



# Forord

Laboratoriearbeidet til denne oppgaven er utført ved kjemiavdelingen på Institutt for kjemi, biovitenskap og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU).

Min hovedveileder har vært professor Yngve Stenstrøm ved NMBU, og min biveilder har vært professor Trond Vidar Hansen ved Farmasøytisk institutt, UiO. Jeg vil takke mine veiledere for muligheten til å jobbe med dette prosjektet og for god veiledning og hjelp. Takk til de andre studentene på gruppa for hyggelig sosialt samvær, med trivelige kaffe- og lunsjpauser, og for faglige innspill. Spesielt takk til stipendiatene Liudmilla Filippova, Harrison Gallantree-Smith og Simen Gjelseth Antonsen for hjelp med det praktiske arbeidet, og for å svare på selv de mest trivielle spørsmål.

Takk til tekniker Anne Gravdahl for bestilling av varer

Takk til Dag Ekeberg for hjelp med taking av MS-spekter.

Takk til Pronova BioPharma AS for utgangsmaterialet. Uten dette ville syntesene i denne oppgaven vært langt mer krevende å gjennomføre.

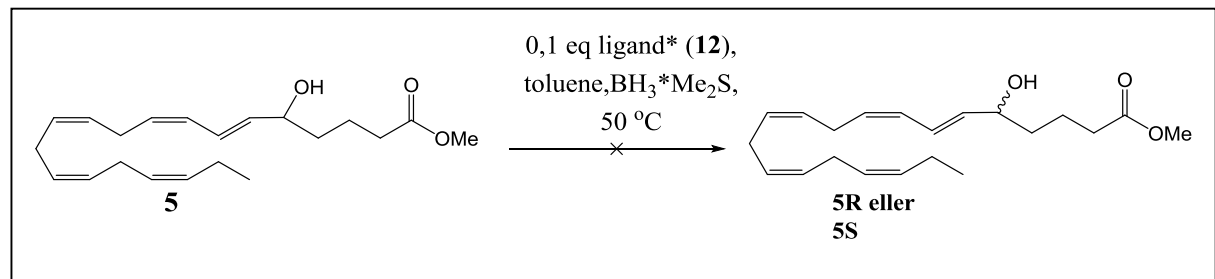
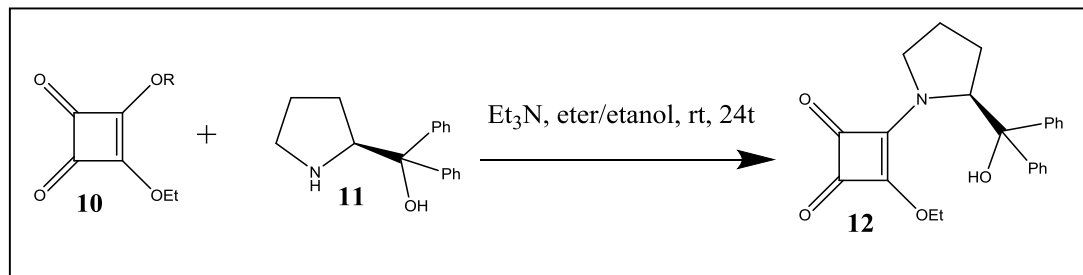
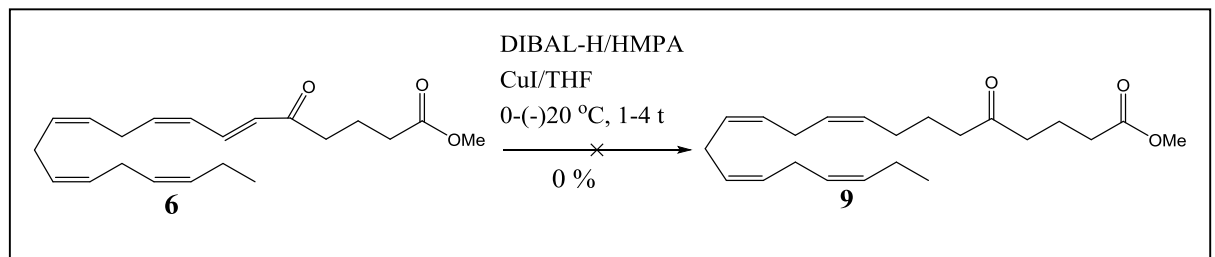
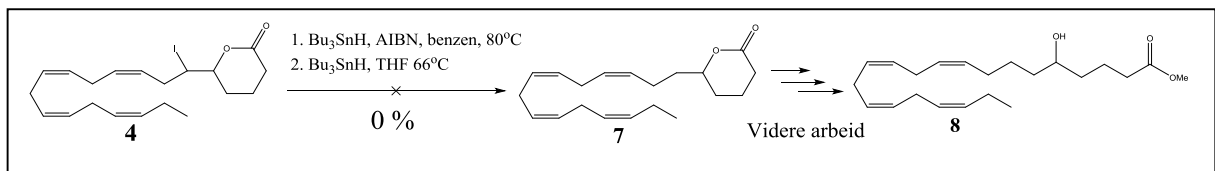
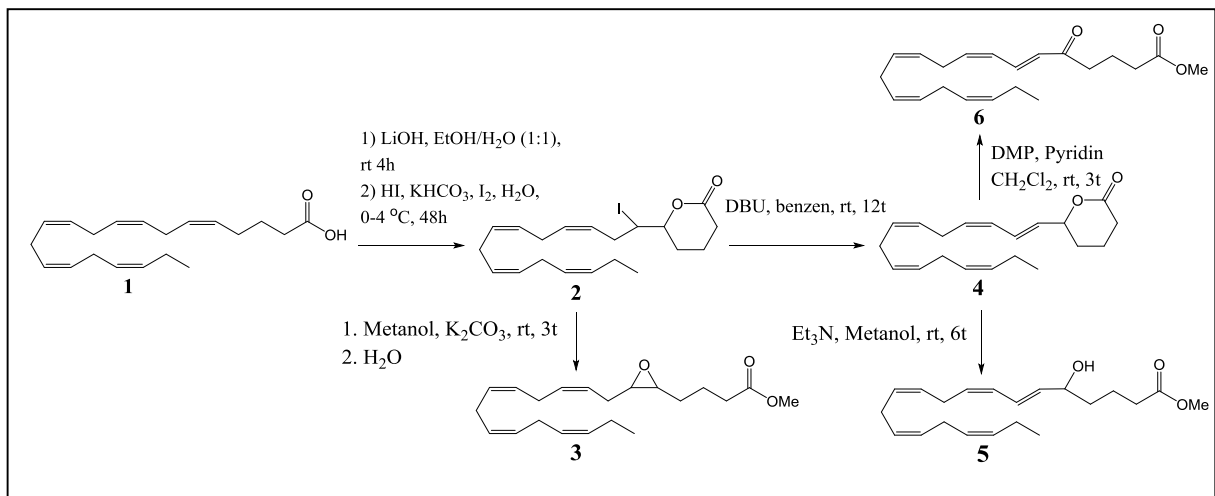
Jeg vil også takke Karoline Gangestad Primdahl, ved Farmasøytisk institutt på Blindern i Oslo for å ha tatt seg tid til å svare på spørsmål.

Til slutt vil jeg takke min familie for at de alltid har hatt troa på meg. Jeg vil også takke venner for at de har oppmuntret meg underveis, og ikke minst for fantastiske studieår med mange fine opplevelser som jeg aldri vil glemme. Jeg vil tilslutt takke min kjæreste for at han har vist forståelse når jeg til tider har hatt det svært travelt.

Ås, mai, 2014

Ragnhild Myrvoll

# Grafisk sammendrag:



## Sammendrag:

Syntese av målmolekylene metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-HEPE) (**5**), metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-okso-EPE) (**6**) og metyl 4-(3-((2*Z*,5*Z*,8*Z*,11*Z*)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butanat (**3**) ble utført uten vesentlige problemer og med tilfredsstillende utbytter. Vi fant ingen god metode for syntesen av metyl-(9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-hydroksyhenikosa-9,12,15,18-tetraenat (**8**) og metyl-(9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-oksohenikosa-9,12,15,18-tetraenat (**9**), og forslag til videre arbeid er beskrevet i kapittel 3.

Det ble ikke tid til å utarbeide en separasjonsmetode for den rasemiske blandingen av forbindelse **5** med HPLC.

Dannelse av den kirale liganden (*S*)-3-etoksy-4-(2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl)syklobut-3-en-1,2-dion (**12**) fra kvadratsyre (**10**) og prolinol (**11**) ble utført, og ga tilfredsstillende utbytter. Bruk av denne liganden i asymmetrisk reduksjon av keton **6** til hhv. **5*R*** eller **5*S*** ga uklare resultater, og må undersøkes nærmere.

En kommersielt tilgjengelig modellsubstans for ketometylester **6** i form av metyl-5-oksooktadekantat (**42**) ble anskaffet, og redusert til metyl-5-hydroksyoktadekantat (**43**). Derivatisering av forbindelse **43** med Moshers syrederivat for å lage en diastomer blanding til bruk i analyse (HPLC og <sup>1</sup>H NMR) ble utført, men ga et uventet resultat.

Studier fra de siste årene har vist at oksygenerte PUFAs viser interessant biologisk aktivitet. Den biologiske aktiviteten til forbindelse **5** og **6** skal karakteriseres farmakologisk på OXE-reseptoren i et kalsium immobiliserings assay<sup>3</sup>. Denne testen vil gi indikasjon på de anti-inflammatoriske egenskapene til disse forbindelsene «*in vitro*». Vi hadde også håpet å få utført denne testen på **5** i sin rene enantiomere form (**5*R*** eller **5*S***), samt på forbindelse **8** og **9**, men da disse syntesene ikke var så vellykkede som vi håpet, hører dette med til videre arbeid.

## Abstract:

Synthesis of methyl (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-hydroxy-6,8,11,14,17-eicosapentaenate (methyl-5-HEPE) (**5**), methyl (6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-oxo-6,8,11,14,17-eicosapentaenate(methyl-5-oxo-EPE) (**6**) and methyl 4-(3-((2*Z*,5*Z*,8*Z*,11*Z*)-tetradeca-2,5,8,11-tetraen-1-yl)ocsirane-2-yl)butanate (**3**) was performed without any significant problems, and with satisfactory yields. We found no good method for the synthesis of methyl (9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-hydroxyhenicosa-9,12,15,18-tetraenoate (**8**) and methyl (9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-oxohenicosa-9,12,15,18-tetraenoate (**9**), and future work is needed.

There was no time to prepare a separation method for the racemic mixture of compound **5** with HPLC.

Formation of the chiral ligand (*S*)-3-etoxy-4-(2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidine-1-yl)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**12**) from squaric acid and prolinole was successful and gave satisfactory yields. The use of this ligand in the asymmetric reduction of ketone **6** into respectively **5R** or **5S** gave ambiguous results and need further exploration.

A commercially available model substance for the ketomethyl ester **6** available as methyl-5-oxooctadecanoate (**42**) was obtained and reduced into methyl-5-hydroksyoktadekanoat (**43**). Derivatization of compound **43** with Mosher's acid chloride to make a diastereomeric mixture for use in analysis (HPLC and <sup>1</sup>H NMR) were attempted, but gave the product only in enantiomeric form.

Studies during the last years have shown that oxygenated PUFAs holds interesting biological activities. The biological activity of compound **5** and **6** will further be characterized pharmacologically at the OXE receptor in a calcium mobilization assay ( Tyagi et al. , 2012) . This test will be indicative of the anti-inflammatory properties of these compounds "*in vitro*". We had also hoped to carry out this test for compound **5** in its pure enantiomeric form (**5R** or **5S**) and for compound **8** and **9**, but since these syntheses were not as successful as we hoped for, this will have to be done as future work.

## Forkortelser:

AA	Arakidonsyre (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraensyre
ACP	Acyl bæreprotein ("Acyl Carrier Protein")
AIBN	Azobisisobutyronitril
CBS	Corey-Bakshi-Shibaka katalysator
CoA	Coenzym A
COX	Cyklooksxygenase
DBU	1,8-Diazabisykloundek-7-en
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
DIBAL-H	Diisobutylaluminium-hydrid
DMP	Dess-Martin perjodinan
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
EPE	eikosapentaensyre
FAS	Fettsyre-synthase («fatty acid synthase»)
HEPE	hydroksyeikosatetraensyre
HPETE	hydroperoksyekosapentaensyre
LiHMDS	Litium heksametyldisilazide
LOX	Lipoksygenase
LTA4	Leukotrien A4
LTB4	Leukotrien A4
LTC4	Leukotrien A4
LXA4	Lipoksin A4

LXB4	Lipoksin B4
Mar1	Maresin 1
MTPA	$\alpha$ -methoksy- $\alpha$ -trifluormethylphenylacetic acid (Moshers syrederivat)
NADPH	Nikotinamid adenine dinukleotid fosfat
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug/ikke steroid-baserte antiinflammatoriske medisiner
OXE	Oksoeikosanoid reseptor
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
Ph	Fenyl
PUFA	Flerumettede fettsyrer (Polyunsaturated fatty acids)
PD1	Protektin D1
Rf	Retensjonsfaktor
RvE1	Resolvin E1
RvE2	Resolvin E2
RvD1	Resolvin D1
RvD2	Resolvin D2
4-HDHE	(5 <i>E</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i> ,19 <i>Z</i> )-Hydroksy-5,7,10,13,16,19-dokosaheksaensyre
4-Okso-DHE	(5 <i>E</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i> ,19 <i>Z</i> )-Okso-5,7,10,13,16,19-dokosaheksaensyre
5-HEDE	5-Hydroksyeikosanoid dehydrogenase
5-HEPE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i> )-5-Hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HETE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> )-5-Hydroksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre
5-HPEPE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i> )-5-Hydroperoksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HPETE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> )-5-Hydroperoksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre
5-Okso-EPE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i> )- 5-Okso-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-Okso-ETE	(6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> )-5-Okso-6,8,11,14-eikosatetraensyre

## Generelle bemerkninger:

IUPAC-nomenklatur er i størst mulig grad benyttet for navnsetting av forbindelser.

Strukturene i oppgaven er fremstilt på enkel måte, uten hensyn på den romlige strukturen.



# Innholdsfortegnelse:

Mål og bakgrunn for oppgava: .....	1
1. INTRODUKSJON: .....	2
1.1 Naturstoffer: .....	2
1.2 Lipidier og fettsyrer:.....	2
1.2.1 $\omega$ -3-,6- og 9-fettsyrer:.....	3
1.2.2 Essensielle fettsyrer:.....	4
1.2.3 Omega 3:6-forhold: .....	5
1.3 Metabolisme av fettsyrer: .....	5
1.3.1 $\beta$ -oksidasjon.....	5
1.3.2 Andre oksidasjonsformer: .....	7
1.3.3 Autooksidasjon:.....	8
1.4 Eikosanoider:.....	9
1.4.1. Eikosanoider og inflammasjoner:.....	9
1.4.2 Biosyntese av eikosanoider: .....	10
1.5 Oksygenerte og hydroksylerte fettsyremetabolitter:.....	13
1.5.1 Bioaktivitet .....	13
1.5.2 Kjemisk bakgrunn: .....	14
1.6 Syntese av PUFAs.....	17
1.6.1 Syntese av PUFAs med acetylenkjemi.....	17
1.6.2 Syntese av PUFA's med Wittig reaksjonen .....	17
1.6.3 Halolaktonisering: .....	18
1.6.4 Selektiv dehalogenering: .....	19
1.6.5 Stereoselektiv reduksjon av en dobbeltbinding:.....	21
1.6.6 Dess-Martin oksidasjon:.....	21
1.6.7 Jones-oksidasjon:.....	22
1.6.8 Bruk av kvadratsyre som katalysator i asymmetrisk reduksjon av ketoner.....	23
1.6.9 Andre metoder for stereoselektiv reduksjon av ketoner .....	24
1.7 Enantiomere analysemetoder: .....	24
1.7.1 HPLC (High Performance Liquid Chromatography): .....	24
1.7.2 Kusumi-Mosher metoden: .....	24
2. Resultat og diskusjon: .....	27
2.1 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (2) fra (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (1) .....	27
2.2. Syntese av metyl 4-(3-((2Z,5Z,8Z,11Z)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butanat (3) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (2) .....	28

2.3 Syntese av 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>4</b> ) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jod-14-metoksytridekadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>2</b> ) .....	29
2.4 Syntese av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksyeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat ( <b>5</b> ) fra 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one ( <b>4</b> ) .....	30
2.5 Syntese av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat ( <b>6</b> ) fra metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksyeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat( <b>5</b> ) .....	31
2.6 Forsøk på syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>7</b> ) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>4</b> ) .....	31
2.7 Forsøk på syntese av metyl (8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-8,11,14,17-tetraenat ( <b>8</b> ) fra metyl (6E,8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat ( <b>6</b> ) .....	32
2.8 Dannelse av den kirale liganden (S)-3-etoksy-4-(2-(hydrokydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl)syklobut-3-en-1,2-dion ( <b>12</b> ) .....	33
2.9 Asymmetrisk reduksjon av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat ( <b>6</b> ) til <b>5S</b> eller <b>5R</b> .....	37
2.10 Borhydrid-reduksjon av det kommersielt tilgjengelige ketonet metyl-5-oksooktadekanat ( <b>45</b> ) til metyl 5-hydroksyoktadekanat ( <b>46</b> ) .....	38
2.11 Dannelse av Mosher's syrederivat ( <b>47</b> ) av metyl 5-hydroksyoktadekanat ( <b>46</b> ) .....	39
3. Oppsummering og veien videre: .....	43
4. Konklusjon: .....	45
5. Eksperimentelt: .....	46
5.1 Generelt: .....	46
5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z, 9Z, 12Z)-1-jodpentadekatetranyl)pyran-2-on ( <b>2</b> ) .....	47
5.3 Syntese av (Z)-metyl 6,7-epoksy-8,11,15,18-eikosatetraenat ( <b>3</b> ) .....	50
5.4 Syntese av 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>4</b> ) .....	53
5.4 Syntese av (6E,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenat ( <b>5</b> ) .....	56
5.5 Syntese av (6E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-metyl-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaenat ( <b>6</b> ) .....	59
5.6 Forsøk på syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on ( <b>7</b> ) .....	61
5.6.1 Metode 1 <sup>62</sup> .....	61
5.6.2 Metode 2 <sup>14a</sup> .....	62
5.7 Forsøk på syntese av metyl (8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-8,11,14,17-tetraenat ( <b>9</b> ) .....	63
5.7.1 Metode 1 .....	63
5.7.2 Metode 2 .....	63
5.8 Syntese av den kirale liganden (S)-3-etoksy-4-(2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl)syklobut-3-en-1,2-dion ( <b>12</b> ) .....	65
5.9 Asymmetrisk reduksjon med ligand <b>12</b> til <b>5R</b> eller <b>5S</b> .....	70
5.10 Syntese av modellsubstans metyl 5-hydroksyoktadekanat ( <b>46</b> ) .....	73

5.11 Syntese av Moshers syrederivat av metyl 5-hydroksyoktadekanat ( <b>47</b> ) .....	76
6. Referanser:.....	79

## Mål og bakgrunn for oppgava:

Målet med denne oppgaven var å syntetisere metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksyeikosa-6,8,11,14,17-pentaentat, (metyl-5-HEPE) (**5**) og metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat (metyl-5-okso-EPE) (**6**). Vi ville også utarbeide en metode for å fjerne 6,7-(E)-dobbeltbindingen til hydroksymetylester **5** og ketometylester **6** og danne hhv. metyl-(9Z,12Z,15Z,18Z)-5-hydroksyheneikosa-9,12,15,18-tetraenat (**8**) og metyl-(8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoikosa-8,11,14,17-tetraentat (**9**).

En del av oppgaven var også å syntetisere metyl 4-(3-((2Z,5Z,8Z,11Z)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butantat (**3**), som er metyl-5,6-epoksyfettsyren av EPA-EE.

Et annet mål for oppgaven var å lage den kirale liganden (S)-3-etoksy-4-(2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl) syklobut-3-en-1,2-dion (**12**) ved bruk av kvadratsyre (**10**) og L-prolinol (**11**) og se hvor vidt denne liganden koordinert med et bor-kompleks var brukbar i en asymmetrisk reduksjon av 5-okso-EPE og dannelsen av denne komponenten i enantiomeriske overskudd (**5R** eller **5S**).

Vi ville også danne Moshers syrederivat av metyl-5-HEPE for å bruke denne til bestemmelse av enantiomerisk overskudd ved hjelp av <sup>1</sup>H NMR, og senere HPLC hvis behov. Siste mål var å utarbeide en HPLC-analysemetode for å skille de to enantiomerene i en rasemisk blanding av metyl-5-HEPE (**5**) enten ved å derivatisere forbindelsen med Moshers syreklorid og/eller ved bruk av kirale kolonne, avhengig av hvor god separasjonen av enantiomerene ble uten derivatisering.

# 1. INTRODUKSJON:

## 1.1 Naturstoffer:

Et naturprodukt er en kjemisk forbindelse som produseres av levende organismer. Oppklaring av naturprodukters struktur, kjemi, syntese og biosyntese er et viktig temaer innen organisk kjemi.

Vi skiller mellom to hovedgrupper naturstoffer: primær-metabolitter og sekundær-metabolitter. Primær-metabolitter er komponenter som finnes i alle celler, og inkluderer aminosyrer, nukleinsyrer og sukkerer. Primær-metabolitter spiller en viktig rolle i metabolismen og reproduksjonen av cellene og er derfor helt essensielt for liv <sup>4</sup>

Sekundær-metabolitter har et mye mer begrenset nytteområde i naturen. De finnes kun i spesifikke organismer eller grupper av organismer og er ikke essensielle for liv. Dannelse av sekundære metabolitter er ofte svært energikrevende og krever store mengder ATP. De produseres derfor kun ved behov, og til fordel for organismen. Eksempler på sekundær-metabolitter kan være en gift som brukes som forsvarsmekanisme mot angrep, et lokkemiddel (for eksempel feromoner), molekyler som virker frastøtende, eller et fargestoff som produseres for å tiltrekke eller advare andre arter. <sup>4</sup>.

Primær-metabolitter er et viktig interesseområde for forskere på grunn av deres biologiske aktivitet og medisinske potensiale. Mange av legemidlene som finnes i dag har sin opprinnelse i naturprodukter <sup>5</sup>

## 1.2 Lipidier og fettsyrer:

Lipider er en fellesbetegnelse på alle organiske forbindelser som er fullstendig løselig i et ikke-polart løsningsmiddel som for eksempel eter og heksan, og ikke løselig (eller dårlig løselig) i et polart løsningsmiddel som for eksempel vann. Lipider er naturlig forekommende substanser, og kan bli isolert fra celler og vev. Dyrefett og vegetabiliske oljer er eksempler på svært vanlige lipider <sup>6</sup>.

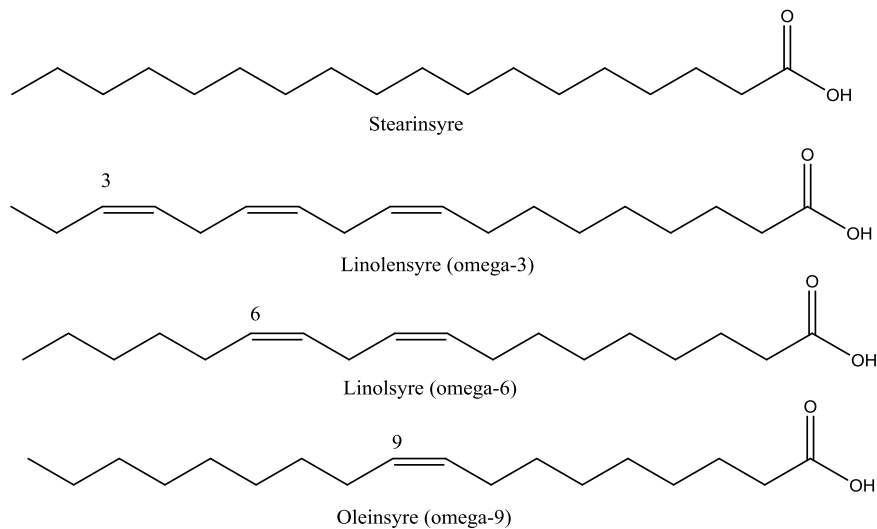
Fettsyrer er bestanddelen i alle typer glyserider. Fettsyrer er lange hydrokarbonkjeder av karboksylsyrer, og som navnet tilsier, inneholder fettsyrer en syregruppe som sitter i den ene enden av karbonkjeden. I den andre enden er det en metylgruppe. Mettede fettsyrer har ingen dobbeltbindinger i karbonkjeden, mens umettede fettsyrer har én eller flere dobbeltbindinger,

og kalles da henholdsvis enumettede eller monoumettede fettsyrer og flerumettede fettsyrer. En vanlig betegnelse på flerumettede fettsyrer er forkortelsen «PUFA's» (Poly Unsaturated Fatty Acids). Denne forkortelsen vil bli brukt videre i denne oppgaven. Som en enkel regel kan vi si at mettede fettsyrer er faste ved romtemperatur, mens umettede fettsyrer er flytende ved romtemperatur. I de fleste umettede fettsyrene, er stereokjemien til dobbeltbindingene *cis* (*Z*), og ikke *trans* (*E*). For hver *Z*-dobbeltbinding, dannes en «knekk» i karbonkjeden noe som utgjør en viktig del av strukturen til de umettede fettsyrene, og deres tilhørende egenskaper, for eksempel at de har lavere smeltepunkt enn de mettede fettsyrene og derfor ofte er flytende ved romtemperatur <sup>7</sup>.

Flesteparten av de naturlig forekommende fettsyrene har rette kjeder, uten sidegrupper, og et partall antall karbonatomer. Det finnes imidlertid også mange naturlige fettsyrederivater som kan ha for eksempel ringer, dobbeltbindinger, alkohol- og karbonylgrupper for å nevne noen <sup>4</sup>.

### 1.2.1 $\omega$ -3-,6- og 9-fettsyrer:

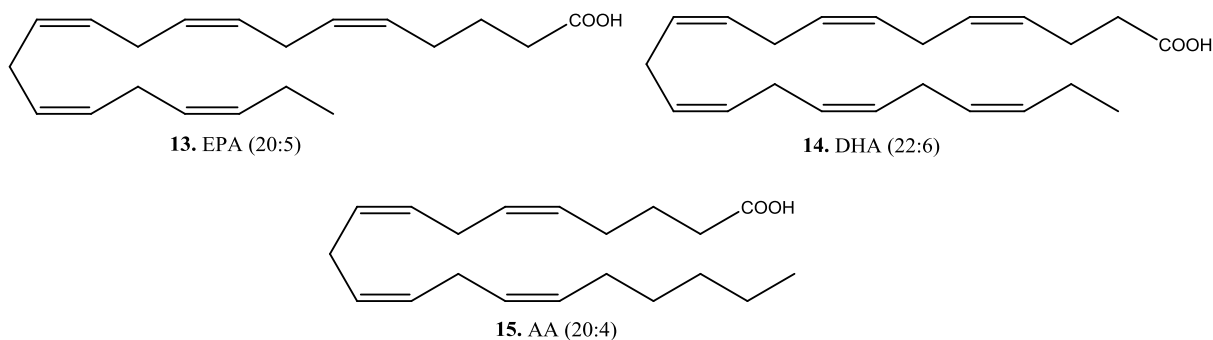
De flerumettede fettsyrene deles inn i grupper avhengig av hvor den første dobbeltbindingene sitter. Fettsyrer med første dobbeltbinding på karbon nummer 3,6 eller 9 fra metylenden, kalles henholdsvis  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 og  $\omega$ -9-fettsyrer. De mest omtalte fettsyrene er  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6 på grunn av deres effekt på helsen. En kjent  $\omega$ -3-fettsyre er linolensyre som har 18 karboner og tre dobbeltbindinger. Den betegnes 18:3  $\omega$ -3 (eller n-3). Et eksempel på en omega-6-fettsyre er linolsyre som har 18 karboner og to dobbeltbindinger. Den betegnes 18:2  $\omega$ -6 (eller n-6). Både  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6-fettsyrer er essensielle fettsyrer. Det vil si at kroppen ikke kan produsere disse selv, og de må derfor bli tilført via kosten. Et eksempel på en  $\omega$ -9-fettsyre er oleinsyre



**Figur 1** Linolensyre, linolsyre og oleinsyre har første dobbeltbinding på hhv. C-3, C-6 og C-9 fra metylenden.

### 1.2.2 Essensielle fettsyrer:

Oppdagelsen av at enkelte fettsyrer er essensielle ble demonstrert i 1929 via arbeidet til ekteparet Burr<sup>8</sup>.  $\alpha$ - Linolensyre (ALA) (C18:3,  $\omega$ 3) og linolsyre (LA) (C18:2, $\omega$ -6) har siden den gang vært kjent som essensielle fettsyrer<sup>9</sup>. I midten av 40-årene begynte Holman og Burr sammen å studere essensielle fettsyrer, og fant ut at fettinntaket via kosten påvirket i stor grad fettsyresammensetningen i organismen<sup>9</sup>. Ut fra linolsyre og linolensyre, kan kroppen selv lage alle andre  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6-fettsyrer den trenger<sup>10</sup>, som for eksempel prostaglandiner og leukotriener. Mange av disse fettstoffene er viktig for bl.a. hormonbalansen og blodleivingsprosessen<sup>10</sup>. ALA finnes i planteoljer, og er forløperen til de langkjedede  $\omega$ -3-fettsyrene eicosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA). Et økt inntak av ALA fører derfor til økt biosyntese av EPA og DHA<sup>11</sup>.  $\omega$ -3-fettsyrer, og da primært EPA og DHA innehar mange viktige roller i menneskekroppen som forbedre visuell og kognitiv funksjon hos spedbarn,<sup>11</sup> og har vist seg å kunne forebygge kardioveskulære sykdommer<sup>12</sup>, inflammasjoner og inflammatoriske sykdommer<sup>13</sup>, diabetes<sup>14</sup> psoriasis<sup>15</sup>, astma<sup>16</sup> og enkelte krefttyper<sup>17</sup> for å nevne noen .



**Figur 2** Kjemisk struktur til  $\omega$ -3-fettsyrene EPA og DHA og  $\omega$ -6-fettsyren AA

EPA dannes fra  $\omega$ -3-fettsyren ALA, mens AA dannes fra  $\omega$ -6-fettsyren LA. Studier har imidlertid vist at det er en begrenset kapasitet til å omdanne ALA til DHA i forhold til EPA <sup>11, 18</sup>, og derfor regnes disse ofte også som essensielle fettsyrer. Gode kilder til EPA og DHA er marine fettsyrekilder som fet fisk, torskelerver og tran <sup>19</sup>.

### 1.2.3 Omega 3:6-forhold:

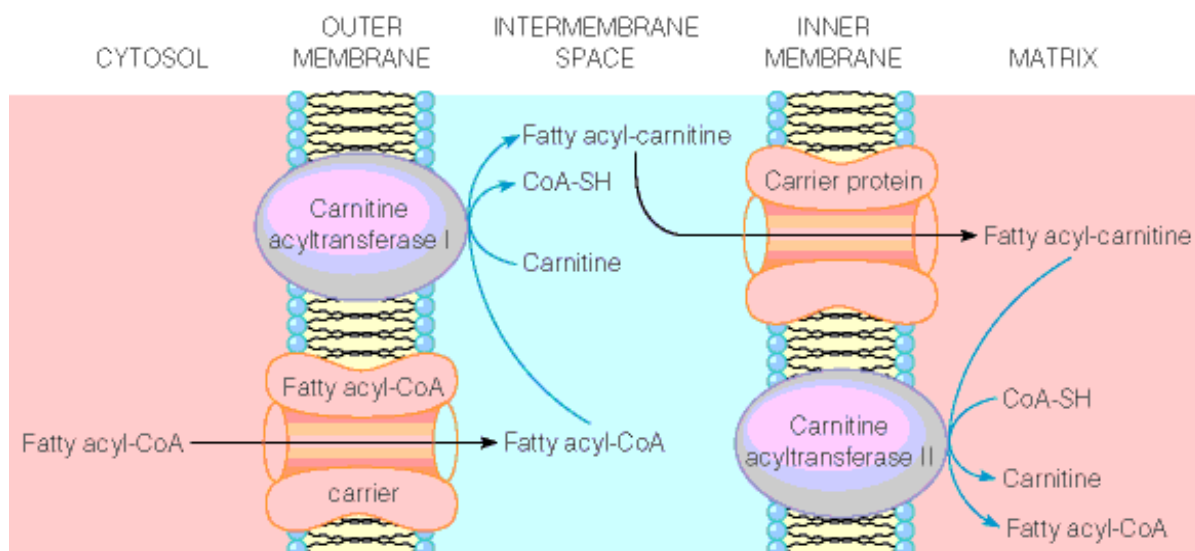
Når det gjelder inntak av fettsyrekilder, er det også viktig å tenke på forholdet mellom  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6-fettsyrer. I et tidsskrift for den norske legeföreningen <sup>20</sup> kan vi lese at for mye  $\omega$ -6 kan føre til inflammasjoner og smertetilstander i kroppen, som følge av forhøyet prostaglandinsyntese. Dette temaet er noe det stadig forskes på, og det finnes ferske artikler som bekrefter denne påstanden <sup>13b, 21</sup>. Ulike kilder viser at urmennesket levde på en diett med et omega 3/6-forhold på 1/1, mens i den vestlige kosten ligger forholdet i dag på mellom 15/1 og 20-25/1<sup>22</sup>. Norske myndigheter har ikke oppgitt et anbefalt forhold mellom  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6, men det er nærliggende å tro at forholdet bør ligge nært mulig urmenneskets kosthold. Den norske kosten er generelt svært rik på  $\omega$ -6-fettsyrer, og vi bør derfor generelt sørge for å få i oss mer  $\omega$ -3-fettsyrer særlig fra marine kilder som fet fisk og tran, og i tillegg tenke over fettsyresammensetningen i oljene vi bruker.

## 1.3 Metabolisme av fettsyrer:

### 1.3.1 $\beta$ -oksidasjon

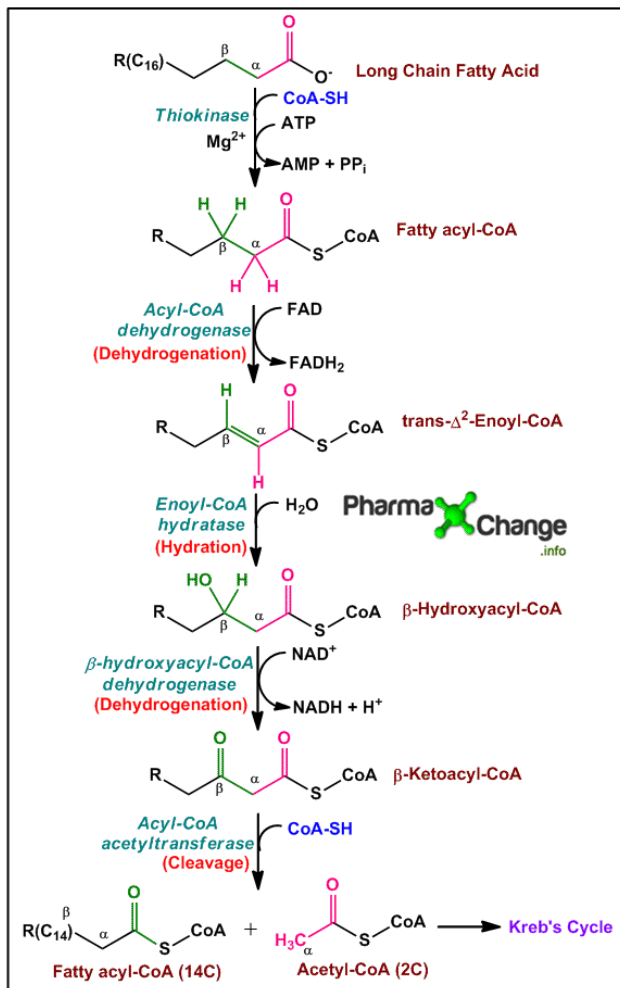
$\beta$ -oksidasjon er den vanligste formen for oksidasjon og starter med overføring av fettsyren inn i den mitokondrielle matriksen via et spesielt transportsystem kalt karnitinsyklusen som vist i figur 3.





**Figur 3** Karnitinsyklusen bidrar med transport av fettsyrer inn i mitokondria

Karnitinsyklusen samvirker med den metabolske aktiveringen som trengs for initiering av  $\beta$ -oksidasjon. Videre følger fire hovedsteg, der dehydrogenering av fettsyren mellom  $\alpha$ -karbonet og  $\beta$ -karbonet ved hjelp av acyl-CoA dehydrogenase er det første.  $\text{FADH}_2$  bundet til enzymet bidrar med et elektronpar som overføres gjennom en kaskade av reaksjoner, og tilslutt bidrar til dannelsen av ATP. Dette steget etterfølges av hydrering og en  $\text{NAD}^+$ -avhengig dehydrogenering. Tilslutt skjer det kløyving utført av thiol, derav navnet en thiolytisk kløyving. Disse stegene innebærer frigivelse av to karboner for hvert trinn i form av acetyl-CoA fra fettsyren som oksideres. Denne metabolske veien er syklisk da hvert trinn ender med dannelsen av Acyl-CoA forkortet med to karboner. Deretter gjentar Acyl-CoA syklusen for å forkortes med ytterligere to karboner, helt til den er fullstendig nedbrutt. Produktet fra  $\beta$ -oksidasjonen går inn i sitronsyresyklusen der den blir oksidert til  $\text{CO}_2$ .



Skjema 1  $\beta$ -oksidasjon av en fettsyre<sup>2</sup>

### 1.3.2 Andre oksidasjonsformer:

$\alpha$ -oksidasjon er en annen og mer uvanlig form for oksidasjon som skjer inne i mitokondriene. Den starter med oksidasjon av  $\alpha$ -karbonet istedenfor på  $\beta$ -karbonet. Ved denne oksidasjonsprosessen dannes store mengder av den uvanlige fettsyren pyransyre, som stammer fra fytol, en bestanddel i klorofyll. Det er metylgruppen på karbon tre i fytol som hindrer  $\beta$ -oksidasjonen<sup>7</sup>.

$\omega$ -oksidasjon er en annen mindre vanlig oksidasjonsform, der ett karbon fjernes av gangen fra metylenden til fettsyren. Denne oksidasjonsformen trenger ikke CoA-intermediater, og danner ikke høyenergetisk fosfat. Den er derimot viktig for degradering av fytansyre.  $\beta$ -oksidasjonen er blokkert for fytansyre, men hvis et karbon fjernes fra karbonylenden ved  $\omega$ -oksidasjon kan  $\beta$ -oksidasjonen utføres<sup>23</sup>.

### 1.3.3 Autooksidasjon:

Autooksidasjon er en form for spontan friradikal-reaksjon mellom organiske forbindelser og oksygen<sup>24</sup>. Autooksidasjon består av tre trinn: initiering, propagering og terminering. Ved initiering dannes det frie radikalet R\*. Dette kan skje ved termisk eller fotokjemisk homolytisk kløyving av en RH-binding eller ved at et hydrogenatom blir fjernet fra R-H av et annet fritt radikal. Propagering begynner vanligvis med at oksygen til det frie radikalet R\*, etterfulgt av abstraksjon av hydrogen fra RH utført av et peroksyldradikal ROO·, slik at vi får dannet ROOH og et nytt fritt radikal R:<sup>25</sup>. Trinnene er demonstrert under:

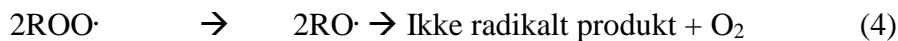
#### **Initiering:**



#### **Propagering:**



#### **Terminering:**



Propageringssteget i autooksidasjonen er egentlig mer kompleks enn den enkle protonoverføringen beskrevet over, og kan innebære radikalkobling med oksygen, atom- eller gruppeoverføring, fragmentering, rearrangering og/eller syklisering<sup>25</sup>

Flere av prosessene som skjer i naturen som forråtnelse og harskning av fett innebærer autooksidasjon. Autooksidasjon av lipider i menneskekroppen er kjent som peroksidering, og forbindes med blant annet aldringstegn<sup>26</sup> og initiering av kreft<sup>27</sup>

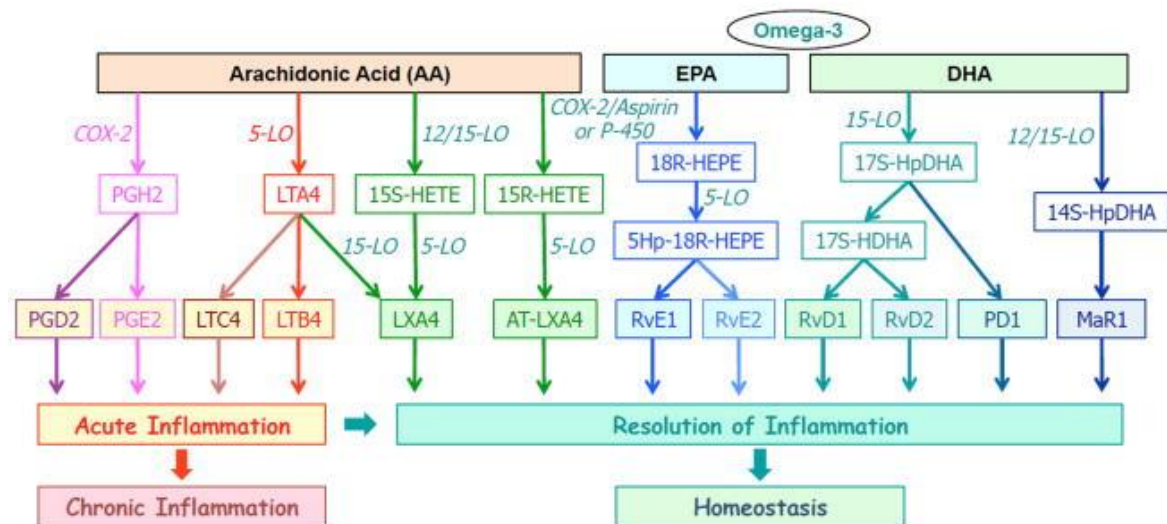
PUFA's er svært utsatt for autooksidasjon. Autooksidasjon av PUFA's refereres ofte til som peroksidering. Autooksidasjon av PUFA's med flere enn tre dobbeltbindinger fører til en kompleks blanding av produkter. Porter og hans kollegaer viste i 1981 at autooksidasjon av AA resulterer i en rekke hydroperoksider, 5,8,9,11,12 og 15- HPETE, der 5- og 15-HPETE var de dominerende produktene<sup>28</sup>.

## 1.4 Eikosanoider:

Eikosanoider er C<sub>20</sub>-forbindelser som dannes ved oksidasjon av flerumettede fettsyrer som AA, EPA og DHA. Denne oksidasjonen kan skje ved autooksidasjon som nevnt over, men i naturen utføres også denne prosessen enzymatisk ved hjelp av cyclooxygenase (COX), lipooksygenase (LOX) og cytokrom P40 (CP40). Disse enzymene kommer vi tilbake til senere i 1.5.2.1,2 og 3.

### 1.4.1. Eikosanoider og inflammasjoner:

Eikosanoider spiller en viktig rolle i sykdommer bundet opp mot inflammasjoner og funksjonene til immunsystemet <sup>1,29</sup>. Enzymatisk oksidering av  $\omega$ -3-fettsyrene EPA og DHA danner hovedsakelig inflammatoriske derivater, mens  $\omega$ -6 fettsyren AA også gir opphav til pro-inflammatoriske derivater. Serhan og hans medarbeidere <sup>1</sup> har identifisert en rekke anti-inflammatoriske eikosanoider dannet fra AA, EPA og DHA, inkludert E-serien av resolviner (RvE1 og RvE2) dannet fra EPA, samt D-serien av resolviner (RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6, neuroprotektiner (NPD1/PD1) og maresiner (MaR1) dannet fra DHA (se skjema 3).



Skjema 2 Dannelse av lipidmetabolitter fra EPA, DHA og AA <sup>1</sup>

## 1.4.2 Biosyntese av eikosanoider:

Cyclooxygenase (COX), lipooksygenase (LOX) og cytochrom P450 (CP450) utfører dannelsen av lipidmetabolitter (eikosanoider) i bioorganismen via oksygenase-reaksjoner som er regiospesifikke og stereospesifikke.

### 1.4.2.1 Cyclooxygenase:

COX er en del av enzymet prostaglandin H synthase som tar del i den enzymatiske omdannelsen av AA og andre 20-C fettsyrer til prostaglandiner (PG) og PGH<sub>2</sub>. PGH<sub>2</sub> blir videre omdannet til ulike eicosanoider, inkludert PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> og tromboksaner (TX) A<sub>2</sub> (Skjema 2).

Det finnes to isotyper cyclooxygenase, COX-1 og COX-2. COX-1 produserer prostaglandiner som bidrar til cellulære opprensingsprosesser, mens COX-2 er forbundet med inflammatoriske prosesser. De fleste ikke-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAIDs) hemmer både COX-1 og/eller COX-2, mens noen nyere NSAIDs er selektive hemmere for COX-2. NSAIDs evne til å undertrykke inflammasjoner avhenger først og fremst av evnen den har til å binde seg til COX<sup>30</sup>. NSAID-drugsene konkurrerer om å inhibere målsetene til både COX-1 og COX-2. I betennelsesceller, er COX-2 sterkt uttrykt, og det er derfor hensiktsmessig å utvikle NSAIDs som er selektive for inhibering av COX-2 i behandlingen av inflammatoriske sykdommer<sup>29</sup>. Spesielt fordi det kan være en ulempe å blokkere COX-1 da dette enzymet sørger for aggregering av blodplattene, og produksjon av nødvendige prostaglandiner som bl.a. beskytter slimhinnene i magen<sup>31</sup>.

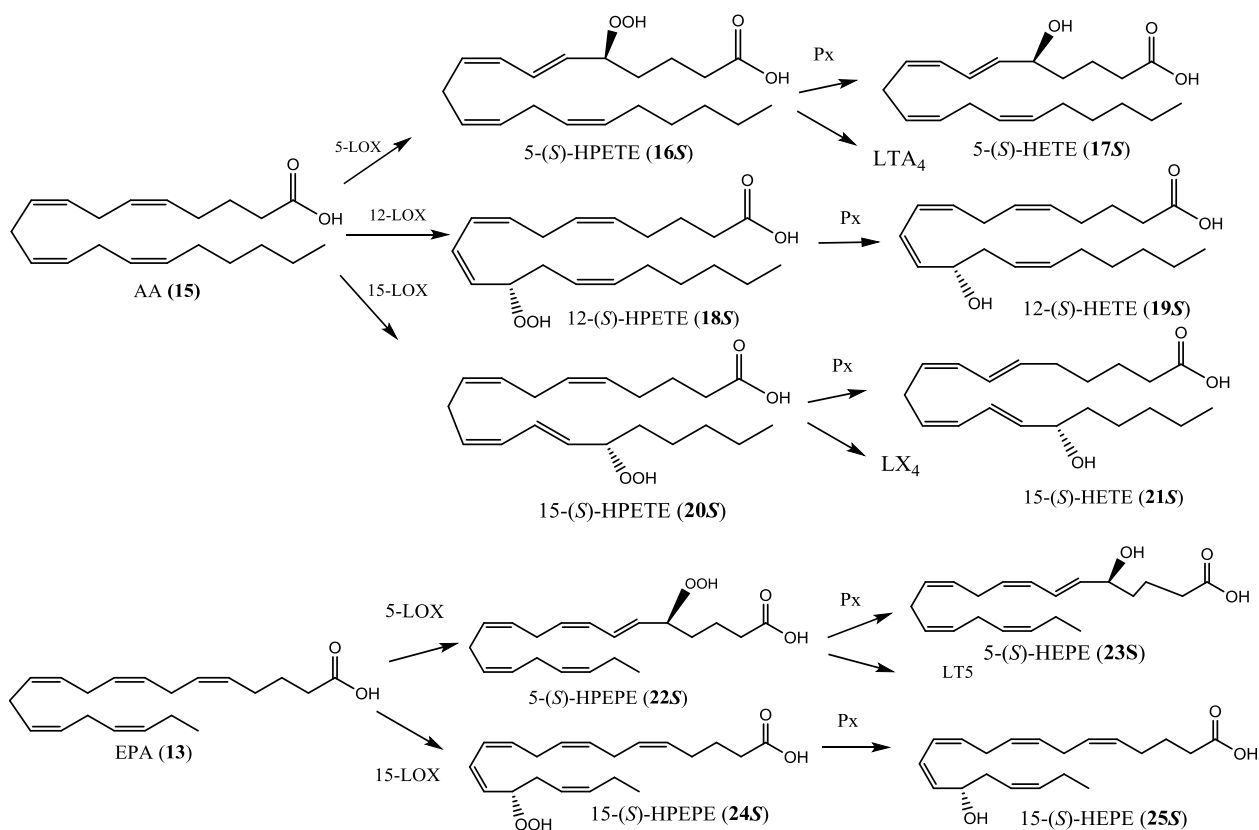
Både  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6 er substrater for COX, og konkurrerer om tilgangen til enzymet. COX-metabolisme av  $\omega$ -6 bidrar til dannelsen av pro-inflammatoriske prostaglandiner. Denne metabolske veien kan bli blokkert av tilsvarende intermediater av  $\omega$ -3, som vil ha en anti-inflammatorisk effekt<sup>32</sup>. Dette er en av årsakene til at  $\omega$ -3 er en

### 1.4.2.2 Lipooksygenase og deres lipidmetabolitter:

Det finnes seks menneskelige lipooksygenaser<sup>33</sup>. Ulike lipooksygenaser introduserer den funksjonelle gruppen på ulike karbonatomer i molekylet. De mest omtalte er 5-LOX, 12-LOX og 15-LOX som introduserer en funksjonell gruppe på henholdsvis karbon 5, 12 og 15.

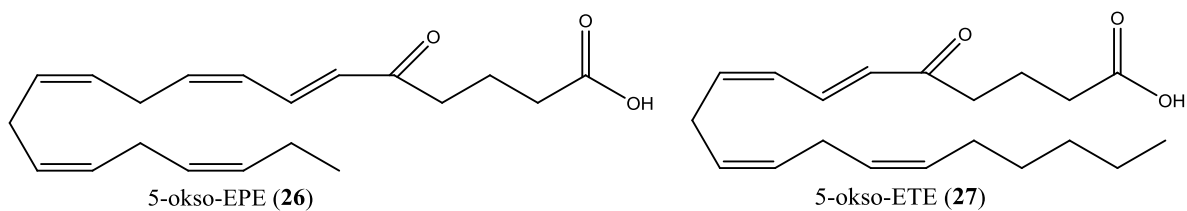
Humane neurofiler bruker LOX til omdannelsen av AA til 4-serien av leukotriener (LT), LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> og LTE<sub>4</sub><sup>34</sup>, lipoksiner og hydroperoksyeikosatetraensyrer

(HPETE-er). 5-(*S*)-hydroperoksy-6*E*, 8*Z*,11*Z*,14*Z*-eikosatetraensyre (5-(*S*) HPETE, **16S**) er produktet av 5-LOX, mens 12-(*S*)-hydroperoksy-6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*-eikosatetraensyre (12-(*S*)-HPETE, **18S**) og 15-(*S*)-hydroperoksy-6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*-eikosatetraensyre (15-(*S*)-HPETE, **20S**) er et produkt av henholdsvis 12-LOX og 15-LOX <sup>35</sup>. Den kjemiske strukturen til disse forbindelse er vist i skjema 3.



**Skjema 3** Noen LOX-produkter som dannes fra AA og EPA <sup>36</sup>

5-(*S*)-HPETE kan videre ved hjelp av enzymet peroksidase omdannes til 5-hydroksey-6*E*, 8*Z*,11*Z*,14*Z*-eikosatetraenoic acid (5-(*S*)-HETE, **17S**) som ved oksidering av det NADP<sup>+</sup>-avhengige enzymet 5-hydroksey eikosanoid dehydrogenase (5-HEDH) gir produktet 5-okso-6*E*, 8*Z*,11*Z*,14*Z*-eikosatetraenoic acid (5-okso-ETE, **27S**) <sup>3, 33-35</sup>. 5-HEDH er spesifikk for en 5-(*S*)-hydroksylgruppe etterfulgt av en 6,7-(*E*)-dobbeltbinding.



**Figur 4** 5-okso-EPE er det oksiderte produktet av EPA mens 5-okso-ETE er det oksiderte produktet av AA

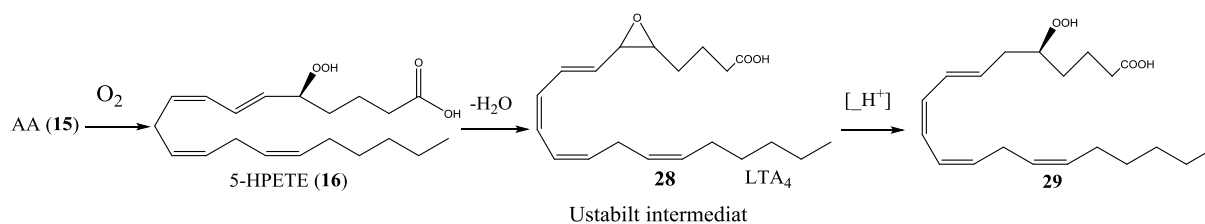
Powell og hans medarbeidere <sup>37</sup> har påvist at neurofiler også kan omdanne EPA (**13**) til sin metabolitt 5-okso-6,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid (5-okso-EPE, **26**), og at 5-okso-EPE dannes fra EPA via oksidering av 5-(S)-HEPE (**23S**) <sup>37</sup>.

Det meste av naturen består av kirale systemer. Biosyntesen av eikosanoider katalysert av LOX er et eksempel. LOX er et stereospesifikt enzym, og produktene har som beskrevet over, høy grad av optisk renhet. Omtrent alle bindingssteder for terapeutiske komponenter er også stereospesifikke <sup>38</sup>, og både effekten og bivirkninger av et legemiddel avhenger ofte av hvilke stereoisomer som er representert <sup>38-39</sup>. Dette er årsaker til at vi også er interessert i finne metoder for kjemisk syntese av de optisk aktive hydroksyfettsyrer.

#### 1.4.2.3 CytokromP450 og epoksidering

Epoksyfettsyrer er uvanlig forekommende fettsyrer i naturen <sup>4</sup>, men har blitt funnet i organismer som bakterier, gjær, sopp, planter og insekter <sup>40</sup>. Dannelse av epoksyfettsyrer katalyseres av cytokrom P450.

CP450-veien utfører oksidasjoner i organismen ved monooksygenering, og danner hydroksylerte og epoksiderte fettsyrer fra AA og ALA <sup>41</sup>. Epoksider har mange strukturelle likhetstrekk med leukotriener. 5-(S)-HPETE kan ved hjelp av CP450 og dehydrering omdannes til det ustabile 5,6-epoksy-intermediatet **28** <sup>42</sup>, som har samme kjemisk struktur som LTA<sub>4</sub>. CP450 også kan danne ulike HETE-produkter som for eksempel forbindelse **29** <sup>43</sup>.



**Skjema 4** 5,6-epoksyproduktene av AA (**28**) kan dannes ved dehydrering av 5-HPETE (**16**)<sup>42</sup>

Det har også blitt rapportert at EPA og DHA kan epoksideres <sup>44</sup>.

En rekke biologiske aktiviteter har blitt koblet opp mot dannelsen av epoksider «*in vitro*» <sup>41b</sup>. Fettsyre-epoksidering skjer regioselektivt, og fra AA kan vi for eksempel få dannet 5,6-EET\*, 8,9-EET, 11,12-EET eller 14,15-EET, der hvert derivat har en individuell rolle i organismen <sup>45</sup>.

Corey og hans medarbeidere beskrev i 1979 en metode for kjemisk epoksidering av AA, der AA først ble omdannet til  $\delta$ -jodlakton og videre behandlet med et overskudd av LiOH i THF og vann (3:2) ved 25 °C i 3 dager og gav \*5,6-epoksyecosantat (5,6-EET, **28**).

## 1.5 Oksygenerte og hydroksylerte fettsyremetabolitter:

Oksiderte og hydroksylerte fettsyremetabolitter dannes som sagt enzymatisk i organismen, og det er spesielt de hydroksylerte og oksiderte produktene av 5-LOX som er av interesse. 5-okso-ETE er et 5-LOX-produkt av AA som blir dannet ved oksidasjon av 5-HETE. Vi har også forklart at 5-HETE dannes med høy grad av optisk renhet. Det er også mulig at 5-okso-ETE kan omdannes av neurofiler eller andre celler til 6,7-dihydro-metabolitter <sup>46</sup>.

### 1.5.1 Bioaktivitet

5-okso-ETE er en potensiell stimulator av humane neurofiler og eosinofiler og blir som sagt dannet fra lipooksygenaseproduktet 5-HETE ved det NADPH<sup>+</sup>-avhengige enzymet 5-HEDH som er sterkt uttrykt i inflammatoriske og strukturelle celler samt i kreftceller. Aktiviteten til 5-oxo-ETE blir mediert av OXE-reseptorer som hører til den G<sub>i</sub>-protein koblet reseptor uttrykt i inflammatoriske leukocytter, og i spesielt høyt nivå i eosinofiler. Dette gjør OXE- reseptoren til et attraktivt terapeutisk mål <sup>47</sup>

De farmakologiske effektene til de nevnte metabolittene er et interesseområde for forskere. 5-okso-ETE har vist seg å spille en rolle i astma, allergier <sup>48</sup> og noen typer kreft <sup>49</sup>. 4-OH-DHA og 4-okso-DHA har også vist seg å være en lovende antidiabetisk komponent da den hydrofile substituenten på C4 spiller en viktig rolle i binding til PRAR $\gamma$  <sup>14a</sup>.

5-okso-EPE har også blitt utforsket, og det har blitt funnet at 5-okso-EPE bare er en tiendedel så potent som 5-okso-ETE i stimulering av migreringen av neurofiler og eosinofiler. Dette resultatet støtter mistanken om at EPA kan inneha egenskaper som forhindrer inflammatoriske sykdommer ved å redusere tilførselen av eikosanoider dannet fra arakidonsyre <sup>34</sup>.

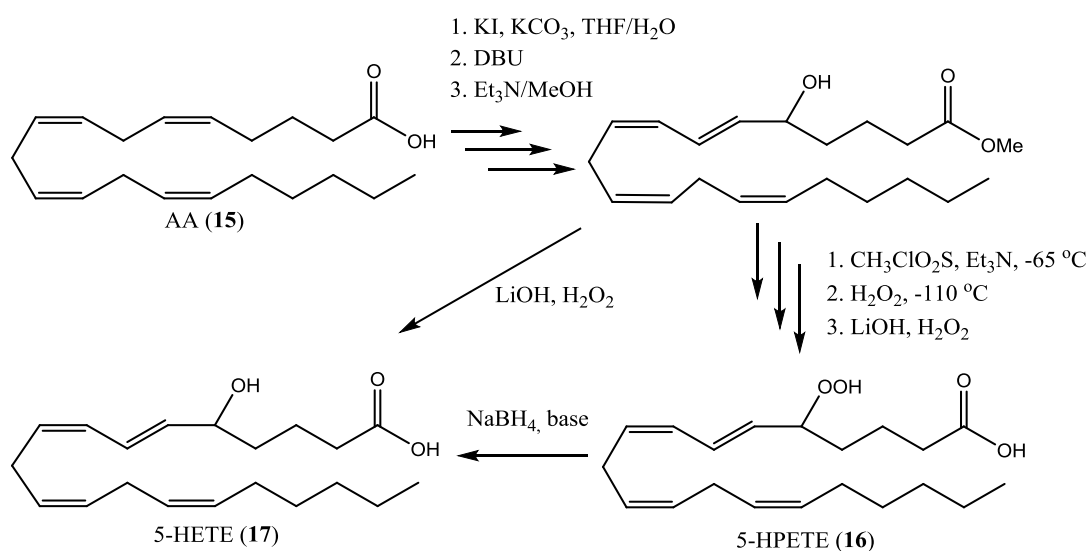


Hydrogenerte PUFA-metabolitter er også av farmakologisk interesse da denne prosessen også skjer i organismen. For eksempel har tidligere studier vist at 6,7-dihydro-derivatet av 5-okso-ETE er 100 ganger mindre potent enn 5-okso-ETE i stimulering av sytosolisk kalsium mobilisering i humane neurofiler. Det er derfor er mulig at reduksjon av denne dobbeltbindingen kan føre til inaktivering av 5-okso-ETE <sup>46</sup>. Det har også blitt vist at en okso-gruppe etterfulgt av en konjugert *E*-dobbeltbinding gir derivater med høyt potensiale <sup>14a</sup>

For å kunne teste den biologiske aktiviteten ytterligere og kartlegge betydningen av disse metabolittene «*in vitro*» må det først utarbeides syntesemetoder for disse derivatene da de er svært kostbare å isolere fra naturen hvor de finnes i svært lave konsentrasjoner.

### 1.5.2 Kjemisk bakgrunn:

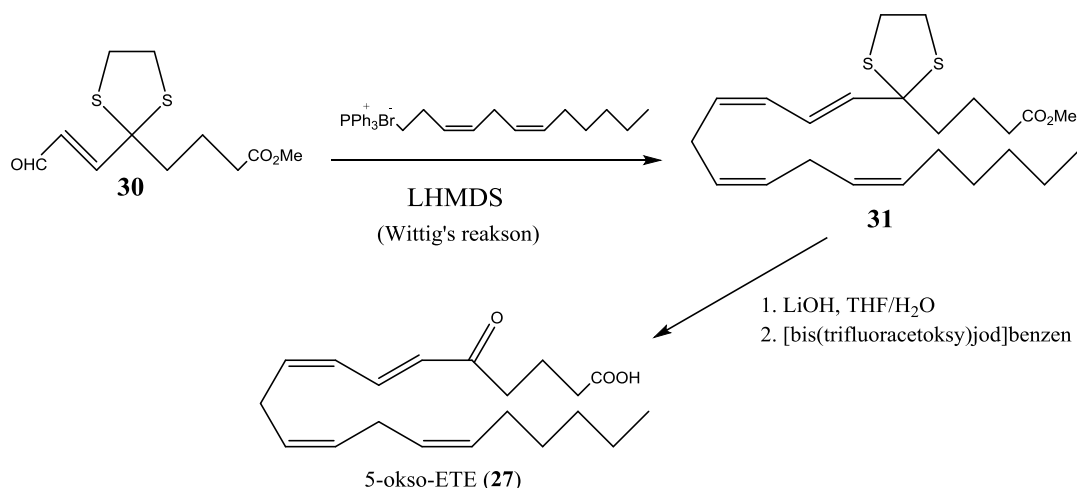
Corey og hans medarbeidere beskrev i 1980 totalsyntesen av komponenten 5-HPETE (**15**) og den korresponderende alkoholen 5-HETE (**17**) fra AA som vist i skjema 5, både som rasemisk blanding og i den kirale formen 5-(*S*)-HETE (**17S**) <sup>50</sup>



**Skjema 5** En syntesestrategi for dannelse av rasemisk 5-HETE og 5-HPETE <sup>50</sup>

Den rene enantiomeren 5-(*S*)-HETE (**17S**) ble dannet ved bruk av lipooksygenaseenzym isolert fra potet.

I 1998 ble totalsyntesen av 5-okso-ETE (**27**) utført av Powell og hans medarbeidere via et dithiolan-synton. Dithiolanester **31** ble dannet via karboksylaldehydet **30** som videre gav 5-okso-ETE (**27**) som vist i skjema 6 <sup>46</sup>:

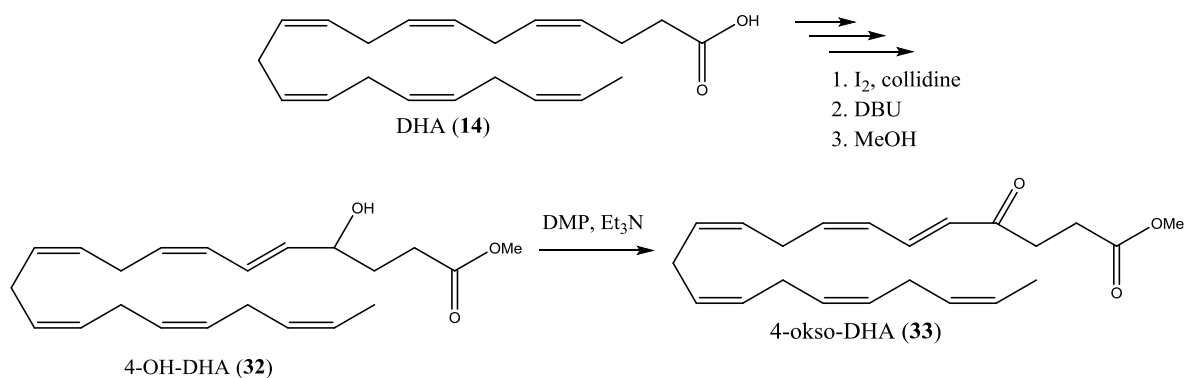


**Skjema 6** Syntese av 5-oxo-ete via karbonylaldehyd-synton <sup>46</sup>

Oppnådd produkt av 5-okso-EETE (**27**) var bare middels godt (52 %) og i blanding med 8,9-*trans*-5-okso-EETE (13 %) <sup>46</sup>. De lave utbyttene skyldes i stor grad o-alkylering av dithiolan-karbonylaldehydet **30**. Man kan jo spørre seg hva årsaken var til at de ikke prøvde direkte oksidasjon fra 5-HETE, da Corey et al. allerede hadde beskrevet en metode for dannelsen av denne forbindelsen <sup>50</sup>. 5-okso-EETE og dets derivater er ustabile komponenter, og gjentatte prepareringer er nødvendig. Derfor er det viktig å utarbeide syntesemetoder med minst mulig kompleksitet, og som gir gode utbytter.

Forskere har prøvd å forbedre syntesemetoden til Powell av 5-okso-EETE, og nye metoder har ble utprøvd <sup>51</sup>.

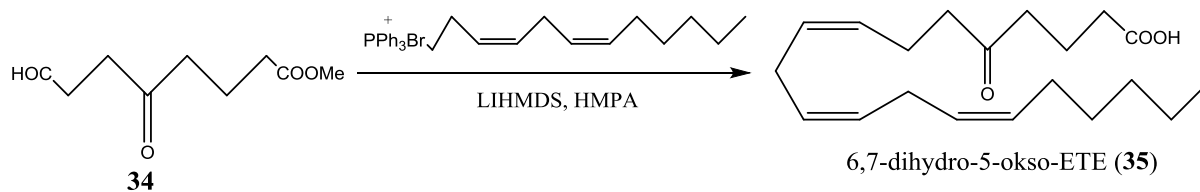
Itoh *et al.* <sup>14a</sup> har syntetisert 4-hydrokso-DHA (**32**) etterfulgt av 4-okso-DHA (**29**) ved direkte oksidasjon av hydroksymetyleren **32**. Hydroksymetyleren ble denne gangen preparert ved samme metode som Corey *et al.* brukte til å lage 5-HETE i 1980 <sup>50</sup> Prosedyren gikk ut på å lage jodlakton ved bruk av I<sub>2</sub> og  $\gamma$ -collidine, behandling med DBU for å få det korresponderende laktonet som ved metanolyse gav 4-hydroksymetyleren av DHA (**32**) som videre ble oksidert ved bruk av DMP og trietylamin for å oppnå det ønskede produktet 4-okso-DHA (**33**)



**Skjema 7** Forslag til syntesen av 4-OH-DHA og 4-okso-DHA <sup>14a</sup>

I den siste rapporterte metoden for syntesen av 5-okso-ETE (27) <sup>3</sup> har de på samme måte som Corey og hans medarbeidere gjorde i 1980 <sup>50</sup> brukt AA som utgangsmateriale for å danne 5-HETE (17), etterfulgt av dannelse av 5-okso-ETE (27) direkte fra alkoholen 17 via Dess-Martin-oksidasjon. Denne syntesemetoden er også utgangspunktet for målmolekylet metyl-5-okso-EPE (6) i denne oppgaven.

Powell og hans medarbeidere lyktes også i å syntetisere 6,7-dihydro-5-okso-ETE (35) ved bruk av en Wittig-reaksjon der de lot et mettet 5-okso-aldehyd 34 reagere med fosfoniums salt av en umettet hydrokarbonkjede sammen med litiumheksametyldisilazide (LiHMDS) og HMPA med som vist i skjema 8 <sup>46</sup>



**Skjema 8** Syntese av 6,7-umettet 5-oxo-ete-forbindelse via wittig's reaksjon <sup>46</sup>

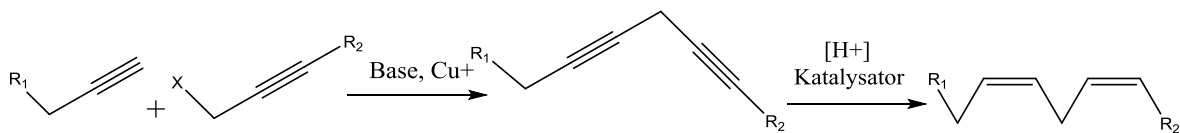
Denne metoden er tungvint fordi det er mange syntesesteg før vi får keton 35. Vi ønsket derfor i denne oppgaven å finne en egnet metode for reduksjon av 6,7-umettede PUFAs med utgangspunkt i tidligere stereoselektive reduksjoner av dobbeltbindinger.

## 1.6 Syntese av PUFAs

Som tidligere nevnt, har det vist seg at metabolitter av PUFAs spiller en viktig rolle i kroniske, inflammatoriske sykdommer. Selv om det er mulig å isolere disse metabolittene fra naturen, er dette som regel svært kostbart. Det vil derfor være hensiktsmessig å utvikle syntesemetoder for dannelse av PUFA-forbindelser.

### 1.6.1 Syntese av PUFAs med acetylenkjemi

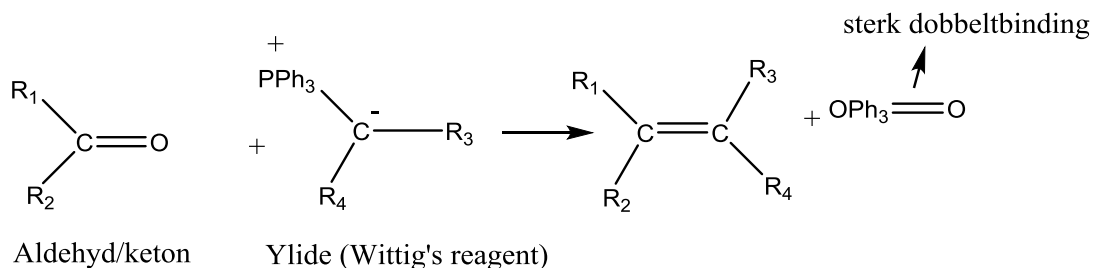
Reaktiviteten til både terminale og propargylliske alkyner, gjør at det er lettere å fremstille polyalkyner med en metylengruppe imellom. Det finnes også gode metoder for å redusere alkynene stereospesifikt til Z-alkener for eksempel ved bruk av Lindlars katalysator og hydrogenering. Reaksjonen er skissert i følgende skjema:



**Skjema 9** eksempel på syntese av alken fra en forbindelse med acetylenkjemi

### 1.6.2 Syntese av PUFA's med Wittig reaksjonen

Wittig-reaksjonen er en kjemisk reaksjon mellom et aldehyd eller keton og trifenyfosfoniumylide (Wittig's reagent), og gir et alken og trifenyfosfinokside. Reaksjonen er vist i skjema 10.

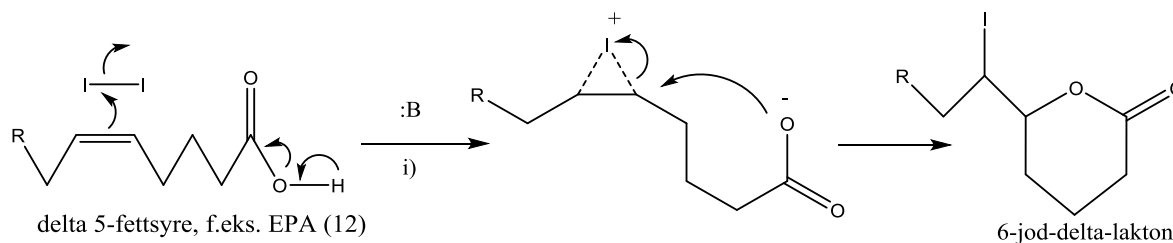


**Skjema 10** Forenklet reaksjonsskjema som viser Wittig-reaksjonen

Wittig-reaksjonen kan brukes til dannelsen av PUFAs. I 1988 ble AA syntetisert ved bruk av denne metoden <sup>52</sup>

### 1.6.3 Halolaktonisering:

Halolaktonisering eller jodlaktonisering spiller en viktig rolle i syntesen av  $\Delta^5$ -fettsyrer. Denne metoden, samt reaksjonen av jodlakton til de originale  $\Delta^4$ - og  $\Delta^5$ -umettede fettsyrene har blitt brukt i isolering, kvantifisering og oppkonsentrering av EPA, AA og DHA <sup>53</sup>. Halolaktonisering av umettede fettsyrer har røtter langt tilbake i forskningshistoriens tid. Arbeidet med dette startet i 1884 av Fittig, og ble senere gjenopptatt av Dowle og Davies i 1979. <sup>53</sup>. Corey og hans medarbeidere <sup>54</sup> publisert en artikkel på slutten av 80-taller der de beskriver en vellykket metode for jodlaktonisering av PUFA's som vist i skjema 10. Jodlaktonisering er i dag en godt kjent prosedyre i arbeidet med PUFA's som EPA og DHA.



**Skjema 11** Jodlaktonisering skjer via en elektrofil addisjonsreaksjon <sup>53</sup>

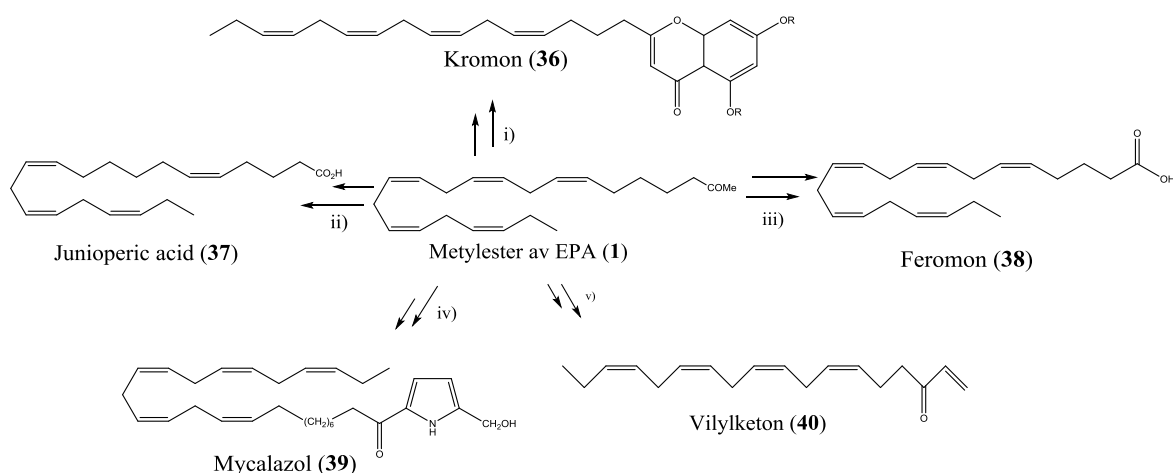
i) 1. THF,  $\text{KHCO}_3$ , KI,  $\text{I}_2$ ,  $4^\circ\text{C}$ , 48t, 2.  $\text{KCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$

Nøkkelttrinnet i sykliseringen er polarisering av  $\text{I}_2$  for å danne et jod-kation ( $\text{I}^+$ ) som kan adderes elektrofilt til en  $\Delta^4$ - eller  $\Delta^5$ -dobbeltbinding (skjema 11). Denne addisjonen gjør at vi får dannet et jodoniumion, som deretter blir fanget opp av en proksimal karboksylgruppe for å gi det korresponderende laktonet <sup>53</sup>

Denne metoden forenkler syntesen av fettsyrederivatene fordi stereokjemien i dobbeltbindingene i utgangsmaterialet bevares. Under jodlaktoniseringen vil hovedsakelig dobbeltbindingen nærmest syregruppa reagere. Derfor gir EPA  $\delta$ -lakton, mens DHA gir  $\gamma$ -lakton <sup>54</sup>. Dannelsen av  $\gamma$ -lakton er kinetisk favoritt fremfor  $\delta$ -lakton, og derfor vil laktoniseringen av DHA gå raskere enn for EPA (24t og 48t).

Det finnes mange eksempler på bruk av PUFA's som utgangsmateriale for syntese av naturstoffer. Noen eksempler der EPA-metylesteren er brukt som utgangsmateriale kan hentes fra Stenstrøms og Hansens grupper. For eksempel har Langseter et al <sup>55</sup> tidligere syntetisert

kjønnsferomonet **38** til maragd-møllen og et vinylketon **40** isolert fra australsk svamp (Callyspongia) <sup>56</sup>. Hansen og Skattebøl <sup>57</sup> har rapportert syntese av mycalazol (**39**) fra det marine bløtdyret Mycale micracanthoxea. Syntesen av et nytt kromon **36** er rapportert av Anwar og Hansen <sup>58</sup> og syntese av juniperonsyre (**37**) er blitt utført av Vik og hans medarbeidere <sup>59</sup>.

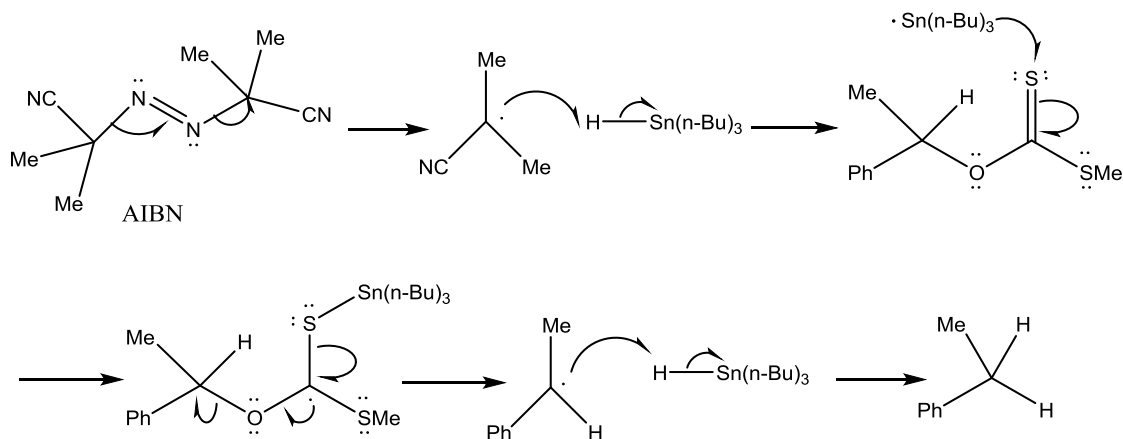


**Skjema 12** Noen av derivatene syntetisert fra EPA. i) <sup>58</sup> ii) <sup>59</sup> iii) <sup>60</sup> iv) <sup>57</sup> v) <sup>56</sup>

## 1.6.4 Selektiv dehalogenering:

### 1.6.4.1. Dehalogenering via en friradikal-reduksjon:

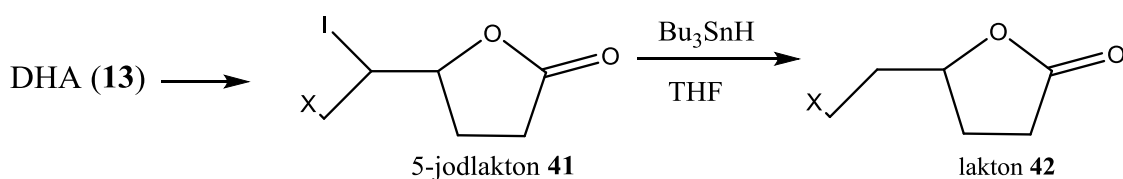
Dehalogenering kan utføres via en friradikalreduksjon hvis vi ønsker å danne det tilsvarende alkanet i stedet for alkenet. En velkjent friradikal-reaksjon mye brukt i organisk kjemi er Barton-McCombie-reaksjonen. Denne reaksjonen er oppkalt etter de to kjemikerne Derek Barton og Stuart McCombie som først brukte denne metoden til deoksygenering av sekundære alkoholer til deres respektive alkenderivater ved bruk av isobutyronitril (AIBN) og tributyltinnhydrid ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) <sup>61</sup>. Tributyltinnhydrid ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) er et organometallisk hydrid, og fungerer som en katalysator i friradikal-reduksjoner. Organometalliske hydrid er gode reduksjonsmidler fordi de har en relativt svak ikke-ionisk binding mellom metaller (her tinn) og hydrogen og kan kløve karbon-halogen-bindingen homolytisk. AIBN er en radikal-initiator som initierer den første radikaldannelsen som vist i skjema 13.



**Skjema 13** Demonstrasjon av mekanismen for hovedtrinnet i Barton McCombie-reaksjonen

Radikalreaksjoner utført ved hjelp av  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  gir kjemo- og stereoselektive metoder for reduksjon av organohalider og pseudohalider, så vel som for inter- og intramolekulære C-C dobbeltbindinger. Etter Barton og McCombie, har andre analoge metoder og bruksområder for reaksjonen blitt beskrevet, og under følger et par relevante eksempler:

Itoh *et al.*<sup>14a</sup> har brukt  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  i kombinasjon med THF til reduksjon av DHA- jodlakton **41** til lakton **42** som vist i skjema 14. Denne metoden gir muligheter til å danne lipidmetabolitter fra PUFAs uten den konjugerte (*E*)-dobbeltbindingen som i skjemaet under ville oppstått i 5,6-posisjon av laktonet ved bruk av laktoniseringsmetoden med DBU som beskrevet tidligere (se for eksempel 1.5.2)

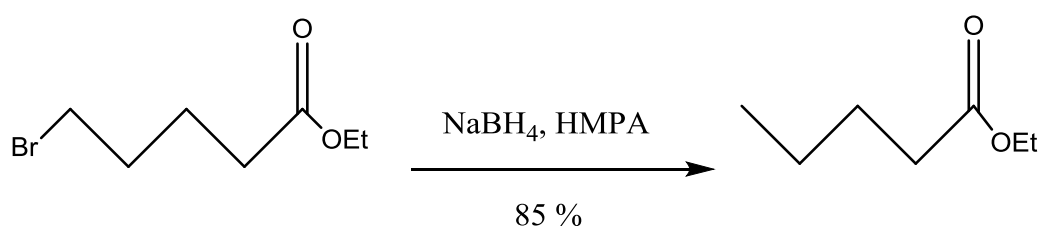


**Skjema 14** Stereospesifikk dehalogenering via en friradikalreaksjon

$\text{Bu}_3\text{SnH}$  i kombinasjon med AIBN har også blitt brukt i makrosykliseringsreaksjoner ved eliminering av et halid<sup>62</sup>.

#### 1.6.4.2 Reduksjon av halider i et polart aprotisk løsningsmiddel:

Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) er et mildt reduksjonsmiddel som ofte benyttes innen organisk kjemi.  $\text{NaBH}_4$  i kombinasjon med et aprotisk løsningsmiddel som for eksempel HMPA er en effektiv kilde til et nukleofilt hydrid som merkbart vil akselerere nukleofile substitusjonsreaksjoner ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ). Hutchins *et al.* <sup>63</sup> har beskrevet en vellykket metode for omdannelse av blant annet primære og sekundære halider, bromider og klorider til hydrokarboner ved en temperatur mellom 25 og 100 °C, og ved å bruke borhydride. Et eksempel med reduksjon av brom er vist i skjemaet under:



**Skjema 15** Selektiv reduksjon med Borhydrid i et polart aprotisk løsningsmiddel (HMPA) <sup>63</sup>

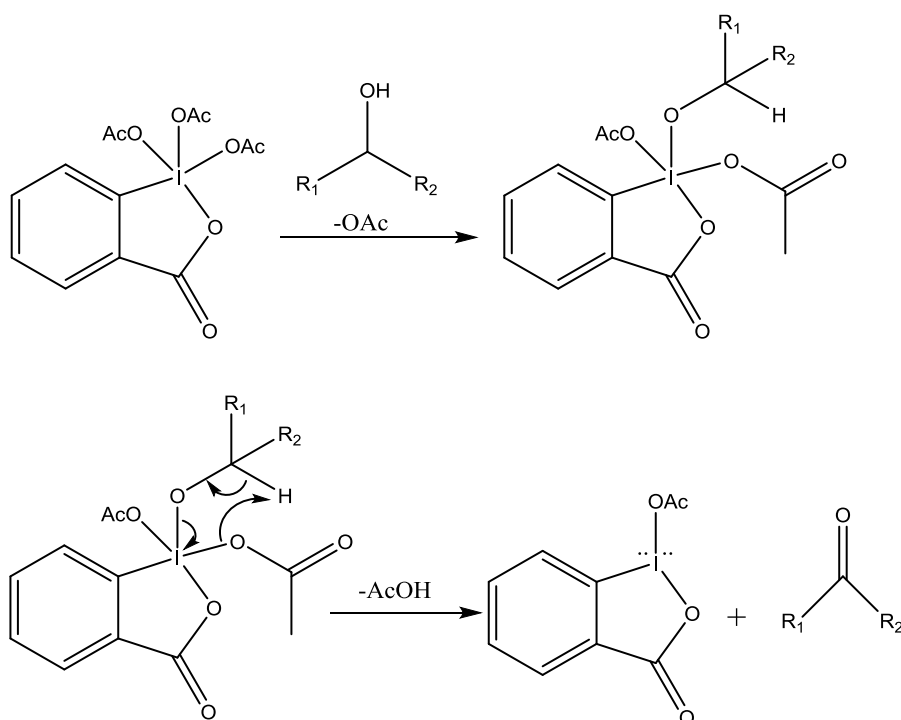
#### 1.6.5 Stereoselektiv reduksjon av en dobbeltbinding:

DIBAL-H (diisobutylaluminium hydride) er et elektrofil reduksjonsmiddel, og er nyttig i organisk syntese, særlig i reduksjon av estere og nitriler til aldehyder <sup>64</sup> og av  $\alpha,\beta$ -umettete estere til alkoholer. DIBAL-H har også blitt benyttet i (*E*)-stereoselektiv reduksjon av en dobbeltbinding. Denne metoden har gitt vellykkede resultater i reduksjon av (*E*)-dobbeltbindinger i PUFAs i kombinasjon med  $\text{CuI}$  og heksametylfosfortriamid (HMPA) <sup>59, 65</sup>

#### 1.6.6 Dess-Martin oksidasjon:

Dess-Martin perjodinan (DMP) er et kjemisk oksidasjonsmiddel som brukes til å oksidere primære alkoholer til aldehyder, og sekundære alkoholer til ketoner. DMP er navngitt etter kjemikerne Daniel Benjamin Dess og James Cullen Martin, som publiserte bruk av reagenset i 1983 <sup>66</sup>



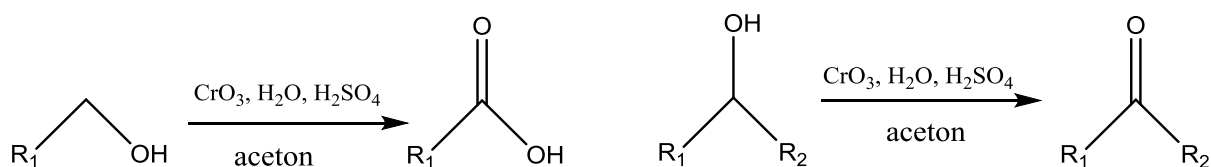


**Skjema 16** Mekanismen i hovedtrinnet i dess-martin-oksidasjon <sup>67</sup>

DMP har mange fordeler sammenliknet med andre oksidasjonsmidler og virker selv ved milde betingelser som romtemperatur og nøytral pH. DMP krever heller ikke stor mengde oksidasjonsmiddel, har kortere reaksjonstid (0,5-2 timer), gir høye utbytter, har enkel opparbeidelse, høy kjemisk selektivitet og høy toleranse for sensitive funksjonelle grupper for å nevne noe. DMP løser seg dårlig i heksan og eter, men løses svært godt i kloroform, diklormetan og acetonitril <sup>66</sup>.

### 1.6.7 Jones-oksidasjon:

Jones-oksidasjon er en organisk reaksjon for oksidasjon av primære eller sekundære alkoholer til karboksylsyrer og ketoner <sup>68</sup>. Reaksjonen utføres normalt med Jones-regans ( $\text{CrO}_3$ ) i kombinasjon med svovelsyre ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) og aceton <sup>69</sup>

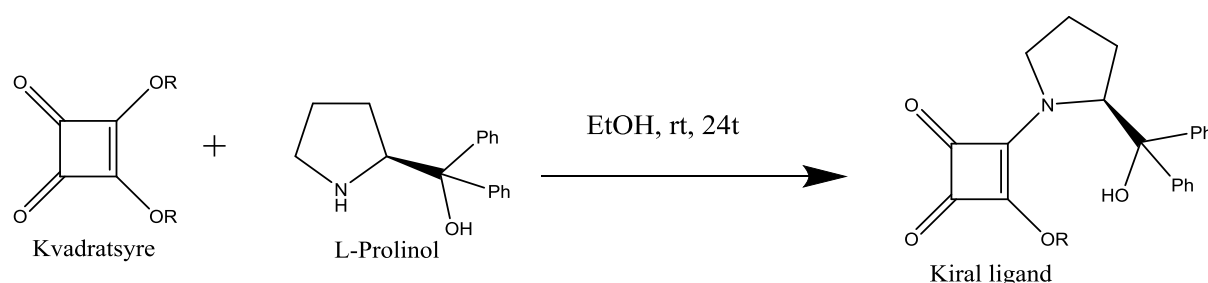


**Skjema 17** Jones-oksidasjon utføres vanligvis ved bruk av kromtrioksid i kombinasjon med svovelsyre og aceton

### 1.6.8 Bruk av kvadratsyre som katalysator i asymmetrisk reduksjon av ketoner

Enantioselektiv eller asymmetrisk reduksjon av prokirale ketoner ved bruk av katalysatorer dannet fra kirale aminoalkoholer er fra tidligere anerkjent som en av de mest effektive metodene for fremstilling av sekundære alkoholer i enantiomert overskudd <sup>70</sup>.

Kvadratsyre er en syklisk forbindelse, en fire-ring, og en aromatisk komponent som lenge har vært kjent for sin unik karakter og mange bruksområder. Flexibiliteten til kvadratsyre er basert på cyclobutendion-strukturen med sure hydroksylgrupper som kan byttes ut med ulike funksjonelle grupper, og danne ulike kirale ligander <sup>70</sup>.



**Skjema 18** Koblingsreaksjon mellom kvadratsyre og prolinol gir en kiral ligand

En annen av fordelene med strukturen til kvadratsyre er at ringen kan festes til ikke bare en, men to aminoalkoholer samtidig som den opprettholder det kirale miljøet for koordinering av substratet og reagenset i reaksjonen <sup>71</sup>.

Prolinol er en aminoalkohol som har blitt brukt til fremstilling av katalysatorer ved å addere denne aminoalkoholen til kvadratsyren (se skjema 18) <sup>71-72</sup>.

Den oppnådde kirale liganden dannet ved bruk av bl.a. etoksy- eller butoksy-kvadratsyre som utgangsmateriale sammen med L-prolinol, har ved koordinering med boran tidligere gitt asymmetrisk reduksjon av karbonyl <sup>73</sup>.

Zhou og hans medarbeidere <sup>71</sup> har jobbet med optimalisering av betingelsene som bruk av løsningsmidler, effekt av temperatur, og effekt av katalysator-substrat-forholdet i enantioselektive reduksjoner av ketoner med kirale kvadratsyre-aminoalkoholer og diaminoalkoholer. Det er av stor interesse å se i hvilken grad de samme katalysatorene kan utføre asymmetrisk reduksjon under samme betingelser på fettsyrer.

### 1.6.9 Andre metoder for stereoselektiv reduksjon av ketoner

Det er også blitt rapportert andre metoder for stereoselektive reduksjoner av keton til kirale sekundære alkoholer. En av dem er ved bruk av den oksazaborolidin-baserte CBS-katalysator, som ble utviklet av Corey og hans medarbeidere <sup>74</sup> i 1987. Denne metoden gir høyt enantiomerisk overskudd, og gode utbytter.

En annen og mer nyoppdagede metode er Noyoris Ru reduksjon som går ut på å hydrogenere ketoner enantioselektivt. Til denne typen reduksjoner brukes kirale ruthenium-katalysatorer. Denne katalysatoren ble introdusert av Noyoris<sup>75</sup>, derav navnet. Metoden egner seg godt til reduksjon av  $\alpha,\beta$ -umettede ketoner, og er derfor en aktuell metode å benytte for reduksjon av ketogrupeer i PUFAs.

## 1.7 Enantiomere analysemetoder:

### 1.7.1 HPLC (High Performance Liquid Chromatography):

Enantiomerer har ulike egenskaper kun i kirale omgivelser. I akirale omgivelser har de helt identiske kjemiske og fysiske egenskaper. Disse egenskapene kan utnyttes til å skille enantiomerene i en rasemisk blanding ved bruk av HPLC og konvensjonelle faser som C18. Kiral HPLC kan også brukes til å finne enantiomerisk overskudd <sup>76</sup>, og til å skille enantiomerene fra hverandre i en rasemisk blanding.

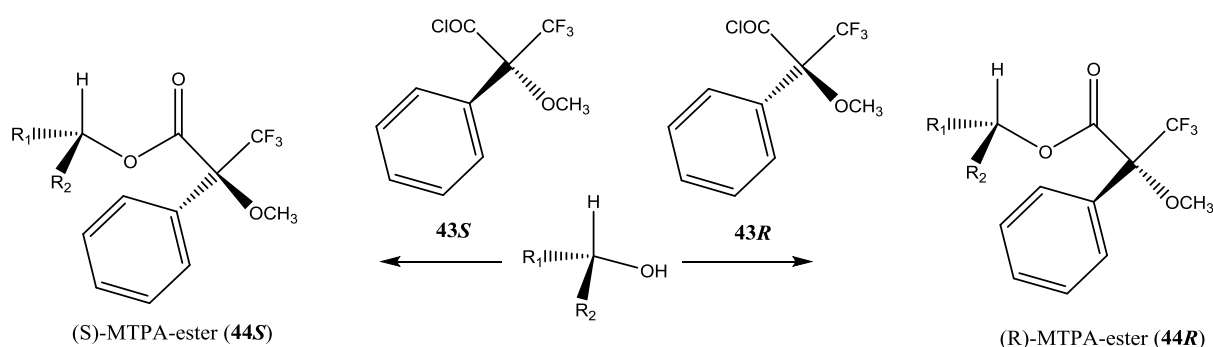
Prinsippet for kiral HPLC er at det dannes et diasterometisk komplekse i en kromatografisk likevekt, slik at de ikke-kirale interaksjonene med den stasjonære fasen blir svake, og de kirale interaksjonene blir sterke. Ikke kirale interaksjoner forankrer molekylet til den stasjonære fasen, og hjelper til å danne det diasteromeriske komplekset <sup>76</sup>

Enantiomerene i en rasemisk blanding 5-HETE-metylester har tidligere blitt vellykket separert ved bruk av en 25 x 1.0cm semipreparativ kiralpakked AD-kolonne, et injiseringsvolum på 50  $\mu$ g, og eluert med heksan/metanol (100/2) med en flow på 4ml/min <sup>77</sup>

### 1.7.2 Kusumi-Mosher metoden:

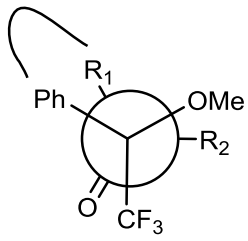
Forholdet mellom enantiomerene kan bestemmes ved den såkalte Kusumi-Mosher metoden. Denne metoden så dagens lys i 1973 da Dale og Mosher oppdaget reagenset MTPA (1-metoksy-1-fenyl-1-trifluorometyleddisyre) <sup>78</sup>. Begge enantiomerene av MTPA er i dag kommersielt tilgjengelige. Metoden er opprinnelig gjort på sekundære alkoholer der

hydroksylgruppen er sterisk hindret av nabosubstituentene. Analyse av spektrene gir da mulighet for bestemmelse av enantiomert overskudd (ee). Metoden ble senere modifisert av Kusumi-gruppen <sup>79</sup> og gjort mer troverdig. Fordelene ved den modifiserte metoden er at prosedyren er enkel, analysen gjøres ved <sup>1</sup>H NMR som er en kjent analysemetoden blant de fleste organisk-kjemikere og i tillegg er metoden svært pålitelig <sup>80</sup>. Den største ulempen er imidlertid unøyaktigheten i mengdebestemmelsen av de to enantiomerene siden dette gjøres ved integrering.

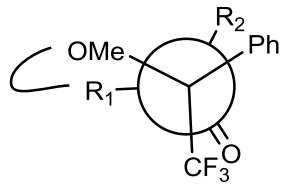


**Skjema 19** (*R*)-MTPA-klorid gir (*R*)-MTPA-ester, og (*S*)-MTPA gir (*S*)-MTPA-ester <sup>81</sup>

Konformasjonen vil være ulik mellom *R*-MTPA-esteren og *S*-MTPA-esteren. I (*R*)-MTPA-esteren (**44R**) vil den steriske interaksjon mellom metoksygruppen i MTPA og substituent ( $\text{R}_1$ ) være mindre signifikant enn i *S*-MTPA-esteren (**44S**) der fenylgruppen interakterer med substituenten. Som et resultat av dette vil konformasjonen til MTPA-gruppen i ester **44R** rotere slik at fenyl-gruppen kommer vekk fra substituenten.  $\text{CF}_3$ -gruppen i ester **44R** er derfor nærmere den diamagnetiske sonen til karboksylgruppen, og signalet vil komme ut ved et lavere skift (mer «upfield») enn ester **44S**. Fenomenet er illustrert i figur 4. Som en enkel konklusjon kan vi si at den sekundære alkoholen har (*R*)-konfigurasjon når <sup>1</sup>H NMR-signalet viser et høyere kjemisk skift enn det som tilhører (*R*)-diasteromeren. <sup>80</sup>.



**44S.** (S)-MTPA

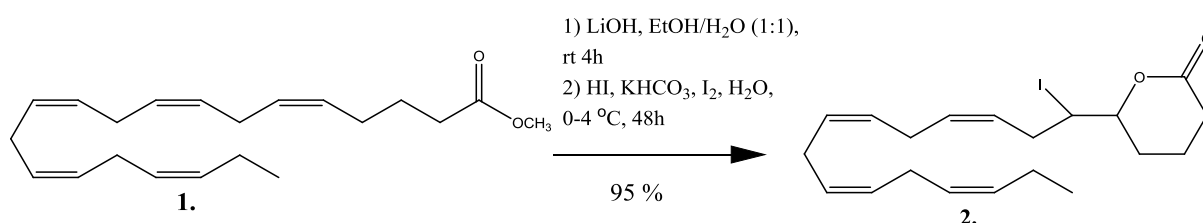


**44R.** (R)-MTPA

**Figur 5** Prosjektering av R- og S-MTPA- estere <sup>80</sup>

## 2. Resultat og diskusjon:

### 2.1 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpenta-deka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (**2**) fra (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (**1**)



For å lage jodlaktone **2**, ble prosedyren til Langseter og medarbeiderne <sup>60</sup> fulgt.

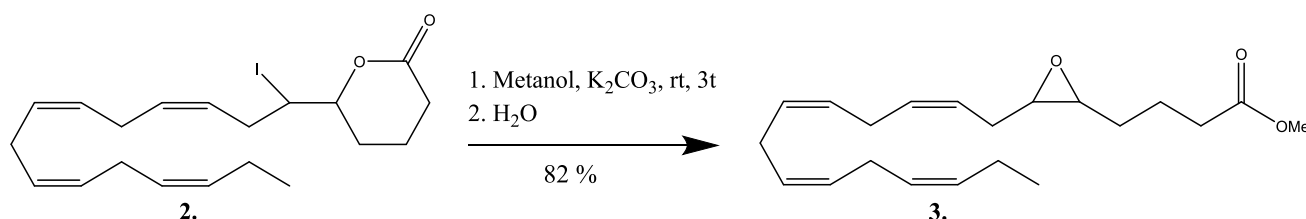
EPA-EE (**1**) ble omdannet til et  $\delta$ -jodlaktone (**2**) som vist i reaksjonsskjemaet, og er nøkkelintermediatet for alle videre reaksjoner. Det oppnådde utbyttet på 95 % ligger tett opp mot utbyttet i litteraturen som er på 97 %.

Jodlaktone bekrefte ved de karakteristiske toppene i <sup>1</sup>H NMR ved hhv. 3,93 og 4,12 ppm. Disse har et integral på ett proton hver, og indikerer protonet bundet til samme karbon som jod og protonet som sitter på karbonet i seks-ringen som også er bundet inn mot resten av karboksylkjeden. Karbonet som er bundet til jod kommer ut rundt 30 ppm i <sup>13</sup>C NMR, men siden det er flere toppene i dette området er det vanskelig å anslå hvem av disse som tilhører det aktuelle karbonet. Karbonet i seksringen som er bundet inn mot resten av karboksylkjeden, og som også er bundet til det ene oksygenet i estergruppen inkorporert i ringen vises ved 80,95 ppm i <sup>13</sup>C NMR. Karbonylgruppen kommer ut ved 170,42 ppm i <sup>13</sup>C NMR. Den samme karbonylgruppen bekrefte av toppen ved 1740 cm<sup>-1</sup> i IR. De åtte alkenprotonene vises som to multipler mellom 5,25 og 5,57 ppm i <sup>1</sup>H NMR. Resten av de spektrale dataene stemmer godt overens med resten av molekylet.

Jodlaktone har en tendens til å dekomponere svært lett. Dette kan ses med det blotte øyet da oljen endrer farge fra lys gul til brun. Det er derfor mest optimalt å gå umiddelbart videre til neste syntesteg etter jodlaktoneiseringen. Om dette ikke lar seg gjøre, eller forbindelsen av andre årsaker trenger å lagres, kan dekomponeringen forhindres ved å oppbevare forbindelsen

i fryseren under nitrogenrike omgivelser, og ved å dekke kolbene med aluminiumsfolie for å hindre tilgang på lys.

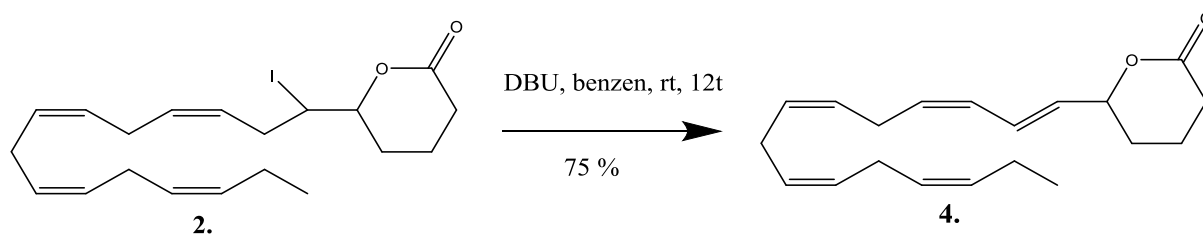
## 2.2. Syntese av metyl 4-(3-((2Z,5Z,8Z,11Z)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butanat (**3**) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (**2**)



Til syntese av epoksid **3** ble prosedyren til Skattebøl og hans medarbeidere <sup>82</sup> benyttet. Syntesen ble utført som vist i reaksjonsskjemaet. Oppnådd utbytte ble på 82 % fra jodlaktone, mens utbyttet i referansen var på 79 % fra EPA.

Protonene i epoksid-ringen bekreftes i <sup>1</sup>H NMR med multipletten ved 2,93 ppm som har et integral på to, mens karbonene i epoksid-ringen bekreftes i <sup>13</sup>C NMR med toppene på hhv. 56,23 ppm og 56,57 ppm. Metylen i estergruppa bekreftes i protonspekteret med singletten ved 3,66 ppm som har et integral på tre og i <sup>13</sup>C NMR med karbonylgruppen som kommer ut ved 173,66 ppm. De åtte alkenprotonene bekreftes i protonspekteret med multipletten ved 5,24-5,54 ppm som har et integral på åtte. Resten av de spektrale dataene stemmer godt overens med de gjenværende alkylgruppene.

### 2.3 Syntese av 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (**4**) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jod-14-metoksytetradeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (**2**)



Til syntese av lakton **4** ble prosedyren til Ulven og hans kolleger<sup>3</sup> benyttet. Syntesen ble utført som vist i reaksjonsskjemaet, og oppnådd utbytte ble 75 %. På grunn av begrenset tid, og fordi laktonet er et mellomprodukt før videre syntese, ble det ikke brukt tid på opprensing av de urene fraksjonene ved rensing med flashkromatografi. Det er derfor rimelig å anta at noe lakton forsvant i de urene fraksjoner. I oppgitt referanselitteraturen ble utbyttet 93%.

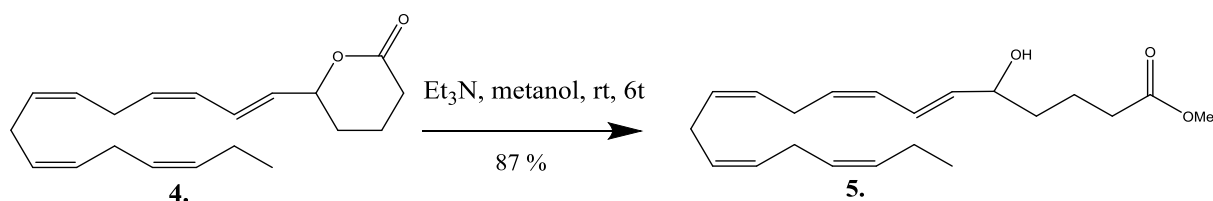
Elimineringen av jod kan ses i <sup>1</sup>H NMR-spekteret ved at de to toppene ved hhv. 3,93 og 4,12 ppm er borte, og at vi har fått ytterligere to protoner i alkenområdet, mens antall protoner i alkanområdet er uendret. I <sup>13</sup>C NMR kan vi også se at vi har fått ytterligere to karboner i alkenområdet.

Toppen ved 79,21 ppm i <sup>13</sup>C NMR viser karbonet i seksringen som er bundet inn mot resten av karboksylkjeden samtidig som den er bundet mot estergruppa i ringen.

Karbonylgruppa kan ses som en topp i <sup>13</sup>C NMR ved 170,07 ppm, og bekreftes av toppen ved 1735 cm<sup>-1</sup> i IR.



## 2.4 Syntese av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksyeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat (**5**) fra 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-one (**4**)

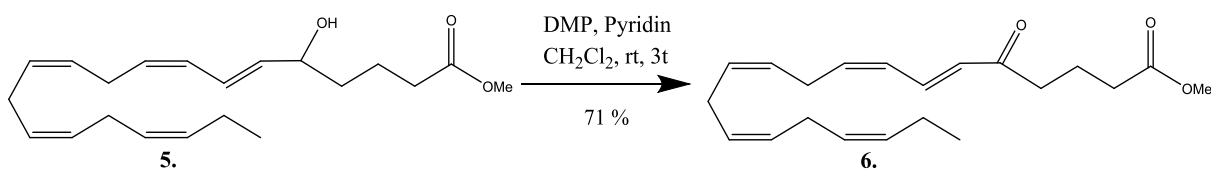


Til syntese av metylesteren av 5-HEPE (**5**), ble prosedyren til Itoh og hans medarbeidere <sup>14a</sup> benyttet. I benyttet referansen var DHA benyttet som utgangsmaterialet, mens i vårt tilfellet ble det brukt EPA-EE. Hydroksymetylesteren ble dannet i stedet for hydroksysyren fordi esteren er mer stabil enn syra, og gir ifølge referansen bedre utbytter <sup>14a</sup>. Alkoholene ble dannet ved hydrolyse av laktonet som vist i reaksjonsskjemaet der trietylamin sørget for et basisk miljø. Benyttet referanse oppgir et utbytte på 61 % <sup>14a</sup>, mens mine synteser ble utbyttet 87%. Primdahl gjorde samme reaksjon i sin masteravhandling og har rapportert et utbytte på 89% <sup>83</sup>.

Alkoholgruppa kan ses ut fra den brede toppen ved  $3456\text{ cm}^{-1}$  i IR. Karbonet som alkoholgruppen er bundet til får også et høyere shift i  $^{13}\text{C}$  NMR i forhold til de resterende metylengruppene, og kommer ut ved 72,34 ppm. Karbonylgruppa som fortsatt er tilstede i molekylet kommet ut i  $^{13}\text{C}$  NMR med et kjemisk shift på 174,06 ppm. Metylen som er bundet til estergruppa har også et høyere skift enn de andre alkangruppene, og kan ses ved 51,57 ppm.

I  $^1\text{H}$  NMR ser vi at det fortsatt er ti alkenprotoner. Vi kan også observere protonet som sitter på samme karbon som alkoholgruppa fra toppen ved 4,11 ppm i  $^1\text{H}$  NMR som har et integral på én. Metoksygruppa i esteren ses som en singlett med et integral på tre ved 3,6 ppm, og kan bekrefte ringåpningen. De resterende metylengruppene stemmer bra overens med de spektrale dataene.

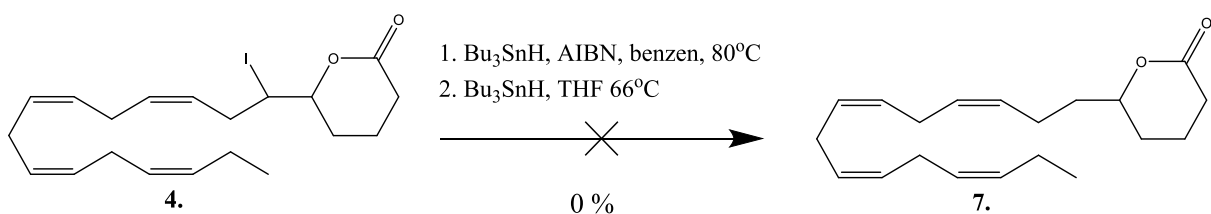
## 2.5 Syntese av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoikosa-6,8,11,14,17-pentaenat (6) fra metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksyeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat(5)



Prosedyren til Ulven og hans medarbeidere<sup>3</sup> ble benyttet til syntese ketometylesteren av 5-okso-EPE (6), men med EPA-EE som utgangsmateriale i stedet for AA. Reaksjonen var vellykket, og utbyttet ble 71 %, mens utbyttet oppgitt i referansen ble 82 %<sup>3</sup>. Primdahl har fra før av oppgitt et utbytte på 27 % for dannelsen av samme forbindelse<sup>83</sup>

I <sup>13</sup>C NMR ser vi at vi har fått ytterligere en karbonylgruppe ved 199,69 ppm som indikerer ketonet. Karbonylen i estergruppa kommer ut ved 173,67 ppm. Karbonylene bekreftes i IR av toppen ved 1738 cm<sup>-1</sup>. Ellers stemmer de spektrale dataene godt overens med resten av molekylet.

## 2.6 Forsøk på syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (7) fra 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (4)



To metoder ble forsøkt benyttet til dehalogenering av jodlaktonet uten dannelsen av (E)-6,7-dobbelbindingen. Den første metoden som ble utprøvd var prosedyren beskrevet av Porter og hans medarbeidere<sup>62</sup>. Denne metoden er opprinnelig brukt til radikal-makrosyklisering av jodidforbindelser ved eliminering av jod. Denne metoden ble utprøvd flere ganger, men ut fra

$^1\text{H}$  NMR-spekteret fikk vi tilstrekkelig informasjon om at startmaterialet var gjenvunnet og at forsøket var mislykket. Ved første forsøk var det mistanker om at den AIBN som ble benyttet var for gammel, og derfor hadde mistet sin reaktivitet. Men et nytt forsøk med nyere AIBN gav samme resultater. Vi prøvde å øke reaksjonstiden fra tre timer som beskrevet, til over natten, men ut fra de spektrale dataene forble jodlaktonet ureagert.

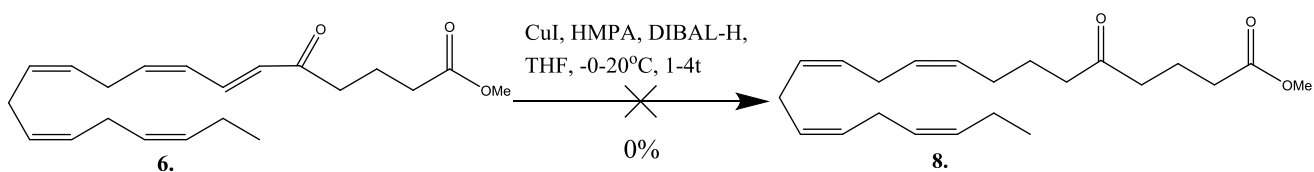
En annen metode der THF ble benytte som løsningsmiddel, og uten bruk av AIBN <sup>14a</sup> ble også prøvd. Denne metoden virket lovende da den tidligere har gitt vellykkede resultater med  $\gamma$ -jodlakton. Denne metoden fungerte derimot ikke på  $\delta$ -jodlaktonet i våre forsøk. Økning av reaksjonstiden gav heller ikke her noen bedre resultater.

Reaksjonene ble forsøkt med to forskjellige  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , en løst i sykloheksan og en annen løst i toluen, men heller ikke noen av disse gav bedre resultater. Alle løsningsmidlene benyttet var tørre, og reaksjonen ble gjort under nitrogenatmosfære.

Rensing av produktet ved hjelp av flash-kromatografi ble forsøkt for å se om det kunne være små mengder lakton dannet, men ingen av fraksjonene inneholdt lakton.

Å gjøre reaksjonen med ultralyd hadde vært aktuelt, men vi valgte å ikke bruke noe mer tid på denne reaksjonen, og heller prøve ut andre synteseveier.

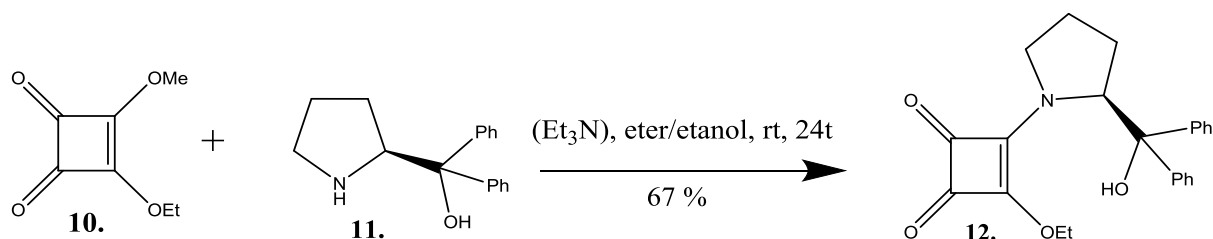
## 2.7 Forsøk på syntese av metyl (8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-8,11,14,17-tetraenat (**8**) fra metyl (6E,8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat (**6**)



Til reduksjon av ketonet **6** ved bruk av DIBAL-H, ble prosedyren til Hamberg og hans medarbeidere <sup>65a</sup> benyttet. Denne metoden er opprinnelig beskrevet for reduksjon av et aldehyd. Reduksjonen under disse betingelsene gav kun gjenvinning av utgangsmaterialet og ikke ønsket produkt,

Vik *et al.*<sup>59</sup> har også rapportert DIBAL-H reduksjon av aldehyd, men med en reaksjonstemperatur på -20 °C, i stedet for 0°C som beskrevet i prosedyren til Hamberg<sup>65a</sup>. Vi prøvde derfor å senke reaksjonstemperaturen, men dette gav ingen forbedrede resultater. Jakobsen og hans medarbeidere<sup>65c</sup> har også rapportert DIBAL-H reduksjon av en ester, med samme reagenser som for reduksjon av aldehyd, men der både DIBAL-H og komponenten tilsettes dråpevis for å kontrollere selektiviteten, samt at reaksjonsbetingelsene er 4 timer ved 0°C, i stedet for én time som beskrevet i de tidligere nevnte prosedyrene. Alle betingelsene ble utprøvd, men ingen av prosedyrene fungerte på ketonet. Ingen DIBAL-H reduksjon er tidligere beskrevet for ketoner, men det var nærliggende å tro at reduksjonen skulle fungere på molekylet vårt da det har mange likhetstrekk i struktur med molekylene i de opprinnelige prosedyrene. Dessverre så ikke reaksjonen ut til å fungere.

## 2.8 Dannelse av den kirale liganden (S)-3-etoksy-4-(2-(hydrokydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl)syklobut-3-en-1,2-dion (**12**)



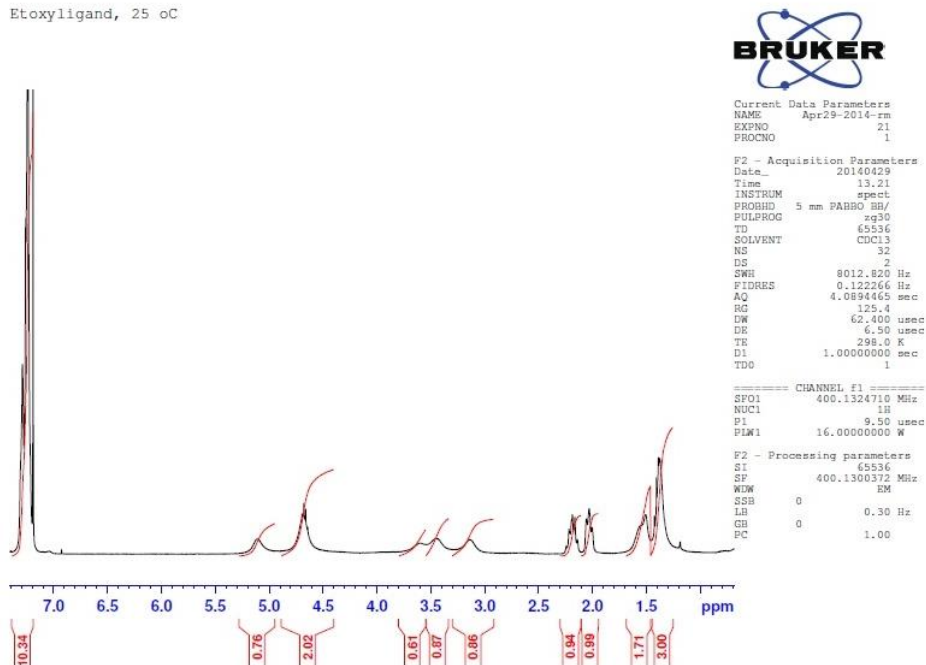
Til dannelse av kiral ligand **12** ble prosedyren til Zhou og medarbeidere<sup>71, 84</sup> benyttet.

Etoksy-kvadratsyra (**12**) gav råprodukt som en seig olje. Denne løste seg i en blanding av heksan og etylacetat, og samme løsningsmiddel-blanding gav også god separasjon ved kolonnekromatografi. Etter avdampning av løsningsmidler kom produktet ut som et hvitt pulver med et utbytte på 67 % som ligger tett opp mot referanseutbyttet på 65 %<sup>71</sup>. Det viste seg at det var svært vanskelig å fjerne etylacetat fra produktet. Selv med flere timer på rotavaporen ved en temperatur på 40 °C, kan det fortsatt ses små rester av løsningsmiddel (etylacetat) i spektrene.

Det er et problem for liganden at toppene i <sup>1</sup>H NMR-spektrene blir svært brede. Dette fenomenet kan skyldes flere ting: metall til stede i løsningen, polymerisering eller rotamerer er noen eksempler. Det ble tatt opp <sup>1</sup>H NMR-spekter på hhv. 25 °C, 40 °C og 50 °C, og vi kunne observere at toppene ble skarpere desto mer temperaturen steg. Dette gjaldt særlig for

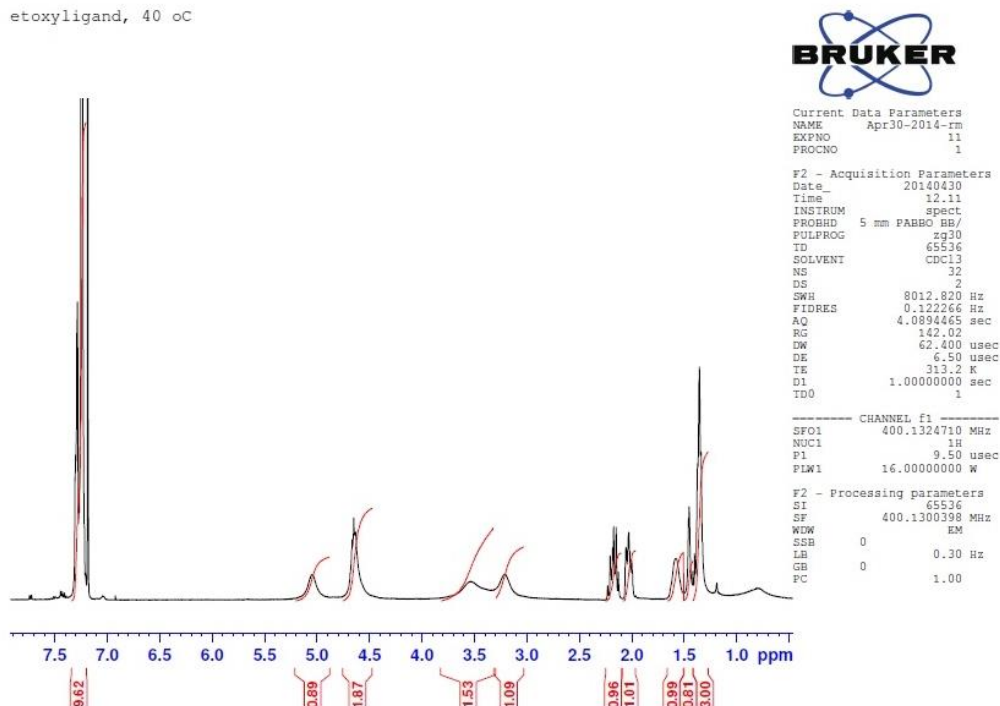
metyltoppen ved 1,3ppm i  $^1\text{H}$  NMR, men også de resterende toppene. Sammenlikning av spekterne tatt opp ved ulike temperaturer er vist under:

Etoxyligand, 25 °C



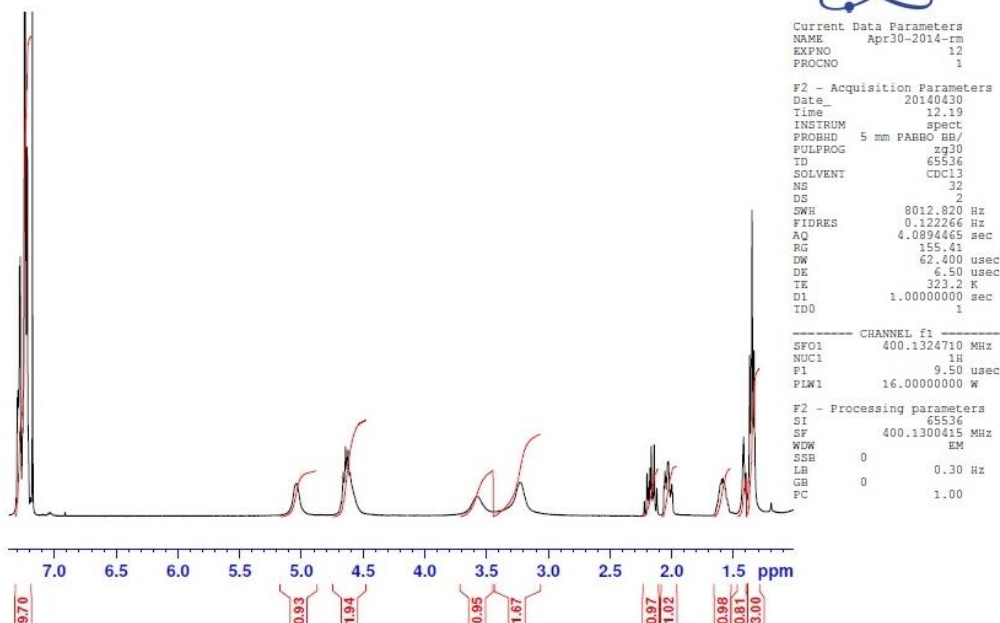
**Spekter 2.1**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av etoksyliand tatt opp ved 25 °C

etoksyliand, 40 °C



**Spekter 2.2**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av etoksyliand tatt opp ved 40 °C

etoxyiligand, 50 oC



### Spekter 2.3 $^1\text{H}$ NMR-spekter av etoksyiligand tatt opp ved 50 °C

Dette fenomenet tyder på at forbindelser har rotamerer som er en form for konformasjonsisomeri der de isomeriske formene er i likevekt og blir overført over i hverandre via rotasjoner rundt en enkeltbinding.

På bakgrunn av disse observasjonene valgte vi å også ta opp  $^{13}\text{C}$  NMR ved 50 °C da det gjør toppene skarpere.

Den spesifikke rotasjon for forbindelsen ble målt til  $-230$ . Denne er noe høy i forhold til den tidligere rapporterte verdien på  $-175.3^{84}$  for samme forbindelse. Den høye verdien kan skyldes unøyaktighet i antatt konsentrasjon da mengden stoff utveid var svært liten og vekten som ble benyttet var unøyaktig for så små mengder stoff.

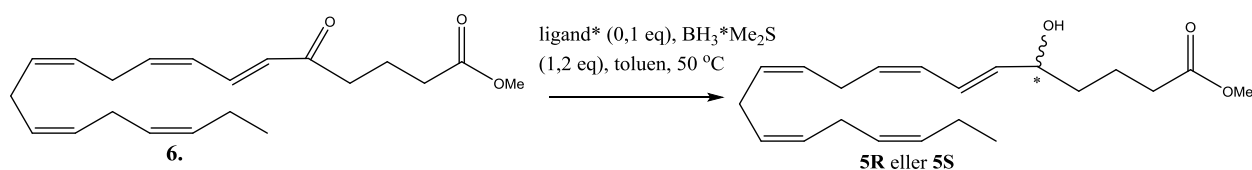
Den negative verdien forteller oss at vi har en levorotatorisk dreining som betyr (*S*)-konfigurasjon. Dette resultatet var som forventet.

Det ble også tatt opp MS-spekter (Spekter 5.22) av forbindelse **12**. Spekteret viste at molekylærionet hadde en molarmasse på 378 g/mol ( $\text{M}^+ + 1$ ), noe som stemmer godt overens med strukturen på forbindelsen.

Smeltepunktet til forbindelsen som ble målt til 171-172 °C lå mye høyere enn det rapporterte smeltepunktet på 107-109 °C. Dette må være en ren feilmåling da de andre dataene stemmer godt overens med forventet struktur. Denne målingen burde vært gjort på nytt, men det ble det dessverre ikke tid til.

Metoksy-kvadratsyra ble også utprøvd som utgangspunkt på et tidligere tidspunkt i oppgava. Vi hadde derimot store problemer med opparbeidelsen. Produktet kom ut som et hvitt bunnfall, som ble rensert ved omkrystallisering med etanol der det faste stoffet ble varmet opp til kokepunktet til væska, og deretter nedkjølt slik at krystallene ble gjendannet før de ble filtrert av ved bruk av iskald etanol. Mengden gjenværende stoff ble mindre enn forventet. Det kan være at utkrystalliseringen ikke var helt ferdig før filtrering, at etanolen brukt til filtreringen burde vært enda kaldere eller at vi benyttet for mye løsningsmiddel. Rensing på kolonne var ingen vellykket metode da det var vanskelig å finne løsningsmidler som pulveret ville løse seg i, og som i tillegg gav god separasjon. Stoffet løste seg i en blanding av diklormetan og etylacetat (5:1), men dette gav ingen god separasjon i vårt tilfelle. Da vi fant ut at det var lettere å jobbe med etoksy-kvadratsyren, valgte vi å fokusere på denne, og de eneste dataene som ble tatt opp for metoksy-liganden var  $^{13}\text{C}$  NMR og  $^1\text{H}$  NMR. Disse dataene stemte for øvrig godt overens med forventet produkt.

## 2.9 Asymmetrisk reduksjon av metyl-(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-oksoeikosa-6,8,11,14,17-pentaenat (**6**) til **5S** eller **5R**.



Til den asymmetriske reduksjonen ble prosedyren til Zhou og hans medarbeidere benyttet <sup>73</sup>,

84

Den asymmetriske reduksjonen ble utført under de optimale betingelsene som er testet av Zhou og hans kolleger <sup>71</sup>.

Etter rens så prøven ut til å være mer kontaminert enn før rens, og det var flere nye topper bl.a. i alkenområdet. Siden det kun ble brukt EtOAc og benzen i opprensingen, er det lite sannsynlig at kontamineringen kommer utenfra, og det antas heller at den skyldes dekomponering av produktet, eller uønskede sidereaksjoner. Siden vi ikke hadde tid til å utarbeide en bedre rensemetode, valgte vi å tolke de spektrale dataene til forbindelsen før rens.

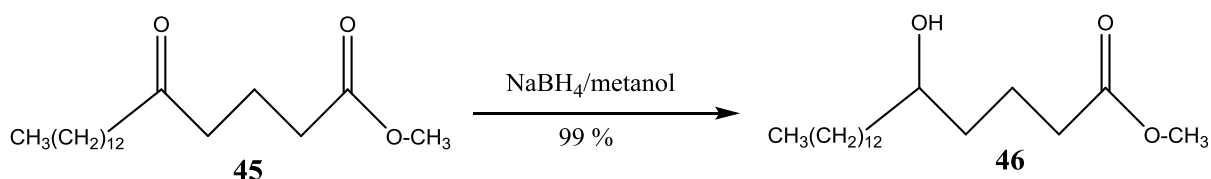
Fra IR ser vi tydelig at det er en alkoholgruppe ved den brede toppen på 3418 cm<sup>-1</sup>, som kan tyde på at selve reduksjonen er vellykket. Denne alkoholgruppen er ikke å observere i <sup>1</sup>H NMR-spekteret. Ut fra <sup>13</sup>C NMR og toppen ved ca. 200 ppm ser vi at det er en ketogruppe til stede i produktet, og den høye verdien forteller oss at denne tilhører keton **6**. Ut fra disse observasjonene kan vi konkludere med at ketonet dessverre var gjenvunnet, og at den asymmetriske reduksjonen ikke hadde gått. Toppen ved 3418 cm<sup>-1</sup> i IR som virker lovende for reduksjonen ved første øyekast viste seg å stamme fra vann.

Vi konkluderte med at reduksjonen var mislykket i våres forsøk. Vi rakk imidlertid bare å prøve den ut to ganger. Med mer tid til rådighet og modifisering av metoden burde denne reaksjonen være gjennomførbare.

Planen var å utføre den asymmetriske reduksjonen på den mettede alkoholen, slik at det ble lettere å tolke toppene i alken-området, men dette ble det dessverre ikke tid til.



## 2.10 Borhydrid-reduksjon av det kommersielt tilgjengelige ketonet metyl-5-oksooktadekanat (**45**) til metyl 5-hydroksyoktadekanat (**46**)



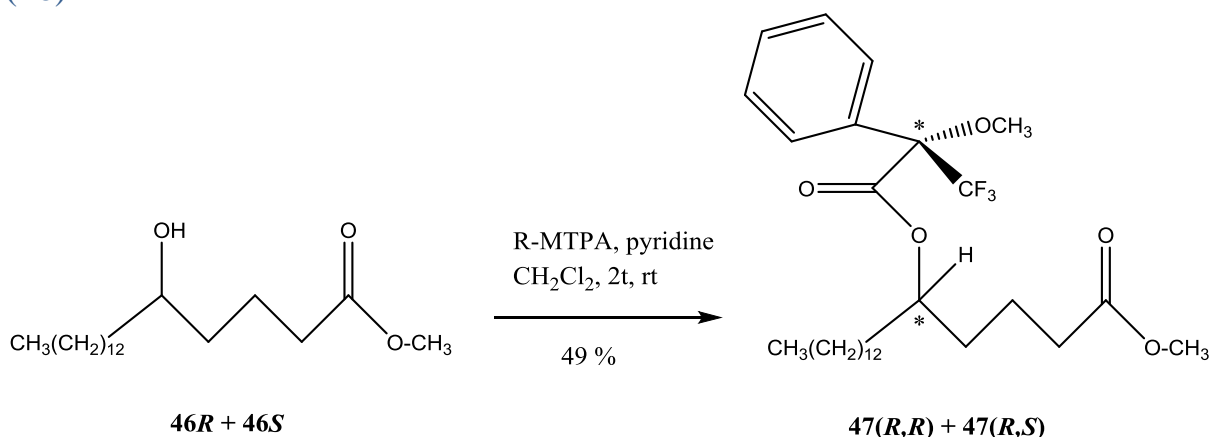
Vi har allerede i kapitlene 2.1-2.5 vist en vellykket metode for å danne metyl-5-okso-EPE (**6**). Forbindelse **6** er ustabil, og syntesen går over mange trinn, noe som er tidkrevende. Det var derfor også hensiktsmessig å undersøke hvorvidt en modells substans i form av en mettet ketometylester (metyl 5-oksooktadekanat, **45**) kunne brukes til ulike forsøk som senere kan overføres til forbindelse **6**. Vi ønsket først å danne en mettet hydroksymetylester **46** ved reduksjonen med NaBH<sub>4</sub>. Reduksjonen ble utført etter prosedyre fra Toth *et al.*<sup>85</sup>.

Oppnådd produkt var et hvitt pulver med et utbytte på 99%. Rensing av produktet var ikke essensielt for å utføre videre syntesetrinn, så vi valgte å la dette være, og utbyttet forventes derfor å være noe over realiteten. De spektrale dataene stemmer godt overens med forventet produkt, men det kan ses små mengder forurensing i <sup>1</sup>H NMR mellom 1,6 og 1,8 ppm og rundt 2,4 ppm, som mest sannsynlig stammer fra startmaterialet **45**. Vi kan også se løsningsmiddeltoppen fra metanol ved 3,4 ppm i <sup>1</sup>H NMR.

Smeltepunktet til forbindelsen ble målt til 55-56 °C. Det er ikke rapportert noe smeltepunkt for denne forbindelsen tidligere, men startmaterialet **45** som har mange likhetstrekk i struktur som produktet har et smeltepunkt på 58-60 °C.

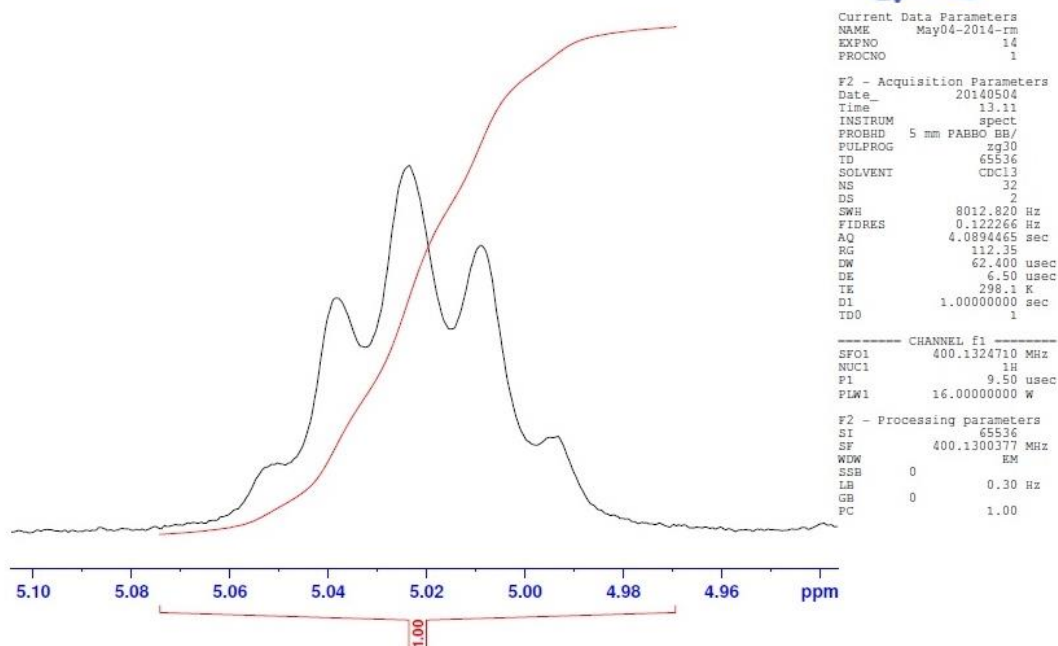
Tanken bak å lage denne forbindelsen og bruke den som modells substans var å prøve den asymmetriske reduksjonen på den siden vi gikk tom for forbindelse **6**, og ikke hadde disponibel nok tid til å lage mer av den. Med denne mettede forbindelsen slipper vi også overlapp med alken-protoner ved en forskyvning av karbinol-protonet til alkenområdet. Dette gjør de spektrale dataene lettere å tolke. Vi rakk derimot ikke å prøve ut den asymmetriske reduksjonen på denne forbindelsen, men fikk vist at reduksjon med natriumborhydrid er mulig.

## 2.11 Dannelse av Mosher's syrederivat (**47**) av methyl 5-hydroksyoktadekanat (**46**)



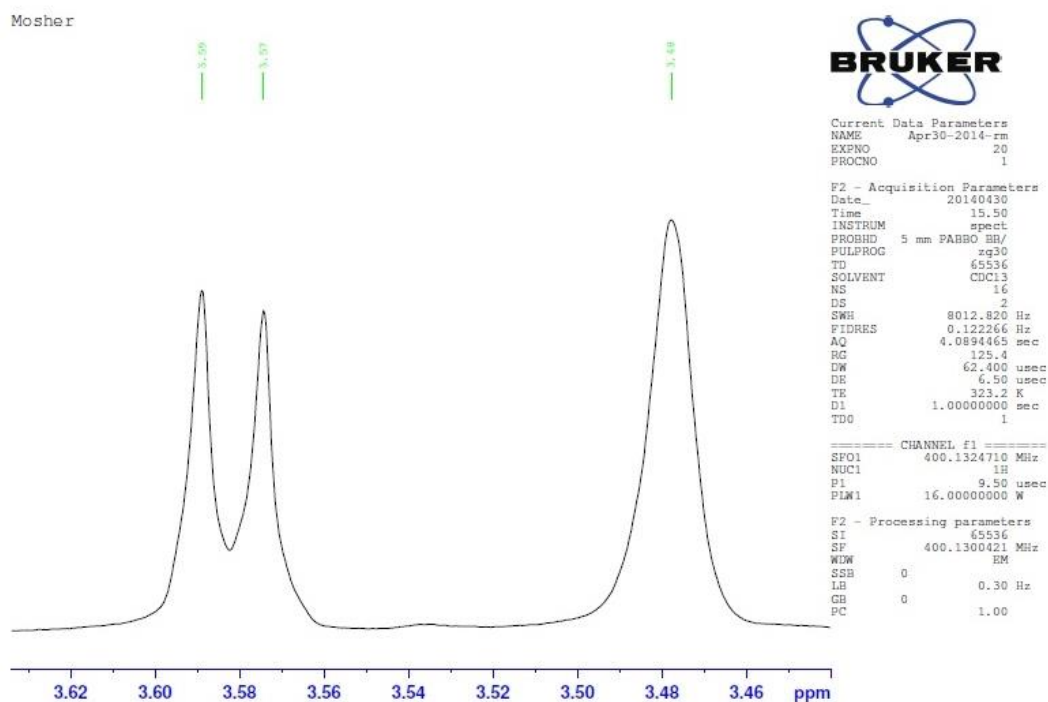
Dannelse av Mosher's syrederivat **47** ble utført etter prosedyren til Hoyer *et al.*<sup>81</sup>. Denne syntesen har tidligere blitt utført på den umettet hydroksymetylesteren **5** uten komplikasjoner<sup>83</sup>. Litteraturen oppgir ikke noe utbytte da denne reaksjonen kun brukes til stereokjemisk analyse av kirale forbindelser. Mitt utbytte ble på 49 %, og ligger i forventet område sammenliknet med oppgitt utbytte på lignende reaksjoner<sup>86</sup>. Vi valgte å analysere forbindelsen uten opprensing, da opprensingen av produktet ikke gav noe høyere renhet, og det ikke var tid til å utarbeide en bedre rensemetode.

Etter endt reaksjon, viste analyse med IR at alkoholgruppen ved 3392 cm<sup>-1</sup> i utgangsmaterialet var borte, noe som tydet på at derivatiseringen var vellykket. Dette ble også bekreftet ved protonet som sitter bundet til karbinolen, og som kom til syne som en kvintett ved 5,02 ppm i <sup>1</sup>H NMR. Den høye verdien tilsier at protonet er forskjøvet, noe som bare kan forklares ved at vi har fått derivatet. Denne toppen er ekspandert, og vist i spekter 2.4.



#### Spekter 2.4 Ekspandert område i $^1\text{H}$ NMR som viser proton bundet til karbinol.

Metoksygruppa som sitter bundet til det stereogene senteret til Moshergruppa kommer ut i  $^1\text{H}$  NMR ved 3,59 ppm, og viser tegn til splitting. Dette kommer av at det dannes to diastomerer. Den samme metoksygruppa viser også splitting i  $^{13}\text{C}$  NMR, og kommer ut som to topper ved hhv 54,43 og 54,90 ppm. Den andre metoksygruppen i molekylet og som er en del av esteren kommer ut ved 3,49 ppm som en singlett i  $^1\text{H}$  NMR. Metoksyområdet er ekspandert og vist i spekter 2.5.



### Spekter 2.5 Ekspandert $^1\text{H}$ NMR-spekter av de to metoksygruppene til forbindelse 47

Det var forventet at skiftene til protonene nærmest de stereogene senterne skulle bli forskjøvet, men disse kom ut med normale skiftverdier. Det var også forventet at produktet skulle inneholde to diastemerer forbindelser, noe som ville forårsaket splitting i signalene til protonene nærmest de stereogene sentrene. Siden derivatiseringen ser vellykket ut, så skal produktet inneholde diastemerer, men det var derimot kun metoksygruppa bundet til det stereogene senteret i Moshergruppa som viste splitting i  $^1\text{H}$  NMR. I  $^{13}\text{C}$  NMR kan derimot den forventede splittingen observeres, noe som vises ved at det er flere toppen enn forventet. Vi kan derfor konkludere med at derivatisering av den mettede hydroksymetylestere var vellykket, og at vi fikk dannet en diastemerisk forbindelse, men at resultatet ikke ble som forventet da vi ikke observerte den splittingen i  $^1\text{H}$  NMR som antatt på forhånd.

De spektrale dataene fra  $^1\text{H}$  NMR viser at molekylet inneholdt en ekstra topp i området der metoksygruppene kommer ut. Den samme toppen kan observeres i spekteret til den mettede alkoholen, men i mindre grad. Vi tolket dette som at molekylet enten laktoniserer og spalter av metanol, eller at denne toppen er metanolrester fra forrige reaksjonstrinn.

I alkenområdet var det på forhånd forventet å observere fem protoner fra benzenringen. I dette området som er ekspandert og vist i spekter 2.6 kom det i stedet ut hele 14 protoner. Dette kan skyldes pyridin-rester og/eller rester av MTPA. Om det var pyridin til stede, ville vi også sett en topp rundt 8,6 ppm, noe vi ikke gjorde, og det er derfor mest sannsynlig at de ekstra protonene kommer fra MTPA-rester. Den ekstra toppen i karbonylområdet i  $^{13}\text{C}$  NMR kan også bekrefte denne mistanken.

Mosher



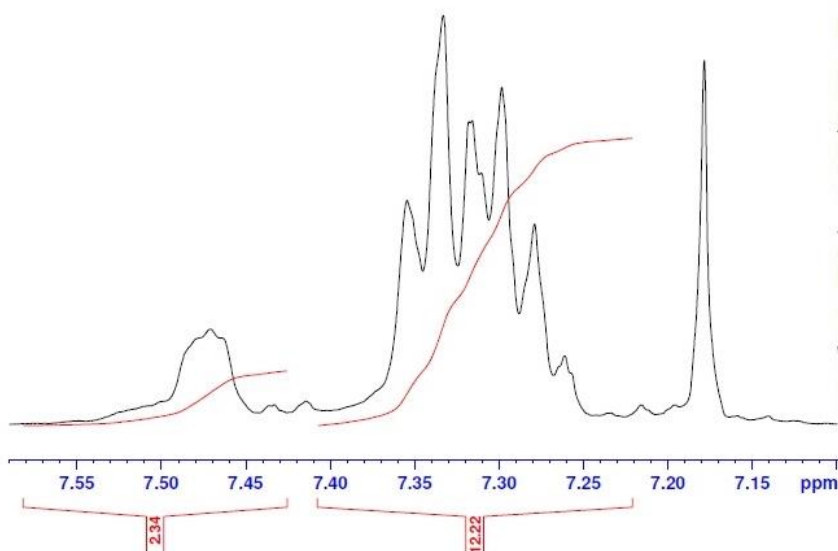
```

Current Data Parameters
NAME      Apr30-2014-tm
EXPNO    20
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140430
Time     15.50
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PAHBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       125.4
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       323.2 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

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

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1300421 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
  
```



**Spekter 2.6** Ekspandert  $^1\text{H}$  NMRspekter av alkenområdet til Moshers syrederivat

### 3. Oppsummering og veien videre:

Syntese av metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-hydroksey-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-HEPE) (**5**), metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-okso-EPE) (**6**) og metyl 4-(3-((2*Z*,5*Z*,8*Z*,11*Z*)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butanat (**3**) var vellykket og gav tilfredsstillende utbytter.

Forsøk på eliminering av 6,7-(*E*)-dobbeltbindingen i  $\delta$ -jodlakton **2** og ketometylesteren **6** var mislykket, og dermed var også dannelse av metyl-(9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-hydroksyheneikosa-9,12,15,18-tetraenat (**8**) og metyl-(8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-oksoikosa-8,11,14,17-tetraenat (**9**) mislykket. Det bør derimot prøves ut flere metoder for dette, og under følger noen forslag:

Reaksjonen for dehalogenering av  $\delta$ -jodlakton med  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  og AIBN bør prøves ut med ultralyd, da den samme reaksjonen har gitt vellykkede resultater med  $\gamma$ -jodlakton (**40**) (Se skjema 14).

Det er også aktuelt å prøve ut andre metoder for selektiv dehalogenering som for eksempel  $\text{NaBH}_4$  i kombinasjon med HMPA som beskrevet i avsnitt 1.6.4.2 som et mellomtrinn for å oppnå de to 6,7-dihydrogenerte produktene **8** og **9**.

Et alternativ for reduksjon av 6,7-transdobbeltbindingen i 5-okso-EPE som også ble diskutert underveis var å bruke  $\text{LiAlH}_4$  som reduksjonsmiddel, og la reaksjonen koke lenge slik at molekylet ble fullstendig redusert, etterfulgt av Jones-oksidasjon for å gjenvinne syregruppen og Dess-Martin-oksidasjon for å gjenvinne karboksylgruppen. Dette er aktuelt å prøve ut i videre arbeid.

Dannelsen av ligand **12** var vellykket, men forbindelsen danner rotamerer, som gjør at de spektrale dataene må tas opp ved en høyere temperatur. For liganden, vil også være interessant å se på effekten av andre substituenten som for eksempel 3,5-bis(trifluormetyl)(fenyl)metanamin.

Reduksjon med borhydrid av en 5-okso-gruppe i en den mettede modellsubstansen metyl 5-oksooktadekanat (**45**) var vellykket. Når det gjelder den asymmetriske reduksjonen av ketometylester **6** var denne mislykket i våre forsøk, og resulterte i gjenvinnelse av startmaterialet. Denne reaksjonen fikk imidlertid alt for liten oppmerksomhet grunnet det tidsrommet som var satt for oppgaven. I videre arbeid bør denne reduksjonen prøves på nytt, og det vil også være aktuelt å prøve ut andre katalysatorer som for eksempel CBS-katalysator

eller Noyori's Ru. Disse katalysatorene er omtalt i 1.6.9. Med litt mer tid til rådighet burde det være mulig å få til denne syntesen.

HPLC-analyser bør kjøres på alle de rasemiske blandinene. Det er spesielt hensiktsmessig å finne en egnet metode for å skille enantiomrene i en rasemisk blanding av 5-HEPE for å forske på effekten «*in vitro*» av enantiomerene, da 5-(*S*)-HEPE også dannes naturlig i organismen.

## 4. Konklusjon:

Syntese av målmolekylene metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-HEPE) (**5**), metyl-(6*E*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (metyl-5-okso-EPE) (**6**) og metyl 4-(3-((2*Z*,5*Z*,8*Z*,11*Z*)-tetradeka-2,5,8,11-tetraen-1-yl)oksiran-2-yl)butanat (**3**) var vellykket og gav tilfredsstillende utbytter (87 %, 71 % og 82 %).

Dannelsen av metyl-(9*Z*,12*Z*,15*Z*,18*Z*)-5-hydroksyheneikosa-9,12,15,18-tetraenat (**8**) og metyl- (8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-5-oksoikosa-8,11,14,17-tetraenat (**9**).

Dannelse av den kirale liganden(*S*)-3-etoksy-4-(2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl)syklobut-3-en-1,2-dion (**12**) var vellykket, men de spektrale dataene viste at denne forbindelsen danner rotamerer. Den asymmetriske reduksjonen gav uklare resultater, men mye tyder på at den er mulig.

Det viste seg mot slutten at disponering av tiden burde vært gjort annerledes. Reduksjon av (*E*)-dobbeltbindingen burde blitt nedprioritert og dannelse av epoksidet kunne vært eliminert slik at arbeidet med den asymmetriske reduksjonen fikk mer oppmerksomhet.



## 5. Eksperimentelt:

### 5.1 Generelt:

Alle synteser i denne oppgaven er gjort under nitrogenatmosfære. I reaksjoner der umettede fettsyrer og halogen-forbindelser er med i reaksjonen, ble reaksjonskolben dekket med aluminiumsfolie, da forbindelsene er svært ømfintlige for oksygen og lys.

Alle løsningsmidler som er benyttet, er av teknisk kvalitet, og levert av Sigma-Aldrich eller VWR. De tørre løsningsmidlene som er benyttet, ble oppbevart i flasker forseglet med septum, og tatt ut med sprøyte.

Platene brukt ved tynnsjikt-kromatografi er av typen Merck TLC Silica gel 60<sub>254</sub> og 60F<sub>254</sub>. Ved fremkalling av flekkene ble en kaliumpermanganat-løsning og/eller UV-lys benyttet.

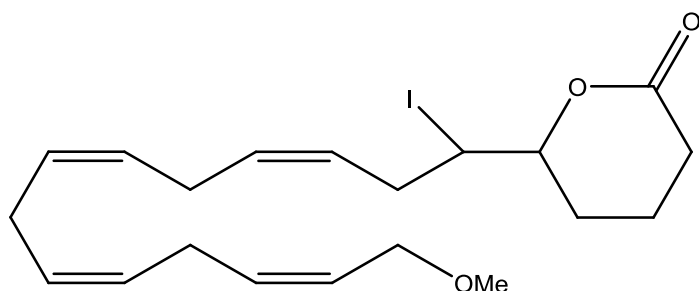
Ved bruk av kolonnekromatografi til opprensing av produktene, ble Silica gel 60 (0,040 – 0,063 mm) fra Merck benyttet.

NMR-spektrene som er tatt opp, ble gjort på et Bruker Ascend 400 instrument ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU). Betingelsene brukt er 25 °C hvis ikke annet er oppgitt, og 400MHz for <sup>1</sup>H-NMR, og 100 MHz for <sup>13</sup>C-NMR. Alle prøver ble løst i kloroform, CDCl<sub>3</sub> før kjøring.

IR-spektrene ble tatt opp på et Perkin-Elmer FT-IR instrument (Spectrum Bx, 50/60 Hz) ved NMBU med en HATR-celle.

MS-spekteret ble tatt opp på en Autospec Ultima MS utstyrt med en 70eV produserende elektronioniserings-ione kilde. Stoffet ble direkteinnført via en direkteinnføringsprobe (DIP). Massespektrometeret ble skrudd inn på en oppløsning på 2000. Ionetemperaturen ble satt til 250 °C, og overføringsproben hadde også 250 °C.

## 5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z, 9Z, 12Z)-1-jodpentadekatetranyl)pyran-2-on (2)



$C_{21}H_{32}IO_2$

Mm: 428 g/mol

Utbytte: 94%

### Fremgangsmetode: <sup>60</sup>

En løsning med etylesteren av EPA (3g, 7,0 mmol) og  $LiOH \cdot H_2O$  (1,89g, 45 mmol) blandet med en 1:1 løsning av EtOH/ $H_2O$  (18 mL) ble satt på røring ved romtemperatur i 4 timer. Etter 4 timer, ble det testet med TLC om all etylesteren hadde reagert, og hvis ikke ble reaksjonen rørt ytterligere. Deretter ble 27 mL vann tilsatt. Reaksjonskolben ble dekket med aluminiumsfolie, og nedkjølt til  $0^\circ C$  før 57% HI (6 mL) ble tilsatt. For å nøytralisere løsningen, ble også 3 mL  $KHCO_3$  tilsatt. En løsning av iodine/ $I_2$  (6,84 g, 27 mmol) i THF (21 mL) ble tilsatt, og reaksjonsblandinga ble satt på røring ved  $0-4^\circ C$  i mørket i 48 timer.

Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette mettet  $Na_2S_2O_3$  (30 mL). Fast NaCl ble så tilsatt til metning. Blandinga ble ekstrahert med heksan (3x50 mL), og vasket med en mettet saltvannsløsning (2x50 mL). Den gjenværende organiske fasen ble tørket ( $Na_2SO_4$ ) og filtrert. Løsningsmiddelet ble dampet av under redusert trykk, og råproduktet kom ut som en brun olje. Til opprensing med flashkromatografi ble det benyttet 10-25% eluentløsninger av diklormetan i heksan.  $R_f = 0,23$  i 100% diklormetan. Oppnådd produkt var en gul olje (3,6g, 94%). Denne forbindelsen er kjent fra før <sup>82, 87</sup>.

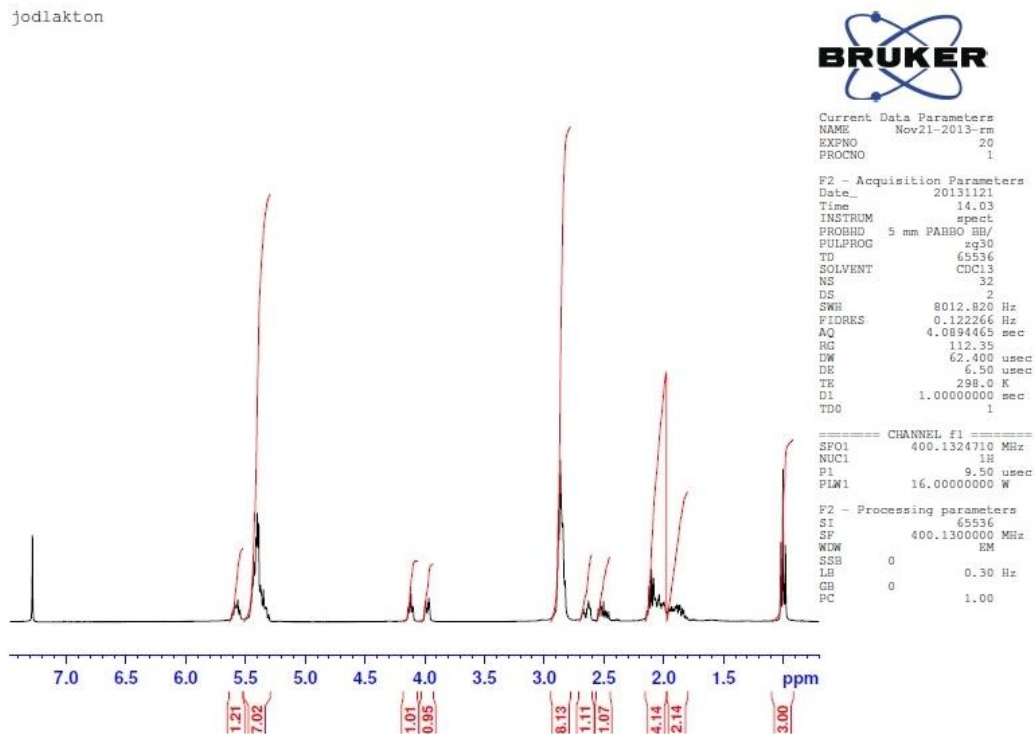
Data:

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25°C):**  $\delta$  0.95 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,75-2,15 (m, 6H), 2,43 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,85 (m, 8H), 3,93 (dt,  $J = 10,7$  og 2,9, 1H), 4,12 (td, 7,4 og 2,4 Hz, 1H), 5,25-5,47 (m, 7H), 5,57 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,30 ( $\text{CH}_3$ ), 18,32 ( $\text{CH}_2$ ), 20,58 ( $\text{CH}_2$ ), 25,58 ( $\text{CH}_2$ ), 25,69 ( $\text{CH}_2$ ), 25,92 ( $\text{CH}_2$ ), 27,96 ( $\text{CH}_2$ ), 29,58 ( $\text{CH}$ ), 34,36 ( $\text{CH}$ ), 36,83 ( $\text{CH}$ ), 80,95 ( $\text{CH}$ ) 127,01 ( $\text{CH}$ ), 127,06 ( $\text{CH}$ ), 127,42 ( $\text{CH}$ ), 127,77 ( $\text{CH}$ ), 128,70 ( $\text{CH}$ ) 128,79 ( $\text{CH}$ ) 131,44 ( $\text{CH}$ ) 132,08 ( $\text{CH}$ ) 170,42 ( $\text{CO}$ )

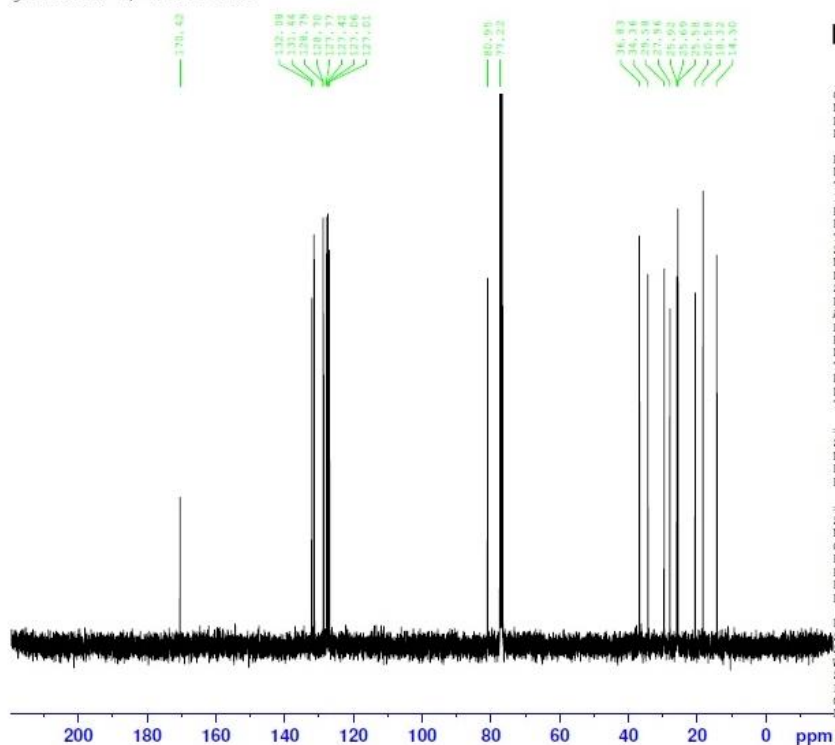
**IR (film):** 3011 (s), 2961 (s), 1740 (s)  $\text{cm}^{-1}$

jodlakton



**Spekter 5.1**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av jodlakton 2

jodlakton 5, etter rens



Current Data Parameters  
 NAME Oct29-2013-rm  
 EXPNO 11  
 PROCNO 1

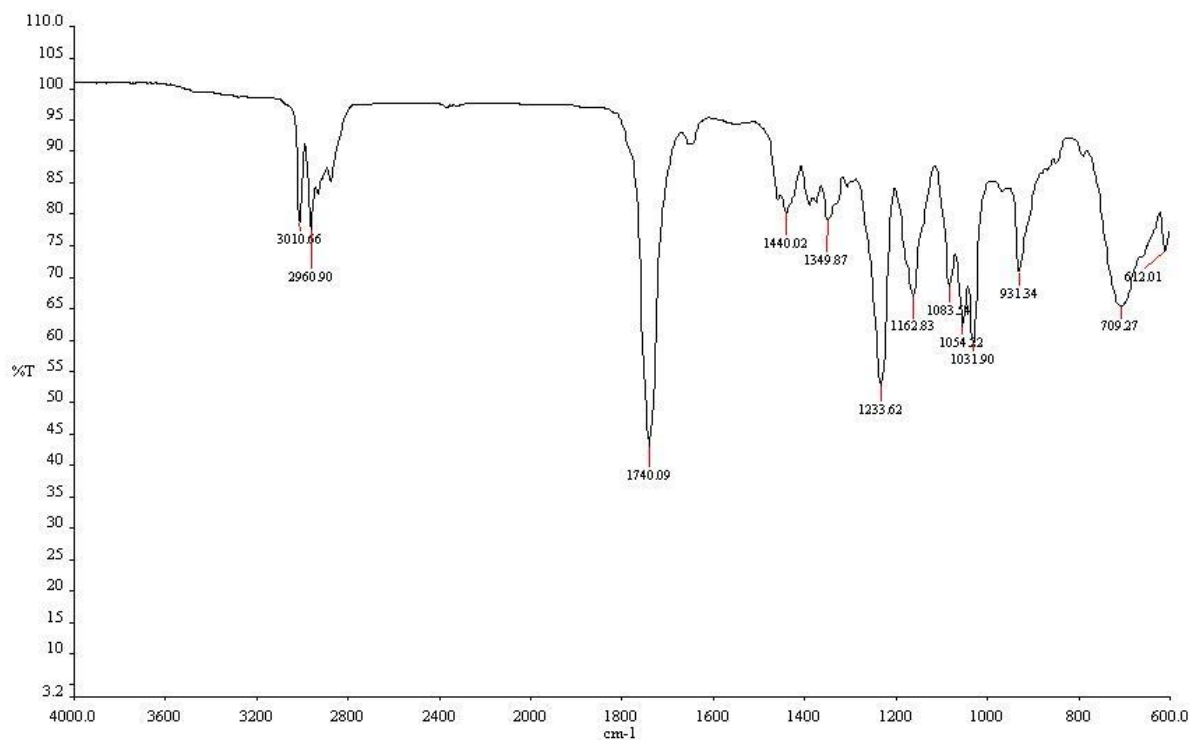
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20131029  
 Time 9.27  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BH/  
 PULPROG zgpg30  
 TD 65536  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 1000  
 DS 4  
 SWH 24038.461 Hz  
 FIDRES 0.366798 Hz  
 AQ 1.3631488 sec  
 RG 200.28  
 DW 20.800 usec  
 DE 6.50 usec  
 TE 298.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 D11 0.03000000 sec  
 TDO 1

==== CHANNEL F1 =====  
 SFO1 100.6228293 MHz  
 NUC1 13C  
 P1 7.50 usec  
 PLW1 107.00000000 W

==== CHANNEL F2 =====  
 SFO2 400.1316005 MHz  
 NUC2 1H  
 CPDPRG2 waltz16  
 PCPD2 80.00 usec  
 PLW2 16.00000000 W  
 PLW12 0.24300000 W  
 PLW13 0.14440000 W

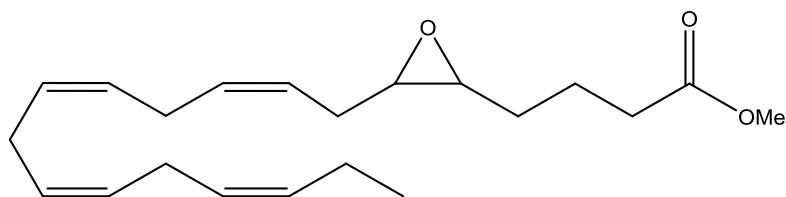
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 100.6127690 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Spekter 5.2 <sup>13</sup>C NMR-spekter av jodlakton 2



Spekter 5.3 IR-spekter av jodlakton 2

### 5.3 Syntese av (Z)-metyl 6,7-epoksy-8,11,15,18-eikosatetraenat (3)



$C_{21}H_{32}O_3$

Mm: 332 g/mol

Utbytte: 82 %

#### Fremgangsmetode: <sup>82</sup>

Til en løsning av jodlakton (3g, 7,0 mmol) og metanol (37,2 mL), ble det under røring tilsatt  $K_2CO_3$  (1,5g, 11mmol). Løsningen ble satt på røring ved romtemperatur i 3 timer, før reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av vann. Løsninga ble ekstrahert med heksan (3x50 mL) og vasket med saltvann (2x50 mL). Den organiske fasen ble tørket ( $MgSO_4$ ), og løsningsmidler ble dampet av under redusert trykk. Opprensning var ikke nødvendig, da vi bruke rent jodlakton. Oppnådd produkt var en lysegul olje (1,9g 82 %). Denne forbindelsen er kjent fra før <sup>82, 87</sup>

#### Data:

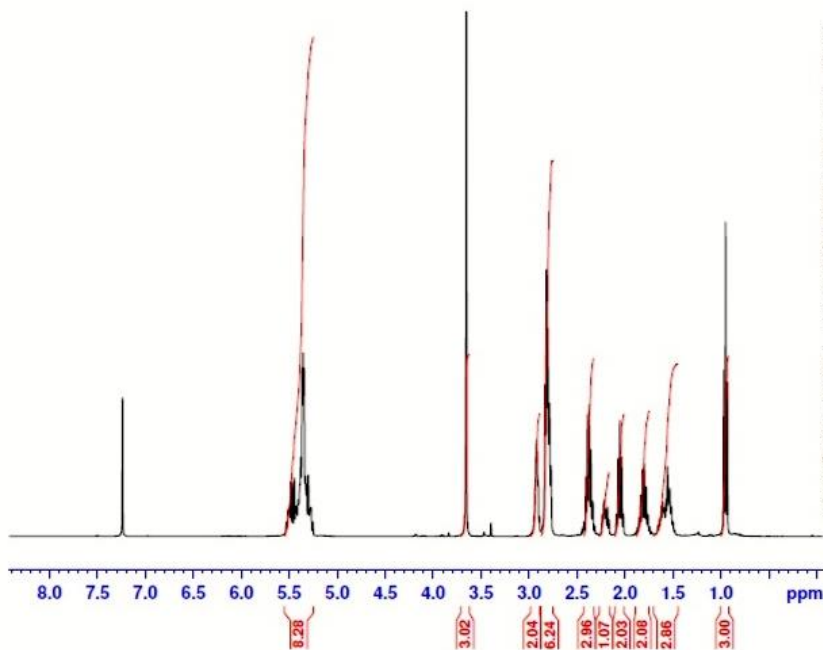
**$^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ , 25°C):**  $\delta$  0,95 (t, 7,5 Hz, 3H), 1,48-1,66 (m, 2H), 1,72-1,90 (m, 2H), 2,05 (q, 14,8 Hz, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,32-2,45 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,24-5,54 (m, 8H).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14,27 ( $CH_3$ ), 29,56 ( $CH_2$ ), 22,05 ( $CH_2$ ), 25,54 ( $CH_2$ ), 25,64 ( $CH_2$ ), 25,81 ( $CH_2$ ), 26,25 ( $CH_2$ ), 27,22 ( $CH_2$ ), 33,63 ( $CH_2$ ), 51,58 ( $CH_3$ ), 56,23 (CH), 56,57 (CH), 124,31 (CH), 126,97 (CH), 127,71 (CH), 127,75 (CH), 128,54 (CH), 128,66 (CH), 130,59 (CH), 132,08 (CH), 173,66 (CO)

**IR (film):** 3013 (s), 2964 (s), 1740 (s), 1436 (s)  $cm^{-1}$

Små rester av EtOAc kan ses i IR-spekteret.

epa-epoksid master



```
Current Data Parameters
NAME      20130913-rm
EXPNO    10
PROCNO   1

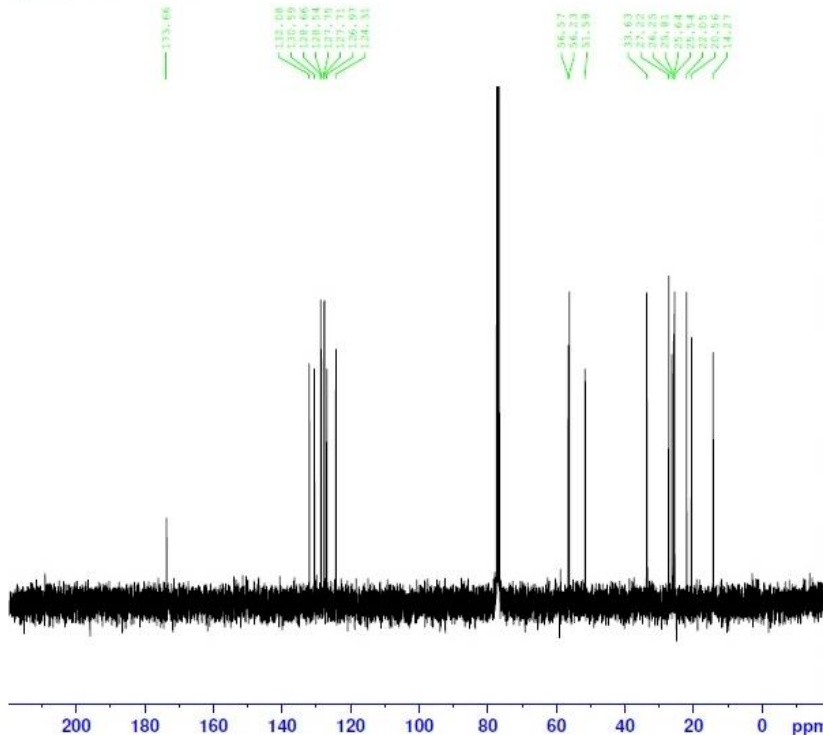
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130913
Time     12.21
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       87.83
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TDO      1

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

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1300177 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Spekter 5.4 <sup>1</sup>H NMR-spekter av epoksid 3

epa-epoksid master



```
Current Data Parameters
NAME      Sep16-2013-rm
EXPNO    10
PROCNO   1

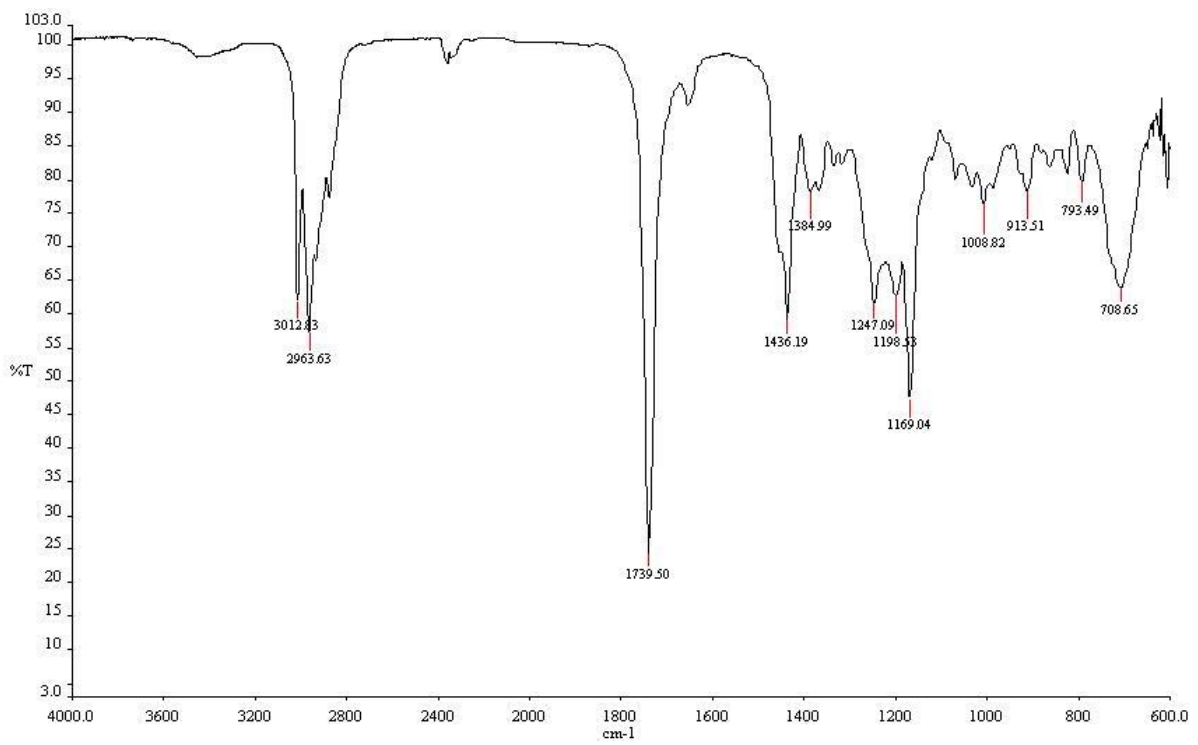
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130916
Time     10.29
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       128
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.346798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TDO      1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2    400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2    16.00000000 W
PLW12   0.24300000 W
PLW13   0.14440000 W

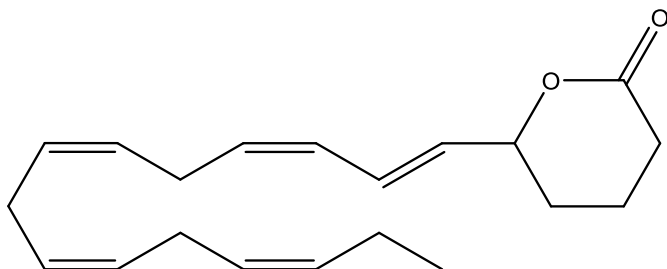
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127690 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
```

Spekter 5.5 <sup>13</sup>C NMR-spekter av epoksid 3



**Spekter 5.6** IR-spekter av epoksid 3

#### 5.4 Syntese av 6-((1E,3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-1,3,6,9,12-pentaen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (4)



$C_{20}H_{28}O_2$

Mm: 300 g/mol

Utbytte: 75 %

##### Fremgangsmetode<sup>3</sup>:

Til en løsning av EPA-jodlakton (2g, 4.67 mmol) ble det tilsatt tørr benzen (27,8 mL) og DBU (0,8 g, 5,25 mmol). Deretter ble blandingen satt på røring i 12 timer ved romtemperatur. Løsningen ble deretter overført til sentrifugerør, og sentrifugert i 5 minutter. Den klare løsningen ble dekantert av, mens bunnfallet ble løst i benzen, og sentrifugert på nytt. Den klare løsningen ble samlet opp, og oppkonsentrert under redusert trykk. Vakuumfiltrering kan også benyttes, men i mitt tilfelle gav dette lavere utbytter. Råproduktet var en mørkebrun olje. Til opprensing av produktet ble det benyttet flashkromatografi. Som eluentløsning ble 0-15 % etylacetat i heksan benyttet.  $R_f = 0.55$  i en 1:1 løsning av etylacetat i heksan. Laktonet kom ut som en blank olje (1,1g, 75%). Denne forbindelsen er kjent fra før<sup>87-88</sup>

##### Data:

**<sup>1</sup>H NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$ 1.0 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 1H) 1,84-2,14 (m, 5H) 2,52 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,85 (q, J = 12,7 og 13,6 Hz, 4H) 3,0 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,9 (s, 1H), 5,30-5,54 (m, 7H), 5,72 (dd, 1H), 6,03 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 6,58-6,68 (m, 1H).

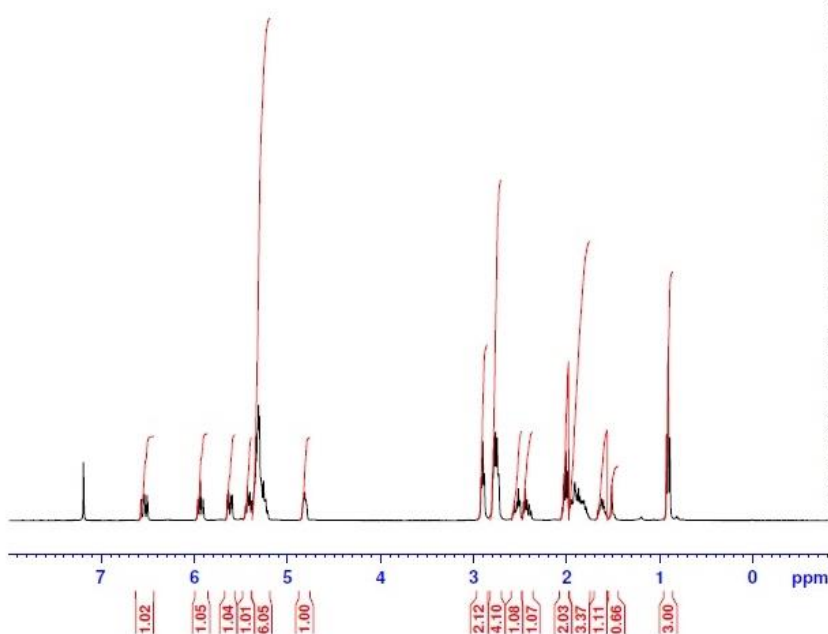


**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 13,27 ( $\text{CH}_3$ ), 17,29 ( $\text{CH}_2$ ) 19,54 ( $\text{CH}_2$ ), 24,54 ( $\text{CH}_2$ ), 24,63 ( $\text{CH}_2$ ), 25,12 ( $\text{CH}_2$ ), 27,37( $\text{CH}_2$ ), 28,53 ( $\text{CH}_2$ ), 79,21 ( $\text{CH}$ ), 125,95 ( $\text{CH}$ ), 126,26 ( $\text{CH}$ ), 126,28 ( $\text{CH}$ ), 126,40 ( $\text{CH}$ ), 126,68 ( $\text{CH}$ ), 127,67 ( $\text{CH}$ ), 127,87 ( $\text{CH}$ ), 129,66 ( $\text{CH}$ ), 130.92 ( $\text{CH}$ ), 131,04 ( $\text{CH}$ ), 170,07 ( $\text{CO}$ ).

**IR (film):** 3011 (s), 2962 (s) og 1735 (s)  $\text{cm}^{-1}$

Små rester av EtOAc kan ses i IR-spekteret.

lakton, renset



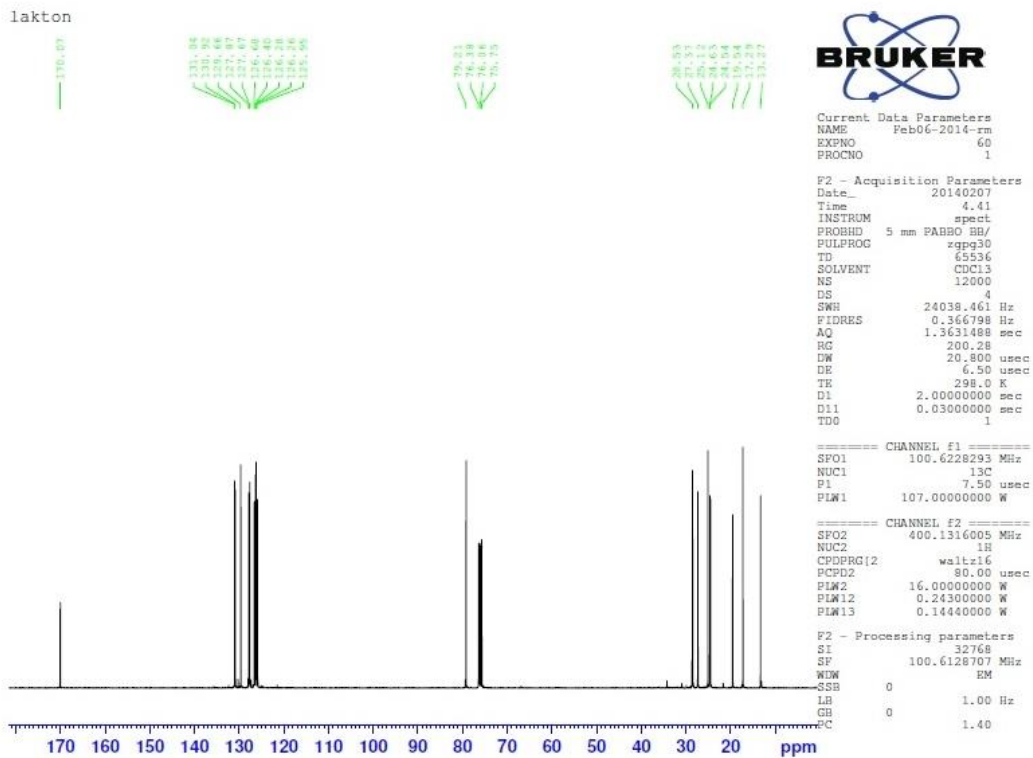
Current Data Parameters  
NAME Oct21-2013-rm  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20131021  
Time 10.56  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT  $\text{CDCl}_3$   
NS 32  
DS 2  
SWH 8012.820 Hz  
FIDRES 0.122266 Hz  
AQ 4.089465 sec  
RG 87.83  
DW 62.400 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TDO 1

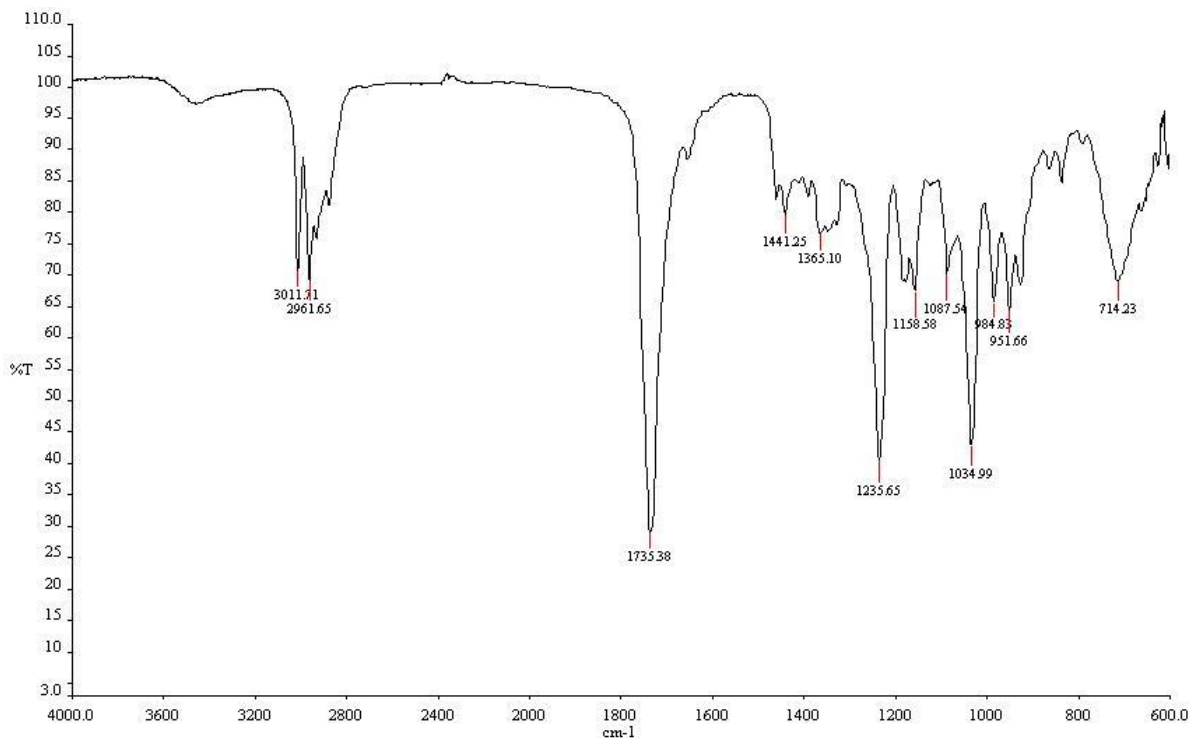
==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 400.1324710 MHz  
NUC1  $^1\text{H}$   
P1 9.50 usec  
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 400.1300363 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00

**Spekter 5.7**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av lakton 4

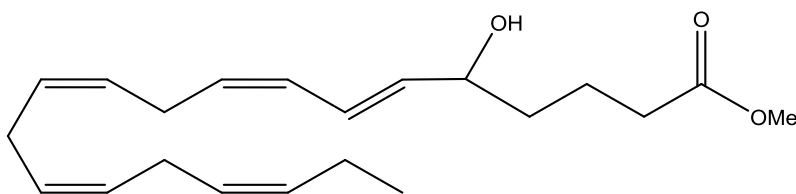


Spekter 5.8  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av lakton 4



Spekter 5.9 IR-spekter av lakton 4

#### 5.4 Syntese av (6E,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)metyl-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (5)



$C_{21}H_{32}O_3$

Mm: 332 g/mol

Utbytte: 87 %

Fremgangsmetode: <sup>14a</sup>

Til en løsning av lakton (320 mg, 1,1 mmol), ble det tilsatt  $Et_3N$  (0,43 g, 4,25 mmol) og  $EtOH$  (18,8 mL). Etter røring i 6 timer ved romtemperatur, ble løsningsmiddelet dampet av under redusert trykk. Produktet ble rensert med flashkromatografi. Som eluentløsning ble det brukt 5-10% etylacetat i benzen.  $R_f = 0,5$  i 25% etylacetat i benzen. Alkoholene kom ut som en gul olje (266 mg, 87 %). Forbindelsen har blitt syntetisert tidligere <sup>83, 88</sup>

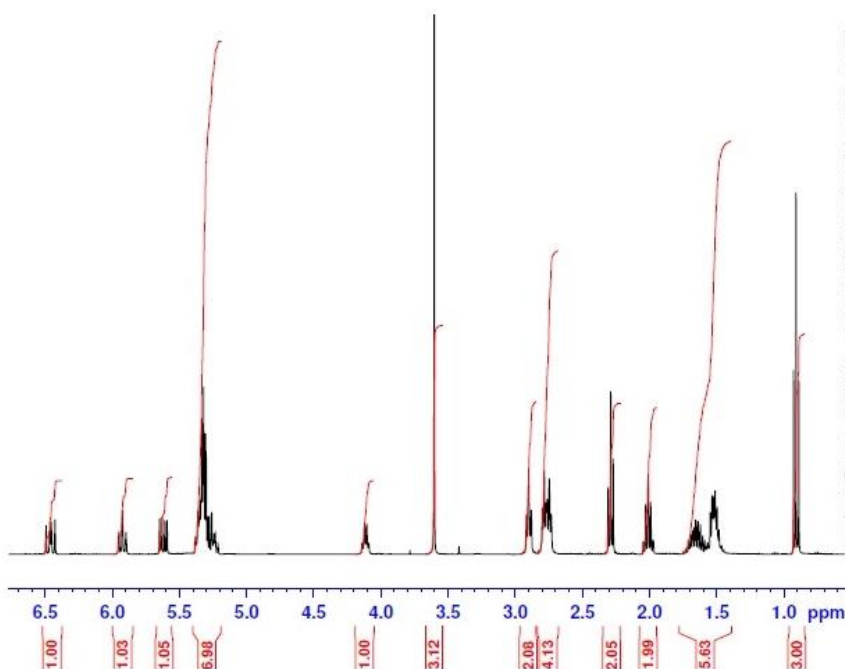
Data:

**$^1H$  NMR (400Hz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0,91 (t,  $J = 5,9$  Hz, 3H), 1,42-1,73 (m, 5H), 2,01 (t,  $J = 14,5$  Hz, 2H), 2,28 (t,  $J = 14,5$  Hz, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 3,6 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 5,20-5,40 (m, 7H), 5,62 (dd,  $J = 15,2$  og 6,8 Hz, 1H), 5,92 (t,  $J = 10,9$  Hz, 1H), 6,46 (dd,  $J = 4,08$  Hz 1H)

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):** 14,27 ( $CH_3$ ), 20,56 ( $CH_2$ ), 20,74 ( $CH_2$ ), 20,82 ( $CH_2$ ), 25,56 ( $CH_2$ ), 26,10 ( $CH_2$ ), 33,75 ( $CH_2$ ), 36,55 ( $CH_2$ ), 51,57 ( $CH_3$ ), 72,34 (CH-OH), 125,72 (CH), 126,98 (CH), 127,52 (CH), 127,76 (CH), 127,90 (CH), 128,66 (CH), 128,68 (CH), 130,56 (CH), 132,11 8CH), 135,95 (CH), 174,06 (CO).

**IR (film):** 1456 (bred), 3012 (s), 2962 (s) og 1739 (s)  $cm^{-1}$

HME#2, reset



```
Current Data Parameters
NAME      Nov06-2013-rm
EXPNO    10
PROCNO   1

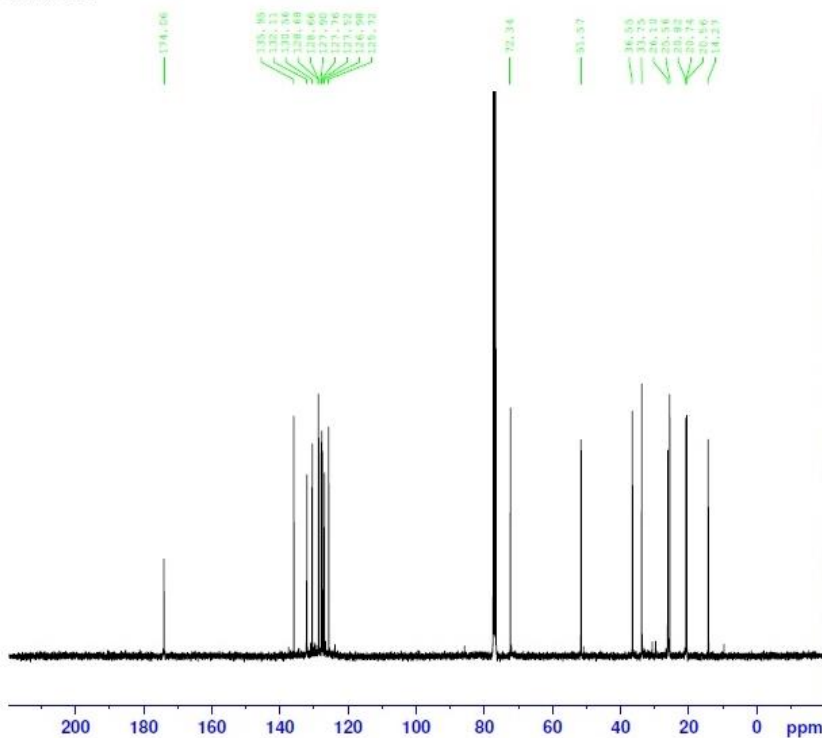
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20131106
Time     14.50
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       112.35
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.0000000 sec
TDO      1

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

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1300366 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Spekter 5.10  $^1\text{H}$  NMR-spekter av hydroksymetylester 5

HME, ren



```
Current Data Parameters
NAME      Feb16-2014-rm
EXPNO    21
PROCNO   1

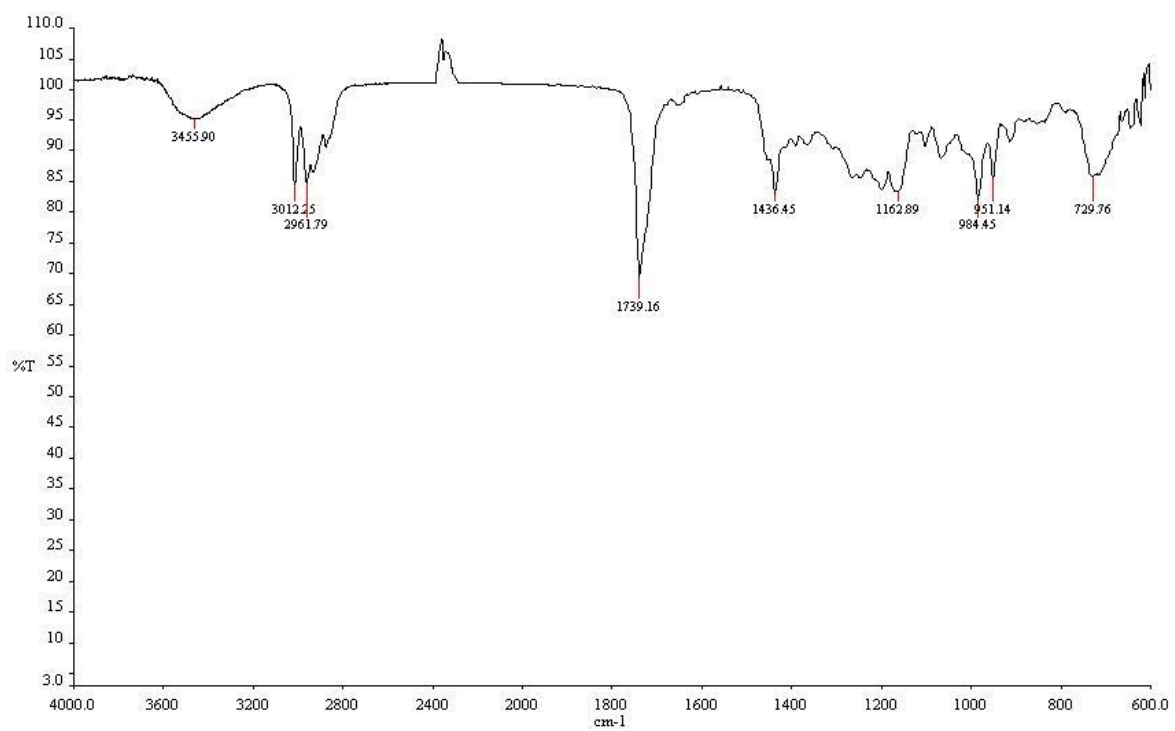
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140217
Time     3.35
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       10000
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.0000000 sec
D11      0.03000000 sec
TDO      1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
PCPDPRG2 waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     16.00000000 W
PLW12    0.24300000 W
PLW13    0.14440000 W

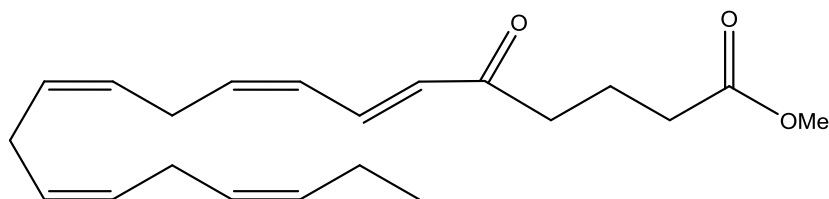
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127690 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
```

Spekter 5.11  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av hydroksymetylester 5



**Spekter 5.12** IR-spekter av hydroksymetylester 5

## 5.5 Syntese av (6E, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-metyl-5-okso-6,8,11,14,17-eikosapentaenat (6)



$C_{21}H_{30}O_3$

Mm: 330 g/mol

Utbytte: 71 %

### Fremgangsmåte:<sup>3</sup>

En løsning av Dess-Martin perjodinan (620 mg, 1,46 mmol), tørr pyridin (519,2  $\mu$ L) og diklormetan (15,4 mL) ble tilsatt i én porsjon til alkoholen (300 mg, 0,9 mmol).

Reaksjonsblandingen rørte deretter 3 timer ved romtemperatur. 115 mL dietyleter ble tilsatt, og produktet ble tørket ( $MgSO_4$ ). Løsningen filtrert, først med vakuumfiltrering, og deretter med papir. Løsningsmidlene ble dampet av på under redusert trykk.

Til rensing av produktet med flashkromatografi ble det brukt 10-15 % etylacetat i heksan for å rense ut produktet.  $R_f$ -verdien ble på 0,5 i en 1:1 løsning av etylacetat i heksan. Ketometylesteren kom ut som en gul olje (211 mg, 71 %). Denne forbindelsen er syntetisert tidligere<sup>83, 88</sup>

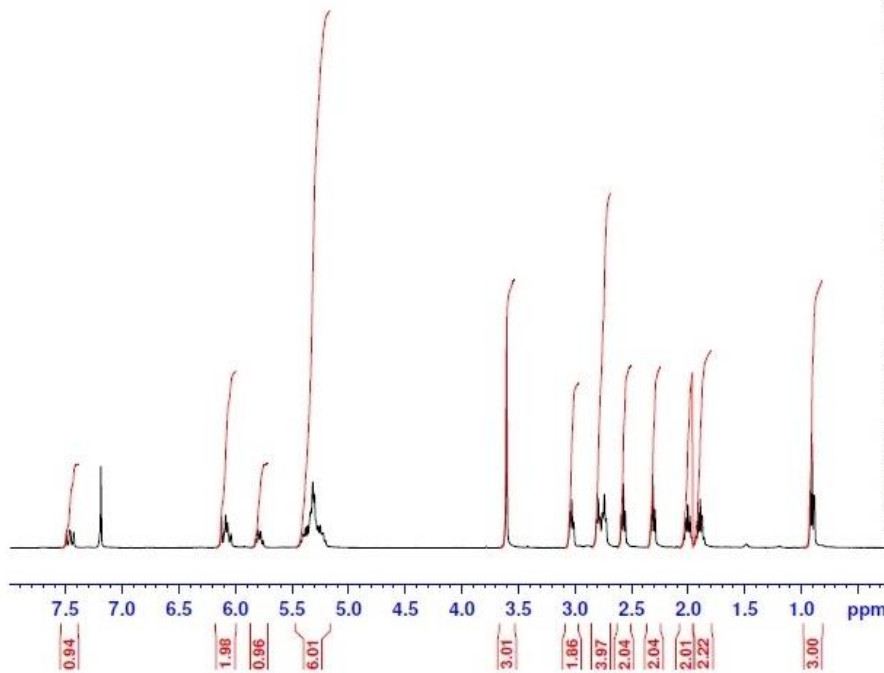
### Data:

**$^1H$  NMR (400Hz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0,91 (t, 7,5 Hz 3H), 1,84-2,04 (m, 4H), 2,32 (t, 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, 7,2 Hz, 2H), 2,77 (dt, 6,2 og 12,5 Hz, 4H), 3,03 (t, 7,03 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 5,18-5,44 (m, 6H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,03-6,15 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 1H)

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):** 14,27 ( $CH_3$ ), 19,33 ( $CH_2$ ), 20,57( $CH_2$ ), 25,56 ( $CH_2$ ), 25,68 ( $CH_2$ ), 26,67( $CH_2$ ), 33,10 ( $CH_2$ ), 39,78 ( $CH_2$ ), 51,57 ( $CH_3$ ), 126,32 (CH), 126,88 (CH), 127,04 (CH), 127,43 (CH), 128,92 (2xCH), 129,69 (CH), 132,15 (CH), 136,85 (CH), 139,96 (CH), 173,67 (CO), 199,68 (CO).

**IR (film):** 3013 (s), 2961 (s) og 1738 (s)  $cm^{-1}$

keton, rensa,



```
Current Data Parameters
NAME      Feb21-2014-rm
EXPNO    11
PROCNO   1

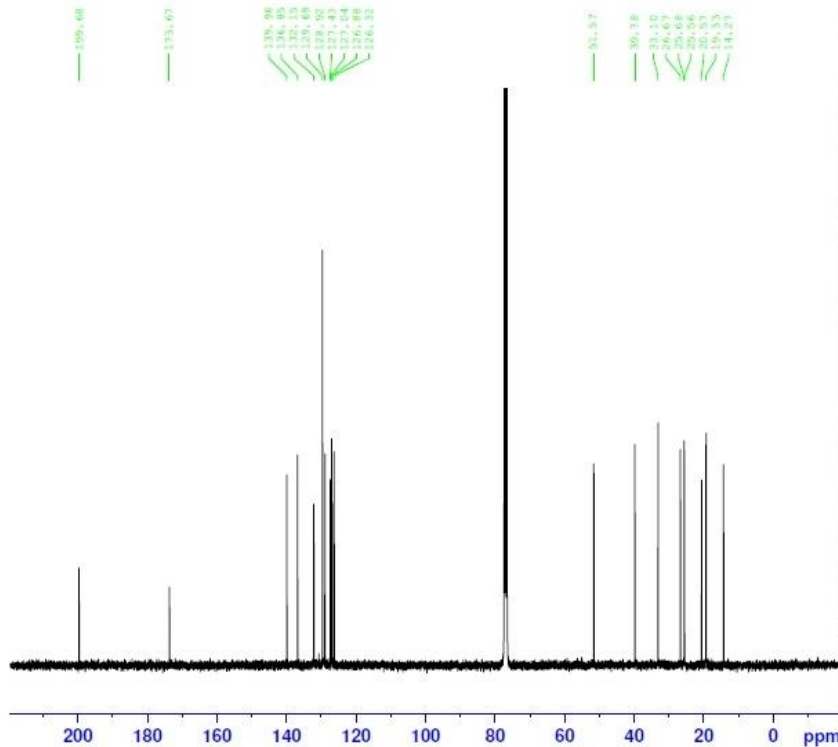
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140221
Time     16.50
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       125.4
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TDO     1

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

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1300369 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Spekter 5.13  $^1\text{H}$  NMR-spekter av ketometylester 6

keton, rensa



```
Current Data Parameters
NAME      Feb21-2014-rm
EXPNO    12
PROCNO   1

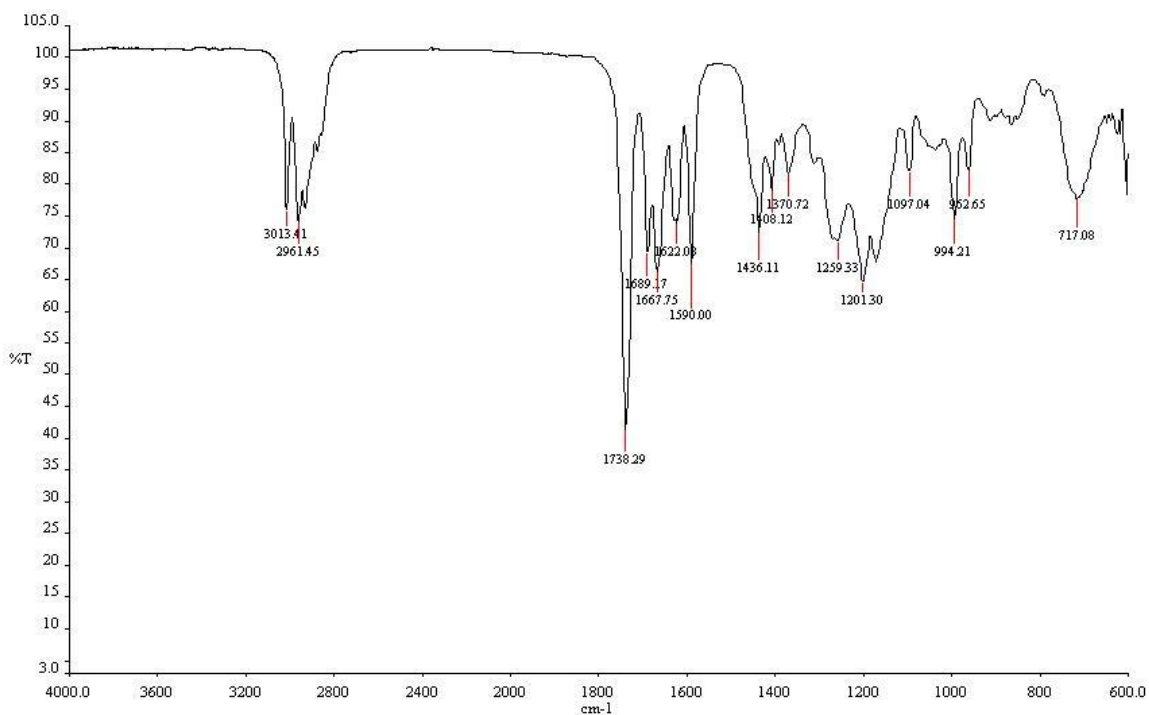
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140222
Time     7.08
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       15000
DS       4
SWH      24039.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.00000000 sec
D11     0.03000000 sec
TDO     1

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

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     16.00000000 W
PLW12    0.24300000 W
PLW13    0.14440000 W

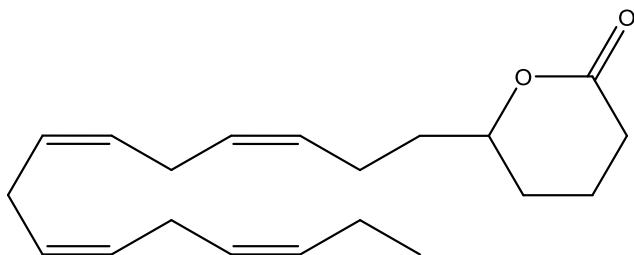
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127690 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
```

Spekter 5.14  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av ketometylester 6



**Spekter 5.15** IR-spekter av ketometyler **6**

## 5.6 Forsøk på syntese av 6-(((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-2-on (**7**))



$C_{20}H_{30}O_2$

Mm: 302 g/mol

Utbytte: 0 %

### 5.6.1 Metode 1 <sup>62</sup>

Til en løsning av jodlakton (0.65g, 1,5 mmol) i benzen (250 mL) ble AIBN (0,03 g, 0,18 mmol) og  $Bu_3SnH$  (0,5 mL) tilsatt. Reaksjonen ble refluxert (80 °C) i 3 timer før løsningsmiddel ble dampet av under redusert trykk. Utbyttet uteble, så reaksjonstiden ble økt til over natten. På <sup>1</sup>HNMR-spekteren kunne fortsatt de karakteristiske protontoppene rundt 4



ppm som er hhv protonet som sitter på samme karbon som joden, og protonet som sitter på karbonet i seks-ringen som er bundet til resten av karbonkjeden (se spekter for jodlakton) observeres tydelig. Reaksjonen var mislykket, og resulterte bare i gjenvinning av startmaterialet.

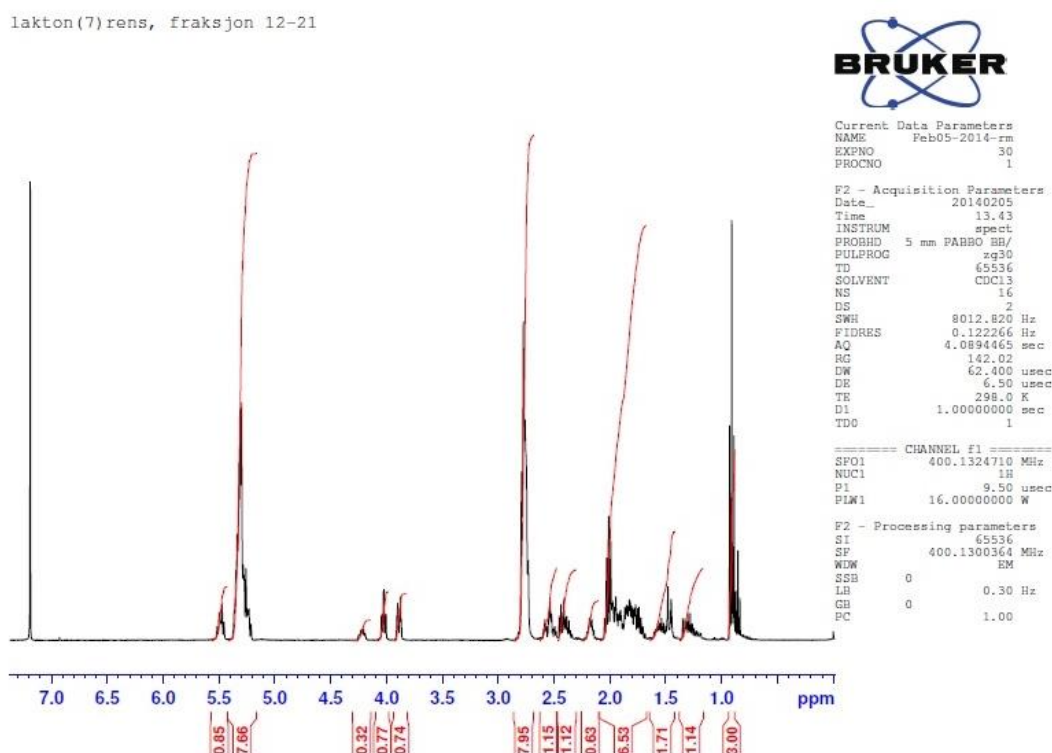
### 5.6.2 Metode 2 <sup>14a</sup>

Til en løsning av jodlakton (436 mg) løst i tørr THF (44 mL), ble det tilsatt Bu<sub>3</sub>SnH (620 µL). Reaksjonen refluxerte (66°C) i 5 timer, før løsningsmidler ble dampet av under redusert trykk. Denne metoden gav ingen forbedrede resultater, og <sup>1</sup>H NMR- analyse alene gav tilstrekkelig bekreftelse på at startmaterialet (jodlakton) var gjenvunnet.

Rensing av produktet ved hjelp av flash kromatografi og eluentløsninger fra 10-25 % EtOAc i heksan ble utført for å se om det kunne være små mengder produkt, men ingen av fraksjonene inneholdt produktet. Syntese av denne forbindelsen er ikke blitt rapportert tidligere.

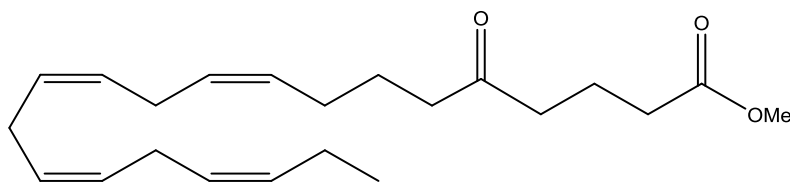
#### Data:

Vi ser tydelig fra spekter 5.16 at det er jodlaktonet er gjenvunnet (jf. spekter 5.1)



**Spekter 5.16** <sup>1</sup>H NMR-spekter av det som skulle vært lakton 7 viser at reaksjonen var mislykket.

## 5.7 Forsøk på syntese av metyl (8Z,11Z,14Z,17Z) -5-oksoeikosa-8,11,14,17-tetraenat (9)



$C_{21}H_{32}O_3$

Mm: 332 g/mol

Utbytte: 0 %

### 5.7.1 Metode 1 <sup>59</sup>:

CuI (0,023 g, 0,4 eq) ble løst i THF (4 mL) under  $N_2$  ved  $0^\circ C$ . HMPA (0,8g) ble tilsatt før DIBAL-H (0,27ml, 5eq) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble rørt i 20 minutter, før den ble nedkjølt til  $-15^\circ C$  ved bruk av cryostat. Ketonet (0,1 g) løst i THF (1,25 mL) og tilsatt dråpevis. Etter fullstendig tilsetning ble løsningen rørt ytterligere 1 time. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 10% HCl (15 mL), og den organiske fasen ble ekstrahert med heksan (2x), før den ble vasket først med mettet  $NaHCO_3$  og deretter med en mettet HCl-løsning. Produktløsningen ble tørket ( $MgSO_4$ ), filtrert og dampet inn.  $^1H$ NMR-analyse gav tilstrekkelig informasjon om at protonene på (*E*)-dobbeltbindingen fortsatt var tilstede, og at reduksjonen ikke hadde gått.

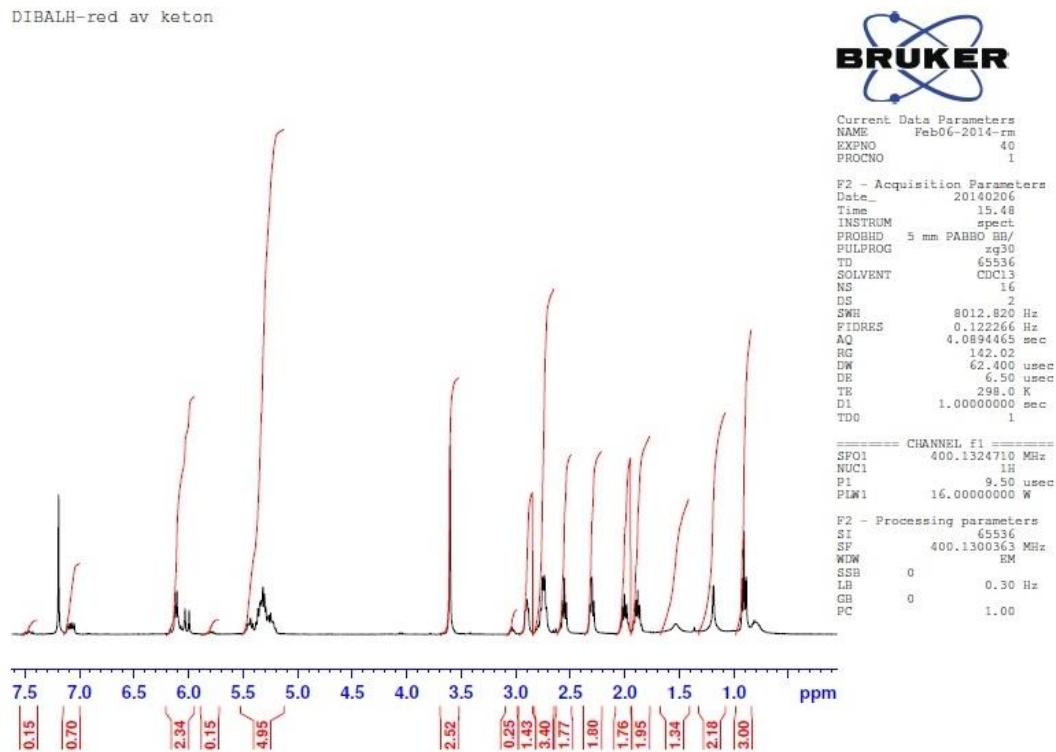
### 5.7.2 Metode 2 <sup>65a</sup>

CuI (0,023 g, 0,4 eq) ble løst i THF (4 mL) under  $N_2$  ved  $0^\circ C$ . HMPA (0,8 g) ble tilsatt før DIBAL-H (0,27 mL, 5eq) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble rørt i 20 minutter, før ketonet (0,1g) løst i THF (1,25 mL) ble tilsatt dråpevis ved  $0^\circ C$ . Etter fullstendig tilsetning ble løsningen rørt ytterligere 4 timer. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 10% HCl (15 mL), og den organiske fasen ble ekstrahert med heksane (2x), før den ble vasket først med mettet  $NaHCO_3$  etterfulgt av en mettet HCl-løsning. Produktløsningen ble tørket ( $MgSO_4$ ), filtrert og dampet inn. Resultatet fra 5.7.1 gjentok seg, og nok en gang var den ønskede reduksjonen mislykket.

## Data:

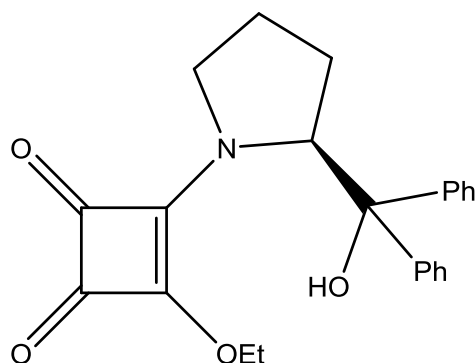
Vi ser tydelig at (*E*)-dobbeltbindingen fortsatt er til stede i spekter 5.17. Startmaterialet (keton **6**) er gjenvunnet (jf. Spekter 5.13).

DIBALH-red av keton



**Spekter 5.17**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av det som skulle vært produkt **9**.

## 5.8 Syntese av den kirale liganden (S)-3-etoksy-4-(2-(hydroksydifenylmetyl)pyrrolidin-1-yl) syklobut-3-en-1,2-dion (**12**)



$C_{23}H_{23}NO_4$

Mm: 377 g/mol

Utbytte: 67 %

### Fremgangsmetode: <sup>84</sup>

Etoksy-kvadratsyren (1,0 mmol, 0,16g) ble rørt ut i 10 mL etanol før prolinolen (1,0 mmol, 0,25g) løst i etanol (10 mL) ble tilsatt langsomt ved romtemperatur. Løsningsmiddelet ble fjernet under redusert trykk, og råproduktet kom ut som en lysebrun seig olje. Til opprensing av produktet ble flashkromatografi benyttet. Som elueringsløsning ble det brukt EtOAc og heksan (1:1), og  $R_f = 0,3$  i samme løsningsmiddelforhold. Produktet kom ut som et hvitt pulver (270 mg, 67 %). Denne forbindelsen er rapportert i litteraturen. <sup>84</sup>

### Data:

**<sup>1</sup>H NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  1,35 (t, J = 7,02 Hz, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 10H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 15,67 (CH<sub>3</sub>), 22,64 (CH<sub>2</sub>), 28,41 (CH<sub>2</sub>), 49,85 (CH<sub>2</sub>), 67,03 (CH<sub>2</sub>), 69,45 (C), 80,33 (C), ~127 (CH x12), 142,68 (CN), 144,76 (CH x 2), 172,36 (CO), 182,41 (CO)

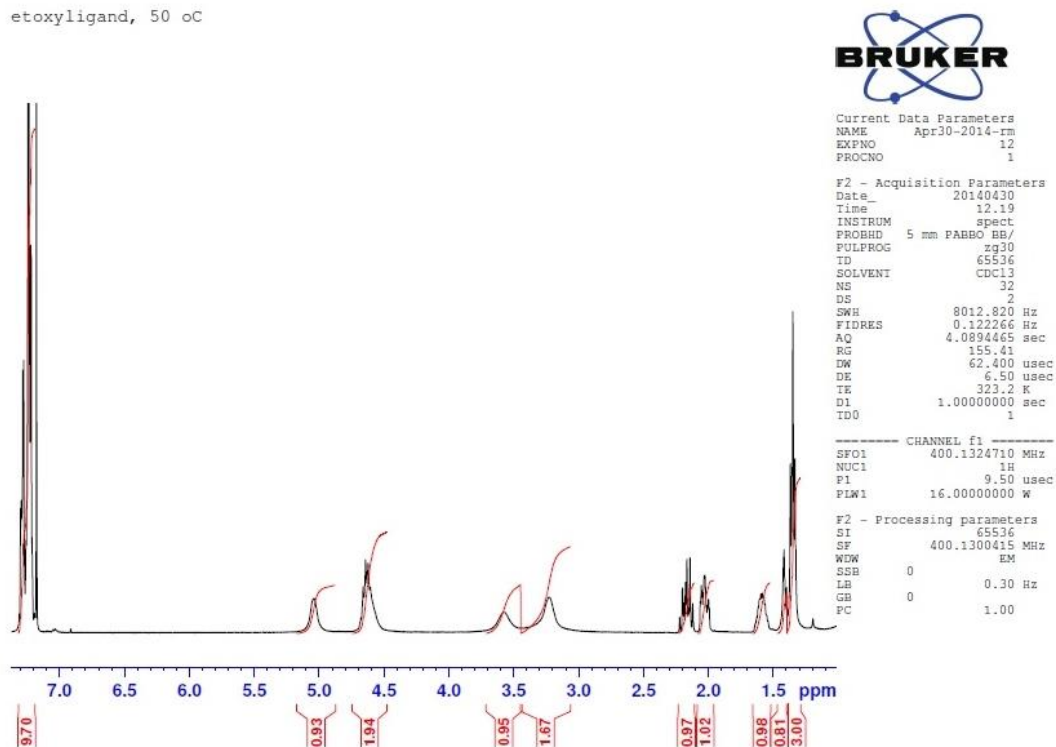
**IR (film):** 3440 (bred), 2981 (m), 1798 (s), 1702 (s), 1590 (s), 1482 (s), 1441 (s)

**MS:** 378 (M<sup>+</sup> +1)

**Smeltepunkt:** 171 – 172 °C (ref. 107-109 °C <sup>84</sup>).

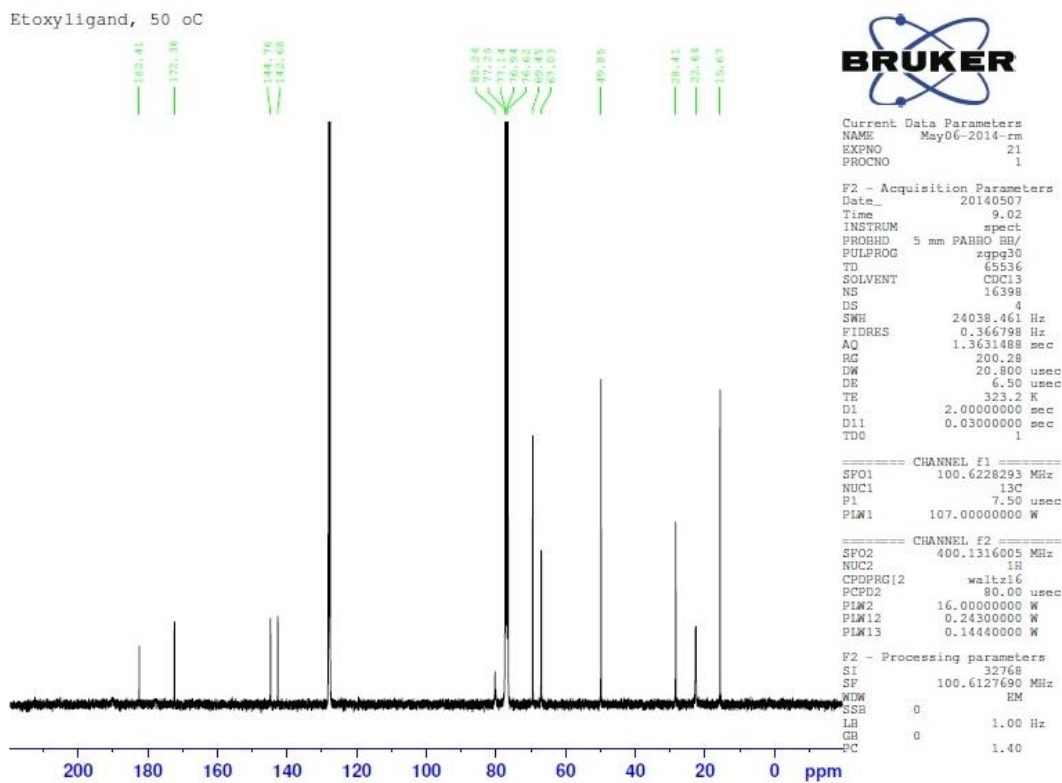
$$[\alpha]_D^{20} = -230 \text{ (} c = 4,24 \text{ mM, CDCl}_3\text{)}$$

etoxyiligand, 50 oC

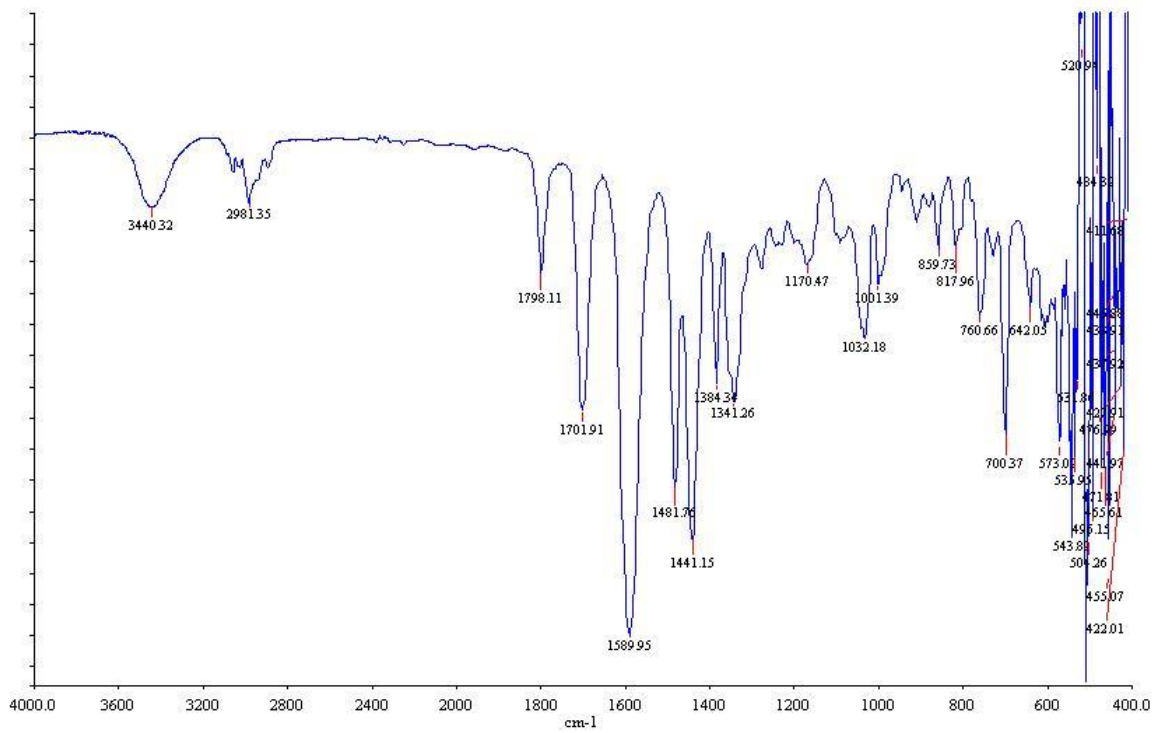


Spekter 5.18  $^1\text{H}$  NMR-spekter av etoksyiligand, **12** tatt opp vd 50 °C

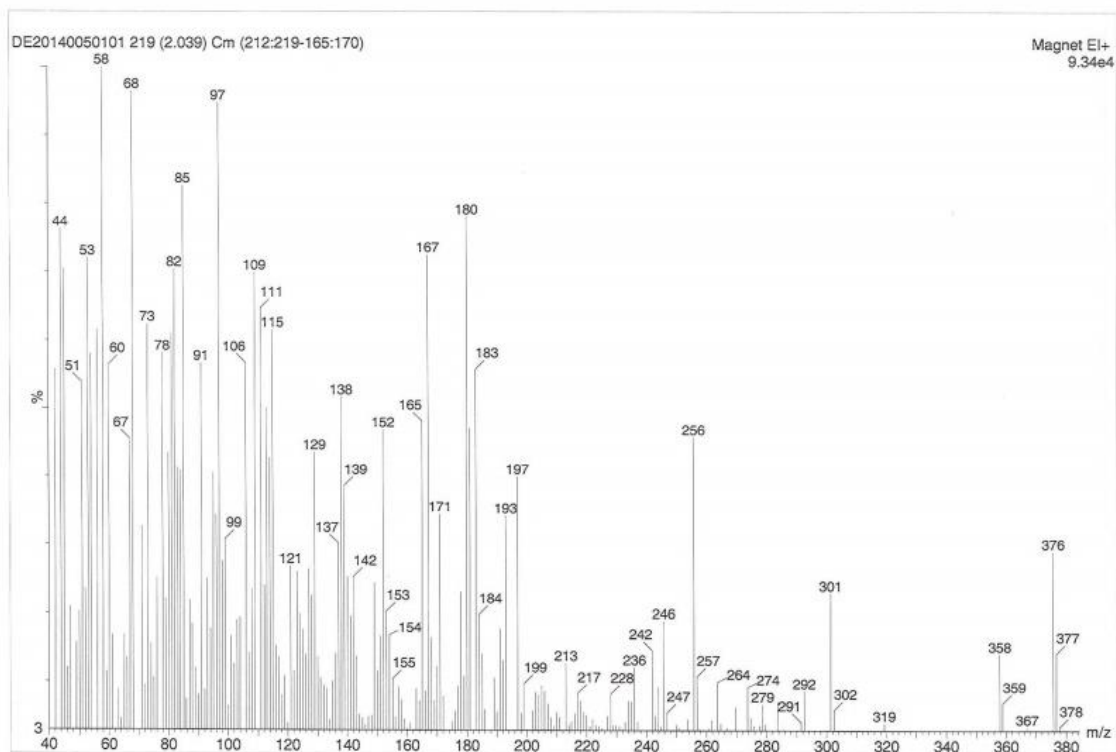
Etoxyiligand, 50 oC



Spekter 5.19  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av ligand **12**, tatt opp ved 50 °C



**Spekter 5.20** IR-spekter av etoksyiligand **12**



**Spekter 5.21** MS-spekter av etoksyiligand **12**

### Tilleggsinformasjon:

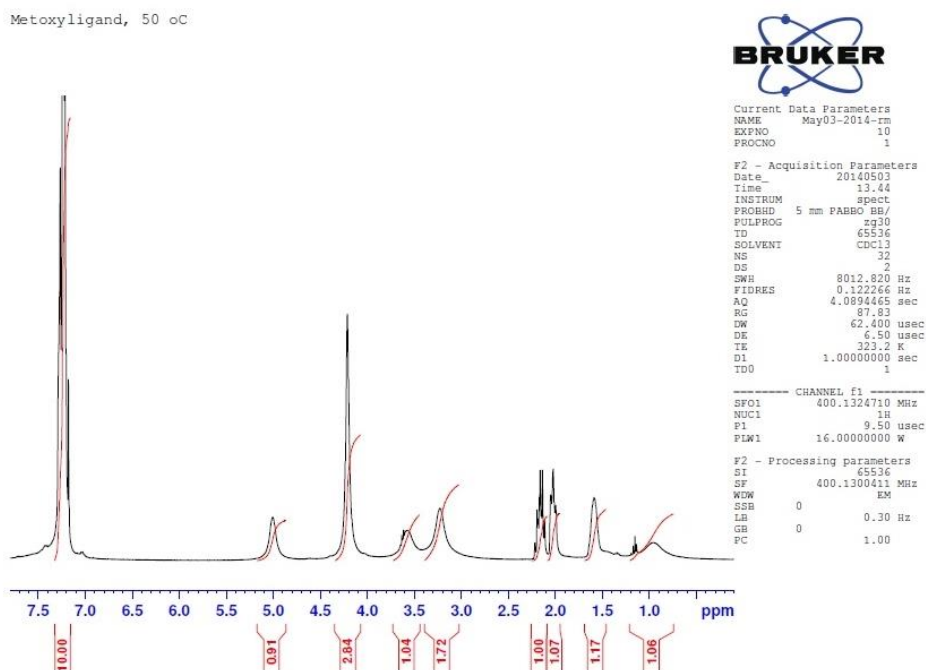
Metoksy-kvadratsyre ble ved et tidligere stadium i oppgaven brukt som utgangsmateriale med samme reaksjonsbetingelser som for etoksyliganden etter prosedyre fra Zhou *et al.* <sup>71</sup>, men ved omkrystallisering som opprenselsesmetode ved bruk av iskald metanol. På grunn av problemer under opparbeidelsen med bl.a. å finne en egnet rensemetode, og tap av produkt underveis, er ikke full analyse kartlagt. Vi ønsker likevel å vise at utførelsen er gjort, og vis de spektrale dataene som ble tatt. Ut fra det vi kan se av foreløpig analyse var syntesen vellykket, og produktet hadde høy grad av renhet.

### Data metoksyligand:

**<sup>1</sup>H NMR (400Hz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 0.96 (s, 1H), 1,58 (s?, 1H), 1,97-2.07 (m, 1H), 2,1-2,23 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 5,01 (s, 1H), 7,16-7,31 (m, 10H)

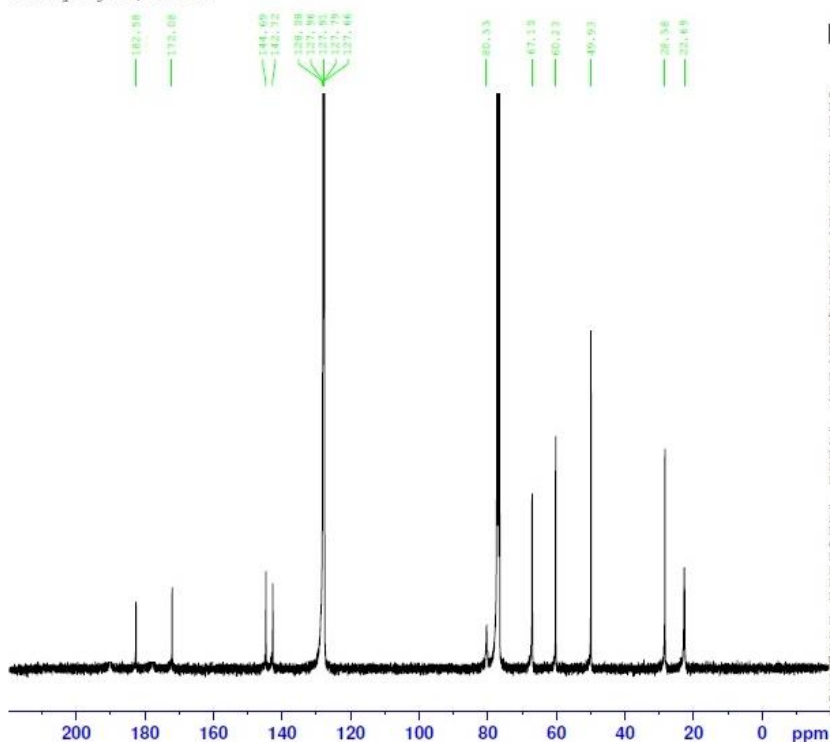
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 22,69 (CH<sub>2</sub>), 28,38 (CH<sub>2</sub>), 49,93 (CH<sub>2</sub>), 60,23 (OCH<sub>3</sub>), 67,10 (C), 80,33 (C), 127,66 (CH<sub>x</sub>2), 127,89 (CH<sub>x</sub>2), 127,91 (CH<sub>x</sub>2), 127,96 (CH<sub>x</sub>2), 128,08 (CH<sub>x</sub>2), 142,72 (CN), 144,69 (CH x 2), 172,08 (CO), 182,58 (CO).

**IR (film):** 3440 (bred), 3058 (s), 2964 (s), 2258 (EtOAc), 1798 (s), 1697 (s), 1470 (s), 1429 (s), 1394 (s) cm<sup>-1</sup>



Spekter 5.22 <sup>1</sup>H NMR-spekter av ligand 12 der etoksygruppa er byttet ut med metoksy

Metoxyligand, 50 oC



```

Current Data Parameters
NAME      May03-2014-rm
EXPNO    11
PROCNO   1

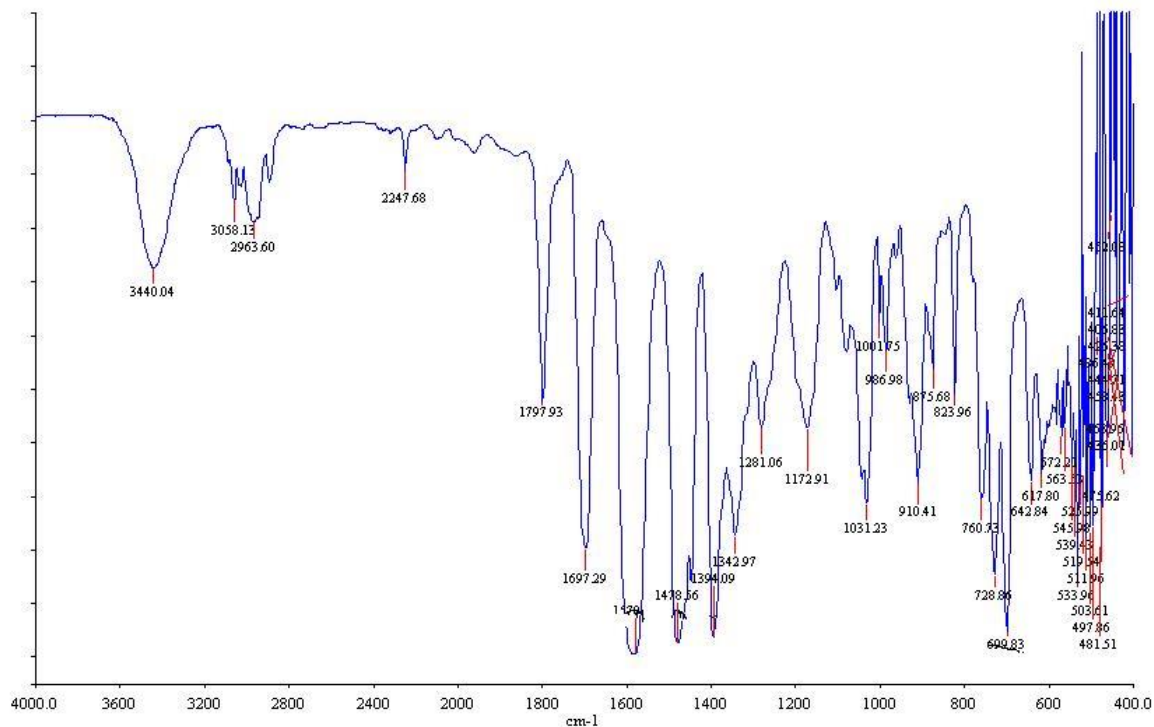
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140504
Time     8.47
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       20000
DS       4
SWH      24039.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       323.1 K
D1       2.0000000 sec
D11      0.0300000 sec
TD0      1

==== CHANNEL f1 ====
SFO1     100.6228293 MHz
NUC1     13C
P1       7.50 usec
PLW1     107.0000000 W

==== CHANNEL f2 ====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     16.0000000 W
PLW12    0.2430000 W
PLW13    0.1444000 W

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

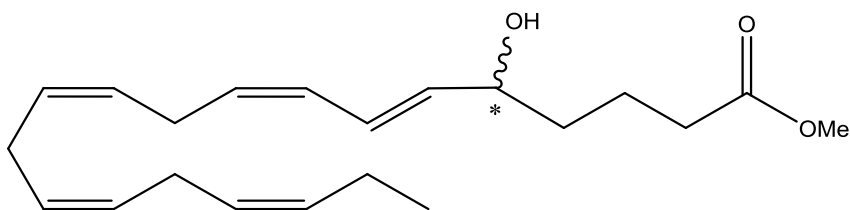
Spekter 5.23  $^{13}\text{C}$  NMR av ligand 12 der etoksygruppa er byttet ut med metoksy



Spekter 5.24 IR-spekter av ligand 12 der etoksygruppa er erstattet med metoksy



## 5.9 Asymmetrisk reduksjon med ligand **12** til **5R** eller **5S**



$C_{21}H_{32}O_3$

Mm: 332 g/mol

Utbytte: -

Fremgangsmetode: <sup>73 84</sup>

Under  $N_2$ -atmosfære ble  $BH_3 \cdot Me_2S$  (21 mg, 1,1 mmol) tilsatt en løsning av kiral ligand (**12**) (9 mg, 0,1 mmol) i toluene (5ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble videre rørt i 3 timer ved samme temperatur for å danne oksazaborolidin-katalysatoren før temperaturen ble økt til 50 °C, og blandingen rørt ytterligere 1 time. Keton **6** (83 mg, 1 mmol i 2 ml toluene) ble tilsatt langsomt over en periode på 1.5-2 timer, og blandingen ble deretter rørt videre i 1 time.

Reaksjonsblandingen ble nedkjølt til 0 °C og reaksjonen ble stopper ved tilsetning av 5 mL av en 2N HCl-løsning. Den organiske fasen ble ekstrahert med EtOAc (10 mL x 3) og vasket med en mettete HCl-løsning. Den organiske fasen ble deretter oppkonsentrert under redusert trykk, og råproduktet kom ut som en brun olje. Produktet ble rensert på kolonne med 7,5 % EtOAc i benzen, og produktet hadde en  $R_f$ -verdi på 0,6 i 25 % EtOAc i benzen. Rensingen gav ikke forbedret renhet.

Denne forbindelsen er ikke kjent fra før av.

Data:

Mangelen på alkoholprotonet i  $^1H$  NMR og keton-toppen ved 199,79 ppm i  $^{13}C$  NMR tyder på gjenvinning av startmaterialet (jf. Spekter 5.13 og 5.14 for forbindelse **6**). Spekter 5.29a og 5.29b viser kontamineringen av prøva etter kolonnekromatografi.

asymred #2

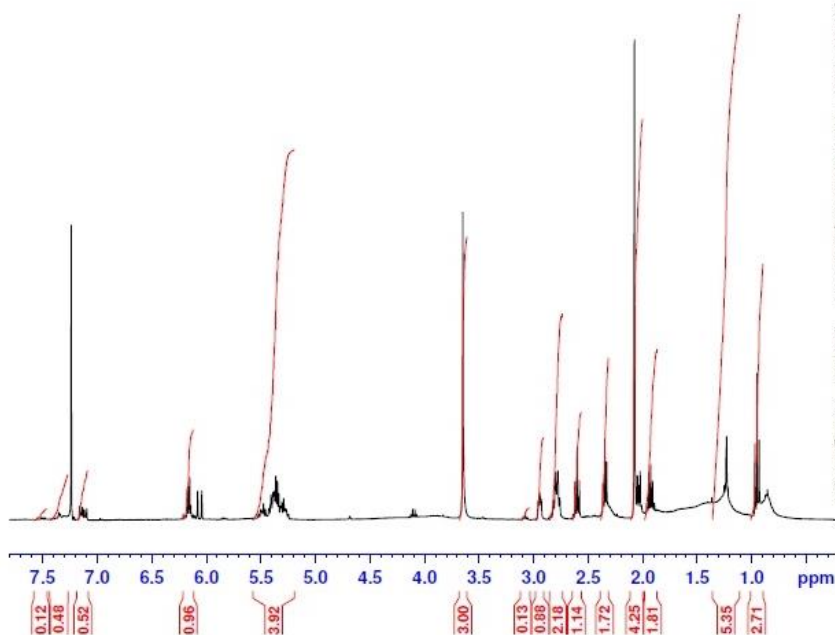


Current Data Parameters  
NAME Apr09-2014-rm  
EXPNO 10  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20140409  
Time 19.18  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PARBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 16  
DS 2  
SWH 8012.820 Hz  
FIDRES 0.122266 Hz  
AQ 4.0894465 sec  
RG 112.35  
DW 62.400 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TDO 1

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

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 400.1300180 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Spekter 5.29  $^1\text{H}$  NMR-spekter av det produktet som skulle vært 5R eller 5S

asymred, rens, frak1

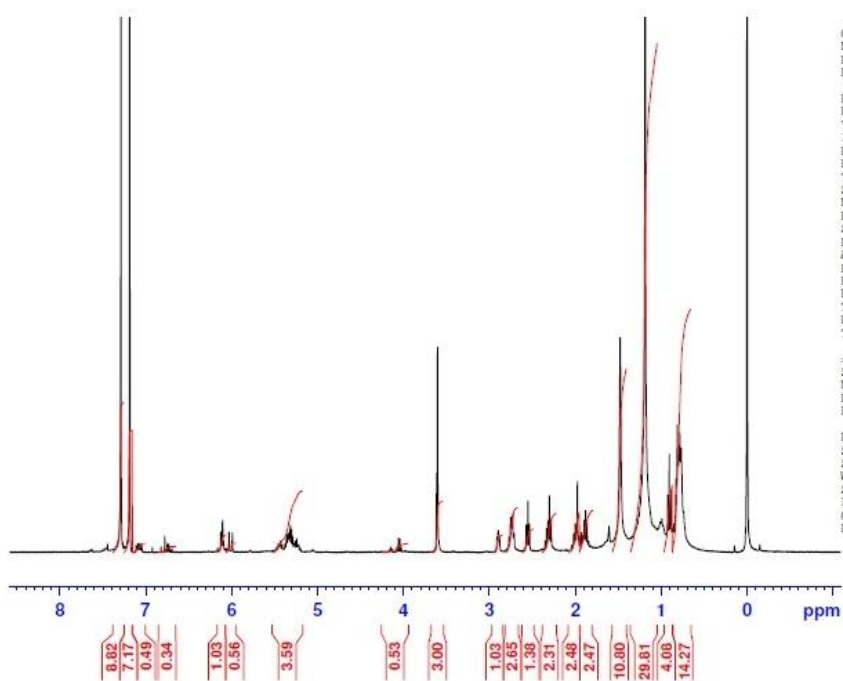


Current Data Parameters  
NAME May06-2014-rm  
EXPNO 11  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20140506  
Time 17.14  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PARBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 32  
DS 2  
SWH 8012.820 Hz  
FIDRES 0.122266 Hz  
AQ 4.0894465 sec  
RG 142.02  
DW 62.400 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.1 K  
D1 1.00000000 sec  
TDO 1

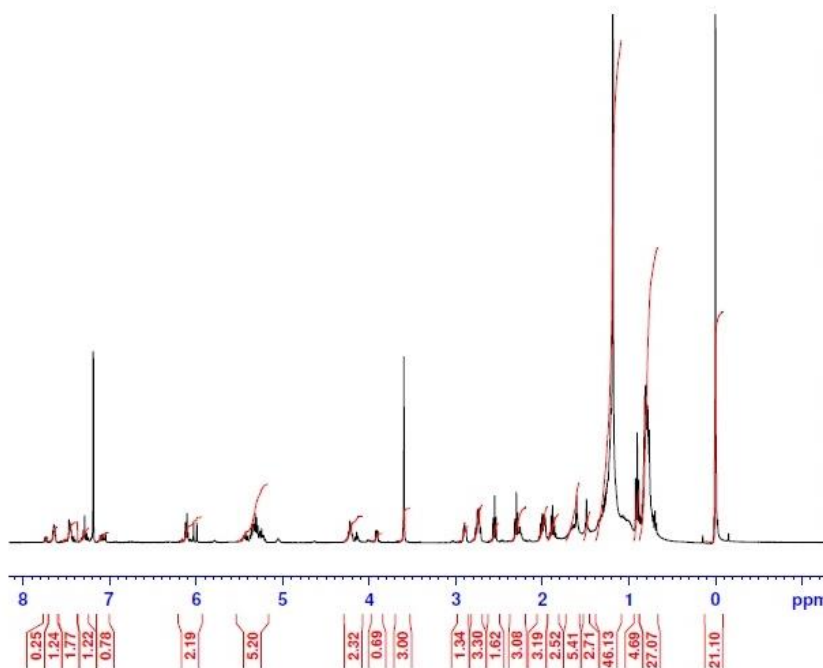
==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 400.1324710 MHz  
NUC1 1H  
P1 9.50 usec  
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 65536  
SF 400.1300375 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.30 Hz  
GB 0  
PC 1.00



Spekter 5.29a  $^1\text{H}$  NMR-spekter av det som skulle vært alkohol 5S eller 5R etter første rens.

asym red #2 kolonne #2



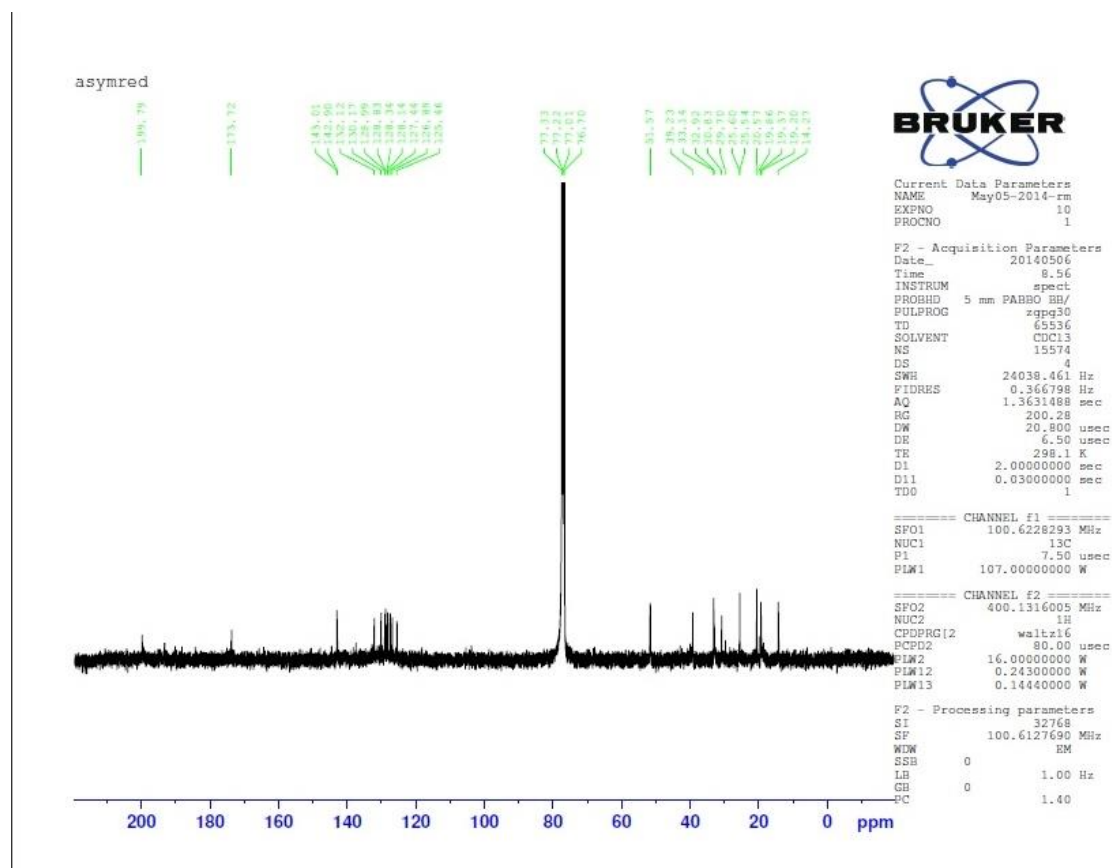
```
Current Data Parameters
NAME      Apr14-2014-rm
EXPNO    40
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140414
Time     16.48
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       77.84
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.0000000 sec
TDO      1

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

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1300372 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Spekter 5.29b  $^1\text{H}$  NMR-spekter av det som skulle vært alkohol 5S eller 5R etter andre rens.



```
Current Data Parameters
NAME      May05-2014-rm
EXPNO    10
PROCNO   1

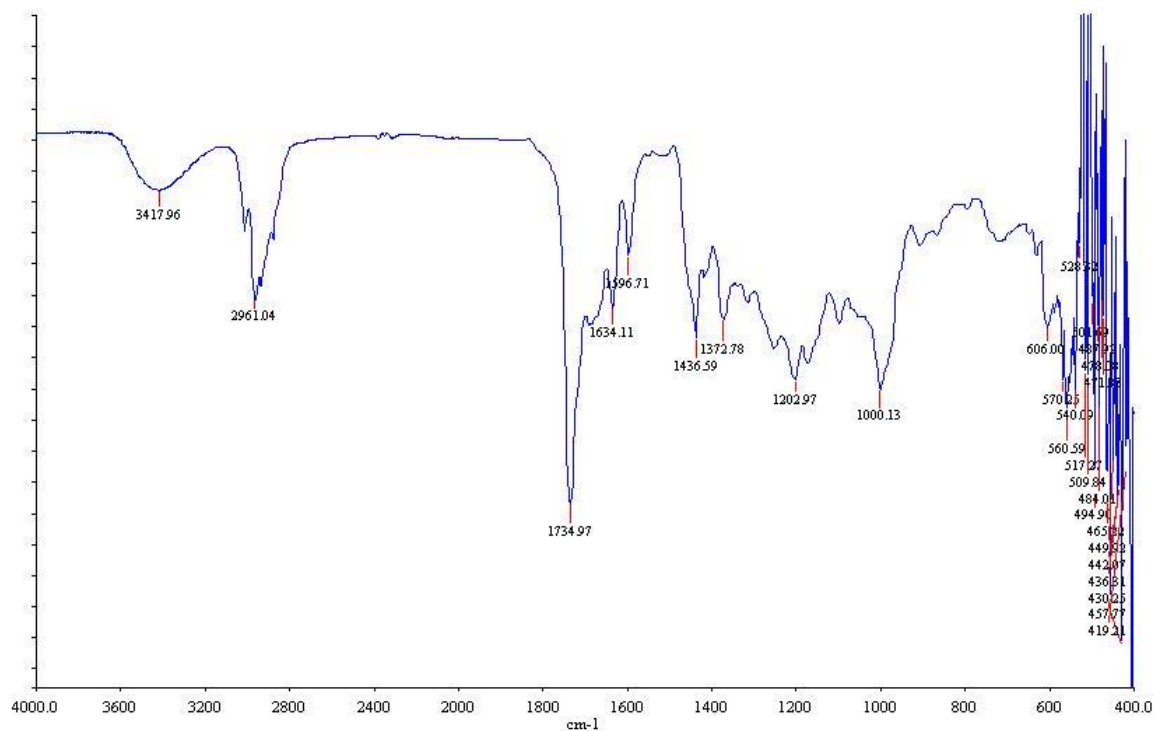
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140506
Time     8.56
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       15574
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.1 K
D1       2.0000000 sec
D11      0.03000000 sec
TDO      1

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

===== CHANNEL F2 =====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD12  80.00 usec
PLW12   16.00000000 W
PLW13   0.24300000 W
PLW13   0.14440000 W

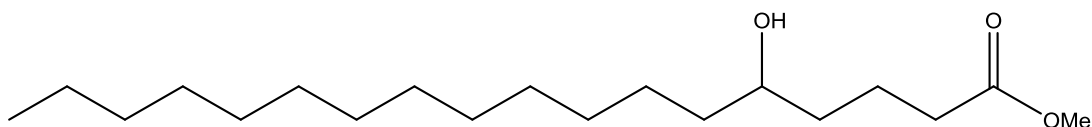
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127690 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
```

Spekter 5.30  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av det som skulle være alkohol 5S eller 5R før rens



**Spekter 5.31** IR-spekter av produktet etter den asymmetriske reduksjonen.

## 5.10 Syntese av modellsubstans metyl 5-hydroksyoktadekanat (**46**)



$C_{19}H_{38}O_3$

Mm: 315 g/mol

Utbytte: 99 %

### Fremgangsmetode<sup>85</sup>:

$NaBH_4$  (61mg, 1,6 mmol) ble tilsatt en løsning av kommersielt tilgjengelig mettet 5-okso-komponent (50mg, 1,6 mmol) i tørr metanol (15mL) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter varmet opp til romtemperatur. Etter 1 time ble det blandingen vasket med saltvann (15mL) og ekstrahert med diklormetan (2x30 mL). Den organiske fasen ble deretter tørket ( $MgSO_4$ ) og løsningsmidlene dampet av under redusert trykk. Produktet kom ut som et hvitt

pulver (49mg, 99%). Det ble ikke foretatt rensing da denne komponenten kun skal brukes som en modellkomponent for senere sammenlikning. Utbyttet kan derfor være noe overestimert.

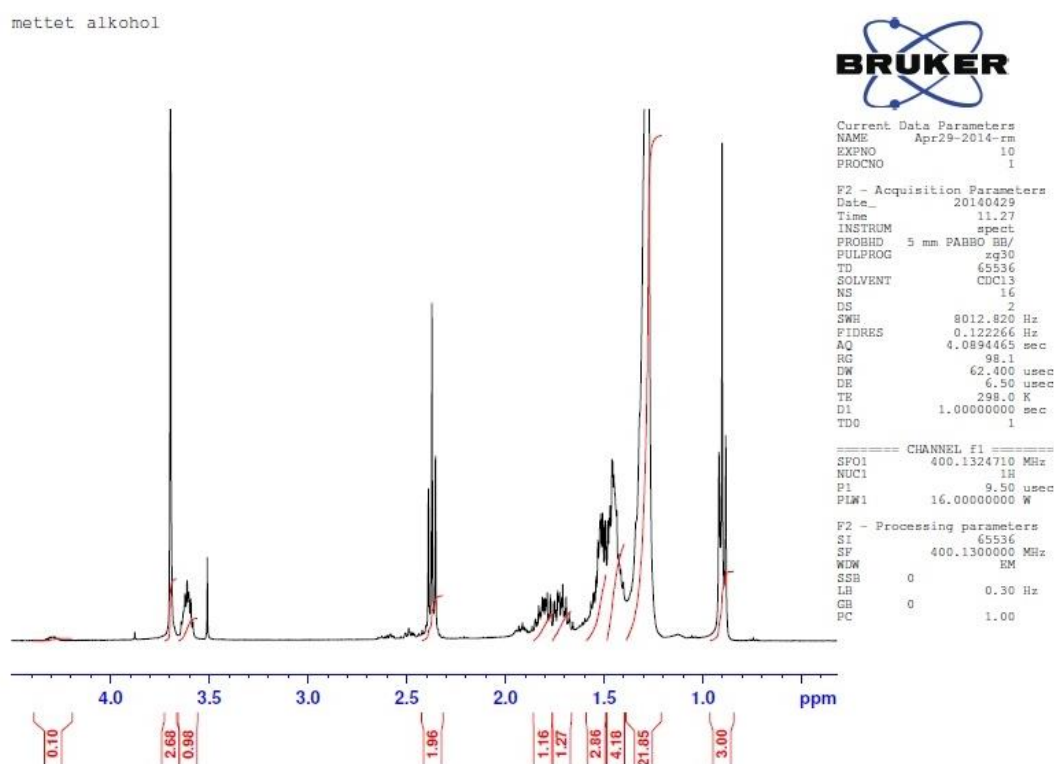
Data:

**$^1\text{H}$  NMR (400Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0,8 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,19 (s, 20H), 1,34-1,39 (m, 4H), 1,40-1,46 (m, 2H), 1,56-1,76 (m, 2H), 2,28 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,6 (s, 3H)

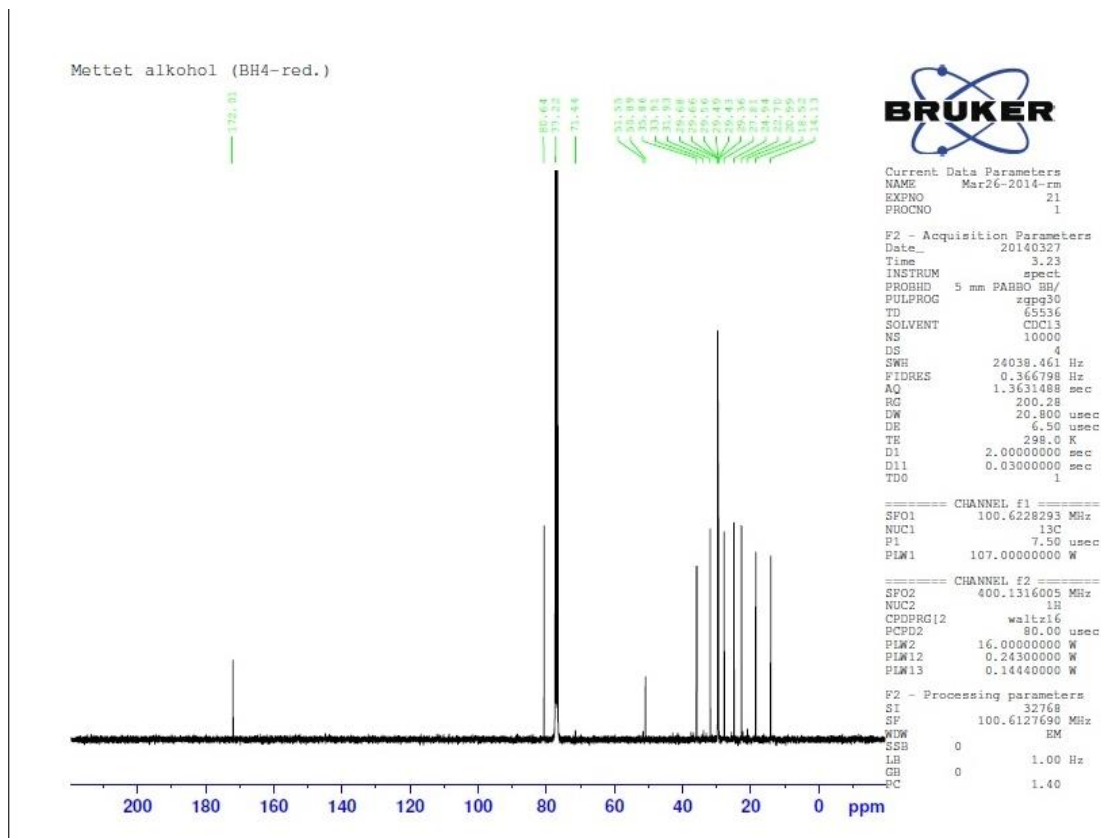
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 14,13 ( $\text{CH}_3$ ), 18,52 ( $\text{CH}_2$ ), 22,70 ( $\text{CH}_2$ ), 24,94 ( $\text{CH}_2$ ), 27,81 ( $\text{CH}_2$ ), 29,36 ( $\text{CH}_2$ ), 29,43 ( $\text{CH}_2$ ), 29,49 ( $\text{CH}_2 \times 2$ ), 29,56 ( $\text{CH}_2$ ) 29,66 ( $\text{CH}_2$ ) 29,68 ( $\text{CH}_2$ ), 31,93 ( $\text{CH}_2$ ), 35,86 50,89 ( $\text{OCH}_3$ ), 80,64 ( $\text{CH}$ ), 172,01 ( $\text{CO}$ )

**IR (film):** 3392 (bred), 2916 (s), 2949 (s), 2349 (s), 1739 (s)  $\text{cm}^{-1}$

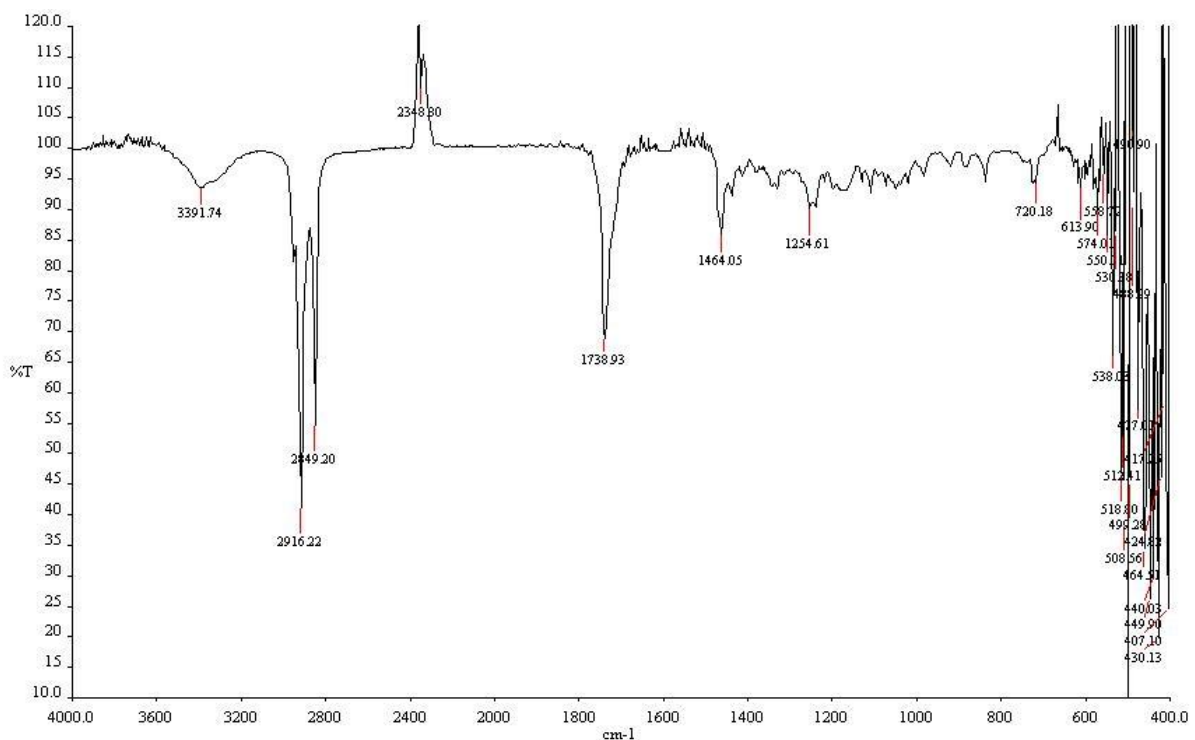
**Smp:** 55-56  $^\circ\text{C}$  (ref metyl-5-okso-oktadekanat 58-60  $^\circ\text{C}$ )



**Spekter 5.23**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av den mettede alkoholen 46

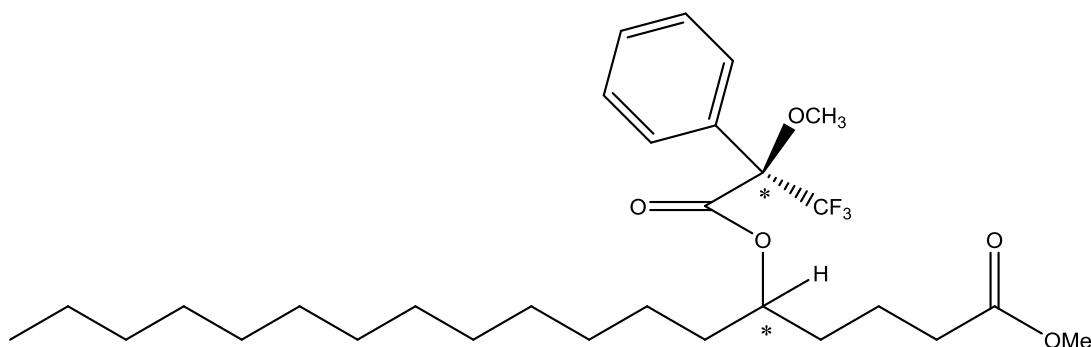


Spekter 5.24  $^{13}\text{C}$  NMR-spekter av den mettede alkoholen 46



Spekter 5.25 IR-spekter av den mettede alkoholen 46

## 5.11 Syntese av Moshers syrederivat av metyl 5-hydroksyoktadekanat (**47**)



$C_{30}H_{45}F_3O_4$

Mm: 526 g/mol

Utbytte: 49 %

### Fremgangsmetode :

Reaksjonen ble utført etter prosedyren til Hoyer et al.<sup>81</sup>. Til en løsning av alkohol (25 mg, 0,8 mmol, 1 eq) rørt ut med tørr pyridin (20  $\mu$ L, 0,25 mmol, 3,1 eq) og tørr diklormetan (2 ml) ble R-syreklorid (20 mg, 0,3 mmol, 1,9 eq) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt på røring i romtemperatur i 2 timer før reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 2 mL vann. Løsningen ble ekstrahert med dietyleter (3 x 10 mL), og den organiske fasen ble tørket ( $Na_2SO_4$ ) før løsningsmidlene ble dampet av under redusert trykk. Råproduktet kom ut som en lysegul olje. Til opprensing av produktet med kolonnekromatografi ble 1:40 EtOAc i heksan benyttet som eluentløsning. Produktet kom ut som en blank olje (20 mg, 48 %), og hadde en  $R_f$ -verdi på 0,73 i en løsning av 1:1 EtOAc/heksan.

Denne forbindelsen er ikke kjent fra før av.

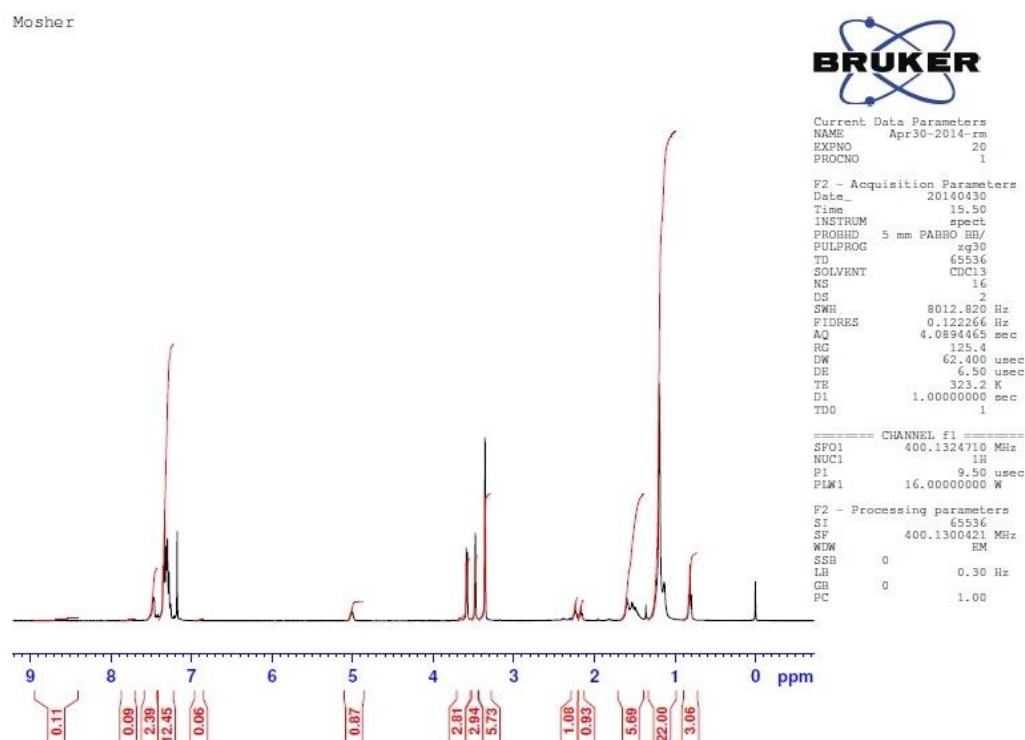
### Data:

Markering med rødt indikerer skift som ikke svarer til molekyl **47**

$^1H$  NMR (400 Hz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,8 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,44-1,61 (m, 22H), 1,35-1,65 (m, 6H), 2,2 (dt,  $J = 6,6$  og 6,8 Hz, 2H), 3,36 (s, 6H), 3,48 (s, 3H), 3,58 (s m/splitting, 3H), 4,98-5,05 (m, 1H), 7,20-7,51 (m, 14H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 14,11 ( $\text{CH}_3$ ), 20,23/20,59 ( $\text{CH}_2$  m/ splitting), 22,68 ( $\text{CH}_2$ ), 24,80/25,17 ( $\text{CH}_2$  m/ splitting), 29,6/29,7 ( $\text{CH}_2$  m/ splitting), 29,3-29,67 (flere  $\text{CH}_2$  m/ splitting), 31,92 ( $\text{CH}_2$ ), 32,78-33,59 (flere  $\text{CH}_2$  m/ splitting), 51,5/51,6 ( $\text{OCH}_3$  m/ splitting), 55,4/55,9 ( $\text{OCH}_3$  m/ splitting), 76,68/76,92 ( $\text{CH}$  m/ splitting?), 85 (C), 121,22-132,39 ( $\text{CF}_3$  og  $\text{CH}$  x mange), 160,50 (CO), 166,32 (CO), 173,51 (CO).

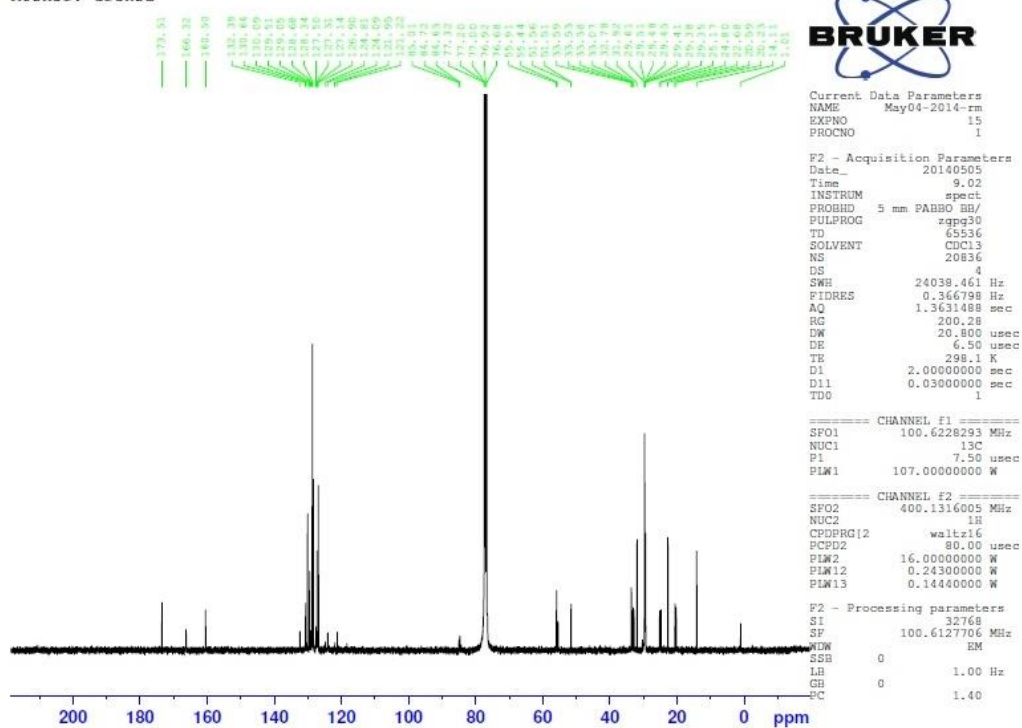
**IR (film):** 2927 (s), 2854 (s), 1832 (s), 1743 (s)  $\text{cm}^{-1}$



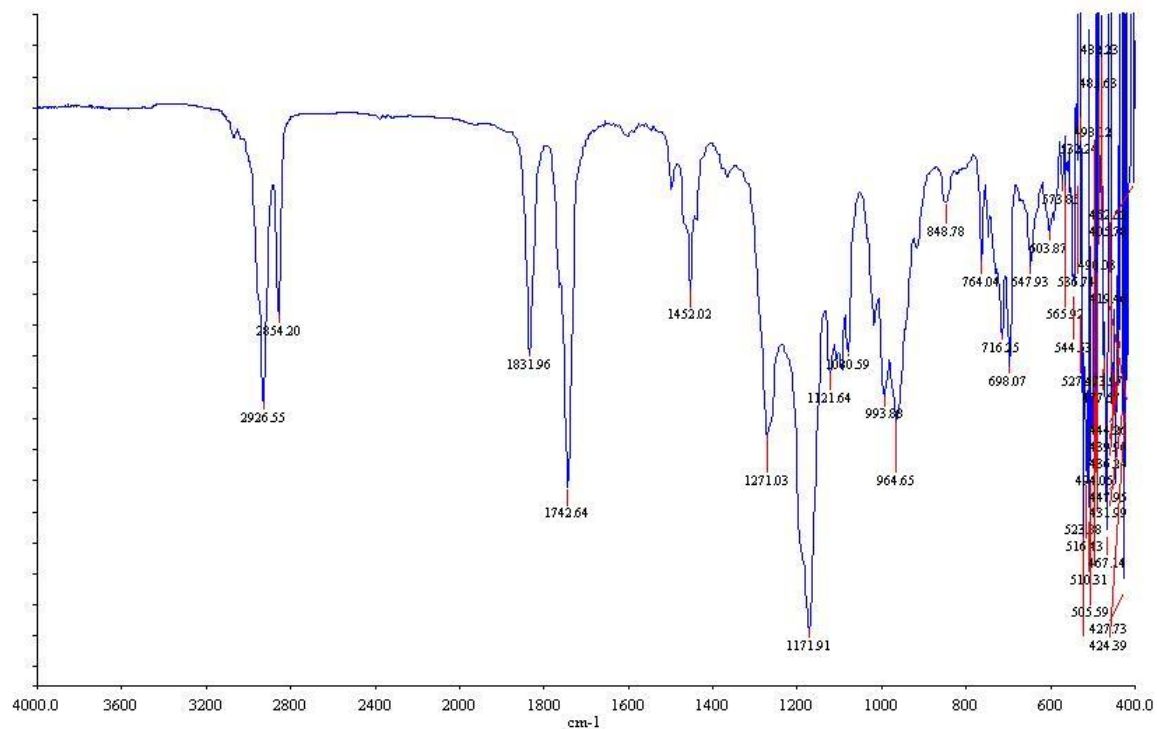
**Spekter 5.26**  $^1\text{H}$  NMR-spekter av Mosherderivat 47



Mosher. urensa



Spekter 5.27 <sup>13</sup>C NMR-spekter av Mosherderivat 47



Spekter 5.28 IR-spekter av Moshers syrederivat 47 av den mettede alkoholen 46

## 6. Referanser:

1. Serhan, C. N.; Petasis, N. A., *Chemical Reviews* **2011**, 111 (10), 5922-5943.
2. Mehta, S., ed., Vol.; PharmaXChange, **2013**.
3. Tyagi, R.; Shimpukade, B.; Blättermann, S.; Kostenis, E.; Ulven, T., *MedChemComm* **2012**, 3 (2), 195.
4. Dewick, P. M., John Wiley and Sons UK, **2009**.
5. Ji, H. F.; Li, X. J.; Zhang, H. Y., *Embo Reports* **2009**, 10 (3), 194-200.
6. McMurry, J., Wadsworth, Inc., Belmont: California, **1994**.
7. Mathews, C. K.; Holde, K. E. V.; Ahern, K. G., Heyden, Robin Canada, **2000**.
8. Burr, G. O.; Burr, M. M., ed., Vol.; ASBMB: Minnesota, **1929**, pp 345-367.
9. Holman, R. T., In *Symposium: Evolution of Ideas about the Nutritional Value of Dietary Fated.*, Vol.; JN The journal of nutrition: The Hormel Institute, University of Minnesota, **1998**.
10. Lande, B., In *Store medisinske leksikoned.*, Vol.; Store norske leksikon, **2009**.
11. Gibson, R. A.; Neumann, M. A.; Lien, E. L.; Boyd, K. A.; Tu, W. C., *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* **2013**, 88 (1), 139-46.
12. Lee, K. W.; Lip, G. Y. H., *Qjm* **2003**, 96 (7), 465-480.
13. a) Hokari, R.; Matsunaga, H.; Miura, S., *Journal of gastroenterology and hepatology* **2013**, 28 Suppl 4, 33-6;  
b) Sarashina, H.; Tsubosaka, Y.; Omori, K.; Aritake, K.; Nakagawa, T.; Hori, M.; Hirai, H.; Nakamura, M.; Narumiya, S.; Urade, Y.; Ozaki, H.; Murata, T., *Journal of Immunology* **2014**, 192 (1), 459-465.
14. a) Itoh, T.; Murota, I.; Yoshikai, K.; Yamada, S.; Yamamoto, K., *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, 14 (1), 98-108;  
b) Ogawa, S.; Abe, T.; Nako, K.; Okamura, M.; Senda, M.; Sakamoto, T.; Ito, S.; Dims Study, G., *Tohoku Journal of Experimental Medicine* **2013**, 231 (1), 63-74.
15. Mayser, P.; Grimm, H.; Grimminger, F., *British Journal of Nutrition* **2002**, 87, S77-S82.
16. Broughton, K. S.; Johnson, C. S.; Pace, B. K.; Liebman, M.; Kleppinger, K. M., *American Journal of Clinical Nutrition* **1997**, 65 (4), 1011-1017.
17. a) Tan, Y. Z.; Huang, W.-G.; Chen, F.-Y.; Li, J.; Zhou, J.-Y.; Wang, L.-J.; Chen, L.; Zhu, H.-L.-.  
*European Journal of Lipid Science and Technology* **2013**, 115 (12), 1483-1491;  
b) Furstenberger, G.; Krieg, P.; Muller-Decker, K.; Habenicht, A. J., *International journal of cancer. Journal international du cancer* **2006**, 119 (10), 2247-54.
18. Blanchard, H.; Pedrono, F.; Boulier-Monthean, N.; Catheline, D.; Rioux, V.; Legrand, P., *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* **2013**, 88 (5), 383-9.
19. NIFES, ed., Vol. 2014.
20. Christophersen, O. A.; Haug, A., *Tidsskrift for Den norske legeförening nr. 22* **2005**.
21. Gomez, I.; Foudi, N.; Longrois, D.; Norel, X., *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)* **2013**, 89 (2-3), 55-63.
22. a) Eaton, S. B.; Konner, M., *New England Journal of Medicine* **1985**, 312 (5), 283-289;  
b) Simopoulos, A. P., *American Journal of Clinical Nutrition* **1991**, 54 (3), 438-463.
23. Miura, Y., *Proceedings of the Japan Academy Series B-Physical and Biological Sciences* **2013**, 89 (8), 370-382.
24. Walling, C., *Journal of Chemical Education* **1986**, 63 (2), 99-102.
25. Porter, N. A.; Caldwell, S. E.; Mills, K. A., *Lipids* **1995**, 30 (4), 277-290.
26. Jorgensen, P.; Milkovic, L.; Zarkovic, N.; Waeg, G.; Rattan, S. I. S., *Biogerontology* **2014**, 15 (1), 105-110.
27. Erejuwa, O. O.; Sulaiman, S. A.; Ab Wahab, M. S., *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2013**.

28. Porter, N. A.; Lehman, L. S.; Weber, B. A.; Smith, K. J., *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103* (21), 6447-6455.
29. Ricciotti, E.; FitzGerald, G. A., *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* **2011**, *31* (5), 986-1000.
30. Vane, J. R., *Nature-New Biology* **1971**, *231* (25), 232-&.
31. Norsk legemiddelhåndbok, ed., Vol.: Oslo, **2013**.
32. Reese, A. C.; Fradet, V.; Witte, J. S., *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* **2009**, *2* (3), 149-158.
33. Radmark, O.; Werz, O.; Steinhilber, D.; Samuelsson, B., *Trends in biochemical sciences* **2007**, *32* (7), 332-41.
34. Calder, P. C., *Lipids* **2001**, *36* (9), 1007-1024.
35. Patel, P.; Anumolu, J. R.; Powell, W. S.; Rokach, J., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (6), 1857-1860.
36. Calder, P. C., ed., Vol.; licensee Molecular Diversity Preservation International: Switzerland, **2010**.
37. Powell, W. S.; Gravel, S.; Gravelle, F., *Journal of Lipid Research* **1995**, *36* 2590-2598.
38. Wainer, I. W., *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* **2001**, *16*, S73-S77.
39. Stahl, S. M., *Journal of Clinical Psychiatry* **2002**, *63* (8), 656-657.
40. Chang, D. L.; Zhang, J.; Witholt, B.; Li, Z., *Biocatalysis and Biotransformation* **2004**, *22* (2), 113-130.
41. a) Kroetz, D. L.; Zeldin, D. C., *Current Opinion in Lipidology* **2002**, *13* (3), 273-283;  
b) Grabovskiy, S. A.; Kabal'nova, N. N.; Chatgililoglu, C.; Ferreri, C., *Helvetica Chimica Acta* **2006**, *89* (10), 2243-2253.
42. Borgeat, P.; Samuelsson, B., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1979**, *76* (7), 3213-3217.
43. Bylund, J.; Kunz, T.; Valmsen, K.; Oliw, E. H., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1998**, *284* (1), 51-60.
44. Fer, M.; Dreano, Y.; Lucas, D.; Corcos, L.; Salaun, J. P.; Berthou, F.; Amet, Y., *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2008**, *471* (2), 116-125.
45. Corey, E. J.; Niwa, H.; Falck, J. R., *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101* (6), 1586-1587.
46. Khanapure, S. P.; Shi, X. X.; Powell, W. S.; Rokach, J., *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63* (2), 337-342.
47. a) Powell, W. S.; Rokach, J., *Progress in Lipid Research* **2013**, *52* (4), 651-665;  
b) Patel, P.; Cossette, C.; Anumolu, J. R.; Gravel, S.; Lesimple, A.; Mamer, O. A.; Rokach, J.; Powell, W. S., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2008**, *325* (2), 698-707.
48. Stamatiou, P.; Hamid, Q.; Taha, R.; Yu, W. G.; Issekutz, T. B.; Rokach, J.; Khanapure, S. P.; Powell, W. S., *Journal of Clinical Investigation* **1998**, *102* (12), 2165-2172.
49. O'Flaherty, J. T.; Rogers, L. C.; Paumi, C. M.; Hantgan, R. R.; Thomas, L. R.; Clay, C. E.; High, K.; Chen, Y. Q.; Willingham, M. C.; Smitherman, P. K.; Kute, T. E.; Rao, A.; Cramer, S. D.; Morrow, C. S., *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* **2005**, *1736* (3), 228-236.
50. Corey, E. J.; Albright, J. O.; Barton, A. E.; Hashimoto, S. I., *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102* (4), 1435-1436.
51. a) Mohapatra, S.; Capdevila, J. H.; Murphy, R. C.; Hevko, J. M.; Falck, J. R., *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (25), 4109-4110;  
b) Khanapure, S. P.; Saha, G.; Sivendran, S.; Powell, W. S.; Rokach, J., *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (30), 5653-5657.
52. Viala, J.; Santelli, M., *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53* (26), 6121-6123.
53. Gunstone, F. D., Sheffield Academic Press Ltd: USA and Canada, **1999**.
54. Corey, E. J.; Wright, S. W., *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53* (25), 5980-5981.

55. Langseter, A. M., Universitetet for miljø- og biovitenskap, UMB: Ås, **2013**.
56. Langseter, A. M.; Stenstrom, Y.; Skattebol, L., *Molecules* **2014**, *19* (3), 3804-3812.
57. Hansen, T. V.; Skattebol, L., *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (13), 2809-2811.
58. Anwar, H.; Hansen, T. V., **2009**.
59. Vik, A.; Hansen, T. V.; Holmeide, A. K.; Skattebøl, L., *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (21), 2852-2854.
60. Langseter, A. M.; Skattebol, L.; Stenstrom, Y., *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (8), 940-941.
61. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1975**, (16), 1574-1585.
62. Porter, N. A.; Magnin, D. R.; Wrights, B. T., *American Chemical Society* **1986**, *108*, 2787-2788.
63. Hutchins, R. O.; Kandasamy, D.; Dux, F.; Maryanoff, C. A.; Rotstein, D.; Goldsmith, B.; Burgoyne, W.; Cistone, F.; Dalessandro, J.; Puglis, J., *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43* (11), 2259-2268.
64. a) Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M., *Doklady Akademii Nauk Sssr* **1957**, *116* (3), 422-424;  
b) Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M., *Tetrahedron Letters* **1962**, (14), 619-620.
65. a) Hamberg, M.; C., I. R.; Grechkin, A. N.; Leon, I. P. D. L.; Castresana, C.; Bannenberg, G., *Lipids* **2006**, *41*, 499-506;  
b) Itoh, T.; Tomiyasu, A.; Yamamoto, K., *Lipids* **2011**, *46* (5), 455-61;  
c) Jakobsen, M. G.; Vik, A.; Hansen, T. V., *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 5837-5839.
66. Dess, D. B.; Martin, J. C., *Journal of Organic Chemistry* **1983**, *48* (22), 4155-4156.
67. OCP, O. C. P., ed., Vol. 2014.
68. Heilbron, I.; Jones, E. R. H.; Sondheimer, F., *Journal of the Chemical Society* **1949**, (MAR), 604-607.
69. Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L., *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1946**, (0), 39-45.
70. Zhou, H.; Lu, S.; Xie, R.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K., *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 1107-1110.
71. Zhou, H.-B.; Zhang, J.; Shou-Mao, L.; Xie, R.-G.; Zhou, Z.-Y.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K., *Tetrahedron Letters* **2001**, *57*, 9325-9333.
72. Wu, X.-F.; Min, C.; Nyamzundui, E.; Zhou, H.-B.; Dong, C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (16-17), 1640-1643.
73. Zhang, J.; Zhou, H. B.; Lu, S. M.; Luo, M. M.; Xie, R. G.; Choi, M. C. K.; Zhou, Z. Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K., *Tetrahedron-Asymmetry* **2001**, *12* (13), 1907-1912.
74. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K., *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109* (25), 7925-7926.
75. Noyori, R.; Ohkuma, T., *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40* (1), 40-73.
76. SigmaAldrich, Basics of Chiral HPLC
77. Schneider, C.; Boeglin, W. E.; Brash, A. R., *Analytical Biochemistry* **2000**, *287* (1), 186-189.
78. Dale, J. A.; Mosher, H. S., *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95* (2), 512-519.
79. Kusumi, T.; Fujita, Y.; Ohtani, I.; Kakisawa, H., *Tetrahedron letters* **1991**, *32* (25), 2923-2926.
80. Kusumi, T.; Ooi, T.; Ohkubo, Y.; Yabuuchi, T., *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2006**, *79* (7), 965-980.
81. Hoyer, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F., *Nature Protocols* **2007**, *2* (10), 2451-2458.
82. Flock, S.; Lundquist, M.; Skattebøl, L., *Acta Chemica Scandinavia* **1999**, *53*, 436-445.
83. Primdahl, K. G. Norwegian University of Life Science Ås, **2013**
84. Zhou, H. B.; Lu, S. M.; Xie, R. G.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K., *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (6), 1107-1110.
85. Toth, F.; Kalas, G.; Greiner, I.; Kajtar-Peredy, M.; Gomory, A.; Hazai, L.; Szantay, C., *Tetrahedron* **2006**, *62* (51), 12011-12016.
86. Kjødde, M. R. Norwegian University of Life Science Ås, **2013**
87. Kuklev, D. V.; Smith, W. L., *Chemistry and Physics of Lipids* **2004**, *130* (2), 145-158.
88. Itoh, T.; Yoshimoto, N.; Yamamoto, K., *Heterocycles* **2010**, *80* (1), 689-695.





Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)