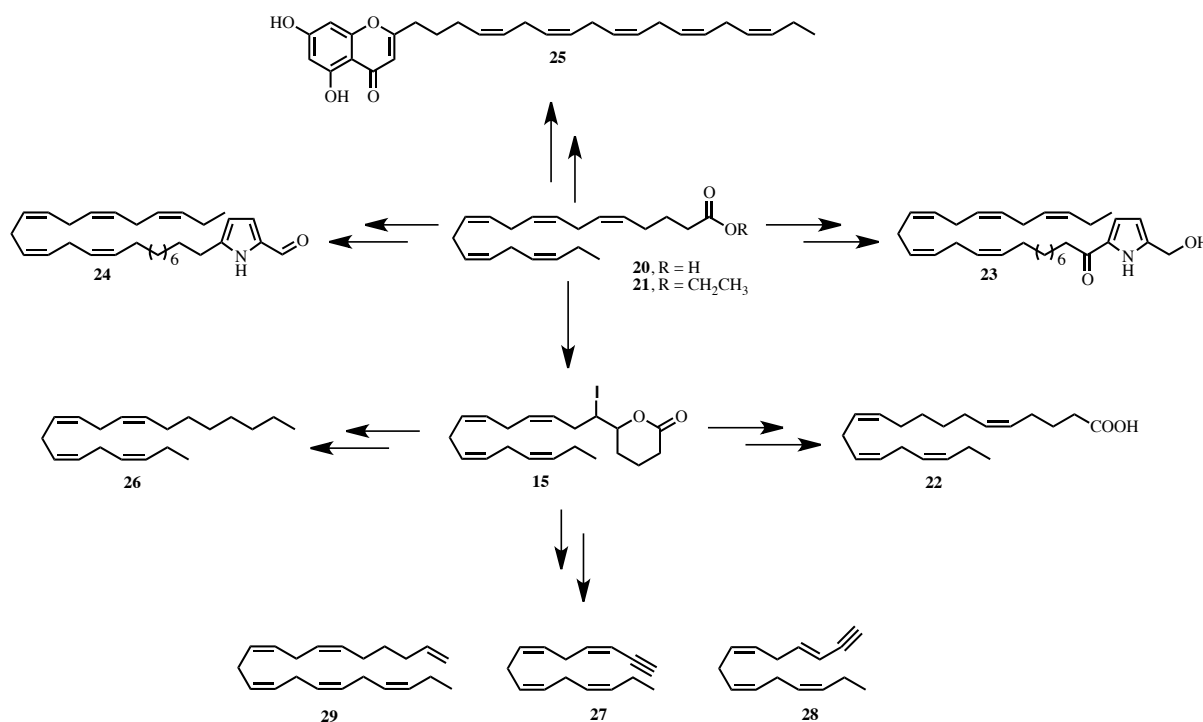


i) KHCO_3 , KI, I_2 , THF, H_2O ; ii) DBU, benzen; iii) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; iv) LiOH, DME, H_2O ; v) Et_3N , MeOH; vi) H_2O_2 , Et_2O .

Skjema 1.7. Syntese av 5-HPETE og 5-HETE fra AA.

En syntese av 5-oxo-EETE fra AA er beskrevet i avsnitt 1.5.1. Eksempler på andre naturstoffer som har blitt syntetisert med denne strategien er vist i Skjema 1.8.

Vik *et al.*^[37] rapporterte i 2010 den første totalsyntesen av ”juniperonic acid” (**22**) gjennom åtte trinn i 19 % utbytte fra EPA (**20**). I 2004 beskrev Skattebøl og Hansen^[39] syntesen av to polyumettede pyrroler, mycalazol 5 (**23**) og mycalazol 2 (**24**) ved bruk av EPA som startmateriale. Anwar og Hansen^[40] brukte etylesteren av EPA (**21**) som startmateriale i syntesen av all-(Z)-5,7-dihydroksy-2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z-nonadekapeentaenyl)kromon (**25**).



Skjema 1.8. Syntese av naturprodukter fra EPA (**20**) eller EPA-EE (**21**) som utgangsmateriale.

Stenstrøm og medarbeidere^[41] syntetiserte en komponent av kjønnsferomonet fra Emerald møll (**26**), ved hjelp av to forskjellige metoder, begge fra EPA som startmateriale. EPA inneholder 20 karboner og 5 metylen-adskilte dobbeltbindinger, mens målmolekylet (**26**) inneholder 20 karboner og 4 metylen-adskilte dobbeltbindinger. Selektiv reduksjon av dobbeltbindingen ved C-5 i EPA var ikke en realistisk mulighet, mens strategien som gikk ut på å jodlaktonisere EPA fulgt av reduksjon fungerte.

I 2001 rapporterte Holmeide *et al.*^[42] syntesen av tre naturlig forekommende polyumettede marine lipid-hydrokarboner fra EPA-EE som startmateriale (**27**, **28** og **29**). Skattebøl og medarbeidere^{[42],[44],[45],[46]} har også benyttet denne strategien med EPA og DHA som startmateriale i syntese av flere forskjellige polyumettede forbindelser.

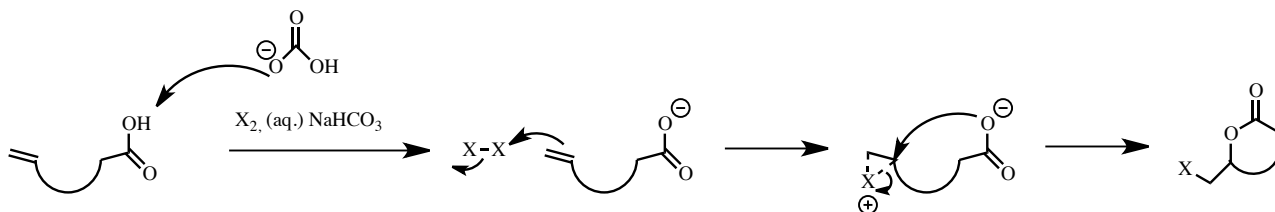
1.7 Halolaktonisering

Elektrofil addisjon av halogener til alkener er en av de eldste kjente reaksjonene og har blitt benyttet av kjemikere i minst 160 år.^[74] Halogen-initiert intramolekylær syklisering av en karboksylsyre som inneholder en nærliggende dobbeltbinding er generelt kjent som halolaktonisering. Halolaktonisering er en viktig og verdifull transformasjon innen syntetisk organisk kjemi av flere grunner: den gir halolaktonet som produkt og laktonet er en fundamental enhet i mange naturstoffer, og den gir viktige syntetiske intermediater som med letthet kan modifiseres videre til andre nyttige funksjonelle grupper.^[75] Dessuten er angrepet på haloniumionet anti-stereospesifikt som fører til to nye heteroatombindinger der deres relative stereokjemi utelukkende dikteres av geometrien til dobbeltbindingen.^[61]

Siden halolaktonisering er en viktig og nyttig transformasjon innen syntetisk organisk kjemi har også den asymmetriske varianten av reaksjonen blitt utviklet. Lenge har stereoselektivitet i jodlaktoniseringsreaksjonen blitt oppnådd med substratkontrollerte reaksjoner, men i løpet av de siste tre årene har også flere metoder for katalytisk asymmetrisk jodlaktonisering blitt utviklet (se avsnitt 1.10.).^[61]

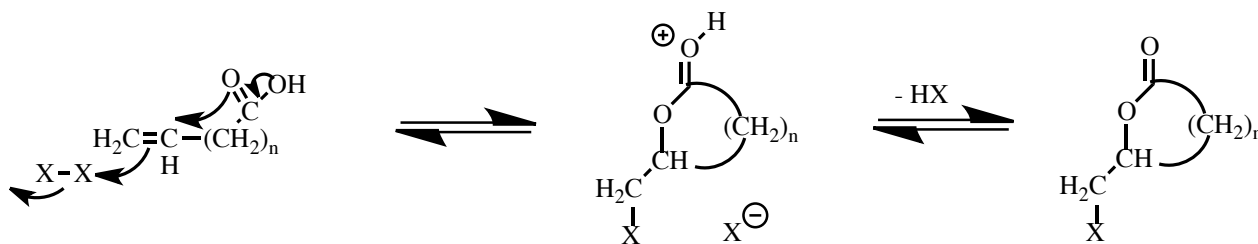
Halolaktoniseringsreaksjonen kan skje gjennom to alternative reaksjonsmekanismer, avhengig av reaksjonsbetingelsene.^[76]

1) I vandig base dannes karboksylatet og halogenet adderer til dobbeltbindingen og danner reversibelt det sykliske haloniumionet. Deretter er karboksylgruppen involvert i en intramolekylær nukleofil S_N2-syklisering for å gi laktonet.



Skjema 1.9. Halolaktoniseringsmekanisme 1) med vandig base.

2) Denne mekanismen gjelder for syrer og estere i aprotiske, nøytrale løsningsmidler. Halogenet og hydroksyl-oksygenet (i karboksylgruppen) vil addere til dobbeltbindingen som vist i Skjema 1.10. nedenfor for å danne oksoniumionet som deprotoneres eller dealkyleres av X til laktonet.



Skjema 1.10. Halolaktoniseringsmekanisme 2) i aprotisk løsningsmiddel uten base.^[76]

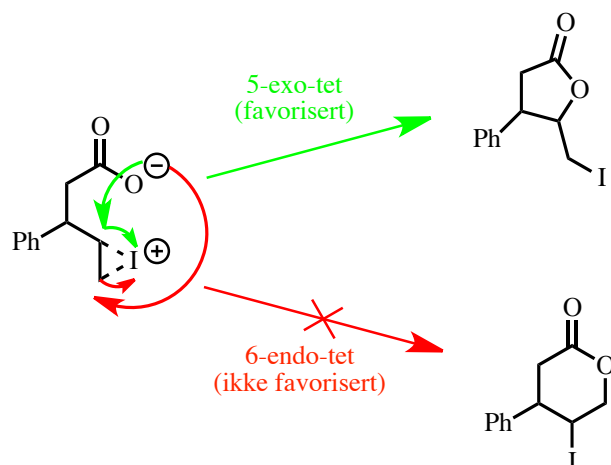
I begge mekanismene er reaksjonen generelt reversibel.

Halolaktoniseringsreaksjonen har blitt anvendt i mange synteseer av viktige mellomprodukter og biologisk aktive molekyler. Corey og medarbeidere^[77] brukte et jodlakton-intermediat i syntesen av flere prostaglandiner, der stereoselektiviteten i jodlaktoniseringsreaksjonen spilte en viktig rolle for det endelige produktet i syntesen. Corey og medarbeidere brukte det regio- og stereokjemiske potensialet til halolaktonisering i syntesen av enda mer komplekse naturstoffer som tromboksan B₂^[78], erythronolide B^[79] og gibberellinsyre GA₃.^[80] Jodlaktonisering var også et nøkkeltrinn i syntesen av andre biologisk aktive naturprodukter som vernolepin, vernomenin og vibralakton.^[81]

Halolaktoniseringsreaksjonen, eller mer spesifikt bromlaktonisering, ble oppdaget på slutten av 1800-tallet av Fittig og Stobbe. Jodlaktonisering ble oppdaget kort tid etter (1904) av Bougault og ble raskt den foretrukne halolaktoniseringen for syntese kjemikere på grunn av allsidigheten til C-I bindingen. Hovedsaklig ønsker man å videre modifisere halolaktonet snarere enn det inkorporerte halogenet i seg selv.^[74]

Corey og medarbeidere^[82] utviklet metoden for jodlaktonisering av umettede fettsyrer og flere har videreutviklet metoden. Mange har brukt jodlaktoniseringsreaksjonen til å modifisere umettede fettsyrer, som vist i flere eksempler i avsnitt 1.5. og 1.6.

I halolaktoniseringsreaksjonen er det flere aspekter som påvirker produkt dannelsen, som regioselektivitet og termodynamisk og kinetisk kontroll. Regioselektiviteten til hver halolaktoniseringsreaksjon kan forutsees og forklares ved hjelp av Baldwins regler for ringdannelse.^[84]



Skjema 1.11. Jodlaktoniseringsreaksjonen regioselektivitet forklart ved hjelp av Baldwins regler for ringdannelse.^[83]

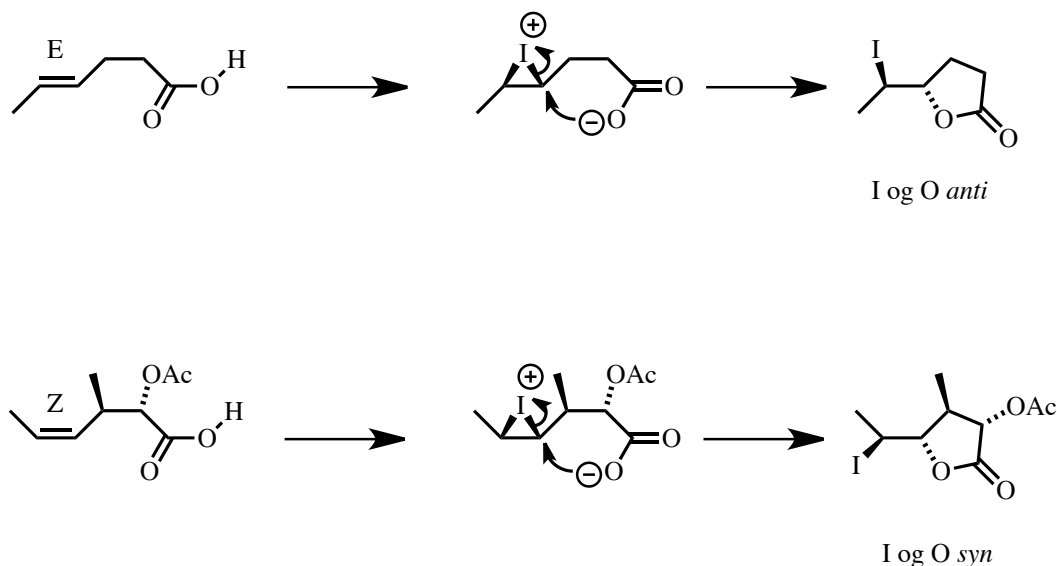
Bartlett demonstrerte at regiokjemien i kinetisk kontrollerte halolaktoniseringer som regel er i samsvar med Markovnikovs regel. Da følger det at for asymmetrisk substituerte alkener så

adderer oksygenet til det mest og halogenet til det minst substituerte karbonet i alkenet. For symmetrisk substituerte alkener så er det entropifaktorer som vil kontrollere regiokjemien. Foretrukket rekkefølge er β -lakton > γ -lakton > δ -lakton >> ϵ -lakton.^[76] Dette betyr at *exo*-syklisk angrep generelt er raskere enn *endo*-syklisk angrep, og forklarer hvorfor jodlaktonisering av DHA som gir γ -laktonet vil være en raskere reaksjon enn jodlaktoniseringen av EPA som gir δ -laktonet.^[24] Hovedsaklig vil dobbeltbindingen som er nærmest syregruppen i fettsyren reagere og dermed gi γ -laktonet fra DHA og δ -laktonet fra EPA.^[24]

Når flere dobbeltbindinger i et molekyl er like reaktive vil konformasjonelle preferanser dominere. Men hvis en dobbeltbinding er mer reaktivt enn de andre vil den reaktiviteten alltid dominere, uavhengig av konformasjonelle preferanser.^[85]

Generelt gir halolaktonisering av 4,5-en-karboksytsyre γ -laktoner og 5,6-en-karboksytsyre gir δ -laktoner.^[76]

Jodlaktoniseringsreaksjonen brukes ofte underveis i en syntese for å oppnå god stereokontroll, og man kan både fjerne halogenet og åpne laktonet i senere trinn dersom produktet fra syntesen ikke skal inneholde disse elementene. Åpningen av jodoniumringen er en stereospesifikk S_N2 -reaksjon der stereokjemien til alkenet bestemmer stereokjemien i produktet. En *E*-dobbeltbinding vil gi et *trans*-jodoniumion. Inversjon skjer så i angrepet av karboksylatanionet på jodoniumionet som vist i Skjema 1.12 under.^[86]



Skjema 1.12. Stereokjemisk mekanisme for jodlaktoniseringsreaksjonen.^[86]

1.8 Asymmetrisk syntese

Alle levende systemer er kirale miljøer fordi de er bygget opp av kirale molekyler som bl.a. aminosyrer og sukkerer, og det er valgt en enkelt enantiomerisk form av hver. Fordi

bygggestener som aminosyrer foreligger som én enantiomer vil alle levende systemer inneha en høy grad av kiralitet.^[86]

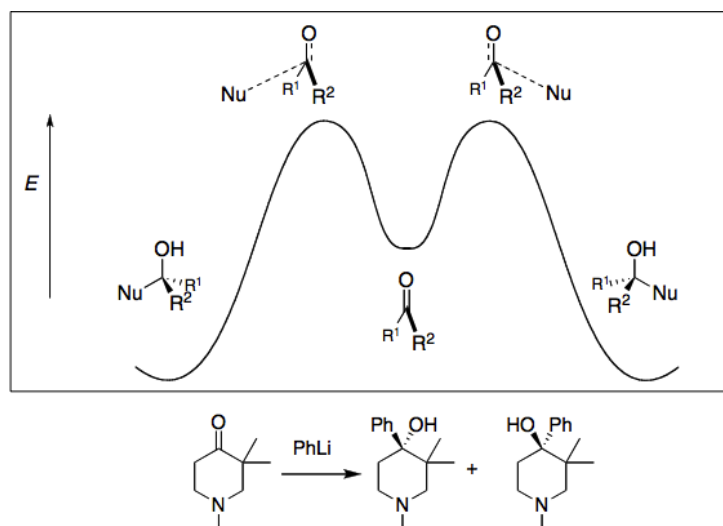
Det finnes mange eksempler på viktigheten av å skille mellom enantiomerene av en forbindelse innen farmasi. I biologiske systemer interagerer kirale molekyler med reseptorer og enzymer som selv er kirale. Molekyler må passe inn i en reseptor, og vanligvis vil kun en av enantiomerene passe. Den ønskelige biologiske aktiviteten kan stamme fra kun en av enantiomerene, mens den andre enantiomeren kan være inaktiv, hemmende eller i verste fall skadelig. Derfor vil de to enantiomerene av en kiral forbindelse ofte ha ganske ulike farmakologiske effekter.^[86] Som et resultat av dette og på grunn av strenge prosedyrer for registrering av nye kirale medisiner blir en stor og økende andel av nye medisiner laget av enantiomert rene forbindelser.^[87]

Enantiomert rene forbindelser kan også være nødvendig i agrokjemisk industri og næringsmiddelindustri. Dersom det er store forskjeller i den biologiske aktiviteten til enantiomerene av et syntetisk agrokjemikalie, er det ønskelig å utvikle og benytte kun den enantiomeren med den ønskelige biologiske aktiviteten eller den som er mest potent.^[87]

Det finnes tre hovedmetoder for å oppnå et enantiomert rent produkt eller et produkt med enantiomert overskudd: rasemat-oppløsning, ”chiral pool” syntese og stereoselektiv syntese. Rasemat-oppløsning innebærer prosesser som benyttes til separasjon av en rasemisk blanding av to enantiomerer, det finnes både kjemiske og enzymatiske metoder for dette.^[86] En annen strategi for asymmetrisk syntese kalles ”chiral pool” syntese og innebærer bruk av et lett tilgjengelig enantiomert rent startmateriale som manipuleres gjennom påfølgende reaksjoner ved bruk av akirale reagenser fram til produktet med den opprinnelige kiraliteten bevart eller invertert.^[86]

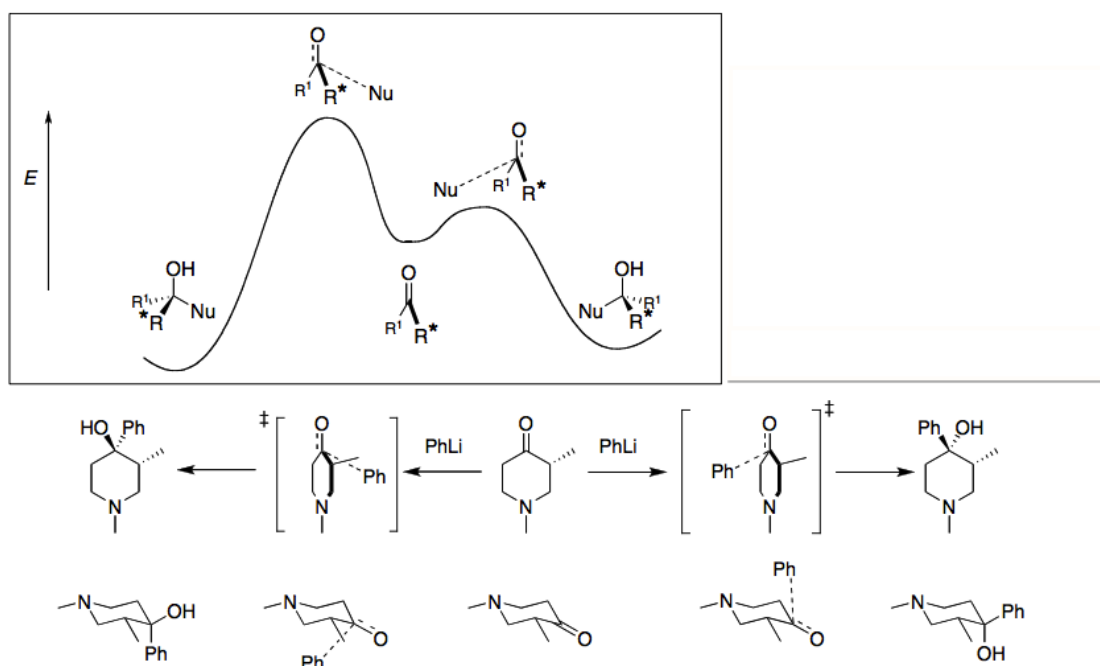
1.8.1 Stereoselektiv syntese

Dersom alle startmaterialer og reagenser i en reaksjon er akirale må produktet bli rasemisk fordi overgangstilstandene som leder til de to enantiomerene er enantiomeriske og derfor lik i energi, som resulterer i de to enantiomerene av produktet i like store mengder, se Figur 1.5. På den andre siden er diastereoselektiv syntese avhengig av å gjøre overgangstilstandene for reaksjonene som fører til de ulike diastereomerene så ulike i energi som mulig og dermed favorisere dannelsen av en diastereomer over en annen.



Figur 1.5. Energidiagram som viser to enantiomere overgangstilstander med lik energi.^[93]

Ved å gjøre to enantiomere overgangstilstander med lik energi til diastereomere overgangstilstander som er ulike i energi, vil overgangstilstanden med lavest energi bli favorisert og resultere i mer av den ene enantiomeren enn den andre og reaksjonen er dermed enantioselektiv, se Figur 1.6 og jamfør med Figur 1.5. Da trengs et enantiomert rent molekyl eller del av et molekyl som er tilstede i reaksjonen og som vil interagere med overgangstilstanden til reaksjonen på en måte som kontrollerer dannelsen av det nye stereogene senteret. Dette molekylet kan være en kiral reagens eller kiral katalysator som danner kirale koordinerende kompleks med et prokiralt substrat, eller et kiralt hjelpestoff som kovalent bindes til det prokirale substratet som deretter reagerer med en akiral reagens.^{[89],[90],[91]} Hvor effektivt kiraliteten overføres er avhengig av elektroniske og steriske faktorer.^[92] Jo større forskjell i energi mellom de diastereomere overgangstilstandene, desto større mengde av en enantiomer.



Figur 1.6. Energidiagram som viser to diastereomere overgangstilstander med ulik energi.^[93]

For å kunne danne et nytt stereogent senter i et molekyl, må det inneholde prokirale grupper. En forbindelse er prokiral hvis substitusjon av en gruppe eller addisjon til en flate (for eksempel karbonylgruppe eller alken, som blir tetrahedrale karboner ved addisjonsreaksjoner) danner et nytt stereogent senter. Hvis molekylet allerede inneholder et eller flere stereogene sentra så er flatene diastereotopiske, og hvis molekylet er akiralt er flatene enantiotopiske. Kirale reagenser og katalysatorer kan danne ulike overgangstilstander som er ulike i energi når de interagerer med prokirale flater eller grupper i et molekyl, og dermed gjøre enantioselektive reaksjoner direkte på et akiralt startmateriale.^[86]

Substrat-kontrollerte reaksjoner kalles ofte den første generasjonen av asymmetrisk syntese, og er basert på intramolekylær kontakt med en stereogen enhet som allerede eksisterer i det kirale substratet. Dannelsen av det nye stereogene senteret skjer oftest ved reaksjon mellom substratet og en akiral reagens ved en diastereotopisk flate kontrollert av et nærliggende stereogent senter.^[94]

Et kiralt hjelpestoff ("chiral auxiliary") blir midlertidig kovalent bundet til et akiralt substrat, og gir enantioselektiv syntese via en eller flere diastereoselektive reaksjoner. Deretter blir hjelpestoffet kløvet av under betingelser som ikke gir rasemisering av produktet og gjenvunnet hvis mulig.^[95] Bruk av kirale hjelpestoffer i syntese av enantiomert rene forbindelser er godt studert, og har funnet mange anvendelsesområder i mange forskjellige reaksjoner i løpet av de siste tiårene.^[95] Ulempene ved denne strategien er at man trenger støkiometriske mengder av det kirale hjelpestoffet, man trenger et punkt i molekylet som man kan binde hjelpestoffet til som begrenser mulige strukturer og det tilføres ekstra trinn i syntesen ved innføring og kløyving av hjelpestoffet. Kirale reagenser kan også benyttes til enantioselektiv syntese. De må brukes i støkiometriske mengder og blir derfor ikke benyttet i stor grad.^[86]

1.8.2 Kirale katalysatorer

Kirale katalysatorer har store fordeler sammenliknet med kirale reagenser; det kreves bare substøkiometriske mengder katalysator og katalysatoren kan ofte gjenvinnes etter bruk i reaksjonen. Dermed kan kun små mengder kiralt katalysator generere store mengder kiralt produkt. Kirale katalysatorer inkluderer metallkomplekser med kirale ligander, kirale organokatalysatorer eller kirale biokatalysatorer (enzymer).^[87] Kiral induksjon oppnås typisk gjennom sterkt ledende interaksjoner mellom den kirale katalysatoren og substratet. Interaksjonen kan være Lewis-syre/-base interaksjoner, hydrogenbindinger, kovalente bindinger, koordinerende bindinger eller ioneparing.^[96]

1.8.3 Metall-katalysatorer

Kirale metall-katalysatorer har en sentral posisjon innen asymmetrisk syntese. Knowles^[97a], Sharpless^[97c] og Noyori^[97b] ble tildelt nobelprisen i kjemi i 2001 for deres utvikling av og arbeid innen katalytisk asymmetrisk syntese. De demonstrerte at kirale ligander bundet til

metaller ga høye nivåer av selektivitet og katalytisk aktivitet i flere forskjellige organiske transformasjoner og industrielle prosesser.^[97] Videre bygging på deres banebrytende arbeid har ført til at asymmetrisk katalyse ved bruk av Lewis-syrer har blitt utvidet til mange forskjellige metall-medierte, katalytiske enantioselektive reaksjoner.^[98]

Den katalytiske funksjonen i en metall-basert katalysator er typisk bestemt av metallet som brukes, mens reaktiviteten og enantioselektiviteten blir finjustert av den kirale organiske liganden som er koordinert til det sentrale metallet.^[99] Elektroniske, steriske og konformasjonelle faktorer bestemmer effektiviteten til katalysatoren.^{[99], [100]} Konformasjonelt rigide ligander gir ofte høyere kiral induksjon enn ligander som er mindre rigide.^[100] Riktig valg av kiral ligand er avgjørende for å oppnå effektiv intermolekylær overføring av kiralitet fra katalysatoren til substratet. Ligander med sentral, aksial og/eller planar kiralitet har vist seg å være effektive.^[99]

Introduksjon av nye enheter og modifisering av ligander er effektive metoder for å utvikle kirale katalysatorer.^[100] Svært mange kirale ligander har blitt fremstilt og testet, men kun noen klasser med forbindelser har et generelt anvendelsesområde. Disse ligandene blir derfor kalt privilegerte ligander, for eksempel BINOL, BINAP, TADDOL, DIOP, BOX, DuPhos, Salen og cinchona alkaloider.^[101] Mange av disse ligandene innehar C_2 -symmetri, som begrenser antallet mulige reaksjonsruter og dermed øker enantioselektiviteten.^[101] Den enorme mengden kunnskap akkumulert gjennom flere tiår om organometalliske forbindelser fra mekanistiske studier muliggjør i noen tilfeller logisk design og optimalisering av katalysatorene.^[99]

I motsetning til den omfattende litteraturen om Lewis-syrer og metall-katalyserte prosesser finnes det færre asymmetriske transformasjoner katalysert av organiske molekyler, selv om det har vært en eksponensiell vekst på dette feltet siden år 2000.^{[103], [104]} Kirale organometalliske Lewis-syrer krever enantiomert rene ligander, som oftest krever en flertrinns syntese fra organiske byggestener. Metallene som brukes i katalysatorene er ofte dyre, forurensende og krever ofte inert atmosfære ved fremstilling og lagring.^[102]

1.8.4 Asymmetrisk organokatalyse

Organokatalyse benytter små organiske molekyler som hovedsaklig består av C, H, O, N, S og P som katalysatorer. I motsetning til organiske ligander i overgangsmetallkomplekser så er den katalytiske aktiviteten til organokatalysatoren fra det organiske molekylet selv, og ingen overgangsmetaller eller andre metaller er nødvendig. Organokatalysatorer har flere fordeler; de er vanligvis robuste, ikke giftige og lett tilgjengelige til lavere kostnader. Siden de er lite følsomme for lys, fuktighet eller oksygen så er de mer praktiske til bruk i laboratorieprosedyrer fordi det ikke kreves spesielle betingelser som inert atmosfære, tørre løsningsmidler og så videre. Dessuten er organokatalysatorer spesielt attraktive til bruk i synteser av forbindelser som ikke tolererer metallforurensing, som for eksempel farmasøytiske produkter.^[103]

Det finnes fire typer organokatalysatorer: Lewis-baser, Lewis-syrer, Brønsted-baser og

Brønsted-syrer. Disse katalysatorene initierer katalytiske sykluser ved å enten donere eller fjerne elektroner eller protoner fra et substrat eller en overgangstilstand.^[105] Noen organokatalysatorer kan danne midlertidige kovalente bindinger, mens andre organokatalysatorer kan danne hydrogenbindinger, ionepar eller delta i π - π interaksjoner.

En vanlig utfordring innen organokatalyse er at det ofte er lite kunnskap om en gitt reaksjonsmekanisme og man vet ofte ikke eksakt eller sikkert metoden(e) for aktivering. En annen kompliserende faktor er at mange organokatalysatorer er bifunksjonelle, for eksempel er en urea-katalysator med et amin inkorporert i en annen del av katalysatoren kan beskrives både som en hydrogenbindende katalysator og som en Brønsted-base katalysator.^[105]

1.9 Organokatalytiske metoder for aktivering

Organokatalysatorens design og forståelse av dens mekanisme er viktige faktorer for å oppnå høy stereoselektivitet i en reaksjon. Katalysatorer inneholder forskjellige funksjonelle grupper og katalyserer reaksjoner ved forskjellige mekanismer. Organokatalysatorer aktiverer et substrat og/eller en reagens enten ved dannelse av en kovalent binding (enamin-, iminiumkatalyse og SOMO) eller ved ikke-kovalente interaksjoner (Brønsted-syre og hydrogenbindings-katalyse, Brønsted-base katalyse og fase-overføringskatalyse).^[106]

Fra et mekanistisk perspektiv kan organokatalytiske metoder for aktivering klassifiseres i følge a.) kovalent eller ikke-kovalent interaksjon mellom substratet og katalysatoren og b.) den kjemiske karakteren til organokatalysatoren (Lewis-base, Lewis-syre, Brønsted-base, Brønsted-syre). Mange organokatalysatorer virker gjennom både kovalente og ikke-kovalente interaksjoner og/eller inneholder både syre- og base-funksjoner. Denne type organokatalysatorer kalles bifunksjonelle katalysatorer.^[107] Bifunksjonelle katalysatorer kan utøve dobbel aktivering der både elektrofilen og nukleofilen blir aktivert samtidig. Denne strategien kan fungere i de tilfellene der aktivering av enten substratet eller reagentet ikke senker aktiveringsenergien nok.^[90]

I mange tilfeller kan asymmetriske katalysatorer interagere og reagere preferensielt med en av de prokirale flatene i substratet. I andre tilfeller kan asymmetriske katalysatorer interagere med substratet og skjerme en av de prokirale sidene og dermed vanskeliggjøre reaksjon der. Til tross for at disse strategiene virker enkle, er mekanismene for overføringen av asymmetri fra katalysatoren til substratet komplekst og ikke godt forstått i mange systemer. Dessuten finnes det mange klasser av kirale katalysatorer, og mekanismen for hvordan de overfører asymmetri fra katalysatoren til substratet på varierer mye. Flere forskjellige strukturelle elementer har blitt brukt til å forklare hvordan katalysatorene induserer asymmetri ved å kontrollere den romlige orienteringen og lede substratene og reagensene. Den vanligste måten å overføre asymmetri fra en katalysator til et substrat er basert på sterisk differensiering. Andre katalysator-substrat interaksjoner som kan spille en viktig rolle i overføring av asymmetri er π - π interaksjoner mellom aromatiske grupper på katalysatoren og substratet, kation- π interaksjoner eller hydrogenbindinger et.c.. Slike interaksjoner kan også brukes sammen med sterisk differensiering for å overføre asymmetri. Bruk av elektrostatiske interaksjoner kan

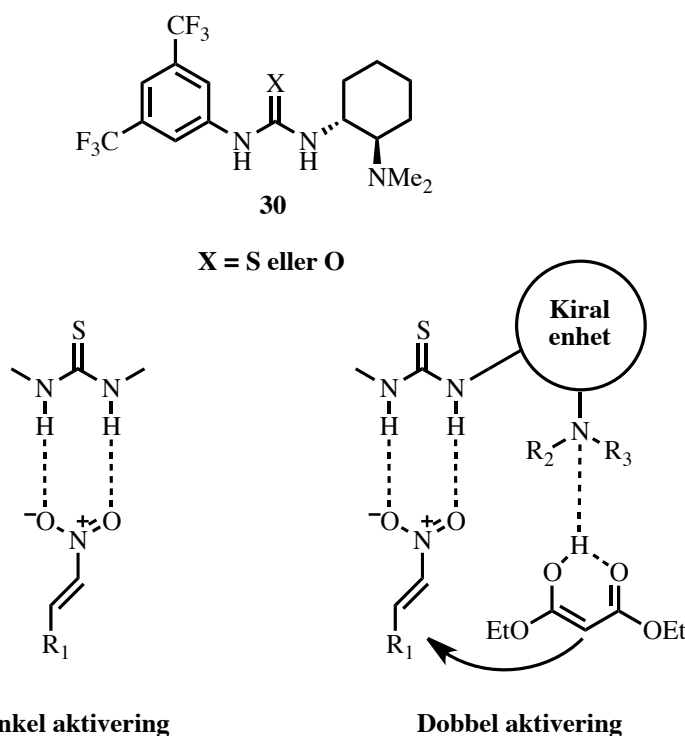
brukes både som et aktiverende element, såvel som et dirigerende element.^[90]

Hydrogenbinding til substrater som karbonylforbindelser, iminer etc., enten gjennom en-punkts eller to-punkts interaksjon, resulterer i elektrofil aktivering mot nukleofilt angrep. Hydrogenbindingsdannelse fungerer på samme måten som tradisjonelle metall-baserte Lewis-syrer ved å senke LUMO-energinivået til elektrofilen og dermed gjøre den mer reaktiv mot den andre reaktanten, som en nukleofil. Hydrogenbinding til en elektrofil reduserer elektrontettheten og dermed aktiverer den mot nukleofilt angrep. Hydrogenbindinger kan, i tillegg til å aktivere substratet, organisere den romlige plasseringen av substratet og reaktanter. Når hydrogenbindingsdonor/akseptor funksjoner er bundet til en kiral enhet, så kan de styre organiseringen av et veldefinert katalysator-substrat kompleks. Posisjonene til hydrogenbindingsdonorene og akseptorene bestemmer stereoselektiviteten i reaksjonen.^[108] Hydrogenbindinger kan også stabilisere ladningen i transisjonstilstander eller intermediater.^[108] Kirale hydrogenbindingsdonorer har vist seg å være en katalysatorklasse med et vidt anvendelsesområde innen enantioselektiv syntese.^{[109],[110]}

Mange forskjellige kirale hydrogenbindings katalysatorer med lav molekylvekt har blitt fremstilt og brukt til enantioselektiv syntese, og til tross for åpenbare forskjeller kan man se noen fundamentale fellestrekk ved denne type organokatalysatorer. De inneholder en enhet som inneholder en enkel eller dobbel hydrogenbindingsdonor, flankert av enheter for sekundære interaksjoner med substratene, sånn som aromatiske enheter og/eller enheter som inneholder basiske eller sure funksjonelle grupper.^[110] Et eksempel på dette er vist i Figur 1.7.

Samtidig donering av to hydrogenbindinger har vist seg å være en svært vellykket strategi for elektrofil aktivering både i enzymer og i syntetiserte katalysatorsystemer. Dobbelt hydrogenbinding gir både en sterkere og mer ledende interaksjon sammenliknet med en enkel hydrogenbinding, jamfør to-punktsbinding som er en svært effektiv strategi for asymmetrisk katalyse med metall-Lewis-syrer.^[109] Den doble hydrogenbindingsinteraksjonen er overlegen sammenliknet med monodentat hydrogenbinding og fører til økt organisering og stabilisering av transisjonstilstanden.^[115]

En type bifunksjonell katalysator som har blitt benyttet i flere enantioselektive reaksjoner og dessuten i dynamisk kinetisk resolusjon av rasemiske azalaktoner er Takemotos (tio)urea-katalysator **30** som vist i Figur 1.7. og derivater av denne.^{[109],[112],[113]} Ved å inkorporere en nukleofil-aktiverende Lewis-base funksjon i (tio)urea-katalysatorstrukturen så aktiveres både nukleofilen og elektrofilen samtidig,^[112] og man oppnår stereoselektiv kontroll over substratet og reagenset under reaksjonen.^{[111],[112]} Slike katalysatorer etterlikner naturlige enzymatiske systemer.^[112] Takemoto og medarbeidere^[111] fant at både det tertiære aminet og (tio)urea-enheten var nødvendig for effektiv og enantioselektiv katalyse. Figur 1.7. viser konseptet for dobbel aktivering og koordinering ved bruk av bifunksjonelle thioureaer.^[111]



Figur 1.7. Viser (tio)urea-katalysator **30** og konseptet om dobbel aktivering og koordinering ved bruk av denne katalysatoren.^[111]

Mange (tio)urea-katalysatorer har blitt utviklet og har vist seg å være vellykkede katalysatorer i flere forskjellige enantioselektive transformasjoner. Flere naturprodukter og viktige kirale byggestener har blitt syntetisert ved hjelp av (tio)urea-derivater som katalysatorer. Denne katalysatorfamilien er en av de mest anvendelige innen asymmetrisk organokatalyse.^[115]

1.9.1 Kirale kvadratsyre-katalysatorer

En annen familie av hydrogenbindende katalysatorer er kvadratsyre-katalysatorene. Ofte er flere hydrogenbindingspunkter nødvendig for å aktivere, organisere og differensiere de prokirale flatene av en reaktant. Kvadratsyre-enheten kan danne opp til fire hydrogenbindinger. Kirale (tio)urea-katalysatorer og de relaterte kirale guanadium-katalysatorene har en aktiverende enhet bestående av to N-H grupper koblet sammen med ett karbon. Avstanden mellom de to donorhydrogenene i alle disse katalysatorene er fiksert til ca. 2.1 Å (Ångstrøm). Med et ønske om å undersøke enheter med større avstander mellom de to donorhydrogene utviklet Rawal og medarbeidere^[116] *bis*-amider av kvadratsyre som potensielle hydrogenbindende katalysatorer, og de brukte den til å katalysere konjugert addisjon av 2,4-pentaendion til β -nitrostyrene med høy enantiosektivitet, 77 til >99 % ee.

Kvadratsyre-katalysatorer fremstilles fra oftest enkle utgangsstoffer gjennom to sekvensielle substitusjonsreaksjoner mellom dialkoxysquaratet og to aminer/aniliner. Med denne syntesen kan det fremstilles mange forskjellige kirale katalysatorer med varierende steriske og elektroniske egenskaper. En viktig forskjell mellom kvadratsyrer og (tio)ureaer er at de to hydrogenatomene er omtrent en tredjedel lengre fra hverandre i kvadratsyrer. Siden den første rapporten om kvadratsyre-katalysatorer i 2008^[116] har det allerede kommet dusinvis av

rapporter om bruk av kvadratsyre-katalysatorer til enantioselektive reaksjoner. Kvadratsyre-katalysatorer har vist seg å være svært effektive til å katalysere et bredt spekter av syntetisk nyttige enantioselektive transformasjoner.^[115]

Tilsvarende tiokvadratsyre-derivater har enda ikke blitt framstilt og evaluert for bruk i organokatalyse, til tross for at tioureaer ofte har fungert bedre enn tilsvarende ureaer som katalysatorer. Wheeler og medarbeidere^[120] har utført beregninger som tyder på at tiokvadratsyre-derivater deltar i sterkere hydrogenbindinger og resulterer i den laveste frie-energi barrieren sammenliknet med tilsvarende urea-, tiourea- og kvadratsyre-deriverte aminokatalysatorer. Tiokvadratsyre-katalysatorer bør fremstilles og testes som potensielle doble hydrogenbindingsdonorer innen enantioselektiv organokatalyse.

1.10 Asymmetrisk halolaktonisering

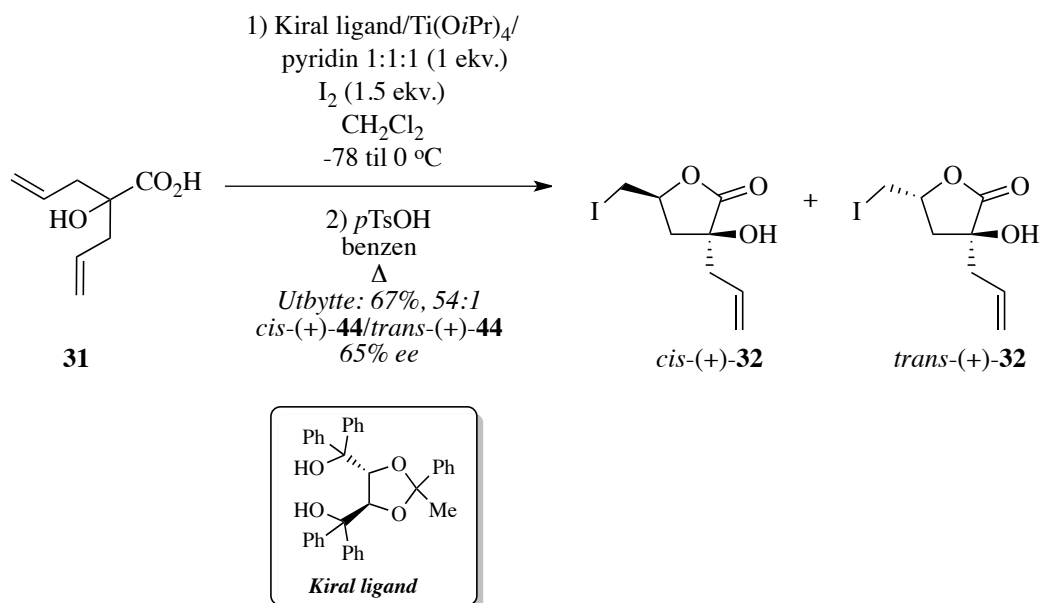
Halolaktonisering av umettede karboksylsyrer er som tidligere nevnt (se avsnitt 1.7.) en nyttig og viktig transformasjon innen syntetisk organisk kjemi, derfor er det stor interesse for å utvikle enantioselektive varianter. Omfattende studier av asymmetrisk halolaktonisering har vist at stereokjemien i det halolaktoniserte produktet av reaksjonen kan kontrolleres av kirale substrater eller reagenser.^{[61],[66]} I substratkontrollerte halolaktoniseringer kontrolleres stereoselektiviteten av eksisterende stereosentere, substituenten i substratet og betingelser.^[61] Den substratkontrollerte reaksjonen har blitt nøye studert, og har blitt benyttet i synteser av naturprodukter.^[117]

Jodlaktoniseringsreaksjoner med høy enantioselektivitet har også blitt utført ved bruk av kirale hjelpestoffer, som for eksempel C₂-symmetrisk pyrrolidin.^{[61],[118]}

Som for de fleste enantioselektive reaksjoner er det ønskelig å utvikle metoder for den reagenskontrollerte varianten, spesielt katalytiske metoder. En stor utfordring ved reagenskontrollert halolaktonisering er prosessen som involverer halonium-overføringen. Selv om man skulle klare å levere en kiral halonium-ekvivalent til kun en flate av en dobbeltbinding så kan det resulterende haloniumionet raskt overføre sitt halogenatom til en ureagert dobbeltbinding før sykliseringen og dermed fjerne eventuell initiell selektivitet.^[74] Forklart på en annen måte: det enantiomert berikede halonium-olefin intermedietet kan rasemisere gjennom en rask utbytting av halogenet fra alkenet til et annet alken.

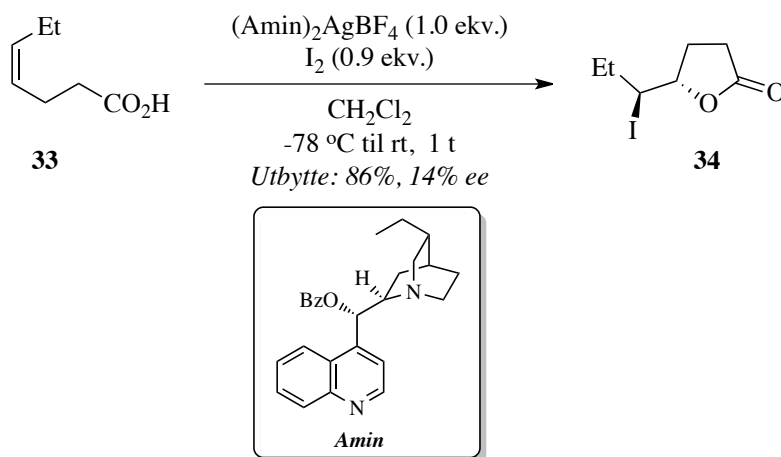
1.10.1 Reagenskontrollert asymmetrisk jodlaktonisering

Den første metoden for reagenskontrollert asymmetrisk jodlaktonisering ble rapportert i 1992 av Taguchi og medarbeidere^[62] som demonstrerte at en α,α -bis-allyl- α -hydroksyeddisyre kunne desymmetriseres via jodlaktonisering med en støkiometrisk mengde av en kiral TADDOL-Ti Lewis-syre til å gi produktet i 65 % ee og hovedsaklig som en diastereomer. Denne metoden krever en α -hydroksygruppe i substratet for å muliggjøre interaksjon med den kirale Lewis-syren, og dermed utgjør ikke dette en generell metode for enantioselektiv jodlaktonisering.



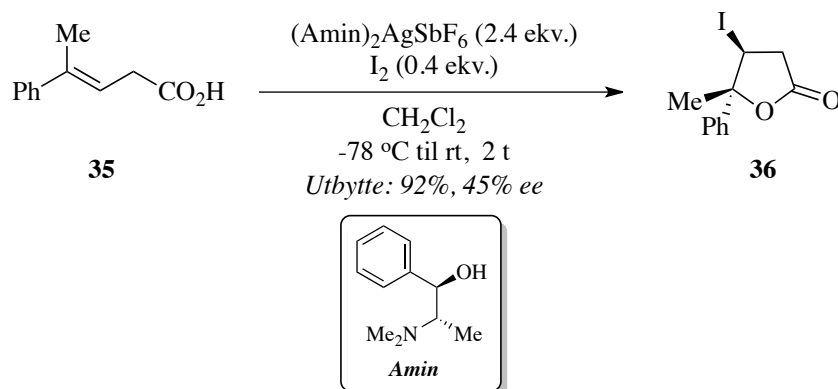
Skjema 1.13. Desymmetrisering via jodlaktonisering av Taguchi og medarbeidere ved bruk av et kiralt Ti(IV) kompleks som reagens.^[61]

Siden den første oppdagelsen har flere grupper forsøkt å utvikle en mer generell metode, ofte ved å bruke støkiometriske mengder av kirale jodoniumreagenser dannet ved reaksjon mellom kirale aminer og elektrofilt jod, først demonstrert av Grossman og Trupp i 1998.^[63] De brukte noen kirale *bis*(amino)jodonium tetrafluoroborater som reagenser i jodlaktoniseringen av noen γ -umettede syrer. I det beste tilfellet ga reaksjon av *cis*-4-heptaensyre med det kirale jodonium reagenset det korresponderende γ -jodlaktonet i 14 % ee.



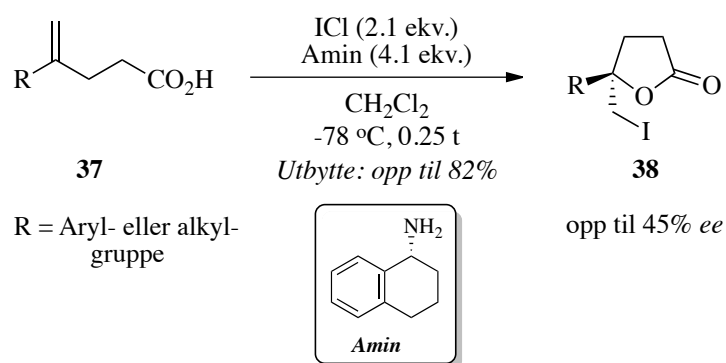
Skjema 1.14. Enantioselektiv jodlaktonisering av Grossmann og Trupp ved bruk av et kiralt *bis*(amino)jodonium tetrafluoroborat som reagens.^[61]

Rousseau og medarbeidere^[64] studerte effekten av kirale *bis*(amino)jodonium heksafluoroantimonater i jodlaktoniseringen av *trans*-4-fenyl-3-pentaensyre. Det høyeste enantiomere overskuddet som ble oppnådd var 45 % ved bruk av *N*-metylfedrin som kilde for kiraliteten i reaksjonen som ga γ -jodlaktonet.



Skjema 1.15. Enantioselektiv jodlaktonisering av Rousseau og medarbeidere ved bruk av et kiralt *bis*(amino)jodonium heksafluoroantimonat som reagens.^[61]

Wirth og medarbeidere^[65] brukte et reagens avledet fra et kiralt amin og ICl i jodlaktoniseringsreaksjonen av noen 4-aryl-4-pentaensyrer som ga de korresponderende γ -jodlaktonene i opp til 48 % ee. Det beste resultatet ble oppnådd når alkenet var bundet til en elektronisk nøytral eller fattig aromatisk gruppe, mens lav induksjon ble observert når alkenet var bundet til en elektronisk aromatisk gruppe. Med en alkylgruppe som substituent ble resultatet et rasemisk produkt.



Skjema 1.16. Enantioselektiv jodlaktonisering av Wirth og medarbeidere ved bruk av et reagens avledet fra et kiralt amin og ICl.^[61]

Ulempene ved de ovennevnte metodene er at de krever støkiometriske mengder av de kirale reagensene og de gir lav til moderat enantioselektivitet, noe som har begrenset bruken av disse metodene. Det er naturligvis ønskelig å utvikle metoder for katalytisk asymmetrisk halolaktonisering der man kun trenger substøkiometriske mengder av en katalysator som kan gjenvinnes etter bruk.

1.10.2 Katalytisk asymmetrisk halolaktonisering

Reagenskontrollert asymmetrisk halolaktonisering, spesielt katalytiske prosesser, har vist seg å være en utfordring. Dessuten finnes det flere katalytiske systemer i litteraturen som ser ut til å virke spesifikt til en type halogenkilde, for eksempel katalysatorene (DHQD)₂PHAL (klorlaktonisering), amino-tiokarbamat (bromlaktonisering) og aminourea (jodlaktonisering).^[75] De etablerte asymmetriske protokollene for klor- og bromlaktonisering har ikke kunnet direkte overføres til å også gjelde jodlaktonisering. Dette understreker

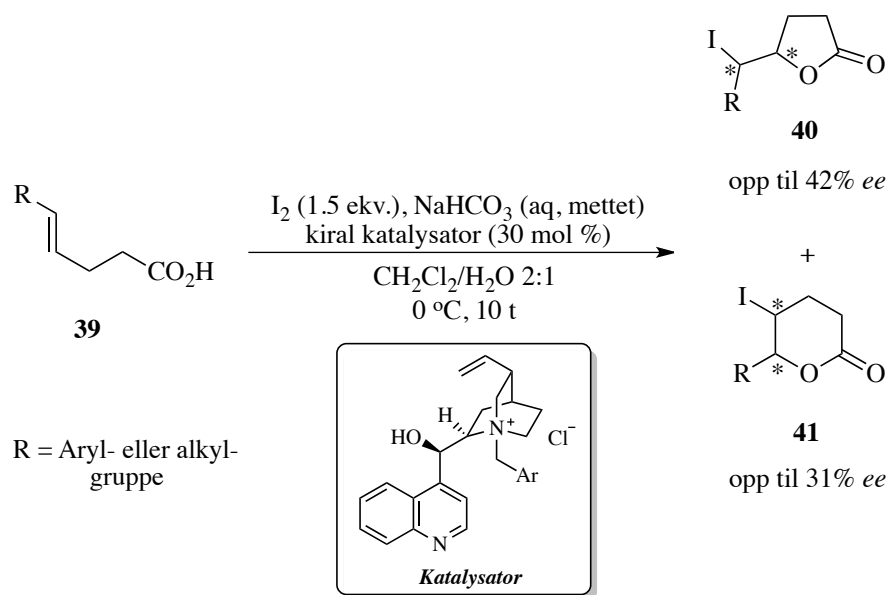
forskjellen i reaktivitet og behovet for unike løsninger for hvert halogen.^[74]

En akseptert mekanisme for halolaktonisering (se Skjema 1.9. i avsnitt 1.7.) involverer dannelsen av et halonium-kation fulgt av intramolekylær nukleofil substitusjon. Basert på denne mekanismen kan man ta utgangspunkt i to strategier for å innføre enantiosektivitet i halolaktoniseringsreaksjonen:^[75] det stereospesifikke nukleofile angrepet av karboksylatgruppen kan skje til hovedsaklig en flate av dobbeltbindingen og haloniumionet kan leveres enantiosektivt. For å kontrollere det nukleofile angrepet enantiosektivt har det blitt brukt et kiralt amin eller et kiralt kvaternært ammonium karboksylat ionepar. En annen strategi baserer seg på enantiosektiv levering av haloniumkilden ved bruk av *N*-haloamider. Dette kan oppnås via en Lewis-syre/Brønsted-syre eller en Lewis-base aktiveringsmetode. Et eksempel på en Lewis-syre aktiveringsmetode er bruk av en salen-Co katalysator som ga opp til 83 % ee (se avsnitt 1.10.3). Til tross for den sentrale posisjonen metall-katalyse har i mange organiske transformasjoner, så har de organokatalytiske metodene hatt stor innflytelse og lovende resultater innen katalytisk enantiosektiv halolaktonisering.^[75]

Flere viktige gjennombrudd for utviklingen av katalytisk asymmetrisk halolaktonisering skjedde i 2010 og åpnet for syntese av halolaktoner med høy enantiosektivitet. Mange av metodene involverte bruk av substøkiometriske mengder av organokatalysatorer som påvirket stereosektiv kontroll av karboksylatets nukleofile angrep og/eller leveringen av halogenkilden ved bruk av Lewis-baser eller *N*-haloamider aktivert gjennom hydrogenbindinger.^[75]

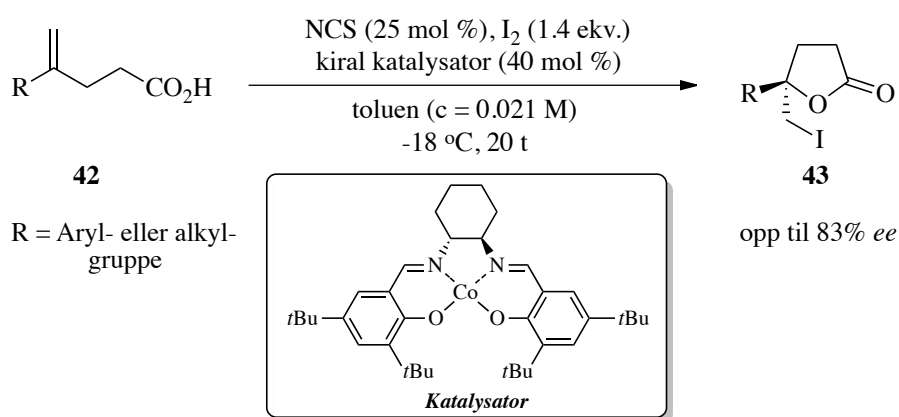
1.10.3 Katalytisk asymmetrisk jodlaktonisering

Det første tilfellet av en organokatalytisk asymmetrisk jodlaktonisering ble rapportert av Gao og medarbeidere^[66] i 2004. De brukte kirale kvaternære ammoniumsalter avledet fra "cinchonidine" som en faseoverførings-katalysator til å katalysere stereosektiv jodlaktonisering av noen *E*-5-aryl-4-pentaen syrer i et tofase-system bestående av I₂ i diklormetan og en vandig løsning av NaHCO₃. Resultatet var en 20:80 blanding av henholdsvis *exo*-sykliseringsproduktet/ γ -laktonet i 42 % ee og *endo*-sykliseringsproduktet/ δ -laktonet i 31 % ee. Selv om metoden kun ga moderat enantiosektivitet så fastslo resultatene i hvertfall konseptet om katalyse. Resultatene viste at en aromatisk substituent i 5-posisjonen i de γ -umettede karboksylsyrene var nødvendig for å oppnå detekterbar enantiosektivitet. Artikkelforfatterene foreslo at grunnen til dette kunne være effekten av π - π interaksjon mellom den aromatiske substituenten i karboksylsyrene og *N*-benzylgruppen i katalysatoren når jodonium-intermediatet blir angrepet av det kirale karboksylat-ioneparet dannet med katalysatoren.



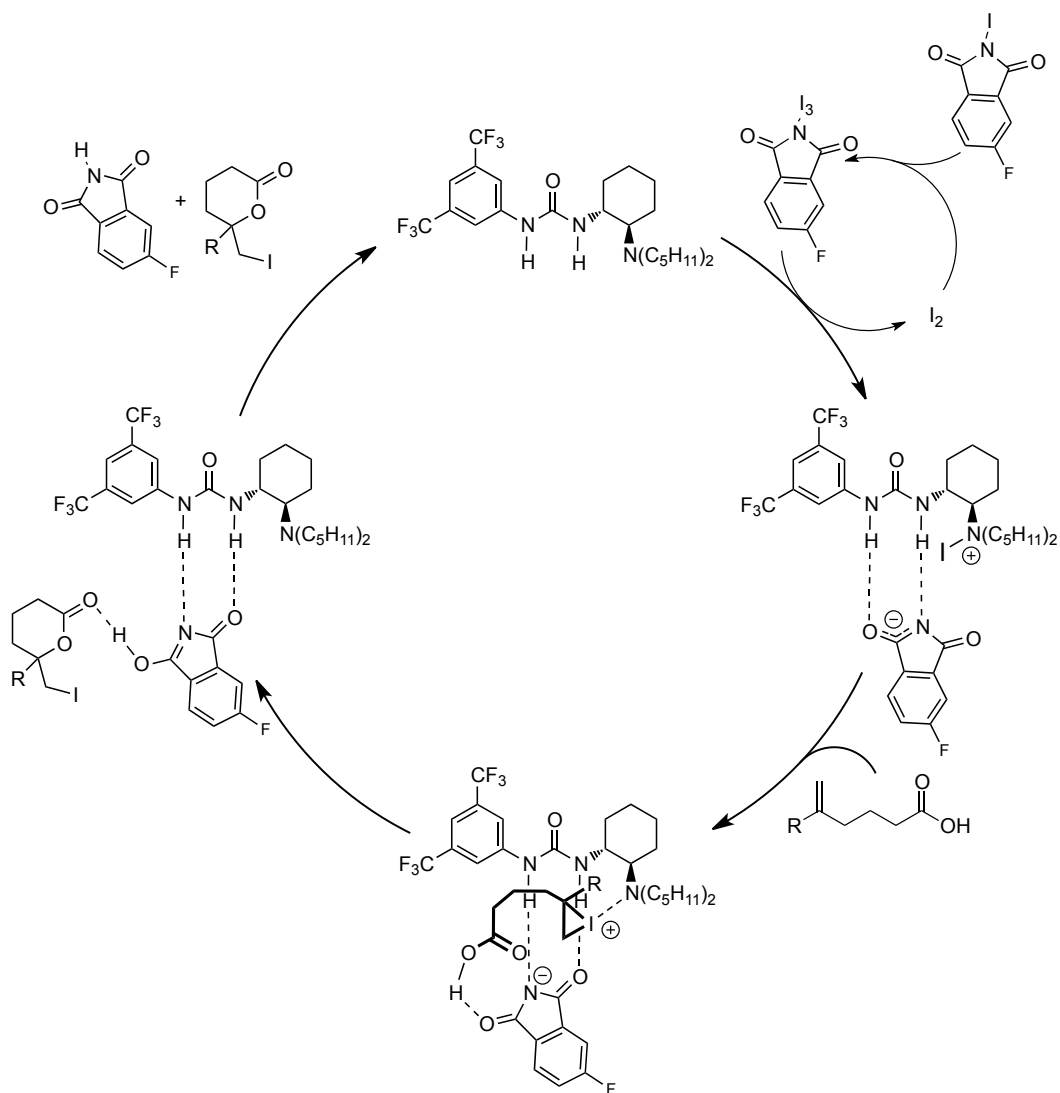
Skjema 1.17. Enantioselektiv jodlaktonisering av Gao og medarbeidere ved bruk av et kiralt ”cinchonidium”-salt som katalysator.^[61]

Den samme gruppen fokuserte senere på kirale salen-Co(II) komplekser som katalysator for asymmetrisk jodlaktonisering under homogene betingelser. Gao og medarbeidere^[67] demonstrerte at det kirale salen-Co(II) komplekset sammen med katalytisk mengde NCS og støkiometrisk mengde I_2 katalyserte asymmetrisk jodlaktonisering av γ -umettede karboksylsyrer til å gi opp til 83 % ee. For å optimalisere dette katalysatorsystemet undersøkte de andre metallsentere fra d-blokken, men alle andre metallsentere de testet ga null til høyst 10 % ee, i motsetning til kobolt som metallsenter som ga 67 % ee. De undersøkte også effekten av andre modifiserte salen-ligander i den asymmetriske jodlaktoniseringsreaksjonen, men det ga ikke bedre enantioselektivitet.



Skjema 1.18. Enantioselektiv jodlaktonisering av Gao og medarbeidere ved bruk av et kiralt salen-Co(II) kompleks som katalysator.^[61]

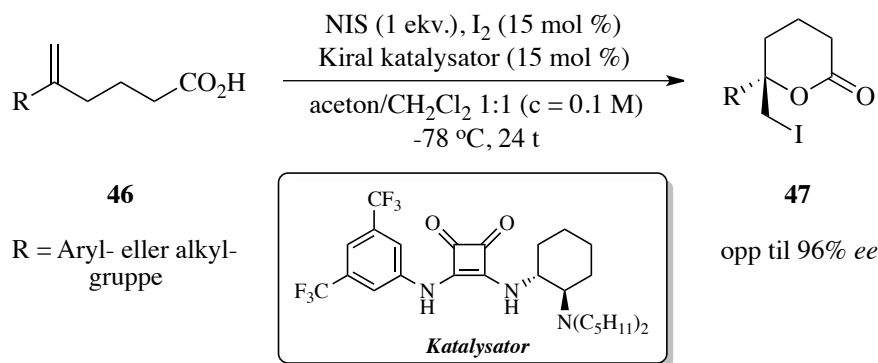
Veitch og Jacobsen^[68] var de første som studerte katalytisk asymmetrisk jodlaktonisering av δ -umettede karboksylsyrer. De brukte en kiralt tertiær aminourea katalysator sammen med et *N*-jodoimid og en katalytisk mengde I_2 som ko-katalysator til å gi flere δ -jodlaktoner i



Figur 1.8. Forslag til katalytisk syklus for urea-katalysert jodlaktonisering.^[61]

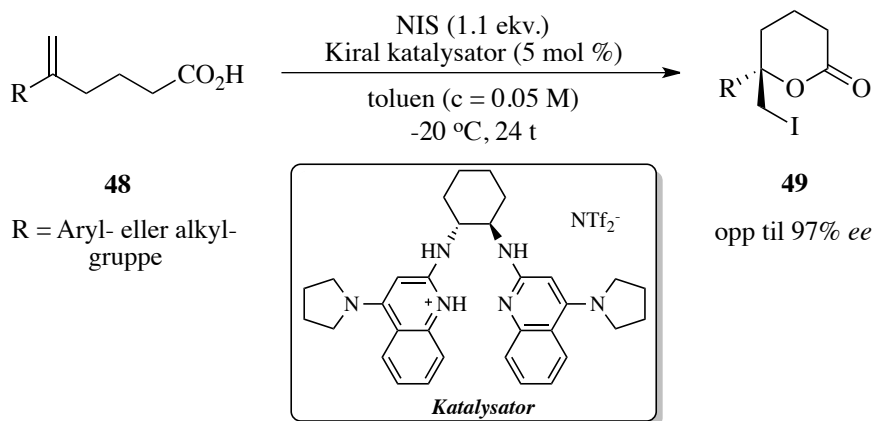
Kvadratsyre-derivater har blitt benyttet som katalysator i flere organokatalytiske asymmetriske reaksjoner og er en spesielt kapabel hydrogenbindende katalysator siden den kan danne opptil fire hydrogenbindinger. Inspirert av den kirale tertiære aminourea-katalysatoren utviklet av Veitch og Jacobsen, utviklet Hansen og medarbeidere^[61] en bifunksjonell kvadratsyre-katalysator som ble benyttet til å katalysere enantioselektiv jodlaktonisering av δ -karboksylsyrer. Katalysatoren sammen med en støkiometrisk mengde NIS og katalytisk mengde I_2 ved $-78^\circ C$ ga δ -jodlaktoner i moderat til høyt enantiomert overskudd, opp til 96 % ee. Både hydrogenbinding og π - π interaksjoner viste seg å være viktig for effektiv stereodifferensiering. Denne metoden har fordeler som relativt kort reaksjonstid og høyere konsentrasjon av substratet enn i mange andre metoder. Metoden kunne derimot ikke direkte overføres til γ -umettede karboksylsyrer. Dette er ulikt fra Veitchs og Jacobsens metode og tyder på at substratet tilordnes på kvadratsyre-katalysatoren på en annen måte enn på urea-enheten. Mye av forskjellen kan tilskrives kvadratsyre-katalysatorens manglende strukturelle fleksibilitet og den større avstanden mellom hydrogenbindingene. I likhet med tidligere rapporterte data ga substrater med en elektronrik aromatisk gruppe som substituent det korresponderende jodlaktonet med redusert enantioselektivitet. I tillegg ble det

obsertvert at en alkylgruppe bundet til dobbeltbindingen også reduserte enantioselektiviteten.



Skjema 1.20. Enantioselectiv jodlaktonisering av Hansen og medarbeidere ved bruk av et kiralt bifunksjonelt kvadratsyre-derivat som katalysator.^[61]

Dobish og Johnston^[70] utviklet en metode for enantioselectiv halolaktonisering av noen δ -umettede karboksylsyrer ved bruk av en kiralt Brønsted-syre katalysator og NIS som jodoniumkilde ved $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ til å gi de korresponderende δ -jodlaktone i moderat til høyt enantiomert overskudd, opp til 98 %. Katalysatorene som ble brukt i dette studiet var protonert PBAM (4PyrrolidineQuin-*bis*(amidin)) eller stilbenPBAM (trans-stilbenediamin-derivert *bis*(amidin)), se Skjema 1.21. *Bis*(amidin) (BAM)-ligander som deres protiske syre-komplekser har vist seg å være effektive katalysatorer, og tilhører en klasse av katalysatorer som ofte kalles kirale proton katalysatorer for å fremheve viktigheten av den polare ioniske hydrogenbindingen (BAM- H^+) som er ansvarlig for aktiveringen og orienteringen av substratet.^[139] Forskjellige Brønsted-syrer ble benyttet som akiralt mot-ion ("counterion") og ga høyere enantiomert overskudd enn den frie basen alene. Ved å endre det akirale mot-ionet kunne enantioselectiviteten optimeres. Artikkelforfatterene forklarte dette med at mot-ionet kan være avgjørende i å definere størrelsen og formen av substrat-bindingssetet. Det ble også observert økt reaktivitet og enantioselectivitet da en stilbendiamin-BAM-ligand (StilbPBAM) ble brukt sammenliknet med sykloheksandiamin-BAM-liganden (PBAM). Den elektroniske karakteren til den aromatiske substituenten på alkenet i substratet hadde en signifikant mindre effekt på enantioselectiviteten enn tidligere rapporterte metoder.



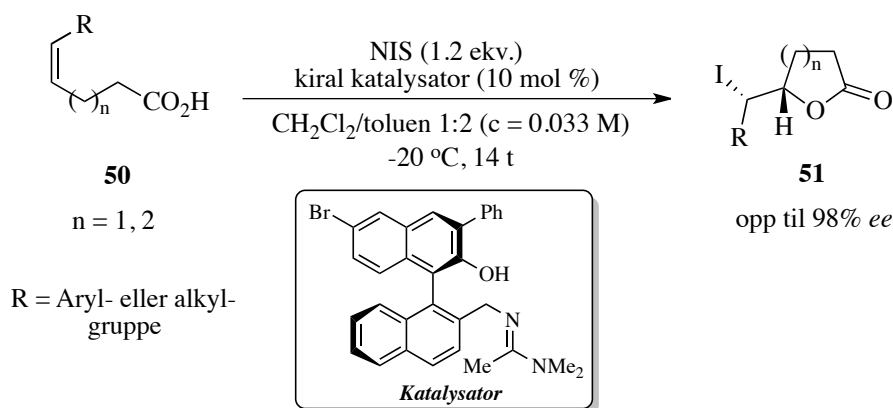
Skjema 1.21. Enantioselectiv jodlaktonisering av Dobish og Johnston ved bruk av en kiralt

Brønsted-syre som katalysator.^[61]

De undersøkte også steriske effekter ved å teste ulikt substituerte substrater. Den asymmetriske induksjonen forble like høy uavhengig av om den aromatiske gruppen i substratet hadde substituenten i *meta*- eller *para*-posisjon (95-98 % ee), mens en *orto*-substituent førte til at all katalytisk aktivitet forsvant og ga under ti prosent utbytte og enantiomert overskudd ble ikke registrert. Substrater som inneholdt en alkylgruppe i stedet for en aromatisk gruppe ga noe lavere, men fortsatt god enantioselektivitet (89 og 81 % ee). Jodlaktonisering av en γ -umettet karboksylsyre ga det korresponderende γ -jodlaktonet med moderat enantioselektivitet (67 % ee).

Artikkelforfatterene foreslår en mekanistisk hypotese der katalysatoren har en bifunksjonell rolle; Brønsted-syre aktivering av NIS og Brønsted-base aktivering av karboksylsyren.

Martin og medarbeidere^[71] brukte et kiralt BINOL-derivat som katalysator i enantioselektiv jodlaktonisering av noen *Z*-konfigurerte γ - og δ -umettede karboksylsyrer med NIS ved -20 °C til å gi de korresponderende jodlaktone med gjennomgående høy enantioselektivitet. Denne bifunksjonelle katalysatoren kan også danne H-bindinger. Både 5-alkyl-4(*Z*)-pentaensyrene og 5-aryl-4(*Z*)-pentaensyrene som ble testet med denne metoden ga via *exo*-syklisering med høy regioselektivitet γ -jodlaktone i over 97 % ee. Enantioselektiv jodlaktonisering med denne katalysatoren av noen 6-aryl- og 6-alkyl-5(*Z*)-heksaensyre ga de korresponderende δ -laktone i over 98 % ee. Det ble heller ikke observert noen regioisomere produkter i disse reaksjonene.

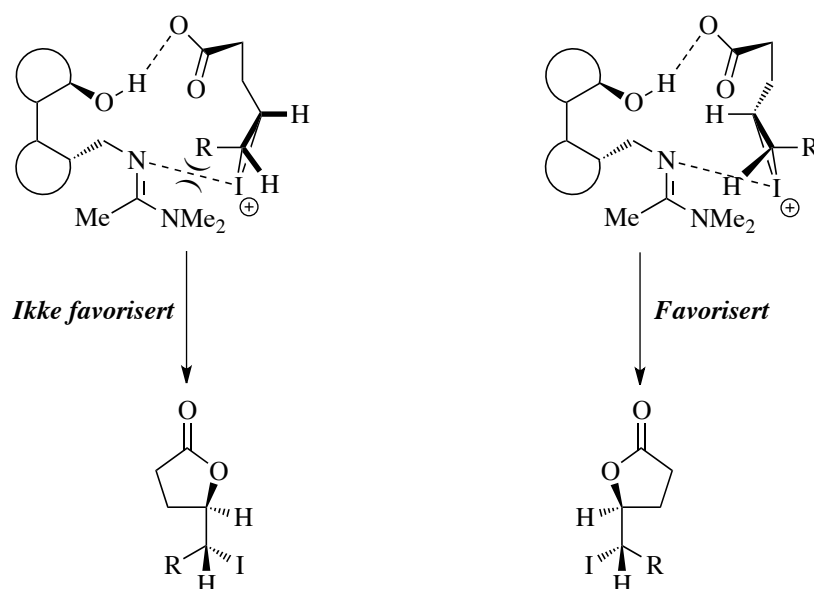


Skjema 1.22. Enantioselektiv jodlaktonisering av Martin og medarbeidere ved bruk av et kiralt BINOL-derivat som katalysator.^[61]

Elektrontiltrekkende grupper på de aromatiske ringene i substratet påvirket ikke enantioselektiviteten. Metoden ble også utført med noen *E*-konfigurerte γ -umettede karboksylsyrer som resulterte i lav til moderat enantioselektivitet og i ett tilfelle var reaksjonen heller ikke regioselektiv som den var for den tilsvarende *Z*-konfigurerte umettede karboksylsyren. Den elektroniske karakteren til substituenten på den aromatiske ringen i substratet hadde en tydelig effekt på regioselektiviteten i jodlaktoniseringsreaksjonen, som Gao og medarbeidere også har rapportert. Et *E*-konfigurert substrat med en elektrontiltrekkende substituent på arylenheten resulterte i en regioselektiv *exo*-syklisering og nærmere rasemisk produkt, mens et tilsvarende substrat med en elektrondonerende gruppe ga

via *endo*-syklisering det korresponderende δ -jodlaktonet med høy enantioselektivitet.

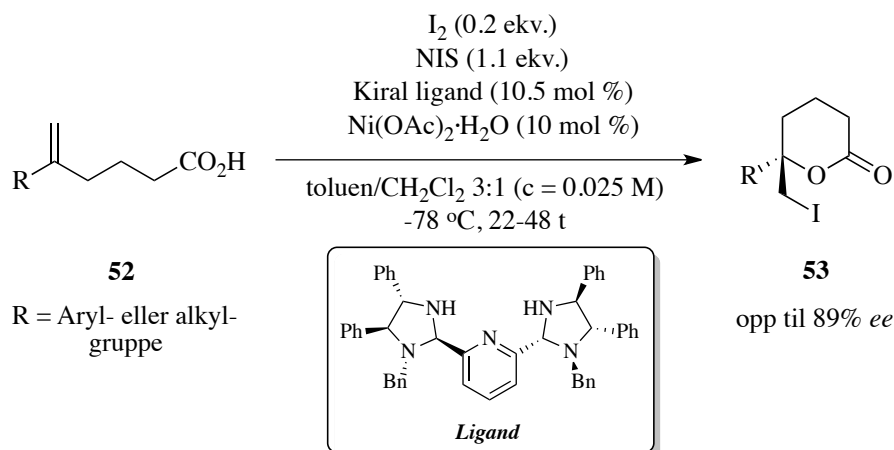
En foreslått forklaring på hvorfor geometrien til alkenet hadde en så markant effekt på enantioselektiviteten er hovedsaklig basert på et sterisk argument. Fenol-enheten i katalysatoren fikserer substratet midlertidig i det reaktive aggregatet ved å danne hydrogenbinding med karboksylgruppen. Substratet og katalysatoren anordner seg på den måten som minimerer interaksjonen mellom det halogenkomplekserte alkenet og amidin-enheten i katalysatoren som vist i Figur 1.9.



Figur 1.9. Stereokjemisk modell for jodlaktonisering katalysert av det kirale BINOL-derivatet.^[61]

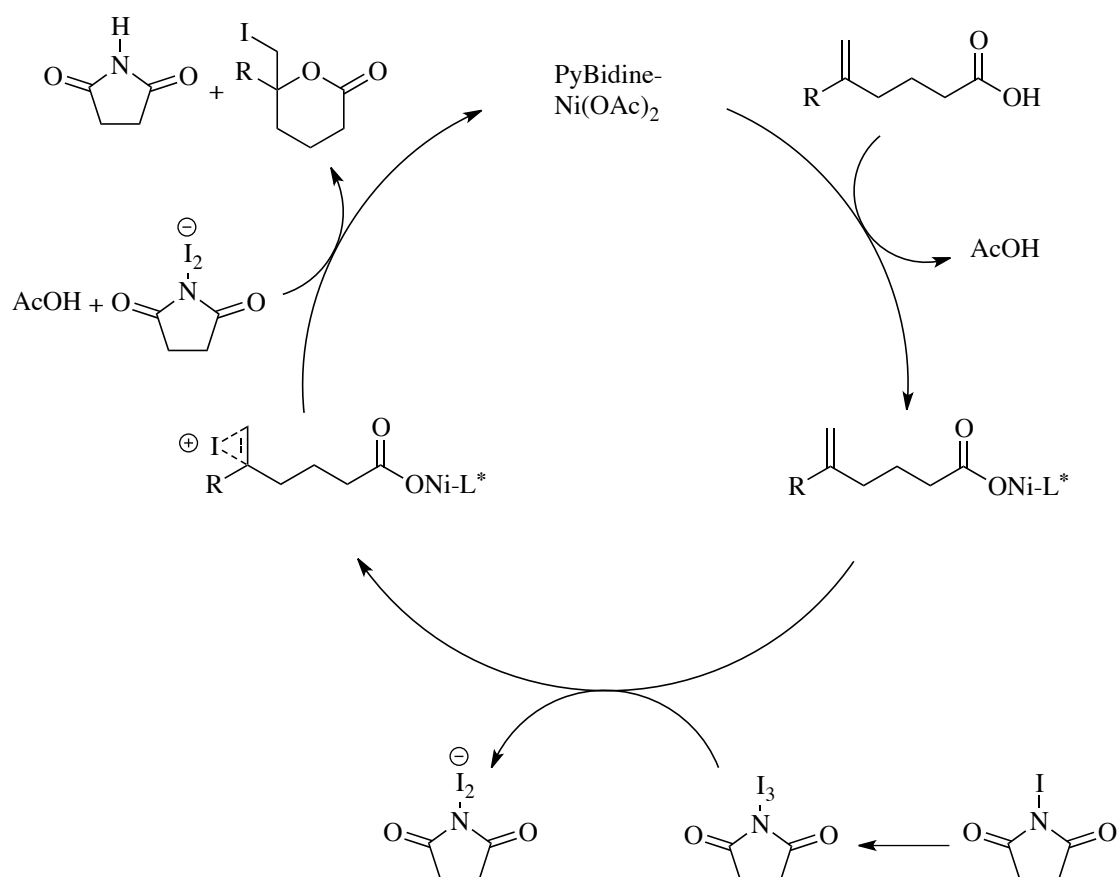
Dette er også det første og så vidt vites fortsatt det eneste rapporterte tilfellet der den samme organokatalysatoren katalyserer både brom- og jodlaktoniseringer med høy enantioselektivitet.

Arai og medarbeidere^[72] studerte jodlaktoniseringen av noen δ -umettete karboksylsyrer med kirale Lewis-syre katalysatorer. Et utvalg av metallsalter fra d-blokken ble kombinert med den C_2 -symmetriske *bis*(imidazolin)pyridin-liganden (PyBidine), og de fant at komplekset mellom PyBidine og $Ni(OAc)_2$ ga høyest induksjon. Dette komplekset ble deretter benyttet som katalysator i jodlaktoneringsreaksjonen av noen δ -umettete karboksylsyrer med en terminal dobbeltbinding sammen med støkiometrisk mengde NIS og katalytisk mengde I_2 ved $-78^\circ C$. Jodlaktoneringsmetoden ga god enantioselektivitet med flere forskjellige substituenten i substratet. Det mest overraskende resultatet var at substrater som inneholdt en moderat eller elektronrik arylgruppe ga best induksjon, mens elektronfattige arylgrupper førte til 15-25 % reduksjon i enantiomert overskudd. En δ -umettet karboksylsyre med en alkylgruppe som substituent ga det korresponderende jodlaktonet med moderat enantiomert overskudd. Jodlaktoniseringen av en γ -umettet karboksylsyre med en fenylgruppe bundet til den terminale dobbeltbindingen ga produktet i moderat enantiomert overskudd.



Skjema 1.23. Enantioselektiv jodlaktonisering av Arai og medarbeidere ved bruk av et PyBidine-Ni(II) kompleks som en kiral Lewis-syre katalysator.^[61]

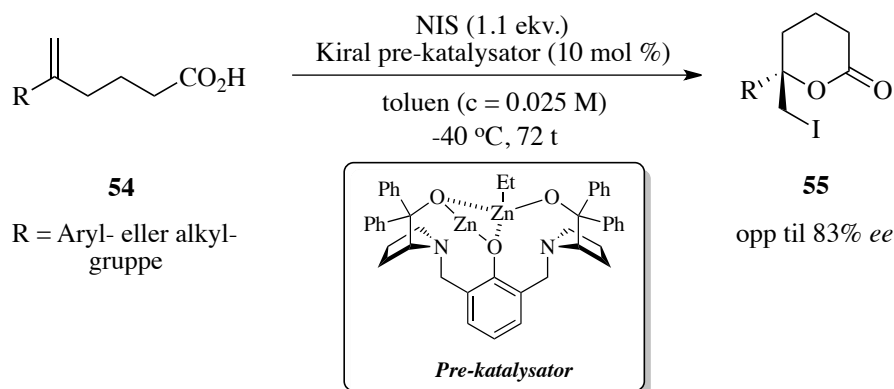
Artikkelforfatterne foreslo en katalytisk syklus som vist i Figur 1.10., der PyBidine-Ni(II) danner et karboksylatkompleks med substratet.



Figur 1.10. Foreslått katalytisk syklus for jodlaktoniseringen katalysert av PyBidine-Ni(II) kompleks.^[61]

Nylig demonstrerte Stenstrøm og medarbeidere^[73] at et zink *bis*-prolin-fenol kompleks katalyserte enantioselektiv jodlaktonisering av noen 5-aryl-5-heksaensyrer. Katalysatoren

sammen med en støkiometrisk mengde av NIS som jodoniumkilde ved $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ga δ -jodlaktonene med moderat til høy enantioselektivitet, opp til 83 % ee. Substratet som inneholdt en fenylgruppe bundet til den terminale dobbeltbindingen ga det høyeste enantiomere overskuddet 83 %, mens substrater med elektronfattige arylgrupper ga noe lavere induksjon. Da fenylgruppen i substratet ble erstattet med en elektronrik arylgruppe og en enkel alkygruppe ble det enantiomere overskuddet kraftig redusert, med henholdsvis 50 og 70 %. Eksperimentelle data indikerte at det *in situ* genererte komplekset virker som en prekatalysator for transformasjonen ved at det dannes en enda mer aktiv katalysator ved kontakt med luft og/eller fuktighet.



Skjema 1.24. Enantioselektiv jodlaktonisering av Stenstrøm og medarbeidere ved bruk av et dinukleært zink kompleks som en kiral Lewis-syre katalysator.^[61]

Til tross for flere viktige gjennombrudd og et økende antall metoder for enantioselektive halolaktoniseringer så er det flere utfordringer som bør bli tatt hensyn til i utviklingen av nye metoder. For det første er mekanismene i mange studier uvisse eller bare delvis bekreftede. Omfanget av substrater som kan benyttes i metodene til å gi god enantioselektivitet er fortsatt begrenset. I tillegg er aryl-substituenten i substratet tilsynelatende nødvendig for høy ee og eksempler med alkyl-substituerte karboksylsyrer er mer uvanlig.^[75]

Katalytiske prosesser for asymmetrisk halolaktonisering har et stort potensiale til bruk i totalsynteser av naturprodukter. Alle eksisterende eksempler på bruk av asymmetrisk jodlaktonisering i totalsynteser er basert på substrat-kontrollert induksjon. Det finnes flere eksempler som viser verdien av jodlaktoniseringsreaksjonen i totalsynteser, deriblant Corey og medarbeideres totalsyntese av prostaglandiner.^[77a, 77b]

Som nevnt tidligere (avsnitt 1.5. og 1.6.) har jodlaktoniseringen av EPA vært et viktig trinn i synteser av flere naturprodukter. Siden kontroll på stereokjemien er svært viktig i synteser, ville det vært nyttig å kunne utføre asymmetrisk jodlaktonisering av substrater som for eksempel EPA, DHA og AA som ofte har blitt benyttet som utgangsmateriale i hemisynteser av PUFAer. Enantioselektiv jodlaktonisering av EPA, og muligens også av liknende substrater som DHA og AA, gir mulighet for enantioselektiv syntese av biologisk aktive molekyler som i biosyntesen dannes som kun én av enantiomerene. Jodlaktonet som er dannet med enantiomert overskudd kan dessuten modifiseres videre til også andre intermediater og produkter. Et potensielt nyttig anvendelsesområde er konvertering av disse jodlaktonene til epoksider. Selv om det finnes flere gode metoder for enantioselektiv syntese av epoksider, er

det fortsatt behov for flere slike metoder, spesielt når bestemte substitusjonsmønstre er ønsket. Martin og medarbeidere^[71] demonstrerte som tidligere nevnt at enantioselektiv jodlaktonisering av en 5-alkyl-4(Z)-pentaensyre ga det korresponderende γ -jodlaktonet i 98 % ee, og påfølgende behandling av dette jodlaktonet med Cs_2CO_3 i MeOH ga den korresponderende epoksy-esteren i 87 % utbytte og med omtrent likt enantiomert overskudd som jodlaktonet.^[71]

1.11 Bestemmelse av enantiomerisk renhet

Hver enantiomer av et kiralt molekyl roterer lineært polarisert lys like mye, men i motsatte retninger. En kiral forbindelse viser dermed optisk aktivitet kun når mengden av én enantiomer er større enn den andre. I asymmetrisk syntese er måling av sammensetningen av enantiomerer naturligvis nødvendig for å evaluere eventuell asymmetrisk induksjon i en reaksjon.

Sammensetningen av enantiomerene i en prøve kalles enantiomert overskudd (ee) og beskriver overskuddet av én enantiomer i forhold til den andre:

$$\% ee = ([R] - [S]) / ([R] + [S]) \times 100$$

der [S] og [R] er mengden av henholdsvis S- og R- enantiomerene.

Sammensetningen av diastereomerer kan beskrives på en tilsvarende måte som diastereomert overskudd (de) og beskriver overskuddet av én diastereomer:

$$\% de = ([S^*S] - [S^*R]) / ([S^*S] + [S^*R]) \times 100$$

der [S*S] og [S*R] er mengden av diastereomerene.

Flere forskjellige metoder har blitt utviklet for å bestemme sammensetningen av enantiomerer. I noen metoder brukes de originale molekylene direkte, mens andre bruker derivater av de korresponderende forbindelsene. Forbindelsen konverteres med et kiralt reagens til diastereomere produkter som har detekterbare forskjeller i fysikalske egenskaper. Hvis et derivatiseringsreagens benyttes må man sørge for at reaksjonen med forbindelsen er kvantitativ og at derivatiseringsreaksjonen går til den er fullstendig, da dette sørger for at utilsiktet kinetisk oppløsning ikke skjer før forbindelsen analyseres. Derivatiseringsreagenset må være enantiomert ren og epimerisering bør ikke skje under noen del av analysen.

For å bestemme hvor mye en isomer er i overskudd har analytiske metoder basert på høytrykks væskkromatografi («high performance liquid chromatography», HPLC) eller gasskromatografi (GC) med bruk av kirale kolonner vist seg å være de mest pålitelige metodene.^[119]

1.11.1 Kromatografiske metoder med bruk av kirale kolonner

Gass- eller væskechromatografi gjør det mulig å separere enantiomerene av en kiral forbindelse direkte ved bruk av kirale kolonnematerialer. Tidlige kromatografiske metoder krevde konvertering av en blanding av enantiomerer til en blanding av diastereomerer før analyse med enten GC eller HPLC. Men ved å benytte et kiralt miljø som et kiralt løsningsmiddel som mobilfase eller en kiral stasjonærfase kan man analysere enantiomerene direkte uten derivatisering. Metoden krever store mengder kostbare kirale løsningsmidler som mobilfase, bruk av kirale stasjonærphaser er derfor mer praktisk og effektivt, og brukes i stor grad til å bestemme sammensetningen av enantiomerer. Kolonner med kirale stasjonærphaser er kommersielt tilgjengelig for både GC og HPLC. Kromatografiske metoder er basert på prinsippet om at molekylære interaksjoner mellom den kirale stasjonærphasen og prøven kan føre til separasjon av enantiomerene som gir ulike retensjonstider. Stasjonærphasen er bundet til kirale enheter med høy enantiomerisk renhet. Enantiomerene i prøven som analyseres undergår raske og reversible diastereomere interaksjoner med stasjonærphasen og får dermed forskjellige retensjonstider.

Fordelene ved GC er at det er en rask og enkel metode som er sensitivt og vanligvis upåvirket av små mengder urenheter. Ulempene er at metoden begrenser seg til analyse av forbindelser som er flyktige og termisk stabile. Hvis forbindelsen som skal analyseres er flyktig nok eller kan derivatiseres til en mer flyktig forbindelse, og det ikke skjer rasemisering underveis, kan den analyseres med GC. Men hvis forbindelsen har høyt kokepunkt eller dekomponerer eller rasemiserer ved høy temperatur så bør den heller analyseres med HPLC.^[119]

1.11.2 Optisk rotasjon/polarimetri

En måte å beskrive sammensetningen av enantiomerer på er optisk renhet, som beskriver forholdet mellom observert spesifikk rotasjon til en prøve med en blanding av enantiomerer og absolutt spesifikk rotasjon til en prøve som består av en ren enantiomer. For forbindelser der den optiske rotasjonen til en ren enantiomer er kjent, kan ee-verdien bestemmes direkte fra den observerte optiske rotasjonen til en prøve. Et polarimeter brukes til å måle optisk rotasjon til en prøve. Det er noen ulemper ved denne metoden, som at den bare kan benyttes i de tilfellene hvor man vet den spesifikke rotasjonen til en ren enantiomer under de samme eksperimentelle betingelsene for å kunne sammenlikne den med resultatet fra prøven. Måling av optisk rotasjon kan påvirkes av flere faktorer som urenheter tilstede i prøven, bølglengden til det polariserte lyset, løsningsmidler, konsentrasjon, temperatur også videre. Derfor kan denne metoden være usikker, og kan kun brukes når målingene utføres nøyaktig med en homogen prøve under spesifiserte betingelser.^[119]

1.11.3 Bestemmelse av enantiomer sammensetning ved hjelp av NMR

NMR-signalerne til enantiomerer er identiske under akirale betingelser. NMR-teknikker kan benyttes til bestemmelse av enantiomer sammensetning når diastereomere interaksjoner blir introdusert til systemet. En metode er å ta opp NMR-spektra i et kiralt miljø som i et kiralt løsningsmiddel eller med et kiralt oppløsningsmiddel i et akiralt løsningsmiddel. Metoden er basert på diastereomer interaksjon mellom substratet og et kiralt løsningsmiddel eller et kiralt

opløsningsmiddel. Noen ganger er forskjellen i kjemisk skift så liten at analyse blir vanskelig. Dette problemet kan løses ved å bruke et NMR-spektrometer med høyere feltstyrke eller å ta opp spekteret ved lavere temperaturer.

En annen NMR-metode for å bestemme ee benytter et kiralt kjemisk skiftreagens. Lantanoid-komplekser kan fungere som en svak Lewis-syre. I upolare løsemidler som CDCl_3 kan disse paramagnetiske saltene binde til Lewis-baser som amider, aminer, estere, ketoner og sulfoksider. Resultatet er at protoner og karboner blir avskjermet relativt til deres posisjoner i ukomplekserte substrater og de kjemiske skiftene endres. Noen ganger kan det være nødvendig å derivatisere blandingen av enantiomere for å få god nok separasjon av toppene. Akirale lantanoid-baserte kjemisk skiftreagenser kan brukes til kvantitativ analyse av diastereomere blandinger.

Kirale derivatiseringsagenter er enantiomert rene reagenser som benyttes til å konvertere prøver med enantiomerer til diastereomerer for å kunne bestemme ee ved hjelp av NMR-spektroskopi. Sammensetningen av enantiomerene beregnes ut i fra integralene til toppene.^[119]

Den største ulempen med denne metoden er at integreringsmetodene i NMR er forbundet med relativt stor unøyaktighet. Derfor er denne metoden best for å gi et overslag over ee, men dette bør alltid bekreftes med ovennevnte GC- eller HPLC-analyser.

1.12 Mål for oppgaven:

Målet for oppgaven var å syntetisere 5-(*S*)-HEPE *via* en katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering av eikosapentaensyre (EPA).

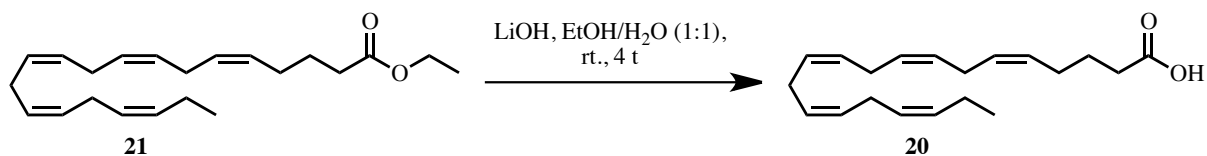
Siden enantioselektiv jodlaktonisering av EPA eller tilnærmet like substrater ikke har blitt utført tidligere, var målet å utvikle en metode for dette. Det har vist seg vanskelig å utføre biologiske studier av 5-(*S*)-HEPE grunnet fravær av enantiomert ren 5-(*S*)-HEPE.

I biosyntesen av 5-HEPE forbindelsen dannes *S*-enantiomeren. 5-(*S*)-HEPE er kommersielt tilgjengelig i lave mengder og til en meget høy pris, ca. 1500 NOK per 100 µg. Av disse grunner er det ønskelig å kunne syntetisere større mengder av 5-(*S*)-HEPE til bruk i biologiske studier.

Et annet mål for oppgaven var å syntetisere nye typer katalysatorer til bruk i enantioselektive jodlaktoniseringsreaksjoner. Disse katalysatorklassene inkluderte usymmetriske naflatentetrakarboksyldiimider med en kiral amin-enhet og en aromatisk enhet, kvadratsyrederivater med en kiral amin-enhet og forskjellige aminopyridiner og 1-aminoisokinolin som den aromatiske enheten og tionerte kvadratsyre-katalysatorer.

2 Resultat og diskusjon

2.1 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (20)



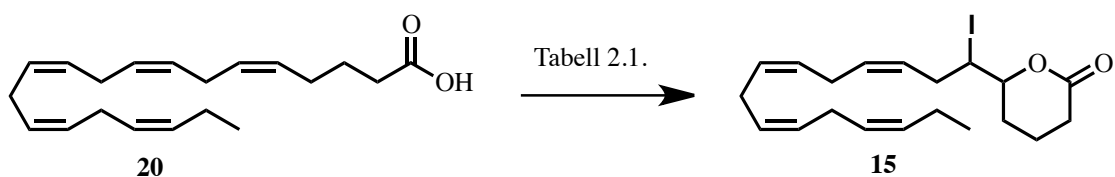
Reaksjonsskjema 2.1. Syntese av EPA 20 fra EPA-EE 21.

Basisk hydrolyse av etylesteren av EPA (21) med litiumhydroksid i etanol/vann ved romtemperatur ga den frie syren EPA (20) i kvantitativ utbytte uten detekterbar isomerisering av dobbeltbindingene. Dette ble observert ved hjelp av ¹³C NMR-spekteret der de kjemiske skiftene til karbonene i metylengruppene mellom dobbeltbindingene stemte med tidligere rapporterte data. Dersom det hadde forekommet isomeri av dobbeltbindingene ville disse signalene blitt skiftet med omtrent 5-6 ppm når dobbeltbindingen har *E*-geometri.^{[121],[122]}

¹H og ¹³C NMR-spektra av 20 stemte ellers også med tidligere rapporterte data.^[137]

Reaksjonen ble utført flere ganger i større mengder (5 g skala av EPA-EE) og produktet ble lagret i tørr benzen, under N₂-atmosfære ved -20 °C. Kvaliteten ble sjekket etter lagring på denne måten i flere måneder og spektrale data tilsa at produktet hadde like god kvalitet.

2.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadekatetraenyl)pyran-2-on (15)

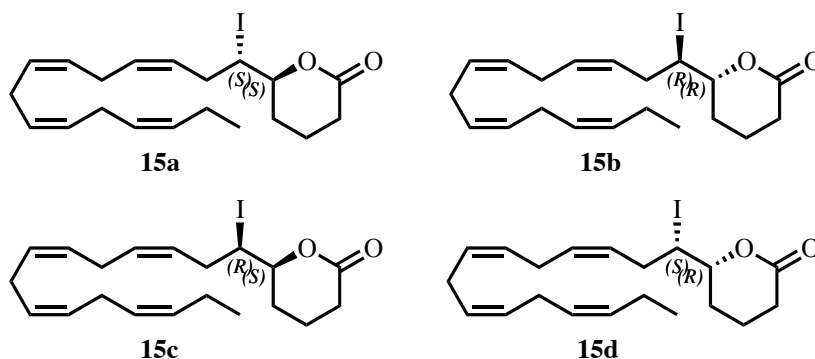


Reaksjonsskjema 2.2. Syntese av jodlaktone 15.

EPA (20) ble omsatt til δ-jodlaktone 15 som vist i Reaksjonsskjema 2.2.

Jodlaktoneiseringsreaksjonen involverer dannelsen av et positivt ladd jodonium ion i molekylet ved elektrofil addisjon av jod til et alken. Hydroksylgruppen i karboksylsyren opptrer deretter som en nukleofil i en intramolekylær ringdannelse som gir jodlaktone. Jodlaktone 15 er tegnet uten stereokjemi i Reaksjonsskjema 2.2. og strukturen gir opphav til 4 stereoisomere som er vist i Figur 2.1. Jodlaktone 15 blir dannet som kun det enantiomere paret 15a (*S,S*) og 15b (*R,R*). Det observeres ikke noen diastereomerer i NMR-spektraene og HPLC-analyse med kirale kolonne viser kun to enantiomer-topper i kromatogrammet. Dette bekrefter da at

åpningen av jodoniumringen er en stereospesifikk S_N2 -reaksjon der stereokjemien til alkenet bestemmer stereokjemien i produktet; en *Z*-dobbelbinding vil gi et *cis*-jodoniumion. Inversjon skjer i angrepet av karboksylatanionet på jodoniumionet. I det enantiomere paret **15a** og **15b** er jod og oksygen *syn*, som følge av at dobbeltbindingen i forbindelse **20** har *Z*-konfigurasjon. Hadde dobbeltbindingen derimot hatt *E*-konfigurasjon hadde resultatet vært enantiomere **15c** og **15d** der jod og oksygen er *anti* (jamfør Skjema 1.12. i avsnitt 1.7.). Det ble heller ikke observert dannelse av regioisomerer (jamfør Baldwins regler for ringdannelse i avsnitt 1.7.).

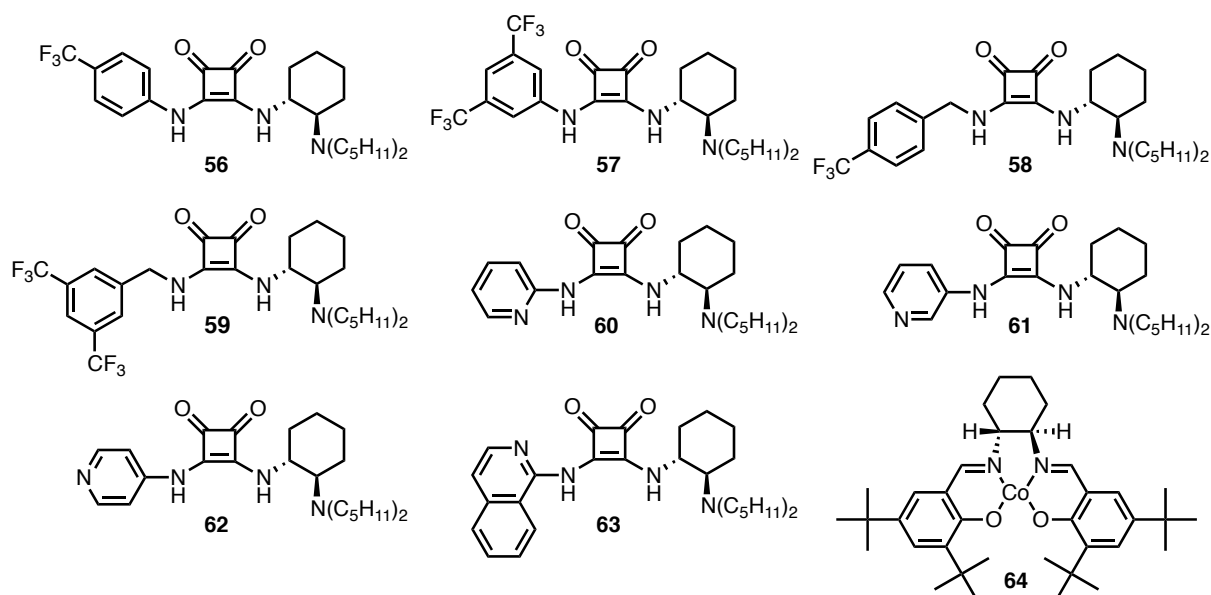


Figur 2.1. Viser de ulike stereoisomerene som strukturen til tetrahydro-6-((3*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-1-jodpentadekatetranyl)pyran-2-on (**15**) gir opphav til.

Ut i fra de spektrale data nedenfor kan man se at reaksjonen gikk og at man fikk dannet produktet **15**. Reaksjonen ble utført mange ganger med forskjellige metoder, uten og med forskjellige kvadratsyre-katalysatorer og en salen-Co(II) katalysator (se Figur 2.2.) og med variasjoner i reaksjonsbetingelsene. De forskjellige syntesene av jodlakton **15** er oppsummert i Tabell 2.1. I noen tilfeller er utbyttet ikke bestemt fordi reaksjonen ble stoppet før den var fullstendig ut i fra TLC av reaksjonsblandingen. Dessuten ble utbyttet ikke bestemt i noen reaksjoner som ga en kompleks blanding med urenheter med svært lik R_f -verdi som produktet som eluerte både rett før og rett etter produktet, og utbyttet kunne dermed ikke bestemmes fordi TLC viste at det meste av produktet **15** var tilstede i fraksjoner sammen med urenheter. Rensing med kolonnekromatografi ga ikke total isolasjon av produktet **15** etter de reaksjonene, til tross for flere forsøk. Disse reaksjonene er merket med *** i tabell 2.1. I andre tilfeller er utbyttet beregnet ut i fra råproduktet fordi det ble direkte omsatt videre, der kunne det være noe rester av katalysator tilstede selv om mesteparten ble fjernet ved at råproduktet ble løst i diklormetan og filtrert, katalysatorene er lite løselig i diklormetan og ble dermed filtrert fra. Litteraturen oppgir et utbytte på 94 % av jodlaktonet fra AA etter rensing ved metode 1,^[51] mens i denne oppgaven ble det beste utbyttet av jodlaktonet **15** fra EPA ved den samme metoden 83 % etter rensing. Det beste utbyttet av jodlaktonet **15** fra metode 2 etter rensing med kolonnekromatografi var 80 %.

De spektrale data av jodlaktonet **15** var i overenstemmelse med strukturen og tidligere rapporterte spektrale data for forbindelsen.^{[24],[30],[45]} Signalet ved 170.35 ppm i ^{13}C NMR-spekteret er diagnostisk for karbonylgruppen i forbindelse **15**. Skiftverdien ved 80.92 ppm i ^{13}C NMR-spekteret er karakteristisk for karbonet som er bundet til oksygenet i laktonet.

Protonet som er bundet til karbonet bundet til jodidet gir signalet ved 3.88 ppm i ^1H NMR-spekteret, mens protonet som er bundet til karbonet bundet til oksygenet i laktonet observeres ved 4.02 ppm.



Figur 2.2. Oversikt over katalysatorene benyttet i jodlaktomeringsreaksjonene.

Nøkkeltrinnet i denne synteseruten var asymmetrisk jodlaktomeringsreaksjon av EPA. Dette ble forsøkt oppnådd ved først å teste de ulike kvadratsyre-katalysatorene **56**, **57**, **58**, **59**, **60**, **61**, **62** og **63** (15 mol%) og salen-Co(II) katalysator **64** (40 mol%) i jodlaktomeringsreaksjonen ved metode 2, og deretter ble det forsøkt å utvikle en metode for asymmetrisk jodlaktomeringsreaksjon. Figur 2.2. gir oversikt over de forskjellige katalysatorene som ble benyttet. Det enantiomere forholdet ble bestemt ved hjelp av HPLC-analyse med kiral kolonne.

Tabell 2.1. Oversikt over de forskjellige metodene for jodlaktonisering som ble utført.

Oppføring nr.	Kat. nr.	Reagenser	Løsningsmiddel	Temp. [°C]	Tid [timer]	Skala [mmol EPA]	ee [%] ^a	Utbytte jodlaktone [%]
1	uten	I₂, 2,6-lutidin	CH₂Cl₂	0	24	1,7	0^b	83 %
2	uten	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	1	- ^c	97 % [*]
3	59	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	- ^c	kvant. [*]
4	uten	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	80 %
5	56	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	99 % [*]
6	57	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	99 % [*]
7	58	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	kvant. [*]
8	59	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	96 % [*]
9	64	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	85 % [*]
10	56	I ₂ , NIS (2 ekv.), KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^d	i.b. ^{***}
11	56	I ₂ , NIS (2 ekv.), Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^d	i.b. ^{***}
12	uten	I₂, KI, KHCO₃	THF/H₂O	rt.	48	0,5	0^d	83 %
13	57	I ₂ , NIS (2 ekv.), KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,25	0 ^d	i.b. ^{***}
14	57	I ₂ , NIS (2 ekv.), Cs ₂ CO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^{b,d}	i.b. ^{***}
15	61	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	i.b.
16	60	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^b	i.b.
17	57	I₂, 2,6-lutidin	CH₂Cl₂	0	24	0,5	7^b	i.b.
18	57	I₂, 2,6-lutidin	CH₂Cl₂	0	24	0,5	0^d	i.b.
19	63	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^d	80 %
20	62	I ₂ , KI, KHCO ₃	THF/H ₂ O	rt.	48	0,5	0 ^d	51 %
21	57	I ₂ , NIS (2 ekv.), Cs ₂ CO ₃	THF	-78	24	0,5	-	0 % ^{**}
22	57	I ₂ , 2,6-lutidin	CH ₂ Cl ₂	-78	24	0,5	-	0 % ^{**}
23	57	I ₂ , NIS (2 ekv.), Cs ₂ CO ₃	THF	-78	96	0,5	0 ^d	i.b.
24	57	I ₂ , 2,6-lutidin	CH ₂ Cl ₂	-78	96	0,5	0 ^d	i.b.
25	57	I ₂ , NIS	Toluen	-78	120	0,5	0 ^d	75 %
26	57	I ₂ , NIS	Toluen	0	5	0,3	0 ^d	47 %
27	57	I ₂ , NIS	Toluen	-20	5,2	0,34	0 ^d	34 %
28	64	I ₂ , NIS	Toluen	-20	14	0,3	24 ^d	57 %

^a : Enantiomert overskudd ble bestemt med HPLC-analyse med kiral kolonne.

^b : HPLC-analyse utført av hydroksymetylesteren **18**.

^c : HPLC-analyse utført av laktonet **16**, ee kunne ikke bestemmes på grunn av forurensinger som forstyrret analysene.

^d : HPLC-analyse utført av jodlaktonet **15**.

*: Utbyttet er beregnet ut i fra vekten av råproduktet som i følge ¹H NMR-spekteret var rent.

** : I følge TLC var det noe omsetning til jodlaktonet, men produktet kunne ikke isoleres fra større mengder EPA.

*** : Utbyttet kunne ikke bestemmes fordi mye av produktet ikke kunne isoleres fra forurensinger med svært lik R_f -verdi.

i.b.: ikke bestemt

Først ble jodlaktoniseringsreaksjonen av EPA (**20**) med metode 2 utført både uten katalysator og med en kiral kvadratsyre-katalysator (**59**), deretter ble disse jodlaktonene (**15**) konvertert til de korresponderende laktonene (**16**) (oppføring 2 og 3 i Tabell 2.1.). HPLC-analyse av laktonene ble utført med betingelsene 2 % *i*PrOH i heksan, 1 ml/min med en kiral OD-H kolonne. Disse betingelsene ga separasjon av enantiomerene, men prøven som ble laget under rasemiske betingelser ga ikke 1:1 forhold mellom enantiomer-toppene. Det tydet på at det var en uønsket forurensing som ikke ble separert fra laktonet **16** under disse betingelsene, derfor ble HPLC-betingelsene variert for å forsøke å separere forurensingen fra produktet. Flere forskjellige strømningshastigheter fra 1.8 – 0.3 mL/min og endring av eluenten fra 2 - 4 % *i*PrOH ble forsøkt. Ved strømningshastighet 0.5 og 0.3 mL/min kunne man observere delvis separasjon av en topp av forurensing fra produktet, men fullstendig separasjon ble ikke oppnådd. Det var ikke mulig å separere alt av denne forurensingen fra produktet ved hjelp av kolonnekromatografi, derfor ble det bestemt at HPLC-analysene heller skulle utføres av den korresponderende hydroksymetyleren **18**.

Jodlaktonisering av EPA med metode 2 ble utført under rasemiske betingelser og med 15 mol% av kiral kvadratsyre-katalysator **56**, **57**, **58**, **59** og 40 mol% av et kiralt salen-Co(II) kompleks **64** tilstede (oppføring 4-9 i Tabell 2.1.). Råproduktene ble direkte omsatt til laktonene **16** som ble direkte omsatt videre til de korresponderende hydroksymetylerene **18**. Hydroksymetylerene **18** ble rensert med kolonnekromatografi og produktene ble deretter analysert med kiral HPLC. Utvikling av en HPLC-metode som ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene av forbindelse **18** ble utført og betingelsene var 3 % *i*PrOH i heksan, 1 mL/min med en kiral OD-H kolonne. Både en prøve som var fremstilt under rasemiske betingelser og en prøve som var fremstilt med en kvadratsyre-katalysator tilstede (**56**) ga 1:1 forhold mellom enantiomer-toppene med disse betingelsene. De tre resterende prøvene fremstilt med kvadratsyre-katalysator **57**, **58** og **59** tilstede ga et ulikt forhold mellom enantiomer-toppene på grunn av en forurensing i den siste enantiomer-toppen. Forurensingen var svært vanskelig å separere fra produktet ved kolonnekromatografi, det ble forsøkt flere forskjellige eluentssystemer men det var kun de to ovennevnte prøvene som ble tilstrekkelig rene for HPLC-analyse til tross for at alle prøvene så rene ut på TLC og i ^1H NMR-spektraene. Det var ikke store nok mengder av produktene til å ta opp ^{13}C NMR-spektra. Analyse av hydroksymetyleren **18** med den kirale AD-H kolonnen og med ellers samme betingelser ga derimot grunnlinjeseparasjon av enantiomerene og fullstendig separasjon av denne forurensingen og produktet, og analysene viste at alle prøvene var rasemiske.

Jodlaktonisering av EPA med metode 2 ble også utført med 15 mol% av de nye kirale kvadratsyre-derivatene **60**, **61**, **62** og **63** tilstede i reaksjonen (oppføring 15, 16, 19 og 20 i

Tabell 2.1.). Jodlaktonene som ble fremstilt med **60** og **61** tilstede ble omsatt til laktonet **16** og deretter til de korresponderende hydroksymetylesterene **18** og analysert med HPLC med den kirale AD-H kolonnen. Alle prøvene viste seg å være rasemiske. Jodlaktonene som ble fremstilt med **62** og **63** tilstede ble ikke omsatt videre, men heller analysert direkte med kiral HPLC. Begge prøvene var rasemiske. En HPLC-metode som ga grunnlinjeseparasjon av jodlaktonet **15** med både AD-H og OD-H kolonnen ble utviklet. En ren prøve av et jodlakton **15** fremstilt under rasemiske betingelser ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene i 1:1 forhold (oppføring 12 i Tabell 2.1.).

Videre forsøk på å utvikle en metode for asymmetrisk jodlaktonisering gikk ut på å utføre reaksjonen ved lavere temperaturer og å benytte NIS som jodoniumkilde basert på Veitch og Jacobsens^[68] foreslåtte katalytiske syklus som involverte dannelsen av en kiral jodoiumreagens fra en bifunksjonell ureakatalysator og et *N*-jodoimid. Videre ble Hansen og medarbeideres^[69] bruk av NIS/I₂ som en trijodid-kilde sammen med kvadratsyre-katalysatorene også benyttet i denne oppgaven (se avsnitt 1.10.3.). Jodlaktonisering av EPA med metode 2 med 2 ekvivalenter NIS i stedet for KI ble utført både med kvadratsyre-katalysator **56** og **57** (15 mol%) (oppføring 10 og 13 i Tabell 2.1.). HPLC-analyse med en kiral AD-H kolonne viste at begge produktene var rasemiske. For å kunne utføre jodlaktoniseringsreaksjonen ved lavere temperaturer måtte løsningsmiddelet endres fra THF/vann til kun THF. Derfor ble det forsøkt å bruke Cs₂CO₃ i stedet for KHCO₃ i reaksjonen fordi Cs₂CO₃ har bedre løselighet i THF. Jodlaktonisering av EPA med NIS og Cs₂CO₃ og ellers likt som metode 2 ble utført med katalysator **57** (15 mol%) og katalysator **56** (15 mol%) (oppføring 11 og 14 i Tabell 2.1.). Begge produktene var rasemiske i følge HPLC-analyse med en kiral AD-H kolonne.

Fordi forsøkene på asymmetrisk jodlaktonisering av EPA med metode 2 ikke ga noe tegn til kiral induksjon av jodlaktonet, ble det forsøkt andre metoder for jodlaktonisering. Metoden for jodlaktonisering av arakidonsyre (AA) rapportert av Ulven og medarbeideres^[51] ble forsøkt benyttet til jodlaktonisering av EPA (metode 1). Reaksjonen gikk og resulterte i δ -jodlaktonet **15** i 83 % utbytte etter rensing gjennom en plugg av silika for å fjerne reagensen 2,6-lutidin fra råproduktet (oppføring 1 i Tabell 2.1.). Fordelen ved denne metoden er kortere reaksjonstid, mindre reagenser og mindre mengder av reagensene (2 ekv. I₂ i motsetning til 7 ekv. som i metode 2). Ulempen er at den må renses ved kolonnekromatografi på grunn av en ikke ubetydelig mengde av 2,6-lutidin i råproduktet. Produktet fra metode 2 er derimot tilstrekkelig rent til å kunne benyttes i påfølgende reaksjoner uten videre rensing. Deretter ble reaksjonen utført ved metode 1 med en kvadratsyre-katalysator (**57**, 15 mol%) tilstede ved 0 °C i 24 timer, og produktet ble deretter konvertert til hydroksymetylesteren **18** som ble analysert med kiral HPLC (oppføring 17 i Tabell 2.1.). Prøven viste 7 % ee beregnet ut i fra enantiomer-toppene, men dette kan også skyldes en liten mengde urenheter tilstede i en av enantiomer-toppene. Et så lite enantiomert overskudd beregnet ut i fra arealet til enantiomer-toppene i kromatogrammet er for usikkert til å konkludere med dette. Den samme reaksjonen ble derfor forsøkt igjen og HPLC-analyse av det resulterende jodlaktonet **15** viste at det var rasemisk (oppføring 18 i Tabell 2.1.).

Alle tidligere rapporterte metoder for katalytisk enantioselektiv jodlaktonisering har blitt utført ved lave temperaturer, innenfor temperaturområdet -78 til 0 °C. Derfor ble det forsøkt å utføre jodlaktoniseringsreaksjonen med kirale katalysatorer tilstede ved lavere temperaturer. Både en variant av metode 1 og metode 2 ble forsøkt med kiral kvadratsyre-katalysator **57** (15 mol%) ved -78 °C i 24 timer (oppføring 21 og 22 i Tabell 2.1.). Reaksjonen med en variant av metode 2 ble utført med katalysator **57** (15 mol%), NIS, Cs₂CO₃ i kun THF ved -78 °C. TLC av reaksjonsblandingene etter 24 timer viste at det var noe omsatt jodlakton tilstede, men også mye ureagert EPA. Reaksjonene ble avsluttet og rensset med kolonnekromatografi, men TLC av fraksjonene viste ikke jodlaktonet, sannsynligvis på grunn av for høy fortykning. De forskjellige fraksjonene ble dampet inn og analysert med ¹H NMR, som viste store mengder EPA og i noen fraksjoner sammen med svært små signaler ved 3.88 og 4.02 ppm, som kan være jodlaktonet **15**. Begge reaksjonene ble utført på nytt med lenger reaksjonstid (96 timer) for å få mer omsetning (oppføring 23 og 24 i Tabell 2.1.). Produktene ble analysert med kiral HPLC og resultatet var rasemiske jodlaktoner.

For å unngå at katalysatoren deprotoneres av basen og/eller deltar i uønskede interaksjoner med andre reagenser istedet for å interagere med substratet og eventuelt NIS, ble det forsøkt jodlaktonisering av EPA med kvadratsyre-katalysator **57** (15 mol%), NIS (1.5 ekv.) og katalytisk mengde I₂ (15 mol%) i toluen ved -78°C i 5 dager (oppføring 25 i Tabell 2.1.). Det var fortsatt små rester av ureagert EPA i følge TLC, men reaksjonen ble avsluttet. Reaksjonen gikk og ga 75 % utbytte etter rensing med kolonnekromatografi. HPLC-analyse av jodlaktonet viste rasematet.

For å oppnå kinetisk kontroll ble jodlaktoniseringsreaksjonen utført med kortere reaksjonstid. Jodlaktonisering av EPA med kvadratsyre-katalysator **57** (15 mol%), NIS (1.5 ekv.), I₂ (15 mol%) i toluen ble utført ved både 0 og -20 °C i 5 timer (oppføring 26 og 27 i Tabell 2.1.), og med salen-Co katalysator **64** (40 mol%) ved -20 °C i 14 timer (oppføring 28 i Tabell 2.1.). HPLC-analyse med den kirale AD-H kolonnen av jodlaktonene som ble dannet med kvadratsyre-katalysatoren tilstede viste kun rasemisk jodlakton. HPLC-analyse med kiral AD-H kolonne av jodlaktonet som ble dannet med salen-Co katalysatoren **64** tilstede viste derimot overskudd av den ene enantiomeren, 24 % ee. Dette jodlaktonet **15** med enantiomert overskudd ble deretter omsatt til laktonet **16** og videre til hydroksymetylesteren **18** for å undersøke om det var *S*- eller *R*-enantiomeren som var i overskudd. HPLC-analyse av denne hydroksymetylesteren viste at det enantiomere overskuddet ble bevart gjennom transformasjonene og at det var overskudd av *S*-enantiomeren, altså metylesteren av 5-(*S*)-HEPE (**65**). Tilordning av enantiomerene av hydroksymetylesteren **18** ble utført ved å esterifisere en standardprøve av kommersielt tilgjengelig 5-(*S*)-HEPE (**9**) til metylesteren av 5-(*S*)-HEPE (**65**) før det ble utført HPLC-analyse med den kirale AD-H kolonnen av denne og i tillegg en prøve av rasemisk hydroksymetylester **18** som ble tilsatt *S*-enantiomeren av metylesteren **65**. Resultatet viste at *S*-enantiomeren er den enantiomeren som eluerer først ut av kolonnen. Dermed var det ved sammenlikning mulig å bestemme at det var *S*-enantiomeren som var i overskudd i prøven av hydroksymetylesteren **18**.

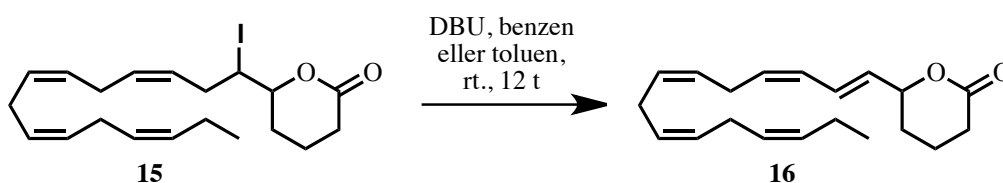
Det ble ikke tid til å videreutvikle metoden for enantioselektiv jodlaktonisering, da denne reaksjonen og analysen(e) var en av de siste som ble utført. Utbyttet fra reaksjonen var 57 %, men dette kan naturligvis forbedres ved å la reaksjonsblandingen røre til reaksjonen er fullstendig i følge TLC. I dette tilfellet var det fortsatt rester av ureagert EPA igjen i følge TLC da reaksjonen ble avsluttet.

Det er mange muligheter som kan undersøkes for å øke det enantiomere overskuddet i reaksjonen. For det første bør reaksjonen utføres ved enda lavere temperaturer, for eksempel -78 °C. Siden reaksjonen krever så lang tid før fullstendig omsetning ved -78 °C, kan den også utføres ved for eksempel -40 °C. Reaksjonstiden bør også varieres for å undersøke hvilken reaksjonstid som gir høyest ee. Mengdene av katalysatoren, NIS og I₂ kan også varieres. Løsningsmiddeffekter bør også studeres. Dessuten kan man forsøke med andre tilsetninger, for eksempel hadde *N*-klorosuccinimid (NCS) en nokså stor påvirkning på enantioselektiviteten (fra 16 til 27 % ee) og utbyttet (fra 48 til 58 %) av jodlaktoniseringsreaksjonen utført av Gao og medarbeidere.^[67a] Man kan også forsøke å benytte «molecular sieves» og ta enda mer hensyn til inert atmosfære. Katalysatoren kan varieres med hensyn på både det sentrale metallet og ligandene. Salen-komplekset er også kommersielt tilgjengelig med Mn, Cr og Al som sentrale metaller. Ligandene kan varieres ved å variere diamin-enheten, for eksempel kan man innføre en benzylgruppe, eller så kan andre deler av liganden varieres ved å bytte ut *tert*-butylgruppen med andre grupper med forskjellige elektroniske egenskaper.

Salen-Co komplekset katalyserer enantioselektiv jodlaktonisering ved en annen metode for aktivering enn kvadratsyre-katalysatorene. Salen-Co komplekset er en Lewis-syre katalysator i motsetning til kvadratsyre-katalysatorene som er bifunksjonelle hydrogenbindende Lewis-base katalysatorer. Lewis-syre katalysatorer kan enten aktivere nukleofilen eller elektrofilen. Lewis-syre katalyse der den aktiverer elektrofilen, en halogenkilde, har blitt utført enantioselektivt med salen-komplekser med kobolt (II) og krom (III).^[123]

Rensing av jodlaktoniseringsreaksjonene som ikke var fullstendige da de ble stoppet ble vanskelig gjort på grunn av ureagert EPA som forurenset alle påfølgende fraksjoner, deriblant de som også inneholdt jodlaktonet **15**. Ved å tilsette rundt 1 % AcOH til eluenten ble problemet løst.

2.3 Syntese av 6-((1*E*,3*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**16**)



Reaksjonsskjema 2.3. Syntese av lakton **16** fra jodlakton **15**.

Prosedyren som ble fulgt er fra Ulven og medarbeidere^[51], og bygger på prosedyrene fra Corey og Hashimoto^[124] og Kuklev og Smith.^[125] Utgangsmaterialet var her jodlaktonet fra EPA i motsetning til i Ulvens prosedyre der jodlaktonet fra AA var utgangsmaterialet.

Reaksjonen er en eliminasjonsreaksjon der eliminering av HI gir en dobbeltbinding med *E*-geometri. Reaksjonen skjer ved E2-mekanismen ved bruk av DBU som base. DBU er en ikke-nukleofil sterisk hindret tertiær amin-base. En sterisk hindret base gjør at den vanskelig når frem til det elektrofile C-atomet og dermed vil lite eller ingenting av substratet reagere etter S_N2. Basen har derimot små steriske problemer med å angripe et H-atom i substratet og gir dermed eliminasjonsproduktet. E2-mekanismen er bimolekylær – både basen og substratet deltar i det hastighetsbestemmende trinnet. E2-elimineringen er stereospesifikk ved at de to utgående gruppene, halogenet og hydrogenet, må innta en anti-koplanar geometri ved dannelsen av dobbeltbindingen. Ved at gruppene er anti oppnås en ”staggered” konformasjon med så lav energi som mulig.

Reaksjonen ga laktonet **16** som produkt. Reaksjonen ble utført flere ganger og råproduktet ble oftest direkte omsatt videre til hydroksymetylesteren **18** uten opprensing med kolonnekromatografi først. Det beste oppnådde utbyttet etter rensing med kolonnekromatografi var 77 %. Ulven og medarbeidere^[51] rapporterte 93 % utbytte av det tilsvarende laktonet fra jodlaktonet av arakidonsyre, mens Stenstrøm og medarbeidere^[30] rapporterte 58 % som beste oppnådde utbytte i sin syntese av laktonet **16**. ¹H NMR og ¹³C NMR spektra av laktonet **16** er i overensstemmelse med strukturen og tidligere rapporterte data for forbindelsen.^{[30],[42],[125],[126]} Signalet fra protonet som var bundet til karbonet bundet til jodidet i spekteret av jodlaktonet er ikke tilstede i spekteret av laktonet. Dette viser at eliminering av jodid har skjedd fullstendig. Dessuten er det to mindre protoner i alkanområdet og to flere protoner i alkenområdet, som sammen med naboprotonet i *Z*-dobbeltbindingen ved siden av *E*-dobbeltbindingen gir signalene ved henholdsvis 5.69, 6.61 og 6.01 ppm. Signalene til protonene i den nye dobbeltbindingen ved 5.69 og 6.61 ppm har koblingskonstant lik 15.2 Hz, som bekrefter at den nye dobbeltbindingen har *E*-geometri. Protonet som sitter på karbonet bundet til oksygen i laktonet gir signalet ved 4.89 ppm, ved et noe høyere kjemisk skift enn det tilsvarende protonet i jodlaktonet **15**. Karbonet i laktonet som er bundet til oksygen observeres ved 80.18 ppm i ¹³C NMR-spekteret, mens karbonylgruppen bekreftes med signalet ved 171.02 ppm.

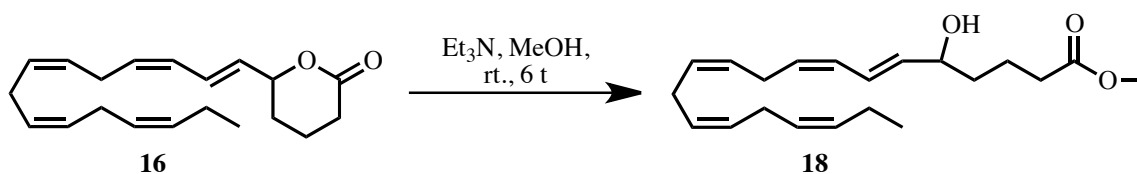
Det ble forsøkt å utvikle en metode for HPLC-analyse med kirale kolonne (OD-H kolonne) av laktonet. Ved betingelsene 2 % *i*PrOH i heksan, 1 mL/min ble enantiomerene grunnlinjeseparert. Det ble de også i alle variasjonene av betingelser som ble utprøvd. Problemet var at prøvene inneholdt en liten mengde forurensing i den siste enantiomer-toppen. Den ble forsøkt separert fra produktet ved å teste flere ulike betingelser: strømningshastigheten til mobilfasen ble endret og prøven ble analysert ved 1.3, 1.5, 1.8, 0.7, 0.5 og 0.3 mL/min. I tillegg ble det forsøkt å endre eluentstyrken til 4 % *i*PrOH i heksan.

Ingen av de nevnte betingelsene ga fullstendig separasjon av urenheten fra produktet. Det var først ved 0.5 mL/min at toppen med forurensing begynte å komme til syne fra den ene enantiomer-toppen. Den var derimot ikke fullstendig separert, derfor ble det forsøkt å senke strømningshastigheten ytterligere, til 0.3 mL/min. Dette ga urimelig lang retensjonstid og en svært bred og usymmetrisk topp. Den første enantiomer-toppen eluerte ut av kolonnen først etter 43 minutter og ved 45 minutter stoppet HPLC-analysen automatisk.

Forurensingen var vanskelig å separere fra produktet ved hjelp av kolonnekromatografi. Det ble forsøkt forskjellige eluentssystemer, men etter disse forsøkene ble produktet ikke rent nok for HPLC-analyse. ¹H NMR spektraene av laktonene som ble forsøkt analysert på HPLC viste signalene til laktonet sammen med noen svært små signaler (rugler på baselinjen) i alkenområdet, ved siden av alkensignalene fra produktet. I tillegg var det et svært lite signal ved ca. 4.75 – 4.80 ppm, ved siden av signalet ved 4.89 ppm fra protonet som sitter på karbonet bundet til oksygen i laktonet **16**. Fordi urenheten ikke kunne separeres fra produktet så var det ikke mulig å analysere urenheten. Men de små signalene i ¹H NMR-spekterne nevnt ovenfor kan tyde på at det er et biprodukt som er svært likt produktet.

En oppskalert syntese (fra 1 og 0.5 mmol til 2.24 mmol jodlakton) av laktonet med metode 2 ga ikke det samme problemet med forurensingen; reaksjonen ga etter rensing med kolonnekromatografi 77 % utbytte av laktonet som var rent i følge NMR-spektraene. Analyse av fraksjonene fra rensing med kolonnekromatografi av laktonet **16** med TLC viste ikke den samme forurensingen, og NMR-spektraene var rene. Metode 2 ble også benyttet i en mindre skala (0.14 mmol jodlakton), og førte til svært dårlig utbytte etter rensing med kolonnekromatografi. TLC av reaksjonsblandingen viste en kraftig flekk med laktonet **16**, mens etter rensing på silikagel med samme eluent som tidligere var laktonet **16** nesten ikke synlig på TLC-platen.

2.4 Syntese av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**18**)



Reaksjonsskjema 2.4. Syntese av hydroksymetylesteren **18**.

En prosedyre av Itoh og medarbeidere^[127] ble benyttet til syntese av hydroksymetylesteren **18**, der de hadde utført syntesen med DHA som utgangsmateriale. Syntesen fungerte også med EPA som utgangsmateriale.^[30] Itoh og medarbeidere oppga et utbytte på 61 %, mens Stenstrøm og medarbeidere^[30] oppga et utbytte på 89 %. Det beste utbyttet som ble oppnådd i denne oppgaven var 80 %.

I ^1H NMR-spekteret er alken-signalene som forventet omtrent like alken-signalene i spekteret av laktonet. Protonet som sitter på karbonet som er bundet til hydroksygruppen gir signalet ved 4.18 ppm. De tre protonene i metoksy-gruppen gir en høy og skarp singlett ved 3.67 ppm. Karbonylgruppen gir signalet ved 174.00 ppm i ^{13}C NMR-spekteret. Hydroksy-gruppen bekreftes med signalet ved 72.23 ppm. Karbonet i metoksy-gruppen gir signalet ved 51.52 ppm. Ellers stemmer signalene i NMR-spektraene med strukturen til **18** og tidligere rapporterte data for forbindelsen.^{[42],[125]}

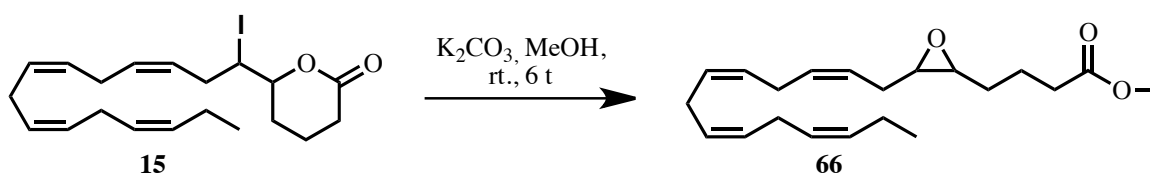
^{13}C NMR-spekteret viser derimot noen ekstra signaler som er svært små i forhold til signalene fra produktet. Karbonspekteret er tatt opp med en prøve av hydroksymetylesteren som er ren ut i fra TLC og ^1H NMR, men man kan altså se små signaler i karbonspekteret. Alle disse små signalene stemmer eksakt med signalene fra laktonet **16**, og stammer mest sannsynlig fra reversibel laktonisering av hydroksymetylesteren. I ^1H NMR-spekteret av blandede fraksjoner (produkt + urenheter) stemte også de små ekstra signalene med signalene fra laktonet **16**. Ved avslutning av reaksjonen viste TLC at alt utgangsstoff var omsatt, så det kan ikke skyldes ureagert utgangsstoff. Det var ikke mulig å isolere og analysere forurensingen. Denne forurensingen, som sannsynligvis er laktonet **16**, hadde svært lik R_f -verdi som produktet, hydroksymetylesteren **18**. Forurensingen var et mye større problem ved reaksjoner i liten skala (0.5 mmol eller mindre) enn ved større skala (1.5 mmol). Det var svært vanskelig å rense produktet fra denne urenheten med kolonnekromatografi. Mange forskjellige eluentssystemer ble forsøkt, men ingen ga god nok separasjon av produkt og forurensing. I alle utførte forsøk, med unntak av et forsøk på større skala, var det kun en eller de to første små fraksjonene som inneholdt rent produkt ut i fra TLC og ^1H NMR, men oftest var heller ikke dette tilstrekkelig rent for HPLC-analyse. En HPLC-metode med OD-H kolonne som ble utviklet ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene av hydroksymetylesteren **18**, men ga ikke separasjon fra forurensingen som ko-eluerte med den ene enantiomeren. Dette problemet ble løst ved å bytte den kirale kolonnen OD-H til den kirale AD-H kolonnen, som ved ellers samme betingelser ga både grunnlinjeseparasjon av enantiomerene og separasjon av produktet og forurensingen.

Forurensingen kan skyldes syrekatalysert laktonisering. ^{13}C NMR-spekteret av rensset hydroksymetylester **18** (Spekter 6.1.8.) viste små signaler fra en forurensing til tross for at TLC av de oppsamlede fraksjonene fra rensingen ved kolonnekromatografi ikke viste noe annet enn hydroksymetylesteren **18**. Noen få av de siste fraksjonene som inneholdt hydroksymetylesteren **18** viste en blanding av produkt og forurensing like under på TLC. Det ble derfor forsøkt å rense produktet en gang til ved kolonnekromatografi med silika og samme eluent. Resultatet var kun en fraksjon med liten mengde produkt, mens alle andre fraksjoner inneholdt både produktet og forurensingen. Silika gel er svakt sur, og siden produktet inneholdt en betydelig større mengde av forurensingen, som sannsynligvis er laktonet **16**, etter den andre rensingen på silika gel, så kan det tenkes at det har foregått syrekatalysert laktonisering under rensing. Dette kan muligens forhindres ved å tilsette litt trietylamin til eluenten for å deaktivere silikaen, men det ble ikke forsøkt fordi dette ble ikke oppdaget før siste gang denne reaksjonen ble utført. Generelt ga denne reaksjonen dårligere utbytte ved

liten skala enn ved større skala. Utbyttet var i mange forsøk ikke mulig å bestemme eksakt, fordi mesteparten av produktet ikke lot seg separere fra forurensingen.

Laktonisering av hydroksymetylesteren **18** kan unngås ved å transesterifisere den med for eksempel en *tert*-butylgruppe, som er en dårligere utgående gruppe enn metylgruppen og dermed kan hindre laktonisering av hydroksymetylesteren. Dette ble ikke prøvd i denne oppgaven fordi det som sagt ikke ble oppdaget før den siste gangen reaksjonen ble utført, og det var ikke tid til å forsøke dette.

2.5 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-metyl-5,6-epoksy-8,11,14,17-eikosatetraenoat (**66**)



Reaksjonsskjema 2.5. Syntese av epoksidet **66**.

Epoksidet **66** dannes ved at jodlaktonet **15** først hydrolyserer og gir et alkoksid ved siden av karbonatomet som er bundet til jod, deretter vil epoksidet dannes ved eliminering av jodid og nukleofil addisjon av alkoksidet til karbonet. I tillegg foregår det en metylering som gir produktet R-COO-Me.

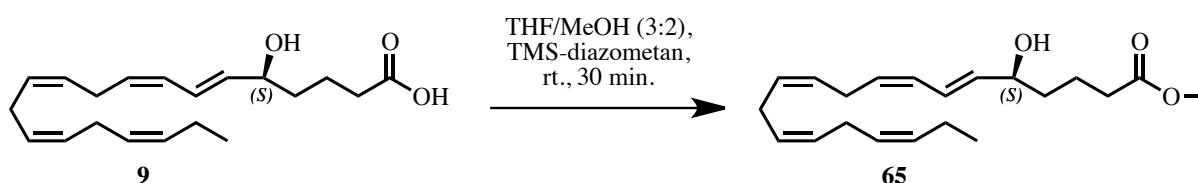
Reaksjonen gikk og NMR-data var i overensstemmelse med strukturen og tidligere rapporterte data.^[45] Signalene som i spekteret av jodlaktonet **15** tilsvarte protonet på karbonet bundet til oksygen i laktonet og protonet som satt på karbonet bundet til jodid (3.88 og 4.02 ppm) er ikke lenger tilstede i spekteret, det samme gjelder for signalet ved 80.92 ppm i fra karbonet bundet til oksygen i laktonet i ^{13}C NMR-spekteret. Dette viser at laktonet har blitt åpnet og jod har blitt eliminert. En skarp og høy singlett ved 3.68 ppm (3H) bekrefter metoksygruppen i epoksidet **66**. Karbonet i metoksygruppen gir signalet ved 51.94 ppm i ^{13}C NMR-spekteret, og de to karbonene i epoksidringen gir signalene ved 56.59 og 56.93 ppm. De resterende signalene i NMR-spektraene stemte med tidligere rapporterte data.^[45]

Reaksjonen ble utført både fra et jodlaktone **15** framstilt under rasemiske betingelser og fra et jodlaktone som ble dannet med en kvadratsyre-katalysator **57** tilstede. Dersom jodlaktoneiseringsreaksjonen hadde vært enantioselektiv så hadde mest sannsynlig det enantiomere overskuddet blitt bevart i epoksidet **66**. Det ble forsøkt å utvikle en HPLC-metode med en kiral kolonne for epoksidet **66**, men det var ikke detekterbart med UV-detektor. I høye konsentrasjoner var det detekterbart på TLC under UV-lys, men det kan ikke benyttes så høye konsentrasjoner til HPLC-analyse.

Ved å bruke benzylalkohol i stedet for metanol i reaksjonen, så benzyleres forbindelsen og gir RCOO-Bn i stedet for R-COO-Me. Benzylgruppen vil gi absorpsjon over 200 nm i UV-spektra, og man kan dermed utvikle en HPLC-metode med UV-detektor av det benzylerte epoksidet. Denne reaksjonen har jeg tidligere utført i en prosjektoppgave ved NMBU og den resulterte i den benzylerte forbindelsen, men ¹H NMR-spekteret viste at det var svært mye benzylalkohol tilstede som var vanskelig å rense fra produktet. Eventuelt kan man heller transesterifisere epoksidet **66**. Epoksidet **66** kan også være detekterbart med UV-detektor ved andre bølgelengder enn det som ble forsøkt.

Disse mulighetene ble ikke forsøkt fordi enantioselektiv jodlaktonisering ikke hadde blitt oppnådd på dette tidspunktet og derfor ble det besluttet å konsentrere seg om andre eksperimenter.

2.6 Syntese av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5*S*-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**65**)



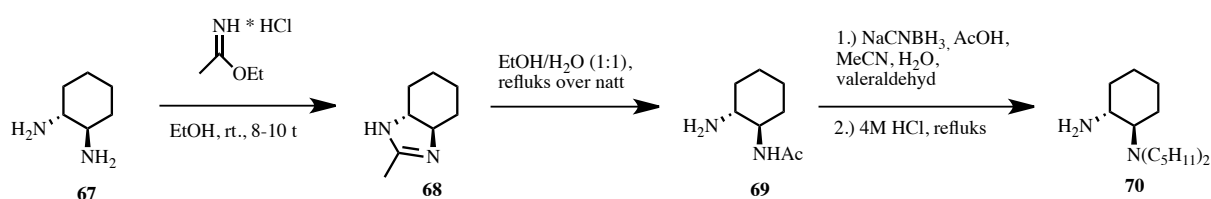
Reaksjonsskjema 2.6. Syntese av metylesteren av 5-(*S*)-HEPE **65** fra 5-(*S*)-HEPE **9**.

En prøve av 5-(*S*)-HEPE med ≥ 98 % kjemisk renhet ble kjøpt fra Cayman Chemical. 5-(*S*)-HEPE ble omsatt til den korresponderende metylesteren ved esterifisering med trimetylsilyldiazometan. På grunn av svært små mengder av 5-(*S*)-HEPE ble det ikke foretatt noen analyser utover HPLC-analyse av produktet fra denne reaksjonen. HPLC-analyse med en kiral AD-H kolonne ble utført, dessuten ble en prøve med rasemisk hydroksymetylester **18** tilsatt denne *S*-enantiomeren **65** og analysert. HPLC-analysen av **65** viste en topp ved samme retensjonstid som en av toppene i kromatogrammet av rasemisk hydroksymetylester. Den rasemiske prøven av **18** tilsatt *S*-enantiomeren **65** resulterte i et kromatogram som inneholdt en større topp (% areal = 56.09) med retensjonstid 13.62 minutter som tilsvarte *S*-enantiomeren og en mindre topp som tilsvarte *R*-enantiomeren (% areal = 43.91) ved retensjonstid 14.66 minutter. Kromatogrammet av den rasemiske prøven av hydroksymetylesteren **18** tilsatt metylesteren av 5-(*S*)-HEPE **65** sammenliknet med kromatogrammet av kun den rasemiske forbindelsen viste at forholdet mellom toppene hadde endret seg, og at det var større mengde av *S*-enantiomeren som eluerer først.

Denne reaksjonen ble utført to ganger. I den første reaksjonen ble et svært stort overskudd av TMS-diazometan benyttet, og kromatogrammet av produktet viste en del signaler med langt større intensitet enn produktet. Disse signalene eluerte helt i begynnelsen, mens

hydroksymetylesteren eluerer ikke før etter 13 min, og derfor forstyrer ikke disse signalene for analysen av forbindelse **65**. Reaksjonen ble prøvd på nytt med en langt mindre mengde av TMS-diazometan (10 ekv.) for å forhåpentligvis få et renere kromatogram. HPLC-analyse av produktet fra det andre forsøket viste at disse signalene ikke ble borte, men de ble redusert. Siden forsøket ble utført på en så liten skala var det ikke mulig å rense produktet. Produktet **65** ble løst i en så liten mengde heksan som mulig til analyse på HPLC for å få størst mulig konsentrasjon og dermed intensitet av toppen fra produktet. Ut i fra kromatogrammene av *S*-enantiomeren **65**, rasemisk **18** og rasemisk **18** tilsatt *S*-enantiomeren **65**, var det mulig å konkludere med at *S*-enantiomeren av hydroksymetylesteren **18** tilsvarer den enantiomeren som eluerer først og *R*-enantiomeren er den som eluerer sist.

2.7 Syntese av *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin (**70**)

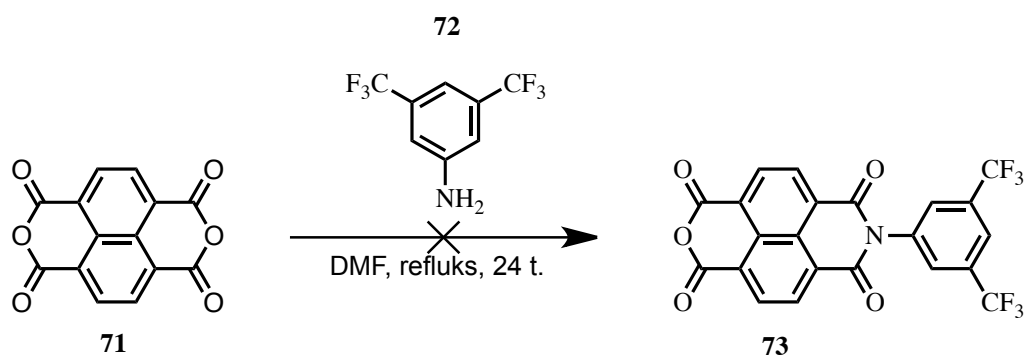


Reaksjonsskjema 2.7. Syntese av *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin **70**.

Diaminet **70** ble fremstilt etter en prosedyre av Finney og Mitchell.^[128] (1*R*, 2*R*)-(-)-1,2-diaminosykloheksan **67** ble omsatt til forbindelse **68** ved en substitusjonsreaksjon med det kommersielt tilgjengelige HCl-saltet av etylacetamidat. Forbindelse **68** ble hydrolysert til forbindelse **69**. Deretter ble diaminet **70** dannet fra *N*-((1*R*, 2*R*)-2-aminosykloheksyl)acetamid **69** via reduktiv aminering med valeraldehyd og påfølgende sur hydrolyse av acetamidet.

Syntesen fungerte og ga produktet **70** ut i fra ¹H NMR-spekteret. Syntesen ble utført flere ganger og det beste utbyttet etter rensing med kolonnekromatografi var 30 % fra utgangsstoffet **67**. Forbindelse **70** ble også forsøkt rensed ved å felle det ut som HCl-saltet, og deretter vaske bort urenheter med EtOAc til å gi det hvite saltet av diaminet **70** som var rent ut i fra ¹H NMR. Dette er en praktisk og tidsbesparende metode for å rense diaminet **70**, men problemet var at det ikke lot seg gjøre å konverte HCl-saltet tilbake til den frie basen til tross for flere forsøk på ekstraksjon med vandige løsninger av forskjellige baser i forskjellige konsentrasjoner.

2.8 Forsøk på syntese av 7-(3,5-bis(trifluorometyl)fenyl)-1*H*-isokromeno[6,5,4-*def*]isoquinolin-1,3,6,8(7*H*)-tetraon (73)



Reaksjonsskjema 2.8. Forsøk på syntese av usymmetrisk naftalentetrakarboksyl diimid **73**.

Syntesene 2.8. og 2.9. ble forsøkt for å utvikle en ny type katalysatorklasse. Det var tenkt at diaminet **70** skulle adderes på den andre siden av forbindelse **73** dersom denne syntesen hadde vært vellykket, og dermed resultere i et usymmetrisk naftalentetrakarboksyl diimid (NDI). Produktet hadde i såfall vært en potensiell katalysator med gode muligheter for π - π interaksjoner med et substrat. Dessuten er den større enn for eksempel kvadratsyre-katalysatorene.

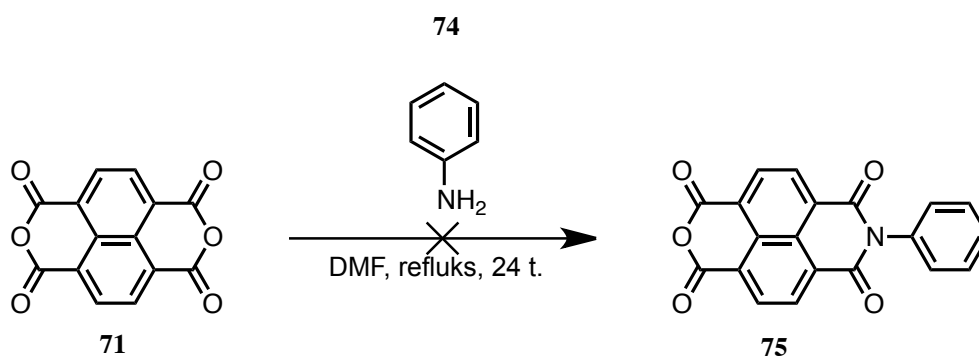
Symmetriske og usymmetriske NDIs dannes ved en kondensasjonsreaksjon mellom primære aminer (**72**) og dianhydridet (**71**). En foreslått mekanisme for dannelsen av imider starter med nukleofil angrep av aminet på en av karbonylene i dianhydridet som, fulgt av en serie protonoverføringer, leder til karbamidsyren og ved tap av vann dannes imidet.

^1H NMR av råproduktet viste signaler som kan stemme med ønsket produkt. Spekteret viste at det ikke var noe 3,5-bis(trifluorometyl)anilin igjen i råproduktet, da ^1H NMR-spekteret av denne viste signaler ved 4.08 (s, 2H), 7.05 (m, 2H) og 7.23 (m, 1H) som man ikke kunne se i spekteret av råproduktet. Signaler ved 7.87 ppm (d) og 8.07 ppm (d) i spekteret kan være signaler fra de 3 protonene i 3,5-trifluorometylaniliet i ønsket produkt, mens signalene ved 8.86 ppm (s) og 8.93 ppm (s) kan være fra de fire protonene i anhydrid-enheten i ønsket produkt. ^1H NMR-spekteret av utgangsstoffet 1,4,5,8-naftalentetrakarboksylisk dianhydrid **71** viste kun en singlett ved 8.71 ppm på grunn av at forbindelsen er symmetrisk og derfor vil gi samme kjemisk skift for alle protonene. Mens når anhydridet er monosubstituert som i ønsket produkt **73** vist i Skjema 2.8, og dermed usymmetrisk så vil de to protonene til venstre i anhydrid-enheten gi noe ulikt kjemisk skift enn protonene til høyre. Protonene i den trifluorometyl-substituerte aromatiske ringen i ønsket produkt vil gi signaler ved et høyere kjemisk skift sammenliknet med de kjemiske skiftene til utgangsstoffet 3,5-bis(trifluorometyl)anilin.

^1H NMR-signalene ved 7.87, 8.07 og 8.86 ppm i spekteret av råproduktet kan stemme med addisjon av 3,5-*bis*(trifluorometyl)anilin på begge sider av det symmetriske dianhydridet. Dersom man setter integralet av signalet ved 8.86 ppm til å være 4H blir integralet til signalene ved 8.07 og 7.87 ppm henholdsvis 2.5 og 4.5. Hva signalet ved 8.93 ppm i så fall er vites ikke, men råproduktet er sannsynligvis en blanding av flere forskjellige biprodukter. Produktet fra samme reaksjon med anilin i stedet for 3,5-*bis*(trifluorometyl)anilin (se avsnitt 2.9.) ble etter omkrystallisering i pyridin analysert med HPLC på en C18 kolonne og kromatogrammet viste at det var en blanding av flere forbindelser.

Av de ovennevnte grunner kunne det se ut til at råproduktet inneholdt ønsket produkt, men integralene i ^1H NMR-spekteret stemte ikke. Forholdet mellom integralene til de ulike toppene stemte ikke i forhold til hverandre, og ga ikke riktig antall protoner totalt uansett hva integralet ble kalibrert til. Derfor ble råproduktet først forsøkt rensed ved omkrystallisering, men det ga ingen endring. Det ble ikke funnet egnet løsningsmiddel til omkrystallisering. Deretter ble råproduktet forsøkt rensed med kolonnekromatografi med kloroform som eluent. De forskjellige oppsamlede fraksjonene ga ^1H NMR-spektra som for det første inneholdt langt flere signaler enn spekteret av råproduktet, og signalene med tilhørende integraler i det aromatiske området stemte heller ikke bedre overens med strukturen enn i spekteret av råproduktet. Dessuten var det to ekstra signaler i det aromatiske området sammenliknet med i ^1H NMR-spekteret av råproduktet. Siden det ikke var mulig å konkludere noe ut i fra dette resultatet ble reaksjonen forsøkt igjen, men det ble besluttet å bruke anilin i stedet for 3,5-*bis*(trifluorometyl)anilin, både fordi anilin er billigere og for å forenkle spektertolkningen.

2.9 Forsøk på syntese av 7-fenyl-1*H*-isokromeno[6,5,4-*def*]isoquinolin-1,3,6,8(7*H*)-tetraon (75)



Reaksjonsskjema 2.9.1. Forsøk på syntese av usymmetrisk naftalentetrakarboksyldiimid **75**.

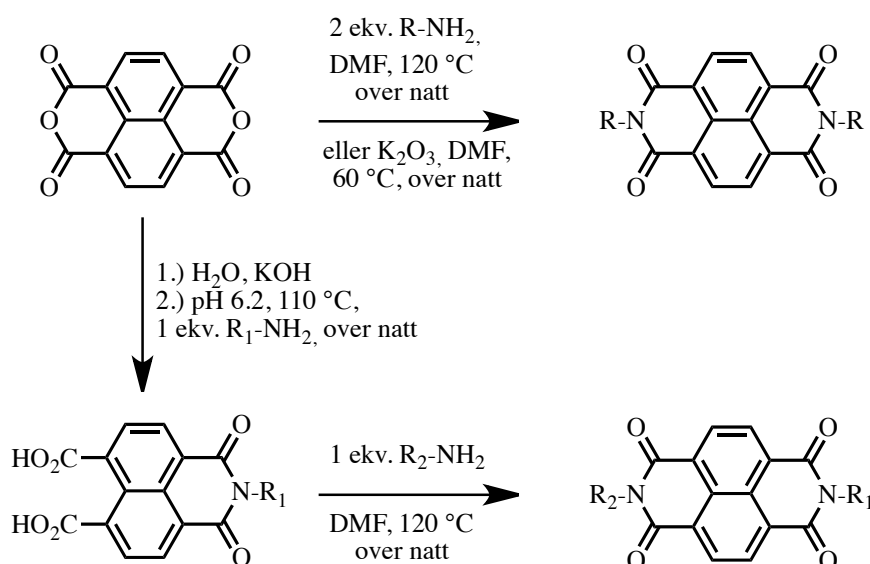
Flere metoder ble forsøkt for å syntetisere forbindelsen **75**. Metode 1 fulgte en prosedyre av Lambert og medarbeidere^[134] der et amin ble kondensert med forskjellige monoanhydrider. Metode 1 resulterte i et fast stoff som ^1H NMR-spekteret viste at var utgangsstoffet 1,4,5,8-

naftalentetrakarboksylik dianhydrid (**71**). Mengden tilsvarte 73 % av startmaterialet, derfor ble ikke denne metoden forsøkt flere ganger.

Metode 2 fulgte en prosedyre av Parquette og medarbeidere^[136] der de framstilte *N*-butyl-1,4,5,8-naftalentetrakarboksylysyre monoanhydrid ved kondensasjonsreaksjon mellom 1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid og *n*-butylamin. Metode 2 ga hovedsaklig det symmetriske produktet der anilinet har addert på begge sider i følge ¹H NMR-spekteret.

Metode 3 fulgte en prosedyre av Srivastava og medarbeidere^[135] der forskjellige aminer ble kondensert med et monoanhydrid. Metode 3 ga etter omkrystallisering i aceton og deretter i pyridin det symmetriske produktet med anilin addert på begge sider i følge ¹H NMR-spekteret. Denne metoden ble forsøkt en gang til, men med sakte, dråpevis tilsetning av fortynnet anilin (0.05 M) for å fremme addisjon på kun en side av dianhydridet. Resultatet ble nok en gang symmetrisk produkt med anilin addert på begge sider ut i fra ¹H NMR-spekteret.

Etter at disse utførte metodene ikke ga ønsket produkt, ble det besluttet å gå bort fra dette og heller starte på syntese av andre type forbindelser. I ettertid ble det oppdaget andre metoder som kunne vært forsøkt for å fremstille ønsket produkt, men det var ikke nok tid til å utføre eksperimentene. Usymmetriske naftalen diimider har blitt syntetisert ved å bruke KOH og H₃PO₄ i vann, som vist i Skjema 2.9.2. En typisk metode bruker 1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid suspendert i vann med en 1M KOH løsning, fulgt av surgjøring med 1M H₃PO₄. Oppvarming til 110 °C over natt sammen med 1 ekvivalent av det aktuelle aminet fører til dannelsen av monoimidene. Disse monoimidene kan deretter konverteres til usymmetriske diimider ved å varme til over 110 °C i DMF med et annet amin.^[129]

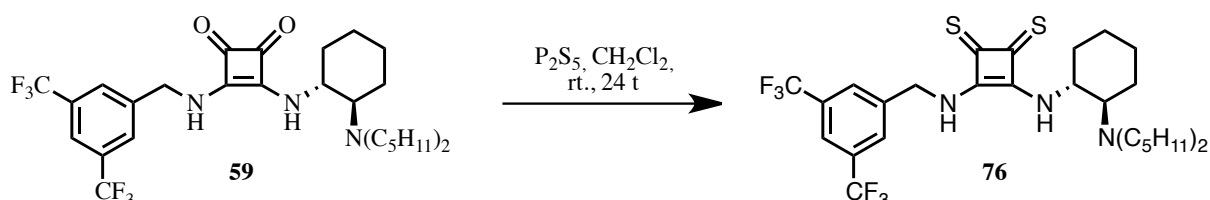


Reaksjonsskjema 2.9.2. Generell syntesestrategi til symmetriske og usymmetriske naftalen diimider.^[129]

Syntese av symmetriske og usymmetriske naftalen diimider har også blitt utført i mikrobølgeovner der naftalentetrakarboksyklisk dianhydrid sammen med en α -aminosyre blir varmet i en mikrobølgeovn til 140 ± 5 °C i 5 minutter med kvantitative utbytter. Det har også blitt utført syntese av NDler ved å reagere 1 ekvivalent 1,4,5,8-naftalentetrakarboksyklisk dianhydrid med 1 ekvivalent av et amin og 1 ekvivalent av et annet amin, refluxere reaksjonsblandingen over natt i isopropanol og deretter rense det ved kolonnekromatografi med 3 % MeOH i CH_2Cl_2 som eluent. Det usymmetriske produktet eluerte som forbindelsen i midten mellom de to symmetriske produktene (1:2:1) i 36 % utbytte.^[130]

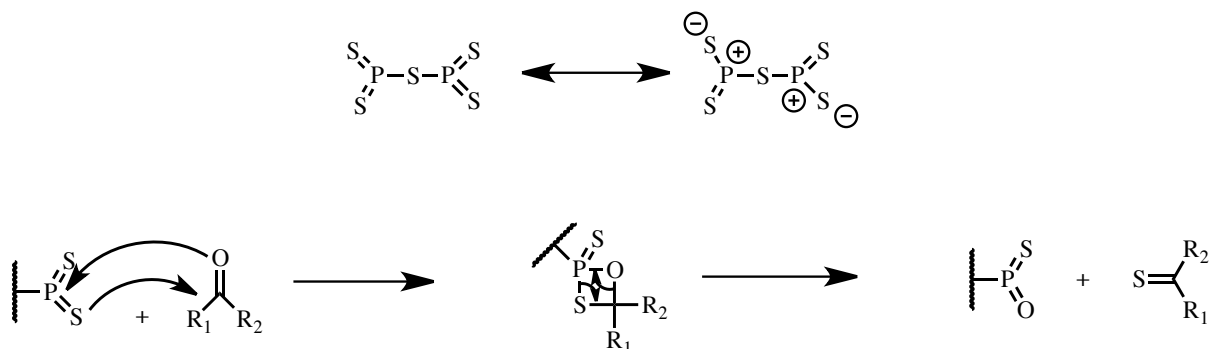
Et annet tilfelle der denne syntese strategien ble brukt ga også lave utbytter, ikke over 35 %. Det ble forbedret til 45 % ved bruk av en mikrobølgeovnmethode.^[131]

2.10 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4(trifluorometyl)benzyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dition (76)



Reaksjonsskjema 2.10. Syntese av den tionerte kvadratsyre-katalysatoren **76**.

Syntesen av forbindelse **76** tok utgangspunkt i både en prosedyre av Busch og medarbeidere^[132] og en prosedyre av Schmiedel og medarbeidere^[133] for syntese av noen ditiokvadratsyre-diamider. Ozturk og medarbeidere^[138] har foreslått en mekanisme for tionering av karbonylgrupper ved bruk av enten P_2S_5 eller Lawessons reagens. Mekanismen er vist i Skjema 2.11. og går ut på at P_2S_5 reagerer med karbonylgruppen til å danne en fire-ring, som dekomponerer til det korresponderende tioketonet.



Skjema 2.11. Reaksjonsmekanisme for tionering av karbonylgrupper.^[138]

Reaksjonen ble først testet i liten skala (0.09 mmol av **59**). Råproduktet ble forsøkt analysert ved ^1H og ^{13}C NMR, IR og MS (EI og CI). ^1H NMR-spekteret viste signaler som kunne

stamme fra ønsket produkt, men det var ikke mulig å konkludere med dette da det var sammen med en del forurensinger som ga kraftige signaler. At signalene som kan stemme med strukturen til **59** og **76** var synlige i ^1H NMR-spekteret tydet på at forbindelsen **59** hadde blitt tionert til forbindelse **76**, fordi **59** er svært lite løselig i mange løsningsmidler, deriblant kloroform som NMR-prøven ble tatt opp i. Man kan forvente at **76** er mer løselig enn **59**. Det ble forsøkt å ta opp et ^{13}C NMR spekter, men uten hell på grunn av liten mengde av eventuelt produkt. MS viste ikke molekylionet til ønsket produkt.

Analysene ga ikke noe klart svar på grunn av små mengder av eventuelt ønsket produkt **76** og veldig urent råprodukt. Isolering av eventuelt produkt **76** ble forsøkt ved vasking og forsøk på omkrystallisering med forskjellige løsningsmidler, men uten hell. Derfor ble reaksjonen utført igjen på større skala.

Råproduktet fra det andre forsøket ble rensert med kolonnekromatografi med 6 % MeOH i CH_2Cl_2 som eluent. TLC av reaksjonsblandingen viste mange flekker der flere overlappet kraftig med hverandre. Derfor ble eluentsystemet bestemt både ut i fra R_f -verdien til utgangsstoffet **59** og separasjonen av de forskjellige komponentene i råproduktet. Det ble antatt at R_f -verdien til **76** var nokså lik R_f -verdien til **59**. Etter ^1H NMR-analyse av de forskjellige fraksjonene viste det seg at dette ikke stemte, da forbindelse **76** eluerte helt først ut av kolonnen i eluentsystemet som ga R_f -verdi av **59** lik 0.3. I tillegg var forbindelse **76** en hard olje, og ikke et fast stoff i likhet med **59** som først antatt.

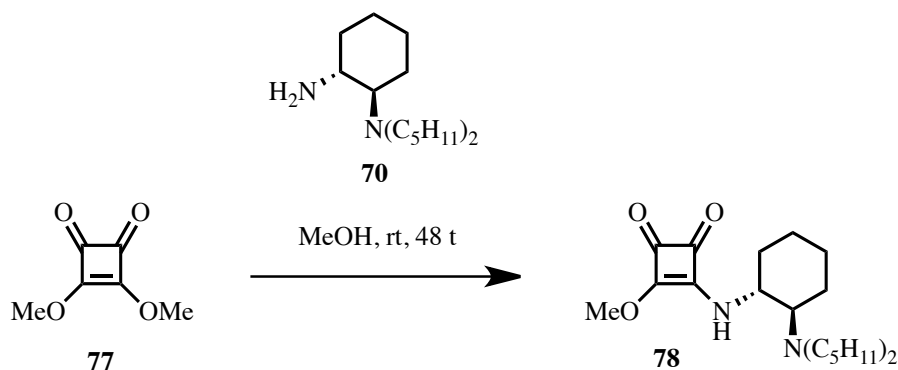
^1H NMR-spekteret inneholder alle signaler man kan forvente fra strukturen av **76** og sammenliknet med spekteret av utgangsstoffet **59**, men i tillegg inneholder det flere uidentifiserte signaler som stammer fra forurensing(er). Grunnen til dette er at det ble brukt et ikke optimalt eluentsystem for kolonnekromatografi av **76**, som diskutert ovenfor. Det er mulig å rense forbindelse **76** ytterligere med kolonnekromatografi med passende eluentsystem, men det ble ikke tid til det i denne oppgaven da dette var et av de siste eksperimentene som ble utført.

^{13}C NMR-spekteret gir alle signaler man kan forvente fra strukturen, i tillegg til noen få uidentifiserbare signaler. ^{13}C NMR-spekteret ser renere ut enn ^1H NMR-spekteret. Karbonylgruppene i ^{13}C NMR-spekteret av **76** gir signaler ved 205.39 og 206.74 ppm, og sammenliknet med karbonylsignalene fra **59** ved 182.4 og 183.0 ppm tyder dette sterkt på at forbindelsen har blitt tionert som vist i Skjema 2.10. Signalene ved 169.41 og 171.12 ppm stemmer godt med de to resterende karbonene i fire-ringen. Alle signaler i den aromatiske- og karbonylregionen i ^{13}C NMR-spekteret stemmer med strukturen til **76**. Den aromatiske ringen med to CF_3 -substituenten gir flere karakteristiske signaler og koblingskonstanter. I ^{13}C NMR-spektra vil en CF_3 -gruppe på en aromatisk ring splittes til en kvartett (1:3:3:1) med veldig stor kobling med koblingskonstanter rundt 274 Hz ($^1J_{\text{CF}}$), 30 Hz, $^2J_{\text{CF}}$ og 2 Hz ($^3J_{\text{CF}}$). Dette finner man også i ^{13}C NMR-spekteret av forbindelse **76** ved 124.52 ppm: kvartett, $^1J_{\text{CF}} = 272$ Hz, 2C og ved 131.95 ppm: kvartett, $^2J_{\text{CF}} = 33$ Hz, 2C.

MS (EI) av forbindelse **76** viste molekylionet ved 607 m/z som stemmer med molekylvekten til forbindelse **76**. HRMS bekreftet den eksakte massen til forbindelse **76** ved 607.2505 m/z med 100 % intensitet.

Den tionerte kvadratsyre-katalysatoren kan ha et stort potensiale som katalysator for asymmetriske synteser (se avsnitt 1.9.1). Det var dessverre ikke tid til å teste dens evne som katalysator men den bør testes ved en senere anledning, og helst i et system der kvadratsyre-katalysatoren **59** har induisert asymmetri for å kunne sammenlikne effekten av disse. Hansen og medarbeidere^[69] har utviklet og brukt denne og flere liknende kvadratsyre-katalysatorer i enantioselektiv jodlaktonisering med moderat til høyt enantiomert overskudd (jmfør avsnitt 1.10.3.), derfor bør denne tionerte versjonen av katalysatoren benyttes i jodlaktonisering med de samme reaksjonsbetingelsene og med samme substrat for å kunne sammenlikne effekten på enantioselektiviteten direkte.

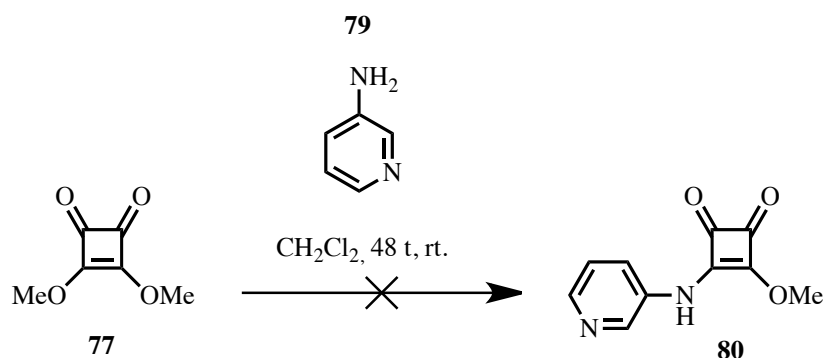
2.11 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-metoksysyklobut-3-en-1,2-dion (**78**)



Reaksjonsskjema 2.12. Syntese av **78**.

Reaksjonen gikk og produktet **78** ble bekreftet av ¹H-, ¹³C NMR og HRMS. Alle signaler i ¹H NMR-spekteret er i overensstemmelse med figuren. Metoksysingletten ved 4.39 ppm gir 3H i stedet for 6H som i utgangsstoffet **77**. Dette tyder på at substitusjon har skjedd på en av metoksygruppene i utgangsstoffet **77**. Det sekundære aminet gir den brede singletten ved 6.63 ppm. Totalt antall protoner i spekteret stemmer med molekylets 36 protoner. Alkensignalene og karbonylsignalene bekreftes ved henholdsvis 171.82 og 183.47 ppm i ¹³C NMR-spekteret. De to metylgruppene gir tripletten ved 0.87 ppm og signalet ved 14.05 ppm i henholdsvis ¹H og ¹³C NMR. Det er 14 signaler totalt i ¹³C NMR-spekteret og stemmer med hva som er forventet siden flere av karbonene i forbindelse **78** vil ha likt kjemisk skift. Signalene ved 49.58, 54.49, 60.28 og 63.97 ppm er fra karbonene som er bundet til aminene og karbonet i metoksygruppen. HRMS-spekteret viste eksakt masse ved 364.2719 m/z, som stemmer med massen til forbindelse **78**.

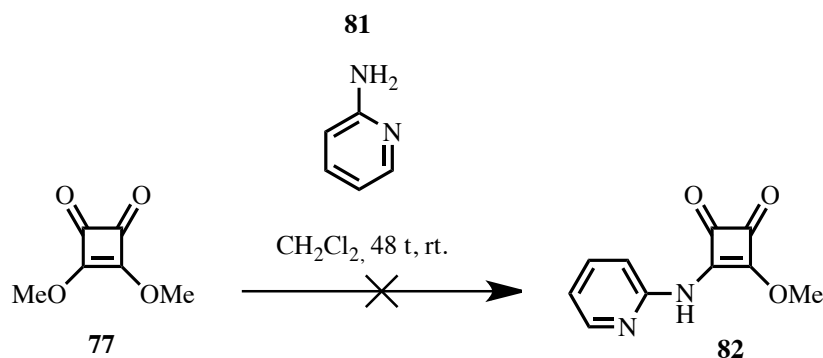
2.12 Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (80)



Reaksjonsskjema 2.13. Forsøk på syntese av **80**.

Reaksjonen gikk ikke. Reaksjonsblandingen ble vasket med 0.5 M HCl. ¹H NMR-spekteret av oppkonsentrert organisk fase viste kun utgangsstoffet 3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (77). Vannfasen ble oppkonsentrert på rotavapor og ¹H NMR-spekteret viste kun utgangsstoffet 3-aminopyridin (79).

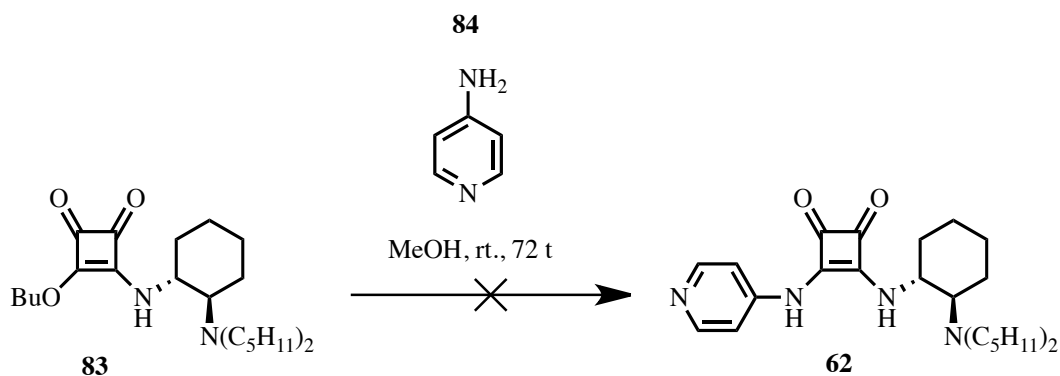
2.13 Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (82)



Reaksjonsskjema 2.14. Forsøk på syntese av **82**.

Reaksjonen gikk ikke. Reaksjonsblandingen ble vasket med 0.5 M HCl. ¹H NMR-spekteret av oppkonsentrert organisk fase viste kun utgangsstoffet 3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (77). Vannfasen ble oppkonsentrert på rotavapor og ¹H NMR-spekteret viste kun utgangsstoffet 2-aminopyridin (81).

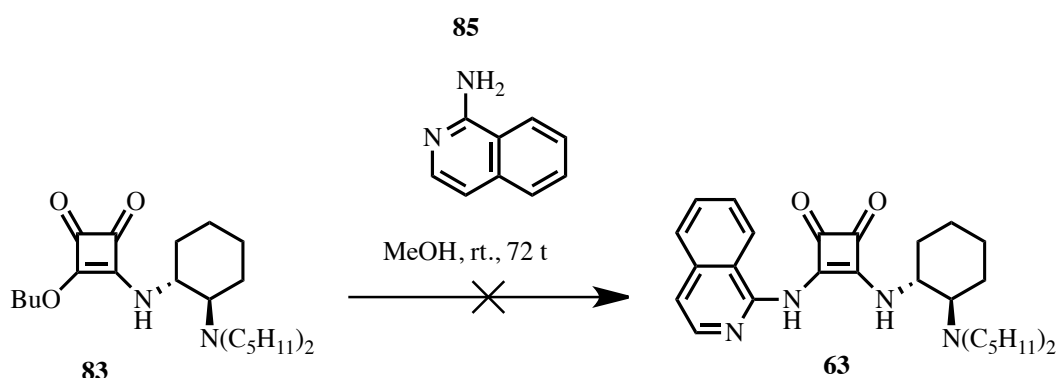
2.14 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)



Reaksjonsskjema 2.15. Forsøk på syntese av **62**.

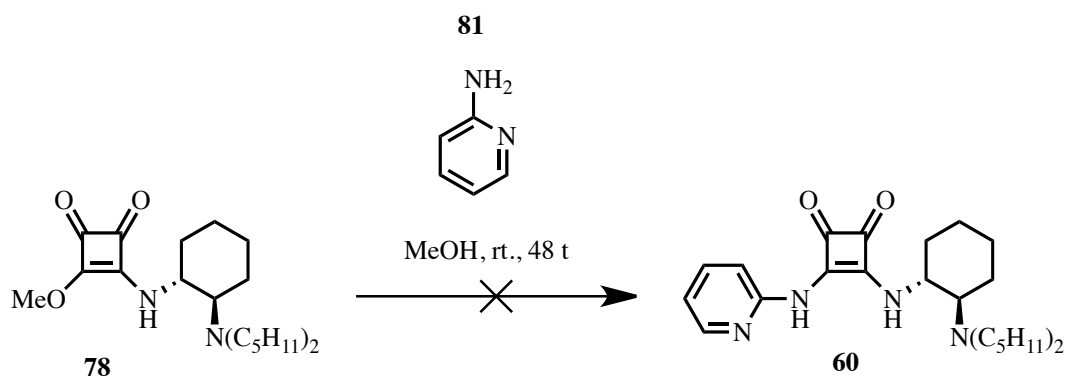
Reaksjonen gikk ikke i følge TLC. Det ble ikke observert utfelling. ^1H NMR-spekteret av inndampet reaksjonsblanding ga ikke et klart svar fordi signalene fra utgangsstoffet **83** sammen med **84** ikke gir stor forskjell fra signalene fra ønsket produkt **62**. Derfor ble oppkonsentrert reaksjonsblanding undersøkt nærmere ved å rense det med kolonnekromatografi (10 % MeOH i CH_2Cl_2). Resultatet var gjenvunne utgangsstoffer og ikke noe av ønsket produkt i følge ^1H NMR-spektraene av de ulike fraksjonene.

2.15 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63)



Reaksjonsskjema 2.16. Forsøk på syntese av **63**.

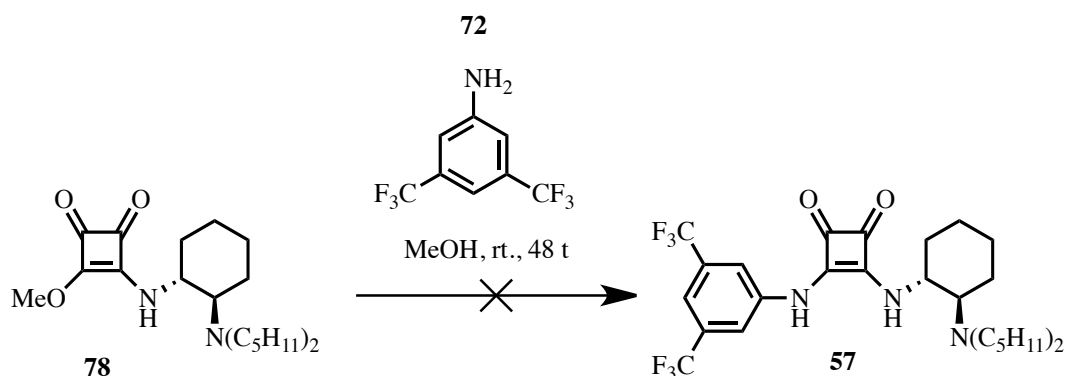
Reaksjonen gikk ikke i følge TLC. Det ble ikke observert utfelling. ^1H NMR-spekteret av inndampet reaksjonsblanding ga ikke et klart svar fordi signalene fra utgangsstoffet **83**



Reaksjonsskjema 2.18. Forsøk på syntese av **60**.

Reaksjonen gikk ikke. Utfelt fast stoff etter tilsetning av H₂O til reaksjonsblandingen var utgangsstoffet **78** i følge ¹H NMR-spekteret.

2.18 Forsøk på syntese av 3-((3,5-bis(trifluorometyl)fenyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (**57**)



Reaksjonsskjema 2.19. Forsøk på syntese av **57**.

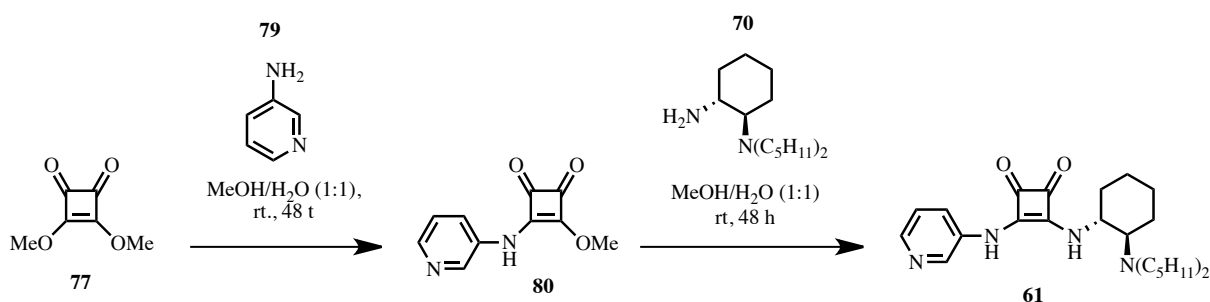
Reaksjonen gikk ikke. Forbindelse **57** er uløselig i MeOH og hadde felt ut dersom reaksjonen hadde skjedd, men det ble ikke observert utfelling etter 48 timer. Ved tilsetning av et like stort volum H₂O felte forbindelse **78** ut i følge ¹H NMR-spekteret av det faste stoffet.

Syntese av forbindelse **57** har tidligere blitt utført av Hansen og medarbeidere.^[69] Syntesen startet derimot med reaksjon mellom **77** og **72**, og det resulterende produktet ble deretter reagert med diaminet **70** til å gi kvadratsyre-katalysatoren **57**. Denne prosedyren ble også forsøkt for å fremstille forbindelse **57**. Reaksjonene gikk og produktet **57** ble dannet. I denne oppgaven ble det flere ganger forsøk å starte med forbindelse **78** for deretter å reagere med den aromatiske substituenten. Ved å lage forbindelse **78** i større mengder og deretter reagere

den videre med forskjellige substituentter hadde vært veldig tidsbesparende om det hadde fungert.

Ingen av de ovennevnte substitusjonsreaksjonene mellom forbindelse **78** eller **83** og de forskjellige aromatiske aminene gikk. Syntesen av kvadratsyre-derivatene **60**, **61**, **62** og **63** fungerte derimot når den ble utført ved å først reagere **77** med de forskjellige aminopyridinene (**79**, **81**, **84**) eller 1-aminoisokinolin (**85**), og deretter reagere det resulterende produktet (**80**, **82**, **86** eller **87**) med diaminet **70**. Grunnen til at substitusjonsreaksjonen går i det sistnevnte tilfellet men ikke i det første er mest sannsynlig elektroniske effekter. I forbindelsene **80**, **82**, **86** og **87** vil elektronene delokaliseres i det konjugerte systemet, som gjør karbonet bundet til metoksy-gruppen til en bedre elektrofil på grunn av mindre elektrontetthet, mens forbindelse **78** og **83** gir en for dårlig elektrofil til at substitusjonsreaksjonen vil skje.

2.19 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**61**)



Reaksjonsskjema 2.20. Syntese av **61**.

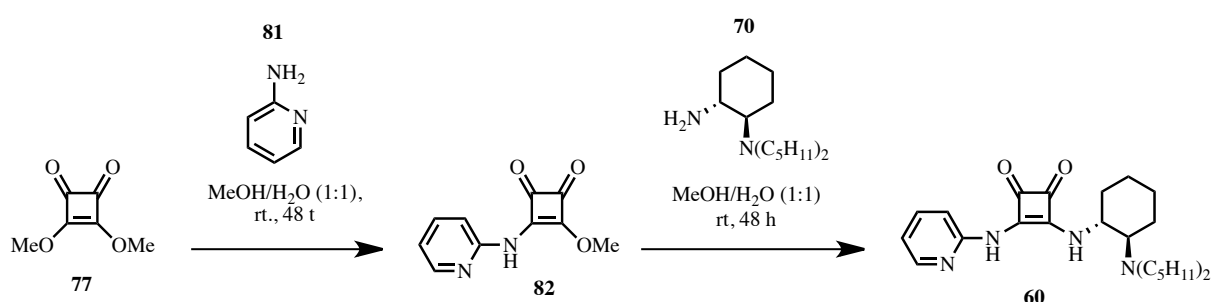
Kvadratsyre-derivatet **61** dannes via to påfølgende substitusjonsreaksjoner. Den første nukleofile substitusjonsreaksjonen mellom forbindelse **77** og **79** ga produktet **80**. Det var tydelig i ¹H NMR-spekteret av forbindelse **80** da integralet til signalet fra metoksygruppen ved 4.39 ppm hadde blitt redusert fra seks til tre protoner, og de resterende signalene ved 7.39 (1H), 7.76 (1H), 8.32 (1H), 8.58 (1H) og 10.90 (1H) ppm i spekteret stemte med de fem resterende protonene i forbindelse **80**. MS-spekteret viste molekylionet ved 204 m/z, som stemmer med molekylmassen til forbindelse **80**.

Analyse med ¹H-, ¹³C NMR og HRMS viser at produktet **61** er dannet. Signalene i ¹H og ¹³C NMR-spektraene stemmer med det som er forventet av molekylet. Det finnes noen ekstra signaler i den aromatiske regionen i både ¹H og ¹³C NMR-spektraene. Dette skyldes trolig rester av utgangsstoffet **80** som man kan se ved at det er et mindre signal fra metoksygruppen i **80**. Det ble forsøkt å omkrystallisere forbindelsen i forskjellige løsningsmidler, men det ga ingen endring. Det var ikke mulig å rense forbindelse **61** ved kolonnekromatografi fordi den ikke var løselig nok i noen aktuelle eluentsystemer og heller ikke i noen andre løsningsmidler

enn DMSO. "Dry loading" var heller ikke mulig fordi stoffet ikke var løselig i noen andre løsningsmidler enn DMSO. Andre løsningsmidler ga suspensjoner.

Syntesen ble utført flere ganger, og det beste totalutbyttet var 64 %. Reaksjonene ble også utført i kun MeOH som ga omtrent like godt utbytte av produktet, men produktet **61** er delvis løselig i MeOH og derfor er det mer praktisk å bruke MeOH/H₂O når det i tillegg gir noe høyere utbytte.

2.20 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**60**)



Reaksjonsskjema 2.21. Syntese av **60**.

Kvadratsyre-derivatet **60** dannes via to påfølgende substitusjonsreaksjoner.

Den første nukleofile substitusjonsreaksjonen mellom forbindelse **77** og **81** ga produktet **82**. Det var tydelig i ¹H NMR-spekteret av forbindelse **82** da integralet til signalet fra metoksygruppen ved 4.38 ppm hadde blitt redusert fra seks til tre protoner, og de resterende signalene ved 7.12 (1H), 7.34 (1H), 7.80 (1H), 8.26 – 8.38 (1H) og 11.15 (1H) ppm i spekteret stemte med de fem resterende protonene i forbindelse **82**. MS-spekteret viste molekylionet ved 204 m/z, som stemmer med molekylmassen til forbindelse **82**.

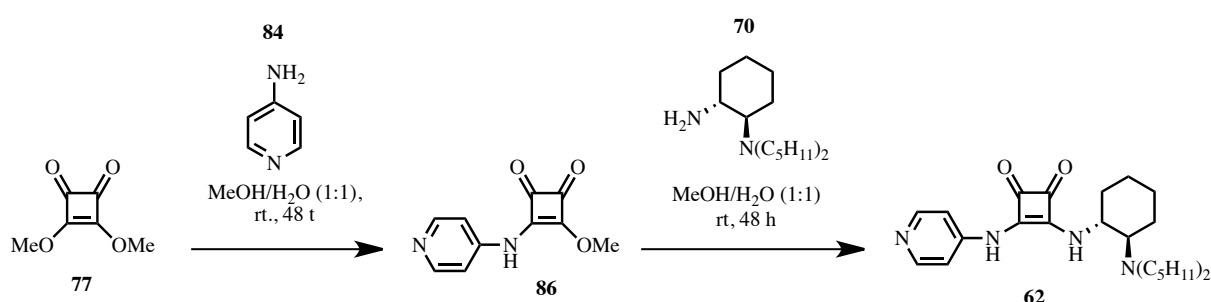
Det ble også observert noen ekstra, små uidentifiserbare signaler i det aromatiske området i ¹H NMR-spekteret av **82**. Det ble forsøkt å omkrystallisere forbindelsen i forskjellige løsningsmidler, men det ga ingen endring. Det var ikke mulig å rense forbindelsen **82** ved normalfase-kolonnekromatografi da de aktuelle eluenter som kan benyttes ikke eluerte forbindelsen fra grunnlinjen i det hele tatt. TLC av forbindelse **82** med 50 % MeOH i diklormetan eluerte heller ikke forbindelsen fra grunnlinjen. Det er maksimalt mulig å benytte 15-20 % MeOH ved bruk av silika-gel, ved høyere konsentrasjoner vil silikaen løses opp. Både tilsetning av ammoniakk-løsning til eluenten og TLC med aluminaoksid-plater ble også forsøkt, men forbindelsen flyttet seg ikke fra grunnlinjen.

Analyse med ¹H-, ¹³C NMR og HRMS viser at produktet **60** er dannet. Signalene i ¹H og ¹³C NMR-spektraene stemmer med det som er forventet av molekylet. Det ble også observert

noen ekstra signaler i NMR-spektraene, som noen små signaler i det aromatiske området i ^1H NMR-spekteret. Det var ikke mulig å rense forbindelse **60** ved kolonnekromatografi fordi den ikke var løselig nok i noen aktuelle eluentsystemer og heller ikke i noen andre løsningsmidler enn DMSO. ”Dry loading” var heller ikke mulig fordi stoffet ikke var løselig i noen andre løsningsmidler enn DMSO.

Syntesen ble utført flere ganger og det beste totalutbyttet av **60** var 22 %.

2.21 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**62**)



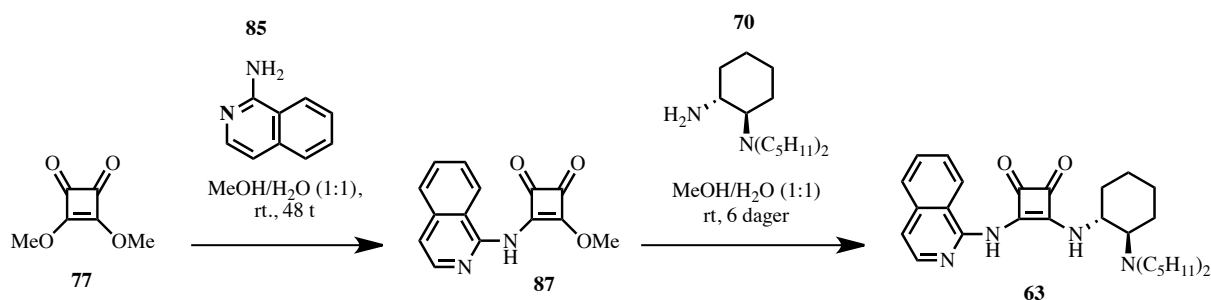
Reaksjonsskjema 2.22. Syntese av **62**.

Kvadratsyre-derivatet **62** dannes via to påfølgende substitusjonsreaksjoner. Den første nukleofile substitusjonsreaksjonen mellom forbindelse **77** og **84** ga produktet **86**. Det var tydelig i ^1H NMR-spekteret av forbindelse **86** da integralet til signalet fra metoksygruppen ved 4.42 ppm hadde blitt redusert fra seks til tre protoner, og de resterende signalene ved 7.34 – 7.46 (1H), 7.91 (1H), 8.39 (1H), 8.43 – 8.50 (1H) og 10.96 (1H) ppm i spekteret stemte med de fem resterende protonene i forbindelse **86**.

Analyse med ^1H -, ^{13}C NMR og HRMS viser at produktet **62** er dannet. Signalene i ^1H og ^{13}C NMR-spektraene stemmer med det som er forventet av molekylet. Syntesen ble utført flere ganger og det beste totalutbyttet av **62** var 10 %.

Det ble også observert noen ekstra signaler i NMR-spektraene, som noen små signaler i det aromatiske området i ^1H NMR-spekteret. Det ble forsøkt å omkrystallisere forbindelsen i forskjellige løsningsmidler, men det ga ingen endring. Det var ikke mulig å rense forbindelse **62** ved kolonnekromatografi fordi den ikke var løselig nok i noen aktuelle eluentsystemer og heller ikke i noen andre løsningsmidler enn DMSO. ”Dry loading” var heller ikke mulig fordi stoffet ikke var løselig i noen andre løsningsmidler enn DMSO.

2.22 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**63**)



Reaksjonsskjema 2.23. Syntese av **63**.

Kvadratsyre-derivatet **63** dannes via to påfølgende substitusjonsreaksjoner. Den første nukleofile substitusjonsreaksjonen mellom forbindelse **77** og **85** ga produktet **87**. Det var tydelig i ¹H NMR-spekteret av forbindelse **87** da integralet til signalet fra metoksygruppen ved 4.40 ppm hadde blitt redusert fra seks til tre protoner, og de resterende signalene ved 7.34 (1H), 7.53 – 8.08 (5H) og 8.46 (1H) ppm i spekteret stemte med de syv resterende protonene i forbindelse **87**. MS-spekteret viste molekylionet ved 254 m/z, som stemmer med molekylmassen til forbindelse **87**.

Det ble også observert noen ekstra, små uidentifiserbare signaler i det aromatiske området i ¹H NMR-spekteret av **87**. Det ble forsøkt å omkrystallisere forbindelsen i forskjellige løsningsmidler, men det ga ingen endring. Det var ikke mulig å rense forbindelsen **87** ved normalfase-kolonnekromatografi da de aktuelle eluenter som kan benyttes ikke eluerte forbindelsen fra grunnlinjen i det hele tatt. TLC av forbindelse **87** med 50 % MeOH i diklormetan eluerte heller ikke forbindelsen fra grunnlinjen. Det er maksimalt mulig å benytte 15-20 % MeOH ved bruk av silika-gel, ved høyere konsentrasjoner vil silikaen løses opp. Både tilsetning av ammoniakk-løsning til eluenten og TLC med aluminaoksid-plater ble også forsøkt, men forbindelsen flyttet seg ikke fra grunnlinjen.

Analyse med ¹H-, ¹³C NMR og HRMS viser at produktet **63** er dannet. Signalene i ¹H og ¹³C NMR-spektraene stemmer med det som er forventet av molekylet. Det finnes også noen uidentifiserbare ekstra signaler i den aromatiske regionen både ¹H og ¹³C NMR-spektraene. Det ble forsøkt å omkrystallisere forbindelsen i forskjellige løsningsmidler, men det ga ingen endring. Det var ikke mulig å rense forbindelse **63** ved kolonnekromatografi fordi den ikke var løselig nok i noen aktuelle eluentsystemer og heller ikke i noen andre løsningsmidler enn DMSO. "Dry loading" var heller ikke mulig fordi stoffet ikke var løselig i noen andre løsningsmidler enn DMSO.

Syntesen ble utført flere ganger og det beste totalutbyttet av **63** var 6 %.

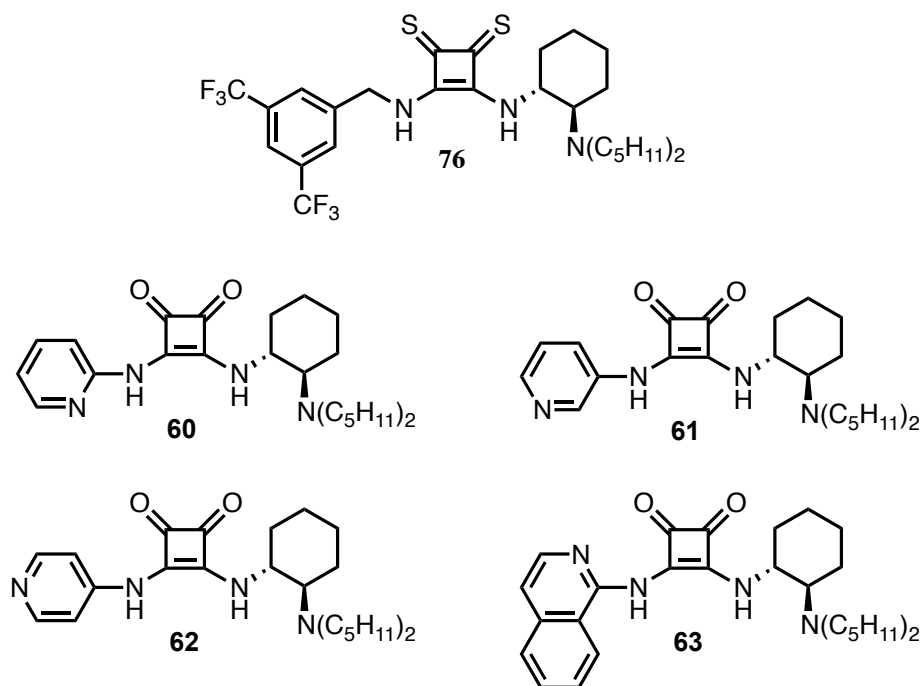
Det frie elektronparet på NH_2 i forbindelsene **79**, **81**, **84** og **85** delokaliseres ved resonans som fører til mindre elektron tetthet på NH_2 og dermed reduseres nukleofilisiteten. De forskjellige aminopyridinene har nitrogenatomet i forskjellige posisjoner og fører dermed til ulik elektron tetthet ved NH_2 . Dette forklarer forskjellene i reaktivitet og utbytte.

3 Oppsummering og videre arbeid

Det ble utviklet en metode for enantioselektiv jodlaktonisering av EPA (eikosapentaensyre). Jodlaktonet **15** ble syntetisert i 24 % enantiomert overskudd med en salen-Co(II) katalysator (**64**) tilstede. Det ble vist at syntese av metylesteren av 5-HEPE fra jodlaktonet med enantiomert overskudd foregikk med fullstendig retensjon av det enantiomere overskuddet. Det ble bestemt at enantiomeren som var i overskudd var *S*-enantiomeren av metylesteren av 5-HEPE. Det var dessverre ikke mer tid igjen til å utvikle denne metoden videre for å forhåpentligvis øke det enantiomere overskuddet. Det er flere muligheter for dette som kan utforskes videre i et senere arbeid.

Hovedfokuset i denne oppgaven var forsøk på bruk av organokatalysatorer til enantioselektiv jodlaktonisering av EPA, basert på Hansen og medarbeideres^[69] arbeid med enantioselektiv jodlaktonisering ved bruk av flere av de samme kvadratsyre-katalysatorene som ble benyttet i denne oppgaven, som ga δ -jodlaktonene i opp til 96 % ee. I deres arbeid ble reaksjonene derimot utført med ganske ulike umettede karboksylsyrer enn EPA som substrater; 5-arylheks-5-ensyrer med forskjellige arylsubstituenten. Det har heller ikke blitt rapportert noen andre metoder for enantioselektiv jodlaktonisering av umettede karboksylsyrer som likner EPA. Til tross for gjentatte forsøk med flere forskjellige metoder og under mange forskjellige reaksjonsbetingelser ble enantioselektiv jodlaktonisering av EPA ikke oppnådd ved bruk av kvadratsyre-katalysatorene **56**, **57**, **58**, **59**, **60**, **61**, **62** og **63**. Det ble derimot oppnådd ved bruk av et salen-Co(II) kompleks (**64**) som katalysator. Dette komplekset ble testet også under de første forsøkene på enantioselektiv jodlaktonisering av EPA, men da med en annen jodlaktoniseringsmetode og ganske forskjellige reaksjonsbetingelser enn det som senere viste seg å fungere. Dette første forsøket ga 0 % ee og det ble senere fokusert på organokatalysatorene. De samme reaksjonsbetingelsene som ga enantiomert overskudd av jodlaktonet **15** med katalysator **64** tilstede ble også forsøkt med kvadratsyre-katalysatoren **57**, men resulterte i 0 % ee.

Det ble utviklet en HPLC-metode med kirale kolonne som ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene av både jodlaktonet **15** og hydroksymetylesteren **18**. Det ble også bestemt hvilken av toppene i kromatogrammet som er *R*- og hvilken som er *S*-enantiomeren av hydroksymetylesteren **18** og jodlaktonet **15**.



Figur 3.1. Oversikt over nye, potensielle organokatalysatorer som ble syntetisert i denne oppgaven.

Det ble utført syntese av nye katalysatorer (se Figur 3.1): tionert kvadratsyre-katalysator (**76**) og kvadratsyre-derivater med forskjellige aminopyridiner og 1-aminoisokinolin som aromatiske substituentene (**60**, **61**, **62** og **63**). Syntese av usymmetriske naftalenkarboksyl diimider ble ikke oppnådd til tross for flere forsøk med forskjellige metoder. I ettertid ble det oppdaget en annen type metode for syntese av usymmetriske naftalenkarboksyl diimider, men på det tidspunktet var det ikke mer tid igjen til å teste denne metoden. Den alternative metoden er omtalt i avsnitt 2.9. og kan forsøkes i et videre arbeid.

4 Konklusjon

I denne oppgaven ble det utviklet en metode for enantioselektiv jodlaktonisering av eikosapentaensyre (EPA). Jodlaktonet **15** ble syntetisert i 24 % enantiomert overskudd ved bruk av en salen-Co(II) katalysator (**64**). Omsetning av jodlaktonet med enantiomert overskudd til laktonet **16** og videre til hydroksymetylesteren **18** av 5-HEPE viste at det var *S*-enantiomeren som var dannet i overskudd. Det enantiomere overskuddet ble fullstendig bevart fra jodlaktonet **15** da det ble omsatt til hydroksymetylesteren **18**.

Det ble utviklet en HPLC-metode med kiral kolonne som ga grunnlinjeseparasjon av enantiomerene av både jodlaktonet **15** og hydroksymetylesteren **18**. Det ble også bestemt hvilken av toppene i kromatogrammet som er *R*- og hvilken som er *S*-enantiomeren av hydroksymetylesteren **18** og jodlaktonet **15**.

Det ble utført synteser av nye katalysatorklasser: tionert kvadratsyre-katalysator og kvadratsyre-derivater med forskjellige aminopyridiner og 1-aminoisokinolin som aromatiske substituentter.

5 Eksperimentelt

5.1 Generelt

EPA-EE ble gitt i gave fra Pronova BioPharma AS. Alle andre reagenser og løsningsmidler var fra Sigma-Aldrich, Fluka eller Merck og ble brukt uten videre rensing. I reaksjoner der tørre løsningsmidler var nødvendig ble flasker forseglet med septum benyttet, og løsningsmiddelet ble tatt ut med sprøyte.

TLC silika gel 60 F₂₅₄ fra Merck ble benyttet til tynnsjiktskromatografi. Silika gel 60 (40 – 63 µm, Fluka) ble benyttet til kolonnekromatografi. Inert gass-atmosfære (N₂) og tørre løsningsmidler ble benyttet i eksperimenter med forbindelser som var sensitive for fuktighet og oksygen.

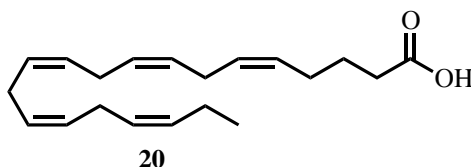
NMR spektra ble tatt opp på et Bruker Avance DPX-300 eller Bruker Avance AVII-400 spektrometer med henholdsvis feltstyrke 300/400 MHz for ¹H og 75/100 MHz for ¹³C. Spektra ble tatt opp ved 25 °C.

Analytisk HPLC ble utført på et Agilent 1200 Series instrument med UV-detektor stilt inn på 254 nm enten med en C18 stasjonær fase (Eclipse XDB-C18, 5 µm, 4.6 x 150 med mer) eller med en kiral stasjonær fase (Chiralpak AD-H, 5 µm, 4.6 x 250 mm eller Chiralcel OD-H, 4.6 x 250 mm). Smeltepunkter ble målt med et StuartTM smeltepunkt-apparat (SMP3).

MS-spektra ble tatt opp ved 70 eV på et Waters Prospec Q spektrometer med EI som ioniseringsteknikk der annet ikke er spesifisert. HRMS-spektra ble tatt opp på et Waters Prospec Q spektrometer med EI som ioniseringsteknikk.

Optisk rotasjon ble målt ved bruk av en 1 mL celle med 1.0 dm veilengde på et Perkin Elmer 341 polarimeter.

5.2 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (20)



C₂₀H₃₀O₂

M_w = 302.45 g/mol

Utbytte = kvantitativt

EPA-etyler (1 ekv., 5 g, 15.13 mmol) ble løst i EtOH/H₂O (1:1, 0.5 M) og LiOHx H₂O (5 ekv.) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring og fulgt med TLC med diklormetan

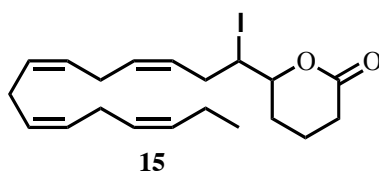
som eluent. Etter fullstendig omsetning av EPA-EE til EPA (4-5 timer) ble vann tilsatt og løsningen ble surgjort med 1-2 M HCl til pH 2 og NaCl(s) ble tilsatt til metning, før vannfasen ble ekstrahert med heksan (3x25 mL). Det kombinerte ekstraktet ble vasket med mettet saltvannsløsning og vann til pH nærmere nøytral, tørket (MgSO₄) og løsningsmidler ble dampet inn på rotavapor til å gi EPA (20) i kvantitativt utbytte som en lysegul olje.

Data.^[137]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.75 (k, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.00 – 2.24 (m, 4H), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 – 2.90 (m, 8H), 5.26 – 5.52 (m, 10H), 11.59 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.26 (CH₃), 20.56 (CH₂), 24.49 (CH₂), 25.55 (CH₂), 25.63 (3CH₂), 26.46 (CH₂), 33.39 (CH₂), 127.02 (CH), 127.88 (CH), 128.08 (CH), 128.17 (2CH), 128.26 (CH), 128.57 (CH), 128.75 (CH), 129.03 (CH), 132.03 (CH), 179.91 (CO).

5.3 Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadekatetryl)pyran-2-on (15)



C₂₀H₂₉IO₂

Mw = 428,35 g/mol

Utbytte = se tabell 5.1.

Flere metoder ble benyttet, både uten og med forskjellige kvadratsyre-katalysatorer og en salen-Co(II) katalysator. Se Tabell 2.1. i resultater og diskusjon, avsnitt 2.2 for oversikten over de forskjellige metodene og reaksjonsbetingelsene som ble benyttet i de ulike eksperimentene. Se Figur 2.2. i avsnitt 2.2. for oversikten over de forskjellige katalysatorene som ble benyttet.

Metode 1 (uten katalysator/rasemisk):

Til en iskald løsning av EPA (1 ekv., 1.7 mmol) og 2,6-lutidin (2 ekv.) i diklormetan (0.07 M) ble I₂ (2 ekv.) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring ved 0 °C i 12-24 timer.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet til 2.5 ganger opprinnelig volum med diklormetan og vasket med en vandig 5 % Na₂S₂O₃-løsning, 0.5 M vandig KHSO₄-løsning og mettet saltvannsløsning (3x), tørket (Na₂SO₄) og løsningsmiddelet ble dampet inn på rotavapor til en gul-oransje olje. Ved å filtrere råproduktet gjennom en plugg av silikagel med CH₂Cl₂ ble 2,6-lutidin fjernet og ga jodlaktonet som en gul olje i 83 % utbytte. I andre forsøk med denne

metoden ble råproduktet rensset ved kolonnekromatografi med silika og 25 % EtOAc i heptan som eluent.

Metode 2 (uten katalysator/rasemisk):

En løsning av I₂ (7 ekv.) i THF (10 mL) ble tilsatt til en løsning av KI (7 ekv.) og KHCO₃ (7 ekv.) i vann (10 mL) ved 0 °C. Etter røring i 15 minutter ved 0 °C ble en løsning av EPA (1 ekv., 0.5 mmol) i THF (1.5 mL) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble deretter satt til røring ved romtemperatur i 48 timer. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av en 10 % vandig Na₂S₂O₃-løsning (15 mL), deretter ble blandingen ekstrahert med Et₂O (3x20 mL) og den samlede organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (3x20 mL), tørket (Na₂SO₄) og løsningsmiddelet ble dampet inn på rotavapor til å gi en gul olje (99 % utbytte). Råproduktet ble også i flere forsøk med denne metoden rensset ved kolonnekromatografi med silika og 25 % EtOAc i heptan som eluent til å gi jodlaktonet **15** i 83 % som beste utbytte av en klar/lysegul olje.

Metode 2 ble utført flere ganger, både rasemisk (uten katalysator) og med 15 mol% av de forskjellige kvadratsyre-katalysatorene **56**, **57**, **58**, **59**, **60**, **61**, **62** og **63** tilstede i reaksjonen. Metode 2 ble også utført med 40 mol% salen-Co(II) katalysator/kompleks (**64**) tilstede. Metode 1 ble også utført både rasemisk uten katalysator og med 15 mol% av en kvadratsyre-katalysator **57** tilstede. Både metode 1 og metode 2 ble utført med katalysator **57** tilstede ved forskjellige temperaturer. De forskjellige variasjonene av metode 1 og metode 2 som ble utført er oppsummert i Tabell 2.1. Da en katalysator var tilstede i reaksjonen ble den i alle tilfeller blandet sammen med reagensene, fulgt av tilsetning av I₂ og ble satt til røring i minst 15 min ved 0 °C eller lavere før EPA ble tilsatt og deretter ble den resulterende reaksjonsblandingen justert til den aktuelle temperaturen.

Råproduktene ble enten omsatt direkte videre til laktonet (**16**) og i de fleste tilfeller påfølgende konvertert til hydroksymetylesteren (**18**), eller rensset ved kolonnekromatografi med silika og 25 % EtOAc i heptan som eluent. HPLC-analyse med en kiral kolonne av produktene ble utført i alle forsøkene. HPLC-analysene ble utført på jodlaktonet (**15**) direkte eller etter omsetning til de korresponderende laktonene (**16**) eller hydroksymetylesterene (**18**). Data fra HPLC-analysene er inkludert i Tabell 2.1.

Metode 3 med kvadratsyre-katalysator **57**:

NIS (1.5 ekv., 0.45 mmol, 0.1012 g) og I₂ (15 mol%, 0.15 ekv., 0.045 mmol, 0.0114 g) ble løst i toluen (10 mL) før kvadratsyre-katalysator **57** ble tilsatt (15 mol%, 0.15 ekv., 0.045 mmol, 0.025 g) og den resulterende løsningen ble kjølt ned til -10 °C. En løsning av EPA (1 ekv., 0.3 mmol, 0.91 g) i toluen (2 mL) ble tilsatt ved -10 °C og reaksjonsblandingen ble satt til røring ved -10 til 0 °C i 5 timer. Reaksjonen var ikke fullstendig, på TLC kunne man se at det fortsatt var ureagert EPA igjen, men reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet Na₂S₂O₃-løsning (20 mL) ved 0 °C og ekstrahert med EtOAc/heptan (1:1, 3x20 mL), vasket med mettet saltvannsløsning (3x20 mL) og tørket (MgSO₄) før organisk fase ble dampet inn

på rotavapor. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi med 25 % EtOAc og 1 % AcOH i heptan til å gi 60.3 mg av jodlaktonet **15** som en lysegul olje (47 %).

NIS (1.5 ekv., 0.1162 g, 0.517 mmol) og I₂ (20 mol%, 0.2 ekv., 0.072 mmol, 0.0183 g) ble løst i toluen (5 mL) før kvadratsyre-katalysator **57** ble tilsatt (15 mol%, 0.15 ekv., 0.0516 mmol, 0.029 g) og den resulterende løsningen ble kjølt ned til -20 °C. En løsning av EPA (1 ekv., 0.344 mmol, 0.107 g) i toluen (2 mL) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble satt til røring ved -20°C i 5,2 timer. Reaksjonen var ikke fullstendig, på TLC kunne man se at det fortsatt var ureagert EPA igjen, men reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet Na₂S₂O₃-løsning (20 mL) ved 0 °C og ekstrahert med EtOAc/heptan (1:1, 3x20 mL), vasket med mettet saltvannsløsning (3x20 mL) og tørket (MgSO₄) før organisk fase ble dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi med 25 % EtOAc og 1 % AcOH i heptan til å gi 50 mg av jodlaktonet **15** som en gul-brun olje (34 %).

Metode 3 med salen-Co katalysator **64**:

NIS (1.5 ekv., 0.101 g, 0.435 mmol) og I₂ (18 mol%, 0.18 ekv., 0.0512 mmol, 0.013 g) ble løst i toluen (5 mL) før salen-Co katalysator **64** ble tilsatt (40 mol%, 0.4 ekv., 0.116 mmol, 0.070 g) og den resulterende løsningen ble kjølt ned til -20 °C. En løsning av EPA (1 ekv., 0.29 mmol, 0.087 g) i toluen (3 mL) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble satt til røring ved -20°C i 14 timer. Reaksjonen var ikke helt fullstendig, på TLC kunne man se at det fortsatt var litt ureagert EPA igjen, men reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet Na₂S₂O₃-løsning (20 mL) ved 0°C og ekstrahert med EtOAc/heptan (1:1, 3x20 mL), vasket med mettet saltvannsløsning (3x20 mL) og tørket (MgSO₄) før organisk fase ble dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensset ved kolonnekromatografi med 25 % EtOAc og 1 % AcOH i heptan til å gi 70.4 mg av jodlaktonet **15** (57 %).

R_f = 0.63 (EtOAc/heptan, 1:1).

HPLC-betingelser:

Injiseringsvolum: 5 µl

Eluent: Heksan/*i*PrOH (97:3)

Strømningshastighet: 1 mL/min

Temperatur: 25 °C.

Kolonne: AD-H.

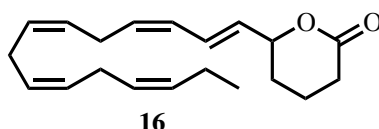
Data: ^[45]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.74 – 2.07 (m, 6H), 2.33 – 2.47 (m, 1H), 2.49 – 2.65 (m, 1H), 2.68 – 2.86 (m, 8H), 3.88 (dt, *J* = 10.4, 3.0 Hz, 1H), 3.98 – 4.09 (m, 1H), 5.19 – 5.40 (m, 7H), 5.43 – 5.54 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.30 (CH₃), 18.32 (CH₂), 20.58 (CH₂), 25.58 (CH₂), 25.69 (CH₂), 25.93 (CH₂), 27.97 (CH₂), 29.58 (CH₂), 34.37 (CH₂), 36.85 (CH), 80.92 (CH), 127.00

(CH), 127.06 (CH), 127.41 (CH), 127.76 (CH), 128.69 (CH), 128.78 (CH), 131.41 (CH), 132.06 (CH), 170.35 (C=O).

5.4 Syntese av 6-((1*E*,3*Z*,6*Z*,9*Z*,12*Z*)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-on (**16**)



C₂₀H₂₈O₂

M_w = 300.21 g/mol

Utbytte = 77 %

Metode 1:

Til en løsning av jodlakton **15** (1 ekv.) i tørr benzen (0.2 M) ble DBU (1.1 ekv.) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 12 timer ved romtemperatur under N₂ før den resulterende suspensjonen ble vakuumfiltrert eller sentrifugert (x2, bunnfallet ble rørt i benzen og sentrifugert, løsningene ble kombinert) og løsningen ble oppkonsentrert under redusert trykk.

Metode 2:

Jodlakton **15** (1 ekv.) ble løst i toluen (0.06 M) før en løsning av DBU (1 ekv.) i toluen (0.2 M) ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur under N₂. Etter røring i 18 timer ble reaksjonsblandingen filtrert og løsningen ble oppkonsentrert under redusert trykk.

Råproduktet ble enten omsatt direkte videre eller rensed ved kolonnekromatografi med en eluentgradient fra 10-15-20-25 % EtOAc i heptan. Reaksjonen ble utført flere ganger og det beste utbyttet av laktonet **16** som en lysegul eller klar olje ble 77 %.

R_f = 0.46 (EtOAc/heptan, 1:1).

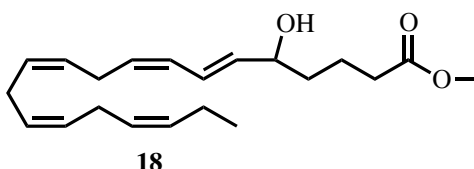
Data:^[42]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.61 – 1.76 (m, 1H), 1.78 – 2.14 (m, 5H), 2.42 – 2.72 (m, 2H), 2.73 – 2.89 (m, 4H), 2.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.84 – 4.94 (m, 1H), 5.26 – 5.54 (m, 7H), 5.69 (dd, *J* = 15.3, 6.2, Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 15.2, 11.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.26 (CH₃), 18.30 (CH₂), 20.55 (CH₂), 25.59 (CH₂), 25.64 (CH₂), 26.13 (CH₂), 28.38 (CH₂), 29.53 (CH₂), 80.18 (CH), 126.96 (CH), 127.28 (2xCH),

127.40 (CH), 127.68 (CH), 128.67 (CH), 128.87 (CH), 130.67 (CH), 131.91 (CH), 132.04 (CH), 171.02 (C=O).

5.5 Syntese av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**18**)



$C_{21}H_{32}O_3$

$M_w = 332.24$ g/mol

Utbytte = 80 %

Til en løsning av lakton **16** (1 ekv.) i MeOH (0.05 M) ble Et_3N (3 ekv.) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 6 timer ved romtemperatur. Løsningen ble oppkonsentrert under vakuum og deretter rensed ved kolonnekromatografi med en eluentgradient fra 10-25% EtOAc i heptan eller eventuelt 50% Et_2O i heksan til å gi hydroksymetylester **18** som en klar/gjennomsiktig olje. Reaksjonen ble utført flere ganger og det beste utbyttet som ble oppnådd var 80 %.

$R_f = 0.48$ (EtOAc/heptan, 1:1).

HPLC-betingelser:

Injiseringsvolum: 5 μ l

Eluent: Heksan/*i*PrOH (97:3)

Strømningshastighet: 1 mL/min

Temperatur: 25 °C.

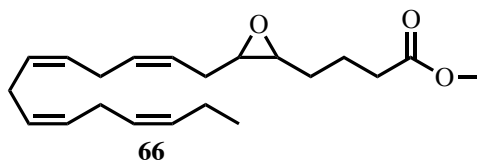
Kolonne: AD-H.

Data:^[42]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.50 – 1.81 (m, 4H), 1.84 (br s, 1H), 2.08 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.2.75 – 2.90 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.18 (k, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.25 – 5.45 (m, 7H), 5.69 (dd, $J = 15.2, 6.7$ Hz, 1H), 6.00 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 15.2, 11.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.25 (CH_3), 20.55 (CH_2), 20.82 (CH_2), 25.55 (CH_2), 25.65 (CH_2), 26.09 (CH_2), 33.79 (CH_2), 36.56 (CH_2), 51.52 (CH_3), 72.23 (CH), 125.61 (CH), 126.98 (CH), 127.53 (CH), 127.75 (CH), 127.94 (CH), 128.63 (CH), 128.65 (CH), 130.43 (CH), 132.07 (CH), 136.03 (CH), 174.00 (C=O).

5.6 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-metyl-5,6-epoksy-8,11,14,17-eikosatetraenoat (66)



C₂₁H₃₂O₃

M_w = 332,48 g/mol

Utbytte = 66 % fra EPA (**20**)

Til en løsning av jodlaktone **15** (1 ekv. av råproduktet) i MeOH (0.16 M) ble K₂CO₃ (1.5 ekv.) tilsatt. Etter røring i 3 timer ved romtemperatur ble vann og mettet saltvannsløsning tilsatt, og produktet ble ekstrahert med Et₂O (3x). Ekstraktet ble vasket med vann (2x) og mettet saltvannsløsning (2x), tørket (MgSO₄) og oppkonsentrert under redusert trykk. Råproduktet (85 % utbytte fra **20**, 87 % utbytte fra **15**) ble renset ved kolonnekromatografi med 30 % Et₂O i heptan som eluent til å gi epoksidet **66** som en lysegul olje (66 %).

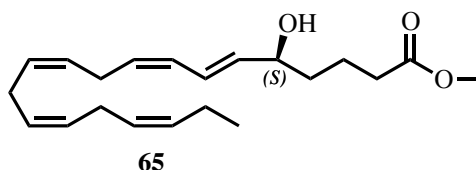
R_f = 0.63 (EtOAc/heksan, 1:1).

Data.^[45]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.47 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.96 (m, 2H), 2.01 – 2.15 (m, 2H), 2.16 – 2.31 (m, 1H), 2.31 – 2.51 (m, 3H), 2.75 – 2.89 (m, 6H), 2.89 – 3.00 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.23 – 5.62 (m, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.65 (CH₃), 20.95 (CH₂), 22.44 (CH₂), 25.93 (CH₂), 26.02 (CH₂), 26.19 (CH₂), 26.64 (CH₂), 27.61 (CH₂), 28.27 (CH₂), 34.00 (CH₂), 51.94 (CH₃), 56.59 (CH), 56.93 (CH), 124.69 (CH), 127.34 (CH), 128.08 (CH), 128.12 (CH), 128.90 (CH), 129.03 (CH), 130.95 (CH), 132.43 (CH), 173.99 (CO).

5.7 Syntese av (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-metyl-5*S*-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenoat (**65**)



$C_{21}H_{32}O_3$

$M_w = 332.24$

80 μ l (8 μ g 5-(*S*)-HEPE, **9**) av en 5-(*S*)-HEPE-løsning (25 μ g i 250 μ l etanol) ble overført til et lite prøveglass og løsningsmiddelet ble dampet av på rotavapor. Deretter ble 5-(*S*)-HEPE løst i 0.3 mL tørr THF/MeOH (3:2) og en fortynnet trimetylsilyldiazometan-løsning i heksan (10 ekv. trimetylsilyldiazometan) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 30 minutter før løsningsmiddelet ble dampet av først ved å blåse med argongass og deretter på rotavapor. Produktet **65** ble løst i heksan og overført til et HPLC-prøveglass.

Reaksjonen ble utført to ganger, først med 0.2 mL av en 2.0 M trimetylsilyldiazometan-løsning i heksan, deretter ble reaksjonen forsøkt igjen med en fortynnet løsning av trimetylsilyldiazometan som inneholdt 10 ekvivalenter.

HPLC-analyse med en kiral kolonne ble utført av produktene fra begge forsøkene. Det ble også utført HPLC-analyse av rasemisk hydroksymetylester **18** tilsatt metylesteren av 5-(*S*)-HEPE **65**.

HPLC-betingelser:

Injiseringvolum: 25 μ l

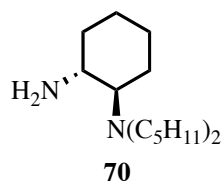
Eluent: Heksan/*i*PrOH (97:3)

Strømningshastighet: 1 mL/min

Temperatur: 25 °C.

Kolonne: AD-H.

5.8 Syntese av *N-N*-dipentylsyklusheksan-1,2-diamin (**70**)



$C_{16}H_{34}N_2$

$M_w = 254,45$ g/mol

Utbytte = 30 % fra **67**

Trinn 1:

Etylacetamidat hydroklorid (2 ekv.) ble tilsatt EtOH (0.9 M) og avkjølt til 0 °C under N_2 . (1*R*, 2*R*)-(-)-1,2-diaminosyklusheksan (1 ekv., 1 g, 8.75 mmol) ble tilsatt og løsningen ble satt til røring ved romtemperatur i 8 – 10 timer. Løsningen ble tilsatt 1M NaOH (75 mL) og ekstrahert med MeOH/ CH_2Cl_2 (5:95) (3x50 mL). Den samlede organiske fasen ble tørket (Na_2SO_4) før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk til å gi råproduktet av forbindelse **68** som en brun olje (94 %).

Trinn 2:

Imidazolderivatet (1.14 g, 8.25 mmol) ble løst i EtOH/ H_2O (1:1, 1.2 M) og varmet til reflux i 12 timer. Løsningen ble avkjølt til romtemperatur før løsningsmidler ble dampet inn under redusert trykk til å gi råproduktet av forbindelse **69** som en brun olje (97 %).

Trinn 3:

(*R*, *R*)-*N*-(2-aminosyklusheksyl)-acetamid (1 ekv., 1.17 g, 7.45 mmol) ble tilsatt valeraldehyd (5 ekv.), acetonitril (0.19 M) og vann (3.7 M). Den brune løsningen ble rørt i 15 minutter før $NaCNBH_3$ (2.1 ekv.) ble tilsatt, etterfulgt av AcOH (3.7 M) 15 minutter senere. Løsningen ble rørt i ytterligere 2 timer før løsningsmidler ble dampet av under redusert trykk, og den gjenværende oransje-brune væsken ble tilsatt EtOAc (60 mL). Løsningen ble tilsatt 1M NaOH (40 mL) og den organiske fasen ble vasket med ytterligere 1M NaOH (3x50 mL), mettet saltvannsløsning (2x50 mL) og tørket (Na_2SO_4) før løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk. Den gjenværende brune væsken ble løst i 4M HCl (60 mL) og satt til refluksering i 12 timer. Løsningen ble gjort basisk med 4M NaOH (65 mL), deretter ble løsningen ekstrahert med CH_2Cl_2 (3x50 mL) og den samlede organiske fasen ble vasket med mettet saltvannsløsning (2x50 mL), tørket (Na_2SO_4) og konsentrert under redusert trykk til å gi 1.224 g av råproduktet som en brun olje (55 %). Råproduktet ble rensed ved kolonnekromatografi med silika og 40 % EtOAc, 2 % Et_3N i heksan som eluent til å gi diaminet **70** som en klar mot lysebrun olje i 30 % utbytte.

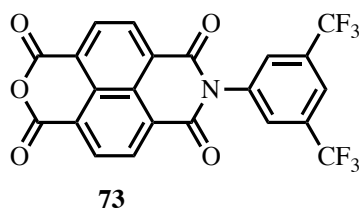
Råproduktet ble først rensed ved å felle det ut som HCl-saltet. Ved utfelling av HCl-saltet ble urenheterne vasket bort med EtOAc, og det gjenstod et hvitt fast stoff som var rent ut i fra ^1H NMR. Problemet var at det ikke var mulig å gjenvinne den frie basen, til tross for flere forsøk på dette. Derfor ble produktet heller rensed med kolonnekromatografi.

$R_f = 0.32$ (EtOAc/heksan, 1:1).

Data:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.00 – 1.60 (m, 16H), 1.60 – 2.16 (m, 7H), 2.16 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.71 (m, 3H).

5.9 Forsøk på syntese av 7-(3,5-bis(trifluorometyl)fenyl)-1*H*-isokromeno[6,5,4-*def*]isoquinolin-1,3,6,8(7*H*)-tetraon (73)

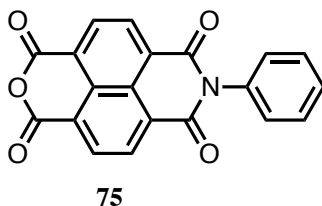


$\text{C}_{22}\text{H}_7\text{F}_6\text{NO}_5$

$M_w = 479.29$ g/mol

1,4,5,8-naftalentetrakarboxylisk dianhydrid (1 ekv., 1 mmol, 0.27 g) ble løst i DMF (14 mL) og varmet opp til 140 °C før en løsning av 3,5-bis(trifluorometyl)anilin (1 ekv.) i DMF (2 mL) ble tilsatt dråpevis over en time. Reaksjonsblandingen ble varmet til refluxering i 24 timer, deretter ble reaksjonsblandingen kjølt ned i fryseren i 1 time. Det ble ikke observert noe utfelt stoff. Reaksjonsblandingen ble oppkonsentrert under redusert trykk til å gi et brunt, fast stoff (0,99 g). Råproduktet ble forsøkt omkrystallisert uten hell, deretter ble det forsøkt å rense råproduktet på silika med kloroform som eluent. ^1H NMR-spektra av de forskjellige oppsamlede fraksjonene med ulike signaler på TLC viste ikke ønsket produkt.

5.10 Forsøk på syntese av 7-fenyl-1*H*-isokromeno[6,5,4-*def*]isoquinolin-1,3,6,8(7*H*)-tetraon (75)



C₂₀H₉NO₅

M_w = 343,29 g/mol

Metode 1:

1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid (1 ekv., 1.58 mmol, 0.424 g) ble løst i Et₂O (2.5 mL) før en løsning av anilinet (1 ekv.) i Et₂O (0.5 mL) tilsatt dråpevis. Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt i 1 time ved romtemperatur og deretter avkjølt på et isbad. Reaksjonsblandingen ble filtrert og det utfelte stoffet ble tørket og overført til en kolbe som inneholdt en løsning av NaOAc (0.4 ekv.) i Ac₂O (8 mL). Den resulterende reaksjonsblandingen ble rørt i et vannbad ved 90 – 100 °C i 30 minutter og deretter avkjølt i et isbad før den ble helt opp i en is-vann blanding (100 mL). Utfelt stoff ble isolert ved filtrering, vasket med iskaldt vann og tørket. Råproduktet ble forsøkt omkrystallisert i EtOH/H₂O (1:1) til å gi 0.308 g av et lysebrunt/beige pulver. ¹H NMR-spekteret av dette faste stoffet viste kun utgangsstoffet 1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid.

Metode 2:

1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid (1 ekv., 1 mmol, 0.27 g) ble løst i DMF (12 mL) og varmet opp til 140 °C før en løsning av anilin (1 ekv., 1 mmol, 0.1 mL) i DMF (2 mL) ble tilsatt dråpevis over 1 time. Reaksjonsblandingen ble varmet til reflux i 18 timer og deretter satt i fryseren i 1 time før utfelt stoff ble filtrert fra. Filtratet ble oppkonsentrert under redusert trykk til å gi 0.16 g av et fast, mørkebrunt og noe hvitt stoff. Råproduktet ble forsøkt omkrystallisert (i aceton, mm.), det ga ingen endring ut i fra ¹H NMR-spekteret. ¹H NMR-spekteret av råproduktet viste hovedsaklig symmetrisk produkt, det vil si at aminet **70** har addert på begge sider.

Metode 3:

Forsøk 1:

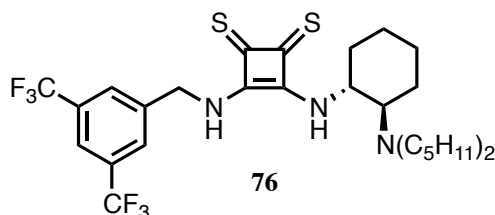
1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid (1 ekv., 1 mmol, 0.27 g) og anilinet (1 ekv., 1 mmol, 0.1 mL) ble blandet i AcOH (15 mL) og satt til refluks i 1 time. Deretter ble løsningsmiddelet dampet av på rotavapor til å gi 0.72 g av råproduktet som ble omkrystallisert fra aceton til å gi 0.368 g av et lysebrunt/beige, glitrende pulver. Det ble først forsøkt omkrystallisert i toluen, ¹H NMR-spekteret viste ingen endring. Deretter ble det faste stoffet omkrystallisert i pyridin. Rester av pyridin ble fjernet ved å tilsette toluen (danner en

azeotrop) og dampe av under redusert trykk (3x), dette fjernet restene av pyridin i ^1H NMR-spekteret. Omkrystallisering i pyridin ga et hvitt/lyst beige fast stoff (0.2 g). ^1H NMR-spekteret og integralene i spekteret av dette faste stoffet viste det symmetriske produktet fra reaksjonen, det vil si at aminet **70** har addert på begge sider.

Forsøk 2:

1,4,5,8-naftalentetrakarboksylik dianhydrid (1 ekv., 1 mmol, 0.27 g) ble løst i AcOH (15 mL), deretter ble en løsning av anilinet (1 ekv., 1 mmol, 0.1 mL) i AcOH (2 mL) tilsatt dråpevis over 1/2 time. Reaksjonsblandingen ble satt til refluks i 1 time, deretter ble løsningsmiddelet dampet av under redusert trykk. Råproduktet ble omkrystallisert i pyridin til å gi et hvitt/lyst beige fast stoff (0.24 g). ^1H NMR-spekteret og integralene i spekteret av dette faste stoffet viste det symmetriske produktet fra reaksjonen, det vil si at aminet **70** har addert på begge sider. HPLC-analyse med en C18-kolonne viste at dette faste stoffet inneholdt flere forbindelser.

5.11 Syntese 3-((3,5-bis(trifluorometyl)benzyl)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dition (**76**)



C₂₉H₃₉F₆N₃S₂

M_w = 607,76 g/mol

3-(((1R,2R)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-((4-(trifluorometyl)benzyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.05 g, 0.087 mmol) ble suspendert i diklormetan (5 mL) før P₂S₅ (4 ekv.) ble tilsatt og den resulterende reaksjonsblandingen ble satt til røring i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt metanol (20 mL). Løsningen ble dampet inn (0.08 g råprodukt, en rød-brun hard olje) og ble forsøkt analysert ved ^1H og ^{13}C NMR, IR og MS (EI og CI). Isolering av eventuelt produkt ble forsøkt ved vasking og forsøk på omkrystallisering med forskjellige løsningsmidler, men uten hell. Derfor ble reaksjonen utført igjen på større skala.

Kvadratsyre-katalysator 3-((3,5-bis(trifluorometyl)benzyl)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.100 g, 0.174 mmol) ble løst i diklormetan (10 mL) før et overskudd av P₂S₅ (2.32 ekv., 0.09 g, 0.41 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 24 timer før det ble tilsatt etanol (10 mL) for å ødelegge ureagerede rester av P₂S₅. Løsningen ble dampet inn på rotavapor og

råproduktet ble rensert med kolonnekromatografi med 6 % MeOH i diklormetan som eluent til å gi tiosquaramid-katalysator **76** i fraksjon 1+2, 0.126 g. Noe urenheter er synlige på TLC og i NMR-spektraene.

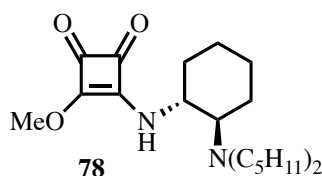
Data:

HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for $C_{25}H_{38}N_3S_2 [M]^+$: 607.248962, funnet: 607.250500.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 8H), 1.20 – 1.85 (m, 21H), 1.85 – 2.18 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.59 – 2.77 (m, 1H), 2.82 – 3.04 (m, 1H), 3.24 – 3.35 (m, 1H), 3.57 (dt, $J = 12.3, 6.5$ Hz, 2H), 3.76 – 3.97 (m, 3H), 5.23 (s, 0.4), 5.34 – 5.55 (m, 2H), 5.55 – 5.79 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.55 – 8.73 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.30 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 13.51, 13.87, 15.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2C), 22.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 2C), 23.41, 23.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 2C), 24.22, 25.32, 28.65, 29.04, 34.83, 46.32, 50.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 2C), 52.39, 53.50, 62.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2C), 64.88, 121.79, 124.52 (k, $^1J_{CF} = 272$ Hz, 2C), 128.45 (2C), 131.95 (k, $^2J_{CF} = 33$ Hz, 2C), 139.79, 169.41, 171.12, 205.39, 206.74.

5.12 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-metoksisyklobut-3-en-1,2-dion (**78**)



$C_{21}H_{36}N_2O_3$

$M_w = 364,52$ g/mol

Utbytte = 80 %

3,4-dimetoksisyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv.) ble løst i MeOH (0.07 M) før (1*R*,2*R*)- N^1, N^1 -dipentylsykloheksan-1,2-diamin (1 ekv.) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 48 timer før løsningsmiddelet ble dampet av på rotavapor og råproduktet ble rensert ved kolonnekromatografi med silika og 40 % EtOAc i heksan som eluent til å gi produktet **78** som et lysebrunt/beige fast stoff i 80 % utbytte.

Rester av EtOAc ved 2.03 og 4.14 ppm kan observeres i 1H NMR-spekteret og ved 21.00 ppm i ^{13}C NMR-spekteret, dette til tross for at prøven ble tørket over lengre tid på rotavapor.

Data:

$R_f = 0.51$ (EtOAc/heksan, 1:1).

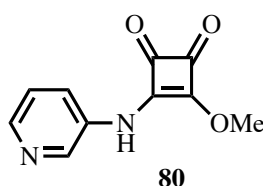
Sm.p.: 61.5 – 63.7 °C.

HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for $C_{21}H_{36}N_2O_3$ [M]⁺: 364.272593, funnet 364.271933.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.05 – 1.50 (17H), 1.64 – 1.97 (m, 3H), 2.17 – 2.53 (m, 5H), 3.32 (bs, 1H), 4.39 (s, 3H), 6.63 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.05, 22.59, 23.27, 24.42, 25.43, 28.70, 29.64, 33.85, 49.58, 54.49, 60.28, 63.97, 171.82, 183.47.

5.13 Forsøk på syntese av metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-ene-1,2-dion (80)

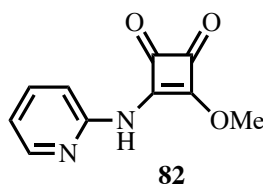


C₁₀H₈N₂O₃

M_w = 204,18 g/mol

3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.20 g, 1.41 mmol) ble løst i CH₂Cl₂ (0.07 M, 20 mL) før 3-aminopyridin (1.1 ekv.) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i romtemperatur i 48 timer. Det ble ikke observert noe utfelt stoff. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med 0.5 M HCl (2x10 mL), tørket (Na₂SO₄) og løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk til å gi 0.154 g av et hvitt, fast stoff. ¹H NMR-spekteret viste kun utgangsstoffet 3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion. Vannfasen ble oppkonsentrert under redusert trykk til å gi et gult, fast stoff som i ¹H NMR-spekteret kun ga signaler som tilsvarte utgangsstoffet 3-aminopyridin.

5.14 Forsøk på syntese av metoksi-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-ene-1,2-dion (82)



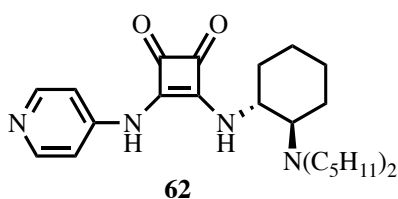
$$M_w = 204,18 \text{ g/mol}$$

3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.20 g, 1.41 mmol) ble løst i CH_2Cl_2 (0.07 M, 20 mL) før 2-aminopyridin (1.1 ekv.) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i romtemperatur i 48 timer. Det ble ikke observert noe utfelt stoff. Reaksjonsblandingen ble deretter vasket med 0.5 M HCl (2x10 mL), tørket (Na_2SO_4) og løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk til å gi hvitt, fast stoff. ^1H NMR-spekteret viste kun utgangsstoffet 3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion. Vannfasen ble oppkonsentrert på rotavapor og ^1H NMR-spekteret viste kun utgangsstoffet 2-aminopyridin.

5.15 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)

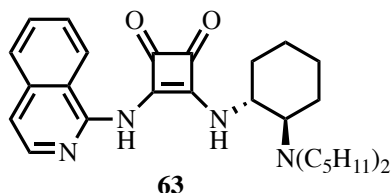


$$M_w = 426,59 \text{ g/mol}$$



3-butoksy-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.62 mmol, 0.250 g) ble løst i MeOH (0.06 M), før 4-aminopyridine (1.1 ekv., 0.68 mmol, 0.0637 g) ble tilsatt. Reaksjonen ble satt til røring ved romtemperatur i 72 timer. TLC viste ingen nye forbindelser utover utgangsstoffene. Det ble ikke observert utfelling. Oppkonsentrert reaksjonsblanding ble forsøkt rensert med kolonnekromatografi (10 % MeOH i CH_2Cl_2) og resulterte i gjenvunnede utgangsstoffer ut i fra ^1H NMR.

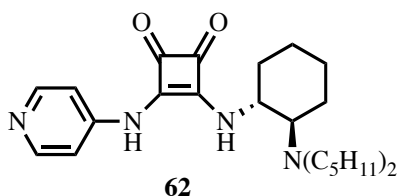
5.16 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (63)



$$M_w = 476,65$$

3-butoksy-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.62 mmol, 0.250 g) ble løst i MeOH (0.06 M), før 1-aminoisoquinolin (1.1 ekv., 0.68 mmol, 0.0975 g) ble tilsatt. Reaksjonen ble satt til røring ved romtemperatur i 72 timer. TLC viste ingen nye forbindelser utover utgangsstoffene. Det ble ikke observert utfelling. K_2CO_3 ble tilsatt og reaksjonen ble satt til røring i ytterligere 24 timer. TLC viste ingen endring. Oppkonsentrert reaksjonsblanding ble forsøkt rensed med kolonnekromatografi (10 % MeOH i CH_2Cl_2) og resulterte i gjenvunnede utgangsstoffer ut i fra ^1H NMR.

5.17 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)

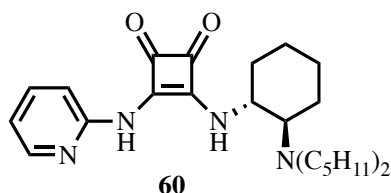


$$M_w = 426,59 \text{ g/mol}$$

Forbindelse **78** (1 ekv., 0.2743 mmol, 0.100 g) ble løst i CH_2Cl_2 (0.07 M) før 4-aminopyridine (1 ekv., 0.2743 mmol, 0.02582 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 48 timer. Det ble ikke observert utfelling. TLC viste ikke noe utover utgangsstoffene. Reaksjonsblandingen ble oppkonsentrert på rotavapor og rensed med kolonnekromatografi (10 % MeOH i CH_2Cl_2) og resulterte i gjenvunnede utgangsstoffer ut i fra ^1H NMR.

Den samme reaksjonen ble utført med MeOH som løsningsmiddel i stedet for CH₂Cl₂ (0.412 mmol skala). TLC viste ikke dannelse av en ny forbindelse etter 48 timer. ¹H NMR-spekteret av oppkonsentrert reaksjonsblanding viste tydelig kun de to utgangsstoffene.

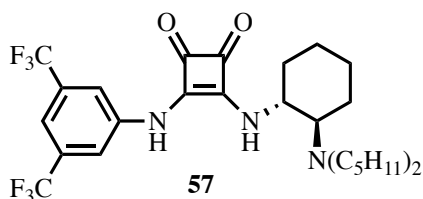
5.18 Forsøk på syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)



$$M_w = 426,59 \text{ g/mol}$$

Forbindelse **78** (1 ekv., 0.45 mmol, 0.1916 g) ble løst i MeOH (0.05 M) før 2-aminopyridin (1 ekv., 0.45 mmol, 0.0424 g) ble tilsatt. Den resulterende reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 48 timer. Det ble ikke observert utfelling. Likt volum av H₂O ble tilsatt og førte til utfelling av et lyst/beige fast stoff som ble filtrert fra, vasket og tørket. ¹H NMR-spekteret viste at det faste stoffet var utgangsstoffet **78** (0.1684 g).

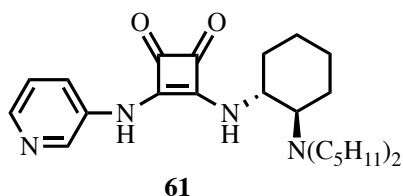
5.19 Forsøk på syntese av 3-((3,5-bis(trifluorometyl)fenyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)syklobut-3-en-1,2-dion (57)



$$M_w = 561,60 \text{ g/mol}$$

Forbindelse **78** (1 ekv, 0.55 mmol, 0.200 g) ble løst i MeOH (0.07 M), før anilinet **72** (1 ekv., 0.55 mmol, 0.1257 g, 0.085 mL) ble tilsatt. Det ble ikke observert utfelling etter 48 timer røring ved romtemperatur. Forbindelse **57** er uløselig i MeOH og hadde dermed felt ut dersom reaksjonen hadde skjedd.

5.20 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (**61**)



C₂₅H₃₈N₄O₂

M_w = 426,59 g/mol

Utbytte = 64 % fra **77**

Trinn 1:

3,4-dimetoksyisyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv. 1 mmol, 0.1421 g) ble løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.067 M) før 3-aminopyridin (1 ekv., 1 mmol, 0.0941 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 24 timer ved romtemperatur. Utfelt lysegult stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.15 g av produktet 3-metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (74 % utbytte).

Trinn 2:

3-metoksy-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.67 mmol, 0.1365 g) ble deretter løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.06 M) før *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin (1 ekv., 0.67 mmol, 0.1701 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt hvitt stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.2482 g av produktet 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (87 % utbytte).

De samme reaksjonene ble også utført i kun MeOH (0.7 mmol skala) som ga omtrent like godt utbytte av produktet, men produktet **61** er delvis løselig i MeOH.

Vann kan sees i ¹H NMR-spekteret ved 3.36 ppm.

Data:

R_f = 0.044 (EtOAc/heptan, 1:1)

[α]_D²⁰ = -165.4 (c = 0.104, MeOH)

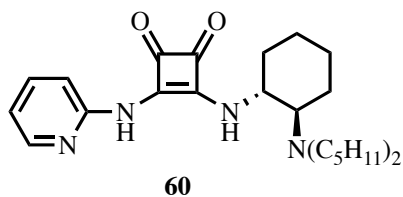
Sm.p.: 170.0 – 170.3 °C

HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for $C_{25}H_{38}N_4O_2$ [M]⁺: 426.299477, funnet 426.300320.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.97 – 1.50 (m, 16H), 1.59 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.91 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.20 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.46 (m, 3H), 3.83 – 4.02 (m, 1H), 4.40 (s, 1H, utgangsstoff), 7.34 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.43 (m, utgangsstoff), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (m, utgangsstoff), 7.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, utgangsstoff), 8.58 (dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, utgangsstoff), 9.73 (s 1H), 10.93 (bs, utgangsstoff).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.98, 22.18, 23.64, 24.59, 24.84, 28.45, 29.13, 34.25, 49.21, 54.53, 60.65, 64.09, 123.71, 123.93, 124.58, 126.61, 128.26, 134.64, 135.94, 139.53, 141.26, 143.20, 144.88, 162.32, 169.61, 179.65, 184.15.

5.21 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (60)



$C_{25}H_{38}N_4O_2$

$M_w = 426,59$ g/mol

Utbytte = 22 % fra 77

Trinn 1:

3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv. 2 mmol, 0.2828 g) ble løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.067 M) før 2-aminopyridin (1 ekv., 2 mmol, 0.1873 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt gult stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.192 g av produktet 3-metoksy-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (47 % utbytte).

Trinn 2:

3-metoksy-4-(pyridin-2-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.88 mmol, 0.1794 g) ble deretter løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.06 M) før *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin (1 ekv., 0.88 mmol, 0.222 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt hvitt/lysegrått stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.1754 g av produktet 3-(((1*R*,2*R*)-2-

(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (47 % utbytte).

Data:

$R_f = 0.22$ (EtOAc/heptan, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -16.2$ ($c = 0.105$, MeOH)

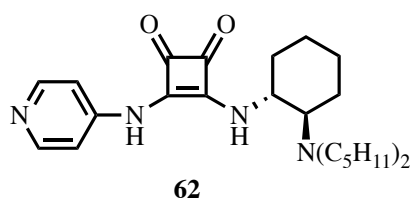
Sm.p.: 129.0 – 129.8 °C.

HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for $C_{25}H_{38}N_4O_2$ $[M]^+$: 426.299477, funnet: 426.298886.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.94 – 1.37 (m, 16H), 1.37 – 1.56 (m, 1H), 1.59 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.91 (m, 1H), 2.00 – 2.14 (m, 1H), 2.18 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.45 (m, 2H), 3.91 – 4.06 (m, 1H), 6.95 – 7.04 (m, 1H), 7.07 – 7.16 (m, 0.5), 7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 – 7.80 (m, 1H), 7.81 – 7.92 (m, 0.5), 8.28 (dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz, 0.5), 8.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.76 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 13.89, 22.08, 23.42, 24.58, 24.89, 28.48, 29.06, 34.37, 49.11, 53.86, 63.31, 112.03, 112.71, 117.59, 118.81, 128.28, 139.36, 147.39, 151.48, 151.88, 162.03, 165.51, 169.53, 181.10, 185.63.

5.22 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (62)



$C_{25}H_{38}N_4O_2$

$M_w = 426,59$ g/mol

Utbytte = 10 % fra 77

Trinn 1:

3,4-dimetoksysyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv. 4 mmol, 0.5684 g) ble løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.067 M) før 4-aminopyridin (1 ekv., 4 mmol, 0.3764 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt gult stoff ble filtrert fra ved

vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.1692 g av produktet 3-metoksy-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (21 % utbytte).

Trinn 2:

3-metoksy-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.23 mmol, 0.0469 g) ble deretter løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.02 M) før *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin (1 ekv., 0.23 mmol, 0.0586 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt lysegult stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.0468 g av produktet 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(pyridin-4-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (48 % utbytte).

Data:

R_f = 0.043 (EtOAc/heptan, 1:1)

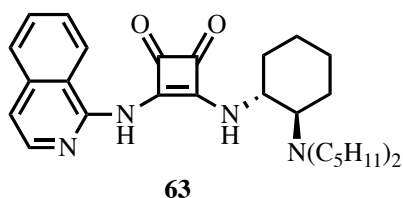
Sm.p.: 194.0 – 194.5 °C.

HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for C₂₅H₃₈N₄O₂ [*M*]⁺: 426.299477, funnet 426.299059.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.00 – 1.50 (m, 17H), 1.65 – 1.77 (m, 2H), 1.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.29 – 2.41 (m, 2H), 3.87 – 4.07 (m, 1H), 7.39 – 7.51 (m, 2H), 7.59 – 7.71 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 10.55 (s, 0.4).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.92, 22.08, 23.49, 24.53 (2C), 27.87, 28.99, 34.06, 49.44, 54.35, 64.05, 112.08 (2C), 144.01, 146.03, 150.32, 151.11, 169.96, 174.94, 179.60, 185.02, 188.11.

5.23 Syntese av 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (63)



C₂₉H₄₀N₄O₂

M_w = 476,65 g/mol

Utbytte = 6 % fra 77

Trinn 1:

3,4-dimetoksyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 2 mmol, 0.2900 g) ble løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.07 M) før 1-aminoisoquinolin (1 ekv., 2 mmol, 0.2942 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 48 timer ved romtemperatur. Utfelt oransje stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.0742 g av produktet 3-(isoquinolin-1-ylamino)-4-metoksyklobut-3-en-1,2-dion (15 % utbytte).

Trinn 2:

3-(isoquinolin-1-ylamino)-4-metoksyklobut-3-en-1,2-dion (1 ekv., 0.434 mmol, 0.110 g) ble deretter løst i MeOH/H₂O (1:1, 0.068 M) før *N,N*-dipentylsykloheksan-1,2-diamin (1 ekv., 0.434 mmol, 0.1104 g) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt til røring i 6 dager ved romtemperatur. Utfelt gult/oransje stoff ble filtrert fra ved vakuumfiltrering, vasket med MeOH/H₂O (1:1) og tørket *in vacuo* til å gi 0.0874 g av produktet 3-(((1*R*,2*R*)-2-(dipentylamino)sykloheksyl)amino)-4-(isoquinolin-1-ylamino)syklobut-3-en-1,2-dion (42 % utbytte).

Data:

R_f = 0.26 (EtOAc/heptan, 1:1)

[α]_D²⁰ = -132.2 (c = 0.115, MeOH)

Sm.p.: 135.9 – 136.5 °C.

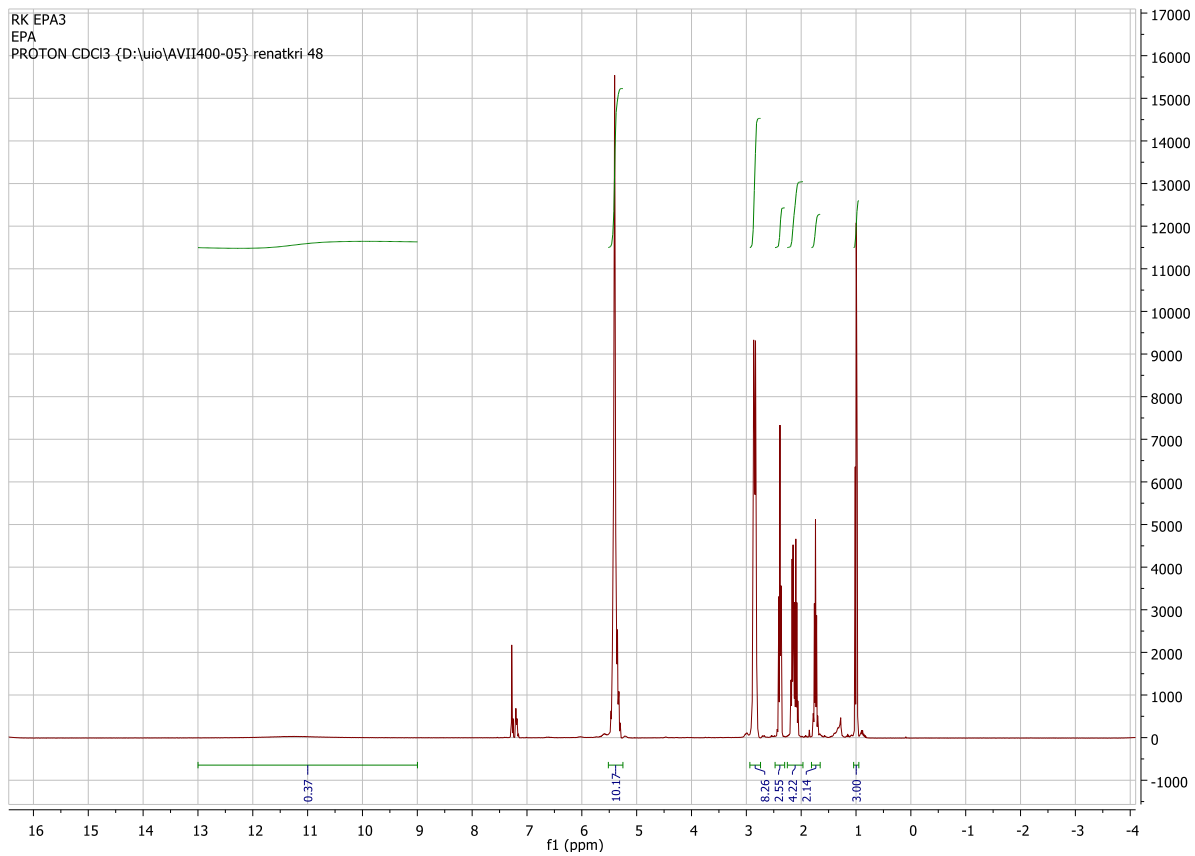
HRMS (EI): Eksakt masse beregnet for C₂₉H₄₀N₄O₂ [*M*]⁺: 476.315127, funnet 476.315312.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.78 – 1.38 (m, 17H), 1.43 – 1.61 (m, 1H), 1.65 – 1.91 (m, 3H), 1.93 – 1.61 (m, 1H), 2.33 – 2.47 (m, 2H), 2.33 – 2.47 (m, 2H), 3.97 – 4.10 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.3), 7.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.69 (m, 1H), 7.69 – 7.83 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.44 – 8.57 (m, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 0.2), 10.89 (s, 1H), 13.05 (s, 0.2).

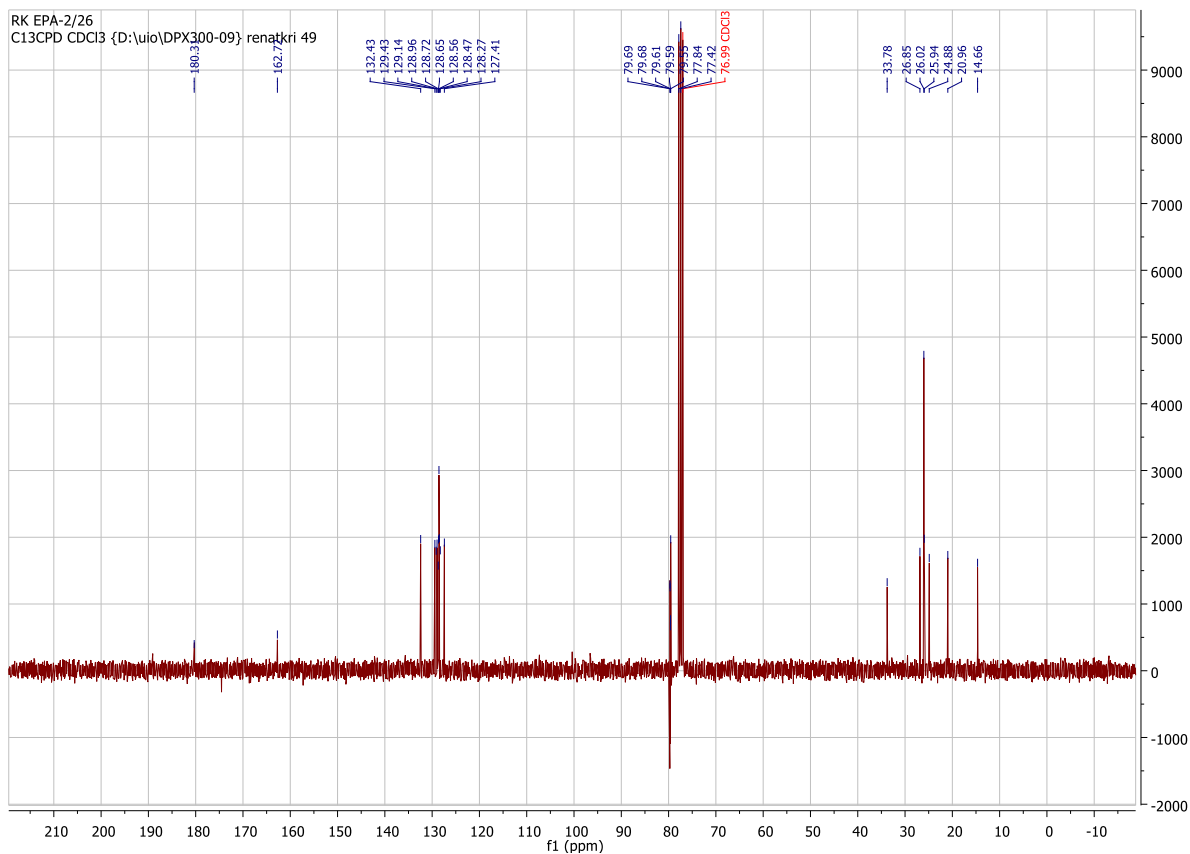
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.82 (2C), 22.08 (2C), 23.47, 24.56, 24.90, 28.44, 28.81, 29.04 (2C), 33.04, 34.39, 49.18, 49.73, 53.99, 63.30, 108.84, 115.85, 118.49, 124.24, 126.47, 126.81, 127.25, 128.70, 131.07, 137.10, 137.55, 139.50, 149.03, 162.59, 170.33, 181.29, 187.33.

6 Vedlegg

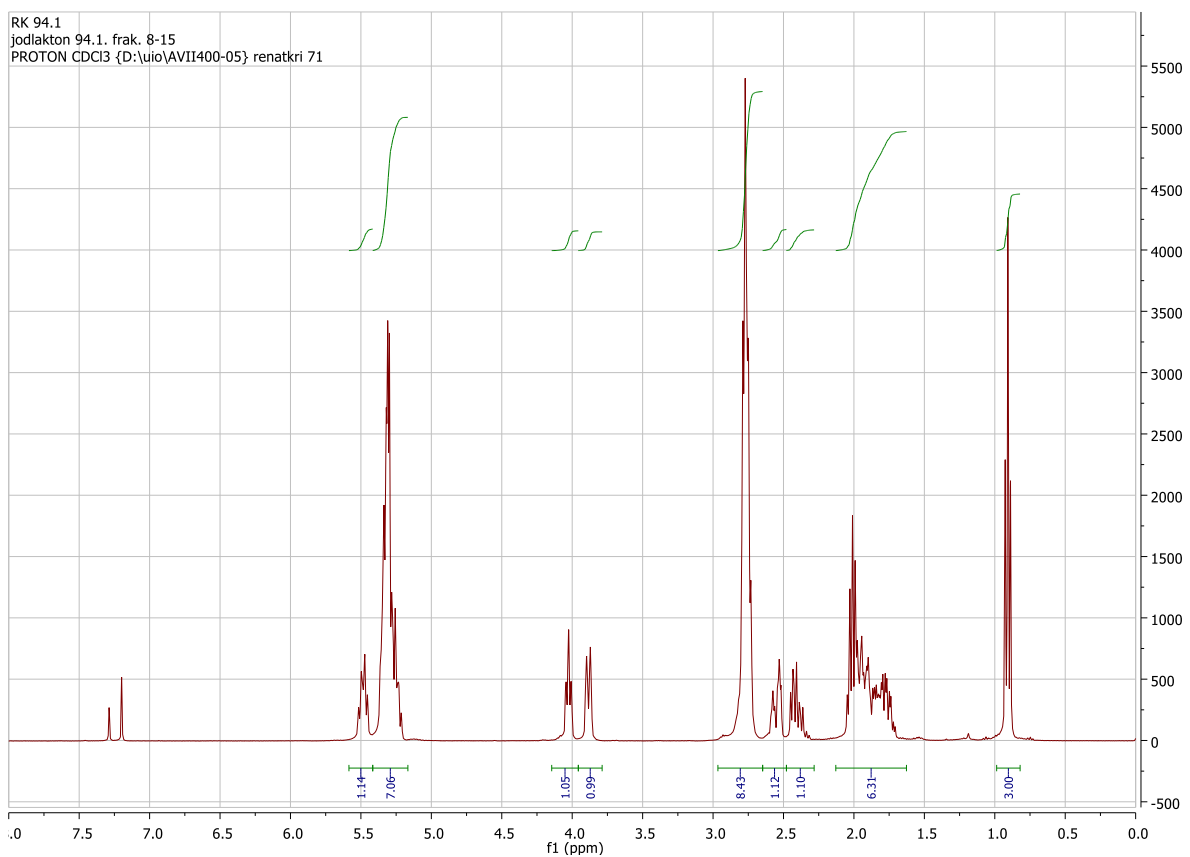
6.1 ^1H og ^{13}C NMR-spektra



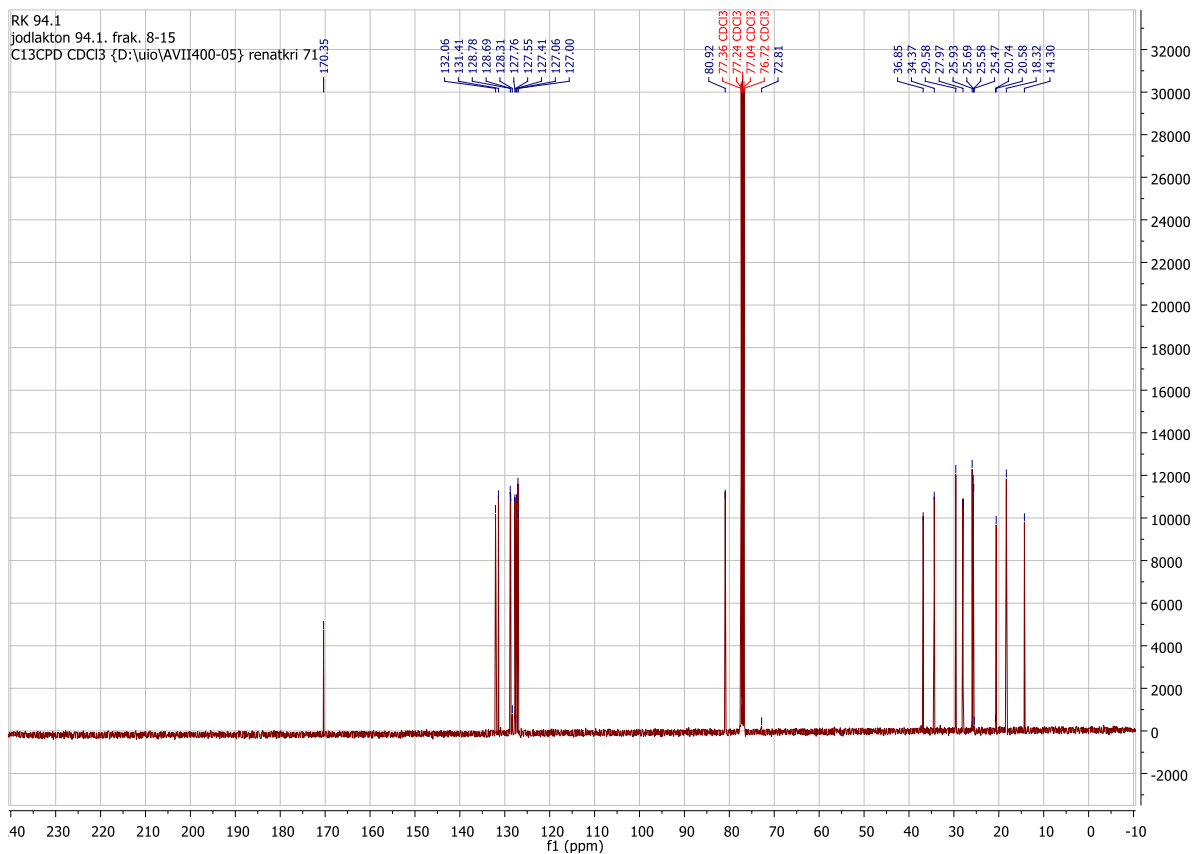
Spekter 6.1.1. ^1H NMR-spekter av EPA (20).



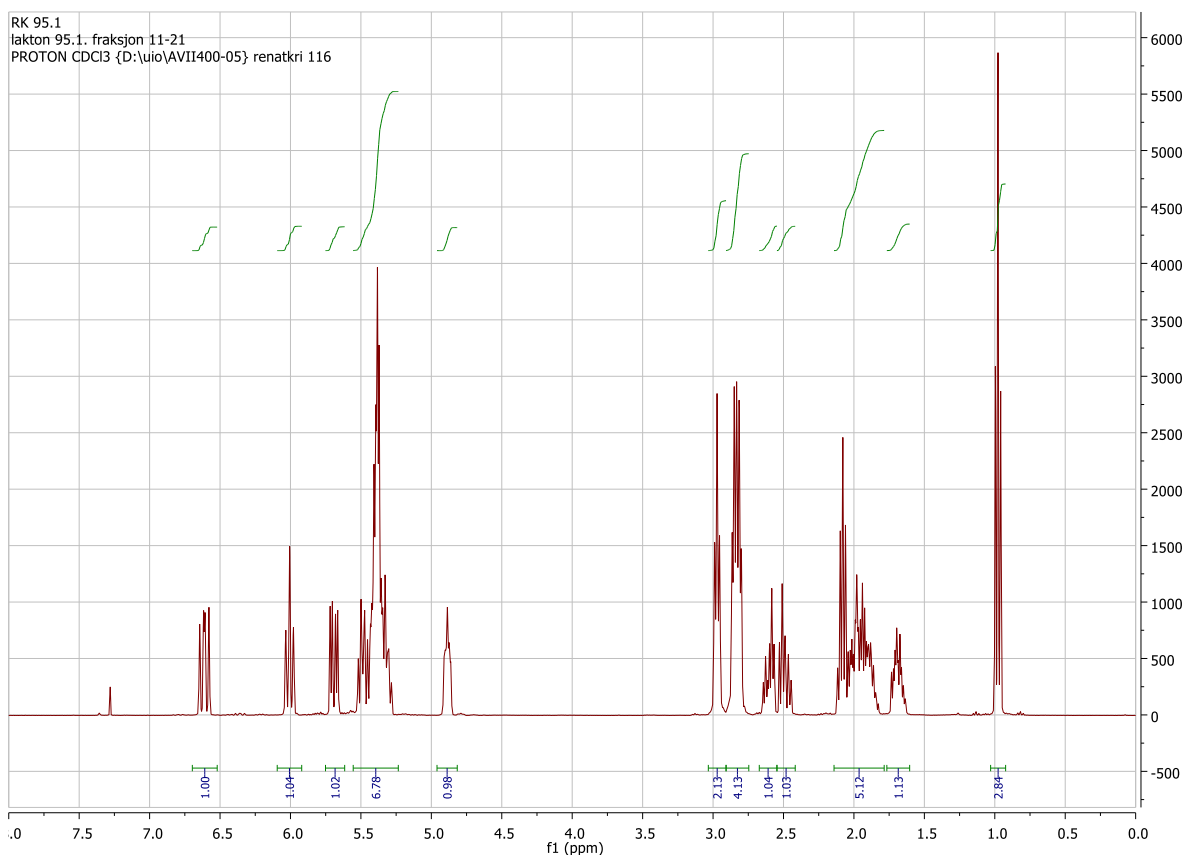
Spekter 6.1.2. ^{13}C NMR-spekter av EPA (20).



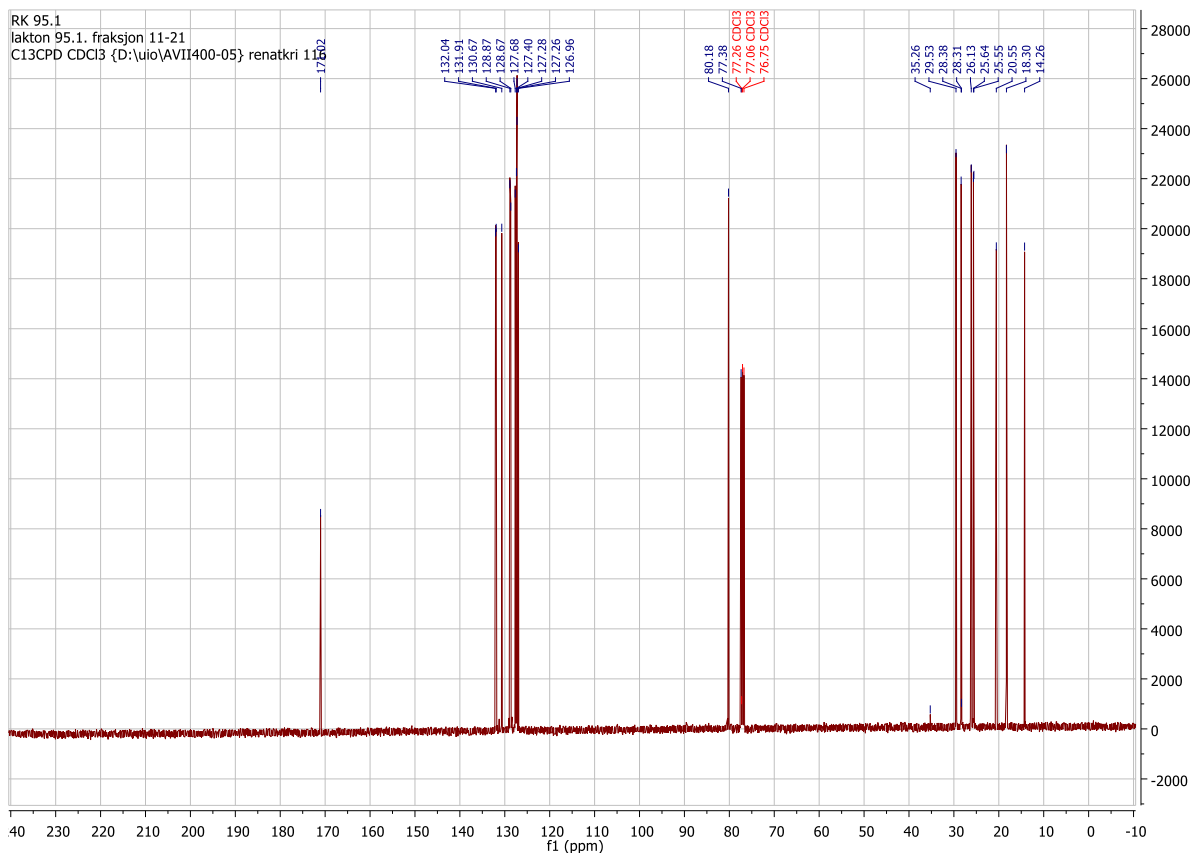
Spekter 6.1.3. ^1H NMR-spekter av jodlaktone 15.



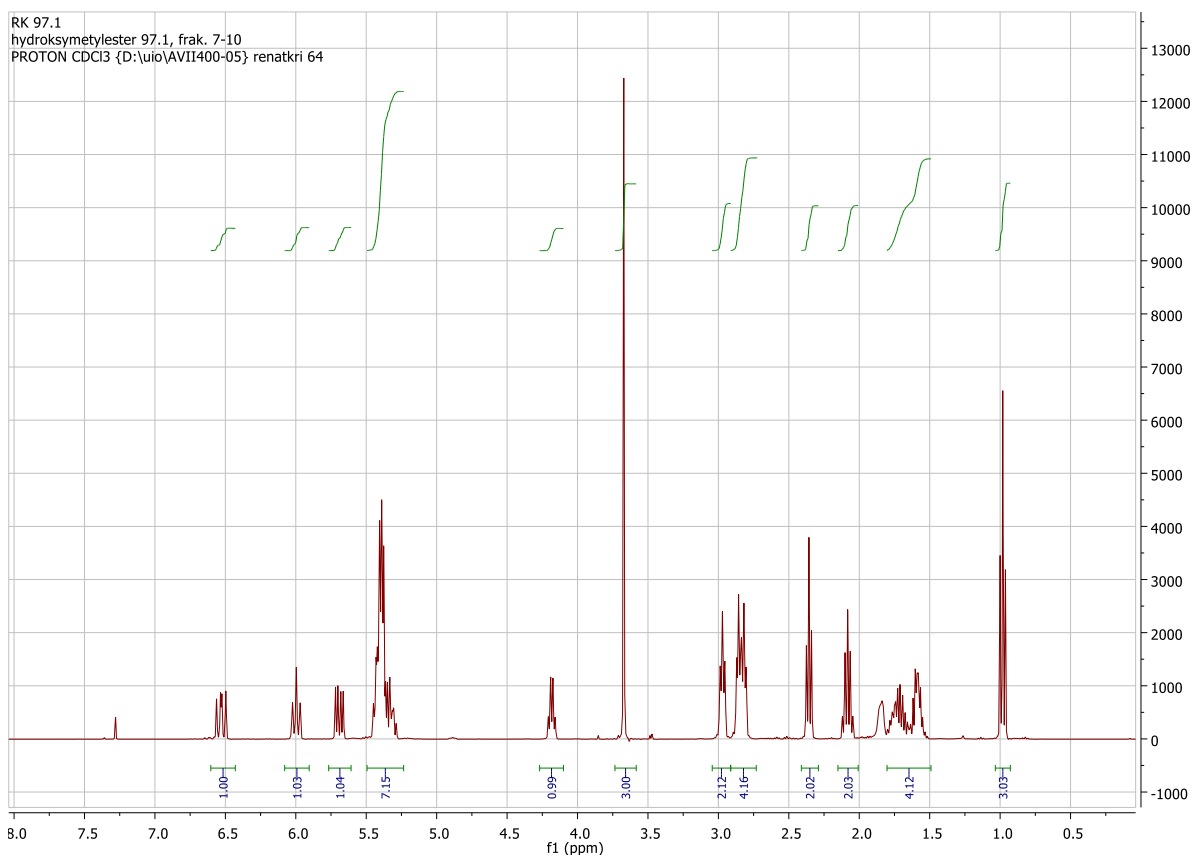
Spekter 6.1.4. ^{13}C NMR-spekter av jodlaktonet 15.



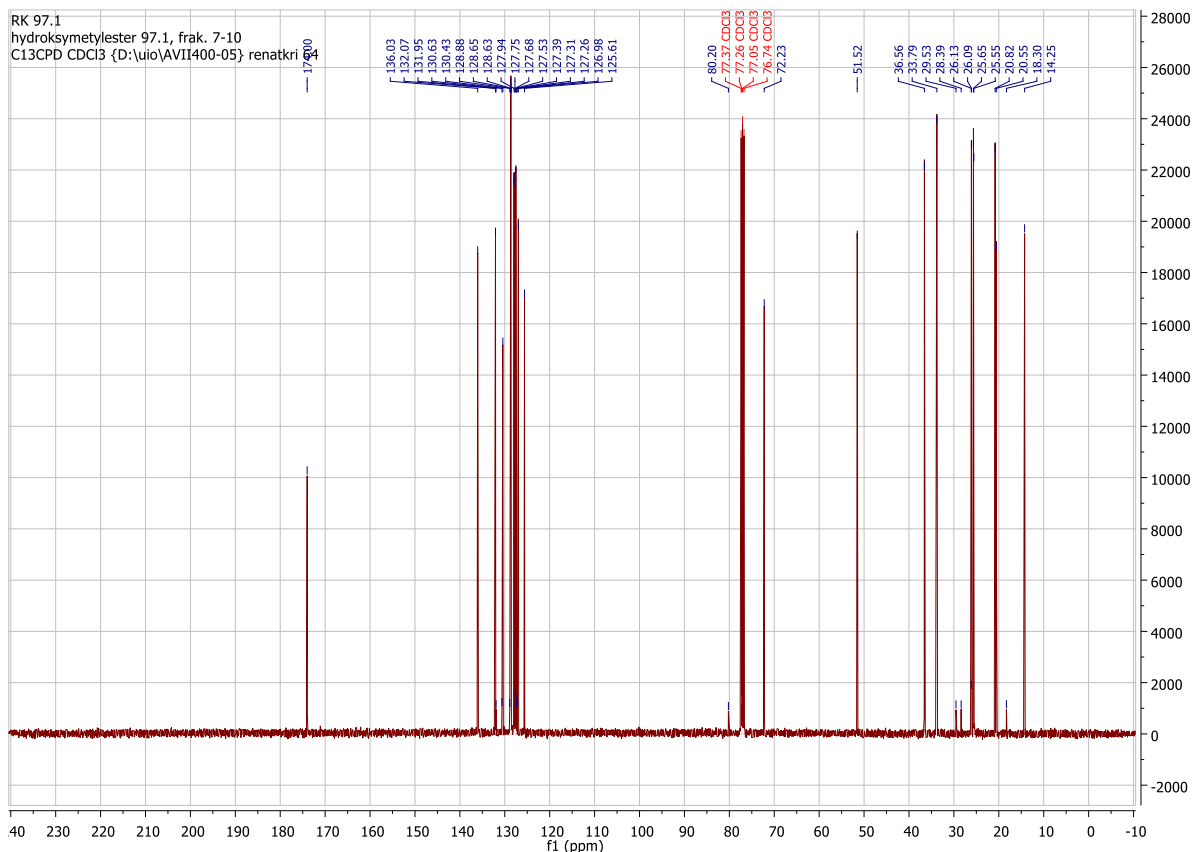
Spekter 6.1.5. ^1H NMR-spekter av laktonet 16.



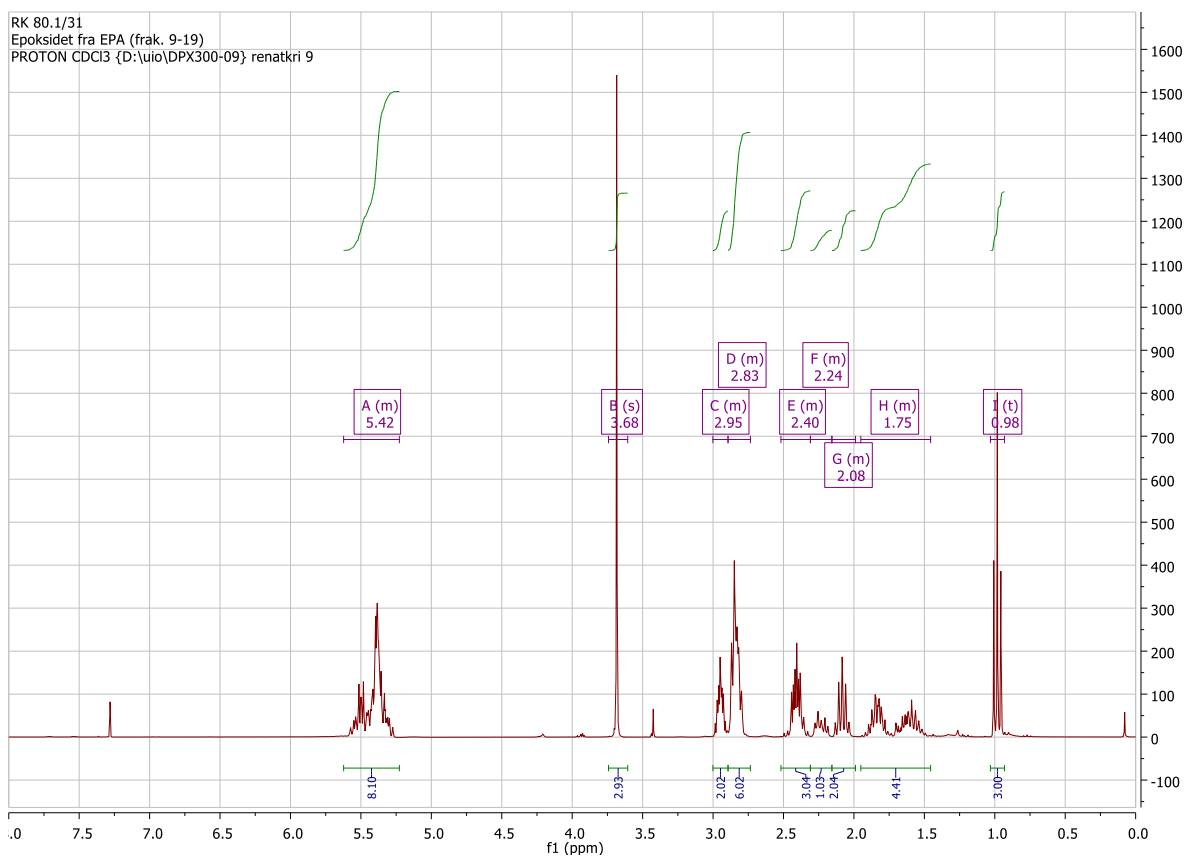
Spekter 6.1.6. ¹³C NMR-spekter av laktonet **16**.



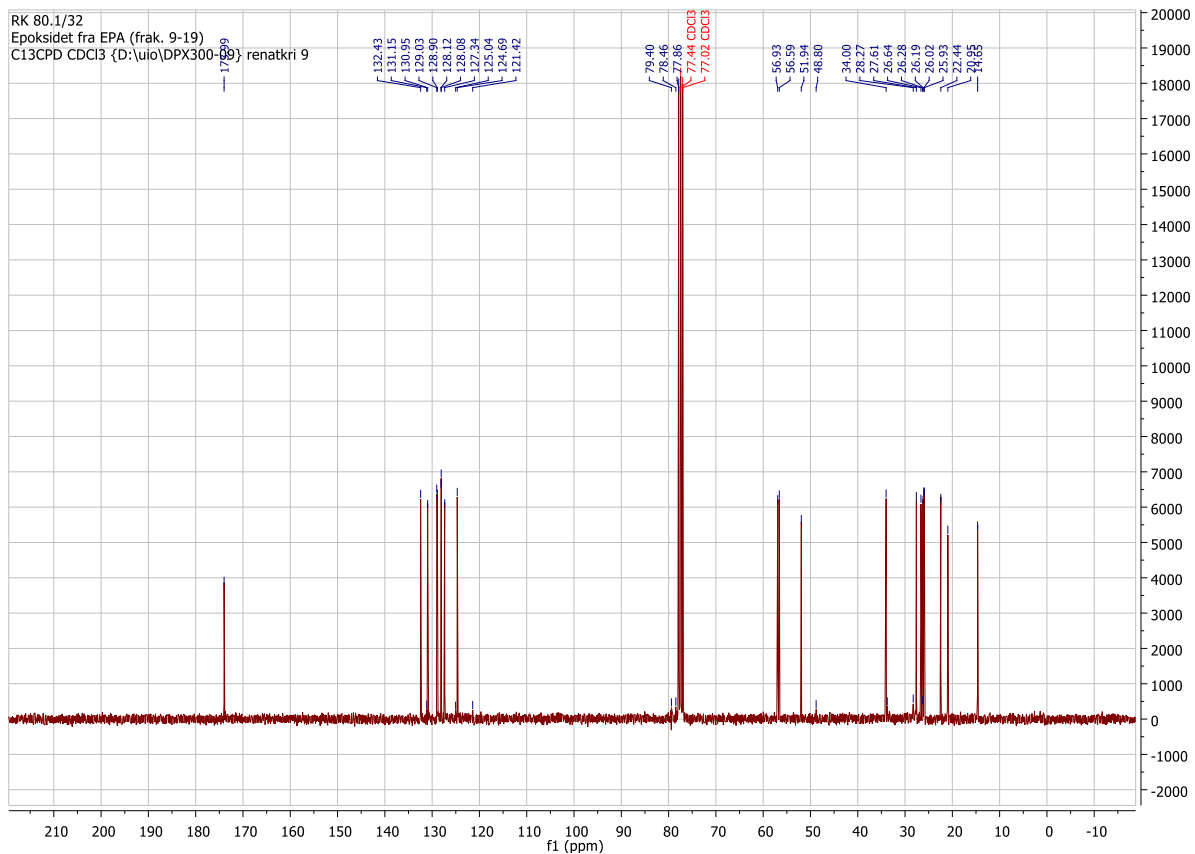
Spekter 6.1.7. ¹H NMR-spekter av hydroksymetylesteren **18**.



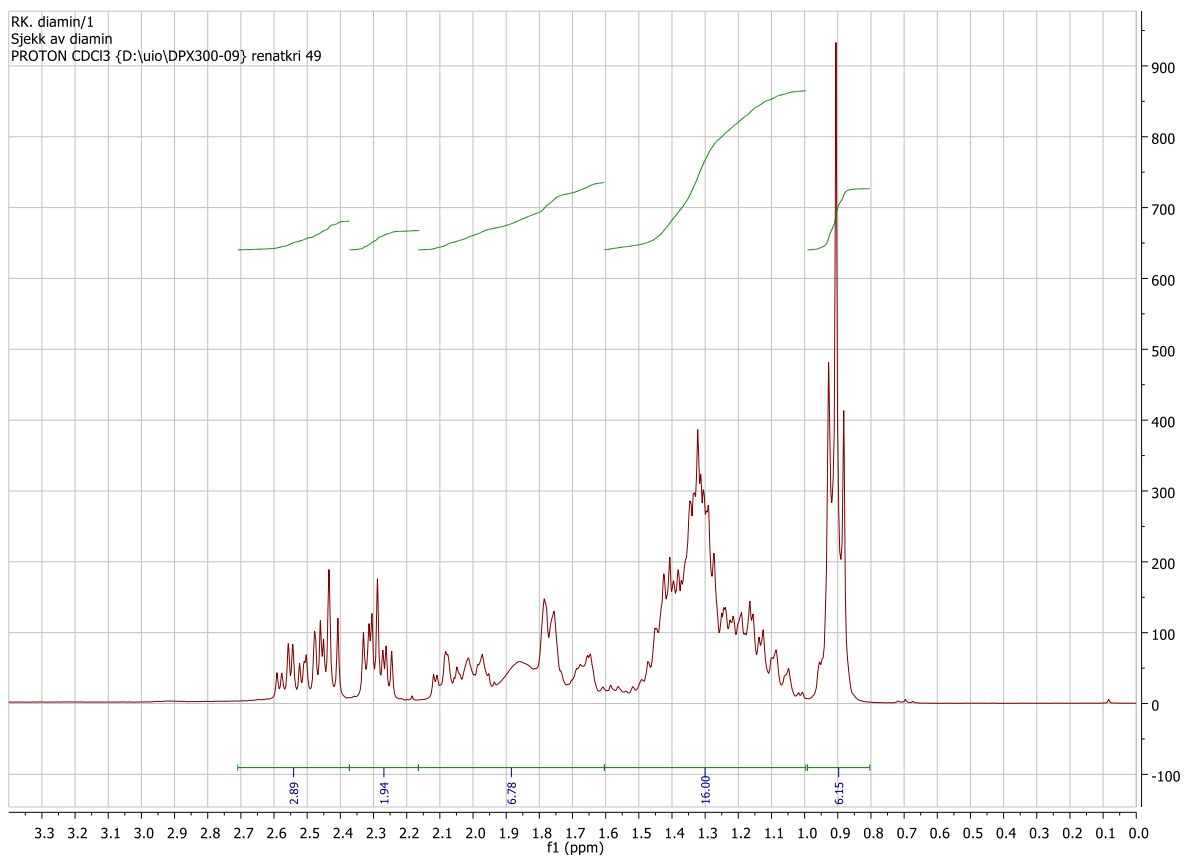
Spekter 6.1.8. ^{13}C NMR-spekter av hydroksymetylesteren **18**.



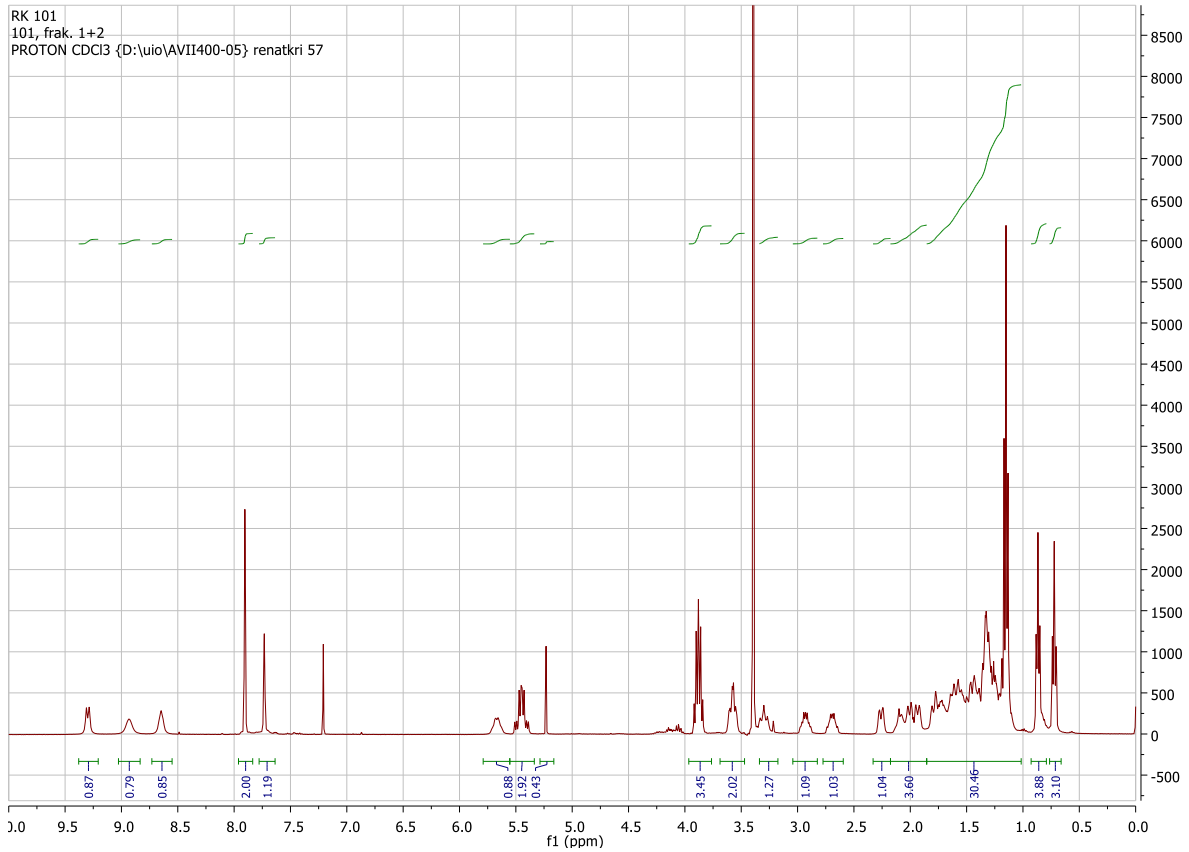
Spekter 6.1.9. ^1H NMR-spekter av epoksidet **66**.



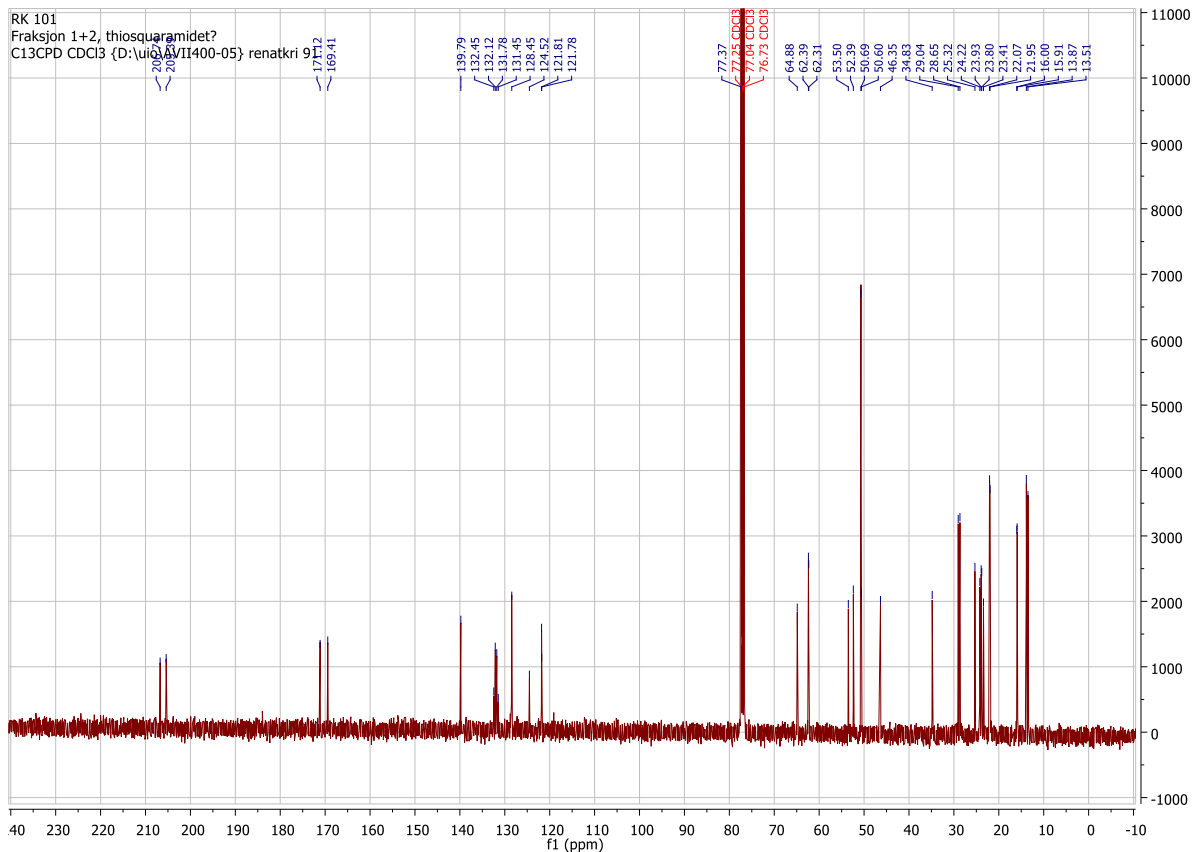
Spekter 6.1.10. ^{13}C NMR-spekter av epoksidet **66**.



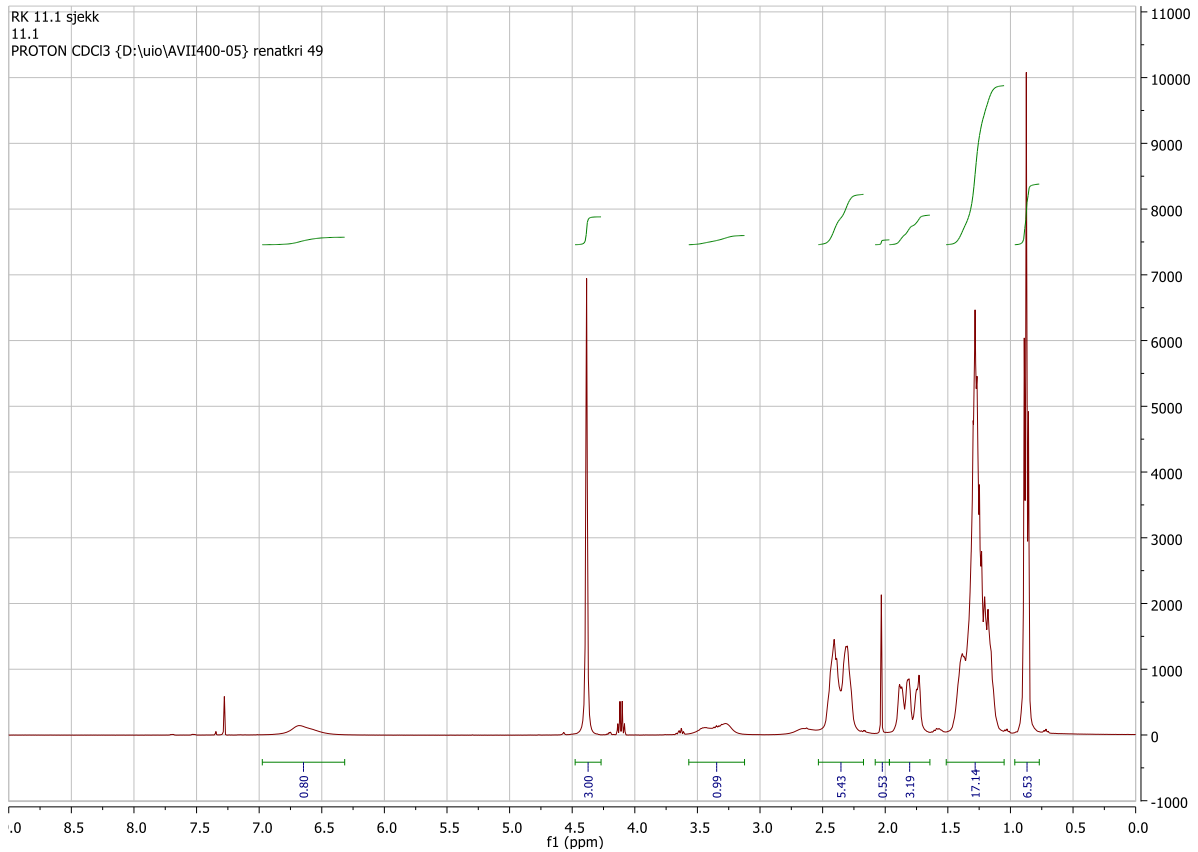
Spekter 6.1.11. ^1H NMR-spekter av diaminet **70**.



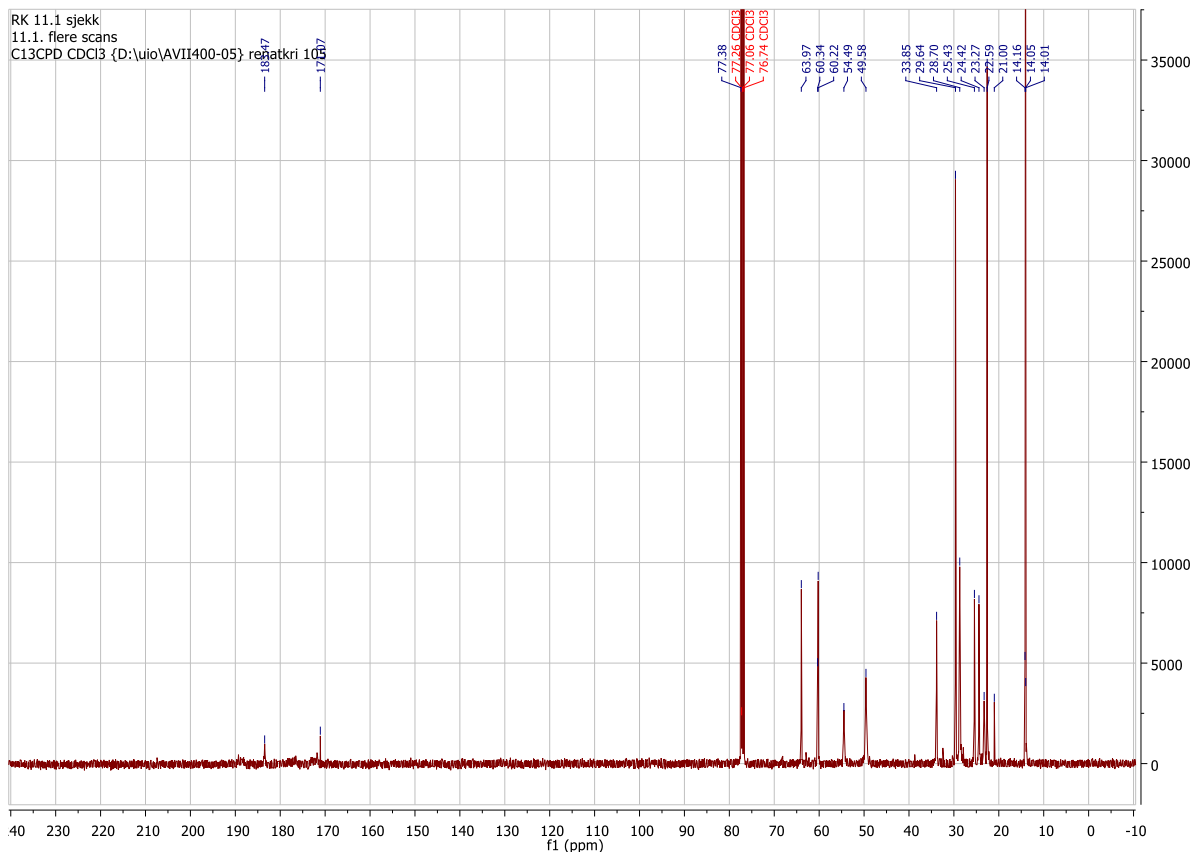
Spekter 6.1.12. ^1H NMR-spekter av forbindelse 76.



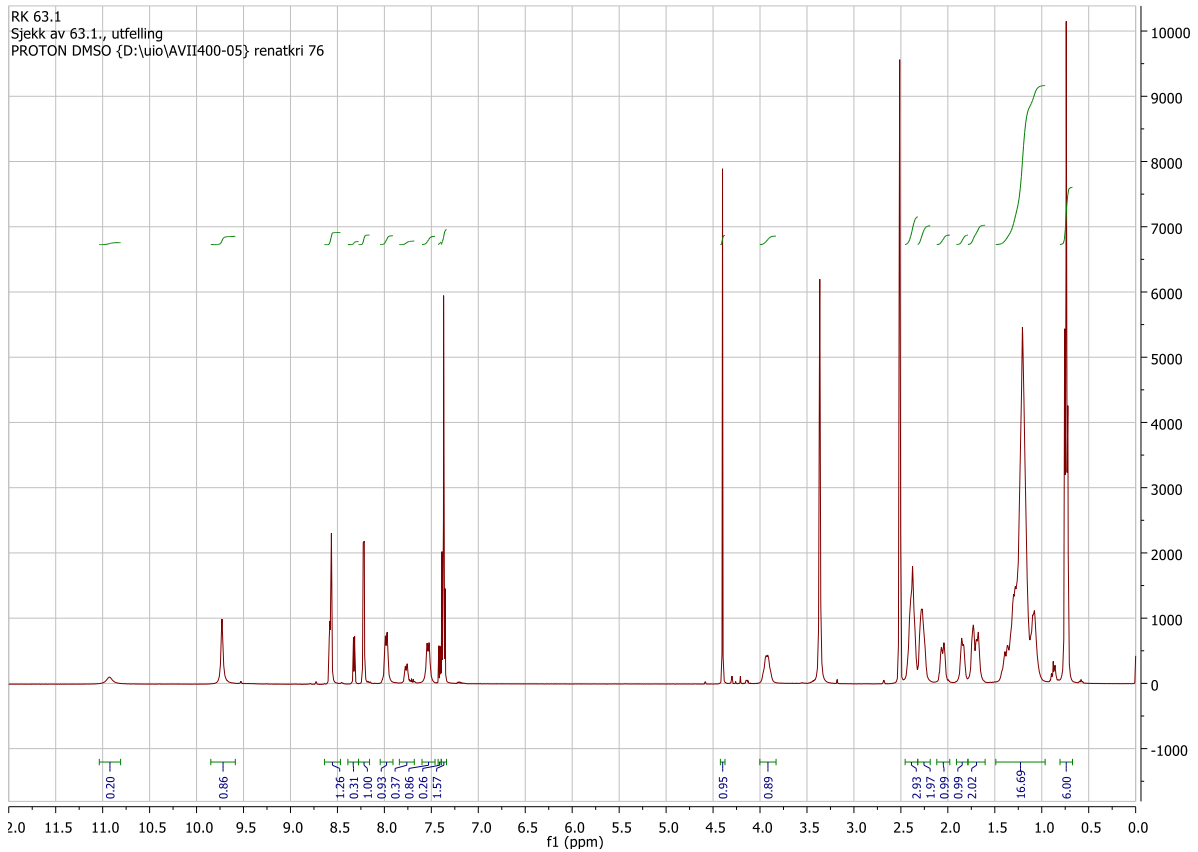
Spekter 6.1.13. ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 76.



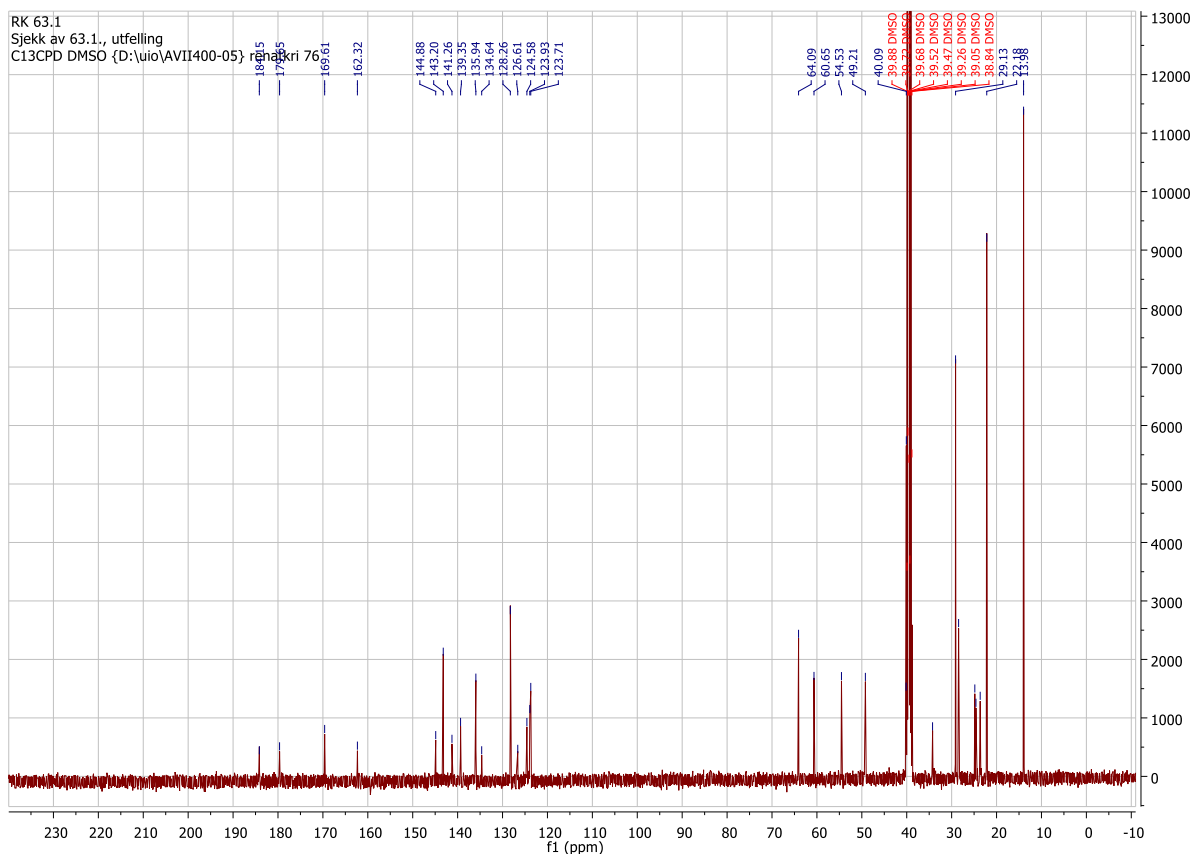
Spekter 6.1.14. ^1H NMR-spekter av forbindelse 78.



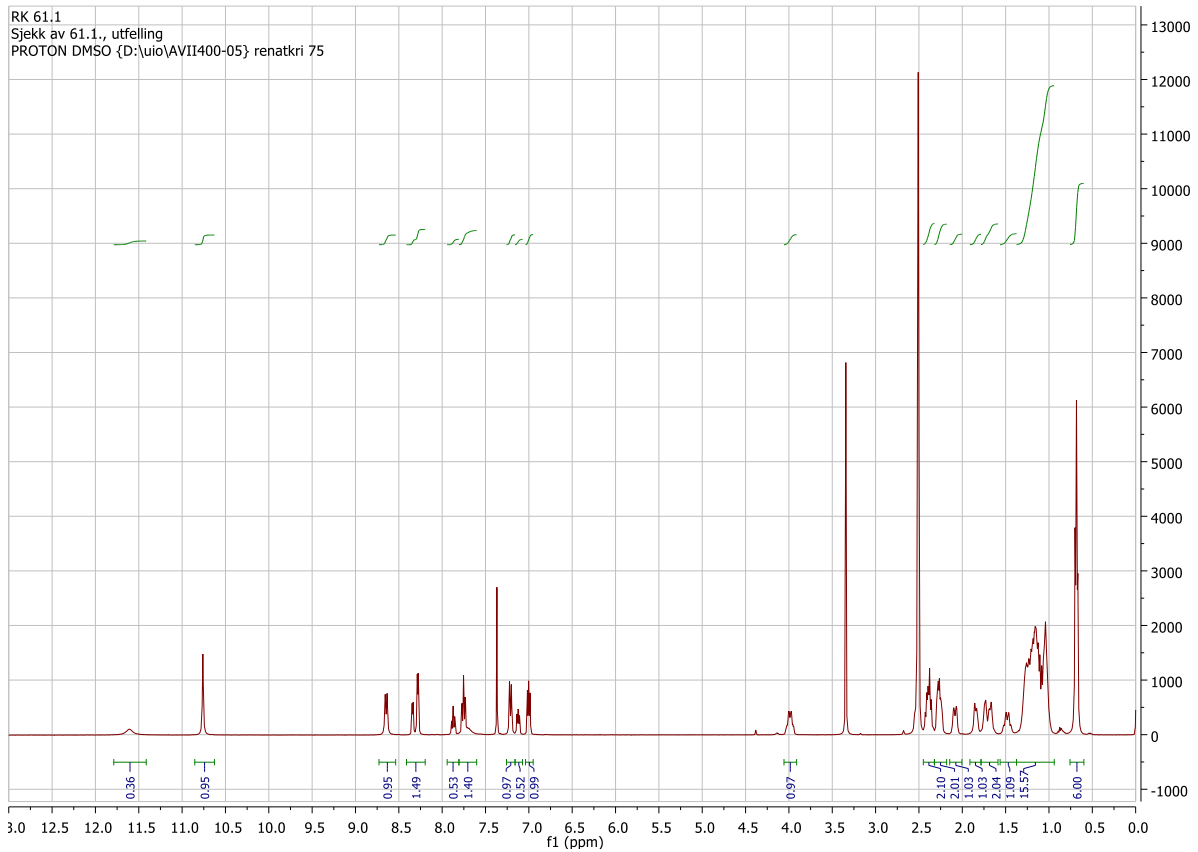
Spekter 6.1.15. ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 78.



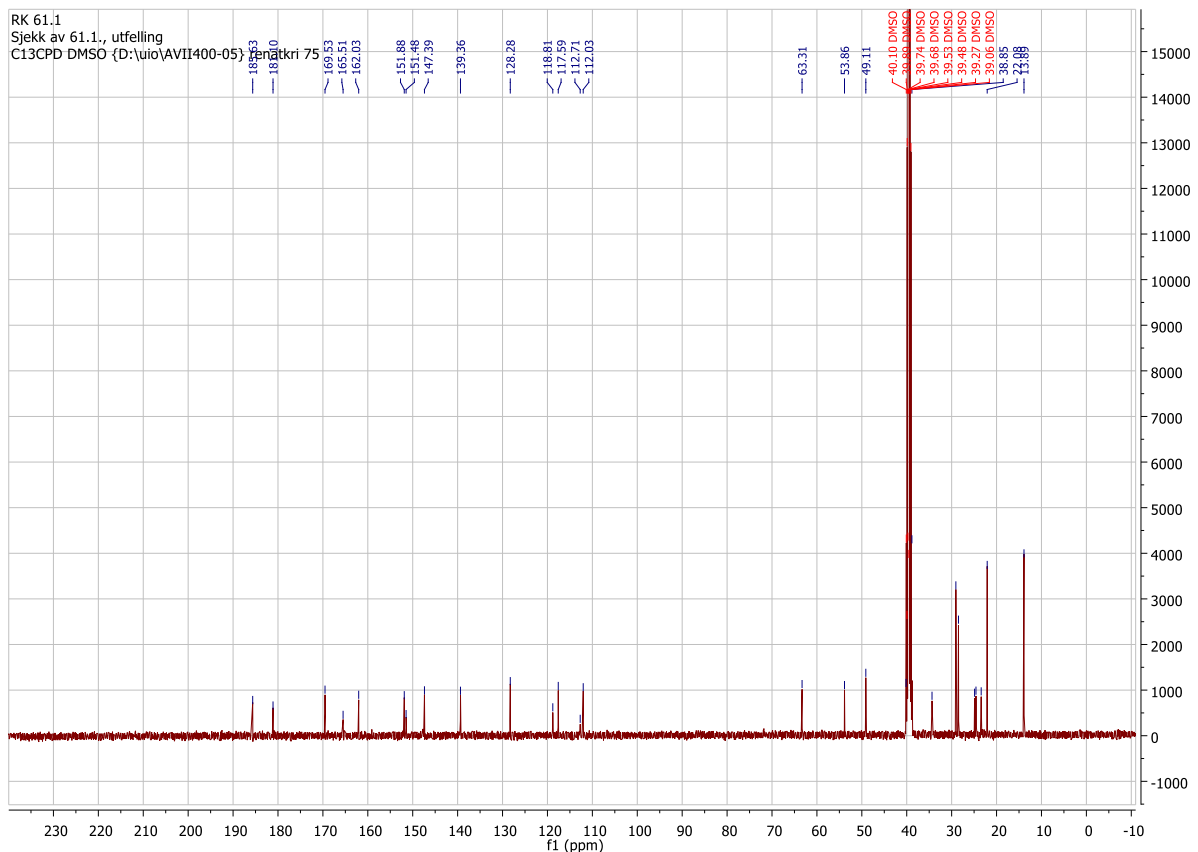
Spekter 6.1.16. ^1H NMR-spekter av 61.



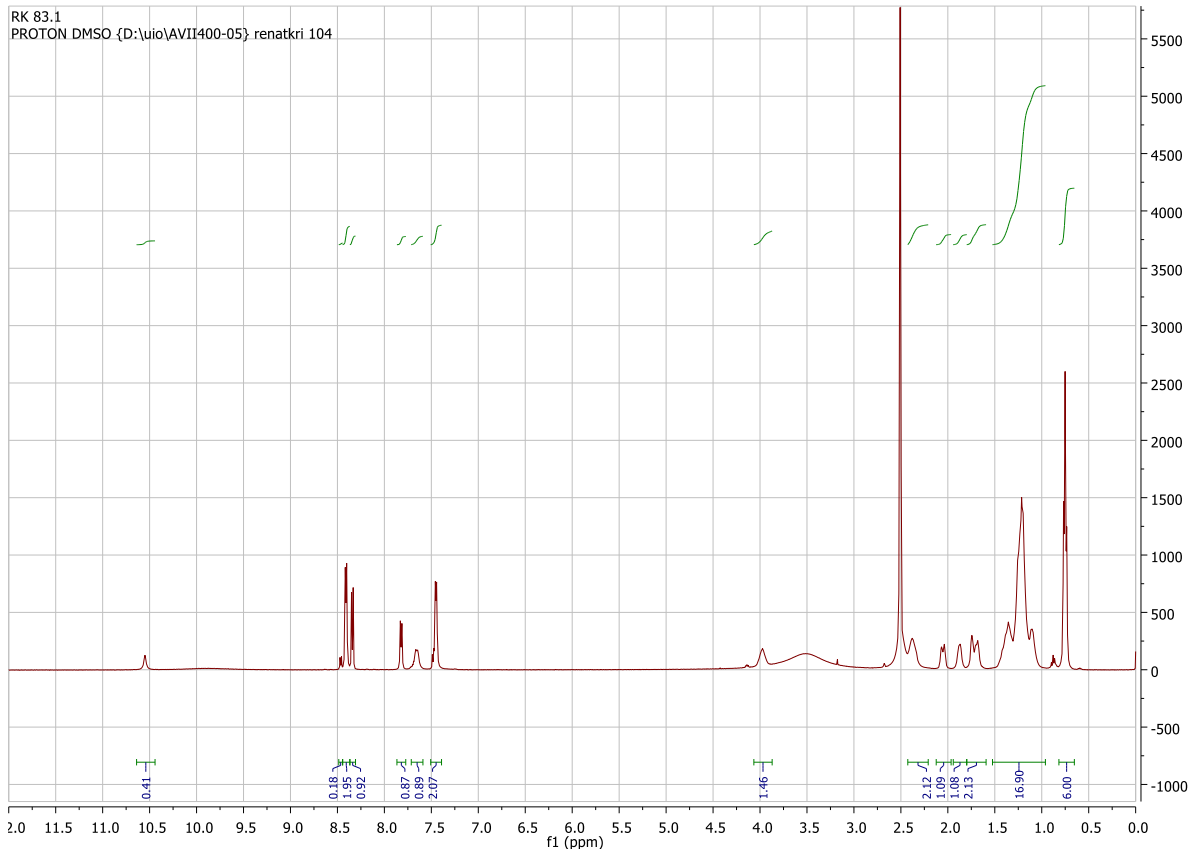
Spekter 6.1.17. ^{13}C NMR-spekter av 61.



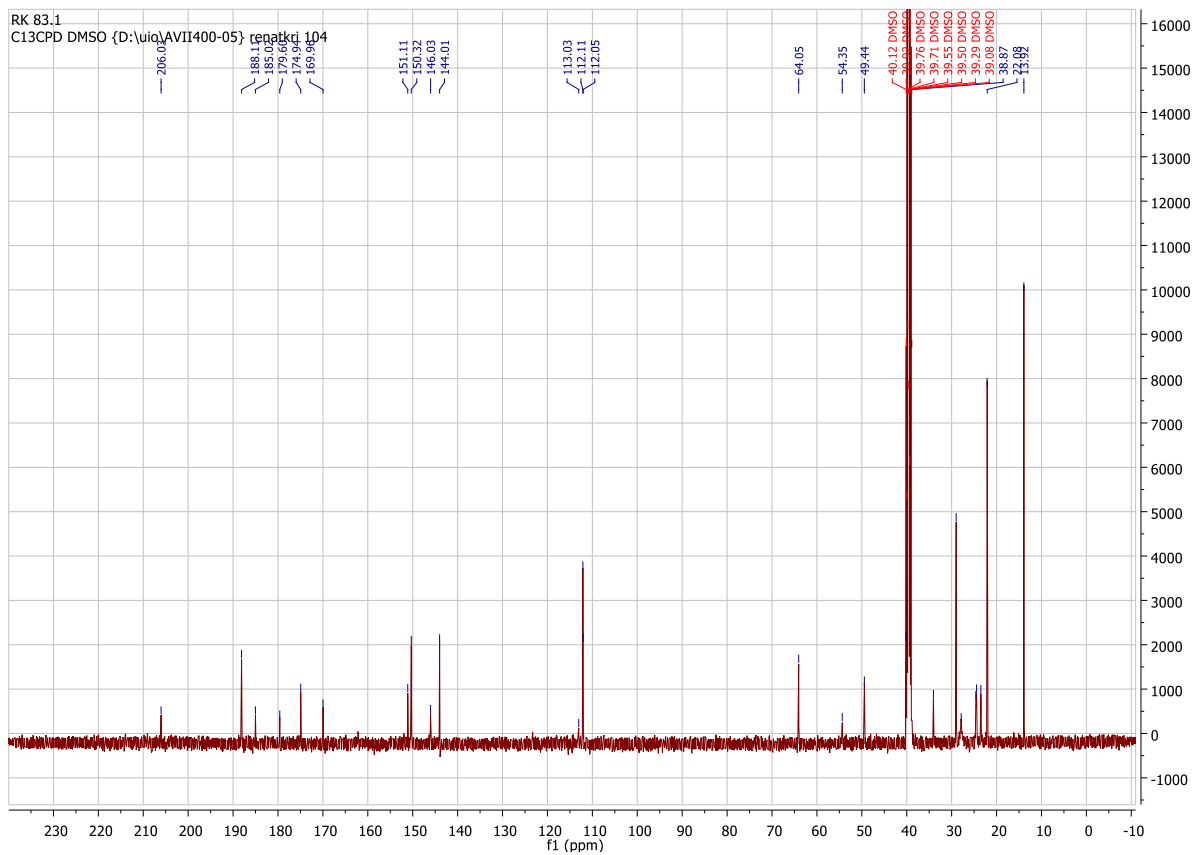
Spekter 6.1.18. ^1H NMR-spekter av 60.



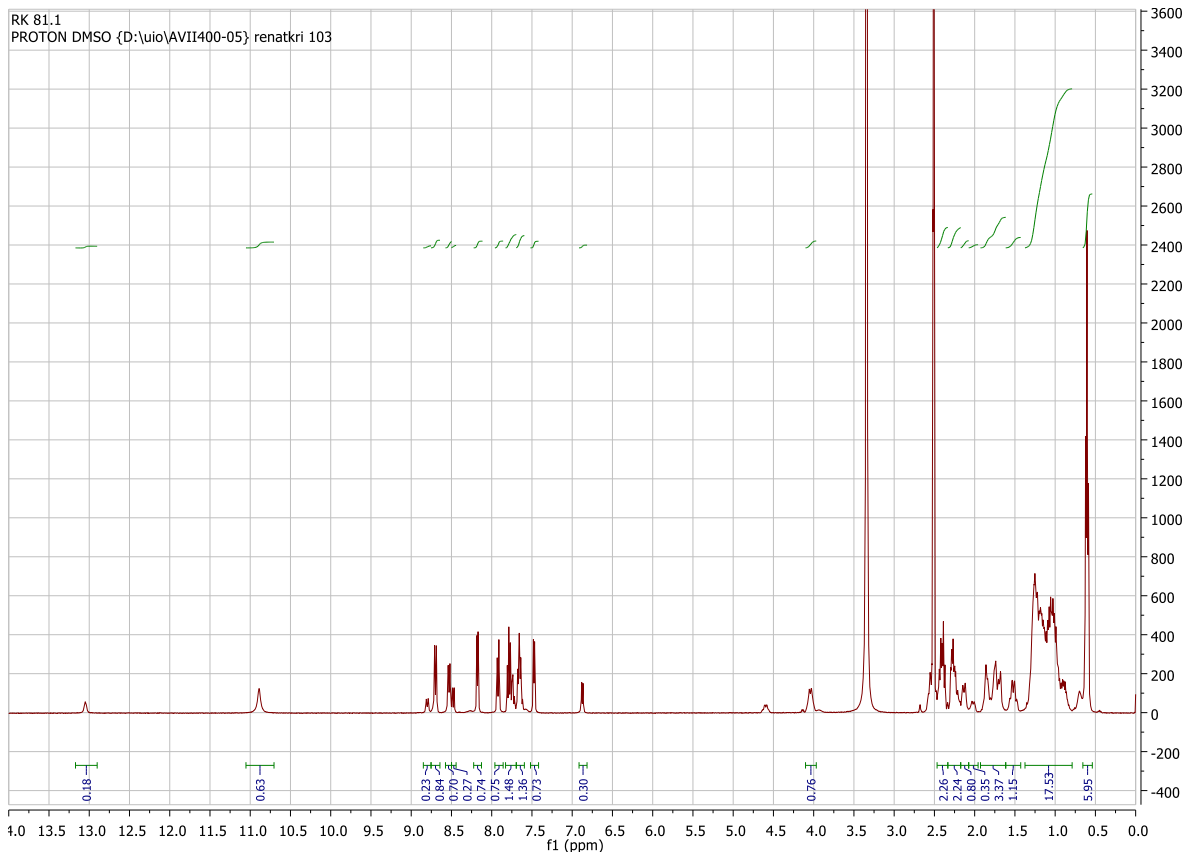
Spekter 6.1.19. ^{13}C NMR-spekter av 60.



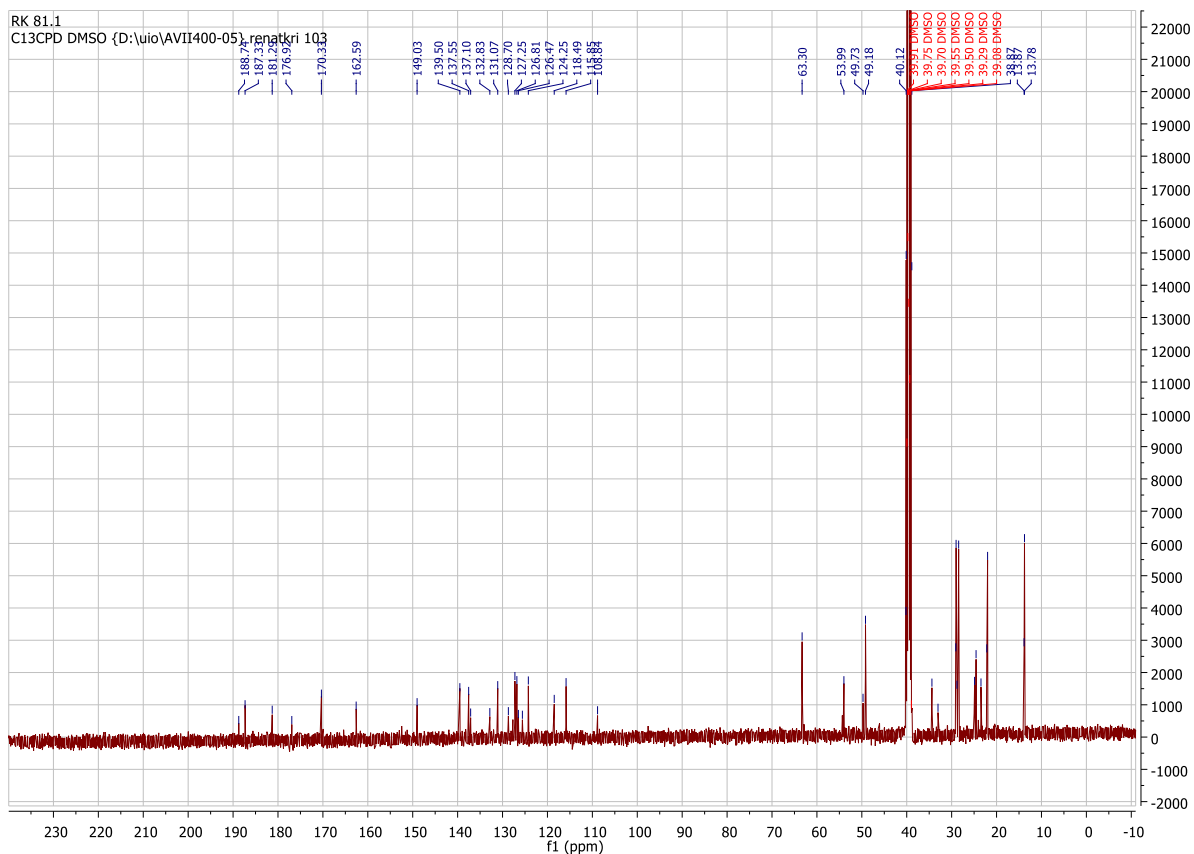
Spekter 6.1.20. ^1H NMR-spekter av forbindelse 62.



Spekter 6.1.21. ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 62.

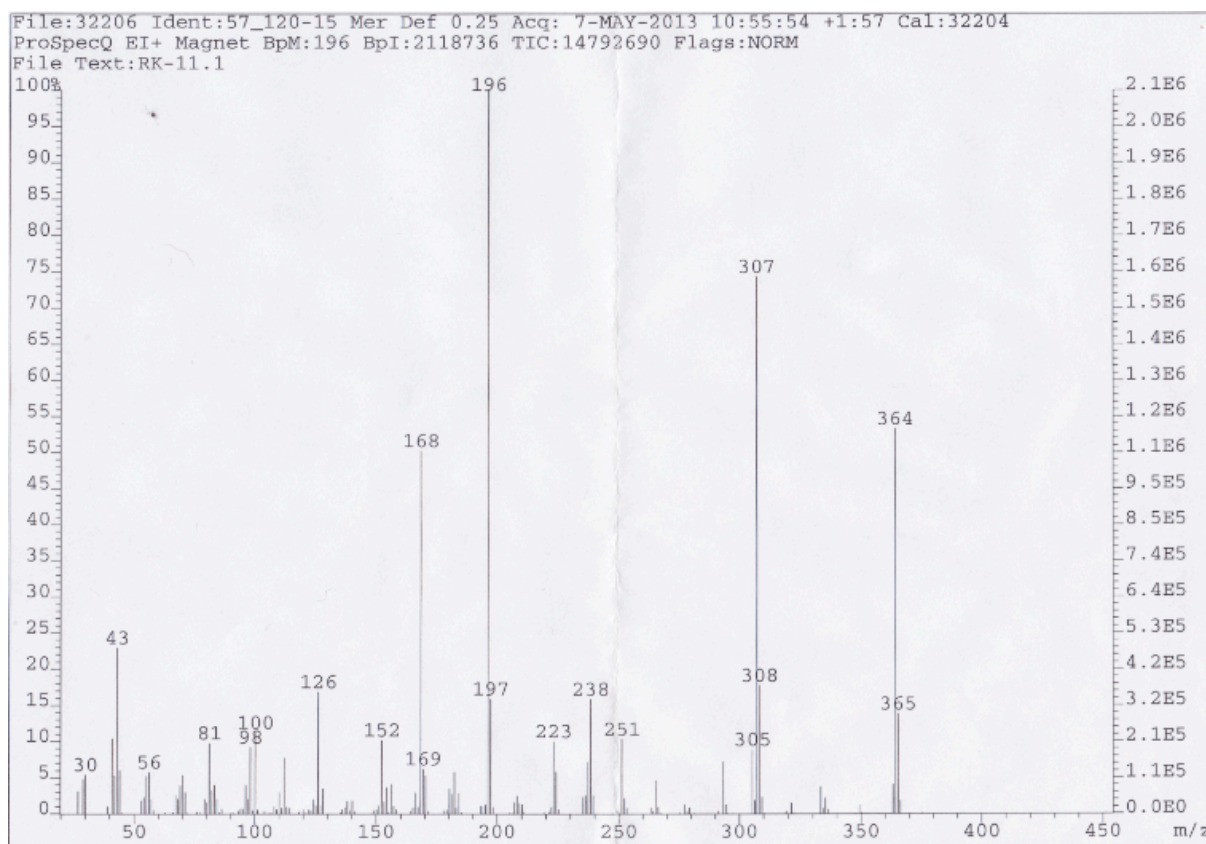


Spekter 6.1.22. ^1H NMR-spekter av forbindelse 63.

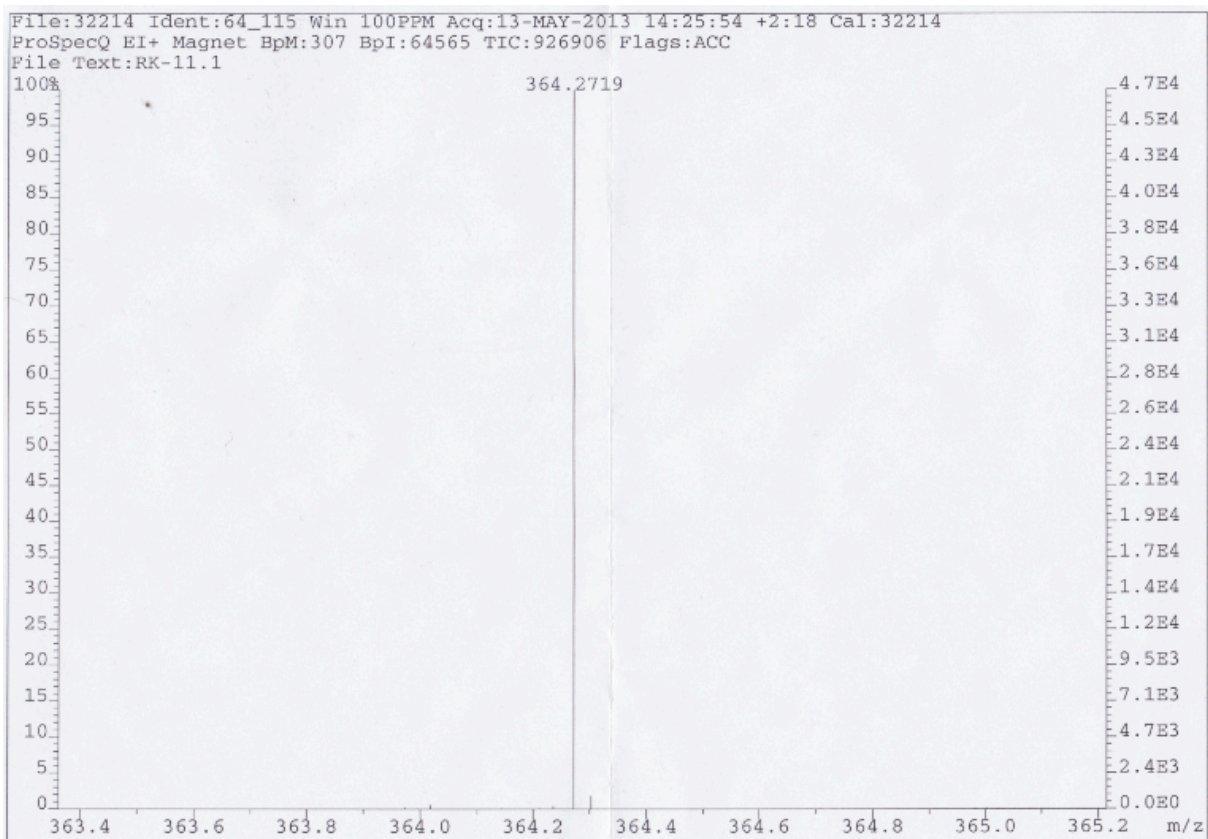


Spekter 6.1.23. ^{13}C NMR-spekter av forbindelse 63.

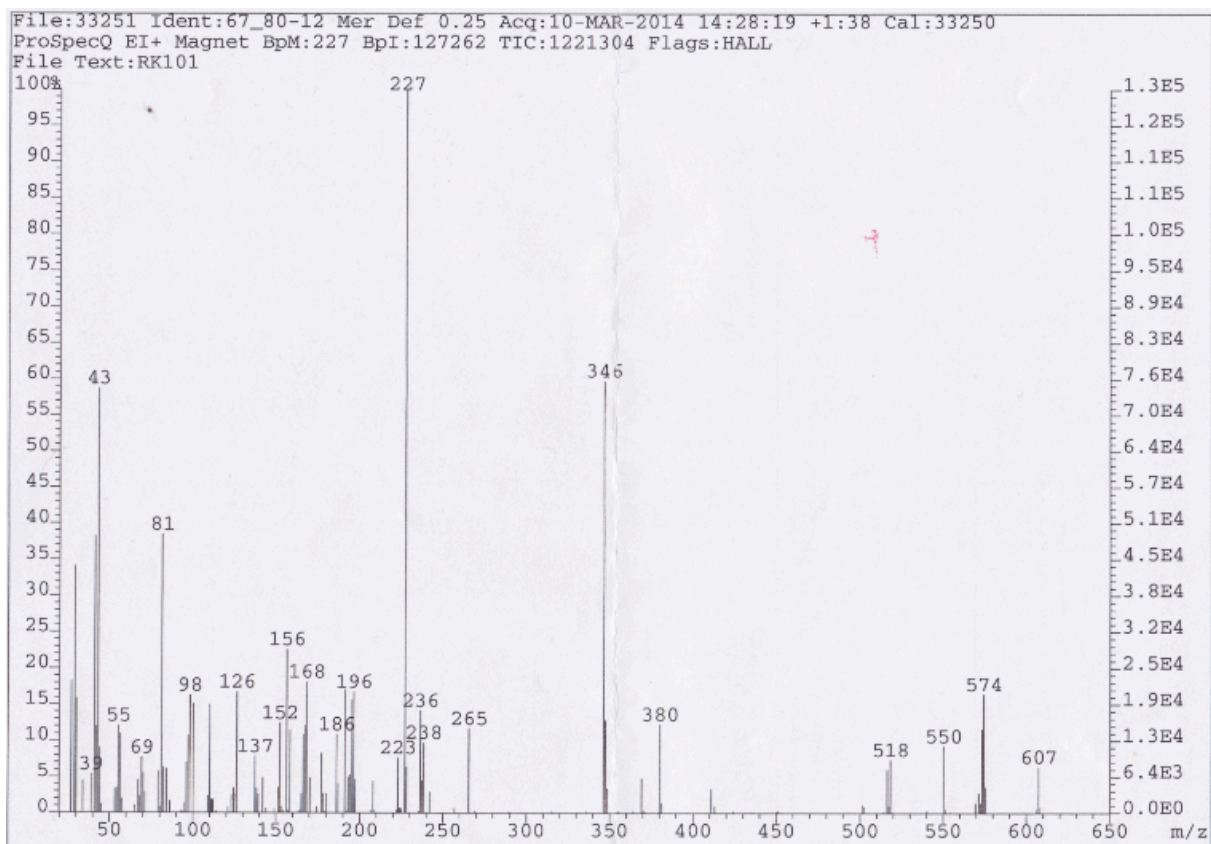
6.2 MS og HRMS-spektra



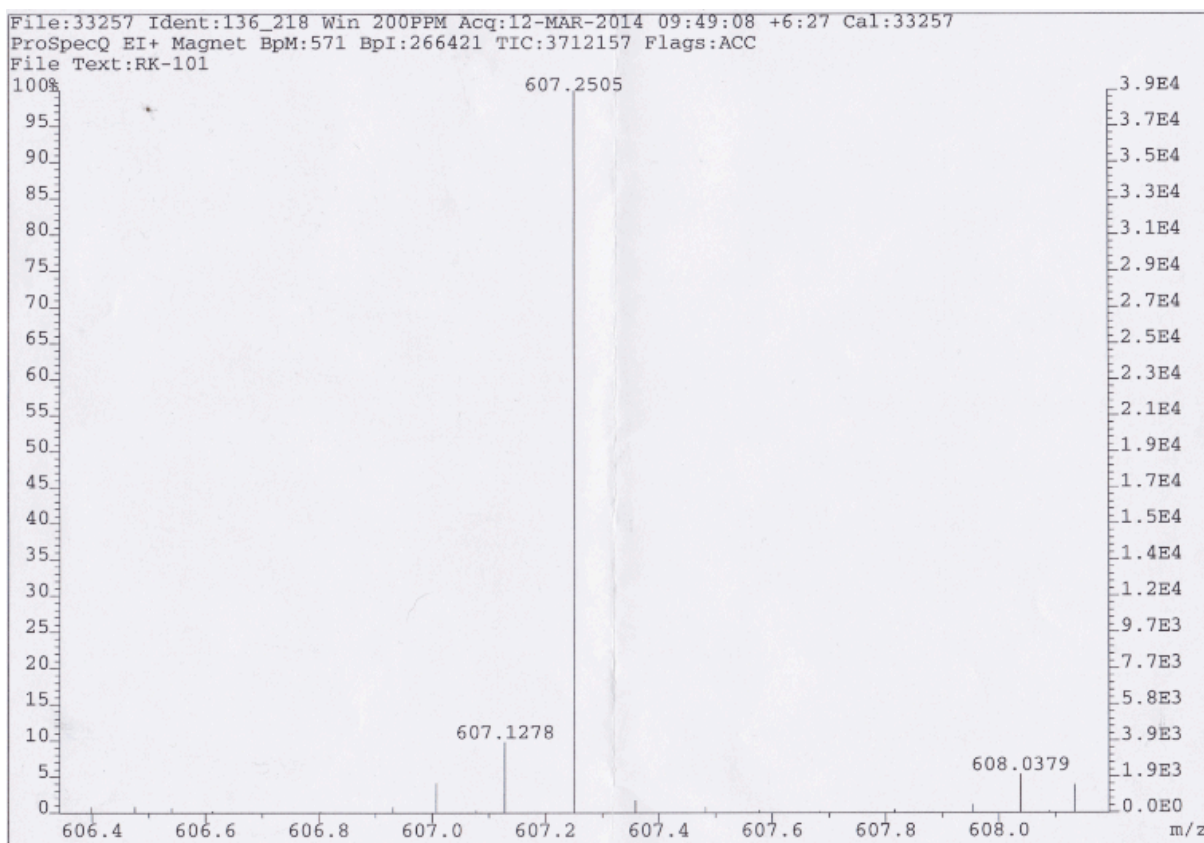
Spekter 6.2.1. MS-spekter av forbindelse 78.



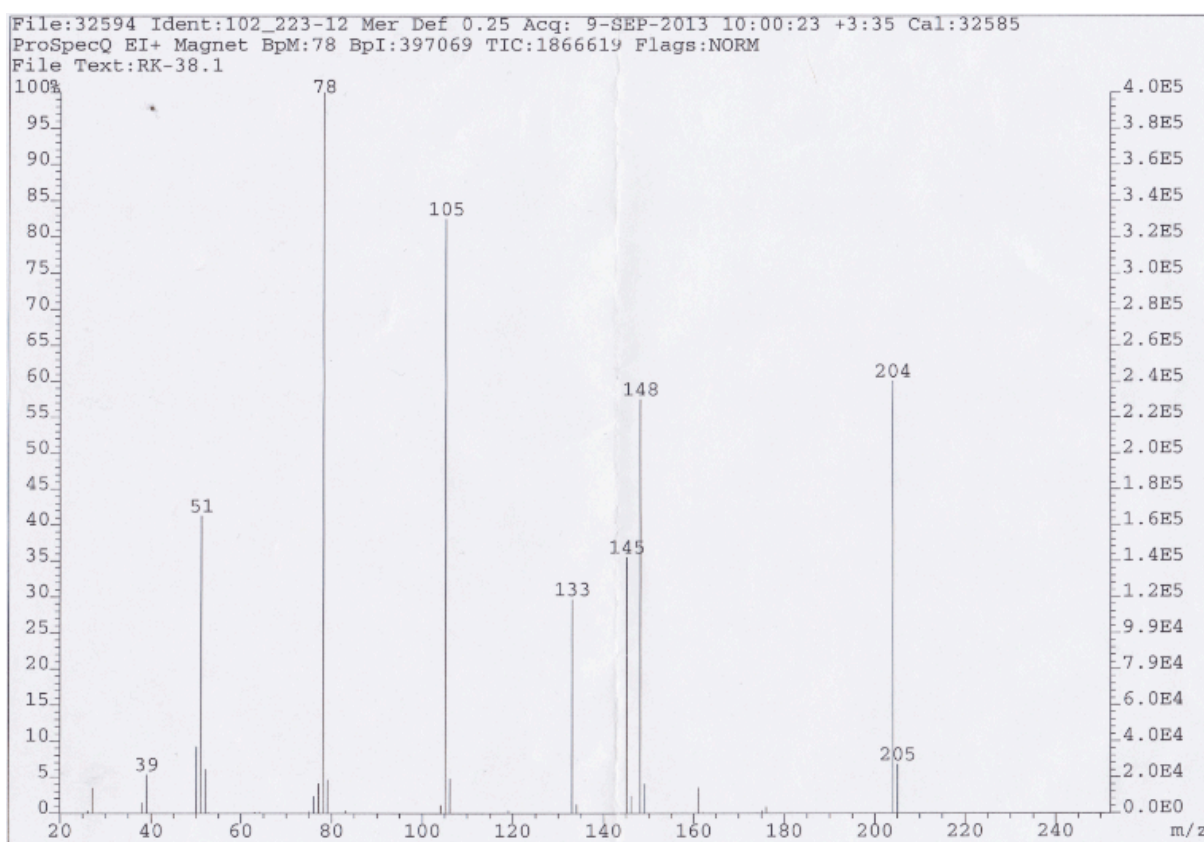
Spekter 6.2.2. HRMS-spekter av forbindelse 78.



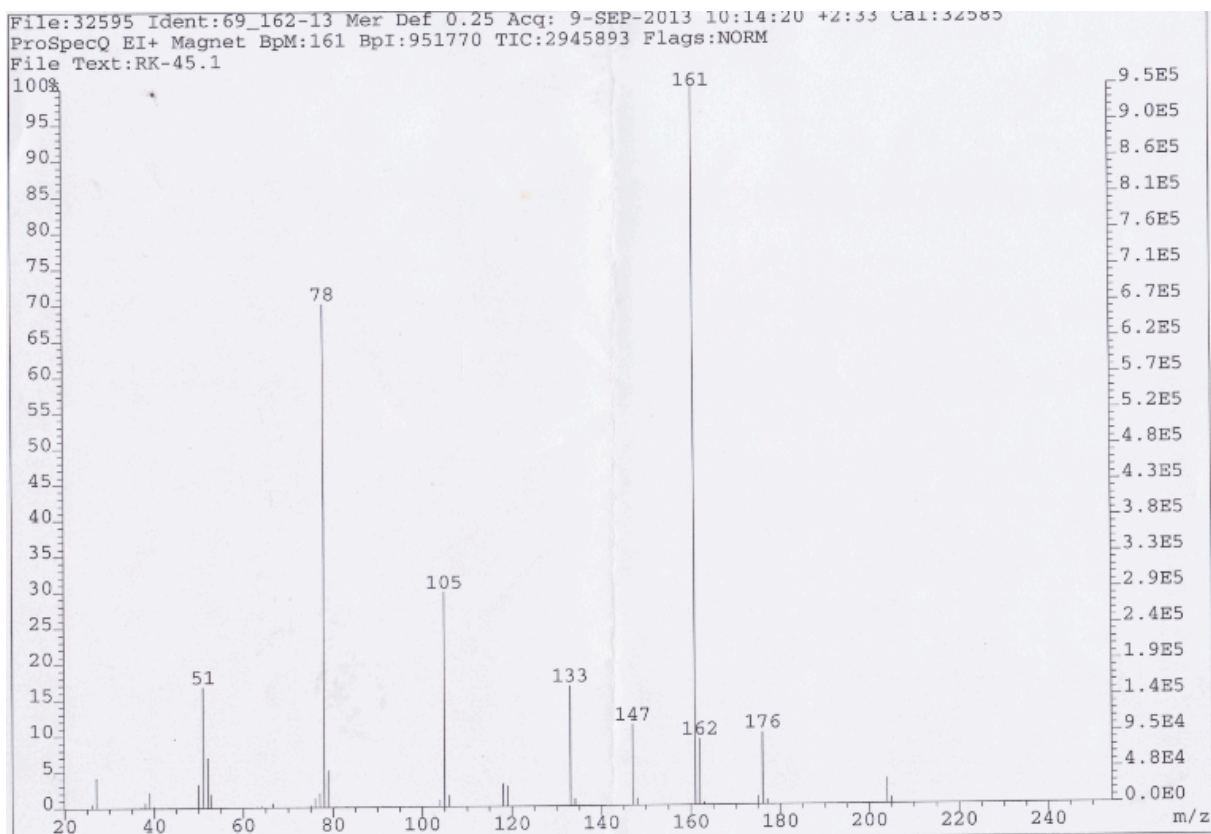
Spekter 6.2.3. MS-spekter av forbindelse 76.



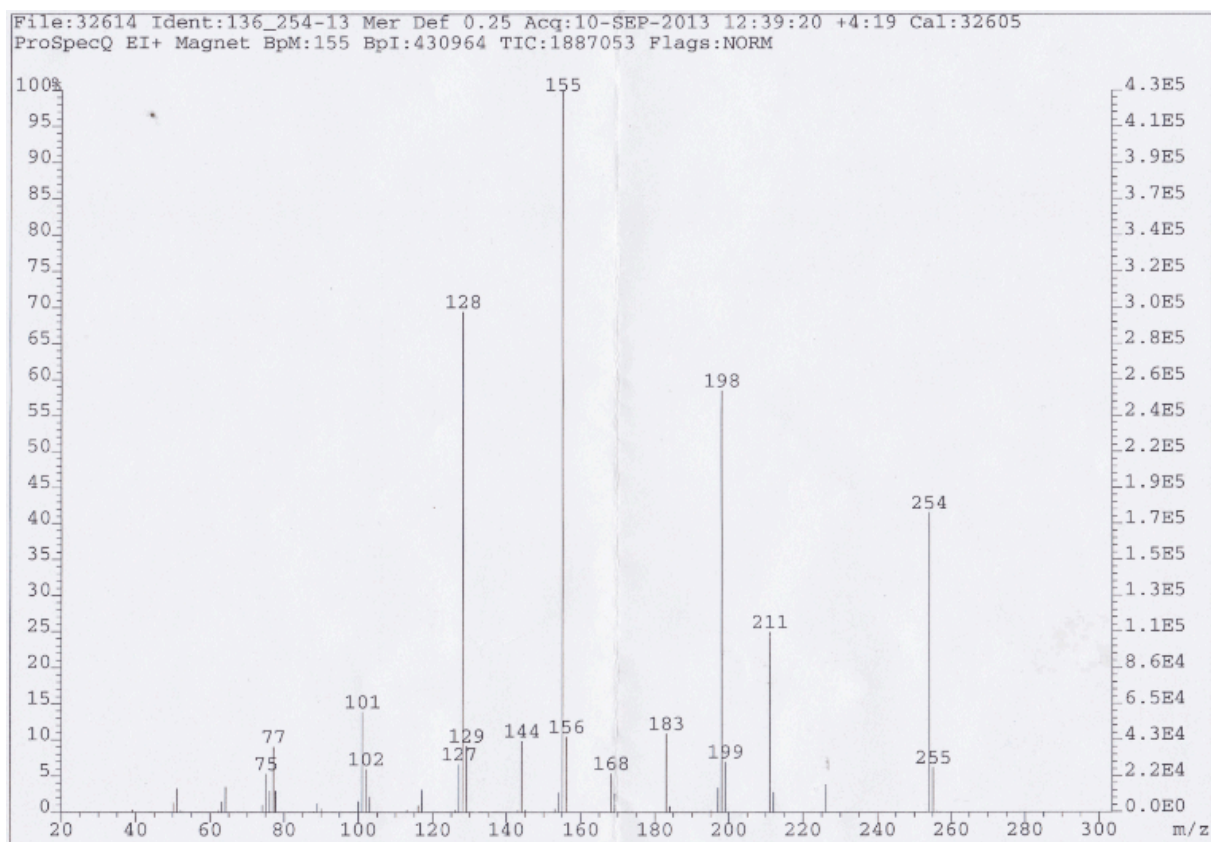
Spekter 6.2.4. HRMS-spekter av forbindelse **76**.



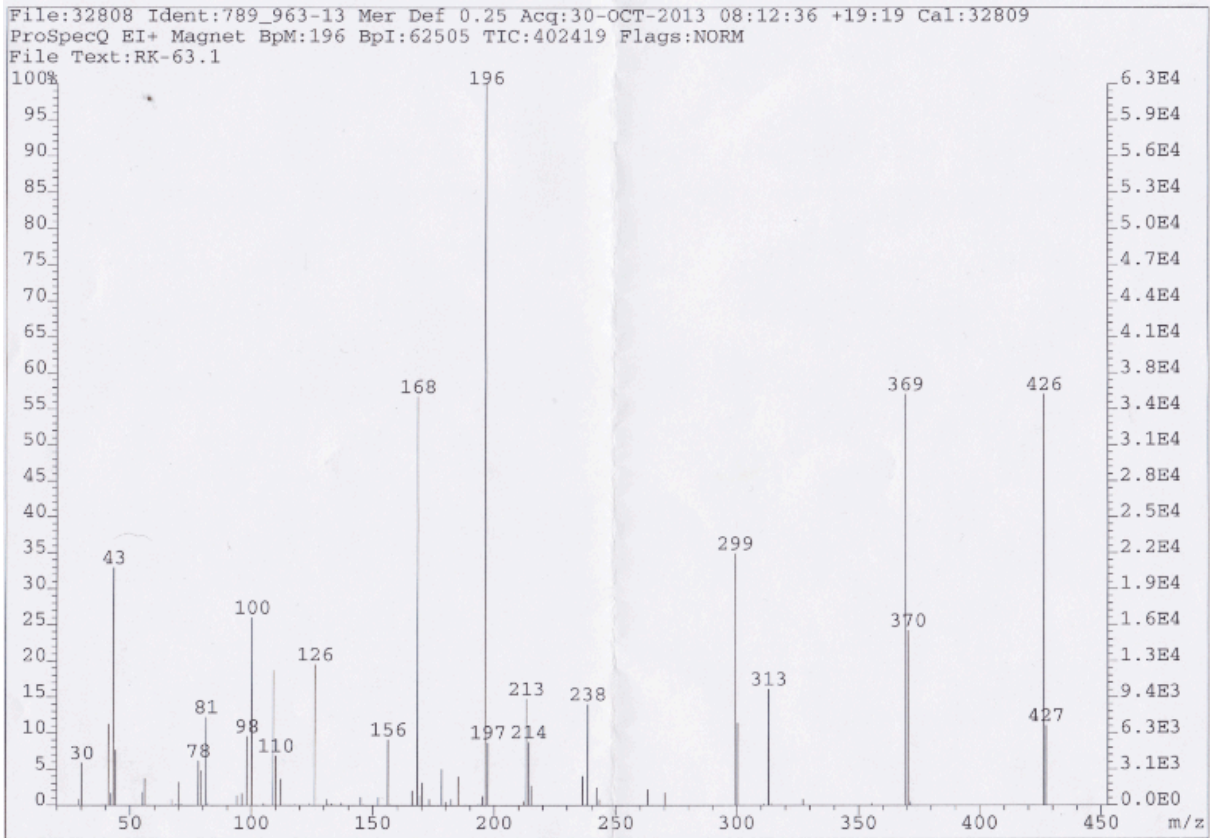
Spekter 6.2.5. MS-spekter av forbindelse **80**.



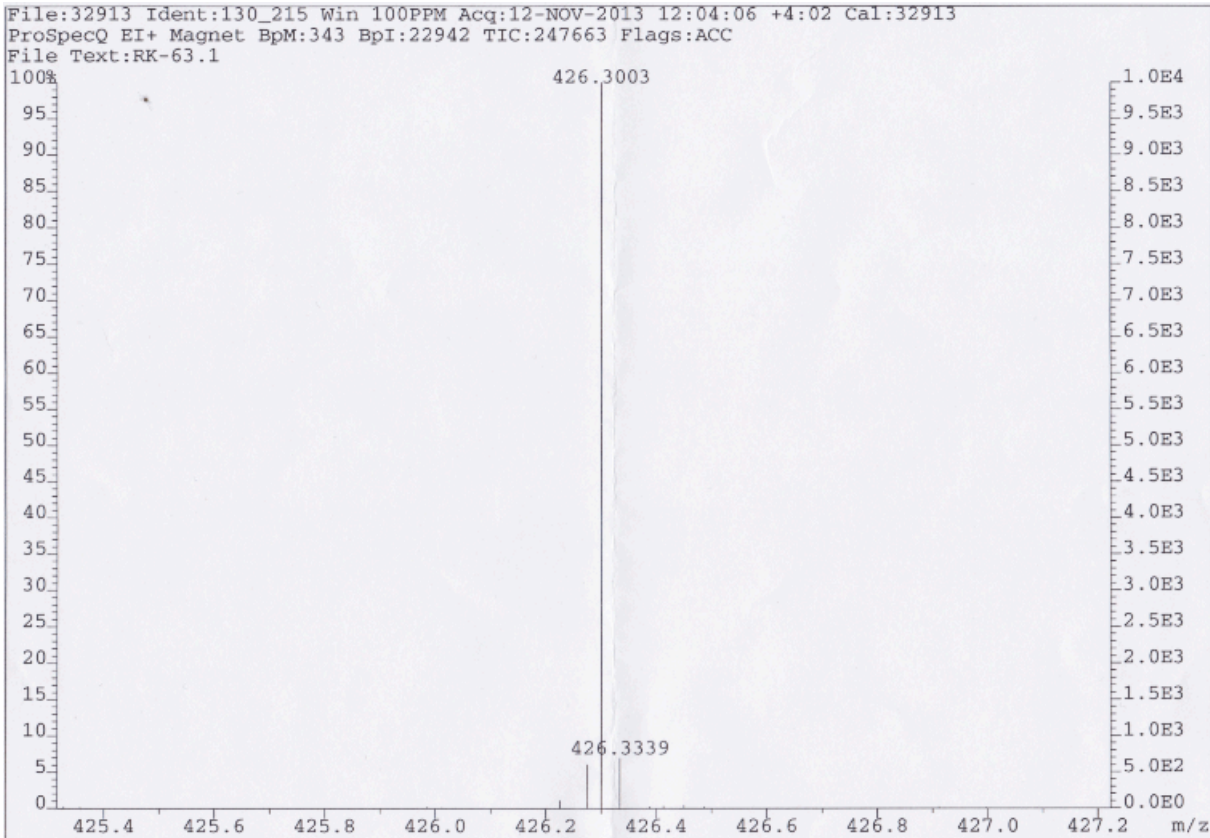
Spekter 6.2.6. MS-spekter av forbindelse 82.



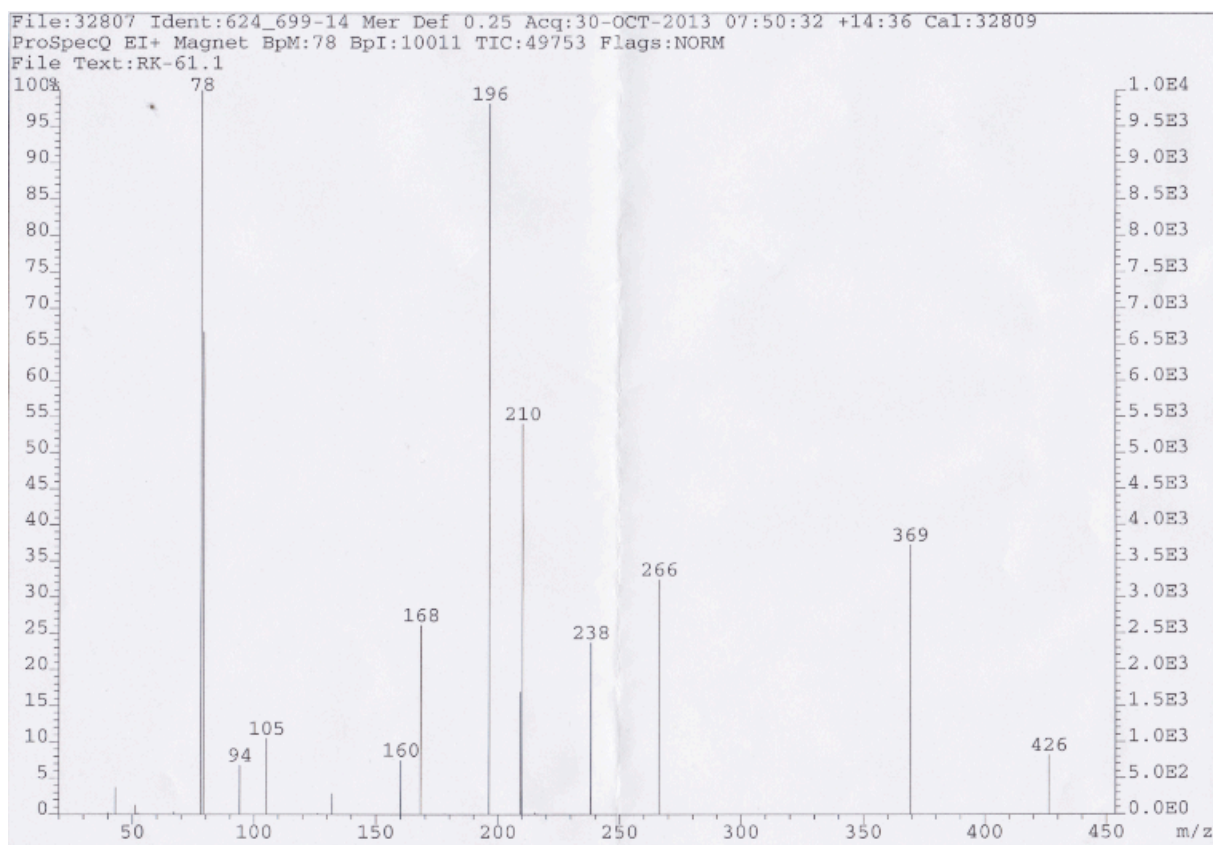
Spekter 6.2.7. MS-spekter av forbindelse 87.



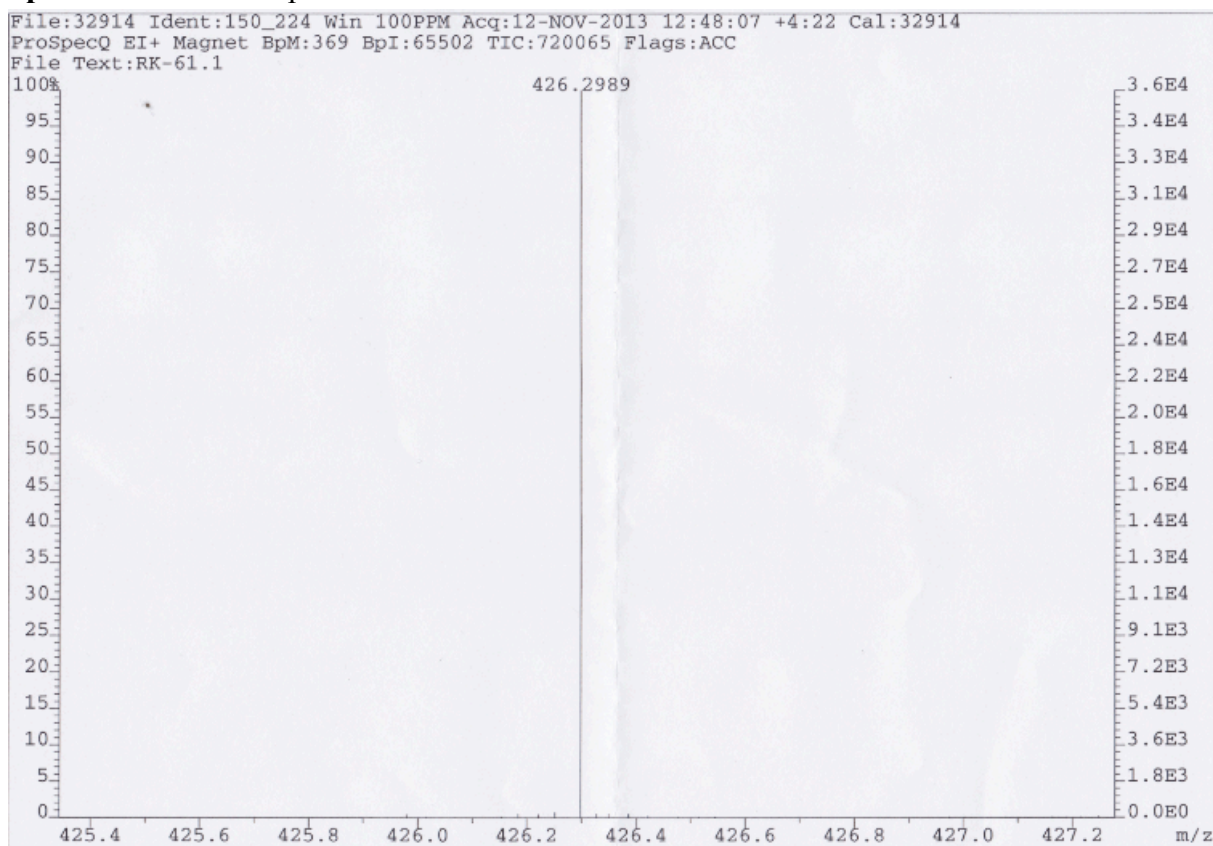
Spekter 6.2.8. MS-spekter av forbindelse 61.



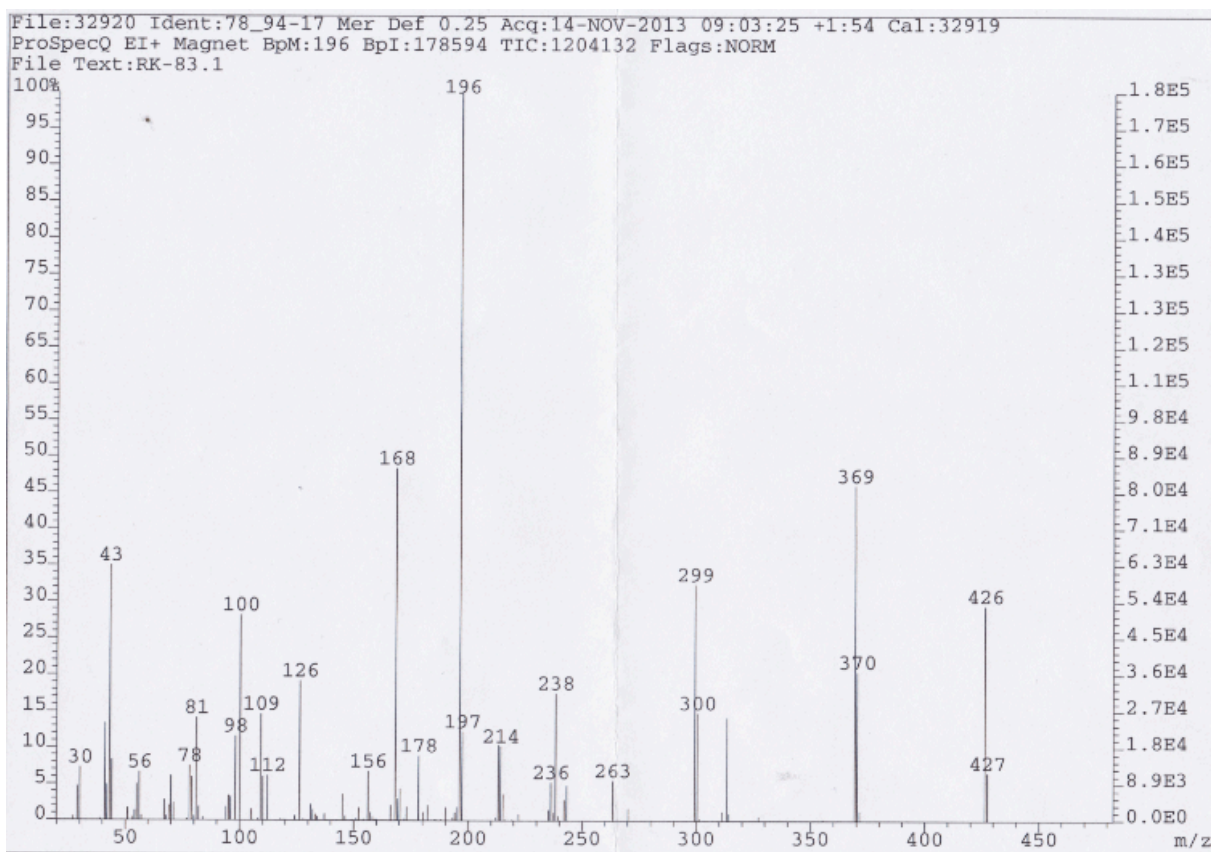
Spekter 6.2.9. HRMS-spekter av forbindelse 61.



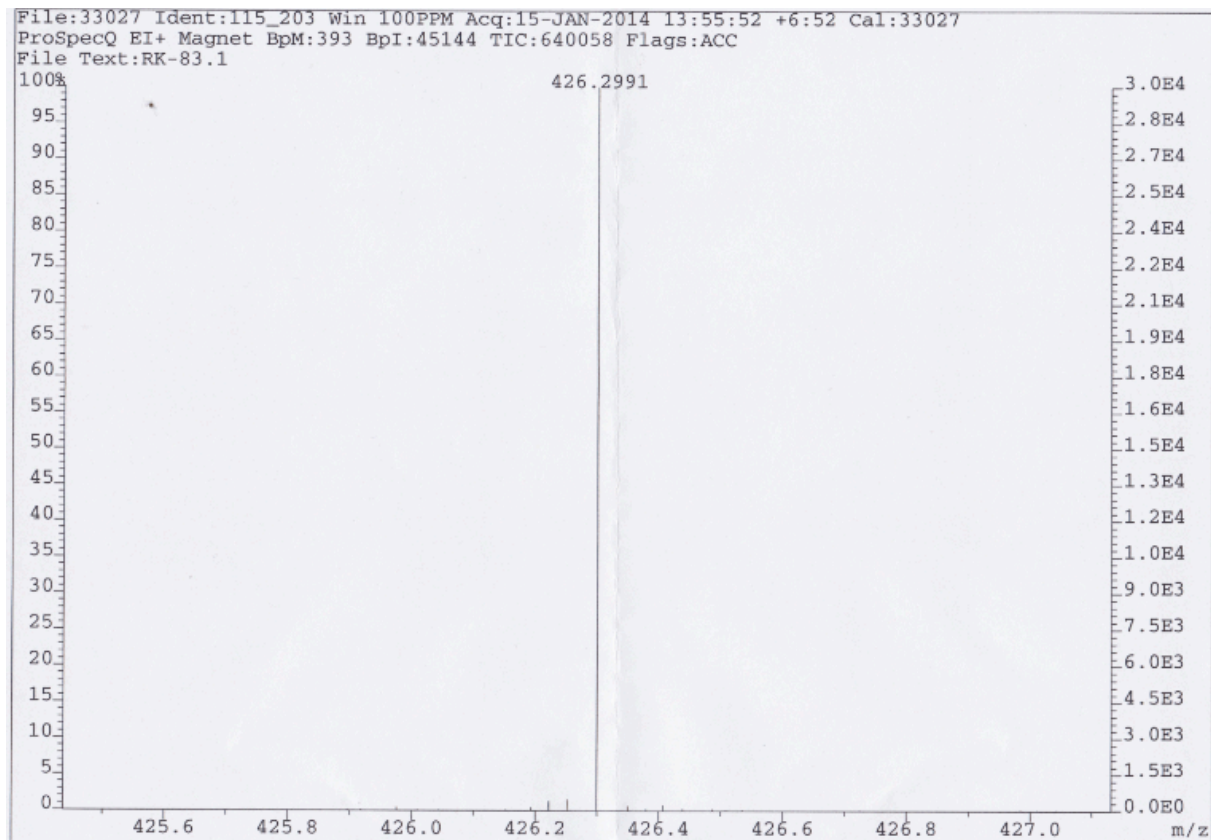
Spekter 6.2.10. MS-spekter av forbindelse 60.



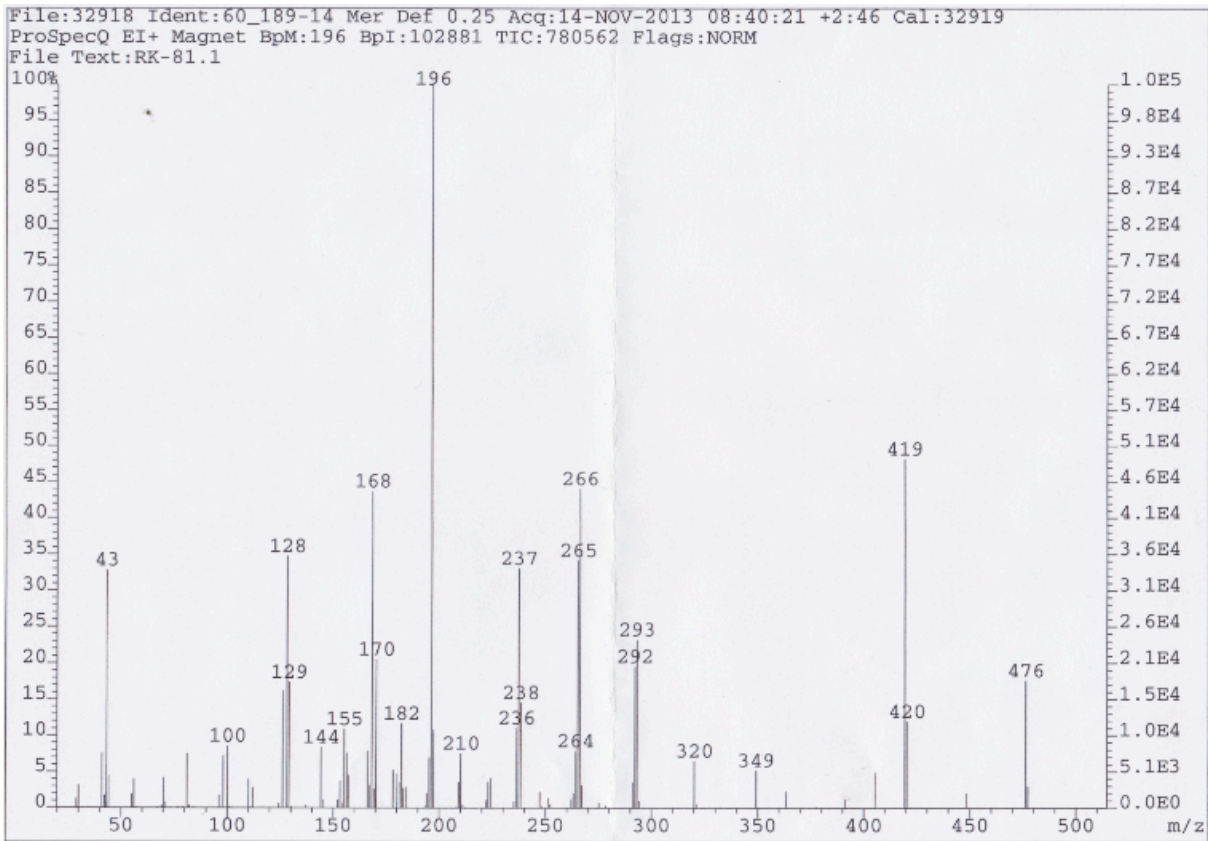
Spekter 6.2.11. HRMS-spekter av forbindelse 60.



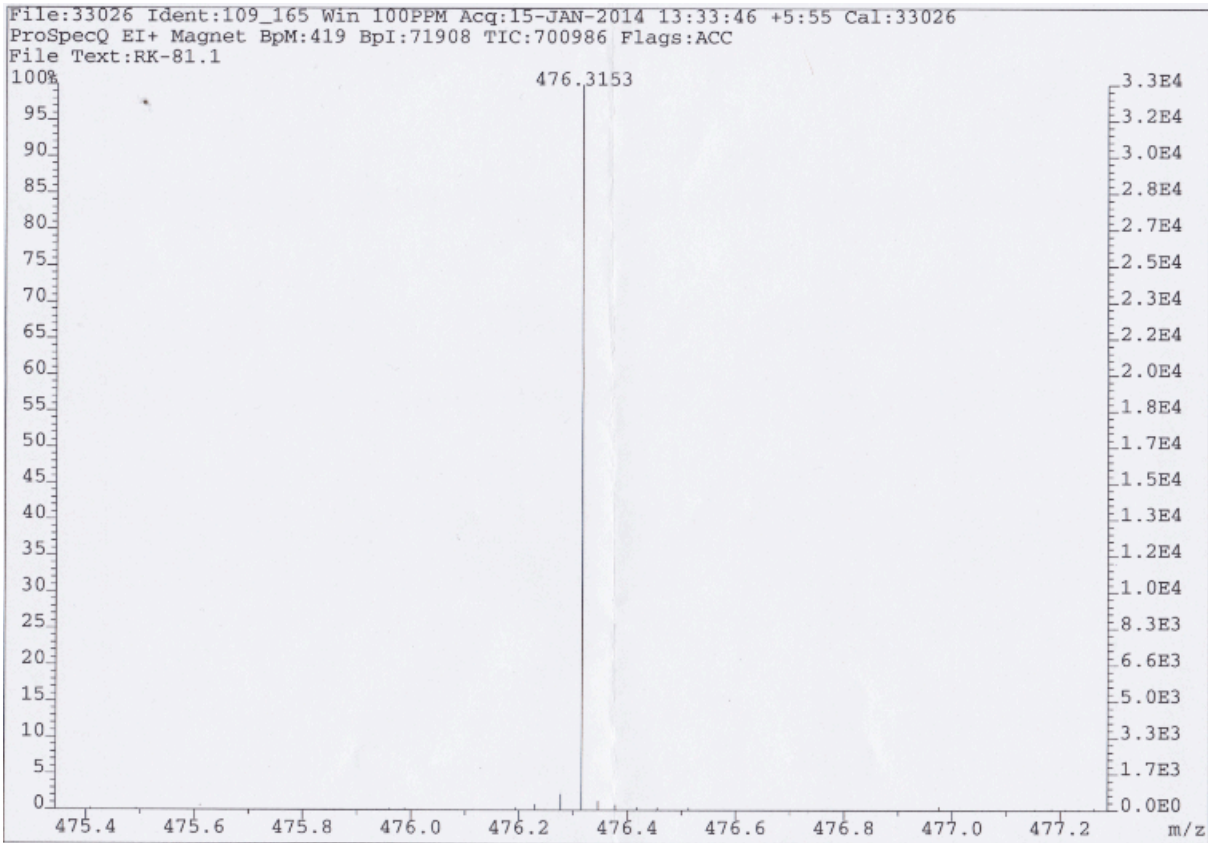
Spekter 6.2.12. MS-spekter av forbindelse 62.



Spekter 6.2.13. HRMS-spekter av forbindelse 62.

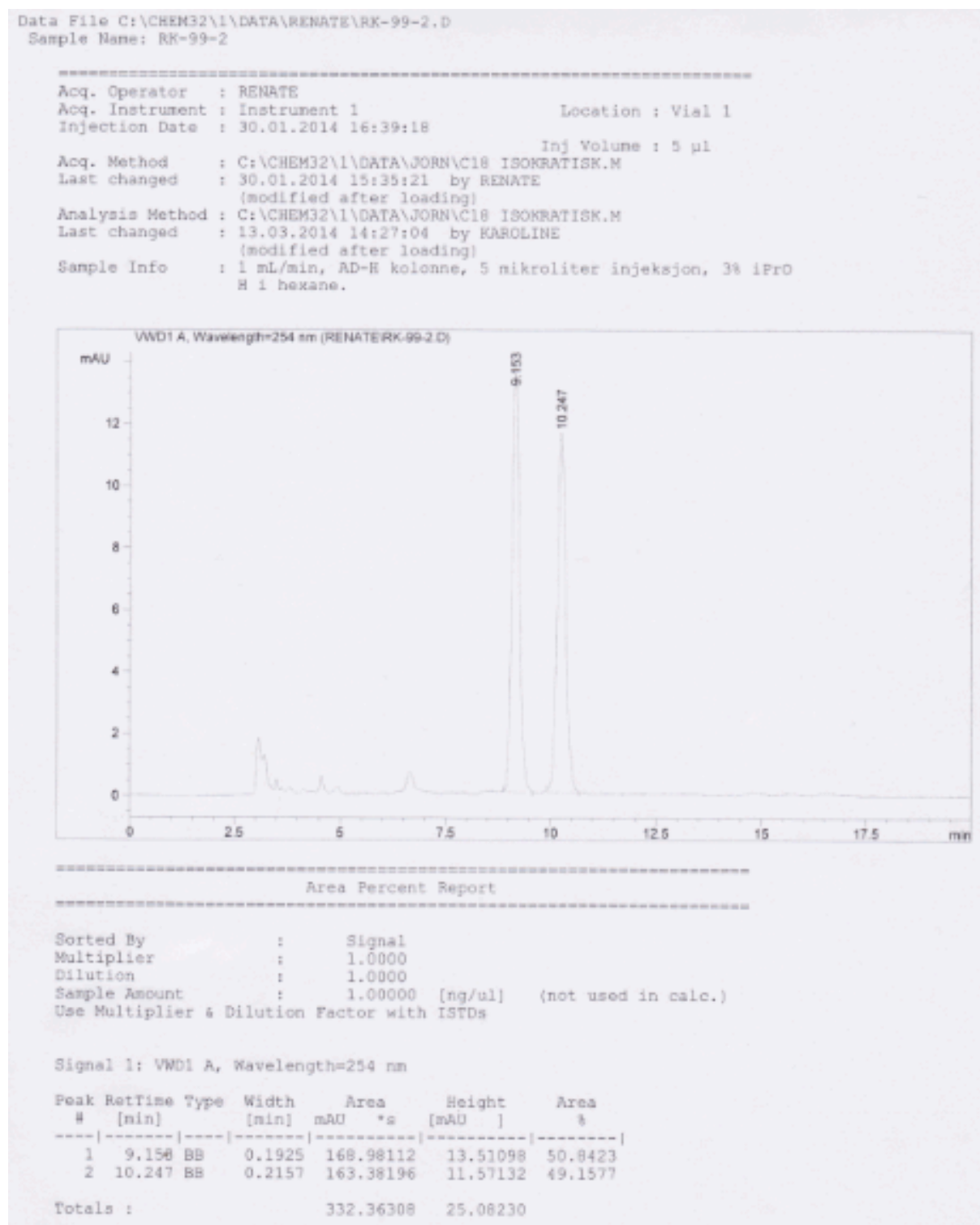


Spekter 6.2.14. MS-spekter av forbindelse **63**.



Spekter 6.2.15. HRMS-spekter av forbindelse **63**.

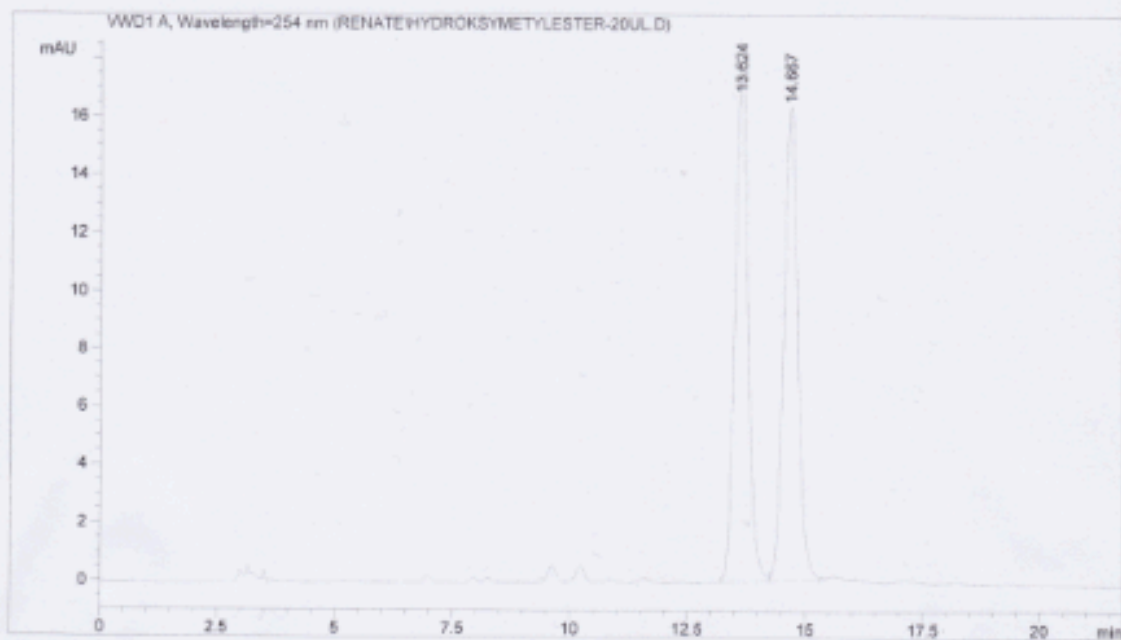
6.3 Kromatogrammer



Kromatogram 6.3.1. HPLC-kromatogram av rasemisk jodlakton 15.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\RENATE\HYDROKSYMETYLESTER-20UL.D
Sample Name: Hydroksymetylester-20ul

Acq. Operator : RENATE
Acq. Instrument : Instrument 1 Location : Vial 1
Injection Date : 03.12.2013 16:51:02 Inj Volume : 20 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 03.12.2013 16:15:53 by RENATE
(modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 13.03.2014 14:27:04 by KAROLINE
(modified after loading)
Sample Info : 1 ml/min, 3% iPrOH i hex, 20 mikroliter injeksjonsvolum
, hydroksymetylesteren, 20 ul av lng/ml løening fortynn
et til ca 0.5 ml



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=254 nm

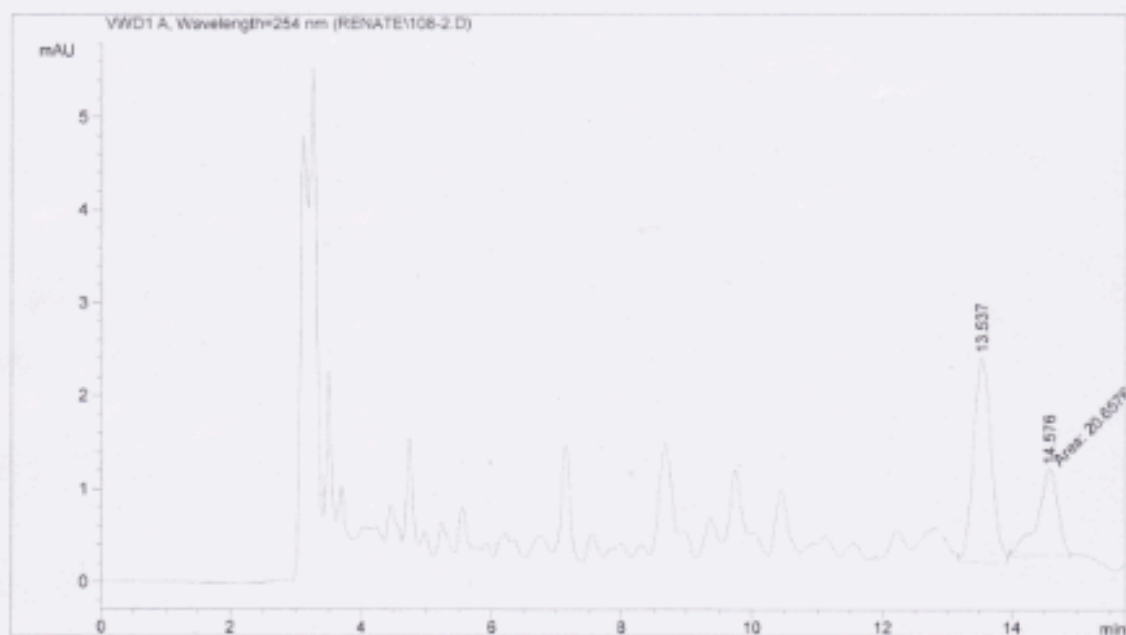
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area nAU	Area %	Height [mAU]	Area %
1	13.624	BB	0.2963	341.37952	17.70457	50.5938	
2	14.667	BB	0.3160	333.36685	16.28739	49.4062	

Totals : 674.74637 33.99196

Kromatogram 6.3.3. HPLC-kromatogram av rasemisk hydroksymetylester 18.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\RENATE\108-2.D
Sample Name: 108-2

Acq. Operator : RENATE
Acq. Instrument : Instrument 1 Location : Vial 1
Injection Date : 07.03.2014 18:47:40 Inj Volume : 5 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 07.03.2014 17:29:25 by RENATE
(modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 13.03.2014 14:27:04 by KAROLINE
(modified after loading)
Sample Info : AD-H kolonne, 1 ml/min, 3% iPrOH i hex., 5 mikroliter i
injeksjonsvolum
Hydroksymetylester 108 fra jodlakton 105 med induksjon,
har halvert volumet og dermed økt konsentrasjonen for
å få sterkere signal.



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: WVD1 A, Wavelength=254 nm

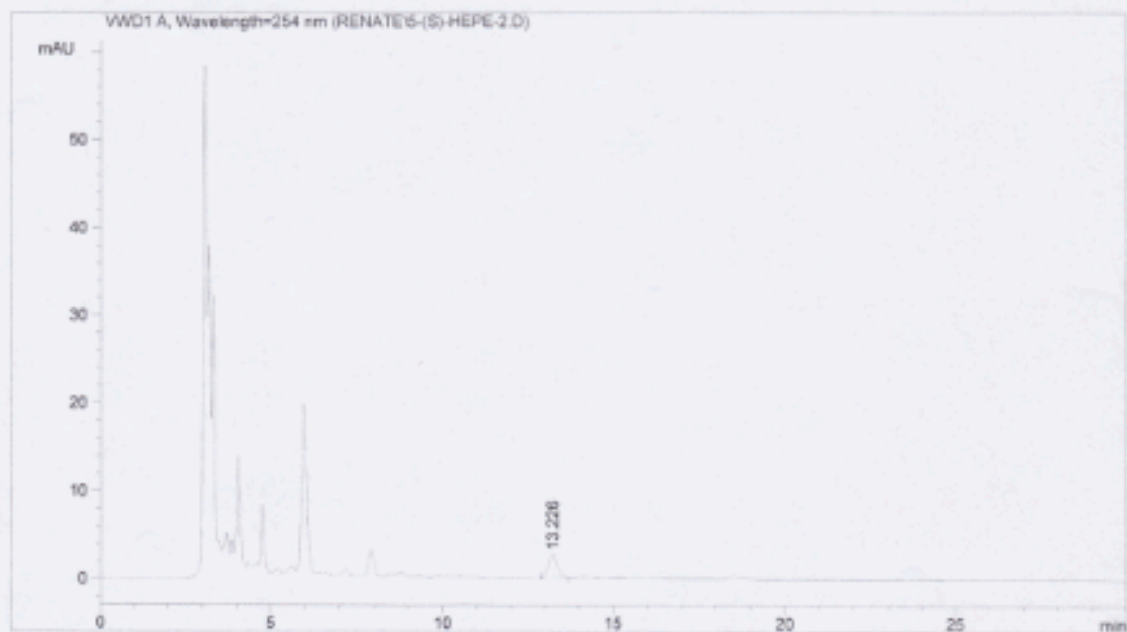
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area nAU	Height [nAU]	Area %
1	13.537	VV	0.2956	41.97353	2.19748	67.0170
2	14.576	MM	0.3716	20.65759	9.26506e-1	32.9830

Totals : 62.63112 3.12399

Kromatogram 6.3.4. HPLC-kromatogram av hydroksymetylesteren **18** framstilt fra jodlakton **15** med 24 % ee.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\RENATE\5-(S)-HEPE-2.D
Sample Name: 5-(S)-HEPE-2

Acq. Operator : RENATE
Acq. Instrument : Instrument 1 Location : Vial 1
Injection Date : 10.12.2013 13:49:36 Inj Volume : 25 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 10.12.2013 13:46:30 by RENATE
(modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 10.12.2013 15:05:53 by RENATE
(modified after loading)
Sample Info : 1 ml/min, 3% iPrOH i hex., 25 µl injeksjonsvolum, S-hyd
rokaymetylester nr. 2



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

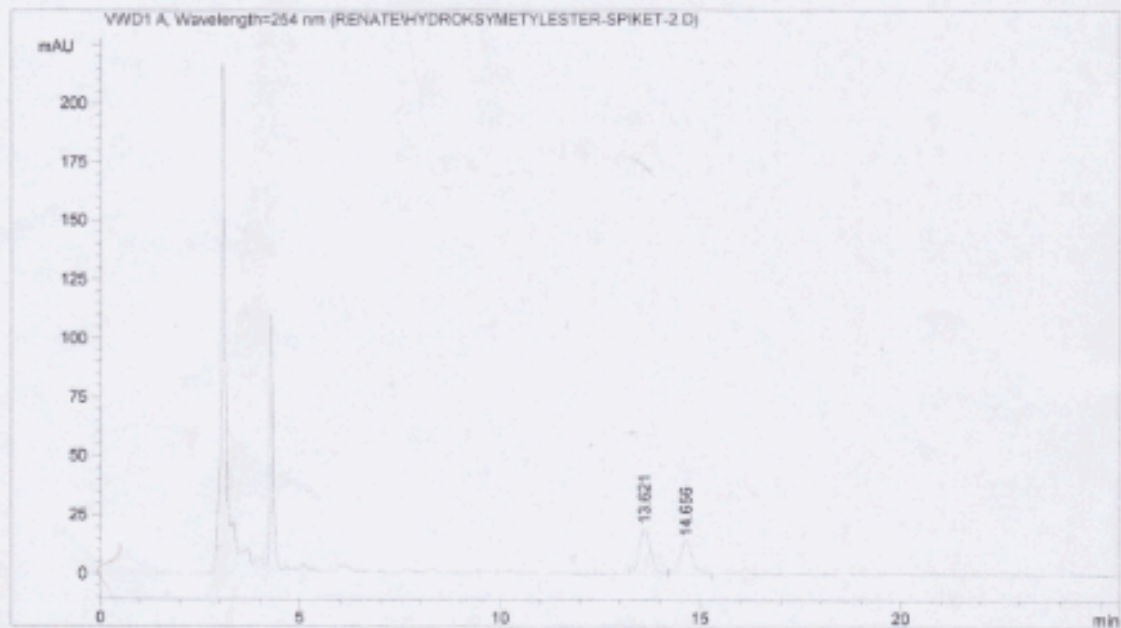
Signal 1: WVD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU*s	Height [mAU]	Area %
1	13.226	BB	0.2809	48.71032	2.69365	100.0000
Totals :				48.71032	2.69365	

Kromatogram 6.3.5. HPLC-kromatogram av metylesteren av 5-(S)-HEPE 65.

Data File C:\CHEM32\1\DATA\RENATE\HYDROKSYMETYLESTER-SPIKET-2.D
Sample Name: Hydroksymetylester-spiket-2

Acq. Operator : RENATE
Acq. Instrument : Instrument 1 Location : Vial 1
Injection Date : 03.12.2013 17:15:40 Inj Volume : 20 µl
Acq. Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 03.12.2013 16:15:53 by RENATE
(modified after loading)
Analysis Method : C:\CHEM32\1\DATA\JORN\C18 ISOKRATISK.M
Last changed : 03.12.2013 17:41:59 by RENATE
(modified after loading)
Sample Info : 1 ml/min, 3% iPrOH i hex, 20 mikroliter injeksjonsvolum
, hydroksymetylesteren, spiket med alt av S-enantiomere
n [8 ug hvis fullstendig reaksjon]



Area Percent Report

Sorted By : Signal
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Sample Amount : 1.00000 [ng/ul] (not used in calc.)
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: WVD1 A, Wavelength=254 nm

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area mAU	Height [mAU]	Area %
1	13.621	BV	0.2945	366.81784	19.18045	56.0873
2	14.656	VB	0.3179	287.19418	13.91603	43.9127
Totals :				654.01202	33.09648	

Kromatogram 6.3.6. HPLC-kromatogram av rasemisk hydroksymetylester **18** tilsatt metylesteren av 5-(S)-HEPE **65**.

7 Referanser

1. Stoker, H.S., *General, Organic and Biological Chemistry*, 5. utgave, Weber State University, **2010**, s. 608 – 649, ISBN 9780547152813.
2. Dewick, P.M., *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3. utgave, John Willey and Sons: New York, **2009**, Chapter 3 The Acetate Pathway: Fatty Acids and Polyketides, s. 39 – 135, ISBN 9780470741689.
3. McMurry, J., *Organic Chemistry With Biological Applications*, 2. utgave, Brooks/Cole Cengage Learning, **2011**, s. 936, ISBN 9780495391449.
4. Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H.A., Glass, C.K., Merrill, A.H. Jr., Murphy, R.C., Raetz, C.R., Russell, D.W., Seyama, Y., Shaw, W., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., VanNieuwenhze, M.S., White, S.H., Witztum, J.L., Dennis, E.A., *J. Lipid Res.*, **2005**, 46, 839 – 862.
5. Akoh, C.C, Min, D.B., *Food Lipids: Chemistry, Nutrition and Biotechnology*, 2. utgave, Marcel Dekker, Inc., **2002**, s. 2, ISBN 0-8247-0749-4.
6. Hansen, H.S. I: *Dietary ω -3 and ω -6 Fatty Acids – Biological Effects and Nutritional Essentiality*, Galli C., Simopoulos A.P. (editors), Plenum, New York, **1989**, s 391 – 404 .
7. Mohamed, A.M.Y., *Synthesis and Biological Evaluation of Polyunsaturated Natural Products and Derivatives*, Universitetet i Oslo, **2013**, s. 1 – 23.
8. Jones, P.J.H, Papamandjaris A.A., *Present Knowledge in Nutrition*, 8. utgave, Chapter 10 Lipids: Cellular Metabolism, Bowman, B.A., Russel, R.M. (editors), ILSI Press, Washington D.C., **2001**, s. 104 – 114, ISBN 9781578811076.
9. Horrocks, L.A., Young K.Y., *Pharmacol. Res.*, **1999**, 40, 211 – 225.
10. Simopoulos A.P., *Am. J. Clin. Nutr.*, **1999**, 70, 560 – 569.
11. Serhan, C.N., Petasis, N.A., *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 5922 – 5943.
12. Riediger, N.D., Othman R.A., Suh, M., Moghadasian M.H., *J. Am. Diet. Assoc.*, **2009**, 109, 668 – 679.
13. Huang, C.B., Ebersole, J.L., *Mol. Oral Microbiol.*, **2010**, 25, 75 – 80.
14. Simopoulos, A.P., *Exp. Biol. Med.*, **2008**, 233, 674 – 688.
15. Vance, D.E., Vance, J.E., (editors), *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, 5. utgave, Chapter 12 The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways, Smith, W.L., Murphy R.C., Elsevier B.V., **2008**, s. 331 – 362, ISBN 9780444532190
16. Eicosanoids: <http://en.wikipedia.org/wiki/Eicosanoid>, 21.03.14.
17. Non-steroidal anti-inflammatory drug: http://en.wikipedia.org/wiki/Non-steroidal_anti-inflammatory_drug, 21.03.14.
18. Feussner, I., Andreou A., *Phytochem.*, **2009**, 70, 1504 – 1510.
19. Marnett., L.J., Rouzer, C.A., *J. Lipid. Res.*, **2009**, 50, 29 – 34.
20. Petasis, N.A., Akritopoulou-Zanze, I., Fokin, V.V., Bernasconi, G., Keledijan, R., Yang, R., Uddin, J., Nagulapalli, K.C., Serhan, C.N., *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids*, **2005**, 73, 301 – 321.
21. Lipoxygenase: <http://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-biology/cell-biology-products.html?TablePage=9561422>, 21.03.14.
22. Serhan, C.N., Chiang, N., *Br. J. Pharmacol.*, **2008**, 153 (Suppl.1), S200 – 15.

23. Gunstone, F.D., Harwood, J.L., Dijkstra, A.J. (editors), *The Lipid Handbook*, 3.utgave, Taylor and FrancisGroup, LLC, **2007**, s. 355 – 363, ISBN 9780849396885.
24. Langseter, A.M., *The use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Total Syntheses of Natural Products (with methylene interrupted Z-double bonds)*, UMB, Ås, **2013**.
25. Lindlar, H., *Helv. Chim. Acta*, **1952**, 35, 446 – 450.
26. Brown, C.A., Ahuja, V.K., *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2226 – 2229.
27. Raphael, R.A., Sondheimer, F., *J. Chem. Soc.*, **1950**, 115, 2100 – 2103.
28. Osbond, J.M., Wickens, J.C., *Chem. Ind. (London)*, **1959**, 1288 – 1297.
29. Osbond, J.M., Philpott, M.P.G., Wickens, J.C., *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2779 – 2787.
30. Primdahl, K.G., *Syntese av Oksygenerte EPA-analoger med Potensielle Antiinflammatoriske Effekter*, UMB, Ås, **2013**.
31. Wittig, G., Schöllkopf, U., *Chem. Ber.*, **1954**, 87, 1318 – 1330.
32. Viala, J., Santelli, M., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6627 – 6630.
33. Corey, E.J., Arai, Y., Mioskowski, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6748 – 6749.
34. Corey, E.J., Nagata, R., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5391 – 5394.
35. Corey, E.J., Nagata, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 8107 – 8108.
36. Corey, E.J., Walker, J.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 8108 – 8109.
37. Corey, E.J., Albright, J.O., Barton, A.E., Hashimoto, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1435 – 1436.
38. Vik, A., Hansen, T.V., Holmeide, A.K., Skattebøl, L., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2852 – 2854.
39. Hansen, T.V., Skattebøl, L., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2809 – 2811 .
40. Anwar, H.F., Hansen, T.V., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 587 – 588 .
41. Langseter, A.M., Skattebøl, L., Stenstrøm, Y., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 940 – 941.
42. Holmeide, A.K., Skattebøl, L., Sydnes, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1942 – 1946.
43. Holmeide, A.K., Skattebøl, L., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 59, 7157 – 7162.
44. Holmeide, A. K., Skattebøl, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2271 – 2276.
45. Flock, S., Lundquist, M., Skattebøl, L., *Acta Chem. Scand.*, **1999**, 53, 436 – 445.
46. Flock, S., Skattebøl, L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3071 – 3076.
47. Hou, C.T., *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **2008**, 17, 192 – 195.
48. Grant, G.E., Rokach, J., Powell, W.S., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **2009**, 89, 98 – 104.
49. Powell, W.S., Rokach, J., *Prog. Lipid. Res.*, **2005**, 44, 154 – 183.
50. Khanapure, S.P., Shi, X.X., Powell, W.S., Rokach, J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 337 – 342.
51. Tyagi, R., Shimpukade, B., Blättermann, S., Kostenis, E., Ulven, T., *Med. Chem. Commun.*, **2012**, 3, 195 – 198.
52. Powell, W.S., Gravel, S., Macleod, R.J., Mills, E., Hashefi, M., *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 9280 – 9286.
53. Arai, Y., Shimoji, K., Konno, M., Konishi, Y., Okuyama, S., Iguchi, S., Hayashi, M., Miyamoto, T., Toda, M., *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 72 – 78.
54. Kerdesky, F.A.J., Schmidt, S.P., Holms, J.H., Dyer, R.D., Carter, G.W., Brooks, D.W., *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1177 – 1186.

55. Mohapatra, S., Capdevila, J.H., Murphy, R.C.; Hevko, J.M., Falck, J.R., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4109 – 4110.
56. Powell, W.S., Gravel, S., Gravelle, F., *J. Lipid Res.*, **1995**, 12, 2590 – 2598.
57. Oh, D.Y., Talukdar, S., Bae, E.J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W.J., Watkins, S.M., Olefsky, J.M., *Cell.*, **2010**, 142, 687 – 698.
58. Itoh, Y., Kawamata, Y., Harada, M., Kobayashi, M., Fujii, R., Fukusumi, S., Ogi, K., Hosoya, M., Tanaka, Y., Uejima, H., et al., *Nature*, **2003**, 422, 173 – 176.
59. Hirasawa, A., Tsumaya, K., Awaji, T., Katsuma, S., Adachi, T., Yamada, M., Sugimoto, Y., Miyazaki, S., and Tsujimoto, G., *Nat. Med.*, **2005**, 11, 90 – 94.
60. Ryouta, K., Kazuya, T., Shuichi, H., Itaru, K., Shigeki, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2011**, 416, 58 – 63.
61. Nolsøe, J.M.J., Hansen, T.V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, doi: 10.1002/ejoc.201301400.
62. Kitagawa, O., Hanano, T., Tanabe, K., Shiro, M., Taguchi, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1005 – 1007.
63. Grossman, R.B., Trupp, R.J., *Can. J. Chem.*, **1998**, 76, 1233 – 1237.
64. Garnier, J.M., Robin, S., Rousseau, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3281 – 3291.
65. a) Haas, J., Piguel, S., Wirth, T., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 297 – 300; b) Haas, J., Bissmire, S., Wirth, T., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11, 5777 – 5785.
66. Wang, M., Gao, L.X., Mai, W.P., Xia, A.X., Wang, F., Zhang, S.B., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2874 – 2876.
67. a) Ning, Z.L., Jin, R.H., Ding, J.Y., Gao, L.X., *Synlett*, **2009**, 2291 – 2294; b) Ning, Z.L., Ding, J.Y., Jin, R.Z., Kang, C.Q., Cheng, Y.Q., Gao, L.X., *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2011**, 27, 45 – 48.
68. Veitch, G.E., Jacobsen, E.N., *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 7490; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 7332 – 7335.
69. Tungen, J.E., Nolsøe, J.M.J., Hansen, T.V., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5884 – 5887.
70. Dobish, M.C., Johnston, J.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 6068 – 6071.
71. Fang, C., Paul, D.H., Hethcox, J.C., Shugrue, C.R., Martin, S.F., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 6290 – 6293.
72. Arai, T., Kajikawa, S., Matsumura, E., *Synlett*, **2013**, 24, 2045 – 2048.
73. Filippova, L., Stenstrøm, Y., Hansen, T.V., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 419 – 422.
74. Snyder, S.A., Treitler, D.S., Brucks, A.P., *Aldrichim. Acta*, **2011**, 44, 27 – 40.
75. Tan., C.K., Zhou, L., Yeung, Y.Y., *Synlett*, **2011**, 10, 1335 – 1339.
76. Mulzer, J., Altenbach, H.-J., Braun, M., Krohn, K., Reissig, H.-U., *Organic Synthesis Highlights*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (Germany) og VCH Publishers, Inc., New York, NY (USA), **1991**, Part 1B Halolactonization: The Career of a Reaction, s. 158 – 161, ISBN 0895739186.
77. a) Corey, E.J., Noyori, R., Schaaf, T.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2586 – 2587; b) Corey, E.J., Schaaf, T.K., Huber, W., Koelliker, U., Weinshenker, N.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 397 – 398; c) Corey, E.J., Weinshenker, N.M., Schaaf, T.K., Huber, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5675 – 5677.
78. a) Corey, E.J., Shibasaki, M., Knolle, J., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 1625 – 1626; b) Corey, E.J., Shibasaki, M., Knolle, J., Sugahara, T., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 785 – 788.

79. Corey, E.J., Kim, S., Yoo, S.-E., Nicolaou, K.C., Melvin Jr., L.S., Brunelle, D.J., Falck, J.R., Trybulski, E.J., Lett, R., Sheldrake, P.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4620 – 4622.
80. Corey, E.J., Danheiser, R.L., Chandrasekaran, S., Siret, P., Keck, G.E., Gras, J.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 8031 – 8034.
81. Danishefsky, S., Schuda, P. F., Kitahara, T., Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 6066 – 6075.
82. Corey, E.J., Wright, W.S., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5980 – 5981.
83. Iodolactonization: <http://en.wikipedia.org/wiki/Iodolactonization>, 21.03.14.
84. Baldwin, J.E., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1976**, 734 – 736.
85. Kurth, M. J., Brown, E. G., Lewis, E. J., McKew, J. C., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1517 – 1520.
86. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P., *Organic Chemistry*, 1. utgave, Oxford University Press, **2000**, ISBN 9780198503460.
87. Gawroński J., *Acta Pol. Pharm.*, **2006**, 63, 333 – 351.
88. Kurihara, N., Miyamoto, J., Paulson, G.D., Zeeh, B., Skidmore, M.W., Hollingworth, R.M., Kupier, H.A., *Pure & Appl. Chem.*, **1997**, 69, 2007 – 2025.
89. Gawley, R.E., Aubé, J., *Principles of Asymmetric Synthesis.*, 2. Utgave, Elsevier Ltd., **2012**, s. 4, ISBN: 9780080448602.
90. Walsh, P.J., Kozlowski, M.C., *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, **2009**, ISBN 9781891389542.
91. Obtaining enantiomerically pure medicinal drugs:
http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/en/ch/12/oc/vlu_organik/stereochemie/trennung_enantiomere.vlu.html, 21.03.14.
92. Zecchina, A., Bordiga, S., Groppo, E. (editors), *Selective Nanocatalysts and Nanoscience: Concepts for Heterogeneous and Homogeneous Catalysis*, Chapter 6: Chiral Catalysts, Fraile, J.M., Garcia, J.I, Mayoral, J.A., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, **2011**, s.193 – 235, ISBN 9783527322718.
93. Asymmetric Synthesis:
http://web.uvic.ca/~fhof/classes/335/slides_ch45_asymmetricsynthesis.pdf, 11.02.14.
94. Erdem, M., *Asymmetric Synthesis Of Norbornene Based 1,4-Amino Alcohol Derivatives And Applications In Asymmetric Diethylzinc Reactions*, The Graduate School Of Natural And Applied Sciences Of Middle East Technical University, Inonu Bulvari, Ankara, **2007**, s. 12.
95. Christmann, M., Bräse, S. (editors), *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, 2. Utgave, Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, Evans, D.A., Helmchen, G., Rüping, M., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, **2007**, s. 3 – 9, ISBN 9783527320936.
96. Chiral Counterions in Asymmetric Catalysis:
<https://www.chem.uci.edu/~dongv/i/seminars/ChiralCounterions.pdf>, 21.03.14.
97. (a) Knowles, W. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 1998 – 2007; (b) Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 2008 – 2022; (c) Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, 41, 2024 – 2032.
98. (a) Noyori, R. (editor), *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, , **1994**, ISBN 9780471572671; (b) Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H. (editors), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Heidelberg, **1999**.

99. Hajjaji, S.E., *Asymmetric Transition Metal-Catalysed Alkyl Addition to Imines with Chiral Phosphine Ligands*, University of Nottingham, England, United Kingdom, **2009**, s. 4.
100. Zhang, X., *C & EN*, **2001**, 79, 142.
101. Chiral Ligand: http://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_ligand, 21.03.14.
102. Chapter 1: Enantioselective LUMO-Lowering Organocatalysis: <http://thesis.library.caltech.edu/2974/2/Chapter01.pdf>, 21.03.14.
103. Berkessel, A., Gröger, H., *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, **2005**, s. 1 – 2, ISBN 9783527305179.
104. a) Dalko, P.I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, 5138 – 5175; b) Dalko, P.I., Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3726 – 3748; c) List, B., *Adv. Synth. & Cat.*, **2004**, 346, 1021 – 1022; d) Gaunt, M.J., Johansson, C.C.C., McNally, A., Vo, N.T., *Drug Discov. Today*, **2007**, 12, 8 – 27.
105. List, B., *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 5413 – 5415.
106. Gruttadauria, M., Giacalone, F. (editors), *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques and Applications*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2011, s. 417, ISBN 9780470641361.
107. Torres, R.R. (editor), *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2013**, ISBN 9781118203538.
108. List, B. (editor), *Asymmetric Organocatalysis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2010**, s. 2 – 5, ISBN 9783642028144.
109. Taylor, M.S., Jacobsen, E.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1520 – 1543.
110. Doyle, A.G., Jacobsen, E.N., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5713 – 5743.
111. Takemoto, Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4299 – 4306.
112. Connon, S.J., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 5418 – 5427.
113. a) Okino, T., Hoashi, Y., Takemoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12627 – 12673; b) Okino, T., Hoashi, Y., Furukawa, T., Xu, X., Takemoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 119 – 125.
114. a) Sigman, M.S., Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4901 – 4902; b) Sigman, M.S., Vachal, P., Jacobsen, E.N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1279 – 1281; c) Vachal, P., Jacobsen, E.N., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 867 – 870; d) Su, J.T., Vachal, P., Jacobsen, E.N., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 197 – 200; e) Vachal, P., Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10012 – 10014; f) Wenzel, A.G., Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12964 – 12965; g) Wenzel, A.G., Lalonde, M.P., Jacobsen, E.N., *Synlett.*, **2003**, 1919 – 1922; h) Joly, G.D., Jacobsen, E.N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4102 – 4103.
115. Dalko, P.I. (editor), *Comprehensive Enantioselective Catalysis: Catalysts, Reactions and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, Germany, **2013**, ISBN 9783527332366.
116. Malerich, J.P., Hagihara, K., Rawal, V.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14416 – 14417.
117. a) Collum, D.B., McDonald III, J.H., Still, W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2120 – 2121; b) Collum, D.B., McDonald III, J.H., Still, W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2118 – 2120; c) Collum, D.B., McDonald III, J.H., Still, W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2117 – 2118; d) Ellis, D.A., Hart, D.J., Zhao, L., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9357 – 9360; e)

- Majetich, G., Grove, J.L., *Org. Lett.* **2009**, 11, 2904 – 2907; f) Fang, F.G., Kishi, Y., Matclich, M.C., Scola, P.M., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1557 – 1560; g) Shi, Y., Peng, L.F., Kishi, Y., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5666 – 5667; h) Cuzzupe, A.N., Diflorio, R., Rizzacasa, M.A., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4392 – 4398.
118. Fuji, K., Node, M., Naniwa, Y., Kawabata, T., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3175 – 3178.
119. Lin, G.-Q., Li, Y.-M., Chan, A.S.C., *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., **2001**, Kapittel 1.3. Determining Enantiomer Composition, s. 16 – 28, ISBN 0471220426.
120. Lu, T., Wheeler, S.E., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 15141 – 15147.
121. Batchelor, J.G., Cushley, R.J., Prestegard, J.H., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1698 – 1705.
122. Sandri, J., Viala, J., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6627 – 6630.
123. Denmark, S.E., Kuester, W.E., Burk, M.T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 10938 – 10953.
124. Corey, E.J., Hashimoto, S.I., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 299 – 302.
125. Kuklev, D.V., Smith, W.L., *Chem. Phys. Lipids*, **2004**, 130, 145 – 158.
126. Itoh, T., Yoshimoto, N., Yamamoto, K., *Heterocycles*, **2010**, 80, 689 – 695.
127. Itoh, T., Murota, I., Yoshikai, K., Yamada, S., Yamamoto, K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 98 – 108.
128. Mitchell, J.M., Finney, N.S., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8431 – 8434.
129. Pignataro, B. (editor), *Tomorrows Chemistry Today: Concepts in Nanoscience, Organic Materials and Environmental Chemistry*, 2. utgave, Wiley-VHC Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, **2009**, s. 265 – 267, ISBN 9783527326235.
130. Gianolio, D.A., Segismundo, J.M., McLaughlin, L.W., *Nucleic Acids Res.*, **2000**, 28, 2128 – 2134.
131. Bradford, V.J., *Aromatic donor acceptor interactions: Bridging abiotic peptide folding*, The University of Texas at Austin, ProQuest, UMI Dissertations Publishing, **2008**.
132. Frauenhoff, G.R., Takusagawa, F., Busch, D.H., *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 4002 – 4007.
133. Seitz, V.G., Mann, K., Schmiedel, R., *Chemiker-Zeitung*, **1975**, 99, 332.
134. Matuszak, N., Muccioli, G.G., Labar, G., Lambert, D.M., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7410 – 7420.
135. Sena, V.L.M., Srivastava, M., Silva, R.O., Lima, V.L.M., *Il Farmaco*, **2003**, 58, 1283 – 1288.
136. Shao, H., Nguyen, T., Romano, N.C., Modarelli, D.A., Parquette, J.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 16374 – 16376.
137. Viala, J., Sandri, J., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4897 – 4900.
138. Ozturk, T., Ertas, E., Mert, O., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5210 – 5278.
139. Davis, T.A., Dobish, M.C., Schwieter, K.E., Chun, A.S., Johnston, J.N., *Organic Synth.*, **2012**, 89, 380 – 393.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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