



Forord

Denne oppgaven ble utført ved Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Fakultetet for veterinærmedisin og Biovitenskap på Norges Miljø- og Biovitenskapelige universitet, med professor Yngve Stenstrøm og professor Trond Vida Hansen som veiledere.

Jeg vil takke veilederne mine Yngve Stenstrøm og Trond Vidar Hansen for støtte og svar på alle spørsmål underveis i oppgaven.

Takk til labingeniør Anne Gravidahl for bestilling av kjemikalier, og takk til Dag Ekeberg for GC-MS analyse.

Jeg vil takke stipendiatene Simen Antonsen og Harrison Gallantree-Smith for praktisk hjelp og trivelige arbeidstimer

Takk til Pronova Biopharma for utgangsmaterialet for syntesen

Sist en takk til venner og familie.

Ås, August 2014.

Martin Kirkhus Dahl

Sammendrag

Det ble lagd en strategi for å syntetisere det flerumettede alkenet (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen **1** fra lettere tilgjengelige fettsyrer.

Strategien var å koble sammen ylid TALL og aldehyd TALL i en Wittig-reaksjon. Syntesen av aldehyd TALL var ikke uproblematisk, men det ble bestemt å prøve Wittig-reaksjonen med det likevel.

Reaksjonen var vellykket og aldehydet og ylidet ble koblet. Utbytte ble % på det beste. Målmolekylet **1** ble ikke fullstendig rensert for alle forurensninger fra aldehydsyntesen og Wittig-reaksjonen, men NMR-data bekreftet at målmolekylet hadde blitt syntetisert. Det ble også tatt MS-Spekter av resultatene etter to Wittig-reaksjoner, men de var ikke klare før oppgaven måtte leveres.

Aldehyd TALL er kjent i litteraturen og det burde være mulig å syntetisere mer effektivt enn det har blitt i denne oppgaven. Jeg er dermed overbevist om at det er gode muligheter for en ren og mer effektiv syntese av **1**.

Abstract

A strategy for the synthesis of the polyunsaturated alkene (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriaconta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaene from more easily acquired fatty acids were developed.

The strategy entailed a connection of a ylide TALL and an aldehyde TALL using a Wittig reaction. The synthesis of aldehyde TALL was not unproblematic, but it was decided to still try the Wittig reaction.

The reaction was successful and the ylide and the aldehyde were connected. The best yield achieved was %. The target molecule **1** were not purified completely from all pollutants from the aldehyde synthesis and from the Wittig reaction itself, but NMR-data confirmed the target molecule **1**. There were also taken MS-spectra from the results of two Wittig reactions, but they were not ready before this thesis had to be delivered.

Aldehyde TALL is known in the literature, and there should be more effective methods of synthesis available for this compound. I am therefore convinced that the possibilities of a more effective and cleaner synthesis of **1** is possible.

Forkortelser:

ACP	Acyl bæreprotein
CoA	Coenzym A
d	dublett
DIBAL-H	
FAS	
GC	gasskromatografi
Hz	Hertz, frekvens
IR	Infrarød
J	Koblingskonstant
LAH	
LCPUFA	Langkjedet flerumettet fettsyre («long chained polyunsaturated fatty acid»)
m	multipllett
MS	Massespektrometri
NMR	Nukleær magnetisk resonans
Ph	fenyl
s	singlett
t	triplett
THF	tetrahydrofuran
δ	kjemisk skift

Generelle bemerkninger:

IUPAC-nomenklatur er brukt i størst mulig grad for å navns sette alle forbindelser. Teksten er i typen «Times New Roman», skriftstørrelsen er 12 og linjeavstanden er 1,5. Alle strukturer er tegnet i ChemBioDraw Ultra 14.0. For δ -verdier i NMR-spekter er det brukt punktum i stedet for komma. Eksempelvis: 14.23 istedenfor 14,23. Figurene i teoridelen er tegnet forekled og representerer ikke molekylens romlige orientering.

Innholdsfortegnelse:

Forord	I
Sammendrag:	II
Abstract:	III
Forkortelser:	IV
Generelle bemerkninger	V
1. Introduksjon	1
1.1 Naturstoffer og hydrokarboner som metabolitter	1
1.2 Lipider og fettsyrer	2
1.3.1 Biosyntese av lipider og fettsyrer	3
1.3.2 Biosyntese av langkjedede flerumettede fettsyrer.	5
1.3.3 Nedbrytning av fettsyrer	7
1.3.4 Fettsyrer og helse	9
1.3.5 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner	10
1.4 Kjemisk bakgrunn	11
1.4.1 Reduksjon og oksidasjon av organiske molekyler	11
1.4.2 Wittig-reaksjonen	12
1.5 Retrosyntese	13
1.6 Mål og bakgrunn for oppgaven	15
2. Resultater og diskusjon	16
2.1 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodpentadeka-3, 6, 9, 12-tetraenyl) pyran- 2-on (28)	16
2.2 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (27)	16
2.3 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (26)	17
2.5 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (30)	17
2.6 Syntese av 1-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (23)	18
2.7 Syntese av ((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl) trifenylfosfoniumjodid (21)	19
2.8 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl metansulfonat 24	19
2.9 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenenitril (22)	20
2.10 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenal (20)	20
2.11 Syntese av (3E,6E,9E,12E,15E,19E,22E,25E,28E)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1)	21
3. Oppsummering og veien videre	23

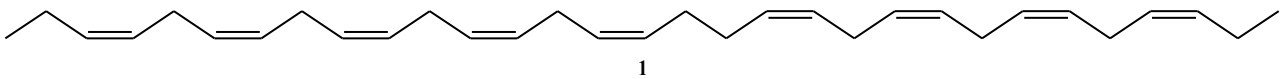
4. Konklusjon	24
5. Resultater og eksperimentelt	25
5.1 Generelt:	25
5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-tetraenyl) pyran-2-on (28)	26
5.3 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (27)	30
5.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (26)	33
5.5 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (25)	36
5.6 Forsøk på syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (30)	39
5.7 Syntese av 1-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (23)	41
5.8 Syntese av ((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl) trifenylfosfoniumjodid (21)	44
5.9 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl metansulfonat (24)	47
5.10 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenenitril (22)	50
5.11 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenal (20)	53
5.12 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1)	59
6. Referanser	65

1. Introduksjon

1.1 Naturstoffer og hydrokarboner som metabolitter

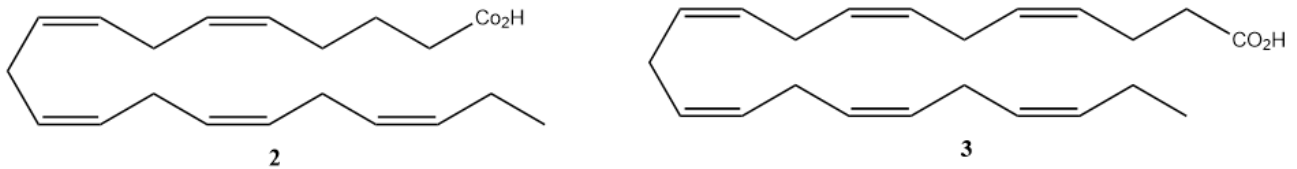
Metabolitter er de naturstoffene som dannes i organismer.¹ De er organiske forbindelser og kan deles inn i primære og sekundære metabolitter. Aminosyrer og karbohydrater er eksempler på primære metabolitter, de er byggestenene for organismen, mellomprodukter i metabolismen, eller omdannes til koenzymmer.² De er lite varierte i struktur og det er generelt få unike strukturer, og de er vanlige i store mengder. Sekundære metabolitter er mer varierte i struktur og antall og løser gjerne spesifikke oppgaver i organismen. Eksempler på sekundære metabolitter inkluderer alkaloider, fettsyrederivater og terpener³.

En gruppe metabolitter som er tilstedeværende i alle marine organismer er hydrokarboner. Hvilke oppgaver hydrokarbonene løser i mikroorganismer er ikke forstått fullstendig. Det mest sannsynlige er at de inngår i de fysikalsk-kjemiske evnene til celleveggene⁴.(MARTINES 2)



Figur 1-1: (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-Hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1), målmolekylet i syntesen.

Noen sekundære metabolitter finnes i naturen bare i en eller et fåtall arter (SAMME SOM SIMEN 54, men side 1414 til 1445), og det er dermed nødvendig å syntetisere disse i laboratoriet før man kan undersøke deres egenskaper nærmere. (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-Hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan (1) er en sekundær metabolitt som er funnet i bakteriene *Shewanella amazonensis* SB2B, *Colwellia psychererythraea*, og *Shewanella* sp. strain osh08⁵. Bakteriene biosyntetiserer også mer vanlige fettsyrer som eikosapentaensyre (EPA, 2) og dokosaheksaensyre (DHA, 3). Forbindelse 1 har en kjede på 31 karbonatomer og med ni dobbeltbindinger er med det et flerumettet hydrokarbon («polyunsaturated hydrocarbon», PUHC),

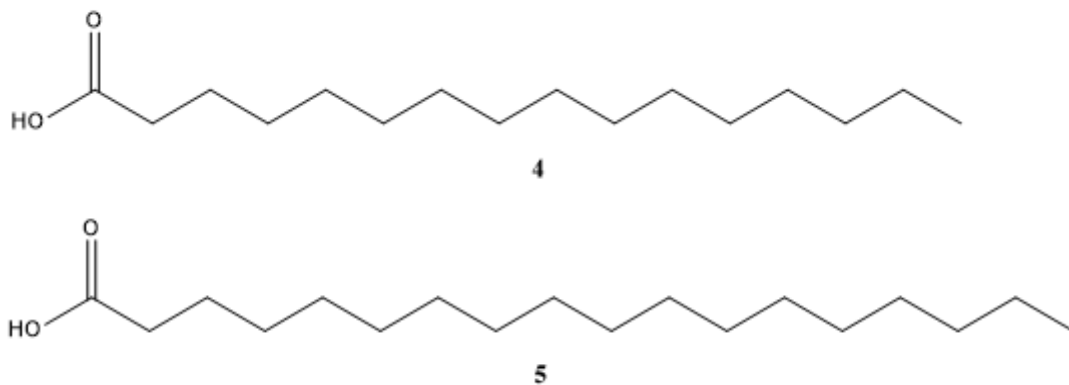


Figur 1-2: Eikosapentaensyre (EPA (2)) og dokosaheksaensyre (DHA (3)).

1.2 Lipider og fettsyrer

Lipider har ingen generelt akseptert definisjon, men en definisjon men Gunstone ⁶ bruker definisjonen: «lipider er forbindelser basert på fettsyrer eller nært relaterte forbindelser slik som de korresponderende alkoholer og sfingosinbaser». Etter denne definisjonen er hydrokarboner som dannes fra fettsyrer lipider.

Lipider deles så inn etter deres egenskaper, fysiske egenskaper som viskositet ved romtemperatur (flytende oljer kontra fast fett), polaritet (polare eller upolare), hvor nødvendige de er for menneskers metabolisme (essensielle og ikke essensielle) eller deres struktur (enkel mot kompleks) ⁷. Fettsyrer og alkoholer vil være byggesteiner for enkle eller komplekse lipider etter deres struktur. Enkle lipider vil kunne hydrolyseres til alkoholer og syrer, mens komplekse vil kunne hydrolyseres til tre eller flere ulike komponenter ⁷.



Figur 1-3: Palmitinsyre (4) og stearinsyre (5).

De fleste fettsyrer som forekommer i naturen har kjeder på mellom 4 og 30 karbonatomer, men lengre kjeder er observert ¹. Figur 1-3. viser de vanligste fettsyrene, palmitinsyre (heksadekansyre C-14 (4)) og stearinsyre (oktadekansyre, C-18 (5)). Rettkjededede fettsyrer med et partall karboner er det som er mest vanlig i naturen ¹, og de kan være mettede eller umettede. Mettede fettsyrer har

ingen dobbeltbindinger, med andre ord har de ikke «plass» til flere H-atomer på karbonene. Umettede fettsyrer har dobbeltbindinger mellom to eller flere karboner, er det bare en dobbeltbinding mellom to karboner er fettsyren enumettet, er det flere dobbeltbindinger mellom flere karbonatomer så er fettsyren flerumettet («Polyunsaturated fatty acid», PUFA). I fettsyrer med flere dobbeltbindinger så kan dobbeltbindingene være konjugerte eller ukonjugerte. Konjugerte dobbeltbindinger er alternerende enkelt og dobbeltbindinger mellom karbonatomene i en kjede, aromater er eksempler på konjugerte systemer. Kjeder som ikke er konjugerte kan være «skipped» det vil si at det er to enkeltbindinger mellom hver dobbeltbinding, dette gir $-(CH=CH-CH_2)_n-$ som en repeterende enhet. Dobbeltbindinger kan være konfigurert som Z (fra tysk *Zusammen*; sammen, med de høyest prioriterte gruppene på samme side av dobbeltbindingen) og E (fra tysk *Entgegen*; motstående, med de høyest prioriterte gruppene på hver sin side av dobbeltbindingen.). I naturen er Z konfigurasjonen den vanligste, og gir en knekk på kjeden med karbonatomer. Dette gjør det vanskeligere for molekylene å interagere, og fører til at umettede fettsyrer oftest er i form av oljer. I cellen brukes disse egenskapene for å holde celleveggen fleksibel og bevegelig ¹.

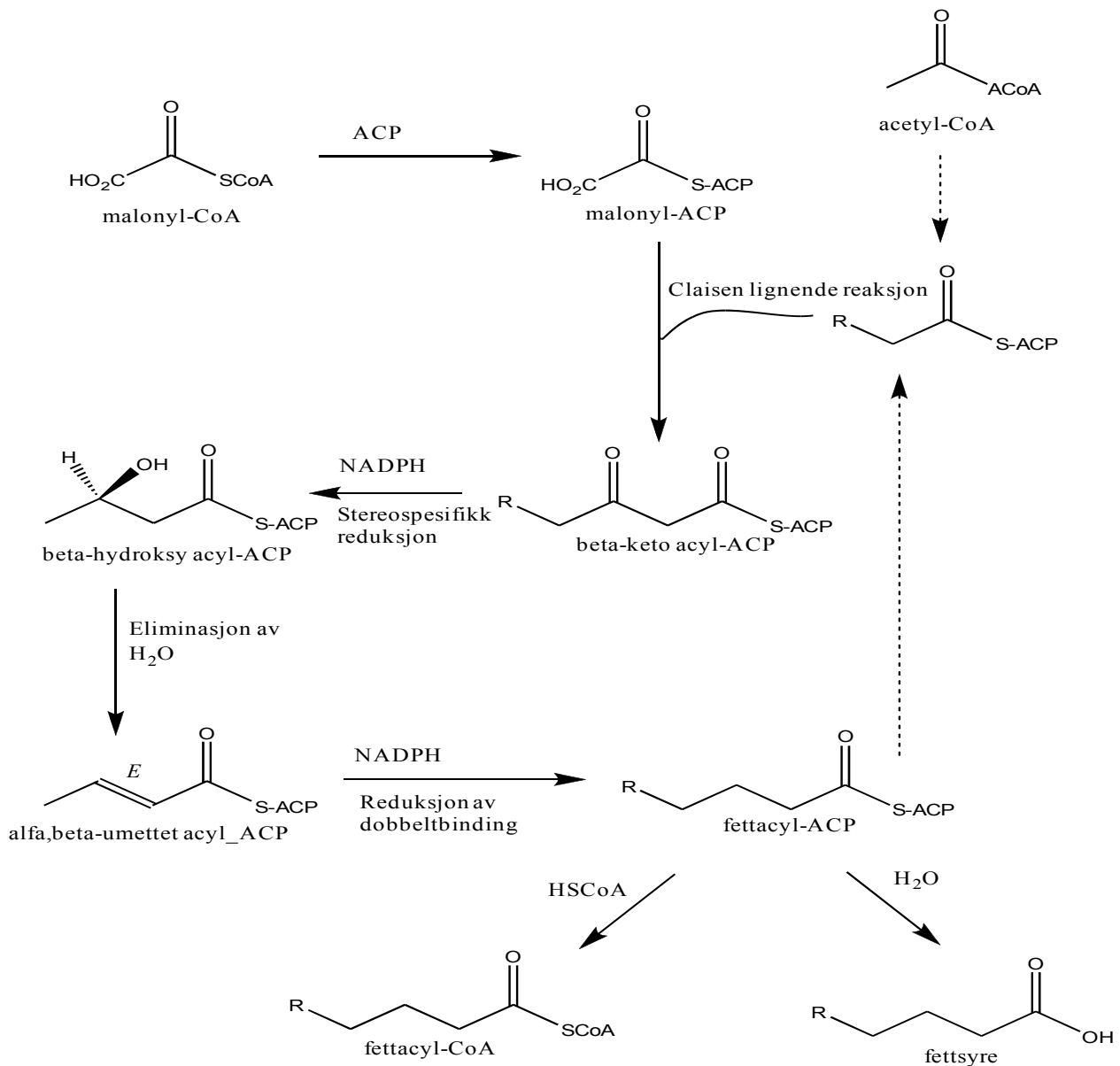
Lipider har mange funksjoner i levende organismer, og er viktige som energilager, isolasjon og signalmolekyler. De transporterer også fettløselige vitaminer som vitamin, A, D, E og K ⁸. Majoriteten av lipidene brukes i cellemembranenes strukturelle sammensetning, de sørger for å holde innsiden og utsiden av cellen adskilt ⁸. Amfifile lipider kan delvis løse seg i polare og upolare løsemidler, grunnet molekylets hydrofobe og hydrofile ende. Et dobbeltlag av lipider, hvor de hydrofobe delene peker mot hverandre vil kunne skille det vandige miljøet på innsiden av cellen fra det vandige miljøet på utsiden av cellen.

1.3.1 Biosyntese av lipider og fettsyrer

I hovedsak går syntesen av fettsyrer via acetat-biosynteseveien med acetyl-CoA-enheter som utgangspunkt¹. Malonyl-CoA dannes ved en karboksylering av Acetyl-CoA. Dette malonyl-CoA er mer reaktivt og kan endres til en tioester av et «acyl carrier» protein (ACP). De neste trinnene i syntesen katalyseres av fettsyresyntase-enzymet (FAS). Malonyl-ACP og acetyl-ACP kondenseres så via en Claisen ligningereaksjon til en β -keto acyl-ACP. β -keto acyl-ACP har en karbonylgruppe som stereospesifikt reduseres med NADPH til hydroksylgruppe som ved eliminering av H₂O danner en α,β -umettet E konfigurasjon. Denne dobbeltbindingen reduseres med hjelp av NADPH og karbonkjeden blir mettet. Resultatet, et fettacyl-ACP, er nå to karboner lengre en acetyl-CoA. Fettacylet kan videre hydrolyseres til en fettsyre eller et fettacyl-CoA, det kan også reagere med et nytt acetyl-ACP og forlenge kjeden med nok to karbonatomer. Denne biosyntesen fører til at to og

to karbonatomer legges til fettsyrene under syntesen og er grunnen til at det vanligste antall karbonatomer i en fettsyre er ett partall ¹.

Skjema 1-1 gir en oversikt over biosyntesen av mettede fettsyrer i naturen.

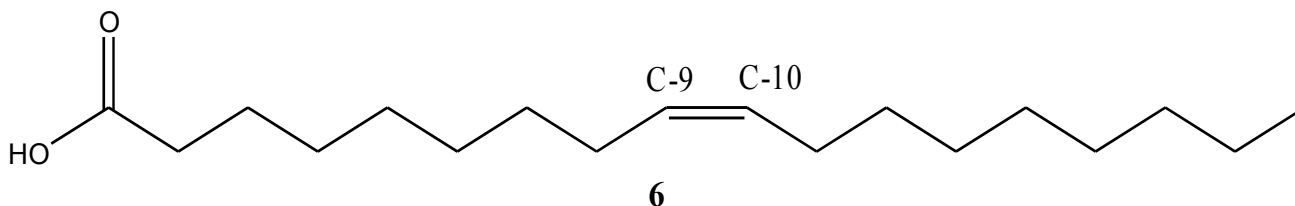


Skjema 1-1: Biosyntese av mettede fettsyrer ¹.

Fettsyrer syntetiseres mettede, og blir umettede når det innføres dobbeltbindinger i de ferdige mettede fettsyrene. Enumettede fettsyrer dannes oftest ved at det forekommer en oksidasjon mellom C-9 og C-10 som danner en dobbeltbinding mellom disse to karbonene.

Desaturaseenzymer kan katalysere dannelsen av dobbeltbindinger for eksempel ved fjerning av to vicinale *pro*-R hydrogenatomer ved en *syn*-eliminasjon. Denne reaksjonen danner en *Z*-konfigurert dobbeltbinding ved C-9 og C-10 ¹.

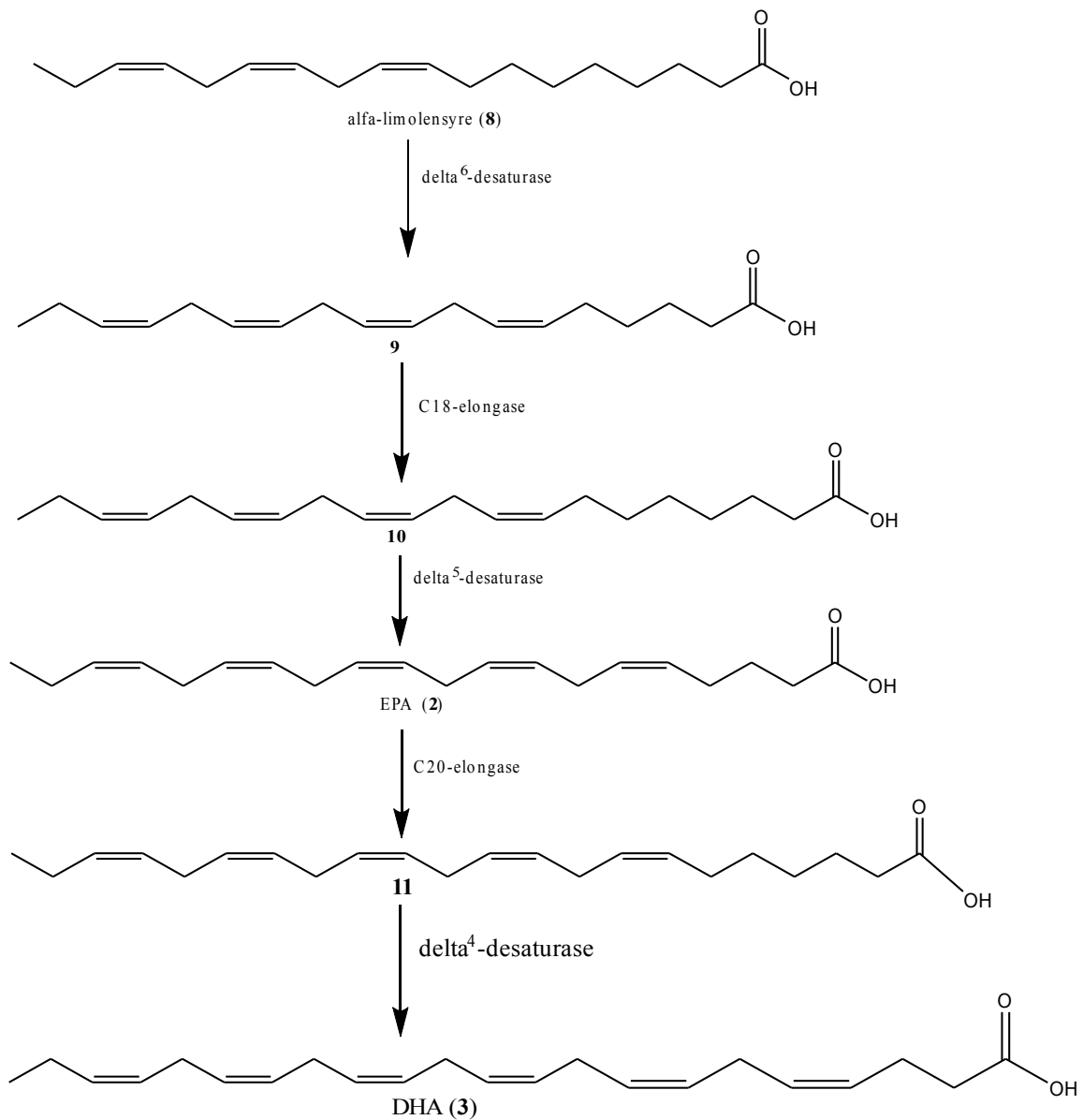
Dannelse av flere dobbeltbindinger er avhengig av andre desaturaseenzymer og forekomsten av disse varierer fra art til art. Eksempelvis kan de fleste dyr bare danne dobbeltbindinger mellom eksisterende dobbeltbindinger og karboksylsyren, mens planter kan danne dobbeltbindinger mellom den terminale gruppen og C-10¹. Dette har stor innvirkning på dyrs liv, da fettsyrer med dobbeltbinding mellom den terminale gruppen og C-10 må skaffes via kosten. Figur 1-4 viser et eksempel på en monosaturert fettsyre, oleinsyre **6**.



Figur 1-4: Oleinsyre (18:1 Δ -9, **6**)

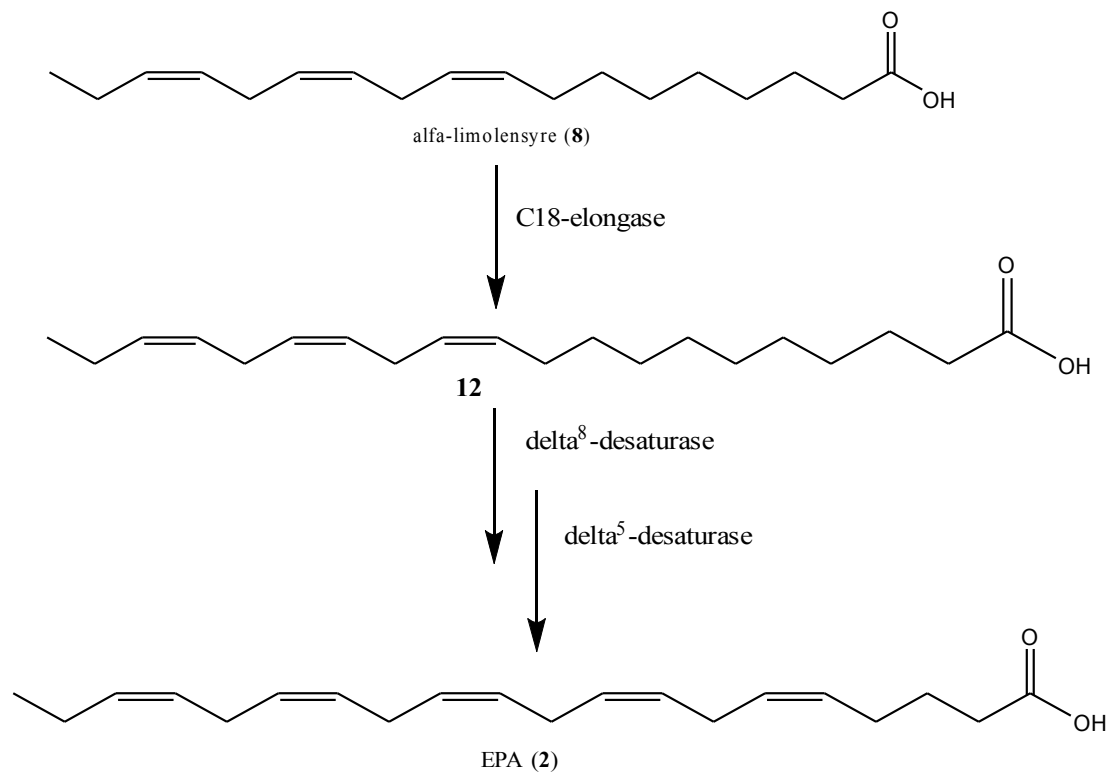
1.3.2 Biosyntese av langkjedede flerumettede fettsyrer.

Linolsyre (18:2 Δ -9 **7**) og α -linolensyre (18:3 Δ -9,12,15 **8**) er utgangspunkt for biosyntese av langkjedede flerumettede fettsyrer som EPA (**2**) og DHA (**3**). Linolensyre dannes ved at en dobbeltbinding innføres av Δ^{12} -desaturase i oleinsyre (**6**), fra linolensyren dannes så α -linolensyre. α -linolensyre kan så danne EPA etter en dobbeltbinding har blitt dannet av Δ^6 -desaturase og videre en kjedeforlengelse med en C18-elongase. Etter enda en dobbeltbinding har blitt innført av Δ^5 -desaturase er EPA-molekylet dannet. EPA som forlenges av en C20-elongase og får en dobbeltbinding med hjelp av en Δ^4 -desaturase danner DHA¹. Skjema 1-2 Viser biosyntesen av EPA og DHA fra α -linolensyre.



Skjema 1-2: Biosyntese av EPA (1) og DHA (2)

Det er også en annen kjent biosyntese for LCPUFAs, det er den «alternative veien» («the alternate pathway») og er framstilt i skjema 1-3⁹. I denne biosyntesen skjer det en forlenging av α -linolensyre eller linolsyre som så blir umettet av Δ^8 - og Δ^5 -desaturase. Denne biosyntesen forekommer i pattedyr MARTINE 10, og i jordamøben *Acanthamoeba*, det er også lansert at biosyntesen finner sted i mikroorganismer som blant annet *Sphaeroforma arctica*⁹.

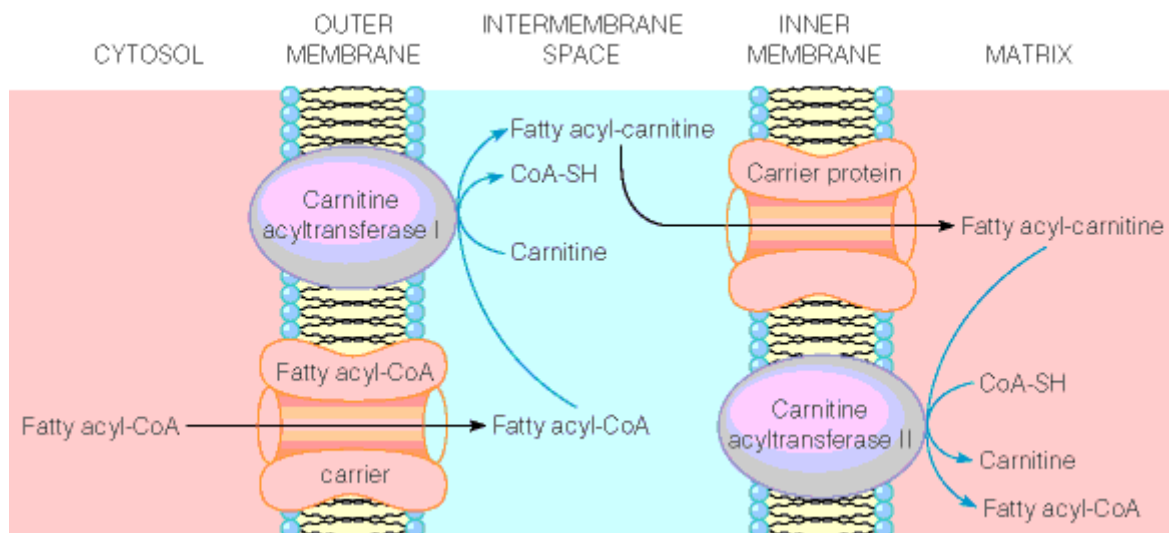


Skjema 1-3: Den alternative veien. Syntese av EPA (2)

1.3.3 Nedbrytning av fettsyrer

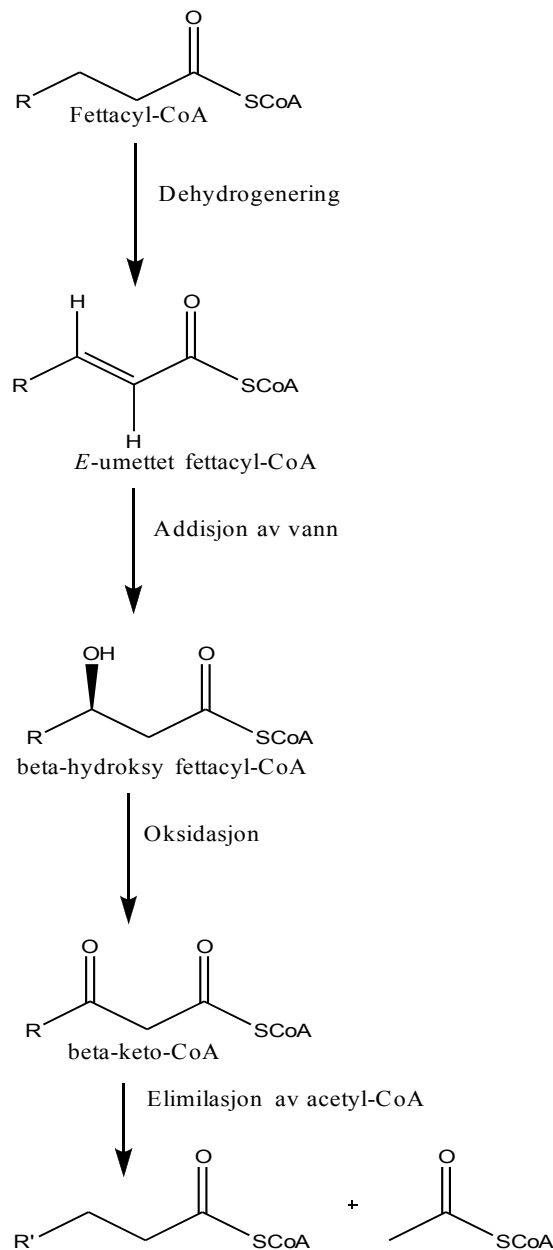
Fett fungerer som energilager i organismer. Opphavet til energien fra nedbrytningen av fettsyre er oksidasjon av fettsyrer til CO₂. Fettsyrene kan komme til cellen de brytes ned i fra flere kilder, de kan taes opp i kosten, de kan være lagret som dråper av lipider i cellene og de kan blitt syntetisert i et organ for å bli fraktet til et annet ¹⁰.

I mitokondriene forekommer den vanligste formen for oksidasjon av fettsyrer. Den kalles β-oksidasjon og benytter et eget transportsystem for å få fettsyrene inn i mitokondriene hvor de oksideres⁸. Det kalles det karmitin-syklusen og hjelper de lange fettsyrene gjennom celleveggen som for dem er ugjennomtrengelig. Figur 1-5 viser hvordan fettacyl-CoA blir hjulpet gjennom den ytre cellemembranen av fettacyl-CoA-bæreproteiner. For å komme gjennom den indre membranen omdannes fettacyl-CoA til fettacyl-karnitin som kan trengje gjennom. Fettacyl-karnitin blir omdannet tilbake til fettacyl-CoA og karnitin inne i mitokondriene.



Figur 1-5: Karnitinsyklusen. Figuren er hentet fra referanse 8.

β -oksidasjonen av fettacyl-CoA inne i mitokondriet foregår så som vist i skjema 1-4. Første trinn av β -oksidasjon er oksidasjon av β -karbonet på fettsyren og et α,β -umettet fettacyl-CoA med en *E*-konfigurasjon dannes. En hydroksylgruppe tilføres på β -karbonet etter vann har blitt addert. Det skjer en dehydrogenering og hydroksylgruppen oksideres til en karbonylgruppe. Etter en eliminering av Acetyl-CoA er resultatet et fettacyl to karboner kortere enn den opprinnelige fettsyren. Denne reaksjonen kan fortsette helt til det bare dannes Acetyl-CoA fra det siste trinnet⁸. I sitronsyresyklusen brytes Acetyl-CoA helt ned til CO_2 og gi energi til cellen.



Skjema 1-4: β -oksidasjon av en mettet fettsyre. *R* er et partall, *R'* er to kortere enn *R*.

Er det ikke et partall med karbonatomer i fettsyren så vil det i det siste trinnet dannes acetyl-CoA og propionyl-CoA. Propionyl-CoA har et karbonatom mer enn acetyl-CoA og må gjennom flere trinn i metabolismen før det kan fullstendig oksideres til CO_2 ⁸.

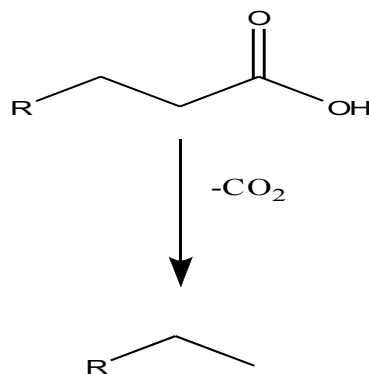
1.3.4 Fettsyrer og helse

Mennesker som andre pattedyr kan ikke danne dobbeltbindinger mellom C10 og den terminale enden av fettsyren. Dette gjør oss avhengige av å ta til oss disse gjennom kosten og de kalles derfor ofte essensielle fettsyrer ¹.

Fettsyrer med en dobbeltbinding på det tredje karbonet fra den terminale gruppen kalles ω -3 fettsyrer og omtales mye i media og er populære kosttilskudd. ω -3 fettsyrer finnes i planter og i fisk, men plante ω -3 fettsyrer har ikke de samme helsevirkningene som marint ω -3 har og er ikke anbefalt i kostholdet på samme måte ¹¹. Dette skyldes at fisken spiser mikroorganismer i havet som syntetiserer de gunstige ω -3 fettsyrene. De gunstige helsevirkningene ved inntak av ω -3 fettsyrer er blant annet koblet til blodtrykk, krefttyper og leddgikt ¹².

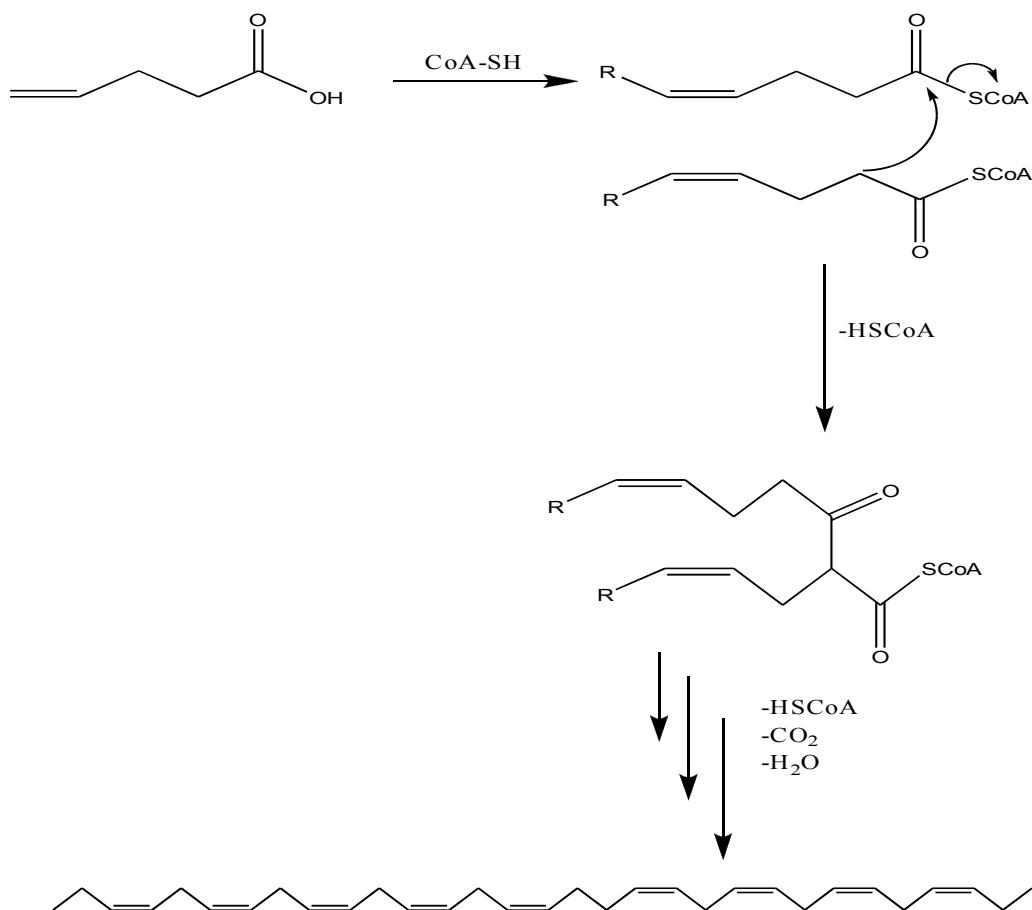
1.3.5 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner

Interessen for å finne mekanismene for hvordan mikroorganismer biosyntetiserer langkjedede uforgrenede hydrokarboner er stor, og det er to teorier utarbeidet ⁴. Den ene er en mulig dekarboksylering av langkjedede fettsyrer. Dette vil gi opphav til hydrokarboner med kjedelengde C_{n-1} ^{4,5}.



Skjema 1-5: Dekarboksylering av en generell fettsyre

Fettsyrene kan også ha blitt syntetisert via en «head-to-head»-kondensasjon. Dette vil innebære at et tap av CO_2 vil kunne følge til at en dobbeltbinding dannes mellom karbonylatomet og α -karbonet i de to fettsyrene ^{4,5}. Skjema 1-6 viser en slik reaksjon.



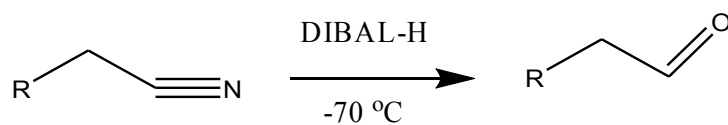
Skjema 1-6: «Head-to-head-kondensasjon av to fettsyrer med målmolekylet **1** som resultat ⁴.

1.4 Kjemisk bakgrunn

1.4.1 Reduksjon og oksidasjon av organiske molekyler

Reduksjon og oksidasjonsreaksjoner er i organisk kjemi definert som reaksjoner som gir økende eller minkende elektrontetthet rundt karbonatomene. En reduksjon vil øke antall elektroner rundt et karbon, mens en oksidasjon vil senke antallet. Dannelse eller brudd på bindinger mellom karbon og mer elektronegative atomer som oksygen, nitrogen eller halogener er oftest årsaken til endringene i elektrontetthet ¹³.

Nitriler og estere kan reduseres direkte til alkoholer ved bruk av DIBAL-H i lav temperatur. Er temperaturen for høy vil ikke intermedietet i reaksjonen holdes stabilt og vil kunne reduseres videre til alkohol ¹⁴.

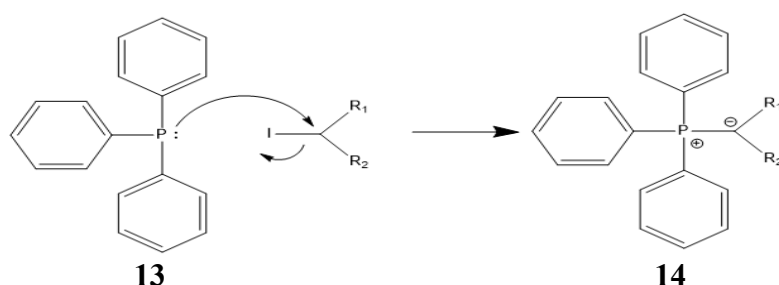


Skjema 1-7: Reduksjon av nitril til aldehyd

1.4.2 Wittig-reaksjonen

Wittig-reaksjonen er et viktig verktøy i organisk syntese for å danne dobbeltbindinger med en bestemt Z/E struktur. I reaksjonen reagerer et fosfoniumylid med et aldehyd eller et keton og danner et alken og et fosfinoksid. Metoden gir fullstendig kontroll over hvor dobbeltbindingen plasseres, og en del kontroll over dens geometri ¹⁵.

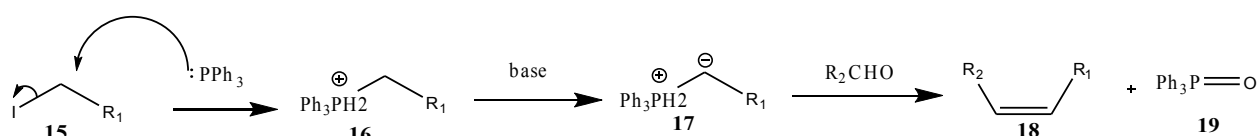
Ylidet lages ved å reagere et fosfin med et alkylhalid, dette skjer med en S_N2 mekanisme. Saltet som dannes i denne reaksjonen reageres så videre med en base, vanligvis BuLi, for å danne fosfoniumylidet ¹⁵. Et ylid er en forbindelse uten ladning, men med to naboatomer med ulik ladning. I fosfoniumylidet har fosfor en positiv ladning og karbonatomet, som tidligere var bundet til halogenet, den negative ladningen ¹⁶.



Skjema 1-8: Dannelse av et fosfoniumylid fra trifenylofosfin og et jodhalid.

Wittig-reaksjonen starter med at ylidet angriper med karbaniondelen mot karbonylkarbonet i aldehydet eller ketonet

En Wittig-reaksjon med et aldehyd gir vanligvis Z-alkenet hvis R¹ er en alkylgruppe, og et ylidet er basert på et trifenylofosfin ¹⁶.

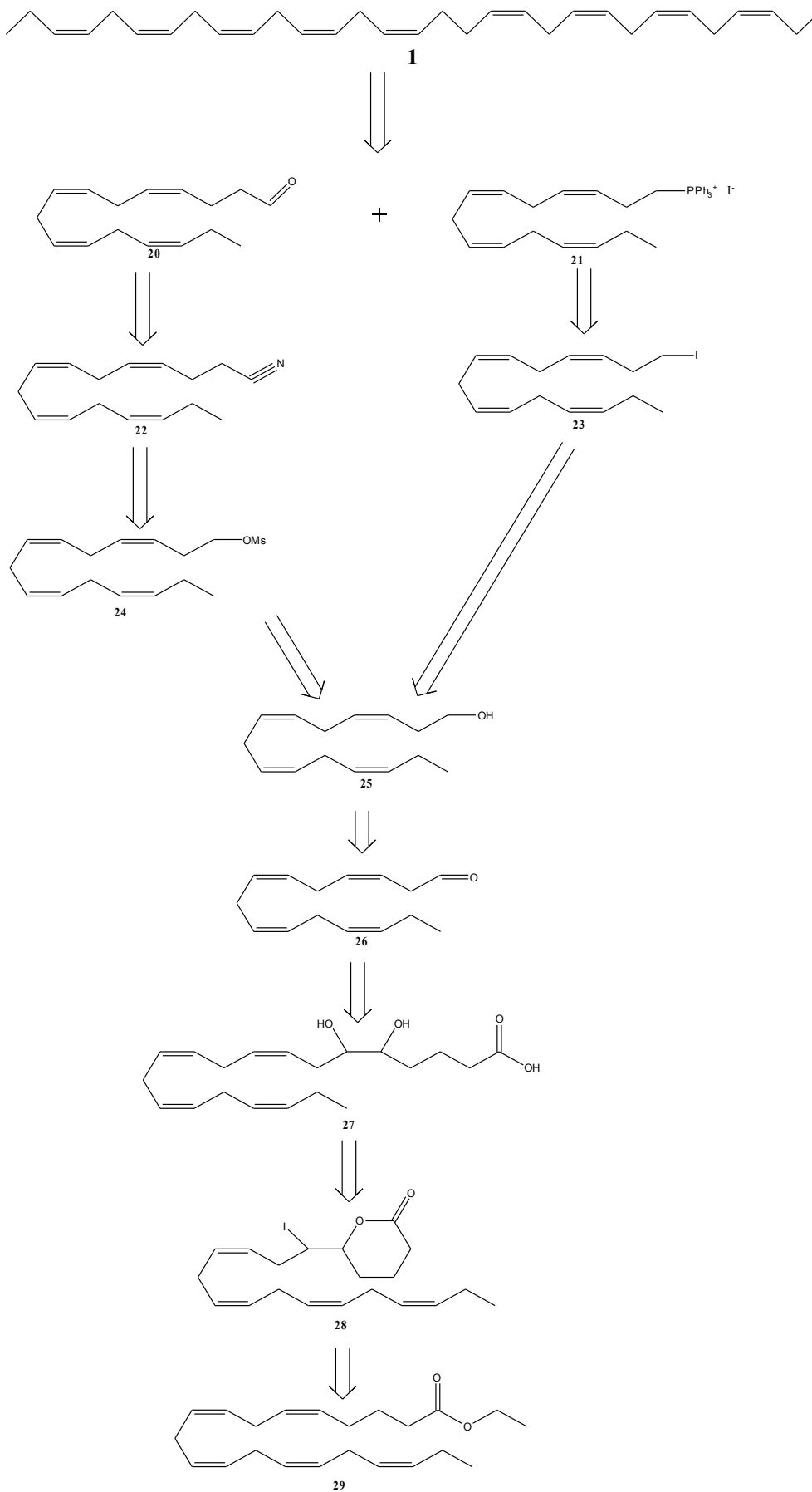


Skjema 1-9: Wittig-reaksjonen vist med et trifenylofosfin og et aldehyd.

1.5 Retrosyntese

Retrosyntese er et verktøy for å finne strategier for å syntetisere nye stoffer som er identifisert i naturen, dette gjøres gjennom en retrosyntetisk analyse og resulterer i en syntesestrategi ¹⁷. Mange naturstoffer finnes i bare i små mengder i et lite antall organismer, og da er det nødvendig å framstille de syntetisk på laboratoriet for at de skal kunne forskes videre på.

Det ble utarbeidet en syntesestrategi for å komme til forbindelse **1**, hvor den grunnleggende kjemien for de fleste av de planlagte reaksjonene var kjent. Problemer oppsto allikevel i forsøk på å syntetisere bromid (**30**), og det tilsvarende jodidet **23** måtte syntetiseres i stedet for å kunne fortsette mot **1**.



Skjema 1-10 Retrosyntese av **1**, målmolekylet.

1.6 Mål og bakgrunn for oppgaven

Målet for denne oppgaven var å finne en metode for å syntetisere (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-Hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen **1** på en pålitelig måte. Denne besvarelsen sammen med laboratoriearbeidet som er beskrevet utgjør masteroppgaven. Store deler av syntesen bygger på tidligere arbeid, blant annet utført av Anne Marie Langseter¹⁸, og lignende arbeid^{19,20}. Det er ikke synteser av **1** i litteraturen fra tidligere.

Det er flere interessante forslag til virkeområdet til **1**, noe som gjør en syntese meget verdifull. Liknende flerumettede hydrokarboner har vist en anti-mikrobiell effekt ved å endre strukturen på cellevegger i mikroorganismer³². Et annet forslag til virkeområde er at forbindelsen hjelper å regulere celler ved hurtige temperaturfall, da **1** er isolert fra organismer i kalde omgivelser.⁴

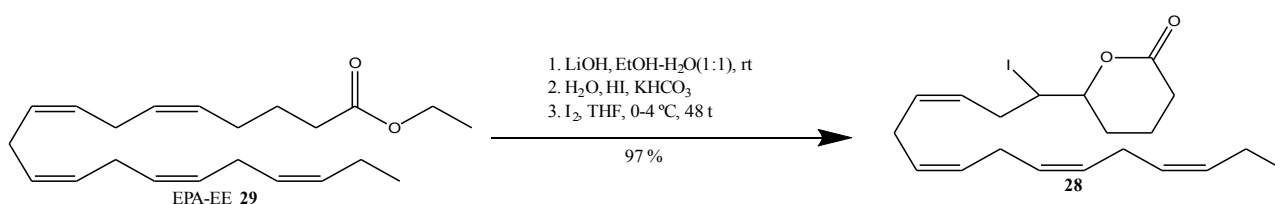
Det er foreslått to biosynteser for **1**, en «head-to-head»-kondensasjon av to fettsyrer med C16:4 med en ekstra dobbeltbinding dannes ved tap av CO₂, og en dekarboksylering av en korresponderende C32:9 fettsyre. C32:9 fettsyren er ikke blitt observert i bakteriene som biosyntetiserer **1** og «head-to-head» syntesen da mest sannsynlig⁵.

Syntesestrategien for denne oppgaven bygde på ideen om en «head-to-head»-kondensasjon. To fettsyrer på C15:4 og C16:4 ble forsøkt koblet med en Wittig-reaksjonen mellom et aldehyd og et fosfoniumylid for å danne den siste dobbeltbindingen.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodpentadeka-3, 6, 9, 12-tetraenyl)pyran-2-on (**28**)

EPA-EE måtte omdannes for å komme til molekylene med 15 og 16 karbontomer (Fosfoniums salt (**21**) og Aldehyd (**20**) henholdsvis) som syntesestrategien krevde. Dette ble innledet med en metode beskrevet i Langseter¹⁸ sin doktorgradsavhandling, som gir en metode for å danne et 15C aldehyd fra EPA-EE. Prosedyren ble brukt for å danne, jodlakton (**28**), diolsyre (**27**) og aldehyd (**26**)



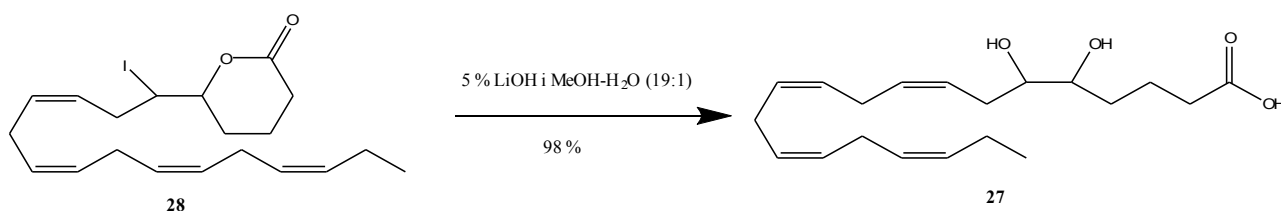
Skjema 2-1: Omdannelse av EPA-EE (**29**) til jodlakton (**28**)

Reaksjonen var vellykket og det beste utbyttet ble 97 % mot litteraturens 97 %. Spektroskopiske data

stemmer overens med tidligere rapporterte data. Karbonylgruppen indikeres av IR absorpsjon på 1707 cm⁻¹ og kjemisk skift 170.54 ppm i ¹³C NMR. Karbonet bundet til jodidet svarer til skiftverdien 80.95 ppm i ¹³C NMR.

2.2 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihidroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (**27**)

Prosedyren er basert på Langseters¹⁸ arbeid.



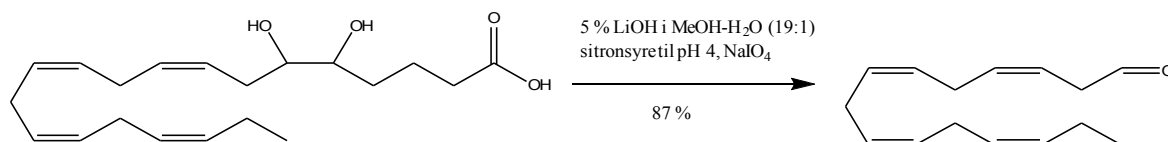
Skjema 2-2: Omdannelse av jodlakton **28** til diolsyre **27**

Reaksjonen var vellykket og det beste utbyttet ble 98 % mot litteraturens 99 %. Spektroskopiske data stemmer overens med det tidligere rapporterte. Absorpsjonen ved 1708 cm⁻¹ samt den brede absorpsjonen over 3000 cm⁻¹. De funksjonelle hydroksyl og karboksyl gruppene sees på ¹³C NMR

ved 73.37, 73.82 og 178.80 ppm.

2.3 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**26**)

Prosedyren er basert på Langseters¹⁸ arbeid.

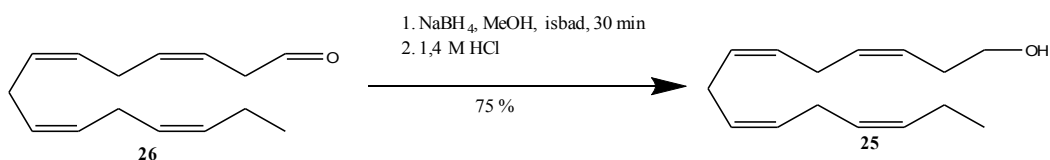


Skjema 2-3: Spalting av diolsyre **27** til aldehyd **26**

Reaksjonen var vellykket og det beste utbyttet ble 87 % mot litteraturens 80 %. Spektroskopiske data stemmer godt. Det er kun 15 synlige karbonatomer i ¹³C NMR spekteret og hydroksylabsorpsjonen er ikke lenger å se i IR spekteret. Aldehyd bekreftes ved kjemisk skift på 199.33 ppm i ¹³C NMR spekter og ved en triplett på 9.6 ppm i ¹H NMR

2.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (**25**)

Bromidet (**30**) var opprinnelig viktig i flere trinn for syntese strategien, og for å komme til det måtte aldehydet først reduseres til et alkohol (**25**) før det kunne omdannes til bromidet (**30**). Prosedyrene for reduksjon av alkoholet (**25**) og omdannelsen til bromidet (**30**) ble basert på arbeid fra Skattebøl *et al.*¹⁹.

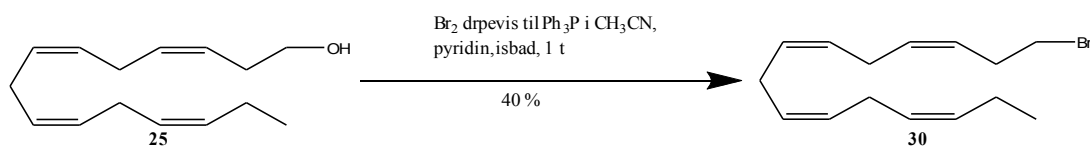


Skjema 2-4: Reduksjon av aldehyd (**26**) til alkohol (**25**)

Reaksjonen var vellykket og det beste utbyttet ble 75 % mot litteraturens 80 %. Spektroskopiske data viser ikke aldehydet lengre i spektrene, mens hydroksylgruppe sees ved bred absorpsjon i IR over 3000 cm⁻¹ og i ¹³C NMR ved 62.14 ppm.

2.5 Syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (**30**)

Prosedyren er basert på arbeid fra Skattebøl *et al.*¹⁹.



Skjema 2-5: Framstilling av bromid (30)

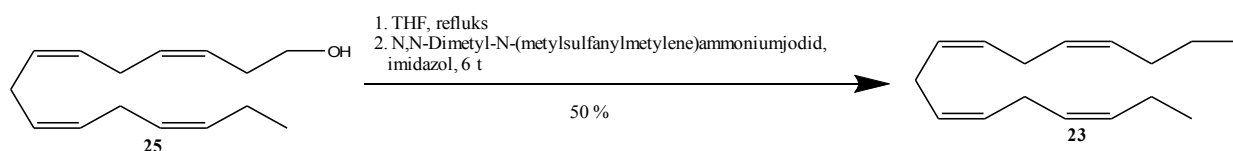
Reaksjonen var i prinsippet vellykket, men utbyttene ble svært lave. Det beste oppnådde utbytte ble 40 %, mot litteraturens 85 %. Dette skyldes problemer med å fjerne trifenyfosfinoksid som ble dannet under syntesen, og under inndamping av løsemiddel. Trifenyfosfinoksidet ble fjernet med kolonner med silikagel og heksan som eluent, men på større skala måtte det brukes så mye heksan at reaksjonen ble vurdert som upraktisk for prosjektet.

Spektroskopiske data viser at hydroksylgruppen er borte, men selv etter flere filtreringer og kolonner så er fortsatt trifenyfosfinoksidet synlig i ^{13}C NMR med veldig høye topper rundt 120 ppm, og i ^1H NMR spekteret over 7 ppm.

2.6 Syntese av 1-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (23)

Etter bromidet (30) ble vurdert som upraktisk ble syntesestrategien endret og en syntese av jodid (23) ble tenkt å kunne brukes til videre syntese av fosfoniumsaltet (21) til Wittigreaksjonen.

Prosedyren er basert på arbeid fra Porter *et al.*²².



Skjema 2-6: Framstilling av jodid (23)

Reaksjonen var vellykket og beste utbytte 50 % mot litteraturens 83 %. Forsøket ble forsøkt med lengre reaksjonstid og flere ekvivalenter av N,N-Dimetyl-N-(metylsulfanylmetylene)ammoniumjodid og imidazol enn det som ble brukt i prosedyren til Porter *et al.* Dette ga bedre utbytter, men fortsatt ikke like gode som prosedyren.

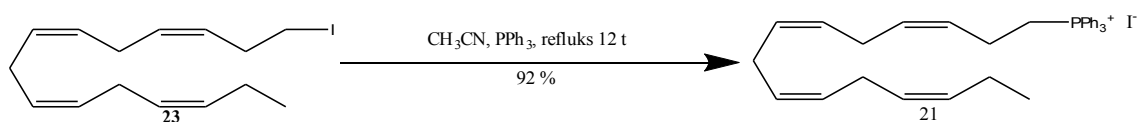
Utbyttet som ble oppnådd var ikke ideelt, men det forble konsekvent selv på større skala og ble så vurdert som god nok til å arbeide videre mot fosfoniumsaltet.

Lengden på alkoholet (**25**) er mye lengre enn alkoholet det er mest naturlig å sammenligne med i Porter *et al.* Det er tenkelig at dette er årsak til at utbyttene ble lavere, selv med økt reaksjonstid og flere ekvivalenter av reaktantene.

Forbindelse 23 er ikke kjent fra litteraturen men de spektroskopiske data stemmer med det forventede, de viser at hydroksylgruppen er borte og integralene i ^1H NMR er nå ett H-atom mindre enn for alkoholet.

2.7 Syntese av ((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)trifenylfosfoniumjodid (**21**)

Prosedyren er basert på arbeid fra Hansen *et al.*²³.

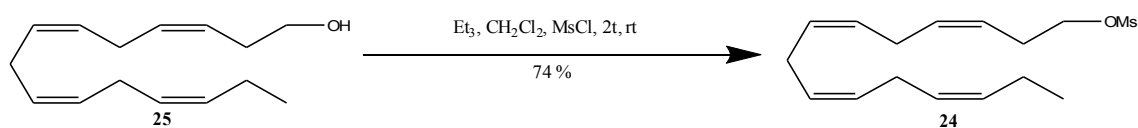


Skjema 2-7: Fremstilling av fosfoniumsalt

Reaksjonen var velykket og det ble oppnådd et utbytte på 92 %. Forbindelse **21** er ikke kjent fra litteraturen, men de spektroskopiske data stemmer overens med forventede verdier. Fenylgruppene vises i ^1H NMR spekteret ved 7.47-7.56 ppm og ved høye topper ved ca 125 ppm i ^{13}C NMR.

2.8 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl metansulfonat **24**

Siden bromidet (**30**) ikke kunne syntetiseres effektivt ble mesylat (**24**) valgt som utgangspunkt for en videre syntese av nitrilet (**22**) ved en substitusjonsreaksjon. Prosedyren ble basert på arbeid fra Stenstrøm *et al.*²⁴.

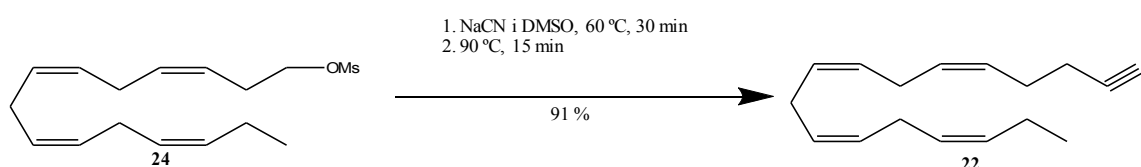


Skjema 2-8: Mesylering av alkoholen (25)

Reaksjonen var vellykket og det ble oppnådd et utbytte på 74 %, litteraturen oppgir et kvantitativt utbytte. Forbindelse **24** er ikke kjent fra litteraturen men de spektroskopiske data stemmer med det forventede. Ingen bred absorpsjon over 3000 cm^{-1} indikerer at det ikke er hydroksylgrupper tilstede, og ^{13}C NMR viser to CH_3 signaler istedet for bare ett. Det vises også nå 16 karbonatomer.

2.9 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenenitril (**22**)

Prosedyren til L. Friedman og Harold Shechter²⁵ brukte halider som utgangspunkt, men mesyltatet (**22**) ble forventet å kunne fungere som utgående gruppe i reaksjonen.

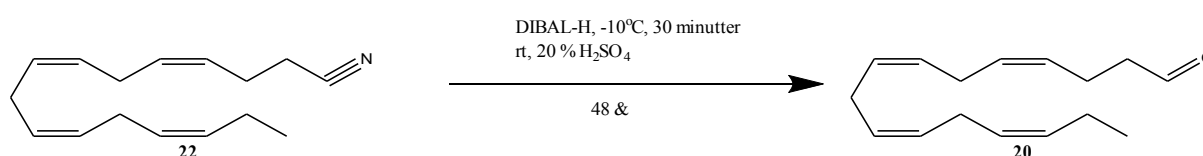


Skjema 2-9: Framstilling av nitril (**22**)

Reaksjonen var vellykket og det ble oppnådd et utbytte på 91 % mot litteraturens 92 %. Mesyltatet (**24**) fungerte som utgående gruppe og førte ikke til problemer i metoden. Forbindelsen **24** er ikke kjent fra litteraturen. Spektroskopiske data viser nå ikke lengre to CH_3 -grupper og CN vises ved 119.28 ppm på ^{13}C NMR spekteret.

2.10 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenal (**20**)

Prosedyren er basert på arbeid fra Kozikowski *et al.*²⁶.



Skjema 2-10: Reduksjon av nitril (**22**)

Reaksjonen var vellykket, men etter rensing ble det observert toppen i ^1H NMR og ^{13}C NMR spektrene som ikke lot seg forklare. Tidlige forsøk med en annen metode (REFERANSE) med en temperatur på -70 GRADER ville ikke reagere. En metoden til (Koxikowski *et al.*) ble brukt hvor temperaturen var -10 GRADER. Å redusere nitriler til aldehyder ved temperatur over -70 ° C kan gi alkoholer¹⁴, noe toppene ved 60 ppm på ^{13}C NMR spektrene antyder har skjedd.

Utbytte etter rensing falt også fra rundt 110 % til 48 % på det beste.

Forsøk 1:

Aldehydet ble rensert på kolonne før data ble innhentet.

Forbindelsen er kjent fra litteraturen (Skattebøl *et al.* ²⁷) Spektroskopiske data viser at nitrilet ikke lengre kan observeres på ¹³C NMR og karbonylgruppen sees ved 201.86 ppm på ¹³C NMR spekteret, og ved absorpsjon på 1721 cm⁻¹ på IR, men også flere topper som ikke burde vært der. Absorpsjon ved 3425 cm⁻¹ sammen med ¹³C NMR topper på 65 ppm indikerer alkoholer. Selv ikke flere følgende kolonner med meget fine gradienter klarte å skille stoffene fra hverandre. Det ble likevel forsøkt en Wittig-reaksjon med denne batchen med aldehyd.

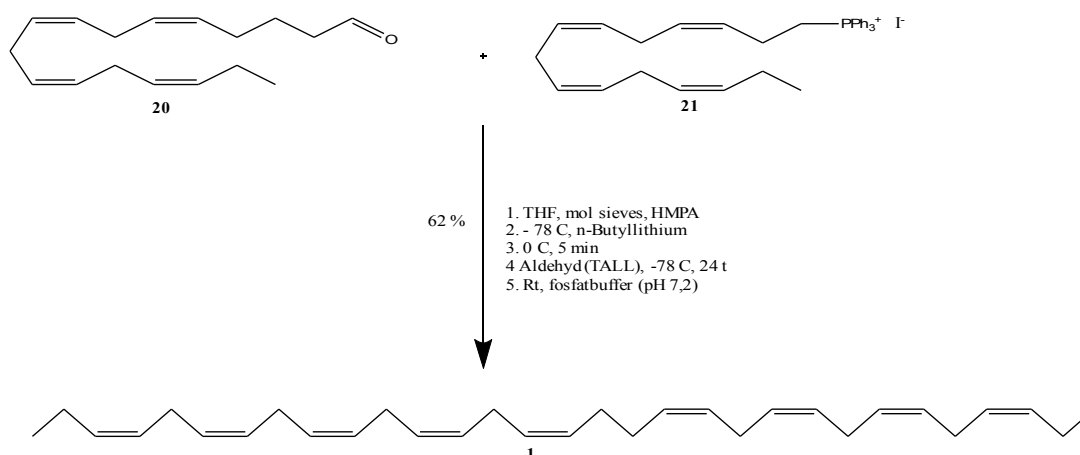
Forsøk 2:

Aldehydet ble ikke rensert på kolonne før data ble innhentet, det ble bare tatt NMR prøver før det direkte ble brukt i en Wittig-reaksjon for å se om problemene knyttet til aldehydet kunne skyldes at det ikke tålte å bli lagret.

Karbonylgruppen vises tydelig ved ca 200 ppm i ¹H NMR og ved ppm i ¹³C NMR spektrene, mens nitrilgruppen ikke lengre kan observeres. Integralene av karbonyl gruppen er derimot mye lavere enn det det skulle ha vært, og det er flere topper som ikke kan forklares ut i fra aldehyd (**20**) alene. Det ble bestemt å fortsette med aldehyd (**20**) selv om det ikke var rent.

2.11 Syntese av (3E,6E,9E,12E,15E,19E,22E,25E,28E)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**1**)

Prosedyren er basert på arbeid fra Hansen *et al.* ²³.



Skjema 2-11: Wittigreaksjon mellom aldehyd (20**) og fosfoniums salt (**21**)**

Reaksjonen er vellykket, men det er biprodukter tilstede. Utbyttet ble 62 % på det beste. Forbindelsen **1** er ikke kjent fra litteraturen.

Det ble gjort forsøk med hver av de to ladningene med aldehyd (**20**) som ble framstillt.

Forsøk 1:

Karbonyltoppen i ^{13}C NMR og ^1H NMR er nå ikke lengre der og det er ikke spor av trifenylfosfin hverken i ^{13}C NMR eller ^1H NMR. Dette indikerer at reaksjonen mellom aldehyd (**20**) og fosfoniumsalt (**21**) har vært vellykket. Det indikerer også at de forurensninger som følger med sitter på aldehyd (**20**). Denne konklusjonen støttes av at det ikke var mulig å skille de uønskede toppene med en kolonne.

Forsøk 2:

Siden det ikke var sikkert hvor mye aldehyd (**20**) det var syntetisert før Wittig-reaksjonen ble startet så var det en hvis frykt for at det ville bli tilsatt for mye fosfoniumsalt, ^1H NMR spektret indikerer ved 7.4-7.6 at det er overskudd av trifenylfosfin i prøven som ikke har blitt omgjort til oksid som kan fjernes med kolonne²³. ^{13}C NMR viser også at det er meget høye topper i aromatområdet (125 ppm opp til 140 ppm), som indikerer fenylgrupper.

Karbonylgruppen er ikke lengre mulig å se, hverken på ^{13}C NMR, ^1H NMR eller IR spekter. Det er heller ikke tegn etter andre forurensninger enn fosfoniumsaltet og dette indikerer at syntesen har vært vellykket.

3. Oppsummering og veien videre

Trinnene fram mot koblingen av aldehyd (**20**) mot fosfoniumsalt (**21**) var kjente, selv om flere av forbindelsene underveis ikke var å finne i litteraturen. Reaksjonene fram mot Wittig-reaksjonen gikk med få unntak tilfredsstillende.

Bromid (**30**) lot seg ikke syntetisere som forventet og det var nødvendig å forandre på den opprinnelige planen. Jodid (**23**) ble syntetisert istedet og selv om det ikke gikk optimale så var reaksjonen konsekvent med sine utbytter uavhengig av skala.

Aldehyd (**20**) var et annet problem, reaksjonen var lite effektiv og ga ikke rene produkter selv med (og noen ganger på tross av) flere forsøk på å rensing. Det beste resultatet kom når aldehydet (**20**) ble tilsatt rett til Wittig-reaksjonen fra sin egen syntese, uten rensing eller lagring.

Wittig-reaksjonen ble gjennomført selv med urent aldehyd (**20**). Og begge gangene ble det dannet koblinger mellom 15C-kjeden (fosfoniumsaltet (**21**)) og 16C-kjeden (aldehyd **20**). I begge forsøkene ble karbonylgruppen fullstendig borte fra NMR-spektrene og dette indikerer at bare utbytte og renheten av aldehyd (**20**) forbedres så vil syntesestrategien bli mye mer effektiv.

Syntesen var vellykket, men ikke perfekt. Det er flere forurensninger i det ferdige produktet og mange av trinnene i syntesen kan forbedres, både med tanke på effektivitet og utbytte. Særlig burde det finnes en annen syntese av aldehyd (**20**) for å bedre resultatet. Aldehyd (**20**) er kjent fra litteraturen og det burde ikke by på større problemer. Forbindelse **1** kan derfor med rimelig sikkerhet ventes å kunne syntetiseres i større mengder om ikke alt for lang tid.

4. Konklusjon

(3E,6E,9E,12E,15E,19E,22E,25E,28E)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen **1** ble syntetisert med syntesestrategien i denne oppgaven, men det ble ikke rensset fullstendig. Aldehyd **20** er kjent i litteraturen og vil kunne framstilles på andre måter, og gjøre syntesen av forbindelse **1** mer effektiv. Det ble oppnådd et utbytte på 62 %. Metodene i denne syntesestrategien vil kunne brukes til en rekke lignende synteser.

5. Resultater og eksperimentelt

5.1 Generelt:

Alle reaksjoner ble utført under N₂-atmosfære.

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

Reaksjonene ble overvåket med tynnsjikt-kromatografi (TLC) av på plater fra Merck av typen TLC Silica gel 60 F254. Størrelsen på platene var ca 3x6 cm.

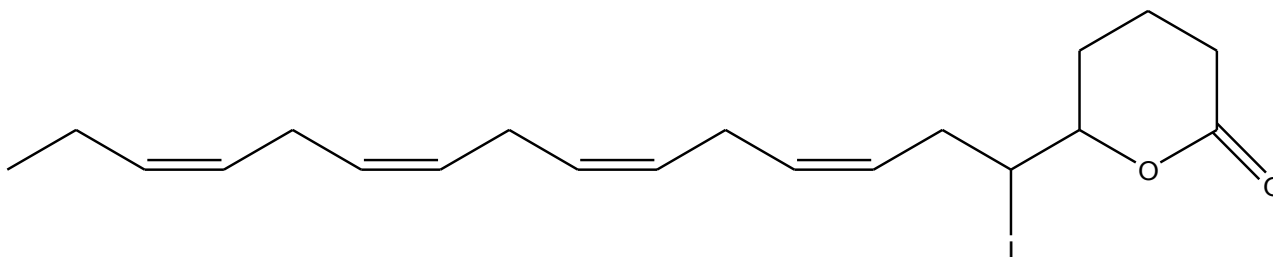
Kaliumpermanganat ble benyttet til deteksjon.

Rensing ble gjort med kolonnekromatografi med Silica gel 60 (0,040-0,063mm) fra Merck.

NMR-Spekter ble tatt opp med et Bruker Ascend 400-instrument. For alle spekter var temperaturen 25 °C hvis ikke annet er oppgitt, med 300Mz til 1H NMR og 75MHz for 13NMR. Løsemiddelet for alle prøver var CDCl₃ (deuterert kloroform).

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

5.2 Syntese av tetrahydro-6-((3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-1-jodopentadeka-3, 6, 9, 12-tetraenyl)pyran-2-on (**28**)



$C_{20}H_{29}O_2I$

Mm: 428,35 g/mol

Utbytte: 97 %

Framgangsmåte:

En løsning av EPA-etyler (10 g, 30 mmol) i etanol/vann (1:1, mL) og $LiOH \cdot H_2O$ (6,30g, 150 mmol) ble rørt til EPA-etyleren ble fullstendig omgjort til EPA. Tynnskikt-kromatografi med diklormetan som eluent. Vann ble tilsatt (45 mL), kolben ble pakket inn i aluminiumsfolie for å beskytte den mot lys, og kjølt ned til 0 °C på isbad før 57 % HI (20 mL) ble tilsatt. $KHCO_3$ (10 mL, mettet løsning) ble tilsatt for å nøytralisere løsningen. Jod (22,8 g, 90 mmol) løst i THF (70 mL) ble tilsatt og røring ble fortsatt i mørket ved 0-4 °C i 48 timer. En mettet løsning $Na_2S_2O_3$ (100 mL) ble tilsatt for å stoppe reaksjonen. NaCl ble tilsatt til metning og løsningen ble ekstrahert med heksan (3x40 mL). Organisk fase ble samlet og vasket med en mettet saltvannsløsning (2x40 mL) før den ble tørket med Na_2SO_4 og dampet inn på rotavapor. Resultatet var en gul råolje av jodlaktonet (**28**) (12,445 g, 97 %)

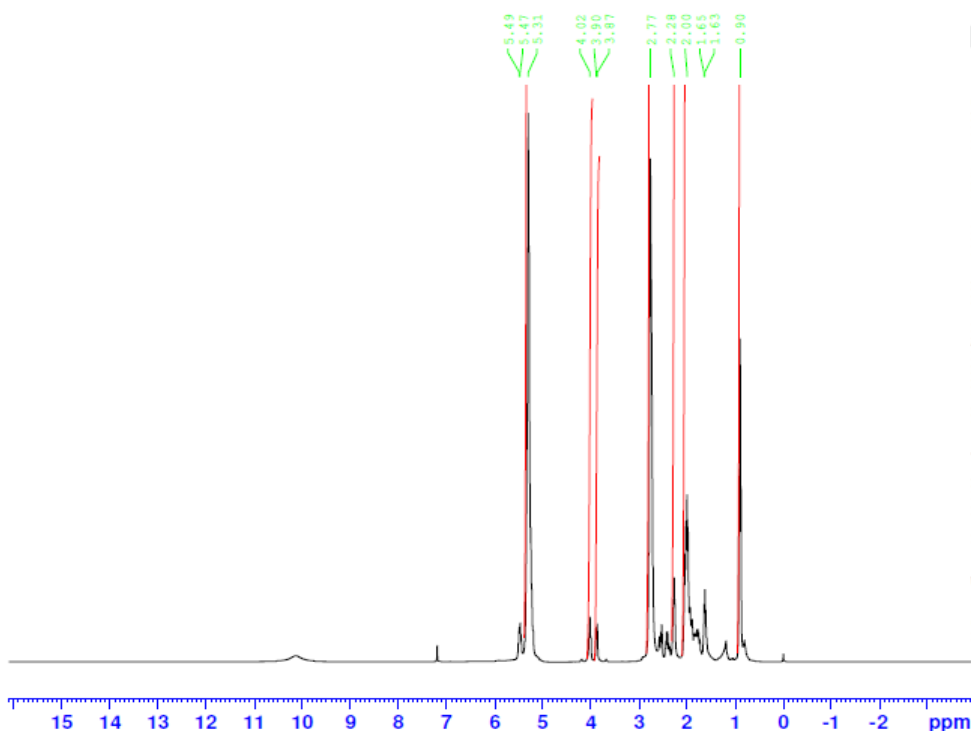
Data:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 2.27 (m, 1 H) 2.77 (m, 9H), 3.87-4.02 (m, 1H), 5.31 (m 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.29 (CH_3), 18.30(CH_2), 20.56 (CH_2), 25.62 ($3 \times CH_2$), 27.98 (CH_2), 29.58 (CH_2), 34.38 (CH_2), 38.85 (CH_2), 80.95 (CH), 127.02 (CH), 127.07 (CH), 127.42 (CH), 127.87 (CH), 128.56 (CH), 128.69 (CH), 131.4 (CH), 132.02 (CH), 170.54 (CO).

IR (film): 3011, 2963, 1707 cm^{-1} .

Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent fra litteraturen og de spektroskopiske data stemmer overens med REFERANSE MARTINE 23.



```

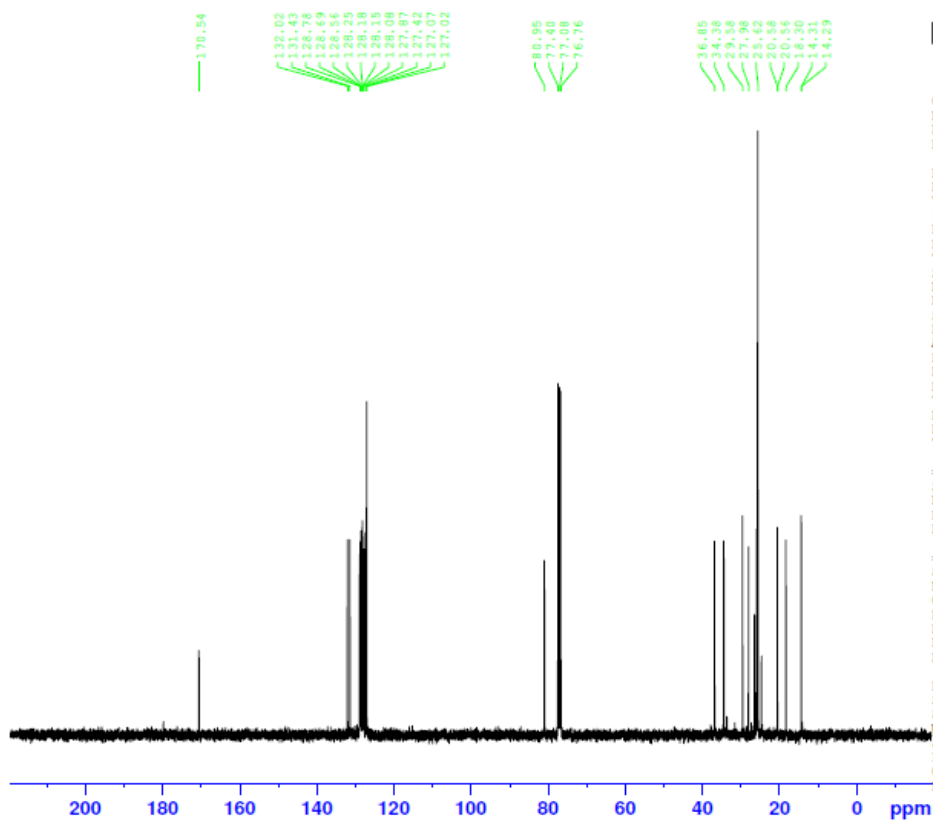
Current Data Parameters
NAME      20140221-md
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140221
Time     13.22
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       65536
SOLVENT  CDC13
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       14.43
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 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      400.1300338 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```

Spekter 5-1: ¹H NMR spekter av jodlakton (28)



```

Current Data Parameters
NAME      20140221-md
EXPNO    11
PROCNO   1

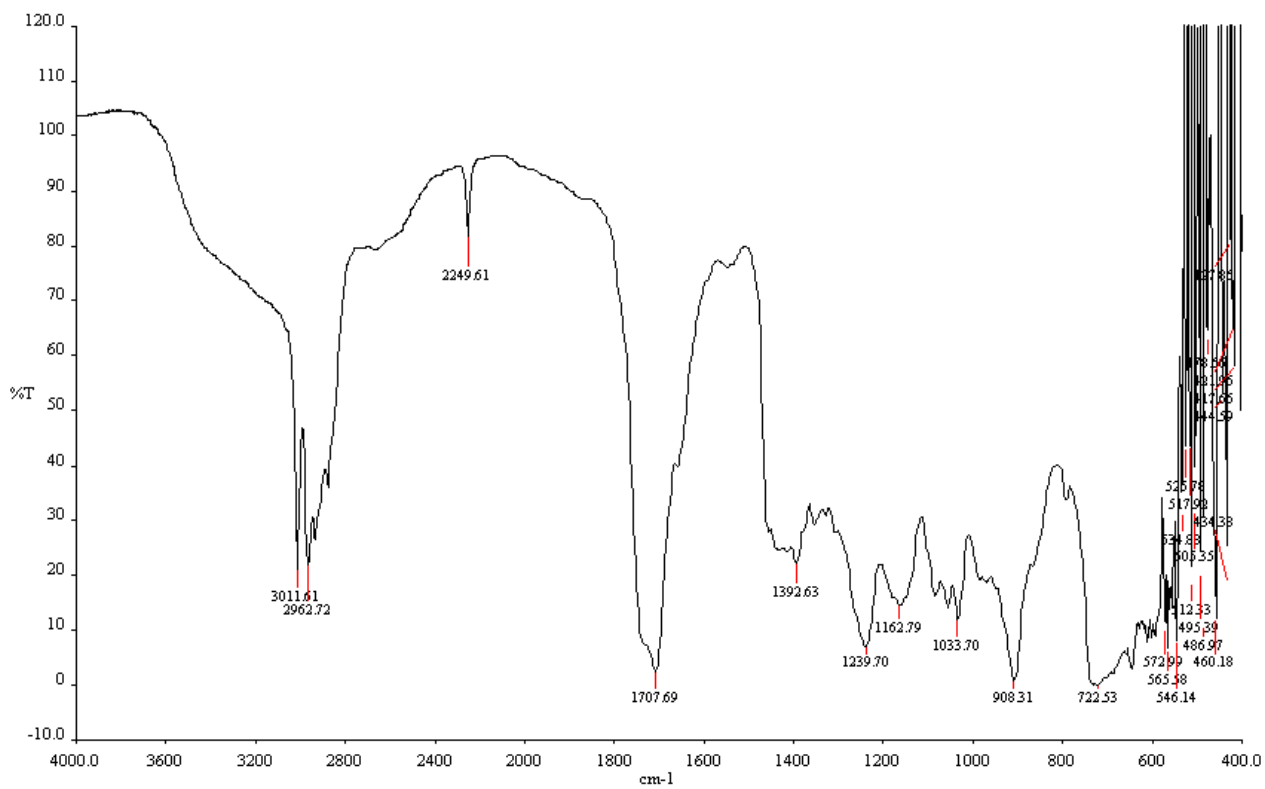
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140221
Time     13.31
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDC13
NS       128
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      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

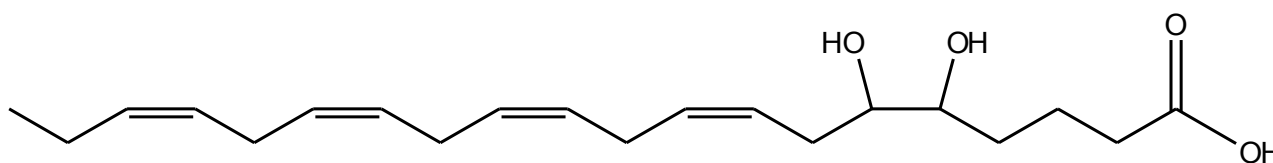
F2 - Processing parameters
SI      32768
SF      100.6127690 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      1.00 Hz
GB      0
PC      1.40
    
```

Spekter 5-2: ¹³C NMR spekter av jodlakton (28)



Spekter 5-3: IR-spekter av jodlakton (28)

5.3 Syntese av (8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-5, 6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (27)



$C_{20}H_{32}O_4$

Mm: 336,47 g/mol

Utbytte: 98 %

Framgangsmåte:

Jodlaktonen (**28**) (13,6 g, 31,8 mmol) løst i en blanding av 5 % LiOH·H₂O og metanol/vann (19:1, 150 mL) ble varmet opp og refluxert i seks timer. Vann (150 mL) ble tilsatt og metanolen ble fjernet på rotavapor. Løsningen ble avkjølt på isbad og surgjort med HCl (0,1 M). NaCl ble tilsatt til metning og løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3x40 mL). Organisk fase ble samlet og vasket med en mettet saltvannsløsning (2x40 mL) før den ble tørket med Na₂SO₄ og dampet inn på rotavapor. Resultatet var en oransje olje med diolsyren (**27**) (10,5g, 98 %)

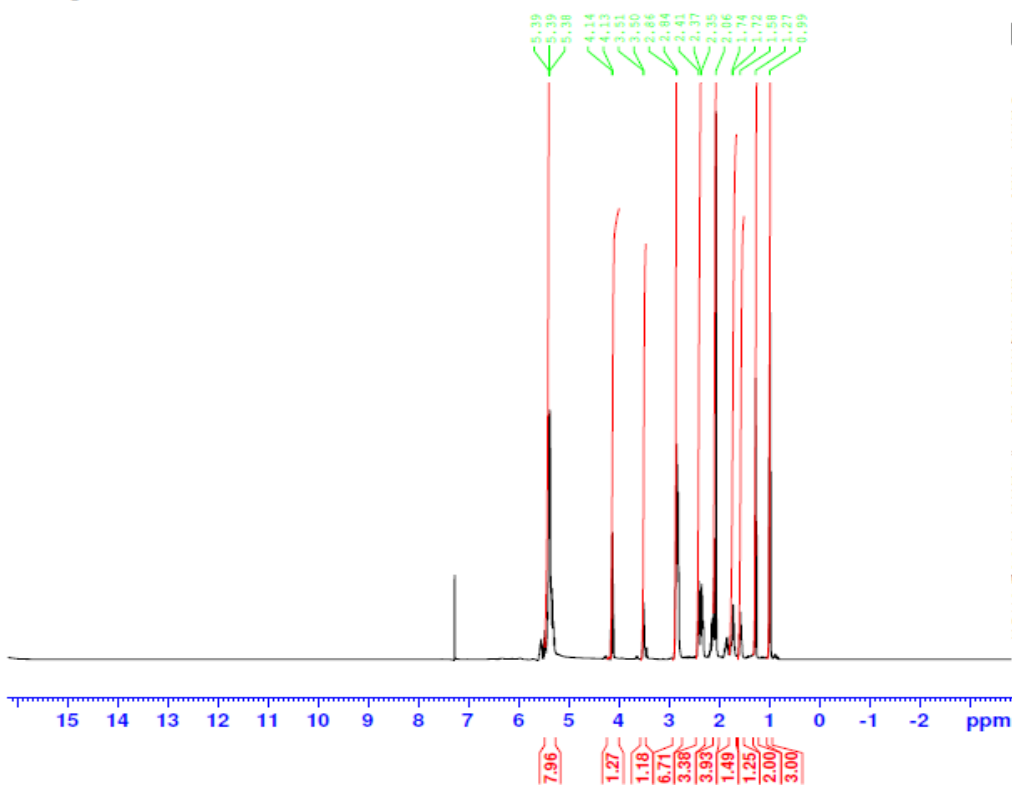
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1.57 (m, 1 H), 1.72 (m, 2H), 2.06 (m, 4 H), 2.35-2.40 (m, 3H), 2.84 (m, 7H), 3.5 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7,1 Hz, 1 H), 5.37 (m, 8H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.27 (CH₃), 20.56 (CH₂), 20.80 (CH₂), 25.54 (CH₂), 25.62 (CH₂), 25.76 (CH₂), 31.58 (CH₂), 33.71 (CH₂), 73.37 (CH), 73.82 (CH), 125.18 (CH), 127.02 (CH), 127.78 (CH), 128.56 (CH), 128.66 (CH), 131.24 (CH), 132.08 (CH), 178.80 (CO).

IR (film): 3011, 2962, 1708 cm⁻¹.

Noe løsemiddel (etylacetat) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent fra litteraturen og de spektroskopiske data stemmer overens med Skattebøl *et. at.*¹⁹



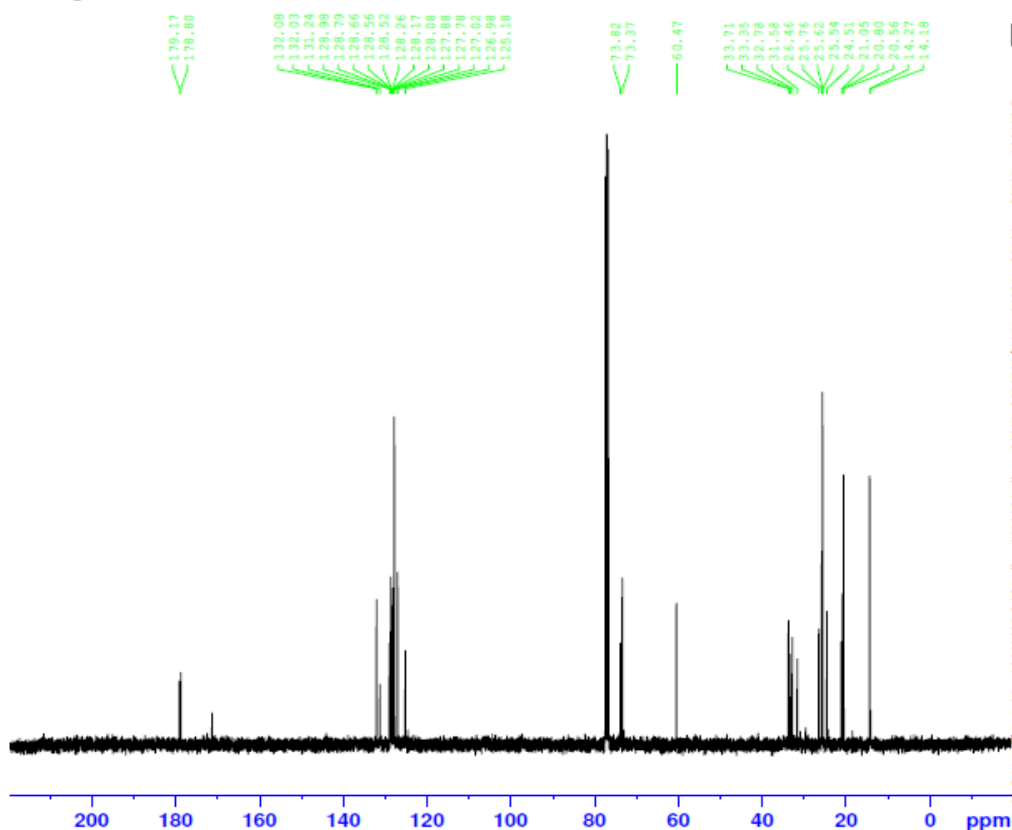
Current Data Parameters
 NAME 20140811-md
 EXPNO 20
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140811
 Time 1.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 31.96
 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 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Spekter 5-4: ¹H NMR spekter av diolsyre (27)



Current Data Parameters
 NAME 20140811-md
 EXPNO 21
 PROCNO 1

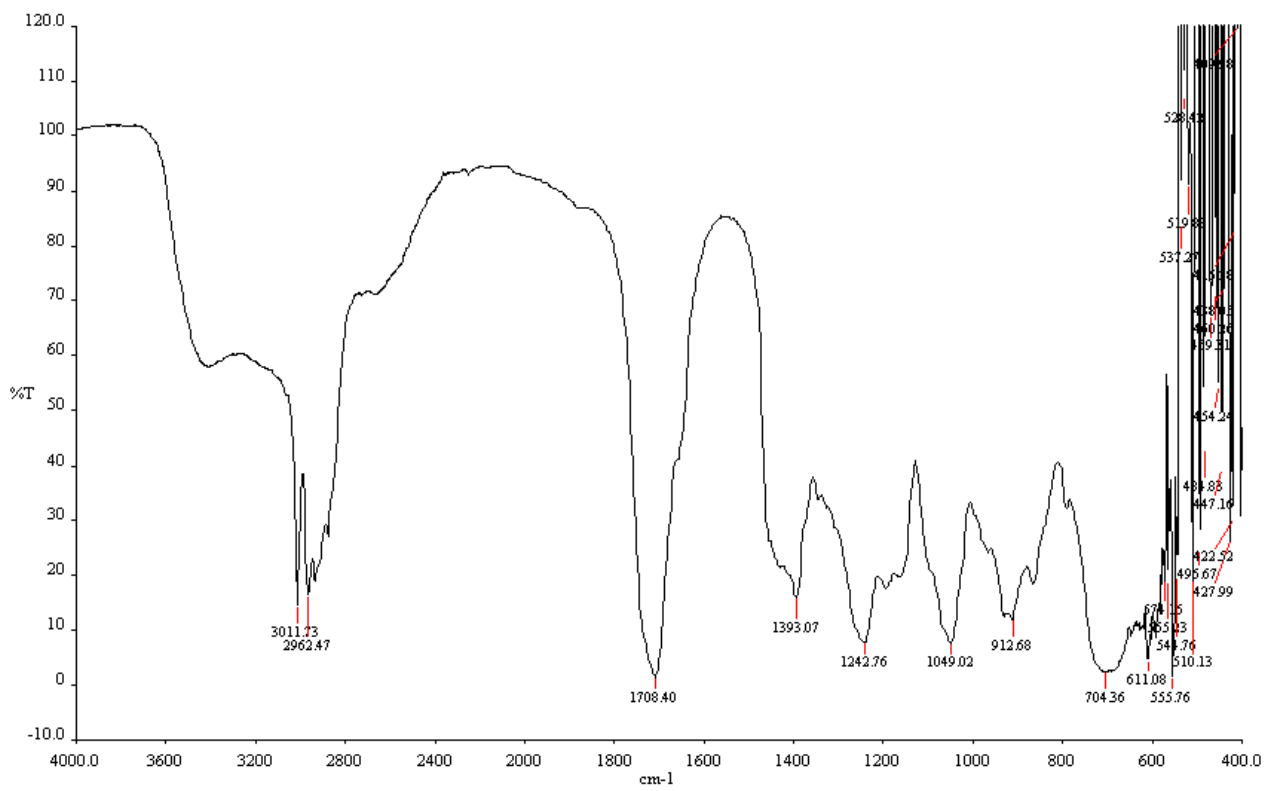
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140811
 Time 1.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.28
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1

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

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

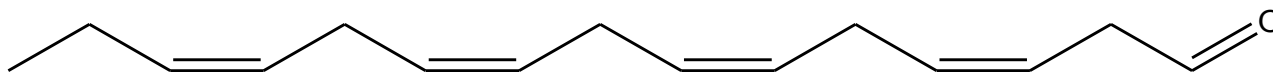
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127690 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Spekter 5-5: ¹³C NMR spekter av diolsyre(27)



Spekter 5-6: IR-Spekter av diolsyre (27)

5.4 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**26**)



$C_{15}H_{22}O$

Mm: 218,33 g/mol

Utbytte: 87 %

Framgangsmåte:

En blanding av diolsyren (**27**) (9,96 g, 29,6 mmol) og en løsning av 5 % LiOHxH₂O i metanol/vann (19:1. 100 mL) og ble satt med røring i isbad i 30 min. Det ble tilsatt vann (45 mL) og deretter en løsning mettet sitronsyre til blandingen nådde pH 4. NaIO₄ (7,5 g, 35 mmol) ble tilsatt i en porsjon og det ble rørt i en time. Blandingen ble tilsatt NaCl til metning og ekstrahert med heksan (3x40 mL). Organisk fase ble vasket med en mettet saltvannsløsning (2x40 mL) og tørket med MgSO₄, før den ble dampet inn på rotavapor. Resultatet var en lys gul olje av aldehydet (**26**) (5,66 g, 87,5 %)

Data:

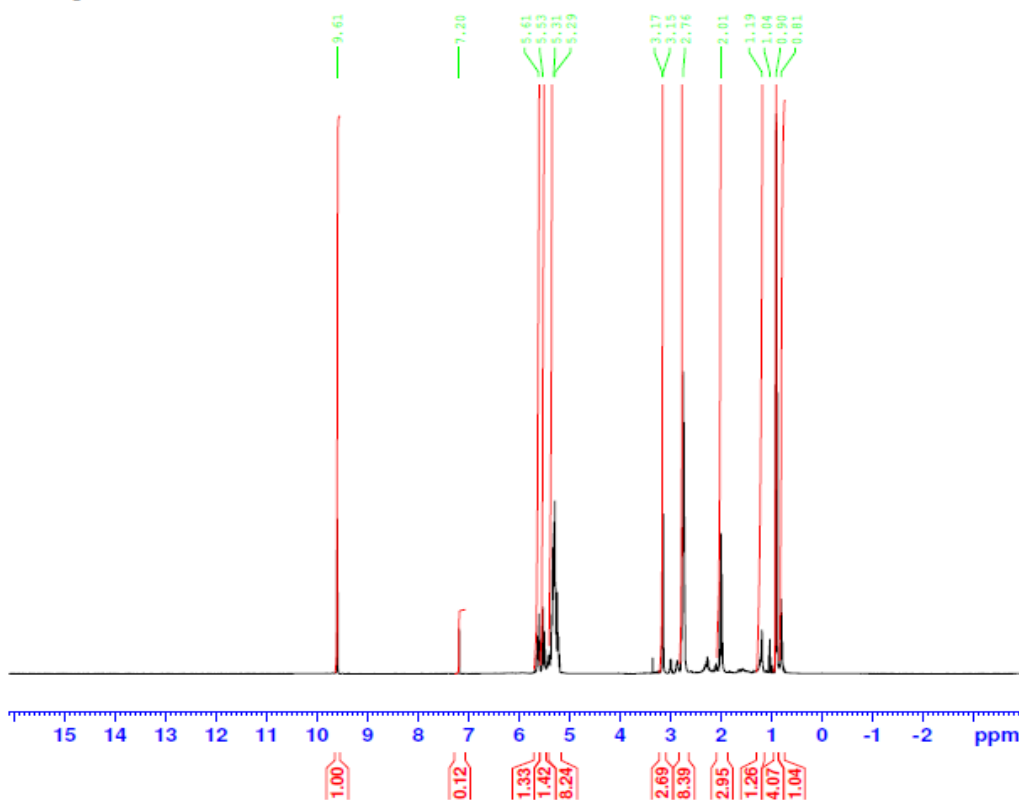
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7,5, 3H), 1.19 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.76 (m, 6H), 5.30 (m, 6H), 5.53 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 9.6 (t, J = 1,8 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.26 (CH₃), 20.56 (CH₂), 25.54 (CH₂), 25.63 (CH₂), 25.97 (CH₂), 42.49 (CH₂), 118.66 (CH), 126.91 (CH), 127.05 (CH), 127.59 (CH), 128.74 (CH), 128.90 (CH), 132.10 (CH), 133.15(CH). 199.33 (CO)

IR (film): 3012, 2963, 2932, 1709 cm⁻¹.

Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent fra litteraturen og de spektroskopiske data stemmer overens med REFERANSE MARTINE 23.

Aldehyd 1 21.5.14



Current Data Parameters
NAME 20140521-md
EXPNO 10
PROCNO 1

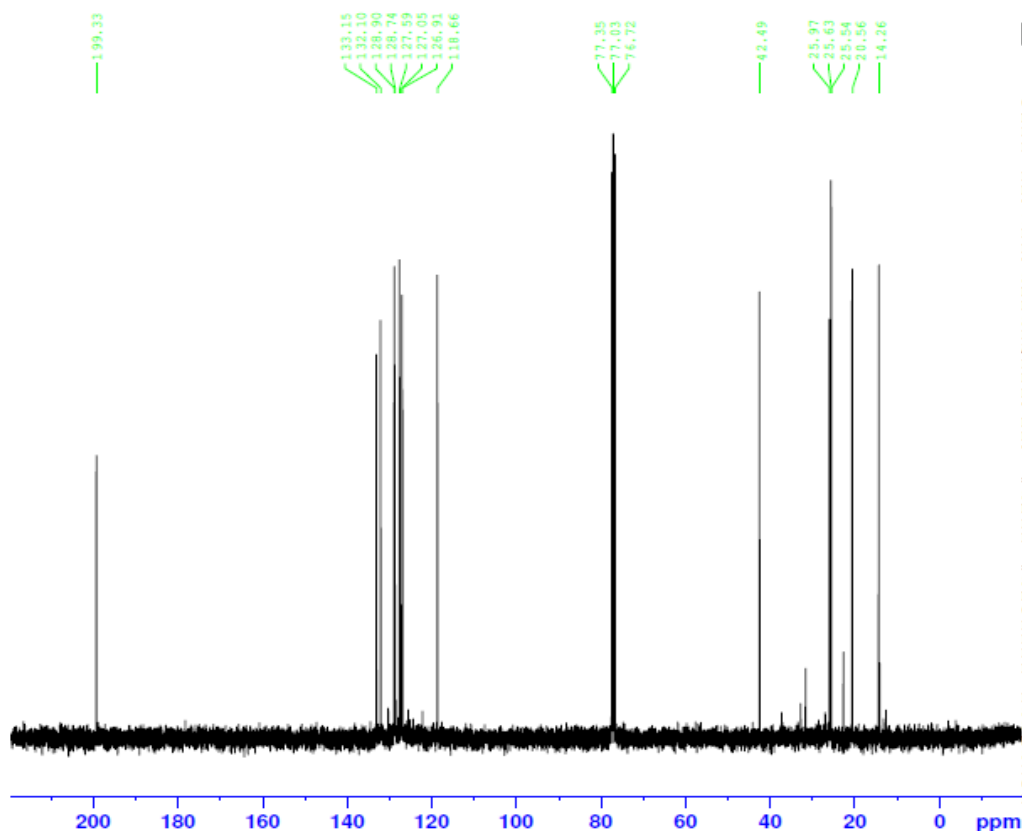
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140521
Time 15.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 31.96
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300353 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5-7: ¹H NMR spekter av aldehyd (26)

Aldehyd 1 21.5.14



Current Data Parameters
NAME 20140521-md
EXPNO 11
PROCNO 1

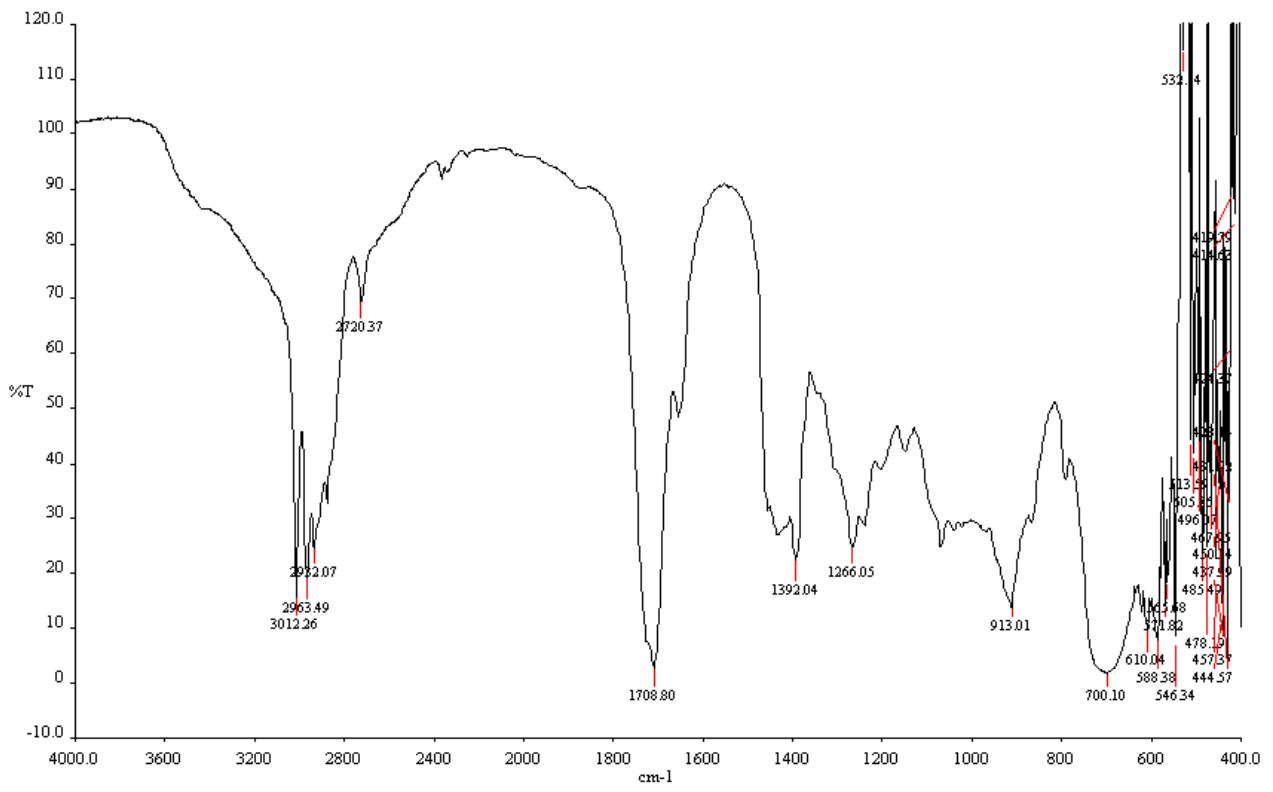
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140521
Time 15.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

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

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

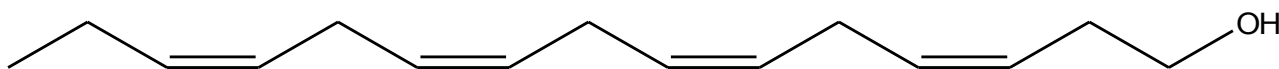
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Spekter 5-8: ¹³C NMR spekter av aldehyd (26)



Spekter 5-9: IR-spekter av aldehyd (26)

5.5 Syntese av (3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-ol (**25**)



$C_{15}H_{24}O$

Mm: 220,35 g/mol

Utbytte: 75 %

Framgangsmåte:

Aldehydet **26** (5,66 g, 25,9 mmol) løst i metanol (50 mL) ble plassert i isbad og forsiktig tilsatt en løsning $NaBH_4$ (2,556 g, 67,5 mmol) i metanol (60 mL). Etter 30 minutter røring ble HCl (1,4 M, 95 mL) tilsatt, før blandingen ble ekstrahert med en heksan/dietyleter (2:1, 3x30 mL). Organisk fase ble vasket med mettet løsning av saltvann (2x30 mL), tørket med $MgSO_4$ før løsemiddelet ble dampet inn på rotavapor. Resultatet var en gul olje av alkoholet **25** (4,29 g, 75,2 %)

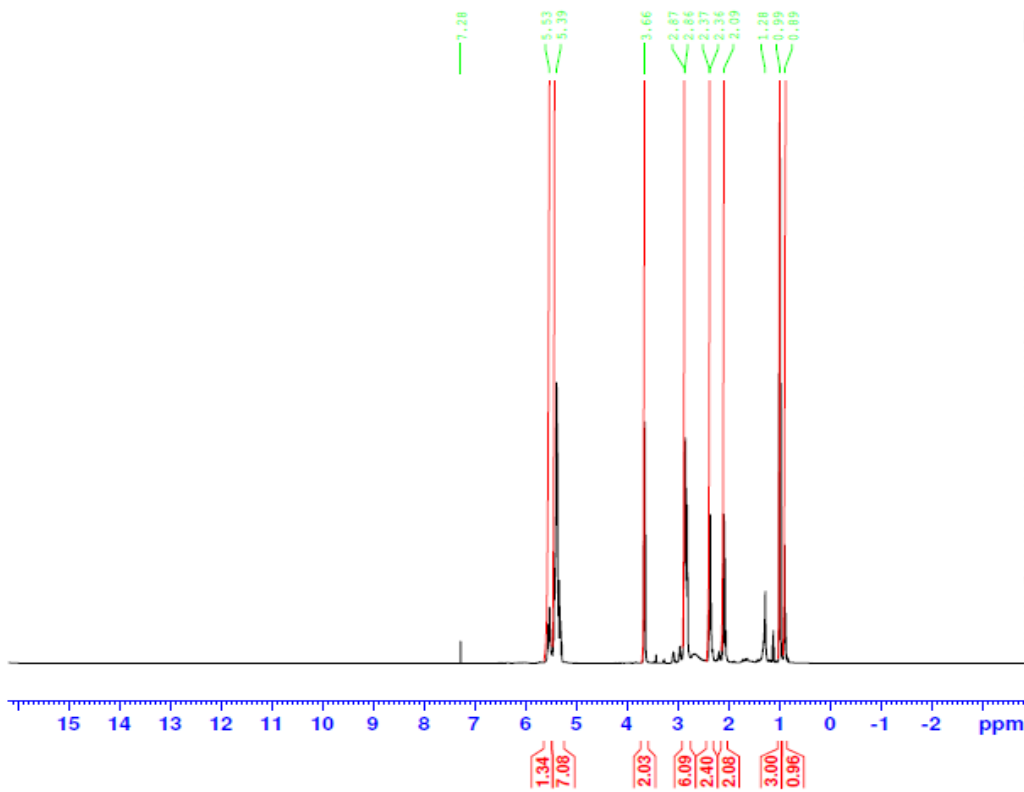
Data:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.89 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 0.98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2.1 (m, 2H), 2.36-2.37 (m, 2H), 2.86-2.87 (m, 6H), 3.66 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 5.39 (m, 7H), 5.53 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.26 (CH_3), 20.56 (CH_2), 25.53 (CH_2), 25.62 (CH_2), 25.75 (CH_2), 30.77 (CH_2), 62.14 (CH_2), 125.67 (CH), 127.00 (CH), 127.82 (CH), 127.94 (CH), 128.36 (CH), 128.59 (CH), 130.92 (CH), 132.03 (CH).

IR (film): 3012, 2963 cm^{-1} .

Små mengder løsemiddel kan sees i NMR-spektrene (heksan og dietyleter). Forbindelsen er kjent fra litteraturen. MARTINE 23



```

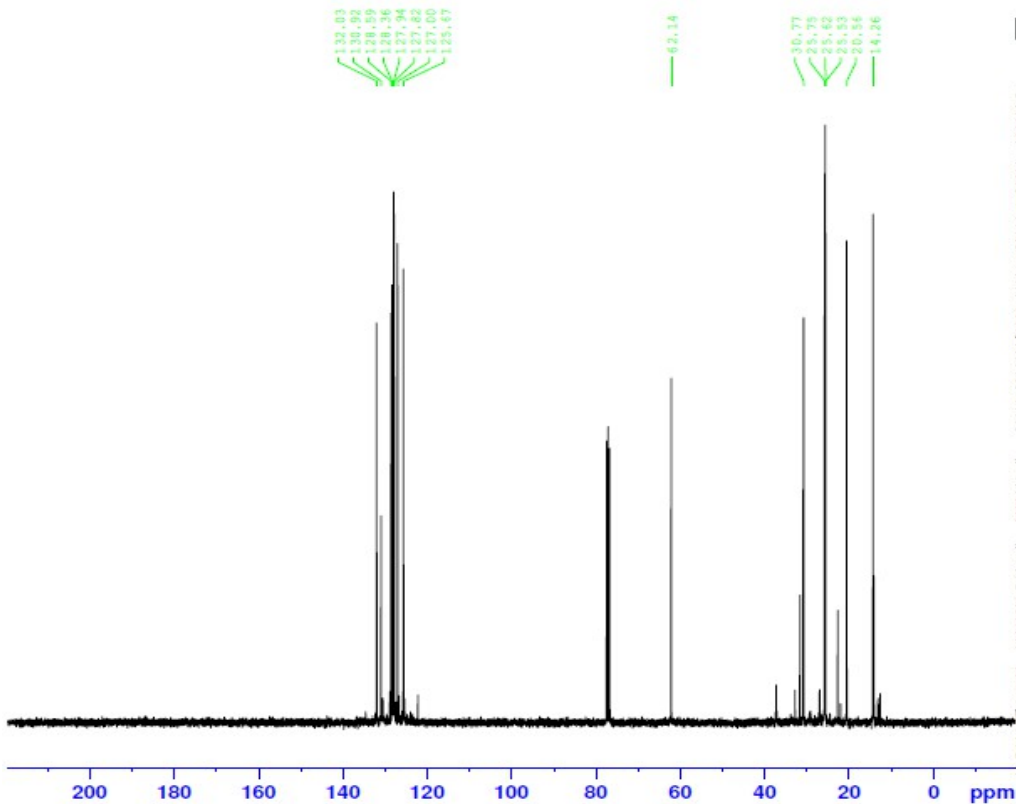
Current Data Parameters
NAME      20140521-md
EXPNO    20
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140521
Time     16.51
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD       65536
SOLVENT  CDC13
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       9.95
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       400.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
    
```

Spekter 5-10: ¹H NMR spekter av alkohol 25



```

Current Data Parameters
NAME      20140521-md
EXPNO    21
PROCNO   1

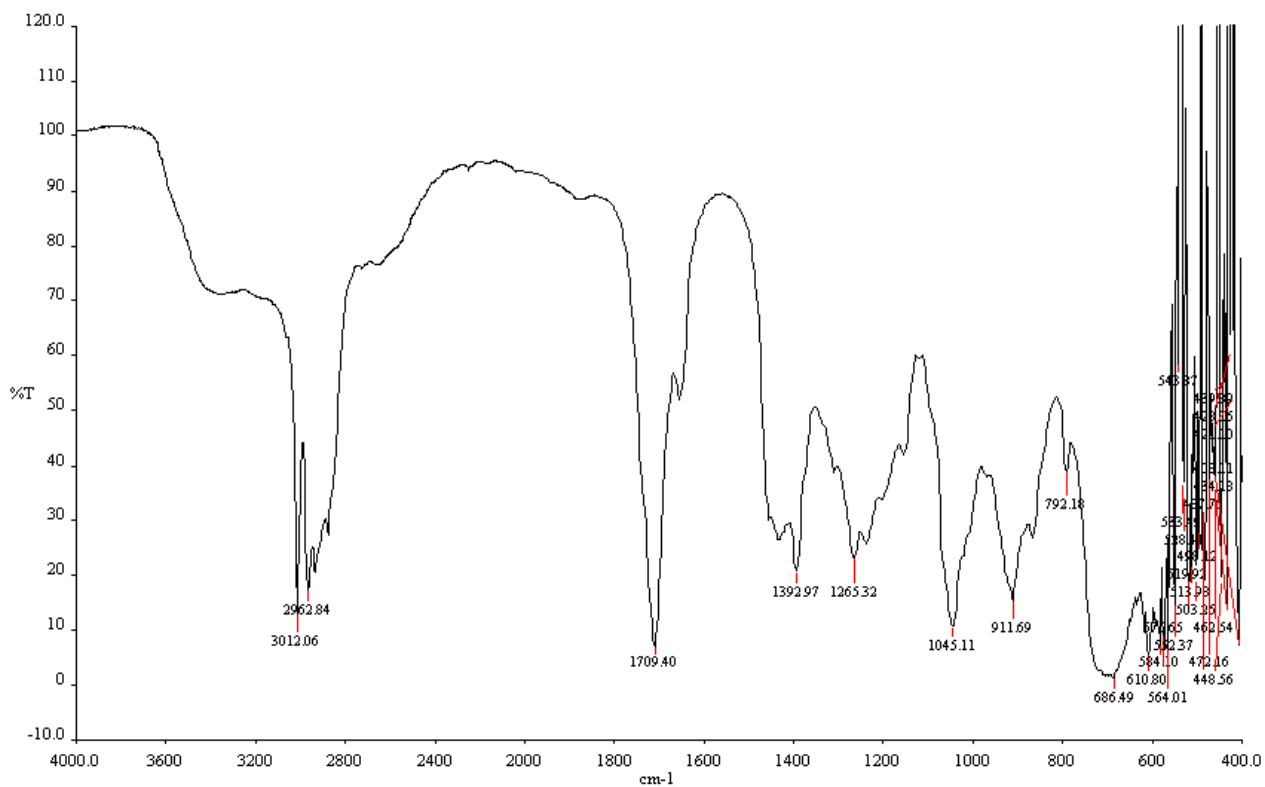
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140521
Time     16.59
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDC13
NS       128
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.1 K
D1       2.00000000 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

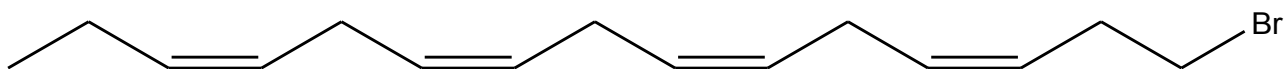
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6127690 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

Spekter 5-12: ¹³C NMR spekter av alkohol 25



Spekter 5-13: IR-spekter av alkohol 25

5.6 Forsøk på syntese av 1-brom-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (**30**)



$C_{15}H_{23}Br$

Mm: 283,25 g/mol

Utbytte: 40 %

Framgangsmåte:

Br_2 (4,2 g, 26,28 mmol) ble dråpevis tilsatt til en isavkjølt blanding av trifenylfosfin (10,5 g, 40,03 mmol) i 50 mL Acetonitril. En løsning av alkohol (**25**) (2,79 g, 12,5 mmol) i 3,26 mL (3,2 g, 40,46 mmol) pyridin og 28 mL acetonitril tilsettes, og blandingen røres i en time ved 0-4 °C. Heksan tilsettes og blandingen filtreres for å fjerne trifenylfinoksid. Filtratet ble dampet inn på rotavapor før det ble vasket med heksan og sendt gjennom en glassintertrakt for å fjerne trifenylfinoksid som oppsto. Filtratet ble tørket med Mg_2SO_4 før det ble dampet inn på rotavapor. En kort plugg med silikagel med heksan som løsemiddel ble brukt for å rense den inndampede oljen. Produktet ble en klar olje av bromidet (**30**) (1,41 g, 40 %)

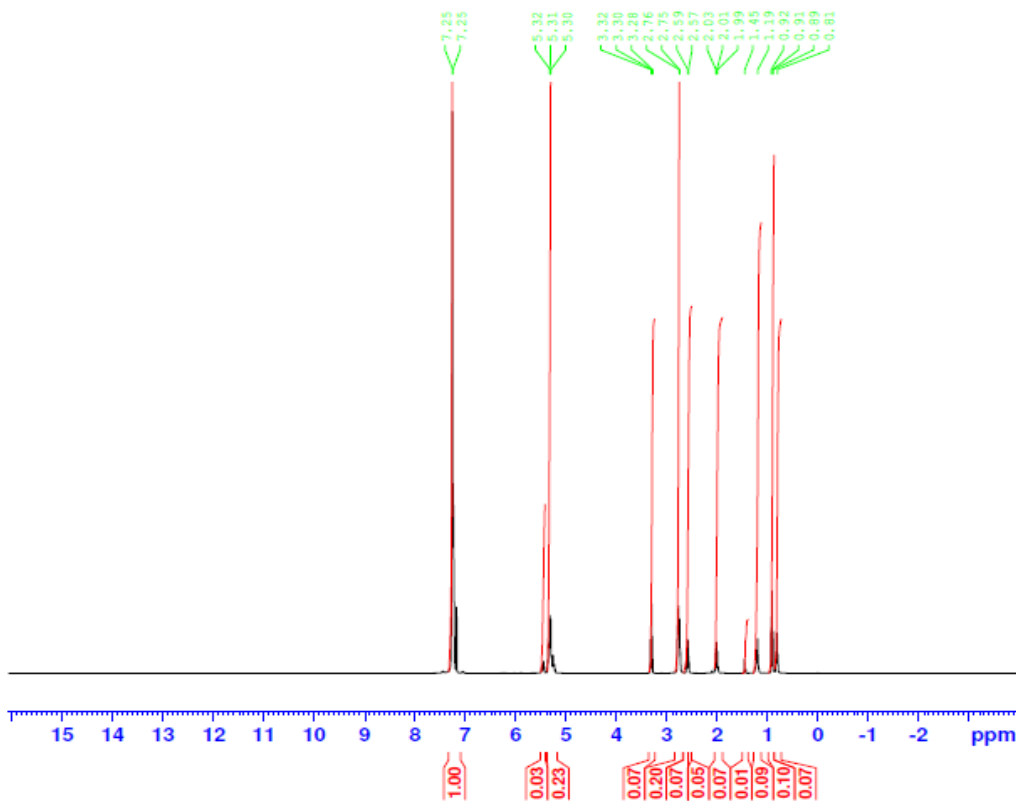
Data:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.03 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.88 (m, 6H), 3.42 (m, 2H), 5.44 (m, 7H), 5.57 (m, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.33 (CH_3), 20.62 (CH), 25.60 (CH), 25.69 (CH_2), 25.85 (CH_2), 30.85 (CH_2), 32.37 (CH_2), 126.40 (CH), 127.68 (CH), 127.78 (CH), 128.48 (CH), 128.73 (CH), 132.10 (CH), 133.67 (CH), 133.86 (CH)

Trifenylfosfin i relativt store mengder kan sees i NMR spektrene ved 128.58-133.86 ppm. Forbindelsen er kjent fra litteraturen. MARTINE 23

Bromid 2. 2.3.14



```

Current Data Parameters
NAME      20140302-md
EXPNO     10
PROCNO    1

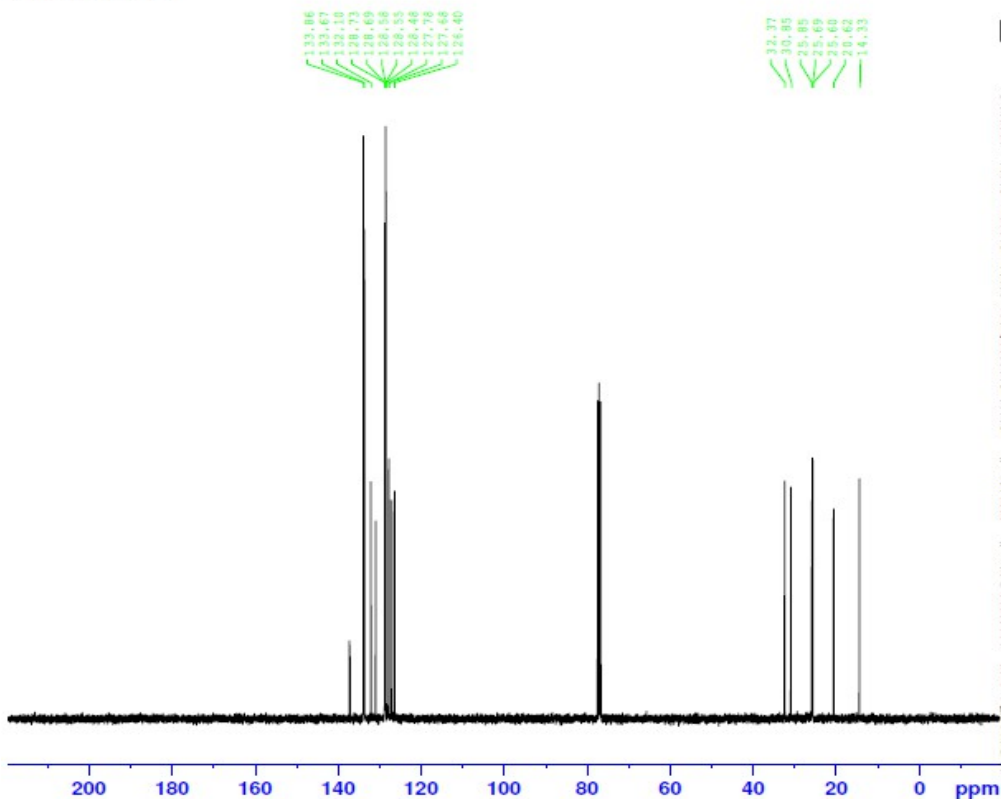
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140302
Time      19.11
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDC13
NS         16
DS         2
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.122266 Hz
AQ         4.0894465 sec
RG         71.21
DW         62.400 usec
DE         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        400.1300440 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB         0
PC        1.00
    
```

Spekter 5-14: ¹H NMR spekter av

Bromid 3.3.14



```

Current Data Parameters
NAME      20140303-md
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140303
Time      16.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDC13
NS         128
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631488 sec
RG         200.28
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.0 K
D1         2.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TDO        1

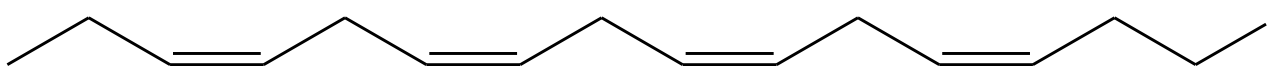
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6228293 MHz
NUC1      13C
P1        7.50 usec
PLW1      107.00000000 W

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

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

Spekter 5-15: ¹³C NMR spekter av

5.7 Syntese av 1-jod-(3Z, 6Z, 9Z, 12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen (**23**)



$C_{15}H_{23}I$

Mm: 330,25 g/mol

Utbytte: 50 %

Framgangsmåte:

Alkohol (**25**) (0,5 g, 2,27 mmol) i THF ble varmet til reflux, før N,N-Dimetyl-N-(metylsulfanylmethylene)ammoniumjodid (0,787 g, 3,405 mmol) og imidazol (0,077g, 1,13 mmol). Blandingen sto med røring og refluxerte i seks timer før den ble ekstrahert med heksan (3x25 mL). Den organiske fasen ble samlet og vasket med en mettet saltvannsløsning (2x25 mL) og dampet inn på rotavapor. Resultatet ble en lys gul olje av jodidet **23** (1,89 g, 50,4 %)

Data:

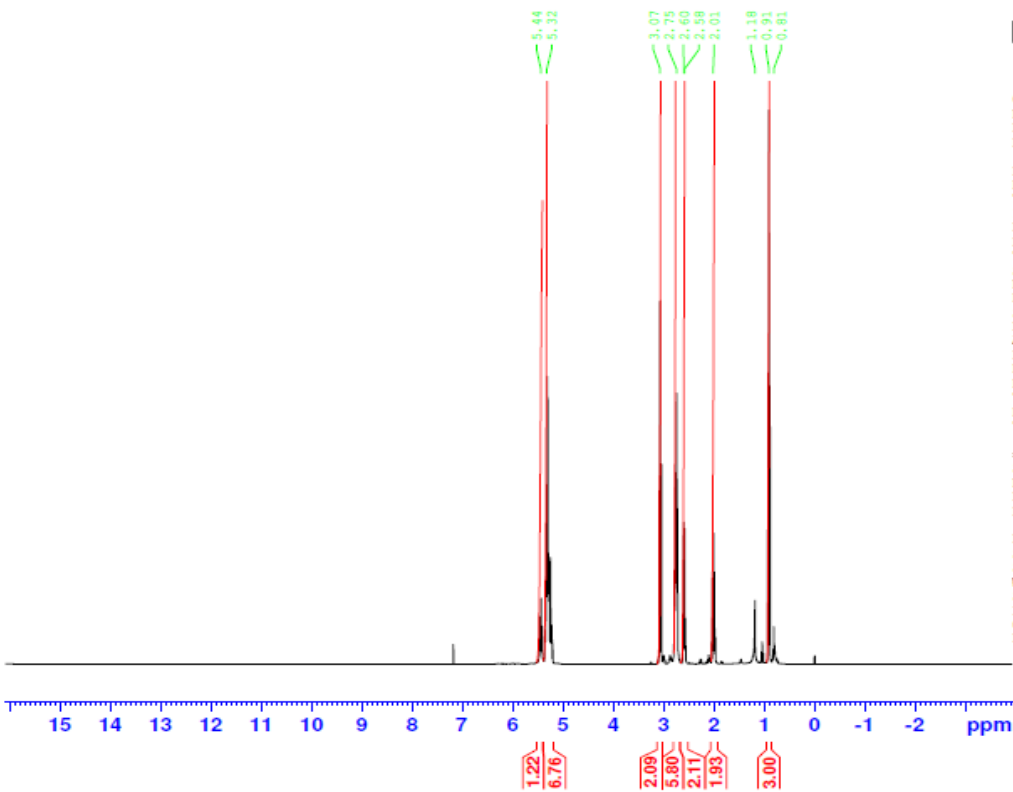
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H), 2.75 (m, 6H), 3.01 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5.32 (m, 7H), 5.44 (m, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 5.16 (CH_2), 14.34 (CH_3), 20.62 (CH_2), 25.60 (CH_2), 25.69 (CH_2) 25.86 (CH_2), 127.01 (CH), 127.66 (CH), 127.76 (CH), 128.33 (CH), 128.55 (CH), 128.66 (CH), 130.42 (CH), 132.06 (CH).

IR (film): 3057, 3011, 2969, 2932 cm^{-1} .

Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men de spektroskopiske data passer med de forventede skiftverdier.

Jodid THFmetode ruset 10.7.14



Current Data Parameters
NAME 20140710-md
EXPNO 20
PROCNO 1

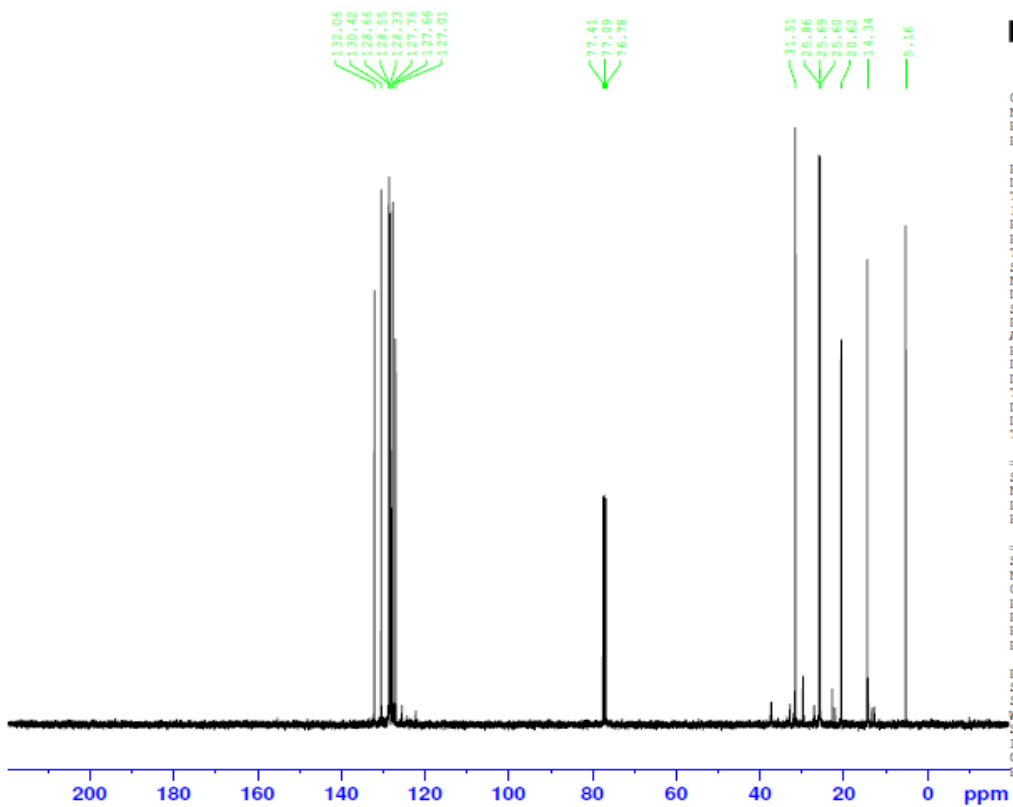
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140710
Time 14.30
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 11.46
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
SF01 400.1324710 MHz
NUC1 1H
P1 9.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300393 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5-16: ¹H NMR spekter av

Jodid THFmetode ruset 10.7.14



Current Data Parameters
NAME 20140710-md
EXPNO 21
PROCNO 1

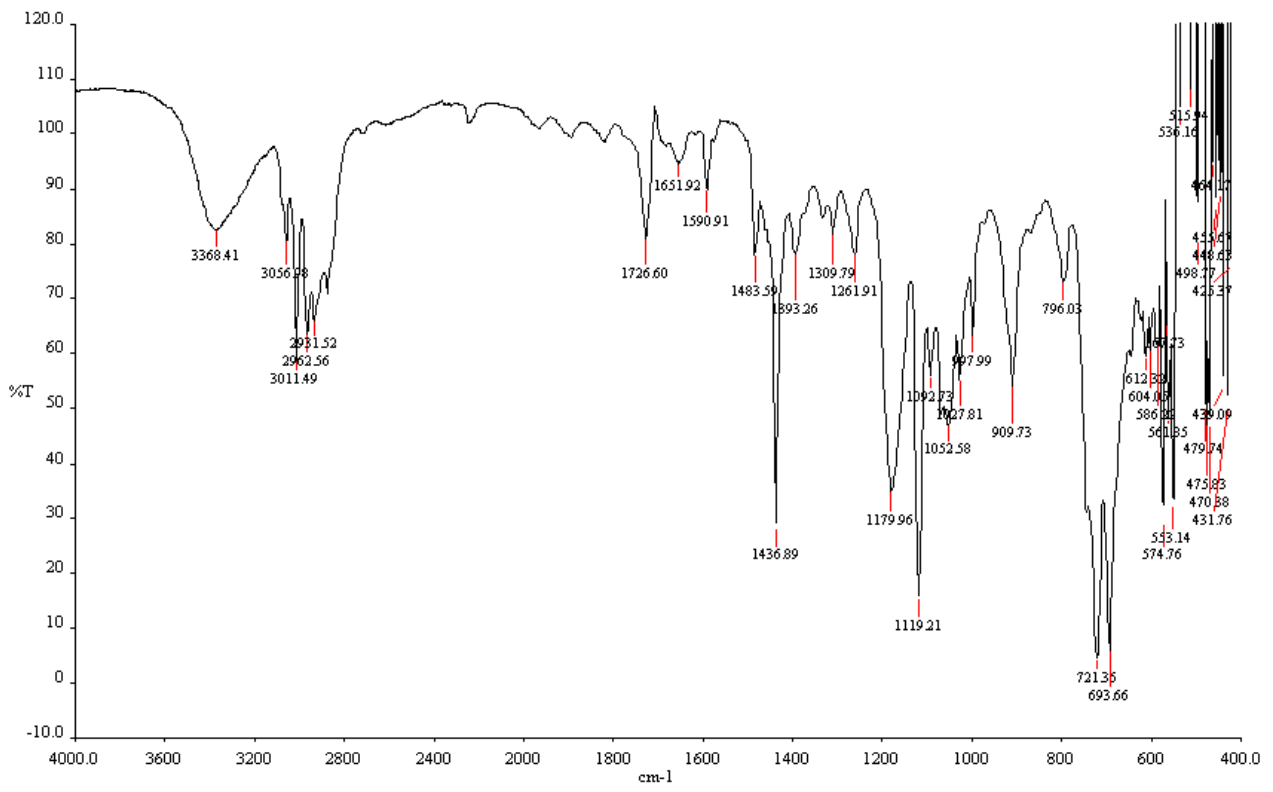
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140710
Time 14.38
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
SF01 100.6228293 MHz
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PLW1 107.00000000 W

==== CHANNEL f2 =====
SF02 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.24300000 W
PLW13 0.14440000 W

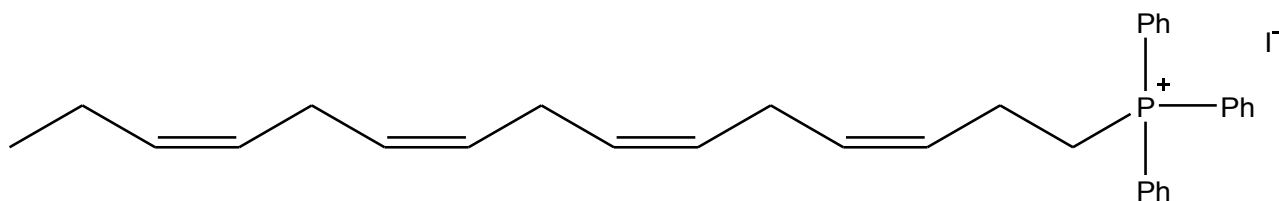
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Spekter 5-17: ¹³C NMR spekter av



Spekter 5-18: IR-spekter av

5.8 Syntese av ((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl)trifenylfosfoniumjodid (**21**)



$C_{33}H_{38}PI$

Mm: 592,55 g/mol

Utbytte: 92 %

Framgangsmåte:

Jodid (0,56 g, 1,70 mmol) ble løst i 15 mL acetonitril og tilsatt trifenyfosfin (0,887 g, 3,38 mmol) og refluxert i 12 timer. Blandingen dampet inn på rotavapor før den ble rensset på en kolonne med silikagel. Diklormetan ble brukt som eluent til TLC viste at all overflødig trifenyfosfin var ute av kolonnen, deretter ble 5 % MeOH i diklormetan brukt som eluent. Produktet var en rødbrun olje av fosfoniumsaltet **21** (0,93 g, 92,35 %).

Data:

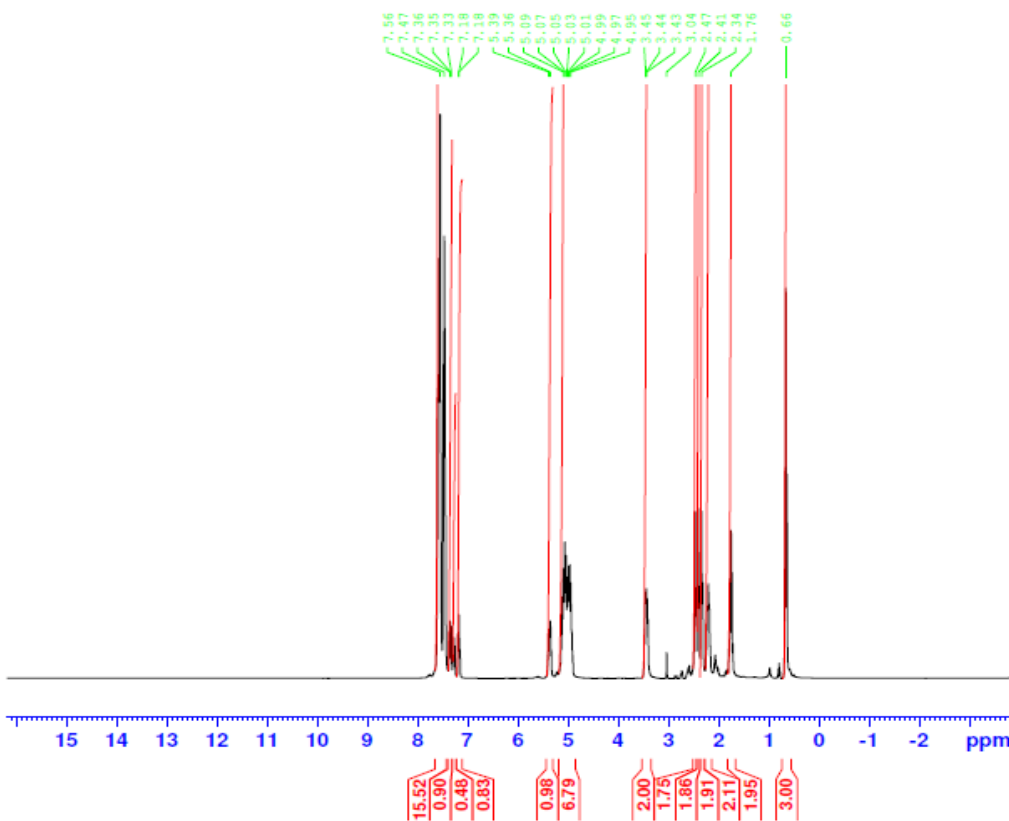
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.66 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3.43-3.45 (m, 2H), 4.95-5.09 (m, 7H), 5.36-5.38 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 15H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.15 (CH₃), 20.15 (CH₂), 20.18 (CH₂), 20.33 (CH₂), 22.73 (CH₂), 23.21 (CH₂), 25.41 (CH₂), 117.14 (CH), 118.00 (CH), 126.63 (2xCH), 127.02 (2xCH), 127.34 (2xCH), 128.42 (2xCH), 128.44 (CH), 130.44 (4xCH), 131.84 (CH), 133.51 (4xCH), 135.12 (CH), 135.14 (3xCH).

IR (film): 3053, 3011, 2963, 2870 cm^{-1} .

Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen men de spektroskopiske data stemmer overens med de forventede skiftverdier.

Ylid 5% MeOH 95% CH2CL2 batch



Current Data Parameters
NAME 20140724-md
EXPNO 20
PROCNO 1

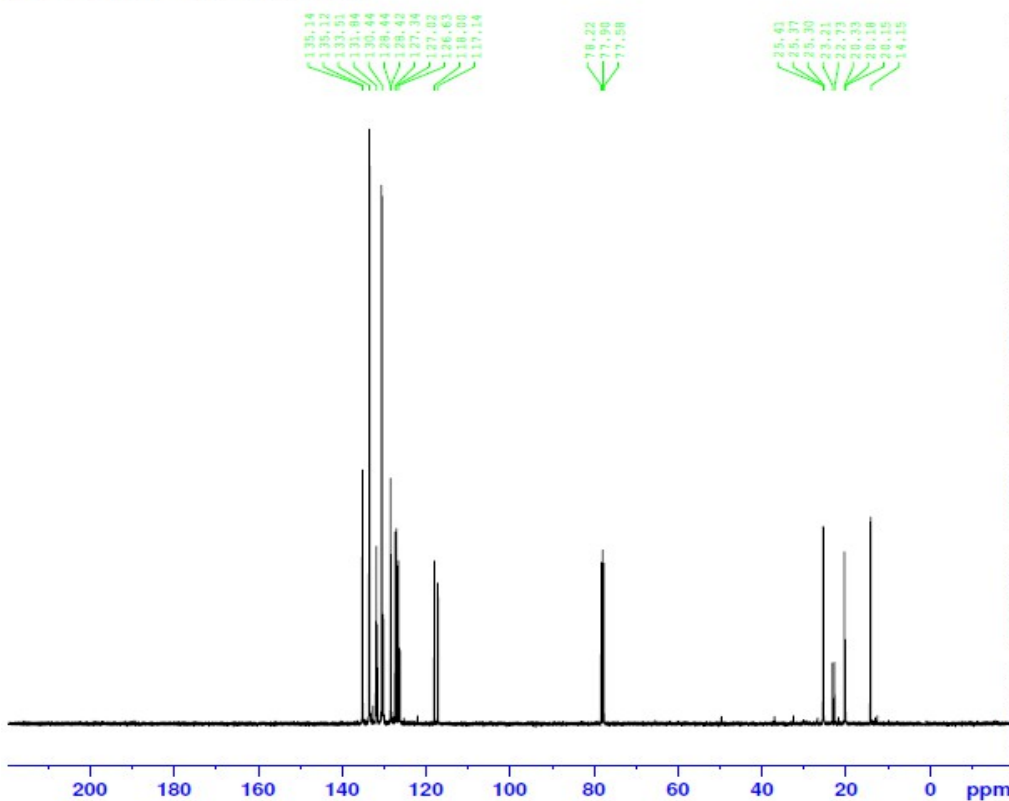
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140724
Time 12.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 9.14
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324710 MHz
NUC1 1H
P1 9.50 usec
PLW1 16.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5-19: ¹H NMR spekter av fosfoniumsaltet (21)

Ylid 5% MeOH 95% CH2CL2 batch



Current Data Parameters
NAME 20140724-md
EXPNO 21
PROCNO 1

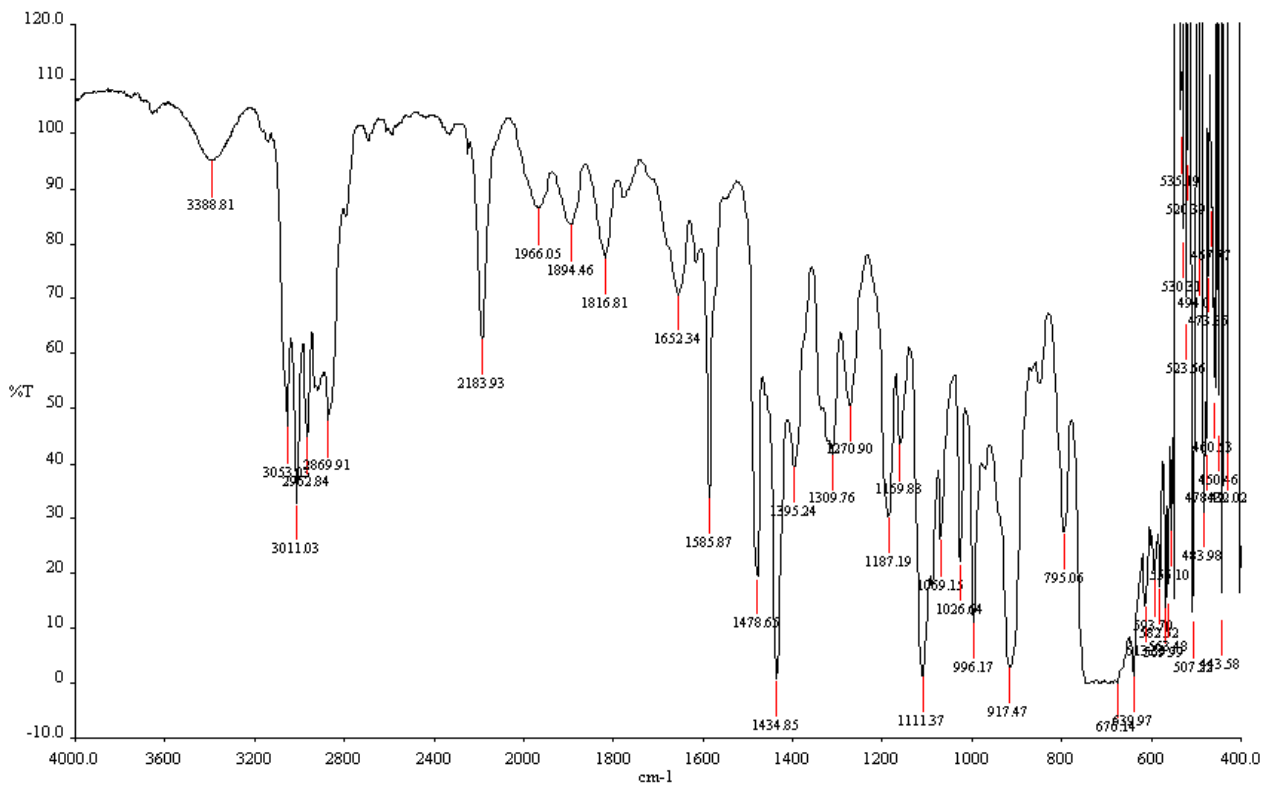
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140724
Time 12.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TDO 1

==== 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

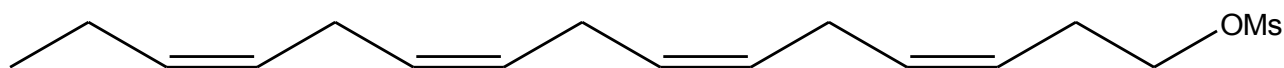
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

Spekter 5-20: ¹³C NMR spekter av fosfoniumsaltet (21)



Spekter 5-21: IR-spekter av fosfoniumsaltet (21)

5.9 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraen-1-yl metansulfonat (**24**)



$C_{16}H_{26}O_3S$

Mm: 298,44 g/mol

Utbytte: 74 %

Framgangsmåte:

Alkohol (**25**) (1 g, mmol) og Et_3N (0,650 mL, mmol) ble løst i diklormetan (23 mL) og satt på isbad. $MsCl$ (53 mg, 360 μ L, 0,46 mmol) ble tilsatt, isbadet fjernet, og blandingen ble rørt ved romtemperatur i to timer.

Mettet saltvannsløsning ble tilsatt og løsemiddel ble fjernet på rotavapor. Løsningen ble ekstrahert med dietyleter (3x10 mL), og den organiske fasen ble vasket med $NaHCO_3$ (10 mL) og mettet saltvannsløsning (10 mL). Na_2SO_4 ble tilsatt for å tørke før rotavapor ble brukt for å dampe bort løsemiddel. En kort kolonne med silikagel og heksan/etylacetat (9:1) som eluent ble brukt for å rense råoljen. Den rensede blandingen ble dampet inn på rotavapor og resultatet var en lys gul olje med mesylatet (**24**) (1 g, 74 %)

Data:

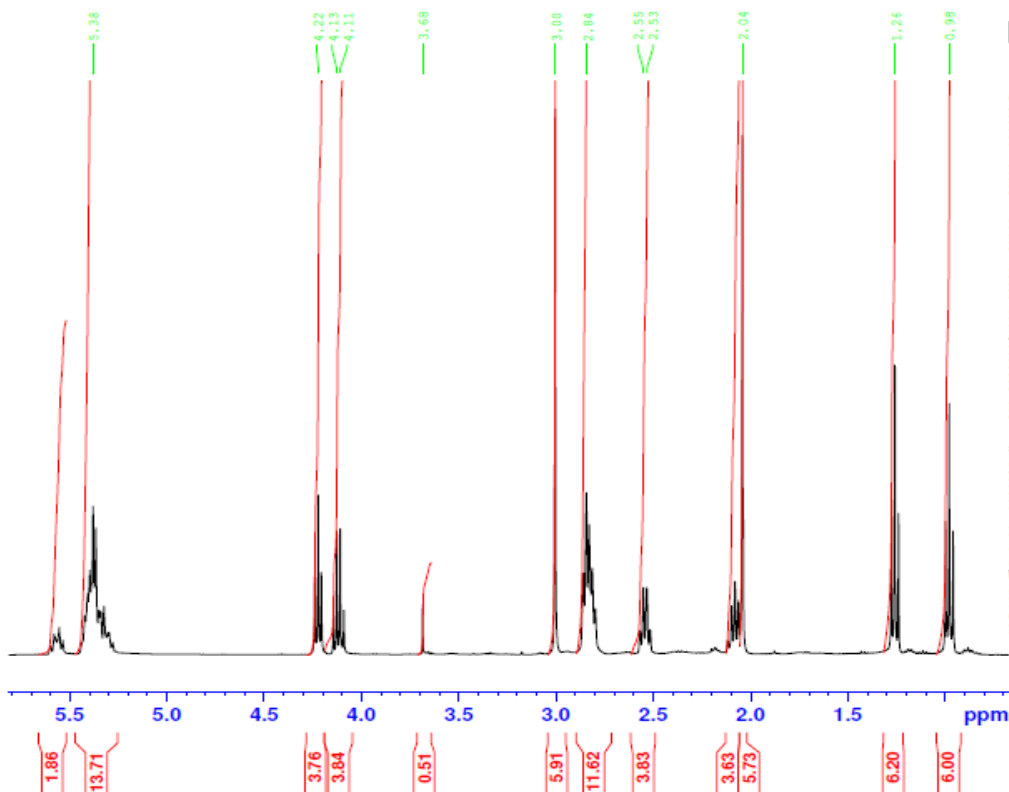
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2.04 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H) 2.84 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 4.11-4.13 (m, 2H), 4.22 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 5.38 (m, 7H), 5.58 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.18 (CH_3), 14.25 (CH_3), 20.54 (CH_2), 21.01 (CH_2), 25.52 (CH_2), 25.61 (CH_2), 25.72 (CH_2), 27.35 (CH_2), 37.45 (CH_2), 60.36 (CH), 69.04 (CH), 123.32 (CH), 127.42(CH), 127.66 (CH), 128.68(CH), 131.90 (CH).

IR (film): 3013, 2964, 2934, 2875 cm^{-1} .

Små mengder løsemiddel kan sees i NMR-spektrene (heksan/etylacetat). Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

Mesylate 1.4.14



Current Data Parameters
 NAME 20140401-md
 EXPNO 10
 PROCNO 1

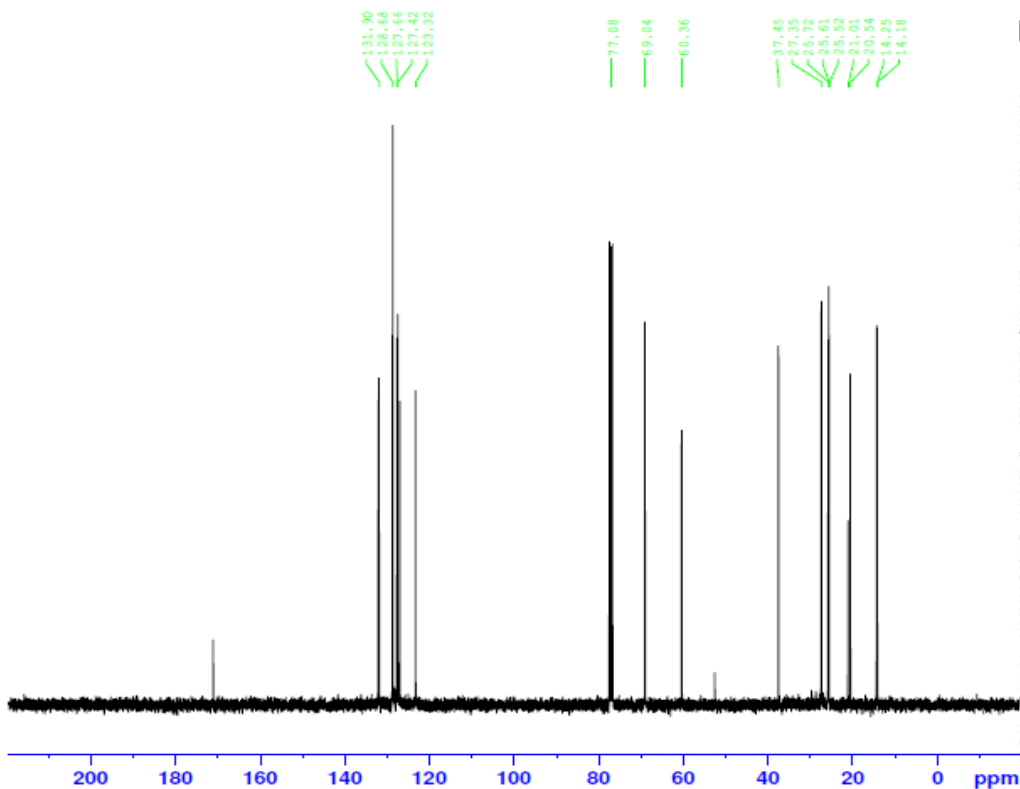
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140401
 Time 12.18
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 22.84
 DW 62.400 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

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

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Spekter 5-22: ¹H NMR spekter av mesylat (24)

Mesylate 1.4.14



Current Data Parameters
 NAME 20140401-md
 EXPNO 11
 PROCNO 1

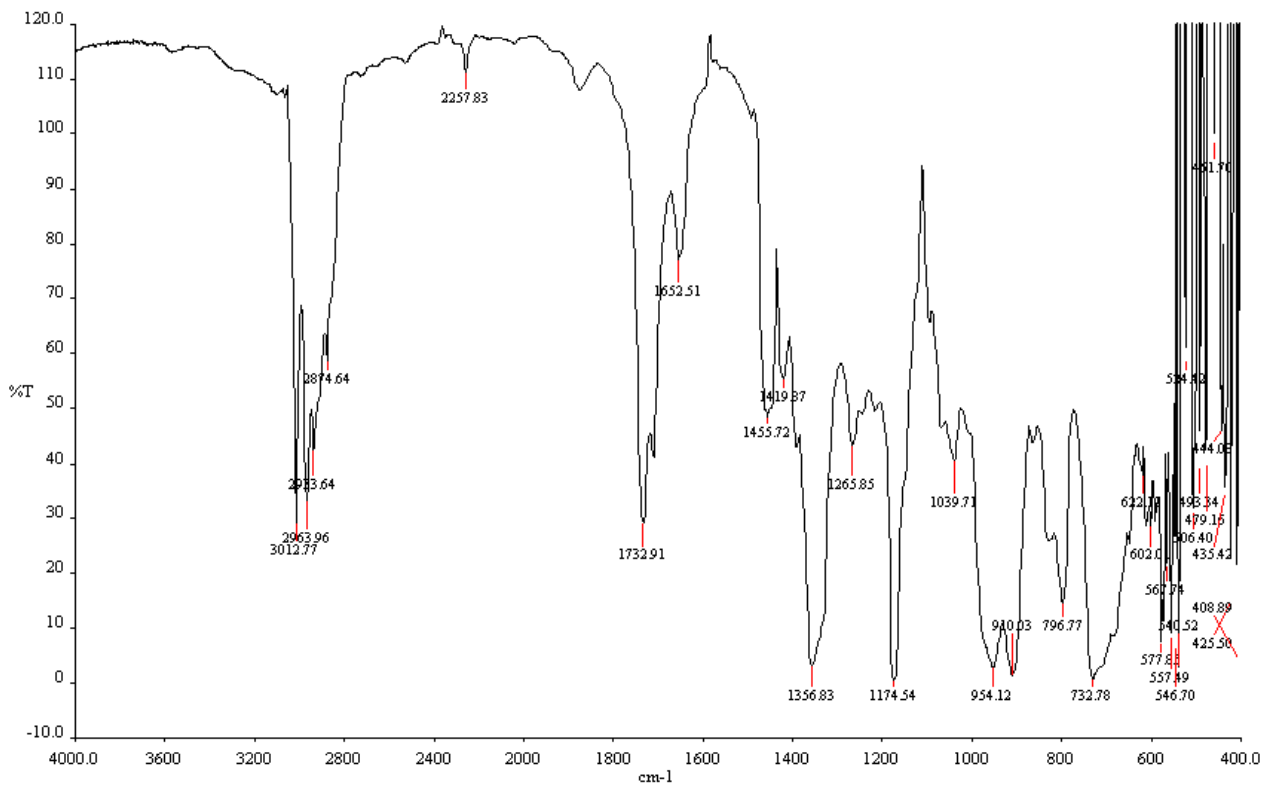
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140401
 Time 12.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 128
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.366798 Hz
 AQ 1.3631488 sec
 RG 200.28
 DW 20.800 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 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
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.24300000 W
 PLW13 0.14440000 W

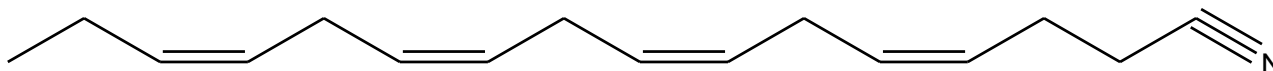
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127690 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Spekter 5-23: ¹³C NMR spekter av mesylat (24)



Spekter 5-24: IR-spekter av mesylat (24)

5.10 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenenitril (**22**)



$C_{16}H_{23}N$

Mm: 229,34 g/mol

Utbytte: 91 %

Framgangsmåte:

Mesylat (3,7 g, 12,44 mmol) ble tilsatt en løsning NaCN (670 mg, 13,68 mmol) i DMSO (NAVN ca 50 mL) og rørt ved 60 °C i 30 minutter, før temperaturen ble økt til 90 °C i 15 minutter. Vann ble tilsatt til ca 100 mL og NaCl ble tilsatt til metning. Blandingen ble ekstrahert med eter (3x25 mL) og den organiske fasen ble vasket en gang med 6N HCl og en gang med en mettet saltvannsløsning. Na₂SO₄ ble brukt til å tørke den vaskede løsningen før den ble dampet inn på rotavapor. Resultatet ble en gul olje av nitrilet ((22)) (2,61 g, 91,48 %)

Data:

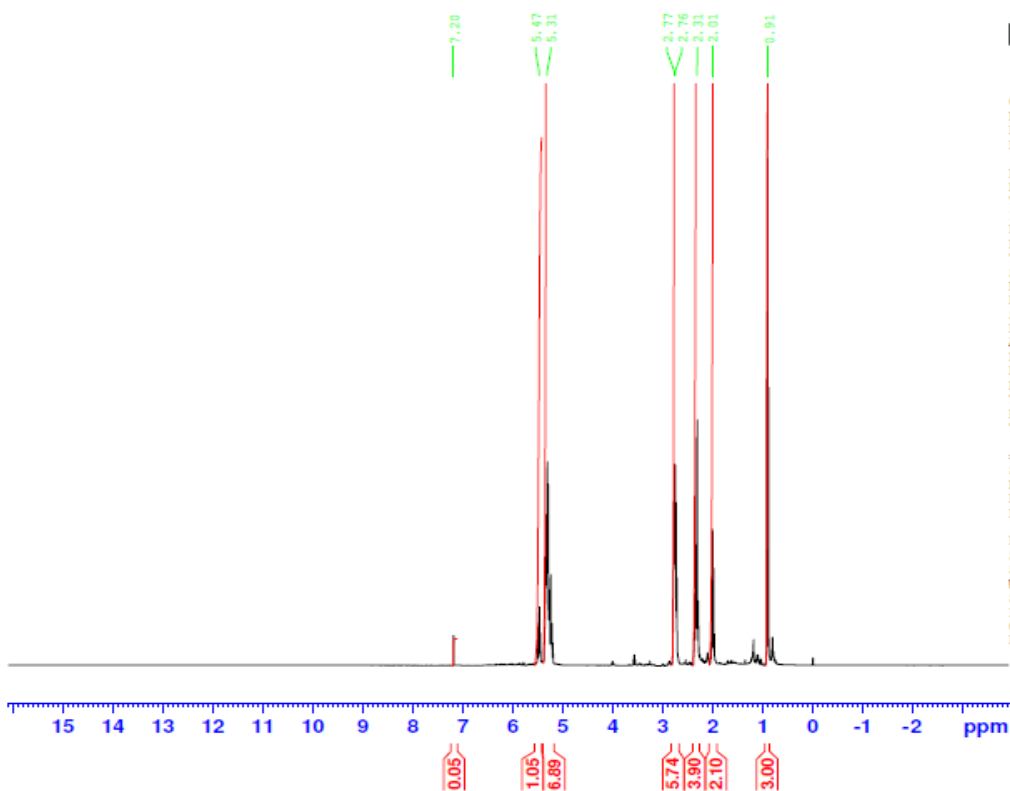
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2.01 (m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.76-2.77 (m, 6H), 5.31 (m, 7H), 5.47 (m 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.28 (CH₃), 17.50 (CH₂), 20.57 (CH₂), 23.29 (CH₂), 25.55 (CH₂), 25.63 (CH₂), 25.64 (CH₂), 119.28 (CN), 125.51 (CH), 126.93 (CH), 127.37 (CH), 127.63 (CH), 128.72 (CH), 128.76 (CH), 131.46 (CH), 132.08 (CH).

IR (film): 3012, 2963, 2932, 2874, 2246 cm⁻¹.

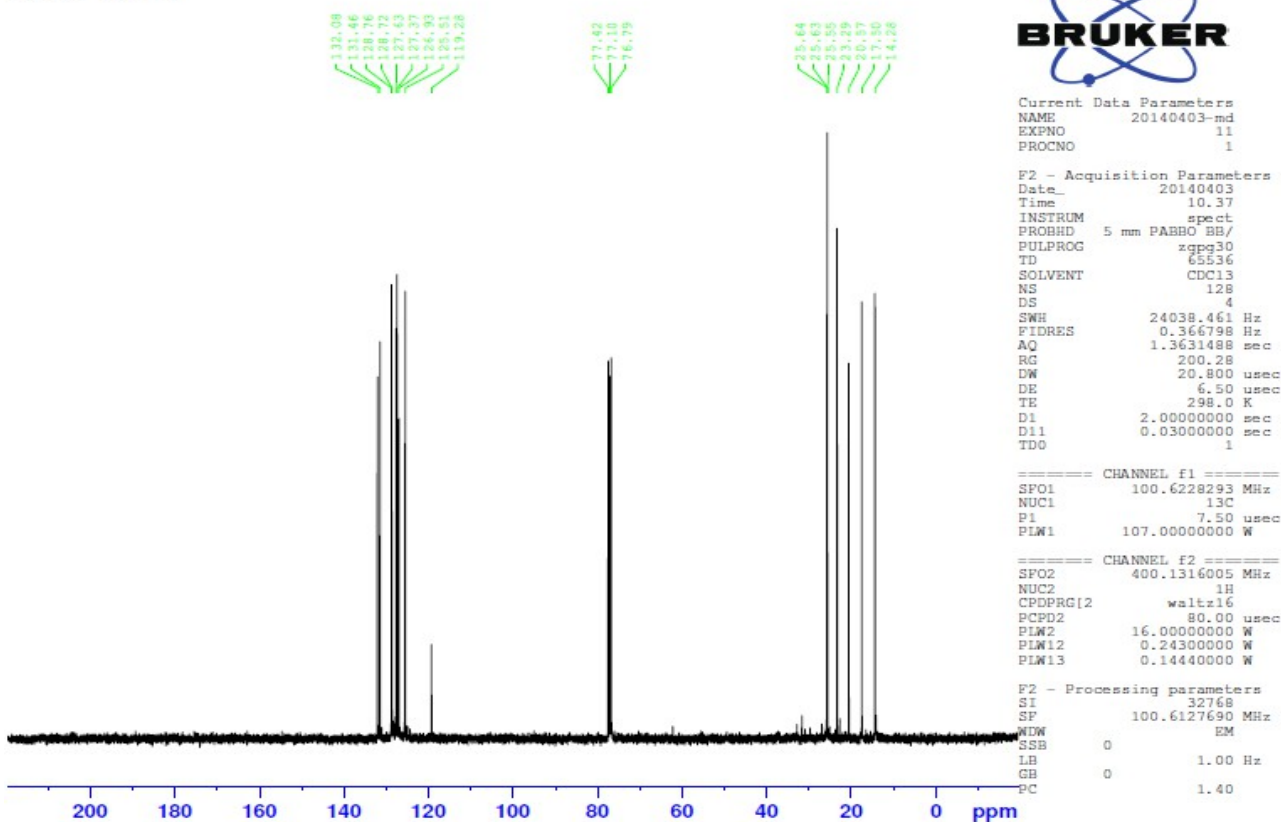
Små mengder løsemiddel (eter) kan sees i NMR spektrene. Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen men de spektroskopiske data passer overens med beregnede skiftverdier.

Nitril 1.4.14

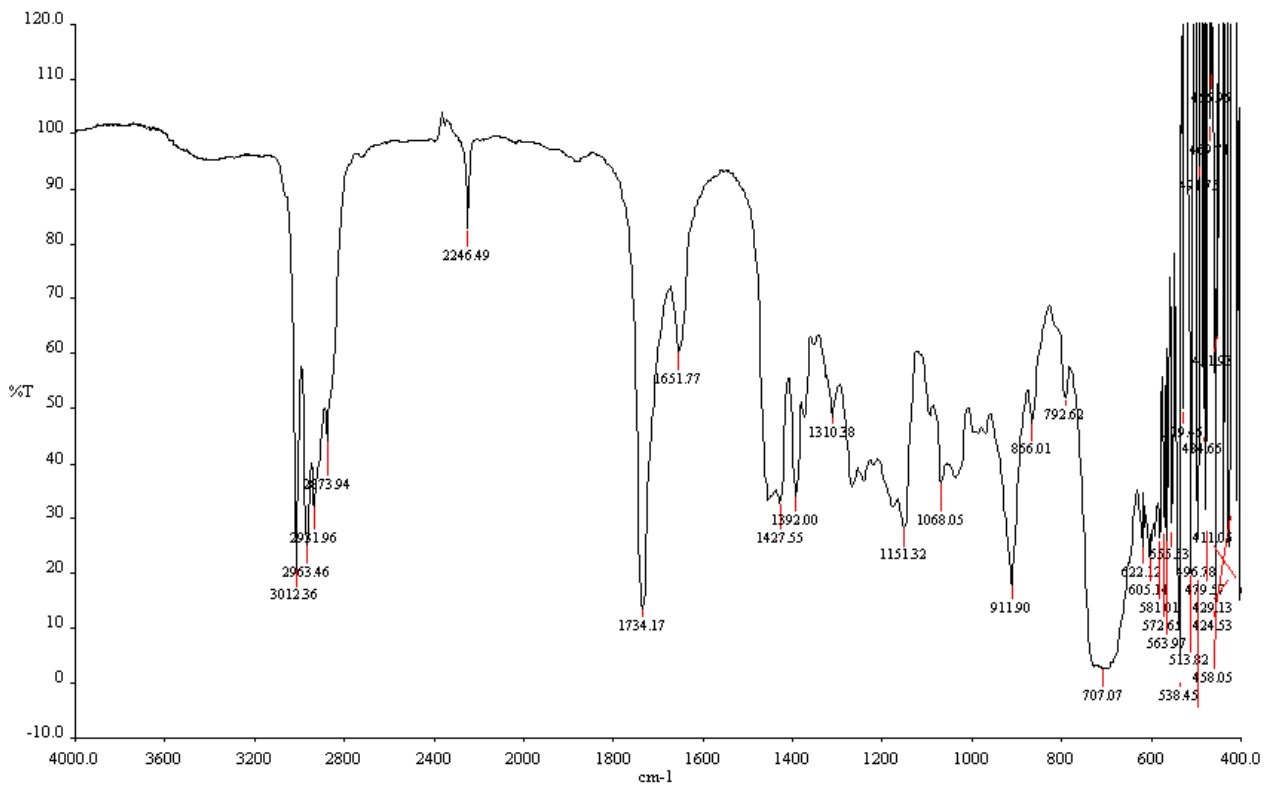


Spekter 5-25: ¹H NMR spekter av

Nitril 1.4.14

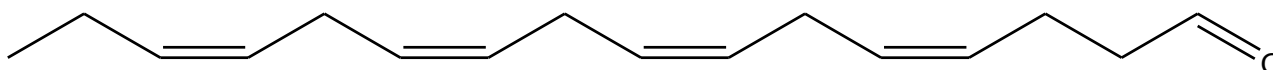


Spekter 5-26: ¹³C NMR spekter av



Spekter 5-27: IR-spekter av nitril (22)

5.11 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-heksadeka-4,7,10,13-tetraenal (**20**)



$C_{16}H_{24}O$

Mm: 232,35 g/mol

Utbytte: 48 %

5.11.1 Metode 1:

Framgangsmåte:

Nitrill (**(22)**) (3,57 g, 15,67 mmol) i anhydrid eter ble tilsatt DIBAL-H i heksan (1 M, 25 mL, 25 mmol) og ble rørt ved -10 C i 30 minutter. Blandingen ble varmet til romtemperatur og tilsatt 20 % H_2SO_4 (mL). Løsemiddelet ble fjernet på rotavapor og mettet saltvannsløsning ble tilsatt. Den organiske fasen ble ekstrahert med heksan (3x25 mL) og vasket med mettet saltvannsløsning (2x25 mL) før den ble tørket med $MgSO_4$ og dampet inn på rotavapor. Resultatet var en gul olje av aldehydet (**20**) (1,74 g, 48 %)

Renset

Data:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1.37-1.39 (m, 1H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.59-1.91 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 6H), 5.29 (m, 8H), 9.70 (t, $J = 1,5$ Hz, 0.17H^{*}).

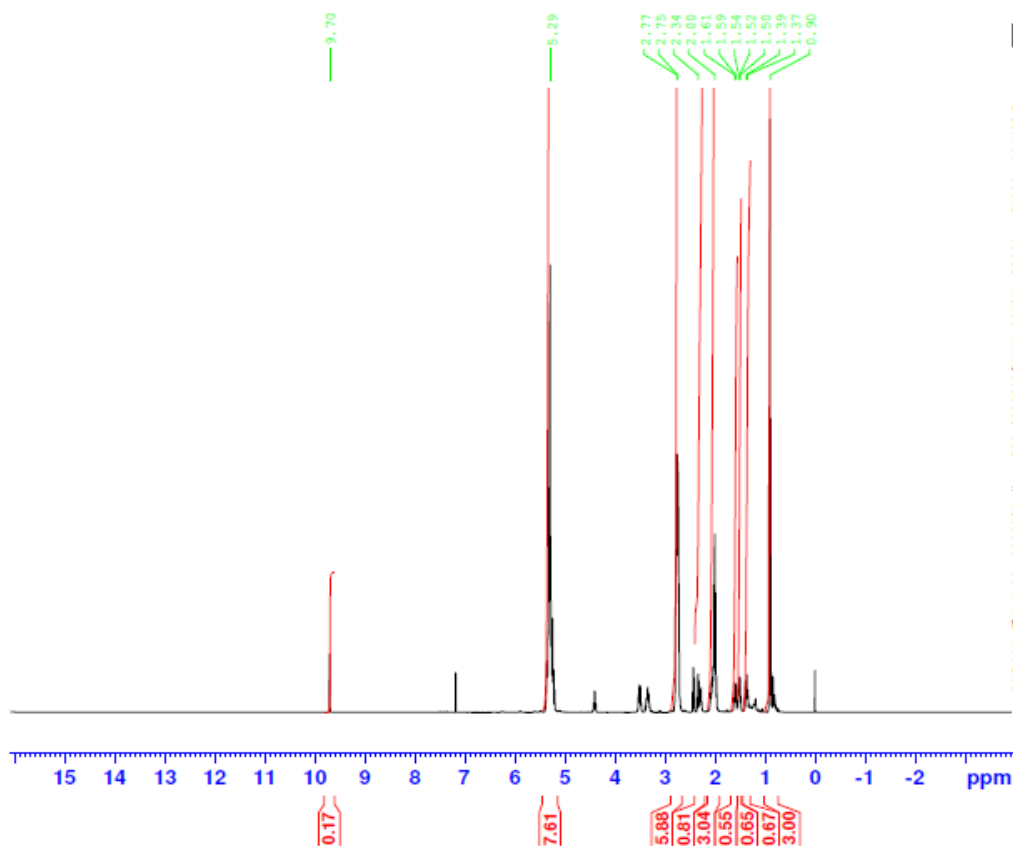
Skiftverdier merket rødt passer til aldehydet:

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.29 (CH_3), 20.07 (CH_2), 20.57 (CH_2), 22.65 (CH_2), 25.55 (CH_2), 25.60 (CH_2), 25.77 (CH_2), 26.38 (CH_2), 26.38 (CH_2), 27.07 (CH_2), 28.11 (CH_2), 29.58 (CH_2), 33.29 (CH_2), 33.32 (CH_2), 43.68 (CH_2), 64.97 (CH), 65.44 (CH), 65.53 (C), 102.55 (C?), 126.21 (CH), 126.99 (CH), 127.03 (CH), 127.67 (CH), 127.78 (CH), 127.82 (CH), 127.89 (CH), 127.91 (CH), 127.95 (CH), 127.99 (CH), 128.11 (CH), 128.15 (CH), 128.22 (CH), 128.24 (CH), 128.33 (CH), 128.36 (CH), 128.44 (CH), 128.55 (CH), 128.63 (CH), 129.27 (CH), 129.44 (CH), 129.74 (CH), 130.01 (CH), 132.02 (CH), 132.05 (CH), 201.86 (CO).

IR (film): 3425, 3013, 2932, 2964, 2251, 1721 cm^{-1} .

Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent fra litteraturen SKATTEBØL 2000 (Holmeide, A. K.; Skattebøl, L J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **2000**, 2271-2276.), men det er mange topper som ikke stemmer overens med referansen. Aldehydtoppen i ^1H NMR spekteret (merket med *) har også et mye lavere integral enn forventet.

Aldehyd II reset



Current Data Parameters
NAME 20140806-md
EXPNO 10
PROCNO 1

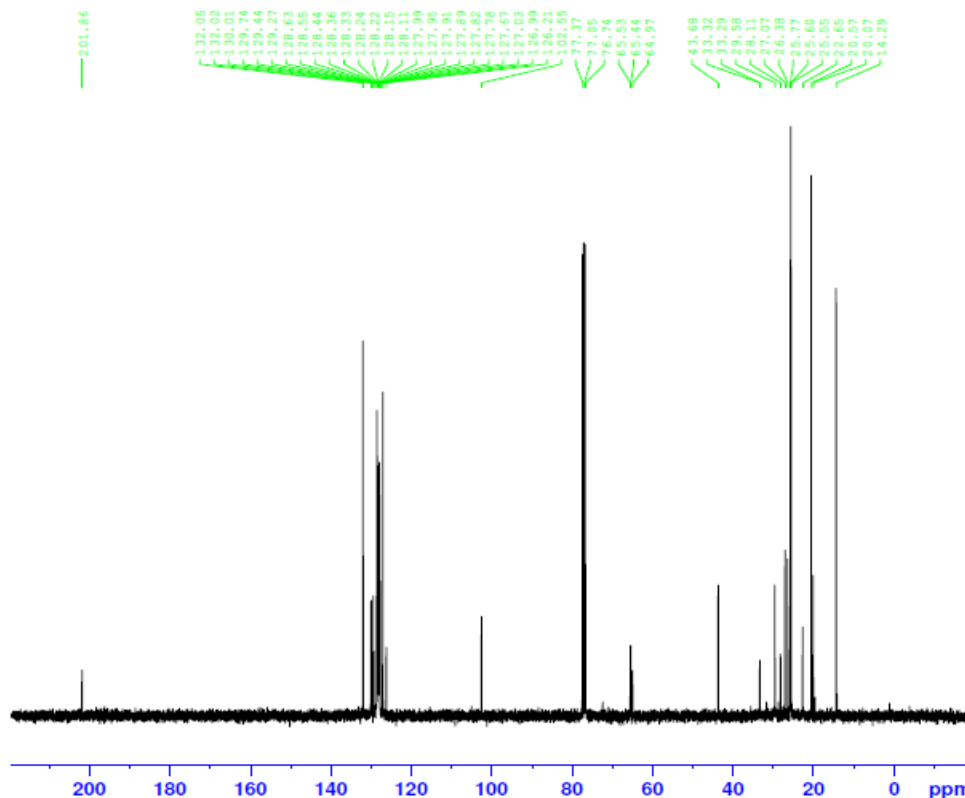
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140806
Time 9.03
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 14.43
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300387 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5-28: ¹H NMR spekter av aldehyd 20

Aldehyd II reset



Current Data Parameters
NAME 20140806-md
EXPNO 11
PROCNO 1

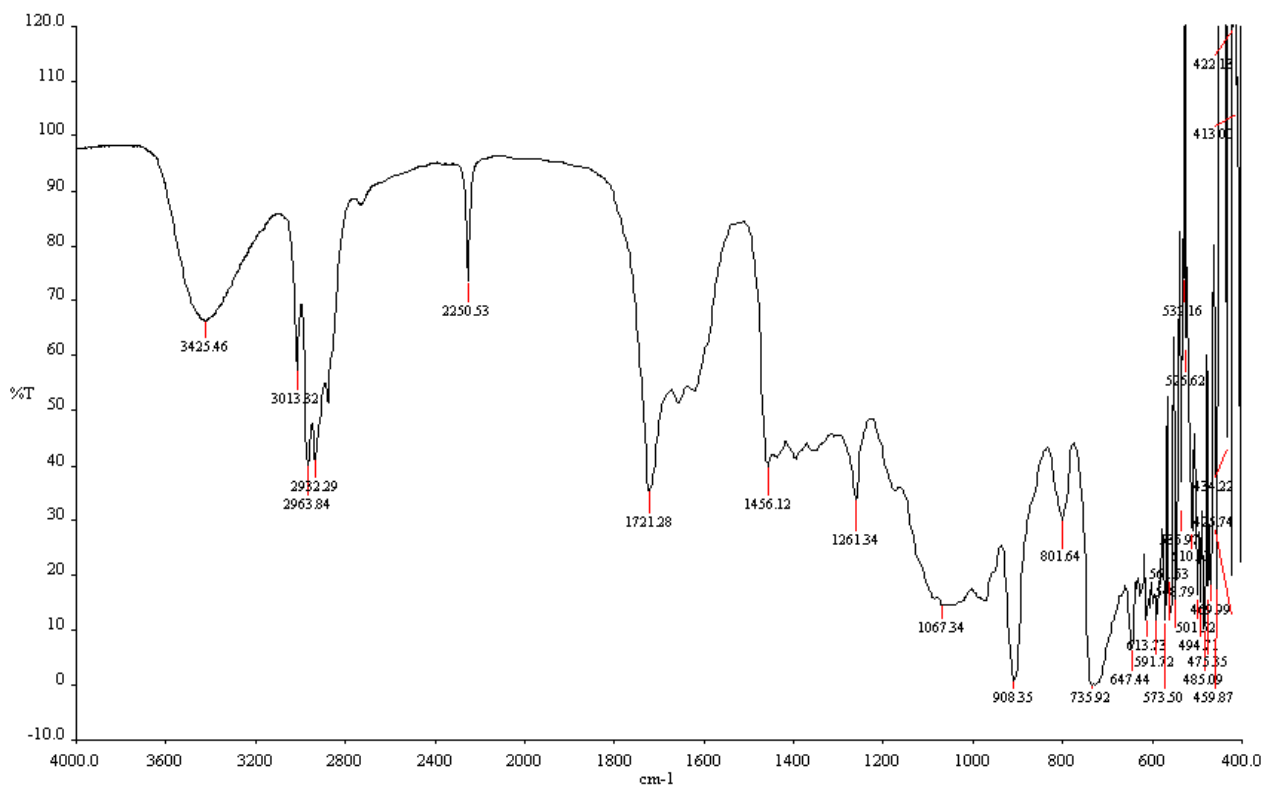
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140806
Time 9.12
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

==== 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 5-29: ¹³C NMR spekter av aldehyd 20



Spekter 5-30: IR-spekter av aldehyd 20

Urenset:

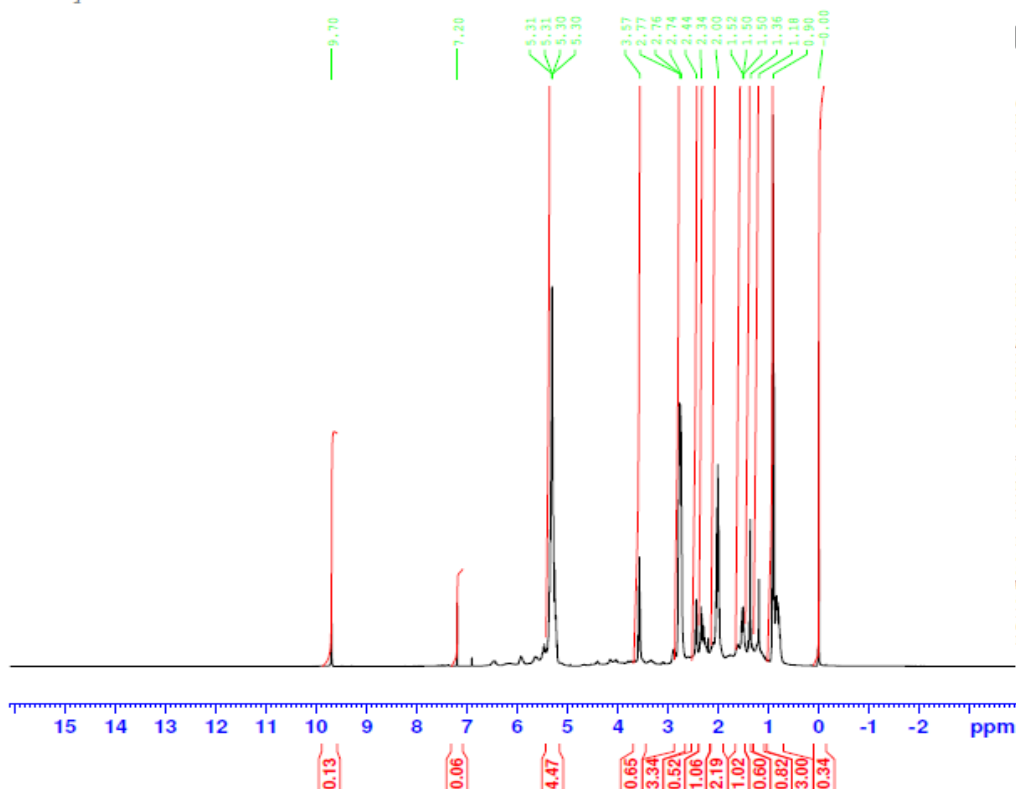
Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.74-2.77 (m, 3H), 3.57 (q, J = 6,3, 1H), 5.30-5.31 (m, 4H), 9.70 (t, J = 1,5 Hz, 1,34H*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 13.26 (CH₃), 19.05 (CH₂), 19.54 (CH₂), 24.52 (CH₂), 24.57 (CH₂), 25.94 (CH₂), 28.68(CH₂), 29.30 (CH₂), 29.79 (CH₂), 31.31 (CH₂), 42,65 (CH₂), 124.66 (CH), 125.97 (CH), 126.00 (CH), 126.64 (CH), 126.76 (CH), 126.80 (CH), 126.87 (CH), 126.93 (CH), 126.99 (CH), 127.04 (CH), 127.12 (CH), 127.20 (CH), 127.37 (CH), 127.41 (CH), 127.54 (CH), 127.61 (CH), 128.43 (CH), 128.90 (CH), 130.00 (CH), 131.03 (CH), 201.00 (CO).

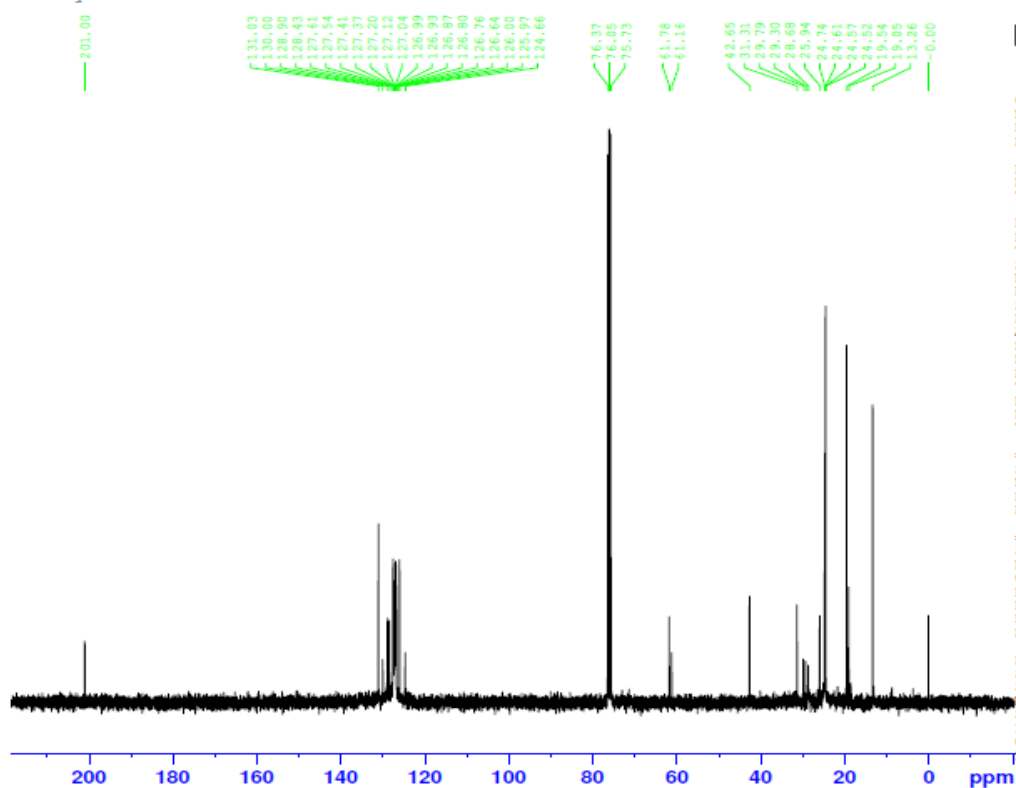
Noe løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent fra litteraturen SKATTEBØL 2000 (Holmeide, A. K.; Skattebøl, L J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **2000**, 2271-2276.), men det er mange topper som ikke stemmer overens med referansen. Aldehydtoppen i ¹H NMR spekteret (merket med *) har også et mye lavere integral enn forventet.

Aldehyd II 6.8.14



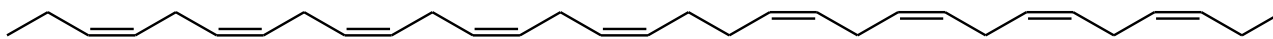
Spekter 5-31: ¹H NMR spekter av

Aldehyd II 6.8.14



Spekter 5-32: ¹³C NMR spekter av

5.12 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**1**)



$C_{31}H_{46}$

Mm: 418,68 g/mol

Utbytte: 62 %

Framgangsmåte:

Fosfoniumsaltet **21** (300 mg, 0,51 mmol) løst i THF (5 mL) ble tilsatt mol. sieves (?) og HMPA (1 mL, 1,6 mmol), før n-Butyllitium (0,9 mL, 0,55 mmol) sakte ble tilsatt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Blandingen ble rørt ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i fem minutter før aldehyd (**20**) (116 mg, 0,5 mmol) ble tilsatt ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Etter 24 timer hvor blandingen sakte hadde blitt varmet opp til romtemperatur med en fosfatbuffer (0,1M, pH 7,2, mL). Blandingen ble tilsatt salt og ekstrahert med heksan (3x10 mL), vasket med en mettet saltvannsløsning (2x10 mL) og tørket med Na_2SO_4 . Det vaskede ekstraktet ble dampet inn på rotavapor og resultat ble en oransje olje (130 mg, 62 %).

Forsøk 1:

Data:

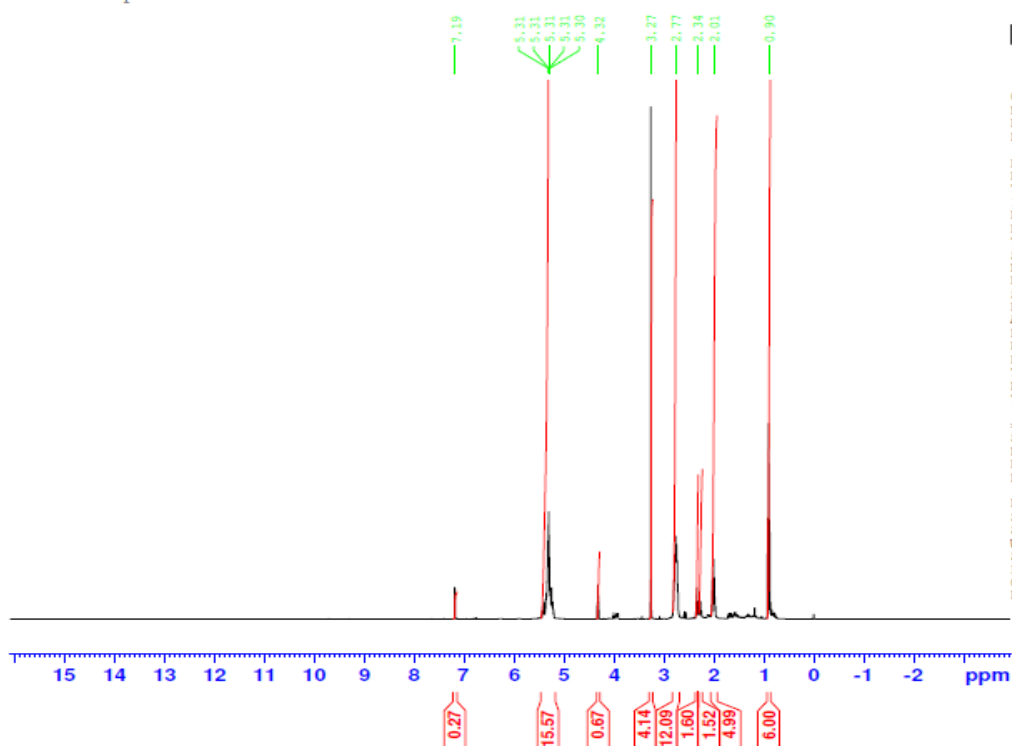
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 6H), 2.01 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.75-2.77 (m, 10H), 3.23 (s, 4H), 4.32 (t, $J = 5,8\text{ Hz}$, 1H), 5.30-5.31 (m, 13H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.28 (CH_3), 20.57 (CH_2), 23.56 (CH_2), 25.54 (CH_2), 25.63 (CH_2), 25.65 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.85 (CH_2), 31.01 (CH_2), 31.28 (CH_2), 52.95 (C), 82.19 (C) 104.09 (C), 123.91 (CH), 127.01 (CH), 127.84 (CH), 127.90 (CH), 128.05 (CH), 128.31 (CH), 128.34 (CH), 128.36 (CH), 128.59 (CH), 128.67 (CH), 129.60 (CH), 130.34 (CH), 132.04 (CH), 132.10 (CH).

IR (film): 3423, 3013, 2963, 2933, 1736, 1652 cm^{-1} .

Spor av løsemiddel (heksan) kan sees i NMR-spektrene. Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men flere av toppene i NMR-spektrene og absorpsjonene i IR-spekteret er ukarakteristiske for et rent alken.

Alken dampet inn



Current Data Parameters
NAME 20140810-md
EXPNO 10
PROCNO 1

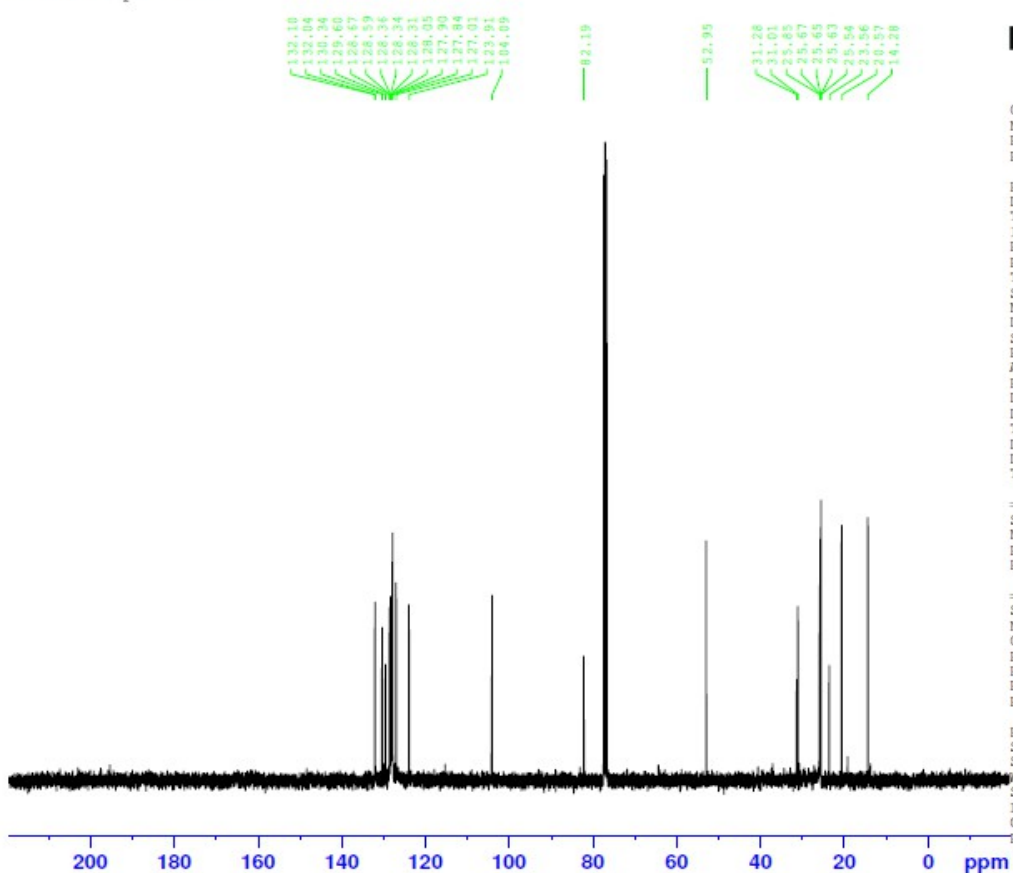
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140810
Time 14.20
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 31.96
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300370 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5-33: ¹H NMR spekter av

Alken dampet inn



Current Data Parameters
NAME 20140810-md
EXPNO 11
PROCNO 1

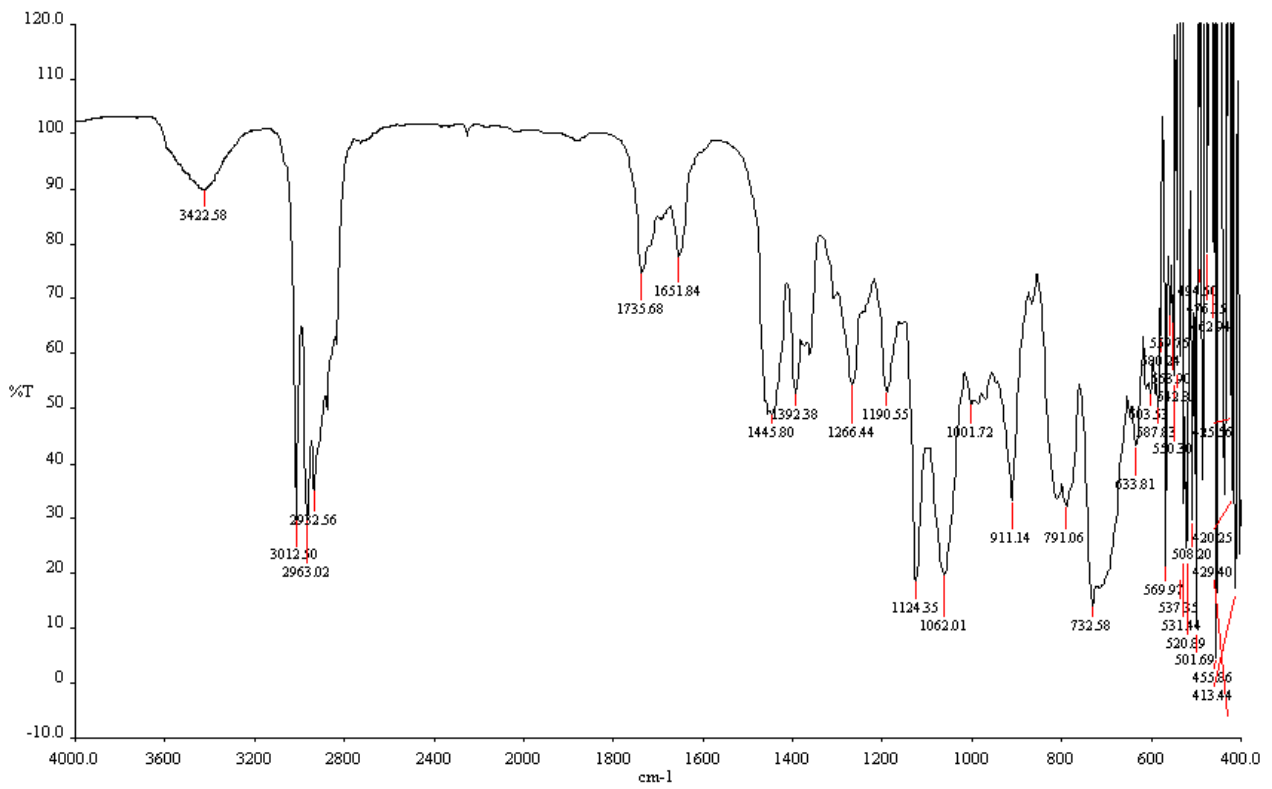
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140810
Time 14.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

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

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

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

Spekter 5-34: ¹³C NMR spekter av



Spekter 5-35: IR-spekter av

Det ble også tatt et MS-spekter som dessverre ikke var klart før oppgaven ble levert.

Forsøk 2:

Data:

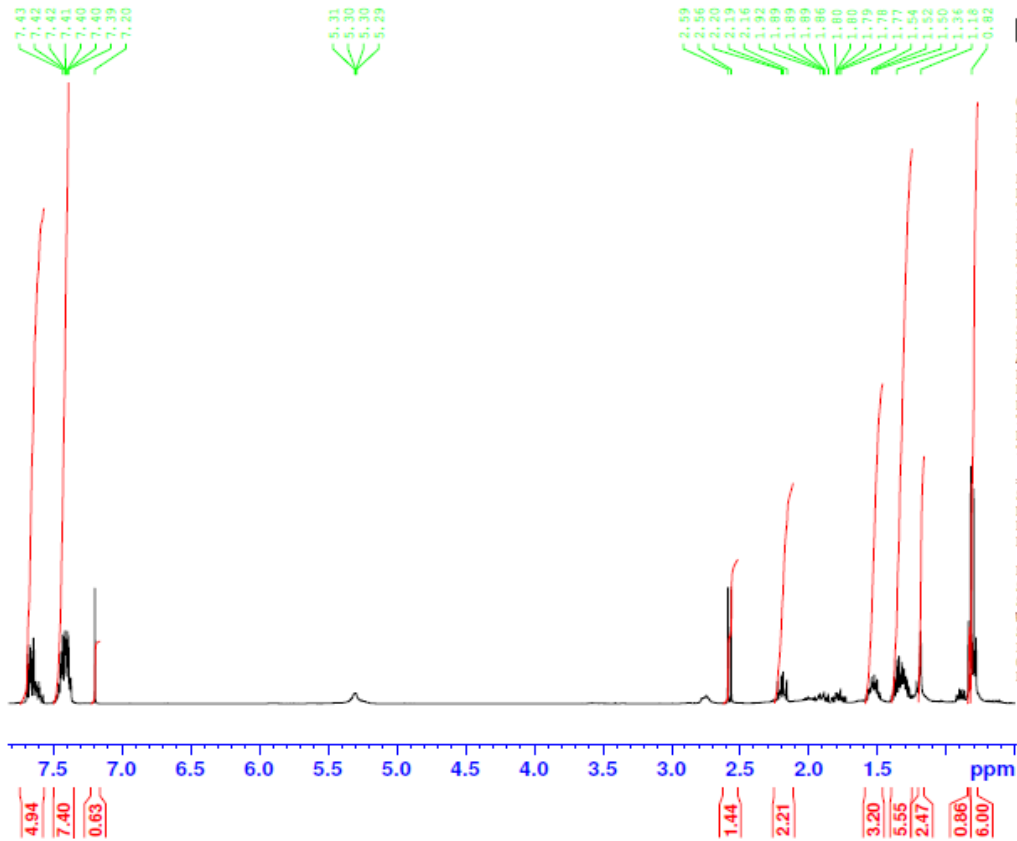
¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃): δ 0,80-0,82 (m, 6H), 0,84 (s, 1H), 1,18 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 1,50-1,54 (m, 3H), 2,16-2,20 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 7H), 7,64 (m, 5H).

¹³C NMR (100 Mhz, CDCl₃): δ 12.55 (CH₃), 22.43 (CH₂), 22.46(CH₂), 22.50 (CH₂), 23.01 (CH₂), 23.16 (CH₂), 28.07 (CH₂), 28.27 (CH₂), 28.68 (CH₂), 28.79 (CH₂), 28.95 (CH₂), 127.43 (CH), 127.54 (CH), 127.64 (CH), 127.66 (CH), 129.34 (CH), 129.43 (CH), 129.72 (CH), 129.82 (CH), 130.44 (CH), 130.64 (CH), 131.03 (CH), 131.61 (CH), 132.59 (CH).

IR (film): 2958, 1716 cm⁻¹.

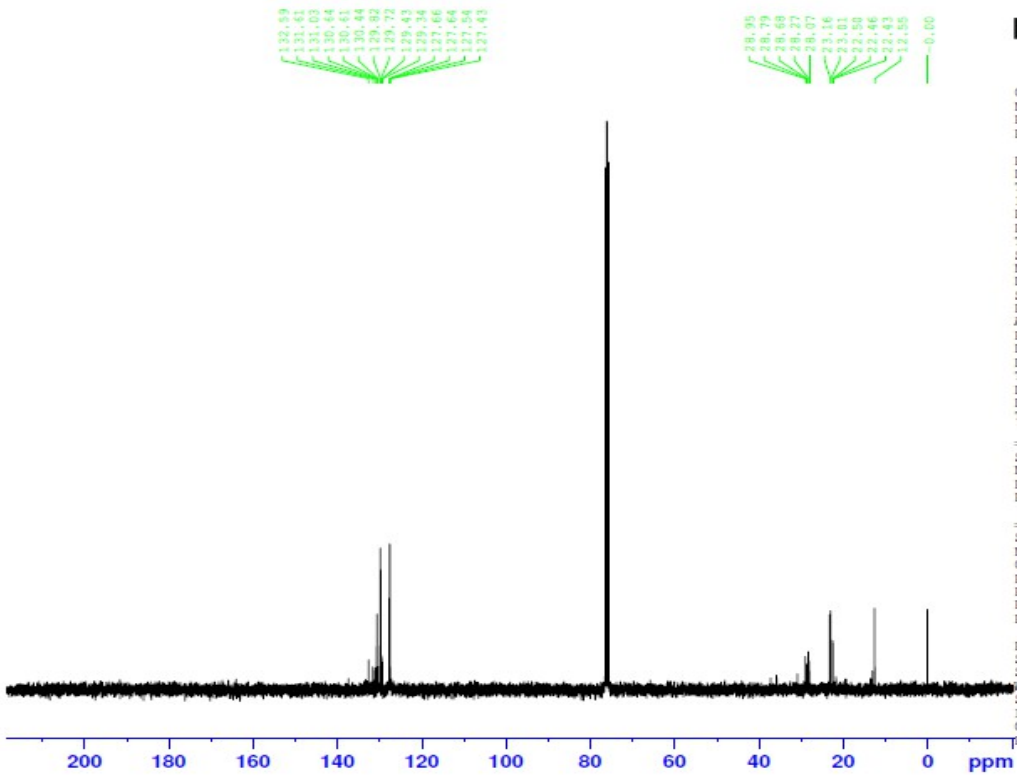
Spor av løsemiddel (heksan) sees i NMR-spektrene. Trifenylfinfofin i relativt store mengder kan også observeres i NMR-spektrene. Forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen, men de spektroskopiske data passer godt når man tar høyde for trifenylfinfofinet.

Alken filtrert

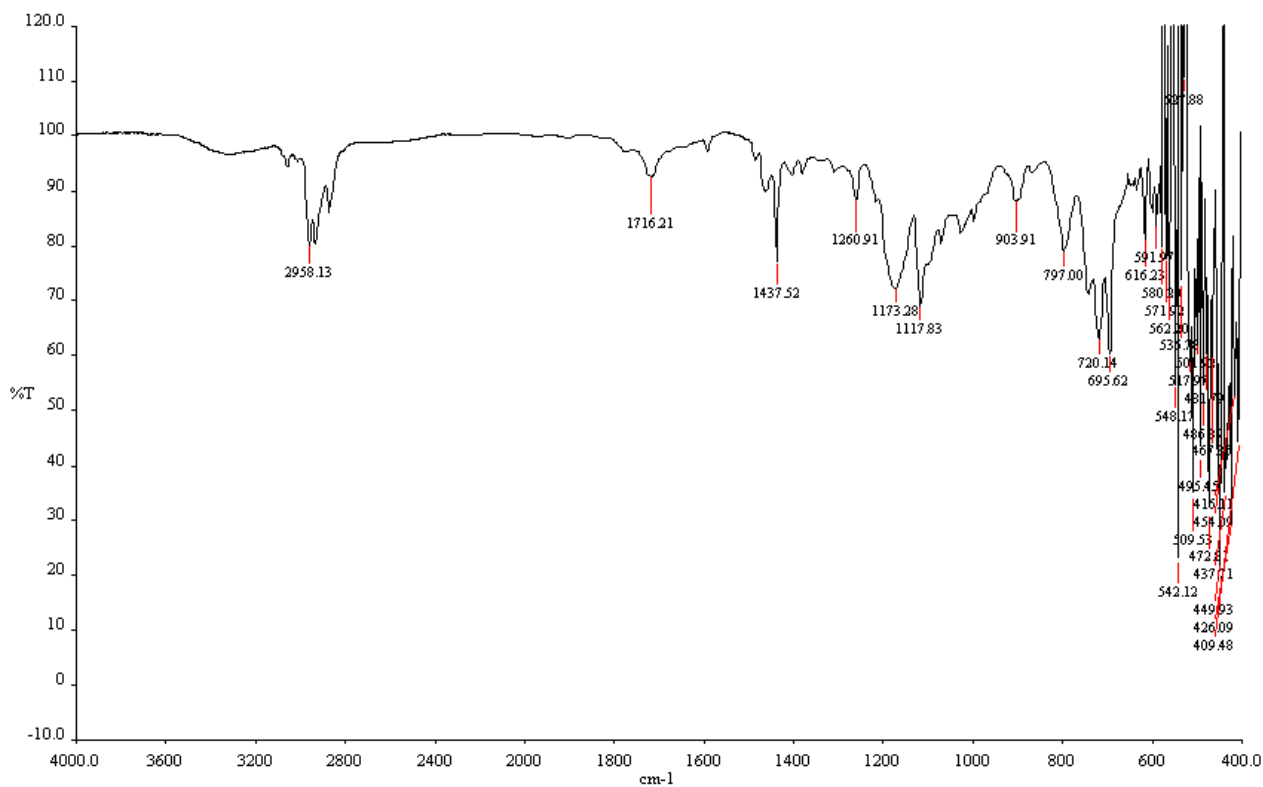


Spekter 5-36: ¹H NMR spekter av

Alken filtrert



Spekter 5-37: ¹³C NMR spekter av



Spekter 5-38: IR-spekter av alken **1**

Det ble også tatt et MS-spekter som dessverre ikke var klart før oppgaven ble levert.

6 Referanser

1. Dewick, P. «Medicinal natural products: a biosynthetic approach.3.ed.». John Wiley & Sons. Chichester 2009. p39-135.
2. Demain, Arnold L. "Microbial Production of Primary Metabolites." MIT, 1980 Naturwissenschaften 67, 582-587 (1980) #9 by Springer-Verlag 1980
3. Claiden, J; Greenves,N.; Warren, S; Wothers, P. «Organic Chemistry». Oxford University Press. 2001,. ISBN: 0-19-850-346-6. p 1414-1445.
4. Ladygina, N. Dedyukhina, E. G. Vainshtein, M. B., Proc. Bio. **2006**, 41, 1001-1014.
5. Sugihara, S. Hori, R. Nakanowatri, H. Takada, Y. Yumoto, I. Morita, N. Yano, Y. Watanabe, K. Okuyama, H.,Lipids **2010**, 45, 167-177.
6. Gunstone, F. «Fatty Acid and lipid Chemistry». Blackie Academic & Professional. 1st edition. **1996**. ISBN: 0-7514-0253-2. p 1-33.
7. MARTINE 8
8. Mathews, C. K.; van Holde, K. E.; Ahern, K. G., Biochemistry. 3. ed.; Addison Wesley Longman: San Francisco, **2000**; p 627-664.
9. Vrinten, P.; Mavraganis, I.; Qiu, X.; Senger, T., Lipids **2013**, 48, 263-274.
10. Nelson, D. L.; Cox, M. M., «Lehninger Principles of Biochemistry». 4 ed.; W. H. Freeman and Company: New York, 2008; p 647-672.
11. Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
<http://nifes.no/forskningstema/sjomat-og-helse/omega-3-fettsyrer/> (Accessed 14.8.2014)
12. Riediger, N. D.; Othman, R. A.; Suh, M.; Moghadasian, M. H., J. Am. Diet. Assoc. **2009**, 109, 668-679.
13. McMurry, J. «Organic Chemistry. International Student Edition 6th edition». Thomson Brooks/Cole. 2004. ISBN 0-534-42005-2. p 332-334.
14. Claiden, J.; Greenves, N.; Warren, S.; Wothers, P. «Organic Chemistry». Oxford University Press. 2001. ISBN: 0-19-850346-6. p 620-622.
15. Warren, S.; Wyatt, P. «Organic Synthesis: The Disconnection Approach». John Wiley & sons, Inc. 2nd edition, 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 108-109.
16. Claiden, J; Greenves,N.; Warren, S; Wothers, P. «Organic Chemistry». Oxford University Press. 2001,. ISBN: 0-19-850-346-6. p 357-358.
17. Warren, S.; Wyatt, P. «Organic Synthesis: The Disconnection Approach». John Wiley & sons, Inc. 2nd edition, 2008. ISBN: 978-0-470-71236-8. p 313-324.

- 18 Langseter, A. M. «The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in total syntheses of natural products (with methylene interrupted Z-double bonds)». UMB, Ås, 2013.
- 19 Flock, S.; Lundquist, M.; Skattebøl, L., *Acta Chem. Scand.* 1999, 53, 436-445.
- 20 Anwar, H. F.; Hansen, T. V., *Org. Lett.* **2009**, 11, 587-588.
- 21 Kabara, J. J.; Vrable, R.; Lie Kan Jie, M. S. F., *Lipids* 1977, 12, 753-759.
- 22 Porter, M.; Ellwood, A. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 7982-7985.
- 23 Hansen, T.V.; Aursnes, M.; Tungen, J.E.; Vik, A.; Dalli, J. *Org. Biomol. Chem*, **2014**. 12, 432-437
- 24 Langseter, A. M.; Skattebøl, L.; Stenstrøm, Y., *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 940-941.
- 25 Shechter, H.; Friedman, L. *J. Org. Chem.* **1960**. 25, 877-879.
- 26 Kozikowski, A.P.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5250-5253
- 27 Holmeide, A. K; Skattebøl, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2271-2276.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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