



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2019 60 stp

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese mot 5S,6S-dihydroksey- eikosapentaensyre og 4S,5S- dihydroksydokosaheksaensyre via stereoselektiv hydrolyse av de respektive epoksidene

Synthesis towards 5S,6S-dihydroxy-eicosapentanoic acid and 4S,5S-dihydroxydocosaheptaenoic acid via stereoselective hydrolysis of the respective epoxides

Marianne Stillerud

Kjemi og bioteknologi

Forord

Det praktiske arbeidet med denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil først og fremst takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm, professor Trond Vidar Hansen, Dr. Simen Antonsen og Dr. Jens M. J. Nolsøe for en spennende oppgave, og ikke minst god veiledning. Deres tilbakemeldinger og veiledning har vært med å øke min interesse for både naturstoffkjemi og syntetisk organisk kjemi. Det har vært veldig morsomt å få være en del av deres gruppe.

Takk til mine medstudenter, spesielt Malene Gaulin, Christiane Færestrand Ellefsen, og Erling Berge Monsen for mange gode diskusjoner og kaffepauser som har bidratt til at jeg har hatt et kjempefint år.

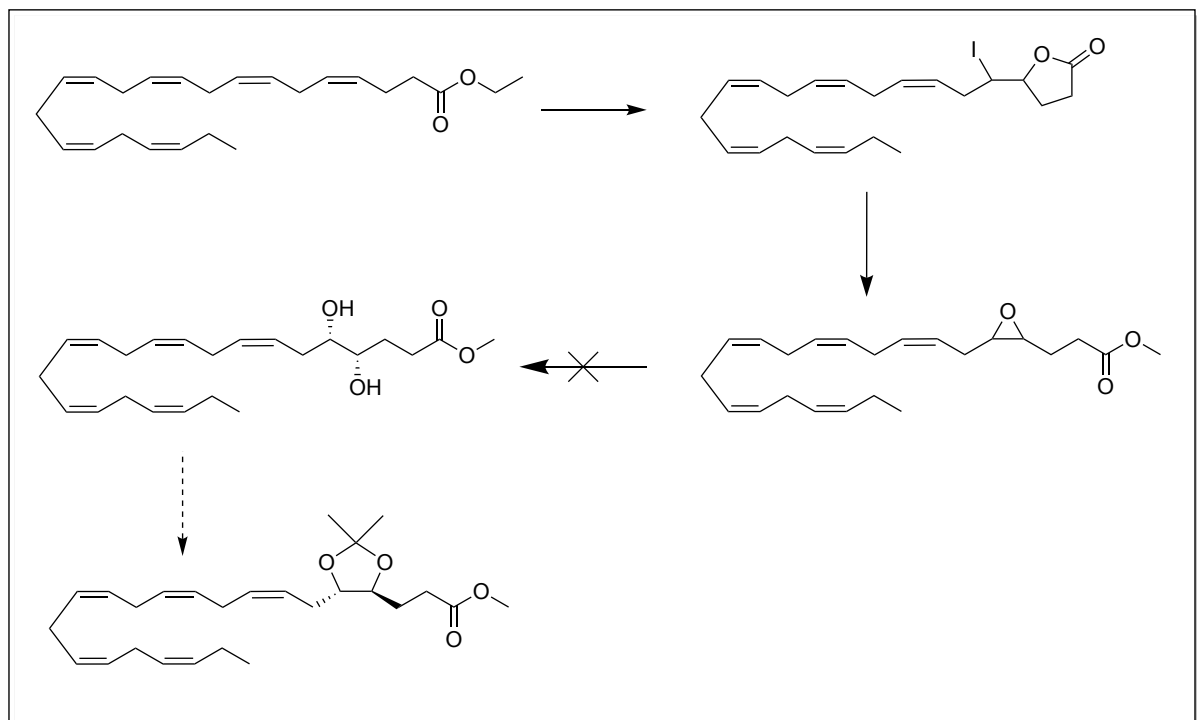
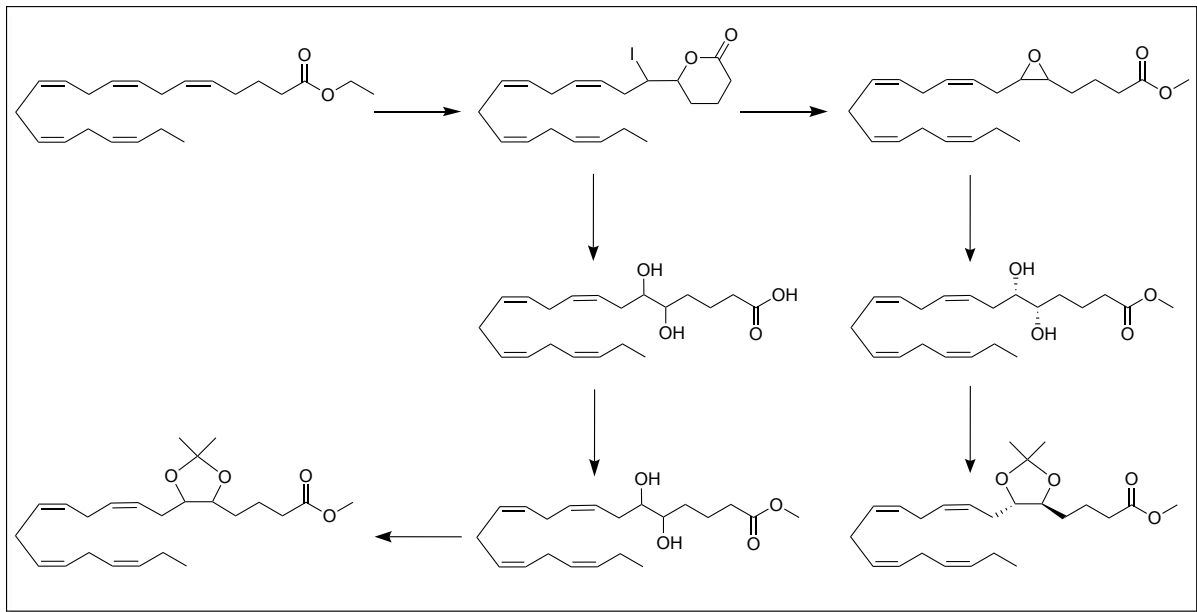
Jeg vil også takke laboratorieingeniørene, og spesielt senioringeniør Anne Gravidahl for hjelp med bestilling av kjemikalier. Takk til Dr. Karoline Gangestad Primdahl ved Farmasøytisk institutt på Universitetet i Oslo for hjelp med GC-FID. Samt avdelingsingeniør Osamu Sekiguchi ved Kjemisk institutt på Universitetet i Oslo for opptak av HR-MS spektre.

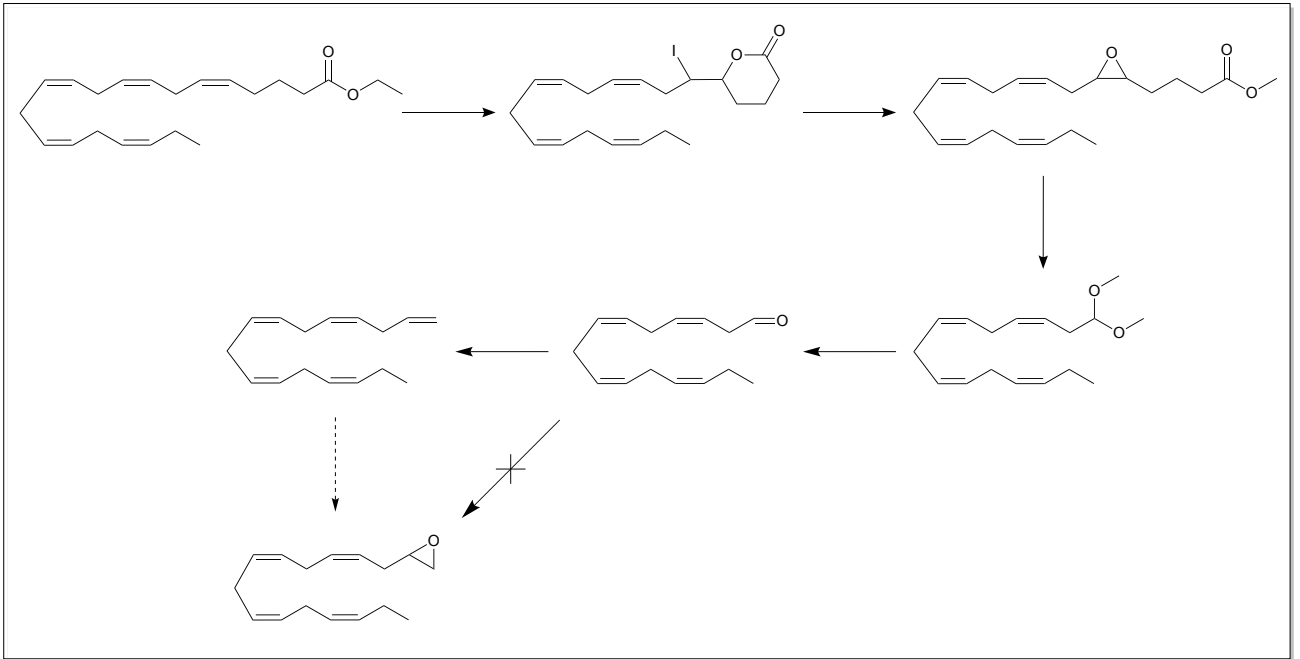
Til slutt en stor takk til familie, kjæreste og gode venner for deres støtte og oppmuntring gjennom hele studiet.

Ås, Juni.2019

Marianne Stillerud

Grafisk sammendrag





Sammendrag

Studier har vist at oppløsning av inflammasjon er en biosyntetisk aktiv prosess, som er nøye regulert av flere superfamilier av oksygenererte PUFAer. Disse forbindelsene dannes endogent og betegnes som spesifikke pro-oppløsende mediatorer (SPMer). Kliniske studier av SPMer er blant annet viktig for å kunne forstå deres funksjonalitet og biokjemiske reaksjoner. Da SPMer er biologisk aktive i lave konsentrasjoner (nanomolar), er det nødvendig å danne disse via stereoselektive synteser.

I denne oppgaven har det blitt undersøkt om hydrolytisk kinetisk oppløsning (HKR) kan være en effektiv tilnærming for å danne målmolekylene 5S,6S-dihydroksy-eikosapentansyre (**1**) og 4S,5S-dihydroksy-dokosaheksaensyre (**2**) fra de respektive epoksidene **19** og **23**. HKR av epoksidene har blitt utført ved bruk av (S,S)-Jacobsen-katalysatoren. Syntese av de to dihydroksysyrene er av interesse for å kunne foreta biologisk testing, samt undersøke om disse kan være utgangsmateriale for spesialiserte pro-oppløsende mediatorer (SPMer).

Epoksidene **19** og **23** har blitt dannet fra henholdsvis (all-Z)-(5,8,11,14,17)-eikosapentaensyre (EPA) og (all-Z)-(4,7,10,13,16,19)-dokosaheksaensyre (DHA) via en stereoselektiv jodlaktonisering.

Syntese av den racemiske dihydroksymetylesteren **25** har vært nødvendig for å kunne karakterisere målmolekyl **1**. Denne ble dannet ved å esterifisere dihydroksysyre **24** med trimetylsilyldiazometane.

Ved HKR av epoksid **19** har det blitt testet en rekke prosedyrer hvor både løsemiddel, katalysatormengder og reaksjonstid har blitt justert. De ulike prosedyrene ga varierende resultater. Prosedyren av Schaus *et al.* (5.8.3.3) viste seg å være den mest egnede og ga reproduerbare resultater. Resultatet var ureagert epoksid, dioler i blanding (**27a₁**) og en diol (**27a₂**).

Den samme prosedyren ble forsøkt med *R,R*-enantiomeren av katalysatoren. Resultatet var likt ved bruk av de to enantiomerene. Metoden ble også forsøkt anvendt på epoksid **23**, men resulterte i ureagert epoksid.

For å lettere kunne karakterisere dihydroksymetylesteren, samt for å beskytte de to hydroksylgruppene ved lagring, ble det dannet et acetonid. Dette ble gjort ved å reagere dihydroksymetylesteren med 2,2-dimetoksypropan under en syrekatalysert prosess. Forsøket ble utført på både rasemat **25** og diolblandingen (**27a₁** og **27b₁**), og resulterte i dannelsen av acetonidene **26**, **28a** og **28b**. I ettertid kan det se ut som at diol **27a₂** kan være den ønskede enantiomeren **1**, basert på NMR-spektre og TLC. Derfor burde egentlig diol **27a₂** og **27b₂** vært de forbindelsene som ble undersøkt videre. Dessverre var ikke dette tilfellet.

Hoved fokuset i denne oppgaven har vært å danne målmolekyl **1** og **2**. Det har også blitt forsøkt å danne en metode for enantioselektiv dannelsen av 3*R*-hydroksy EPA, (*R*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-3-hydroksieikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre.

Syntesestrategien har blant annet baserte seg på å danne en racemisk blanding av det terminale epoksidet (all-(*Z*)-1,2-epoksy-4,7,10,13-heksadekatetraen, **32**), for så å benytte (*R,R*)-Jacobsen-katalysatoren for å separere det enantiomere paret. Dette ble forsøkt på ett testsystem, hvor etylesteren av EPA ble benyttet som startmaterialet. For å danne epoksid **32** ble det først forsøkt å danne det terminale alkenet **31**, som videre kunne oksideres til epoksidet.

Det terminale alkenet **31** ble dannet fra epoksid **19** via oksidativ kløying av epoksidet. Dette resulterte i acetal **20**. Videre hydrolyse av acetalet resulterte i aldehyd **21**. Wittig-reaksjonen ble benyttet for å danne alken **31** fra aldehyd **21**. Både NaH og kalium *tert*-butoksid ble benyttet for å generere ylidet. Forsøket med kalium *tert*-butoksid var den reaksjonen som ga resultat. Utbyttet var derimot lavt.

I stedet ble det forsøkt å danne epoksid **32** direkte fra aldehyd **21** ved å benytte Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen. Denne reaksjonen ble forsøkt med både trimetylsulfonium jodid og trimetylsulfoksonium jodid. Etter opprensing ga dette en kompleks blanding som tydet på isomerisering. Resonansene i området 47 – 50 ppm i ¹³C NMR-spektret kunne indikere epoksid dannelsen. Det ble ikke forsøkt noen ytterligere opprensing da tiden ikke strakk til.

Abstract

Studies have shown that the resolution of inflammation is a biosynthetically active process, which is closely controlled by several superfamilies of oxygenated PUFAs. These compounds are formed endogenously and are referred to as specialized pro-resolving mediators (SPMs). Clinical studies are important to understand the biochemical reactions and the functionality of SPMs. SPMs are biologically active in small amounts (nanomolar), and therefore, it is necessary to form these via stereoselective synthesis.

This study has investigated whether hydrolytic kinetic resolution (HKR) can be an effective approach for synthesis of 5*S*,6*S*-dihydroxyeicosapentaenoic acid and 4*S*,5*S*-dihydroxydocosahexaenoic acid from the respective epoxides **19** and **23**. HKR of the epoxides has been performed using the (*S,S*)-Jacobsen catalyst. Synthesis of the two dihydroxy acids is of interest in order to determine whether these can be starting material for specialized pro-resolving mediators (SPMs).

Epoxide **19** and **23** have been formed from (all-*Z*)-(5,8,11,14,17)-eicosapentaenoic acid (EPA) and (all-*Z*)-(4,7,10,13,16,19)-docosahexaenoic acid (DHA) by a stereoselective iodolactonization.

Synthesis of the racemic dihydroxy methyl ester was necessary for further characterization of target molecules **1**. This was formed by esterification of dihydroxy acid **24** using trimethylsilyldiazomethane.

Several procedures have been tested for HKR of epoxide **19**, where both solvents, catalyst amounts and reaction time have been adjusted. The procedures gave varying results, where the procedure reported by Schaus *et al.* (5.8.3.3) proved to be the most suitable method that gave reproducible results. The results were unreacted epoxide, diol mixture (**27a₁**) and a diol (**27a₂**).

The same method was used with the *R,R*-enantiomer of the Jacobsen catalyst. The result was similar. Applying this method to epoxide **23** did however not work and gave unreacted epoxide.

In order to characterize the dihydroxy methyl ester, as well as protecting the two hydroxyl groups, an acetonide was formed. This was done by reacting dihydroxy methyl ester with 2,2-dimethoxypropane during an acid catalysed process. This was done on both the racemate **25** and the diol mixtures (**27a₁** and **27b₁**), and resulted in the formation of the acetonides **26**, **28a₁** and **28b₁**. In retrospect, it may appear that diol **27a₂** can be the desired enantiomer **1** based on NMR- spectra and TLC. Therefore, diol **27a₂** and **27b₂** should have been the compounds that was further investigated. Unfortunately, this was not the case.

The main focus in this study has been to form target molecules **1** and **2**. It has also been attempted to provide a method for enantioselective formation of 3*R*-hydroxy EPA, (*R*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-3- hydroxyicoso-5,8,11,14,17-pentaenoic acid.

The synthesis strategy has been based on forming a racemic mixture of the terminal epoxide (all-(*Z*)-1,2-epoxy-4,7,10,13-hexadecatetraene, **32**), and using the (*R,R*)-Jacobsen catalyst for separating the enantiomers. This was attempted on a test system, where the ethyl ester of EPA was used as starting material. To form epoxide **32**, it was first attempted to form the terminal alkene **31** which further could be oxidized to the epoxide.

The terminal alkene **31** was formed from epoxide **19** by oxidative cleavage of the epoxide. This resulted in acetal **20**, and hydrolysis of the acetal gave aldehyde **21**. The Wittig reaction was used to form alkene **31** from aldehyde **21**. Both NaH and potassium *tert*-butoxide were used to generate the ylide. The experiment with potassium *tert*-butoxide was the one that gave results. However, the yield was low.

Instead, attempts were made to form the terminal epoxide **32** directly from aldehyde **21** using the Johnson-Corey-Chaykovsky reaction. This reaction was attempted with both trimethylsulfonium iodide and trimethylsulfoxonium iodide. After purification by flash chromatography, NMR-spectra indicated a complex mixture and isomerization. However, the resonances in the range of 47 - 50 ppm in ¹³C NMR could indicate epoxide formation. Because of timelimits, further purification was not done.

Forkortelser

AA	Arakidonsyre ((all-Z)-eikosa-5,8,11,14-tetraensyre)
ALA	Alfalinolensyre ((all-Z)-oktadeka-9,12,15-triensyre)
CoA	Koenzym A
COX	Syklooksxygenase
CYP	Cytokrom P450
DHA	Dokosaheksaensyre ((all-Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre)
DPA	Dokosapentaensyre ((all-Z)-dokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre)
ee	Enantiomert overskudd
EPA	Eikosapentaensyre ((all-Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre)
GPCR	G-protein koblet reseptor «G protein–coupled receptors»
HRMS	Høyoppløselig massespektrometri
KHMDS	Kalium bis(trimetylsilyl)amid
LA	Linolensyre (9Z,12Z-oktadekadiensyre)
LOX	Lipoksygenase
LT	Leukotrien
LX	Lipoksin
MaR	Maresin
MS	Massespektrometri
NSAID	Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (“non-steroidal anti-inflammatory drugs”)
PD	Protektin
PG	Prostaglandin
PUFA	Flerumettet fettsyre (polyunsaturated fatty acid)
Rv	Resolvin
SPM	Spesialiserte pro-oppløsende mediatorer
TX	Tromboksen
5-HEPE	(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HETE	(6E,8Z,11Z,14Z)-5-hydroksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre
5-HPEPE	(6E,8Z,11Z,14Z,17Z)-5-hydroperoksy-6,8,11,14,17-eikosapentaensyre
5-HPETE	(6E,8Z,11Z,14Z)-5-hydroperoksy-6,8,11,14-eikosatetraensyre

Innhold

1	<i>Introduksjon</i>	1
1.1	Mål med oppgaven	1
1.2	Naturstoffkjemi	2
1.3	Fettsyrer og lipider	4
1.3.1	Flerumettede fettsyrer	5
1.3.2	Oksylipiner.....	7
1.3.3	Syklooksxygenase og lipooksygenase.....	8
1.4	Inflammasjon og spesialiserte pro-oppløsende mediatorer	11
1.5	Semi-syntese av fettsyrer	14
1.6	Asymmetrisk syntese	20
1.6.1	Racemat oppløsning	20
1.6.2	Asymmetrisk epoksidering	22
1.6.3	Hydrolytisk kinetisk oppløsning	24
1.7	Syntesestrategi for målmolekyl 1 og 2	28
1.8	Karakterisering	29
2	<i>Resultater og diskusjon</i>	30
2.1	Syntese av de to racemiske epoksidene 19 og 23 fra etylesterene av henholdsvis EPA og DHA	30
2.2	Syntese av racemisk dihydroksysyre 24, dihydroksymetylester 26 og acetonid derivat 30	32
2.3	Hydrolytisk kinetisk oppløsning av epoksid 19 og 23 til de respektive dihydroksymetylesterene 27a og 29, samt syntese av acetonid derivatene 28a og 28b	39
2.4	Syntese av det terminale alkenet 31 og forsøk på syntese av det terminale epoksidet 32	52
3	<i>Konklusjon og videre arbeid</i>	55
4	<i>Eksperimentelt</i>	57

4.1	Generelt	57
4.2	Syntese av tetrahydro-6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodpentadecatetryl)pyran-2-on	58
4.3	Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-iodooctadecapentaenyl)furan- 2(3H)-one.....	59
4.4	Syntese av (all-Z)-metyl-5,6-epoksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat.....	60
4.5	Syntese av (all-Z)-metyl-4,5-epoksy-7,10,13,16,19-dokosapentaenat	61
4.6	Syntese av (all-Z)-5,6-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraensyre	62
4.7	Syntese av (all-Z)-metyl-5,6-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat	63
4.8	Syntese av (all-Z)-metyl-5S,6S-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat ..	65
4.8.1	Metode 1	65
4.8.2	Metode 2	66
4.8.3	Metode 3	67
4.9	Syntese av (all-Z)-metyl-5R,6R-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat..	71
4.10	Syntese av 5,6-O-isopropyliden-metyl-(8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6- dihydroksyikosa-8,11,4,17-tetraenat.....	73
4.11	Syntese av all-(Z)-1,1-dimetoksy-(3,6,9,12)-pentadecatetrenat	74
4.12	Syntese av all-(Z)-3,6,9,12-pentadecatetraenal.....	75
4.13	Syntese av 4Z,7Z,10Z,13Z-heksadeka-1,4,7,10,13-pentaen	76
4.13.1	Metode 1.....	76
4.13.2	Metode 2.....	77
4.14	Syntese av all-(Z)-1,2-epoksy-4,7,10,13-heksadecatetraen	78
4.14.1	Metode 1	78
4.14.2	Metode 2.....	78
4.15	Forsøk på bestemmelse av enantiomert overskudd	79
5	<i>Appendiks</i>	80
5.1	Likning for estimering av ¹ H kjemiske skift i alkener	80
5.2	Likning for estimering av ¹ H kjemiske skift i alkaner	80

5.3	Likning for estimering av ^{13}C kjemiske skift i substituerte alkener	80
5.4	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av δ -jodlakton 18.....	81
5.5	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av γ -jodlakton 22.....	83
5.6	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av epoksid 19.....	85
5.7	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av epoksid 23.....	87
5.8	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av dihydroksysyre 24	89
5.9	Spektrale data av dihydroksymetylester 25	91
5.10	Spektrale data av acetonid 26	95
5.11	^1H NMR- og ^{13}C -spektre av δ -hydroksylakton dannet ved bruk av metode	
5.8.1	99
5.12	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av dioler i blanding og δ -hydroksylakton blanding dannet ved bruk av metode 5.8.3.1.....	102
5.13	Spektrale data av diolblanding 27a ₁ , diol 27a ₂ og acetonid 28a ₁	106
5.14	Spektrale data av diolblanding 27b ₁ , diol 27b ₂ og acetonid 28b ₁	117
5.15	^1H NMR-spektre for acetonid 26 og dihydroksy-metylester 25 med bruk av kiralt skift reagens.....	127
5.16	^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av acetal 20	130
5.17	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av aldehyd 21	132
5.18	^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av alken 31	134
5.19	^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av epoksid 32	136
5.20	^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av DHA-EE	138
6	<i>Referanser</i>	140

1 Introduksjon

1.1 Mål med oppgaven

Målet med oppgaven har vært å syntetisere 5*S*,6*S*-dihydroksyeikosapentansyre (**1**) og 4*S*,5*S*-dihydroksydokosaheksaensyre (**2**) fra (all-*Z*)-5,8,11,14,17-eikosapentaensyre (**EPA**) og (all-*Z*)-4,7,10,13,16,19-dokosaheksaensyre (**DHA**) via stereoselektiv hydrolyse av de respektive epoksidene. Syntesen av de to forbindelsene **1** og **2** er av interesse for å kunne foreta biologisk testing, samt undersøke om disse kan være utgangsmateriale for spesialiserte pro-oppløsende mediatorer (SPMer).

Stereoselektiv ringåpning av epoksidene vil bli forsøkt ved bruk av katalysatoren (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-sykloheksandiaminokobolt(II), kjent som (*S,S*)-Jacobsen-katalysatoren. Ut fra litteratursøk tyder det på at (*S,S*)-Jacobsen-katalysatoren kun har blitt benyttet på terminale epoksider. Anvendelse og optimalisering av betingelsene for asymmetrisk katalyse av et ikke-terminalt epoksid vil derfor også være en sentral del av oppgaven.

Karakterisering av forbindelsene og bestemmelse av absolutt konfigurasjon, samt enantiomerisk overskudd (*ee*) vil være viktig. Dette vil bli utført ved bruk av kirale kromatografiske metoder (HPLC, GLC) og NMR (kiralt skift reagens).

Dersom syntesen av dihydroksysyrene **1** og **2** kommer i mål vil biologiske studier *in vitro* og *in vivo*, bli testet og evaluert av professor Dr. Charles N. Serhan og kollegaer ved Harvard Medical School, USA.

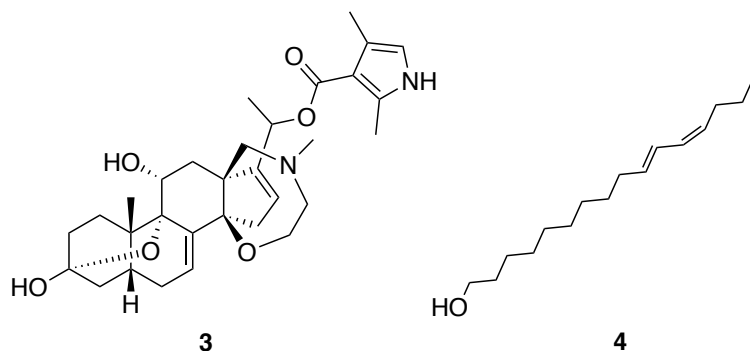
Det vil også være interessant å se på en alternativ metode for enantioselektiv dannelse av 3*R*-hydroksy EPA, (*R*,5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-3-hydroksieikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre, dersom tiden tillater det.

1.2 Naturstoffkjemi

Naturstoffkjemi omhandler kjemien av alle naturlig forekommende organiske forbindelser, deres biosyntese, funksjon, metabolisme, samt mer kjemiske relaterte områder som strukturoppklaring og syntese.¹

Alle levende organismer avhenger av et stort antall ulike organiske forbindelser for å kunne overleve. Forbindelsene omsettes via metabolismen, som deles inn i primær og sekundær metabolisme. Karbohydrater, fett, proteiner og nukleinsyre er vitale for organismen og er primære metabolitter.² De primære metabolittene er blant annet viktig for vekst, utvikling og reproduksjon. De brytes ned og omsettes via en rekke metabolske veier som blant annet bidrar til dannelse av en rekke ulike mellomprodukter.² Disse mellomproduktene er blant annet viktige byggesteiner i syntesen av sekundære metabolitter og kan kombineres på flere ulike måter som medfører stor diversitet.²

Sekundære metabolitter er ikke vitale for organismen. De er derimot spesifikke for den enkelte art, og noen er viktige for deres livsgrunnlag.¹ Den biologiske aktiviteten til de sekundære metabolittene varierer fra art til art, og betydningen *in vivo* er ikke alltid kjent. Men et eksempel på biologisk aktivitet av disse er organismer som produserer ulike toksiner for å kunne beskytte seg mot andre fiendtlige arter.² Et godt eksempel på dette er det svært potente nevrotoksinet batrachotoksin (**3**) som produseres av pilgiftfrosken *Phyllobates terribilis*.³ Forbindelse **3** er et komplekst steroidalt alkaloid som fører til inaktivering av natriumkanaler i nerve- og muskelceller, se figur 1.1.³⁻⁵

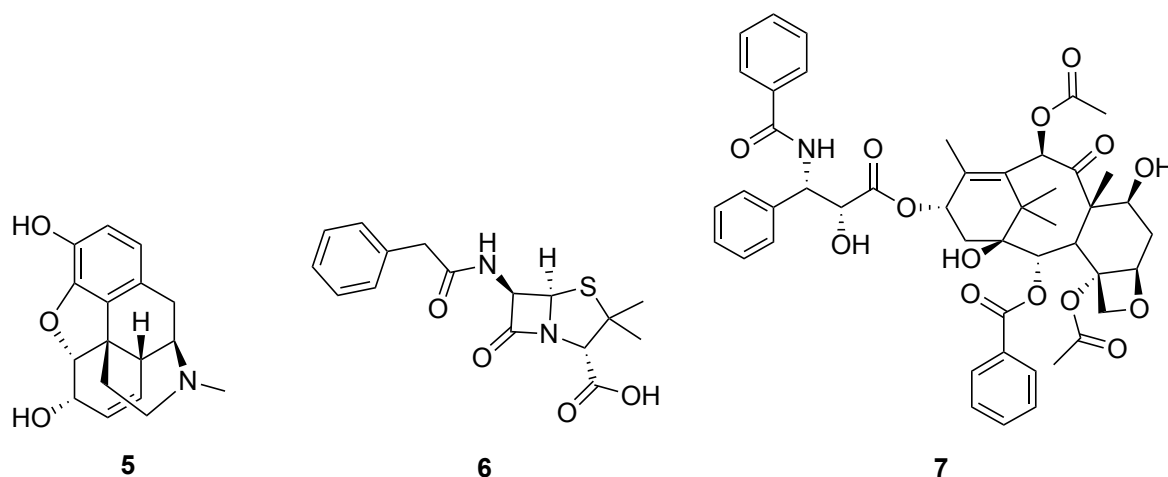


Figur 1.1 Struktur av batrachotoksin (**3**) og bombykol (**4**).

Sekundære metabolitter har også en sentral rolle innen kommunikasjon og reproduksjon hos ulike organismer. Bombykol (**4**) ((10*E*,12*Z*)-10,12-heksadekadien-1-ol)) er et sexferomon isolert fra silkeorm møllen *Bombyx mori* L.⁶ Feromonet **4** er et fettsyrederivat av palmitinsyre, og er viktig for tiltrekning av det motsatte kjønn.⁶⁻⁸ Se struktur i figur 1.1.

Naturstoffer er forbindelser som syntetiseres i en levende organisme (dyr, planter og mikroorganismer). Dette gjelder også syntetisk fremstilte forbindelser fra laboratoriet, så lenge de på et tidspunkt har blitt isolert fra en levende organisme. Naturstoffer har stor kjemisk diversitet og er biokjemisk spesifikke.⁹ Dette gjør naturstoffer spesielt gunstig innen utvikling av nye legemidler.⁹ I dag utgjør naturstoffer en tredjedel av de farmakologisk aktive stoffene vi kjenner, enten isolert fra sin naturlige kilde, syntetisk fremstilt som naturstoffet selv, eller som syntetiske analoger.^{2,10}

I noen tilfeller benyttes naturstoffet i seg selv uten å gjøre kjemiske modifikasjoner. Morfin (**5**), penicillin G (**6**) og paclitaxel (kjent som taxol®, **7**) er eksempler på dette, se figur 1.2 for strukturer. Ved kommersiell produksjon ekstraheres ofte naturstoffet fra dens naturlige kilde. Dette gjelder for eksempel forbindelse **5** og **6**, hvor forbindelsene ekstraheres fra henholdsvis frøkaplene til opiumsvalmuen og fra muggsoppen *Penicillium chrysogenum*.^{11,12}

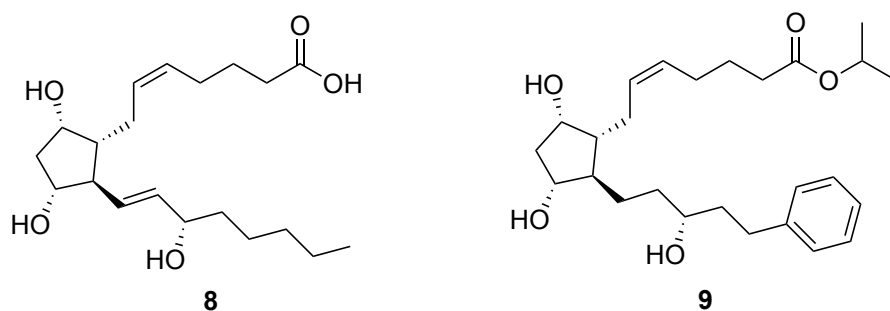


Figur 1.2 Struktur av morfin (**5**), penicillin G (**6**) og paclitaxel (**7**).

I andre tilfeller er syntetisk fremstilling av naturstoffet eller av syntetiske analoger nødvendig. Dette gjøres blant annet for å anskaffe store nok mengder av det aktuelle

naturstoffet på en bærekraftig måte. Forbindelse **7** er et eksempel på dette, hvor isolering av forbindelsen fra *Taxus brevifolia* på sikt kan medføre utryddelse av trearten.¹³ I dag fremstilles forbindelse **7** semisyntetisk.¹³

Det gjøres i mange tilfeller ulike kjemiske modifikasjoner på det opprinnelige naturstoffet. Dette gjøres blant annet for å oppnå ønsket biologisk aktivitet. Latanoprost (**9**) som er en analog av prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$, **8**), er et eksempel på dette. Se strukturene i figur 1.3. Forbindelse **8** er et naturlig forekommende prostaglandin som blant annet benyttes medisinsk for å igangsette fødsel.¹⁴ Analogen **9** benyttes derimot i behandling av glaukom (grønn stær).¹⁵ Kommersielt produseres begge disse to syntetisk basert på en metode utviklet av Corey *et al.*¹⁶



Figur 1.3 Strukturen til prostaglandin $F_{2\alpha}$ (**8**) og analogen latanoprost (**9**).

1.3 Fettsyrer og lipider

Lipider er en stor klasse innen naturstoffer og utgjør en rekke forbindelser. En enkel og kjent definisjon av lipider er at de er hydrofobe, organiske forbindelser som er lipofile. En nyere og mer presis definisjon på lipider er at de er «hydrofobe eller amfipatiske små molekyler som stammer helt eller delvis fra karbanionbaserte kondensasjonsreaksjoner av tioestere og/eller karbanionbaserte kondensasjonsreaksjoner av isoprenenheter.»¹⁷

Fettsyrer er strukturelle komponenter i lipider som for eksempel triglyserider, voks, fosfoglycerider, fosfatider og sphingolipider.¹⁸ De består av en lang alifatisk kjede, med en karboksylsyredel og en terminal metylgruppe. Lengden på den alifatiske kjeden varierer (C_4 - C_{28}), og de naturlig forekommende fettsyrene består stort sett av partallskarbonskjeder.

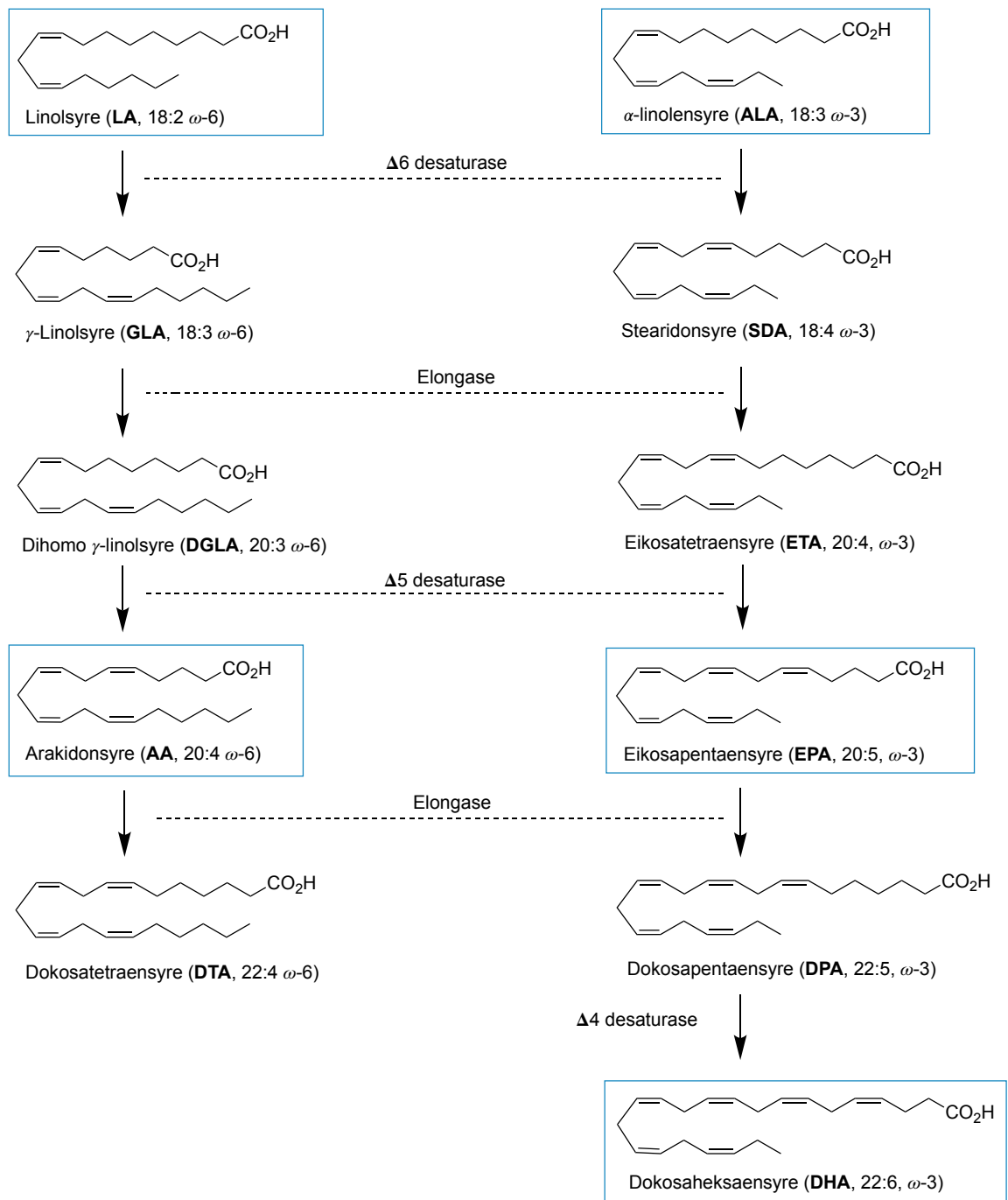
De umettede fettsyrene har som oftest *Z*-dobbelbinding, men *E*-geometri forekommer også.¹⁹ Flerumettede fettsyrer (PUFAer) har repeterende enheter med dobbelbindinger i et ikke-konjugert system, separert via en metylengruppe (*Z*-skipped dobbelbindinger).

1.3.1 Flerumettede fettsyrer

Flere gunstige helseeffekter er koblet opp mot inntak av PUFAer.²⁰⁻²³ Den biologiske rollen til ω -3 og ω -6 fettsyrer har derfor vært av spesielt stor interesse. Studier har vist at de blant annet er forløpere i biosyntesen av både pro- og anti-inflammatoriske metabolitter.²²⁻²⁴

Linolsyre (**LA**, 18:2, ω -6) og α -linolensyre (**ALA**, 18:3, ω -3) er de primære forløperne til henholdsvis ω -6 og ω -3 fettsyrene. Se skjema 1.1 for strukturene. Pattedyr mangler enzymene (Δ^{12} -desaturase og Δ^{15} -desaturase) som induserer dobbelbinding ved henholdsvis C-12 og C-15, **LA** og **ALA** må derfor konsumeres via kosten.²

Forbindelsene **LA** og **ALA** omdannes til sine respektive metabolitter via en rekke alternerende desaturerings- og elongeringsreaksjoner. Disse reaksjonene katalyseres henholdsvis av ulike desaturase- og elongase-enzymmer. Desaturering medfører dannelsen av dobbelbinding, og elongeringen adderer to karboner til karbonkjeden. Se skjema 1.1 for biosyntesen av de ulike ω -3 og ω -6 fettsyrene.



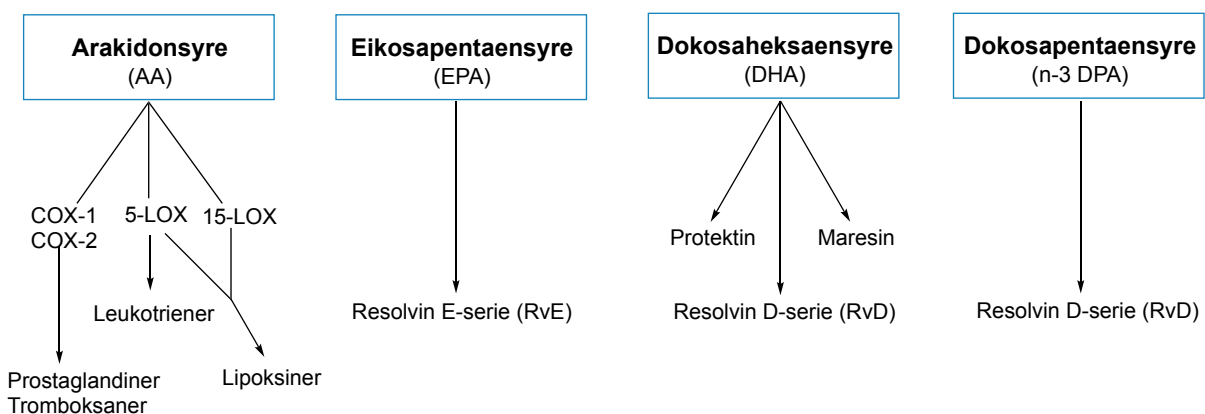
Skjema 1.1 Biosyntese av ulike PUFAer fra **LA** og **ALA** via desaturering- og elongeringreaksjoner, samt strukturoversikt over de sentrale PUFAene.

1.3.2 Oksylipiner

Oksylipiner er biologisk aktive lipid metabolitter derivert fra PUFAer. Forbindelsene syntetiseres enzymatisk via enzymklassene lipoksygenase (LOX), syklooksxygenase (COX) og cytokrom P450 (CYP450).²⁵

Eikosanoider er en underklasse av oksylipiner, og er en betegnelse på flere stoffer avledet fra C-20 fettsyrene arakidonsyre (AA) og eikosapentaensyre (EPA). Prostaglandiner (PG), tromboksaner (TX), leukotriener (LT) og prostasykliner (PGI) regnes som de tradisjonelle eikosanoidene. Det som er karakteristisk for disse er at de blant annet er pro-inflammatoriske.²⁶ I senere tid har også lipoksiner (LX) og resolviner (E-serien, RvE) blitt kjent, og regnes også som eikosanoider. Disse er derimot knyttet opp mot antiinflammatoriske responser i organismen.²⁷

Dokosanoider er også en underklasse av oksylipiner og er oksygenerte lipid-metabolitter avledet fra C-22 PUFAer, hovedsakelig fra dokosaheksaensyre (DHA) og n-3 dokosapentaensyre (n-3 DPA). Resolviner (D-serien, RvD), protektiner (PD) og maresiner (MaR) er underfamilier av dokosanoider. Disse er viktige biokjemiske signalmolekyler i blant annet antiinflammatoriske reaksjoner.²⁴ Se skjema 1.2 for en forenklet oversikt over de ulike eikosanoidene og dokosanoidene, samt deres forløpere.



Skjema 1.2 Oversikt over eikosanoider, dokosanoider og deres forløpere.

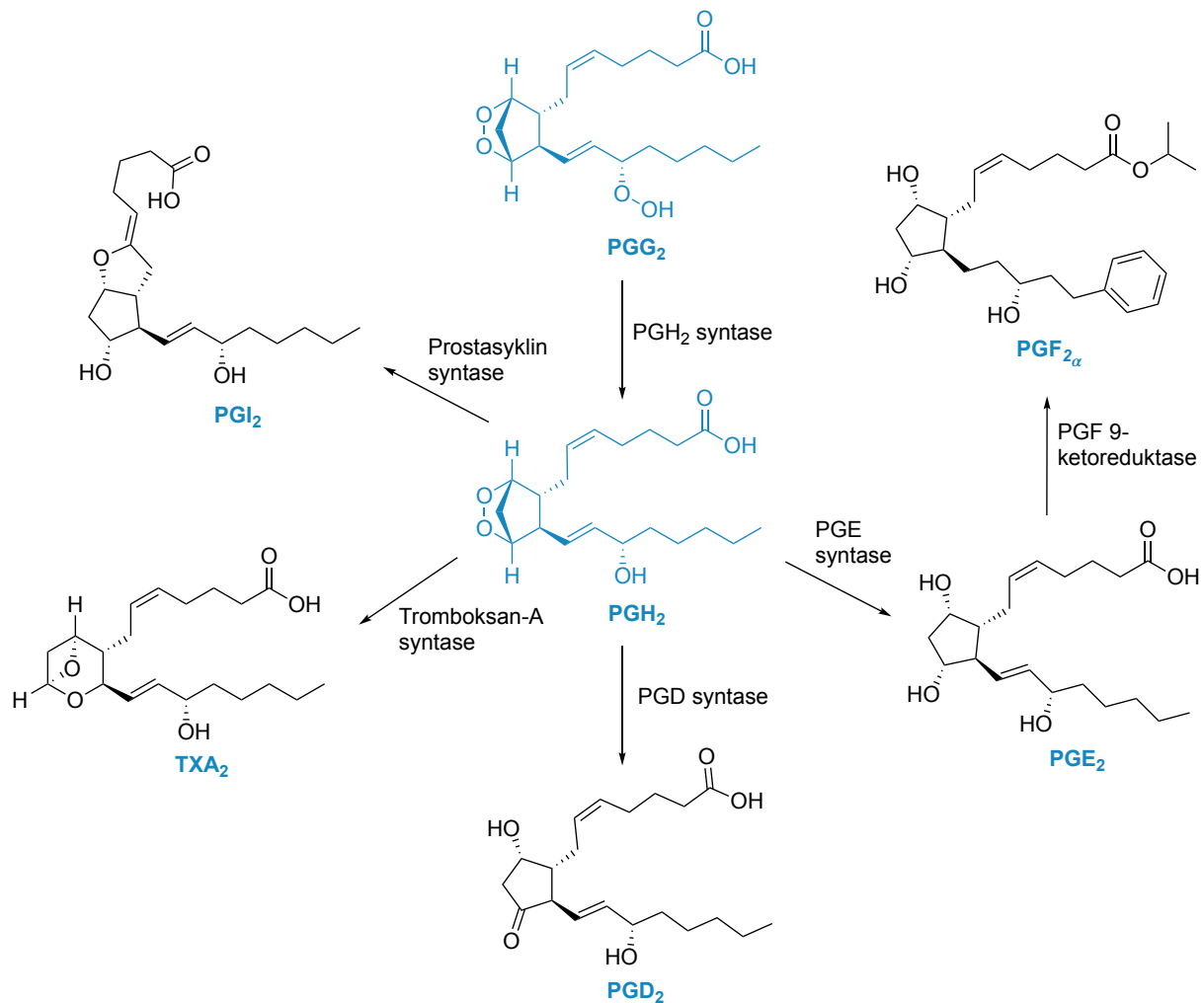
1.3.3 Syklooksxygenase og lipooksxygenase

Biosyntesen av PG og LT katalyseres henholdsvis av ulike COX- og LOX-enzymmer.

De to isomere formene COX-1 og COX-2 har nesten identisk struktur, men ulik substrat- og inhibitor-selektivitet.²⁸ COX-1 uttrykkes i de fleste vev og bidrar til fysiologisk dannelse av PG. COX-2 derimot aktiveres av inflammatoriske celler og bidrar til dannelse av PG ved inflammasjon.^{28,29}

Enzymet er bifunksjonelt og har to aktive seter, oksygenase og peroksidase.²⁸⁻³⁰ Første steg i biosyntesen av prostanoider involverer oksygenase som sykliserer AA, samt dannelse av en hydroperoksygruppe i C-15. Dette resulterer i prostaglandin G₂ (PGG₂). Det andre steget involverer peroksidase som reduserer hydroperoksygruppen til en hydroksylgruppe, og fører til dannelse av PGH₂.^{28,31}

Videre syntese av prostanoider gjøres via en rekke enzymatiske og ikke-enzymatiske mekanismer som resulterer i de primære prostanoidene PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂ og TXA₂.²⁸ Enzymet inhiberes av ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), som for eksempel aspirin.^{32,33} Se skjema 1.3 for strukturer og biosynteseveier for de primære PG.

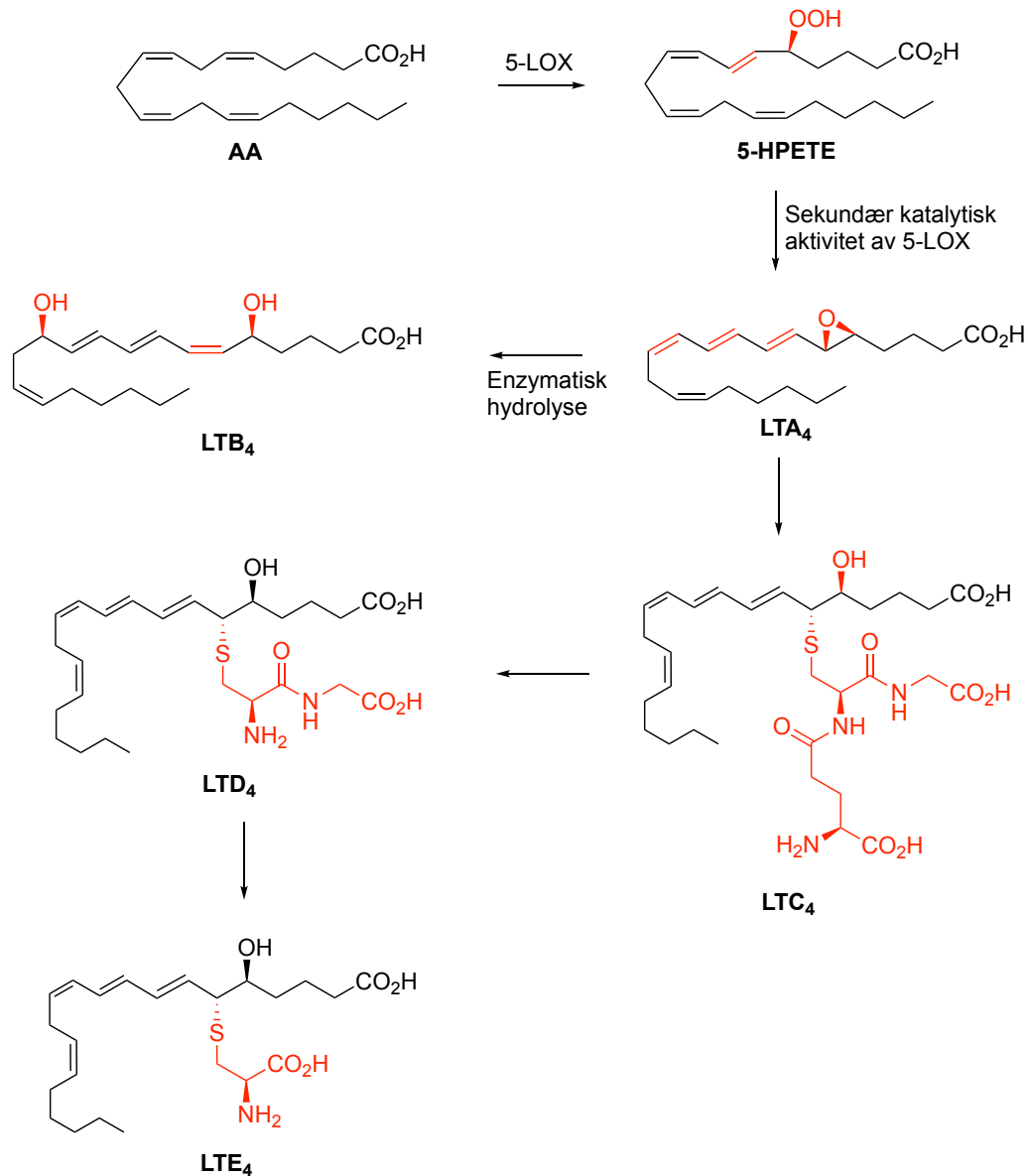


Skjema 1.3 Biosynteseveier fra PGG₂ (forløperen) til de primære prostanoidene.

I motsetning til COX, er enzymet LOX hovedsakelig aktivt i celler knyttet til immunsystemet.³⁴ LOX katalyserer stereospesifikk addisjon av oksygen til Z,Z-1,4 -pentadien systemet i PUFAer.²⁹ Enzymene deles inn i fem grupper: 5-, 8-, 12-, 13- og 15-LOX.³⁴

Første steget i biosyntesen av LT er enzymatisk addisjon av molekylært oksygen til C-5 i AA. Dette steget katalyseres av 5-LOX og gir dannelse av (6E,8Z,11Z,14Z)-5S-hydroperoksykosa-6,8,11,14-tetraensyre (5S-HPETE). LTA₄ dannes fra 5S-HPETE via epoksid dannelse med eliminasjon av vann. LTA₄ er forløperen til LTB₄, og dannes via et konjugert nukleofilt angrep av vann til epoksidet.³⁵

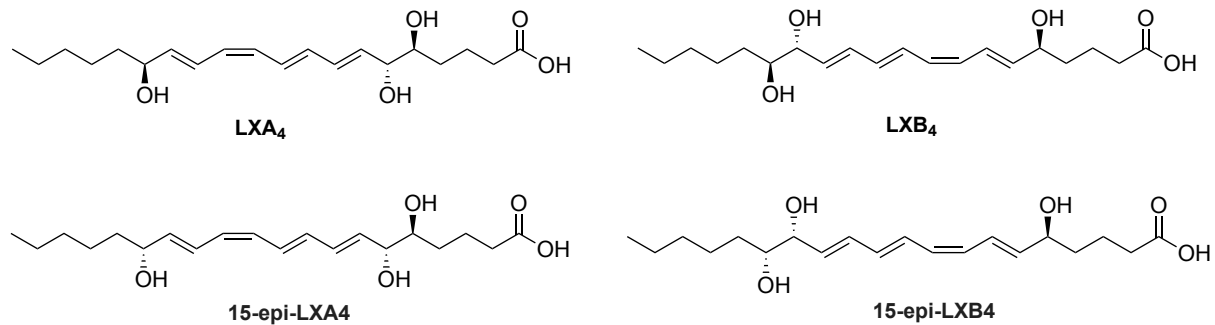
En annen mulighet er dannelse av LTC₄ fra LTA₄ via et direkte nukleofilt angrep av tripeptidet glutathion til epoksidet. LTC₄ kan videre omdannes til LTD₄ og LTE₄. Se skjema 1.4 for strukturer og biosynteseveier for de ulike LT.



Skjema 1.4 Biosynteseveier for de ulike leukotrienene.

12- og 15-LOX inkorporerer et oksygen i henholdsvis posisjon 12 og 15 i AA eller EPA. Dersom AA er substratet, resulterer det i dannelse av 12-(S)-HPETE og 15-(S)-HPETE. Videre reduksjon av disse to forbindelsene gir 12-(S)-HETE og 15-(S)-HETE, hvor hydroperoksidet reduseres til en hydroksylgruppe.

LXA₄ og LXB₄ dannes fra AA via enzymatiske reaksjoner katalysert av både 5-LOX og 15-LOX. Forbindelsene ble først oppdaget av Serhan, Hamberg og Samuelsson i 1984, og er trihydroksytetraen lipid forbindelser.^{36,37} De ulike lipoksinene er vist i figur 1.4, samt deres 15*R*-epimerer. Mer om lipoksiner i avsnitt 1.4.



Figur 1.4 Strukturene til lipoksinene LXA₄ og LXB₄, samt deres 15*R*-epimerer.

1.4 Inflammasjon og spesialiserte pro-oppløsende mediatorer

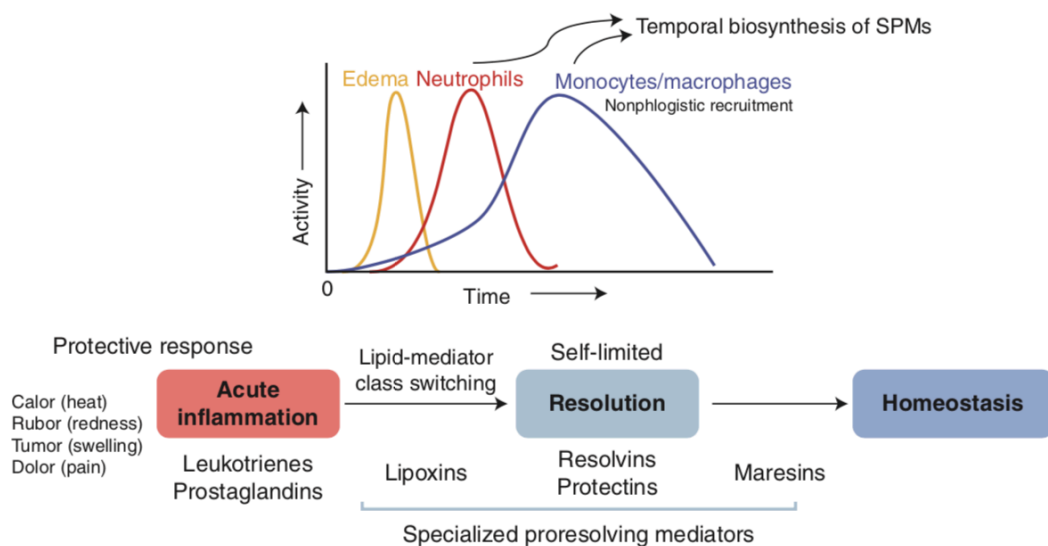
Kroppens naturlige respons på vevskade eller infeksjon er en akutt inflammatorisk respons. Denne responsen er ment for å beskytte organismen og for å reparere vevskade. Hvis responsen ikke holdes under kontroll, kan det resultere i en rekke akutte, kroniske og systemiske inflammasjonssykdommer.³⁸

I starten av en inflammatorisk respons aktiveres enzymet fosfolipase (cPLA₂) som fører til frigjøring av PUFAer (AA, EPA og DHA) fra fosfolipider. Ved høye nok konsentrasjoner initierer disse PUFA-ene en rekke biosynteseveier som involverer ulike LOX- og COX-enzymmer.³⁸ Dette resulterer i oksygenerte fettsyremetabolitter, som videre medfører inflammasjonsrelaterte hendelser ved at de aktiverer spesifikke G-protein koblede reseptorer (GPCR).³⁸ Aktivering av ulike GPCRer har direkte effekt på ekspresjonsnivåene av ulike enzymer, kjemokiner, cytokiner og vekstfaktorer som spiller en dominerende rolle i både pro- og antiinflammatoriske prosesser.³⁸

Både PG (PGE₂ og PGD₂) og LT (LTB₄ og LTC₄) dannes som nevnt tidligere fra AA, og er pro-inflammatoriske signalmolekyler som tar del i startfasen av en inflammasjon. Disse opptrer på ulike transmembrane GPCRer i de aktuelle cellene.

Oppløsning av inflammasjon er nødvendig for å oppnå normal fysiologisk tilstand (homeostase).²³ Tidligere trodde man at oppløsning av inflammasjon var en passiv respons.³⁹ Nyere studier har derimot vist at det er en biosyntetisk aktiv prosess, som er nøye regulert av flere superfamilier av oksygenererte PUFAer.³⁸ Disse forbindelsene dannes endogent og betegnes som spesifikke pro-oppløsende mediatorer (SPMer).⁴⁰ De har vist seg å ha både antiinflammatoriske og pro-oppløsende egenskaper.^{38,23}

SPMer virker som agonist ligander på ulike GPCRer, selv ved lave konsentrasjoner (nanomolar). De stimulerer oppløsning av inflammasjon blant annet ved å redusere antall polymorfonukleære nøytrofiler (PMN), som er de første som responderer ved vevskade og ved invasjon av mikrobielle patogener.^{41,42} Se figur 1.5 for oversikt over lipidmediatorer som er delaktig i oppløsning av akutt inflammasjon.



Figur 1.5 Oversikt over lipid-mediatorer i oppløsning av akutt inflammasjon. Illustrasjon hentet fra referanse 42.⁴²

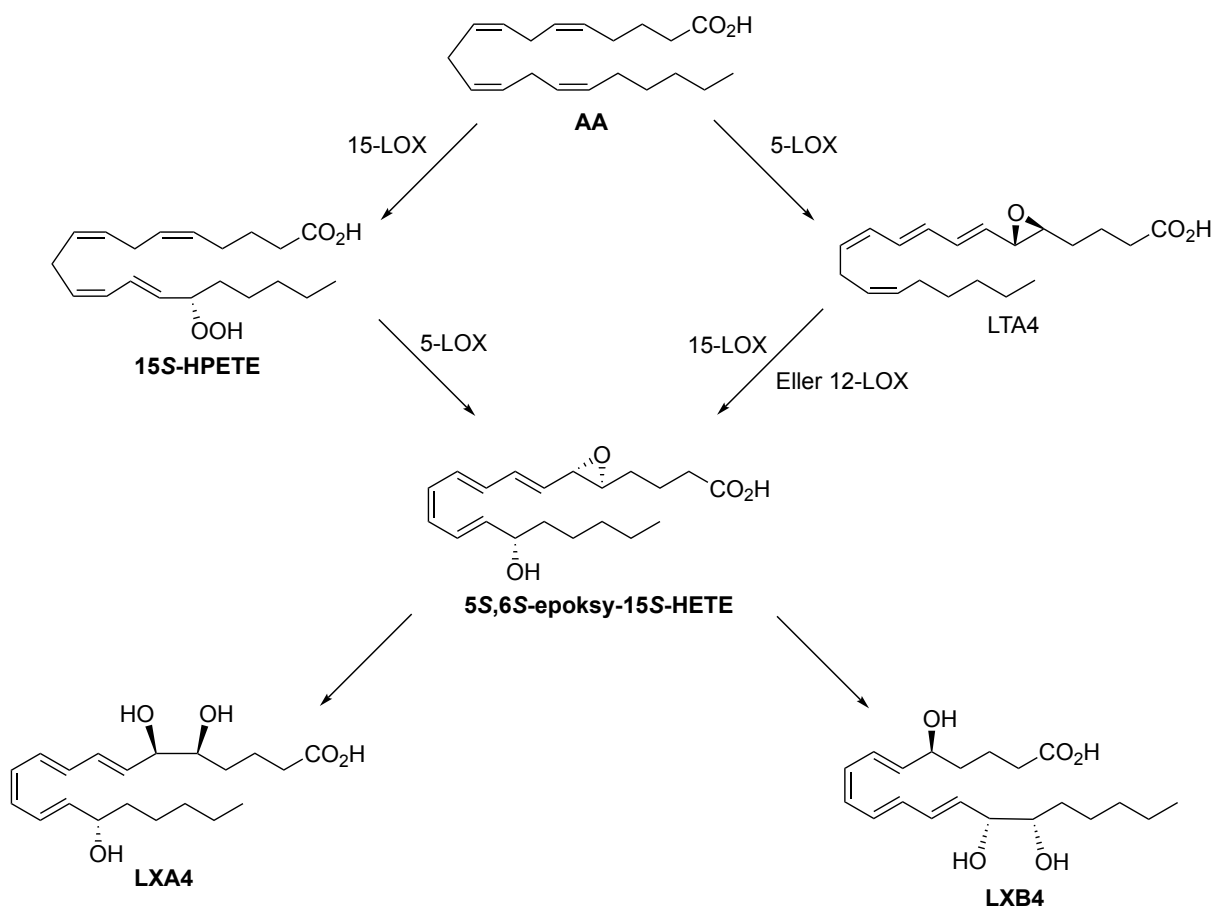
SPMer syntetiseres biologisk fra både ω -6 og ω -3 PUFAer, hovedsakelig fra EPA, DHA og n-3 DPA. Lipoksiner, resolviner, protektiner og maresiner er pro-oppløsende lipidmediatorer og regnes som SPMer.²⁷

Lipoksiner var de første endogene antiinflammatoriske lipidmediatorene som ble identifisert.^{36,43} I en inflammatorisk respons inhiberer de blant annet PMN, og fungerer derav som et «stopp signal».⁴⁴ De dannes transcellulært via enzymatiske

reaksjoner katalysert av 5-LOX, 12-LOX og 15-LOX med LTA₄, 15(S)-HPETE eller 15(S)-HETE som substrat. ⁴⁴

Det finnes hovedsakelig tre ulike biosynteseveier for dannelsen av lipoksiner: 15-LOX-initiert LX biosyntese, 5-LOX-initiert LX biosyntese og aspirin trigget 15-epi-LX biosyntese.⁴⁵ De ulike biosyntetiske veiene involverer ulike substrater og enzymer, men ender forholdsvis i dannelsen av et epoksid mellomprodukt, se skjema 1.5.^{44,45}

Epoksid mellomproduktet 5S,6S-epoksy-15S-HETE resulterer i dannelsen av LXA₄ og LXB₄. Dannelsen av 15-epimerene (15-epi-LXA₄ og 15-epi-LXB₄) trigges av aspirin via acetylering av COX-2 og resulterer i epoksid mellomproduktet 5S,6S-epoksy-15R-HETE.^{44,45} De epimerene formene har vist seg å ha antiinflammatorisk og antiproliferativ aktivitet (inhiberer cellevekst).⁴³



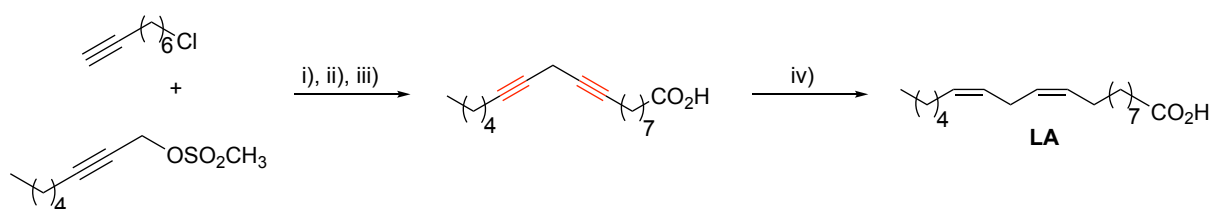
Skjema 1.5 Biosyntese av lipoksin LXA₄ og LXB₄ som involverer de ulike LOX enzymene 5-, 12- og 15-LOX.⁴³

I dag behandles inflammasjonstilstander hovedsakelig ved å undertrykke, blokkere eller hemme proinflammatoriske mediatorer, ofte ved bruk av NSAIDs. For å kunne utvikle medisiner som ikke bare er inflammasjonsdempende, men som fører til homeostase av ulike inflammasjonssykdommer er kliniske studier viktig. Stereoselektiv syntese av ulike SPMer er derfor nødvendig. Dette både for å kunne forstå de biokjemiske reaksjonene, men også for å kunne bekrefte deres struktur og funksjonalitet. Totalsynteser for flere pro-oppløsende lipidmediatorer er i dag rapportert, blant annet for resolvin E1⁴⁶, resolvin D1⁴⁷, resolvin D2⁴⁸, protektin D1⁴⁹ og maresin 1⁵⁰.

1.5 Semi-syntese av fettsyrer

PUFAer og derivater av disse kan lages syntetisk via totalsyntese. Dette er rapportert en rekke ganger for blant annet fettsyrene selv^{51,52}, prostaglandiner¹⁶ og som nevnt i forrige avsnitt for en rekke SPMer. For å danne PUFAer ligger mye av utfordringen i å danne *Z*-skipped dobbeltbindingssystemet.⁵³ Det er to mye brukte metoder for å oppnå dette. Den ene er via krysskoblingsreaksjoner mellom propargyl halider og acetylider etterfulgt av *Z*-stereoselektiv reduksjon.⁵² Den andre måten er via *Z*-selektiv Wittig olefineringsreaksjoner.⁵⁴

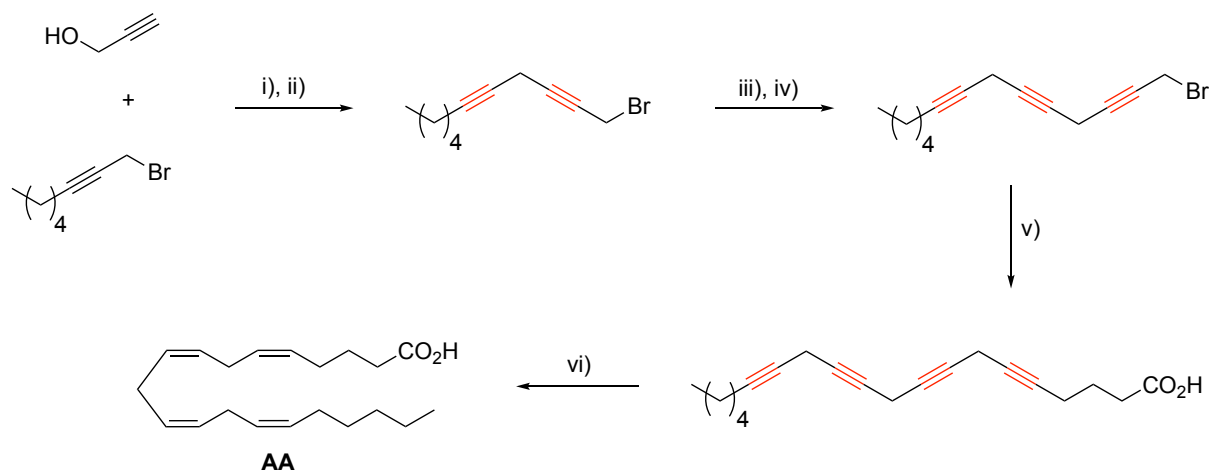
Den første PUFAen som ble syntetisert var LA. Dette ble utført av Raphael og Sondheimer i 1950 via krysskoblingsreaksjoner mellom propargylklorid og acetylid etterfulgt av *Z*-stereoselektiv partiell hydrogenering av diyn-systemet.⁵² Se syntese i skjema 1.6.



Skjema 1.6 Totalsyntese av linolensyre (LA) utført av Raphael og Sondheimer. Reagenser: i) EtMgBr, Et₂O, ii) NaI, acetone iii) NaCH(CO₂Et)₂; iii) iv) H₂, Pd(CO₃)₂, EtOAc.⁵²

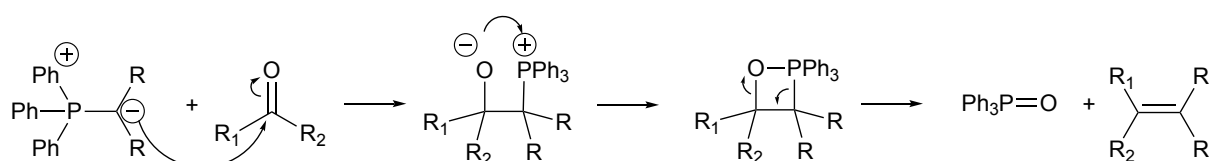
Lindlar rapporterte på 1950-tallet en metode for stereoselektiv hydrogenering av alkyner til *Z*-olefiner ved bruk av en palladium katalysator (palladiumoksid avsatt på

CaCO₃ eller BaSO₄ og forgiftet med blyacetat og kinolin for å deaktivere katalysatoren).⁵⁵ Osbond og medarbeidere syntetiserte AA og DHA via acetylenkjemii fra propargyl alkohol og ved bruk av Lindlar reduksjon. ⁵⁶ Syntesen av AA er vist i skjema 1.7.



Skjema 1.7 Totalsyntese av arakidonsyre (**AA**) utført av Osbond og medarbeidere. Reagenser: i) EtMgBr, CuCl; ii) PBr₃; iii) propargyl alkohol, EtMgBr, CuCl; iv) PBr₃; v) 5-heksynsyre, EtMgBr, CuCl; vi) H₂/Pd-lindlar.⁵⁶

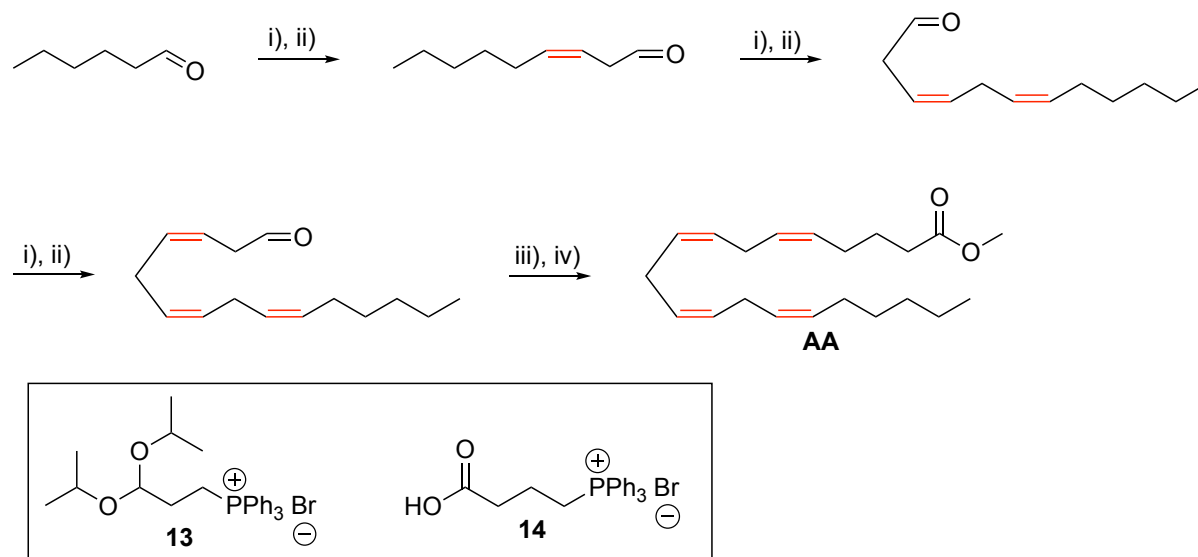
Wittig olefineringsreaksjon blir også mye brukt i totalsyntese av PUFAer. Reaksjonen involverer et aldehyd eller et keton som reageres med et trifenyfosfoniumylid, og resulterer i dannelse av et alken og et trifenyfosfinoksid. Se skjema 1.8 for generell mekanisme.



Skjema 1.8 Mekanisme for Wittig olefineringsreaksjon.

Wittig-reaksjonen kan gi høy Z-selektivitet ved de riktige reaksjonsbetingelsene. For å oppnå dette benyttes en sterk base og lav temperatur.⁵⁷ I reaksjonen dannes det et syklisk mellomprodukt (oksafosfetan) fra betain, hvor geometrien til oksafosfetan bestemmer geometrien til sluttproduktet. Litiumsalter bør unngås da de gir E-olefiner. Dette kommer blant annet av at de interagerer med betainet og hindrer dannelse av oksafosfetan.⁵⁸

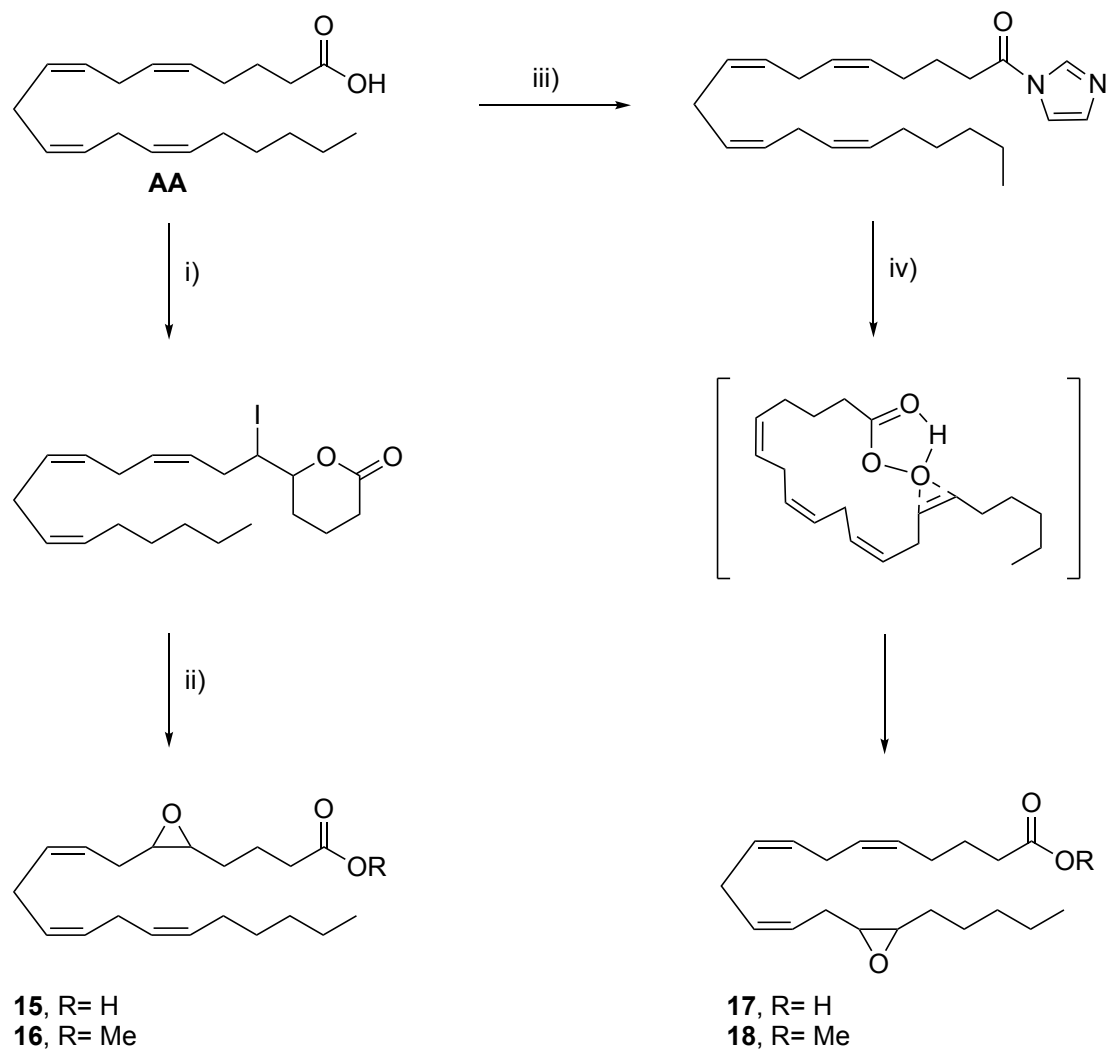
AA og EPA ble blant annet syntetisert av Viala og medarbeidere ved bruk av Z-selektiv Wittig-reaksjon og et C-3 homologeringsreagens.^{59,54} Et eksempel på dette er vist i skjema 1.9. En Z-selektiv Wittig-reaksjon ble også benyttet av Tungen *et al.* i den stereoselektive syntesen av maresin 1.⁵⁰



Skjema 1.9 Total syntese av arakidonsyre (**AA**) ved bruk av Z-selektiv Wittig olefineringsreaksjon. Reagenser: i) **13**, NaHMDS; ii) H₂O, p-TsOH; iii) **14**, NaHMDS; iv) CH₂N₂.⁵⁴

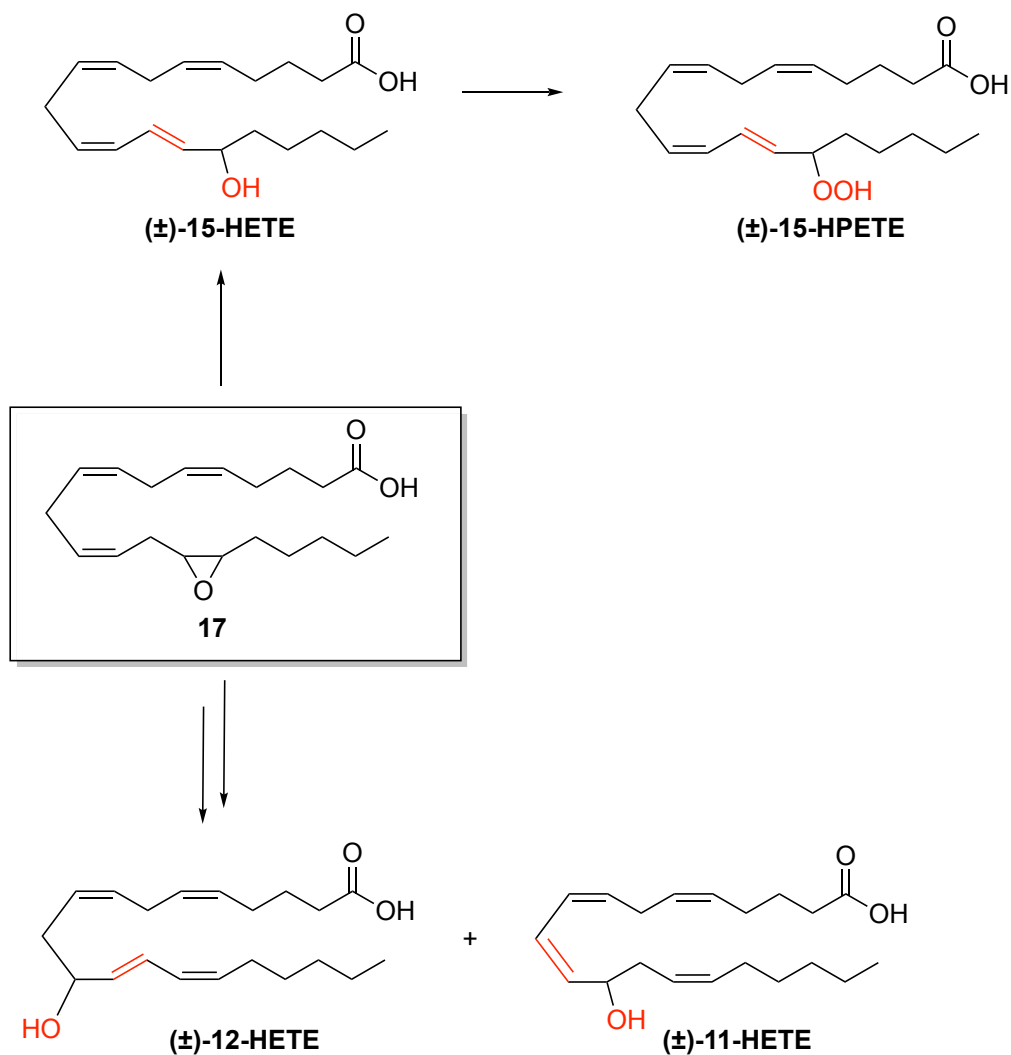
Både Z-stereoselektiv reduksjon av diyn-systemer og Z-selektive Wittig olefineringsreaksjoner har visse begrensninger.⁵⁷ Ved reduksjon av interne alkyner er det ofte lav Z-selektivitet observert, dårlig reproduserbarhet i fremstilling av katalysatorene og over-reduksjon av Z-olefiner som ulemper.⁵⁷ Wittig-reaksjonen gir ofte blandinger av alkener med *E/Z*-geometri. Semi-syntese av fettsyrer og deres derivater er derfor blitt en mer attraktiv tilnærming innen organisk syntese.⁵⁷ Ved å benytte kommersielt tilgjengelige PUFAer som startmateriale, som bevarer det ikke-konjugerte Z-dobbeltbindingssystemet gjennom syntesen, kan gi opphav til sluttprodukter med presis inkorporering av Z-dobbeltbindinger.⁵⁷

Corey og medarbeidere var blant de første som benyttet seg av dette i den regioselektive epoksideringen av AA. Dette resulterte i epoksidene **15** og **17**, samt de respektive metylesterene **16** og **18**.⁶⁰ Syntesen av disse er vist i skjema 1.10.



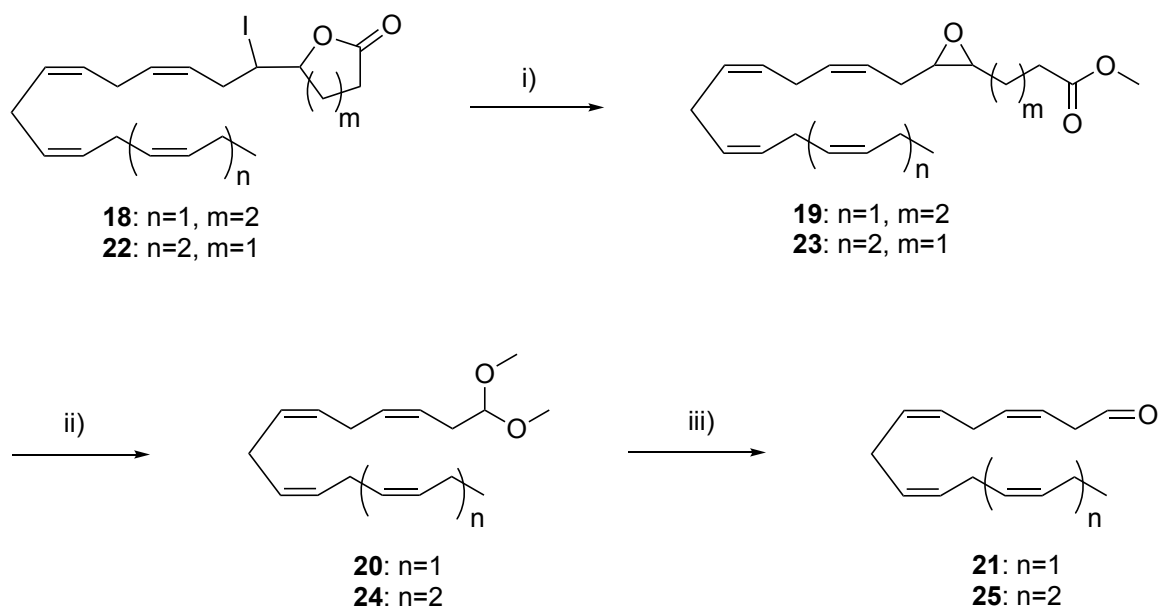
Skjema 1.10 Selektiv epoksidering av arakidonsyre (**AA**). Illustrasjon er inspirert av referanse 57.⁵⁷ Reagenser: i) KHCO_3 , KI_3 , THF, og H_2O ; ii) LiOH , THF, H_2O ; iii) 1,1'-karbonyldiimidazol; iv) a) H_2O_2 , Et_2O , Li-imidazol, b) CH_2Cl_2 , KHSO_4 .

Epoksidene har vært nyttige forløpere i syntesen av oksygenerte PUFAer, og blant annet har Corey og medarbeidere benyttet epoksid **17** i syntesen av racemisk 11-, 12- og 15-HETE.⁶¹ Se skjema 1.11.



Skjema 1.11 Syntesen av racemisk 11-, 12- og 15-HETE fra epoksid 17.⁶⁰

Corey og medarbeidere benyttet jodlaktonisering for å isolere DHA fra fiskeleverolje som inneholder blant annet DHA og EPA i blanding.⁶² I senere tid har jodlaktoniseringen blitt optimalisert og benyttes på flere ulike PUFAer. Stenstrøm og medarbeidere har blant annet rapportert en protokoll for å danne δ -laktonet fra EPA-EE i ett trinn.⁶³ Flock *et al.* har benyttet jodlaktoniseringen på både EPA og DHA, for så å danne de korresponderende epoksidene **19** og **23**. Videre oksidativ kløyving av disse resulterte i acetalene **20** og **24**, og en videre hydrolyse ga henholdsvis aldehydene **21** og **25**.⁶⁴ Se skjema 1.12 for syntesen av forbindelsene.



Skjema 1.12 Reagenser: i) K_2CO_3 , MeOH ii) H_5IO_6 , MeOH; iii) 80 % maursyre, dioksan.⁶⁴

Jodlaktonisering er en intermolekylær syklisering av en karboksylsyre med en nærliggende dobbeltbinding, som initieres av et jodoniumion. Den isolerte dobbeltbindingen angriper jodoniumionet og det dannes et syklisert jodoniumion via addisjon. Denne reaksjonen er anti-stereospesifikk og fører til to nye heteroatombindinger hvor stereokjemien dikteres av geometrien til dobbeltbindingen.⁶⁵

Ved jodlaktonisering i vandig basisk miljø skjer det en intramolekylær syklisering hvor karboksylat-anionet angriper karbonet i det sykliserte jodoniumionet via en nukleofil S_N2 reaksjon. Reaksjonen er regioselektiv. Dobbeltbindingen som er nærmest syregruppen i fettsyren er den som hovedsakelig reagerer, og EPA og DHA gir derfor henholdsvis δ -laktonet og γ -laktonet. Reaksjonen med det sykliserte jodoniumionet gir opphav til to enantiomerer (R,R og S,S), og reaksjonen er derfor stereospesifikk.⁶⁵

1.6 Asymmetrisk syntese

Naturens kompleksitet bygger på kirale molekyler, og alle levende systemer består av kirale miljøer. Et godt eksempel på dette er de naturlig forekommende *L*-aminosyrene og *D*-karbohydrater i pattedyr. Innen farmakologi og medisinske molekyler er det spesielt viktig å danne enantiomert rene forbindelser, da kun den ene enantiomeren gir ønsket biologisk aktivitet. Den andre enantiomeren kan derimot være hemmende, inaktiv eller i verste fall toksisk.⁶⁶ Et kjent eksempel på sistnevnte er legemiddelet thalidomid, der *R*-isomeren virker beroligende og kvalmestillende, mens *S*-isomeren kan føre til fosterskader.⁶⁷ I andre tilfeller kan begge enantiomerene ha biologisk aktivitet, men ulik effekt.

Ved asymmetrisk syntese er det ønskelig å danne stereokjemisk anrikede forbindelser på en mest mulig effektiv og praktisk måte.⁶⁸ Det er flere ulike strategier som kan benyttes for å oppnå dette. Naturens «chiral pool», racemat oppløsning og stereoselektiv syntese er de tre hovedmetodene.⁶⁸

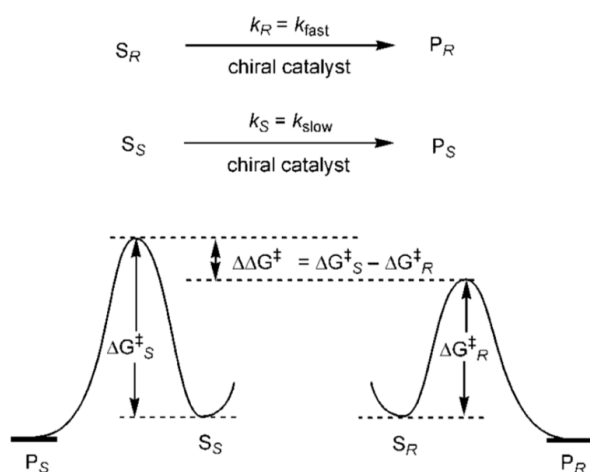
Syntese av kirale forbindelser fra akirale eller racemiske forbindelser vil alltid gi en racemisk blanding. Dette kommer av at overgangstilstanden til de to enantiomerene har like stor energi.⁶⁹ Skal derimot kun den ene enantiomeren dannes, kan man benytte seg av naturens «chiral pool». Dette innebærer bruk av naturlig forekommende enantiomerer, som for eksempel aminosyrer og deres derivater. Ved å reagere et enantiomert rent startmateriale med akirale reagenser, kan man bevare den opprinnelige kiraliteten til startmaterialet og oppnå enantiomere rene produkter. Ulempen med dette er at syntesen må systematisk planlegges ut fra allerede tilgjengelig startmaterialet.⁷⁰ Disse forbindelsene er begrenset, med tanke på struktur og stereokjemi.⁶⁸

1.6.1 Racemat oppløsning

En annen fremgangsmåte for å oppnå enantiomere rene forbindelser eller få enantiomert overskudd, er ved å skille en racemisk blanding i hver av enantiomerene.⁶⁶

Den klassiske måten å gjøre dette på er ved å benytte kirale reagenser som assosierer til substratet enten kovalent eller ikke-kovalent for å danne et diastereomert par.⁶⁸ Diastereomerer har ulike fysiske egenskaper og er derfor lettere å separere fra hverandre.⁷¹ Etter separasjon kan substratet frigjøres via en kjemisk reaksjon. Ulempen med dette er at man kun kan oppnå 50 % utbytte basert på det racemiske startmaterialet.⁶⁸

Ved kinetisk oppløsning benyttes et kiralt reagens eller en kiralt katalysator i en selektiv reaksjon med den ene enantiomeren fremfor den andre. Dette resulterer i en enantiomert anriket blanding av både startmaterialet og produktet.⁶⁸ Oppløsningen avhenger av de kjemiske egenskapene til det racemiske startmaterialet. Det enantiomere paret har den samme Gibbs frie energien (ΔG) ved start, men ulik arkiveringsenergi (ΔG^\ddagger), se figur 1.6.⁶⁸ De reagerer derfor med ulik reaksjonshastighet (k). Dette resulterer i at den ene omsettes lettere enn den andre, og kinetisk oppløsning kan kun oppnås dersom k_R er ulik k_S .⁷²

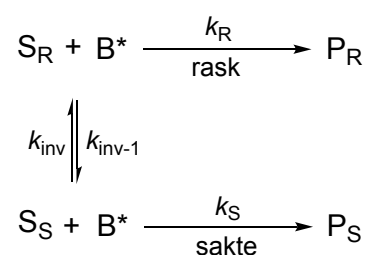


Figur 1.6 Reaksjon mellom en racemisk blanding ($S_R + S_S$) og en kiralt katalysator for å danne produkt P_R og P_S , der k_R og k_S er reaksjonshastighets koeffisientene. Illustrasjonen er hentet fra referanse 68.⁶⁸

Selektivitetsfaktoren bestemmes av energiforskjellen ($\Delta\Delta G^\ddagger$) mellom de to overgangstilstandene. Hvor effektiv den kinetiske oppløsningen er uttrykkes via ee til det ureagerte startmaterialet, og avhenger av både omsetningen og selektivitetsfaktoren.⁷²

Ved bruk av dynamisk kinetisk oppløsning (DKR) kan man teoretisk sett oppnå et utbytte opp mot 100%.^{73,68} Reaksjonen innebærer to interne konkurrerende reaksjoner; racemisering av substrat og kinetisk oppløsning. En forutsetning er at racemiseringen av det kirale substratet går raskere enn omsetningen til produkt. Det vil si at hastighetskonstanten til racemiseringen (k_{inv}) må være større enn hastighetskonstanten (k_R) til oppløsningssteget, se skjema 1.13. En annen forutsetning er at selve oppløsningssteget bør være irreversibelt, og produktet bør heller ikke rasemisere under de gitte reaksjonsbetingelsene.⁷³

Effektiviteten av DKR påvirkes av de kinetiske parameterne ved parallelle reaksjoner og racemisering, i tillegg til de strukturelle parameterne til katalysatoren og substratet.⁷⁴



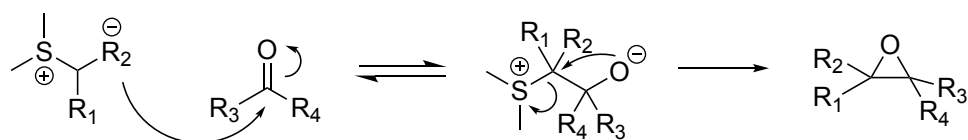
Skjema 1.13 Dynamisk kinetisk oppløsning av en racemisk blanding som består av *R*- og *S*- enantiomerene S_R og S_S .⁷³

1.6.2 Asymmetrisk epoksidering

Optisk aktive epoksider er verdifulle byggesteiner innen organisk syntetisk kjemi da de kan gi bifunksjonelle forbindelser ved nukleofil ringåpning.⁷⁵ Disse kan dannes enten ved enantioselektiv oksidering av en prokiral C=C binding, eller ved enantioselektiv alkylidering av en prokiral C=O binding.⁷⁶ En måte å gjøre dette på er ved å benytte Wittig-olefineringsreaksjon (tidligere nevnt i avsnitt 1.5) etterfulgt av enantioselektiv oksidering av den prokirale dobbeltbindingen. En mer direkte epoksidering er ved bruka av Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen, som gir epoksidet direkte fra aldehydet/ketonet.⁷⁶

Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen involverer nukleofil addisjon av et svovelylid (dimetyloksosulfonium-metylid eller dimetylsulfonium-metylid) til et keton eller et

aldehyd. I reaksjonen dannes det et betain-mellomprodukt som videre medfører ringdannelse og regenerering av sulfidet.⁷⁵ Se generell mekanisme i skjema 1.14. For å danne svovelylidet reageres et trimetylsulfoksonium- eller trimetylsulfoniumsalt med en sterk base. Det er viktig å ha et underskudd av basen i forhold til Wittig-saltet, særlig hvis aldehydet eller ketonet som benyttes lett lar seg isomerisere.

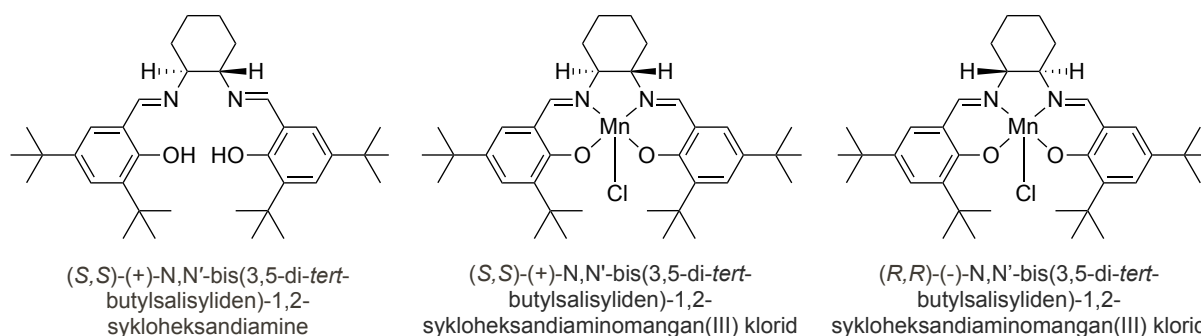


Skjema 1.14 Generell mekanisme for Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen med bruk av et dimetylsulfonium metylid.

Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen ble blant annet brukt i totalsyntesen mot Baccatin III og Taxol publisert av Danishefsky *et al.*⁷⁷ Ved å benytte optisk aktive sulfider kan man oppnå optisk aktive epoksider. Furukawa *et al.* rapporterte blant annet dette i 1989 ved bruk av et kiralt kamfersulfid.⁷⁸

En annen mye brukt metode er Sharpless-epoksidering. Reaksjonen innebærer oksidering av en allylisk alkohol og gir 2,3-epoksyalkoholer.⁷⁹ En begrensning ved denne reaksjonen er at substratet må være en allylisk alkohol. Jacobsen-Katsuki epoksideringen har derimot et større substratomfang.⁸⁰

Katalysatoren som benyttes i Jacobsen-Katsuki epoksideringen omtales som «Jacobsen-katalysatoren», og er et koordinasjonskompleks som består av en kiral salenligand som binder tetradenat til et sentralt metallatom. Se figur 1.7 for strukturen til Jacobsen liganden og de to enantiomere formene av Jacobsen-katalysatoren.

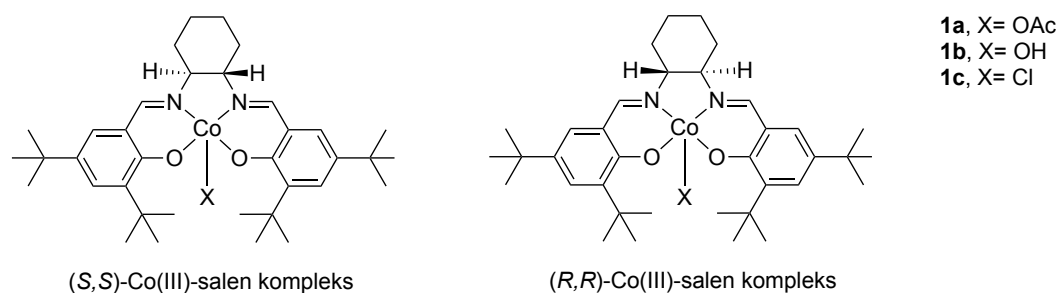


Figur 1.7 Strukturen til *S,S*- enantiomeren av Jacobsen liganden og strukturene til de to enantiomere av katalysatoren.

Mekanismen i Jacobsen-Katsuki epoksideringen er mye omdiskutert, men det antas at oksygenoverføringen enten skjer via dannelse av manganaoksetan eller via en radikal mekanisme.⁸¹

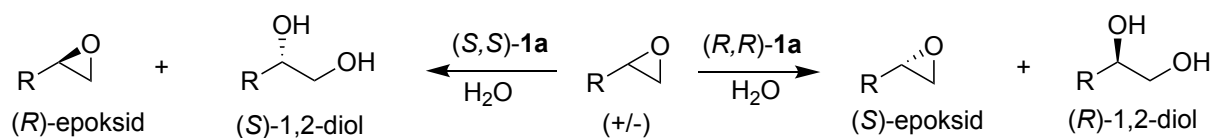
1.6.3 Hydrolytisk kinetisk oppløsning

Jacobsen-katalysatoren kan også benyttes ved asymmetrisk hydrolyse av terminale epoksider. Forskjellen på den originale Jacobsen-katalysatoren og den som benyttes i dette tilfellet er at det sentrale manganatomet er byttet ut med kobolt, se figur 1.8.



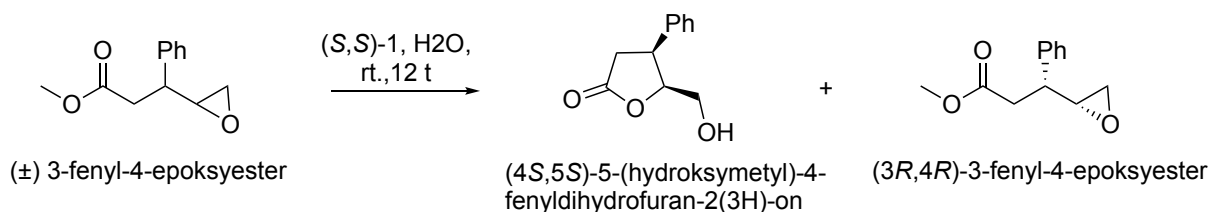
Figur 1.8 Strukturen de to enantiomere av kobolt(III)-salen komplekset i sin aktiverte form.

Jacobsen og medarbeidere utviklet i 1997 en metode for hydrolytisk kinetisk oppløsning (HKR) av terminale epoksider.⁸² Metoden resulterte i optisk aktive terminale epoksider og 1,2-dioler med høyt enantiomert overskudd, se skjema 1.15.⁸² I reaksjonen inngår Co(III)-salen komplekset, vann som nukleofil og lave katalysatormengder (<0.5 mol %).⁸² Reaksjonen er en løsemiddelfri reaksjon.



Skjema 1.15 HKR av en racemisk blanding av et terminalt epoksid. (S,S)-enantiomeren av Co(III)-salen komplekset gir selektiv reaksjon med (S)-epoksidet, mens (R,R)-enantiomeren av Co(III)-salen komplekset gir selektiv reaksjon med (R)-epoksidet.⁸²

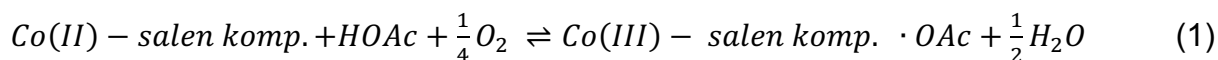
HKR har generelt blitt benyttet for kinetisk oppløsning av enkle terminale epoksider med ett stereogent senter, som for eksempel propylenoksid, epiklorhydrin, styrenoksid og butadienmonoksid.⁸³ Metoden har også blitt benyttet på terminale epoksider med to stereogene sentre, rapportert av både Reddy *et al.*⁸⁴, Devalankar *et al.*⁸⁵ og Kim *et al.*⁸⁶ Et eksempel på dette er vist i skjema 1.16.



Skjema 1.16 HKR av 3-substituert epoksyester med to stereogene sentre.⁸⁵

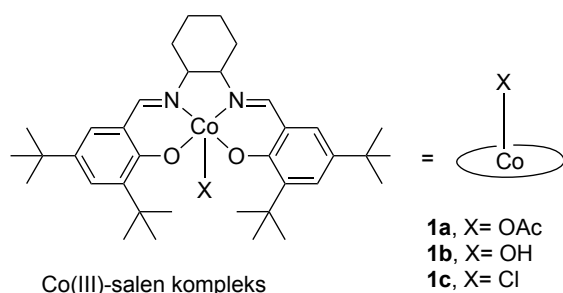
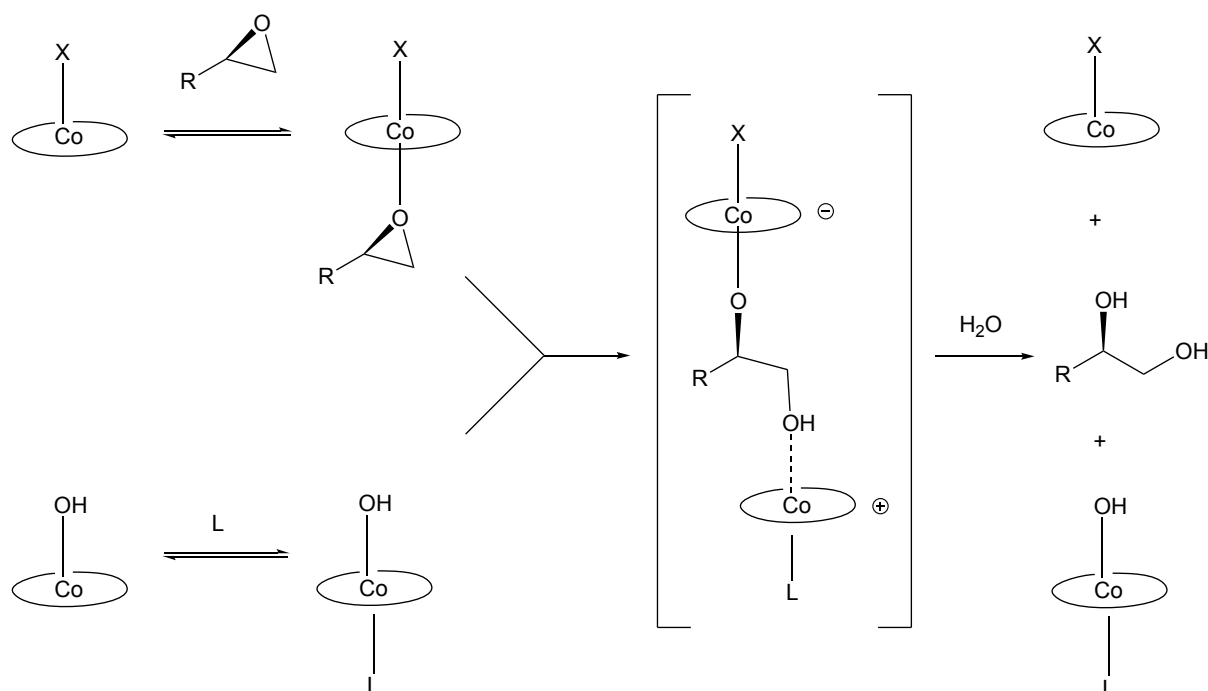
Derimot er HKR av ikke-terminale epoksider mindre kjent fra litteraturen. Ett tilfelle hvor dette har blitt forsøkt er på epoksysykloheksan som er rapportert av Liang *et al.*⁸⁷ I dette tilfellet benyttes det derimot et naftalendiimid funksjonalisert Co(III)-salenkompleks.

Co(II)-salenkomplekset er katalytisk inaktivt, og må bli utsatt for en én-elektronoksidasjon for å oppnå den katalytisk aktive formen, Co(III)-salenkomplekset.



Dette kan gjøres ved å oksidere Co(II)-komplekset med tilgang til luft og en mild Brøndsted syre.⁸³ Eddiksyre er mye brukt for å utføre dette, og fører til dannelse av kompleks **1a** (vist i skjema 1.17).^{82,83,85} Komplekset **1a** har vist seg å være fordelaktig både i dannelsen av pre-katalysatoren og i forhold til reaktiviteten i selve HKR prosessen.

HKR av epoksider katalysert av Co(III)-salenkomplekset følger en kooperativ bimetallisk mekanisme.⁸⁸ Katalysatoren opptrer både som en pre-katalysator og en co-katalysator. Først opptrer Co(III)-salen komplekset som en Lewissyre for å aktivere epoksidet, ved at kobolt(III) assosierer med det frie elektronparet på oksygenet. Deretter leverer Co(III)-salenkomplekset vann som nukleofil, se skjema 1.17.^{88,87}



Skjema 1.17 Mekanisme for HKR av et terminalt epoksid katalysert av Co(III)-salenkomplekset med mot-ion X.

Begge enantiomerene i den racemiske epoksidblandingen binder til Co(III)-salenkomplekset med lik affinitet ($K_{E(mat)} \approx K_{E(mis)}$). Selektiviteten i HKR kommer derfor ikke av selektiv binding til den kirale katalysatoren. Derimot kommer den av en selektiv reaksjon med det ene epoksid-komplekset, hvor stereokjemien til epoksidet er avgjørende for den selektive ringåpningen.⁸⁸ Dannelsen av mellomproduktet vist i

skjema 1.17, er det hastighetsbestemmende trinnet og avhenger av mot-ion X. Det vandige komplekset $\text{Co(III)}\cdot\text{H}_2\text{O}$ er den dominante nukleofilen i det hastighetsbestemmende bimetalliske trinnet.⁸⁸

Mekanistiske studier har vist at det er en signifikant mot-ion avhengighet i det hastighetsbestemmende trinnet i HKR.⁸⁸ Mer elektronegative mot-ioner gir sterkere binding til epoksidet og raskere addisjon av Co-OH komplekset **1b** til epoksidkomplekset. Derav raskere dannelse av det bimetalliske mellomproduktet. Mot-ionene har derimot liten effekt på enantioselektiviteten. Dette antas å komme av at mot-ionet binder trans i forholdt til epoksidet. Ligandkonformasjon og det steriske miljøet i den selektive ringåpningen er derfor mest sannsynlig ganske lik ved bruk av de ulike mot-ionene.⁸⁸

Ved å benytte klorid kompleks **1c** skjer mot-ion addisjonen til epoksidkomplekset raskere enn ved bruk av de andre kompleksene (vist i skjema 1.17). Dette kommer av elektronegativiteten til klor. Men selve HKR prosessen av epoksidet er en tregere prosess. Jacobsen og medarbeidere fant kompleks **1a** som et bra valg for HKR, ettersom reaksjonshastigheten ved addisjon av **1a** til epoksidet var rask, men ikke mye raskere enn HKR prosessen.⁸⁸

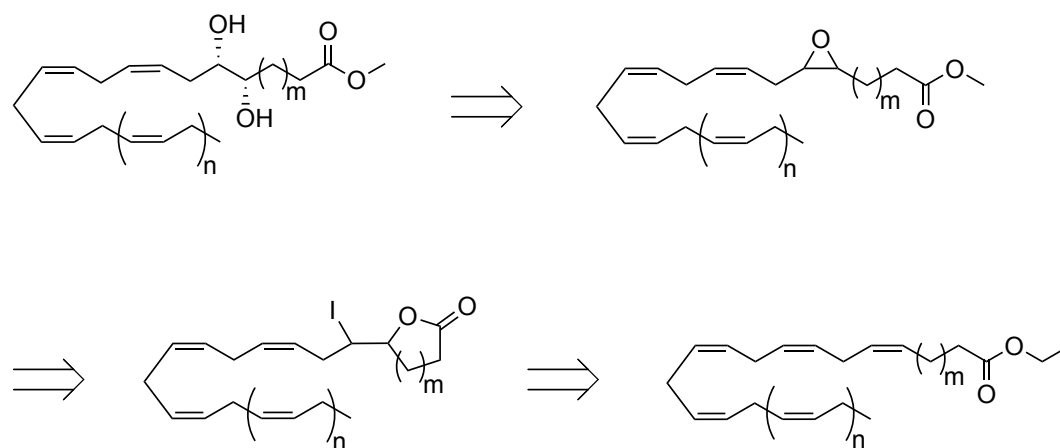
1.7 Syntesestrategi for målmolekyl 1 og 2

I syntesen mot målmolekyl **1** og **2** benyttes kommersielt tilgjengelige etylestere av EPA og DHA som startmaterialet, da dette vil gi opphav til sluttprodukter med riktig geometri.

De racemisk epoksidene **19** og **23** vil bli benyttet som utgangsmaterialet i syntesen mot målmolekyl **1** og **2**. Epoksidene **19** og **23** vil bli syntetisert fra etylestere av EPA og DHA etter publiserte prosedyrer.^{63,64}

Epoksidene **19** og **23** åpnes til de korresponderende dihydroksysyrene **1** og **2** via hydrolytisk kinetisk oppløsning (HKR). Dette vil bli gjort ved bruk av (*S,S*)-Jacobsen-katalysatoren.

På tross av at Jacobsen-katalysatoren kun har blitt benyttet på terminale epoksider tidligere, vil den bli forsøkt benyttet på de to ikke-terminale epoksidene **19** og **23**. En utfordring med dette vil være at det kan medføre epimerisering.



EPA: n=1, m=2
DHA: n=2, m=1
n, m= 1, 2

Skjema 1.18 Retrosyntese av målmolekyl **1** og **2**.

1.8 Karakterisering

Karakterisering av optisk aktive forbindelser samt bestemmelse av *ee* kan gjøres på flere måter. Den vanligste metoden er ved bruk av kromatografiske metoder (GC, HPLC) med kolonne med kiralt bæremateriale. Opptak av ^1H NMR ved bruk av et kiralt skiftreagens er en alternativ metode for å bestemme *ee*.⁸⁹

Noen grunnstoffer har spesielle magnetiske egenskaper, spesielt lantanidene (de sjeldne jordartene). Lantanid-komplekser (skift reagenset) assosierer med Lewisbaser (alkohol, karbonylgruppe, eter, amin) i forbindelsene. Dette kommer av en dynamisk Lewis-syre-baselikevekt. Som følge av magnetiske interaksjoner vil assosiasjonen mellom skift reagenset og forbindelsen forskyve de kjemiske skiftene i NMR-spektre.⁹⁰

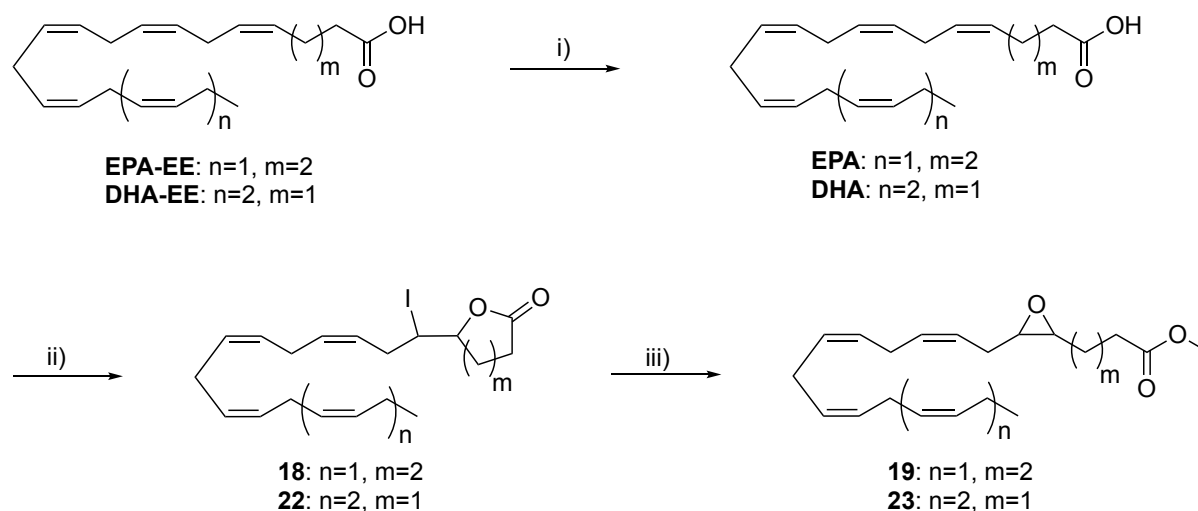
Kirale skiftreagenser vil produsere forskjellig kjemisk skift mellom de to resonansene til de to ekvivalente kjernene i det enantiomere paret. Forskjellen i de kjemiske skiftene avhenger av en molar skift-reagens/substrat ratio. Intensiteten til den ene resonansen er proporsjonal med antall mol fraksjoner (*n*) til den enkelte enantiomeren. Ved å sammenlikne forholdet mellom integralene til de aktuelle resonansene i spektret kan *ee* bestemmes. En forutsetning for å bestemme *ee* er at Lewis-basemotivet til molekylet må sitte nært det kirale senteret.

Ved bestemmelse av *ee* er det først nødvendig å se på den racemiske blandingen. Dette gjøres ved å tilsette små mengder av det kirale skift reagenset til rasematen og øke konsentrasjonen gradvis mellom hvert ^1H NMR-opptak. Det er viktig å benytte de samme konsentrasjonene av stoffet for at det skal være sammenlignbart.⁹⁰

To mye brukte lantanider i skiftreagenser er europium og praseodymium. Disse forbindelsene assosierer med en rekke basiske substrater. Europiumkomplekser forskyver de kjemiske skiftene mot nedre felt, mens praseodymium komplekser forskyver de kjemiske skiftene mot øvre felt.⁹⁰ De induserte skiftene øker ved økt konsentrasjon av det kirale skiftreagenset.

2 Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av de to racemiske epoksidene **19** og **23** fra etylesterene av henholdsvis EPA og DHA



Skjema 2.1 Syntese av epoksid **14** og **16** fra henholdsvis EPA-EE og DHA-EE. Reagenser og betingelser: i) LiOH·H₂O, EtOH/H₂O (1:1), rt., 4 t; ii) HI, KHCO₃, I₂, THF, H₂O, 0 - 4 °C, 48 t (18 t for dannelse av **22**); iii) MeOH, K₂CO₃, rt., 3 t.

For å oppnå **18** fra etylesteren av EPA var det først nødvendig å utføre en basisk hydrolyse av etylesteren ved bruk av litiumhydroksid. Reaksjonen ble fulgt med TLC, og hadde etter 4 timer reagert fullstendig.

Videre syntese av **18** ble utført direkte uten videre opparbeidelse eller karakterisering av EPA. Syntesen av δ-jodlaktone **18** var vellykket og ga et kvantitativt utbytte for råoljen. Det var ikke nødvendig å rense råoljen. Strukturen ble bekreftet med ¹H NMR og ¹³C NMR. Resonansen ved 88.07 ppm er særlig karakteristisk for forbindelse **18** og tilsvarer δ-karbonatomet. I ¹H NMR-spekteret er det et alkenproton ved 5.55 ppm som kommer ut med et høyere kjemisk skift enn de resterende alkenprotonene. Dette tilsvarer alkenprotonet nærmest det jod-substituerte karbonatomet. ¹H NMR og ¹³C NMR-spektrene samsvarte med tidligere rapporterte data.⁶⁴

Det samme ble gjort i syntesen av γ -jodlaktonet **22**, men med etylesteren av DHA som startmateriale. Se skjema 2.1. Syntesen av forbindelse **22** ga et utbytte på 47 %. Dette er lavere enn det som er rapportert tidligere av Flock *et al.*⁶⁴, hvor det oppgitte utbytte var på 95 %. Det lave utbytte kan komme av kvaliteten på etylesteren av DHA. NMR-spektret av startmaterialet viste forurensninger, og tydet på flere fettsyrer i blanding. Se NMR-spektret i avsnitt 5.20. Kvaliteten burde ha vært sjekket på forhånd, men det var ikke tilfellet. Ved ekstrahering var det blant annet mye emulsjoner og vanskelig å få to faser.

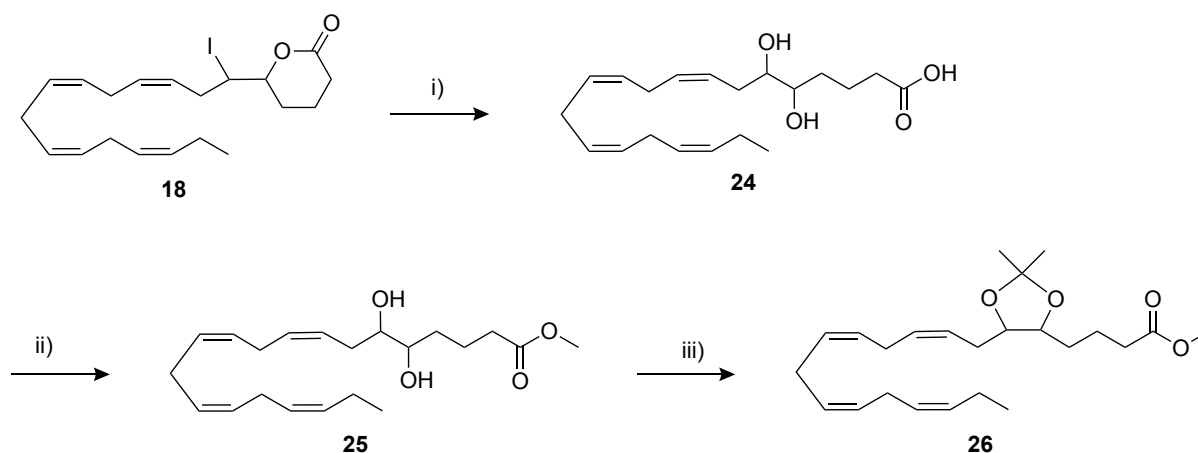
Forbindelse **22** ble rensset ved bruk av kolonnekromatografi. Strukturen ble bekreftet med ^1H NMR og ^{13}C NMR. De samme karakteristiske resonansene som ble observert for δ -jodlakton, ble observert for γ -jodlaktonet. ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektrene var i overenstemmelse med tidligere rapporterte data.^{64,62}

Epoksid **19** ble dannet ved å behandle δ -jodlakton **18** med base i metanol. Forbindelsen ble omsatt med kvantitativt utbytte, og strukturen ble bekreftet med ^1H NMR og ^{13}C NMR. Resonansen ved 56.69 og 56.36 ppm i ^{13}C NMR-spekteret er særlig karakteristiske for de to karbonatomene i oksiranringen. Protonene i metoksygruppen kommer også tydelig frem i ^1H NMR-spekteret som en singlett ved 3.67 ppm. ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektrene var i overenstemmelse med tidligere rapporterte data.⁶⁴

Det samme ble gjort i syntesen av epoksidet **23** fra γ -jodlaktonet **22**. Syntesen ga et utbytte på 80 %. Strukturen ble bekreftet med ^1H NMR og ^{13}C NMR. Epoksid **23** hadde de samme karakteristiske resonansene i NMR-spektrene som epoksid **19**. ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektrene var i overenstemmelse med tidligere rapporterte data.⁶⁴

Syntesen av epoksidene gir en racemisk blanding. Dette kommer av den stereospesifikke $\text{S}_{\text{N}}2$ -reaksjonen som skjer i dannelsen av jodlaktonet, hvor Z-geometrien til dobbeltbindingen dikterer stereokjemien. Racematet har vært utgangsmaterialet for både den asymmetriske syntesen for å danne målmolekyl **1** og **2**, samt i syntesen mot 3*R*-hydroksy EPA.

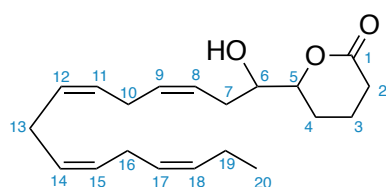
2.2 Syntese av racemisk dihydroksysyre **24**, dihydroksymetylester **26** og acetonid derivat **30**



Skjema 2.2 Syntese av dihydroksysyre **24** og esterifisering av syregruppen for å danne dihydroksymetylester **25**. Videre beskyttelse av de to hydroksylgruppene ga acetonid **26**. Reagenser og betingelser: i) a.) MeOH/H₂O (19:1), 5 % LiOH x H₂O, refluks 6 t, b.) 0 - 4 °C, fortynnet HCl (0.1 M); ii) Toluen/MeOH (3:2), TMS-diazometan (2M i Heksan), 1.5 ekv., rt., 3 t; iii) 2,2-dimetoksypropan, THF, PTSA, rt., 24 t.

Dihydroksysyre **24** ble dannet fra δ -jodlakton **18** etter en rask opparbeidelse. Forbindelse **18** ble varmet opp og refluksert med base i vandig metanol. Dette resulterte i et utbytte på 88 % for råoljen. Strukturen ble bekreftet med ¹H NMR og ¹³C NMR, som samsvarte med tidligere rapporterte data.⁹¹

Det var behov for opprensing av forbindelse **24**, da det ble observert små mengder δ -hydroksylakton. Dette er også tidligere rapportert av Langseter *et al.* ved bruk av den samme prosedyren.⁹²



Figur 2.1 Struktur av δ -hydroksylaktonet.

Antall resonanser i ¹³C NMR- spektret stemte ikke med antall karbonatomer i dihydroksysyre **24** (C₂₀H₃₂O₄). Spektret viser totalt trettito resonanser. Ved 80 ppm er det en resonans som indikerer δ -karbonet (C-5) i laktonringen. Se figur 2.1 for

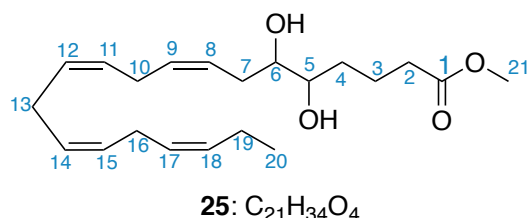
struktur av δ -hydroksylaktonet og figur 5.21 i avsnitt 5.11 for ^{13}C NMR- spekteret. I tillegg er det ett signal ved 72 ppm som stemmer bra med karbonet koblet direkte til en hydroksylgruppe (C-6).

Det var nødvendig å syntetisere racemat **24** for å kunne karakterisere målmolekyl **1**, og for å kunne bestemme *ee*. Av praktiske grunner laget vi metylesteren av dihydroksysyren. Dette ble gjort blant annet for å kunne utføre kromatografiske analyser (HRMS og GC-FID), men også for å minske ytterligere syklisering av dihydroksysyren til δ -hydroksylaktonet ved lagring.

Esterifiseringen av forbindelse **24** ble utført med trimetylsilyldiazometane.⁹³ Da metylesteren av forbindelse **24** er enklere å rense via kolonnekromatografi enn karboksylsyren, ble reaksjonen utført uten å rense dihydroksysyren **24**. Esterifiseringen ga forbindelse **25** i et utbytte på 86 %. Dette er beregnet ut fra råolje **24** som inneholder forurensinger og stemmer derfor ikke helt.

Forbindelse **25** ble renset ved bruk av kolonnekromatografi, og strukturen ble karakterisert ved bruk av ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR og HRMS. Forbindelsen er tidligere rapportert av Hamberg *et al.*⁹⁴ Det mangler derimot spektrale data i denne publikasjonen, med unntak av MS. Data fra MS-opptaket var i overenstemmelse med tidligere rapporterte data.⁹⁴

Karakterisering av dihydroksymetylester **25**.



Figur 2.2 Strukturen til dihydroksymetylesteren **25**, samt summeformelen til forbindelsen.

Antall protoner i ^1H NMR- spektre stemmer med sumformelen, se figur 2.2.

I alken området er det totalt åtte protoner. Syv av protonene kommer ut som en multipllett ved 5.23 - 5.55 ppm, samt ett proton i området 5.58 - 5.65 som også utgjør

en multipllett. Dette stemmer bra med antall alkenprotonene i forbindelse **25**, som utgjør åtte protoner totalt. Dessuten passer området 5.20 - 5.65 ppm bra med alkenprotoner som er separert via en metylengruppe, ifølge likning 2 (i vedlegg). Likningen gir et estimert kjemisk skift på 5.42 ppm.⁹⁵ Protonet som kommer ut ved et høyere kjemisk skift enn de andre alkenprotonene tilsvarer det protonet som er koblet til C-8. Protonet har en nærliggende hydroksylgruppe som kan medføre mindre skjerming, og derav høyere kjemisk skift.

Ved 3.73 ppm er det tre protoner som kommer ut som en singlett. Dette tilsvarer metoksygruppen i metylesteren. De to protonene som kommer ut som en multipllett ved 2.90 - 3.50 ppm er i et område som er typisk for protoner koblet til noe elektronegativt. Dette er de to protonene som er koblet til de to karbonene med hydroksylgruppene (CH-OH).

Metylenprotonene utgjøre seksten protoner totalt. Protonene som utgjør metylen-gruppene separert via Z-dobbeltbindingene vil komme ved et høyere kjemisk skift enn de resterende metylene-gruppene, i følge likning 3 (i vedlegg).⁹⁵ Likningen gir et estimert kjemisk skift på 2.80 ppm. Ved 2.70 - 2.80 ppm er det seks protoner som kommer ut som en multipllett. Dette stemmer bra med de tre metylen-gruppene i forbindelse **25** som er separert via Z-dobbeltbindinger.

Ved 2.02 - 2.11 ppm er det to protoner som kommer ut som en kvintett med en koblingskonstant på 8.0 Hz. Koblingskonstanten indikerer en alkylkjede med fri rotasjon.⁹⁵ Ut fra multiplisiteten og integralet på to, må dette være metylengruppen i C-3. Dette begrunnes ut fra $n + 1$ regelen, da dette er den eneste med fire tilnærmet ekvivalente naboprotoner i forbindelse **25**.

Den terminale metylgruppen kommer ut som en tripllett ved 0.98 ppm, og har en koblingskonstant på 7.5 Hz. De resterende protonene er vanskelig å tilordne uten ytterligere NMR-spektre, som for eksempel 2D-spektre (COSY, HMQC). Dette er ikke blitt tatt opp.

I ¹³C NMR- spektre er det totalt 20 resonanser. Dette samsvarer ikke med summeformelen, som består av 21 karboner. Intensiteten til resonansen ved 128.65

ppm er tilnærmet dobbelt så sterkt i forhold til de andre resonansene i det samme området. Det antas derfor at denne resonansen tilsvarer to karbonatomer som resonerer likt.

Karbonet i karbonylgruppen kommer ved 174.36 ppm. I alken området (125.33 – 132.20 ppm) finner man syv resonanser, hvor resonansen ved 128.65 ppm tilsvarer to karbonatomer. Dette stemmer bra med antall sp^2 -hybridiserte karbonatomer i forbindelse **25**.

Ved 73.39 og 73.84 ppm er det to resonanser som kommer ut ved et høyere kjemisk skift enn de resterende. Disse tilsvarer mest sannsynlig to karboner koblet direkte til noe elektronegativt. Dette kan være de to tertiære karbonene (2 x CH) koblet til de to hydroksylgruppene i forbindelsen.

Ved 51.73 ppm er det en resonans som tilsvarer karbonet i metoksygruppen. Dette tyder på esterifisering av syregruppen. Karbonet til metylgruppen i C-20 kommer ved 14.40 ppm. De resterende åtte resonansene i alifatisk området er metylenkarboner, og kommer ut ved 20.69- 33.88 ppm.

IR-spektret bekreftet tilstedeværelse av hydroksylgruppe(r) i forbindelsen, med en bred absorpsjon ved 3434 cm^{-1} . Absorpsjonen ved 1739 cm^{-1} er en karbonylgruppe, og området $1750\text{-}1735\text{ cm}^{-1}$ er dessuten typisk for estere.⁹⁵ Dette bekreftet esteren i forbindelse **25**. Absorpsjonen ved 3014 og 2952 cm^{-1} tyder på henholdsvis sp^2 og sp^3 hybridisering (=C-H og C-H strekk). Det er en liten absorpsjon ved cirka 1650 cm^{-1} som indikere C=C strekk. De resterende absorpsjonene er i fingeravtrykkområdet.

HRMS opptaket var også i overenstemmelse med summeformelen. Elementanalysen hadde et avvik (i ppm) på -0,0. Natrium-adduktet stemte også med beregnet molekylvekt for forbindelsen, som var på 373.23 m/z.

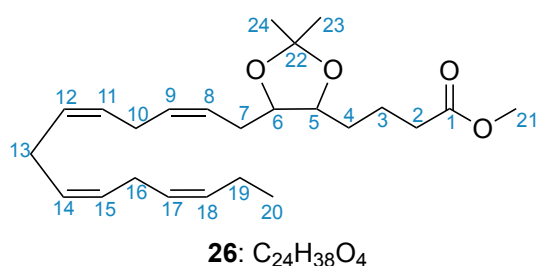
Alle spektrale data tilsier at dihydroksymetylesteren **25** var blitt dannet.

Syntesen av acetonidet **26** ble utført for å lettere kunne karakterisere strukturen. Ved å låse de to hydroksylgruppene i en rigid ringstruktur ville bestemmelse av absolutt

konfigurasjon være enklere. Syntesen ble også utført for å beskytte de to hydroksylgruppene ved lagring.

Acetonid **26** ble dannet ved å reagere dihydroksymetylester **25** med 2,2-dimetoksypropan via en syrekatalysert prosess. Syntesen ga et utbytte på 13 %. Utbyttet er lavt. Strukturen ble karakterisert ved bruk av ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR og MS.

Karakterisering av acetonid **26**



Figur 2.3 Strukturen til acetonid **26**, samt summeformelen til forbindelsen.

Antall protoner ^1H NMR-spektre er i overensstemmelse med antall protoner i summeformelen. Se figur 2.3 for struktur og summeformel.

Ved 5.22 - 5.62 ppm er det en multipllett med totalt åtte protoner. Disse kommer ut i alkenområdet, og stemmer bra med antall alkenprotoner i forbindelse **26**. Som nevnt tidligere passer dette bra for alkenprotoner som er separert via en metylen-gruppe, ifølge likning 2 (i vedlegg). Likningen gir et estimert kjemisk skift på 5.42 ppm.⁹⁵

Ved 3.58 - 3.74 er det en singlett som utgjør fem protoner. Tre av disse protonene utgjør metylgruppen i metoksygruppen. De to resterende protonene ved dette skiftet kan tilsvare de to protonene ved de to stereogene sentrene (C-5 og C-6).

Det er totalt seksten metylenprotoner i forbindelse **26**. Protonene som utgjør metylen-gruppene separert via Z-dobbeltbindingene vil som nevnt tidlige komme ved et høyere kjemisk skift enn de resterende metylen-gruppene i følge likning 3 (i vedlegg).⁹⁵ Likningen gir et estimert kjemisk skift på 2.80 ppm. Ved 2.73 - 2.94 ppm

er det seks protoner som kommer ut som en multipllett. Dette stemmer bra med de tre metylen-gruppene i forbindelse **26** som er separert via Z-dobbelbindinger.

De fire protonene som kommer ut som en multipllett ved 2.29 - 2.45 ppm kan være de to metylen-gruppene (C-4 og C-7) som er koblet til de to stereogene sentrene. Disse kommer ut med et høyere kjemisk skift enn de resterende metylen-gruppene. Dette kan komme av at de er i nærhet til noe elektronegativt, som for eksempel oksygenene i acetalet.

Ved 2.05- 2.15 ppm er det er det en kvintett med en koblingskonstant på 8.0 Hz. Ut fra multiplisiteten og integralet på to protoner, kan dette være metylen-gruppen i C-3. Dette begrunnes ut fra $n + 1$ regelen, da det er den eneste metylen-gruppen med fire tilnærmet ekvivalente naboprotoner.

Ved 1.38 ppm er det seks protoner som kommer ut som en singlett. Dette tilsvarer de to metyl-gruppene (C-23 og C-24) i acetonidet. Disse to har ingen naboprotoner, så dette stemmer også med $n + 1$ regelen. I teorien kunne disse to metylgruppene kommet ut som to singletter da de befinner seg på hver sin side av 5-ringen. Dette kunne kanskje vært tilfellet ved bruk av høyere oppløsning.

De to resterende metylen-gruppene kommer ut ved 1.47 - 1.65 ppm og 1.67 - 1.88 ppm. Disse er vanskelige å tilordne uten bruk av 2D NMR teknikker. Dette er ikke benyttet i dette tilfellet. Metyl-gruppen i C-20 kommer ut som en tripllett ved 0.98 ppm, og har en koblingskonstant på 7.5 Hz.

I ^{13}C NMR- spektre er det totalt tjuetre resonanser. Dette samsvarer ikke med summeformelen, som består av tjuefire karboner. Intensiteten til resonansen ved 128.56 ppm har noe sterkere intensitet i forhold til de andre resonansene i det samme området. Dette kan være to karbonatomer som resonerer likt.

Karbonet i karbonylgruppen kommer ved 173.93 ppm. I alken området (124.90 – 132.21 ppm) er det syv resonanser, hvor resonansen ved 128.65 ppm kan tilsvarer to

karbonatomer. Det konkluderes i midlertidig ikke med dette, da det er usikkert. Antall sp^2 -hybridiserte karbonatomer i forbindelse **26** er åtte, og dette stemmer derfor ikke.

Ved 108.26 ppm er det en resonans som tilsvarer det katernære karbonatomet i acetonidet. Dette karbonet kommer med et høyt kjemisk skift da det er koblet direkte til to oksygenatomer. Karbonene som utgjør de to stereogene sentrene kommer ved 80.34 og 80.42 ppm. Disse to er direkte koblet til hvert sitt oksygenatom og kommer derfor ved et høyere kjemisk skift sammenlignet med de resterende sp^3 -hybridiserte karbonatomene.

Resonansen ved 51.55 ppm tilsvarer karbonet i metoksygruppen. Dette bekrefter metylesteren. Metylgruppen i C-20 kommer ved 14.43 ppm. De resterende metylen-gruppene og de to metyl-gruppene på acetonidet tilsvarer de ti resonansene i området 20.17- 34.06 ppm.

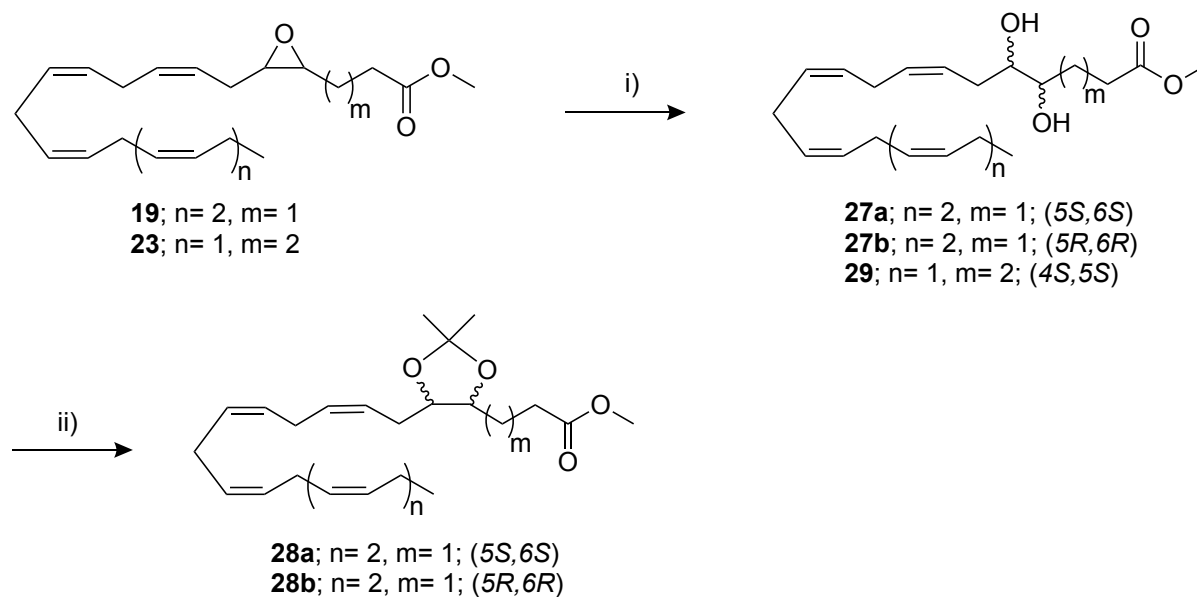
IR-spektret viste to absorpsjoner ved 3014 og 2964 cm^{-1} som tyder på henholdsvis sp^2 og sp^3 hybridisering (=C-H og C-H strekk). Det er også en liten absorpsjon ved cirka 1650 cm^{-1} som indikere C=C strekk. Absorpsjonen ved 1739 cm^{-1} er en karbonylgruppe, og området 1750-1735 cm^{-1} er dessuten typisk for estere.⁹⁵ Dette bekreftet esterens i forbindelse **26**. De resterende absorpsjonene er i fingeravtrykkområdet.

HRMS-verdien var i overenstemmelse med summeformelen. Elementsammensetningen hadde et avvik (i ppm) på 0,1. Natrium-adduktet stemte også med beregnet molekylvekt for forbindelsen, som var på 413.27 m/z.

Selv om antall resonanser i ^{13}C -spektre ikke stemte overens med summeformelen, tyder all annen spektral data på at acetonid **26** var blitt dannet. Både singletten som integrerer til seks protoner i 1H NMR, det katernære karbonet ved 108.26 ppm i ^{13}C NMR, samt de to resonansene rundt 80 ppm tilsier at dette er et acetonid. Tilstedeværelse av metylesteren bekreftes også både i ^{13}C NMR og 1H NMR. HRMS-opptaket er også i overenstemmelse med både summeformelen og molekylvekten.

Det antas derfor at en del av karbon-resonansene overlapper noe som virker sannsynlig for denne strukturen.

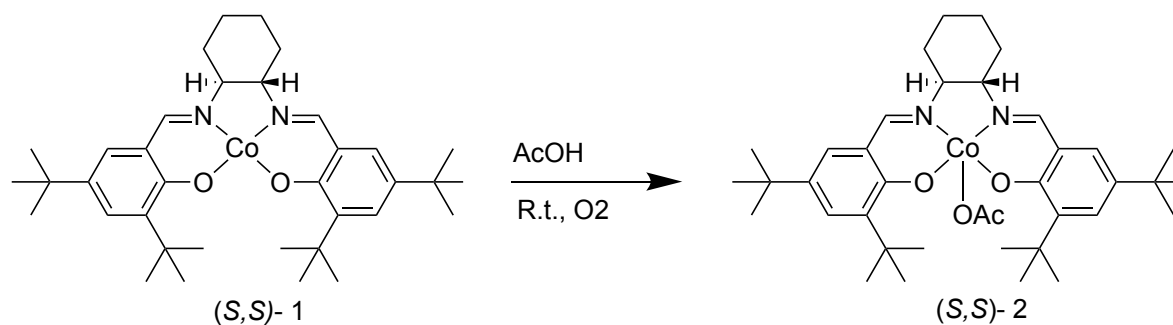
2.3 Hydrolytisk kinetisk oppløsning av epoksid **19** og **23** til de respektive dihydroksymetylerene **27a** og **29**, samt syntese av acetonid derivatene **28a** og **28b**



Skjema 2.3 Stereoselektiv hydrolyse av de to epoksidene **19** og **23**, samt syntese av de to acetonid derivatene **28a** og **28b**. Reagenser og betingelser: i) a) (*S,S*)-**1**/*(R,R)*-**1**, AcOH, THF, rt., b) 0 - 4 °C, H₂O c) rt., 24 t; ii) 2,2-dimethoksypropane, THF, PTSA, rt., 24 t.

HKR av forbindelse **19** ble utført med katalysator (*S,S*)-**1**. Det ble testet flere ulike protokoller og betingelser i den asymmetriske syntesen mot målmolekylene **1** og **2**. I dette prosjektet har hovedfokus ligget på å utvikle en metode for HKR av epoksid **19**, som har etylesteren av EPA som utgangsmaterialet. Dette kommer av at vi hadde større mengder av etylesteren av EPA tilgjengelig. I tillegg ville prosedyren med stor sannsynlighet være overførbart til epoksid **23**, dersom det fungerte på epoksid **19**.

Som nevnt innledningsvis i avsnitt 1.6.3 er komplekset (*S,S*)-**1** katalytisk inaktiv. Derfor måtte katalysatoren aktiveres før bruk. Skjema 2.4 viser aktivering av kompleks (*S,S*)-**1** til katalysator (*S,S*)-**2**.



Skjema 2.4 Aktivering av kompleks (S,S)-1 til aktivert katalysator (S,S)-2.

Resultatet av aktiveringen var ulikt for metodene som ble testet. Se tabell 2.1 for de ulike betingelsene som ble benyttet ved aktiveringen.

Tabell 2.1 Oversikt over de ulike betingelsene og løsemidlene benyttet for aktivering av kompleks (S,S)-1 og for HKR av epoksidene **19** og **23**. Metodene er beskrevet i avsnitt 5.8 i eksperimentelt.

Metode	(S,S)-1 (mol %)	AcOH (ekv. ^a)	O ₂	Løsemiddel	H ₂ O (ekv. ^b)	Temperatur (°C)	Tid ₁ (min.)	Tid ₂ (timer)
5.8.1	0.50	10	Ja	Toluen	0.50	rt.	30	24
5.8.2	0.20	2.0	Ja	Toluen	0.55	rt.	60	24
5.8.2	0.20	2.0	Ja	THF	0.55	rt.	60	24
5.8.2	1.2	2.0	Ja	THF	0.55	rt.	60	24
5.8.3.1	0.50	2.0	Ja	THF	0.45	rt.	30	24
5.8.3.1	0.50	2.0	Ja	THF	0.45	rt.	30	48
5.8.3.2	0.50	2.0	Nei	THF	0.45	rt.	30	24
5.8.3.3	2.0	12	Ja	CH ₂ Cl ₂	0.45	rt.	30	24

Tabellforklaring: mol % relativ til epoksidene, ekv.=ekvivalenter (a= antall ekvivalenter relativ til (S,S)-1 og b= antall ekvivalenter relativ til epoksidet), O₂= eksponering for luft, tid₁= aktivering av katalysator, tid₂= reaksjonstid.

Som rapportert av både Tokunaga *et al.*⁸², Schaus *et al.*⁸³ og Devalankar *et al.*⁸⁵ går fargen på løsningen fra rød til mørk brun ved aktivering av (S,S)-1. Dette ble observert i nesten alle forsøkene på å aktivere katalysatoren. Det var derimot forskjell på tiden det tok fra tilsatt eddiksyre til observert fargeendringen, uten at dette ble undersøkt nærmere. Styrken på fargen varierte også fra mørk-rød, rød-brun til mørk brun. Ufullstendig fargeendring kan indikere at aktiveringen av katalysatoren ikke har vært 100% i de tilfellene.

I metoden (5.8.3) av Schaus *et al.* benyttes det to ulike måter for å aktivere (S,S)-1 og for HKR av epoksidet.⁸³ Den ene metoden (metode A) er med eksponering til luft, mens den andre metoden (metode B) er uten eksponering til luft (aerobe). Metode A involverer dannelsen av (S,S)-2 ved bruk av eddiksyre og eksponering til luft. Etter aktivering fjernes løsemiddelet ved oppkonsentrering under vakuum. Videre HKR av epoksidet gjøres løsemiddelfritt. I Metode B dannes (S,S)-2 *in situ* under aerobisk atmosfære. Dette gjøres ved å løse epoksidet i løsemiddelet, for så å slemme opp (S,S)-1 i løsningen. I metode B fjernes aldri løsemiddelet og reaksjonen mellom (S,S)-2 og epoksidet skjer i løsning.

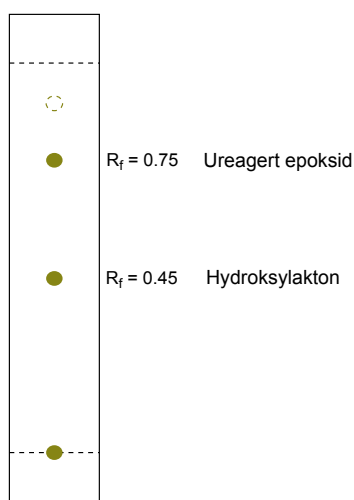
En fordel med metode B er at man unngår steget med å fjerne løsemiddelet. Valg av metode A eller B avhenger av substratet. Studiene til Schaus *et al.* viste at metode A var mer effektiv for mindre reaktive substrater. Metode B var bedre for mer lipofile epoksider med minimal løselighet i vann.⁸³ I begge metodene av Schaus *et al.* benyttes 0.50 mol % av (S,S)-1 komplekset, 2.0 ekvivalenter eddiksyre, samt 0.45 ekvivalenter vann.

I Metoden (5.8.2) til Devalankar *et al.* gjøres også aktiveringen av (S,S)-1 med eksponering til luft. Det benyttes derimot 0.50 mol % av (S,S)-1, 10 ekvivalenter av eddiksyre i forhold til katalysator og 0.50 ekvivalenter vann. I metoden (5.8.1) av Tokunaga *et al.* brukes det en mindre mengde av (S,S)-1 komplekset (0.20 mol %), 2.0 ekvivalenter eddiksyre, samt 0.55 ekvivalenter vann. Aktiveringen av katalysatoren gjøres også med eksponering til luft.

Metoden (5.8.2) til Tokunaga *et al.* ble også forsøkt med økt mengde katalysator og ved bruk av THF som løsemiddel. Det samme ble gjort for metoden (5.8.3) til Schaus *et al.*, men her ble det også forsøkt med diklormetan som løsemiddel, samt lengre reaksjonstid. Det ble også forsøkt å benytte metode 5.8.3 med små mengder løsemiddel i selve HRK prosessen. Se tabell 2.1 for de ulike betingelsene og reagensene som har blitt benyttet.

Resultatene for aktivering av (S,S)-1 komplekset tydet på at aktiveringen var mest effektiv ved bruk av metode 5.8.3.3, hvor det benyttes diklormetan som løsemiddel

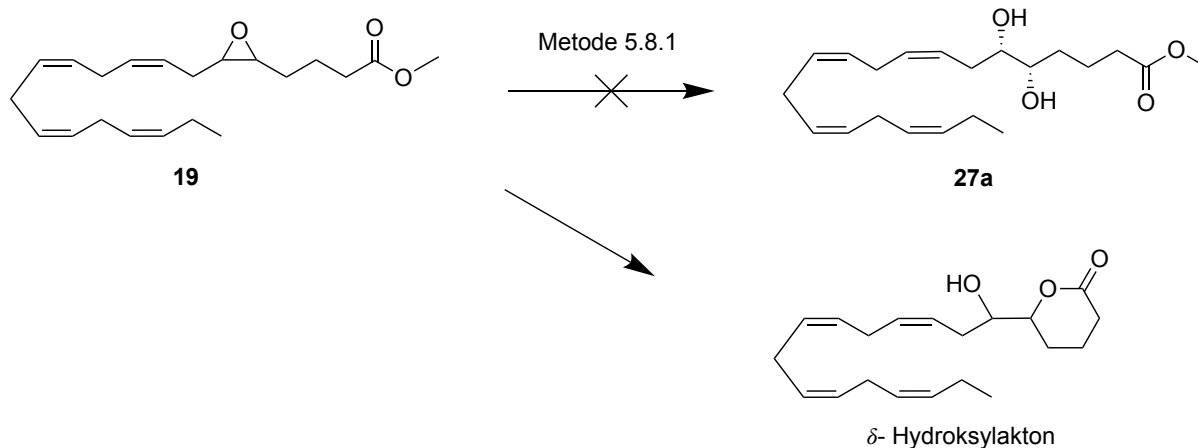
og 12 ekvivalenter av eddiksyre relativ til (S,S)-1. Dette var observerbart da fargeendringen skjedde umiddelbart og resulterte i en mørk brun løsning. En forklaring på dette kan komme av at kobolt i komplekset er en Lewisyre. Det frie elektronparet på oksygenet til THF kan koordinere til Lewisyre metaller. THF som løsemiddel i denne reaksjonen kan derav ha påvirket aktiveringen av (S,S)-1. Ved bruk av diklormetan som har et mindre dipolmoment enn THF går reaksjonen lettere. Det er derfor en løsemiddeleffekt i dette tilfellet.



Figur 2.4 TLC Heksan:EtOAc (7:3).

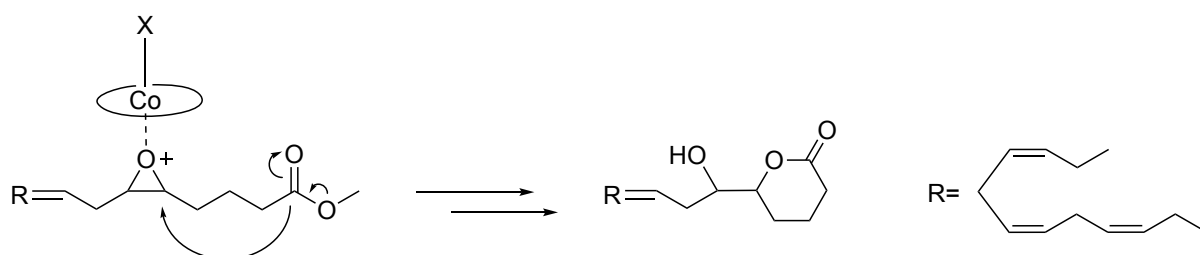
Metode 5.8.1 resulterte i en blanding av ureagert epoksid og δ -hydroksylakton. TLC viste tydelig tre flekker, hvor flekken på grunnlinjen utgjør katalysator rester. Se figur 2.4. De to forbindelsene ble separert via kolonnekromatografi. Både NMR-spektret av δ -hydroksylaktonet og epoksid **19** er omtalt tidligere i avsnitt 2.2. I ^1H NMR- spektre ble det observert en singlett ved 3.42 ppm, som kunne tyde på metanol.

Ved dannelse av δ -hydroksylakton er det sannsynlig at det spaltes av metanol. Det ble tilsatt en dråpe metanol til NMR-røret, og intensiteten til resonansen ved 3.42 ppm økte. Dette bekreftet at det var metanol i prøven, se figur 5.22 i avsnitt 5.11.



Skjema 2.5 HKR av epoksid **19** ved bruk av metode 5.8.1 resulterte i ureagert epoksid og δ -hydroksylakton i blanding.

(*S,S*)-**2** komplekset opptrer som nevnt som en Lewissyre som assosierer til det frie elektronparet på oksygenet til epoksidet. Videre vil (*S,S*)-**2** komplekset levere vann som nukleofil. Siden forbindelse **19** inneholder både et epoksid og en metylester kan det derimot skje en sidereaksjon. Metylesteren kan påvirkes av Lewissyren, og karbonylgruppen kan videre opptrer som nukleofil. Resultatet er at det kan skjer en intramolekylær syklisering til hydroksylaktonet, se figur 2.5. Denne reaksjonen vil være en konkurrerende reaksjon i HKR av epoksidene **19** og **23**, men kan påvirkes av løsemiddelet. HKR prosessen er som nevnt i avsnitt 1.6.3 en løsemiddelfri reaksjon. Ved bruk av løsemiddel vil metylesteren kunne assosiere med løsemiddelet og derav minske denne effekten.

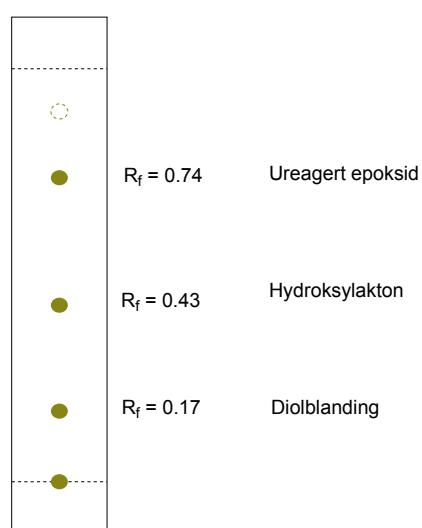


Figur 2.5 Forenklet mekanisme for dannelse av δ -hydroksylaktonet i HKR reaksjonen.

Katalysatoren var også vanskelig å fjerne fra råoljen ved opprensing. Alle fraksjonene hadde en brun farge som tydet på rester av katalysator. I Noen tilfeller påvirket dette shimmingen ved ^1H NMR-opptak, da katalysatoren inneholder kobolt som er ferromagnetisk. Gode ^1H NMR-spektre av råoljen var derfor ikke mulig.

Siden epoksid **19** er en lipofil forbindelse ble metode 5.8.3.2 forsøkt, da denne reaksjonen skjer i løsning. Dette tilsvarer metode B i Schaus *et al.* sin protokoll.⁸³ Reaksjonen gjøres i dette tilfellet under nitrogen atmosfære. Ved aktivering av (S,S)-**1** komplekset ble det ikke observert fargeendring. Resultatet var en blanding av ureagert epoksid, δ -hydroksylakton og enol. Disse ble separert via kolonnekromatografi.

I de videre forsøkene på å danne målmolekyl **1** ble det benyttet små mengder løsemiddel (0.1 ml) i selve HKR prosessen.



Figur 2.6 TLC Heksan: EtOAc (35 % EtOAc i heksan).

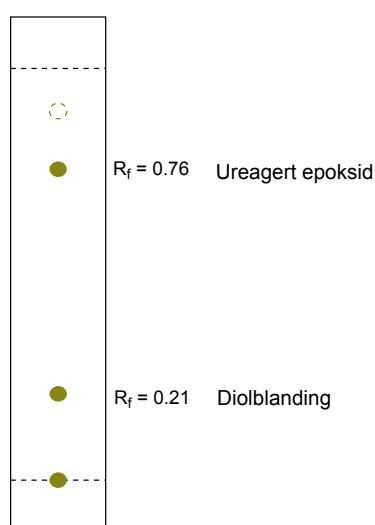
Ved bruk av metode 5.8.3.1 ble det ved aktivering av (S,S)-**1** komplekset observert en fargeendring fra rød til mørk rød. Metoden resulterte i ureagert epoksid, δ -hydroksylakton i blanding og små mengder av dioler i blanding. Disse ble separert via kolonnekromatografi.

Metoden ble forsøkt flere ganger, og resultatene var varierende. I de fleste tilfellene ble resultatet ureagert epoksid og δ -hydroksylakton i blanding. Se figur 2.6 for TLC av råoljen.

Ved bruk av metode 5.8.3.1 ble det også forsøkt å øke reaksjonstiden til 48 timer. Dette hadde ingen effekt.

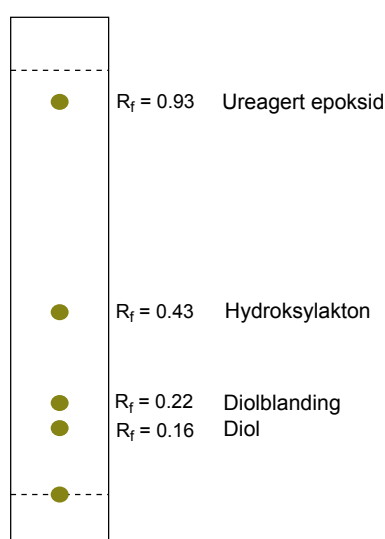
¹H NMR-spektre for diolblandingen viste totalt trettiåtte protoner. Spektre er komplekst og viser også forurensinger. Ved 5.25 – 5.68 ppm er det åtte protoner som tilsvarer alken protonene i forbindelsen. Ved 3.64 ppm er det fire protoner som kommer ut som en singlett. Dette er metylprotonene i metoksygruppen og muligens ett hydroksylproton. Ved 2.78 – 2.89 ppm er det seks protoner som tilsvarer metylenprotoner. Metylgruppen i C-20 kommer ut som en triplett ved 0.97 ppm og har en koblingskonstant på 8.0 Hz. De resterende protonene er vanskelige å tilordne.

^{13}C NMR-spekteret for diolblandingen viste totalt trettitre karbonatomer. Ved 174.05 og 170.78 ppm er det to karbonylgrupper. I alken området er det totalt tretten karboner i området 124.34 - 132.20 ppm. Ved 75.97, 75.46, 72.09 og 71.62 ppm er det fire karboner. Resonansen kommer ut som par, med en differanse på omtrent 0.50 ppm. Disse er direkte koblet til noe elektronegativ og kan tyde på at det er to dioler i blanding. Karbonet ved 51.71 ppm tilsvarer karbonet i metoksygruppen. Ved 14.41 ppm er det et karbon som tilsvarer metyl-gruppen i C-20. De resterende karbonatomene tilsvarer metylen-karboner og kommer ut i området 20.70 – 33.80 ppm.



Figur 2.7 TLC Heksan: EtOAc (35 % EtOAc i heksan).

Metode 5.8.2 involverer lavere katalysator mengder og fler ekvivalenter vann relativ til (S,S)-1 komplekset. Dette resulterte i ureagert epoksid og små mengder av dioler i blanding. I noen tilfeller var resultatet kun ureagert epoksid. Se figur 2.7 for TLC av råoljen.



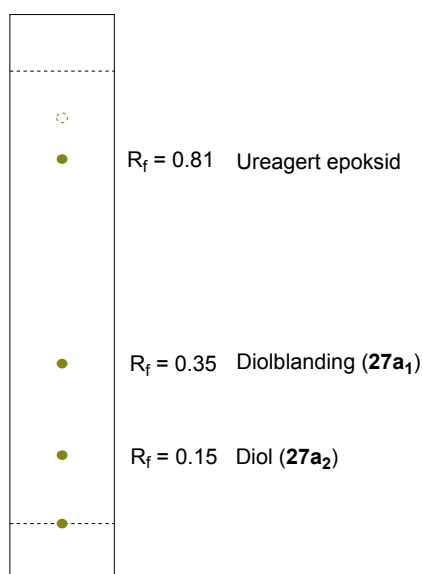
Figur 2.8 TLC Heksan: EtOAc (35 % EtOAc i heksan).

Det ble også forsøkt å seksdoble mengden av (S,S)-1 komplekset i metode 5.8.2. TLC viste i dette tilfellet fem flekker. Forbindelsene ble separert ved bruk av kolonnekromatografi. Resultatet viste både ureagert epoksid, δ -hydroksylakton, dioler i blanding og en diol. Se figur 2.8 for TLC av råoljen. NMR-spektrene for diolen var like NMR-spektrene for racemat **25**.

Det ble også gjort et forsøk uten å benytte katalysator for å se om dette ga de samme resultatene. Dette gikk som forventet og resulterte kun i ureagert epoksid. Den konkurrerende reaksjonen som fører til dannelse av δ -hydroksylakton avhenger også av katalysatoren.

I alle forsøkene beskrevet over har det vært problematisk å separere forbindelsene via kolonnekromatografi. De fleste fraksjonene som inneholdt δ -hydroksylakton, diolblandinger og diol, inneholdt også en del forurensninger. I flere tilfeller bestod de ulike fraksjonene av både δ -hydroksylakton og dioler i blanding. I andre tilfeller var det epoksidrester i fraksjonene med δ -hydroksylakton og epoksidrester i diolblandingene. Det ble forsøkt å rense de ulike fraksjonene flere ganger uten å få et bedre resultat. Utbytter har derfor ikke vært mulig å estimere i disse forsøkene.

Metode 5.8.3.3 ga derimot bedre resultater. Metoden benytter både en større mengde av (S,S)-1 komplekset (2.0 mol %) og diklormetan som løsemiddel.



Figur 2.9 TLC Heksan: EtOAc (7:3).

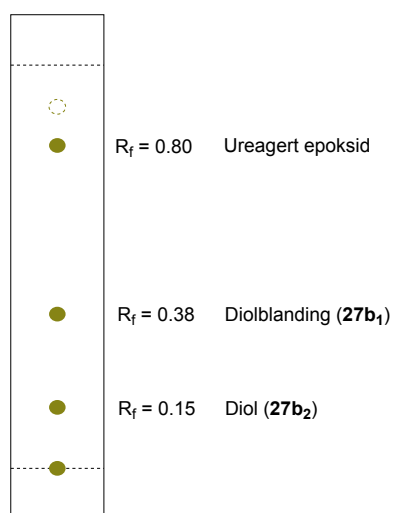
TLC av råoljen viste tre flekker, se figur 2.9. De ulike forbindelsene ble separert ved bruk av kolonnekromatografi, og resultatet var ureagert epoksid, dioler i blanding (**27a₁**) og en diol (**27a₂**). I dette tilfellet var de ulike fraksjonene etter kolonnekromatografi renere, og δ -hydroksylakton ble ikke observert. Mengden av diolblandingen og diolen var større enn for de tidligere forsøkene, og var på henholdsvis 12 mg og 4 mg. Metoden ble forsøkt flere ganger og ga det samme resultatet hver gang.

NMR-spektrene for diolene i blanding (**27a₁**) så like ut som NMR-spektrene for diolblandingen dannet ved bruk av metode 5.8.3.1. Resonansene ved 75.96, 75.45,

72.09 og 71.62 ppm er særlig karakteristiske for diolene i blanding og tilsvarer karbonene koblet direkte til hydroksylgruppene.

NMR-spektrene for diol **27a₂** var like NMR-spektrene for racemat **25**. Dette kom spesielt tydelig frem av de to karbonatomene koblet til de to hydroksylgruppene. Resonansen ved 73.39 ppm er identisk med den tilsvarende resonansen i ¹³C NMR-spektre for racemat **25**. Den andre resonansen ved 73.81 ppm har en differanse på 0.08 ppm fra den tilsvarende resonansen i ¹³C NMR-spektre for racemat **25**, se tabell 2.2.

IR- spektre og HRMS-opptak samsvarte også med data rapportert for rasemat **25**.



Figur 2.10 TLC Heksan: EtOAc (7:3).

Videre ble metode 5.3.3.3 benyttet for å danne dihydroksymetylester **27b**, men ved bruk av *R,R*-enantiomeren av katalysatoren, (*R,R*)-**1**. TLC viste tre flekker. De ulike forbindelsene ble separert ved bruk av kolonnekromatografi, og resultatet var ureagert epoksid, diolblanding (**27b₁**) og diol (**27b₂**).

I dette tilfellet var også fraksjonene etter kolonnekromatografi renere og δ -hydroksylakton ble ikke observert.

NMR-spektrene for diolene i blanding (**27b₁**) så like ut som NMR-spektrene for diolblandingen dannet ved bruk av metode 5.8.3.1. Resonansene ved 75.84, 75.32, 71.94 og 71.47 ppm er også her særlig karakteristiske for diolene i blanding.

NMR-spektret for diol **27a₂** var like NMR-spektrene for racemat **25**. IR- spektre og HRMS-opptak samsvarte også med data rapportert for rasemat **25**.

Ved hydrolytisk åpning av epoksid **19** er det fire mulige stereoisomerer som kan dannes, se figur 2.13 for strukturer. Enantiomerene har like fysikalske egenskaper og vil ha samme resultat på TLC, de lar seg heller ikke skilles fra hverandre i NMR-spektre. Diastereomerene har ulike fysikalske egenskaper og kommer ut litt ulikt i NMR-spektrene. De vil også i de fleste tilfeller vise to flekker på TLC, men kan likevel være vanskelige å separere.

Både ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektrene til fraksjonen som kun inneholdt en diol var tilnærmet like NMR-spektrene til rasematen **25**. Spektrene til diolene i blanding var ikke det. De viste ulike skift for de to karbonene (C-5 og C-6) som er direkte koblet til hydroksylgruppene. Dessuten var ^1H NMR-spektrene ulike for diolblandingen og diolen. Se tabell 2.2 for de ulike kjemiske skiftene i ^{13}C -NMR for karbon C-5 og C-6.

Tabell 2.2 Oversikt over de ulike kjemiske skiftene i ^{13}C -NMR for karbon C-5 og C-6 i dihydroksymetylesteren.

Forbindelse	δ ^{13}C NMR (ppm) C-5 og C-6			
25	73.39	73.89		
27a₂ (S,S)	73.39	73.81		
27b₂ (R,R)	73.26	73.67		
27a₁ (S,S)	71.62	72.10	75.04	75.07
27b₁ (R,R)	71.69	72.09	75.45	75.97

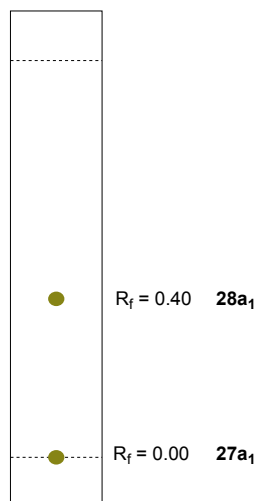
Ut fra tabell 2.2 kan man se at de kjemiske skiftene i ^{13}C NMR-spektrene for karbonatomene koblet til de to hydroksylgruppene i racemat **25** er tilnærmet like de kjemiske skiftene til de to diolene **27a₂** og **27b₂**. Dette kan tyde på at diol **27a₂** er den ønskede enantiomeren. Derfor burde egentlig disse to ha blitt undersøkt videre. Dette var dessverre ikke tilfellet.

Metode 5.3.3.3 ble også forsøkt på epoksid **23** for å danne målmolekyl **2**. Dette resulterte i ureagert epoksid. Da tiden ikke strakk til, ble det ikke gjort noen ytterligere forsøk på å optimalisere metoden for å danne **23**.

Epoksid **19** og **23** kan være mer sterisk hindret for interaksjoner med katalysatoren enn de terminale epoksidene som katalysatoren er anvendt på tidligere.^{82,83,85} Epoksid **19** har blant oksiranringen i 5,6-posisjon i forhold til metylesteren og Z-

dobbeltbinding i C-8 og C-9. Epoksid **23** har oksiranringen i 4,5- posisjon i forhold til metylesteren og Z-dobbeltbinding i C-7 og C-8. Siden epoksid **23** har kortere avstand mellom oksiranringen og metylesteren kan dette gjøre at den er mer sterisk hindret enn epoksid **19**, og gir derav ikke de samme resultatene ved anvendelse av metode 5.8.3.3.

Syntesen av acetonidene **28a** og **28b** ble utført på lik måte som for rasemat **26**.

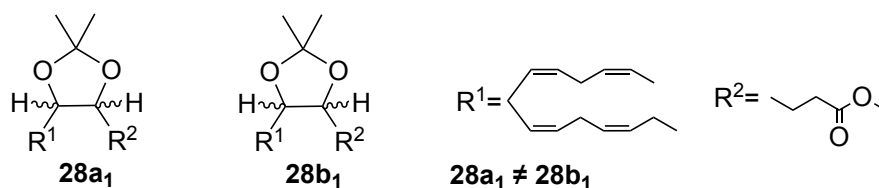


Figur 2.11 TLC Heksan: EtOAc (9:1).

Diolblandingen **27a₁** dannet ved bruk av (S,S)-enantiomeren av katalysatoren viste én tydelig flekk på TLC. Ved reaksjon med 2,2-dimetoksypropan og en katalytisk mengde PTSA, var det derimot to flekker på TLC-platen. Se figur 2.12. De to forbindelsene i løsning ble separert via kolonnekromatografi, og NMR-spektrene tydet på ett acetonid (**28a₁**) og diolblanding.

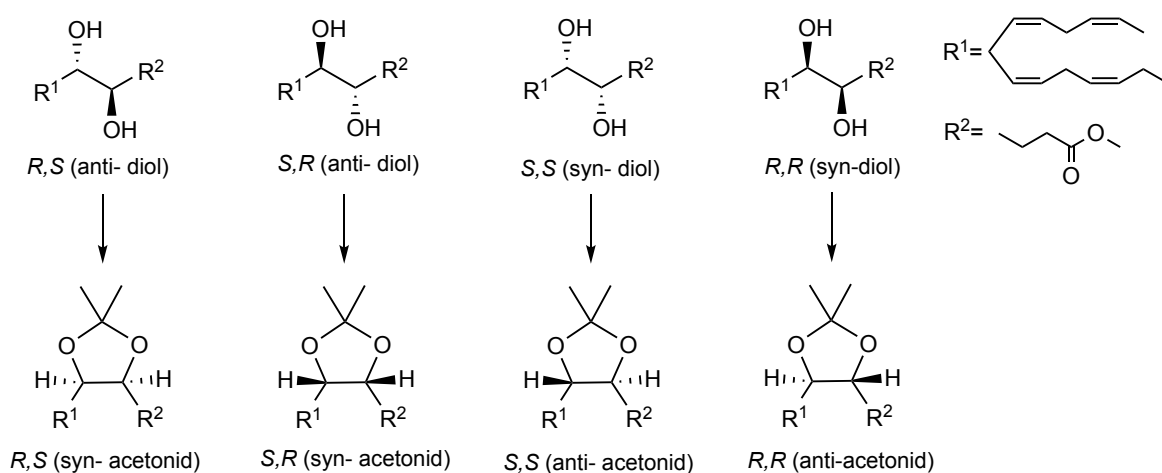
Strukturen til acetonidet ble bekreftet ved bruka av ¹H NMR, ¹³C NMR, IR og HRMS. Spektrale data var i overensstemmelse med data tolket i avsnitt 2.2 for rasemat **26**. Det samme gjaldt for dannelsen av acetonid **28b** fra diolblanding **27b₁**. De to acetonidene dannet omtales videre som **28a₁** og **28b₁**. Spesifikk dreiningsvinkel for **28a₁** og **28b₁** var på henholdsvis +10° og -10°.

Ved å danne acetonidene **28a** og **28b** fra henholdsvis **27a₁** og **27b₁**, ble det i begge tilfeller kun dannet ett acetonid (**28a₁** og **28b₁**).



Figur 2.12 Struktur av de to stereoisomerene dannet fra de to diolblandingene **27a₁** og **27b₁**, hvor stereokjemien er uvisst.

Dette indikerer at kun en av diolene reagerer og danner acetonidet. Siden de to hydroksylgruppene må være co-planare for å få dannet acetonidet, vil anti-diolen gi syn-acetonidet og syn-diolen gi anti-acetonidet. Se figur 2.13. Dannelse av anti-acetonidet er mer sannsynlig, da det ved dannelse av syn-acetonidet vil kunne oppstå $A_{1,2}$ -interaksjoner.



Figur 2.13 De fire mulige stereoisomerene av dihydroksymetylesteren og de respektive acetonidene.

For å bestemme om det var anti- eller syn-acetonidet som var blitt dannet ble det forsøkt å se på koblingskonstantene til de to hydrogenene koblet til C-5 og C-6. Dette ble vanskelig da resonansen fra disse to hydrogenene overlappet med resonansen for protonene i metoksygruppen (3.58 - 3.74 ppm). Se figur 5.33 i avsnitt 5.13.

For å forsøke å separere de to resonansene fra hverandre ble det benyttet d_6 -benzen som løsemiddel. Dette medfører løsemiddel-induserte skift som hovedsakelig avhenger av interaksjoner mellom løst stoff og løsemiddelet. I tillegg setter benzen opp et internt magnetfelt, som resultat av anisotropi effekten.

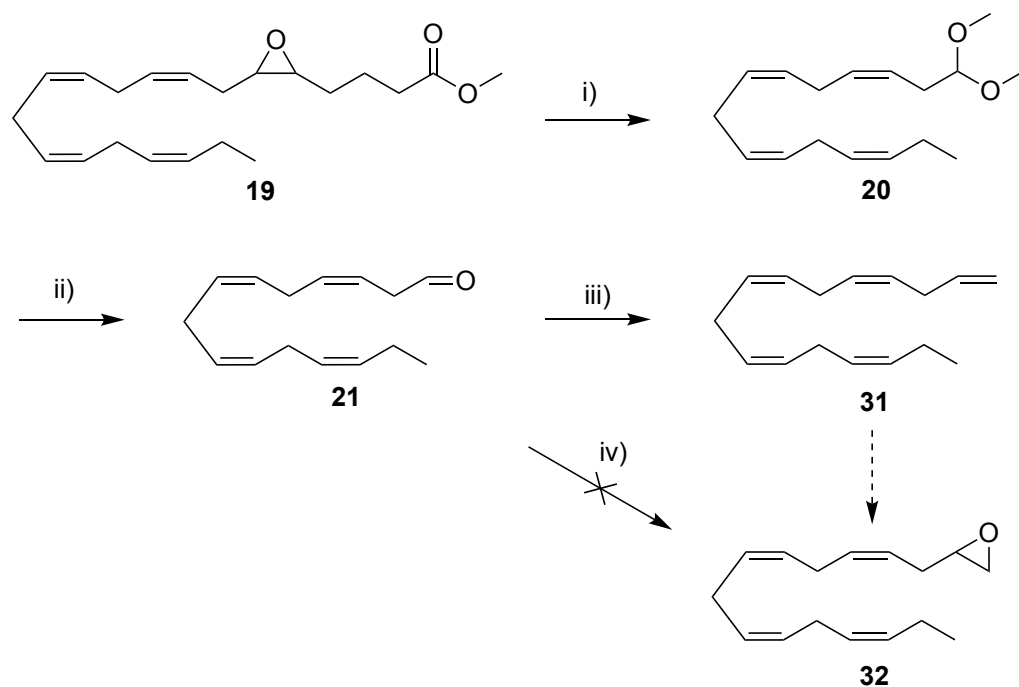
Dette fungerte bra i praksis og d_6 -benzen førte til induserte kjemiske skift i ^1H NMR-spekteret til acetonid **28a**₁. Resultatet ble at de to resonansene som overlappet fikk ulike kjemiske skift, se figur 6.32 i avsnitt 6.11. Da koblingsmønsteret til resonansen til de to protonene i C-5 og C-6 ikke var av førsteorden kunne ikke koblingskonstanten bestemmes. Som nevnt tidligere ville også de to metylgruppene på acetonidet i teorien kunne komme ut som to singletter. Ved å benytte d_6 -benzen var dette tilfellet. Se figur 5.35 i avsnitt 5.13.

Da GC med kiralt bærematerialet ikke var tilgjengelig ble ee forsøkt bestemt ved bruk av tris[3-(heptafluoropropylhydroksymetylen)-*d*-kamfor]europium(III), (Eu(hfc)₃). Dette ble forsøkt både på racemat **25** og **26**. For rasemat **25** ga dette forskyvning av de kjemiske skiftene mot øvre felt for de to protonene koblet til de to stereogene sentrene i C-5 og C-6, se utsnitt av ¹H NMR-spekteret i figur 5.51 i avsnitt 5.15. Det ble derimot ikke observer noen ny resonans. Dersom dette hadde fungert kunne man forventet å se en ny resonans, hvor forholdet mellom integralene til de to resonansene ville vært 1:1.

For racemat **26** ble det også observert forskyvninger av de kjemiske skiftene for de to protonene koblet til C-5 og C-6. Resonansen til disse protonene overlappet derimot med resonansen til protonene i metoksygruppen. Det var derfor vanskelig å tolke dette resultatet. Det ville derimot vært enklere å analysere dette fenomenet dersom man unngikk overlapp. Derfor ble *d*₆-benzen benyttet, da dette tidligere hadde gitt god seperasjon av de to overlappende resonansene, se figur 5.49 i avsnitt 5.15.

Det var dessverre ikke mer tilgjengelig stoff av racemat **26**. Da Eu(hfc)₃ er vanskelig å separere fra løsningen ble videre forsøk utført på den allerede eksisterende løsningen med CDCl₃ og Eu(hfc)₃. Løsningen hadde en kjent mengde Eu(hfc)₃ og bestod av 3,5 mol % Eu(hfc)₃ i forhold til løst stoff. For å fjerne CDCl₃ ble det utført en azeotropisk fjerning av løsemiddelt ved inndamping på rotavapor sammen med *d*₆-benzen. *d*₆-benzen har et høyere kokepunkt enn CDCl₃. Det ble det tilsatt en kjent mengde *d*₆-benzen til stoffet som inneholdt både racemat **26** og Eu(hfc)₃. Videre ble det tatt opp et ¹H NMR-spekter. Dette resulterte i forskyvning av de kjemiske skiftene for og separasjon av de to overlappende resonansene. Det ble observert en ny resonans ved siden av resonansen til de to protonene koblet til C-5 og C-6. Forholdet mellom integralene til disse to resonansen burde vært 1:1, men var derimot 2:5. Dette har vi ingen forklaring på og har heller ikke blitt studert nøyere.

2.4 Syntese av det terminale alkenet **31** og forsøk på syntese av det terminale epoksidet **32**



Figur 2.14 Syntese av alken **31** og forsøk på å syntetisere epoksid **32**. Reagenser og betingelser: i) MeOH, H₅IO₆, rt., 6 t; ii) 1,4-dioksan, 80 % vandig maursyre, rt., 1,5 t; iii) a) Metyltrifenylfosfonium bromid, THF, NaH/ kalium *tert*-butoksid, rt., 20 min, b) 0 °C til rt., 24 t.; iv) a) Trimetylsulfoksonium jodid/ trimetylsulfonium jodid, THF, KHMDS, 0 °C, 1 t, b) rt., 24 t.

Acetal **20** ble dannet via oksidativ kløyving av epoksid **19** ved bruk av perjodsyre. Forbindelsen ble rensed ved bruk av kolonnekromatografi og resulterte i et utbytte på 45 %. Dette tilsvarer det som var oppgitt i litteraturen.⁶⁴ Strukturen ble bekreftet med ¹H NMR og ¹³C NMR, som samsvarte med tidligere rapporterte data.⁶⁴

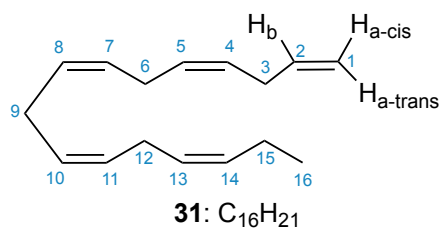
Syntesen av aldehyd **21** ble dannet ved å hydrolysere acetal **20** ved bruk av vandig maursyre. Dette ga et kvantitativt utbytte. Strukturen ble bekreftet med ¹H NMR og ¹³C NMR, som samsvarte med tidligere rapporterte data.⁶⁴

Da aldehyd **21** lett kan oksideres til karboksylsyren, ble videre forsøk på å danne det terminale alkenet **31** og det terminale epoksidet **32** gjort umiddelbart etter opparbeidelse.

Syntesen av det terminale alkenet **31** ble utført ved å benytte Wittig-reaksjonen. Metyltrifenylfosfonium bromid ble reagert med NaH for å genere ylidet. Dannelsen av ylidet ble gjort parallelt med dannelsen av aldehyd **21** for å unngå oksidasjon. Reaksjonen ble også forsøkt ved å benytte kalium *tert*-butoksid. Det ble benyttet et underskudd av basen i forhold til metyltrifenylfosfonium bromidet i alle tilfeller for å unngå isomerisering av aldehyd **21**.

NMR- spektre av råoljen viste blant annet trifenylfosfinoksidet. Det ble ikke observert rester av starmaterialet. Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi, men var vanskelig å få ren. Dette kan komme av trifenylfosfinoksidet som er uløselig. Syntesen ga et utbytte på 1.7 %. ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre viste forurensinger.

Karakterisering av forbindelse **31**:



Figur 2.15 Struktur av alken **31**, samt summeformel.

Da det er forurensninger i ^1NMR -spektret, særlig i alifatisk området, er ikke alle resonansene her integrert. Det er totalt tjuen protoner i spektret, dette stemmer med antall protoner i summeformelen. Det er derimot for få protoner i alifatisk området.

I alkan området er det elleve protoner. Dette stemmer ikke med antall alkenprotoner i forbindelse **31** som er på ti. De to resonansene ved 4.96 og 5.10 ppm kommer ut som to dubletter med en koblingskonstant på henholdsvis 8.0 Hz og 16 Hz. Dette stemmer bra med de to geminale protonene i det terminale alkenet. Koblingskonstanten på 8.0 Hz utgjør vicinal kobling mellom proton a-cis ($\text{H}_{\text{a-cis}}$) og proton b (H_{b}). Koblingskonstanten på 16 Hz tilsvarer kobling mellom proton a-trans ($\text{H}_{\text{a-trans}}$) og H_{b} . Protonene er vist i figur 2.15. Disse koblingskonstantene er diagnostiske for det terminale alkenet, og tyder på at det har blitt dannet. Det er som sagt forurensninger i spektre som gjør ytterligere tolkning vanskelig.

I ^{13}C NMR-spekteret er det totalt nitten karbonatomer. Dette stemmer ikke med antall karbonatomer i forbindelse **31**. Antall karbonatomer i alken området stemmer overens med antall sp^2 -hybridiserte karboner i forbindelse **31**. Disse karbonatomene utgjøre ti resonanser i området 115.41 – 137.36 ppm. Resonansen ved 115.41 ppm tilsvarer C-1. Dette begrunnes ut fra likning 4 i avsnitt 5.1 som gir et estimert kjemisk skift på 114 ppm. Ved 14.28 ppm er resonansen til karbonatomet i metyl-gruppen. De resterende karbonatomene er i alifatisk område og utgjøre åtte karbonatomer i området 22.81 – 32.69 ppm. Disse tilsvarer karbonatomene i de fem metylen-gruppene, samt forurensinger.

Det terminale epoksidet **31** ble forsøkt dannet direkte fra aldehyd **21** ved bruk av Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen. Trimetylsulfoksonium jodid ble behandlet med kalium *tert*-butoksid for å generere svovel ylidet. Dannelse av ylidet ble gjort parallelt med dannelsen av aldehyd **21** for å unngå oksidasjon. Det ble også benyttet et underskudd av basen i forhold til trimetylsulfoksonium jodidet, for å unngå isomerisering av aldehyd **21**. Reaksjonen ble også forsøkt ved bruk av trimetylsulfonium jodid.

Råoljen ble rensert ved bruk av kolonnekromatografi. Resultatet var en kompleks blanding. ^1H NMR-spekteret er for komplekst til å kunne tolke, se figur 5.58 i avsnitt 5.19. I ^{13}C NMR-spekteret er det åttiseks resonanser. Det er blant annet flere resonanser i området 47 - 50 ppm. Dette området er typisk for epoksider. Det kan derfor tyde på at det er blitt dannet epoksid. De fire resonansene ved 51.93, 51.62, 50.47 og 50.59 ppm skiller seg særlig ut. Videre opprensing kunne blitt forsøkt, men da tiden ikke strakk til ble ikke dette gjort.

3 Konklusjon og videre arbeid

For å danne målmolekyl **1** og **2** ble det testet en rekke protokoller hvor både løsemiddel, katalysatormengder og reaksjonstid ble justert. Metodene ga varierende resultater. Metode 5.8.3.3 basert på metoden rapportert av Schaus *et al.*⁸³, viste seg å være den mest egnede metoden som ga reproducerbare resultater. Denne metoden ga også størst mengder av dioler i blanding (**27a₁** og **27b₁**) og diol (**27a₂** og **27b₂**).

Problemer som har oppstått i sammenheng med HKR av epoksid **19** kan blant annet komme av at metylesteren i forbindelsen vil kunne assosiere til katalysatoren. I tillegg til dette vil dannelsen av δ -hydroksylakton være en konkurrerende reaksjon i HKR av epoksid **19**. Den konkurrerende reaksjonen har større effekt ved bruk av løsemiddelfri reaksjon. Dessuten er epoksidene **19** og **23** lipofile forbindelser og en reaksjon uten løsemiddel, som foreslått i litteraturen^{82,83,85}, vil derfor mest sannsynlig kun gi overflatereaksjoner.

Metode 5.8.3.3 ble også forsøkt anvendt på epoksid **23**, men resulterte i ureagert epoksid. Dette kan komme av at epoksid **23** er mer sterisk hindret enn epoksid **19**. Et eventuelt videre arbeide ville vært å optimalisere metode 5.8.3.3 rettet mot målmolekyl **2**.

Ved å danne acetonid derivatet skulle karakterisere av dihydroksymetylesteren bli enklere da hydroksylgruppene ble låst i en rigid ringstruktur. Dette ble utført på både rasemat **25** og diolblandingene **27a₁** og **27b₁**, og resulterte i dannelsen av acetonidene **26**, **28a₁** og **28b₁**. I ¹H NMR-spektrene for disse acetonidene ble det observert overlapp mellom resonansen til de to protonene koblet til C-5 og C-6 og resonansen til metylprotonene i metoksygruppen. Dette gjorde at karakteriseringen ble vanskeligere. GC med kiralt bærematerialet vil egne seg bedre for karakterisering og bestemmelse av ee. Da GC med kiralt bærematerialet nå er blitt tilgjengelig, vil dette utføres i nærmeste fremtid.

I ettertid kan det se ut som at diol **27a₂** kan være den ønskede enantiomeren **1**. Dette basert på NMR-spektre og TLC. Derfor burde egentlig diol **27a₂** og **27b₂** vært de to

forbindelsen som ble undersøkt videre. Dessverre var ikke dette tilfellet. Et eventuelt videre arbeid ville vært og dannet diol **27a₂** og **27b₂** på nytt, samt de respektive acetonidene, for så å karakterisere disse ved bruk av GC med kiralt bærematerialet.

Forsøk på å bestemme ee har blitt utført ved å benytte $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ som kiralt skift reagens. Dette ble forsøkt på både rasemat **25** og **26**. For rasemat **26** ble dette kombinert med d_6 -benzen som løsemiddel, og resulterte i forskyvning av de kjemiske skiftene i ^1H NMR. For de to protonene koblet til de to stereogenerne sentrene ble det observert en ny resonans hvor forholdet mellom integralene var på 2:5. Dette resultatet har ikke blitt tolket ytterligere.

Wittig-reaksjonen ble benyttet for å danne det terminale alkenet **31**. Både NaH og kalium *tert*-butoksid ble benyttet for å generere ylidet. Forsøket med kalium *tert*-butoksid var den reaksjonen som ga resultat. Utbyttet på 1,7 % var derimot lavt. Dette kan komme av problemer ved opprensing, eller fordi alkenet trolig kan være flyktig, uten at dette ble videre undersøkt.

Det terminale epoksidet **32** ble forsøkt dannet direkte fra aldehyd **30** ved å benytte Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen. Denne reaksjonen ble forsøkt med både trimetylsulfonium jodid og trimetylsulfoksonium jodid. Selv etter opprensing ga dette en kompleks blanding som tydet på isomerisering. Resonansene i området 47 – 50 ppm i ^{13}C NMR-spektret kan derimot indikere epoksid dannelse. Det ble ikke forsøkt noen ytterligere opprensing da tiden ikke strakk til.

Basert på resultater av Wittig- reaksjonen og Johnson-Corey-Chaykovsky-reaksjonen konkluderes det med at strategien benyttet i syntesen mot 3*R*-hydroksy EPA ikke er en god tilnærming.

4 Eksperimentelt

4.1 Generelt

Etylesterene av EPA og DHA som benyttes i denne oppgaven er gitt i gave fra Pronova BioPharma AS (nå BASF). Alle syntetiserte forbindelser har blitt oppbevart under nitrogenatmosfære, lagret mørk og kaldt (0 - 4°C) innpakket i aluminiumsfolie.

Reaksjonene er utført under nitrogenatmosfære med mindre annet er spesifisert.

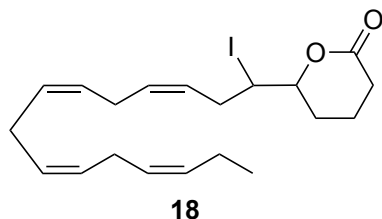
Tynnsjikkromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, og fremkalling ble utført ved å benytte kaliumpermanganatløsning. For opprensing ble kolonnekromatografi med silikagel 60 (0.040-0.063 mm) fra Merck benyttet.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument ved 25°C. For ¹H NMR og ¹³C NMR ble henholdsvis 400 MHz og 100 MHz benyttet.

IR-spekter ble tatt opp på Agilent Technologies, 5500 Series FTIR. ATR med diamantcelle.

HRMS-spektre ble tatt opp ved Kjemisk institutt på Universitetet i Oslo på et Waters Prospec Q instrument ved 70eV med elektronsprayionisering (ESI) positiv modus som metode.

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



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Langseter *et al.*⁶³

Etylesteren av EPA (5.0 g, 15 mmol) ble overført til en rundkolbe med vann (15 ml) og etanol (15 ml). Videre ble LiOH x H₂O (3.2 g, 75 mmol) veid ut og overført til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen stod 4 timer under omrøring i romtemperatur (20 °C).

Videre ble vann (45 ml) overført til reaksjonsblandingen og den ble kjølt ned på isbad (0 °C). En mettet, vandig løsning av KHCO₃ (5.0 ml) og vandig 57 % HI (10 ml) ble tilsatt under omrøring. Videre ble pH justert til ≈ 8. Fast I₂ (11 g, 45 mmol) ble veid ut og løst i THF (35 ml) i en dryppetrakt. Løsningen ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis.

Reaksjonsblandingen stod i 48 timer under omrøring på kjølerom (0-4 °C), og ble stoppet ved å tilsette en mettet løsning Na₂S₂O₃ (50 ml). Fargen gikk fra mørk brun, til lys blakket gul. Videre ble fast NaCl tilsatt til metning. Produktet ble ekstrahert med heksan (3 x 25 ml), vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning (2 x 50 ml) og tørket med Na₂SO₄. Ekstraktet ble oppkonsentrert under vakuum til en gul råolje.

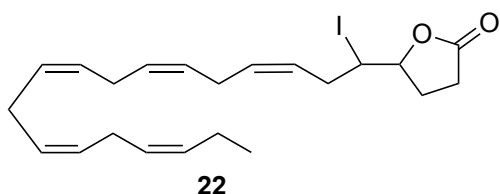
Utbytte: 6.3 g, kvantitativt

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.76-2.14 (m, 6H), 2.43 - 2.53 (m, 1H), 2.58 - 2.68 (m, 1H), 2.76 - 2.92 (m, 8H), 3.96 (m, 1H) 4.09 (td, *J* = 8.0 og 4.0 Hz, 1H), 5.28 - 5.45 (m, 7H), 5.55 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.44 (CH_3), 18.47 (CH_2), 20.72 (CH_2), 25.72 (CH_2), 25.83 (CH_2), 26.07 (CH_2), 28.10 (CH_2), 29.72 (CH_2), 34.50 (CH_2), 36.96 (CH), 81.08 (CH), 127.15 (CH), 127.20 (CH), 127.56 (CH), 127.91 (CH), 128.84 (CH), 128.94 (CH), 131.58 (CH), 132.23 (CH), 170.54 ($\text{C}=\text{O}$).

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.⁶⁴

4.3 Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-iodooctadecapentaenyl)furan-2(3H)-one



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Langseter *et al.*⁹²

Etylesteren av DHA (2.5 g, 7.0 mmol) ble overført til en rundkolbe sammen med $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.5 g, 36 mmol), vann (7.5 ml) og etanol (7.5 ml). Reaksjonsblandingen stod 4 timer under omrøring i romtemperatur (20 °C).

Videre ble vann (22 ml) overført til reaksjonsblandingen og kjølt ned på isbad (0 °C). En mettet, vandig løsning av KHCO_3 (2.5 ml) og vandig 57 % HI (5.0 ml) ble tilsatt under omrøring. Videre ble pH justert til ≈ 8 . Fast I_2 (11 g, 45 mmol) ble overført til en dryppetrakt og løst i THF (18 ml). Løsningen ble tilsatt reaksjonsblandingen dråpevis.

Reaksjonsblandingen stod i 18 timer under omrøring på kjølerom (0-4 °C), og ble stoppet ved å tilsette en mettet løsning $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25 ml). Fargen gikk fra mørk brun, til lys blakket gul. Videre ble fast NaCl tilsatt til metning. Løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 25 ml), vasket med en konsentrert vandig NaCl -løsning (2 x 25 ml) og tørket med Na_2SO_4 . Ekstraktet ble oppkonsentrert under vakuum til en gul råolje.

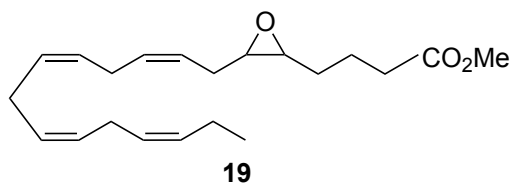
Utbytte: 0.60 g, 47 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.03 - 2.14 (m, 3H), 2.33 - 2.47 (m, 1H), 2.50 - 2.62 (m, 1H), 2.66 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.91 (m, 9H), 4.01 - 4.16 (td, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.30 (td, 8.0 Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.26 - 5.49 (m, 9H), 5.53 - 5.60 (1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.30 (CH_3), 20.56 (CH_2), 25.57 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.70 (CH_2), 25.91 (CH_2), 27.31 (CH_2), 28.52 (CH_2), 34.61 (CH_2), 37.72 (CH_2), 80.69 (CH), 126.74 (CH), 127.03 (CH), 127.37 (CH), 127.85 (CH), 127.94 (CH), 128.43 (CH), 128.62 (CH), 128.80 (CH), 131.62 (CH), 132.07 (CH), 176.18 (C=O)

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.^{64,62}

4.4 Syntese av (all-Z)-metyl-5,6-epoksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Flock *et al.*⁶⁴

Metanol (80 ml) ble tilsatt til en rundkolbe med δ -jodlakton **18** (6.3 g, 19 mmol). Videre ble K_2CO_3 (3.2 g, 23 mmol) overført til reaksjonsblandingen under omrøring. Etter tre timer ble vann (50 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning (2 x 50 ml), tørket med Na_2SO_4 og oppkonsentrert under vakuum til en gul råolje.

Utbytte: 4.7 g, kvantitativt

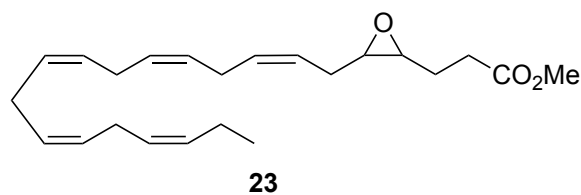
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49 – 1.69 (m, 2H), 1.76 – 1.90 (m, 2H), 2.02 – 2.12 (p, $J=14.6$ 2H), 2.18 – 2.27 (m, 1H), 2.33 – 2.47 (m, 3H), 2.76 – 2.88 (m, 6H), 2.89 – 3.99 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.20 – 5.57 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.40 (CH_3), 20.69 (CH_2), 22.18 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.76 (CH_2), 25.94 (CH_2), 26.38 (CH_2), 27.35 (CH_2), 33.75 (CH_2), 51.71 (CH_3), 56.35 (CH), 56.70 (CH), 124.44 (CH), 127.09 (CH), 127.84 (CH), 127.88 (CH), 128.66 (CH), 128.79 (CH), 130.71 (CH), 132.20 (CH), 173.78 (CO).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 355.224, beregnet: 332.24

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.⁶⁴

4.5 Syntese av (all-Z)-metyl-4,5-epoksy-7,10,13,16,19-dokosapentaenat



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Flock *et al.*⁶⁴

γ -jodlakton **22** (0.60 g, 1.4 mmol) ble løst i metanol (72 ml), og K_2CO_3 (2.9 g, 21 mmol) tilsatt under omrøring. Reaksjonsblandingen stod til omrøring i romtemperatur (20 °C) i 3 timer. Videre ble vann (50 ml) tilsatt reaksjonsblandingen og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl- løsning (2 x 50 ml), tørket med Na_2SO_4 og oppkonsentrert under vakuum til en gul råolje.

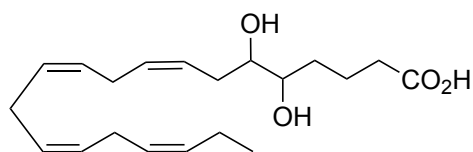
Utbytte: 0.40 g, 80%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.63- 1.73 (m, 1H), 1.76- 1.86 (m, 1H), 1.92- 2.00 (m, 2H), 2.01- 2.17 (m, 1H), 2.25- 2.34 (m, 1H), 2.35- 2.46 (m, 2H), 2.67- 2.77 (m, 8H), 2.84 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 5.15- 5.44 (m, 10H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 13.99 (CH_3), 20.28 (CH_2), 23.08 (CH_2), 25.26 (CH_2), 25.35 (CH_2), 25.38 (CH_2), 25.55 (CH_2), 25.97 (CH_2), 30.64 (CH_2), 51.27 (CH_3), 55.48 (CH), 56.16 (CH), 124.06 (CH), 126.76 (CH), 127.45 (CH), 127.53 (CH), 127.66 (CH), 128.01 (CH), 128.15 (CH), 128.25 (CH), 130.27 (CH), 131.61 (CH), 172.64 (C=O)

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.⁶⁴

4.6 Syntese av (all-Z)-5,6-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraensyre



24

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Langseter *et al.*⁹²

δ -jodlakton **18** (5.8 g, 17 mmol) ble overført til en rundkolbe med metanol (57 ml) og vann (3.0 ml). Videre ble $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4.0 g) overført til reaksjonsblandingen. Kolben ble tildekket med aluminiumsfolie og refluxert i 6 timer.

Videre ble vann (25 ml) tilsatt til reaksjonsblandingen og metanol ble dampet bort på rotavapor. Reaksjonsblandingen ble nedkjølt på isbad (0 °C) og fortynnet HCl (0.10 M) ble tilsatt porjonsvis. NaCl ble tilsatt til metning og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig NaCl-løsning (2 x 25 ml), tørket med Na_2SO_4 og oppkonsentrert under vakuum til en gul råolje.

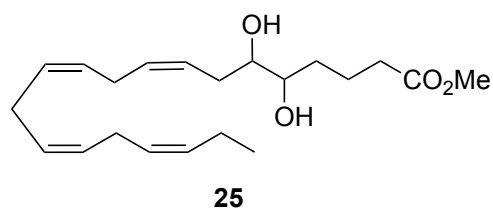
Utbytte: 2.0 g, 88%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.49 – 1.69 (m, 2H), 1.76 – 1.90 (m, 2H), 2.02 – 2.12 (p, $J=14.6$ 2H), 2.18 – 2.27 (m, 1H), 2.33 – 2.47 (m, 3H), 2.76 – 2.88 (m, 6H), 2.89 – 3.99 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.20 – 5.57 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.41 (CH_3), 18.54 – 33.78 (14 resonanser alifatisk området), 73.12 (CH), 73.49 (CH), 73.88 (CH), 82.35 (CH), 124.69 – 132.22 (12 x CH), 178.62 (C=O)

^1H NMR spektret var i overenstemmelse med litteraturen.⁹¹

4.7 Syntese av (all-Z)-metyl-5,6-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat



Esterifiseringen ble utført i henhold til Nolsøe *et al.* sitt publiserte arbeid.⁹³

Diolsyre **24** (34 mg, 0.10 mmol) ble løst i toluen (4.2 ml) og metanol (2.8 ml). Videre ble en 2.0 M løsning av TMS-diazometan i heksan (75 μl , 0.15 mmol, 1.5 ekvivalenter) målt ut med kanyle og overført til løsningen dråpevis i et tidsrom på 2 minutter. Gassutveksling ble observert og reaksjonsblandingen endret farge fra en lys gulfarge til en mer sterk gulfarge. Reaksjonen ble overvåket med TLC og hadde etter 1 time reagert fullstendig.

Reaksjonen ble stoppet ved å titrere med en vandig HCl løsning (0.50 M). Det ble observert gassutveksling og et fargeomslag fra sterk gul til lys gul. Titreringen ble utført gradvis frem til gassutveksling opphørte. Reaksjonsblandingen stod i 1 time under omrøring ved romtemperatur (20 °C).

Videre ble en mettet vandig NaCl-løsning (10 ml) og heksan (20 ml) tilsatt reaksjonsblandingen. Løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 15 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig NaCl-løsning (1 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en blank råolje. Råoljen ble rensset med kolonnekromatografi (silika, heksan: EtOAc 7:3).

Utbytte: 30 mg, 86 %

Rf: 0.40 (heksan:EtOAc 7:3)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.47 – 1.57 (m, 2H), 1.64 – 1.89 (m, 3H), 2.02 – 2.11 (p, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.30 – 2.40 (m, 5H), 2.70 – 2.80 (m, 6H), 2.90 – 3.50 (m, 2H), 3.70 – 3.75 (s, 3H), 5.23 – 5.55 (m, 7H), 5.58 – 5.65 (m, 1H).

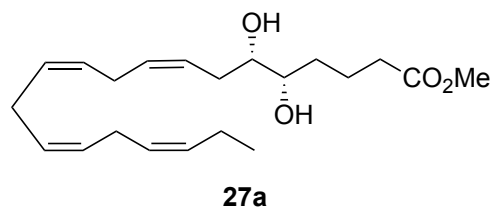
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.40 (CH₃), 20.69 (CH₂), 21.05 (CH₂), 25.67 (CH₂), 25.77 (CH₂), 25.90 (CH₂), 31.80 (CH₂), 33.10 (CH₂), 33.88 (CH₂), 51.73 (CH₃), 73.39 (CH), 73.84 (CH), 125.33 (CH), 127.10 (CH), 127.89 (2 x CH), 128.65 (CH), 128.79 (CH), 131.46 (CH), 132.20 (CH), 174.36 (C=O).

IR: 3484, 3014, 2953, 1739, 1650 cm⁻¹

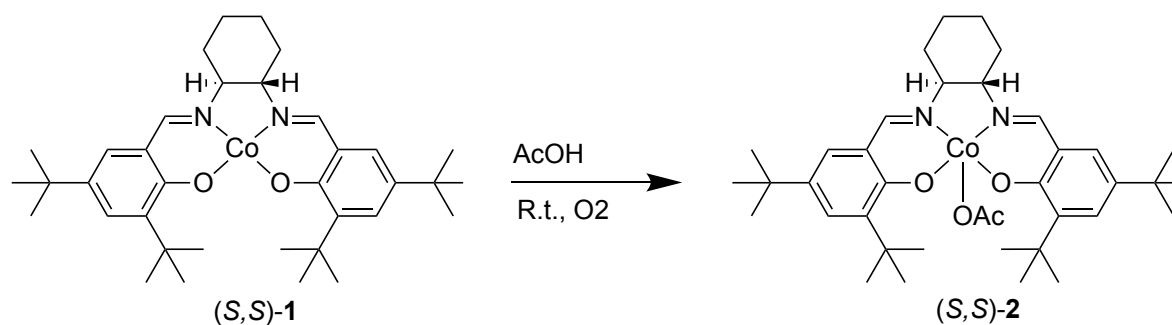
MS: [M+Na]⁺ 373.2349, beregnet: 350.50

MS-data stemte med litteraturen.⁹⁴

4.8 Syntese av (all-Z)-metyl-5S,6S-dihydroksey-(8,11,14,17)-eikosatetraenat



Aktivering av katalysator:



(S,S)-1: (S,S)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-sykloyheksandiaminokobolt(II)

(S,S)-2: (S,S)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-sykloheksandiaminokobolt(III)

4.8.1 Metode 1

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Devalankar *et al.*⁸⁵

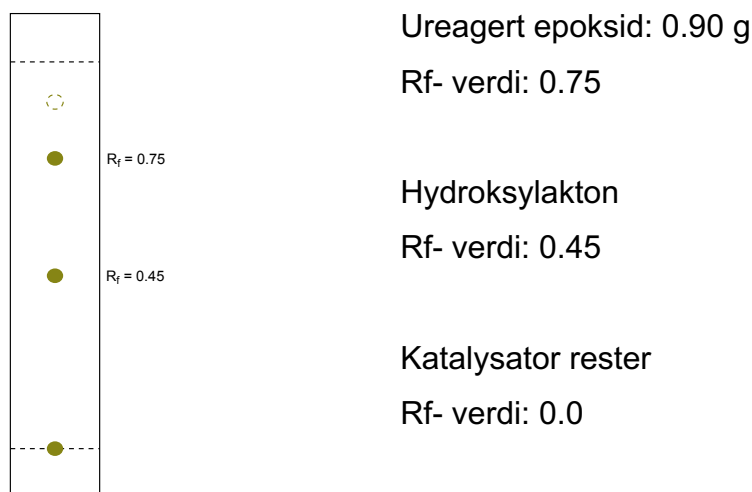
(S,S)-1 (12 mg, 20 μmol , 0.50 mol %) ble veid ut i en rundkolbe og løst i toluen (0.80 ml). Videre ble eddiksyre (11 ml, 0.20 mmol, 10 ekvivalenter relativ til **(S,S)-1**) tilsatt løsningen, og fargen gikk fra rød til mørk rød. Løsningen stod 30 min under omrøring med eksponering til luft. Videre ble løsningen dampet inn på rotavapor til en fast masse.

Epoksidet **19** (1.3 g, 4.0 mmol) ble overført til rundkolben med katalysatoren **(S,S)-2** og reaksjonsblandingen ble kjølt ned på isbad (0 °C). Vann (36 μl , 2.0 mmol, 0.50 ekvivalenter relativt til epoksidet **19**) ble målt ut med kanyle og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Temperaturen til reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til

romtemperatur (20 °C). Reaksjonsblandingen stod 24 timer til omrøring under nitrogen atmosfære.

Etter 24 timer ble vann (25 ml) tilsatt reaksjonsblandingen og den ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mett vandig NaCl-løsning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble rensset med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 9:1).

TLC: heksan:EtOAc 8:2



4.8.2 Metode 2

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Tokunaga *et al.*⁸²

(*S,S*)-**1** (11 mg, 18 μmol, 0.2 mol %) ble veid ut i en rundkolbe og løst i toluen (87 μl). Videre ble eddiksyre (2.0 μl, 36 μmol, 2 ekvivalenter relativ til (*S,S*)-**1**) tilsatt løsningen, og fargen gikk fra rød til mørk rød. Løsningen stod 1 time under omrøring med eksponering til luft. Videre ble løsningen dampet inn på rotavapor til en fast masse.

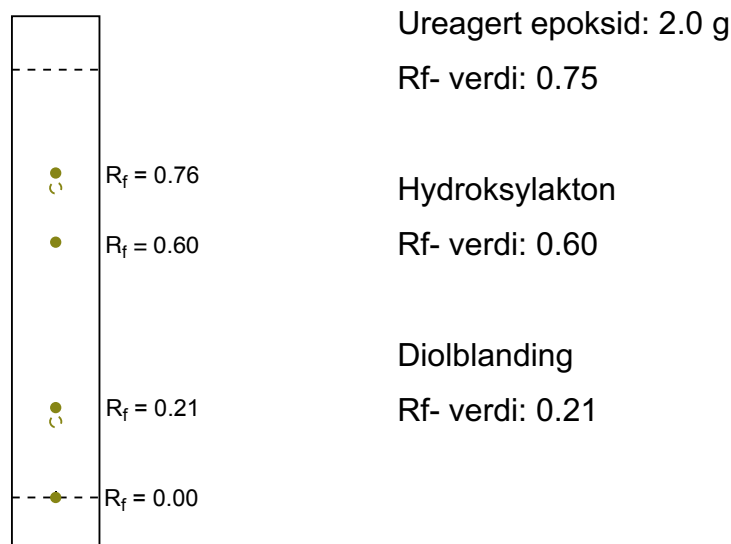
Epoksidet **19** (3.0 g, 9.0 mmol) ble overført til rundkolben med katalysatoren (*S,S*)-**2** og reaksjonsblandingen ble kjølt ned på isbad (0 °C). Vann (90 μl, 5.0 mmol, 0.55 ekvivalenter relativt til epoksidet) ble målt ut med kanyle og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Temperaturen til reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til

romtemperatur (20 °C). Reaksjonsblandingen stod 24 timer til omrøring under nitrogen atmosfære.

Etter 24 timer ble vann (25 ml) tilsatt reaksjonsblandingen. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mett vandig NaCl- løsning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble rensset med kolonnekromatografi (silika, 35 % EtOAc i heksan).

Denne metoden ble også forsøkt med en seks dobling av (S,S)-1 (1.2 mol %) og eddiksyre. Den ble også forsøkt med THF som løsemiddel.

TLC: 35 % EtOAc i heksan



4.8.3 Metode 3

Syntesene ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Schaus *et al.*⁸³

4.8.3.1

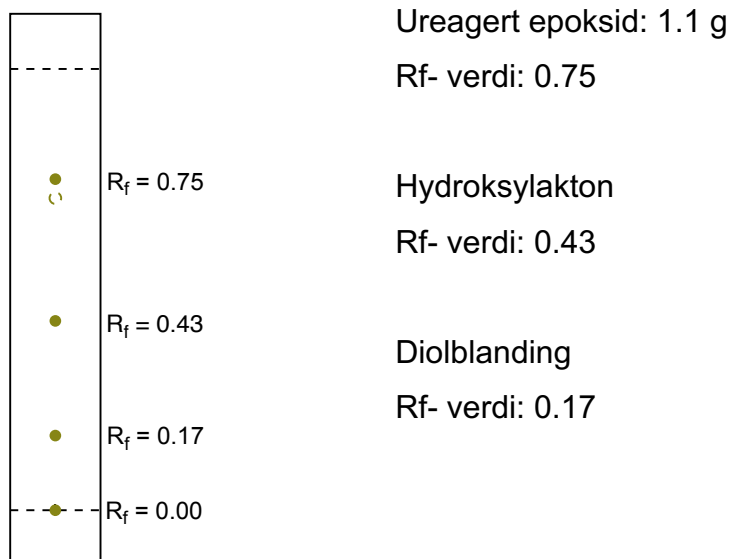
(S,S)-1 (15 mg, 25 μmol, 0.50 mol %) ble veid ut i en rundkolbe og løst i THF (0.50 ml). Videre ble eddiksyre (3.0 μl, 50 μmol, 2 ekvivalenter relativt til (S,S)-1) tilsatt løsningen, og fargen gikk fra rød til brun. Løsningen stod 30 min under omrøring med eksponering til luft. Videre ble løsningen dampet inn på rotavapor til en fast masse.

Epoksidet **19** (1.7 g, 5.0 mmol) ble overført til rundkolben med katalysator (S,S)-**2** og reaksjonsblandingen ble kjølt ned på isbad (0 °C). Videre ble vann (42 µl, 2.3 mmol, 0.45 ekvivalenter relativ til epoksidet) målt ut med kanyle og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Temperaturen til reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til romtemperatur (20 °C). Reaksjonsblandingen stod 24 timer til omrøring under nitrogen atmosfære.

Etter 24 timer ble det tilsatt vann til reaksjonsblandingen og den ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mett vandig NaCl- løsning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble rensset med kolonnekromatografi (silika, 35 % EtOAc i heksan).

Denne metoden ble også forsøkt med 1.0% mol prosent av (S,S)-**1** relativ til katalysator. Metoden ble også forsøkt med økt reaksjonstiden. Reaksjonstiden ble da økt til 48 timer.

TLC: 35 % EtOAc i heksan



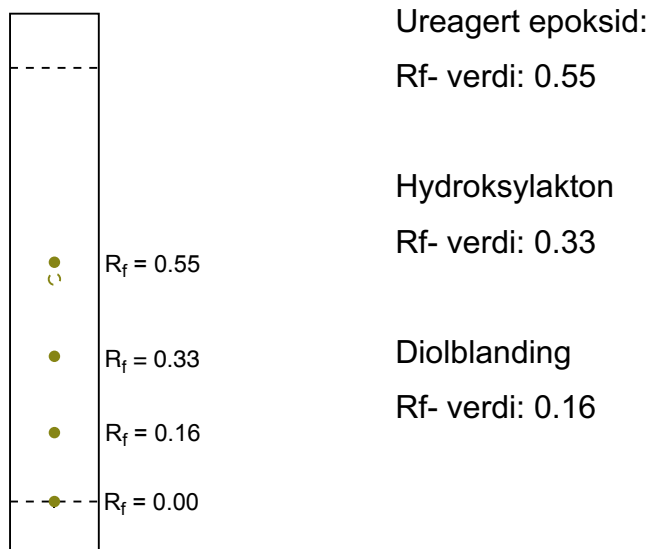
4.8.3.2

Epoksidet **19** (2.0 g, 6.0 mmol) og tørr THF (0.24 ml) ble overført til en rundkolbe. Videre ble (S,S)-**1** (18 mg, 30 μ mol, 0.50 mol %) slammet opp i løsningen. Videre ble løsningen satt under nitrogen atmosfære. Eddiksyre (3.4 μ l, 60 μ mol, 2 ekvivalenter relativt til (S,S)-**1**) ble overført via kanyle til reaksjonsblandingen, og fargen gikk fra rød til mørk rød. Løsningen stod 30 min under omrøring for å få aktivert pre-katalysatoren (S,S)-**1** til katalysatoren (S,S)-**2**.

Videre ble reaksjonsblandingen nedkjølt på isbad (0 °C) og vann (2.7 mmol, 49 μ l, 0.45 ekvivalenter relativt til epoksidet) ble tilsatt dråpevis via kanyle. Temperaturen til reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til romtemperatur (20 °C). Reaksjonsblandingen stod 24 timer under omrøring.

Etter 24 timer ble det tilsatt vann til reaksjonsblandingen og den ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettend vandig NaCl-løsning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble rensed med kolonnekromatografi (silika, heptan:EtOAc 8:2).

TLC: heptan:EtOAc 8:2



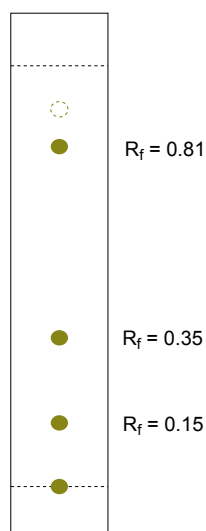
4.8.3.3

(S,S)-**1** (36 mg, 60 μ mol, 2.0 mol %) ble veid ut i en rundkolbe og løst i diklormetan (0.50 ml). Videre ble eddiksyre (41 μ l, 0.72 mmol, 12 ekvivalenter relativ til (S,S)-**1**) tilsatt løsningen, og fargen gikk momentant fra rød til mørk brun. Løsningen stod 30 min under omrøring med eksponering til luft. Videre ble løsningen dampet inn på rotavapor til en fast masse.

Epoksidet **19** (1.0 g, 3.0 mmol) og THF (70 μ l) ble overført til rundkolben med katalysatoren (S,S)-**2** og reaksjonsblandingen ble kjølt ned på isbad (0 °C). Videre ble vann (25 μ l, 1.3 mmol, 0.45 ekvivalenter relativ til epoksidet) målt ut med kanyle og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Temperaturen til reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til romtemperatur (20 °C). Reaksjonsblandingen stod 24 timer til omrøring under nitrogen atmosfære.

Etter 24 timer ble det tilsatt vann til reaksjonsblandingen og den ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig NaCl-løsning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble renset med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 7:3)

TLC: heksan:EtOAc 7:3



Ureagert epoksid: 0.56 g

R_f: 0.81

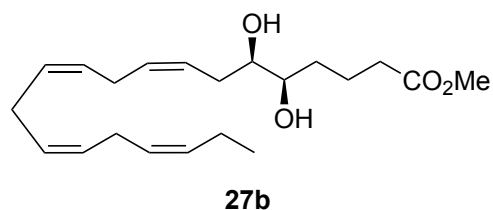
Diolblanding: 0.12 g

R_f: 0.40

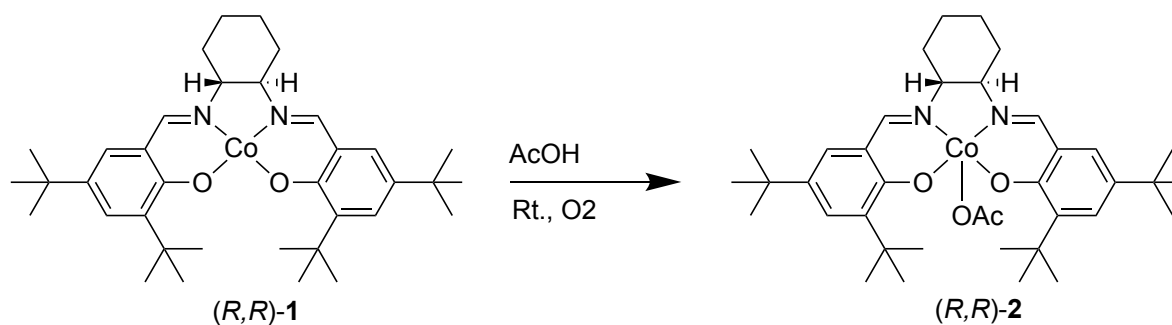
Diol: 2.0 mg

R_f: 0.15

4.9 Syntese av (all-*Z*)-metyl-5*R*,6*R*-dihydroksy-(8,11,14,17)-eikosatetraenat



Aktivering av katalysator:



(*R,R*)-1: (*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cycloheksandiaminokobolt(II)

(*R,R*)-2: (*R,R*)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-sykloheksandiaminokobolt(III)

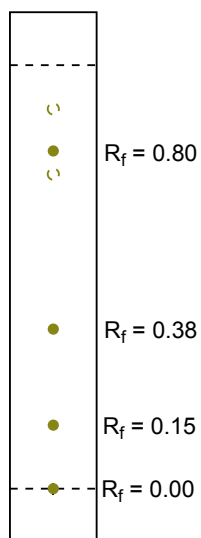
Syntesen ble utført ved bruk av metode 3, beskrevet i avsnitt 5.8.3.3.

(*R,R*)-**1** (63 mg, 0.10 mmol, 2 mol %) ble veid ut i en rundkolbe og løst i diklormetan (1.0 ml). Videre ble eddiksyre (70 μ l, 1.2 mmol, 12 ekvivalenter relativ til (*R,R*)-**1**) tilsatt løsningen, og fargen gikk momentant fra rød til mørk brun. Løsningen stod 30 min under omrøring med eksponering til luft. Løsemiddelet ble dampet bort på rotavapor til en fast masse.

Epoksidet (1.7 g, 5.2 mmol) ble overført til rundkolben med katalysatoren (*R,R*)-**2** og reaksjonsblandingen ble kjølt ned på isbad (0 °C). Videre ble vann (42 μ l, 2.3 mmol, 0.45 ekvivalenter relativ til epoksidet) målt ut med kanyle og tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen. Temperaturen på reaksjonsblandingen fikk gradvis stige frem til romtemperatur (20 °C) og stod 24 timer under omrøring.

Reaksjonsblandingen ble tilsatt vann og ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettet vandig NaCl- løsnning (2 x 10 ml), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 7:3).

TLC: heksan:EtOAc 7:3



Ureagert epoksid: 0.65 g

R_f-verdi : 0.80

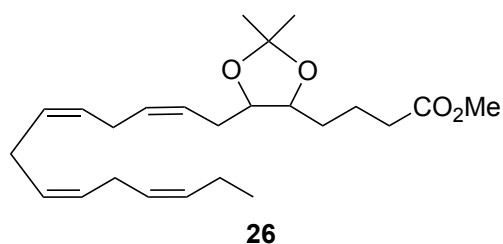
Diolblanding: 0.14 g

R_f: 0.38

Diol: 3.0 mg

R_f: 0.15

4.10 Syntese av 5,6-O-isopropyliden-metyl-(8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksykosa-8,11,4,17-tetraenat



Syntesen av acetonidet **26** ble utført i henhold til Cho *et al.* sitt publiserte arbeid.⁹⁶

THF (30 ml) og 2,2-dimetoksypropan (3.7 ml, 32 mmol) ble tilsatt til en rundkolbe med dihydroksymetylester/ dihydroksymetylester blanding **25** (2 g, 6.0 mmol). Videre ble en katalytisk mengde *p*-toulensulfonsyre (PTSA) overført til reaksjonsblandingen. Reaksjonen stod over natten til omrøring i romtemperatur (20 °C).

Videre ble det tilsatt vann og reaksjonsblandingen ble nøytralisert med trietylamin (pH ≈ 7). Løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 15 ml) og ekstraktet ble vasket med en mettet vandig NaCl-løsning (1 x 10 ml). Videre ble ekstraktet tørket med MgSO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en brun råolje. Råoljen ble renset med kolonnekromatografi (silika, heksan: EtOAc 9:1).

Utbytte av forbindelse **26**: 10 mg, 13 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) 1.38 (s, 6H), 1.47- 1.65 (m, 2H), 1.67- 1.88 (m, 2H), 2.05- 2.15 (p, J = 8 Hz, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 4H), 2.73 - 2.94 (m, 6H), 3.58 - 3.74 (s, 5H), 5.22 - 5.63 (m, 8H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.43 (CH₃), 20.17 (CH₂), 21.79 (CH₂), 25.59 (CH₂), 25.80 (CH₂), 25.96 (CH₂), 27.36 (CH₂), 27.45 (CH₂), 30.71 (CH₂), 32.39 (CH₂), 34.06 (CH₂), 51.55 (CH₃), 80.34 (CH), 80.42 (CH), 108.26 (C), 124.90 (CH), 127.12 (CH), 127.95 (CH), 128.56 (CH), 128.77 (CH), 130.54 (CH), 132.21 (CH), 173.93 ppm (C=O)

IR: 3014, 2930, 2875, 1739, 1650 cm^{-1}

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 413.266, beregnet: 390.28

Syntesen ble også benyttet for å danne acetonid derivatene **28a₁** og **28b₁**.

Utbytte av forbindelse **28a₁**: 8 mg

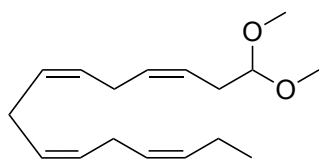
Utbytte av forbindelse **28b₁**: 10 mg

Rf- verdi: 0.44 (heksan: EtOAc 9:1)

28a₁: $[\alpha]_D^{20} = + 10^\circ$ (c= 1 mg/ml etanol)

28b₁: $[\alpha]_D^{20} = - 10^\circ$ (c= 1 mg/ml etanol)

4.11 Syntese av all-(Z)-1,1-dimetoksy-(3,6,9,12)-pentadekatetrenat



20

Epoksidet **19** (1.8 g, 5.4 mmol) ble løst i metanol (35 ml) og perjodsyre (1.4 g, 6.0 mmol) ble tilsatt til reaksjonsblandingen under omrøring. Reaksjonsblandingen stod til omrøring i romtemperatur (20 °C) i 6 timer. Videre ble vann tilsatt og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning (2 x 25 ml), tørket med MgSO_4 og dampet inn under vakuum til en fargeløs råolje. Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi (silika, 7.5 % EtOAc i heksan)

Utbytte: 0.57 g, 45 %

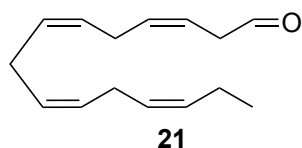
Rf: 0.32 (7.5 % EtOAc i heksan)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$, 3H), 2.03 (p, $J = 8.0$ Hz $J = 2$ H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.77 - 2.87 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 4.39 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.26 - 5.55 (m, 8H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.27 (CH_3), 20.56 (CH_2), 25.54 (CH_2), 25.62 (CH_2), 25.85 (CH_2), 31.02 (CH_2), 52.95 (2 x CH_3), 104.10 (CH), 123.93 (CH), 127.01 (CH), 127.84 (CH), 127.90 (CH), 128.36 (CH), 128.59 (CH), 130.33 (CH), 132.05 (CH).

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.⁶⁴

4.12 Syntese av all-(Z)-3,6,9,12-pentadekatetraenal



Acetal **20** (0.36 mg, 1.4 mmol) ble løst i 1,4-dioksan (3.9 ml). Videre ble en løsning med 80% vandig maursyre (4.7 ml) tilsatt under omrøring. Reaksjonsblandingen stod i 1,5 time under omrøring i romtemperatur (20 °C).

Videre ble vann tilsatt og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 25 ml). Ekstraktet ble nøytralisert med en konsentrert vandig løsning NaHCO_3 til $\text{pH} \approx 7$, vasket med en konsentrert vandig NaCl -løsning og tørket med MgSO_4 . Videre ble ekstraktet dampet inn under vakuum til en blank råolje.

Utbytte: 0.40 g, kvantitativt

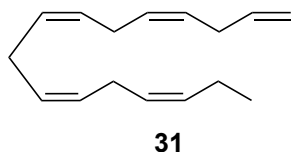
Rf- verdi: 0.32 (heksan:EtOAc 9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.02- 2.12 (p, $J =$, 2H), 2.7 8- 2.88 (m, 6H), 3.23 (m, 2H), 5.25 - 5.46 (m, 6H), 5.54 - 5.63 (m, 1H), 5.56 - 5.64 (m, 1H), (9.69 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 14.26 (CH_3), 20.57 (CH_2), 25.55 (CH_2), 25.64 (CH_2), 25.98 (CH_2), 42.51 (CH_2), 118.67 (CH), 126.92 (CH), 127.06 (CH), 127.60 (CH), 128.76 (CH), 128.91 (CH), 132.12 (CH), 133.17 (CH), 199.32 ($\text{C}=\text{O}$).

Spektrale data var i overensstemmelse med litteraturen.⁶⁴

4.13 Syntese av 4Z,7Z,10Z,13Z-heksadeka-1,4,7,10,13-pentaen



4.13.1 Metode 1

Syntesen ble utført i henholdt til Taber *et al.* sitt publiserte arbeid.⁹⁷

Metyltrifenylfosfonium bromid (1.0 g, 2.8 mmol) ble løst i THF (6 ml). Videre ble NaH (60 mg, 2.5 mmol) overført til løsningen. Løsningen stod under omrøring i 20 min før den ble kjølt ned på isbad (0°C). Aldehydet **21** (0.3 g, 1.4 mmol) ble tilsatt til løsningen og fargen gikk fra blank til oransje. Reaksjonsblandingen stod over natten i romtemperatur (20°C).

Reaksjonsblandingen ble tilsatt vann og ekstrahert med heksan (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en mettet løsning NaHCO_3 og en konsentrert vandig NaCl -løsning (2 x 50 ml). Videre ble ekstraktet tørket med Na_2SO_4 og oppkonsentrert under vakuum til en mørk oransje olje. Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 95:5)

4.13.2 Metode 2

Syntesen ble utført i henholdt til Fitjer *et al.* sitt publiserte arbeid.⁹⁸

Kalium *tert*-butoksid (0.3 g, 2.8 mmol) ble løst i tørr eter (10 ml) og metyltrifenylfosfonium bromid (1.3 g, 3.5 mmol) ble overført til løsningen. Løsningen ble varmet opp og refluksert i 15 min. Videre ble løsningen kjølt ned til 30 °C og aldehydet **21** (1.5 g, 4.5 mmol) ble tilsatt løsningen. Fargen på reaksjonsblandingen gikk fra hvit til oransje. Reaksjonsblandingen stod til omrøring over natten i romtemperatur (20 °C).

Videre ble vann tilsatt reaksjonsblandingen, og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning, tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under vakuum til en oransje råolje. Råoljen ble renset med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 95:5)

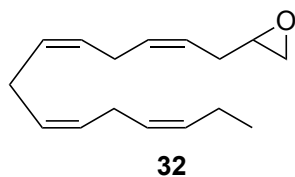
Utbytte: 1.7 %, 5 mg

Rf- verdi: 0.28

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, J= 8.0 Hz, 4 H), 2.03 – 2.12 (p, J= 8.0 Hz, 2 H), 2.75 – 2.86 (m, 4 H), 4.96 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 5.10 (d, J= 16 Hz, 1 H), 6.25 – 6.36 (m, 1H), 6.03 – 6.13 (m, 1H), 5.66 – 5.78 (m, 1H), 5.26 – 5.46 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 14.28 (CH₃), 22.81 - 32.69 (5 x CH₂), 115.14 (CH), 127.21 (CH), 128.20 (CH), 128.52 (CH), 128.57 (CH), 129.35 (CH), 131.45 (CH) (CH), 132.16, 134.71 (CH), 137.35 (CH).

4.14 Syntese av all-(Z)-1,2-epkpsy-4,7,10,13-heksadekatetraen



4.14.1 Metode 1

Syntesen ble utført i henholdt til Ciaccio *et al.* sitt publiserte arbeid.⁹⁹

Trimetylsulfoksonium jodid (4.00 g, 18.2 mmol) ble løst i DMSO (8.00 ml), og kalium tert-butoksid (2.00 g, 17.9 mmol) ble tilsatt til løsningen. Løsningen stod 1 time under omrøring før aldehydet **21** (400 mg, 1.80 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Fargen på reaksjonsblandingen gikk fra blank til blakket oransje. Reaksjonen stod i romtemperatur (20 °C) under omrøring i 24 timer, og fargen på reaksjonsblandingen hadde da blitt lysere oransje.

Videre ble vann tilsatt reaksjonsblandingen, og løsningen ble ekstrahert med heksan (3 x 25.0 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning (2 x 25.0 ml), tørket med MgSO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en mørk gul råolje.

Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 95:5)

Rf- verdi: 0.36

4.14.2 Metode 2

Syntesen ble utført i henhold til Danishefsky *et al.* sitt publiserte arbeid.⁷⁷

Trimetylsulfoksonium jodid (0.80 g, 3.5 mmol) ble løst i THF (8.0 ml) og satt på isbad (0 °C). Videre ble 1 M KHMDS i THF (3.0 ml, 3.0 mmol) overført porsjonsvis til løsningen, og løsningen stod en time under omrøring. Aldehydet **21** (0.50 g, 2.3 mmol) ble tilsatt porsjonsvis via kanyle og reaksjonsblandingen stod til omrøring over

natten i romtemperatur (20 °C). Fargen på reaksjonsblandingen gikk fra blank til blakket oransje, og hadde etter 24 timer en mer lys oransje farge.

Videre ble vann tilsatt reaksjonsblandingen, og løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 25 ml). Ekstraktet ble vasket med en konsentrert vandig NaCl-løsning (2 x 25 ml), tørket med MgSO₄ og oppkonsentrert under vakuum til en mørk gul råolje.

Samme prosedyre ble utført med trimetylsulfonium jodid.

Råoljen ble rensert med kolonnekromatografi (silika, heksan:EtOAc 95:5)

Rf- verdi: 0.36

4.15 Forsøk på bestemmelse av enantiomert overskudd

En stamløsning av Eu(hfc)₃ ble laget ved å løse 20 mg av forbindelsen i 1.0 ml tørr d-kloroform. Videre ble det laget en fortynning (2 mg/ml) ved å overføre 0.10 ml av løsningen til et dramsglass sammen med 0.90 ml d-kloroform.

Rasemat **26** (7.2 mg, 18 μmol) ble løst i 0.50 ml d-kloroform og det ble tatt opp et ¹H NMR spekter. Videre ble konsentrasjonen av Eu(hfc)₃ relativ til **26** økt med 0.50 % for hvert ¹H NMR opptak. Konsentrasjon ble økt helt frem til spekteret ble utydelig.

5 Appendiks

5.1 Likning for estimering av ^1H kjemiske skift i alkener

$$\delta_H = 5.25 + \sum z_{gem} + \sum z_{cis} + \sum z_{trans} \quad (2)$$

Substituentkonstanter (z) for likningen 3 er i referanse⁹⁵

5.2 Likning for estimering av ^1H kjemiske skift i alkaner

$$\delta_H = 1.50 + \sum z_i \quad (3)$$

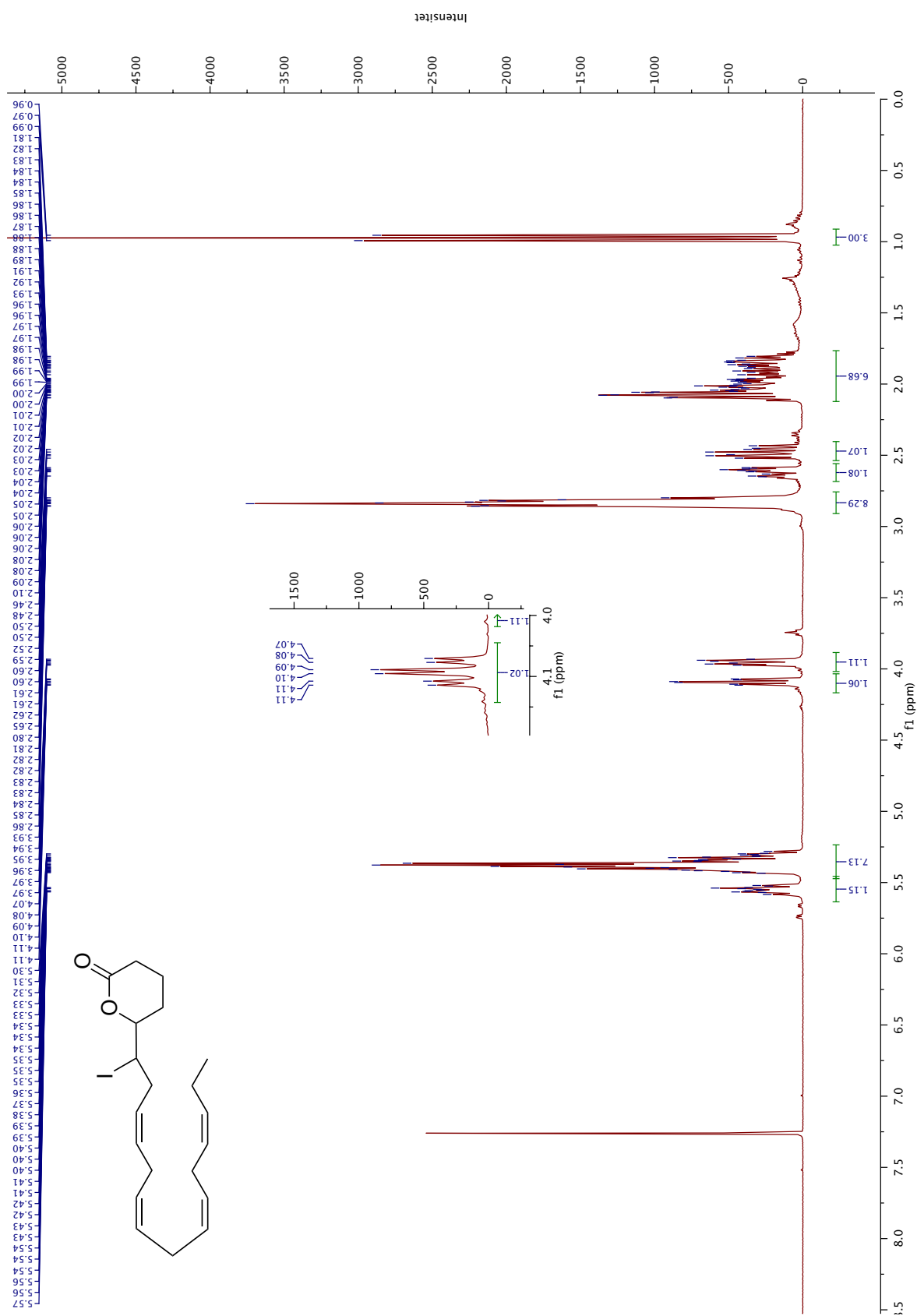
Substituentkonstanter (z) for likningen 4 er i referanse⁹⁵

5.3 Likning for estimering av ^{13}C kjemiske skift i substituerte alkener

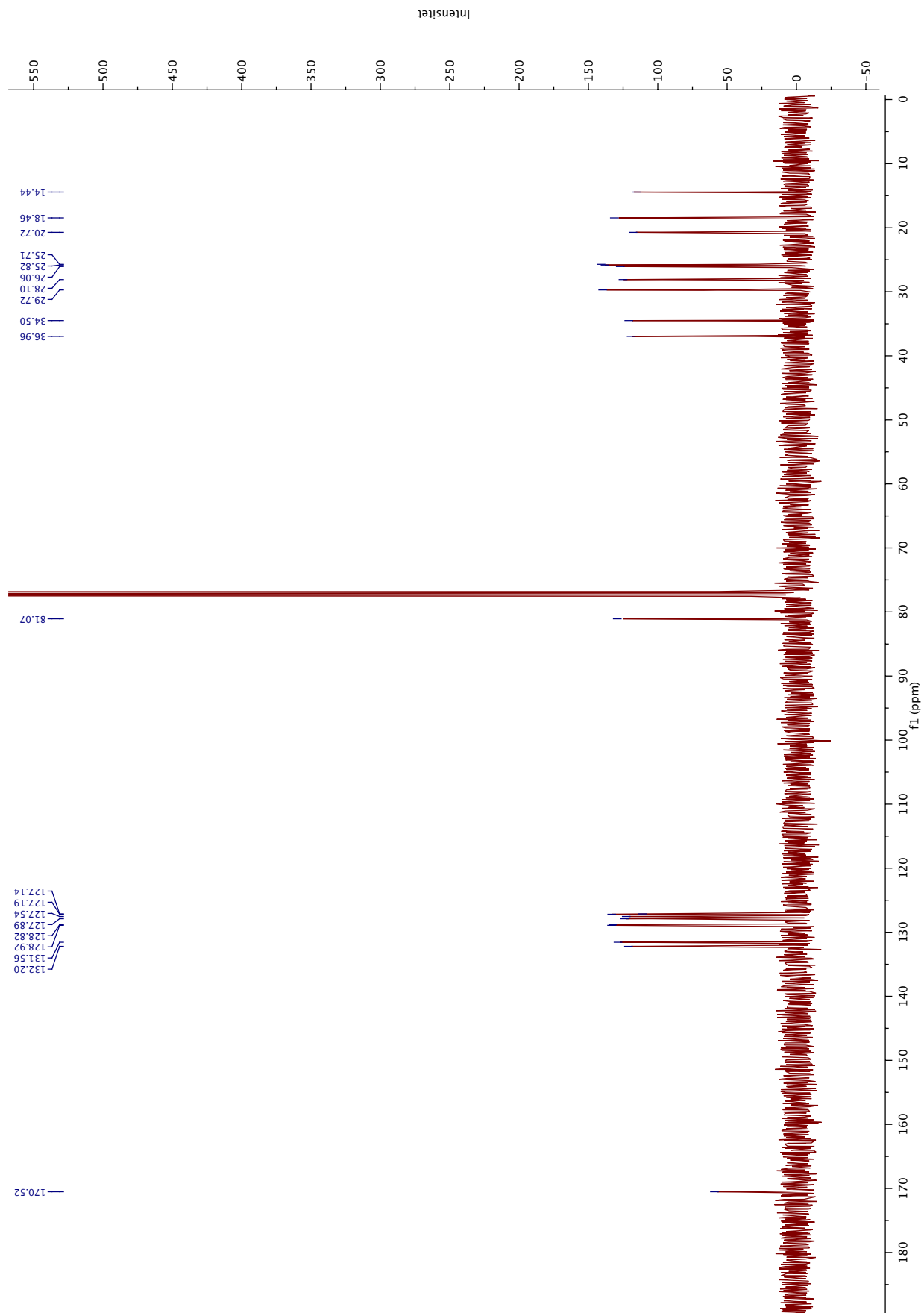
$$\delta_C = 123.3 + \sum z_1 + \sum z_2 + \sum S \quad (4)$$

Substituentkonstanter (z) og korreksjonsverdier (S) for likningen 5 er i referanse.⁹⁵

5.4 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av δ -jodlakton **18**

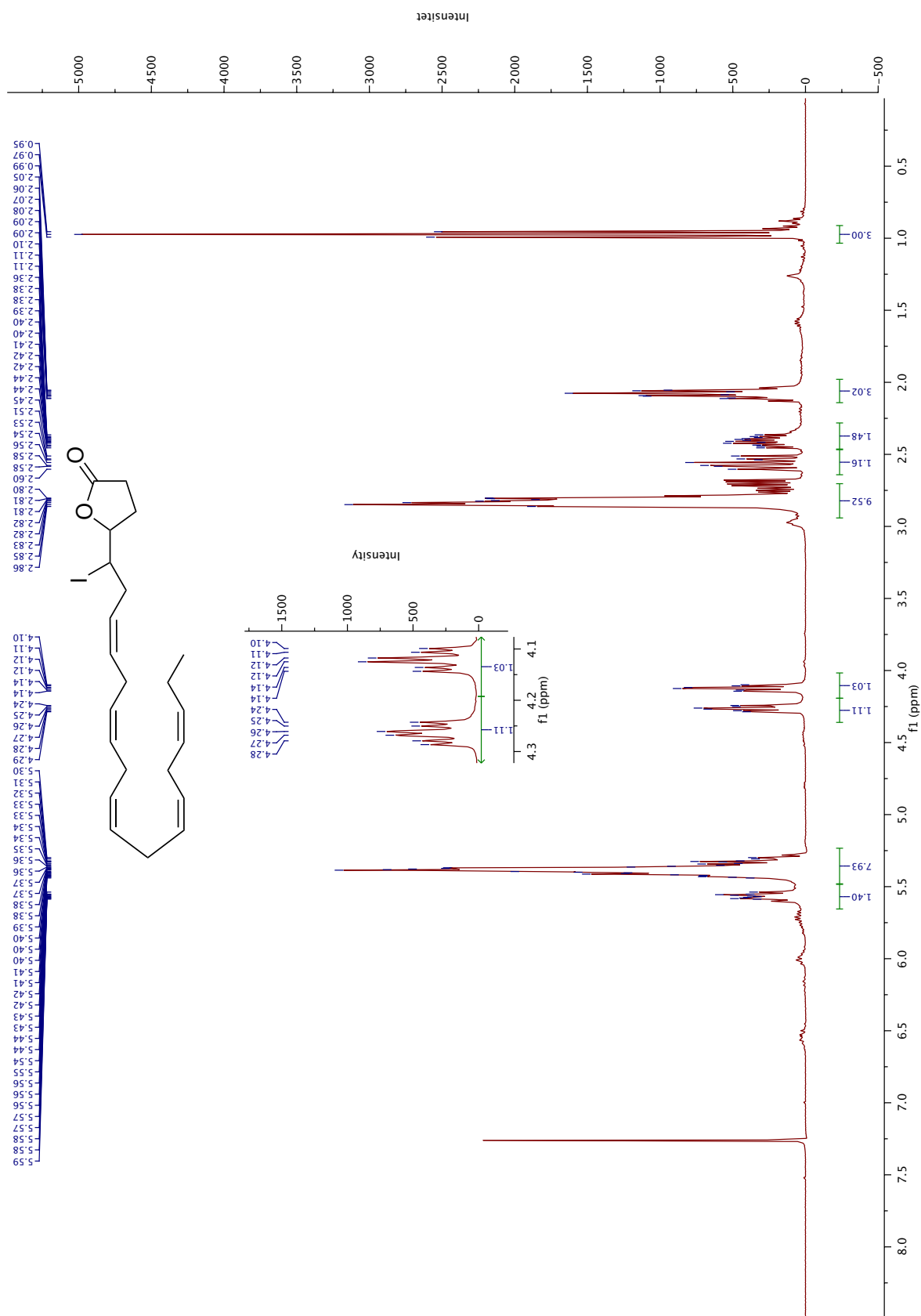


Figur 5.1 ^1H NMR-spekter av δ -jodlakton **18**

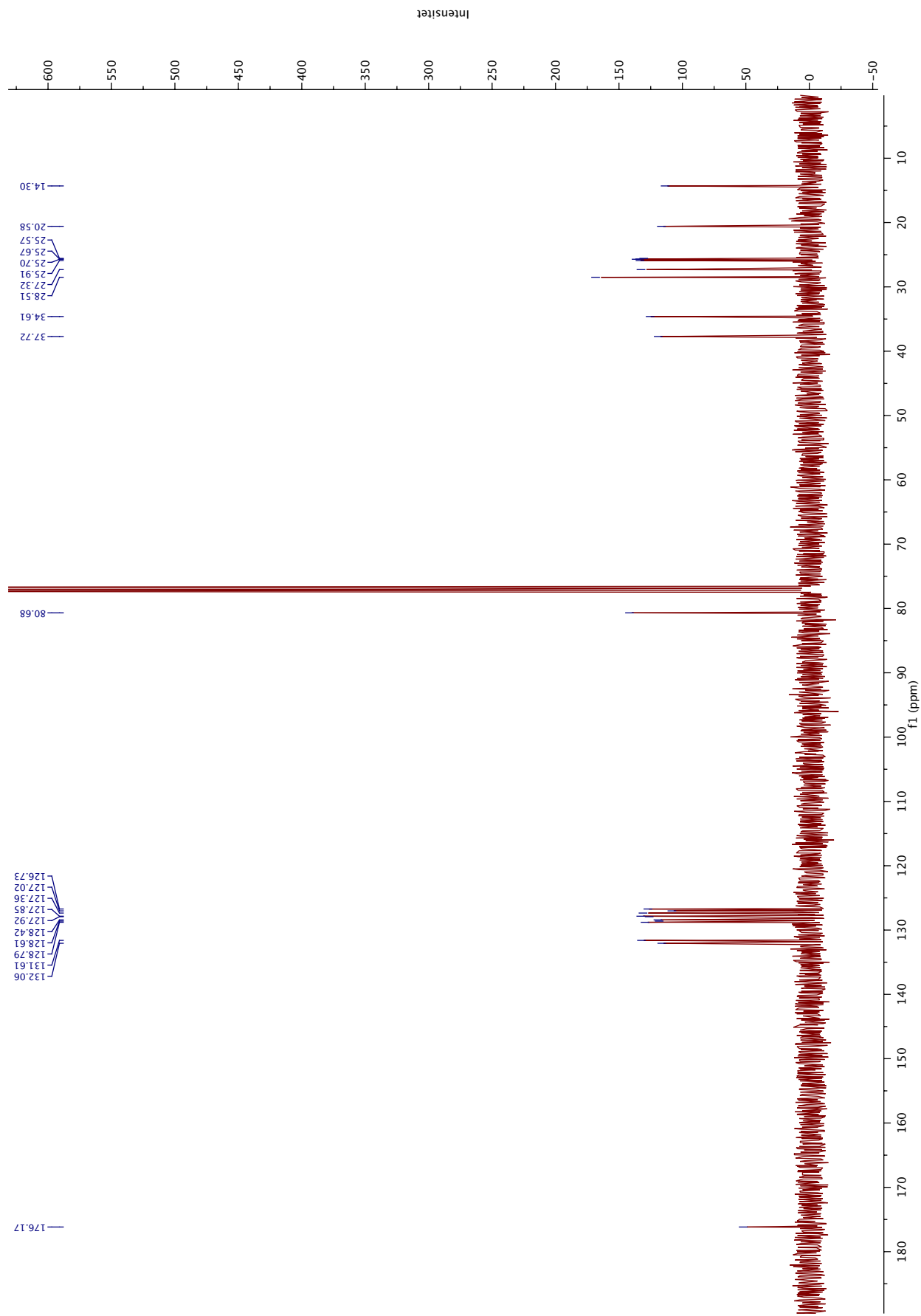


Figur 5.2 ^{13}C NMR-spekter av δ -jodlaktone **18**.

5.5 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av γ -jodlakton **22**

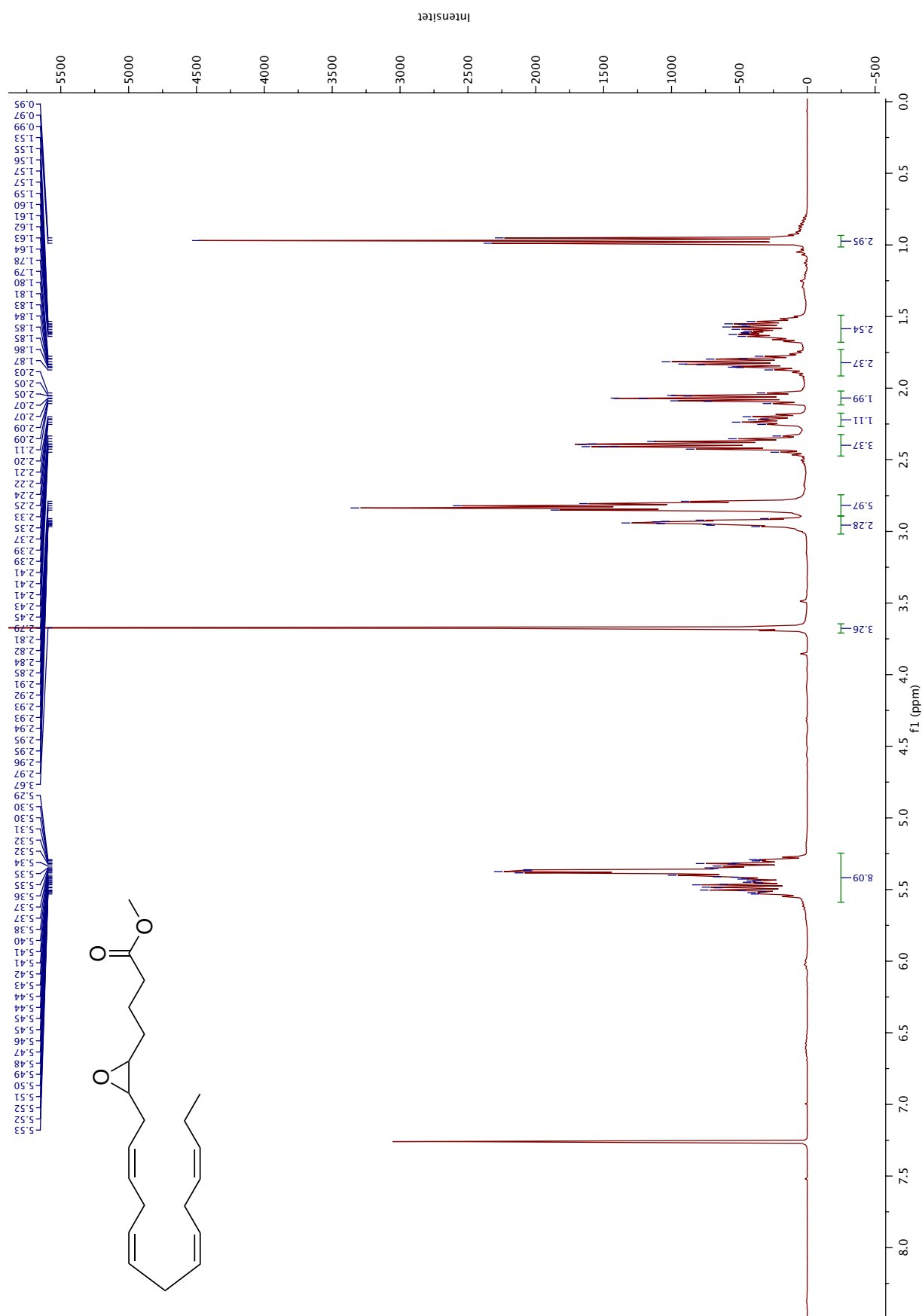


Figur 5.3 ^1H NMR-spekter av γ -jodlaktonet **22**.

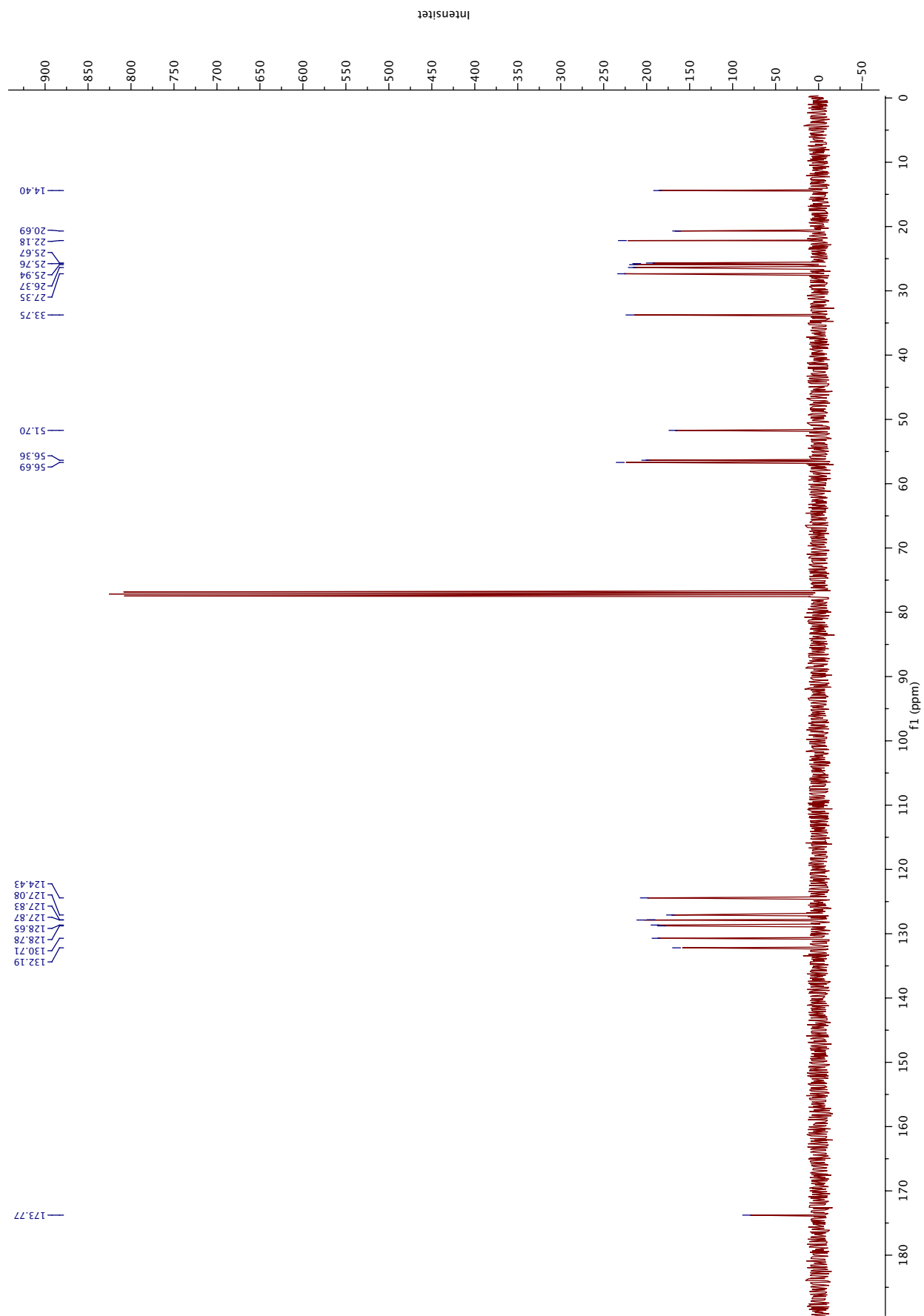


Figur 5.4 ^{13}C NMR-spekter av γ -jodlaktonet **22**.

5.6 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av epoksid 19

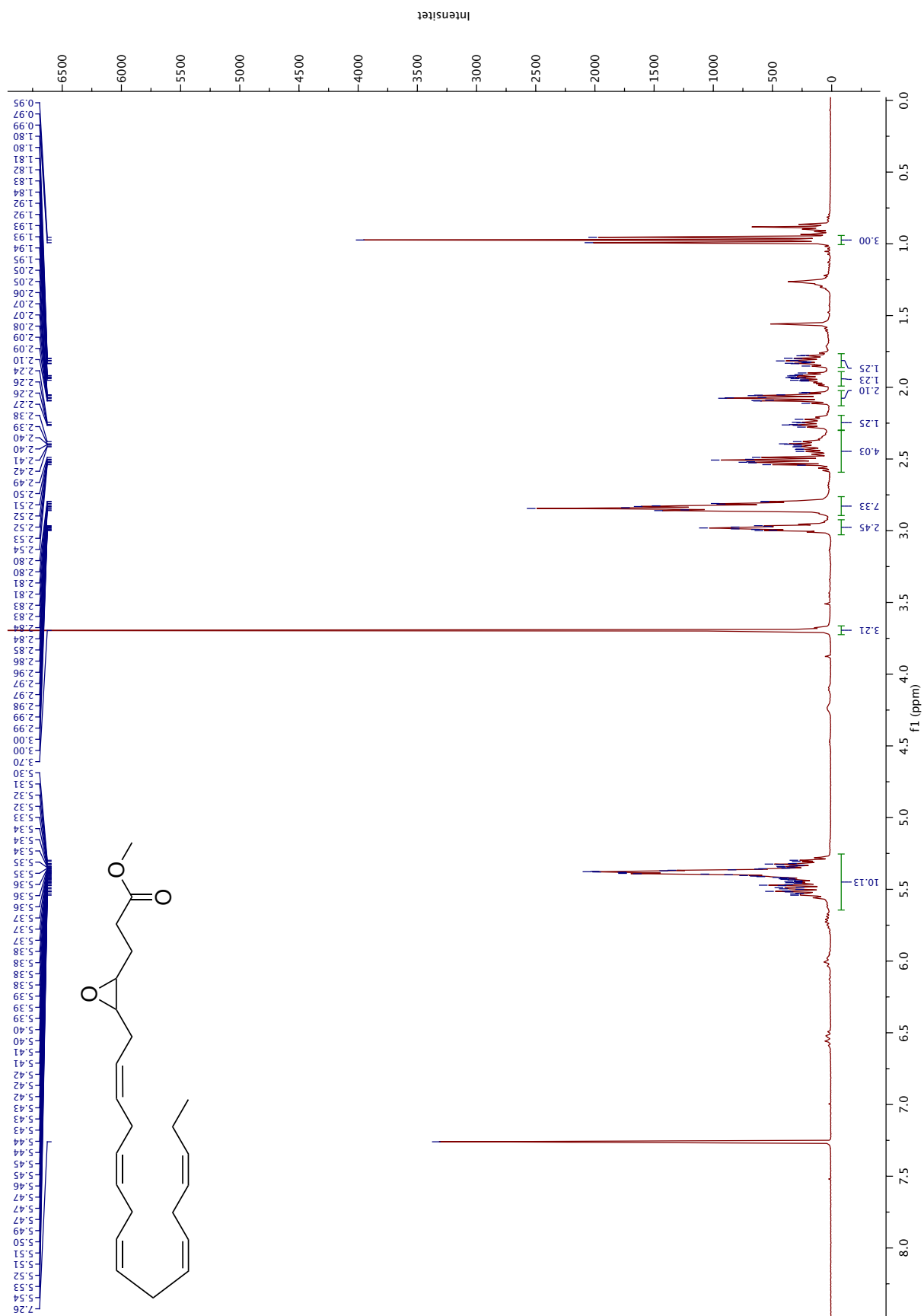


Figur 5.5 ^1H NMR-spekter av epoksid 19.

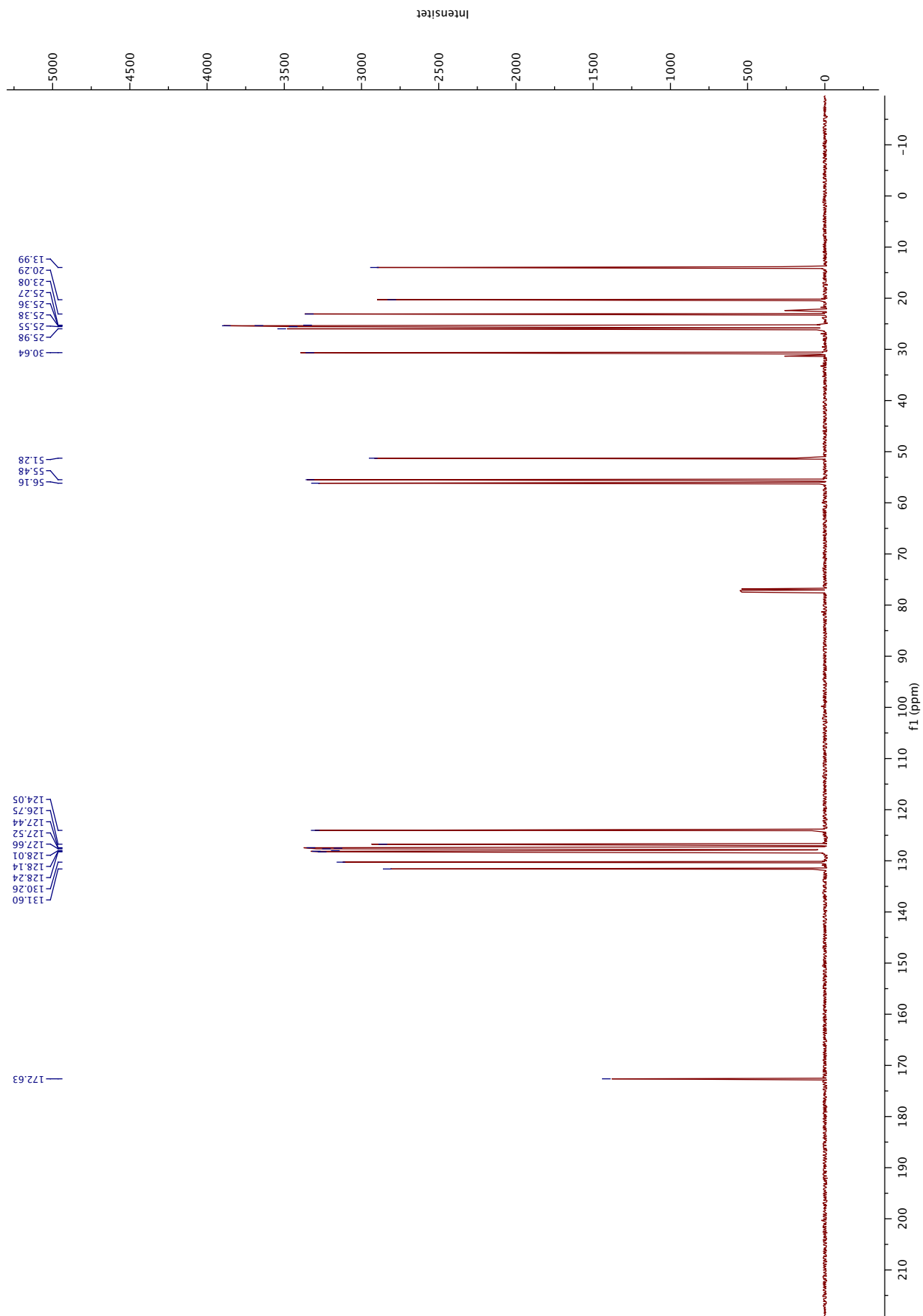


Figur 5.6 ^{13}C NMR-spekter av epoksid 19.

5.7 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av epoksid 23

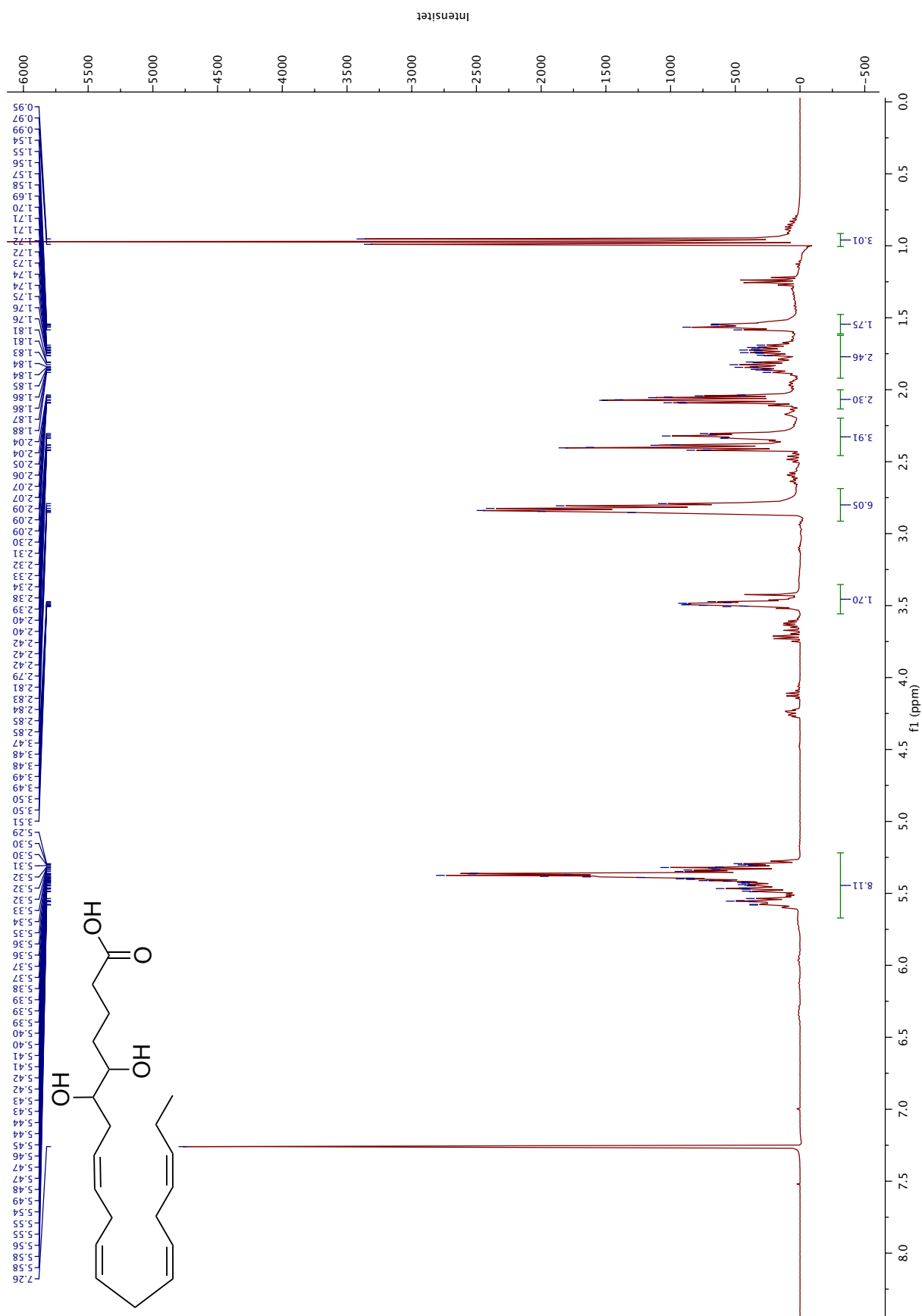


Figur 5.7 ^1H NMR-spekter av epoksid 23.

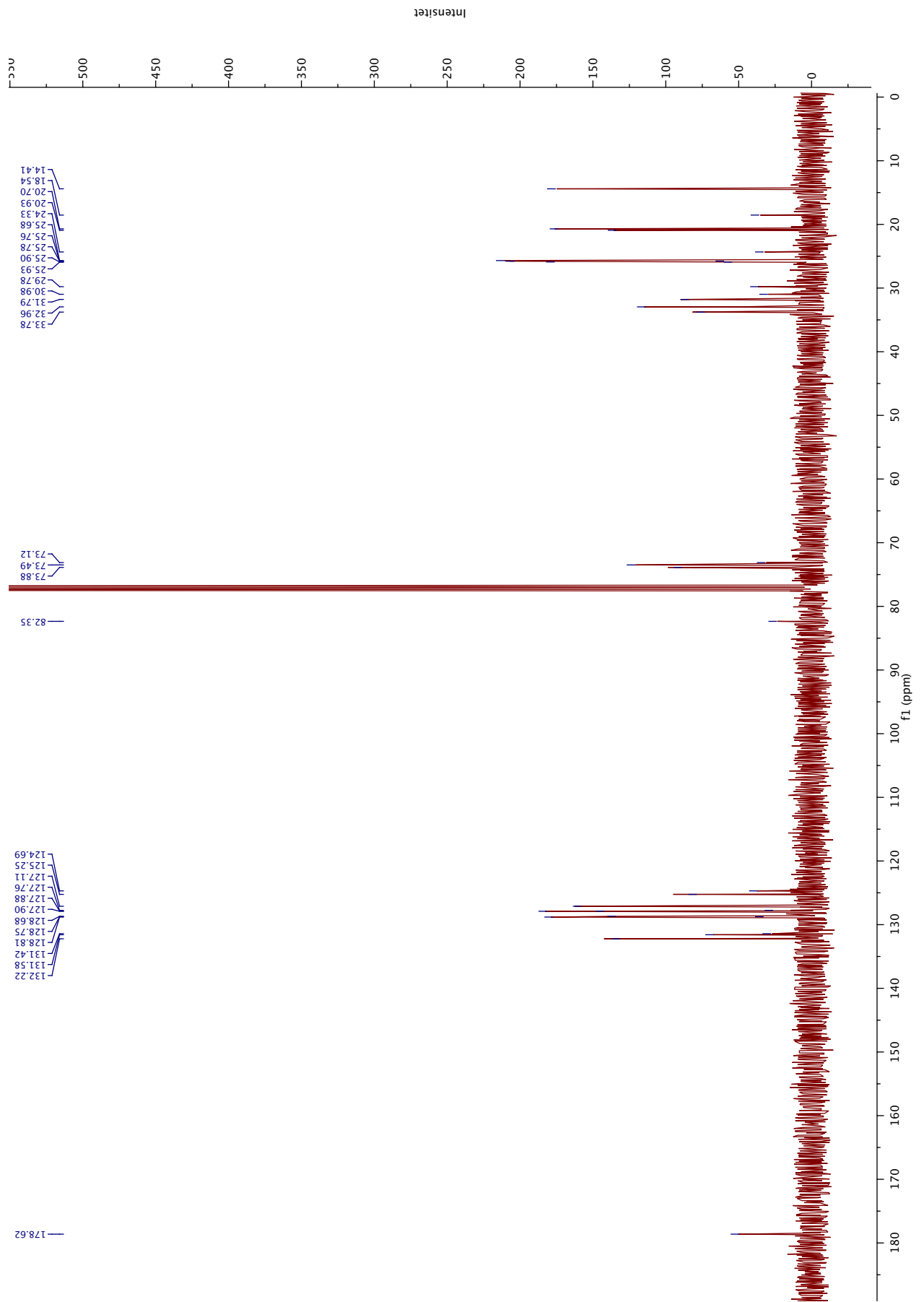


Figur 5.8 ^{13}C NMR-spekter av epoksid 23.

5.8 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av dihydroksysyre **24**

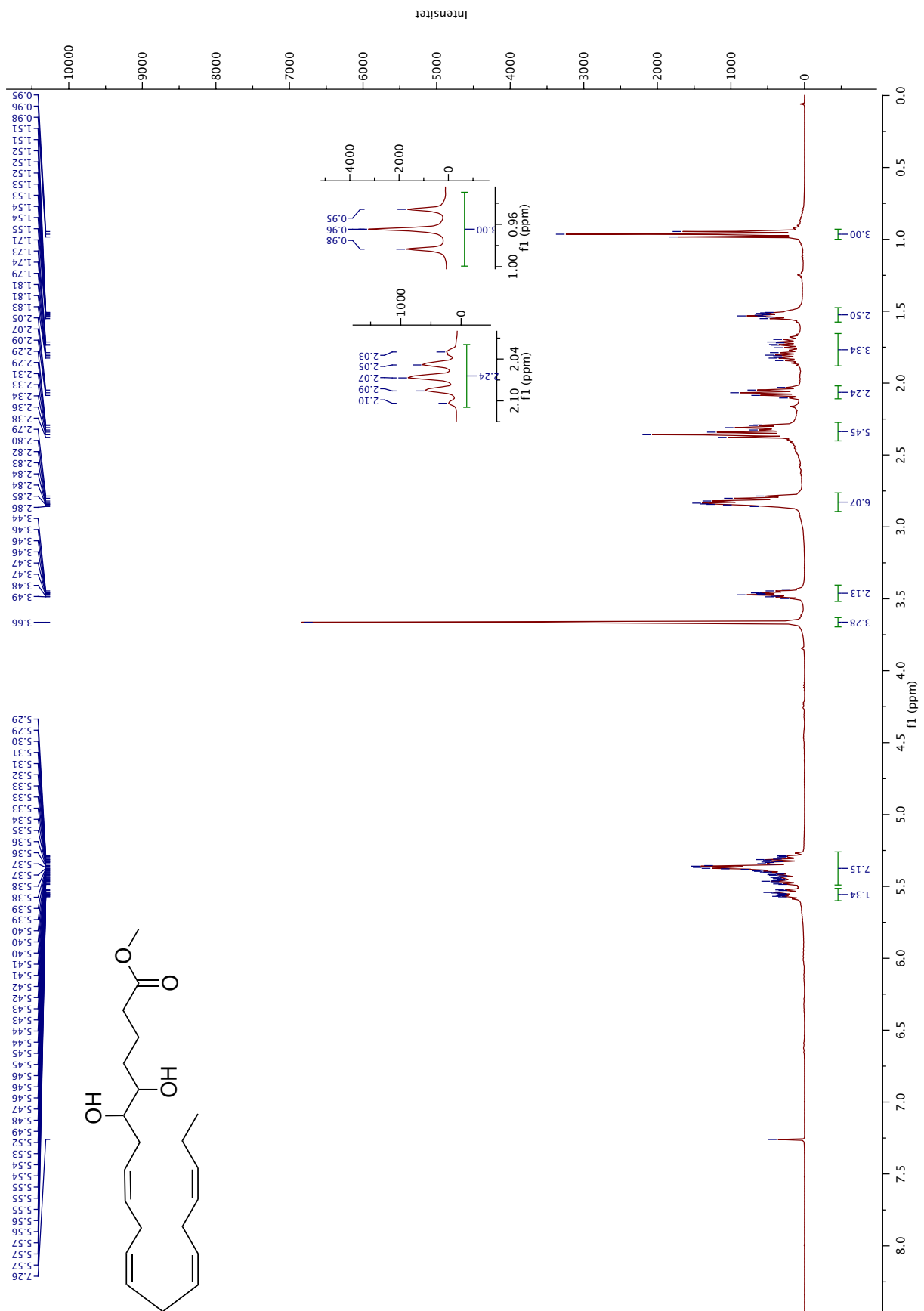


Figur 5.9 ^1H NMR-spekter av dihydroksysyre **24**.

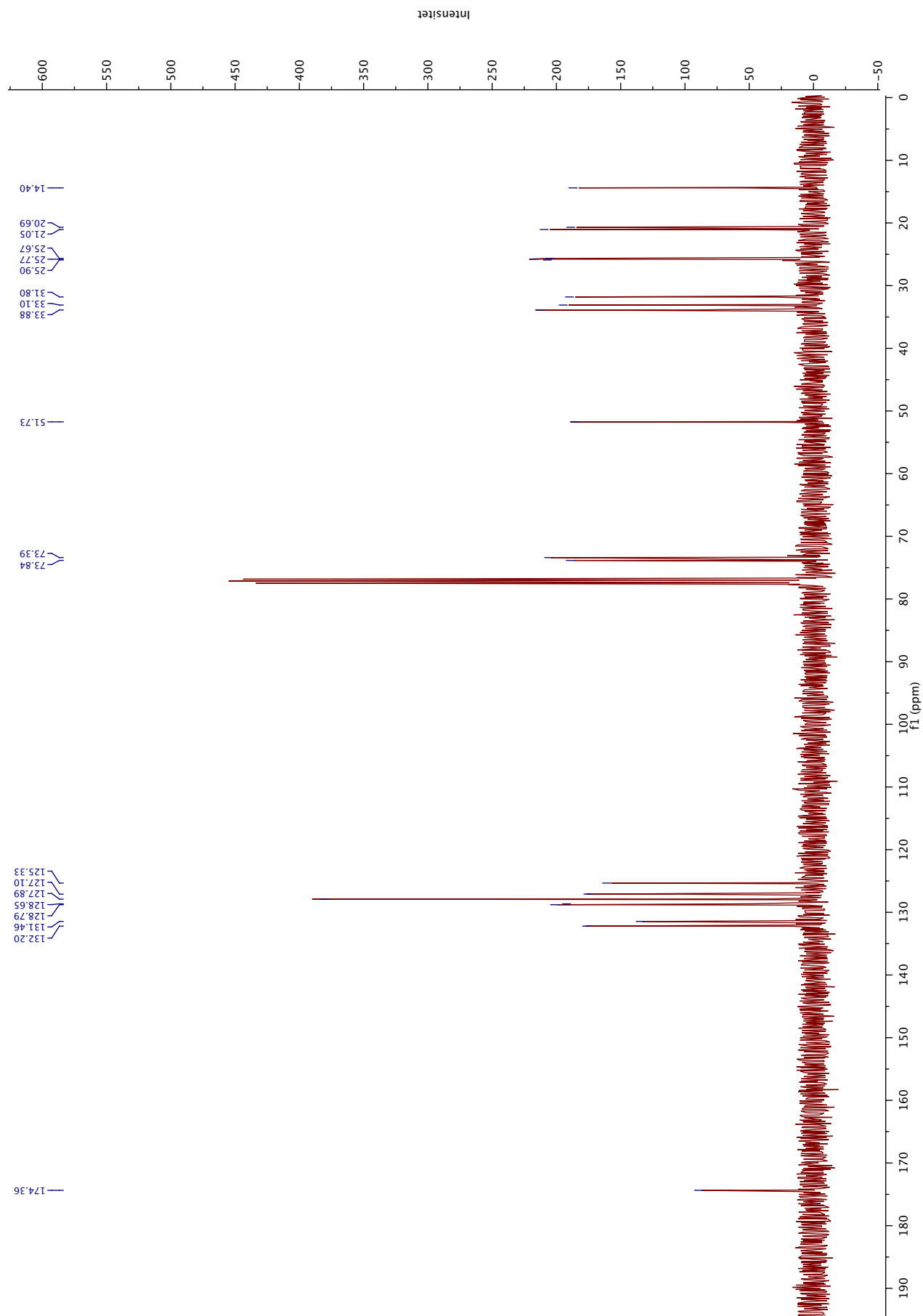


Figur 5.10 ^{13}C NMR-spekter av dihydroksytsyre **24**.

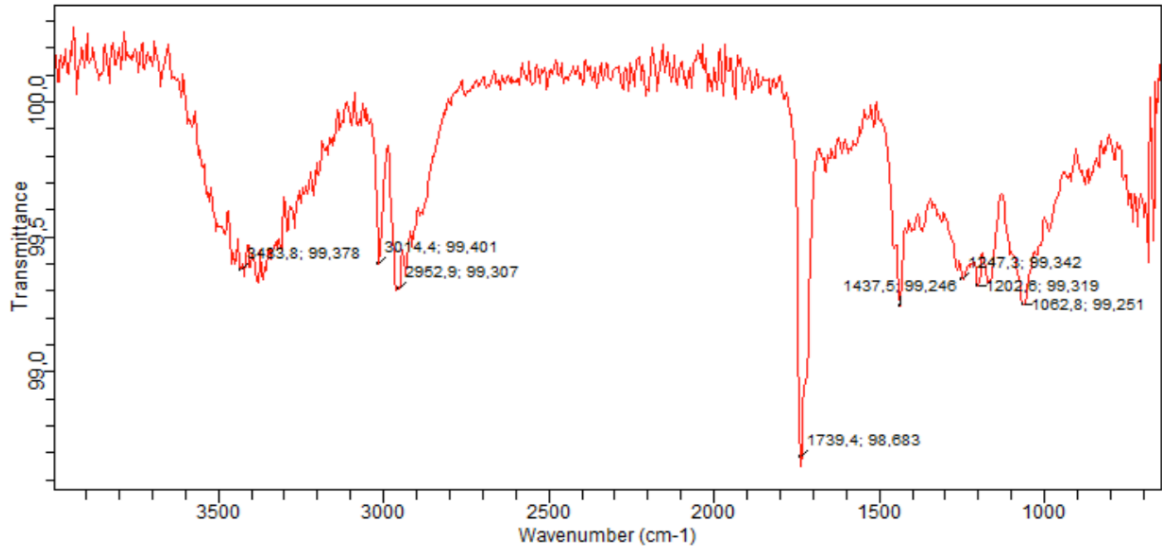
5.9 Spektrale data av dihydroksymetylester 25



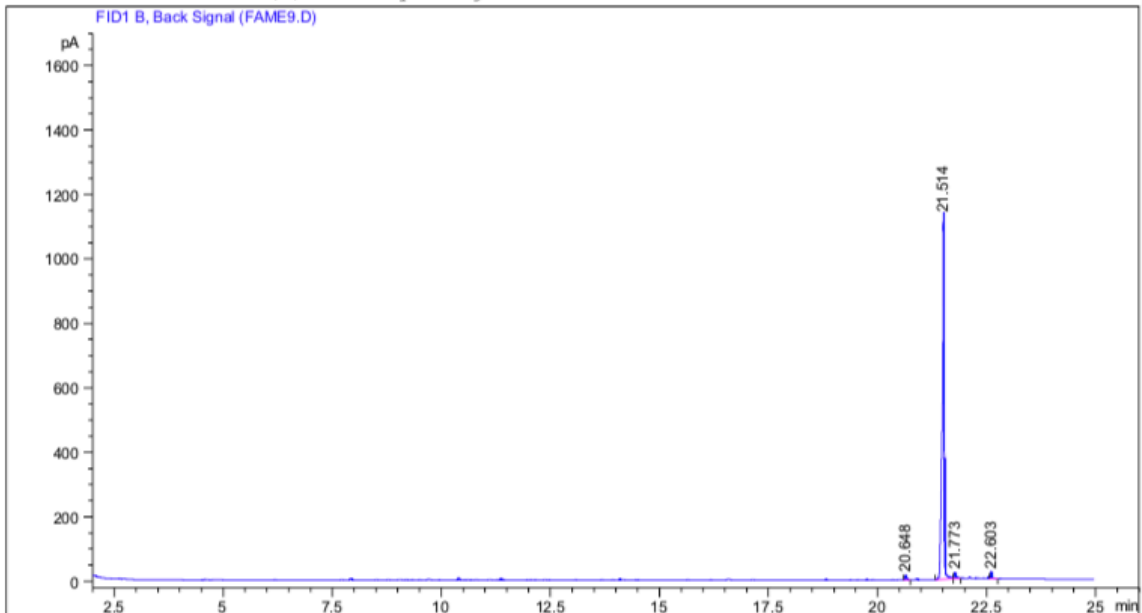
Figur 5.11 ^1H NMR-spekter av dihydroksymetylester 25.



Figur 5.12 ^{13}C NMR-spekter av dihydroxymetylester 25.



Figur 5.13 IR-spekter av forbindelse 25.



 Area Percent Report

Sorted By : Signal
 Multiplier : 1.0000
 Dilution : 1.0000
 Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: FID1 B, Back Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	20.648	BB	0.0342	34.47071	15.37247	0.90962
2	21.514	BV R	0.0443	3661.24268	1125.53345	96.61368
3	21.773	VB	0.0379	50.20774	18.58125	1.32489
4	22.603	VB	0.0310	43.64848	21.35308	1.15181

Figur 5.14 GC-kromatogram av dihydroksymetylester 25.

MS Spectrum Report

Analysis Info

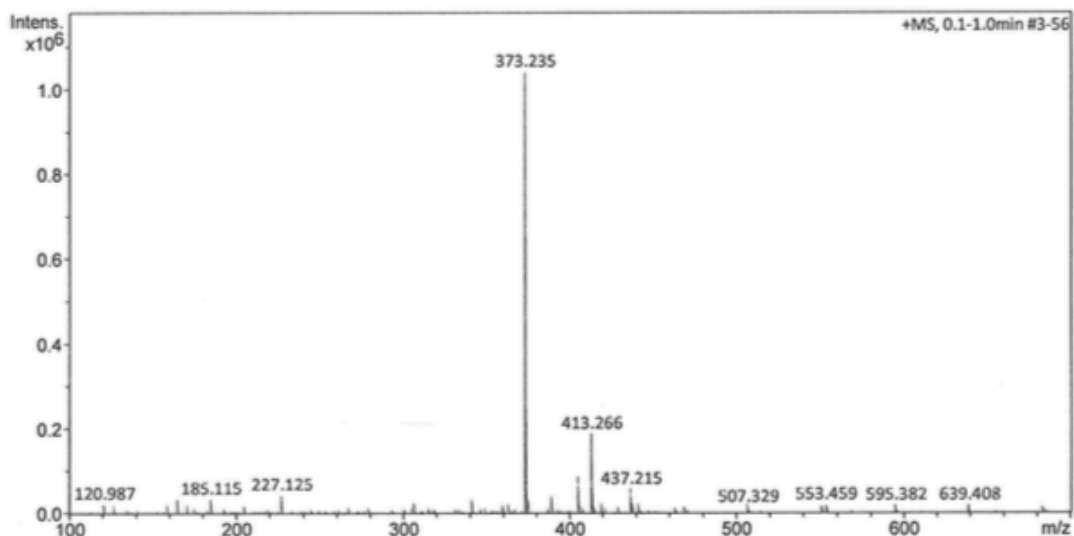
Sample Name MS-04
Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 9:04:02 AM

Analysis Name D:\Data\maxis2019\15399.d

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

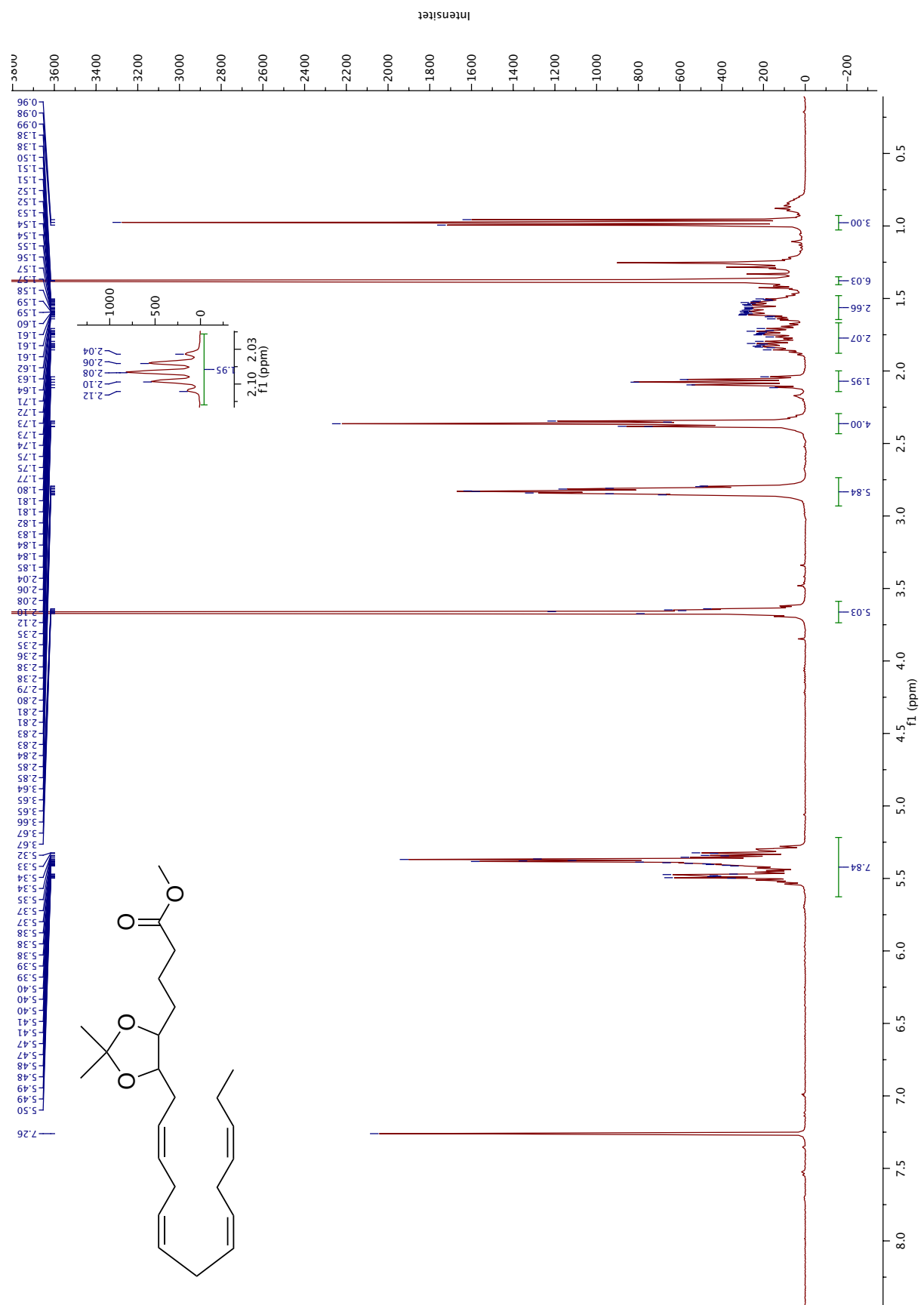


#	m/z	I %
1	120.987	2.2
2	164.921	3.1
3	185.115	3.3
4	204.913	1.6
5	227.125	4.2
6	306.852	2.4
7	341.209	3.1
8	373.235	100.0
9	374.238	24.0
10	375.242	3.3
11	389.209	3.9
12	405.225	8.5
13	406.228	1.9
14	413.266	18.1
15	414.270	4.8
16	437.215	5.6
17	551.355	1.6
18	553.459	2.0
19	595.382	1.8
20	639.408	1.8

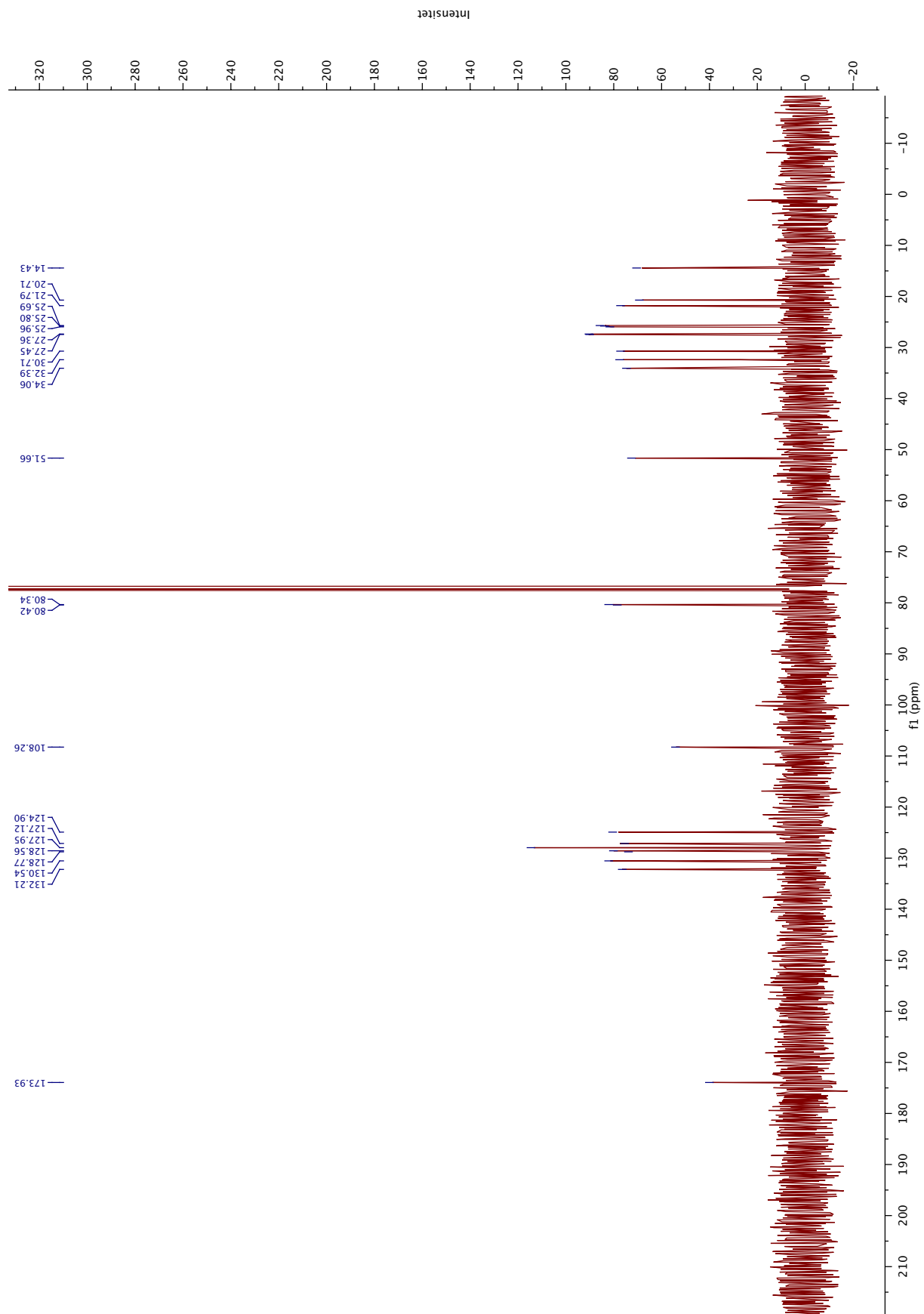
Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
373.2349	C ₂₁ H ₃₄ NaO ₄	373.2349	-0.0
	C ₁₉ H ₂₉ N ₆ O ₂	373.2347	-0.8
	C ₂₃ H ₃₃ O ₄	373.2373	6.4
	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ Na	373.2363	3.5
	C ₁₇ H ₃₀ N ₆ NaO ₂	373.2322	-7.2
	C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₆	373.2333	-4.4
	C ₁₅ H ₂₅ N ₁₂	373.2320	-8.0

Figur 5.15 HRMS-spekter av forbindelse 25

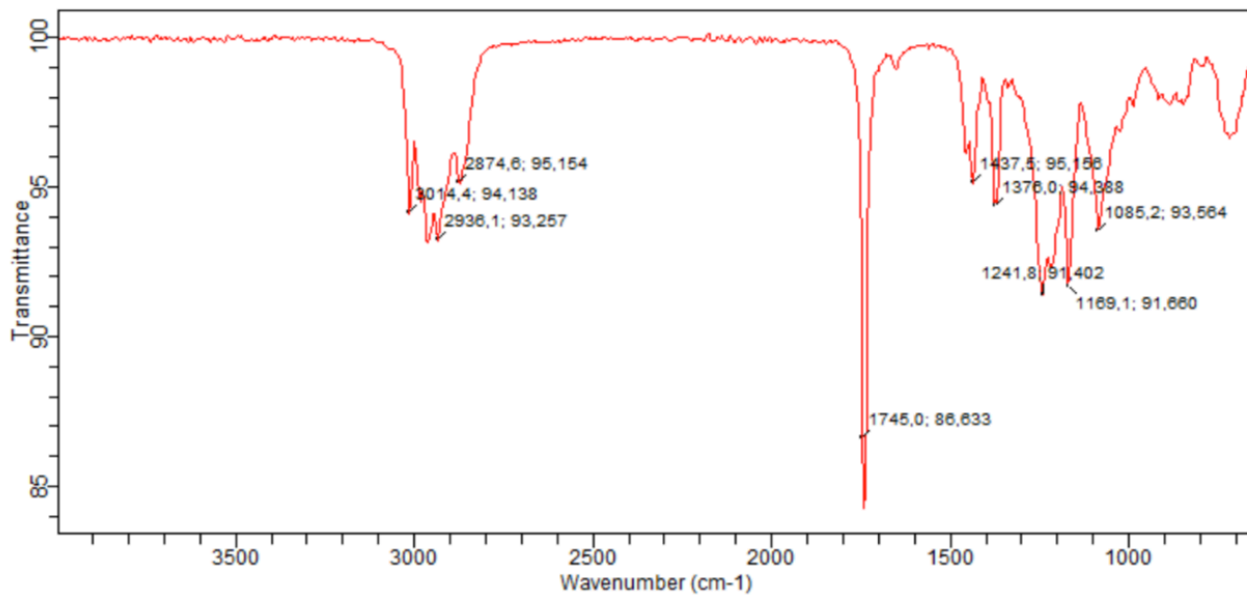
5.10 Spektrale data av acetamid 26



Figur 5.16 ^1H NMR-spekter av acetamid 26.



Figur 5.17 ^{13}C NMR-spekter av acetonid **26**.



Figur 5.18 IR- spekter av acetonid **26**.

MS Spectrum Report

Analysis Info

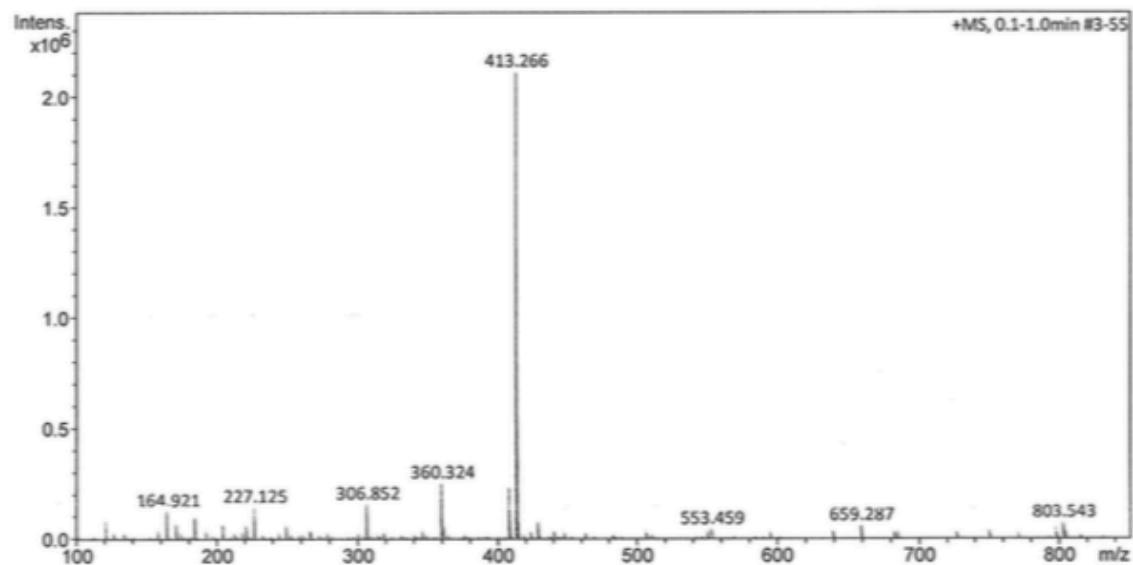
Sample Name MS-07(4)
Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 8:10:49 AM

Analysis Name D:\Data\maxis2019\15395.d

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



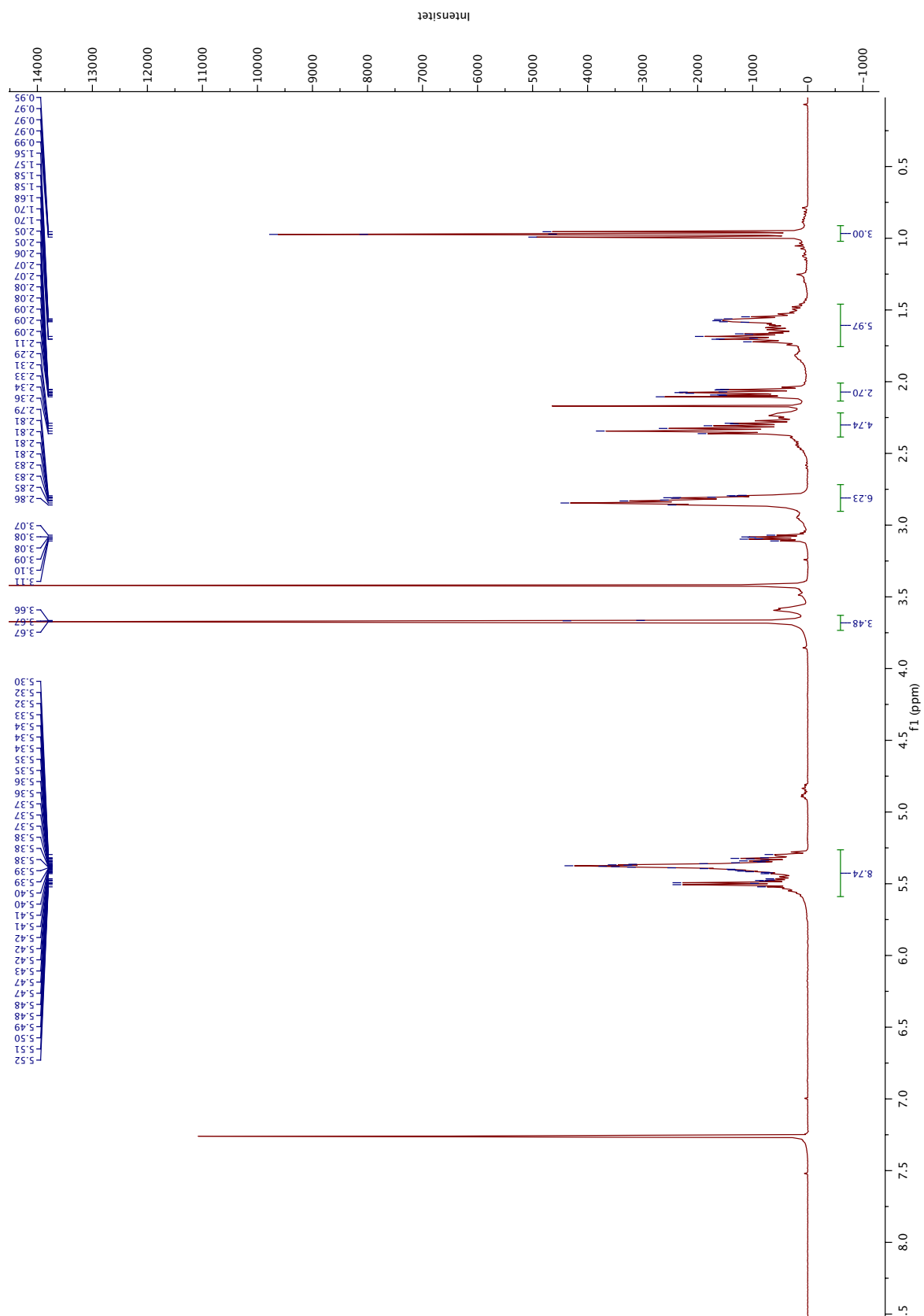
#	m/z	I %
1	120.987	3.9
2	164.921	6.0
3	171.099	3.4
4	185.115	4.6
5	204.913	3.0
6	221.175	2.8
7	227.125	7.0
8	250.178	2.9
9	306.852	7.5
10	360.324	12.0
11	361.327	3.0
12	408.308	11.0
13	409.312	2.7
14	413.266	100.0
15	414.270	26.8
16	415.273	4.1
17	429.240	3.7
18	553.459	2.0
19	659.287	2.8
20	803.543	3.5

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
413.2662	C ₂₄ H ₃₈ NaO ₄	413.2662	0.1
	C ₂₂ H ₃₃ N ₆ O ₂	413.2660	-0.6
	C ₂₆ H ₃₇ O ₄	413.2686	5.9
	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ Na	413.2676	3.3
	C ₂₀ H ₃₄ N ₆ NaO ₂	413.2635	-6.4
	C ₂₁ H ₃₇ N ₂ O ₆	413.2646	-3.8
	C ₁₈ H ₂₉ N ₁₂	413.2633	-7.1

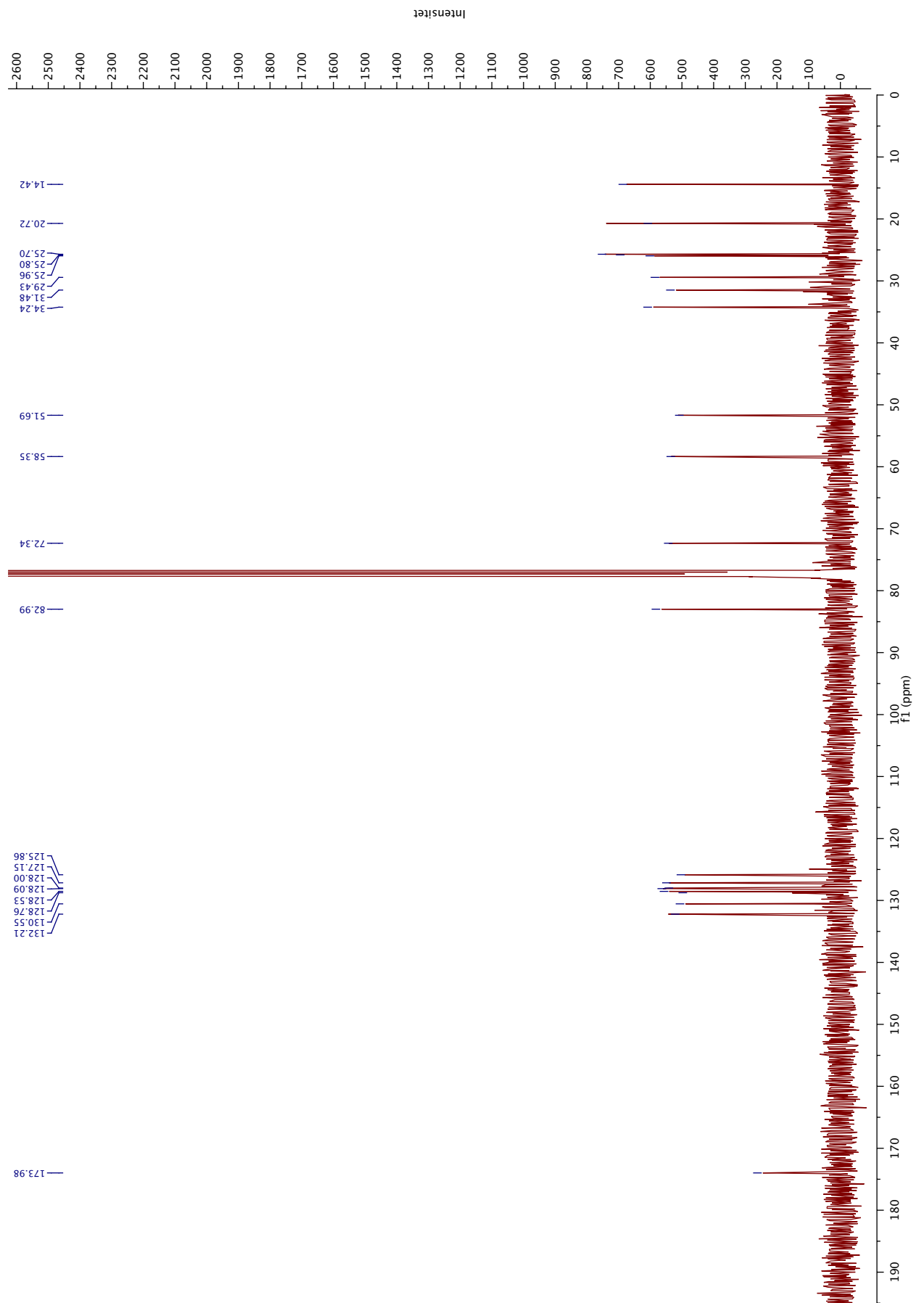
Figur 5.19 HRMS-spekter for acetonid 26.

5.11 ^1H NMR- og ^{13}C -spektre av δ -hydroksylakton dannet ved bruk av metode

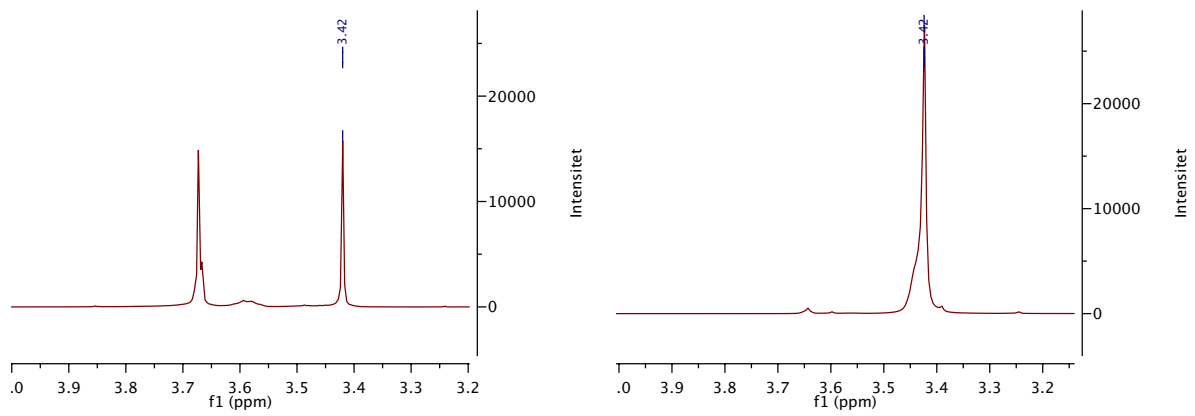
5.8.1



Figur 5.20 ^1H NMR-spekter av δ -hydroksylakton.

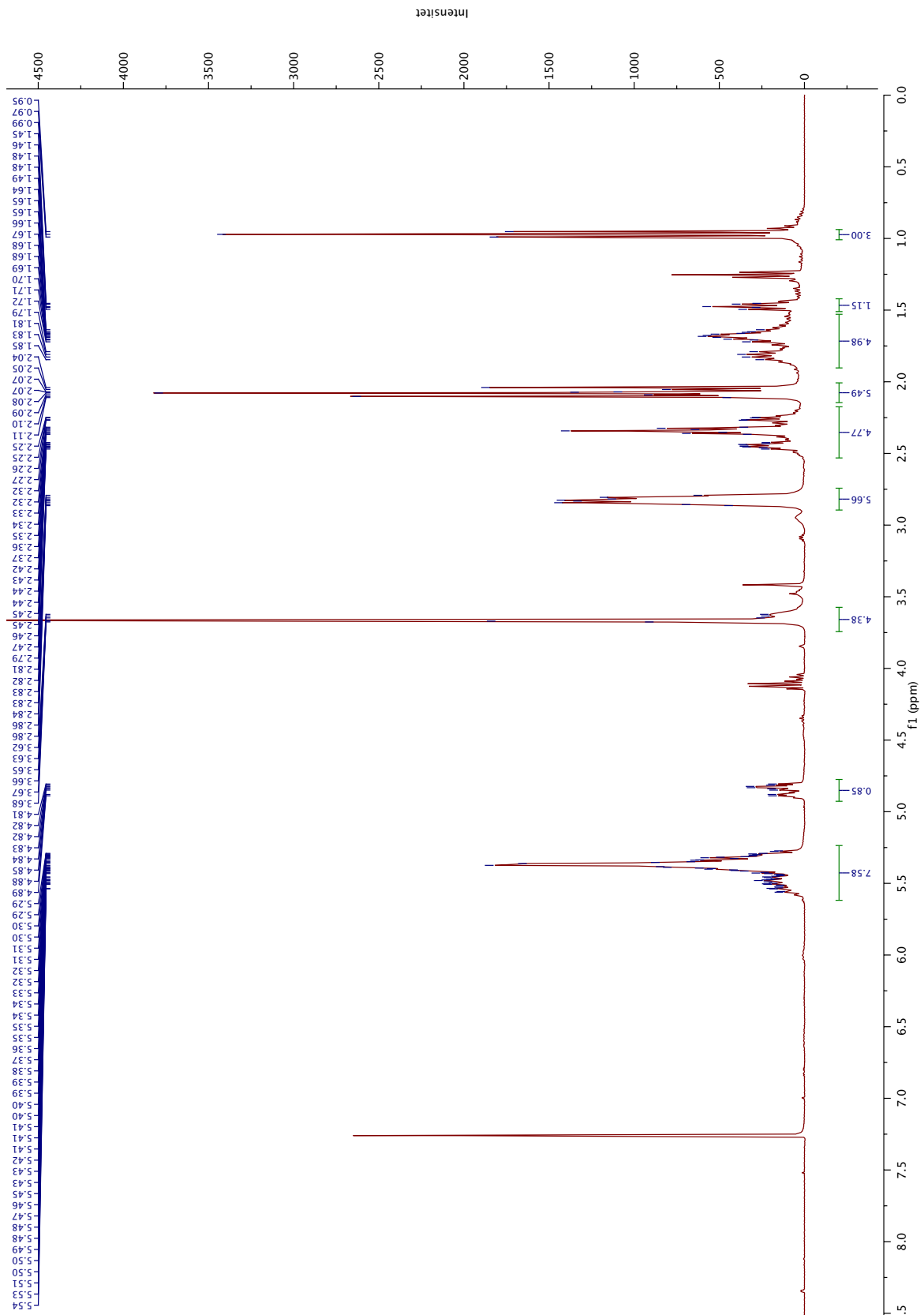


Figur 5.21 ^{13}C NMR-spekter av δ -hydroxylakton.

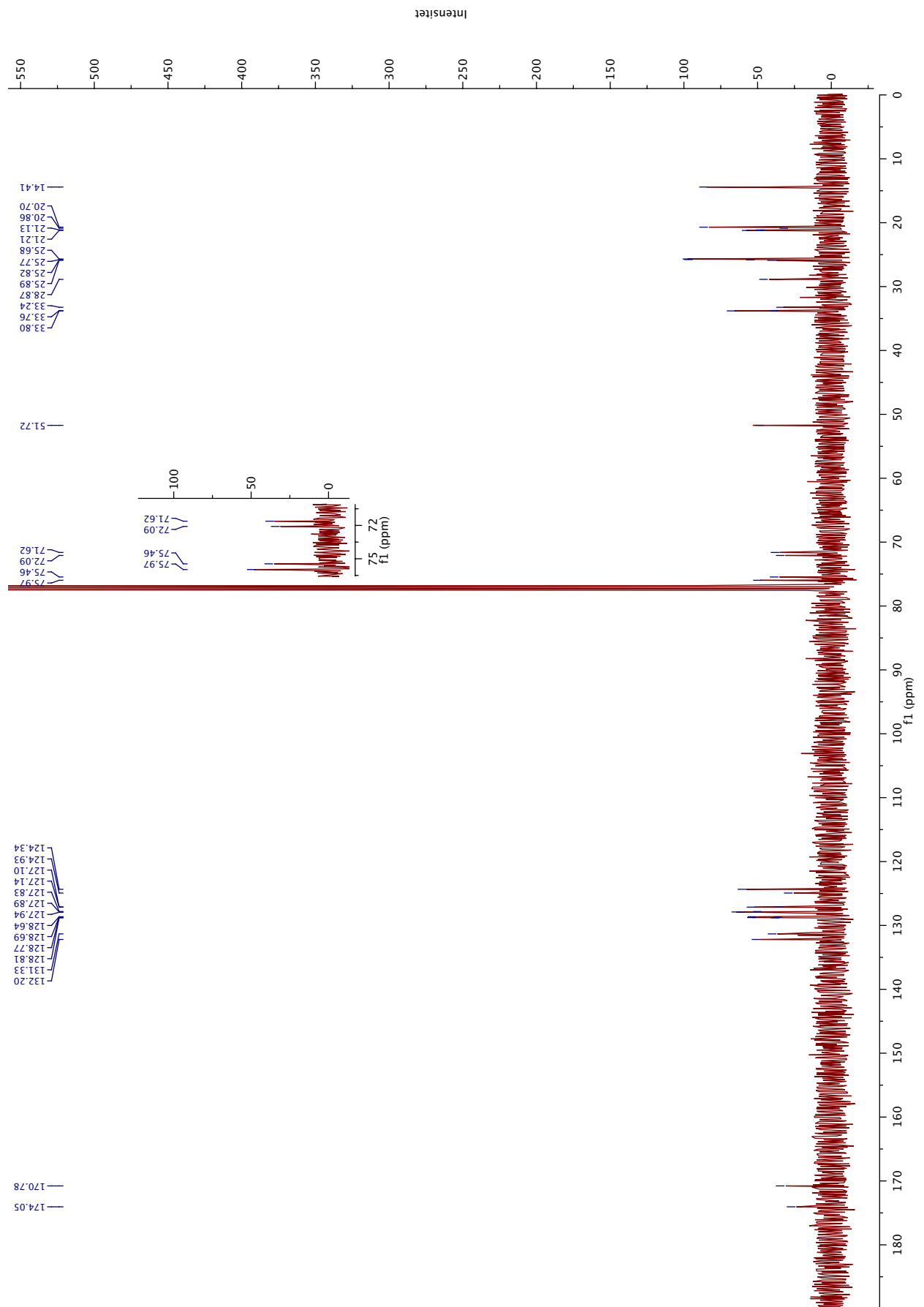


Figur 5.22 Utsnitt av ^1H NMR-spektret av δ -hydroxylaktonet før og etter tilsetning av metanol.

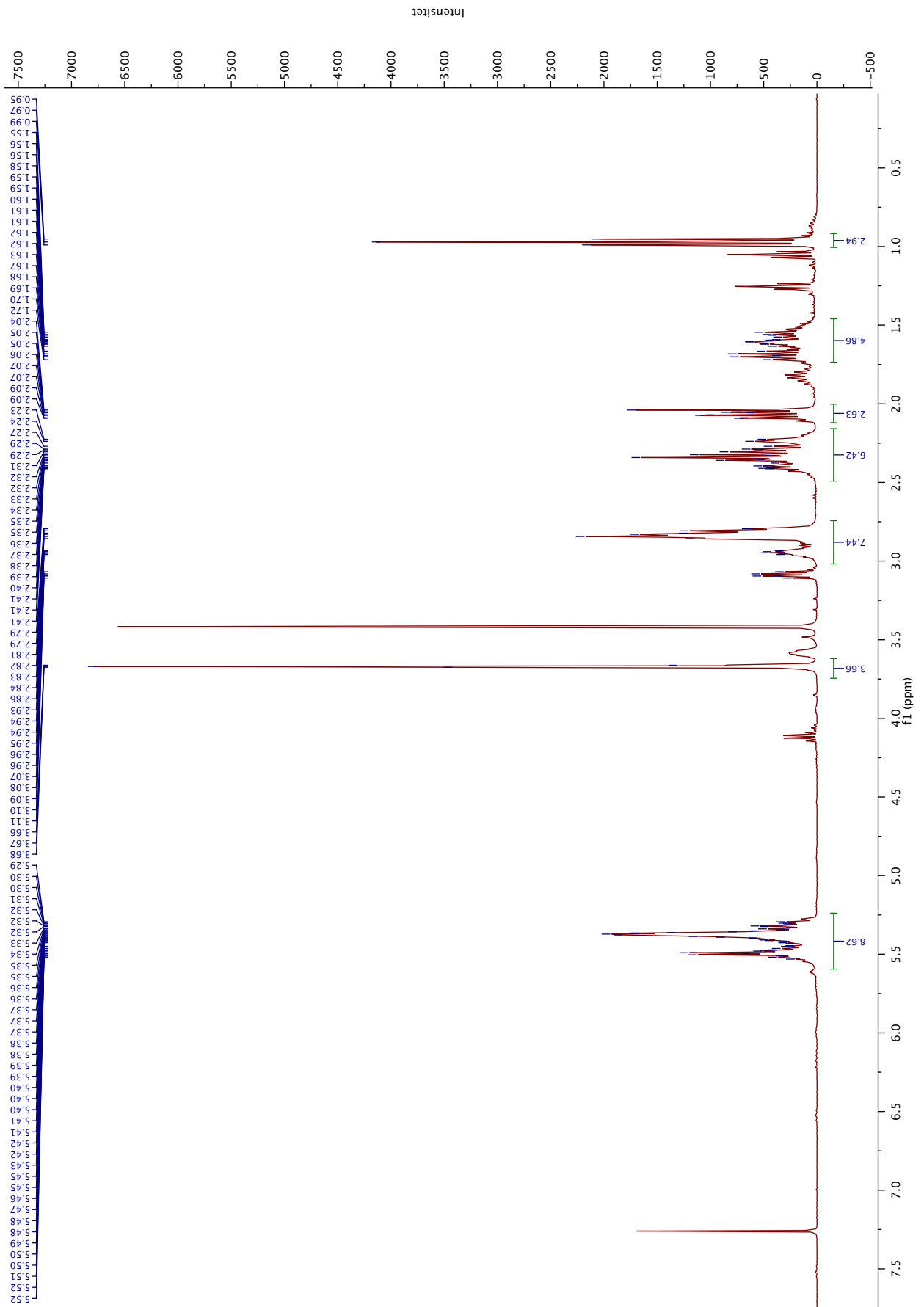
5.12 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av dioler i blanding og δ -hydroksylakton blanding dannet ved bruk av metode 5.8.3.1



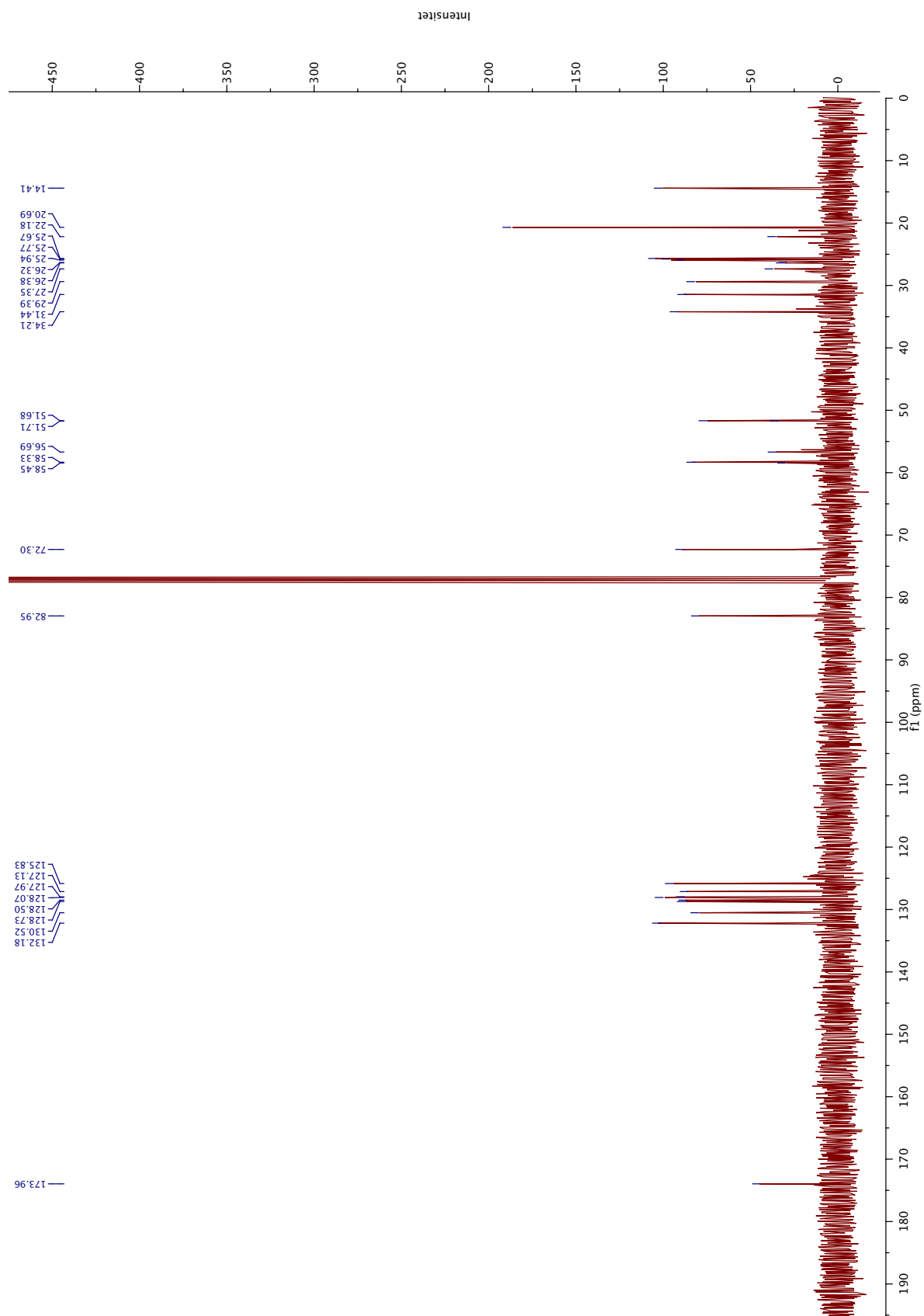
Figur 5.23 ^1H NMR-spekter av dioler i blanding.



Figur 5.24 ^{13}C NMR-spekter av dioler i blanding.

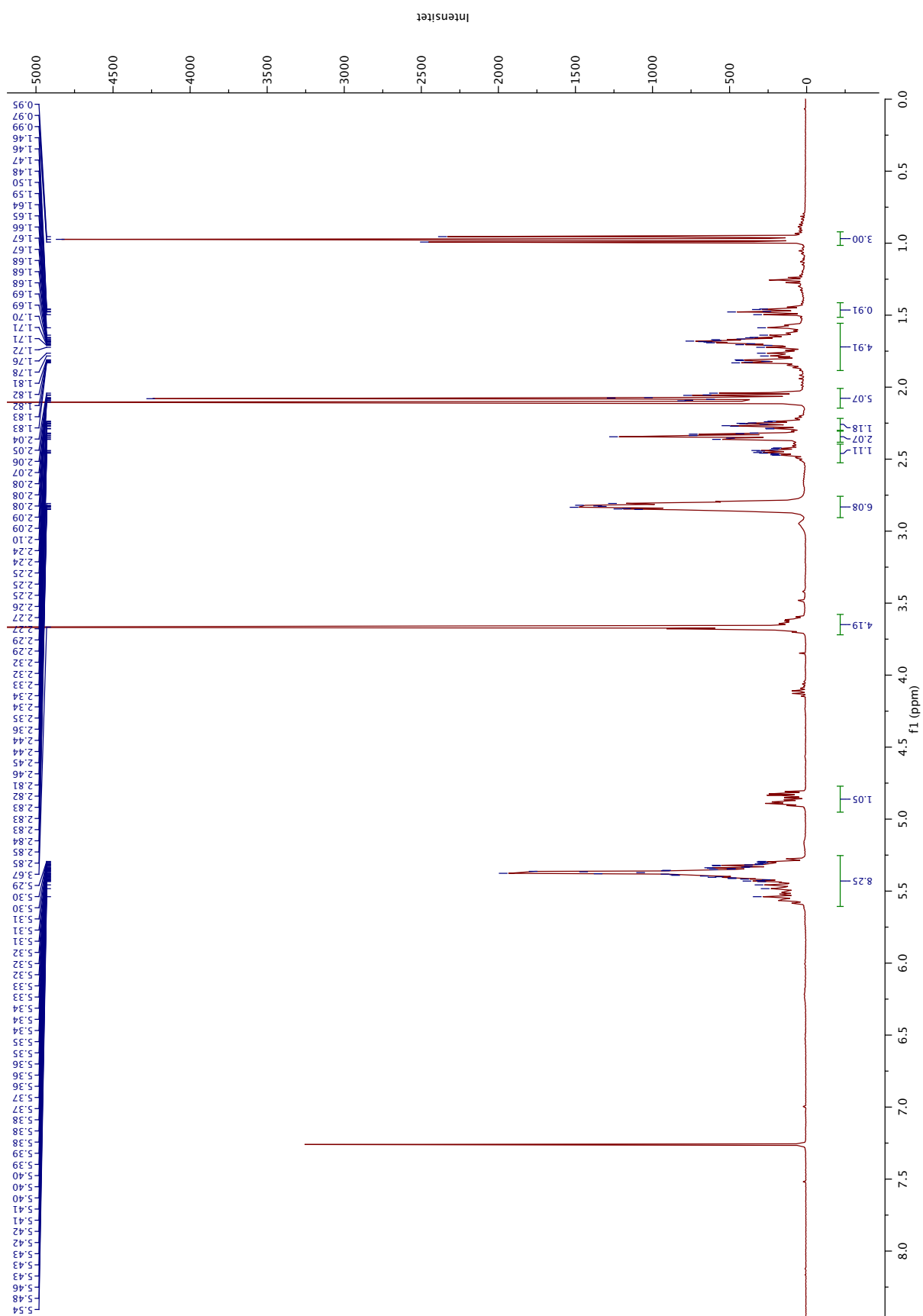


Figur 5.25 ^1H NMR av fraksjon som inneholdt både δ -hydroxylaktonet og epoksid **19**.

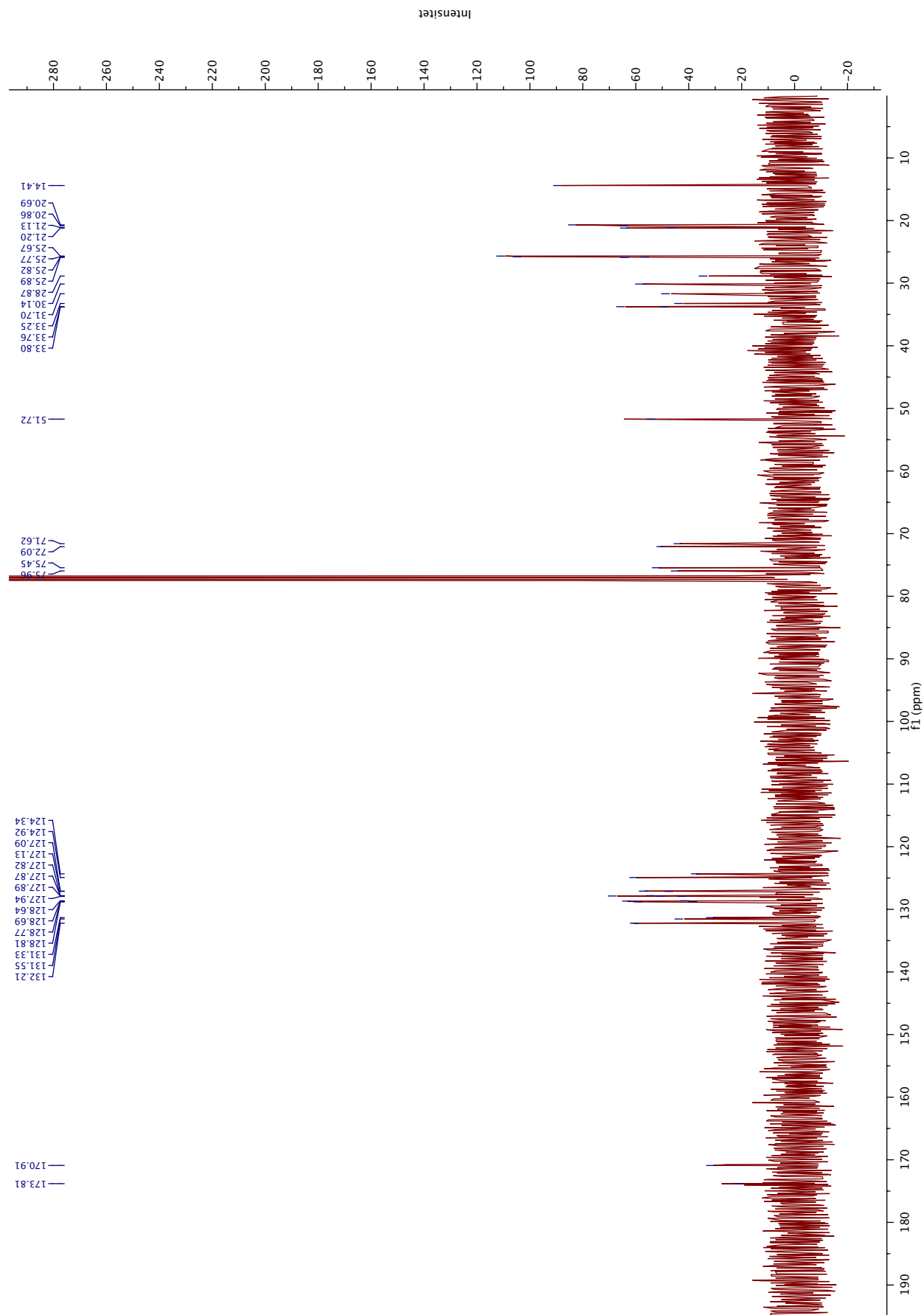


Figur 5.26 ^{13}C NMR av fraksjon som inneholdt både δ -hydroksylaktonet og epoksid **19**.

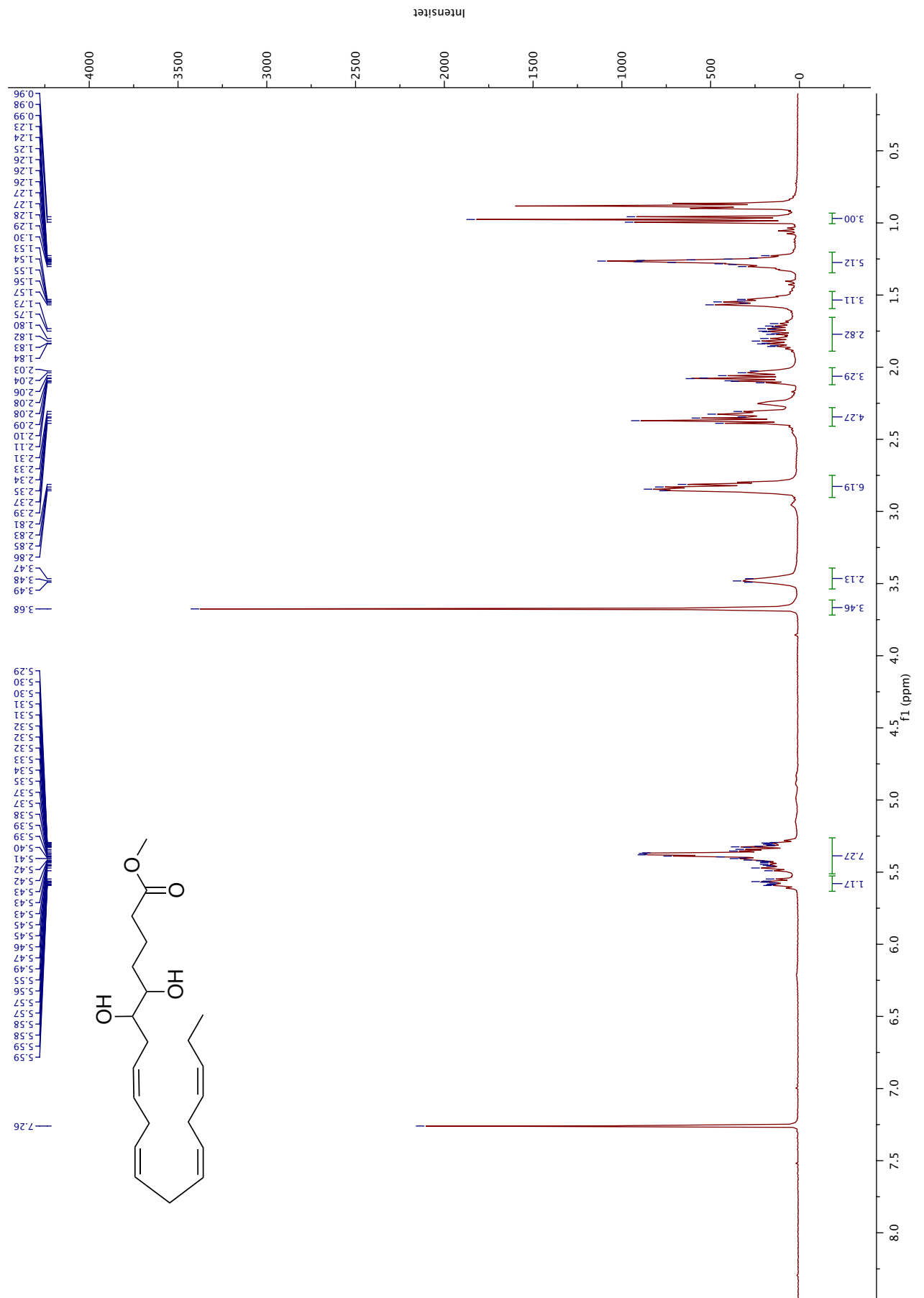
5.13 Spektrale data av diolblanding 27a₁, diol 27a₂ og acetonid 28a₁



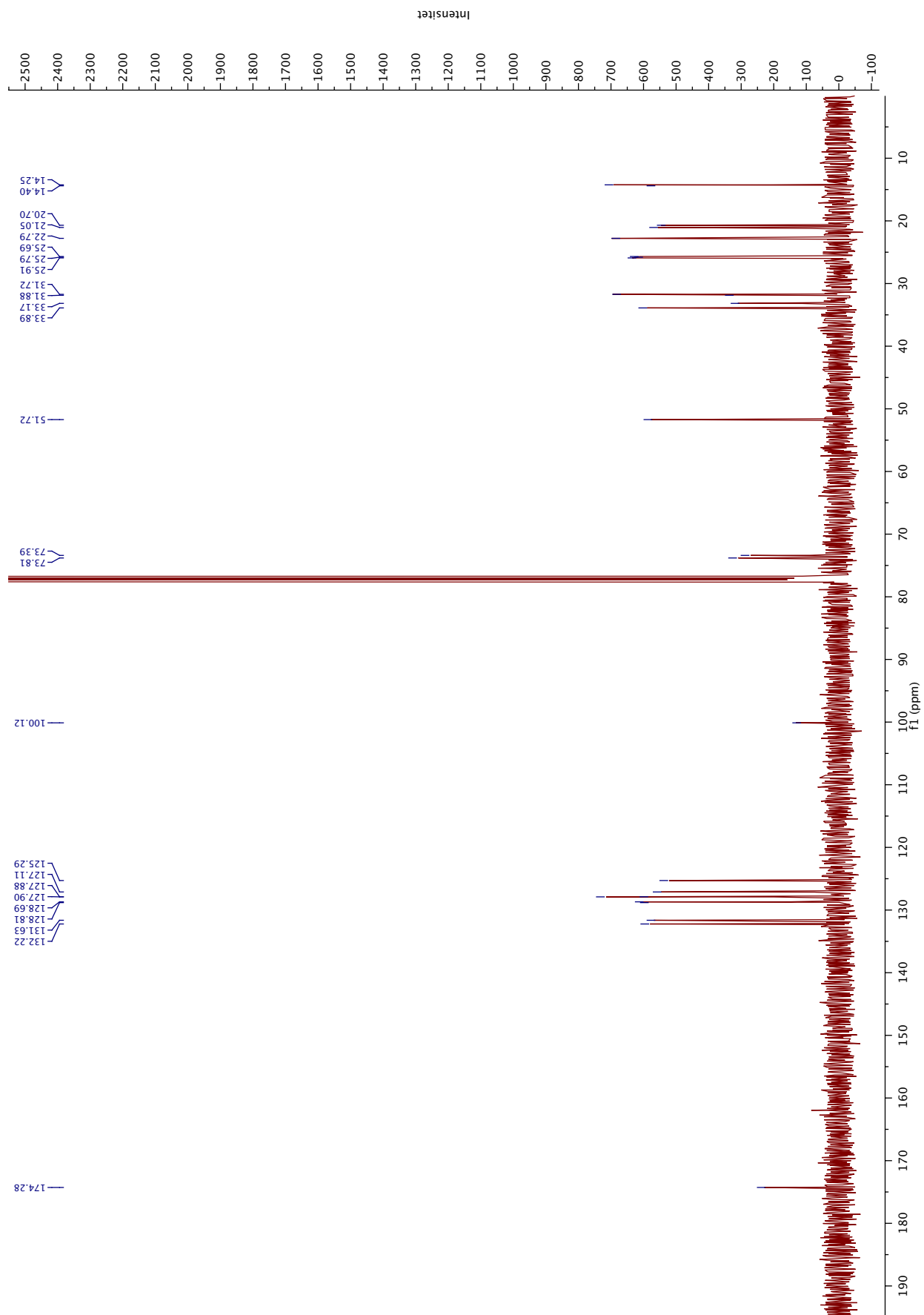
Figur 5.27 ¹H NMR spekter av diolblanding 27a₁



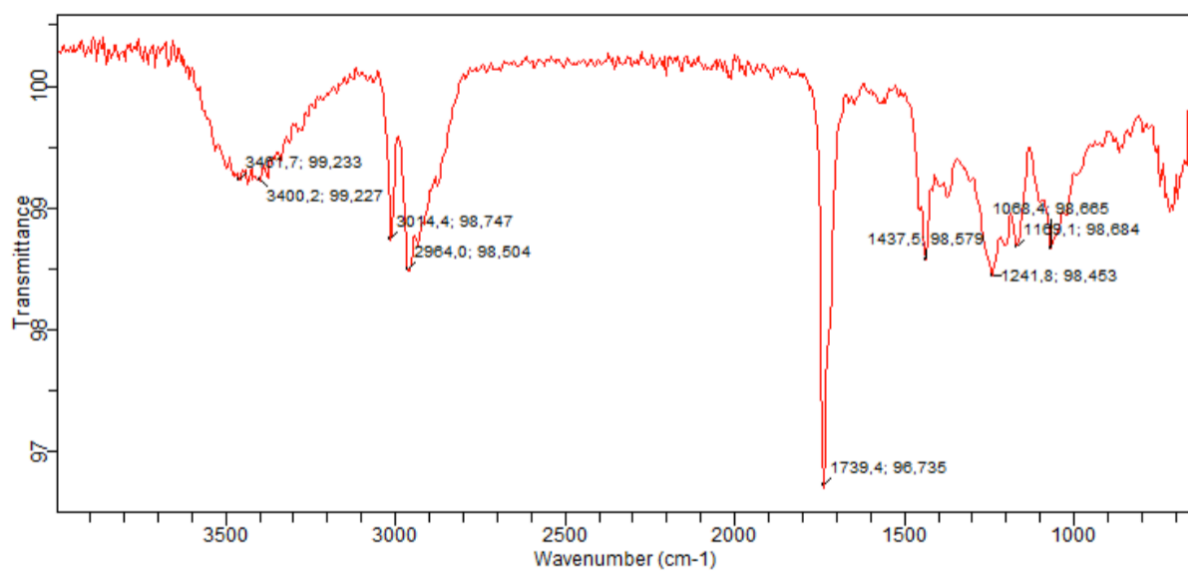
Figur 5.28 ^{13}C NMR-spekter av diolblanding **27a**



Figur 5.29 ^1H NMR-spekter av diol **27a2**



Figur 5.30 ^{13}C NMR-spekter av diol **27a₂**



Figur 5.31 IR-spekter av diol **27a₂**.

MS Spectrum Report

Analysis Info

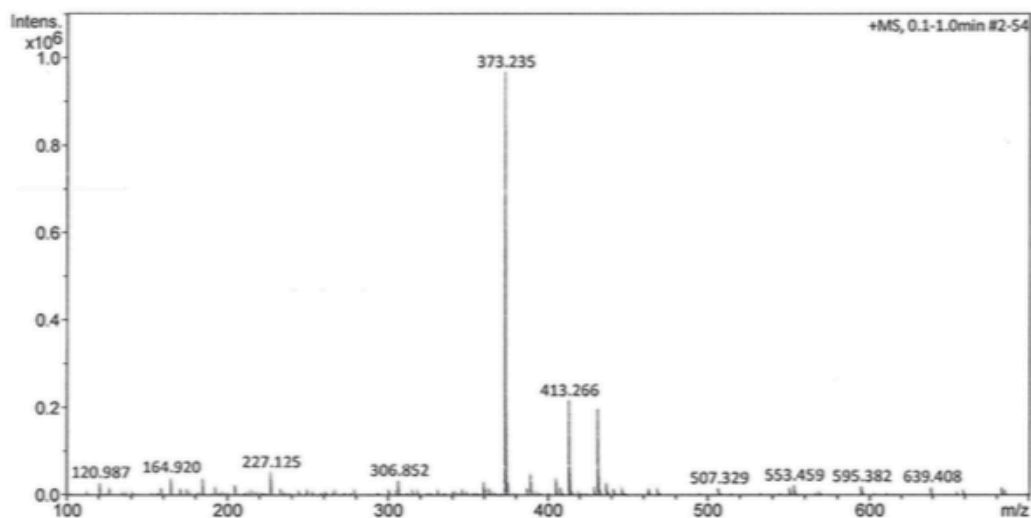
Sample Name MS-16(3) 30
 Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 10:35:01 AM

Analysis Name D:\Data\maxis2019\15405.d

Acquisition Parameter

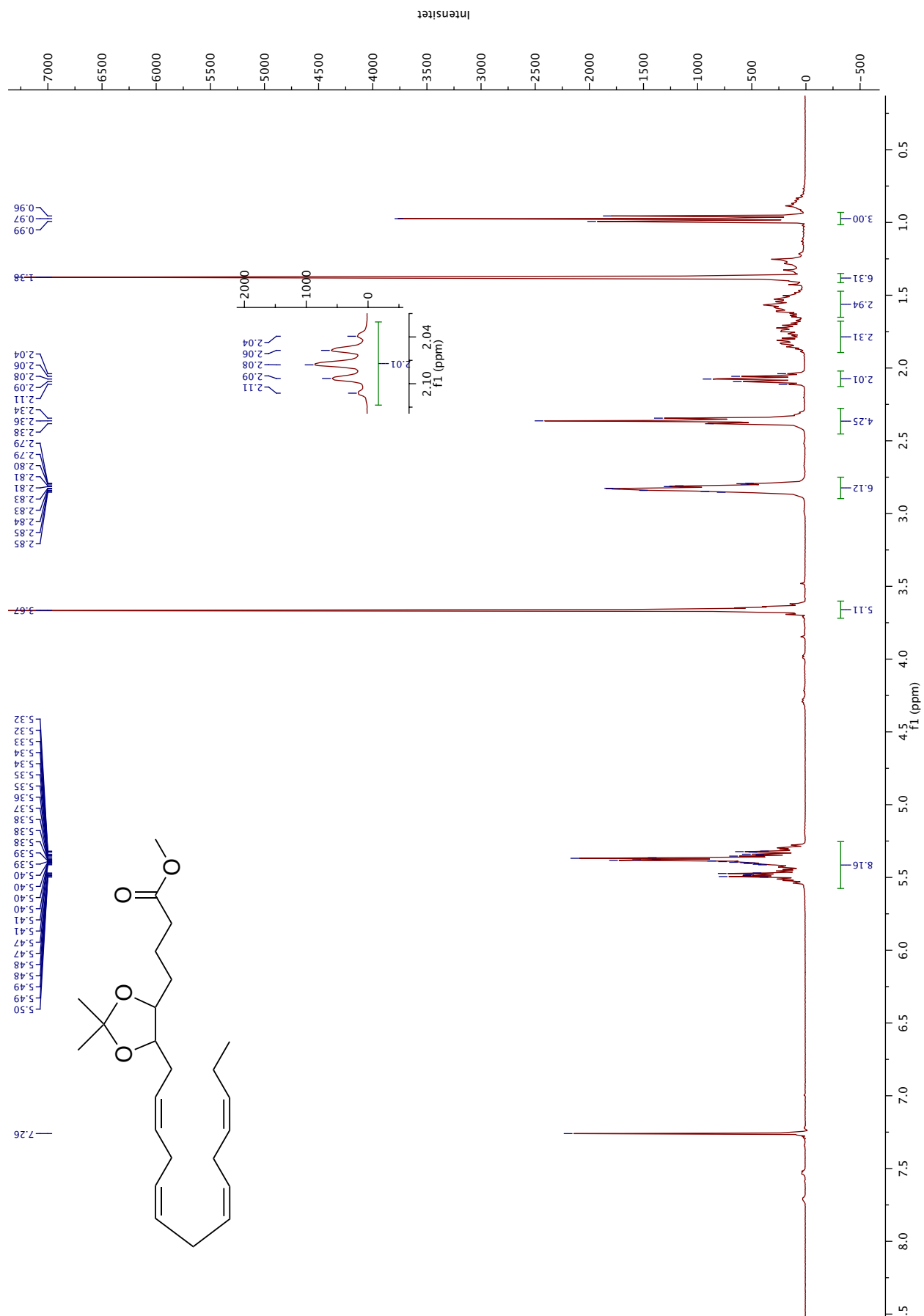
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



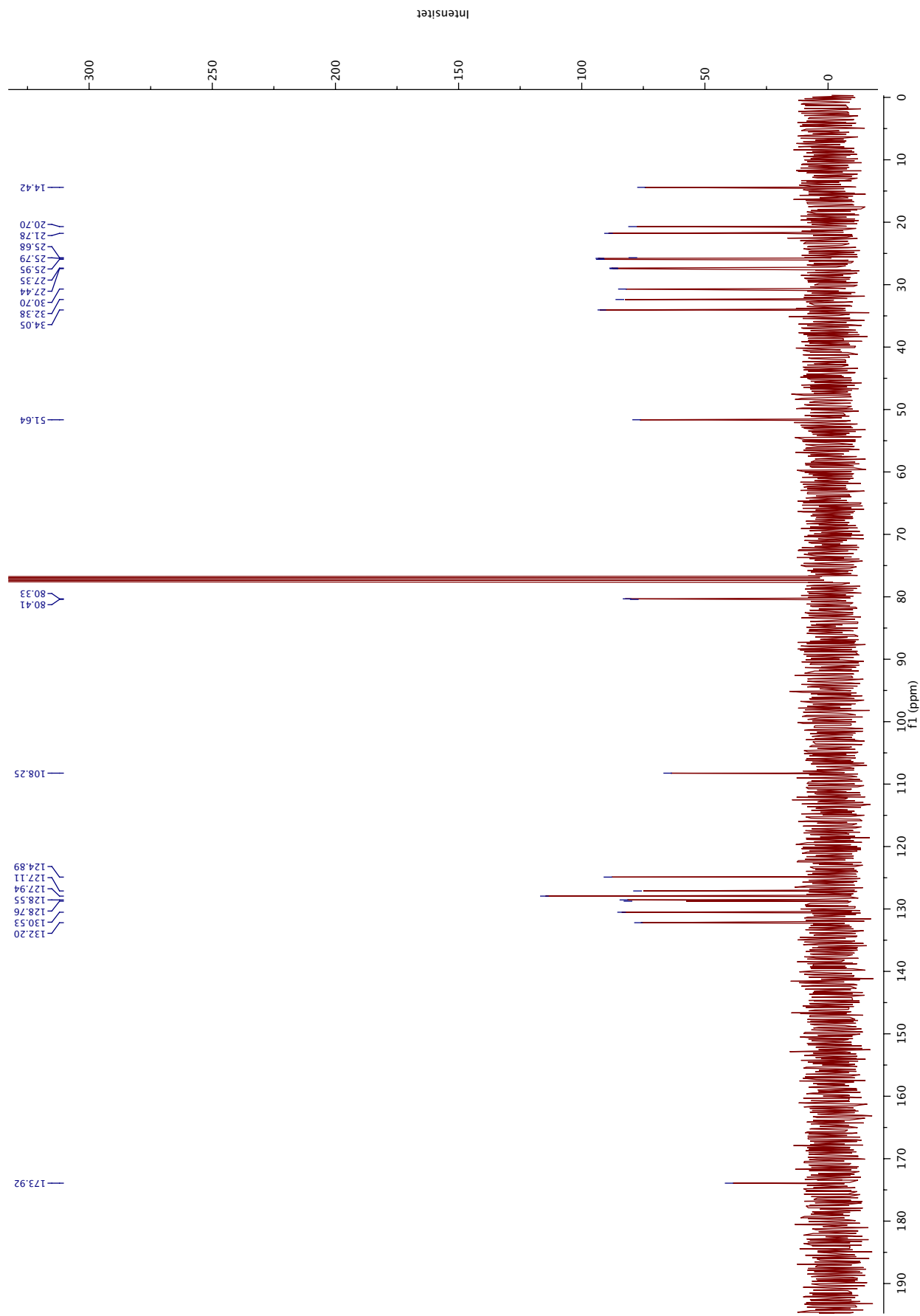
#	m/z	I %
1	120.987	2.9
2	164.920	4.2
3	185.115	4.0
4	204.913	2.3
5	227.125	5.5
6	306.852	3.5
7	360.324	3.2
8	373.235	100.0
9	374.238	23.2
10	375.242	3.2
11	389.209	5.1
12	405.225	4.2
13	408.309	2.0
14	413.266	22.4
15	414.270	6.0
16	431.240	20.4
17	432.244	5.1
18	437.215	3.0
19	553.459	2.3
20	595.382	2.0

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
373.2349	C ₂₁ H ₃₄ NaO ₄	373.2349	0.1
	C ₁₉ H ₂₉ N ₆ O ₂	373.2347	-0.6
	C ₁₇ H ₃₀ N ₆ NaO ₂	373.2322	-7.1
	C ₂₃ H ₃₃ O ₄	373.2373	6.6
	C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₆	373.2333	-4.2
	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ Na	373.2363	3.7
	C ₁₅ H ₂₅ N ₁₂	373.2320	-7.8

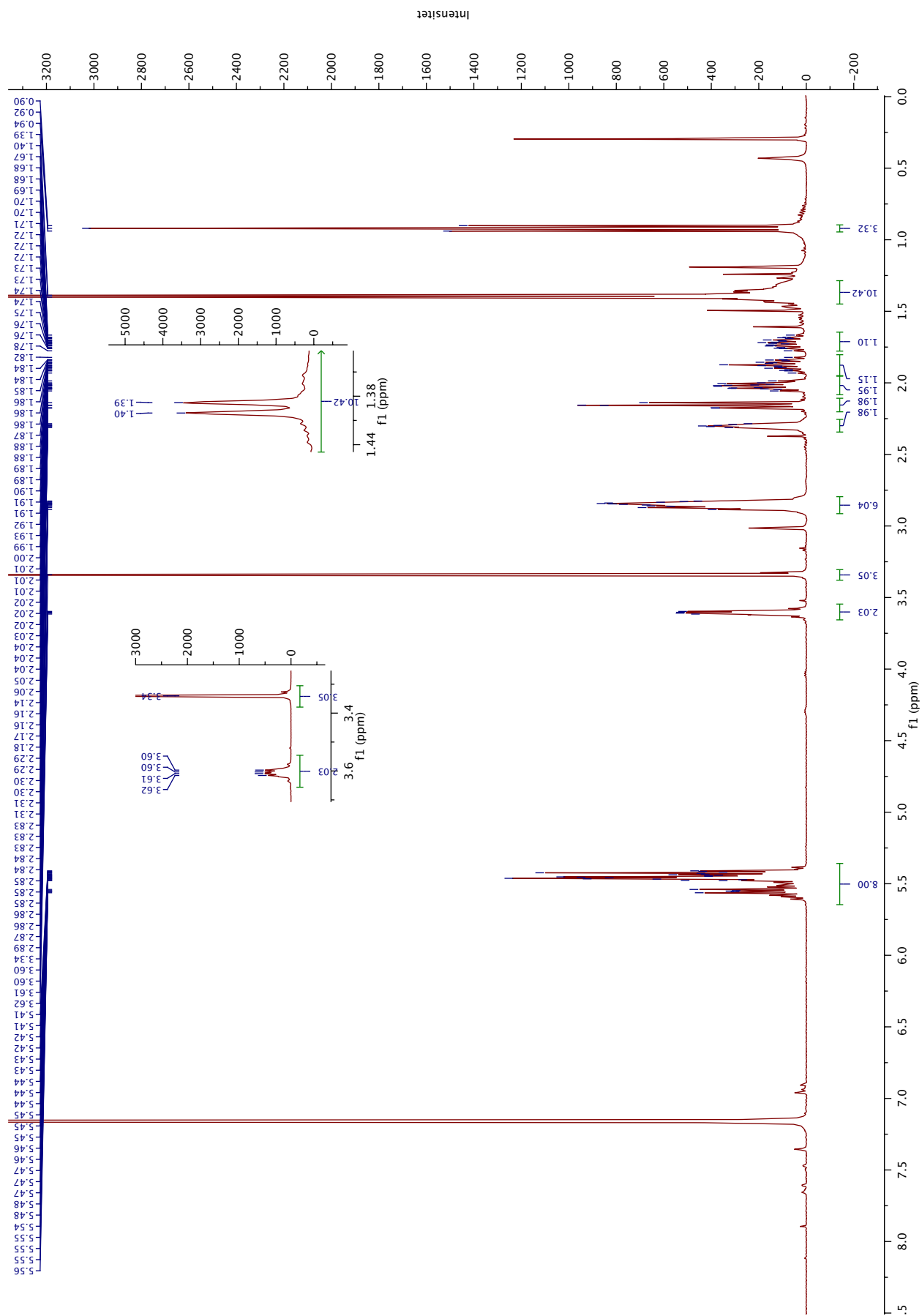
Figur 5.32 HRMS-spekter av diol **27a₂**.



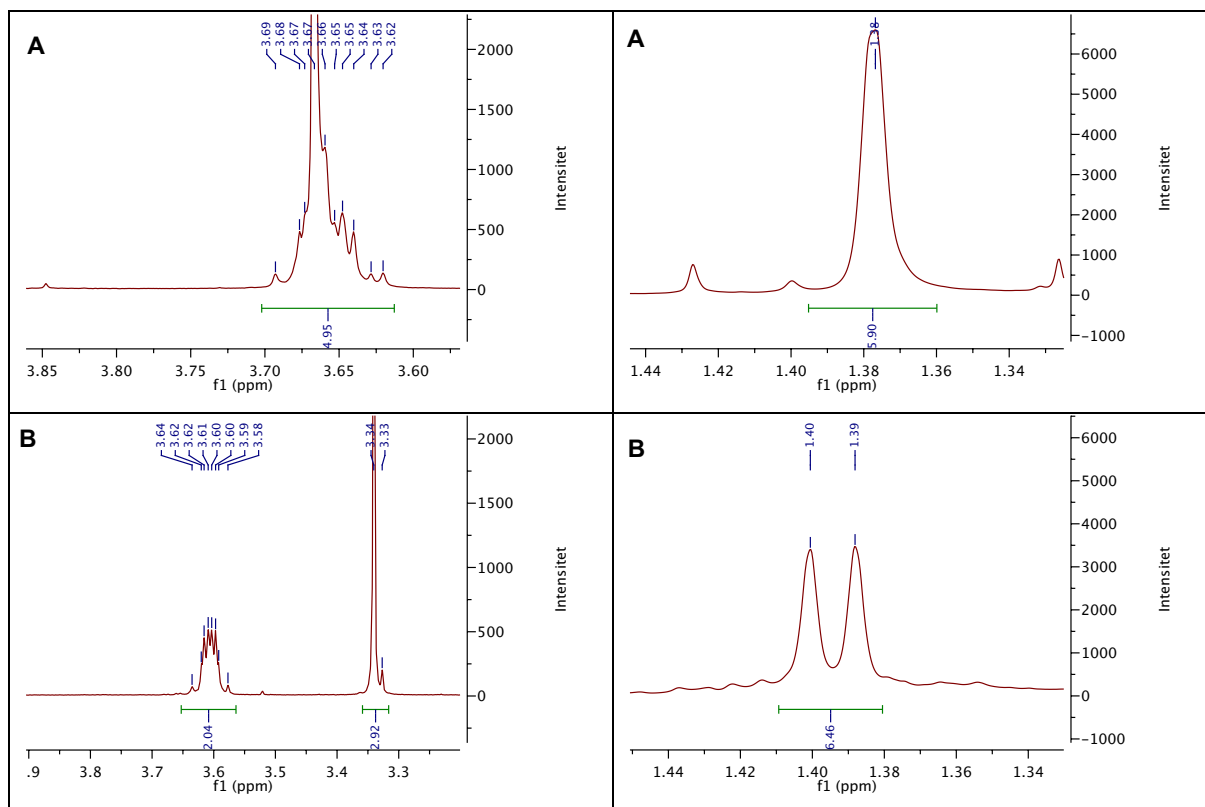
Figur 5.33 ¹H NMR-spekter av acetonid **28a₁** (acetonid dannet fra diolblanding **27a₁**)



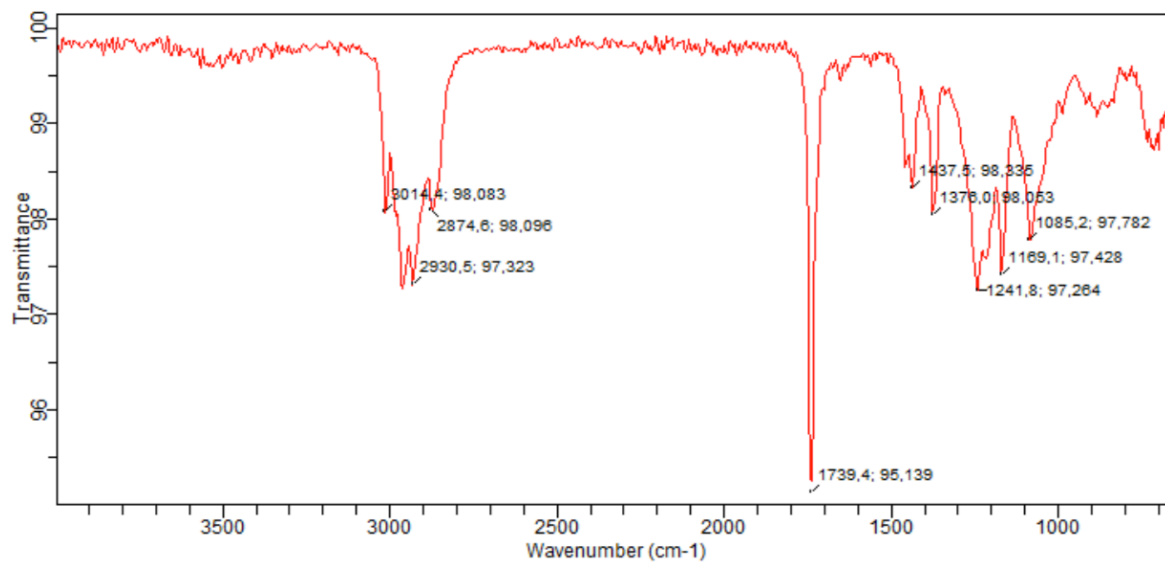
Figur 5.34 ^{13}C NMR-spekter for acetonid **28a₁** (acetonid dannet fra diolblanding **27a₁**).



Figur 5.35 ^1H NMR-spekter av acetonid **28a1** med d_6 -benzen som løsemiddel.



Figur 5.36 Utsnitt av ^1H NMR-spektrene for acetonid **28a₁**, med henholdsvis CDCl_3 og d_6 -benzen som løsemiddel. **A:** CDCl_3 som løsemiddel; **B:** d_6 -benzen som løsemiddel.



Figur 5.37 IR-spekter av acetonid **28a₁**.

MS Spectrum Report

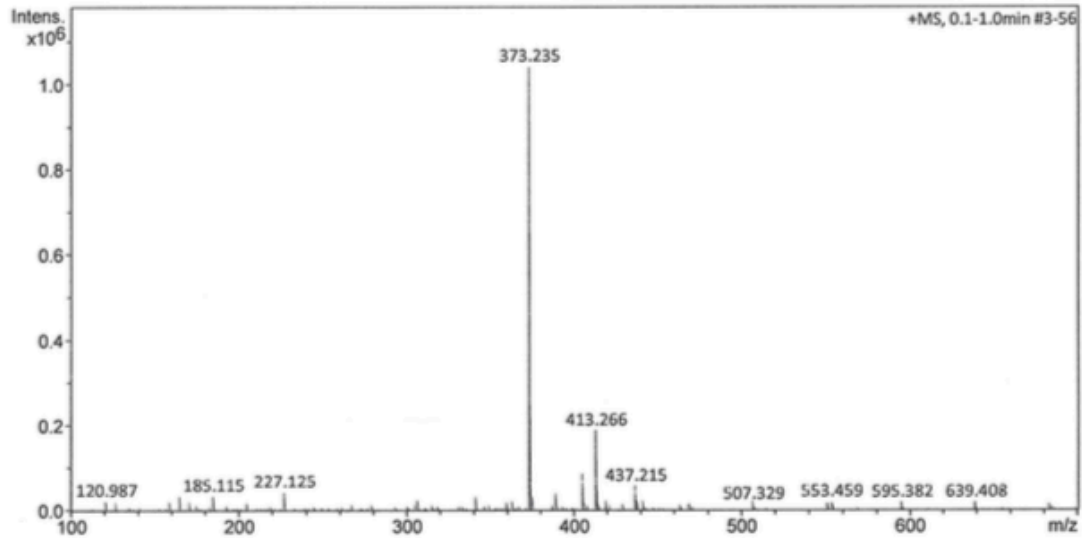
Analysis Info

Sample Name MS-04
Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 9:04:02 AM
Analysis Name D:\Data\maxis2019\15399.d

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C

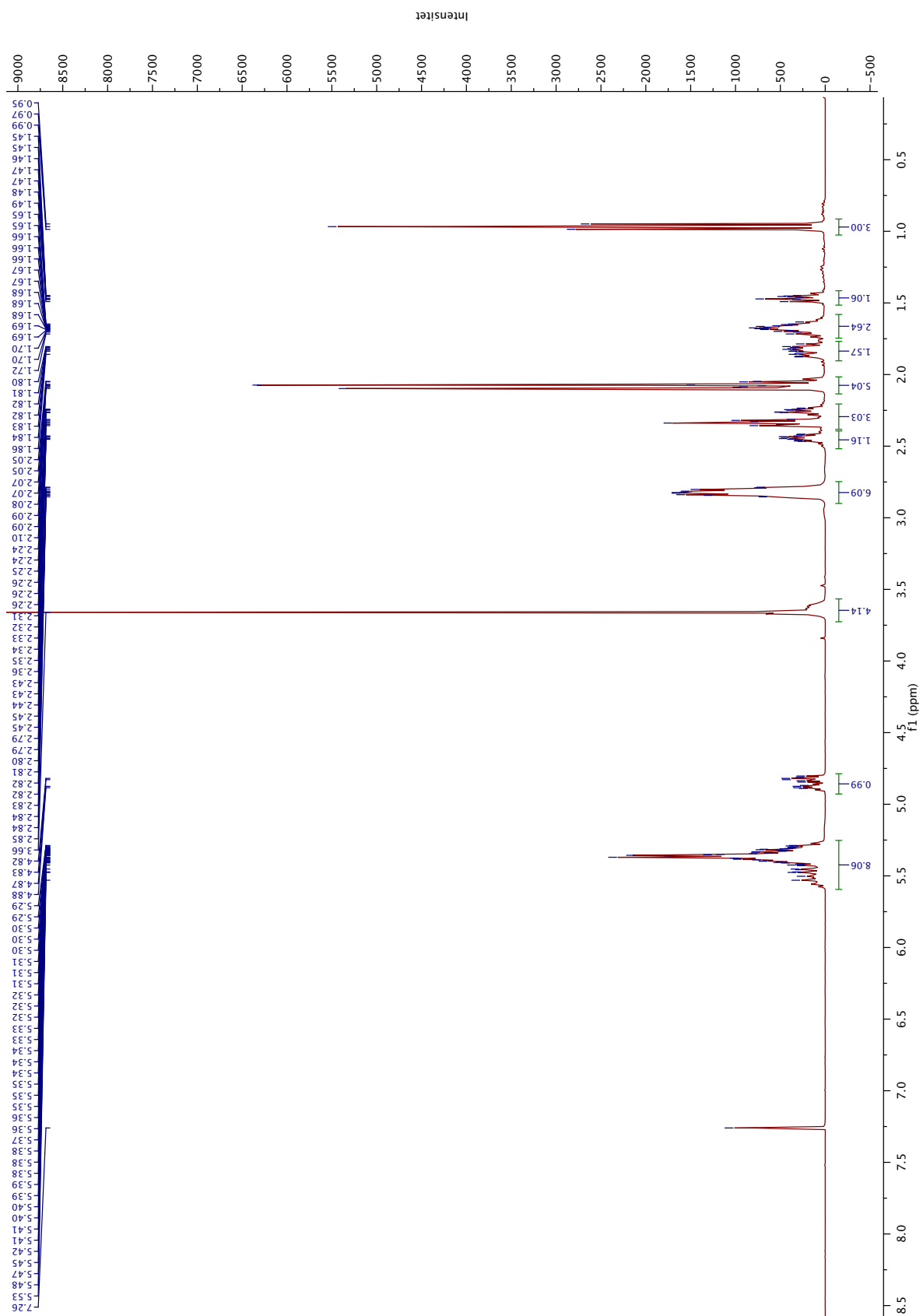


#	m/z	I %
1	120.987	2.2
2	164.921	3.1
3	185.115	3.3
4	204.913	1.6
5	227.125	4.2
6	306.852	2.4
7	341.209	3.1
8	373.235	100.0
9	374.238	24.0
10	375.242	3.3
11	389.209	3.9
12	405.225	8.5
13	406.228	1.9
14	413.266	18.1
15	414.270	4.8
16	437.215	5.6
17	551.355	1.6
18	553.459	2.0
19	595.382	1.8
20	639.408	1.8

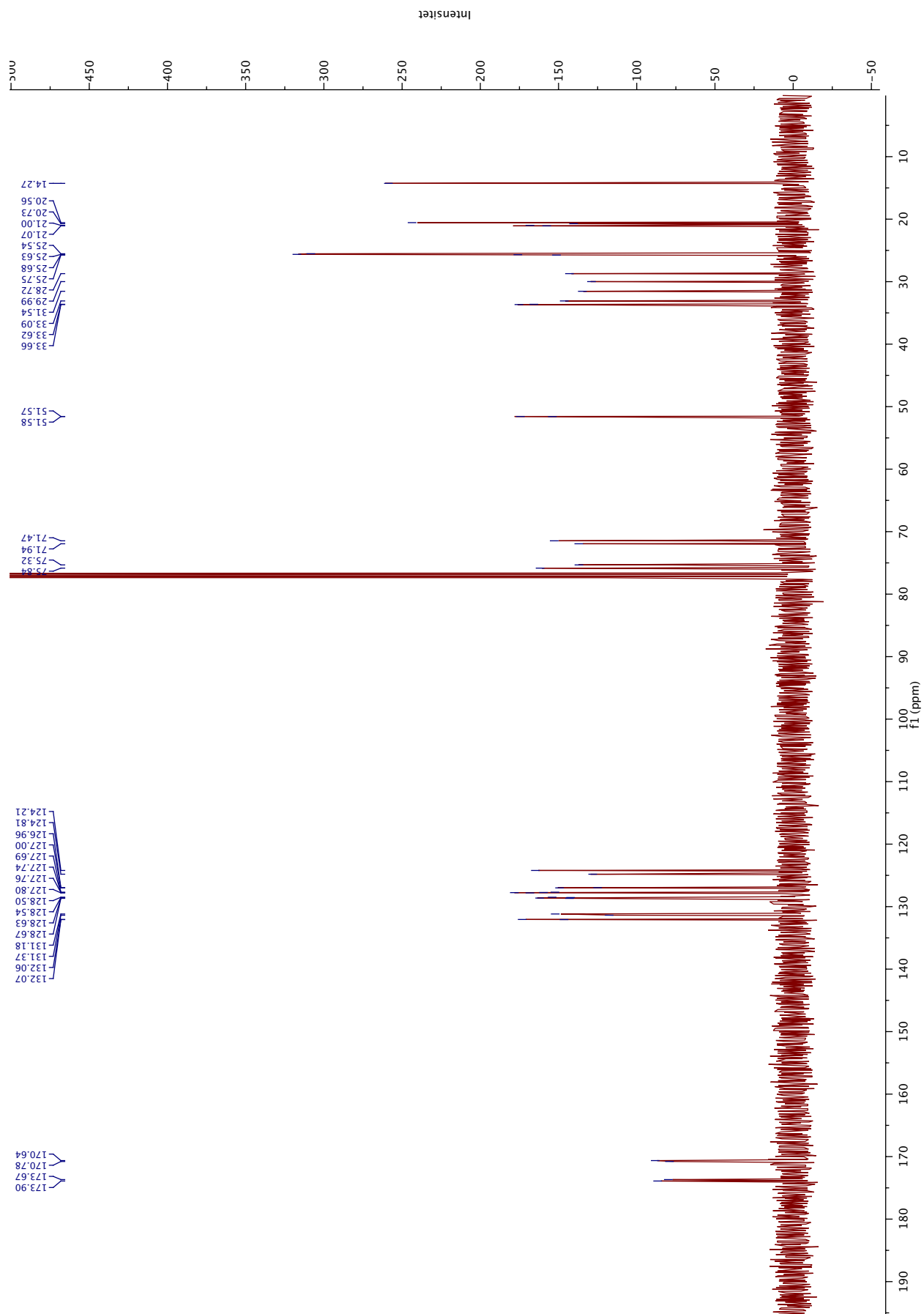
Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
413.2662	C24H38NaO4	413.2662	0.2
	C22H33N6O2	413.2660	-0.5
	C26H37O4	413.2686	6.0
	C25H34N4Na	413.2676	3.4
	C20H34N6NaO2	413.2635	-6.3
	C21H37N2O6	413.2646	-3.7
	C18H29N12	413.2633	-7.0

Figur 5.38 HRMS- spekter av acetonid **28a**.

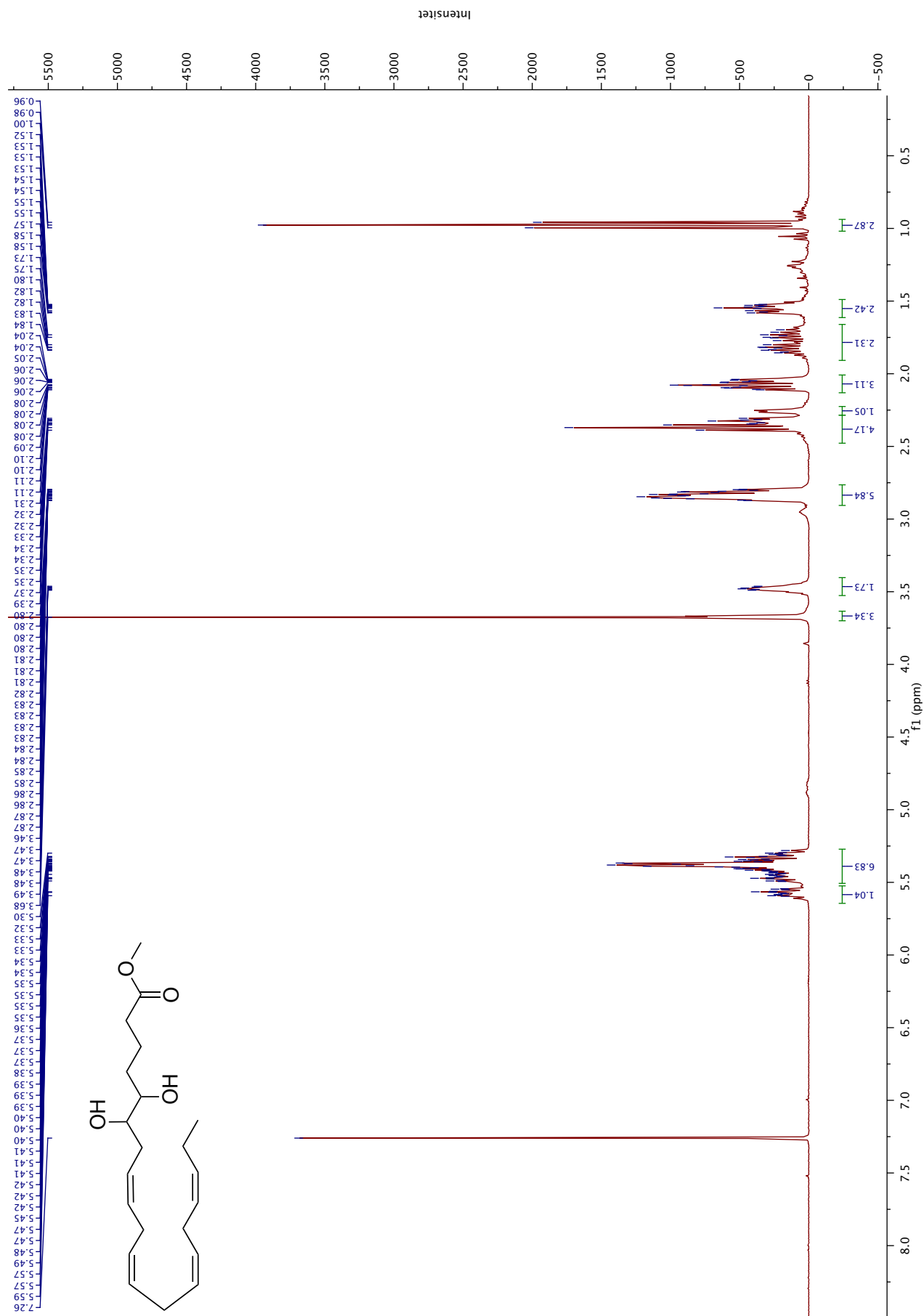
5.14 Spektrale data av diolblanding **27b₁**, diol **27b₂** og acetonid **28b₁**



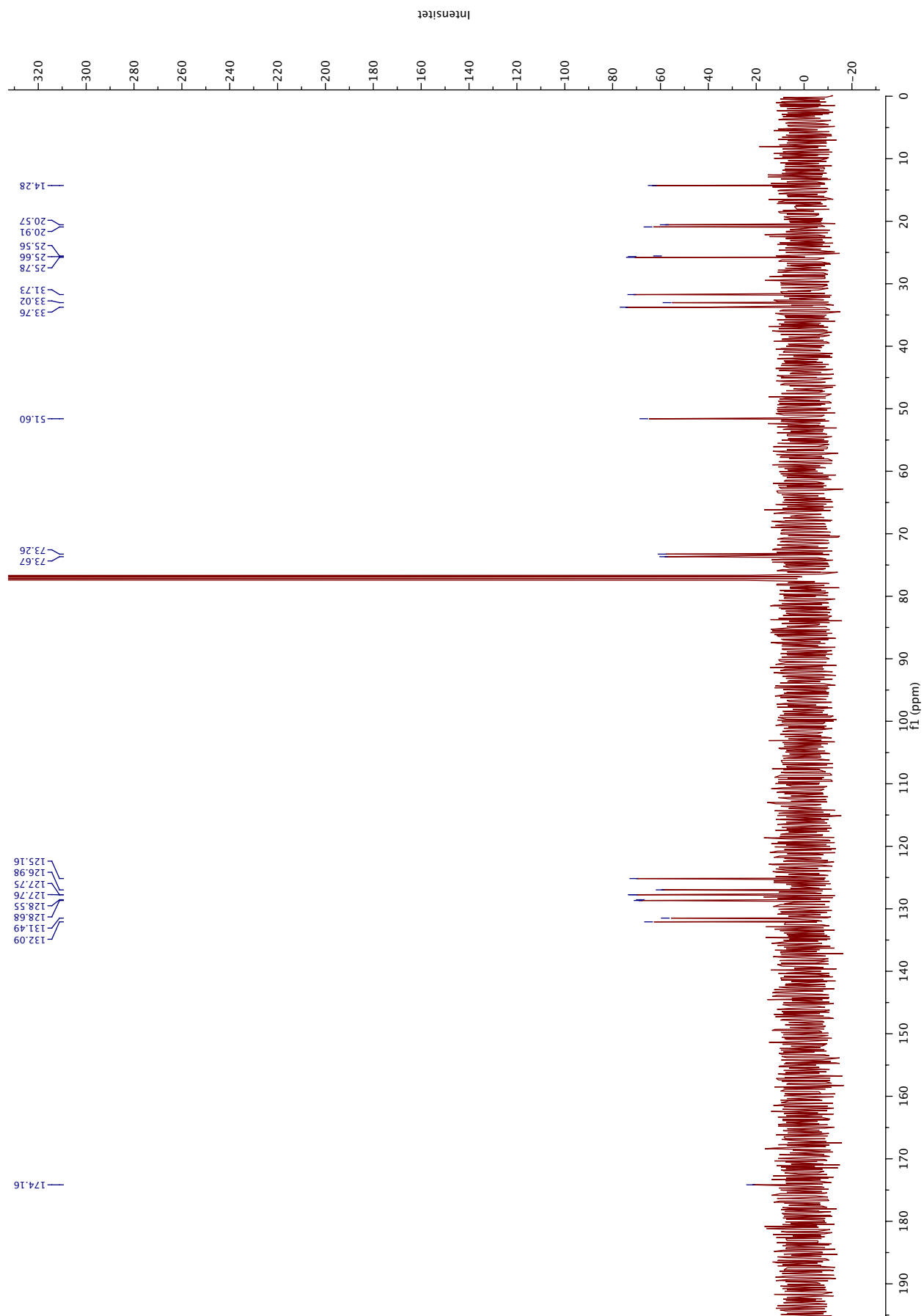
Figur 5.39 ¹H NMR-spekter av diolblanding **27b₁**.



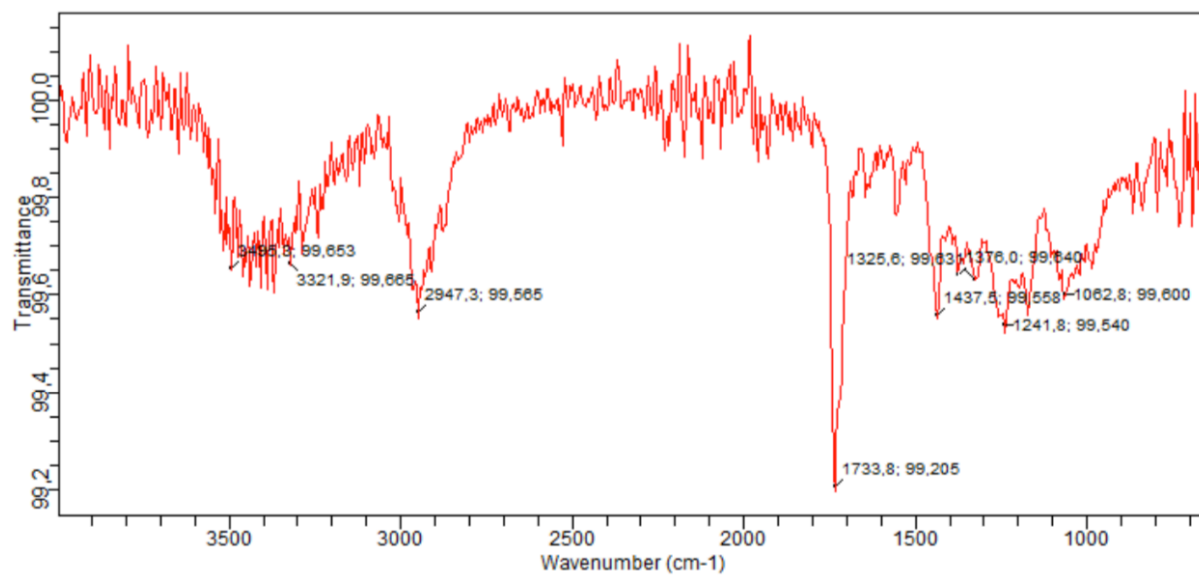
Figur 5.40 ^{13}C NMR-spekter av diolblanding **27b₁**.



Figur 5.41 ¹H NMR-spekter av diol **27b₂**.



Figur 5.42 ^{13}C NMR-spekter av diol **27b₂**.



Figur 5.43 IR-spekter av diol **27b₂**.

MS Spectrum Report

Analysis Info

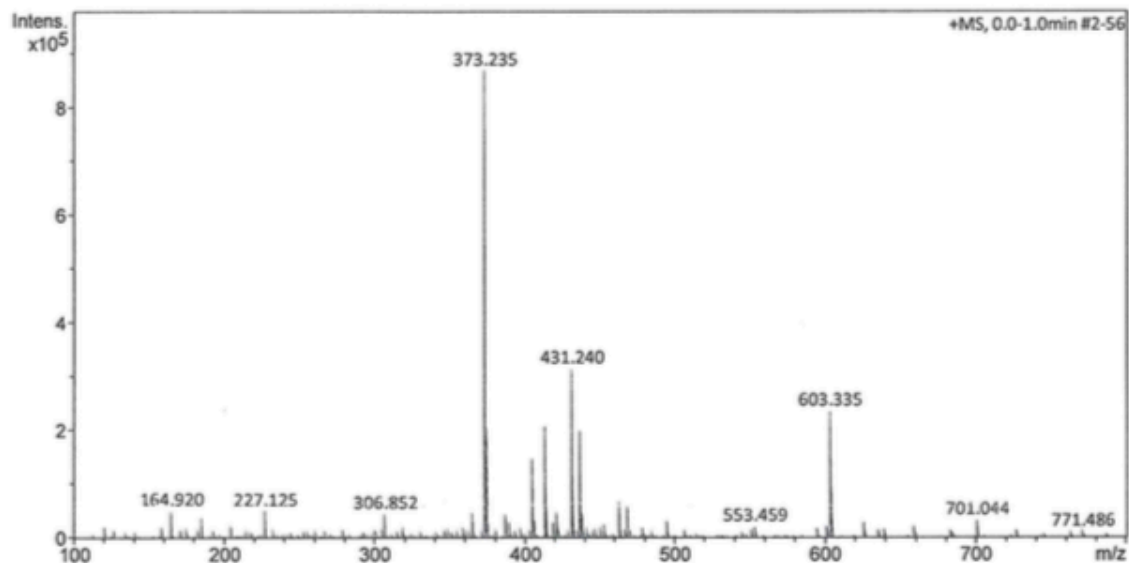
Sample Name MS-18(1) 25
Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 10:03:10 AM

Analysis Name D:\Data\maxis2019\15403.d

Acquisition Parameter

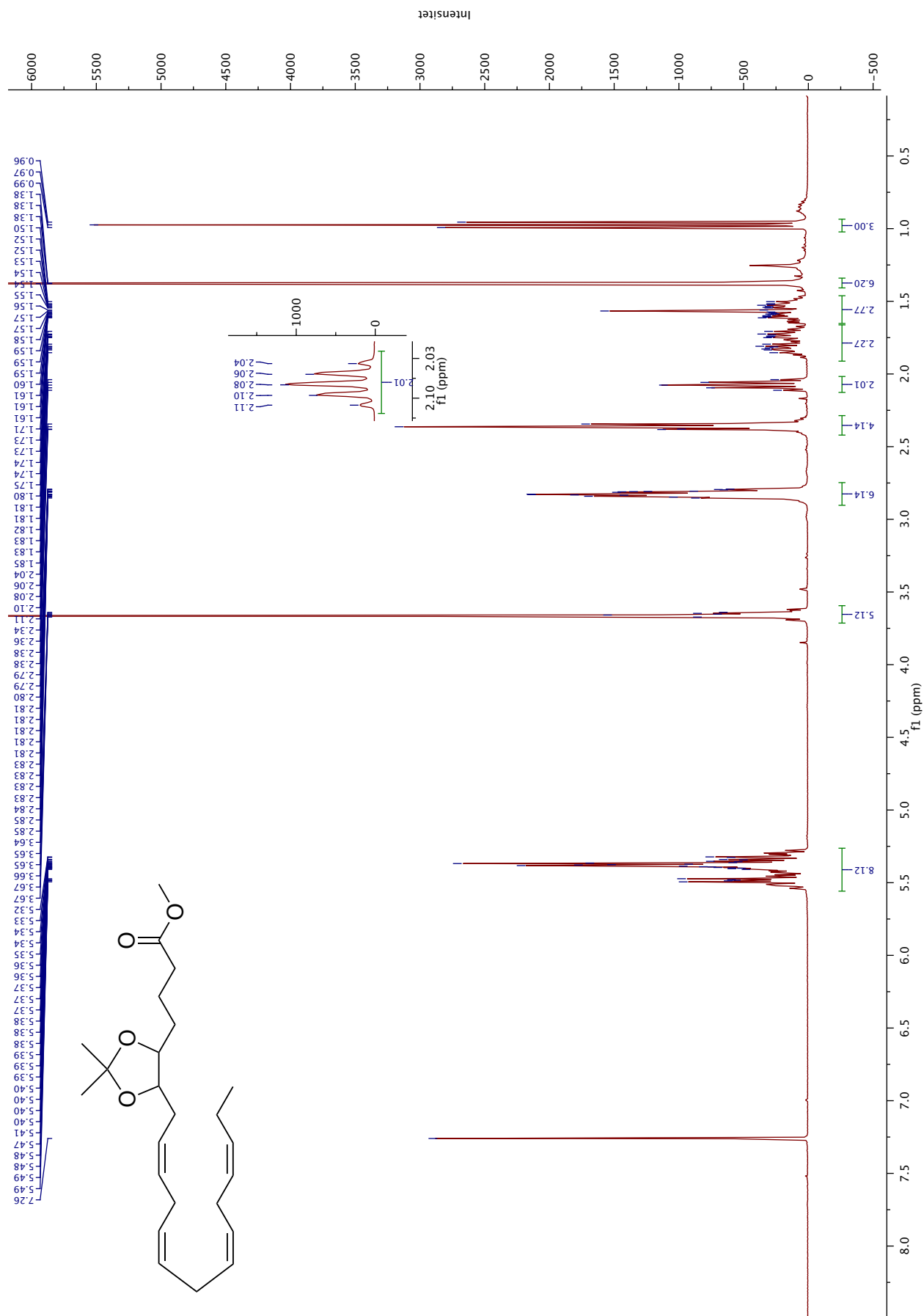
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



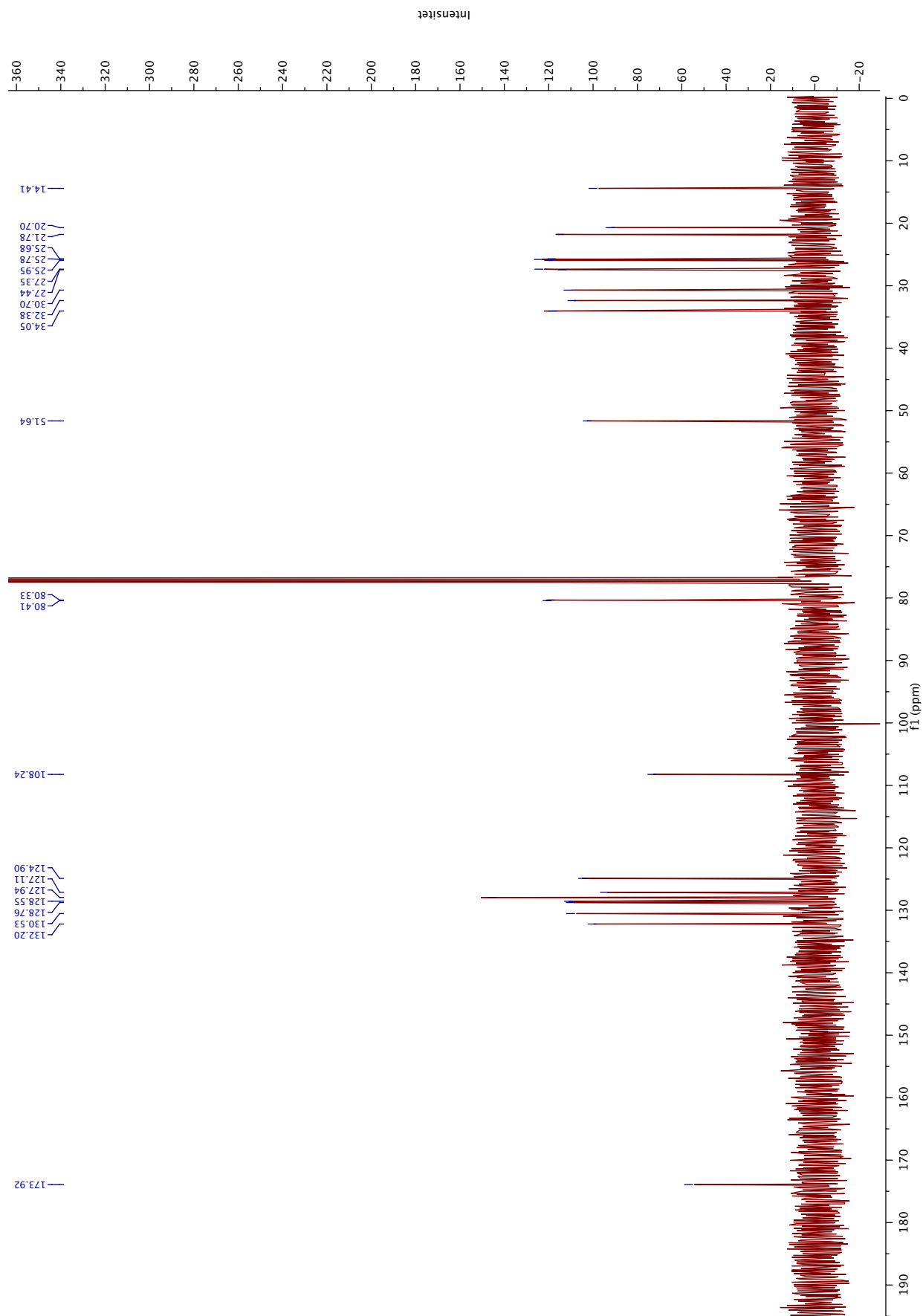
#	m/z	I %
1	164.920	5.9
2	185.115	4.3
3	227.125	5.8
4	306.852	5.1
5	365.194	5.5
6	373.235	100.0
7	374.238	23.6
8	387.214	5.2
9	405.225	17.0
10	413.266	24.1
11	414.270	6.5
12	421.220	5.5
13	431.240	36.2
14	432.244	8.9
15	437.215	23.0
16	438.218	5.4
17	463.230	7.8
18	469.205	6.8
19	603.335	27.2
20	604.339	10.8

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
373.2349	C ₂₁ H ₃₄ NaO ₄	373.2349	0.2
	C ₁₉ H ₂₉ N ₆ O ₂	373.2347	-0.6
	C ₂₃ H ₃₃ O ₄	373.2373	6.6
	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ Na	373.2363	3.7
	C ₁₇ H ₃₀ N ₆ NaO ₂	373.2322	-7.0
	C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₆	373.2333	-4.2
	C ₁₅ H ₂₅ N ₁₂	373.2320	-7.8

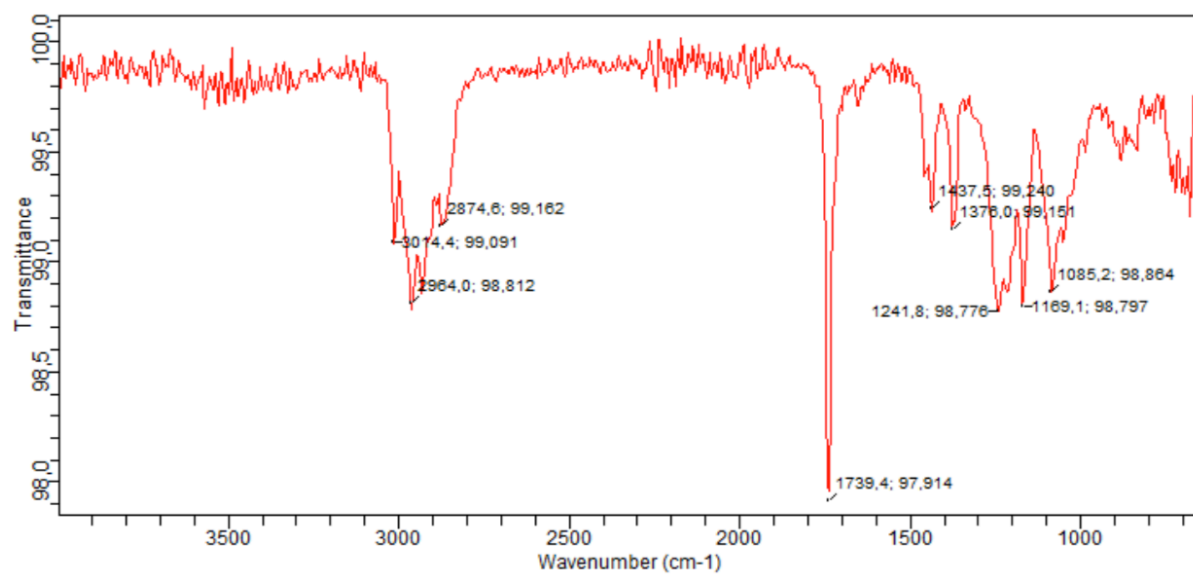
Figur 5.44 HRMS-spekter av diol **27b₂**.



Figur 5.45 ¹H NMR-spekter for acetoneid **28b₁** (acetoneid dannet fra diolblanding **27b₁**.)



Figur 5.46 ^{13}C NMR-spekter for acetonid **28b**₁ (acetonid dannet fra diolblanding **27b**₁).



Figur 5.47 IR-spekter av acetonid **28b₁**.

MS Spectrum Report

Analysis Info

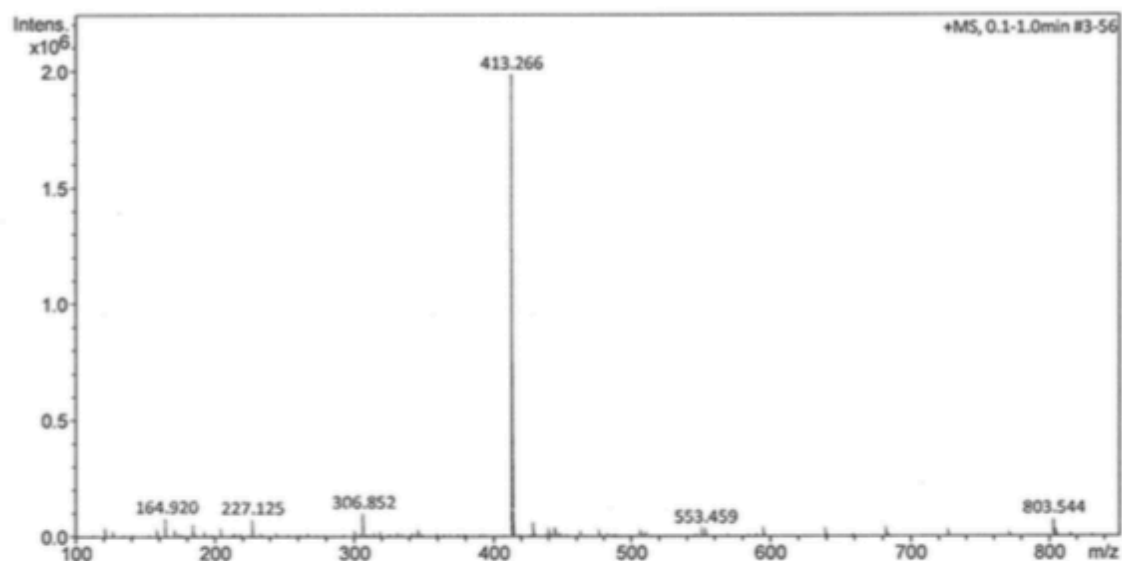
Sample Name MS-07(7)
Method ESI_pos_50_1500_os.m

Acquisition Date 5/8/2019 9:25:52 AM

Analysis Name D:\Data\maxis2019\15400.d

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.4 Bar
Focus	Not active	Set Capillary	3500 V	Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set Charging Voltage	2000 V	Set Divert Valve	Waste
		Set Corona	0 nA	Set APCI Heater	0 °C



#	m/z	I %
1	120.987	2.2
2	158.903	1.3
3	164.920	4.0
4	171.099	1.9
5	185.115	2.8
6	204.913	1.8
7	227.125	3.8
8	306.852	5.0
9	413.266	100.0
10	414.270	25.6
11	415.273	4.0
12	429.240	3.1
13	445.256	2.2
14	551.356	1.3
15	553.459	1.8
16	595.382	1.4
17	639.408	1.4
18	683.434	1.3
19	803.544	3.8
20	804.547	1.9

Meas. m/z	Ion Formula	m/z	err [ppm]
413.2662	C ₂₂ H ₃₃ N ₆ O ₂	413.2660	-0.6
	C ₂₄ H ₃₈ NaO ₄	413.2662	0.1
	C ₂₁ H ₃₇ N ₂ O ₆	413.2646	-3.8
	C ₂₀ H ₃₄ N ₆ NaO ₂	413.2635	-6.4
	C ₁₈ H ₂₉ N ₁₂	413.2633	-7.1
	C ₂₆ H ₃₇ O ₄	413.2686	5.9
	C ₂₅ H ₃₄ N ₄ Na	413.2676	3.3

Figur 5.48 HRMS- spekter av acetamid **28b**₁.

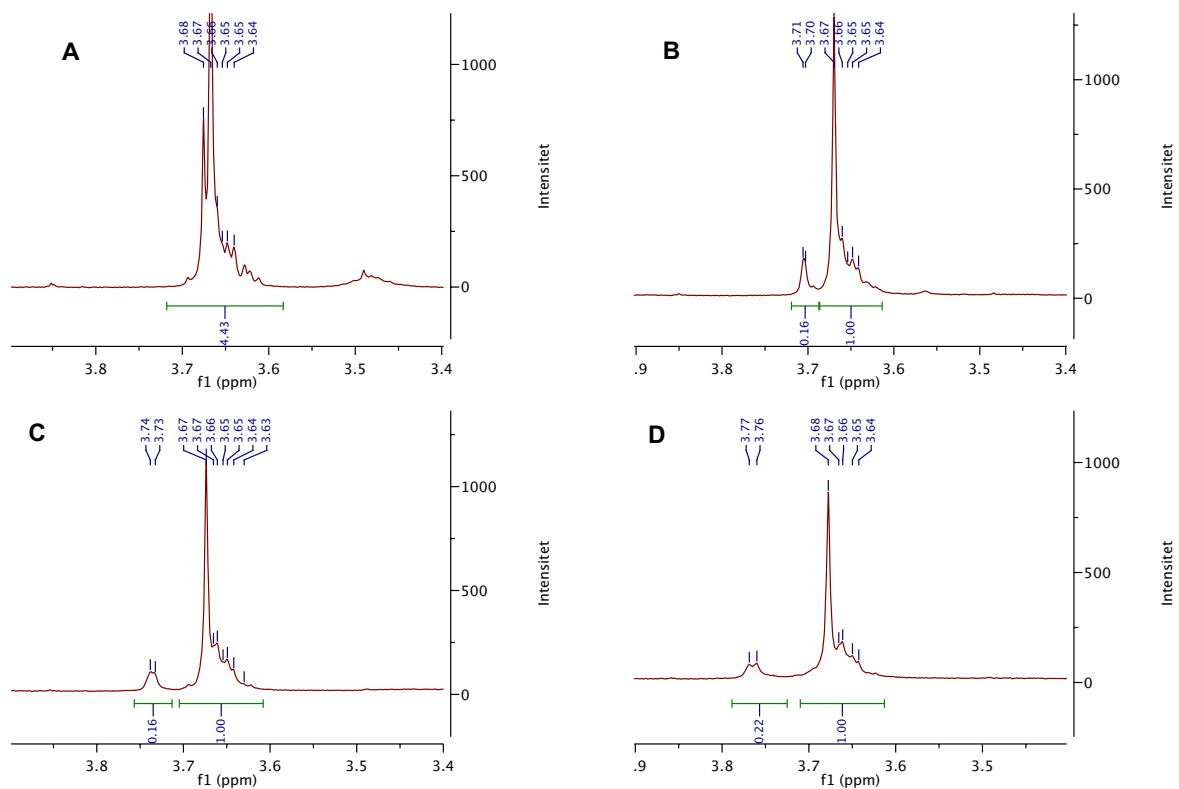
5.15 ¹H NMR-spektre for acetonid **26** og dihydroxy-metylester **25** med bruk av kiralt skift reagens

Tabell 5.1 Oversikt over mengder (g) og konsentrasjoner (C) av forbindelse **25**, **26** og Eu(hfc)₃.

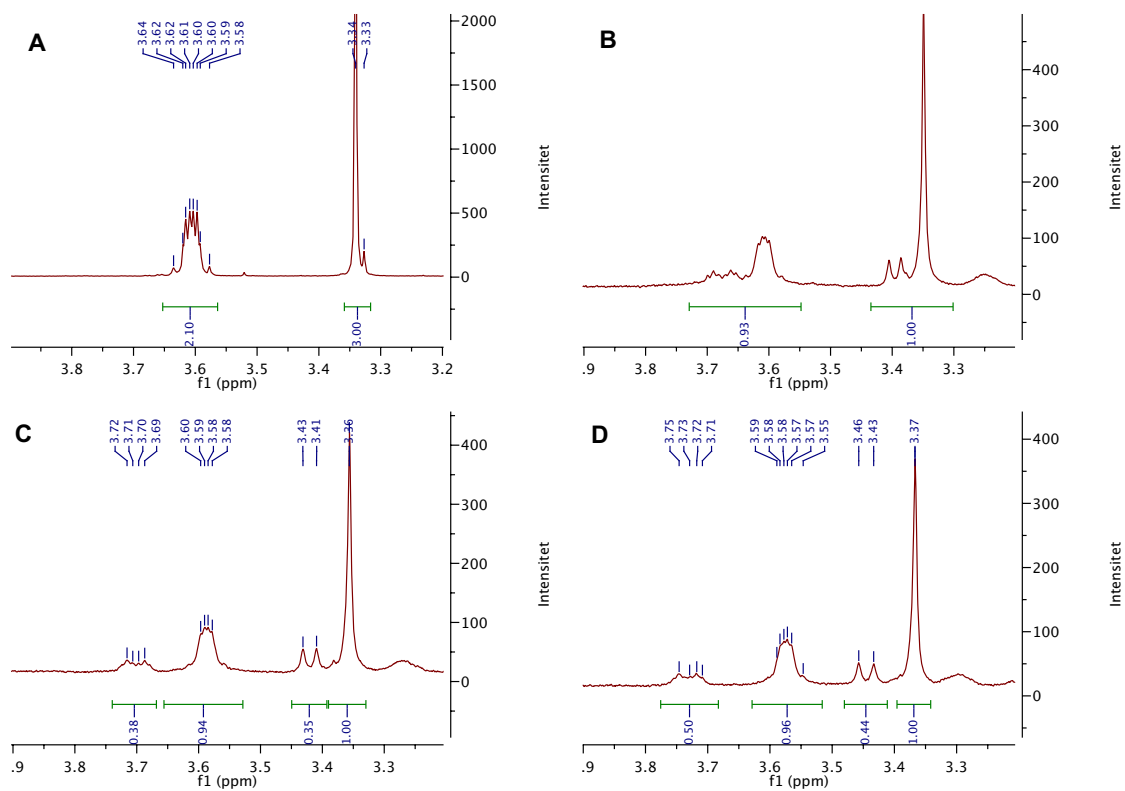
Forbindelse	25	26	Eu(hfc) ₃
m (g)	0.0065	0.0072	0.002
M _w (g/mol)	350.3	390.3	1194
n (mol)	1.845 x 10 ⁻⁵	1.845 x 10 ⁻⁵	1.675 x 10 ⁻⁶
C (mol/ml)	0.0185	0.0185	1.675 x 10 ⁻³
C (μmol/ml)	18.50	18.50	1.675

Tabell 5.2 Oversikt over volumer (V) av Eu(hfc)₃ stamløsningen (1.675 μmol/ml) som ble overført til NMR-røret med forbindelse **25/26** imellom hvert NMR-opptak.

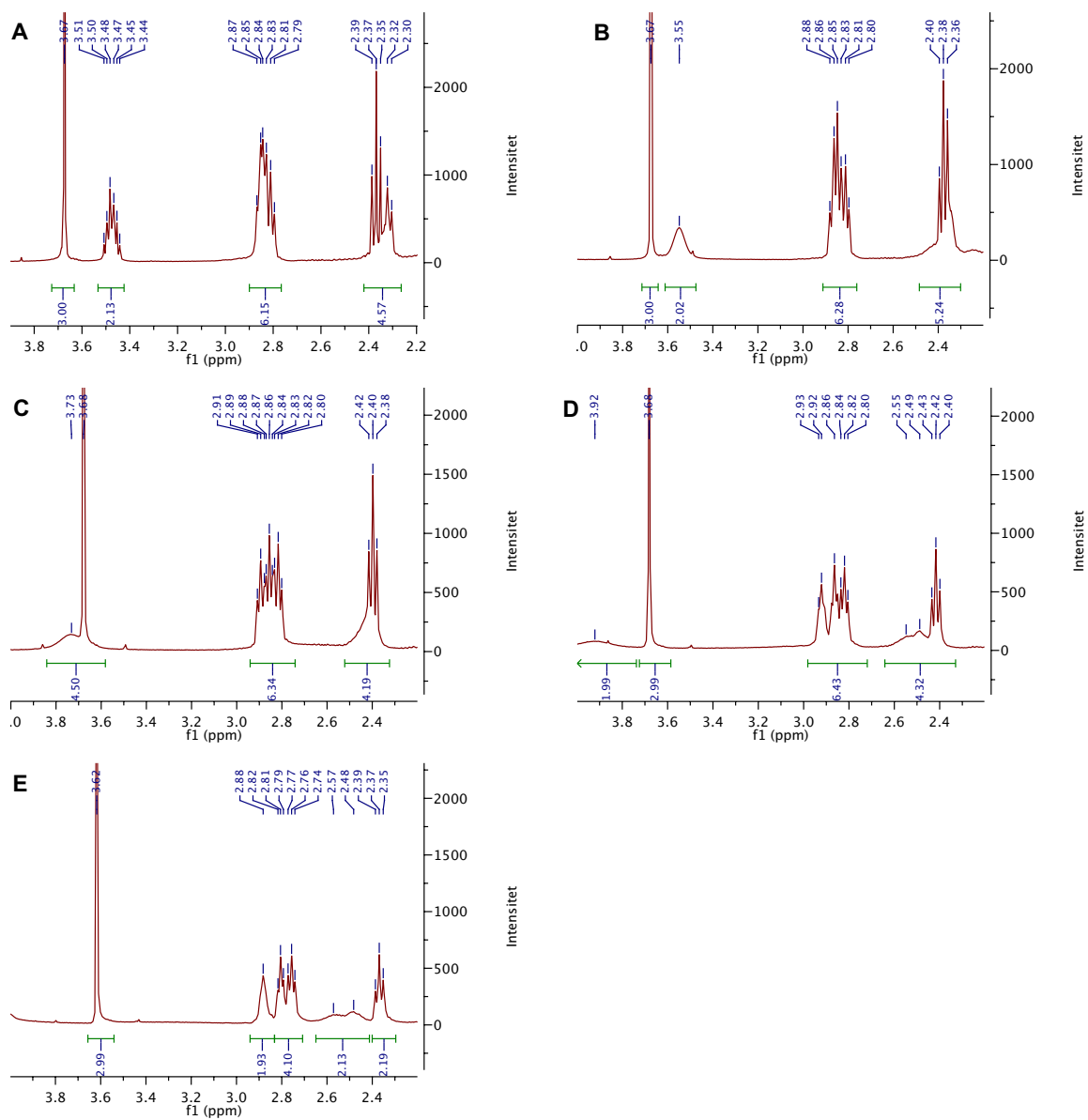
V (μl)	Eu(hfc) ₃ (mol %)
0.0	0.0
50	0.5
50	1.5
50	2.0
50	2.5
50	3.0
50	3.5
50	4.0
50	4.5



Figur 5.49 Acetonid **26** løst i CDCl_3 . **A**: 0 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **B**: 1 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **C**: 2.5 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **D**: 3.5 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

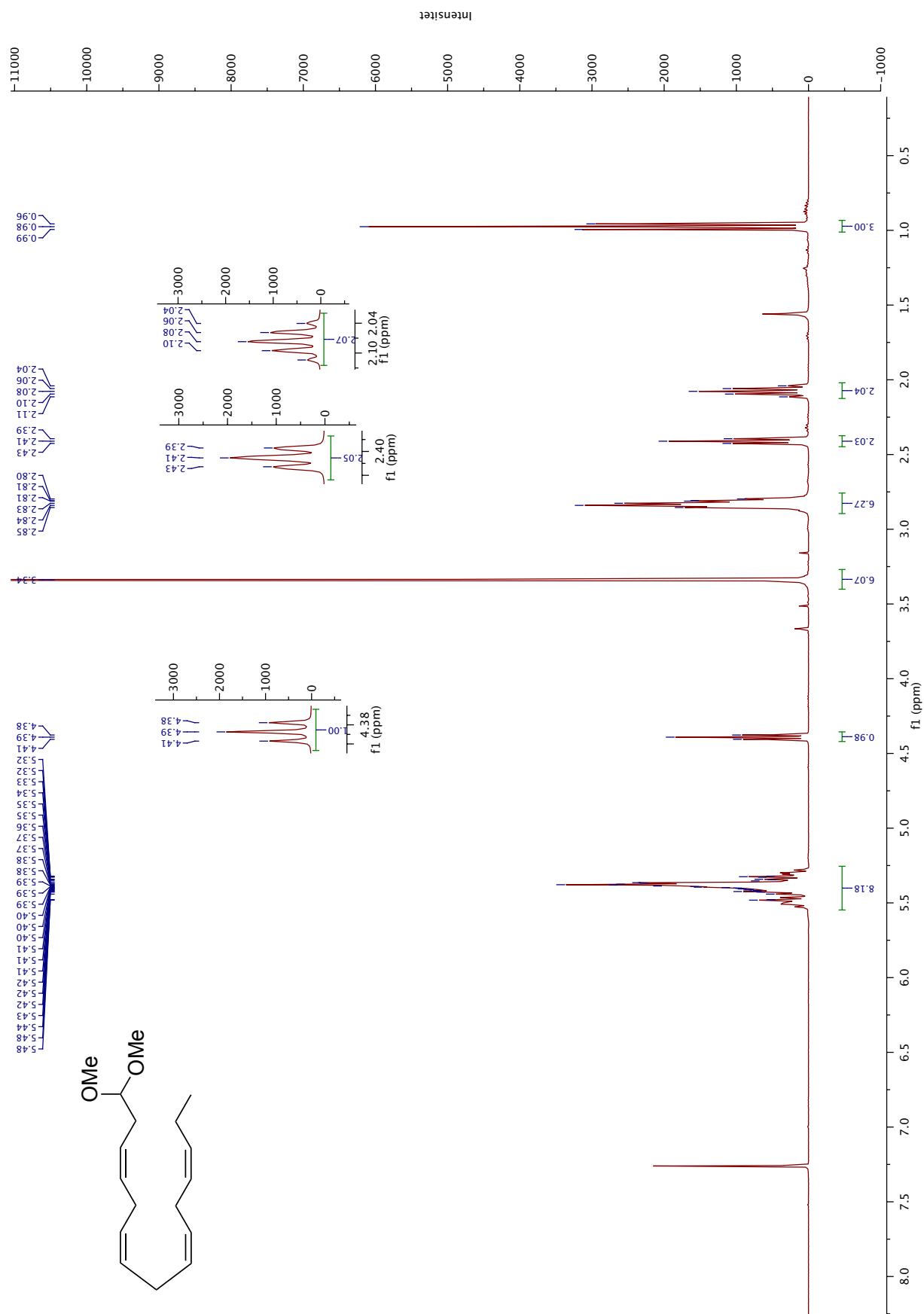


Figur 5.50 Acetonid **26** løst i d_6 -benzen. **A**: 0 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **B**: 3.5 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **C**: 4.0 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$; **D**: 4.5 mol % $\text{Eu}(\text{hfc})_3$.

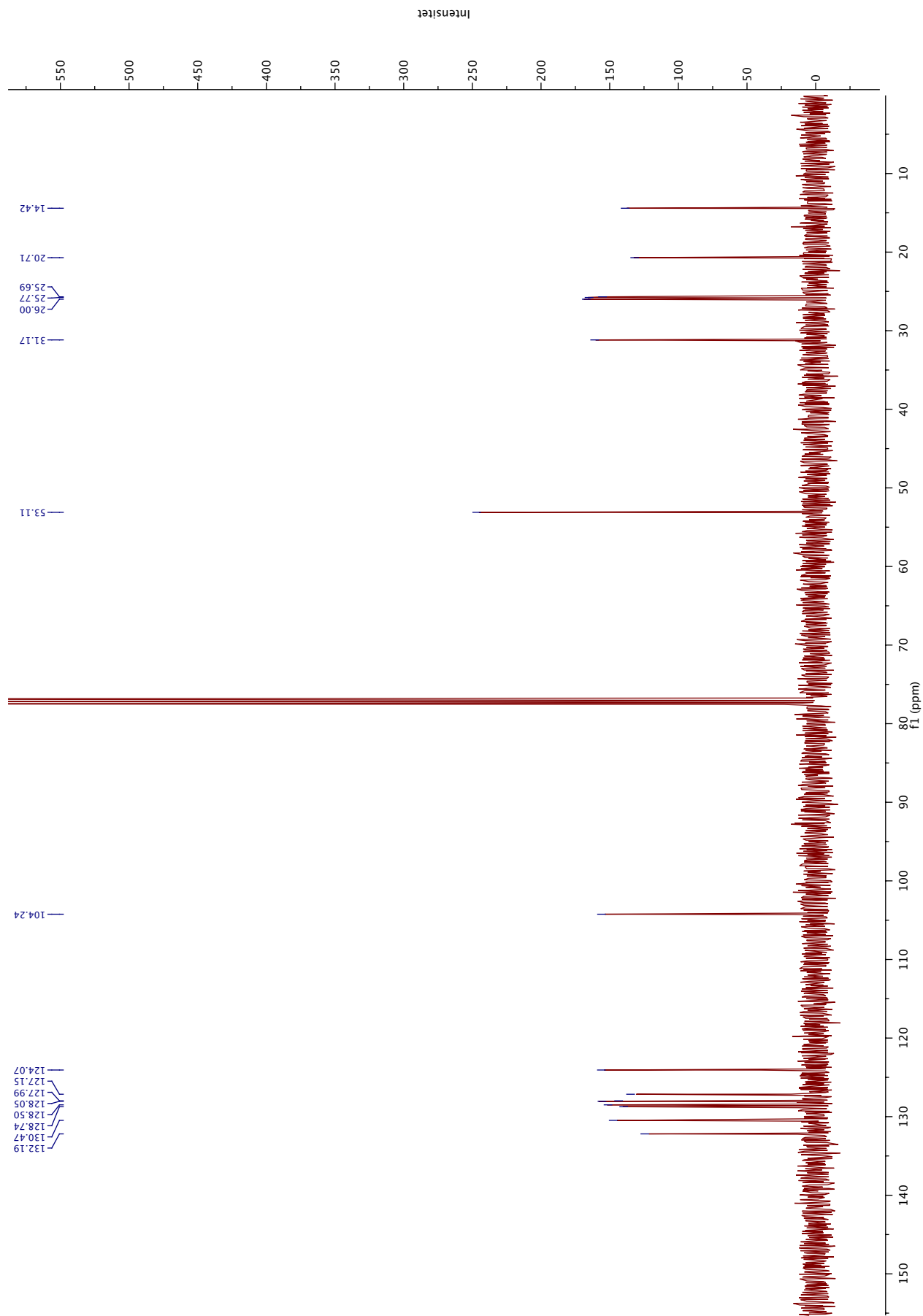


Figur 5.51 Dihydroksymetylester **25** løst i CDCl₃. **A:** 0 mol % Eu(hfc)₃; **B:** 0.5 mol % Eu(hfc)₃; **C:** 1.5 mol % Eu(hfc)₃; **D:** 2.5 mol % Eu(hfc)₃; **E:** 3.5 mol % Eu(hfc)₃.

5.16 ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av acetal **20**

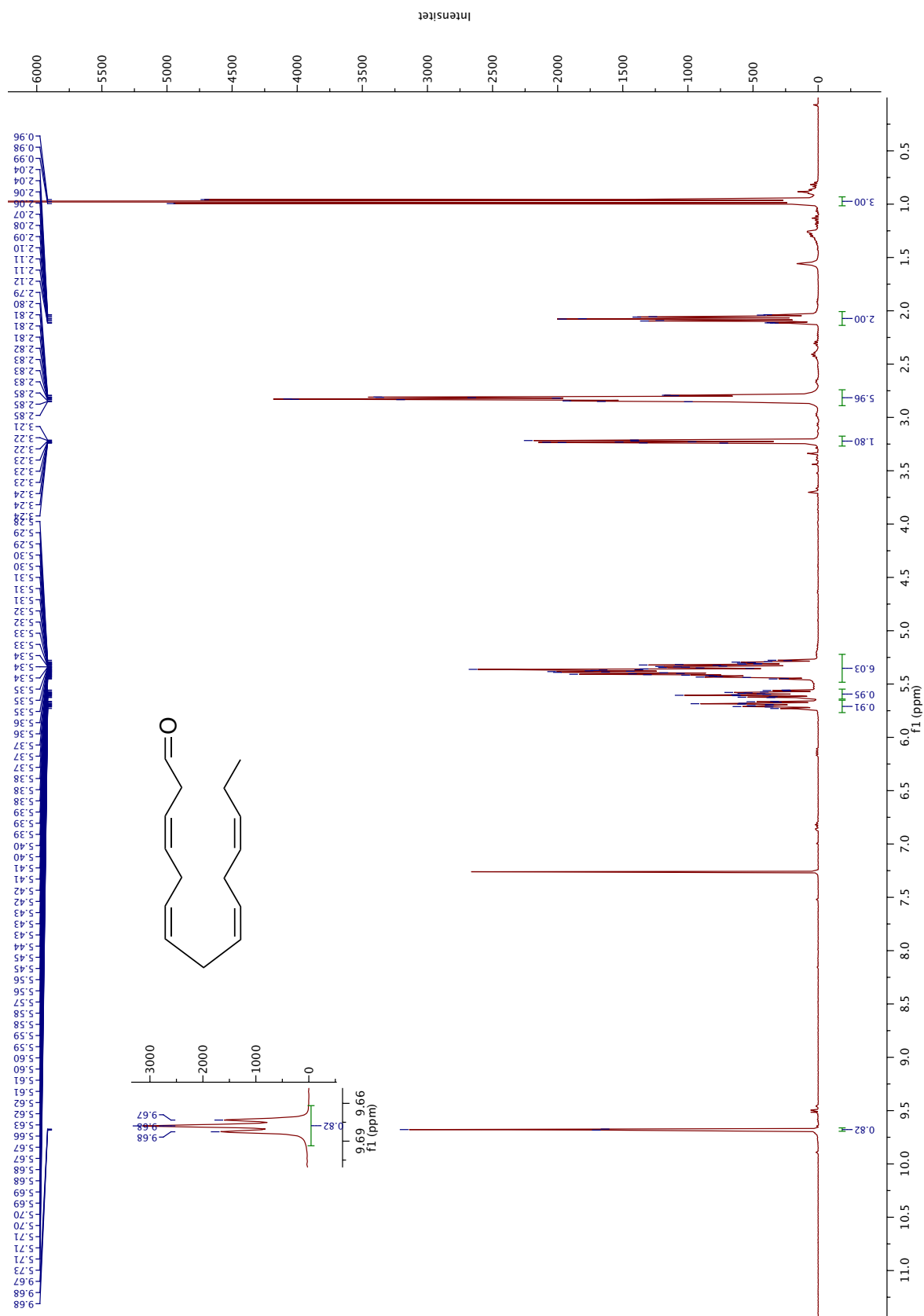


Figur 5.52 ^1H NMR-spekter av acetal **20**.

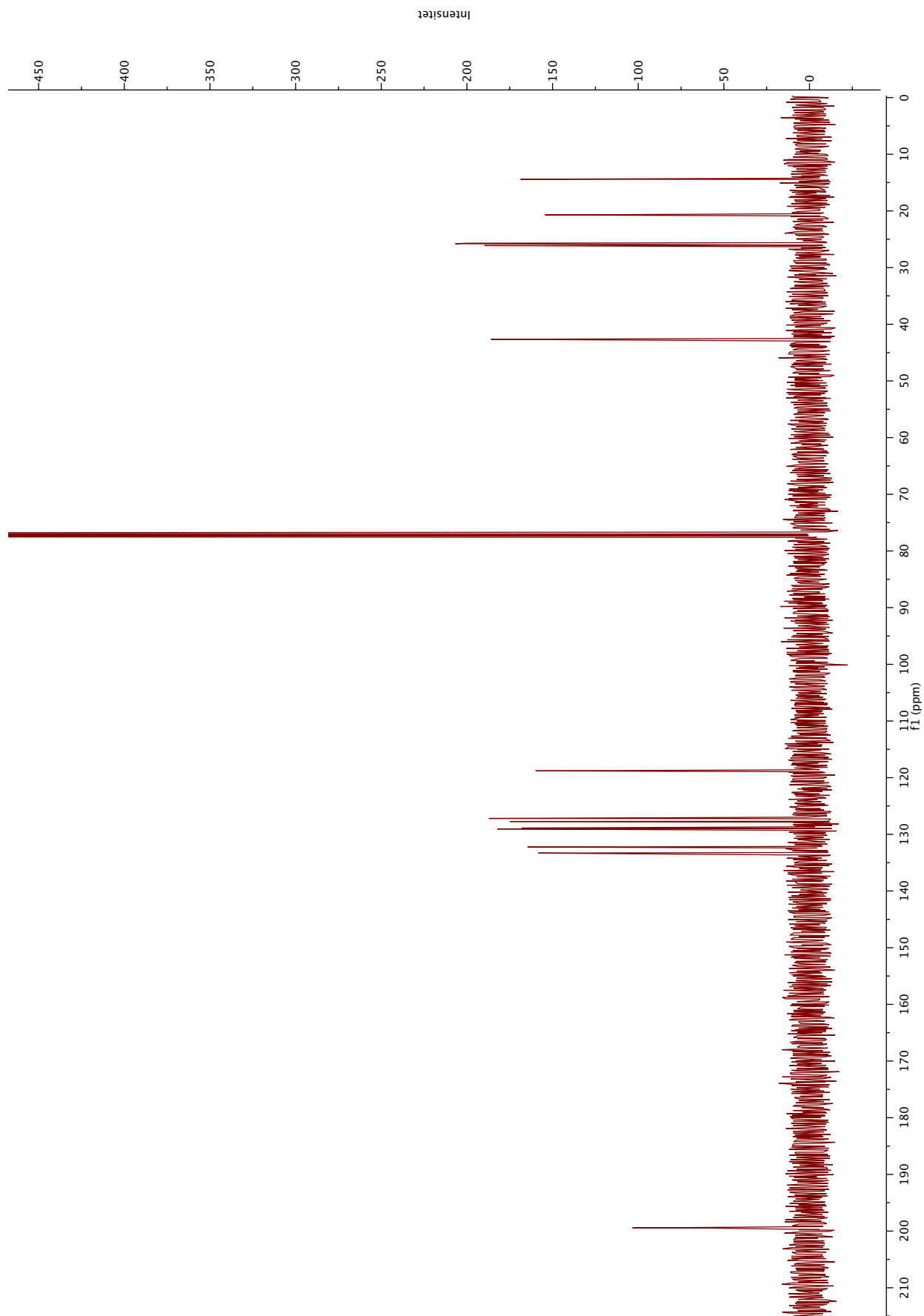


Figur 5.53 ^{13}C NMR-spekter av acetal **20**.

5.17 ¹H NMR- og ¹³C NMR-spektre av aldehyd 21

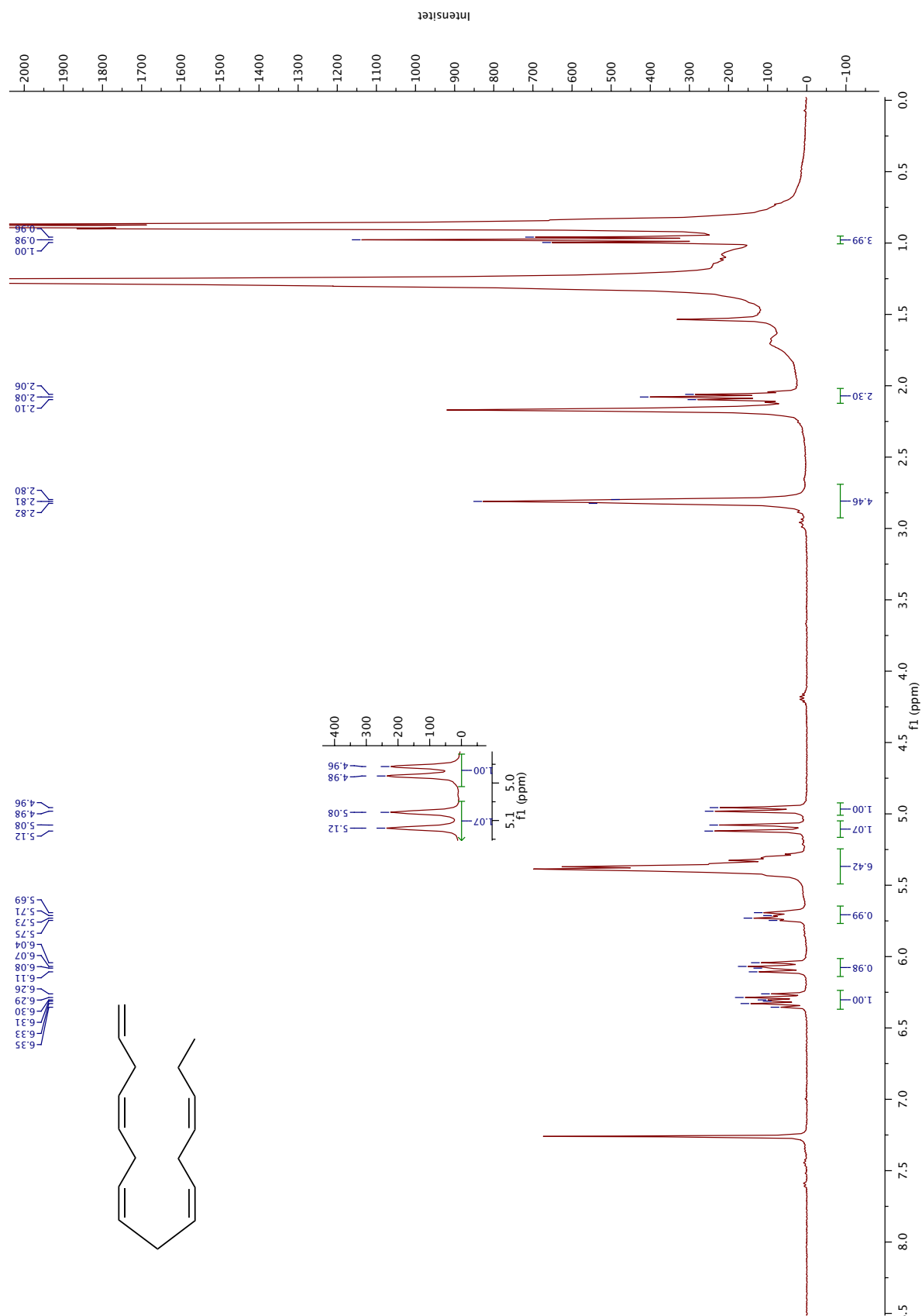


Figur 5.54 ¹H NMR-spekter aldehyd 21.

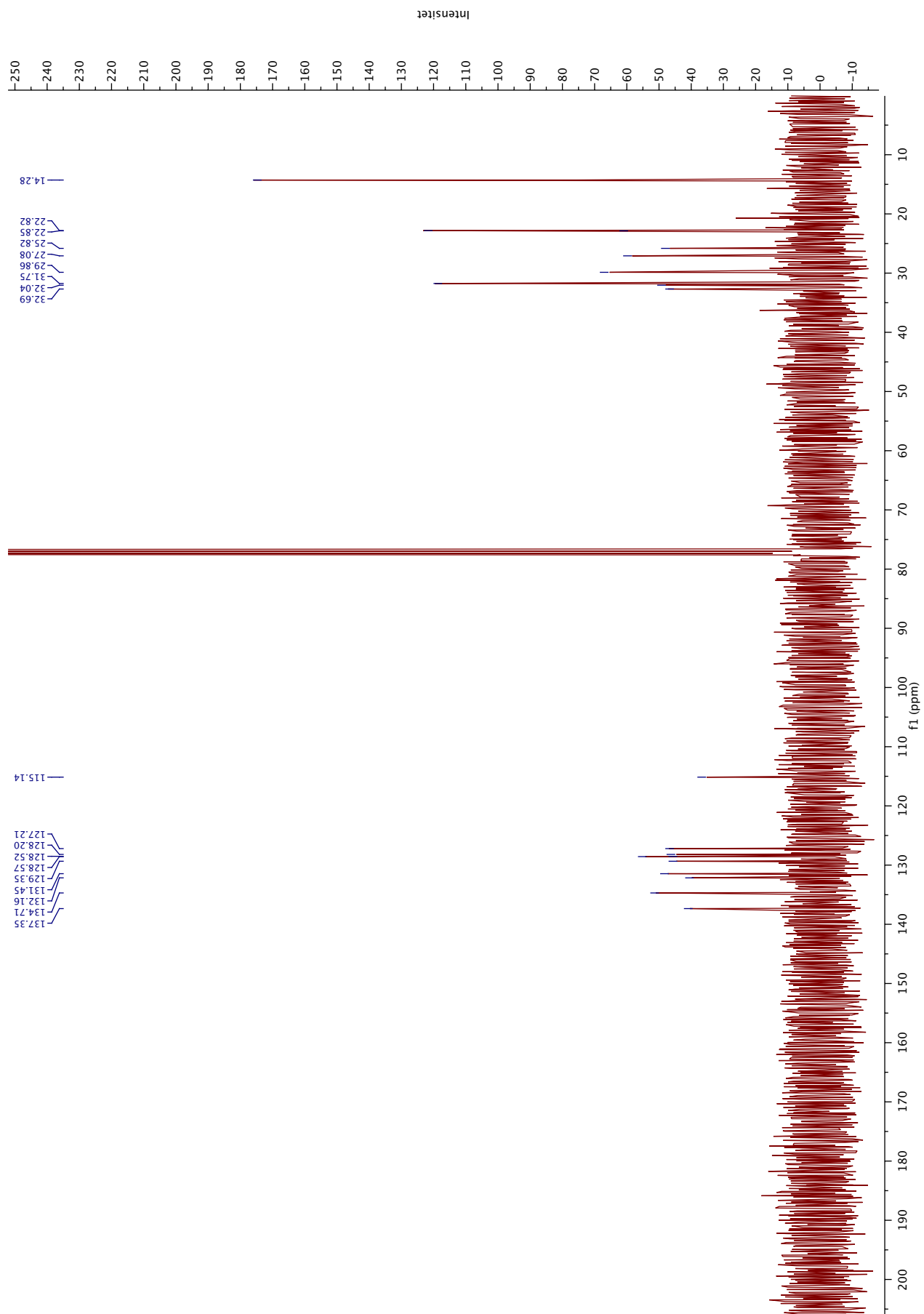


Figur 5.55 ^{13}C NMR-spekter av aldehyd **21**.

5.18 ^1H NMR- og ^{13}C NMR-spektre av alken 31

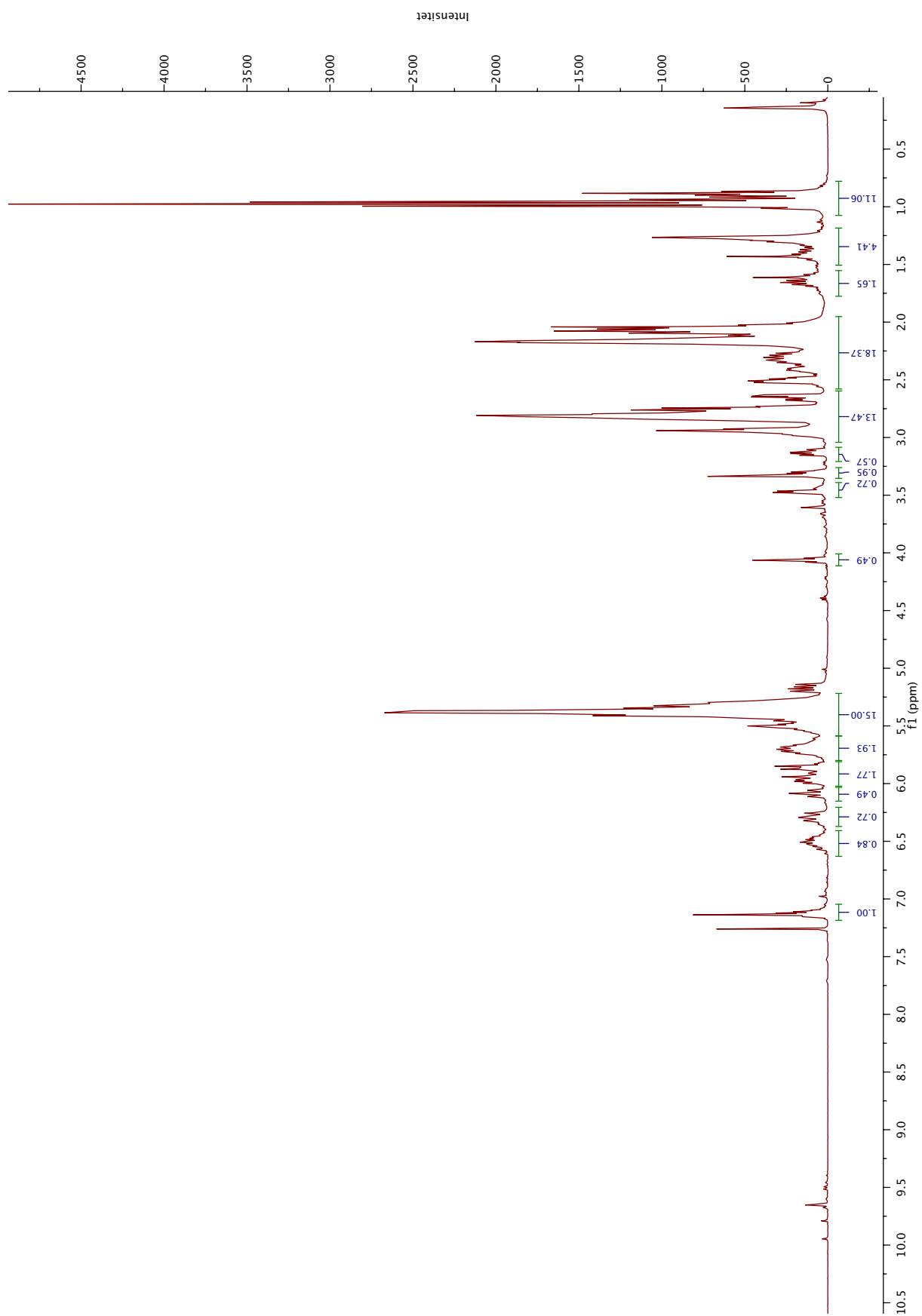


Figur 5.56 ^1H NMR-spekter av alken 31.

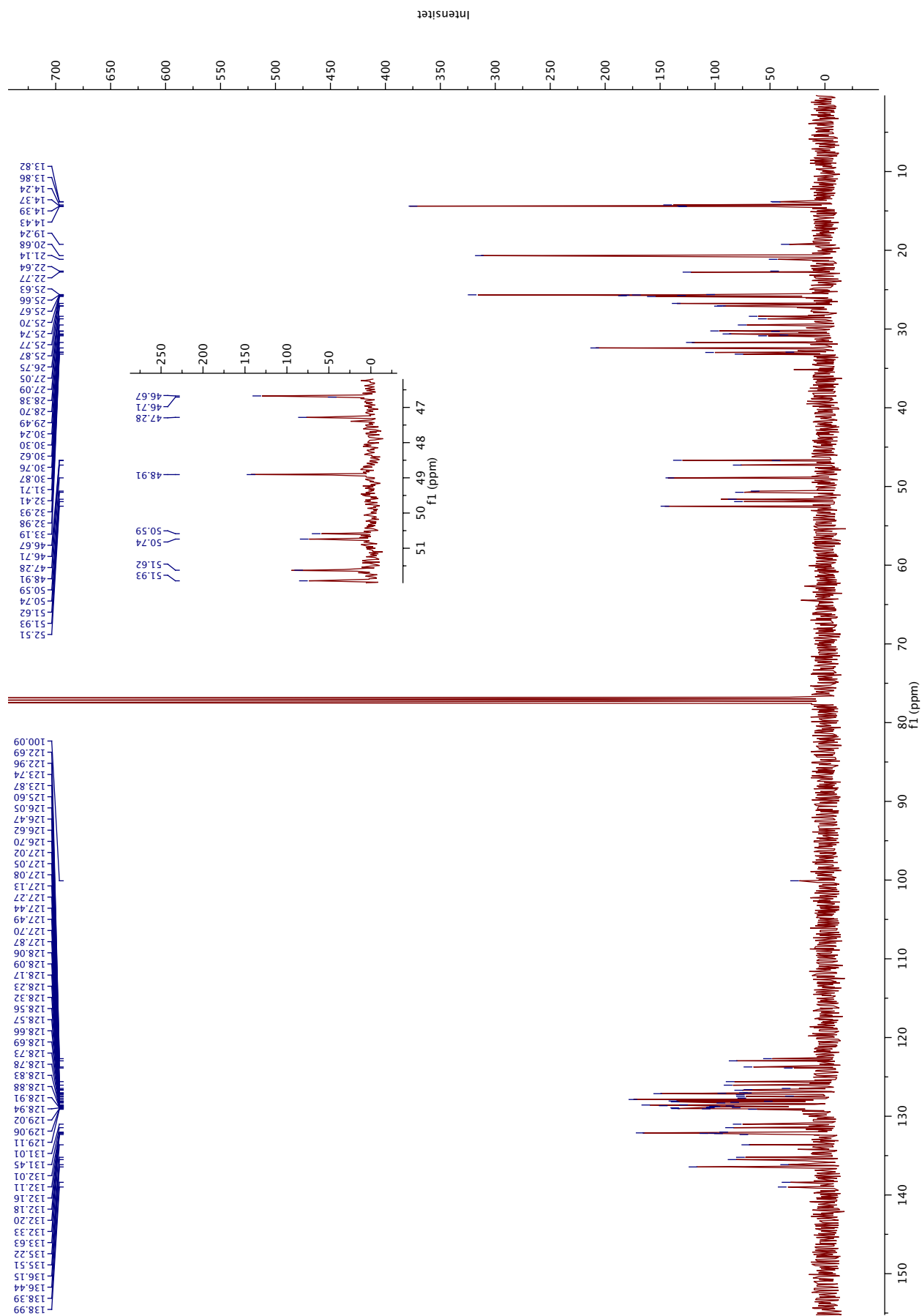


Figur 5.57 ^{13}C NMR-spekter av alken **31**.

5.19 ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av epoksid **32**

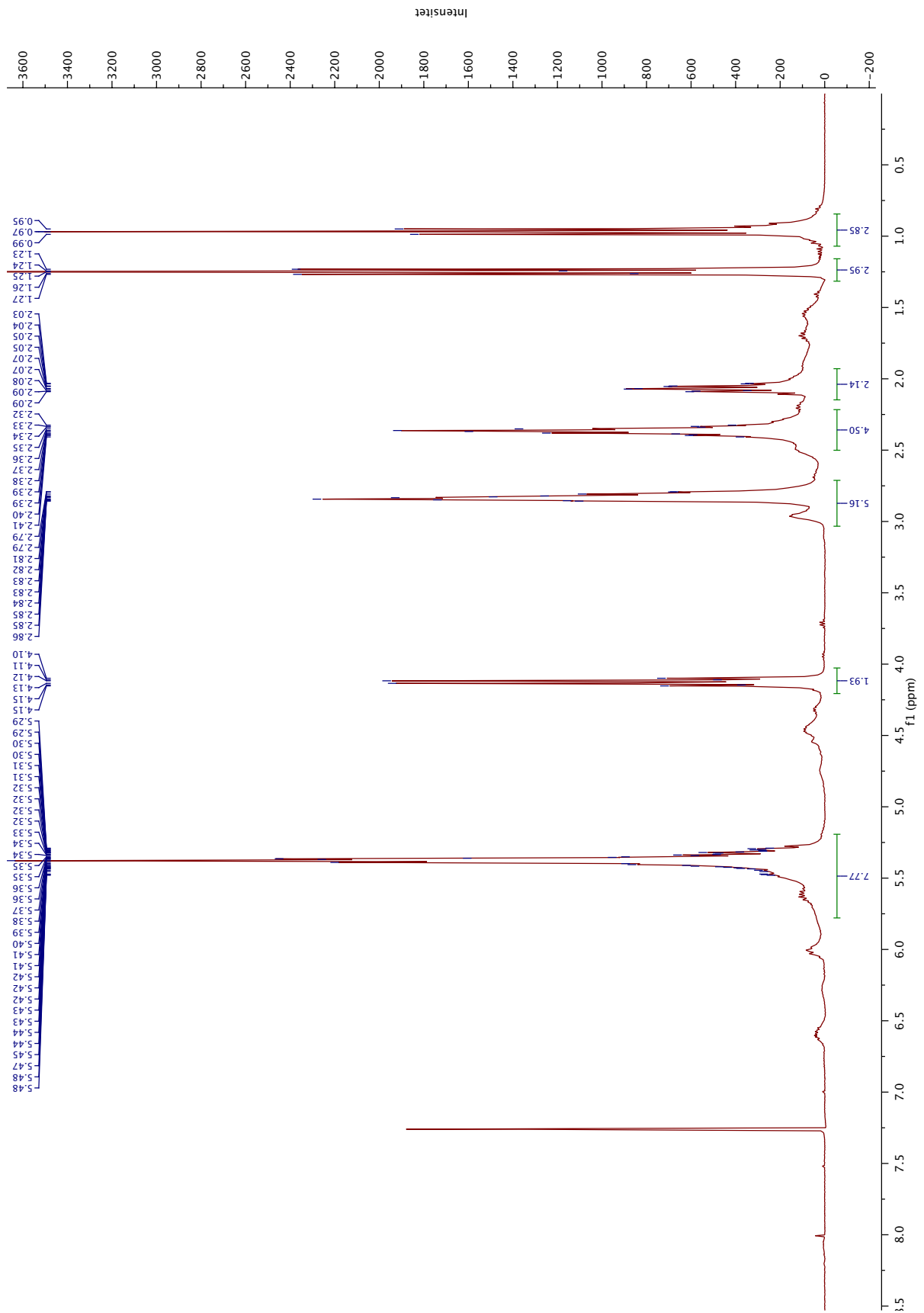


Figur 5.58 ^1H NMR-spekter av kompleks blanding med epoksid **32**.

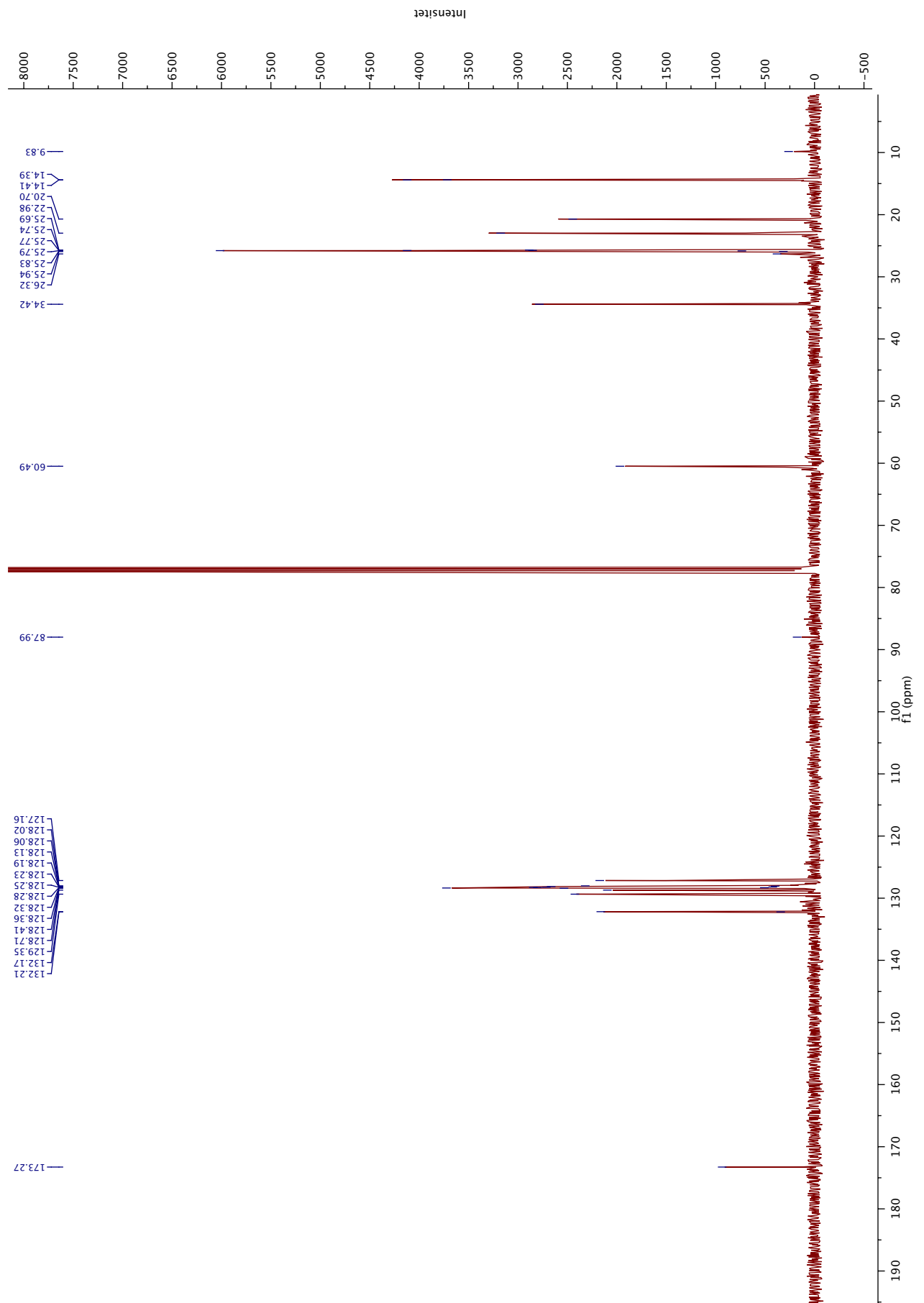


Figur 5.59 ^{13}C NMR-spekter av kompleks blanding med epoksid **32**.

5.20 ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre av DHA-EE



Figur 5.60 ^1H NMR-spekter av DHA-EE.



Figur 5.61 ^{13}C NMR-spekter av DHA-EE.

6 Referanser

1. Koskinen, A. M. P. *Asymmetric Synthesis og Natural Products*, 2. utgave John Wiley & Sons, Ltd, 2012.1, 9781119976691. pp.1-7
2. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3. utgave; Willey and Sons: New York, 2009.7-9, 9780470741689. pp.39-51
3. Albuquerque, E. X.; Daly, J. W.; Witkop, B. *Science* **1971**, *172*, 995-1002.
4. Märki, F.; Witkop, B. *Experientia* **1963**, *19*, 329-338.
5. Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon* **1978**, *16*, 189-194.
6. Ando, T.; Inomata, S.-i.; Yamamoto, M. *The Chemistry of Pheromones and Other Semiochemicals I*; Schulz, S. Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2004; pp. 51-96.
7. Bjostad, L. B.; Roelofs, W. L. *Insect Biochemistry* **1984**, *14*, 275-278.
8. Ando, T.; Hase, T.; Arima, R.; Uchiyama, M. *Agricultural and Biological Chemistry* **1988**, *52*, 473-478.
9. Koehn, F. E.; Carter, G. T. *Nature Reviews Drug Discovery* **2005**, *4*, 206.
10. Xu, R.-S.; CRC press, 2012.1-2, 9781439860762.
11. Blakemore, P. R.; White, J. D. *Chemical Communications* **2002**, 1159-1168.
12. Wang, G.; Chu, J.; Noorman, H.; Xia, J.; Tang, W.; Zhuang, Y.; Zhang, S. *Applied microbiology and biotechnology* **2014**, *98*, 2359-2369.
13. Cragg, G. M.; Schepartz, S. A.; Suffness, M.; Grever, M. R. *Journal of natural products* **1993**, *56*, 1657-1668.
14. Olson, D. M. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* **2003**, *17*, 717-730.
15. Bito, L. Z.; Stjernschantz, J.; Resul, B.; Miranda, O. C.; Basu, S. *J. Lipid Mediators* **1993**, *6*, 535-43.
16. Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J Am Chem Soc* **1969**, *91*, 5675-7.
17. Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H. A.; Glass, C. K.; Merrill Jr., A. H.; Murphy, R. C.; Raetz, C. R. H.; Russell, D. W.; Seyama, Y.; Shaw, W.; Shimizu, T.; Spener, F.; van Meer, G.; VanNieuwenhze, M. S.; White, S. H.; Witztum, J. L.; Dennis, E. A. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2005**, *107*, 337-364.
18. Hansen, T. V.; Vik, A. *From Biosynthesis to Total Synthesis*; Zografos, L. A. Ed.; John Wiley & Sons, 2016; pp. 130-131.
19. Hansen, T. V.; Vik, A. *From Biosynthesis to Total Synthesis*; Zografos, L. A. Ed.; John Wiley & Sons, 2016; pp. 134-136.
20. Horrocks, L. A.; Yeo, Y. K. *Pharmacological Research* **1999**, *40*, 211-225.
21. Simopoulos, A. P. *The American journal of clinical nutrition* **1991**, *54*, 438-463.
22. Simopoulos, A. P. *The American Journal of Clinical Nutrition* **1999**, *70*, 560s-569s.
23. Serhan, C. N. *Annual Review of Immunology* **2007**, *25*, 101-137.
24. Serhan, C. N. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* **2005**, *8*, 115-121.
25. Chavan-Gautam, P.; Rani, A.; Freeman, D. J. *Advances in Clinical Chemistry*; Makowski, G. S. Ed.; Elsevier, 2018; pp. 209-239.
26. Funk, C. D. *Science* **2001**, *294*, 1871-1875.
27. Serhan, C. N.; Chiang, N.; Dallie, J. *Semin Immunol* **2015**, *27*, 200-15.

28. Vane, J.; Bakhle, Y.; Botting, R. *Annual review of pharmacology and toxicology* **1998**, *38*, 97-120.
29. Needleman, P.; Truk, J.; Jakschik, B. A.; Morrison, A. R.; Lefkowitz, J. B. *Annual review of biochemistry* **1986**, *55*, 69-102.
30. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*; John Wiley & Sons, 2009; pp. 58-59.
31. Yokoyama, C.; Tanabe, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *165*, 888-94.
32. Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. K.; McDonald, J. J.; Stegeman, R. A.; Pak, J. Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J. M.; Penning, T. D.; Seibert, K.; Isakson, P. C.; Stallings, W. C. *Nature (London)* **1996**, *384*, 644-648.
33. VAN DER OUDERAA, F. J.; BUYTENHEK, M.; NUGTEREN, D. H.; VAN DORP, D. A. *European journal of biochemistry* **1980**, *109*, 1-8.
34. Vik, A.; Hansen, T. V. *From Biosynthesis to Total Synthesis*; Zografos, L. A. Ed.; John Wiley & Sons, 2016; pp. 137-140.
35. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, 2009; pp. 64-66.
36. Serhan, C. N.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1984**, *81*, 5335-5339.
37. Samuelsson, B.; Dahlen, S.-E.; Lindgren, J. A.; Rouzer, C. A.; Serhan, C. N. *Science* **1987**, *237*, 1171-1176.
38. Serhan, C. N.; Petasis, N. A. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 5922-5943.
39. Bannenberg, G. L.; Chiang, N.; Ariel, A.; Arita, M.; Tjonahen, E.; Gotlinger, K. H.; Hong, S.; Serhan, C. N. *The Journal of Immunology* **2005**, *174*, 4345-4355.
40. Serhan, C. N. *Histochemistry and cell biology* **2004**, *122*, 305-321.
41. Serhan, C. N.; Dalli, J.; Karamnov, S.; Choi, A.; Park, C.-K.; Xu, Z.-Z.; Ji, R.-R.; Zhu, M.; Petasis, N. A. *The FASEB Journal* **2012**, *26*, 1755-1765.
42. Serhan, C. N.; Chiang, N.; Dalli, J.; Levy, B. D. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **2015**, *7*, a016311.
43. Serhan, C. N. *ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS-ENGLISH EDITION-* **2001**, *49*, 177-188.
44. Serhan, C. N. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism* **1994**, *1212*, 1-25.
45. Serhan, C. N. *Prostaglandins* **1997**, *53*, 107-137.
46. Ogawa, N.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6079-6082.
47. Aursnes, M.; Tungen, J. E.; Vik, A.; Colas, R.; Cheng, C.-Y. C.; Dalli, J.; Serhan, C. N.; Hansen, T. V. *Journal of Natural Products* **2014**, *77*, 910-916.
48. Rodríguez, A. R.; Spur, B. W. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8717-8720.
49. Petasis, N. A.; Yang, R.; Winkler, J. W.; Zhu, M.; Uddin, J.; Bazan, N. G.; Serhan, C. N. *Tetrahedron letters* **2012**, *53*, 1695-1698.
50. Tungen, J. E.; Aursnes, M.; Dalli, J.; Arnardottir, H.; Serhan, C. N.; Hansen, T. V. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 14575-14578.
51. Osbond, J. M.; Philpott, P. G.; Wickens, J. C. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1961**, 2779-2787.
52. Raphael, R.; Sondheimer, F. *Nature* **1950**, *165*, 235.
53. Durand, S.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2000**, 253-273.
54. Viala, J.; Santelli, M. *The Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 6121-6123.
55. Lindlar, v. H. *Helvetica Chimica Acta* **1952**, *35*, 446-450.

56. Osbond, J.; Philpott, P.; Wickens, J. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1961**, 2779-2787.
57. Vik, A.; Hansen, T. V. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 9319-9333.
58. Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chemische Berichte* **1954**, *87*, 1318-1330.
59. Sandri, J.; Viala, J. *The Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 6627-6630.
60. Corey, E.; Niwa, H.; Falck, J. *Journal of the American Chemical Society* **1979**, *101*, 1586-1587.
61. Corey, E.; Marfat, A.; Falck, J.; Albright, J. O. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 1433-1435.
62. Wright, S. W.; Kuo, E. Y.; Corey, E. *The Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 4399-4401.
63. Langseter, A. M.; Skattebøl, L.; Stenstrøm, Y. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 940-941.
64. Flock, S.; Lundquist, M.; Skattebøl, L. *Acta Chemica Scandinavica* **1999**, *53*, 436-445.
65. Nolsøe, J. M.; Hansen, T. V. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 3051-3065.
66. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry, 2. utgave*; Oxford University Press, 20019780199270293.
67. Mellin, G. W.; Katzenstein, M. *New England Journal of Medicine* **1962**, *267*, 1184-1193.
68. Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5-26.
69. Hof, F. Chapter 45 - Asymmetric synthesis: http://web.uvic.ca/~fhof/classes/335/slides_ch45_asymmetricsynthesis.pdf, 16.01.19.
70. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry, 2. utgave, 2 ed.*; Oxford University Press, 2012.1102-1116, 9780199270293.
71. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry, 2. utgave*; Oxford University Press, 2001.322-327, 9780199270293.
72. Kagan, H.; Fiaud, J. *Topics in stereochemistry* **1988**, *18*, 249-330.
73. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1563-1601.
74. Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1995**, *68*, 36-55.
75. Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Accounts of Chemical Research* **2004**, *37*, 611-620.
76. Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chemical Reviews* **1997**, *97*, 2341-2372.
77. Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 2843-2859.
78. Furukawa, N.; Sugihara, Y.; Fujihara, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 4222-4224.
79. Finn, M.; Sharpless, K. B. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 113-126.
80. Kumar, P.; Naidu, V.; Gupta, P. *Tetrahedron* **2007**, *13*, 2745-2785.
81. McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chemical Reviews* **2005**, *105*, 1563-1602.
82. Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936.
83. Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 1307-1315.

84. Reddy, R. S.; Chouthaiwale, P. V.; Suryavanshi, G.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 5012-5014.
85. Devalankar, D. A.; Karabal, P. U.; Sudalai, A. *Organic & biomolecular chemistry* **2013**, *11*, 1280-1285.
86. Kim, Y.-J.; Tae, J. *Synlett* **2006**, *2006*, 0061-0064.
87. Liang, J.; Soucie, L. N.; Blechschmidt, D. R.; Yoder, A.; Gustafson, A.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 513-518.
88. Nielsen, L. P.; Stevenson, C. P.; Blackmond, D. G.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 1360-1362.
89. Costa, V.; Martins, J. *Annals of Magnetic Resonance* **2006**, *5*, 5-10.
90. Sievers, R. *Nuclear magnetic resonance shift reagents*; Elsevier, 2012.87-88, 0323150993.
91. Yamada, Y.; Yamamoto, K.; Ito, S.; Yoshikai, K.; Tamai, T.; Sato, N.; Murota, K.; Nishikawa, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2005047879 A* **2005**.
92. Langseter, A. M.; Stenstrøm, Y.; Skattebøl, L. *Molecules* **2014**, *19*, 3804-3812.
93. Nolsøe, J. M.; Antonsen, S.; Görbitz, C. H.; Hansen, T. V.; Nesman, J. I.; Røhr, Å. K.; Stenstrøm, Y. H. *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83*, 15066-15076.
94. Hamberg, M.; Chechetkin, I. R.; Grechkin, A. N.; de León, I. P.; Castresana, C.; Bannenberg, G. *Lipids* **2006**, *41*, 499-506.
95. Williams, D.; Fleming, I. *Spectroscopic methods in organic chemistry, 6.utgave*; McGraw-Hill Education: New York, 2008.89, 9780077118129.
96. Cho, E. J.; Lee, D. *Organic Letters* **2008**, *10*, 257-259.
97. Taber, D. F.; Nelson, C. G. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 8973-8974.
98. Fitjer, L.; Quabeck, U. *Synthetic Communications* **1985**, *15*, 855-864.
99. Ciaccio, J. A.; Drahus, A. L.; Meis, R. M.; Tingle, C. T.; Smrtka, M.; Geneste, R. *Synthetic Communications* **2003**, *33*, 2135-2143.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway