



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2019 60 stp

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

Forsøk på syntese av et glycerogalactolipid og et sphingolipid

Attempt at synthesis of a glycerogalactolipid and a sphingolipid

Nils Markus Vedal Nybøle

Kjemi Master

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap ved Universitetet for Miljø- og Biovitenskap.

Takk til mine to veiledere, Professor Yngve Stenstrøm og Postdoktor Simen Gjelseth Antonsen, for god veiledning og støtte. Jeg setter stor pris på at dere ikke ga meg opp, og på deres smittende entusiasme for organisk kjemi.

Takk til de andre studentene på gruppen for faglig hjelp og godt samvær.

Til slutt vil jeg gi en stor takk til familien min som alltid stiller opp for meg og som har støttet meg gjennom hele utdannelsen. Takk til mine gode venner for at dere har vært der for meg.

Sammendrag

Det ble gjort et forsøk på å syntetisere 2-(dodecanoyloxy)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl heptadecanoate. Dette skulle bli gjort ved å først allylere beskyttet galaktose, så dihydroksylering. Dette førte til problemer, og vi endte med å bytte prosjekt.

Det ble deretter gjort forsøk på å syntetisere Obscureaminol A via en hemisyntese fra EPA. Hvor det blir utført flere reaksjoner, blant annet reduksjon, og wittig. Nøkkeltrinnet var en reaksjon mellom et 15 karbons gringardreagens og ved bruk av weinreb-amidet av *L*-alanin. Reaksjonen ble utført 3 ganger uten noe ønsket produkt.

Abstract

An attempt is made to synthesize the 2-(dodecanoyloxy)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl heptadecanoate. This would have been done by first allylation of galactose, then di-hydroksylation. This caused problems and we started a new project.

Then it's attempted to synthesize Obscuraminol A by hemisynthesis of EPA. Multiple reactions were performed, including reductions and wittig. The key reaction was between a 15 carbon gringard reagens, using the weinreb-amine from *L*-alanine. There were 3 attempts without yielding the wanted product.

Forkortelser

AA	arakidonsyre
boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CDI	carbonyldiimidazole
DHA	docosahexaensyre
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
EPA	eikosapentaensyre
DPA	docosapentaensyre
THF	tetrahydrofuran

Generelle Bemerkninger

IUPAC-nomenklatur ble brukt i størst mulig grad for navnsetting av forbindelser. Teksten er i "Times New Roman", skriftstørrelse 12 og linjeavstand 1,5. Alle strukturer er tegnet i Chemdraw proffesional 16.0.

Innhold

Forord	1
Sammendrag	2
Abstract	3
Forkortelser	4
Generelle Bemerkninger	5
1. Introduksjon	9
1.1 Naturstoffer	9
1.2 Lipider	11
1.3 Glycolipid	13
1.4 Sphingolipid	14
1.5 Kjemisk bakgrunn	16
1.5.1 Hemisyntese	16
1.5.2 Weinreb keton syntese	18
1.6 Mål med oppgaven	21
1.7 Strategi	22
2. Resultater og diskusjon	24
2.1 Generelt	24
2.2 Syntese av Allyl- β -D-galactopyranose (2)	24

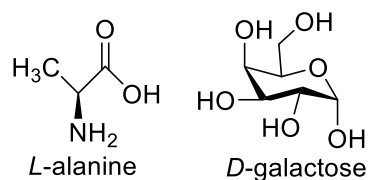
2.3 Syntese av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).....	24
2.4 Syntese av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).	25
2.5 Syntese av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).....	25
2.6 Syntese av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).....	26
2.7 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).....	26
2.8 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).....	26
2.9 Syntese av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (11).	27
2.10 Syntese av tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (12).....	27
2.11 Syntese av boc-L-Ala-OH (16).....	28
2.12 Syntese av tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).....	29
3. Oppsummering og veien videre	31
4. Eksperimentelt	32
4.1 Generelt.....	32
4.2 Syntese av Allyl- β -D –galactopyranose (2).	33
4.3 Syntese av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).....	35
4.4 Syntese av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).	37
4.5 Syntese av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).....	39

4.6 Syntese av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).....	41
4.7 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).....	43
4.8 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).....	45
4.9 Syntese av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (11).	47
4.10 Syntese av tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (12).....	49
4.11 Syntese av boc-L-Ala-OH (16).....	50
4.12 Syntese av tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).....	53
5. Referanser	55

1. Introduksjon

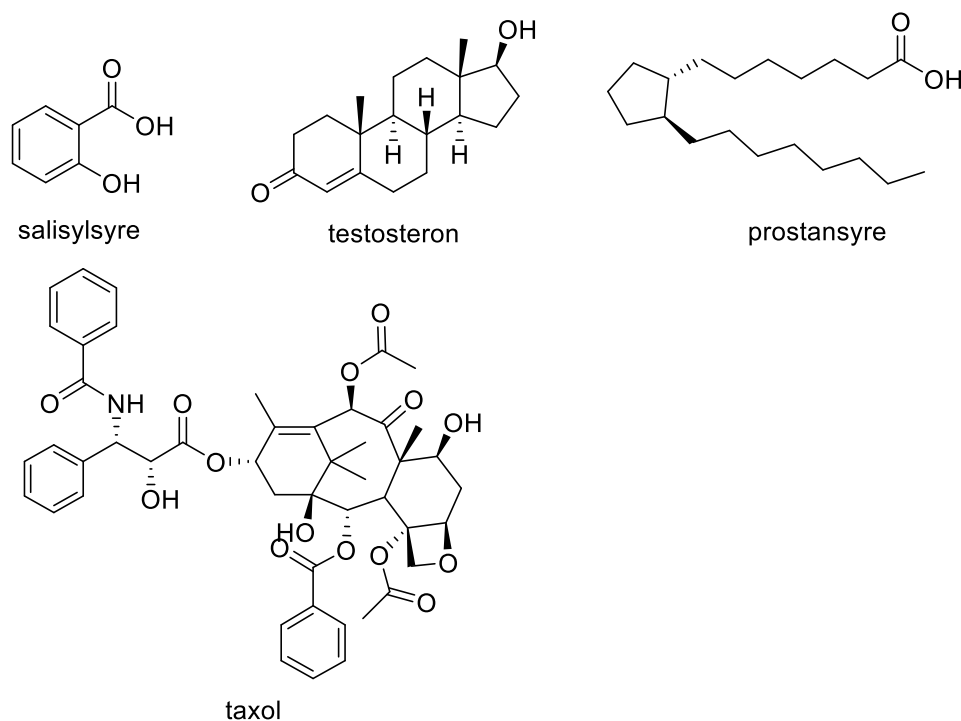
1.1 Naturstoffer

Naturstoffer er organiske forbindelser som blir lagd av levende skapninger, både dyr og planter.¹ De fortsetter å være et viktig forskningsemne, da det er mange biologisk aktive stoffer som blir brukt for medisinsk utvikling.² Det er 2 hoved-klassifiseringer på naturstoffer, Primære og sekundære. Primære metabolitter er forbindelser som finnes i de fleste organismer, som for eksempel aminosyrer og karbohydrater hvor 2 eksempler er vist i skjema 1.



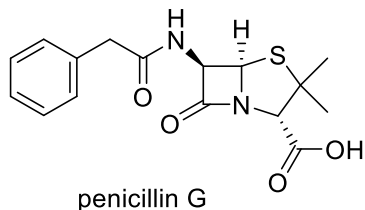
Skjema 1. Viser aminosyren L-alanine og karbohydratet D-galactose

De brukes oftest i organismen som produserer dem. Sekundære metabolitter er mer spesialisert for hver organisme, og har mer varians mellom hver type. De er kjemisk aktive både inne i organismen som skapte dem og utenfor.¹ Noen eksempler på sekundære metabolitter er vist i skjema 2.



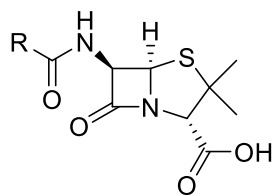
Skjema 2. Viser diverse sekundære metabolitter.

Naturstoffer har vært brukt som medisiner for over hundrevis av år i forskjellige land som for eksempel kina.³ Ved videre forskning har det blitt oppdaget flere og bedre måter å bruke dem. Et godt eksempel på dette er β -laktamet penicillin som ble oppdaget av Fleming i 1928. Han oppdaget at penicillin G (figur 1) hadde bakteriedrepende egenskaper på en vegg-sopp.



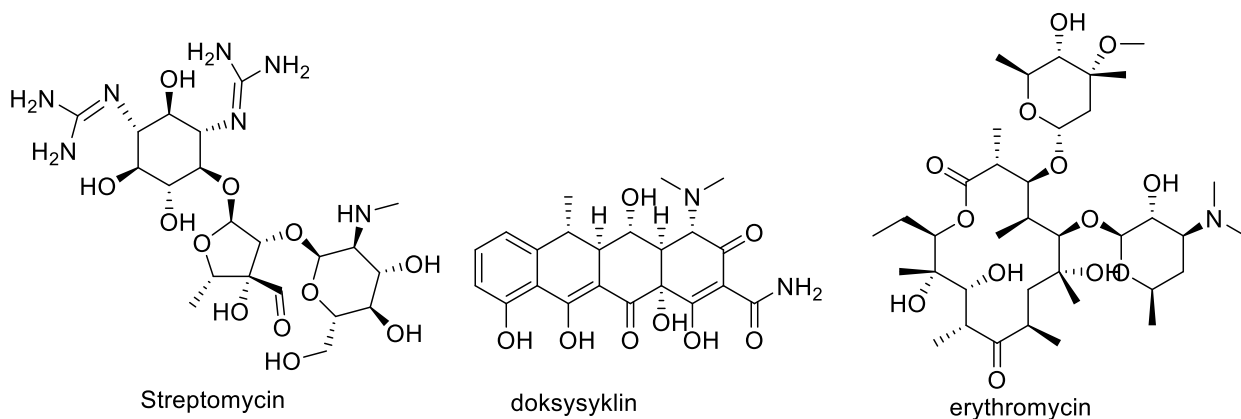
Figur 1. Viser penicillin G

Forskning på naturstoffer har gitt oss mange medisiner for flere forskjellige områder.⁴ Vi har som tidligere nevnt β -laktam som har antibakterie egenskaper. Hvor den generelle strukturen til dem er vist i figur 2.



Figur 2. Generell struktur på β -lactamer

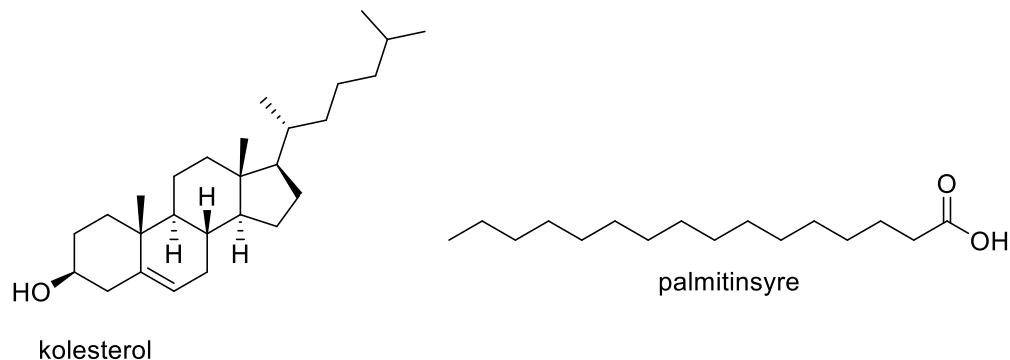
Vi har også aminoglycosider, tetrasykliner, og makrolider som er andre naturstoffer kjent for sine antibakterielle egenskaper.⁴ Hvor et eksempel på hver er vist i skjema 3.



Skjema 3. Viser aminoglycosidet streptomycin, tetrasyklinen doksisyklin, og makrolidet erythromycin.

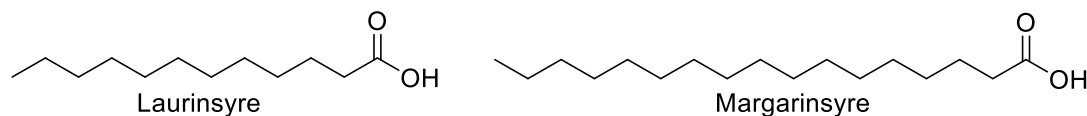
1.2 Lipider

Lipider er organiske stoffer som er løselig i upolar løsning.⁵ De kan ha svært forskjellige strukturer fra å være estere eller hydrokarboner, og usyklisk, syklisk, eller flersyklisk for å nevne noen.⁵ Lipider har en del egenskaper som klassifiserer hva slags lipid det er. Hvis det er i fast- eller flytende form ved rom temperatur sier om det er fett eller olje, hvor eksempler på dette kan være kolesterol for fett eller palmitinsyre for olje vist i skjema 4.⁶



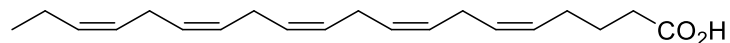
Skjema 4. Viser lipidene kolesterol og palmitinsyre

Lipider kan klassifiseres som essensiell eller ikke essensiell om de er essensielle for mennesker eller ikke.⁶ Fettsyrer er en lang hydrokarbonkjede med en karboksylsyre i enden. Skjema 5 viser 2 eksempler, hvor vi har en 12- og 17 karbons fettsyre.



Skjema 5. 2 eksempler på fettsyrer.

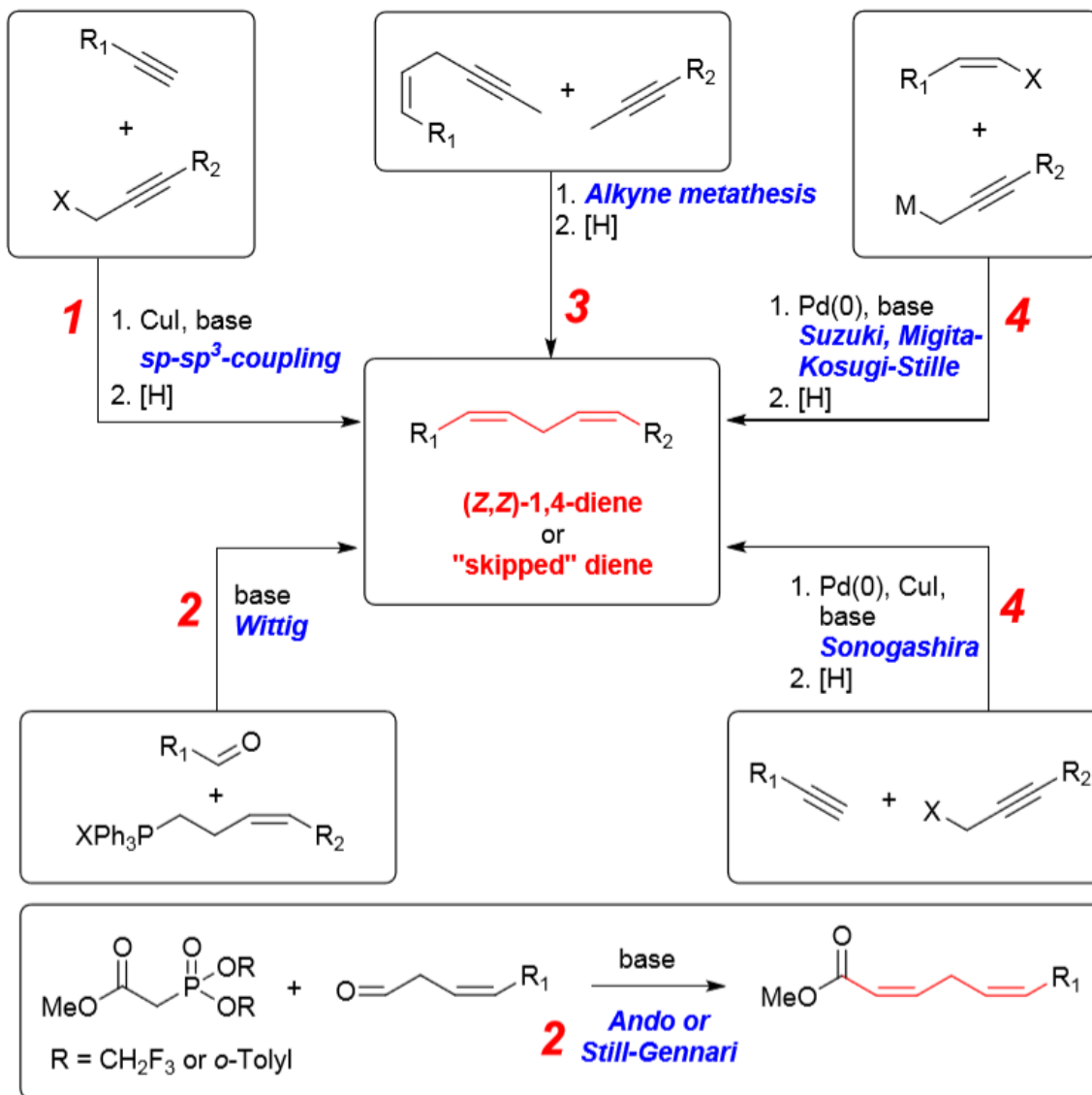
De kommer naturlig fra 4 opptil 30 karboner, og vil oftest være partall.¹ Antall dobbelbindinger definerer om fettsyren vil være flerumettet, enumettet, eller mettet ved ingen dobbelbindinger. I flerumettede fettsyrer er det vanlig at alle dobbelbindingene har *Z* konfigurasjon og ikke er konjugerte, heller enn *E* konfigurasjon som for eksempel EPA i figur 1.⁵



Figur 3. Viser fettsyren EPA

Ved totalsyntese kan fettsyrer bli omdannet til mange forskjellige naturlig skapte forbindelser.⁷ For denne prosessen blir det brukt veldig stereoselektive reaksjoner.⁷ For eksempel det er 4 metoder som blir mest brukt for dannelsen av (*Z*, *Z*)-1,3-dien konjugerte systemer i flerumettede

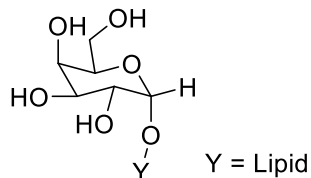
fettsyrer.⁸ Først er det Kobber katalyserte reaksjoner mellom en propargyl halide og deretter en stereoselektiv delvis reduksjon av det lagde alkynet.⁹ En annen metode er en Z selektiv Wittig reaksjon, med metodene til Still & Gennari,¹⁰ og Ando.¹¹ Den tredje metoden er en alkyne metatase,¹² som leder til en Z-stereoselektiv delvis hydrogenisering av alkynet.¹³ Den siste metoden er en Pd-mediert sp^2 - sp^3 eller sp - sp^3 .¹⁴ Et sammendrag av alle metodene kan ses i skjema 6.



Skjema 6. Viser de forskjellige reaksjonene for dannelsen av Z-Z 1,4 diene.⁸

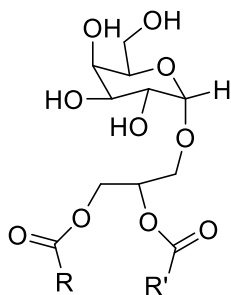
1.3 Glycolipid

Glycolipider er lipider bundet sammen med karbohydrater via glykosidbindinger.¹⁵ Generelle strukturer for glycolipider er vist i figur 4.



Figur 4. Viser generell struktur for glycolipider.

De er kjent for å stabilisere cellemembranen,¹⁶ celle- til celle interaksjoner,¹⁷ immun-forsvar-respons,¹⁸ og spesifisere hvilken blod-type en har.¹⁹ Det er flere undergrupper for glycolipider, hvor en type er glyceroglycolipider. Glyceroglycolipider er glycolipider som har en eller flere fettsyrer som sitt lipid, hvor generell struktur er vist i figur 5.



Figur 5. Viser generell struktur på glyceroglycolipider.

De er kjent for å være i cellemembranen til celler som driver med fotosyntese. En undergruppe av glyceroglycolipider er glycerogalactolipider hvor karbohydratet er galactose. De dannes naturlig i membranen til kloroplast,²⁰ og det er mistenkt at de er direkte involvert i fotosyntesen.²¹

1.4 Sphingolipid

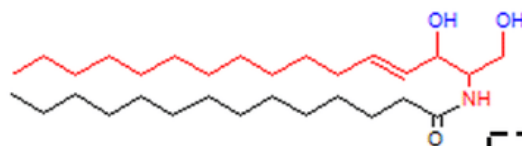
Sphingolipider er lipider med amin- og hydroksyl-gruppe, og er derivater fra sphingosine vist i skjema 7.²² Sphingolipider grupperes innenfor de forskjellige gruppene ceramid, sphingomyelin, og glycosphingolipid. Glycosphingolipider grupperes videre til cerebrosid, sulfatid, og gangliosid. Eksempler på de forskjellige grupperingene er vist i skjema 7.

Fatty Acid Hydrophobic

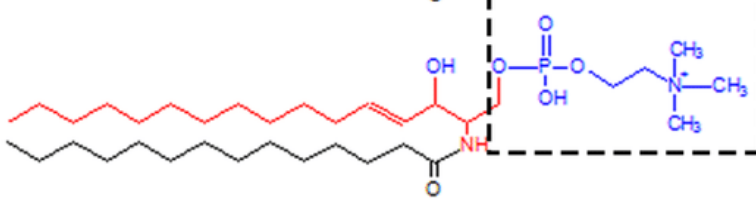
Polar Headgroup



Sphingosine

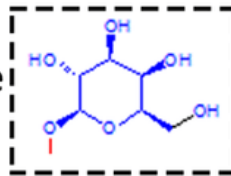


Ceramide

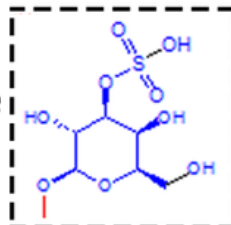


Sphingomyelin

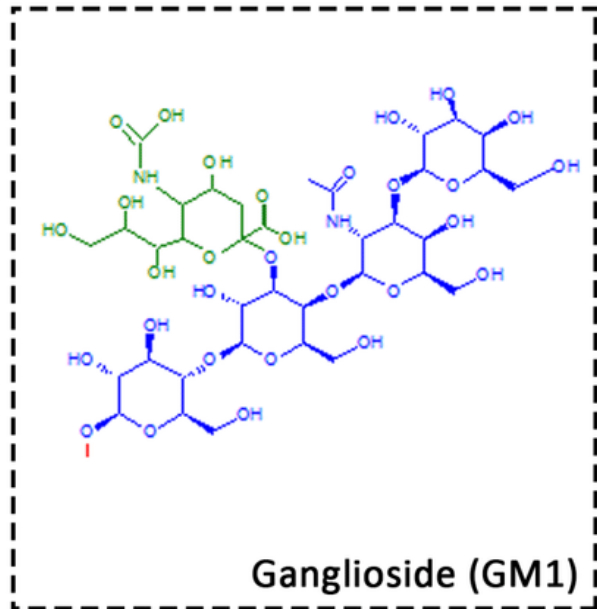
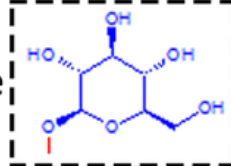
Galactosylceramide



Sulfatide



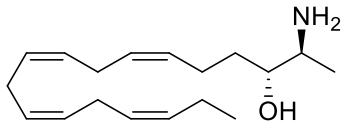
Glucosylceramide



Ganglioside (GM1)

Skjema 7. Viser de forskjellige typene sphingolipider, hvor galactosylceramid og glycosylceramid faller innenfor cerebrosider.²³

Sphingolipider spiller en viktig rolle i signal-transduksjon og celle-gjennkjenning,²⁴ og har cytotoxiske, antimikrobielle og anti sopp egenskaper som gjør dem ideelle for medisin utvikling.^{18, 25} Obscuraminol A (**14**) vist i figur 5 er et sphingolipid som ble funnet i kloroform ekstrakter fra sjødyret *Pseudostoma Obscurum* i 1996.²⁵

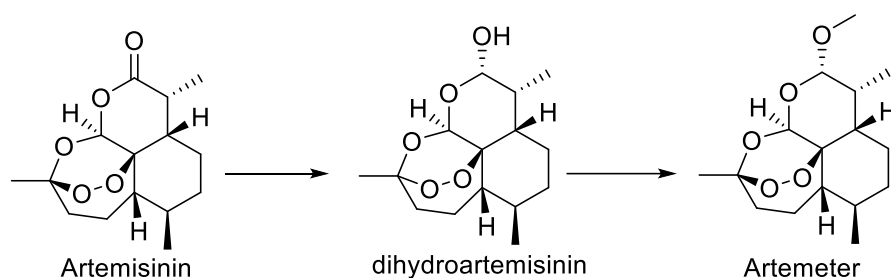


Figur 6. Målmolekylet *Obscureaminol A 14*

1.5 Kjemisk bakgrunn

1.5.1 Hemisyntese

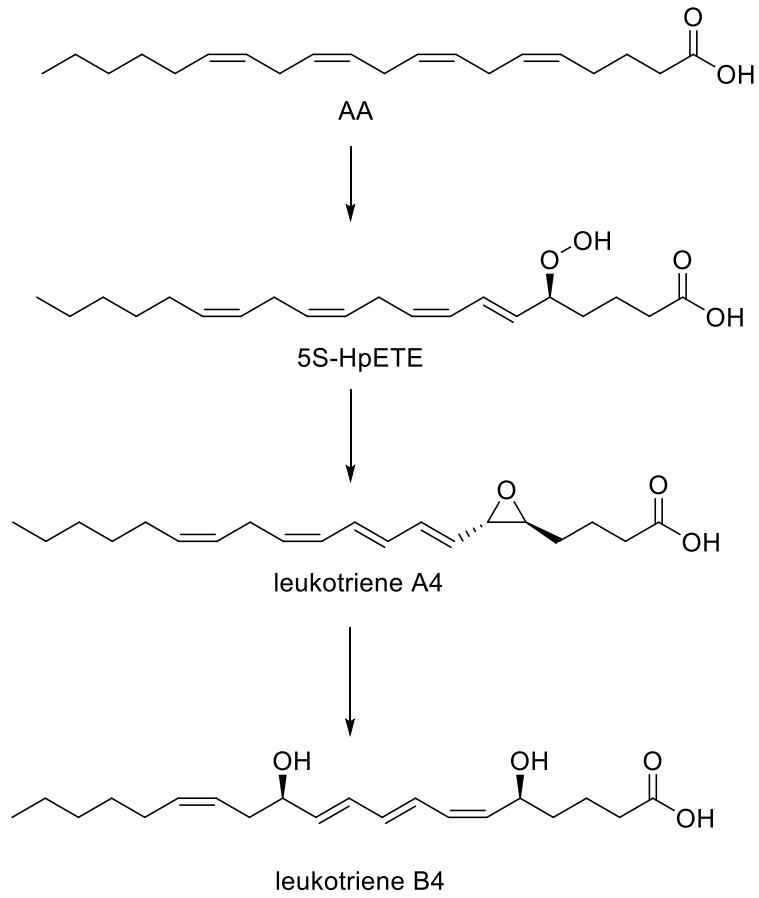
Hemisyntese er en måte å utføre kjemisk syntese, som bruker kjemiske stoffer isolert fra naturen som startmateriale. Startmaterialet blir syntetisert til nye forbindelser som kan ha medisinske egenskaper. Hemisyntese blir en billigere metode for å syntetisere mer komplekse forbindelser en totalsyntese, da det vil være færre kjemiske trinn. Artemeter er en medisin som blir brukt mot malaria.²⁶ Det har blitt studert siden 1981, og vært i medisinsk bruk siden 1987.²⁷ Fuenfschilling *et al*²⁶ utviklet en metode å syntetisere artemeter med hemisyntese. Hemisyntesen starter med artemisinin som kommer fra en søtmalurt plante fra kina vist i skjema 8.



Skjema 8. Viser hemisyntesen av artemeter fra artemisinin

Dette endte med en forbedret metode for å syntetisere Artemeter.

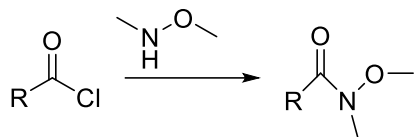
Hemisyntese har blitt brukt for dannelsen av mange enzymatisk syntetiserte flerummettede fettsyrer,⁸ et eksempel på dette kan være syntesen av eikosanoidet leukotriene B4. Det ble syntetisert ved AA gjennom noen trinn vist i skjema 9.²⁸



Skjema 9. viser hemisyntesen av leukotriene B4 fra AA.

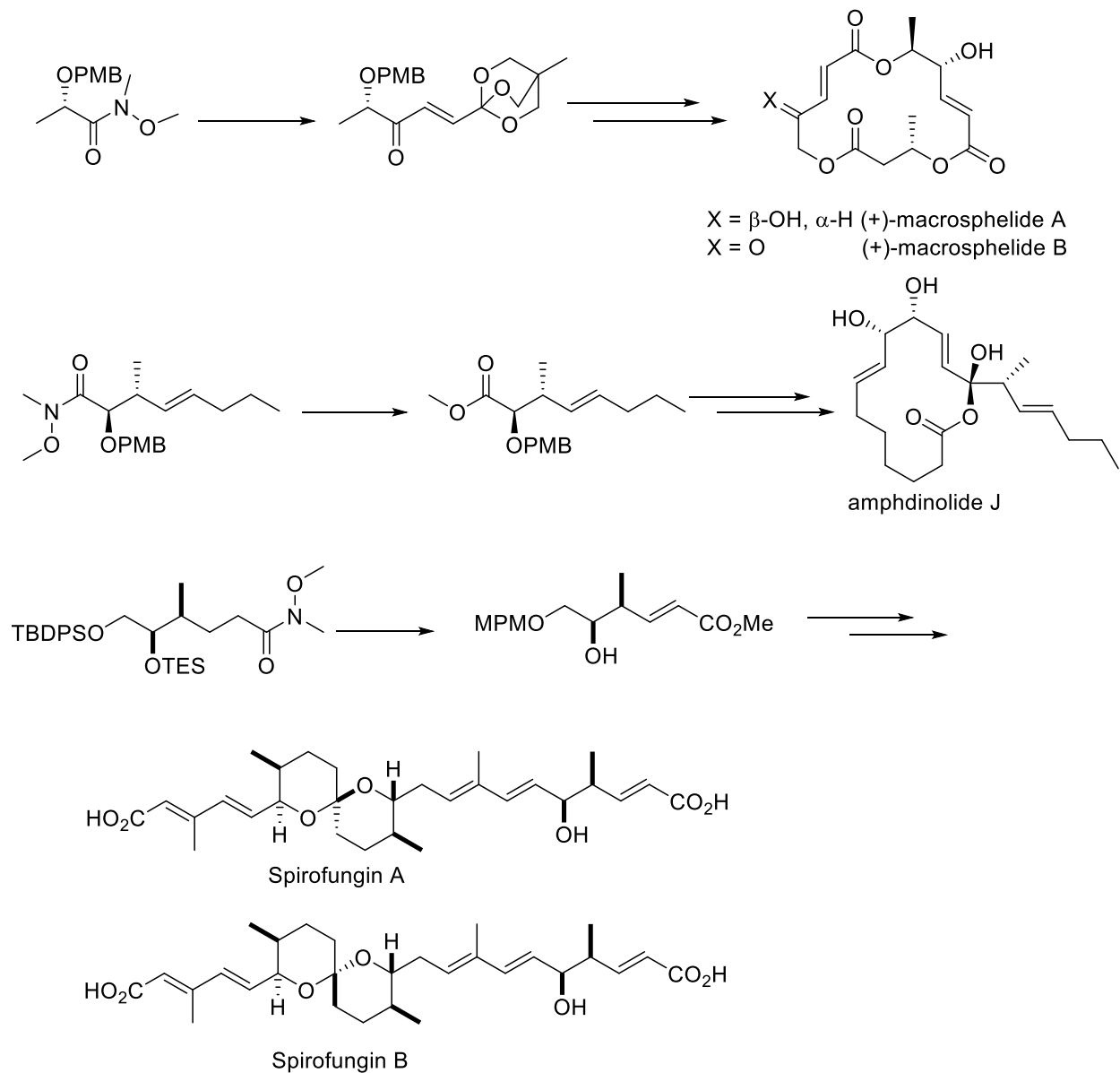
1.5.2 Weinreb keton syntese

Weinreb keton syntese er en metode som reagerer inn ketoner på mettalorganiske reagenser ved bruk av weinreb-amider. Weinreb-amider blir lagd med acetyl klorider og N, O-dimetylhydroxylamine som vist i skjema **10**.



Skjema 10. Syntese av et weinreb-amid

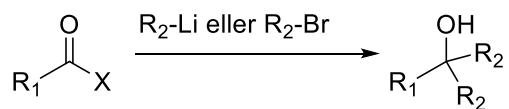
Det ble først utført av Weinreb og Nahm i 1981,²⁹ og metoden er populær da den trygt danner ketoner uten å reagere videre og danne en alkohol. Noen eksempler på synteser hvor weinreb har blitt brukt er (+)-macrosphehids A og B,³⁰ amphidinolide J,³¹ og spirofungin A og B³² vist i skjema **11**.



Skjema 11. Viser 3 forskjellige synteser som bruker weinreb-amider.

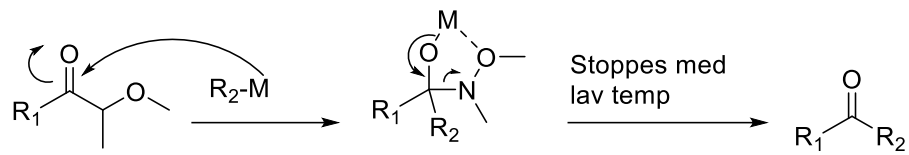
Vist i skjema 12 er et eksempel på en metallorganisk reagens som har overreagert.

$X = \text{OH}, \text{OR}, \text{NR}_2, \text{Halogen}$



Skjema 12. Viser en reaksjon hvor 2 metallorganiske reagenser har reagert inn.

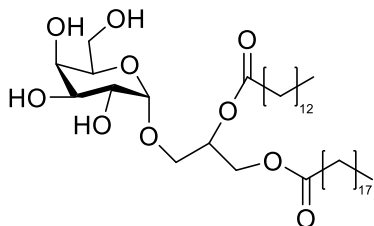
Weinreb og Nahm foreslo mekanismen i skjema **13**,²⁹ men det var ikke før 2006 at denne mekanismen ble bevist.³³



Skjema 13. Mekanismen for weinreb ketone syntese.

1.6 Mål med oppgaven

Det ble forsøkt å syntetisere glycerogalactolipidet 2-(dodecanoyloxy)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl stearate (**4**) vist i figur 7.



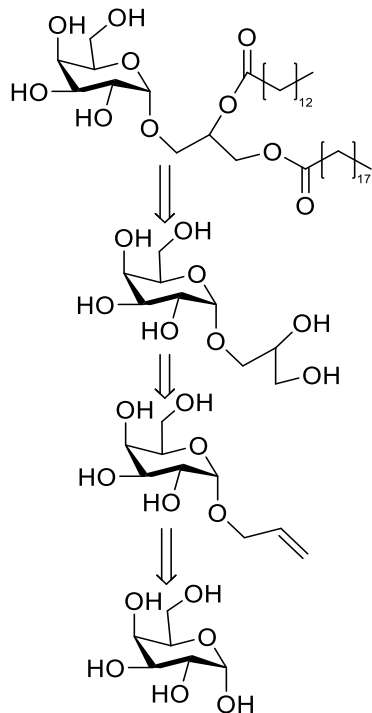
Figur 7. Målmolekylet glycerogalactolipidet 2-(dodecanoyloxy)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propyl stearate (**4**)

Målmolekylet vil være et modelsystem for dannelsen av et naturstoff.

Etter det ble det forsøkt å syntetisere obscureaminol A **14** (figur **6**) via hemisyntese. Metoden startet med etyl esteren av EPA som måtte hydrolyseres, da EPA er en av de vanlige fettsyrene for hemisyntese av fettsyrer. Dette vil mulig være en ny metode å syntetisere Sphingolipid **14**, noe som vil bidra til å hjelpe til med forskning for mulig medisinsk bruk av det sphingolipid **14**.

1.7 Strategi

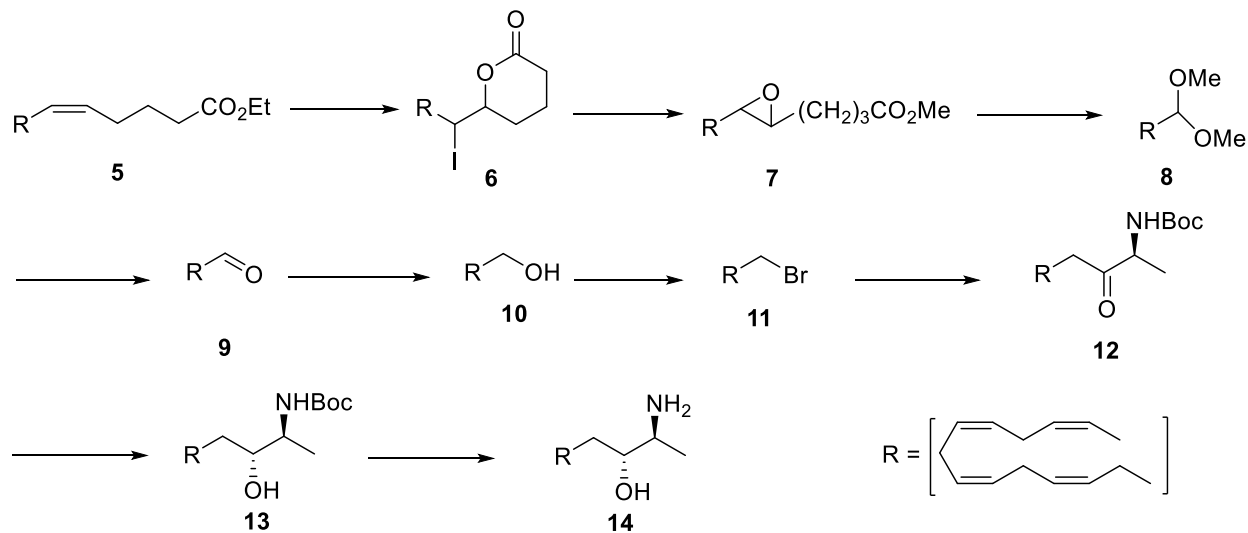
Planen for å syntetisere glyco-galactolipidet **4** var planlagt via retrosyntese og var grovt planlagt som vist i skjema **14**.



Skjema 14. Viser den planlagte retrosyntesen av glyco-galactolipidet **4**.

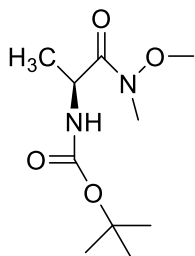
Ved bruk av beskyttelsesgrupper, skulle *D*-galactose først bli allylert, deretter dihydroksilert. Etter det ville vi ha reagert innen om gangen av de 2 fettsyrene laurin- og margarinsyre som er tidligere vist i skjema **5**.

For det andre prosjektet ble det planlagt en hemisyntese for å syntetisere obscuramiol A fra EPA. Det var planlagt med hydrolysering av EPA for å ha en aktiv gruppe, som ble jod laktonisert til jod laktonet **6**. Jod laktonet **6** ble gjort om til epoksid **7** som ble videre reagert til acetal **8**. Acetal **8** ble redusert til aldehyd **9**, før videre reduisering til alkohol **10**. Det ble deretter utført en Wittig reaksjon for å danne gringard reagenset **11**. Bromidet **11** skulle det utføres Weinreb for å danne boc-beskyttet-keto-ester **12**, som ble redusert til boc-beskyttet-sphingolipid **13**. Til sist ble den avbeskyttet til mål molekylet **14**, hvor alt er vist i skjema **15**.



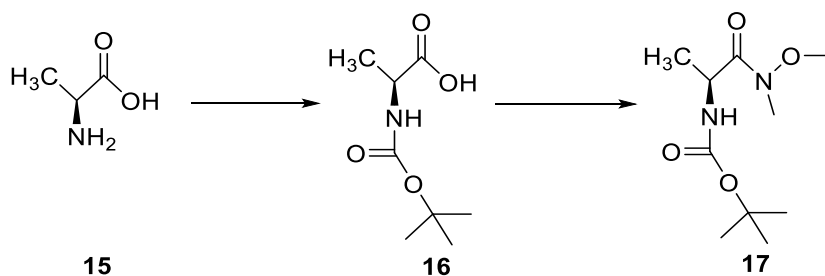
Skjema 15. Viser hele syntetiseringen av sphingolipidet **14**.

tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**17**) vist i figur **8** er weinreb-amidet som ble brukt i denne oppgaven for å lage sphingolipidet **14**.



Figur 8. Weinreb-amidet tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**17**).

Weinreb-amidet ble syntetisert fra L-Alanine (**15**) som vist i skjema **16**. Først beskyttes aminosyren **15** som boc-karbamat **16**. Deretter ble weinreb-amidet **17** dannet ved å reagere boc-karbamat **16** med N,O-Dimethylhydroxylamine.



Skjema 16. Viser hele syntetiseringen av weinreb-amid **17**.

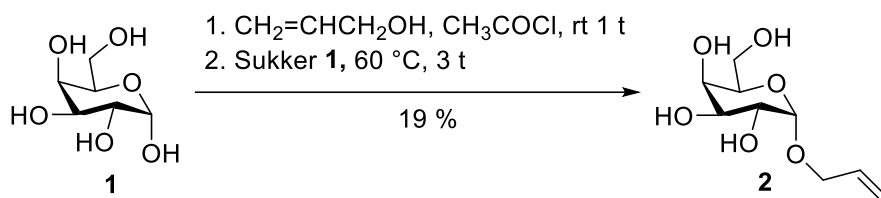
2. Resultater og diskusjon

2.1 Generelt

I skjemaene som nevner startmaterialet som trinn 2 eller høyere, er ikke startmaterialet tilsatt før dette trinnet.

2.2 Syntese av Allyl- β -D-galactopyranose (2).

For syntetiseringen av det allylerte sukkeret **2** ble protokollen til Busch³⁴ utført 4 ganger som vist i skjema **17**.

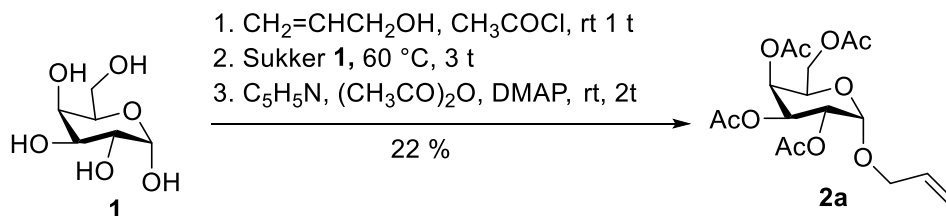


Skjema 17. Syntese av Allyl- β -D-galactopyranose (2).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 19 % mens litteraturen oppga 90,6 %. Spektrene 1 og 2 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi kan se både sukkeret som gir mange utslag på 3-5 ppm i ^1H NMR og allylen som ga verdier i området 5-6 ppm. Siden vi kan se både toppene for sukkeret **1** og allylen. Vi kan også se toppene ved 117 ppm og 133 ppm i ^{13}C NMR som er karbonene i dobbelbindingen til allyllen.

2.3 Syntese av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).

Dermed ble en annen protokoll prøvd som bruker acetyl beskyttelse-grupper. Dette forsøket fulgte protokollen til Montenegro³⁵ og ble utført 6 ganger som vist i skjema **18**.

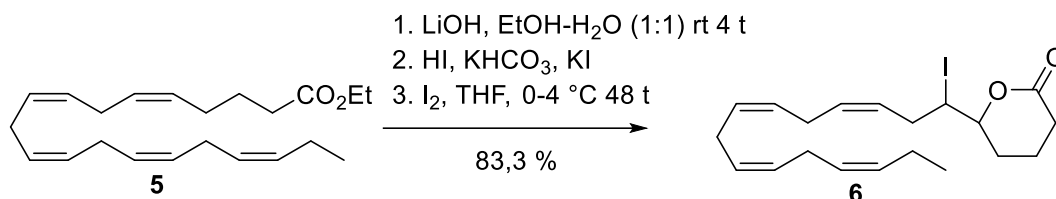


Skjema 18. Syntese av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 22 % mens litteraturen oppga 40 %. Spektrene 3 og 4 stemte overens med tidligere rapporterte data, med samme begrunnelse som forrige med sukker- og allyl-toppene. Nå også med en veldig sterk topp på 2 ppm som vil være acetyl-gruppene.

2.4 Syntese av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).

For syntetiseringen av jod laktonet **6** ble protokollen til Langseter³⁶ utført 7 ganger som vist i skjema **19**.

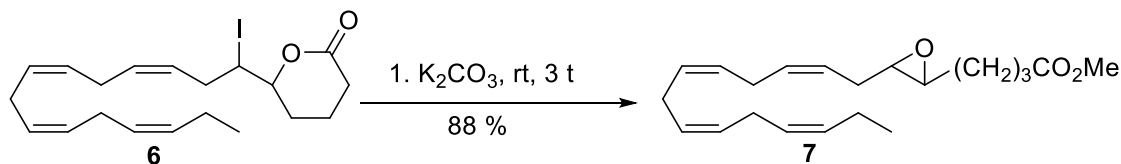


Skjema 19. Syntese av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 83,3 % mens litteraturen oppga 95 %. Spektrene 5 og 6 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi har fått en ny topp ved 4,2 ppm i ¹H NMR, og multipllett ved 2 ppm som kommer fra ringen.

2.5 Syntese av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).

For syntetiseringen av epoksidet **7** ble protokollen til Flock, Lundquist, & Skattebøl¹³⁷ utført 5 ganger som vist i skjema **20**.

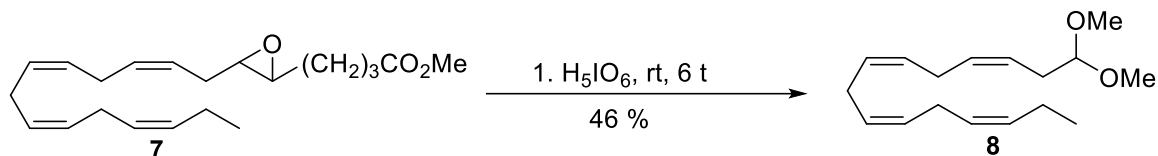


Skjema 20. Syntese av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 88 % mens litteraturen oppga 91 %. Spektrene 7 og 8 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi har mistet toppene jod laktonet hadde på 4,2 ppm og vi har fått en tydelig topp ved 3,6 ppm i ¹H NMR.

2.6 Syntese av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).

For syntetiseringen av acetalet **8** ble protokollen til Flock, *et al*³⁷ utført 5 ganger som vist i skjema **21**.

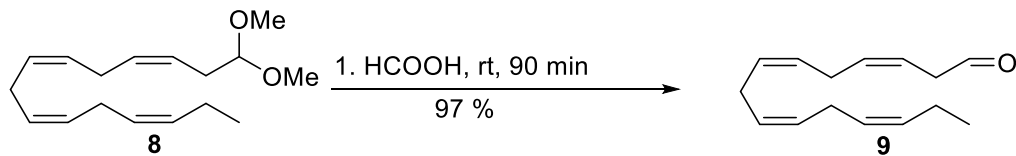


Skjema 21. Syntese av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 46 % mens litteraturen oppga 45 %. Spektrene 9 og 10 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi har fått en tripplet ved 4,3 ppm i ¹H NMR, men fikk ikke rensset bort alt epoksid **7**, da i ¹³CNMR spektret vi har en topp på 173 ppm.

2.7 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).

For syntetiseringen av aldehyd **9** ble protokollen til Flock, *et al*³⁷ utført 5 ganger som vist i skjema **22**.

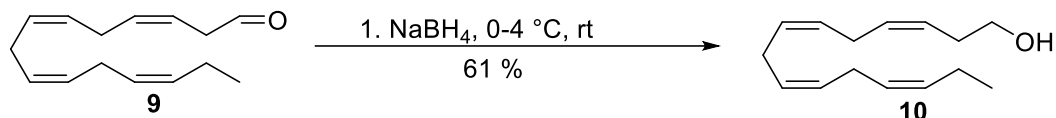


Skjema 22. Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 97 % mens litteraturen oppga 95 %. Spektrene 11 og 12 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi har fått en topp ved 9,6 ppm i ¹H NMR som vil være H-en i aldehyd gruppen. Det er også de høye verdiene ved 199 ppm i ¹³C NMR spektret. Bør merkes at aldehydet er veldig reaktivt for å få best utbytte for neste reaksjon bør en starte reaksjonen mens en kjører NMR på aldehydet **9**.

2.8 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).

For syntetiseringen av alkoholen **10** ble protokollen til Flock, *et al*³⁷ utført 5 ganger som vist i skjema **23**.

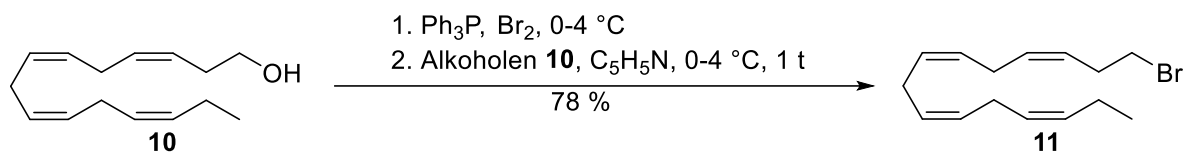


Skjema 23. Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (**10**).

Reaksjonen var vellykket, men det beste utbyttet oppnådd var 61 % mens litteraturen oppga 78 %. Spektrene 13 og 14 stemte overens med tidligere rapporterte data. Vi har mistet toppen ved 9,6 ppm i ^1H NMR og har fått alkohol karbonet på 62 ppm i ^{13}C NMR.

2.9 Syntese av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (**11**).

For syntetiseringen av bromidet **11** ble protokollen til Flock, *et al*³⁷ utført 5 ganger som vist i skjema **24**.

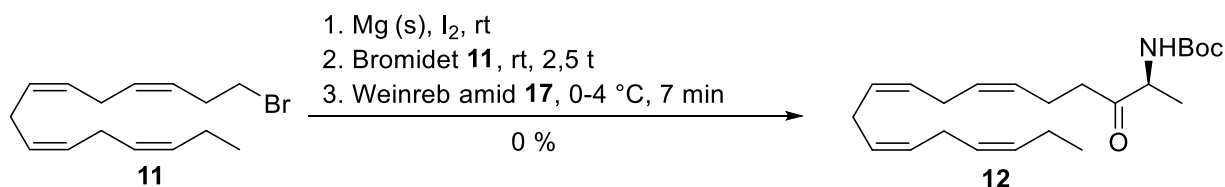


Skjema 24. Syntese av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (**11**).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 78 % mens litteraturen oppga 85 %. Spektrene 15 og 16 stemte overens med tidligere rapporterte data. Toppen ved 3,4 ppm er borte og vi har en topp på 3,6 ppm i ^1H NMR.

2.10 Syntese av tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (**12**).

For syntetiseringen av boc-keto-esteren **12** ble protokollen til Vik, & Hansen³⁸ utført 3 ganger som vist i skjema **25**.

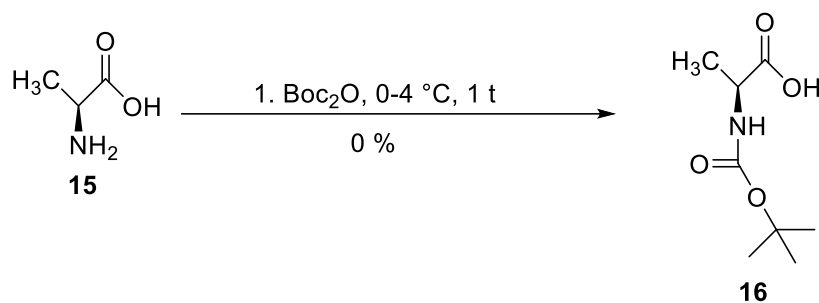


Skjema 25. Syntese av tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (**12**).

Reaksjonen var ikke vellykket, og ga ikke ønsket produkt. Produktet stemte ikke overens med tidligere rapporterte data, som vises ved at ^1H NMR spekteret mangler metyl toppene og en svak topp ved ca 7,4 ppm. Mens den svake toppen kan ses bort fra, burde den sterke metyl toppen vært synelig. Det ble tenkt at boc-gruppen hadde falt av. Dette kunne ha skjedd på grunn av at ved 2 av de 3 gangene reaksjonen ble utført var flash kromatografi kolonnen ikke trietylamin preparert, og den siste gangen ble stoffet tilført før all trietylaminen var ute av kolonnen. Men ^{13}C NMR spekteret manglet også keton karbonet. Som betyr at weinreb reaksjonen ikke har skjedd.

2.11 Syntese av boc-L-Ala-OH (16).

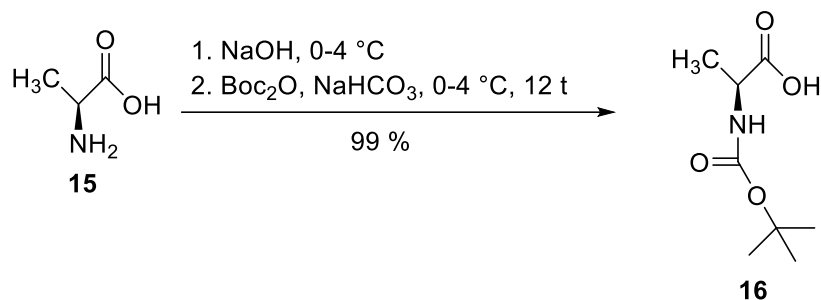
For syntetiseringen av weinreb-amid **17** ble protokollen til Jakubec & Berkeš³⁹ utført 3 ganger som vist i skjema **26**.



Skjema 26. Syntese av boc-L-Ala-OH (16) 1 metode.

Reaksjonen var ikke vellykket, og endte ikke med ønsket produkt. Produktet stemte ikke overens med tidligere rapporterte data, mest sannsynlig kommer dette fra at det ikke var noe base til i starten av protokollen.

Neste metode for å syntetisere weinreb-amid **17** bruker protokollen fra Datta & Bhattacharya⁴⁰ og ble utført 4 ganger som vist i skjema **27**.

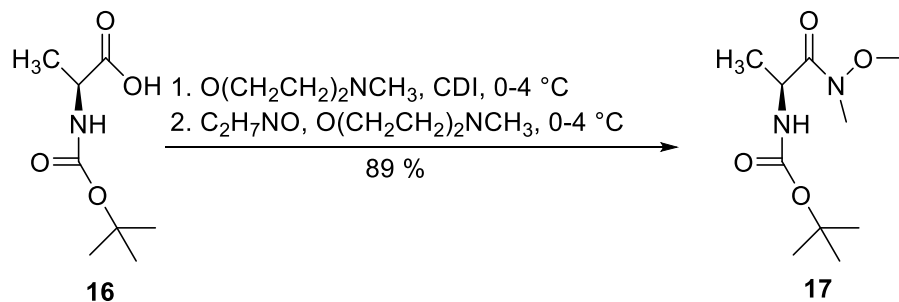


Skjema 27. Syntese av boc-L-Ala-OH (**16**) 2 metode.

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 99 %. Spektrene **17** og **18** stemte overens med tidligere rapporterte data. Toppene på 1,4 ppm og 4,2 ppm er ikke like høye i ¹H NMR, og *L*-alanin har en sterkere topp ved 12 ppm enn stoff **16** hvor den ikke ses.

2.12 Syntese av tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**17**).

For syntetiseringen av weinreb-amid **17** ble protokollen til Uma, Lalithamba, Raghavendra, Chandramohan, & Anupama⁴¹ utført 6 ganger som vist i skjema **28**.



Skjema 28. Syntese av tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**17**).

Reaksjonen var vellykket, det beste utbyttet oppnådd var 89 % mens litteraturen oppga 81 %. Spektrene **19** og **20** stemte overens med tidligere rapporterte data. De 2 like toppene på 3,1 ppm og 3,6 ppm kommer fra aminet, og den optiske rotasjonen til stoffet endte med -1,1 som samstemmer med tidligere rapporterte data (REF 40). Da det ble målt med 0,1 g/10 ml kloroform

ved bølgelengde 589. I bilde 1 ser vi Perkin Elmer 341 sitt resultat etter målingen.



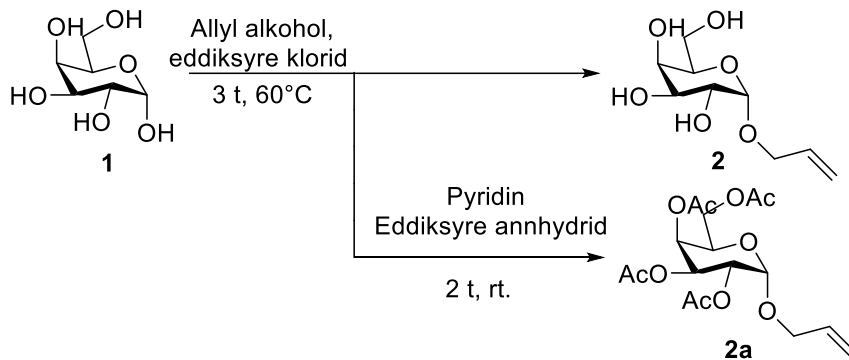
Bilde 1. Optisk rotasjon resultat med konsentrasjon på 0,1g/10 ml løst i kloroform.

Det var planlagt å prøve syntetisering av weinreb-amidet med en annen protokoll som istedenfor å aktivere syren med diimidazol bruker klor, men reaksjonen med diimidazol reaksjonen ga godt utbytte og gassen som blir dannet er en CO_2 , heller enn saltsyre gass som blir dannet ved den andre metoden.

3. Oppsummering og veien videre

Det ble først forsøkt å danne et gluco-galactolipid ved allylering, dihydroksilering og reagere inn fettsyrene laurinsyre og margarinsyre, men på grunn av problemer ved å separere α og β formene til sukker **2** ble det byttet til et annet prosjekt. Her skulle det syntetiseres et sphingolipid ved hemisyntese fra EPA. Dessverre ble ikke nøkkelreaksjonen (Gringard reaksjonen) utført med utbytte i tide.

I den første delen av oppgaven ble kun reaksjonene vist i skjema **29** utført.



Skjema 29. Viser reaksjoner utført i denne oppgaven.

For videre arbeid på dette prosjektet vil det anbefales å ha mer tid, da kolonnen i flash kromatografi enkelt overbelastes. Eller endre strategien for å syntetisere målmolekylet **4**, som for eksempel ved å fjerne det kirale senteret. Slik at det ikke er nødvendig å separere α og β formene.

For det andre prosjektet stoppet det ved gringard reaksjonen. Ved videre arbeid ville det blitt anbefalt å prøve en ny protokoll, da det ble bevist at reaksjonen ikke hadde skjedd. Dette kan ha skjedd på grunn av at protokollen brukt utfører en vanlig gringard reaksjon uten et weinreb-amid. For eksempel ved weinreb blir reaksjonen stoppet ved å kjøle ned løsningen, og reaksjonen som ble utført i dette forsøket ble gjort på isbad. Videre burde det bli prøvd å følge protokollen til den originale weinreb keton syntese protokollen til Nahm & Weinreb²⁹ med unntak på HCl biten som mest sannsynlig ville blitt byttet ut med sitron syre, da boc beskyttelsesgruppen er syre sensitiv.

4. Eksperimentelt

4.1 Generelt

Alle reaksjoner ble utført under nitrogen atomsfære.

Ved alle reaksjonene i hemisyntesen av sphingolipidet **14** var kolbene pakket inn i aluminiumsfolie og ble oppbevart i fryser.

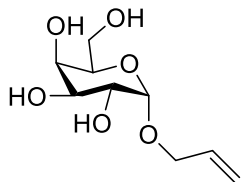
Tynnsjikt-kromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F254, hvor kaliumpermanganat løsningsmiddel ble brukt for fremkalling.

Til rensing ble Silica gel 60 (0,040-0,063mm) fra Merck benyttet til flash kromatografi.

NMR spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Spektrene er tatt opp ved 25 °C, 400 MHz for ¹H-NMR og 100 MHz for ¹³C-NMR. Deuterert kloroform, ble brukt som løsemiddel for alle prøver.

Optisk rotasjon ble målt ved bruk av en 1 ml celle, som er 1 dm lang på Perkin Elmer 341.

4.2 Syntese av Allyl- β -D –galactopyranose (2).



Figur 9. viser Allyl- β -D –galactopyranose (2).

$C_9H_{16}O_6$

Mm: 220,09 g/mol

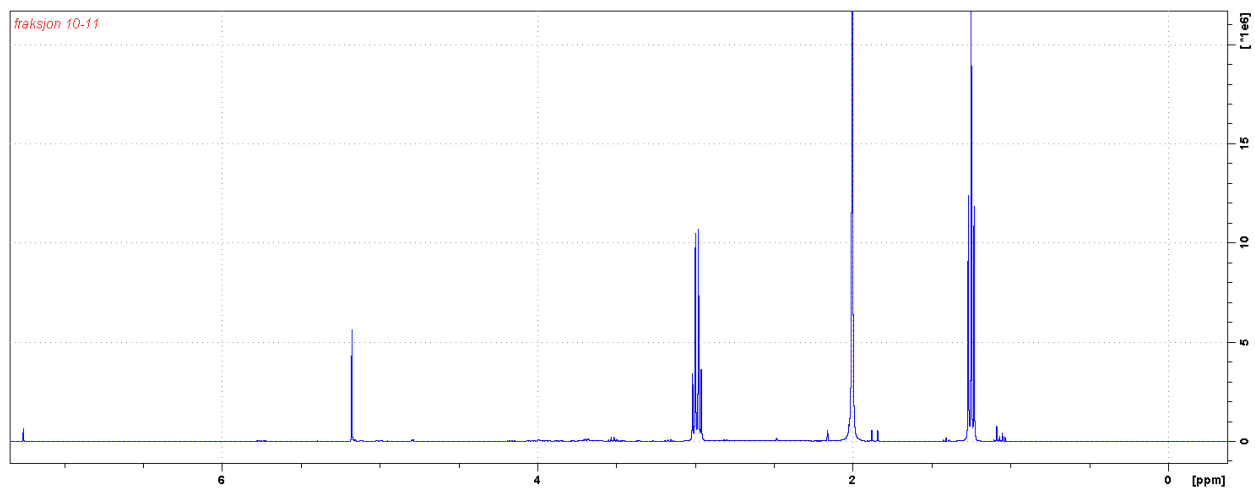
Utbytte: 19 %

Fermgangmåten er basert på arbeid av: Busch, Staiger, Stoddard, & Shea³⁴

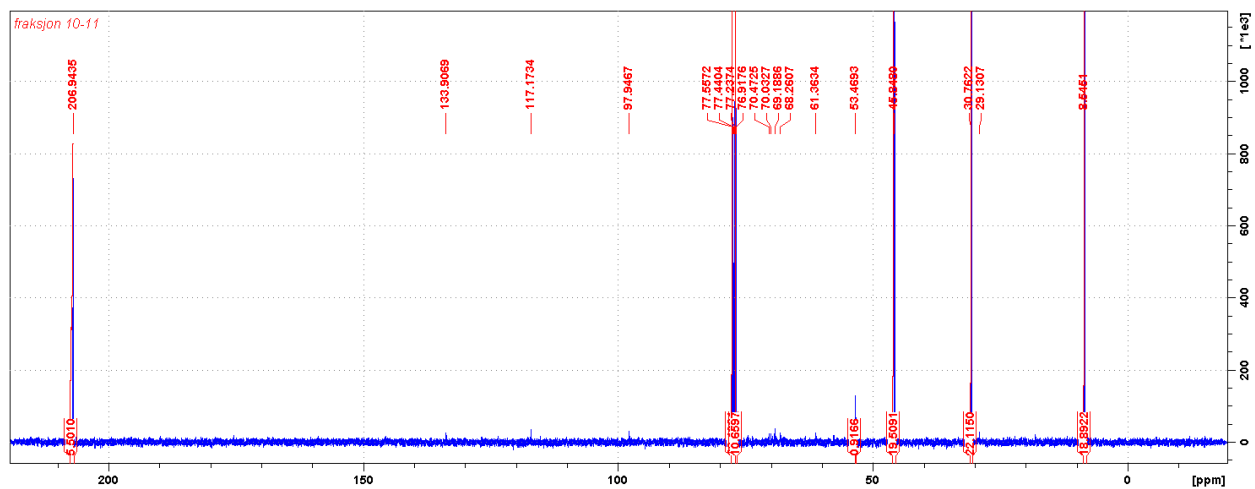
Fremgangsmåte:

Allylalkohol (40 ml, 0,6 mol) og eddiksyre-klorid (1,25 ml, 17,5 mmol) ble rørt i 1 time.

Sukkeret 1 (5 g, 0,025 mol) ble deretter tilsatt og sto til røring i 3 timer ved 60 °C. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette trietylamin (5 ml, 35,85 mmol), og dampet bort løsningsmiddelet før rensing ved bruk av flash kromatografi med silika (2:1-4:1 aceton:diklormetan). Dette ga 1,2 g av sukkeret 2, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

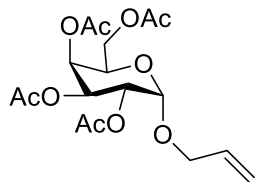


Spekter 1. ^1H NMR av Allyl- β -D-galactopyranose (4)



Spekter 2. ^{13}C NMR av Allyl- β -D-galactopyranose (4)

4.3 Syntese av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).



Figur 10. Viser Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).

$C_{17}H_{24}O_{10}$

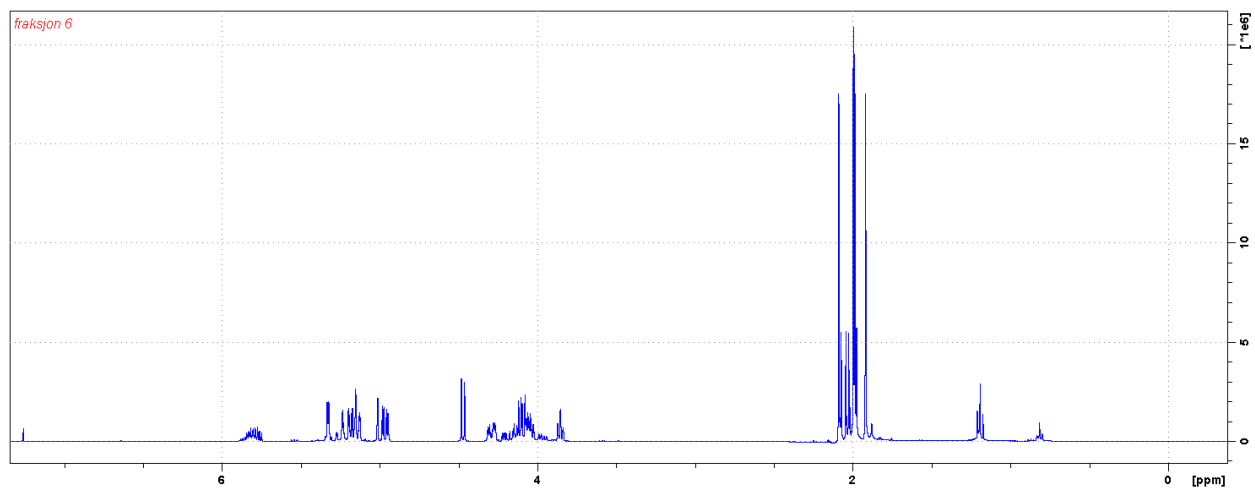
Mm: 388,14 g/mol

Utbytte: 22 %

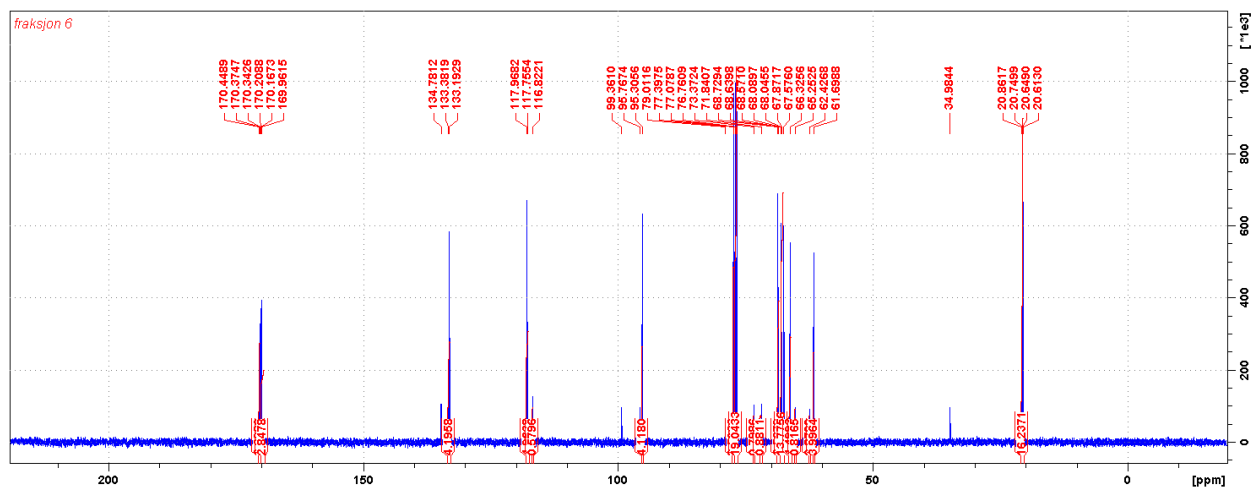
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Reina, Rioboo, & Montenegro³⁵

Fremgangsmåte:

Allylalkohol (45 ml, 0,7 mol) og eddiksyre-klorid (1,3 ml, 18,6 mmol) ble rørt i 1 time. Sukkeret 1 (5 g, 0,025 mol) ble deretter tilsatt, og sto til røring i 3 timer ved 60 °C. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette trietylamin (2,5 ml, 17,9 mmol). Pyridin (75 ml, 0,93 mol), eddiksyre-annhydrid (40 ml, 0,42 mol), og en katalytisk mengde DMAP (0,30 g, 2,5 mmol) ble tilført og rørt i 2 timer på romtemperatur, før løsningen ble tynnet ut med etylacetat (500 ml). Løsningen ble vasket med 1M saltsyre (3 x 50 ml), vandig mettet natrium hydrogen karbonat (3 x 50 ml), og mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med magnesiumsulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Deretter ble stoffet rensert ved bruk av flash kromatografi med silika (2,5:1 Heksan:etylacetat). Dette ga 2,37 g av Sukkeret 2a, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

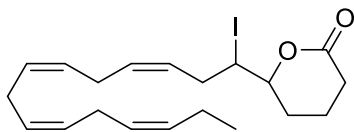


Spekter 3. ^1H NMR av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).



Spekter 4. ^{13}C NMR av Allyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-galactopyranose (2a).

4.4 Syntese av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).



Figur 11. Viser All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).

$C_{20}H_{29}IO_2$

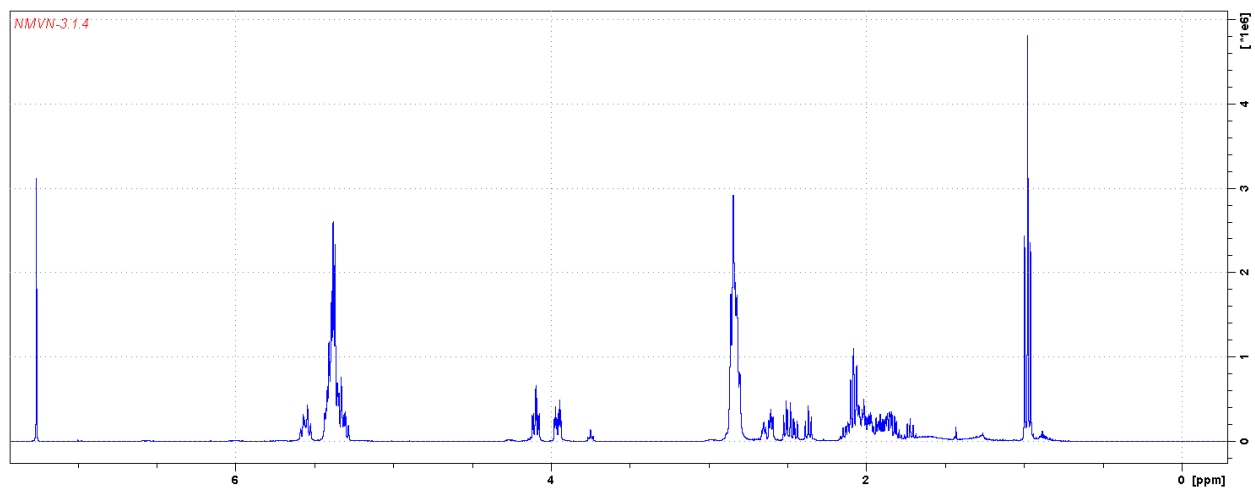
Mm: 428,12 g/mol

Utbytte: 91 %

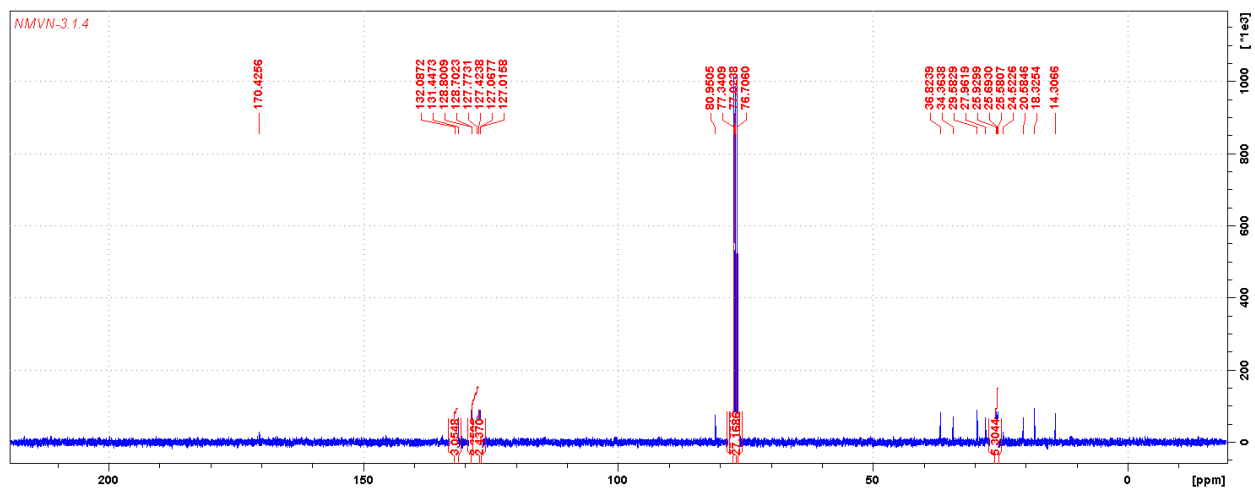
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Langseter, Stenstrøm³⁶

Fremgangsmåte:

Fettsyren **5** (5 g, 0,017 mol) ble veid ut og løst i etanolvann 1:1 (40 ml, 0,56 mol), litiumhydroksid-monohydrat (3,3 g, 0,079 mol) ble tilsatt. Etter 5 timer ble vann (45 ml), Hydrogenjodid (20 ml, 0,45 mol), kalium-hydrogen-karbonat (10 ml, 0,22 mol), og kalium-jodid (2 g, 0,012 mol) tilsatt. Etter en justering til pH var 8, ble jod (11,4 g, 0,09 mol) løst i THF (45 ml) dråpevis tilsatt på 4 °C. Etter 48 timer ble vandig mettet natrium-tiosulfate tilført til løsningen var gul, etterfulgt av natriumklorid til metning. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml), og ekstraktet vasket med mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med natriumsulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Dette ga 5,9 g av jod laktonet **6** hvor spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

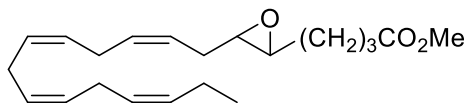


Spekter 5. ^1H NMR av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).



Spekter 6. ^{13}C NMR av All-Z-(6)-iodo-8,11,14,17-eicosatetraen-5-olide (6).

4.5 Syntese av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).



Figur 12. Viser All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).

$C_{21}H_{32}O_3$

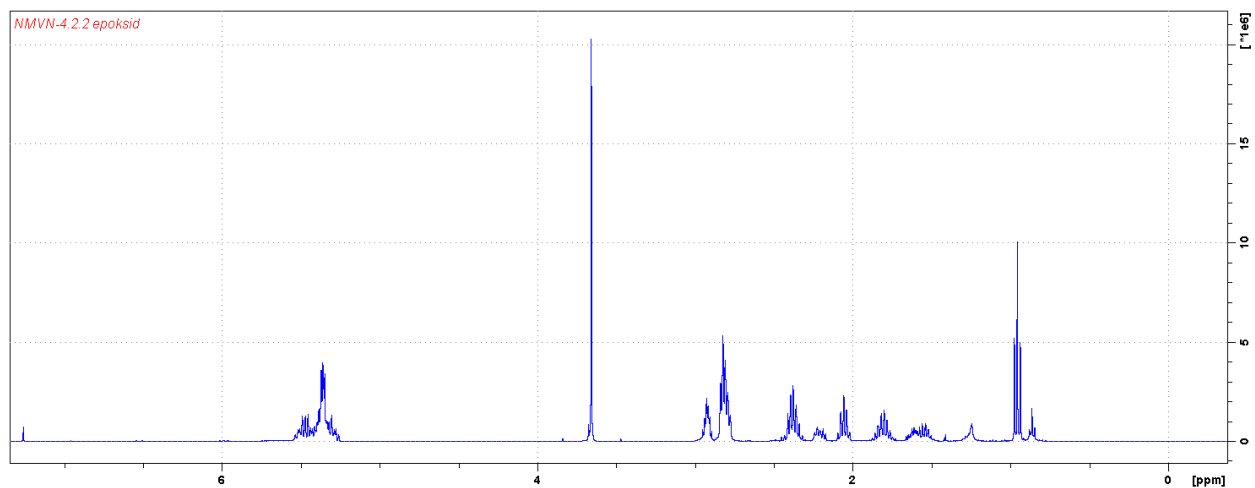
Mm: 332,24 g/mol

Utbytte: 88 %

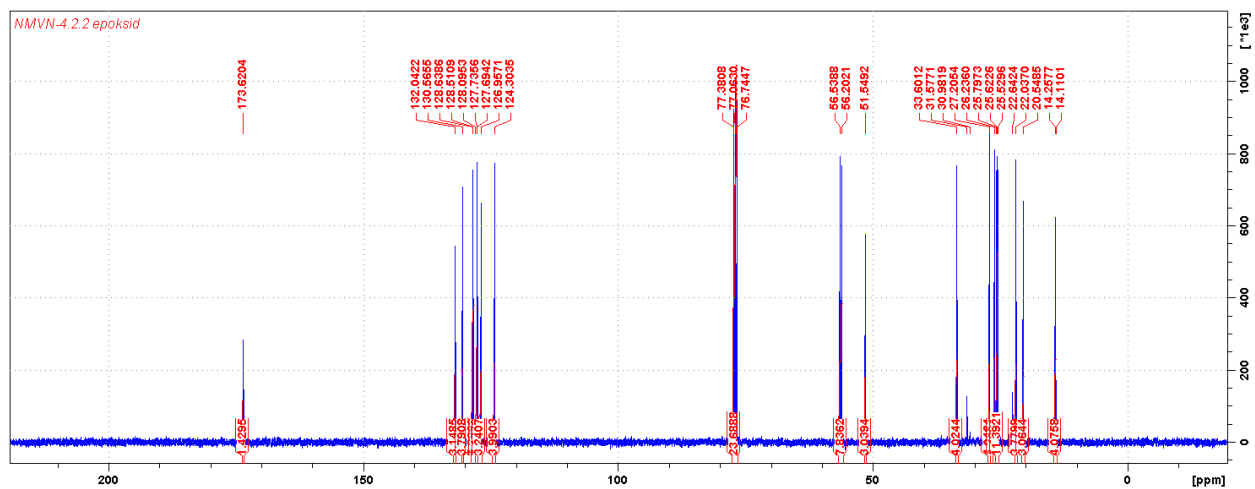
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Flock, Lundquist & Skattebol³⁷

Fremgangsmåte:

Jod laktonet **6** (4,7 g, 0,011 mol) ble løst i metanol (65 ml), blandet med kalium-karbonat (2,5 g, 0,02 mol), og rørt i 3 timer på rom temperatur. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml), og ekstraktet vasket med mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med magnesium-sulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Dette ga 3,2 g av epoksidet **7**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

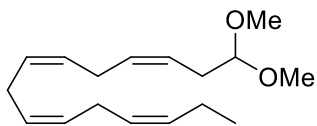


Spekter 7. ^1H NMR av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).



Spekter 8. ^{13}C NMR av All-(Z)-Methyl-5,6-epoxy-8,11,14,17-eicosatetraenoate (7).

4.6 Syntese av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).



Figur 13. Viser All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).

$C_{17}H_{28}O_2$

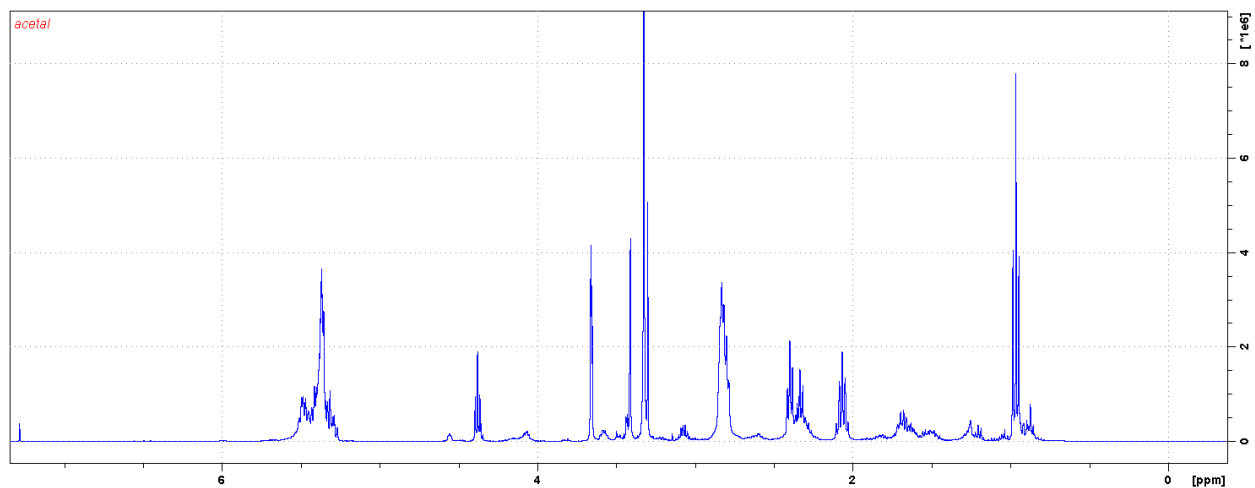
Mm: 261,21 g/mol

Utbytte: 46 %

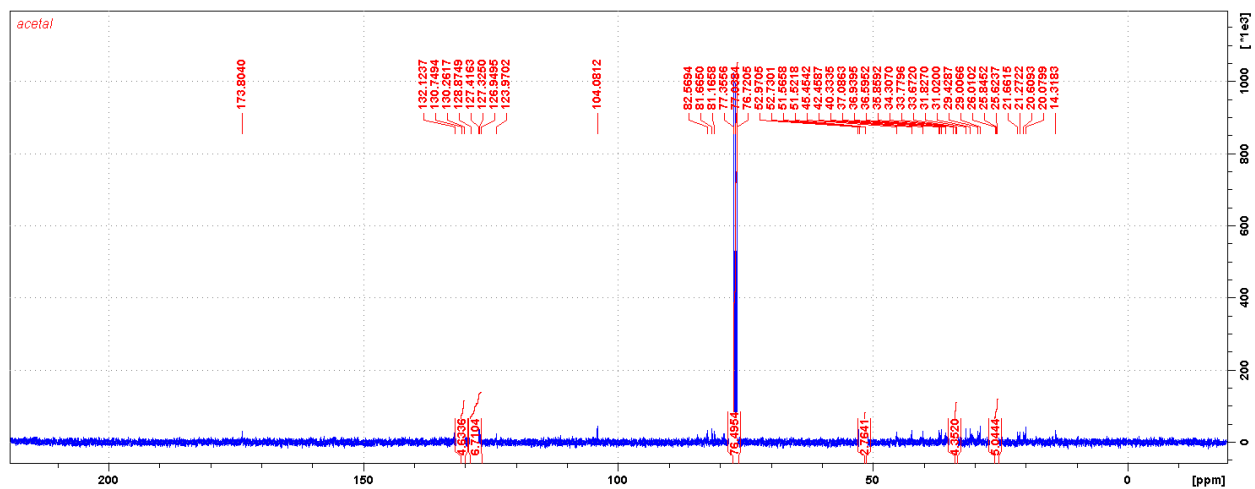
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Flock, Lundquist, & Skattebol³⁷

Fremgangsmåte:

Epoksidet **7** (5,8 g, 0,014 mol) ble løst i metanol (125 ml) før perjod syre (5 g, 0,022 mol) ble tilsatt og rørt i 6 timer. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml), og ekstraktet vasket med mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med magnesium-sulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Deretter ble stoffet renset ved bruk av flash kromatografi med silika (95:5 heksan:etylacetat). Dette ga 2,14 g av acetalet **8**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

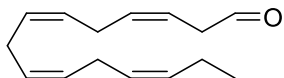


Spekter 9. ^1H NMR av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).



Spekter 10. ^{13}C NMR av All-(Z)-1,1-dimethoxy-3,6,9,12-pentadecatetrene (8).

4.7 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).



Figur 14. Viser All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).

$C_{15}H_{22}O$

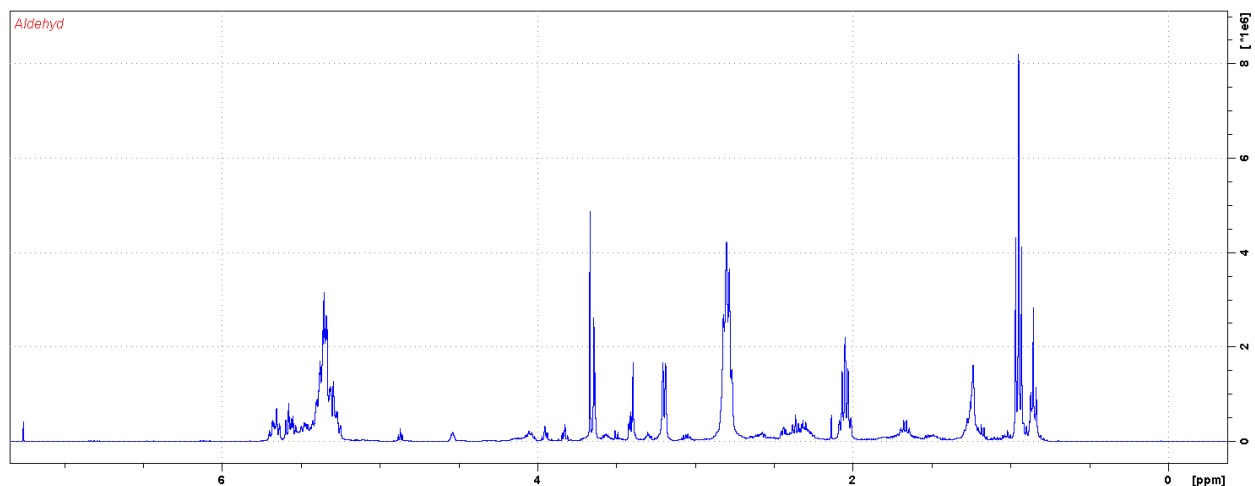
Mm: 218,17 g/mol

Utbytte: 97 %

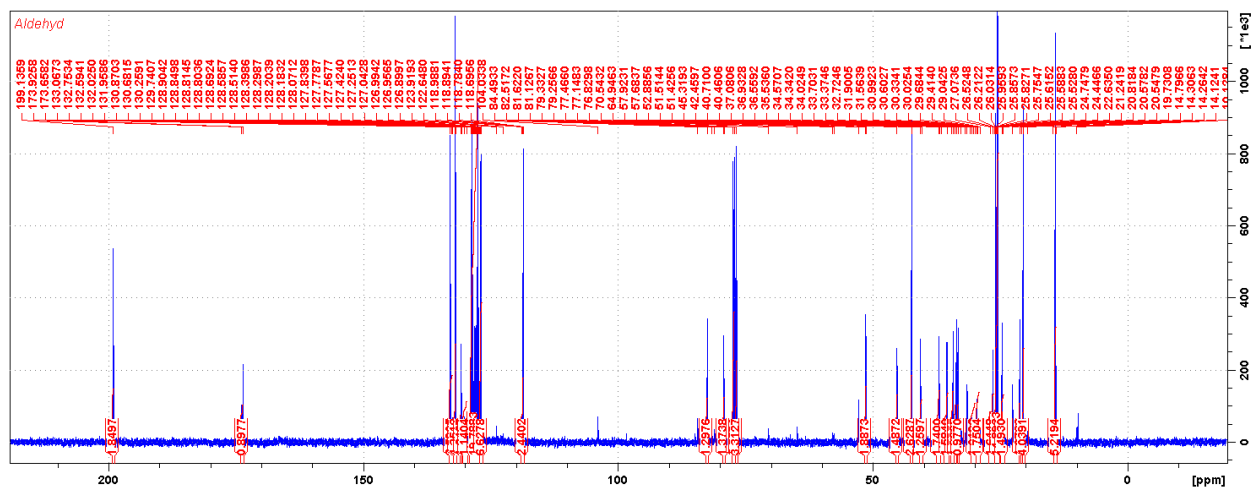
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Flock, Lundquist & Skattebol³⁷

Fremgangsmåte:

Acetalet **8** (2 g, 0,009 mol) ble løst i dioxan (20 ml) før maursyre (25 ml, 0,66 mol) ble tilsatt, og sto til røring i 90 minutter. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml), og nøytralisert med mettet natrium-hydrogen-karbonat løsning. Ekstraktet ble deretter vasket med mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med magnesium-sulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Dette ga 1,6 g av Aldehydet **9**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

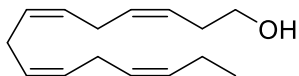


Spekter 11. ^1H NMR av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).



Spekter 12. ^{13}C NMR av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraenal (9).

4.8 Syntese av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).



Figur 15. Viser All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).

$C_{15}H_{24}O$

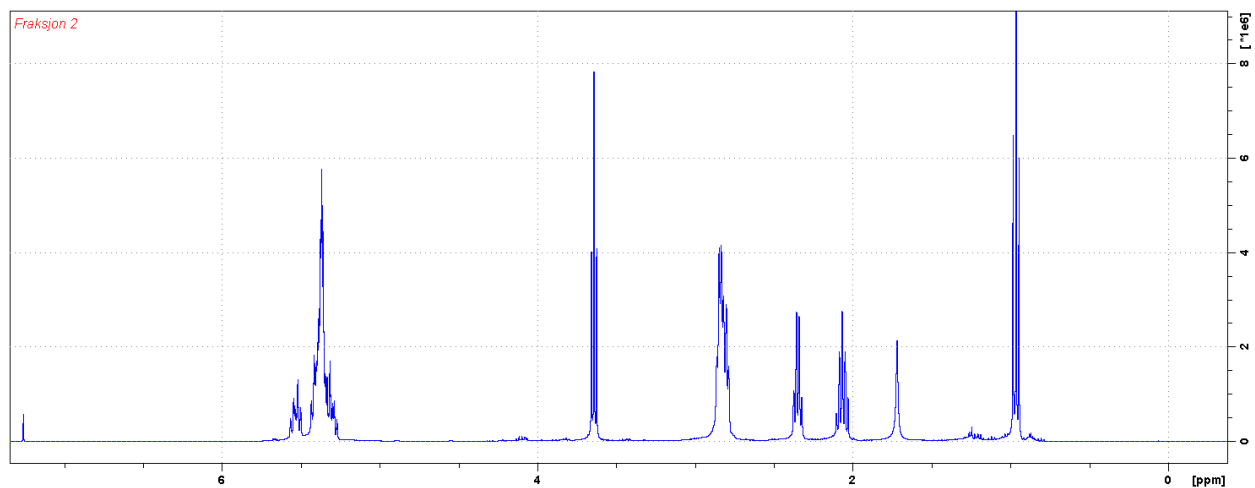
Mm: 220,18 g/mol

Utbytte: 61 %

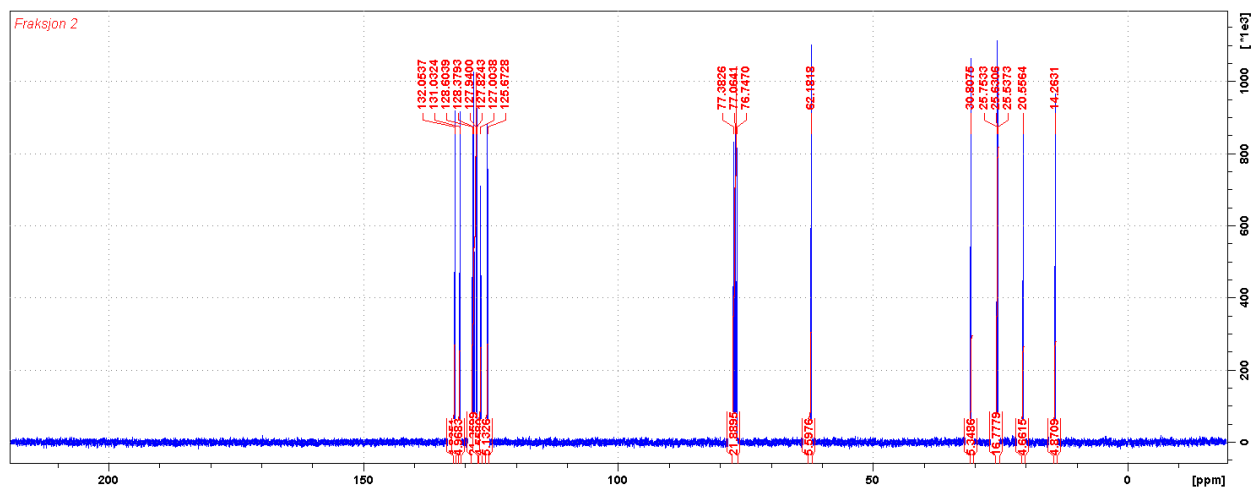
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Flock, Lundquist & Skattebol³⁷

Fremgangsmåte:

Aldehydet **9** (2,135 g, 7,6 mmol) ble løst i metanol (30 ml) før $NaBH_4$ (1 g, 0,03 mol) ble tilsatt, og sto til røring i 30 minutter på isbad. Blandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml), og ekstraktet vasket med mettet saltlake (3 x 50 ml). Kombinerte organiske faser ble tørket med magnesiumsulfat i 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Deretter ble stoffet renset ved bruk av flash kromatografi med silika (heksan:etylacetat, 4:1). Dette ga 1,32 g av alkoholen **10**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

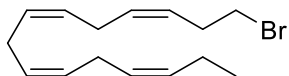


Spekter 13. ^1H NMR av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).



Spekter 14. ^{13}C NMR av All-(Z)-3,6,9,12-Pentadecatetraen-1-ol (10).

4.9 Syntese av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (**11**).



Figur 16. Viser All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (**11**).

$C_{15}H_{23}Br$

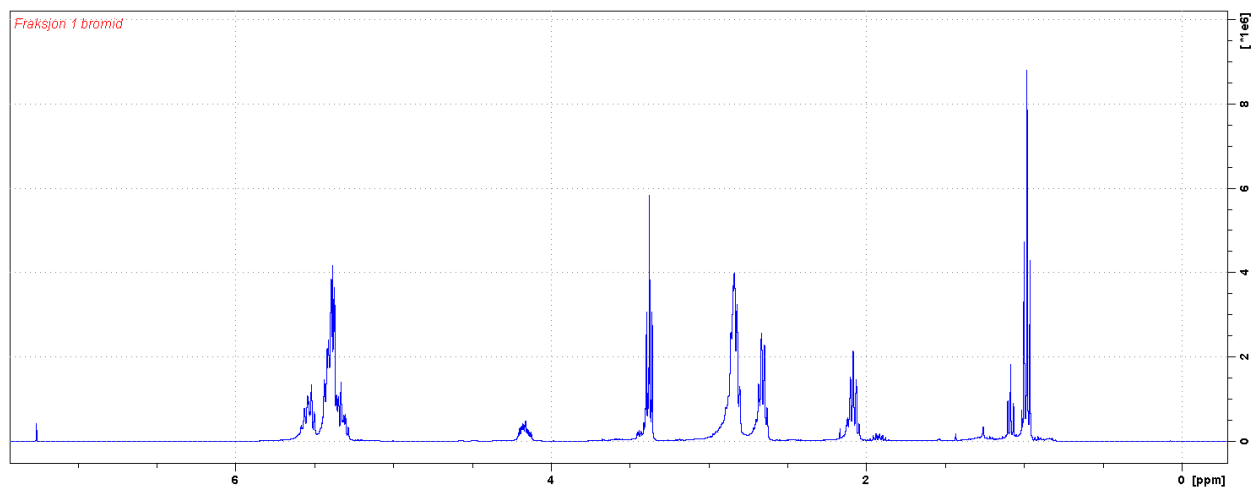
Mm: 282,10 g/mol

Utbytte: 78 %

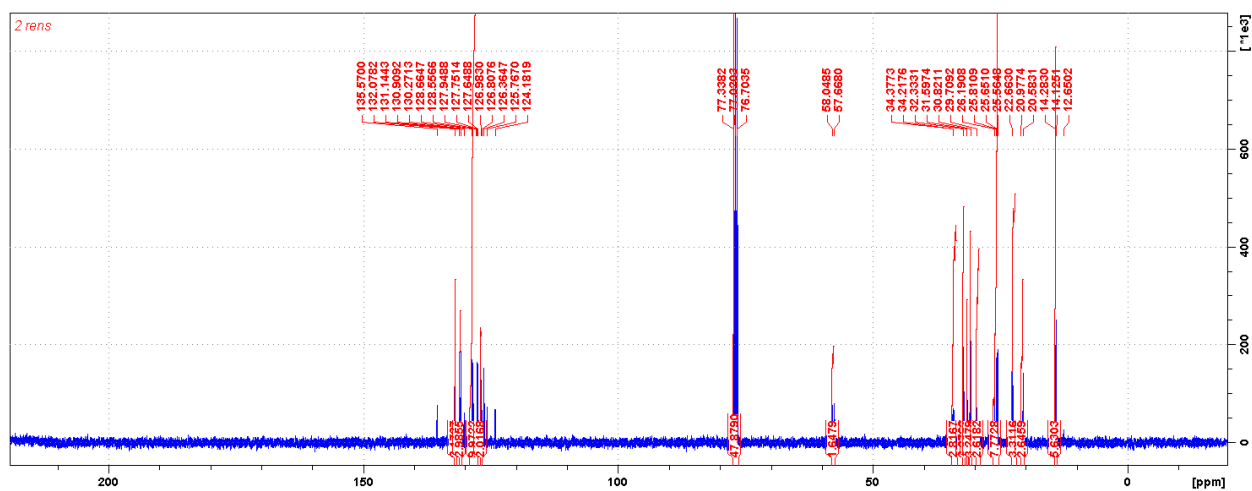
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Flock, Lundquist & Skattebol³⁷

Fremgangsmåte:

Trifenylfosfin (0,8 g, 3,05 mmol) ble løst i diklormetan (8ml) på isbad, før brom (0,2 g, 2,5 mmol) ble dråpevis tilført. Deretter ble alkoholen **10** (0,513g, 2,48mmol) og pyridin (0,3ml, 3,7mmol) løst i diklormetan (2ml) tilsatt. Blandingen ble rørt i 1 time før heksan ble tilsatt. Filtrerte løsningen og dampet bort løsningsmiddelet, før stoffet ble rensset med en kort flash kromatografi med silika (heksan). Dette ga 0,511 g av bromidet **11**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

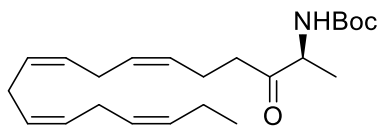


Spekter 15. ^1H NMR av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (11).



Spekter 16. ^{13}C NMR av All-(Z)-1-Bromo-3,6,9,12-Pentadecatetraene (11).

4.10 Syntese av tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (**12**).



Figur 17. Viser tert-butyl ((S,6Z,9Z,12Z,15Z)-3-oxooctadeca-6,9,12,15-tetraen-2-yl)carbamate (**12**).

$C_{23}H_{37}NO_3$

Mm: 375,28 g/mol

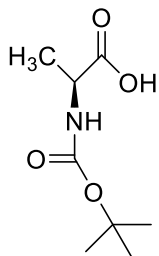
Utbytte: 0 %

Fermgangmåten er basert på arbeid av: Vik, & Hansen³⁸

Fremgangsmåte:

Metallisk magnesium (0,6g, 0,025mmol) litt jod, og tørr dietyleter (20 ml) ble blandet, før bromidet **11** (0,511 g, 1,8 mmol) ble dråpevis tilsatt. Etter 2,5 timer med røring ble weinreb-amid **17** (0,51 g, 2,2 mmol) løst i dietyleter (10 ml) tilsatt blandingen over 2 minutter på isbad. Blandingen ble rørt for 5 minutter før reaksjonen ble stoppet med vandig mettet salmiakk (60 ml, 0,57 mol). Løsningen ble ekstrahert med dietyleter (2 x 40 ml), og den organiske fasen tørket med magnesiumsulfat for 30 minutter. Dampet bort løsningsmiddelet og renset løsningen med flash kromatografi med silika som var preparert med trietylamine (Hexan/etylacetat, 24:1). NMR viser ikke ønsket produkt.

4.11 Syntese av boc-L-Ala-OH (16).



Figur 18. Viser boc-L-Ala-OH (16).

$C_8H_{15}NO_4$

Mm: 189,10 g/mol

Metode 1

Utbytte 0 %

Fermgangmåten er basert på arbeid av: Jakubec & Berkeš³⁹

Fremgangsmåte:

Aminosyre **15** (1g, 11,2mmol) ble løst i dioxanvann (2:1) (30 ml). Deretter ble Di-tert-butyl dicarbonate (3,27 g, 15,0mmol) tilsatt på isbad, før løsningen ble rørt i 1 time. Løsningen ble løst i etylacetat (100ml) og justert til pH 2. Løsningen ble ekstrahert med etylacetat (3 x 20 ml), og ekstraktet ble tørket med natriumsulfat. Men spektrene sammenstemte ikke med andre spektre av boc-karbamat **16**.

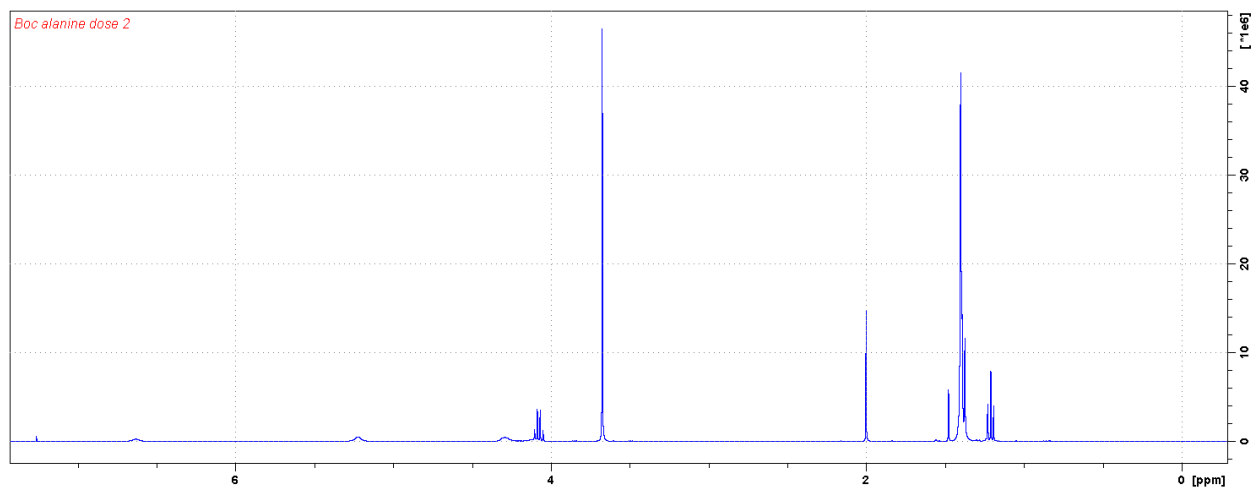
Metode 2

Utbytte: 99 %

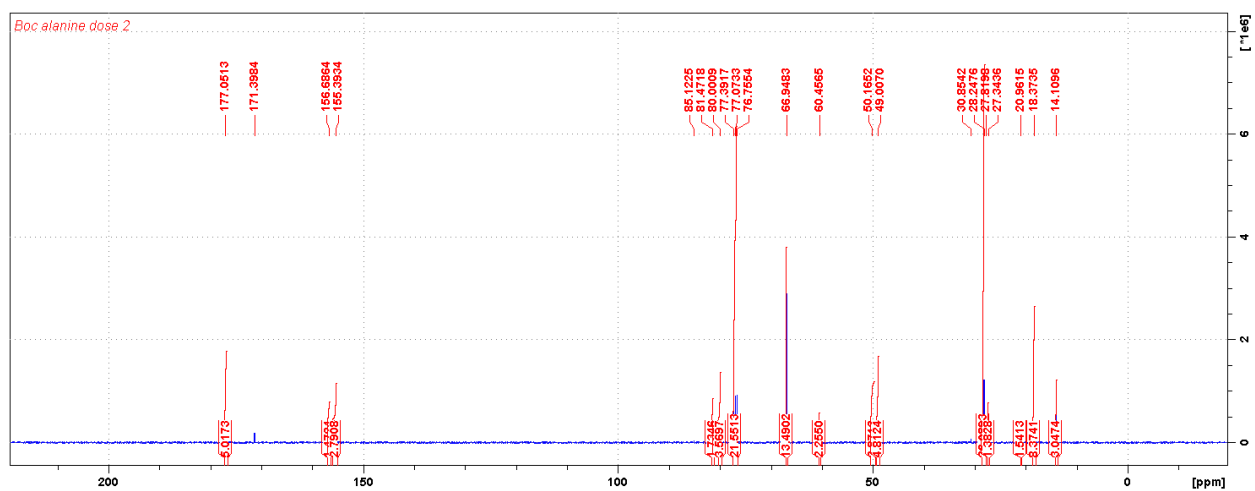
Fremgangsmåten er basert på arbeid av: Datta, & Bhattacharya⁴⁰

Fremgangsmåte:

Aminosyre **15** (1g, 11,2mmol) ble løst i dioxanvann (2:1) (30 ml), løsningen ble gjort basisk med å tilsette natriumhydroksid (0,4g, 0,01 mol) løst i vann (10 ml). Di-tert-butyl dicarbonate (3,27 g, 15,0mmol) og natrium-hydrogen-karbonat (0,9 g, 0,01 mol) ble tilsatt på isbad. Etter at løsningen hadde rørt over kvelden ble løsningen tynnet ut med etylacetat (40 ml), og kjølt i isbad, før justering med Sitronsyre til pH var 2,5-3. Løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml), og ekstraktet tørket med magnesiumsulfat. Dette ga 2,1 g av boc-karbamat **16**, og spektrene var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert.

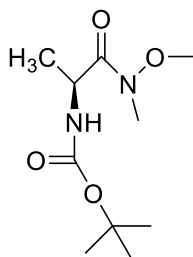


Spekter 17. ^1H NMR av *boc-L-Ala-OH* (16) for metode 2.



Spekter 18. ^{13}C NMR av *boc-L-Ala-OH* (16) for metode 2.

4.12 Syntese av tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).



Figur 19. Viser tert-butyl (S)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).

$C_{10}H_{20}N_2O_4$

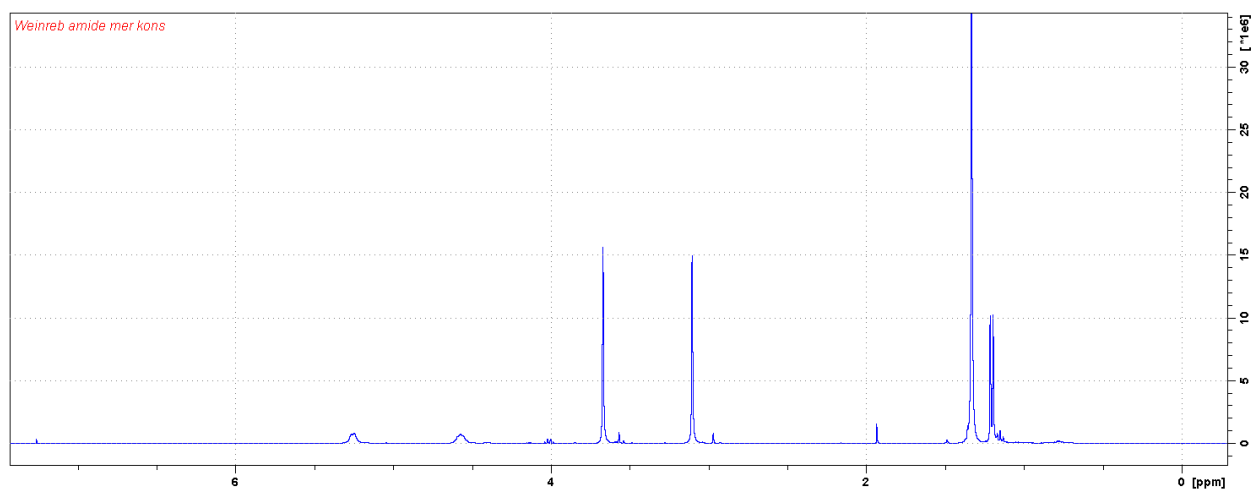
Mm: 232,14 g/mol

Utbytte: 89 %

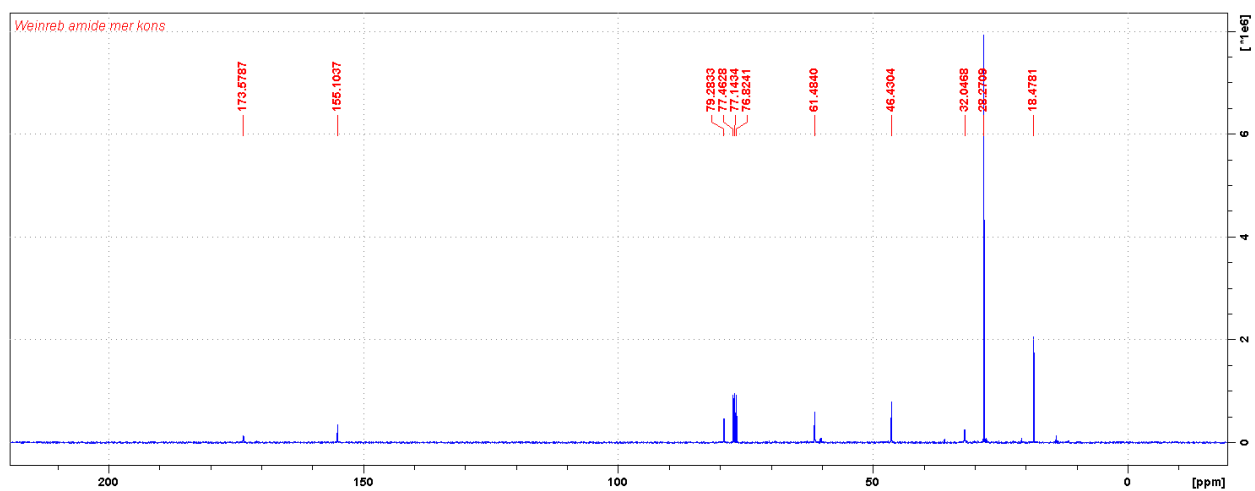
Fermgangmåten er basert på arbeid av: Uma, Lalithamba, Raghavendra, Chandramohan, & Anupama⁴¹

Fremgangsmåte:

boc-karbamat **16** (1,12 g, 5,9 mmol) ble løst i THF (10ml), deretter ble N-Metylmorpholine (0,20 ml, 1,5 mmol), og CDI (0,25 g, 1,5 mmol) tilsatt på isbad. Etterfulgt av N,O-dimetylhydroxylamin hydrokloride (0,1 g, 1,1 mmol) løst i tørr diklormetan (6 ml, 0,09 mol), nøytralisert med N-Metylmorpholine . Løsningen ble rørt til reaksjonen var fullført. THF ble dampet bort og løsningen ble ekstrahert med etylacetat (2 x 20 ml), sitron syre (10 ml), natrium karbonat (2 x 20 ml), vann (20 ml), og saltvann (20 ml). Tørket ekstraktet med $NaSO_4$ for 30 minutter, og dampet bort løsningsmiddelet. Dette ga 1,23 g (89 %) av weinreb-amid **17**, spektrene og den optiske rotasjonen var i overensstemmelse med det som er tidligere rapportert



Spekter 19. ^1H NMR av *tert*-butyl (*S*)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).



Spekter 20. ^{13}C NMR av *tert*-butyl (*S*)-(1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (17).

5. Referanser

1. Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.
2. Fullerton, J. N., & Gilroy, D. W. (2016). Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nature reviews Drug discovery*, *15*(8), 551.
3. Chang, H. M., But, P. P., & Yao, S. C. (1986). *Pharmacology and applications of Chinese materia medica* (Vol. 1). World Scientific.
4. Newman, D. J., Cragg, G. M., & Snader, K. M. (2000). The influence of natural products upon drug discovery. *Natural product reports*, *17*(3), 215-234.
5. Hart, F.J, Hadad, C.M, Craine,L.E, Hart,H, (2011) Organic Chemistry A BRIEF COURSE, Brooks/Cole: Cengage Learning.
6. Akoh, C. C. (2017). *Food lipids: chemistry, nutrition, and biotechnology*. CRC press.
7. Haeggstrom, J. Z., & Funk, C. D. (2011). Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chemical reviews*, *111*(10), 5866-5898.
8. Vik, A., & Hansen, T. V. (2018). Synthetic manipulations of polyunsaturated fatty acids as a convenient strategy for the synthesis of bioactive compounds. *Organic & biomolecular chemistry*, *16*(48), 9319-9333.
9. Oger, C., Balas, L., Durand, T., & Galano, J. M. (2012). Are alkyne reductions chemo-, regio-, and stereoselective enough to provide pure (Z)-olefins in polyfunctionalized bioactive molecules?. *Chemical reviews*, *113*(3), 1313-1350.

10. Still, W. C., & Gennari, C. (1983). Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the horner-emmons olefination. *Tetrahedron Letters*, 24(41), 4405-4408.
11. Ando, K. (1997). Highly Selective Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using New Horner– Emmons Reagents, Ethyl (Diarylphosphono) acetates. *The Journal of organic chemistry*, 62(7), 1934-1939.
12. Fürstner, A., & Davies, P. W. (2005). Alkyne metathesis. *Chemical Communications*, (18), 2307-2320.
13. Hickmann, V., Kondoh, A., Gabor, B., Alcarazo, M., & Fürstner, A. (2011). Catalysis-based and protecting-group-free total syntheses of the marine oxylipins hybridolactone and the Ecklonialactones A, B, and C. *Journal of the American Chemical Society*, 133(34), 13471-13480.
14. Chinchilla, R., & Nájera, C. (2011). Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews*, 40(10), 5084-5121.
15. Voet, D., Voet, J. G., & Pratt, C. W. (2016). *Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level*. John Wiley & Sons.
16. "Glycolipids". nature. Nature Publishing Group. Retrieved 7 mai 2019
17. Schnaar, R. L. (2004). Glycolipid-mediated cell–cell recognition in inflammation and nerve regeneration. *Archives of biochemistry and biophysics*, 426(2), 163-172.
18. Cooper, G. M., Hausman, R. E., & Hausman, R. E. (2000). *The cell: a molecular approach* (Vol. 10). Washington, DC: ASM press.

19. Erb, I. H. (1940). Blood group classifications (A): plea for uniformity. *Canadian Medical Association Journal*, 42(5), 418.
20. Neufeld, E. F., & Hall, C. W. (1964). Formation of galactolipids by chloroplasts. *Biochemical and biophysical research communications*, 14(6), 503-508.
21. Dörmann, Peter; Christoph Benning (1 March 2002). "Galactolipids rule in seed plants". *Trends in Plant Science*. 7 (3): 112–118
22. Chun, J., & Hartung, H. P. (2010). Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology*, 33(2), 91.
23. Mendis, L. (2016). *Distribution of Lipids in the Human Brain and their Differential Expression in Alzheimer's Disease: A Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Imaging Mass Spectrometry (MALDI-IMS) Study* (Doctoral dissertation, ResearchSpace@ Auckland).
24. Simons, K., & Ikonen, E. (1997). Functional rafts in cell membranes. *nature*, 387(6633), 569.
25. Garrido, L., Zubía, E., Ortega, M. J., Naranjo, S., & Salvá, J. (2001). Obscuraminols, new unsaturated amino alcohols from the tunicate *Pseudodistoma obscurum*: structure and absolute configuration. *Tetrahedron*, 57(21), 4579-4588.
26. Boehm, M., Fuenfschilling, P. C., Krieger, M., Kuesters, E., & Struber, F. (2007). An improved manufacturing process for the antimalaria drug coartem. Part I. *Organic process research & development*, 11(3), 336-340.

27. Yi, R., Daqing, Z., & Runhong, L. (Eds.). (2016). *Tu Youyou and the discovery of artemisinin: 2015 nobel laureate in physiology or medicine*. World Scientific.
28. Borgeat, P., & Samuelsson, B. (1979). Transformation of arachidonic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Formation of a novel dihydroxyeicosatetraenoic acid. *Journal of Biological Chemistry*, 254(8), 2643-2646.
29. Nahm, S., & Weinreb, S. M. (1981). N-Methoxy-N-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Letters*, 22(39), 3815-3818.
30. Paek, S. M., Seo, S. Y., Kim, S. H., Jung, J. W., Lee, Y. S., Jung, J. K., & Suh, Y. G. (2005). Concise syntheses of (+)-macrophelides A and B. *Organic letters*, 7(15), 3159-3162.
31. Barbazanges, M., Meyer, C., & Cossy, J. (2008). Total synthesis of amphidinolide. *J. Organic letters*, 10(20), 4489-4492.
32. Shimizu, T., Satoh, T., Murakoshi, K., & Sodeoka, M. (2005). Asymmetric total synthesis of (-)-spirofungin A and (+)-spirofungin B. *Organic letters*, 7(25), 5573-5576.
33. Qu, B., & Collum, D. B. (2006). Mechanism of acylation of lithium phenylacetylide with a Weinreb amide. *The Journal of organic chemistry*, 71(18), 7117-7119.
34. Busch, B. B., Staiger, C. L., Stoddard, J. M., & Shea, K. J. (2002). Living polymerization of sulfur ylides. Synthesis of terminally functionalized and telechelic polymethylene. *Macromolecules*, 35(22), 8330-8337.

35. Reina, J. J., Rioboo, A., & Montenegro, J. (2018). Glycosyl Aldehydes: New Scaffolds for the Synthesis of Neoglycoconjugates via Bioorthogonal Oxime Bond Formation. *Synthesis*, 50(04), 831-845.
36. Langseter, A, M., Stenstrøm, Y,. (2013) An Improved Protocol for the Selective Oxidative Degradation of EPA and DHA. The Efficient Preparation of two Synthetically Usefull Polyunsaturated Aldehydes,. NMBU, NMBU
37. Flock, S., Lundquist, M., & Skattebøl, L. (1999). Syntheses of some polyunsaturated sulfur-and oxygen-containing fatty acids related to eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Acta Chemica Scandinavica*, 53(6), 436-445.
38. Vik, A., & Hansen, T. V. (2011). Synthesis of a polyunsaturated amino ketone isolated from a Guangxi sponge of the genus *Haliclona*. *Tetrahedron Letters*, 52(10), 1060-1061.
39. Jakubec, P., & Berkeš, D. (2010). Crystallisation-induced asymmetric transformation (CIAT) for the synthesis of dipeptides containing homophenylalanine. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(23), 2807-2815.
40. Datta, S., & Bhattacharya, S. (2016). Carbon-nanotube-mediated electrochemical transition in a redox-active supramolecular hydrogel derived from viologen and an l-alanine-based amphiphile. *Chemistry—A European Journal*, 22(22), 7524-7532.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway