



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2020 60 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Forsøk på syntese av noen fenoliske glykosider

Attempts on the synthesis of some phenolic
glycosides

Kristian Molvær Løndal

Kjemi og bioteknologi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Først vil jeg takke min hovedveileder professor Yngve Stenstrøm for en interessant oppgave og god veiledning. Jeg vil også takke medhovedveileder doktor Simen Antonsen for veiledning angående arbeid med vanillin og matairesinol og biveileder doktor Jens M. J. Nolsøe for veiledning angående arbeid med dihydropyridiner. Jeg vil også takke for all annen hjelp veilederne mine har gitt meg i det praktiske og teoretiske arbeidet med oppgaven.

Takk til biveiledere førsteamanuensis Bjørge Westereng og postdoktor Shaun Allan Leivers for tilgang til utgangsstoffer, muligheten til å bidra i et spennende prosjekt og for HPLC-analyser. Jeg vil også takke overingeniør Anne Gravdahl for bestilling av kjemikalier og for muligheten til å være hjelpelærer på laboratoriekurs i organisk kjemi.

Jeg vil også takke mine medstudenter for et fint år. Jeg vil spesielt takke Erlend Steinvik og Kristin Lye for godt samarbeid.

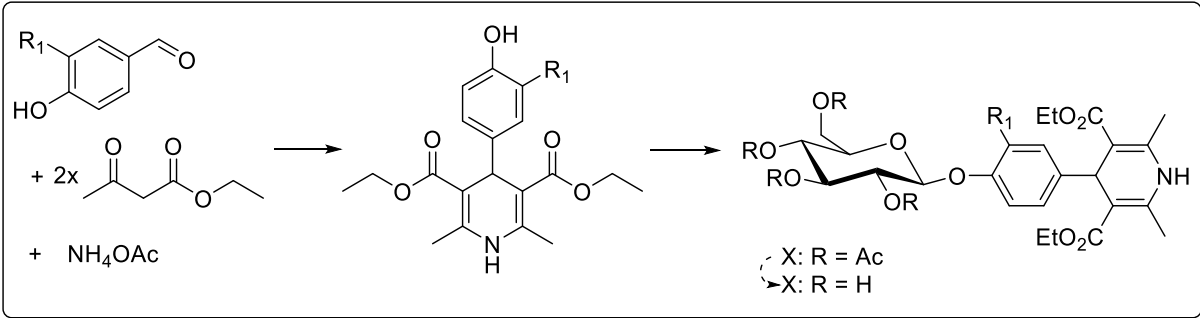
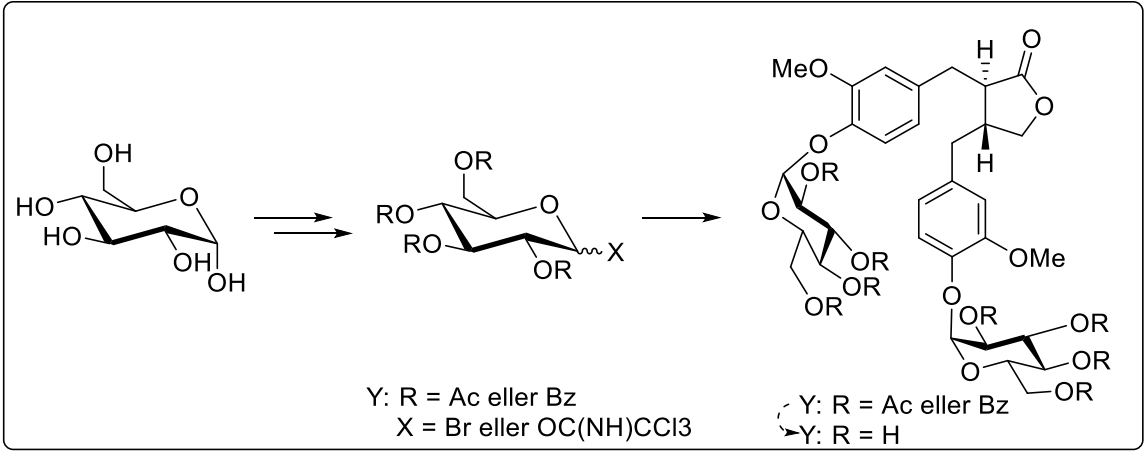
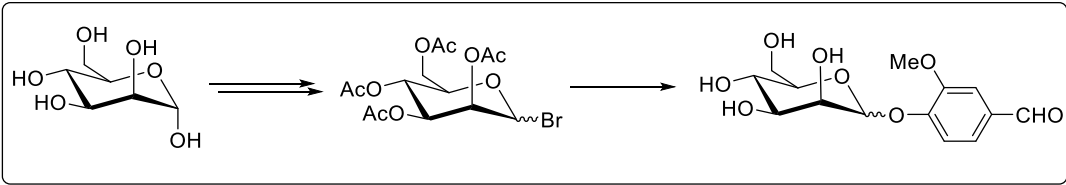
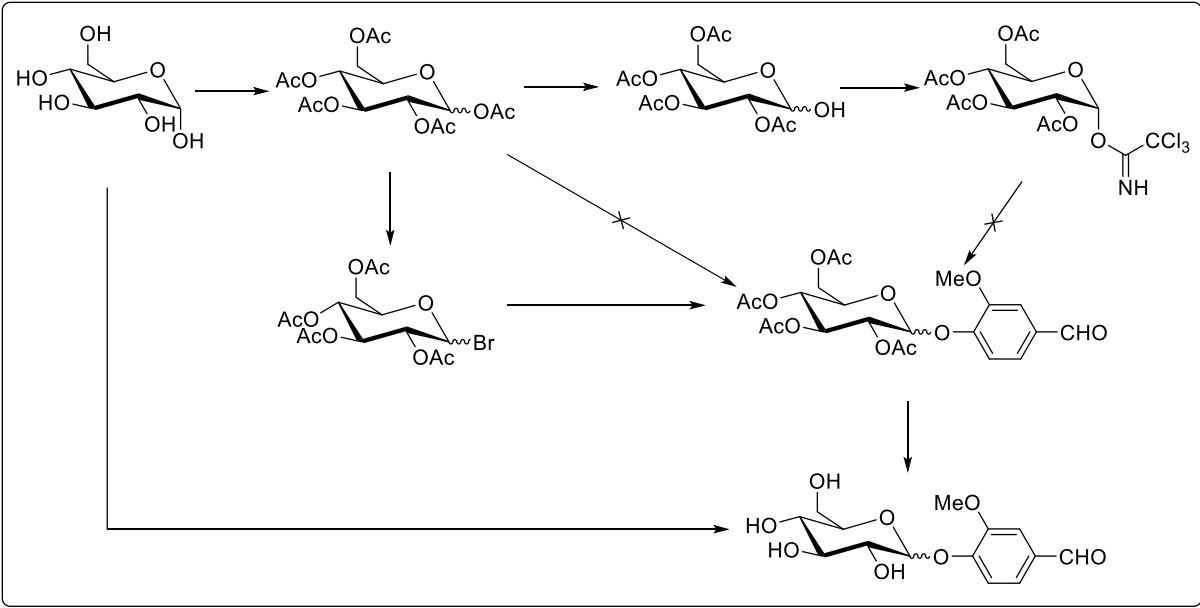
Denne oppgaven ble skrevet under spesielle omstendigheter, med nedstenging av laboratoriet som følge av COVID-19 og senere strenge restriksjoner for å kunne overholde regjeringens krav for smittevern. I tillegg gjorde en laboratoriebrann i kjemiavdelingen at laboratoriet i en periode, utover nedstengingen, var utilgjengelig. Derfor vil jeg vise takknemlighet ovenfor alle som har gjort det mulig å fullføre arbeidet til tross for hinder, og vist forståelse for omstendighetene.

Til slutt vil jeg takke John Sebastian Hov for all støtte og oppmuntring gjennom saklige og usaklige diskusjoner.

Ås, desember 2020

Kristian Molvær Løndal

Grafisk sammendrag



Sammendrag

Det er påvist at noen glykosylerte fenoler har prebiotiske effekter. I denne oppgaven ble syntese av 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid fra D-glukose og vanillin forsøkt utført ved fem ulike lineære synteseveier. Hensikt var å komme fram til en generell metode for syntese av fenoliske glykosider.

Utgangsstoffet D-glukose ble beskyttet og omdannet til ulike glykosyldonorer eller brukt uten beskyttelsesgrupper ved anvendelse av koblingsreagenset 1,3-dimetyl-2-klorimidazoliumklorid for glykosylering av vanillin. Glykosyleringsreaksjon i bifasisk system med basisk vannfase med glykosyldonoren 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glukopyranosylbromid gav eneste isolerbare resultat med tilfredsstillende utbytte.

Avbeskyttelse av acetylbeskyttelsesgruppene gav mål molekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid. Syntesen hadde et totalutbytte på 42%.

Vellykket glykosyleringsmetode ble overført til vanillinglykosider med mannose som karbohydratdel. Både mannose som monomer og blanding av oligomerer ble forsøkt koblet til vanillin. Dannelse av korresponderende glykosider ble påvist, men ikke isolert.

Den vellykkede glykosyleringsmetoden ble også overført til reaksjon mellom glykosyldonoren 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-galaktopyranosylbromid og aglykonet *p*-nitrofenol. Denne reaksjonen hadde et utbytte på 75%, betydelig høyere enn for reaksjon med vanillin.

Difenolen matairesinol ble forsøkt glykosylert med glukose ved tre metoder. Ulikheter i metodene baserte seg på type beskyttelsesgruppe og utgående gruppe. Tidligere vellykket glykosyleringsmetode gav antydning til produkt dannelse av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glukopyranosid. Det var imidlertid ikke mulig å isolere glykosidet fordi det ikke ble bevart gjennom opprensingstrinnet. Derfor ble ikke avbeskyttelsestrinnet gjennomført.

De fenoliske dihydropyridinene 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksey-3-metoksifenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler og 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydrokseyfenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler ble forsøkt glykosylert med glukose med glykosyldonoren 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-glukopyranosylbromid i bifasisk system med basisk vannfase. Karakterisk topp for anomert karbon ble observert i ¹³C NMR-spektra, og antydning vellykket kobling. Forbindelsene var imidlertid ikke isolerbare. Dermed kan det ikke sies med sikkerhet at glykosyleringsreaksjonen gav ønskede glykosider. På basis av mislykket renframstilling etter glykosylering kunne ikke avbeskyttelsestrinnet gjennomføres.

Abstract

Some glycosylated phenols have been shown to have prebiotic effects. In this thesis, synthesis of 4-formyl-2-methoxyphenyl-D-glucopyranoside from D-glucose and vanillin was attempted by five different linear synthetic routes. The intention was to find a general method for the synthesis of phenolic glycosides.

The starting material D-glucose was protected and converted to various glycosyl donors or used without protecting groups using the coupling reagent 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride for glycosylation of vanillin. Glycosylation reaction in a biphasic system with a basic water phase and using the glycosyl donor 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl bromide gave the only isolatable product with satisfactory yield. Deprotection of the acetyl protecting groups gave the target molecule 4-formyl-2-methoxyphenyl-D-glucopyranoside. The synthesis had a total yield of 42%.

Successful glycosylation method was converted to vanillin glycosides with mannose as carbohydrate moiety. Attempts were made to connect both mannose as a monomer and a mixture of oligomers to vanillin. Formation of corresponding glycosides was detected but not isolated. The successful glycosylation method was also converted to a reaction between the glycosyl donor 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactopyranosyl bromide and the aglycone p-nitrophenol. This reaction had a yield of 75%, considerably higher than for the reaction with vanillin.

It was attempted to glycosylate the diphenol matairesinol with glucose by three methods. Differences in the methods were based on the type of protection group and the leaving group. Previously successful glycosylation method gave rise to product formation of matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranoside. However, it was not possible to isolate the glycoside due to it not being preserved during the purification step. Therefore, the deprotection step was not executed.

The phenolic dihydropyridines 3,5-pyridinedicarboxylic acid 1,4-dihydro-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2,6-dimethyl-3,5-diethyl ester and 3,5-pyridinedicarboxylic acid 1,4-dihydro-4-(4-hydroxyphenyl)-2,6-dimethyl-3,5-diethyl ester was also attempted glycosylated with glucose with the glycosyl donor 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosyl bromide in a biphasic system with a basic water phase. Characteristic peak for anomeric carbon was observed in ^{13}C NMR spectra, indicating successful coupling. However, the compounds were not isolatable. Thus, it cannot be said with certainty that the glycosylation reaction yielded desired glycosides. Due to an unsuccessful purification step after the glycosylation reaction, the deprotection step could not be performed.

Forkortelser og begreper

Ac	Acetyl
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
DBU	1,8-Diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en
DHPy	Dihydropyridin
DMC	1,3-dimetyl-2-klorimidazoliniumklorid
DMI	1,3-dimetyl-2-imidazolidinon
OTf	Trifluormetansulfonat
PG	Beskyttelsesgruppe
PKC	Proteinkinase C
PMB	p-Metoksibenzyl
PTS	Fosfotransferasesystem
TBAB	Tetra-n-butylammoniumbromid
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra-n-butylammoniumjodid
TMS	Trimetylsilyl

Aglykon: Glykosidkomponent som er igjen etter avspaltning av karbohydrat.

Fytokjemikalie: Kjemisk forbindelse produsert av planter.

Glykosylakseptor: Et molekyl med passende nukleofil gruppe som kan reagere med en glykosyldonor.

Glykosyldonor: Et karbohydrat som vil reagere med en passende glykosylakseptor og inneholde anomerisk karbon i resulterende glykosidbinding.

Glykosylgruppe: Karbohydratkomponenten av et molekyl.

Prebiotika: Forbindelser i mat som induserer vekst eller aktivitet til fordelaktig mikroorganisme.

Probiotika: Levende mikroorganismer som introduseres til vert gjennom kosten og gir helsefordeler.

Xenobiotika: Kjemiske forbindelser til stede i en organisme eller et miljø som ikke produserte den.

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Grafisk sammendrag	III
Sammendrag	IV
Abstract	V
Forkortelser og begreper	VI
1. Innledning	1
1.1 Mål for oppgaven.....	1
1.2 Prebiotika.....	2
1.3 Naturprodukter.....	4
1.4 Karbohydrater.....	7
1.4.1 Glykosider og glykokonjugater.....	10
1.4.2 Karbohydratbiosyntese.....	11
1.4.3 Biologiske funksjoner og bruksområder.....	14
1.4.3.1 Fenoliske glykosider.....	16
1.5 Kjemisk Bakgrunn.....	19
1.5.1 Karbohydratkjemi.....	19
1.5.2 Beskyttelsesgrupper.....	21
1.5.2.1 Etere.....	22
1.5.2.2 Estere.....	24
1.5.2.3 Sykliske beskyttelsesgrupper.....	25
1.5.3 Aktivering av glykosyldonor for koblingsreaksjon.....	26
1.5.3.1 Glykosylacetater.....	26
1.5.3.2 Glykosylhalider.....	27
1.5.3.3 Glykosyltrikloroacetimidater.....	29
2. Resultater og diskusjon	32
2.1 Syntese av vanillinglukosidet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (1).....	32
2.1.1 Metode 1 for forsøk på syntese av glykosidet 11	34
2.1.2 Metode 2 for forsøk på syntese av glykosidet 11	37
2.1.3 Metode 3 for forsøk på syntese av glykosidet 11 og målmolekylet 1	39
2.1.3.1 Syntese av glykosyldonor 10 og glykosidet 11	39
2.1.3.2 Avbeskyttelse og syntese av målmolekylet 1	40
2.1.4 Metode 4 for forsøk på syntese av glykosidet 11	41
2.1.5 Metode 5.....	41
2.1.5.1 Modellreaksjon, glykosylering av p-nitrofenol.....	41
2.1.5.2 Forsøk på syntese av 1 fra 8 i ett trinn.....	42

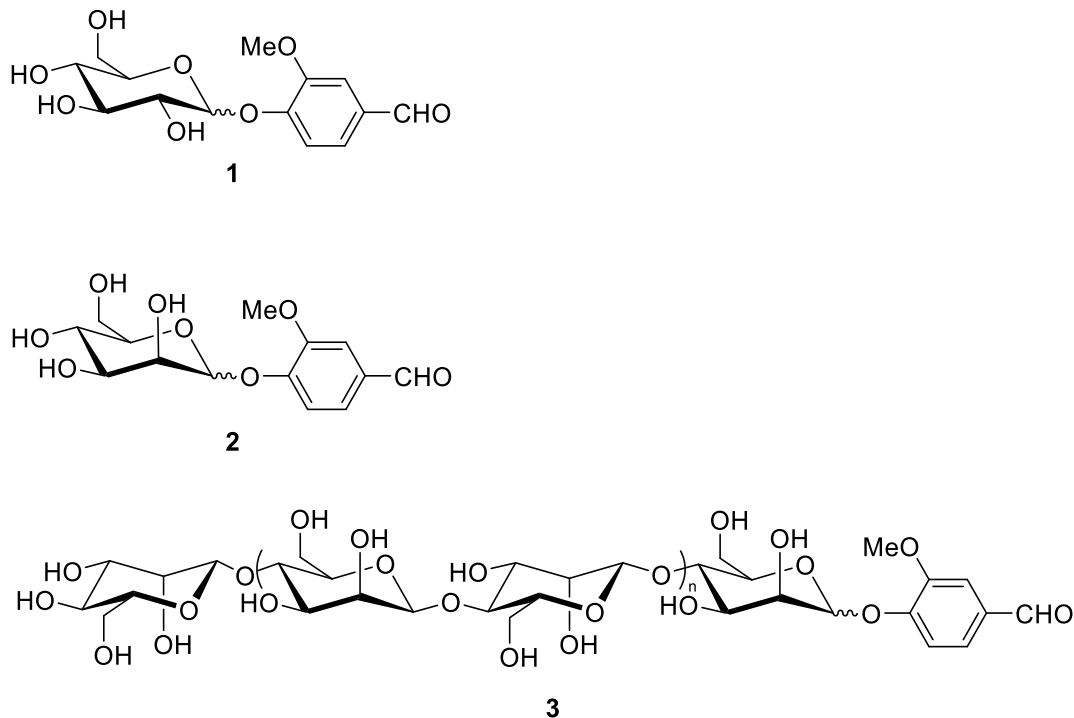
2.2 Glykosylering av <i>p</i> -nitrofenol	43
2.3 Syntese mot vanillinglykosider med mannose	43
2.3.1 Forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (64).....	43
2.3.2 Forsøk på syntese av mannanvanilliner	44
2.4 Forsøk på glykosylering av matairesinol	46
2.5 Dihydropyridiner (DHPy)	48
2.5.1 Syntese av aglykoner.....	49
2.5.2 Glykosylering av DHPy-er.....	50
3. Konklusjon og videre arbeid	51
4. Eksperimentelt.....	52
4.1 Syntese mot målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid	52
4.1.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranosid	52
4.1.2 Glykosyleringsmetode 1	53
4.1.2.1 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (56)	53
4.1.2.1a BF ₃ ·Et ₂ O	53
4.1.2.1b In(OTf) ₃	54
4.1.2.1c TMSOTf	54
4.1.2.1d HAuCl ₄ ·3H ₂ O	54
4.1.3 Glykosyleringsmetode 2.....	55
4.1.3.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose (51)	55
4.1.3.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (61) ..	55
4.1.3.3 Glykosyleringstrinnet i metode 2	56
4.1.4 Glykosyleringsmetode 3.....	56
4.1.4.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (10)	56
4.1.4.2 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (11)	57
4.1.4.2a 1.0 M NaOH og TBAB	57
4.1.4.2b 0.25 M K ₂ CO ₃ (aq) og TBAB	58
4.1.4.3c 0.50 M K ₂ CO ₃ (aq) og TBAB	58
4.1.5 Glykosyleringsmetode 4 – Koenigs-Knorr-reaksjon.....	59
4.1.6 Glykosyleringsmetode 5.....	59
4.1.6.1 Modellreaksjon med <i>p</i> -nitrofenol	60
4.1.6.2 Forsøk på direkte syntese av 1 fra utgangsstoff 8	60
4.1.7 Syntese av målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (1).....	61
4.2 Syntese av 4-nitrofenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosid (63)	62
4.3 Syntese av vanillinglykosid av mannose.....	62

4.3.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranose (79)	62
4.3.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid (80)	63
4.3.3 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (64)	63
4.4 Syntese av vanillinglykosid av mannan	64
4.4.1 Syntese av peracetylerede mannaner	64
4.4.2 Syntese av peracetylerede mannanbromider	64
4.4.3 Forsøk på syntese av peracetylerede mannanvanilliner	65
4.4.4 Forsøk på syntese av mannanvanilliner	65
4.5 Matairesinol	65
4.5.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glukopyranose (65)	65
4.5.2 Metode 1	66
4.5.2.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoylert-D-glukopyranosid (66)	66
4.5.2.2 Forsøk på syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (67)	67
4.5.3 Metode 2	67
4.5.3.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosylbromid (81)	67
4.5.3.2 Forsøk på syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (70)	68
4.6 Didhydropyridiner (DHPy)	69
4.6.1 Syntese av aglykoner	69
4.6.1.1 Generell syntese av DHPy-er og syntese av modellforbindelsen 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-fenyl-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (76)	69
4.6.1.2 Syntese av 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksyfenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (5)	70
4.6.1.3 Syntese av 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksy-3-metoksifenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (6)	70
4.6.2 Forsøk på glykosylering av DHPy-er	71
4.6.2.1 Forsøk på glykosylering av 5	71
4.6.2.2 Forsøk på glykosylering av 6	71
5. Referanser	73
6. Vedlegg	i
6.1 NMR-spektra	ii
6.2 HPLC- og MS-spektra	lxviii
6.3 IR-spektra	lxviii

1. Innledning

1.1 Mål for oppgaven

Dette prosjektet tar utgangspunkt i karbohydratkjemi. Hovedmålet var å komme fram til en generell metode for syntese av fenoliske glykosider. Det ble tatt utgangspunkt i vanillinglykosidet av glukose (**1**), avbildet i Figur 1-1, et naturprodukt isolert fra *Vanilla planifolia*¹.

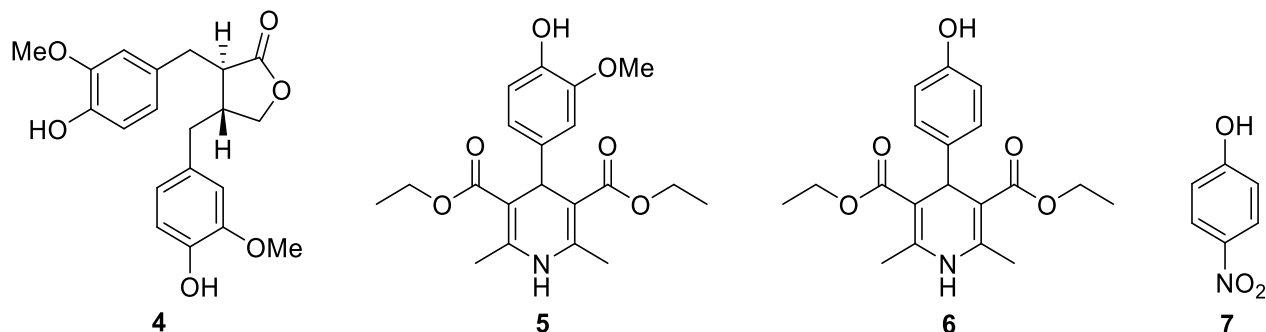


Figur 1-1 Struktur til målmolekyler 1, 2 og 3.

Første delmål var å syntetisere **1** med variasjon av glykosyldonorer og aktivatorer. Enkle og kommersielt tilgjengelige utgangsstoffer kan gi en generell metode for syntese av fenoliske glykosider. Videre ønsket vi å benytte den best egnede metodikken til syntese av vanillinderivater av mono- og oligomerer av mannose. Målmolekyler er avbildet i Figur 1-1. Dette prosjektet ble gjort i samarbeid med postdoktor Shaun Allan Leivers som sto for HPLC-MS-analyser.

Syntesen og analysen av målmolekylene var ønsket for å komme fram til en generell metode for syntese av fenoliske glykosider og for å forsøke anvendelse i grisefør som prebiotiske forbindelser.

Videre mål var å variere både glykosylgruppe og fenolisk aglykon. En polyfenol, dihydropyridiner (DHPy) og *p*-nitrofenol var forbindelser som ble forsøkt benyttet som glykosylakseptorer. Disse aglykonene er avbildet i Figur 1-2.



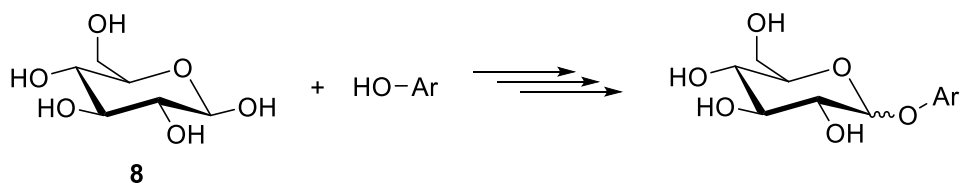
Figur 1- 2 Struktur til aglykonene 4, 5, 6 og 7.

1.2 Prebiotika

Karbohydrater kan fungere som kostfiber². Kostfiber er blitt definert som «den spiselige delen av planter av analoge karbohydrater som er motstandsdyktige mot fordøyelse og absorpsjon i mennesketarmen med komplett eller delvis fermentering i tykktarmen»³. Innlemmet i denne definisjonen er forbindelser som cellulose, hemicellulose og lignin². Kostfiber har fått mye oppmerksomhet grunnet prebiotisk evne til å fremme tarmhelse ved å forbedre vekst av tarmflora².

Som følge av reduksjon av papiretterspørsel står treindustrien overfor en fokusomveltning. Framstilling av kostfiber er en måte å utnytte ressursene på. Trevirke inneholder kostfiber i form av cellulose, hemicellulose og lignin⁴. Hemicellulose er en betegnelse for heteropolymere polysakkarider. Viktige komponenter i hemicellulose er sukkerenheter som glukose, mannose og xylose⁴. Mannan og xylan er polysakkarider av mannose og xylose. Disse polysakkaridene finnes i norsk skog. Mannaner er til stede i gran, *Picea abies*⁵, og det er påvist xylaner i bjørk, *Betula pubescens*⁶. Lignin er også en viktig komponent i trevirke⁵, som styrker celleveggen som følge av krysskobling mellom ulike polysakkarider⁷. Lignin kan brytes ned til fenoliske forbindelser⁷, der vanillin er et eksempel.

Skjema 1-1 viser glykosylering av fenoliske forbindelser. Fenoliske glykosider er blitt funnet biosyntetisert i planter⁸. De er dermed planteproduserte kjemiske forbindelser, også kalt fytokjemikalier. Anatomiske plantedeler som blomster, frø og røtter innehar aktuelle forbindelser.

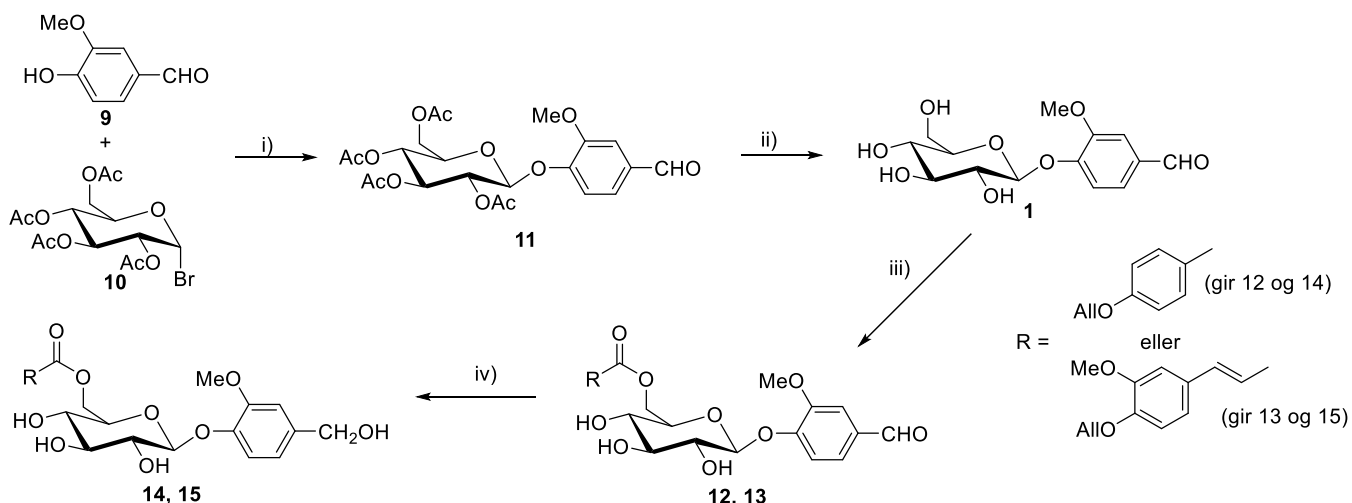


Skjema 1-1 Glykosylering av fenolisk forbindelse.

Det har vært kjent i mange år at fenoliske glykosider er en utbredt gruppe sekundære metabolitter som utøver biologiske aktiviteter⁹. Fenoliske glykosider har fått oppmerksomhet på bakgrunn av deres forhold mellom planten og planteetere eller insekter¹⁰ og mistanke om sykdomsbeskyttelse⁹.

Interesse knyttet til fenoliske glykosider grunner i deres bioaktivitet. Biologiske aktiviteter til fenoliske glykosider inkluderer antiinflammatorisk, cardiobeskyttende, antikarsinogenisk, antimikrobiell og antioksiderende effekt^{11,12}. Syntese av fenoliske glykosider er interessant da aglykonet kan bli frigjort i et biologisk system, som i fordøyelseskanalen, og ha en gitt virkning på systemet¹². Bakterier kan hjelpe med nedbrytning av glykosidbinding for frigjøring av aglykon, mens glykosylgruppen fungerer som næring i bakterien. Glykosyldelen kan endre forbindelsens egenskaper, slik at den blir mer anvendelig i verten¹².

Det framkommer stadig nye fenoliske glykosider fra planteverdenen. Yan *et al.*¹³ rapporterte i 2018 totalsyntese for to nylige isolerte fenoliske planteglykosider vitexnepheteroin A (**14**) og ovatoside B (**15**). Skjema 1-2 viser hovedtrinn i syntesen til Yan *et al.* Framgang pågår stadig¹⁴ i et syntesefelt som krever mange hensyn, spesielt når det kommer til forståelse av glykosyleringsreaksjoner og kontroll av stereokjemi.



Skjema 1-2 Yan *et al.* sin syntese av de to fenoliske planteglykosidene. i) TBAB, 0.50 M K_2CO_3 , $CHCl_3$; ii) K_2CO_3 , MeOH-THF- H_2O ; iii) $RCOCl$, Me_2SnCl_2 , *N,N*-diisopropyletamin, THF; iv) $Pd(PPh)_3$, $NaBH_4$, MeOH.

Det er utført forskning i forbindelse med probiotisk modellorganisme og glykosylerte fytokjemikalier som substrater¹². Interesse for og kunnskap om mikrobiota i fordøyelsessystemet er økende. I forbindelse med bioteknologi og organisk kjemi gjelder dette eksternalisering og bioanvendning av aglykonet i planteglykosider. Syntesearbeid kan utgjøre en kilde til prebiotiske biomolekyler og -konjugater.

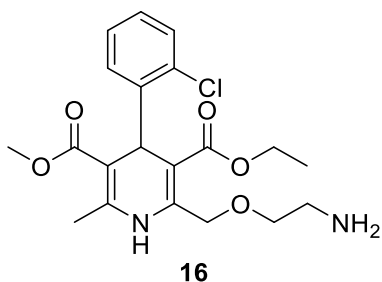
1.3 Naturprodukter

Naturprodukter er kjemiske forbindelser som blir produsert i levende organismer¹⁵.

Naturprodukter blir ofte delt inn i to grupper, primære og sekundære metabolitter.

Metabolitter som finnes i alle organismer betegnes som primære. De angår grunnleggende prosesser og er essensielle for en organismes overlevelse¹⁶. På bakgrunn av den brede funksjonen er det liten diversitet blant primære metabolitters struktur. Sekundære metabolitter er derimot spesifikke for enkelte arter, noe som gir strukturmessig mangfold¹⁶. De har opphav i karbohydratmetabolisme¹⁷ og påkreves ikke for overlevelse, men kan forbedre livskvalitet og -evne. Utøvende biologisk aktivitet knyttes gjerne til evolusjonsmessig bakgrunn eller habitat¹⁸.

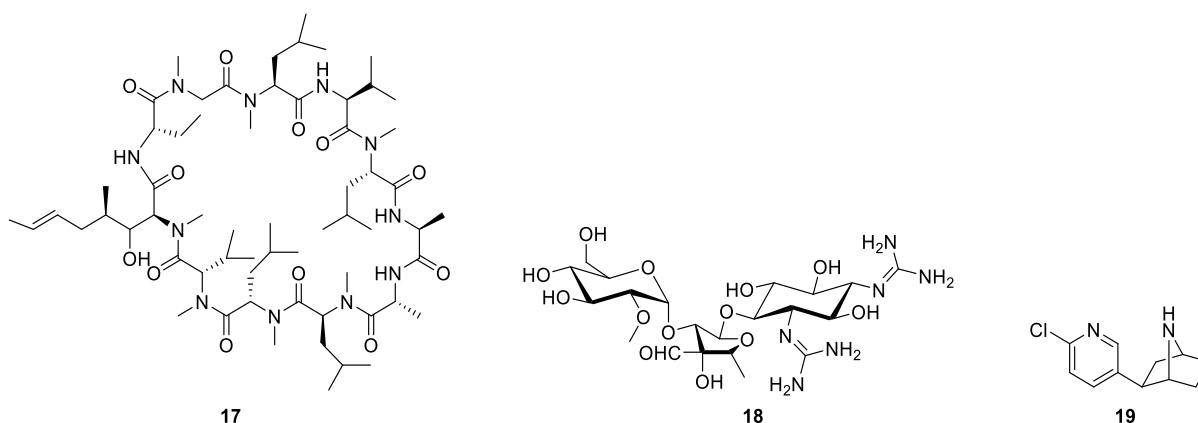
Sekundære metabolitters virkemåte kan utnyttes av mennesker for framstilling av produkter som medisiner, farge- og smaksstoffer. Det jaktes alltid etter biologisk aktive forbindelser som kan bidra til samfunns- eller forskningsmessig framgang. Naturprodukter kan ha medisinsk effekt, et eksempel er kalsiumantagonisten amlodipin (**16**), vist i Figur 1-3. Forbindelsen kan brukes i behandling av høyt blodtrykk, arteriell hypertensjon¹⁹.



Figur 1-3 Struktur til amlodipin (**16**).

Figur 1-4 viser tre strukturer, ciklosporin (**17**), streptomycin (**18**) og epibatidin (**19**), som alle er biologisk aktive sekundære metabolitter. Ciklosporin er et syklisk peptid, som ble oppdaget i soppen *Tolypocladium inflatum* i 1969²⁰. Biologisk aktivitet til **17** er i hovedsak tilknyttet undertrykkning av immunrespons²¹. Ciklosporin er på lista til Verdens helseorganisasjon,

WHO, over essensielle medisiner²². Et viktig anvendelsesområde er bruk ved organtransplantasjoner, da som middel for å unngå avvisning av introdusert organ²³.



Figur 1- 4 Naturproduktene ciklosporin (17), streptomycin (18) og epibatidin (19).

Waksman *et al.* isolerte i 1944 streptomycin fra bakterien *Streptomyces griseus*²⁴.

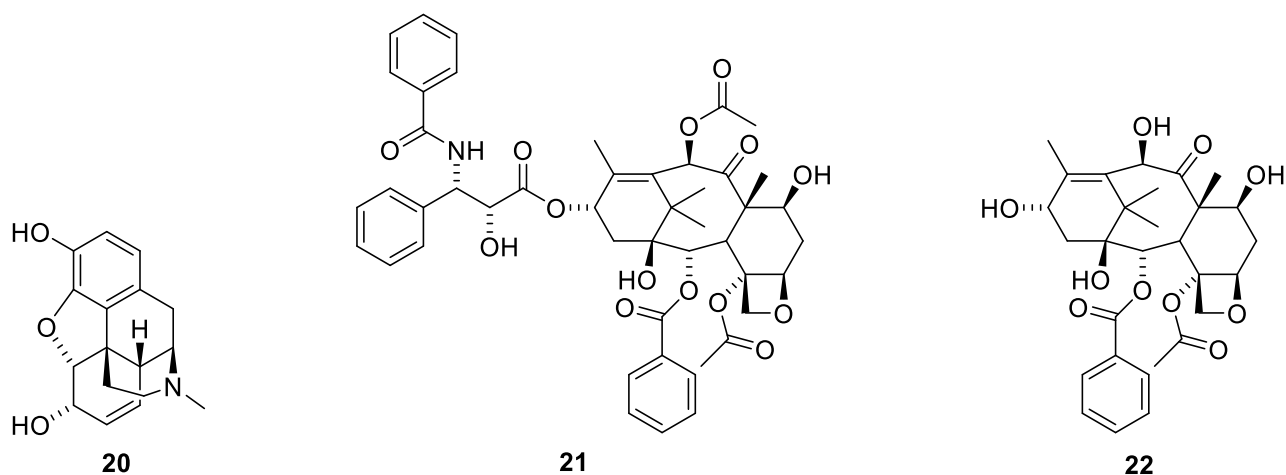
Forbindelsen er et aminoglykosid og har antibakterielle effekter, og blir brukt som antibiotisk medisin for behandling av bakterieinfeksjoner. Streptomycin hemmer både gram-positive og gram-negative bakterier, og er derfor definert som bredspektra antibiotika²⁵.

Epibatidin er et klorinert alkaloid. Forbindelsen er en nervegift som blir utnyttet av giftpilefrosken *Epipedobates anthonyi*²⁶. Frosken biosyntetiserer ikke epibatidin på egenhånd, men tilegner seg forbindelsen gjennom dietten, som er basert på insekter som biller, maur og fluer. Epibatidin har i mennesker smertestillende effekter. Potensnivå er minst 200 ganger høyere en morfin²⁷. I og med at terapeutisk konsentrasjon er nærliggende til giftig eller dødelig konsentrasjon blir ikke forbindelsen tatt i bruk som legemiddel.

Tilegnelse av naturprodukter kan foregå på flere måter. De kan framstilles på et laboratorium enten gjennom total- eller semisyntese, eller de kan bli ekstrahert fra naturen. Sistnevnte er aktuell dersom forbindelsen kan bli ekstrahert på en bærekraftig måte²⁸ og er favorisert om det kan foregå ved enkle og billige prosesser. Dersom forbindelsen bare er tilgjengelig i små mengder i en utrydningstruet art må det utvikles andre måter å framstille naturproduktet på. Da er syntese eller semisyntese mulige utveier. Valget mellom de tre hovedmåtene for tilegnelse må tas på bakgrunn av faktorer som kostnad, tid, utbytte og ikke minst bærekraft.

Figur 1-5 viser strukturen til opiatet morfin (20) og paclitaxel (21). Morfin er et eksempel på et naturprodukt som ekstraheres fra naturen, fra opiumsvalumen, *Papaver somniferum*²⁹.

Forbindelsen utøver biologisk aktivitet i mennesker da den virker på sentralnervesystemet, og brukes dermed som smertestillende³⁰.



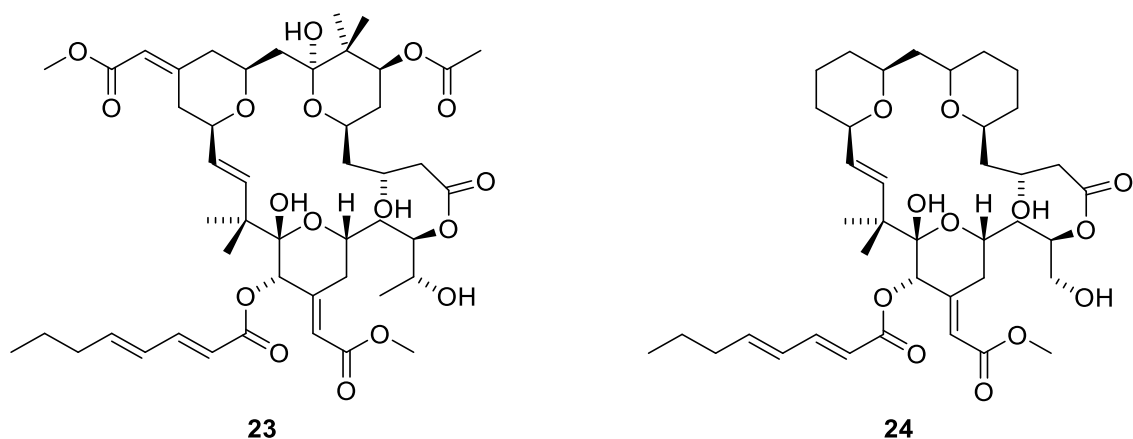
Figur 1- 5 Struktur til morfin (**20**), paclitaxel (**21**) og 10-deacetylbaccatin III (**22**).

Paclitaxel er et naturprodukt som på bakgrunn av begrenset tilgjengelighet framstilles semisyntetisk³¹. Den komplekse strukturen til **21** gjør at totalsyntese ikke er et lønnsomt eller effektivt alternativ. Paclitaxel kan isoleres fra stillehavsbarlind, *Taxus brevifolia*³², og selges som kjemoterapeutisk medisin under merkenavnet Taxol³³. Semisyntese kan forkomme fra forbindelsen 10-deacetylbaccatin III (**22**), Figur 1-5, som isoleres fra barnåler i europeisk barlind, *Taxus baccata*³¹.

En naturproduktanalog er en forbindelse som ligner på eller er familiær med et naturprodukt. Dersom en forbindelse har biologisk aktivitet, er det grunn til å utforske om analoger også har det. Det kan være ønsket å studere naturproduktanaloger om det korresponderende naturproduktet er komplekst og i liten grad kommersielt tilgjengelig. Om disse funksjonene vil være nærliggende må testes ut gjennom forskning. Det er mulig at analogen har samme virkemåte, men med ulik grad av potensnivå, eller den kan ha en helt annen funksjonalitet³⁴. Ved framstilling av naturproduktanaloger kan forbindelsene optimaliseres og tilpasses menneskekroppen.

Bryostatiner er makrolakter funnet i det marine mosdyret, *Bugula neritina*³⁵. Bryostatiner har fått oppmerksomhet på bakgrunn av deres lovende terapeutiske egenskaper³⁶.

Tilgjengelighet og forekomst i naturen er imidlertid lav³⁶. Figur 1-6 viser struktur til bryostatin 1 (**23**) og analogen picolog (**24**). Både **23** og **24** er proteinkinase C (PKC)-modulatorer³⁷. Analogen har en mye lettere totalsyntese, og er mer potent med tanke på PKC-aktivitet³⁸.



Figur 1- 6 Struktur til bryostatin 1 (23) og analogen picolog (24).

1.4 Karbohydrater

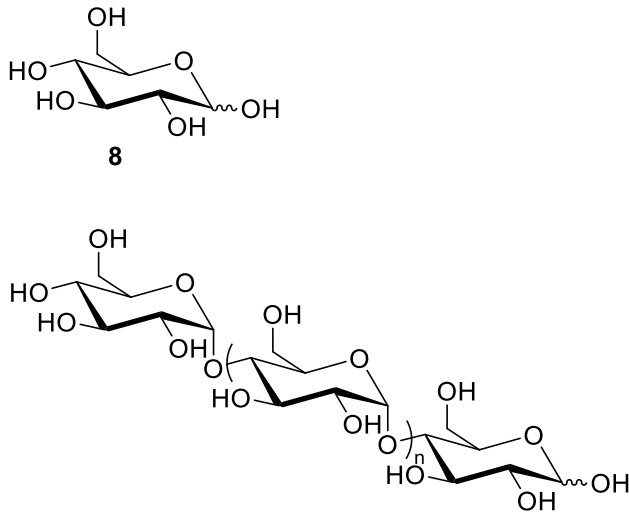
Karbohydrater er en betegnelse for en stor gruppe biomolekyler som innlemmer polyhydroksyaldehyder og -ketoner og deres derivater¹⁶. Det var Carl Schmidt som i 1844 foreslo navnet karbohydrat for denne gruppen³⁹ da de første oppdagede forbindelsene viste en empirisk sammensetning med generell formel $C_n(H_2O)_m$. Det var tenkt at forbindelsene var vandige karboner.

Noen karbohydrater har så å si alltid blitt utnyttet, det gjelder enkelte polysakkarider, som for eksempel stivelse. Sukker som sukrose, et disakarid som utvinnes fra sukkerrør og sukkerbeter⁴⁰, ble tidlig anvendt for å utnytte den karakteristiske søtsmaken. Sukrose ble introdusert til Europa på 1000-tallet, der forbindelsen var populær blant overklassen. Senere ble sukker vanligere i kosten også for arbeiderklassen. Karbohydrater blir i dag assosiert med en av hovedgruppene innen matinntak. Det er anbefalt at omkring 50% av næringsinntaket kommer fra karbohydrater⁴¹.

Funksjonalitetsspekteret til karbohydrater i biologiske systemer er bredt. Utover tilførsel og lagring av energi er karbohydrater sentrale i prosesser som beskyttelse av og kommunikasjon mellom celler og celleadhesjon, samt kontrollering av proteintrafikk^{42, 43}. De er også strukturelementer i planter⁴⁴ og insekter, arvestoff- og kjønnsellekomponenter, biologiske smøremidler og de bygger opp makromolekyler⁴². Karbohydrater har også en rolle som konjugater for lipofile forbindelser, der de bidrar til frakt av disse i cytoplasma⁴².

Karbohydrater kan framstå som enkeltstående enheter, monosakkarider, eller i kjeder bestående av to til mangfoldige enheter, oligo- og polysakkarider. Figur 1-7 viser glukose som

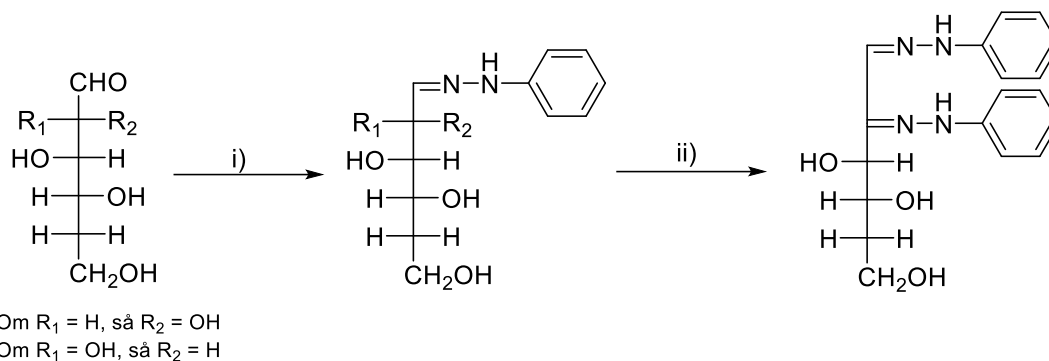
monomer og sukkerenhet i kjede, der n beskriver antall enheter som har to nabosakkarider. Oligo kommer av greske «oligos» og betyr fåtallig. I denne sammenheng vil oligo være prefiks for to til ti sukkerenheter. Felles for karbohydrater bestående av flere enheter er bindingstypen som kobler enhetene sammen, glykosidbindingen.



Figur 1- 7 Glukose (8) som monomer, og oligo- eller polymer, avhengig av verdien til n.

Karbohydratkjemi som gren har grunnlag i differensieringen mellom glukose, sukrose og polysakkarider. Druer, honning og stivelse ble først innsisert. Lowitz og Proust viste at sukkeret i honning og druer ikke kunne være sukrose⁴⁵. Kirchhoff viste i 1811 at produktet, monomeren, som dannes ved syrehydrolyse av polysakkarider som stivelse og bomullscellulose også var ulik sukrose⁴⁵. I 1838 fikk denne forbindelsen navnet glukose⁴⁵.

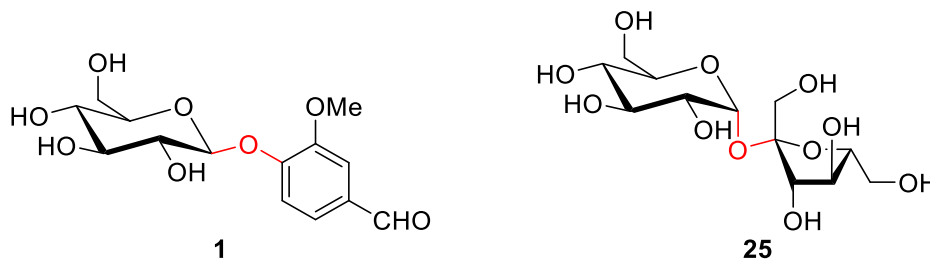
Emil Fischer begynte å studere karbohydratkjemi mot slutten av 1800-tallet. Han lagde syntesevei for monosakkarider og bestemte i tillegg struktur og stereokjemi⁴⁶⁻⁴⁸. Reaksjon mellom monosakkarider og fenyldiazin dannet isolerbare fenylosazoner. Han fant at glukose, fruktose og mannose resulterte i samme fenylosazon, som tilsa at disse monosakkaridene hadde samme konfigurasjon ved C3, C4 og C5. Skjema 1-3 illustrerer at glukose og mannose gir likt osazon.



Skjema 1- 3 Syntese av osazoner. i) 1 ekv PhNHNH_2 . ii) 2 ekv PhNHNH_2 .

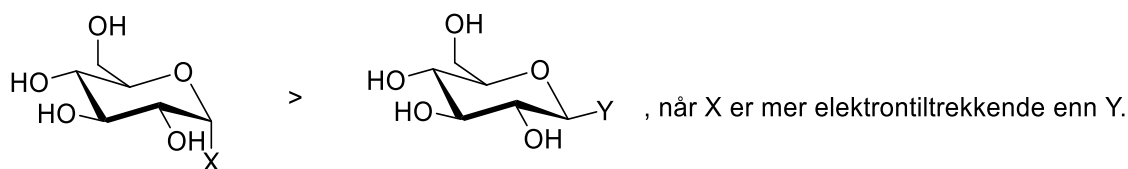
For bestemmelse av konfigurasjonen til glukose tok Fischer i bruk elimineringsmetodikk på strukturene han hadde dedusert seg fram til gjennom teoriene til Van't Hoff og Le Bel. Hovedmomenter for konfigurasjonsbestemmelsen var dannelse av korresponderende dikarboksyliksyrer, tilknytning til arabinose og optisk aktivitet⁴⁶.

Emil Fischer fant også ut at det ikke var noen fundamental forskjell i koblingen mellom glukosider og polysakkaridene av glukose, da de var bundet ved glykosidbindinger. Figur 1-8, som viser vanillinglukosid (**1**) og sukrose (**25**), gjenspeiler dette, samt at glykosidbindingen kan forekomme i α - eller β -konfigurasjon.



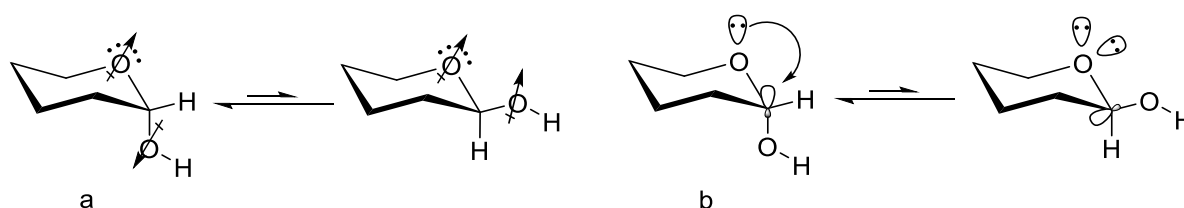
Figur 1- 8 Konfigurasjonell og koblingsmessig diversitet i glykosidbindinger.

Preferanse for konfigurasjon ved det anomere karbonet blir påvirket av den anomere effekten⁴⁹, også kalt Edward-Lemieux-effekten. Effekten har bakgrunn i at α -konfigurasjon i mange tilfeller kan være den mest stabile, tross sterisk fortinn ved β -konfigurasjon. Induserende faktorer må være mer stabiliserende enn de steriske for at den anomerske effekten skal holde^{49, 50}. Det er flere faktorer som påvirker konfigurasjonelt utfall. Valg av løsemiddel og substituent er eksempler på det. Figur 1-9 viser at anomere effekt støttes ved elektrontiltrekkende substituent ved det anomere karbonet. Løsemidler med lave dipolmoment fremmer stabiliserende evne, og dermed anomersk effekt⁴⁹.



Figur 1- 9 Anomerisk substituents påvirkning av anomer effekt.

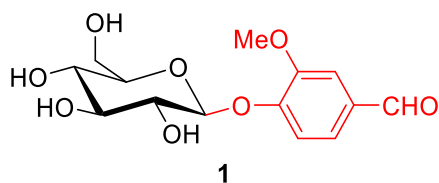
Forslagene for hva som bidrar til anomerisk effekt tar utgangspunkt i sterikk, hyperkonjugasjon eller dispersjonseffekter⁵¹. Hyperkonjugasjonmodellen har vært utbredt akseptert, men som nyere undersøkelser viser, er bakgrunnen komplisert og påvirkes trolig av flere faktorer⁵². Beregningsbevis gjort av Mo fratar hyperkonjugasjon hovedansvaret, og det foreslås at anomerisk effekt er bedre tolket gjennom elektrostatiske interaksjoner⁵¹. Skjema 1- 4 illustrer mulige stabiliserende evner ved hyperkonjugasjon og elektrostatiske modell. Glykosyleringsreaksjoner foregår gjerne med aktivatorsystemer, men det er imidlertid lite forskning på hvordan aktivatorer påvirker anomerisk effekt⁵³.



Skjema 1- 4 a) Elektrostatiske modell og b) hyperkonjugasjon.

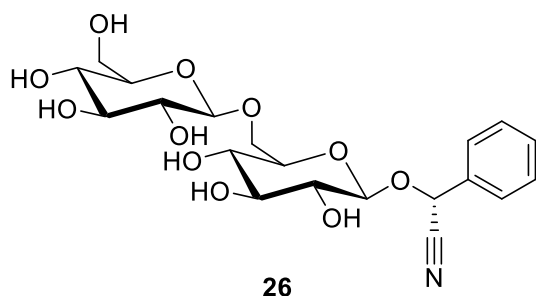
1.4.1 Glykosider og glykokonjugater

Det er ikke uvanlig at naturprodukter består av en karbohydratdel, glykosylgruppe, og en ikke-karbohydratdel, aglykon. Disse forbindelsene kalles glykosider, vist i Figur 1-10, der glykosylgruppe og aglykon er tydelig markert. Glykosylgruppen kan være avgjørende for den biologiske aktiviteten, eller endre farmakokinetiske egenskaper⁵⁴.



Figur 1- 10 Glykosid med glykosylgruppe (svart) og aglykon (rødt).

Det første identifiserte glykosidet var det cyanogeniske glykosidet amygdalin (**26**), avbildet i Figur 1-11. Pierre-Jean Robiquet og Antoine Boutron-Charland isolerte i 1830 forbindelsen fra bitre mandler^{55, 56}. Ved inntak av amygdalin vil glykosidbindingen bli brutt av β -glukosidase i tarmen, og gir i første omgang gentiobiose og *L*-mandelonitril. *L*-mandelonitril dekomponerer til benzaldehyd og hydrogencyanid, som kan føre til cyanidforgiftning^{57, 58}. Denne virkningen er godt dokumentert i mennesker etter at amygdalin ble markedsført som alternativ kreftmedisin⁵⁸.



Figur 1- 11 Struktur til amygdalin (**26**).

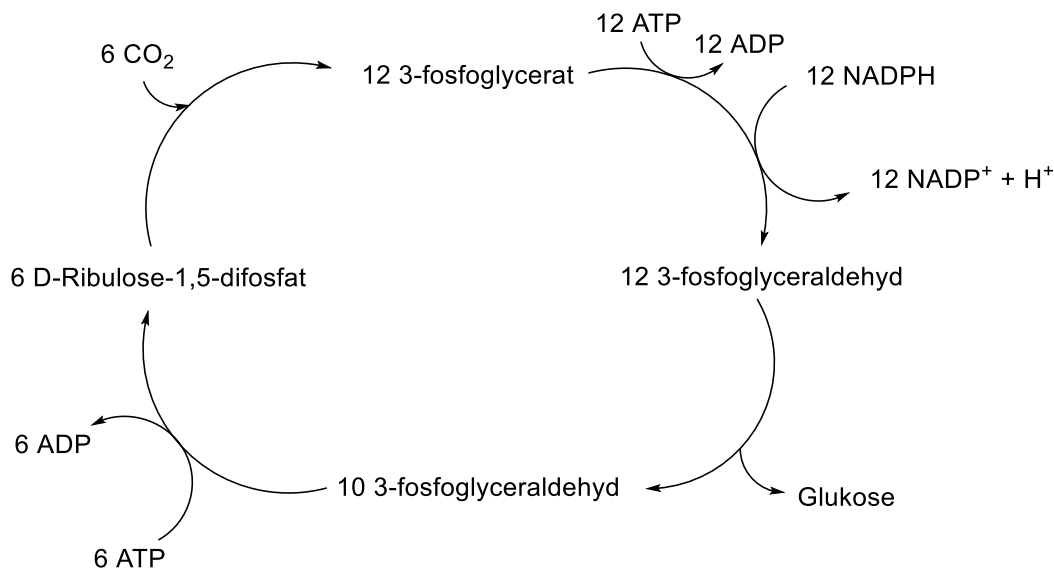
Glykosider kan variere stort på begge sider av glykosidbindingen. Glykosyldelen kan variere med tanke på konfigurasjon, type og antall sukkerenheter. Glykosidbindinger kan kobles gjennom ulike grunnstoff og betegnes deretter. Glykosidet **26** er et O-glykosid, da det er koblet gjennom et oksygen. I tillegg til O-glykosider finnes det S-, N- og C-glykosidbindinger¹⁶. Det tilsier at glykosider er en gruppe organiske forbindelser som har stor strukturmessig variasjon. De ulike bindingsformene muliggjør glykosylering av de fleste naturprodukter. Med tanke på biokjemiske og farmakologiske effekter er det mest hensiktsmessig å klassifisere glykosider etter aglykonet, da denne delen av forbindelsen vil ha nærliggende tilknytning til forbindelsens biologiske aktivitet¹².

1.4.2 Karbohydratbiosyntese

Karbohydrater er utbredt i naturen og innehar en stor rolle blant naturprodukter, enten som enkeltstående karbohydrater eller som en fraksjon av en forbindelse¹⁵. Dannelse av karbohydrater fra andre forbindelser skjer biosyntetisk enten gjennom fotosyntese eller glukoneogenese⁵⁹. Altså ved reduksjons- og oksidasjonsreaksjoner, der karbonfiksering er et eksempel. Monosakkarider kan omdannes til andre karbohydrater eller analoger ved reaksjoner som epimerisering, aldose-ketose-omdannelse, redoksreaksjoner og

transaminering⁶⁰. Glykosidbindinger gir grunnlag for dannelse av større karbohydratforbindelser. Et sukker vil binde seg til en funksjonell gruppe ved glykosidbindinger og gi oligo- og polysakkarider eller glykosider.

Ved fotosyntese foregår karbohydratdannelse i Calvinsyklusen. Forskning utført av Melvin Calvin med flere⁶¹ tok i bruk radioaktivt karbon, C-14, for å studere reaksjonene som reduserer karbondioksid til karbohydrater. De eksponerte en fotosyntetisk alge, *Chlorella pyrenoidosa*, for C-14-merket CO₂, og analyserte celle- og vevsekstrakter⁶². Dette la grunnlag for deduksjon av Calvinsyklusen, vist i Skjema 1-5, i fotosyntesen. Det ble vist at det første produktet som dannes er PGA, og deretter D-glukose og D-ribulose 5-fosfat. Disse produktene kan videre omdannes til en rekke karbohydratprodukter⁶².

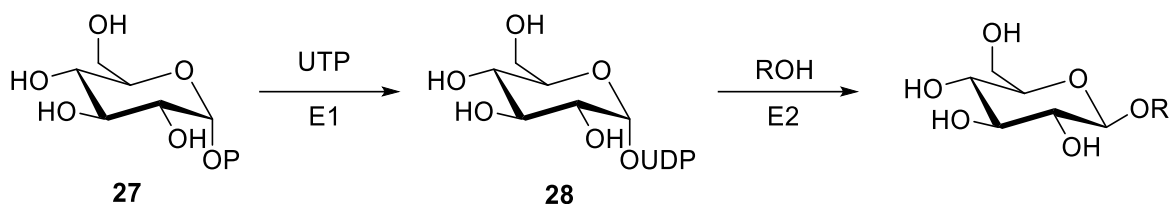


Skjema 1- 5 Oversikt over calvinsyklusen.

Karbohydrater kan også dannes gjennom glukoneogenese^{59, 63}. Målet med glukoneogenese er å danne glukose fra organiske forløperforbindelser som ikke er karbohydrater. I metabolismen vil dette være en anabolsk prosess. Laktat er den vanligste forløperen, men flere aminosyrer, glyserol og oddetallskjededede fettsyrer kan også konverteres til glukose⁶³. Fra glukose eller intermediater i glukoneogenesen kan andre karbohydrater biosyntetiseres⁶³.

En glykosidbinding er en kobling mellom en sukkerenhet og en forbindelse med en nukleofil funksjonell gruppe. Dersom nukleofilen sitter på et suktermolekyl, vil produktet være et oligo- eller polysakkarid. Dersom nukleofilen sitter på et aglykon, vil produktet være et glykosid. Denne koblingsreaksjonen er avhengig av at sukkerenheten aktiveres. Aktiveringen gjøres ofte ved at sukkerfosfat reagerer med en NTP, slik at sukkerenheten bindes til NDP⁶⁴.

En passende nukleofil vil kobles til sukkerenheten gjennom en S_N2 -reaksjon, der NDP er utgående gruppe^{60, 64}. Her vil vanligvis uridin bli brukt som nukleosid, og er brukt som eksempel i Skjema 1-6.



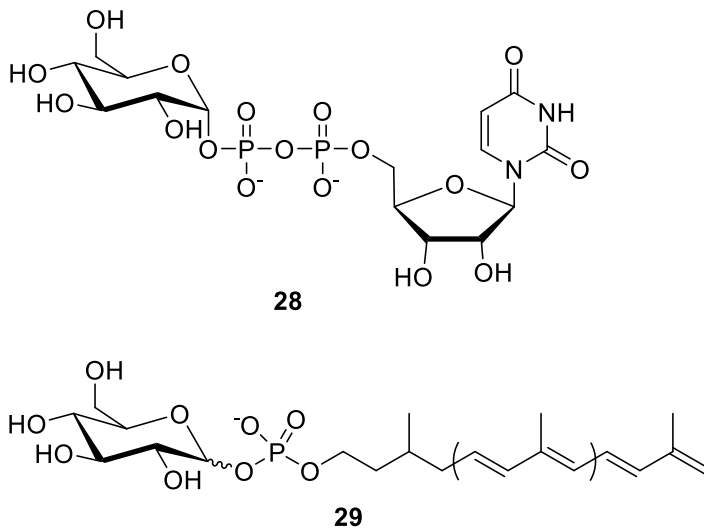
Skjema 1- 6 Biosyntetisk glykosylering. E1: UTP-glukose-1-fosfaturidylyltransferase, E2: glykosyltransferase.

Stereokjemien til en S_N2 -reaksjon tilsier at det skal foregå en inversjon^{60, 64}. Dersom det aktive sukkeret er UDP-glukose, vil den utgående gruppa sitte i α -posisjon. Produktet vil da forekomme på β -form. For å danne α -formen er det antatt at det foregår en dobbel S_N2 -reaksjon, der enzymet har en deltakende nukleofil gruppe.

Det er mange sekundære metabolitter som består av en karbohydratdel og en ikke-karbohydratdel. Dermed vil biosyntese av slike forbindelser kreve før-biosyntese av de ulike komponentene som deretter settes sammen ved en glykosyleringsreaksjon. Dersom aglykonet er et annet biomolekyl, som lipider, proteiner og peptider, vil dette utgjøre glykokonjugatmetabolisme. Betegnelsen glykokonjugat omfatter biologiske molekyler som består av en karbohydratdel kovalent bundet til et biomolekyl.

Biologiske prosesser blir i stor grad kontrollert av enzymer⁶⁴. Glykosyltransferaser er enzymer som genererer glykosider, mens glykosidaser bryter dem ned. Transportere og flippaser er nødvendige for å overføre glykomolekyler over biologiske membraner⁶⁴⁻⁶⁶. Skjema 1-6 beskriver biosyntetisk glykosylering ved hjelp av to enzymer. Det første enzymet fester UDP til karbohydratet, og er en UTP-glukose-1-fosfaturidylyltransferase^{15, 60}. Det andre enzymet er en glykosyltransferase som bidrar til glykosylering av en alkoholgruppe^{15, 60}.

Glykosyltransferaser overfører sukkerer fra aktive donorer til akseptorer⁶⁴. Dannelse av glykosidbinding krever tilførsel av energi. I biologiske systemer vil dette indikere at fosfodiesterbindinger brytes. Ved anvendelse av glykosyltransferaser vil donorene være nukleotid- eller lipidfosfatglykosider^{64, 67}. Figur 1-12 viser eksempler, henholdsvis ved UDP-glukose (28) og dolikolmonofosfatglukose (29). Glykosyltransferaser kan enten være inverterende eller bevarende med tanke på konfigurasjon.



Figur 1- 12 Struktur til UDP-glukose (28) og Dol-P-glukose (29).

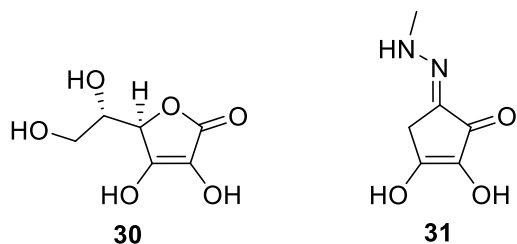
Det er komplisert å kartlegge glykosiders og glykokonjugaters biosyntese. Eksempelvis er det foreslått ulike biosyntetiske veier for dannelse av vanillin i planter^{1, 68}. Vanillin lagres som vanillinglukosid og blir i hovedsak funnet i placenta til planten *Vanilla planifolia*.

Biosyntesen foregår i plastidene, der også de relevante enzymene er påvist. Det er akseptert at hydroksykanelysyrer er forløpere for vanillin, der det er rapportert dannelse av vanillin gjennom fenylpropanoidveien⁶⁷.

1.4.3 Biologiske funksjoner og bruksområder

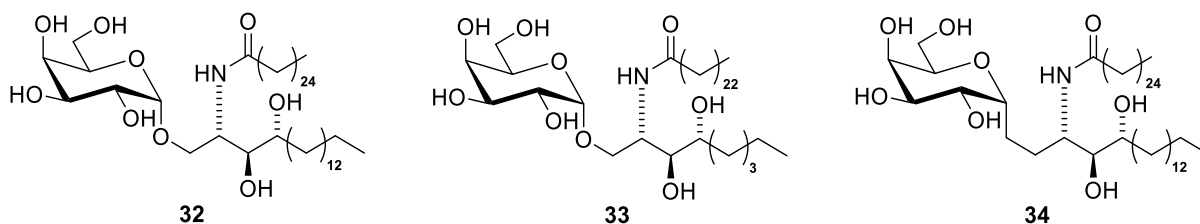
Karbohydrater er sentrale byggesteiner i naturstoffkjemi, og kan forekomme i et mangfold av strukturer. Det finnes ulike måter å klassifisere glykosider på. Virkemåte avhenger gjerne av aglykonet, og blir fra biologisk ståsted et naturlig aspekt for klassifisering.

Vitamin C er et karbohydratderivat og er for mennesker et essensielt naturprodukt. Sir Walter Norman Haworth, en stor skikkelse i karbohydratkjemi, og hans gruppe bestemte strukturen til, og foretok syntese av, vitamin C (**30**)⁶⁹. Det er senere foreslått at vitamin C-analoger med endosyklisk nitrogenatom framfor et ringoksygen gir forbedret antioksidierende effekt⁷⁰. Figur 1-13 viser strukturen til vitamin C og en slik analog (**31**).



Figur 1- 13 Struktur til vitamin C (30) og en analog (31).

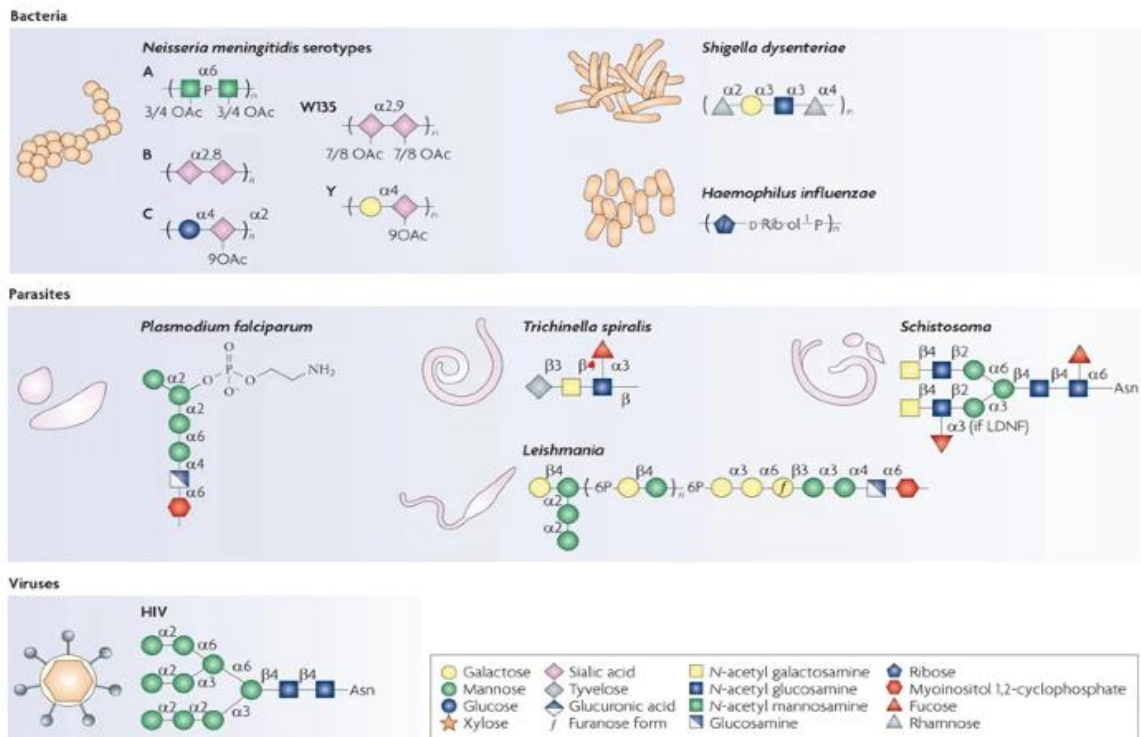
Glykolipider er en form for glykokonjugater som kan virke som antiinflammatoriske, antifedme og antidiabetiske agenter⁷¹. Figur 1-14 viser glykolipidet α -galaktosylceramid (32) og de to analogene 33 og 34. α -Galaktosylceramid er blitt isolert fra den marine svampen *Agelas mauritanus*⁷², og utøver antitumoreffekt^{72, 73}. Det er blitt dannet analoger for å skreddersy immunresponsen mot enten pro- eller antiinflammatorisk effekt. Derivater som 33 med trunkerte eller mettede acylkjeder gir antiinflammatoriske effekter, mens C-glykosidet 34 gir proinflammatorisk effekt⁷³.



Figur 1- 14 Struktur til α -galaktosylceramid (32) og analogene 33 og 34.

Sukkerbestanddel til glykoproteiner er involvert i folding av peptidkjeder⁷⁴. Vedlikehold av konformasjon og løseligheter til proteiner er også biologiske funksjoner karbohydrater innehar⁷⁵. Proteinfolding og foldningskontroll foregår i endoplasmatisk retikulum⁷⁶. Eksportering av strukturer fører til golgiapparatet, eller til endoplasmatisk retikulum-assosiert nedbrytning om en forbindelse har ikke-funksjonell konformasjon⁷⁶. Proteiner som kan bindes til og interagere med karbohydrater kalles lektiner.

Vaksiner er sentrale biologiske redskaper for sykdomsbehandling og immunstimulerende aktivitet. Glykokonjugater i form av glykoproteiner har allerede vist sitt potensiale som vaksiner⁷⁷. Hib-vaksinen er et eksempel på en effektiv og trygg vaksine som har tilnærmet eliminert *Haemophilus influenzae* type b infeksjon i alle land⁷⁸. Som vist i Figur 1-15 er karbohydratvaksiner basert på karbohydratmarkører i celleoverflaten til bakterier, parasitter og virus⁷⁹.



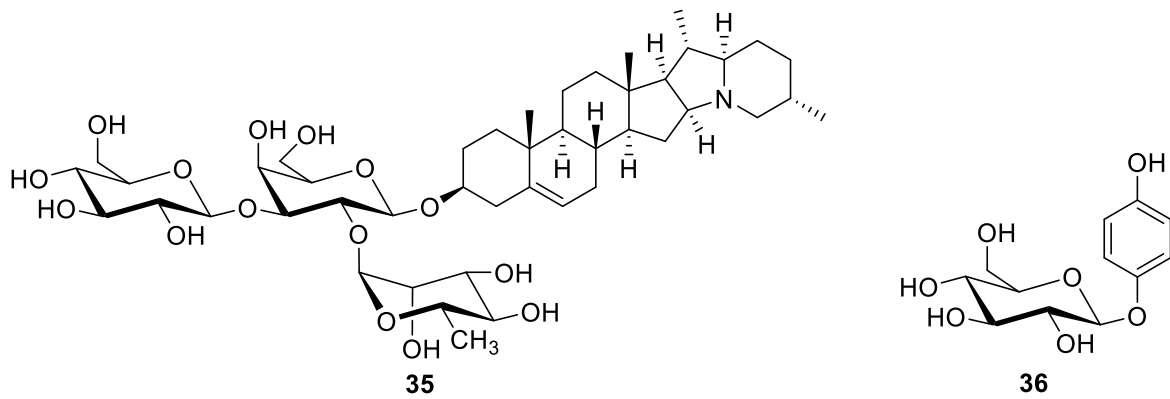
Figur 1- 15 Karbohydratmarkører til sykdomsspreder. Hentet fra referanse 77.

1.4.3.1 Fenoliske glykosider

Planter produserer fytokjemikalier, deriblant fenoliske glykosider. I slike forbindelser er glykosidbindingen koblet gjennom en hydroksylgruppe i fenolen. Fytokjemikalier på glykosidform utøver generelt lavere biologisk aktivitet og biotilgjengelighet⁸⁰.

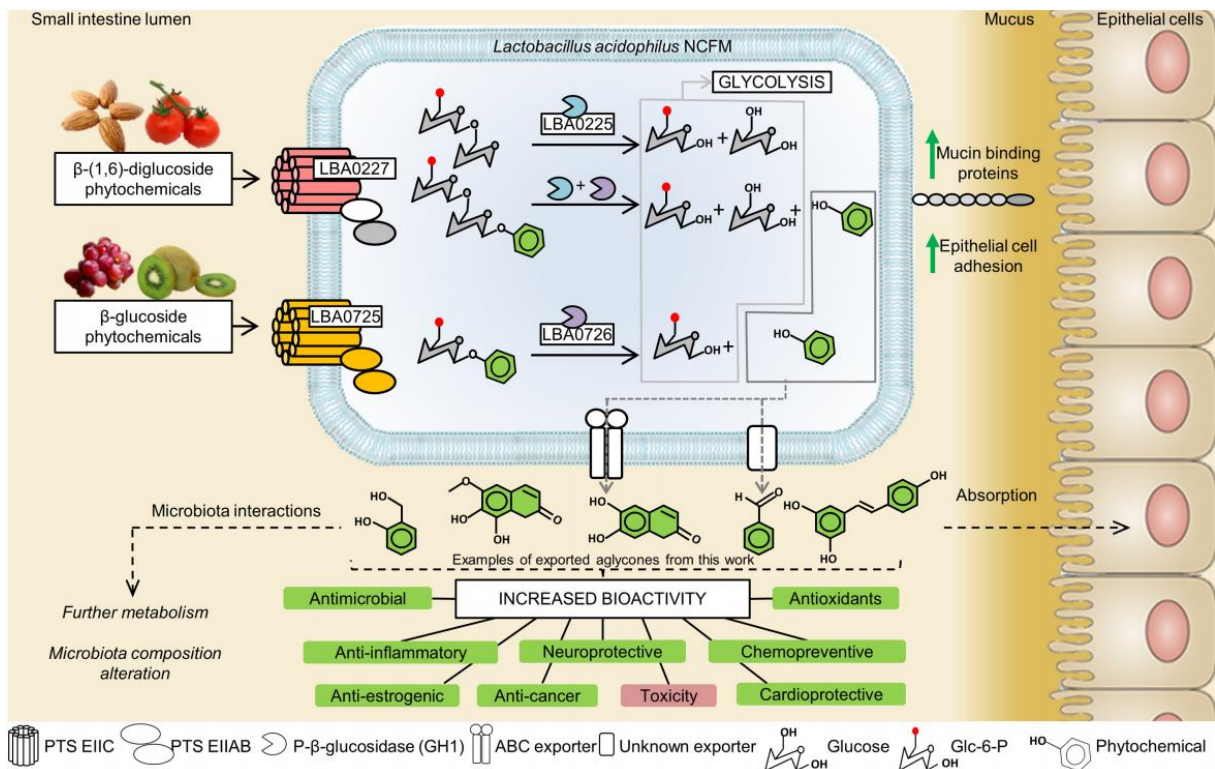
Deglykosylering av glykosider, foretatt av glykosidaser, blir dermed en viktig faktor for modulering av utøvende biologisk aktivitet til aglykon.

Figur 1-16 viser to strukturer, solanin (**35**) og arbutin (**36**). Begge er sekundære metabolitter og fenoliske glykosider. Solanin produseres i potet, *Solanum tuberosum*, og er en del av plantens forsvarsmekanisme. Forbindelsen er giftig og opptrer som pesticid og fungicid^{81, 82}. Arbutin finnes i pærer, *Pyrus rosaceae*, og hemmer melanindannelse⁸³. Glykosidet **36** brukes dermed som et middel for hudbleking⁸⁴.



Figur 1- 16 Struktur til solanin (35) og arbutin (36).

Tarmflora i mennesker har evne til å modulere biologiske aktiviteter til glykosylerte fytokjemikalier¹². Deglykosylering foregår intracellulært i tarmbakterien som tar opp forbindelsen og er vist i Figur 1-17. Karbohydratdelen blir gjerne katabolisert, mens de fenoliske aglykonene blir eksternalisert¹². Dette fører til at fenoliske fytokjemikalier blir biotilgjengelige for vert gjennom absorpsjon eller interaksjon med andre organismer som utgjør tarmfloraen.



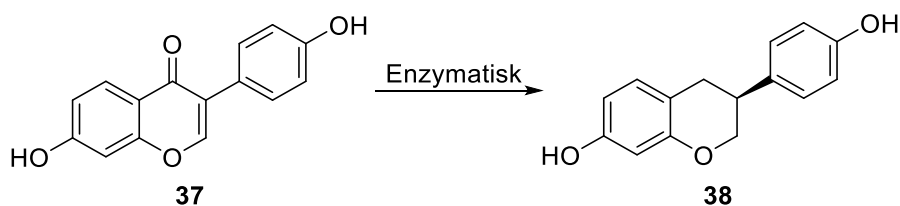
Figur 1- 17 Illustrasjon av aglykonfrigjøring i tarmen. Hentet fra referanse 12.

Terapeutiske aktive glykosylerte fenoler er tilstedeværende i menneskedietten⁸⁵. De kan virke som substrater for fordelaktige mikroorganismer dersom de ikke er fordøyelige¹². Dersom de

induserer vekst eller aktivitet til positive og helsebringende mikroorganismer blir de betegnet som prebiotika. Glykosylerte fenoler som innføres ved matinntak må gjennomgå kjemiske transformasjoner i tarmen enten ved enzymatiske eller mikrobiotiske betingelser for å utøve sin biologiske aktivitet⁸⁶.

Lactobacillus acidophilus er en utbredt modellorganisme for probiotika⁴⁵. Probiotiske mikroorganismer opprettholder eller gjenoppretter fordelaktige bakterier i fordøyelseskanalen. Probiotika kan utgjøre helsemessige innvirkninger gjennom biotransformering av xenobiotika og fytokjemikalier i dietten⁸⁷. Evne til å ta opp ikke-fordøyelige karbohydrater har blitt dokumentert^{12, 87, 88}. Glykosider blir tatt opp i lactobacilli gjennom fosfotransferasesystemer (PTS)¹².

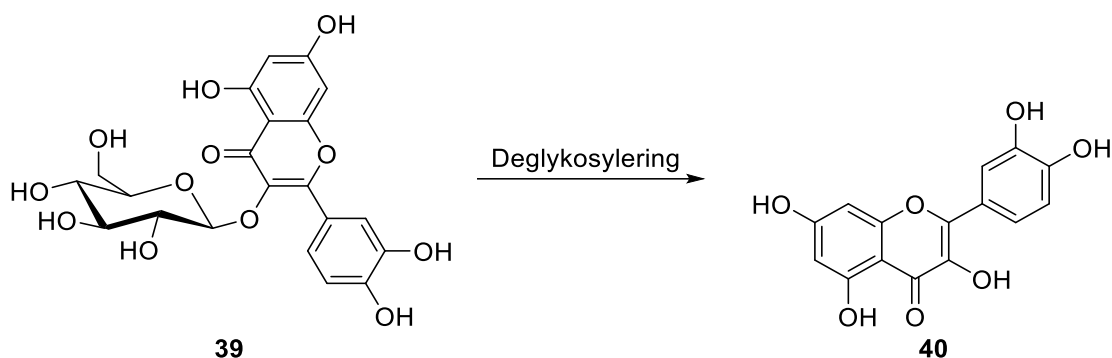
Figur 1-17 beskriver eksternaliseringsprosessen til fenoliske glykosider. PTS-transportere fasiliterer bakteriens, her *L. acidophilus*, opptak av glykosylerte fytokjemikalier^{12, 89}. Glykosidaser hydrolyserer forbindelsene ved at glykosidbindingene blir brutt, slik at aglykonene blir deglykosylerte. Dermed kan fenolene eksternaliseres og gjøres biotilgjengelige i verten. De kan bli absorbert av tarmslimhinnen og utøve sine biologiske aktiviteter eller gjennomgå videre modifikasjoner⁹⁰. Skjema 1-7 viser dannelsen av equol (**38**) fra daidzein (**37**), en konvertering som involverer mikroorganismer i tarmsystemet. Gener som er involvert i denne omdannelsen er identifisert i bakteriespecier funnet i mennesketarmen⁹¹.



Skjema 1-7 Equol (**38**) fra daidzein (**37**).

Isoquercetin (**39**) er et glykosylflavonoid som finnes i mango, *Mangifera indica*. Det er blitt påvist at dette glykosidet blir hydrolysert av noen β -glukosidaser i tynntarmen⁹².

Deglykosylering fører til dannelsen av polyfenolen quercetin (**40**), se Skjema 1-8, som kan bli absorbert i tynntarmen⁹². Quercetin har biologiske aktiviteter som antioksidierende, antiinflammatorisk, gastroprotektiv og immunmodulerende agent⁹³.

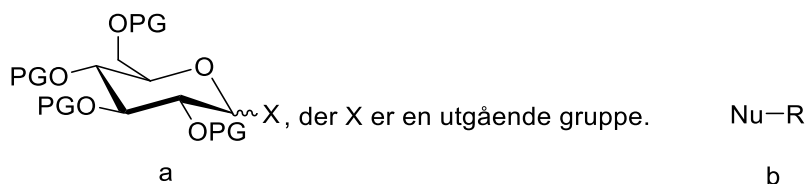


Skjema 1- 8 Deglykosylering av isoquercetin (39) til quercetin (40).

1.5 Kjemisk Bakgrunn

1.5.1 Karbohydratkjemi

Reaktantene i en glykosyleringsreaksjon kalles glykosyldonor og -akseptor og er vist i Figur 1-18. Glykosyldonoren består av et karbohydrat med en utgående gruppe på anomert karbon. En glykosylakseptor er en nukleofilinnholdende forbindelse som kan reagere med en glykosyldonor. Resultatet av reaksjonen vil være en glykosidbinding mellom glykosyldonor- og -akseptor, gjennom donorens anomere karbon. Dersom både donor og akseptor er et karbohydrat, vil det dannes et større karbohydrat med flere sukkerenheter i kjeden. Dersom akseptor ikke er et karbohydrat blir gruppen betegnet som aglykon.

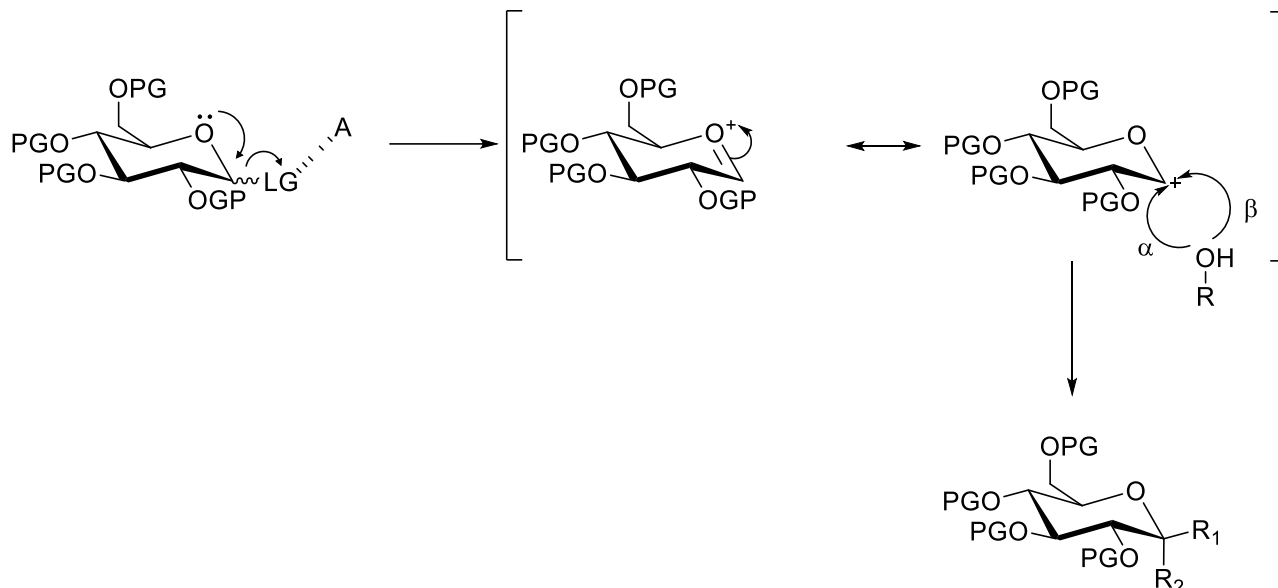


Figur 1- 18 a) Glykosyldonor, b) glykosylakseptor.

Tilstedeværelse av like funksjonelle grupper kan føre til at bruk av beskyttelsesgrupper (PG) blir nødvendig. En beskyttelsesgruppe er en midlertidig gruppe tillagt for å forhindre at en del av et molekyl reagerer. På denne måten kan kontroll på kjemoselektivitet oppnås.

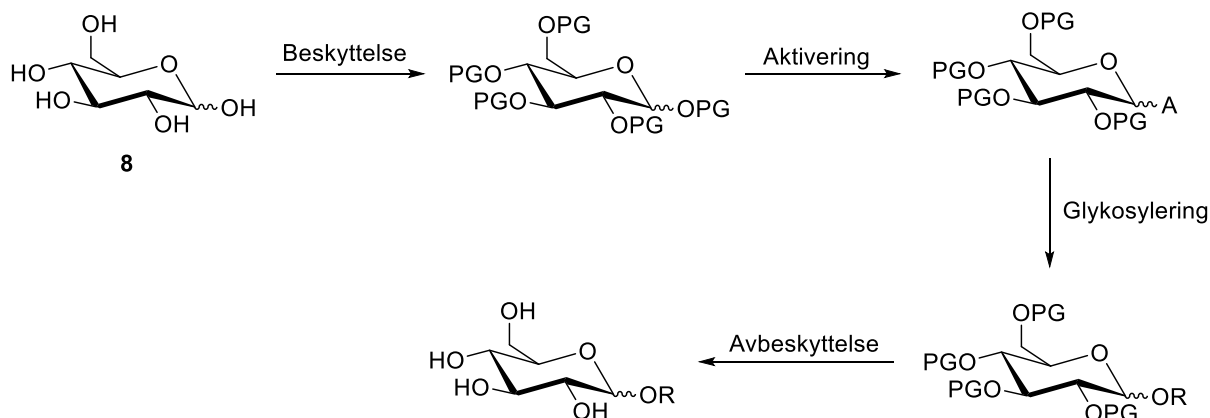
Syntetisk framstilling av karbohydrater tar utgangspunkt i substitusjonsreaksjoner, i hovedsak S_N1 -reaksjon¹⁶. En aktivator muliggjør utgang av utgående gruppe ved det anomere karbonet. Det blir dannet et karboksoniumion, som står blottlagt for angrep av nukleofile grupper¹⁶. Generell mekanisme for S_N1 -glykosylering er beskrevet i Skjema 1-9. Beskyttelsesgruppene

har innvirkning på om og i hvor stor grad en koblingsreaksjon vil finne sted. De vil også påvirke det anomere utfallet^{49, 50}.



Skjema 1- 9 S_N1 -glykosylering via et oksokarbeniumion.

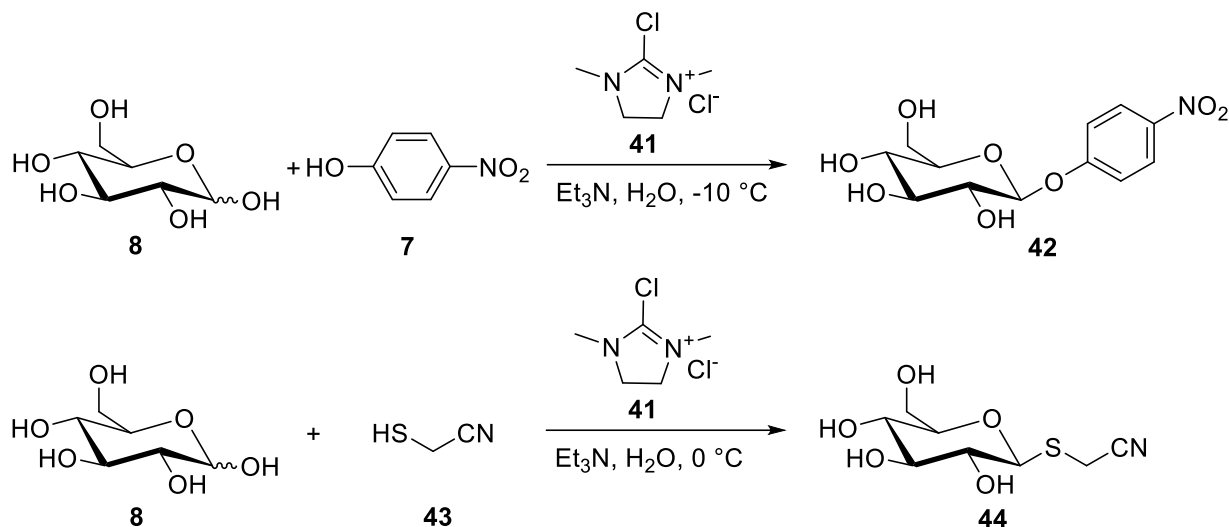
Generell synteseoppbygning består av fire hovedtrinn, som vist i Skjema 1-10. Først blir det anvendt beskyttelsesgrupper som er kompatible med hydroksylgrupper. Deretter blir glykosyldonor aktivert, slik at koblingsreaksjonen kan gjennomføres. Siste steg vil være fjerning av beskyttelsesgrupper.



Skjema 1- 10 Hovedtrinn i glykosidsyntese.

Det er rapportert beskyttelsesfri karbohydratkjemi⁹⁴, men det kan fort oppstå problematikk rundt regiokjemien. Fairbanks og medarbeidere har eksempelvis brukt et koblingsreagens, 1,3-dimetyl-2-korimidazoliumklorid (DMC) (**41**), i forbindelse med beskyttelsesfri

glykosylering⁹⁵. Skjema 1-11 viser beskyttelsesfri glykosylering av *p*-nitrofenol og merkptoacetoneitril.



Skjema 1- 11 Beskyttelsesfri glykosylering med koblingsreagenset 41.

1.5.2 Beskyttelsesgrupper

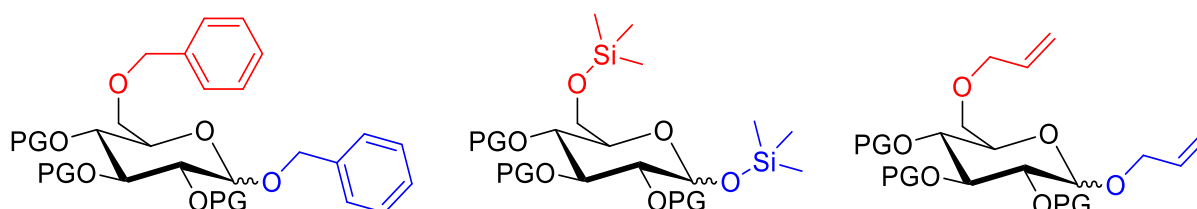
Karbohydrater innehar ofte flere like funksjonelle grupper. Dermed oppstår det problematikk i sammenheng med hvilke grupper og deler av karbohydratet som vil reagere ved gitte reaksjonsbetingelser. Synteser av karbohydrater krever differensiering av mengden hydroksylgrupper, slik at bare ønskede hydroksylgrupper blir eksponert for reagenser. Denne differensieringen tar gjerne utgangspunkt i beskyttelsesgrupper og blir løsningen for å oppnå kontroll av stereo-, regio- og kjemoselektivitet.

I karbohydratkjemi er det i hovedsak beskyttelse av hydroksylgrupper som er relevant. Surt hydroksylproton blir byttet ut, slik at en alternativ funksjonell gruppe blir dannet. Hva som kan betegnes som en god beskyttelsesgruppe vil avhenge av reaksjonsbetingelser og må planlegges nøye. Beskyttelsesgrupper danner grunnlag for at kjemiske forbindelser kan inkluderes i systemet ved spesifikt karbon.

Det finnes flere alternativer for beskyttelse av alkoholgrupper. Det vanligste er å danne estere eller etere⁹⁶. Det er også mulig å danne acetal. Disse kan forekomme på syklisk form. Det er også flere muligheter med tanke på type ester eller eter, med forskjellig utgangspunkt i grunnstoff koblet til oksygen som beskyttelsesgruppe.

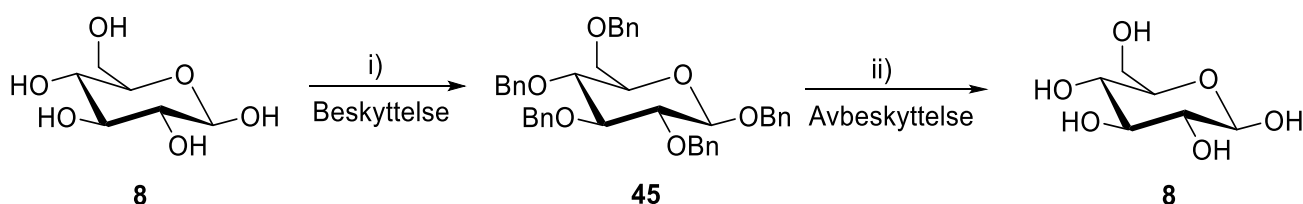
1.5.2.1 Etere

Alkyl- og aryletere er stabile mot surt og basisk miljø grunnet den høye C-O-bindingsenergien⁹⁷. Det kan være vanskelig å gjendanne forløperalkoholen. De fleste eterbeskyttelsesgrupper drar nytte av en resonansstabilisering av benzylliske kationer eller radikaler for å fasilitere bindingsbrytning⁹⁷. Alkoholgruppene danner etere, mens hemiacetalet ved det anomere karbonet blir omdannet til et acetal, som vist i Figur 1-19.



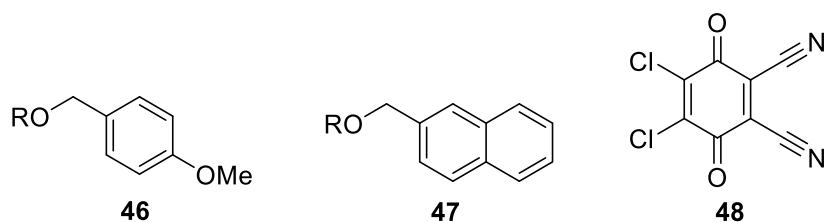
Figur 1- 19 Sukkere med etere som beskyttelsesgrupper (rødt) og acetalen som beskyttelsesgrupper ved anomert karbon (blått).

Den klassiske beskyttelsesgruppen i eterklassen er benzyletere. Sukker blir vanligvis benzylert ved bruk av sterke baser^{97, 98}, som NaH vist i Skjema 1-12. Dette fører til at reaksjonen er mindre kompatibel med noen beskyttelsesgrupper⁹⁸, eksempelvis estere. Det går imidlertid an å bruke mildere eller syrekatalyserte betingelser dersom sensitive funksjonaliteter er til stede^{97, 99}. Da er det vanlig å bruke benzyltrikloroacetimidat sammen med TfOH for å benzylere karbohydratet⁹⁸⁻¹⁰⁰. Benzyletere og polybenzyletere er stabile forbindelser og kan fjernes ved katalytisk reductive betingelser. Hydrogenolyse er vanlig avbeskyttelsesteknikk⁹⁸. Det er også mulig å bruke metallisk natrium i ammoniakk, Birchbetingelser¹⁰¹.



Skjema 1- 12 Benzylering og avbenzylering. i) BnBr og NaH i DMF; ii) H₂/Pd i EtOH eller Na (s) i NH₃.

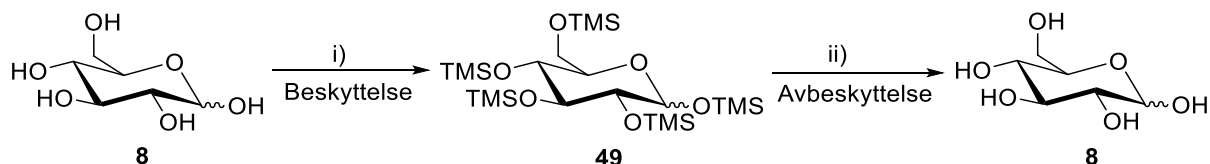
Det finnes også substituerte benzyletere. *p*-Metoksibenzyl (PMB) (**46**) og 2-naftylmetyleter (**47**) er eksempler vist i Figur 1-20. Beskyttelsessteget skjer også her vanligvis ved bruk av sterke baser. Alternative beskyttelsesstrategier er ellers like som for benzyletere^{97, 98}. PMB kan avbeskyttes med 5,6-dicyano-2,3-diklor-1,4-benzokinon (**48**) i bifasisk bufferløsning^{98, 102}. Dette er en mild avbeskyttningsstrategi, som skåner estere- og silylgrupper. I tillegg blir 1,2-migrering unngått⁹⁸.



Figur 1- 20 To substituerte benzyletere PMB (46) og 2-naftylmetyleter (47) og avbeksyttelsesreagenset 48.

Silyleterer er viktige karbohydratbeskyttelsesgrupper¹⁰³. De er store og innehar klumpete struktur, noe som gir opphav til steriske hindringer. Dette kan ha innvirkning både på konformasjoner og stereoelektroniske interaksjoner. Trimetylsilyl (TMS) og *tert*-butyldifenylsilyl er eksempler på beskyttelsesgrupper i silyleterklassen.

Beskyttelsesbetingelsene kommer gjerne i form av silyleterhalid eller -triflat¹⁰³. Den vanligste avbeksyttelsesstrategien er bruk av fluorider, oftest ved tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF)^{98, 103}. Eksempel på beskyttelse og avbeskyttelse er vist i Skjema 1-13. Silyleterer er stabile under mange betingelser vanlig for syntetiske transformasjoner, og er ortogonale til andre beskyttelsesgrupper som acyl, acetal og benzyletere⁹⁸. De er imidlertid labile ved harde betingelser og har evne til å migrere til nabohydroksylgrupper^{97, 98, 103}. Faktorer som støkiometri, reaksjonstider, base og løsemiddel spiller inn⁹⁸.

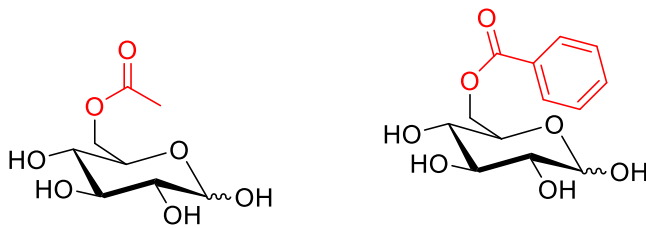


Skjema 1- 13 Påsetning og fjerning av en silyleter: i) TMSCl, DMF; ii) TBAF.

Allylgrupper er en vanlig beskyttelsesgruppe for alkoholer, og kan brukes for polyoler som sukker¹⁰⁴. Denne beskyttelsesgruppen er relativt stabil for både baser og syrer, og er aktuell i karbohydratkjemi med tanke på stabilitet ved glykosyleringsbetingelser^{103, 105}. Beskyttelse kan bli gjennomført ved tilsetning av allylbromid med sterkt basiske betingelser, vanligvis ved NaH^{98, 103}. Avbeskytning kan foregå med mild sur hydrolyse ved bruk av KOtBu over to steg via en 1-propenylgruppe, eller i et steg ved selektiv oksidasjon^{98, 103}. Allylgrupper betegnes i hovedsak som midlertidige beskyttelsesgrupper, da de er compatible med flere andre beskyttelsesgrupper⁹⁸.

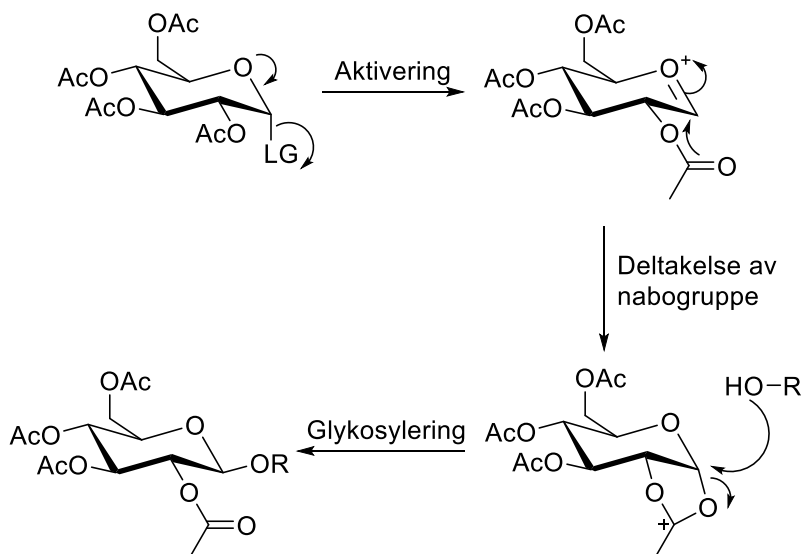
1.5.2.2 Estere

Acylering er en utbredt teknikk for beskyttelse av hydroksylgrupper. Vanlige acylbeskyttelsesgrupper er acetater og benzoater og er vist i Figur 1-21. Acylbeskyttede sukker dannes vanligvis ved bruk av acylhalid eller anhydrid^{98, 103}. Fordel ved bruk av ester som beskyttelsesgruppe er at de kan dannes og fjernes ved ortogonale betingelser til andre beskyttelsesgrupper⁹⁸. Denne klassen beskyttelsesgruppe er imidlertid utsatt for 1,2-migrering under milde betingelser gjennom hemioroesterintermediater^{98, 103}. Avbeskyttelse skjer vanligvis ved bruk av natriummetoksid i metanol, Zemplénbetingelser^{97, 106}.



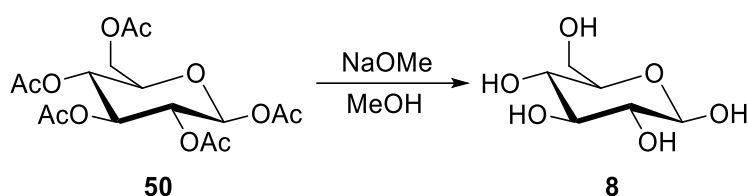
Figur 1- 21 Sukker med estere som beskyttelsesgrupper.

Acetylering er den mest utbredte esterifiseringen når det kommer til beskyttelsesgrupper, og foregår normalt ved tilsettelse av eddiksyreanhydrid¹⁰³. Dette kan foregå enten i pyridin eller med katalysator¹⁰³. En katalysator som er blitt brukt er I_2 ¹⁰⁷. Acetylgrupper er gjerne terminale beskyttelsesgrupper^{97, 108}. Dette fordi det ved avbeskyttelse under Zemplénbetingelser blir dannet flyktig metylacetat som biprodukt. Acetylbeskyttelse vil også være med på å dirigere stereokjemien gjennom C-2-deltakelse¹⁰⁹, illustrert i Skjema 1-14.



Skjema 1- 14 C2-deltakelse av acetylbeskyttelsesgruppe.

Zempléndeacylering, se Skjema 1-15, er en *O*-avbeskytting av acylgrupper ved transesterifisering¹⁰⁶. Reaksjonen ble først rapportert av Zémplen og Kuntz i 1924^{106, 110}. Zemplénbetingelser tilsier bruk av natriummetoksid i metanol. Metoksid angriper karbonylkarbonet til acylgruppen. Disse danner en ny ester, mens en karbohydrathydroksylgruppe gjenstår ubeskyttet. Milde betingelser og høye utbytter har gjort denne teknikken til standard deacyleringsmetode¹⁰⁶.

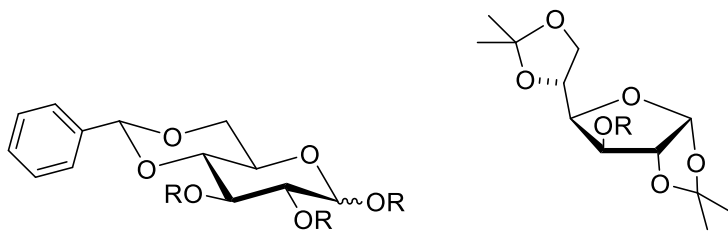


Skjema 1- 15 Deacetylering under Zemplénbetingelser.

En annen esterifisering er benzoylering. Benzoylgrupper er mer stabile enn acetylgrupper⁹⁸, men fungerer ellers tilsvarende som beskyttelsesgruppe. Introduksjon foregår vanligvis ved benzoylchlorid i pyridin¹⁰⁹. En fordel med benzoylerte forbindelser er at de kan detekteres ved UV. Fordel med acetater og benzoater som beskyttelsesgrupper er at både introduksjon og fjerning kan foregå med høyt utbytte under milde betingelser¹¹⁰. Ulemper er begrenset basestabilitet og tendens til å migrere dersom det er vicinale hydroksylgrupper tilgjengelig^{108, 109, 111}. Dette gjelder både under sure og basiske betingelser og må tas til betraktning dersom delvis beskyttede karbohydrater er inkludert i synteseveien.

1.5.2.3 Sykliske beskyttelsesgrupper

Sykliske beskyttelsesgrupper er en mulighet for alkoholbeskyttelse. Sykliske acetal er utgjør her et alternativ gjennom grupper som acetonider og benzytiden¹¹², Figur 1-22. Beskyttelsesgruppen introduseres ved en kondensasjonsreaksjon eller gjennom transacetalisering med sure betingelser^{97, 112}. Benzytidengruppen dannes oftest ved 1,3-dioler, enten ved anomer eller primær hydroksylgruppe. Acetonider kan dannes ved tilsetning av aceton, og danner 1,3-dioksanringer. Begge gruppene kan fjernes ved bruk av sure betingelser¹¹².



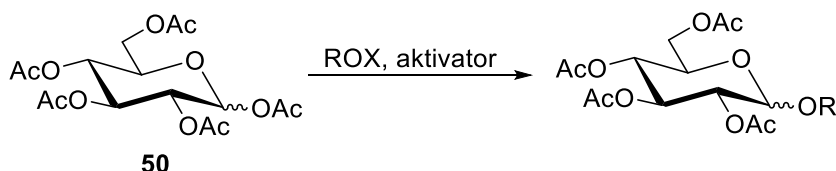
Figur 1- 22 Karbohydratbeskyttelse ved benzyliden og acetonid.

1.5.3 Aktivering av glykosyldonor for koblingsreaksjon

Ved aktivering av glykosyldonor for glykosiddannelse er målet å skape en god utgående gruppe ved det anomere karbonet. Dette kan foregå enten ved bevaring eller utskiftning av det anomere oksygenet. Det er blitt dokumentert en rekke gode aktiveringsgrupper. Blant disse er det å finne halider, acylgrupper og trikloroacetimidater. Poenget med å introdusere en aktiveringsgruppe er å muliggjøre dannelse av kationiske sentra, oksokarbeniumioner, ved det anomere karbonet¹¹³, slik det er illustrert i Skjema 1-9. På den måten kan et aglykon angripe karbohydratet på nukleofilt vis for å danne et glykosid. Deltakende substituent på C-2 kan påvirke delokaliseringsevnen til oksokarbeniumionet. Dette vil ha innvirkning på hvilken anomer som dannes.

1.5.3.1 Glykosylacetater

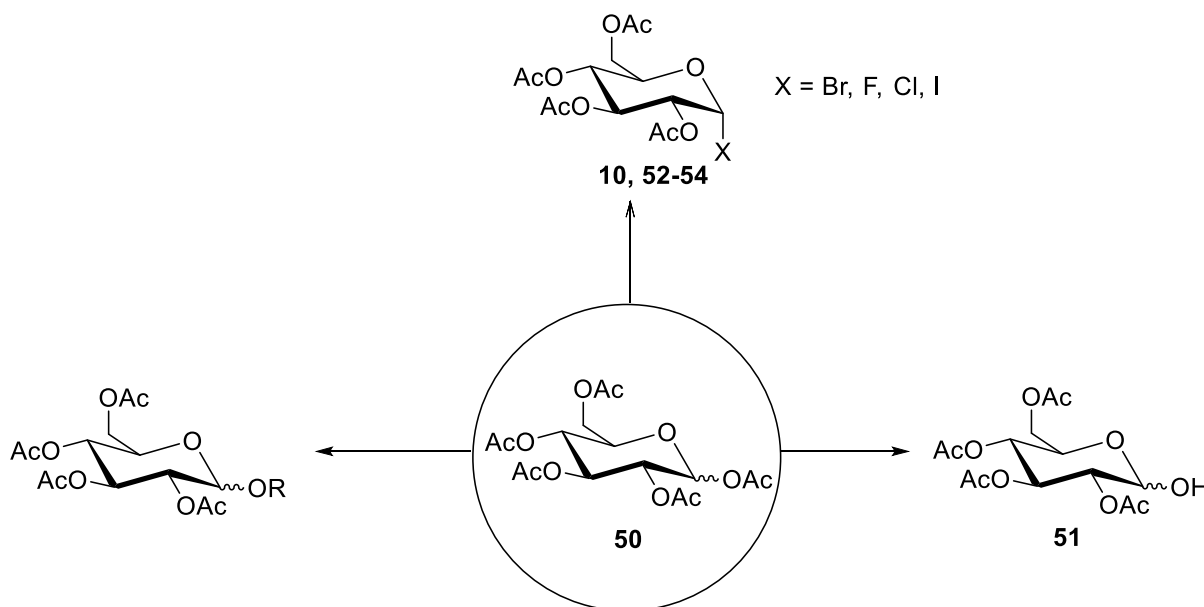
Det er som vist i Skjema 1-16, mulig å aktivere glykosylgrupper med acetater. Det kan være spesielt ønskelig for å begrense antall trinn i syntesen da karbohydratet kan bli aktivert i samme trinn som beskyttelsessteget. Et aktivatorsystem vil ta utgangspunkt i en lewissyre for å fasilitere kobling mellom glykosyldonor og -akseptor¹¹⁴.



Skjema 1- 16 Acetat som glykosyldonor.

Syntese av peracylerte karbohydrater er beskrevet i 1.4.2 Beskyttelsesgrupper. Det er mulig å kontrollere konfigurasjon ved det anomere karbonet. Den svake basen natriumacetat kan brukes med eddiksyreanhydrid for å danne β -anomerer, mens sterke harde lewissyreer resulterer i den termodynamiske α -anomerer¹¹⁴.

En annen viktig funksjon glykosylacetater har er konvertering til eller tillagelse av andre glykosyldonorer. Syrekatalyse ved en sterk hard lewissyre gir anomeriske acetater mulighet til å opptre som utgående gruppe. Det er imidlertid flere sentra som kan fungere som lewisbaser, noe som burde noteres ved langvarige reaksjoner.



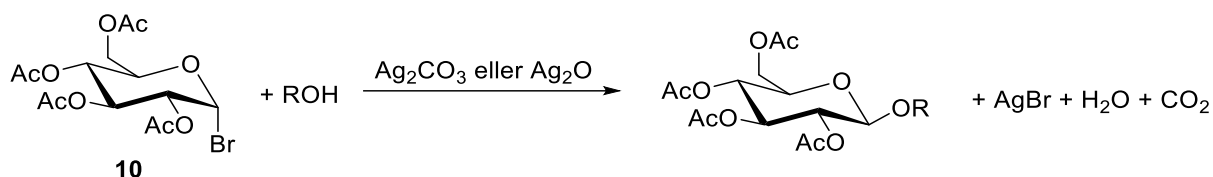
Skjema 1- 17 Peracetyliert sukker med piler til flere produkter, både målglykosider og andre glykosyldonorer.

1.5.3.2 Glykosylhalider

Glykosylhalider har lenge blitt tatt i bruk for å aktivere glykosyldonorer før utføring av glykosyleringsreaksjoner. Kilder gir Michael æren av å ha syntetisert de første glykosidene, da han introduserte glykosylklorid i reaksjon med kaliumsalter til fenoler¹¹⁵. Senere tok både Koenigs og Knorr¹¹⁶ og Fischer og Armstrong¹¹⁷ i bruk glykosylhalider i form av glykosylbromider og -klorider. Bruk av glykosylfluorider som glykosyldonorer lot vente på seg, da det var antatt at forbindelsene var for stabile grunnet den store bånddissosieringsenergien til C-F-bindingen¹¹⁸. Glykosyljodider ble også til en viss grad oversett, på bakgrunn av høy reaktivitet og ustabilitet¹¹⁹.

Koenigs og Knorr sin metode, Skjema 1-18, utnyttet sølvaktivator i reaksjonen mellom acetylerede glykosylhalider og alkoholer. Sølvkarbonat og sølvoksid fungerte både som aktivator og agent for fjerning av syre^{116, 120}. En ulempe med Koenigs-Knorr-glykosylering er dannelsen av vann. Dette kan imidlertid bli løst ved å bruke tørkemiddel. Helferich med flere modifiserte metoden ved å bruke kvikksølv-salter som aktivatorer. Glykosylering ved Koenig-Knorr-betingelser ender gjerne med 1,2-transglykosider, der substituent ved C1 og C2 i

karbohydratringen vil peke motsatt vei. Bruk av kvikksølvaktivatorer gir uforutsigbare konfigurasjonelle resultater¹¹³.



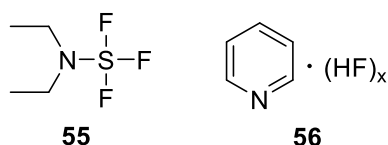
Skjema 1- 18 Glykosyleringsreaksjon utført av Koenigs og Knorr for å danne 1,2-transprodukt.

Anomeriske glykosylbromider og -klorider blir i dag vanligvis framstilt på to måter. Enten fra anomerisk acetat, for eksempel ved bruk av TiBr_4 ¹²¹ eller fra en hydrogenbromidløsning i eddiksyre¹²². Man kan også ta utgangspunkt i et anomerisk halvacetal der de andre hydroksylgruppene er beskyttet¹²³. Det kan da brukes POCl_3 eller COCl_2 ¹²⁴, Vilsmeier-Haack-reagenser, eller modifiserte Mitsunobubetingelser med trifenylfosfin-N-halosuccinimid^{123, 125} eller fosfortribromid^{123, 126}. Dannelse av glykosylklorid fra et halvacetal er beskrevet i Skjema 1-19. Det er også blitt dokumentert dannelse av glykosylbromider ved fotokatalysert syntese¹²⁷. Glykosyleringsreaksjon med glykosylbromider og -klorider kan generelt bli aktivert gjennom tre metoder. Disse er ved bruk av tungmetaller, som AgOTf , lewissyser, som $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, eller faseovergangskatalysatorer, som tetra-n-butylammoniumbromid (TBAB).



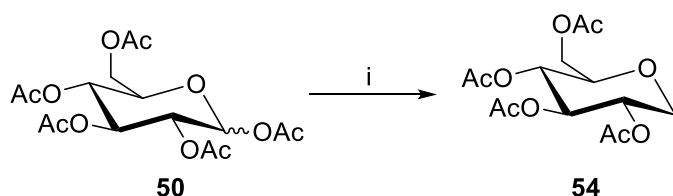
Skjema 1- 19 Syntese av glykosyljodid med Vilsmeier-Haack-reagens. Aktiveringstrinn; Ph_3PO (cat.), COCl_2 , DCM.

Glykosylfluorider ble først introdusert i 1981 av Mukaiyama med flere¹²⁸. Disse karbohydrathalidene har som nevnt økt stabilitet grunnet C-F-bindingen. Dette medfører økt holdbarhet og kan forenkle opprensing og videre behandling. Glykosylfluorider blir gjerne dannet fra beskyttede sukkerer med anomer hydroksylgruppe der de vanligste fluoreringsagentene er vist i Figur 1-23, dietylaminosvoveltrifluorid (**55**) og Olahs reagens (**56**)¹²⁰. Den første aktiveringen av glykosylfluorid tok i bruk fluorofilen $\text{Sn}_2\text{-AgClO}_4$ ¹¹⁸. Senere er triflater, som TMSOTf og Tf_2O , blitt rapportert som glykosyleringsaktivatorer^{120, 123}. Fordel ved bruk av glykosylfluorider er at det kan brukes milde glykosyleringsbetingelser, slik at beskyttelsesgruppene overlever¹²³.



Figur 1- 23 Fluoreringsagenter dietylaminosvovelt trifluorid (55) og Olahs reagens (56).

Stor ustabilitet og reaktivitet har medført at glykosyljodid har blitt delvis utelukket som glykosyldonor inntil nylig¹¹⁹. Det har også medført at glykosyleringsreaksjonen gjerne skjer *in situ*. Fordeler med å bruke glykosyljodider er at metoden er effektiv da reaksjonstider blir redusert. Dette gir større grad av stereoselektivitet^{119, 123}. Det er generelt α -produktet som blir dannet¹¹⁹. Den vanligste metoden for dannelse av glykosyljodider er behandling av beskyttede sukker med TMSI^{123, 129}. Bonus ved denne metoden er at biproduktet er enkelt å fjerne da dette er flyktige trimetylsilylacetater. Det er også mulig å bruke I₂, gjerne med ZnCl₂ som tilsetningsstoff, eller HI, som Fischer gjorde ved inngangen av 1900-tallet¹¹⁹. Ved bruk av *tetra-n-butylammoniumjodid* (TBAI) kan glykosylbromider gjennomgå en glykosylering via glykosyljodider generert *in situ*¹¹⁹. Glykosyljodider trenger ikke nødvendigvis føraktivering. Et vanlig aktivatorsystem er TBAI/*N,N*-diisopropyletylamin¹²⁰. Muramaki *et al.* har rapportert bruk av sinkhalider og *N*-bromosuccinimid ved glykosyleringsreaksjoner for å unngå bruk av tungmetaller¹³⁰.

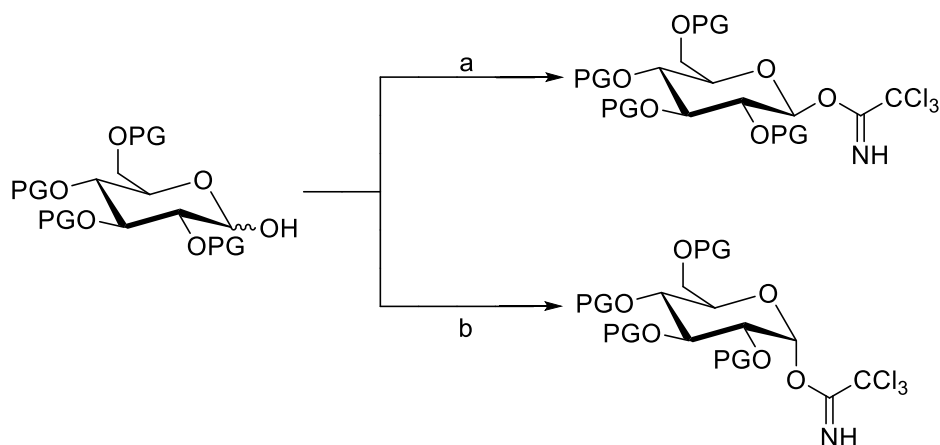


Skjema 1- 20 Syntese av glykosyljodid fra beskyttet karbohydrat. i; HI/AcOH, TMSI, toluen eller bis(trimetylsilyl)amin, I₂.

1.5.3.3 Glykosyltrikloroacetimidater

Schmidt og Michel preparerte i 1980 glykosider og disakkarider via beskyttede sukkerimidater fra beskyttede glykosylhydroksider¹³¹. Beskyttede sukker i basisk miljø vil ha deprotonert hydroksylgruppe på anomert karbon, som nukleofilt og irreversibelt kan angripe elektronfattig nitrilkarbon til trikloroacetimidat. Det vil si at denne aktiveringsmetoden foregår gjennom bevaring av det anomere oksygenet. Både termodynamisk kontrollert produkt, α -acetimidat, og kinetisk kontrollert produkt, β -acetimidat, kan dannes¹³². Bestemmende faktor vil være hvilken base som blir brukt. Svak base vil føre til dannelse av β -konfigurasjon, og

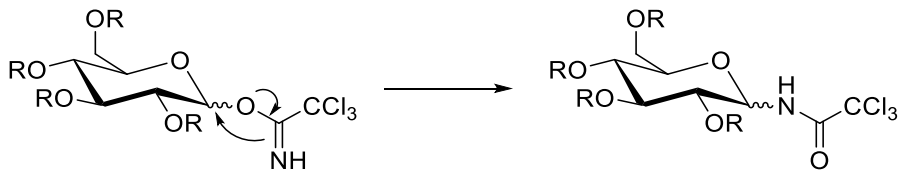
sterk base til α -konfigurasjon. De vanligste basene er K_2CO_3 , NaH og 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), hvorav kaliumkarbonat er en svak base.



Skjema 1- 21 Syntese av glykosyltrikloroacetimidater. a; CCl_3CN , K_2CO_3 (aq), CH_2Cl_2 . b; CCl_3CN , NaH eller DBU, CH_2Cl_2 .

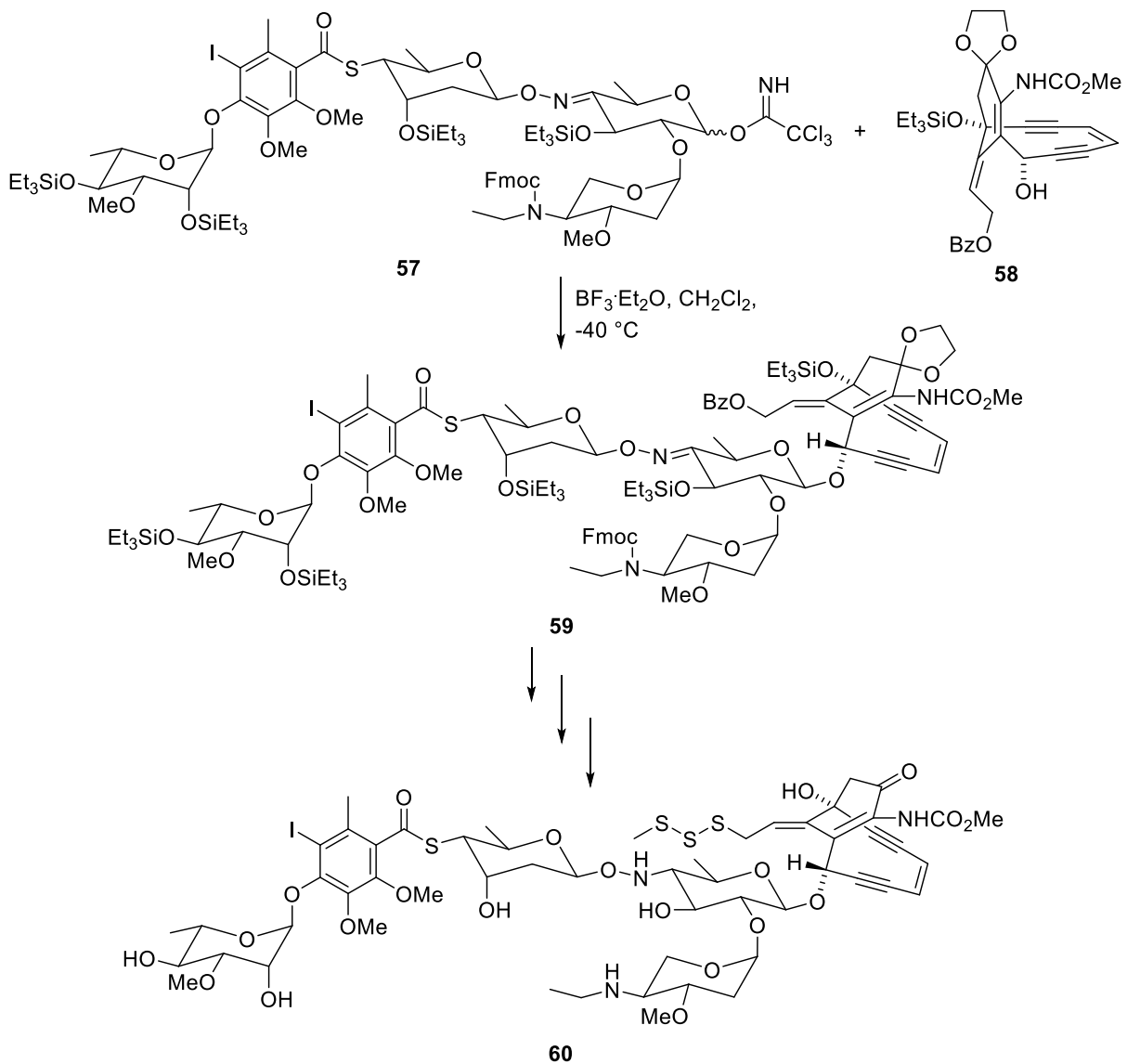
Som regel trengs bare katalytiske mengder aktivator for å gi gode glykosyldonoregenskaper. Glykosylering skjer ved milde betingelser og lave temperaturer. De vanligste aktivatorene er lewissyrene $BF_3 \cdot Et_2O$ og $TMSOTf$ ¹²³. Høye utbytter og konfigurasjonskontroll ved anomert senter er dokumentert¹³². Den anomeriske kontrollen kommer av glykosyldonorens konfigurasjon, ankimerassistanse, påvirkning fra løsemiddel og termodynamiske eller kinetiske effekter. Det har også blitt vist at tilsetningsrekkefølgen har noe å si for utbyttet, da det er viktig å sikre at reaktiv glykosyldonor ikke dekomponerer før møte med akseptoren¹³³. Dette har gitt normal og invers metode for glykosylering ved trikloroacetimidater, der normal metode tilsier at glykosyldonor og -akseptor blir blandet før tilsetning av aktivator, og invers metode tilsier at glykosyldonor blir eksponert for aktivator før tilsetning av akseptor. Økning i utbytter er blitt observert i reaksjoner utført ved invers metode.

Glykosyleringsreaksjonen startes vanligvis ved at en aktivator interagerer med nitrogenet på imidatgruppen. Dette vil fasilitere at trikloroacetimidatet går ut som et amid og legger igjen et oksokarbeniumion som kan bli angrepet av en nukleofil og dermed danne et glykosid. Dersom nukleofilen er en alkohol, kan aktivator som sitter på utgående gruppe deprotonere det nåværende anomere oksygenet, og gjendanne aktivator og et trikloroacetamid. Hovedbiproduktet ved bruk av glykosyltrikloroacetimidater er det korresponderende amidet. Amidet dannes som følge av en Chapmanomleiring¹³⁴, som vist i Skjema 1-22.



Skjema 1- 22 Glykosylamiddannelse fra glykosylacetimidat ved Chapmanomleiring.

Glykosyltrikloroacetimidater har blitt brukt i syntese av komplekse naturprodukter. Et eksempel er Nicolaous syntese av calicheamicin γ_1^{135} (**60**). Skjema 1-23 viser at aglykonet **58** glykosyleres med glykosyldonoren **57**, før flere modifikasjoner og syntesetrinn forekommer for tillagelse av produktet **60**. Calicheamicin γ_1 er et potent antitumor antibiotikum som kløyver DNA med høy grad av spesifisitet¹³⁶.

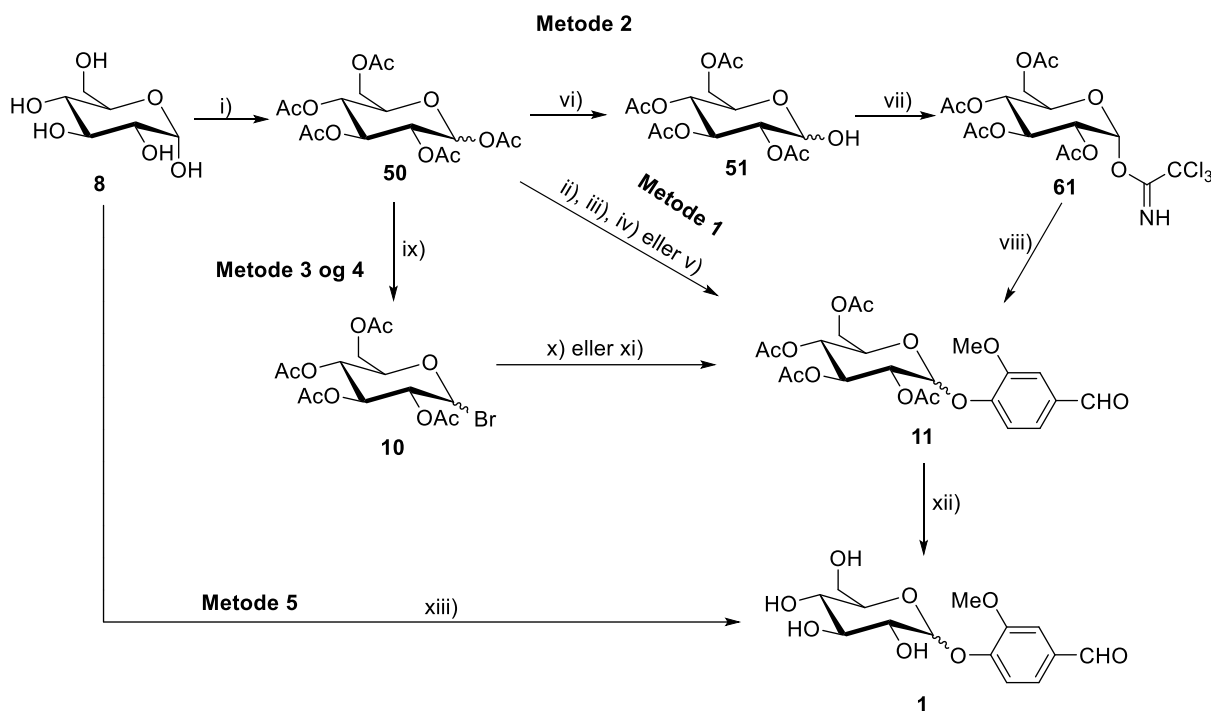


Skjema 1- 23 Glykosyltrikloroacetimidat som glykosyldonor i kompleks syntese.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av vanillinglukosidet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (1)

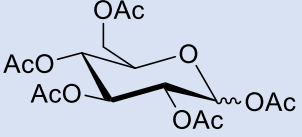
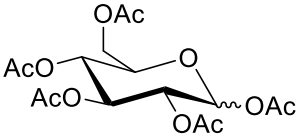
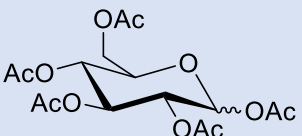
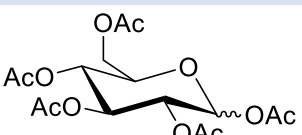
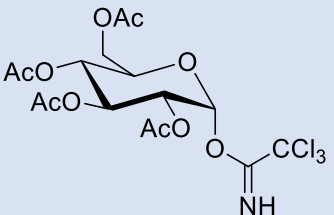
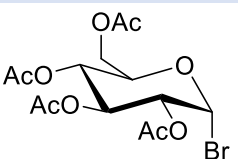
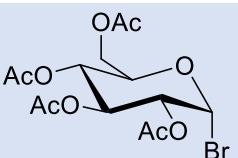
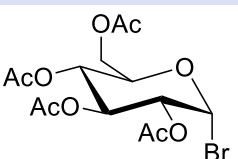
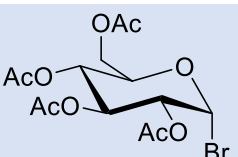
Som første delmål ble det prøvd å finne den best egnede syntesen av fenoliske glykosider. Vanillinglykosidet **1** ble benyttet som modellsystem. Som vist i Skjema 2-1 ble fem ulike strategier utprøvd, hvorav alle strategiene var lineære.



Skjema 2-1 Syntesestrategi for vanillinglykosidet **1**. i) Ac₂O, pyridin, Metode 1: ii) tørt CH₂Cl₂, BF₃Et₂O; iii) tørt CH₂Cl₂, In(OTf)₃; iv) tørt CH₂Cl₂, TMSOTf; v) tørt CH₂Cl₂, HAuCl₄·3H₂O; Metode 2: vi) N₂H₄·H₂O, AcOH, DMF; vii) CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂, 4Å molekylsieves; viii) Vanillin, TMSOTf, CH₂Cl₂, 4Å molekylsieves; Metode 3: ix) 33% HBr/AcOH; x) Vanillin, TBAB, CH₂Cl₂, 1.0 M NaOH (aq)/0.25 M K₂CO₃ (aq)/0.50 M K₂CO₃ (aq); Metode 4: xi) Vanillin, Ag₂O, CH₂Cl₂ eller pyridin; xii) 25% NaOMe/MeOH, MeOH; Metode 5: xiii) Vanillin (**9**), Et₃N, H₂O, 1,3-dimetyl-2-klorimidazoliumklorid (DMC). Resultater er gitt i Tabell 1 nedenfor.

For å komme fram til glykosidet **11** ble det tatt i bruk fire ulike reaksjonstyper. Disse var beskyttelse av hydroksylgrupper på karbohydrat, aktivering av reaksjonssteder, koblingsreaksjon med aglykon og avbeskyttelse av gjenværende acetylgrupper. Koblingsreaksjonen ble forsøkt utført ved ni ulike måter, åtte i henhold til Yan *et al.* som har rapportert fem av dem, samt en variant av Koenigs-Knorr-reaksjonen basert på en prosedyre av Miyagawa *et al.* De ulike betingelsene gav forskjellige resultater, disse er oppført i Tabell 2-1.

Tabell 2-1 Ulike metoder for syntese av beskyttet vanillinglykosid 56. Utbytte er kun oppgitt der forbindelse ble isolert.

Metode	Donor	Betingelser	Utbytte
1a		$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2	-
1b		$\text{In}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2	-
1c		TMSOTf , CH_2Cl_2	-
1d		$\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2	-
2		TMSOTf , CH_2Cl_2	-
3a		TBAB , 1.0 M NaOH (aq) , CH_2Cl_2	42%
3b		TBAB , $0.25 \text{ M K}_2\text{CO}_3 \text{ (aq)}$, CH_2Cl_2	41%
3c		TBAB , $0.50 \text{ M K}_2\text{CO}_3 \text{ (aq)}$, CH_2Cl_2	53%
4		Ag_2O , CH_2Cl_2	-

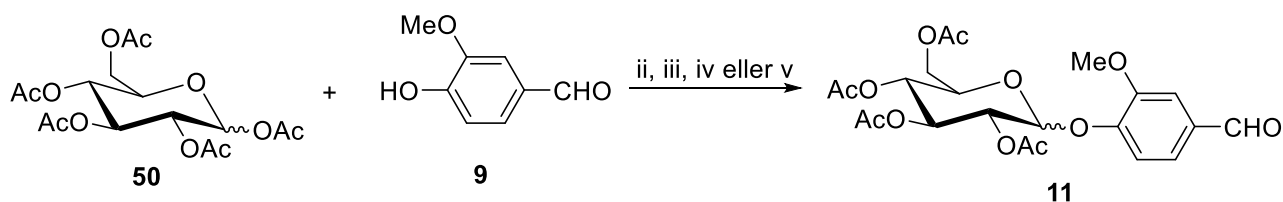
Felles for metodene 1-4 vist i Skjema 2-1 er acetylgrupper som beskyttelsesgrupper. Prosedyren til Wu *et al.* ble fulgt for å acetylere, og dermed beskytte, D-glukose med overskudd av eddiksyreanhydrid. Det ble dannet en acetalgruppe ved det anomere karbonet, som ble utnyttet i neste steg for å syntetisere ønsket glykosyldonor eller foreta glykosyleringsreaksjon.

Etter gjennomført opparbeidelse beskrevet av Wu *et al.*, viste ^1H og ^{13}C NMR rester av pyridin i råproduktet. Selv ved lavt trykk og høy temperatur var det ikke mulig å dampe av all pyridinen direkte. Det ble derfor brukt toluen for å danne en azeotrop som kunne dampes av. To alternative opprensingsmetoder ble også utprøvd, omkrystallisering i etanol og flashkolonne med silikagel. Omkrystallisering førte til betydelig tap av materiale og lavere utbytte. Flashkolonnekromatografi gav tilfredsstillende utbytte, men var tidkrevende. Azeotropdestillering ble ansett som det beste alternativet, da det var godt utbytte på 89% og mindre tidkrevende. Wu *et al.* har rapporter kvantitativt utbytte, med flashkromatografi for renframstilling¹³⁷.

I ^1H NMR-spekteret kom det 15 protoner ved 2.01-2.18 ppm for metylprotoner på acetylgruppene. Protonet på det anomere karbonet gav en dublett med skiftverdi 6.35 ppm og koblingskonstant lik 3.7 Hz. Dette tilsier dannelse av α -anomer. Det er også en mindre dublett ved 5.71 ppm, med $J = 8.3$ Hz, noe som tilsier dannelse av β -anomer. Produkt er dermed en blanding av α - og β -anomerene. Integrering av de to resonansene gav et forhold på ca. 10:1 (α/β), mot 8:1 rapportert av Wu *et al.* I ^{13}C NMR-spekteret kom acetylgruppene som fem topper ved 168-171 ppm og 20-21 ppm. Anomert karbon viste kun resonans ved 89.21 ppm.

2.1.1 Metode 1 for forsøk på syntese av glykosidet **11**

Glykosyleringsmetode 1 baserte seg på bruk av ikke-aktivert glykosyldonor, peracetyllert glukose. Denne reaksjonen var ønsket for å kutte antall syntesetrinn og dermed gi kortere syntesevei til mål molekylet **1**. Reaksjonen ble utført med fire ulike aktivatorer, som kan leses av Skjema 2-2 og Tabell 2-1.



Skjema 2-2 Forsøk på koblingsreaksjon. ii) tørr CH₂Cl₂, BF₃·Et₂O; iii) tørr CH₂Cl₂, In(OTf)₃; iv) tørr CH₂Cl₂, TMSOTf; v) tørr CH₂Cl₂, H₂AuCl₄·3H₂O.

Forsøk på syntese av glykosidet **11** ble gjennomført i henhold til Yan *et al.* sin prosedyre. Fenolisk glykosylakseptor vanillin og glykosyldonoren **50** ble løst i tørr CH₂Cl₂ før introduksjon av aktivator, en lewissyre. Det ble brukt overskudd av glykosyldonor, en og en halv ekvivalent. Mengde aktivator varierte fra en til en og en halv ekvivalent.

Aktivatoren kan oppføre seg som en aktivator i dannelsen av et oksokarbeniumion, eller polarisere bindingen mellom utgående gruppe og suktermolekylet for å fremme S_N2-reaksjon¹³⁸. Yan *et al.* tok i bruk BF₃·Et₂O som aktivator. Her ble det i tillegg utprøvd In(OTf)₃, TMSOTf og H₂AuCl₄·3H₂O.

Reaksjon med aktivatorene BF₃·Et₂O og In(OTf)₃ gav ikke ønsket produkt. In(OTf)₃ gav under opparbeidelse en blanding som var så klebrig at opprensingen ikke kunne fullføres. Det ble konkludert at det ikke var hensiktsmessig å bruke In(OTf)₃ som aktivator ved de gitte betingelsene.

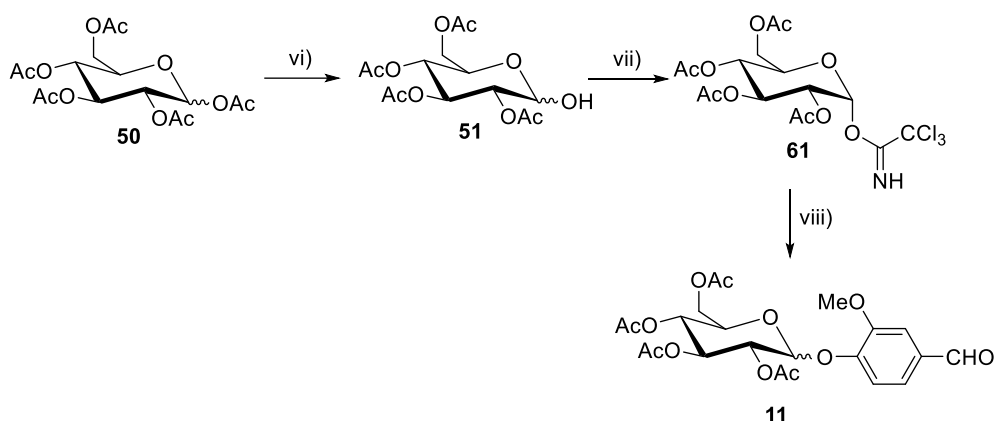
Opparbeidelse av reaksjon med BF₃·Et₂O gav råprodukt. NMR-spektra av råproduktet viste imidlertid ingen kobling mellom glykosyldonor og vanillin. I hovedsak besto reaksjonsblandingen av ureagert glykosyldonor, peracetyllert glukose. Dublett som gjenspeiler anomert proton kom ved 6.18 ppm i ¹H NMR-spekteret, ca. 1 ppm høyere enn den skulle gjort om ønsket produkt ble dannet. Den karakteristiske resonansen for det anomere karbonet ble ikke observert i ¹³C NMR-spekteret. Denne toppen skulle resonert ved ca. 99 ppm, men kom i stedet ved 88.58 ppm. I tillegg kom det fem topper i området 169-171 ppm og 19-21 ppm. NMR-spektra gir en indikasjon på at aktivatoren ikke har innledet utgang av acetylgruppa.

Det var mistanke om at tilstedeværelse av vann hemmet koblingsreaksjonen. Reaksjonen ble derfor gjentatt med 4Å molekylsieves og destillering av BF₃·Et₂O. Resultatet ble det samme begge gangene. Reaksjonen ble også forsøkt med overskudd av vanillin. Også denne gangen var resultatet det samme. Yan *et al.* har rapportert et utbytte på 57% ved denne reaksjonen.

Fortsatt med utgangspunkt i prosedyren til Yan *et al.*, ble TMSOTf tatt i bruk som aktivator. Denne gangen viste ^{13}C NMR-spekteret mulig kobling, med karakteristisk topp ved 99.70 ppm. Opprensing ble forsøkt ved flashkolonne med silikagel. Resultatet ble en blanding av forbindelser, med lavt utbytte av ønsket glykosid **11**. Ved testing av reaksjonsblanding med TLC ble det observert dannelse av et biprodukt etter utført kolonnekromatografi. Dette var sannsynligvis hydrolyseproduktet, som følge av at silikagel er svakt sur og kan ødelegge glykosidbindingen som er labil i surt miljø. Det ble indikert av ^{13}C NMR-spekteret at stor bestanddel av blandingen var ureagerte startmaterialer og at hydrolyseproduktet, halvacetalet **51**, hadde blitt dannet. Det kom fem topper i anomert område i ^{13}C NMR-spekteret, der toppene mellom 90-96 ppm viste nevnte uønskede forbindelser. Estimering fra NMR-spektra tilsier at kun 10% av startmaterialet ble omdannet til produkt.

Det har blitt rapportert at lewissyren $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ er egnet som aktivator i noen glykosyleringsreaksjoner¹³⁹. Forbindelsen var tilgjengelig og var derfor ønskelig å prøve. Resultatet for reaksjon med $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ var tilsvarende som for TMSOTf. Karakteristisk resonans for det anomere karbonet kom i ^{13}C NMR-spekteret ved 99.36 ppm. Dubletten i ^1H NMR-spekteret ved 6.31 ppm og toppen ved 89.15 ppm i ^{13}C NMR-spekteret tydet på ureagert glykosyldonor **50**. Integrasjon av metylsinglettene i ^1H NMR-spekteret gav 15 protoner, og indikerte det samme. På bakgrunn av ikke-isolert forbindelse og allerede lavt utbytte var det ønskelig å prøve en annen metode. Estimering fra NMR-spektra tilsa at kun 3% av startmaterialet ble omdannet til produkt. Dette ble siste forsøk med å gå fra beskyttet glukose til glykosid i ett trinn.

2.1.2 Metode 2 for forsøk på syntese av glykosidet **11**



Skjema 2-3 Glykosyleringsmetode 2. vi) $N_2H_4 \cdot H_2O$, AcOH, DMF; vii) CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 , 4Å molekylsieves; viii) Vanillin, TMSOTf, CH_2Cl_2 , 4Å molekylsieves.

Det var ønskelig å danne glykosid **11** ved bruk av glykosyldonoren **61**. Da går reaksjonen via sukkeret **51**. Regioselektiv avbeskyttelse av pentaacetylert glukose sin anomere acetylgruppe ble gjort i DMF med $N_2H_4 \cdot H_2O$ og AcOH, etter Zuffo *et al.* sin prosedyre. Gjendannelse av halvacetal på det anomere karbonet var viktig for dannelse av glykosyldonor. Det framkom av NMR-spektra at reaksjon resulterte i både α og β -anomer, med forhold 3:1 (α/β), og utbytte på 37% mot 86% oppgitt av Zuffo og medarbeidere. Det ble konkludert med at neste syntesesteg kunne innledes på tross av gjenværende eddiksyre som framkom av spektrale data.

I 1H NMR-spekteret resonerte anomert proton i α -anomenen ved 5.31 ppm og β -anomenen ved 4.66 ppm. Karakteristiske topper ved ^{13}C NMR for anomert karbon resonerte ved 95.04 ppm for β -anomenen og 89.76 ppm for α -anomenen^{140, 141}. Andre spektrale data var også i overensstemmelse med strukturen^{140, 141}. Topp ved 174.42 ppm gjenspeiler rester av eddiksyre. Topp i IR-spekteret ved 3450 cm^{-1} viste tilstedeværelse av hydroksylgruppe.

Neste syntesesteg ble innledet. Der ble det dannet glykosyldonor **61** fra halvacetalet **51**. Aktiveringen ble gjort i henhold til Stanca-Kaposta *et al.* ved bruk av CCl_3CN og DBU. DBU er en sterk base, og vil hovedsakelig gi α -anomenen av glykosyltrikloroacetimidatet¹⁴². Opprensing ble forsøkt ved silikagelkolonne med gradienteluering (heksan/etylacetat, 7:3, 1:1, 1:4). Resultatet ble en blanding av glykosyltrikloroacetimidatet **61** og karbohydratutgangsstoffet **51**. Utbytte av **61** var 41%, mot Stanca-Kaposta og medarbeideres 99%. Det er en mulighet for at noe av ønsket produkt har hydrolysert i løpet av tidsperiode på kolonnen, på bakgrunn av at silikagel er svakt surt. Amidbiproduktet som kan dannes ved Chapmanomleiering ble ikke observert.

Karakteristiske topper ble vist i ^{13}C NMR-spekteret, der kobling mellom CCl_3CN og karbohydrat, og imidatgruppa er sentrale. Dette kan forstås ved forventede skiftverdier ved 93.04 og 161.06 ppm. Disse molekyl-delene er også gjenkjennelige i ^1H NMR-spekteret, der de kommer ved 6.56 og 8.70 ppm. Det anomere protonet har dermed, som forventet, fått en betydelig økning i skiftverdi. Topp ved 95.65 ppm gjenspeilet tilstedeværelse av et annet anomert senter og viste tydelig at ønsket imidat **61** ikke ble isolert.

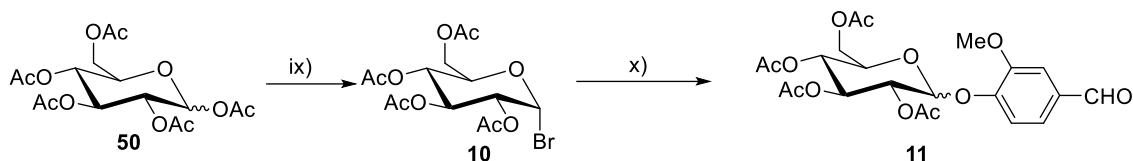
På bakgrunn av to reaksjoner med lave utbytter, ble blandingen forsøkt brukt i koblingsreaksjon uten videre opprensing. Yan *et al.* sin prosedyre, med rapportert 71% utbytte, ble fulgt. Katalytisk mengde TMSOTf ble benyttet som aktivator. Resultatet ble en blanding av flere forbindelser, der minimal kobling mellom karbohydrat og vanillin ble observert i NMR-spektra. Reaksjonen ble prøvd på nytt med $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ som aktivator. Resultatet ble det samme. Dermed ble koblingsreaksjonen vurdert som ikke vellykket. På bakgrunn av lite tid ble det valgt å ikke gjennomføre metode 2 for glykosylering på nytt.

Råproduktet av reaksjonsblandingene viste på bakgrunn av topp ved 99.76 ppm i ^{13}C NMR-spekteret mulig dannelse av glykosid **11**. Dublett ved 4.56 ppm i ^1H NMR-spekteret hadde koblingskonstant på 8.0 Hz, som tilsa β -anomeren av halvacetatet **51**.

Etter forsøkt opprensing ved flashkolonne med silikagel ble ureagert vanillin fjernet fra reaksjonsblandingene. Karbonylgruppa i aldehydet resonerte nå ved liten topp på 9.77 ppm og 190.90 ppm i NMR-spektra. Samtidig viste NMR-spektra tilstedeværelse av forbindelse av aromatisk karakter. Det kom flere topper i det anomere området i ^{13}C NMR-spekteret, blant annet resonans ved 99.67 ppm. Det kan se ut som kobling mellom vanillin og karbohydrat har forekommet, men at aldehydgruppa har dekomponert. Det var på bakgrunn av NMR-spektra vanskelig å trekke en endelig konklusjon på hvilke forbindelser som ble dannet. Det kunne imidlertid sies med sikkerhet at det var minimal dannelse av det ønskede glykosidet **11**. Nevnte små topper i NMR-spektra for karbonylgruppa til aldehydet, samt topp for anomert karbon ved 99.67 ppm i ^{13}C NMR-spekteret, tyder på dannelse av produktet, men det er tydelig lavt utbytte.

2.1.3 Metode 3 for forsøk på syntese av glykosidet **11** og målmolekylet **1**

2.1.3.1 Syntese av glykosyldonor **10** og glykosidet **11**



Skjema 2-4 Glykosyleringsmetode 3. ix) 33% HBr/AcOH; x) Vanillin, TBAB, CH₂Cl₂, 1.0 M NaOH (aq)/0.25 M K₂CO₃ (aq)/0.50 M K₂CO₃ (aq).

I henhold til prosedyren til Huang ble peracetyleret glukose **50** tilsatt en løsning av hydrogenbromid i eddiksyre for å koble bromid til det anomere karbonet. Acetyleret glykosylbromid **10** vil i hovedsak forekomme på α -konfigurasjon¹⁴³, og er dermed en god vei til β -glykosider gjennom S_N2-koblingsreaksjoner.

Anomert proton i ¹H NMR-spekteret resonerte ved 6.59 ppm, med koblingskonstant på 4.0 Hz. Dette tilsier, som forventet, at α -anomerer ble dannet. Dette stemmer også med anomert karbon i ¹³C-spekteret, med resonans ved 86.68 ppm. β -anomer ble ikke påvist. Øvrige protoner og karboner hadde forventede skiftverdier. Utbyttet var også godt, med 94% mot Huangs rapporterte 97%.

Både metode 3 og 4 tar utgangspunkt i glykosylbromidet **10** som glykosyldonor for glykosylering av vanillin. Metode 3 baserer seg på en bifasisk reaksjonsblanding, mens metode 4 er en Koenigs-Knorr-reaksjon med sølvaktivator.

Utgangspunkt for glykosyleringsreaksjonen i bifasisk system var Yan *et al.* sine prosedyrer for å koble beskyttet glykosyldonor til glykosylakseptoren vanillin. Syntesen ble foretatt med et bifasisk system, med CH₂Cl₂ og basisk vannfase, med enten vandig natriumhydroksid eller kaliumkarbonat. Konsentrasjoner som ble utprøvd var 1.0 M natriumhydroksid, samt 0.25 og 0.50 M kaliumkarbonat. Opprensing ble gjort ved omkrystallisering i etanol og gav isolert produkt for alle de tre reaksjonene.

Det beste utbyttet ble oppnådd med 0.50 M kaliumkarbonatløsning, med 53%. De to andre gav tilnærmet likt resultat, henholdsvis 42% utbytte for 1.0 M natriumhydroksidløsning og 41% for 0.25 M kaliumkarbonatløsning. Det ble oppdaget en regnefeil av utbytte rapportert av Yan *et al.* På bakgrunn av rapportert gjenværende masse i gram av isolert glykosid, skal utbyttene være 56%, 65% og 75% for henholdsvis reaksjoner med 1.0 M natriumhydroksid,

0.25 M kaliumkarbonat og 0.50 M kaliumkarbonat. Yan *et al.* rapporterte utbytter på 68%, 79% og 91%.

Det ble som forventet dannet hovedsakelig ett produkt, β -anomenen. Dette kan bekreftes ved koblingskonstant. Det var vanskelig å lese av spektra grunnet framtredden av en multipllett ved ca. 5.11 ppm, men med utgangspunkt i mest framtreddende topper i ^1H NMR-spektra ble denne bestemt til å være 8.0 Hz, som tilsier β -konfigurasjon.

Karakteristiske resonanser som representerer anomert karbon ble observert i ^{13}C NMR-spektra. Anomert karbon viste skiftverdi ved 99.88 ppm. Andre sentrale topper framkom også ved forventede skiftverdier, dette gjelder henholdsvis karbonylgruppa til aldehyd ved 191.02 ppm og metoksikarbonet ved 56.26 ppm. I tillegg var spektrale data for øvrige aromatiske, glukosyl- og acetylkarboner i overensstemmelse med strukturen, og samsvarende mellom produkter i glykosyleringsmetoder 3a-c.

Karakteristiske topper ble også vist i ^1H NMR-spektra. Integrasjon anga forventede forhold mellom protonene. Topper som trekkes fram er aldehydprotonet som singlett ved 9.89-90 ppm, metoksi protonene som singlett ved 3.89 ppm og anomert proton ved 5.11 ppm. Dette viste at skiftverdi til anomert proton hadde blitt forskjøvet mot lavere frekvens i forhold til startmaterialet. Resonans i både ^{13}C og ^1H NMR-spektra tilsa dannelse av den forventede β -anomenen.

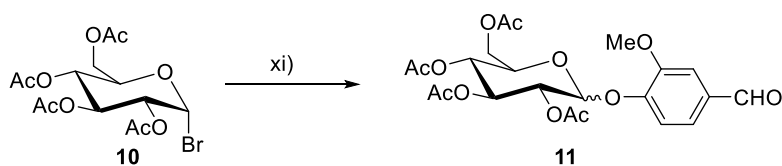
2.1.3.2 Avbeskyttelse og syntese av målmolekylet 1

Deacetyleringen av beskyttet vanillinglykosid **11** var siste trinn i syntesen, og ble foretatt ved Zemplén-betingelser, med 25% natriummetoksid i metanol, i henhold til beskrivelse av Miyagawa *et al.*¹⁴⁴. Miyagawa *et al.* tok i bruk preparativ TLC for renframstilling. Preparativ TLC er en metode som kan anvendes for separasjon og isolering av organiske forbindelser i 10-1000 mg-skala. Gjentatt preparativ TLC kreves ofte for å oppnå tilstrekkelig renhet for analyser som strukturbestemmelse¹⁴⁵. På bakgrunn av tidsbruk og oppskalering var en enklere opprensingsmetode ønsket.

Opprensingen ble først forsøkt med flashkolonne med silikagel. Hydrolyse av produktet førte til lavt utbytte. Derfor ble det sett på andre muligheter for opprensing. Løsningen ble filtrering gjennom en ionebytterresin, DOWEX 50W-8X. Dette resulterte i 95% utbytte. Dermed gav syntesen et totalutbytte på 42%.

Topper i NMR-spektra viste samsvar med strukturen¹³. Det ble også tatt opp HPLC og MS-spektra. Massespekteret hadde topp ved 337.11 m/z som viste vanillinglykosidet. I tillegg var det en topp ved 153.02, som stemmer med vanillin. En endelig konklusjon basert på HPLC-kromatogram med CAD-deteksjon må vente på en forbedring av metoden. Det ble ikke gjort på bakgrunn av lite tid.

2.1.4 Metode 4 for forsøk på syntese av glykosidet **11**

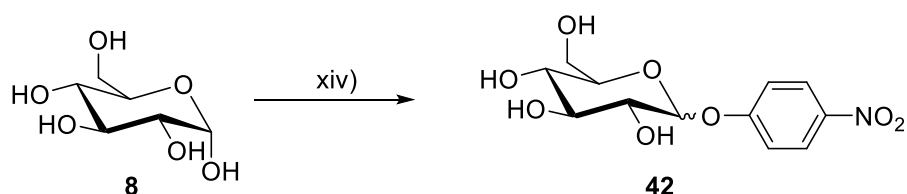


Skjema 2-5 Glykosyleringsmetode 4. xi) Vanillin, Ag₂O, CH₂Cl₂ eller pyridin.

Etter vellykkede reaksjoner med glykosyleringsmetode 3 var det rester igjen av glykosylbromidet **10**. Syntesen ble dermed prøvd ved glykosyleringsmetode 4, som baserer seg på Koenigs-Knorr-reaksjonen. Det ble tatt utgangspunkt i prosedyren til Miyagawa *et al.* Glykosyleringen ble først forsøkt med kinolin som løsemiddel. Det var ikke mulig å bli kvitt kinolinen fra reaksjonsblandingen ved å følge opparbeidelsen beskrevet av Miyagawa *et al.*, som baserer seg på ekstraksjon med etylacetat. I tillegg var det på bakgrunn av høyt kokepunkt ikke mulig å dampe bort kinolinen uten at produktet dekomponerte. Ved pyrolyse blir kløyving av glykosidbindingen normalt observert rundt 200-300 °C¹⁴⁶. Reaksjon ble derfor forsøkt med alternative løsemidler, pyridin og diklormetan. Det ble ikke observert kobling, men heller en mekanisk blanding av utgangsstoffer. Negativt koblingsresultat baserer seg på fravær av karakteristiske topper for det anomere senteret, som tidligere er beskrevet.

2.1.5 Metode 5

2.1.5.1 Modellreaksjon, glykosylering av *p*-nitrofenol



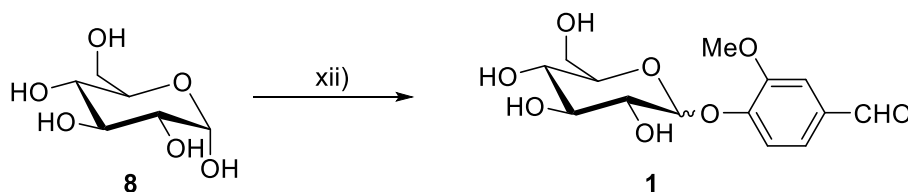
Figur 2-6 Glykosyleringsmetode 5. xiv) *p*-Nitrofenol (7), Et₃N, H₂O, DMC.

Glykosyleringsmetode 5 baserte seg på en prosedyre rapportert av Qiu & Fairbanks. De rapporterte kobling av *p*-nitrofenol til glukose uten bruk av beskyttelsesgrupper, ved utnyttelse av koblingsreagenset 1,3-dimetyl-2-klorimidazoliumklorid (DMC) i basisk miljø⁹⁵. Det ble først prøvd en modellreaksjon med *p*-nitrofenol som aglykon. I modellreaksjonen ble det observert kobling mellom fenol og glukose.

Dannelse av det ønskede glykosidet **42** kan bekreftes ved opptak av NMR-spektra. I ¹H NMR-spekteret kom aromatiske protoner ved 7.18 og 8.19 ppm. Det anomere protonet resonerte ved 5.21 ppm. Resterende sukkerprotoner kom sannsynligvis i området 3.4-4.0 ppm, slik som rapportert av Qiu & Fairbanks. Integrasjon av toppene gav et forhold mellom protonene som stemmer med strukturen.

Det ble brukt tolv ekvivalenter av *p*-nitrofenol, i henhold til prosedyren til Qiu & Fairbanks. Dette førte til store mengder gjenværende *p*-nitrofenol etter fullført reaksjon, noe som var vanskelig å fjerne under opparbeidelse.

2.1.5.2 Forsøk på syntese av **1** fra **8** i ett trinn

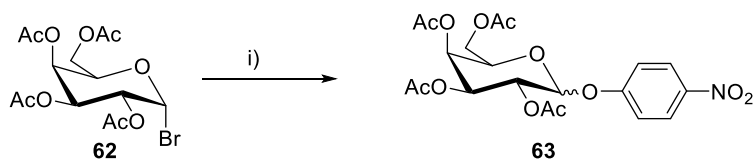


Skjema 2-2 Glykosyleringsmetode 5. xii) Vanillin (**9**), Et₃N, H₂O, DMC.

På bakgrunn av observert kobling og liten tid ble det bestemt å forsøke glykosyleringsmetode 5 med vanillin uten opprensning av produktet i modellreaksjonen. Mengden av vanillin ble imidlertid senket til to ekvivalenter for å unngå samme situasjon med gjenværende ureagert fenolisk forbindelse som hadde vist seg vanskelig å fjerne. Råprodukt viste kobling mellom vanillin og C-1 på glukose. Etter opparbeidelse viste NMR-spektra fortsatt en forurensning. Topper i ¹H NMR-spekteret ved 1.9 ppm og i ¹³C NMR-spekteret ved 23.34 og 181.46 ppm viste at det var forurensning til stede. Forurensningen ble ikke definert på bakgrunn av lite tid. Det kan imidlertid sies at forurensning ikke tilsier gjenværende løsemiddel eller trietylamin.

Det var tenkt å foreta opprensning ved flashkolonnekromatografi, men på bakgrunn av lite gjenværende tid ble heller ikke opprensningen fullført.

2.2 Glykosylering av *p*-nitrofenol



Skjema 2-3 Glykosyleringsmetode 3c. i) *p*-Nitrofenol (7), TBAB, CH₂Cl₂, 0.50 M K₂CO₃ (aq).

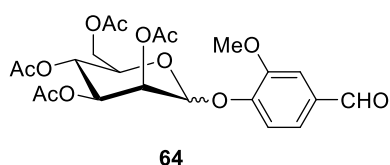
I syntesearbeidet med små enkle fenoler ble *p*-nitrofenol forsøkt koblet til beskyttet galaktose. Dette ble gjort på bakgrunn av at glykosyldonoren **62** var tilgjengelig. Det var også ønsket å se om mindre sterisk hindring og sterkere elektrontiltrekkende gruppe på paraposisjonen gav bedre resultat enn for samme reaksjon med vanillin. Glykosyleringsmetode 3 med bifasisk system og 0.50 M vandig K₂CO₃ ble brukt.

Ved syntese av 4-nitrofenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosid (**63**) ble det oppnådd et utbytte på 75%, mot 53% for reaksjon med vanillin. Dermed hadde reaksjonen med *p*-nitrofenol betydelig høyere utbytte, noe som indikerer at steriske og induserende faktorer har en betydning for glykosylering av fenoliske forbindelser.

Karakteristisk resonans som representerer anomert karbon ble observert i ¹³C NMR-spekteret. Anomert karbon viste skiftverdi ved 98.66 ppm. Det ble hovedsakelig dannet ett produkt, β-anomeren. Dette kan bekreftes ved koblingskonstant. I ¹H NMR-spekteret resonerte anomert proton som en dublett ved 5.17 ppm med koblingskonstant på 7.9 Hz, som tilsier β-konfigurasjon. Øvrige spektrale data i NMR-spektra stemte med strukturen¹⁴⁷.

2.3 Syntese mot vanillinglykosider med mannose

2.3.1 Forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (**64**)



Figur 2-1 Struktur til glykosidet **64**.

På bakgrunn av at glykosyleringsmetode med bifasisk system og 0.50 M vandig K₂CO₃ gav best resultat for vanillinglykosidet av glukose, ble denne metoden videreført til forsøk på syntese av vanillinglykosid av mannose.

Peracetylering av D-mannose gav et utbytte på 89%, akkurat tilsvarende reaksjon med D-glukose. Begge anomere ble dannet. Dette kan leses av NMR-spektra. Karakteristiske topper for anomere sentra var i ^{13}C -spekter 90.54 og 90.72 ppm. I ^1H -spekteret resonerte α -anomerprotonet ved 6.08 ppm og β -anomerprotonet ved 5.85 ppm. På bakgrunn av koblingskonstanter, 2.0 Hz for α -konfigurasjon og 1.2 Hz for β -konfigurasjon, ble forholdet bestemt til 1:1.8 (α/β). Øvrige protoner og karboner hadde forventede skiftverdier.

For aktivering av glykosyldonor ble det dannet mannosylbromid. Anomert proton resonerte ved 6.28 ppm i ^1H NMR-spekteret, med en koblingskonstant på 1.7 Hz. Dette tilsier, som forventet, dannelse av α -anomeren. I ^{13}C NMR-spekteret viste topp ved 83.15 ppm anomert karbon. Det er trolig rester av eddiksyre, det kan forstås av overflødig topp ved 177.02 ppm. Øvrige protoner og karboner resonerte ved forventede skiftverdier. Utbytte var 77%, altså lavere enn tilsvarende reaksjon med D-glukose.

Koblingsreaksjonen ble gjort i bifasisk system med CH_2Cl_2 og 0.50 M K_2CO_3 -løsning. Dannelse av ønsket glykosid ble vist i ^{13}C NMR-spekteret, sammen med et biprodukt, trolig laktolet av tetraacetyllert mannose. Skiftverdier 97.53 og 92.21 ppm gjenspeiler dette. I tillegg viste NMR-spektra ureagert vanillin ved 9.89 og 191.08 ppm, topper tilknyttet karbonylgruppa til aldehydet. Opprensing ble forsøkt ved omkrystallisering i etanol og ved flashkolonne med silikagel, men resulterte ikke i isolert produkt. NMR-spektra av råproduktblandingen antydte at omtrent 25% av produktet var dannet. Til sammenligning gav tilsvarende reaksjon med glukose isolert produkt **1** med 53% utbytte.

2.3.2 Forsøk på syntese av mannanvanilliner

Glykosyleringsmetode 3c med bifasisk system og 0.50 M vandig K_2CO_3 ble forsøkt også for en rettkjedet oligomer av mannose, mannan. Utlevert oligomer var en blanding av flere, der majoriteten var tetramer. Det var ønskelig å se om glykosyleringsreaksjonen ville holde fram og danne flere vanillinglykosider.

Ved peracetylering av mannan forsvant skiftverdi på 96.65 ppm i ^{13}C NMR-spekteret, som gjenspeiler anomert senter i mannan. I stedet var det resonans ved 92.10 og 89.30 ppm, som tyder på dannelse av peracetyllert mannan. Reaksjonen gikk med 68% utbytte.

Videre ble glykosyldonor dannet. Forventet anomert senter ble observert i ^{13}C NMR-spekteret, ved 83.11 ppm. Det var flere topper i området 82-98 ppm. Dette fastslår at det ble

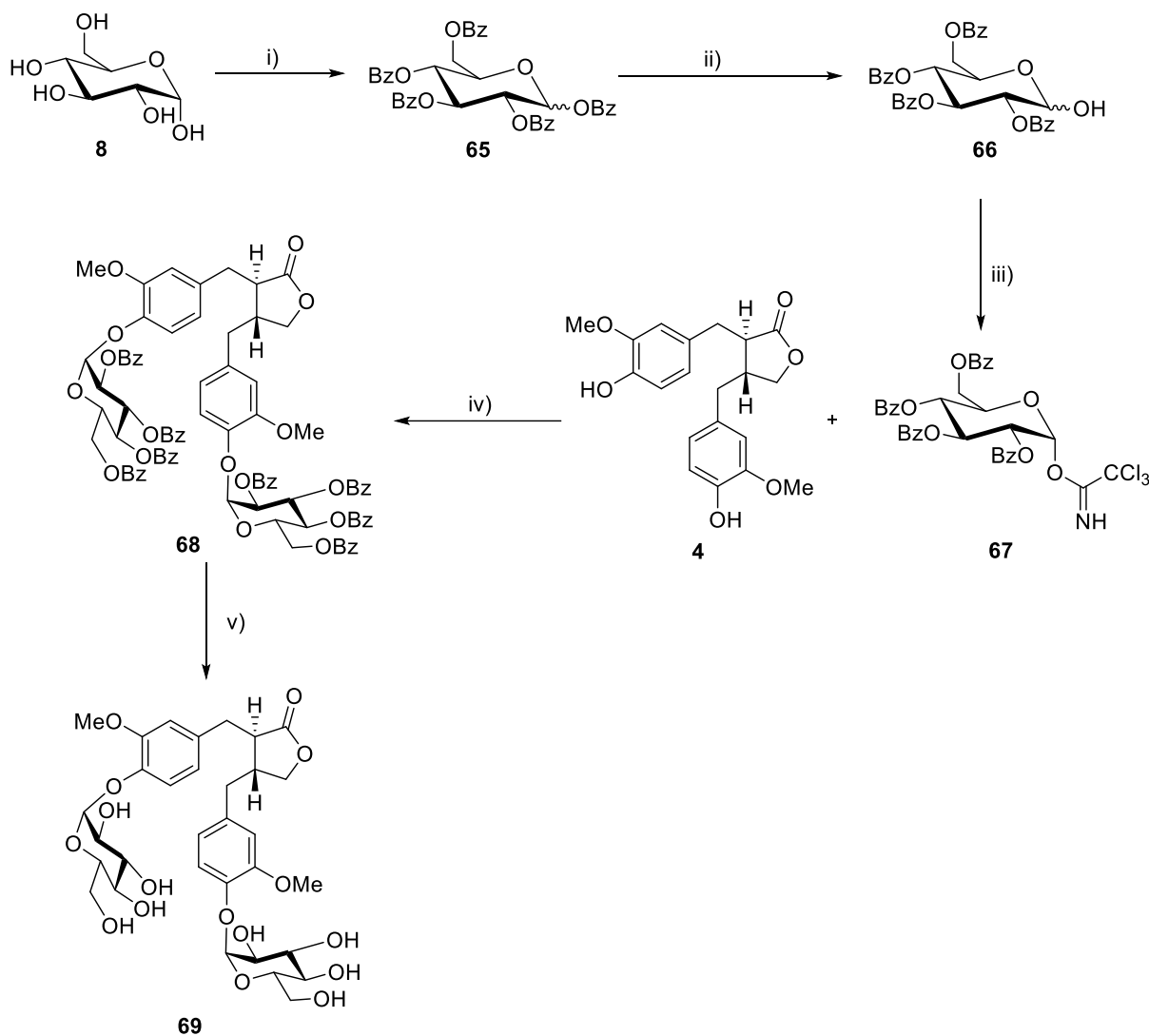
dannet en blanding av flere forbindelser, og dermed at utbyttet var lavt. I og med at startmaterialet var en blanding av karbohydrater av mannose, var det vanskelig å trekke konklusjoner.

På tross av mulige biprodukter og urenheter ble koblingsreaksjonen forsøkt utført. Her ble det observert topper ved 98.50 og 89.34 ppm. Dette tyder på en blanding av produkt og et biprodukt. I tillegg var det ureagert vanillin til stede, som vist i ^{13}C NMR-spekteret ved 190.99 ppm og i ^1H NMR-spekteret ved 9.80 ppm.

Avbeskyttelse ble også forsøkt. Det var vanskelig å konkludere på bakgrunn av spektrale data. Det var flere topper i anomert område i ^{13}C NMR-spekteret ved 94-105 ppm. Intensitet til aldehydtopp var forholdsvis lik flere topper i det anomere området. Av den grunn var det sannsynlig at dannelse av forbindelsen har skjedd, men med svært lavt utbytte. Blanding av produkter ble heller ikke isolert fra det som sannsynligvis er rester av utgangsstoff.

2.4 Forsøk på glykosylering av matairesinol

Skjema 2-7 viser planlagt syntesevei for diglykosylert matairesinol (**69**).



Skjema 2-4 Første syntesestrategi for diglykosylert matairesinol. i) $BzCl$, pyridin; ii) 1. 33% $HBr/AcOH$, CH_2Cl_2 . 2. Ag_2CO_3 , aceton/vann; iii) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 ; iv) tørr DCM , BF_3Et_2O , 4Å molekylsieves; v) $MeOH/THF/H_2O/Et_3N$ (5:6:1:2).

Benzoater som beskyttelsesgrupper er rapportert i sammenheng med glykosyltrikloroacetimidater¹⁴⁸. Benzoylering av glukose og mannose ble gjort med benzoylklorid i pyridin, som beskrevet av Sato og medarbeidere¹⁴⁹. Opprensing foregikk ved omkrystallisering. Det ble forsøkt med både etanol og en aceton-vann-blanding. Omkrystalliseringen i etanol fungerte best og gav 69% utbytte.

Anomert proton resonerte som en dublett ved 6.86 ppm i 1H NMR-spekteret, og koblingen ble målt til 3.7 Hz. Dette tilsier α -konfigurasjon. β -anomeren ble ikke observert. I ^{13}C NMR-

spekteret resonerte anomert senter ved 90.17 ppm. Øvrige spektrale data var i overensstemmelse med strukturen¹⁴⁹. Det ble imidlertid ikke foretatt kalibrering, fordi referansetopp i ¹H NMR-spekteret hadde nærliggende aromatprotoner.

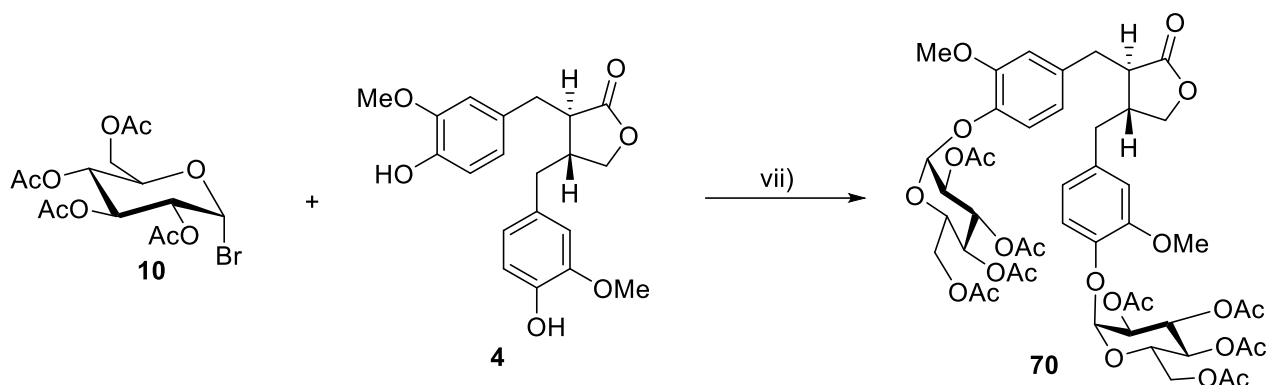
Regioselektiv avbeskyttelse av anomer benzoylgruppe ble gjort via glykosylbromidet uten opprensing, slik som prosedyren til Pilgrim og Murphy tilsa¹⁴⁸. Anomer benzoylgruppe ble erstattet med bromid ved tilsettelse av en løsning av hydrogenbromid i eddiksyre. Dannelse av halvacetalet ble gjort ved å tilsette Ag₂CO₃ i en blanding av aceton og vann. Produktet ble definert som rent nok for neste syntesesteg, introduksjon av trikloroacetonitril. Utbyttet var som for Pilgrim og Murphy, kvantitativt.

Anomert senter ble forskjøvet mot lavere skiftverdi i ¹H NMR-spekteret. Begge anomerene kan leses av spekteret, henholdsvis gir α -konfigurasjon skiftverdi på 5.67 ppm med $J = 4.0$ Hz og β -konfigurasjon gir skiftverdi på 4.98 ppm med $J = 8.0$ Hz. I ¹³C NMR-spekteret resonerte α -anomeren ved 90.63 ppm og β -anomeren ved 96.26 ppm. Forholdet var 4:1 (α/β).

For syntese av glykosylkloroacetimidatet **67** var det i hovedsak ønsket α -konfigurasjon. Ved å bruke sterk base som aktivator vil ønsket α -konfigurasjon oppnås. Dermed ble den sterke basen DBU brukt i CH₂Cl₂ for reaksjon mellom halvacetalet **66** og trikloroacetonitril. Opprensing ble forsøkt ved silikagelkolonne.

Det kom to topper i ¹³C NMR-spektra for anomert karbon, ved 90.37 og 95.88 ppm, mot rapporterte 93 ppm. I ¹H NMR-spekteret mangler anomert proton ved 6.7-6.9 ppm. Dermed ser det ikke ut som imidatet er dannet. Det ble tatt opp et IR-spekter. Der ble det observert absorpsjon ved 3439 cm⁻¹. Dette kan gjenspeile ureagert OH-gruppe i halvacetalet eller NH-gruppe fra et amidbiprodukt.

Dermed var det nødvendig å finne en annen koblingsstrategi. Det var ønskelig å prøve med glykosyleringsmetode 3c, Skjema 2-8, da denne har fungert med vanillin. Det ble laget tetrabenzoylert glukosylbromid ved å tilsette hydrogenbromid i eddiksyre til pentabenzoylert glukose¹⁵⁰. Etter opparbeidelse og inndamping ble forbindelsen på bakgrunn av NMR-spektra definert som ren. Det ble kun observert et anomert proton i ¹H NMR-spekteret, som kom ved 6.77 ppm med $J = 4.0$ Hz. Koblingskonstanten tilsier dannelse av α -konfigurasjon. I ¹³C NMR-spekteret resonerte det anomere karbonet ved 87.02 ppm.



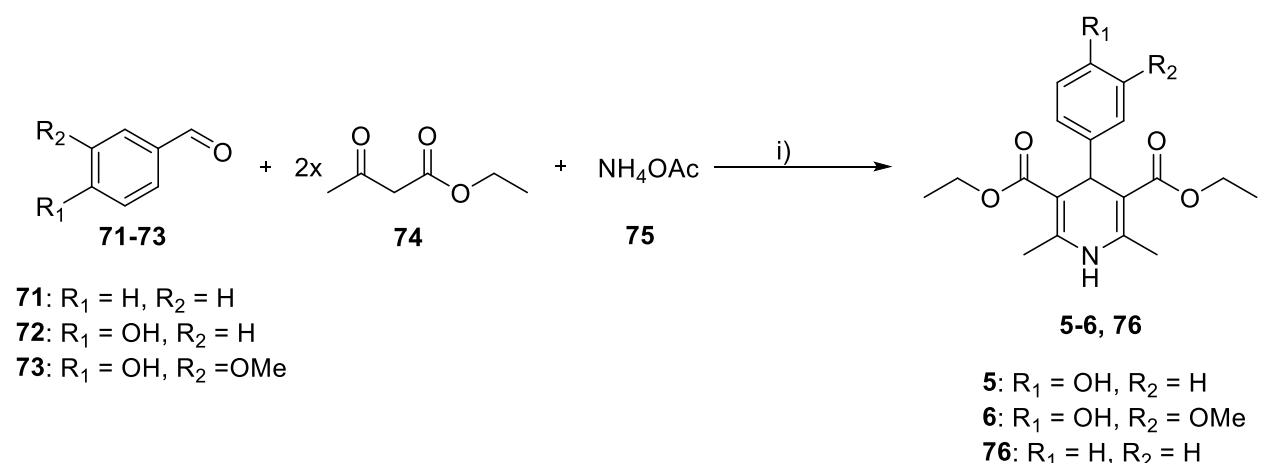
Skjema 2-5 Glykosyleringsmetode 3c. vii) TBAB, 0.50 M K_2CO_3 (aq), CH_2Cl_2 .

Glykosyleringsmetode 3 ble først prøvd med benzoylbeskyttelsesgrupper. Det ble ikke observert kobling. Dermed ble glykosyldonor **10** i stedet tatt i bruk, med acetylgrupper i stedet for benzoylgrupper. I ^{13}C NMR-spekteret for råproduktet antydte toppen ved 100.54 ppm vellykket koblingsreaksjon. Opprensing ble først forsøkt ved omkrystallisering i etanol. Det var ikke mulig å isolere produktet ved denne metoden. Det ble derfor bestemt å gjøre et forsøk med flashkolonne med silikagel, forhåndspreparert med trietylamin for å beskytte glykosidbindingen. Fraksjoner som resulterte viste ved ^{13}C NMR-spektra ingen kobling mellom glukose og matairesinol. Den første fraksjonen inneholdt kun karbohydrat, mens de neste fraksjonene så ut til å inneha en blanding av utgangsstoffer. Dette antyder at molekyldele som gav resonans ved 100.54 ppm, mulig kobling mellom karbohydrat og matairesinol, ikke overlevde opprensingsprosessen.

2.5 Dihydropyridiner (DHPy)

Avsluttende delmål var å feste to DHPy-er til glukose gjennom hydroksylgruppen. Før glykosyleringsreaksjonen måtte syntese av DHPy-ene gjennomføres.

2.5.1 Syntese av aglykoner



Skjema 2-6 Syntese av DHPy-er. i) EtOH, reflux i 3 døgn.

DHPy-er ble laget ved Hantzsch pyridinsyntese, vist i Skjema 2-9. Det ble først forsøkt syntetisert en modellforbindelse, **76**, i henhold til prosedyre av Rossolini *et al.* Syntesen ble gjort ved konvensjonell metode, reflux i etanol over en lengre tidsperiode¹⁵¹, her tre døgn. Rossolini *et al.* foretok opprensing ved kolonnekromatografi med silikagel, hvilket gav produktet i 39% utbytte. Det var ønskelig med høyere utbytte og mindre bruk av løsemidler. Derfor ble produktet forsøkt isolert ved omkrystallisering fra reaksjonsblanding under langsom nedkjøling. Dette resulterte i ønsket produkt med et utbytte på 71%.

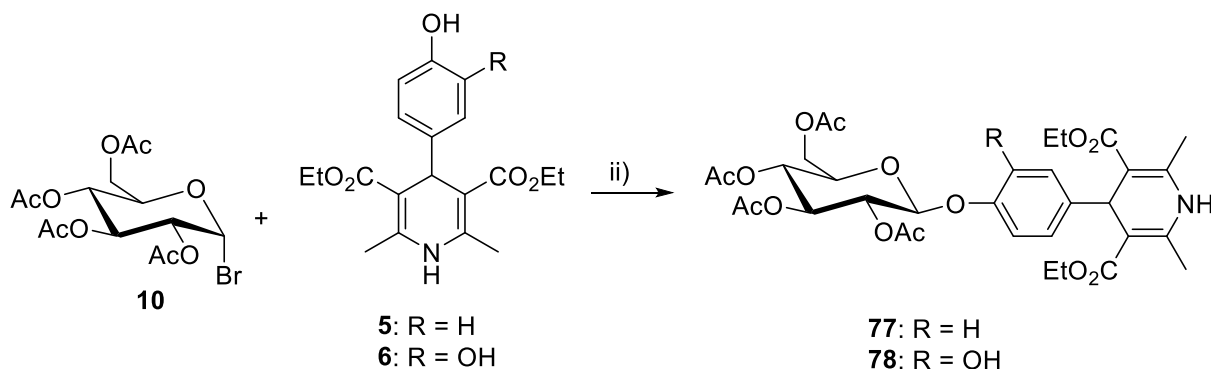
Både ¹H og ¹³C NMR-spekteret var i overensstemmelse med strukturen. Det forekommer få topper i spektra på bakgrunn av symmetri i strukturen. Nitrogenhydrogenet resonerte i ¹H NMR-spekteret ved 5.72 ppm og protonet i pyridinringen resonerte ved 4.99 ppm. Karbonylgruppene resonerte i ¹³C NMR-spekteret ved 167.79 ppm. Det ble tatt opp et UV-spekter, som viste ekstinksjonskoeffisienter på 178 og 224 M⁻¹·cm⁻¹, typisk for aromatiske forbindelser.

Det ble deretter syntetisert **5** og **6** ved samme metode. Reaksjonene dannet produkt med 40 og 43% utbytte. Både ¹H og ¹³C NMR-spekteret var i overensstemmelse med strukturene. Ved syntese av **6** kom det i ¹³C NMR-spekteret en topp ved 55.87 ppm. Metoksigruppa førte også til tap av symmetri, som resulterte i flere topper i ¹³C NMR-spekteret.

Det ble tatt opp IR-spekter av **5** og **6**. Det framkom få topper i IR-spekteret til **5**, som følge av symmetri i forbindelsen. Karbonylgruppene ble ikke observert. I IR-spekteret til **6** var det imidlertid karbonylstrekk ved 1684 cm⁻¹ som gjenspeilet karbonylgruppe. I tillegg viste topp

bred ved ca. 3350 cm⁻¹ enten amin- eller hydroksylgruppa eller begge. På bakgrunn av mye støy i IR-spekteret ble det forsøkt tatt opp på nytt. Resultatet ble det samme.

2.5.2 Glykosylering av DHPy-er



Skjema 2-7 Glykosyleringsmetode 3c. xix) TBAB, 0.50 M K₂CO₃ (aq), CH₂Cl₂.

DHPy-ene **5** og **6** ble forsøkt koblet til glukose gjennom fenolisk hydroksylgruppe. Det ble tatt utgangspunkt i glykosyleringsmetode 3c, med bifasisk system med CH₂Cl₂ og 0.50 M vandig K₂CO₃, og TBAB som faseovergangskatalysator.

Reaksjon mellom **6** og glykosyldonor **10** gav et råprodukt med blanding av produkt og startmateriale. Mulige anomere karboner i råprodukt resonerte i ¹³C NMR-spekteret ved 100.82 og 89.03 ppm, der topp ved 100.82 gjenspeiler produktdannelse. Det ble tatt opp et ¹H NMR-spekter som var vanskelig å tolke.

Reaksjon mellom **5** og glykosyldonor **10** gav et råprodukt som i ¹³C NMR-spekteret viste resonans ved 99.34 ppm. Dette tyder på kobling mellom DHPy-en og glukose. ¹³C NMR-spekteret viste ingen andre topper i det anomere området. Det var igjen vanskelig å tolke ¹H NMR-spekteret, og ikke mulig å dra en nærmere konklusjon.

Det ble forsøkt å rense opp reaksjonsblanding av **76** ved flashkolonne med silikagel. Eluentssystemet ble tilsatt 0.1% trietylamin for å beskytte en eventuell glykosidbinding. Etter forsøkt opprensing viste ¹³C NMR-spekteret ingen resonans ved ca. 99 ppm. Dermed ble det ikke påvist glykosidbinding og dannelse av glykosid.

Det var tiltenkt å prøve opprensing av glykosylert DHPy **77**. Det ble imidlertid ikke tilstrekkelig med tid til å gjennomføre dette.

3. Konklusjon og videre arbeid

For å danne målmolekyl **1** ble det forsøkt ulike metoder. Glykosyleringen av vanillin ble forsøkt med tre beskyttede glykosyldonorer, peracetyliert glukose **50**, glykosylbromid **10** og glykosyltrikloroacetimidat **61** og direkte fra D-glukose med koblingsreagenset **41**.

Tilfredsstillende utbytte og renframstilling ble bare oppnådd ved bruk av glykosylbromidet **10** som glykosyldonor. Koblingsreaksjonen foregikk i et bifasisk system med CH₂Cl₂ og basisk vannfase, med overføringskatalysatoren TBAB. Type og konsentrasjon av base ble variert. Det var 0.50 M vandig K₂CO₃ som gav høyest utbytte med 53%. Etter avbeskyttelsessteget ble målmolekyl **1** oppnådd. Syntesen hadde et totalutbytte på 42%. Det viktigste som kan gjøres for å forbedre syntesen er optimalisere koblingstrinnet. Det var i stor grad dette trinnet som begrenset utbyttet til totalsyntesen.

Det ble forsøkt å overføre koblingsmetoden til glykosylering av mannose og mannan. Tilfredsstillende opprensing ble ikke oppnådd. Dermed må videre arbeid fokusere på bedre metode for renframstilling av beskyttet glykosid. I tillegg er det ønsket å skalere opp reaksjonen, slik at mannanmålmolekyler kan bli benyttet i grisefør.

Metoden ble også overført til reaksjon med *p*-nitrofenol og glykosyldonor **62**. Utbyttet ble 75%. Det indikerer at sterisk hindring og induserende egenskaper påvirker glykosyleringen. Det kan være verdt å ta med seg videre i planlegging av glykosylering av fenoliske forbindelser.

Det ble forsøkt å glykosylere en polyfenol, matairesinol **4**, ved tre ulike strategier. Koblingsreaksjon med benzoyliert glykosyldonor gav ingen indikasjon til kobling, men det gjorde en acetyliert glykosyldonor. Vellykkede koblingsbetingelser med vanillin ble overført til glykosylering av **4**. Vellykket kobling mellom karbohydrat og matairesinol ble antydnet i ¹³C NMR-spekteret. Opprensingstrinnet var imidlertid mislykket da produktet hydrolyserte.

Dihydropyridinene **5** og **6** ble også forsøkt glykosylert. Først ble aglykonene **5** og **6** ble tillagd ved Hantzsch pyridinsyntese etter konvensjonell metode. Deretter ble det også her forsøkt å overføre bifasisk koblingsmetode. Resultatet ble likt som for matairesinol, ¹³C NMR-spekteret antydnet dannelse av ønsket anomert senter, som ikke tålte opprensingstrinnet.

Videre arbeid må fokusere på metode for renframstilling av beskyttede glykosider. Det er mulig det må benyttes et alternativt pakkemateriale, slik at dekomponering av glykosidbindinger blir unngått.

4. Eksperimentelt

Alle reaksjonene ble utført under N₂-atmosfære. Alle reagensene ble brukt som de ble kjøpt fra kommersielle leverandører med mindre noe annet er nevnt.

Tynnsjikt-kromatografi (TLC) ble utført på TLC silika gel F₂₅₄ plater. KMnO₄ og H₂SO₄ (5% /10%) ble brukt for utvikling av platene. Silika gel 60 (40-63µm) fra Merck ble brukt i flashkolonnekromatografi.

NMR spektre ble fremstilt ved bruk av Bruker Ascend 400-instrument ved 25 °C, ved 400 MHz for ¹H NMR og 100MHz for ¹³C NMR. CDCl₃, D₂O, CD₃OD og DMSO ble brukt som løsemidler. Spektrene er behandlet i Mestrenova 14.11.

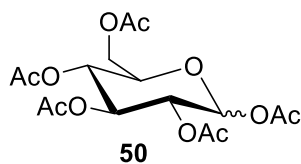
IR-spektre ble målt på et Agilent 5500 Series FT-IR instrument med en ATR-diamantcelle

UV-spektre ble tatt opp på et instrument av merket Biochrom Libra S32 PC.

HPLC-kromatogram ble tatt opp med et Dionex Ultimate 3000-instrument. MS-detektoren var en Velos pro LTQ lineær ionefelle.

4.1 Syntese mot målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid

4.1.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-D-glukopyranosid



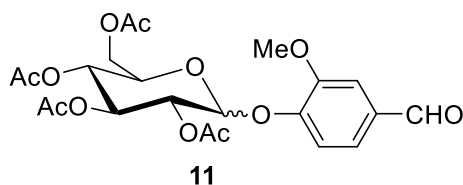
En løsning av D-glukose (5.0 g, 28 mmol, 1.0 ekv) i pyridin (50 mL) ble tilsatt Ac₂O (25 mL, 320 mmol, 9.5 ekv), og omrørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i 24 timer, før inndamping under redusert trykk. Gjenværende løsning ble løst i CH₂Cl₂ (20 mL) og vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x20 mL), 1M HCl (3x20 mL) og mettet saltlake (20 mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert ved inndamping under redusert trykk. Fullstendig fjerning av pyridin krevde gjentatt inndamping med toluen, og gav peracetyllert glukose **50** som hvitt fast stoff (89%, 9.7 g, 24.7 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.33 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.47 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 4.27 (dd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.78, 170.37, 169.80, 169.53, 168.89, 89.21, 69.96, 69.33, 68.02, 61.59, 21.02, 20.84, 20.81, 20.71, 20.59.

4.1.2 Glykosyleringsmetode 1

4.1.2.1 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-*D*-glukopyranosid (56)



Generell glykosyleringsmetode 1

Vanillin (1.0 ekv) og 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-*D*-glukopyranose (1.5 ekv) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 i en aluminiumsfoliepakket rundkolbe for å beskytte reaksjon mot lys. Angitt promotor (1.0-1.5 ekv) ble tilsatt i porsjoner. Løsningen ble rørt under N_2 -atmosfære i 24 timer ved 30°C , og deretter vasket med mettet vandig NaHCO_3 og vann. Organisk fase ble tørket over Na_2SO_4 , konsentrert ved inndamping under redusert trykk og forsøkt opprenset ved flashkolonnekromatografi (Heksan/ EtOAc , 1:2).

4.1.2.1a $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$

Generell glykosyleringsmetode 1 med vanillin (0.61 g, 4.0 mmol, 1.0 ekv), 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-*D*-glukopyranose **50** (2.6 g, 6.0 mmol, 1.5 ekv.), vannfri CH_2Cl_2 (50 mL) og $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.65 mL, 5.3 mmol, 1.3 ekv). Vasket med mettet vandig NaHCO_3 (2x50 mL) og vann (2x50 mL). Forsøkt renses ved omkrystallisering i etanol og flashkolonne med silikagel (heksan/ EtOAc , 1:2). Ingen dannelse av glykosid ble gjenspeilet av NMR-spektra da det ikke forekom karakteristisk topp for anomert karbon i ^{13}C NMR-spekteret, der reaktantene var framtrædende.

4.1.2.1b In(OTf)₃

Generell glykosyleringsmetode 1 med vanillin (0.076 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv), 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **50** (0.29 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv), vannfri CH₂Cl₂ (15 mL) og In(OTf)₃ (0.28 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv). Forsøkt vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x15 mL) og vann (15 mL). Løsningen viste seg vanskelig å opparbeide, da den var klebrig. Metode 1b ble dermed forkastet.

4.1.2.1c TMSOTf

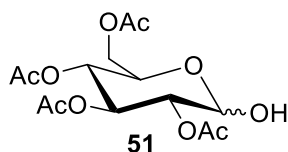
Generell glykosyleringsmetode 1 med vanillin (0.68 g, 4.5 mmol, 1.0 ekv), 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **50** (2.6 g, 6.8 mmol, 1.5 ekv), vannfri CH₂Cl₂ (50 mL) og TMSOTf (0.81 mL, 4.7 mmol, 1.0 ekv). Vasket med mettet vandig NaHCO₃ (2x50 mL) og vann (50 mL). Forsøkt rensed ved silikagelkolonne (Heksan/EtOAc, 1:2). Resultatet ble en blanding av produkt og utgangsstoff. På bakgrunn av dårlig utbytte ble videre opprensing ikke utført. Dannelse av produktet på ca. 10% ble beregnet fra spektra. TLC gav R_f: 0.70 (heksan/EtOAc, 1:2).

4.1.2.1d H₂AuCl₄·3H₂O

Generell glykosyleringsmetode metode 1 med vanillin (0.076 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv), 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **50** (0.29 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv), vannfri CH₂Cl₂ (15 mL) og H₂AuCl₄·3H₂O (0.197 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv). Vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x15 mL) og vann (15 mL). Forsøkt opprenset med flashkolonnekromatografi (Heksan/EtOAc, 1:2). Resultatet ble en blanding av produkt og utgangsstoff. På bakgrunn av dårlig utbytte ble videre opprensing ikke utført. Dannelse av produktet på ca. 3% ble beregnet fra spektra. TLC gav R_f: 0.70 (heksan/EtOAc, 1:2).

4.1.3 Glykosyleringsmetode 2

4.1.3.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose (**51**)

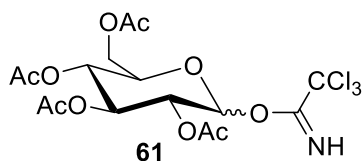


Peracetyliert glukose **50** (1.2 g, 3.1 mmol, 1.0 ekv.) ble løst i DMF (7 mL). Eddiksyre (0.21 mL, 3.7 mmol, 1.2 ekv.) og $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0.30 mL, 6.2 mmol, 2.0 ekv.) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble fortennet med vann (20 mL) og ekstrahert med EtOAc (3x25 mL). Organisk fase ble tørket over $MgSO_4$ og dampet inn under redusert trykk. Opprensing ble gjort ved flashkolonne med silikagel (Heksan/EtOAc, 1:1 til 1:2), og gav produktet **51** (37%, 0.40 g, 1.4 mmol). Det ble en blanding α og β -anomerer (3:1, α/β). NMR-spektra viste gjenværende eddiksyre, men det ble konkludert at forbindelsen var ren nok til å gå videre til neste syntesesteg.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.83 – 4.63 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 17H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 171.58, 171.00, 170.91, 170.29, 170.27, 170.19, 169.75, 169.55, 95.04, 89.76, 72.73, 72.50, 71.69, 71.10, 69.87, 68.45, 68.28, 66.75, 61.93, 60.46, 20.84, 20.53, 20.50, 20.42.

4.1.3.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (**61**)



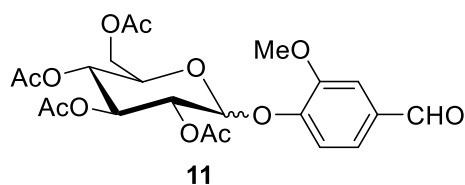
2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose **51** (0.40 g, 1.2 mmol, 1.0 ekv.), trikloroacetimidat (1.1 mL, 11 mmol, 10 ekv.) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 (8.0 mL). Ca. 0.20 g 4 Å molekylsieves ble tilsatt og løsning ble rørt i 1 time ved 0 °C. DBU (0.034 mL, 0.23 mmol, 0.20 ekv.) ble tilsatt og røring fortsatte i ytterligere 1.5 timer. Reaksjonen ble fulgt med TLC (heksan/etylacetat, 1:1, $R_f=0.50$) for indikasjon over at startforbindelse hadde blitt konvertert til produkt. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite og konsentrert under redusert

trykk. Råoljen ble rensed ved silikagelkolonne (heksan/etylacetat, 7:3, 1:1), og gav 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat **61**. Estimering fra NMR-spektra tilsia at 41% av startmaterialet ble omdannet til produkt. Det ble dannet α -anomer, med noe gjenværende utgangsstoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.11 – 4.87 (m, 3H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.84, 170.40, 169.90, 169.80, 163.35, 92.63, 73.21, 72.69, 72.39, 71.63, 68.26, 61.84, 20.75, 20.45, 20.38, 20.31.

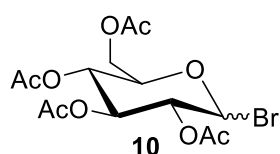
4.1.3.3 Glykosyleringstrinnet i metode 2



2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat **61** (0.35 g, 0.71 mmol, 1.2 ekv.), vanillin (0.091 g, 0.59 mmol, 1.0 ekv.) og 4Å molekylærsieves ble løst i CH_2Cl_2 (8.0 mL). Ved -20 °C ble 0,02M løsning av TMSOTf i CH_2Cl_2 tilsatt (0.44 mL). Reaksjonen ble rørt over natta ved romtemperatur, før fortykning med CH_2Cl_2 . Organisk fase ble vasket med mettet vandig NaHCO_3 (2x50mL) og vann (2x50mL), og tørket over Na_2SO_4 før konsentrering under redusert trykk. Råproduktet dannet lyst rosa sukkerspinn, og ble rensed ved silikagelkolonne (Heksan/EtOAc, 4:1 så 1:1). NMR-spektra viser en blanding av flere forbindelser. Det ser ut som det er dannet litt produkt, men det er vanskelig å trekke en konklusjon. Det ble ikke beregnet utbytte av **11** da det måtte beregnes fra spektra og var minimalt.

4.1.4 Glykosyleringsmetode 3

4.1.4.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (**10**)

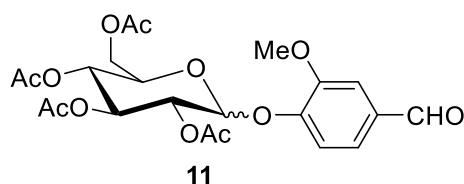


Ved 0 °C ble hydrogenbromid i eddiksyre (33%, 100 mL) tilsatt dråpevis til 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **50** (10.0 g, 25.6 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer, ble CH₂Cl₂ (250 mL) tilsatt. Løsningen ble vasket forsiktig med iskaldt vann, og den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, dampet inn ved redusert trykk og gav α-anomer av glukosylbromid **10** som gråhvitt fast stoff (94%, 9.94 g, 24.3 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 2.07 (2s, 6H), 2.02 (2s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.56, 169.91, 169.85, 169.53, 86.68, 72.24, 70.69, 70.26, 67.27, 61.05, 20.74, 20.72, 20.69, 20.62.

4.1.4.2 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**11**)



Generell glykosyleringsmetode 3

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (1.5 ekv), vanillin (1.0 ekv) og TBAB (0.50 ekv) ble løst i like mengder CH₂Cl₂ og basisk vannfase. Løsningen ble rørt over natta ved 40 °C. Etylacetat ble tilsatt, og organisk fase ble vasket med vann og mettet saltlake. Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn. Råoljen ble rensert ved omkrystallisering ved etanol to ganger, og gav **11** som fast stoff.

4.1.4.2a 1.0 M NaOH og TBAB

Generell glykosyleringsmetode 3 med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (1.0 g, 2.4 mmol, 1.5 ekv), vanillin (0.25 g, 1.6 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.26 g, 0.81 mmol, 0.49 ekv), CH₂Cl₂ (8.0 mL), 1.0 M NaOH (8.0 mL) og etylacetat (15 mL). Vasket med 1.0 M NaOH (3x15 mL), vann (3x15 mL) og mettet saltlake (15 mL). Brunoransje råolje ble opprenset og gav **11** som eggehvitt fast stoff (42%, 0.34 g, 0.70 mmol). TLC gav R_f: 0.62 (Heksan:EtOAc, 1:1, H₂SO₄/p-Anisaldehyd).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 2H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (ddd, $J = 10.0, 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 2.07 (2s, 6H), 2.05 (2s, 6H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 191.02, 170.64, 170.37, 169.52, 169.38, 151.24, 151.16, 132.99, 125.49, 118.37, 110.95, 99.88, 72.54, 72.42, 71.18, 68.41, 62.03, 56.26, 20.82, 20.76, 20.73.

UV (CH_2Cl_2 , λ_{max}): 250.7 nm ($\epsilon_{250.7} = 165 \text{ M}^{-1}$), 257.9 nm ($\epsilon_{257.9} = 165 \text{ M}^{-1}$), 327.9 nm ($\epsilon_{327.9} = 139 \text{ M}^{-1}$)

4.1.4.2b 0.25 M K_2CO_3 (aq) og TBAB

Generell glykosyleringsmetode 3 med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (2.3 g, 5.6 mmol, 1.5 ekv), vanillin (0.57 g, 3.8 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.60 g, 1.9 mmol, 0.50 ekv), CH_2Cl_2 (12 mL), 0.25 M vandig K_2CO_3 (12 mL) og etylacetat (25 mL). Vasket med vann (3x30 mL) og mettett saltlake (30 mL). Råoljen ble opprenset og gav **11** som fast stoff (41%, 0.75 g, 1.6 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 2H), 5.24 – 5.12 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 4H), 2.14 – 1.99 (m, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 191.05, 169.53, 151.24, 132.99, 125.52, 118.35, 110.90, 99.88, 72.53, 72.41, 71.16, 68.39, 62.03, 56.26, 20.84, 20.76.

4.1.4.3c 0.50 M K_2CO_3 (aq) og TBAB

Generell glykosyleringsmetode 3 med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (9.4 g, 23 mmol, 1.5 ekv), vanillin (2.3 g, 15 mmol, 1.0 ekv), TBAB (2.5 g, 7.6 mmol, 0.50 ekv), CH_2Cl_2 (45 mL), 0.50 M vandig K_2CO_3 (45 mL) og etylacetat (90 mL). Vasket med vann (3x60 mL) og mettett saltlake (60 mL). Råoljen ble opprenset og gav **11** som fast stoff (53%, 3.9 g, 8.1 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.89 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 2H), 5.24 – 5.11 (m, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H),

4.18 (dd, J = 12.3, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 9.9, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 13H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 191.04, 170.65, 170.37, 169.52, 169.38, 151.24, 151.15, 132.97, 125.50, 118.34, 110.90, 99.87, 72.52, 72.40, 71.15, 68.38, 62.01, 56.24, 20.83, 20.76, 20.74.

4.1.5 Glykosyleringsmetode 4 – Koenigs-Knorr-reaksjon

Vanillin (0.081 g, 0.54 mmol, 1.0 ekv) og 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (0.22 g, 0.54 mmol, 1.0 ekv) ble løst i pyridin (2.5 mL) ved 0 °C. Ag_2O (0.13 g, 0.54 mmol, 1.0 ekv) ble tilsatt under kraftig omrøring, og resulterende blanding ble rørt over natta.

Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite, med diklormetan som skyllemiddel, vasket med mettet vandig NaHCO_3 (3x25 mL), vann (2x25 mL) og mettet saltlake (25 mL).

Organisk fase ble tørket over Na_2SO_4 , og dampet inn under redusert trykk. Resulterende råprodukt ble forsøkt rensert ved silikafelkolonnekromatografi (Heksan/EtOAc, 1:1 til 1:2). NMR-spektra viste ingen kobling mellom vanillin og glykosyldonor.

4.1.6 Glykosyleringsetode 5

Generell glykosyleringsmetode 5

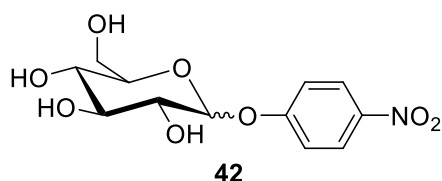
Fenolisk forbindelse ble ved romtemperatur tilsatt til en rørt løsning av D-glukose og trietylamin i vann. Reaksjonsblandingen ble rørt kraftig i 15 minutter før den ble avkjølt til -10 °C ved å bruke en cryostat. Den ble deretter rørt i 10 minutter ved -10 °C før DMC ble tilsatt og løsningen ble rørt i ytterligere 30 minutter ved -10 °C. Forhåndsavkjølt trietylamin og mer DMC ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 30 minutter ved -10 °C.

Løsningen ble fortynnet med vann og nøytralisert ved forsiktig tilsettelse av eddiksyre til $\text{pH} \approx 7$. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter og organisk fase ble vasket med vann.

Deretter ble alle vannfasene kombinert og fortynnet ved tilsettelse av 25% ammoniumhydroksid. Vandige ekstrakter ble konsentrert under redusert trykk. Følgende råprodukt ble tilsatt mer 25% ammoniumhydroksid og konsentrert under redusert igjen.

Det ble tatt opp NMR-spektra som viste mye gjenværende utgangsstoff og mulige forurensninger.

4.1.6.1 Modellreaksjon med *p*-nitrofenol

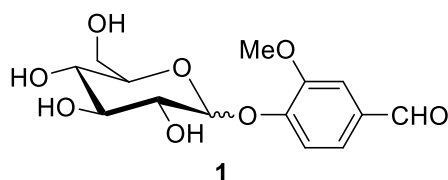


Generell glykosyleringsmetode 5 med *p*-nitrofenol (9.3 g, 66 mmol, 12 ekv), D-glukose (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 ekv), vann (3.0 mL), trietylamin (16 mL, 110 mmol, 21 ekv) og deretter 4.6 mL, 33 mmol, 6.0 ekv), DMC (2x2.7 g, 2x16 mmol, 2x2.9 ekv).

Fortynnet med vann (20 mL), nøytralisert med eddiksyre til pH \approx 7. Ekstrahert med dietyleter (2x10 mL), organisk fase vasket med vann (10 mL). Vannfasene ble kombinert og fortynnet med 25% ammoniumhydroksid (25 mL) to ganger.

Det ble tatt opp NMR-spektra som viste mye gjenværende utgangsstoff. På bakgrunn av observert kobling og liten tid ble det bestemt å forsøke glykosyleringsmetode 5 med vanillin uten opprensing av produktet i modellreaksjonen.

4.1.6.2 Forsøk på direkte syntese av **1** fra utgangsstoff **8**



Generell glykosyleringsmetode 5 med vanillin (0.84 g, 5.6 mmol, 2.0 ekv), D-glukose (0.50 g, 2.8 mmol, 1.0 ekv), vann (3.0 mL), trietylamin (3.9 mL, 28 mmol, 10 ekv, og deretter 1.1 mL, 8.3 mmol, 3.0 ekv), DMC (2x0.70 g, 2x4.1 mmol, 2x1.5 ekv).

Fortynnet med vann (20 mL), nøytralisert med eddiksyre til pH \approx 7. Ekstrahert med dietyleter (2x10 mL), organisk fase vasket med vann (10 mL). Vannfasene ble kombinert og fortynnet med 25% ammoniumhydroksid (20 mL) to ganger.

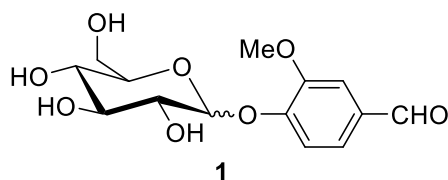
Det ble tatt opp NMR-spektra som viste mye gjenværende utgangsstoff og mulige forurensninger. Derfor ble råproduktet løst i vandig mettet Na₂CO₃ (50 mL) og det ble forsøkt å vaske med CH₂Cl₂ (3x50 mL) etterfulgt av MeOH (2x50 mL). Ønsket glykosid ble dannet, og det ble estimert fra NMR-spektra at ca. 10% av startmaterialet ble omdannet til produkt. NMR-spektra viste en ukjent forurensning som ikke ble definert på bakgrunn av lite

gjenværende tid. Forurensningstopper i NMR-spektra tilsa verken løsemiddel, trietylamin eller biproduktet DMI.

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 9.75 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.83 – 3.53 (m, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ 194.78, 151.15, 148.88, 130.99, 126.72, 114.86, 111.32, 99.62, 76.26, 75.44, 72.69, 69.25, 60.45, 55.90.

4.1.7 Syntese av målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (**1**)



Ved 0 °C ble natriummetoksid i metanol (25%, 0.92 mL) tilsatt til en løsning av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid **11** (0.48 g, 1.0 mmol) i MeOH (40 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time, før nøytralisering av pH ved tilsettelse av DOWEX 50W-8X kationebytteresin og filtrering. Filtratet ble dampet inn og gav produktet **1** (95%, 0.30 g, 0.95 mmol).

UV (H_2O , λ_{max}): 244.4 nm ($\epsilon_{244.4} = 807 \text{ M}^{-1}$), 225.0 nm ($\epsilon_{225.0} = 806 \text{ M}^{-1}$), 234.0 nm ($\epsilon_{234.0} = 805 \text{ M}^{-1}$), 329.0 nm ($\epsilon_{329.0} = 681 \text{ M}^{-1}$), 322.4 nm ($\epsilon_{322.4} = 677 \text{ M}^{-1}$)

^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 9.75 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.31 – 5.21 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 4H), 3.78 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.49 (m, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, D_2O): δ 194.74, 151.11, 148.88, 130.99, 126.68, 114.81, 111.28, 99.57, 76.22, 75.39, 72.64, 69.20, 60.40, 55.84.

4.2 Syntese av 4-nitrofenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosid (63)

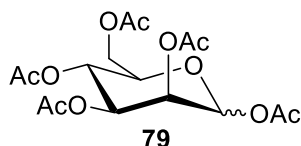
Generell glykosyleringsmetode 3c med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosylbromid **62** (0.50 g, 1.2 mmol, 1.5 ekv), *p*-nitrofenol (0.11 g, 0.81 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.13 g, 0.40 mmol, 0.50 ekv), CH₂Cl₂ (4.0 mL), 0.50 M vandig K₂CO₃ (4.0 mL) og etylacetat (10 mL). Vasket med vann (3x10 mL) og mettete saltlake (10 mL). Råoljen ble opprenset og gav **63** som fast stoff (75%, 0.28 g, 0.61 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 5.50 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 – 1.95 (m, 9H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.37, 170.19, 170.11, 169.35, 161.31, 143.29, 125.86, 116.67, 98.66, 71.54, 70.66, 68.38, 66.80, 61.44, 20.76, 20.72, 20.69, 20.62.

4.3 Syntese av vanillinglykosid av mannose

4.3.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranose (79)

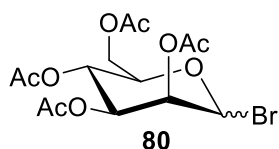


En løsning av D-mannose (5.0 g, 28 mmol, 1.0 ekv.) i pyridin (50 mL) ble tilsatt Ac₂O (25 mL, 9.5 ekv.), og omrørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i 24 timer, før inndamping under redusert trykk til en olje. Oljen ble løst i CH₂Cl₂ (20 mL) og blandingen ble vasket med mettete vandig NaHCO₃ (3x20 mL), 1M HCl (3x20 mL) og mettete saltlake (20 mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert ved inndamping under redusert trykk. Fjerning av pyridin krevde gjentatt inndamping med toluen, og gav peracetyleret mannose **79** som (89%, 9.6 g, 25 mmol) i 1:1.7 (α/β).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 5.39 – 5.21 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 12.4, 10.2, 5.1 Hz, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 3H), 2.22 – 2.16 (m, 6H), 2.09 (d, J = 3.8 Hz, 8H), 2.05 – 1.99 (m, 11H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.77, 170.32, 170.11, 169.92, 169.69, 168.49, 168.18, 90.72, 90.54, 73.42, 70.77, 70.73, 68.85, 68.45, 68.30, 65.65, 65.52, 62.22, 62.18, 60.51, 21.16, 20.98, 20.89, 20.87, 20.84, 20.79, 20.75, 20.65.

4.3.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid (**80**)

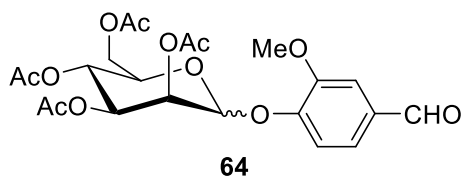


Ved 0 °C ble hydrogenbromid i eddiksyre (33%, 100 mL) tilsatt dråpevis til 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranose **79** (9.60 g, 24.6 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer, ble CH_2Cl_2 (250 mL) tilsatt. Løsningen ble vasket forsiktig med isvann, og den organiske fasen ble tørket over MgSO_4 , dampet inn ved redusert trykk og gav α -anomer av mannosylbromid **80** (77%, 7.80 g, 18,9 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.28 (d, $J = 1.7$, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.20 (dddd, $J = 10.2, 5.0, 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (2s, 6H), 1.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.69, 169.85, 169.71, 83.15, 72.93, 72.25, 68.05, 65.42, 61.57, 20.86, 20.77, 20.74, 20.67.

4.3.3 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (**64**)



2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid **80** (2.6 g, 6.3 mmol, 1.3 ekv), vanillin (0.75 g, 4.9 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (0.66 g, 2.0 mmol, 0.42 ekv) ble løst i CH_2Cl_2 (15 mL) og 0.50 M vandig K_2CO_3 (15 mL). Løsningen ble rørt over natta ved 45 °C. Etylacetat (70 mL) ble tilsatt, og organisk fase ble vasket med vann (3x50 mL) og mettet saltlake (50 mL).

Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn. Råoljen ble forsøkt opprenset ved omkrystallisering i etanol og ved flashkolonne med silikagel (heksan/etylacetat, 1:1) og gav ikke isolert produkt. Beregning fra NMR-spektra av råprodukt tilsa at utgangsstoff ble omdannet til i produkt **64** i ca. 25% utbytte.

4.4 Syntese av vanillinglykosid av mannan

4.4.1 Syntese av peracetylerede mannaner

En løsning av mannaner (0.95 g, 1.4 mmol) i pyridin (15 mL) ble tilsatt Ac₂O (15 mL, 160 mmol), og omrørt under N₂-atmosfære ved romtemperatur i 24 timer, før inndamping under redusert trykk til en olje. Oljen ble løst i CH₂Cl₂ (30 mL) og blandingen ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x30 mL), 1M HCl (3x30 mL) og mettet saltlake (30 mL), tørket over Na₂SO₄ og konsentrert ved inndamping under redusert trykk. Fjerning av pyridin krevde gjentatt inndamping med toluen, og gav peracetylerede mannaner som (68%, 1.2 g, 0.97 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.22 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 2H), 5.29 – 5.11 (m, 3H), 5.05 – 4.95 (m, 3H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 4.17 – 3.96 (m, 9H), 2.32 (s, 6H), 2.19 (s, 15H), 2.17 – 1.96 (m, 50H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.22, 170.59, 170.20, 169.90, 169.87, 169.38, 166.48, 92.16, 92.10, 89.30, 71.04, 69.91, 69.55, 69.41, 68.72, 68.38, 68.13, 62.84, 62.31, 60.69, 60.45, 22.21, 21.08, 20.90, 20.85, 20.76, 20.73, 20.70, 20.64, 20.59, 20.53.

4.4.2 Syntese av peracetylerede mannanbromider

Ved 0 °C ble hydrogenbromid i eddiksyre (33%, 10 mL) tilsatt dråpevis til peracetylerede mannaner (1.5 g, 1.2 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer, ble CH₂Cl₂ (100 mL) tilsatt. Løsningen ble vasket forsiktig med isvann, og den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, dampet inn ved redusert trykk og gav mannanbromider (72%, 1.1 g, 0,86 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.72 – 6.46 (m, 1H), 6.27 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.75 – 5.12 (m, 4H), 5.12 – 4.92 (m, 1H), 4.40 – 3.99 (m, 6H), 3.99 – 3.76 (m, 1H), 2.26 – 1.96 (m, 23H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.88, 170.53, 170.48, 170.28, 170.17, 170.12, 170.01, 169.97, 169.92, 169.85, 169.82, 169.76, 169.73, 169.70, 169.63, 169.49, 169.44, 169.40, 169.26, 168.43, 97.09, 95.38, 94.92, 89.86, 89.66, 87.64, 86.58, 83.74, 83.11, 82.63, 77.13,

74.90, 72.61, 72.58, 72.37, 72.10, 72.06, 72.01, 71.95, 71.86, 71.67, 71.07, 70.97, 70.92, 70.56, 70.36, 70.31, 69.97, 69.60, 69.36, 69.18, 69.09, 68.90, 68.85, 67.79, 67.75, 67.66, 67.44, 67.38, 67.18, 66.94, 66.34, 66.10, 65.04, 64.98, 64.54, 63.02, 62.61, 62.31, 62.08, 62.00, 61.29, 60.85, 60.71, 57.99, 29.65, 20.63, 20.58, 20.48, 20.44, 20.41, 20.38, 20.34, 20.30, 20.17, 20.10.

4.4.3 Forsøk på syntese av peracetylte mannanvanilliner

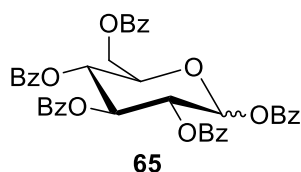
Mannanbromider (1.1 g, 0.86 mmol, 1.0 ekv), vanillin (0.20 g, 1.3 mmol, 1.5 ekv) og TBAB (0.20 g, 0.62 mmol, 0.72 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (30 mL) og 0.50 M vandig K₂CO₃ (30 mL). Løsningen ble rørt over natta ved 45 °C. Etylacetat (70 mL) ble tilsatt, og organisk fase ble vasket med vann (3x50 mL) og mettet saltlake (50 mL). Organisk fase ble tørket over Na₂SO₄ og dampet inn. På bakgrunn av NMR-spektra kunne det sies at råoljen (0.60 g) ikke bare inneholdt ønskede glykosider.

4.4.4 Forsøk på syntese av mannanvanilliner

Råproduktet fra 4.2.3 av peracetylt mannanvanilliner ble forsøkt avbeskyttet. Ved 0 °C ble natriummetoksid i metanol (25%, 1.0 mL) tilsatt til en løsning av råprodukt av peracetylte mannanvanilliner (0.60 g) i MeOH (40 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time, før nøytralisering av pH ved tilsettelse av DOWEX 50W-8X kationebytteresin og filtrering. Filtratet ble dampet inn og gav et råprodukt (0.15 g). Det var vanskelig å trekke konklusjoner ut ifra NMR-spektra, men ¹³C NMR-spekteret antyder at dannelsen av ønskede mannanvanilliner kan ha skjedd.

4.5 Matairesinol

4.5.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glukopyranose (**65**)



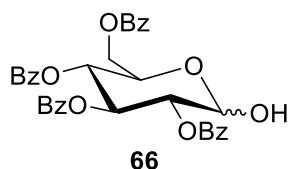
D-glukose (2.0 g, 11 mmol, 1.0 ekv) ble løst i pyridin (24 mL). Ved 0 °C ble benzoylklorid (8.0 mL, 69 mmol, 6.2 ekv) tilsatt porsjonsvis. Temperaturen ble hevet til romtemperatur, og reaksjonen sto i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble nøytralisert ved tilsetning av mettet vandig NaHCO₃ (60 mL) og metanol (5 mL). CH₂Cl₂ (60 mL) ble tilsatt og organisk fase ble separert, vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x90 mL) og tørket over Na₂SO₄ før inndamping under redusert trykk. Råproduktet ble omkrystallisert fra etanol, og gav produktet **65** (69%, 5.4 g, 7.6 mmol) som sukkerspinn. Det ble kun observert dannelse av α-anomeren i ¹³C NMR-spekteret.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 – 8.14 (m, 2H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.96 – 7.86 (m, 4H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.27 (m, 16H), 6.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.87 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.68 – 4.59 (m, 2H), 4.54 – 4.45 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.22, 166.04, 165.49, 165.26, 164.54, 134.07, 133.67, 133.64, 133.50, 133.28, 130.17, 130.03, 129.98, 129.93, 129.88, 129.67, 129.12, 128.94, 128.83, 128.69, 128.58, 128.56, 128.52, 90.17, 70.63, 70.60, 70.56, 68.96, 62.60.

4.5.2 Metode 1

4.5.2.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoylert-D-glukopyranosid (**66**)

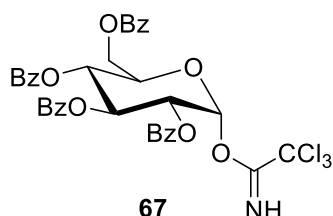


1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glukopyranosid **65** (2.0 g, 2.8 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (10 mL) og avkjølt til 0 °C. Hydrogenbromid i eddiksyre (33%, 5.0 mL) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med dietyleter (10 mL), vasket med vann (2x15 mL), mettet vandig NaHCO₃ (2x15 mL), brine (15 mL), tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Aceton (50 mL), vann (1.0 mL) og Ag₂CO₃ (0.39 g, 1.4 mmol, 0.5 ekv) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom Celite, med CH₂Cl₂ som skyllemiddel, tørket over MgSO₄ og dampet inn under redusert trykk. Resulterende råprodukt av **66** (100%, 1.7 g) ble definert som rent nok for neste syntesesteg. Analyse av spektra tilsa forhold på 4:1 mellom anomere (α/β).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 – 7.75 (m, 10H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.13 (m, 16H), 6.23 – 6.12 (m, 1H), 5.95 – 5.86 (m, 0.2H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 5.65 – 5.48 (m, 1H), 5.32 – 5.16 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.2H), 4.63 – 4.51 (m, 2H), 4.49 – 4.30 (m, 1.2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.48, 166.03, 166.00, 165.43, 133.87, 133.60, 133.55, 133.28, 130.33, 130.12, 130.06, 130.00, 129.97, 129.94, 129.87, 129.83, 129.75, 129.37, 129.27, 129.07, 129.02, 128.82, 128.61, 128.59, 128.55, 128.52, 128.49, 128.43, 96.26, 90.63, 72.37, 70.26, 69.58, 67.94, 63.00.

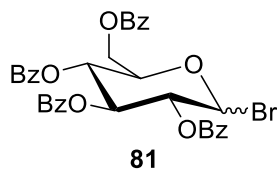
4.5.2.2 Forsøk på syntese av 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-glukopyranosyltrikloroacetimidat (**67**)



2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl-*D*-glucopyranose **66** (0.80 g, 1.3 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH_2Cl_2 (30 mL) og avkjølt til 0 °C, før tilsettelse av Cl_3CCN (1.4 mL, 13 mmol, 10 ekv) og DBU (2 dråper). Reaksjonen ble omrørt i 4 timer ved 0 °C før blandingen ble dampet inn under redusert trykk og opprenset med silikagelkolonne (Heksan/EtOAc, 7:3, 1:1). Resultatet ble en fargeløs olje som ikke inneholdt ønsket produkt **67**. Dette ble funnet ut på bakgrunn av opptak av $^{13}\text{C NMR}$ -spekter.

4.5.3 Metode 2

4.5.3.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-glukopyranosylbromid (**81**)



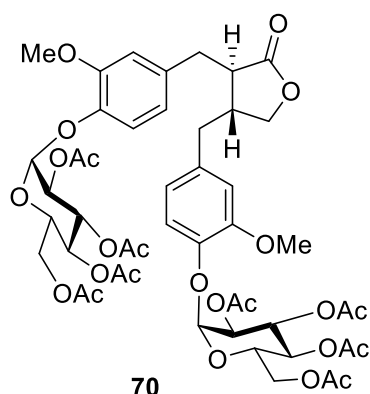
Ved 0 °C ble hydrogenbromid i eddiksyre (33%, 6.0 mL) tilsatt dråpevis til perbenzoylert glukose **65** (0.93 g, 1.3 mmol). Etter omrøring ved romtemperatur over natta, ble løsningen

fortynnet med CH₂Cl₂ (10 mL) ble helt gjennom is og vasket med vann (2x10 mL), mettet vandig NaHCO₃ (2x10 mL) og mettet saltlake (10 mL). Den organiske fasen ble tørket over MgSO₄, dampet inn ved redusert trykk og gav hovedsaklig α -anomer av glukosylbromid **81** (93%, 0.81 g, 1.2 mmol) som beige fast stoff.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.11 (m, 13H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.28 – 5.18 (m, 1H), 4.69 – 4.54 (m, 2H), 4.42 (dd, J = 12.5, 4.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.16, 165.70, 165.44, 165.23, 133.94, 133.78, 133.49, 133.40, 130.23, 130.08, 129.97, 129.89, 129.60, 128.95, 128.70, 128.67, 128.64, 128.60, 128.53, 128.51, 87.02, 72.86, 71.62, 70.76, 68.15, 62.09.

4.5.3.2 Forsøk på syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**70**).



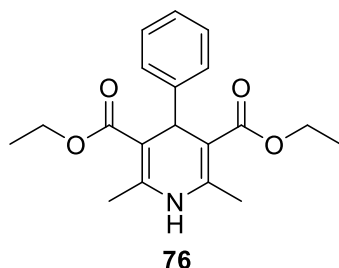
Prøvde først glykosyleringsmetoden med 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosylbromid på identisk måte som beskrevet under. Det ble ikke observert dannelse av ønsket anomert senter i ¹³C NMR-spekteret.

Generell glykosyleringsmetode 3c med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (0.42 g, 1.0 mmol, 3.0 ekv), matairesinol (0.12 g, 0.34 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.055 g, 0.17 mmol, 0.50 ekv), CH₂Cl₂ (4.0 mL), 0.50 M vandig K₂CO₃ (4.0 mL) og etylacetat (10 mL). Vasket med vann (3x10 mL) og mettet saltlake (10 mL). Antydning til kobling ble vist i ¹³C NMR-spekteret. Opprensing ble forsøkt ved flashkolonne med silikagel (heksan/EtOAc, 1:1). Topp som indikerte dannelse av ønsket glykosid **70** var ikke lenger til stede i ¹³C NMR-spekteret etter forsøk på opprensing.

4.6 Didhydropyridiner (DHPy)

4.6.1 Syntese av aglykoner

4.6.1.1 Generell syntese av DHPy-er og syntese av modellforbindelsen 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-fenyl-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (76)



Benzaldehyd (3.0 mL, 3.2 g, 30 mmol, 1.0 ekv.) og etylacetoacetat (7.6 mL, 7.8 g, 60 mmol, 2.0 ekv.) ble løst i etanol (50 mL). Løsningen ble varmet til refluks ved nitrogenatmosfære i 1 t. Ammoniumacetat (2.3 g, 30 mmol, 1.0 ekv.) ble tilsatt og løsningen ble igjen varmet til refluks.

Etter 3 døgn ble løsningen tatt av refluks og nitrogenatmosfære, og satt til langsom avkjøling i oppvarmet metallblokk til romtemperatur. Krystaller falt ut. Moderluten ble fjernet og krystallene ble vasket med kald etanol. Gjenværende løsemiddel ble forsiktig dampet av under redusert trykk. Eksikator ble tatt i bruk over natta for å fjerne mulig spor av løsemiddel.

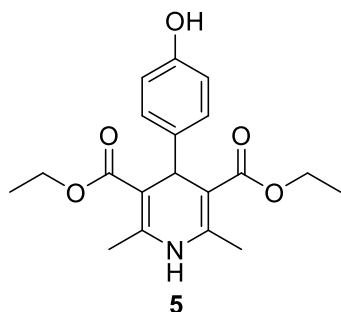
Resultat var produkt **76** (71%, 7.0 g, 21 mmol).

UV (CH₂Cl₂, λ_{max}): λ_{max} 259,4 nm (ε 224) og λ_{max} 390,8 nm (ε 178)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.07 (m, 5H), 5.72 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.08 (qdd, J = 10.1, 5.7, 3.6 Hz, 4H), 2.32 (s, 5H), 1.21 (td, J = 7.1, 0.7 Hz, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.79, 147.89, 144.01, 128.13, 127.95, 126.22, 104.28, 77.48, 77.16, 76.84, 59.86, 39.75, 19.69, 14.37.

4.6.1.2 Syntese av 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksyfenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyleter (5)

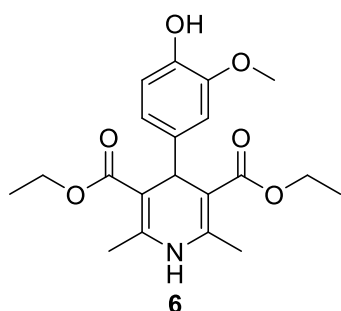


Generell syntese ble fulgt med 4-hydroksybenzaldehyd (1.2 g, 10 mmol, 1.0 ekv), etylacetoacetat (3.8 mL, 3.9 g, 30 mmol, 3.0 ekv), etanol (5.0 mL) og ammoniumacetat (3.1 g, 40 mmol, 4.0 ekv). Omkrystallisering i etanol og tørking i eksikator førte til renframstilling av produktet **5** (40%, 1.4 g, 4.0 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (s, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 2H), 6.61 – 6.53 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 4H), 2.23 (s, 5H), 1.87 (s, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 167.10, 155.46, 144.76, 138.88, 128.26, 114.52, 102.28, 58.88, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.89, 37.86, 18.20, 14.21.

4.6.1.3 Syntese av 3,5-pyridindikarboksylysyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksy-3-metoksifenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyleter (6)



Generell syntese ble fulgt med vanillin (1.5 g, 10 mmol, 1.0 ekv), etylacetoacetat (2.5 mL, 2.6 g, 20 mmol, 2.0 ekv), etanol (17 mL) og ammoniumacetat (0.77 g, 10 mmol, 1.0 ekv).

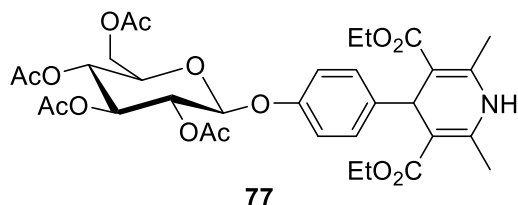
Omkrystallisering i etanol og tørking i eksikator førte til renframstilling av produktet **6** (40%, 1.4 g, 4.0 mmol).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.32 (s, 5H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.87, 145.91, 144.00, 143.73, 140.22, 120.60, 113.98, 111.02, 104.42, 77.48, 77.16, 76.84, 59.85, 55.87, 39.26, 19.74, 14.47.

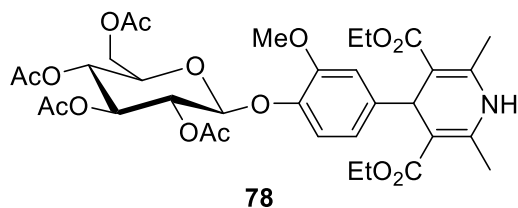
4.6.2 Forsøk på glykosylering av DHPy-er

4.6.2.1 Forsøk på glykosylering av **5**



Generell glykosyleringsmetode 3c med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (0.31 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv), DHPy-en **5** (0.17 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.081 g, 0.25 mmol, 0.50 ekv), CH_2Cl_2 (4.0 mL), 0.50 M vandig K_2CO_3 (4.0 mL) og etylacetat (10 mL). Vasket med vann (3x10 mL) og mettet saltlake (10 mL). Antydning av kobling ble vist i ^{13}C NMR-spekteret. Opprensing ble forsøkt ved flashkolonne med silikagel (heksan/EtOAc, 1:1). Topp som indikerte dannelse av ønsket glykosid **77** var ikke lenger til stede i ^{13}C NMR-spekteret etter forsøk på opprensing.

4.6.2.2 Forsøk på glykosylering av **6**



Generell glykosyleringsmetode 3c med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (0.31 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv), DHPy-en **6** (0.19 g, 0.50 mmol, 1.0 ekv), TBAB (0.081 g, 0.25 mmol, 0.50 ekv), CH_2Cl_2 (4.0 mL), 0.50 M vandig K_2CO_3 (4.0 mL) og etylacetat (10 mL).

Vasket med vann (3x10 mL) og mettet saltlake (10 mL). Antydning av kobling ble vist i ^{13}C NMR-spekteret. Opprensing ble ikke gjort på bakgrunn av lite gjenværende tid.

5. Referanser

1. Yang, H.; Shen, H.; Barros-Rios, J.; Rao, X.; Chen, F.; Liu, C.; Kourteva, G.; Podstolski, A.; Belanger, F.; Havkin-Frenkel, D.; Dixon, R. A., A re-evaluation of the final step of vanillin biosynthesis in the orchid *Vanilla planifolia*. *Phytochemistry* **2017**, *139*, 33-46.
2. Fares, C.; Menga, V. In *Chickpea (Cicer arietinum L.) Fortification of Cereal-Based Foods to Increase Fiber and Phytochemical Content*, **2014**.
3. American Association of Cereal Chemists, The definition of dietary fibre. (Report of the Dietary Fibre Definition Committee to the Board of Directors of the AACC). **2001**, *46* (3), 112-126.
4. Scheller, H. V.; Ulvskov, P., Hemicelluloses. *Annual Review of Plant Biology*. **2010**, *61*, 263-289.
5. Timell, T. E., Recent progress in the chemistry of wood hemicelluloses. *Wood Science and Technology* **1967**, *1* (1), 45-70.
6. Leth, M. L.; Ejby, M.; Workman, C.; Ewald, D. A.; Pedersen, S. S.; Sternberg, C.; Bahl, M. I.; Licht, T. R.; Aachmann, F. L.; Westereng, B.; Abou Hachem, M., Differential bacterial capture and transport preferences facilitate co-growth on dietary xylan in the human gut. *Nature Microbiology* **2018**, *3* (5), 570-580.
7. Wang, Y., Production of vanillin from lignin: The relationship between β -O-4 linkages and vanillin yield. *Industrial crops and products* **2018**, v. *116*, pp. 116-121-2018 v.116.
8. Hopkinson, S. M., Chemistry and biochemistry of phenolic glycosides. *Quarterly Reviews. (London)* **1969**, *23* (1), 98-124.
9. Duda-chodak, A., The inhibitory effect of polyphenols on human gut microbiota. *Journal of Physiology and Pharmacology* **2012**, *63* (5), 497-503.
10. Onyekere, P. F.; Peculiar-Onyekere, C. O.; Udodeme, H. O.; Nnamani, D. O.; Ezugwu, C. O. In *Biological roles of phytochemicals*, Apple Academic Press Inc.: **2019**; pp 119-151.
11. Scalbert, A.; Manach, C.; Morand, C.; Remesy, C.; Jimenez, L., Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2005**, *45* (4), 287-306.
12. Theilmann, M. C.; Goh, Y. J.; Nielsen, K. F.; Klaenhammer, T. R.; Barrangou, R.; Abou Hachem, M., Metabolizes Dietary Plant Glucosides and Externalizes Their Bioactive Phytochemicals. *mBio* **2017**, *8* (6).
13. Yan, S.; Ren, S.; Ding, N.; Li, Y., Concise total synthesis of acylated phenolic glycosides vitexnetheroin A and ovatoside D. *Carbohydrate Research* **2018**, *460*, 41-46.
14. Shadrick, M.; Singh, Y.; Demchenko, A. V., Stereocontrolled α -Galactosylation under Cooperative Catalysis. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, Ahead of Print.
15. Weymouth-Wilson, A. C., The role of carbohydrates in biologically active natural products. *Natural Product Reports* **1997**, *14* (2), 99-110.
16. Dewick, P. M., Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach. Wiley and Sons: New York: **2009**; Vol. 3, pp 7-38.
17. Chen, H.; Wang, L.; Editors, *Technologies for Biochemical Conversion of Biomass*. Academic Press: **2016**; p 284 pp.
18. Demain, A. L.; Fang, A., The natural functions of secondary metabolites. *Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology* **2000**, *69*, 1-39.
19. Ruilope, L. M.; Malacco, E.; Khder, Y.; Kandra, A.; Bonner, G.; Heintz, D., Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. *Clinical Therapeutics* **2005**, *27* (5), 578-587.

20. Ehinger, K. H. J.; Hansson, M. J.; Sjoevall, F.; Elmer, E., Bioequivalence and Tolerability Assessment of a Novel Intravenous Ciclosporin Lipid Emulsion Compared to Branded Ciclosporin in Cremophor EL. *Clinical Drug Investigation* **2013**, *33* (1), 25-34.
21. Borel, J. F.; Feurer, C.; Gubler, H. U.; Staehelin, H., Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* **1976**, *6* (4), 468-75.
22. Organization, W. H., World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. **2019**; p 27.
23. Cohen, D. J.; Loertscher, R.; Rubin, M. F.; Tilney, N. L.; Carpenter, C. B.; Strom, T. B., Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Annals of Internal Medicine* **1984**, *101* (5), 667-82.
24. Schatz, A.; Bugie, E.; Waksman, S. A., Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. *Proceedings of The Society for Experimental Biology and Medicine* **1944**, *55*, 66-9.
25. Woodruff, H. B., Selman A. Waksman, winner of the 1952 Nobel Prize for Physiology or Medicine. *Applied and Environmental Microbiology* **2014**, *80* (1), 2-8.
26. Daly, J. W.; Martin Garraffo, H.; Spande, T. F.; Decker, M. W.; Sullivan, J. P.; Williams, M., Alkaloids from frog skin: the discovery of epibatidine and the potential for developing novel non-opioid analgesics. *Natural Product Reports* **2000**, *17* (2), 131-135.
27. Traynor, J. R., Epibatidine and pain. *British Journal of Anaesthesia* **1998**, *81* (1), 69-76.
28. Chemat, F.; Abert Vian, M.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Nutrizio, M.; Rezek Jambrak, A.; Munekata, P. E. S.; Lorenzo, J. M.; Barba, F. J.; Binello, A.; Cravotto, G., A review of sustainable and intensified techniques for extraction of food and natural products. *Green Chemistry* **2020**, *22* (8), 2325-2353.
29. Kapoor, L., Opium Poppy: Botany, Chemistry, and Pharmacology. United States: CRC Press, **1995**; pp 163-172.
30. Vardanyan, R.; Hrubby, V., Chapter 3 - Analgesics. In *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Vardanyan, R.; Hrubby, V., Eds. Academic Press: Boston, **2016**; pp 15-64.
31. Gennari, C.; Carcano, M.; Donghi, M.; Mongelli, N.; Vanotti, E.; Vulpetti, A., Taxol Semisynthesis: A Highly Enantio- and Diastereoselective Synthesis of the Side Chain and a New Method for Ester Formation at C-13 Using Thioesters. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62* (14), 4746-4755.
32. Schiff, P. B.; Fant, J.; Horwitz, S. B., Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* **1979**, *277* (5698), 665-667.
33. Gelderblom, H.; Verweij, J.; Nooter, K.; Sparreboom, A., Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *European Journal of Cancer* **2001**, *37* (13), 1590-1598.
34. Bebbington, M. W. P., Natural product analogues: towards a blueprint for analogue-focused synthesis. *Chemical Society Reviews* **2017**, *46* (16), 5059-5109.
35. Davidson, S. K.; Allen, S. W.; Lim, G. E.; Anderson, C. M.; Haygood, M. G., Evidence for the Biosynthesis of Bryostatins by the Bacterial Symbiont "*Candidatus Endobugula sertula*" of the Bryozoan Bugula neritina. *Applied and Environmental Microbiology* **2001**, *67* (10), 4531.
36. Wender, P. A., Baryza, J. L., Hilinski, M. K., Horan, J. C., Kan, C., & Verma, V. A., Beyond Natural Products: Synthetic Analogues of Bryostatin 1. *Drug Discovery Research*: **2007**; pp 125-162.
37. DeChristopher B. A., Fan A. C., Felsher D. W., Wender P. A., "Picolog," a Synthetically-Available Bryostatin Analog, Inhibits Growth of MYC-Induced Lymphoma In Vivo. *Oncotarget* **2012**, (3), 58-66.

38. Wender, P. A.; Verma, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H., Function-Oriented Synthesis, Step Economy, and Drug Design. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41* (1), 40-49.
39. Partington, J. R., *A History of Chemistry. Vol. 4*. St. Martin's Press: **1964**; p 1007 pp.
40. Tilbury, R. H. Production of sucrose from sugar cane products. ZA7007416, **1971**.
41. Helsedirektoratet, Standardkost. Kosthåndboken: Veileder i ernæringsarbeid i helse- og omsorgstjenesten. **2016**, 115-128.
42. Mathews, C. K.; Van Holde, K. E.; Appling, D. R.; Anthony-Cahill, S. J., *Biochemistry*. 4th ed. ed.; Pearson: Toronto, Ont, **2013**; pp 309-355.
43. Fukuda, M.; Editor, *Functional glycomics*. In *Methods in Enzymology*, 2010; 479. Elsevier Inc.: **2010**; p 447 pp.
44. Preiss, J.; Editor, *The Biochemistry of Plants. A Comprehensive Treatise, Vol. 14: Carbohydrates*. Academic Press Inc.: **1988**; p 529 pp.
45. Pigman, W. W.; Goepf, R. M., *Chemistry of the carbohydrates*. Academic Press: New York, **1948**.
46. Freudenberg, K., Emil Fischer and his contribution to carbohydrate chemistry. *Advances in Carbohydrate Chemistry* **1966**, *21*, 1-38.
47. Fischer, E., Verbindungen des Phenylhydrazins mit den Zuckerarten. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1884**, *17* (1), 579-584.
48. Fischer, E., Ueber die Configuration des Traubenzuckers und seiner Isomeren. II. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1891**, *24* (2), 2683-2687.
49. Juaristi, E.; Cuevas, G., Recent studies of the anomeric effect. *Tetrahedron* **1992**, *48* (24), 5019-5087.
50. Tvaroska, I.; Bleha, T., Anomeric and exo-anomeric effects in carbohydrate chemistry. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1989**, *47*, 45-123.
51. Mo, Y., Computational evidence that hyperconjugative interactions are not responsible for the anomeric effect. *Nature Chemistry* **2010**, *2* (8), 666-671.
52. Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D., The Anomeric Effect: It's Complicated. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83* (9), 5242-5255.
53. Crich, D., Mechanism of a Chemical Glycosylation Reaction. *Accounts of Chemical Research* **2010**, *43* (8), 1144-1153.
54. Kren, V.; Martinkova, L., Glycosides in medicine: "The role of glycosidic residue in biological activity". *Current Medicinal Chemistry* **2001**, *8* (11), 1303-28.
55. Wisniak, J., Pierre-Jean Robiquet. *Educación Química* **2013**, *24*, 139-149.
56. Robiquet, P. J., Boutron-Charlard, A., Nouvelles Expériences sur les Amandes Amères et sur l'Huile Volatile qu'elles Fournissent. *Annales de chimie et de physique* **1830**, *44* (2), 352-382.
57. Moertel, C. G.; Fleming, T. R.; Rubin, J.; Kvols, L. K.; Sarna, G.; Koch, R.; Currie, V. E.; Young, C. W.; Jones, S. E.; Davignon, J. P., A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. *The New England Journal of Medicine* **1982**, *306* (4), 201-6.
58. Moertel, C. G.; Ames, M. M.; Kovach, J. S.; Moyer, T. P.; Rubin, J. R.; Tinker, J. H., A Pharmacologic and Toxicological Study of Amygdalin. *Journal of the American Medical Association* **1981**, *245* (6), 591-594.
59. Mathews, C. K.; Van Holde, K. E.; Appling, D. R.; Anthony-Cahill, S. J., *Biochemistry*. 4th ed. ed.; Pearson: Toronto, Ont, **2013**; pp 518-584.
60. Dewick, P. M., *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Wiley and Sons: New York: **2009**; Vol. 3, pp 485-507.
61. Bassham, J. A.; Benson, A. A.; Calvin, M., The path of carbon in photosynthesis. VIII. The role of malic acid. *Journal of Biological Chemistry* **1950**, *185*, 781-7.

62. Bassham, J. A., Melvin Calvin 1911-1997. *Photochemistry and Photobiology* **1997**, 65 (4), 605-606.
63. Voet, D.; Pratt, C. W.; Voet, J. G., *Fundamentals of Biochemistry, Take Note!, 2nd Edition*. John Wiley & Sons: **2004**; p 400 pp.
64. Thibodeaux, C. J., Melançon, C. E., & Liu, H., Natural-Product Sugar Biosynthesis and Enzymatic Glycodiversification. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (51), 9814–9859.
65. Coutinho, P. M.; Deleury, E.; Davies, G. J.; Henrissat, B., An evolving hierarchical family classification for glycosyltransferases. *Journal of Molecular Biology* **2003**, 328 (2), 307-17.
66. Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L., Chemical glycobiology. *Science* **2001**, 291 (5512), 2357-64.
67. Durrant, C.; Fuehring, J. I.; Willemetz, A.; Chretien, D.; Sala, G.; Ghidoni, R.; Katz, A.; Rotig, A.; Thelestam, M.; Ermonval, M.; Moore, S. E. H., Defects in galactose metabolism and glycoconjugate biosynthesis in a UDP-glucose pyrophosphorylase-deficient cell line are reversed by adding galactose to the growth medium. *International Journal of Molecular Sciences* **2020**, 21 (6), 2028.
68. Negishi, O.; Negishi, Y. In *Biosynthesis of Vanillin via ferulic acid in vanilla planifolia*, Zuercher Hochschule fuer Angewandte Wissenschaften, Institut fuer Chemie und Biologische Chemie: **2010**; pp 379-382.
69. Carpenter, K. J., The Discovery of Vitamin C. *Annals of Nutrition and Metabolism* **2012**, 61 (3), 259-264.
70. Ardjani, T. E. A.; Alvarez-Idaboy, J. R., Radical scavenging activity of ascorbic acid analogs: kinetics and mechanisms. *Theoretical Chemistry Accounts* **2018**, 137 (5), 1-8.
71. Sanina, N. M.; Goncharova, S. N.; Kostetsky, E. Y., Fatty acid composition of individual polar lipid classes from marine macrophytes. *Phytochemistry* **2004**, 65 (6), 721-30.
72. Natori, T.; Motoki, K.; Higa, T.; Koezuka, Y., *KRN7000 as a New Type of Antitumor and Immunostimulatory Drug*. In *Drugs from the Sea*. **2000**; pp. 86-97.
73. Stocker, B. L.; Timmer, M. S., Chemical tools for studying the biological function of glycolipids. *Chembiochem* **2013**, 14 (10), 1164-84.
74. Wolfert, M. A.; Boons, G.-J., Adaptive immune activation: glycosylation does matter. *Nature Chemical Biology* **2013**, 9 (12), 776-784.
75. Varki, A., Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, 3 (2), 97-130.
76. Roth, J., Protein N-Glycosylation along the Secretory Pathway: Relationship to Organelle Topography and Function, Protein Quality Control, and Cell Interactions. *Chemical Reviews* **2002**, 102 (2), 285-304.
77. Astronomo, R. D.; Burton, D. R., Carbohydrate vaccines: developing sweet solutions to sticky situations? *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, 9 (4), 308-324.
78. Watt, J. P.; Wolfson, L. J.; O'Brien, K. L.; Henkle, E.; Deloria-Knoll, M.; McCall, N.; Lee, E.; Levine, O. S.; Hajjeh, R.; Mulholland, K.; Cherian, T., Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* **2009**, 374 (9693), 903-11.
79. Seeberger, P. H.; Werz, D. B., Synthesis and medical applications of oligosaccharides. *Nature (London, U. K.)* **2007**, 446 (7139), 1046-1051.
80. Bartnik, M.; Facey, P. C., Chapter 8 Glycosides. In *Pharmacognosy*, **2017**; pp 101-161.
81. Shin, M.; Umezawa, C.; Shin, T., Natural Anti-Microbial Systems | Antimicrobial Compounds in Plants. In *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)*, Batt, C. A.; Tortorello, M. L., Eds. Academic Press: Oxford, **2014**; pp 920-929.

82. Friedman, M.; Levin, C. E. In *Analysis and biological activities of potato glycoalkaloids, calystegine alkaloids, phenolic compounds, and anthocyanins*, Elsevier Inc.: **2009**; pp 127-161.
83. Lim, Y. J.; Lee, E. H.; Kang, T. H.; Ha, S. K.; Oh, M. S.; Kim, S. M.; Yoon, T. J.; Kang, C.; Park, J. H.; Kim, S. Y., Inhibitory effects of arbutin on melanin biosynthesis of alpha-melanocyte stimulating hormone-induced hyperpigmentation in cultured brownish guinea pig skin tissues. *Archives of Pharmacal Research* **2009**, *32* (3), 367-73.
84. Maeda, K.; Fukuda, M., Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1996**, *276* (2), 765-9.
85. Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L., Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2004**, *79* (5), 727-47.
86. Marín, L.; Miguélez, E. M.; Villar, C. J.; Lombó, F., Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed Research International* **2015**, *2015*, 905215.
87. Koppel, N.; Maini Rekdal, V.; Balskus, E. P., Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* **2017**, *356* (6344).
88. Martens, E. C.; Kelly, A. G.; Tauzin, A. S.; Brumer, H., The Devil Lies in the Details: How Variations in Polysaccharide Fine-Structure Impact the Physiology and Evolution of Gut Microbes. *Journal of Molecular Biology* **2014**, *426* (23), 3851-3865.
89. Lorca, G. L.; Barabote, R. D.; Zlotopolski, V.; Tran, C.; Winnen, B.; Hvorup, R. N.; Stonestrom, A. J.; Nguyen, E.; Huang, L.-W.; Kim, D. S.; Saier, M. H., Transport capabilities of eleven gram-positive bacteria: Comparative genomic analyses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2007**, *1768* (6), 1342-1366.
90. Valdés, L.; Cuervo, A.; Salazar, N.; Ruas-Madiedo, P.; Gueimonde, M.; González, S., The relationship between phenolic compounds from diet and microbiota: impact on human health. *Food and Function* **2015**, *6* (8), 2424-39.
91. Kawada, Y.; Yokoyama, S.; Yanase, E.; Niwa, T.; Suzuki, T., The production of S-equol from daidzein is associated with a cluster of three genes in *Eggerthella* sp. YY7918. *Biosci Microbiota Food Health* **2016**, *35* (3), 113-121.
92. Day, A. J.; Canada, F. J.; Diaz, J. C.; Kroon, P. A.; McLauchlan, R.; Faulds, C. B.; Plumb, G. W.; Morgan, M. R. A.; Williamson, G., Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolyzed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Letters* **2000**, *468* (2,3), 166-170.
93. Kim, J. K.; Park, S. U., Quercetin and its role in biological functions: an updated review. *EXCLI Journal* **2018**, *17*, 856-863.
94. Downey, A. M.; Hocek, M., Strategies toward protecting group-free glycosylation through selective activation of the anomeric center. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 1239-1279.
95. Fairbanks, A. J., Applications of Shoda's reagent (DMC) and analogues for activation of the anomeric centre of unprotected carbohydrates. *Carbohydrate Research* **2020**, 108197.
96. Pétursson, S., Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry. *Journal of Chemical Education* **1997**, *74* (11), 1297.
97. Fraser-Reid, B. O., Tatsuta, K., Thiem, J. & Editors., *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*. Springer-Verlag: **2001**; pp 107-136.
98. Sèbastien, V.; Goekjian, P. G., *Protecting group strategies in carbohydrate chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2018**; pp 72-93.
99. Wessel, H.-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R., Acid-catalysed benzylation and allylation by alkyl trichloroacetimidates. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, (0), 2247-2250.

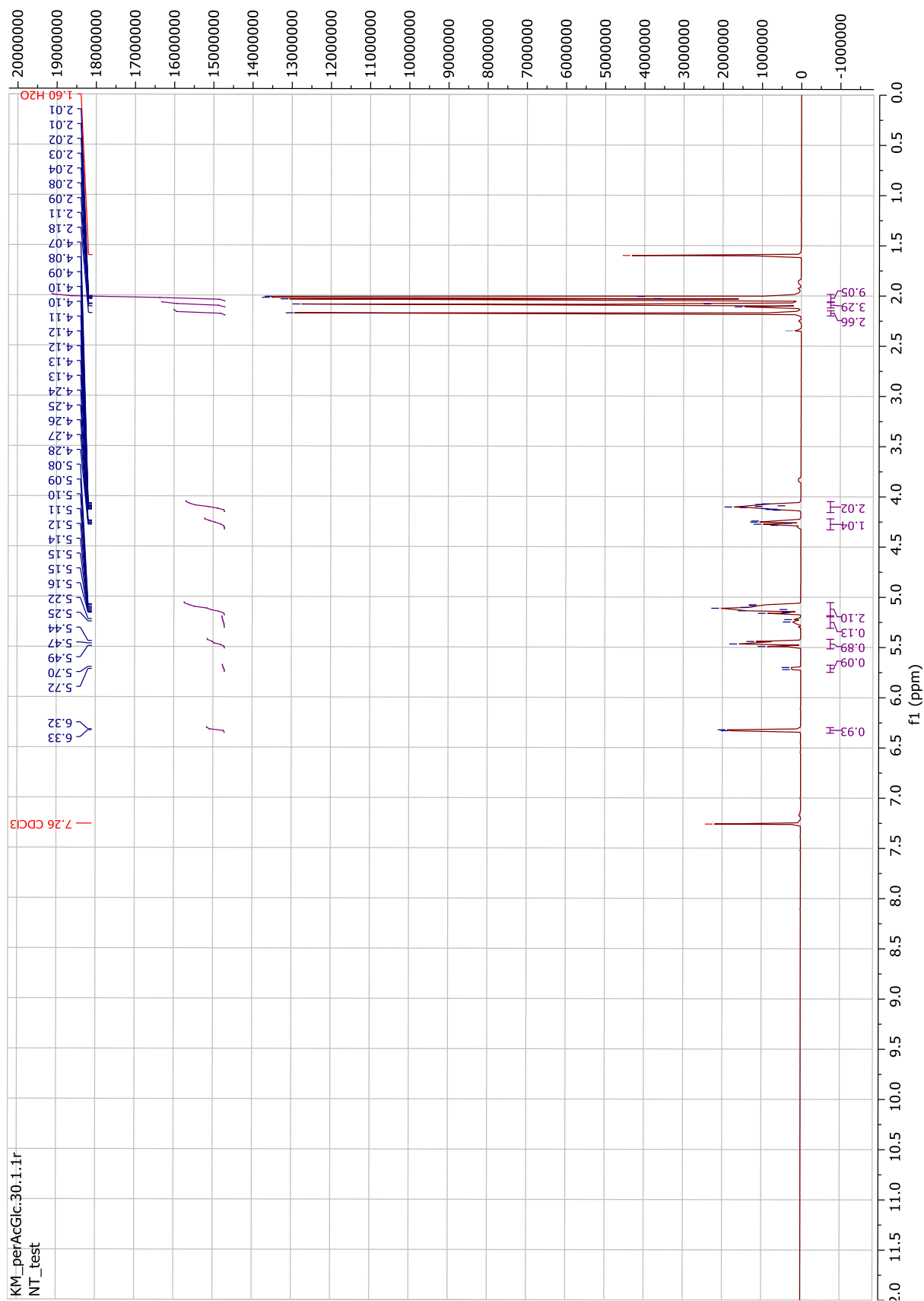
100. Nemati, N.; Karapetyan, G.; Nolting, B.; Endress, H.-U.; Vogel, C., Synthesis of rhamnogalacturonan I fragments by a modular design principle. *Carbohydrate Research* **2008**, *343* (10), 1730-1742.
101. Iserloh, U.; Dudkin, V.; Wang, Z.-G.; Danishefsky, S. J., Reducing Oligosaccharides via Glycal Assembly: On the Remarkable Stability of Anomeric Hydroxyl Groups to Global Deprotection with Sodium in Liquid Ammonia. *ChemInform* **2002**, *33* (51), 196-196.
102. Inoue, M.; Uehara, H.; Maruyama, M.; Hiramata, M., Practical Total Synthesis of Ciguatoxin CTX3C by Improved Protective Group Strategy. *Organic Letters* **2002**, *4* (25), 4551-4554.
103. Lipták, A.; Borbás, A.; Bajza, I., 1.06 - Protecting Group Manipulations in Carbohydrate Synthesis. In *Comprehensive Glycoscience*, Kamerling, H., Ed. Elsevier: Oxford, **2007**; pp 203-259.
104. Gigg, J.; Gigg, R., The allyl ether as a protecting group in carbohydrate chemistry. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1966**, (0), 82-86.
105. Gigg, R.; Conant, R., N-Allyl and N-benzyl derivatives of 2-amino-2-deoxy-d-glucose. *Carbohydrate Research* **1982**, *100* (1), C5-C9.
106. Wang, Z., Zemplén Deacetylation. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**; pp 3123-3126.
107. Mende, M.; Nieger, M.; Bräse, S., Chemical Synthesis of Modified Hyaluronic Acid Disaccharides. *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23* (50), 12283-12296.
108. Levy, D. E.; Fuegedi, P.; Editors, The Organic Chemistry of Sugars. CRC Press LLC: **2006**; pp 53-85.
109. Ghosh, B.; Kulkarni, S. S., Advances in Protecting Groups for Oligosaccharide Synthesis. *Chemistry – An Asian Journal* **2020**, *15* (4), 450-462.
110. Zemplan, G.; Kunz, A., Amygdalin. III. l-Amygdalinic acid. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft B* **1924**, *57B*, 1194-2000.
111. Haines, A. H., Relative Reactivities of Hydroxyl Groups in Carbohydrates. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Tipson, R. S.; Horton, D., Eds. Academic Press: **1976**; Vol. 33, pp 11-109.
112. (Ed), M. B. A., Hydrolysis of glycosides. In *Synthesis and Characterization of Glycosides*, Springer: Boston, MA., **2007**; pp 46-70.
113. Garegg, P. J., Synthesis and reactions of glycosides. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **2004**, *59*, 69-134.
114. Toshima, K.; Sasaki, K., 1.07 - O-Glycosidation Methods. In *Comprehensive Glycoscience*, Kamerling, H., Ed. Elsevier: Oxford, **2007**; pp 261-311.
115. Tokoroyama, T., Discovery of the Michael Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010* (10), 2009-2016.
116. Koenigs, W.; Knorr, E., Over some derivatives of grape sugar and the galactose. [machine translation]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 957 to 981.
117. Fischer, E.; Armstrong, E. F., Over isomers of the aceto-halogen derivative of grape sugar and the synthesis of the glucosides. [machine translation]. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 2885 to 2900.
118. Shoda, S. I., Development of chemical and chemo-enzymatic glycosylations. *Proceedings of the Japan Academy, Ser. B, Physical and Biological Sciences* **2017**, *93* (3), 125-145.
119. Meloncelli, P. J.; Martin, A. D.; Lowary, T. L., Glycosyl iodides. History and recent advances. *Carbohydrate Research* **2009**, *344* (9), 1110-22.
120. Toshima, K., Glycosyl Halides. In *Glycoscience 2nd edition*, Chemistry and Chemical Biology **2008**; pp 429-449.

121. Hepburn, D. R.; Hudson, H. R., Factors in the formation of isomerically and optically pure alkyl halides. Part XI. Vilsmeier reagents for the replacement of a hydroxy-group by chlorine or bromine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1976**, (7), 754-7.
122. Paulsen, H.; Kolar, C.; Stenzel, W., Building units for oligosaccharides, XI. Synthesis of α -glycosidically linked di- and oligosaccharides of 2-amino-2-deoxy-D-galactopyranose. *Chemische Berichte* **1978**, *111* (6), 2358-69.
123. Das, R.; Mukhopadhyay, B., Chemical O-Glycosylations: An Overview. *ChemistryOpen* **2016**, *5* (5), 401-433.
124. Lichtenthaler, F. W.; Kaji, E.; Weprek, S., Disaccharide-derived 2-oxo- and 2-oximinoglycosyl bromides: novel, conveniently accessible building blocks for the expedient construction of oligosaccharides with α -D-glucosamine, β -D-mannose, and β -D-mannosamine as constituent sugars. *Journal of Organic Chemistry* **1985**, *50* (19), 3505-15.
125. Hanessian, S.; Ponpipom, M. M.; Lavalley, P., Procedures for the direct replacement of primary hydroxyl groups in carbohydrates by halogen. *Carbohydrate Research* **1972**, *24* (1), 45-56.
126. Schmidt, R. R.; Ruecker, E., Stereoselective glycosidations of uronic acids. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21* (15), 1421-4.
127. Yuan, X.; Cheng, S.; Shi, Y.; Xue, W., Photocatalytic synthesis of glycosyl bromides. *Synthesis* **2014**, *46* (3), 331-335, 5 pp.
128. Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S., An efficient method for glycosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride. *Chemistry Letters* **1981**, (3), 431-2.
129. Gervay, J.; Nguyen, T. N.; Hadd, M. J., Mechanistic studies on the stereoselective formation of glycosyl iodides: first characterization of glycosyl iodides. *Carbohydrate Research* **1997**, *300* (2), 119-125.
130. Murakami, T.; Sato, Y.; Shibakami, M., Stereoselective glycosylations using benzoylated glycosyl halides with inexpensive promoters. *Carbohydrate Research* **2008**, *343* (8), 1297-1308.
131. Schmidt, R. R.; Michel, J., Facile Synthesis of α - and β -O-Glycosyl Imidates; Preparation of Glycosides and Disaccharides. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1980**, *19* (9), 731-732.
132. Schmidt, R. R.; Kinzy, W., Anomeric-oxygen activation for glycoside synthesis: the trichloroacetimidate method. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* **1994**, *50*, 21-123.
133. Bommer, R.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R., Glycosyl imidates. 49. Synthesis of the octasaccharide moiety of the dimeric Lex antigen. *Liebigs Annalen der Chemie* **1991**, *1991* (5), 425-433.
134. Witczak, Z. J. a. B., R., Introduction to Rearrangement Reactions in Carbohydrate Chemistry. In *Domino and Intramolecular Rearrangement Reactions as Advanced Synthetic Methods in Glycoscience*, **2016**; pp 209-218.
135. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Editors, Classics in Total Synthesis. VCH: 1996; pp 523-562.
136. Walker, S.; Landovitz, R.; Ding, W. D.; Ellestad, G. A.; Kahne, D., Cleavage behavior of calicheamicin gamma 1 and calicheamicin T. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1992**, *89* (10), 4608-4612.
137. Wu, L.; Sampson, N. S., Fucose, mannose, and β -N-acetylglucosamine glycopolymers initiate the mouse sperm acrosome reaction through convergent signaling pathways. *ACS chemical biology* **2014**, *9* (2), 468.
138. Bauer, E. B., Transition metal catalyzed glycosylation reactions – an overview. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (45), 9160-9180.

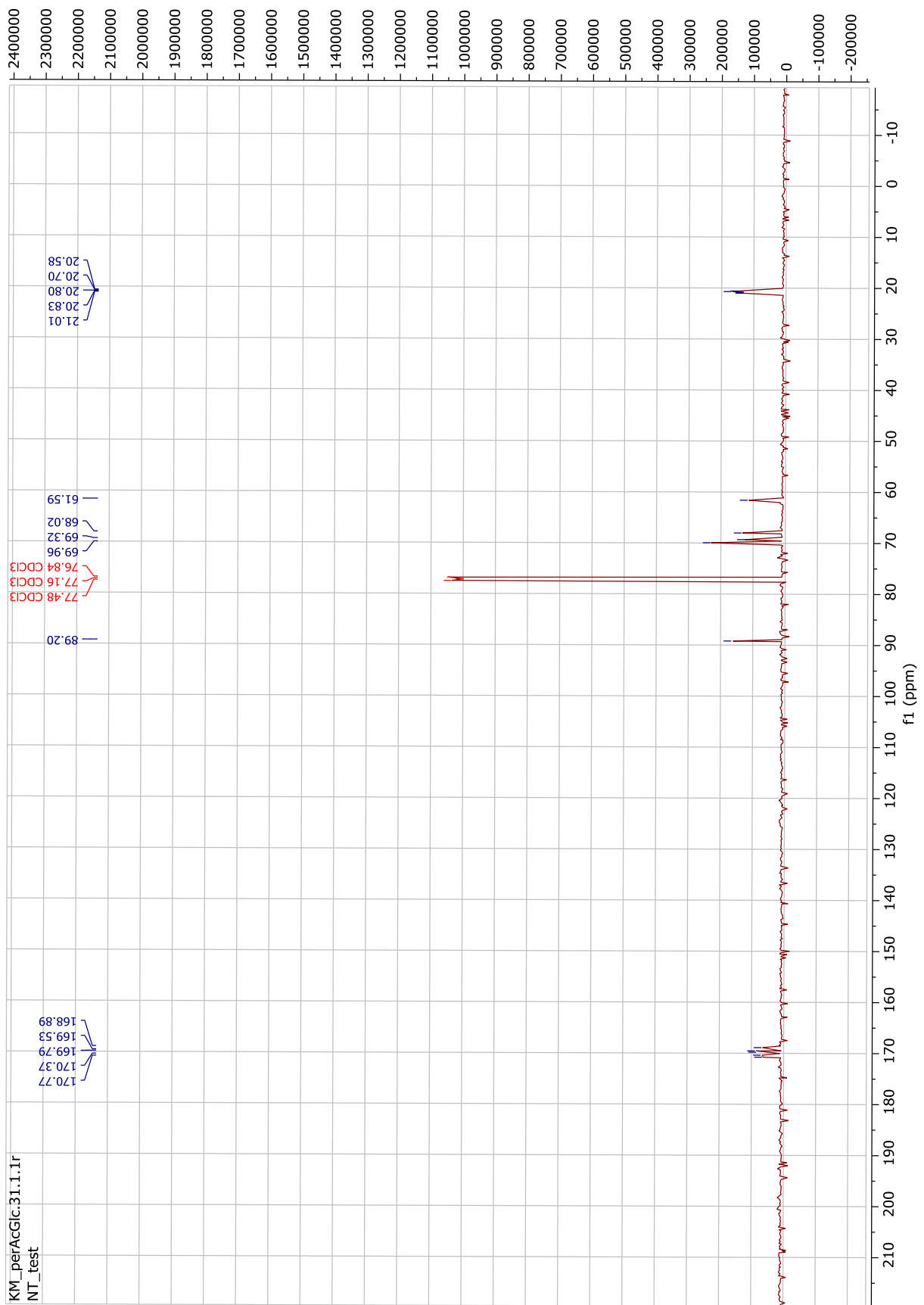
139. Sureshkumar, G.; Hotha, S., Propargyl 1,2-orthoesters as glycosyl donors: stereoselective synthesis of 1,2-trans glycosides and disaccharides. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (37), 6564-6568.
140. Bubb, W. A., NMR spectroscopy in the study of carbohydrates: Characterizing the structural complexity. *Concepts in Magnetic Resonance Part A* **2003**, *19A* (1), 1-19.
141. Zuffo, M.; Stucchi, A.; Campos-Salinas, J.; Cabello-Donayre, M.; Martinez-Garcia, M.; Belmonte-Reche, E.; Perez-Victoria, J. M.; Mergny, J. L.; Freccero, M.; Morales, J. C.; Doria, F., Carbohydrate-naphthalene diimide conjugates as potential antiparasitic drugs: Synthesis, evaluation and structure-activity studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *163*, 54-66.
142. Stanca-Kaposta, E. C.; Gamblin, D. P.; Cocinero, E. J.; Frey, J.; Kroemer, R. T.; Fairbanks, A. J.; Davis, B. G.; Simons, J. P., Solvent Interactions and Conformational Choice in a Core N-Glycan Segment: Gas Phase Conformation of the Central, Branching Trimannose Unit and its Singly Hydrated Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (32), 10691-10696.
143. Huang, G., Synthesis and biological activities of galactose-aspirin conjugate prodrug designed for ADEPT and PMT. *Medicinal Chemistry Research* **2018**, *27* (3), 705-708.
144. Miyagawa, Y.; Mizukami, T.; Kamitakahara, H.; Takano, T., Synthesis and fundamental HSQC NMR data of monolignol β -glycosides, dihydromonolignol β -glycosides and p-hydroxybenzaldehyde derivative β -glycosides for the analysis of phenyl glycoside type lignin-carbohydrate complexes (LCCs). *Holzforschung* **2014**, *68* (7), 747-760.
145. Rabel, F.; Sherma, J., Review of the state of the art of preparative thin-layer chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **2017**, *40* (4), 165-176.
146. Kawamoto, H.; Hosoya, T.; Ueno, Y.; Shoji, T.; Saka, S., Thermal stabilization and decomposition of simple glycosides in the presence of aromatic substances in closed ampoules: The role of OH $\cdots\pi$ hydrogen bonding. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2014**, *109*, 41-46.
147. Joachim, I.; Rikker, S.; Hauck, D.; Ponader, D.; Boden, S.; Sommer, R.; Hartmann, L.; Titz, A., Development and optimization of a competitive binding assay for the galactophilic low affinity lectin LecA from *Pseudomonas aeruginosa*. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (33), 7933-7948.
148. Pilgrim, W.; Murphy, P. V., SnCl₄- and TiCl₄-Catalyzed Anomerization of Acylated O- and S-Glycosides: Analysis of Factors That Lead to Higher α : β Anomer Ratios and Reaction Rates. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (20), 6747-6755.
149. Sato, K.; Oka, N.; Fujita, S.; Matsumura, F.; Wada, T., 1,2-Trans-Selective Synthesis of Glycosyl Boranophosphates and Their Utility as Building Blocks for the Synthesis of Phosphodiester-Linked Disaccharides. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (7), 2147-2156.
150. Doyle, L. M.; Meany, F. B.; Murphy, P. V., Lewis acid promoted anomerization of alkyl O- and S-xylo-, arabino- and fucopyranosides. *Carbohydrate Research* **2019**, *471*, 85-94.
151. Rossolini, T.; Ferko, B.; Dixon, D. J., Photocatalytic Reductive Formation of α -Tertiary Ethers from Ketals. *Organic Letters* **2019**, *21* (17), 6668-6673.

6. Vedlegg

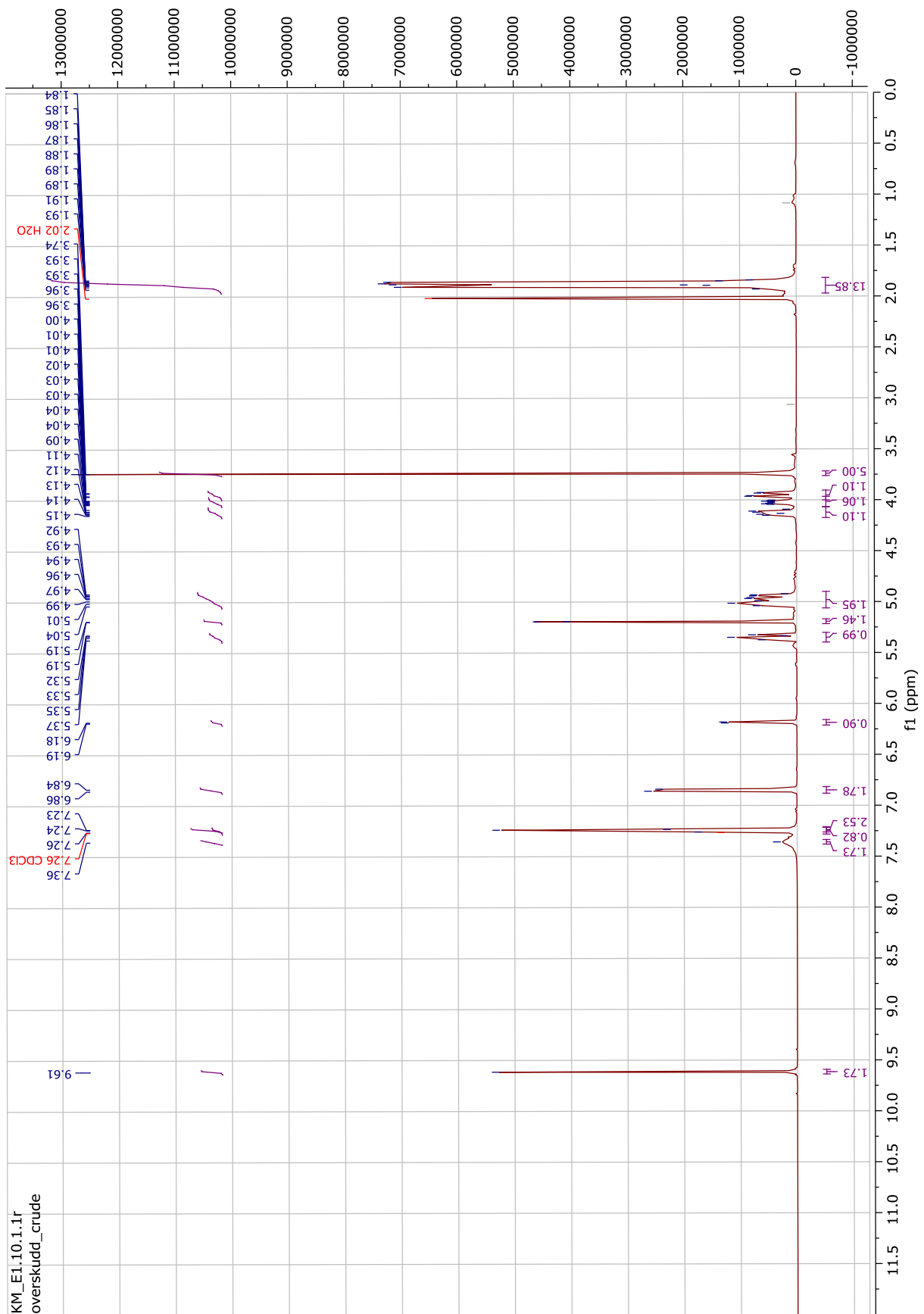
6.1 NMR-spektra



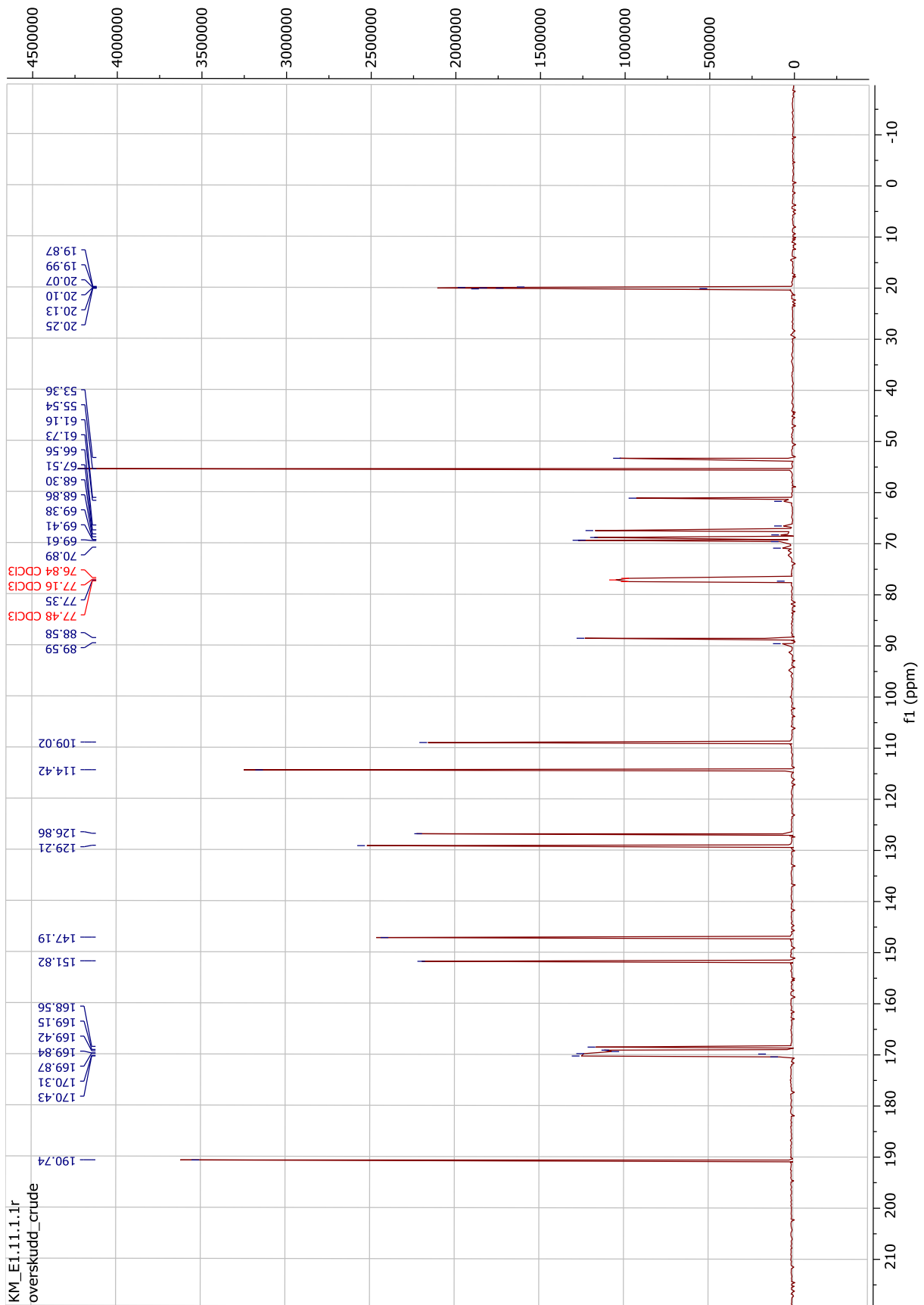
Figur 6- 1^H NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose (50).



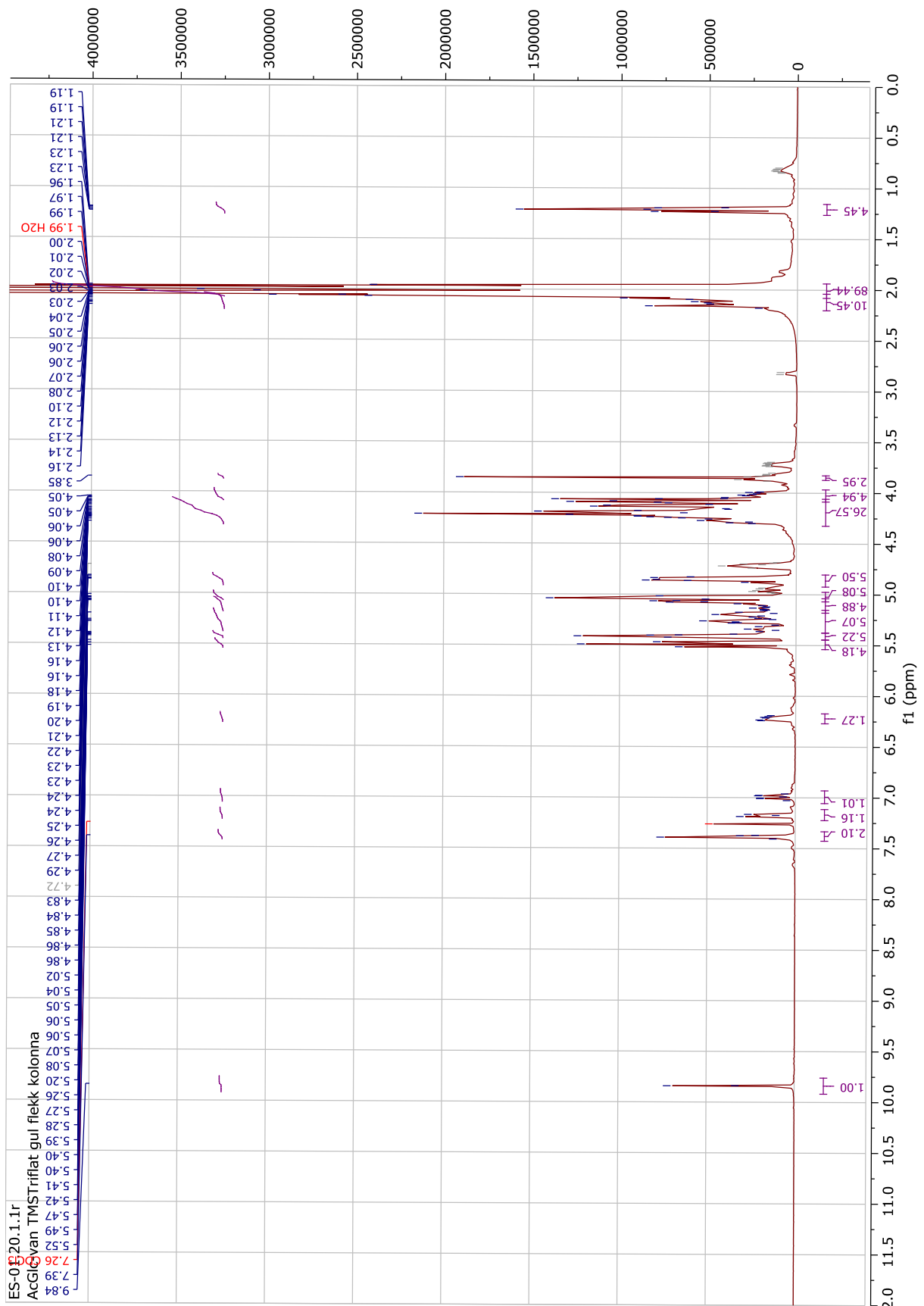
Figur 6-2 ¹³C NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose (50).



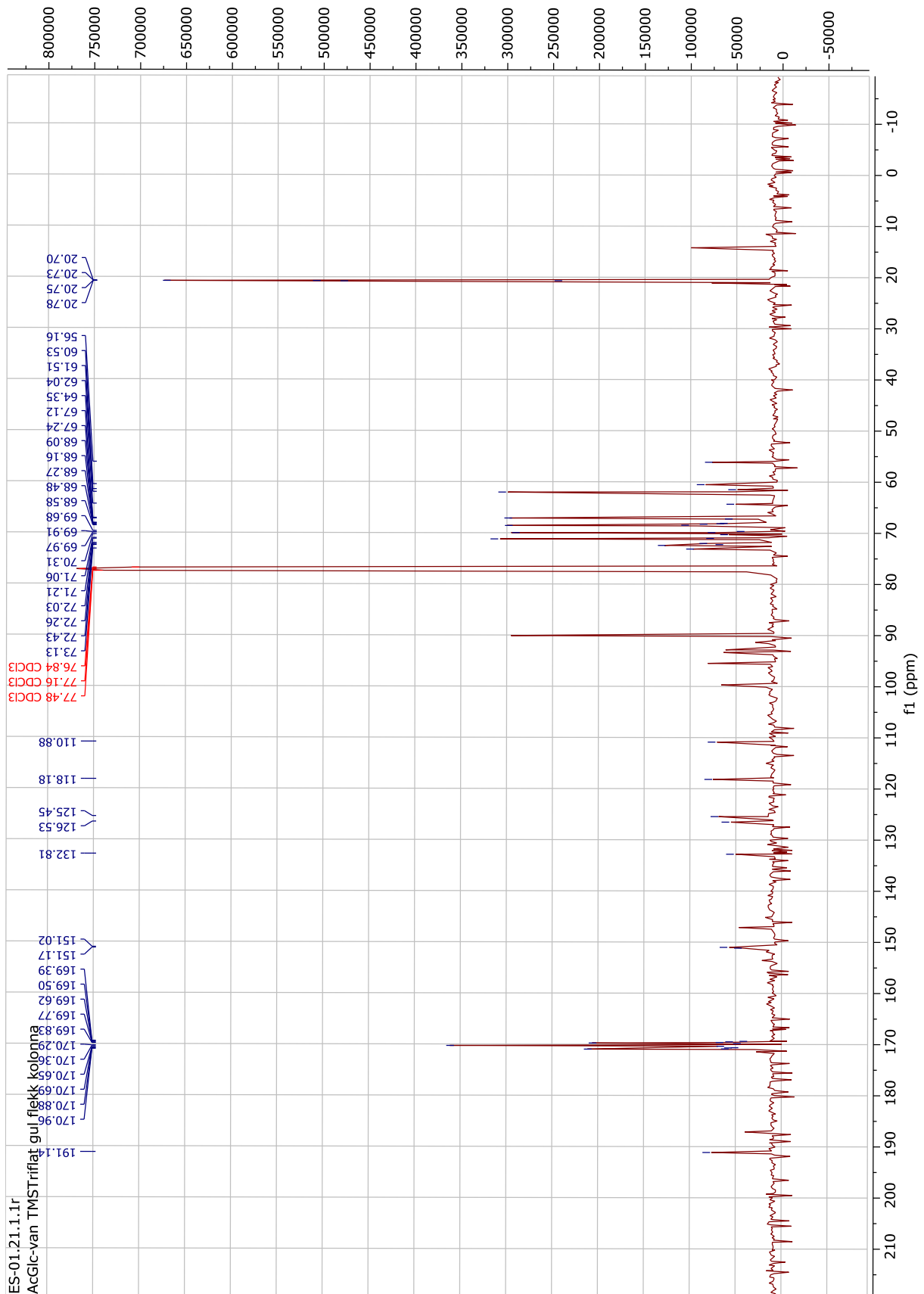
Figur 6-3 ^1H NMR-spekter etter mislykket forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**11**), ved metode 1, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.



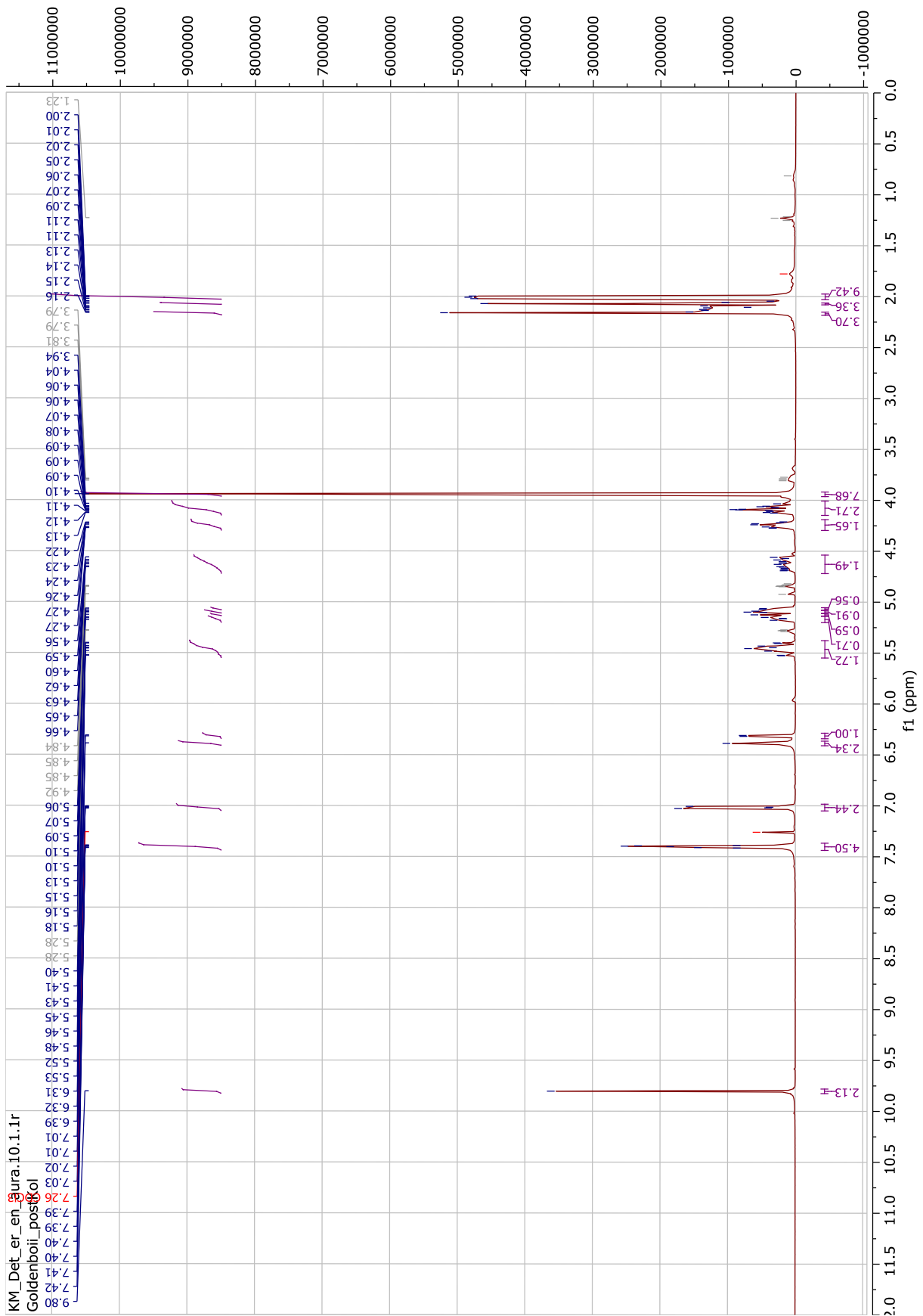
Figur 6- 4 ¹³C NMR-spekter etter mislykket forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**II**), ved metode 1, BF₃Et₂O.



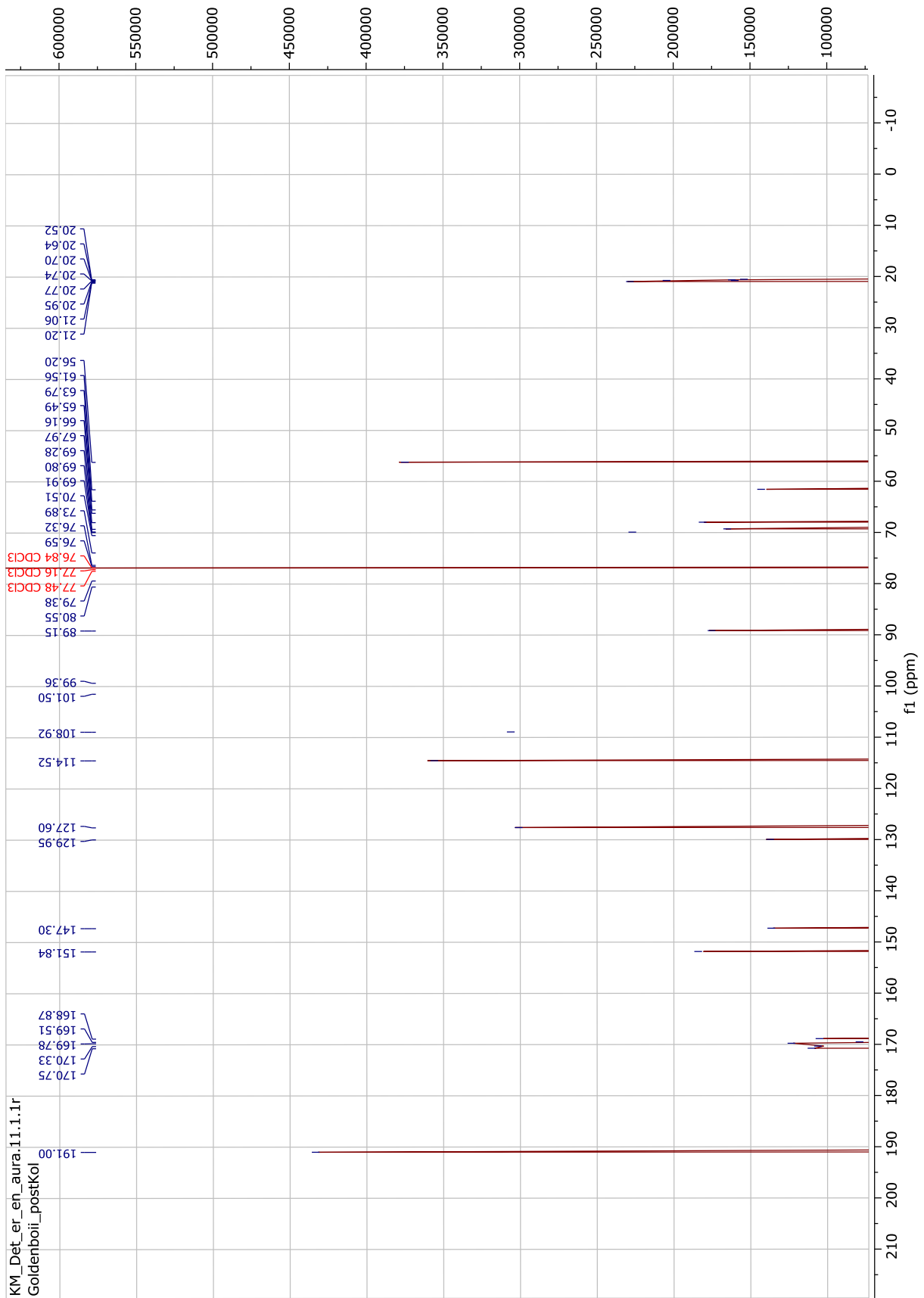
Figur 6- 5 ¹H NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (11), ved metode 1, TMSOTf.



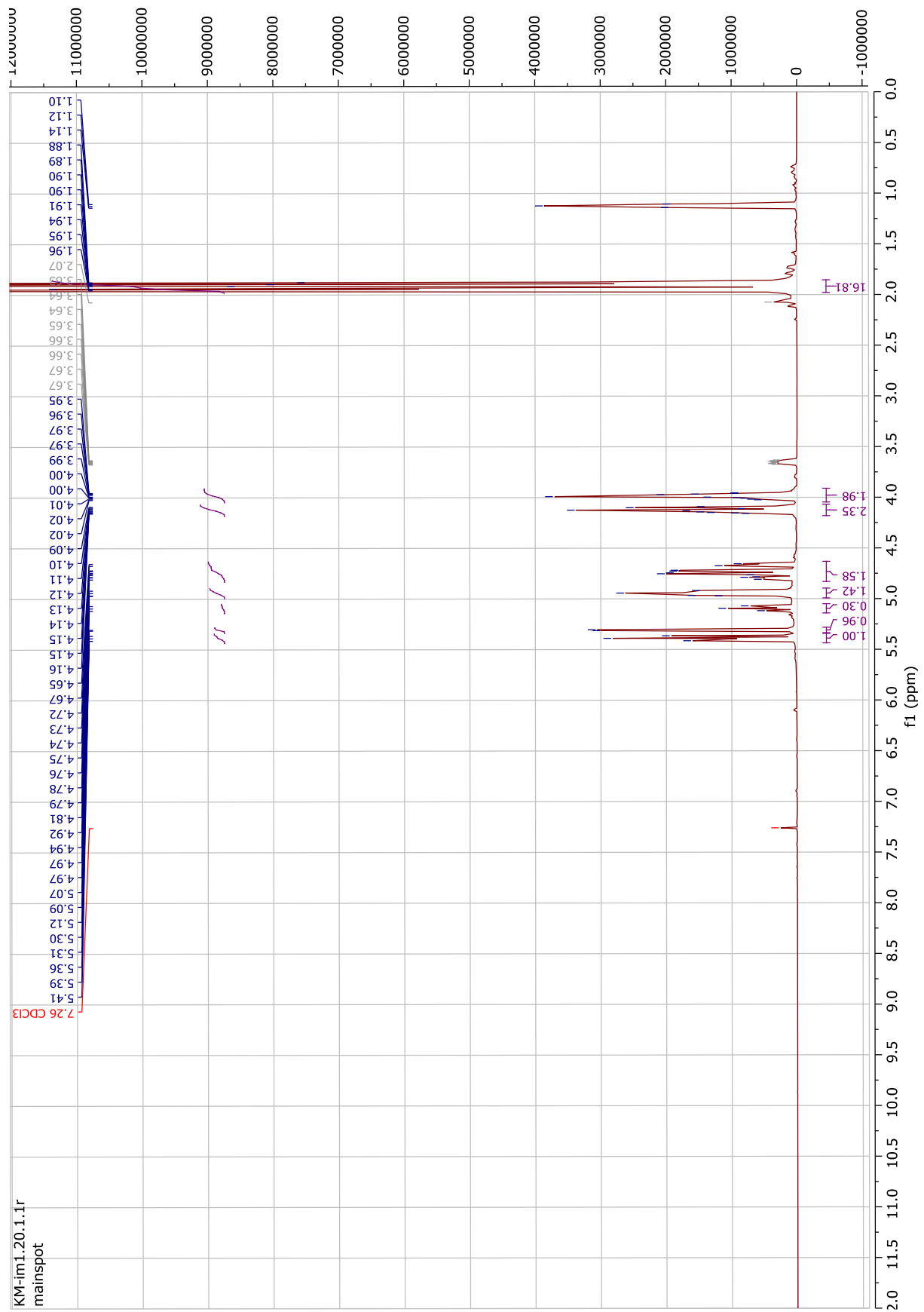
Figur 6- 6 ^{13}C NMR-spekter etter mislykket forsøk på syntese av av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**11**) ved metode 1, TMSOTf.



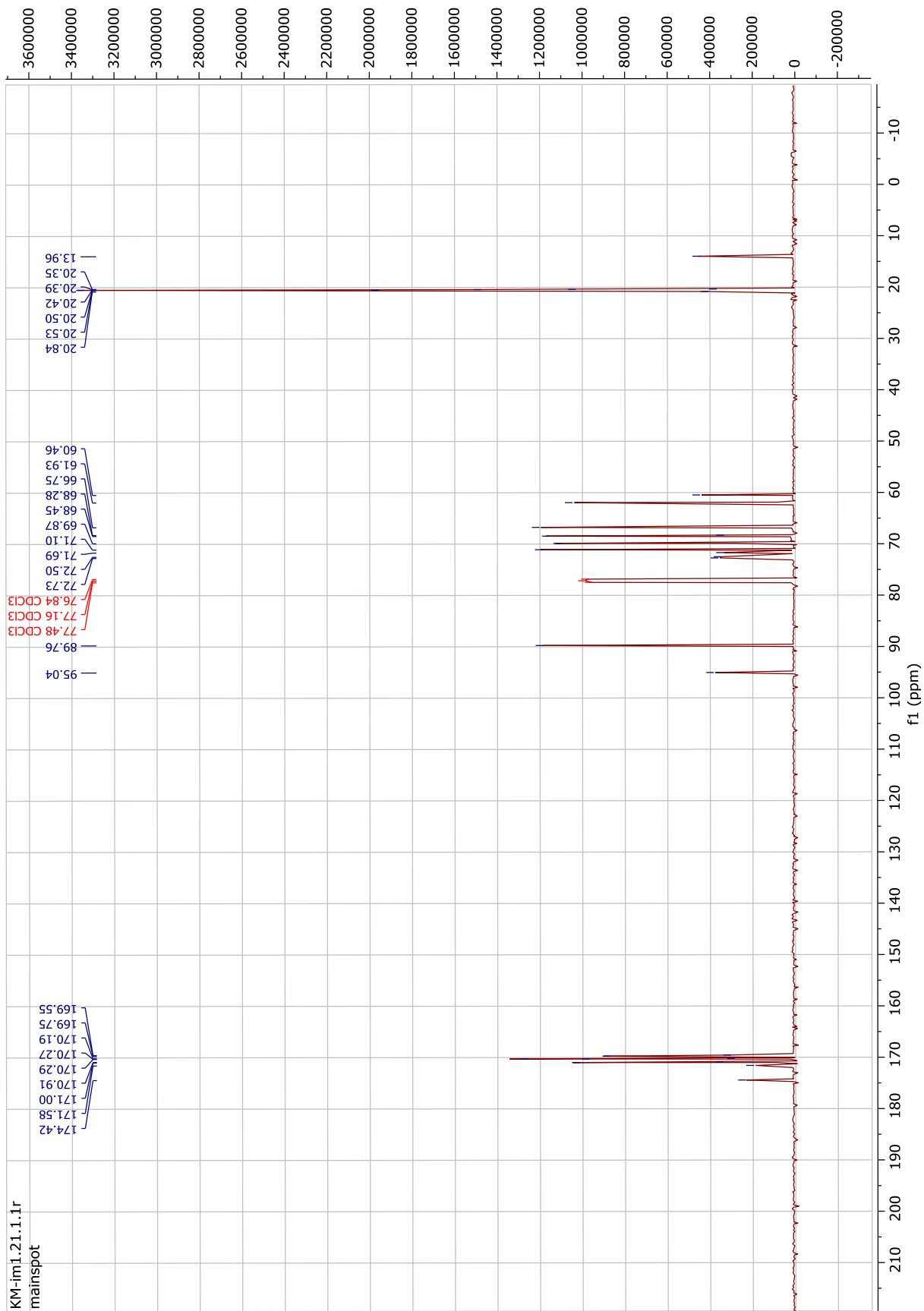
Figur 6-7 ^1H NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (II) ved metode 1, $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



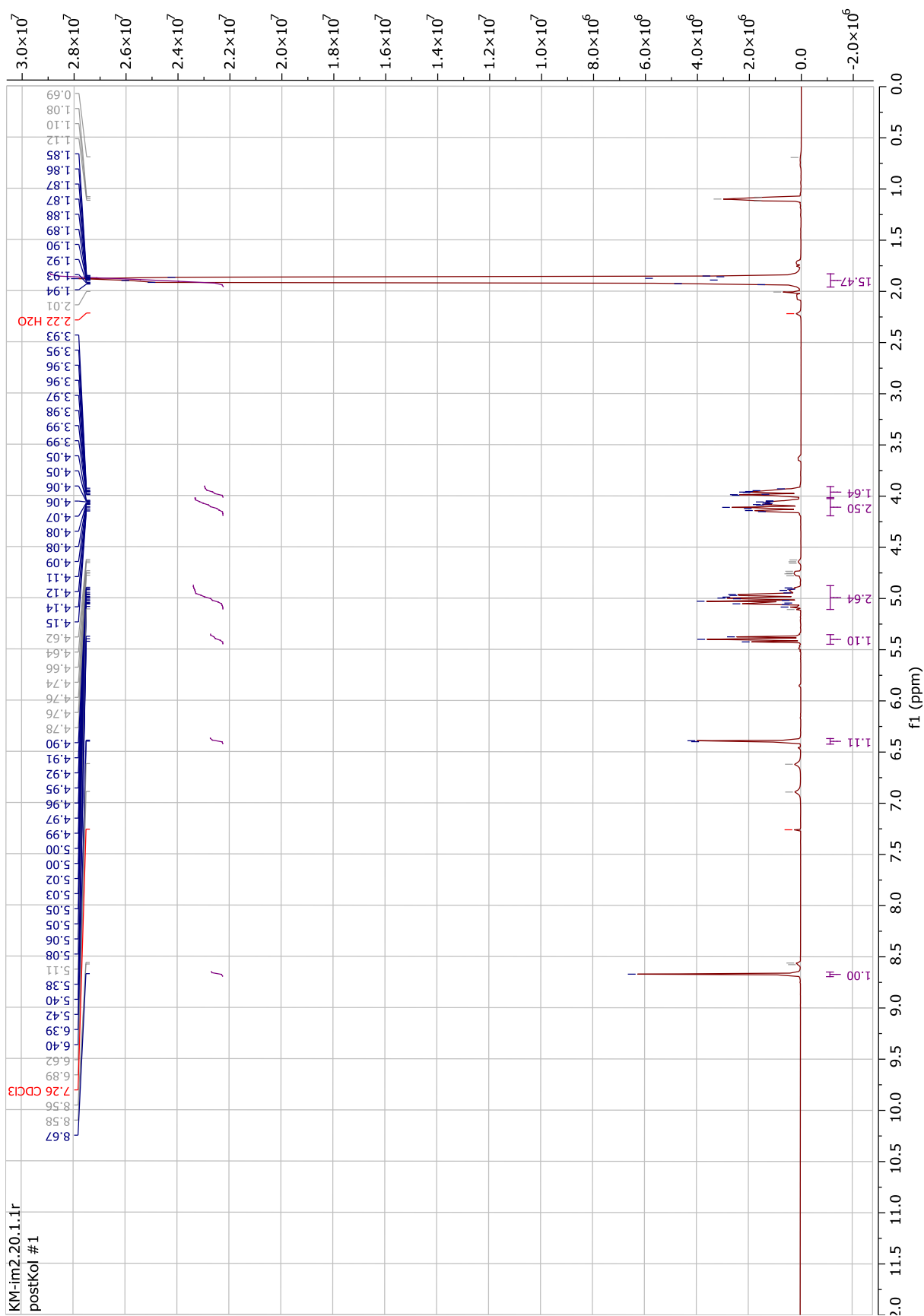
Figur 6- 8 ¹³C NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (II) ved metode 1, HAuCl₄·3H₂O.



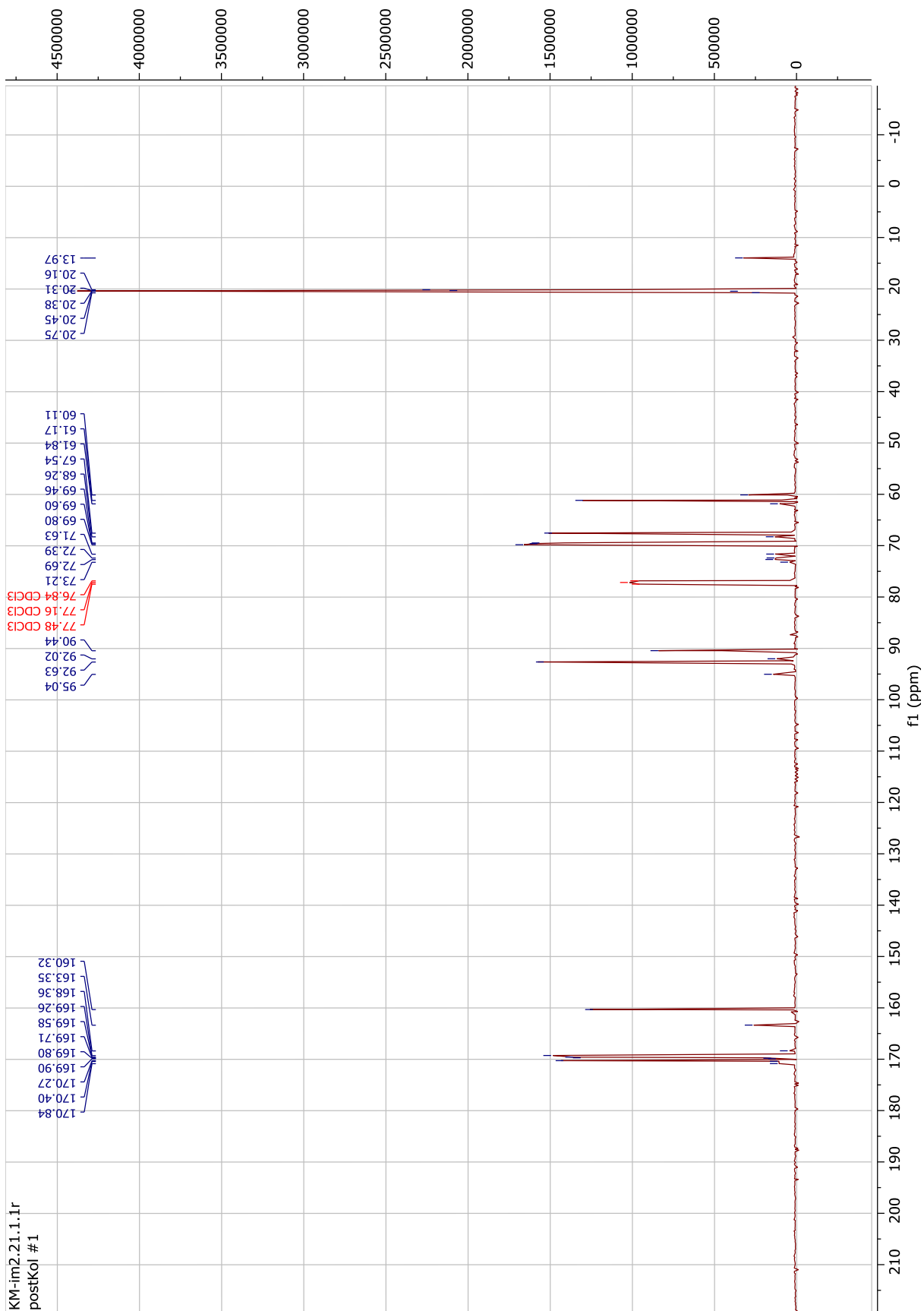
Figur 6- 9¹H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-glukopyranosid (51).



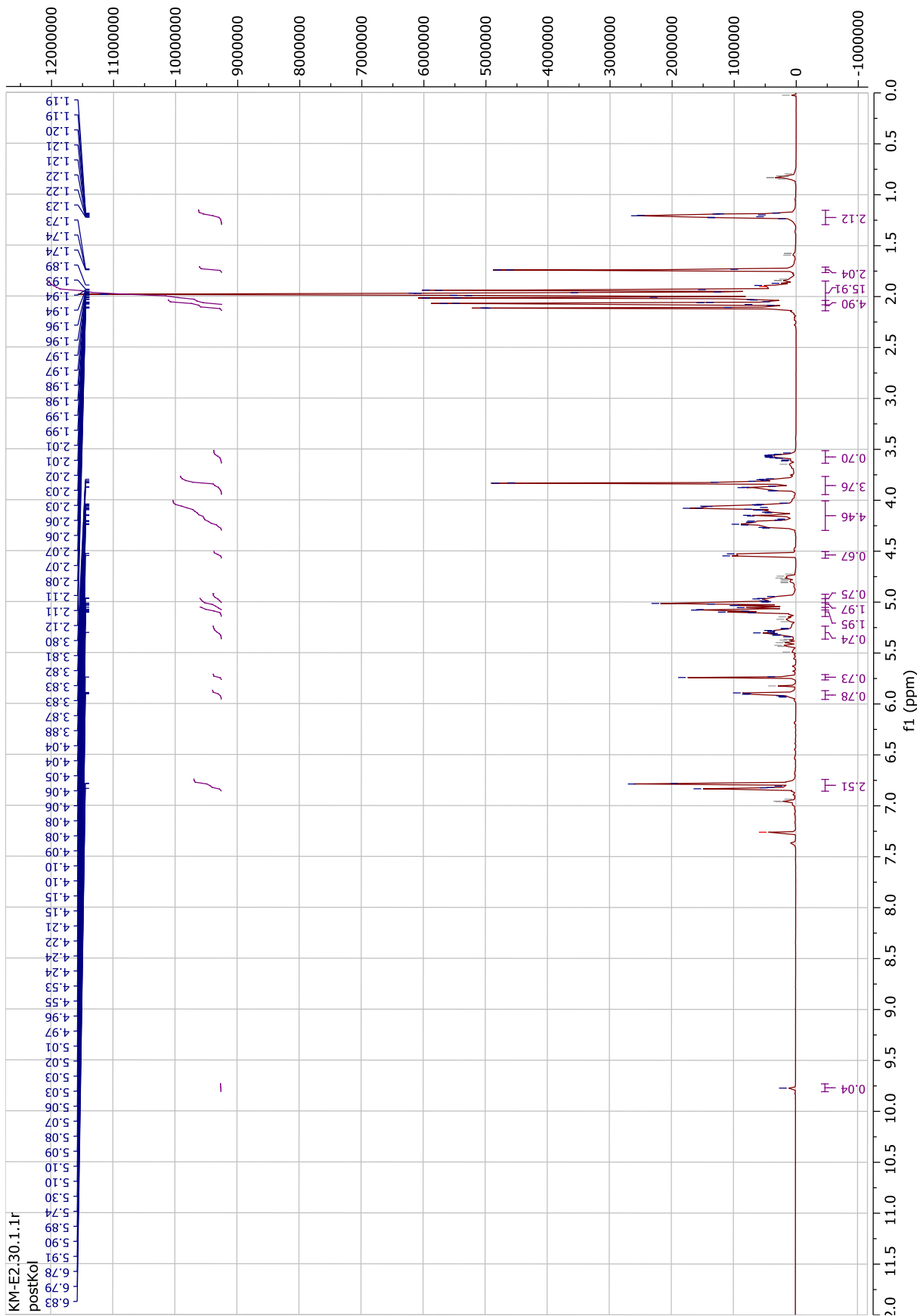
Figur 6- 10 ^{13}C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-glukopyranosid (51).



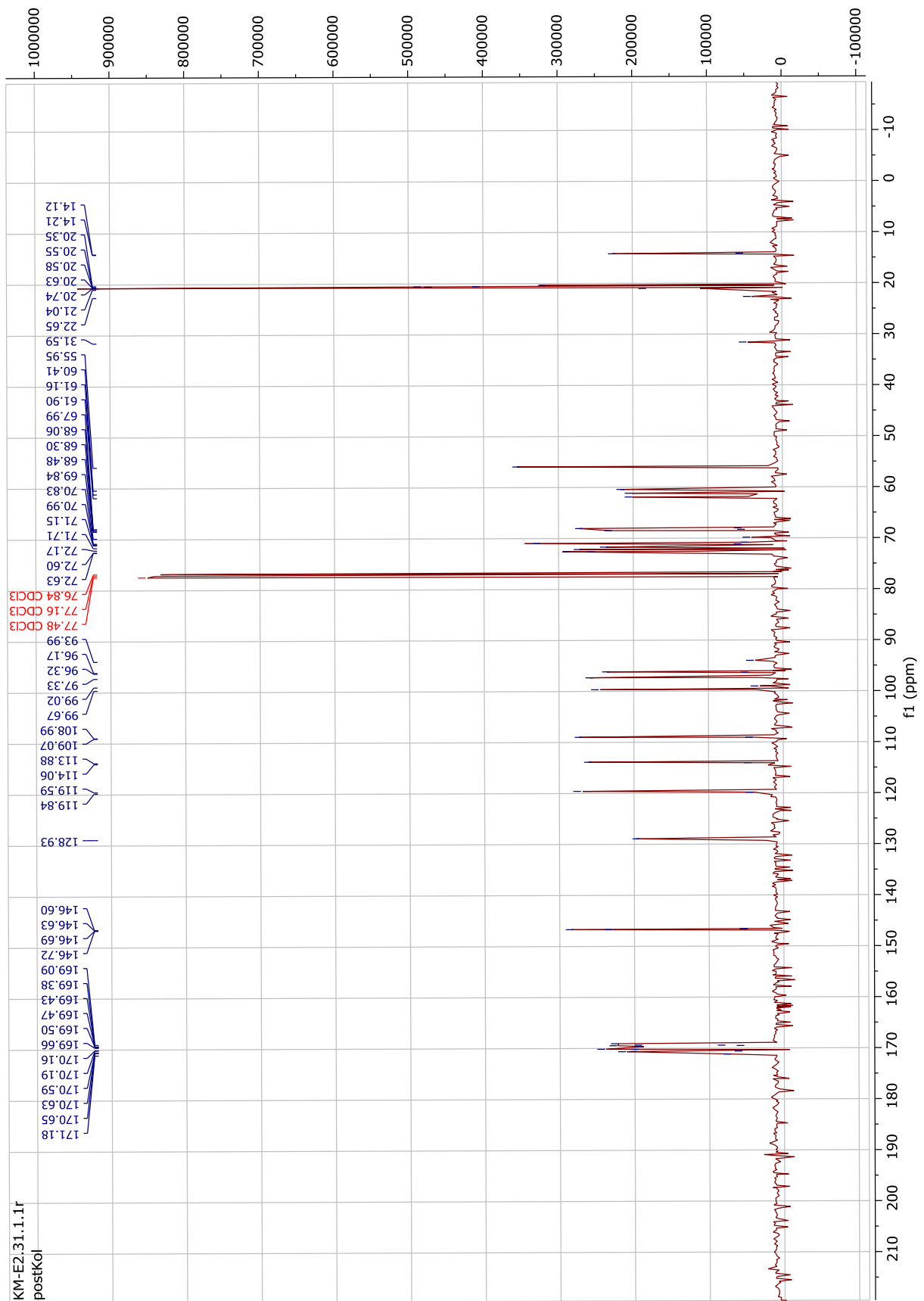
Figur 6- 11 ¹H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (61).



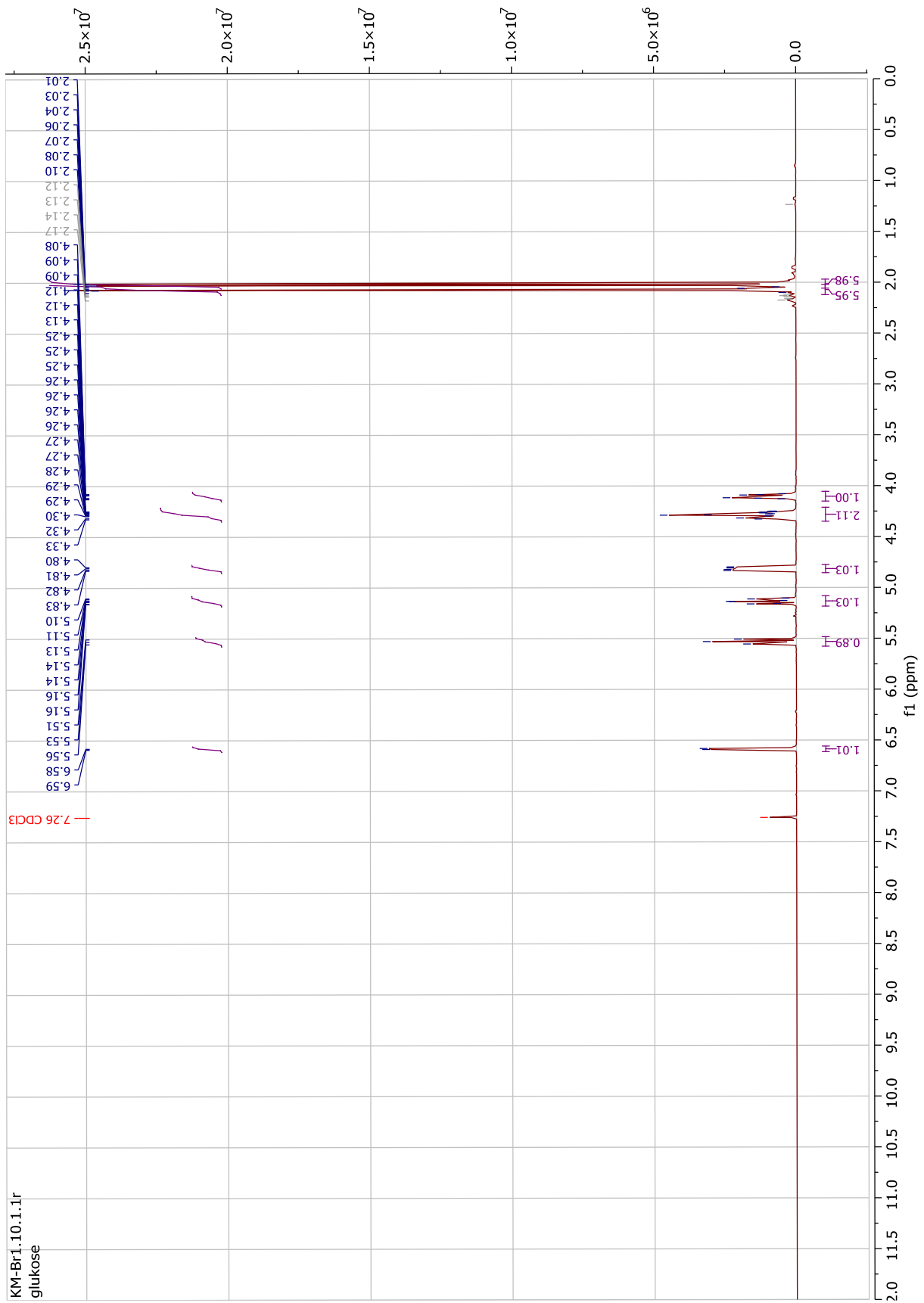
Figur 6- 12 ¹³C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (**61**).



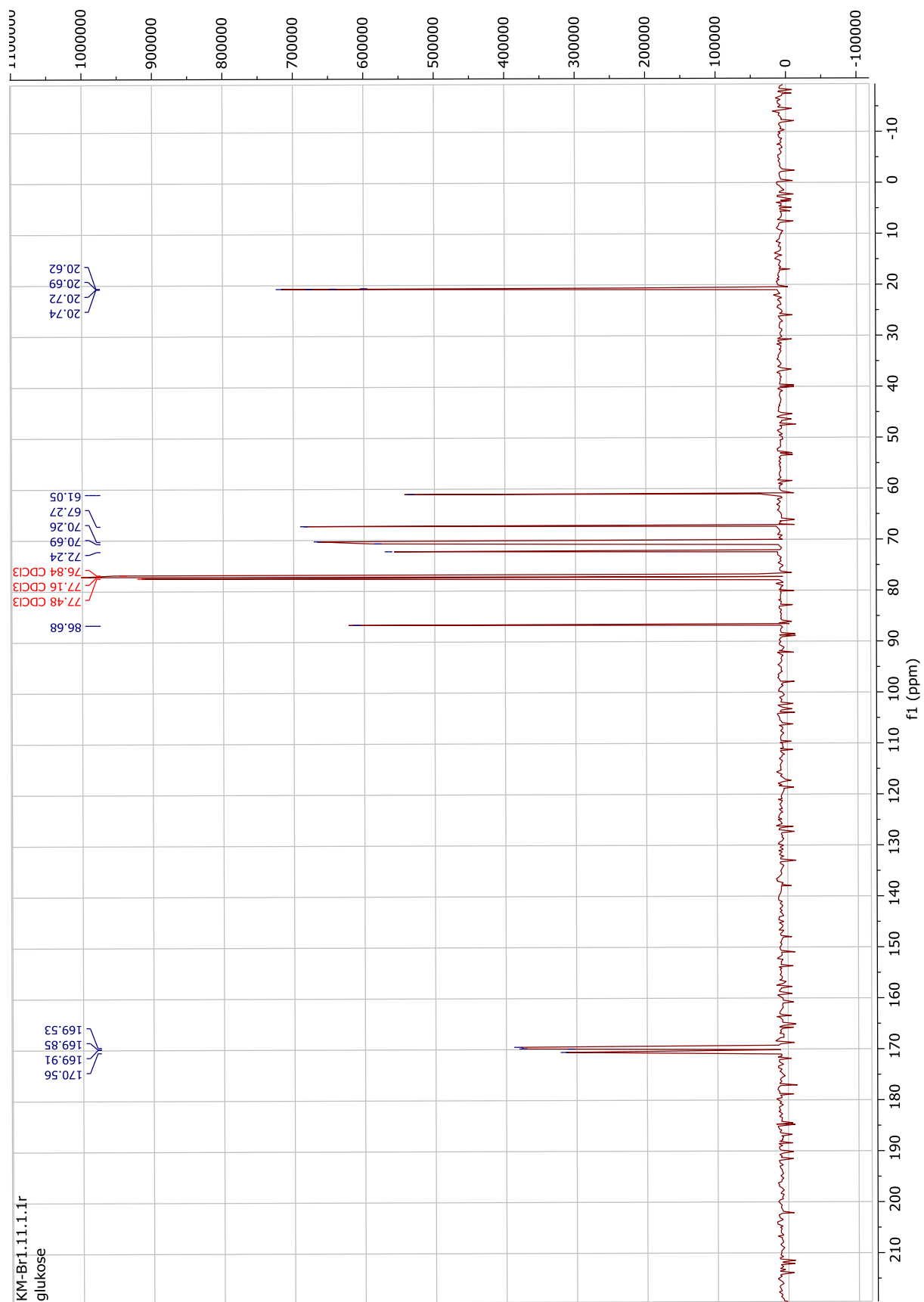
Figur 6- 13 ^1H NMR-spekter av forsøkt syntese på glykosid av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**II**) ved metode 2.



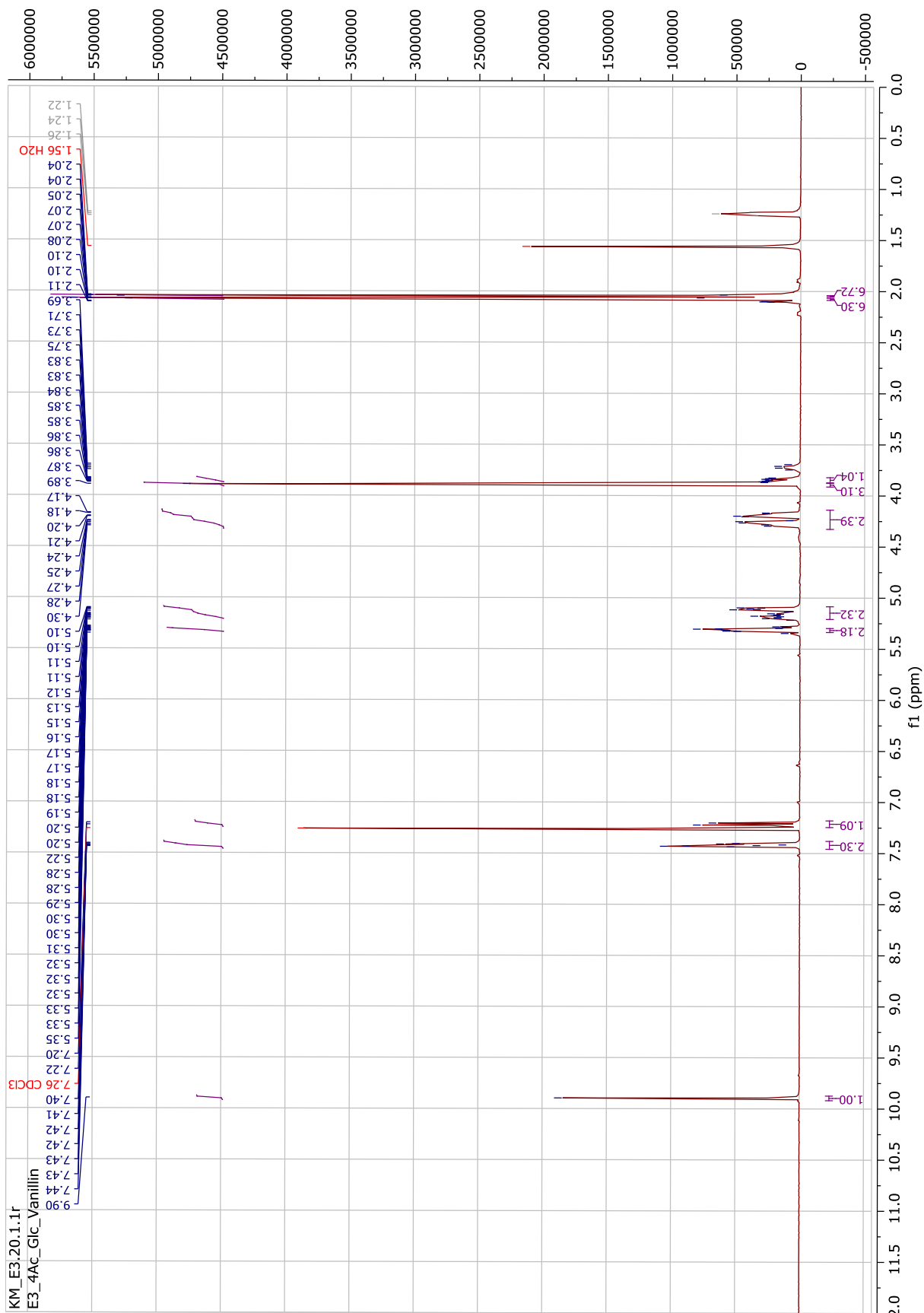
Figur 6- 14 ^{13}C NMR-spekter av forsøkt syntese på 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**II**) ved metode 2.



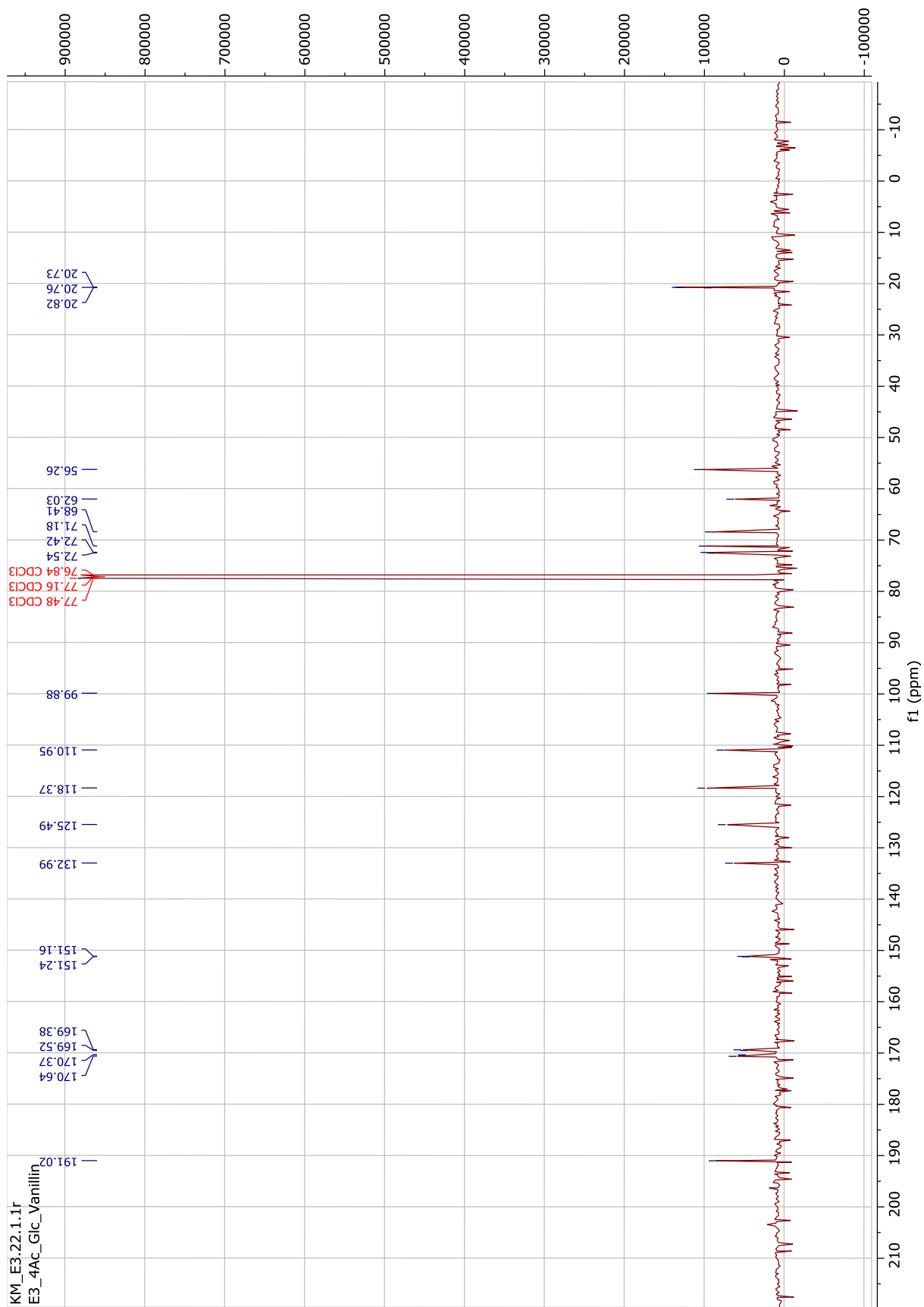
Figur 6- 15 ¹H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (**10**).



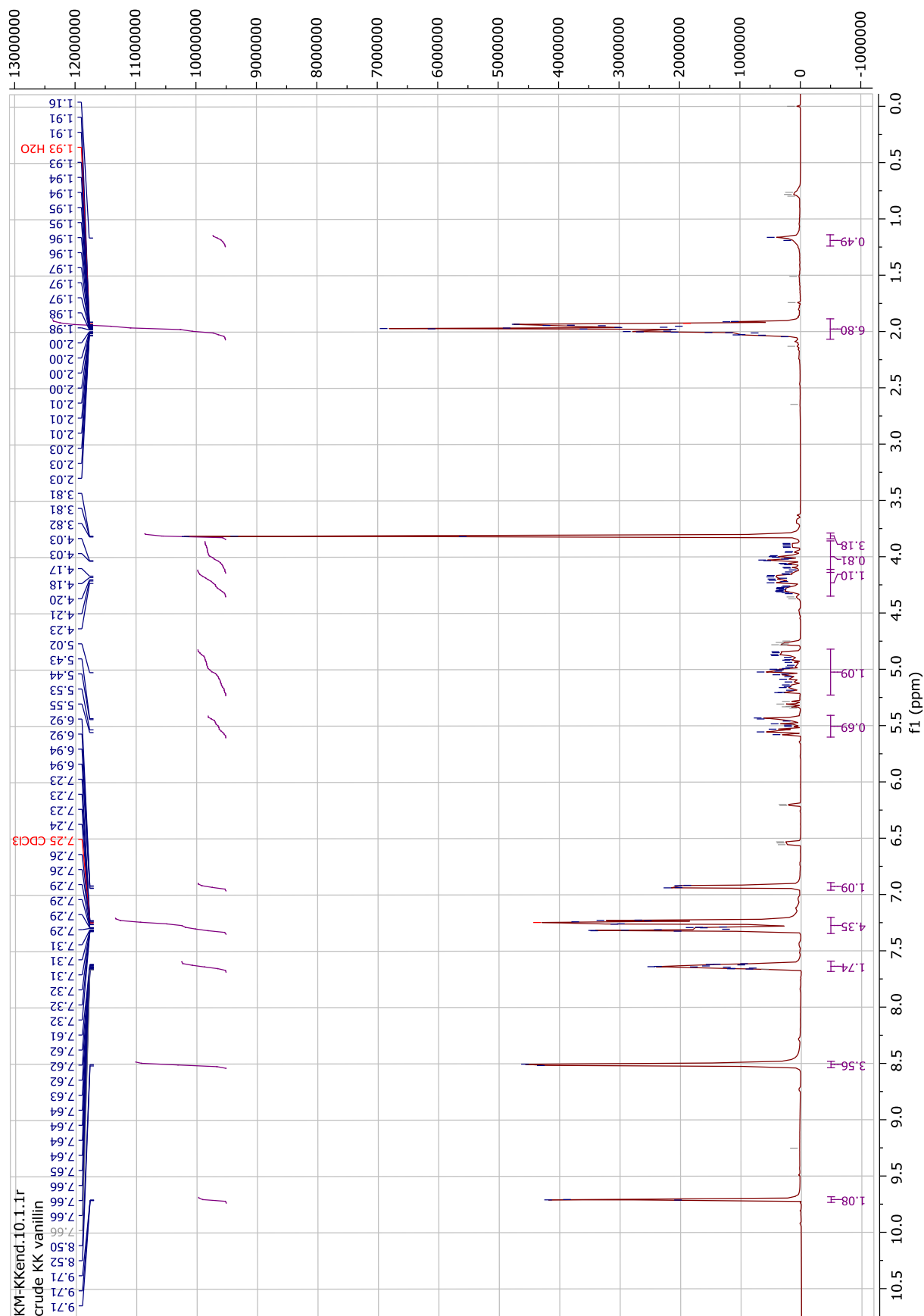
Figur 6- 16 ¹³C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (**10**).



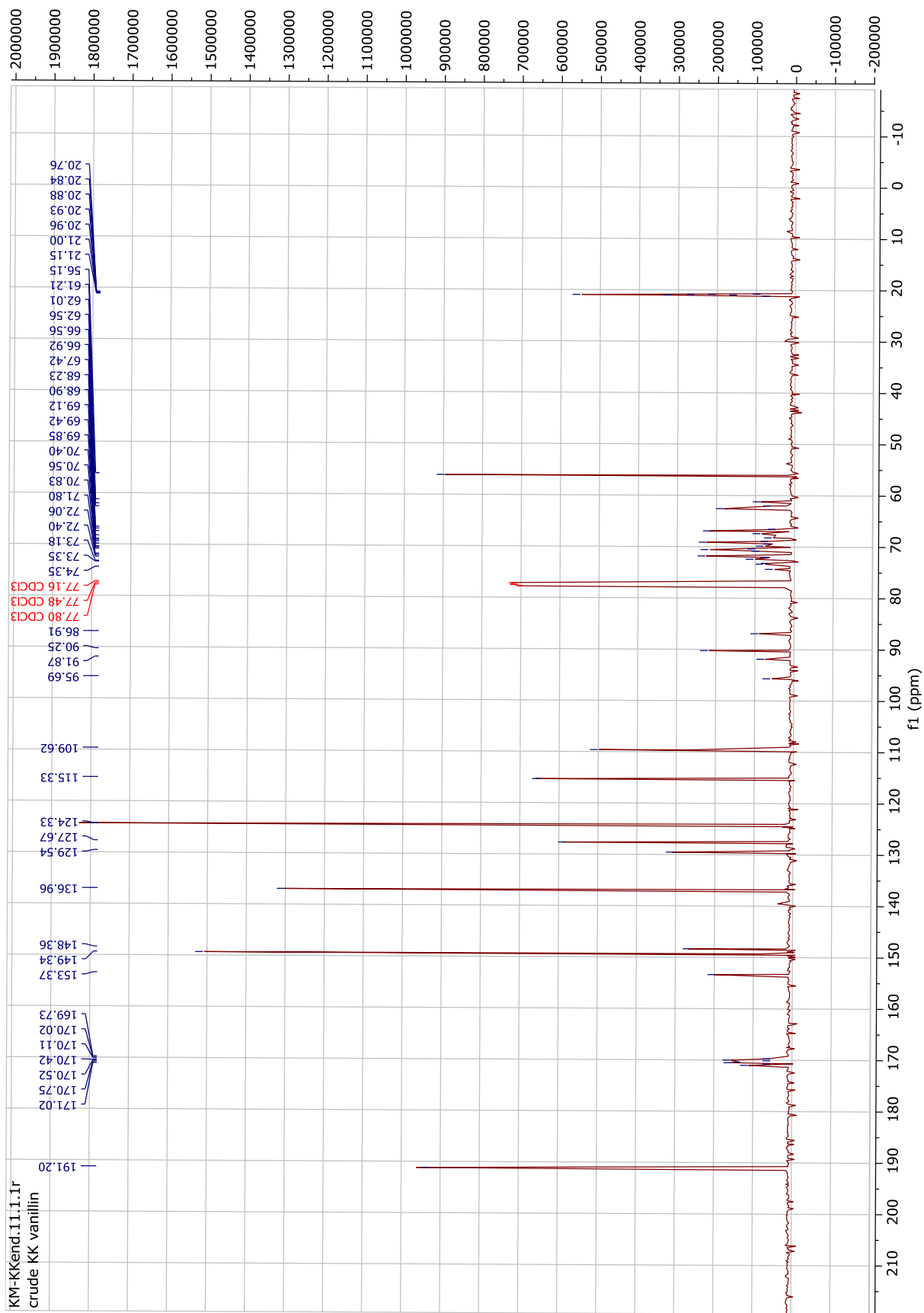
Figur 6-17 ¹H NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (II), ved metode 3.



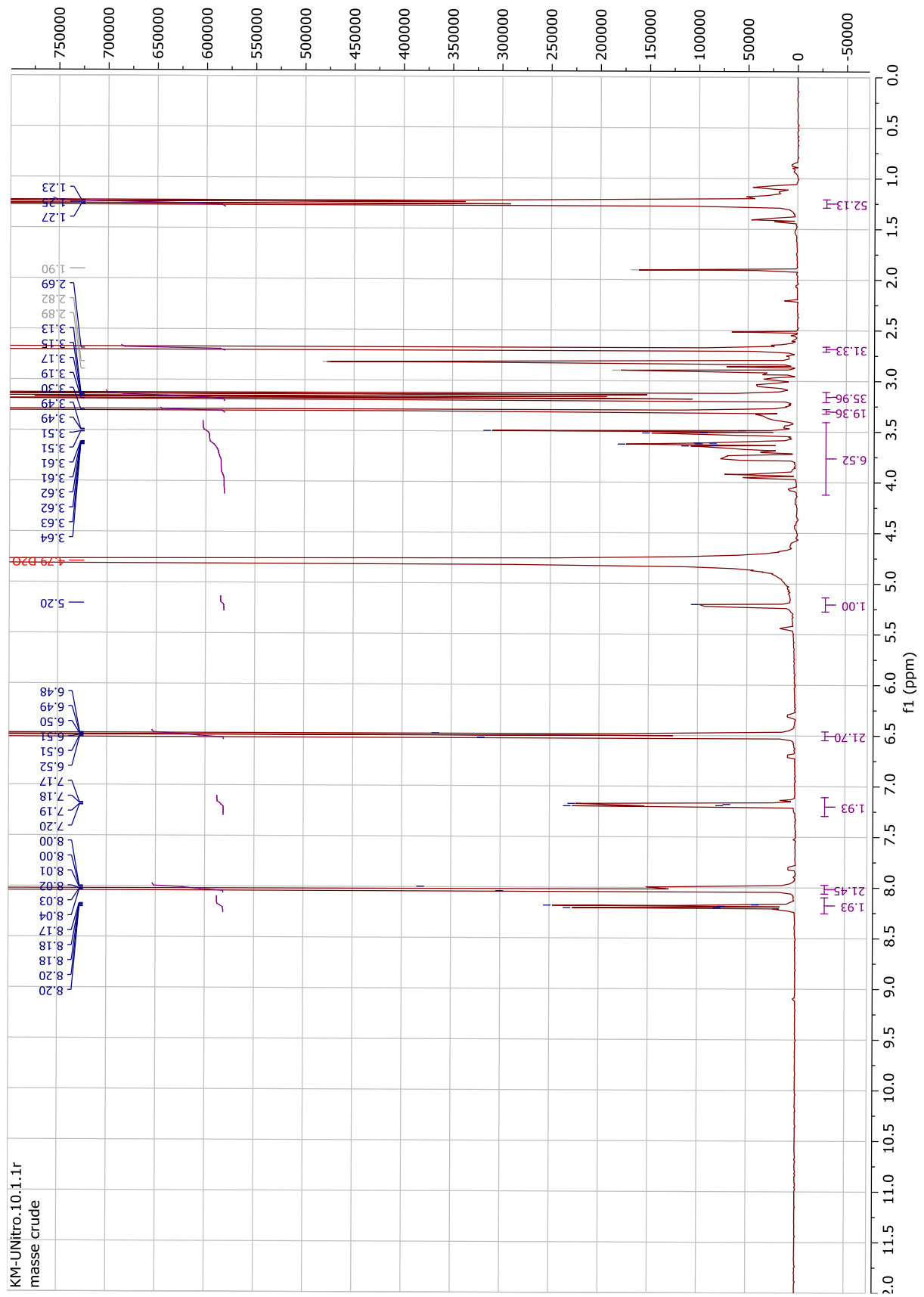
Figur 6- 18 ¹³C NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**11**), ved metode 3.



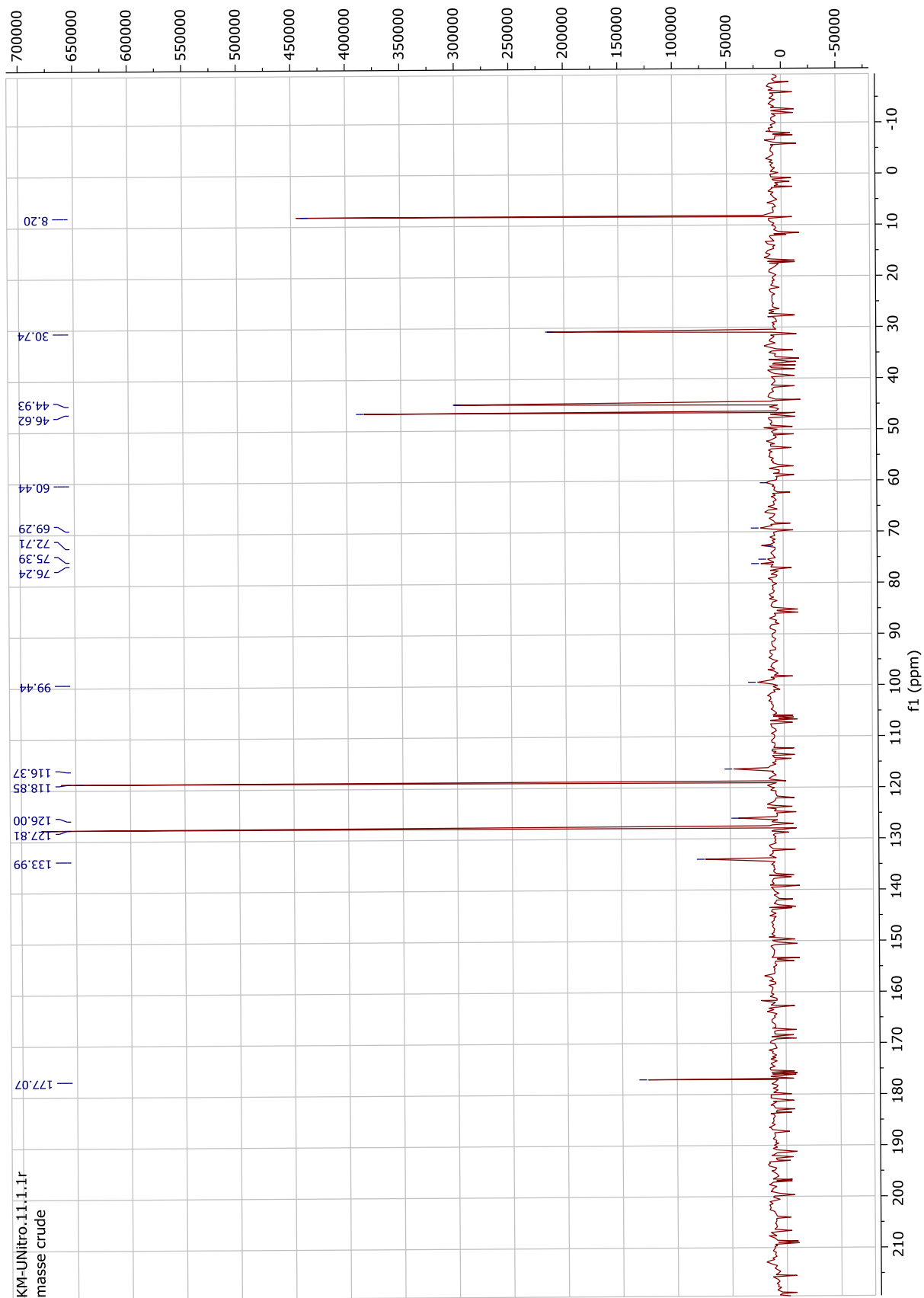
Figur 6- 19 ¹H NMR-spekter av mislykket forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**11**) ved metode 4.



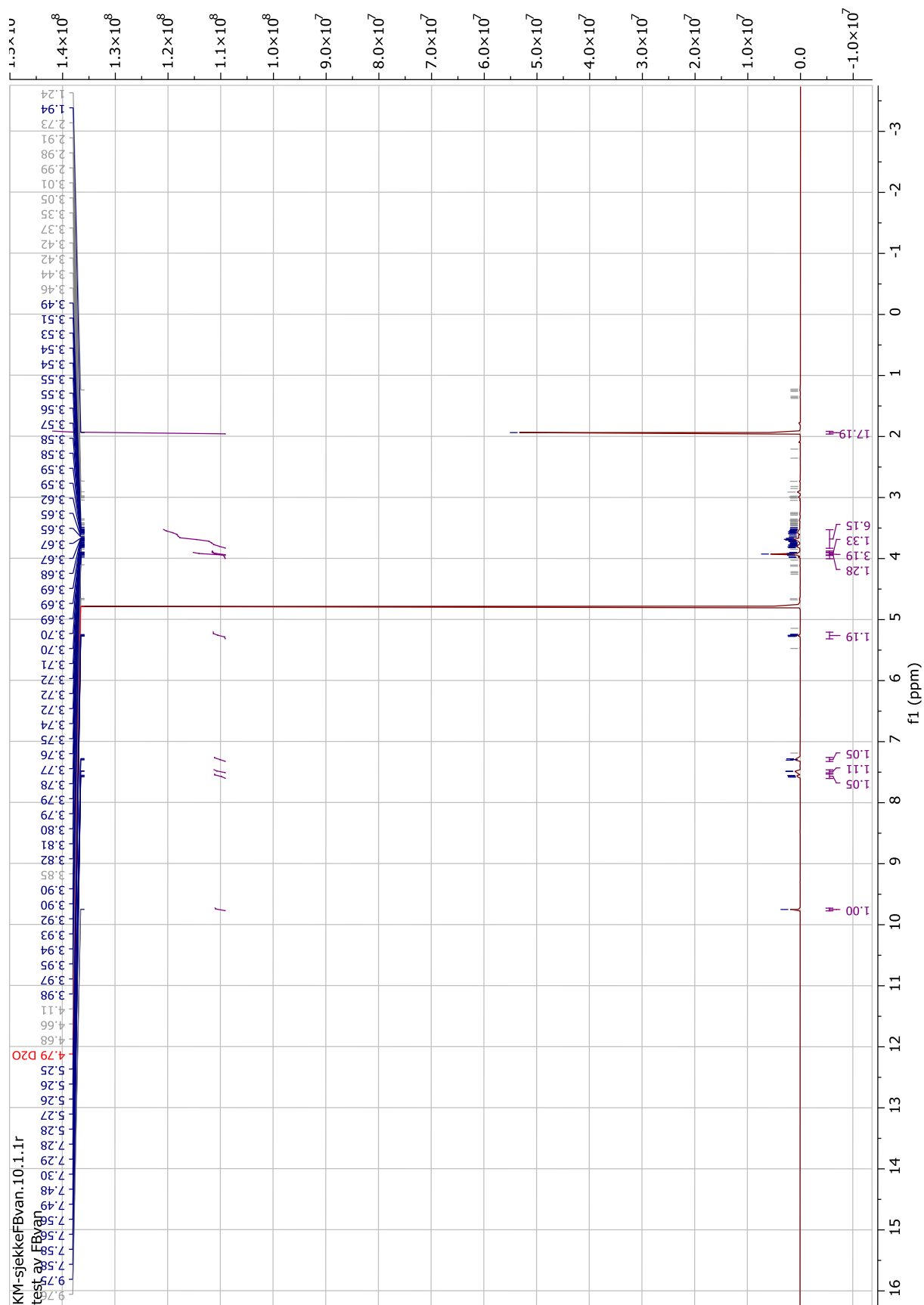
Figur 6- ^{13}C NMR-spekter av mislykket forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**II**) ved metode 4.



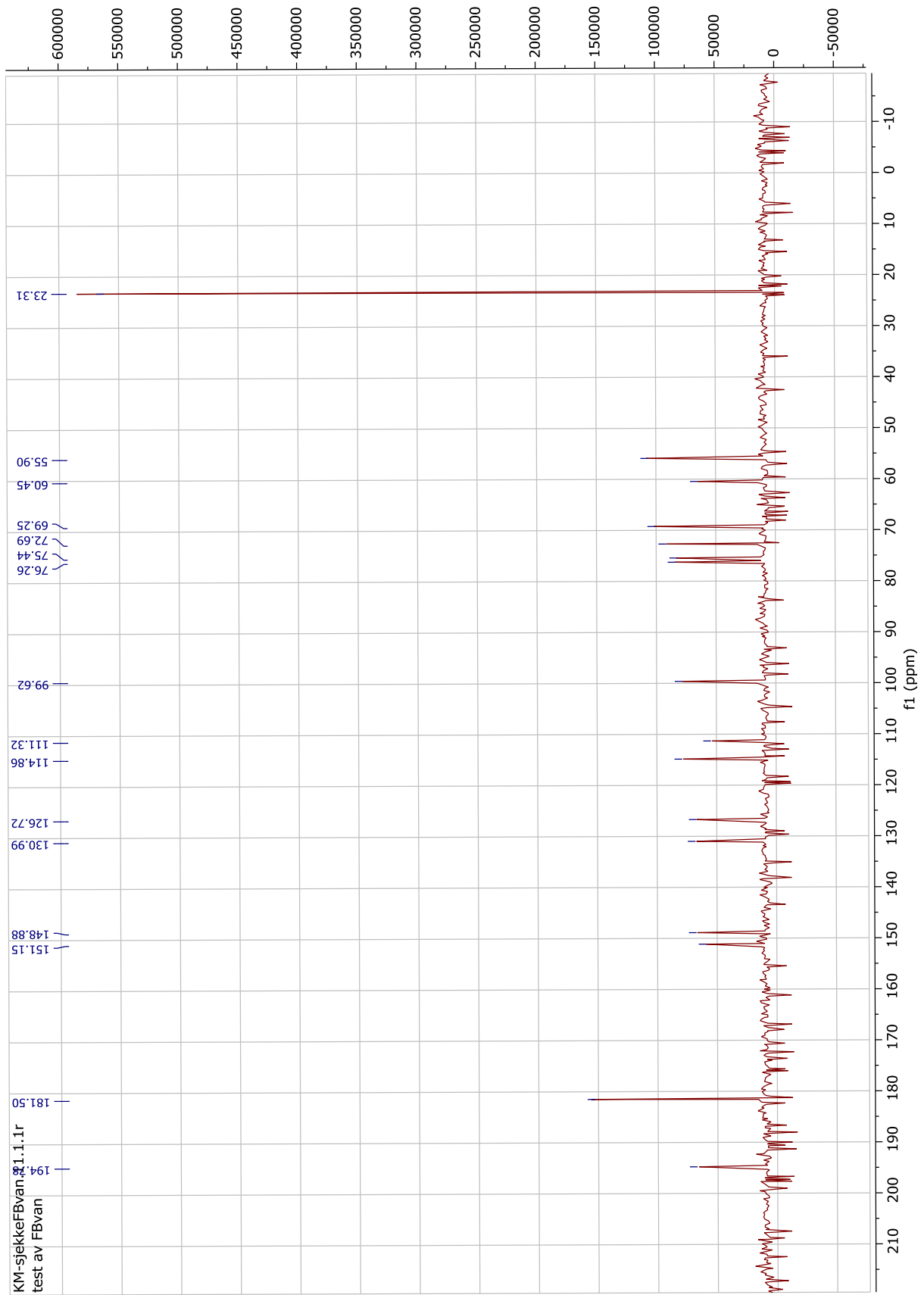
Figur 6- 21 ¹H NMR-spekter av forsøk på syntese av 4-nitrofenyl-D-glukopyranosid (42) ved metode 5.



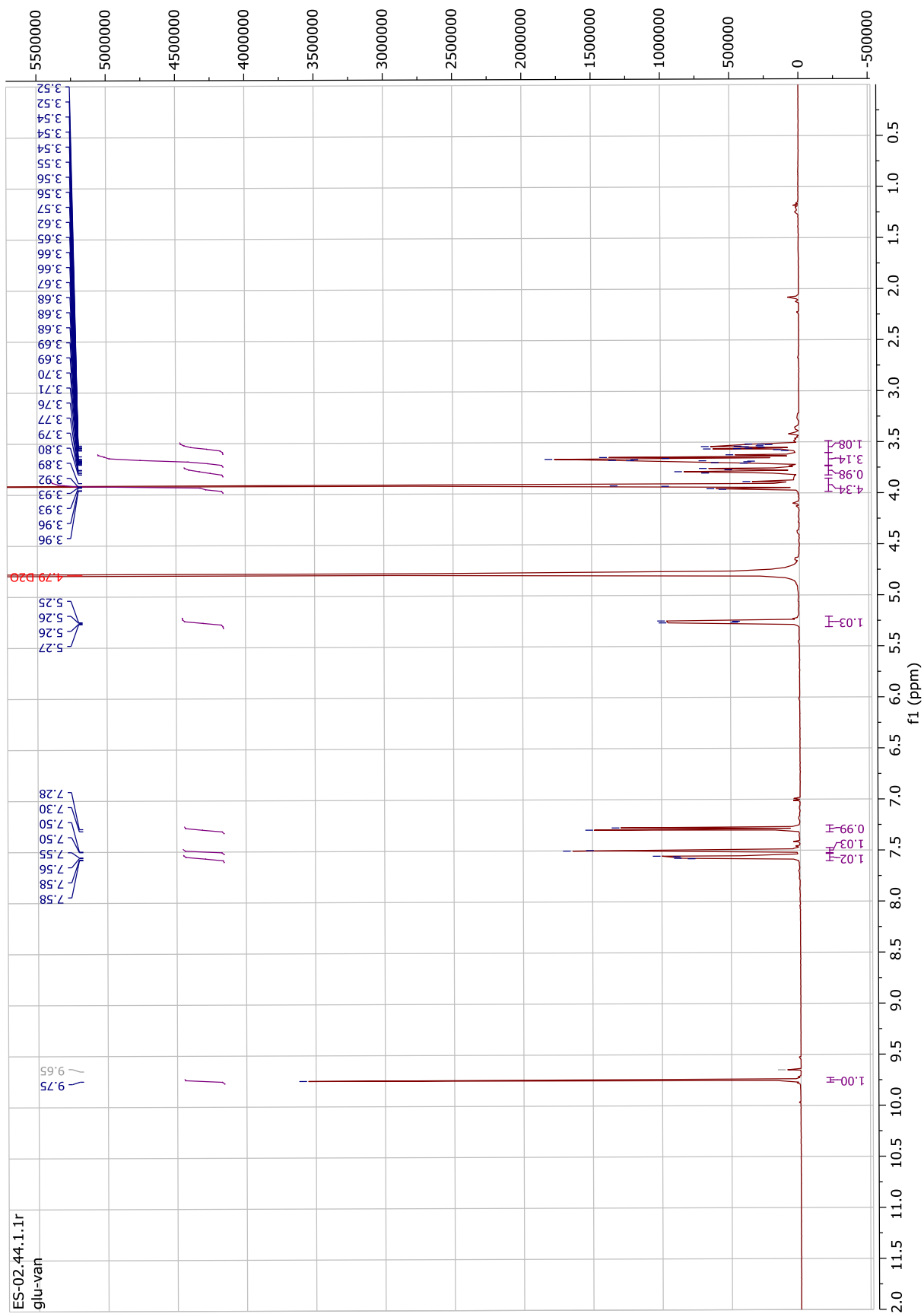
Figur 6- 22 ^{13}C NMR-spekter av forsøk på syntese av 4-nitrofenyl-D-glukopyranosid (42) ved metode 5.



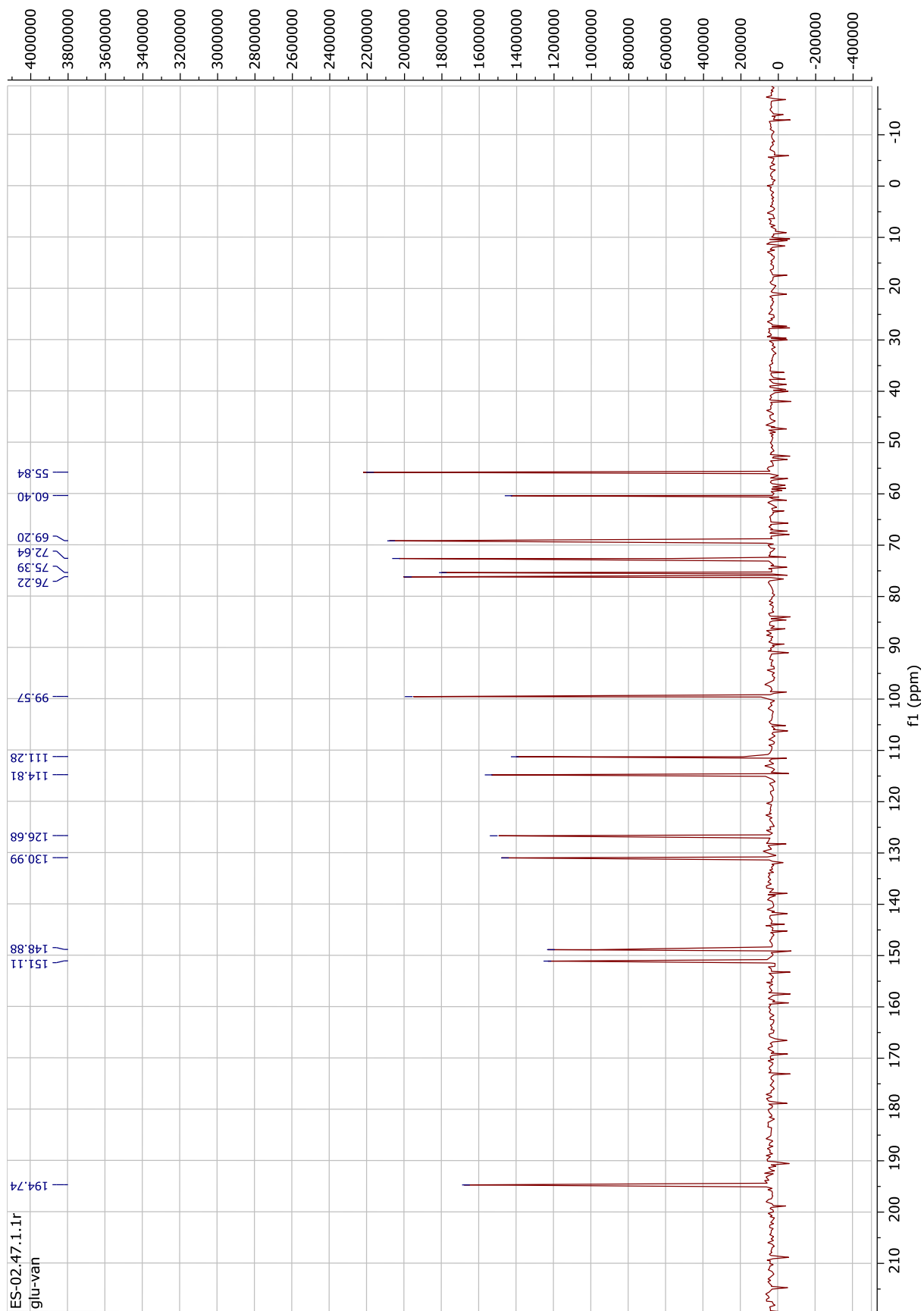
Figur 6- 23 ¹H NMR-spekter av forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (I) ved metode 5.



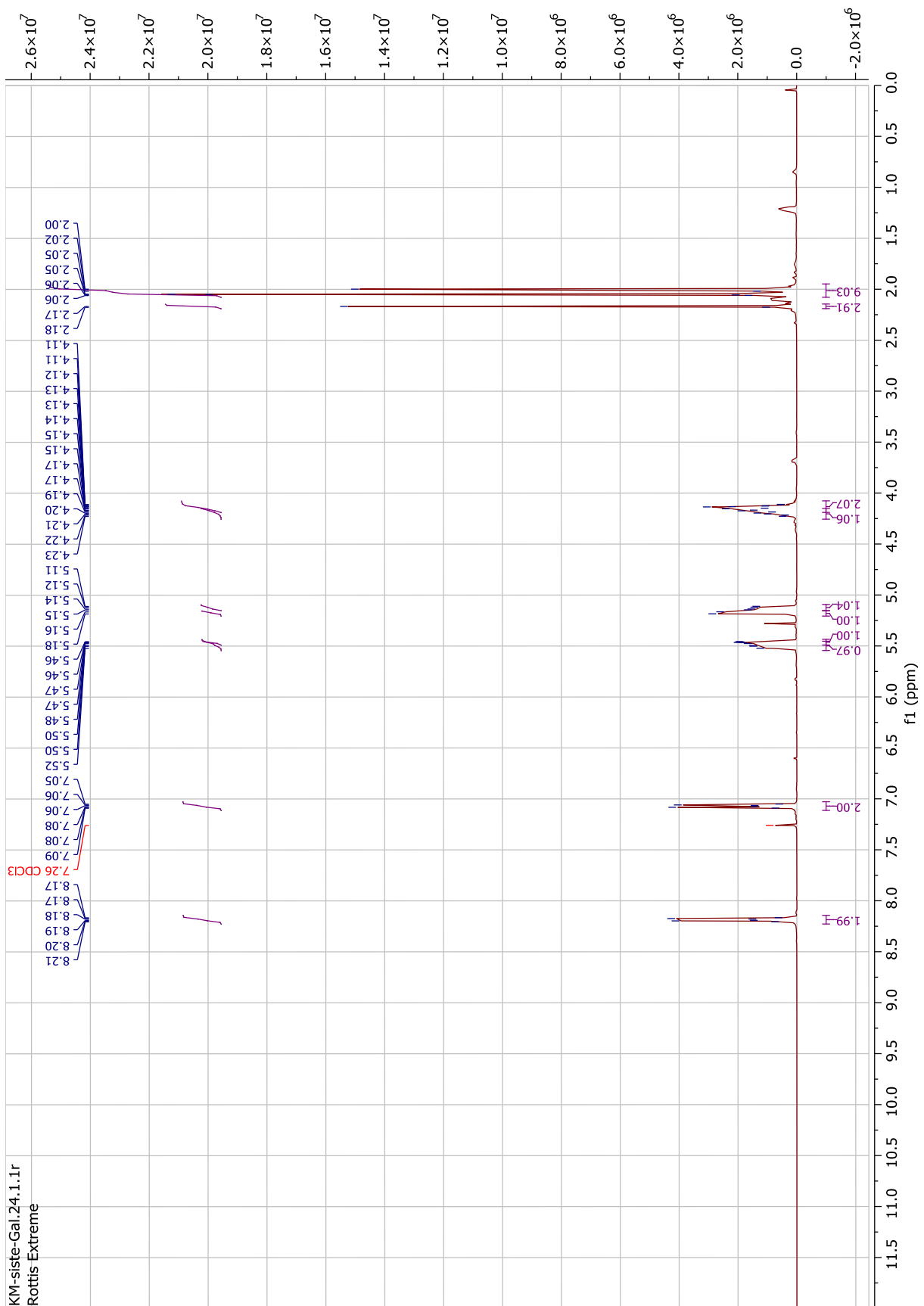
Figur 6- 24 ^{13}C NMR-spekter av forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (**1**) ved metode 5.



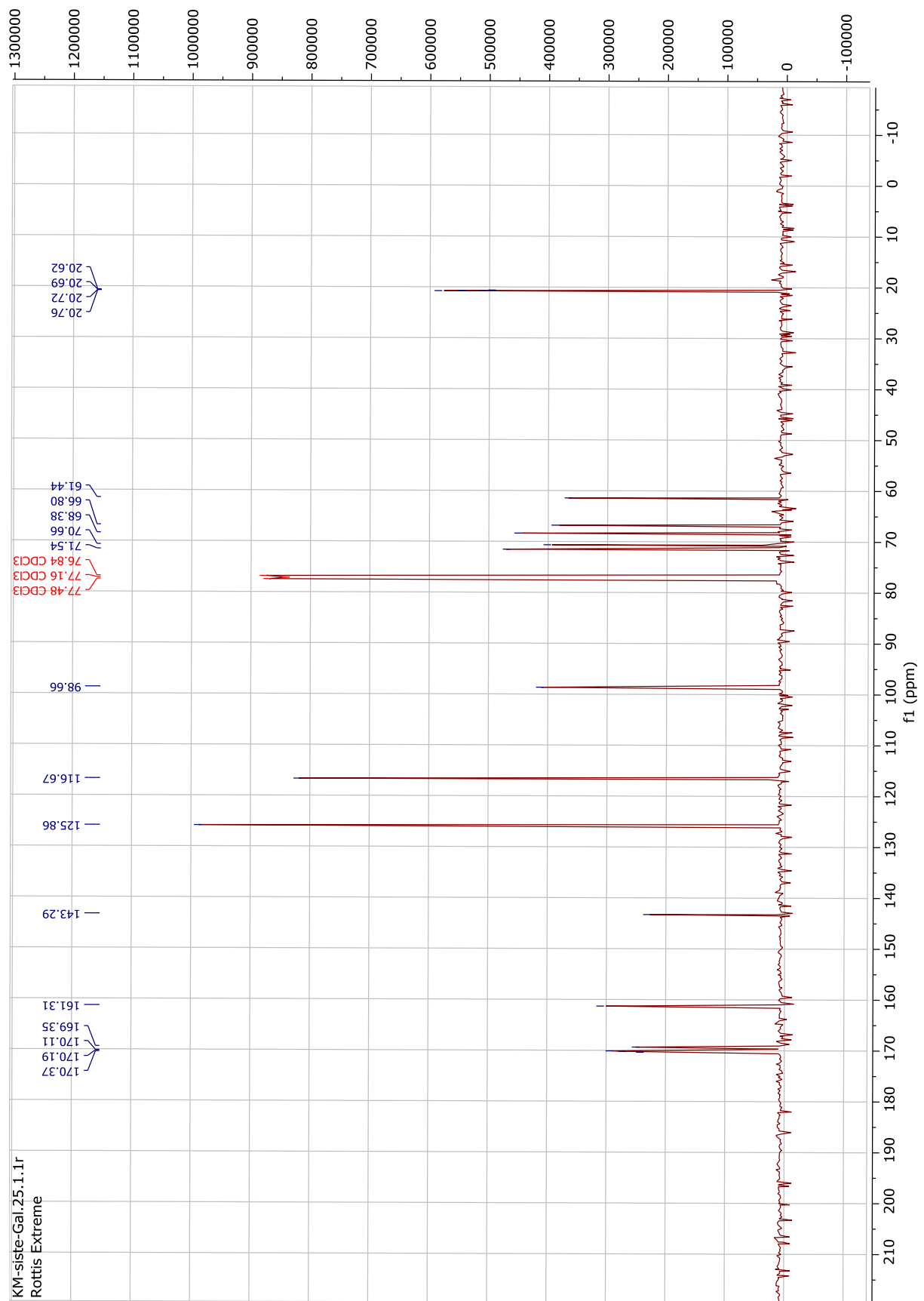
Figur 6- 25 ^1H NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (**1**).



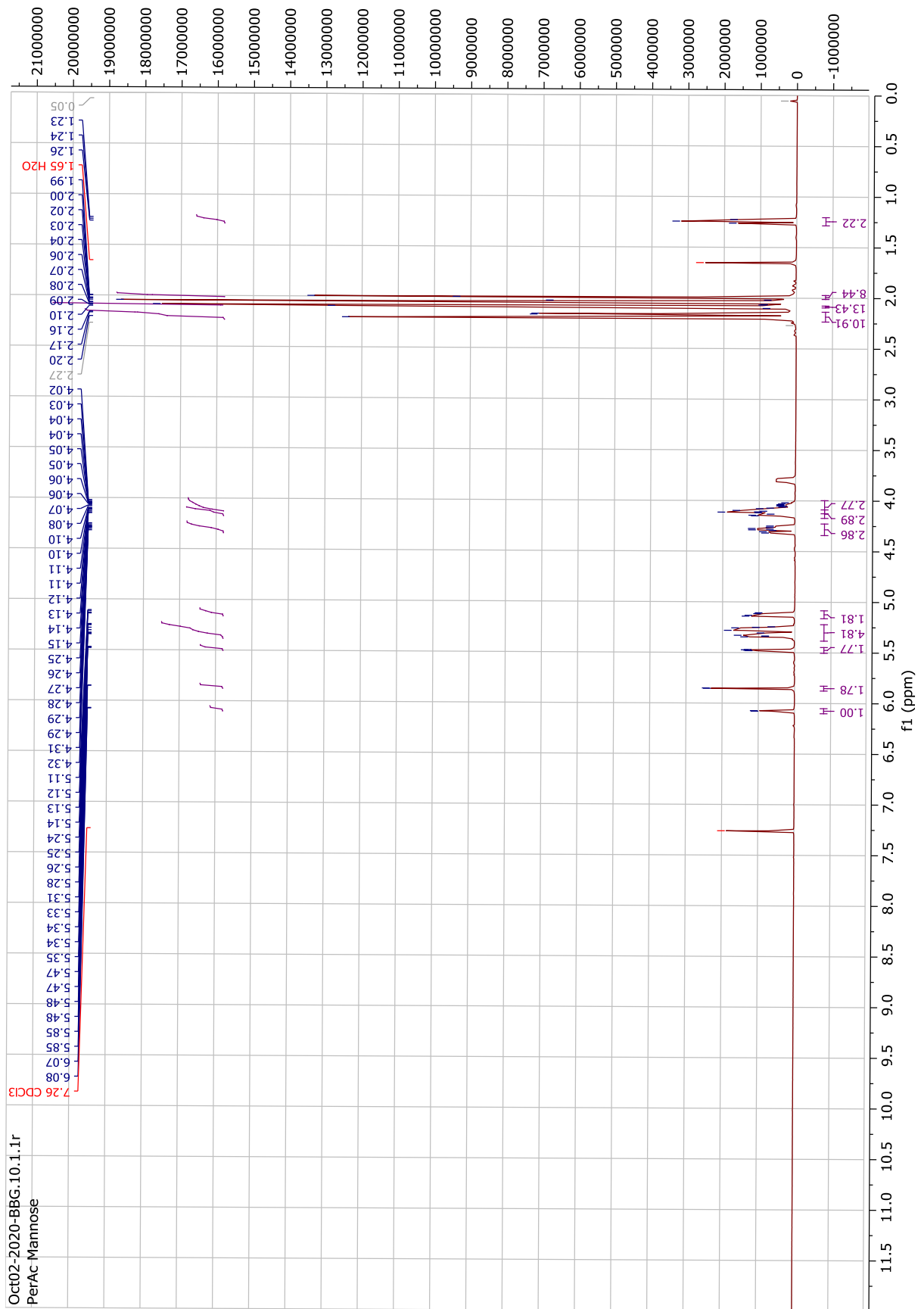
Figur 6- 26 ^{13}C NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (**1**).



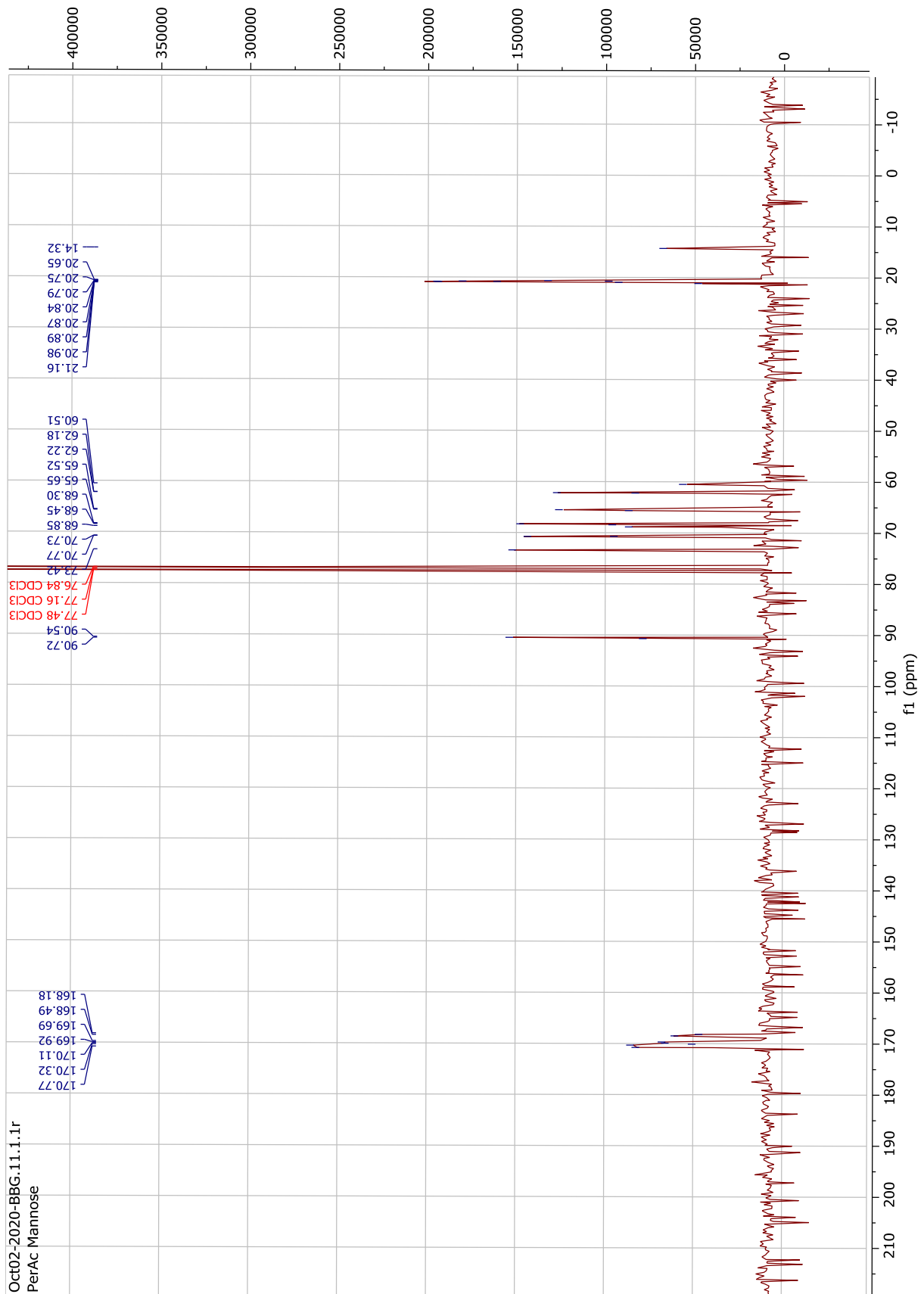
Figur 6- 27 ¹H NMR-spekter av 4-nitrofenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosid (63), ved glykosyleringsmetode 3.



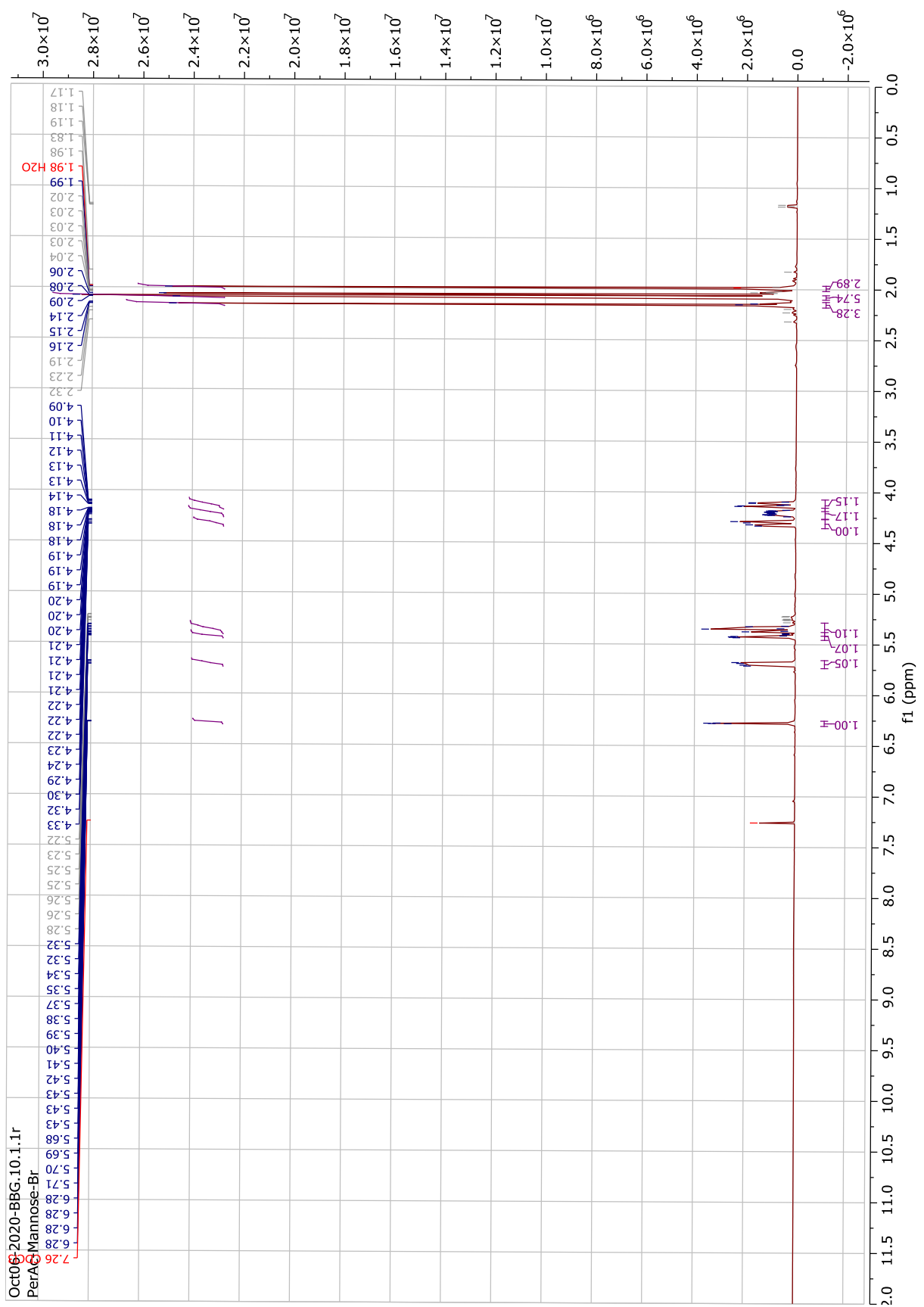
Figur 6- 28 ¹³C NMR-spekter av 4-nitrofenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galaktopyranosid (63), ved glykosyleringsmetode 3.



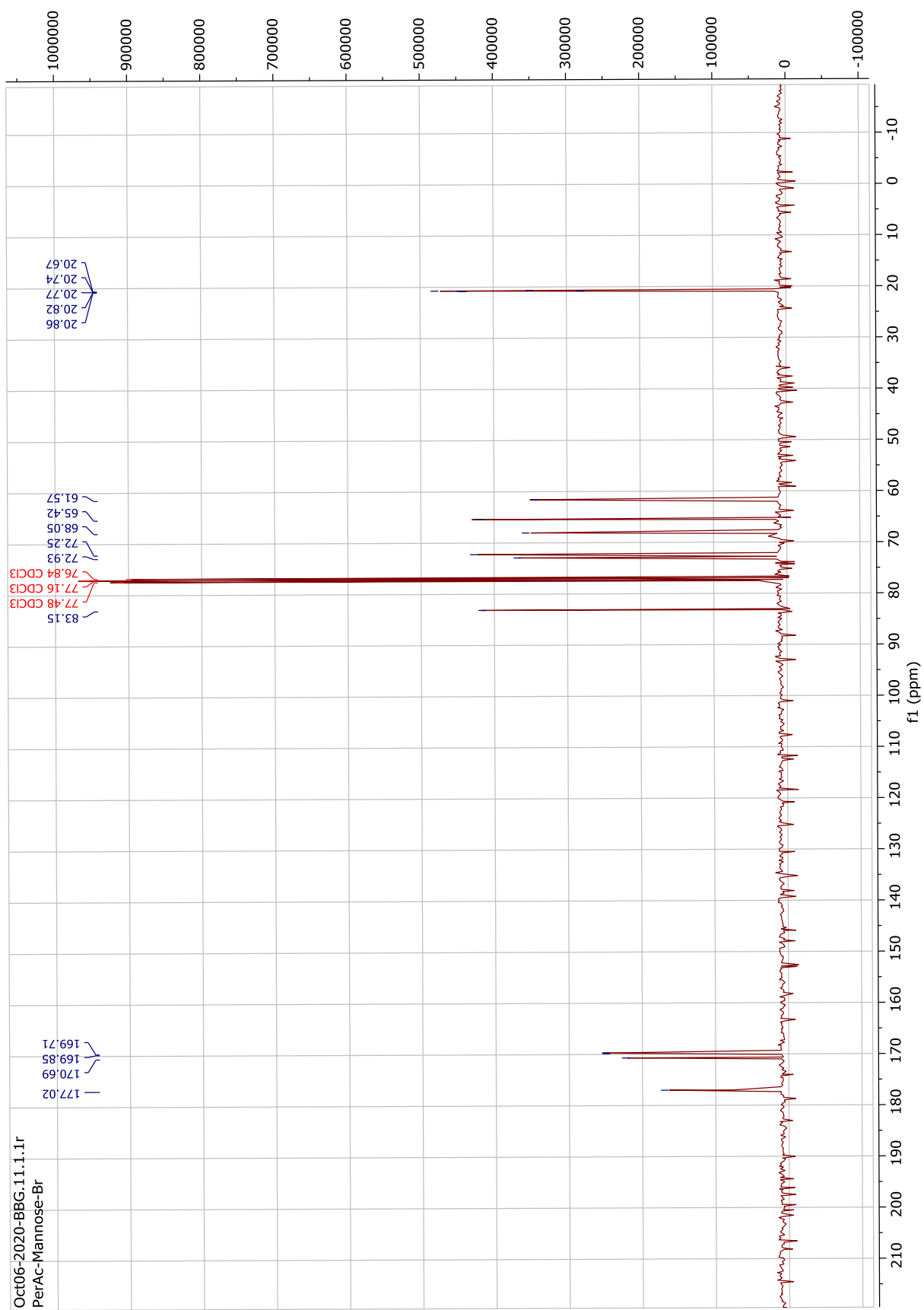
Figur 6- 29 ¹H NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosid (79).



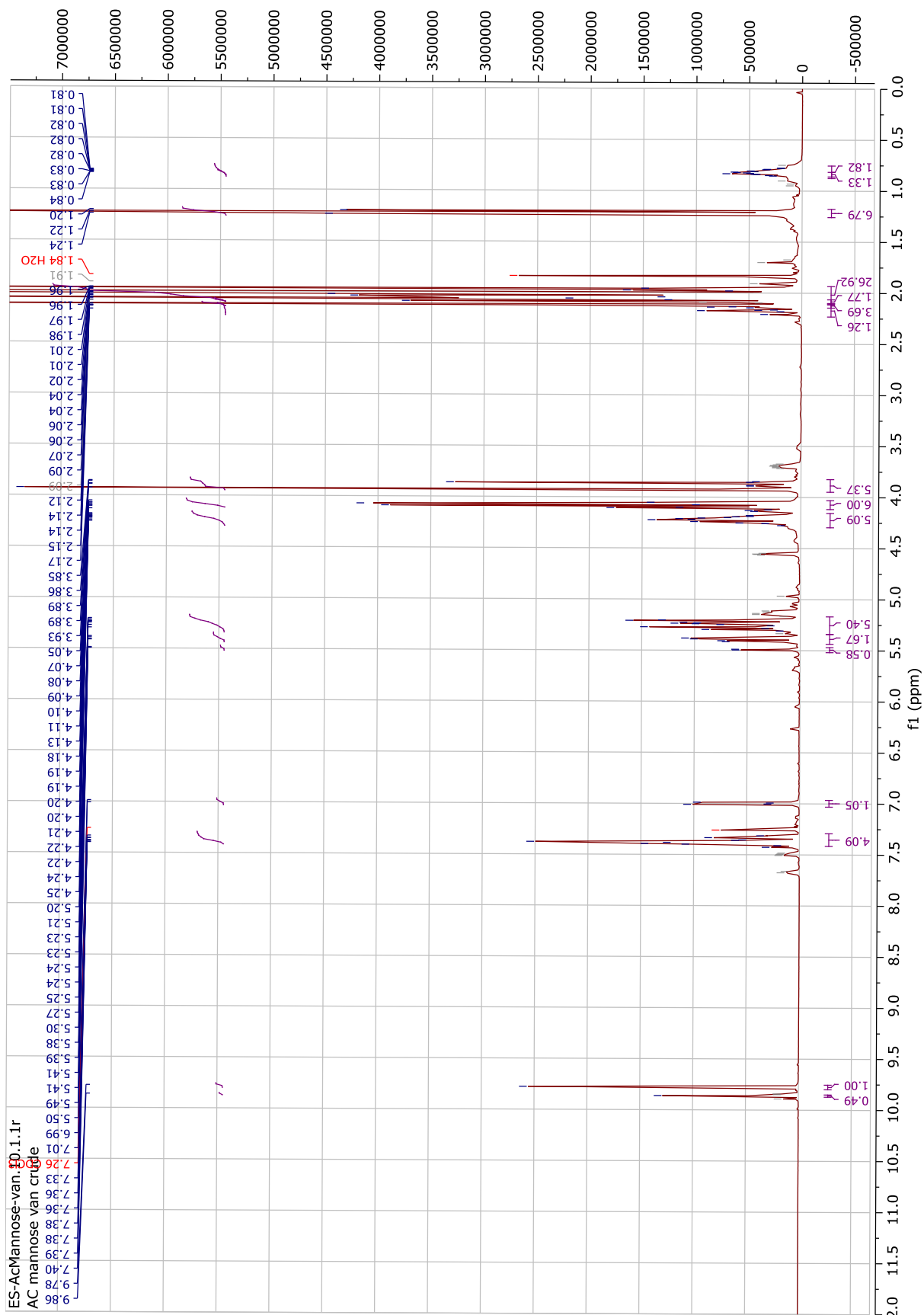
Figur 6- 30 ¹³C NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosid (79).



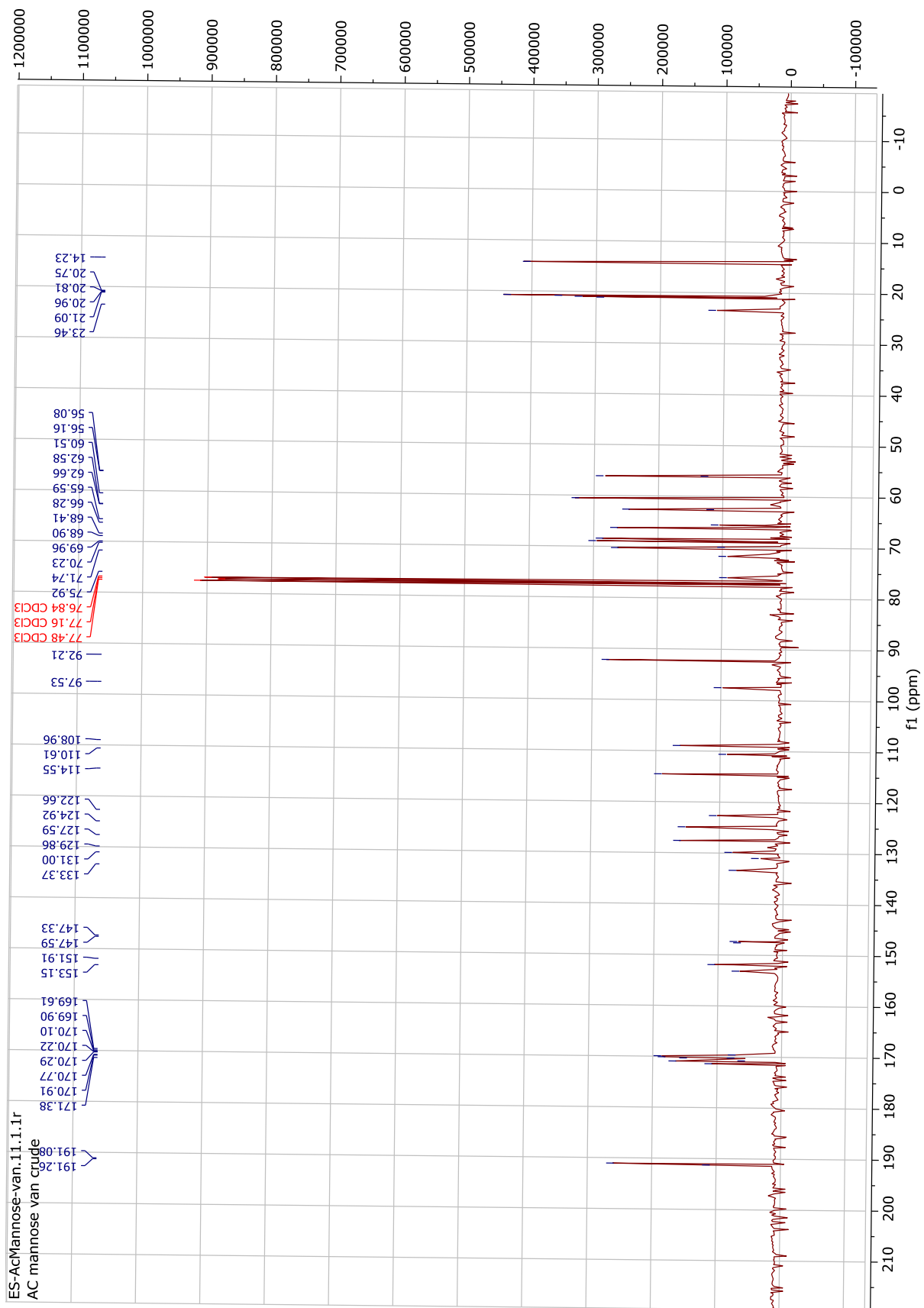
Figur 6- 31 ¹H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-mannopyranosylbromid (80).



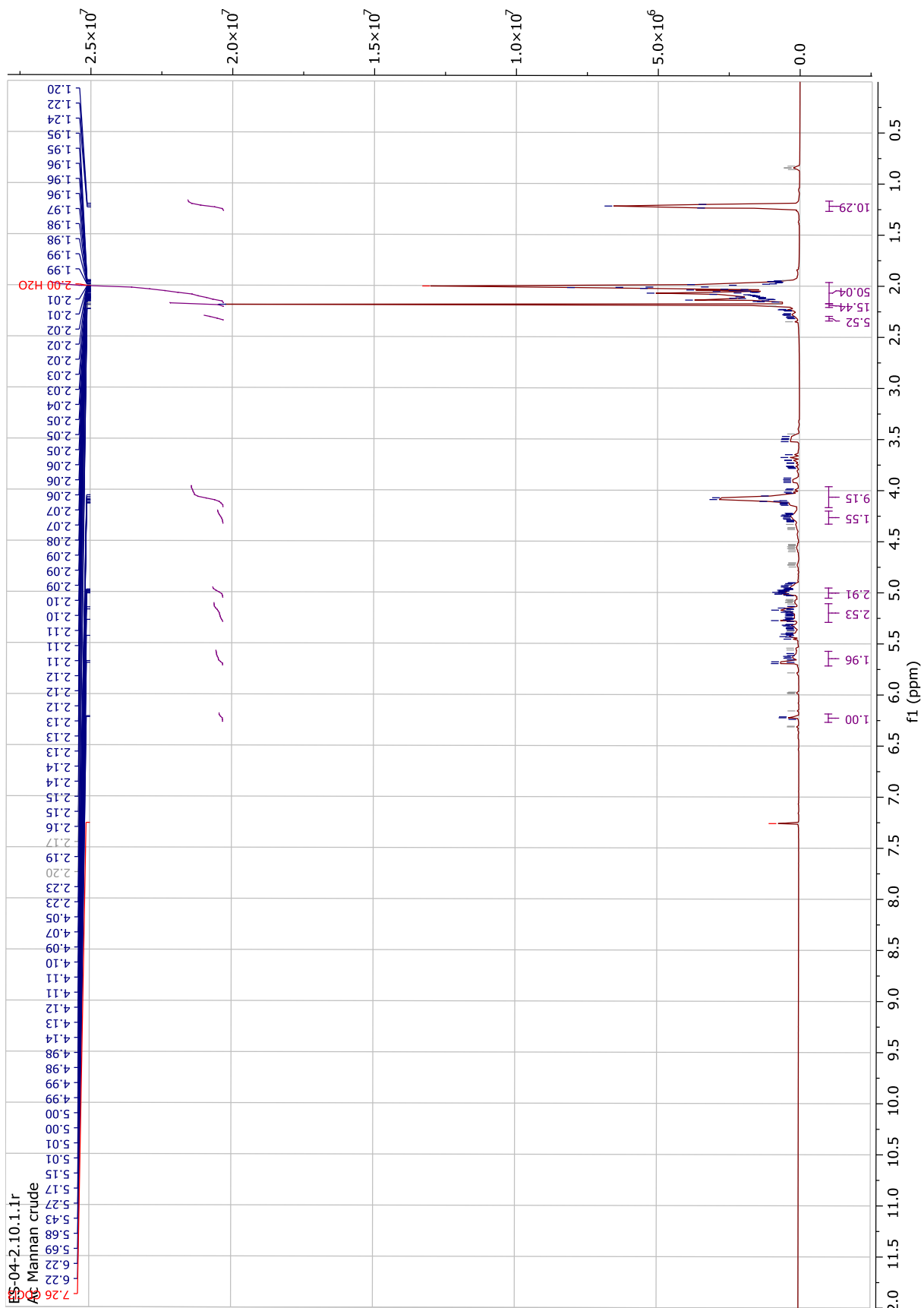
Figur 6- 32 ¹³C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-mannopyranosylbromid (80).



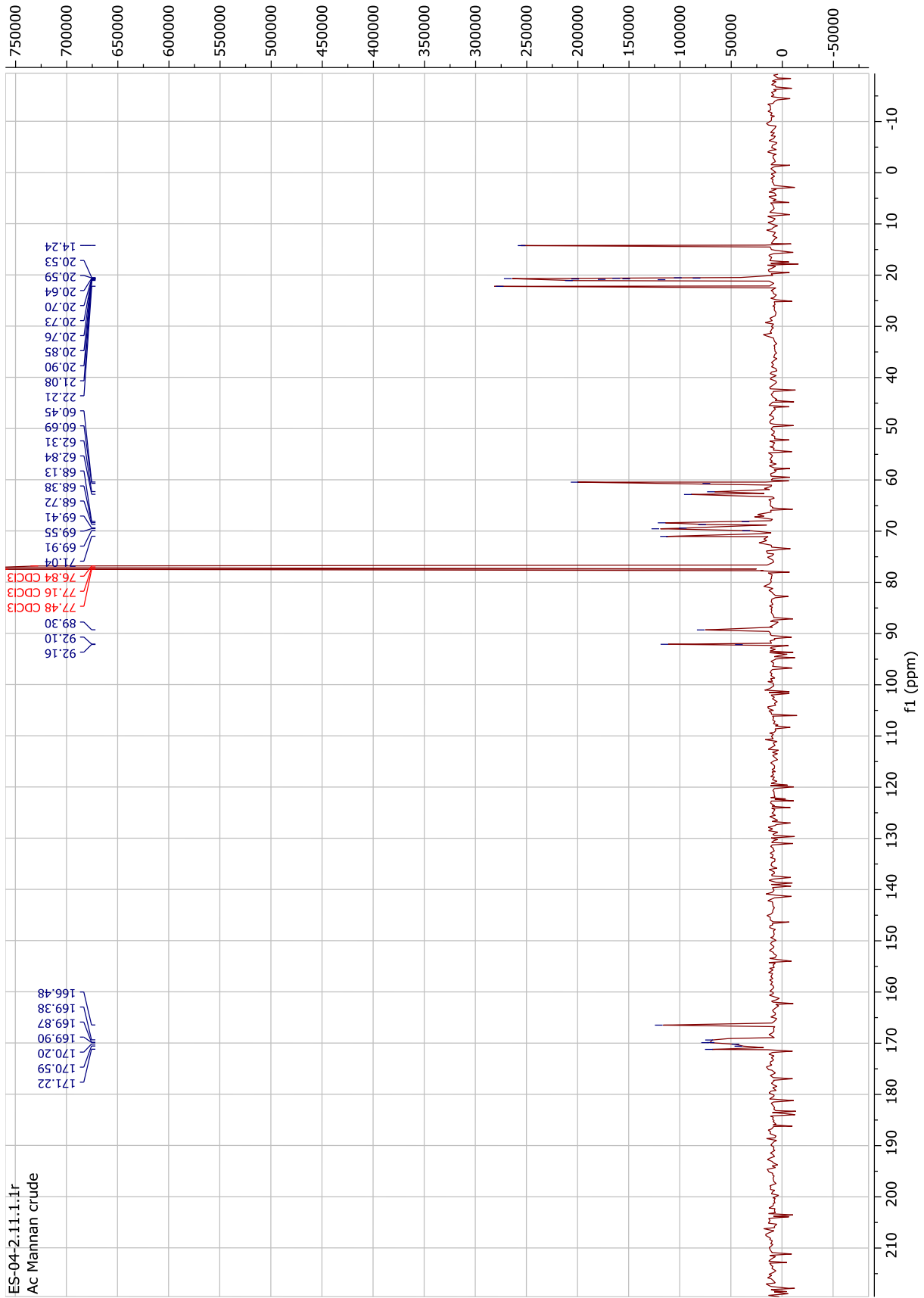
Figur 6- 33 ^1H NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (64), ved metode 3.



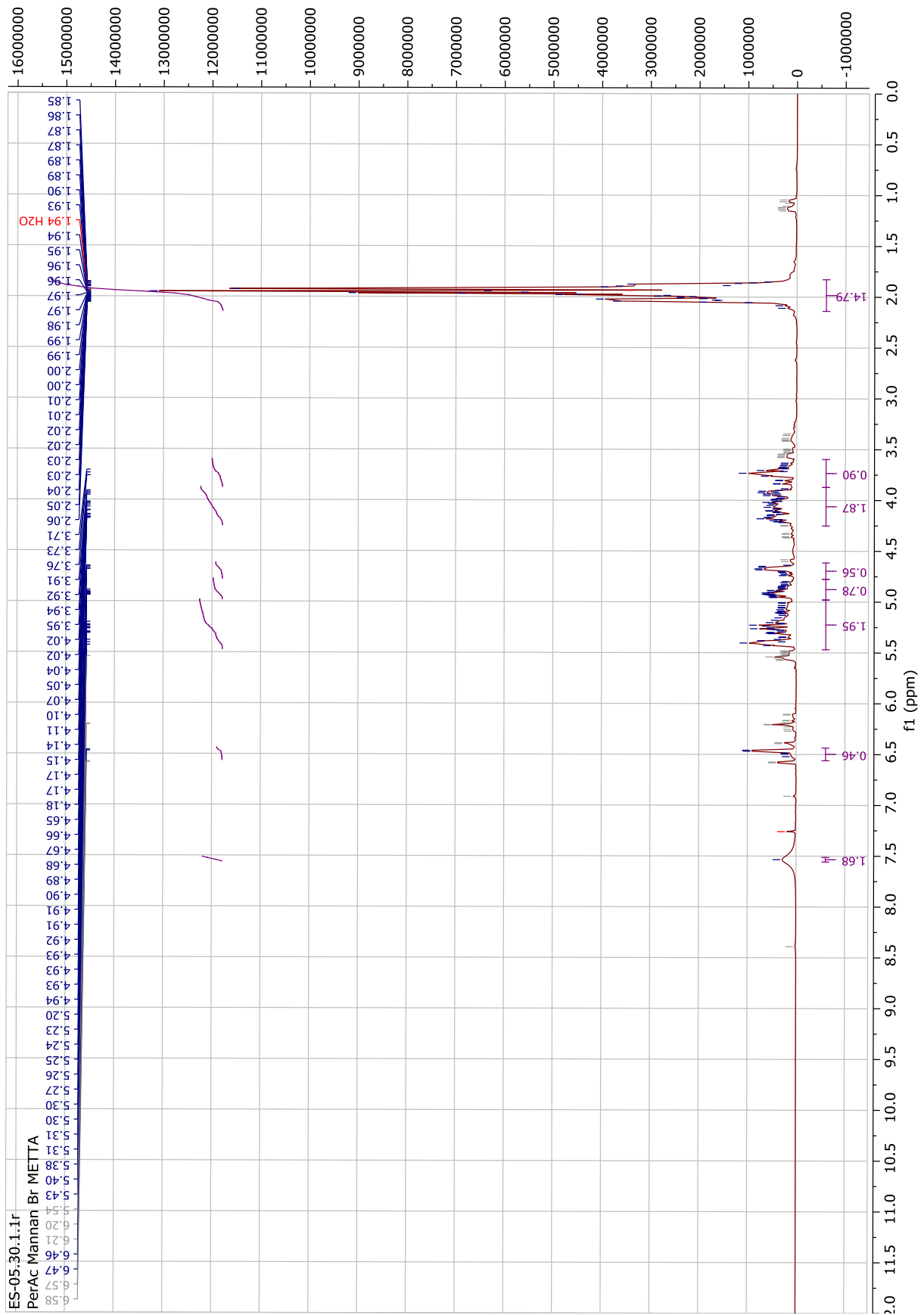
Figur 6- 34 ^{13}C NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (64), ved metode 3.



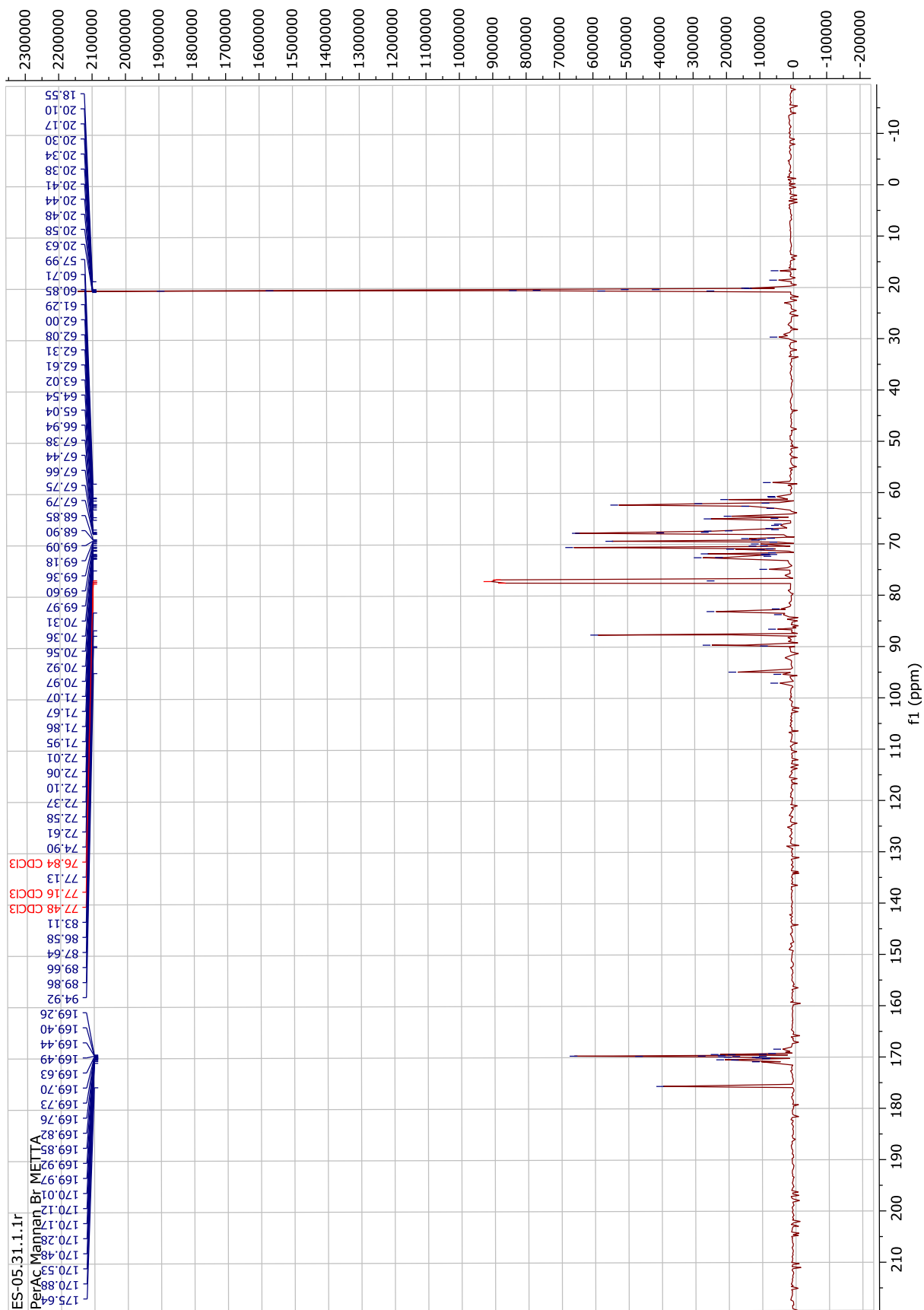
Figur 6- 35 ¹H NMR-spekter etter peracetylering av blanding av mannoseoligomerer.



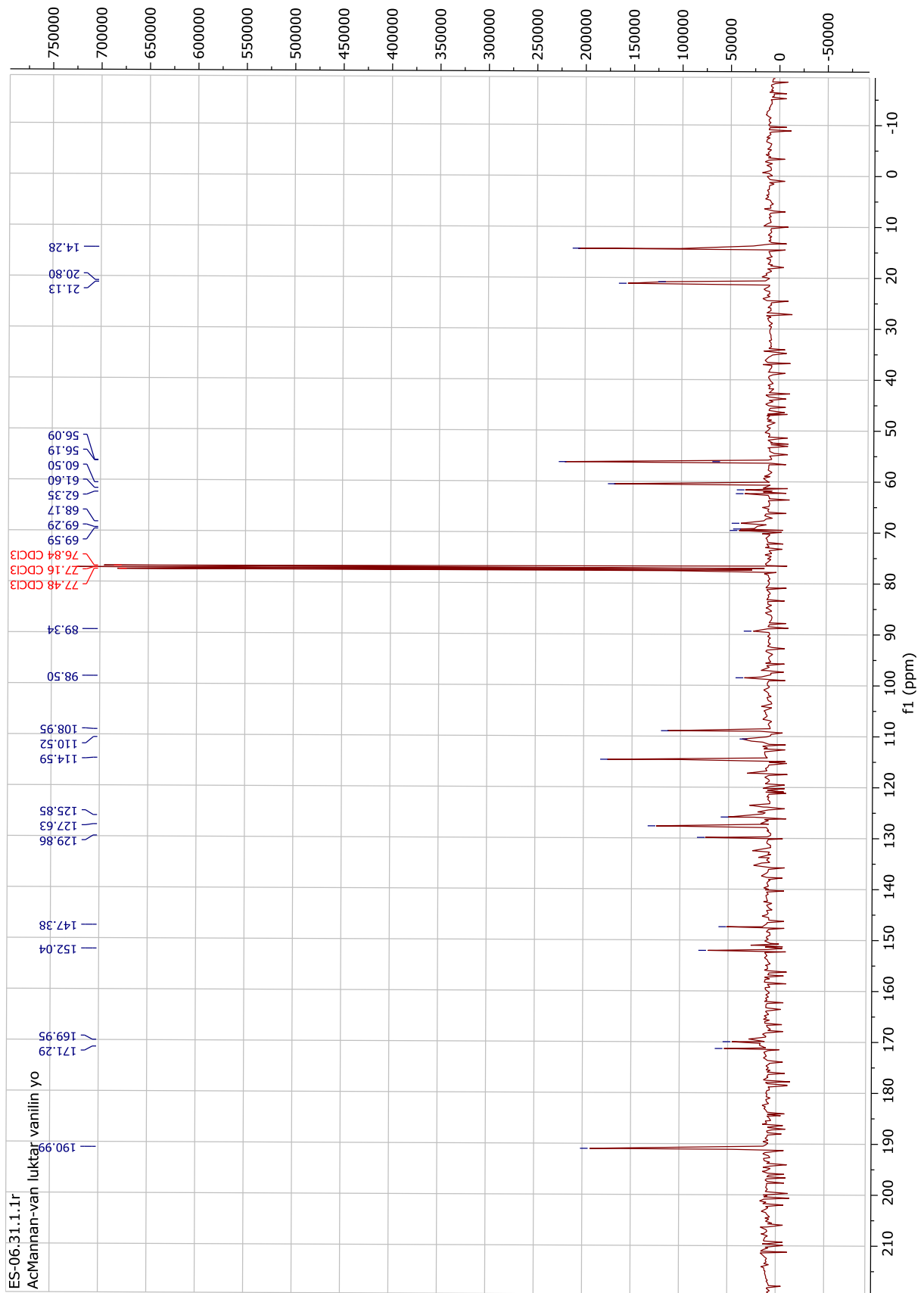
Figur 6- 36 ¹³C NMR-spekter etter peracetylering av blanding av mannoseoligomerer.



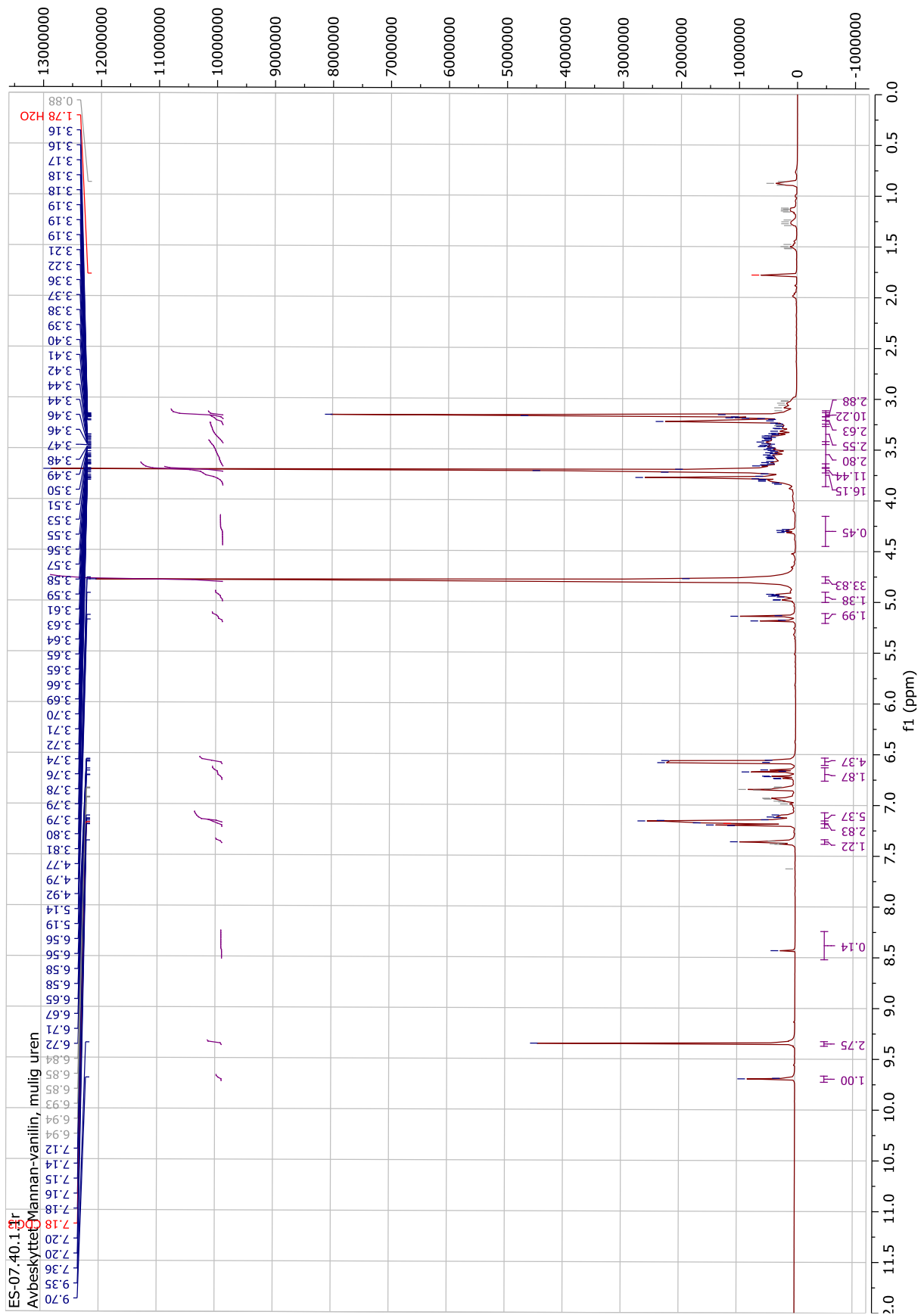
Figur 6- 37 ^1H NMR-spekter av acetylbeskyttede mannanbromider.



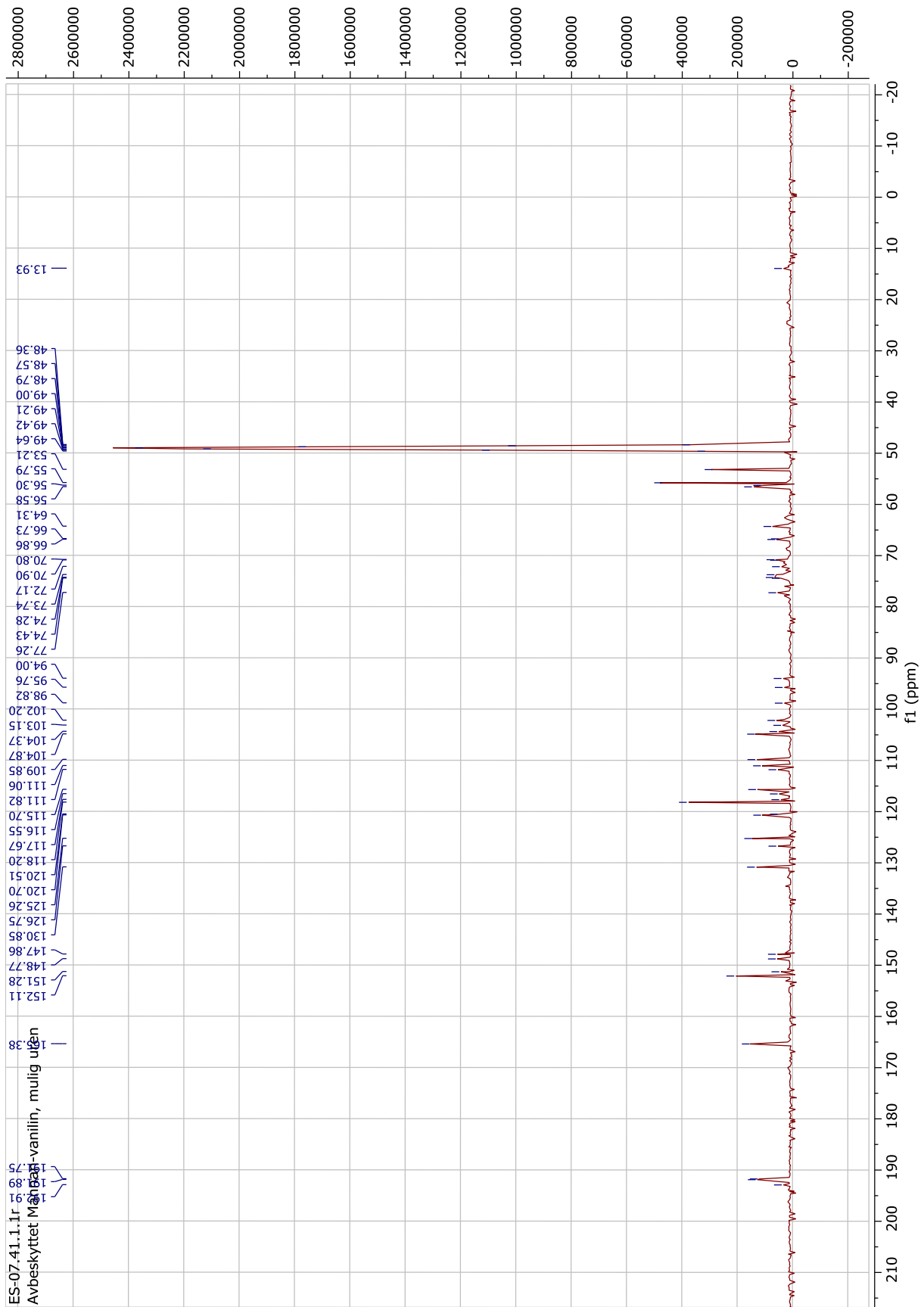
Figur 6- 38 ¹³C NMR-spekter av acetylbeskyttede mannanbromider.



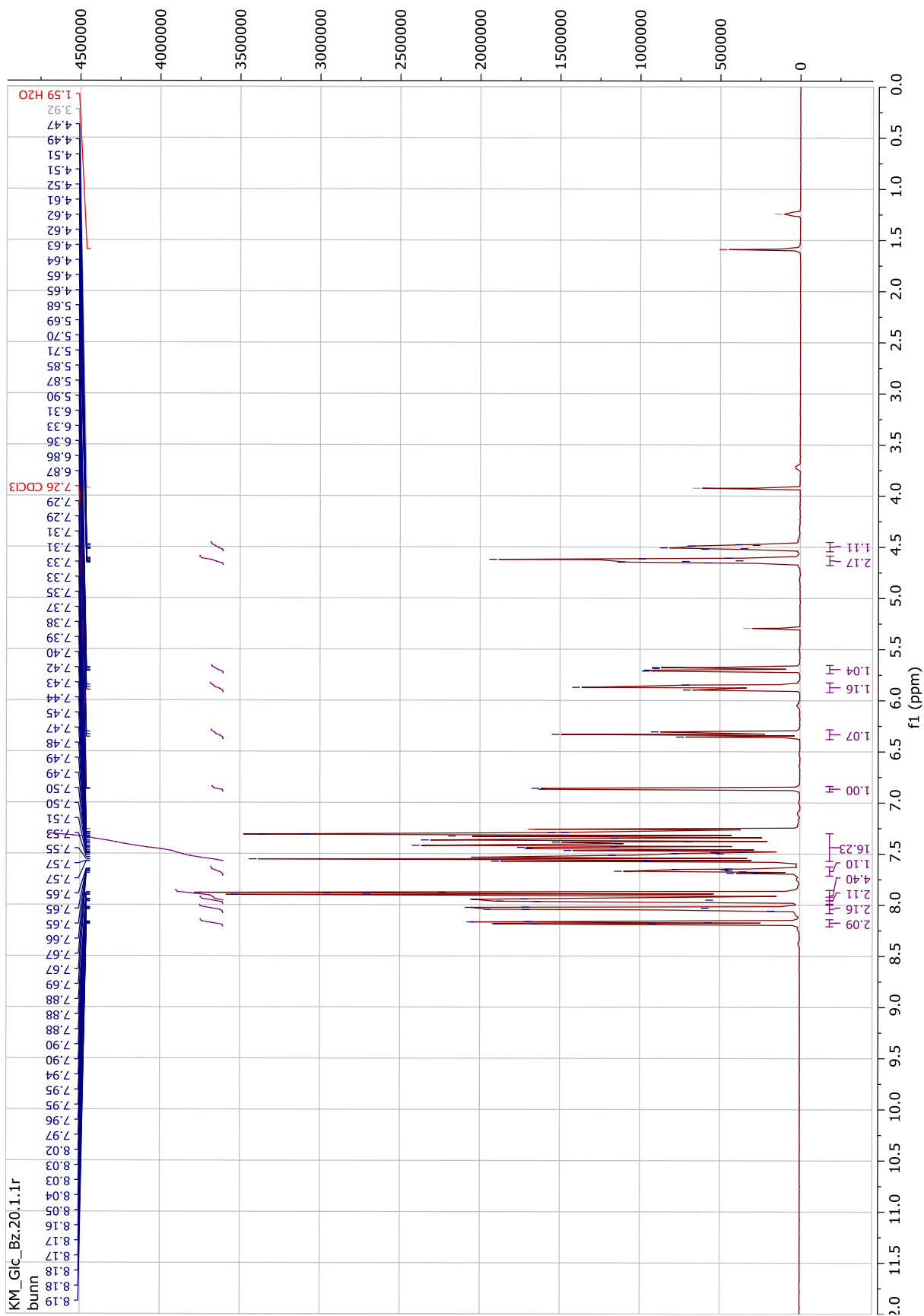
Figur 6- 40 ¹³C NMR-spekter av acetylbeskyttede mannanvanilliner.



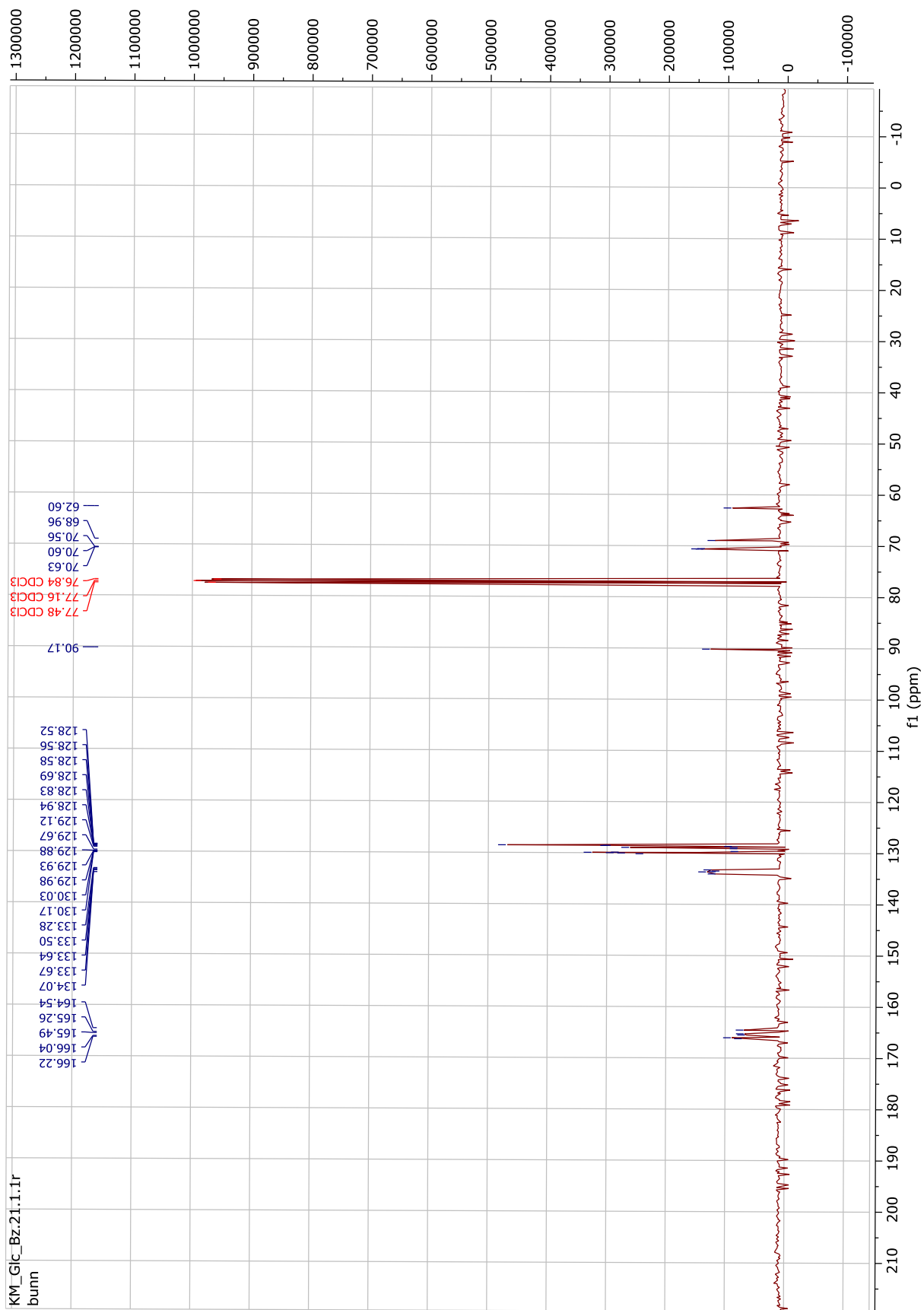
Figur 6- 41 ¹H NMR-spekter av mannannanvanilliner.



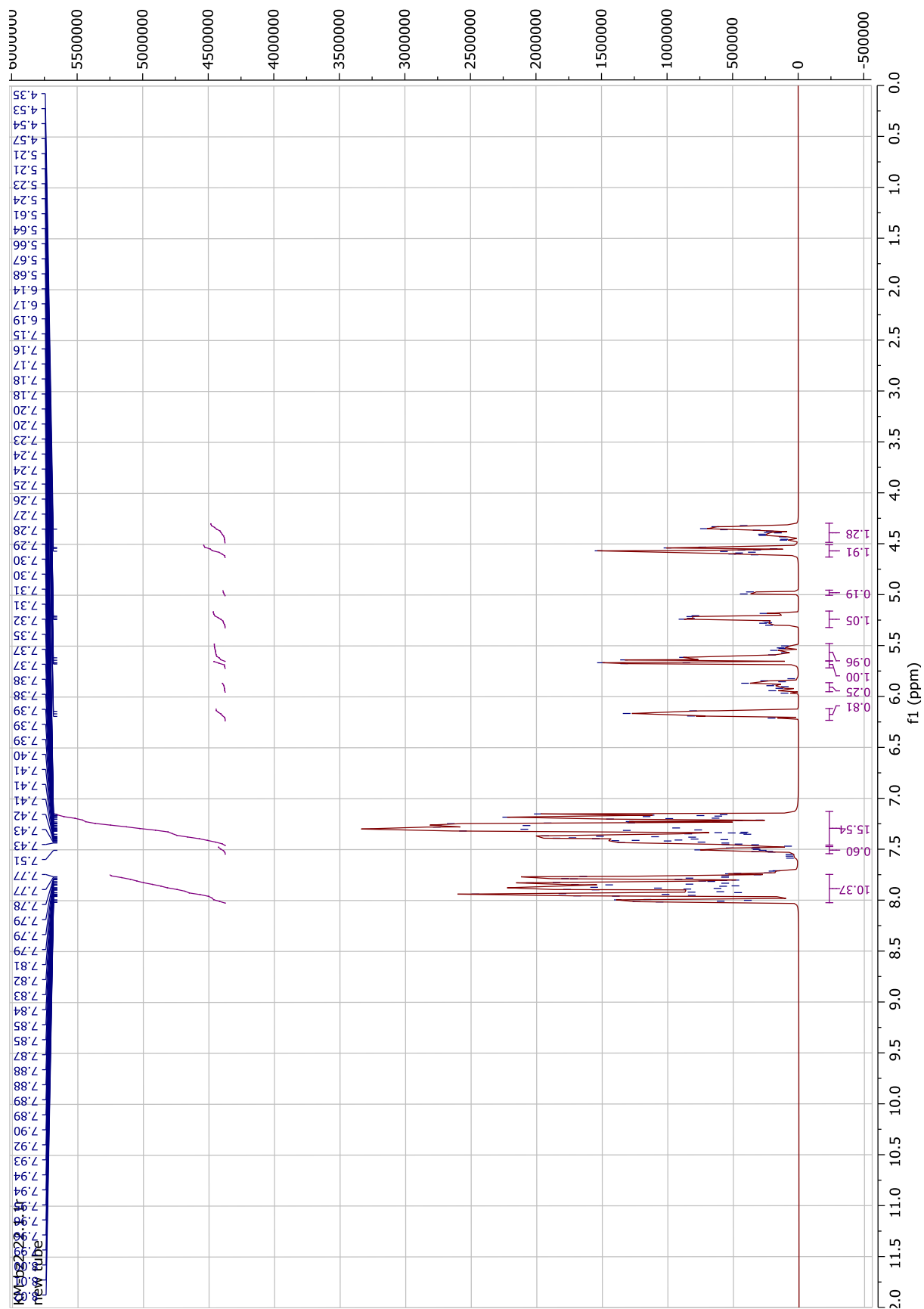
Figur 6- 42 ^{13}C NMR-spekter av mannannanillin.



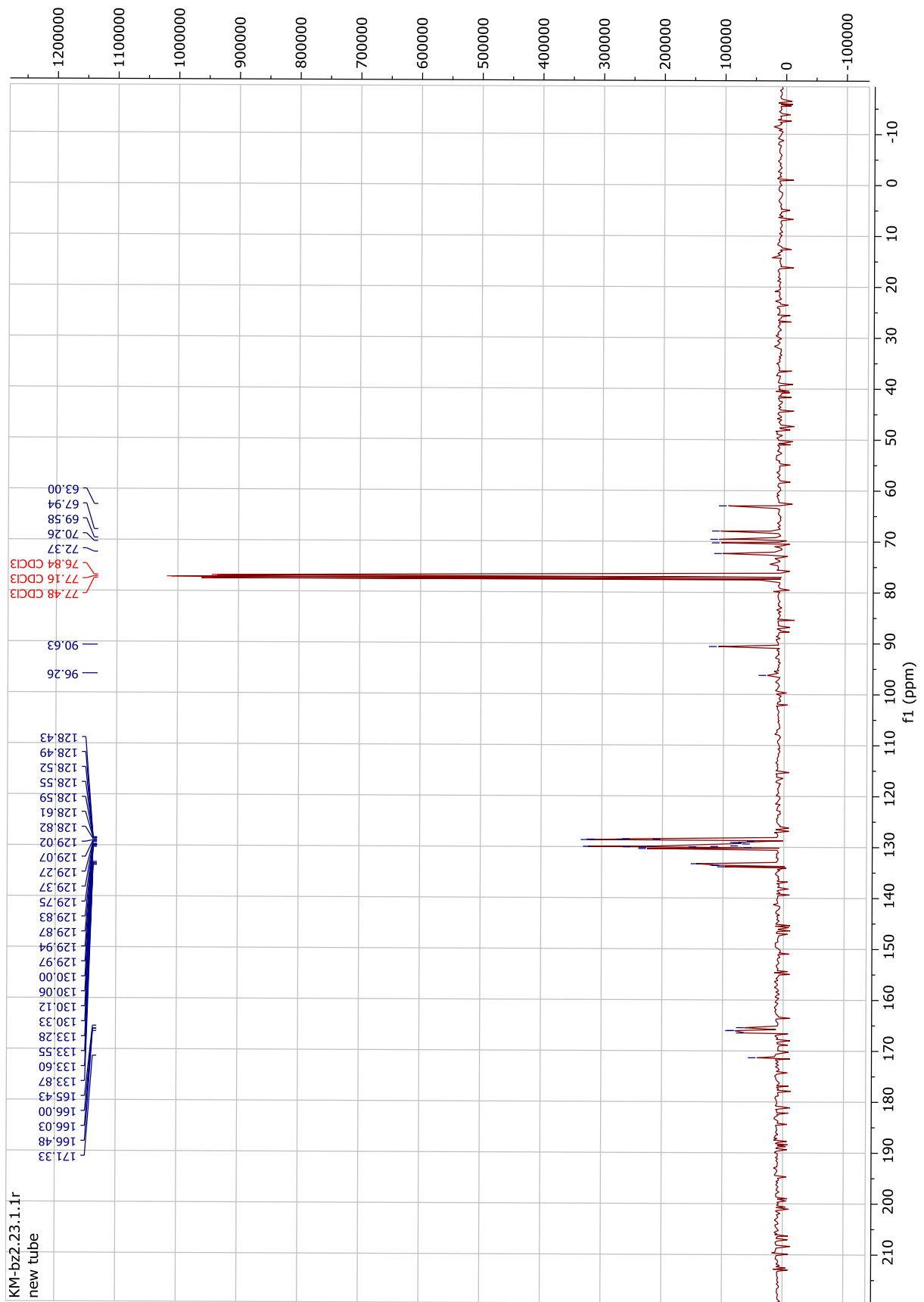
Figur 6- 43 ¹H NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glukopyranose (65).



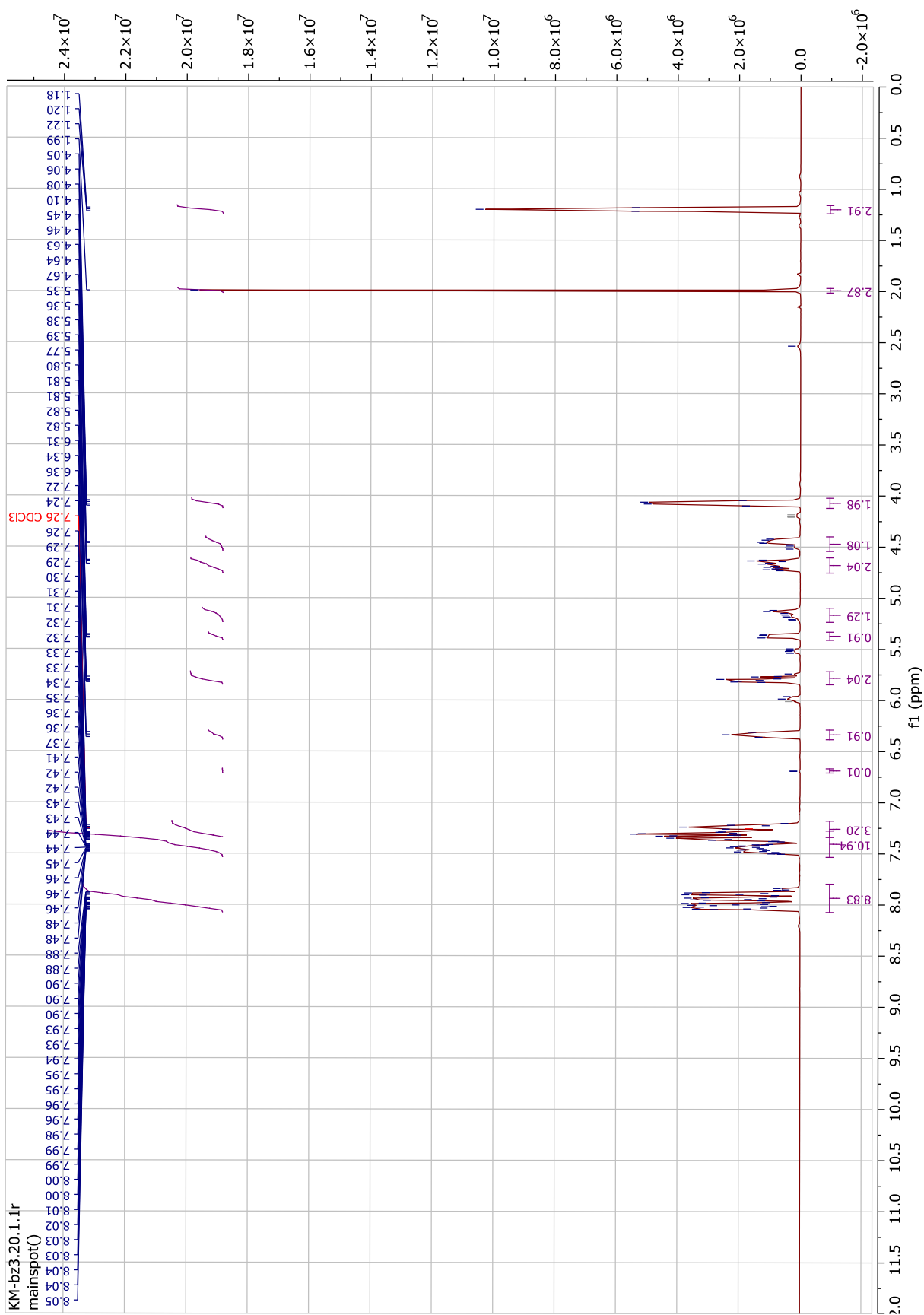
Figur 6- 44 ¹³C NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glukopyranose (65).



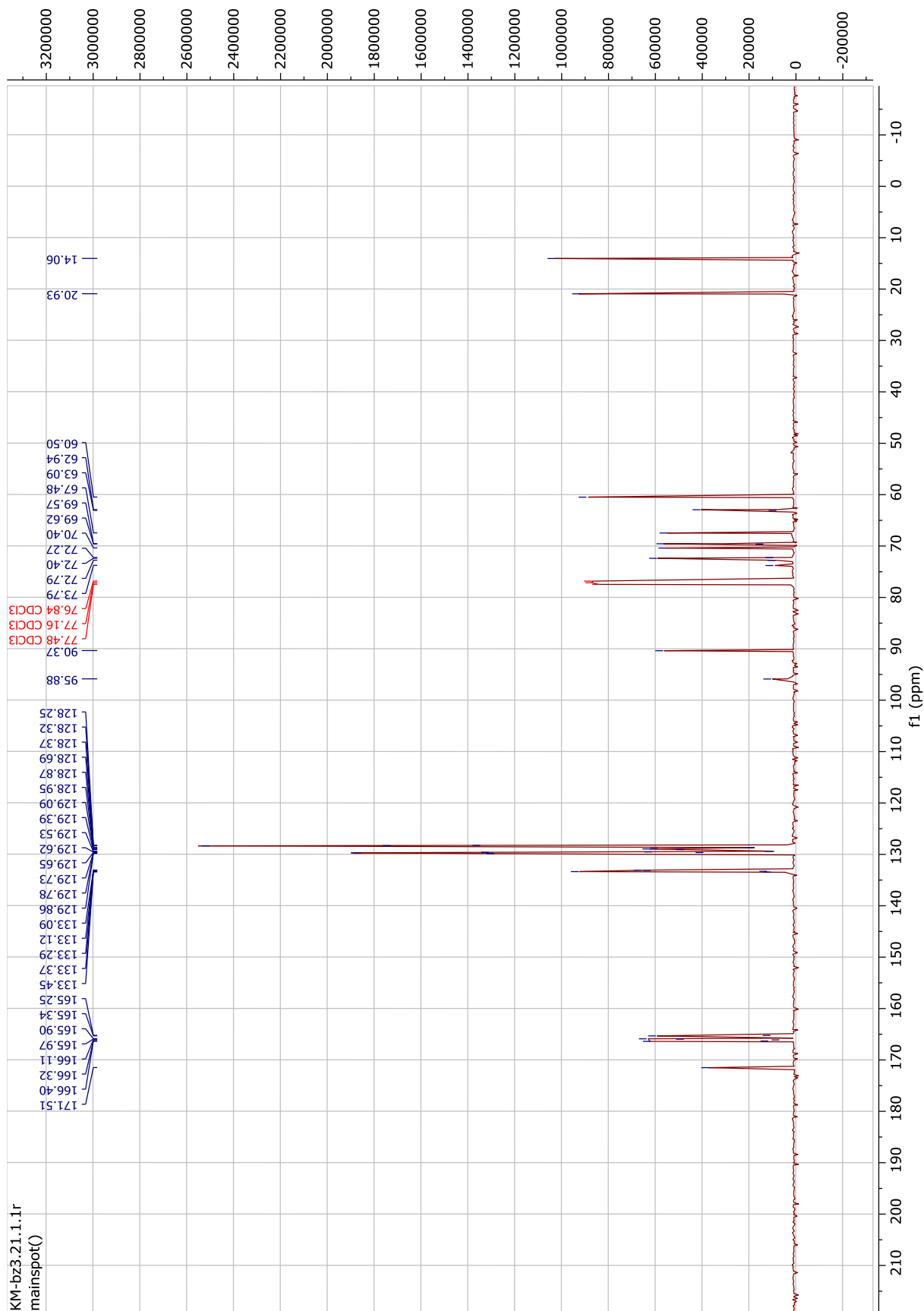
Figur 6- 45 ^1H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosid (66).



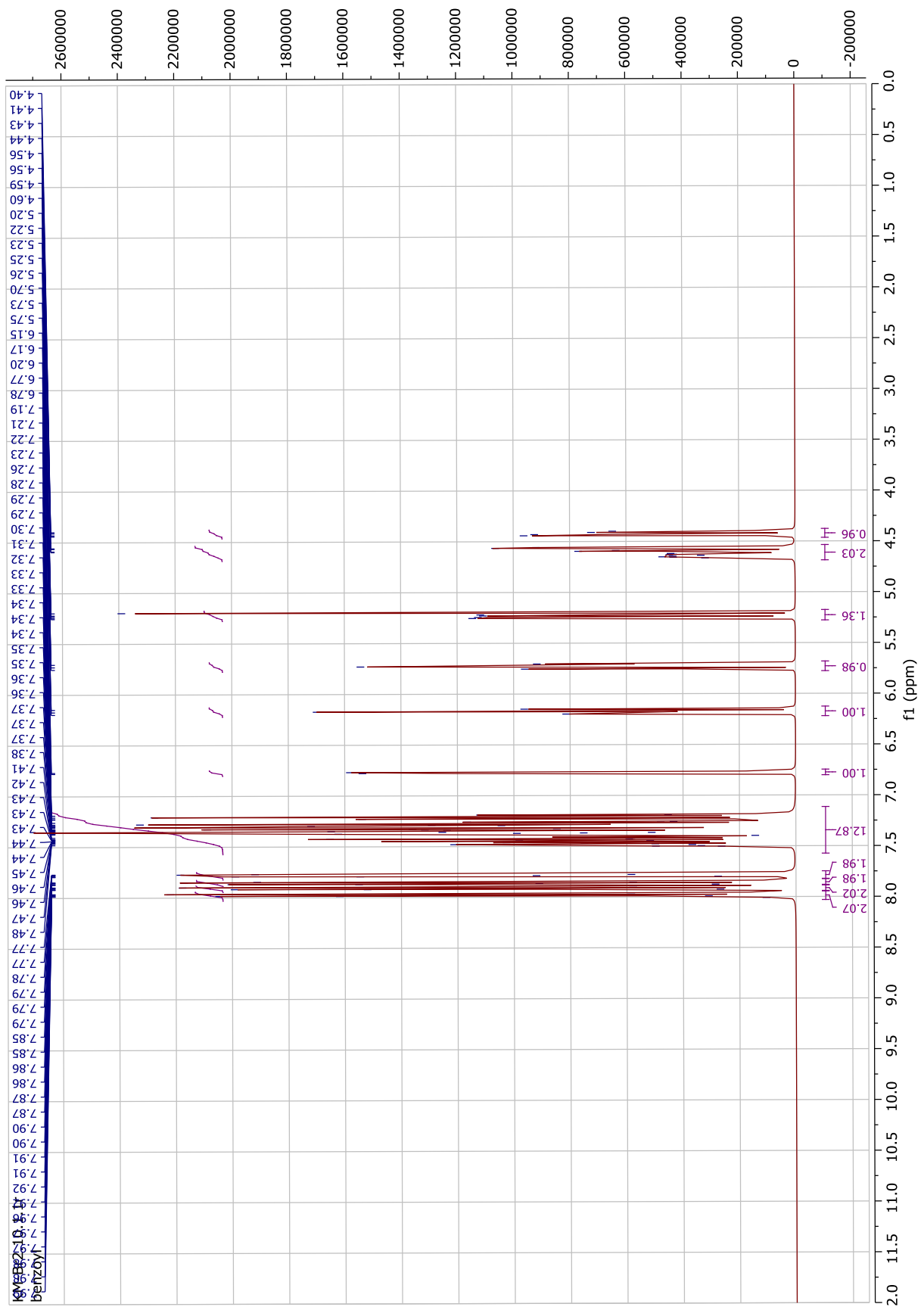
Figur 6- 46 ¹³C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosid (66).



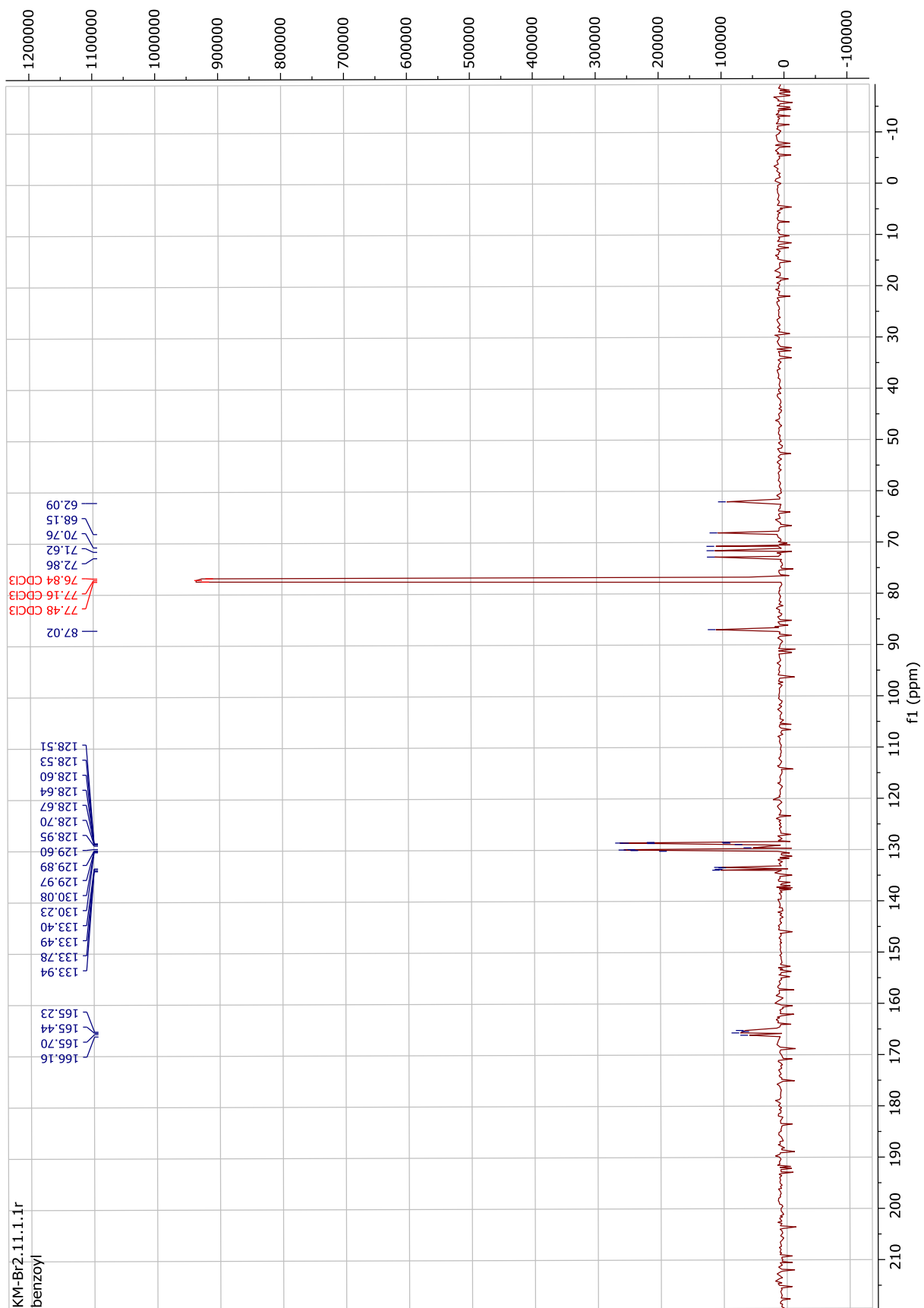
Figur 6- 47 ¹H NMR-spekter etter forsøk på syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosyltrichloroacetimidat (67).



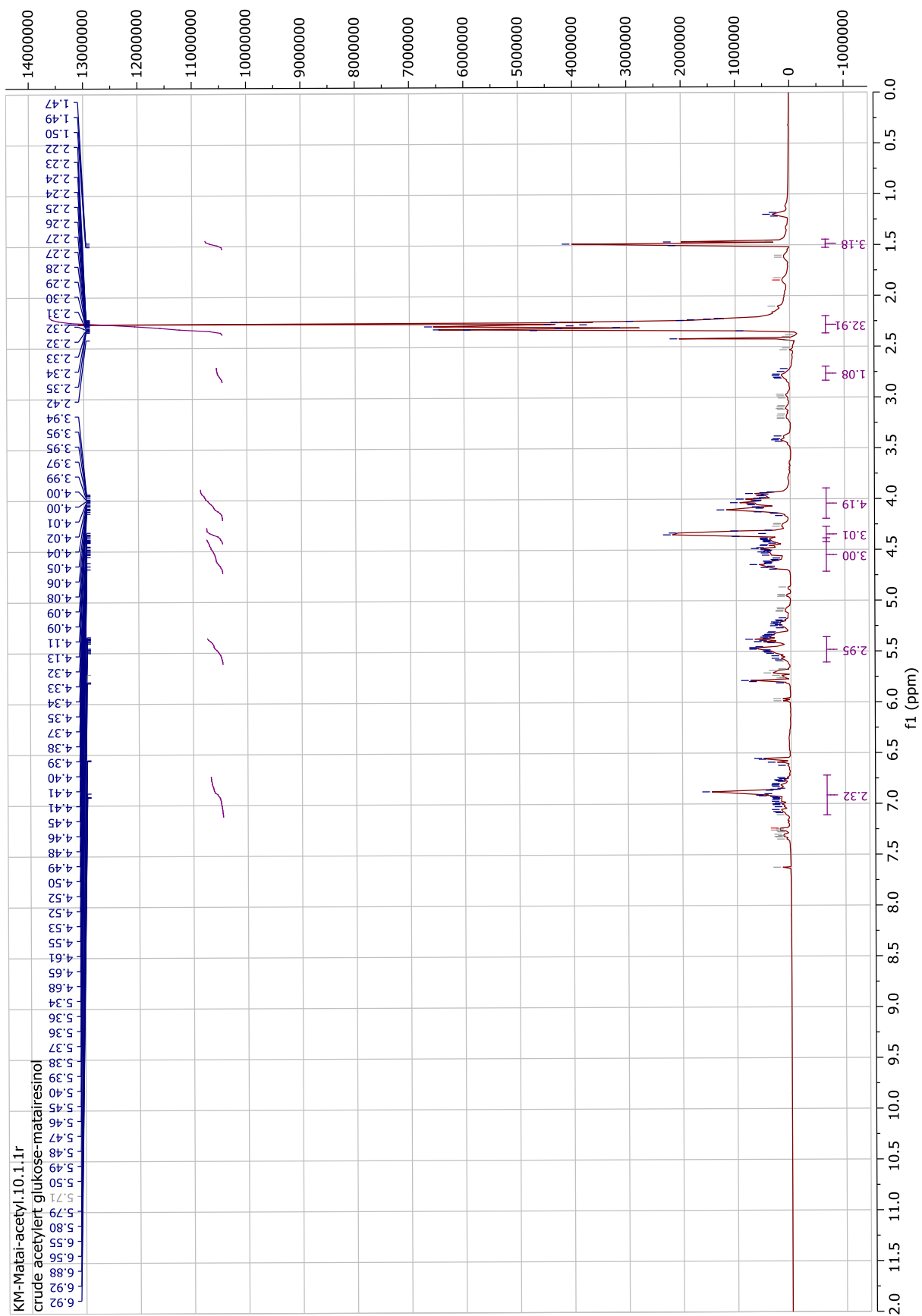
Figur 6- 48 ^{13}C NMR-spekter etter forsøk på syntese av 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-glukopyranosyltrikloroacetimidat (67).



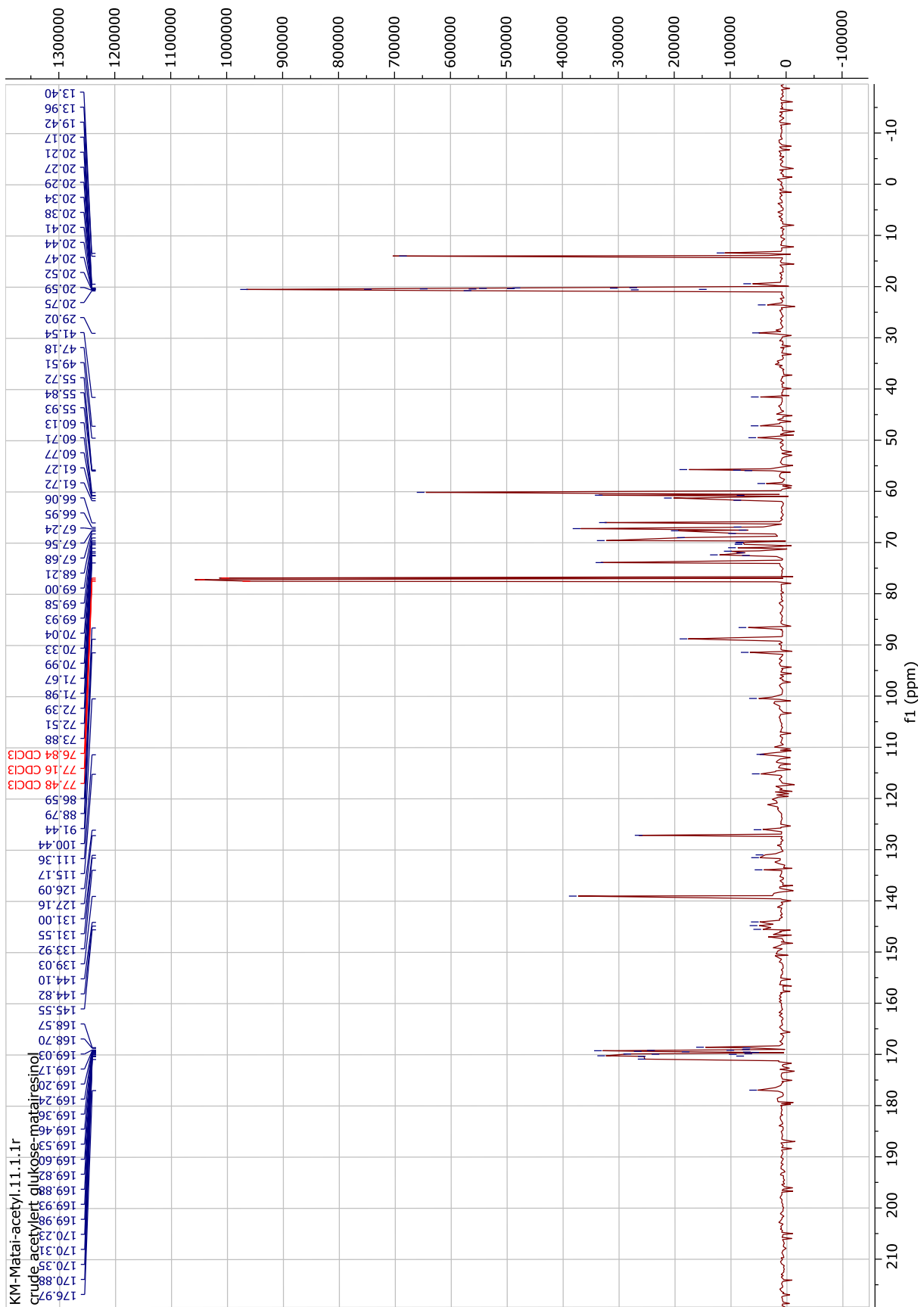
Figur 6- 49 ^1H NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosylbromid (81).



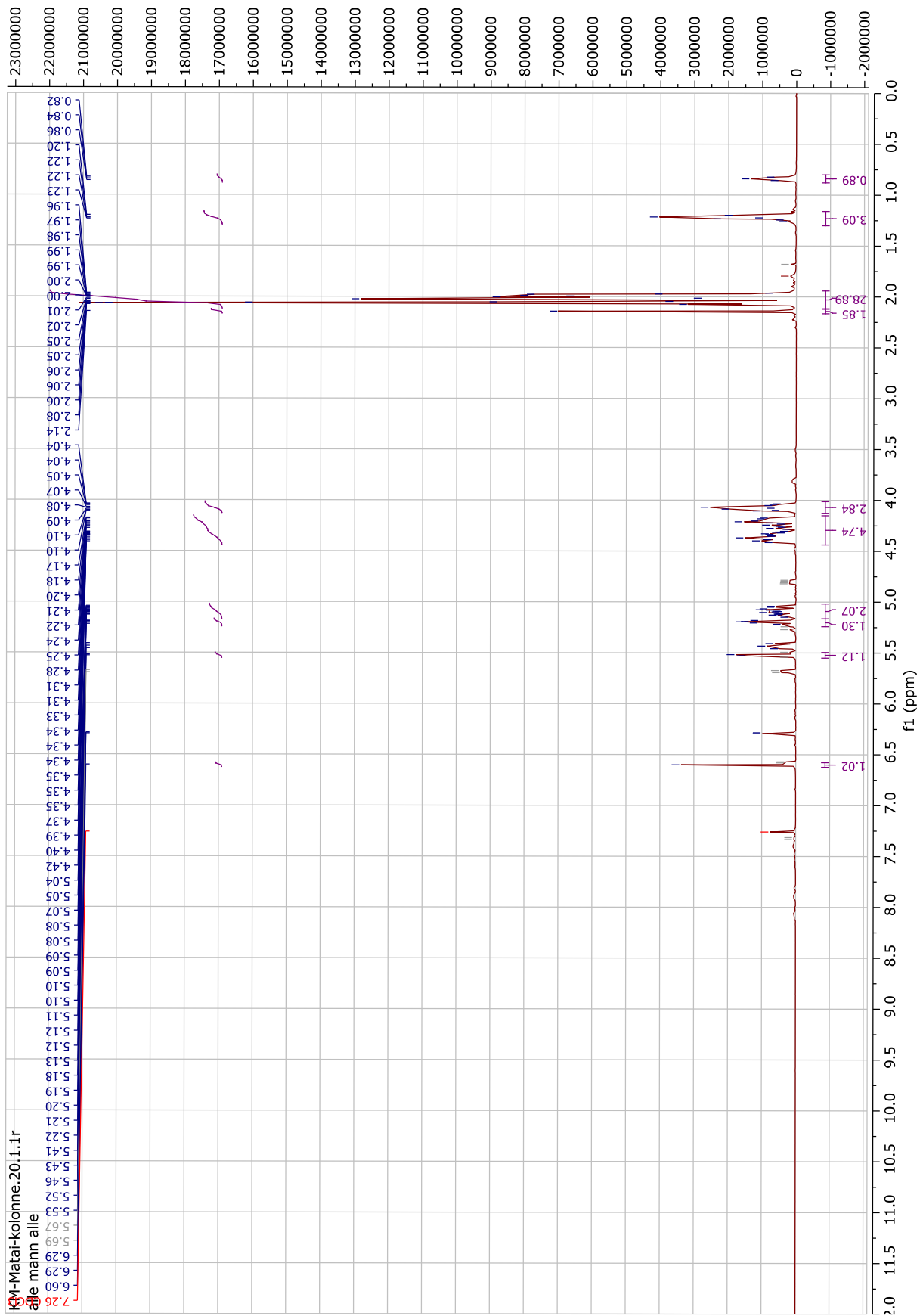
Figur 6- 50 ¹³C NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosylbromid (81).



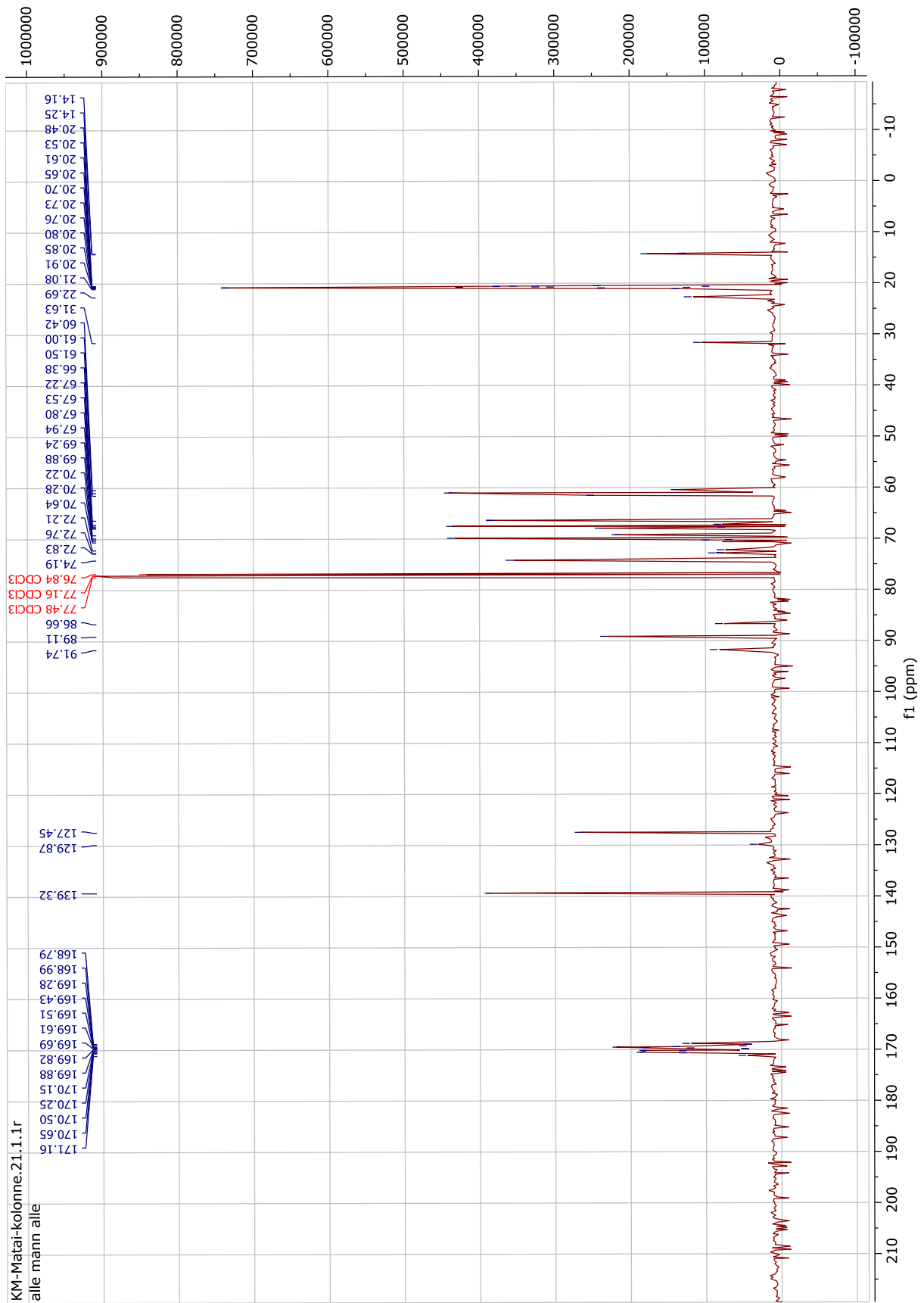
Figur 6- 51 ^1H NMR-spekter av råprodukt av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (70).



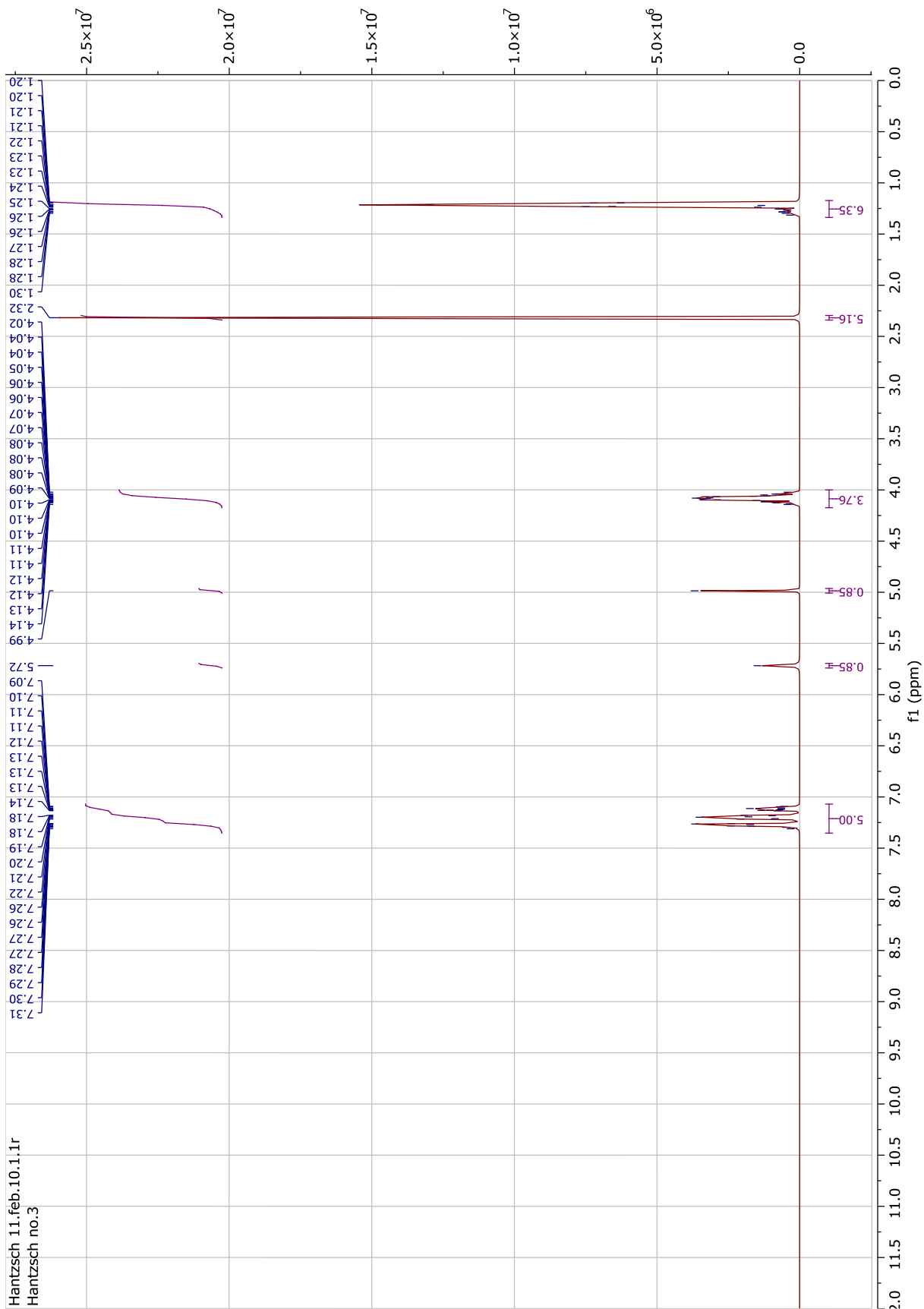
Figur 6- 52 ¹³C NMR-spekter av råprodukt av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (70).



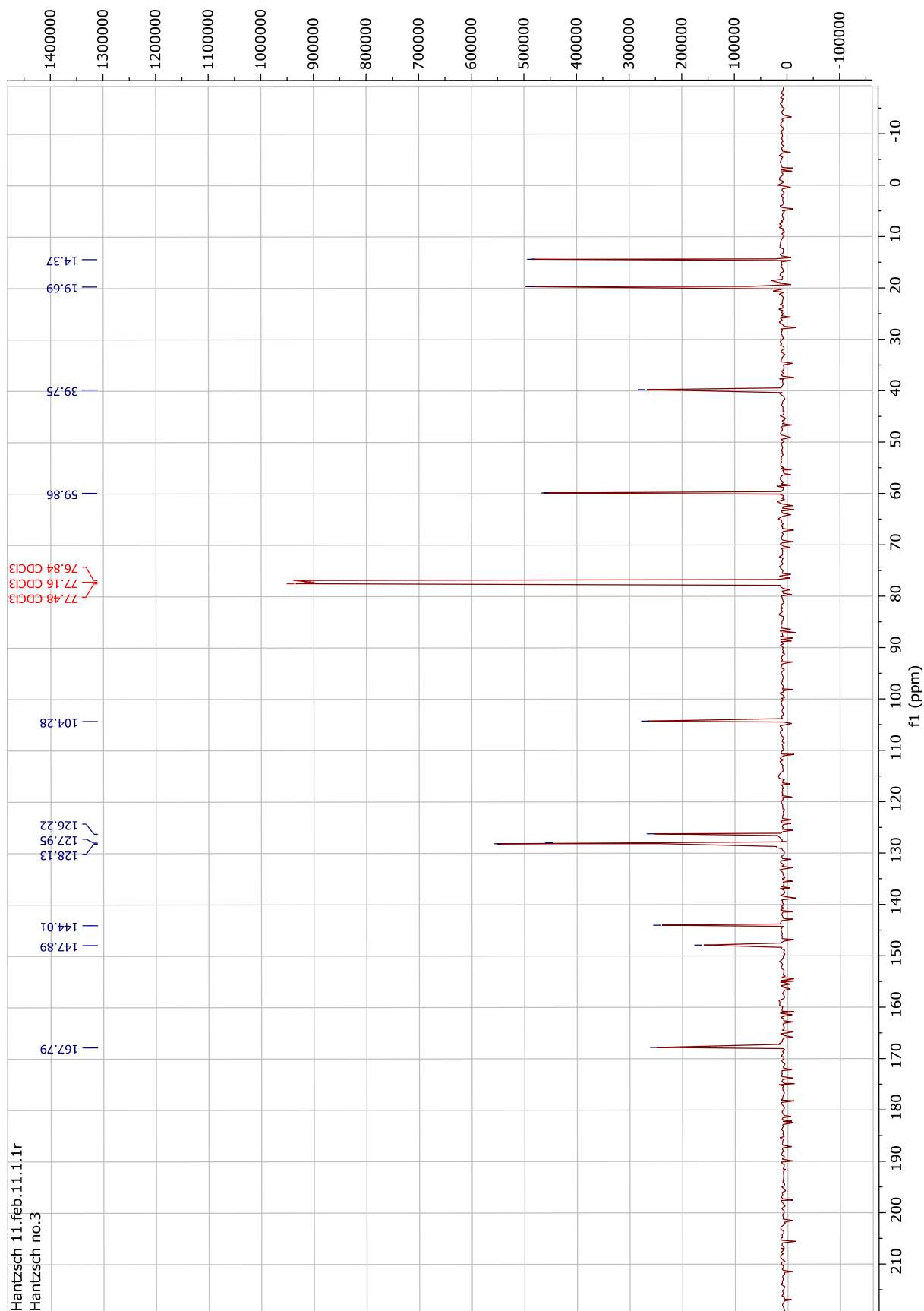
Figur 6- 53 ^1H NMR-spekter etter forsøkt opprensing av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (70).



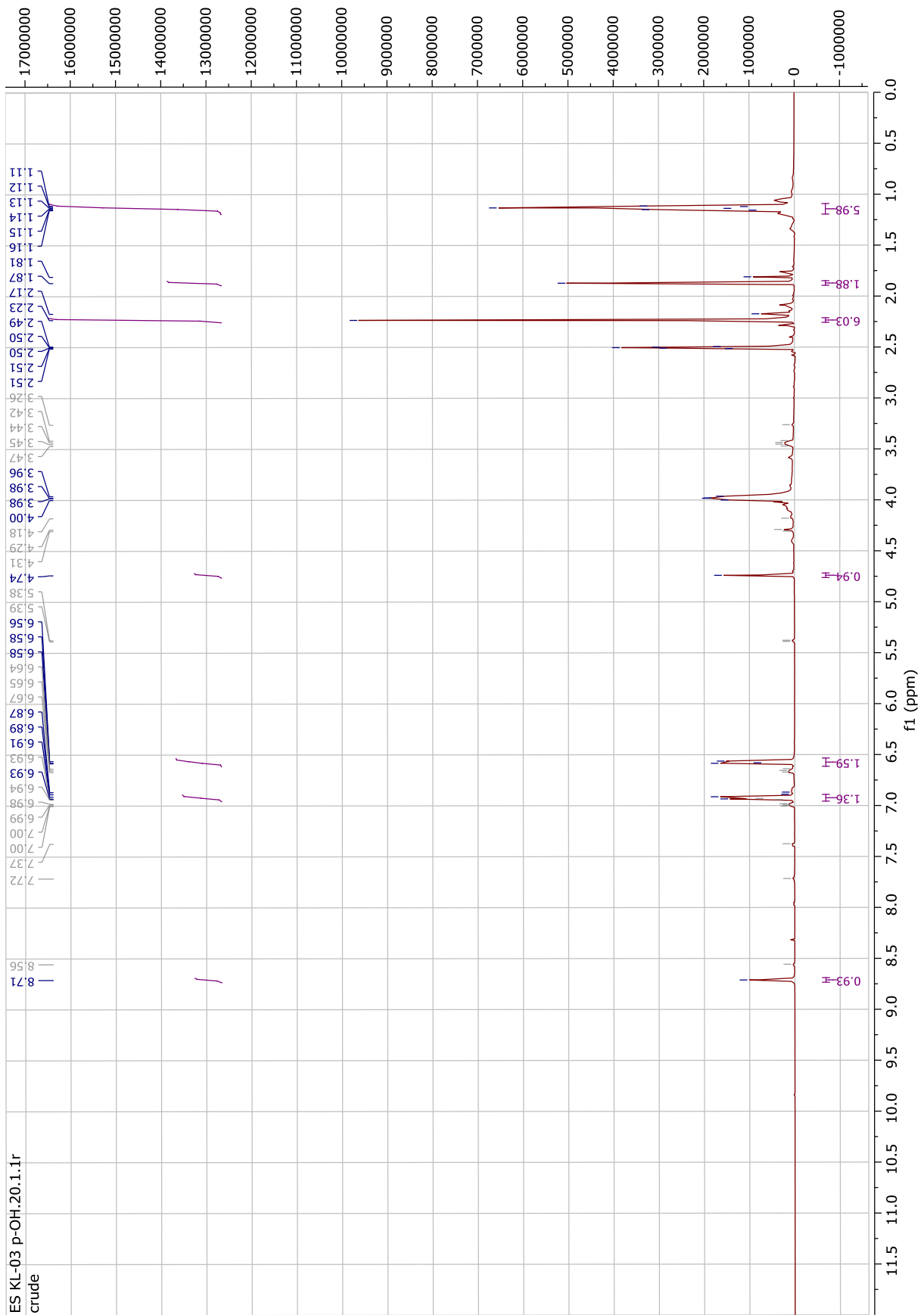
Figur 6- 54 ^{13}C NMR-spekter etter forsøkt opprensing av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (70).



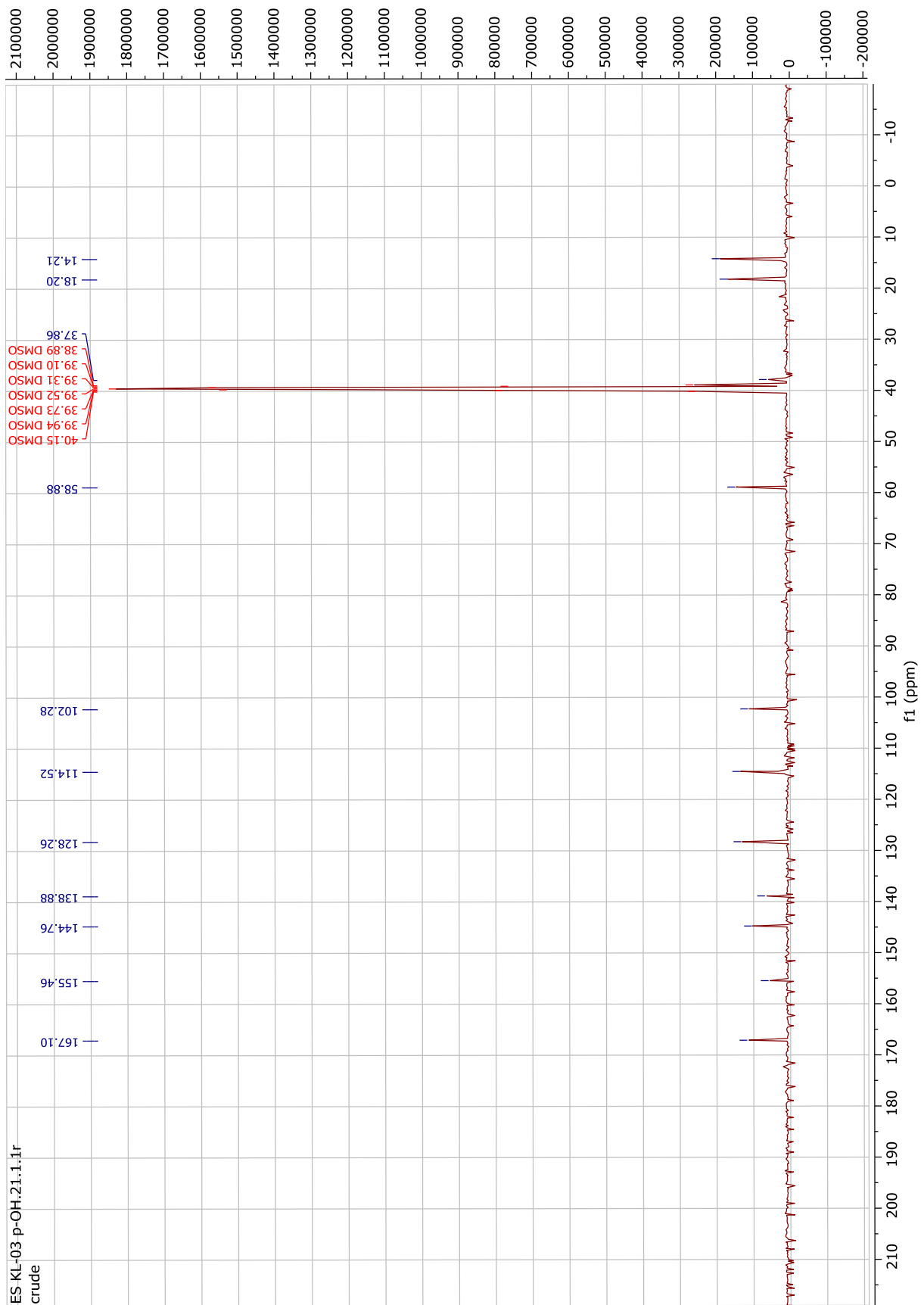
Figur 6- 55 ^1H NMR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-fenyl-2,6-dimetyl-3,5-dietyl ester (76).



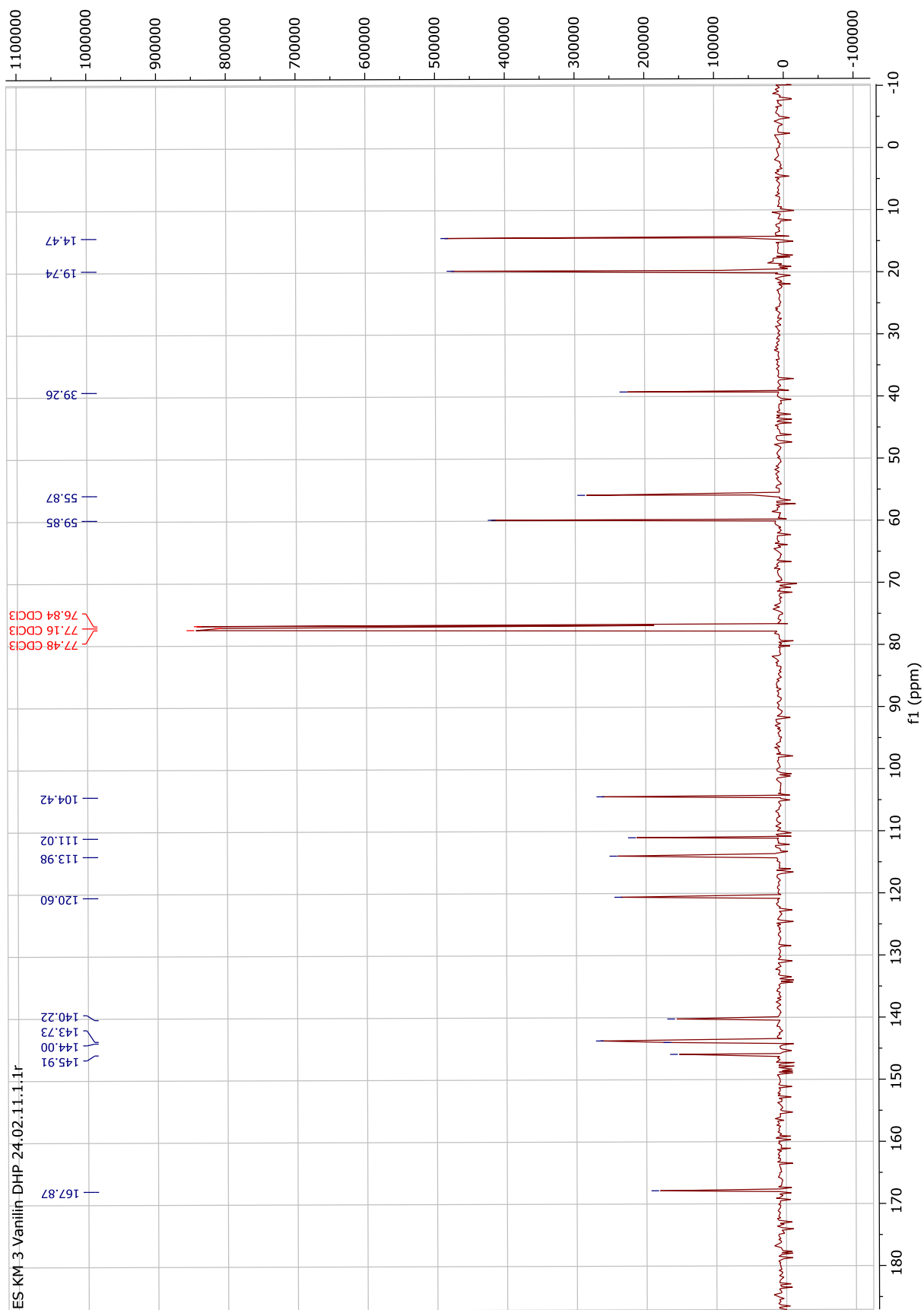
Figur 6- 56 ¹³C NMR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-fenyl-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (76).



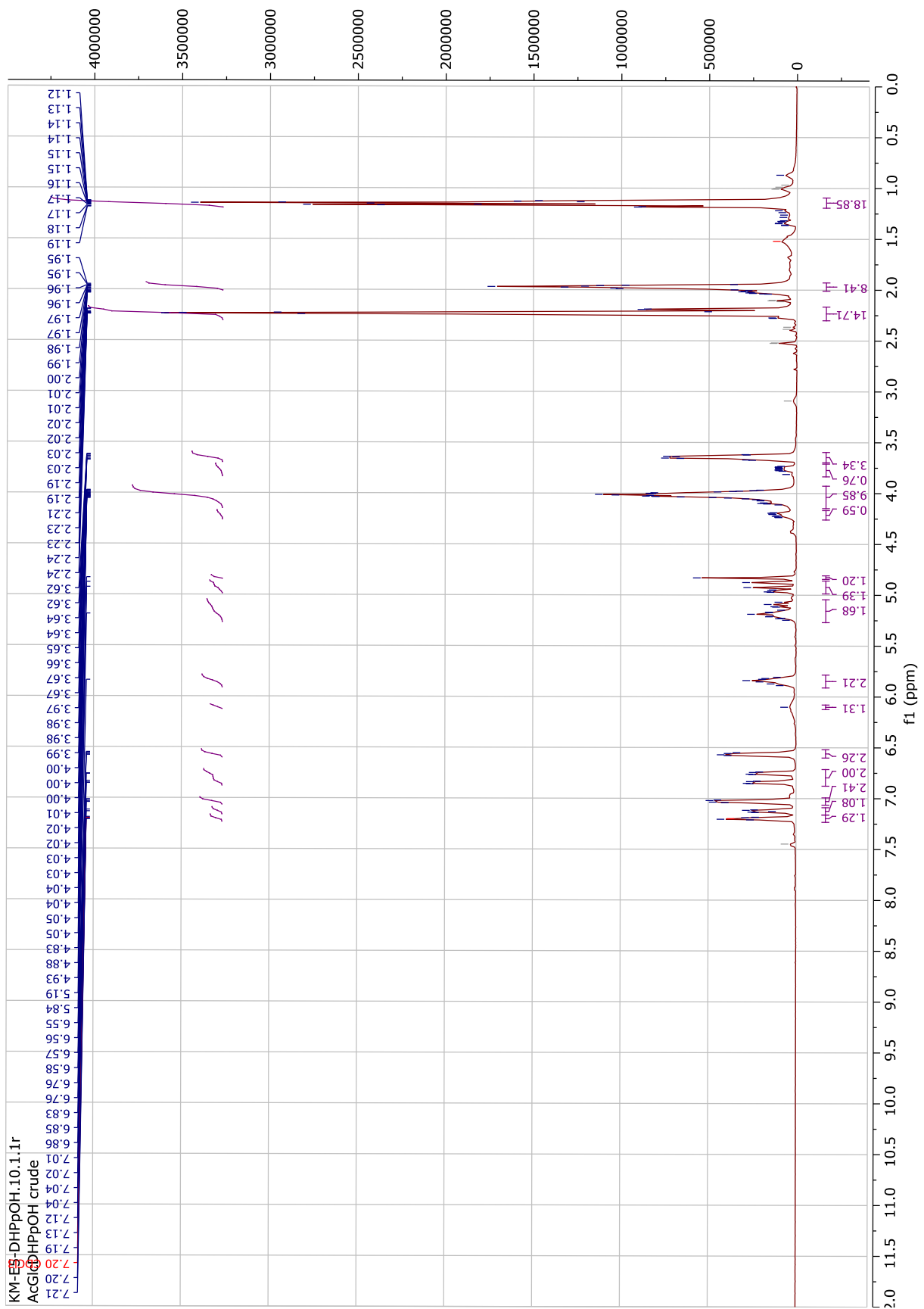
Figur 6- 57 ^1H NMR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksyfenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (5).



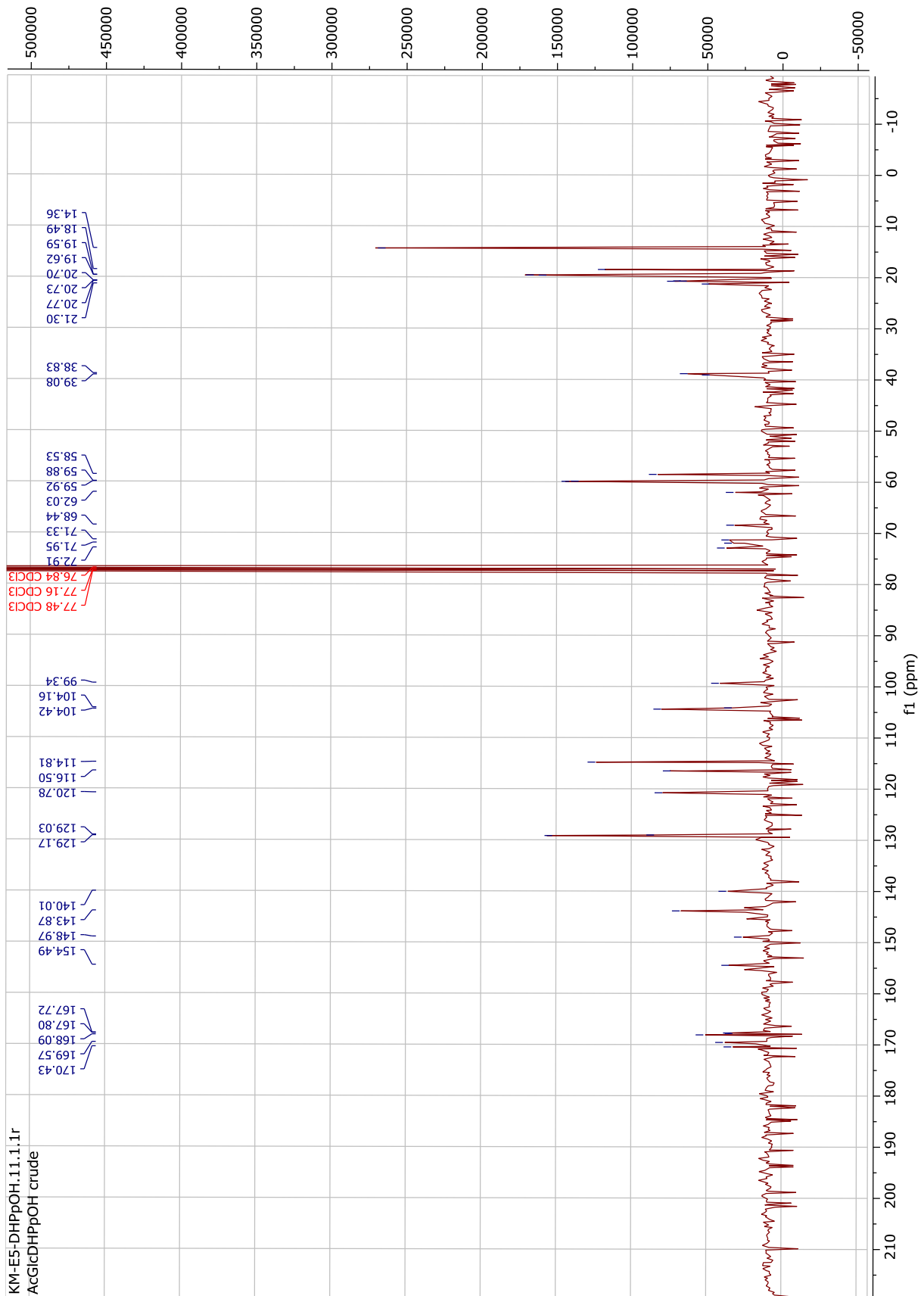
Figur 6- 58 ¹³C NMR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksyfenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (5).



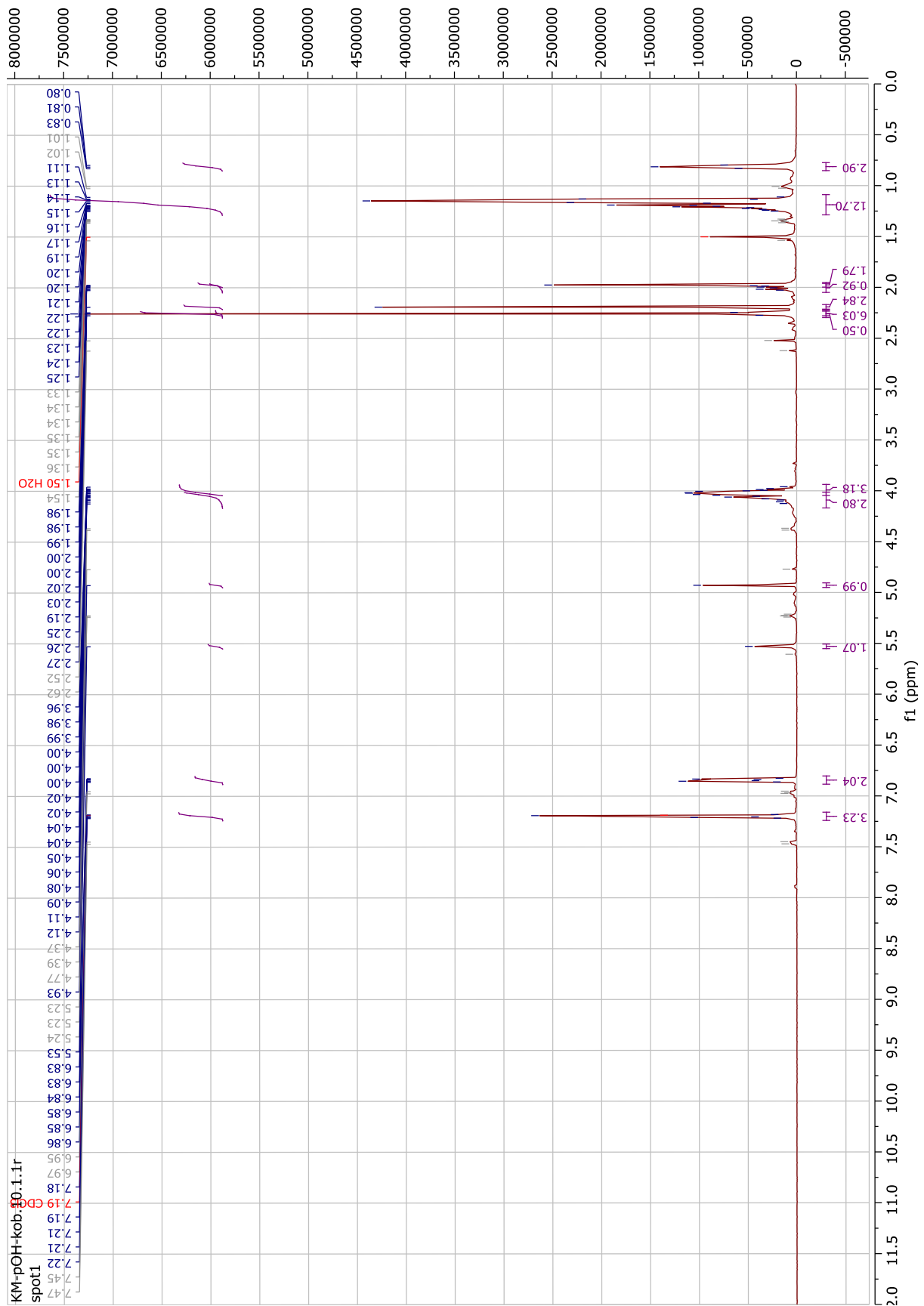
Figur 6- 60 ¹³C NMR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksy-3-metoksifenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (6).



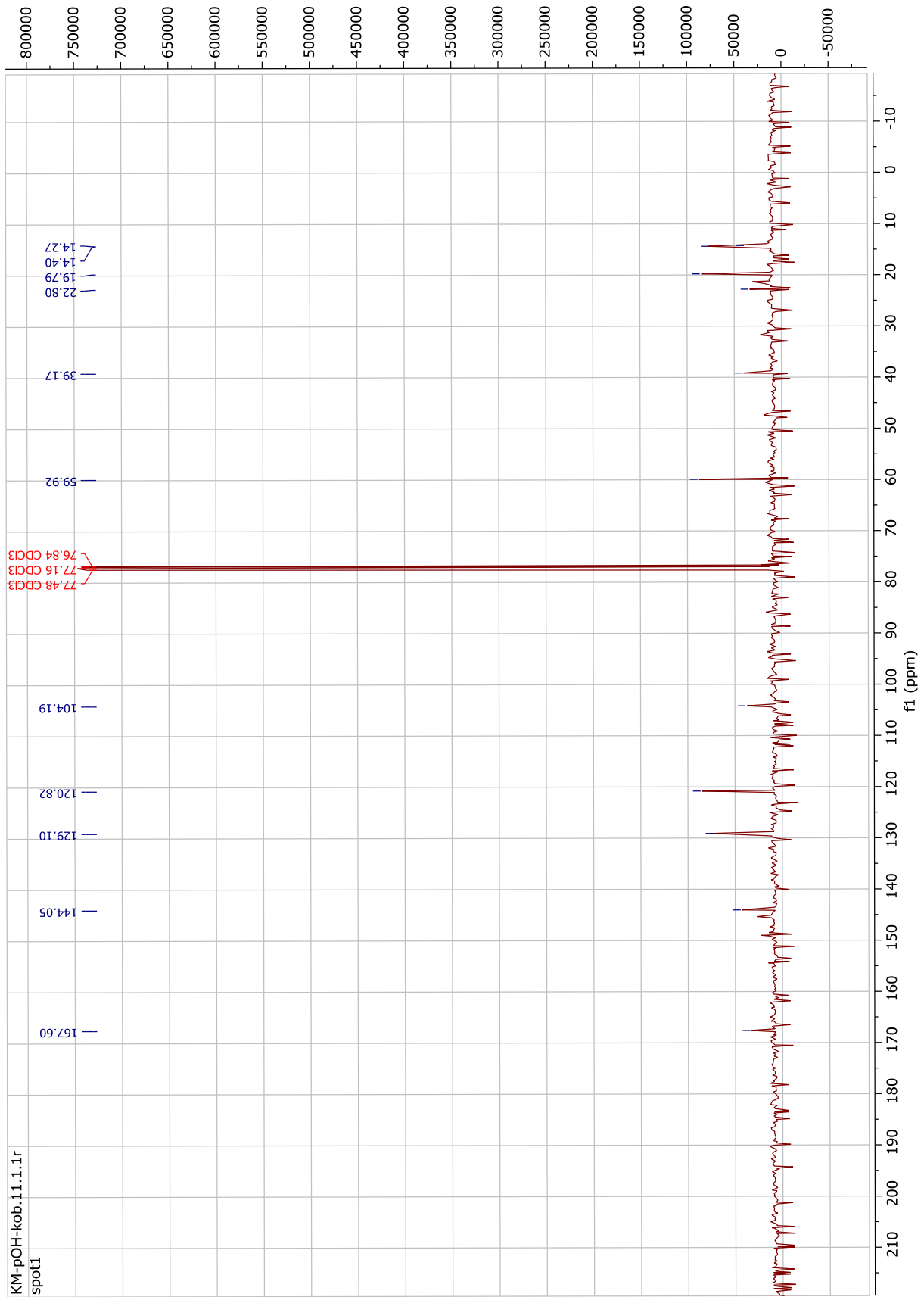
Figur 6- 61 ¹H NMR-spekter av råprodukt etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 5 og glykosyldonor 43.



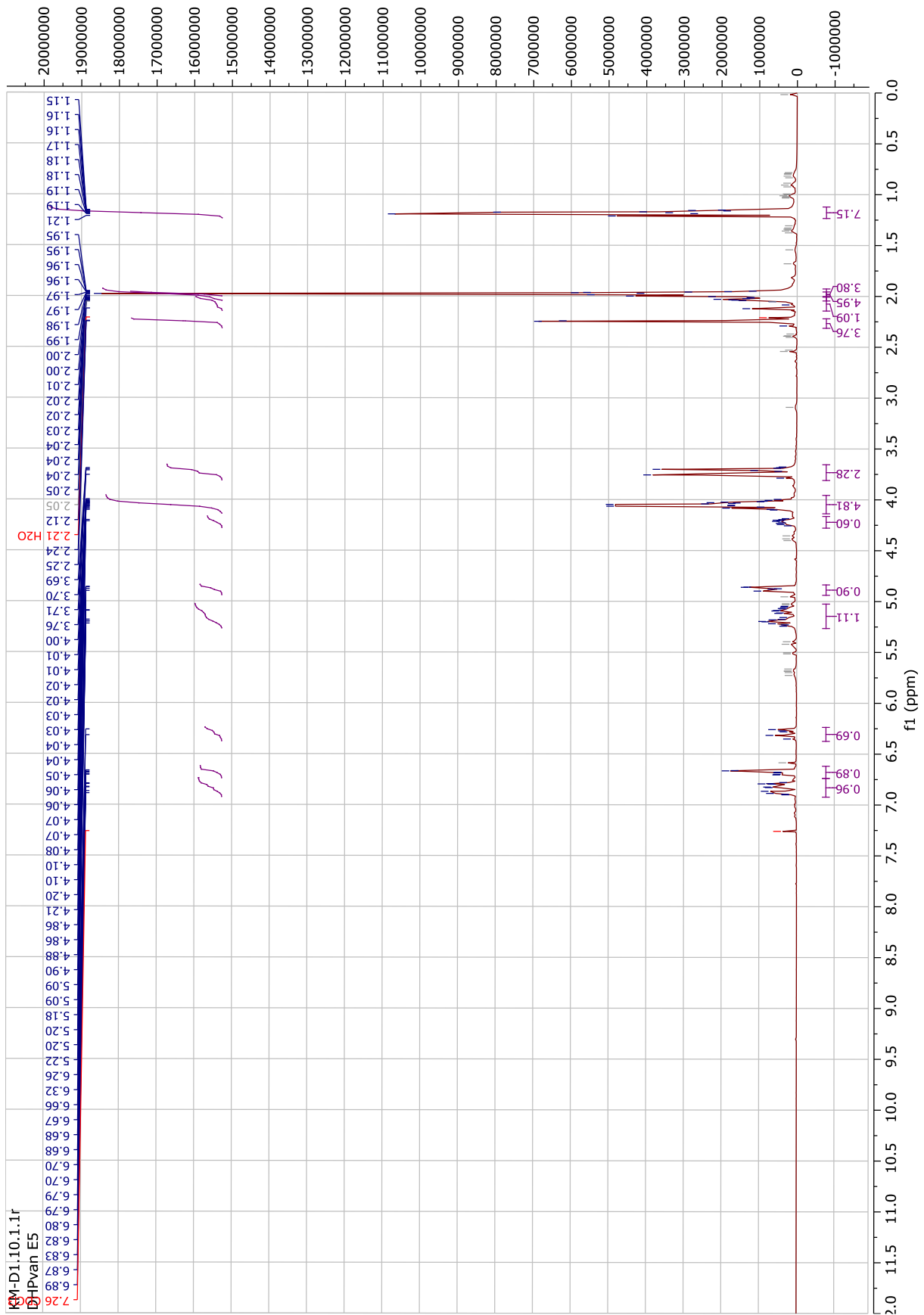
Figur 6- 62 ¹³C NMR-spekter av råprodukt etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 5 og glykosyldonor 43.



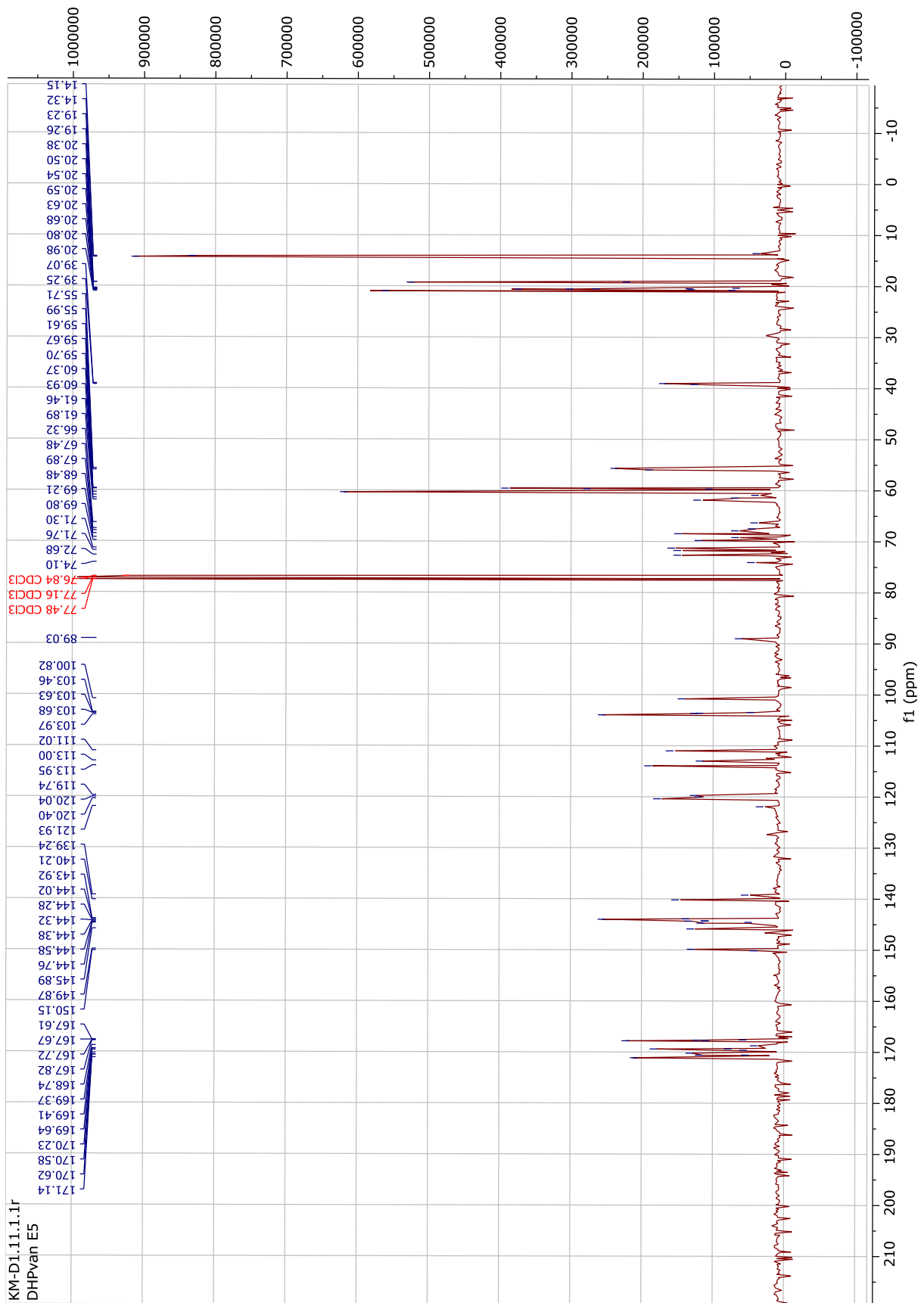
Figur 6- 63 ¹H NMR-spekter etter mislykket opprensing etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 5 og glykosyldonor 43.



Figur 6- 64 ¹³C NMR-spekter etter mislykket opprensing etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 5 og glykosyldonor 43.

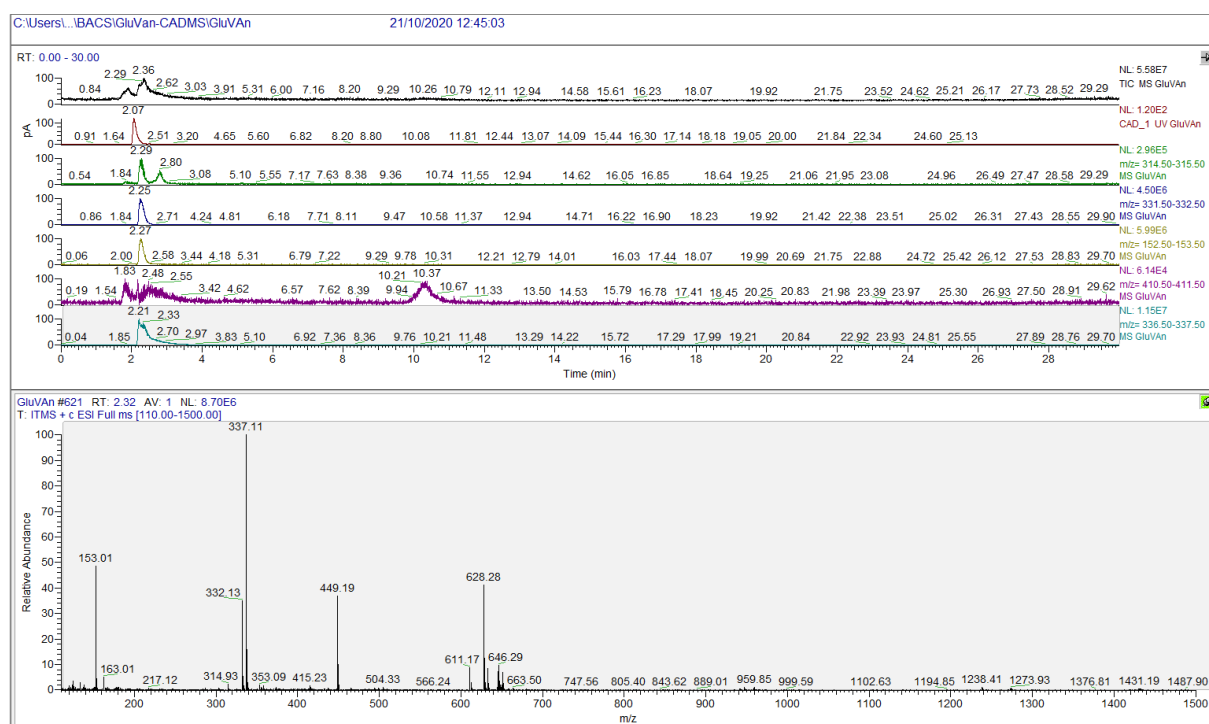


Figur 6- 65 ¹H NMR-spekter av råprodukt etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 6 og glykosyldonor 43.



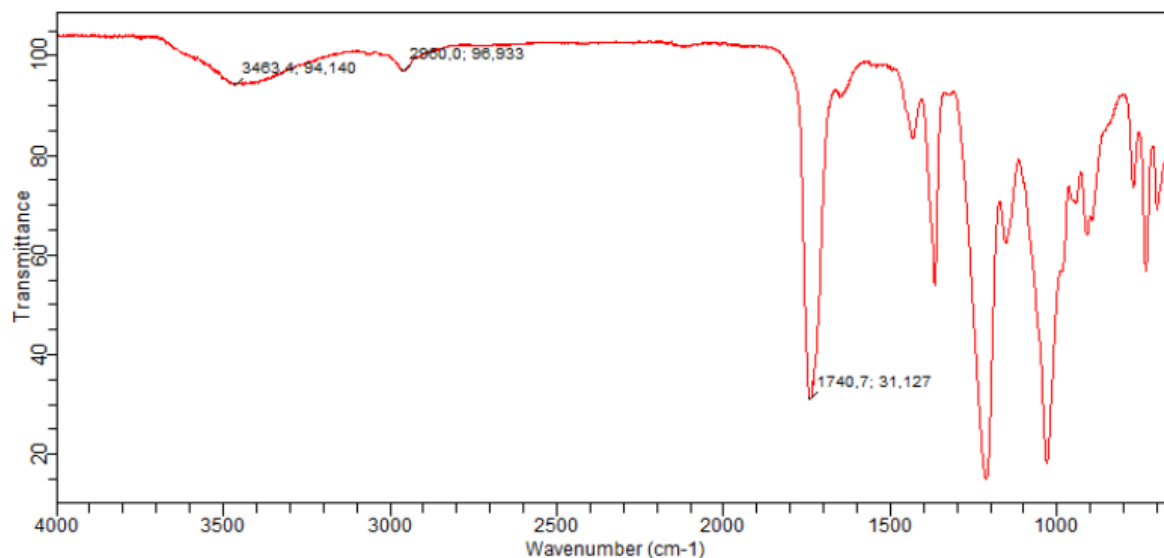
Figur 6- 66 ^{13}C NMR-spekter av råprodukt etter forsøk på koblingsreaksjon mellom DHPy 6 og glykosyldonor 43.

6.2 HPLC- og MS-spektra

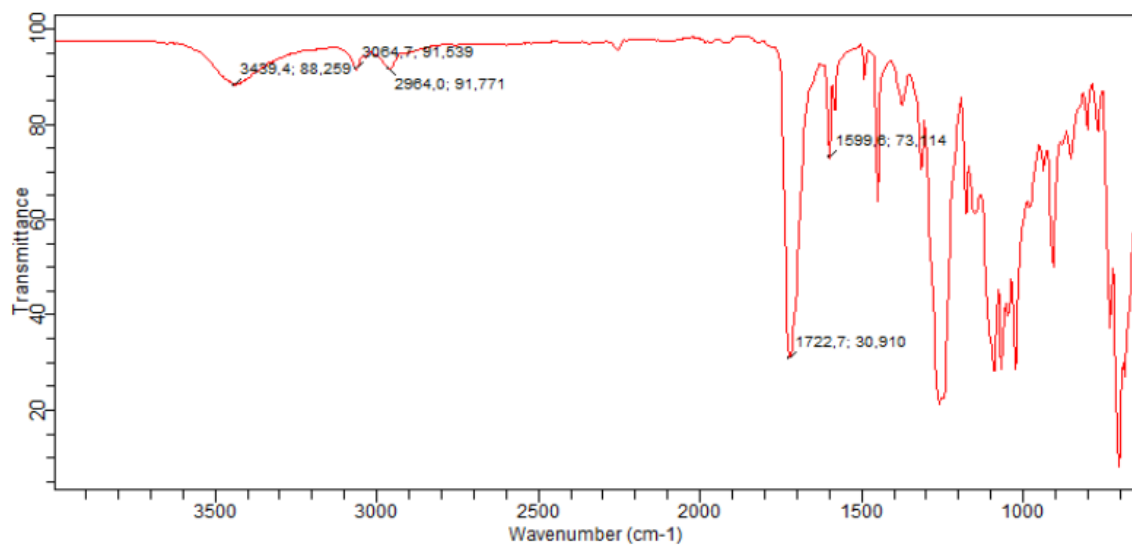


Figur 6- 67 HPLC-kromatogram og MS-spekter av målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (I).

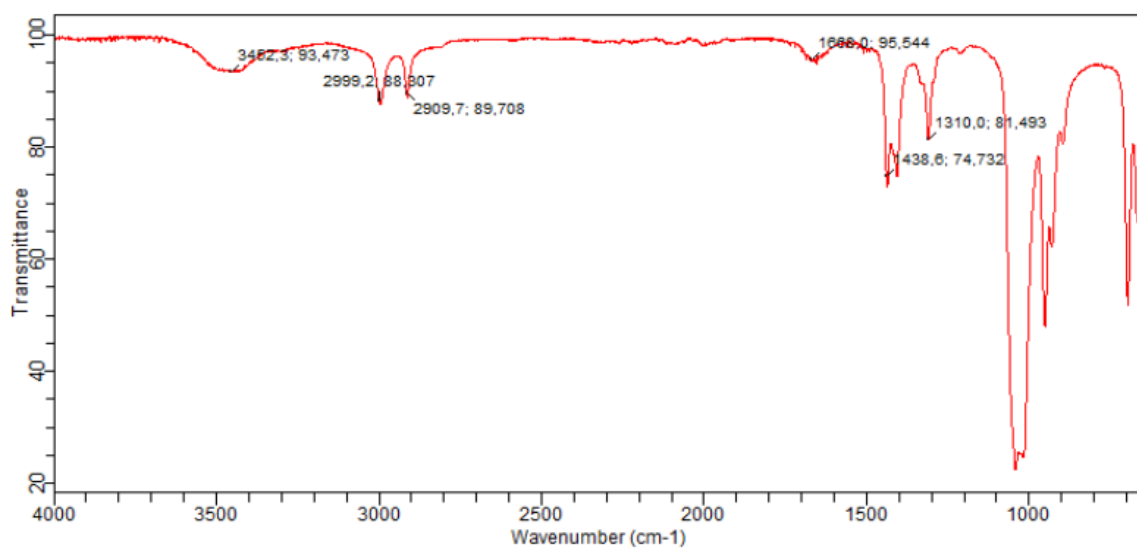
6.3 IR-spektra



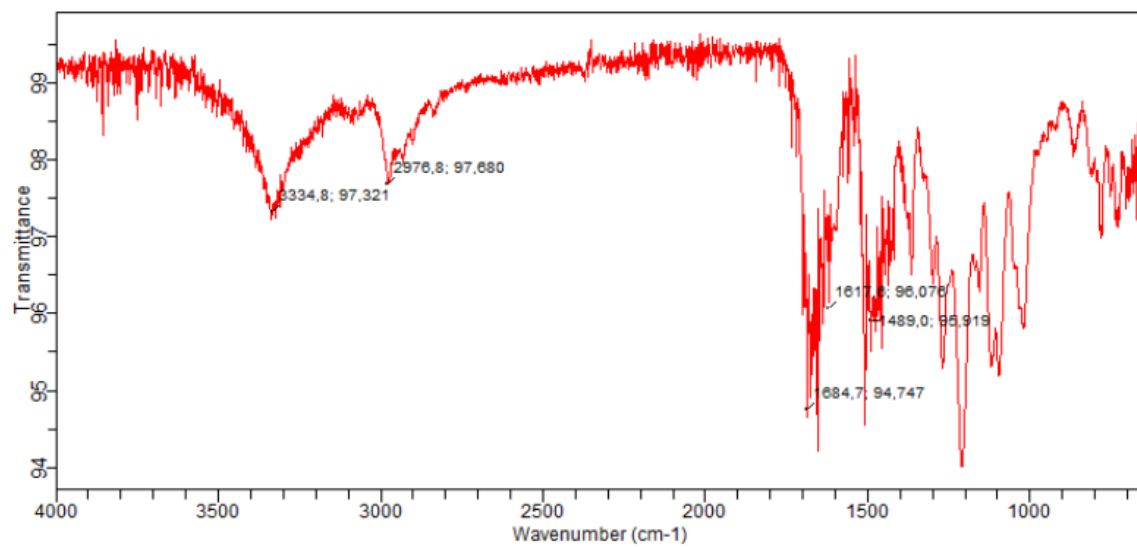
Figur 6- 68 IR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (5I).



Figur 6- 69 IR-spekter etter mislykket forsøk på syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-glukopyranosyltrichloroacetimidat (**61**).



Figur 6- 70 IR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksy-fenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (**5**).



Figur 6- 71 IR-spekter av 3,5-pyridindikarboksylsyre-1,4-dihydro-4-(4-hydroksy-3-metoksifenyl)-2,6-dimetyl-3,5-dietyler (6).



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway