

Mastergrads oppg. 2012

Syntese mot ω -funksjonaliserte flerumettede
fettsyrederivater

Synthesis towards ω -functionalized polyunsaturated
fatty acid derivatives

KINE KLÆBO

Ukent



UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP
Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap
Masteroppgave 60 stp. 2012



Forord

Denne oppgaven ble utført ved Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (IKBM) på Universitetet for miljø- og biovitenskap (UMB) med Professor Yngve Stenstrøm som veileder.

Jeg vil spesielt takke Yngve Stenstrøm for god veiledning, uendelig mye tid til spørsmål om smått og stort, og ikke minst for sin smittende entusiasme for organisk kjemi. Jeg vil også takke for friheten jeg har fått til å organisere arbeidet selv.

Jeg vil også takke min eksterne veileder Trond Vidar Hansen.

En stor takk til Gunnar Roset for et godt samarbeidet i den første delen av oppgaven.

Videre vil jeg takke alle ansatte på kjemiavdelingen, spesielt Anne Gravidahl for praktisk tilrettelegging av kjemikalier og utstyr, og førsteamanuensis Dag Ekeberg for å ha tatt GC-MS prøver.

Jeg vil også takke stipendiat Anne Marie Langseter og Harrison Gallantree-Smith for tips til det praktiske arbeidet, svar mine håpløse spørsmål, oppmuntrende ord og hyggelig selskap på laboratoriet.

Takk til medstudenter for særdeles morsomme lunsjpauser og diskusjoner.

Takk til Richard Ingebrigtsen og Eivind Andre Sørensen Eid for gjennomlesning av oppgaven.

Tilslutt vil jeg også takke venner, familie og spesielt samboeren min, for uunværelig støtte, motivasjon og for alt dere har gjort for meg.

Ås, mars 2012

Kine Klæbo

Sammendrag

Målet med oppgaven var å syntetisere (9Z,12Z,15Z)-metyl-18-hydroksi-2-metyloktadeka-9,12,15-trienat (**1**), (12Z,15Z)-metyl-18-hydroksi-2-metyloktadeka-12,15-dienat (**23a**) og (12Z,15Z)-metyl-18-metoksi-2-metyloktadeka-12,15-dienat (**23b**), som en del av et prosjekt om fettsyrrers biokjemiske innvirkning på fiskehelse og metabolisme hos atlantisk laks (*Salmo salar*).

Oppgaven omhandler to syntesestrategier, hvor de samme sentrale reaksjonene er felles. Dette innebærer koblingsreaksjoner med terminale alkyner og propargyl bromider basert på acetylenkjemi, innføring og fjerning av beskyttelsesgrupper og hydrogenering.

Målsetningen for den første strategien var å syntetisere et ω -3,6,9 fettsyrederivat (målmolekyl **1**), mens målsetningen for den andre strategien var å syntetisere ω -3,6 fettsyrederivatene (målmolekyl **23a** og **23b**). Målmolekylene er vist i figur 1.1, 1.2 og 1.3.

For målmolekyl **1** bestod arbeidet i å syntetisere metyldek-9-ynat (**13**) og 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (**17**) som ble koblet sammen til metyl 13-(trimetylsilyl)trideka-9,12-dienat (**12**). Det var meningen at forbindelse **12** videre skulle syntetiseres til forbindelse **10**. Det ble forsøkt å syntetisere 5-brompent-3-yn-1-ol (**4**) som da skulle kobles med forbindelse **10**. Veien videre var ment å skulle være en lineær syntese fram mot målmolekyl **1**.

For målmolekylene **23a** og **23b** bestod arbeidet i å syntetisere butyn-3-ylacetat (**30**) og koble denne sammen med 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (**17**) for å danne 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-dien-1-ylacetat (**29**). Videre ble hepta-3,6-dien-1-ylacetat (**28**) syntetisert ved å fjerne beskyttelsesgruppen trimetylsilyl (TMS) som ble forsøkt koblet sammen med metyl 11-bromundekanat (**27**), for å danne metyl 18-acetoksioktadeka-12,15-dienat (**26**). Veien videre mot målmolekylene **23a** og **23b** var ment å skulle være en lineær syntese.

Abstract

The aim of this study was to synthesize (9Z,12Z,15Z)-methyl-18-hydroxy-2-methyloctadeca-9,12,15-trienoate (**1**), (12Z,15Z)-methyl-18-hydroxy-2-methyloctadeca-12,15-dienoate (**23a**) and (12Z,15Z)-methyl-18-methoxy-2-methyloctadeca-12,15-dienoate (**23b**) as a part of various studies of fatty acids impact on the health and metabolism in atlantic salmon (*Salmo salar*).

This thesis deals with two synthesis strategies which are related to the same central reactions. This mainly involves coupling reactions with terminal alkynes and propargylic bromides, introduction/removal of protecting groups and hydrogenation.

The goal of the first strategy was to synthesise a ω -3,6,9 fatty acid derivative (target molecule **1**), while the goal of the second strategy was to synthesise ω -3,6 fatty acid derivatives (target molecules **23a** and **23b**). The target molecules are shown in figure 1.1, 1.2 and 1.3.

To reach target molecule **1** the process consisted of synthesizing methyldec-9-ynoate (**13**) and 3-bromo-1-(trimethylsilyl)-1-propyne (**17**), which was coupled to form methyl 13-(trimethylsilyl)trideca-9,12-diynoate (**12**). The intention was that **12** would further react to form compound **10**. An attempt to synthesise 5-bromopent-3-yn-1-ol (**4**) for coupling with compound **10** was also undertaken, and a linear approach to synthesise molecule **1** was planned.

The production of target molecules **23a** and **23b** consisted of synthesizing butyn-3-yl acetate (**30**), which was coupled with 3-bromo-1-(trimethylsilyl)-1-propyne (**17**), to form 7-(trimethylsilyl)hepta-3,6-diyne-1-yl acetate (**29**). Furthermore, hepta-3,6-diyne-1-yl acetate (**28**) was synthesized by removing the protecting group trimethylsilyl (TMS), which was an attempted coupling reaction, using methyl 11-bromoundecanoate (**27**) to form methyl 18-acetoxyoctadeca-12,15-diynoate (**26**). A linear approach to produce molecules **23a** and **23b** was also meant to be undertaken.

Kjemikalier

Forkortelse	Kjemisk navn
ATP	Adenosinetriposfat
<i>n</i> -Buli	Butyllitium
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamid
EtMgBr	Etylmagnesium bromid
GC-MS	Gasskromatografi - massespektrometri
HMPA	Heksametylfosforamid
HPLC	High-performance liquid chromatography
KAPA	Kalium 3-aminopropylamid
LDA	Litium diisopropylamid
LiBr	Litiumbromid
MeLi	Metyllitium
NAPA	Natrium 3-aminopropylamid
PUFAs	Polyunsaturated fatty acids (flerumettede fettsyrer)
TBAI	Tetrabutylammoniumjodid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEA	Trietylamin
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TLC	Tynnsjiktskromatografi
TMS-Cl	Trimetylsilylklorid
TTA	Tetradekyltioeddiksyre

Generelle bemerkninger

Det er i størst grad brukt IUPAC-nomenklatur for navnsetting av forbindelsene. Teksten er i "Times New Roman" hvor det ble brukt skriftstørrelse 12 og linjeavstand 1,5. Figurer og skjemaer er laget i ChemBioDraw 12.0 om ikke annet er nevnt. De fleste figurene er illustrert på en enkel måte og representerer ikke stereokjemi eller molekylets orientering i rommet.

Innholdsfortegnelse

1. Generell innledning	1
1.1 Mål og bakgrunn for oppgaven	1
1.2 Fettsyrer.....	3
1.2.1 Fettsyrer i cellen	4
1.2.2 Nedbryting av fettsyrer.....	5
1.2.3 Fettsyrer og helse	13
1.2.4 Fettsyrer som fôr i fiskeindustrien	14
1.2.5 Fettsyresyntese	16
1.2.5.1 Acetylenkjemi	17
1.2.5.2 Wittig reaksjon	18
1.2.5.3 Hydrogenering.....	21
1.2.5.4 Bruk av beskyttelsesgrupper	22
1.3 Velge syntesestrategi.....	24
1.3.1 Retrosyntese	24
1.3.2 Lineær vs. konvergent syntese	25
1.3.3 Analyse av målmolekylene ved retrosyntese	26
2. Resultater og diskusjon	30
2.1 Introduksjon	30
Syntesestrategi 1	31
2.2 Syntese av 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (17)	31
2.3 Synteser fram mot metyldek-9-ynat (13)	33
2.3.1 Syntese av 9,10-dibromdekan-1-ol (15).....	34
2.3.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14).....	36
2.3.3 Syntese av metyldek-9-ynat (13).....	37
2.4 Syntese av metyl 13-(trimetylsilyl)trideka-9,12-diyntat (12).....	39
2.5 Syntese fram mot 5-brompent-3-yn-1-ol (4).....	41
2.5.1 Syntese av 2-(but-3-yn-1-yloksi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (8).....	43
2.5.2 Syntese av 5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ol (7)	45
2.5.3 Syntese av 5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ylmetansulfonat (6).....	46
2.5.4 Syntese av 2-((5-brompent-3-yn-1-yl)oksi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (5)	48
2.5.5 Syntese av 5-brompent-3-yn-1-ol (4).....	49

2.6 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)	51
2.6.1 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)	52
2.4.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14) ved bruk av mikrobølger	54
Syntesestrategi 2	55
2.7 Syntese av butyn-3-ylacetat (30)	55
2.8 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diynylacetat (29)	57
2.9 Syntese av hepta-3,6-diyn-1-ylacetat (28)	58
Metode 1	58
Metode 2	60
2.10 Syntese av metyl 18-acetoksioktadeka-12,15-diynat (26)	61
2.11 Relevante forsøk	63
2.11.1 Syntese av 3,6-heptadiyn-1-ol (32)	63
2.11.2 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diyn-1-ol (33)	66
2.11.3 Syntese av metyl 11-brom-2-metylundekanat (34)	67
2.11.4 Syntese av (Z)-7-(trimetylsilyl)hept-3-en-6-yn-1-ylacetat (35)	69
3. Oppsummering og veien videre	71
4. Konklusjon	74
5. Eksperimentelt	75
5.1 Generelt	75
Syntesestrategi 1	76
5.2 Syntese av 3-Brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (17)	76
5.3 Synteser fram mot metyldek-9-ynat (13)	79
5.3.1 Syntese av 9,10-dibromdekan-1-ol (15)	79
5.3.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14)	81
5.3.3 Syntese av metyldek-9-ynat (13)	83
5.4 Syntese av metyl-13-(trimetylsilyl)tridek-9,12-diynat (12)	86
5.5 Syntese fram mot 5-brompent-3-yn-1-ol (4)	89
5.5.1 Syntese av 2-(but-3-yn-1-yloksi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (8)	89
5.5.2 Syntese av 5-((tetra-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ol (7)	91
5.5.3 Syntese av 5-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ylmetansulfonat (6)	94
5.5.4 Syntese av 2-((5-brompent-3-yn-1-yl)oksi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran (5)	97
2.5.5 Syntese av 5-brompent-3-yn-1-ol (4)	100
5.6 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)	103

5.6.1 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)	103
5.6.2 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14) ved bruk av mikrobølger.....	105
Syntesestrategi 2	107
5.7 Syntese av butyn-3-ylacetat (30).....	107
5.8 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diynylacetat (29).....	109
5.9 Syntese av hepta-3,6-diyn-1-ylacetat (28)	112
Metode 1.....	112
Metode 2.....	115
5.10 Syntese av metyl 18-acetoksioktadeka-12,15-diynat (26)	117
5.11 Relevante forsøk.....	120
5.11.1 Syntese av 3,6-heptadiyn-1-ol (32)	120
5.11.2 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diyn-1-ol (33)	123
5.11.3 Syntese av metyl 11-brom-2-metylundekanat (34).....	126
5.11.4 Syntese av (<i>Z</i>)-7-(trimetylsilyl)hept-3-en-6-yn-1-ylacetat (35)	129
Referanser	131

Indeks for figurer og skjemaer av syntesemolekylene

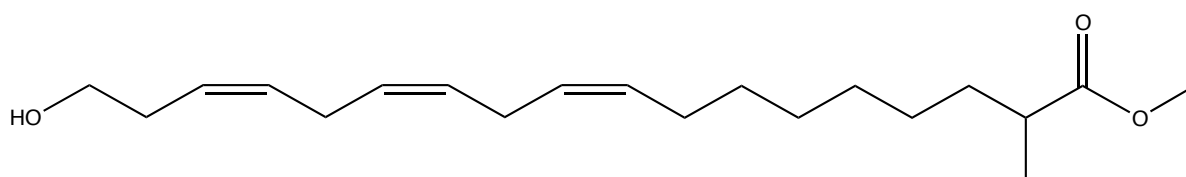
<i>Figur 1.1: Målmolekyl 1</i>	1
<i>Figur 1.2: Målmolekyl 23a</i>	2
<i>Figur 1.3: Målmolekyl 23b</i>	2
<i>Skjema 1.15: Et utkast av retrosyntesen til en ω-3,6,9 fettsyre (forbindelse 2)</i>	27
<i>Skjema 1.16: Retrosyntese av målmolekylet 1 (Syntesestrategi 1)</i>	28
<i>Skjema 1.17: Retrosyntese av målmolekylene 23a og 23b (Syntesestrategi 2)</i>	29
<i>Skjema 2.1: Syntese av forbindelse 17</i>	31
<i>Skjema 2.3: Syntese av målmolekyl 13</i>	33
<i>Skjema 2.4: Syntese av forbindelse 15</i>	34
<i>Skjema 2.6: Syntese av forbindelse 14</i>	36
<i>Skjema 2.8: Syntese av forbindelse 13</i>	37
<i>Skjema 2.11: Syntese av forbindelse 12</i>	39
<i>Skjema 2.13: Syntese mot forbindelse 4</i>	41
<i>Skjema 2.14: Syntese av forbindelse 8</i>	43
<i>Skjema 2.16: Syntese av forbindelse 7</i>	45
<i>Skjema 2.18: Syntese av forbindelse 6</i>	46
<i>Skjema 2.20: Syntese av forbindelse 5</i>	48
<i>Skjema 2.22: Syntese av forbindelse 4</i>	49
<i>Skjema 2.25: Alternativ syntese av forbindelse 14</i>	52
<i>Skjema 2.27: Syntese av forbindelse 14 ved bruk mikrobølger</i>	54
<i>Skjema 2.28: Syntese av forbindelse 30</i>	55
<i>Skjema 2.30: Syntese av forbindelse 29</i>	57
<i>Skjema 2.31: Syntese av forbindelse 28</i>	58
<i>Skjema 2.33: Forsøk på syntese av forbindelse 28</i>	60
<i>Skjema 2.35: Syntese av forbindelse 26</i>	61
<i>Skjema 2.36: Syntese av forbindelse 32</i>	63
<i>Skjema 2.39: Syntese av forbindelse 33</i>	66
<i>Skjema 2.40: Syntese av forbindelse 34</i>	67
<i>Skjema 2.42: Syntese av forbindelse 35</i>	69

1. Generell innledning

1.1 Mål og bakgrunn for oppgaven

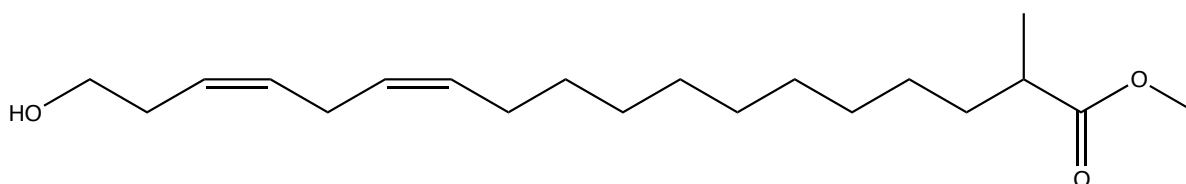
Denne masteroppgaven bygger delvis på to tidligere masteroppgaver skrevet av Susanne de Matos¹ og Lars K. M. Knutsen², og store deler av denne oppgaven ble utført i samarbeid med tidligere masterstudent Gunnar Roset³.

Ved prosjektstart var målet, i samarbeid med Roset³, å syntetisere ω -3,6,9 fettsyrederivatet (9Z,12Z,15Z)-metyl-18-hydroksi-2-metyloktadeka-9,12,15-trienat, omtalt som målmolekyl **1** (omtalt som målmolekyl **1b** i oppgaven til Roset³). Dette var også målmolekyl **1** i oppgaven til Knutsen², bare med en metylester (CH₃COO-) i ω -enden.

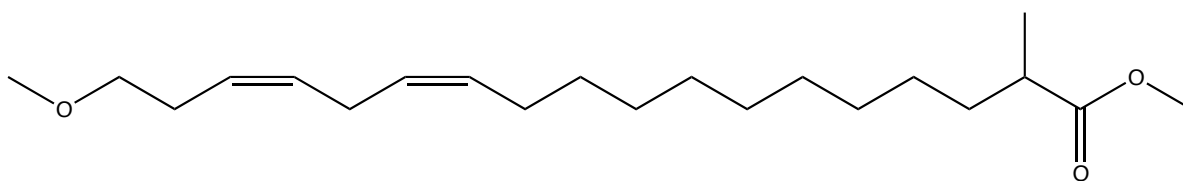


Figur 1.1: Målmolekyl **1**

Syntesen fram mot målmolekyl **1** nådde et studie hvor videre gjennomføring ble ansett som problematisk. Det ble derfor tatt en beslutning sammen med veileder Stenstrøm, om å heller syntetisere (12Z,15Z)-metyl-18-hydroksi-2-metyloktadeka-12,15-dienat (**23a**) og (12Z,15Z)-metyl-18-metoksi-2-metyloktadeka-12,15-dienat (**23b**). Målmolekylene **23a** og **23b** er ω -3,6 fettsyrederivater med en metylgruppe i α -posisjonen.



Figur 1.2: Målmolekyl **23a**



Figur 1.3: Målmolekyl **23b**

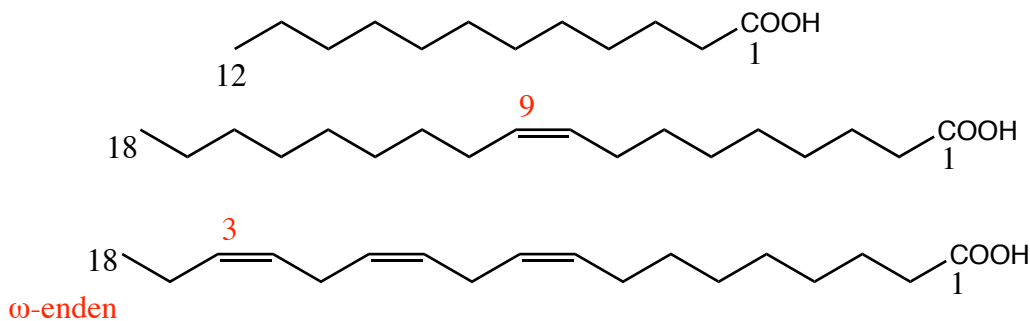
Målet med oppgaven var å komme frem til en pålitelig syntese av målmolekylene **1**, **23a** og **23b**, som en del av et prosjekt i regi av Universitetet for miljø- og biovitenskap om alternative fettsyrers biokjemiske innvirkning på fiskehelse og metabolisme hos atlantisk laks (*Salmo salar*). Prosjektet omhandler også alternative fettkilder i føret til oppdrettslaks⁴.

I denne oppgaven var en av målsetningene å innføre en metylgruppe på α -karbonet i et flerumettet fettsyrederivat. Dette har vist seg å kunne hindre normal β -oksidasjon^{5, 6}. Sammen med en funksjonalisert ω -ende, var tanken at dette kunne i gangsette ω -oksidasjon. Denne prosessen har blitt utviklet hos noen dyr og bryter ned fettsyrer som ikke gjennomgår normal β -oksidasjon^{7a}. Atlantisk laks skulle benyttes som forsøksdyr i dette prosjektet.

Det er nå en begrenset tilgang på marine ressurser som kan brukes i føret til oppdrettslaks^{4, 8}. Med en ekspanderende akvakultur, må de marine fettkildene i oppdrettsføret erstattes med alternative fettkilder. Det har vist seg at marine fettkilder delvis kan erstattes med vegetabiliske oljer⁹, men dette har ført til en nedgang i innholdet av ω -3 fettsyrer i fisken¹⁰. Grunnen til dette er at fisken ikke metaboliserer ω -3 fettsyrer selv og innholdet ω -3 i fisken styres av innholdet i føret¹¹. Det arbeides hele tiden med å utvikle andre alternative fettkilder. Hvis fettsyrer og fettsyrederivater kan syntetiseres på en effektiv måte, i tillegg til å ha en positiv effekt på fiskehelsen og øke innholdet av ω -3 fettsyrer i oppdrettsfisken, kan dette kan dette kanskje være med på å redusere bruken av de marine ressursene ytterligere. Dermed kan humant konsum av laks fortsette å øke uten at man reduserer innholdet av ω -3 fettsyrer i fisken og mister de helsemessige effektene som ω -3 fettsyrer har vist seg å ha mot en rekke sykdommer hos mennesker^{11, 12}.

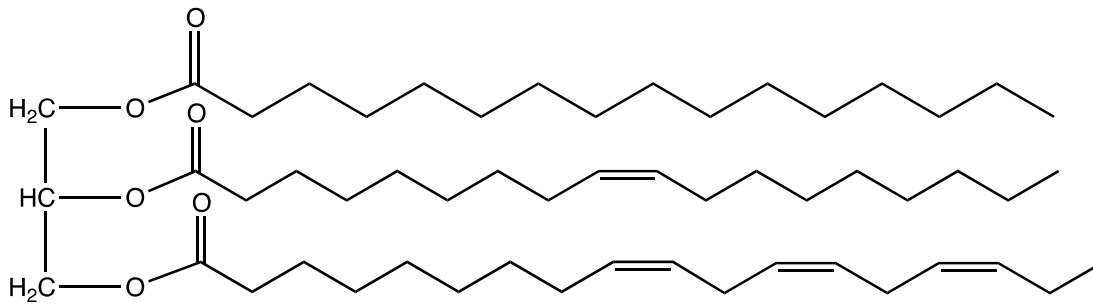
1.2 Fettsyrer

En fri fettsyre består av en lang karbonkjede med en syregruppe i den ene enden. De mest vanlige fettsyrene består av 12 til 24 karbonatomer^{7b}, men naturlig varierer de fra 4 til 36 karbonatomer. De opptrer hovedsakelig som uforgreinede med partalls karbonatomer, inkludert syregruppe-karbonet. Fettsyrer som ikke inneholder dobbeltbindinger i karbonkjeden kalles mettede fettsyrer. Inneholder de én eller flere dobbeltbindinger i karbonkjeden kalles de umettede: enumettede eller flerumettede fettsyrer (polyunsaturated fatty acids - PUFAs). Dobbeltbindingene kan ha *Z* (*cis*) eller *E* (*trans*) konfigurasjon, men nesten alle naturlig forekommende umettede fettsyrer har *Z*-konfigurasjon. Dette er med på å hindre kjedens fleksibilitet^{7b}. Dobbeltbindingene i flerumettede fettsyrer kan være konjugerte eller ukonjugerte. Ukonjugerte dobbeltbindinger er vanligvis separert med en metylengruppe (-CH=CH-CH₂-CH=CH-). En vanlig måte å omtale umettede fettsyrer på er som omega-fettsyrer, ω -fettsyrer. Da nummereres posisjonen på dobbeltbindingen(e) fra hydrokarbonenden, ω -enden. Flerumettede fettsyrer vil i denne oppgaven betegnes med posisjonen på den første dobbeltbindingen fra ω -enden (f.eks ω -3,6,9 fettsyre omtales her som ω -3 fettsyre).



Figur 1.4: En mettet fettsyre (laurinsyre), en enumettet ω -9 fettsyre (oljesyre) og en flerumettet ω -3 fettsyre (linolsyre)

Fettsyrer foreligger ofte naturlig som triestere av glyserol og er den enkleste formen av et lipid^{7b} (definisjon, se avsnitt 1.2.1). Disse triglyseridene består som regel av en blanding av forestrede fettsyrer (figur 1.5). Man kjenner triglyserider som fett eller olje, avhengig om de er fast eller flytende ved romtemperatur. Animalsk fett inneholder en høy andel av glyserider med mettede fettsyrer med unntak av fiskefett, som sammen med plantefett domineres av umettede fettsyrer.



Figur 1.5: Et eksempel på et blandet triglyserid (triacylglyserol)

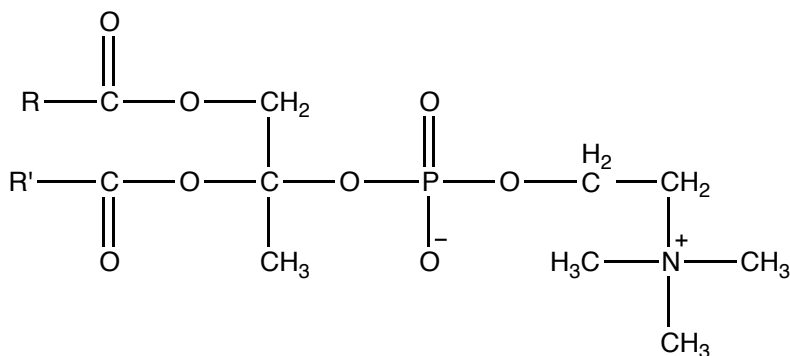
Fett eller olje brukes universalt som energireserve (langtidslagring) og isolasjon hos nesten alle levende organismer. I tillegg hjelper de med opptak og transport av de fettløselige vitaminene A, D, E og K. Fettsyrer er også utgangsstoffer for videre metabolisme til en rekke biologisk viktige produkter som eksempelvis prostaglandiner og leukotriener¹³. Fettsyrer, fettsyrederivater og fettsyrebiosyntesen kan også være utgangspunktet til eksempelvis syntese av noen insektsferomoner¹⁴.

I organisk kjemi klassifiseres fettsyrer som lipider^{7b} da de har egenskaper som gjør de uløselig i vann. Noen fettsyrer klassifiseres under naturstoffklassen polyketider. Da grupperes de på bakgrunn av biosynteseveien hvor acetyl-gruppen (acetyl-coenzym A) er byggestenen for å bygge opp en lang karbonkjede¹³. Dette forklarer for øvrig også hvorfor fettsyrene så å si utelukkende finnes som partalls kjeder. I denne oppgaven omtales fettsyrer som en del av lipidklassen.

1.2.1 Fettsyrer i cellen

Et lipid defineres som ”en klasse forskjellige forbindelser som er funnet i alle levende celler. De er uløselige i vann, men løselig i polart løsningsmiddel. Lipider inkluderer fett, oljer, triacylglyserider, fettsyrer, glykolipider, fosfolipider og steroider. Noen lipider er essensielle komponenter i biologiske membraner, i celledisignalisering, som energilagring og drivstoff i celler”^{15a}.

Fettsyrer er en av bestanddelene i lipider og disse er med på å danne selve cellemembranen. De spiller derfor en viktig og avgjørende rolle. Cellemembranen er helt avgjørende for cellens eksistens og derav alt liv generelt¹⁶. Denne membranen definerer cellens grenser, skaper en forskjell i cellens indre og ytre miljø, og omslutter dens organeller. Lipider utgjør en stor andel av komponentene i cellemembranen og har den viktige egenskapen av å være amfipatisk¹⁶. Et amfipatisk molekyl har både hydrofile (polare) og hydrofobe (upolare) egenskaper^{15b}. Hovedbestanddelen av lipider i cellemembranen består av fosfolipider. De har et glyserol-skjelett med ester-binding til to fettsyrer og et fosfat (figur 1.6). Fosfatet kan igjen være bundet til eksempelvis aminoalkoholer som cholin og etanolamin.



Figur 1.6: Skisse av fosfatidylcholin

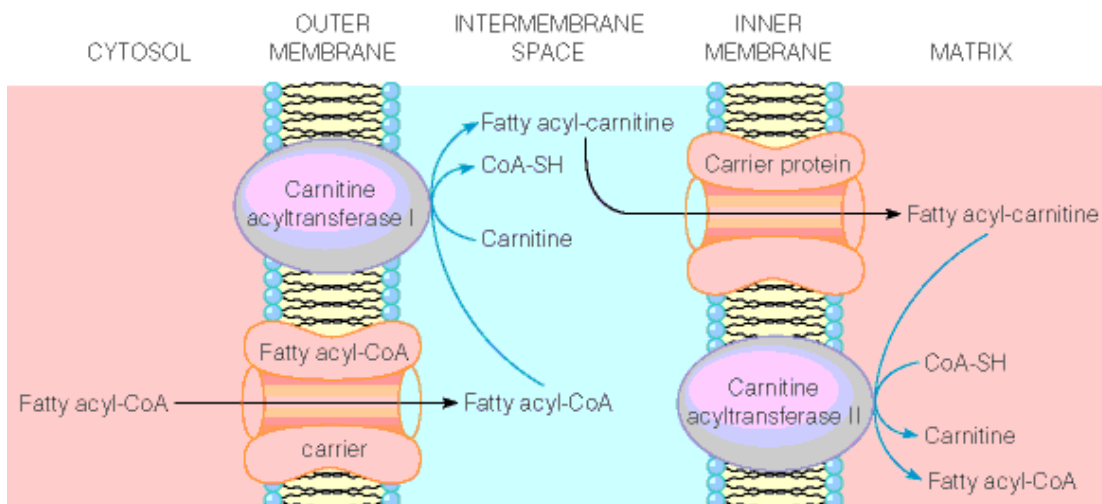
Cellemembranen består av et dobbeltlag med lipider hvor de hydrofobe delene orienteres mot hverandre og de hydrofile delene ut mot vandige omgivelser både på innsiden (cytoplasma) og utsiden av cellen. Dette laget utgjør en flytende mosaikk av lipider og i animalske cellemembraner vil lipidandelen være ca. 50 %¹⁶.

1.2.2 Nedbryting av fettsyrer

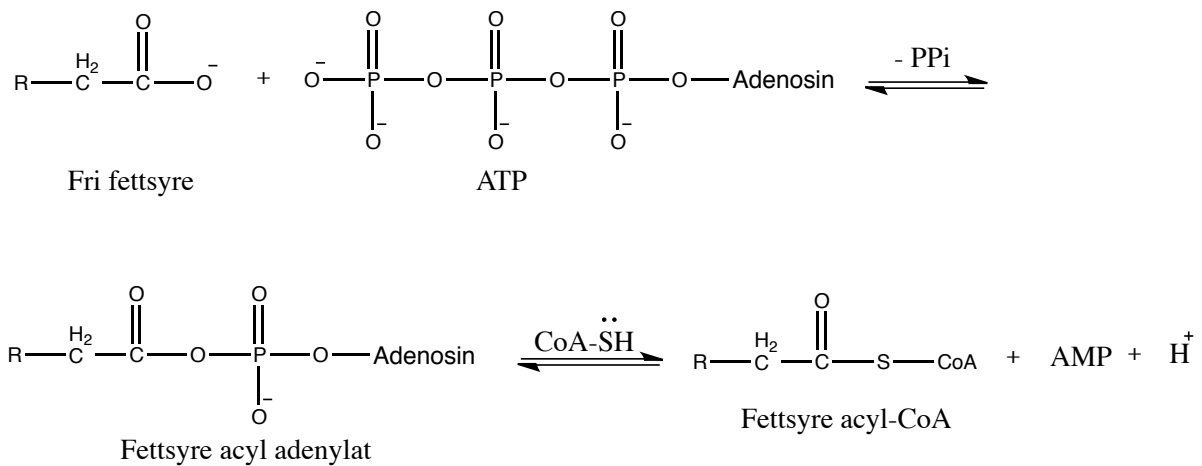
Celler kan oppta fettsyrer fra tre kilder: fett som konsumeres i dietten, fett som er lagret som lipid-dråper i cellen og fett som blir syntetisert i ett organ for så å bli transportert til et annet^{7a}. Nedbryting av disse fettsyrene skjer via flere katabolske prosesser. Den mest vanlige prosessen er β -oksidasjon.

β-oksidasjon

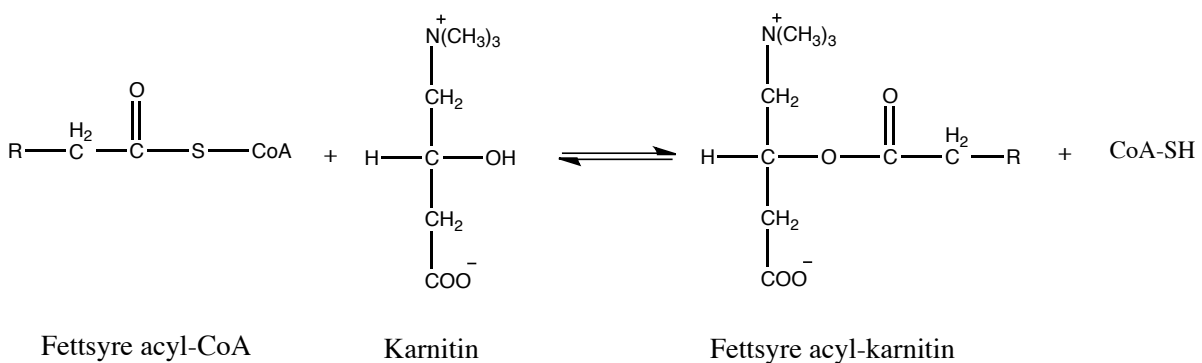
Denne nedbrytingen av fettsyrer skjer i mitokondriens matriks. Frie fettsyrer befinner seg i den intracellulære væsken (cytosolen), enten fra biosyntesen eller transportert fra fettdepoter på utsiden av cellen¹⁷. Mitokondriens indre membran er impermeabel for frie fettsyrekjeder og acetyl-CoA, slik at spesifikke transportsystemer må benyttes. I forkant av oksideringen, må fettsyrer aktiveres til fettsyre acyl-CoA før de transporteres inn i mitokondrie matriksen. Dette er en enzym-assistert transportsyklus, kjent som Karnitin syklusen¹⁷ (figur 1.7). Fettsyre acyl-CoA går inn i den ytre mitokondrie membranen hvor den i det intermembrane rommet reagerer med karnitin og omdannes til fettsyre acyl-karnitin. I denne formen kan den videre gå inn i den indre mitokondrie membranen, hvor den igjen omdannes tilbake til fettsyre acyl-CoA.



Figur 1.7: Fettsyrer må transporteres inn i mitokondrie matriksen i forkant av oksidasjonen og denne transportsyklusen er kjent som Karnitin syklusen¹⁷



Skjema 1.1: Dannelse av fettsyre acyl-CoA¹⁷

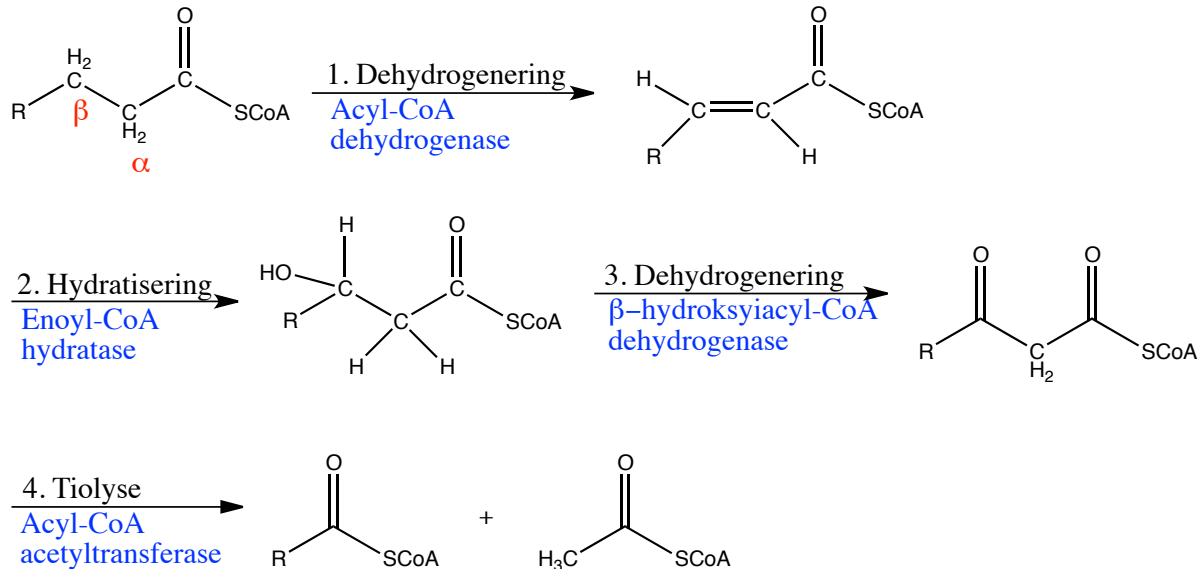


Skjema 1.2: Dannelse av fettsyre acyl-karnitin¹⁷

Inne i matriksen gjennomgår fettsyre acyl-CoA en serie med reaksjoner, hvor hver runde frigjør to karbonatomer i form av acetyl-CoA. Disse transporteres videre til sitronsyresyklusen (Krebs syklus) for fullstendig oksidasjon til CO₂. Hver runde starter med oksidasjon av β-karbonet, derav navnet β-oksidasjon.

Det første trinnet i oksidasjonen av en mett fettsyre er en dehydrogenering mellom α- og β-karbonet, dette resulterer i dannelsen av en *trans*-dobbeltbinding. Dobbeltbindingen blir så hydratisert og dehydrogenert. Dehydreringen medfører en ny karboksylgruppe på β-karbonet. I det siste trinnet vil den nukleofile tiogruppen på coenzym-A angripe den nye karbonylgruppen

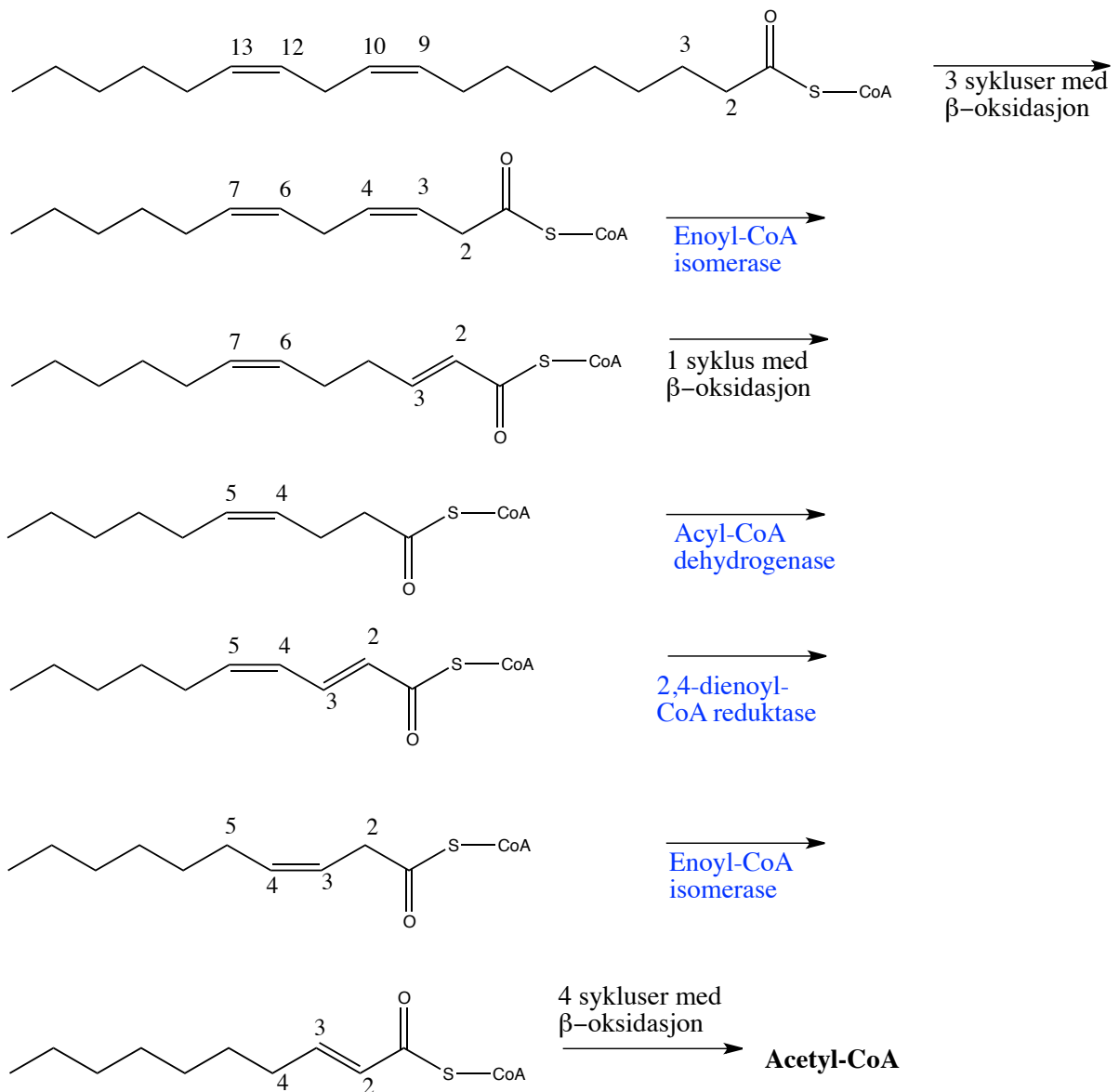
på β -karbonet, bryte den tidligere α,β -bindingen og frigjøre et acetyl-CoA. Denne prosessen gjentas til det siste produktet er to acetyl-CoA. Alle trinnene er katalysert av spesifikke enzymer som er tilpasset fettsyrens kjedelengde. Trinnene er vist i skjema 1.3.



Skjema 1.3: De første trinn av β -oksidasjon av mettede fettsyrer^{7a}. Spesifikke enzymer er merket i blått

En vanlig β -oksidasjon er avhengig av at fettsyren har karbonatomer i partall. Når dette ikke er tilfellet, kreves det tre ekstra reaksjonstrinn og sluttproduktet blir acetyl-CoA og propionyl-CoA. En egen prosess hvor enzymer katalyserer innførsel av et karbonatom i propionyl-CoA, muliggjør to acetyl-CoA som sluttprodukt¹⁷.

Umettede fettsyrer gjennomgår også β -oksidasjon, men denne prosessen krever to ekstra reaksjonstrinn. Oksidasjonen foregår lik mettede fettsyrer frem til dobbeltbindingen kommer i posisjon 3 fra karbonylgruppen. Siden dobbeltbindingen(e) er i *cis*-konfigurasjon og ikke er riktig posisjonert i forhold til hydratiseringen, trenger de et spesifikt enzymssystem. Disse enzymene katalyserer dobbeltbindingen til *trans*-konfigurasjon og flytter den i riktig posisjon. Når dette er gjort fortsetter oksidasjonen frem til neste dobbeltbinding hvor prosessen gjentas eller gjennomfører normal oksidasjon av resten av kjeden.



Skjema 1.4: Oksidasjon av en flerumettet fettsyre (linolsyre)¹⁷

Peroksisomal β -oksidasjon

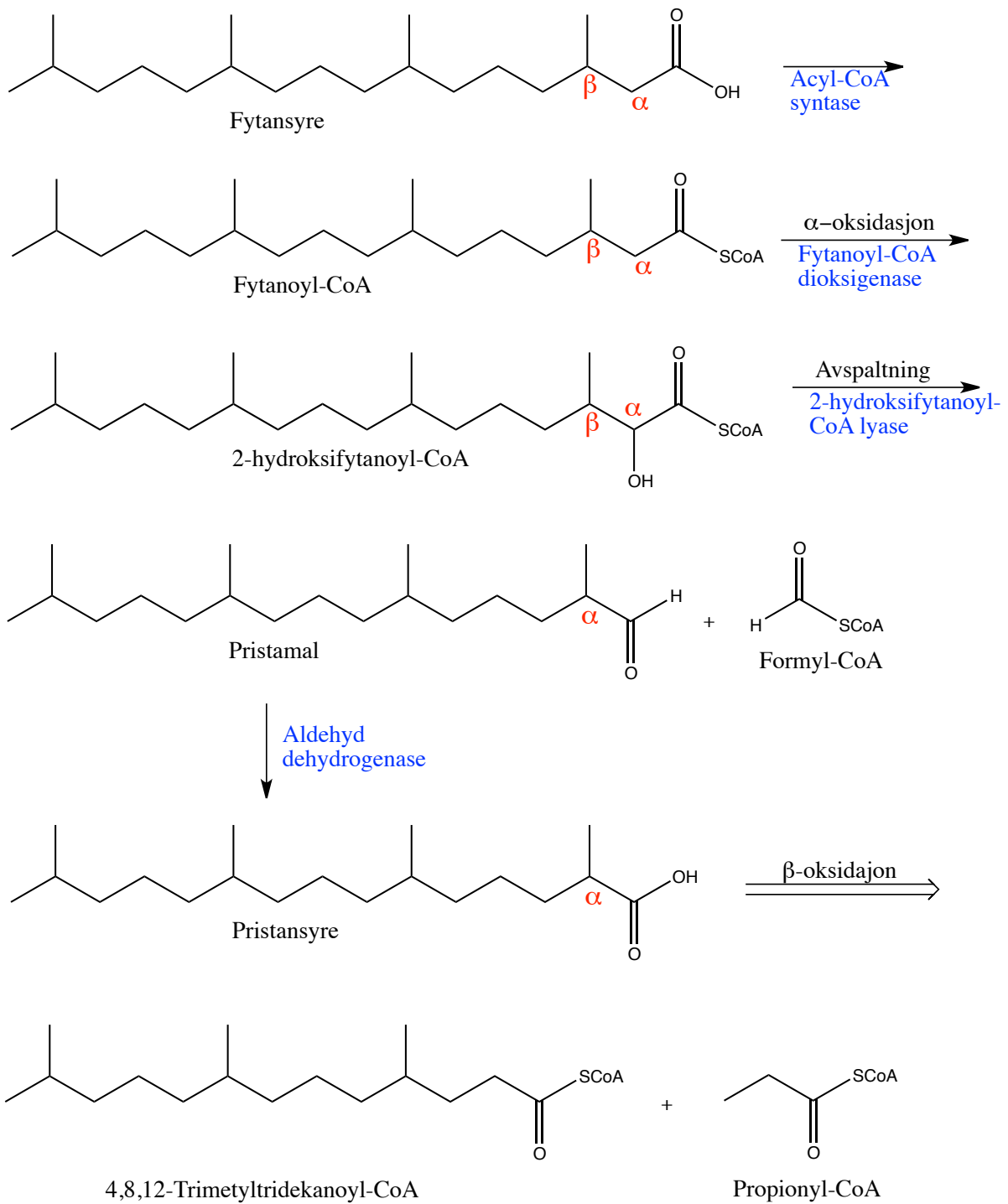
En variasjon av β -oksidasjon finner sted i den spesialiserte organellen peroksisom. Denne membranavgrensede organellen er tilstede i de fleste eukaryote celler og har som hovedoppgave å bistå metabolismen av fettsyrer og andre metabolitter. I likhet med mitokondriell β -oksidasjon, inneholder prosessen fire reaksjonstrinn: (1) dehydrogenering (2) addisjon av vann til dobbeltbindingen (3) oksidasjon av β -hydroacyl-CoA til et keton og (4) tiolisk brytning av coenzym-A^{7a}. Funksjonen til denne oksideringsprosessen er ikke helt kjent, men trolig er det

lange fettsyrer (over 22 karbonatomer) som oksideres her¹⁷. Studier viser at nedbrytning gjennom peroksisomal β -oksidasjon stimuleres hos noen celler, hvis mettede fettsyrer er forgrenet¹⁸ eller α -metylerte¹⁹. Dette gjelder også α -metylerte umettede fettsyrer og 3-tia fettsyrederivater⁶.

Nedbrytingen katalyseres av en rekke enzymer og danner C_4 og C_6 acyl-CoA enheter som produkt. Disse transporteres videre til mitokondria for komplett β -oksidasjon. Elektronene som frigjøres i oksidasjon inngår ikke i elektrontransportkjeden for dannelse av ATP, men går direkte til oksygen. Oksygenet reduseres til hydrogenperoksid, som igjen katalyseres til vann og oksygen. Dette trinnet er noe forskjellig fra den mitokondrielle oksidasjonen. Siden det ikke dannes ATP i prosessen, regnes den ikke som energigivende, selv om det genereres varme. Men med tanke på at produktene blir transportert videre til mitokondria for komplett oksidasjon, er denne prosessen likevel en del av en energigivende prosess.

α -oksidasjon

Når en fettsyre er sterisk hindret på β -karbonet, vil en alternativ nedbryting skje fremfor β -oksidasjon²⁰. Denne prosessen kalles α -oksidasjon og finner sted i peroksisomer. Denne katabolske prosessen ble først kjent i forbindelse med Refsums sykdom¹⁷. Hvis β -karbonet er substituert med for eksempel en metylgruppe, vil det først skje en oksidasjon på α -karbonet og deretter en avspaltning av et enkelt karbonatom i form av formyl-CoA. Dette vil videre degraderes til format og CO_2 ²¹. Den resterende karbonkjeden brytes ned via β -oksidasjon om den ikke inneholder flere steriske hindringer i β -posisjon.

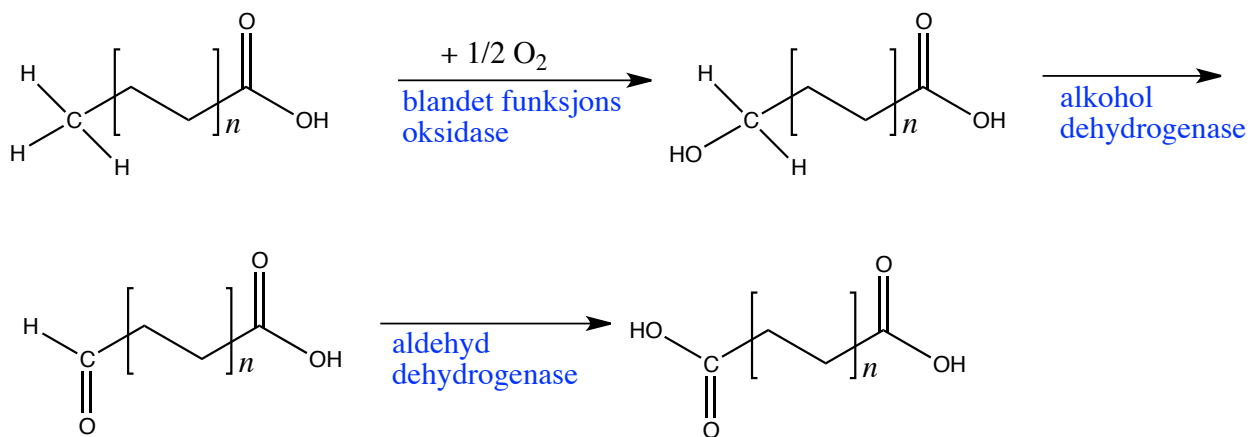


Skjema 1.5: α -oksidasjon av fytansyre^{7a}. Propionyl-CoA frigjøres som et resultat av β -oksidasjon når α -karbonet er substituert

ω -oksidasjon

Hos noen organismer som for eksempel vertebrater, finner ω -oksidasjon sted^{7a}. Denne nedbrytingen skjer i endoplasmatisk retikulum i lever- og nyreceller, og starter fra ω -enden. Prosessen foretrekker fettsyrer med 10 til 12 karbonatomer og utgjør en liten del av organismens fettsyrekatabolisme^{7a}. Det er foreslått at denne prosessen er viktigere når β -oksidasjonen blir hindret av fettsyrer med substituentter på α - eller β -karbonet^{5, 20}. En studie av Larsen, Granlund, Holmeide, Skattebøl, Nebb og Bremer⁶ viser at 3-tia fettsyrer blir metabolisert av ω -oksidasjon, etterfulgt av β -oksidasjon fra ω -enden.

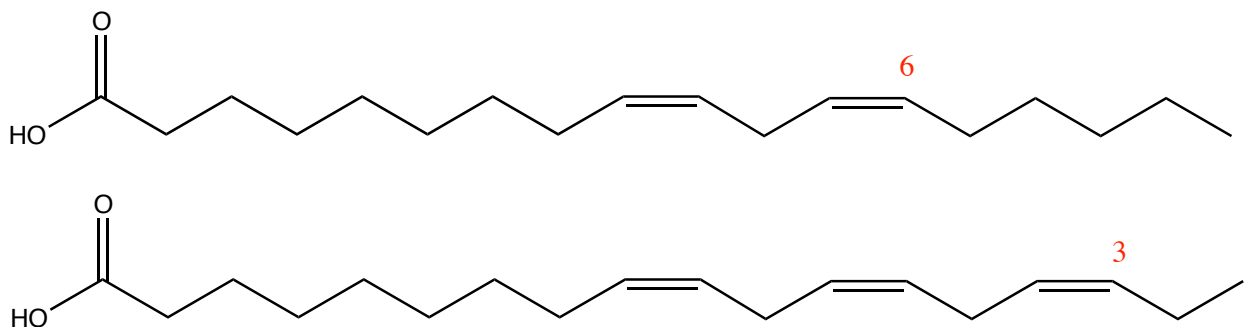
Denne prosessen deles inn i tre trinn og starter med enzymkatalysert innføring av en hydroksylgruppe på ω -karbonet. Hydroksylgruppen blir videre oksidert til et aldehyd og resulterer tilslutt i en karboksylsyre. På dette tidspunktet kan karboksylgruppene i begge endene av molekylet festes til et coenzym-A og transporteres videre til mitokondria for normal β -oksidasjon. I hver runde i β -oksidasjonen vil fettsyren gi dikarboksylsyrer, eksempelvis succinat (1,4-butandisyre) og disse kan inngå i sitronsyresyklusen (Krebs syklus)^{7a}.



Skjema 1.6: De første trinnene i ω -oksidasjon^{7a}. Enzymene som deltar er merket i blått

1.2.3 Fettsyrer og helse

Menneskekroppen kan selv produsere de fleste fettsyrene den trenger, men unntak av linolsyre (ω -6 fettsyre) og linolensyre (ω -3 fettsyre). Pattedyr har kun enzymer for å innføre dobbeltbindinger fra posisjon ω -9 og frem til karboksylenden. Siden mennesker mangler enzymene Δ^{12} - og Δ^{15} -desaturase som er nødvendige for syntesen av linolsyre og linolensyre, regnes disse som essensielle fettsyrer og bør inntas gjennom kostholdet fra for eksempel plantebaserte kilder¹³.



Figur 1.8: De essensielle fettsyrene linolsyre (øverst) og linolensyre (nederst)

Linolsyre og linolensyre er viktige forløpere til metabolitter som danner andre flerumettede fettsyrer som ω -6 fettsyren arakidonsyre (AA), ω -3 fettsyrene eikosapentaensyre (EPA) og dokosaheksaensyre (DHA), i tillegg til prostaglandiner og leukotriener. Disse fettsyrene er viktig for god helse og kan nærmest regnes som essensielle fettsyrer da kroppen ikke klarer å produsere store mengder hurtig nok. Tilførsel av arakidonsyre kan raskt forbedre et mangelsykdomsbilde²².

De senere årene har det vært økt oppmerksomhet rundt fet fisk og kosttilskudd med fiskeoljer og krillolje²³. Fet fisk inneholder ω -3 fettsyrene EPA og DHA, og disse har vist seg å ha gunstig helseeffekter^{24, 25}. Særlig i forebygging og behandling av hjerte- og karsykdommer²⁴, samt utvikling av hjerne og nervesystem hos foster og barn^{25, 26}. Andre positive effekter ved et høyere inntak av ω -3 fettsyrer, er i behandling av leddgikt, astma og noen typer kreft²⁶, samt mentale sykdommer som depresjon, ADHD og demens²⁷. Effekten påvirker flere biosyntetiske mekanismer, som å forandre genuttrykket, cellemembranens komposisjonen og produksjon av eikosanoider²⁷.

Forskning viser at balansen mellom ω -6/ ω -3 fettsyrer er essensiell for en optimal helsetilstand^{12, 24, 28}. Ut i fra et evolusjonsmessig perspektiv har det blitt gjort sammenligninger mellom jeger og samlesamfunn og agrikultursamfunn, i inntaket av ω -6/ ω -3 fettsyrer. Det viser seg at forholdet mellom inntak av ω -6/ ω -3 fettsyrer har gått fra ca. 1-2/1 til 15-20/1. Dette gjelder spesielt for den vestlige verden. Mange kroniske sykdommer som kardiovaskulære sykdommer, diabetes, kreft, fedme, autoimmune sykdommer, leddgikt, astma og depresjon ser ut til å øke med et høyt inntak av ω -6 fettsyrer og minske med et høyt inntak av ω -3 fettsyrer^{12, 26, 28}.

1.2.4 Fettsyrer som fôr i fiskeindustrien

Oppdrettsnæringen i Norge har hatt stor produksjonsvekst de siste tjue årene. Hovedårsaken til dette er en økt etterspørsel etter fet fisk og større fokus på overbeskatning av havet. Norge startet med oppdrettsnæring allerede på 70-tallet, men dette ble for alvor en voksende industri utover 90-tallet²⁹. Atlantisk laks (*Salmo salar*) er den viktigste arten i norsk havbruk og står nå for 94 % av verdien av det som oppdrettes i Norge³⁰. Dette gjør Norge til verdens største produsent av atlantisk laks. I 2010 ble det produsert 944 600 tonn atlantisk laks, noe som er en dobling på 9 år³⁰.

Oppdrettslaks blir holdt i merder i havet, hvor den trenger et relativt høyt innhold av protein og fett i fôret. Pellets av fiskemel, fiskeolje, mais og hvete har opprinnelig blitt brukt som fôr, og dekker fiskens behov for vekst og energilagring. I de senere årene har det blitt en knapphet på de marine ressursene i takt med et økende behov og det har vært et generelt problem for en oppdrettsnæring i vekst å oppdrive tilstrekkelige fettkilder av marin opprinnelse. I tillegg til fôringskostnader som utgjorde over halvparten av de totale kostnadene, har oppdrettsnæringen måttet se seg om etter alternative fettkilder til oppdrettsfôret^{31, 32, 33, 34}.

Et alternativ som ble tatt i bruk på midten av 90-tallet, var delvis å erstatte fiskeoljer med vegetabiliske oljer⁹. Vegetabiliske oljer inneholder mindre miljøgifter enn fiskeoljer og blir ansett å være en mer bærekraftig utvikling. En av utfordringene var å finne planteoljer som ikke påvirket ernæringskvaliteten (ω -3 innholdet i fisken) og fiskehelsen på en negativ måte. Siden fisken "blir hva den spiser" var det derfor viktig å finne en planteolje som hadde et

balansert forhold mellom ω -6 og ω -3 fettsyrer. De fleste planteoljer inneholder en varierende fettsyresammensetning, men studier viste at rapsolje og palmeolje var gode kandidater som kunne erstatte opptil 50 % av fiskeoljen i oppdrettsfôret^{31, 32}. Hvis dietten derimot inneholdt mer enn 50 % planteoljer, ble omdannelsen av de helsebringende ω -3 fettsyrene i laks betydelig redusert. Andre undersøkelser viser at en kombinasjon av linfrøolje, rapsoljer og palmeolje møter omtrent det samme nivået av mettede, enumettede og flerumettede fettsyrer, som i fiskeoljer⁹. Dette betyr at det kan være mulig å få til vellykket oppdrett ved å bruke 100 % planteoljer i kombinasjon med fiskemel som proteinkilde.

I de senere årene har det blitt brukt et høyt fettnivå i fôret til oppdrettslaks for å fremme en hurtigere vekst. En negativ konsekvens av dette er økt fettdeponering i laksen. Selv om fiskens evne til å omsette og deponere fett avhenger flere faktorer, har det blitt gjort forsøk på å stimulere til økt fettsyreoksidasjon i fisken. Tanken bak dette var at laksen kunne nyttiggjøre seg mer av fôret og at mengden marine fiskeoljer kunne reduseres. Det var ønskelig å se om dette kunne påvirke laksen til å bruke mer energi på muskelvekst og mindre energi på fettdeponering. I et av forsøkene ble det brukt modifiserte fettsyrer, såkalte tetradekyltioeddiksyre (TTA), i fôrblendingen³³. Dette førte til en økt mitokondriell og peroksidal oksidasjon i lever og muskelvev, i tillegg til mindre kroppsfett (fettdeponering). Tilførselen av TTA i fôret hadde også negative effekter da det ga dårligere vekst, akkumulering av sulfon og sulfoksid-metabolitter, samt kortere levetid for fisken, og da særlig ved lav vanntemperatur.

Noen vegetabiliske oljer inneholder biologiske komponenter kalt antinæringsstoffer. Disse har vist seg å gi oppdrettsfisken problemer som nedsatt fordøyelse. Ved å fjerne disse antinæringsstoffene, kan man øke andelen vegetabilisk olje i fôret. I en studie gjennomført ved Aquaculture protein center ved Universitetet for miljø- og biovitenskap, ble det gjort forsøk på å modifisere selve prosesseringsmetoden⁸. Gjennom et ekstra prosesseringsstrinn kan de uønskede antinæringsstoffene i fôret brytes ned enzymatisk. Antinæringsstoffet fytinsyre kan med denne metoden reduseres med 80 %. Dette vil gi et oppdrettsfôr som har tilnærmet lik produksjonskostnad, men som har en høyere næringsverdi.

Dette avsnittet er ikke noen fullstendig oversikt over forskningsområdet, men er kun ment å gi et innblikk.

1.2.5 Fettsyresyntese

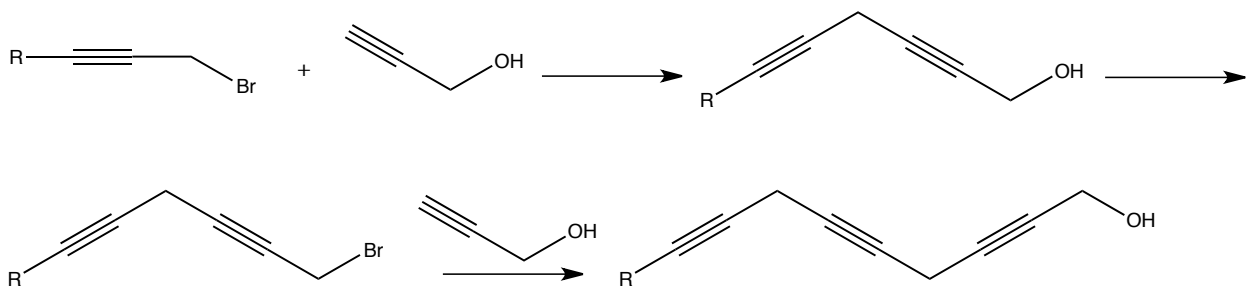
Som nevnt tidligere, er fettsyrer viktige forløpere til en rekke naturstoffer som prostaglandiner, leukotriener og fermoner, i tillegg til at de er interessante i forhold til helsebringende effekter hos mennesker. Dette gjør syntese av fettsyrer og dets derivater til et svært viktig forskningsfelt.

De mest anerkjente og innarbeidede metodene ble i 2000 oppsummert av Durand, Parrain og Santelli³⁵. Denne artikkelen tok for seg den historiske fremgangen knyttet til syntese av flerumettede fettsyrer og derivater i tidsrommet 1957 til 1998.

Utfordringen i syntesen av PUFAs er å danne en metylengruppe mellom dobbeltbindingene, såkalte ”skipped diener”.

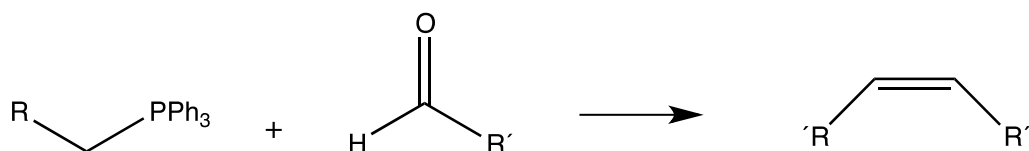
I 1950 presenterte Raphael og Sondheim³⁶ en løsning på dette problemet med å syntetisere linolsyre. De benyttet da acetylenkjemii hvor det først ble dannet et system av ukonjugerte trippelbindinger, som hydrogeneres for å gi et system med ukonjugerte dobbeltbindinger. Denne klassiske metoden la grunnlaget for mange synteser av PUFAs i årene som fulgte. Metoden er de senere årene blitt modifisert, og den viktigste forbedringen var å erstatte metansulfonat med bromid, samt å benytte kobberklorid/-jodid i reaksjonen.

I 1959 presenterte Osbond og Wickens³⁷ en metode for syntese av PUFAs ved repeterende påkobling av propargyl alkohol. Arakidonsyre og dokosaheksaensyre ble syntetisert med denne metoden.



Skjema 1.7: Illustrasjon av acetylenkjemii med repeterende bruk av propargyl alkohol

I 1988 presenterte Viala og Santelli³⁸ en metode for syntese av PUFAs ved bruk av stereoselektiv Wittig-reaksjon. Arakidonsyre ble syntetisert over fire trinn. Metoden har i ettertid blitt forbedret og noe modifisert, men utgjør fremdeles en av de viktigste metodene for syntese av PUFAs.

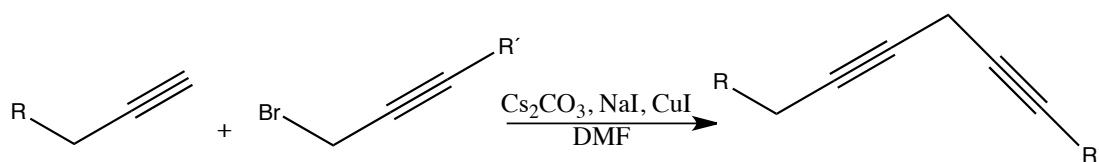


Skjema 1.8: Illustrasjon av hovedtrekkene i Wittig-syntesen

Det finnes også andre tilnærminger til syntese av flerumettet fettsyrer. Naturen er rik på naturlige fettsyrer og fettsyrederivater, i tillegg til at noe er blitt kommersielt tilgjengelig. Man kan ta utgangspunkt i disse for eksempel i syntese av fettsyrederivater. Fordelen med denne tilnærmingen er at man ikke tar utgangspunkt i gjentatte koblingsreaksjoner, men modifiserer allerede eksisterende fettsyrer. Det vil da være enklere å holde kontroll på stereokjemien til dobbeltbindingene.

1.2.5.1 Acetylenkjemi

I denne oppgaven ble acetylenkjemi benyttet. Koblingsreaksjonene ble utført med terminale alkyner og propargyl bromider. Koblingen dannes ved siden av den terminale trippelbindingen og man oppnår et system av ukonjugerte trippelbindinger. Til slutt utføres en hydrogenering av trippelbindingene og det ønskede systemet med ukonjugerte dobbeltbindinger blir dannet.



Skjema 1.9: Illustrasjon av acetylenkjemi med reaksjonsbetingelser som ble brukt i samtlige koblingsreaksjoner i denne oppgaven

I disse koblingsreaksjonene ble karbonat (CO_3^{2-}) benyttet som base, med Na^+ , K^+ eller Cs^+ som mot-ioner. Det rapportert stor forskjell i utbyttet ved valg av kationer³⁹ i denne koblingsreaksjonen og Cs_2CO_3 ble derfor benyttet i denne oppgaven. Årsaken til hvorfor cesiumkarbonat gir bedre utbytter er ikke kjent, men argumenter for dette kan være at den har en god løselighet i dimetylformamid (DMF) og passende stabilitet^{39, 40}.

I tillegg ble tetrabutylammoniumjodid (TBAI) benyttet for å øke løseligheten til saltene, da TBAI katalyserer faseoverføring.

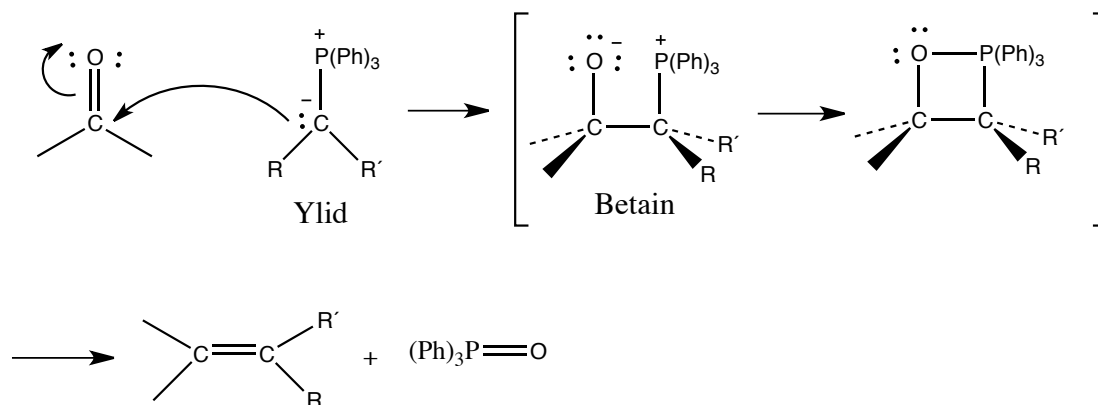
DMF ble benyttet som løsningsmiddel i denne oppgaven, alternativt kan acetonitril benyttes².

Reaksjonsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men det er generelt antatt at den ligner på Glaser-koblingen⁴¹ (se avsnitt 2.4).

1.2.5.2 Wittig reaksjon

I organisk kjemi er Wittig-reaksjonen en viktig metode for dannelsen av en dobbeltbinding. I motsetning til acetylenkjemi, dannes dobbeltbindingen under selve koblingsreaksjonen. Wittig-reaksjonen innebærer en reaksjon mellom en karbonylforbindelse og et ylid ("fosforan"). Ylidet har en negativ ladning på karbonatomet og en positiv ladning på fosforatomet, og kan enkelt dannes via en $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksjon med et alkylhalid og trifenyfosfat, etterfulgt av behandling med en middels sterk base⁴².

Reaksjonen starter med et nukleofilt angrep fra karbanionet i ylidet på karbonylkarbonet. Det dannes et dipolart mellomprodukt, ”betain”, som gjennomgår en intramolekylær O-P bindingsdannelse til en ustabil fire-ring (oksafofetan). En spontan dekomposisjon av fire-ringen gir et alken og trifenyfosfinoksid⁴² som produkt.

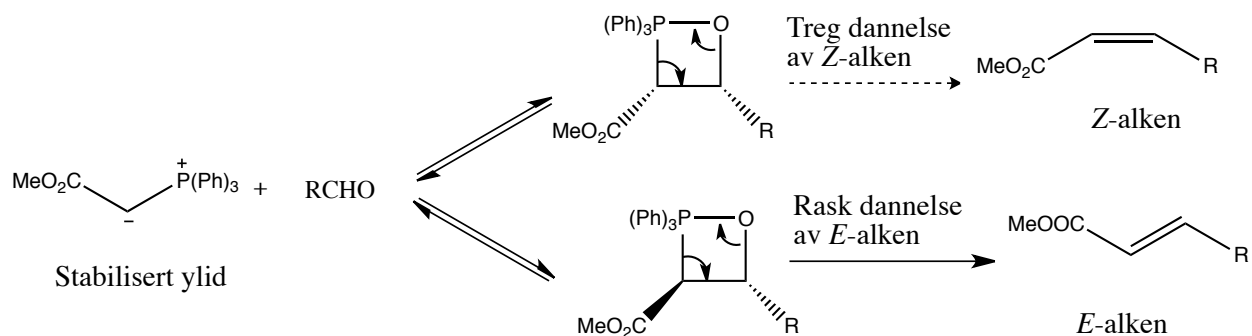


Skjema 1.10: Skisse av en Wittig-reaksjonen⁴²

Alkenet som dannes kan ha *Z*- eller *E*-konfigurasjon. Denne stereoselektiviteten er avhengig av hvilket type ylid som er involvert i reaksjonen, eller av egenskapene til substituenten på karbonatomet i ylidet. Det kan være vanskelig å få reaksjonen helt stereospesifikk.

***E*-selektivitet**

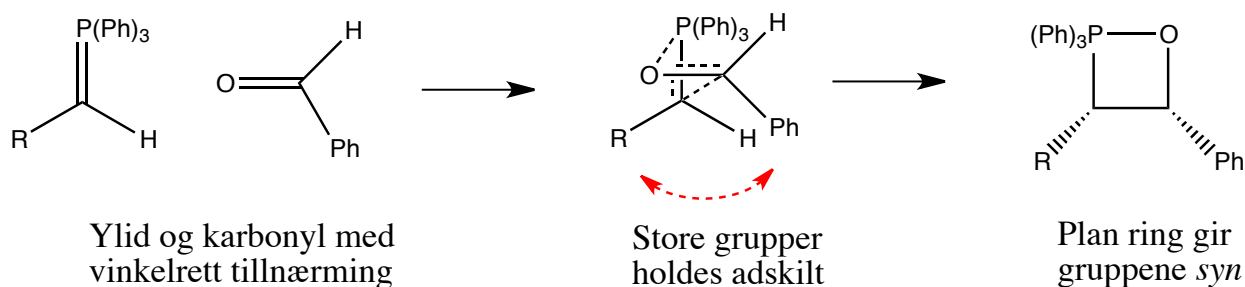
Hvis ylidet inneholder konjugerte eller anion-stabiliserende substituenten i naboposisjon til den negative ladningen kalles det et stabilisert ylid, og gir alkenprodukter med *E*-konfigurasjon. En forklaring til denne stereoselektiviteten kan være at den ekstra stabiliteten i ylidet gjør dannelsen av oksafofetanet reversibel og derfor under termodynamisk kontroll. Den steriske hindringen gjør *anti*-oksafofetanet mer termodynamisk stabilt enn *syn*-oksafofetanet. Overgangen til alkenprodukter med *E*-konfigurasjon, sammenlignet med *Z*-konfigurasjon, skjer raskere da denne konfigurasjonen er mest gunstig. Selektiviteten er vist i skjema 1.11.



Skjema 1.11: Selektivitet i Wittig-reaksjonen som i hovedsak danner alkenprodukter med *E*-konfigurasjon^{43a}

Z-selektivitet

De ustabile ylidene gir derimot alkenprodukter med *Z*-konfigurasjon. Når ylidet reagerer med karbonylforbindelsen kan det i prinsippet dannes to diastereomerer av mellomproduktet oksafosfetan. *Syn*-oksafetanet ser i disse tilfellene ut til å favoriseres og gir *Z*-alken som produkt. En forklaring på dette kan være at når ylidet og karbonylforbindelsen reagerer med hverandre og danner oksafosfetanet, vil karbonylgruppens tilnærming være vinkelrett. Dette er for å holde de store substituentene fra hverandre. Prosessen er illustrert i skjema 1.12.



Skjema 1.12: Favorisering av *syn*-oksafosfetan^{43a}

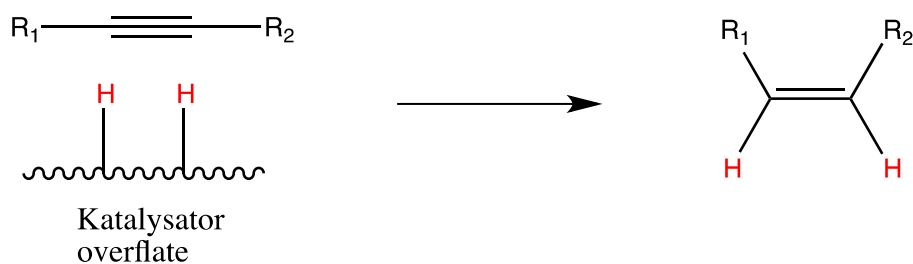
1.2.5.3 Hydrogenering

Hydrogenering er en addisjonsreaksjon der hydrogen adderes til en umettet forbindelse og reduserer en dobbelt- eller trippelbinding⁴⁴. Reaksjonen skjer med H₂ og tilstedeværelse av en metallkatalysator. Hydrogeneringen skjer på overflaten av metallkatalysatoren, oftest med *syn*-stereokjemi hvor begge hydrogenene blir tilført dobbelt- eller trippelbindingen på samme side. Reaksjonen er følsom for sterisk hindring. Normalt vil også trippelbindingene reduseres ned til det mettede hydrokarbonet, men under spesielle betingelser kan man stoppe reduksjonen på alkentrinnet. Mange av de katalysatorene som benyttes til dette er dessuten stereoselektive og i en del tilfeller også stereospesifikke med *Z*-alkenet som hovedprodukt.

Katalysatoren består av forskjellige typer metall og valg av katalysator avhenger av hvilken forbindelse man skal redusere. De mest vanlige katalysatorene er palladium- og platina-baserte, men hydrogenering kan også fungere utmerket med nikkell, rhodium eller ruthenium^{43b}.

Når man syntetiserer en fettsyrekjede med acetylenkjemi vil det være nødvendig å hydrogenere trippelbindingene for å danne dobbeltbindinger. Flere trippelbindinger i en forbindelse kan føre til ustabilitet og det er derfor ønskelig å omdanne disse til dobbeltbindinger så raskt som mulig.

Litteraturen beskriver flere metoder for stereoselektivitet. Lindlars katalysator ble først benyttet til denne typen stereoselektiv reduksjon. Senere er også nikkellkatalysatorer kommet til og begge typer blir i dag benyttet ved syntese av umettede fettsyrer og derivater^{45, 46}.



Skjema 1.13: En enkel skisse av hydrogenering av en umettet forbindelse

Lindlars katalysator

Lindlars katalysator er en palladium katalysator og er kjent for å være svært kjemoselektiv. Alkyner vil reduseres til alkener, fremfor alkener til alkaner. Det er viktig å få reduksjonen stoppet etter det første trinnet.

Palladium på overflaten av kaliumkarbonat (Pd/CaCO_3) som delvis forgiftet med bly eller nitrogenbaser, gjør en videre reduksjon av alkenproduktet skjer svært langsomt^{43b}. En god selektivitet kan oppnås ved å ha kinolin i reaksjonsløsningen. Stereoselektiviteten oppstår fordi begge H-atomene leveres samtidig til alkynet i *syn*-posisjon og gir *cis*-alkener som produkt. I tillegg kan hydrogeneringsaddisjonen kontrolleres slik at kun et mol hydrogen adderes.

P-2 nikkel katalysator

Nikkel(II)acetat reduseres med natriumborhydrid *in situ* og plasseres under H_2 atmosfære. Undersøkelser viser at tilsetning av etylendiamin er den mest effektive måten å modifisere katalysatoren på, slik at den danner rene *cis*-alkener. Den kan dessuten enkelt fjernes under opparbeidelsen⁴⁷. Reaksjonen blir da svært stereospesifikk og rene *Z*-alkener dannes. *Z/E*-fordeling på 200/1 er rapportert⁴⁸.

1.2.5.4 Bruk av beskyttelsesgrupper

Flere funksjonelle grupper kan være tilstede under syntese av mer komplekse molekyler. Reaksjoner med et slikt multifunksjonelt molekyl kan være vanskelig siden mange reagenser ikke vil reagere selektivt med kun en av disse. Man kan ha en mindre reaktiv funksjonell gruppe i molekylet som man ønsker å reagere, eller at en av de andre funksjonelle gruppene virker som et forstyrrende element. I begge tilfeller må man beskytte den mer reaktive, forstyrrende funksjonelle gruppen. En beskyttelsesgruppe innføres da i molekylet ved en kjemisk modifisering av en funksjonell gruppe og med dette oppnår man kjemoselektivitet i en reaksjon⁴⁹. Bruk av beskyttelsesgrupper spiller en viktig rolle i flertrinnsynteser og starter med at man innfører en passende beskyttelsesgruppe, utfører den ønskede reaksjonen og tilslutt fjerner beskyttelsesgruppen. Kravet til en slik beskyttelsesgruppe er at den skal være lett å få på/av og at reaksjonene skal gi så høye utbytter som mulig.

Det finnes flere ulike beskyttelsesgrupper, alt etter hvilken funksjonell gruppe man ønsker å beskytte. I denne oppgaven ble beskyttelsesgrupper brukt til å beskytte terminale alkyner og alkoholer.

En av de vanligste beskyttelsesgruppene, trimetylsilyl (TMS), ble i denne oppgaven benyttet til å beskytte de terminale alkynene. TMS-gruppen ble innført ved hjelp av trimetylsilylchlorid (TMS-Cl) og hadde i følge litteraturen et utbytte på 75 %⁵⁰. I tillegg ble det kjøpt kommersielle forbindelser, som 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn, som reagens i denne oppgaven.

TMS-gruppen kan fjernes på flere måter, men noen av de vanligste metodene er ved hjelp av fluoridioner eller svake syrer og baser. I denne oppgaven det benyttet en metode med tetrabutylammonium fluorid (TBAF)^{51, 52} og en med kaliumkarbonat (K₂CO₃)⁵³. I litteraturen er det også dokumentert gode utbytter ved å bruke KF/MeOH (90 % utbytte)⁴⁶. Når man skal fjerne TMS-gruppen vil det alltid være viktig å velge en metode ut i fra hvilken forbindelse man har, da det kan skje uønskede reaksjoner andre steder i molekylet.

Alkoholgruppen i syntesen mot 5-brompent-3-yn-1-ol (**4**) ble beskyttet ved å bruke tetrahydropyranyl (THP). Denne beskyttelsesgruppen ble innført ved hjelp av katalytiske mengder *p*-toluensulfonsyre i diklormetan. Litteraturen oppgir et utbytte på 91 %⁵⁴. Denne beskyttelsesgruppen ble fjernet med *p*-toluensulfonsyre og kamfersulfonylsyre i en løsning av tetrahydrofuran (THF)/vann. Litteraturen oppgir et utbytte på 93 %⁵⁴.

1.3 Velge syntesestrategi

1.3.1 Retrosyntese

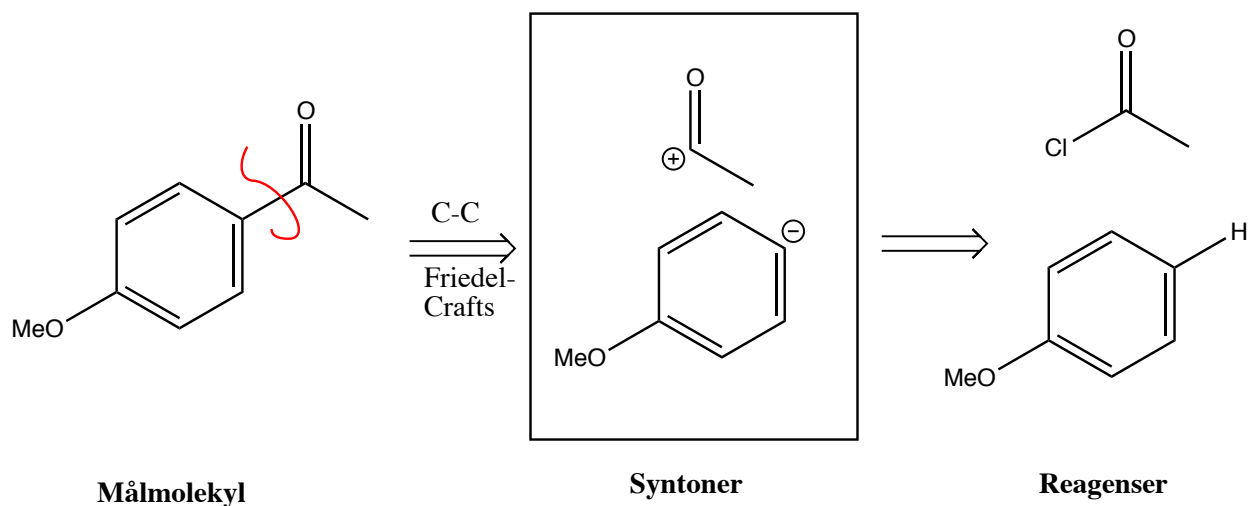
Når man oppdager interessante forbindelser eller har en problemstilling man ønsker å se nærmere på, er det alltid viktig å anskaffe tilstrekkelig mengder av den aktuelle forbindelsen. Da naturprodukter forekommer i svært lave konsentrasjoner vil det som regel være både ønskelig og ofte nødvendig å fremstille forbindelsen syntetisk.

En slik prosess starter med å utarbeide en syntesestrategi hvor mål molekylet er utgangspunktet. Under planleggingen av syntesestrategien bruker man retrosyntetisk analyse. Retrosyntetisk analyse går ut på at man deler opp mål molekylet i mindre fragmenter, basert på hvilke kjemiske reaksjoner som er mulig og hvilke funksjonelle grupper som er tilstede⁵⁵. Hvert av disse fragmentene deles videre opp til enda mindre fragmenter helt til man sitter igjen med relativt enkle, kommersielt tilgjengelige forbindelser.

Opprinnelig ble metoden foreslått av Robert Robinson i 1917, men idèen ble tatt opp av E.J Corey på 1960-tallet i forbindelse med programmering av et organisk-syntetisk dataprogram⁵⁵. E. J Corey definerte da metoden som (oversatt fra engelsk): ”en problemløsende teknikk for omforming av strukturen til et syntetisk mål molekyl til en sekvens av stadig enklere strukturer, som til slutt fører til enklere eller kommersielt tilgjengelige startmaterialer for en kjemisk syntese”⁵⁶.

Ofta er målforbindelsen strukturelt kompleks og det bør derfor være et mål å minske denne kompleksiteten når man utarbeider syntesen. Det vil være logisk å starte med de delene som gir opphav til denne kompleksiteten. Fragmentene man skal syntetisere bør være oppnåelig og koblingene av de forskjellige fragmentene bør være mulig å utføre i praksis. Dette betyr at disse frakoblingene må korrespondere til kjente og pålitelige reaksjoner.

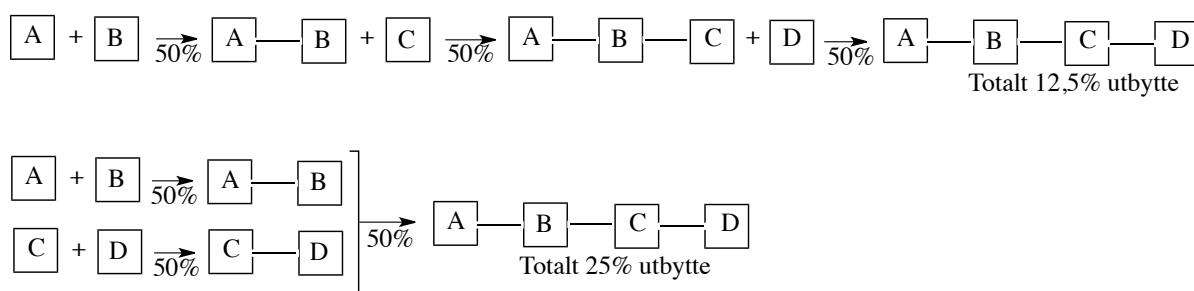
Når man arbeider med retrosyntetisk analyse lager man et *synton*. Dette er et idealisert ion eller molekylært fragment som ikke trenger å være involvert i selve reaksjonen, men som gir en pekepinne på hvilke(t) reagens(er) man bør velge.



Skjema 1.14: Syntoner illustrert ved Friedel-Crafts acylering⁵⁵

1.3.2 Lineær vs. konvergent syntese

Før man bygger opp den totale syntese­strategien er det viktig og avgjøre hvilken syntese­tilnærming man skal bruke. Ved lineær syntese settes mindre fragmenter sammen en etter en, mens i konvergent syntese kobles større fragmenter sammen. De to forskjellige metodene er vist i figur 1.9.



Figur 1.9: Lineær vs. konvergent syntese^{43c}

Som figuren over viser, kan man oppnå et høyere utbytte ved bruk av en konvergent tilnærming. Fordelene med en konvergent syntese er at utførelsen er mer kontrollerbar og tryggere enn en

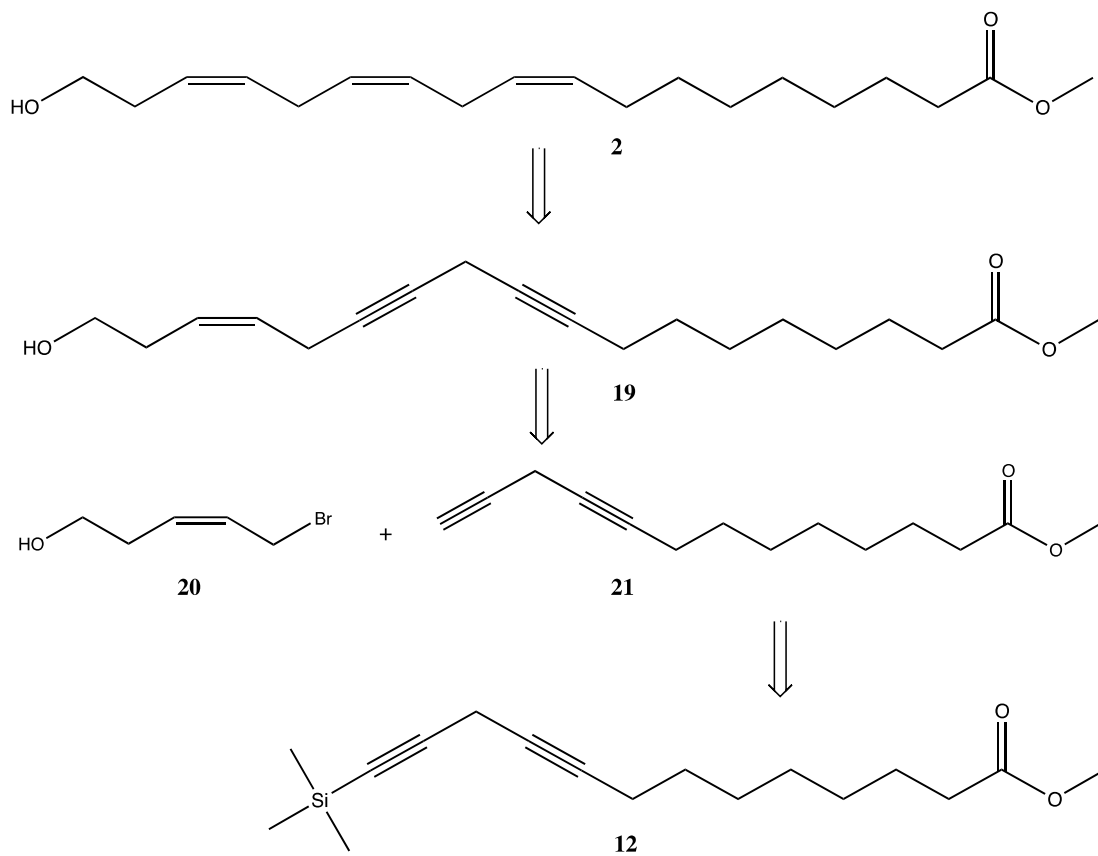
lineær syntese. Hvis det eksempelvis ligger mye arbeid bak koblingen av to fragmenter, f.eks. A-B, vil det være en mindre risiko å koble på fragmentet C-D, enn å koble på disse hver for seg. Det kan også være at fragmentet A-B-C er mer ustabil enn fragmentet A-B-C-D. I tillegg kan man begrense disponering for farlige kjemikalier ved at syntesen gjøres i færre trinn og man tar hensyn til ”trinnøkonomi” (”Step-economy”).

Det er ikke alltid mulig å kun bruke en konvergent tilnærming, så en total syntesestrategi vil ofte være en kombinasjon av lineær og konvergent syntese.

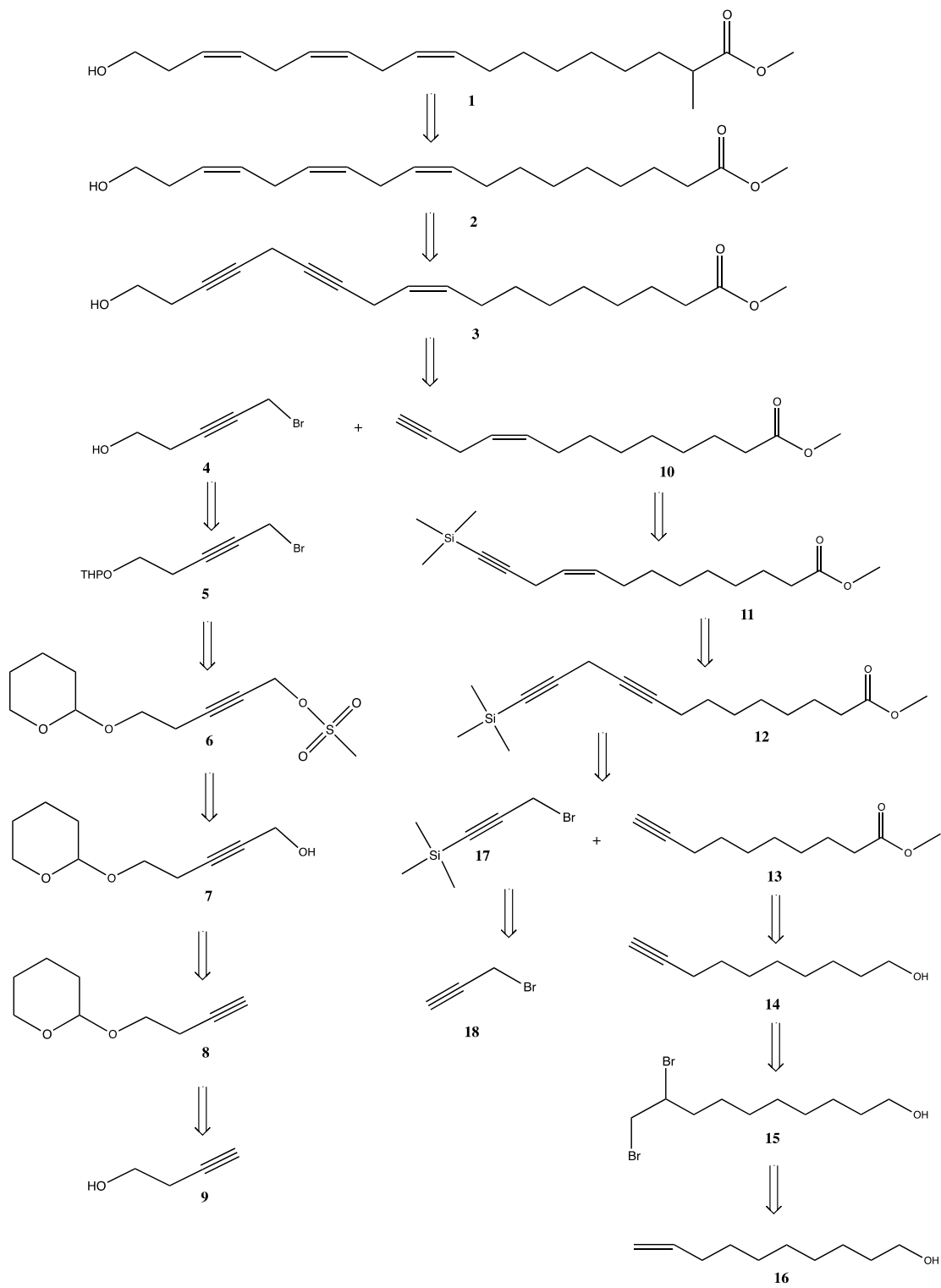
1.3.3 Analyse av målmolekylene ved retrosyntese

Et utkast av en retrosyntese for en ω -3,6,9 fettsyre (forbindelse **2**) ble først utarbeidet (skjema 1.15). Etter nærmere undersøkelser viste det seg å være lite litteratur på syntese av forbindelse **20** og andre mulige synteseveier ble derfor vurdert. Dette førte til flere justeringer og til utarbeidelse av en retrosyntese for målmolekyl **1** (skjema 1.16). Dette målmolekylet hadde en metylgruppe i α -posisjon, i motsetning til forbindelse **2**. Deler av denne syntesestrategien var beskrevet i masteroppgaven til Knutsen² og de største forskjellene ansees å være bruken av beskyttelsesgruppen TMS og syntesen av 5-brompent-3-yn-1-ol (**4**) fremfor (*Z*)-8-bromokta-6-en-ynylacetat. Syntesestrategi 1 ble i store deler utført i samarbeid med Roset³.

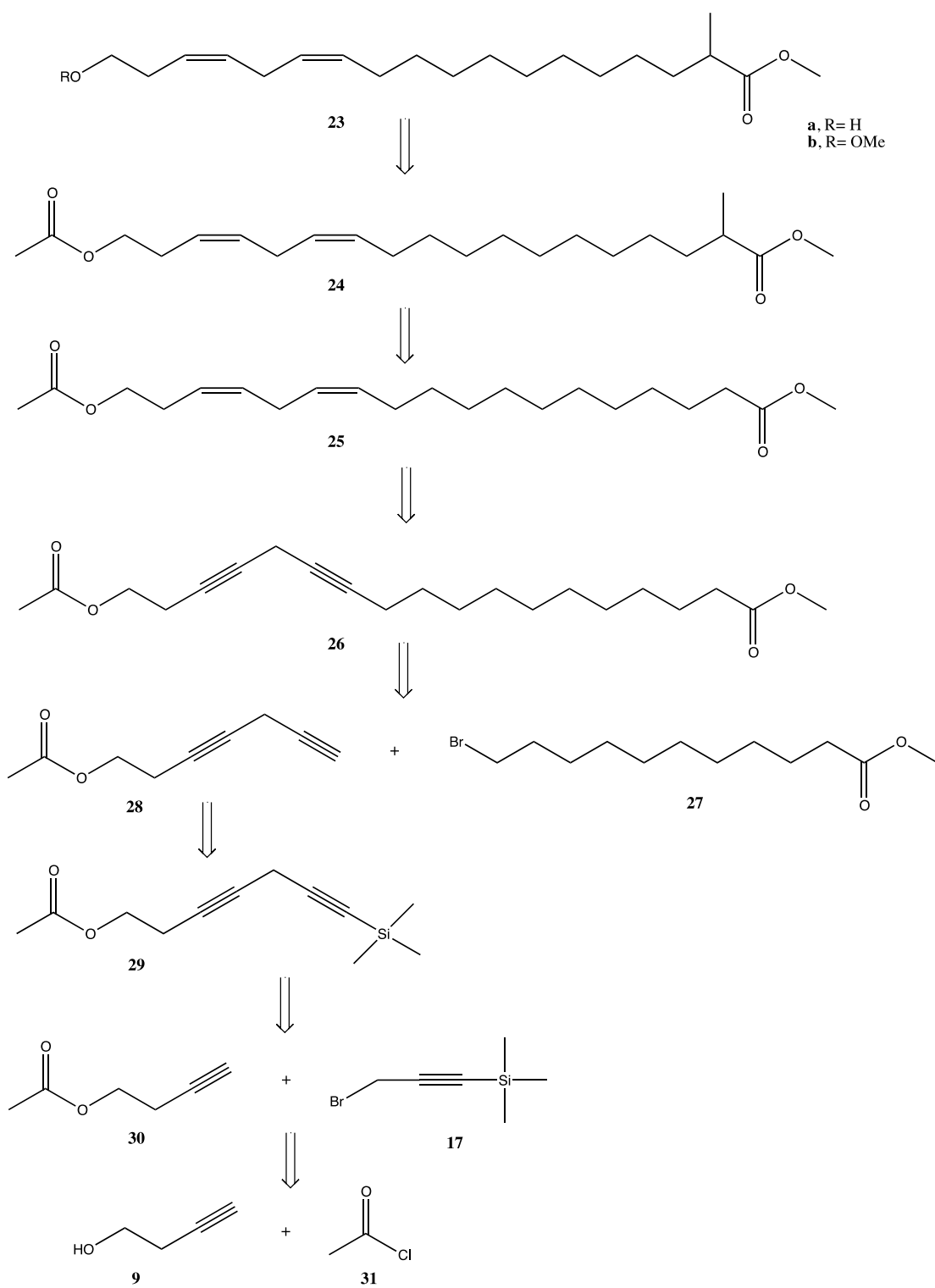
Underveis i gjennomføringen av syntesestrategi 1 oppstod det flere problemer (nærmere beskrivelse i oppsummeringen). De samme problemene ble møtt av Roset³ og det ble derfor foretatt en vurdering med veileder Stenstrøm om veien videre. Som et resultat av dette ble det utarbeidet en ny retrosyntese for ω -3,6 fettsyrederivatene **23a** og **23b**. Utviklingen mot målmolekylene **23a** og **23b** hadde mange tilnærminger og flere mulige alternativer ble utprøvd. En oversikt over syntesestrategi 2 er vist i skjema 1.17.



Skjema 1.15: Et utkast av retrosyntesen til en ω -3,6,9 fettsyre (forbindelse **2**)



Skjema 1.16: Retrosyntese av målmolekylet 1 (Syntesestrategi 1)



Skjema 1.17: Retrosyntese av målmolekylene 23a og 23b (Syntesestrategi 2)

2. Resultater og diskusjon

2.1 Introduksjon

Denne oppgaven inneholder to syntesestrategier mot målet om å syntetisere alternative flerumettede fettsyrederivater (målmolekyl **1**, **23a** og **23b**). Alle tre målmolekylene har en hydrofob metylesterende, en hydrofil flerumettet karbonkjede bestående av 18 karboner, en metylgruppe i α -posisjon og varierende funksjonelle grupper i ω -enden.

Syntesestrategi 1

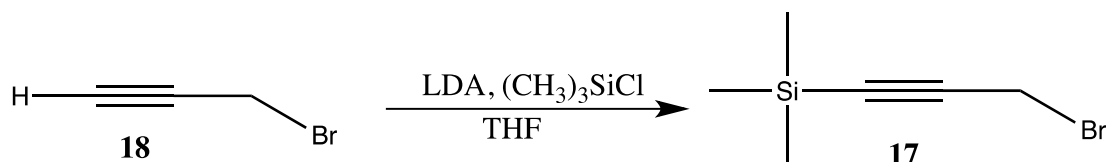
Den totale syntesen frem til målmolekyl **1** ble delt i to deler. Den første delen bestod av en lineær tilnærming til forbindelsene **4**, **13** og **17**. Den andre delen bestod av en koblingsreaksjon av forbindelse **13** og **17** for å danne forbindelse **12**. Forbindelse **12** skulle videre modifiseres til forbindelse **10**, som skulle kobles sammen med forbindelse **4**. Veien videre var ment å skulle være en lineær syntese fram mot målmolekylet **1**.

Syntesestrategi 2

Den totale syntesen frem til målmolekylene **23a** og **23b** ble delt i 3 deler. Den første delen bestod av koblingsreaksjoner og innføring og fjerning av en beskyttelsesgruppe for å danne forbindelse **28**. Den andre delen bestod i å koble forbindelse **28** med den kommersielle forbindelsen **27** for å danne forbindelse **26**. Dette var utgangspunktet for den siste delen som skulle være en lineær syntese mot målmolekylene **23a** og **23b**.

Syntesestrategi 1

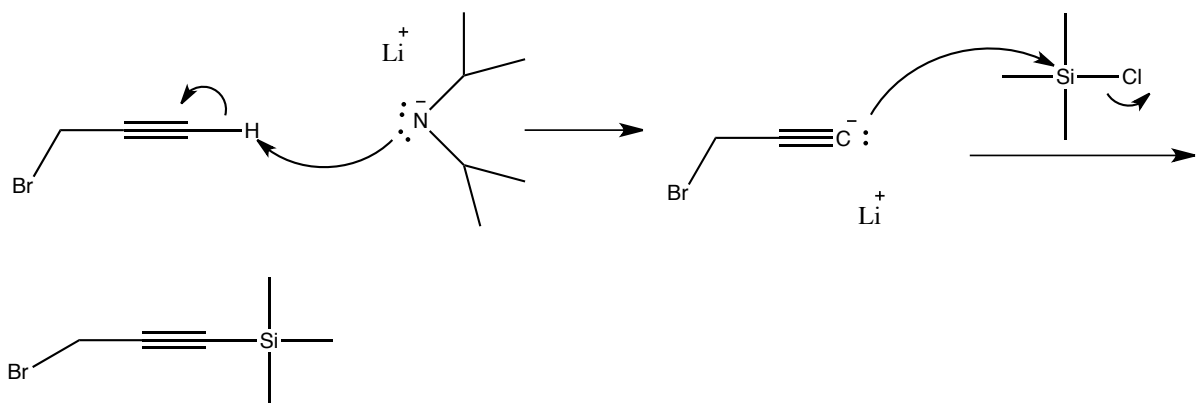
2.2 Syntese av 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (17)



Skjema 2.1: Syntese av forbindelse 17

Prosedyren som ble fulgt er fra Chen, Hou og Dai⁵⁷, og bygger på en prosedyre fra Wu, Schumm, Pearson og Tour⁵⁰.

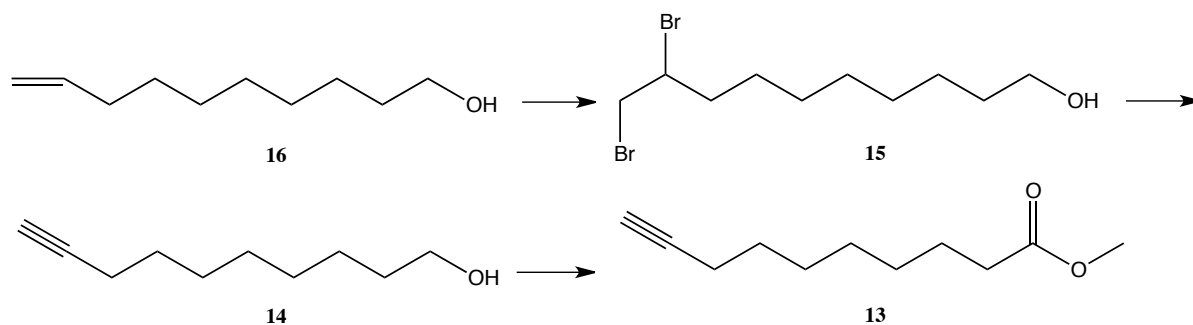
I denne reaksjonen innføres beskyttelsesgruppen trimetylsilyl (TMS) på forbindelse **18**. Forbindelse **17** var første målmolekyl og denne syntesen ble utarbeidet gjennom en totrinns reaksjon. I forkant av selve reaksjonen ble litiumdiisopropylamid (LDA) laget *in situ* av superbasen *n*-butyllitium (*n*-BuLi) og diisopropylamin. LDA er en sterk base som deprotonerer det terminale propargylprotonet. Det nuklofile karbanionet angriper trimetylsilylchlorid ((CH₃)₃SiCl) og danner forbindelse **17** som produkt. Reaksjonen skjer ved et tertiært senter, noe som er ulikt de fleste S_N2 reaksjoner. Reaksjonen kan skje fordi silikon, som ligger i 3. periode, er større enn karbonatomet og danner lengre bindinger, noe som gjør de mindre sterisk hindrede.



Skjema 2.2: Skisse av mekanismen for syntesen av forbindelse 17

Det beste utbyttet for denne reaksjonen var på 14 %. Dette var den første forbindelsen som ble syntetisert i oppgaven og det ble ikke gjort forsøk på å forbedre metoden, da 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn er kommersielt tilgjengelig.

2.3 Synteser fram mot metyldek-9-ynat (13)



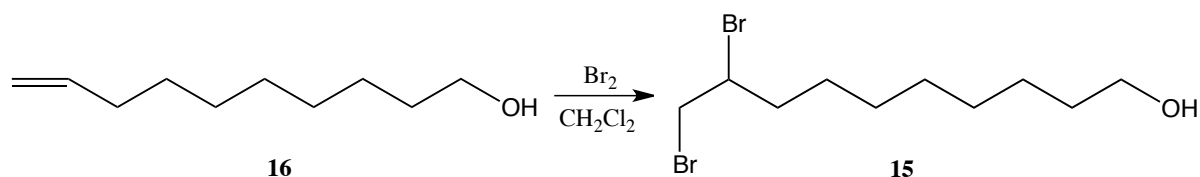
Skjema 2.3: Syntese av målmolekyl 13

Prosedyren som ble fulgt er fra Meyer og Klinman⁵⁸. Metyldek-9-ynat (13) ble syntetisert i 3 trinn fra kommersielle tilgjengelige dek-9-en-1-ol (16).

Det beste utbyttet for den totale syntesen var på 21 %.

Meyer og Klinman⁵⁸ oppga at syntesen ble utført på stor skala da utgangsstoffene var billige og utbyttet på trinn 2 og 3 noe dårlig.

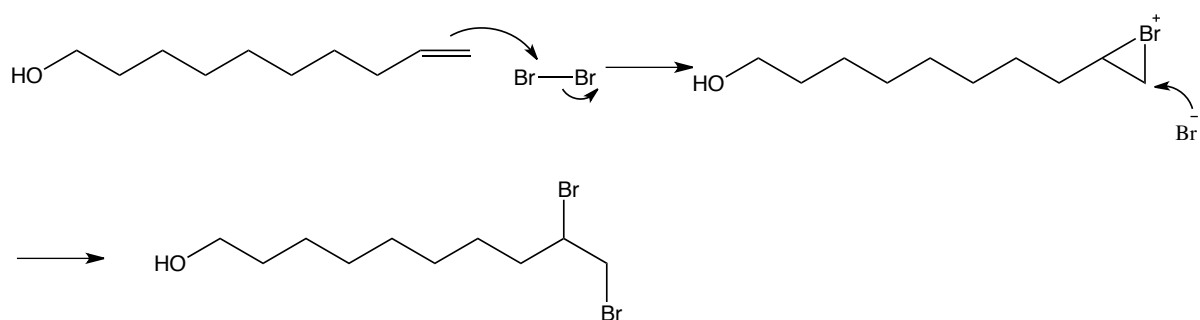
2.3.1 Syntese av 9,10-dibromdekan-1-ol (15)



Skjema 2.4: Syntese av forbindelse 15

9,10-Dibromdekan-1-ol (15) ble fremstilt ved en bromaddisjon. Startmaterialet dek-9-en-1-ol (16) var kommersielt tilgjengelig med >90 % renhet. Meyer og Klinman⁵⁸ oppga at disse forurensningene i stor grad var isomerer med interne dobbeltbindinger. Disse vil derfor ikke danne terminaler alkylner i slutten av syntesen (avsnitt 2.3.2) og ikke gjennomgå en koblingsreaksjon, i dette tilfellet med forbindelse 17. Effektiviteten for denne syntesen ligger i opprensningen og tanken var at disse forurensende isomerene ville forvinne i opprensninger av de neste trinnene. Litteraturen⁵⁸ oppga at syntesen ble utført på denne måten med gode resultater.

Reaksjonen innebærer en elektrofil addisjon av Br⁺ til alkenet som danner et bromonium ion. Br⁻ angriper karbonet som er minst sterisk hindret og resultatet blir et dibrominert addisjonsprodukt. Denne reaksjonen skjer med anti stereokjemi.

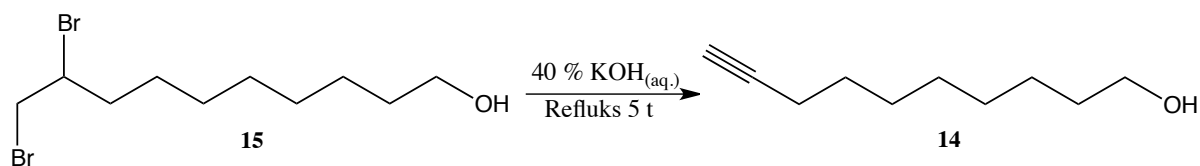


Skjema 2.5: Skisse av mekanismen til bromaddisjonsreaksjonen

To varianter av reaksjonen ble benyttet. I den første utførelsen ble Br₂ tilsatt direkte til rundkolben med dek-9-yn-1-ol (**16**). I den andre utførelsen ble dek-9-en-1-ol (**16**) løst opp i diklormetan, og dråpevis tilsatt en reaksjonsløsning av Br₂ og diklormetan. Dette var et tips fra Anne Marie Langseter⁵⁹. Den første utførelsen er mest miljøvennlig da det ikke benyttes løsningsmiddel, mens den andre utførelsen gir en mer kontrollert reaksjon.

Reaksjonen ble utført totalt tre ganger hvorpå utbyttet var tilnærmet kvantitativt alle gangene, i likhet med litteraturen⁵⁸. Det ble ikke foretatt noe videre opprensing av råproduktet da spektrale data (¹H og ¹³C NMR) viste at stoffet var tilstrekkelig rent.

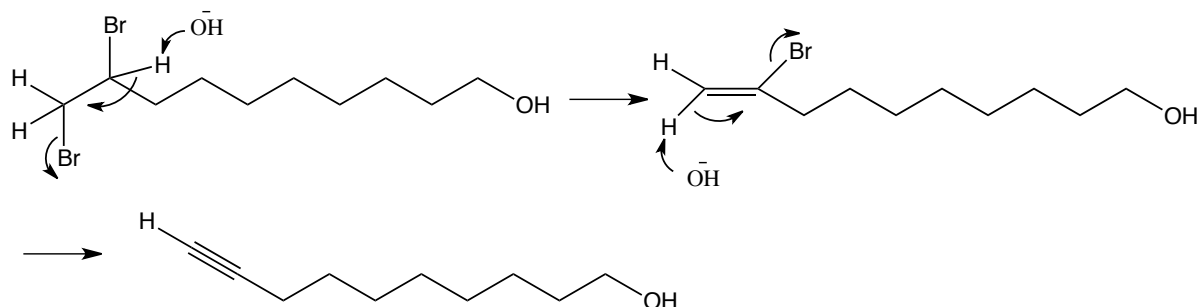
2.3.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14)



Skjema 2.6: Syntese av forbindelse 14

Forbindelse **14** ble dannet ved en dobbel eliminasjonsreaksjon av brom. Dette skjer gjennom en E2 reaksjon, ved bruk av den sterke basen KOH. OH⁻ er en hard nukleofil som angriper protoner fremfor karbonatomer, og favoriserer eliminasjonsreaksjon fremfor substitusjonsreaksjon. I tillegg er C-H bindingen et hardt elektrofilt sted og C-H σ* ligger høyt i energi. Reaksjonen skjer fordi Br⁻ er en god utgående gruppe da hydrogenatomene ikke er spesielt sure.

Denne reaksjonen skjer over to trinn, med høy konsentrasjon av base og ved høy temperatur. Det første trinnet involverer tap av HBr og det blir dannet et bromalken. Videre dannes et alkyn ved samme prosess.

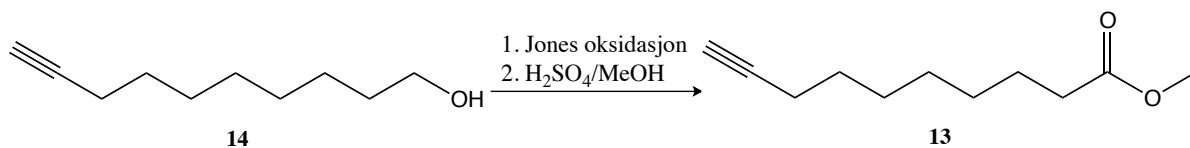


Skjema 2.7: Skisse av mekanismen til dobbel eliminasjonsreaksjon av et dibromalkan

Råproduktet måtte destilleres for å få fjernet brominerte forurensninger.

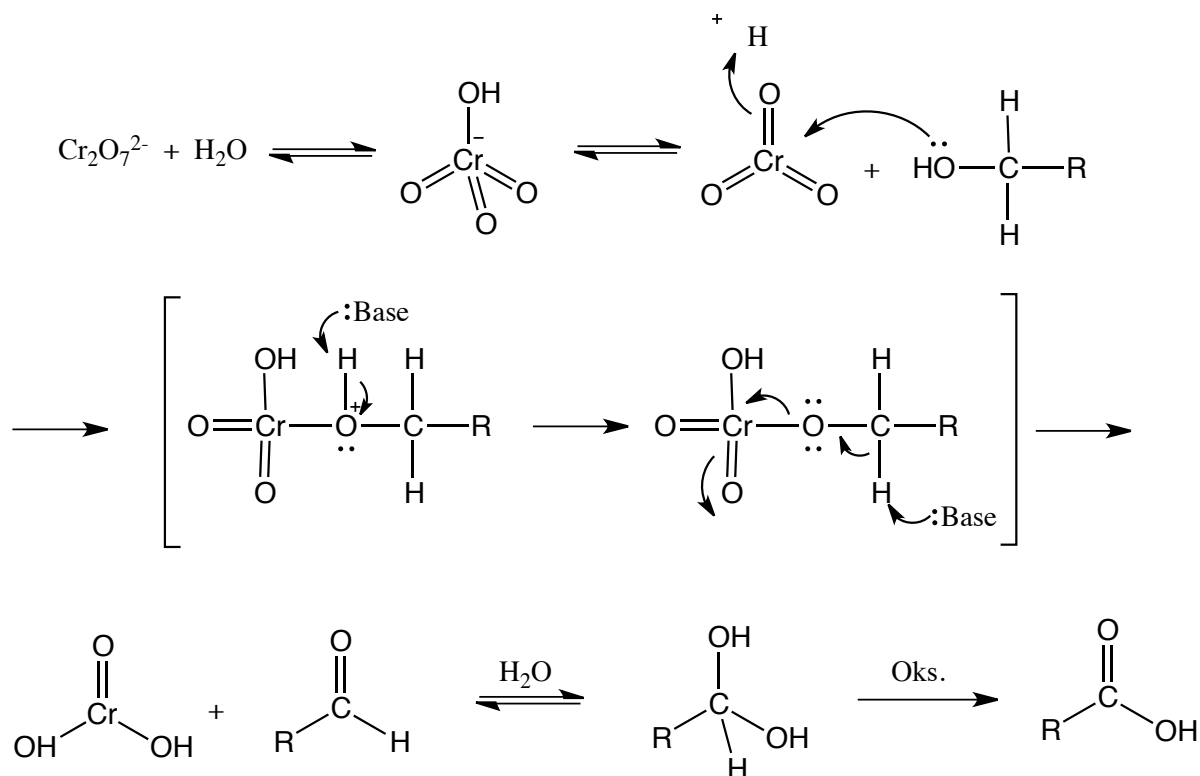
Det beste utbyttet for denne reaksjonen var på 43 %. Litteraturen oppga 55 % utbytte⁵⁸.

2.3.3 Syntese av metyldek-9-ynat (13)



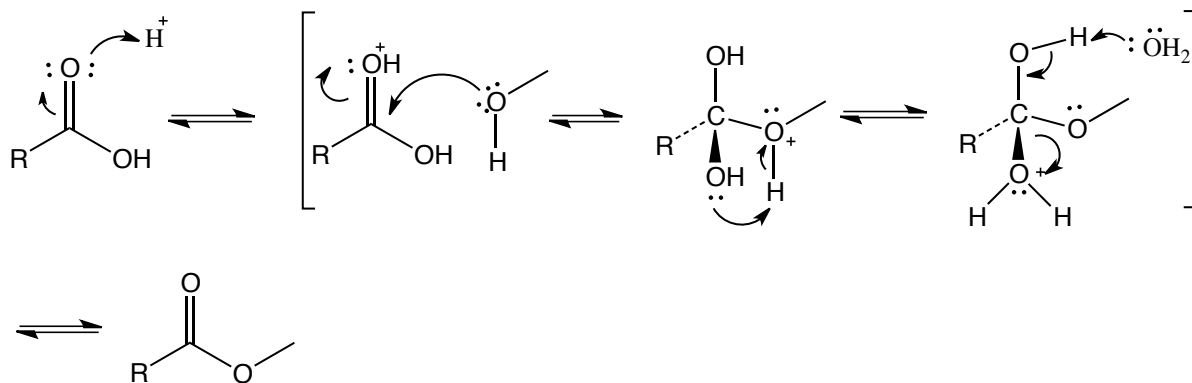
Skjema 2.8: Syntese av forbindelse 13

Forbindelse **13** ble syntetisert ved å benytte en Jones oksidasjon etterfulgt av en Fischer-esterifisering. I Jones oksidasjonen ble det brukt kromtrioksid (CrO_3) sammen med fortynnet svovelsyre og aceton som oksidasjonsmiddel. Det første trinnet i reaksjonen involverer en reaksjon mellom den primære alkoholen og CrO_3 , som danner en kromatester som mellomprodukt. Krom er en god utgående gruppe og alkoholen oksideres først til et aldehyd før en karboksylsyre blir dannet som sluttprodukt.



Skjema 2.9: Skisse av mekanismen til Jones oksidasjonen

Fischer-esterifiseringen er en nukleofil acyl substitueringsreaksjon mellom en karboksylsyre og en alkohol. Reaksjonen utføres ved høy temperatur og det tilsettes en liten mengde syrekatalysator da alkoholen i seg selv ikke er reaktiv nok.

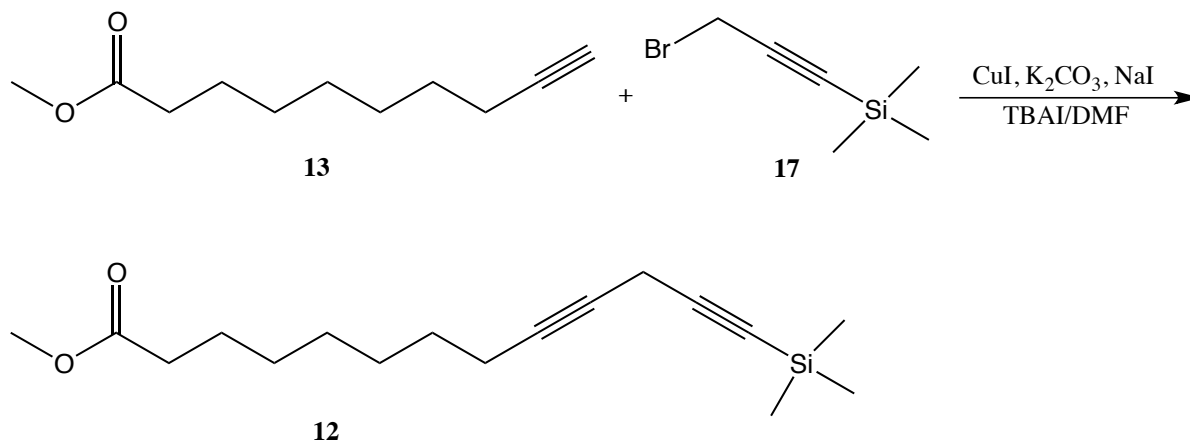


Skjema 2.10: Skisse av mekanismen til Fischer-esterifisering av 9-dekynsyre

Det ble benyttet søylekromatografi som opprensningsmetode av råproduktet.

Det beste utbyttet for denne reaksjonen var på 53 %. Litteraturen oppga 72 % utbytte⁵⁸.

2.4 Syntese av metyl 13-(trimetylsilyl)trideka-9,12-diynat (12)



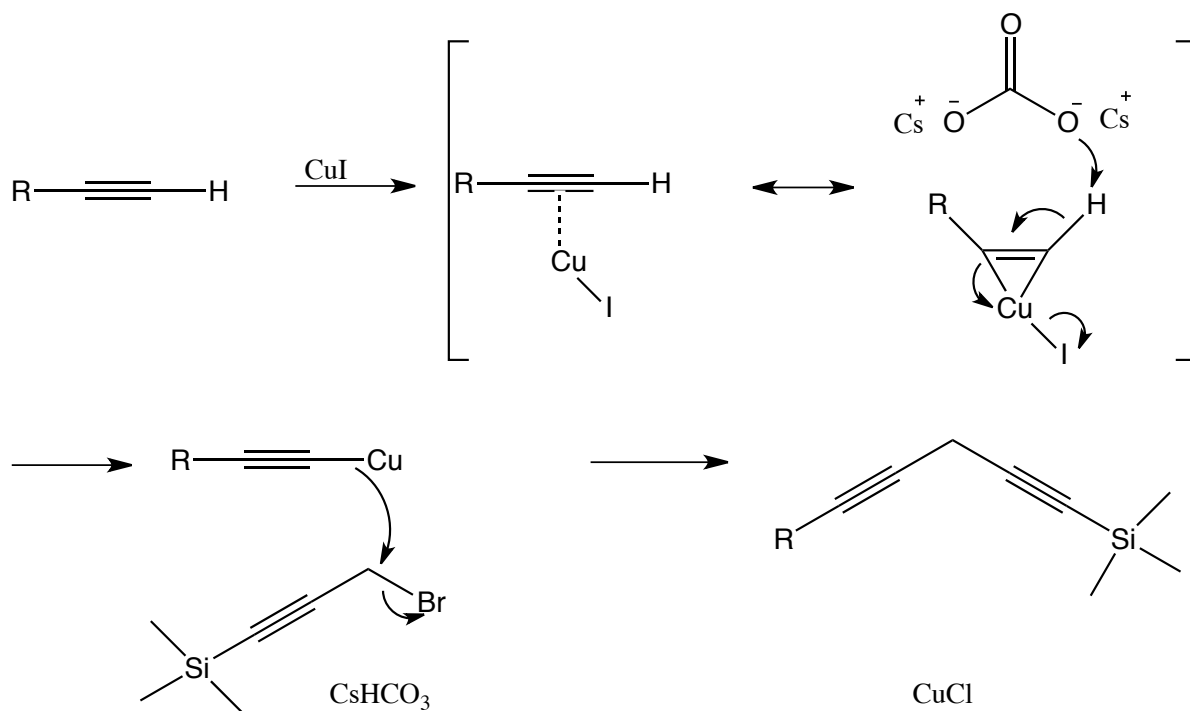
Skjema 2.11: Syntese av forbindelse 12

Syntesen tok utgangspunkt i prosedyre fra Hansen og Stenstrøm⁴⁵.

Reaksjonsmekanismen er ikke helt oppklart enda. Antagelser bygger på mekanismen til Glaserkoblingen⁴¹ som opprinnelig brukte kobbersalter som kobber (I)bromid sammen med ammoniakke som base og oksygen fra luft som oksidasjonsmiddel.

Det kan tenkes at koblingsreaksjonen gjennomgår en S_N2-mekanisme hvor kobberet aktiviserer det terminale alkynet og gjennomgår en elektrocyklisk ringåpning. Dette er også likheten mellom de to mekanismene.

En skisse av mekanismen er foreslått i skjema 2.12.



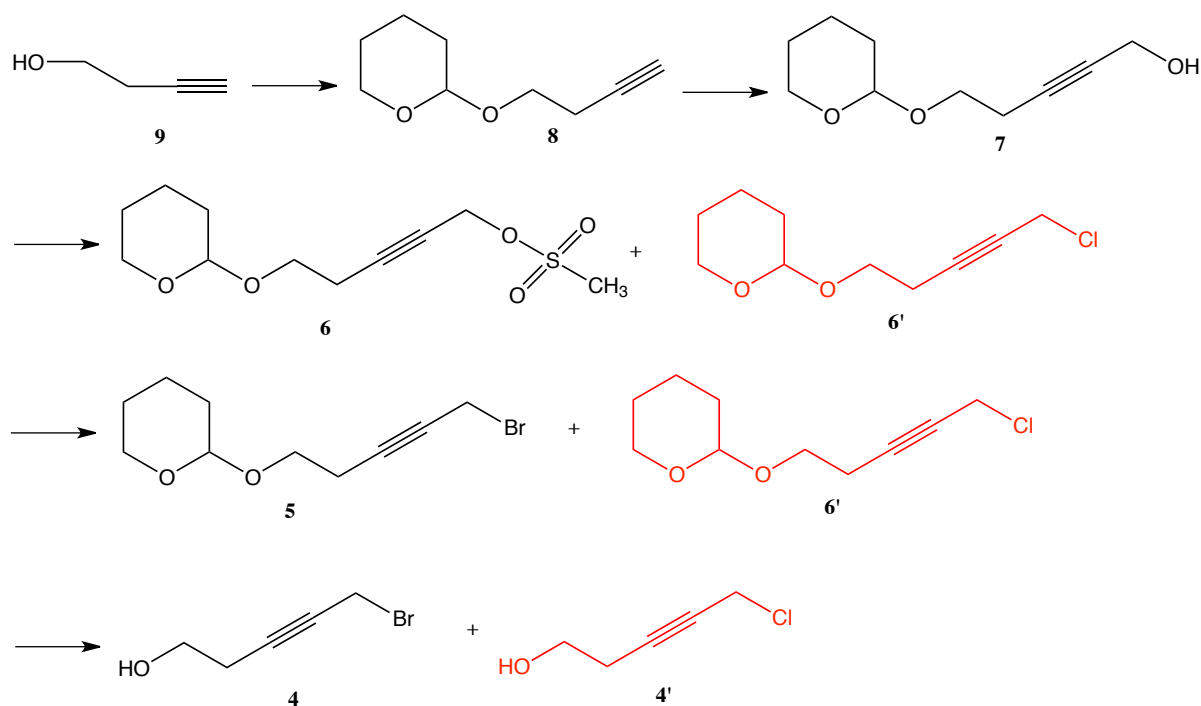
Skjema 2.12: Skisse av mekanismen til koblingsreaksjon mellom forbindelse **13** og **17**²

Koblingsreaksjonen ble vellykket, selv om utbyttet bare ble 22 %. Litteraturen oppga et utbytte på 84 %⁴⁵. Reaksjonen ble gjentatt en gang, men var mislykket grunnet problemer under opparbeidelsen og/eller kromatograferingen.

Det skulle vise seg at opprensning av råproduktet med søylekromatografi var noe vanskelig å gjennomføre da utgangsforbindelsen **13** og produktet **12** hadde tilnærmet R_f -verdi grunnet lik polaritet. Det ble benyttet kromatografering [opprensning] med en rekke forskjellige mobilfaser, men separasjonen var svært vanskelig. Denne opprensningen var tidskrevende og lite effektiv. Det kan være et alternativ å forsøke opprensningen med preparativ HPLC eller en pumpe som kan oppnå lavt trykk.

En del av problemet kan også ligge i stabiliteten. Det viste seg at produktet bør oppbevares utilgjengelig for lys, i benzen under N_2 -atmosfære. I tillegg bør det syntetiseres i kort tid før neste reaksjon.

2.5 Syntese fram mot 5-brompent-3-yn-1-ol (4)



Skjema 2.13: Syntese mot forbindelse 4

Prosedyre fra Dumez, Faure og Dulcère⁵⁴ ble fulgt med noen modifiseringer.

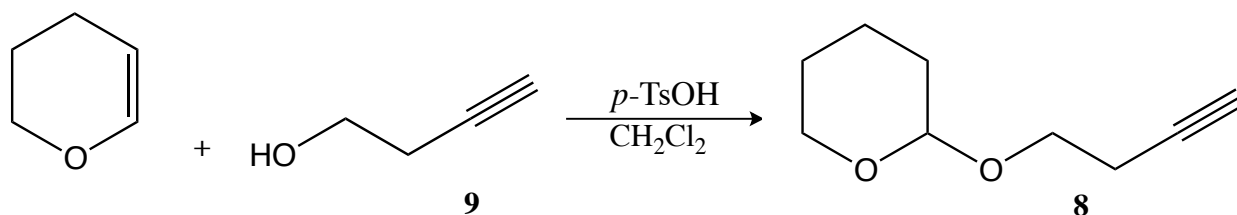
5-Brompent-3-yn-1-ol (4) skulle etter planen syntetiseres i fem trinn fra kommersielt tilgjengelige but-3-yn-1-ol (9). Forbindelse 6' som ble dannet i trinn 3 ble ikke fullstendig separert fra forbindelse 6 og trinn 4 ble utført med denne produktblandingen. Dette medførte at det ble dannet forbindelse 4' sammen med forbindelse 4 i trinn 5. Tanken var at forbindelse 4 og forbindelse 4' ville la seg koble med forbindelse 10 i neste trinn. Det viste seg at den endelige produktfraksjonen bestod av mye forurensninger, noe ureagert forbindelse 5 og forbindelse 6' fra trinn fire, i tillegg til en blanding av forbindelse 4 og forbindelse 4'. Det var ikke mulig å gå videre med dette og opprensning med søylekromatografi var ikke tilfredsstillende. Reaksjonen var vellykket frem til forbindelse 5.

Et forslag til å unngå klorforbindelsene (forbindelse **6'** og **4'**) er å bruke metylsulfonylbromid fremfor metylsulfonylklorid i trinn 3, men ulempen er at metylsulfonylbromid er betydelig mer kostbart å kjøpe enn metylsulfonylklorid.

Litteraturen oppga gode utbytter på trinn 5 og reaksjonen skulle i utgangspunktet være en standard reaksjon⁵⁴. Det bør derfor være mulig å gjennomføre trinn 5 med noen justeringer.

Den totale syntesen av forbindelse **4** ble gjentatt flere ganger. Dette var en tidskrevende og lite vellykket prosess. Grunnet tidligere erfaringer fra Roset³, tidsrammen på oppgaven og lite tilgjengelige prosedyrer for syntese av 5-brompent-3-yn-1-ol (**4**), ble resultatet at dette koblingsfragmentet ikke ble syntetisert.

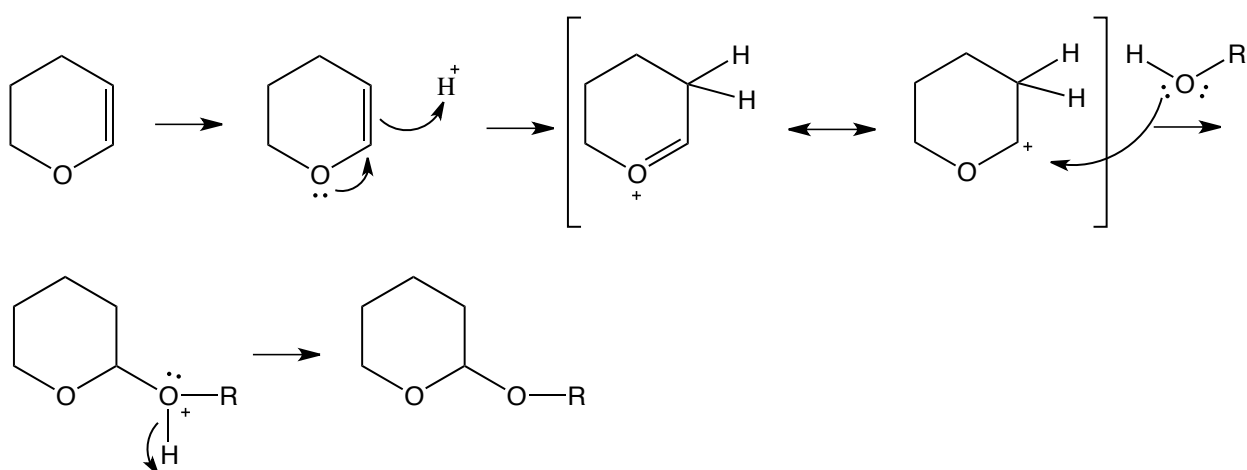
2.5.1 Syntese av 2-(but-3-yn-1-yloksi)tetrahydro-2H-pyran (8)



Skjema 2.14: Syntese av forbindelse 8

Dihydropyran med tilstedeværelse av en syrekatalysator kan benyttes til å beskytte alkoholer. Syrekatalysatoren aktiviserer THP-ringen ved å omdanne den til en elektrofil slik at et angrep fra det nukleofile oksygenatomet i forbindelse 9 kan finne sted. Produktet 8 er en tetrahydropyranyl acetal, som beskytter alkoholen i de neste reaksjonstrinnene.

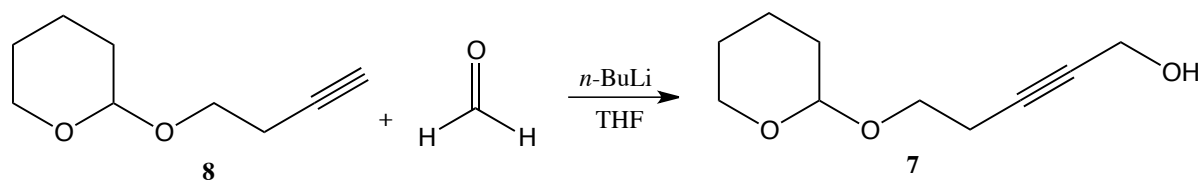
I denne reaksjonen ble beskyttelsesgruppen innført ved å benytte *p*-toulensulfonylsyre (*p*-TsOH) som katalysator. I syntesen gjennomført av Dumez, Faure og Dulcère⁵⁴ ble 4,7,7-trimetyl-3-okso-norbornan-2-sulfonylsyre (kamfersulfonylsyre) benyttet. Det ble antatt at egenskapene til disse syrene var såpass like at begge kunne brukes til denne syntesen. En forskjell som er verdt å merke seg er at *p*-toluensulfonylsyre inneholder krystallvann.



Skjema 2.15: Skisse av mekanismen for å innføre beskyttelsesgruppen THP⁶⁰

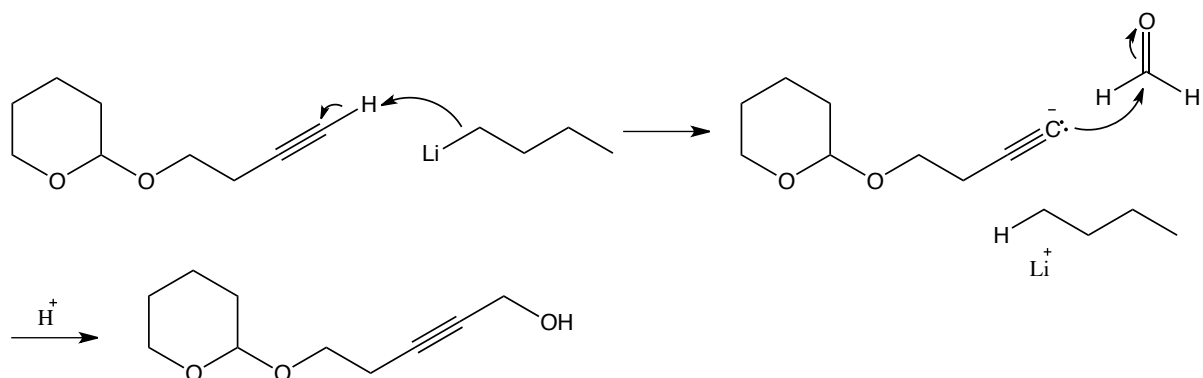
Det beste utbyttet for denne reaksjonen var på 93 %. Litteraturen oppga 91 % utbytte⁵⁴.

2.5.2 Syntese av 5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ol (7)



Skjema 2.16: Syntese av forbindelse 7

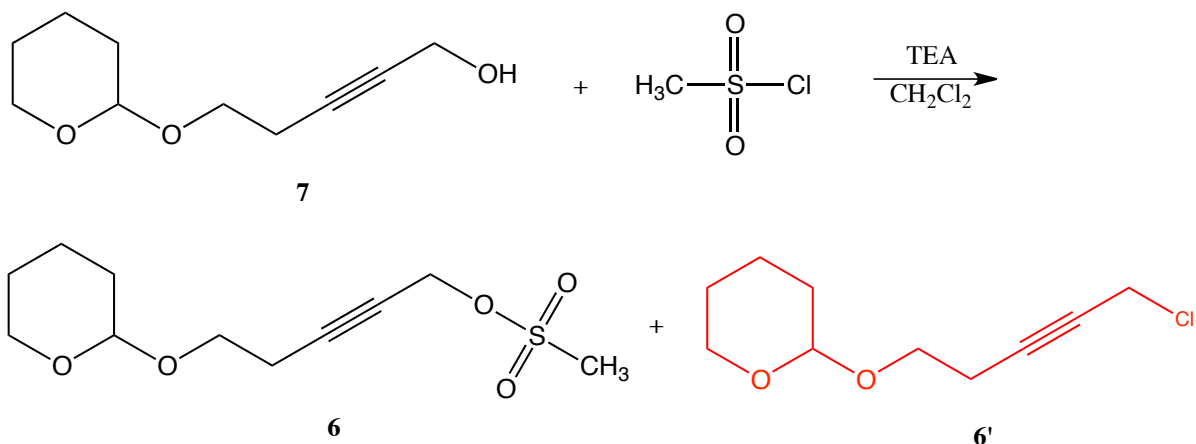
Forbindelse 8 ble tilsatt den sterke basen, *n*-BuLi som deprotonerer det terminale alkynprotonet. Det nukleofile karbanionet angriper karbonylkarbonet i paraformaldehyd og danner forbindelse 7.



Skjema 2.17: Skisse av mekanisme av en nukleofil acyl substitusjonsreaksjon for dannelse av forbindelse 7

Det beste utbyttet for denne reaksjonen var på 44 %. Litteraturen oppga 53 % utbytte⁵⁴.

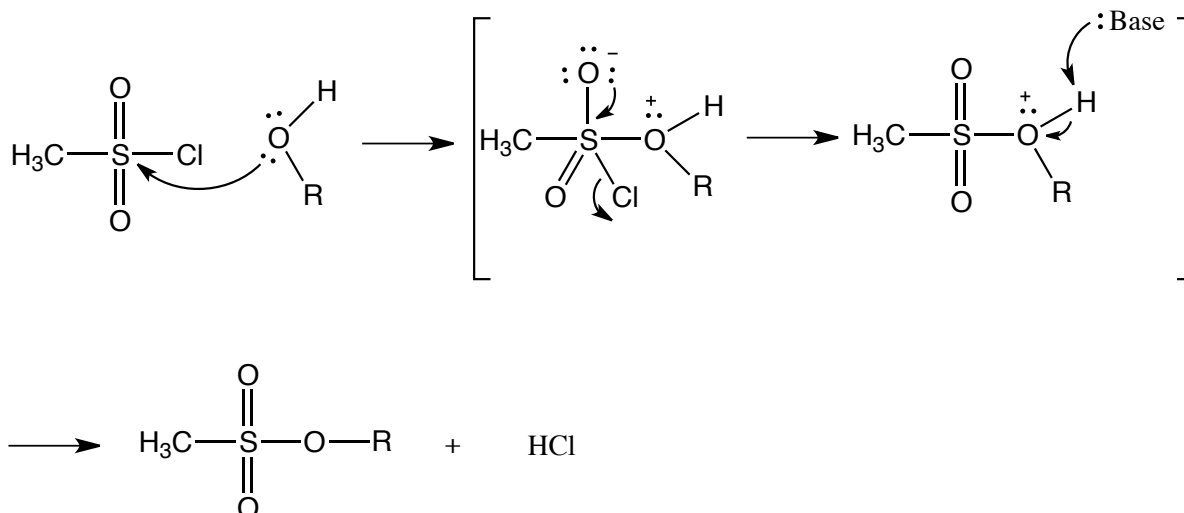
2.5.3 Syntese av 5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ylmetansulfonat (6)



Skjema 2.18: Syntese av forbindelse 6

To varianter av reaksjonen ble benyttet. I den ene utførelsen, beskrevet i litteraturen⁵⁴, ble metansulfonylchlorid tilsatt direkte til en blanding av forbindelse **7** og trietylamin (TEA). I den andre utførelsen ble diklormetan brukt som løsningsmiddel, etter et tips fra Anne Marie Langseter⁵⁹.

Reaksjonsmekanismen er en nukleofil acyl substitusjonsreaksjon mellom metansulfonylchlorid og en primær alkohol, men tilstedeværelsen av en base. Den nukleofile alkoholen adderes til metansulfonylchloridet og kloridet elimineres. Cl^- adderes mest sannsynlig igjen til forbindelse **6**, eliminerer sulfonyl-gruppen og danner forbindelse **6'**. Det kan også tenkes at det dannes noe HCl som tilleggsprodukt, men at dette reagerer med TEA og danner saltet trietylammoniumklorid.



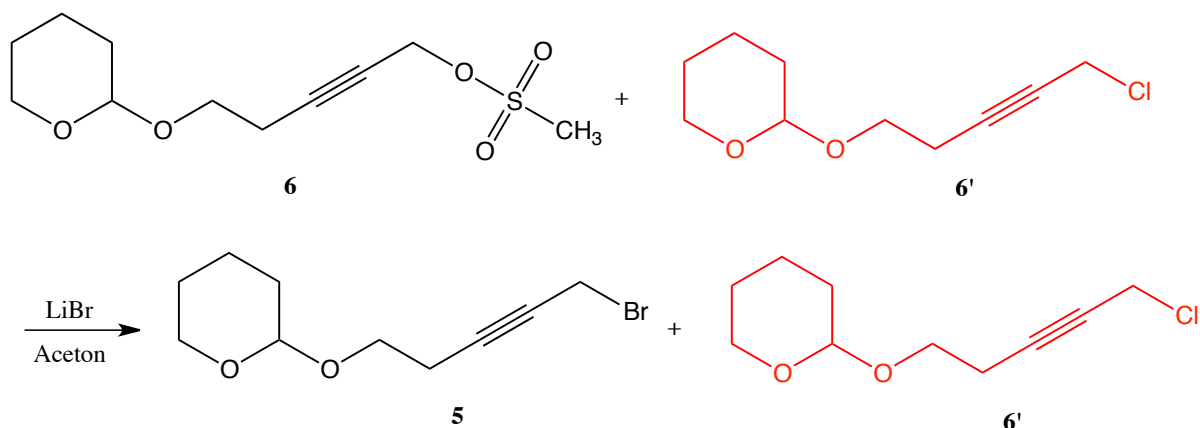
Skjema 2.19: Skisse av mekanismen til syntesen av forbindelse **6**

Den andre metoden hadde flere fordeler. Reaksjonen var mindre kraftig og kunne utføres ved ca. 0°C i isbad, mens i den første metoden måtte reaksjonen utføres ved -50°C i tørrisbad. En annen fordel med denne metoden var at utbyttet ble bedre.

I dette reaksjonstrinnet fikk man dannet to produkter, forbindelse **6** og **6'**. Det beste utbyttet for råproduktet var på 80 %. Litteraturen oppga 86 % utbytte med et forhold på 3:1 av forbindelsene **6** og **6'**.⁵⁴

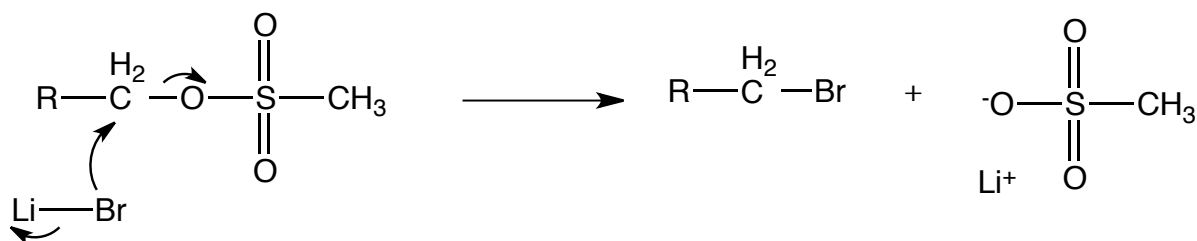
Det ble utført opprensning med søylekromatografi. De ble to forskjellige fraksjoner, hvorpå den ene bestod utelukkende av klor-forbindelsen **6'**, og den andre bestod hovedsakelig av det ønskede produktet **6**, samt noen rester av klor-forbindelsen **6'**.

2.5.4 Syntese av 2-((5-brompent-3-yn-1-yl)oksi)tetrahydro-2H-pyran (5)



Skjema 2.20: Syntese av forbindelse 5

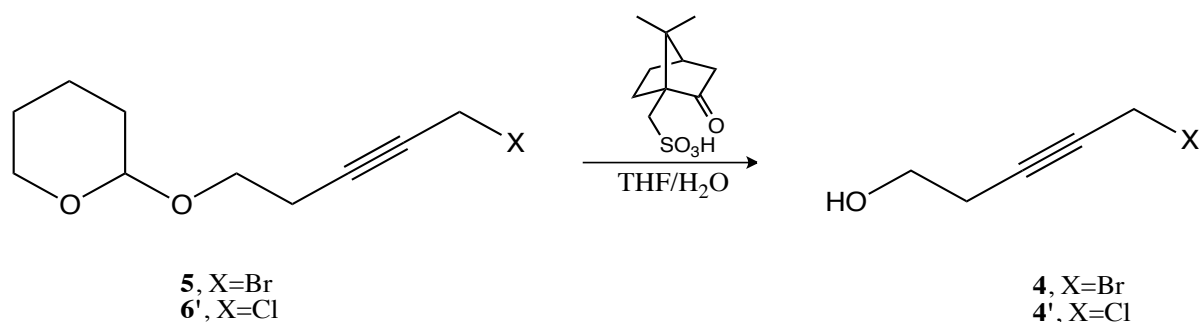
Sulfonat-estere er en god utgående gruppe og ble her benyttet i en substitusjonsreaksjon der sulfonylgruppen ble byttet ut med brom. Vannfri litiumbromid ble tilsatt reaksjonsløsningen med forbindelse **6** og **6'**, løst i aceton.



Skjema 2.21: Substitusjonsreaksjon for dannelse av forbindelse 6

Blandingen av forbindelse **6** og **6'** ble beregnet til å utgjøre hhv. 70 % og 30 % i forkant av reaksjonen. Etter avsluttet reaksjon viste spektrale data (¹H NMR) at noe av kloridet i forbindelse **6'** var blitt byttet ut med bromid, mens forbindelse **6** reagerte fullstendig. Resultatet ble derfor en blanding av bromforbindelsen **5** og ureagert forbindelse **6'**. Disse ble beregnet til å utgjøre hhv. 87 % og 13 %. Det beste utbyttet av råproduktet ble 64 %. Litteraturen oppga et utbytte på 73 % for råproduktet⁵⁴.

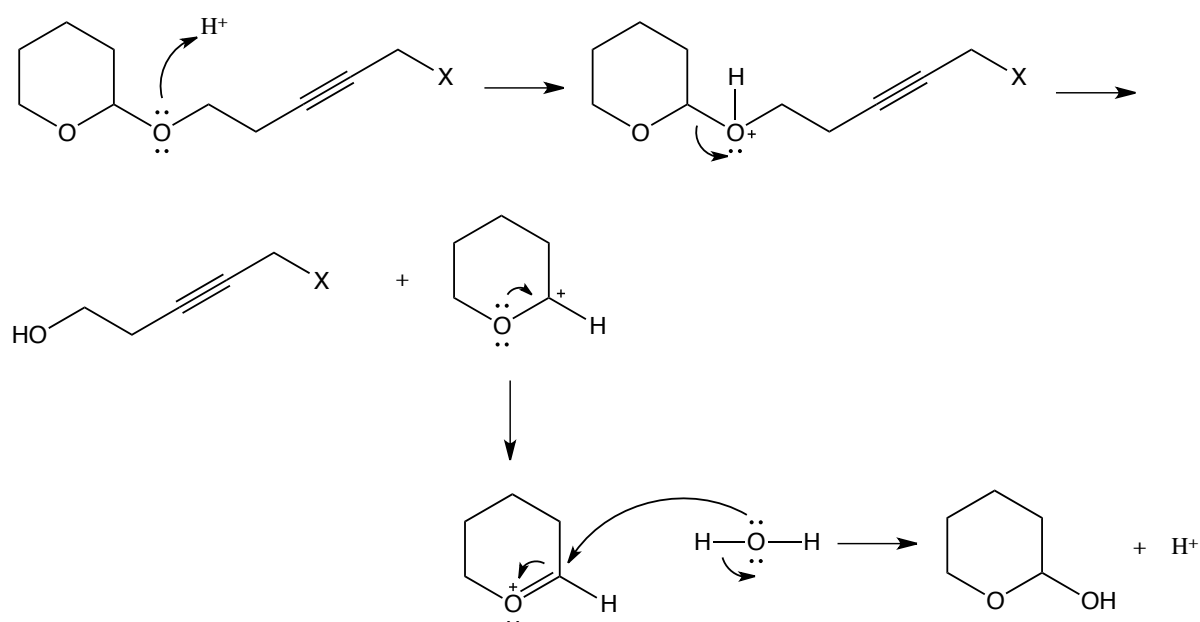
2.5.5 Syntese av 5-brompent-3-yn-1-ol (4)



Skjema 2.22: Syntese av forbindelse 4

Det siste trinnet i denne syntesen bestod i å fjerne THP beskyttelsesgruppen fra forbindelse **5** og **6'**. Dette ble utført ved å benytte kamfersulfonylsyre i THF/H₂O.

THP acetal er usymmetriske acetal og en syre-hydrolyse kan skje på den *endosykliske* C-O bindingen eller *ekso* C-O bindingen. I litteraturen finnes det beviser for at brytingen av den *ekso* C-O bindingen favoriseres i denne reaksjonen⁶¹. Denne etergruppen er en Lewis base som reagerer med den sterke syren og danner produktet gjennom en S_N1 reaksjonsmekanisme.



Skjema 2.23: En skisse av syre-hydrolyse av beskyttelsesgruppen THP gjennom en S_N1 reaksjon

Reaksjonen ble utført to ganger, men grunnet liten mengde ble råproduktet fra begge parallellene slått sammen, og det ble forsøkt opprensning med søylekromatografi. Spektrale data (^1H og ^{13}C NMR) var noe vanskelig å tolke da produktfraksjonen så ut til å inneholde flere forbindelser. Det ble derfor tatt en GC-MS, som også kunne bekrefte dette. Det kan se ut til å være en blanding av forbindelse **4** og **4'**, startmaterialet **5** og **6'**, og andre biprodukter. Strukturene til disse ble ikke oppklart.

Roset³ utførte også denne reaksjonen hvorpå han brukte *p*-toulensulfonsyre i THF/H₂O fremfor kamfersulfonylsyre i THF/H₂O. Dette utgjorde ikke noe stor forskjell.

Syntesen regnes ikke som vellykket.

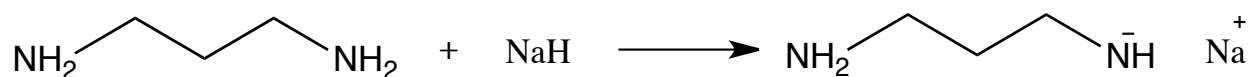
2.6 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)

I denne alternative syntesen av dek-9-yn-1-ol ble det forsøkt å bruke ”acetylen zipper”-metoden. Kort fortalt går den ut på å forflytte indre trippelbindinger i molekylet, til den terminale enden av karbonkjeden. Det er publisert flere vellykkede forsøk med denne metoden, bl.a av Brown & Yamashita⁶² og Macaulay⁶³.

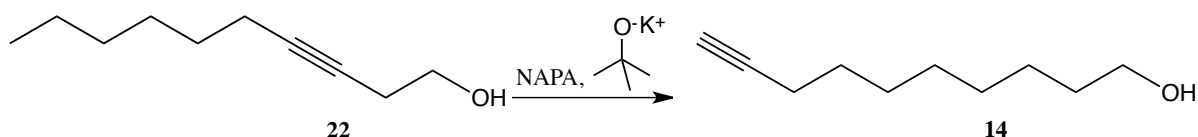
Utarbeidelse av syntesen tok utgangspunkt i prosedyren fra Macaulay⁶³ og Abrams og Shaw⁶⁴.

Den første delen gikk ut på å utarbeide en alternativ metode for syntesen av dek-9-yn-1-ol (14) (avsnitt 2.6.1). Det ble videre benyttet en mikrobølgeraktor til gjennomførelse av syntesen (avsnitt 2.6.2).

2.6.1 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)



Skjema 2.24: Fremstilling av natrium 3-aminopropylamid (NAPA)



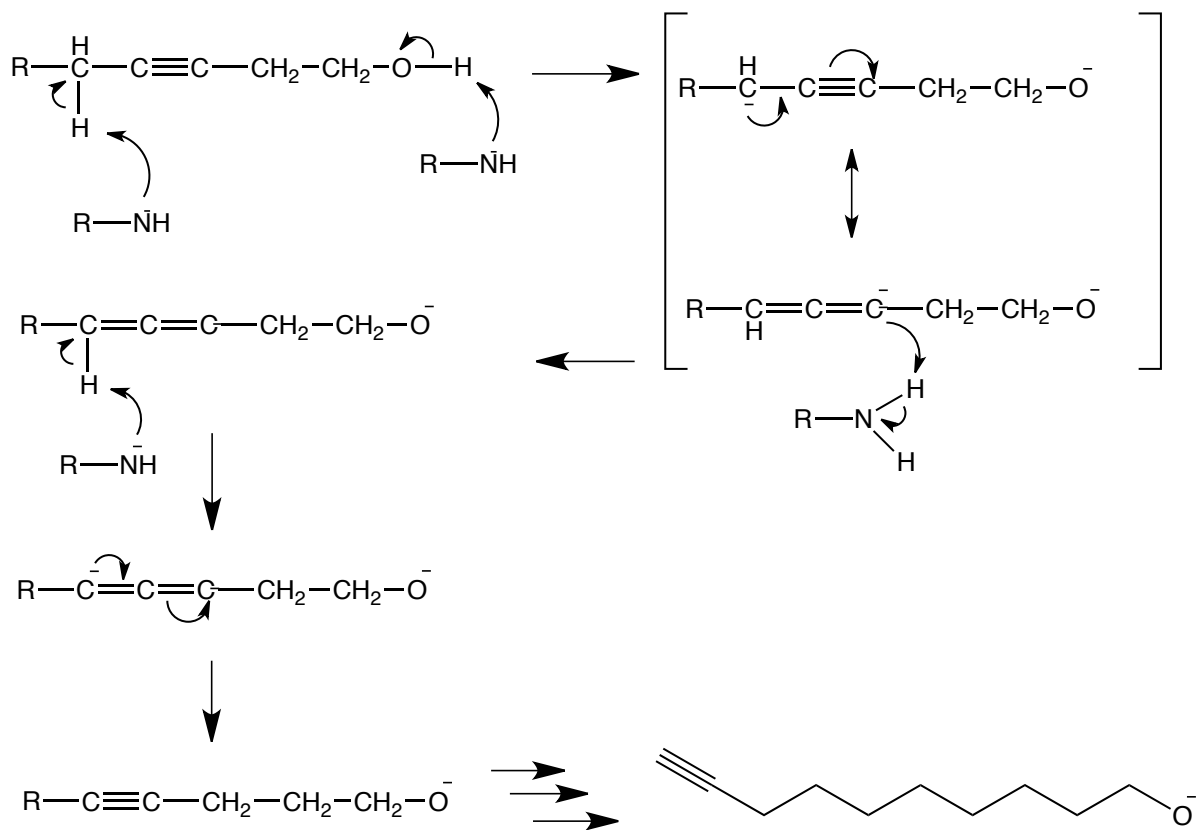
Skjema 2.25: Alternativ syntese av forbindelse 14

I den opprinnelige prosedyren fra Brown og Yamashita⁶² ble zipper-reaksjonen gjennomført ved å benytte superbasen kalium 3-aminopropylamid (KAPA). Denne ble laget av kaliumhydrid og 1,3-diaminopropan. De fikk gode utbytter og en reaksjonstid på noen få minutter.

Macaulay⁶³ rapporterte derimot problemer med dannelsen av KAPA. Årsaken til disse problemene var at reagenset skummet og hadde en oljete konsistens som var vanskelig å håndtere, i tillegg til eksplosjonsfare ved bruk av kaliumhydrid (KH).

Kaliumhydrid er mer kostbart enn natriumhydrid og det ble derfor brukt natrium 3-aminopropylamid (NAPA) som superbase i denne oppgaven. Macaulay oppga gode resultatet ved bruk av NAPA, selv om reaksjonstiden var noe lengre⁶³.

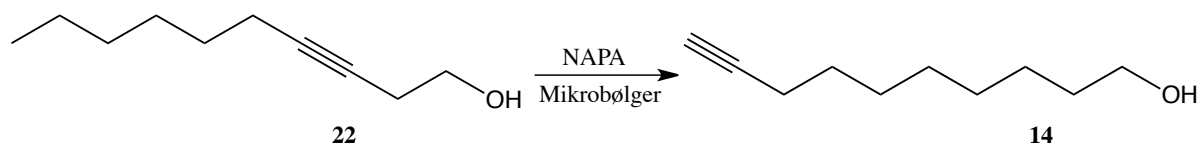
Reaksjonsmekanismen er antydnet i skjema 2.26.



Skjema 2.26: Forenklet skisse av mekanismen til zipper-reaksjonen²

Reaksjonen ble gjennomført med et utbytte på 55 %. Det ble ikke brukt mer tid på å utarbeide syntesen da en annen syntese (avsnitt 2.3) viste seg å være mer vellykket.

2.4.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14) ved bruk av mikrobølger



Skjema 2.27: Syntese av forbindelse 14 ved bruk mikrobølger

Kjemikere har de siste tjue årene tatt i bruk mikrobølger i synteseutførelser og dette feltet kalles i dag for ”microwave-assisted synthesis” (MAOs). Mikrobølgestråling omdannes svært effektivt til varme og alle molekyler med dipol absorberer denne strålingen⁶⁵. Oppvarmingen bør skje i en lukket beholder og under høyt trykk. Sammenlignet med tradisjonelle oppvarmingsmetoder, er det forventet kortere reaksjonstid og forbedret utbytte med bruk av mikrobølger⁶⁵.

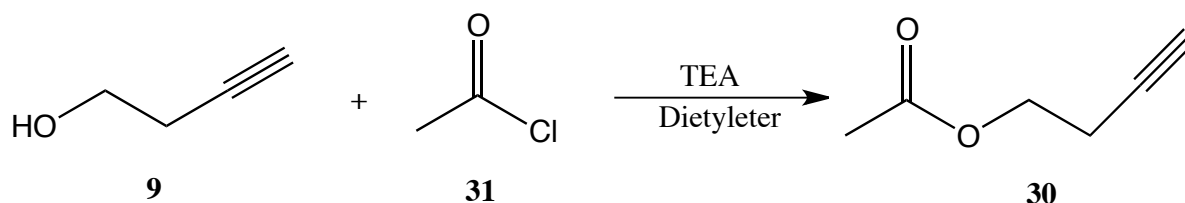
Reaksjonsmekanismen er tidligere vist i skjema 2.26.

Syntese av forbindelse **14** ble utført i en mikrobølgeraktor med forbindelse **22** og NAPA. Tanken bak dette forsøket var at det kunne ha en effekt på reaksjonstiden samtidig som man kunne unngå bruk av KH. Det viste seg i midlertidig at det var vanskelig å finne de riktige parameterne som temperatur og tid for en vellykket syntese. Reaksjonen skjedde enten i for stor grad med mange biprodukter, eller så skjedde den ikke i det hele tatt. Grunnet tidligere vellykkede forsøk på syntesen av forbindelse **14** (avsnitt 2.3) og tidsbegrensningen på oppgaven, ble metoden ikke optimalisert eller utarbeidet videre. Det er helt klart muligheter for å finne de optimale reaksjonsbetingelsene og denne metoden har helt klart et stort potensial.

Syntesen ble gjennomført tre ganger i samarbeid med Roset³. Han hadde i forkant utført reaksjonen seks ganger tidligere under varierende reaksjonsbetingelser. Det beste utbyttet for reaksjonen ble på 70 %, men reaksjonen var ikke fullstendig.

Syntesestrategi 2

2.7 Syntese av butyn-3-ylacetat (30)

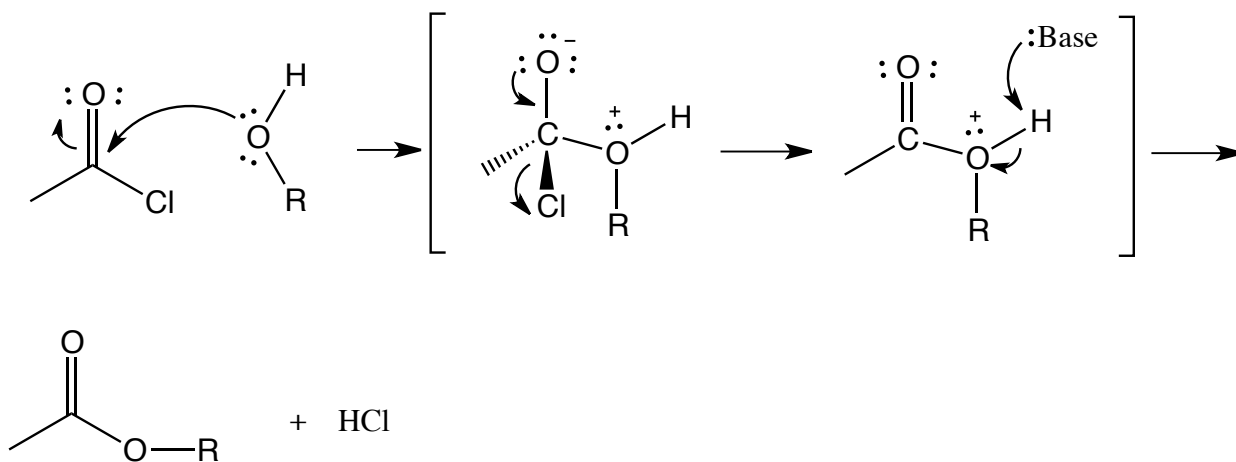


Skjema 2.28: Syntese av forbindelse 30

Prosedyren som ble fulgt er lik den Knutsen² benyttet.

Basert på Knutsen² sin erfaring med reaksjonen, ble acetylklorid (31) fortynnet med dietyleter før tildrypping til reaksjonsløsningen. Da tildryppingen var noe voldsom og eksoterm, ble et isbad benyttet for å lettere kunne kontrollere varmeutviklingen. Det ble raskt dannet en hvit røyk/gass i systemet og dette la seg som et lag på innsiden av reaksjonskolben.

Reaksjonsmekanismen er en nukleofil acyl substitusjonsreaksjon mellom et syreklorid og en alkohol, men tilstedeværelse av base. Denne alkoholysen gir en ester som produkt. En slik reaksjon gir også HCl som produkt, men denne reagerer med TEA og danner saltet trietylammoniumklorid. På denne måten fjernes HCl, noe som er nødvendig for at reaksjonen skal kunne være fullstendig.

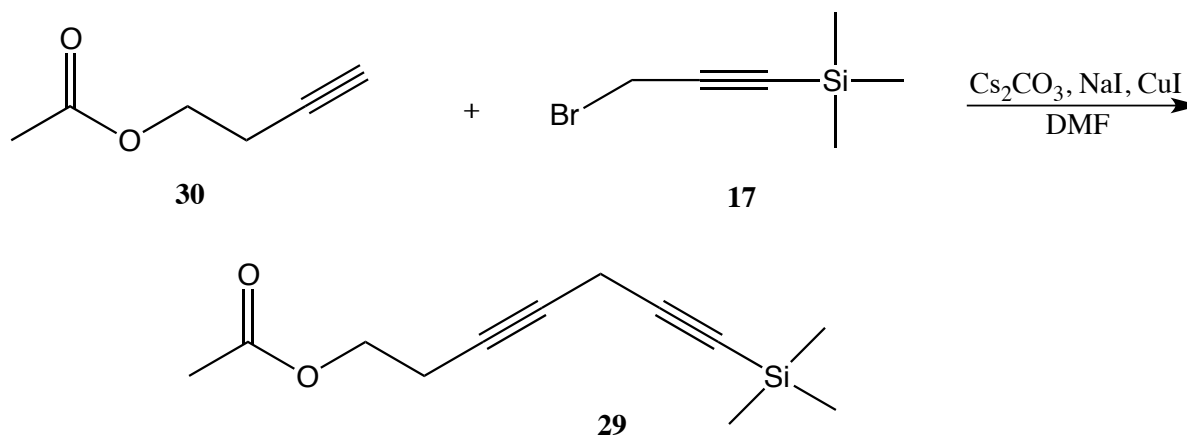


Skjema 2.29: Skisse av mekanismen til syntesen av forbindelse 30

Produktet ble renset ved destillasjon.

Det beste utbyttet for reaksjonen var 52 %.

2.8 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diynylacetat (29)



Skjema 2.30: Syntese av forbindelse 29

En prosedyre fra Balas, Cascio, Marzo og Durand⁶⁶ ble benyttet. Denne tok utgangspunkt i en generell prosedyre fra Caruso og Spinella³⁹. Det ble utført noen modifiseringer underveis med utgangspunkt i prosedyre fra Mohamed og Hansen⁴⁶.

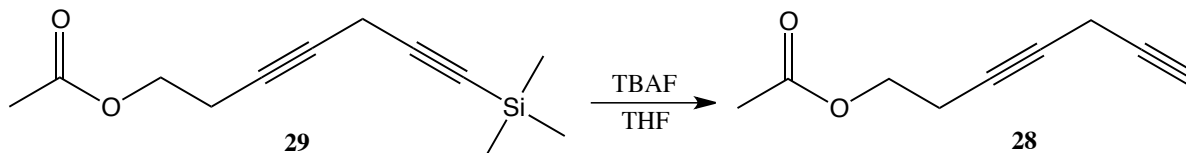
Reaksjonsmekanisme er tidligere vist i avsnitt 2.5.

Koblingsreaksjonen var vellykket og utbyttet ble 83 %. Råproduktet inneholdt noen rester av DMF som enkelt ble fjernet med ekstraksjon (etylacetat/vann). Ytterlig opprensning var ikke nødvendig.

Produktet bør oppbevares utilgjengelig for lys, i benzen under N_2 -atmosfære.

2.9 Syntese av hepta-3,6-diy-1-ylacetat (28)

Metode 1

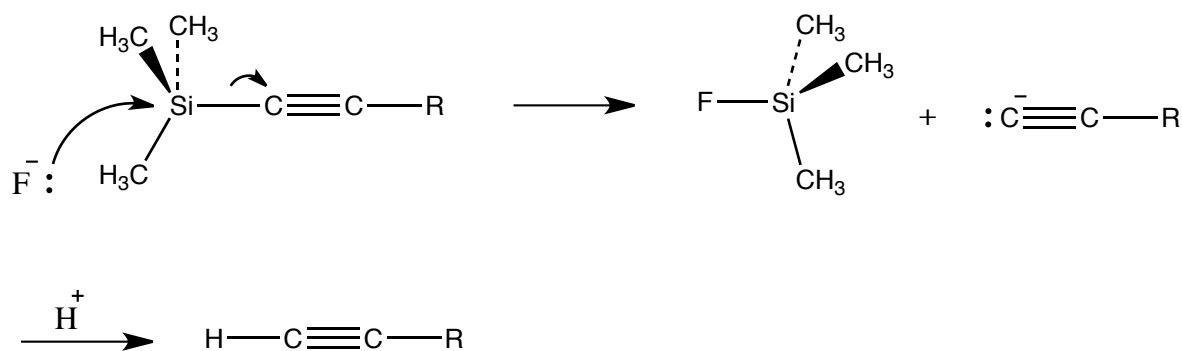


Skjema 2.31: Syntese av forbindelse 28

Under utarbeidelse av denne syntesen ble det tatt utgangspunkt i prosedyren til Carbelleira, Montano, Reguera og Balaña-Fouce⁵¹, og Wu, Berbasov og Wolff⁵².

I denne utførelsen ble det benyttet fluoridioner som effektivt fjerner silan-gruppen. Bindingen mellom silikon og karbonet er polarisert, silikonsenteret er sterisk hindret slik at et angrep på silikonsenteret må skje av en hard nukleofil. De mest effektive harde nukleofilene vil være de som er svært elektronegative og som kan danne en sterkere binding til silikon enn C-Si bindingen⁶⁷. En F-Si binding i dette tilfellet. En vanlig kilde til fluoridioner er tetrabutylammoniumfluorid (TBAF).

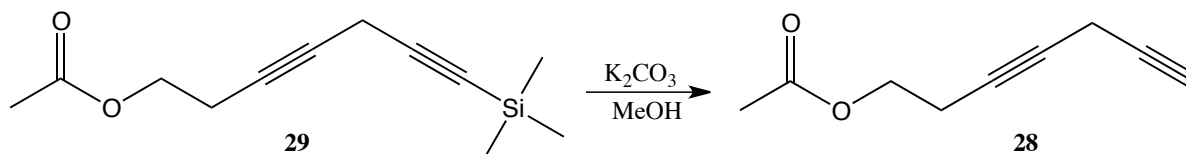
Det hersker noe uenighet rundt reaksjonsmekanismen⁶⁷, men den er generelt antatt å være en S_N2-lignende reaksjon⁶⁸. Denne metoden er en mild og kjemoselektiv reaksjon i motsetning til de fleste andre metoder (se metode 2).



Skjema 2.32: Skisse av en S_N2 reaksjon for å fjerne beskyttelsesgruppen TMS

Reaksjonen var vellykket med et utbytte på 68 %. Det var ikke nødvendig med ytterlig opprensning av produktet da spektrale data (^1H og ^{13}C NMR) viste lite forurensninger. Wu, Berbasov og Wolff oppga et utbytte på 51 %⁵². Forsøket ble ikke gjentatt.

Metode 2



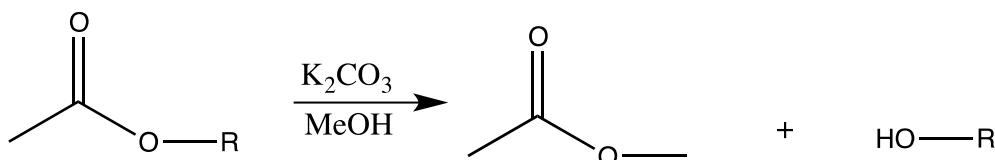
Skjema 2.33: Forsøk på syntese av forbindelse 28

En prosedyre fra Kyi, Wongkattiya, Warden, O'Shea, Deighton, Macreadie og Graichen⁵³ ble benyttet.

I denne utførelsen ble det benyttet en svak base i forsøk på å fjerne beskyttelsesgruppen TMS. Reaksjonsmekanismen er antatt å være en S_N2 reaksjon og en reaksjonsmekanisme er vist i skjema 2.32.

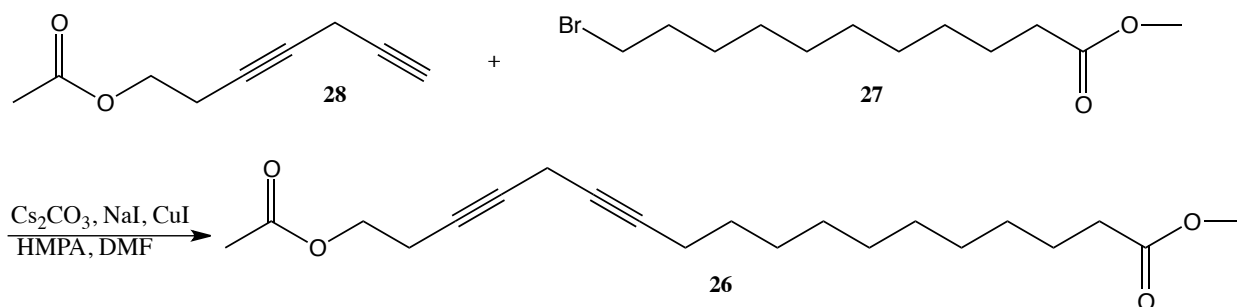
Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) viste at denne metoden ikke var like mild som metode 1, da det mest sannsynlig hadde skjedd en omesterifisering fremfor fjerning av TMS-gruppen.

Produktblandingen viste også rester av startmaterialet **29** og noe produkt **28**, men det var vanskelig å separere de ulike forbindelsene. Forsøket ble utført totalt to ganger med en reaksjonstid på 15 og 45 minutter. Det var tydelig at varigheten på reaksjonen hadde mye å si for dannelsen av mengde produkt. Da det i hovedsak skjedde en uønsket bireaksjon, ble denne metoden forkastet. Det bør nevnes at reaksjonen i litteraturen ikke ble utført på en metyl-ester, men på et diyn⁵³.



Skjema 2.34: Bireaksjon ved fjerning av beskyttelsesgruppen TMS med svak base

2.10 Syntese av metyl 18-acetoksioktadeka-12,15-diynat (26)



Skjema 2.35: Syntese av forbindelse 26

En prosedyre fra Hansen og Stenstrøm⁴⁵ ble benyttet. Det ble også tatt utgangspunkt i generell prosedyre fra Balas, Cascio, Marzo og Durand⁶⁶, og Caruso og Spinella³⁹.

Reaksjonsmekanisme er tidligere vist i avsnitt 2.5.

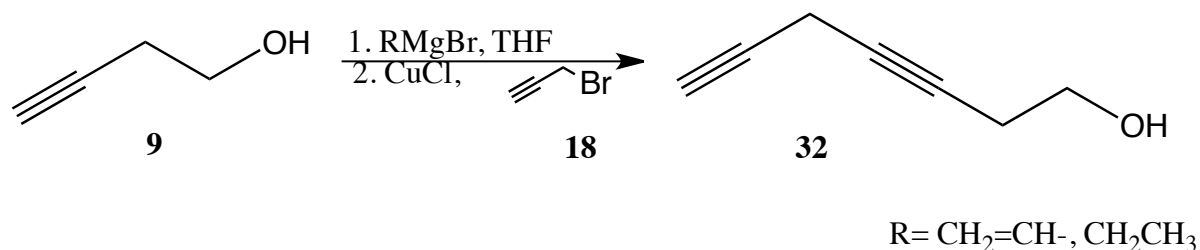
Råproduktet ga indikasjoner på at det fremdeles var mye ureagert startmateriale igjen, både av forbindelse 27 og forbindelse 28. Grunnet liten produktmengde ble det foretatt en opprensning ved hjelp av preparativ TLC. Den ene fraksjonen inneholdt utelukkende forbindelse 27. Den andre fraksjonen inneholdt forbindelse 28 og en liten mengde av produktet 26.

Reaksjonen ble utført i romtemperatur (15,5 timer) mens Hansen og Stenstrøm⁴⁵ utførte tilsvarende koblingsreaksjon ved 50°C (8 timer). For å forsikre seg at det ikke er mer startmateriale igjen, bør reaksjonen følges nøye på TLC. Dette vil gjøre opprensningen og tolkning av spektrale data (^1H og ^{13}C NMR) enklere. Det var ønskelig å utføre reaksjonen i høyere temperatur og med større mengder startmateriale, men grunnet tidsrammen på oppgaven ble dette ikke gjennomført. Produktet bør oppbevares utilgjengelig for lys, i benzen under N_2 -atmosfære.

Spektrale verdier som indikerer at koblingsreaksjonen har skjedd, er signalet ved 2,59-2,65 ppm (^1H NMR) og 20,20 ppm (^{13}C NMR). Disse verdiene er tilsvarende CH_2 -gruppen (C-11) i utgangsforbindelsen **27** og har etter kobling med forbindelse **28** fått en lavere kjemisk skift verdi da de ikke er i nabostilling til bromid, men til et alkyn.

2.11 Relevante forsøk

2.11.1 Syntese av 3,6-heptadiyn-1-ol (32)

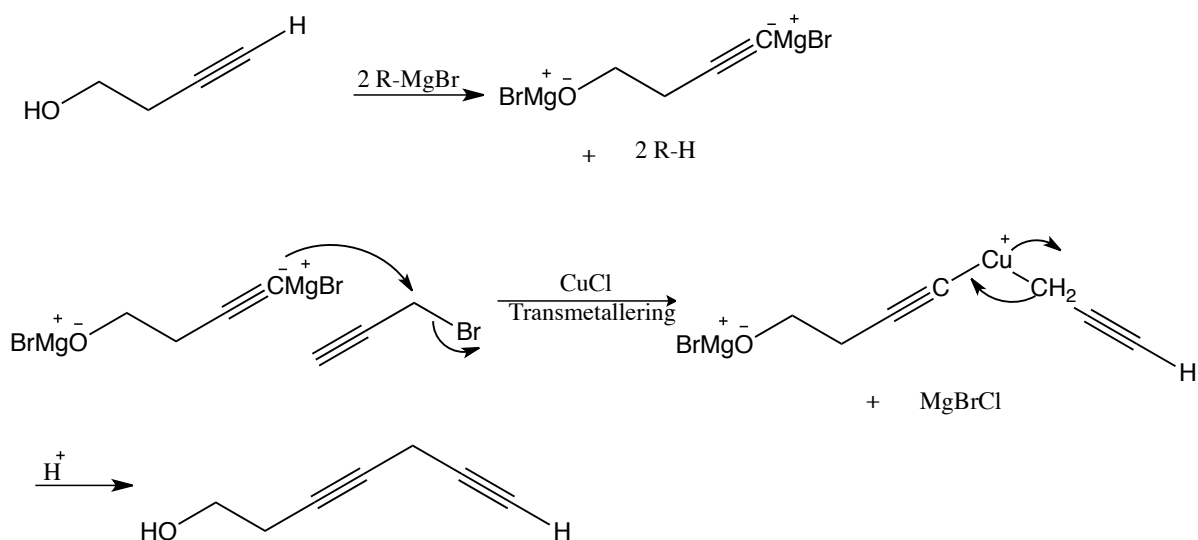


Skjema 2.36: Syntese av forbindelse 32

En prosedyre fra Du, Zheng, Wang, Jiang, Ruan og Huang⁶⁹ ble benyttet. Denne prosedyren ble gjennomført to ganger, hvorpå det ble benyttet forskjellig Grignard-reagenser. I den første utførelsen ble det benyttet kommersielt tilgjengelig vinylmagnesiumbromid, mens i den andre gjennomførelsen ble det laget etylmagnesiumbromid i forkant av utførelsen.

I denne reaksjonen virker Grignard-reagensen som en base som deprotonerer 3-butyl-1-ol (**9**). Hydroksylgruppen ($\text{pK}_a = 16$) vil først deprotoneres, deretter det terminale alkynet ($\text{pK}_a = 25$) og det dannes et dianion. Når dianionet reagerer videre med en nukleofil, vil alkynyl anionet reagere først^{43b}. Videre skjer det en CuCl-katalysert kjemoselektiv kobling med 3-brom-1-propyn (**18**). CuCl vil gjennomgå en transmetallering med Grignard-reagensen og danner en ”organokobber”-reagens^{43d}. Denne er en ”soft” nukleofil sammenlignet med Grignard-reagensen og hjelper til med koblingsreaksjonen. En reduktiv eliminasjon fjerner kobberet og danner en ny C-C binding.

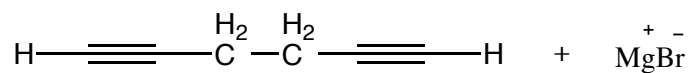
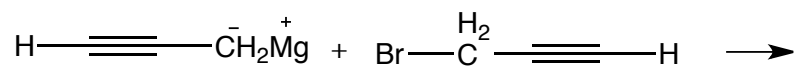
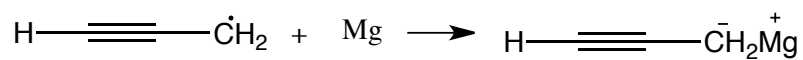
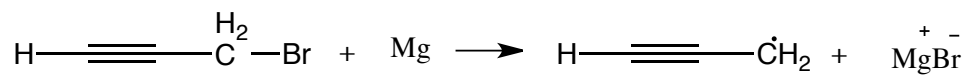
En mulig reaksjonsmekanisme er foreslått i skjema 2.37.



Skjema 2.37: Skisse av reaksjonsmekanismen for dannelse av forbindelse **32**

Ekstraksjonen var noe vanskelig å gjennomføre grunnet mye salt og emulsjon. Det kan tenkes at det gikk tapt en del stoff her. Det ble utført opprensning med søylekolonne. I følge spektrale data (¹H og ¹³C NMR) var reaksjonen med vinylmagnesiumbromide ikke særlig vellykket. I utførelsen med etylmagnesiumbromid viste spektrale data (¹H og ¹³C NMR) av råproduktet at det var en blanding av startmaterialet **9** og produktet **32**. Etter opprensningen med søylekromatografi var det lite stoff igjen, i tillegg til mye forurensninger. Det bør nevnes at det var noe vanskelig å lage 1,0M løsning av etylmagnesiumbromid i THF, da deler av magnesiumet ikke reagerte.

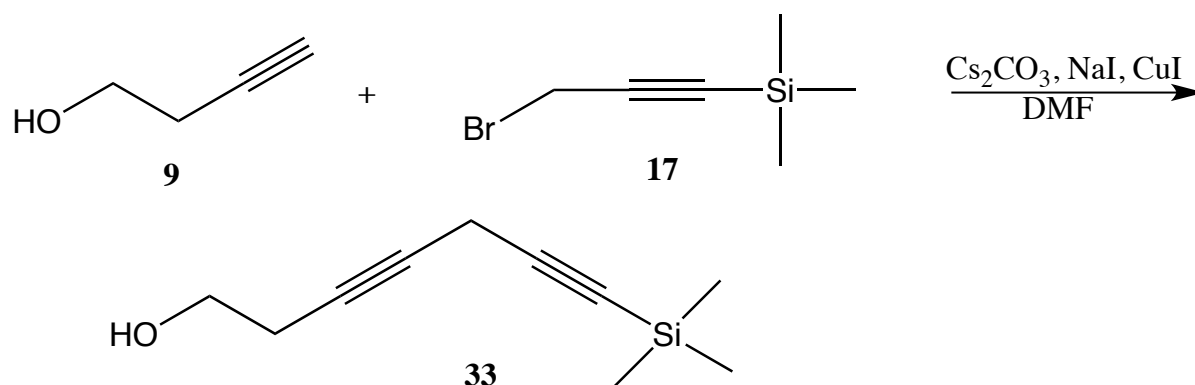
Mulige årsaker til dette resultatet kan være at det skjedde en koblingsreaksjon til det terminale alkynet i forbindelse **18** som kan gi et allen som produkt, eller den konkurrerende Wurtz reaksjonen som fant sted. En Wurtz reaksjon er en koblingsreaksjon som danner en ny C-C binding. En forenkling av reaksjonen er vist i skjema 2.38.



Skjema 2.38: Skisse av den konkurrerende Wurtz reaksjonen⁷⁰

Forsøket regnes ikke som vellykket nok for videre reaksjoner.

2.11.2 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diyn-1-ol (33)



Skjema 2.39: Syntese av forbindelse 33

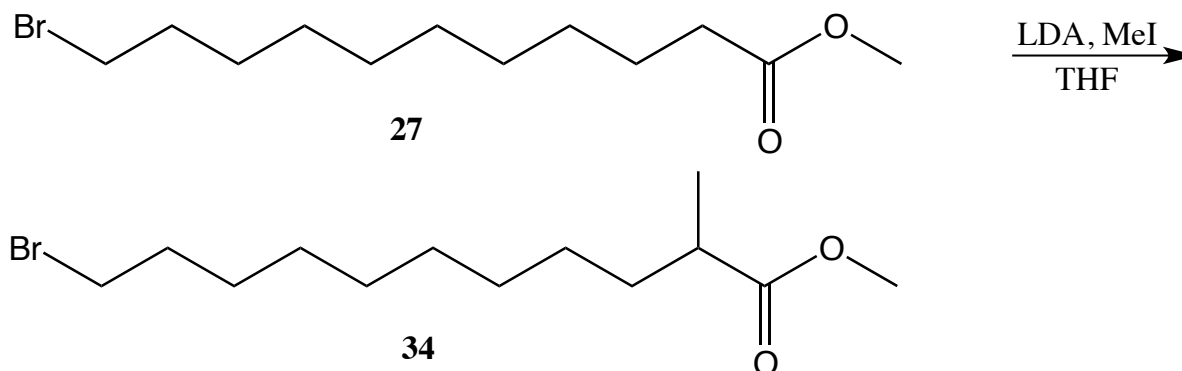
En prosedyre fra Balas, Cascio, Marzo og Durand⁶⁶ ble benyttet. Denne tok utgangspunkt i en generell prosedyre fra Caruso og Spinella³⁹.

Reaksjonsmekanismen er vist i avsnitt 2.4.

Det ble utført opprensning med søylekromatografi da TLC av råproduktet viste mange spotter. Dette resulterte i et utbytte på 19 %. Forsøket ble gjentatt, men ble ansett som mislykket grunnet liten mengde produkt.

Ut i fra disse erfaringene ble det bestemt at hydroksylgruppen skulle beskyttes som en metylester og at samme prosedyre skulle gjentas (se avsnitt 2.8).

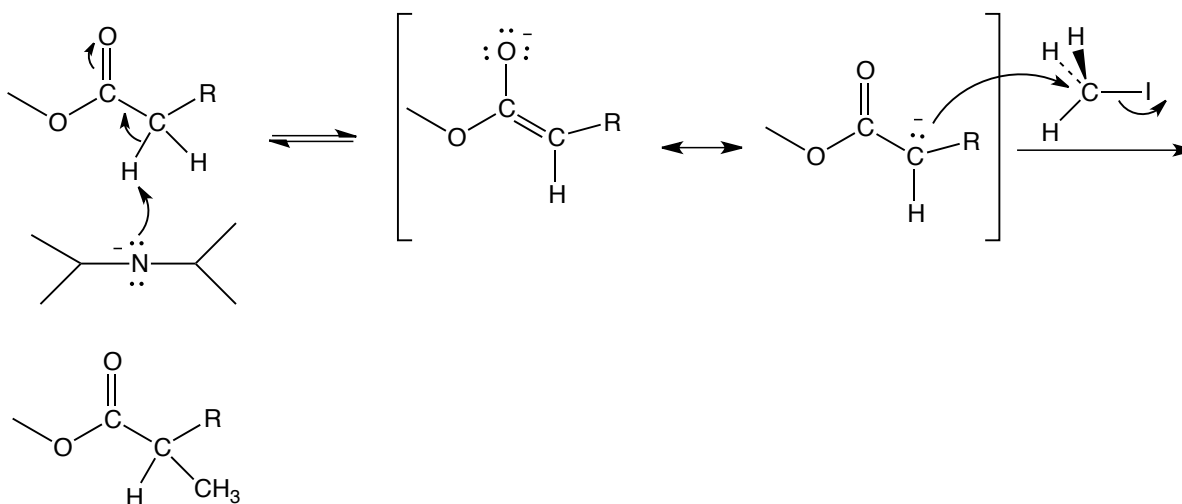
2.11.3 Syntese av metyl 11-brom-2-metylundekanat (34)



Skjema 2.40: Syntese av forbindelse 34

En prosedyre fra Larsen, Bremer, Flock og Skattebøl¹⁹ ble benyttet.

Dette er en basekatalysert α -substitusjonsreaksjon. Den sterke basen LDA (her laget *in situ*) deprotonerer et α -proton og danner et enolat ion. α -keto karbanionet er en god nuklofil som reagerer med det elektrofile metyljodidet i en S_N2 -reaksjon.



Skjema 2.41: Skisse av mekanismen til en basekatalysert α -substitusjonsreaksjon

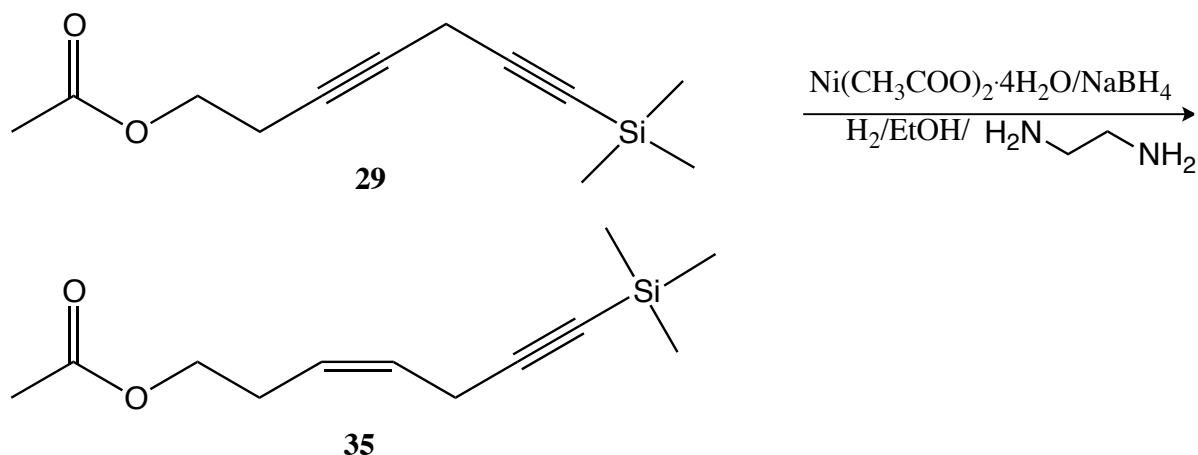
Det ble benyttet søylekromatografi som opprensningsmetode av råproduktet. Utbyttet ble på 80 %. Litteraturen oppga et utbytte på 77 %¹⁹.

Etter nærmere undersøkelse av spektrale data (¹H NMR og GC-kromatogrammet) viste det seg at produktblandingen bestod av en blanding av ureagert startmateriale og produkt. Produktmengden ble estimert til være 20-25 %. I forhold til spektrale data, kunne det se ut til å ha blitt dannet et biprodukt, dette ble ikke identifisert. Det var ikke noe i spektrale data (GC-MS) som tilsa at det kunne ha skjedd en dimetylering.

Forsøket ble utført to ganger med varierende reaksjonstid. Spektrale data (¹H og ¹³C NMR) viste at den andre utførelsen, med lengre reaksjonstid, ga en større mengde produkt, mindre mengde ureagert startmateriale og uønsket biprodukt.

Det kunne vært interessant å utføre reaksjonen i en mikrobølgenreaktor, men grunnet tidsrammen på oppgaven ble dette ikke gjennomført.

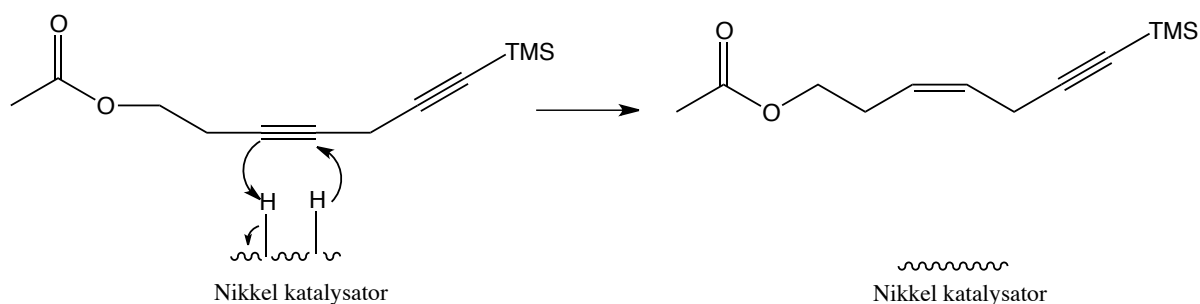
2.11.4 Syntese av (Z)-7-(trimetylsilyl)hept-3-en-6-yn-1-ylacetat (35)



Skjema 2.42: Syntese av forbindelse 35

Prosedyren som ble fulgt er fra Hansen og Stenstrøm⁴⁵.

En hydrogeneringsreaksjon ved bruk av P-2 Nikkelkatalysator (se avsnitt 1.2.5.3) av forbindelse **29** ble forsøkt utført og en reaksjonsmekanisme er skissert under.



Skjema 2.43: Skisse av mekanismen til hydrogenering av forbindelse 29 ved bruk av P-2 Nikkel katalysator

Spektrale data (^1H og ^{13}C NMR) viste at råproduktet innholdt en blanding av flere produkter, spesielt med tanke på mulige isomerer. ^1H NMR spekteret viste to topper i alkenområdet (4,5-6,5 ppm generelle verdier) med typiske allyliske koblingsmønstre. ^{13}C NMR spekteret viste fire

signaler i alkenområdet (100-160 ppm generelle verdier). Derimot kunne man ikke se noe signal for alkynprotonene. Dette ga grunnlag for mistanke om at begge trippelbindingene kunne ha blitt redusert og fire isomerer er da mulig som produkt.

Det kan være flere årsaker til at begge trippelbindingene har blitt redusert. En av de mest nærliggende årsakene kan ha vært for lang reaksjonstid da reaksjonen stod med magnetrøring over natten. Det ble ikke brukt mye tid på å oppklare strukturene på mulige forbindelser eller på separasjon av isomerene. Reaksjonsbetingelsene ble heller ikke forbedret da tidsrammen på oppgaven ikke tillot dette. En hydrogenering med bruk av Lindlars katalysator ble vurdert som en mulighet.

Denne reaksjonen ble ikke gjentatt da begge trippelbindingene i forbindelse **26** kan hydrogeneres i ett trinn.

3. Oppsummering og veien videre

Denne oppgaven førte ikke til de ferdige fettsyrederivatene **1**, **23** og **23b**. Det ble brukt mye tid på syntesestrategi 1 som underveis nådde et kritisk punkt for videre utførelse. Målmolekylet for denne oppgaven måtte derfor revurderes og resultatet ble målmolekylene **23a** og **23b**. På dette tidspunktet var det lite tid igjen og det var ikke nok til å ferdigstille målmolekylene **23a** og **23b**.

Syntesestrategi 1

En av de største utfordringene med denne retrosyntesen, var syntesen av forbindelse **4**. Det var lite litteratur på syntese av denne forbindelsen og det ble forsøkt å utføre en femtrinns syntese. Denne syntesen var svært tidskrevende og resulterte ikke i forbindelse **4**. De fire siste trinnene av syntesen krevde opprensning og det var spesielt vanskelig å oppnå en god separasjon på trinn 3 (avsnitt 2.5.3) og trinn 4 (avsnitt 2.5.4). Dette medførte at det ble gått videre til neste trinn med produktblandinger. I det siste trinnet av syntesen, ble det forsøkt å fjerne beskyttelsesgruppen ved å benytte to forskjellige syrer, kamfersulfonylsyre som oppgitt i litteraturen⁵⁴ og *p*-toulensulfonylsyre, uten at dette hadde betydelig innvirkning på resultatet. For en fremtidig syntese av forbindelse **4** kan et alternativ for fjerning av beskyttelsesgruppen THP være å benytte saltsyre i metanol⁷¹. Som nevnt tidligere i oppgaven, kan trinnet frem mot forbindelse **6** (se avsnitt 2.5.3) forbedres ved å benytte metylsulfonylbromid fremfor metylsulfonylklorid. Da vil ikke forbindelse **6'** og forbindelse **4'** bli dannet under syntesen. Dette kan føre til en enklere opprensning underveis.

Opparbeidelsen og opprensningen av forbindelse **12** var vanskelig. Det var mye salter og emulsjon under ekstraksjonen og det kan tenkes at en del stoff gikk tapt her. Det var vanskelig å få til en god separasjon av utgangsforbindelse **13** og produkt **12** da disse hadde nokså lik polaritet. Det måtte derfor utføres flere opprensninger med søylekromatografi og dette kan være en av årsakene til det lave utbyttet.

Da det ikke var mulig å syntetisere forbindelse **4** ble det ikke gått videre med forbindelse **12**.

I denne syntesestrategien er det helt klart rom for forbedringer. Reaksjonsbetingelsene, opparbeidelse, ekstraksjon og separasjonsteknikk kan optimaliseres. Reaksjonene bør følges nøye på TLC for å unngå ureagert startmateriale, som vil føre til en enklere separasjon. I ekstraksjonen under koblingsreaksjonen (avsnitt 2.4) bør vannfasen filtreres gjennom Celite® for å fjerne en del av saltene og minske emulsjon. Opprensningen (kromatografi) av koblingsproduktet bør utføres med en eluentgradient.

Denne syntesestrategien inneholdt mange reaksjonstrinn. Det kan være gunstig å benytte andre syntesestrategier for enkelte av forbindelsene, som for eksempel syntesen av forbindelse **11** hvor det kan være mulig å utføre syntesen ved bruk av mikrobølger (avsnitt 2.6). Slike tiltak vil være gunstig med tanke på trinnøkonomi, effektiviteten og det totale utbyttet.

Syntesestrategi 2

Det ble brukt mye tid og ressurser på å finne den beste tilnærmingen til de første trinnene i denne syntesestrategien. Det generelle startmaterialet, forbindelse **9**, ble først forsøkt koblet sammen med 3-brom-1-propyn (**18**), for å danne forbindelse **32**. Dette var ikke særlig vellykket da mange biprodukter ble dannet under reaksjonen. Med både en reaktiv hydroksylende og terminal alkynende, ble det vurdert å beskytte den terminale alkynenden i forbindelse **18** med beskyttelsesgruppen TMS. Dette førte til dannelsen av forbindelse **33**. Denne reaksjonen var heller ikke tilfredsstillende med tanke på biproduktene som ble dannet, og den ultimate løsningen ble å beskytte hydroksylgruppen på forbindelse **9** som en metylester.

Syntesen av forbindelse **30** var enkel å gjennomføre og ga gode resultater med hensyn til renhet (^1H og ^{13}C NMR). Fordelen med å beskytte hydroksylenden som en metylester, er at den ikke trenger å bli fjernet før i det siste trinnet av syntesestrategien. Denne delen vil utgjøre ω -enden i de ønskede fettsyrederivatene, og forbindelse **24** i seg selv vil være aktuell for studier av den biokjemiske innvirkningen på atlantisk laks. For å nå målmolekylet **23a** kan metylesteren enkelt reduseres tilbake til en primær alkohol med for eksempel LiAlH_4 og derifra omdannes til en metyleter via Williamsons etersyntese for å danne målmolekylet **23b**.

Forbindelse **29**, med beskyttelsesgruppe i hydroksylenden og den terminale alkynenden, ble syntetisert gjennom en koblingsreaksjon av forbindelse **30** og forbindelse **17**. Syntesen var også enkel å gjennomføre, ga et anstendig utbytte og gode resultater med hensyn til renhet (^1H og ^{13}C NMR).

Etter en vellykket reaksjon hvor beskyttelsesgruppen TMS ble fjernet med fluoridioner, ble forbindelse **28** forsøkt koblet med forbindelse **27**. Koblingsreaksjonen var vellykket i den forstand at det ble dannet små mengder av koblingsprodukt **26**. Det var ikke mer tid igjen av oppgaven til å optimalisere denne reaksjonen. Med å forbedre reaksjonsbetingelsene, eksempelvis med å utføre reaksjonen med en høyere temperatur som beskrevet i litteraturen⁴⁵, bør det være mulig å få et bedre resultat.

Et godt grunnlag for syntese frem mot målmolekylene **23a** og **23b** er nå lagt. Den enkle og effektive syntesen frem mot forbindelse **29** gir flere muligheter for veien videre. En av dobbeltbindingene i forbindelse **29** kan hydrogeneres i forkant av trinnet hvor beskyttelsesgruppen TMS fjernes, for å oppnå en mer stabil forbindelse (avsnitt 2.11.4). Denne hydrogenerte forbindelsen kan, i likhet med forbindelse **28**, kobles sammen med forbindelse **27**. Det vil også være en mulig å α -metylere forbindelse **27** (avsnitt 2.11.3) i forkant av denne koblingen.

4. Konklusjon

Målmolekylene **1**, **23a** og **23b** ble ikke syntetisert i denne oppgaven. Dette skyldes i stor grad problemer med syntesestrategi 1 og begrenset tid på utførelsen av syntesestrategi 2. Det bør være mulig å komme frem til målmolekyl **1**, men det kan være nødvendig å foreta endringer i syntesestrategien. Spesielt med tanke på syntese av forbindelse **4**. De gjenværende trinnene fram mot målmolekyl **1** bør kunne gjennomføres, da kjente reaksjoner som hydrogenering og acetylenkjemi gjenstår.

Målmolekylene **23a** og **23b** bør kunne oppnås ved syntesestrategi 2. Selv om koblingsreaksjonen for å danne forbindelse **26** bare ble gjennomført en gang med et skuffende resultat, bør det være fullt mulig å få til denne reaksjonen med tilfredsstillende resultat. De resterende trinnene i syntesen mot målmolekylene bør være mulig å nå, da litteraturen inneholder gode prosedyrer for de gjenværende reaksjonene.

Metoden for å danne forbindelse **28** hvor beskyttelsesgruppen TMS ble fjernet med fluoridioner ansees som verdifull, da tidligere forsøk utført av Susanne de Matos ikke var vellykket¹.

5. Eksperimentelt

5.1 Generelt

Reaksjonene ble utført under nitrogenatmosfære om ikke annet er oppgitt.

Løsningsmidlene som ble benyttet var av teknisk kvalitet, ved behov for tørre løsningsmidler ble flasker forseglet med septum benyttet, og løsningsmiddelet ble tatt ut med sprøyte.

Til tynnsjiktskromatografi ble Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ benyttet. Til fremkalling av platene ble UV-lys, kaliumpermanganatløsning og konsentrert svovelsyre benyttet, alt etter hvilken type forbindelse som skulle detekteres.

NMR spektrene ble tatt opp på et Varian Gemini 300 NMR-instrument. Alle spektre ble tatt opp ved like betingelser; 25°C, 300 MHz for ¹H NMR og 75 MHz for ¹³C NMR. Prøvene ble løst i CDCl₃ og dette ble brukt som intern referanse med skiftverdier på hhv. ¹H NMR: δ 7,24 ppm og ¹³C NMR: δ 77,23 ppm.

Til søylekromatografi ble Kieselgel 60 (0,040-0,063mm) fra Merck benyttet.

GC-MS:

En Agilent serie 6890 gass kromatograf ble benyttet som GC-MS kombinasjon. Det ble brukt en kapillærkolonne av typen 50 m CP-Sil 88 og helium som bærerergass. Injeksjonstemperatur: 250°C. Temperaturprogram: 70°C (2 min.), 30°C/min til 240°C, deretter 50°C/min til 240°C.

Den totale tiden for hver prøve var på 60 min. Som detektor ble det benyttet MS.

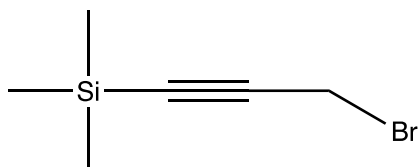
MS ble tatt opp på et Autospec Ultima GC-MS (EI/70eV) instrument fra Micromass Ltd..

Konsentrasjon av *n*-BuLi ble bestemt ved titrering ved at tre paralleller av 1 ml *n*-BuLi ble løst i vann og titrert mot 1M HCl.

Til zipper-reaksjonen ble en "Biotage Initiator Microwave Synthesizer (Biotage AB, Uppsala Sverige)" benyttet.

Syntesestrategi 1

5.2 Syntese av 3-Brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (17)



C₆H₁₁BrSi

M_m = 191,14

Utbytte: 14 %

Konsentrasjonen av *n*-BuLi ble bestemt til 1,8M ved titrering. THF som ble benyttet var vannfri.

En rundkolbe med diisopropylamin (6,10 g, 8,4 ml, 60 mmol) løst i 36 ml THF ble kjølt ned til -67°C. Dråpevis ble 1,8M *n*-BuLi (36 ml, 60 mmol) tilsatt over 25 minutter. Propargylbromid (5,90 g, 3,8 ml, 50 mmol) ble løst i 20 ml THF og tilsatt dråpevis over 10 minutter til reaksjonsløsningen ved -60°C. Etter 5 minutter ble trimetylsilylchlorid (6,00 g, 7,0 ml, 55 mmol) løst i 11 ml THF og tilsatt reaksjonsløsningen ved -65°C. Temperaturen fikk stige til -40°C i løpet av 15 minutter for så videre til 10°C.

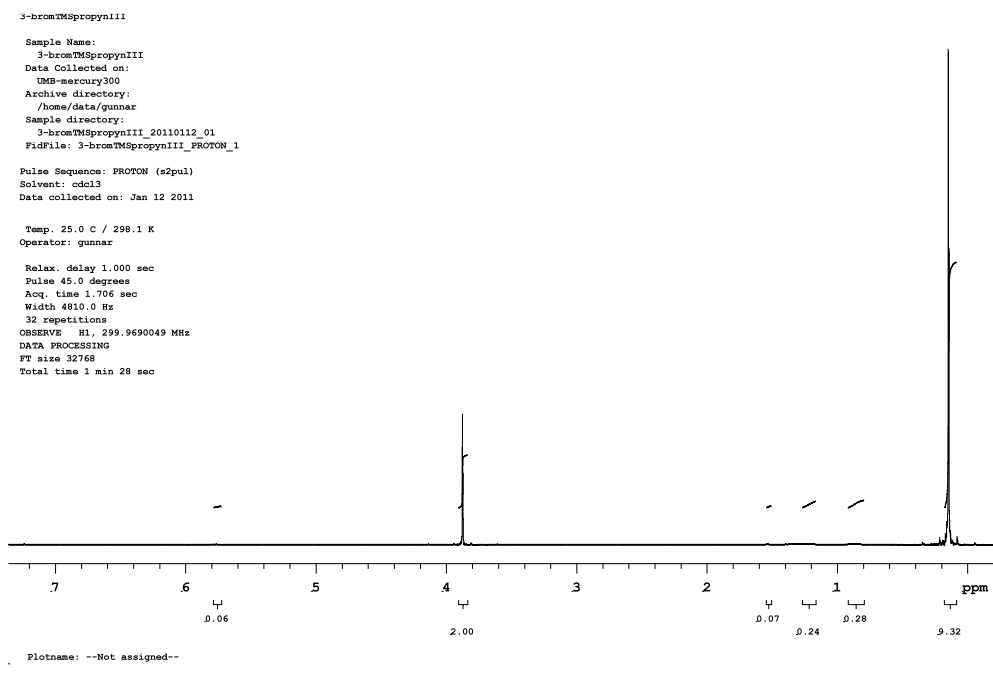
Reaksjonsløsningen ble tilført 500 ml 3M HCl og ekstrahert med dietyleter. Den organiske fasen ble vasket med mettet, vandig Na₂CO₃, for så saltlake og tilslutt tørket med Na₂SO₄.

Produktet ble destillert ved 64°C/14 mmHg. Produktet var svak gul på farge.

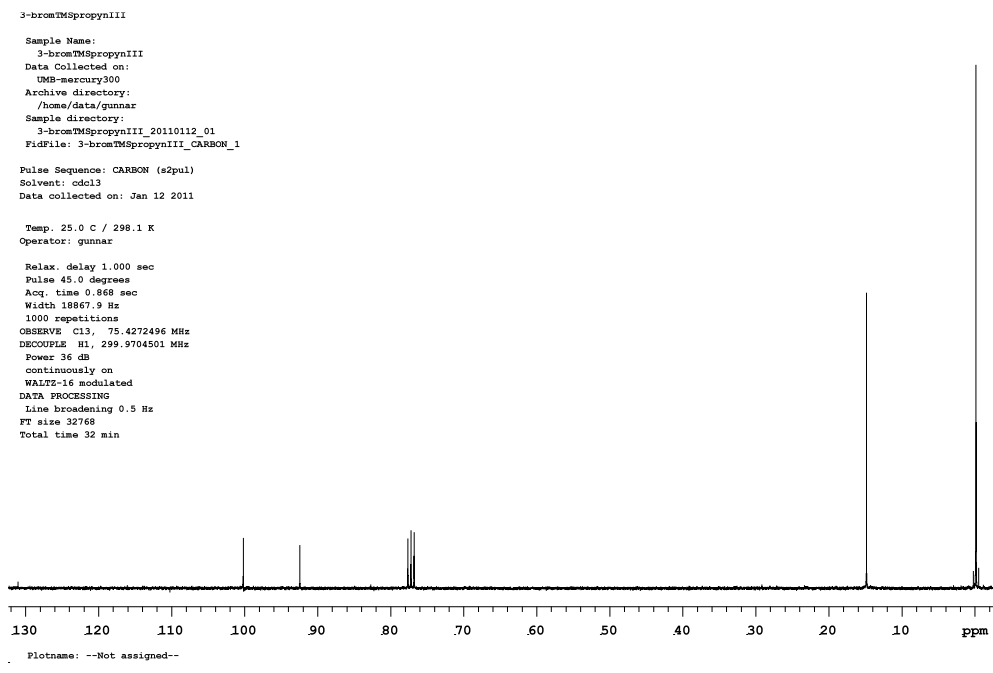
Forsøket utført i samarbeid med Roset³. Det ble gjentatt en gang med utbytte på 7 %. Årsaken til dette var at det kokte over under vakuumdestillasjonen.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 0,14 (s, 9H), 3,87 (s, 2H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 0,16 (3x CH_3 , Si), 14,82 (CH_2 , C-3), 92,43 ($\text{C}=\text{C}$, C-2), 100,16 ($\text{C}=\text{C}$, C-1)



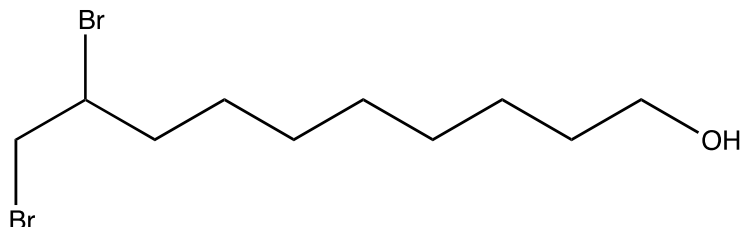
Spekter 5.1: ^1H NMR spekter av forbindelse 17



Spekter 5.2: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 17

5.3 Synteser fram mot metyldek-9-ynat (13)

5.3.1 Syntese av 9,10-dibromdekan-1-ol (15)



C₁₀H₂₀Br₂O

M_n = 316,07

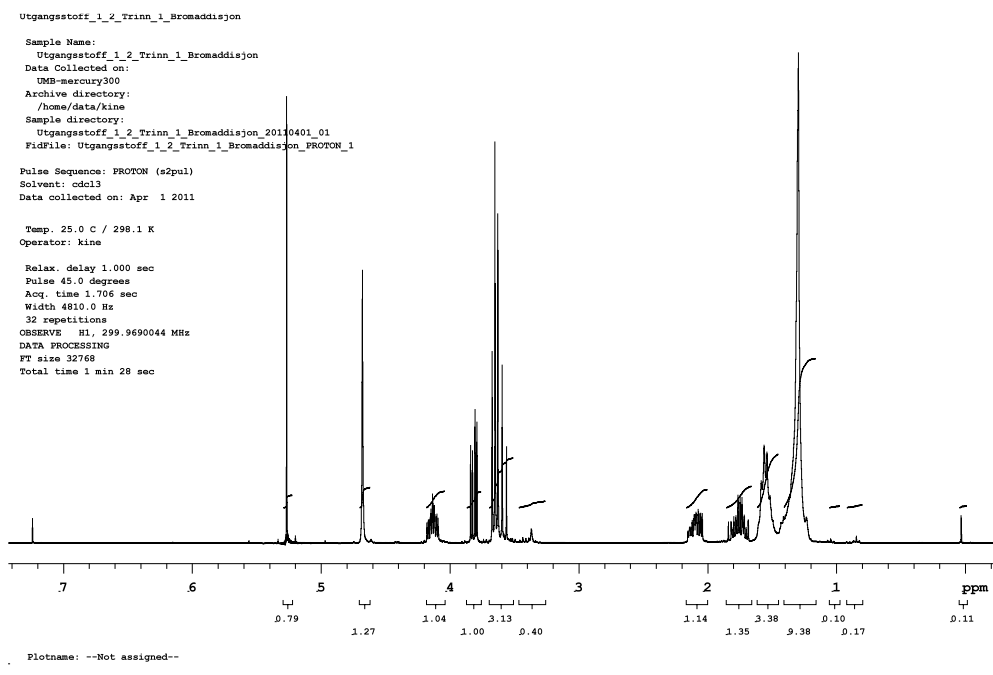
Utbytte: ~100 %

I den første utførelsen ble Br₂ (5,30 g, 33 mmol) dråpevis tilført en rundkolbe med dek-9-en-1-ol (4,98 g, 32 mmol).

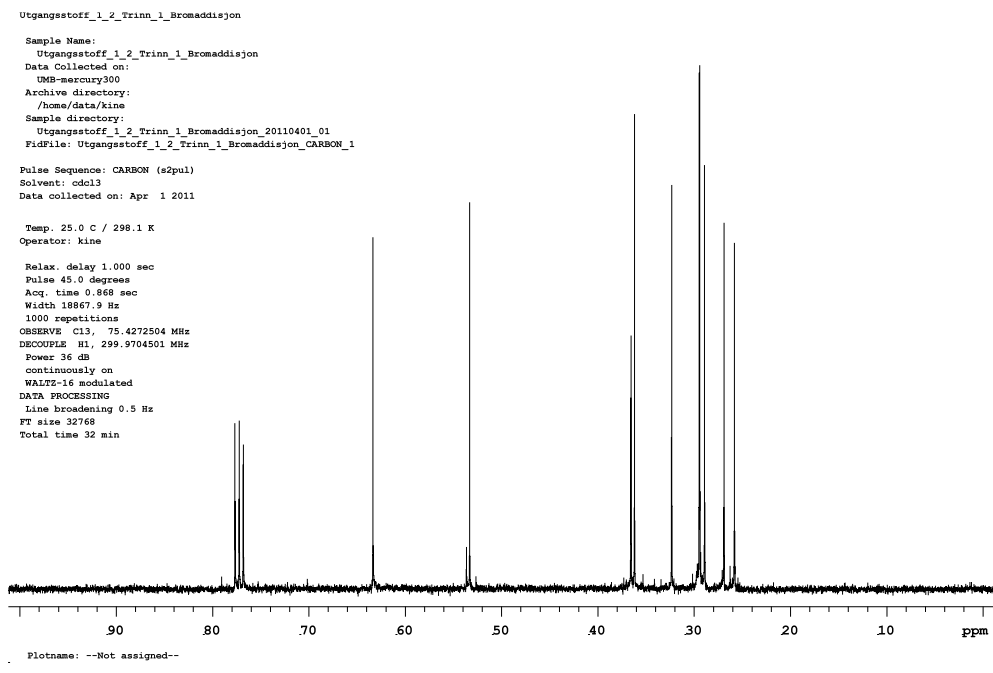
I den neste utførelsen ble dek-9-en-1-ol (43,97 g, 281,4 mmol) løst i 200 ml diklormetan og avkjølt til -45°C. Br₂ (46,19 g, 289 mmol) løst i 100 ml diklormetan ble dråpevis tilsatt reaksjonsløsningen over et tidsrom på 2 timer. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur og stod med magnetrøring over natten. Råproduktet ble konsentrert *in vacuo*.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,26 (m, 10H), 1,55 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,59 (t, *J*=6 Hz, 1H), 3,64 (t, *J*=9 Hz, 2H), 3,81 (dd, *J*=9 Hz, *J*=3 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,67 (bs, 1H, OH)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 25,79 (CH₂, C-3), 26,89 (CH₂, C-7), 28,89 (CH₂, C-6), 29,39 (CH₂, C-4/C-5), 29,47 (CH₂, C-4/C-5), 32,31 (CH₂, C-2), 36,17 (CH₂, C-10), 36,54 (CH₂, C-8), 53,26 (CH₂, C-9), 63,14 (CH₂, C-1)

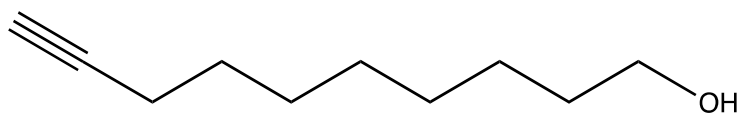


Spekter 5.3: ^1H NMR spekter av forbindelse 15



Spekter 5.4: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 15

5.3.2 Syntese av dek-9-yn-1-ol (14)



C₁₀H₁₈O

M_m = 154,25

Utbytte: 43 %

40 % KOH-løsning (139,66 g, 2480 mmol KOH, 82,5 ml H₂O) ble fremstilt i en rundkolbe før 9,10-dibromdekanol (97,89 g, 309 mmol) forsiktig ble tilsatt og varmet opp til refluksering. Etter 5 timer ble reaksjonen kjølt ned til romtemperatur før 250 ml isvann ble tilsatt.

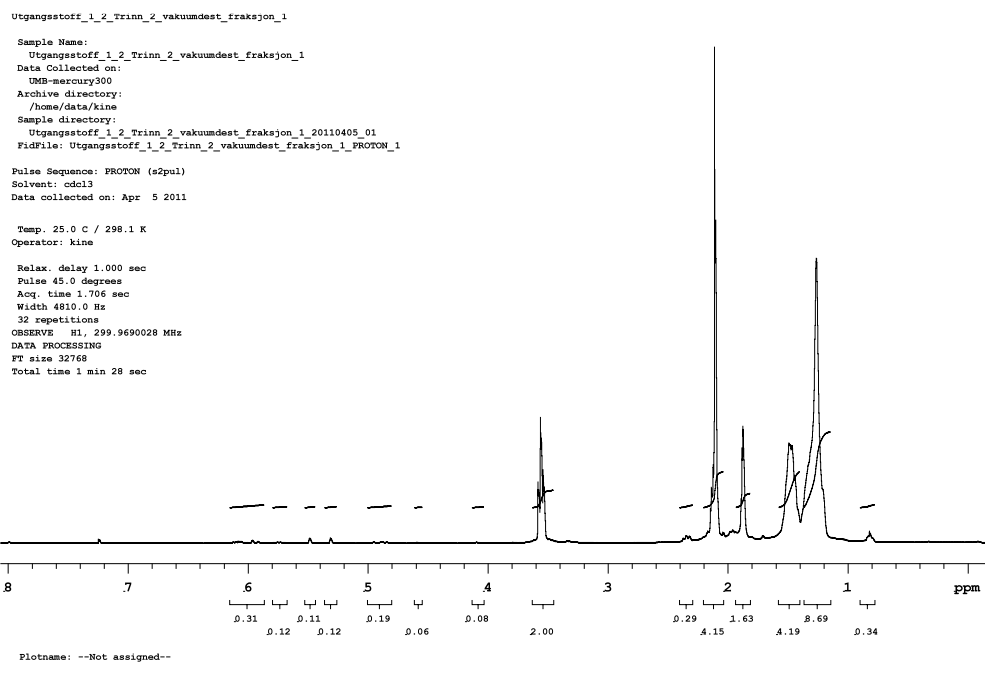
Reaksjonsløsningen ble ekstrahert med dietyleter og den organiske fasen ble vasket med vann og saltlake. Etter tørking med Na₂SO₄, ble løsningen konsentrert *in vacuo*.

Produktet ble destillert ved 120-130°C/9 mmHg. Produktet var en olje, blank på farge.

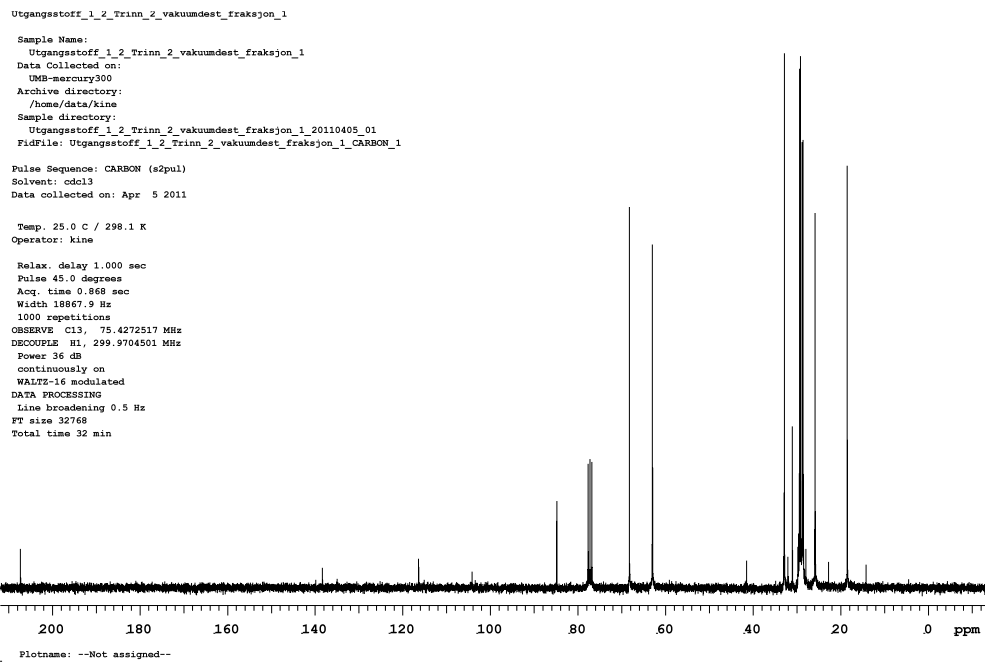
Forsøket ble gjentatt med utbytte på 35 %. Det ble også gjennomført på en mindre skala med samme ekvivalenter av løsningsmiddel og KOH. Utbytte ble da 25 %.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,45-1,65 (m, 13H), 1,88 (m, 1H), 2,10 (m, 1H, 1 OH), 3,55 (t, *J*=6 Hz, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 18,47 (CH₂, C-8), 25,82 (CH₂, C-3), 28,55 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 28,77 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 29,16 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 29,39 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 32,84 (CH₂, C-2), 62,95 (CH₂, C-1), 68,23 (C≡C, C-10), 84,81 (C≡C, C-9)

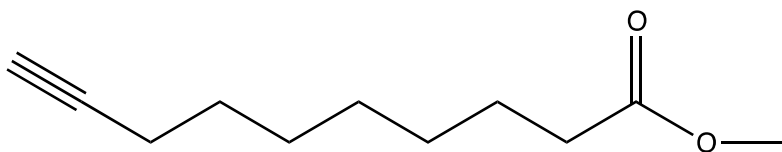


Spekter 5.5: ^1H NMR spekter av forbindelse 14



Spekter 5.6: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 14

5.3.3 Syntese av metyldek-9-ynat (13)



$C_{11}H_{18}O_2$

$M_m = 182,26$

Utbytte: 53 %

I forkant av utførelsen ble 21 ml konsentrert H_2SO_4 løst i 67,5 ml vann og kjølt ned til $0^\circ C$. Løsningen ble overført til en rundkolbe med CrO_3 (24,31 g, 243 mmol). Det ble straks en kraftig oransje på farge på løsningen. Dek-9-yn-1-ol (15,10 g, 97,89 mmol) løst i 150 ml aceton ble dråpevis tilsatt over 1 time mens reaksjonsløsningen holdt $0^\circ C$. Etter tildryppingen ble reaksjonsløsningen varmet opp til romtemperatur for så til refluksring. Etter 1 time refluksring ble 750 ml isvann tilsatt og reaksjonsløsningen ble ekstrahert med dietyler. 75 g $NaCl_{(s)}$ ble tilsatt vannfasen og ekstraksjon med dietyler fulgte. De samlede organiske fasene ble tørket med Na_2SO_4 , filtrert og konsentrert *in vacuo*.

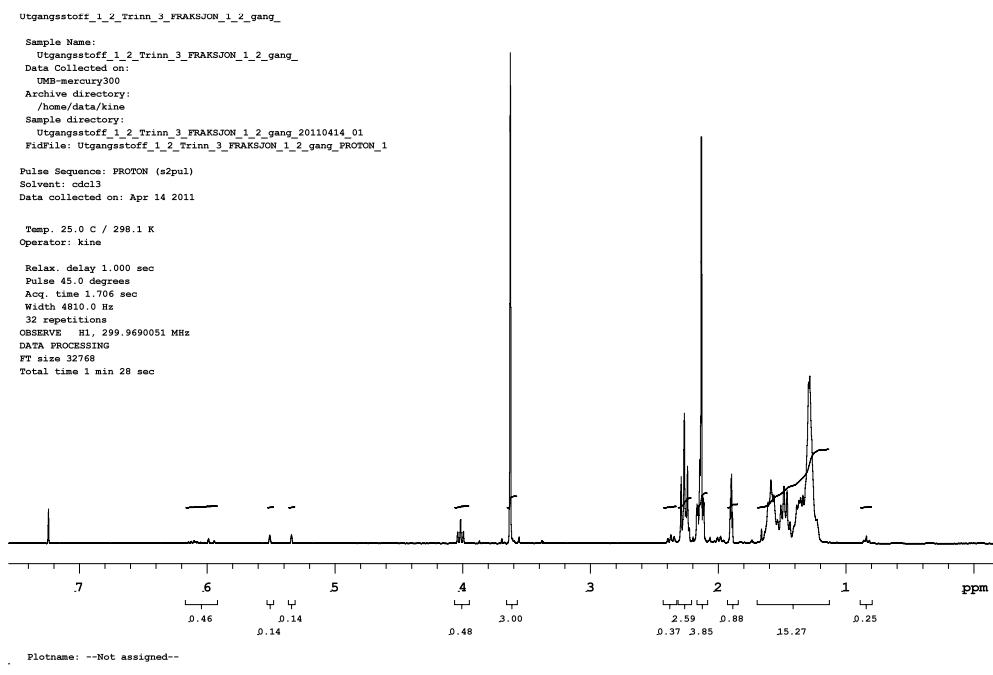
Råproduktet ble løst i 75 ml metanol og tilsatt noen dråper H_2SO_4 før reaksjonsløsningen ble varmet opp til refluksring. Forestringen ble fulgt med TLC og avsluttet etter 1 time. For å fjerne syrerester ble en spatelspiss med K_2CO_3 tilsatt.

Etter filtrering og konsentrering *in vacuo*, ble råproduktet løst i dietyler og en forkolonne med silika ble benyttet til å fjerne rester av krom. I opprensningen av produktet ble søylekromatografi benyttet. En eluentgradient ble benyttet: først 100 % heksan, deretter 30 % og 59 % dietyler i heksan). Det var ikke spor av syrerester på TLC.

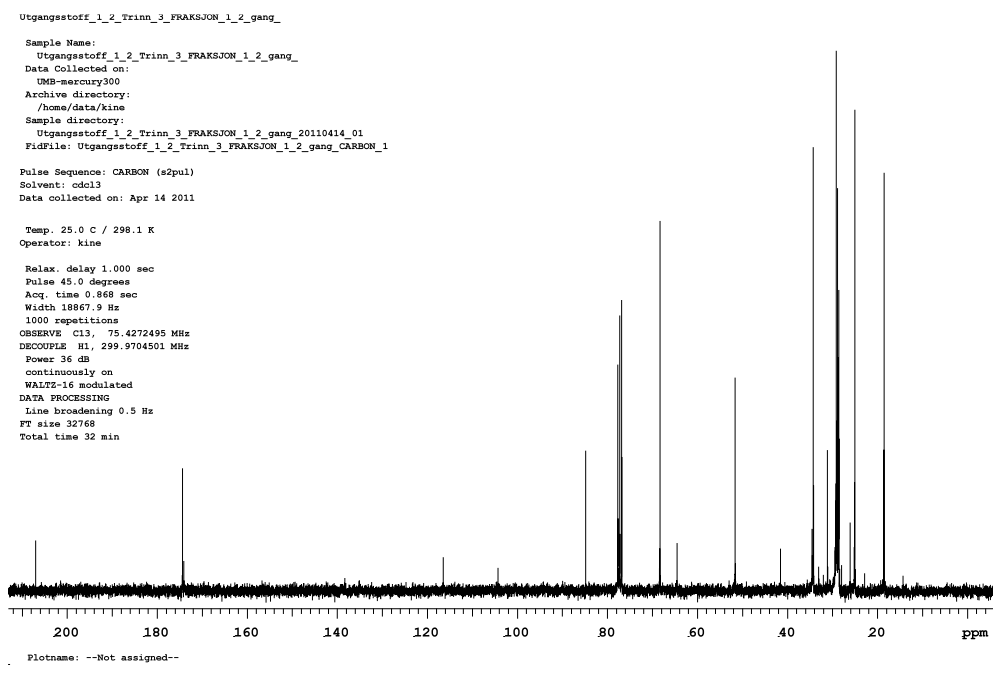
Reaksjonen ble gjennomført to ganger tidligere i samarbeid med Roset³ på mindre skala. Utbyttene ble 34 % og 48 %.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,28-1,35 (m, 10H), 1,89 (t, *J*=3 Hz, 1H), 2,13 (dt, *J*=9 Hz, *J*=3 Hz, 2H), 2,26 (t, *J*=9 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 18,52 (CH₂, C-8), 25,04 (CH₂, C-3), 28,55 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 28,69 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 28,88 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 29,14 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 34,21 (CH₂, C-2), 51,60 (CH₃), 68,31 (C≡C, C-10), 84,78 (C≡C, C-9), 174,39 (C=O, C-1)

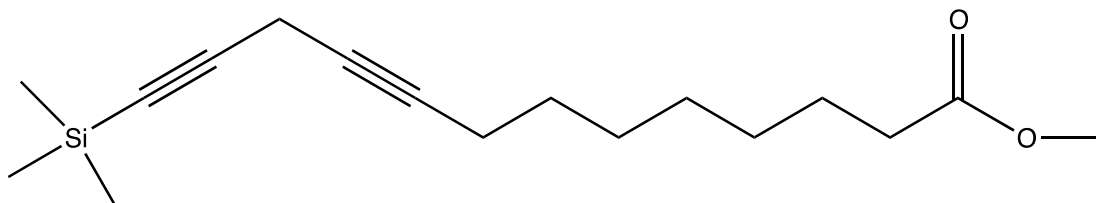


Spekter 5.7: ^1H NMR spekter av forbindelse 13



Spekter 5.8: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 13

5.4 Syntese av metyl-13-(trimetylsilyl)tridek-9,12-diynat (12)



$C_{17}H_{28}O_2Si$

$M_m = 292,49$

Utbytte: 80 % (råprodukt 1), 48 % (råprodukt 2), 22 % (etter opprensning)

Metyl-9-dekynat (8,56 g, 46,98 mmol), K_2CO_3 (24,78 g, 179,13 mmol), CuI (14,51 g, 76,20 mmol), NaI (11,47 g, 76,57 mmol) og TBAI (2,80 g, 7,60 mmol) ble løst i 350 ml DMF og fikk stå til kraftig magnetrøring i 30 minutter. 3-Brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (7,70 g, 40,31 mmol) ble tilført og reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i romtemperatur over natten.

Reaksjonen ble stoppet med 350 ml mettet NH_4Cl -løsning og vannfasen ble ekstrahert to ganger med dietyleter, for så to ganger med etylacetat. Den gjenværende skilletrakten (vann/DMF) ble tilsatt mettet NH_4OH -løsning for å løse opp saltene. Dette ga en kraftig blåfarge. En ny ekstraksjon med dietyleter og etylacetat ble gjennomført, før den organiske fasen ble vasket to ganger med mettet NH_4OH -løsning, vann og tilslutt saltlake. Den organiske fasen ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 9,46 g.

Det ble gjort en feil med utførelsen da mengden 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn ikke var tilstrekkelig. Det var derfor forventet at produktblanding ville bestå av ureagert metyl-9-dekynat og det ønskede produktet metyl-13-(trimetylsilyl)tridek-9,12-diynat. Det ble utført en opprensning med søylekolonne i håp om å skille forbindelsene. Dette var ikke vellykket og begge fraksjonene fra opprensningen ble slått sammen.

Ved tolkning av spektrale data (1H og ^{13}C NMR) av de sammenslåtte fraksjonene, ble mengden ureagert metyl-9-dekynat beregnet til å utgjøre 36 % av råproduktet. Reaksjonen ble utført på nytt og reagensene justert i forhold til beregningene. Etter ny opparbeidelse utgjorde råproduktet 6,68 g.

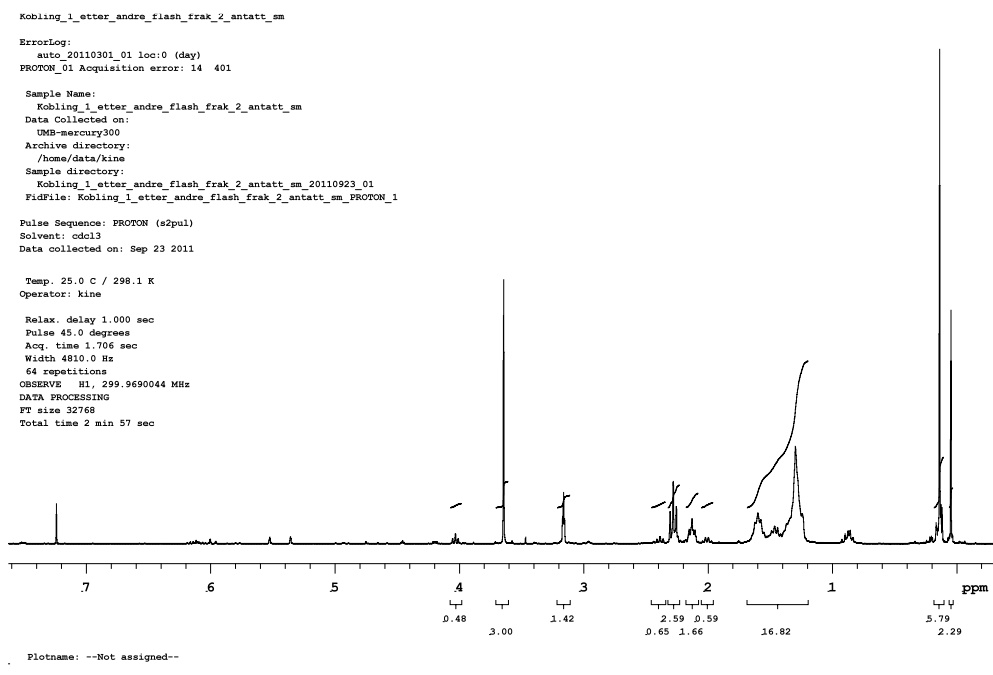
TLC ble tatt av råproduktet (eluent 2,5:87,5 etylacetat/heksan) med R_f -verdi = 0,28. Dette ble brukt som mobilfase i opprensningen med søylekromatografi. Produktfraksjonen ble på 3,12 g og med et utbytte på 22 %.

Det ble tatt en GC-MS av produktet siden NMR data indikerte noen urenheter. GC kromatogrammet viste at produktet metyl-13-(trimetylsilyl)tridek-9,12-diynt hadde en retensjonstid på 26,69 minutter og utgjorde 43 % av produktfraksjonen. GC kromatogrammet bekreftet også en del forurensninger. Prøven ble konsentrert *in vacuo* over lang tid, i håp om å få fjernet en del av de flyktige forurensningene. Dette var uten særlig hell.

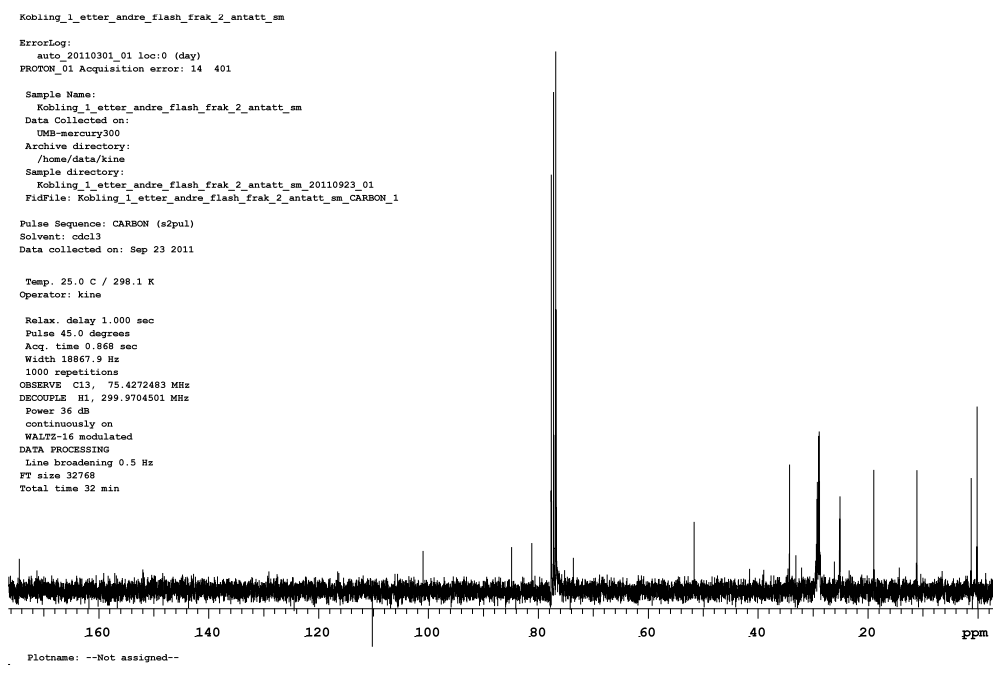
Prøven ble oppbevart mørkt og i kjøleskap. Det skulle senere vise seg at koblingsfragmentet 5-brompent-3-yn-1-yl ikke var mulig å syntetisere, så videre opparbeidelse av metyl-13-(trimetylsilyl)tridek-9,12-diynt ble ikke utført.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 0,13 (3 x CH_3 , Si, 9H), 1,24-1,62 (m, 10 H), 2,12 (m, 2H), 2,27 (t, $J=9$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J=3$ Hz, 2H), 3,64 (s, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 0,12 (3 x CH_3 , Si), 11,09 (CH_2 , C-11), 18,90 (CH_2 , C-8), 25,09 (CH_2 , C-3), 28,77-29,21 (4 x CH_2 , C-4, C-5, C-6, C-7), 34,26 (CH_2 , C-2), 51,64 (CH_3 -O), 73,59 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-9), 81,16 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-10), 84,83 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-12), 100,98 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-13), 174,45 ($\text{C}=\text{O}$, C-1)



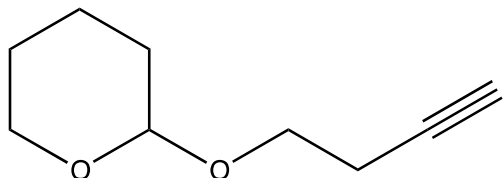
Spekter 5.9: ^1H NMR spekter av forbindelse 12



Spekter 5.10: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 12

5.5 Syntese fram mot 5-brompent-3-yn-1-ol (4)

5.5.1 Syntese av 2-(but-3-yn-1-yloksi)tetrahydro-2H-pyran (8)



C₉H₁₄O₂

M_m = 154,21

Utbytte: 93 %

But-3-yn-1-ol (3,50 g, 50 mmol) og 3,4-dihydro-2H-pyran (5,01 g, 59,77 mmol) ble løst i 21 ml diklormetan og kjølt ned til -17°C. Det ble tilsatt krystallinsk *p*-toulensulfonylsyre (0,19 g, 1,02 mmol) i to omganger og temperaturen fikk stige til romtemperatur. Det skjedde en fargeforandring fra blank med gulskjær til mørkebrun. Reaksjonen ble fulgt med TLC og avsluttet etter 23 timer med tilsetning av 10 % NaCO₃-løsning. Vannfasen ble ekstrahert med 3 x 15 ml diklormetan og de samlede organiske fasene ble vasket med vann og for så saltlake. Tilslutt ble den organiske fasen tørket med MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*.

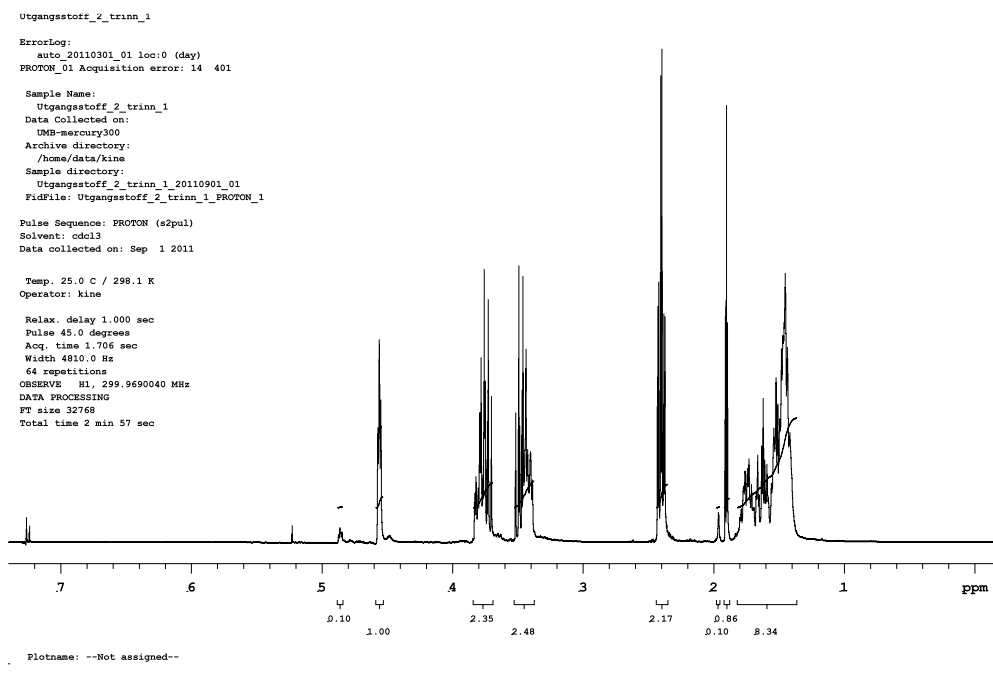
Råprodukt: 7,23 g.

TLC og spektrale data (¹H og ¹³C NMR) viste ingen startmateriale og det ble gått videre til neste trinn uten ytterligere opprensning.

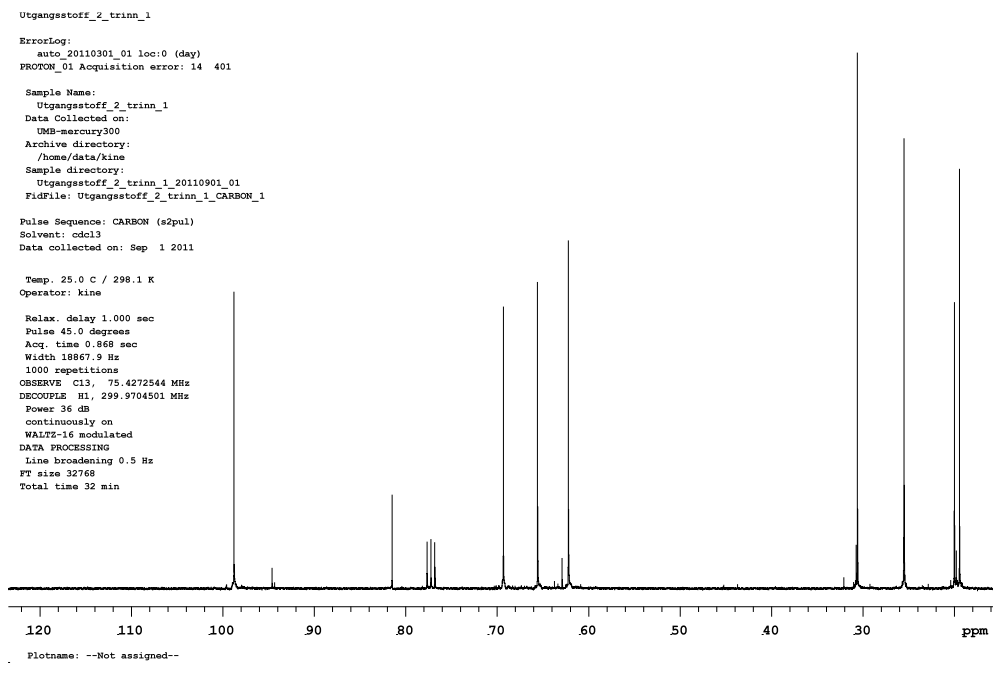
Forsøket ble gjennomført to gang tidligere med masterstudent Roset³ med et utbytte på 87 % og 89 %.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,45-1,79 (m, 6H), 1,90 (t, *J*=3 Hz, 1H), 2,40 (dt, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 2H), 3,38-3,51 (m, 2H), 3,70-3,82 (m, 2H), 4,56 (t, *J*=3 Hz, 1H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 19,42 (CH₂, C-3' THP), 19,98 (CH₂, C-2), 25,48 (CH₂, C-4' THP), 30,60 (CH₂, C-2' THP), 62,18 (CH₂, C-1), 65,56 (CH₂, C-5' THP), 69,30 (C=C, C-4), 80,80 (C=C, C-3), 98,76 (CH, C-1' THP)

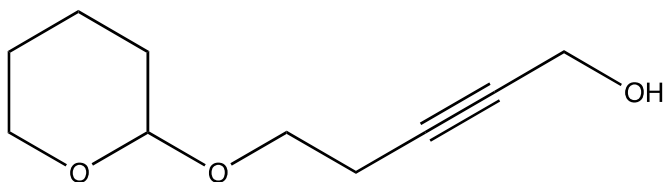


Spekter 5.11: ^1H NMR spekter av forbindelse 8



Spekter 5.12: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 8

5.5.2 Syntese av 5-((tetra-2*H*-pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ol (7)



C₁₀H₁₆O₃

M_m = 184,23

Utbytte: 44 %

En rundkolbe med 40 ml THF ble kjølt ned til -45°C før forbindelse **8** (1,92 g, 12,45 mmol) ble tilsatt. *n*-BuLi (1,5 M, 10 ml, 15 mmol) løst i 12 ml THF ble dråpevis tilført og reaksjonsløsningen stod til magnetrøring i 15 minutter ved 0°C. Reaksjonsløsningen ble kjølt ned til -10°C før små porsjoner med paraformaldehyd (2,62 g, 87,47 mmol) ble tilført. Etter 5 minutter med magnetrøring ble reaksjonsløsningen varmet opp til refluksering. Reaksjonen ble fulgt med TLC og ble stoppet etter 4,5 timer. Reaksjonsløsningen ble kjølt ned til romtemperatur og 50 ml isvann ble tilført. Vannfasen ble ekstrahert med 3 x 70 ml dietyleter og de samlede organiske fasene ble tørket med MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*.

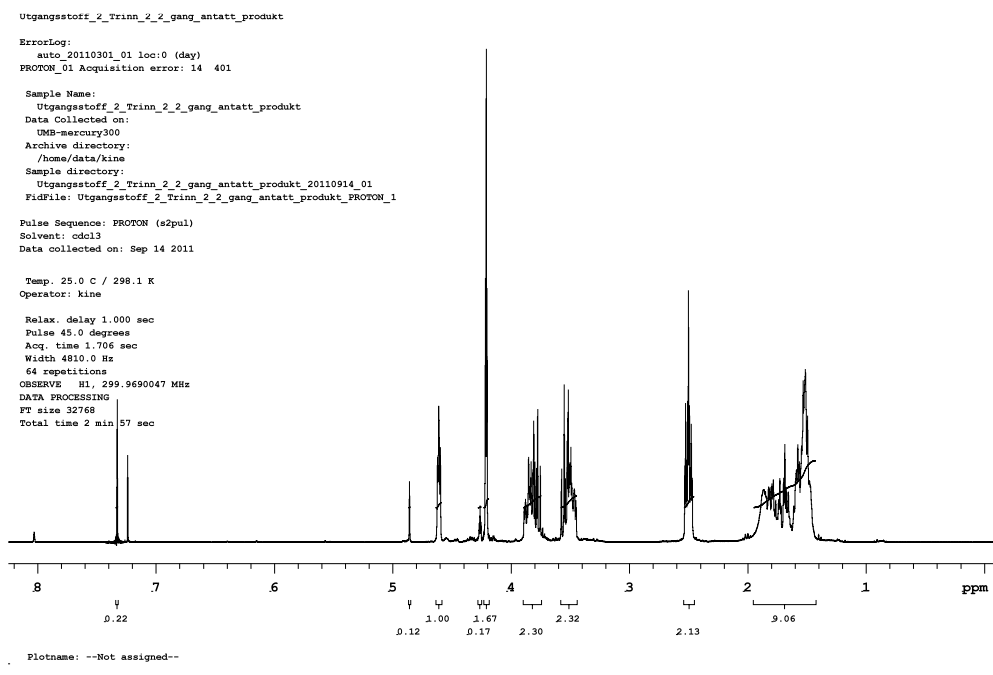
Råprodukt 2,24 g.

Det ble valgt søylekromatografi som opprensingsmetode. Produktet hadde en R_f-verdi = 0,23 (70:30 dietyleter/heksan). Eluentgradient ble benyttet (20 %, 50 % og 70 % dietyleter i heksan).

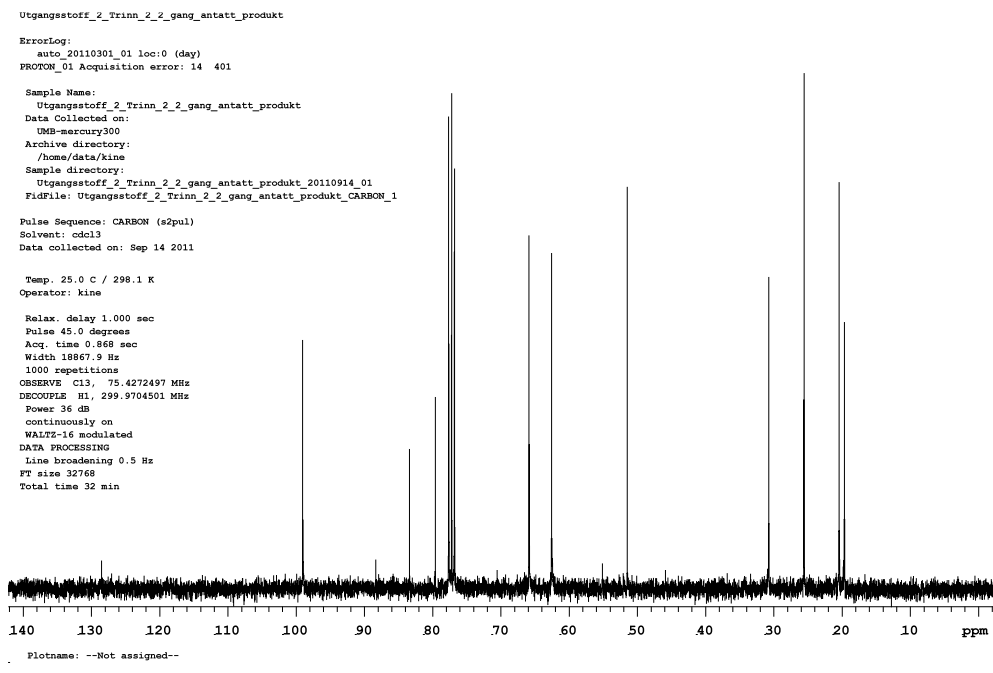
Forsøket ble gjentatt to ganger med utbytte på 25 % og 32 %. I tidligere forsøk i samarbeid med Roset³ ble det brukt destillasjon som opprensingsmetode med et utbytte på 42 %. Litteraturen oppgir 53 % utbytte⁵⁴.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,47-1,86 (m, 6H, 1 OH), 2,5 (tt, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 2H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 4,20 (t, *J*=3 Hz, 1H), 4,61 (t, *J*=3 Hz, 1H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): 19,63 (CH₂, C-3' THP), 20,41 (CH₂, C-4), 25,56 (CH₂, C-4' THP), 30,72 (CH₂, C-2' THP), 51,45 (CH₂, C-1), 62,53 (CH₂, C-5), 65,85 (CH₂, C-5' THP), 79,60 (C≡C, C-2), 83,37 (C≡C, C-3), 99,02 (CH, C-1' THP)

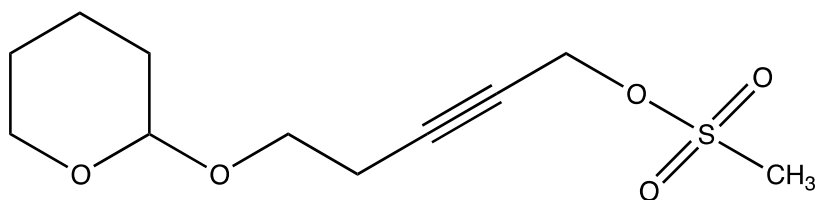


Spekter 5.13: ^1H NMR spekter av forbindelse 7



Spekter 5.14: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 7

5.5.3 Syntese av 5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oksi)pent-2-yn-1-ylmetansulfonat (6)



C₁₁H₁₈O₅S

M_m = 262,32

Utbytte: 80 % råprodukt, 50 % etter opprensning

Metoden ble modifisert i forhold til litteraturen som utførte reaksjonen ved -50°C og uten bruk av løsningsmiddel⁵⁴.

En rundkolbe med 20 ml diklormetan ble kjølt ned til 0°C før forbindelse 7 (0,92 g, 5,01 mmol) og TEA (0,94 g, 9,36 mmol) ble tilført. Reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i 5 minutter før tilførsel av metansulfonylchlorid (0,74 g, 6,47 mmol). Temperaturen steg gradvis til romtemperatur og reaksjonsløsningen stod til magnetrøring over natten. Reaksjonen ble stoppet med 25 ml isvann og vannfasen ble ekstrahert med 2 x 30 ml diklormetan. De samlede organiske fasene ble tørket med MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 1,05 g.

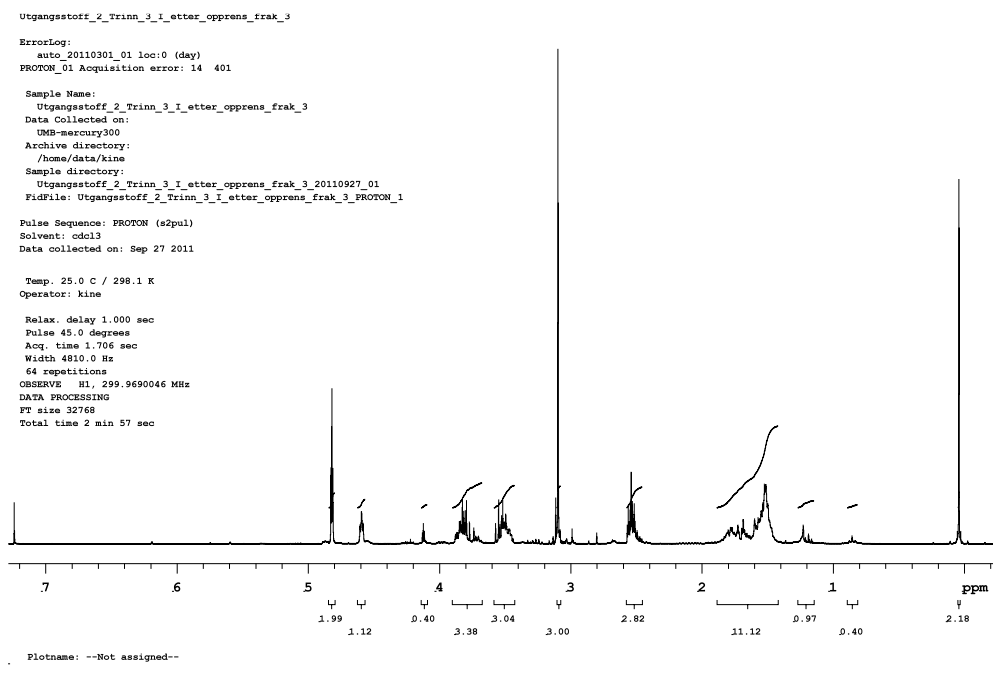
Det ble valgt søylekromatografi som opprensningsmetode. R_F-verdi forbindelse 6 = 0,23 og 0,58 for forbindelse 6' (Eluent 1:1 dietyleter/heksan). Mesteparten av forbindelse 6' ble fjernet, men spektrale data (¹H og ¹³C NMR) viste at det likevel var noe igjen i produktfraksjonen.

Forsøket ble gjentatt en gang med utbytte på 16 %. Fra tidligere utførelser i samarbeid med Roset³ hadde råproduktet et utbytte på 85 % og 90 %. Litteraturen oppgir et utbytte på 30 %⁵⁴.

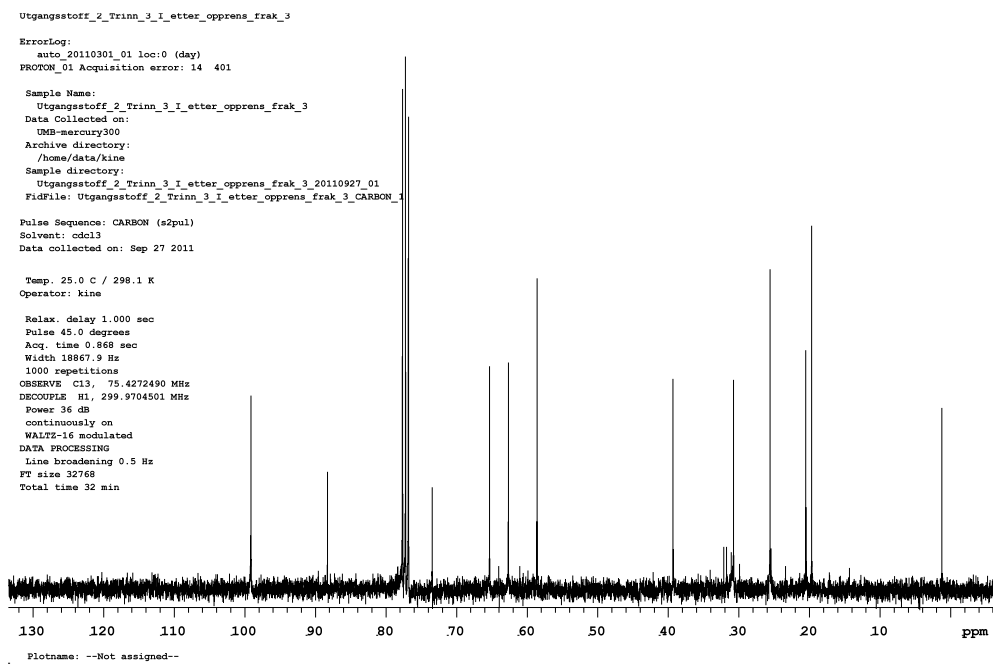
Topper som kun er fra forbindelse **6'** er merket i rødt. Metansulfat forkortes her som Ms.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,79 (m, 6H), 2,50-2,56 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,44-3,57 (m, 2H), 3,70-3,87 (m, 2H), **4,12 (t, J= 3 Hz, 2H)**, 4,59 (t, J= 3 Hz, 1H), 4,82 (t, J= 3 Hz, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 19,66 (CH₂, C-3' THP), 20,50 (CH₂, C-4), **25,43 (CH₂, C-4' THP)**, 25,53 (CH₂, C-4' THP), 30,73 (CH₂, C-2' THP), **31,72 (CH₂, C-2' THP)**, **32,13 (CH₂, C-5)**, 39,29 (CH₃, Ms), 58,57 (CH₂, C-1), 62,64 (CH₂, C-5), 65,29 (CH₂, C-5' THP), 73,41 (C≡C, C-2), 88,27 (C≡C, C-3), 99,13 (CH, C-1' THP)

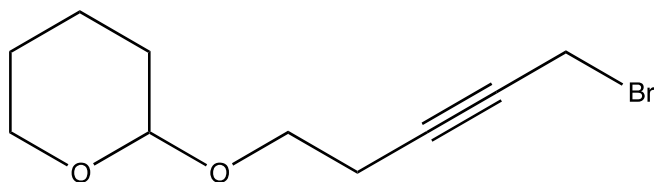


Spekter 5.15: ^1H NMR spekter av forbindelsene 6 og 6'



Spekter 5.16: ^{13}C NMR spekter av forbindelsene 6 og 6'

5.5.4 Syntese av 2-((5-brompent-3-yn-1-yl)oksi)tetrahydro-2H-pyran (5)



C₁₀H₁₅BrO₂

M_m = 247,13

Utbytte: 64 % råprodukt

Blandingen av forbindelsene **6** og **6'** (0,19 g, 0,93 mmol) ble løst i 14 ml aceton før litium bromid (0,17 g, 2,03 mmol) ble tilført. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til refluksering hvor den etter 2,5 timer ble kjølt ned til romtemperatur og stod til magnetrøring over natten.

Reaksjonen ble stoppet ble 50 ml isvann og vannfasen ble ekstrahert med 3 x 70 ml heksan. De samlede organiske fasene ble tørket med MgSO₄, filtrert og konsentrert *in vacuo*.

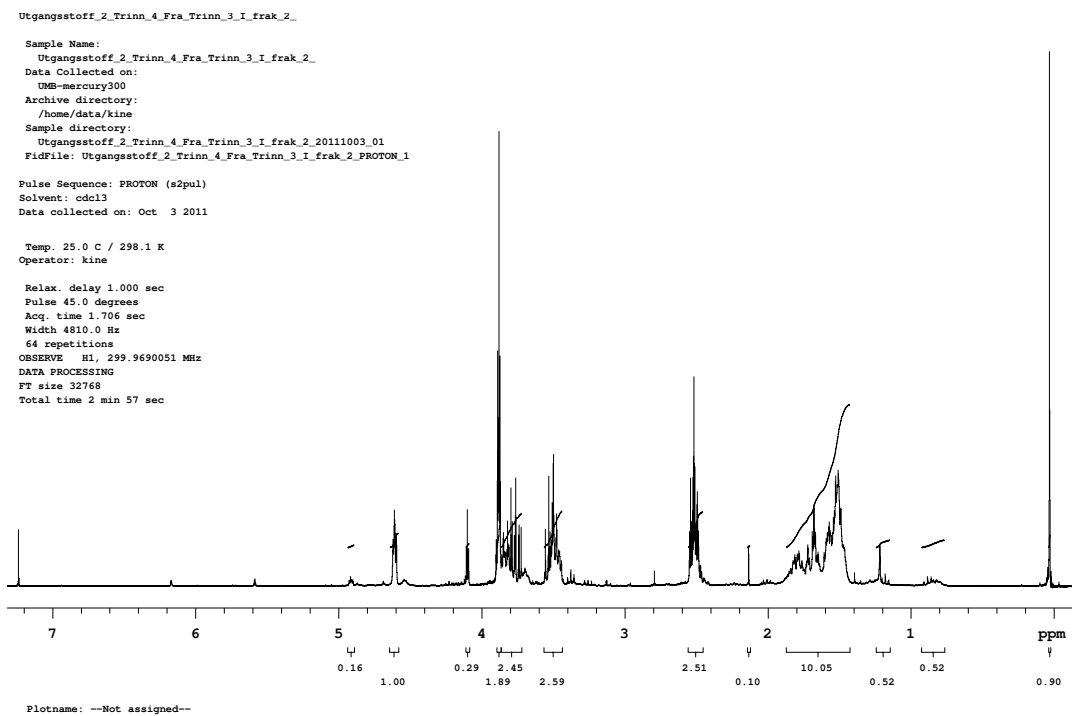
Reaksjonen ble utført fire ganger. Råproduktet fra alle fire utførelsene ble slått sammen grunnet liten mengde stoff. Sammenslått råmateriale: 0,60 g. Det ble valgt søylekromatografi som opprensningsmetode. R_F-verdi forbindelse **5** og forbindelse **6'** = 0,66 og 0,68 (Eluent 70:30 dietyleter/hexsan), noe som gjorde separasjon svært vanskelig. Produktfraksjonen: 0,50 g.

Råproduktet hadde et utbytte på 21 %, 27 %, 54 % og 64 %. Fra tidligere utførelser i samarbeid med Roset³ var utbytte etter opprensningen på 50 % og 54 %. Litteraturen oppgir et utbytte på 73 %⁵⁴.

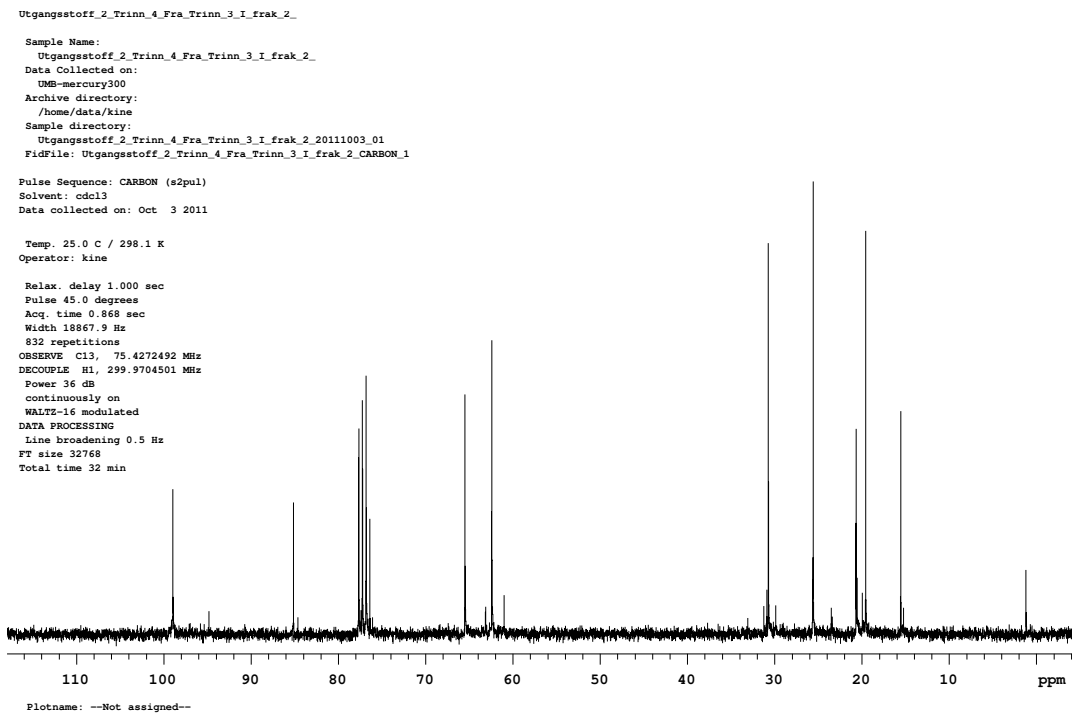
Topper som kun er fra forbindelse **6'** er merket i rødt.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,46-1,85 (m, 6H), 2,48-2,54 (tt, *J*=9 Hz, *J*=3 Hz, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,72-3,86 (m, 2H), 3,88 (t, *J*=3 Hz, 2H), **4,10 (t, *J*=3 Hz, 2H)**, 4,61 (t, *J*=3 Hz, 1H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 15,53 (CH₂, C-5), 19,55 (CH₂, C-2), **20,52 (CH₂, C-2/C-3' THP)**, 20,66 (CH₂, C-3' THP), 25,58 (CH₂, C-4' THP), 30,71 (CH₂, C-2' THP), **30,90 (CH₂, C-2' THP)**, **31,15 (CH₂, C-5)**, 62,40 (CH₂, C-1), 65,47 (CH₂, C-5' THP), **75,04 (C≡C, C-4)**, 76,37 (C≡C, C-4), **84,63 (C≡C, C-3)**, 85,12 (C≡C, C-3), 98,94 (CH₂, C-1)

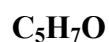
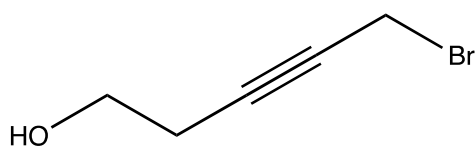


Spekter 5.17: ^1H NMR spekter av forbindelsene 5 og 6'



Spekter 5.18: ^{13}C NMR spekter av forbindelsene 5 og 6'

2.5.5 Syntese av 5-brompent-3-yn-1-ol (4)



$$M_m = 163,01$$

Blandingen av forbindelsene **5** og **6'** (0,17g, 0,7-0,8 mmol) løst i 8 ml THF, ble dråpevis tilført 11 ml 3% (m/m) kamfersulfonsyre i THF/H₂O (30:1). Reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i romtemperatur i 3 dager før den ble overført til en skilletrakt. 15 ml dietyleter ble tilsatt, deretter 20 ml mettet NaHCO₃-løsning for å bedre faseparasjonen. Den organiske fasen ble tilsatt 20 ml mettet NaHCO₃-løsning, for så vasket med 2 x 20 ml vann. Etter tørking med MgSO₄, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råmaterialet: 0,13 g.

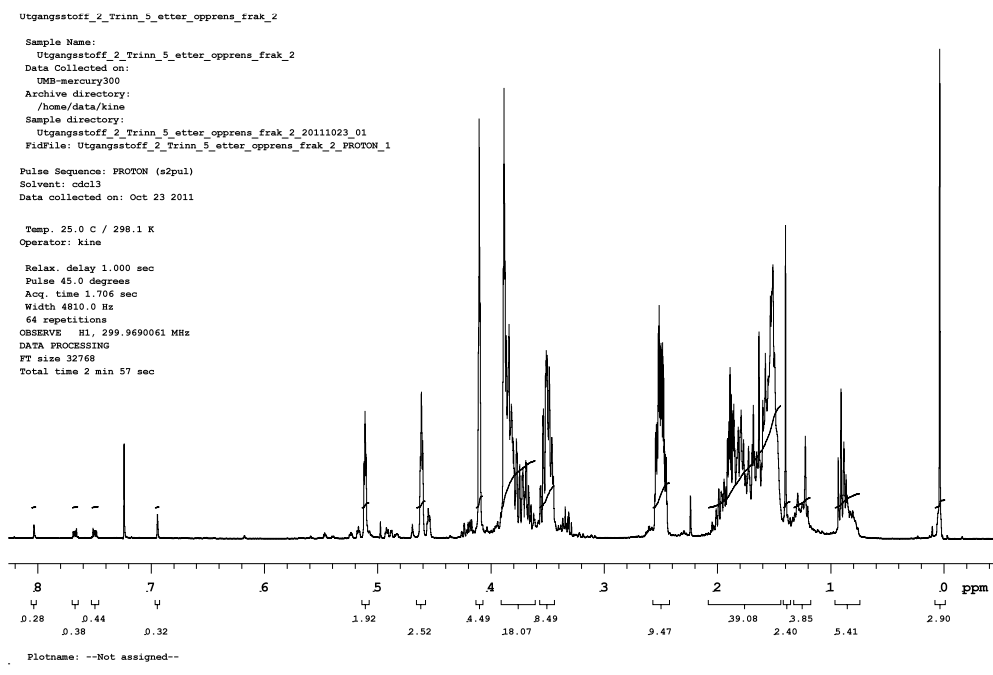
Reaksjonen ble gjentatt en gang. Råproduktet fra begge utførelsene ble slått sammen grunnet liten mengde stoff. Sammenslått råmateriale: 0,20 g. Det ble valgt søylekromatografi som opprensingsmetode. R_f-verdi forbindelse **4** og forbindelse **4'** = 0,51 og 0,22 (Eluent 1:1 dietyleter/heksan. Etter opprensningen var det bare spormengder av stoff igjen.

I de spektrale data (¹H og ¹³C NMR) kunne det se ut til å være en blanding mellom forbindelse **4** og mulig forbindelse **4'**. I tillegg kan man se ureagert forbindelse **5** og forbindelse **6'**, samt forurensninger. Dette bekrefter også GC-MS data.

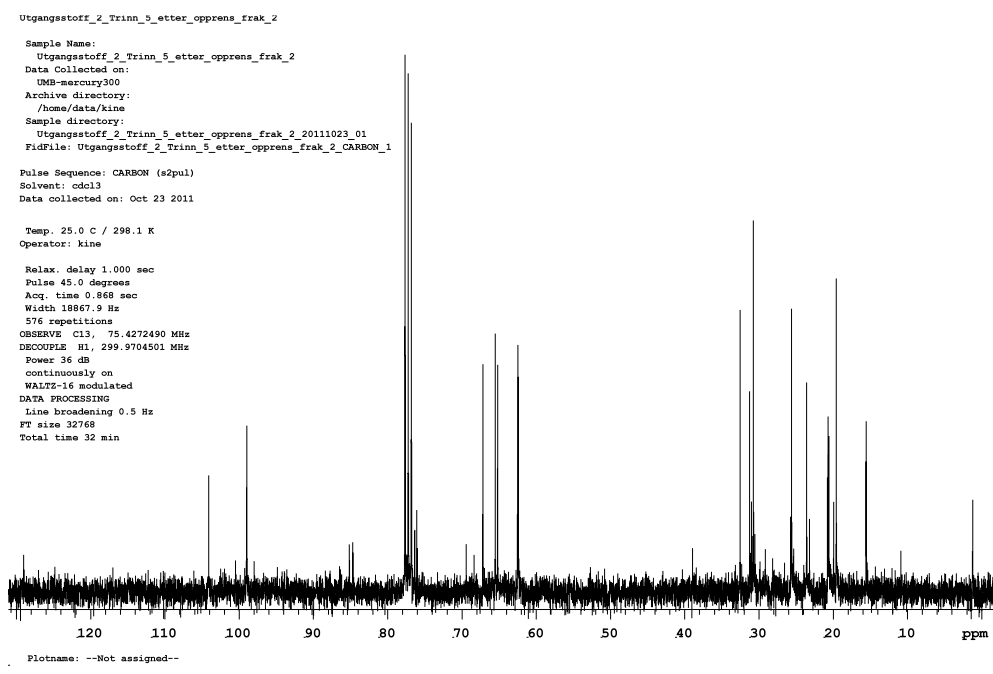
Topper som kun er fra forbindelse **4'** er merket i rødt.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2,44-2,55 (m, 2H/**2H**), 3,51 (m, 1 OH/**OH**), 3,64-3.80 (m, 2H/**2H**), 3,88 (t, *J*=3 Hz, 2H), **4,10 (t, *J*=3 Hz, 2H)**

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 15,53 (CH₂, C-5), 23,15 (CH₂, C-2), **23,53 (CH₂, C-2), 32,53 (CH₂, C-5)**, 62, 51 (CH₂, C-1/**C-1**), **75,98 (C≡C, C-4)**, 76,38 (C≡C, C-4), 84,67 (C≡C, C-3/**C-3**), 85,16 (C≡C, C-3/**C-3**)



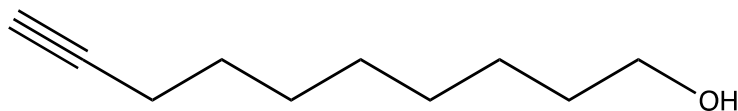
Spekter 5.19: ^1H NMR spekter av forsøk på syntese av forbindelsene 4 og 4'



Spekter 5.20: ^{13}C NMR spekter av forsøk på syntese av forbindelsene 4 og 4'

5.6 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)

5.6.1 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14)



C₁₀H₁₈O

M_m = 154,25

Utbytte: 55 %

1. Fremstille NAPA

NaH (dispersjon) (2,20 g, 14, 26 mmol) ble veid ut i en 50 ml rundkolbe og vasket tre ganger i pentan. 1,3-diaminopropan (25 ml, 299 mmol) ble tilsatt og reaksjonsløsningen ble varmet opp til refluxering. Etter 1 time refluxering med magnetrøring, ble den øverste fasen tatt ut og brukt videre.

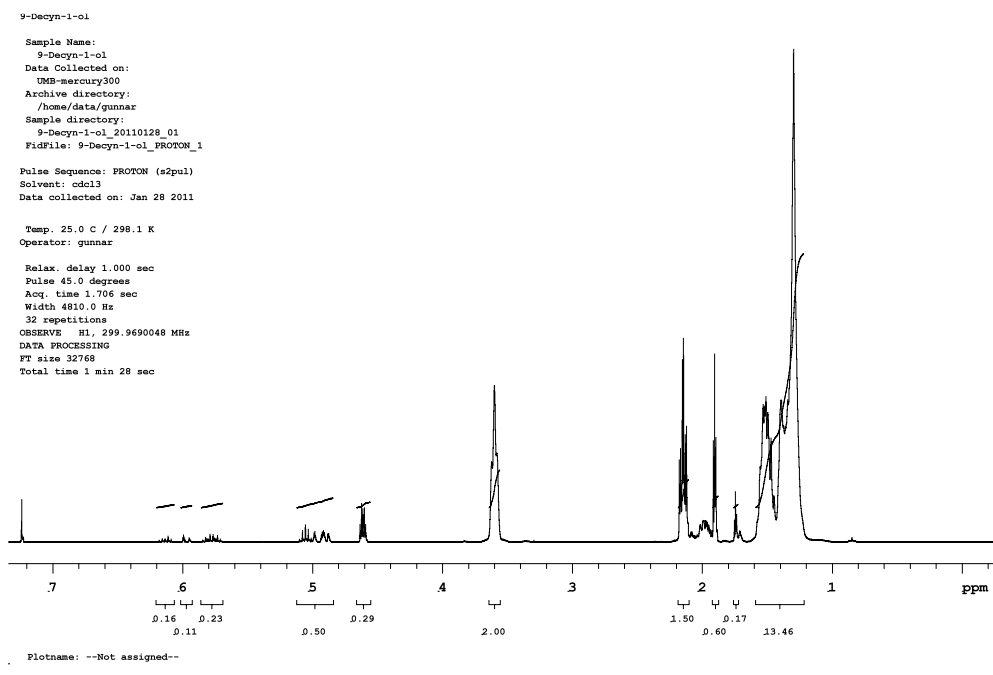
2. Utførelsen av reaksjonen

Kommersielle dek-3-yn-1-ol (0,50 g, 3,25 mmol), kalium tert-butoksid (0,92 g, 8,20 mmol) og 4 ml NAPA ble blandet sammen i en rundkolbe og varmet opp til 30°C. Reaksjonen fikk røre kraftig i 30 minutter. Reaksjonsløsningen ble tilsatt vann og vannfasen ble ekstrahert med pentan. De samlede organiske fasene ble vasket med 10 % HCl-løsning og saltlake. Etter tørking med MgSO₄ ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*.

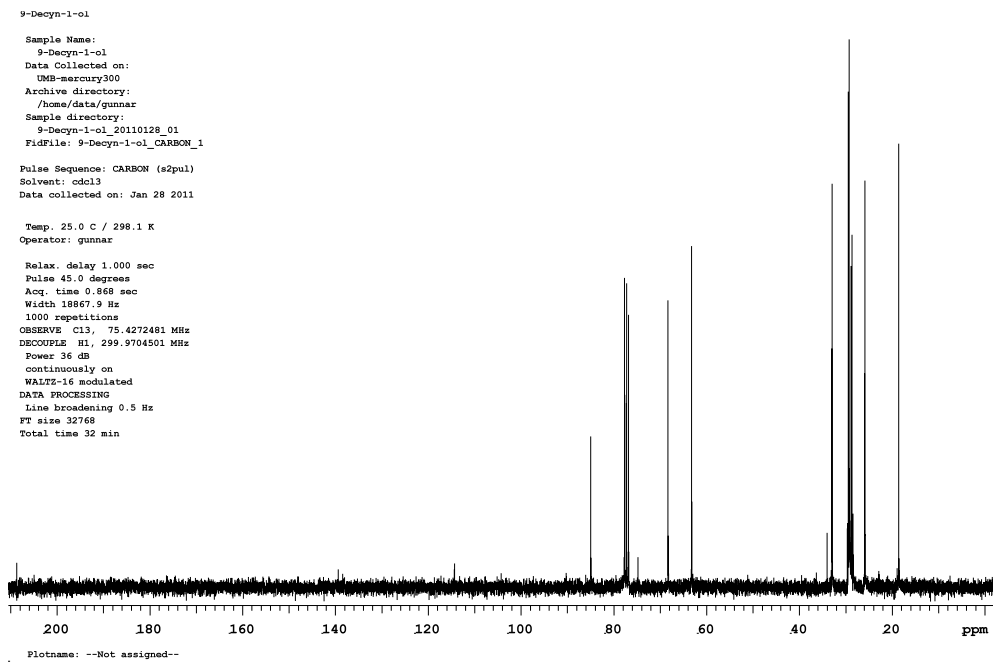
Forsøket ble gjort i samarbeid med Roset³ og ble ikke gjentatt.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,29-1,53 (m, 13H), 1,90 (t, *J*=3 Hz, 1H), 2,14 (dt, *J*=6 Hz, *J*=3 Hz, 1H, 1 OH), 3,60 (t, *J*=6 Hz, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 18,57 (CH₂, C-8), 25,87 (CH₂, C-3), 28,63 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 28,85 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 29,24 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 29,46 (CH₂, C-4/C-5/C-6/C-7), 32,94 (CH₂, C-2), 63,18 (CH₂, C-1), 68,28 (C≡C, C-10), 84,92 (C≡C, C-9)

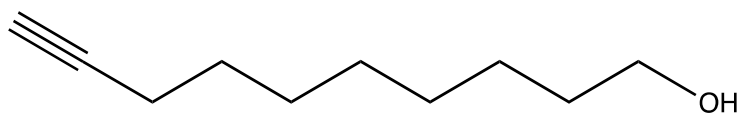


Spekter 5.21: ^1H NMR spekter av forbindelse 14



Spekter 5.22: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 14

5.6.2 Alternativ syntese av dek-9-yn-1-ol (14) ved bruk av mikrobølger



$$M_m = 154,25$$

Dek-3-yn-1-ol (0,50 g, 3,24 mmol) og 4 ml NAPA ble overført til et mikrobølgerør.

Reaksjonene ble utført med varierende tidsintervaller ved 143°C.

Tid (minutter)	Reaksjon?
2 x 5	Ja, men ikke fullstendig
3 x 5	Ja, men ikke fullstendig
4 x 5	Ja, men for kraftig

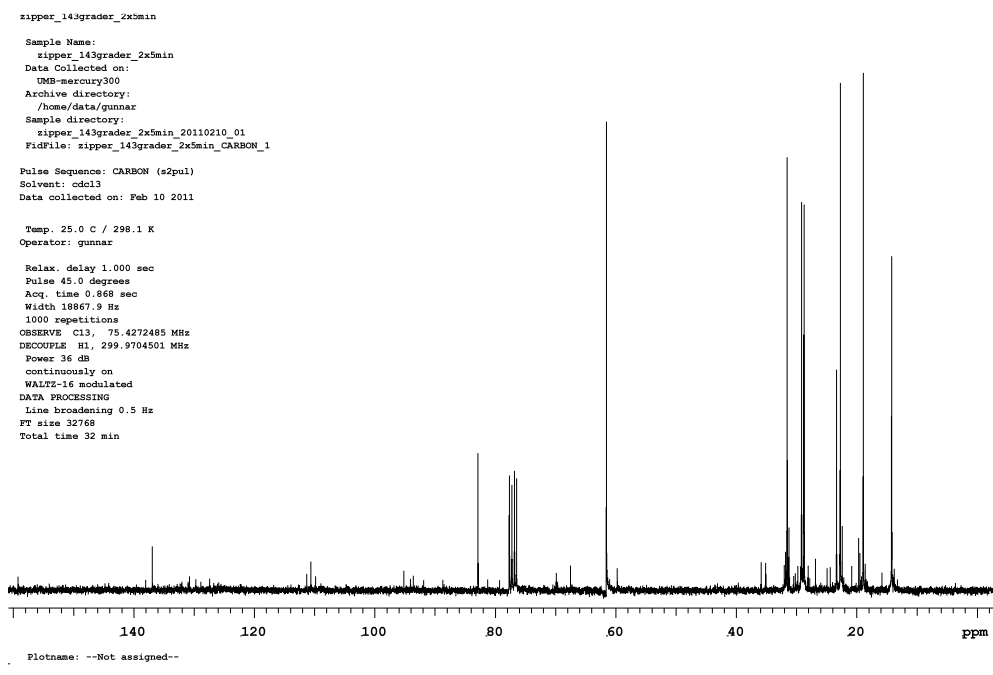
Figur 5.1: Reaksjonstid for zipperreaksjonene

Det ble tilsatt 4 ml vann og vannfasen ble ekstrahert tre ganger med pentan. De samlede organiske fasene ble vasket med 10 % HCl-løsning og saltlake. Etter tørking med MgSO_4 ble reaksjonsløsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*.

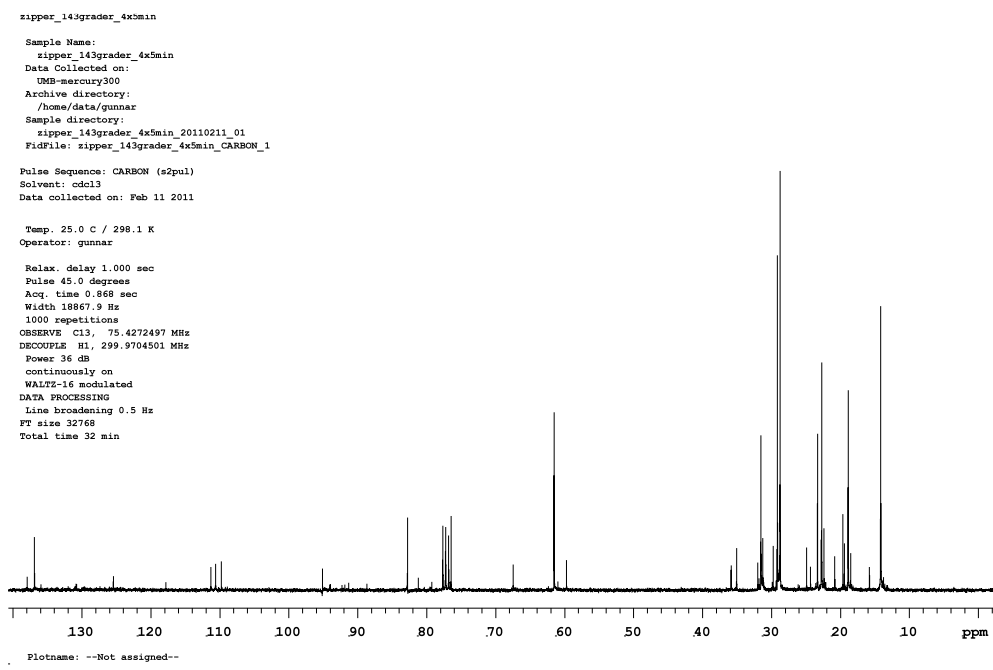
Reaksjonen var ikke tilfredsstillende og store mengder stoff gikk tapt. Årsaken til dette kan være at det ble brukt pentan som ekstraksjonsmiddel eller at det ble ekstrahert for få ganger. Det ble ikke fokusert på å utbedre metoden. Utbytte tas derfor ikke med i denne sammenhengen.

Disse forsøkene ble gjort i samarbeid med Roset³. Roset hadde på et tidligere tidspunkt utført flere paralleller med varierende temperatur og tidsintervaller.

Utbyttet ble 60 %, 63 % og 70 %, men reaksjonen var ikke fullstendig.



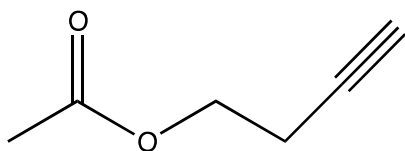
Spekter 5.23: Eksempel av ^{13}C NMR spekter fra zipperreaksjonen (143°C , 2×5 min)



Spekter 5.24: Eksempel av ^{13}C NMR spekter fra zipperreaksjonen (143°C , 2×5 min)

Syntesestrategi 2

5.7 Syntese av butyn-3-ylacetat (30)



$C_6H_8O_2$

$M_w = 112,13$

Utbytte = 52 %

But-3-yn-1-ol (3,00 g, 3,23 ml, 42,80 mmol) og TEA (6,55 g, 4,76 ml, 47,08 mmol) ble løst i 10 ml tørr dietyleter under kraftig magnetrøring. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til refluxering før acetylklorid (3,53 g, 3,19 ml, 44,94 mmol) løst i 5 ml dietyleter dråpevis ble tilsatt. Grunnet den eksoterme reaksjonen ble det benyttet et isbad når tildryppingen ble for voldsom. Reaksjonsløsningen ble kjølt ned til romtemperatur etter 1 time refluxering.

Reaksjonen ble avsluttet ved tilsetning av 5-8 ml vann og overført til skilletrakt. Den organiske fasen ble tilsatt kald 10 ml 10% H_2SO_4 -løsning, deretter 10 ml NaOH-løsning og tilslutt $NaHCO_3$ -løsning. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert med vakuumdestillasjon. Produktet kom ut ved ca 65-70°C ved 46-47 mmHg.

Produktfraksjon: 2,50 g.

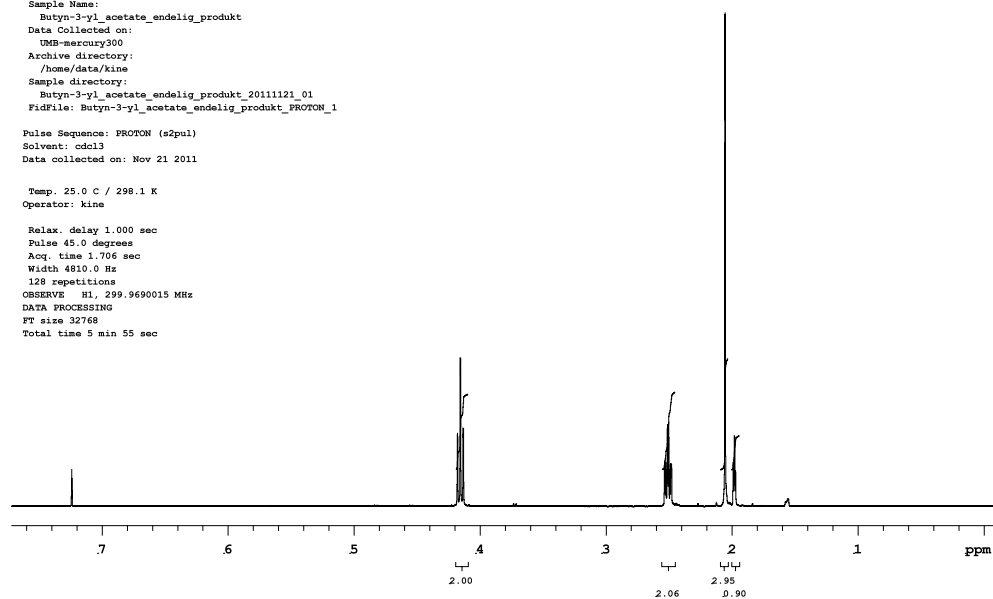
Forsøket ble gjentatt en gang, men grunnet ureagert utgangsmaterialet måtte reaksjonen gjentas. Det totale utbyttet ble da 9 %.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 1,97 (t, $J=2,4$, 1H), 2,05 (bs, 3H), 2,50 (dt, $J=2,4$ Hz, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,15 (t, $J=6,6$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75MHz, $CDCl_3$): δ 19,16 (CH_3), 21,05 (CH_2 , C-2), 62,32 (CH_2 , C-1), 70,04 ($C\equiv C$, C-4), 80,24 ($C\equiv C$, C-3), 171,98 ($C=O$)

Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt

Sample Name:
Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/kine
Sample directory:
Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt_20111121_01
Fidfile: Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt_PROTON_1
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Nov 21 2011
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: kine
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.705 sec
Width 4810.0 Hz
128 repetitions
OBSERVE H1, 299.9690015 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 5 min 55 sec

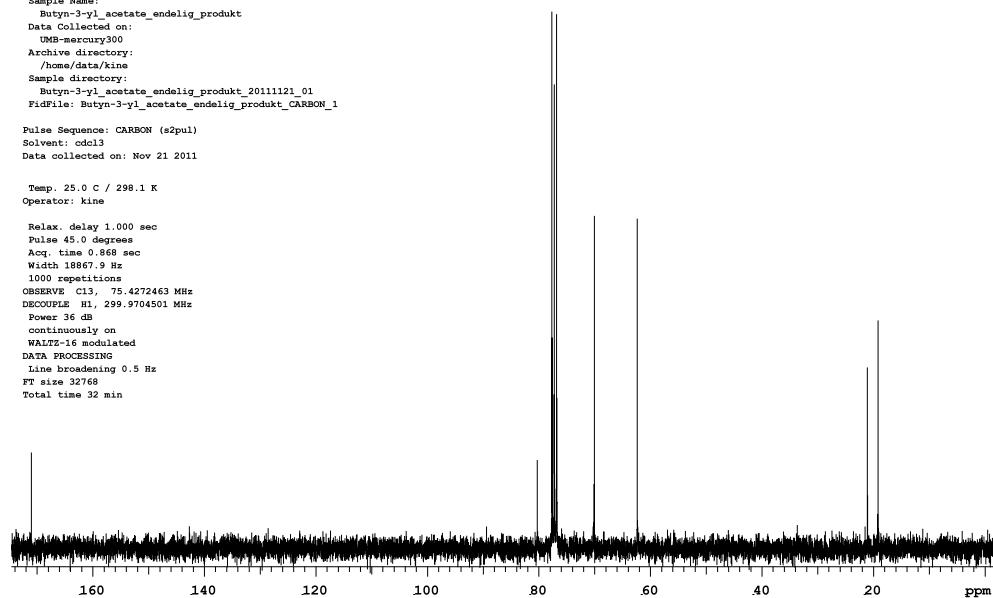


Plotname: --Not assigned--

Spekter 5.25: ¹H NMR spekter av forbindelse 30

Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt

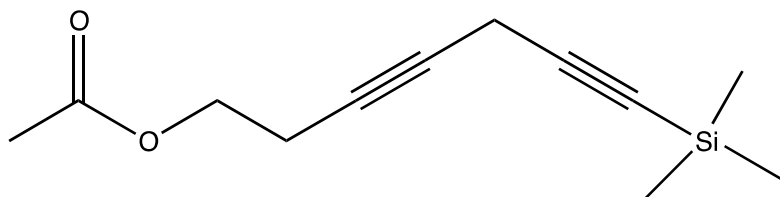
Sample Name:
Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/kine
Sample directory:
Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt_20111121_01
Fidfile: Butyn-3-yl_acetate_endelig_produkt_CARBON_1
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Nov 21 2011
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: kine
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.868 sec
Width 19867.9 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4272463 MHz
DECOUPLE H1, 299.9704501 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 32 min



Plotname: --Not assigned--

Spekter 5.26: ¹³C NMR spekter av forbindelse 30

5.8 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diynylacetat (29)



$C_{12}H_{18}O_2Si$

$M_w = 222,36$

Utbytte = 83 %

Cs_2CO_3 (7,53 g, 23,12 mmol), NaI (3,48 g, 23,27 mmol), CuI (4,42 g, 23,22 mmol) ble tilført en rundkolbe med 20 ml tørr DMF. Dette stod til kraftig magnetrøring i 1 time før butyn-3-ylacetat (2,35 g, 21 mmol) ble tilsatt. Etter 1,5 timer ble 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn (4,01 g, 3,43 ml, 21 mmol) tilført dråpevis.

Reaksjonen ble fulgt på TLC og ble stoppet etter 20 timer med mettet NH_4Cl -løsning til reaksjonsløsningen hadde fått pH~7. Reaksjonsløsningen ble overført til en skilletrakt og dietyleter ble tilsatt. Vannfasene ble ekstrahert tre ganger med dietyleter. Ekstraksjonen var noe vanskelig grunnet mye salter og emulsjon, så vannfasen ble filtrert gjennom en sintertrakt med celite® for bedre opparbeidelse. De samlede organiske fasene ble vasket to ganger med saltlake. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 4,69 g.

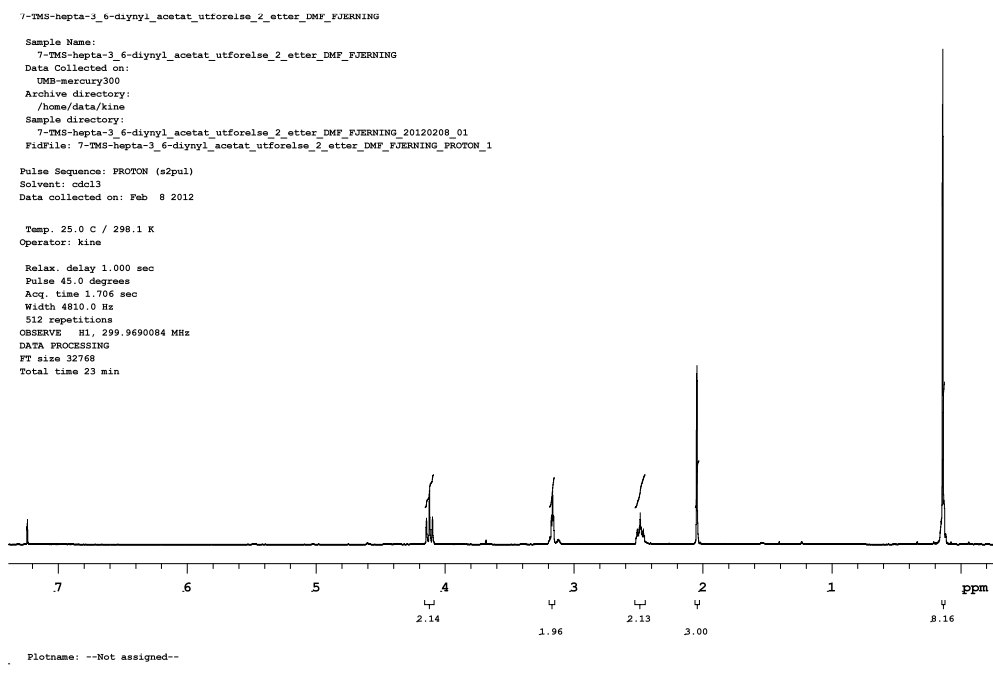
Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) viste at råproduktet inneholdt noen rester av DMF. Det ble foretatt en ny ekstraksjon med etylacetat og vann. Produktet inneholdt da lite forurensninger og ytterlig opprensning er ikke nødvendig. Produkt: 3,78 g.

Reaksjonen ble gjentatt en gang med et utbytte på 73 %.

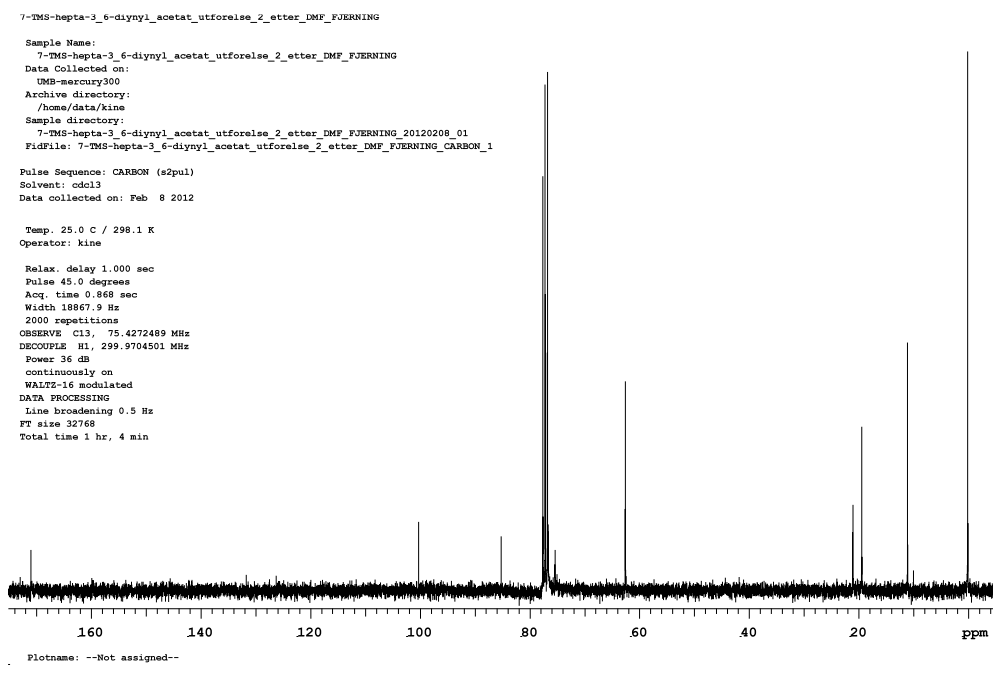
Da produktet er ømfintlig for lys og oksidasjon, ble produktet oppbevart mørkt i fryser med benzen og N_2 -atmosfære.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 0,14 (s, 9H, 3xCH₃), 2,04 (s, 3H), 2,45-2,51 (m, 2H), 3,16 (t, *J*=3 Hz, 2 H), 4,12 (t, *J*=6 Hz, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 0,10 (3xCH₃, Si), 11,08 (CH₂, C-5), 19,44 (CH₂, C-2), 21,08 (CH₃), 62,59 (CH₂, C-1), 75,42 (C≡C, C-4), 85,22 (C≡C, C-6), 100,29 (C≡C, C-7), 171,01 (C=O)

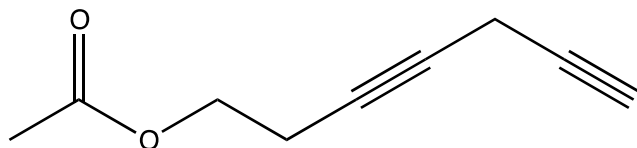


Spekter 5.27: ^1H NMR spekter av forbindelse 29



Spekter 5.28: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 29

5.9 Syntese av hepta-3,6-diyn-1-ylacetat (28)



$C_9H_{10}O_2$

$M_w = 150,17$

Utbytte = 69 %

Metode 1

Alt glassutstyret som ble benyttet i utførelsen, hadde ligget til tork i varmeskap over natten. 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diyn-1-ylacetat (0,23 g, 1,03 mmol) ble løst i 5 ml tørr THF og overført til en rundkolbe via septum med sprøyte. Reaksjonsløsningen ble kjølt ned til 0°C ved hjelp av en kryostat. TBAF (0,32 g, 0,35 ml, 1,24 mmol) ble tilført via septum med sprøyte.

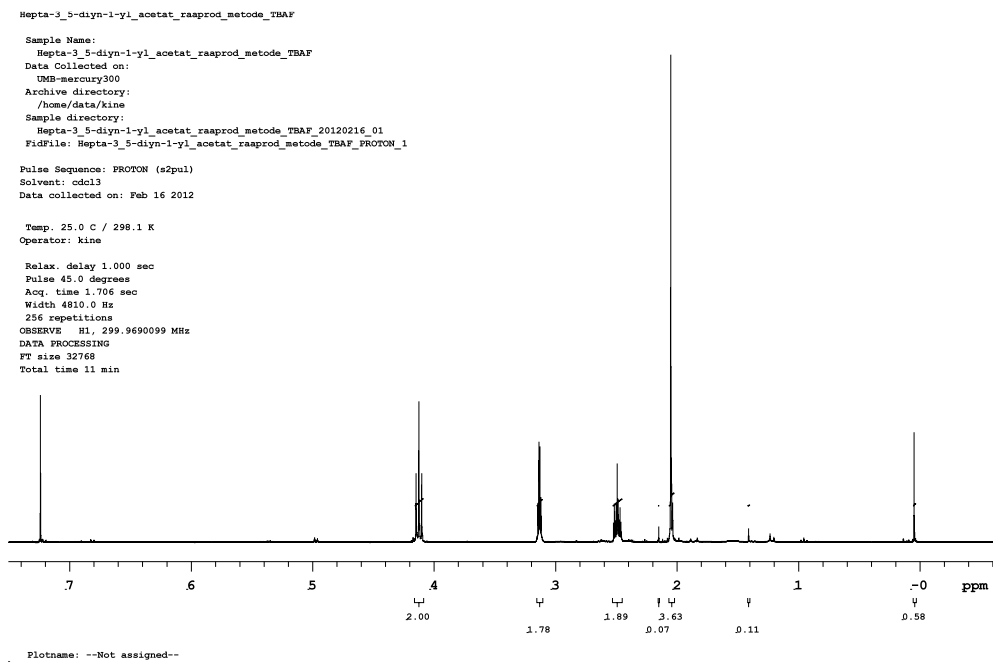
Reaksjonsløsningen forandret farge fra gul til brun umiddelbart. Etter 24 timer magnetrøring ved 0°C, ble reaksjonen stoppet med 1,5 ml NH_4Cl -løsning. Reaksjonsløsningen ble overført i skilletrakt tilsatt dietyler og saltlake for å oppnå et faseskille. Vannfasen ble ekstrahert to ganger med dietyler og de samlede organiske fasene ble vasket to ganger med saltlake. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 0,10 g.

Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) viste at reaksjonen var vellykket og produktet var blitt dannet. Det var ikke nødvendig med ytterlig opprensning av råproduktet.

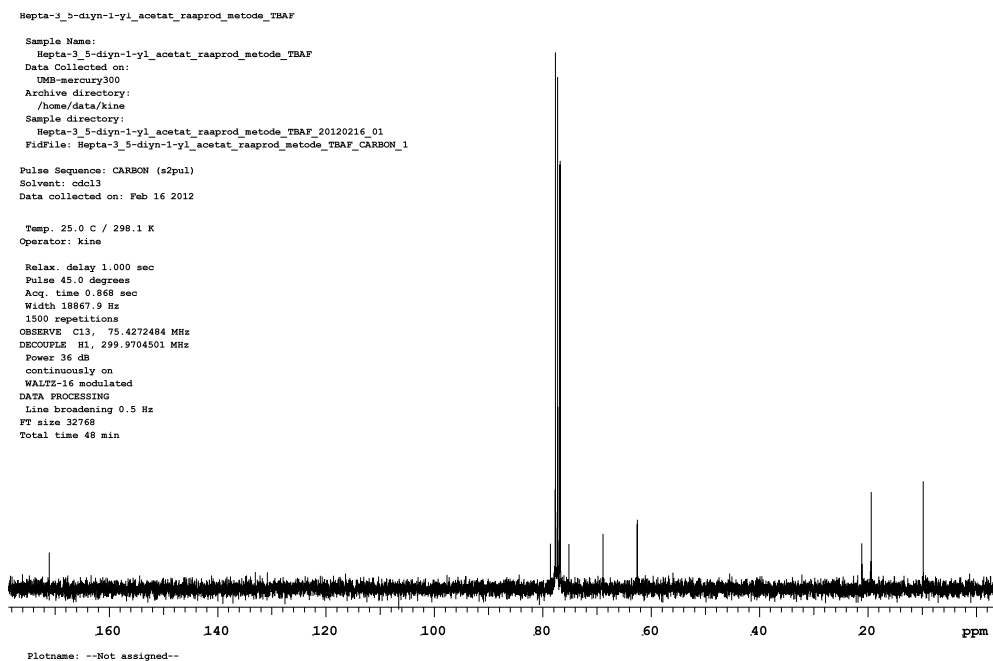
Da produktet er ømfintlig for lys og oksidasjon, ble produktet oppbevart mørkt i fryser med benzen og N_2 -atmosfære.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2,04 (t, $J=3$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,49 (tt, $J=6$ Hz, $J=3$ Hz, 2H), 3,13 (q, $J=3$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J=6$ Hz, 2H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 9,79 (CH_2 , C-5), 19,39 (CH_2 , C-2), 21,10 (CH_3), 62,55 (CH_2 , C-1), 68,89 (CH, C-7), 75,12 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-4), 76,93 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-6), 78,58 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-3), 171,04 ($\text{C}=\text{O}$)



Spekter 5.29: ^1H NMR spekter av forbindelse 28



Spekter 5.30: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 28

Metode 2

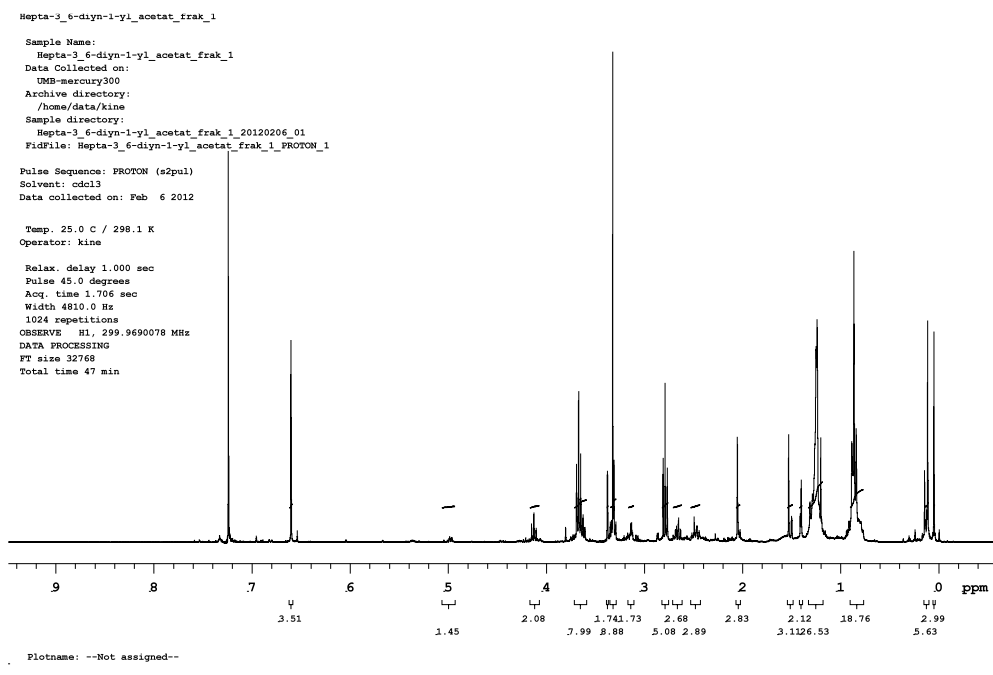
7-(Trimetylsilyl)hepta-3,6-diyne-1-ylacetat (1,51 g, 6,81 mmol) ble løst i 33 ml metanol under magnetrøring i romtemperatur før K_2CO_3 (1,13 g, 8,18 mmol) ble tilført reaksjonsløsningen. Reaksjonen ble fulgt på TLC og ble stoppet med vandig NH_4Cl -løsning etter 45 minutter. Reaksjonsløsningen ble overført i skilletrakt og vannfasen ble ekstrahert tre ganger med dietyleter. Den organiske fasen vaskes to ganger med saltlake før den ble tørket med $MgSO_4$, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 0,62 g.

Det ble valgt søylekromatografi som opprenningsmetode da TLC viste to spotter. Produktet hadde en R_f -verdi = 0,48 (1:1 etylacetat/heksan). En eluentgradient ble benyttet: først 100 % heksan, så 1 %, 2,5 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 % etylacetat i heksan, og til sist 100 % etylacetat. Produktfraksjon: 0,02 g.

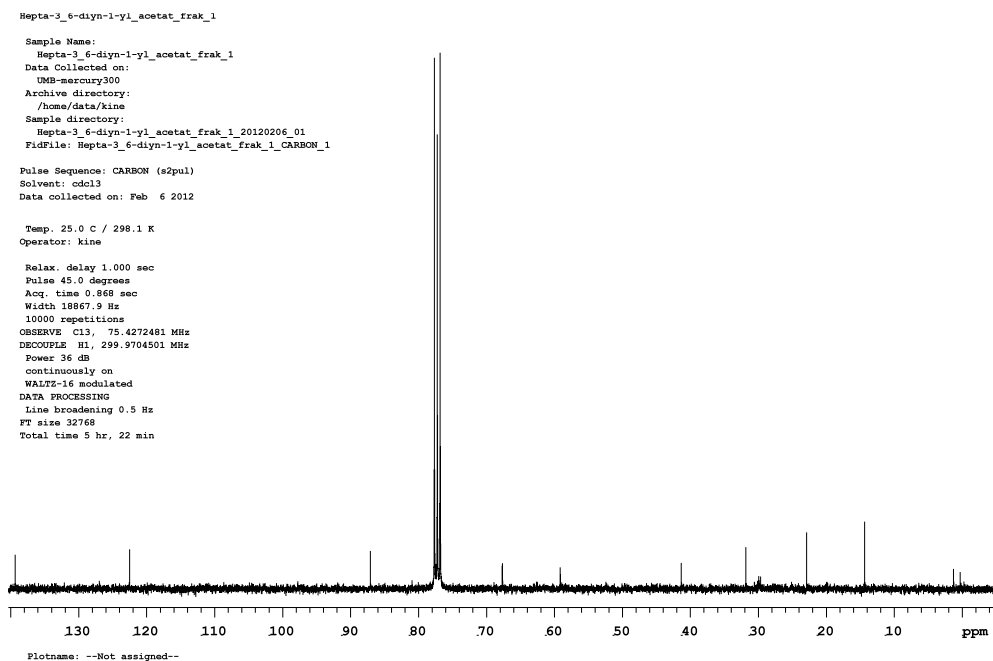
Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) viste at reaksjonen ikke var vellykket. Det var ikke noe signal for karbonylkarbonet i ^{13}C NMR.

Reaksjonen ble gjentatt en gang, med kortere reaksjonstid. Denne var ikke vellykket.

Da produktet er ømfintlig for lys og oksidasjon, ble produktet oppbevart mørkt i fryser med benzen og N_2 -atmosfære.

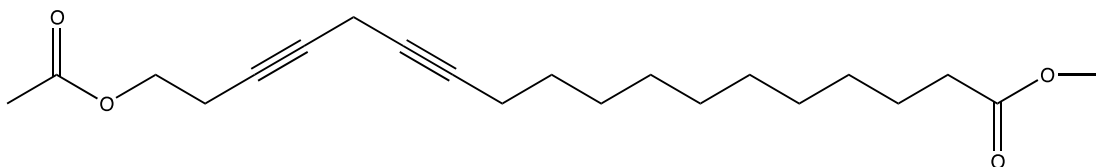


Spekter 5.31: ^{13}C NMR spekter av uønsket forbindelse fra metode 2



Spekter 5.32: ^1H NMR spekter av uønsket forbindelse fra metode 2

5.10 Syntese av metyl 18-acetoksioktadeka-12,15-diynat (26)



$C_{21}H_{32}O_4$

$M_w = 348,48$

Utbytte = 95 % råprodukt

CS_2CO_3 (0,25 g, 0,75 mmol), NaI (1,13 g, 0,75 mmol), CuI (0,16 g, 0,75 mmol) ble tilført en rundkolbe med 3 ml tørr DMF. Dette stod til kraftig magnetrøring i 15 minutter før hepta-3,6-diyn-1-ylacetat (0,10 g, 0,68 mmol) ble tilsatt. Etter 30 minutter ble metyl 11-bromundekanat (0,19 g, 0,16 ml, 0,68 mmol) løst i heksametylfosforamid (HMPA) tilført dråpevis.

Reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i romtemperatur i 16 timer før reaksjonen ble stoppet med 3 ml NH_4Cl -løsning. Reaksjonsløsningen ble overført til en skilletrakt og dietyleter ble tilsatt. Vannfasen ble tappet av og filtrert gjennom en sintertrakt med Celite® og dietyleter for å bli kvitt noe av saltene og de faste partiklene. Vannfasen ble ekstrahert tre ganger med dietyleter. De samlede organiske fasene ble vasket to ganger med saltlake. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 0,23 g.

Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) av råproduktet viste at det fremdeles var en del ureagert startmateriale igjen. For forbindelse **27** viste 1H NMR spekteret signal for $Br-CH_2-$ gruppen ved 3.38 ppm og ^{13}C NMR signal ved 34.22 ppm. I tillegg var de to metylgruppene svært ulike i intensitet (firedoblet styrke i intensiteten for $-OCH_3$ i 1H NMR).

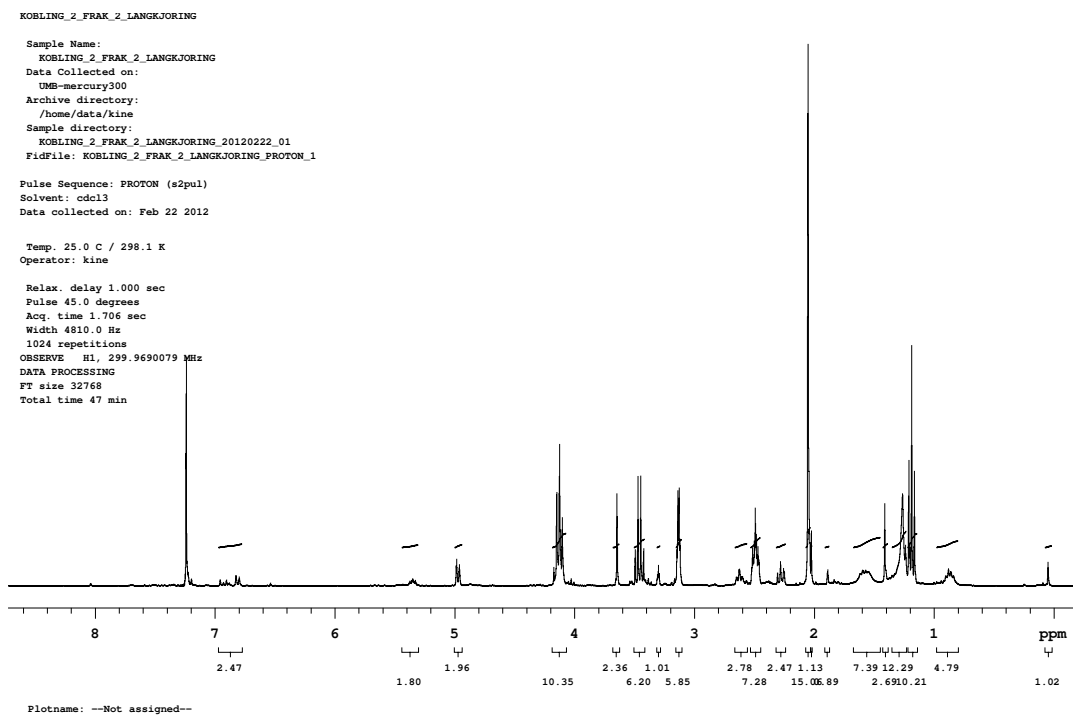
Det ble tatt en TLC av råproduktet og tre spotter kunne sees (R_f -verdi = 0,62, 0,54 og 0,42 i 1:1 etylacetat/heksan). Grunnet liten produktmengde ble det forsøkt en opprensning ved hjelp av preparativ TLC og tre bånd kunne detekteres i UV. Det ble tatt 1H og ^{13}C NMR av alle tre fraksjonene. Spektrale data viste at fraksjon 1 (R_f -verdi = 0,62) i hovedsak inneholdt ureagert forbindelse **27**. Fraksjon 2 (R_f -verdi = 0,54) så ut til å inneholde ureagert forbindelse **28** og små mengder (estimert til ca. 5-10 % av 1H NMR) av forbindelse **26**. Det ble ikke tatt andre målinger

for å bekrefte forbindelse **26** på grunn av liten mengde stoff og tidsrammen på oppgaven. Forsøket ble ikke gjentatt.

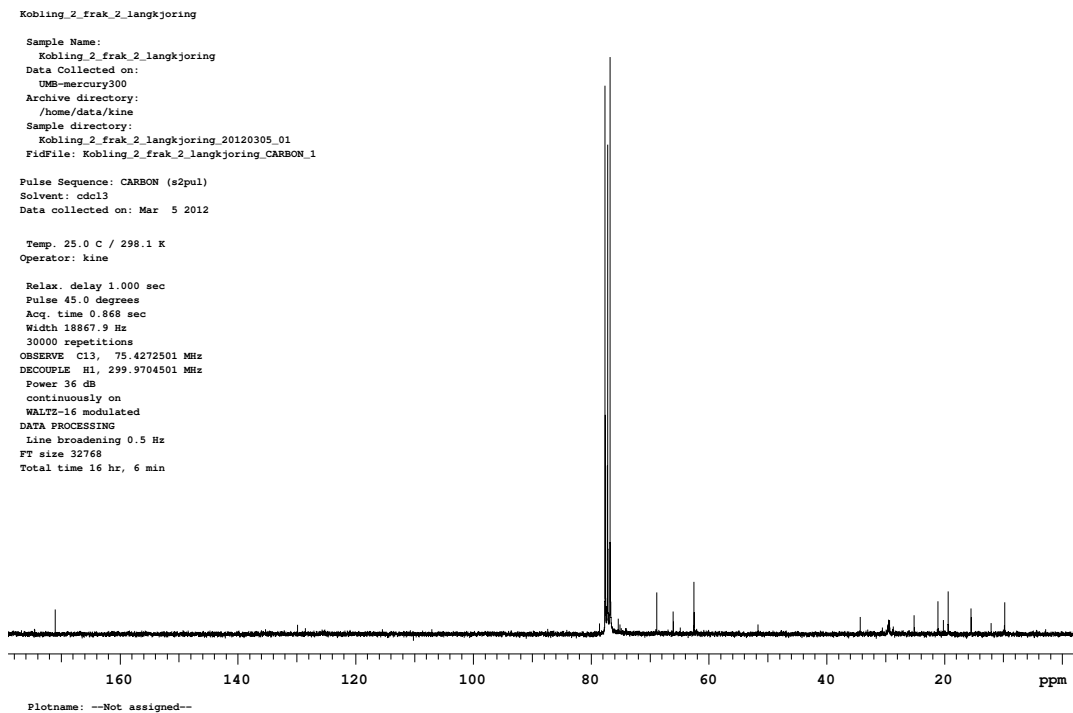
Det er noe usikkerhet rundt ^1H og ^{13}C NMR verdiene grunnet liten mengde koblingsprodukt i forhold signal/støy signalet ("signal-to-noise "S/N"). Verdier for startmaterialet (forbindelse **28**) som ikke har tilsvarende i forbindelse **26** er merket i blått.

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 1,26 (m, 12 H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H), 2,03 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,28 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2,46-2,55 (m, 2H), 2,59-2,65 (tt, $J=6$ Hz, $J=6$ Hz, 2H), 3,11-3,14 (q, $J=3$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J=3$ Hz 2H), 3,64 (s, 3H), 4,12 (t, $J=6$ Hz, 2H)

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,78 (CH_2 , C-14), 19,39 (CH_2 , C-17), 20,20 (CH_2 , C-11), 21,09 (CH_3), 25,15 (CH_2 , C-3), 28,72-30,54 (7 x CH_2 , C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 34,31 (CH_2 , C-2), 51,70 (CH_3), 62,56 (CH_2 , C-18), 68,88 (CH), 75,11 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-13), 75, 43 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-15), 77,43 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-12), 78,59 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-16), 171, 03 ($\text{C}=\text{O}$), 174,52 ($\text{C}=\text{O}$, C-1)



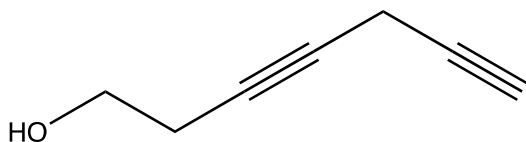
Spekter 5.33: ^1H NMR spekter av forbindelse 26



Spekter 5.34: ^{13}C NMR spekter av forbindelse 26

5.11 Relevante forsøk

5.11.1 Syntese av 3,6-heptadiyn-1-ol (32)



C₇H₈O

M_w = 108,14

Utbytte: 17 %

Denne reaksjonen ble utført to ganger. I den første utførelsen ble det benyttet kommersielt 1,0 M vinylmagnesiumbromid i THF. I den andre utførelsen ble det fremstilt etylmagnesiumbromid i forkant av utførelsen.

Lage Grignard reagenset (metode 2):

I forkant av utførelsen ble 1,56 g Mg_(s) satt i varmeskap to timer for å fjerne fuktighet. Dette ble overført til en rundkolbe og 30 ml tørr THF ble tilført via septum med sprøyte. 4,4 ml etylbromid løst i 30 ml tørr THF ble dråpevis tilført reaksjonsløsningen under kraftig magnetrøring. Det oppstod en forandring fra blank til gråblakket farge. Reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i romtemperatur over natten. Løsningen ble beregnet til 1,0 M, hvor det ble brukt et overskudd av Mg_(s).

Utførelse av reaksjonen (metode 2):

Alt glassutstyret som ble benyttet i utførelsen, hadde ligget til tork i varmeskap over natten. 3-butyl-1-ol (2,05 ml, 1,9 g, 27 mmol) ble tilført 22 ml tørr THF via septum med sprøyte, under magnetrøring ved 0°C. En løsning med EtMgBr i THF (53 ml, 1,0 M) ble overført til reaksjonskolben via sprøyte. Reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur og stod med magnetrøring i 2 timer, før den ble kjølt ned igjen til 0°C og CuCl (0,11 g, 1,10 mmol) ble tilført. Etter 15 minutter magnetrøring ble 3-brom-1-propyn (1,64 g, 1,05 ml, 13,77 mmol) tilført og reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur og stod med magnetrøring over natten. Reaksjonen ble fulgt med TLC og ble stoppet etter 20 timer med mettet NH₄Cl-løsning. Reaksjonsløsningen ble overført til skilletrakt og tilsatt dietyleter og saltlake for å oppnå et

faseskille. Vannfasen ble ekstrahert m 3 x 50 ml dietyleter og de samlede organiske fasene ble vasket med saltlake. Etter tørking med Na₂SO₃, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*.

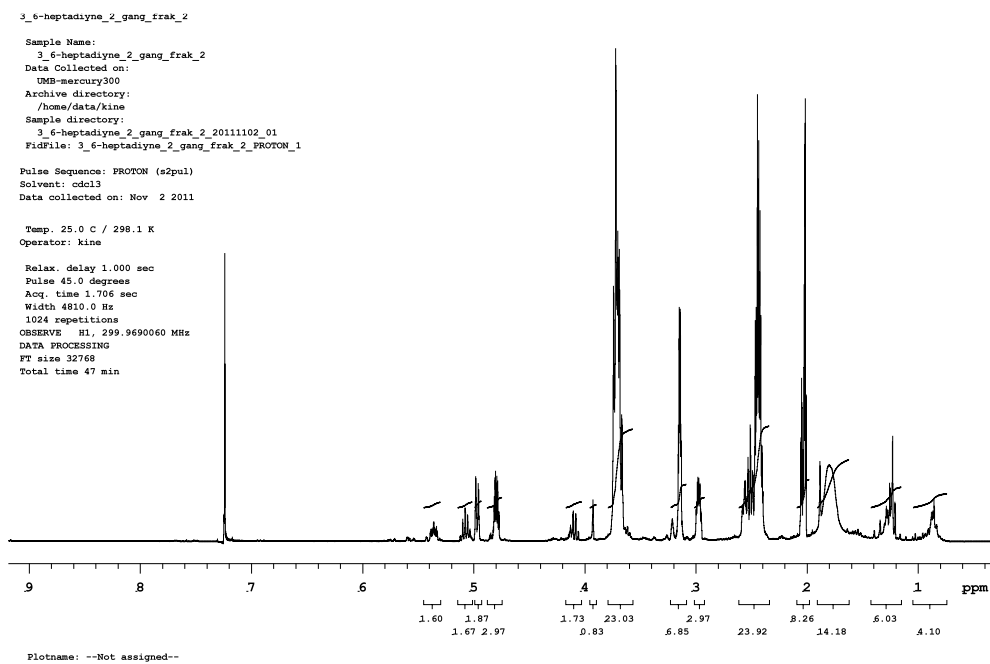
Råprodukt: 1,14 g.

Det ble valgt søylekromatografi som opprensningsmetode. Produktet hadde en R_F-verdi= 0,12 (1:1 etylacetat/heksan). Eluentgradient ble benyttet (20 %, 40 % og 100 % etylacetat i heksan). Produktfraksjon: 0,25 g. Denne viste seg å ikke være tilstrekkelig ren for videre reaksjoner.

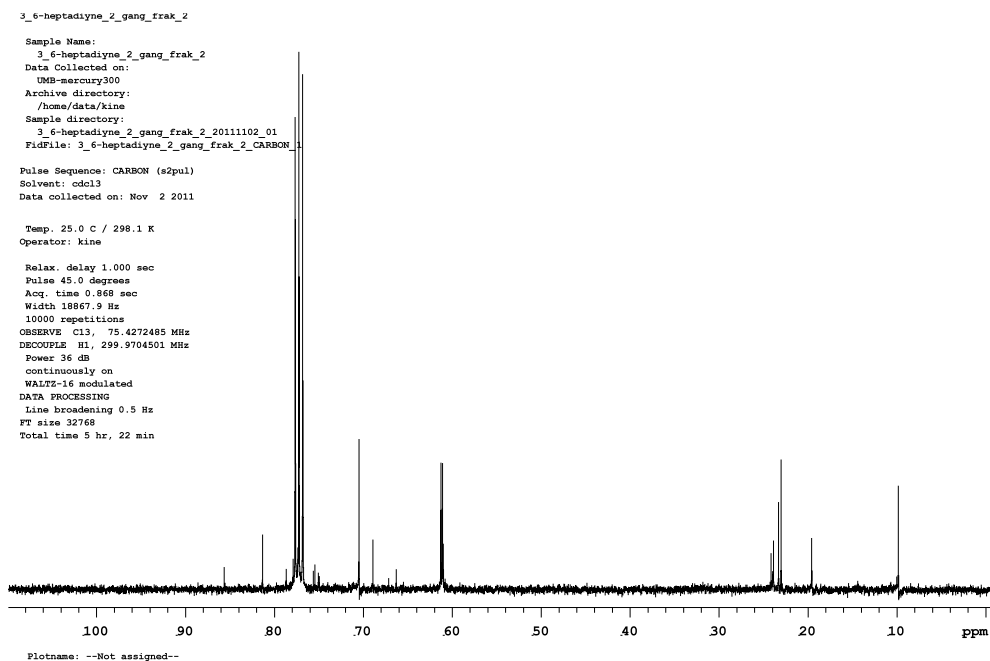
Utførelse 1 førte ikke til det ønskede produktet og ansees som mislykket.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1,80 (bs, 1 OH), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,39-2,56 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H)

¹³C NMR (75MHz, CDCl₃): δ 9,801 (CH₂, C-5), 23,00 (CH₂, C-2), 61,09 (CH₂, C-1), 68,92 (C≡C, C-7), 75,44 (C≡C, C-4), 81,31 (C≡C, C-6), 85,62 (C≡C, C-3)

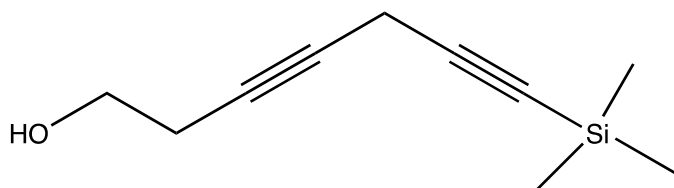


Spekter 5.35: ^1H NMR spekter av forsøk på syntese av forbindelse 32



Spekter 5.36: ^{13}C NMR spekter av forsøk på syntese av forbindelse 32

5.11.2 Syntese av 7-(trimetylsilyl)hepta-3,6-diyn-1-ol (33)



C₁₀H₁₆OSi

M_w = 180,32

Utbytte: 19 %

Cs₂CO₃ (3,26 g, 10,03 mmol), NaI (1,50 g, 10,04 mmol) og CuI (1,93 g, 10,14 mmol) ble løst i 20 ml tørr DMF. Dette stod til kraftig magnetrøring i 15 minutter før 3-butyn-1-ol (1,91 g, 0,75 ml, 9,98 mmol) ble tilført. Reaksjonsløsningen stod til magnetrøring i 30 minutter før 3-brom-1-(trimetylsilyl)-1-propyn **17** (1,91 g, 1,63 ml, 9,97 mmol) ble tilført. Reaksjonen ble fulgt på TLC og ble stoppet etter 12 timer med mettet NH₄Cl-løsning til reaksjonsløsningen hadde fått pH~6,5-7. Reaksjonsløsningen ble overført til en skilletrakt og dietyleter ble tilsatt. Vannfasene ble ekstrahert tre ganger med dietyleter. De samlede organiske fasene ble vasket med saltlake for så vann. Etter tørking med MgSO₄, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*.

Råprodukt: 1,51 g.

Det ble valgt søylekromatografi som opprensningsmetode. Produktet hadde en R_f-verdi = 0,37 i 40:60 etylacetat/heksan, og dette ble benyttet som eluentssystem. Etter gjennomført opprensning viste det seg at produktfraksjonen også inneholdt rester av startmaterialet. Det ble derfor besluttet og prøve å rense opp dette en gang til ved hjelp av en lengre og tynnere kolonne. Det ble denne gang benyttet en eluentgradient (2,5 %, 5 %, 50 % etylacetat i heksan).

Produktfraksjon: 0,35 g.

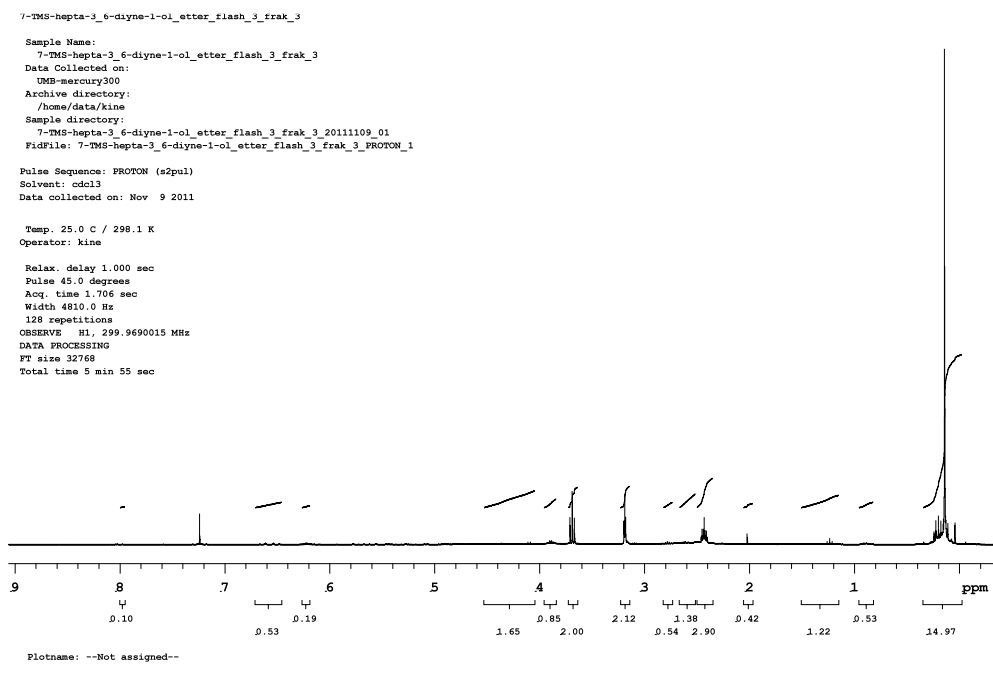
Grunnet liten mengde var dette ikke tilfredsstillende nok til å kunne brukes i videre reaksjoner. Det kan tenkes at det gikk tapt mye stoff under opprensningene og ut i fra spektrale data (¹H og ¹³C NMR) kan det se ut som det dannes flere biprodukter under reaksjonen. Disse mulige biproduktene hadde nokså lik R_f-verdi som produktet og gjorde separasjonen vanskelig.

Prosedyren som ble benyttet var rettet mot forbindelser beskyttet som metyl-estere, mens det i dette tilfellet ble benyttet en alkohol som utgangsmateriale.

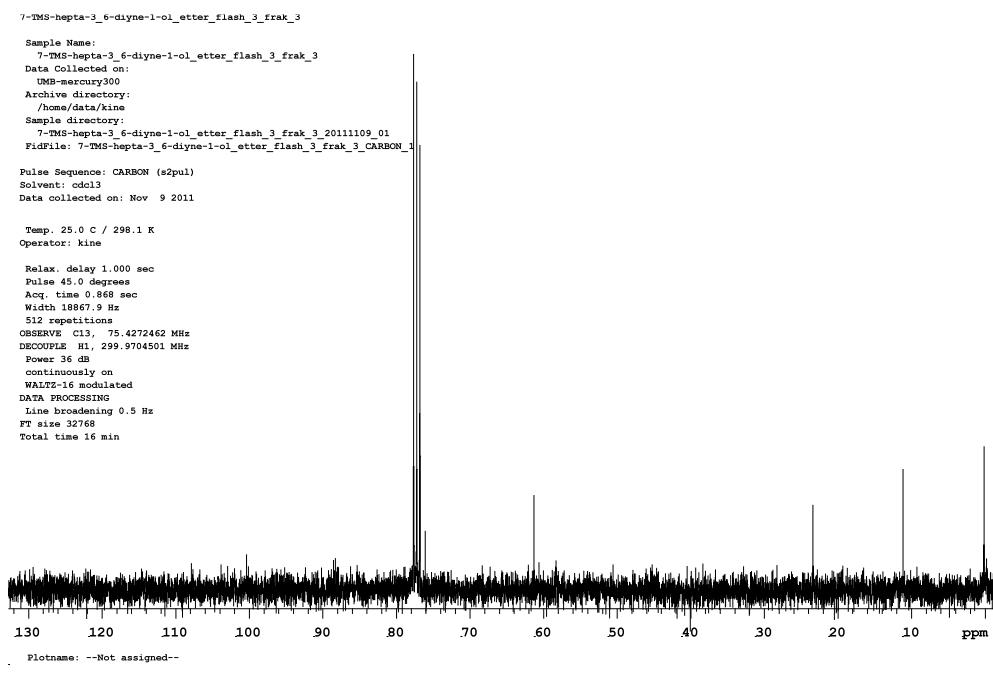
Forsøket ble gjentatt en gang til, men grunnet flere opprensninger ansees det som lite vellykket.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0,13 (s, 9H, 3x CH_3), 2,01 (bs, 1H, OH), 2,43 (m, 2H), 3,18 (t, $J=3$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J=6$ Hz, 2H)

$^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3): δ 0,11 (3x CH_3 , Si), 11,11 (CH_2 , C-5), 23,34 (CH_2 , C-2), 61,28 (CH_2 , C-1), 76,05 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-3/C-4), 85,34 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-3/C-4), 87,88 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-6), 100,37 ($\text{C}\equiv\text{C}$, C-7)

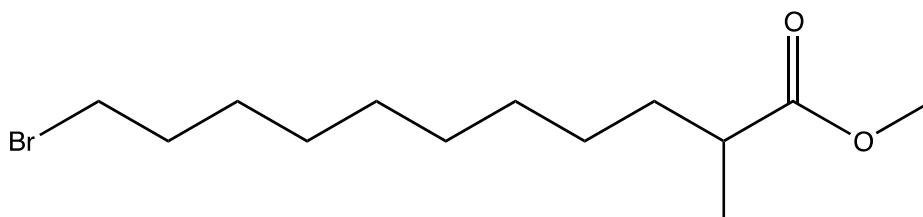


Spekter 3.37: ¹H NMR spekter av forbindelse 33



Spekter 5.38: ¹³C NMR spekter av forbindelse 33

5.11.3 Syntese av metyl 11-brom-2-metylundekanat (34)



$C_{12}H_{23}BrO_2$

$M_w = 279,21$

Utbytte = ~100 % råprodukt, 80 % produkt

Konsentrasjonen på *n*-BuLi ble bestemt til 1,6 M ved titrering. THF som ble benyttet var vannfri.

Diisoprylamin (1,25 ml, 8,87 mmol) løst i 10 ml tørr THF og reaksjonsløsningen ble kjølt ned til -22°C. Etter tildrypping av *n*-Buli (1,6 M, 5,12 ml, 8,4 mmol) løst i 1,4 ml tørr THF, ble reaksjonsløsningen kjølt ned til -68°C hvor den stod med magnetrøring i 1 time. Videre ble metyl 11-bromundekanat (1,72 ml, 7,16 mmol) løst i 40 ml tørr THF tilført reaksjonsblandingen og etter 1 time med magnetrøring ble metyljodid (0,7 ml, 11,20 mmol) dråpevis tilført.

Reaksjonsløsningen ble varmet opp til 0°C og stod med magnetrøring i ytterlige 45 minutter før reaksjonen ble stoppet med 32 ml vann og overført til skilletrakt. Vannfasen ble ekstrahert 3 x 30 ml med heksan. De samlede organiske fasene ble vasket med 46 ml 2 M HCl-løsning for så 2 x 46 ml vann. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*.

Råprodukt: 2,11 g.

Det ble valgt søylekromatografi som opprensningsmetode. Produktet hadde en R_f -verdi = 0,62 i 10:90 etylacetat/hexan, som ble benyttet som eluentssystem. Produktfraksjon: 1,73 g. Spektrale data (1H NMR og ^{13}C NMR) viste at det fremdeles var startmateriale igjen i produktfraksjonen. Det ble tatt en GC-MS av produktfraksjonen og det viste seg at produktet hadde en retensjonstid på 21,87 min og utgjorde ~25 % av produktfraksjonen. Startmaterialet hadde en retensjonstid på 24,00 minutter og utgjorde ~29 % av produktfraksjonen. GC kromatogrammet bekreftet også at produktfraksjonen inneholdt en god del forurensninger.

Forsøket ble gjentatt en gang med utbytte på 93 % råprodukt.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1,07 (d, $J=6$ Hz, 3H), 1,20-1,80 (m, 14H), 2,3-2,6 (m, 1H), 3,33 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H)

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3): δ 17,29 (CH_3 , C-2), 25,19 (CH_2 , C-4), 28,34 (CH_2 , C-9), 28,92 (CH_2 , C-8), 29,51 (CH_2 , C-5, C-6, C-7), 33,01 (CH_2 , C-10, C-3), 34,22 (CH_2 , C-11), 39,65 (CH, C-2), 51,70 (CH_3), 176,34 (C=O, C-1)

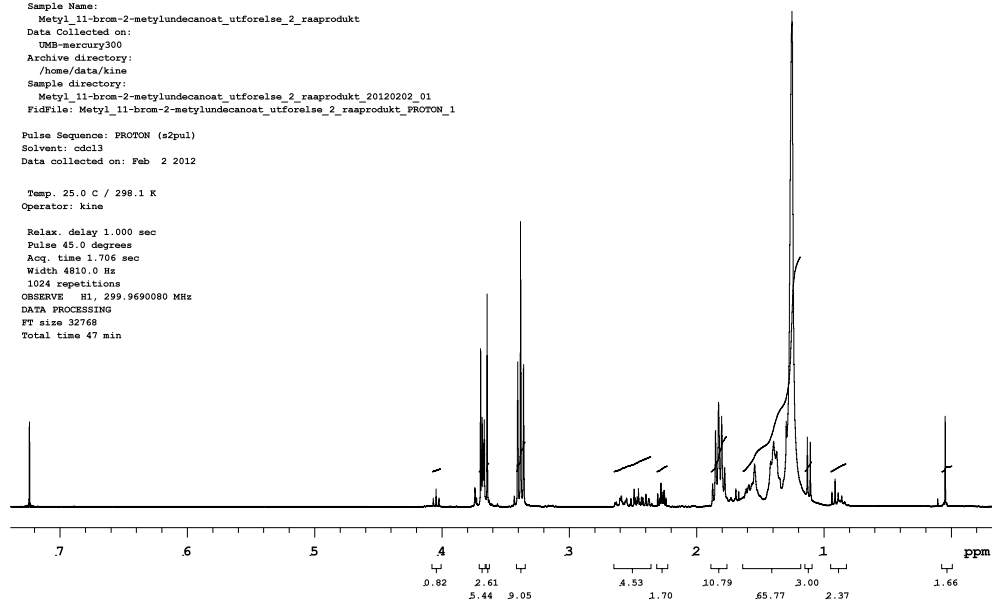
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprodukt

Sample Name:
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprodukt
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/kine
Sample directory:
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprodukt_20120202_01
FidFile: Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprodukt_PROTON_1

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Feb 2 2012

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: kine

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.705 sec
Width 4810.0 Hz
1024 repetitions
OBSERVE H1, 299.9690080 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 47 min



Plotname: --Not assigned--

Spekter 5.39: ¹H NMR spekter av råprodukt av forbindelse 34

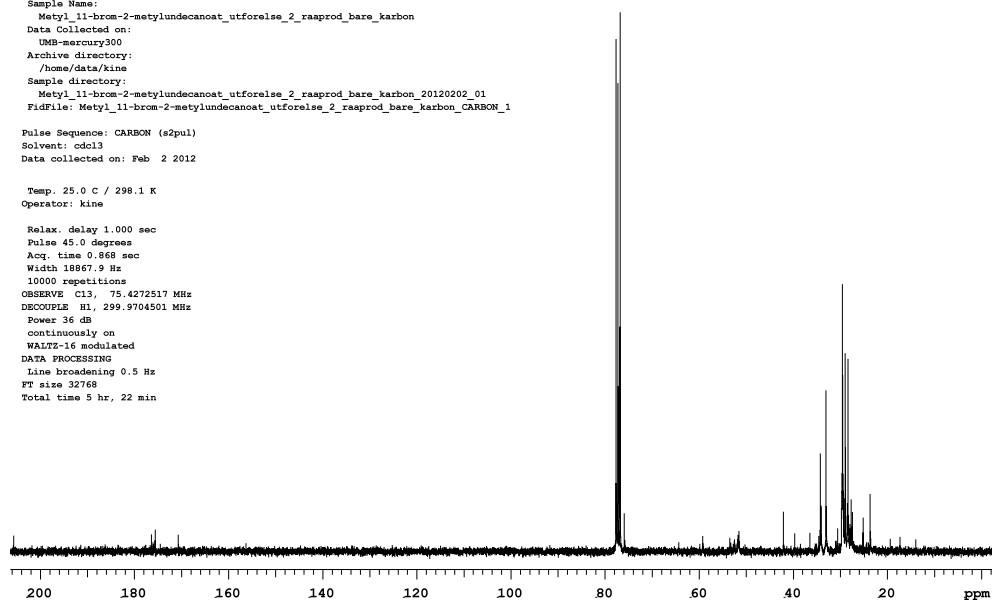
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprod_bare_karbon

Sample Name:
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprod_bare_karbon
Data Collected on:
UMB-mercury300
Archive directory:
/home/data/kine
Sample directory:
Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprod_bare_karbon_20120202_01
FidFile: Metyl_11-brom-2-metylundecanoat_utforelse_2_raasprod_bare_karbon_CARBN_1

Pulse Sequence: CARBN (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Feb 2 2012

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: kine

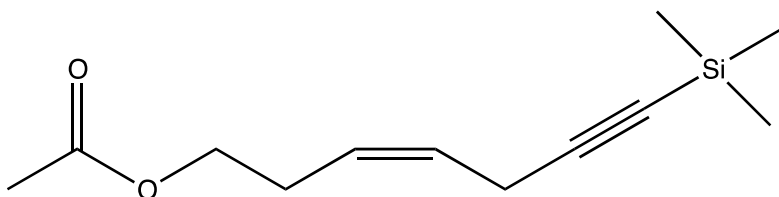
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.868 sec
Width 18867.9 Hz
10000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4272517 MHz
DECOUPLE H1, 299.9704501 MHz
Power 36 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 32768
Total time 5 hr, 22 min



Plotname: --Not assigned--

Spekter 5.40: ¹³C NMR spekter av råprodukt av forbindelse 34

5.11.4 Syntese av (Z)-7-(trimetylsilyl)hept-3-en-6-yn-1-ylacetat (35)



$C_{12}H_{20}O_2Si$

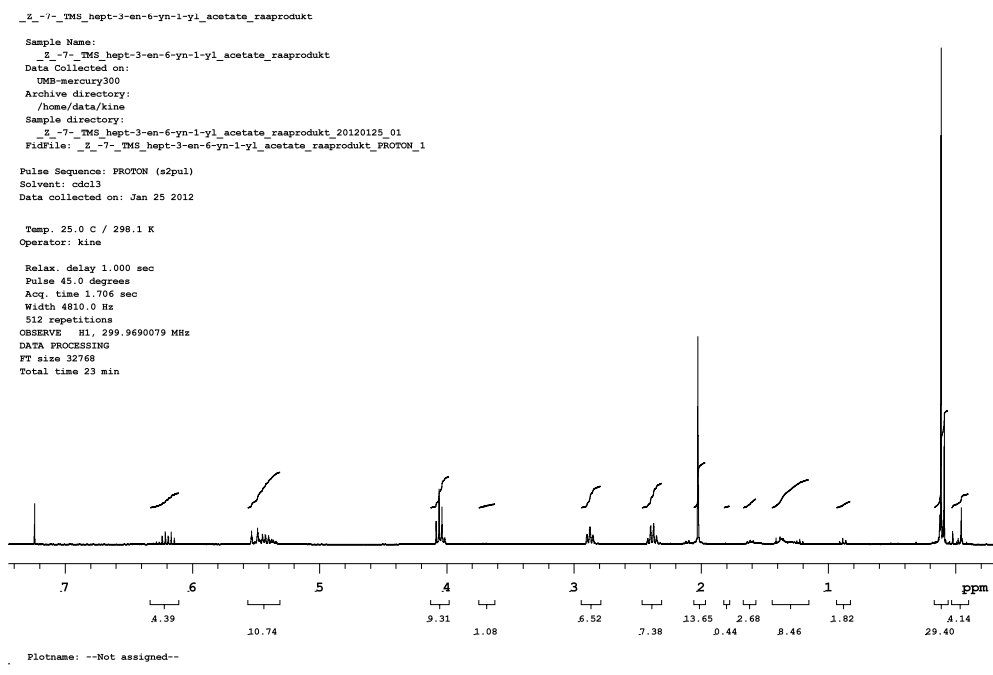
$M_w = 224,37$

Utbytte = 74% av råprodukt

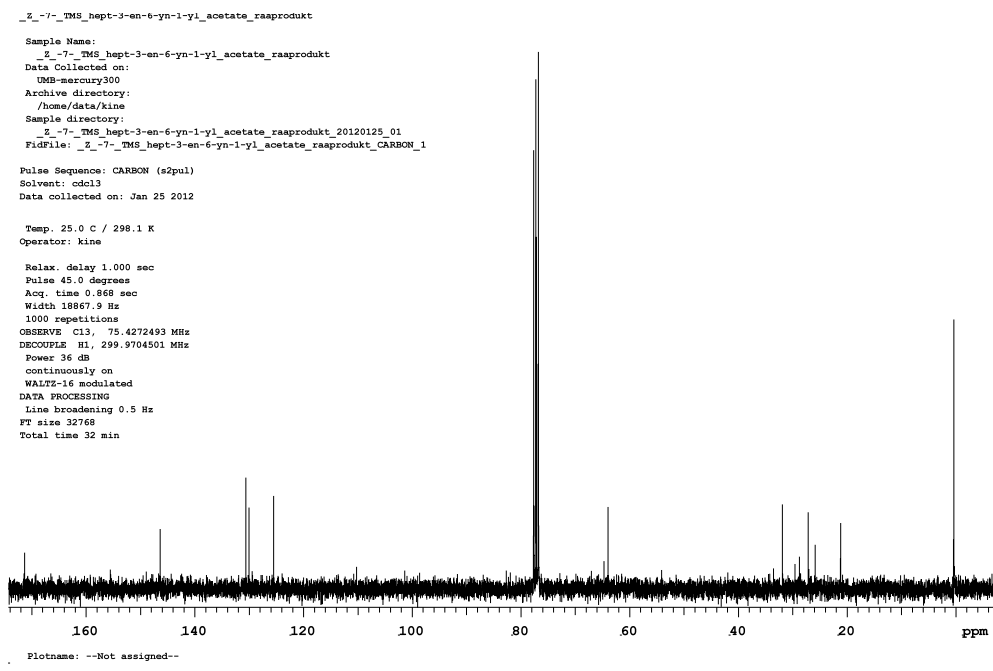
Nikkelacetat tetrahydrat (2,48 g, 10 mmol) ble løst i 125 ml 96% etanol mens reaksjonsløsningen stod med magnetrøring i romtemperatur under N_2 -gass. N_2 -gassen ble fjernet og systemet ble gjennomstrømmet med H_2 -gass to ganger. 10 ml 1M $NaBH_4$ i absolutt etanol ble tilført reaksjonsløsningen dråpevis over 20 minutter via septum med sprøyte. Reaksjonsløsningen gikk fra grønn til svart farge nesten øyeblikkelig. Etter å ha stått med magnetrøring i 2 timer ble etylendiamin (0,61 g, 10,23 mmol) og 7-(trimetylsilyl)-hepta-3,6-diynylacetat (2,25 g, 10,13 mmol) løst i 16,5 ml 96% etanol, tilført reaksjonsløsningen via septum med sprøyte. Reaksjonen stod med magnetrøring over natten og neste morgen var ballongen med H_2 -gass tom. Det ble fylt opp en ny ballong og reaksjonsløsningen fikk stå med magnetrøring i 2 timer før reaksjonen ble stoppet med tilførsel av 85 ml dietyleter. Reaksjonsløsningen ble filtrert gjennom Celite® og den organiske fasen ble vasket med 2 x 50 ml 5% $NaHCO_3$ og 2 x 100 ml saltlake. Etter tørking med $MgSO_4$, ble løsningen filtrert og konsentrert *in vacuo*. Råprodukt: 1,67 g.

Det ble ikke gjort et forsøk på opprensning av råproduktet da TLC viste en spott. R_f -verdi råprodukt: 0,68 (eluent 1:1 heksan/etylacetat). Spektrale data (1H og ^{13}C NMR) viste ikke signaler for alkyntkarbonene så reaksjonen førte ikke frem til det ønskede produktet. Derimot var det fire signaler i alkenområdet og det kan derfor spekuleres i at begge trippelbindingene har blitt redusert. I tillegg ser man det ut til at det er en blanding av isomere forbindelser.

Forsøket ansees ikke som vellykket og ble utført bare en gang.



Spekter 5.41: ^1H NMR spekter av uønsket produkt



Spekter 5.42: ^{13}C NMR spekter av uønsket produkt

Referanser

1. de Matos, S. Forsøk på syntese av fettsyrederivater for metabolismestudier i fisk (*Salmo Salar*). Universitet for miljø- og biovitenskap Ås, 2008.
2. Knutsen, L. K. M. Syntesestudier av fettsyrederivater for metabolismestudier i fisk (*Salmo Salar*). Universitet for miljø- og biovitenskap Ås, Ås, 2010.
3. Roset, R. Forsøk på syntese av ω -hydroksylerte flerumettede fettsyrer. Universitet for miljø- og biovitenskap Ås, 2011.
4. Dille, L. L. Ny doktorgrad om laksens evne til å utnytte ulike fettkilder. <http://www.umb.no/iha/artikkel/ny-doktorgrad-om-laksens-evne-til-a-utnytte-ulike-fettkilder/> Sist oppdatert 11.12.2008.
5. Preiss, B.; Bloch, K., *J. Biol. Chem.* **1964**, 239, (1), s. 85-88.
6. Larsen, L. N.; Granlund, L.; Holmeide, A. K.; Skattebøl, L.; Nebb, H. I.; Bremer, J., *Lipids*. **2005**, 40, (1), s. 49-57.
7. Nelson, D. L.; Cox, M. M., *Lehninger principles of biochemistry*. 2. utg. W.H Freeman and company. **2005**, ISBN 0-7167-4339-6, s. a) 631-652 b) 343-366.
8. Dille, L. L. Ny prosesseringsmetode øker mulighetene for bruk av vegetabiliske ingredienser i fiskefôr. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://www.umb.no/iha/artikkel/ny-prosesseringsmetode-oket-mulighetene-for-bruk-av-vegetabiliske-ingredienser-i-fiskefor/> Sist oppdatert 25.03.09.
9. Planteoljer i fiskefôr. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://www.nifes.no/forskning/akvakulturertering/tema/planteoljer%20i%20fiskef%F4r/>
10. Salvesen, E. Sunnere laks gir sunnere hjertepasienter. (Sist besøkt 02.03.2012). <http://www.forskning.no/artikler/2004/august/1093797955.86> Sist oppdatert 20.08.2004.
11. Omega-3 fettsyrer i fisk og annen sjømat. (Sist besøkt 02.03.2012). http://www.nifes.no/index.php?page_id=323
12. Bessesen, T. Marine omega-3 fettsyrer - EPA og DHA. (Sist besøkt 02.03.2012). <http://laksefakta.no/sunn-mat/marine-omega-3-fettsyrer.html> Sist oppdatert 16.03.2011.
13. Dewick, P., *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 3. utg. Wiley. **2009**, ISBN 978-0-470-74167-2, s. 39-135.
14. Tillman, J. A.; Seybold, S. J.; Jurenka, R.; Blomquist, G. J., *Insect Biochem. Mol. Biol.* **1999**, 29, (6), s. 481-514.
15. Lawrence, E., *Henderson's dictionary of biology*. 13. utg. Pearson education limited. **2005**, ISBN 0-131-27384-1, s. a) 361 b) 31.
16. Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P., *Molecular biology of the cell*. 4. utg. Garland Science. **2002**, ISBN 0-8153-4072-9, s. 584-614.
17. Mathews, C. K.; van Holde, K. E.; Ahern, K. G., *Biochemistry*. 3. utg. Addison Wesley Longman. **2000**, ISBN 0-8053-3066-6, s. 627-664.
18. Singh, H.; Beckman, K.; Poulos, A., *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, (13), s. 9514-9520.
19. Larsen, L. N.; Bremer, J.; Flock, S.; Skattebøl, L., *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 55, (4), s. 405-411.
20. Huang, S.; Van Veldhoven, P. P.; Vanhoutte, F.; Parmentier, G.; Eyssen, H. J.; Mannaerts, G. P., *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 296, (1), s. 214-232.
21. Alpha oxidation. (Sist besøkt 10.01.12). http://en.wikipedia.org/wiki/Alpha_oxidation Siste oppdatering 12.12.2011.
22. Arachidonic acid. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://www.fatsoflife.com/omega-6s.php>
23. Balci, S. Krillolje utfordrer fiskeolje. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://www.forskning.no/artikler/2010/november/269918> Sist oppdatert 11.11.2010.

24. Simopoulos, A. P., *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, 70 (3), s. 560-569.
25. de Deckere, E. A. M.; Korver, O.; Verschuren, P. M.; Katan, M. B., *Eur. J. Clin. Nutr.* **1998**, 52, s. 749-753.
26. Horrocks, L. A.; Yeo, Y. K., *Pharmacol. Res.* **1999**, 40, (3), s. 211-225.
27. Riediger, N. D.; Othman, R. A.; Suh, M.; Moghadasian, M. H., *J. Am. Diet. Assoc.* **2009**, 109, (4), s. 668-679.
28. Simopoulos, A. P., *Biomed. Pharmacother.* **2002**, 56, (8), s. 365-379.
29. Fiskeoppdrett. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://no.wikipedia.org/wiki/Fiskeoppdrett> Siste oppdatering 16.02.2012.
30. Bessesen, T. Laksefakta. Norge - verdensledende på laks. (Sist besøkt 01.03.2012). <http://laksefakta.no/nokkelinfo.html> Sist oppdatert 17.03.2011.
31. Bell, J. G.; Henderson, R. J.; Tocher, D. R.; McGhee, F.; Dick, J. R.; Porter, A.; Smullen, R. P.; Sargent, J. R., *J. Clin. Nutr.* **2002**, 132, (2), s. 222-230.
32. Bell, J. G.; McEvoy, J.; Tocher, D. R.; McGhee, F.; Campbell, P. J.; Sargent, J. R., *J. Clin. Nutr.* **2001**, 131, (5), s. 1535-1543.
33. Gjølven, T.; Kleveland, E. J.; Moya-Falcón, C.; Frøystad, M. K.; Vegusdal, A.; Hvattum, E.; Berge, R. K.; Ruyter, B., *Comp. Biochem. Phys.* **2007**, 148, (1), s. 103-111.
34. Jordal, A.-E. O.; Torstensen, B. E.; Tsoi, S.; Tocher, D. R.; Lall, S. P.; Douglas, S. E., *J. Nutr.* **2005**, 135, (10), s. 2355-2361.
35. Durand, S.; Parrain, J.-L.; Santelli, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, (3), s. 253-273.
36. Raphael, R. A.; Sondheimer, F., *J. Chem. Soc.* **1950**, s. 120-122.
37. Osbond, J. M.; Wickens, J. C., *Chem. Ind.* **1959**, s. 1288.
38. Viala, J.; Santelli, M., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, (26), s. 6121-6123.
39. Caruso, T.; Spinella, A., *Tetrahedron.* **2003**, 59, (39), s. 7787-7790.
40. Flessner, T.; Doye, S., *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, (2), s. 186-190.
41. Glaser, C., *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 153, (2), s. 137.
42. McMurry, J., *Organic chemistry*. 6. utg. Brooks/Cole. **2004**, ISBN 0-534-42005-2, s. 706-708.
43. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P., *Organic chemistry*. Oxford universal press. **2001**, ISBN 9778-0-19-850346-0, s. a) 803-821 b) 615-640 c) 749 d) 227-240.
44. Hart, H.; Craine, L. E.; Hart, D. J.; Hadad, C. M., *Organic chemistry*. 12. utg. **2007**, ISBN 978-0-618-59073-5, s. 97.
45. Hansen, T. V.; Stenstrøm, Y., *Synthetic Comm.* **2000**, 30, (14), s. 2549-2557.
46. Mohamed, Y. M. A.; Hansen, T. V., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, (10), s. 1057-1059.
47. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Chem. Soc.* **1973**, (15), s. 553-554.
48. Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, (12), s. 2226-2230.
49. Protecting groups. (Sist besøkt 02.02.2012). http://en.wikipedia.org/wiki/Protecting_group Siste oppdatering 18.12.2011.
50. Wu, R.; Schumm, J. S.; Pearson, D. L.; Tour, J. M., *J. Org. Chem.* **1996**, 61, (20), s. 6906-6921.
51. Carbelleira, N. M.; Montano, N.; Reguera, R. M.; Balaña-Fouce, R., *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, (47), s. 6153-6155.
52. Wu, C.; Berbasov, D. O.; Wulff, W. D., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, (13), s. 4441-4452.
53. Kyi, S.; Wongkattiya, N.; Warden, A. C.; O'Shea, M. S.; Deighton, M.; Macreadie, I.; Graichen, F. H. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, (15), s. 4555-4557.
54. Dumez, E.; Faure, R.; Dulcère, J.-P., *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, (13), s. 2577-2588.
55. Warren, S.; Wyatt, P., *Organic synthesis: the disconnection approach*. 2. utg. John Wiley & Sons. **2008**, ISBN 978-0-470-71237-5, s. 1-15.

56. Corey, E. J.; Cheng, X.-M., *The logic of chemical synthesis*. John Wiley & sons. **1989**, ISBN 0-47150979-5, s. 1-16.
57. Chen, D. D.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X., *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, (50), s. 6944-6946.
58. Meyer, M. P.; Klinman, J. P., *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, (22), s. 3600-3603.
59. Langseter, A. M.; Samtale med stipendiat Anne Marie Langseter. (10.03.2011). IKBM, UMB.
60. Organic chemistry portal - Tetrahydropyranyl ethers. (Sist besøkt 06.03.11).
<http://www.organic-chemistry.org/protectivegroups/hydroxyl/thp-ethers.htm>
61. Gupta, R. B.; Franck, R. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, (21), s. 6554-6556.
62. Brown, A. B.; Yamashita, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, (4), s. 891-892.
63. Macaulay, S. R., *J. Org. Chem.* **1980**, 45, (4), s. 734-735.
64. Abrams, S. R.; Shaw, A. C., *Org. syn.* **1988**, 66, s. 127-130.
65. Kappe, C. O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, (46), s. 6250-6284.
66. Balas, L.; Cascio, M. G.; Marzo, V. D.; Durand, T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, (14), s. 3765-3768.
67. Selected Aspects of Organosilicon Chemistry. (Sist besøkt 06.03.2012).
<http://www.bgsu.edu/departments/chem/faculty/pavel/Chem542/Chapter%209%20-%20542.pdf>
68. Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, (6), s. 2201-2207.
69. Du, Y.; Zheng, J.-F.; Wang, Z.-G.; Jiang, L.-J.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q., *J. Org. Chem.* **2010**, 75, (13), s. 4619-4622.
70. Wurtz reaction. (Sist besøkt 08.03.12). http://en.wikipedia.org/wiki/Wurtz_reaction Sist oppdatert 14.01.2012.
71. Hiki, S.; Kataoka, K., *Bioconjugate chem.* **2010**, 21, (2), s. 248-254.