



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2022 60 stp

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese av noen svovelholdige, heterosykliske fettsyrederivater

Synthesis of some sulphur-containing heterocyclic
fatty acid derivatives

Kristian Haugen

Kjemi

Forord

Det praktiske arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen ved fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet.

Jeg vil aller først rette en stor takk til mine veiledere, professor Yngve H. Stenstrøm og Dr. Simen Antonsen, for en interessant oppgave og god veiledning både under det praktiske arbeidet og under skriveprosessen.

Takk til resten av studentene i syntesegruppen for å ha skapt et trivelig miljø på laben. Jeg vil rette en spesiell takk til medstudent gjennom det første semesteret, Åshild Moi Sørskår, for gode, faglige diskusjoner og samarbeid på ulike strategier.

Jeg vil også rette en stor takk til familien og kjæresten min for god støtte gjennom jobbingen med denne oppgaven.

Ås, mai 2022

Kristian Haugen

Sammendrag

I denne oppgaven ble metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat syntetisert. Målet med oppgaven var syntese og strukturoppklaring av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat og metyl 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat i tillegg til å anskaffe mer spektroskopiske data. Totalt ble fire syntesestrategier utprøvd. Hovedutfordringen med samtlige strategier var syntese av den ene substituenten og koblingen av den til 2-heksyltiofen.

Den første strategien gikk ut på å syntetisere den ene substituenten med 3,4-dihydro-2H-pyran som utgangspunkt. Koblingen av substituenten til 2-heksyltiofen ble forsøkt utført gjennom en Wittig-reaksjon, men ga ingen resultater å arbeide videre med.

Strategi nummer to tok utgangspunkt i å syntetisere substituenten ved hjelp av to propargylalkohol-molekyler. Koblingen av den andre propargylalkoholen viste seg å være utfordrende. Forlenging av sidekjeden til en C8-kjede var planlagt å gjøres med addisjon av en C2-enhet fra trietylfosfonoacetat.

Den tredje strategien brukte 1,5-dibrompentan som utgangspunktet for den ene substituenten. Koblingen til 2-heksyltiofen var en utfordring som ikke ble løst her. Hvis dette hadde fungerte, måtte kjeden forlenges med tre karbonatomer for å ende opp med en C8-enhet.

I den fjerde strategien ble metyl okt-7-ynat syntetisert først før den ble koblet til 2-jod-5-heksyltiofen gjennom en Sonogashira-krysskobling. Trippelbindingen i sidekjeden ble hydrogenert gjennom heterogen hydrogenering, noe som ga metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat. Det ble tatt opp både ^1H NMR og ^{13}C NMR-spektre, men på grunn av begrenset tid ble det ikke utført noen IR eller MS-analyse. Strukturoppklaring, med MS, ble derfor ikke utført. Den begrensede tiden gjorde også at videre forsøk for å syntetisere metyl 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat ikke ble utført.

Abstract

In this thesis, methyl 8-(5-hexylthiophen-2-yl)octanoate was synthesized. The aim of this thesis was the synthesis and structural elucidation of methyl 8-(5-hexylthiophen-2-yl)octanoate and methyl 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl)octanoate, as well as to procure more spectroscopic data. In total, four strategies were tested. The main concern with all of these strategies was the synthesis of one of the substituents and the subsequent coupling of this substituent to 2-hexylthiophene.

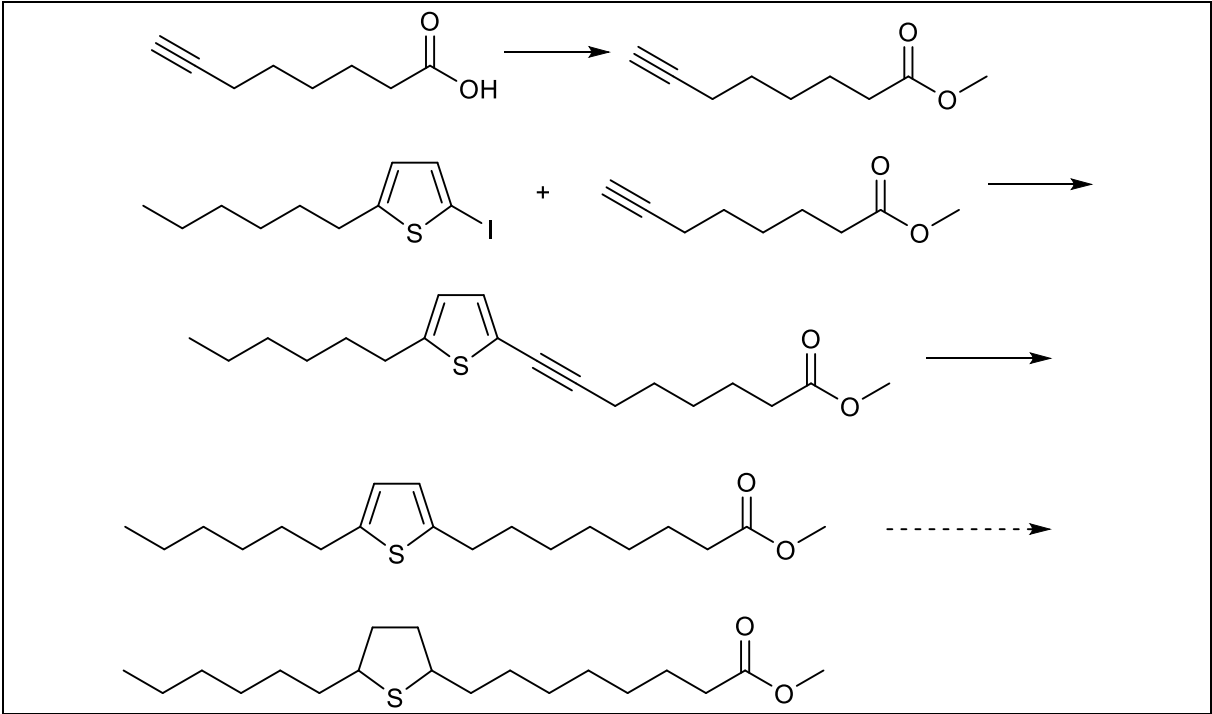
The first strategy was based on the synthesis of one substituent from 3,4-dihydro-2H-pyran. The coupling of the substituent to 2-hexylthiophene was attempted through a Wittig-reaction but did not yield positive results as to continue the work on this strategy.

Strategy number two was based on synthesizing the substituent from two propargyl alcohol molecules. The coupling of the second propargyl alcohol unit was challenging and unsuccessful. The extension of the carbon skeleton to a C8-chain was planned to be done through the addition of a C2-unit from triethylphosphonoacetate.

In the third strategy, there was an attempt at coupling 1,5-dibromopentane to 2-hexylthiophene as the starting point of the substituent. As this reaction did not yield a positive result, the strategy was abandoned. If this reaction were successful, the carbon chain would have had to be elongated with three carbon atoms to end up with a C8-unit

The fourth and final strategy was based on synthesizing methyl oct-7-ynoate first before it was coupled with 2-iodo-5-hexylthiophene through a Sonogashira coupling. Heterogeneous hydrogenation was used to hydrogenate the triple bond in the substituent, which afforded methyl 8-(5-hexylthiophen-2-yl)octanoate. A ^1H NMR and ^{13}C NMR spectrum was obtained, but due to a lack of time no IR or MS-analysis was performed. Structural elucidation, with MS, was therefore not executed. The limited time was also the reason that there was no further attempt at synthesizing methyl 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl)octanoate.

Grafisk sammendrag



Forkortelser

Acetyl-CoA	Acetyl-koenzym A
DMF	Dimetylformamid
EFA	Essensielle fettsyrer
EtOAc	Etylacetat
FAS	Fettsyresyntase
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Malonyl-CoA	Malonyl-koenzym A
NaHMDS	Natriumheksametyldisilazid
n-HeLi	Heksyllitium
NIS-pulver	<i>N</i> -Jodsuccinimid
Pd/C	Palladium på kull
TLC	Tynnsljtskromatografi
TMSCHN ₂	Trimetylsilyldiazometan

Innhold

Forord.....	i
Sammendrag	ii
Abstract	iii
Grafisk sammendrag	iv
Forkortelser	v
1. Innledning.....	1
1.1 Mål.....	1
1.2 Bakgrunn	1
1.3 Naturstoffkjemi	3
1.4 Fettsyrer	5
1.4.1 Mettede fettsyrer	5
1.4.2 Umettede fettsyrer.....	6
1.4.3 Svovelholdige fettsyrer.....	7
1.5 Kjemiske reaksjoner	8
1.5.1 Wittig-reaksjonen.....	8
1.5.2 Appel-reaksjonen	11
1.5.3 Vilsmeier-Haack-reaksjonen.....	13
1.5.4 Hydrogenering og hydrogenolyse	15
1.5.5 Oksidative krysskoblinger.....	17
1.6 Syntesestrategier.....	19
1.6.1 Tidligere arbeid.....	19
1.6.2 Syntesestrategi 1	20
1.6.3 Syntesestrategi 2	22
1.6.4 Syntesestrategi 3	23
1.6.5 Syntesestrategi 4	24
2. Resultater og diskusjon	25
2.1 Syntese av 2-heksyltiofen.....	25
2.2 Syntese av etyl (<i>E</i>)-7-hydroksihept-2-enat	26
2.3 Syntese av etyl (<i>E</i>)-7-bromhept-2-enat	27
2.4 Syntese av etyl (<i>E</i>)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfynyliden)hept-2-enat.....	28
2.5 Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd	29
2.6 Syntese av etyl (2 <i>E</i> ,7 <i>E</i>)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat	30
2.7 Syntese av 2-(5-brompentyl)-5-heksyltiofen.....	31
2.8 Syntese av 2-jod-5-heksyltiofen	32

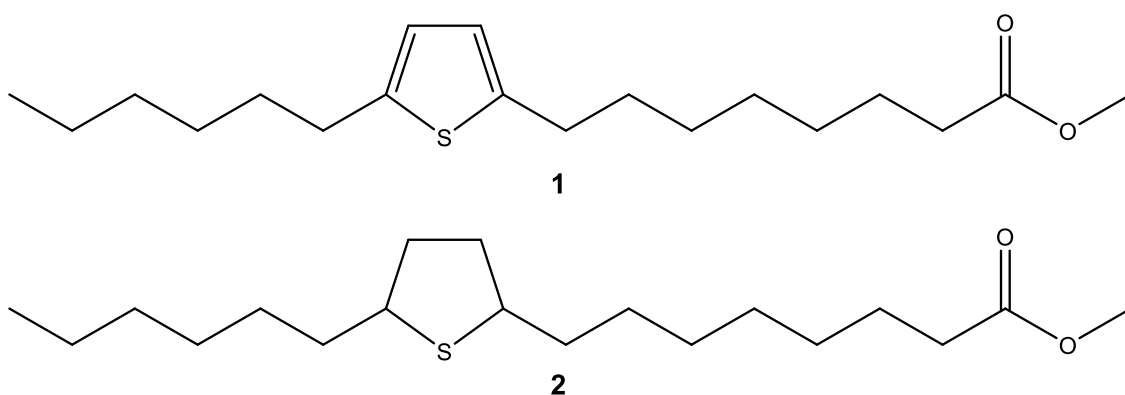
2.9	Syntese av 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol	33
2.10	Syntese av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen.....	34
2.11	Syntese av 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diy-1-ol.....	35
2.12	Okt-7-ynsyre	36
2.13	Syntese av metyl okt-7-ynat.....	37
2.14	Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat.....	38
2.15	Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat	39
3	Konklusjon og videre arbeid	41
4	Eksperimentelt	44
4.1	Generelt.....	44
4.2	Syntese av 2-heksyltiofen (31)	45
4.3	Syntese av etyl (<i>E</i>)-7-hydroksihept-2-enat (34).....	46
4.4	Syntese av etyl (<i>E</i>)-7-(Jod-trifenyl-λ5-fosfinyliden)hept-2-enat (30)	47
4.5	Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (29).....	49
4.6	Syntese av etyl (2 <i>E</i> ,7 <i>E</i>)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat (28).....	50
4.7	Syntese av 2-(5-brompentyl)-5-heksyltiofen (45)	51
4.8	Syntese av 2-jod-5-heksyltiofen (44).....	52
4.9	Syntese av 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (43).....	53
4.10	Syntese av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (53)	54
4.11	Syntese av 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diy-1-ol (42)	55
4.12	Okt-7-ynsyre (49).....	56
4.13	Syntese av metyl okt-7-ynat (48)	57
4.14	Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (47).....	58
4.15	Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (1).....	59
5	Referanser	60
6.	Vedlegg.....	65
6.1	2-heksyltiofen (31).....	65
6.2	Etyl (<i>E</i>)-7-hydroksihept-2-enat (34).....	67
6.3	Etyl (<i>E</i>)-7-(Jod-tifenyl-λ5-fosfinyliden)hept-2-enat (30).....	69
6.4	5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (29).....	71
6.5	2-jod-5-heksyltiofen (44).....	73
6.6	3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (43)	75
6.7	2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (53)	77
6.8	Okt-7-ynsyre (49).....	79
6.9	Metyl okt-7-ynat (48)	80
6.10	Metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (47)	82

6.11	Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)oktanat (1).....	84
------	---	----

1. Innledning

1.1 Mål

Målet med denne oppgaven er å syntetisere to svovelholdige fettsyrederivater, metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**1**) og metyl 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat (**2**) (figur 1), hvor hensikten er å anskaffe mer spektroskopisk data, og strukturopklaring for de foreslåtte strukturene. Begge fettsyrederivatene har en heteroatomringstruktur, hvor heteroatomet er svovel.

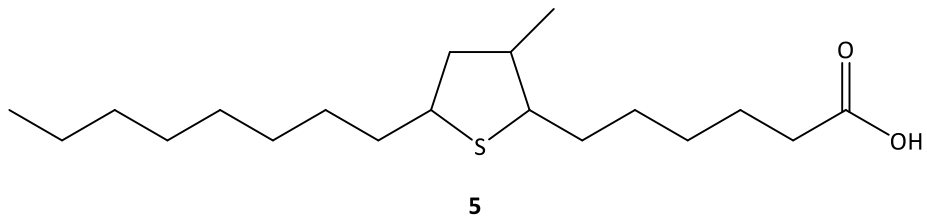
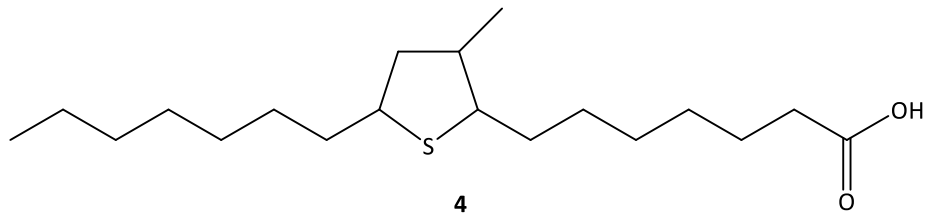
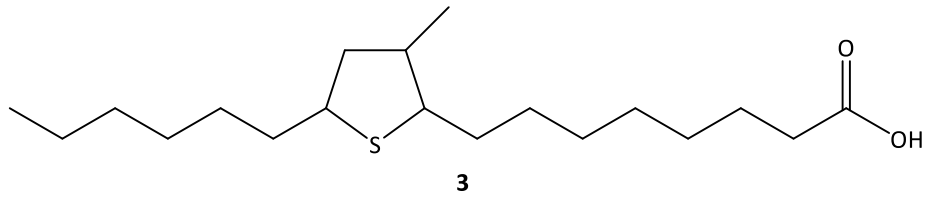


Figur 1. Målforbindelsene for denne oppgaven.

Hvis en pålitelig syntesevei blir etablert, med gode utbytter, vil det også være hensiktsmessig å utforske syntese av forbindelser med strukturelle likhetstrekk til målforbindelsene.

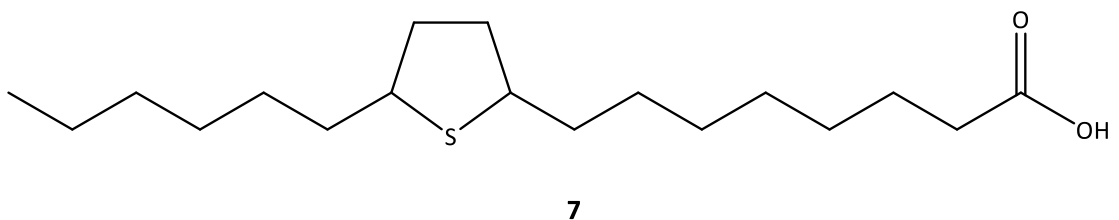
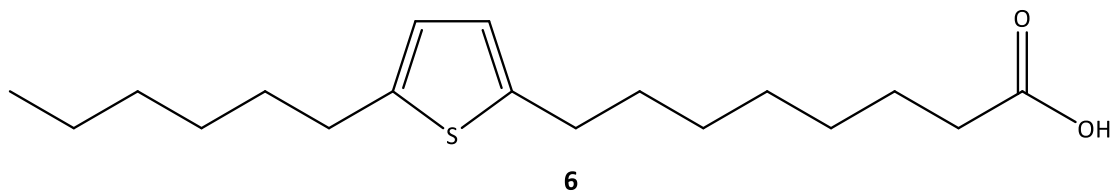
1.2 Bakgrunn

Tilstedeværelsen av svovelholdige fettsyrer isolert fra ulike planter og frø har blitt rapportert av flere.¹⁻³ Wijesundera *et al.*¹ rapporterte at tre svovelholdige fettsyrer fins som en naturlig del av rapsolje (struktur **3-5**). Som figur 2 viser, har disse en metylgruppe i 3-posisjon på ringen, i tillegg til at ringen ikke er tiofen, men tiolan (tetrahydrotiofen).



Figur 2. Tre svovelholdige fettsyrer identifisert i rapsolje av Wijesundera *et al.*¹

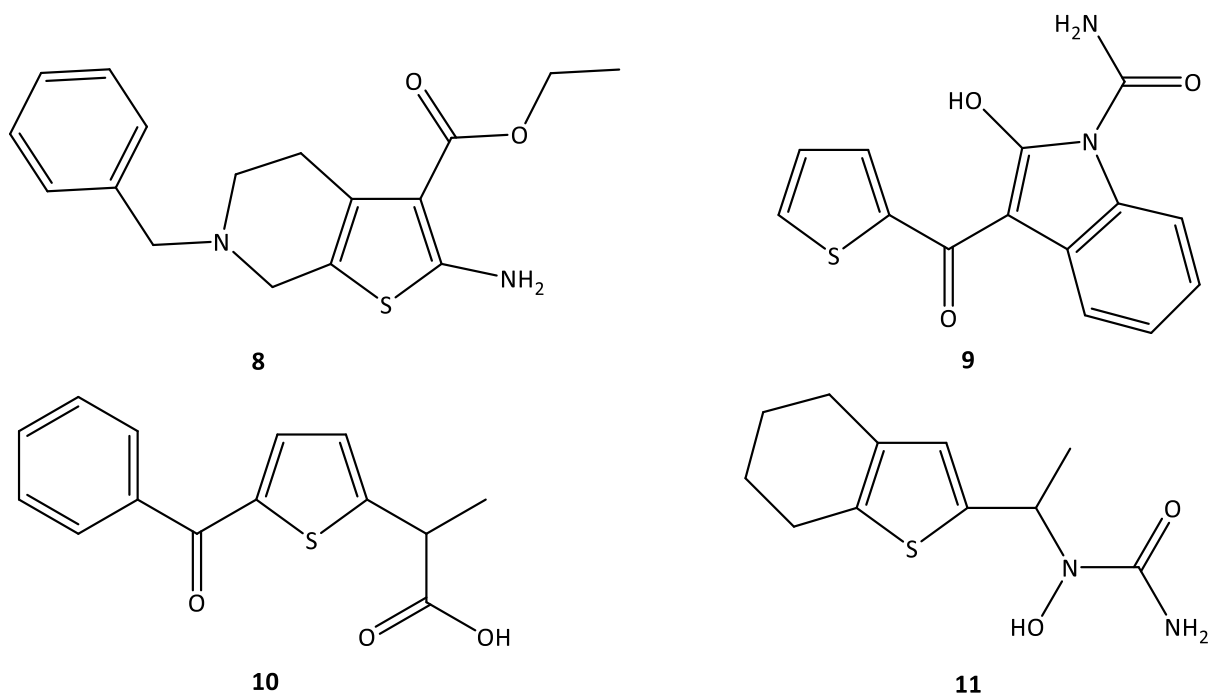
Svovelholdige fettsyrer har også blitt karakterisert fra hvitløk (struktur **6** og **7**) av Dembitsky *et al.*² Disse fettsyrene er korresponderende til esterene som er målmolekylene i denne oppgaven (figur 3).



Figur 3. Svovelholdige fettsyrer isolert fra hvitløk av Dembitsky *et al.*²

Eibler *et al.*³ viste i 2017 bevis for tilstedeværelsen av minst 21 ulike svovel-heterosykliske fettsyrer i rapsfrø- og sennepsfrøolje. Både Eibler *et al.*³ og Wijesundera *et al.*¹ brukte GC/MS for strukturoppklaring.

Med den begrensede kunnskapen om målforbindelsene som fins, er det heller ingen bevis for om forbindelsene har noen form for nytteverdi. Det har imidlertid blitt vist interesse for andre, ulike tiofenderivater innenfor blant annet medisin.^{4,5} Eksempelvis inneholder flere kommersielt tilgjengelige betennelsesdempende preparater forbindelser med tiofen som del av deres struktur (struktur **8-11**, Figur 4).⁵ Det fins også eksempler på tiofenholdige forbindelser som har antimikrobielle egenskaper og med egenskaper mot kreft.⁴



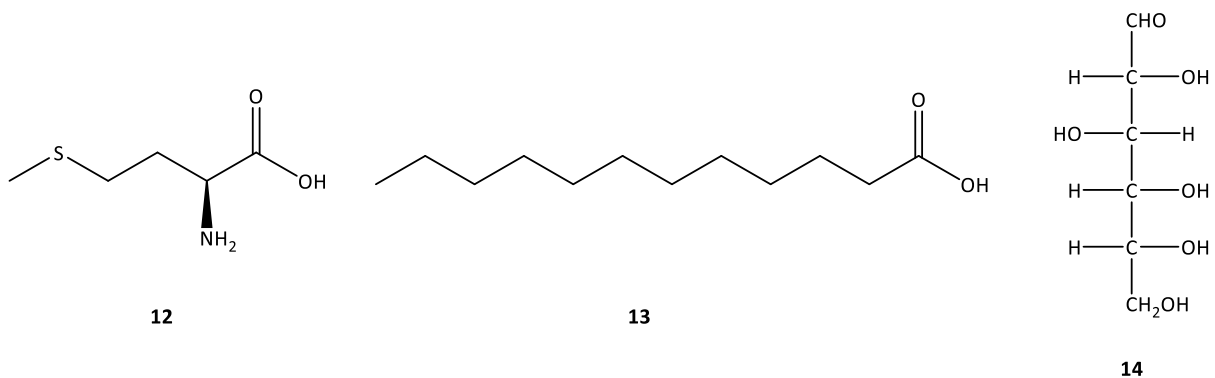
Figur 4. Noen eksempler på tiofenholdige betennelsesdempende preparater.

1.3 Naturstoffkjemi

Metabolisme brukes som det overordnede begrepet for de enzym-medierte kjemiske reaksjonene som hver organisme trenger å utføre både for å kunne overleve, men også for reproduksjon og vekst.⁶ Disse reaksjonene prosesserer ulike organiske forbindelser slik at organismene kan skaffe seg energi, og syntetisere sitt eget vev. I metabolismen vil ulike synteseveier være involvert, og disse kalles metabolske synteseveier.⁶ De organiske forbindelsene som organismene tar nytte av, og produserer selv, kan i stor grad grupperes i

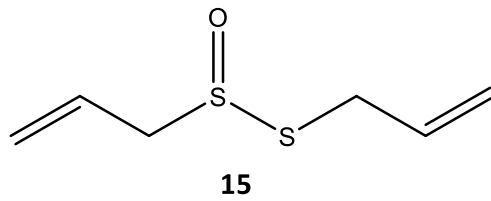
noen få grupper: Karbohydrater, proteiner, fett og nukleinsyrer. Evnen til å syntetisere og modifisere ulike forbindelser varierer, og derfor fins mange ulike metabolske synteseveier som omhandler degradering av materiale som har blitt tatt opp, mens andre omhandler syntetisering av nødvendige forbindelser. Disse synteseveiene har mange likhetstrekk på tvers av arter.⁶

Karbohydrater, proteiner, fett og nukleinsyrer kan også gå under en annen betegnelse, nemlig primære metabolitter.⁶ Dette er forbindelser som de aller fleste organismer trenger og møter kontinuerlig gjennom livssyklusen. Eksempler på primære metabolitter kan sees i figur 5, struktur **12-14**. På den andre siden fins det også en gruppe kalt sekundære metabolitter.⁶ Hver av disse sekundære metabolittene fins kun i enkelte, eller et fåtall organismer. De sekundære metabolittene er med på å gi ulike organismer deres individualitet. Det innebærer også at enkelte av de sekundære metabolittene ikke nødvendigvis produseres til enhver tid, men ved spesielle tilfeller hvor det er behov for dem. De sekundære metabolittene er allikevel nødvendig for at de respektive organismene skal kunne overleve over tid.⁶



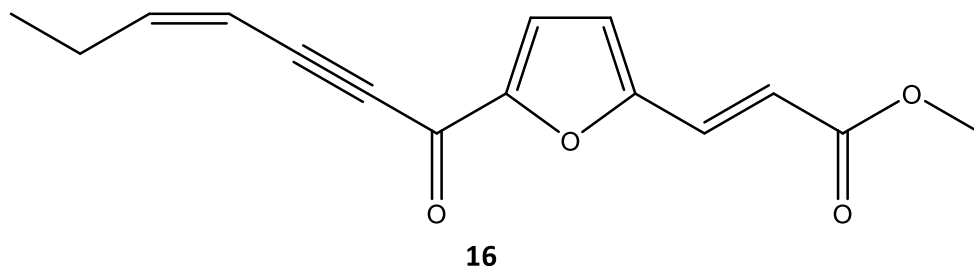
Figur 5. L-metionin (aminosyre), laurinsyre (fettsyre), og glukose (karbohydrat) i Fischer-projeksjon.

Det fins eksempler på svovelholdige sekundære metabolitter, for eksempel innenfor forsvarsmekanismer hos planter.⁷ Allicin (**15**, figur 6) er et eksempel på en slik forbindelse i hvitløk. Når hvitløk får noen form for vevsskader, vil allicin bli produsert øyeblikkelig, og føre til inhibering av proliferering hos både bakterier og sopp.⁸



Figur 6. Allicin.

Blant heterosykliske forbindelser finnes det også eksempler på sekundære metabolitter, for eksempel «wyerone» (**16**, figur 7). «Wyerone» er del av en gruppe sekundære metabolitter kalt fytoaleksiner.⁹ Fytoaleksiner er antimikrobielle forbindelser som produseres av noen planter når de blir utsatt for stress eller infeksjoner^{10, 11}, og fungerer dermed som en forsvarsmekanisme.

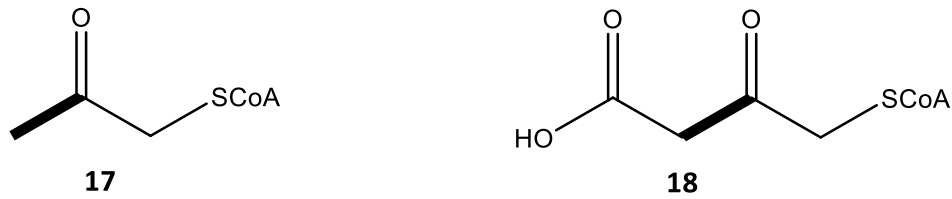


Figur 7. «Wyerone».

1.4 Fettsyrer

1.4.1 Mettede fettsyrer

Fettsyrer tilhører generelt en av gruppene med primære metabolitter.⁶ Syntesen av fettsyrer, som innebærer kondenseringsreaksjoner mellom tioesterne til acetyl-CoA (**17**) og malonyl-CoA (**18**)¹², skjer ved hjelp av enzymet fettsyresyntase (FAS).¹³ Dette enzymet varierer avhengig av organisme.¹⁴



Figur 8. Generell framstilling av acetyl-CoA (**17**) og malonyl-CoA (**18**).

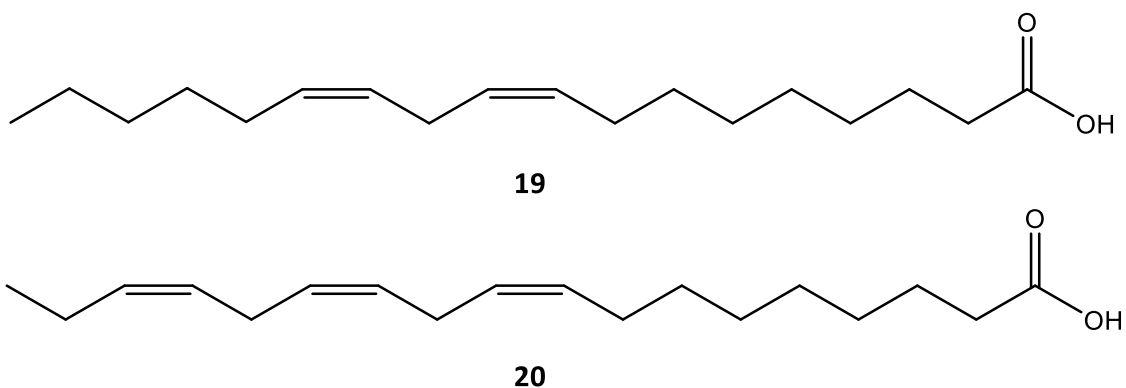
Forbindelse **17** fungerer som startpunktet, mens kjeden forlenges med kondensering av **18**. Siden både **17** og **18** er C2-byggesteiner (se de markerte bindingene i figur 8) vil syntetiserte fettsyrer ha forskjeller i kjedelengde med intervaller på to.¹² Det fins også fettsyrer med et oddetall av karbonatomer, men disse dannes da enten med et annet startmateriale eller tap av et karbon underveis i syntesen.¹²

1.4.2 Umettede fettsyrer

Fettsyrer kan deles inn i to forskjellige grupper; mettede og umettede. De umettede fettsyrene inneholder karbonkjeder med dobbel- eller trippelbindinger. Som kjent kan disse ha både *E* og *Z* konfigurasjon, men for fettsyrer er *Z*-konfigurasjon vanligst.¹⁵ De umettede fettsyrene syntetiseres som regel fra sine mettede varianter. Det vil si, mettede fettsyrer med samme kjedelengde.¹⁵

Hos eukaryoter er enzymet Δ^9 -desaturase (Δ -delta) vanlig for å introdusere umettethet.¹⁶ Dette enzymet introduserer umettethet fra karbon 9. Tallet indikerer ved hvilket karbon, telt fra karboksyl-enden, dobbelt- eller trippelbindingen vil innføres. Evnen til å innføre flere dobbeltbindinger og posisjonen de innføres i avhenger av organismen det er snakk om. Hos organismer som ikke er pattedyr fins det enzymer som kan introdusere dobbeltbindinger mot metylenden av fettsyrer. Ofte blir disse bindingene kalt ω (omega) etterfulgt av nummeret på karbonet som får introdusert en binding.¹⁵

For de fleste polyumettede fettsyrer, og noen andre beslektede grupper (for eksempel prostaglandiner og leukotriener), er det to plantefettsyrer som er utgangspunktet: Linolsyre og alfa-linolenisyre (struktur **19** og **20**, figur 9). Disse fettsyrene kalles derfor essensielle fettsyrer (EFA).¹⁵



Figur 9. Linol- og alfalinolensyre.

Gjennom suksessiv avmetning og kjedeforlengelse kan dokosaheksaensyre (DHA) (22:6 (4c,7c,10c,13c,16c,19c)) syntetiseres fra linolsyre (18:2 (9c,12c)). Hvis DHA skal syntetiseres hos mennesker, må det skje fra alfa-linolensyre (18:3 (9c, 12c, 15c)) siden mennesker ikke kan syntetisere ω -3 dobbeltbindingen. I tillegg til egensyntetisering kan DHA også anskaffes gjennom kostholdet, for eksempel fra fisk.¹⁷

1.4.3 Svovelholdige fettsyrer

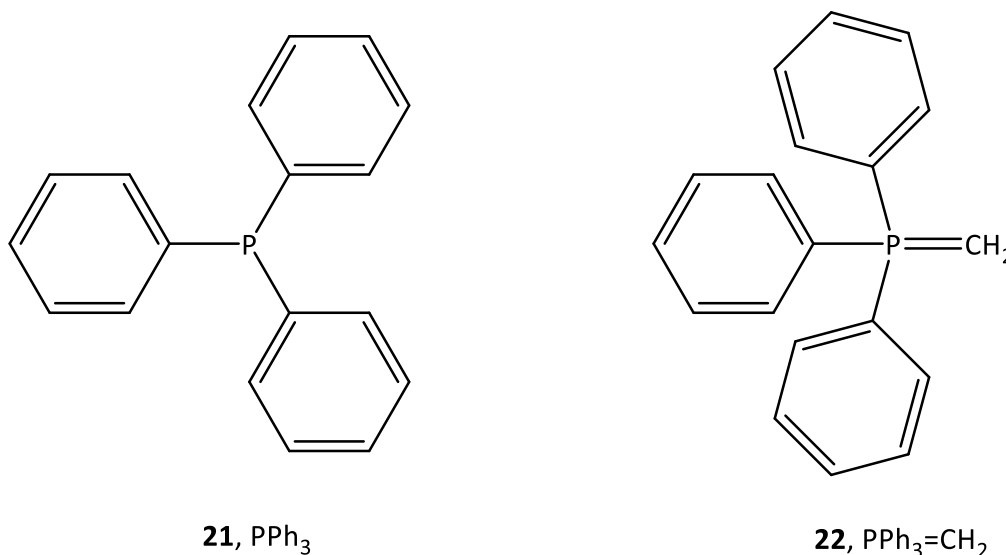
Svovelholdige fettsyrer er blitt funnet i blant annet raps- og sennepsfrøolje.³ Det har også blitt funnet bevis for at enkelte svovelholdige fettsyrederivater har effekter på både triglyserid- og kolesterolnivået når testet på modellorganismer.¹⁸

Wijesundera *et al.*¹ viste at det var bevis for svovelholdige fettsyrer i rapsolje. Selv om svovelforbindelser tidligere var kjent i rapsolje og antatt å være derivater av glukosinolater, viste det seg at rapsfrø med lave nivåer av glukosinolater også fungerte hemmende på hydrogeneringskatalysatorer.¹ Dette indikerte at det også var svovelforbindelser tilstede som ikke var derivater av glukosinolater. Tidligere var det også vist at svovelforbindelsene i raps tilhørte tre ulike grupper; flyktige, ikke-flyktige og termolabile.¹⁹ De tidligere nevnte strukturene (forbindelse **3-5**) ble av Wijesundera *et al.*¹ plassert i den ikke-flyktige kategorien. Tilstedeværelsen av svovelholdige fettsyrer i rapsolje har blitt vist å ha en antioksidanteffekt, og dermed beskytte rapsoljen mot frie radikaler.^{20, 21} Tilstedeværelsen av svovelholdige forbindelser i rapsolje kan dermed ha en positiv effekt i forhold til stabiliteten til oljen.

1.5 Kjemiske reaksjoner

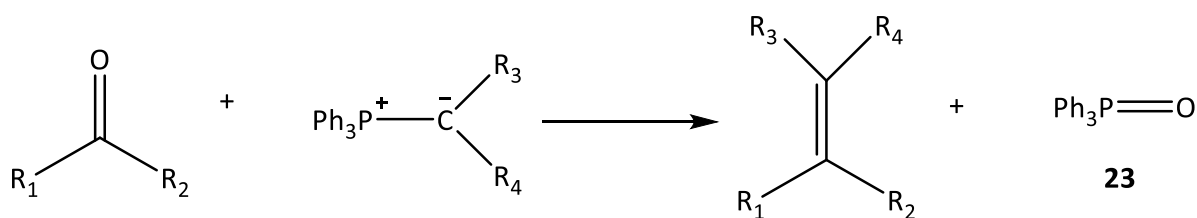
1.5.1 Wittig-reaksjonen

I 1953 publiserte Georg Wittig og Georg Geissler²² arbeid som involverte trifenyfosfin (**21**, figur 10). Senere jobbet Wittig²³ blant annet med trifenyfosfinmetylen (**22**, figur 10). Dette var med på å gi grunnlag til det som i dag kalles Wittig-reaksjonen.



Figur 10. Trifenyfosfin og trifenyfosfinmetylen både som strekmodell og summeformel.

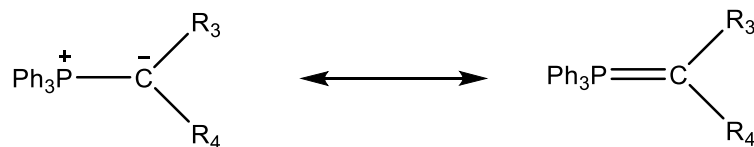
Wittig-reaksjonen innebærer å erstatte en karbonylgruppe (C=O) med en karbon-karbon-dobbeltbinding (C=C), som vist i skjema 1. Karbonylgruppen reageres med et fosfoniumylid (Wittig-reagens)^{24, 25}, slik at målforbindelsen får en alkengruppe mens fosfoniumylidet får en karbonylgruppe, og danner et fosfinoksid (**23**).^{26, 27}



Skjema 1. Generell reaksjonsligning for Wittig-reaksjonen.

At forbindelsen er et ylid innebærer at det har en positiv og en negativ ladning på to naboliggende atomer. Den positive ladningen er på fosforatomet, mens den negative ladningen ligger hos karbonatomet. Ladningsfordelingen er en forutsetning for reaksjonen,

men eksisterer allikevel i resonans med alkenet²⁷ (skjema 2). For å danne et fosfoniumylid, kan et fosfoniumsalt reageres med en sterk base. Basen deprotonerer fosfoniumsaltet og danner ylidet.^{28, 29} Fosfoniumsaltet kan dannes på ulike måter, men ofte gjennom reaksjon mellom trifenyfosfin og et alkylhalid.²⁷

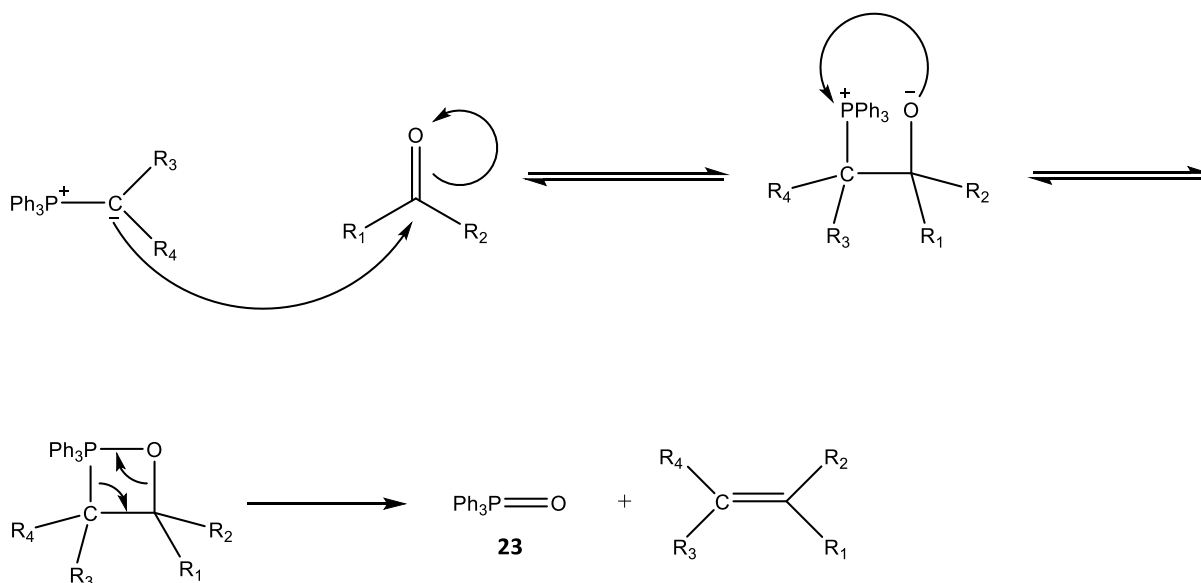


Skjema 2. Resonans mellom ylidet og alkenet.

Årsaken til at deprotoneringen av fosfoniumsaltet kan skje er fordi karbonet som deprotoneres sitter i naboposisjon til et fosforatom. Fosforatomet er bundet til tre fenylylgrupper, som alle er elektrontiltrekkende. Dette øker surheten til hydrogenet. Den negative ladningen på ylidet kan angripe nukleofilt, noe som brukes aktivt i Wittig-reaksjonen, hvor det nukleofile angrepet skjer på karbonet i en karbonylgruppe.³⁰

Siden Wittig-reaksjonen introduserer en karbon-karbon-dobbeltbinding, vil hver reaksjon kunne gi to produkter: *E* eller *Z*. Reagensene i reaksjonen kan kontrolleres til å kun få den ønskede stereokjemien.²⁶ I reaksjoner hvor det brukes ylider som stabiliserer den negative ladningen på karbonet, vil dobbeltbindingen få *E*-konfigurasjon.^{30, 31} Stabiliserte ylider, innebærer som regel en alkoksi-/acylgruppe, vil ha denne gruppen bundet direkte til ylid-karbonet hvor den negative ladningen er plassert. Hvis det derimot brukes ustabiliserte ylider, med andre ord en vanlig alkyl-kjede som sidekjede, vil dobbeltbindingen ende opp med *Z*-konfigurasjon.^{30, 31} Semistabiliserte ylider, med arylgruppe som sidekjede, vil gi en blanding av de to.³¹

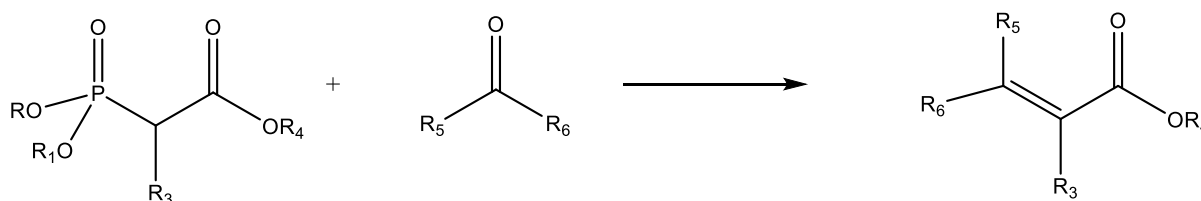
Mekanismen for denne reaksjonen (skjema 3) innebærer et nukleofilt angrep på karbonylgruppen. Oksygenet i karbonylen, som nå er negativt, vil angripe det positivt ladde fosforatomet og danne en fire-atom ring (oksafosfetan).³² Siden denne ringen er ustabil vil den kollapse, og danne dobbeltbindinger. Etersom svovel-oksygen dobbeltbindingen er veldig sterk²⁸, vil det være foretrukket å danne en dobbeltbinding mellom svovel og oksygen. Dette vil derfor bety at det dannes en karbon-karbon-dobbeltbinding mellom de to karbonene i oksafosfetan-ringen.^{28, 32}



Skjema 3. Generell mekanisme for Wittig-reaksjonen

Selv om Wittig-reaksjonen har mange fordeler, fins det også ulemper. Fosfoniumoksidet som dannes kan være problematisk å fjerne³³, i tillegg til at karbonøkonomien ikke er veldig god ettersom tre fenylgrupper er del av biproduktet og kastes.³⁴

I 1958 rapporterte Leopold Horner³⁵ om forsøk hvor han brukte stabiliserte fosfonatkarbanioner istedenfor trifenyfosfin, og i 1961 ble resultatene brukt videre og definert av William S. Wadsworth og William D. Emmons³⁶ til det som nå blir kalt Horner-Wadsworth-Emmons reaksjonen (HWE) (skjema 4). Konklusjonen fra deres gjennomgang var at de stabiliserte karbanionene kunne reagere med en rekke flere aldehyder og ketoner sammenlignet med Wittig-reagenset. Karbanionene var også rimeligere enn Wittig-reagensene og biproduktet av reaksjonen, fosfatsalt, var vannløselige noe som gjorde det enkelt å fjerne dem.³⁴ I tillegg ble det lagt fram en metode for å syntetisere slike anioner, som gikk på å addere fosfonat til natriumhydrid i dimetoksyetan.³⁶



Skjema 4. Generell reaksjonsligning for HWE-reaksjonen.

1.5.2 Appel-reaksjonen

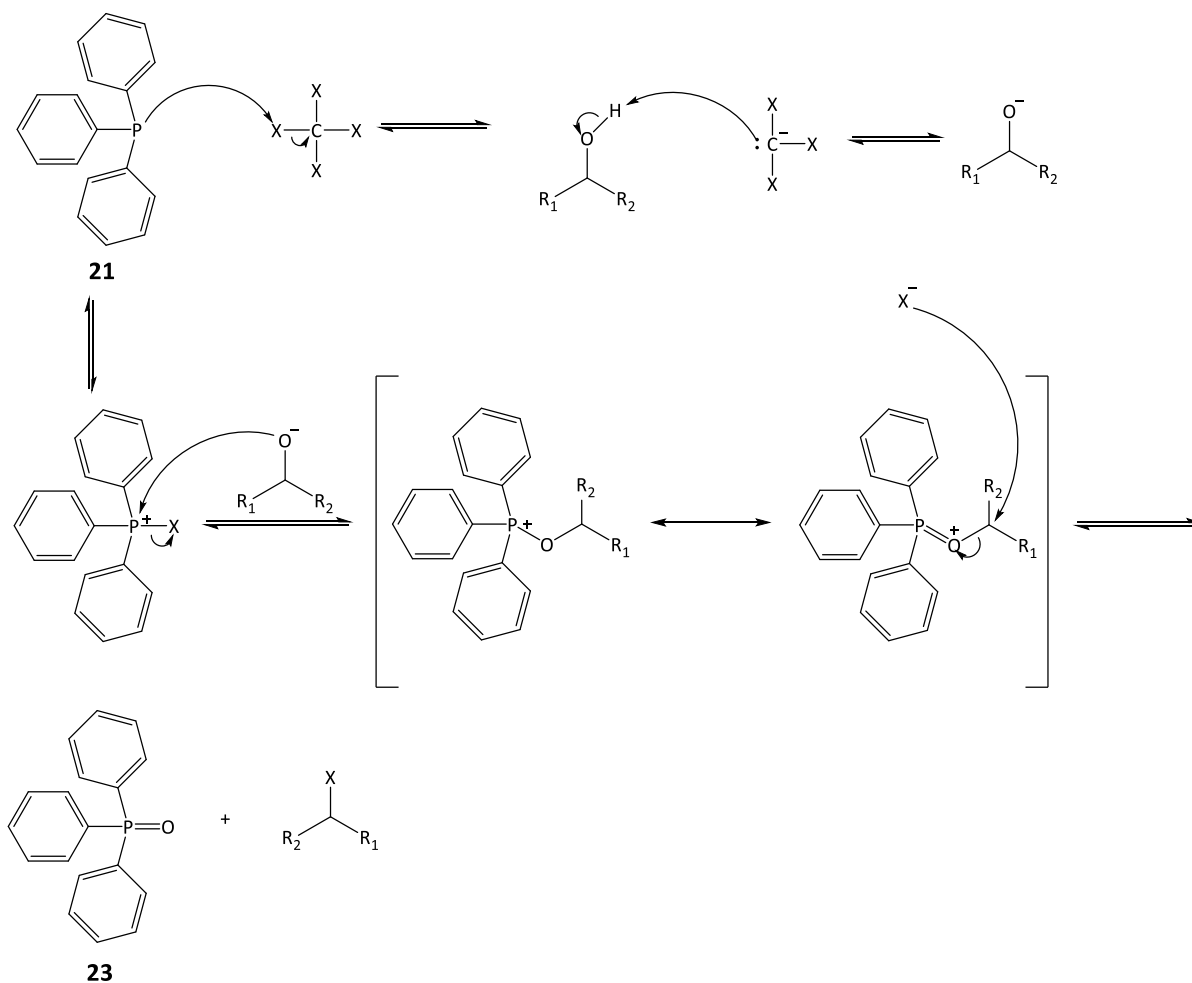
Appel-reaksjonen er en reaksjon hvor alkoholer blir konvertert til alkylhalider.

Reaksjonstypen ble beskrevet før Rolf Appel³⁷ tok den for seg, nærmere bestemt i 1966 av Downie *et al.*³⁸ Her ble syntese av alkylklorider under milde forhold vist nærmere.

I de fleste tilfeller blir det brukt tetrahalidmetan-forbindelser som kilde til halidet som skal introduseres, f.eks. CCl₄ og CBr₄. Det finnes også eksempler på andre halidkilder, f.eks. fosfortribromid³⁹ eller rene halogener.⁴⁰ Mekanismen under illustreres med et generelt tetrahalidmetan-molekyl som halidkilde (skjema 5).

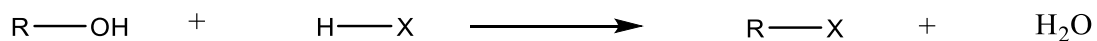
Reaksjonen (skjema 5) begynner med at et av halogenene på karbonet blir angrepet av det ledige elektronparet til fosfor. Det resulterende karbanionet vil ta til seg H fra OH-gruppen til alkoholen. Det resulterende alkoksidet angriper P, noe som gjør at PPh₃ spalter av halidet. Den resulterende positive ladningen på fosfor blir stabilisert gjennom resonans, med et av de ledige elektronparene hos oksygen. Halidet angriper som en nukleofil inn på karbonet bundet til O. På grunn av resonansformen mangler oksygen et ledig elektronpar. Oksygen bruker da elektronene fra sin binding til karbon til å skaffe seg det ledige elektronparet det trenger. Konsekvensen av dette er at karbon-oksygen-bindingen brytes og sluttproduktene blir fosfortrifenyloksidet og alkylhalidet.⁴¹

Denne reaksjonen er en substitusjonsreaksjon som følger S_N2 mekanisme.⁴¹ Dette kan sees i trinnet hvor halogenet angriper karbonet. Som skjema 5 viser skjer angrepet av halogenet på karbonet og spaltingen av oksygen-karbon bindingen samtidig, i motsetning til å være to suksessive trinn. Konsekvensen av S_N2-mekanismen er at karbonet undergår en konfigurasjonskonvertering, hvis det er stereogent.



Skjema 5. Mekanisme for Appel-reaksjonen.

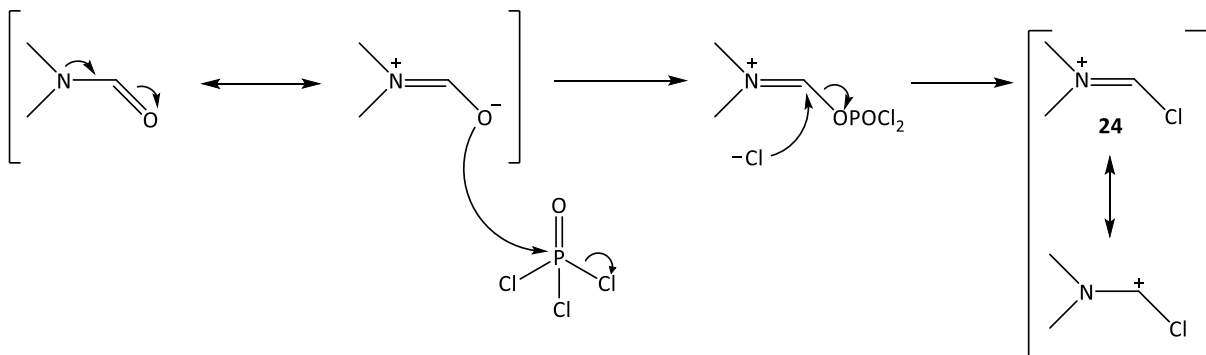
Det fins eksempler på andre reaksjoner hvor alkoholer blir erstattet av halider. Tertiære alkoholer kan for eksempel reageres med hydrogenhalider for å danne det korresponderende alkylhalidet⁴² (Skjema 6). Enkelte primære og sekundære alkoholer kan suksessfullt reageres hvis også zinkklorid er til stede.⁴²



Skjema 6. Reaksjon mellom tertiær alkohol og hydrogenhalid.

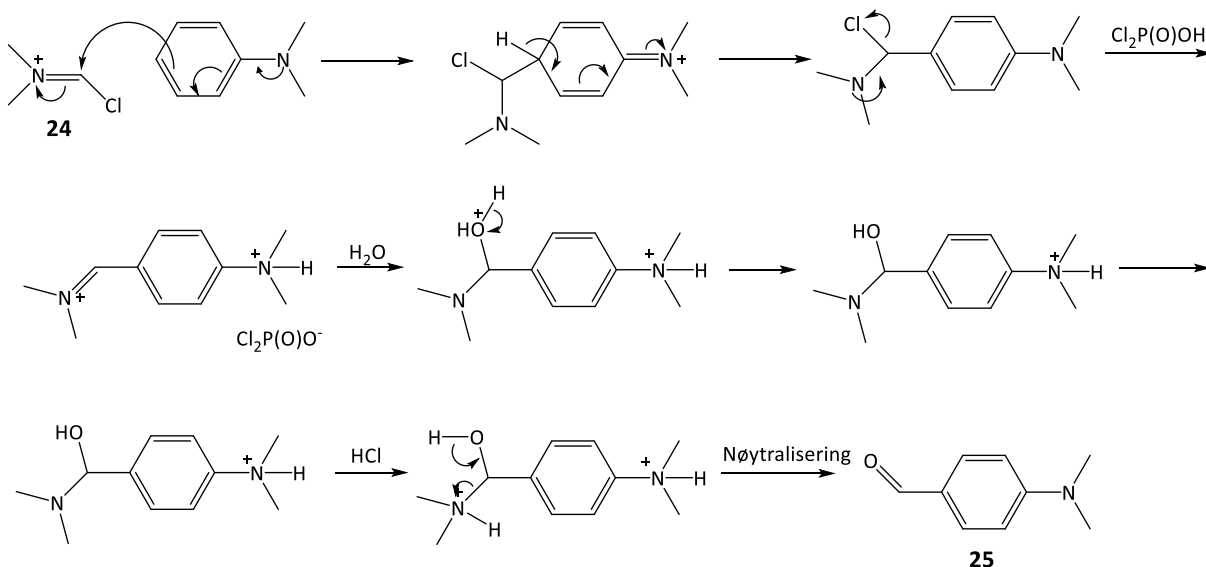
1.5.3 Vilsmeier-Haack-reaksjonen

Vilsmeier-Haack-reaksjonen er en reaksjon der målet er å syntetisere et aldehyd eller keton på en aromat med en elektrondonerende gruppe som reageres med et såkalt Vilsmeier-reagens. Vilsmeier-reagenset dannes i seg selv ved å reagere et uorganisk syrehalid med et amid.⁴³ Skjema 7 viser både struktur⁴³ og mekanisme⁴³ for dannelsen av Vilsmeier-reagenset (**24**). Reaksjonen ble rapportert av Anton Vilsmeier og Albrecht Haack⁴⁴ i 1927, noe som også ga opphav til navnet på reaksjonen. Reaksjonen har blitt studert i mange varianter blant annet med heterosyklere, som furan⁴⁵ og tiofen.^{46, 47}



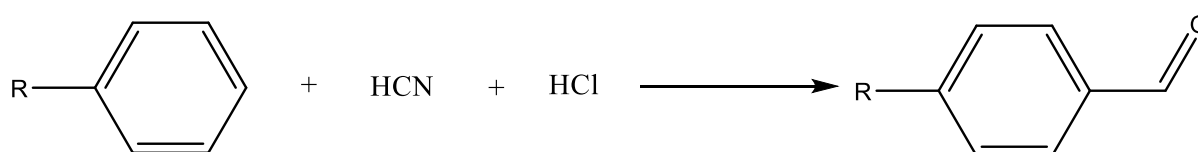
Skjema 7. Mekanisme for dannelsen av Vilsmeier-reagenset.

Første steg i reaksjonen er dannelsen av Vilsmeier-reagenset (skjema 7). Deretter blir reagenset angrepet av den ovennevnte aromaten. Dette angrepet bruker elektroner som er del av aromaten. For å gjenopprette aromatisiteten, gjennomføres det en deprotonering. Halidet spaltes av, og introduksjonen av vann fører til avspaltning av det gjenværende aminet og dannelsen av den ønskede karbonylen⁴⁸ (skjema 8).



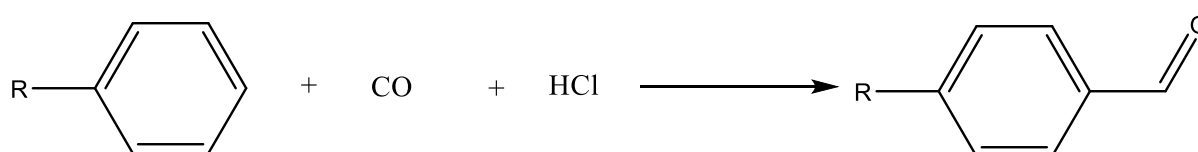
Skjema 8. Mekanisme for Vilsmeier-reaksjonen.

Det fins flere eksempler på reaksjoner hvor formylering av aromater er hovedmålet. Gattermann-reaksjonen er et slikt eksempel. Reaksjonen ble rapportert allerede i 1898 av Ludwig Gattermann⁴⁹ og innebærer å behandle alkylerte eller hydroksylerte aromater med hydrogencyanid (HCN) og hydrogenklorid (HCl), og potensielt med en katalysator (ZnCl₂, AlCl₃) tilstede⁴⁸ (skjema 9). På grunn av den potensielle faren ved bruk av HCN har det også blitt gjort suksessfulle forsøk på å erstatte den, nærmere bestemt med natriumcyanid (NaCN).^{50, 51}



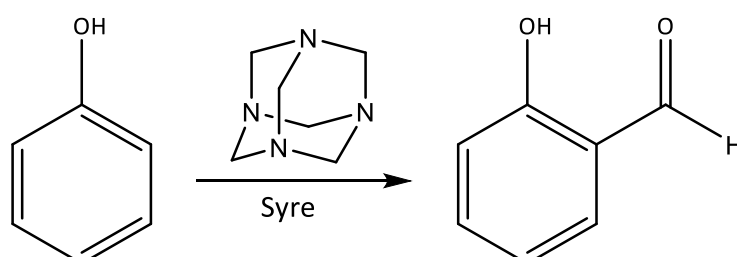
Skjema 9. Gattermann-reaksjonen

Det fins også en variant av denne reaksjonen kalt Gattermann-Koch reaksjonen⁵², hvor karbonmonoksid (CO) brukes istedenfor HCN (skjema 10).



Skjema 10. Gattermann-Koch reaksjonen.

Et annet eksempel på en formyleringsreaksjon er Duff-reaksjonen⁵³ (skjema 11). Reaksjonen ble rapportert først i 1932 og bruker heksametylentetraamin som kilde til karbonyl-karbonet.⁵⁴



Skjema 11. Duff-reaksjonen

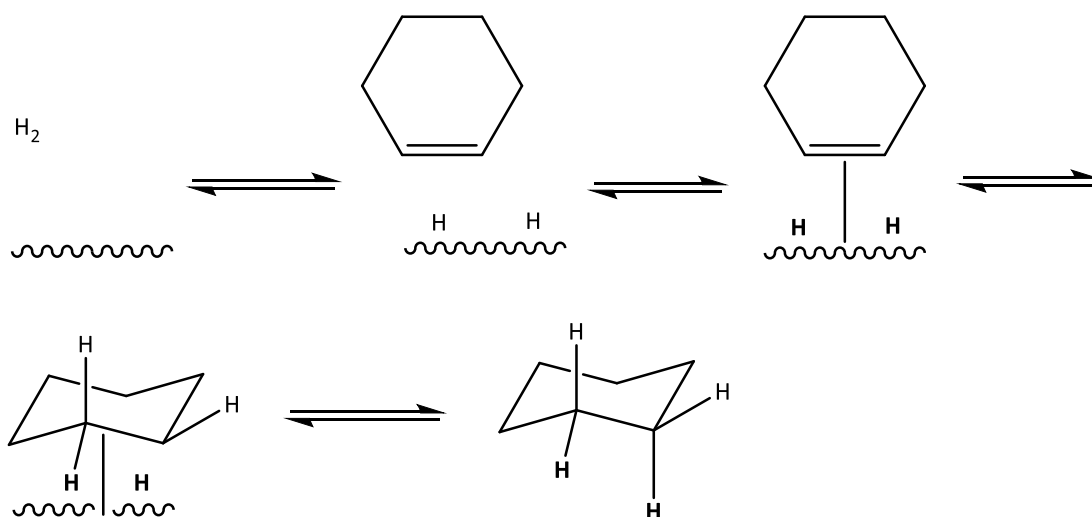
1.5.4 Hydrogenering og hydrogenolyse

Det har i lenger tid vært kjent at svovelforbindelser hemmer hydrogenering ved å inhibere hydrogeneringskatalysatorene gjennom adsorpsjon.⁵⁵ Dette har blitt vist gjennom å sammenligne konsentrasjonen av svovelforbindelser med hemmingen av slike katalysatorer.⁵⁶ Katalysatorene kan være palladiumbaserte^{57, 58}, nikkelbaserte⁵⁶, men blant annet også kobberbaserte katalysatorer viser at svovelforbindelser virker hemmende.⁵⁹ Hydrogenering er en viktig prosess og kan utføres for å blant annet øke den oksidative stabiliteten⁶⁰ og holdbarheten⁶¹ til ulike forbindelser, spesielt fettsyrer.

Hydrogenering innebærer å introdusere hydrogen i organiske molekyler slik at molekylene blir redusert og ofte mister en eller flere dobbelt-/trippelbindinger. En metode for å kunne hydrogenere forbindelser er ved bruk av hydrogengass.⁶² For at hydrogengass skal kunne redusere ulike organiske forbindelser, er det nødvendig med en metallkatalysator, som oftest palladium selv om andre overgangsmetaller også er mulig å bruke.⁶³ Som oftest er overgangsmetallet festet på overflaten til noe annet, for eksempel kull, slik at det er fint fordelt og tilgjengelig for å katalysere reaksjonen.⁶²

Slike katalyserte reaksjoner kan deles inn i to hovedgrupper: Heterogen og homogen katalyse. Heterogen katalyse innebærer at katalysatorens fase er ulik sammenlignet med reaktanter og produkter, mens homogen katalyse innebærer at katalysatoren er i samme fase som reaktanter og produkter. For heterogen katalyse er katalysatoren som regel fast stoff, mens den ved homogen katalyse vanligvis er løst i løsningsmiddelet.⁶⁴

En generell framstilling av hydrogenering kan sees i skjema 12. Når hydrogengass blir introdusert til systemet vil den adsorberes til overgangsmetallet. I den forbindelse vil H-H bindingen brytes, og atomene blir fordelt utover overflaten til metallet. Forbindelsen med dobbel- eller trippelbindingen som skal reduseres kommer i nærheten av katalysatoren og koordineres der etter. Når forbindelsen kommer nær hydrogen på overgangsmetalloverflaten vil kontakten og bindingsdannelsen mellom hydrogen og forbindelsen skje på samme side. Dette vil gjøre at de to hydrogenatomene som introduseres i all hovedsak vil sitte i *cis*-posisjon i forhold til hverandre, noe skjema 12 viser.⁶²



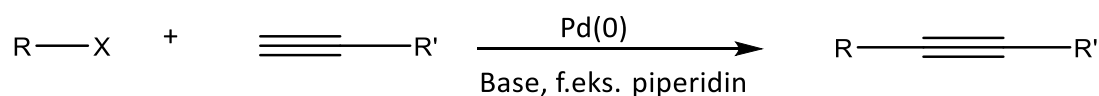
Skjema 12. Metallkatalysert hydrogenering. Hentet fra Clayden *et al.*⁶²

En potensiell bireaksjon ved hydrogenering er hydrogenolyse. Hydrogenolyse er en reaksjonstype hvor karbon-karbon-binding, eventuelt karbon-heteroatom-binding, brytes i forbindelse med addisjon av hydrogen.^{65, 66} Hydrogenolyse kan skje uønsket som del av en hydrogeneringsprosess. Forlenget reaksjonstid⁶⁷ eller tilføring av mer hydrogengass⁶⁵ kan føre til dette. Selv om dette kan skje ukontrollert i enkelte prosesser blir hydrogenolyse også brukt bevisst i visse sammenhenger hvor det er ønsket å kløve en forbindelse i to. For eksempel vil hydrogenolyse av cellulose være en direkte måte å konvertere cellulose til etanol eller ulike anvendbare monomere forbindelser. I dette tilfellet er ikke bare kløyving av C-C bindinger viktig, men også kløyving av C-O bindinger en essensiell del.⁶⁸ Hydrogenolyse av cellulose, og andre biomassekilder, kan fungere som en måte å produsere en erstatning til fossile energikilder.^{68, 69}

I tilfeller hvor hydrogenering av et alkyn til et alken er ønskelig, altså redusering av en trippelbinding til en dobbeltbinding, vil Lindlars katalysator være et alternativ. Herbert Lindlar⁷⁰ rapporterte i 1952 om en ny katalysator for selektiv hydrogenering. Denne katalysatoren består av palladium på kalsiumkarbonat og den blir behandlet med for eksempel kinolin eller bly.^{71, 72} Denne typen katalysator har blitt brukt for delvis hydrogenering av blant annet raps- og solsikkeolje.⁷³

1.5.5 Oksidative krysskoblinger

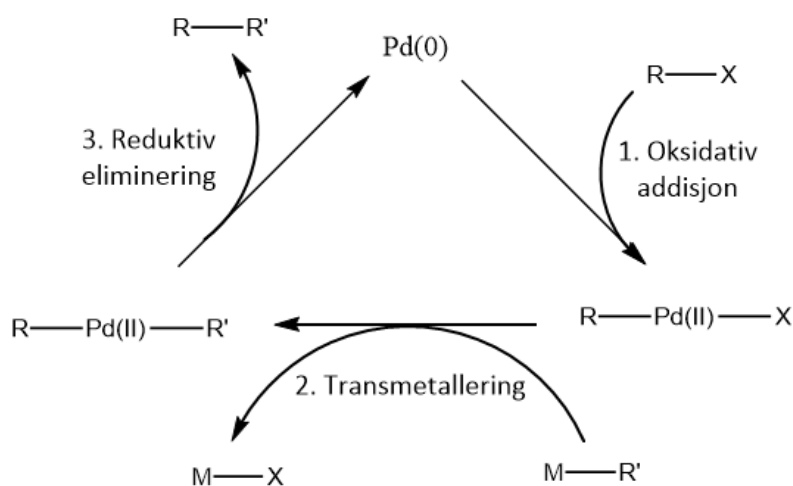
Oksidative krysskoblingsreaksjoner er en reaksjonstype som brukes for å syntetisere nye karbon-karbon bindinger med overgangsmetallkatalysatorer til stede. Det finnes flere ulike navngitte reaksjoner, og en av disse er Sonogashira-krysskobling.⁷⁴ I denne reaksjonen dannes en ny karbon-karbon-binding mellom et terminalt alkyn og et aryl- eller vinylhalid (skjema 13). Reaksjonen skjer med en palladium-katalysator og en kobber-kokatalysator, ofte kobber(I)jodid⁷⁵, i tillegg til at reaksjonen krever tilstedeværelsen av en base, for eksempel piperidin.⁷⁶



Skjema 13. Generell reaksjonslikning for Sonogashira-krysskobling. X tilsvarer et halogen.

Det har vært noe usikkerhet knyttet til aspekter rundt den eksakte mekanismen^{75, 77}, men det fins generelle indikasjoner på hvordan palladium-katalyserte krysskoblinger foregår (Skjema 14).^{78, 79}

I det første steget i reaksjonen vil det skje en oksidativ addisjon hvor aryl-/vinylhalidet adderes til palladiumkomplekset. Dette vil oksidere palladium fra oksidasjonstilstand (0) til (II). Nukleofilen vil deretter bli overført fra metallet i kokatalysatoren til palladiumkatalysatoren. Dette vil føre til at halogenet vil gå motsatt vei, og assosieres til metallet. Denne delen av reaksjonen kalles transmetallering. Det påfølgende steget vil være en reduktiv eliminering av palladium. Palladium vil her gå fra oksidasjonstilstand (II) tilbake til (0), mens de to gruppene vil ende opp bundet sammen.^{78, 79}



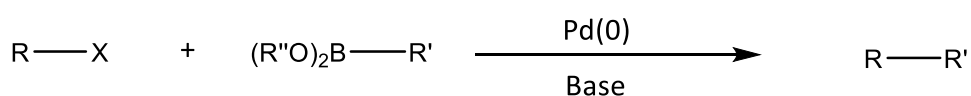
Skjema 14. Skjematisk fremstilling av oksidative krysskoblinger

En annen type oksidativ krysskobling er Negishi-koblingen.⁸⁰ Til forskjell fra Sonogashira-koblingen brukes ikke kobber, men zink som kokatalysator. Reaksjonen skjer dermed mellom en organisk halidforbindelse og en organisk zinkforbindelse (skjema 15). Den foretrukne katalysatoren er som regel palladium, men nikkell-katalysator blir også brukt, og er i enkelte situasjoner å foretrekke, for eksempel i dannelsen av alkyl-alkyl-bindinger.⁸¹



Skjema 15. Generell reaksjonslikning for Negishi-krysskobling. X og X' tilsvarer halogener.

Suzuki-Miyaura-krysskoblingen^{82, 83} er enda en type krysskoblingsreaksjon (skjema 16). Her blir hverken kobber eller zink brukt som kokatalysator. Derimot brukes det her en organisk borforbindelse relatert til borsyre. Denne forbindelsen reageres med en organisk halidforbindelse. Nukleofilen i denne reaksjonen, den organiske borforbindelsen, ansees å være en svak nukleofil, noe som gjør at den trenger hjelp fra en base for å bli en bedre nukleofil.⁸⁴



Skjema 16. Generell reaksjonslikning for Suzuki-Miyaura-krysskobling. X tilsvarer et halogen.

1.6 Syntesestrategier

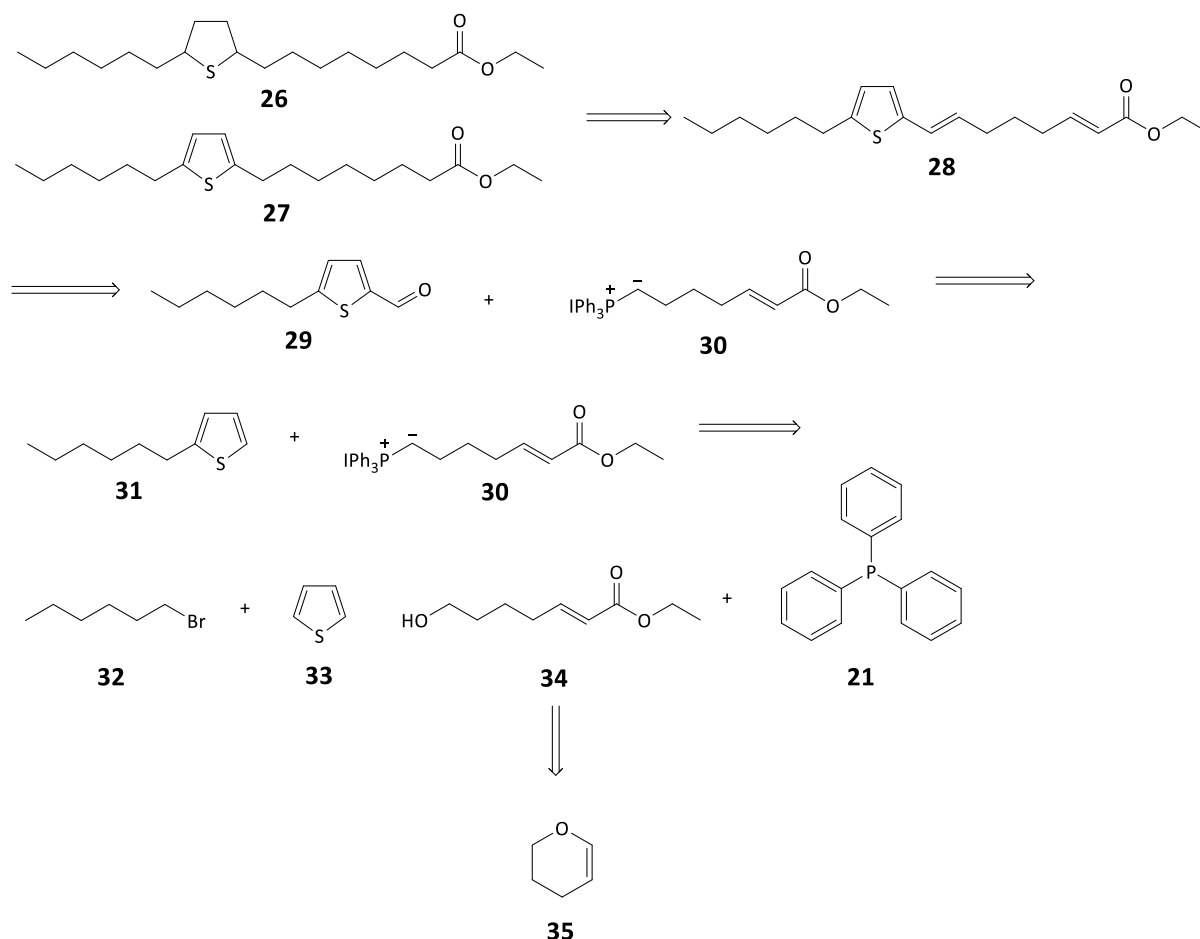
1.6.1 Tidligere arbeid

Det har tidligere blitt gjort spesifikke forsøk, av flere, mot syntese av **1** og **2**. Nicolaisen⁸⁵ rapporterte om positive resultater i forhold til dannelse av 2-heksyltiofen (**31**) og etyl 7-hydroksihept-2-enat (**34**). Arbeidet hans ble aldri fullført, men forslaget til videre arbeid var å fortsette på den oppgitte strategien på grunn av positive resultater innledningsvis. Denne strategien tar utgangspunkt i å syntetisere den ene sidekjeden fra 2,4-dihydro-2H-pyran (**35**) og utføre en Wittig-reaksjon for å koble den til 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**29**) (skjema 17).

Sørskår⁶⁷ har på sin side rapportert en rekke ulike strategier mot fullstendig syntese. Ingen av strategiene ga en sikker rute til **1** og **2**, men en av dem viste gode indikasjoner mot fullstendig syntese. Strategien tar utgangspunkt i å syntetisere sidekjeden gjennom to adderinger av propargylalkohol (**52**) før oksidasjonen av den terminale alkoholen danner utgangspunkt for en HWE-reaksjon som fullfører syntesen av C8-sidekjeden (skjema 19).

1.6.2 Syntesestrategi 1

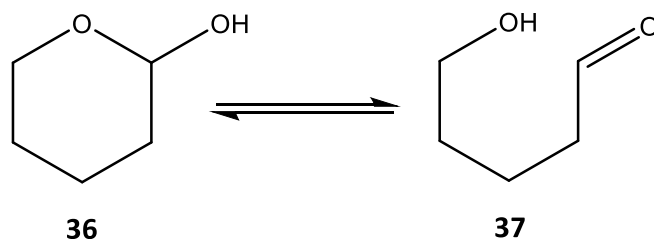
I denne oppgaven blir det sett på totalt fire strategier. Strukturen til målforbindelsene inneholder to substituenten på tiofen. Forbindelse **31** blir i alle strategiene brukt som utgangspunkt for videre syntese og syntetiseres ved en reaksjon mellom tiofen (**33**) og 1-bromheksan (**32**). Syntesen av den andre substituenten og koblingen av den til **31**, som modifieres ulikt avhengig av strategien, er derfor hovedutfordringen som blir forsøkt løst i de fire strategiene. I de tre første strategiene vil den endelige strukturen være en etylester, og ikke metylester. Årsaken til dette var de tilgjengelige reaktantene på laben da forsøkene ble utført.



Skjema 17. Retrosyntese, strategi 1.

Den første strategien er en fortsettelse av arbeidet til Nicolaisen⁸⁵, og tar utgangspunkt i å syntetisere den andre substituenten fra 2,4-dihydro-2H-pyran (**35**). Pyran blir åpnet ved å først substituere på en OH-gruppe i naboposisjon til O. Dette danner en halvacetalgruppe i

det lukkede pyran-molekylet, som befinner seg i en likevekt mellom lukket og åpen konformasjon (struktur **36** og **37**, skjema 18).



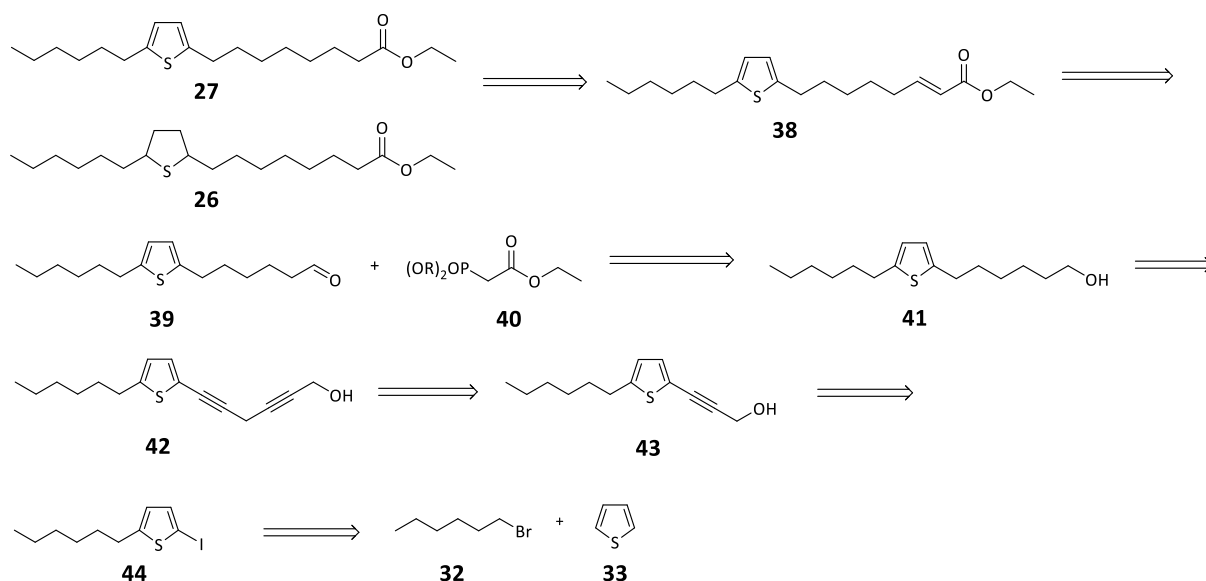
Skjema 18. Likevekt mellom åpen og lukket konfigurasjon.

Den åpne formen har en ledig karbonylgruppe. Dette blir aktivt brukt i denne strategien for å få dannet substituenten. Karbonylgruppen blir reagert med trietylfosfonoacetat (**40**) gjennom en HWE-reaksjon. Dette fører til dannelsen av **34**. Gjennom en Appel-reaksjon blir alkoholen substituert med et halid, og dette blir videre reagert med **21** for å danne etyl (*E*)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfynyliden)hept-2-enat (**30**).

Saltet som dannes (**30**) er viktig for den videre syntesen mot målforbindelsen. Trifenylfosfingruppen gjør **30** til et Wittig-reagens som kan reagere med karbonylgrupper gjennom en Wittig-reaksjon. Derfor er neste del av syntesen å introdusere en karbonylgruppe på **31** i posisjonen hvor substituenten skal plasseres, det vil si i 2-posisjon. Dette gjøres gjennom en Vilsmeier-Haack-reaksjon. Vilsmeier-reagenset dannes gjennom en reaksjon mellom DMF og POCl_3 .

Etter Vilsmeier-Haack-reaksjonen, det vil si dannelsen av **29**, er målet at karbonylgruppen på **29** reageres med **30**. Dette er den første reaksjonen i syntesen som ikke har en tydelig oppgitt analog prosedyre å følge. Prosedyren til Tan *et al.*⁸⁶ inneholder fenylgruppe der tiofen er i målforbindelsene i tillegg til at umettetheten i sidekjeden ikke er konjugert med karbonylgruppen i esteren, som er tilfellet i **30**. Dersom denne reaksjonen går som ønsket, vil det eneste gjenværende for å oppnå målforbindelsen være å hydrogenere de to dobbeltbindingene i sidekjeden.

1.6.3 Syntesestrategi 2



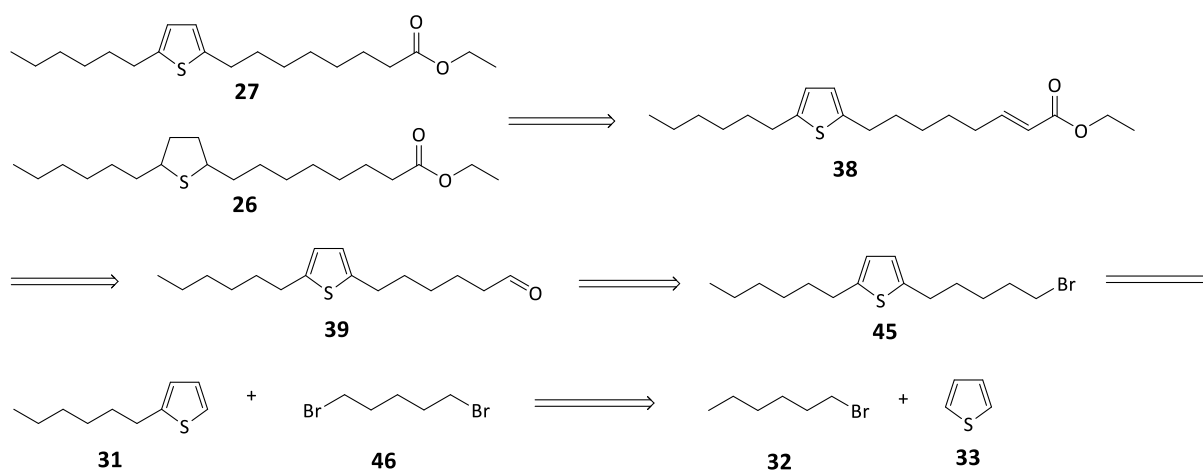
Skjema 19. Retrosynteseskjema for syntesestrategi 2.

Den andre syntesestrategien er en videreføring av arbeidet til Sørskår⁶⁷, og går ut på å syntetisere den andre sidekjeden gjennom ulike steg framfor å syntetisere karbonkjelettet først før koblingen til tiofen (skjema 19). Forbindelse **31** blir først reagert med en jod-donor nemlig *N*-Jodsuccinimid (NIS-pulver) for å danne 2-jod-5-heksyltiofen (**44**). Dette er et nødvendig steg for å kunne utføre en Sonogashira-krysskobling. Karbonenhetene i **52** brukes som utgangspunkt for karbonkjelettet i sidekjeden. Forbindelse **52** har kun 3 karbonatomer, noe som gjør at den må reageres med tiofen-forbindelsen to ganger. Første gang reageres den med **44** gjennom en Sonogashira-krysskobling for å danne 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**43**). Hydroksylgruppen på **43** må erstattes med et halogen for at videre kobling skal kunne skje. Dette utføres gjennom en Appel-reaksjon hvor resultatet blir en substitusjon av OH med Br. Dermed kan **52** reageres inn, noe som vil gjøre sidekjeden til en umettet C6-alkohol. Redusering av dobbelt- og trippelbindinger gjennomføres deretter gjennom hydrogenering ved hjelp av hydrogengass og palladium-katalysator. Ettersom svovel er kjent som en forgifter av hydrogeneringskatalysatorer kan dette trinnet vise seg å bli noe utfordrende. Det resulterende produktet, 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heksan-1-ol (**41**) vil deretter trenge en oksidasjon slik at alkoholgruppen oksideres til et aldehyd. Viktigheten av denne aldehydgruppen blir tydelig i det neste steget. Siden sluttproduktet skal ende opp med en C8-sidekjede, gjenstår det å introdusere to karbonatomer. Disse introduseres fra **40** gjennom en HWE-reaksjon, noe som danner etyl (*E*)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2-enat (**38**). Redusering

av den gjenstående dobbeltbindingen er deretter det eneste som gjenstår før målforbindelsen er syntetisert.

Dersom problemet med syntese strategi 1 er sterisk hindring ved koblingen av sidekjeden til **31**, vil denne strategien kunne løse dette. Koblingsreaksjonen med aldehydet for å kunne danne estergruppen, vil i denne reaksjon skje lenger unna tiofen-delen av molekylet i tillegg til at Wittig-reaksjonen er erstattet med en HWE-reaksjon. Dermed er de tre fenylgruppene ikke lenger del av reaksjonen.

1.6.4 Syntese strategi 3

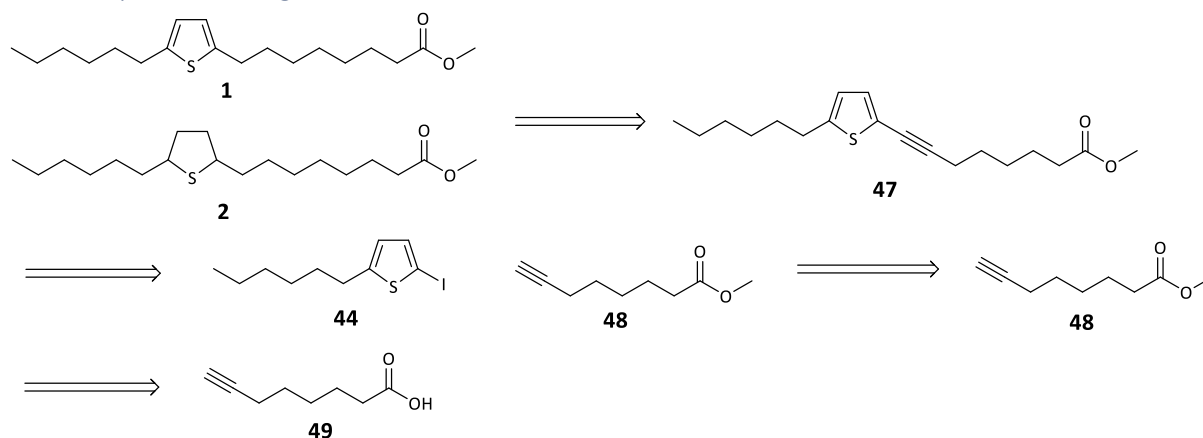


Skjema 20. Retrosynteseskjema for strategi 3.

Denne strategien tar utgangspunkt i å bruke karbonskjelettet til 1,5-dibromopentan (**46**) som utgangspunkt for substituenten (skjema 20). Brom erstattes med en karbonylgruppe, som danner utgangspunktet for en HWE-reaksjon. Dette vil kunne gi C8-karbonskjelettet i tillegg til etylester-delen av substituenten, og det eneste som gjenstår vil da være å redusere dobbeltbindingen på **38**.

Fordelen med denne strategien er at en alifatisk, mettet sidekjede (**46**) blir introdusert som den andre substituenten. Dette er unikt blant strategiene i denne oppgaven.

1.6.5 Syntesestrategi 4



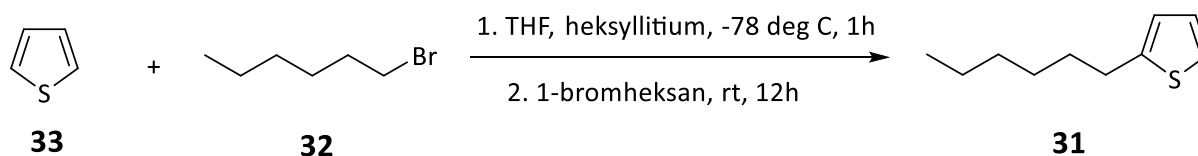
Skjema 21. Retrosynteseskjema for strategi 4.

Strategi nummer 4 er også en videreføring av arbeidet til, og tar utgangspunkt i forbindelser syntetisert av, Sørskår⁶⁷ (Skjema 21). I denne syntesen blir okt-7-ynsyre (**49**) esterifisert til metyl okt-7-ynat (**48**). Dette gir en substituent med et C8-skjelett som blir koblet til **44** ved en Sonogashira-krysskobling, analogt til utførelsen i syntese 2. Det eneste gjenstående for denne syntesen deretter blir redusering/hydrogenering av trippelbindingen på metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (**47**).

Et mulig problem med denne syntesen kan oppstå ved Sonogashira-krysskoblingen av **48** til **44**. Dette systemet har noen ulikheter sammenlignet med systemet i syntese 2, men den terminale trippelbindingen og arylhalidet (de viktigste faktorene) er til stede i strukturene.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av 2-heksyltiofen



Skjema 22. Reaksjonsligningen for den første, gjennomførte reaksjonen

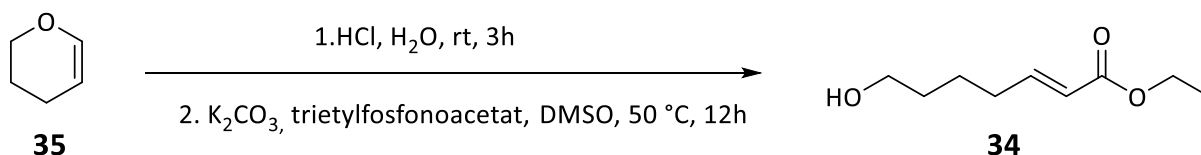
Første steg i syntesen var syntesen av **31** (Skjema 22). Dette ble utført etter prosedyren til Shaik *et al.* (2013)⁸⁷, med noen modifikasjoner. Butyllitium, som ble brukt i prosedyren, ble erstattet med heksyllitium (n-HeLi). I tillegg var det oppgitt i prosedyren at opprensingen skulle gjøres ved hjelp av kolonnekromatografi, men etter samtaler med veileder og medstudent som hadde utført lignende prosedyrer tidligere ble det besluttet å erstatte dette med vakuumdestillasjon med en Claisen-opsats. Det oppnådde utbyttet (64 %) var lavere enn det oppgitte utbyttet i prosedyren (82 %). Det er mulig at destillasjonen ble stoppet før alt destillatet hadde mulighet til å samles i pærekolben, noe som kan ha påvirket resultatet.

Spektrale data ble brukt som indikasjon på at syntesen hadde blitt utført og produktet hadde blitt syntetisert. I ¹HNMR spekteret ble et samlet integral på tre fra 6,7 til 7,1 ppm fordelt på tre topper antatt å være de tre protonene som er del av tiofen. Dette var også en indikasjon på at tiofen hadde fått en substituent ettersom det samlede integralet av aromatprotonene hadde gått fra fire til tre. I ¹³CNMR-spekteret var det fire karbonatomer i området 120-150 ppm. Disse ble antatt å være karbonatomene i tiofen. Resten av toppene i ¹³CNMR spekteret var under 40 ppm, som forteller at resten av molekylet mest sannsynlig består av en alifatisk kjede, noe som er forventet ut fra strukturen til **31**.

Denne prosedyren ble utført flere ganger, og kokepunktet så ut til å variere noe fra gang til gang. Årsaken til dette ble antatt å være variasjoner i trykket under destillasjonen. Trykkmåleren viste fra 0 til 2 millibar ved ulike tidspunkter, slik at kokepunktet også varierte. Under første gjennomføring nådde kokepunktet 68 grader ved 1 millibar, mens det under andre gjennomføring nådde 45 grader ved 0 millibar.

På grunn av problemer med pumpen ble det også utført opprensing med kolonnekromatografi på enkelte av gjennomføringene. Dette ga et høyere utbytte (96 %), men NMR-spektrene viste at renheten av prøven var noe dårligere enn ved destillasjon.

2.2 Syntese av etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat

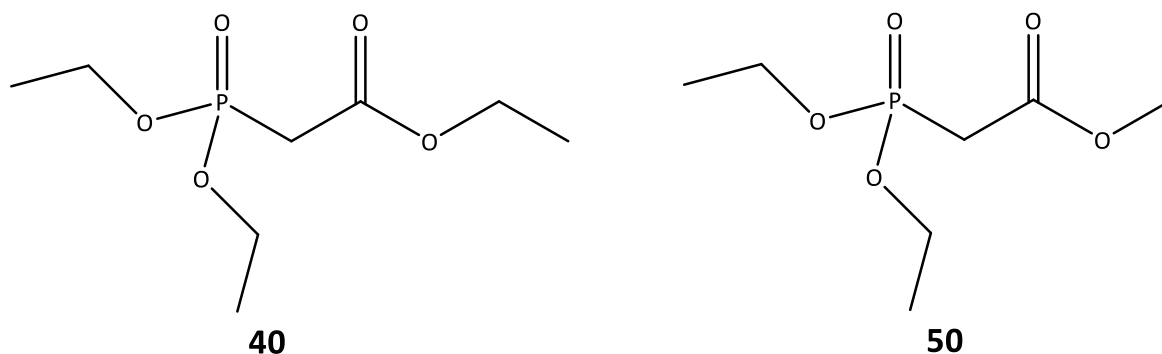


Skjema 23. Skjematisk beskrivelse for dannelsen av etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat.

Neste del av syntesen var dannelsen av **34** fra **35** (skjema 23). Prosedyren som ble brukt her var hentet fra Nieto *et al.* (2014)⁸⁸, og ble utført med noen få endringer. I motsetning til i litteraturprosedyren⁸⁸ ble **40** brukt i stedet for metyl diethylfosfonoacetat (**50**) (figur 11). Produktet fra denne reaksjonen ble dermed en etylester, ikke en metylester.ⁱ

Under kolonnekromatografidelen var den oppgitte løsningsmiddelsammensetningen n-heksan:etylacetat (EtOAc) (98:2). Dette ble underveis erstattet med blandingsforholdet 1:1, da 98:2 førte til at gjennomføringen tok veldig lang tid.

Her var det oppnådde utbyttet (70 %) omtrent som beskrevet i prosedyren (68 %).

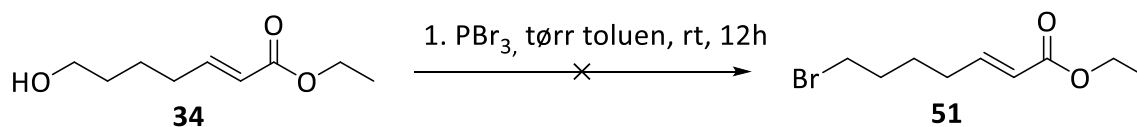


Figur 11. Triethylfosfonoacetat og metyl diethylfosfonoacetat.

ⁱ Det ble også klart underveis at det i prosedyren flere steder ble brukt mmol som benevning, mens det ut fra oppgitt masse eller volum var snakk om mol. Dette ble rettet på før gjennomføringen av denne prosedyren.

Det ble ikke tatt opp noe spekter av **35** på forhånd som sammenligningsgrunnlag for en eventuelt vellykket syntese av **34**, men det var allikevel tydelige indikasjoner på en vellykket reaksjon. ^1H NMR-spekteret viste to topper mellom 3,5 og 4,2 ppm, hver med integralet 2H. Dette var en indikasjon på to CH_2 -grupper som satt ved siden av et elektronegativt heteroatom. I tillegg var det to topper i området 5,8 til 7,0 ppm som måtte tilsvare de to protonene i dobbeltbindingen. Utgangsmaterialet ville ikke hatt to topper i alken-området og to topper i området for protoner ved siden av et elektronegativt heteroatom. Årsaken til dette er at et av protonene i dobbeltbindingen i utgangsmaterialet også er ved siden av oksygen. ^{13}C NMR-spekteret viste også gode indikasjoner. Det mest karakteristiske for dette spekteret var toppen ved 166,8 ppm som indikerte tilstedeværelsen av en karbonylgruppe. To topper i området 60-63 ppm viste mest sannsynlig til de to karbonene som lå ved siden av oksygenatomene, en ved siden av alkoholgruppen, og en som del av etyl-sidekjeden til esteren.

2.3 Syntese av etyl (*E*)-7-bromhept-2-enat



Skjema 24. Mislykket fremgangsmåte for syntese av etyl (*E*)-7-bromhept-2-enat.

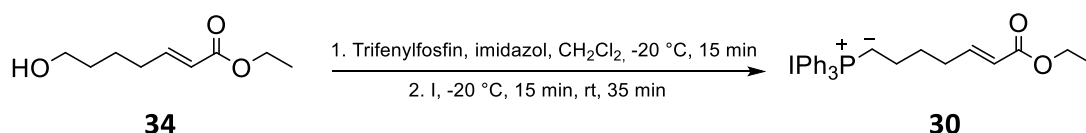
Etter dette måtte **34** gjøres klar for neste Wittig reaksjon. To prosedyrer ble forsøkt brukt til dette. Den første, hentet fra Canonica *et al.*³⁹ gikk ut på å utføre en Appel reaksjon for å erstatte alkoholgruppen med en trifenyfosfin-gruppe. Denne prosedyren bestod av to deler: Først, erstatte hydroksylgruppen med brom, for å danne etyl (*E*)-7-bromhept-2-enat (**51**) (skjema 24), og deretter reagere bromidet med **21** for å ende opp med Wittig-reagenset. Prosedyren for å danne bromidet³⁹ ble utført to ganger, uten at det ga et resultat som kunne arbeides videre med. I begge tilfellene var det utfordringer med opparbeidelsen.

Første forsøk ble gjort på mindre skala enn litteraturen. Under destillasjonsdelen ble det tydelig at dette var for liten skala til å kunne gi et registrerbart utbytte. Kun enkeltdråper destillerte over, men de viste seg å ikke inneholde noe av interesse.

Ved andre gjennomføring ble det gjort på noe større skala, men fortsatt under originalprosedyrens skala. Dette ga større mengde destillat enn det første forsøket. Etter destillasjon og kontroll med ^1H NMR ble det klart at produktet ikke var rent. Det ble derfor besluttet å forsøke å rense destillatet med kolonnekromatografi. Tynnsjiktskromatografi viste at 10 % EtOAc i n-heksan skilte to forbindelser i destillatet godt, og dette ble brukt under kolonnekromatografien. Etter den første forbindelsen hadde blitt eluert fra kolonne ble det erstattet med 1:1 (n-heksan:EtOAc) for å prøve å eluere ut den siste forbindelsen. Dette ble utført, men testing på NMR viste nok en gang at det var forurensninger i prøven.

Som del av denne prosedyren var det et «quenche»-steg hvor vann ble brukt for å «quenche» reaksjonen. Under begge gangene hvor dette ble utført ble det produsert en del gass. Det ble antatt at fosfortribromid som ble brukt reagerte kraftig nok med vann til å danne HCl (g). Selv om det under dette «quenche»-steget ble brukt et kjølebad, som ikke stod i litteraturen, ble avtrekksskapet fylt med gassen under den siste gjennomføringen av dette forsøket. For å unngå at noe lignende skjedde igjen ble det besluttet at prosedyren skulle erstattes.

2.4 Syntese av etyl (*E*)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfinyliden)hept-2-enat



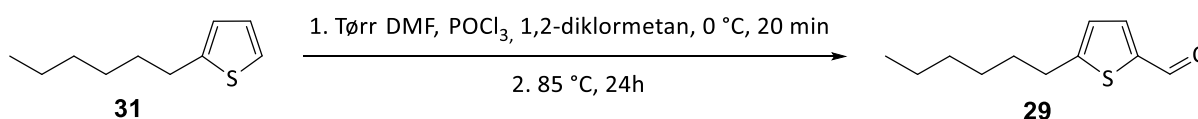
Skjema 25. Prosedyre nr. 2 for dannelsen av den andre substituent.

For å erstatte den tidligere prøvde prosedyren ble det besluttet å benytte prosedyren av Aursnes *et al.* (2014).⁴⁰ Utgangsmaterialet i litteraturen⁴⁰ var ikke det samme, men det ble antatt at det ville oppføre seg analogt.

Denne prosedyren ga den forventede forbindelsen (Skjema 25). Produktet skulle ifølge prosedyren være en viskøs, klar olje. I motsetning til dette var det gule krystaller i kolben. Etter hvert som dette ble brukt videre, ble det klart at krystallene var dekket med en viskøs, gul olje. Utbyttet fra denne prosedyren var 63 %, som er litt lavere enn det oppgitte utbyttet i litteraturen (79 %).

Spektrene viste klare tegn på endringer fra utgangsmaterialet. Det skal sies at spektrene til **34** ble tatt opp med CDCl_3 som løsningsmiddel, mens spektrene til **30** brukte DMSO. $^1\text{HNMR}$ -spekterets mest karakteristiske endring var tilstedeværelsen av minst 15H i området 7,7-7,9 ppm som mest sannsynlig var protonene i de tre fenylgruppene. Det var ingen andre klare endringer i spekteret, men dette var en veldig karakteristisk og tydelig endring. En lignende trend var å se i $^{13}\text{CNMR}$ -spekteret. Mange nye topper i området 118 til 135 ppm indikerte tilstedeværelsen av aromatiske karboner.

2.5 Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd

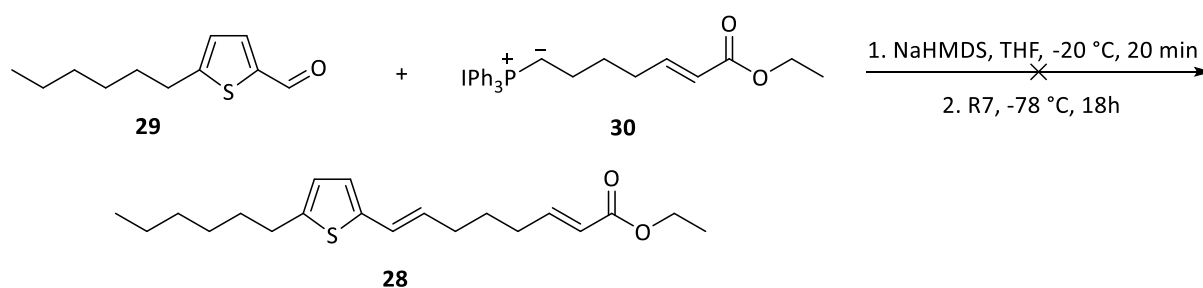


Skjema 26. Reaksjonsligning for dannelsen av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd.

Substitusjonen av aldehydgruppen på **31** ble gjort med utgangspunkt i prosedyren av Long *et al.* (2016)⁸⁹ (Skjema 26). Det oppgitte utbyttet (64,3 %) var her høyere enn det oppnådde utbyttet (54 %).

De spektrale dataene stemte overens med de oppgitte for forbindelsen. Det var flere indikasjoner på at den riktige forbindelsen hadde blitt syntetisert. I $^1\text{HNMR}$ -spekteret var det spesielt toppen for aldehyd-protonet ved rundt 9,8 ppm i tillegg til at integralet for toppene i aromatområdet var to, i motsetning til tre som var tilfellet for **31**. $^{13}\text{CNMR}$ -spekteret hadde et signal ved 182,8 ppm som ble antatt å være karbonet i karbonylgruppen, og fire karbonatomer i området forventet av aromater. Disse karbonene var også å finne i spekteret for **31**. Det er verdt å merke at et av karbonene hadde noe høyere skift her (157,9 ppm) sammenlignet med for **31**. Dette kommer av dette karbonets nærhet til den nylig introduserte karbonylgruppen.

2.6 Syntese av etyl (2E,7E)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat



Skjema 27. Skjematisk beskrivelse for dannelsen av etyl (2E,7E)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat.

For å forsøke å danne etyl (2E,7E)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat (**28**) ble det tatt utgangspunkt i deler av prosedyren til Tan *et al.*⁸⁶ Denne prosedyren tok utgangspunkt i halidet av en fettsyre (analogt med **51**), som ble reagert med **21** for å få trifenylyfosfoniumhalidet (analogt med forbindelse **30**) før det ble reagert med benzaldehyd. I mangel av en spesifikk litteraturprosedyre ble dette brukt for å se om systemet i dette syntesetrinnet (skjema 27) var analogt med prosedyrens system. De første delen av litteraturprosedyren (dannelsen av **30**) ble ikke utført ettersom halidet allerede var syntetisert.

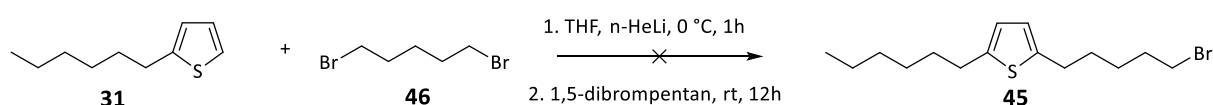
Prosedyren ble utført to ganger med noen endringer i utførelsen. De spektrale dataene etter utførelsene viste ingen tegn på at **28** hadde blitt dannet. Ette kolonnekromatografien ble både eterfasen og EtOAc-fasen undersøkt med NMR, og selv om det tydelig var signaler i begge fasene, var det for mye forurensninger til at det kunne tolkes noe videre.

Det stod oppgitt under ekstraksjons- og vaskedelen av prosedyren at etter ekstraksjon med dietyleter skulle vannfasen surgjøres med HCl før den ble ekstrahert med EtOAc. Dette ble gjort første gang prosedyren ble utført. Andre gang den ble utført ble surgjøringssteget ignorert og ekstraksjonen ble kun gjort med EtOAc. Surgjøringsdelen ble ignorert ettersom forbindelsen i originalprosedyren var en karboksylsyre, mens det her var snakk om en etylester. Surgjøring ble derfor antatt å ikke ha samme effekt som det hadde i originalprosedyren. I tillegg til dette ble det besluttet at det i stedet for å bruke -20 °C og -78 °C som temperaturene for forsøket, skulle tilsetningen av reaktanter skje ved 0 °C og reaksjonstiden på 18 timer skulle foregå ved romtemperatur.

Spørsmålet i etterkant av gjennomførelsen var hvorfor denne reaksjonen ikke fungerte. Diskusjoner med veileder og medstudent ga ingen endelig konklusjon. Det ble spekulert i om sterisk hindring kunne være en faktor her. Selve koblingsforsøket skjer i nærvær av fire

aromater (tiofen pluss de tre fenylgruppene), og selv om disse aromatene er strukturer som kun strekker seg utover i et plan må de allikevel organisere seg på en slik måte at karbonylgruppen på **29** kommer i kontakt med -C-PPh₃-karbonet. En mulig løsning på dette problemet kunne i så fall være å bruke en reaksjon som ikke krevde PPh₃-gruppen for å gjennomføre koblingen. Dette ble ikke forsøkt i denne oppgaven, ettersom denne strategien ble satt til side til fordel for andre strategier.

2.7 Syntese av 2-(5-brompentyl)-5-heksyltiofen



Skjema 28. Reaksjonsligning for dannelsen av 2-(5-brompentyl)-5-heksyltiofen.

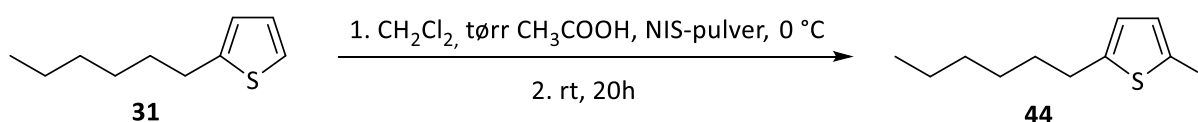
Etter at den første syntesestrategien ikke ga ønskede resultater ble en annen syntesestrategi forsøkt utført. Prosedyren for syntesen av det første steget (skjema 28) ble hentet fra Padwa *et al.*⁹⁰, men enkelte modifikasjoner ble gjort.

Butyllitium ble erstattet med heksyllitium (n-HeLi), og **31** ble brukt i motsetning til **33** som ble brukt i litteraturprosedyren. Destillasjonen som var ment som et opprensingstrinn ble erstattet med kolonnekromatografi med n-heksan:EtOAc (9:1) som eluent de første 400 mL, og n-heksan:EtOAc (1:1) deretter.

De spektrale dataene stemte ikke overens med de forventede. Ettersom den nye strukturen skulle ha to substituenten, var det forventet at antallet protoner i aromatområdet hadde sunket fra tre til to. Dette var ikke tilfellet. Ettersom de to substituentene på tiofen var relativt like ville det også vært mulig å forvente at de to protonene ville vises som enten en topp, eller to topper veldig nære hverandre. Dette var heller ikke tilfellet.

Årsaken til hvorfor dette ikke ble vellykket var ukjent. På grunn av tidspunktet for utførelsen av denne prosedyren ble den kun utført en gang, selv om det mest ideelle hadde vært å utføre den minst en gang til for å utelukke personlige feil. Dette kan derfor nevnes som videre arbeid. Ettersom det første steget i denne syntesestrategien ikke var vellykket, ble den tilsidesatt for andre strategier.

2.8 Syntese av 2-jod-5-heksyltiofen



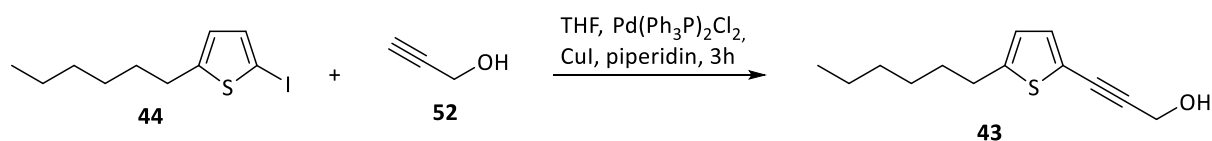
Skjema 29. Skjematisk beskrivelse av syntesen av 2-jod-5-heksyltiofen.

Som det første steget i denne strategien ble 2-jod-5-heksyltiofen (**44**) syntetisert (skjema 29) etter en prosedyre fra He *et al.*⁹¹, med en liten modifikasjon. I litteraturen var det oppgitt å bruke 1:1 forhold av **31** og NIS-pulver, men ifølge oppgaven til Sørskår⁶⁷ ville bruk av 1,1 ekvivalenter av NIS-pulveret gi bedre utbytte. Dermed ble dette brukt en periode. Observasjoner som tydet på at dette heller ikke var nok gjorde at dette ble erstattet med 1,2 ekvivalenter av NIS-pulveret. Utbytte fra denne reaksjonen (92 %) ble høyere enn utbyttet i litteraturprosedyren (74 %). Det høye utbyttet ble oppnådd etter at ekvivalenten med NIS-pulver ble økt til 1,2.

I litteraturprosedyren ble det oppgitt at produktet skulle være en fargeløs olje. Etter å ha gjennomført denne prosedyren flere ganger, var det etter hvert et gjennomgående kjennetegn at løsningen ikke var blank, men dyp rød i farge. Eneste forskjellen mellom utførelsen og litteraturen var endringen i mengden NIS-pulver.

De spektrale dataene tilhørende **44** stemte overens med de oppgitte dataene i litteraturprosedyren. Spesielt diagnostisk for denne reaksjonen i ¹HNMR-spekteret var endringen fra tre topper i aromatområdet til kun to med en tilhørende reduksjon av integralet fra tre til to. I ¹³CNMR-spekteret var det en tydelig endring av skift blant aromatkarbonene. Aller tydeligst var en oppstrøms flytting av karbonet jod er festet til fra mellom 122-127 ppm til 69,3 ppm.

2.9 Syntese av 3-(5-hekstiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol



Skjema 30. Reaksjonsligning for syntesen av 3-(5-hekstiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol.

For å syntetisere **43** ble **44** reagert under Sonogashira-betingelser (skjema 30).

Litteraturprosedyren ble hentet fra He *et al.*⁹¹ Den eneste endringen som ble gjort sammenlignet med litteraturen var å bevisst erstatte atmosfæren i reaksjonskolben med nitrogen før tilsetningen av **52**.ⁱⁱ Utbyttet for denne reaksjonen var 64 %, noe som var lavere enn litteraturen (86 %).

Under de første gjennomføringene ble atmosfæren i reaksjonskolben ikke erstattet med nitrogen. Det ble da observert en betydelig temperaturøkning i kolben ved tilsettelsen av **52**. En temperaturøkning ble også observert i tilfellene hvor atmosfæren ble erstattet, men den virket da ikke å være like kraftig. Hvor viktig dette var er usikkert, men utbyttet på 64 % ble oppnådd i en gjennomførelse hvor atmosfæren ble erstattet.

Litteraturprosedyren tilsa at produktet fra reaksjonen skulle være en fargeløs olje. Selv om **43** ikke var nøyaktig lik produktet i litteraturen, var det allikevel noe overraskende at produktet hadde en mørk rød farge. Det ble antatt at kromoforen som ga denne fargen var det samme som ga farge til **44** etter den var syntetisert. Det ble derfor bestemt at videre syntese skulle utføres, og den mørke fargen ble derfor ignorert.

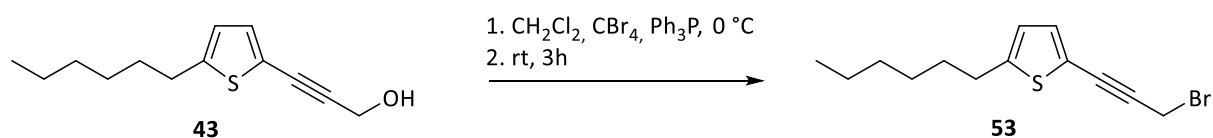
Det var tydelige spektrale tegn på at reaksjonen hadde blitt utført suksessfullt.

Tilstedeværelsen av en ny topp ved 4,49 ppm, tilsvarende -CH₂-OH-protonene var den tydeligste endringen fra **44** til **43**. I tillegg var det en endring for ett av de to aromatiske protonene på tiofen. ¹³CNMR-spekteret viste også indikasjoner på at en reaksjon hadde skjedd. Karbonet på 69,3 ppm som var karakteristisk i spekteret til **44** var nå borte og hadde blitt erstattet av en ny topp ved 119,7 ppm. Det var også to nye topper i spekteret, nærmere bestemt ved 90,5 ppm og 79,8 ppm. Begge disse kan tilskrives de to karbonene i

ⁱⁱ I litteraturprosedyren står det oppgitt at det tilsettes 1 ekvivalent av propargylalkohol, men mengden som står oppgitt tilsvarer 2,7 ekvivalenter. 2,7 ekvivalenter ble derfor brukt videre.

trippelbindingen. I tillegg til disse var det også en ny topp ved 52,0 ppm som kan tilskrives -CH₂-OH-karbonet. Samtlige av disse toppene var indikasjoner på en vellykket reaksjon.

2.10 Syntese av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen

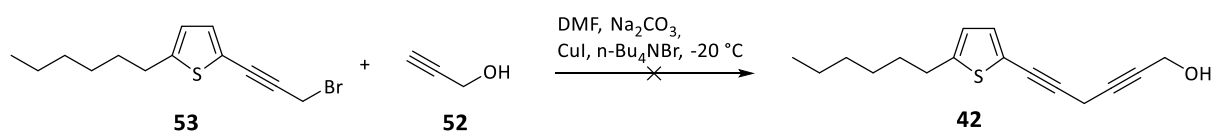


Skjema 31. Skjematisk beskrivelse av syntesen av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen.

Halidet 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (**53**) ble syntetisert fra **43** gjennom en Appel-reaksjon (skjema 31). Prosedyren ble hentet fra Mohamed *et al.*⁹² De eneste endringene av prosedyren var å erstatte utgangsmaterialet med **43** og endring av løsningsmiddelet på kolonnekromatografien fra ren n-heksan til n-heksan:EtOAc (9:1). Siden **53** ikke var lik produktet i litteraturprosedyren var det heller ikke å forvente at produktet skulle være fargeløst, som prosedyren tilsa. Fargen på produktet var noe brunere sammenlignet med produktene fra de tidligere syntesetrinnene. Utbyttet for denne reaksjonen var 78 %, som ligger nær litteraturprosedyrens utbytte (77 %).

De spektrale dataene var underbyggende for at syntesen var vellykket. Et oppstrøms skift av protoner fra 4,5 ppm til 4,2 ppm var den tydeligste endringen i ¹HNMR-spekteret. Disse protonene tilsvarer -CH₂-Br i **53**. Spekteret var ellers relativt uendret, noe som var å forvente ettersom den eneste endringen i strukturen var introduksjonen av Br på bekostning av OH. I ¹³CNMR-spekteret var den tydeligste endringen at toppen ved 52 ppm i spekteret til **43** var borte. Dette var også forventet ettersom karbonet hadde mistet sin elektronegative nabo til fordel for Br. Til gjengjeld var det en ny topp ved 15,8 ppm. Dette er det samme karbonet som ved 52 ppm i spekteret til **43**. I likhet med ¹HNMR-spekteret var resten av ¹³CNMR-spekteret relativt uendret, noe som var forventet ettersom strukturen ellers var lik.

2.11 Syntese av 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diyn-1-ol

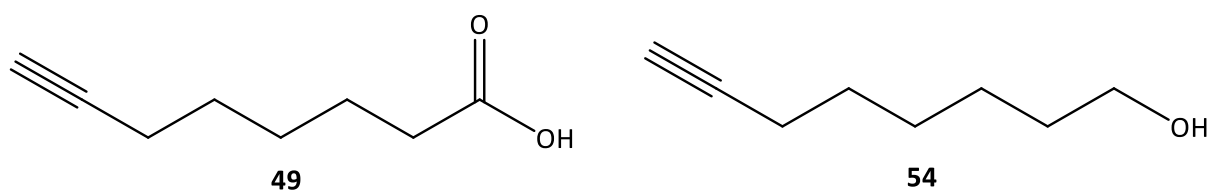


Skjema 32. Reaksjonsligning for syntesen av 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diyn-1-ol.

Forbindelse **53** ble forsøkt reagert videre med **52** i et forsøk på å forlenge karbonkjelettet på substituenten fra tre til seks (skjema 32). Litteraturprosedyren ble hentet fra Mohamed *et al.*⁹² Denne reaksjonen ble forsøkt utført flere ganger. De to første gjennomføringen ble utført støkiometrisk etter litteraturen, noe som innebar at begrensende reagens var **52**. Fra den tredje gjennomførelsen ble det besluttet å bruke **53** som begrensende reagens.

Dette syntese-steget skulle vise seg å gi litt problemer. Siden denne reaksjonen var trinn fem i syntese-strategi 2, var det tidskrevende å gjenta denne reaksjonen mange ganger, ettersom **53** krevde fire syntese-steg for å bli dannet. De første gangene dette ble utført, ble det gjort på mindre skala enn det litteraturprosedyren tilsa. Det ble senere klart at dette gjorde det vanskelig å syntetisere 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diyn-1-ol (**42**) som en ren forbindelse som var mulig å bruke videre. I et forsøk på å fjerne dette problemet ble prosedyren utført enda en gang, men størrelsen ble økt til nærmere tre ganger litteraturprosedyren. De spektrale dataene etter den tredje gjennomførelsen viste at **42** var til stede, men mengden som ble samlet opp etter kolonnekromatografi var for liten til å kunne gå videre med og inneholdt fortsatt urenheter. Etter kolonnen hadde blitt brukt i et forsøk på å fjerne urenheter fra prøven, var kolonnen mørk i farge. Det ble derfor besluttet å skylle gjennom silikagelen med EtOAc for å forsøke å få ut dette. Analysen på NMR viste at dette kun var forurensninger. Kolonnen var derfor vellykket i å fjerne enkelte urenheter, men klarte ikke å fjerne alle. Dette gjorde at denne strategien ble satt på vent for å kunne teste strategi 4, og arbeidet med å syntetisere **42** ble derfor stoppet.

2.12 Okt-7-ynsyre



Figur 12. Okt-7-ynsyre og okt-7-yn-1-ol.

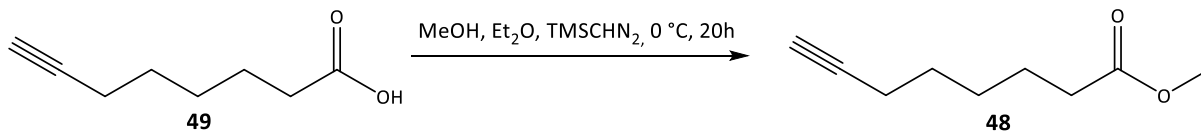
Etter at Sørskårs arbeid⁶⁷ var ferdig, ble enkelte av forbindelsene som ble syntetisert i den sammenheng lagret på laben hvis de skulle vise seg å være nyttige i det videre arbeidet. Deriblant var det en råoljeprøve av **49**. Prosedyren som ble brukt i syntesen av denne ble hentet fra Ogawa *et al*⁹³. Ettersom tiden før innlevering begynte å bli begrenset, ble det besluttet å forsøke å gå videre med denne prøven for å få svar på de spørsmålene som var mest prekære. Her var spørsmålet om en annen palladiumkatalysator enn det Sørskår hadde brukt⁶⁷, i forsøket på å koble **44** og **48**, kunne gjøre dette til et vellykket syntesesteg. Råoljeprøven viste seg, etter undersøkelse på NMR, å ikke være tilstrekkelig ren til å kunne brukes videre uten videre opparbeidelse. Det ble antatt at hovedårsaken til uønskede topper i NMR-spektrene var ureagert utgangsmateriale, nærmere bestemt okt-7-yn-1-ol (**54**) (figur 12).

Siden den tilgjengelige mengden var begrenset (under 500 mg) ble det valgt å bruke et alternativ til en kolonne med silikagel for å rense forbindelsen, nemlig å løse prøven i eter og ekstrahere **49** ut med en 2M NaOH-løsning, før denne ble nøytralisert med en HCl-løsning og **49** ble ekstrahert tilbake til eter.

NMR-spektrene som ble tatt opp etter dette viste at store deler av de uønskede toppene hadde blitt redusert og det ble besluttet at denne prøven, på 420 mg, skulle brukes videre. ¹HNMR-spekteret viste topper ved 2,37 og 2,20 ppm, begge med et integral på to. Det ble antatt at disse tilhørte protonene ved siden av trippelbindingen og protonene ved siden av karboksylsyre-gruppen. En topp ved 1,94 ppm med et integral på en, som ble antatt å være protonet i trippelbindingen ble også observert. Toppen for hydroksi-protonet ble ikke observert. Tilstedeværelsen av hydroksigruppen ble allikevel tydelig i de videre trinnene i strategien, ettersom det ble utført en forestring senere. Det ble ved en feil ikke tatt opp ¹³CNMR-spekter av denne forbindelsen. Dette ville kunne gitt indikasjoner på tilstedeværelsen av hydroksigruppen ettersom tilstedeværelsen av den antagelig ville gitt et

lavere skift for karbonyl-karbonet enn fraværet av den ville gjort.

2.13 Syntese av metyl okt-7-ynat



Skjema 33. Skjematisk fremstilling av syntesen av metyl okt-7-ynat.

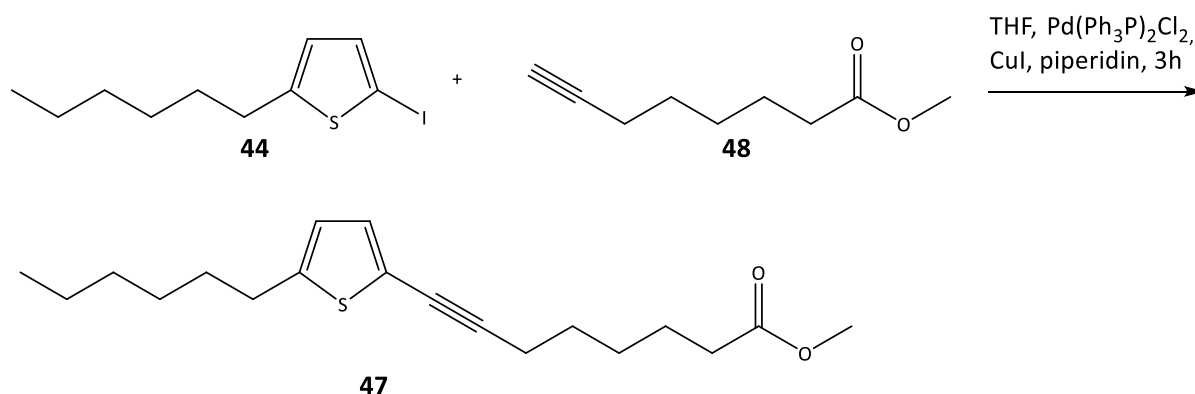
Fra forbindelse **49** ble **48** syntetisert gjennom en forestringsprosess (skjema 33). Prosedyren ble hentet fra Ogawa *et al.*⁹³ og det eneste som ble endret var løsningsmiddelet som ble brukt på kolonnen med silikagel. Prosedyren foreslo diklormetan, men etter undersøkelser med tynnsjikt-kromatografi og sammenligning med Sørskår⁶⁷ ble det besluttet at n-heksan:EtOAc (7:3) var passende for denne forbindelsen. Utbyttet kom på 95 % noe som var over det rapporterte fra litteraturprosedyren (75 %).

Syntesen av **48** ble konkludert som vellykket basert på de spektroskopiske dataene. I

¹HNMR-spekteret var det mest diagnostiske for denne syntesen tilstedeværelsen av en ny topp, en singlet, ved 3,67 ppm. Denne toppen tilsvarte den nylig introduserte metylgruppen, og ble bekreftet av toppens integral på tre. Det var vanskelig å se noen andre store utslag i spekteret, men dette var heller ikke forventet ettersom den eneste strukturelle endringen som hadde skjedd var isolert fra resten av karbonskjelettet gjennom esterbindingen.

I ¹³CNMR-spekteret var det tilstedeværelsen av en ny topp, ved 51,6 ppm, tilsvarende den ovennevnte metylgruppen som viste tegn til at syntesen av vellykket.

2.14 Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat



Skjema 34. Skjematisk framstilling for syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (**47**).

Etter syntesen av **48** ble det utført et forsøk på krysskobling med **44** gjennom en Sonogashira-reaksjon (skjema 34). Prosedyren fra syntesen av **43**, hentet fra He *et al.*⁹¹, ble også her brukt. Til forskjell fra syntesen av **43** ble det her gjort endringer på løsningsmiddel-sammensetningen brukt på kolonnen med silikagel. Det ble startet med n-heksan, og dette ble brukt de første 200 mL. Dette ble så erstattet med n-heksan:EtOAc (9:1).

I motsetning til under syntesen av **43** ble det ikke observert noen signifikant temperaturendring i kolben etter tilsetningen av alle reagensene. Kolben holdt samme temperatur, romtemperatur, gjennom de tre timene. Under vaskingen ble det observert at vannfasen fikk en turkis-blå farge, noe som stod i kontrast til syntesen av **43** hvor fargen var tydelig grønn.

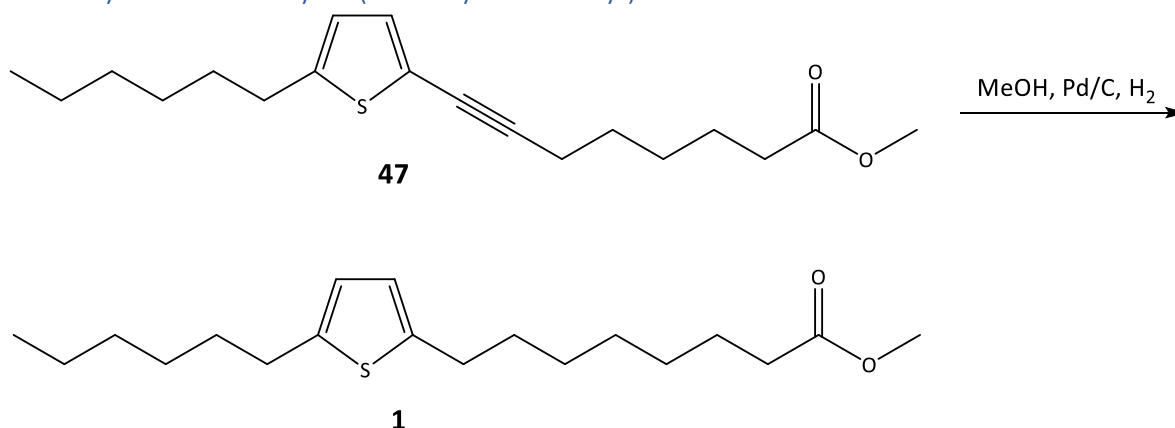
Utbyttet etter denne syntesen (31 %) var relativt lavt både sammenlignet med utbyttet fra syntesen av **43** (64 %) og litteraturprosedyren (86 %). Et så lavt utbytte kan til en viss grad sees i sammenheng med at dette systemet ikke er direkte analogt med litteraturen, hvor **52** brukes som det terminale alkynet, i kontrast til **48**.

Spektrene for **47** viste flere indikasjoner på en vellykket reaksjon. I ¹HNMR-spekteret var posisjonene til de to dublettene som korresponderer til de to protonene på tiofen endret sammenlignet med spekteret for **44**, fra 7,03 ppm til 6,91 ppm og fra 6,47 ppm til 6,58 ppm. Dette var et klart tegn på at det hadde skjedd endringer i nærheten av aromaten. I tillegg til dette var det mangel på en topp rundt 1,9 ppm, som var til stede i spekteret til **48**. Dette ble sett på som en indikasjon på at protonet på enden av det terminale alkynet ikke lenger var til stede, noe som måtte bety at det hadde skjedd en krysskobling.

I tillegg til dette var det klare indikasjoner i ^{13}C NMR-spekteret. Fra spekteret til **44** var det en klar diagnostisk topp ved 69,3 ppm som tilsvarte karbonet som jod var bundet til. I spekteret til **47** var denne toppen ikke lenger til stede, men en ny topp var å se i aromat-området. I tillegg til dette var det en gjennomgående oppstrøms-forflytting av de eksisterende toppene i aromatområdet.

Sammenlignet med spekteret til **48** var det også en klar indikasjon på endring. Toppen ved 68,5 ppm som kan tilegnes det terminale karbonet i alkynbindingen er ikke å finne i spekteret til **47**. Derimot er det to nye topper å finne ved 74,5 ppm og 93,3 ppm, som kan tilegnes de to karbonene i alkynbindingen. Det er ikke uventet at det skjer en endring i skiftene til karbonene ettersom de er blitt konjugert med en aromat.

2.15 Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat



Skjema 35. Reaksjonsligning for dannelsen av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat.

Etter den suksessfulle syntesen av **47** gjenstod det kun å redusere trippelbindingen i sidekjeden (skjema 35). Reduksjonen/hydrogeneringen ble utført etter en prosedyre fra Saito *et al.*⁹⁴, og de samme støkiometriske forholdene ble brukt. Den eneste modifiseringen av prosedyren som ble gjort var å endre løsningsmiddelsammensetningen på silikakolonne til n-heksan:EtOAc (24:1). På grunn av mangel på hydrogengass-uttak i avtrekksskapet, ble det brukt en form for hydrogenballong som erstatning. Reaksjonskolben ble først forsøkt fylt med hydrogengass, ved å la gassen passere to til tre ganger fra ballongen gjennom kolben. Dette ble gjort i et forsøk på å erstatte atmosfæren i kolben med hydrogengass. De første timene av hydrogeneringsprosessen ble ballongen nøye sjekket og etterfylt ved behov. Kolben stod totalt 20 timer med hydrogenballongen. Det ble allikevel klart etter

opparbeidelsen neste dag at hydrogeneringen av trippelbindingen ikke var fullstendig, ettersom det var for mange topper i området hvor tiofen-protonene var forventet å komme. Ettersom **47** hadde blitt esterifisert i et tidligere trinn, ble faren for hydrogenolyse av estergruppen, anslått å være minimal. Derfor ble det besluttet å gjennomføre et nytt hydrogeneringsforsøk av samme prøve, med de samme støkiometriske forholdene. Denne gangen stod kolben nærmere 24 timer før opparbeidelsen, og det ble her klart at hydrogeneringen virket fullstendig. ^{13}C NMR-spekteret av råoljen viste tilstedeværelsen av noen ukjente og uønskede topper i området 35-50 ppm. Toppene var betydelig mindre enn toppene antatt å tilhøre målforbindelsen. Rensing på silikakolonne ble utført, med løsningsmiddelsammensetningen n-heksan:EtOAc (24:1) som ble bestemt eksperimentelt med tynnsjiktskromatografi. Etter forsøket på rensing ble det klart at de forurensende toppene ikke hadde blitt fjernet.

Utbyttet (42 %) var betydelig lavere enn det litteraturen⁹⁴ tilsa (99 %). En mulig årsak til lavt utbytte er faktumet at hydrogeneringsprosessen ble utført to ganger, noe som medførte at prøven med forbindelsen ble overført mellom flere beholdere/kolber enn det ville blitt gjort hvis hydrogeneringen hadde blitt utført kun en gang.

Etter analyse med NMR, viste spektrene tegn på at hydrogeneringen var vellykket og fullstendig. I ^1H NMR-spekteret var det en diagnostisk endring i protonene tilhørende tiofen, i området 6,5-7,0 ppm. Fra å være fordelt på to topper, hver med integral lik en, var de nå samlet i kun en topp med integral to. Dette kan tolkes i retning av suksessfull hydrogenering fordi uten trippelbindingen på ester-substituenten vil de to substituentene på tiofen være alifatiske. De to protonene på tiofen vil derfor oppleve et veldig likt miljø, og kommer derfor ut som kun en topp. Resten av spekteret viser ingen store endringer, noe som heller ikke er å forvente ettersom det er mange alifatiske-protoner i molekylet og hydrogeneringen tilfører fire nye alifatiske protoner.

I ^{13}C NMR-spekteret var det også tydelige tegn på endring. Der spekteret til **47** viste fire, noe spredte, topper i området 121-147 ppm var disse toppene mer samlet i to grupper, en ved rundt 123,4 ppm og den andre ved 143,3 ppm. Dette kan sees i sammenheng med tolkningen av ^1H NMR-spekteret. To mer alifatiske/like sidekjeder gjør at karbonene i tiofen opplever mer like miljøer og derfor har mer like skift. I tillegg til dette var toppene fra **47** på

74,5 ppm og 93,3 ikke til stede, noe som pekte i retning av at trippelbindingen hadde blitt fjernet.

Det var egentlig planlagt å ta opp et IR-spekter av **1**, men på tidspunktet hvor dette skulle gjennomføres var ikke det tilgjengelige IR-instrumentet operativt. Dette gjorde at dette dessverre ikke ble utført. Det ble heller ikke gjennomført en MS-analyse av forbindelsen for å sammenligne med resultatene til Wijesundera *et al.*¹ eller Dembitsky *et al.*² Selve strukturoppklaringen ble derfor ikke utført. Et forsøk på å redusere tiofen til tetrahydrotiofen, for å få **2** ble heller ikke forsøkt på grunn av begrenset tid.

3 Konklusjon og videre arbeid

Totalt ble det testet fire ulike strategier for å syntetisere målforbindelsene. Strategi 4 var den eneste som førte til den fullstendige syntesen av **1**, og det ble tatt opp både ¹HNMR og ¹³CNMR-spektre av **1**. På grunn av tiden ble det ikke gjort forsøk på å redusere tiofen for å danne **2**.

Strategi 1 ble viet mest tid av strategiene. Årsaken til at den strategien ble stoppet var den mislykkede koblingen mellom det syntetiserte Wittig-reagenset (**30**) og **29**.

Koblingsreaksjonen ble forsøkt utført to ganger ved ulike temperaturer uten at resultatet ble et produkt å jobbe videre med. Det ble spekulert i om en mulig årsak til den mislykkede reaksjonen var sterisk hindring som følge av tilstedeværelsen av fire aromater nær reaksjonen. En mulig løsning på dette kan være å erstatte Wittig-reaksjonen med en lignende reaksjon som ikke krever tilstedeværelsen av så mange aromater. Eksempelvis vil en HWE-reaksjon ikke kreve dette.

Ut ifra tidligere utført arbeid⁶⁷, var det forventet at strategi 2 ville la seg gjennomføre og at arbeidet her ville dreie seg om forbedring av prosedyrer og utbytte. Syntesen av forbindelse **42** fra **53** viste seg imidlertid å være utfordrende. Gjentatte forsøk på å gjennomføre reaksjonen ble gjort, men til ingen nytte. Da det viste seg at strategi 2 ikke ga de forventede resultatene ble det besluttet å prøve andre strategier.

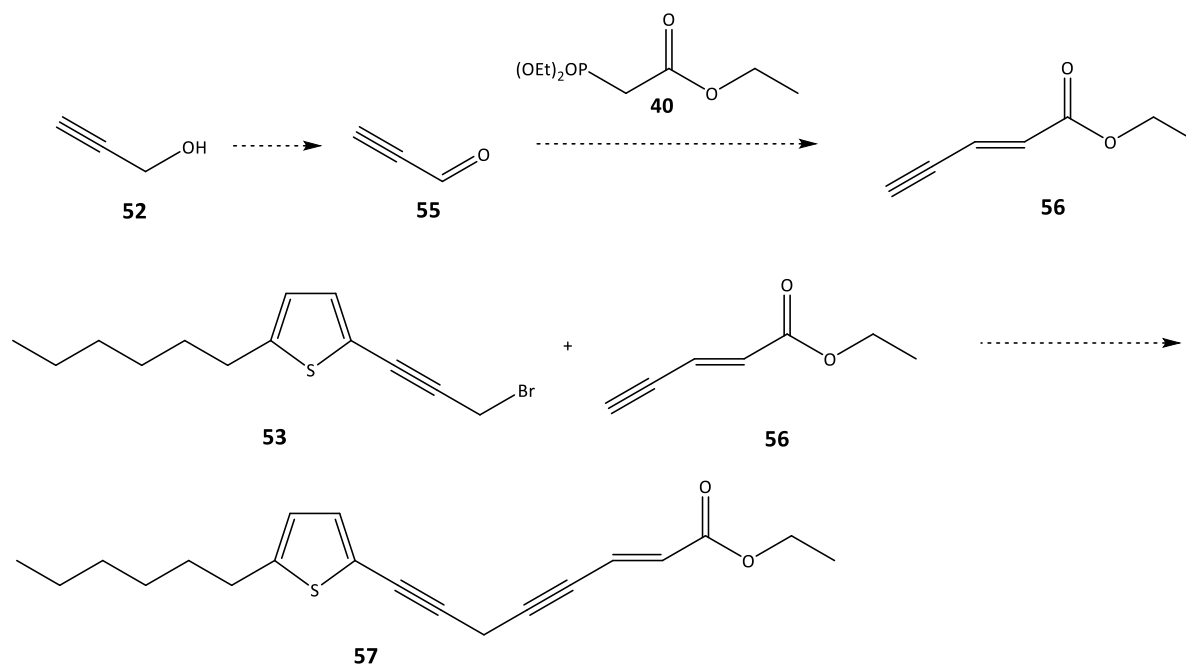
Ettersom Sørskårs resultater⁶⁷ var så positive vil det være naturlig å utforske dette noe

videre. En mulighet ville være å undersøke om andre prosedyrer kan føre til en vellykket reaksjon.

Strategi 3 ble introdusert som følge av den mislykkede første strategien ved at en alifatisk, mettet sidekjede med et terminalt halid blir introdusert, med plan om å erstatte halidet med en hydroksyl-gruppe som senere skulle oksideres og esterifiseres. Denne strategien kom aldri lenger enn det første steget, og ble kun forsøkt utført én gang på grunn av tidspunktet utførelsen falt på. Dette gjør at denne strategien med fordel kan undersøkes videre. Bare en repetisjon av første prosedyre vil være nyttig for å enten utelukke strategien, eller for å undersøke eventuelle personlige feil som ble gjort under første gjennomføring.

Mot slutten av arbeidet ble det besluttet å prøve noe helt annet, også dette på bakgrunn av Sørskårs arbeid.⁶⁷ Dette ga opphav til strategi 4, som var den eneste strategien som var vellykket i å syntetisere **1**. På grunn av tiden ble det ikke gjort forsøk på å redusere tiofen for å danne **2**. Det var heller ikke tid til å forbedre de eksisterende reaksjonene i strategien. To av reaksjonene (syntesen av **47** og **1**) ga lavere utbytter enn det som var ønskelig, så videre arbeid bør fokuseres delvis på å forbedre disse utbyttene. Det er mulig at syntesen av **47** bør gjøres etter en annen prosedyre for å undersøke om dette kan være avgjørende. Redusering av **1** for å danne **2** vil også være en interessant reaksjon å se resultatene av.

Et alternativ for videre arbeid av strategi 4 er i illustrert i skjema 36, og går ut på å syntetisere en ester som kan kobles på **53**, som en erstatning til syntesen av **42**. Årsaken til at dette kan være fordelaktig er at det blir mer analogt med originalprosedyren.⁹² Der blir koblingen til **53** gjort med en metylester, mens det i strategien i skjema 36 blir gjort med en etylester, etyl (*E*)-pent-2-en-4-ynat (**56**).



Skjema 36. Alternativ syntese vei for strategi 4.

Selv om ikke reduksjonen av **1** til **2** ble forsøkt utført i denne oppgaven, bør det være et potensielt mål for videre arbeid, i tillegg til forbedringer av utbytter i de foregående reaksjonene. Ettersom strategi 4 ser ut til å være en syntese strategi som kan brukes for syntese av **1**, vil et annet mål for videre arbeid være å utføre MS-analyse for å sammenligne spektrene med Wijesundera *et al.*¹ og Dembitsky *et al.*² for å kunne bekrefte eller avkrefte de forslåtte strukturene.

4 Eksperimentelt

4.1 Generelt

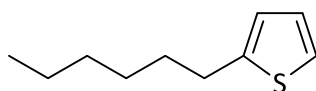
Alle reaksjonsblandinger/syntetiserte forbindelser ble lagret kaldt (ca. 4 °C). Reaksjoner ble utført under nitrogenatmosfære med mindre noe annet er spesifisert.

Tynnsjiktskromatografi ble utført på Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ tynnsjiktsplater med UV-deteksjon eller kaliumpermanganat med mindre noe annet står oppført.

Der hvor kolonnekromatografi står oppført som opprensingsmetode ble Merck Silica gel (0,040-0,063 mm) brukt som stasjonærfase.

NMR-spektre ble tatt opp på instrumentet Bruker Ascend 400 ved 25 °C, ved 400 MHz for ¹HNMR og 100 MHz for ¹³CNMR med CDCl₃ som løsningsmiddel med mindre noe annet står oppført.

4.2 Syntese av 2-heksyltiofen (**31**)



31

Figur 13. 2-heksyltiofen.

Denne syntesen ble utført etter Shaik *et al* (2013).⁸⁷

Til THF (50 mL) ble det tilsatt tiofen (**33**) (5.0 g, 60 mmol, 4.7 mL) før temperaturen på blandingen ble senket til -78 °C. Deretter ble det dråpevis tilsatt n-HeLi (28.3 mL, 65 mmol, 2.3 M). Etter tilsetningen av n-HeLi, ble blandingen satt til røring i en time. Til reaksjonsblandingen ble det sakte tilsatt 1-bromheksan (**32**) (10.7 g, 65 mmol, 9.1 mL) før temperaturen på blandingen ble elevet til romtemperatur. Blandingene sto over natten til omrøring, og ble deretter «quenched» med vann og ekstrahert med dietyler. Det organiske laget ble først vasket med vann, etterfulgt av «brine» før den ble tørket med MgSO₄, og deretter fordampet under redusert trykk til en tykkere, mørk olje. Etter fordampingen, ble det utført vakuumdestillasjon på oljen noe som ga en fargeløs, klar olje. Det ble også utført kolonnekromatografi som en erstatning for vakuumdestillasjon, noe som ble gjort med n-heksan som eluent.

Kokepunkt (1 mbar): 68 °C

Utbytte (vakuumdestillasjon): 6,4 g (64 %)

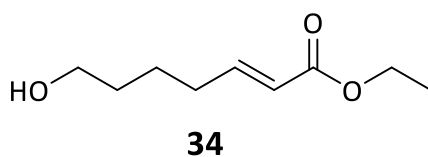
Utbytte (kolonnekromatografi): 96 %

R_f: 0,92 (n-heksan, UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 3.4 Hz, 5.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1.68 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.29-1.41 (m, 6H), 0.86-0.93 (m, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 146.0, 126.8, 124.0, 122.8, 31.9, 31.7, 30.1, 29.0, 22.7, 14.2

4.3 Syntese av etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat (**34**)



Figur 14. Etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat.

Fremgangsmåten er utført etter Nieto *et al* (2014)⁸⁸.

I en rundkolbe ble 3.84 g 3,4-dihydro-2H-pyran (**34**) suspendert i vann. Deretter ble det tilsatt 0.4 mL 1M HCl og reaksjonen ble satt til røring i romtemperatur i tre timer. Etter de tre timene ble det tilsatt 7.62 g K₂CO₃, 10.9 mL trietylfosfonoacetat (**40**) og 16 mL av dimetylsulfoksid (DMSO). Reaksjonsblandingen ble forseglet, den indre atmosfæren ble erstattet med en inert gass og rørt ved 50 °C over natten. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med EtOAc og den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og filtrert gjennom filterpapir. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk og prøven ble rensert med kolonnekromatografi. Eluenten som ble brukt var n-heksan:EtOAc (98:2). Dette ble brukt de første 500 mL før det ble erstattet med n-heksan:EtOAc (1:1).

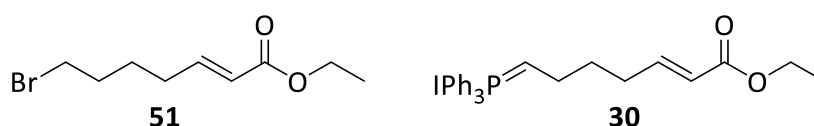
Utbytte: 70 %

R_f: 0,37 (n-heksan:EtOAc 98:2, UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 6.95 (dt, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 15.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 2.24 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.51-1.63 (m, 4H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 166.8, 148.9, 121.7, 62.7, 60.3, 32.2, 32.0, 24.4, 14.4

4.4 Syntese av etyl (*E*)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfynyliden)hept-2-enat (**30**)



Figur 15. Etyl (*E*)-7-bromhept-2-enat og etyl (*E*)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfynyliden)hept-2-enat.

Forbindelse **51** ble forsøkt syntetisert etter en prosedyre fra Canonica *et al.*³⁹

Til en løsning av etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat (**34**) (15.25 g, 0.09 mol) i tørr toluen (40 mL) ble fosfortribromid (14.92 mL, 0.16 mol) i tørr toluen (40 mL) tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Dette stod til røring over natten. Neste dag, ble kolben plassert i vannbad og reaksjonsblandingen ble fortynnet veldig forsiktig med vann (200 mL). Lagene ble så separert og det organiske laget ble vasket med mettet kaliumkarbonat-løsning (3 * 50 mL) før det ble tørket med kaliumkarbonat og fordampet under redusert trykk. Deretter ble residuet vakuumdestillert for å forsøke å gi etyl-7-bromhept-2-enat (**51**).

Forbindelse **30** ble syntetisert basert på en prosedyre hvor hele syntesesteget ble utført på en gang. Her ble prosedyren utført etter Aursnes *et al* (2014).⁴⁰

Til en løsning av etyl (*E*)-7-hydroksihept-2-enat (**34**) (1.50 g, 9.49 mmol) i tørr CH₂Cl₂ (100 mL), ble trifenyfosfin (3.82g, 14.58 mmol) og imidazol (1.00 g, 14.70 mmol) tilsatt. Reaksjonskolben ble plassert i et kjølebad i 15 minutter før jod (3.74 g, 14.74 mmol) ble addert under hurtig røring. Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 minutter før kjølebadet ble fjernet og reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i nye 35 minutter. En mettet løsning av tiosulfat ble addert (nok til at fargen på løsningen forsvant), og den vandige fasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2 * 100 mL), tørket med natriumsulfat (Na₂SO₄), filtrert og konsentrert under vakuum til det var igjen en viskøs gul olje som ble rensset på en kort silikakolonne (8 % EtOAc i n-heksan) for å gi en blek, gul olje, som deretter ble løst i tørr MeCN (100 mL). Trifenyfosfin (4,25 mg 16,22 mmol) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble reflukset over natten, nedkjølt, konsentrert under vakuum på rotavapor og rensset med kolonnekromatografi (CH₂Cl₂ til all trifenyfosfin var ute av kolonnen etterfulgt av 5 % MeOH i CH₂Cl₂) for å gi en viskøs, klar olje.

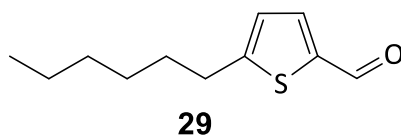
Utbytte: 63 %

R_f: 0,59 (UV, 8 % EtOAc i n-heksan)

¹HNMR (DMSO): δ (ppm) 7.73-7.94 (m, 15H), 6.75-6.84 (dt, *J* = 15.4 Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.48-1.67 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³CNMR (DMSO): δ (ppm) 165.5, 148.5, 134.9, 133.6, 133.5, 130.3, 130.2, 121.5, 118.9, 118.0, 59.7, 54.9, 30.1, 14.2

4.5 Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**29**)



Figur 16. 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd.

Syntesen av denne forbindelsen ble utført etter prosedyren fra Long *et al* (2016).⁸⁹

Til en løsning av 2-heksyltiofen (**31**) (1.00 g, 5.95 mmol) i 1,2-dikloretan (20 mL) under en nitrogenatmosfære, ble tørr DMF (0.46 mL, 5.95 mmol) tilsatt dråpevis, etterfulgt av sakte tilsetning av POCl₃ (0.54 g, 5.95 mmol) ved 0 °C. Blandingen stod til omrøring i 20 minutter ved 0 °C før den ble varmet til 85 °C i 24 timer. Reaksjonskolben ble deretter avkjølt til romtemperatur og reaksjonen ble «quenched» med vann (30 mL). Blandingen ble ekstrahert med diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket med MgSO₄, og løsemiddelet ble fjernet på rotavapor. Etter dette ble det utført et rengjøringssteg på silikakolonne med n-heksan:EtOAc (3:1) som eluent.

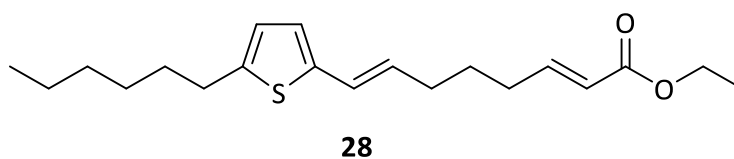
Utbytte: 54 %

R_f: 0,82 (UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.82 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.9 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71 (quin, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 182.8, 157.9, 141.7, 137.1, 125.9, 31.6, 31.4, 31.0, 28.8, 22.6, 14.2

4.6 Syntese av etyl (2E,7E)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat (**28**)

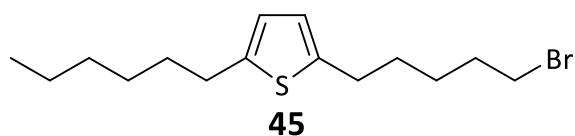


Figur 17. Etyl (2E,7E)-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-2,7-dienat.

Denne prosedyren ble hentet fra Tan *et al.*⁸⁶

Etyl (*E*)-7-(Jod-trifenyl- λ 5-fosfinyliden) hept-2-enat (**30**) (1.41 g, 2.6 mmol, 1.08 ekvivalenter) ble suspendert i THF (15 mL) ved -20 °C. NaHMDS (2.6 mL, 5.2 mmol, 2.16 ekvivalenter) ble deretter tilsatt dråpevis i suspensjonen. Reaksjonsblandingen ble deretter satt til omrøring i 20 minutter. Etter de 20 minuttene ble blandingen kjølt ned til -78 °C. På dette tidspunktet ble 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**29**) (0.48 g, 2.4 mmol, 1.0 ekvivalenter) tilsatt blandingen. Etter 18 timer, ble løsemiddelet fjernet på rotavapor, og vann (75 mL) ble tilsatt. Deretter ble blandingen først ekstrahert med dietyleter (3*25 mL). Vannfasen ble deretter surgjort til pH 2 med 1 M HCl. Videre ble den surgjorte vannfasen ekstrahert med EtOAc (3*25 mL). De to ulike organiske fasene ble begge tørket med Na₂SO₄ og filtrert. Deretter ble løsemidlene fjernet på rotavapor. Residuet etter eterfasen ble deretter rensset med en silikakolonne med n-heksan:EtOAc (1:1) som eluent.

4.7 Syntese av 2-(5-brompentyl)-5-hekstiofen (**45**)

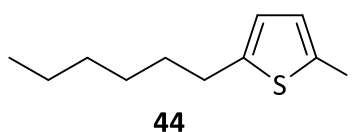


Figur 18. 2-(5-bromopentyl)-5-hekstiofen.

Denne syntesen ble utført etter Padwa *et al.* (1994).⁹⁰

Til en løsning av 4.04 g (0.02 mol, 4.33 mL) 2-hekstiofen (**31**) i 20 mL THF under nitrogen ble det addert 1.87 mL (1.30 g, 0.02 mol) av en 2,5 M løsning av n-HeLi i n-heksan ved -78 °C. Løsningen ble rørt ved -78 °C i 1 time før en løsning med 4.01 mL (0.03 mol, 6.90 g) 1,5-dibrompentan (**46**) addert. Reaksjonsblandingen ble varmet til romtemperatur og stod til omrøring i 12 timer før den ble «quenched» med 30 mL vann. Løsningen ble ekstrahert med dietyleter (3*30 mL) og de kombinerte organiske lagene ble vasket med en mettet NaCl-løsning (3*30 mL), tørket over MgSO₄ før løsemiddelet ble fjernet med rotavapor. Produktet ble deretter rensert med en kort silikakolonne. Løsningsmiddelet var 10 % EtOAc i n-heksan til den første forbindelsen var ute av kolonnen (detektert med UV på TLC-plate), og deretter erstattet med n-heksan:EtOAc (1:1)

4.8 Syntese av 2-jod-5-heksyltiofen (**44**)



Figur 19. 2-jod-5-heksyltiofen.

Denne syntesen ble utført etter en prosedyre fra He *et al.*⁹¹

Til en nedkjølt (0-5 °C) løsning av 2-heksyltiofen (**31**) (1.2 g, 1.3 mL, 7.4 mmol) i en 1:1 blanding av diklormetan (20 mL) og tørr eddiksyre (20 mL) ble NIS-pulver (*N*-jodsuccinimid) (2.0 g, 8.9 mmol) tilsatt sakte. Reaksjonsblandingen stod til omrøring i 20 timer ved romtemperatur før den ble nøytralisert med en vandig løsning av NaHCO₃. Den organiske fasen ble separert vekk fra den vandige fasen før den vandige fasen ble ekstrahert med diklormetan (3 * 30 mL). Den originale organiske fasen og diklormetan-fasene ble kombinert og vasket med «brine», før de ble tørket med MgSO₄. Løsemiddelet ble så fjernet på rotavapor, og prøven ble rensset med kolonnekromatografi med n-heksan som løsemiddel.

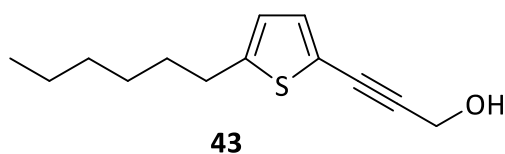
Utbytte: 92 %

R_f: 0,84 (UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.62 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.27-1.35 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 152.2, 136.6, 125.8, 69.3, 31.5, 31.5, 30.2, 28.7, 22.6, 14.1

4.9 Syntese av 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**43**)



Figur 20. 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol.

Syntesen ble utført etter en prosedyre fra Mohamed *et al.*⁹²

Til en løsning av Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (103 mg, 0.17 mmol, 0.05 ekvivalenter) og CuI (57 mg, 0.33 mmol, 0.1 ekvivalenter) i THF (5 mL) under nitrogen, ble piperidin (0.88 mL, 9.87 mmol, 3 ekvivalenter) og 2-jod-5-heksyltiofen (**44**) (0.96 g, 3.29 mmol, 1 ekvivalent) addert etterfulgt av propargylalkohol (**52**) (497 mg, 0.52 mL, 9.03 mmol, 2.7 ekvivalent). Løsningen stod til omrøring i 3 timer i romtemperatur. Den resulterende løsningen ble fortynnet med EtOAc (10 mL) og deretter filtrert gjennom celite med EtOAc (30 mL) som eluent. Løsningen ble vasket med mettet NH₄Cl-løsning, tørket over MgSO₄ og fordampet under redusert trykk. Deretter ble løsningen rensert med kolonnekromatografi (n-heksan:EtOAc, 9:1).

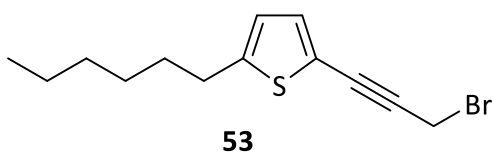
Utbytte: 64 %

R_f: 0,07 (UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.63 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.27-1.37 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 148.7, 132.6, 124.2, 119.7, 90.5, 79.8, 52.0, 31.7, 31.6, 30.3, 28.8, 22.7, 14.2

4.10 Syntese av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (**53**)



Figur 21. 2-(3-bromprop-1yn-1yl)-5-heksyltiofen.

Syntesen ble utført etter litteraturprosedyren fra Mohamed *et al.*⁹²

Til en løsning av 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (**43**) (0.96 g, 4.31 mmol) og CBr₄ (1.57 g, 4.74 mmol) i diklormetan (30 mL) ved 0 grader, ble Ph₃P (**21**) (1.36 g, 5.17 mmol) tilsatt.

Reaksjonsblandingen stod til røring i 3 timer før løsemiddelet ble fjernet under vakuum.

Reaksjonsblandingen ble deretter løst i 100 mL n-heksan med røring. Presipitatet som ble dannet ble filtrert av og løsningsmiddelet ble igjen fjernet under vakuum.

Reaksjonsblandingen ble deretter renset med kolonnekromatografi med n-heksan:EtOAc (9:1) som løsningsmiddel.

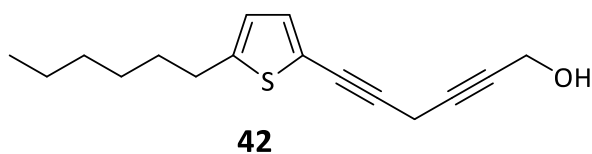
Utbytte: 78 %

Rf: 0.55 (n-heksan, UV), 0.94 (n-heksan:EtOAc 9:1, UV)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.64 (quin, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.27-1.32 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 149.5, 133.3, 124.3, 119.3, 87.5, 81.0, 31.6, 31.6, 30.6, 28.8, 22.7, 15.8, 14.2

4.11 Syntese av 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diyn-1-ol (**42**)

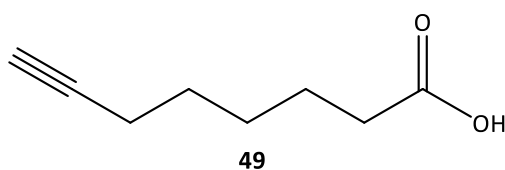


Figur 22. 6-(5-heksyltiofen-2-yl)heks-2,5-diyn-1-ol.

Prosedyren er hentet fra Mohamed *et al.*⁹²

Til en blanding av Na₂CO₃ (0.36 g, 3.83 mmol, 1.5 ekvivalenter), CuI (0.43 g, 2.26 mmol, 1 ekvivalent), n-Bu₄NBr (0.18 g, 0.68 mmol, 0.3 ekvivalent) i DMF (10 mL) ved -20 °C ble propargylalkohol (**52**) (0.13 g, 2.26 mmol, 1 ekvivalent) addert, etterfulgt av 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (**53**) (0.77 g, 2.71 mmol, 1.2 ekvivalenter). Reaksjonsblandingen stod til røring over natten ved romtemperatur. Dietyleter (5 mL) ble addert og det resulterende presipitatet ble filtrert gjennom en kort pad med silikagel. Vann (10 mL) ble addert for å danne et vandig lag som ble videre ekstrahert med dietyleter (3*25 mL). Det organiske laget ble vasket med en løsning av mettet ammoniumklorid, og deretter tørket med MgSO₄. Løsemiddelet ble dampet bort under vakuum før reaksjonsblandingen ble rensert med kolonnekromatografi (n-heksan:EtOAc 95:5)

4.12 Okt-7-ynsyre (49)

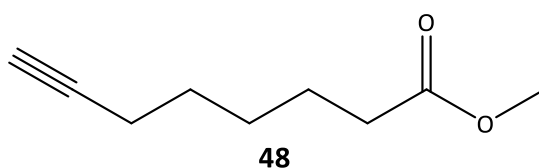


Figur 23. Okt-7-ynsyre.

En prøve som inneholdt okt-7-ynsyre (**49**) og forurensninger ble løst i dietyleter (50 mL). Den organiske fasen ble ekstrahert med 2M NaOH (3*30 mL). Vannfasen ble deretter nøytralisert med 6M HCl før den ble ekstrahert med eter. Den organiske fasen ble så tørket med natriumsulfat (Na_2SO_4) og løsningsmiddelet ble dampet bort under redusert trykk.

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20 (td, $J = 6.9$ Hz, 2.7 Hz, 2H), 1.94 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.66 (quin, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.36-1.60 (m, 4H)

4.13 Syntese av metyl okt-7-ynat (48)



Figur 24. Metyl okt-7-ynat.

Prosedyren er hentet fra Ogawa *et al.*⁹³

Til en løsning av okt-7-ynsyre (**49**) (0.40 g, 2.87 mmol) i metanol (6.6 mL) og dietyleter (10 mL) ved 0 °C ble trimetylsilyldiazometan (TMSCHN₂) (1.61 mL, 2M i heksan, 3.22 mmol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble hevet til romtemperatur og stod til omrøring over natten. Løsningsmiddelet ble deretter fjernet under vakuum på rotavapor. Den resulterende råoljen ble rensset på kolonne med silikagel med n-heksan:EtOAc (7:3) som løsningsmiddel.

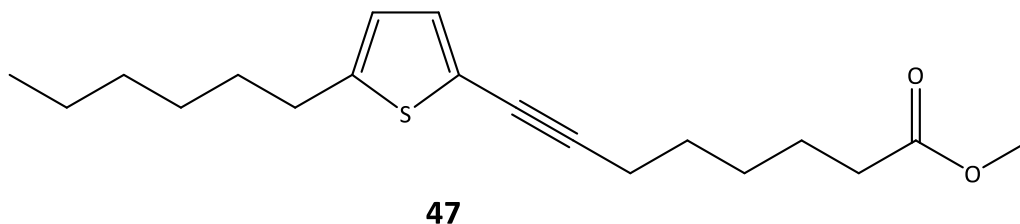
Utbytte: 95 %

R_f: 0,83 (n-heksan:EtOAc 7:3, permanganat)

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 3.67 (s, 3H), 2.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (td, *J* = 6.9 Hz, 2.8 Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.61-1.67 (quin, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 2H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 174.2, 84.5, 68.5, 51.6, 34.1, 28.3, 28.2, 24.6, 18.4

4.14 Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (**47**)



Figur 25. Metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat.

Prosedyren er hentet fra Mohamed *et al.*⁹²

Til en løsning av $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (98 mg, 0.14 mmol, 0.05 ekvivalenter) og CuI (51 mg, 0.27 mmol, 0.1 ekvivalenter) i THF (5 mL) under nitrogen, ble piperidin (0.81 mL, 8.17 mmol, 3 ekvivalenter) og 2-jod-5-heksyltiofen (**44**) (962 mg, 3.29 mmol, 1.2 ekvivalent) addert etterfulgt av metyl okt-7-ynat (**48**) (420 mg, 2.72 mmol, 1 ekvivalent). Løsningen stod til omrøring i 3 timer i romtemperatur. Den resulterende løsningen ble fortynnet med EtOAc (10 mL) og deretter filtrert gjennom Celite med EtOAc (30 mL) som eluent. Løsningen ble vasket med mettet NH_4Cl -løsning, tørket over MgSO_4 og fordampet under redusert trykk. Deretter ble løsningen rensert med kolonnekromatografi (n-heksan de første 200 mL, n-heksan:EtOAc 9:1 deretter).

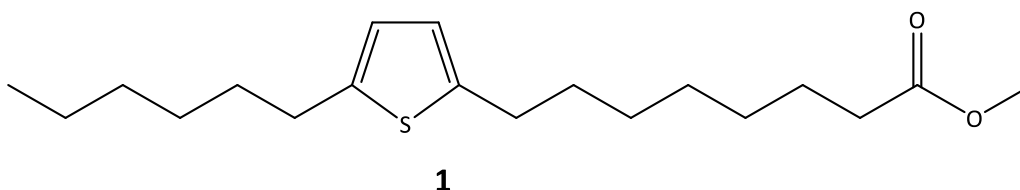
Utbytte: 31 %

R_f: 0,86 (n-heksan, UV)

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 6.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 15.1$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 15.0$ Hz, 2H), 1.62-1.71 (m, 4H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 8H), 0.86-0.90 (m, 3H)

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 174.2, 147.0, 131.0, 123.9, 121.4, 93.3, 74.5, 51.6, 34.1, 31.7, 30.2, 28.8, 28.5, 28.4, 24.6, 22.7, 22.5, 19.7, 14.2

4.15 Syntese av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**1**)



Figur 26. Metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat.

Prosedyren er hentet fra Saito *et al.*⁹⁴

Palladium på kull (Pd/C) (10 %, 149 mg) ble tilsatt en løsning av metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-ynat (**47**) (270 mg, 0.83 mmol) i tørr metanol (20 mL). Atmosfæren over reaksjonsblandingen ble først erstattet med nitrogen før en ballong med hydrogen ble koblet til kolben. De første timene ble ballongen etterfylt ved behov før kolben fikk stå med røring over natten. Reaksjonsblandingen ble så filtrert over celite og skylt gjennom med metanol før løsningsmiddelet ble dampet bort. Den resulterende råoljen ble deretter rensset på silikakolonne med n-heksan:EtOAc (24:1) som løsningsmiddel.

¹HNMR (CDCl₃): δ (ppm) 6.54 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 15.3 Hz, 4H), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.28-1.35 (m, 12H), 0.86-0.90 (m, 3H)

¹³CNMR (CDCl₃): δ (ppm) 174.4, 143.5, 143.2, 123.5, 123.4, 51.6, 34.2, 31.8, 31.8, 31.7, 30.3, 30.3, 29.2, 29.1, 29.1, 29.0, 25.1, 22.7, 14.2

Utbytte: 42 %

R_f = 0,78 (UV)

5 Referanser

1. Wijesundera, R. C.; Ackman, R. G., Evidence for the probable presence of sulfur-containing fatty acids as minor constituents in canola oil. *JAOCS, J. Am. Oil Chem. Soc.* **1988**, *65* (6), 959-63.
2. Dembitsky, V. M.; Abu-Lafi, S.; Hanus, L. O., Occurrence of sulfur-containing fatty acids in *Allium sativum*. *Nat. Prod. Commun.* **2007**, *2* (7), 771-774.
3. Eibler, D.; Hammerschick, T.; Buck, L.; Vetter, W., Up to 21 Different Sulfur-Heterocyclic Fatty Acids in Rapeseed and Mustard Oil. *Journal of the American Oil Chemists' Society* **2017**, *94* (7), 893-903.
4. Jha, K.; Kumar, S.; Tomer, I.; Mishra, R., Thiophene: the molecule of diverse medicinal importance. *J Pharm Res* **2012**, *5*, 560-566.
5. da Cruz, R. M. D.; Mendonça-Junior, F. J. B.; de Mélo, N. B.; Scotti, L.; de Araújo, R. S. A.; de Almeida, R. N.; de Moura, R. O., Thiophene-Based Compounds with Potential Anti-Inflammatory Activity. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (7), 692.
6. Dewick, P. M., Medicinal Natural Products. Third ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chirchester, West Sussex, UK, 2009; pp 7-8.
7. Nwachukwu, I. D.; Slusarenko, A. J.; Gruhlke, M. C., Sulfur and sulfur compounds in plant defence. *Natural product communications* **2012**, *7* (3), 395-400.
8. Borlinghaus, J.; Albrecht, F.; Gruhlke, M. C.; Nwachukwu, I. D.; Slusarenko, A. J., Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules* **2014**, *19* (8), 12591-12618.
9. Al-Douri, N. A.; Haddadin, R. N.; Shakya, A. K.; Oriquat, G. A., Biogenetic Conversion of Wyerone and Dihydrowyerone into Wyerone Epoxide in *Vicia faba* Cotyledons and Screening of Antibacterial Activity. *Journal of Chemistry* **2018**, *2018*.
10. Muller, K., Experimentelle untersuchungcn uber die Phytophthora-resistem der kartoffel. *Reichsanstalt Landw Forstw Berlin Arb Biol* **1940**, *23*, 189-231.
11. Jeandet, P.; Clément, C.; Courot, E.; Cordelier, S., Modulation of phytoalexin biosynthesis in engineered plants for disease resistance. *International journal of molecular sciences* **2013**, *14* (7), 14136-14170.
12. Dewick, P. M., Medicinal Natural Products. Third ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chirchester, West Sussex, UK, 2009; pp 40-42.
13. Wakil, S. J., Fatty acid synthase, a proficient multifunctional enzyme. *Biochemistry* **1989**, *28* (11), 4523-4530.
14. Wakil, S. J.; Stoops, J. K.; Joshi, V. C., Fatty acid synthesis and its regulation. *Annual review of biochemistry* **1983**, *52* (1), 537-579.
15. Dewick, P. M., Medicinal Natrual Products. Third ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chirchester, West Sussex, UK, 2009; pp 44-52.
16. Nakamura, M. T.; Nara, T. Y., Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. *Annu. Rev. Nutr.* **2004**, *24*, 345-376.
17. Patterson, A. C.; Stark, K. D., Direct determinations of the fatty acid composition of daily dietary intakes incorporating nutraceuticals and functional food strategies to increase n-3 highly unsaturated fatty acids. *Journal of the American College of Nutrition* **2008**, *27* (5), 538-546.
18. Skrede, S.; Sørensen, H. N.; Larsen, L. N.; Steineger, H. H.; Høvik, K.; Spydevold, Ø. S.; Horn, R.; Bremer, J., Thia fatty acids, metabolism and metabolic effects. *Biochimica Et Biophysica Acta-Lipids and Lipid Metabolism* **1997**, *1344* (2), 115-131.
19. Devinat, G.; Biasini, S.; Naudet, M., Sulfur compounds of colza oils. *Rev. Fr. Corps Gras* **1980**, *27* (5), 229-236.
20. Barnard, D.; Bateman, L.; Cole, E. R.; Cunneen, J. I., Sulfoxides and thiosulfinates as inhibitors of autoxidation and other free radical reactions. *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1958**, 918-919.
21. Ackman, R., Canola fatty acids—an ideal mixture for health, nutrition, and food use. In *Canola and rapeseed*, Springer: 1990; pp 81-98.

22. Wittig, G.; Geissler, G., Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1953**, 580 (1), 44-57.
23. Wittig, G.; Schöllkopf, U., Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil. *Chemische Berichte* **1954**, 87 (9), 1318-1330.
24. Shah, S.; Protasiewicz, J. D., 'Phospha-variations' on the themes of Staudinger and Wittig: phosphorus analogs of Wittig reagents. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 210 (1), 181-201.
25. Johnson, A. W., *Ylides and imines of phosphorus*. Wiley-Interscience: 1993.
26. Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B., The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chemical Reviews* **1989**, 89 (4), 863-927.
27. Maercker, A., The wittig reaction. *Organic reactions* **2004**, 14, 270-490.
28. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. Second ed.; Oxford University Press: 2012; pp 237-238.
29. Bestmann, H. J.; Zimmerman, R., „Synthesis of Phosponium Ylides “. *Comprehensive Organic Synthesis* **1992**, 6, 171.
30. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. Second ed.; Oxford University Press: 2012; pp 689-691.
31. Gu, Y.; Tian, S.-K., Olefination reactions of phosphorus-stabilized carbon nucleophiles. *Stereoselective Alkene Synthesis* **2012**, 197-238.
32. Byrne, P. A.; Gilheany, D. G., The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42 (16), 6670-6696.
33. Mikołajczyk, M.; Midura, W. H.; Mohamed Ewas, A. M.; Perlikowska, W.; Mikina, M.; Jankowiak, A., Horner olefination reaction in organic sulfur chemistry and synthesis of natural and bioactive products. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2008**, 183 (2-3), 313-325.
34. List, B.; Doehring, A.; Fonseca, M. T. H.; Job, A.; Torres, R. R., A Practical, efficient, and atom economic alternative to the Wittig and Horner–Wadsworth–Emmons reactions for the synthesis of (E)- α , β -unsaturated esters from aldehydes. *Tetrahedron* **2006**, 62 (2-3), 476-482.
35. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G., Phosphororganische verbindungen, XII. Phosphinoxyde als olefinierungsreagenzien. *Chemische Berichte* **1958**, 91 (1), 61-63.
36. Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D., The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733-1738.
37. Appel, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1975**, 14 (12), 801-811.
38. Downie, I. M.; Holmes, J. B.; Lee, J. B., Preparation of alkyl chlorides under mild conditions. *Chem. Ind. (London, U. K.)* **1966**, (22), 900-901.
39. Canonica, S.; Ferrari, M.; Sisti, M., A convenient preparation of ethyl 7-bromoheptanoate. *Org. Prep. Proced. Int.* **1989**, 21 (2), 253-254.
40. Aursnes, M.; Tungen, J. E.; Vik, A.; Dalli, J.; Hansen, T. V., Stereoselective synthesis of protectin D1: a potent anti-inflammatory and proresolving lipid mediator. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (3), 432-437.
41. Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. 2009; pp 95-96.
42. Norris, J. F.; Taylor, H. B., The preparation of alkyl chlorides. *Journal of the American Chemical Society* **1924**, 46 (3), 753-757.
43. Su, W.; Weng, Y.; Jiang, L.; Yang, Y.; Zhao, L.; Chen, Z.; Li, Z.; Li, J., Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents. *Organic Preparations and Procedures International* **2010**, 42 (6), 503-555.
44. Vilsmeier, A.; Haack, A., Über die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundärer und tertiärer p-Alkylamino-benzaldehyde. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, 60 (1), 119-122.
45. Traynelis, V.; Miskel, J.; John; Sowa, J., Formylation of furans. *The Journal of Organic Chemistry* **1957**, 22 (10), 1269-1270.

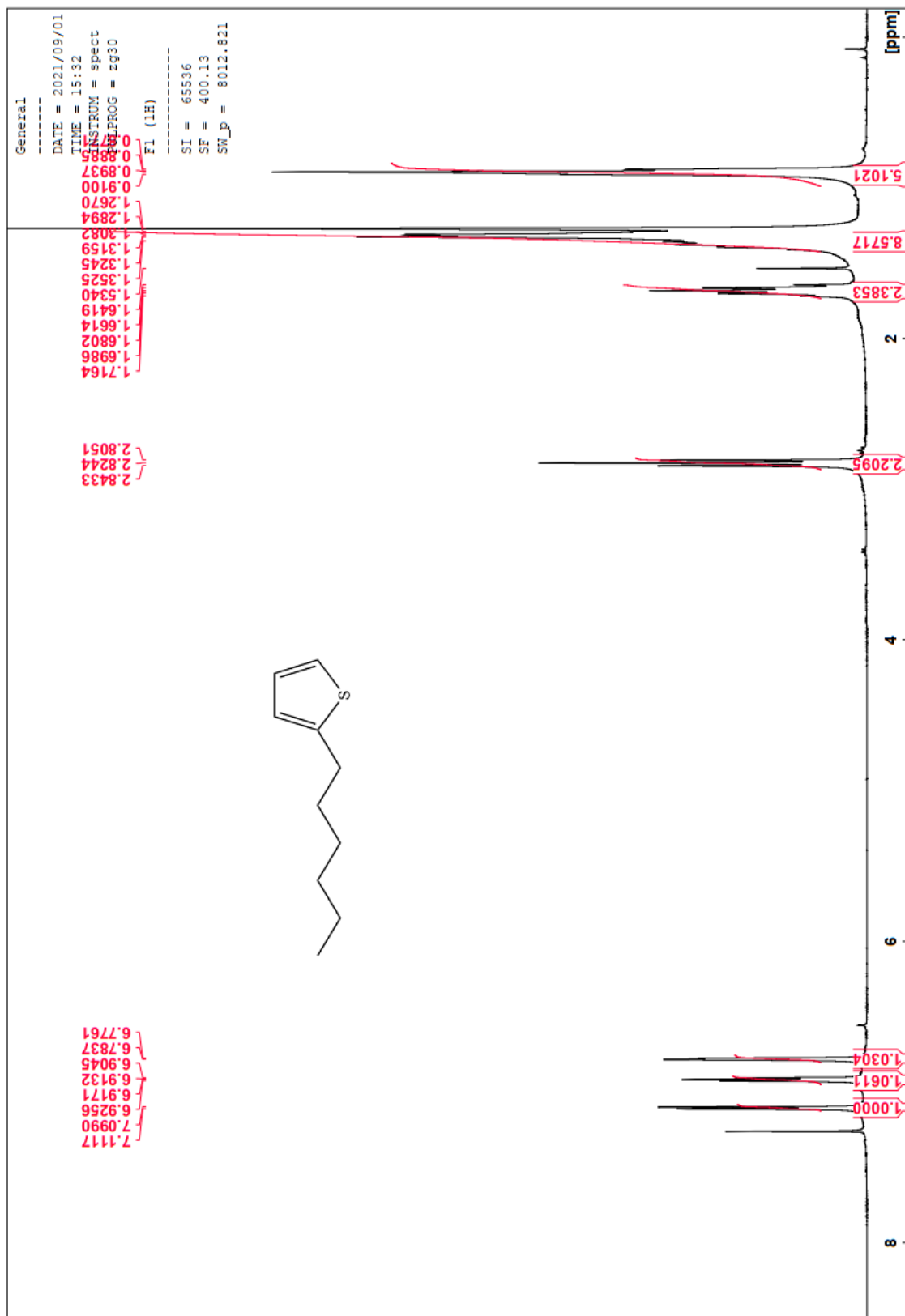
46. King, W. J.; Nord, F. F., Preparation of thiophene-2-aldehyde and some substituted thiophene aldehydes. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 635-640.
47. Weston, A. W.; Michaels, R. J., Jr., Use of N-methylformanilide in the preparation of thiophenecarboxaldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1422-1423.
48. Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley: 2010; pp 1202, 2874.
49. Gattermann, L.; Berchermann, W., Synthese aromatischer Oxyaldehyde. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1898**, *31* (2), 1765-1769.
50. Niedzielski, E. L.; Nord, F., On the Mechanism of the Gattermann Aldehyde Synthesis. I. *Journal of the American Chemical Society* **1941**, *63* (5), 1462-1463.
51. Niedzielski, E. L.; Nord, F., ON THE MECHANISM OF THE GATTERMANN REACTION. II. 1, 2. *The Journal of Organic Chemistry* **1943**, *8* (2), 147-152.
52. Gattermann, L.; Koch, J., Eine synthese aromatischer aldehyde. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1897**, *30* (2), 1622-1624.
53. Duff, J.; Bills, E., 273. Reactions between hexamethylenetetramine and phenolic compounds. Part I. A new method for the preparation of 3-and 5-aldehydosalicylic acids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1932**, 1987-1988.
54. Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Wiley: 2012; pp 942-943.
55. Barbier, J.; Lamy-Pitara, E.; Marecot, P.; Boitiaux, J. P.; Cosyns, J.; Verna, F., Role of sulfur in catalytic hydrogenation reactions. *Adv. Catal.* **1990**, *37*, 279-318.
56. DeMan, J. M.; Pogorzelska, E.; DeMan, L., Effect of the presence of sulfur during the hydrogenation of canola oil. *JAOCs, J. Am. Oil Chem. Soc.* **1983**, *60* (3), 558-562.
57. Albers, P.; Pietsch, J.; Parker, S. F., Poisoning and deactivation of palladium catalysts. *Journal of molecular catalysis A: Chemical* **2001**, *173* (1-2), 275-286.
58. Mowery, D. L.; Graboski, M. S.; Ohno, T. R.; McCormick, R. L., Deactivation of PdO-Al₂O₃ oxidation catalyst in lean-burn natural gas engine exhaust: aged catalyst characterization and studies of poisoning by H₂O and SO₂. *Applied Catalysis B: Environmental* **1999**, *21* (3), 157-169.
59. Twigg, M. V.; Spencer, M. S., Deactivation of supported copper metal catalysts for hydrogenation reactions. *Appl. Catal., A* **2001**, *212* (1-2), 161-174.
60. Rylander, P. N. In *Hydrogenation and Dehydrogenation*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, (Ed.): 2000; p 4.
61. Beers, A. E. W., Low trans hydrogenation of edible oils. *Lipid Technol.* **2007**, *19* (3), 56-58.
62. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. Second ed.; Oxford University Press: 2012; p 535.
63. Tungler, A.; Tarnai, T.; Hegedus, L.; Fodor, K.; Máthé, T., Palladium-mediated heterogeneous catalytic hydrogenations. *Platinum Metals Review* **1998**, *42* (3), 108-115.
64. Page, J. F. L., *Applied Heterogeneous Catalysis: Design, Manufacture, and Use of Solid Catalysts*. Editions Technip: 1987; p 1.
65. Connor, R.; Adkins, H., Hydrogenolysis of oxygenated organic compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4678-4690.
66. Ellis, C., *Hydrogenation of Organic Substances*. 3rd ed. D. Van Nostrand Co., Inc.
67. Sørskår, Å. M. Synthesis towards two sulphur-containing heterocyclic fatty acids. Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Ås, 2021.
68. Yan, L.; Zhang, Q.; Deng, W.; Zhang, Q.; Wang, Y., Catalytic valorization of biomass and bioplatfroms to chemicals through deoxygenation. *Adv. Catal.* **2020**, *66*, 1-108.
69. Huber, G. W.; Iborra, S.; Corma, A., Synthesis of Transportation Fuels from Biomass: Chemistry, Catalysts, and Engineering. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2006**, *106* (9), 4044-4098.
70. Lindlar, H., Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen. *Helvetica Chimica Acta* **1952**, *35* (2), 446-450.
71. Zhao, Y.; Fu, G.; Zheng, N., Shaping the selectivity in heterogeneous hydrogenation by using molecular modification strategies: Experiment and theory. *Catalysis Today* **2017**, *279*, 36-44.

72. García-Mota, M.; Gómez-Díaz, J.; Novell-Leruth, G.; Vargas-Fuentes, C.; Bellarosa, L.; Bridier, B.; Pérez-Ramírez, J.; López, N., A density functional theory study of the 'mythic' Lindlar hydrogenation catalyst. *Theoretical Chemistry Accounts* **2011**, *128* (4), 663-673.
73. Laverdura, U. P.; Rossi, L.; Ferella, F.; Courson, C.; Zarli, A.; Alhajjoussef, R.; Gallucci, K., Selective catalytic hydrogenation of vegetable oils on lindlar catalyst. *ACS omega* **2020**, *5* (36), 22901-22913.
74. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes, iodo arenes, and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, (50), 4467-70.
75. Sonogashira, K., Development of Pd-Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp²-carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1-2), 46-49.
76. Chinchilla, R.; Nájera, C., Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (10), 5084-5121.
77. Thomas, A. M.; Sujatha, A.; Anilkumar, G., Recent advances and perspectives in copper-catalyzed Sonogashira coupling reactions. *Rsc Advances* **2014**, *4* (42), 21688-21698.
78. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., Organic Chemistry. Oxford University Press: 2012; p 1083.
79. Shi, W.; Liu, C.; Lei, A., Transition-metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions to form C-C bonds involving organometallic reagents as nucleophiles. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (5), 2761-2776.
80. King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i., Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, (19), 683-684.
81. Phapale, V. B.; Cárdenas, D. J., Nickel-catalysed Negishi cross-coupling reactions: scope and mechanisms. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38* (6), 1598-1607.
82. Miyaura, N.; Suzuki, A., Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, (19), 866-867.
83. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20* (36), 3437-3440.
84. Miyaura, N.; Suzuki, A., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical reviews* **1995**, *95* (7), 2457-2483.
85. Nicolaisen, S. S. Forsøk på syntese av utvalgte lipider. Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, Ås, 2020.
86. Tan, C. K.; Zhou, L.; Yeung, Y.-Y., Aminothiocarbamate-Catalyzed Asymmetric Bromolactonization of 1,2-Disubstituted Olefinic Acids. *Org. Lett.* **2011**, *13* (10), 2738-2741.
87. Shaik, B.; Park, J. H.; An, T. K.; Noh, Y. R.; Yoon, S. B.; Park, C. E.; Yoon, Y. J.; Kim, Y.-H.; Lee, S.-G., Small asymmetric anthracene-thiophene compounds as organic thin-film transistors. *Tetrahedron* **2013**, *69* (38), 8191-8198.
88. Nieto, C. T.; Salgado, M. M.; Dominguez, S. H.; Diez, D.; Garrido, N. M., Rapid access with diversity to enantiopure flexible PNA monomers following asymmetric orthogonal strategies. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25* (13-14), 1046-1060.
89. Long, J.; Liu, X.; Guo, H.; Zhao, B.; Tan, S., Effect of conjugated side groups on the photovoltaic performances of triphenylamine-based dyes sensitized solar cells. *Dyes Pigm.* **2016**, *124*, 222-231.
90. Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R., Intramolecular Cycloaddition of Isomunchnone Dipoles to Heteroaromatic π -Systems. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (23), 7072-84.
91. He, C.; He, Q.; Zhang, S.; Tan, X.; Gao, H.; Cheng, X., Ionic Bent Shape Ternary Facial Amphiphiles. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31* (6), 839-844.

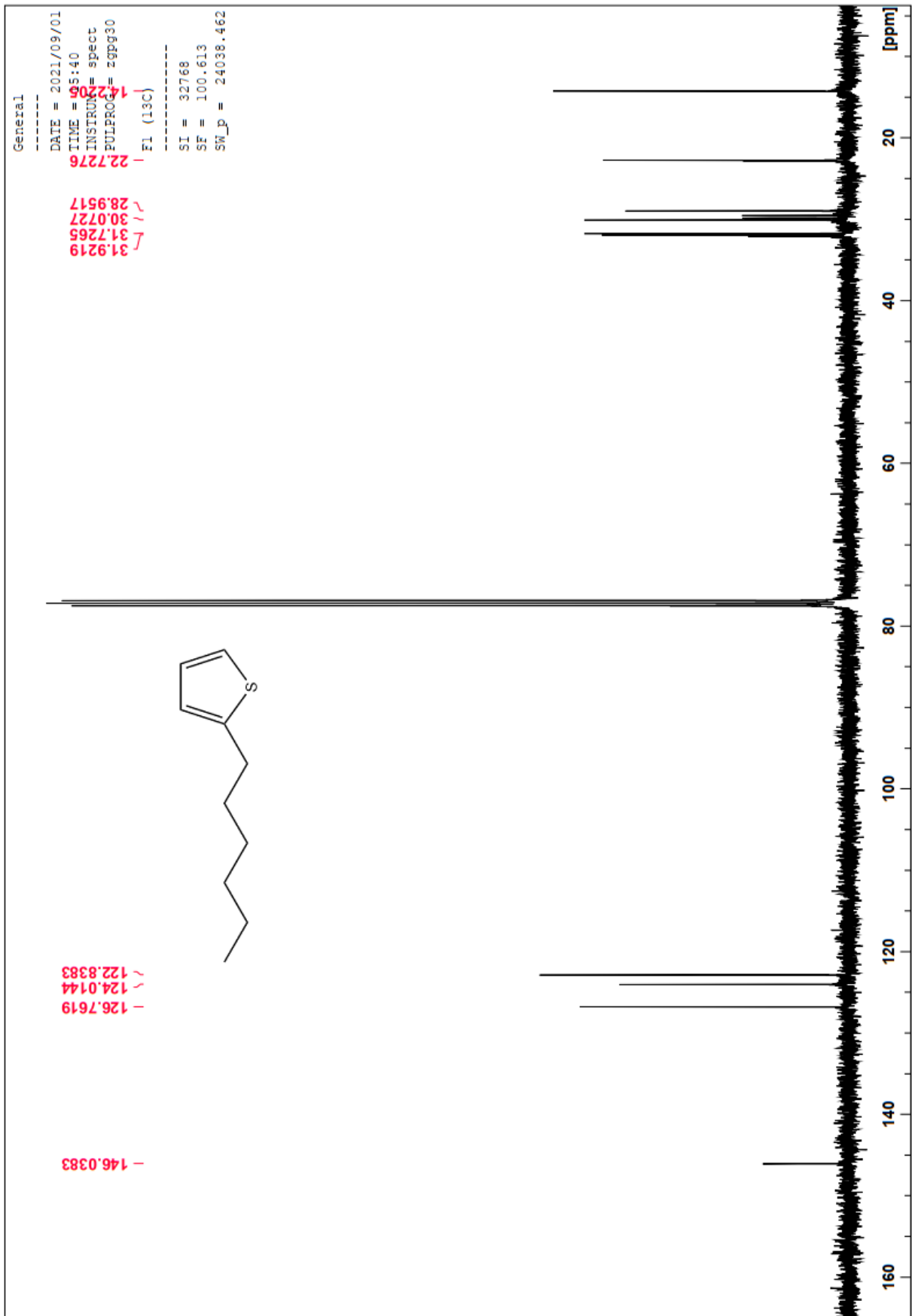
92. Mohamed, Y. M. A.; Solum, E. J., An efficient stereoselective synthesis of a sulfur-bridged analogue of bosseopentaenoic acid as a potential antioxidant agent. **2017**.
93. Ogawa, N.; Amano, T.; Kobayashi, Y., Synthesis of Optically Active Maresin 2 and Maresin 2n-3 DPA. *Synlett* **2021**, 32 (03), 295-298.
94. Saito, Y.; Matsumoto, K.; Bag, S. S.; Ogasawara, S.; Fujimoto, K.; Hanawa, K.; Saito, I., C8-alkynyl-and alkylamino substituted 2'-deoxyguanosines: a universal linker for nucleic acids modification. *Tetrahedron* **2008**, 64 (16), 3578-3588.

6. Vedlegg

6.1 2-heksyltiofen (31)

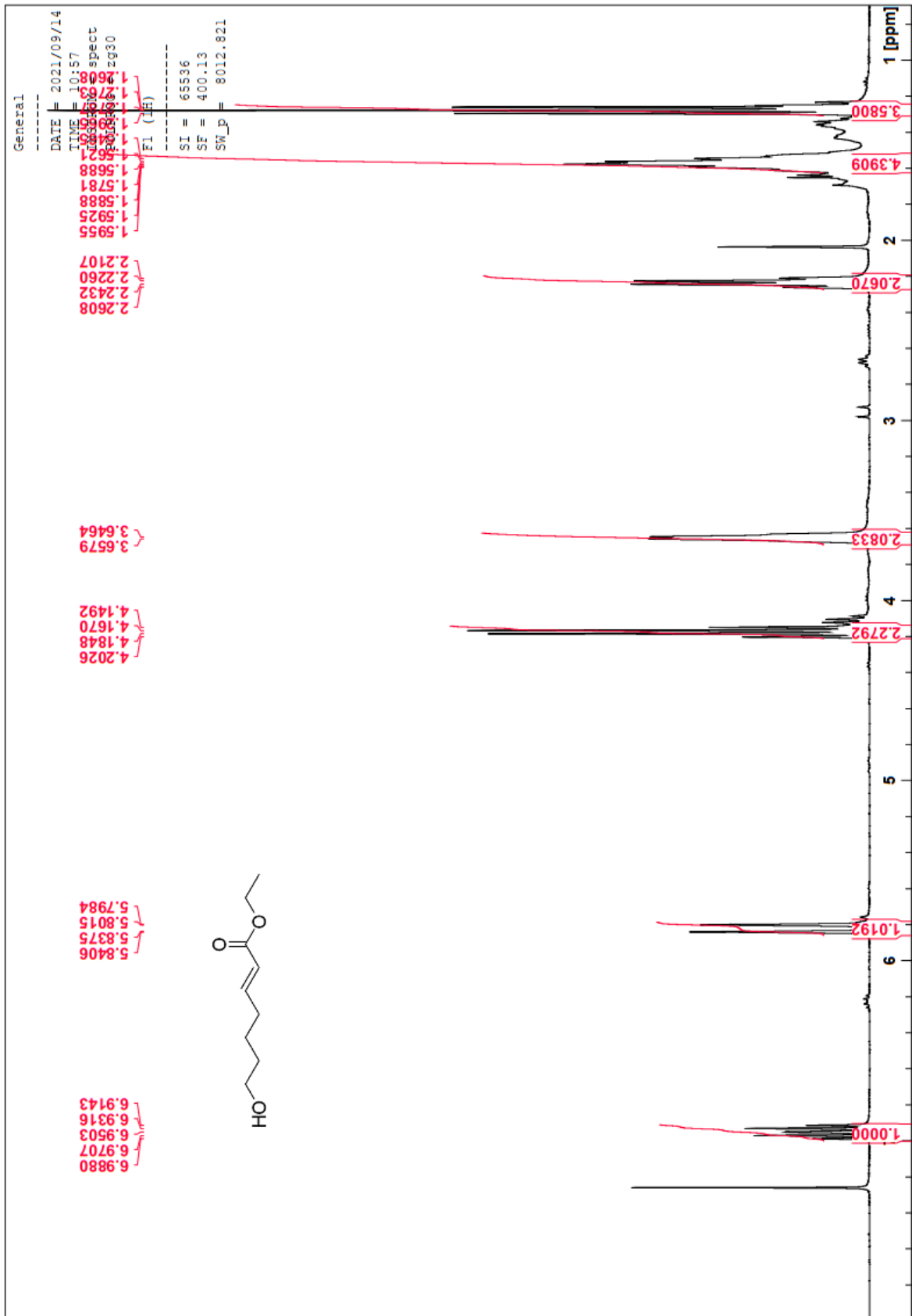


Figur 27. 2-heksyltiofen, ¹H NMR

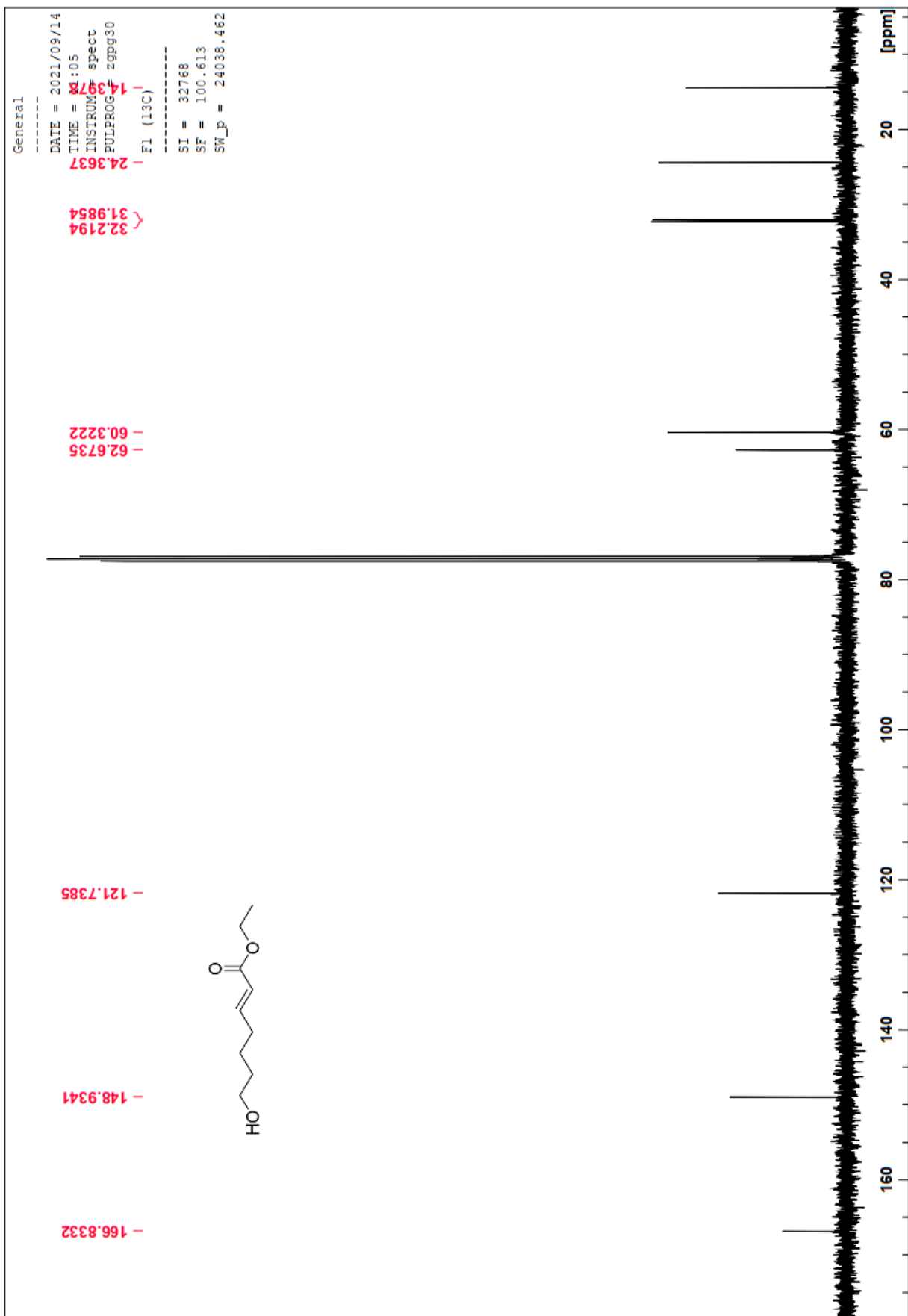


Figur 28. 2-heksyltiofen, ^{13}C NMR

6.2 Ethyl (E)-7-hydroksihept-2-enat (34)

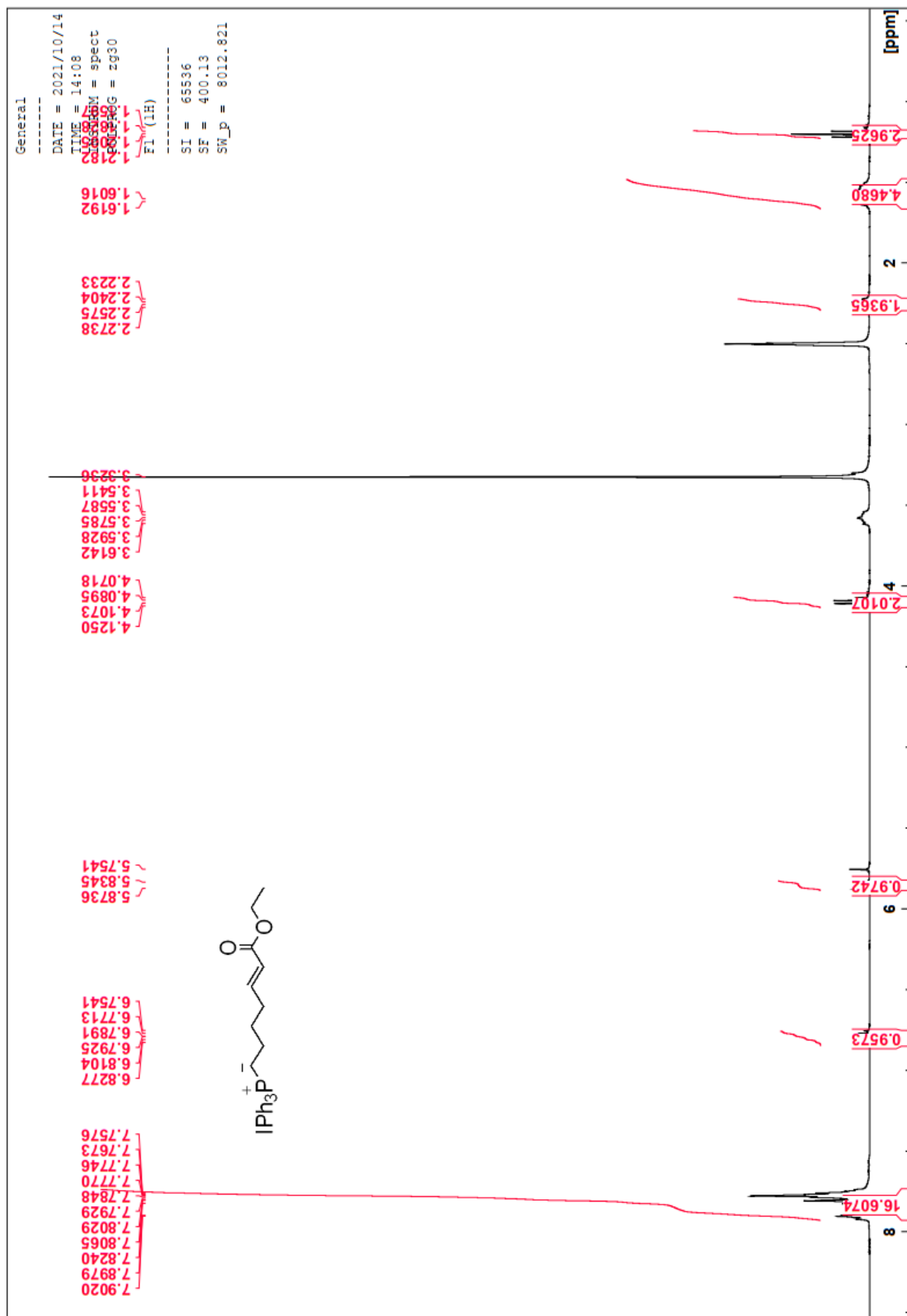


Figur 29. Ethyl (E)-7-hydroksihept-2-enat, ¹H NMR

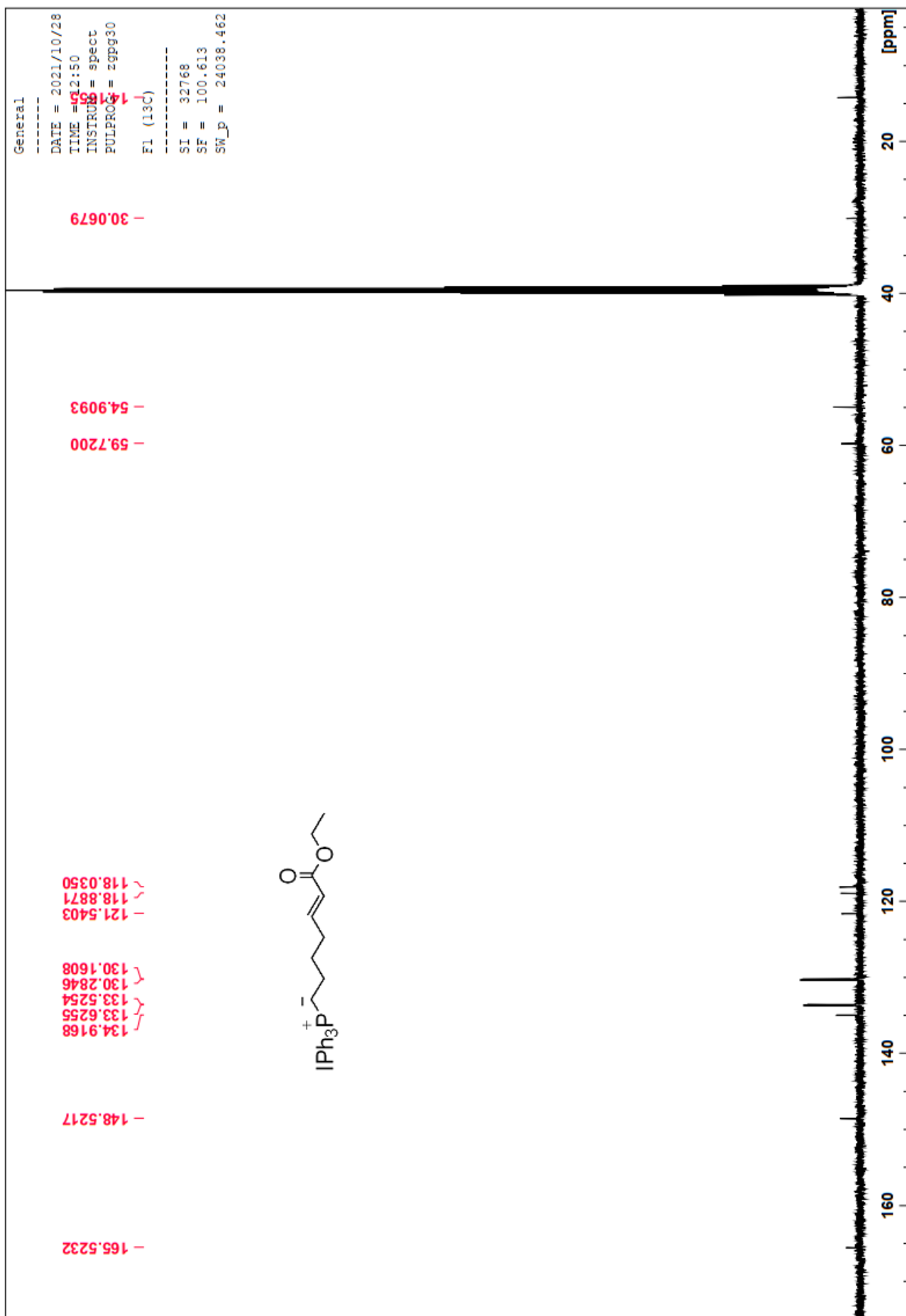


Figur 30. Etyl (E)-7-hydroksihept-2-enat, ¹³CNMR

6.3 Ethyl (E)-7-(Jod-tifenyl-λ5-fosfynyliden)hept-2-enat (30)

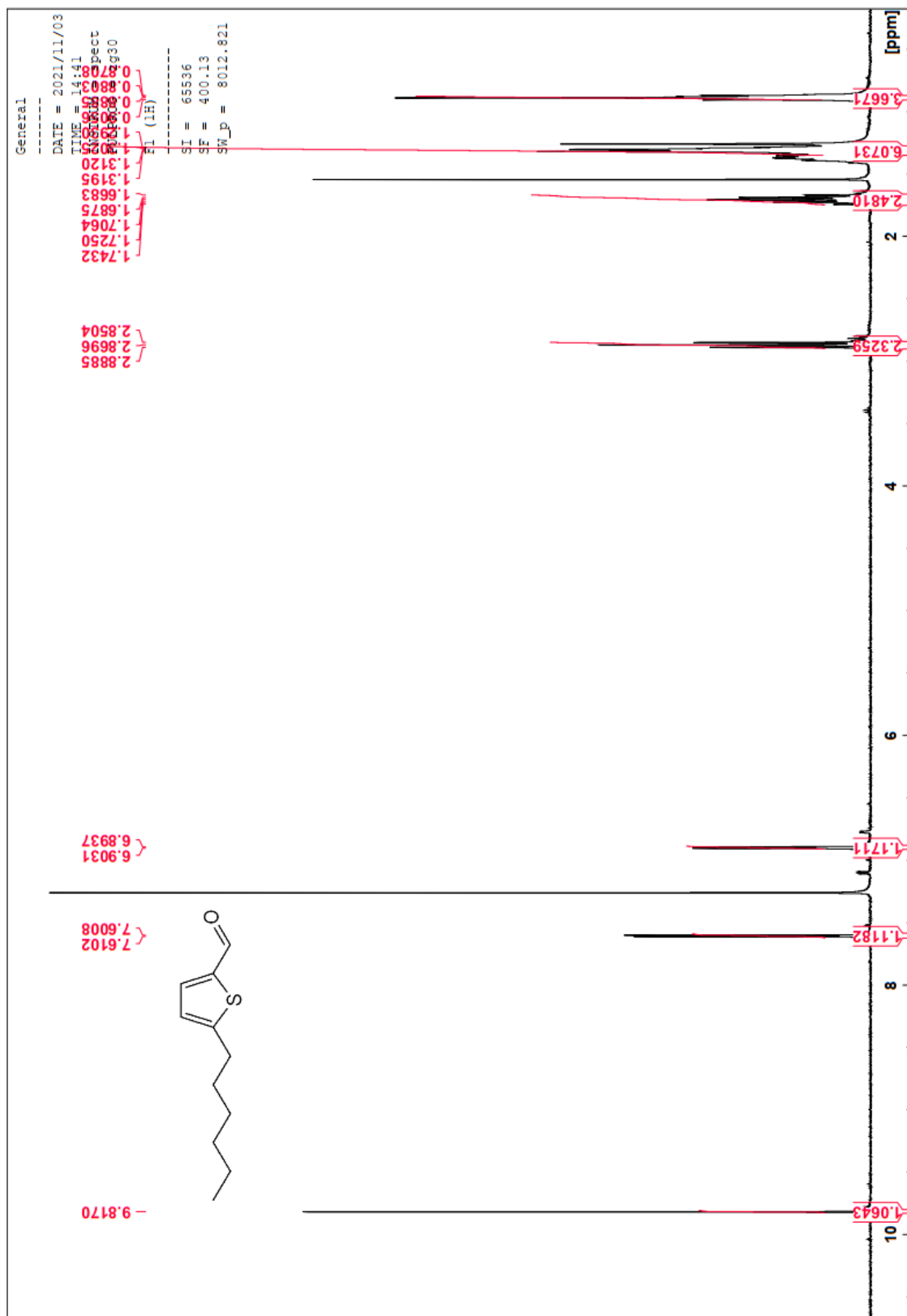


Figur 31. Ethyl (E)-7-(Jod-tifenyl-λ5-fosfynyliden)hept-2-enat, ¹H NMR

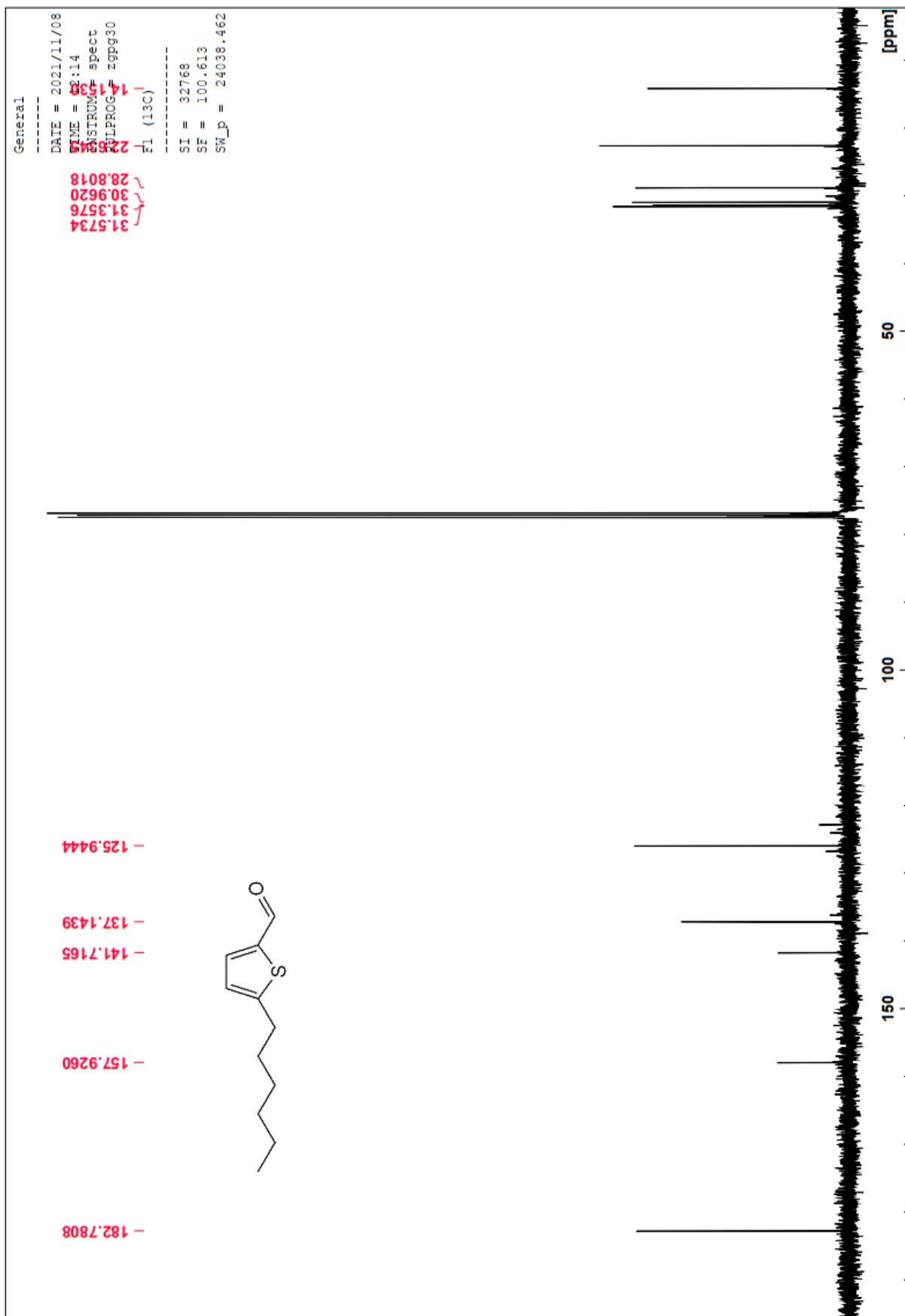


Figur 32. Ethyl (E)-7-(Jod-tifenyl-λ5-fosfynyliden)hept-2-enat, ¹³CNMR

6.4 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (29)

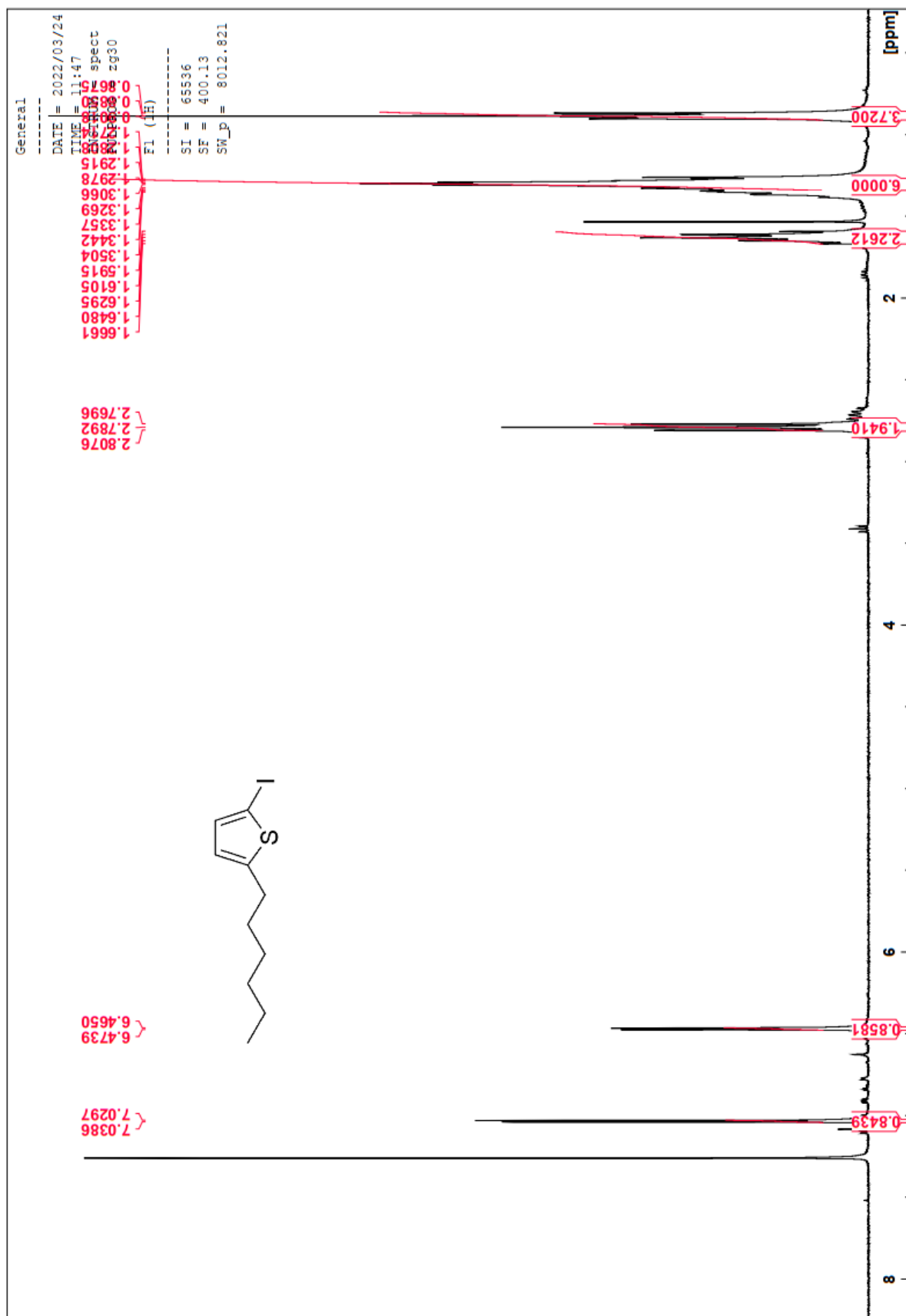


Figur 33. 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd, ¹H NMR

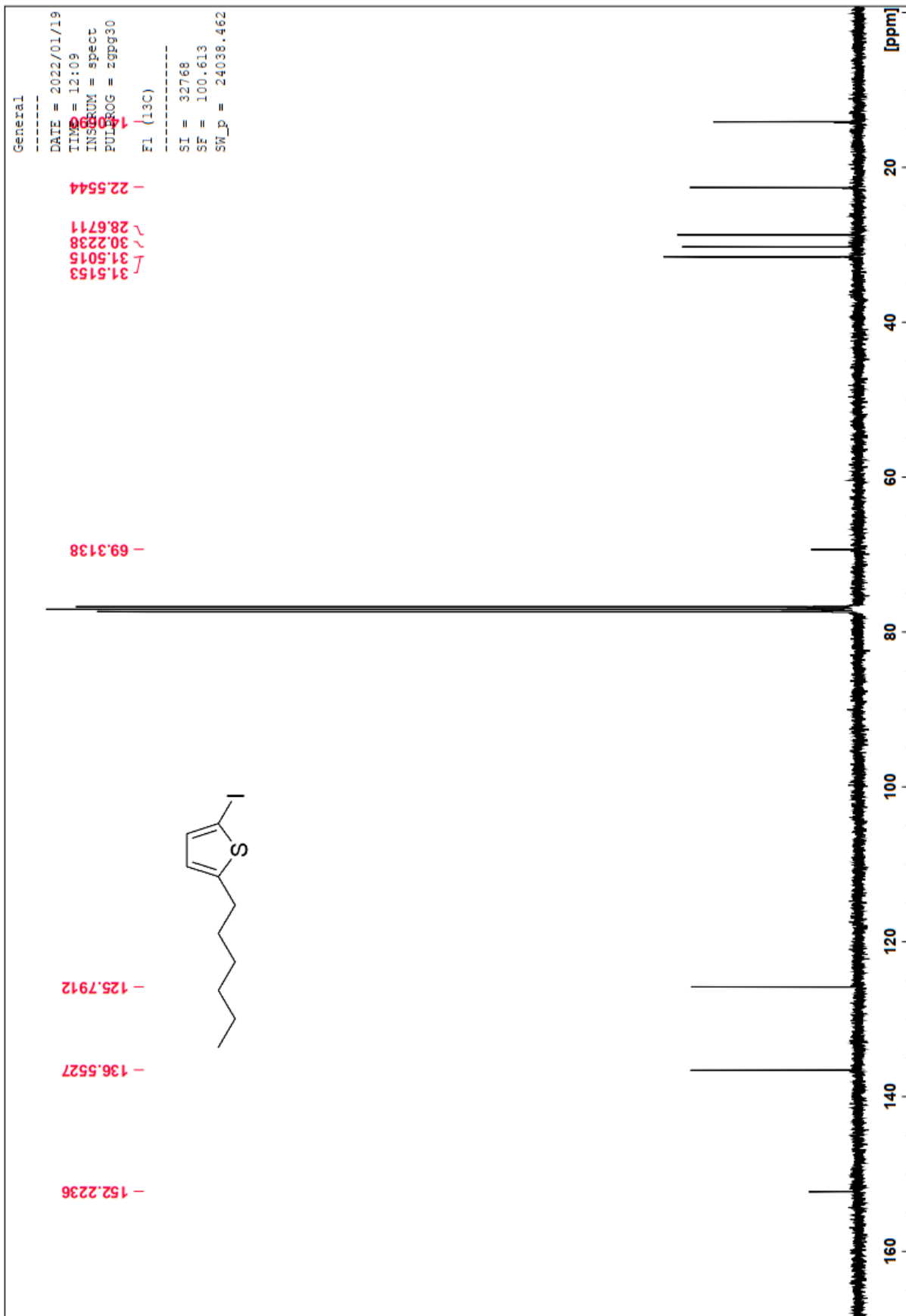


Figur 34. 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd, ^{13}C NMR

6.5 2-jod-5-heksyltiofen (44)

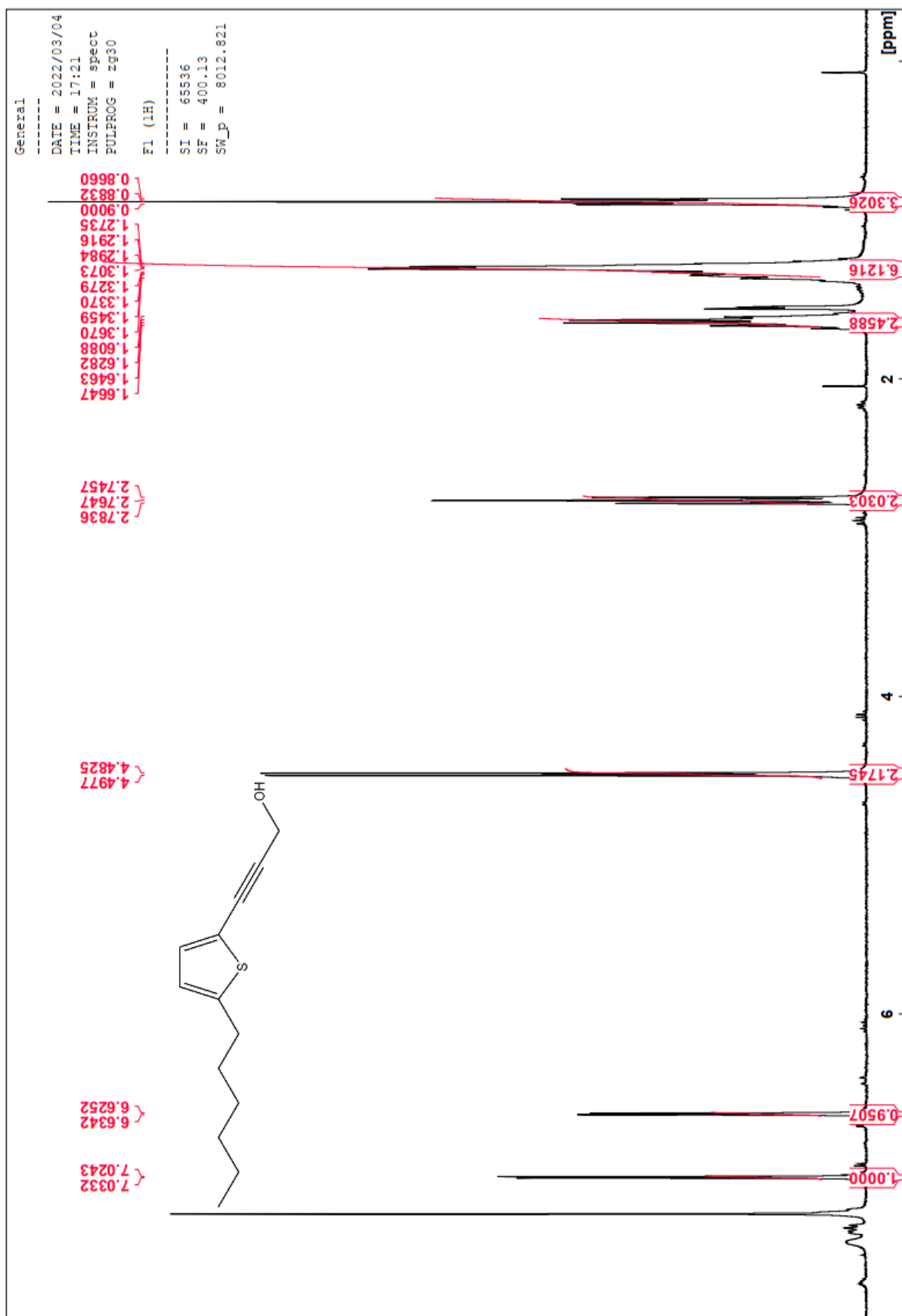


Figur 35. 2-jod-5-heksyltiofen, ¹HNMR

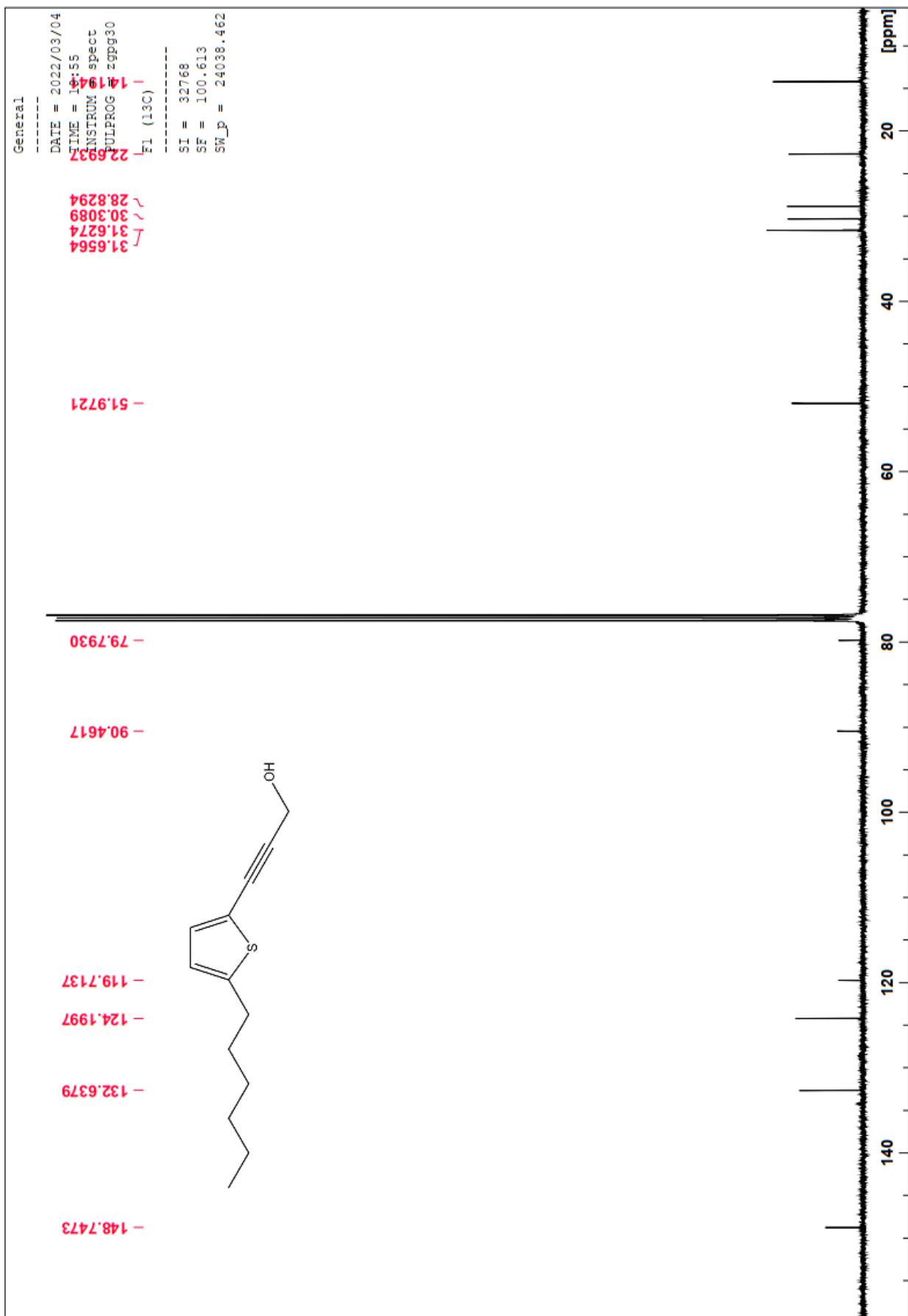


Figur 36. 2-jod-5-heksyltiofen, ¹³CNMR

6.6 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol (43)

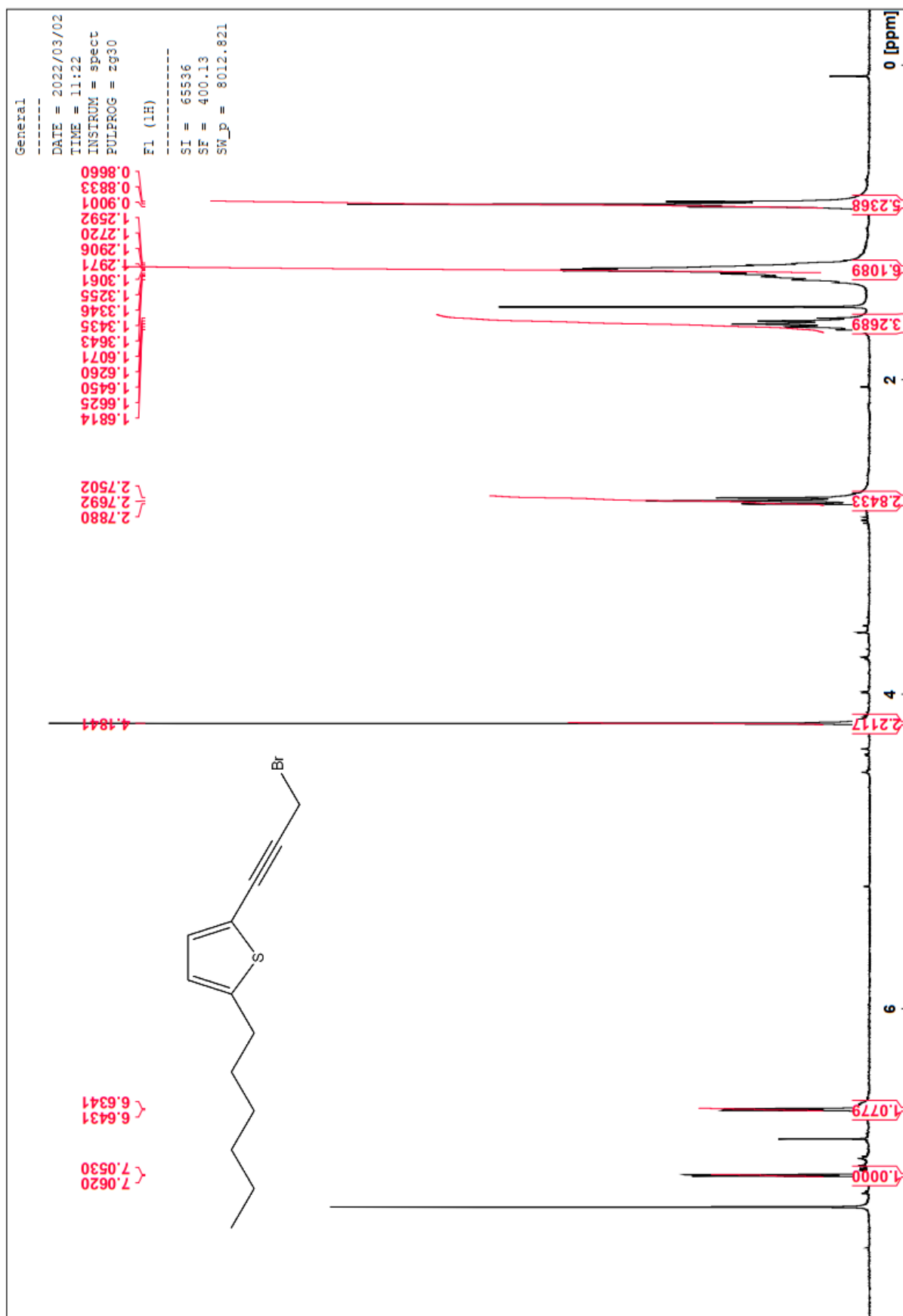


Figur 37. 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol, ¹HNMR

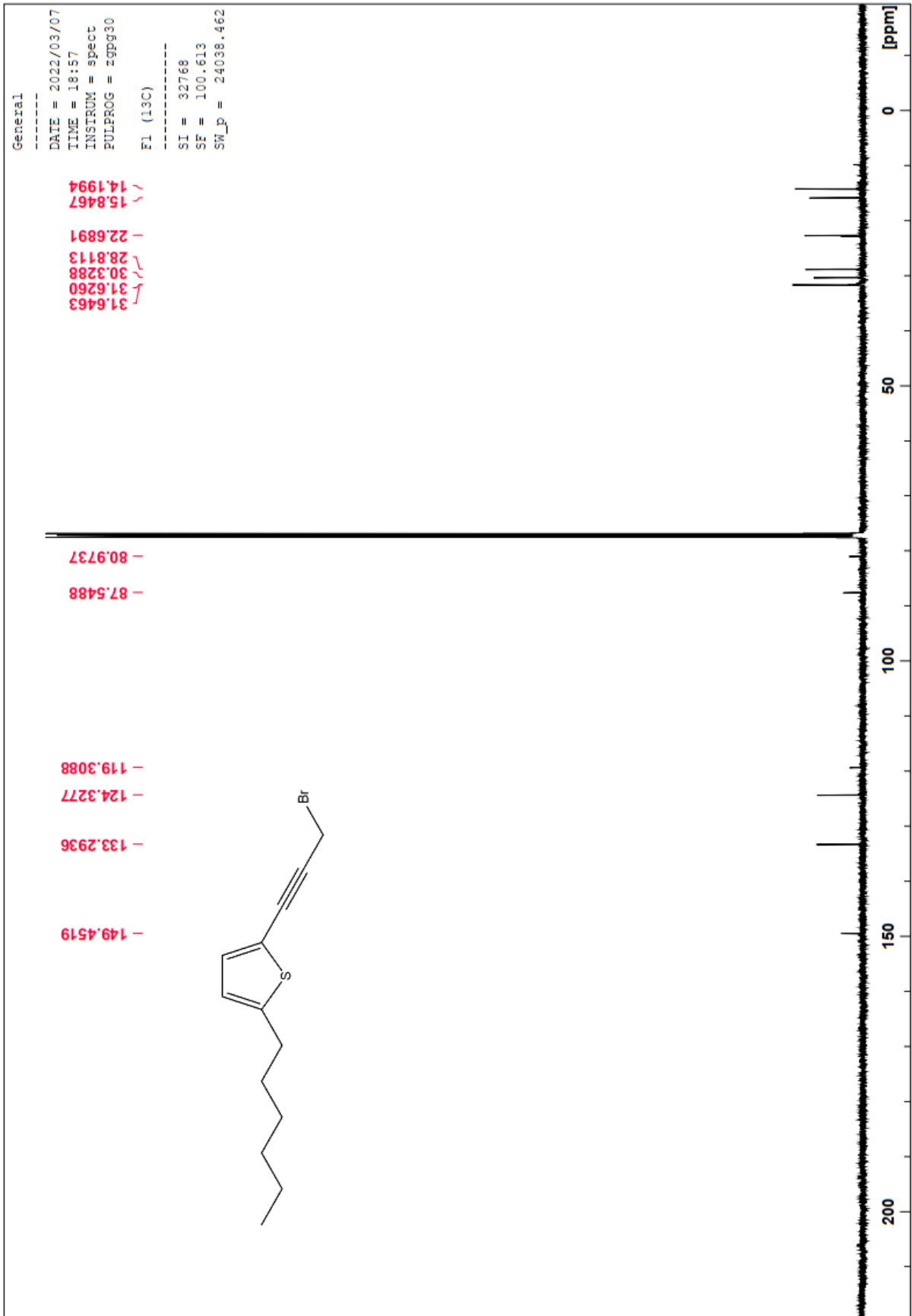


Figur 38. 3-(5-heksyltiofen-2-yl)prop-2-yn-1-ol, ¹³CNMR

6.7 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen (53)

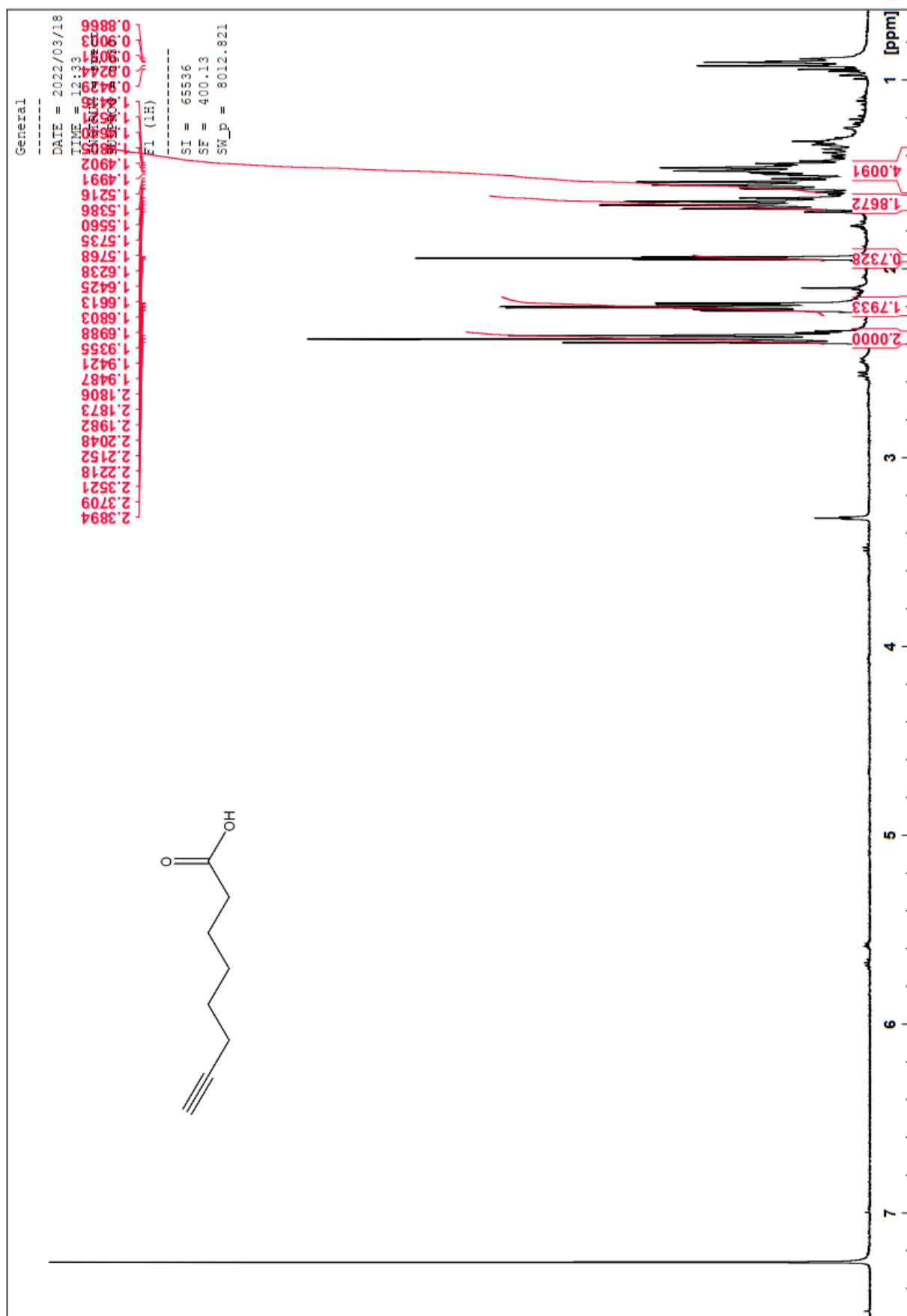


Figur 39. 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen, ¹³CNMR



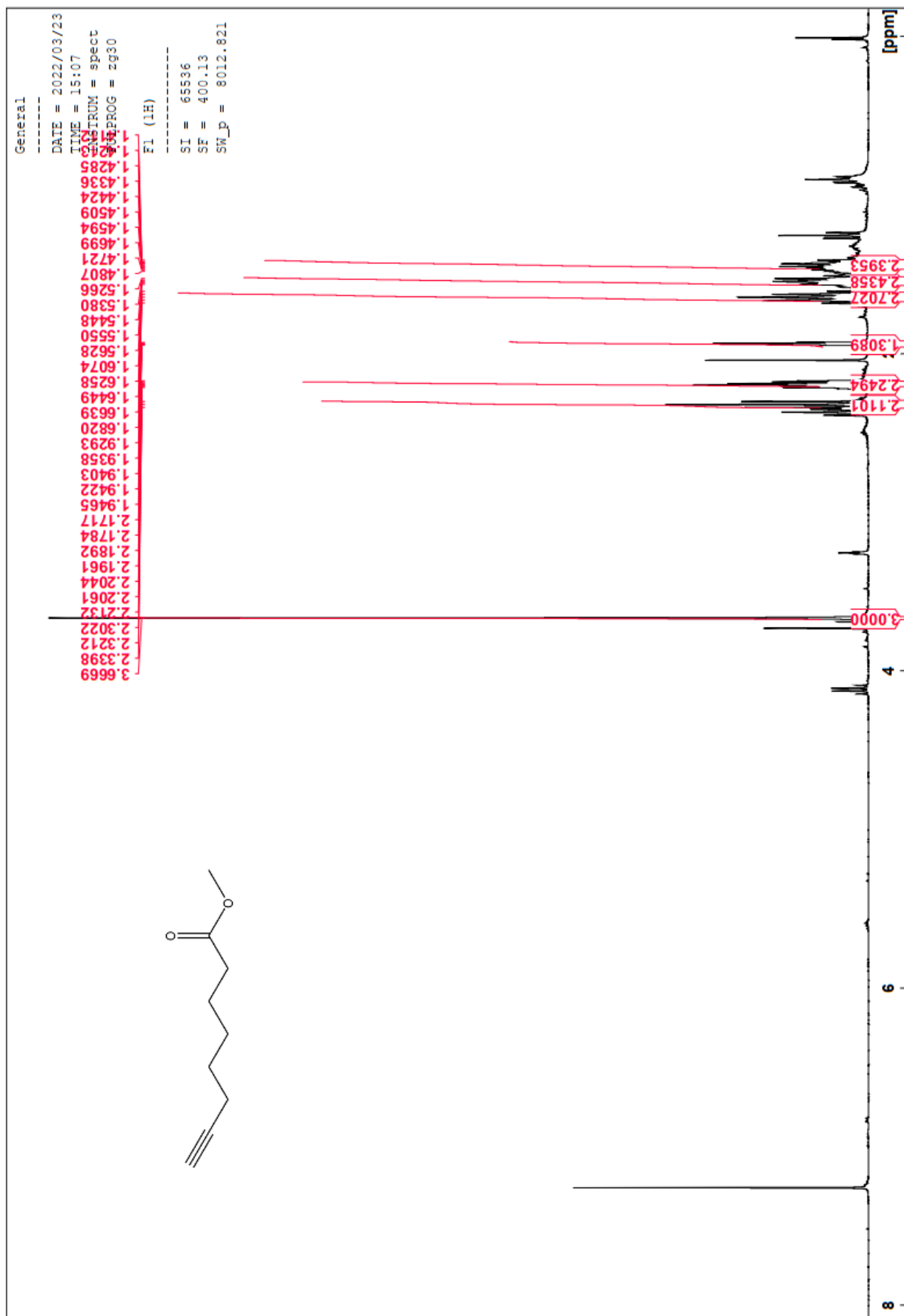
Figur 40. 2-(3-bromprop-1-yn-1-yl)-5-heksyltiofen, ¹³CNMR

6.8 Okt-7-ynsyre (49)

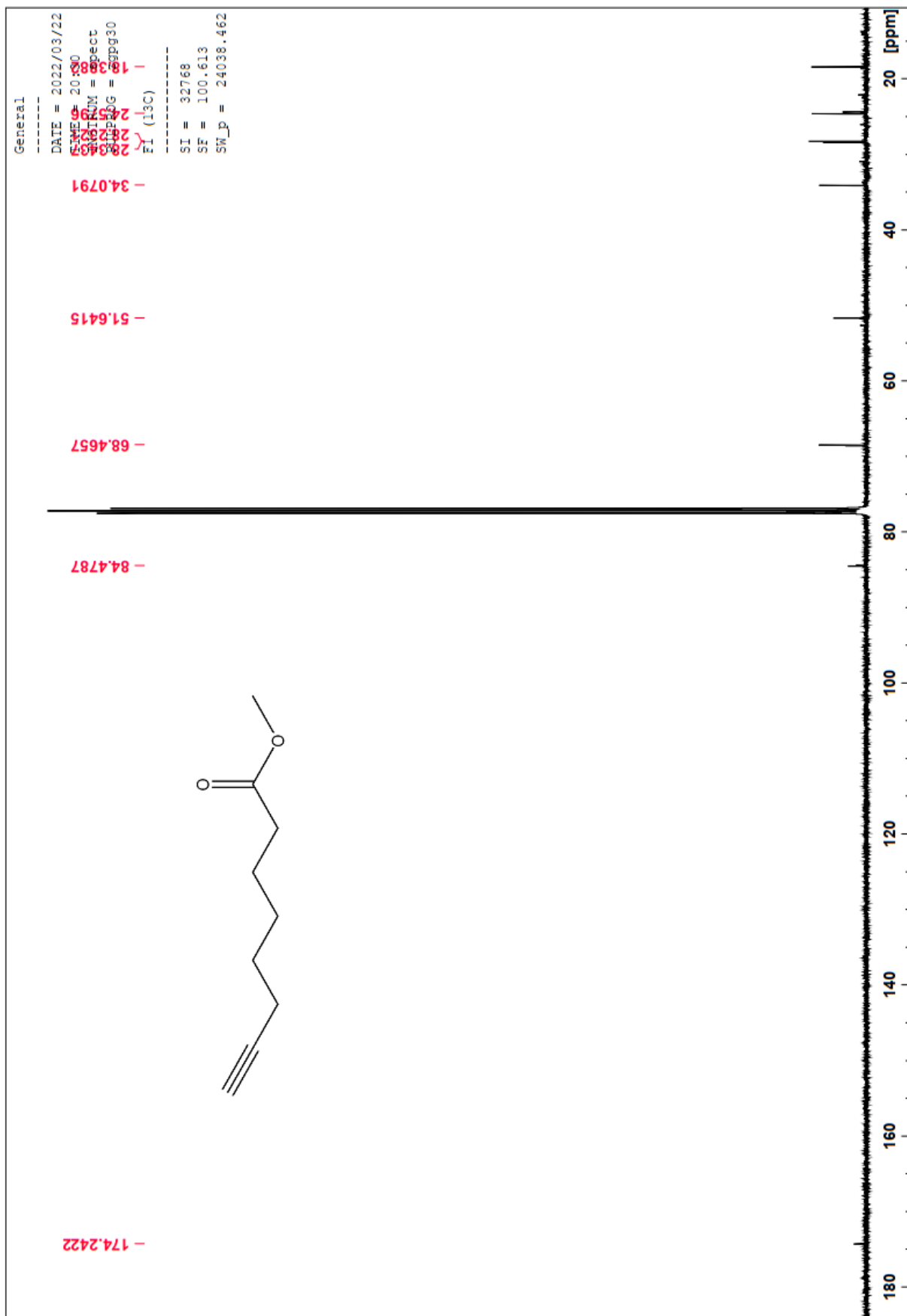


Figur 41. Okt-7-ynsyre, ¹HNMR

6.9 Metyl okt-7-ynat (48)

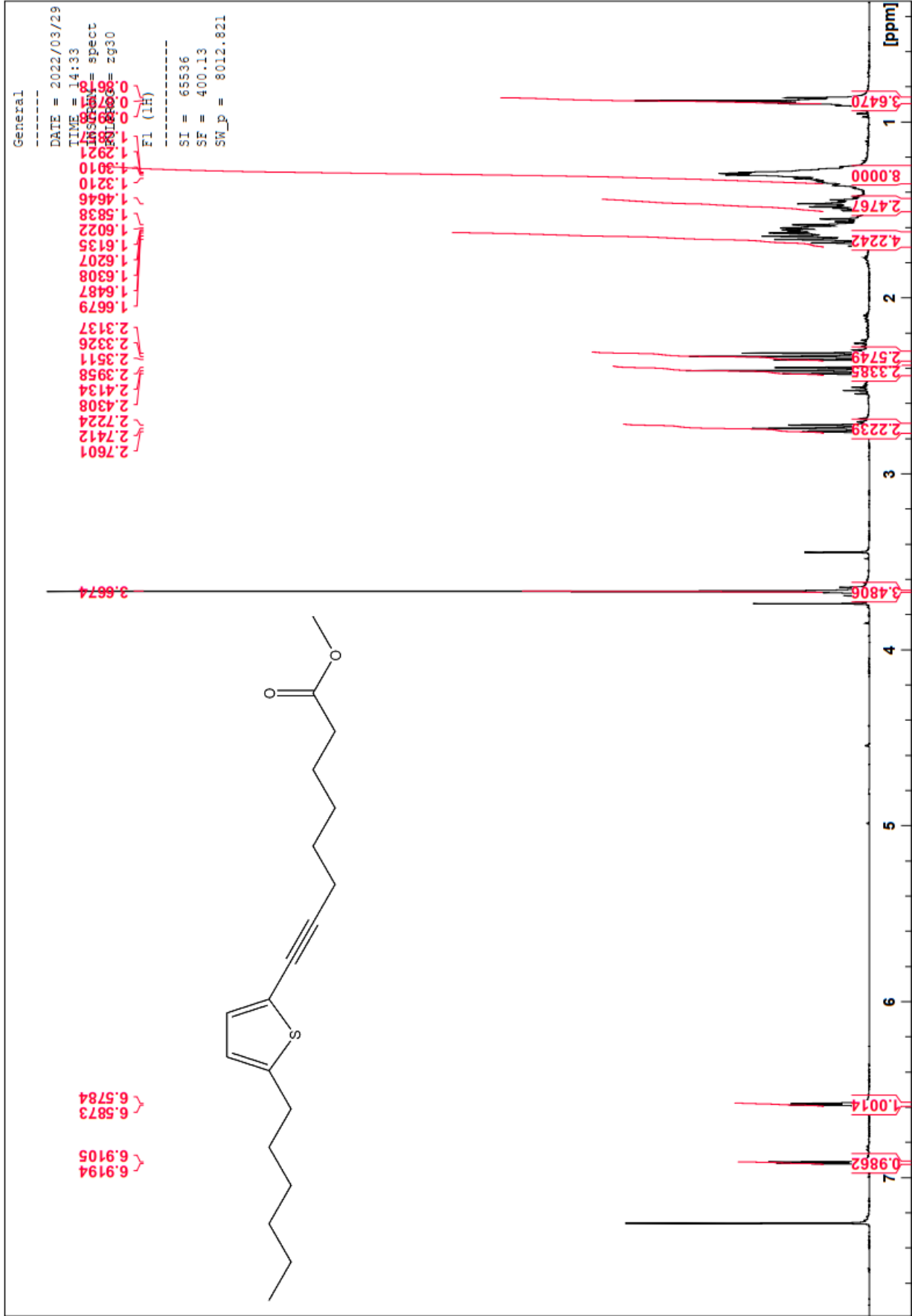


Figur 42. Metyl okt-7-ynat, ¹H NMR

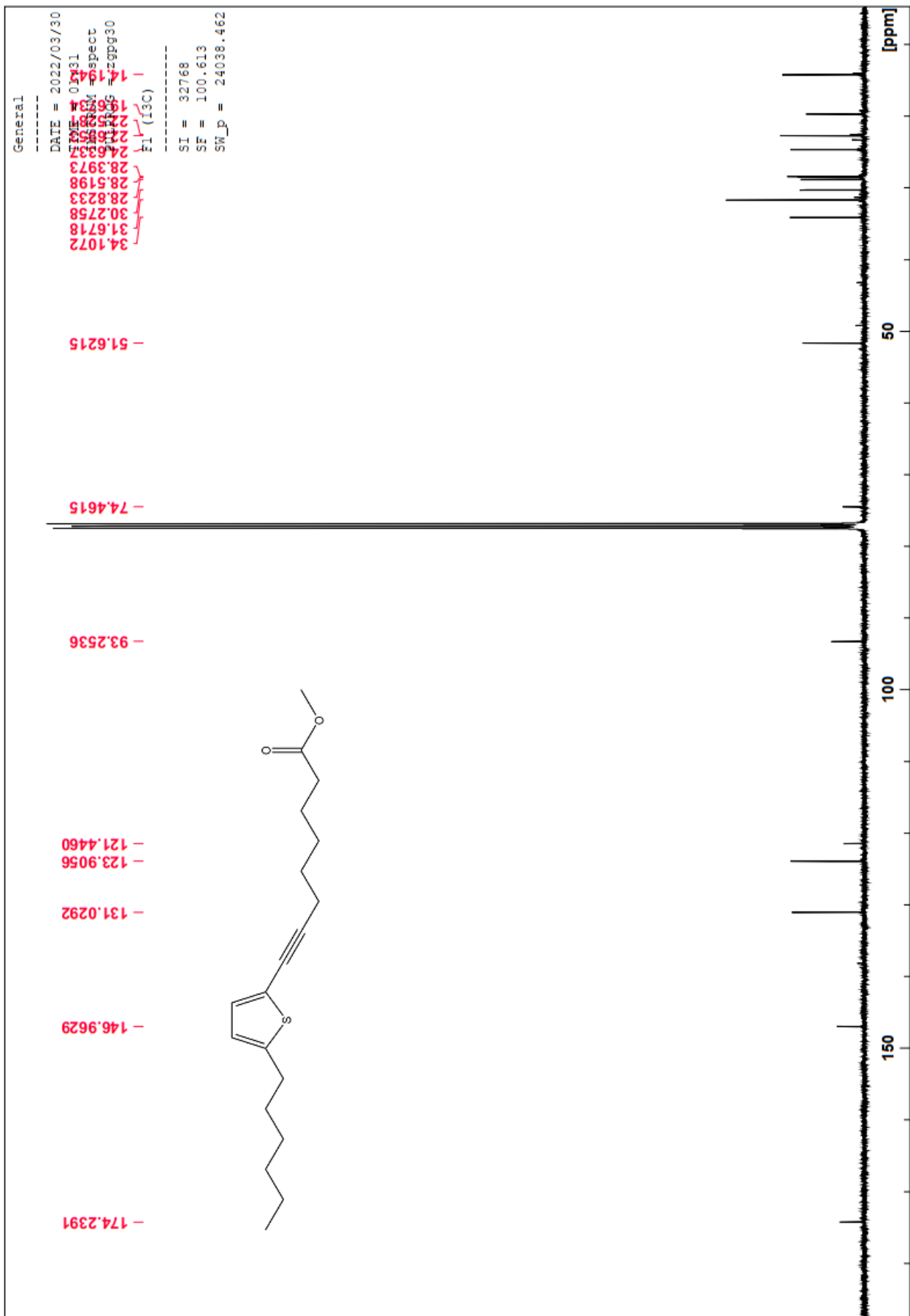


Figur 43. Metyl okt-7-ynat, ¹³CNMR

6.10 Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)okt-7-ynat (47)

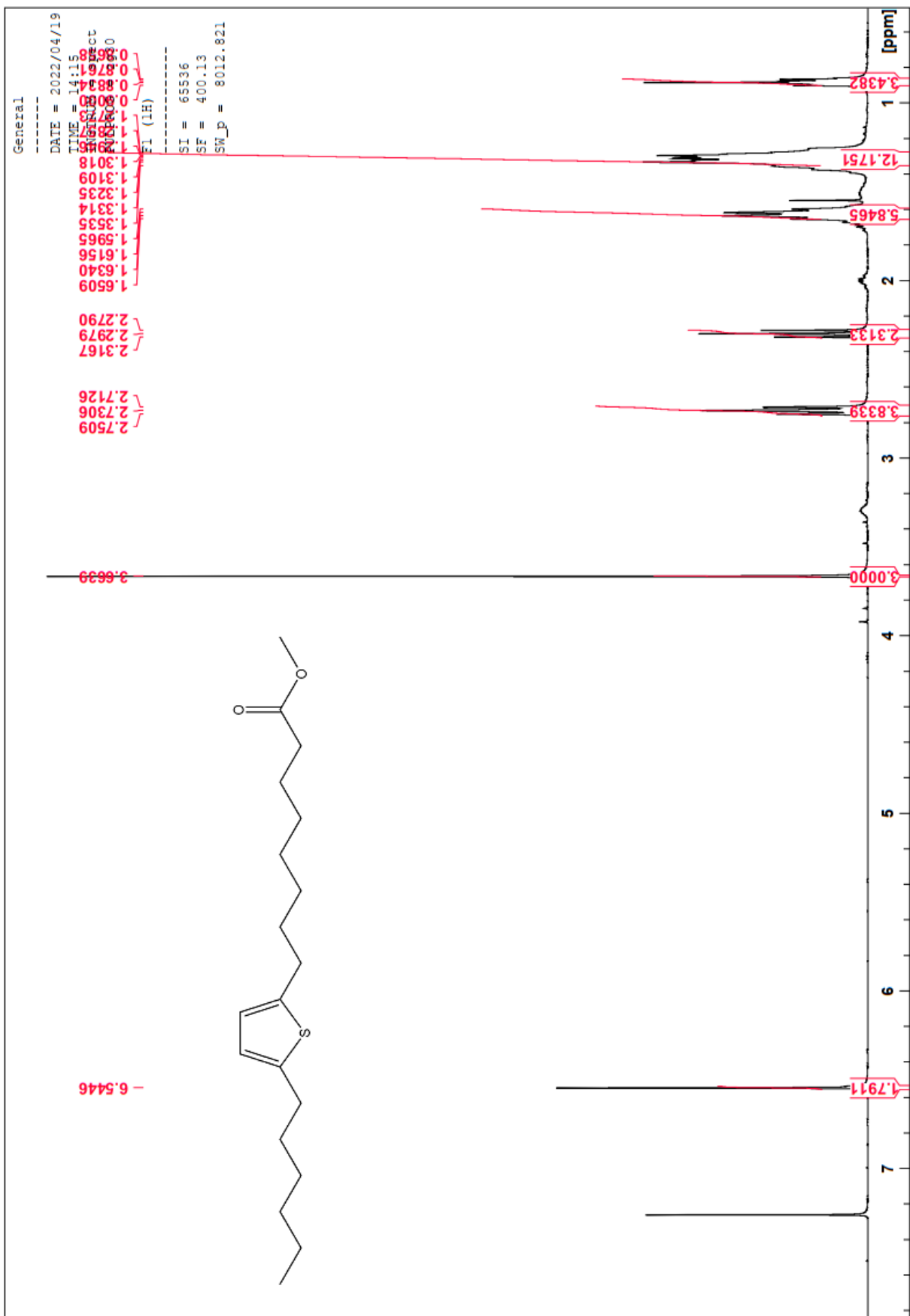


Figur 44. Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)okt-7-ynat, ¹HNMR

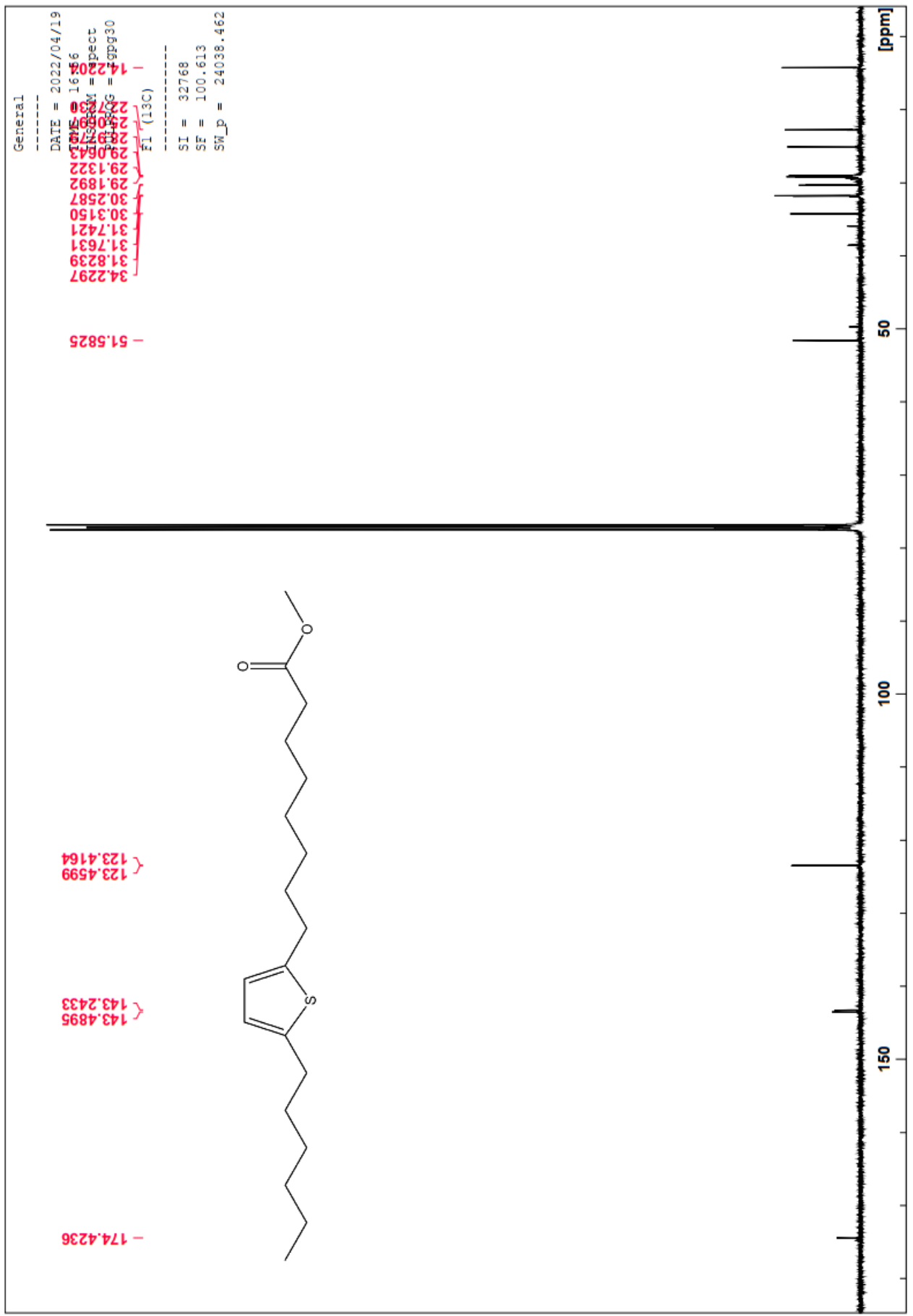


Figur 45. Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)okt-7-ynat, ¹³CNMR

6.11 Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)oktanat (1)



Figur 46. Metyl 8-(5-heksyltifoen-2-yl)oktanat, ¹HNMR



Figur 47. Metyl 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat, ¹³CNMR



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway