



Norges miljø- og biovitenskapelige
universitet
Fakultet for veterinærmedisin og
biovitenskap Institutt for kjemi, bioteknologi
og matvitenskap

Masteroppgave 2015
60 stp

SYNTESE AV INTERMEDIATER FOR TOTALSYNTESEN AV MUCOSIN OG DICTYOSPHAERIN

SYNTHESIS OF INTERMEDIATES FOR THE TOTAL SYNTHESIS OF MUCOSIN AND DICTYOSPHAERIN

Mohammed Abdul Abi

**SYNTESE AV INTERMEDIATER FOR TOTALSYNTESEN AV MUCOSIN OG
DICTYOSPHAERIN
SYNTHESIS OF INTERMEDIATES FOR THE TOTAL SYNTHESIS OF MUCOSIN AND
DICTYOSPHAERIN**

Forord

Det praktiske arbeidet ved denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen på IKBM ved Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitetet (NMBU) i Ås.

All takk og lovprisning til Gud, den barmhjertige som har gitt meg muligheten til å avslutte studietiden.

Jeg vil takke professor Yngve Stenstrøm for den gode veiledningen under arbeidet og som har inspirert min interesse for kjemi. I tillegg vil jeg takke doktorgradsstipendiatene Harrison Gallantree-Smith og Simen Antonsen for god veiledning og tålmodighet under den stressende tiden på laben.

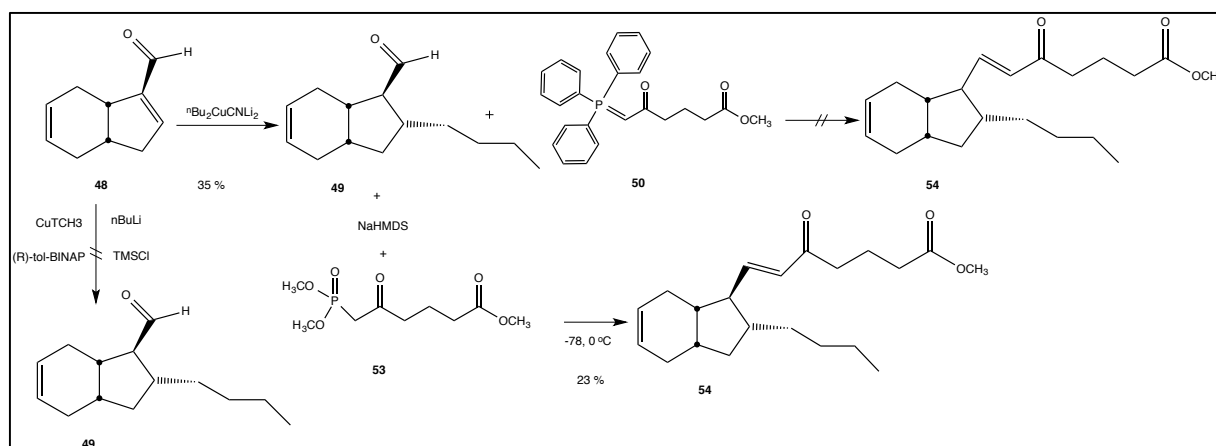
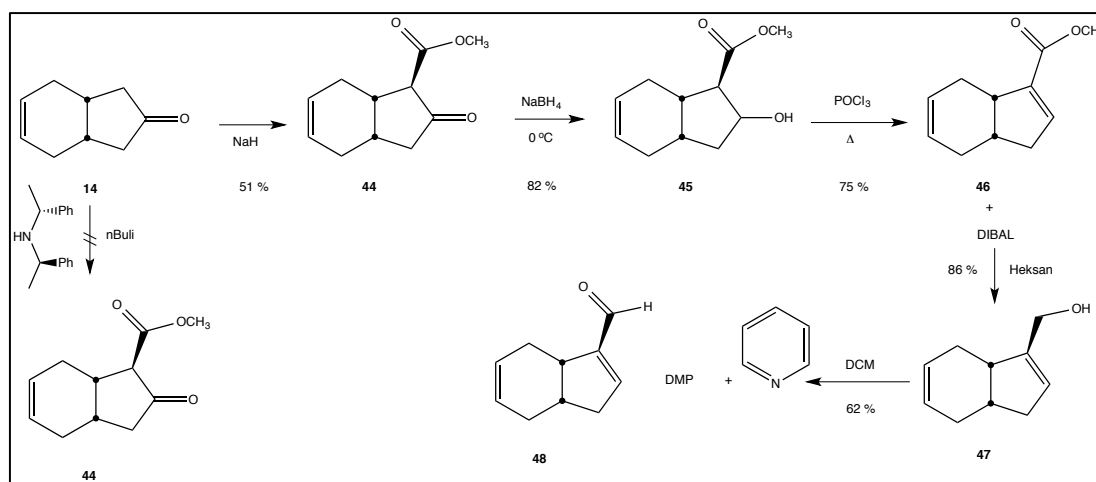
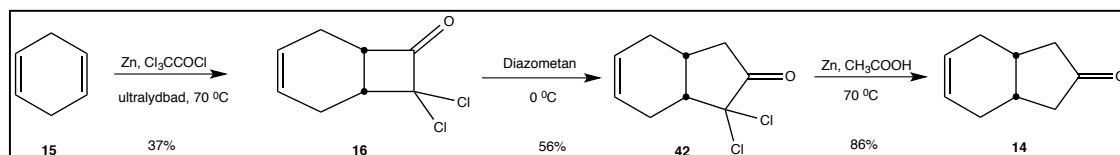
Takk til lab ingeniør Anne Gravdahl for bestilling av kjemikaler.

Takk til medstudenter og alle andre på laboratoriet som har bidratt til et meget godt arbeidsmiljø.

Tilslutt vil jeg takke familie og venner.

Ås, 15/5 2015
Mohammed Abdul Abi

Grafisk sammendrag



Skjema 1: Viser sammendrag av oppnådd resultat i denne oppgaven.

Sammendrag

Målet med denne oppgaven var å syntetisere en del mellomprodukter for totalsyntesene av dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) som er to prostaglandin-lignende naturprodukter isolert fra hhv. en svamp og en marin alge. Strategien for arbeidet ble delt inn i to deler, hvor den først tok for seg syntesen av grunnstrukturen av målmolekylene (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on **14**. Som startmateriale ble det brukt 1,4-sykloheksadien **15** via en [2+2] sykloaddisjonsreaksjon med diklorketen fra trikloracetyl klorid og dette ga 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on **16**. Denne ble videre ekspandert med diazometan til **42** som videre ble deklorert med sink. Dette ga ønsket produkt **14**.

Den andre delen tok for seg alkyleringen av α -posisjonen til keton **14** og deretter alkylering av β -posisjonen til **48**. Forsøk med reaksjon mellom **14** og BuLi i THF med *bis*-[(R)-1-fenyletyl]amin hydrogenklorid som katalysator ga ikke ønsket forbindelse. En suspensjon av NaH i dimetylkarbonat ga **45**. Denne ble redusert med NaBH₄ i metanol til alkoholen **46**. Aldehydet **48** ble laget i to trinn ved først å redusere **46** til alkoholen **47** med DIBAL i heksan og deretter oksidere denne til **48** ved å benytte en løsning av pyridin og DMP. Forsøket på å alkylere forbindelse **48** i β -posisjonen hvor en blanding av BuLi, CuTC og *R*-tolBINAP ble tilsatt til forbindelsen **48** og TMSCl. Uheldigvis gikk ikke denne reaksjonen. Dermed ble det prøvd en annen metode hvor forbindelse **48** ble tilsatt til en løsning av BuLi og CuCN. Denne metoden ga to diastereomerer av **49**. Deretter ble det forsøkt å syntetisere sidekjeden til **51**.

Det første forsøket på å lage sidekjeden ble utført ved å tilsette BuLi til en løsning av metyltrifenylfosfonium bromid i THF og glutarsyre monometylesterklorid. Dette ga metyl 5-oxo-6-(trifenyl-[5-fosfanyliden]) heksanat **50**. Etter syntesen av forbindelse **50** var det klart for å sette på denne kjeden til forbindelse **49** ved en Wittig reaksjon. Forbindelse **49** ble tilsatt til en suspensjon av forbindelse **50** i toluen. Denne metoden ga ikke ønsket produkt.

Dermed ble det satset på en annen metode for å lage sidekjeden. En reaksjon basert på Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjon mellom aldehyd **49** og **53** ga da et α,β -umettet keton **54**. Påfølgende reduksjon vil gi mucosin metylester.

Abstract

The aim of this study was to synthesize some intermediates for the total synthesis of mucosin and dictyosphaerin, which are two prostaglandin-like natural products isolated from a sponge and a marine algae respectively.

The strategy for the synthesis was divided into two parts, the first dealt with the synthesis of the basic structure of the target molecules (1R*, 6S*)-bicyclo[4.3.0]non-3-en-8-one **14**. The starting material used was 1,4-cyclohexadiene **15** via a [2+2] cycloaddition with an intermediate dichloroketene from trichloroacetyl chloride which formed 8,8-dichlorobicyclo[4.2.0]oct-3-en-7-one **16**. This was further expanded with diazomethane to the [4.3.0] compound of **42**, which was further dechlorinated with zinc. This gave the desired product **14**.

The second part dealt with the alkylation of the α -position of the ketone **14** and then alkylating the β -position to **48** for further work towards mucosin/dictyosphaerin. Trials with the reaction between **14** and BuLi with *bis*-[(*R*)-1-phenylethyl]amine hydrogen chloride as a catalyst which did not give the desired compound. NaH in dimethyl carbonate gave the desired product **45**. This was reduced with NaBH₄ in methanol to the alcohol **46**.

The aldehyde **48** was made in two steps by first reducing **46** to the alcohol **47** with DIBAL and then oxidation to **48** by using a solution of pyridine and DMP. The attempted stereoselective alkylation of compound **48** in the β -position with a solution BuLi, CuTC and *R*-tolBINAP was added to compound **48** and TMSCl. Unfortunately, this reaction did not work. Thus, another method was tried in which compound **48** was added to a solution of BuLi and CuCN. This method gave two diastereomers of **49**. Then, attempts were made to synthesize side chain to **51**.

The first attempt to make the side chain was performed by adding BuLi to a methyltriphenylphosphonium bromide and glutaric acid monomethyl ester chloride. This gave methyl 5-oxo-6-(triphenyl-[5-phosphanylidene]) hexanate **50**. After synthesis of compound **50** was complete, insertion of this chain onto compound **49** was undertaken via a Wittig reaction. Compound **49** was added to a suspension of compound **50** in toluene. This method did not give the desired product.

Thus, focus on another method was employed to create the side chain. A reaction based on Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction between aldehyde **49** and **53** gave a α , β -unsaturated ketone **54**. Subsequent reduction will hopefully provide mucosin ester.

Forkortelser

ATP	Adenosine treephosphate
BuLi	Butyllitium
CuTC	Copper(I)-thiophene-2-carboxylate
DHA	dokosaheksansyre
EPA	eicosapentansyre
NaHMDS	Natrium bis(trimetylsilyl)amid
NVSCCs	N-type voltage sensitive calcium channels
pre-NDA	New Drug Application
rt	romtemperatur
<i>R</i> -tolBINAP	(R)-(+)-2,2-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1-binaphthyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin-layer chromatography

Innholdsfortegnelse

FORORD	II
GRAFISK SAMMENDRAG	III
SAMMENDRAG	IV
ABSTRACT	V
FORKORTELSER	VI
INNHOLDSFORTEGNELSE	VII
1.1 INNLEDNING	1
1.1.1.1 Naturprodukter	1
1.1.1.2 Totalsyntese	2
1.1.1.3 Marine naturprodukter	3
1.1.1.4 Fett og fettsyrer	5
1.1.1.5 Prostaglandiner og Eikosanoider	6
1.2 MÅLMOLEKYL	8
1.2.1.1 Dictyosphaerin	8
1.2.1.2 Mucosin	9
1.3 BAKGRUNN	10
1.3.1.1 Keten	10
1.3.1.2 Ringekspansjon ved bruk av Diazometan	12
1.3.1.3 Syntese av alkener ved Wittig og Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjonen	13
1.3.1.4 Michael addisjon	15
1.3.1.5 Ultralyd	16
1.3.1.5.1 Fundamentale aspekter	16
1.3.1.5.2 Laboratorieutstyr	17
1.4 RESULTATER OG DISKUSJON	18
1.4.1.1 Syntese mot (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	18
1.4.1.2 Syntese mot mucosin og dictyosphaerin	20
1.4.1.3 Videre arbeid	27
1.5 KONKLUSJON	29
1.6 EKSPERIMENTELT	30
1.6.1.1 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on	31
1.6.1.2 Syntese av 1-metyl-1-nitrourea	34
1.6.1.3 Syntese av 9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	35
1.6.1.4 Syntese av (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (3aR,7aS)-3a,7a-dimetyl-1,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2H-inden-2-on	38
1.6.1.5 Forsøk på syntese av metyl (1R,3aS,7aR)-3a,7a-dimetyl-2-oks-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karboxylat	42

1.6.1.6	Syntese av metyl (1R,3aS,7aR)-3a,7a-dimetyl-2-oks-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karboxylat	43
1.6.1.7	Syntese av metyl (1R,3aR,7aR)-2-hydroksy-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karboxylat	47
1.6.1.8	Syntese av metyl (3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-indene-3-karboxylat	50
1.6.1.9	Syntese av ((3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-3-yl) metanol	53
1.6.1.10	Syntese av (3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-indene-3-karbaldehyde	56
1.6.1.11	Forsøk på syntese av (1S,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karbaldehyd	59
1.6.1.12	Syntese av (1S,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karbaldehyd 60	
1.6.1.13	Syntese av metyl-5-oxo-6-(trifenyl-[⁵ -fosfanyliden])hexanat	63
1.6.1.14	Forsøk på syntese av methyl (E)-7-((2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-yl)-5-oxohept-6-enat	67
1.6.1.15	Syntese av metyl-6-klor-5-oksoheksanat	68
1.6.1.16	Syntese av Syntese av metyl-6-jodid-5-oksoheksanat	71
1.6.1.17	Syntese av metyl-6-(dimetoksyfosforyl)-5-oksoheksanat	74
1.6.1.18	Syntese av metyl-6-jodid-5-oksoheksanat	77
1.6.1.19	Syntese av metyl (E)-7-((1R,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-inden-1-yl)-5-okshept-6-enoat	78
1.7	LISTE OVER MOLEKYLER I SYNTESEN	81
	REFERANSER	84

1.1 Innledning

1.1.1. Målet med oppgaven.

Målet med denne oppgaven var å syntetisere en del mellomprodukter for totalsyntesene av dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) angitt i avsnitt 1.2 og 1.2.1.2. Først delmål var å få til en effektiv prosess for å lage det bisykliske grunnkjelletet **14** (Figur 6). Andre delmål var å innføre to substituentter på **14** slik at de to målmolekylene, dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**), kunne lages fra disse.

1.1.1.1 Naturprodukter

Naturproduktkjemi kan ordrett tolkes som at det omfatter all kjemi på alt man finner i naturen. I praksis defineres det likevel heller som kjemien til organiske molekyler og da oftest til de med relativt lav molekylvekt. Naturproduktkjemi omfatter da alle organiske molekyler som finnes i alle type levende organismer som planter, dyr, insekter, marine organismer og mikroorganismer.^{1a} Disse metabolittene inkluderer bl. a. alkaloider, flavonoider, terpenoider, glykosider, aminosyrer, proteiner, karbohydrater osv. Noen forfattere vil inkludere biopolymerer som polysakkarider, proteiner og nukleinsyrer som naturprodukter, mens andre ser på disse separat. Bruk av naturprodukter finnes overalt i samfunnet og varierer fra medisinske preparate til søtningstoffer og pigmenter.^{1a}

Forskjellige organismer har varierende kapasitet til å kunne syntetisere og transformere disse forbindelsene. Til tross for meget varierende egenskaper ved levende organismer er veiene for generell modifisering og syntetisering av disse hovedgruppene av naturstoffer funnet til å være hovedsakelig den samme for alle organismer dog med noen mindre variasjoner.² Disse prosessene demonstrerer fundamentale prosesser i alt levende materie og betegnes som primær metabolisme mens produktene kalles primære metabolitter. I motsetning til disse finnes det også andre områder av metabolismen som tar seg av forbindelser som kan ha en begrenset fordeling i naturen. Slike komponenter kalles for sekundære metabolitter som noen få spesifikke organismer eller grupper av organismer har ervervet seg og som er et uttrykk for individualiteten til arten.² Sekundære metabolitter uttrykkes ikke nødvendigvis under alle forhold og i svært mange tilfeller er funksjonen til disse forbindelsene samt deres nytte for organismen ennå ikke kjent.² Det er denne delen av den sekundære metabolismen som er av interesse fordi de sørger for mesteparten av farmakologiske aktive naturprodukter.²

1.1.1.2 Totalsyntese

Totalsyntese er den kjemiske syntese av et molekyl vanligvis et naturlig produkt fra relativt enkle utgangsmaterialer. Det endelige målet for organisk syntese er å sette sammen en gitt organisk forbindelse (målmolekyl) fra lett tilgjengelige startmateriale og reagenser på den mest effektive måten.^{3b} Organisk syntese har lang historie som kan spores tilbake til antikken, men som vitenskap er organisk syntese relativt ung og dens begynnelse startet med Wöhler 1828⁴ som syntetiserte urea. Denne syntesen ble etterfulgt av andre synteser som eddiksyre av Kolbe i 1845⁵ og mange flere.^{6,7} Det var imidlertid først etter 2. verdenskrig at organisk syntese og totalsyntese av naturprodukter vokste som disiplin.^{3b}

Motivasjonen for syntetisk kjemi kan være for eksempel strukturoppklaring, kartlegging av kjemiske reaksjoner, framstilling eller modifisering av en forbindelse, syntese av forbindelser som ellers er lite tilgjengelige eller bare tilgjengelige i små mengder, syntese av analoger av naturprodukter osv.⁸

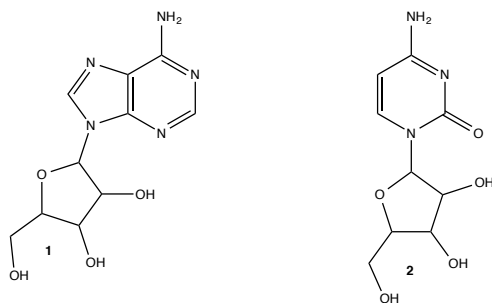
Et typisk eksempel på et medisinsk nyttig naturprodukt med begrenset tilgjengelighet er paclitaxel (taxol). Forbindelsen finnes i en art av barlind (*Taxus brevifolia*) som finnes i sør-Stillehavet og ble isolert i 1971. Senere fant man at den er en mitotisk inhibitor som kan brukes i behandlingen av brystkreft.^{2d} Siden den finnes i svært små mengder i barken på denne barlinden, er det umulig å dekke etterspørselen ved isolering fra dette treete alene.⁹ Flere grupper av kjemikere har derfor sett på dette problemet og har utviklet synteser av taxol.¹⁰⁻¹⁵

1.1.1.3 Marine naturprodukter

Planeten vår er dekket med ca. 75 % vann og man antar i dag at rundt 15% av verdens arter lever i havet.^{1b} Disse marine organismene spiller en viktig rolle i det marine økosystemet. Mange av de særegne forholdene i dette miljøet (høyt trykk, høyt saltinnhold, underskudd av oksygen og lys) resulterer i en hard kamp for tilværelsen blant de forskjellige organismene.^{1b} For å kunne overleve under slike røffe økologisk miljøer produserer marine organismer sekundære metabolitter hvor mange har unike strukturer. Disse har vist seg i mange tilfeller å ha spesielle biologiske egenskaper f. eks. noe som er spesielt interessant innen terapeutika. Dette har gitt økt interesse marin bioprospektering blant både kjemikere, biologer og farmakologer.

I løpet av de siste 20 årene har naturstoffkjemikere fra mange forskjellige land innledet samarbeide som involverer både academia og industri. Dette har resultert i flere interessante funn.¹⁶ En analyse utført av Kong og medarbeidere viste at marine naturprodukter er overlegne i form av kjemisk nyhet sammenlignet med terrestriske naturprodukter.¹⁷ Sammenligning av molekylstrukturer rapportert i *Dictionary of Natural Products* viste at 71% utelukkende var identifisert hos marine organismer. I tillegg viste marine organismer høyere andel av signifikante bio-aktive forbindelser sammenlignet med landbaserte organismer. For eksempel har *National Cancer Institute* i USA for pre-kliniske cytotoxiske behandling viste 1% av de testede marine prøvene anti-tumor potensiale sammenlignet med kun 0,1% fra terrestriske organismer.^{18, 19}

Naturprodukter, spesielt de fra landbaserte planter og mikrober, har lenge vært tradisjonelle kilder til legemiddelforbindelser.²⁰ Interessen for marine naturprodukt har vært hemmet av mangelfull utvikling i teknologi, hovedsakelig dykkerutstyr for prøveopptaking. På 1950-tallet fikk imidlertid konseptet økt oppmerksomhet.²⁰ I begynnelsen av 1951 publiserte Werner Bergmann tre rapporter²¹⁻²³ av uvanlig arabino- og ribo-pentosyl nukleosid fra en svamp utenfor Florida, USA. Denne forbindelsen ledet til utviklingen av et derivat av vidarabin (ara-A, **1**) og cytarabin (ara-C, **2**) (Figur 1) som er to nukleosider med signifikante anti-kreft egenskaper og har vært i klinisk bruk i flere tiår.²⁰



Figur 1: Viser strukturen til vidarabine (ara-A, **1**) og cytarabin (ara-C, **2**).

Det første legemidlet fra marint miljø som ble godkjent i USA 2004 var ziconotide (ω -conotoxin MVIIA) – som er et peptid isolert fra den tropisk kjeglesneglen under navnet Prialt. Det brukes for å behandle kronisk smerter i forbindelse med ryggmargskader. Ziconotide er ca. 1000 ganger mer potent enn morfin og det utvikles ikke avhengighet slik man kjenner fra opiat-baserte terapier.¹⁹

1.1.1.4 Fett og fettsyrer

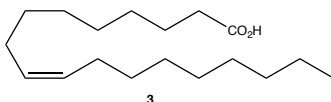
Hoveddelen av lipidene i cellene finnes i celleveggene.²⁴ Funksjonene til lipidene som vitaminer, isolasjon, energilagring, inngår i cellemembranen som fosfolipider samt at de utgjør en stor klasse av steroid hormoner og er viktige metabolitter som f. eks prostaglandiner.²⁴

Det enkleste lipidet er fettsyrer som er byggesteinene til mange av de mer komplekse lipidene. Fettsyrene kan framstilles fra animalsk fett, vegetabilsk fett, oljer eller voks. Disse fettsyrene finnes hovedsakelig som triglyserider (estere av glyserol og fettsyrer). Triglyseridet kalles for enkelt når alle de tre fettsyrene er identiske, mens det kalles blandet når minst to av fettsyrene er forskjellige. Naturlige fett og oljer består hovedsakelig av blandede triglyserider.^{2, 24}

Naturlige fettsyrer kan inneholde fra 4 til 30 karbonatomer, men det vanligste er 16 eller 18 karbonatomer.^{2b, 24} Deres struktur er en hydrofil karboksylsyre gruppe bundet til enden av en lang hydrokarbonkjede som f. eks. slik som vist i Figur 2. Hydrokarbonkjeden er normalt lineær og kan være mettet eller umettet. Antall karbonatomer er et partall. Dersom det er flere dobbeltbindinger i fettsyrene er disse normalt ikke konjugerte. Det vanligste er at to dobbeltbindinger er adskilt av én CH₂-gruppe. Selv om hydrokarbonkjeden er lineære i de fleste fettsyrer, så er det også eksempler på forgreninger eller sykliske strukturer.²⁴ Det er kun svært små mengder av frie fettsyrer i organismene. Det vanlige er at der bundet opp i triglyserider, fosfolipider etc.²⁴

Store grupper av fettsyrene betegnes som ω -3, ω -6, ω -9 osv. (eller andre ganger med n-3, n-6, n-9) hvor tallet angir antall karbonatomer fra terminus til dobbeltbindingen. Dobbeltbinding i posisjon 9 er vanlig, men den kan også forekomme i andre posisjoner i kjeden, og i dagligtale er spesielt ω -3 fettsyrene blitt kjent.^{2, 24} I alle tilfeller er stereokjemien av dobbeltbindingen Z som medfører introduksjon av en "bue" i alkylkjeden.

Typisk fettsyrer i fiskeoljer har en høy grad av umettethet og samtidig lengre kjedelengde, f.eks. eikosapentansyre (EPA) (22:5) og dokosaheksansyre (DHA) (22:6) i tran. De fleste eukaryote organismer har et Δ^9 -desaturase enzym som introduserer en Z - dobbeltbinding i en mettet fettsyre. Posisjonen for ytterligere avmetning er veldig mye avhengig av organismen.^{2, 24} Linolsyre og α -linolensyre refereres til som essensielle fettsyrer siden disse og deres metabolitter må tilføres gjennom dietten og er helt nødvendig for normal god helse for mennesker.^{2, 24}

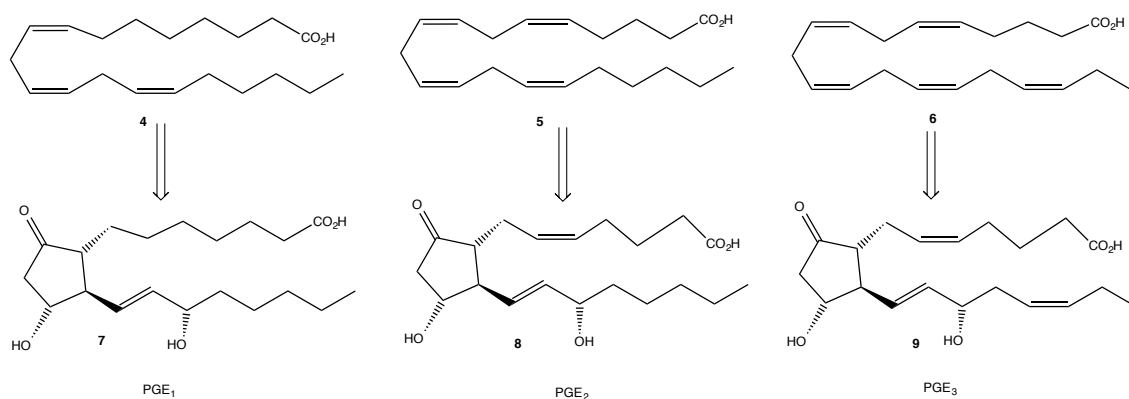


Figur 2: Viser strukturen av oljesyre.

1.1.1.5 Prostaglandiner og Eikosanoider

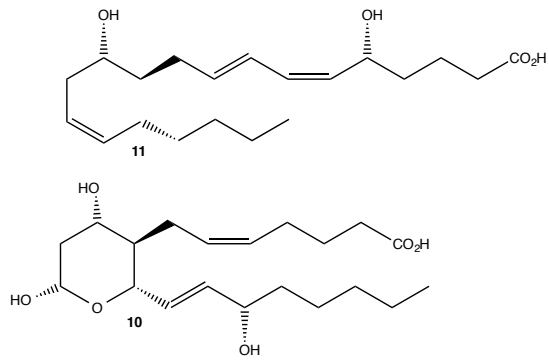
Prostaglandiner er en gruppe av modifiserte C_{20} fettsyrer først isolert fra menneskesæd. De dannes i prostatakjertelen.^{2c} Det er nå kjent at de også finnes i animalsk vev, men bare i små mengder. De har en rekke farmakologiske virkninger på mennesker og dyr.^{2c} De er aktive ved lave, hormon-liknende konsentrasjoner og kan regulere blodtrykk, konsentrasjon av glatt muskulatur, gastrisk sekresjon og blodpateaggregering, i tillegg til at de er svært viktig for svangerskap og pubertetsutvikling.^{2c} Deres potensiale for bruk som legemiddel er stor, men det har vist seg å være vanskelig å skille de ulike biologiske aktiviteter til individuelle forbindelser.

Det grunnleggende prostaglandinskjelettet består av C_{20} fettsyre som inneholder en syklopentanring med en C_7 sidekjede med karboksyl funksjon og en C_8 sidekjede med metylende (Skjema 2). Disse tre utvalgte prostaglandinene (**7**, **8** og **9**) biosyntetiseres fra tre essensielle fettsyrer, dihomogamma-linolensyre (**4**), arakidonsyre (**5**) og eikosapentansyre (**6**) som gir henholdsvis prostaglandiner av 1, 2 og 3 serien som gir liknende strukturer, men med forskjellige grad av umettethet i de to sidekjedene.^{2c}



Skjema 2: Viser oversikt over noen utvalgte prostaglandiner og deres forløpere.²

Det grunnleggende skjellet av prostaglandiner betegnes som prostansyre og deres derivater av dette kalles kollektivt for prostanoider. Uttrykket eikosanoider brukes også for å omfatte prostaglandiner, tromboksaner (**10**) og leukotriener (**11**) (se Figur 3) som alle er C_{20} fettsyrer (eikosansyrer).^{2c}

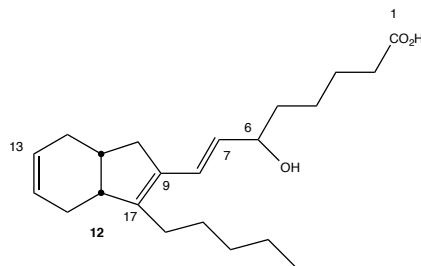


Figur 3: Viser strukturen til tromboksan (TXA₂, 10) og leukitrien (LTA₄, 11).²

1.2 Målmolekyl

1.2.1.1 Dictyosphaerin

Dictyosphaerin **12** (Figur 4) er et bisyklisk lipid isolert fra grønnalgen *Dictyosphaeria sericea*.²⁵ *D. sericea* finnes i sørlige Australske farvann og representerer den eneste tempererte arten av en ellers tropiske slekt. Algen kan bli funnet som små (1-3 cm) diskliknende struktur i områder med høy bølgeaktivitet.²⁵ Historisk sett har naturproduktkjemi av marine *Chlorophyta* vært kjennetegnet ved terpenoidmetabolitter inkorporert med unik diacetoxybutadien-funksjonalitet.²⁶ Mange av disse metabolittene har vist seg å ha potente antibeittende egenskaper, antagelig gjennom hydrolyse av diacetoxybutadien funksjonaliteten som gir et biologisk aktiv 1,4-dialdehyd del som minner mer om terpenoid antibeittende polygodial.²⁷



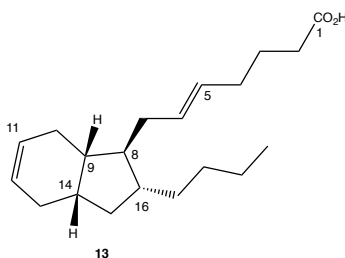
Figur 4: Viser strukturen av dictyosphaerin (C₂₂)

1.2.1.2 Mucosin

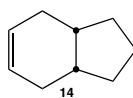
Eikosanoider med relaterte fettsyrer er av grunnleggende betydning for likevekten av normal fysiologi av pattedyr-systemer.²⁸ Overraskende er marine organismer ekstraordinære kilder til uvanlige eikosanoid-liknende forbindelser²⁹ som hovedsakelig isoleres fra alger³⁰, men også fra virvelløse dyr.³¹

Mange eikosanoider har blitt funnet i svamper uten at deres biokjemi eller økologiske roller ennå kjent.²⁸ Dette inkluderer mucosin (**13**) (Figur 5). En syntese av enantiomeren til naturproduktet er publisert for et par år siden.³² Den inneholder som dictyosphaerin, bisyklo[4.3.0]nonan-skjelettet som en delstruktur **14** (Figur 6). Mucosin (**13**) har blitt funnet hos noen arter av *Reniera mucosa* fra områder i Middelhavet (Spania, Frankrike og Italia).²⁸

På grunn av strukturelle likheter mellom dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) vil syntese av mucosin (**13**) kunne brukes til å forutsi noe om synteseveien til dictyosphaerin (**12**), noe som vil bli brukt i denne oppgaven samt forbedring av tidligere synteseveier for mucosin (**13**).



Figur 5: Viser strukturen av mucosin (**13**) (C₂₀).



Figur 6: Viser bisyklo[4.3.0] nonan skjelettet (**14**) som finnes i både dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**).

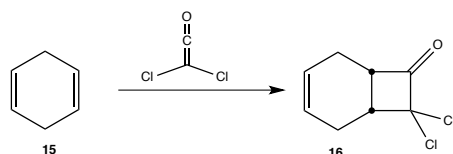
1.3 Bakgrunn

1.3.1.1 Keten

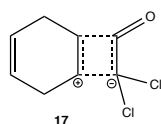
Ketenene ble først studert som en klasse av Hermann Staudinger tidlig i forrige århundre. Den første reaksjonen han rapporterte var en reaksjon hvor difenylketen ble laget fra α -difenylkloracetylchlorid ved deklorering med sink.^{33,34} Forbindelsen som ble framstilt fra denne reaksjonen ble en uforventet lukket ring som senere ble identifisert som difenylsyklobutanon.³³ Etter denne oppdagelsen er det kommet et stort antall publikasjoner med ketener både med difenyl, dimetyl, diklor og andre substituentene.³³ De er også utgangsmateriale for en rekke forskjellige forbindelser av interesse samt forløpere for industriell produsert eddiksyre til antibiotika og mange andre forbindelser.³³

Ketenenes reaktivitet er veldig avhengig av substituentene som sitter på β -karbonet. Generelt kan man si hvis elektronegative grupper sitter på β -karbonet vil det destabilisere ketenet, mens elektron-donerende grupper vil stabilisere det. Dette kan man se ved at f. eks. difenylketen er såpass stabilt at det kan isoleres og lagres i kort tid, mens diklorketen er svært reaktivt og kan bare lages *in situ*.^{33,35}

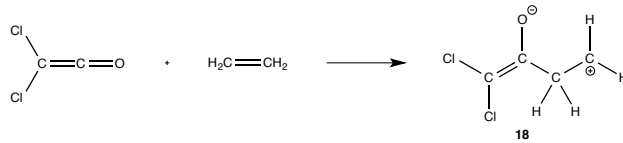
Keten-sykloaddisjon er reaksjonen mellom keten og umettede forbindelser (**15**) som gir en forbindelse med ringsystem (**16**). Mest typisk er [2+2] sykloaddisjon som gir fireringer, [3+2] som gir 5 ringer og [4+2] som gir seksringer.³⁶ For denne oppgaven er det [2+2]-sykloaddisjonen som er av interesse. Eksempel på en slik reaksjon er vist i Skjema 3. Mekanismen for denne reaksjonen er det delte meningene om der noen hevder at reaksjonen skjer i ett trinn ("concerted"),³⁷ mens andre mener det er en to-trinns reaksjon med et dipolintermediat som vist i Skjema 4.^{38,39} Mest sannsynlig er det en mellomting mellom disse to ytterpunktene. Dette er vist antydningvis i Figur 7.



Skjema 3: Alken som reagerer med diklorketen for å danne en 4 ring.



Figur 7: Viser mellomtilstand for reaksjonen vist i Skjema 3.³⁷

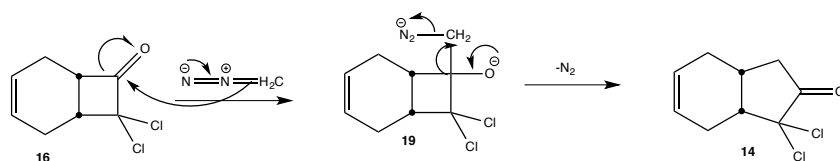


Skjema 4: Viser mekanismen for dipolintermediat.

Diklorketenet er ustabil og er svært utsatt for polymerisering og hastigheten av denne polymeriseringsprosessen er konsentrasjonsavhengig. Fortynning av keten resulterer i langsommere polymerisering og mer gunstige betingelser for sykloaddisjon.⁴⁰

1.3.1.2 Ringekspansjon ved bruk av Diazometan

Diazometan reagerer med sykliske ketoner (**16**) og som produktet en ringekspandert keton (**14**) via et epoksid biprodukt (**19**).^{41, 42} Mekanismen for reaksjonen er vist i Skjema 5 der diazometan angriper karbonylkarbonet og det dannes et mellomprodukt hvor diazometan er bundet til karbonylkarbonet. Tilslutt gjenopprettes ketonet ved at nitrogen spaltes av som nitrogengass.⁴²



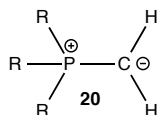
Skjema 5: Viser mekanismen for ringekspansjon av syklisk keton (16) og som gir et ringekspandert keton som produkt (14).⁴²

Elektroniske faktorer vil komplisere den steriske faktoren. Reaksjonen påvirkes av elektrontiltrekkende grupper i nærheten av α -karbonet til karbonylgruppen som fører til favorisering av epoksidformen, mens elektrondonerende grupper fører til favorisering av ketonformen.^{43, 42} Spesielt ble det i denne oppgaven benyttet klor på α -karbonet til karbonylgruppen slik at reaksjonshastigheten mot det ringekspanderte produktet øker samtidig som den minker dannelsen av det tilsvarende spiroepoksidet, som er et vanlig biprodukt for denne reaksjonen.⁴⁴

1.3.1.3 Syntese av alkener ved Wittig og Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjonen

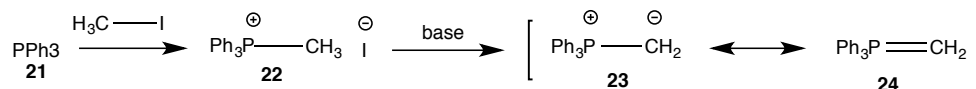
En av de viktigste metodene for syntese av alkener er Wittig-reaksjonen^{45, 46} som gir muligheten for full kontroll over posisjonen av dobbeltbindingen og til en viss grad kontroll over stereokjemien.⁴⁷

Ylider er forbindelser hvor et karbanionisk karbon står i nabostilling til et atom med positiv ladning.^{48, 47, 45b} Et eksempel på en slik ylid **20** er vist i Figur 8.⁴⁹ Fosforforbindelser er best undersøkt på grunn av deres relative stabilitet og deres evne til å generere alkener fra karbonylforbindelser.⁴⁸



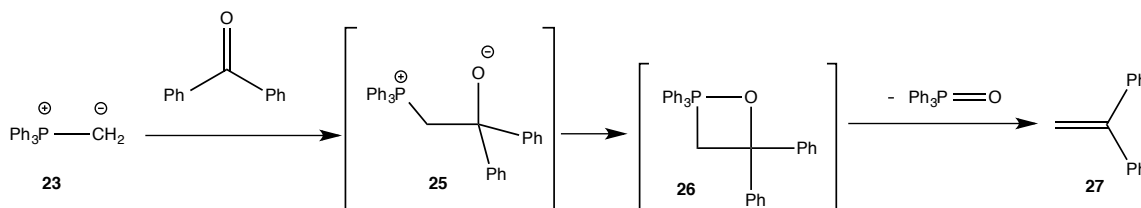
Figur 8: Viser strukturen av fosforylid.⁴⁸

Fosforylider har en historie som går tilbake til 1890-tallet.^{48, 49, 50} Reaktiviteten av ylider ble imidlertid første utnyttet av Wittig over 60 år senere. Han fant at fosfoniumsalt **22** ble generert ved en S_N2-reaksjon mellom et trialkyl-fosfin **21** med et alkylhalogenid som vist i Skjema 6.^{34, 47, 45b} Disse fosfoniumsaltene reagerer med sterke baser som butyllitium og gir da det tilsvarende resonansstabiliserte ylidet (**23/24**).^{34, 47, 45b}



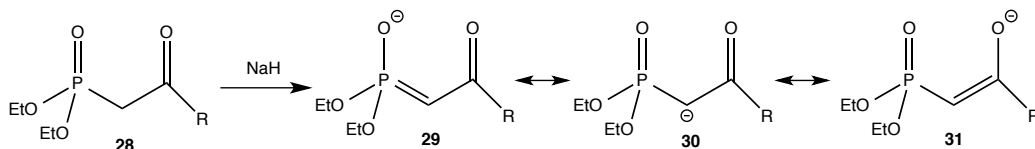
Skjema 6: Viser dannelsen av resonans stabilisert Ylid.³⁴

Wittig oppdaget også at fosforylidene (**23**) reagerer med aldehyder og ketoner og danner alken **27** (Skjema 7).³⁴ Denne reaksjonen kalles i dag for Wittig olefinerings reaksjon.^{51-54, 45b}



Skjema 7: Viser ylid som reagerer med aldehyd eller keton og danner alkener.³⁴

Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjonen er en modifisering av Wittig-reaksjonen. Fosfonatanioner er sterke nukleofiler og reagerer lett med karbonylforbindelser under milde betingelser og danner olefiner samt vannløselige fosfatester. Et karakteristisk trekk ved den generelle HWE reaksjonen er den dominerende dannelsen av termodynamisk favoriserte *trans*-olefiner.⁵⁵ I HWE benyttes stabiliserte fosfonatester **28**. Fosfonatestere kan deprotoneres med f. eks natriumhydrid til å gi enolatanioner (**29, 30, 31**) som reagerer med aldehyder eller ketoner for å gi E-alken Skjema 8.⁵⁶

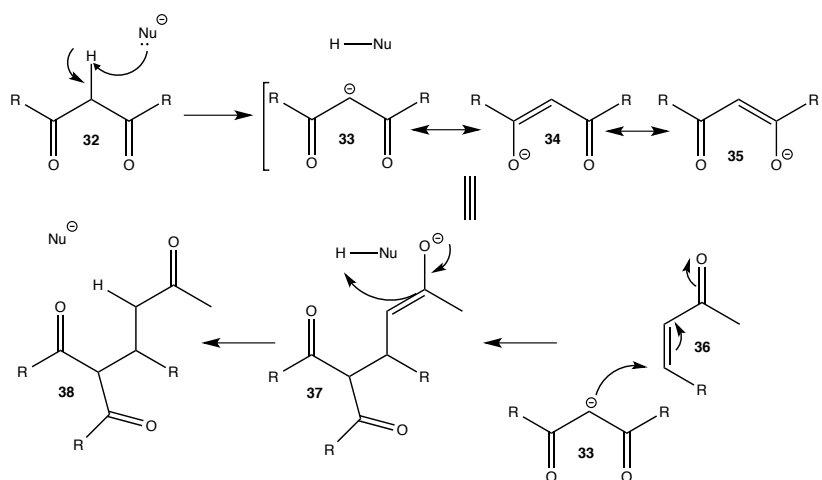


Skjema 8: Fosfonat ester brukt i HWE reaksjon og deres resonansstruktur.⁵⁶

1.3.1.4 Michael addisjon

Michael-addisjonen^{57, 58} er en nukleofil addisjon av et karbanion til β -posisjonen til en α,β -umettet karbonyl forbindelse.^{59, 60} Andre nukleofiler enn karbon utgjør i dag en stor klasse av Michael-addisjons reaksjoner.⁶¹

Reaksjonsmekanismen vises i Skjema 9 hvor **32** deprotoneres av en base og leder til karbanion **33** som er resonansstabilisert med elektron tiltrekkende grupper. Strukturen **33** til **35** er tre resonansstrukturer for forbindelse **32**, altså enolat ioner. Denne nukleofilen reagerer med det elektrophile alkenet **36** og danner **37** i en konjugert addisjons reaksjon. Forbindelse **37** plukker et proton av basen (eller løsemidlet) og forbindelse **38** dannes i det siste steget.⁶²



Skjema 9: Viser mekanismen for Michael addisjons.

1.3.1.5 Ultralyd

Anvendelsen av ultralyd i kjemien gir kjemikeren et ekstra verktøy for aktivering ved bruk av relativt billig utstyr.⁶³ Drivkraften bak bruken av ultralyd i kjemien er kavitasjon. Kavitasjon kjennetegnes med dannelsen av gassbobler som deretter kollapser i en væske. Et generelt krav er at minst en av fasene i reaksjonsblandingen er væske.⁶³ Anvendelsen av ultralyd i laboratorier var hovedsakelig en metode for å initiere reaksjoner og spesielt de som avhenger av aktivering av metalliske eller faste reagenser.⁶³ Dens utvikling har imidlertid avdekket at den har langt bredere anvendelse og at den presenterer en betydelig vitenskapelig utfordring å forstå dens underliggende fenomen – altså akustisk kavitasjon. Ultralyd har funnet en stadig større anvendelse i organisk syntese både fordi metoden gir raskere, og i en del tilfeller også renere reaksjoner (færre biprodukter).⁶⁴⁻⁶⁸ Første gang det ble arrangert et internasjonalt symposium ved bruken av ultralyd i organisk syntese var i 1986 i Warwick, Storbritannia.⁶⁹

1.3.1.5.1 Fundamentale aspekter

Ultralyd er definert som den lyden av en frekvens enn den som det menneskelige øre kan respondere på.⁶³ Det normale måle området for menneskelige hørselen ligger mellom 16 Hz til 18 kHz, mens ultralyd generelt anses å ligge mellom 20 kHz til 100 MHz. I kjemi benyttes vanligvis en frekvens område mellom 20 til 40 kHz som er vanlig for laboratorier instrumenter og siden akustisk kavitasjon kan genereres godt over disse frekvenser bruker også i nyere forskning innenfor ultralydkjemi et mye bredere frekvensområde.⁶³ Høyfrekvent ultralyd fra rundt 5 MHz og over produserer ikke kavitasjon, men dette brukes i medisinsk bildebehandling.⁶³

Som all lydenergi forplanter ultralyd seg via en rekke kompresjonsbølger og vakuum indusert av molekylene av det mediet gjennom hvilket det passerer.⁶³ Ved tilstrekkelig høy effekt av vakuum kan syklusen overstige de tiltrekningskreftene til molekylene av væsken og kavitasjons bobler vil dannes.⁶³ Disse boblene vil vokse over et par sykluser ved at de tar noen damp eller gass fra mediet ("rectified diffusion") til en likevektsstørrelse som er overens med frekvensen av boblens resonans til lydfrekvens av det som brukes. Det akustiske feltet som oppleves av boblene er ikke stabil på grunn av interferens fra andre bobler som dannes rundt og som et resultat av dette vil det føre til et voldsomt kollaps i systemet.⁶³ Det er i disse hulrommene når boblene kollapser som generer energi for kjemiske og mekaniske påvirkningene. Det har blitt brukt flere teorier for å kunne forklare frigjøringen av energien ved kavitasjon hvor av den mest sannsynlige er "hot spot" tilnærmingen.⁶³ Hver kavitasjons boble virker som en lokalisert mikroreaktor som i vandige systemer genererer temperaturer på flere tusen grader og trykk i overkanten av tusen atmosfære.⁶³ I tillegg til genereringen av ekstreme forhold innenfor boblene er det også store mekaniske effekter produsert som et resultat av dets hurtige sammenbrudd.

Disse er også av betydning i synteser og inkluderer svært rask avgassing av kaviterende væske (i vakuum syklusen vil de nydannede boblene fylles med gass og bli utvist fra væsken) og rask krystallisering.⁶³

1.3.1.5.2 Laboratorieutstyr

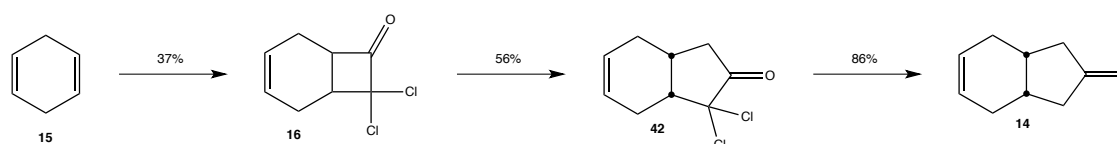
Uansett hvilken type kommersielt instrument som blir brukt vil energien genereres via en transduser som er en enhet som omdanner mekanisk eller elektrisk energi til lydenergi.⁶³ Det finnes tre hovedtyper av ultralyd transdusere som anvendes i kjemien; væskedrevet, magnetostriktiv (basert på reduksjon av metaller) og piezoelektrisk. I de fleste av dagens utstyr som brukes for kjemien anvender transdusere konstruert av piezoelektrisk keramikk.⁶³

Et enkelt rengjøringsultralyd bad er den mest tilgjengelige og billigste kilden til ultralydstråling.⁶³ Selv om det er mulig å bruket badet som reaksjonsbeholder blir dette sjeldent gjort på grunn av problemer i forbindelse med korrosjon av veggene i badet og oppsamling av eventuelle utvikling av damp og gasser. Den normale bruken involverer dermed ned synking av standard glassreaksjonskar i badet som gir forholdsvis jevn fordeling av energien i reaksjonsmediet. Reaksjonsbeholderen trenger ingen spesielle tilpasning og den kan enkelt plasseres inn i badet. Dermed kan en inert atmosfære eller trykk lett opprettholdes gjennom ultralydbad reaksjonen.⁶³ Den mengden av energi som når reaksjonen gjennom beholderens vegger er lav – normalt mellom 1 til 5 W cm⁻².⁶³ Temperatur kontroll i kommersielle ultralydrenngjørings badekar er generelt dårlig og slike systemer kan kreve ytterligere termostatstyring.⁶³

1.4 Resultater og diskusjon

Syntese strategien mot dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) ble lagt opp slik at det først ble laget grunnstrukturen til målmolekylene som er keton **14** angitt i Skjema 10 og avsnitt 1.4.1.1. Den andre delen av arbeidet går ut på å alkylere **14** mot mål molekylene angitt i Skjema 11, Skjema 12 og avsnitt 1.4.1.2. I arbeidet med å oppnå optisk aktive dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) oppsummeres i avsnitt 1.4.1.3 og Skjema 13 til Skjema 14.

1.4.1.1 Syntese mot (1*R**, 6*S**)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on



Skjema 10: En oversikt over resultatene mot syntesen av keton **14**.

Syntesen av **16** fra **15** ble gjennomført 16 ganger med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.1. Denne metoden innebærer en keten-addisjonsreaksjon mellom **15** og diklorketen som lages fra trikloracetylchlorid. Sinkpulveret ble aktivert med ultralyd som ga det reaktive ketenet. Tetrahydrofuran (THF) ble brukt som løsemiddel. Diklorketenadduktet **16** ble isolert ved "flashkromatografi" med silikagel kolonne og etylacetat (5%, 40%) i heksan som mobilfase. Denne metoden ga høyest utbytte på 37%; som regel lå utbyttene for de andre reaksjonene mellom 20-30%. Disse utbyttene ligger lavere enn utbytte oppgitt i referansen (60%). Denne metoden har blitt utført tidligere av andre i gruppen, men da på relativt liten skala. Vi ønsket å se om det var mulig å få **16**, men på større skala (16-30 g startmateriale). Det viste seg at denne metoden ikke var egnet hvis man ønsket å jobbe ved store skala. For de reaksjonene hvor reaktantene ble doblet ble utbyttene redusert ytterligere med ca. 10-20%. Tilslutt ble det bestemt å jobbe på denne skala for å oppnå nok startmateriale for de neste trinnene. Årsaken til redusert utbytte ved økt reaktanter er ukjent. Reaksjonskolben ble holdt under væsknivået under hele reaksjonen med god røring samt at temperaturen ble holdt innenfor de samme temperatur områdene (11-17 °C) som for reaksjoner hvor reaktantene ble halvert (7-15 g).

I ¹H NMR-spektret av forbindelse **16** (Figur 9) observeres som forventet for denne forbindelsen to alken-protoner ved δ 5,85 ppm med integral på 2 protoner. I tillegg kommer α-protonet ved δ 3,3 ppm med integral på 1 proton. De resterende protonene kommer alle ut som forventet for denne forbindelsen. Vi ser for øvrig at det er noe løsningsmiddel igjen for etylacetat (δ 1,25 ppm) og THF (δ 1,85, 3,76 ppm). Det er også en topp ved δ 4,5 som ikke er lett å si hva det kan komme av, men antar at dette er en forurensing.

I ^{13}C NMR spektret (Figur 10) kommer alle karbonatomene som forventet med karbonyl karbonet ved δ 198 ppm, etterfulgt av alken karbonene ved δ 127, 126 ppm samt det resterende i alkan område.

Syntesen av **42** fra **16** ble gjennomført ved dråpevis tilsetning av diazometan (angitt i avsnitt 1.6.1.2) til en suspensjon av dietyleter og diklorketen **16** ved $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Metoden angitt i avsnitt 1.6.1.3 ble gjennomført 16 ganger. Denne metoden ga beste utbytte på 56 % for forbindelse **42**. Dette utbytte er basert på en av få reaksjoner hvor det har vært mindre grad av startmateriale igjen etter reaksjon, men utbyttene for noen av reaksjonene ble høyere enn forventet på grunn av ureagerte rester av **16**. Isoleringen av **42** ble oppnådd med silikagel kolonne med 5% etylacetat i heksan. Det var i noen tilfeller vanskelig å separere **42** fra **16** på kolonne. Det viste seg at det ikke var nødvendig å rense produktet godt nok slik at det urene **16** kunne brukes videre i neste trinn uten tap av utbytte. Dermed har det ikke blitt fokusert på å forbedre renheten av **16**.

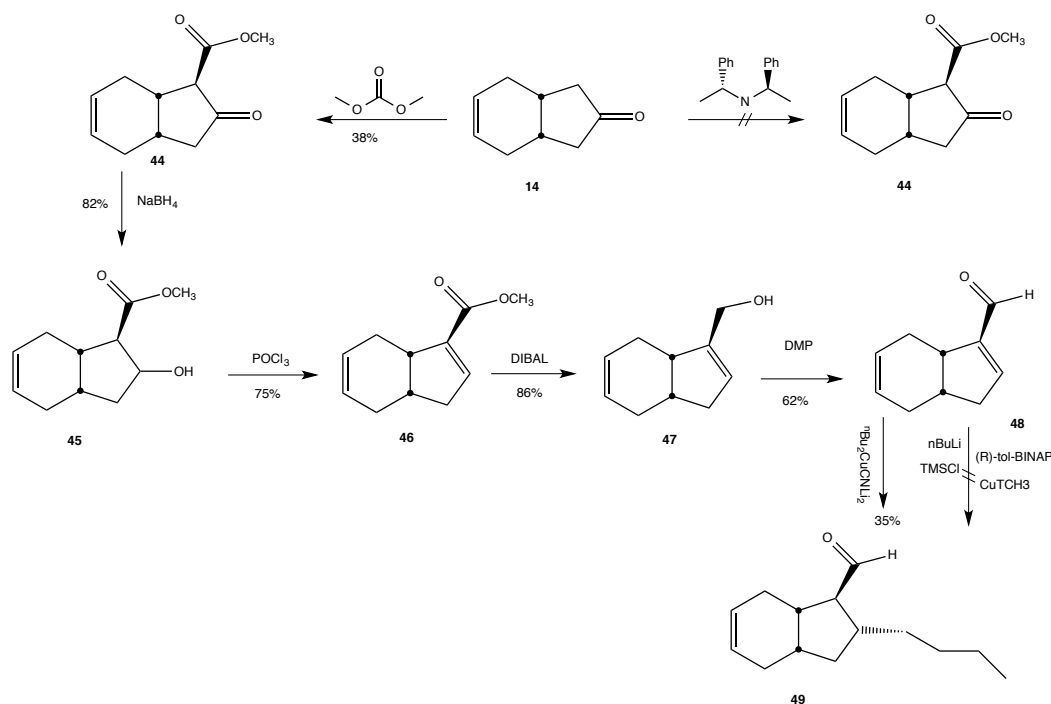
I ^1H NMR spektret (Figur 11) av forbindelse **42** ble det beregnet koblingskonstanter for de toppene hvor det var mulig. Det er noe løsemiddel topper i spektret (etylacetat, dietyleter og heksan). I alkenområdet er det en topp som kommet ut (δ 5,9) som kan tenkes å være ureagert rester av **16**. Dette kan minne om det som ble observert i ^1H spektret Figur 9. Ved δ 4,3 observeres det multipllett som ikke kan identifiseres. I ^{13}C NMR spektret (Figur 12) kommer det ut noen små topper som er vanskelig å si noe om, men antar at det kan være forurensninger eller ureagerte rester fra **16** som ble observert i proton spektret. Karbonyl karbonet kommer ut ved δ 202, alken karbonene ved δ 124 og 123. Tilslutt kommer karbonet bunnet til klor ved δ 90 og de fem andre som forventet i alkan områdene.

Syntesen av **14** fra **42** ble gjennomført ved å røre **42** til en suspensjon av sinkpulver i eddiksyre ved $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ over natten (ca.16 timer). Metoden angitt i avsnitt 1.6.1.4 ble gjennomført 8 ganger med beste utbytte på 86 %. Dette er i samsvar med utbyttene som ble oppnådd ved referansen (95 %), hvor forbindelsen som ble analysert i denne rapporten var strukturell ganske lik forbindelse **14** og **42**. Isoleringen av **14** ble oppnådd med silikagel kolonne med 5% etylacetat i heksan.

I ^1H NMR spektret (Figur 13) er det noe løsemiddel topper (etylacetat og heksan) og noe som kan se ut som startmateriale i alken område (δ 5,8). Det kan virke som at det produktet ikke er rent nok fordi dette ble også observert for forbindelse **42** (^1H NMR spektret Figur 11). Det er mulig at dette kan forbedres ved å eventuelt endre på mobilfase gradienten i renseprosessen. Denne toppen er relativt lav i forhold til ønsket produkt. I (Figur 14) vises ^{13}C NMR spektret av **14** hvor det kommer ut 4 topper og dette er på grunn av symmetrien i molekylet. Dette kan derimot ses på IR (Figur 15), $1747\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$.

Total utbytte i syntesen av **15** fra **14** ble 18 % over tre trinn.

1.4.1.2 Syntese mot mucosin og dictyosphaerin



Skjema 11: Viser oversikt over resultatene som ble oppnådd ved alkyleringen av 14 mot mucosin.

Da grunnstrukturen **14** til mucosin og dictyosphaerin ble klar, ble det startet arbeidet med å alkylere sidekjedene på denne forbindelsen mot mucosin. Det første forsøket som ble gjort ved å alkylere α -posisjonen til keton **14** ble gjennomført ved å tilsette keton **14** dråpevis til en suspensjon av *bis*-[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydrogenklorid i THF og BuLi. Tilslutt ble denne reaksjonsblandingen tilsatt dimetylkarbonat. Metoden angitt i avsnitt 1.6.1.5 gikk dessverre ikke som forventet. I spektret av **44** var det ikke noe tegn til ønsket produkt og grunnen til at denne reaksjonen ikke gikk som forventet er ukjent. Dermed ble det prøvd å alkylere keton **14** med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.6, hvor keton **14** dråpevis ble addert til en suspensjon av NaH i dimetylkarbonat og dette ble refluxert. Urenset **44** ble renset på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Denne metoden ble utført 6 ganger og ønsket produkt **44** ble oppnådd (2,9 g, 51 %) med R_f-verdi på 0,74. Isoleringen av **44** ble oppnådd med silikagel kolonne med 10 % etylacetat i heksan.

IR spekteret (Figur 16) av forbindelse **44** observeres det følgende topper 2917 cm⁻¹ for (-CH=C), 2948 cm⁻¹ for (CH), 1755 cm⁻¹ for (C=O) og 1731cm⁻¹ for (ester).

I ^1H spektret Figur 17 for **44** kommer det ut noe løsemiddel topper (heksan og etylacetat) i tillegg til noe forurensing (δ 3,3-34). Her bekreftes det at ønsket forbindelse ble oppnådd ved at metoksygruppen kommer ut ved δ 3,78 med integral på 3 protoner, α -protonet δ 3,07 med integral på ett proton. I ^{13}C NMR spektret Figur 18 kommer alle karbonene ut som forventet. Fra spektret ser man at karbonyl karbonet kommer ut ved δ 212, ester karbonet ved δ 170 og metoksygruppen ved δ 58.

Keto-ester forbindelsen **44** ble redusert til **45** med angitt metode i avsnitt 1.6.1.7. hvor forbindelse **44** ble løst i metanol ved 0°C og deretter ble denne reaksjonsblandingen addert til en suspensjon av NaBH_4 i metanol. Urenset **45** ble videre rensert på silikagel kolonne med 30 % etylacetat i heksan. Denne metoden ble utført 3 ganger og ønsket produkt **45** ble oppnådd (0,49 g, 82 %) med Rf- verdi på 0,76.

I ^1H NMR spektret (Figur 19) er det noe løsningsmiddel-topper (heksan og etylacetat), men ellers kommer alle 16 protonene ut uten forurensinger. Det som kan bekrefte at man har forbindelsen er at hydroksey protonet kommer ut som singlett ved δ 4,5. Dette kan også bekreftes av ^{13}C NMR spektret (Figur 20) hvor karbonyl karbonet er borte, men ester karbonet kommer ut ved δ 175 og δ 75 for karbonet bunnet til hydrokseygruppen.

Forbindelsen **45** ble videre redusert til **46** med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.8. hvor en suspensjon av **45** i pyridin ble tilsatt til fosforokstriklorid og dette ble refluksert over natten. Råproduktet av **46** ble rensert på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Denne metoden ble utført kun en gang og dette ga ønsket produkt **46** (1,28 g, 75 %) med Rf-verdi på 0,68.

I ^1H spektret NMR (Figur 21) kommer det ut noe løsningsmiddel topper (etylacetat, heksan og pyridin), men ellers så kommer alle 14 protonene som forventet og uten noe særlig forurensning. Her kan det observeres at de 3 alken protonene kommer ut ved δ 5,68 (dd) med integral på et proton og ved δ 5,83 (m) med integral på 2 protoner. I ^{13}C NMR spektret (Figur 22) kommer også alle 11 karbonatomene ut som forventet uten noe løsemiddel topper sammenlignet med proton spektret. Her kommer ester karbonet ved δ 165, alken karbonene ved δ 143, δ 141, δ 128 og δ 127. Tilslutt kommer metoksy karbonet med δ 51 etterfulgt av de resterende karbonene.

Forbindelse **46** ble igjen redusert til primæralkohol **47** hvor metoden angitt i avsnitt 1.6.1.9 ble utført kun en gang. I denne metoden ble DIBAL tilsatt til en suspensjon av **47** i heksan ved 0°C . Ca. etter en times tid ble reaksjonen stoppet. Dette ga urenset **47**. Kromatografi av råproduktet ga ren **47**. Denne metoden ble kun utført en gang og dette ga ønsket forbindelse **47** (1,15 g, 86 %) med Rf-verdi på 0,9. Isoleringen av **47** ble oppnådd med silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan.

I ^1H NMR spektret (Figur 23) observeres noen løsemiddel-topper (heksan, etylacetat) og andre små topper ved δ 3,5-3,8 som ikke er lett å si hva dette kan være.

Det bekreftes at ønsket forbindelse ble oppnådd ved at hydroksyprotonet kommer ut ved δ 2,70 og den ene ester karbonet som ble omdannet til alkan ved δ 4.12 (d) med integral på 2 protoner.

I ^{13}C NMR spektret (Figur 24) observeres noen topper som kanskje kan være forurensinger. Disse toppene er små i forhold til forventet topper for **47**. Dette kan ha noe med å gjøre de toppene som ble observert i proton spektret hvor små topper ved underkanten av δ 4 ble observert. Her for man bekreftet at ester karbonet ikke lenger er der. Alken karbonene kommer ut ved δ 147, δ 128, δ 127 og δ 125 etterfulgt av karbonet bunnet til hydroksygruppen ved δ 61. Resten av karbonatomene kommer ut ved alkan områdene som forventet.

Syntesen av **48** fra **47** angitt i avsnitt 1.6.1.10 ble gjennomført ved å tilsette til en blanding av tørr diklormetan og **47** til en suspensjon av pyridin og Dess–Martin perjodinan (DMP) i diklormetan. Tilslutt ble reaksjonen stoppet når det ikke var mer startmateriale igjen (TLC). Isoleringen av **48** ble oppnådd med silikagel kolonne med 2 % og 5 % etylacetat i heksan. Denne metoden ble utført kun en gang og ga ønsket forbindelse **48** (0,7 g, 62 %) som transparent olje med Rf-verdi på 0,3.

I ^1H NMR (Figur 25) observeres noe løsemiddel-topper samt en kvartet ved δ 4,5 som antas å være forurensning. Aldehyd-protonet kommer ved δ 9,67 (s) og alken protonene ved δ 6,74 (s) med integral på et proton samt δ 5,82-5,73 (m) med integral på 2 protoner bekrefter strukturen. I ^{13}C NMR spektret (Figur 26) får man også bekreftet at det er noe forurensning til stede og dette kan ha noe med å gjøre de toppene som ble observert i proton spektret. Disse toppene er relativt lav i forhold til forventet topper for **48**. Her får man også bekreftet karbonyltoppen ved δ 190 og alken karbonene mellom δ 153-127.

Forsøket på å alkylere forbindelse **48** i β -posisjonen med Michael addisjon angitt i avsnitt 1.6.1.11 hvor en blanding av CuTC og *R*-tolBINAP i tørr eter ble kjølt ned til -78°C . Deretter ble BuLi addert til reaksjonsblandingen før en suspensjon av **48** og TMSCl i 3 mL tørr eter ble tilsatt dråpevis. I spekteret for denne reaksjonen var det ikke noe tegn til ønsket forbindelse. Grunnen til at denne reaksjonen ikke gikk som forventet er ikke helt klart. Det ble da bestemt å prøve metoden beskrevet i avsnitt 1.6.1.12. hvor BuLi ble addert dråpevis til en suspensjon av tørr dietyleter og CuCN. Forbindelsen **48** i tørr dietyleter ble addert dråpevis via sprøyte til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble til slutt stoppet med HCl/MeOH og dette ga urensset **49**. Isoleringen av **49** ble oppnådd med silikagel kolonne med heksan. Denne metoden ble utført én gang og dette ga diastereomerer av forbindelsen **49** (0,34 g, 35 %) som en svakt gul olje med Rf-verdi på 0,7.

I ^1H NMR spektret (Figur 27) for **49** er integralene ikke som helt som forventet. Grunnen til dette er at man har fått dannet diastereomerer av ønsket forbindelse. Derimot kan man observere aldehyd-protonet ved δ 9,67 og δ 9,53 med integral på 1 og 0,7 for disse to diastereomerene. I ^1H NMR spektret (Figur 25) for forbindelse **48** var det kun en singlett med integral på ett proton for det samme protonet ved δ 9,67. I alken område er det multipllett ved δ 5,60-5,54 med integral på 4 protoner.

Dette stemmer med det som er forventet for disse to diastereomerene. Dette kan sammenlignes med ^1H NMR spektret (Figur 25) for forbindelse **48** hvor det var en singlett ved δ 6,74 med integral på 1 og multipllett ved δ 5,82-5,73 med integral på to protoner.

Dette bekrefter at den ene alkenet for forbindelse **48** som var singlett δ 6,74 med integral på ett proton har blitt omdannet til alkan hvor addisjonen forventes å skje. Resten av ^1H NMR spektret er det ikke enkelt å forklare hvor de forskjellige alkan protonene kommer ut. I ^1H NMR spektret for **49** kommer det ut en singlett ved δ 0 som er ukjent topp.

I ^{13}C NMR spektret (Figur 28) er det langt flere karbonatomer enn forventet for diastereomeren **49**. Det forventes totalt $14 \times 2 = 28$ karbonatomer og dette kan tyde på at det kan være forurensninger. Det antas at det ikke kan være ureagerte rester av forbindelse **48** fordi dette ikke kan ses på protonspektret av forbindelse **49**. Karbonylkarbonet kommer ut ved δ 190. Ellers ble det antatt at de største toppene tilhører til den største av disse to diastereomerene. Denne metoden har blitt utført tidligere på laboratoriet hvor spektrene for **49** har vist seg å være vanskelige å tolke. Dermed har **49** blitt reagert videre i neste trinn og spektrene for produktet har vist seg å være enklere å tolke. Det ble da bestemt å bruke **49** videre i neste trinn hvor den kan reagere med **53** (dette diskuteres lengre ned) og se om dette kan gi ønsket produkt.

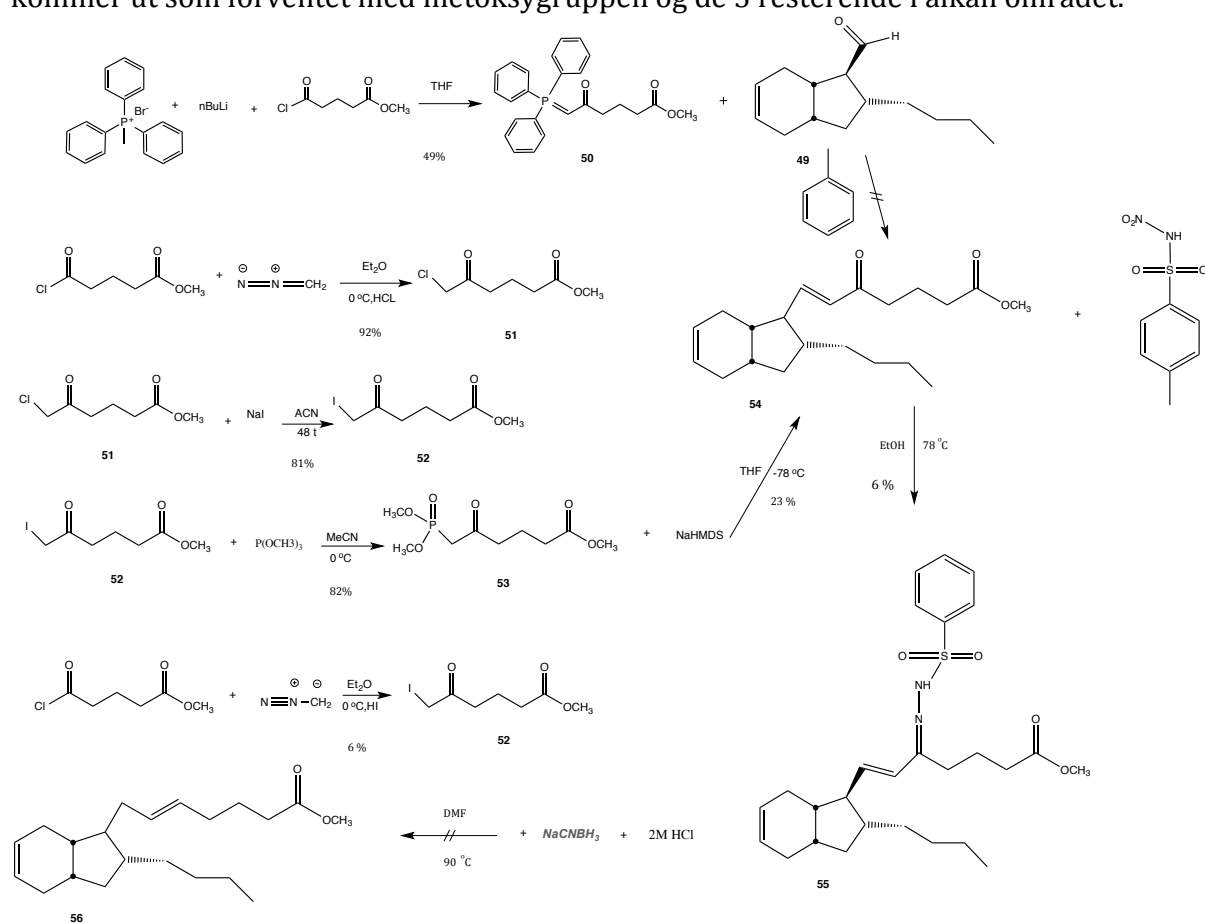
Da den ene sidekjeden til mucosin var på plass var det klart for å syntetisere den andre sidekjeden som ender med karboksylsyrergruppe. En oversikt for videre syntese oppsummeres i Skjema 12. Det først som ble gjort var å syntetisere forbindelse **50** med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.13 hvor BuLi ble tilsatt til en suspensjon av metyltrefenylfosfonium bromid i THF før glutarsyre monometylesterklorid i THF ble addert til reaksjonsblandingen ved -78 °C dråpevis og dette fikk stå til røring over natten. Ekstraksjon og inndamping ga en olje. Forbindelse **50** ble isolert fra denne oljen ved utkrystallisering med heksan i isbad (0 °C). Denne metoden ble utført én gang og ga ren **50** (9,6 g, 49 %) som hvite krystaller. Smeltepunktet ble tatt for forbindelse **50** og dette ble sammenlignet med referansen som hadde et produkt med et mindre karbonatom. Smeltepunktområdet for forbindelse **50** ble $101-103$ °C. Dette er i samsvar med referansen som hadde $86-87,5$ °C. Det antas at denne forskjellen kommer av at temperaturområdet vil øke proporsjonalt med antall karbonatomer og siden vi har ett karbonatom mer vil smeltepunktet ligge litt over. I tillegg ble IR spekter tatt (Figur 29) og som forventet kan det observeres topper ved $3056/1650$ cm^{-1} for (C=C), 2948 cm^{-1} for (CH) og 1731 cm^{-1} for ester. Det kan også observeres noe som kan se ut som et topp for keton ved 1740 cm^{-1} som ikke er markert i IR spektret. Det antas at dette ikke er ketontoppen fordi det forventes et sterkere signal.

I ^1H NMR spektret (Figur 30) kommer alle alkenprotonene for fenylgruppene og den ene dubletten i alken områdene med integral på 16 protoner.

De resterende kommer som singlett for metoksygruppen med integral på 3 protoner og de 6 andre protonene i alkan området med integral på 4 og 2 protoner. Noe løsemiddel-topper (etylacetat og heksan) kan registreres spektret.

I ^{13}C NMR spektret (Figur 31) kommer det ut kun 18 av de 25 karbonatomene. Dette er lavere enn hva som forventes. Dette er lavere enn hva som forventes, men kommer av symmetrien i fenylingene slik at flere toppe kommer ut sammen.

Bekreftelse på forbindelse **50** er at toppene ved δ 192 for keton, δ 174 for ester og flere toppe ved alken/aromatområdet for fenylingene samt alkenkarbonet. De resterende kommer ut som forventet med metoksygruppen og de 3 resterende i alkan området.



Skjema 12: Viser oversikt over resultatene som ble oppnådd ved alkyleringen av 49 mot mucosin.

Etter syntesen av forbindelse **50** var det klart for å alkylere denne til forbindelse **49** ved en Wittig-reaksjon og denne metoden er angitt i avsnitt 1.6.1.14.

Forbindelse **49** ble addert dråpevis til en suspensjon av forbindelse **50** i toluen og TLC prøver ble tatt for å se om det ble noe produkt-dannelse.

Denne metoden viste ikke tegn til ønsket produkt. Grunnen til at denne reaksjonen ikke gikk som forventet er ikke helt klart, men det antas at det kan være steriske hindringer på grunn av størrelsen til fenylgruppene i **50**. Dermed ble det satset på en annen metode for å lage sidekjeden.

En reaksjon basert på Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) med mindre molekyl enn forbindelse **50** ble bestemt for å lage. Metodene angitt i avsnitt 1.6.1.15 til 1.6.1.17 ble utført for å lage **53**.

For å kunne lage forbindelse **53** måtte noen mellomprodukter lages og det ble startet med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.15 hvor diazometan (angitt i avsnitt 1.6.1.2) i eter ble tilsatt dråpevis til en suspensjon av glutarsyre monometylester klorid i eter ved 0 °C. Etter tilsetning ble reaksjonen varmet til romtemperatur. Den organiske fasen ble tilslutt dampet av og dette ga ønsket produkt **51** (2,5 g, 92 %) som en transparent olje. Denne metoden ble utført to ganger på laboratoriet og utbytte er i samsvar med utbyttet oppgitt i referansen (90 %).

I ^1H NMR spektret (Figur 32) og ^{13}C NMR spektret (Figur 33) er de spektrale data i samsvar med referansen for **51**.

Forbindelse **51** ble reagert videre ved metoden angitt i avsnitt 1.6.1.16 hvor NaH ble l suspendert i en blanding av **51** løst i acetonitril. Reaksjonen fikk så stå over natten. Dette ga ønsket mellomprodukt **52** (3,53 g, 81 %) som en lilla olje. Denne reaksjonen ble utført kun én gang og utbyttene er i samsvar med referansen.⁷⁰

Som forventet er spektrene ganske lik for forbindelsene **52** og **51** hvor det eneste som skiller mellom disse er at den ene forbindelsen har klor og den andre jod som substituent. Dette kan man få bekreftet fra spektrale data ved at forbindelsen med jodid kommer protonet som sitter nærmest jodid ved lavere kjemisk skift i forhold til forbindelsen med klor. Ellers ser både I ^1H NMR (Figur 34) og ^{13}C NMR spektret (Figur 35) som forventet for forbindelsen.

Tilslutt ble **52** i acetonitril reagert videre med trimetoksyfosfin over natten med metoden angitt i avsnitt 1.6.1.17. Dagen etter ble reaksjonsblandingen opparbeidet og dette ga ønsket produkt **53** (2,7 g, 82 %) som orange olje. Denne reaksjonen ble utført kun en gang.

I ^1H NMR spektret (Figur 36) og ^{13}C NMR spektret (Figur 37) er i samsvar med de spektrale data som referansen.⁷⁰

Metoden angitt i avsnitt 1.6.1.18 ble prøvd for å se om det var mulig å korte ned på trinnene fra **51** til **52** til én reaksjon. I denne metoden angitt i avsnitt 1.6.1.15 fulgt, med eneste endringen ved at det ble brukt 50 % HI istedenfor 50 % HCl etter at reaksjonen var ferdig. Dette ga ønsket produkt **52** (251 mg, 6 %) som lilla olje. Siden denne metoden ga lavere utbytte ble metoden ikke benyttet videre i arbeidet.

Da syntesen av forbindelse **53** ble oppnådd ble det utført reaksjon mellom denne og forbindelse **49**. Metoden angitt i avsnitt 1.6.1.19 ble utført kun én gang hvor forbindelse **49** ble satt dråpevis til en suspensjon av **53** og NaHMDS i THF ved $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dette ga ønsket forbindelse **54** (0,068 g, 23 %) som gul olje med Rf-verdi på 0,6. Isoleringen av **54** ble oppnådd med silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan.

I ^1H NMR spektret (Figur 38) observeres det at alkenprotonene (H_{7a}) i sidekjeden kommer δ 6,81-6,75 for den ene diastereomeren og δ 6,64-6,58 for den andre (H_{7b}).

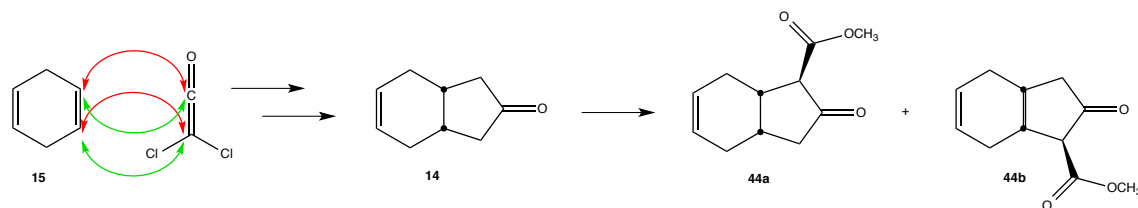
Det som antas å kunne bekrefte en *trans* dobbeltbinding er den relativt høye koblingskonstanten på 15,9 Hz. Integralet av disse protonene er 1,05:0,88 som kommer ut som kvintetter. De to alkenprotonene ($\text{H}_{8a/b}$) for sidekjeden for disse to diastereomeren kommer ut ved δ 6,03-5,96 med integral på 2 protoner. Alkenprotonene i ringen kommer ut ved δ 5,62 med integral på 4,89. Det forventes 4 protoner i dette område for disse to diastereomerene og siden integralet er noe høyere kan det forklares ved tilstedeværelsen av urenheter. Videre kommer metoksygruppen ved δ 3,60 som singlet med integral på 6 protoner. Dette kan bekrefte at det må være en diastereomer forbindelse som produkt. Resten av spektret er det ikke så enkelt å identifisere hvor de resterende protonene kommer ut. Det ble håpet på at proton spektret skulle være lettere å tolke sammenlignet med forbindelse **53**, men siden man har to diastereomere molekyler kompliserer dette spektret i det alifatiske området.

I ^{13}C NMR spektret (Figur 39) for man bekreftet at det er 2 diastereomer forbindelse av **53** hvor keton karbonet kommer ut ved δ 198,61 og δ 198,52 og i tillegg kommer ester karbonet ved δ 172,7. Alken karbonene for sidekjeden kommer ut ved δ 150,53 og δ 148,58 for ($\text{C}_{7a/b}$) for de to diastereomerene, etterfulgt av 6 karboner i aromatområde. Metoksygruppen kommer ut ved δ 53,82. Resten av karbonspektret er det ikke lett å identifisere de forskjellige karbonatomene siden disse ligger så tett etter hverandre. Det er som er hvert å merke seg er at det kommer ut totalt 37 karbonatomer i spektret hvor det egentlig forventes totalt 42 karbonatomer for forbindelse **54**. Dette kan forklares ved at det kan være overlapp for 5 av de karbonatomene som mangler i spektret.

I ^1H NMR spektret (Figur 38) og ^{13}C spektret (Figur 39) for man til en viss grad bekreftet at denne reaksjonene var vellykket. Denne bekreftelsen er spesielt viktig siden forbindelse **49** som ble antatt å ha den riktige strukturen (diskutert over). Aldehydkarbonet i forbindelse **49** har blitt omdannet til en *trans* dobbeltbinding og i tillegg får man bekreftet ester karbonet i sidekjeden.

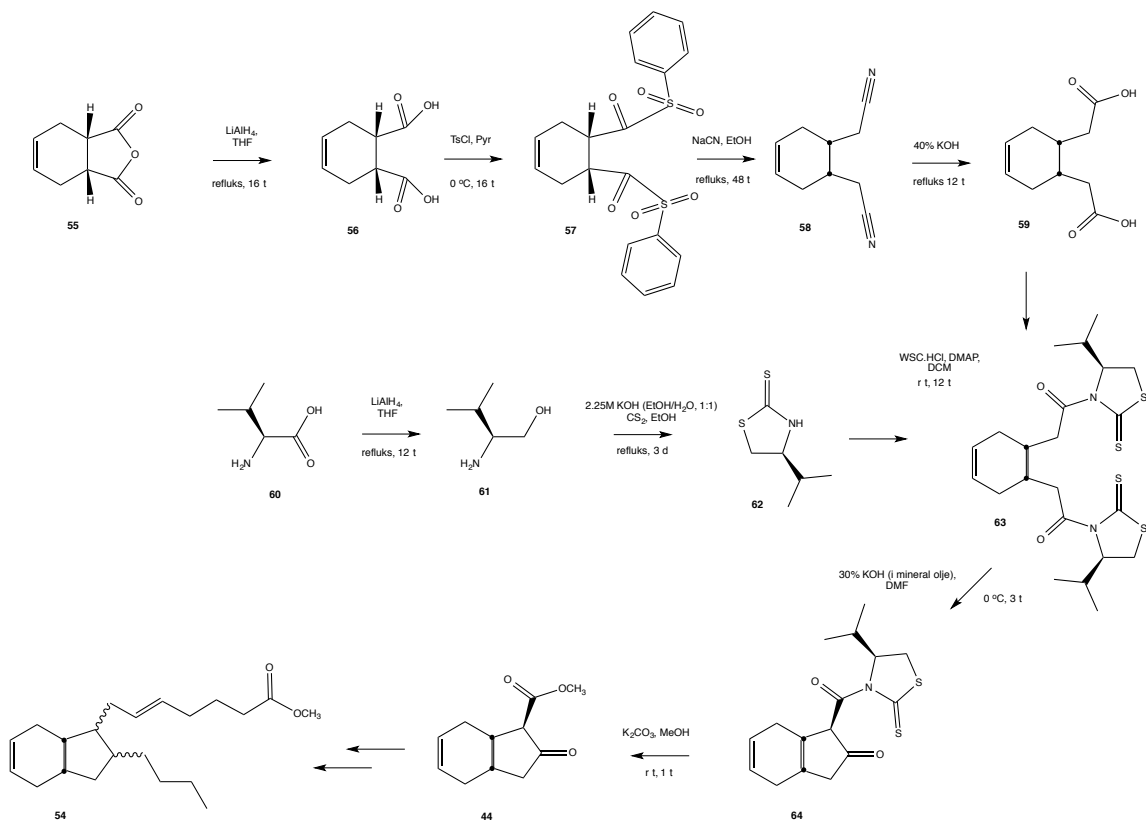
1.4.1.3 Videre arbeid

Så lang i denne oppgaven har det blitt brukt en metode som gir en rasemisk blanding av enantiomeren **44a** og **44b** fra **14** Skjema 13. Dette kan forklares ved anti-symmetrisk addisjon av ester til meso-ketonet **14**. Dermed er det behov for andre metoder som kan gi optisk aktiv bisyklisk keto-ester eller liknende.



Skjema 13: Viser dannelsen av enantiomeren **44a/44b** fra **14**.

Siden naturproduktene finnes i kun som én stereoisomer, har det blitt utarbeidet andre metoder for å kunne syntetisere optisk aktive dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**) som vist i Skjema 14. Disse metodene som benyttes er alle kjente metoder. Alle metodene som er gjort i denne oppgaven for de rasemiske produktene kan da benyttes på de tilsvarende optisk aktive forbindelsene. Det ble benyttet forbindelse **55** som startmateriale som gir ønsket mellomprodukt **59** etter 3 steg. I reaksjon med **62** fra L-valin **60** vil dette kunne forhåpentligvis gi kun en enantiomere og en diastereoisomer keto-esterforbindelsen som produkt **44**. Fra denne keto-esteren vil det da benyttes for det videre arbeidet mot dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**).



Skjema 14: Oversikt over fremtidige metoder for syntesen av mål-molekylene.

1.5 Konklusjon

Syntesen av mucosin (**13**) som var en av målmolekylene i denne oppgaven ble ikke oppnådd, men med kun 2 trinn unna målmolekylet er den største delen av denne syntesen unnagjort. Syntesen for å lage sidekjedene til mucosin (**13**) ved å alkylere **14** i α -posisjonen og **48** i β -posisjonen ble vellykket. Selv om det har vært en del separasjonsproblemer hvor det har vært vanskelig å separere startmateriale fra produktet på kolonne, ble noen av produktene reagert og dette førte til at separasjonen ble oppnådd på et senere stadium i synteserekken. Den ene av sidekjedene til mucosin ble oppnådd og dette ga diastereomeren av **49**. For å lage den andre sidekjeden til mucosin ble det utført noen mellomsynteser og forbindelse **53** ble syntetisert. Denne ble videre brukt i en Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjon mellom **53** og **49** og dette ga ønsket produkt **54**.

Syntesen av dictyosphaerin **12** ble det knapt tid til, men siden disse to målmolekylene strukturell er ganske like, vil syntesen av den til en viss grad kunne brukes for syntesen av den andre. Gruppen jobber videre med å utarbeide andre metoder for å kunne syntetisere optisk aktive dictyosphaerin (**12**) og mucosin (**13**).

1.6 Eksperimentelt

Til tynnsjikt kromatografi (TLC) ble det benyttet plater av typen "TLC Silica gel 60 F₂₅₄" produsert av Merck og dimensjonen til platene var 5x6 cm. Mobilfasen som ble brukt var en blanding av heksan og etylacetat. Til deteksjon ble det brukt en blanding av kaliumpermanganat, natriumhydroksid og kaliumkarbonat som ga gule flekker i kontakt med ønsket forbindelse.

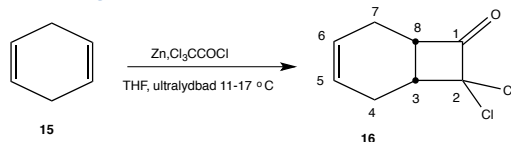
For å rense ble det benyttet kolonnekromatografi av typen "Gravity column shor (24/40)" for prøver under 2 gram, mens for større mengde ble det benyttet større kolonne. Som stasjonærfase ble det benyttet silikagel av typen "Silica 60 (0,040-0,063 mm)" for column chromatography (230-240 mesh ASTM) produsert av Merck.

NMR-spekter ble tatt opp med «Bruker Ascend 400». Alle spekter ble tatt opp ved 25 °C dersom annet ikke er oppgitt, med 400MHz til 1H NMR og 100MHz til 13C NMR spektrene. Løsemiddelet var deteurt kloroform (CDCl₃) som også er brukt som referanse for de kjemiske skiftverdiene.

I alle strukturene under «eksperimentelt» har karbonskjelettet blitt nummerert og det vises til disse numrene i forklaringen av NMR-spektrene. C₁₀ vil referere til karbonet merket 10, mens H₁₀ refererer til hydrogenene som sitter på dette karbonet. For δ-verdier fra NMR benyttes komma. Eksempelvis 1,9.

IR spektrene ble tatt opp med en HATR-celle på et Perkin-Elmer instrument.

1.6.1.1 Syntese av 8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on



Referanse: 71

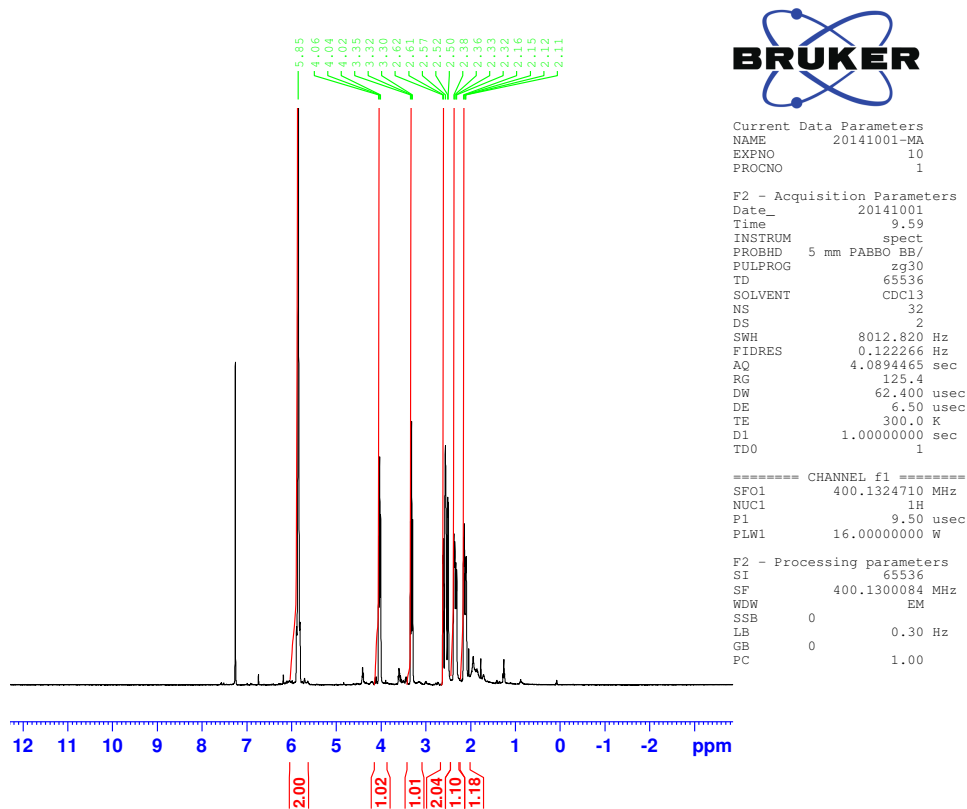
Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 150 ml tetrahydrofuran (THF), sinkpulver (13 g, 200 mmol) og 1,4 sykloheksadien **15** (9,5 mL, 100 mmol) ved røring. Deretter ble reaksjonskolben satt i ultralydbad og temperaturen ble holdt mellom 11-17 °C i 3 timer. Rett etter at reaksjonsblandingen ble satt i ultralydbad ble ytterligere trikloracetylklorid (20,1 mL, 190 mmol) i 120 mL THF tilsatt dråpevis via dryppetrakt. Etter 3 timer ble reaksjonen fjernet fra ultralydbad og varmet til romtemperatur (rt). Sinken ble filtrert fra og organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Den brune/svarte oljen ble fortynnet med 100 mL dietyleter og vasket med 2x100 mL vann. Den organiske fasen ble tørket (MgSO₄) før damping på rotavapor. Produktet ble urensket keton **16** som en svakt gul olje. Oljen ble rensset på silikagel kolonne med 5 % og 10 % etylacetat i heksan. Dette ga diklorketon **16** (7.0 g, 37 %) som svak gul olje.

Forbindelsen er kjent fra litteraturen.⁷¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,85 (m, 2H_{5,6}), 4,0 (m, 1H_{3/8}), 3,3 (m, 1H_{3/8}), 2,62-2,50 (m, 2H_{4/7}), 2,37-2,31 (dd, *J* = 7,12 Hz, *J* = 17 Hz, 1H, H_{4/7}), 2,16-2,11 (dd, *J* = 7,12, *J* = 17 Hz, 1H, H_{4/7}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198 (C₁), δ 127 (C₆), δ 126 (C₅), δ 88 (C₂), δ 54 (C₃), δ 45 (C₈), δ 23 (C₄), δ 21 (C₇).

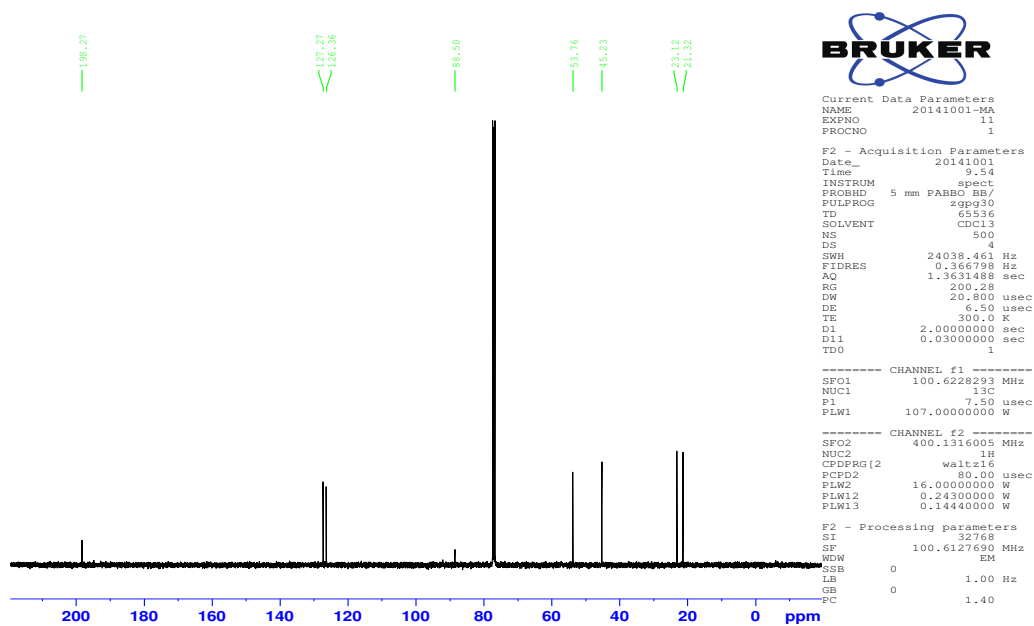
Noe løsningsmiddel (etylacetat) kan registreres i NMR-spektrene.



Figur 9: ¹H-spekter av diklorketon 16.

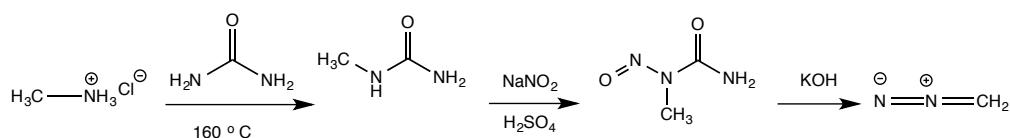
Kommentar til spektret:

Det ble vanskelig å se koblingen til noen av toppene slik at det ble kun beregnet der det var mulig. Det var heller ikke lett å skille mellom proton H_{3/8} fordi det er overlapp mellom proton toppene. De fire protonene H_{4/7} er det heller ikke mulig for 2 av de 4 protonene å beregne koblingskonstant på grunn overlapping mellom toppene. Spektret ser grei ut bortsett fra litt løsemiddel (Etylacetat: δ 1,25, 3,73) THF.



Figur 10: ¹³C-spekter av diklorketon 16.

1.6.1.2 Syntese av 1-metyl-1-nitrourea

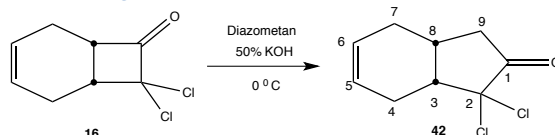


Referanse: ⁷²

Prosedyre: Til en rundkolbe ble metylaminhydroklorid (50 g, 750 mmol) ble løst i 200 mL vann og surgjort med 10 % HCl til pH 2 ved røring. Urea (150 g, 2500 mmol) ble tilsatt i en porsjon og rørte til nesten alt ble løst. Reaksjonsblandingen ble kald og dette ble varmet opp til reflux i 3 timer. De siste 15 minuttene ble reaksjonsblandingen varmet til 280 °C. Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen kjølt ned til rt og tilsatt NaNO₂ (55 g, 798 mmol) under røring i isbad (0 °C) til alt ble løst. Denne reaksjonsblandingen ble overført dråpevis via dryppetrakt til en annen kolbe med 300 g is og H₂SO₄ (50 mL) under røring og ved isbad (0 °C). Metylnitrourea som ble dannet som skum ble filtrert via vakuumfilter før vasking med 25 mL vann. Dette ble oppbevart på kjølerom i eksikatoren over natten. Det ga tørr metylnitrourea som svakt gul pulver (59,35 g, 77%).

Forbindelsen er kjent fra litteraturen. ⁷²

1.6.1.3 Syntese av 9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on



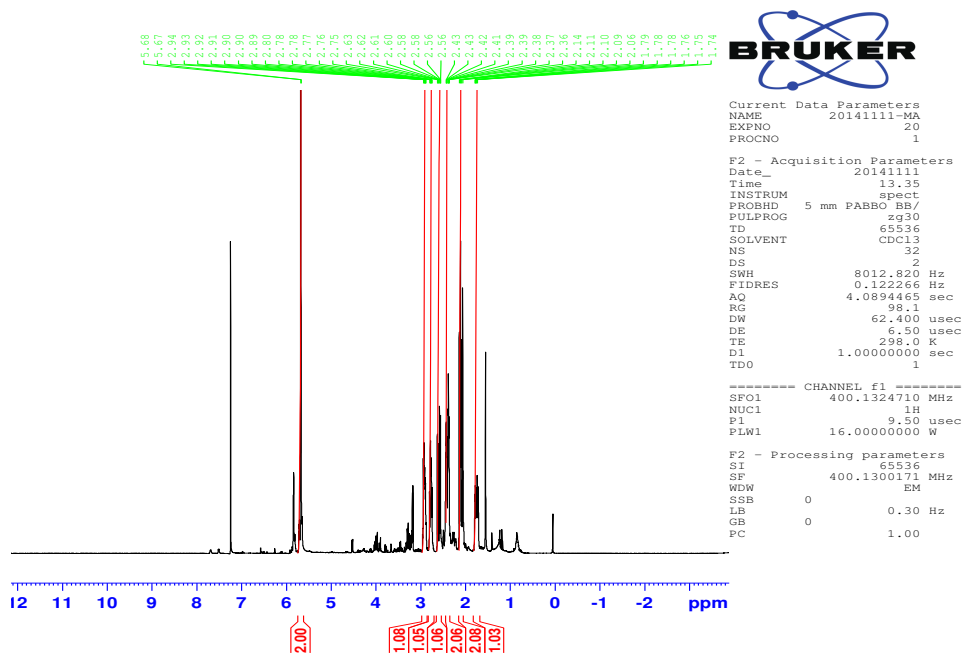
Referanse: 71, 72, 73

Prosedyre: I en kolbe ble metylnitrourea (81,3 g, 790 mmol) løst i 150 mL av henholdsvis 50% KOH og dietyleter i isbad (0 °C) i 10 min ved nitrogen atmosfæretrykk. Denne reaksjonsblandingen ble tilsatt ytterligere med 150 mL dietyleter og overført til skilletrakt. Den organiske fasen ble tilsatt pellet med KOH før dette ble overført via dryppetrakt til en suspensjon av 100 mL tør dietyleter og **42** (15 g, 79 mmol) ved 0 °C og nitrogen atmosfæretrykk samt røring. Etter endt tilsetning av **42** pågikk reaksjonen i ytterligere 2 timer ved romtemperatur (rt). Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen fjernet fra isbadet og reaksjonen ble stoppet med etylacetat (ca. 5 mL). Det ble ytterligere tilsatt etylacetat til det ikke var gassutvikling i reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble addert med 100 mL etylacetat og vasket med 3x200 mL vann. Organiske fasen ble vasket med henholdsvis 200 mL NaHCO₃ og mettet NaCl. Organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og dampet på rotavapor. Resterende oljen ble rensert på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Organiske løsemidlet ble igjen dampet av rotavapor og dette ga ønsket keton **42** (19 g, 56 %) som svakt gul olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,67 (s, 2H, H_{5,6}), δ 2,94 (m, 1H, H₃), δ 2,80 (ddd, *J* = 1,7 Hz, *J* = 7 Hz, *J* = 16 Hz, 1H, H_{9a}), δ 2,62 (m, 1H, H₈), δ 2,43 (m, 2H, H₇), δ 2,14 (m, *J* = 10,7 Hz, *J* = 19 Hz, 2H, H₄), δ 1,78 (m, 1H, H_{9b}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202 (C₁), δ 124 (C₅), δ 123 (C₆), δ 90 (C₂), δ 47,0 (C₃), δ 37 (C₉), δ 28 (C₄), δ 26 (C₇), δ 24 (C₈).

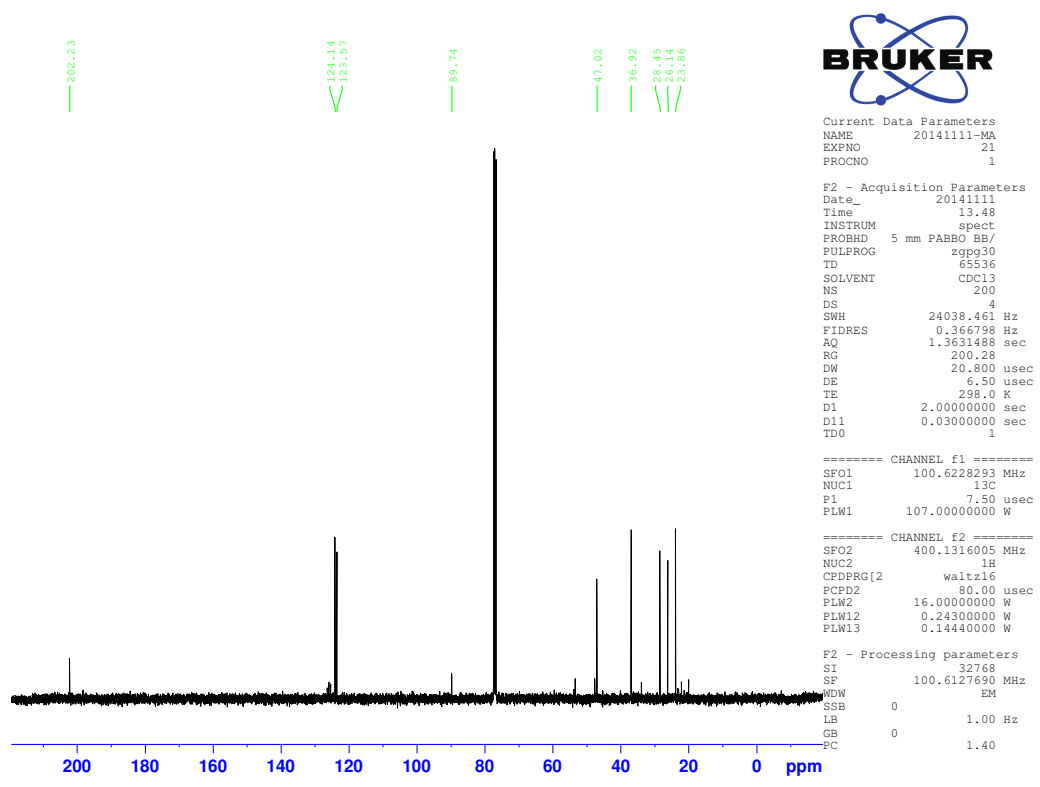
Noe løsningsmiddel (etylacetat, dietyleter og heksan) og ureagert startmateriale kan registreres i ¹H NMR-spekterne. I ¹³C NMR spektret kommet det ut noen små topper som er vanskelig å si noe om.



Figur 11: ^1H -spekter av forbindelsen 42.

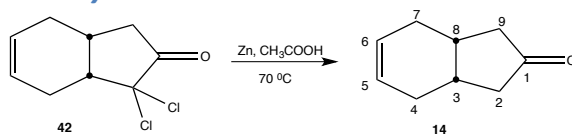
Kommentar til spektret:

I dette spektret var det kompleks splitting. Det ble beregnet koblingskonstanter for de toppene som det var mulig å beregne for. Det er noe løsemiddeltopper i spektre (Etylacetat: δ 1,26, 4,12, Heksan: δ 0,88). I ^{13}C NMR spektret kommet det ut noen små topper som er vanskelig å si noe om.



Figur 12: ¹³C-spekter av forbindelsen 42.

1.6.1.4 Syntese av (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on (3aR,7aS)-3a,7a-dimetyl-1,3,3a,4,7,7a-heksahydro-2H-inden-2-on



Referanse: 74

Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 75 mL etylacetat og sink (13 g, 268 mmol) under røring. Det ble tilsatt diklorketonet (9,1 g, 45 mmol) i 5 mL etylacetat under nitrogenatmosfære trykk. Ytterligere 25 mL etylacetat ble tilsatt og reaksjonen ble satt over natten (ca. 16 timer) ved 70 °C. Dagen etter ble reaksjonsblandingen kjølt ned til rt og sink ble filtrert fra med diklormetan før organiske fasen ble overført til skilletrakt. 200 mL diklormetan ble tilsatt og vasket med henholdsvis 2x200 mL vann, NaCO₃ og mettet NaCl av hver. Organiske fasen ble tørket (MgSO₄) og løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble rensert på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket keton **14** (5,2 g, 86%) som transparent olje.

Rf 0,8 ((heksan/EtOAc (9:1)).

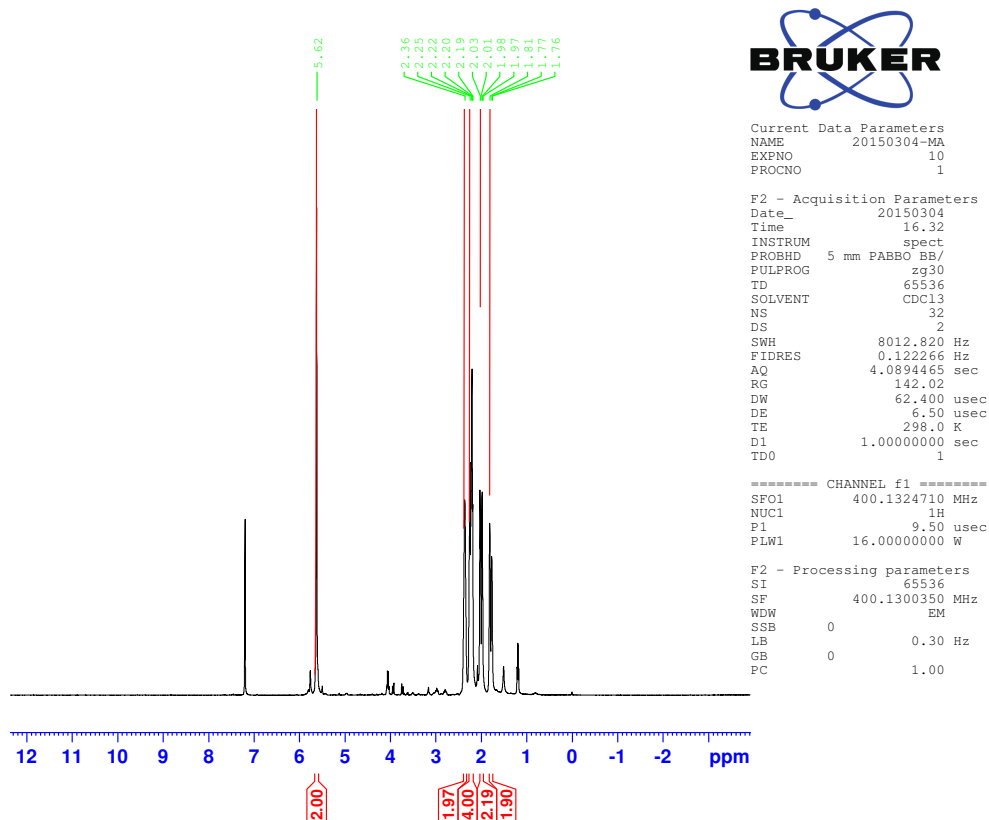
Forbindelsen er kjent fra litteraturen.⁷⁵

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5,62 (m, 2H, H_{5,6}), δ 2,36 (m, 2H, H_{2/9}), δ 2,25 (m, 4H, H_{4/7}), δ 2,0 (dd, J = 6 Hz, J = 17 Hz, 2H, H_{2/9}), δ 1,8 (m, 2H, H_{8/3}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 125 (C_{5,6}), δ 45 (C_{2/9}), δ 32 (C_{3/8}), δ 26 (C_{4/7}). (mangler karbonyl i spektret).

IR: 3024 (alkan C-H), 1747 (karbonyl C=O), 1655 (alken C=C) cm⁻¹

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spektrene.

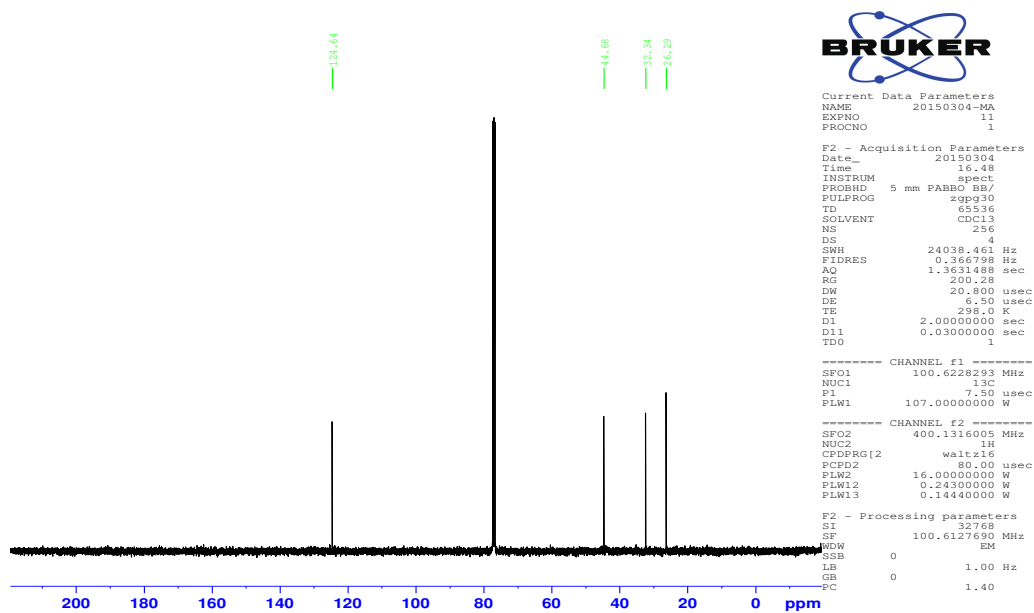


Figur 13: ¹H-spekter av forbindelsen 14.

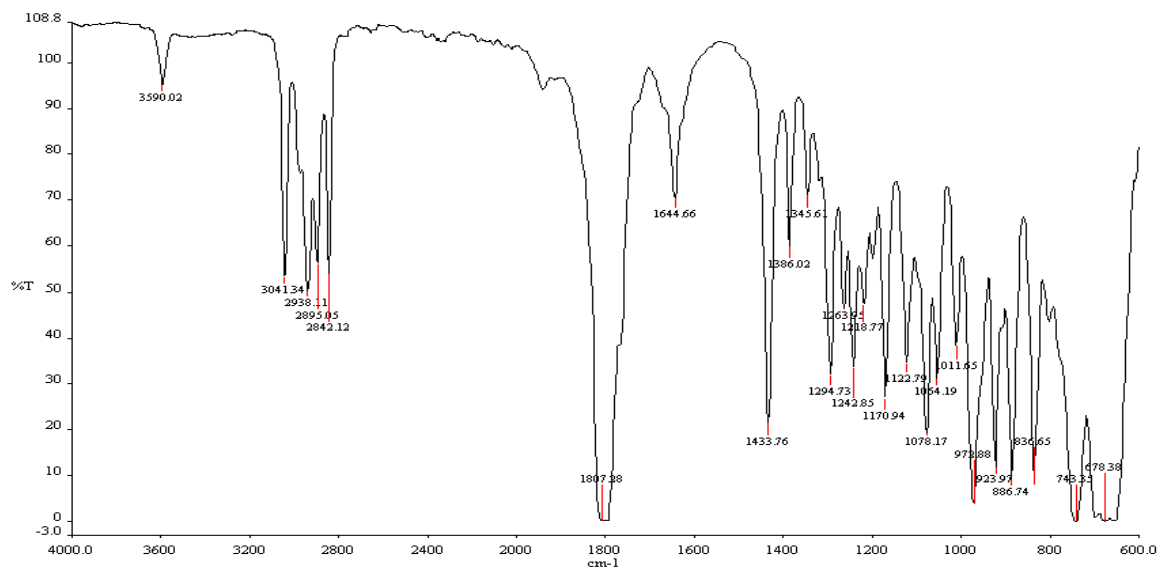
Kommentar til spektret:

Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

Etylacetat: δ 1,26, 4,12, Heksan: δ 0,88

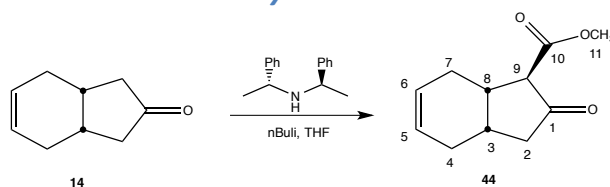


Figur 14: ^{13}C -spekter av forbindelsen 14.



Figur 15: IR-spekter av forbindelse 14.

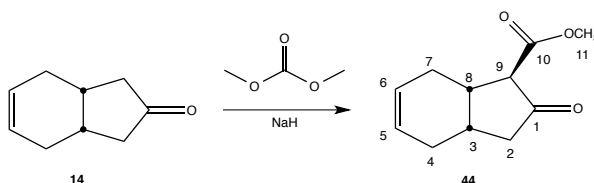
1.6.1.5 Forsøk på syntese av metyl (1*R*,3*aS*,7*aR*)-3*a*,7*a*-dimetyl-2-oks-2,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indene-1-karboxylat



Referanse: 76

Prosedyre: n-BuLi (123 mL, 2,5 M i heksan) ble tilsatt til en rundkolbe med en suspensjon av Bis-[(*R*)-1-fenyletyl]amin hydrogenklorid (0,4 g, 0,153 mmol) i 15 mL THF under i nitrogenatmosfære ved -66 °C og røring. Reaksjonen sto i 30 min. Fargen på reaksjonsløsningen ble fiolett. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til rt. Reaksjonsblandingen forandret igjen farge til svakt gul. Temperaturen ble senket igjen til -76 °C før ketonet (136 mg, 0,96 mmol) i 3 mL THF ble tilsatt dråpevis via septum. Når tilsetningen var ferdig sto reaksjonsblandingen under omrøring i ytterligere 40 min. Deretter ble dimetylkarbonat (173 mg, 1,92 mmol) tilsatt dråpevis og løsningen ble rørt i ytterligere 30 min. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til rt og 3 mL mettet NaHCO₃ ble tilsatt. Dette ble rørt i ytterligere i 30 min. Reaksjonsblandingen ble tørking (MgSO₄) og dampet av løsemidlet på rotavapor. NMR prøve ble tatt og dette viste ikke noe tegn til ønsket produkt.

1.6.1.6 Syntese av metyl (1*R*,3*aS*,7*aR*)-3*a*,7*a*-dimetyl-2-oks-2,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indene-1-karboxylat



Referanse: 77

Prosedyre: Til en blanding av NaH (1,2 g, 29,92 mmol) i dimetyl karbonat (17 mL, 0,2 M) ved rt og kjøler ble addert dråpevis til ketonet (3,7 g, 27,2 mmol) i 5 mL dimetyl karbonat (0,2 M). Dette ble refluxert ved nitrogenatmosfære og røring. Reaksjonsblandingen ble videre refluxert til det ikke var startmateriale igjen på TLC-platen. Reaksjonsblandingen ble stoppet med 20 mL vanlig NH₄Cl. Vannfasen ble ekstrahert med etyl acetat. Organiske fasen ble vasket med 2x200 mL mettet NaCl, tørket (MgSO₄) og filtrert. Organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Urenset keto-ester forbindelsen **44** ble renset på silikagel kolonne med 10 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket produkt **44** (2,9 g, 51 %).

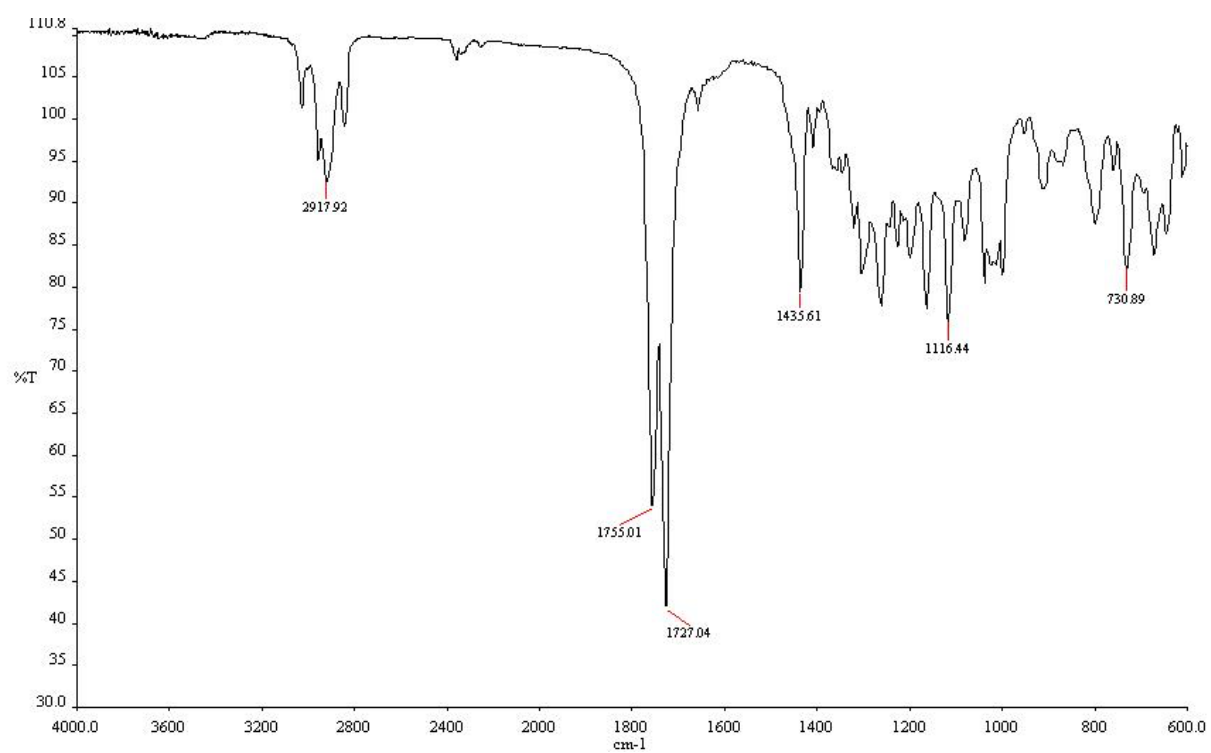
Rf 0,74 ((heksan/EtOAc (8:2)).

IR: 2917 (-CH=C), 2948 (CH), , 1755 (C=O) cm⁻¹, 1727(ester) cm⁻¹

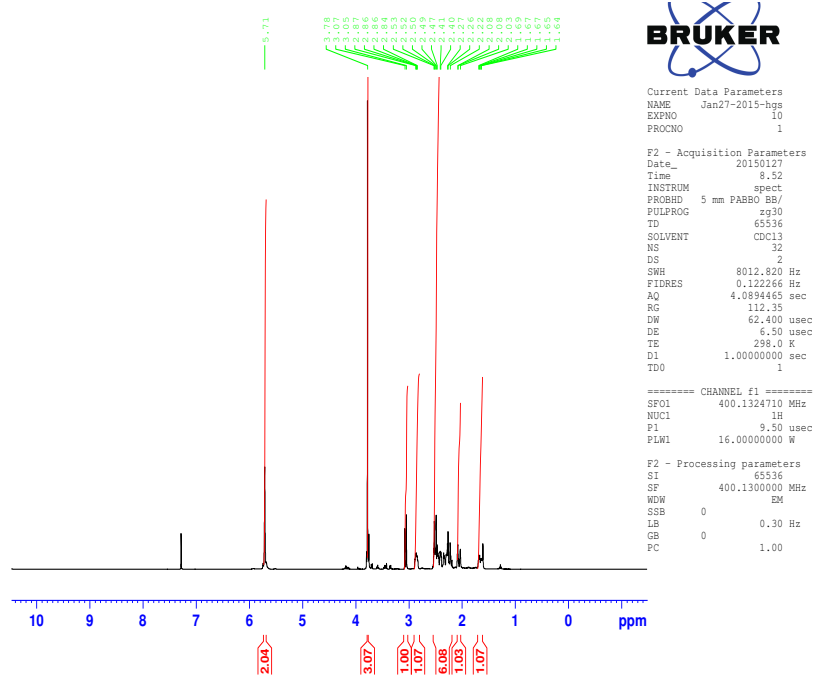
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,71 (s, 2H, H_{5,6}), δ 3,78 (s, 3H, H₁₁), δ 3,07 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H₉), δ 2,87 (m, 1H, H₈), δ 2,53 (m, 8H, H_{2,3,4,7}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 212 (C₁), δ 170 (C₁₀), δ 125 (C_{5/6}), δ 124 (C_{5/6}), δ 58 (C₁₁), δ 52 (C₉), δ 46 (C₈), δ 37 (C₂), δ 30 (C₃), δ 27 (C_{4/7}), δ 25 (C_{4/7}).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spektrene.



Figur 16: Viser IR-spekter av forbindelse 44.

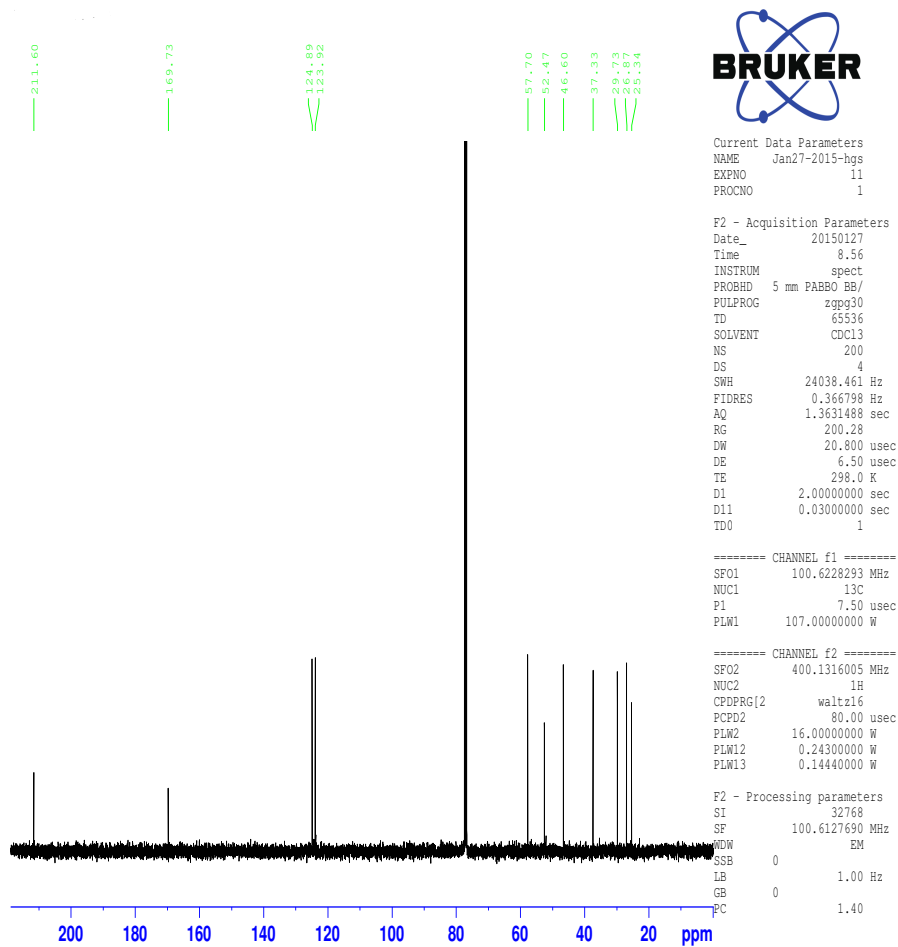


Figur 17: ^1H -spekter av forbindelsen 44.

Kommentar til spektret:

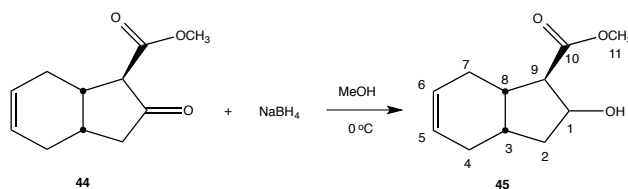
Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

Etylacetat: δ 1,26, 2,05, 4,12, Heksan: δ 1,26



Figur 18: ¹³C-spekter av forbindelsen 44.

1.6.1.7 Syntese av metyl (1*R*,3*aR*,7*aR*)-2-hydroksy-2,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indene-1-karboxylat



Referanse: 74

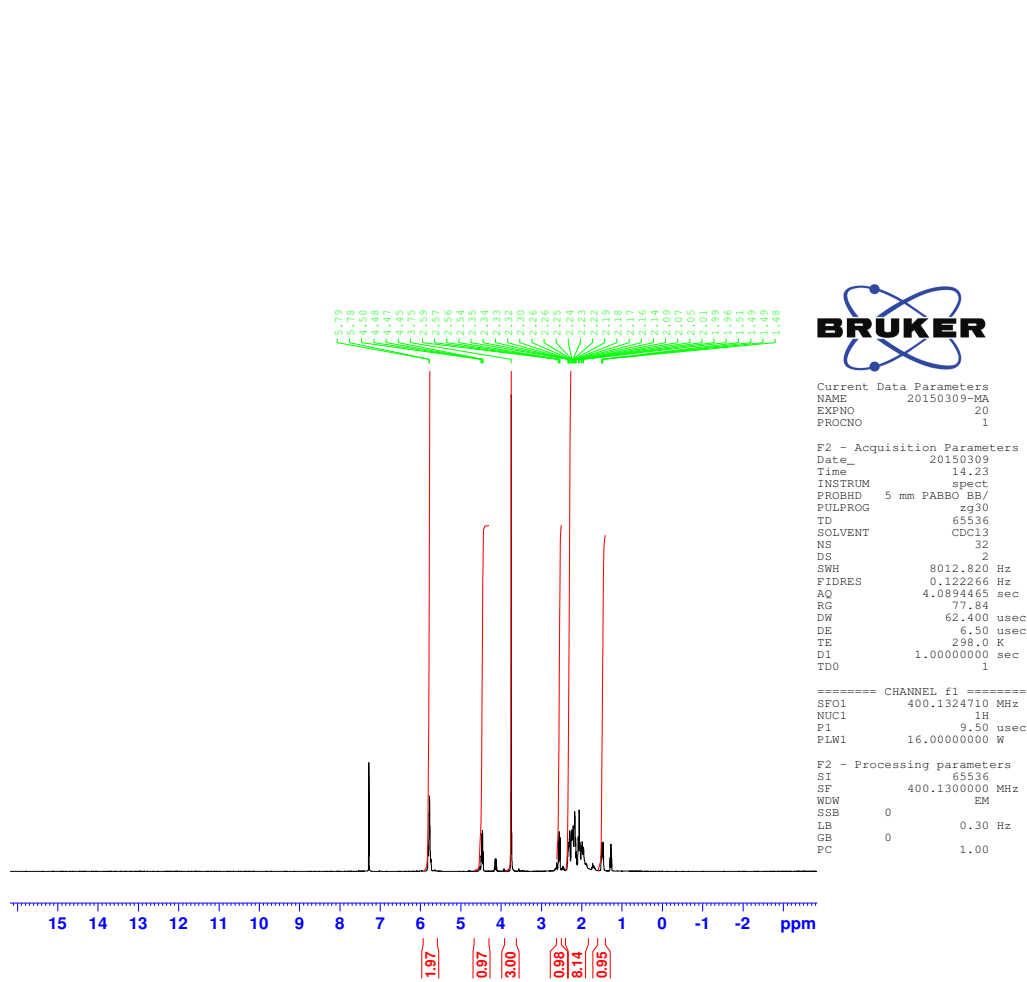
Prosedyre: Til en rundkolbe med nitrogen atmosfære og kjøler ble det tilsatt 50 mL metanol. Til denne ble det adderte til keton-esteren (0,6 g, 3,09 mmol) ved 0 °C og dette ble rørt i 5 min. Deretter ble NaBH₄ (0,47 g, 12,4 mmol) løst i 1 mL metanol tilsatt i løpet av 5 min. Etter 1 time ble TLC prøve tatt og dette viste produkt dannelse. Reaksjonen ble stoppet med 1 M HCl til pH=6. Organiske fasen ble dampet av på rotavapor. Det faste produktet ble løst i 200 ml etylacetat og overført til skilletrakt. Det ble vasket med henholdsvis 200 vann og mettet NaCl før tørking (MgSO₄). Tørkemidlet ble filtrert fra og organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble rensset på silikagel kolonne med 30 % etylacetat i heksan. Løsemidlet ble dampet av på rotavapor og dette ga ønsket produkt **45** (0,49 g, 82 %).

Rf 0,76 ((heksan/EtOAc (8:2))).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (m, 2H_{5,6}), δ 4,5 (s, 1H, O-H), δ 3,75 (s, 3H, H₁₁), δ 2,6 (dd, *J* = 7,12 Hz, *J* = 9,6 Hz, 1H, H₉), δ 2,34-1,96 (m, 8H, H_{1,2,4,7,8}), δ 1,51-1,48 (m, 1H, H₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175 (C₁₀), δ 127 (C_{5,6}), δ 126 (C_{5/6}), δ 75 (C₁), δ 57 (C₉), δ 52 (C₁₁), δ 41 (C₂), δ 39 (C₈), δ 33 (C₃), δ 28 (C_{4/7}), δ 26 (C_{4/7}).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spektrene.

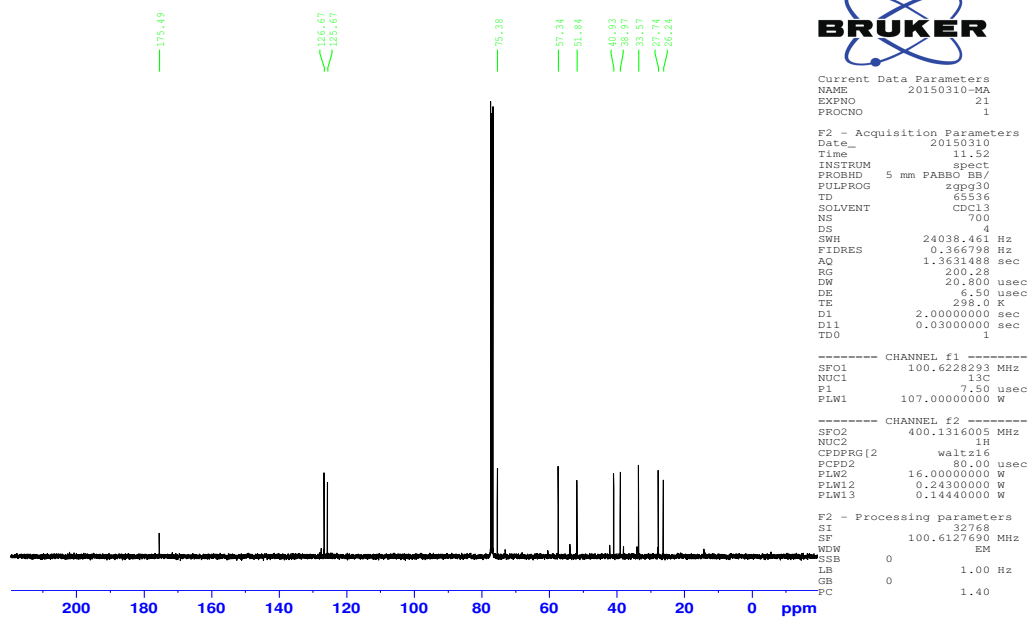


Figur 19: ¹H-spekter av forbindelsen 45.

Kommentar til spektret:

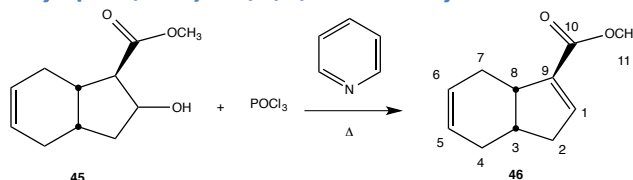
Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

Etylacetat: δ 1,26, 4,12, Heksan: δ 1,26



Figur 20: ¹³C-spekter av forbindelsen 45.

1.6.1.8 Syntese av metyl (3a*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-indene-3-karboxylat



Referanse 78

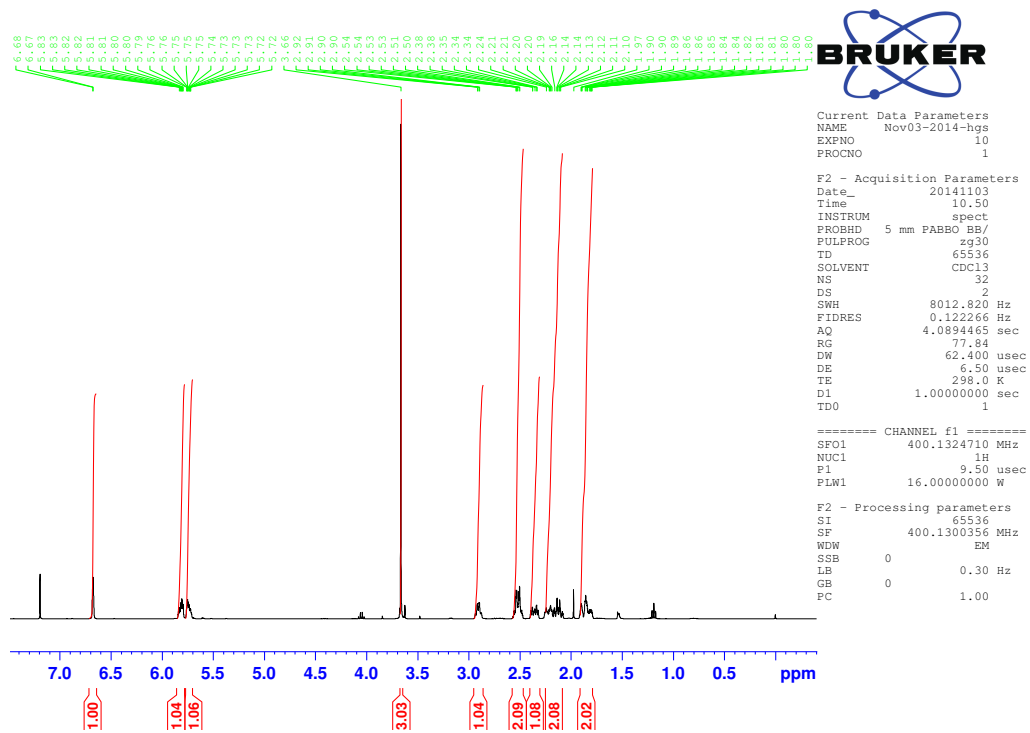
Prosedyre: T Til en rundkolbe ble det tilsatt pyridin (10 mL, 116,4 mmol) under nitrogen atmosfære og kjøler ved rt. Hydroksyester-forbindelsen **45** (1,9 g, 9,7 mmol) ble addert til reaksjonskolben og dette ble rørt sammen i 5 min. Fosforokstriklorid (2,7 mL, 29,1 mmol) ble addert til reaksjonsblandingen og dette ble rørt sammen i ytterligere 15 min. Deretter ble reaksjonen refluert over natten. Dagen etter ble reaksjonen kjølt ned til rt og reaksjonen ble stoppet med 15 mL vann. Reaksjonsblandingen ble overført til en skilletrakt og addert med 100 mL heksan. Vannfasen ble vasket med 100 mL heksan. Deretter ble organiske fasene slått sammen og vasket med 2x200 mL vann, 200 mettet NaCl og tørket (MgSO₄) før organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble rensert på kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket produkt **46** (1,28 g, 75 %).

Rf 0,68 ((heksan/EtOAc (8:2))).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,68 (dd, *J* = 1,52 Hz, *J* = 1,68 Hz 1H, H₁), δ 5,83 (m, 2H, H_{5/6}), δ 3,66 (s, 3H, H₁₁), δ 2,92 (dd, *J* = 1,28 Hz, *J* = 7,36 Hz, 1H, H₈), δ 2,54 (m, 2H, H₇), δ 2,38 (m, 1H, H₃), δ 1,16 (m, 2H, H₄), δ 1,97 (m, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165 (C₁₀), δ 143 (C_{1/9}), δ 141 (C_{1/9}), δ 128 (C_{5/6}), δ 127 (C_{5/6}), δ 51 (C₁₁), δ 41 (C₈), δ 39 (C₃), δ 36 (C₂), δ 28 (C_{4/7}), δ 26 (C_{4/7}).

Noe løsningsmiddel (etylacetat, heksan og pyridin) kan registreres i NMR-spektrene.

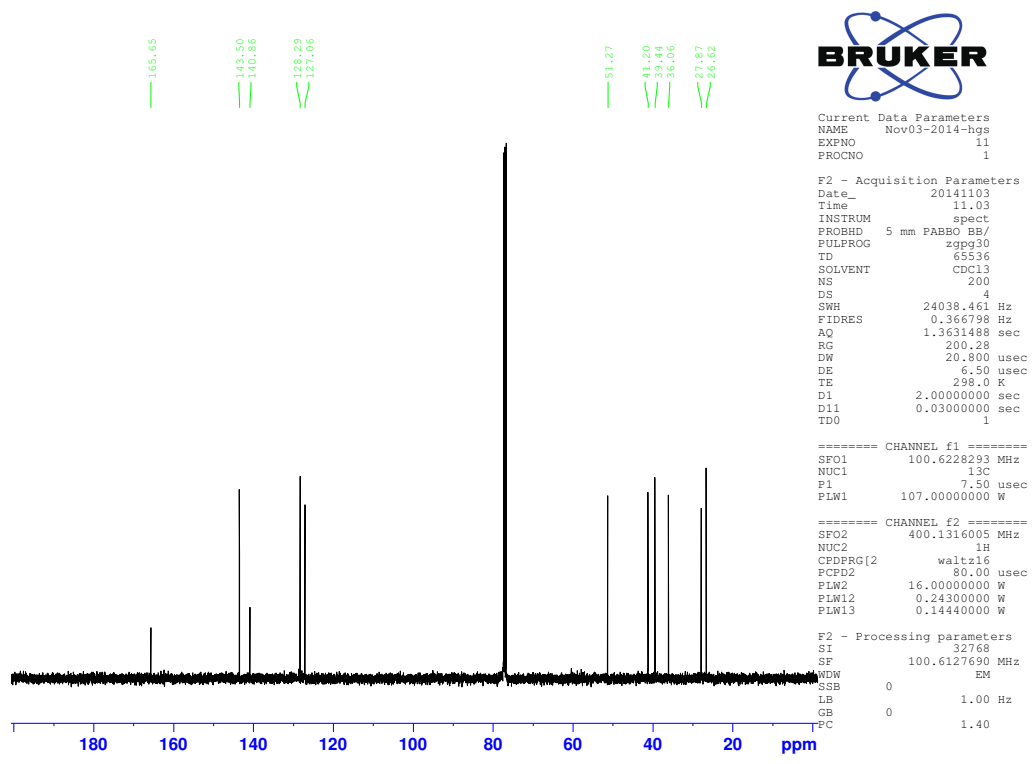


Figur 21: ¹H-spekter av forbindelsen 46.

Kommentar til spektret:

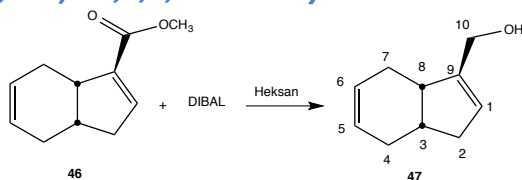
Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

Etylacetat: δ 1,26, 2,05, 4,12. Heksan: δ 1,26. Pyridin δ 0,07



Figur 22: ¹³C-spekter av forbindelsen 46.

1.6.1.9 Syntese av ((3a*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-inden-3-yl) metanol



Referanse 79

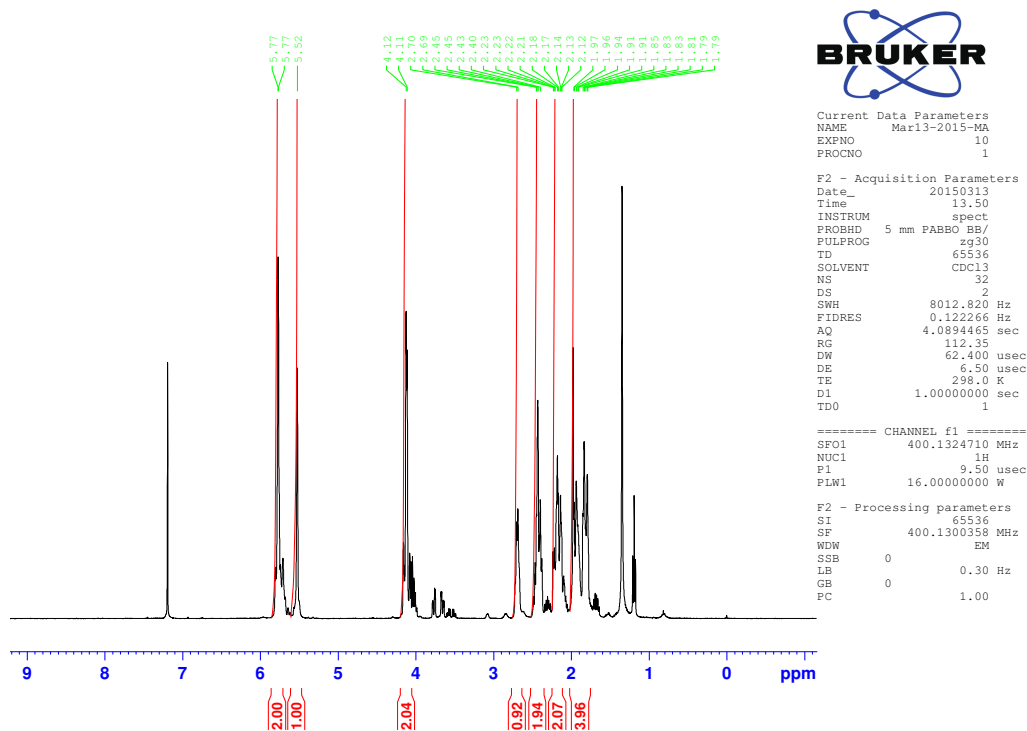
Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 50 mL heksan under nitrogenatmosfære og kjøler ved 0 °C. Deretter ble det tilsatt ester forbindelsen (1,58 g, 8,88 mmol) i 5 mL heksan og dette ble rørt i 5 min før DIBAL (1M i heksan) (44,4 mL, 44,4 mmol) ble addert til reaksjonsblandingen via dråpetrakt. Etter 1 time ble reaksjonen stoppet 25 mL 10 % HCL ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble overført til skilletrakt og addert til 100 mL heksan. Vannfasen ble vasket med 100 mL heksan. De organiske fasene ble slått sammen og vasket med 2x150 mL vann, 1x150 mL mettet NaCl og tørket (MgSO₄). Resterende oljen ble rensset på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket produkt **47** (1,15 g, 86%).

Rf 0,90 ((heksan/EtOAc (8:2)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5,77 (m, 2H, H_{5/6}), δ 5,52 (s, 1H, H₁), δ 4,12 (d, *J*=4,9 Hz, 2H, H₁₀), δ 2,70 (d, *J*=7,36 Hz, 1H, OH), δ 2,45-2,40 (m, 2H, H_{3/8}), δ 2,23-2,12 (m, 2H, H₇), δ 1,97-1,79 (m, 4H, H_{2,4}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147 (C₉), δ 128 (C_{5/6}), δ 127 (C_{5/6}), δ 125 (C₁), δ 61 (C₁₀), δ 42 (C₈), δ 39 (C₃), δ 36 (C₂), δ 28 (C_{4/7}), δ 25 (C_{4/7}).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spektrene. Det observeres også noen små topper ved δ 3,5-3,8 som er det ikke er lett å si hva det kan være. I ¹³C NMR spektret observeres noen topper som kan kanskje være forurensing.



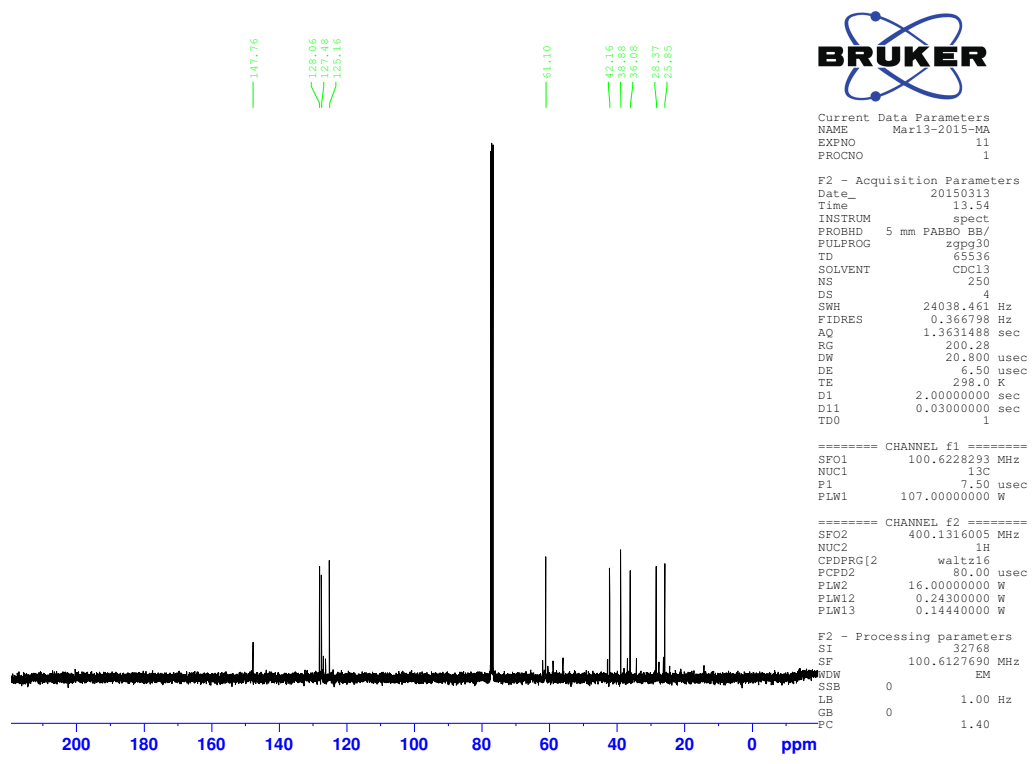
Figur 23: ^1H -spekter av forbindelsen 47.

Kommentar til spektret:

Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

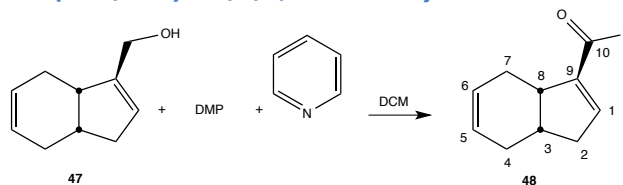
Etylacetat: δ 1,26, 2,05. Heksan: δ 0,88, 1,26.

Det observeres også noen små topper ved δ 3,5-3,8 som er det ikke er lett å si hva det kan være. I ^{13}C NMR spektret observeres noen topper som uidentifisert forurensing.



Figur 24: ¹³C-spekter av forbindelsen 47.

1.6.1.10 Syntese av (3a*S*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-indene-3-karbaldehyd



Referanse: 80

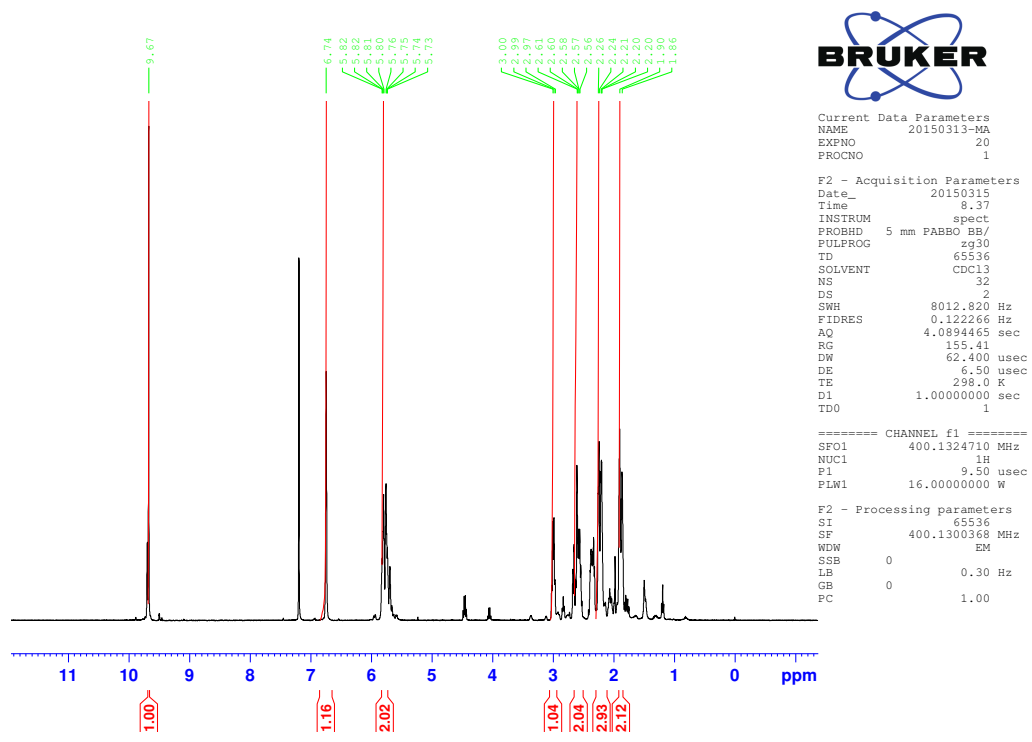
Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 50 mL tørr diklormetan under nitrogenatmosfære og kjøler ved rt. Alkoholforbindelsen (1,15 g, 7,67 mmol) i 5 mL diklormetan ble tilsatt og dette ble rørt i 5 min. Deretter ble det tilsatt en blanding av pyridin (4,34 mL, 53,7 mmol) og Dess-Martin perjodinan (DMP) (5,2 g, 12,72 mmol) i 30 mL diklormetan via dryppetrakt. Det ble tatt TLC prøver og reaksjonen ble stoppet til det ikke var mer igjen av startmateriale. Reaksjonsblandingen ble overført til en skilletrakt og addert til 100 mL diklormetan. Vannfasen ble vasket med 100 mL diklormetan og organiske fasene ble slått sammen. Organiske fasene ble vasket med 200 mL vann, 200 mL mettet NaCl og tørket (MgSO₄) før løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble rensert på kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket aldehydet **48** (0,7 g, 62%) som transparent olje.

Rf 0,30 ((heksan/EtOAc (8:2))).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (s, 1H, H₁₀), δ 6,74 (s, 1H, H₁), δ 5,82-5,73 (m, 2H, H_{5/6}), δ 3,0 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H, H₈), δ 2,60-2,56 (m, 2H, H₇), δ 2,25-2,19 (m, 3H, H_{4,3}), δ 1,90-1,86 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H, H₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 190 (C₁₀), δ 153 (C₉), δ 151 (C₁), δ 128 (C_{5/6}), δ 127 (C_{5/6}), δ 40 (C₃), δ 39 (C₈), δ 36 (C₂), δ 27 (C_{4/7}), δ 26 (C_{4/7}).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Det observeres også forurensing ved δ 4,5. I ¹³C spektret er det også noen lave toppen som kommer ut som antageligvis er bare forurensing.



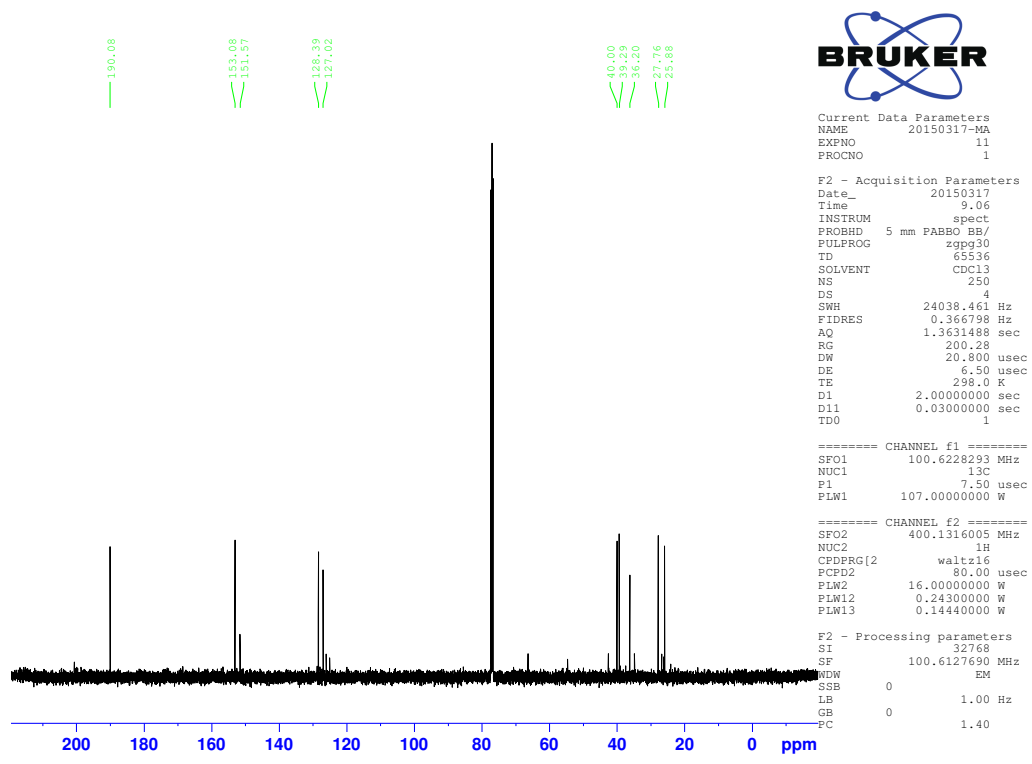
Figur 25: ¹H-spekter av forbindelsen 48.

Kommentar til spektret:

Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:

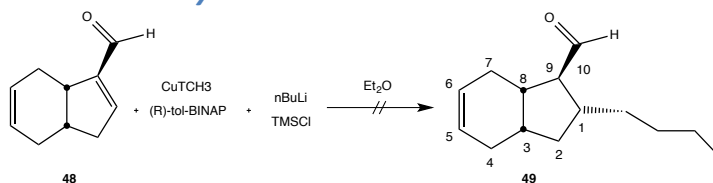
Etylacetat: δ 1,26, 2,05, 4,12. Heksan: δ 0,88.

Det observeres også forurensing ved δ 4,5. I ¹³C spektret er det også noen lave topper som kommer ut som antageligvis er bare forurensing.



Figur 26: ¹³C-spekter av forbindelsen 48.

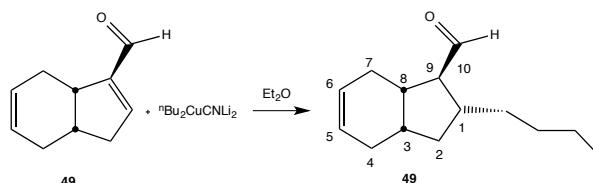
1.6.1.11 Forsøk på syntese av (1*S*,2*R*,3*aS*,7*aS*)-2-butyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indene-1-karbaldehyd



Referanse: 81

Prosedyre: Til en rund rundkolbe, mol. sieves 3 Å ble det tilsatt en blanding av CuTC (13 mg, 0,068 mmol) og *R*-tolBINAP (48 mg, 0,07 mmol) i tørr eter (10 mL) . Dette ble rørt i 20 min. ved rt og nitrogen atmosfære. Reaksjonsblandingen ble kjølt ned til -78 °C og ⁿBuLi (0,8 mL, 2 mmol) (2,5 M i heksan) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble rørt i 15 min før aldehydet (0,2 g, 11,35 mmol) og TMSCl (0,22 mL, 1,75 mmol) i 3 mL tørr eter ble tilsatt dråpevis. Det ble tatt TLC prøve ved en time etter reaksjonsstart. Ytterligere 0,3 ekvivalenter av ⁿBuli ble addert til reaksjonsblandingen. Deretter ble TLC-prøve tatt etter 2 timer ved reaksjonsstart ved at prøven ble varmet til 0 °C. TLC-prøvene viste ikke til noe produktdannelse. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten ved -78 °C. Dagen etter ble reaksjonen stoppet med tilsetning av 10 mL MeOH/HCl 1M dråpevis ved -78 °C. En nytt TLC prøve ble tatt, men heller ikke denne gangen viste det produktdannelse. Reaksjonsblandingen ble filtrert og organiske løsemidler ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble fortynnet med 50 mL etylacetat og vasket med 2x50 mL vann, 1x50 mL mettet NaCl før tørking (MgSO₄). Organiske fasen ble filtrer fra og løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Til slutt ble NMR prøve tatt, men det viste ikke noe tegn til ønsket produkt.

1.6.1.12 Syntese av (1*S*,2*R*,3*aS*,7*aS*)-2-butyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-heksahydro-1*H*-indene-1-karbaldehyd



Referanse: 82

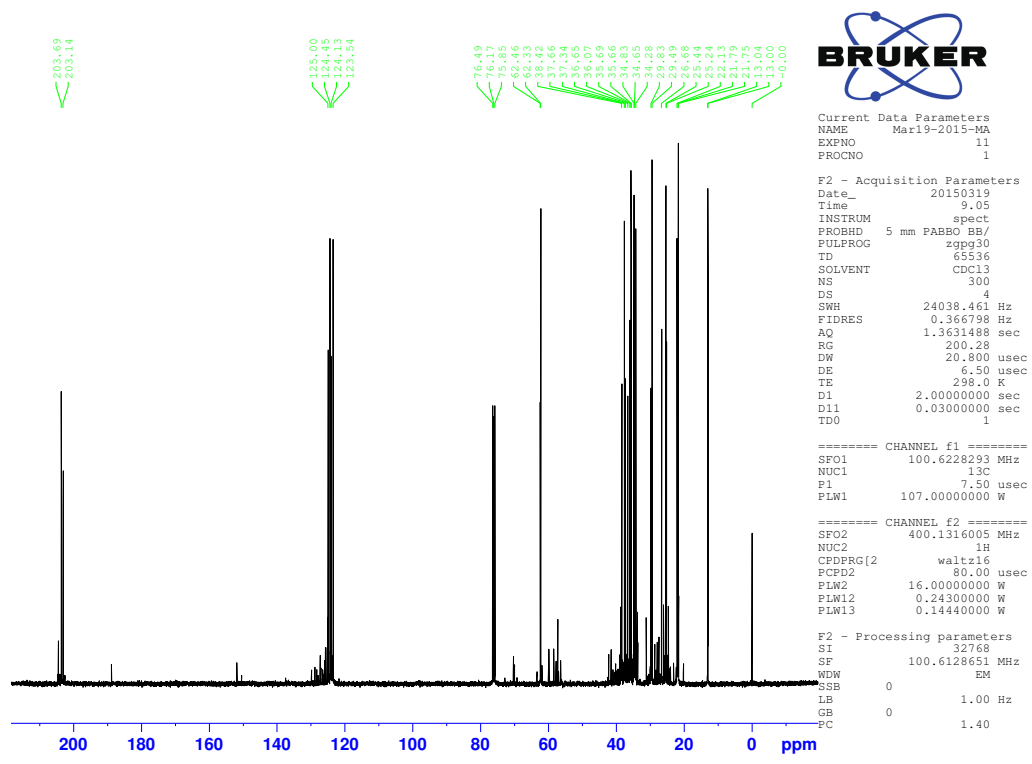
Prosedyre: Til en runkolbe med kjøler, mol. sieves 3 Å ble det tilsatt tørr dietyleter (20 mL) via sprøyte og CuCN (0,64 g, 7,1 mmol) under nitrogenatmosfære ved -78 °C. Reaksjonsblandingen ble rørt i 5 min. Deretter ble $n\text{BuLi}$ (2,5 M i heksan) (5,68 mL, 14,2 mmol) tilsatt dråpevis til reaksjonsblandingen og dette ble rørt i 20 min. Deretter ble reaksjonsblandingen varmet til -38 °C til løsningen ble brun. Reaksjonen ble igjen kjølt ned til -78 °C og aldehydet (0,7 g, 4,7 mmol) i 20 mL tørr dietyleter ble addert dråpevis via sprøyte. Etter 20 min ble reaksjonsblandingen varmet til -38 °C og TLC prøve ble tatt. Igjen så forandret reaksjonen farge til oransje. Reaksjonsblanding ble varmet videre til 0 °C og stoppet med 25 mL 1 M HCl/MeOH (1:9) dråpevis via dryppetrakt. Løsemidlet ble dampet av på rotavapor og resterende oljen ble overført til skilletrakt. Oljen ble ekstrahert med 150 mL etylacetat og vasket med 2x200 mL vann, 1x150 mL mettet NaCl. Organiske fasen ble tørket (MgSO_4) og dampet av på rotavapor. Den resterende oljen ble rensert på silikagel-kolonnes med heksan. Dette ga ønsket produkt **49** (0,34 g, 35 %) svakt gul olje.

Rf 0,70 ((heksan/EtOAc (8:2))).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (d, $J=2,16$ Hz, 1H, H_1), δ 5,60-5,54 (m, 4(2)H, $\text{H}_{5/6}$), δ 2,50-2,37 (m, 4H, H_7), δ 2,36-1,69 (m, 10H, H_2), δ 1,37-1,12 (m, 10H, H_7), δ 0,86 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, H_{14}).

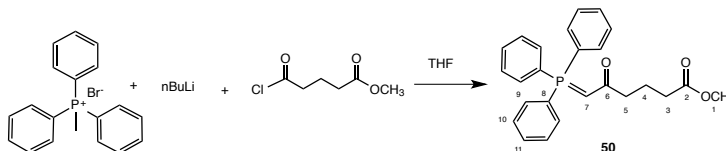
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 190 (C_{10}), δ 153 (C_9), δ 151 (C_1), δ 128 ($\text{C}_{5/6}$), δ 127 ($\text{C}_{5/6}$), δ 40 (C_3), δ 39 (C_8), δ 36 (C_2), δ 27 ($\text{C}_{4/7}$), δ 26 ($\text{C}_{4/7}$).

I ^1H spektret kommer det ut en singlett ved δ 0 som er ukjent topp.



Figur 28: ¹³C-spekter av forbindelsen 49.

1.6.1.13 Syntese av metyl-5-oxo-6-(trifenyl-⁵-fosfanyliden)hexanat



Referanse: 83

Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 180 mL THF under nitrogen atmosfære og kjøler ved rt. Det ble tilsatt metyltrefenylfosfonium bromid (17,34 g, 48,6 mM) og dette ble rørt sammen i 5 min. Etter at alt var løst ble det tilsatt $n\text{BuLi}$ ((20,4 mL, 51,03 mmol (2,5 M i heksan)). Deretter ble reaksjonen rørt i ytterligere 30 min ved rt. Fargen gikk fra hvit til gul og senere til rød før endelig farge ble gul/oransje. Glutarsyre monometylesterklorid (6,72 mL), 48,6 mmol) i 160 mL THF ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis over 30 min ved $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Igjen så endret fargen seg fra gul/oransje til hvit saltløsning. TLC prøve ble tatt etter 30 min, men det var vanskelig å si noe om det ble noe produkt på grunn av at produktet ikke gir noe spot på TLC platen. Reaksjonen fikk stå over natten mens den varmet seg til rt (16 timer). Dagen etter reaksjonsblandingen ble løst i en blanding av 125 mL eter, vann og Na_2CO_3 av hver og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert med 150 mL eter i to porsjoner. Organiske fasene ble slått sammen og vasket med 1x500 mL vann, 1x100 mL mettet NaCl og tørket (MgSO_4). Organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Resterende oljen ble løst i 5 mL etylacetat og dette ble satt i isbad ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) for omkrystallisering ved røring med heksan. Organiske fasen ble filtrert fra og de hvite krystallene ble tørket med luftpistol. Dette ga ønsket forbindelse av **50** (9,6 g, 49%) som hvite krystaller.

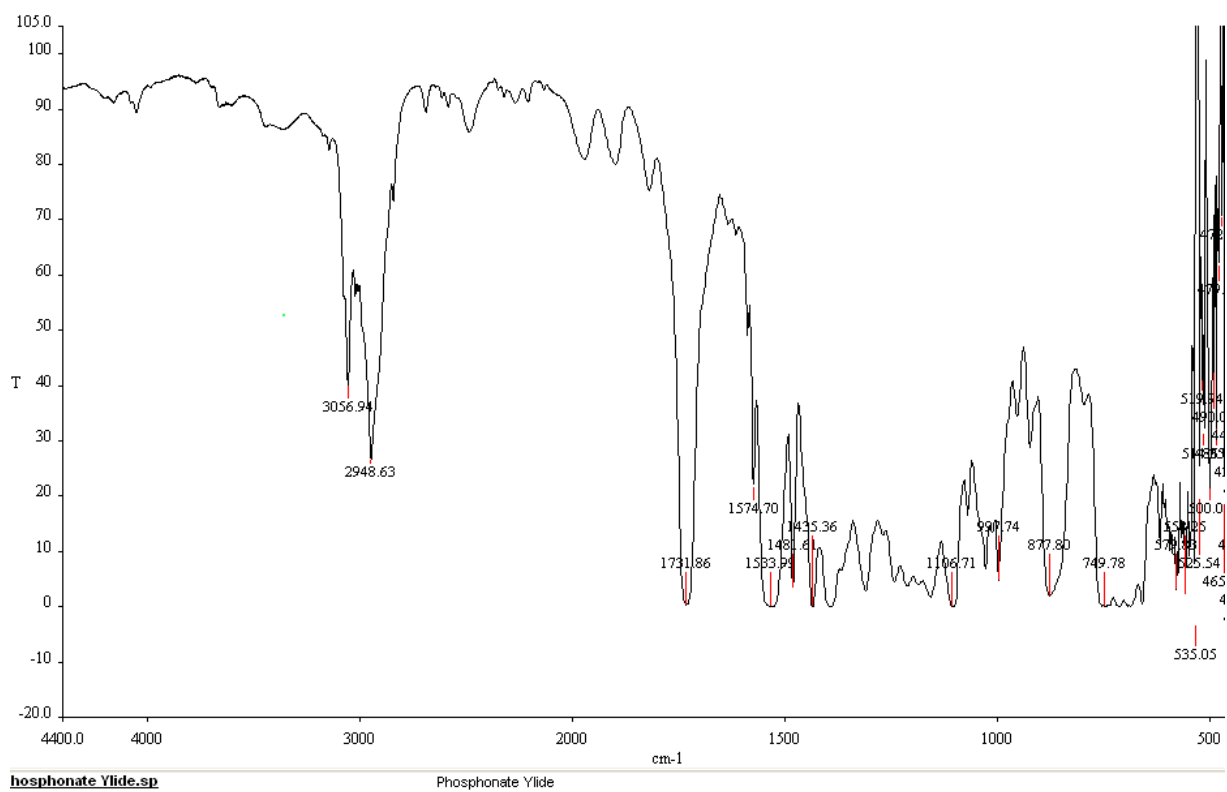
Sm. Punkt: $101\text{-}103\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IR: $3056/1650\text{ cm}^{-1}$ (C=C), 2948 cm^{-1} (CH), 1731 cm^{-1} (ester).

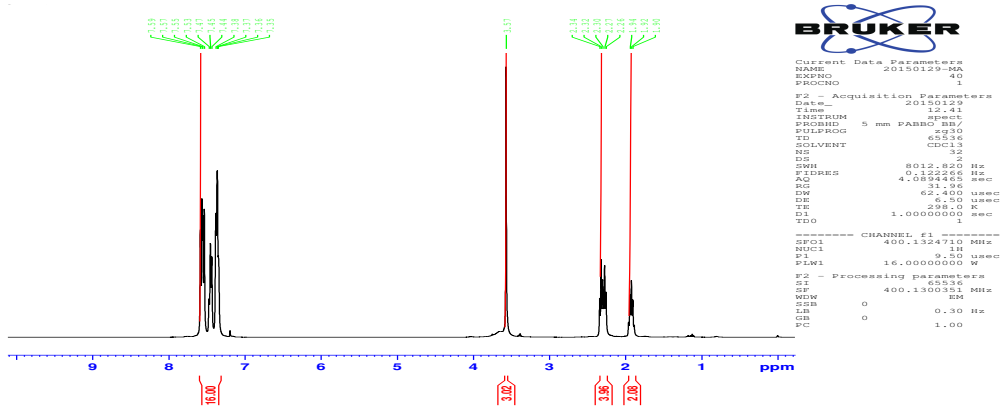
$^1\text{H NMR}$ (NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,59 (m, 16H, H_7 og fenytringene), δ 3,57 (s, 3H, H_1), δ 2,26-2,34 (p, $J=7,4\text{ Hz}$, $J=11\text{ Hz}$, $J=7,4\text{ Hz}$, $J=18,2$, $J=7,4\text{ Hz}$, 4H, $\text{H}_{3/5}$), δ 1,94-1,90 (m, 2H, H_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 192 (C_6), δ 174 (C_2), δ 133-131,99 (C_9), δ 131,97 (C_{11}), δ 128,87-128,75 (C_{10}), δ 127,67-126,77 (C_8), δ 52 (C_7), δ 50,9 (C_1), δ 40,62 (C_5), δ 33,9 (C_3), δ 22,45 (C_4).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og heksan) kan registreres i NMR-spekterne.



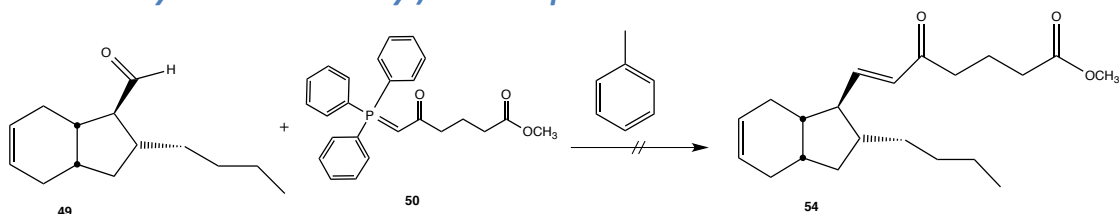
Figur 29: IR spekter av forbindelse 50.



Figur 30: ¹H-spekter av forbindelsen 50.

Kommentar til spektret:
 Her er det litt løsemiddeltopper som kommer ut:
 Etylacetat: δ 1,26, 2,05, 4,12. Heksan: δ 0,88.

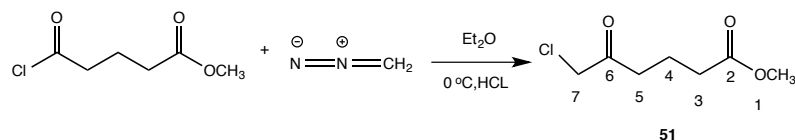
1.6.1.14 Forsøk på syntese av methyl (E)-7-((2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-yl)-5-oxohept-6-enate



Referanse: 84

Prosedyre: Til en rundkolbe, mol. sieve ble det tilsatt tulen (50 mL) og yliden (666 mg, 1,65 mmol) under nitrogen atmosfære og kjøler ved rt. Dette ble rørt i 5 min før aldehydet (340 mg, 1,65 mmol) i 30 mL ble tilsatt fra dråpetrakt. Det ble tatt TLC prøver hver 30 min. TLC prøvene viste ikke til noe produkt dannelse. Dermed ble det bestemt å prøve andre metoder for å komme fram til ønsket produkt.

1.6.1.15 Syntese av metyl-6-klor-5-oksoheksanat



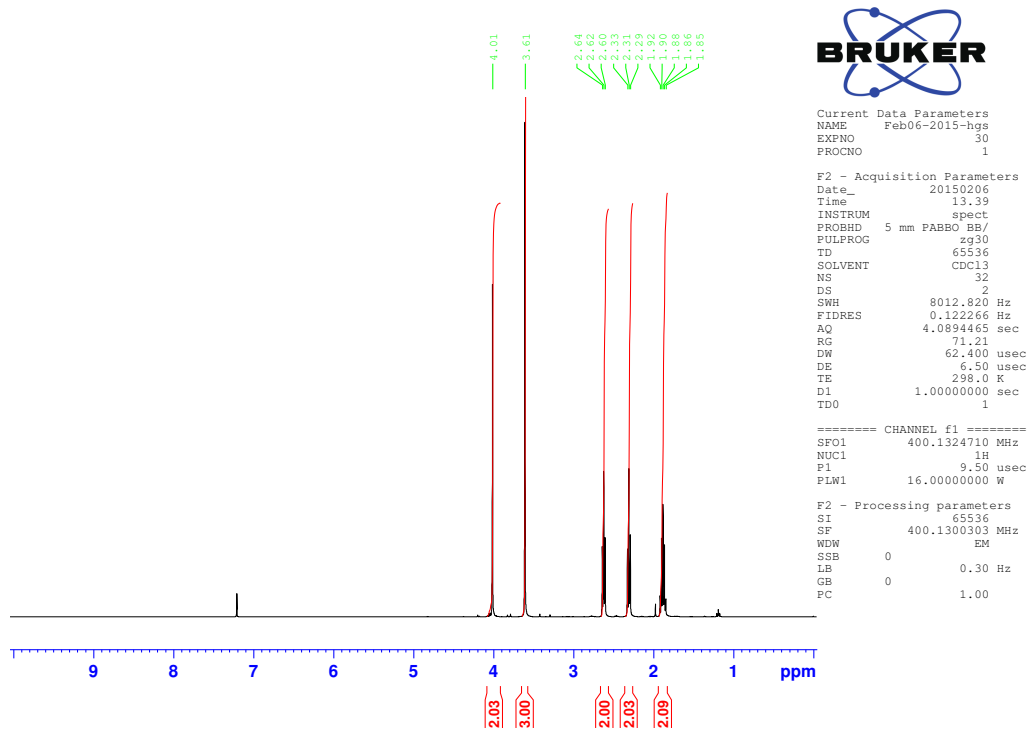
Referanse: 70

Prosedyre: Til en rundkolbe med kjøler ble det tilsatt ketoesterklorid (2,5 g, 15,2 mmol) ved 0 °C og nitrogenatmosfære. Tørr eter (50 mL) ble tilsatt og dette ble rørt i 5 min. Diazometan (6,38 g, 152 mmol) i dietyleter (150 mL) ble tilsatt til reaksjonsblandingen dråpevis via dryppetrakt og dette ble rørt i 20 min. Reaksjonen ble varmet opp til rt og dette sto i en time. Etter 30 min ble TLC prøve tatt og reaksjonsblandingen sto i ytterligere 30 min. Når det ikke var mer startmateriale på TLC-platen ble reaksjonsblandingen tilsatt 50 mL 50 % HCl ved 0 °C. Det ble dannet bobler i reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til rt og tilsatt en blanding av 25 mL vann og etylacetat (1:1). Den organiske fasen ble vasket med 2x200 mL vann, 1x200 mL mettet NaCl og tørket (MgSO₄). Den organiske fasen ble filtrert og løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Dette ga ønsket produkt **51** (2,5 g, 92%) som transparent olje. Forbindelsen er kjent fra litteraturen ⁸⁵

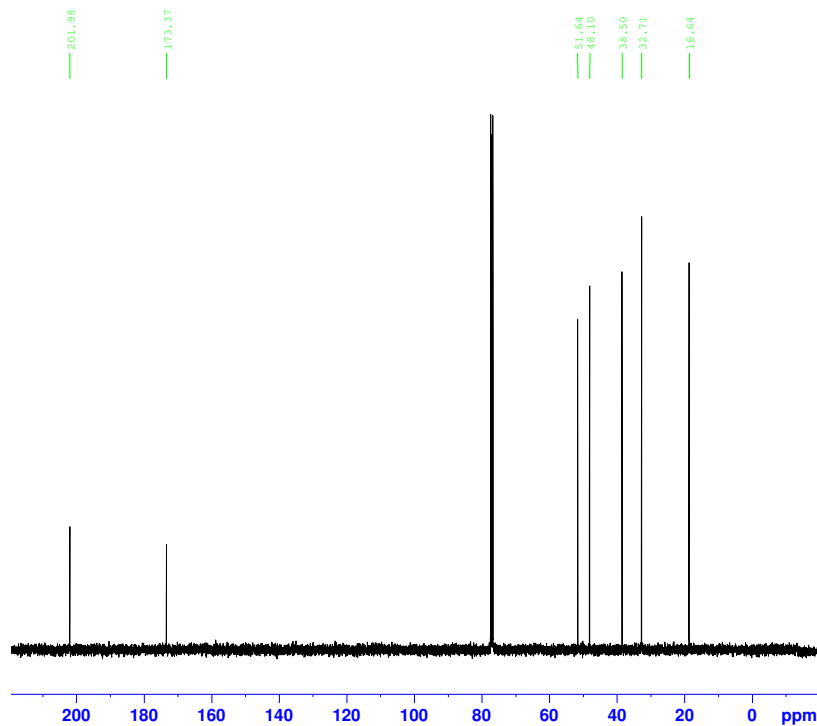
¹H NMR (NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4,0 (s, 2H, H₇), δ 3,60 (s, 3H, H₁), δ 2,63-2,60 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,3 Hz, 2H, H₅), δ 2,32-2,28 (dd, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,3 Hz, 2H, H₃) δ 1,9-1,84 (p, *J* = 7,1 Hz, *J* = 14,3 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202 (C₆), δ 173 (C₂), δ 52 (C₁), δ 48 (C₇), δ 38 (C₅), δ 33 (C₂), δ 19 (C₄).

Noe løsningsmiddel (dietyleter) kan registreres i NMR-spektrene.



Figur 32: ¹H-spekter av forbindelsen 51.



```

Current Data Parameters
NAME      Feb06-2015-hgs
EXPNO     31
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150206
Time      13.44
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
FULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         200
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631488 sec
RG         200.28
DW         20.800 usec
DE         6.50 usec
TE         298.0 K
D1         2.0000000 sec
D11        0.0300000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6228293 MHz
NUC1       13C
P1         7.50 usec
PLW1      107.0000000 W

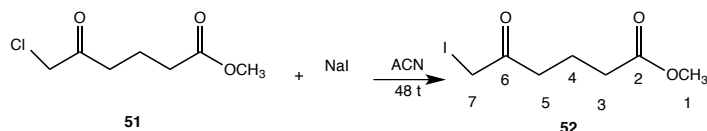
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1316005 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      16.0000000 W
PLW12     0.2430000 W
PLW13     0.1444000 W

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

```

Figur 33: ¹³C-spekter av forbindelsen 51.

1.6.1.16 Syntese av Syntese av metyl-6-jodid-5-oksoheksanat



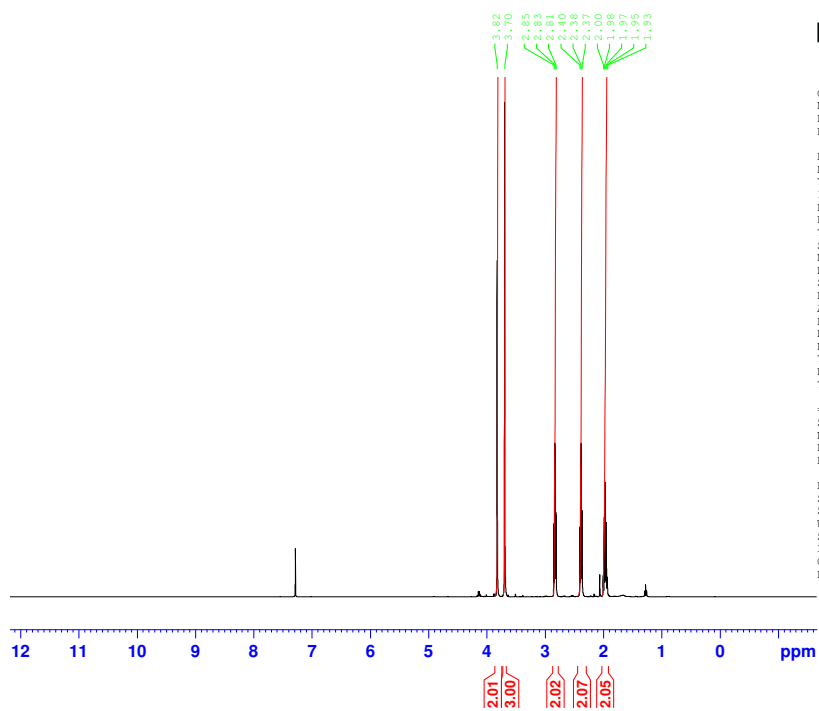
Referanse: 70

Prosedyre: Til en rundkolbe med kjøler ble det tilsatt acetonitril (100 mL) ved nitrogens atmosfære og rt. Esterketonklor (4,7 g, 28,6 mmol) ble tilsatt og dette ble rørt i 5 min. NaI (9,94 g, 171,4 mmol) ble tilsatt i en porsjon. Dette ble satt over helgen (48 timer). Dagen etter ble løsemidlet dampet av på rotavapor og resterende ble overført til skilletrakt. Til dette ble det ekstrahert med henholdsvis 100 mL etylacetat og vann. Vannfasen ble igjen vasket med 100 mL etylacetat. Organiske fasene ble slått sammen og vasket med 2x200 mL vann, 200 mL mettet NaCl. Til slutt ble organiske fasen tørket (MgSO₄). Organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Dette ga ønsket produkt **52** (6,3 g, 81%) som lilla olje.

¹H NMR (NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,82 (s, 2H, H₇), δ 3,70 (s, 3H, H₁), δ 2,85-2,81 (dd, J=7,1 Hz, J=14,3 Hz, 2H, H₅), δ 2,40-2,36 (dd, J=7,1 Hz, J=14,3 Hz, 2H, H₃) δ 2,0-1,93 (p, J=7,1 Hz, J=14,3 Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202 (C₆), δ 173 (C₂), δ 52 (C₁), δ 38 (C₅), δ 33 (C₃), δ 19 (C₄), δ 6 (C₇).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og acetonitril) kan registreres i NMR-spekterne.



```

Current Data Parameters
NAME      Feb09-2015-lgs
EXPNO    10
PROCNO   1

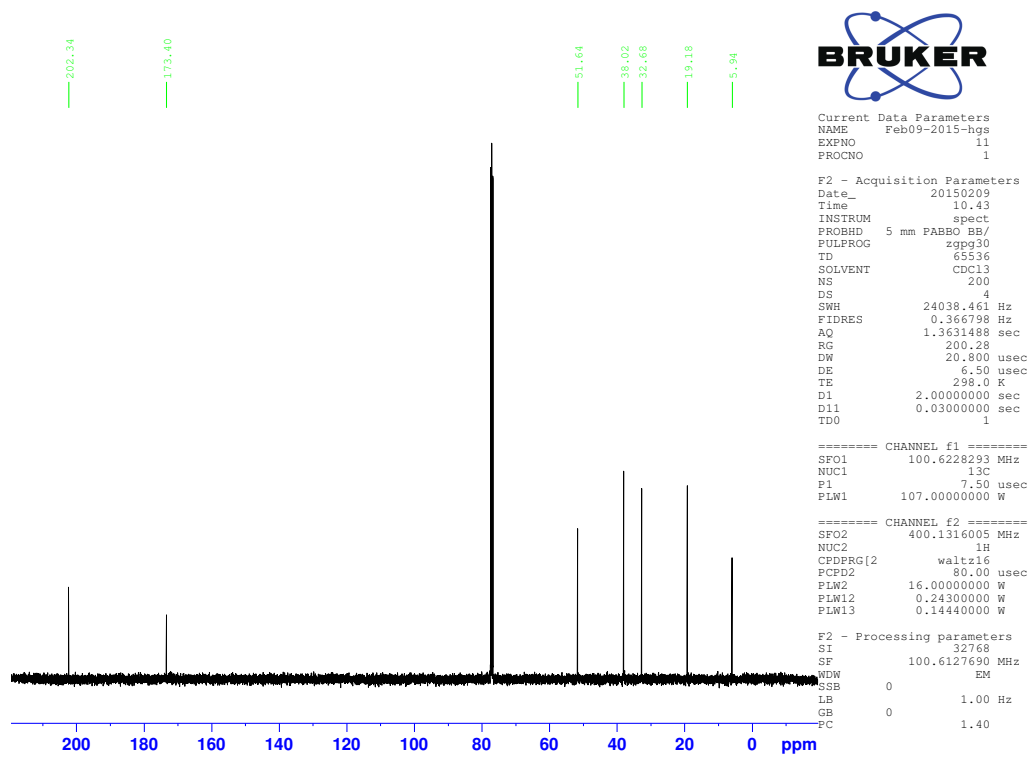
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150209
Time     10.39
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
FULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       98.1
DW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

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

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

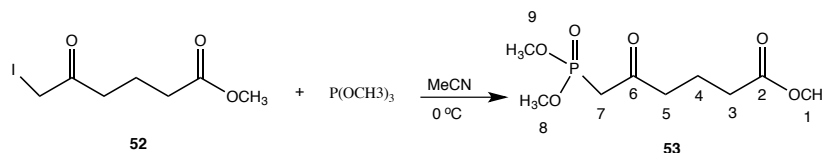
```

Figur 34: ¹H-spekter av forbindelsen 52.



Figur 35: ¹³C-spekter av forbindelsen 52.

1.6.1.17 Syntese av metyl-6-(dimetoksyfosforyl)-5-oksoheksanat



Referanse: 70

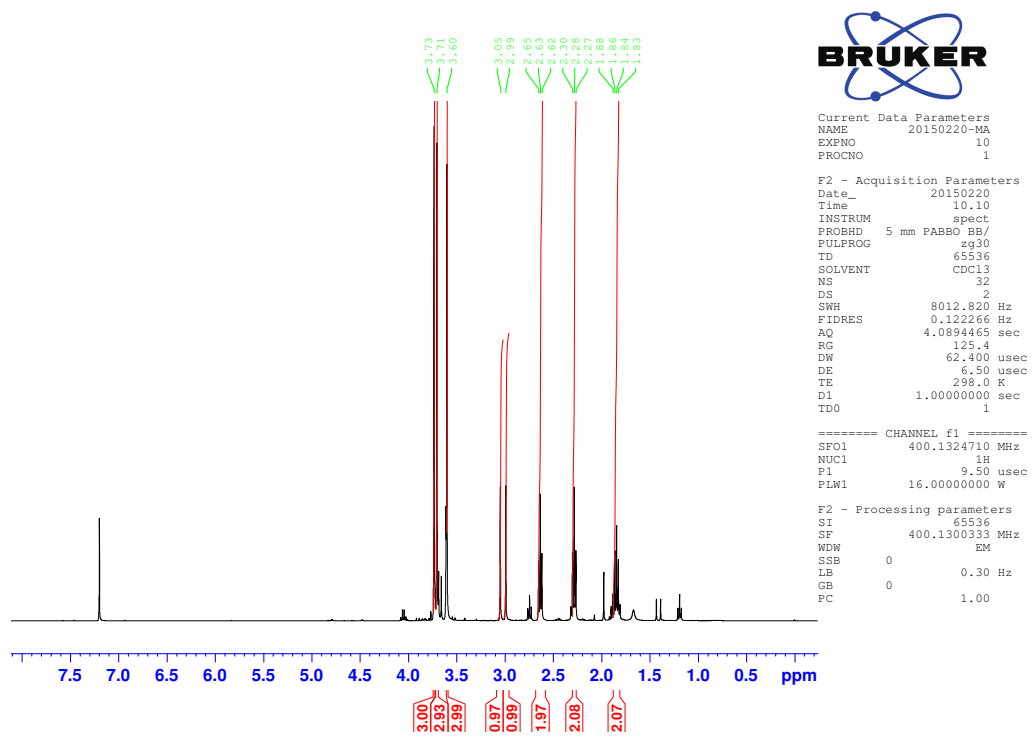
Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 50 mL acetonitril under nitrogen atmosfære ved rt. Deretter ble det tilsatt en suspensjon av ester jodidketonet (3,52 g, 13,04 mmol) i 20 mL acetonitril. Dette ble rørt i 10 min før trimetoksyfosfin (2,3 mL, 19,55 mmol) ble tilsatt dråpevis via septum. Tilslutt ble reaksjonsblandingen satt over natten (17 timer). Dagen etter ble organiske fasen ble dampet av på rotavapor og resterende oljen ble fortynnet med 100 mL etylacetat. Dette ble vasket med 1x150 mL mettet NaCl og tørket (MgSO₄). Organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor. Dette ga ønsket produkt **53** (2,7 g, 82%) som gul olje.

Forbindelsen er kjent fra litteraturen ⁷⁰.

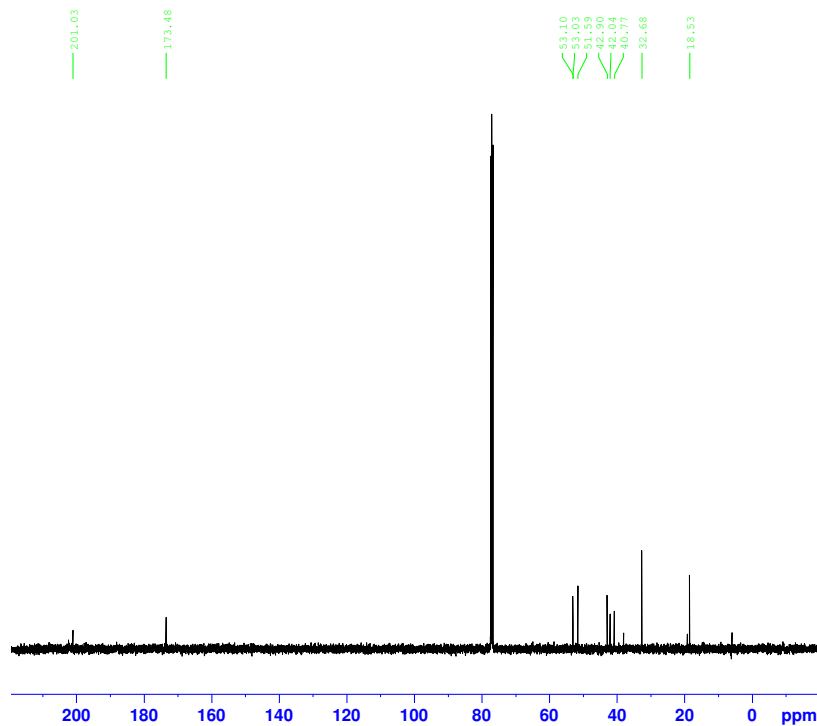
¹H NMR (NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,73 (s, 3H, H₉), δ 3.70 (s, 3H, H₈), δ 3.60 (s, 3H, H₁), δ 3,05-2,99 (d, *J* = 22,7 Hz, 1H, H₇) δ 2,65-2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, *J* = 14,2 Hz, 2H, H₅), δ 2,30-2,27 (t, *J* = 14,2 Hz, *J* = 15 Hz, 2H, H₃), δ 1,88-1,83 (t, *J* = 14,3, *J* = 15,5 Hz, 2H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201 (C₆), δ 173 (C₂), δ 53,10 (C_{8/9}), δ 53 (C_{9/8}), δ 52 (C₁), δ 43 (C₇), δ 41 (C₅), δ 33 (C₃), δ 19 (C₄).

Noe løsningsmiddel (etylacetat og acetonitril) samt vann kan registreres i NMR-spektrene.



Figur 36: ¹H-spekter av forbindelsen 53.



```

Current Data Parameters
NAME      20150220-MA
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150220
Time     10.18
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
FULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       256
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.0000000 sec
D11      0.0300000 sec
TD0      1

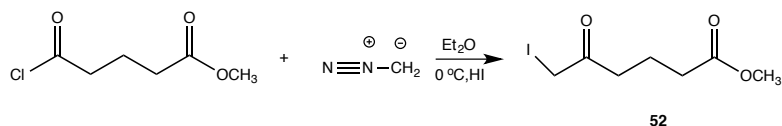
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.6228293 MHz
NUC1     13C
P1       7.50 usec
PLW1     107.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1316005 MHz
NUC2     1H
CPDPRG2  waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     16.0000000 W
PLW12    0.2430000 W
PLW13    0.1444000 W

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

Figur 37: ^{13}C -spekter av forbindelsen 53.

1.6.1.18 Syntese av metyl-6-jodid-5-oksoheksanat

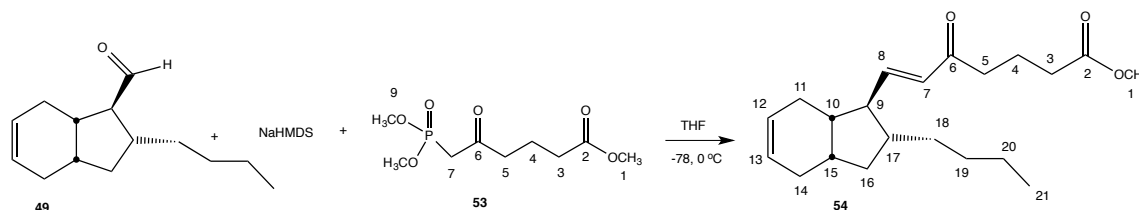


Referanse: 70

Prosedyre: Til en rundkolbe ble det tilsatt 30 mL dietyleter og glutar syre monometylester klorid (2,1 mL, 15,2 mmol) under nitrogen atmosfære ved 0°C . Dette ble rørt i 10 min og deretter ble diazometan (6,38 g, 152 mmol) i 150 mL dietyleter addert dråpevis til reaksjonsblandingen. Reaksjonen ble varmet opp til rt og dette sto under røring i 1 time. Reaksjonen ble kjølt ned til 0°C og tilsatt 50 mL av 50 % HI dråpevis. Organiske fasen ble ekstrahert med henholdsvis 50 mL av hver dietyleter og vann. Organiske fasen ble vasket med 3x200 mL vann, 200 mL mettet NaCl, 200 mL mettet Na_2SO_3 og organiske fasen ble tørket (MgSO_4). Organiske løsemidlet ble dampet av på rotavapor og dette ga ønsket produkt **52** (251 mg, 6 %) som lilla olje.

Spekter for denne forbindelsen er den samme som for forbindelse **52**.

**1.6.1.19 Syntese av metyl (E)-7-((1R,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-
heksahydro-1H-inden-1-yl)-5-okshept-6-enoat**



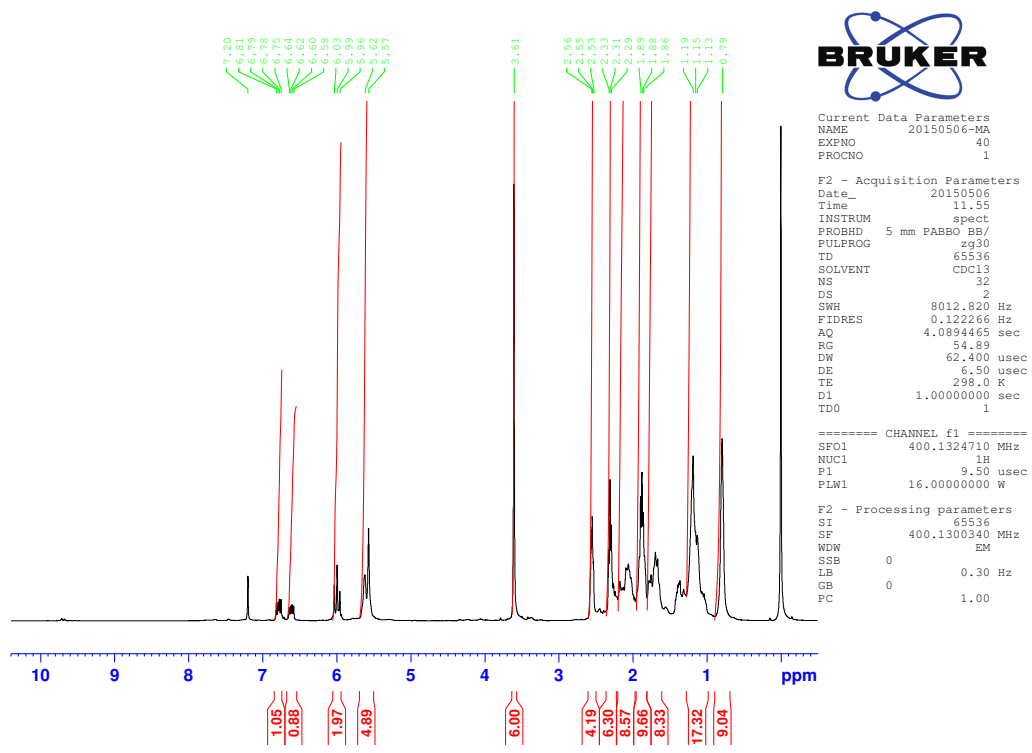
Referanse: 70

Prosedyre: Til en rundkolbe, mol. sieve ble det tilsatt THF (5 mL) og fosfonatester ((730 mg, 2,90 mmol) i 5 mL THF under nitrogen atmosfære og kjøler ved rt. Deretter ble NaHMDS (2,42 mL, 2,42 mmol) tilsatt dråpevis fra syring. Det ble fargeforandring fra fargeløs til gul. Dette ble rørt i 10 min. Reaksjonsblandingen ble kjølt til -76 °C før aldehydet (199 mg, 0,966 mmol) i 5 mL THF ble tilsatt via syring. Etter endt tilsetning ble dette rørt i ytterligere 30 min. Etter 30 min ble reaksjonsblandingen varmet til 0 °C i 30 min før reaksjonen pågikk i ytterligere 2,5 time ved rt. Reaksjonsblandingen ble stoppet med 10 mL mettet NH₄Cl, overført til skilletrakt og ekstrahert med 2x20 mL etylacetat. Organiske fasene ble kombinert og tørket (MgSO₄) før løsemidlet ble dampet av. Resterende oljen ble rensert på silikagel kolonne med 5 % etylacetat i heksan. Dette ga ønsket forbindelse **54** (0,068 g, 23 %) som gul olje.

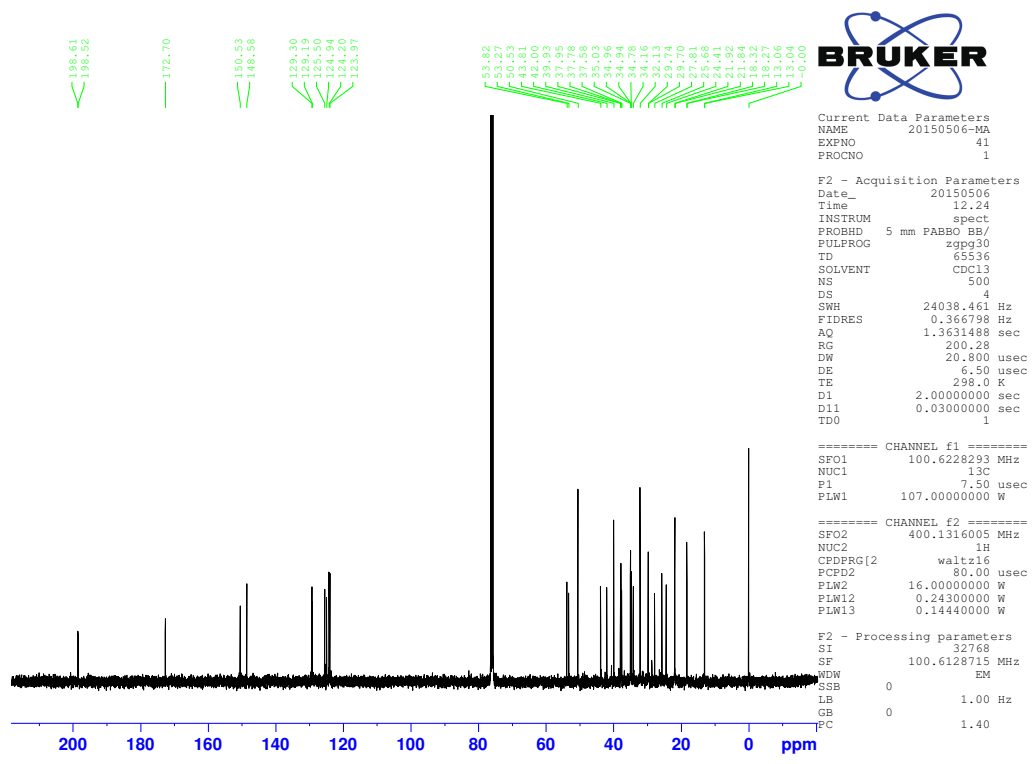
Rf 0,60 ((heksan/EtOAc (8:2)).

¹H NMR (NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,81-6,75 (kv, *J* = 8,9 Hz, *J* = 15,9 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1H, H₇), δ 6,64-6,58, (kv, *J* = 8,5 Hz, *J* = 15,7 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H, H₇), δ 6,03-5,96 (dd, *J* = 14,96 Hz, *J* = 14,6 Hz, 2H, H₈), δ 5,62 (s, H, H_{12/13}), -5,57 (s, H, H_{12/13}), δ 3,60 (s, 6H, H₁), δ 2,55-2,53 (m, 4H, H₅), δ 2,32-2,29 (m, 6H), δ 1,89-1,86 (m, 8H), δ 1,18-1,13 (m, 17H), δ 0,79 (s, 9H, H₂₁).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198,61 (C₆), δ 172,70 (C₂), δ 150,53 (C₇), δ 148,58 (C₇), δ 129-123,97 (alken karbonene), δ 53,82 (C₁), δ 53,27, δ 50,53, δ 43,81, δ 42, δ 39,93, δ 37,95, δ 37,78, δ 37,58, δ 35,03, δ 34,96, δ 34,94, δ 34,78, δ 34,16, δ 32,13, δ 29,74, δ 29,70, δ 27,81, δ 25,68, δ 24,41, δ 21,92, δ 21,84, δ 18,32, δ 18,27, δ 13,06, δ 13,04.



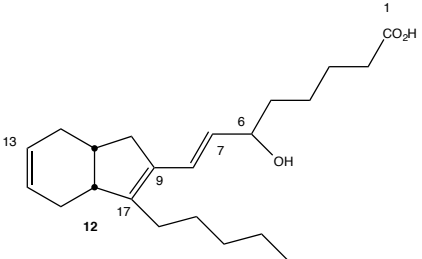
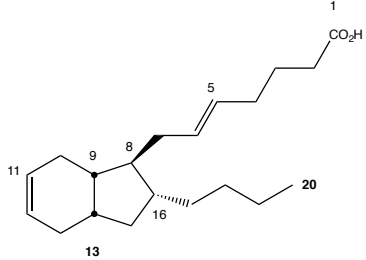

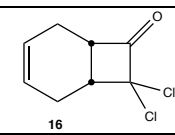
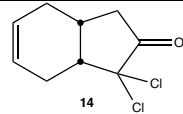
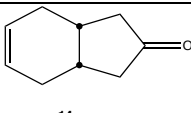
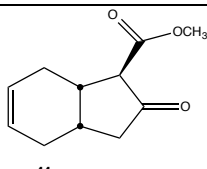
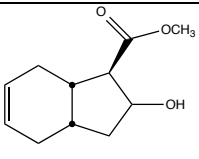
Figur 38: ¹H-spekter av forbindelsen 54.

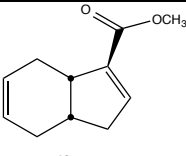
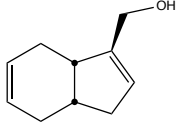
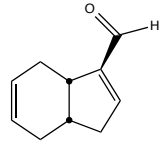
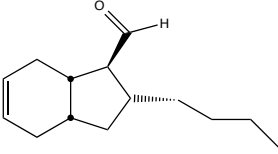
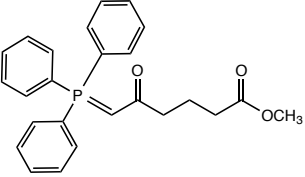
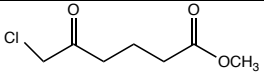
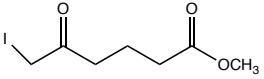
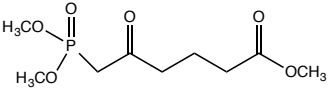


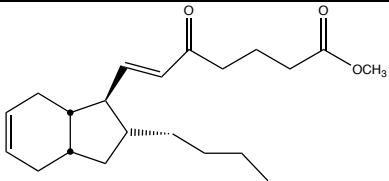
Figur 39: ¹³C-spekter av forbindelsen 54.

1.7 Liste over molekyler i syntesen

Tabell 1: Tabellen inneholder nummer, navn og struktur på viktige forbindelser i syntese strategien.

Nr.	Navn	Struktur
12	Dictyosphaerin	
13	Mucosin	
15	1,4-sykloheksadien	
16	8,8-diklorbisyklo[4.2.0]okt-3-en-7-on	
42	av 9,9-diklorbisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	
14	av (1R*, 6S*)-bisyklo[4.3.0]non-3-en-8-on	
44	metyl (1R,3aS,7aR)-3a,7a-dimetyl-2-oxo-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karboxylat	
45	metyl (1R,3aR,7aR)-2-hydroksey-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karboxylat	

46	metyl (3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-indene-3-karboxylat	 <p style="text-align: center;">46</p>
47	((3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-inden-3-yl) metanol	 <p style="text-align: center;">47</p>
48	(3aS,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-indene-3-karbaldehide	 <p style="text-align: center;">48</p>
49	(1S,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-indene-1-karbaldehyd	 <p style="text-align: center;">49</p>
50	metyl 5-oks-6-(trefenyl-ë ⁵ -fosfanyliden)heksanat	 <p style="text-align: center;">50</p>
51	metyl 6-klor-5-oksoheksanat	 <p style="text-align: center;">51</p>
52	metyl 6-jodid-5-oksoheksanat	 <p style="text-align: center;">52</p>
53	metyl 6-(dimetoksyfosforyl)-5-oksoheksanat	 <p style="text-align: center;">53</p>

54	metyl (E)-7-((1R,2R,3aS,7aS)-2-butyl-2,3,3a,4,7,7a-heksahydro-1H-inden-1-yl)-5-okshept-6-enat	 <p style="text-align: center;">54</p>
----	---	--

Referanser

Referanser:

1. Xu, R. X., Ye, Y. & Zhao, W. (2012). *Introduction to natural products chemistry*. Boca Raton, Fla.: CRC Press. 363 s. : ill. a) 1-3 b) 269-297.
2. Dewick, P. M. (2009). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. Chichester: Wiley. X, 539 s. : ill. a) 7-8 b) 39-52 c) 51-60 d) 205-207.
3. K.C. Nicolaou, E. J. S. (1996). *Targets, strategies, methods*, b. [1]. Weinheim: Wiley-VCH. XXIII, 798 s. : ill. a)1-5 b) 2-17.
4. Wöhler, F. (1825). *Ann. Phys. Chem.*, 12: 253.
5. Kolbe, H. (1845). *Ann. Chem. Pharm.*, 54: 145.
6. Fischer, E. (1890). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23: 799.
7. Robinson, R. (1917). *J. Chem. Soc.*: 762.
8. Nicolaou, K. C., Vourloumis, D., Winssinger, N. & Baran, P. S. (2000). The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century. *Angewandte Chemie International Edition*, 39 (1): 44-122.
9. Danishefsky, S. J., Masters, J. J., Young, W. B., Link, J. T., Snyder, L. B., Magee, T. V., Jung, D. K., Isaacs, R. C. A., Bornmann, W. G., Alaimo, C. A., et al. (1996). Total Synthesis of Baccatin III and Taxol. *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (12): 2843-2859.
10. Denis, J. N., Greene, A. E., Guenard, D., Gueritte-Voegelein, F., Mangatal, L. & Potier, P. (1988). Highly efficient, practical approach to natural taxol. *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (17): 5917-5919.
11. Holton, R. A. (1990). *Chem. Abstr.*, 114.
12. Holton, R. A. (1991). Workshop on Taxol and Taxus.
13. Ojima, I. H., I.; Zhao, M.; Georg, G. I.; Jayasinghe, L. R. (1991). *J. Org. Chem.*, 56: 1681.
14. Ojima, I. H., I.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y. H.; Sun, C. M.; Brigaud, T. (1992). *Tetrahedron*, 48: 6985.
15. Ojima, I. S., C. M.; Zucco, M.; Park, Y. M.; Duclos, O.; Kuduk, S. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4149. (1993). *Tetrahedron Lett.*, 34: 4149.
16. Faulkner, D. J. (2000). Marine pharmacology. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 77 (2): 135-45.
17. Olivera, B. M. (2000). ω -Conotoxin MVIIA: from marine snail venom to analgesic drug: S. Karger AG. 74-85 s.
18. Bingham, J. P., Mitsunaga, E. & Bergeron, Z. L. (2010). Drugs from slugs--past, present and future perspectives of omega-conotoxin research. *Chem Biol Interact*, 183 (1): 1-18.
19. Montaser, R. & Luesch, H. (2011). Marine natural products: a new wave of drugs? *Future Medicinal Chemistry*, 3 (12): 1475-1489.
20. Molinski, T. F., Dalisay, D. S., Lievens, S. L. & Saludes, J. P. (2009). Drug development from marine natural products. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8 (1): 69-85.
21. Bergmann, W. & Feeney, R. J. (1951). Contributions to the Study of Marine Products. Xxxii. The Nucleosides of Sponges. I.1. *J. Org. Chem.*, 16 (6): 981-987.

22. Bergmann, W. & Burke, D. C. (1956). Marine products. XL. The nucleosides of sponges. IV. Spongosine. *J. Org. Chem.*, 21: 226-8.
23. Bergmann, W. & Stempien, M. F., Jr. (1957). Marine products. XLIII. Nucleosides of sponges. 5. Synthesis of spongosine. *J. Org. Chem.*, 22: 1575-7.
24. Mathews, C. K., Ahern, K. G. & Van Holde, K. E. (2000). *Biochemistry*. San Francisco, Calif.: Benjamin/Cummings. XXVIII, 1186 s. 315-52.
25. Rochfort, S. J., Watson, R. & Capon, R. J. (1996). Dictyosphaerin: A novel bicyclic lipid from a southern Australian marine green algae, Dictyosphaeria sericea. *J. Nat. Prod.*, 59 (12): 1154-1156.
26. Blunt, J. W. (1987). *With contributions by J. W. Blunt ... [et al.]*, b. 1. Berlin: Springer. VI, 185 s.
27. Kubo, I., Lee, Y.-W., Pettei, M., Pilkiewicz, F. & Nakanishi, K. (1976). Potent army worm antifeedants from the East African Warburgia plants. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (24): 1013-14.
28. Casapullo, A., Scognamiglio, G. & Cimino, G. (1997). Mucosin: A new bicyclic eicosanoid from the Mediterranean sponge Reniera mucosa. *Tetrahedron Lett.*, 38 (20): 3643-3646.
29. Blackman, A. J. & Wells, R. J. (1976). Caulerpol, a diterpene alcohol, related to vitamin A, from Caulerpa brownii (algae). *Tetrahedron Lett.*, 17 (31): 2729-2730.
30. Blackman, A. J. & Wells, R. J. (1978). Flexilin and trifarin, terpene 1,4-diacetoxybuta-1,3-dienes from two CAULERPA species (chlorophyta). *Tetrahedron Lett.*, 19 (33): 3063-3064.
31. Capon, R. J., Ghisalberti, E. L. & Jefferies, P. R. (1981). New sesquiterpenes from Caulerpa flexilis var. muelleri. *Australian J. Chem.*, 34 (8): 1775-1778.
32. Henderson, A. R., Stec, J., Owen, D. R. & Whitby, R. J. (2012). The first total synthesis of (+)-mucosin. *Chem. Commun.*, 48 (28): 3409-11.
33. Paull, D. H., Weatherwax, A. & Lectka, T. (2009). Catalytic, asymmetric reactions of ketenes and ketene enolates. *Tetrahedron*, 65 (34): 6771-6803.
34. Staudinger, H. (1905). Ketens. *Chem. Ber.*, 38: 1735-9.
35. Tidwell, T. T. (2006). Ketene chemistry after 100 years. Ready for a new century. *Eur. J. Org. Chem.* (3): 563-576.
36. Hyatt, J. A. & Reynolds, P. W. (2004). Ketene Cycloadditions. I: *Org. Reactions*: John Wiley & Sons, Inc.
37. Brady, W. T. & O'Neal, H. R. (1967). Kinetics and mechanism of the cycloaddition of diphenylketene and dihydropyran. *J. Org. Chem.*, 32 (3): 612-14.
38. Wagner, H. U. & Gompper, R. (1970). Cycloaddition of ketenes to olefins. *Tetrahedron Lett.* (32): 2819-22.
39. Gompper, R. (1969). Cycloadditions with polar intermediates. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 8 (5): 312-27.
40. Bak, D. A. & Brady, W. T. (1979). Halogenated ketenes. 31. Cycloaddition of dichloroketene with hindered olefins. *J. Org. Chem.*, 44 (1): 107-110.
41. House, H. O., Grubbs, E. J. & Gannon, W. F. (1960). Reaction of ketenes with diazomethane. *J. Am. Chem. Soc.*, 82: 4099-106.
42. Turro, N. J. & Gagosian, R. B. (1970). Cyclopropanones. XVI. Mechanism of diazoalkane additions to cyclopropanones. *J. Am. Chem. Soc.*, 92 (7): 2036-41.

43. Gutsche, C. D. & Peter, H. H. (1955). Ring enlargements. IV. Steric influences in diazomethane-carbonyl reactions. The reaction of cis- and trans- α -decalone with diazomethane. *J. Am. Chem. Soc.*, 77: 5971-7.
44. Greene, A. E. & Depres, J. P. (1979). A versatile three-carbon annelation. Synthesis of cyclopentanones and cyclopentanone derivatives from olefins. *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (14): 4003-5.
45. Maercker, A. (1965). The Wittig reaction. *Org. Reactions*, 14: 270-490.
46. Maryanoff, B. E. & Reitz, A. B. (1989). The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.*, 89 (4): 863-927.
47. Warren, S. & Wyatt, P. (2008). *Organic synthesis: the disconnection approach*. Chichester: Wiley. VIII, 329 s. : ill. 107-113.
48. Smith, M. B. (2002). *Organic synthesis*. Boston: McGraw-Hill. XLI, 1371 s. : ill. 781-787.
49. Johnson, A. W. (1966). *Ylid chemistry*. New York: Academic Press. x, 388 s. : ill.
50. Michaelis, A. & Gimborn, H. V. (1894). Ueber das Betaïn und Cholin des Triphenylphosphins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 27 (1): 272-277.
51. Gensler, W. J. (1957). Recent Developments In The Synthesis Of Fatty Acids. *Chem. Rev.*, 57 (2): 191-280.
52. Wittig, G. & Geissler, G. (1953). Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 580 (1): 44-57.
53. Wittig, G. & Rieber, M. (1949). Preparation and properties of pentaphenylphosphorus. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 562: 187-92.
54. Wittig, G. & Schöllkopf, U. (1954). Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil. *Chem. Ber.*, 87 (9): 1318-1330.
55. Ando, K. (1999). A Mechanistic Study of the Horner–Wadsworth–Emmons Reaction: Computational Investigation on the Reaction Pass and the Stereochemistry in the Reaction of Lithium Enolate Derived from Trimethyl Phosphonoacetate with Acetaldehyde. *J. Org. Chem.*, 64 (18): 6815-6821.
56. Clayden, J., Greeves, N. & Warren, S. (2012). *Organic chemistry*. Oxford: Oxford University Press. XXV, 1234 s. : ill.
57. Michael, A. (1887). Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsäureäthern zu den Aethern ungesättigter Säuren. *J. Prakt. Chem.*, 35 (1): 349-356.
58. Michael, A. (1887). *Am. Chem. J.*, 9: 112.
59. Perlmutter, P. (1992). *Conjugate addition reactions in organic synthesis*. Oxford: Pergamon. XIX, 373 s. : fig.
60. Poon, T., Mundy, B. P. & Shattuck, T. W. (2002). The Michael Reaction. *J. Chem. Edu.*, 79 (2): 264.
61. Wang, W., Liu, X., Cao, W., Wang, J., Lin, L. & Feng, X. (2010). Highly Enantioselective Synthesis of β -Heteroaryl-Substituted Dihydrochalcones Through Friedel–Crafts Alkylation of Indoles and Pyrrole. *Chemistry – A European Journal*, 16 (5): 1664-1669.
62. Pavia, D. L. (2005). *Introduction to organic laboratory techniques: a small scale approach*. Belmont, Calif.: Brooks/Cole. XVI, 1028 s. : ill. 326-327.

63. Mason, T. J. (1997). Ultrasound in synthetic organic chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 26 (6): 443-451.
64. Einhorn, C., Einhorn, J. & Luche, J. L. (1989). Sonochemistry - the use of ultrasonic waves in synthetic organic chemistry. *Synthesis* (11): 787-813.
65. L, K. (1989). Ultrasound. Its Chemical, Physical, and Biological Effects. Kenneth S. Suslick, Ed. VCH, New York, 1988 xiv, 336 pp., illus. \$65. *Science*, 243 (4897): 1499.
66. Mason, T. J. (1990). *Sonochemistry: the uses of ultrasound in chemistry*. Cambridge: Royal Society of Chemistry. xiii, 157 s. : ill.
67. Mason, T. J. & Lorimer, J. P. (1988). *Sonochemistry: Theory, Applications, and Use of Ultrasound in Chemistry*: Ellis Horwood Ltd. 252 pp.
68. Price, G. J. (1992). *Current trends in sonochemistry*, b. 116. London: The Society. 183 s : ill.
69. Special edition of the journal Ultrasonics covering the RSC Sonochemistry Symposium. (1987). *Ultrasonics*, 25 (January issue).
70. Gore, V., Patel, P., Chang, C.-T., Sivendran, S., Kang, N., Ouedraogo, Y. P., Gravel, S., Powell, W. S. & Rokach, J. (2013). 5-Oxo-ETE Receptor Antagonists. *J. Med. Chem.*, 56 (9): 3725-3732.
71. Horasan Kishali, N., Dogan, D., Sahin, E., Gunel, A., Kara, Y. & Balci, M. (2011). Stereoselective synthesis of deoxycarbaheptopyranose derivatives: 5a-carba-6-deoxy- α -DL-galacto-heptopyranose and 5a-carba-6-deoxy- α -DL-gulo-heptopyranose. *Tetrahedron*, 67 (6): 1193-1200.
72. Arndt, F. (1935). Nitrosomethylurea. *Org. Synth.*, XV: 48-50.
73. Moore, J. A. & Reed, D. E. (1961). Diazomethane. *Organic Syntheses*, 41: 16.
74. Cousin, D. & Mann, J. (2008). A practical route to both enantiomers of bicyclo[3.3.0]oct-2-en-7-one and their use for the synthesis of key trisubstituted cyclopentanes. *Tetrahedron*, 64 (16): 3534-3540.
75. Mundy, B. P. & Theodore, J. J. (1980). Reduction of Cis-Bicyclo[4.3.0]Non-3-Ene and Its 8-Substituted Heterocyclic-Analogs. *J. Am. Chem Soc.*, 102 (6): 2005-2010.
76. van Bergen, M. & Gais, H.-J. (2002). A New Strategy for the Enantioselective Synthesis of Carba-Prostacyclin Analogues Based on Organocopper Conjugate Addition to a Bicyclic Azoene and Its Application to the Synthesis of 13,14-Dinor-inter-p-phenylene Carbacyclin. *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (16): 4321-4328.
77. Ding, X.-H., Li, X., Liu, D., Cui, W.-C., Ju, X., Wang, S. & Yao, Z.-J. (2012). Target-oriented multifunctional organocatalysis for enantioselective synthesis of bicyclo[3.3.1]nona-2,6-dien-9-ones. A formal asymmetric synthesis of huperzine A. *Tetrahedron*, 68 (31): 6240-6248.
78. Otomaru, Y., Tokunaga, N., Shintani, R. & Hayashi, T. (2005). C2-Symmetric Bicyclo[3.3.1]nonadiene as a Chiral Ligand for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation of N-(4-Nitrobenzenesulfonyl)arylimines. *Org. Lett.*, 7 (2): 307-310.
79. Holmeide, A. K., Skattebol, L. & Sydnes, M. (2001). The syntheses of three highly unsaturated marine lipid hydrocarbons. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (16): 1942-1946.
80. Tyagi, R., Shimpukade, B., Blattermann, S., Kostenis, E. & Ulven, T. (2012). A concise synthesis of the potent inflammatory mediator 5-oxo-ETE. *MedChemComm*, 3 (2): 195-198.

81. Palais, L. t., Babel, L., Quintard, A., Belot, S. b. & Alexakis, A. (2010). Copper-Catalyzed Enantioselective 1,4-Addition to α,β -Unsaturated Aldehydes. *Org. Lett.*, 12 (9): 1988-1991.
82. Corey, E. J., Kang, M. C., Desai, M. C., Ghosh, A. K. & Houpis, I. N. (1988). Total synthesis of (.+.-)-ginkgolide B. *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (2): 649-651.
83. Ronald, R. C. & Wheeler, C. J. (1983). Methyl 5-triphenylphosphoranylidenelevulinate: a reagent for homologation of aldehydes to E-.delta.-ene-.gamma.-keto esters. *J. Org. Chem.*, 48 (1): 138-139.
84. Nair, V. & Jahnke, T. S. (1987). Model multifunctional epoxides related to hepoxilin A. *Tetrahedron*, 43 (19): 4257-64.
85. Richards, J. J., Ballard, T. E. & Melander, C. (2008). Inhibition and dispersion of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with reverse amide 2-aminoimidazole oroidin analogues. *Org. Biomol. Chem.*, 6 (8): 1356-1363.



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

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