



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Masteroppgave 2017 60 stp  
Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

# Syntese av fettsyreamider med larvicid-aktivitet

Synthesis of fatty acid amides with larvicidal activity

Silje Julie Rørslett Johansson  
Kjemi



## Forord

Arbeid med denne masteroppgaven ble gjort ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet (NMBU) under fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap.

Takk til mine veiledere professor Yngve Stenstrøm, professor Trond Vidar Hansen, doktor Jens Mortansson Jelstrup Nølsøe og stipendiat Simen Gjølseth Antonsen for god hjelp og veiledning både med labarbeidet og skriveprosessen.

En stor takk rettes også til Dag Ekeberg for kjøring av HR-MS analyser, og til labingenør Anne Gravdal for bestilling av kjemikalier.

Jeg ønsker også å takke stipendiat Ida Synøve Aarum for god hjelp og støtte i tillegg til ”Tech support” gjennom dette året.

Videre ønsker jeg å rette en stor takk til familie og venner som har vært en god støtte gjennom opp- og nedturer gjennom dette året, og utdanningen min forøvrig.

Sist men ikke minst vil jeg takke ”kjemigjengen” og spesielt mine to lab partnere Anders Haukebø og Lars-Inge G. Johnsen for underholdende dager. Dere har gjort dette året til ett av de beste årene mine her ved NMBU.

Ås, mai 2017

Silje Julie Rørslett Johansson

## Sammendrag

Målet for oppgaven var å lage et bibliotek bestående av fettsyreamider fra forskjellige fettsyre- og amidderivater. Bakgrunnen for dette var forskning som gikk ut på å teste forskjellige fettsyreamider for biologisk aktivitet mot innvollsormen *Toxocara Canis*, og hvor linoleylpyrrolidilamid fikk best resultater. Samtidig var det et ønske å teste ut en ny amidbindingsprotokoll utviklet ved syntese-teamet på NMBU etter idé av Jens M. J. Nolsøe.

Protokollen som ble benyttet i denne oppgaven gikk ut på å bruke karbonyldiimidazol (CDI) som koblingsreagens, for å danne amidbindingen mellom de forskjellige fettsyrene og aminene.

Det ble til sammen laget 24 forskjellige fettsyreamidderivater. Resultatene fra de forskjellige forsøkene har gitt meget gode resultater, med utbytter på minst 93 % eller høyere. Det er trolig flere årsaker til de gode resultatene fra amidbindingsreaksjonene: I tillegg til at acetyleringsreaksjonen er irreversibel ved at det blir skilt ut CO<sub>2</sub>, fungerer også imidasol som en svak base, slik at eventuelle hydroklorider reagerer raskt over til de tilsvarende basene. Reagenset er også svært mildt, og foregår under tilnærmet nøytrale betingelser slik at fettsyren ikke blir deprotonert. Videre arbeid vil bestå i å sende fettsyreamidderivatene til biologisk testing.

## Abstract

The purpose of this master thesis was to make a library consisting of different fatty acid amide derivatives. The synthesis is based on research that consider the possibility to use fatty acid amides as a therapeutic against the *Toxocara Canis* larvae. In this research, the pyrrolidine amide of linoleic acid displayed good biological activity against the larvae. Furthermore, there was a wish to test out a newly developed protocol for amide bond formation established at the synthesis team at NMBU, by an idea of Jens M. J. Nolsøe.

The protocol used in this paper involves the use of karbonyldiimidazol (CDI) as main coupling reagent to do the amide bond formation between the different fatty acids and amines.

24 different fatty acid amides derivatives were produces, which all gave yields above 93 %. In general, the crude products obtained were chemical pure. There are probably several reasons for these good results: The coupling reagent is very efficient due to the irreversible nature of the reaction after the acyl halide is formed. CDI is also a very mild reagent, and the conditions are almost pH neutral. In addition, the imidazole can react as a mild base with hydrochlorides to give the corresponding base. Imidazole is also easily removed by extraction. Future work will consist of submitting the library of compounds to test for biological activity.

## Forkortelser

AA	Arakidonsyre
ACP	Acetyl bærerprotein
AM 404	<i>N</i> -(4-hydroksy-fenyl)-5,8,11,14-eicosatetraenamid
Cb1	Cannabinoid reseptor 1
CDI	Karbonyldiimidazol
CoA	Koenzym A
COX	Syklooksygenase
DCC	<i>N,N'</i> -disykloheksylkarbodiimid
DCM	Diklormetan
DHA	Dokosaheksaensyre
DHA-EE	Dokosaheksaensyre etylester
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
DMP	Dess-martin periodinan
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylamino)karbodiimid
EE	Etylester
EPA	Eicosapentaensyre
Eq	Ekvivalent
FAAH	fettsyreamid hydrolase
HATU	1-[Bis(dimetylamino)metylen]1H-1,2,3-triasolo[4,5-b]pyridinium 3-oksidgeksafluorofosfat
HBTU	2-(1H-bensotriasol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat
HOAt	1-hydroksy-7-asabensotriasol
HOBt	Bensotriasol-1-ol
HR-MS	Høyttopløselig masse spektroskopi
MS	masse spektroskopi
$\omega$ -3 DPA	$\omega$ -3-Dokosapentaensyre
NAAs	<i>N</i> -acylaminosyrer
NADA	<i>n</i> -arakidonoyl dopamin
NAEs	<i>N</i> -acetyletanolamider
NAPs	<i>N</i> -acetyldopamider
NSAID	ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler
PFAMs	primære fettsyreamider
PUFA	flerumettede fettsyrer
THF	Trifenylfosfin
TLC	Tynnsljikt-kromatografi
VR1	Vannilinoid reseptor 1

## Generelle bemerkninger

IUPAC nomenklatur er i størst mulig grad benyttet så langt det er mulig. I NMR  $\delta$  skift er det brukt punktum i stedet for komma, eksempelvis 1.4 i stedet for 1,4. Alle strukturer er tegnet i ChemDraw Professional 16.0. Strukturene vist i denne oppgaven, representerer ikke molekylens romlige orientering, med mindre dette er spesielt bemerket.

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>I</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>II</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>III</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>IV</b>
<b>Generelle bemerkninger</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>1</b>
1.1 Naturstoffer .....	1
1.1.1 Lipider.....	1
1.1.2 Biosyntese av fettsyrer.....	3
1.1.3 Helseeffekter og biologisk aktivitet forbundet med fettsyrer .....	6
1.2 Biologisk aktivitet hos fettsyreamider .....	8
1.3 Kjemisk bakgrunn.....	11
1.3.1 Dannelse av amidbindinger.....	11
1.3.2 Wittig reaksjon.....	15
1.4 Mål og bakgrunn for oppgaven.....	15
<b>2 Resultater og diskusjon</b> .....	<b>17</b>
2.1 Syntese av EPA amider.....	18
2.2 Syntese av DHA amider.....	20
2.3 Syntese av linolsyreamider .....	21
2.4 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroksyethyl)eicosa-5,8,11,14-tetraenamid .	22
2.5 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-7,10,13,16,19- pentaenamid.....	22
2.6 Sammendrag av amidbindingsreaksjoner .....	24
<b>3 Oppsummering og veien videre</b> .....	<b>26</b>
<b>4 Konklusjon</b> .....	<b>26</b>
<b>5 Eksperimentelt:</b> .....	<b>27</b>
5.1 Generelt.....	27
5.2 Generell fremgangsmåte for hydrolysering .....	27
5.3 Generell fremgangsmåte for amidering .....	28
5.4 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoidsyre (EPA) .....	28
5.5 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenodsyre (DHA):.....	30
5.6 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-(pyrrolidin-1-yl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1- on:.....	32
5.7 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((4-metylpiperasin-1-yl)metyl)eicosa- 5,8,11,14,17-pentaenamid: .....	35
5.8 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-morfolinoeicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-on: ..	38
5.9 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-(4-metylpiperasin-1-yl)eicosa-5,8,11,14,17- pentaen-1-on:.....	41
5.10 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-benzyleicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid: .....	44
5.11 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-(1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid: .....	47
5.12 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((S)-1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17- pentaenamid: .....	50



5.13	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((S)-1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid: .....	53
5.14	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-hydroksyeicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid: ...	56
5.15	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-(2-hydroksyetyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid.....	59
5.16	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(pyrrolidin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on: .....	62
5.17	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(piperidin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on: .....	65
5.18	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-morfolinodokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on:.....	68
5.19	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(4-metylpiperasin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on: .....	71
5.20	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-benzylbokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	74
5.21	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	77
5.22	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-((S)-1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	80
5.23	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-((R)-1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	83
5.24	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-hydroksydokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	86
5.25	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid: .....	89
5.26	Syntese av (9Z,12Z)-1-(piperidin-1-yl)oktadeka-9,12-dien-1-on: .....	92
5.27	Syntese av (9Z,12Z)-N-(2-hydroksyetyl)oktadeka-9,12-dienamid .....	95
5.28	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroksyetyl)eicosa-5,8,11,14-tetraenamid .....	98
5.29	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol: .....	101
5.30	Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenal .....	103
5.31	Syntese av metyl (2E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-2,7,10,13,16,19-heksaenoat	105
5.32	Syntese av metyl (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaenoat.....	107
5.33	Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre .....	109
5.34	Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-7,10,13,16,19-pentaenamid.....	112
<b>6</b>	<b>Referanser: .....</b>	<b>115</b>
<b>7</b>	<b>Vedlegg.....</b>	<b>i</b>

# 1 Innledning

## 1.1 Naturstoffer

Naturstoffer er et vidt begrep innenfor organisk kjemi, og omfatter forbindelser som blir produsert av levende systemer. Syntese av naturstoffer har lenge vært en stor del av forskningen innen organisk kjemi. Mange av dagens legemidler er enten naturstoffer eller analoger av disse, og må ofte lages for å være tilgjengelig i større skala.

Det er vanlig å dele naturstoffer inn i to hovedgrupper; primære og sekundære metabolitter. Primære metabolitter er som regel lite spesialiserte, og inngår i livsviktige prosesser i alle levende organismer. Eksempler på slike forbindelser er karbohydrater, fett og nukleinsyrer.

Sekundære metabolitter er ofte svært spesialiserte, og finnes kun i noen få organismer, celler eller individer. Slike forbindelser blir ofte produsert fra overskuddsenergi etter prosesser som er mindre livsviktige. De sekundære metabolittene har som regel svært spesifikke oppgaver i organismen, som for eksempel forsvarsmekanismer eller spesielle måter å advare eller tiltrekke seg andre arter på. En annen oppgave kan være tiltrekning av andre individer for parring og matsanking.<sup>1</sup> Mange kan også ha fysiologisk aktivitet i andre organismer, og på grunn av dette har de ofte stor forskningsmessig interesse.<sup>2</sup> Et eksempel på dette er kreftforskning, hvor mange av dagens medikamenter stammer fra sekundære metabolitter med spesiell biologisk aktivitet.<sup>3</sup>

### 1.1.1 Lipider

Lipider er en stor gruppe innenfor organisk kjemi, og forekommer ofte som hydrofobe eller amfipatiske forbindelser.<sup>4</sup> Det er mange forskjellige definisjoner på lipider, og IUPACs definisjon lyder som følger: “Et løst definert begrep for substanser av biologisk opprinnelse som er løselige i ikke-polare løsemidler. De består av forsåpede lipider, som glyserider (fett og oljer) og fosfolipider i tillegg til ikke-forsåpede lipider, hovedsakelig steroider.”<sup>5</sup>

Lipider deles, som sagt, inn i tre undergrupper; fettsyrer, forsåpede- og ikke-forsåpede lipider. Forsåpede lipider består av forbindelser som glyserider og fosfolipider, mens ikke-forsåpede lipider består av forbindelser som terpenener, steroider og lignende. Lipider kan også

klassifiseres i forhold til polaritet, betydningen for mennesker, fysiske egenskaper ved romtemperatur eller struktur.<sup>6</sup>

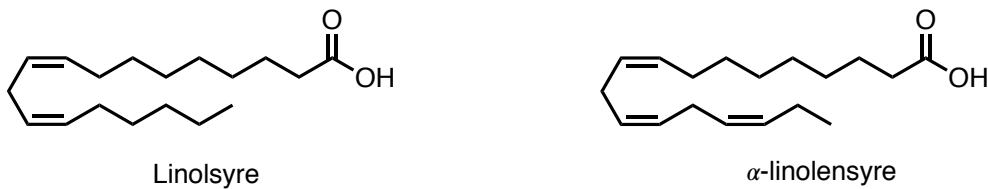
Strukturen til et lipid deles inn i avledede, enkle eller komplekse strukturer. Avledede lipider er forbindelser tilsvarende fettsyrer eller alkoholer. Disse er byggesteiner som danner utgangspunkt for enkle og komplekse lipider. Enkle lipider består av forbindelser som kan hydrolyseres til to forskjellige komponenter, som regel en alkohol og en syre. Eksempler på enkle lipider er fettsyrer, acylglyserider og etere. Komplekse lipider gir ofte tre forskjellige komponenter ved hydrolyse, og i denne gruppen inngår fosfolipider, glyceroglycolipider og sphingolipider. Sammen utgjør forbindelsene i de forskjellige gruppene en viktig del av mange fysiologiske prosesser.

Viktige fysiologiske prosesser som blir styrt av lipider, er for eksempel dannelse av membranen rundt cellene, eller dannelse av energilager.<sup>7</sup> En annen viktig funksjon lipider er involvert i, er immunforsvaret. Prostaglandiner, som kommer fra fettsyren arakidonsyre, er blant annet involvert i inflammasjonsprosesser og fremkalling av feber.<sup>1</sup> En annen gruppe av lipider som spiller en stor rolle biologisk, er steroider som ofte finnes i kroppen som signalmolekyler eller hormoner. Kolesterol er et godt eksempel på dette.

I tillegg til steroider, er fettsyrer en viktig gruppe innenfor lipider. Fettsyrer er bygget opp av en karboksylgruppe som er festet til enden av en hydrokarbonkjede, som typisk består av mellom 12 til 24 karboner.<sup>7</sup> De kan deles inn i gruppene mettede og umettede fettsyrer. En umettet fettsyre har en eller flere dobbeltbindinger i karbonkjeden, mens en mettet fettsyre ikke har noen dobbeltbindinger. Umettede og mettede fettsyrer har en del forskjellige egenskaper som følge av ulik oppbygning i karbonkjeden. En av disse egenskapene er i hvilken tilstand fettsyrene befinner seg i ved romtemperatur. Mettede fettsyrer pakkes tettere på grunn av mangelen på dobbeltbindinger, mens umettede fettsyrer ikke har mulighet for å bli pakket like tett. Dette fører til at umettede fettsyrer som regel fremstår som oljer ved romtemperatur, mens mettede fettsyrer fremstår som fast stoff. Mettede fettsyrer har også et høyere kokepunkt enn de umettede har.

Foruten mettet- eller umettethet, er det også vanlig å karakterisere fettsyrer etter hvor mange karboner de har etter den siste dobbeltbindingen og frem til den siste metylgruppen i enden av fettsyren. De mest vanlige er  $\omega$ - 3 og  $\omega$ - 6 fettsyrer som vil si at det er henholdsvis tre og seks

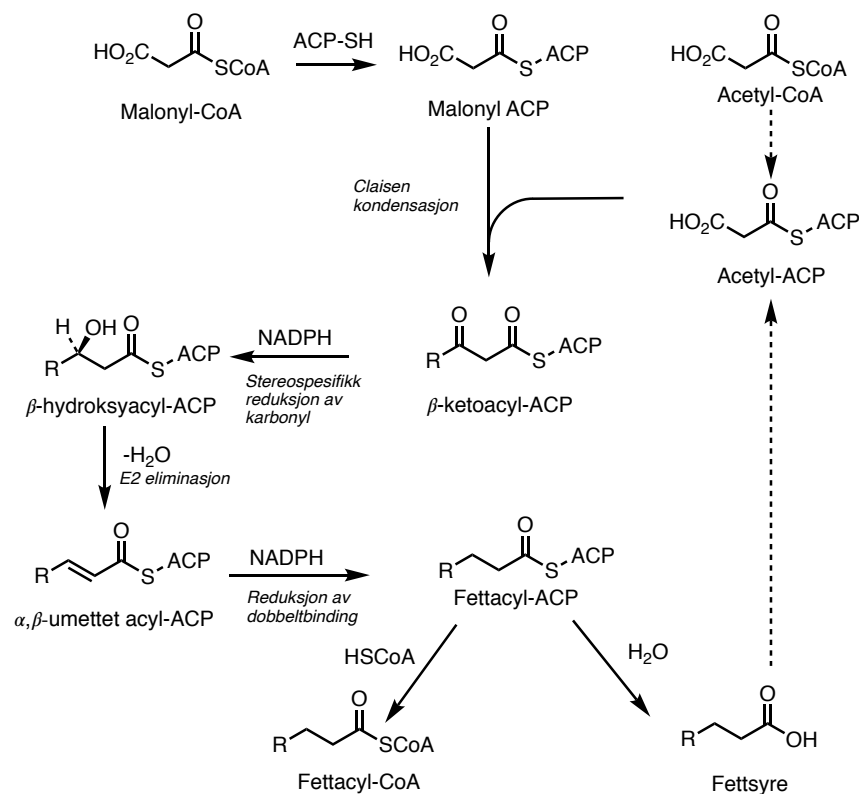
karboner fra den siste dobbeltbindingen, og frem til enden. Det finnes det også  $\omega$ - 7,  $\omega$ - 9 og  $\omega$ - 11 fettsyrer, men disse er ikke like vanlige. På grunn av at de fleste animalske celler ikke produserer alle fettsyrene som de trenger, må disse tilføres gjennom en diett bestående av plantekost. Disse fettsyrene kalles for essensielle fettsyrer, og er linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre som er vist i Figur 1.



Figur 1: De essensielle fettsyrene linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre

### 1.1.2 Biosyntese av fettsyrer

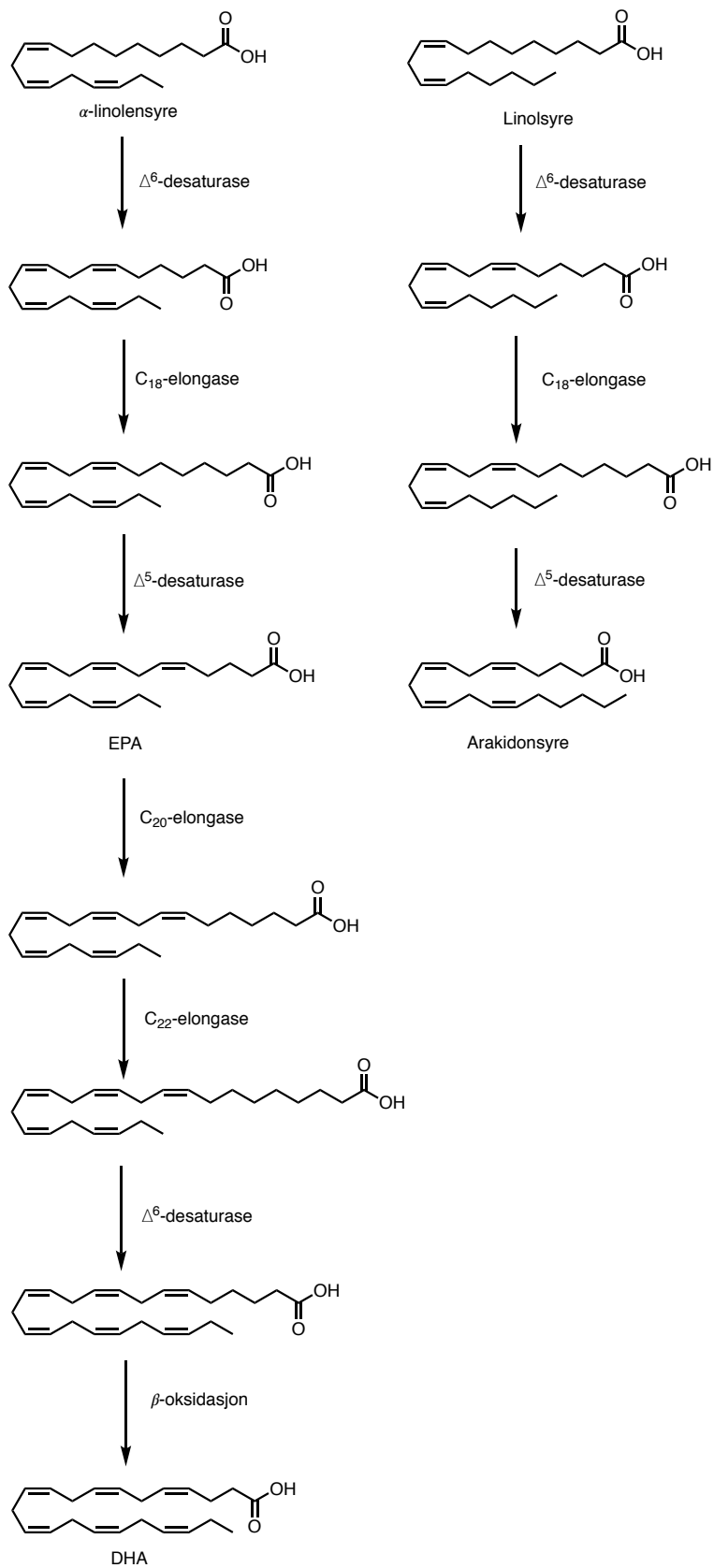
Det er gjort mye forskning på fettsyrs biosynteser, som er en ”*de novo*” prosess som involverer mange trinn. Biosyntesen starter med enten metyl-malonyl- CoA eller acetyl- CoA, men noen har også andre startreagenser.<sup>8</sup> Dette gjelder spesielt de mer sjeldne oddetallsfettsyrene, hvor startmaterialet for eksempel kan være propansyre.



Skjema 1: Den biologiske synteseveien av mettede fettsyrer.<sup>1</sup>

I Skjema 1 er synteseveien for mettede fettsyrer vist. Fettsyrene blir dannet gjennom flere forskjellige enzymatiske regulerte prosesser, og deretter blir mange syntetisert videre til umettede fettsyrer. Flere umettede fettsyrer blir også syntetisert ut i fra de essensielle fettsyrene linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre. Introduksjonen av dobbeltbindingene skjer ved hjelp av spesifikke enzymer, som blir kalt fettsyredesaturaser. Det er forskjell på hvor dobbeltbindingene blir introdusert i planteceller og animalske celler, på grunn av enzymatiske ulikheter. I planteceller blir dobbeltbindingene introdusert mot metylenden av fettsyren, mens i animalske celler blir den introdusert mot karboksylgruppen. Dette er grunnen til at fettsyrer som linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre må inntas via plantekost hos dyr; animalske celler mangler de rette enzymene, og kan ikke lage  $\omega$ -3 eller  $\omega$ -6 fettsyrer.

Både linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre inneholder 18 karboner, og for å syntetisere fettsyrer som er lengre enn dette må karbonkjeden forlenges. Dette gjøres ved hjelp av en prosess kalt elongering, som blir katalysert av enzymet elongase.<sup>1</sup> Elongeringsprosessen fungerer ved at karbonkjeden blir forlenget med to karboner ved hjelp av en liknende prosess som den vist i Skjema 1. Fettsyren går blant annet gjennom trinn som kondensasjonsreaksjon, reduksjon og dehydrering før den blir forlenget.<sup>9</sup> I Skjema 2 er det vist en enkel skjematisk fremstilling av synteseveien til EPA, DHA og arakidonsyre.

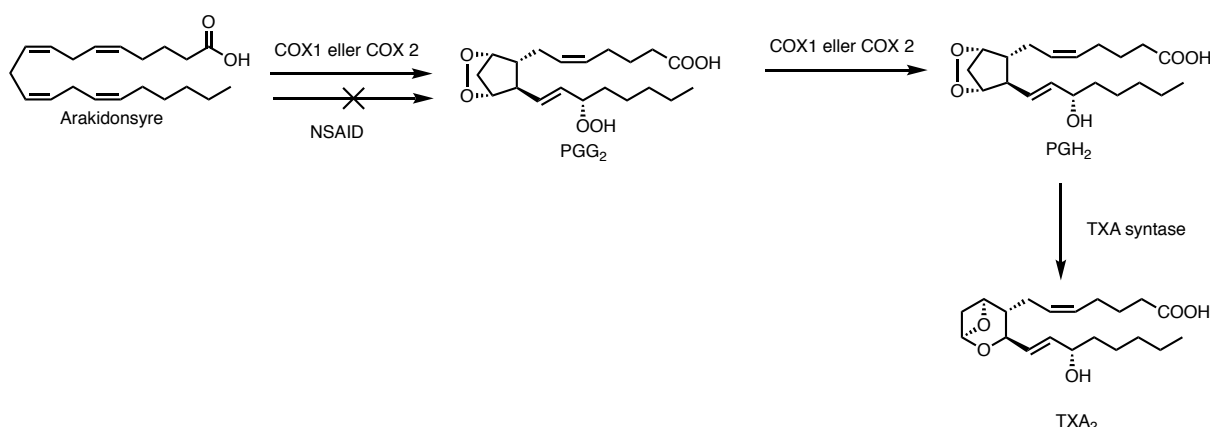


Skjema 2: Skjematisk fremstilling av den biologiske synteseveien for fettsyrene EPA, DHA og Arakidonsyre.<sup>1</sup>

### 1.1.3 Helseeffekter og biologisk aktivitet forbundet med fettsyrer

Det har lenge vært kjent at umettede fettsyrer har gunstige helseeffekter. Det er bred enighet i forskningsmiljøet om at flerumettede fettsyrer (PUFAs), og da spesielt  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6, bør være en del av den daglige kosten.<sup>10</sup> Forskning har vist at EPA og DHA har positiv påvirkning på blodtrykket, i tillegg til at de har innvirkning på blodplater.<sup>11</sup> Mange nødvendige fettsyrer og deres derivater, som er med på å regulere viktige funksjoner, blir produsert i kroppen fra linolsyre og  $\alpha$ -linolensyre.<sup>11</sup>

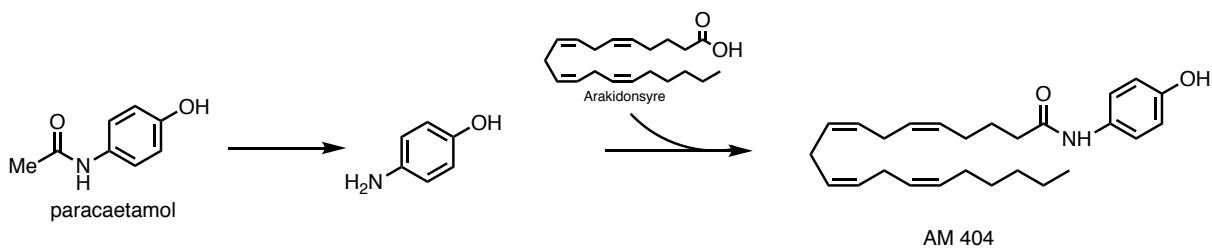
$\alpha$ -linolensyre er blant annet startmateriale for EPA og DHA, mens linolsyre er startmaterialet for arakidonsyre. Arakidonsyre er også forgjengeren til leukotriener, tromboksaner og prostaglandiner som er viktige for god helse. Leukotriener spiller en viktig rolle i immunforsvaret ved at de tiltrekker seg hvite blodlegemer fra blodet og inn til betennelsesstedet. I tillegg har de en slimdannende effekt som blant annet er forbundet med astma.<sup>1</sup> I forhold til sine to slektninger fungerer ikke tromboksaner betennelsesfremmede, men de har derimot en viktig funksjon ved dannelse av blodplater som blant annet er med på å stoppe blødninger.<sup>12</sup> Tromboksaner dannes ut i fra prostaglandinet  $\text{PGH}_2$ , vist i Skjema 3. Prostaglandiner har en viktig biologisk funksjon i forbindelse med immunforsvaret. De har en hormonliknende effekt, men i forhold til hormoner som fungerer i hele kroppen, fungerer prostaglandinene mer lokalt. De blir produsert ved aktivering av proteinet syklooksigenase (COX) som finnes i mage, lever og blodkar. Når COX blir aktivert blir arakidonsyre skilt ut fra cellemembranen, og deretter omgjort til prostaglandiner. Etter at prostaglandinet er produsert, binder det seg til G-protein reseptorer som fører til de klassiske symptomene på infeksjon; varme, hevelse, smerte og rødhet.<sup>13</sup>



Skjema 3: Syntesevei for prostaglandin og tromboksaner<sup>14</sup>. Skjema 3:

Symptomer på infeksjon er ofte ubehagelige, og det er derfor vanlig å ta smertestillende medikamenter for å fjerne ubehag. Såkalte ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDer), som ibuprofen og aspirin, blir brukt for å hemme aktiviteten til COX. Dermed hemmes også produksjonen av prostaglandiner, som vist i Skjema 3.<sup>15</sup> Dette fører til midlertidig fjerning av symptomene ved inflammasjon, men hemmer samtidig de andre prosessene som prostaglandiner tar del i. Dette kan for eksempel medføre magesår, og virke blodfortynnende gjennom at blodplateproduksjonen senkes. Grunnen til dette er at tromboksaner, som dannes fra prostaglandinet PGH<sub>2</sub>, også vil bli hemmet.

Paracetamol er et annet smertestillende preparat, som på mange måter har de samme effektene som NSAIDer. Mens den biologiske effekten til NSAIDer er godt forstått, er det fremdeles mye som er ukjent med hvordan paracetamol virker.<sup>16</sup> Det man imidlertid vet, er at paracetamol blir deacetylet i kroppen, og deretter danner en amidbinding til arakidonsyre, som vist i Skjema 4.<sup>17</sup> Dette fettsyreamidet heter *N*-(4-hydroksy-fenyl)-5,8,11,14-eicosatetraenamid (AM 404), og har vist seg å virke inn på både vanillinoide- og cannabinoide reseptorer (henholdsvis Vr og Cb).<sup>18</sup> På denne måten virker paracetamol smertestillende via biokonjugatet AM 404. I tillegg til smertestillende effekter har AM 404 også febernedsettende egenskaper ved at den slår på den temperaturregulerende VR1 reseptoren.



Skjema 4: Reksjonsskjema for dannelse av AM404<sup>18</sup>

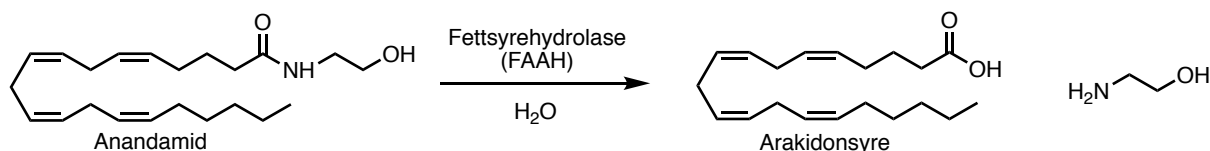


## 1.2 Biologisk aktivitet hos fettsyreamider

Amider er kjente for å være biologisk aktive, og finnes i så mye som 25 % av alle medisiner.<sup>19</sup> Den siste tiden har det også blitt forsket mye på fettsyreamider og deres rolle innenfor biologiske reaksjoner.<sup>20</sup> Det har også blitt oppdaget en rekke kroppsegne fettsyreamider som har kraftig biologisk aktivitet, for eksempel fettsyreamidderivatene som går under samlebetegnelse *N*-acetyletanolamider (NAEs).

Foruten *N*-acetyletanolamid finnes det primære fettsyreamider (PFAMs), *N*-acetyldopamider (NAPs) og *N*-acylaminosyrer (NAAs). Alle gruppene er underkategorier av fettsyreamider, og blant disse er det *N*-acetyletanolamid man vet mest om.<sup>21</sup> Innenfor *N*-acetyletanolamid-gruppen finnes derivatet *n*-arakidonyletanolamid, også kalt anandamid.

Anandamid ble for første gang omtalt i arbeidet til Devane *et al.*<sup>22</sup> I studien ble anandamid funnet i hjernen til svin, hvor det binder mot en proteinbindende reseptor, kalt Cb1. Cb1 finnes på overflatene til de fleste cellene i kroppen, og er en cannabinoid reseptor som induserer responser som smertelindring, men også psykologiske prosesser som matlyst og humør.<sup>23</sup> Anandamid blir regulert av fettsyrehydrolase (FAAH) som hydrolyserer forbindelsen tilbake til arakidonsyre og etanolamin, vist i Skjema 5. Dette regulerer at nivåene av anandamid ikke blir for høye, og fører til at mange av egenskapene til fettsyreamidet ikke kommer til uttrykk.<sup>24</sup> Som følge av dette, har det blitt forsket på å inhibere FAAH, for at anandamidets egenskaper skal komme til uttrykk. Måten dette har blitt gjort på er ved å bruke genmodifiserte mus som ikke uttrykker genene som koder for FAAH.<sup>25</sup> Et slikt forsøk var studien til Cravatt *et al.*<sup>25</sup> som forsterket teorien om at FAAH regulerer anandamid. Forsøket viste at mus som ikke hadde FAAH, både hadde høyere plasmakonsentrasjon av anandamid, og utviste også en adferd som kan knyttes til effekten på Cb1 fra anandamid.



Skjema 5: Hydrolyse av anandamid av FAAH til arakidonsyre og etanolamin.

Det er også gjort studier på *N*-acetyletanolaminer i sjokolade. En av disse studiene er gjort av di Tomaso *et al.*<sup>26</sup>, hvor det ble sett på hvorfor noen får et nærmest uimotståelig begjær etter sjokolade. Ved nærmere analyse viste det seg at både anandamid, *N*-oleoyletanolamid og *N*-

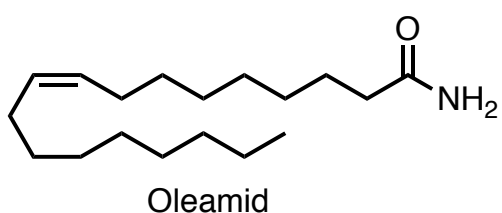
linoleoyletanolamid, vist i Figur 1, var tilstede, hvorav det var høyest konsentrasjon av de to sistnevnte. Det ble også rapportert at *N*-oleoyletanolamid og *N*-linoleoyletanolamid inhiberte hydrolyseringsprosessen til anandamid. Dette førte til høyere plasmakonsentrasjon av endocannabinoidet, som kan være en av grunnene til at man av og til føler en trang til å spise sjokolade.



Figur 1: Figur av fettsyreamidene *n*-linoleoyletanolamid og *n*-oleoyletanolamid

I tillegg til anandamid og andre derivater innenfor NAE gruppen, har det de siste årene også blitt gjort mye forskning på det primære fettsyreamidet oleamid, vist i Figur 2, som også er et kroppsegent stoff. Detaljene i biosyntesen er ennå ikke klarlagt, men det er kjent at oleamid tilhører samme gruppe av kjemiske signalmolekyler som blant annet anandamid.<sup>27</sup>

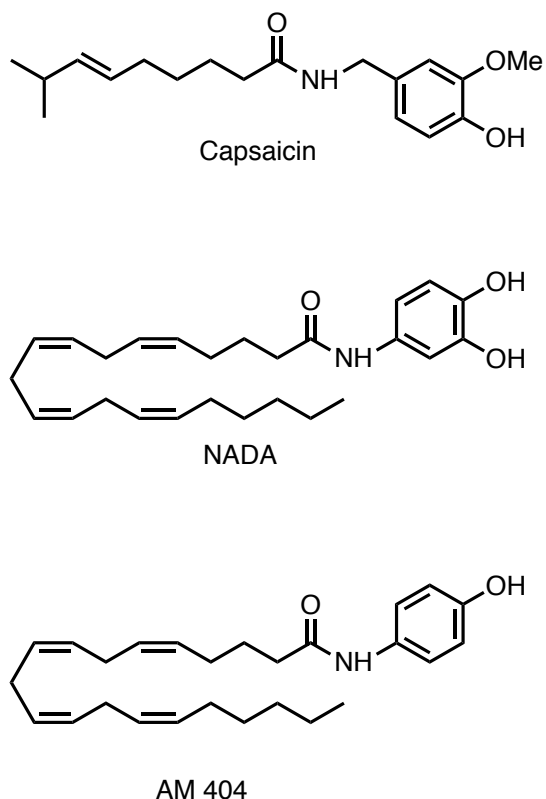
Fettsyreamidet har også vist seg å ha liknende egenskaper, for eksempel som å indusere søvn.<sup>27</sup> Det er også forsket på om oleamid binder seg til Cb1 reseptoren, noe som har vist seg å være riktig, men med svært lav affinitet.<sup>27</sup>



Figur 2: Figur av fettsyreamidet oleamid

Et annet fettsyreamid som også binder seg til Cb1 reseptoren med lav affinitet er *n*-arakidonoyl dopamin (NADA).<sup>28</sup> NADA hører til i gruppen *N*-acetyldopamider som er forsket på i forhold til deres biologiske aktivitet. NADA er en kroppsegen forbindelse, og har sitt opphav i arakidonsyre.<sup>29</sup> Forbindelsen har også noen strukturelle likheter med naturstoffet capsaisin som blant annet finnes i chilli.<sup>30</sup> Strukturene er vist i Figur 3. Både capsaisin og NADA binder til den vanillinoidreseptoren VR1, og NADA blir på grunn av dette ofte kalt for et endovannilinoide.<sup>31</sup> Vanillinoidreseptoren induserer smerter ved varme, og det er på grunn av denne reseptoren man opplever at det brenner når man spiser chilli. Det er også vist at

NADA binder til Cb1 reseptoren, men svakere enn den binder til VR1.<sup>28</sup> Utenom dette er det fremdeles uklart hvilken biologiske aktivitet NADA utøver. En annen forbindelse som har strukturelle likheter med både NADA og capsaicin er AM 404, som nevnt i kapittel 1.1.3. Det motvirker blant annet inaktivering av anandamid, er febernedsettende og smertestillende.<sup>32</sup>



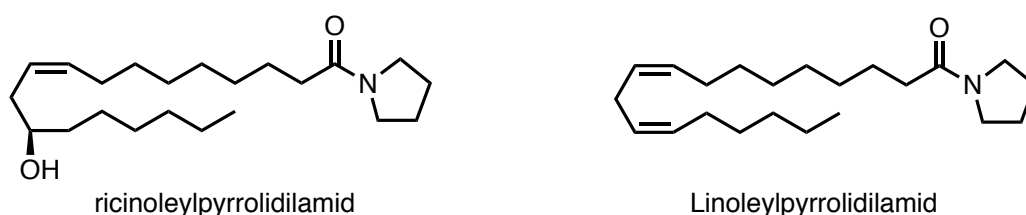
Figur 3: Figur av capsaicin, NADA og AM 404

Foruten kroppsegne fettsyreamider, er det gjort mye forskning på fettsyreamider som ikke blir dannet naturlig i kroppen. Et eksempel på en slik studie er den gjort av Mata-Santos *et al.*<sup>19</sup> Her er det forsket på hvor vidt fettsyreamider er biologisk aktive mot parasitten *Toxocara Canis*, som er en type innvollsorm som finnes hos hunder, og beslektede arter som rev.<sup>33</sup> Parasitten kan smitte til mennesker gjennom *T. Canis* egg som blir inntatt oralt fra jord, eller fra pelsen til infiserte dyr. Parasitten kan gi alvorlige komplikasjoner i vitale organer som lever og hjerne, ved at den vandrer gjennom tarmveggen og ut i blodstrømmen. Dette blir kalt Visceral Larva Migrans syndrom.<sup>34</sup>

Den nåværende behandlingsmåten for denne typen innvollsorm er benzimidazol, men medikamentet har kun vist middels til dårlig effekt på parasitten. På grunn av dette er det

behov for en mer effektiv behandlingsmåte, og i studien nevnt ovenfor viste fettsyreamidderivatet av linoleylpyrrolidinamid, vist i Figur 4, biologisk aktivitet mot parasitten.<sup>19</sup> Fettsyreamidret viste også lav cytotoxicitet, noe som gjør den egnet for videre studier og forskning.

I en annen studie, gjort av D'Oca *et al.*<sup>20</sup>, ble en rekke forskjellige fettsyreamidderivater testet for biologisk aktivitet mot tuberkulose. Resultatet av studien viste at mange av fettsyreamidene hadde positiv effekt, men det som hadde best effekt var ricinoleylpyrrolidinamid, vist i Figur 4.<sup>20</sup>



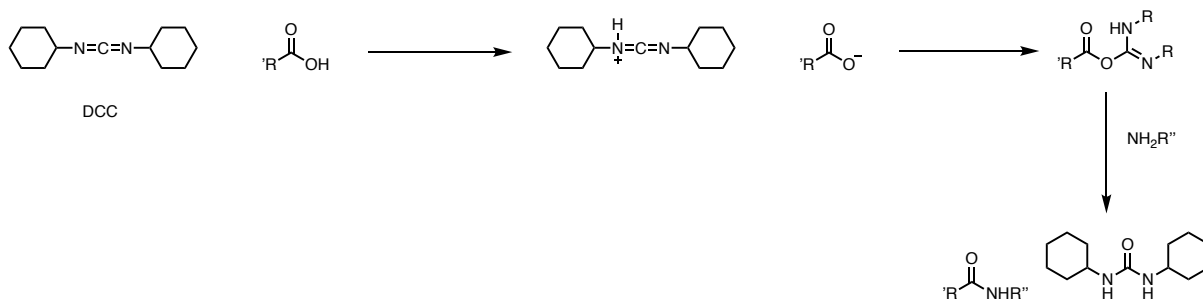
Figur 4: Figur av ricinoleylpyrrolidinamid og linoleylpyrrolidinamid

Som vist i Figur 5 har spesielt fettsyrederivater av pyrrolidin vist seg å ha høy biologisk aktivitet. Det er derfor viktig å ha gode amidbindingsmetoder for å kunne lage flere liknende derivater til videre forskning.

## 1.3 Kjemisk bakgrunn

### 1.3.1 Dannelse av amidbindinger

I litteraturen er det rapportert mange ulike metoder for å syntetisere amider. Hvilken metode som er egnet i et gitt tilfelle, er avhengig av de ulike forbindelsene som skal brukes i hvert enkelt forsøk.<sup>35</sup> I tillegg til at prosedyren skal gi så godt utbytte av det ønskede amidet som mulig, er det viktig at koblingsreagenset fungerer under milde betingelser. Med milde betingelser menes det at metoden er minst mulig reaktiv mot andre funksjonelle grupper i molekylet.<sup>35</sup> Milde betingelser har alltid vært viktig, og en av de første protokollene som tok opp dette ble beskrevet i 1955 av Sheehan og hans kolleger. Dette var i forbindelse med arbeidet med å syntetisere amidbindingen i  $\beta$ -laktamringen i penicillin.<sup>36</sup> På bakgrunn av dette utviklet Sheehan en protokoll, hvor han brukte *N,N'*-disykloheksylkarbodiimid (DCC) som koblingsreagens. Reaksjonen er vist i Skjema 6.

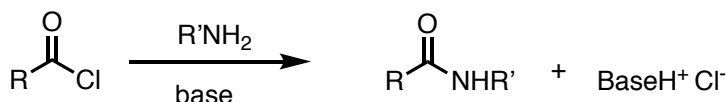


Skjema 6: Reaksjonsskjema for amidbindingsreaksjoner

I senere tid har det blitt utviklet flere forskjellige måter å danne amidbindinger, og noen av de mest vanlige metodene vil bli diskutert i de følgende avsnittene.

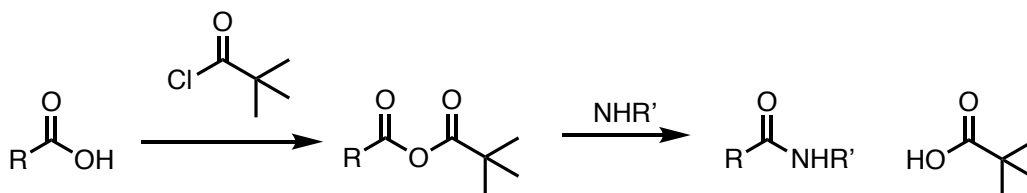
Den enkleste metoden for å danne amidbindinger, er ved å reagere en karboksylsyre med et amin. Ulempen med denne metoden er at den ofte gir dårlige utbytter og lite kontroll. Det er derfor utviklet en rekke andre metoder hvor man aktiverer syren før reaksjon med aminet.<sup>37</sup>

En av de vanligste av disse metodene, er å reagere acylhalider med aminer. En av fordelene med denne metoden er at acylhalider er veldig reaktive, og lette å lage. Reaksjon er vist i Skjema 7.



Skjema 7: Dannelse av amidbinding ved hjelp av acylhalider

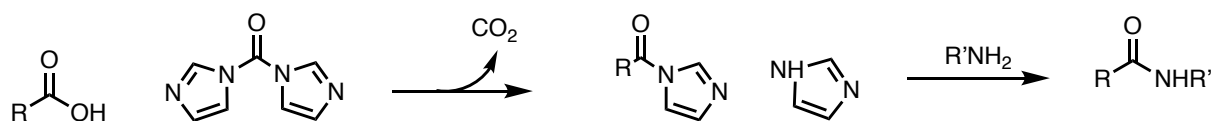
En annen metode er å reagere aminer med anhydrider. Da det er begrenset av hvilke anhydrider som kan kjøpes, må ofte det ønskede anhydridet lages på forhånd. Ulempen med metoden er at kun den ene halvparten av anhydridet vil kunne reagere, noe som er et problem dersom syren er kostbar. En mulig løsning er å benytte blandede anhydrider, som for eksempel ved å reagere 2,2-dimetylpropanoylchlorid (pivanoylchlorid) med karboksylsyren, vist i Skjema 8.<sup>38</sup>



Skjema 8: Bruk av pivanoylchlorid for dannelse av blandet anhydrid i amidbindingsreaksjon

Det går også an å benytte estere for å danne amidbindinger, men grunnet esterens reduserte reaktivitet, må det ofte brukes høye temperaturer eller Lewis-syrer for å få reaksjonen til å gå.

Syren kan også aktiveres som et acylimidasol. Dette kan lages *in situ* ved å reagere syren med karbonyldiimidazol (CDI). Også her går reaksjonen ut på at hydroksy-gruppen i karboksylsyren blir erstattet av en imidasolgruppe. Etterfølgende blir det aktuelle aminet tilsatt, slik at imidasolet fjernes til fordel for amidgruppen. Reaksjonen er vist i Skjema 9, for mekanisme, se Skjema 11. Dette er en prosedyre som gir gode utbytter i tillegg til at den er effektiv ved at den blant annet reagerer irreversibelt til acylimidasol. En annen positiv egenskap med CDI er at den også er kompatibel med aminhydroklorider, da imidasolet reagerer med hydrokloridet slik at det reagerer raskt over til de tilsvarende basene i aminet.

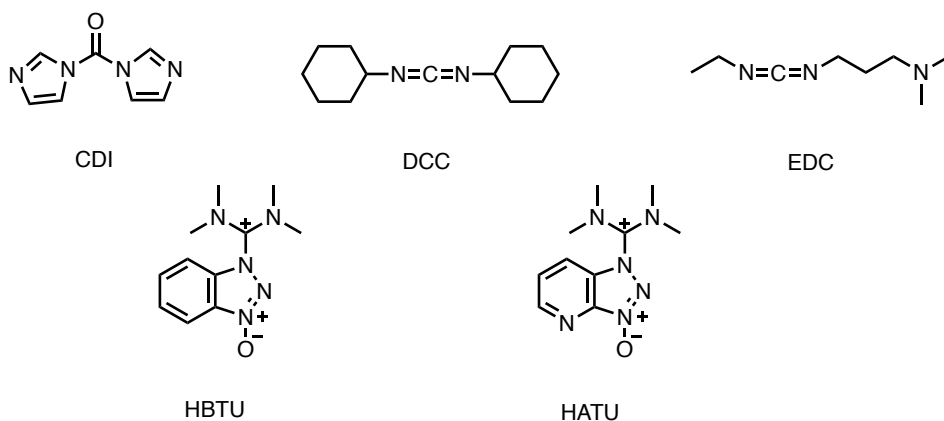


Skjema 9: Mekanisme av amidkobling ved hjelp av CDI koblingsreagens<sup>35</sup>

Andre tilsvarende reagenser som er mye omtalt i litteraturen er 1-[bis(dimetylamino)metylen]1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oksidheksafluorofosfat (HATU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat (HBTU), 1-etyl-3-(3-dimetylamino)karbodiimid (EDC) og *N,N'*-disykloheksylkarbodiimid (DCC)

### 1.3.1.1 Koblingsreagenser brukt for dannelse av amidbindinger

Innenfor amidbindingsdannelse er det mange forskjellige koblingsreagenser som er utviklet spesielt for dette formålet. Som nevnt ovenfor er de mest vanlige HATU, HBTU, DCC, EDC og CDI, vist i Figur 5. Alle reagensene er kjent for å være milde reagenser, men det finnes likevel både fordeler og ulemper med hvert reagens.



Figur 5: Koblingsreagenser brukt til amidbindingsdannelse

En fordel med koblingsreagentet HATU er at det både gir gode utbytter, og at reagentet er en av de mest reaktive innenfor gruppen uroniumreagenser. Den negative siden er derimot at HATU er kostbart, noe som gjør det mindre attraktivt, i tillegg til at det oksiderte reagentet er vanskelig å separere fra løsning. HBTU er et annet uroniumreagens som er rimeligere enn HATU, men gir dessverre ofte dårligere utbytter. I tillegg til det som er nevnt over har HOAt og HOBt, som henholdsvis blir dannet under reaksjoner med HATU og HBTU, kjent for å være potensielt eksplosive reagenser. På grunn av dette må reagensene behandles med forsiktighet.<sup>39</sup>

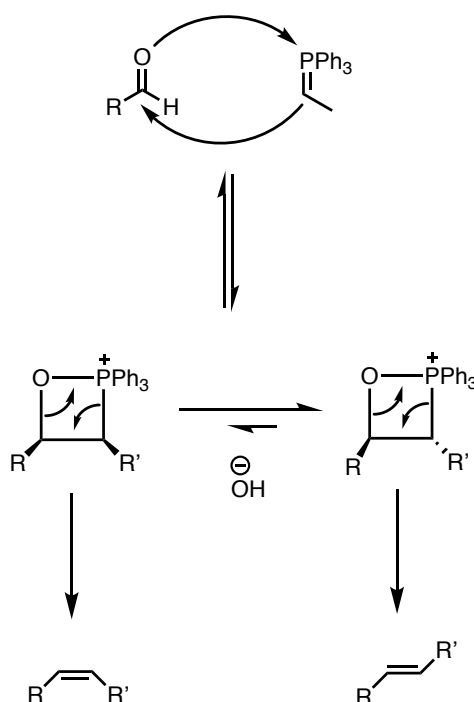
Et annet koblingsreagens er DCC som har blitt brukt siden 1955, etter at Sheehan og hans team brukte metoden første gang ved syntesen av  $\beta$ -laktamringen i penicillin.<sup>36</sup> DCC er kjent for å være et mildt reagens, men er giftig, og kjent for å være allergifremkallende. Ved bruk av dette reagentet er det viktig å utvise forsiktighet og ta spesielle forhåndsregler. I tillegg til dette kan urea, som blir dannet i amidierungsprosessen, være vanskelig å fjerne fra løsningen, da det både er løselig i vandige og organiske løsninger.<sup>40</sup> Et annet koblingsreagens som fungerer på samme måte som DCC, er EDC. Også her blir det dannet ureabiprodukter som kan være vanskelige å fjerne, da det er løselig i både vann- og organisk fase.

CDI er ikke like mye omtalt i litteraturen som de andre reagensene nevnt ovenfor, men er et billig alternativ i tillegg til at det gir gode utbytter, er lett å fjerne, samt at det er kompatibelt med frie aminer og ammoniumsalter.

### 1.3.2 Wittig reaksjon

En av de vanligste reaksjonene for dannelsen av alkener, er reaksjonen kjent som Wittig olefinering,<sup>41</sup> som ble publisert av Wittig og hans medarbeidere i 1954.<sup>42</sup> For dette ble han også tildelt Nobelprisen i kjemi i 1979.

Prosedyren går ut på at et fosfonumylid, ofte avledet fra trifenyfosfin, reagerer med enten et keton eller et aldehyd for så å danne en dobbeltbinding.<sup>43</sup> Reaksjonen som danner alkenet fungerer ved at det skjer et nukleofilt angrep fra ylidet på karbonylbindingen, og det blir dannet et oksafosfonat. Når denne blir nedbrutt blir det dannet et alken med fosfinoksid som biprodukt.<sup>43</sup> Reaksjon vist i Skjema 10.



Skjema 10: Wittig reaksjon

### 1.4 Mål og bakgrunn for oppgaven

Målet for denne oppgaven er å lage et bibliotek bestående av forskjellige sammensetninger av fettsyrer og aminer. Denne besvarelsen samt laboratoriearbeidet som er beskrevet, utgjør min masteroppgave. Protokollen som er brukt i syntesen av fettsyreamid derivatene er basert på en ny prosedyre som er utviklet ved syntesegruppen på NMBU av Jens M. J Nolsøe.

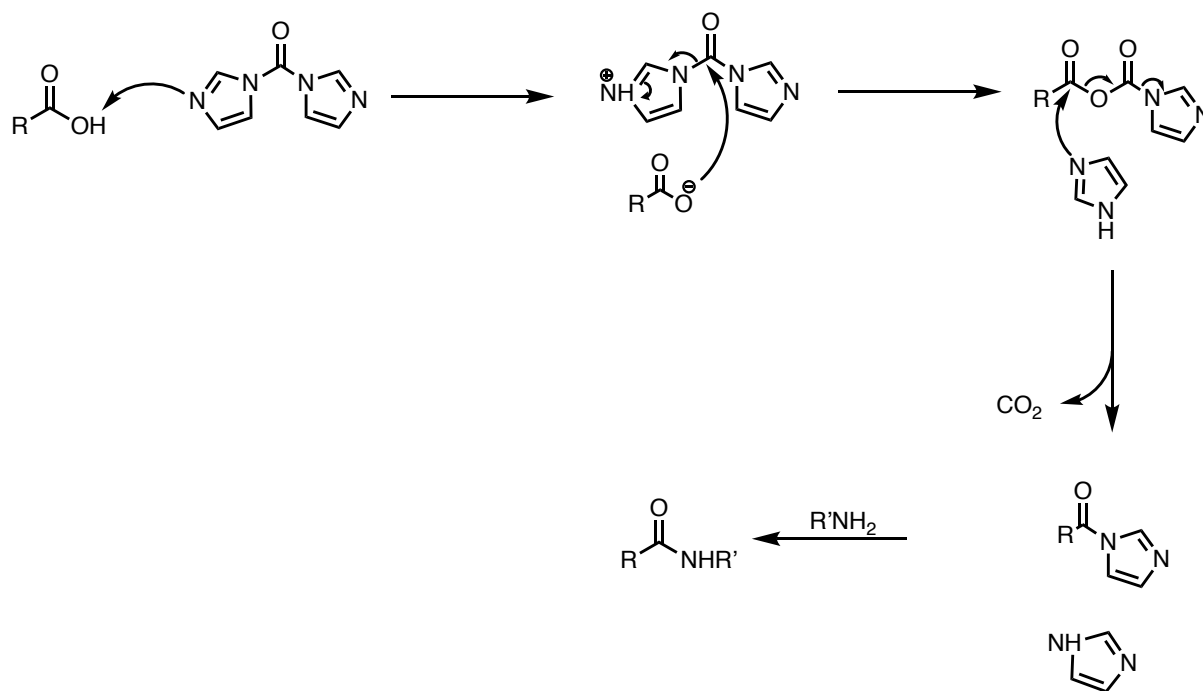


Det er av interesse å syntetisere de forskjellige fettsyreamidderivatene for å se etter biologisk aktivitet, da det er grunn til å tro at fettsyreamidene som blir syntetisert i denne oppgaven kan være aktive mot innvollparasitten *Toxocara Canis*. Dette på bakgrunn av resultater oppnådd av Mata Santos *et al.* <sup>19</sup>, hvor spesielt pyrolidinderivatet av linolsyre viste gode resultater. Fettsyreamider spiller også en viktig rolle i en rekke biologiske prosesser, som er av stor forskningsmessig interesse.

I tillegg var det et ønske om å teste ut en ny protokoll som nylig har blitt utviklet ved syntesegruppen på NMBU. Denne protokollen går ut på å benytte CDI for å danne fettsyreamidene.

## 2 Resultater og diskusjon

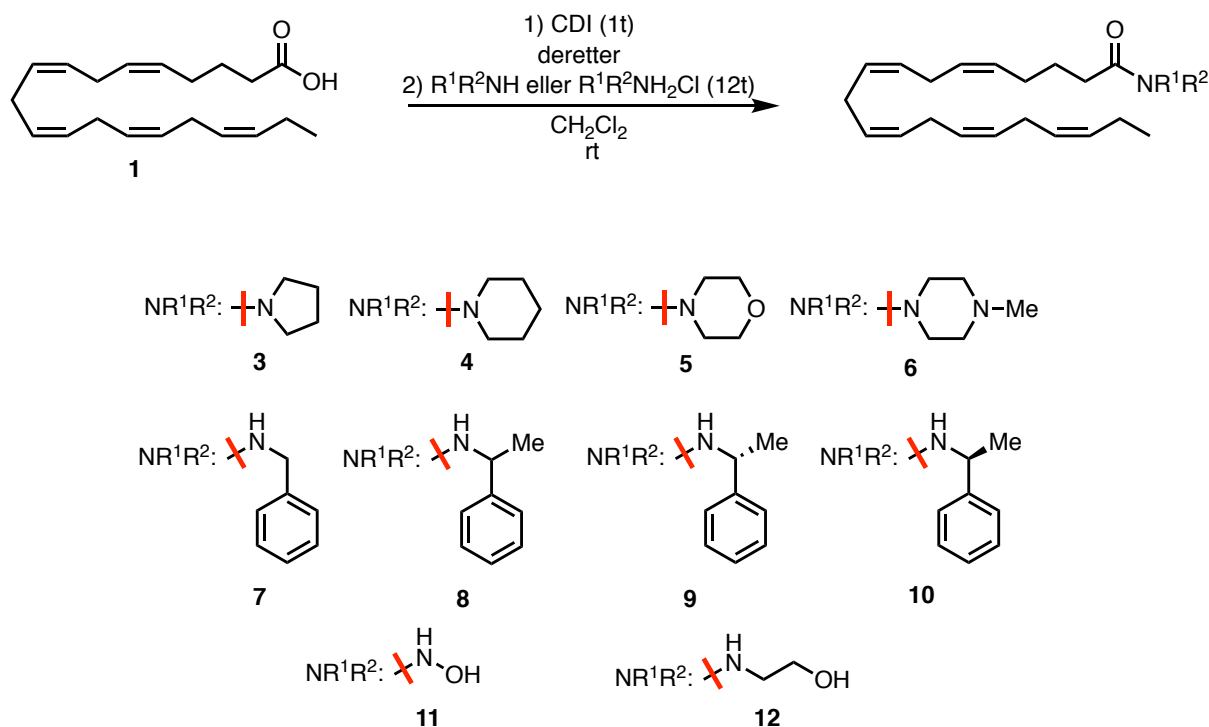
I samtlige amidbindingsreaksjoner som ble gjort i denne oppgaven, ble det brukt CDI som koblingsreagens. I Skjema 11 er mekanismen for amidbindingsreaksjonen vist.



Skjema 11: Reaksjonsmekanisme for amidbindingsreaksjon ved bruk av CDI

Samtlige reaksjoner ga høye utbytter og rene råprodukter. En av grunnene til dette er trolig at protokollen som ble brukt er irreversibel ved at det blir skilt ut  $CO_2$  ved dannelse av acylimidasol. Dette gjør reaksjonen mer effektiv. I tillegg fungerer imidasolet, med en  $pK_a$  på 6,95, som en svak base. Dette fører til at eventuelle hydroklorider reagerer raskt over til de tilsvarende basene. CDI er også et mildt koblingsreagens ved at reaksjonen skjer ved tilnærmet nøytrale betingelser.

## 2.1 Syntese av EPA amider



Skjema 12: Reaksjonsskjema for dannelse av fettsyreamidderivater fra EPA

For å syntetisere EPA, ble det brukt generell metode for hydrolyse. Protokollen som ble brukt til dette, ga meget rent stoff i tillegg til utbytter på 93 %. Etter at syren var hydrolysert ble det brukt generell amidannelsesprotokoll, som går ut på å bruke CDI som koblingsreagens. Alle syntesene av fettsyreamidene var vellykkede, og ga utbytter på 93 % eller høyere. Råstoffene var også meget rene, men en fraksjon av dem ble likevel renset opp for å fjerne eventuelle urenheter før sending til biologisk testing.

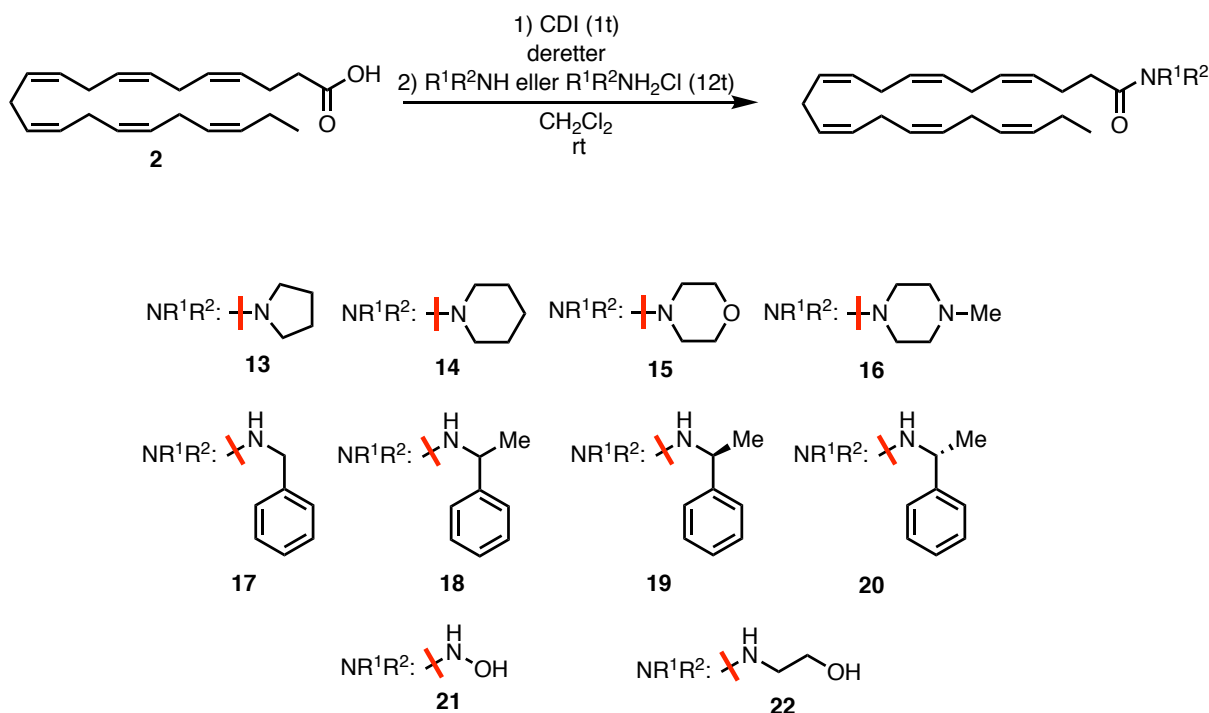
Både protokollen for hydrolysering av fettsyren og protokollen for amideringen, viste seg å være effektive ved at de ga rene produkter i tillegg til høye utbytter. En forklaring er trolig at CDI protokollen som ble benyttet er effektiv ved at den reagerer irreversibelt til acylimidasolet med fettsyren. I tillegg er reaksjonen mild da den reagerer ved tilnærmet nøytrale betingelser. Dette minsker faren for at fettsyren deprotonerer.

Til tross for meget gode resultater fra syntesen viste det seg at en del av fettsyreamidene som ble laget var relativt labile, og begynte etter en stund å deprotonere. Det til tross for at de før lagring var flushet med nitrogen, i tillegg til at de lå både kaldt og mørkt.

Graden av umettethet i karbonkjeden til fettsyreamidene, kan være en forklaring på hvorfor de forskjellige derivatene var ustabile, men det ble ikke gjort nærmere undersøkelser av dette. Spesielt forbindelse **6**, som inneholdt 1-metylpiperasin, viste seg å være ustabil. Den skiftet farge fra lys gul til svart/mørkerød, som mest sannsynlig skyldes reaksjon med CO<sub>2</sub> eller O<sub>2</sub> på amingruppen i molekylet. Årsaken til dette kan være at kolben ikke ble flushet med tilstrekkelig N<sub>2</sub>, eller at det har lekket inn O<sub>2</sub> etter at kolben var lagt til lagring.

På grunn av dette ble de forskjellige derivatene løst opp i metanol, flushet grundig med N<sub>2</sub>, forseglet med septum og oppbevart kaldt og mørkt fram til sending til biologisk testing, for å unngå at de deprotonerte ytterligere.

## 2.2 Syntese av DHA amider



Skjema 13: Reaksjonsskjema for dannelse av fettsyreamidederivater fra DHA

Til å begynne med ble etylesteren til DHA hydrolysert ved hjelp av generell hydrolyseringsprotokoll, med utbytter mellom 91% og 98 %. Deretter ble de forskjellige amidderivatene syntetisert ved hjelp av den generelle metoden for amidering. Det ble oppnådd utbytter på 96 % eller bedre på de forskjellige amidderivatene.

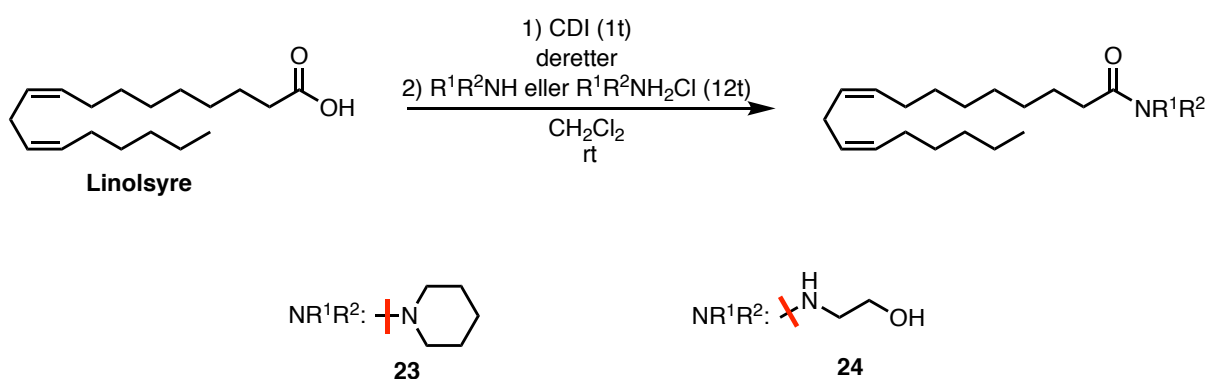
Protokollene for både hydrolyseringen og amideringen viste seg å være svært effektive, og råstoffene fra samtlige reaksjoner var meget rene i tillegg til gode utbytter. Det var derfor ikke nødvendig med ytterligere opprensninger, men fraksjoner fra de forskjellige amidderivatene ble uansett renset gjennom en mikrokolonne med silikagel. Dette var for å forsikre at stoffene var helt rene når de skulle sendes til biologisk testing, og for å unngå feilkilder fra eventuelle forurensinger i prøven.

Også produktene fra amideringen på DHA viste seg å være labile, og viste en tendens til å deprotonere enda raskere enn forbindelse fra de andre fettsyrene. En grunn til dette kan være at karbonkjeden har enda høyere grad av umettethet enn fettsyreamidene basert på EPA. En forbindelse som var spesielt labil var fettsyreamidet **16** med 1-metylpiperasin. Produktet skiftet farge, og TLC viste økende grad av urenheter etter at forbindelsen var renfremstilt.

Dette skyldes mest sannsynlig reaksjon med CO<sub>2</sub> eller O<sub>2</sub> på amingruppen. Se utdypning i kapittel 2.1.

På grunn av utfordringene med deprotonering, ble også disse prøvene løst i metanol, flushet med N<sub>2</sub>, og forseglet med septum før de ble lagret på et mørkt og kaldt sted i forkant av forsendelse til biologisk testing.

### 2.3 Syntese av linolsyreamid

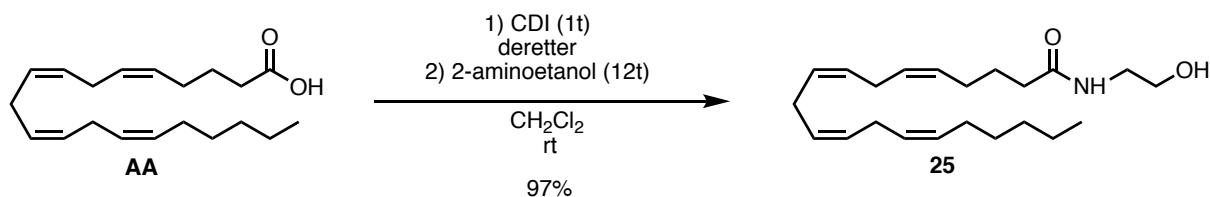


Skjema 14: Reaksjonsskjema for dannelse av fettsyreamidderivater fra linolsyre

Ved syntesen av fettsyreamidene ble det brukt CDI som koblingsreagens. Både reaksjonen med aminoetanol og piperidin førte til vellykket syntetisering av ønsket produkt, med utbytter på over 96 %. Råproduktene var meget rene, men en del av dem ble likevel rensert opp ved hjelp av kolonnekromatografi. Dette ble gjort for å få stoffene så rene som mulig før de skulle sendes til biologisk testing.

Metoden som ble brukt for amideringen viste seg å være meget effektiv, og ga både gode utbytter og rent stoff.

## 2.4 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroksyethyl)eicosa-5,8,11,14-tetraenamid



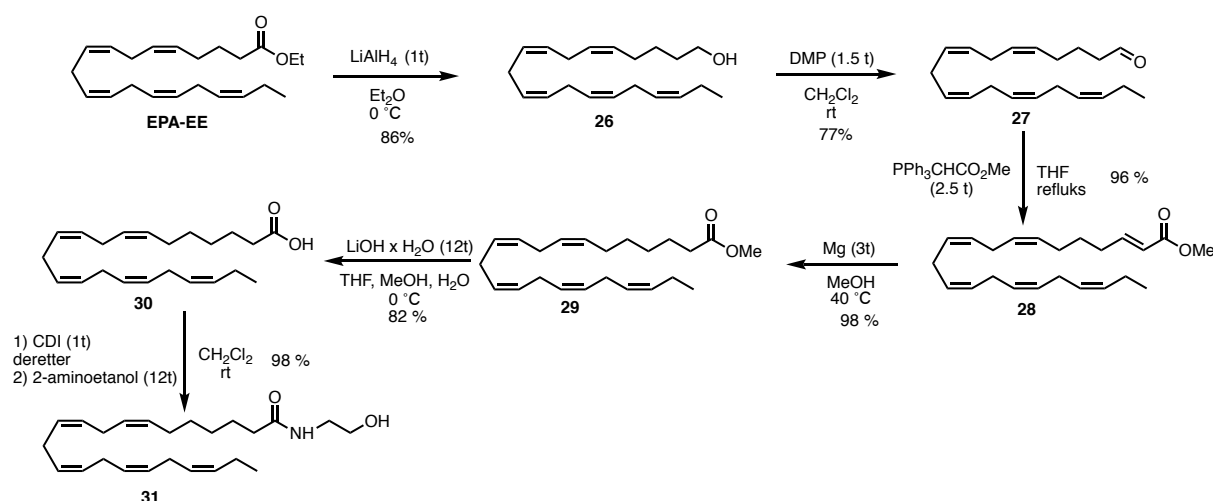
Skjema 15: Reaksjonsskjema for syntese av forbindelse 31

Amidbindingsdannelsen ble gjort etter generell amidbindingsformasjon. Utbytte på reaksjonen var 97 %, noe som samsvarer med resultatene fra andre liknende reaksjoner gjort i denne oppgaven. Råproduktet var også her meget rent.

Dette styrker antagelsen om at protokollen som ble brukt fungerer på et vidt spekter av både fettsyre- og aminderivater.

## 2.5 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-7,10,13,16,19-pentaenamid

Deler av denne protokollen hvor  $\omega$ -3 DPA ble syntetisert er basert på arbeidet til Jakobsen *et al.*<sup>44</sup> Amideringen ble basert på den generelle amideringsprotokollen beskrevet i eksperimenteltdelen i denne oppgaven.



Skjema 16: Syntesevei for henholdsvis  $\omega$ -3 DPA og aminoetanolderivatet til  $\omega$ -3 DPA.

EPA-EE ble til å begynne med redusert av LiAlH<sub>4</sub> til alkoholen **26**, med et utbytte på 86 %. Alkoholen ble så oksidert til et aldehyd ved hjelp av dess-martin periodinan (DMP) med et utbytte på 66 %. Deretter ble det gjort en Wittig reaksjon, og den konjugerte metylesteren **28**

ble syntetisert med et utbytte på 96 %. Alle reaksjonene nevnt over er gjort etter protokollen til Jakobsen *et al.*<sup>44</sup> Etter dette ble det brukt magnesium til reduksjonen av **28**, til metylesteren **29** med et utbytte på 98 %, etter anvendelse av en protokoll for konjugert reduksjon beskrevet av Lee *et al.*<sup>45</sup>, hvor det i Jakobsens protokoll ble brukt DIBAL og CuI med et utbytte på 62 %. Deretter ble esteren hydrolysert ved hjelp av LiOH x H<sub>2</sub>O, som ga utbytte på 82 %. I forhold til Jakobsens protokoll hvor det ble brukt KOH til hydrolyseringen, med et utbytte på 72 %. Til slutt ble det gjort en amidering med ω-3 DPA og 2-aminoetanol etter generell amideringsprotokoll. Syntetiseringen av **31** ga et utbytte på 98 %.

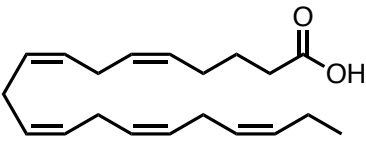


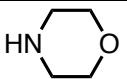
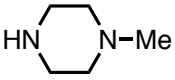
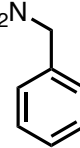
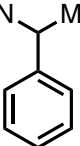
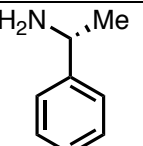
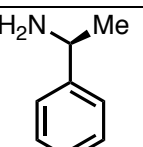
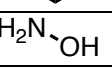
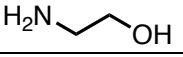
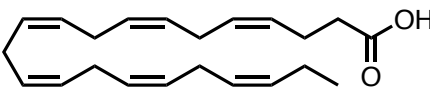


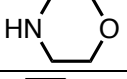
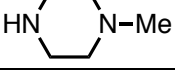
Ut i fra de endringene som har blitt gjort på protokollen for syntetisering av ω-3 DPA har den blitt forbedret fra steg 5 og 6. På grunn av dette er det nå mulig å oppnå et utbytte av ω-3 DPA på 82 % i forhold til Jakobsens protokoll som ga et utbytte på 72 %.

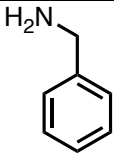
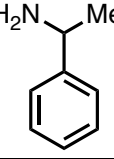
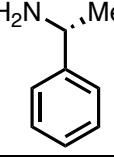
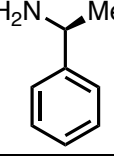
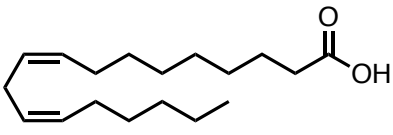
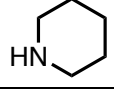
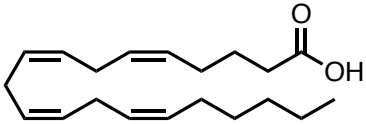
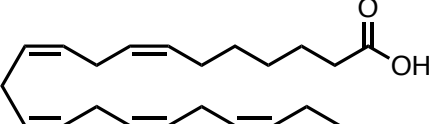


## 2.6 Sammendrag av amidbindingsreaksjoner

I Tabell 1 er det vist en sammenfatning av alle produktene som er laget i denne oppgaven, i tillegg til utbytter og koblingsreagens.

Tabell 1: Sammendrag av fettsyreamider laget.

Fettsyre	Aminer	Koblingsreagens	Forbindelse	Utbytte
		CDI	3	< 96 %
		CDI	4	< 96 %
		CDI	5	< 96 %
		CDI	6	< 96 %
		CDI	7	< 96 %
		CDI	8	< 96 %
		CDI	9	93 %
		CDI	10	< 96 %
		CDI	11	< 96 %
		CDI	12	95 %
		CDI	13	< 96 %
		CDI	14	< 96 %
		CDI	15	< 96 %
		CDI	16	< 96 %

		CDI	17	< 96 %
		CDI	18	< 96 %
		CDI	19	< 96 %
		CDI	20	< 96 %
	$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$	CDI	21	< 96 %
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$	CDI	22	< 96 %
		CDI	23	< 96 %
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$	CDI	24	< 96 %
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$	CDI	25	< 96 %
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{OH}$	CDI	31	< 96 %

### 3 Oppsummering og veien videre

Syntesene av fettsyreamidene som ble gjort i denne oppgaven har utelukkende gitt gode resultater med både meget rene råprodukter i tillegg til høye utbytter, hvorav de fleste var kvantitative. Dette skyldes at protokollen som ble brukt til syntesen fungerte meget godt. Årsaken til dette kan være at CDI for det første gir en irreversibel reaksjon til acylhalidet ved at det blir frigitt CO<sub>2</sub>. For det andre fungerer biproduktet i reaksjonen, imidasol, som en mild base for hydroklorider.

Det som imidlertid ble oppdaget var at hvis reaksjonen ble nedskalert til mindre enn 1 mmol med utgangsstoff ble reaksjonen mer sårbar. Ved mindre skala kan fukt bli en avgjørende faktor, som fører til lavere utbytte, eller helt fravær av produkt.

Noe annet som også ble erfart var at en del av fettsyreamidene som ble fremstilt var labile, og begynte å deprotonere etter en periode med lagring. Dette til tross for at forbindelsene var flushet med N<sub>2</sub> i tillegg til at de var lagret både kaldt og mørkt. På grunn av dette ble forbindelsene løst opp i metanol for å forhindre at de deprotonerte.

Veien videre vil bestå av å teste de forskjellige fettsyreamidene for biologisk aktivitet, og da spesielt rettet mot *Toxocara Canis*, men også andre biologiske aktiviteter.

### 4 Konklusjon

Konklusjonen av denne oppgaven er at syntesen av de forskjellige fettsyreamidderivatene som er beskrevet, har vært svært vellykket. Nesten samtlige analoger har blitt syntetisert med kvantitative utbytter, og råproduktene har også være svært rene. Dette viser at protokollen som er benyttet både er effektiv, og i tillegg fungerer på et stort mangfold av fettsyrer og aminer.

Det ble også laget ω-3 DPA, hvor utgangspunktet for syntesen bygget på arbeidet til Jakobsen *et al.*<sup>44</sup> Denne prosedyren ble forbedret ved forhøyede utbytter.

## 5 Eksperimentelt:

### 5.1 Generelt

Alle reaksjoner er gjort under  $N_2$  atmosfære, med mindre annet er presisert. Alle løsemidlene som ble brukt var av teknisk kvalitet, og ved reaksjoner som krevde tørre løsemidler ble det benyttet flasker forseglet med septum. Løsemidlene ble da tatt ut med sprøyte.

Tynnsjiktskromatografi ble tatt opp på plater av typen TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, og det ble brukt kaliumpermanganat for fremkalling. Ved opprensning med kolonnekromatografi ble det benyttet Silica gel 60 (0,040-0,063mm) fra Merk benyttet.

NMR spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400 instrument. Spektrene ble tatt opp ved 25 °C, 400 MHz for  $^1H$  NMR og 100 MHz for  $^{13}C$  NMR. Samtlige prøver ble løst opp i Kloroform-d,  $CDCl_3$ .

IR-spektre ble tatt opp på et Agilent 5500 Series FITR instrument med en ATR diamantcelle, og MS ble kjørt på et Autospec Ultima (EI/70ev) instrument fra Micromass Ltd.

### 5.2 Generell fremgangsmåte for hydrolysering

Hvis ikke annet kommenteres, ble esteren av syren (6,05 mmol) løst i THF (10 ml), metanol (10 ml), og vann (5 ml), og det ble tilsatt litiumhydroksid (20 eq) ved 0 °C. Kolben ble dekket til med aluminiumsfolie, og reaksjonen stod til røring ved 0 °C i 12t, eller til syren var hydrolysert (monitorert ved TLC).

Etter fullført reaksjon, ble vann (30 ml) tilsatt, og prøven ble surgjort til  $pH < 5$  ved tilsetning av HCl. Deretter ble det tilsatt NaCl til løsningen var mettet for å fjerne emulsjon. Heksan ble tilsatt (10 ml), fasene ble separert, og vannfasen ble deretter ekstrahert med heksan (3 x 10 ml). De samlede organiske fasene ble til slutt tørket med  $Na_2SO_4$  (30 min), og oppkonsentrert på rotavapor.

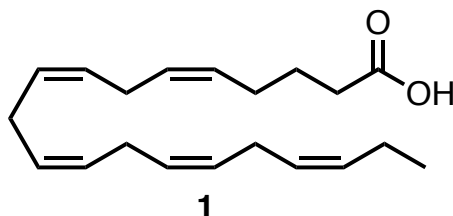
### 5.3 Generell fremgangsmåte for amidering

Fettsyren (1mmol) ble løst i DCM (5ml), og CDI (0,178g, 1,1 mmol) ble tilsatt. Etter 30 min røring ved rt, ble aminet (1,1 mmol) tilsatt. Prøven stod deretter til røring i 12t ved rt.

DCM (25 ml) ble tilsatt etterfulgt av mettet, vandig ammoniumklorid-løsning (20 ml). Prøven ble deretter surgjort ved hjelp av HCl til pH 2. Prøven ble overført til skilletrakt og DCM (10 ml) ble tilsatt. Fasene ble separert, og vannfasen ble ekstrahert med DCM (3x10 ml). Det kombinerte organiske ekstraktet ble tørket (30 min) med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og oppkonsentrert på rotavapor.

Til slutt ble en del av fettsyreamidet (0,030g) rensert opp på en mikrokolonne med silika.

### 5.4 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoidsyre (EPA)



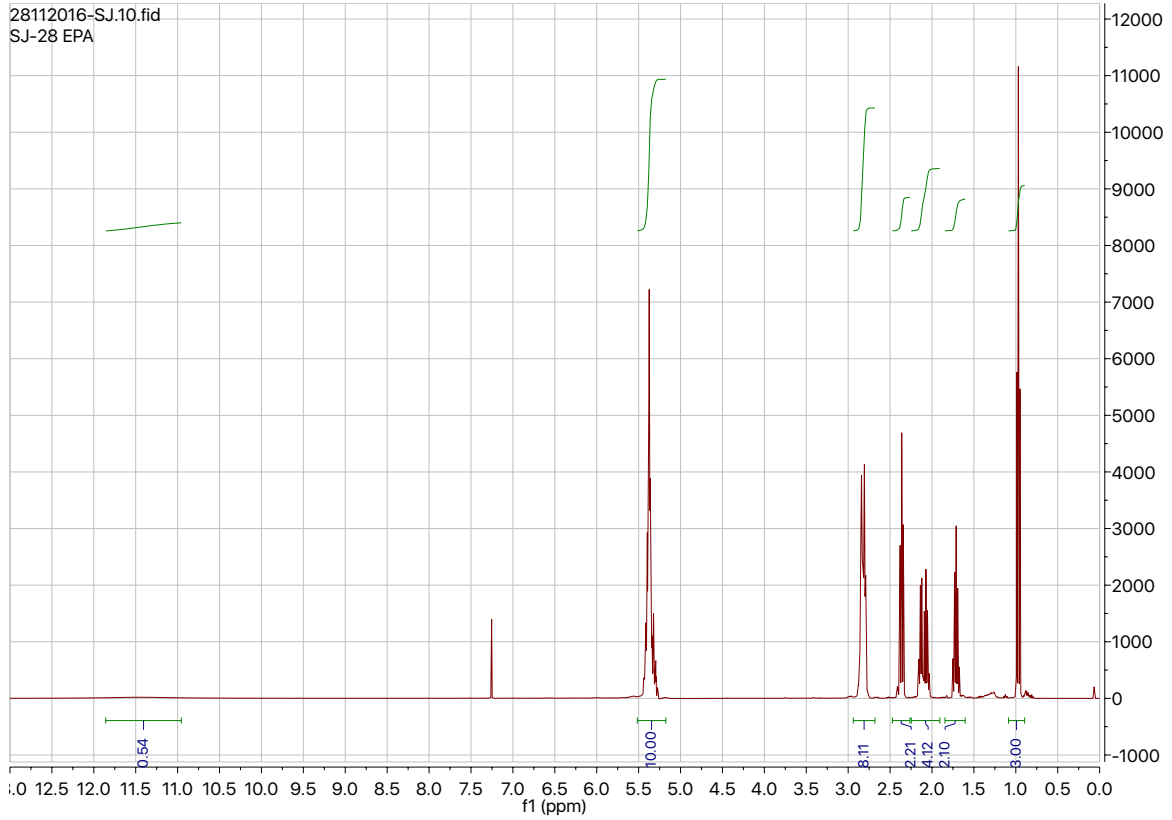
#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for å hydrolysere EPA, og det ble brukt EPA-etylester. Beste oppnådde utbyttet var 1,76g (96 %). Forsøket ble gjentatt fem ganger.

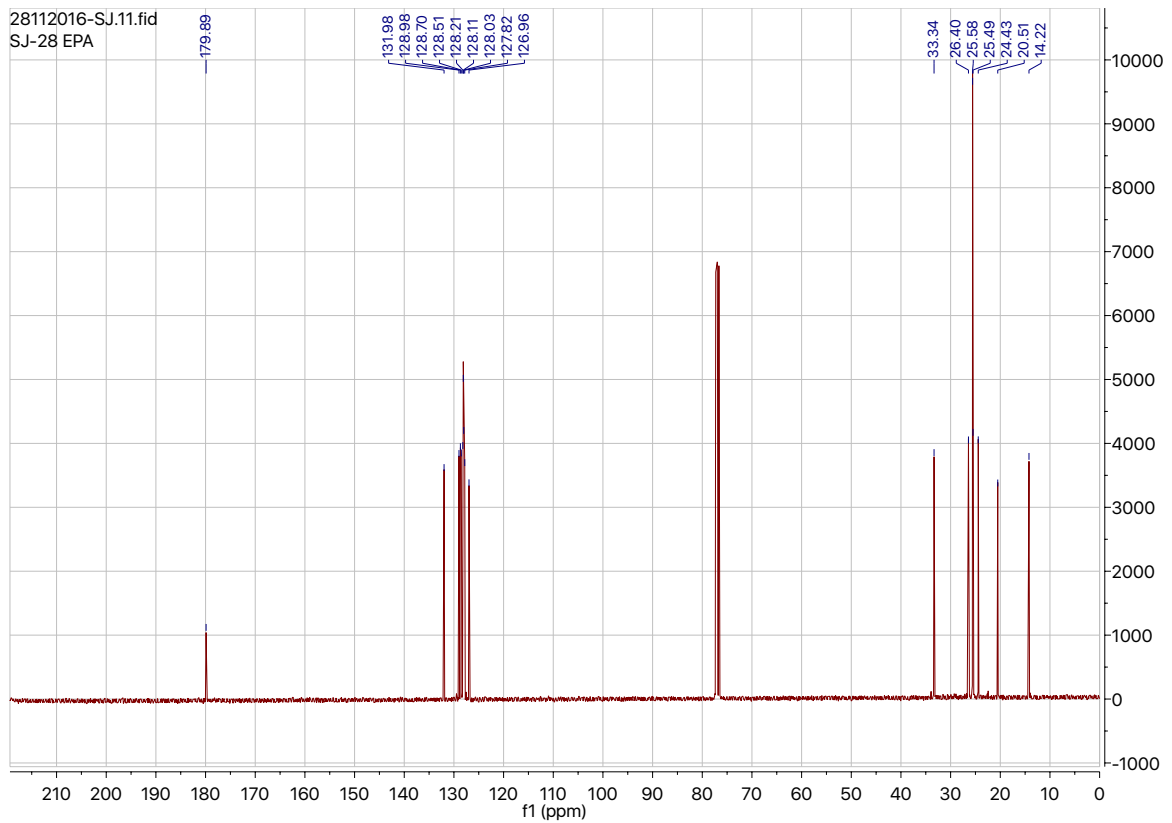
#### Data:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 11.45 (s, 1H), 5.52 – 5.21 (m, 10H), 2.96 – 2.70 (m, 8H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.23 – 1.99 (m, 4H), 1.71 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.89(C), 131.98(CH), 128.98(CH), 128.70(CH), 128.51(CH), 128.21(CH), 128.11(CH), 128.03(2xCH), 127.82(CH), 126.96(CH), 33.34(CH<sub>2</sub>), 26.40(CH<sub>2</sub>), 25.58(4xCH<sub>2</sub>), 25.49(CH<sub>2</sub>), 24.43(CH<sub>2</sub>), 20.51(CH<sub>2</sub>), 14.22(CH<sub>3</sub>).

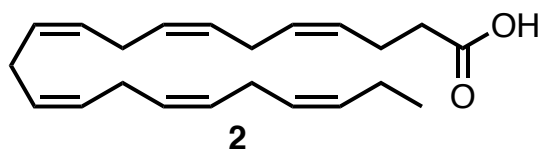


Spekter 1:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 1



Spekter 2:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 1

5.5 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-  
heksaenoedisyre (DHA):



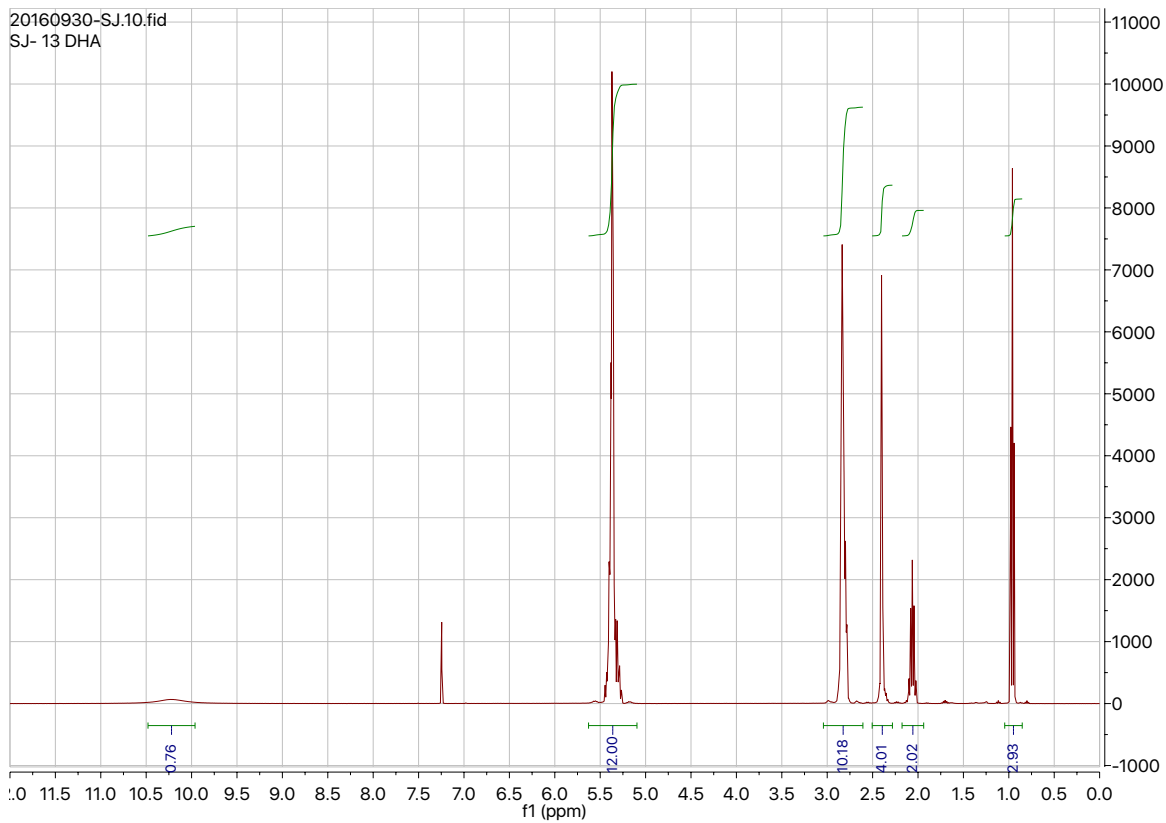
Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for å hydrolysere EPA, og det ble brukt EPA-etyl ester. Beste utbytte var 1,72g (97%). Forsøket ble gjentatt tre ganger.

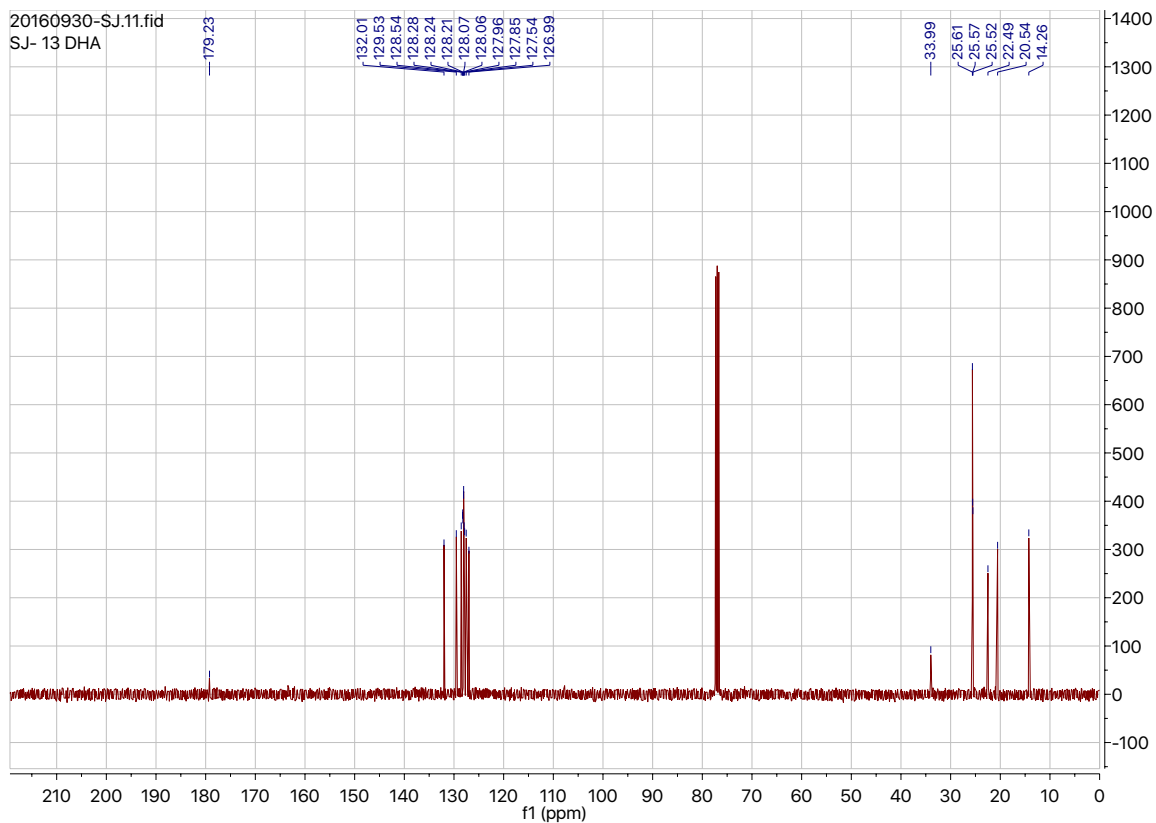
Data:

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  10.22 (s, 1H), 5.61 – 5.13 (m, 12H), 3.04 – 2.67 (m, 10H), 2.54 – 2.31 (m, 4H), 2.06 (pd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.23(C), 132.01(CH), 129.53(CH), 128.54(CH), 128.28(CH), 128.24(CH), 128.21(CH), 128.07(CH), 128.06(CH), 127.96(CH), 127.85(CH), 127.54(CH), 126.99(CH), 33.99( $\text{CH}_2$ ), 25.61(3 x  $\text{CH}_2$ ), 25.57( $\text{CH}_2$ ), 25.52( $\text{CH}_2$ ), 22.49( $\text{CH}_2$ ), 20.54( $\text{CH}_2$ ), 14.26( $\text{CH}_3$ ).



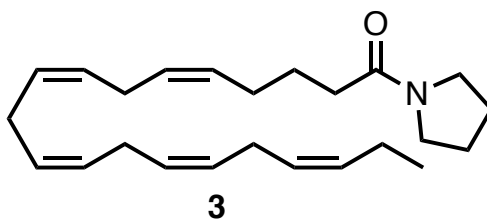
Spekter 3:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2



Spekter 4:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2



## 5.6 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-(pyrrolidin-1-yl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-on:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,188 g, 1,1 mmol) og pyrrolidin (0,0918 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,372 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 60% etylacetat i heksan.

### Data:

R<sub>f</sub>: 0,28 (60 % EtOAc i heksan)

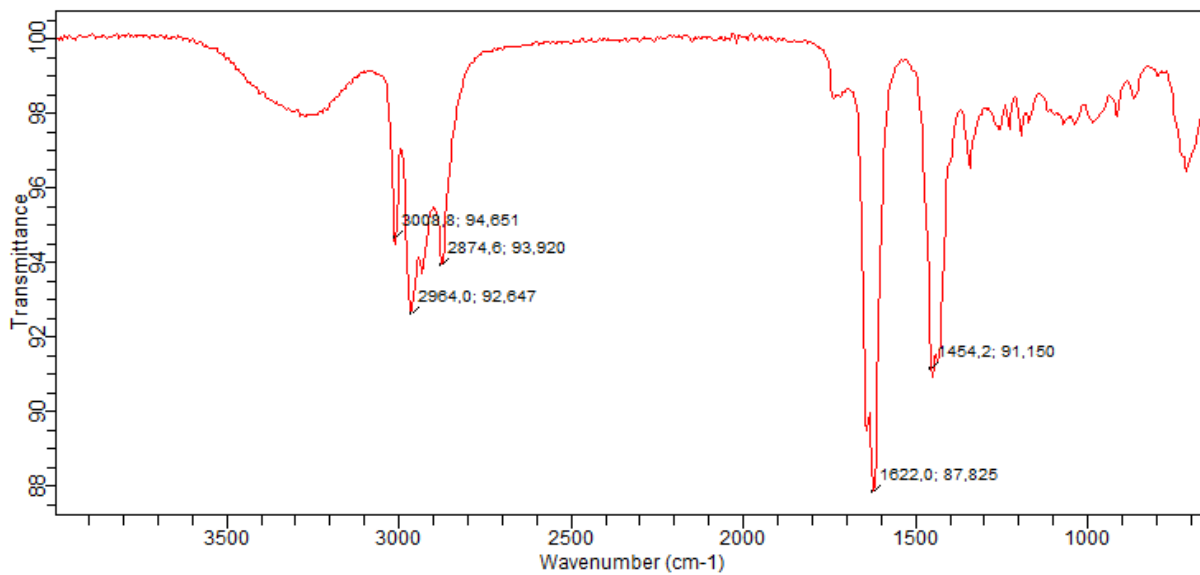
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.52 – 5.21 (m, 10H), 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.89 – 2.74 (m, 8H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 2H), 1.73 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.4(C), 132.0(CH), 129.5(CH), 128.5(CH), 128.4(CH), 128.3(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 126.9(CH), 46.5(CH<sub>2</sub>), 45.5(CH<sub>2</sub>), 34.0(CH<sub>2</sub>), 26.8(CH<sub>2</sub>), 26.1(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 24.6(CH<sub>2</sub>), 24.4(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3300, 3009, 2964, 2875, 1622, 1454 cm<sup>-1</sup>

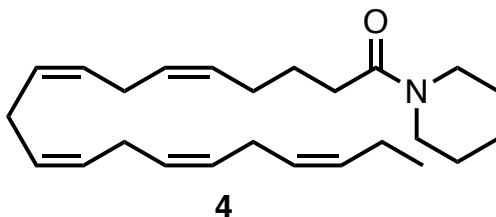
HR-MS: Kalkulert masse:355,2875. Funnet masse: 355,2853





Spekter 7: IR spekter av forbindelse 3

## 5.7 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((4-metylpiperasin-1-yl)metyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering. EPA (0,302g, 1 mmol) ble brukt som fettsyre, og det ble tilsatt CDI (0,178g, 1,1 mmol) og piperidin (0,074 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,372g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensset opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

R<sub>f</sub>: 0,22 (25 % EtOAc i heksan)

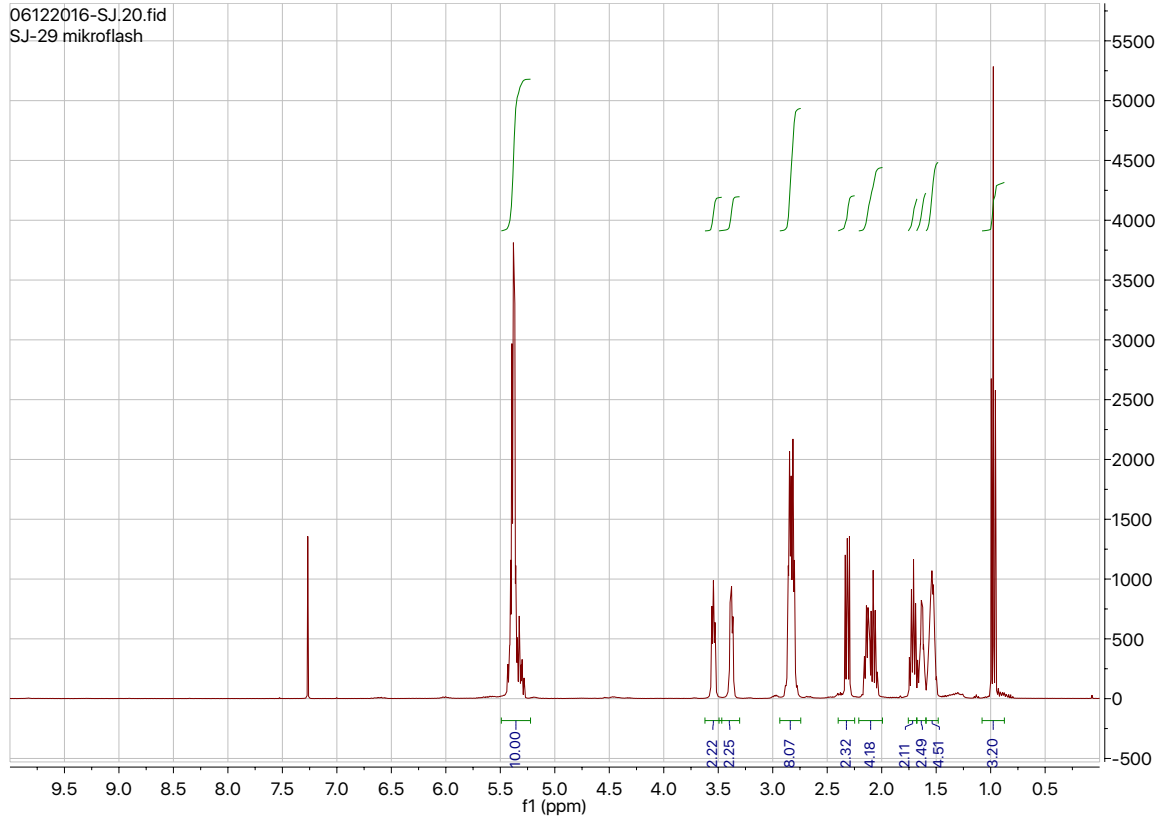
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.45 – 5.26 (m, 10H), 3.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.83 (dt, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 8H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 4H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 1.54 (dtd, *J* = 9.4, 6.2, 3.3 Hz, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.1(C), 132.0(CH), 129.4(CH), 128.5(2 x CH), 128.3(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.0(CH), 46.6(CH<sub>2</sub>), 42.6(CH<sub>2</sub>), 32.7(CH<sub>2</sub>), 26.9(CH<sub>2</sub>), 26.5(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 25.2(2xCH<sub>2</sub>), 24.6(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

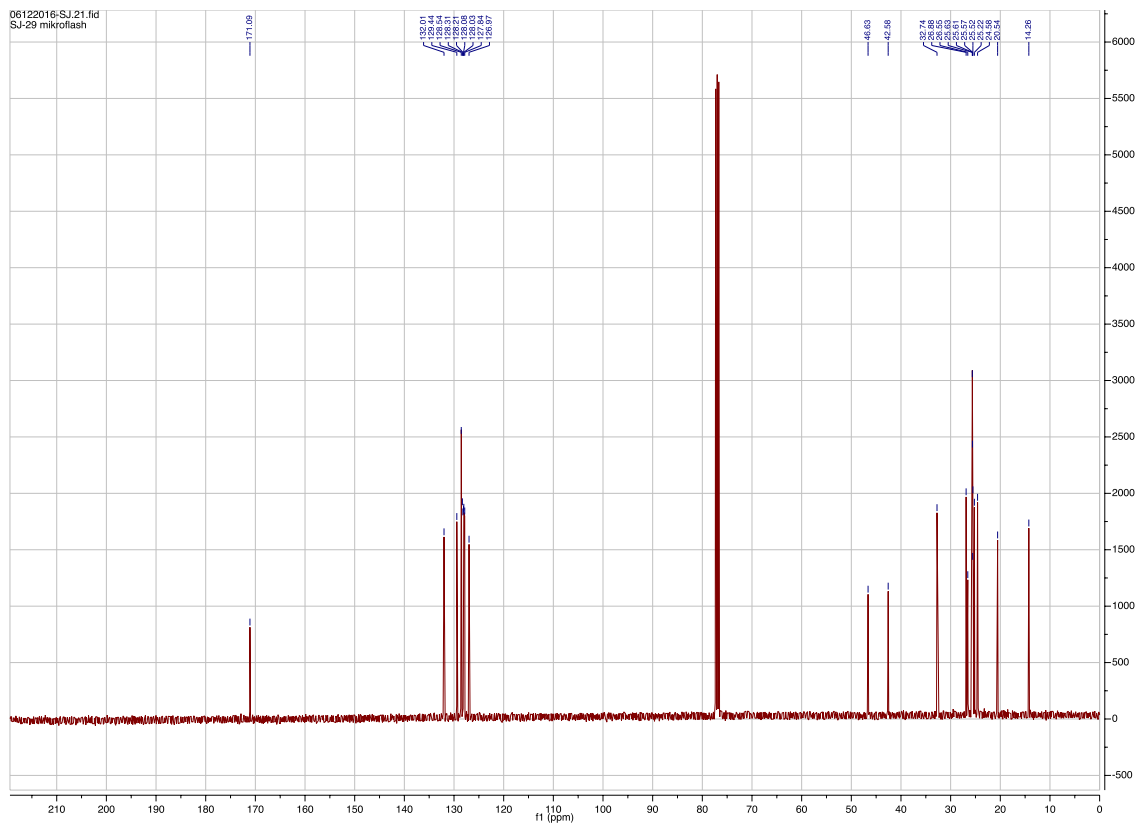
IR(ATR): 3009, 2936, 2858, 1650, 1438 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 369,3032. Funnet masse:369,3033

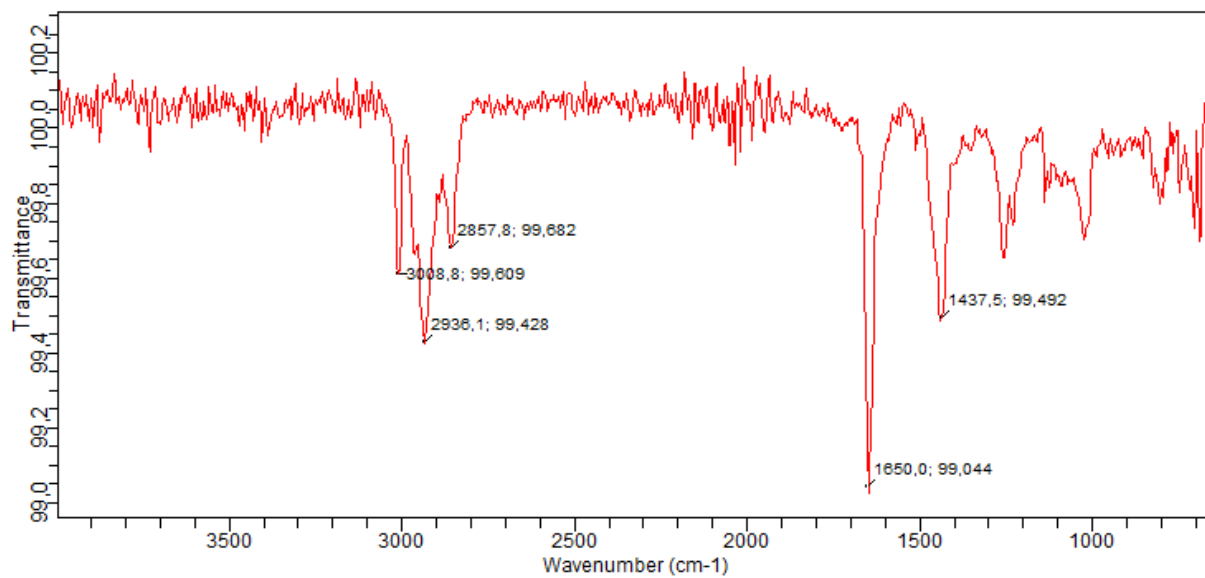
06122016-SJ.20.fid  
SJ-29 mikroflash



Spekter 8:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4

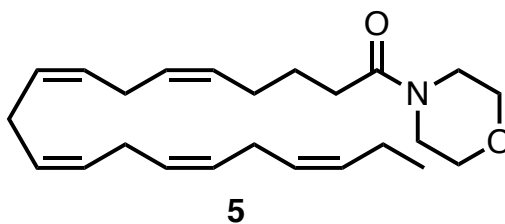


Spekter 9:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4



Spekter 10: IR spekter for forbindelse 4

## 5.8 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-morfolinoeicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-on:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1 mmol) og morfolin (0,096 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,392g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 60 % etylacetat i heksan.

### Data:

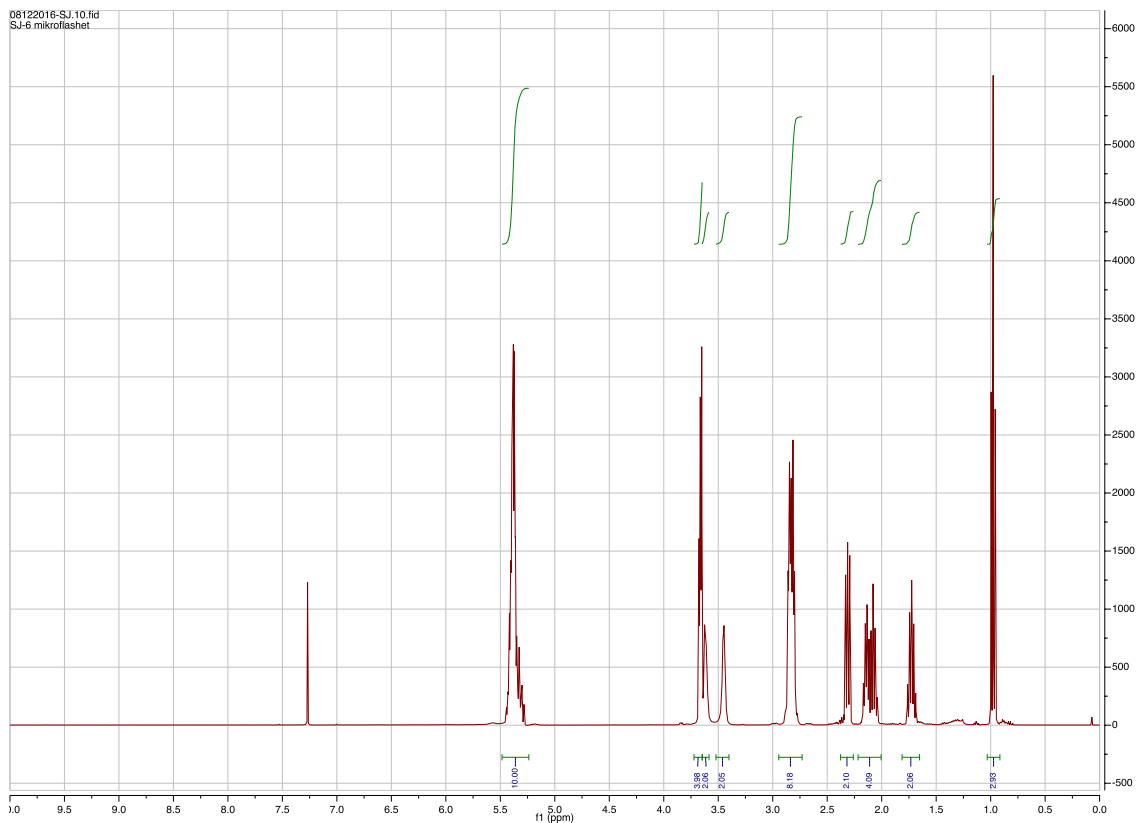
R<sub>f</sub>: 0,32 (60 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.45 – 5.25 (m, 10H), 3.66 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 4H), 3.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 8H), 2.34 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 4H), 1.72 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

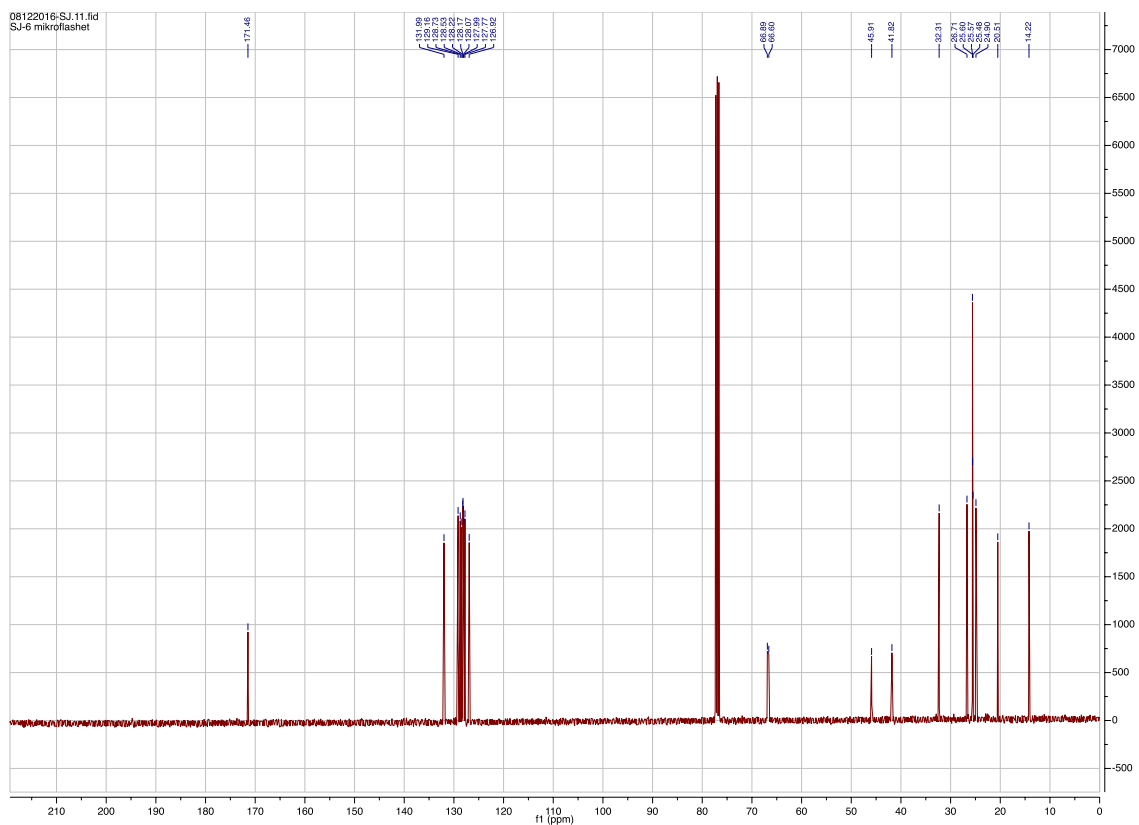
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.5(C), 132.0(CH), 129.2(CH), 128.7(CH), 128.5(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 126.9(CH), 66.9(CH<sub>2</sub>), 66.6(CH<sub>2</sub>), 45.9(CH<sub>2</sub>), 41.8(CH<sub>2</sub>), 32.3(CH<sub>2</sub>), 26.7(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 24.9(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): 3009, 2964, 2931, 2863, 1656, 1432 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert: 371,2824. Funnet masse: 371,2833

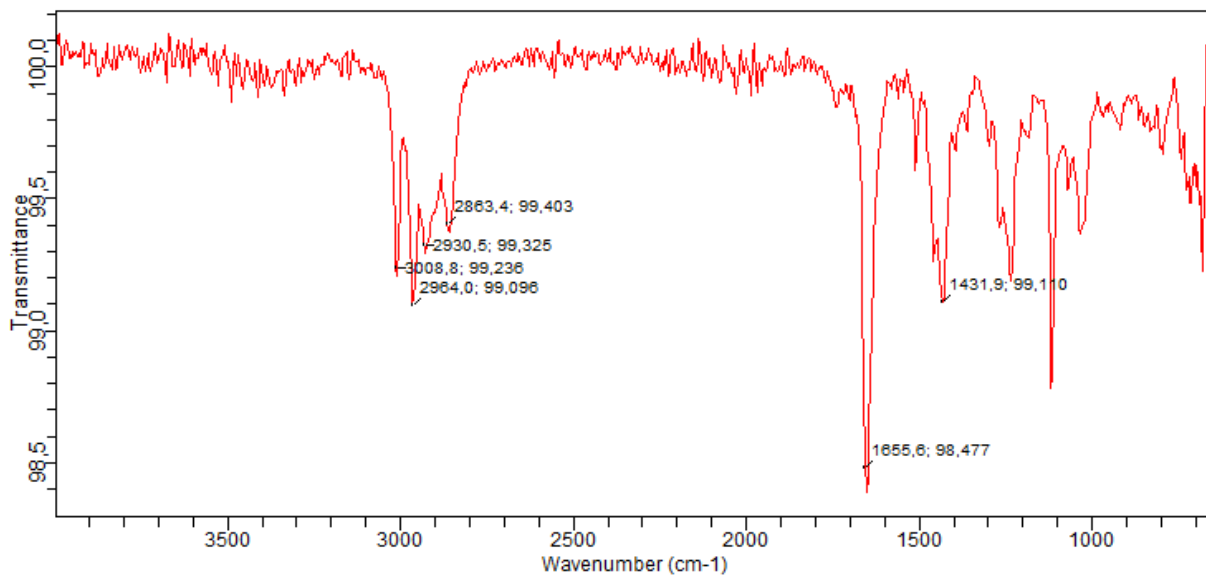


Spekter 11:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5



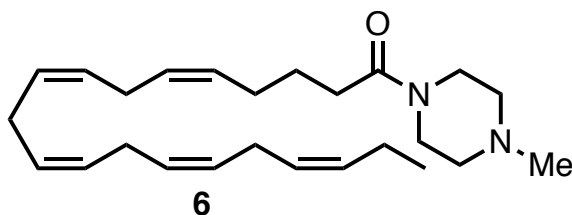
Spekter 12:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5





Spekter 13: IR spekter av forbindelse av 5

## 5.9 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-1-(4-metylpiperasin-1-yl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-on:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og 1-metylpiperasin (0,12 ml, 1,1 mmol).

NMR spekteret viste at det var produktet inneholdt hydroklorid, og for å fjerne dette ble det tilsatt DCM (25 ml), og vandig løsning av natriumhydroksid (10 ml, 0,5M). Deretter ble det tilsatt DCM (10 ml), og prøven ble ekstrahert med DCM (3 x 10 ml). De kombinerte organiske fasene ble deretter tørket (30 min) med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og oppkonsentrert på rotavapor. Utbyttet fra reaksjonen var 0,368 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5 % metanol i DCM.

### Data:

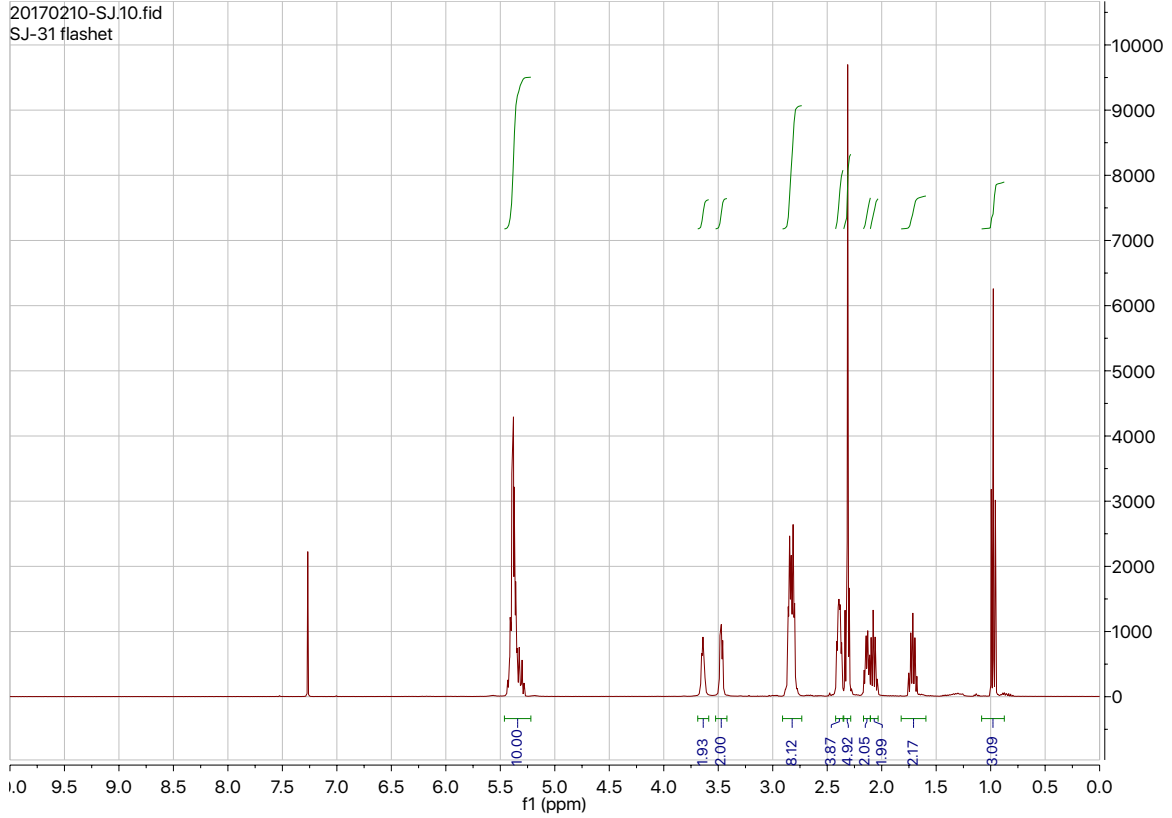
R<sub>f</sub>: 0,28 (5 % MeOH i DCM)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.46 – 5.25 (m, 10H), 3.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.83 (dt, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 8H), 2.39 (dt, *J* = 7.9, 5.0 Hz, 4H), 2.35 – 2.27 (m, 5H), 2.17 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.71 (p, *J* = 7.5 Hz, 0H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

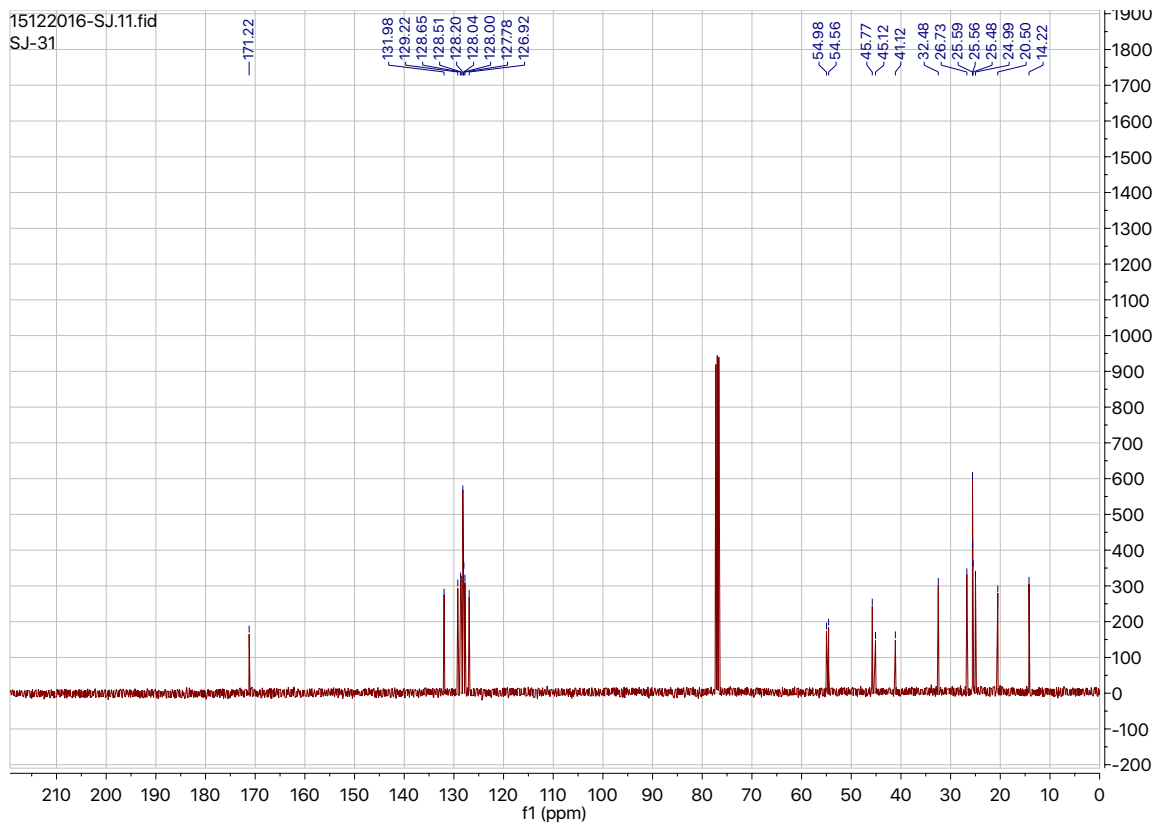
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.22(C), 131.98(CH), 129.22(CH), 128.65(CH), 128.51(CH), 128.20(CH), 128.04(2xCH), 128.00(CH), 127.78(CH), 126.92(CH), 54.98(CH<sub>2</sub>), 54.56(CH<sub>2</sub>), 45.77(CH<sub>2</sub>), 45.12(CH<sub>2</sub>), 41.12(CH<sub>3</sub>), 32.48(CH<sub>2</sub>), 26.73(CH<sub>2</sub>), 25.59(2xCH<sub>2</sub>), 25.56(CH<sub>2</sub>), 25.48(CH<sub>2</sub>), 24.99(CH<sub>2</sub>), 20.50(CH<sub>2</sub>), 14.22(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3009, 2936, 2796, 1650, 1432cm<sup>-1</sup>

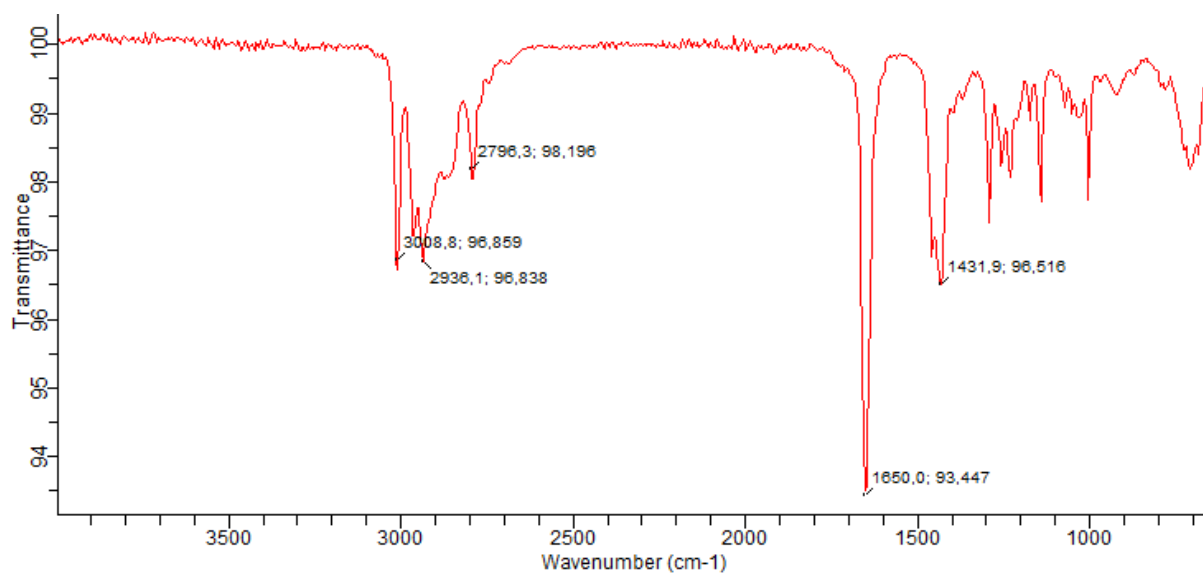
HR-MS: Kalkulert masse: 383,3141. Funnet masse: 384,3137



Spekter 14:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6

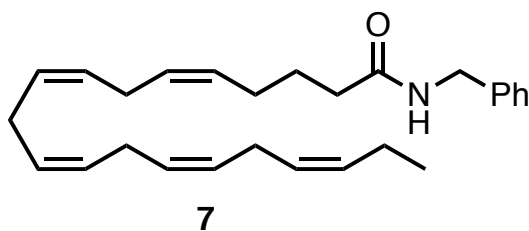


Spekter 15:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6



Spekter 16: IR spekter av forbindelse 6

## 5.10 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-benzyleicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,194g, 1,1mmol) og benzylamin (0,12ml, 1,1mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,390 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

R<sub>f</sub>: 0,2 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 7.38 – 7.23 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.46 – 5.24 (m, 10H), 4.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 – 2.77 (m, 8H), 2.22 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 4H), 1.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

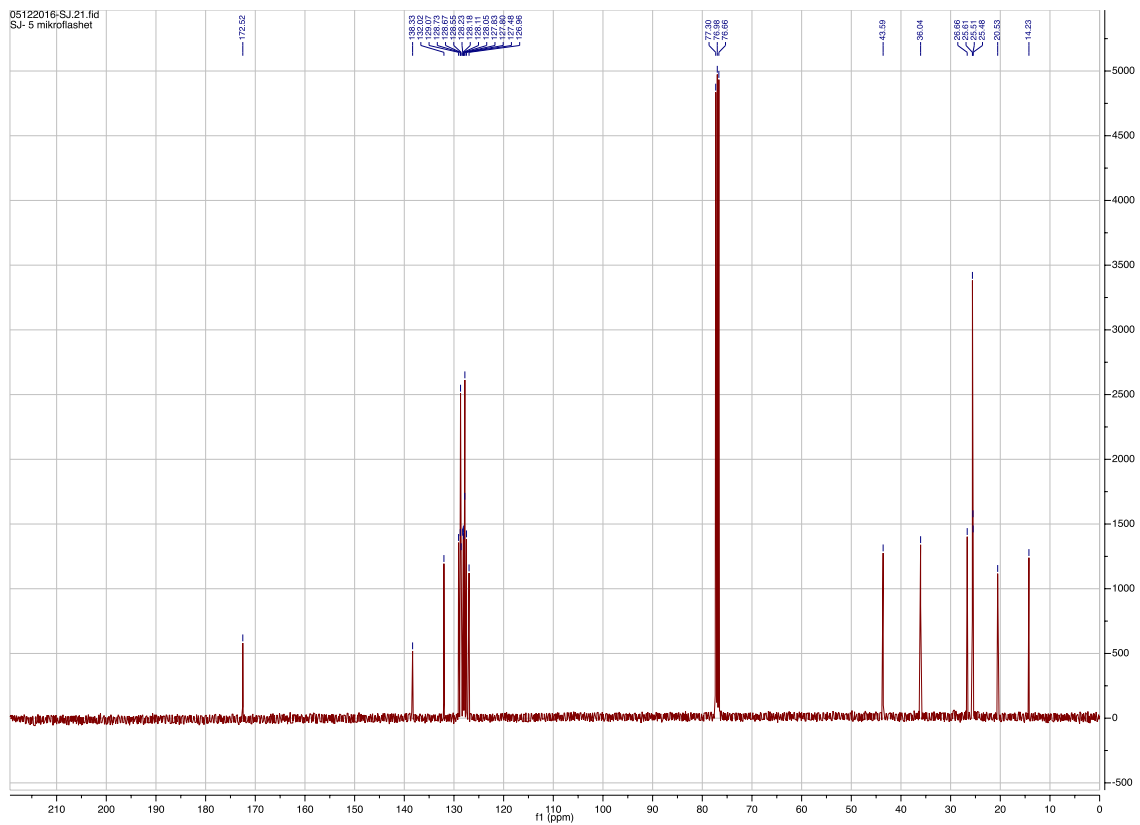
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.5(C), 138.3(C), 132.0(CH), 129.1(CH), 128.7(2xCH), 128.7(CH), 128.6(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.1(CH), 127.8(CH), 127.8(2xCH), 127.5(CH), 127.0(CH), 43.6(CH<sub>2</sub>), 36.0(CH<sub>2</sub>), 26.7(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(3xCH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3305, 3014, 2964, 1644, 1544, 1454 cm<sup>-1</sup>

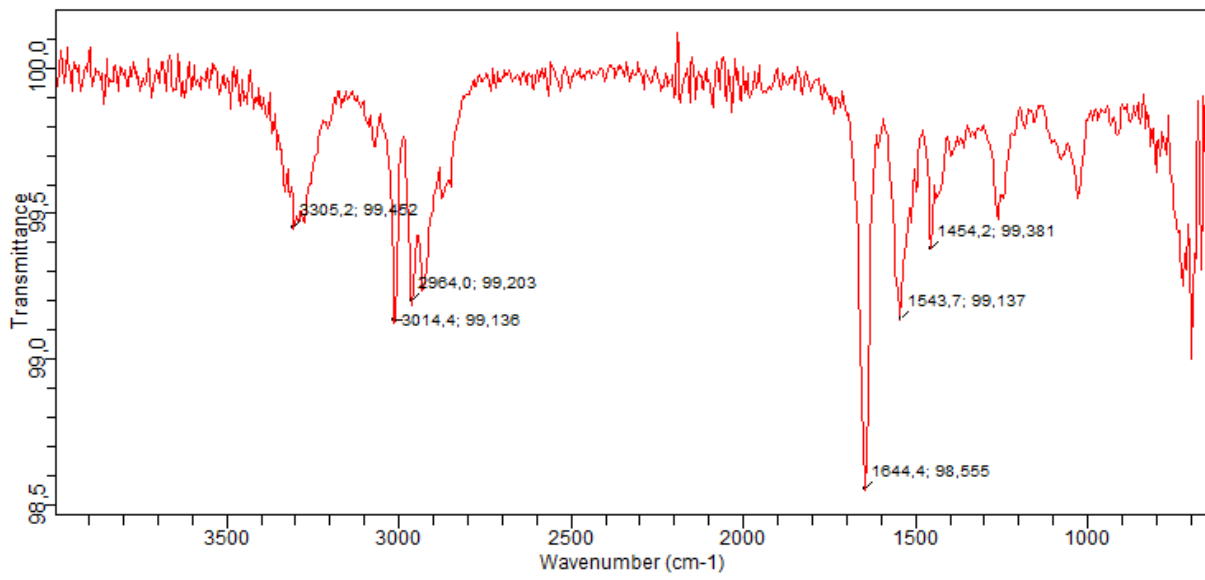
HR-MS: Kalkulert masse:391,2875. Funnet masse: 391,2882



Spekter 17:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7

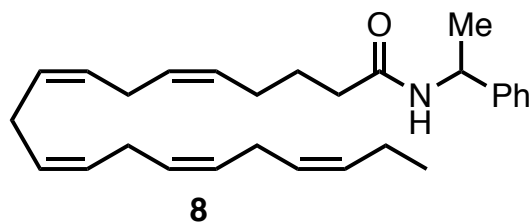


Spekter 18:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7



Spekter 19: IR spekter for forbindelse 7

### 5.11 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-(1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og ( $\pm$ )- $\alpha$ -metylbenzamin (0,142 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,389 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25 % etylacetat i heksan.

#### Data:

R<sub>f</sub>: 0,26 (25 % EtOAc i heksan)

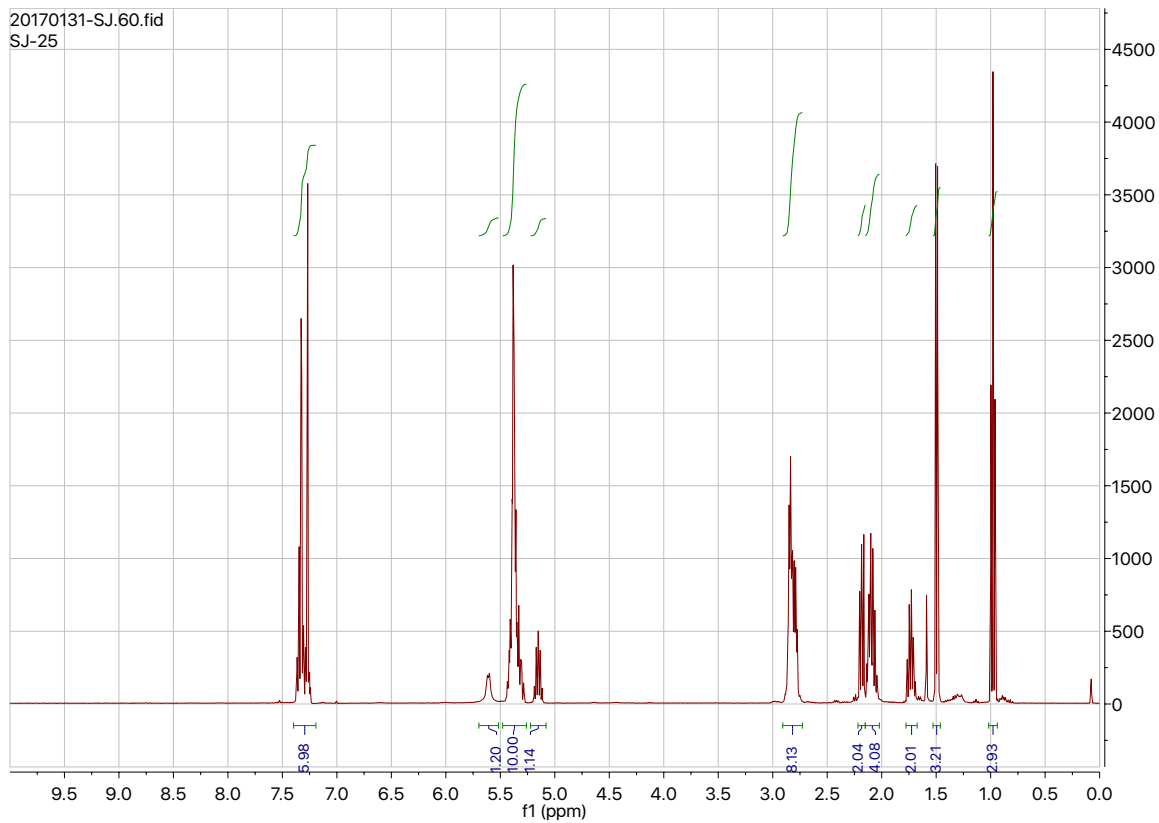
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.45 – 5.27 (m, 10H), 5.15 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.82 (dq, *J* = 19.6, 5.2 Hz, 8H), 2.18 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 4H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7(C), 143.1(C), 132.0(CH), 129.1(CH), 128.7(2xCH), 128.6(CH), 128.5(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 126.9(CH), 126.1(2xCH), 48.6(CH), 36.2(CH<sub>2</sub>), 26.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 25.4(3xCH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>3</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

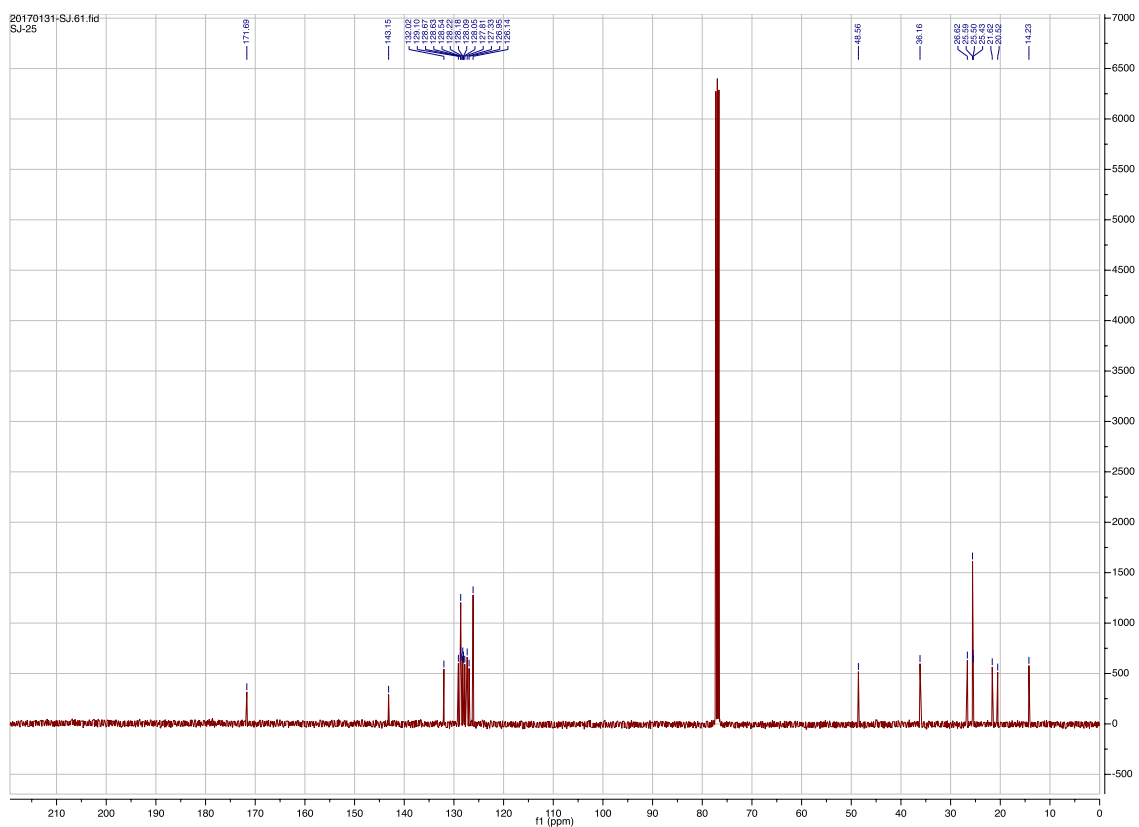
IR(ATR): 3305, 2970, 1644, 1538 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 405,3032. Funnet masse: 405,3017

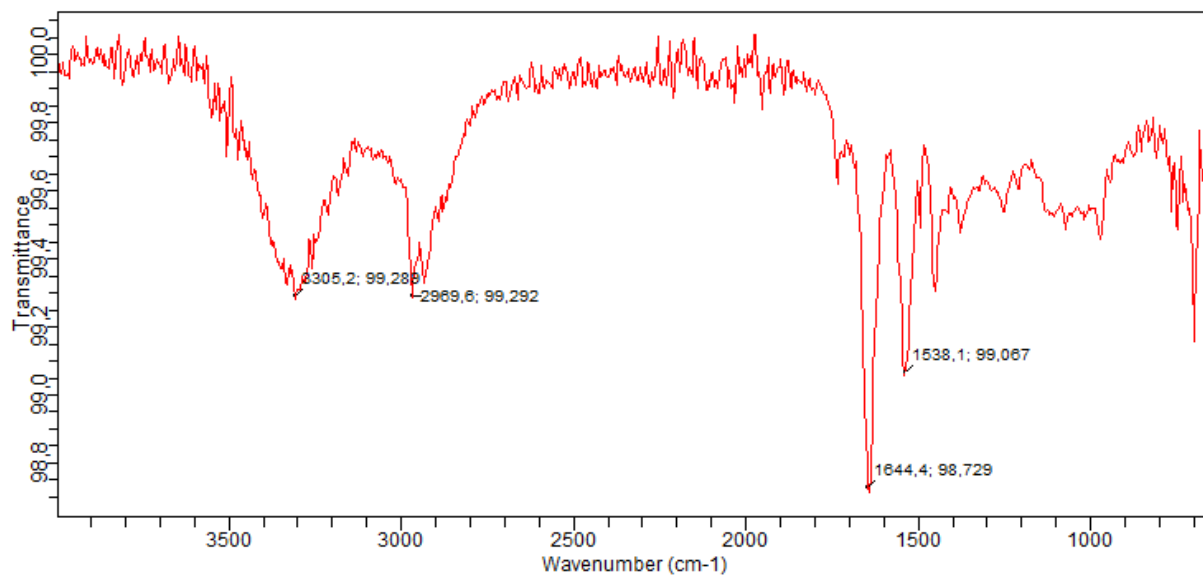




Spekter 20:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 8

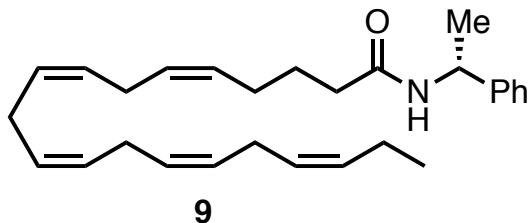


Spekter 21:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 8



Spekter 22: IR spekter av forbindelse 8

## 5.12 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((S)-1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og (s)-(-)- $\alpha$ -metylbenzamin (0,142 ml, 1,1 mmol).

Reaksjonen ga et utbytte på 0,376 g (93 %).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25 % etylacetat i heksan.

### Data:

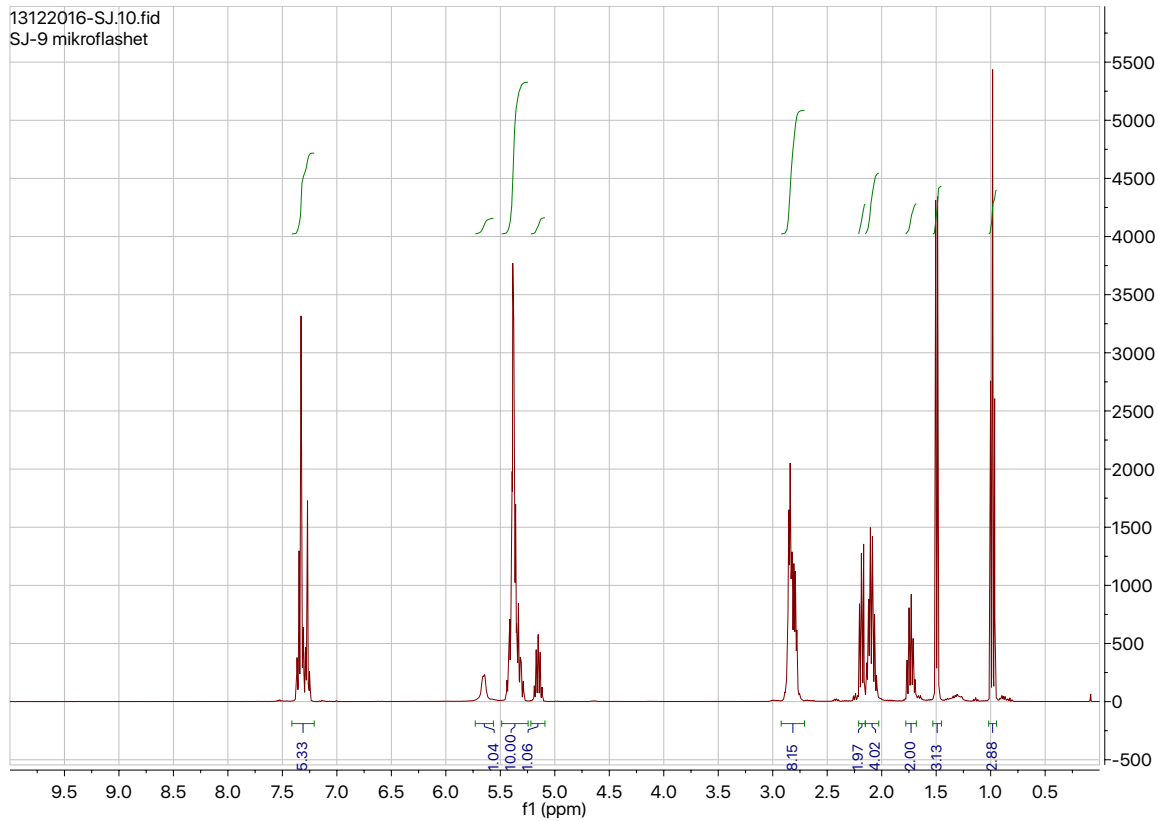
R<sub>f</sub>: 0,2 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.49 – 7.06 (m, 5H), 5.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.47 – 5.27 (m, 10H), 5.15 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.91 – 2.73 (m, 8H), 2.18 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.02 (m, 4H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

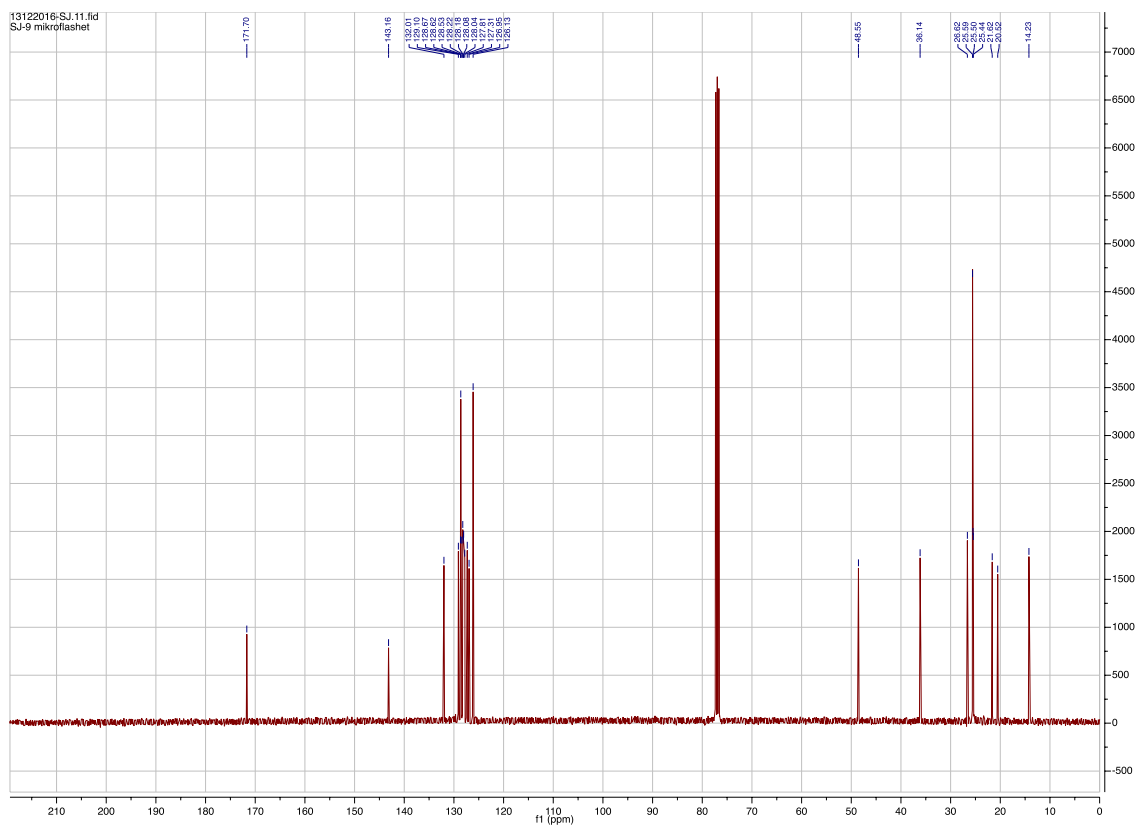
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7(C), 143.2(C), 132.0(CH), 129.1(CH), 128.7(2xCH), 128.6(CH), 128.5(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 126.9(CH), 126.1(2xCH), 48.6(CH), 36.1(CH<sub>2</sub>), 26.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(3xCH<sub>2</sub>), 25.4(CH<sub>2</sub>), 21.6(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>3</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3300, 3014, 2964, 1644, 1544 cm<sup>-1</sup>

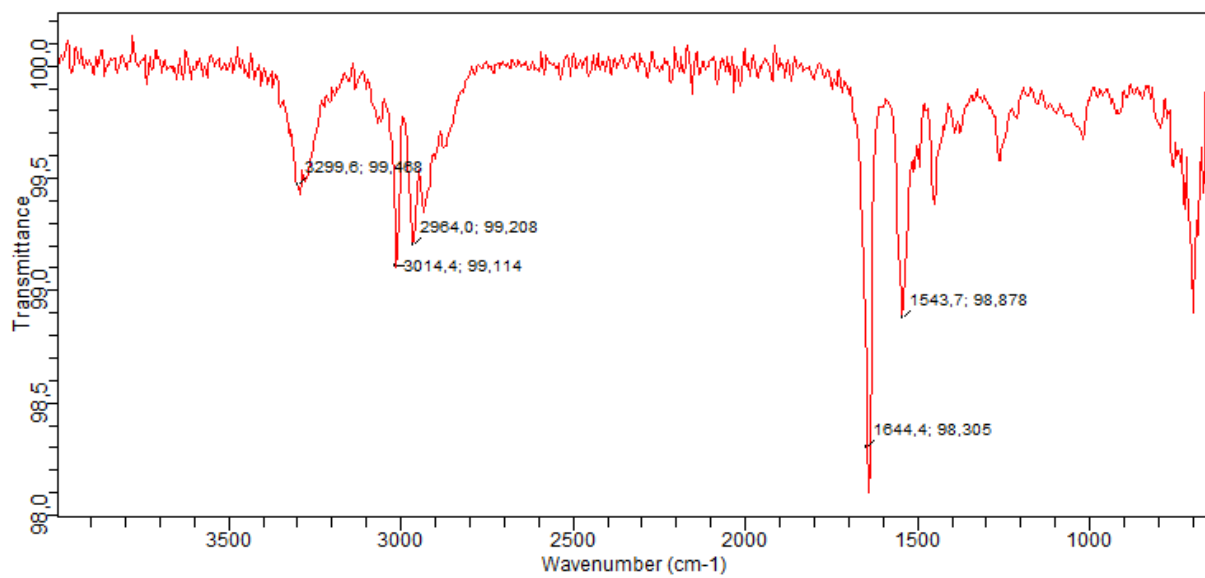
HR-MS: Kalkulert masse: 404,2953. Funnet masse: 404,2955



Spekter 23: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) spekter av forbindelse 9

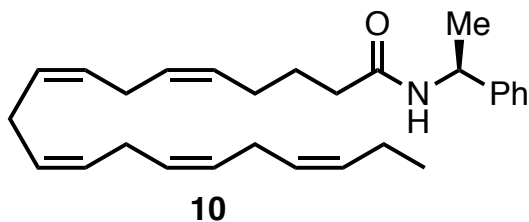


Spekter 24: <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) spekter av forbindelse 9



Spekter 25: IR spekter av forbindelse 9

### 5.13 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-((S)-1-fenyletyl)eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og (R)-(+)- $\alpha$ -metylbenzamin (0,142 ml, 1,1 mmol).

Utbyttet fra reaksjonen var 0,433 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

#### Data:

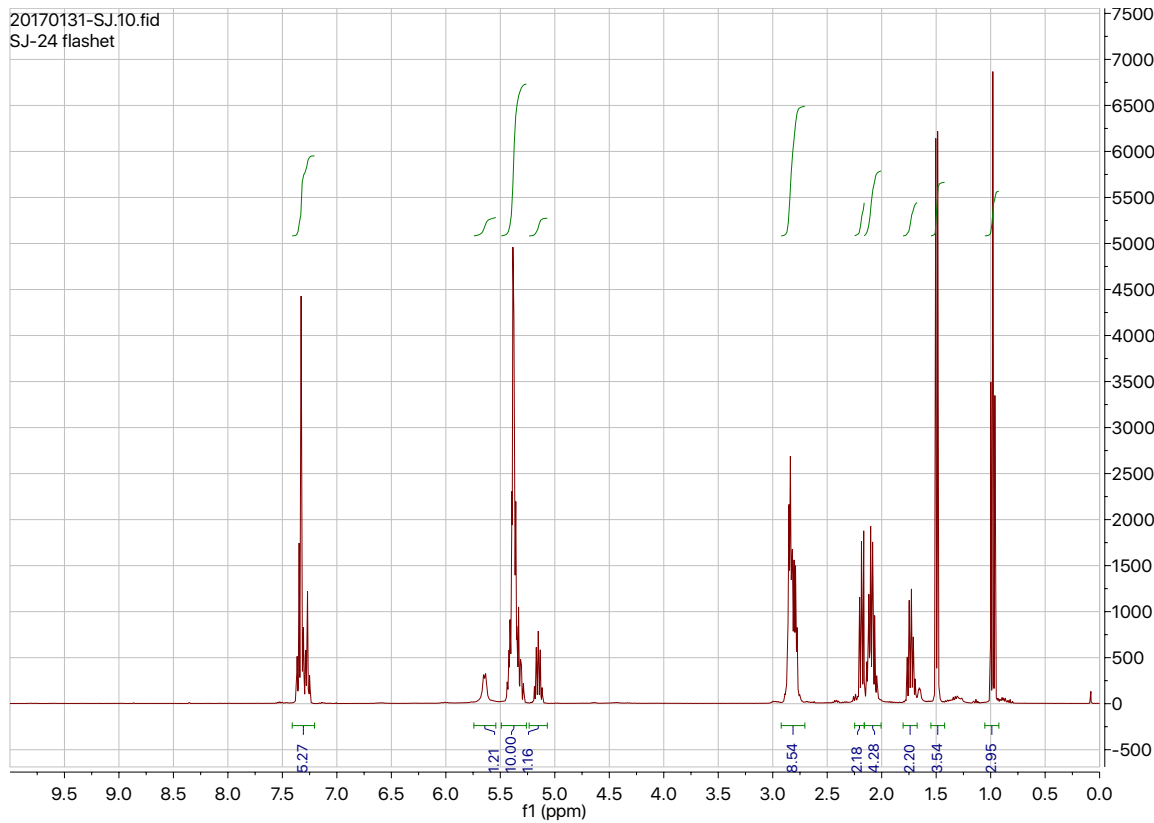
R<sub>f</sub>: 0,25 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.38 – 7.20 (m, 5H), 5.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.45 – 5.29 (m, 10H), 5.15 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 8H), 2.21 – 2.15 (m, 6H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

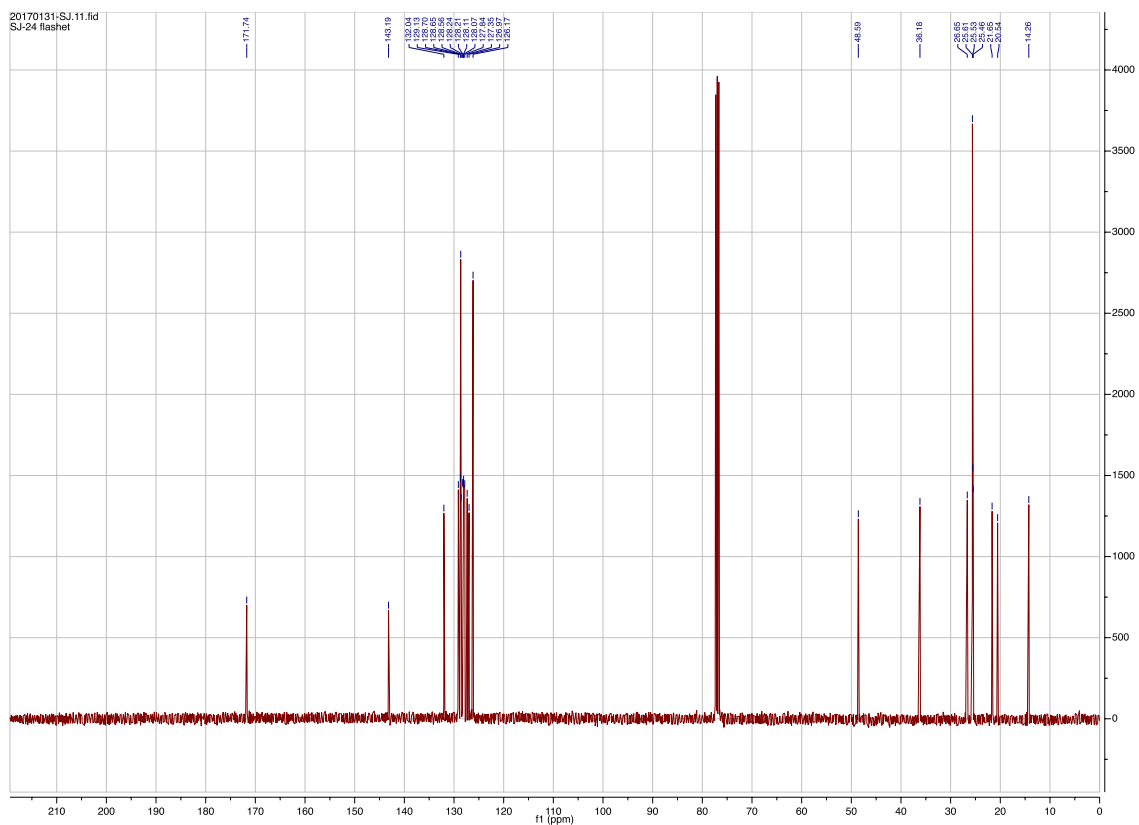
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.7(C), 143.2(C), 132.0(CH), 129.1(CH), 128.7(2xCH), 128.7(CH), 128.6(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.1(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 127.0(CH), 126.2(2xCH), 48.6(CH), 36.2(CH<sub>2</sub>), 26.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(3xCH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>3</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3305, 2970, 1644, 1544 cm<sup>-1</sup>

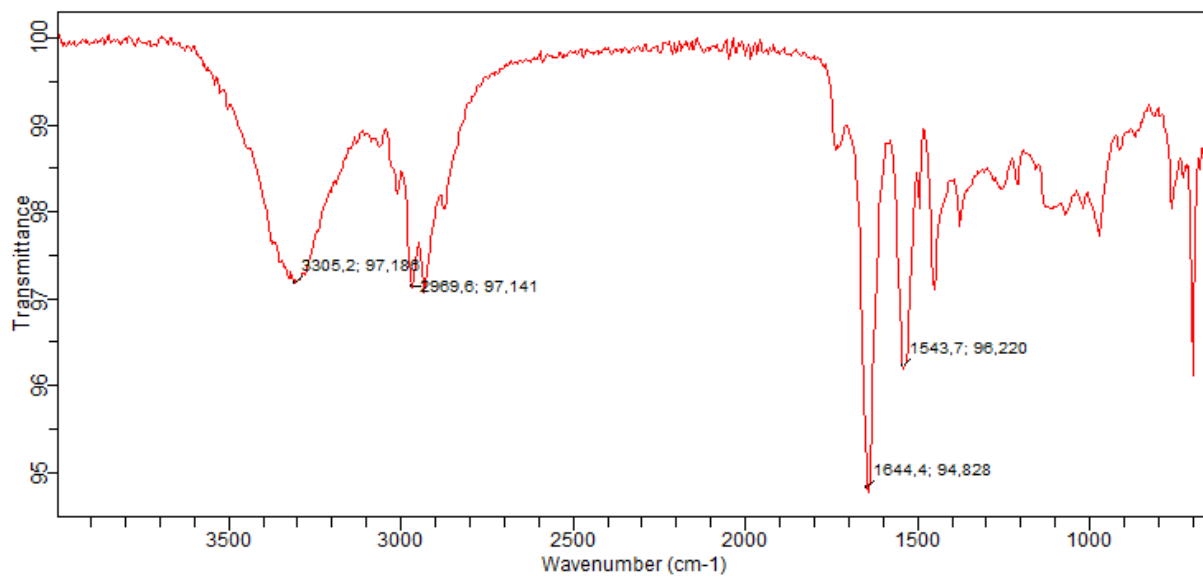
HR-MS: Kalkulert masse: 405,3032. Funnet masse: 405,3051



Spekter 26:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 10



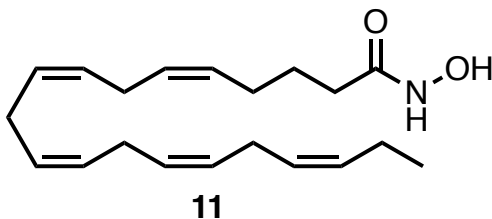
Spekter 27:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 10



Spekter 28: IR spekter av forbindelse 10



#### 5.14 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-hydroksyeicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og hydroksylamin (0,075 g, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,325 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

#### Data:

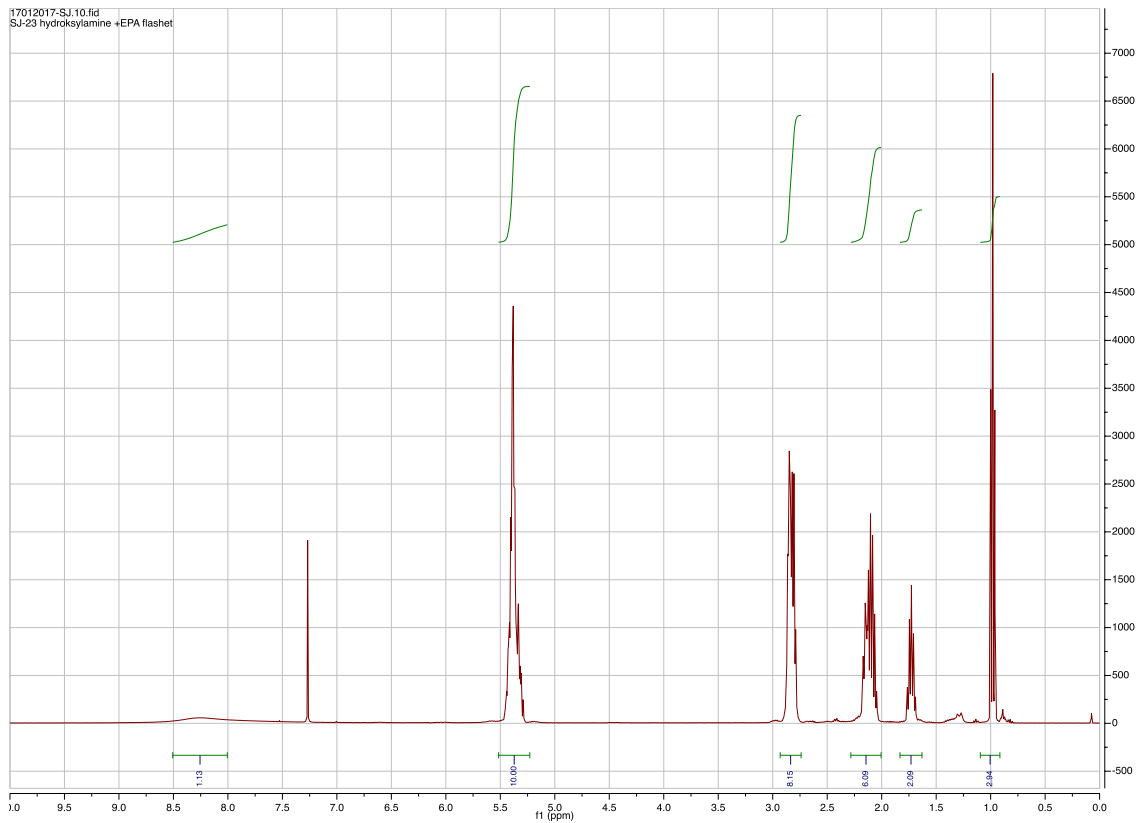
R<sub>f</sub>: 0,38 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 8.26 (s, 1H), 5.49 – 5.23 (m, 10H), 2.90 – 2.76 (m, 8H), 2.19 – 2.03 (m, 6H), 1.73 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

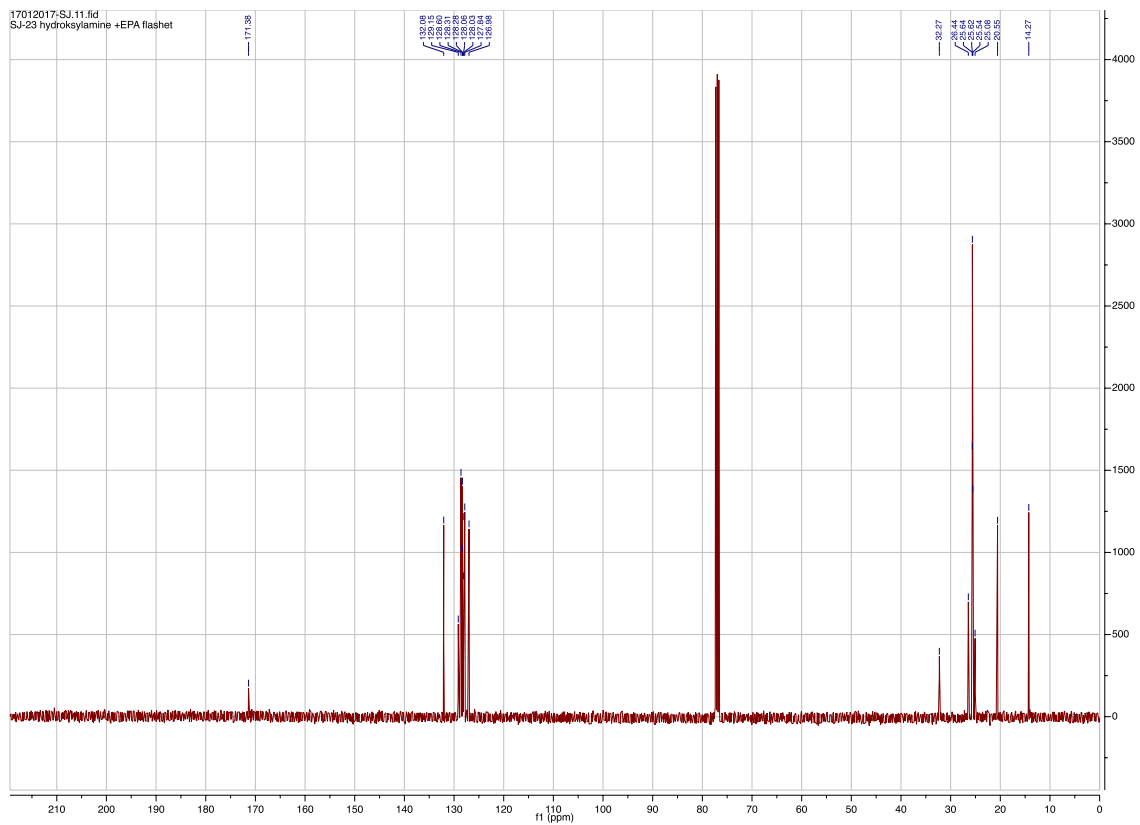
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.4(C), 132.1(CH), 129.1(CH), 128.6(2xCH), 128.3(CH), 128.3(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.0(CH), 32.3(CH<sub>2</sub>), 26.4(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 25.1(CH<sub>2</sub>), 20.6(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3210, 3014, 2964, 1644cm<sup>-1</sup>

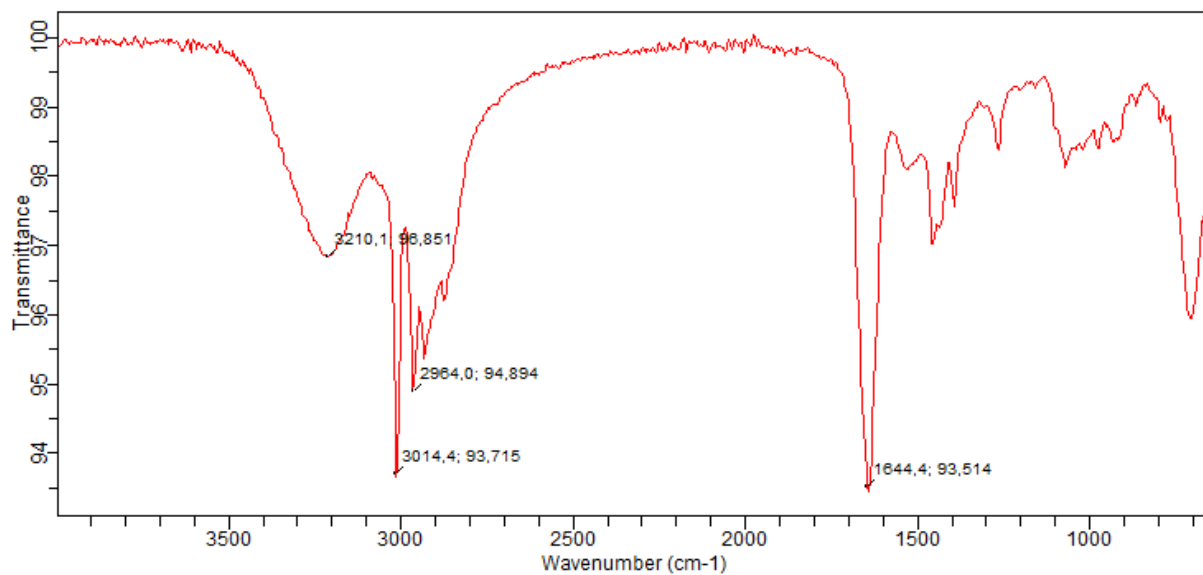
HR-MS: Kalkulert masse: 317,2355. Funnet masse: 317,2366



Spekter 29:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 11

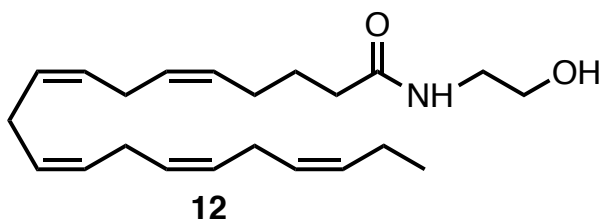


Spekter 30:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 11



Spekter 31: IR spekter av forbindelse 11

### 5.15 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-N-(2-hydroksyetyl)jeicosa-5,8,11,14,17-pentaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt EPA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og 2-aminoetanol (0,066 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,328 g (95 %).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5% MeOH i DCM.

#### Data:

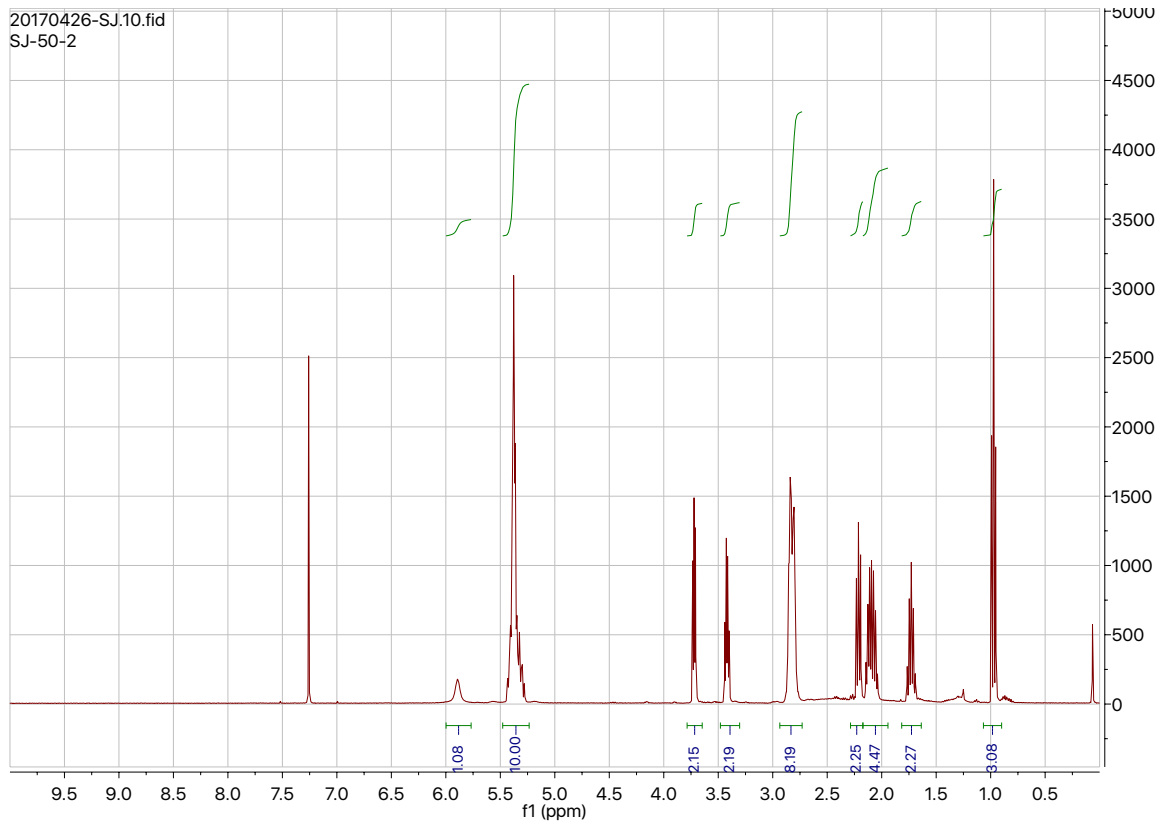
R<sub>f</sub>: 0,5 (5 % MeOH i DCM)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.89 (s, 1H), 5.44 – 5.25 (m, 10H), 3.72 (dd, *J* = 5.5, 4.4 Hz, 2H), 3.45 – 3.39 (m, 2H), 2.90 – 2.75 (m, 8H), 2.21 (t, *J* = 7.8, 7.4 Hz, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 4H), 1.73 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

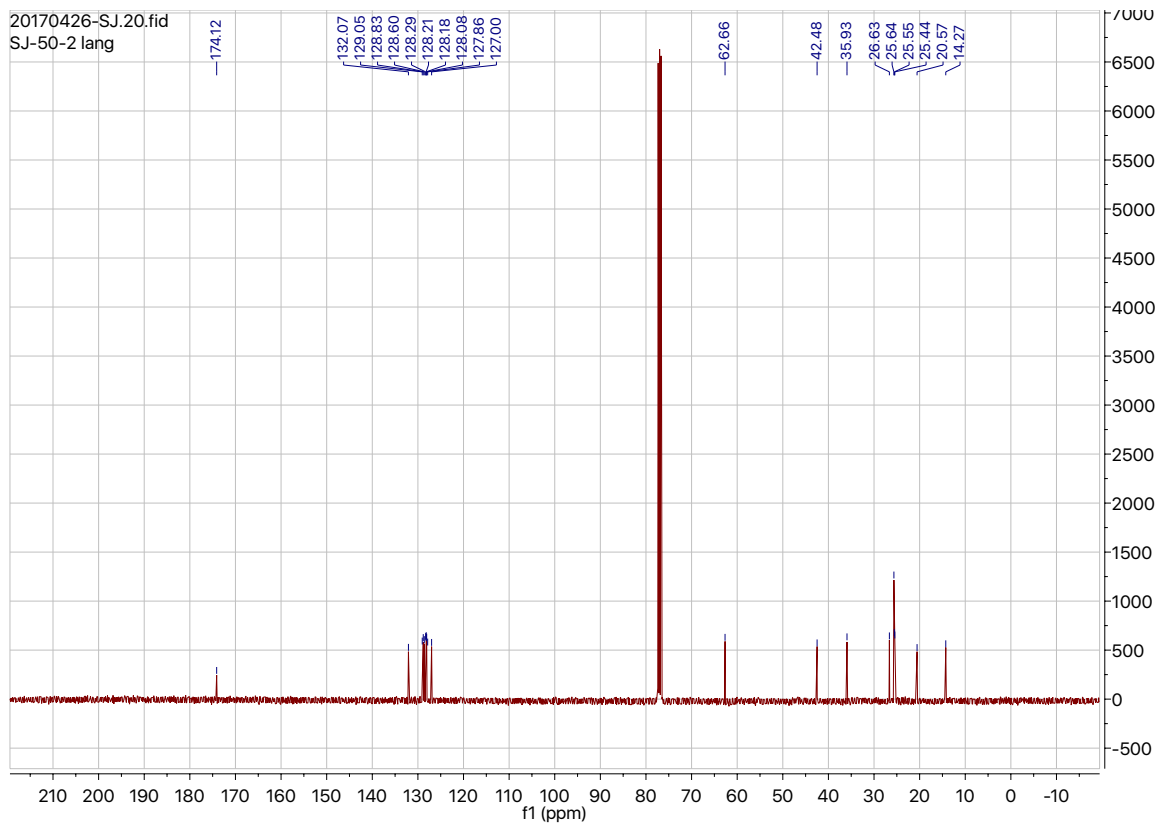
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.12(C), 132.07(CH), 129.05(CH), 128.83(CH), 128.60(CH), 128.29(CH), 128.21(CH), 128.18(CH), 128.08(CH), 127.86(CH), 127.00(CH), 62.66(CH<sub>2</sub>), 42.48(CH<sub>2</sub>), 35.93(CH<sub>2</sub>), 26.63(CH<sub>2</sub>), 25.64(CH<sub>2</sub>), 25.55(3xCH<sub>2</sub>), 25.44(CH<sub>2</sub>), 20.57(CH<sub>2</sub>), 14.27(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3311, 3014, 2964, 1644, 1549 cm<sup>-1</sup>

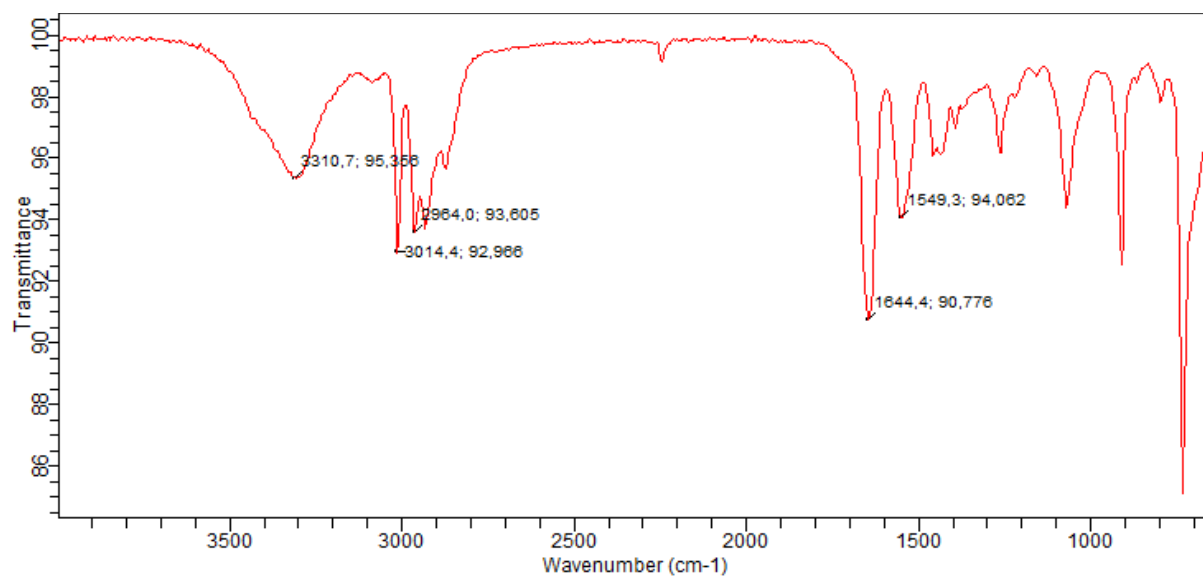
HR-MS: Kalkulert masse: 346,2746. Funnet masse: 346,2758



Spekter 32:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 12

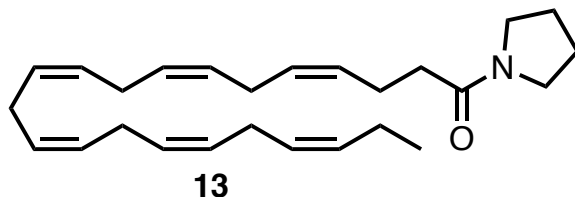


Spekter 33:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 12



Spekter 34: IR spekter for forbindelse 12

### 5.16 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(pyrrolidin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og pyrrolidin (0,0918 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,396 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 60% etylacetat i heksan.

#### Data:

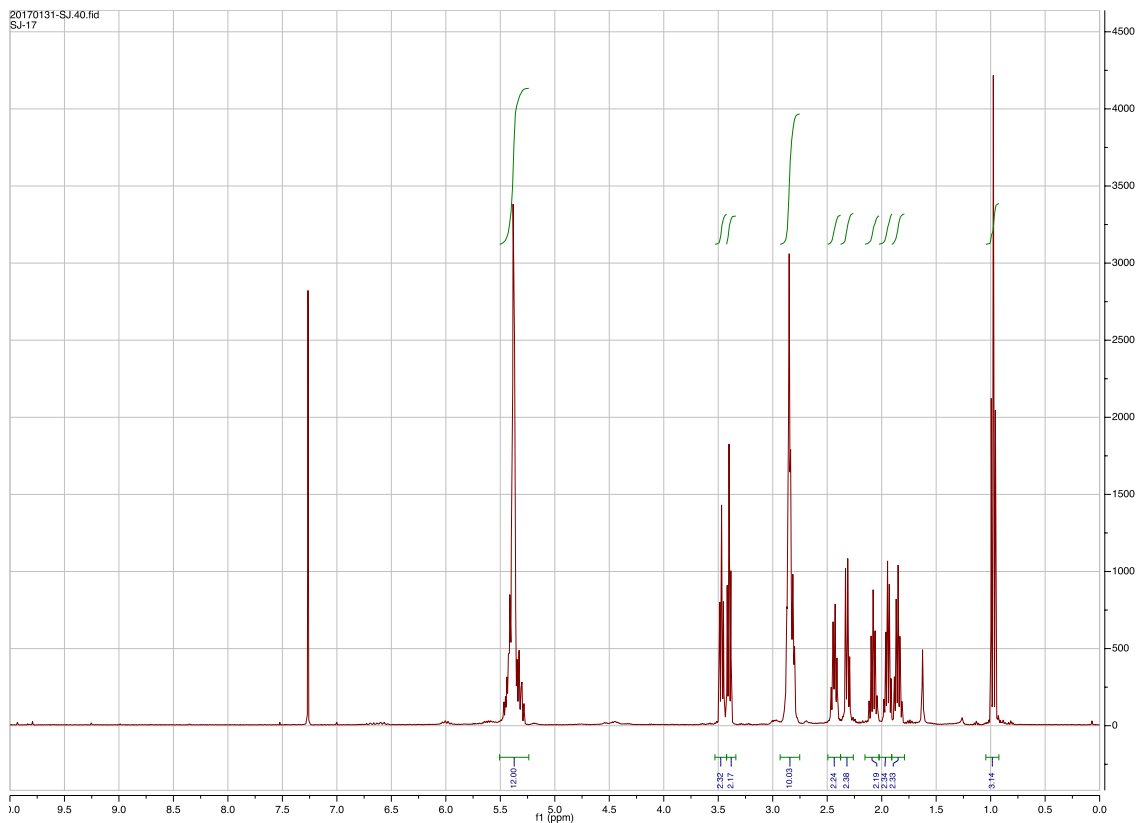
R<sub>f</sub>: 0,25 (60 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.48 – 5.27 (m, 12H), 3.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 10H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.31 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 2H), 2.08 (pd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

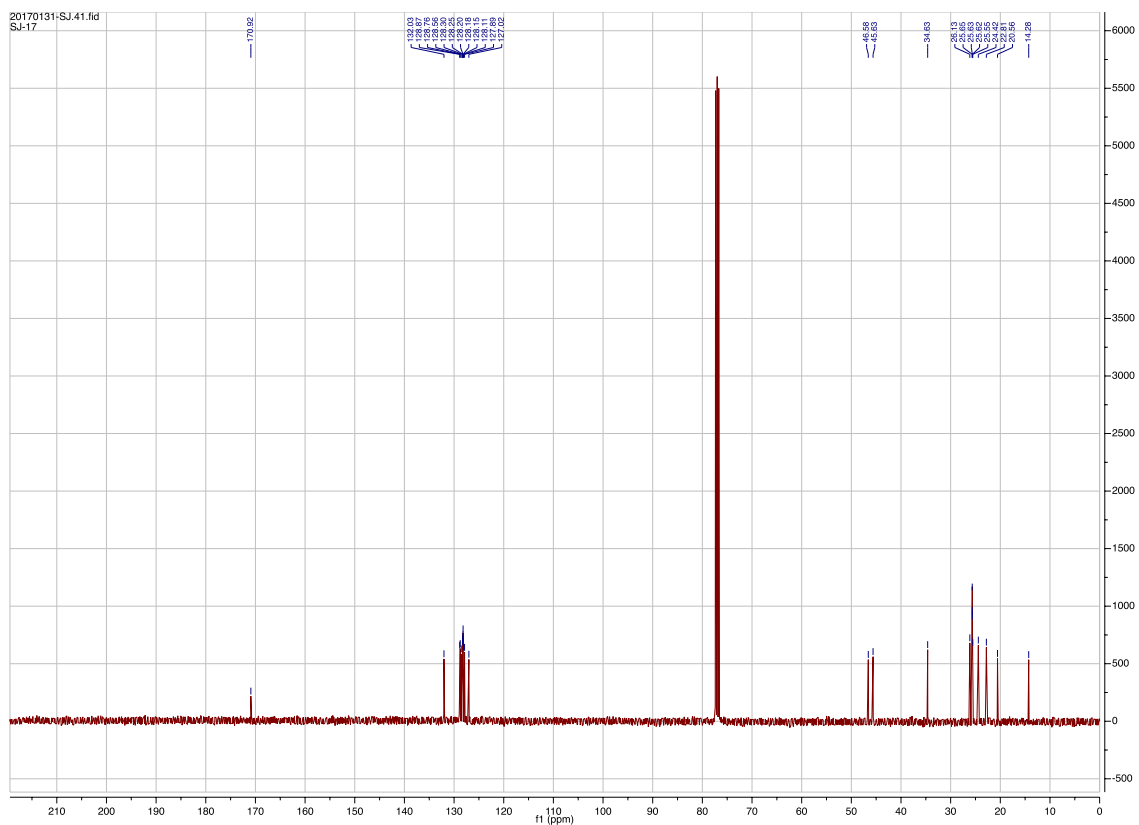
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.9(C), 132.0(CH), 128.9(CH), 128.8(CH), 128.6(CH), 128.3(CH), 128.3(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 127.9(CH), 127.0(CH), 46.6(CH<sub>2</sub>), 45.6(CH<sub>2</sub>), 34.6(CH<sub>2</sub>), 26.1(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 24.4(CH<sub>2</sub>), 22.8(CH<sub>2</sub>), 20.6(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3333, 2964, 2875, 1616, 1454 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 381,3032. Funnet masse: 381,3002

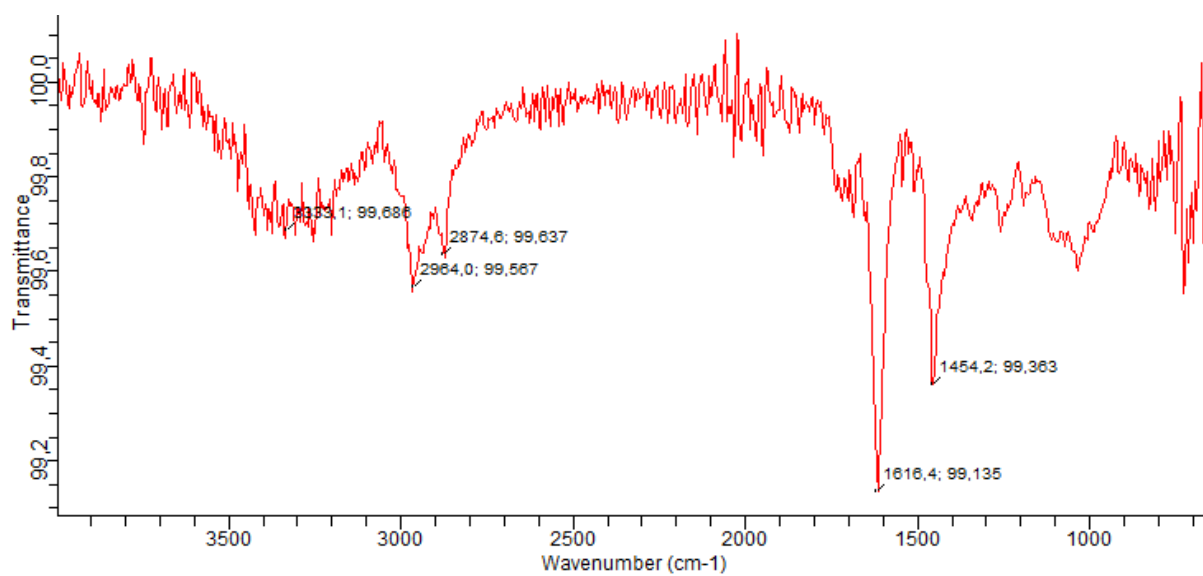


Spekter 35:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 13



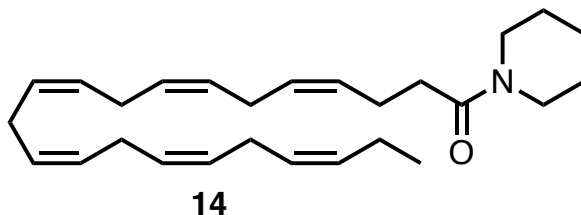
Spekter 36:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 13





Spekter 37: IR spekter av forbindelse 13

5.17 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(piperidin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on:



Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1 mmol) og piperidin (0,074 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,381 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

Data:

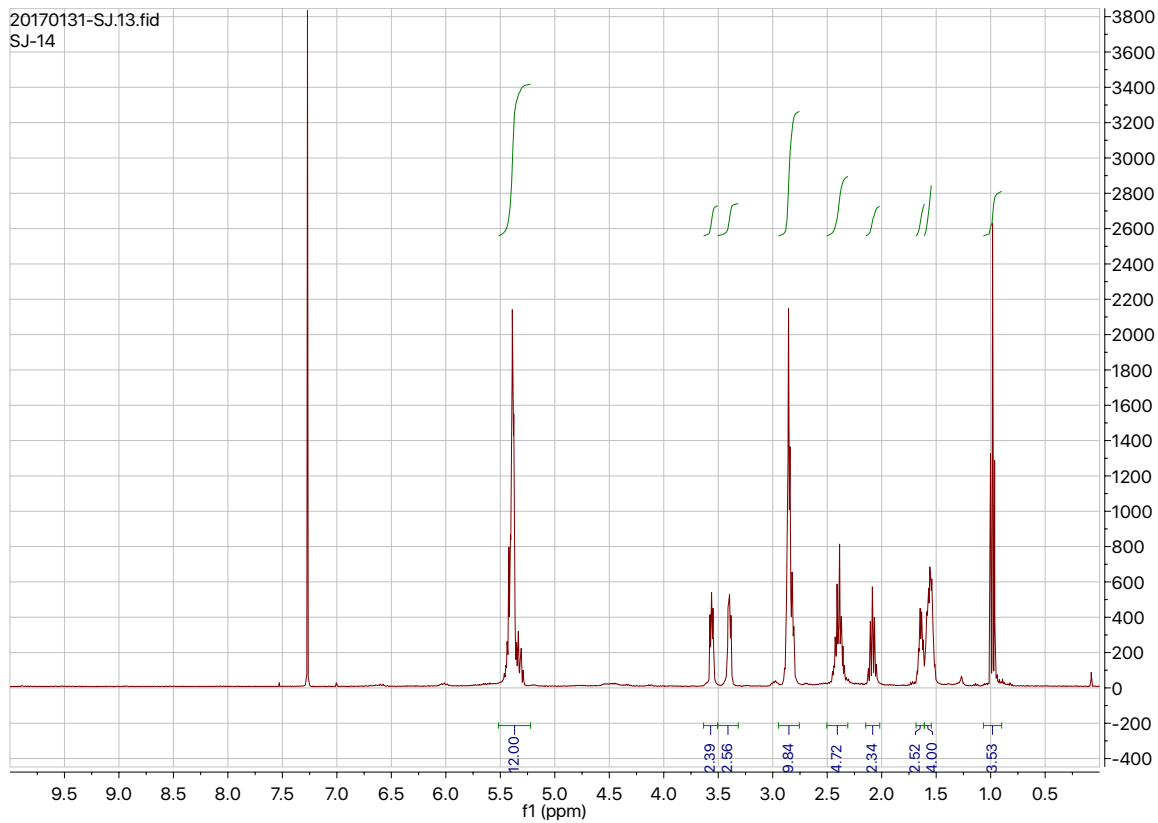
R: 0,25 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.52 – 5.27 (m, 12H), 3.56 (t, *J* = 5.7, 5.3 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.85 (m, 10H), 2.46 – 2.33 (m, 4H), 2.08 (pd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.61 (m, 2H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

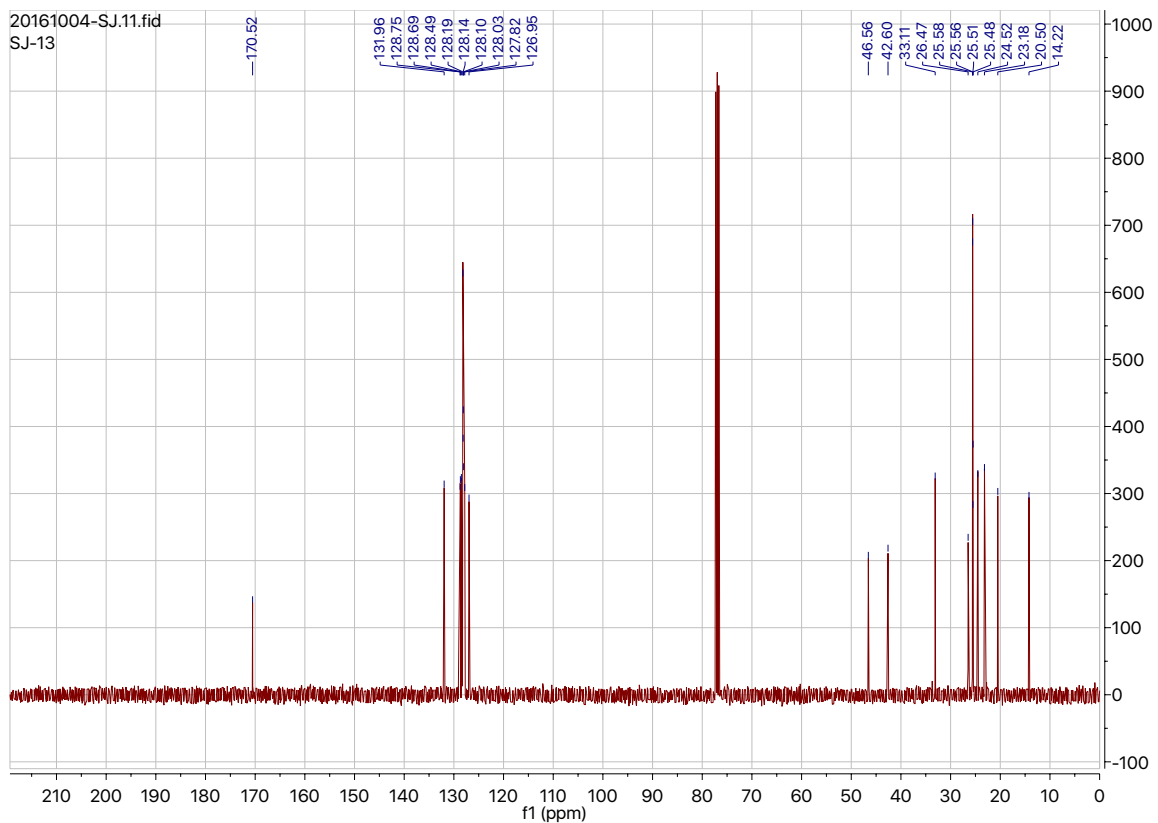
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.52(C), 131.96(CH), 128.75(CH), 128.69(CH), 128.49(CH), 128.19(CH), 128.14(CH), 128.10(CH), 128.03(3xCH), 127.82(CH), 126.95(CH), 46.56(CH<sub>2</sub>), 42.60(CH<sub>2</sub>), 33.11(CH<sub>2</sub>), 26.47(CH<sub>2</sub>), 25.58(CH<sub>2</sub>), 25.56(CH<sub>2</sub>), 25.51(CH<sub>2</sub>), 25.48(3xCH<sub>2</sub>), 24.52(CH<sub>2</sub>), 23.18(CH<sub>2</sub>), 20.50(CH<sub>2</sub>), 14.22(CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): 3356, 2942, 1616, 1449, 1029 cm<sup>-1</sup>

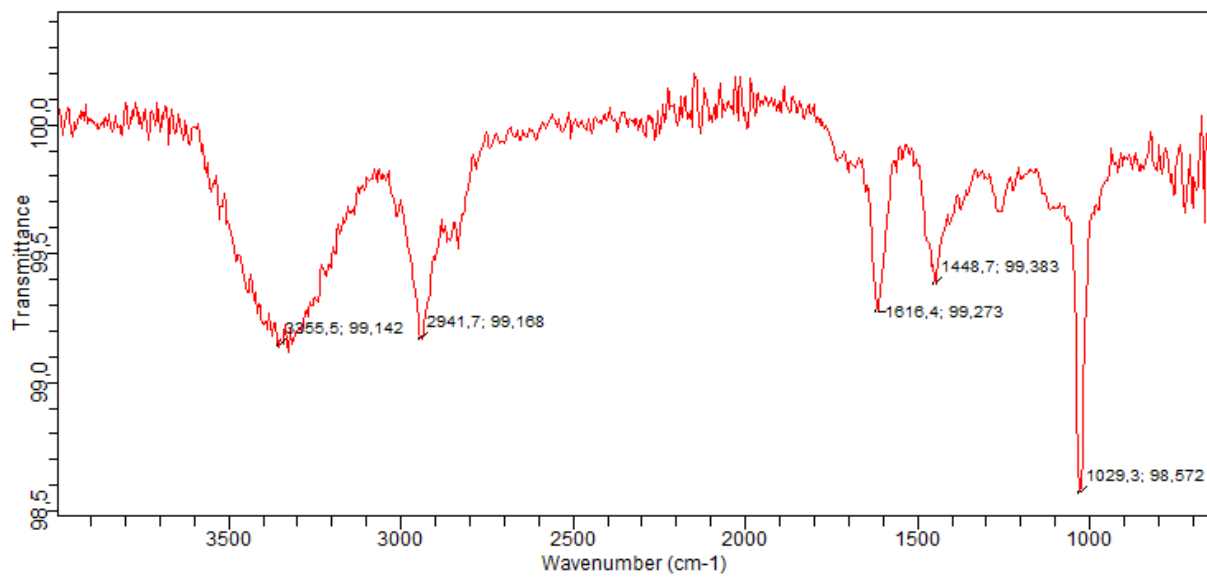
HR-MS: Kalkulert masse: 395,3188. Funnet masse:395,3180



Spekter 38:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 14

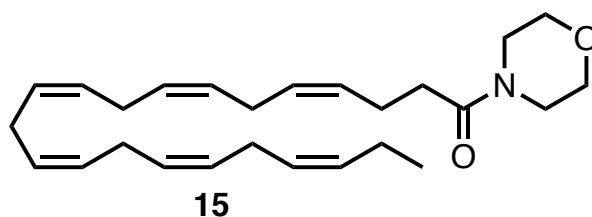


Spekter 39:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 14



Spekter 40: IR spekter av forbindelse 14

5.18 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-morfolinodokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on:



Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og morfolin (0,096 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,383 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 60% etylacetat i heksan.

Data:

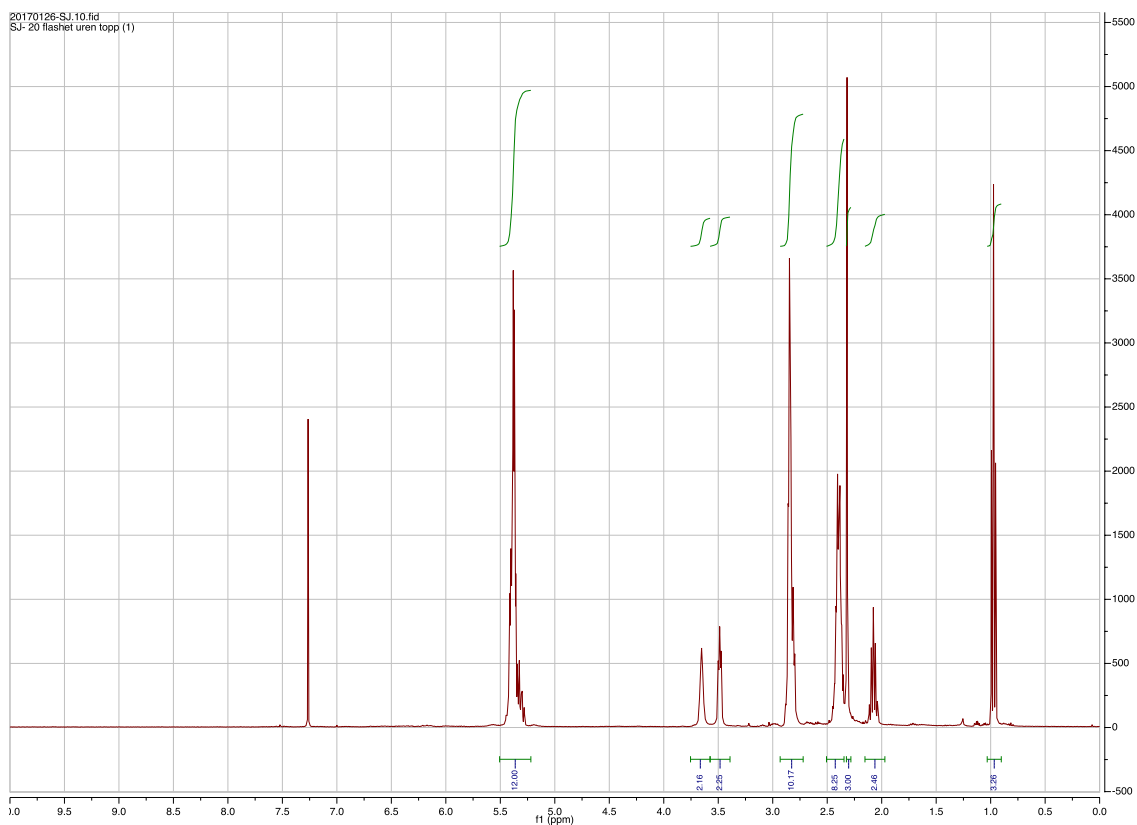
R<sub>f</sub>: 0,35 (60 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.46 – 5.26 (m, 12H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 10H), 2.46 – 2.33 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (pd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

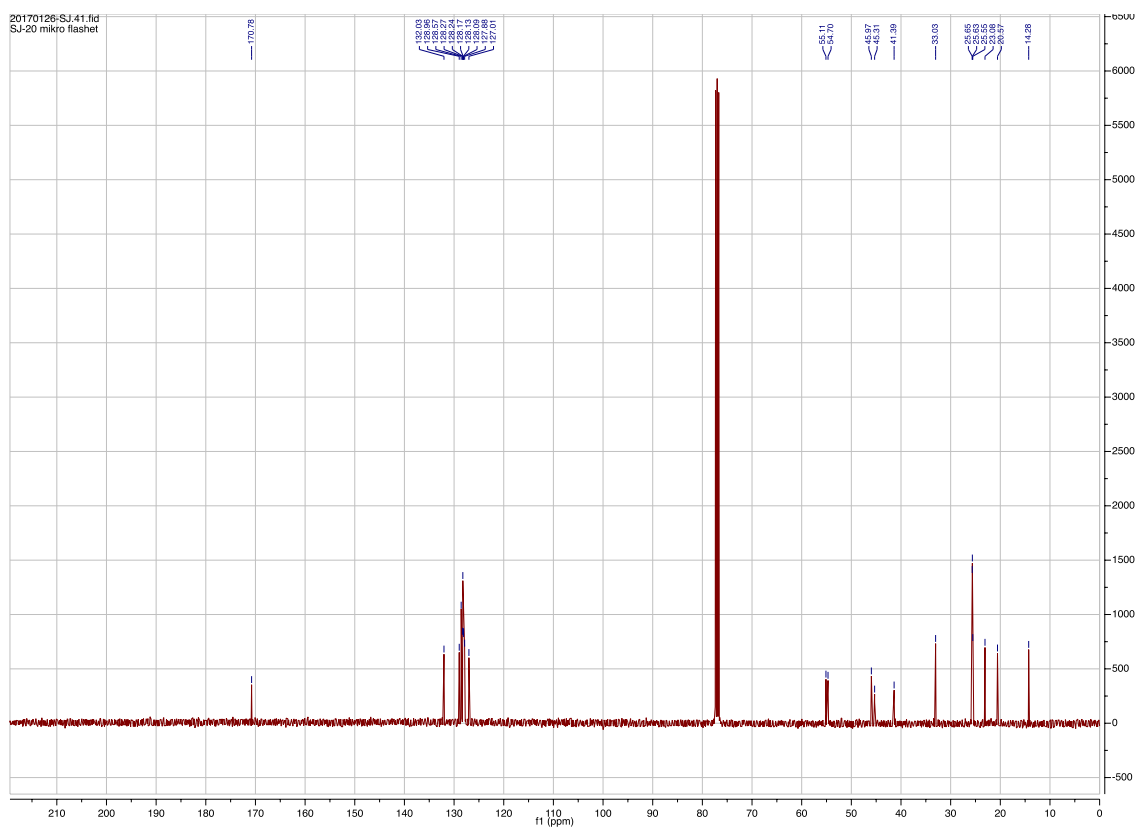
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0(C), 132.0(CH), 129.1(CH), 128.6(CH), 128.4(2xCH), 128.3(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.1(CH), 128.1(CH), 127.9(CH), 127.0(CH), 66.9(CH<sub>2</sub>), 66.6(CH<sub>2</sub>), 45.9(CH<sub>2</sub>), 41.9(CH<sub>2</sub>), 32.8(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(3xCH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 23.0(CH<sub>2</sub>), 20.6(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3322, 2964, 2919, 1622, 1443 cm<sup>-1</sup>

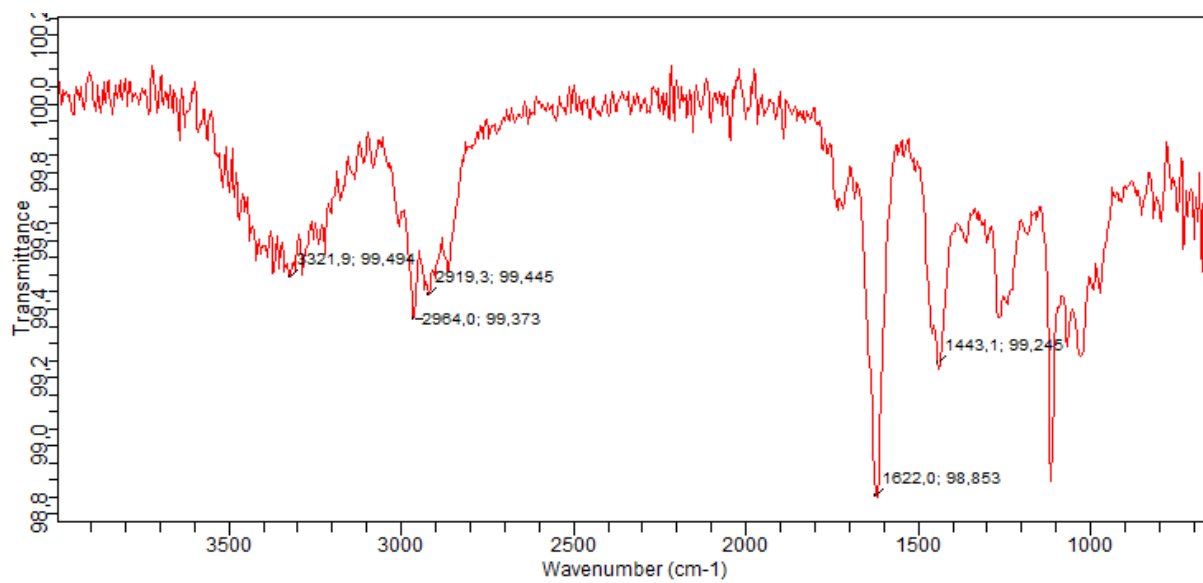
HR-MS: Kalkulert masse:397,2981. Funnet masse: 397,2968



Spekter 41:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 15

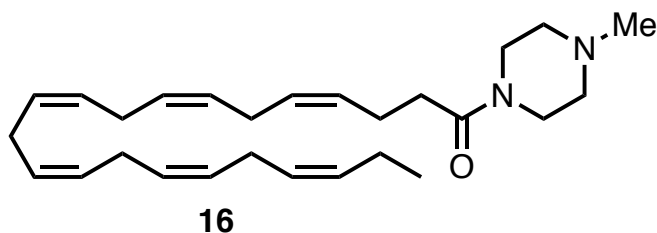


Spekter 42:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 15



Spekter 43: IR spekter av forbindelse 15

### 5.19 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(4-metylpiperasin-1-yl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaen-1-on:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,302 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og 1-metylpiperasin (0,12 ml, 1,1 mmol).

NMR spekteret viste at det var produktet var forurenset med hydroklorid, og for å fjerne dette ble det tilsatt DCM (25 ml) og Natrium hydroksid (10 ml, 0,5M). Deretter ble det tilsatt DCM (10 ml), før prøven ble ekstrahert med DCM (3 x 10 ml). Prøven ble tørket (30 min) med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, og deretter ble de kombinerte organiske fasene oppkonsentrert på rotavapor. Utbyttet fra reaksjonen var 0,417 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen renset opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5% metanol i DCM.

#### Data:

R<sub>f</sub>: 0,25 (5 % MeOH i DCM)

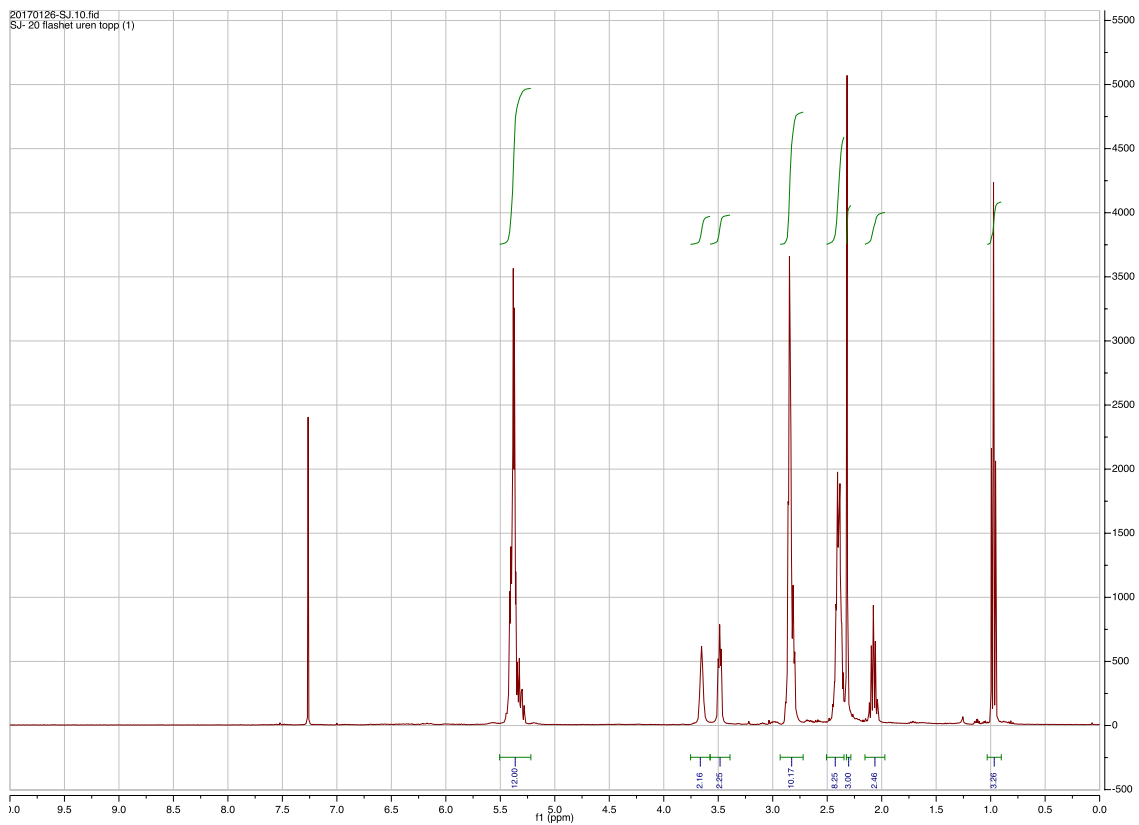
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.46 – 5.26 (m, 12H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 10H), 2.46 – 2.33 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (pd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.8(C), 132.0(CH), 129.0(CH), 128.6(2xCH), 128.3(CH), 128.2(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.1(2xCH), 127.9(CH), 127.0(CH), 55.1(CH<sub>2</sub>), 54.7(CH<sub>2</sub>), 46.0(CH<sub>2</sub>), 45.3(CH<sub>2</sub>), 41.4(CH<sub>3</sub>), 33.0(CH<sub>2</sub>), 25.7(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(3xCH<sub>2</sub>), 23.1(CH<sub>2</sub>), 20.6(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

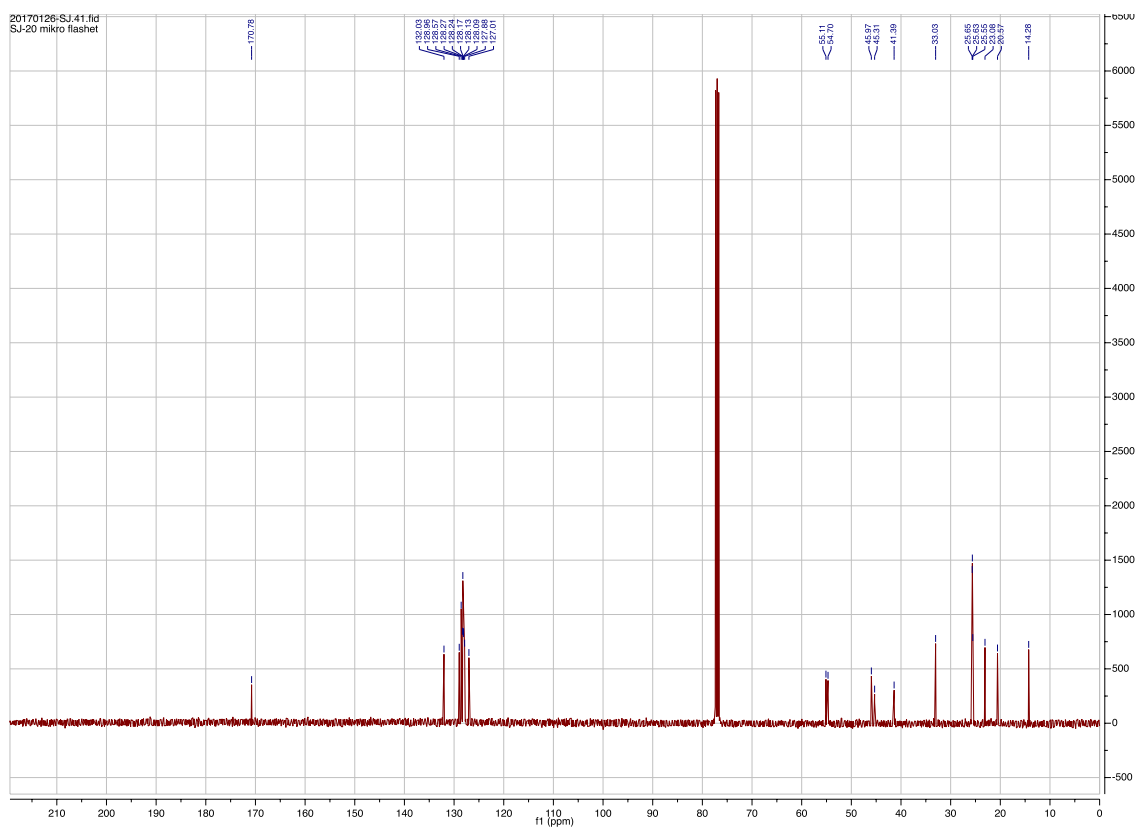
IR (ATR): 3423, 3014, 2964, 1650, 1443 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 410,3279. Funnet masse: 410,3297

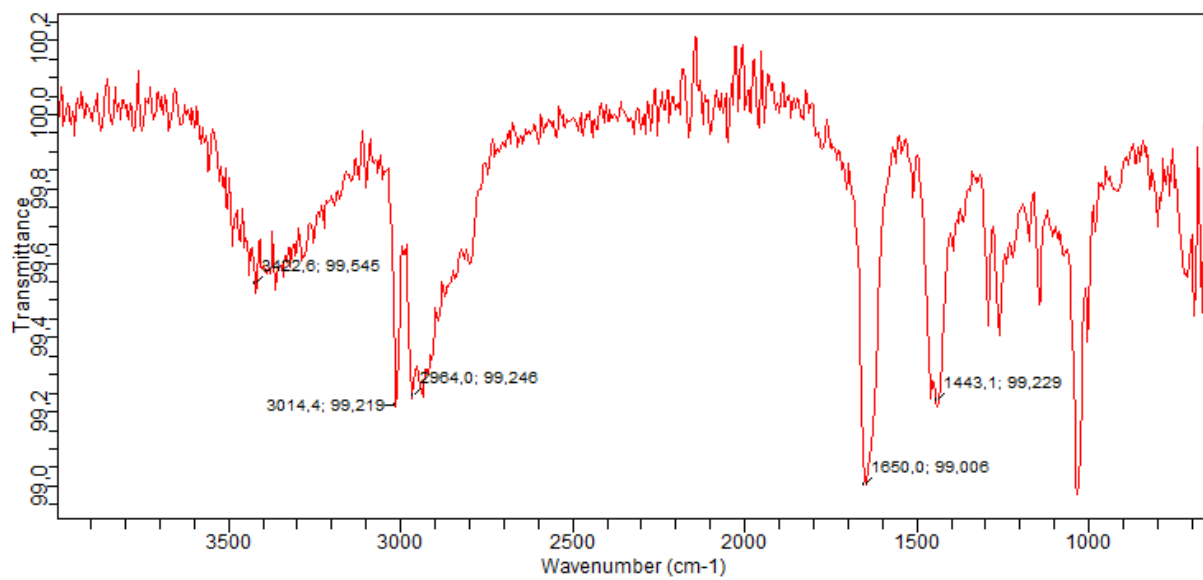




Spekter 44:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 16

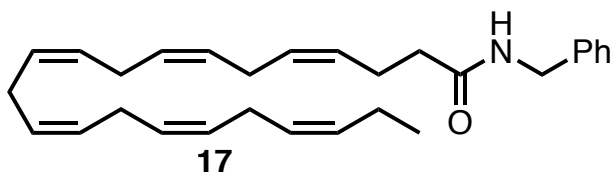


Spekter 45:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 16



Spekter 46: IR spekter av forbindelse 16

## 5.20 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-benzyl-dokosa-4,7,10,13,16,19- heksaenamid:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og benzylamin (0,12 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,43 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

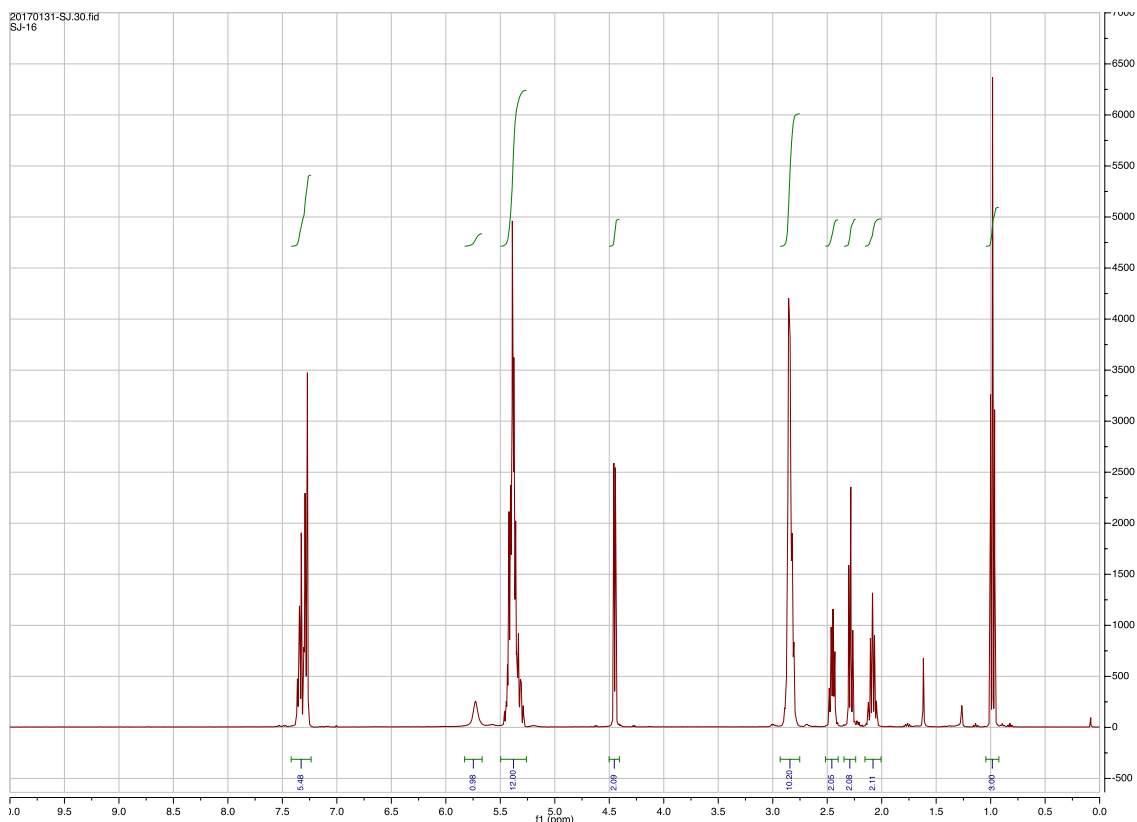
R<sub>f</sub>: 0,2 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 7.40 – 7.23 (m, 5H), 5.73 (s, 1H), 5.47 – 5.26 (m, 12H), 4.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.84 (ddt, *J* = 8.3, 6.0, 2.6 Hz, 10H), 2.46 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J* = 8.0, 6.8 Hz, 2H), 2.08 (pd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

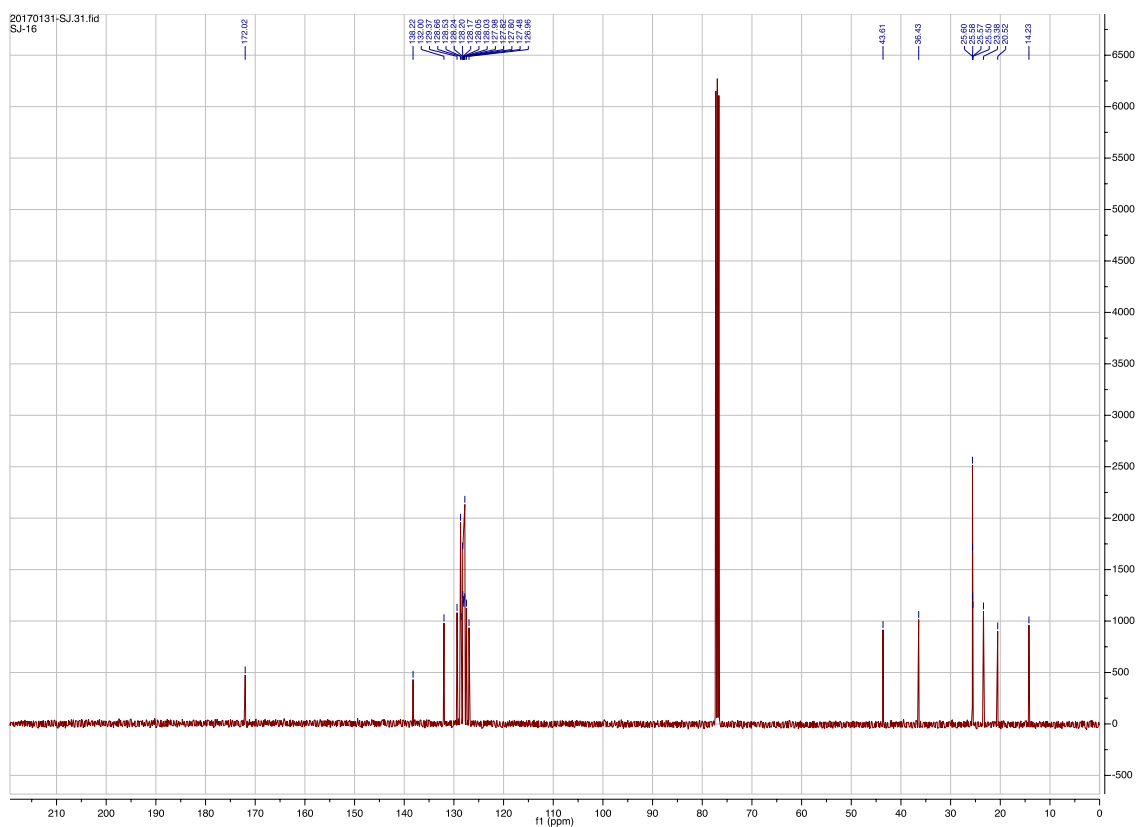
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.0(C), 138.2(C), 132.0(CH), 129.4(CH), 128.7(2xCH), 128.5(CH), 128.2(CH), 128.2(2xCH), 128.2(CH), 128.0(CH), 128.0(CH), 128.0(CH), 127.8(2xCH), 127.8(CH), 127.5(CH), 127.0(CH), 43.6(CH<sub>2</sub>), 36.4(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 23.4(CH<sub>2</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3300, 3009, 2964, 1650, 1544 cm<sup>-1</sup>

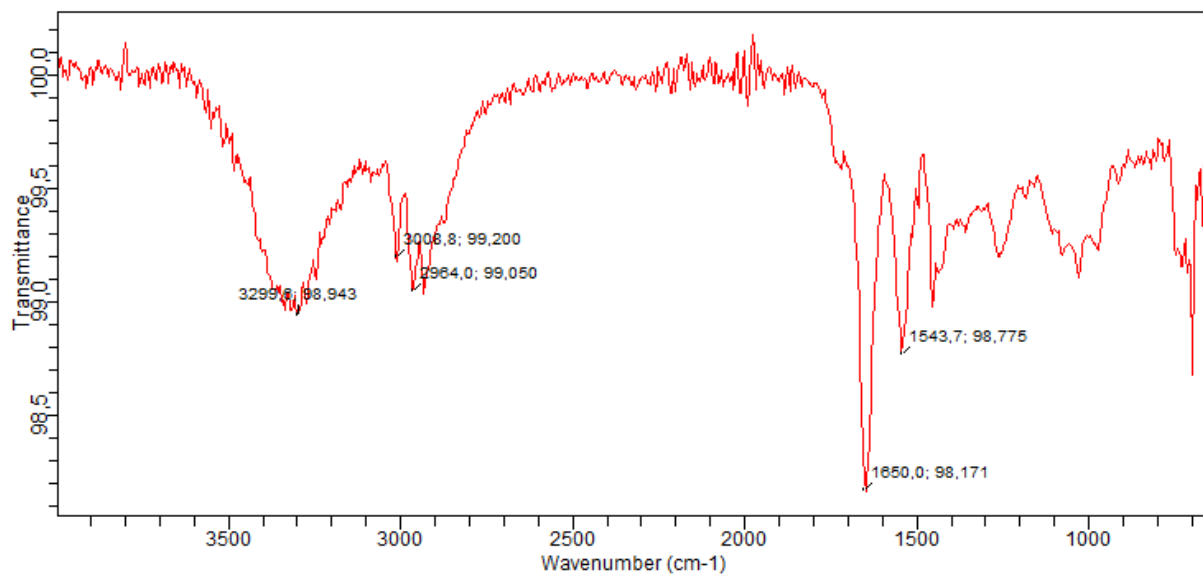
HR-MS: Kalkulert masse: 417,3032. Funnet masse: 417,3034



Spekter 47:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 17

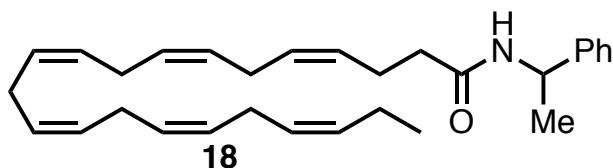


Spekter 48:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 17



Spekter 49: IR spekter av forbindelse 17

## 5.21 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid:



### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1mmol) og (R)-(+)- $\alpha$ -metylbenzamine (0,142 ml, 1,1mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,417g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

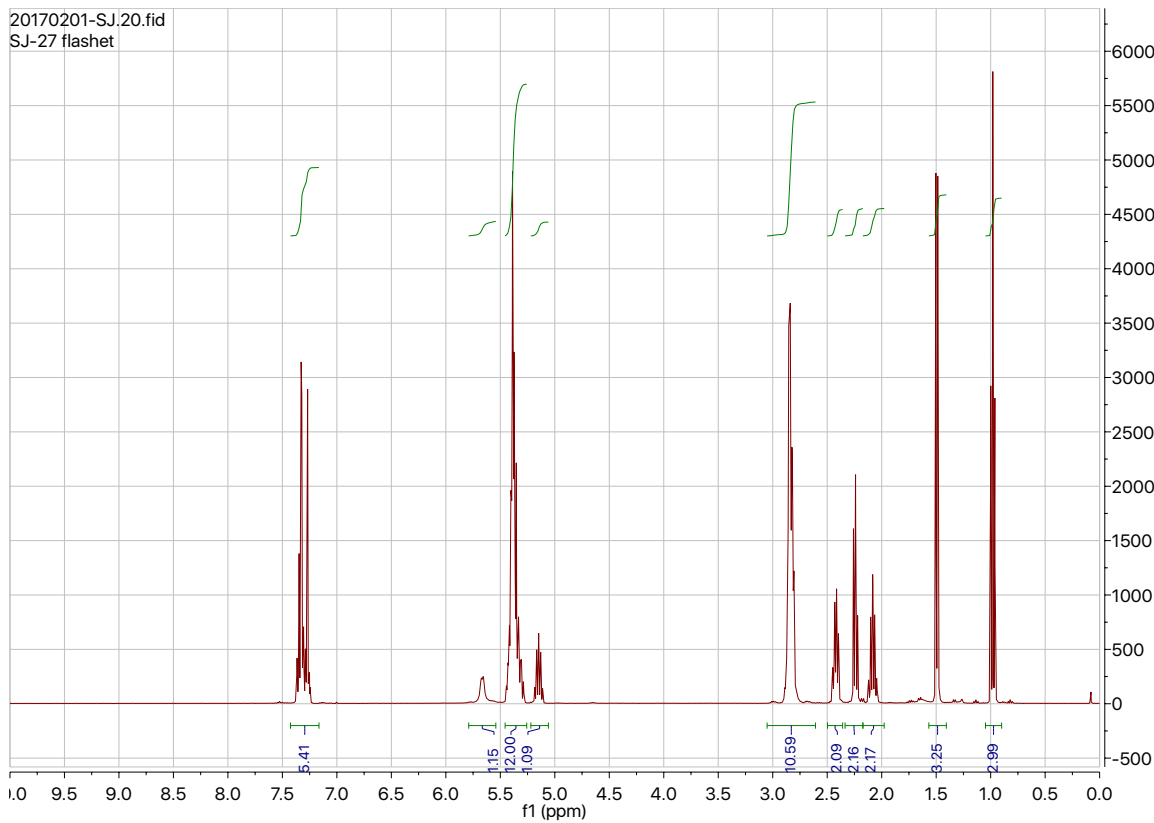
R<sub>f</sub>: 0,23 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.49 – 7.11 (m, 5H), 5.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.46 – 5.27 (m, 12H), 5.15 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 10H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

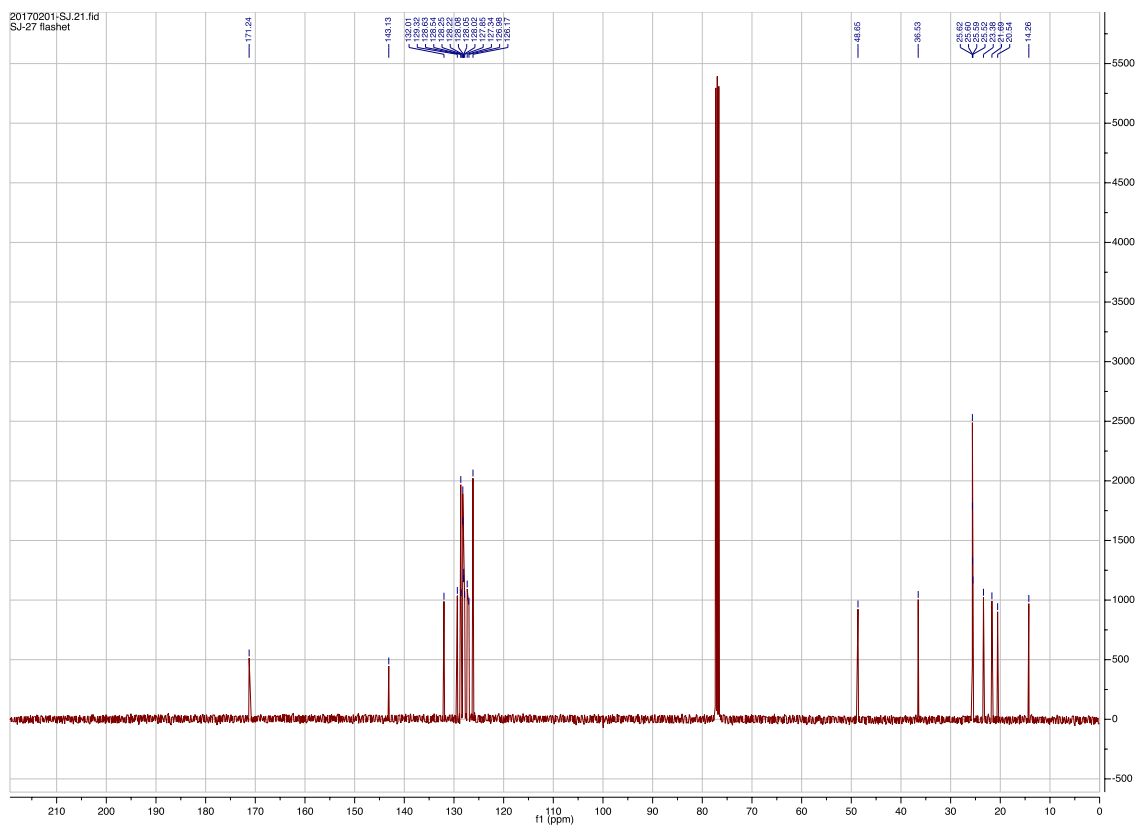
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.2(C), 143.1(C), 132.0(CH), 129.3(CH), 128.6(2xCH), 128.5(CH), 128.2(2xCH), 128.2(2xCH), 128.1(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 127.0(CH), 126.2(2xCH), 48.7(CH), 36.5(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 23.4(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): 3283, 3014, 2964, 1644, 1544 cm<sup>-1</sup>

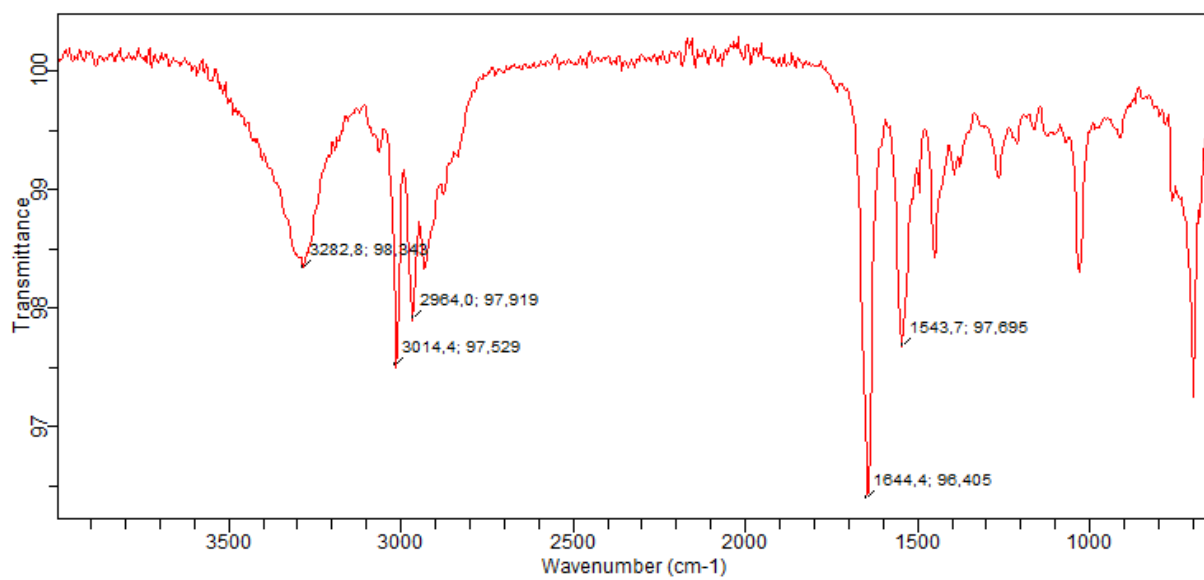
HR-MS: Kalkulert masse: 431,3188. Funnet masse: 431,3177



Spekter 50:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 18



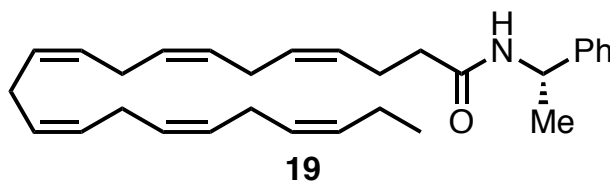
Spekter 51:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 18



Spekter 52: IR spekter av forbindelse 18



## 5.22 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-((S)-1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og (s)-(-)- $\alpha$ -metylbenzamin (0,142 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,447 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

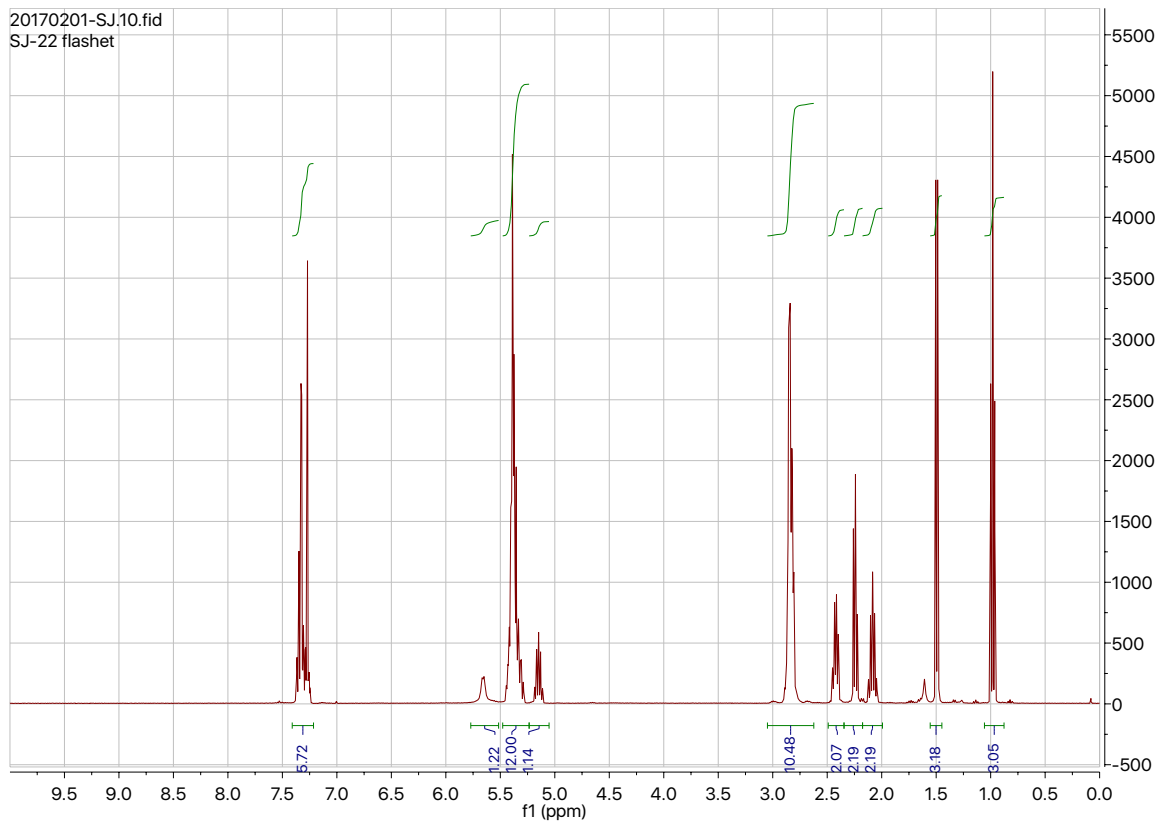
R<sub>f</sub>: 0,23 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.39 – 7.22 (m, 5H), 5.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.46 – 5.27 (m, 12H), 5.15 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 10H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

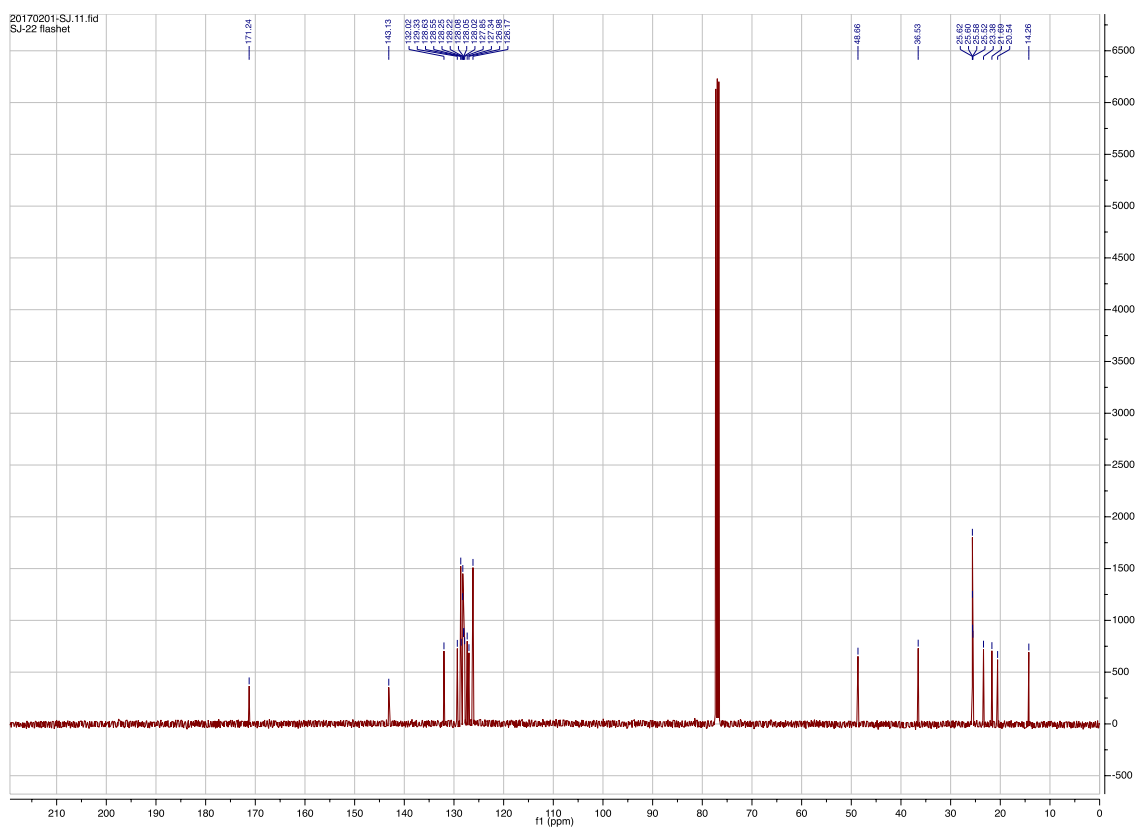
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.2(C), 143.1(C), 132.0(CH), 129.3(CH), 128.6(2xCH), 128.5(CH), 128.2(2xCH), 128.2(2xCH), 128.1(CH), 128.0(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 127.0(CH), 126.2(2xCH), 48.7(CH), 36.5(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 23.4(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.3(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3300, 3014, 2964, 1644, 1544 cm<sup>-1</sup>

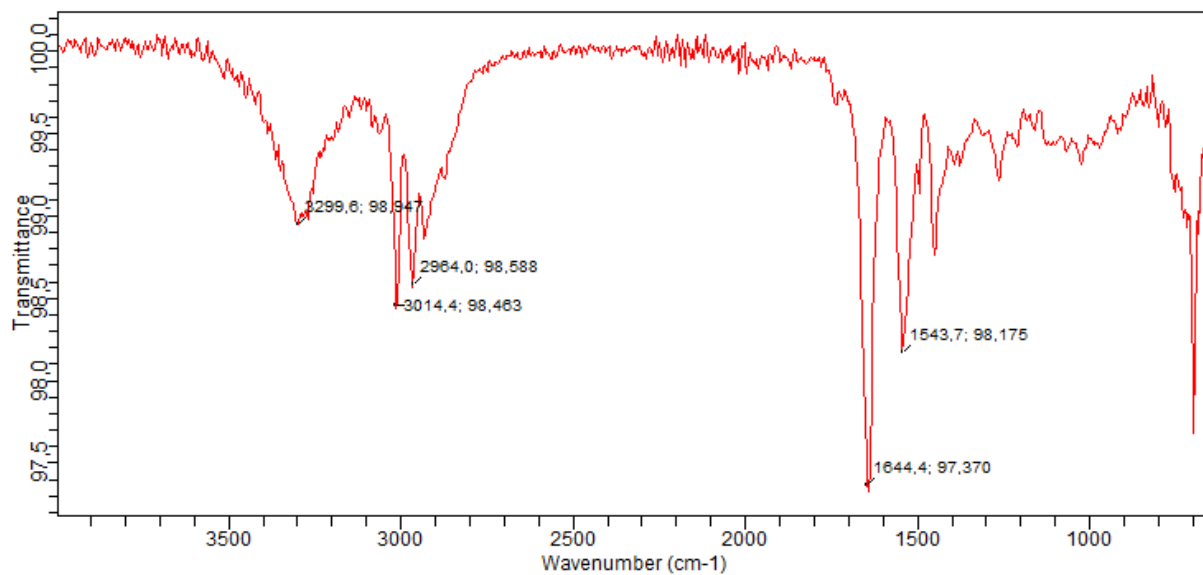
HR-MS: Kalkulert masse: 431,3188. Funnet masse: 431,3165



Spekter 53:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 19

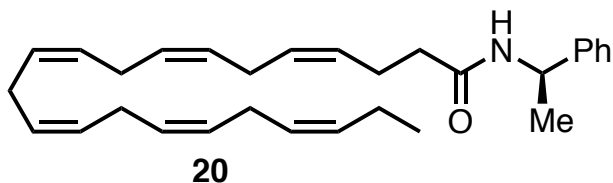


Spekter 54:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 19



Spekter 55: IR spekter av forbindelse 19

### 5.23 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-((R)-1-fenyletyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1mmol) og (R)-(+)- $\alpha$ -metylbenzamine (0,142 ml, 1,1mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,4176g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

#### Data:

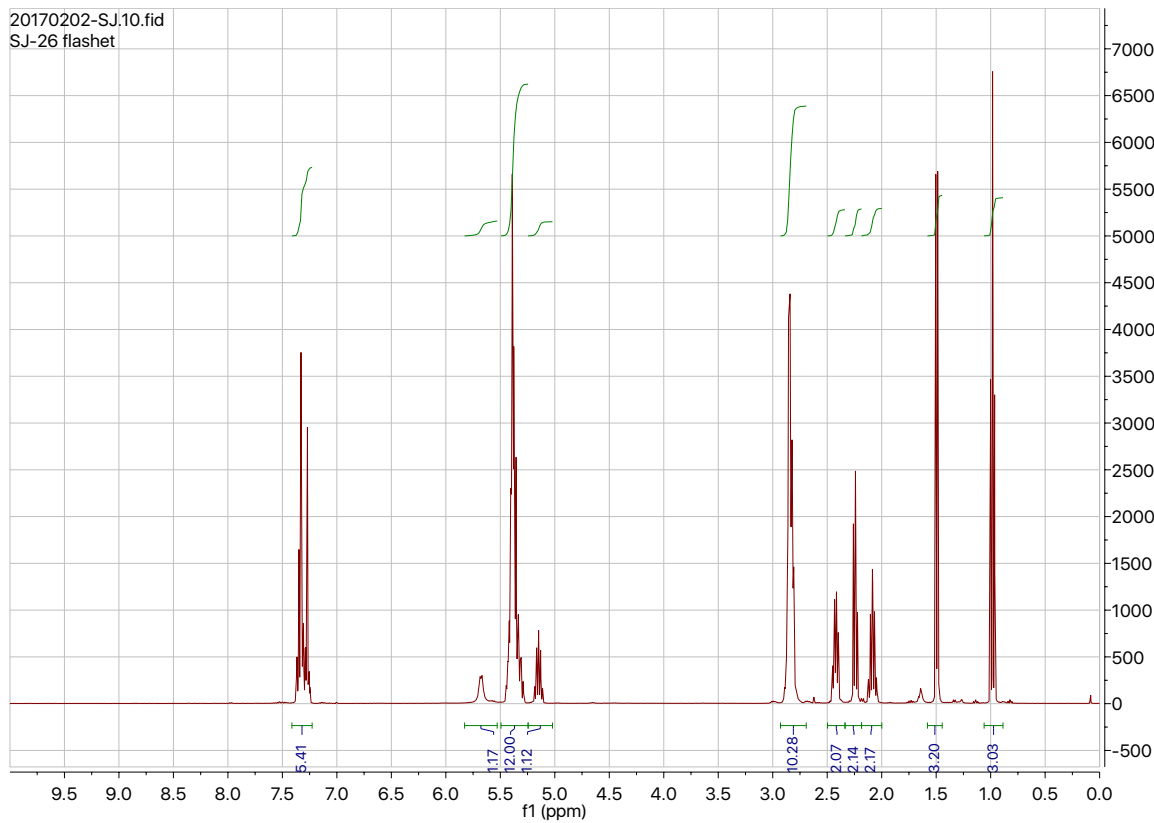
R<sub>f</sub>: 0,23 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  7.39 – 7.21 (m, 5H), 5.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.47 – 5.26 (m, 12H), 5.15 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.91 – 2.77 (m, 10H), 2.46 – 2.38 (m, 2H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

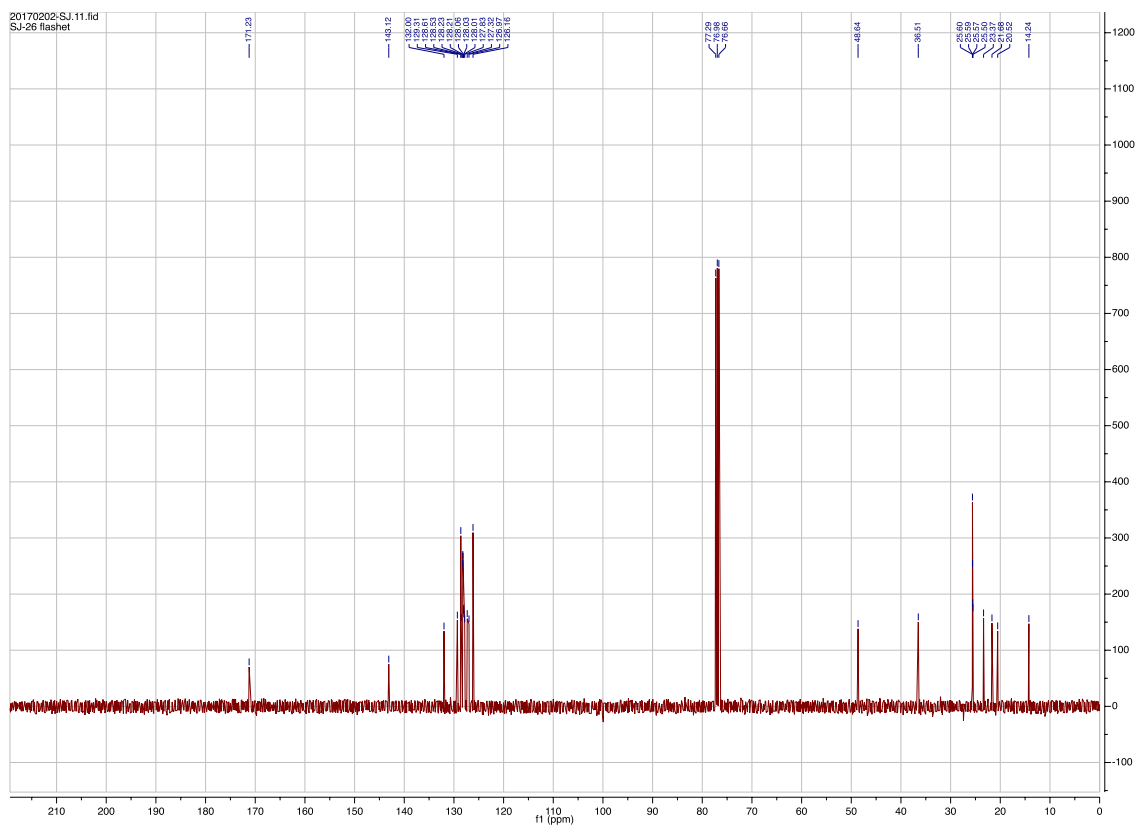
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171.2(C), 143.1(C), 132.0(CH), 129.3(CH), 128.6(2xCH), 128.5(CH), 128.2(2xCH), 128.2(2xCH), 128.1(CH), 128.0(CH), 128.0(CH), 127.8(CH), 127.3(CH), 127.0(CH), 126.2(2xCH), 48.6(CH), 36.5(CH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.6(2xCH<sub>2</sub>), 25.6(CH<sub>2</sub>), 25.5(CH<sub>2</sub>), 23.4(CH<sub>2</sub>), 21.7(CH<sub>3</sub>), 20.5(CH<sub>2</sub>), 14.2(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3294, 3014, 2964, 1644, 1544 cm<sup>-1</sup>

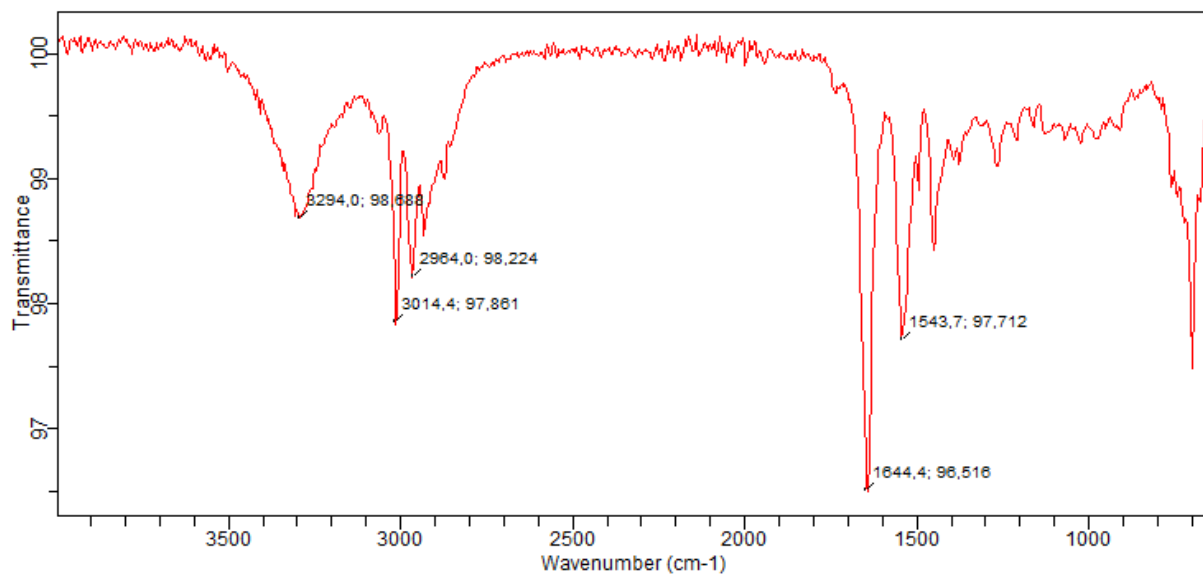
HR-MS: Kalkulert masse: 431,3188. Funnet masse: 431,3164



Spekter 56:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 20

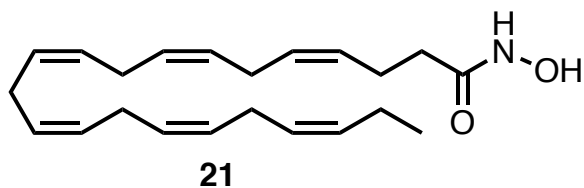


Spekter 57:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 20



Spekter 58: IR spekter av forbindelse 20

5.24 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-hydroksydokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid:



Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,302g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1mmol) og hydroksylamin (0,075 g, 1,1mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,385g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

Data:

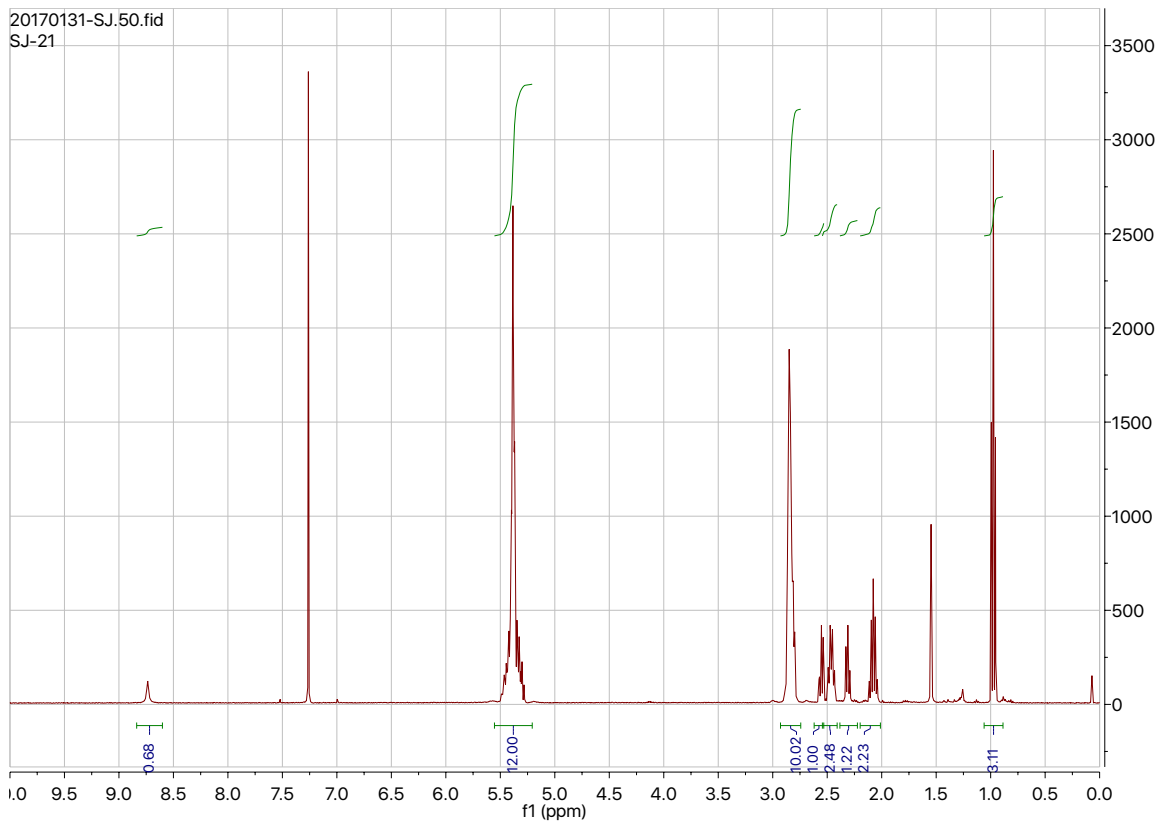
R<sub>f</sub>: 0,36 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 8.74 (s, 1H), 5.51 – 5.25 (m, 12H), 2.90 – 2.78 (m, 10H), 2.56 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.08 (pd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

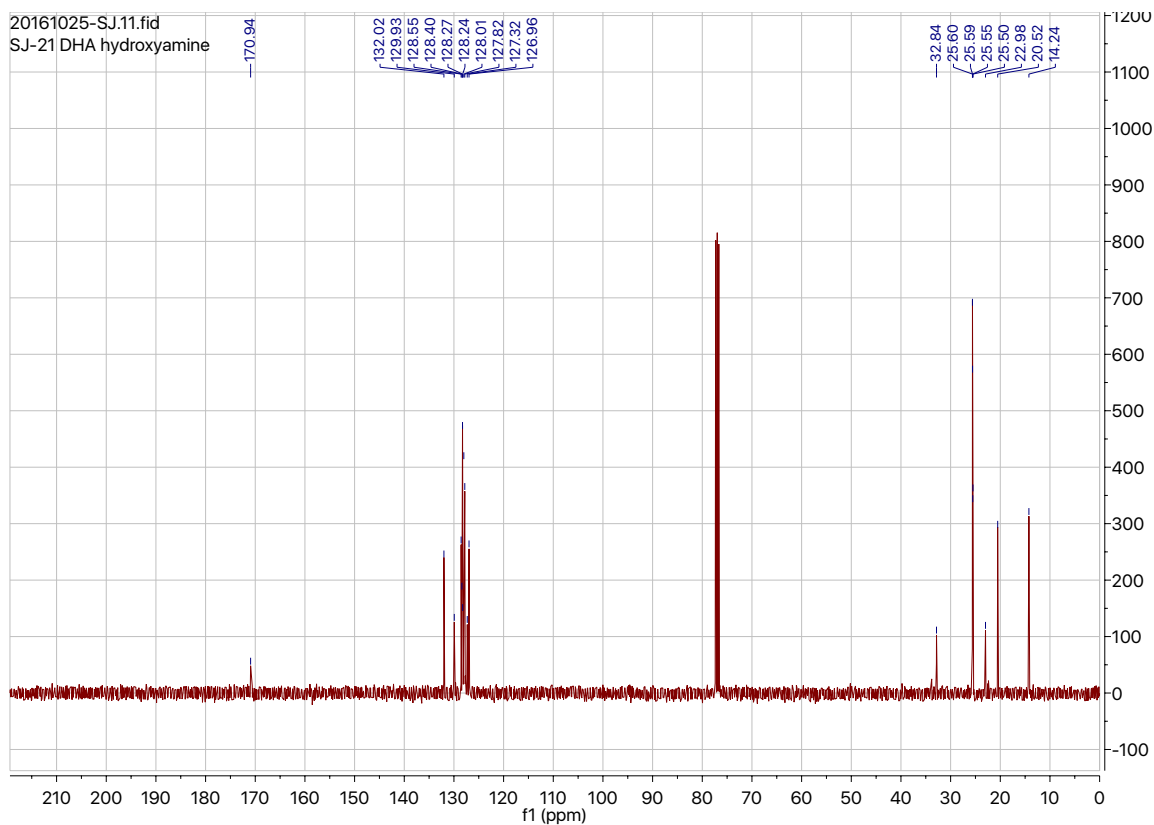
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.94(C), 132.02(CH), 129.93(CH), 128.55(CH), 128.40(CH), 128.27(CH), 128.24(2xCH), 128.01(CH), 127.82(2xCH), 127.32(CH), 126.96(CH), 32.84(CH<sub>2</sub>), 25.60(2xCH<sub>2</sub>), 25.59(CH<sub>2</sub>), 25.55(CH<sub>2</sub>), 25.50(CH<sub>2</sub>), 22.98(CH<sub>2</sub>), 20.52(CH<sub>2</sub>), 14.24(CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): 3199, 3014, 2964, 1790, 1672 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 343,2511. Funnet masse: 343,2514

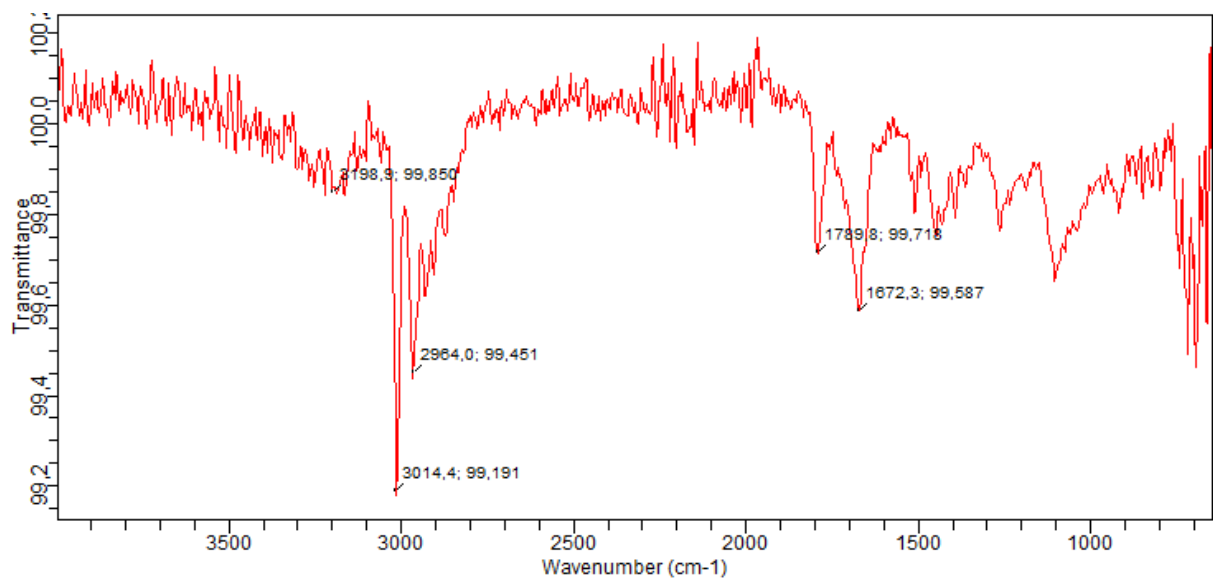


Spekter 59:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 21



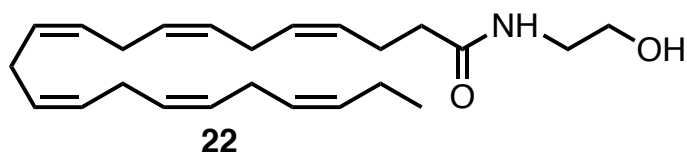
Spekter 60:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 21





Spekter 61: IR spekter av forbindelse 21

### 5.25 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenamid:



#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt DHA (0,328g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1mmol) og 2-aminoetanol (0,066 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,357g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5% MeOH i DCM.

#### Data:

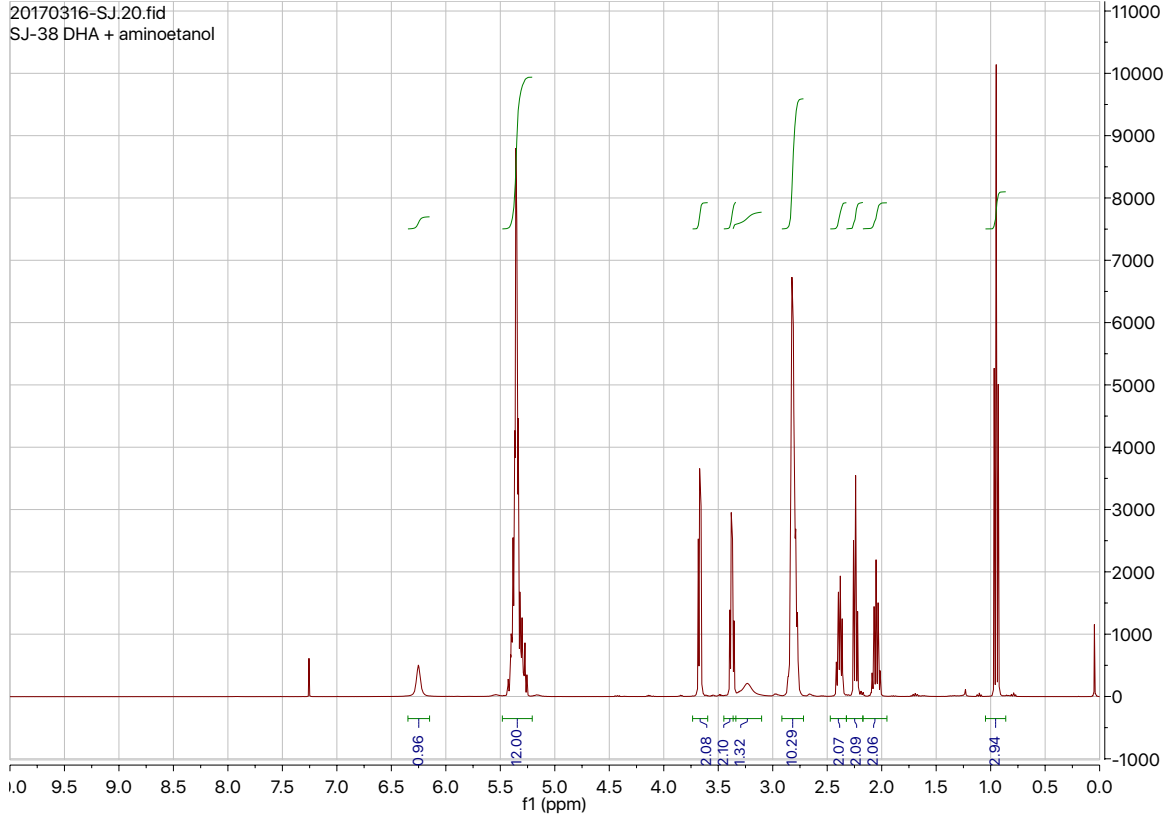
R<sub>f</sub>: 0,5 (5 % MeOH i DCM)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 6.25 (s, 1H), 5.45 – 5.24 (m, 12H), 3.67 (dd, *J* = 5.6, 4.5 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.81 (ddt, *J* = 9.3, 6.9, 2.5 Hz, 10H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.05 (pd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

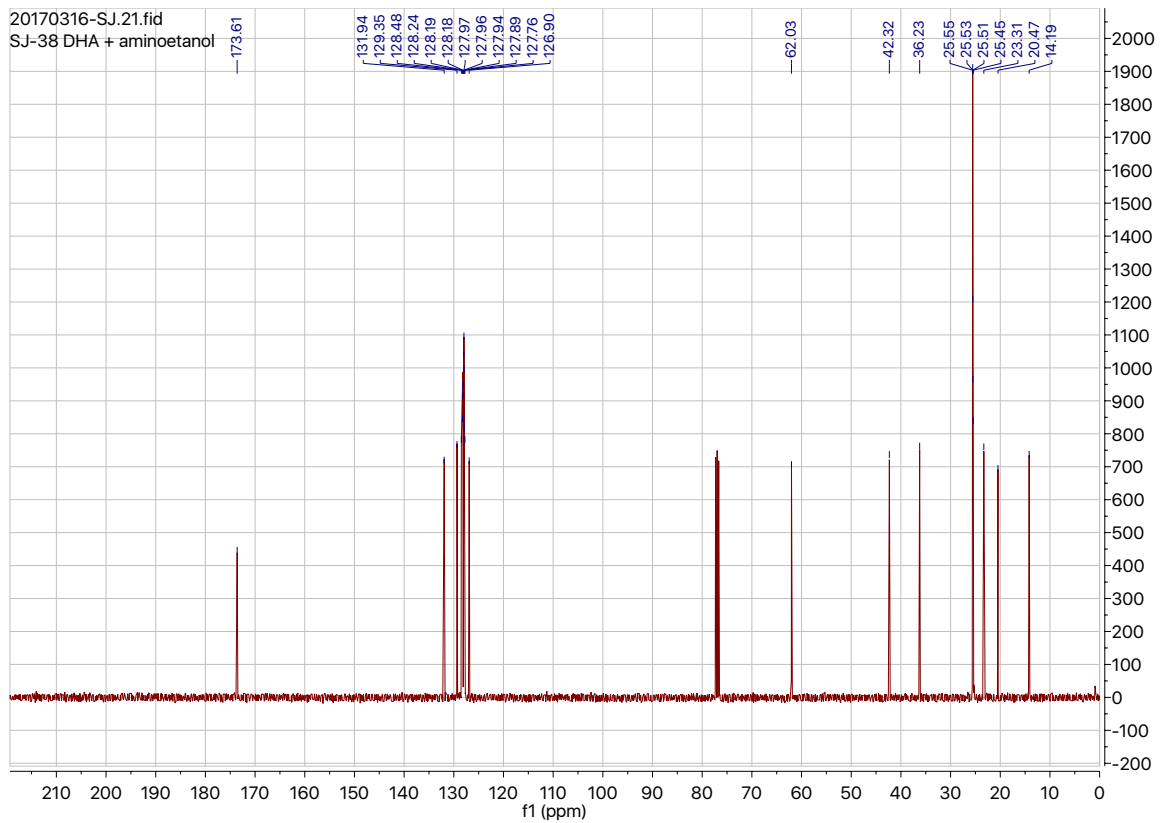
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.61(C), 131.94(CH), 129.35(CH), 128.48(CH), 128.24(CH), 128.19(CH), 128.18(CH), 127.97(CH), 127.96(CH), 127.94(CH), 127.89(CH), 127.76(CH), 126.90(CH), 62.03(CH<sub>2</sub>), 42.32(CH<sub>2</sub>), 36.23(CH<sub>2</sub>), 25.55(CH<sub>2</sub>), 25.53(CH<sub>2</sub>), 25.51(2xCH<sub>2</sub>), 25.45(CH<sub>2</sub>), 23.31(CH<sub>2</sub>), 20.47(CH<sub>2</sub>), 14.19(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3311, 3014, 2964, 1644, 1555 cm<sup>-1</sup>

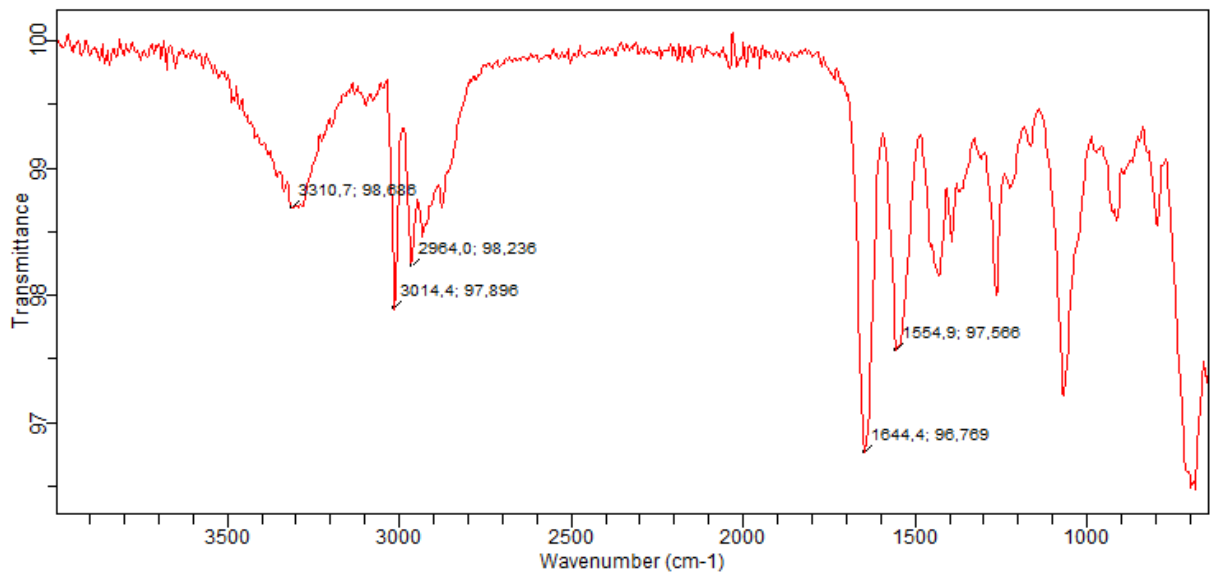
HR-MS: Kalkulert masse: 371,2824. Funnet masse:371,2815



Spekter 62:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 22

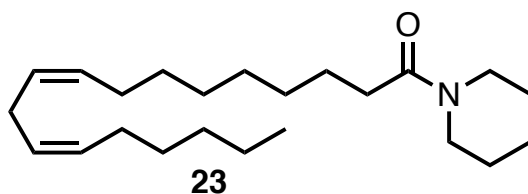


Spekter 63:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 22



Spekter 64: IR spekter av forbindelse 22

## 5.26 Syntese av (9Z,12Z)-1-(piperidin-1-yl)oktadeka-9,12-dien-1-on:



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt linolsyre (0,280g, 1mmol) som fettsyre, CDI (0,178g, 1,1mmol) og piperidin (0,074 ml, 1,1mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,343 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonnes, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 25% etylacetat i heksan.

### Data:

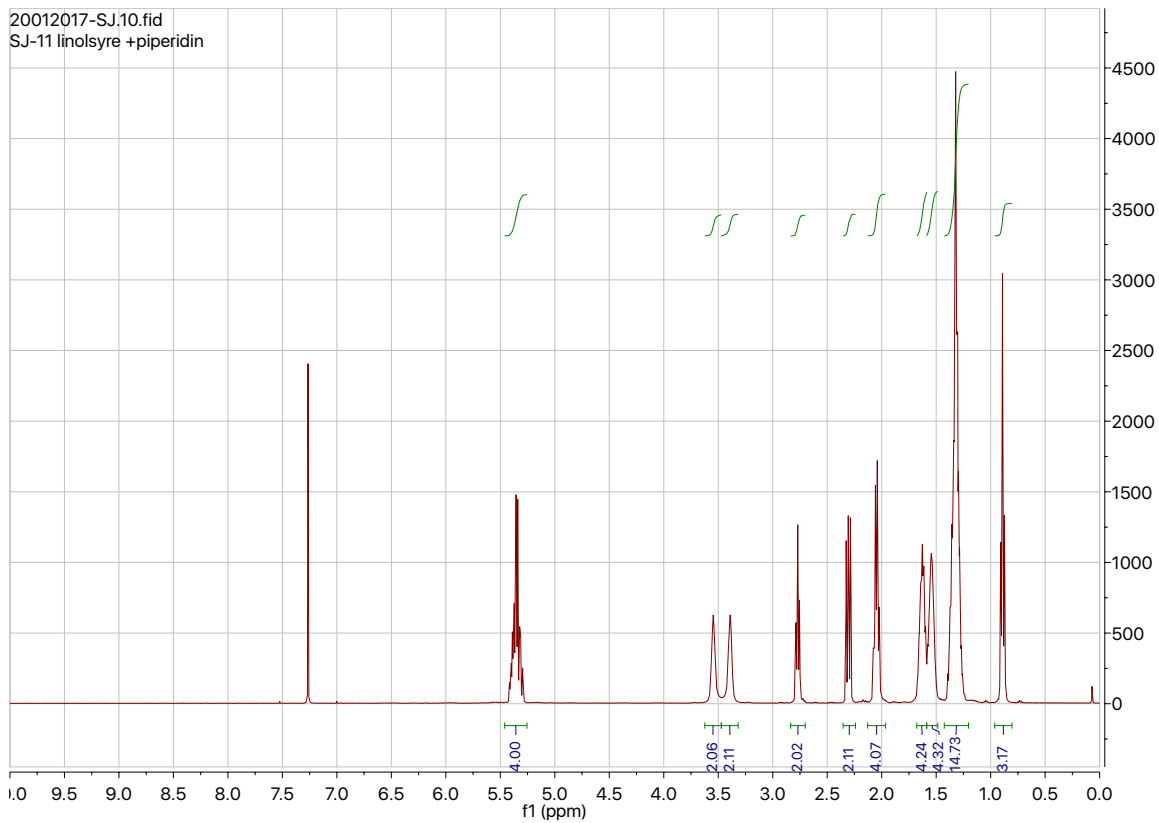
R<sub>f</sub>: 0,22 (25 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.43 – 5.24 (m, 4H), 3.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.05 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.68 – 1.59 (m, 4H), 1.59 – 1.49 (m, 4H), 1.41 – 1.19 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

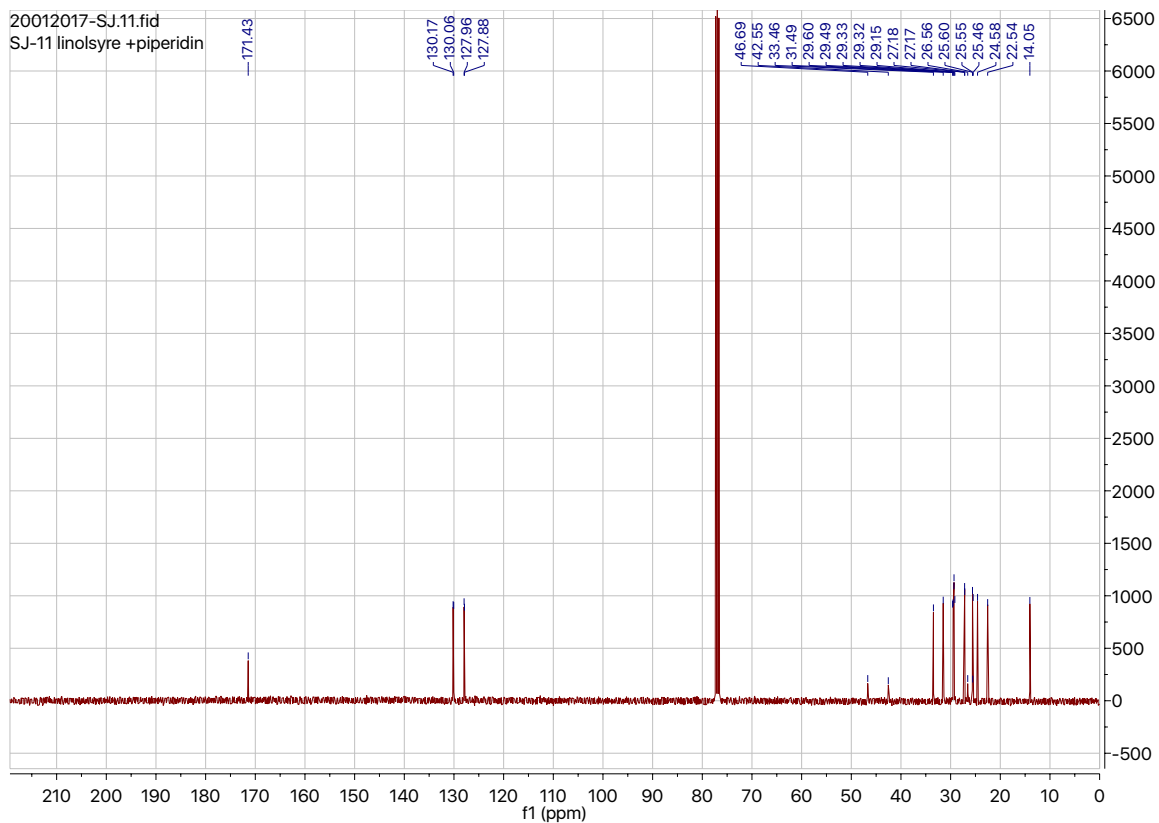
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.43(C), 130.17(CH), 130.06(CH), 127.96(CH), 127.88(CH), 46.69(CH<sub>2</sub>), 42.55(CH<sub>2</sub>), 33.46(CH<sub>2</sub>), 31.49(CH<sub>2</sub>), 29.60(CH<sub>2</sub>), 29.49(CH<sub>2</sub>), 29.33(CH<sub>2</sub>), 29.32(CH<sub>2</sub>), 29.15(CH<sub>2</sub>), 27.18(CH<sub>2</sub>), 27.17(CH<sub>2</sub>), 26.56(CH<sub>2</sub>), 25.60(CH<sub>2</sub>), 25.55(CH<sub>2</sub>), 25.46(CH<sub>2</sub>), 24.58(CH<sub>2</sub>), 22.54(CH<sub>2</sub>), 14.05(CH<sub>3</sub>).

IR (ATR): 3300, 3009, 2931, 2858, 1622, 1443cm<sup>-1</sup>

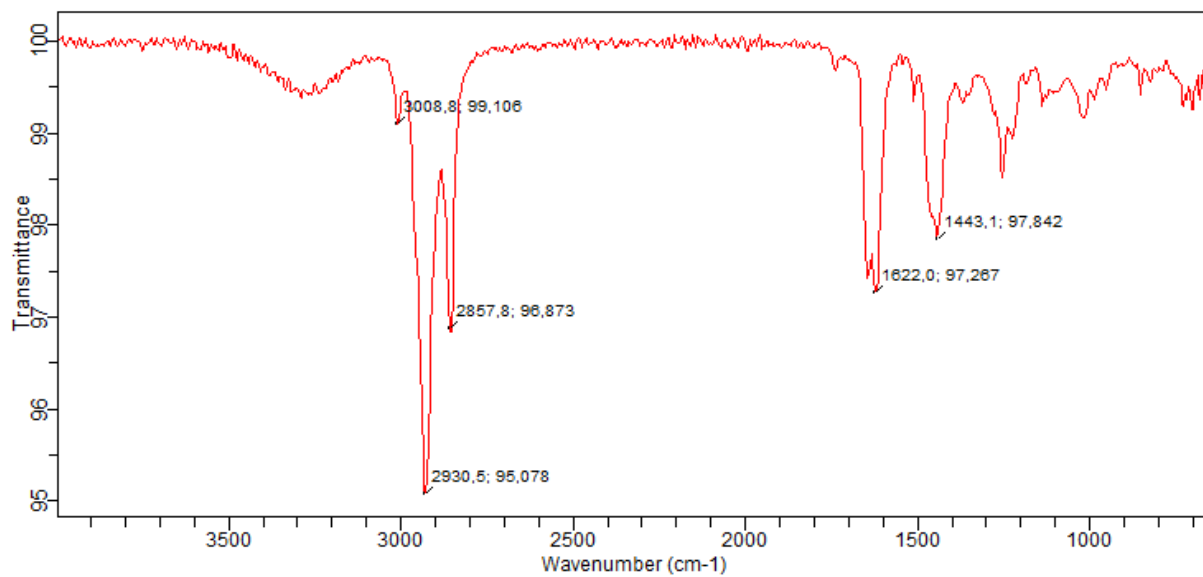
HR-MS: Kalkulert masse: 347,3188. Funnet masse: 347,3171



Spekter 65:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 23

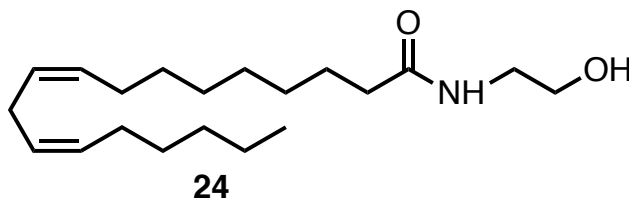


Spekter 66:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 23



Spekter 67: IR spekter av forbindelse 23

## 5.27 Syntese av (9Z,12Z)-N-(2-hydroksyetyl)oktadeka-9,12-dienamid



### Fremgangsmåte:

Brukte generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt linolsyre (0,280 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og 2-aminoetanol (0,066 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,320 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5 % MeOH i DCM.

### Data:

R<sub>f</sub>: 0,33 (5 % MeOH i DCM)

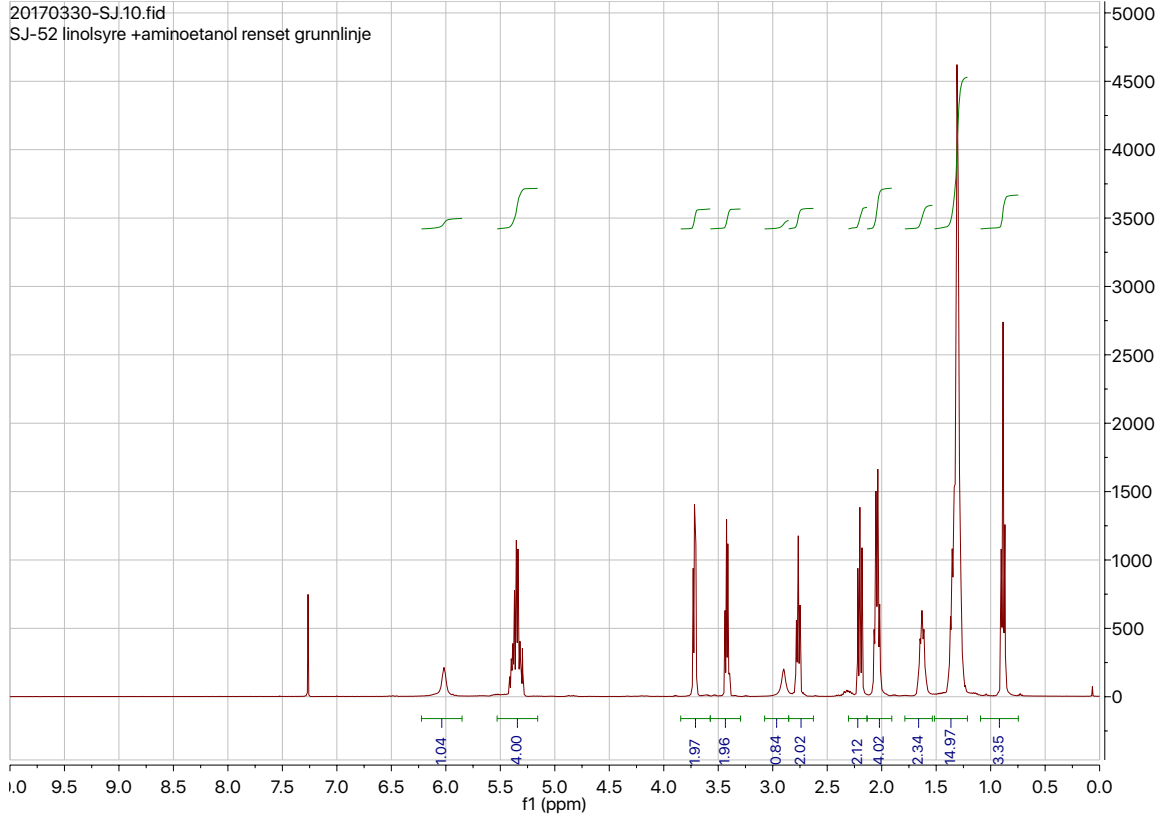
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 6.02 (s, 1H), 5.43 – 5.27 (m, 4H), 3.72 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.42 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.62 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.47(C), 130.19(CH), 129.98(CH), 128.01(CH), 127.85(CH), 62.53(CH<sub>2</sub>), 42.43(CH<sub>2</sub>), 36.63(CH<sub>2</sub>), 31.48(CH<sub>2</sub>), 29.57(CH<sub>2</sub>), 29.30(CH<sub>2</sub>), 29.22(CH<sub>2</sub>), 29.10(CH<sub>2</sub>), 27.16(2xCH<sub>2</sub>), 25.67(2xCH<sub>2</sub>), 25.59(CH<sub>2</sub>), 22.54(CH<sub>2</sub>), 14.04(CH<sub>3</sub>).

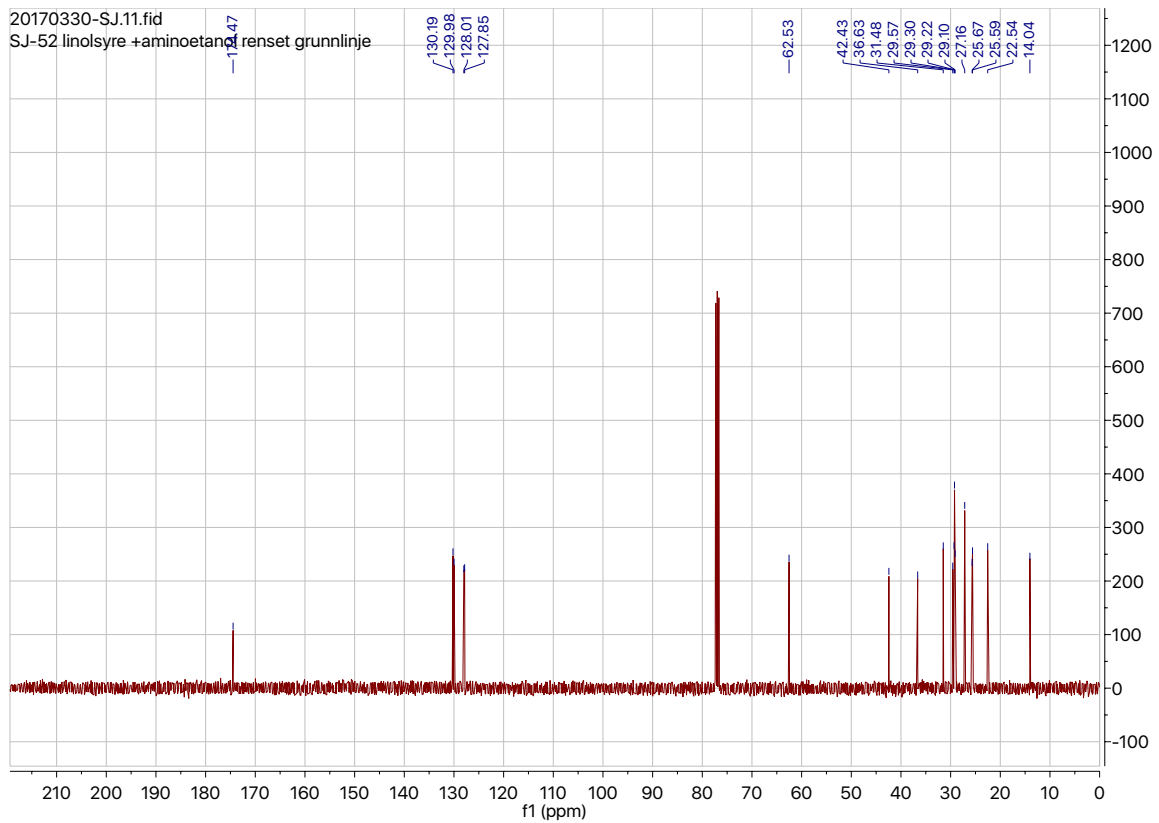
IR(ATR): 3300, 2924, 2860, 1739, 1650, 1549 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 323,2824. Funnet masse: 323,2823

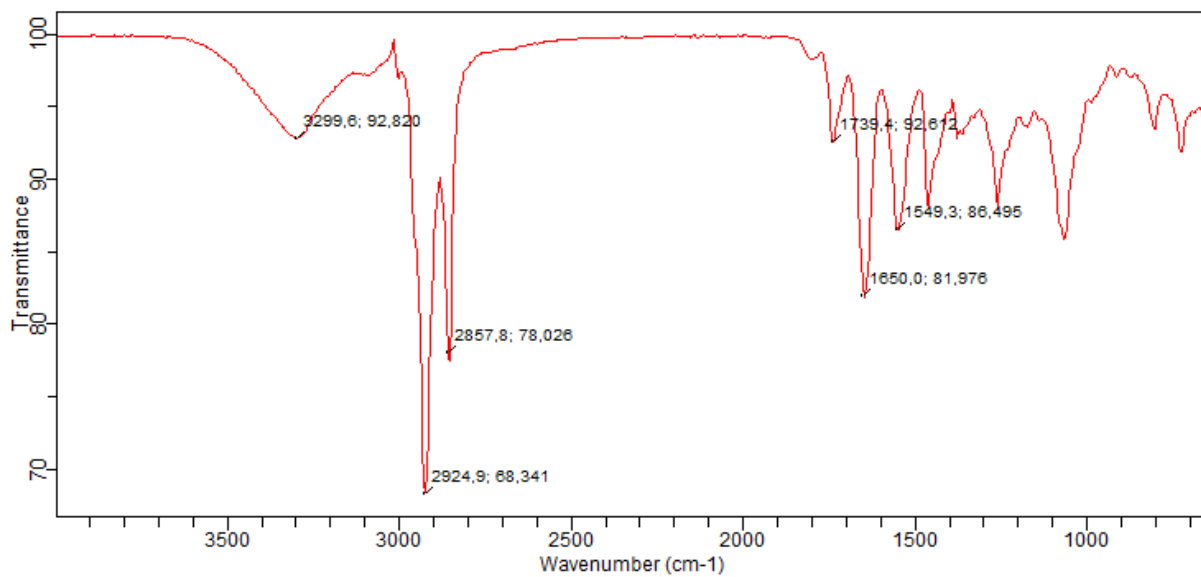




Spekter 68:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 24

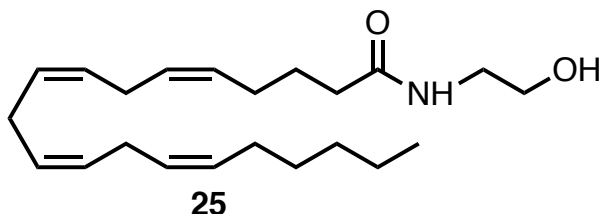


Spekter 69:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 24



Spekter 70: IR spekter for forbindelse 14

## 5.28 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-hydroksyetyl)eicosa-5,8,11,14-tetraenamid



Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt AA (0,230 g, 0,6554 mmol) som fettsyre, CDI (0,116g, 0,720 mmol) og 2-aminoetanol (0,043 ml, 0,720 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,256 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen renset opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5 % MeOH i DCM.

Data:

R<sub>f</sub>: 0,33 (5 % MeOH i DCM)

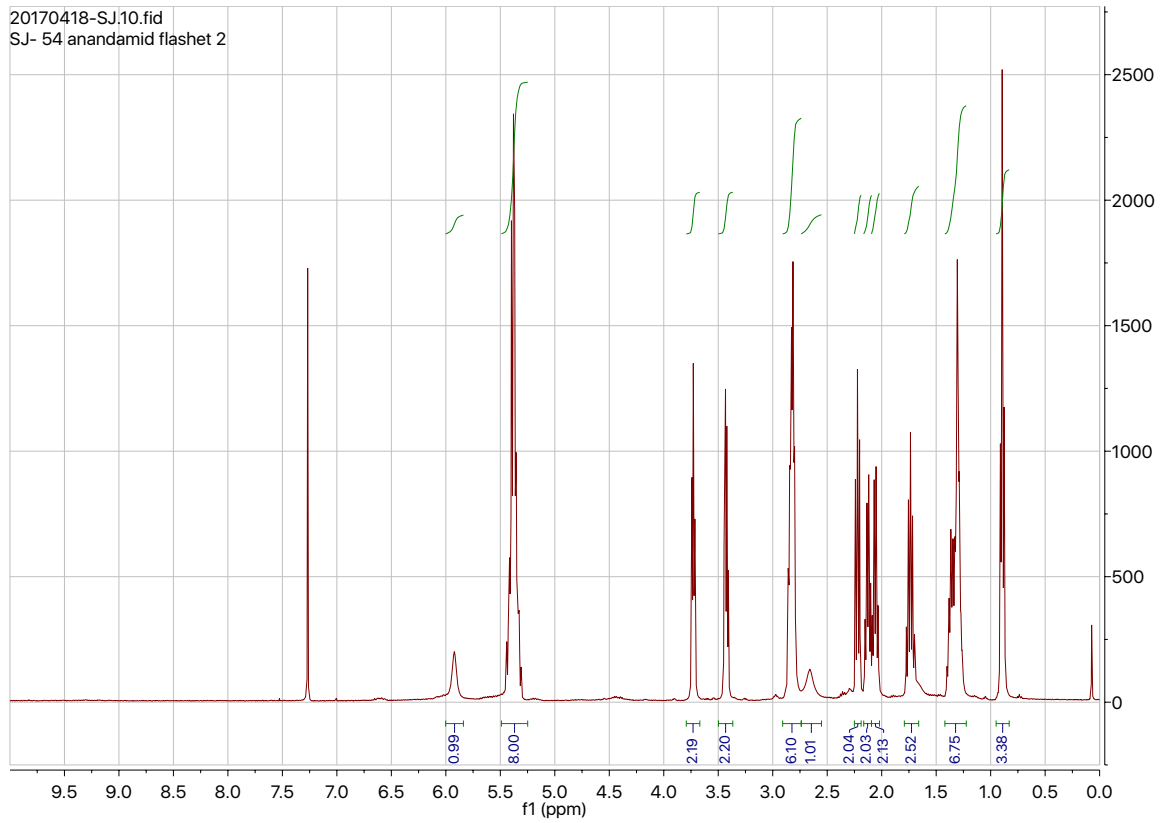
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.92 (s, 1H), 5.45 – 5.30 (m, 8H), 3.73 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.43 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.83 (dt, *J* = 11.7, 5.7 Hz, 6H), 2.66 (s, 1H), 2.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.13 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.74 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.14(C), 130.52(CH), 129.01(CH), 128.84(CH), 128.61(CH), 128.25(CH), 128.13(CH), 127.83(CH), 127.50(CH), 62.61(CH<sub>2</sub>), 42.46(CH<sub>2</sub>), 35.92(CH<sub>2</sub>), 31.51(CH<sub>2</sub>), 29.31(CH<sub>2</sub>), 27.21(CH<sub>2</sub>), 26.62(3xCH<sub>2</sub>), 25.63(CH<sub>2</sub>), 25.44(CH<sub>2</sub>), 22.56(CH<sub>2</sub>), 14.06(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3311, 2931, 2858, 1644, 1554 cm<sup>-1</sup>

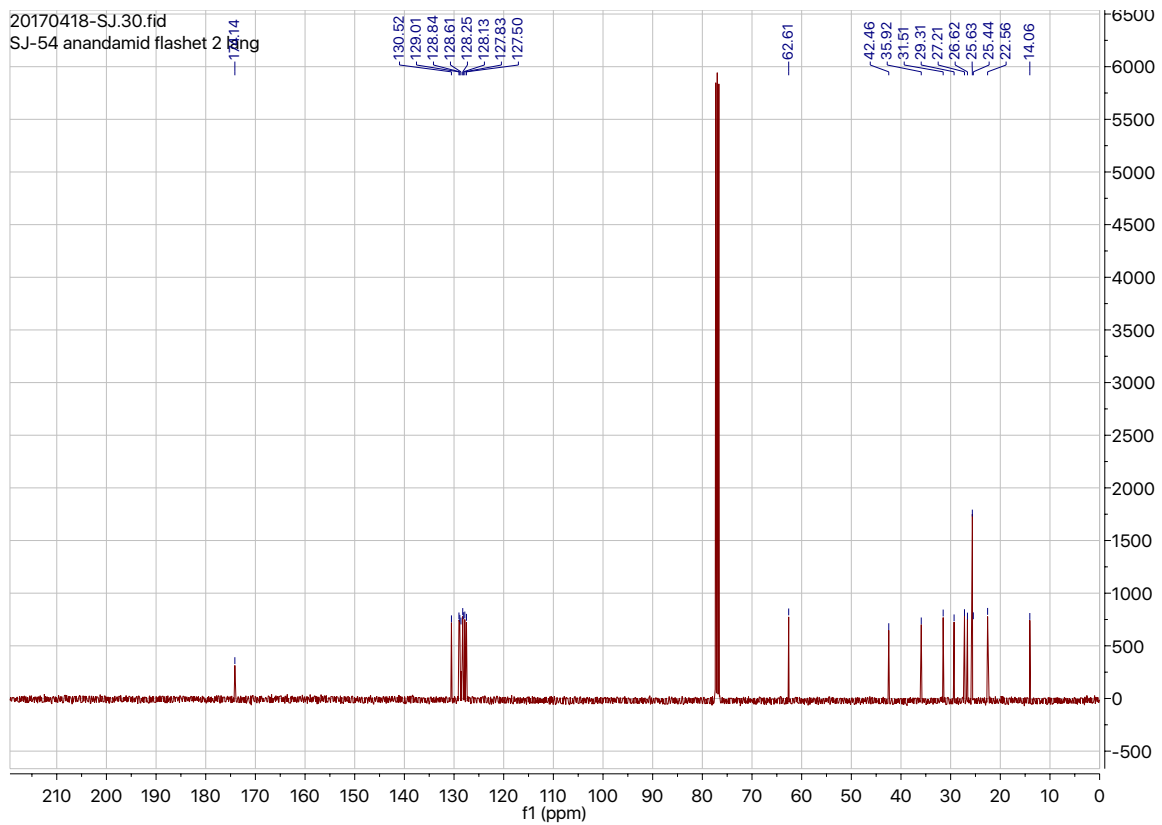
HR-MS: Kalkulert masse: 347,2824. Funnet masse: 347,2805

20170418-SJ.10.fid  
SJ- 54 anandamid flasheet 2

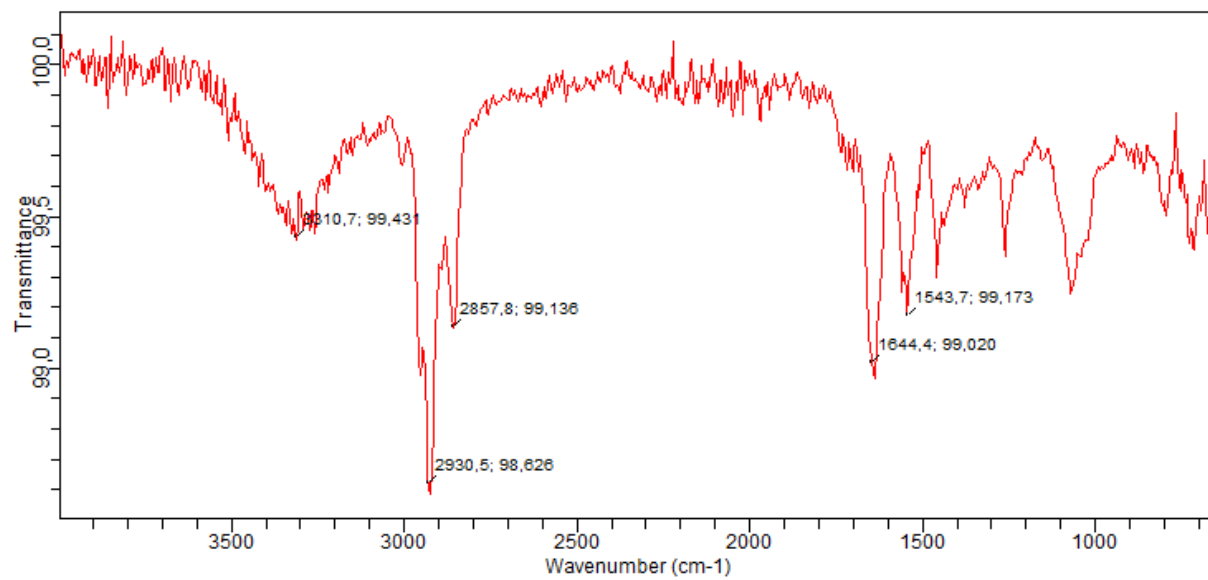


Spekter 71:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 25

20170418-SJ.30.fid  
SJ-54 anandamid flasheet 2

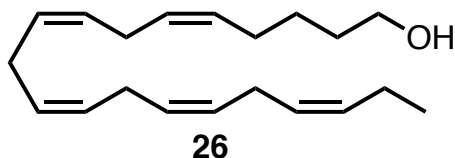


Spekter 72:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 25



Spekter 73: IR spekter av forbindelse 25

## 5.29 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol:



### Fremgangsmåte:

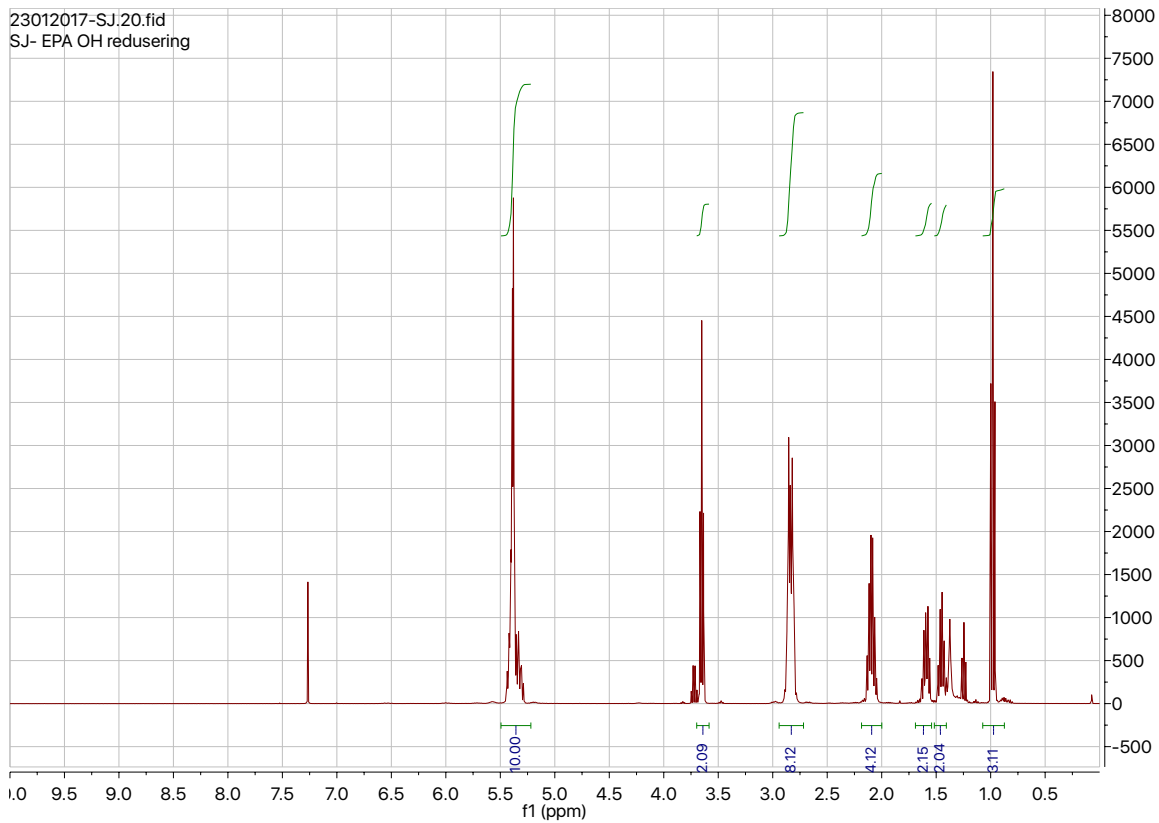
I en løsning av etylester av EPA (8,00 g 24,22 mmol, 1 eq) i eter (120 ml), ble  $\text{LiAlH}_4$  (0,946 g, 24,92 mmol, 1 eq) porsjonsvis tilsatt ved 0 °C. Løsningen stod deretter til røring i 1 time ved 0 °C før reaksjonen ble stanset ved at det ble tilsatt vann (0,94 ml) dråpevis før det deretter dråpevis ble tilsatt 15 % vandig NaOH (0,94 g), og til slutt vann (2,8 ml). Etter dette ble prøven tørket med  $\text{MgSO}_4$  under omrøring i 5 minutter før prøven ble filtrert og oppkonsentrert på rotavapor. Utbyttet fra reaksjonen var 6,03 g (86 %).

### Data:

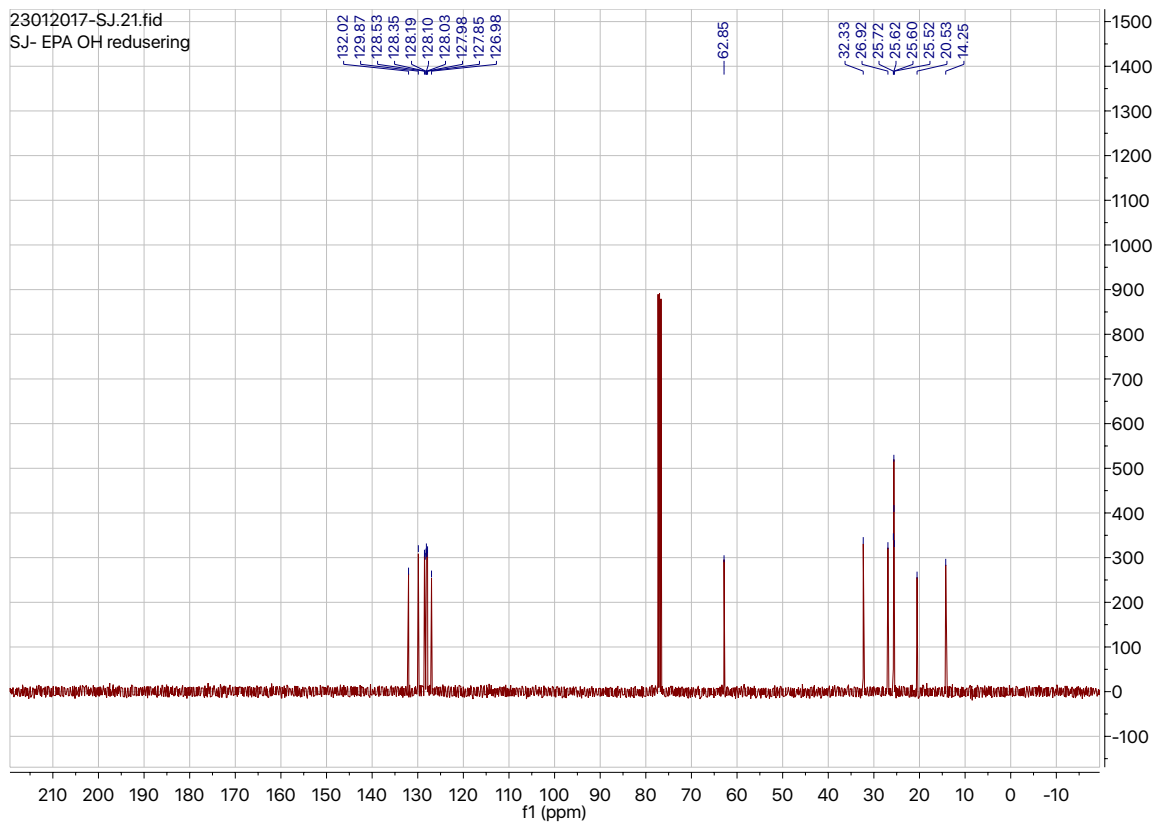
R<sub>f</sub>: 0,09 (10% EtOAc i heksan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Kloroform-*d*):  $\delta$  5.46 – 5.26 (m, 10H), 3.65 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.84 (dt,  $J = 12.8, 5.2$  Hz, 8H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  132.02(CH), 129.87(CH), 128.53(CH), 128.35(CH), 128.19(CH), 128.10(CH), 128.03(CH), 127.98(CH), 127.85(CH), 126.98(CH), 62.85( $\text{CH}_2$ ), 32.33( $\text{CH}_2$ ), 26.92( $\text{CH}_2$ ), 25.72( $\text{CH}_2$ ), 25.62( $\text{CH}_2$ ), 25.60(2x $\text{CH}_2$ ), 25.52( $\text{CH}_2$ ), 20.53( $\text{CH}_2$ ), 14.25( $\text{CH}_3$ ).

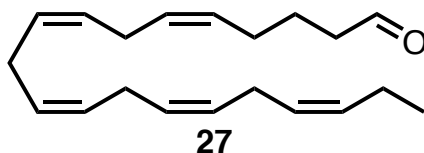


Spekter 74:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 26



Spekter 75:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 26

### 5.30 Syntese av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenal



#### Fremgangsmåte:

Dess-Martin periodinan (2,52 g, 5,94 mmol, 1,1 eq) ble tilsatt i DCM (20 ml), og en løsning av (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (1,5 g, 5,21 mmol, 1 eq) i DCM (18 ml) ble tilsatt dråpevis. Reaksjonen stod deretter til røring i rt i 1,5 time, før det ble tilsatt en mettet, vandig løsning av Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35 ml) og en mettet, vandig løsning av NaHCO<sub>3</sub> (35 ml). Organisk fase ble deretter ekstrahert med eter (3 x 35 ml). De kombinerte organiske fasene ble deretter vasket med brine (20 ml) før den ble tørket med MgSO<sub>4</sub>, og deretter oppkonsentrert på rotavapor. Utbyttet fra reaksjonen var 1,15 g (77 %).

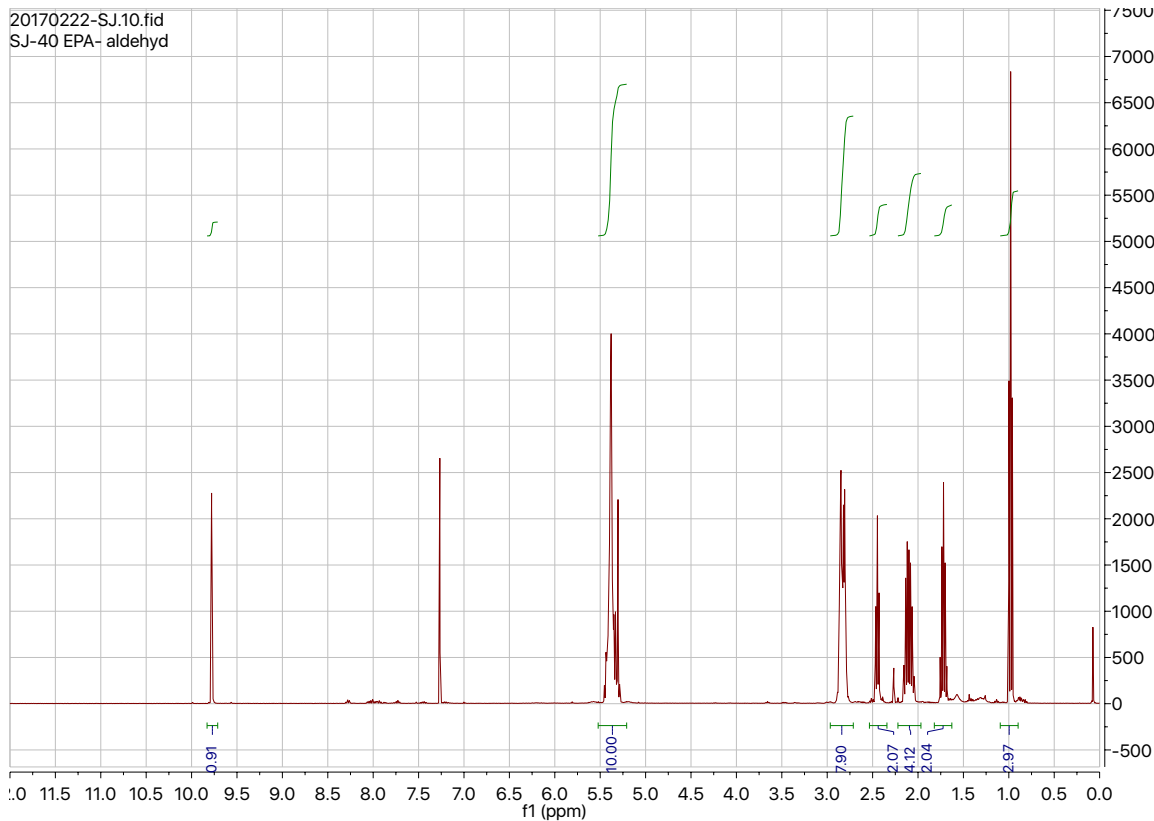
#### Data:

R<sub>f</sub>: 0,33(10 % EtOAc i heksan)

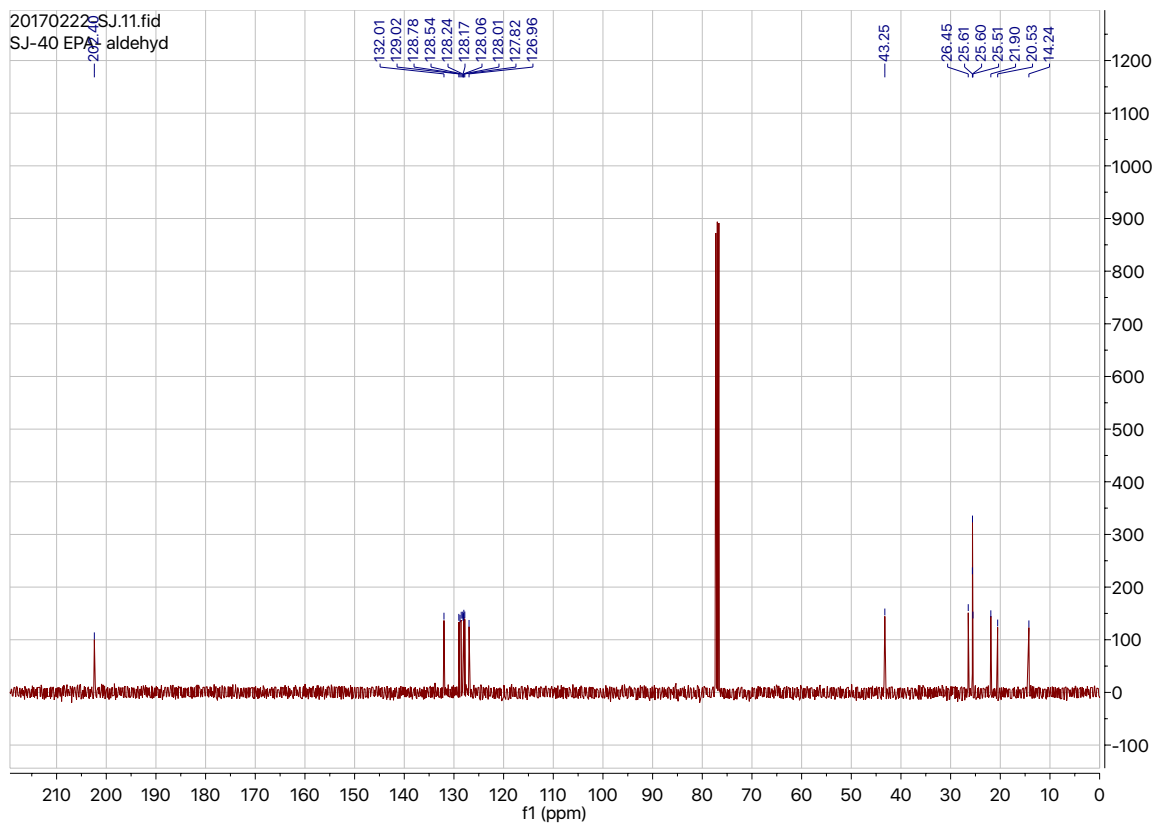
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 9.78 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.49 – 5.23 (m, 10H), 2.91 – 2.75 (m, 8H), 2.45 (td, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 4H), 1.72 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 202.40(CO), 132.01(CH), 129.02(CH), 128.78(CH), 128.54(CH), 128.24(CH), 128.17(CH), 128.06(CH), 128.01(CH), 127.82(CH), 126.96(CH), 43.25(CH<sub>2</sub>), 26.45(CH<sub>2</sub>), 25.61(CH<sub>2</sub>), 25.60(2xCH<sub>2</sub>), 25.51(CH<sub>2</sub>), 21.90(CH<sub>2</sub>), 20.53(CH<sub>2</sub>), 14.24(CH<sub>3</sub>).



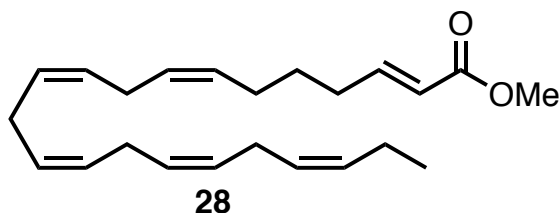


Spekter 76:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 27



Spekter 77:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 27

### 5.31 Syntese av metyl (2E,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-2,7,10,13,16,19-heksaenoat



#### Fremgangsmåte:

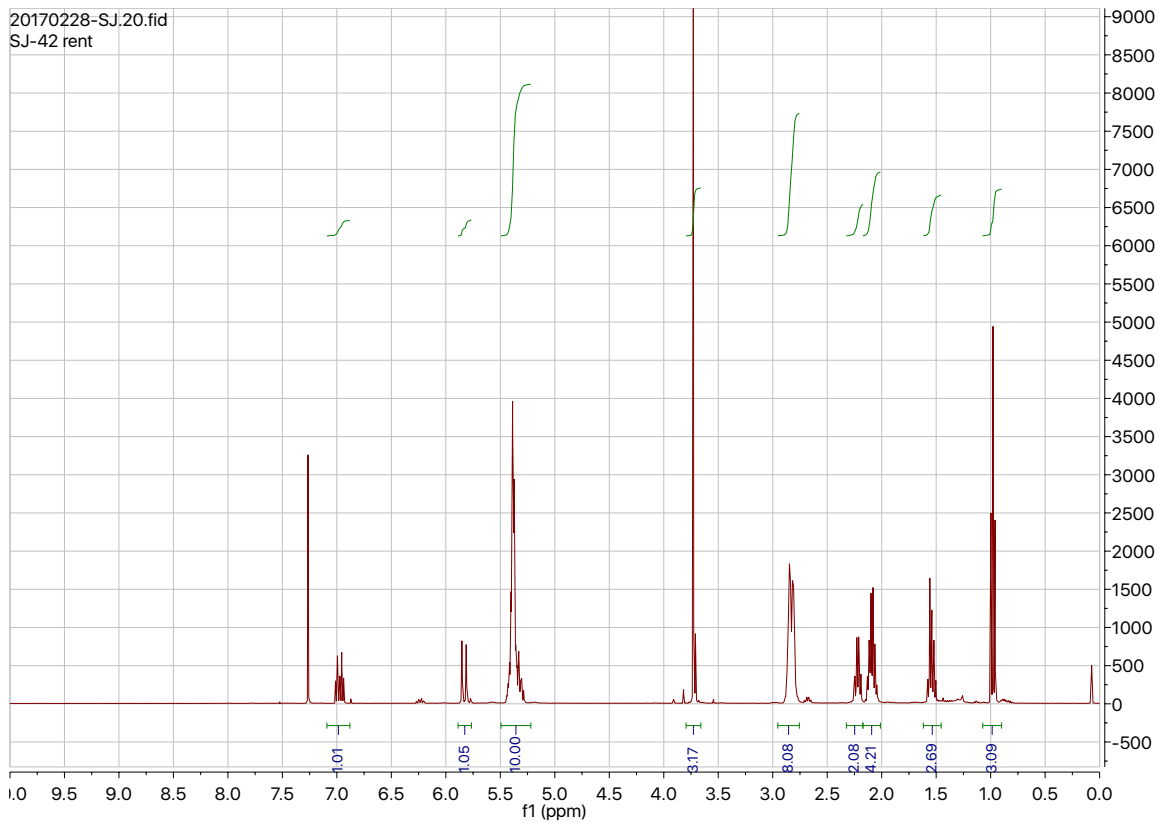
Aldehydet **27** (1,43 g, 4,99 mmol, 1 eq) ble løst i THF (45 ml), og deretter ble metyl(trifenylfosforanilyden)acetat (2,22 g, 6,65 mmol, 1,3 eq) tilsatt. Reaksjonen ble refluxert i mørket i 12 timer. Prøven ble deretter oppkonsentrert på rotavapor, før den ble filtrert gjennom en kolonne med Silika (5 % EtOAc i heksan). Etter oppkonsentrering på rotavapor, var utbyttet fra reaksjonen på 1,46 g (kvantitativt utbytte).

#### Data:

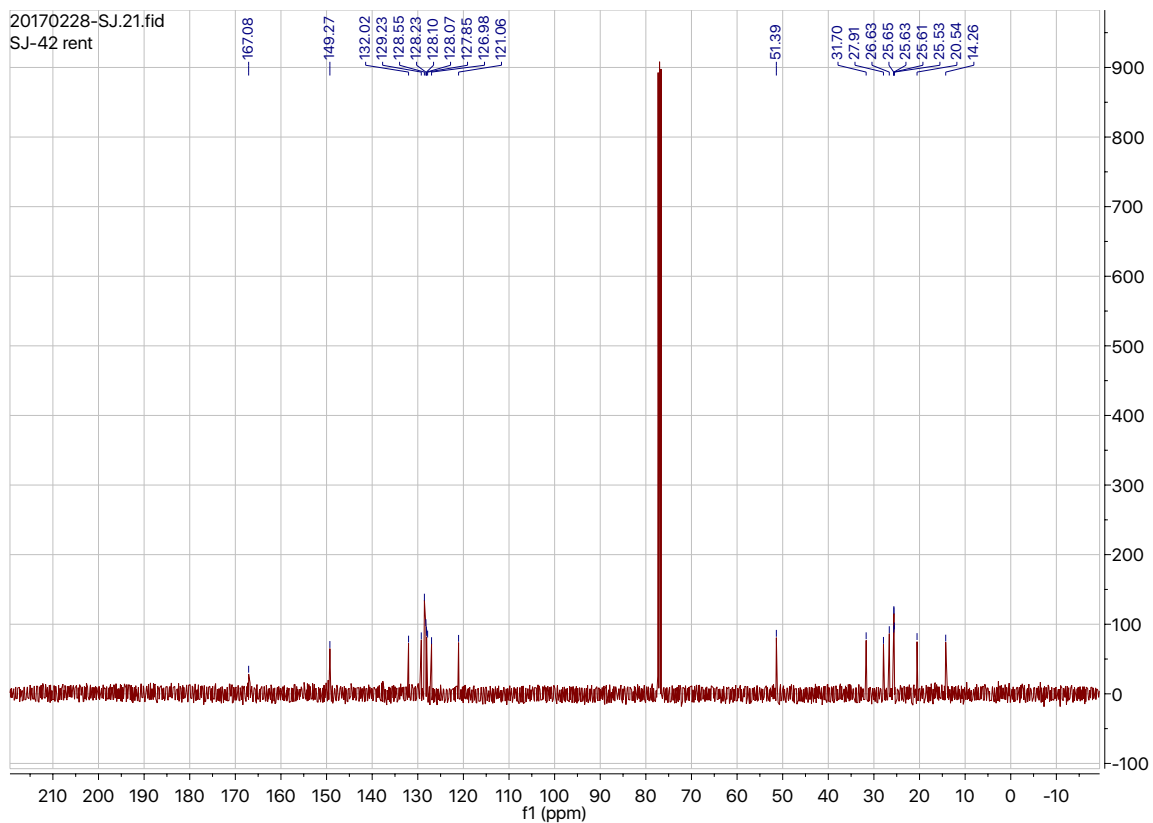
R<sub>f</sub>: 0,38 (5 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 6.98 (dt, *J* = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 5.85 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 1.6 Hz, 0H), 5.45 – 5.27 (m, 10H), 3.73 (s, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 8H), 2.22 (dtd, *J* = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.55 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.08(C), 149.27(CH), 132.02(CH), 129.23(CH), 128.55(CH), 128.23(3xCH), 128.10(CH), 128.07(CH), 127.85(CH), 126.98(CH), 121.06(CH), 51.39(CH<sub>3</sub>), 31.70(CH<sub>2</sub>), 27.91(CH<sub>2</sub>), 26.63(CH<sub>2</sub>), 25.65(CH<sub>2</sub>), 25.63(CH<sub>2</sub>), 25.61(CH<sub>2</sub>), 25.53(CH<sub>2</sub>), 20.54(CH<sub>2</sub>), 14.26(CH<sub>3</sub>).

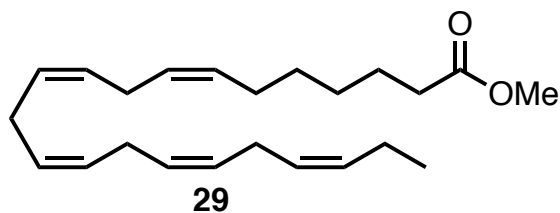


Spekter 78:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 28



Spekter 79:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 28

### 5.32 Syntese av metyl (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaenoat



#### Fremgangsmåte:

Esteren **28** (1,46 g, 4,263 mmol, 1 eq) ble løst i MeOH (5 ml) ved rt. Blandingen rørte i 5 min før det ble tilsatt magnesium pellets (2,59 g, 106,563 mmol, 25 eq) i en porsjon. Deretter stod reaksjonen til røring i rt i 10 min, før den ble varmet opp til 40 °C. Reaksjonen stod deretter til røring ved 40 °C i 3 timer, og det ble tilsatt løsemiddel fortløpende etter behov.

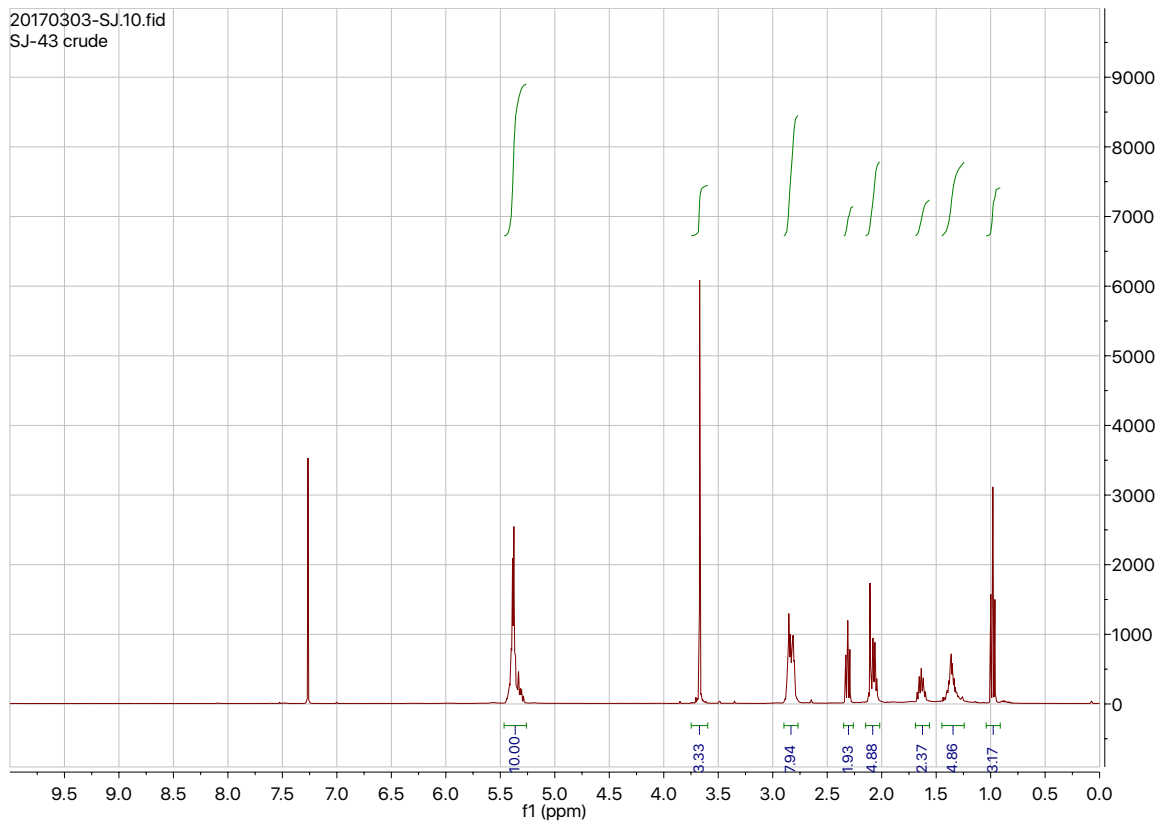
Reaksjonen ble stoppet ved at det ble tilsatt iseddiksyre frem til reaksjonen gikk fra å være grumsete hvit til en mer gjennomsiktig brunfarge. Deretter ble det tilsatt H<sub>2</sub>O for å kjøle ned reaksjonen, og deretter ble det tilsatt EtOAc. Den organiske fasen ble separert, og vannfasen ble deretter ekstrahert med EtOAc, før de samlede organiske fasene ble oppkonsentrert på rotavapor. Utbyttet fra reaksjonen var 1,44 g (kvantitativt utbytte).

#### Data:

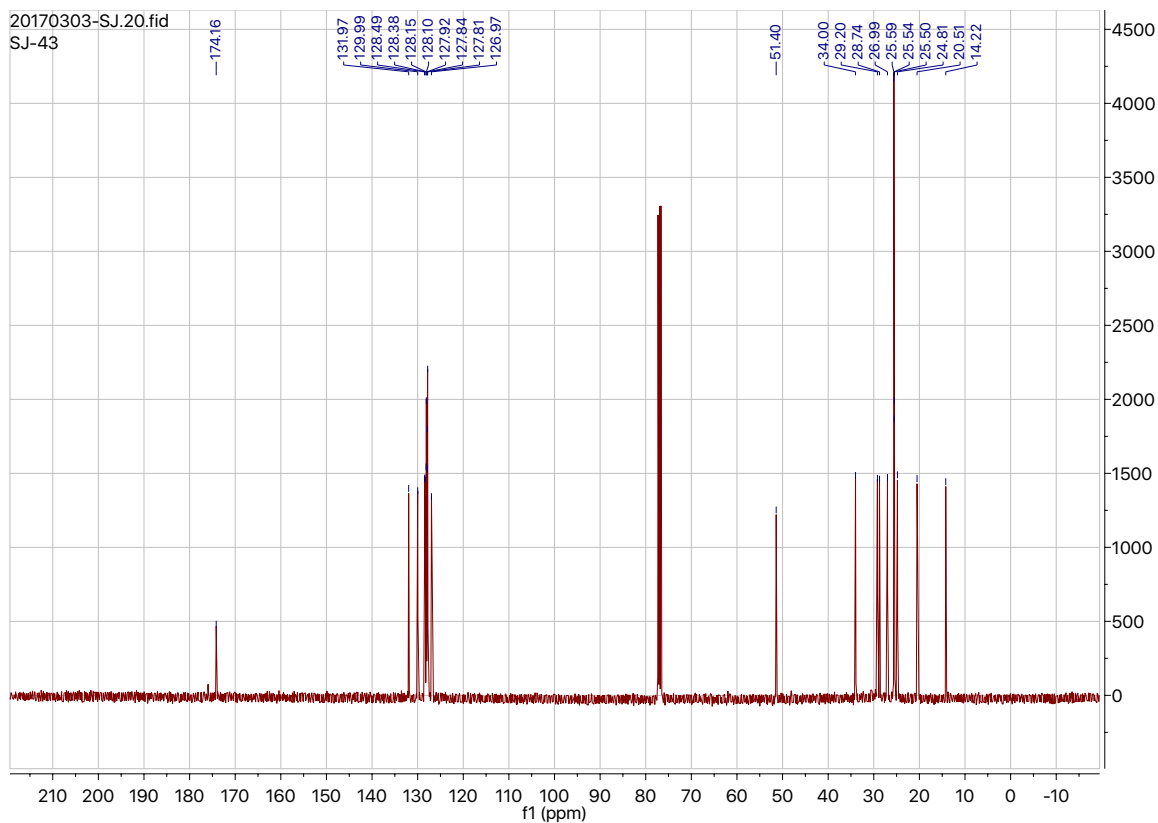
R<sub>f</sub>: 0,33 (10 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.50 – 5.16 (m, 10H), 3.67 (s, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 8H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.64 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.45 – 1.27 (m, 4H), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.16(C), 131.97(CH), 129.99(CH), 128.49(CH), 128.38(CH), 128.15(CH), 128.10(CH), 127.92(CH), 127.84(CH), 127.81(CH), 126.97(CH), 51.40(CH<sub>3</sub>), 34.00(CH<sub>2</sub>), 29.20(CH<sub>2</sub>), 28.74(CH<sub>2</sub>), 26.99(CH<sub>2</sub>), 25.59(CH<sub>2</sub>), 25.54(2xCH<sub>2</sub>), 25.50(CH<sub>2</sub>), 24.81(CH<sub>2</sub>), 20.51(CH<sub>2</sub>), 14.22(CH<sub>3</sub>).

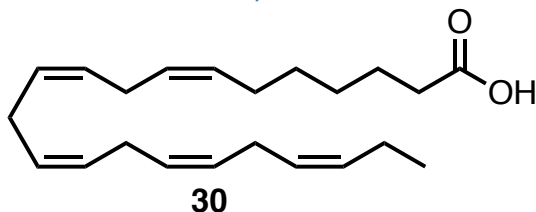


Spekter 80:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 29



Spekter 81:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 29

### 5.33 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre



#### Fremgangsmåte:

Esteren **29** (1,39 g, 4,03 mmol) ble løst i THF (20 ml), MeOH (20 ml) og vann (10 ml). Deretter ble det tilsatt LiOH x H<sub>2</sub>O (5,9 g, 25 eq). Bortsett fra dette ble det ble brukt generell fremgangsmåte for hydrolysering av esterene **30**. Utbyttet fra reaksjonen var 1,100 g (82%).

#### Data:

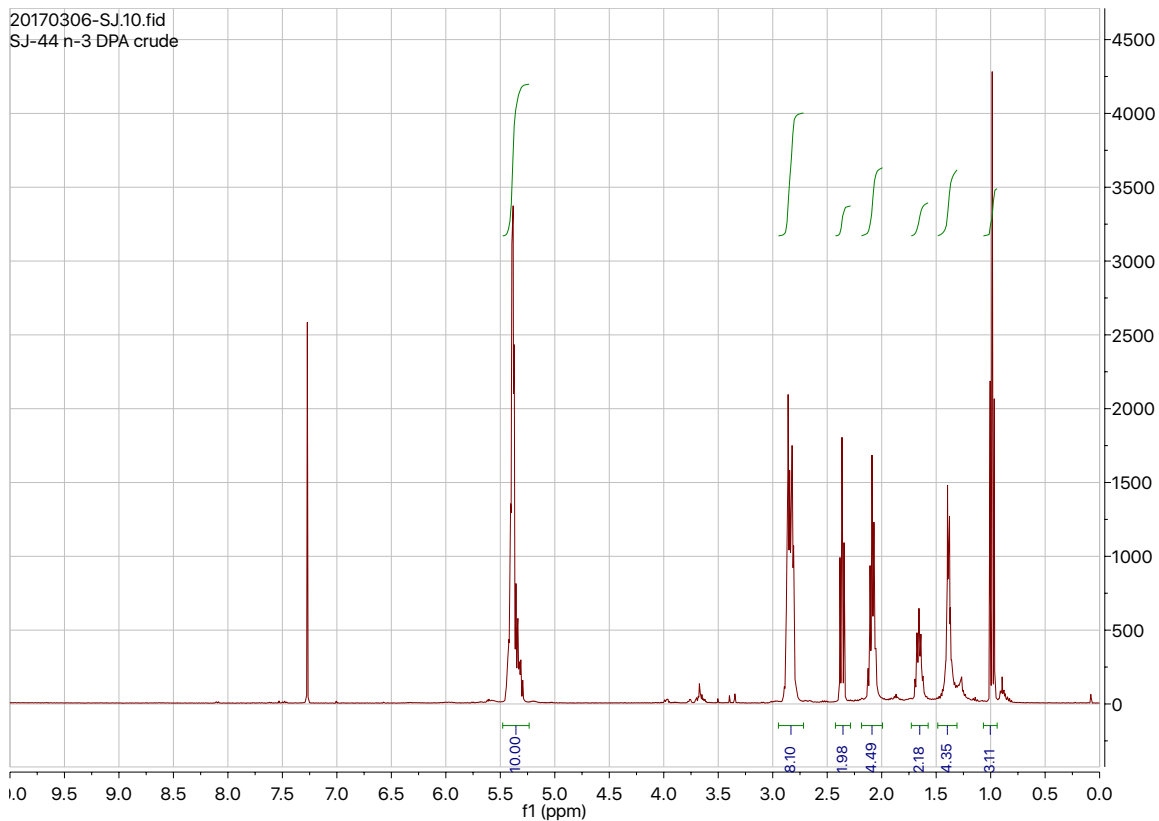
R<sub>f</sub>: 0,06 (10 % EtOAc i heksan)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 5.46 – 5.27 (m, 10H), 2.84 (dt, *J* = 14.7, 5.5 Hz, 8H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 4H), 1.66 (dq, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 4H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

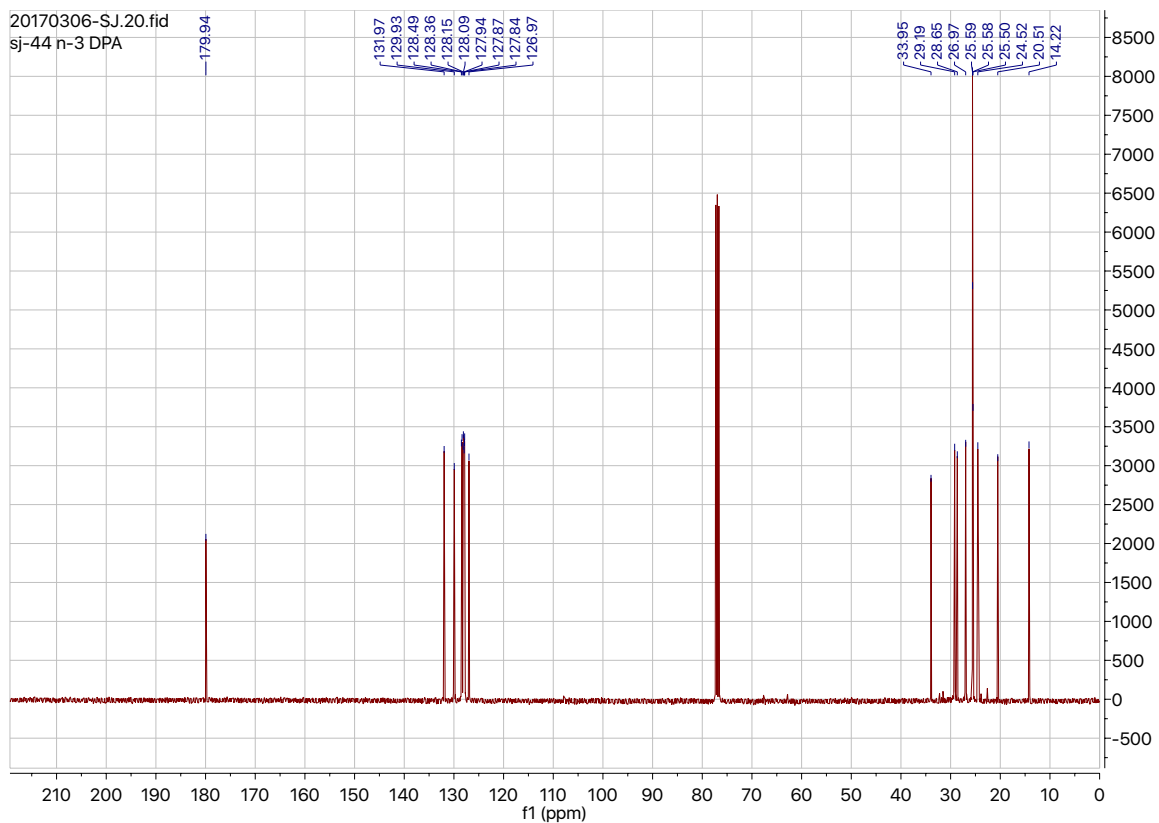
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.94(C), 131.97(CH), 129.93(CH), 128.49(CH), 128.36(CH), 128.15(CH), 128.09(CH), 127.94(CH), 127.87(CH), 127.84(CH), 126.97(CH), 33.95(CH<sub>2</sub>), 29.19(CH<sub>2</sub>), 28.65(CH<sub>2</sub>), 26.97(2xCH<sub>2</sub>), 25.59(CH<sub>2</sub>), 25.58(CH<sub>2</sub>), 25.50(CH<sub>2</sub>), 24.52(CH<sub>2</sub>), 20.51(CH<sub>2</sub>), 14.22(CH<sub>3</sub>).

IR(HATR): 3314, 2930, 2864, 1711 cm<sup>-1</sup>

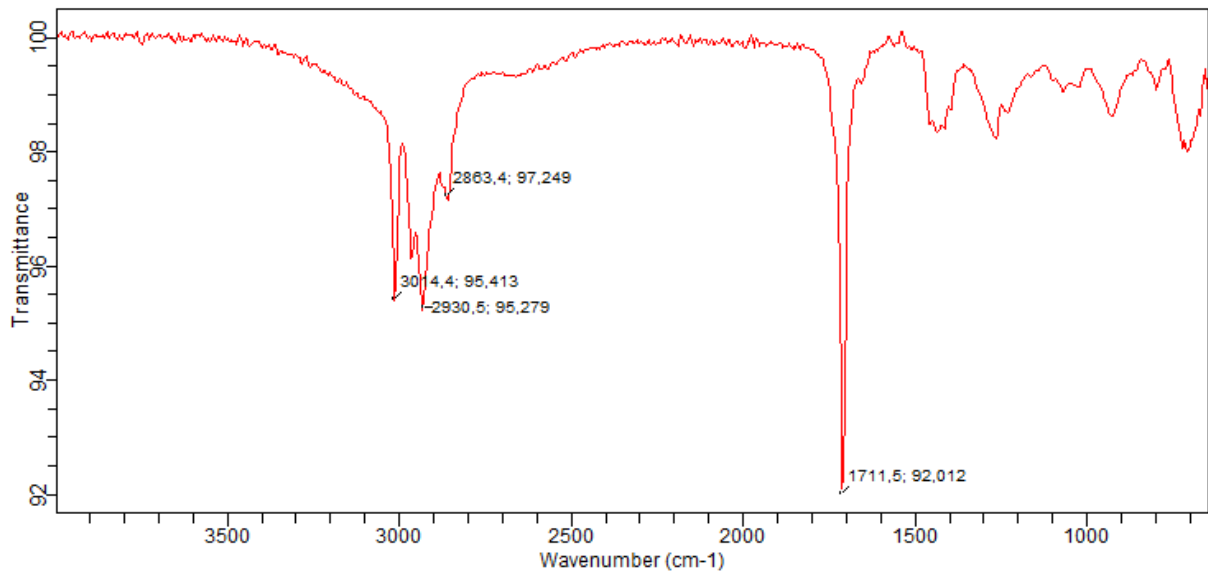
HR-MS: Kalkulert masse: 330,2559. Funnet masse: 330,2560



Spekter 82:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 30



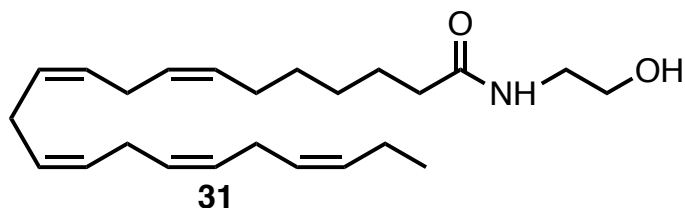
Spekter 83:  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 30



Spekter 84: IR spekter av forbindelse 30



### 5.34 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hydroksyetyl)dokosa-7,10,13,16,19-pentaenamid



#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering, og det ble brukt ω-3 DPA (0,330 g, 1 mmol) som fettsyre, CDI (0,178 g, 1,1 mmol) og 2-aminoetanol (0,066 ml, 1,1 mmol). Utbyttet fra reaksjonen var 0,366 g (kvantitativt utbytte).

Til slutt ble forbindelsen rensert opp ved hjelp av mikrokolonne, og forbindelsen ble eluert ved hjelp av 5% MeOH i DCM.

#### Data:

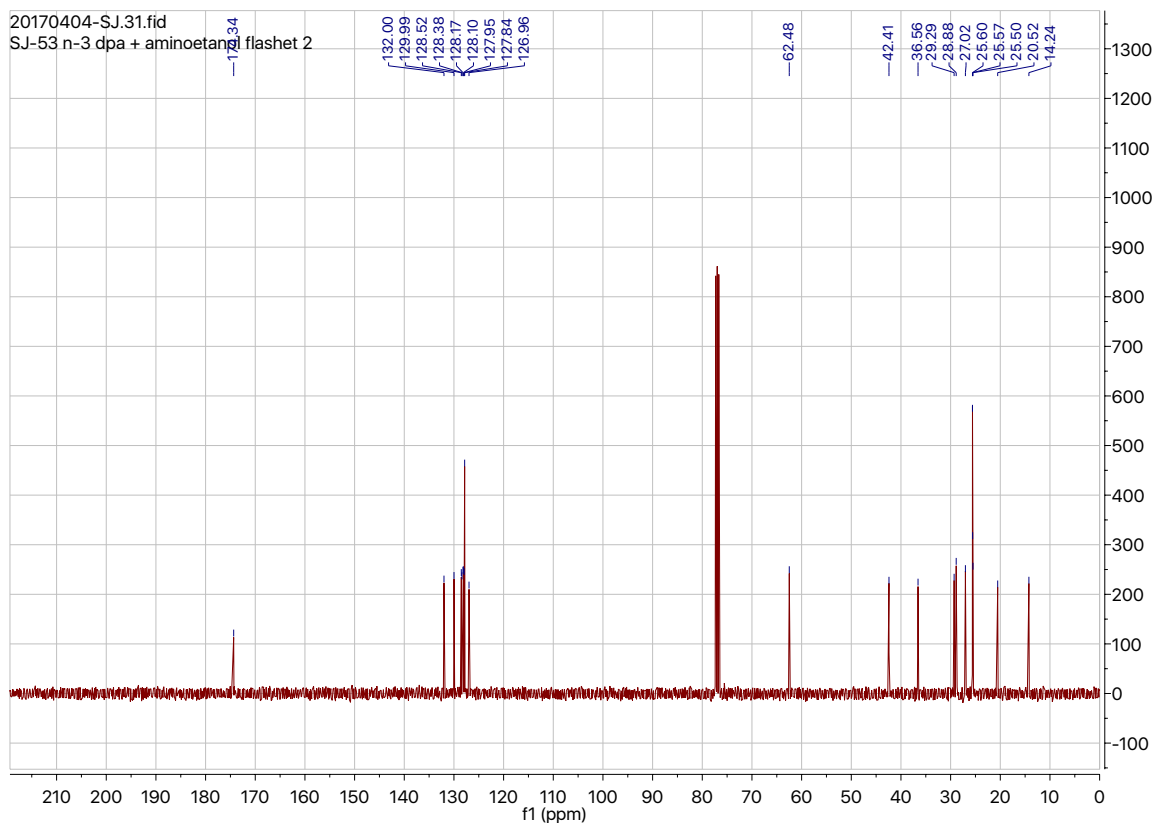
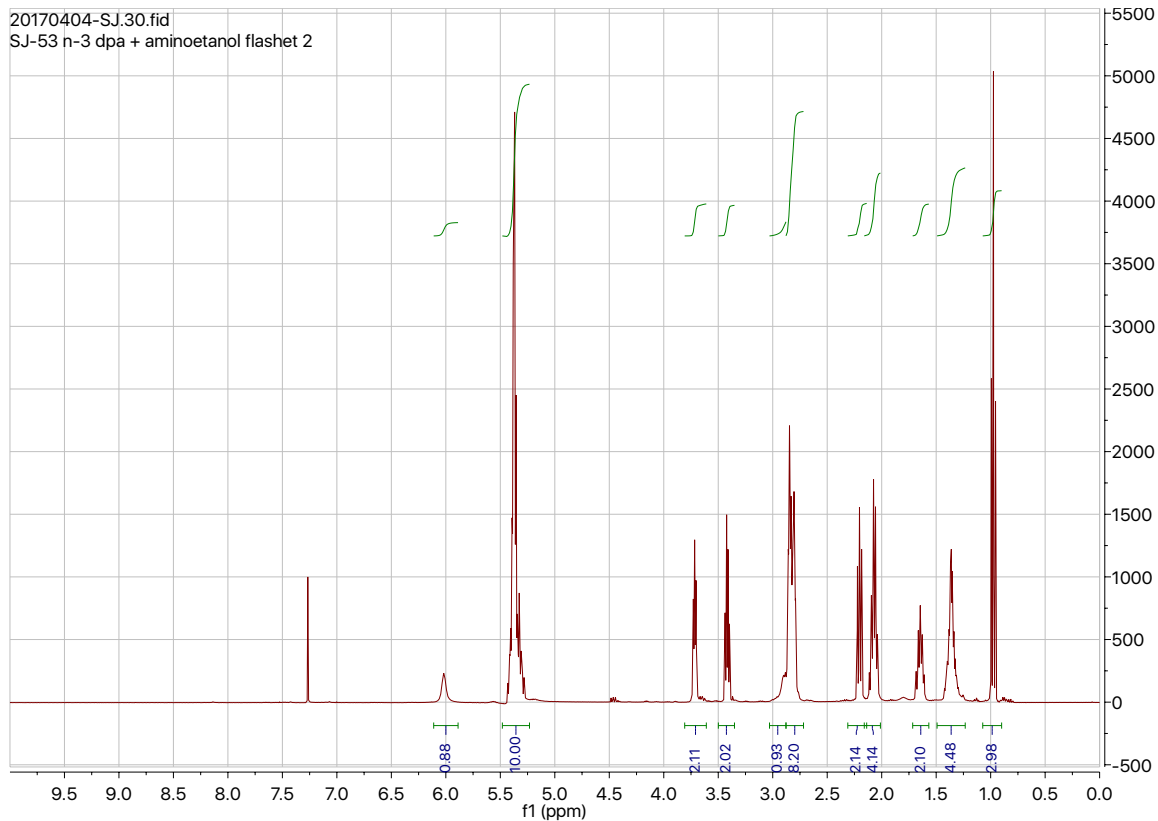
R<sub>f</sub>: 0,33

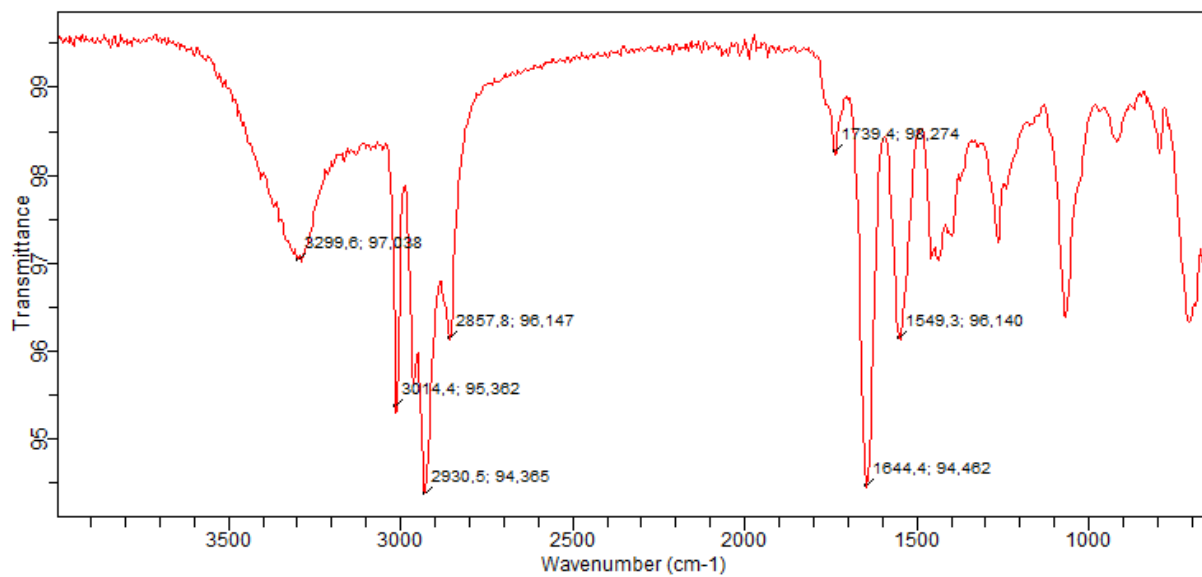
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*): δ 6.02 (s, 1H), 5.46 – 5.25 (m, 10H), 3.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.42 (td, *J* = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 8H), 2.24 – 2.17 (m, 2H), 2.08 (pd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 4H), 1.65 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.44 – 1.25 (m, 4H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.34(C), 132.00(CH), 129.99(CH), 128.52(CH), 128.38(CH), 128.17(CH), 128.10(CH), 127.95(CH), 127.84(2xCH), 126.96(CH), 62.48(CH<sub>2</sub>), 42.41(CH<sub>2</sub>), 36.56(CH<sub>2</sub>), 29.29(CH<sub>2</sub>), 28.88(CH<sub>2</sub>), 27.02(CH<sub>2</sub>), 25.60(CH<sub>2</sub>), 25.57(3xCH<sub>2</sub>), 25.50(CH<sub>2</sub>), 20.52(CH<sub>2</sub>), 14.24(CH<sub>3</sub>).

IR(ATR): 3300,3014, 2931, 2858, 1739, 1644, 1539 cm<sup>-1</sup>

HR-MS: Kalkulert masse: 373,2981. Funnet masse: 373,2994





Spekter 87: IR spekter av forbindelse 31

## 6 Referanser:

1. Dewick, P. M.; John Wiley & sons Ltd.: Sussex United Kingdom, **2009**, Ch.: 1.
2. Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. *Biochemistry and molecular biology of plants* **2000**, *24*, 1250-1319.
3. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.
4. Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill, A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W. *J. Lipid Res.* **2005**, *46*, 839-862.
5. Moss, G.; Smith, P.; Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1307-1375.
6. Akoh, C. C.; Min, D. B. *Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology*; CRC press, **2008**.
7. Christopher K. Mathews, K. E. V. H., Dean R. Appeling, Spencer J. Anthony-Cahill. Pearson Canada Inc.: Canada, **2013**, Ch.: 1.
8. Gunstone, F.; Chapman & Hall: London United Kingdom, **1996**, Ch.: 1.
9. Jakobsson, A.; Westerberg, R.; Jacobsson, A. *Progress in Lipid Research* **2006**, *45*, 237-249.
10. Hibbeln, J. R.; Nieminen, L. R.; Blasbalg, T. L.; Riggs, J. A.; Lands, W. E. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, S1483-1493S.
11. Lunn, J.; Theobald, H. *Nutr. Bull.* **2006**, *31*, 178-224.
12. Needleman, P.; Minkes, M.; Raz, A. *Science* **1976**, *193*, 163-165.
13. Ricciotti, E.; FitzGerald, G. A. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2011**, *31*, 986-1000.
14. Simmons, D. L.; Botting, R. M.; Hla, T. *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 387-437.
15. Gan, T. J. *Curr. Med. Res Opin.* **2010**, *26*, 1715-1731.
16. Graham, G. G.; Davies, M. J.; Day, R. O.; Mohamudally, A.; Scott, K. F. *Inflammopharmacology* **2013**, *21*, 201-232.
17. Anderson, B. J. *Pediatr. Anesth.* **2008**, *18*, 915-921.
18. Högestätt, E. D.; Jönsson, B. A.; Ermund, A.; Andersson, D. A.; Björk, H.; Alexander, J. P.; Cravatt, B. F.; Basbaum, A. I.; Zygmunt, P. M. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 31405-31412.
19. Mata-Santos, T.; D'Oca, C. d. R. M.; Mata-Santos, H. A.; Fenalti, J.; Pinto, N.; Coelho, T.; Berne, M. E.; da Silva, P. E. A.; D'Oca, M. G. M.; Scaini, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 739-741.
20. D'Oca, C. D. R. M.; Coelho, T.; Marinho, T. G.; Hack, C. R. L.; da Costa Duarte, R.; da Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5255-5257.
21. Farrell, E. K.; Merkler, D. J. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 558-568.
22. Devane, W. A.; Hanus, L.; Breuer, A.; Pertwee, R. G.; Stevenson, L. A.; Griffin, G.; Gibson, D.; Mandelbaum, A.; Mechoulam, R.; Etinger, A. *Science* **1992**, *258*, 1946-1950.
23. Pacher, P.; Bátkai, S.; Kunos, G. *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 389-462.
24. Deutsch, D. G.; Ueda, N.; Yamamoto, S. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2002**, *66*, 201-210.
25. Cravatt, B. F.; Saghatelian, A.; Hawkins, E. G.; Clement, A. B.; Bracey, M. H.; Lichtman, A. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2004**, *101*, 10821-10826.
26. di Tomaso, E.; Beltramo, M.; Piomelli, D. *Nature* **1996**, *382*, 677-678.
27. Leggett, J. D.; Aspley, S.; Beckett, S.; D'Antona, A.; Kendall, D. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 253-262.
28. Bisogno, T.; Melck, D.; Bobrov, M. Y.; Gretskaya, N. M.; Bezugiov, V. V.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. *Biochem. J.* **2000**, *351*, 817-824.

29. Hu, S. S.-J.; Bradshaw, H. B.; Benton, V. M.; Chen, J. S.-C.; Huang, S. M.; Minassi, A.; Bisogno, T.; Masuda, K.; Tan, B.; Roskoski, R. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2009**, *81*, 291-301.
30. Huang, S. M.; Bisogno, T.; Trevisani, M.; Al-Hayani, A.; De Petrocellis, L.; Fezza, F.; Tognetto, M.; Petros, T. J.; Krey, J. F.; Chu, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 8400-8405.
31. Di Marzo, V.; Blumberg, P. M.; Szallasi, A. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2002**, *12*, 372-379.
32. Calignano, A.; La Rana, G.; Beltramo, M.; Makriyannis, A.; Piomelli, D. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *337*, R1-R2.
33. Amaral, H. L.; Rassier, G. L.; Pepe, M. S.; Gallina, T.; Villela, M. M.; Nobre Mde, O.; Scaini, C. J.; Berne, M. E. *Vet. Parasitol.* **2010**, *174*, 115-8.
34. Despommier, D. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, *16*, 265-272.
35. Montalbetti, C. A.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
36. Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262-1263.
37. Allen, C. L.; Chhatwal, A. R.; Williams, J. M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 666-668.
38. Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc* **2010**, *8*, 54.
39. El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557-6602.
40. Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
41. Stuart Warren, P. W.; John Wiley & Sons, Inc.: Sussex, United Kingdom, **2008**, Ch.: 15.
42. Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
43. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
44. Jakobsen, M. G.; Vik, A.; Hansen, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5837-5839.
45. Lee, G.; Youn, I.; Choi, E.; Lee, H.; Yon, G.; Yang, H.; Pak, C. S. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1263-1287.

## 7 Vedlegg

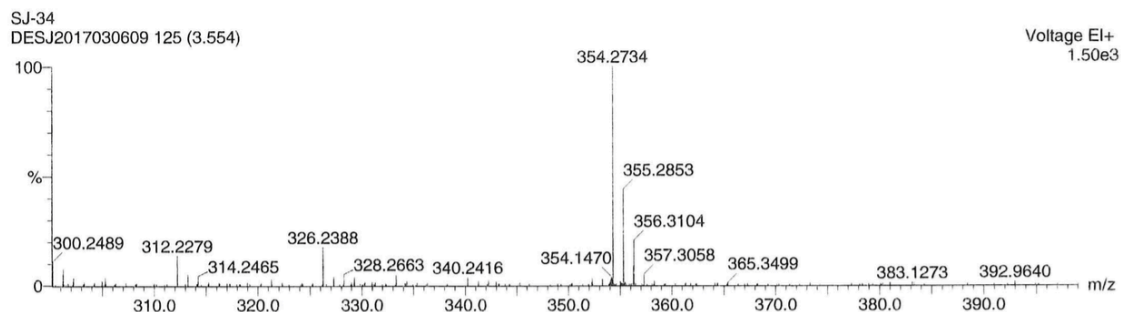
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

28 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
355.2853	355.2875	-2.2	-6.2	7.0	1	C24 H37 N O

Spekter 88: HR-MS spekter av forbindelse 3

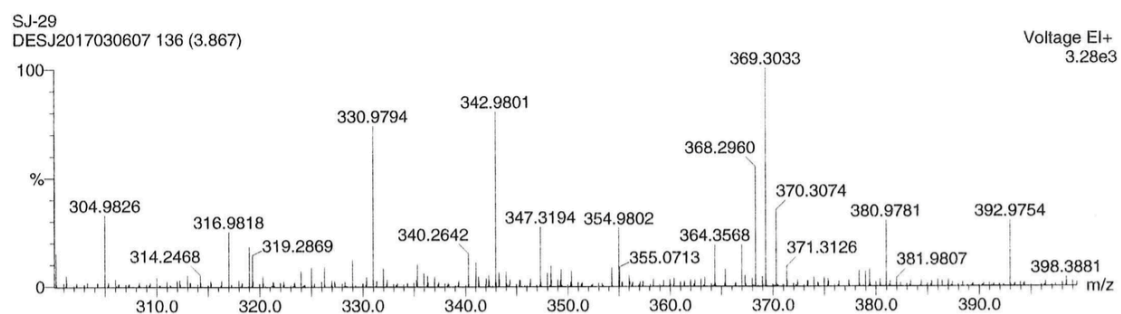
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

66 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
369.3033	369.3032	0.1	0.4	7.0	1	C25 H39 N O

Spekter 89: HR-MS spekter for forbindelse 4

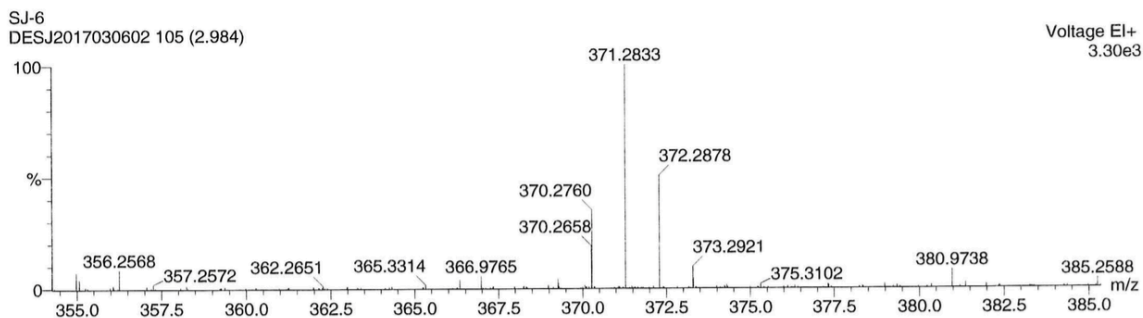
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

101 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
371.2833	371.2824	0.9	2.3	7.0	1	C24 H37 N O2
	371.2797	3.6	9.6	2.5	2	C21 H39 O5

Spekter 90: HR-MS spekter av forbindelse 5

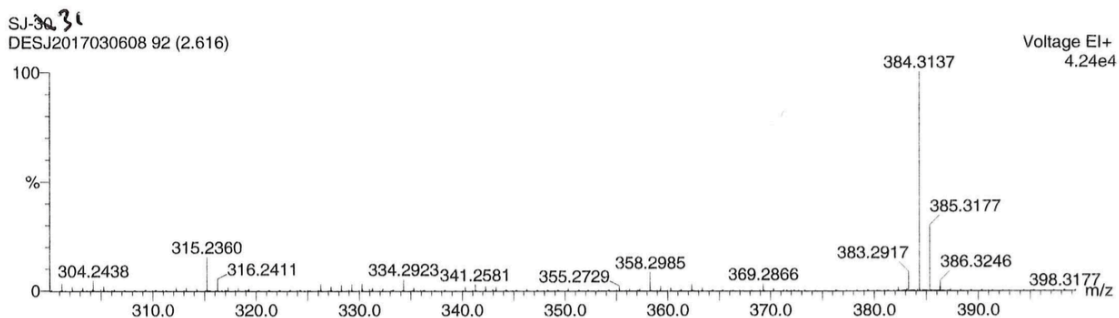
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

67 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
384.3137	384.3141	-0.4	-0.9	7.0	1	C25 H40 N2 O
	384.3114	2.3	6.0	2.5	2	C22 H42 N O4

Spekter 91: HR-MS spekter av forbindelse 6

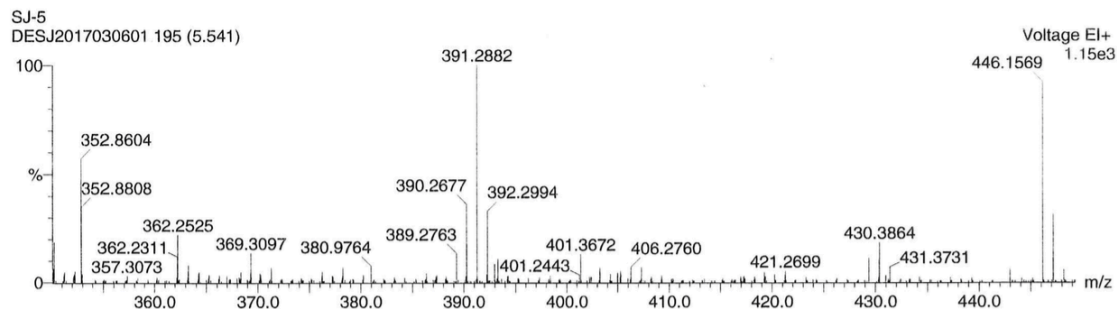
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

106 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum:				-1.5		
Maximum:	200.0	10.0		50.0		
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
391.2882	391.2875	0.7	1.8	10.0	1	C27 H37 N O
	391.2848	3.4	8.6	5.5	2	C24 H39 O4

Spekter 92: HR-MS spekter av forbindelse 7

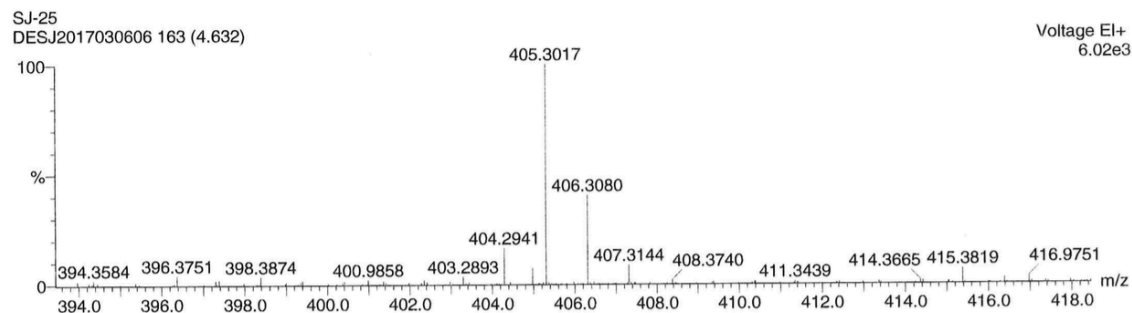
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

72 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum:				-1.5		
Maximum:	200.0	10.0		50.0		
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
405.3017	405.3032	-1.5	-3.6	10.0	1	C28 H39 N O

Spekter 93: HR-MS spekter av forbindelse 8



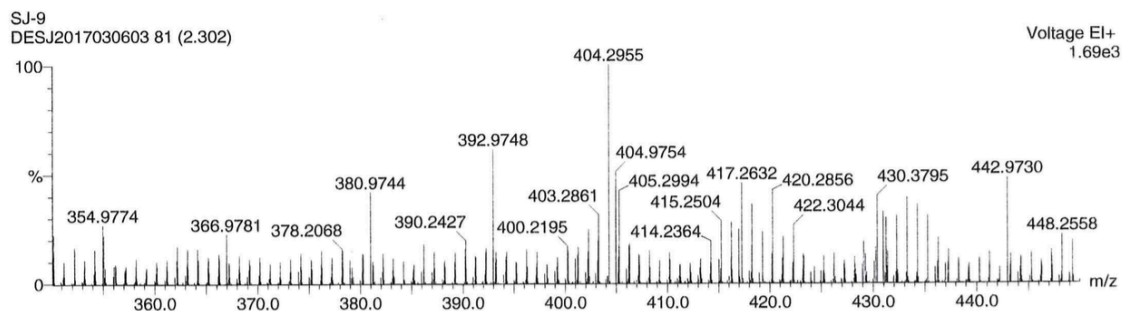
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

108 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum:				-1.5		
Maximum:	200.0	10.0		50.0		
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
404.2955	404.2953	0.2	0.4	10.5	1	C28 H38 N O
	404.2927	2.8	7.0	6.0	2	C25 H40 O4

Spekter 94: HR-MS spekter av forbindelse 9

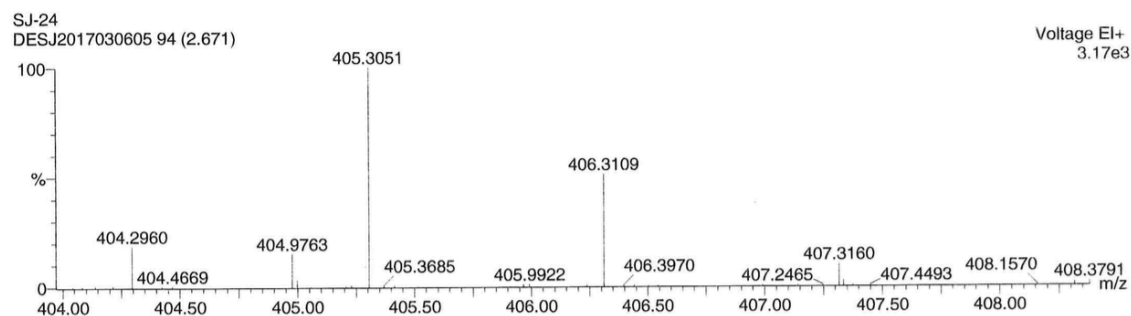
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

108 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum:				-1.5		
Maximum:	200.0	10.0		50.0		
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
405.3051	405.3032	1.9	4.8	10.0	1	C28 H39 N O
	405.3090	-3.9	-9.7	1.0	2	C21 H43 N O6

Spekter 95: HR-MS spekter av forbindelse 10

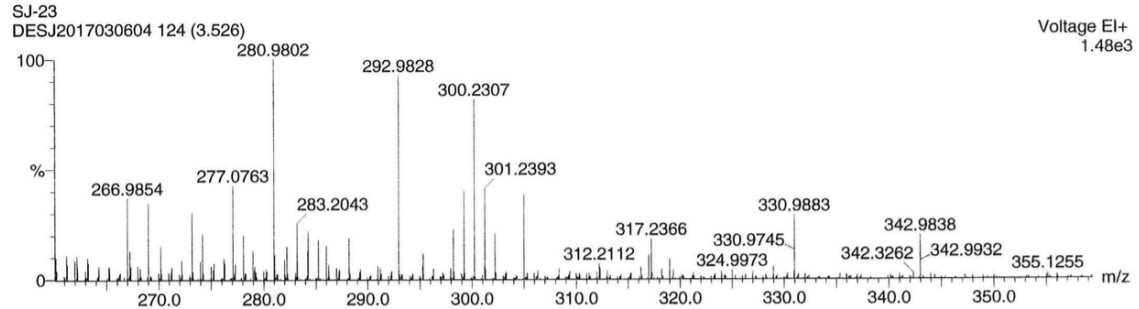
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

87 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
317.2366	317.2355	1.1	3.5	6.0	1	C20 H31 N O2

Spekter 96: HR-MS spekter av forbindelse 11

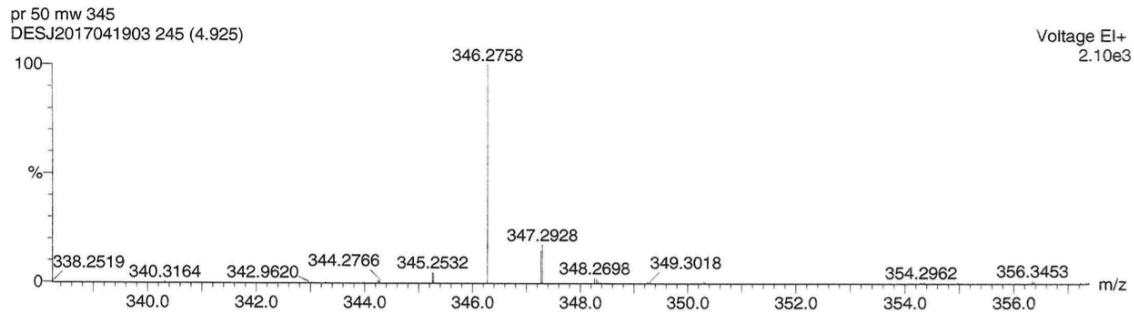
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

74 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
346.2758	346.2746	1.2	3.5	5.5	1	C22 H36 N O2
	346.2777	-1.9	-5.6	0.5	2	C18 H40 N O3 Si

Spekter 97: HR-MS spekter av forbindelse 12

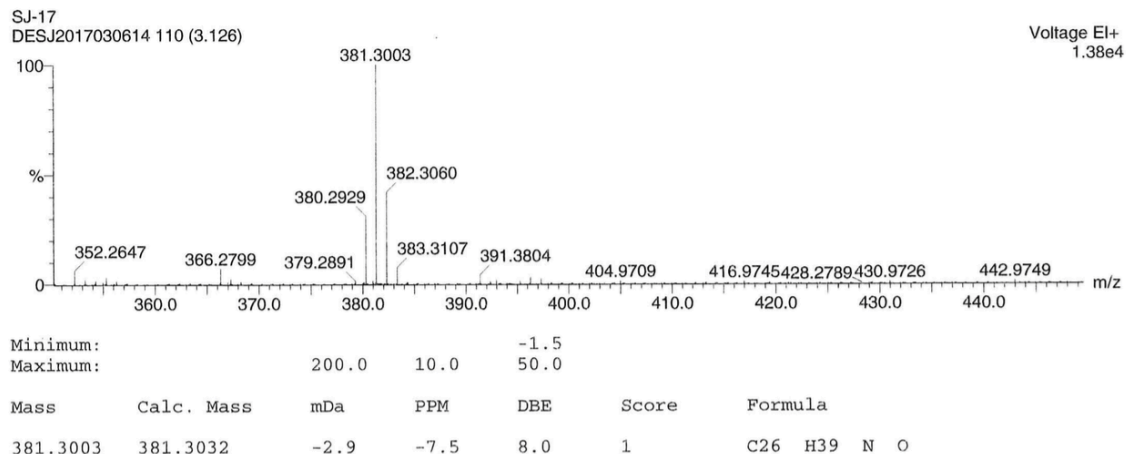
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

31 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 98: HR-MS spekter av forbindelse 13

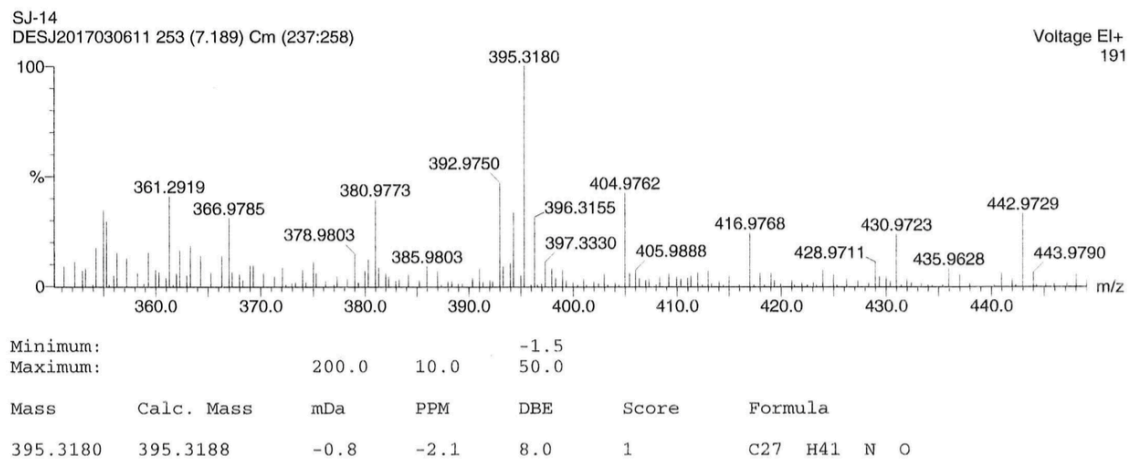
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

32 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 99: HR-MS spekter av forbindelse 14

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

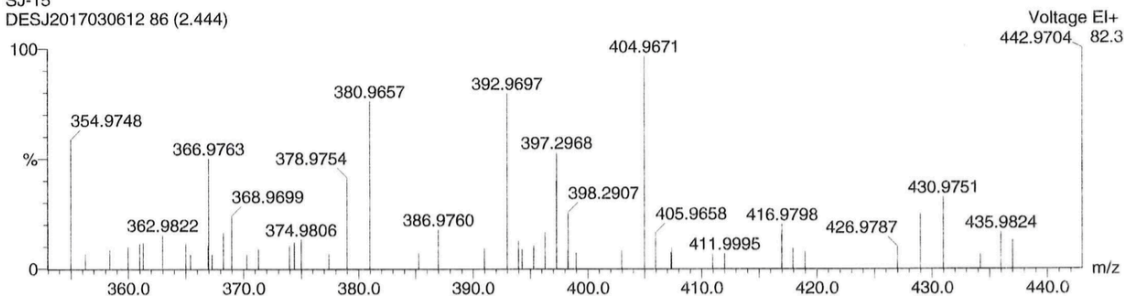
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

31 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

SJ-15

DESJ2017030612 86 (2.444)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
397.2968	397.2981	-1.3	-3.2	8.0	1	C26 H39 N O2

Spekter 100: HR-MS spekter av forbindelse 15

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

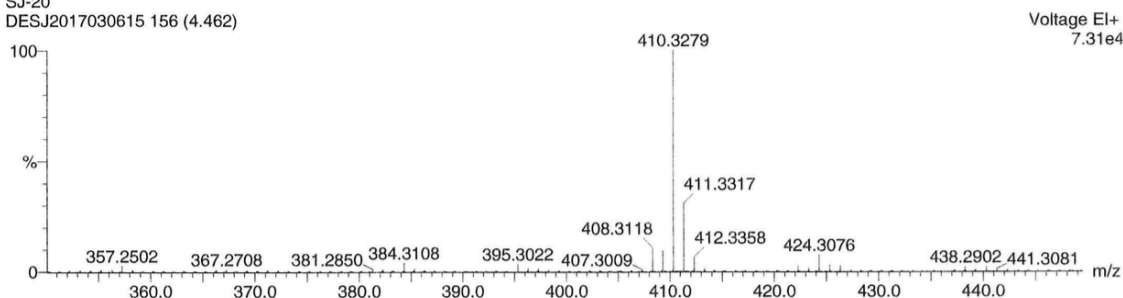
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

32 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

SJ-20

DESJ2017030615 156 (4.462)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
410.3279	410.3297	-1.8	-4.4	8.0	1	C27 H42 N2 O

Spekter 101: HR-MS spekter av forbindelse 16

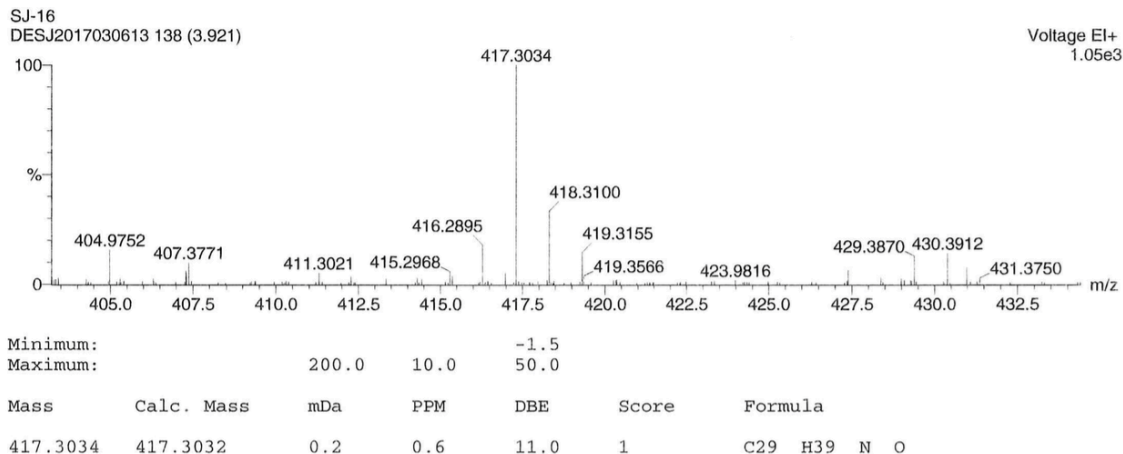
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

35 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 102: HR-MS spekter av forbindelse 17

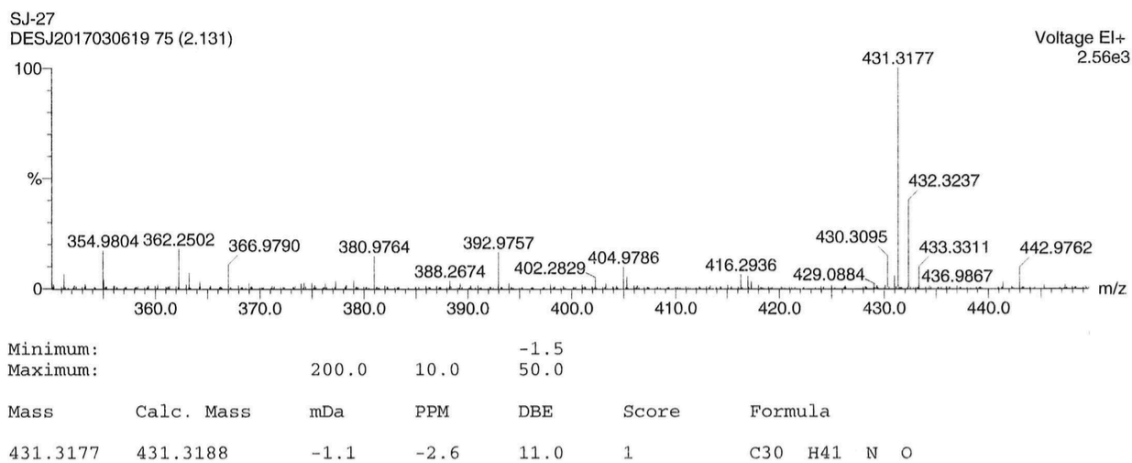
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

36 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 103: HR-MS spekter for forbindelse 18

### Single Mass Analysis

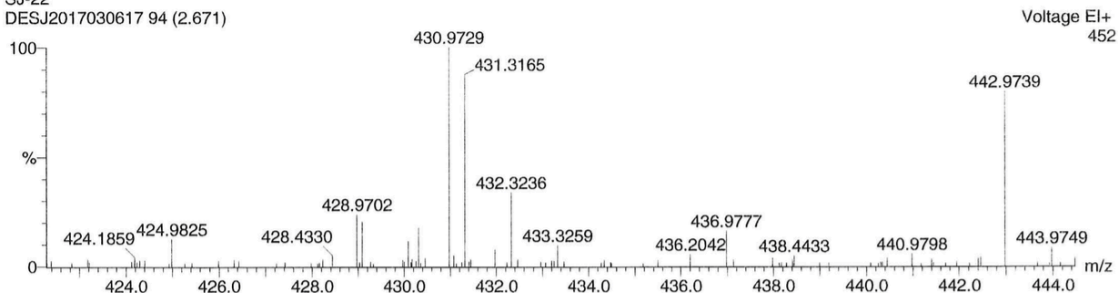
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

36 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

SJ-22  
DESJ2017030617 94 (2.671)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
431.3165	431.3188	-2.3	-5.4	11.0	1	C30 H41 N O

Spekter 104: HR-MS spekter av forbindelse 19

### Single Mass Analysis

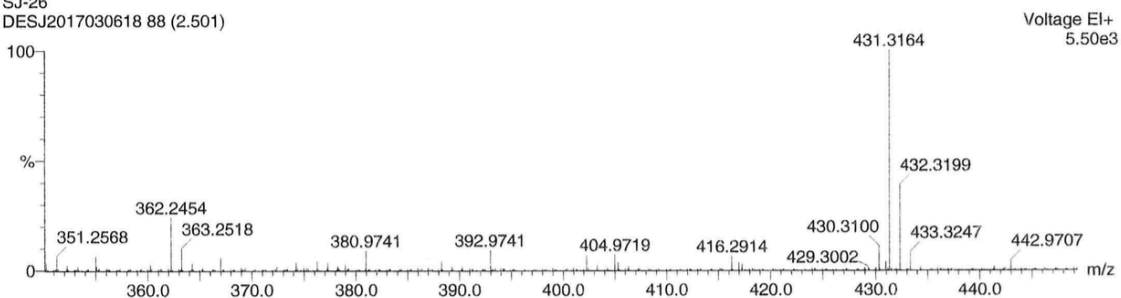
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

36 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

SJ-26  
DESJ2017030618 88 (2.501)



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
431.3164	431.3188	-2.4	-5.6	11.0	1	C30 H41 N O

Spekter 105: HR-MS spekter av forbindelse 20

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

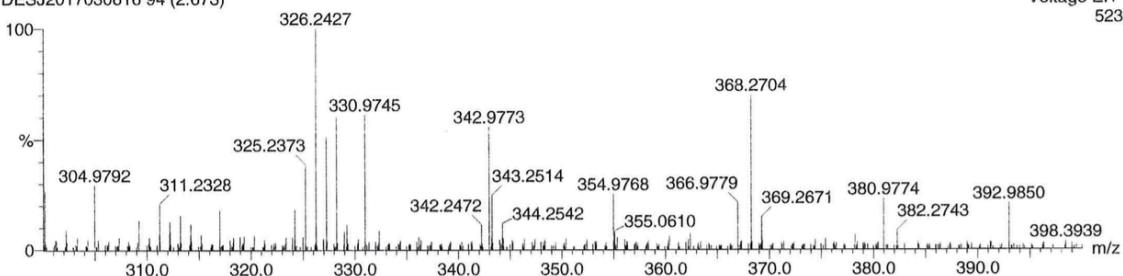
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

28 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

SJ-21  
DESJ2017030616 94 (2.673)

Voltage EI+  
523



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
343.2514	343.2511	0.3	0.8	7.0	1	C22 H33 N O2

Spekter 106: HR-MS spekter av forbindelse 21

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

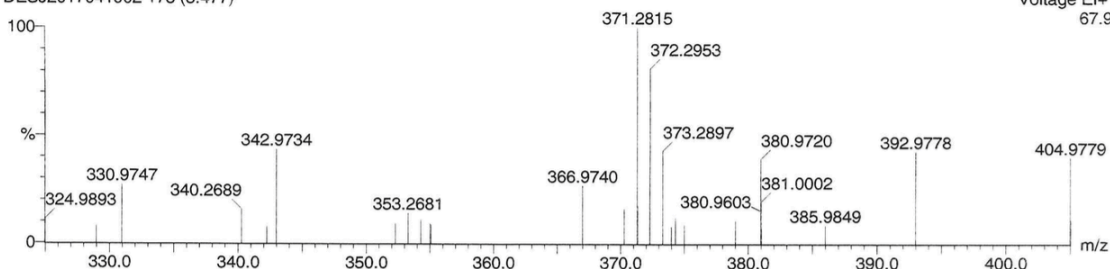
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

78 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 48 mw 371  
DESJ2017041902 173 (3.477)

Voltage EI+  
67.9



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
371.2815	371.2824	-0.9	-2.5	7.0	1	C24 H37 N O2

Spekter 107: HR-MS av forbindelse 22

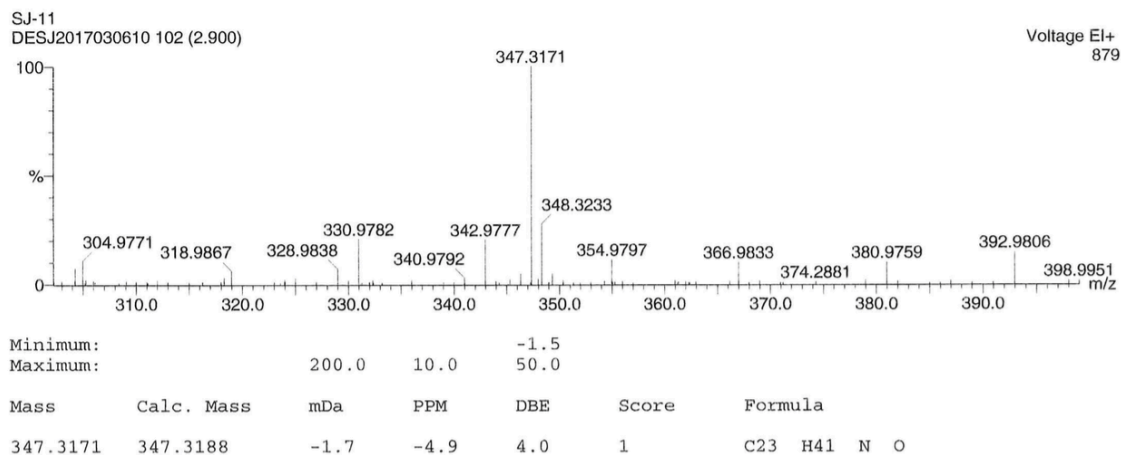
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

30 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 108: HR-MS spekter av forbindelse 23

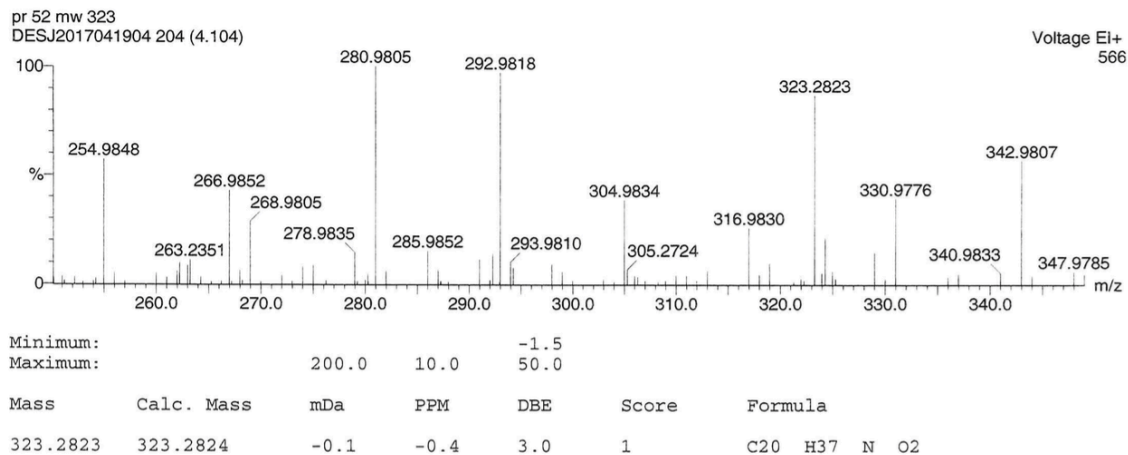
### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

73 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Spekter 109 HR-MS spekter av forbindelse 24



### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

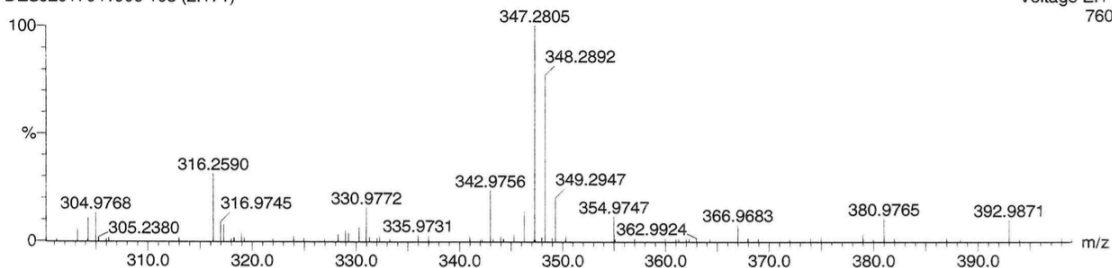
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

77 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 54 mw 347  
DESJ2017041906 108 (2.171)

Voltage EI+  
760



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
347.2805	347.2824	-1.9	-5.6	5.0	1	C22 H37 N O2

Spekter 110: HR-MS spekter av forbindelse 25

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

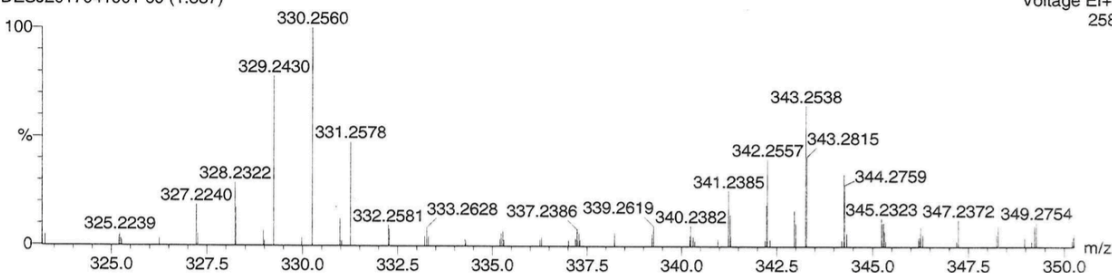
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

35 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 44 mw 330  
DESJ2017041901 69 (1.387)

Voltage EI+  
258



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
330.2560	330.2559	0.1	0.4	6.0	2	C22 H34 O2
	330.2590	-3.0	-9.2	1.0	1	C18 H38 O3 Si

Spekter 111: HR-MS spekter av forbindelse 30

### Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

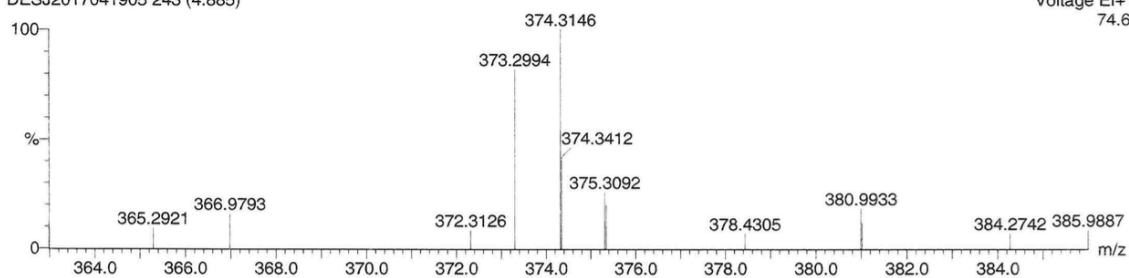
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

80 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

pr 53 mw 373  
DESJ2017041905 243 (4.885)

Voltage EI+  
74.6



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
373.2994	373.2981	1.3	3.5	6.0	2	C24 H39 N O2
	373.3012	-1.8	-4.9	1.0	1	C20 H43 N O3 Si

Spekter 112: HR-MS spekter av forbindelse 31





Norges miljø- og biovitenskapelig universitet  
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet  
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway