

NORWEGIAN UNIVERSITY OF LIFE SCIENCES



Forord

Denne oppgaven har blitt utført ved kjemiavdelingen ved Institutt for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap (IKBM), ved Universitetet for Miljø- og Biovitenskap (UMB).

Jeg vil først og fremst rette stor takk til min veileder Professor Yngve Stenstrøm, og biveileder Professor Trond Vidar Hansen. Takk for god veiledning fra start til slutt, og at dere alltid har vært tilgjengelige og engasjerende.

Takk til Jens M. Nolsøe ved Avdeling for farmasøytisk kjemi i Oslo, for å ha foreslått et spennende prosjekt med mange gode ideer. Takk også for å ha bidratt med katalysatorene som ble brukt i dette prosjektet.

Jeg vil også takke Anne Gravidahl for hjelp til bestilling av kjemikalier.

Stor takk til stipendiatene Simen Gjølseth Antonsen, Harrison Gallantree-Smith og Liudmila Filippova for god hjelp hele dette året. Takk for at dere alltid har tatt dere tid til å sette dere inn i mine problemstillinger. Takk til Runa Berg Østby for et hyggelig første møte med kjemiavdelingen. Takk også til samtlige av ansatte og medstudenter på laboratoriet for å ha bidratt til et enestående arbeidsmiljø.

En stor takk til gode venner som har gjort hverdagen fargerik. Sist, men ikke minst, vil jeg takke den fantastiske familien min, som har delt min entusiasme og vært støttende gjennom hele studietiden.

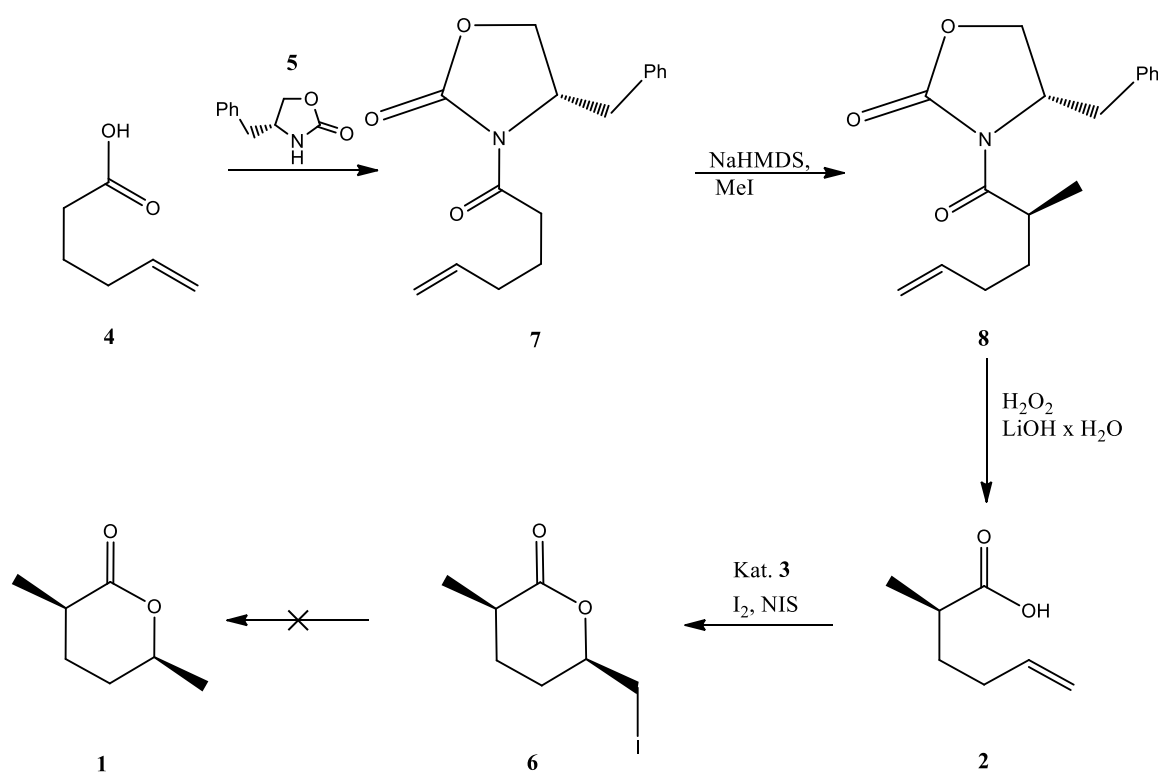
Ås, desember 2013

Sammendrag

Vi har utviklet en formell syntese (skjema 1) av *cis*-2-metyl-hexanolid (**1**), hovedkomponenten i feromonet til bien *Xylocopa hirsutissima*.

Nøkkelttrinnet i syntesen var asymmetrisk jodlaktonisering. Dette steget ble utført med dobbel stereodifferensiering ved bruk av en kiral umettet syre **2**, og en kvadratsyre-organokatalysator **3**.

Første delen av syntesen innebar å innføre et nytt stereogent senter i α -posisjon hos syren **4**. Dette ble gjort ved bruk av oxazolidinonet **5** som kiral hjelpegruppe. Totalutbyttet av denne syren før jodlaktonisering, var 46 %.



Skjema/scheme 1: Syntesevei mot feromonet **1**.

Dehalogenering av jodlaktonet **6** er beskrevet i litteraturen, men med lite tilfredsstillende utbytter. Det ble derfor prøvd to ulike strategier for å fjerne jodidet, men blant annet grunnet små mengder stoff ble disse vanskelige å gjennomføre med suksess.

Den asymmetriske jodlaktoniseringen viste seg å gi overskudd av den uønskede *trans*-forbindelsen. Ulike antipoder av organokatalysatoren **3** utgjorde heller ingen forskjell for forholdet mellom enantiomerene.

Abstract

We have developed a formal synthesis (scheme 1) of *cis*-2-methyl-hexanolide (**1**), the main component of the pheromone of the bee *Xylocopa hirsutissima*.

The key step of this synthesis involved asymmetric iodolactonization. This step involved double stereo-differentiation utilizing a chiral unsaturated acid **2**, and a squaramide organocatalyst **3**.

The first step of the synthesis involved introducing a new stereogenic center in the α -position of the acid **4**. This was done using the oxazolidinone **5** as a chiral auxiliary. The total yield of this acid before iodolactonization was 46%.

Dehalogenation of the iodolactone **6** has previously been documented, but not with substantial yields. We therefore tried two approaches to remove the iodine, but these were both problematic for a successful synthesis.

The asymmetric iodolactonization turned out to give an excess of the unwanted *trans*-product. Different antipodes of the organocatalyst **3** failed to give any differences to the enantiomeric ratio.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	1
Sammendrag.....	2
Abstract.....	3
Innholdsfortegnelse.....	4
Forkortelser.....	7
Generelle bemerkninger.....	8
1. Innledning.....	9
1.1 Introduksjon.....	9
1.1.1 Generelt.....	9
1.1.2 Naturstoffer.....	9
1.1.3 Feromoner.....	10
1.1.5 Tidligere synteser av målmolekylet.....	12
1.1.5.1 Rasemiske synteser.....	12
1.1.5.2 Stereoselektive synteser.....	16
1.1.6 Mål for oppgaven.....	19
1.2 Kjemisk bakgrunn.....	20
1.2.1 Termodynamisk og kinetisk kontroll.....	20
1.2.2 Halolaktonisering.....	21
1.2.3 Asymmetrisk jodlaktonisering.....	23
1.2.4 Organokatalysatorer.....	26
2. Resultater og diskusjon.....	27
2.1 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((<i>S</i>)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (<i>R</i>)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-bromo-1-buten.....	27
2.2 Syntese av 4-jod-1-buten fra 4-bromo-1-buten.....	28
2.3 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((<i>S</i>)-2-metylheks-5-enol)oxazolidin-2-on fra (<i>R</i>)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-jod-1-buten.....	28
2.4 Syntese av (<i>S</i>)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on fra (<i>S</i>)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinon og 5-heksensyre.....	29

2.5 Syntese av (S)-4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on.....	30
2.6 Syntese av (S)-2-metyl-heksensyre fra (S)-4-benzyl-3-((S)-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on	31
2.7 Syntese av (3R,6S)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on fra (S)-2-metyl-heksensyre.....	31
2.7.1 Metode 1: Reagenskontrollert kontrollreaksjon uten katalysator	32
2.7.2 Metode 2: med (R,R)-katalysator.....	33
2.7.3 Metode 3: Med (S,S)-katalysator	35
2.8 Forsøk på syntese av (2R,5S)-2-metyl-5-heksanolid fra (3R,6S)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on	35
2.8.1 Metode 1	36
2.8.2 Metode 2.....	36
2.9 Oppsummering og veien videre.....	38
2. Eksperimentelt.....	39
3.1 Generelt	39
3.2 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-bromo-1-buten	40
3.4 Syntese av 4-jod-1-buten fra 4-bromo-1-buten	41
3.5 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enol)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-jod-1-buten.....	43
3.6 Syntese av (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on fra (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinon og 5-heksensyre.....	44
3.7 Syntese av (S)-4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on.....	47
3.8 Syntese av (S)-2-metyl-heksensyre fra (S)-4-benzyl-3-((S)-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on	50
3.9 Syntese av (3R,6S)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on fra (S)-2-metyl-heksensyre.....	52
3.9.1 Metode 1: Kontroll uten katalysator	52
3.9.2 Metode 2: Med (R,R)-katalysator	55
3.9.3 Metode 3: Med (S,S)-katalysator	57
3.9.4 Kiral analyse.....	59

3.10 Forsøk på syntese av cis-2-metyl-5-heksanolid.....	59
3.10.1 Metode 1.....	60
3.10.2 Metode 2.....	60
4. Litteratur.....	61

Forkortelser

δ	Kjemisk skift
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AcO	Acetyl
d	Dublett
FT	Fouriertransformasjon
HPLC	High-performance liquid chromatography
IPM	Integrated Pest Control
IR	Infrarød
J	Koblingskonstant
Kp	Kokepunkt
LC	Væskekromatografi
LDA	Litium diisopropylamid
LTA	Blytetraacetat
m	Multiplett
M	mol/L
MHz	Megahertz
N/A	Not available/Ikke tilgjengelig
NaHMDS	Natrium bis(trimetylsilyl)amid
nBuLi	n-Butyllitium
NIS	N-Iodosuccinimid
NMR	Nuclear magnetic resonance
PivCl	Pivaloylklorid
ppm	Parts per million
s	Singlett
t	Triplett
TBS	Tert-butyldimetylsilyl
TBTH	Tributyltinnhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjikt-kromatografi

Generelle bemerkninger

Det er brukt IUPAC-nomenklatur for navnsetting av forbindelser. Teksten er i «Times New Roman» i skriftstørrelse 12, med linjeavstand på 1,5.

For δ -verdier fra ^1H NMR har det blitt benyttet punktum i stedet for komma. Eksempelvis 2.3 fremfor 2,3. Dette gjelder også når masser, volum, mol etc. angis.

Alle strukturer er tegnet i ChemBioDraw Ultra 12.0.2

De fleste figurer er illustrert på en enkel måte, og tar ikke i betraktning molekylens orientering i rommet.

1. Innledning

1.1 Introduksjon

1.1.1 Generelt

I denne masteroppgaven har vi ønsket å utvikle en syntesevei for sexferomonet til bien *Xylocopa hirsutissima*, ved asymmetrisk jodlaktonisering som nøkkeltrinn.

1.1.2 Naturstoffer

Naturstoffer er fellesbenevnelsen for kjemiske forbindelser som har blitt produsert av levende organismer, og molekylet som forsøkes syntetisert i denne oppgaven inngår i denne gruppen. Disse stoffene finner vi over alt i naturen, og ekstraksjon fra blant annet planter, marine organismer, insekter og mikroorganismer har lenge vært kilde til naturstoffer med nyttige egenskaper for oss mennesker.^[1]

Naturstoffer kan deles inn i to grupper: primære- og sekundære metabolitter. De primære metabolittene er reaktanter, intermediater eller produkter som er essensielle for organismens utvikling, overlevelse og reproduksjon. I denne gruppen naturstoffer finner vi blant annet karbohydrater, fett, proteiner og nukleinsyrer.^[2]

Sekundære metabolitter er stoffer som derimot ikke er essensielle for organismens grunnleggende biokjemiske funksjoner. Disse stoffene er ofte artsavhengige, men kan likevel ha biologisk aktivitet også utenfor organismen.^[2] Det er i denne gruppen av naturstoffer vi finner f.eks. feromoner.

Naturstoffer brukes i dag til en rekke formål, og kunnskap om isolasjon og syntese av ulike naturstoffer har ført til store fremskritt, blant annet innenfor helse. Ca. en tredjedel av medisinske preparater på markedet kommer direkte fra naturen.^[1] Eksempelvis produserer bakterien *Candidatus Endobugula sertula*, som lever i symbiose med det marine mosdyret *Bugula neritina*, et stoff som kalles bryostatin.^[3] Dette stoffet antas å hjelpe til med å beskytte mosdyrets larve mot angrep, mens det hos mennesker og andre dyr har vist seg å være nyttig i kreftbehandling,^[4] i tillegg til å være en potensiell kandidat i Alzheimerbehandling.^[5] Ulike naturstoffer har også bidratt til fremskritt innenfor industri og jordbruk.^[1]

I tillegg til å kopiere forbindelsene vi finner i naturen, er det i dag vanlig å innføre små eller store modifikasjoner i strukturen til disse naturproduktene for på den måten å forbedre virkning, stabilitet og lignende. For å få til dette kan vi enten modifisere naturproduktet eller, ved syntese, lage analoger av forbindelsene. Et eksempel på det første er det smertestillende medikamentet Aspirin som lages ved enkel acetylering av salisylsyre.^[1] Selv om vi i dag isolerer og syntetiserer naturprodukter til bruk i alt fra legemidler til parfymen, er det fremdeles mange sekundære metabolitter vi ennå ikke vet funksjonen til.^[6]

1.1.3 Feromoner

Feromoner er bioaktive molekyler som skilles ut av en organisme, og som påvirker individer av samme art. Feromonene klassifiseres under semiokjemikalier, sammen med allelokjemikalier, allomoner, kairomoner og synomoner. Felles for alle semiokjemikaliene, er at de opptre som budbringere mellom individer av samme eller ulik art.^[7]

Feromoner har blitt klassifisert i to grupper: Signal- og forløperferomoner. Sex-, aggregerings- og sporferomoner er alle i den førstnevnte gruppen, og kjennetegnes av at de setter i gang en umiddelbar respons hos mottageren. Forløperferomoner virker derimot ved å forårsake en fysiologisk reaksjon, som i sin tur fører til en handlingsprosess.^[7]

Forskning på feromoner har blitt drevet fremover siden det første sexferomonet ble oppdaget på slutten av 50-tallet,^[8, 9] og i dag ser vi dem i bruk blant annet i agrikultur og skogsindustri.^[10] At feromoner er artsspesifikke, er en helt klar fordel ved å bruke sexferomoner til bekjemping av insekter. I tillegg er de biologisk aktive ved svært lave konsentrasjoner, og de aller fleste substansene er ufarlige for andre dyr.^[11] Dermed blir de et godt alternativ til forurensende, giftige kjemikalier. Dette har ført til at bruk av feromoner har blitt en viktig del av integrert pestkontroll (IPM), og dessuten godkjent til produksjon av økologisk mat.^[12] I tillegg har feromoner vist seg effektive for trygg lagring av produkter, og i bekjemping av sykdomsbærende insekter.^[11] Det er særlig insekters sexferomoner vi kan dra nytte av i disse sammenhengene.^[12]

En ulempe med isolasjon av feromoner, er at det kun finnes små mengder tilgjengelig i hver organisme.^[7] Da Karlson og Butenandt isolerte det første sexferomonet, bombykol, brukte de en halv million magesekker fra silkemøll.^[8-10] Det har derfor blitt essensielt å kunne

syntetisere dem, slik at vi kan studere feromoners struktur, samt kunne undersøke deres effekt i sprøytemidler.^[7]

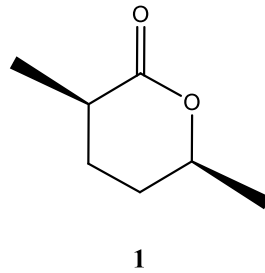
Syntese av enantiomerisk rene feromoner fikk for alvor sitt inntog da mange kirale feromoner ble identifisert på slutten av 1960-tallet. Det ble da viktig å kunne bestemme molekylens optiske renhet og deres absolutte konfigurasjon. Metodene som fantes på denne tiden, var ikke tilstrekkelige for å kunne studere den absolutte konfigurasjonen hos de flyktige feromonene. Enantioselektiv syntese av feromonene var dermed den beste metoden for å bestemme absolutt konfigurasjon.^[7]

I dag vet vi at den absolutte konfigurasjonen til kirale feromoner kan være avgjørende for stoffets biologiske aktivitet. Om lag 60 % av de kirale feromonene vi kjenner til, har kun én bioaktiv enantiomer mens den andre tilsynelatende er uten funksjon.^[7] I andre tilfeller kan én av enantiomerene være biologisk aktiv, mens dens motsatte enantiomer eller diastereomer blokkerer responsen til feromonet og hindrer den ønskede aktiviteten.^[13] Andre ganger må organismen produsere en spesifikk *blanding* av enantiomerer eller diastereomerer for å oppnå den ønskede funksjonen hos feromonet. Hvilken enantiomer som er biologisk aktiv kan til og med variere mellom ulike arter eller kjønn.^[7]

1.1.4 Xylocopa Hirsutissima

Bien *Xylocopa hirsutissima* gjør skade på treverk ved at den bruker munnpartiet sitt som rasp mens den vibrerer kroppen sin innover i treverket. Den etterlater seg da store hull. Under overflaten av treverket kan tunellen dele seg inn i flere separate veier, som brukes til oppbevaring av yngel og lagring av nektar. Plattinger og møbler i tre og takskjegg, er populære oppholdssteder for denne bien.^[14] Wheeler og Evans^[15] identifiserte i 1976 *cis*-2-metyl-5-hexanolid (**1**) som hovedkomponenten i feromonblandingen til denne bien, og det har senere blitt fastslått at det er (*2R,5S*)-enantiomeren som er det optisk aktive feromonet.^[16]

Sekvensen som utarbeides i denne oppgaven vil, dersom vellykket, kunne gi en stereoselektiv rute til syntese av hovedkomponenten i sexferomonet til bien *Xylocopa hirsutissima* (figur 1-1).^[16]

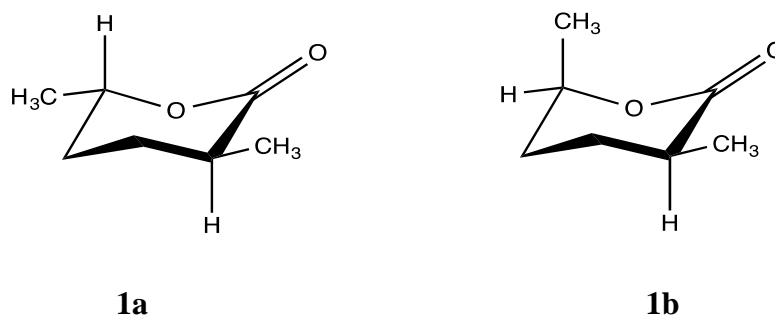


Figur 1-1: (2*R*,5*S*)-*cis*-2-metyl-5-hexanolid (**1**).

1.1.5 Tidligere synteser av målmolekylet

Det har tidligere blitt gjort flere synteser av feromonet **1**; både rasemiske og stereoselektive. Selv om flere av disse har gitt brukbare utbytter og ee, har de alle hatt sine svakheter.

En utfordring i syntesen av målmolekylet **1**, er at de to metylgruppene skal stå *cis* (2*R*,5*S*), mens den mest stabile konfigurasjonen er at gruppene står *trans*, siden begge da blir stående i ekvatorialposisjon på δ -laktonet (figur 1-2). En syntese-strategi som ikke tar hensyn til dette vil altså alltid gi mest av produktet som har feil relativ stereoisomeri under termodynamisk kontrollerte synteser. Som vi skal se, har flere forsøk blitt gjort på å syntetisere feromonet **1** stereoselektivt.

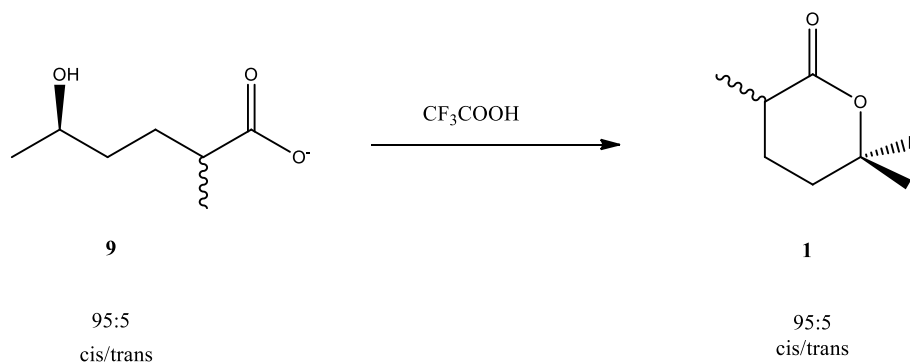


Figur 1-2: Henholdsvis (2*S*,5*R*)-*trans*- og (2*R*,5*S*)-*cis*-konfigurasjon av målmolekylet **1**.

1.1.5.1 Rasemiske synteser

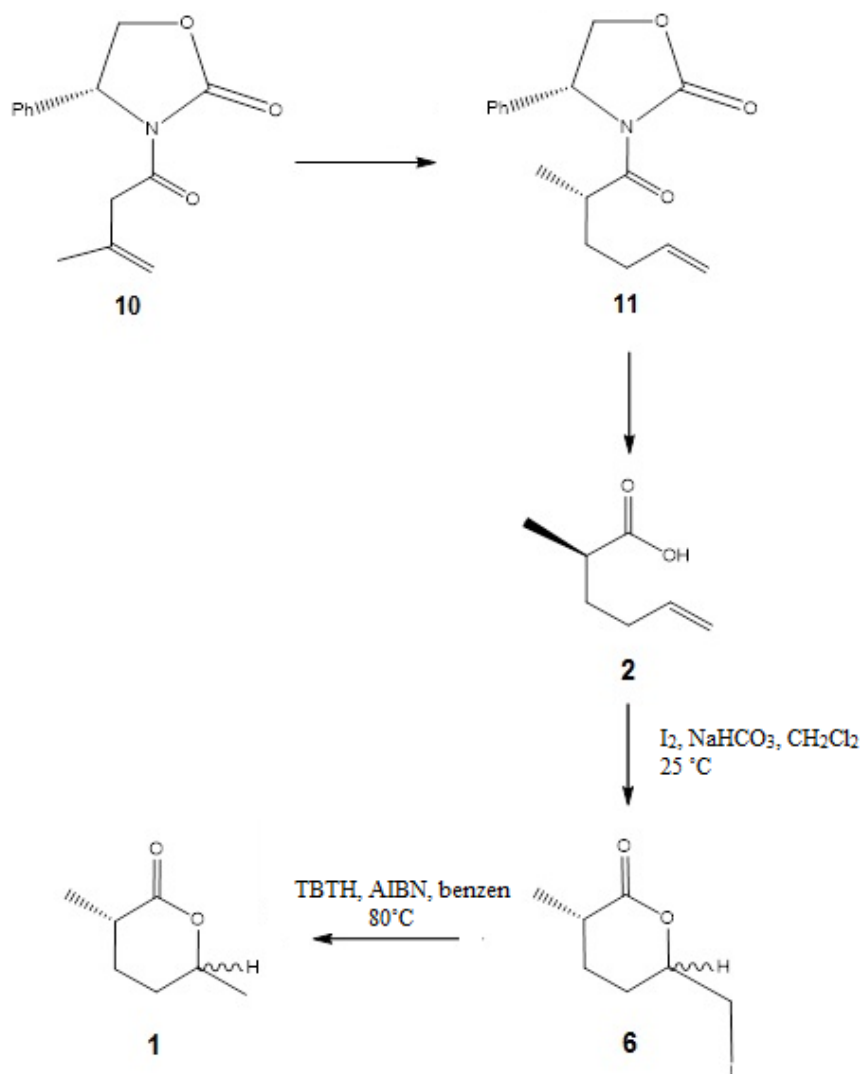
Narasaka og medarbeideres^[17] studie fra 1987 viser at feromonet **1** kan syntetiseres stereoselektivt ved 1,4-kiral induksjon i reaksjon av litiumenolat **9** (skjema 1-1). Dette ga et

utbytte på 90 % i det siste trinnet, hvorav 95 % var *cis*-konfigurasjonen. Det ble riktignok ikke tatt hensyn til det enantiomeriske forholdet i dette arbeidet.



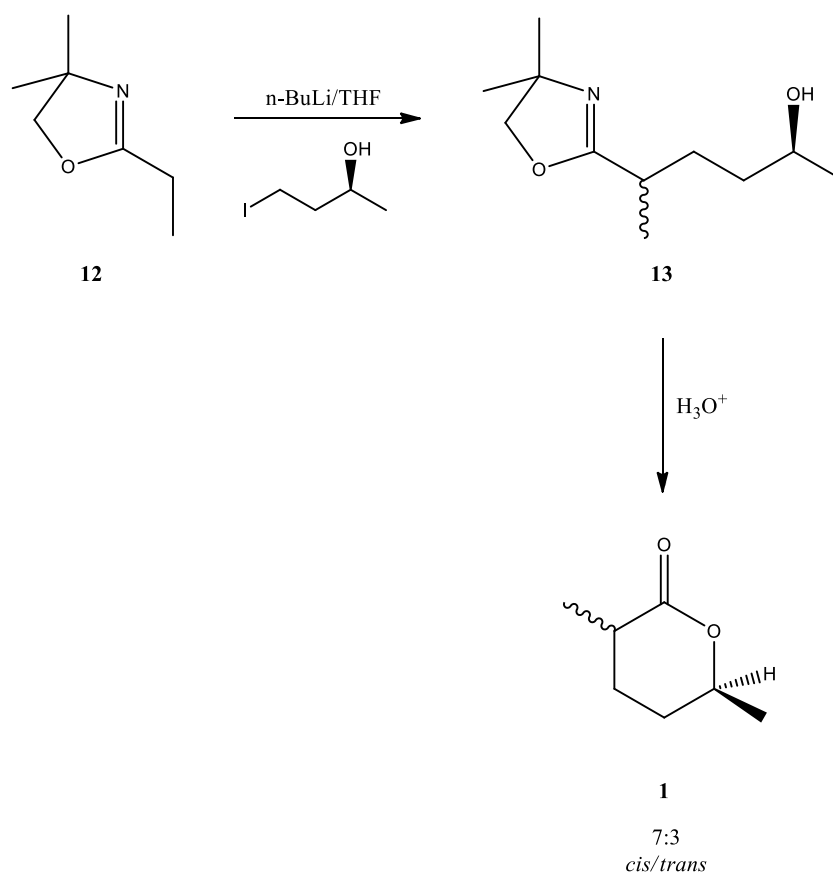
Skjema 1-1: Stereoselektiv syntese av feromonet **1** utført av Narasaka og medarbeidere.^[17]

Wu og Yeh^[18] har gjort en syntese med lignende strategi til den som blir brukt i denne oppgaven. De lager en lignende oxazolidinonforbindelse **X** (skjema 1-2), fra et noe annet startmateriale, og hydrolyserer av denne på samme måte før jodlaktonisering. Deretter fulgte dehalogenering med tributyltinnhydrid og AIBN. Dette ga dem en ~1:1 blanding av (*2R,5R*)- og (*2R,5S*)-enantiomerene av målmolekylet **1**. Utbyttene var gode, med unntak av dehalogeneringen som ga bare 30 % og dermed førte til at totalutbyttet ikke var tilfredsstillende. Denne metoden separerer heller ikke enantiomerene.



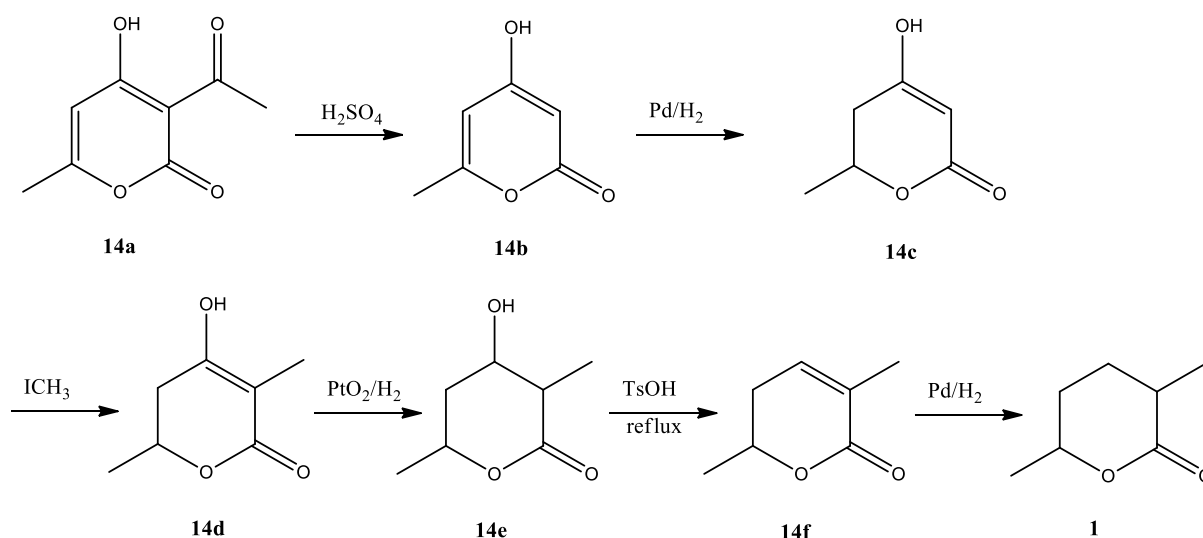
Skjema 1-2: Asymmetrisk syntese av feromonet **1** utført av Wu og Yeh.^[18]

Zarbin og medarbeidere^[19] viste i 2004 at de klarte å oppnå et 7:3-forhold av av (2*R*,5*R*)- og (2*R*,5*S*)-enantiomerene av målmolekylet **1**, ved diastereoselektiv syntese av 4,4-dimetyl-2-oxazoline **12**, som reageres med (*S*)-hydroksyjodid til et utbytte på 78 % over to trinn (skjema 1-3). Heller ikke her ble det gjort forsøk på å separere stereoisomerene.



Skjema 1-3: Diastereoselektiv syntese av målmolekylet **1** utført av Zarbin og medarbeidere.^[19]

Bacardit *et al.*^[20] rapporterte i 1983 en rasemisk syntese av feromonet **1** (skjema 1-4), der de startet med et alkylert pyransystem **14** som over syv trinn ble dealkylert og hydrogenert (Pd-katalysert), før de til slutt endte opp med 1:9-forhold av *trans/cis*. Totalutbyttet er ikke oppgitt, og kan heller ikke regnes ut siden enkelte av reaksjonene er oppgitt uten utbytte. Det kan imidlertid ikke være stort, da det er en 6-trinns syntese hvorav minst én av delreaksjonene er oppgitt å ha bare 45 % utbytte.

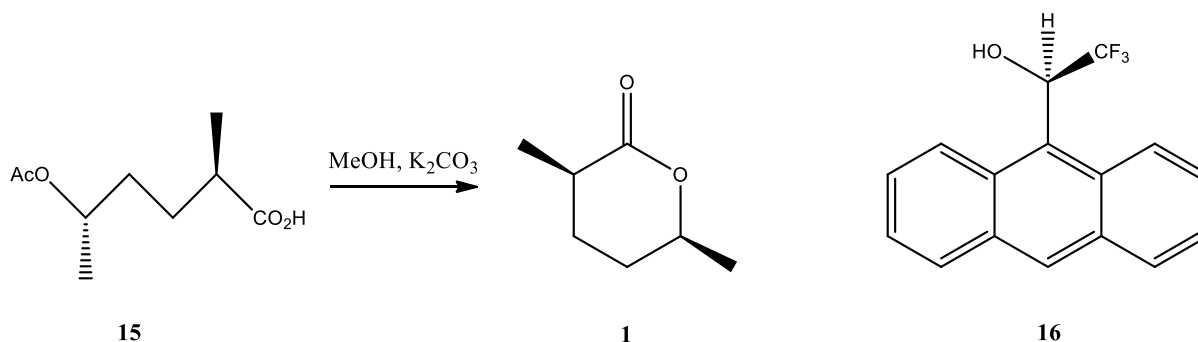


Skjema 1-4: Rasemisk syntese av målforbindelsen **1**, utført av Bacardit et al.

1.1.5.2 Stereoselektive synteser

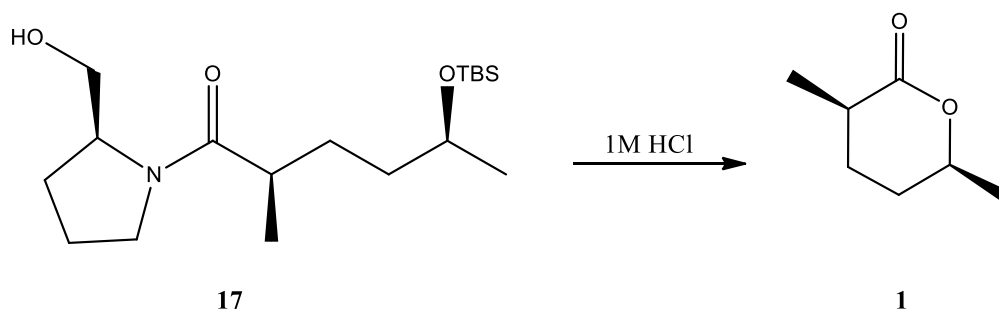
Mori og Senda^[21] har utført en studie der de forsøkte å identifisere den absolutte konfigurasjonen til mål molekylet **1**, etter å ha syntetisert det fra 5-acetoksi-2-metylheksansyre (**15**) (Skjema 1-5). De brukte da Pirkle^[22] sin prosedyre fra 1977, hvor den kirale forbindelsen (*R*)-(-)-1-(9-antryl)-2,2,2-trifluoretanol **16** (skjema 1-5) ble brukt til å utføre kiral analyse ved hjelp av ¹H NMR. Forbindelsen **16** ble da koblet med hver av enantiomerene av mål molekylet **1**, og dannet diastereomerer som ga metylgruppen i molekylet ulike kjemiske skift. På denne måten kunne man studere ikke bare diastereomerene, men også enantiomerene av molekylet, ved å studere integralene i ¹H NMR-spekteret.

Med denne strategien fant de at den optiske renheten av enantiomerene var 98,6 % ee og 99,8 % ee for henholdsvis (*2S,5R*) og (*2R,5S*). Siden startmaterialet deres bestod av 98 % ee av (*S*)- og 97 % av (*R*)-, kunne de dermed konkludere med at startmaterialet hadde videreført sine optiske egenskaper til produktet i løpet av syntesen.^[21]



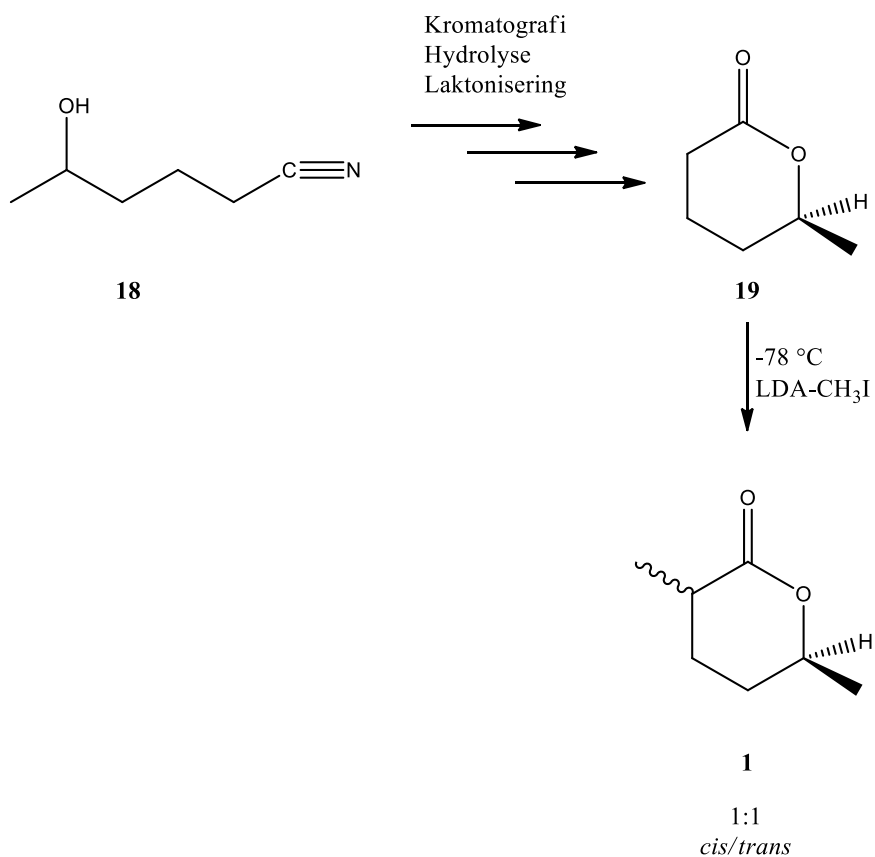
Skjema 1-5: Enantioselektiv syntese av feromonet **1**, og struktur av den kirale løsningsreagenten (*R*)-(-)-1-(9-antryl)-2,2,2-trifluoretanol.^[21]

Yang *et al.*^[16] fremstilte i 2008 feromonet **1** over seks steg, inkludert stereoselektiv asymmetrisk aldolkondensasjon og alkylering. Utbyttet er på 33 %, men innebærer seks syntestrukk.



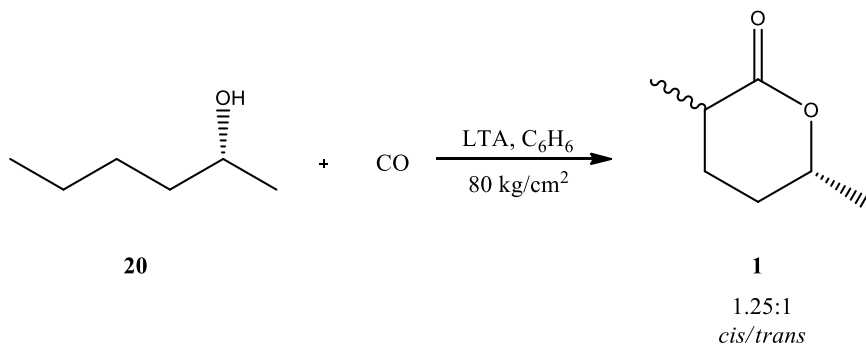
Skjema 1-6: Syntese av feromonet **1**, utført av Yang *et al.*^[16]

Pirkle og Adams^[23] publiserte i 1979 en studie der de viser at det enantiomerisk rene målmolekylet **1** kan syntetiseres fra en rasemisk blanding av cyanoalkohol **18** (skjema 1-7). Utgangspunktet deres var ønsket om å oppnå en syntese over få steg, ved å bruke LC til separasjon av forløperne med korresponderende stereokjemi. De rapporterte et utbytte på 60 % av en blanding av (*2R,5S*)- og (*2S,5S*)-enantiomerene. Deretter ble de optisk rene produktene separert med automatisert multigram LC, og viste seg å foreligge i et 1:1-forhold.



Skjema 1-7: Syntese av målmolekylet **1** utført av Pirkle og Adams.^[23]

Tsunoi *et al.*^[24] har syntetisert målmolekylet **1** i en ett-trinns syntese over tre dager (skjema 1-8). Denne egner seg dårlig for storskala-produksjon siden isomerene må separeres med preparativ HPLC. I tillegg krever syntesen spesiell apparatur for å generere trykket som oppgis i prosedyren. Oppgitt totalutbytte av *cis*-isomerer er 29 %.



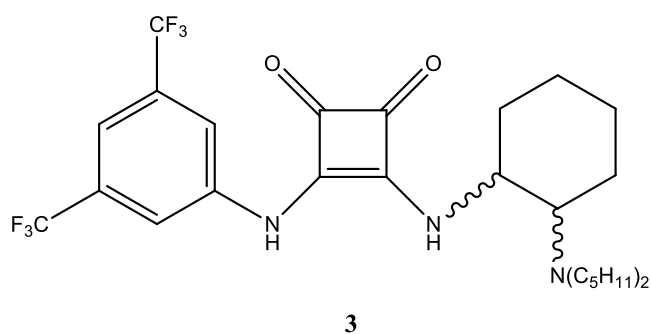
Skjema 1-8: Syntese av målmolekylet **1** utført av Tsunoi *et al.*^[24]

1.1.6 Mål for oppgaven

Flere forsøk har altså blitt gjort på å syntetisere mål molekylet **1**. Til tross for at ulike metoder har blitt utviklet, har man ikke helt kommet forbi ulemper som lave utbytter, lav enantiomerisk renhet, og kostbare utgangsmaterialer.

I denne oppgaven ønsker vi å kombinere substrat- og reagenskontrollert asymmetrisk jodlaktonisering ved å benytte dobbel stereodifferensiering. På denne måten er det mulig at substratets og reagensets kirale egenskaper vil forsterke hverandre og levere bedre enantiomerisk overskudd. Et mulig utfall er likevel at de to jobber mot hverandre slik at resultatet blir dårligere enn ved kun én av metodene.

For å kunne utforske dette nærmere, ønsket vi å utvikle en syntesevei for asymmetrisk fremstilling av (2*R*,5*S*)-2-metyl-5-hexanolid (**1b**), hvor denne typen jodlaktonisering inngår. Dette er en ny strategi, som tar i bruk en organokatalysator **3** (figur 1-3) som har blitt utviklet av vår gruppe.^[25, 26]



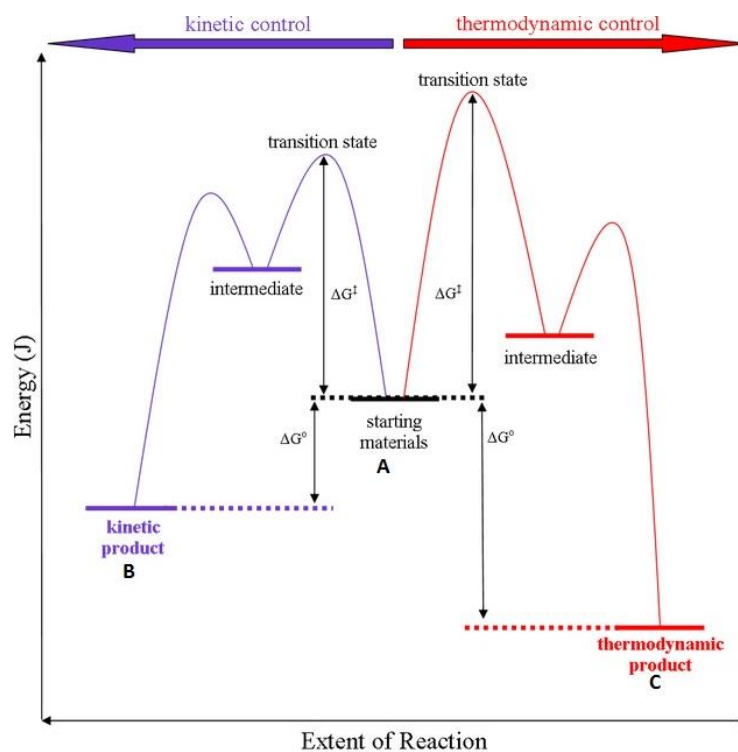
Figur 1-3: Kvadratsyre-organokatalysator **3**.

1.2 Kjemisk bakgrunn

1.2.1 Termodynamisk og kinetisk kontroll

I mange tilfeller kan en forbindelse, **A**, gjennomgå konkurrerende reaksjoner ved gitte reaksjonsbetingelser, noe som kan føre til ulike produkter, **B** og **C** (figur 1-4). Eksempler på reaksjonsbetingelser som kan reguleres er trykk, temperatur, tid og valg av løsemiddel. Dersom begge reaksjonene er irreversible, vil det dannes mest av produktet som har lavest aktiveringsenergi, og som dermed dannes raskest. Dette kalles det kinetisk kontrollerte produktet, **B**.^[27]

Dersom reaksjonene er reversible, er det derimot mulig å oppnå termodynamisk kontroll ved å la reaksjonen gå til likevekt. I dette tilfellet vil det raskest dannede produktet, **B**, kunne konverteres tilbake til utgangsmaterialet, **A**, som i sin tur fører til at mer og mer av det termodynamiske og mest stabile produktet, **C**, vil kunne dannes om man tar tiden til hjelp.^[27]



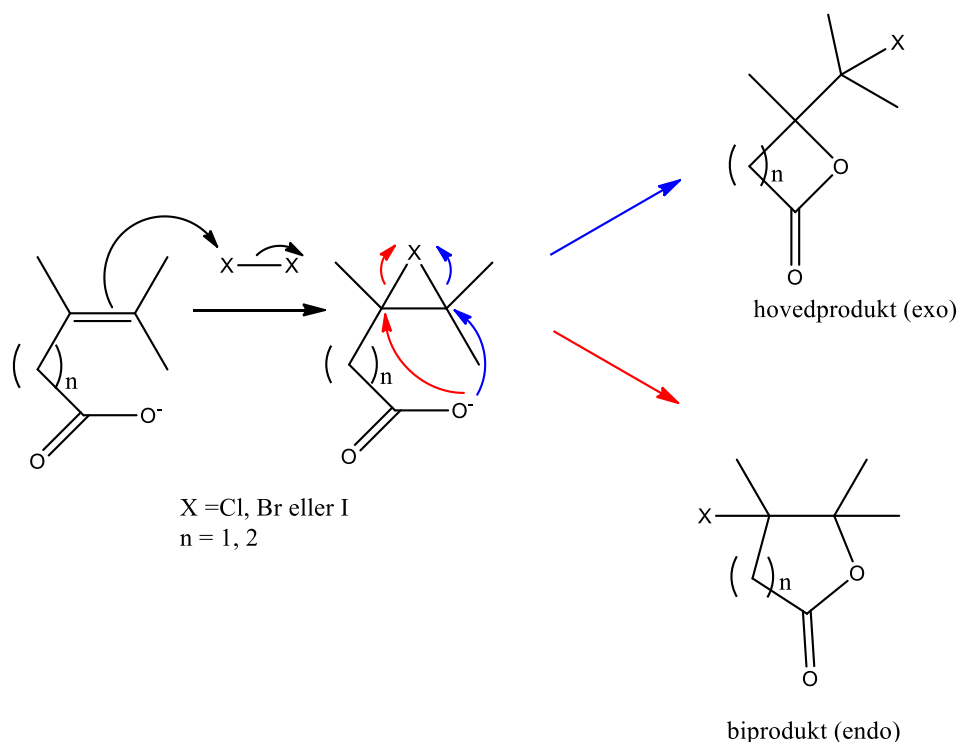
Figur 1-4: Termodynamisk vs. kinetisk kontroll ^[28]

Dannelse av ulike produkter vil ofte bli favorisert av ulike reaksjonsbetingelser. Dersom man ønsker det kinetiske produktet, lønner det seg generelt sett å bruke kortere reaksjonstid og lav temperatur. I motsetning vil høy temperatur og lenger reaksjonstid favorisere det termodynamiske produktet.^[29]

1.2.2 Halolaktonisering

Halolaktoniseringer (skjema 1-9) er reaksjoner der et halogen adderes til en alkengruppe og danner et haloniumion-intermediat av et molekyl som inneholder en karboksylsyre eller alkoholgruppe. Ringen åpnes så ved at karboksylsyrens oksygen angriper et av karbonene i halonium-ionet, noe som gir oss en ikke-selektiv intramolekylær syklisering.^[30]

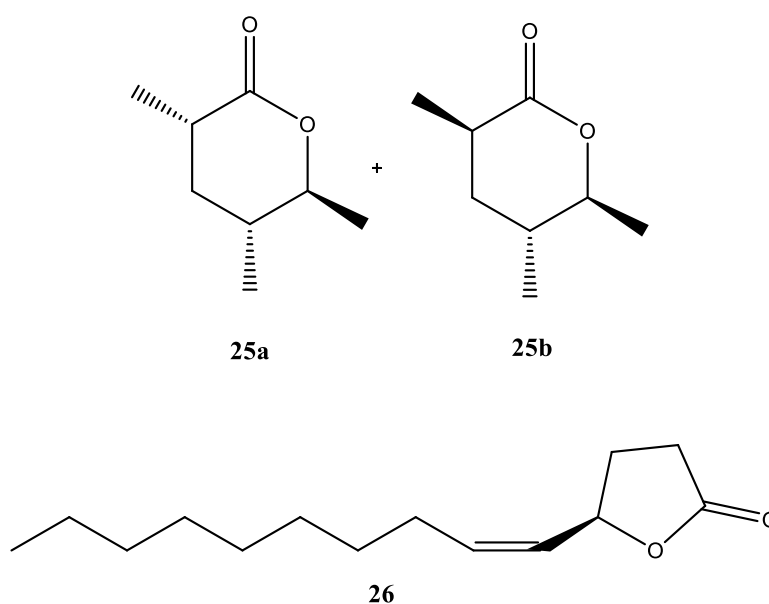
Halolaktonisering kan i prinsippet danne et *exo*- og et *endo*-produkt, men Baldwins^[31, 32] regler for ringdannelse forklarer oss hvordan kun *exo*-produktet dannes på grunn av regioselektive faktorer.



Skjema 1-9: Halolaktonisering generelt.^[33]

Halolaktoniseringer er mye brukt i syntese av naturstoffer,^[30, 34, 35] og mer spesifikt er jodlaktonisering en av de mest effektive metodene for å syntetisere laktoner.^[34] Blant de mer kjente eksempler finner man Coreys klassiske syntese av prostaglandin PGE₂ fra 1969.^[35] Også til syntese av naturproduktene vibralakton, dl-vernolepin og dl-vernomenin ble halolaktonisering benyttet.^[36, 37] Disse totalsyntesene viser verdien av halolaktonisering som metode for å lage laktoner.

Laktoner er særlig interessante i denne sammenhengen, da de utgjør en del av strukturen hos flere feromoner. Eksempler på dette er 3,5,6-trimetyltetrahydropyran-2H-on (**25a**)(**25b**), sexferomonet til maur av slekten *Calomyrmex*,^[38] og (4*R*, 5*Z*)-5-tetradecen-4-olid (**26**) hos billen *Popillia japonica* (figur 1-5).^[39]

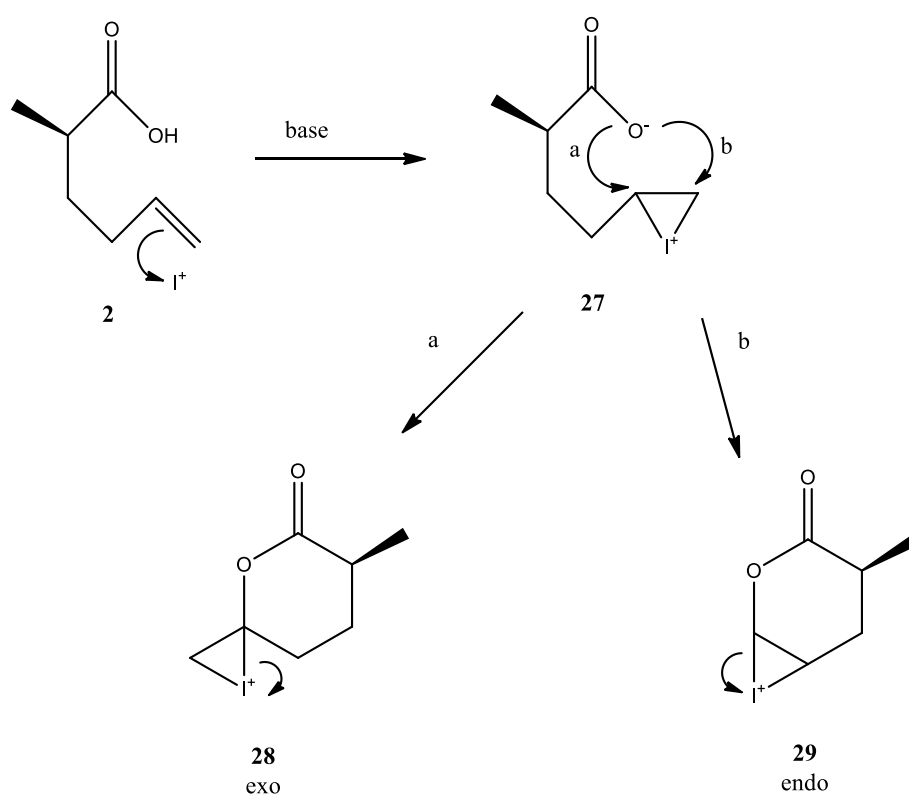


Figur 1-5: Feromonene 3,5,6-trimetyltetrahydropyran-2H-on **25a**, **25b** og (4*R*, 5*Z*)-5-tetradecen-4-olid **26**.

1.2.3 Asymmetrisk jodlaktonisering

Den vanligste halogen-initierte intramolekulære sykliseringen, er jodlaktonisering[40]. Reaksjonen ble først beskrevet av Bougault allerede i 1904^[41], og har siden den gang blitt ansett som den mest effektive måten å syntetisere laktoner på^[40]. Dette skjer ved at en dobbeltbinding blir aktivert ved interaksjon med en jodelektrofil, som videre gir et trans-addisjonsprodukt ved intramolekulær syklisering (skjema 1-10).^[42]

Jodlaktonisering har blitt brukt i syntesen av flere naturstoffer som er nyttige for oss, som til behandling av f.eks. sykelig overvekt^[43] eller kreft.^[37]



Skjema 1-10: Jodlaktonisering av syren **2** mot målmolekylet **1**.

De fleste reaksjoner er spesifikke, noe som vil si at et gitt startmateriale kun gir ett produkt. F.eks. vil en 50:50-blanding av stereoisomerer gi et produkt med det samme forholdet. S_N2 er et kjent eksempel på en stereospesifikk reaksjon. Det finnes derimot få (om noen) reaksjoner som er selektive, og som vil gi én av stereoisomerene som dominerende eller eneste produkt.^[27]

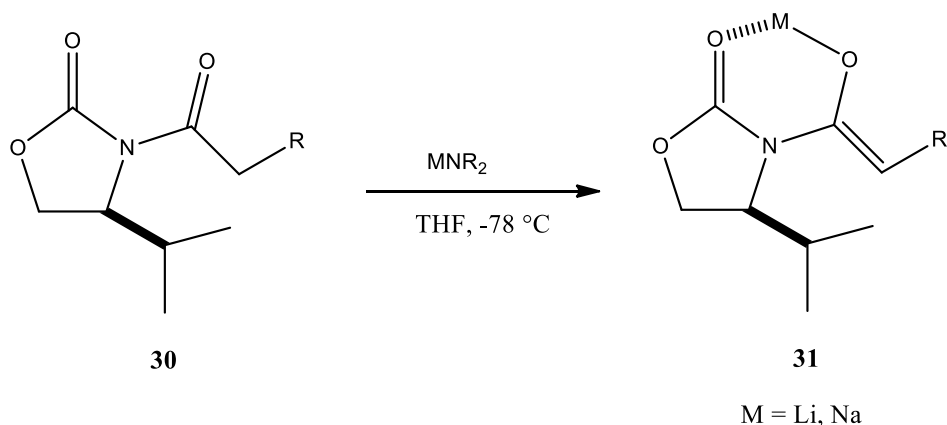
Når man ønsker å syntetisere en kiral forbindelse i form av én enkelt enantiomer, er asymmetrisk syntese et godt alternativ. En reaksjon hvor et inaktivt substrat konverteres selektivt til én av to enantiomerer, kalles en enantioselektiv reaksjon, og prosessen kalles asymmetrisk induksjon.^[27]

Asymmetrisk induksjon oppnås vanligvis gjennom valg av dertil egnet substrat, katalysator og/eller reagens.^[44]

Substituentene på den umettede karboksylsyren har stor innflytelse på stereoselektiviteten for halolaktoniseringer.^[33] Ved substratkontroll blir en kiral hjelpegruppe midlertidig bundet til substratet før den diastereoselektive syntesen utføres. Etter at reaksjonen er gjennomført, og hjelpegruppen fjernes, står man igjen med et overskudd av den ønskede enantiomeren.

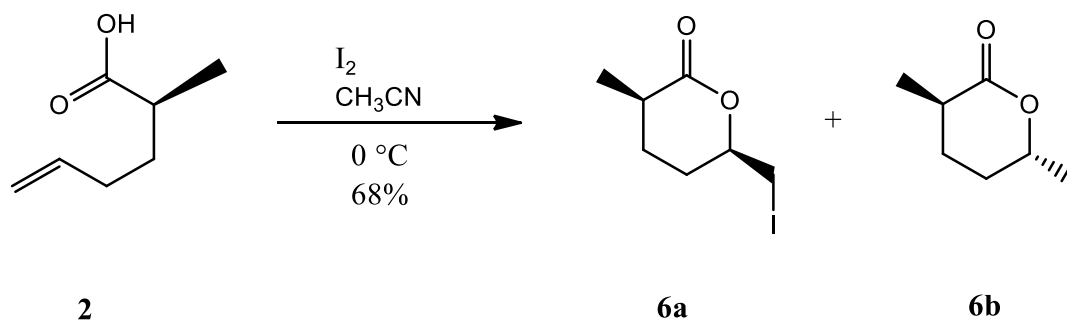
I denne oppgaven har det blitt brukt et oxazolidinon som hjelpegruppe. Kilden til kiralitet i oxazolidinoner, er aminoalkoholer.^[45] (S)-enantiomerene av disse er som regel rimelige og lett tilgjengelige, men kan også lages ved å redusere den tilsvarende aminosyren, hvor de mest vanlige er (S)-valinol og (S)-fenylalaninol.

Vanligvis reagerer oxazolidinonet med en syre, og danner et amid. Dette skjer ved at oxazolidinonet gir enolater, normalt sett med litium diisopropylamid (LDA) eller NaHMDS. Metall-motivet binder seg til oxazolidinonets oksygenatom (skjema 1-11), og gjør dermed enolatet enda mer tilgjengelig for elektrofilt angrep. Videre vil hjelpegruppen fungere ved at oxazolidinonets substituent dirigerer metyleringen mot α -posisjon til karbonylgruppen.^[45]



Skjema 1-11: Innføring av kiral hjelpegruppe.^[45]

Et tidlig eksempel på substratkontrollert stereoselektivitet ser vi hos Bartlett og medarbeideres^[46] studie fra 1984, der de studerte asymmetrisk induksjon ved jodlaktonisering av 2-metyl-5-heksensyre **2** under termodynamisk kontroll. De fant at metylering i α -posisjon ikke påvirket stereokjemien nevneverdig (skjema 1-12). Med termodynamisk kontroll ble det oppnådd et 1:1.1-forhold av henholdsvis *cis* og *trans*.

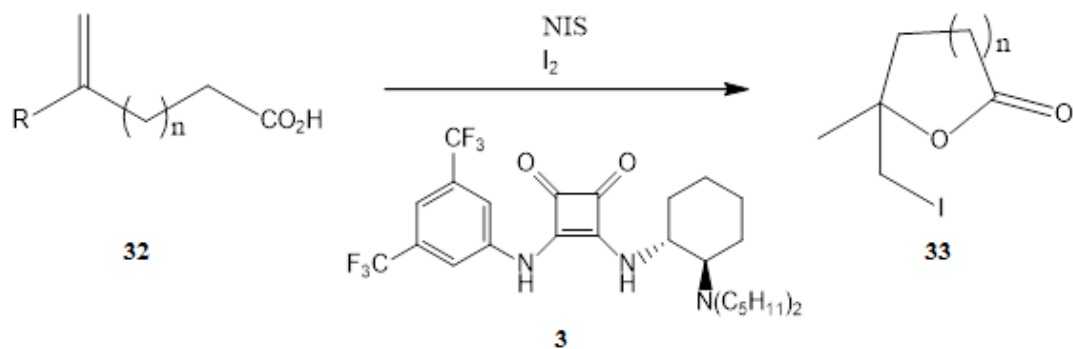


Skjema 1-12: Termodynamisk jodlaktonisering utført av Bartlett og medarbeidere.^[46]

Reagenskontrollert stereoselektiv syntese, på sin side, er en generell strategi som baseres på at kirale reagenser induserer kiraliteten i produktet.^[42]

Organokatalyse refererer til en type reagenskontroll som bruker en organokatalysator. Når disse organokatalysatorene er kirale, åpnes det for stereospesifikk syntese. Dette er en metode som produserer én eller flere nye og ønskede elementer av kiralitet i produktet, og har vist seg å være en god fremgangsmåte for å utvikle effektive enantioselektive syntese-strategier for feromoner.^[13]

Da French og medarbeidere^[42] studerte jod-elektrofiler i stereoselektive reaksjoner i 2004, hadde substratkontroll lenge vært den foretrukne, og var også den mest studerte metoden. Siden den gang har Hansen og medarbeidere^[25] og vår egen gruppe^[26] vist at man kan oppnå til dels svært god enantioselektivitet ved hjelp av kirale organokatalysatorer. De utførte asymmetrisk jodlaktonisering av γ - og δ -umettede karboksylsyrer i nærvær av kirale organokatalysatorer, og fant da at karboksylsyrer ble omsatt enantioselektivt til δ -laktoner med opp til 96 % ee (skjema 1-13).



Skjema 1-13: Asymmetrisk jodlaktonisering med kvadratsyre-organokatalysator.^[25]

Dersom man utfører synteser der både substratet og reagensen er kirale, kaller man det dobbel stereodifferensiering. Med denne metoden benytter man seg av fordelene fra begge metodene som nå har blitt forklart.^[27]

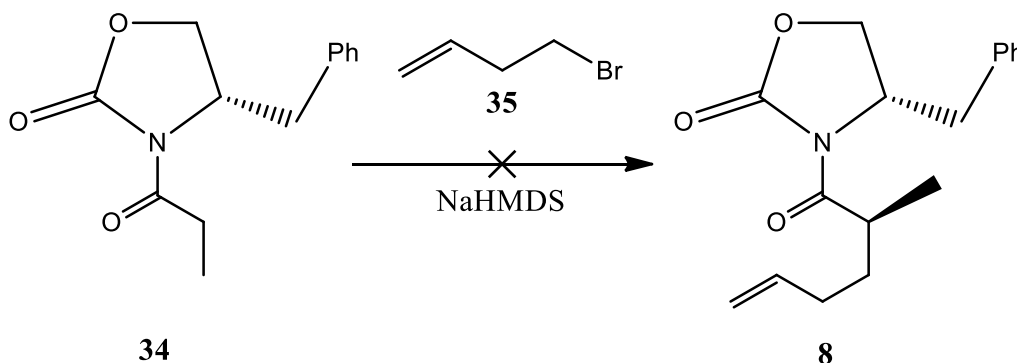
1.2.4 Organokatalysatorer

Flere ulike organokatalysatorer har vist seg effektive for halolaktonisering, inkludert bishincona-alkaloider, amino tiokarbamater og trisimidazolinkatalysatorer.^[30] Før Hansen og medarbeidere^[25] utviklet en god syntesevei til asymmetrisk jodlaktonisering ved bruk av kvadratsyre-katalysatorer, har det vært en utfordring å finne katalysatorer som bidrar med kirale omgivelser for enkle funksjonelle grupper som karboksylsyrer og alkoholer.^[30]

2. Resultater og diskusjon

2.1 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-bromo-1-buten

For å kunne gjennomføre en asymmetrisk syntese med dobbel stereodifferensiering, var det i første omgang nødvendig å innføre et nytt stereogent senter i syren **4**. For å oppnå den ønskede stereokjemien på denne, måtte det tas i bruk en hjelpegruppe i form av oxazolidinonet **34**. Først ble amidet **34** forsøkt alkylert med 4-bromo-1-buten (**35**) (skjema 2-1). Så vidt vi kjenner til, er tilsvarende reaksjon ikke rapportert tidligere.

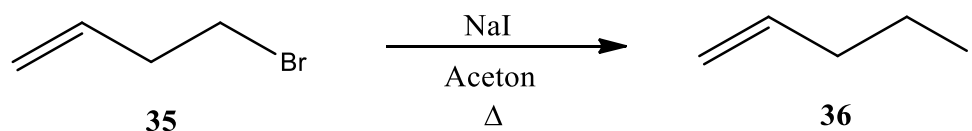


Skjema 2-1: Alkylering av amidet 34.

Reaksjonen var ikke vellykket. ^1H NMR-spekteret viste kun utgangsmaterialet sammen med små mengder vann. Reaksjonen er svært fuktighetssensitiv, og vi ønsket derfor å være helt sikre på at utgangsmaterialet var helt tørt. Vi forsøkte da først å tørke det ved å løse det i THF og tørke løsningen med Na_2SO_4 , men uten hell siden små mengder vann fortsatt var synlig i ^1H NMR-spekteret. Heller ikke tørking i eksikator over natten hjalp. Til slutt ble utgangsmaterialet løst i CH_2Cl_2 . Destillasjon av vann-diklormetan-azeotropen (Kp. 38.8°C) skal da gi en helt tørr forbindelse. Reaksjonen ble så utført med det tørre utgangsmaterialet og med større overskudd av base, men heller ikke denne gangen var det mulig å se noen reaksjon.

2.2 Syntese av 4-jod-1-buten fra 4-bromo-1-buten

I håp om at alkyleringen skulle bli vellykket med det mer reaktive substratet 4-jod-1-buten (**36**), ble 4-brom-1-buten (**35**) konvertert ved hjelp av en Finkelstein-reaksjon (skjema 2-2).^[47]



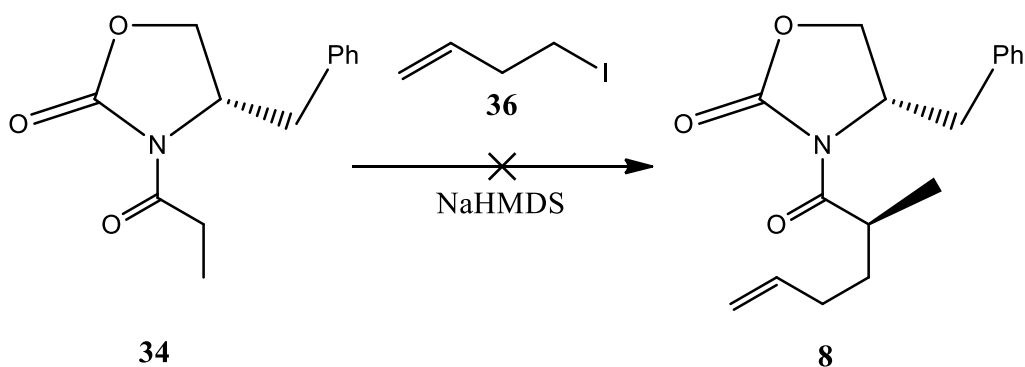
Skjema 2-2: Finkelsteinreaksjon av bromidet 35.

Det ble oppnådd et utbytte på 76 %, sammenlignet med de rapporterte 60 %.^[47]

¹³C NMR var i overensstemmelse med litteraturen, og viste tydelig at karbonet nå var bundet til jod i stedet for brom, ved at det kjemiske skiftet var ved 4.60 ppm (CH₂-I) fremfor 32.00 ppm (CH₂-Br). Det var også tydelig ut i fra de spektrale data at utgangsmaterialet ikke lenger var til stede. Det ble konkludert med at reaksjonen hadde vært vellykket.

2.3 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enol)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-jod-1-buten

Reaksjonen ble da utført med 4-jod-1-buten i stedet for 4-brom-1-buten (skjema 2-3), men heller ikke denne reaksjonen gikk.

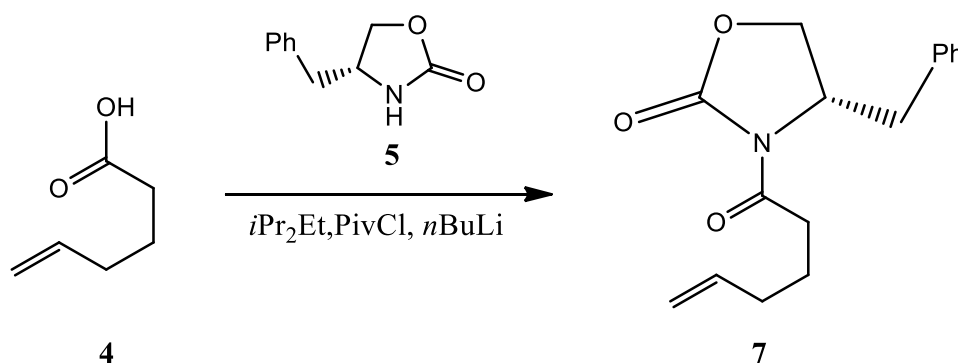


Skjema 2-3: Alkylering av amidet 34.

^1H NMR-spektra viser at utgangsstoffet fremdeles er til stede. Den forventede multipletten for alkenprotonet ved ~ 6 ppm, ble ikke detektert i ^1H NMR-spekteret, og av dette sluttet vi at reaksjonen ikke hadde gått.

2.4 Syntese av (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on fra (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinon og 5-heksensyre

For å få innført et nytt stereogent senter α til karbonylgruppen, og før jodlaktoniseringen, måtte det som tidligere nevnt tas i bruk en kiral hjelpegruppe. Siden tidligere forsøk med alkylering ikke ga positive resultater, ble det nå forsøkt å tilføre hjelpegruppen **5** først, for så å innføre metylgruppen – og dermed det nye stereogene senteret – senere (skjema 2-4). Denne syntesen har tidligere blitt utført av Ghosh og Gong.^[48]



Skjema 2-4: Addisjon av hjelpegruppe 5.

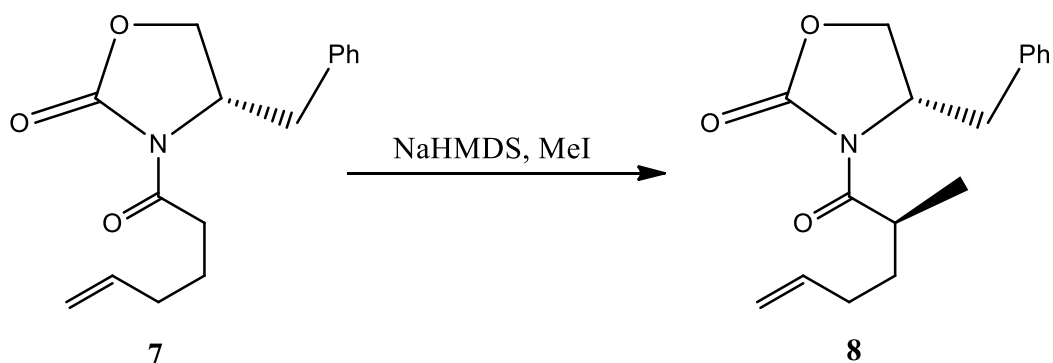
Reaksjonen var vellykket, med 77 % utbytte. Litteraturen oppgir her 80 %.^[48]

Reaksjonen ble utført flere ganger, og viste seg å gi et renere produkt når den ble utført på mindre skala.

¹H NMR-spekteret viste tydelig at vi hadde fått dannet et nytt produkt. Vi så også at det ikke bare var en mekanisk blanding av substrat og reagens, siden vi ikke lenger så spor av de karakteristiske –NH- og –OH-gruppene som finnes i spektrene av utgangsmaterialene. I tillegg har det kjemiske skiftet til protonene som står α til karbonylgruppen har blitt lavere. De kjemiske skift-verdiene hadde også sunket for karbonatomene i de to karbonylgruppene etter reaksjonen. Dette indikerte at forbindelsen **7** hadde blitt dannet.

2.5 Syntese av (S)-4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on

Etter addisjon av oxazolidinonet **5**, ble det nye stereogene senteret innført i α -posisjon med diastereoselektiv alkylering (skjema 2-5). Også her fantes det en fremgangsmåte beskrevet av Ghosh og Gong.^[48]



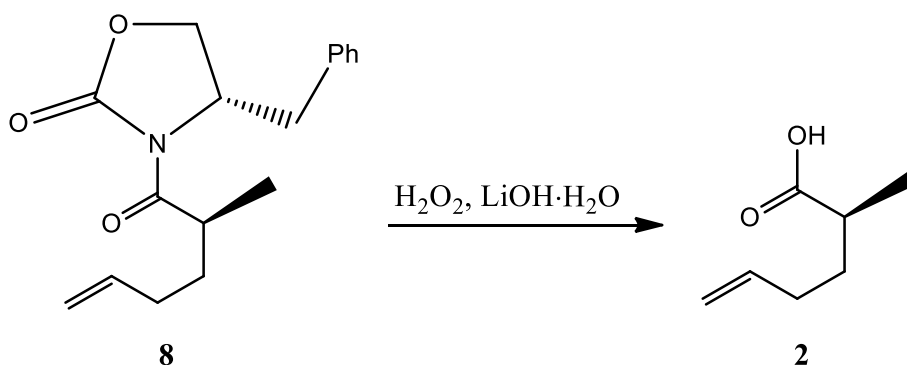
Skjema 2-5: Diastereoselektiv alkylering av amidet 7.

Reaksjonen var vellykket. Det ble oppnådd 75 % utbytte, mens litteraturen oppgir 87 %.

¹H NMR viste tydelig den nye metylgruppen som en dublett ved 1.01 ppm. Også i ¹³C NMR kunne denne gruppen bekrefte, ved 27.01 ppm.

2.6 Syntese av (S)-2-metyl-heksensyre fra (S)-4-benzyl-3-((S)-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on

Etter innføring av det nye stereogene senteret, måtte hjelpegruppen fjernes for at vi skulle stå igjen med syren **2** som er utgangsforbindelsen for jodlaktoniseringen (skjema 2-6). Metoden for denne hydrolysen er beskrevet av Gosh og Gong.^[48]



Skjema 2-6: Hydrolyse av oxazolidinonet X.

Reaksjonen var vellykket, og ga 79 % utbytte. Ghosh og Gong oppgir her 99 %.^[48]

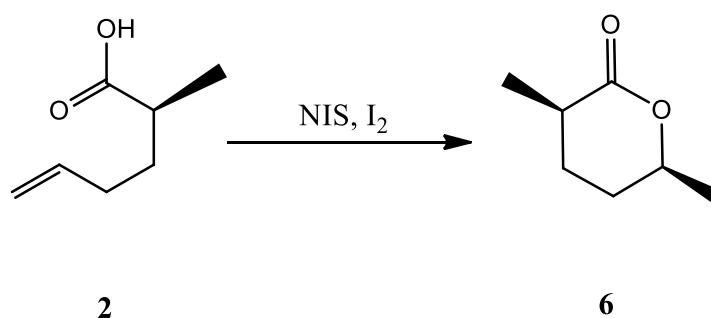
Hydrolysen viste seg å være vellykket siden man nå kunne se den karakteristiske syregruppen ved 11.45 ppm i ¹H NMR-spekteret. I ¹³C NMR-spekteret så man også tydelig at oxazolidinonet **8** ikke lenger var til stede. I tillegg viser IR-spekteret de karakteristiske absorpsjonene for syregruppen ved 3400-2800 og 1690 cm⁻¹.

2.7 Syntese av (3R,6S)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on fra (S)-2-metyl-heksensyre

Prosedyren som ble brukt til jodlaktoniseringen i denne syntesen, ble utviklet av Hansen og medarbeidere.^[25] Katalysatoren som ble valgt til våre forsøk, ga best enantiosektivitet med deres substrat, som var annerledes med hensyn til at (S)-2-metyl-heksensyre er optisk aktivt og dermed i seg selv vil kunne være optisk induserende. For å se betydningen av disse

katalysatorene på stereokjemien til produktene, ble en reaksjon uten katalysator utført (skjema 2-7).

2.7.1 Metode 1: Reagenskontrollert kontrollreaksjon uten katalysator



Skjema 2-7: Jodlaktonisering av syren **2**, uten katalysator.

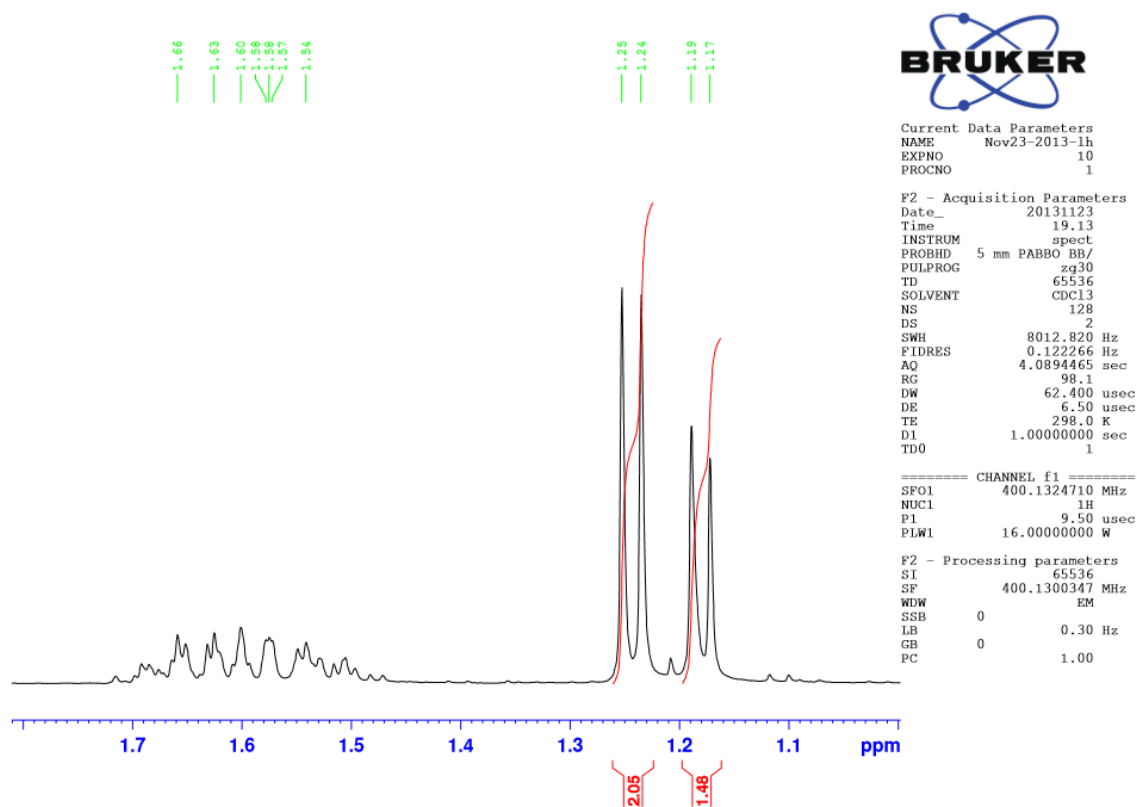
Reaksjonen var vellykket, med et utbytte på 46 %.

¹H NMR-spektra viser at man oppnår et tilnærmet 1:1.4-forhold av *cis* og *trans* uten bruk av organokatalysatoren **3**.

Både ¹H NMR og ¹³C NMR gir oss gode indikasjoner på *cis/trans*-forholdet av forbindelsen.^[18, 46] *Cis* og *trans* av metylgruppen i jodlaktonet **6** observeres som to dubletter ved henholdsvis 1.17-1.19 ppm og 1.24-1.25 ppm i ¹H NMR-spekteret (figur 1-6). Ved å se på integralene av disse, er det mulig å fastslå hvor mye vi har av hver av isomerene.

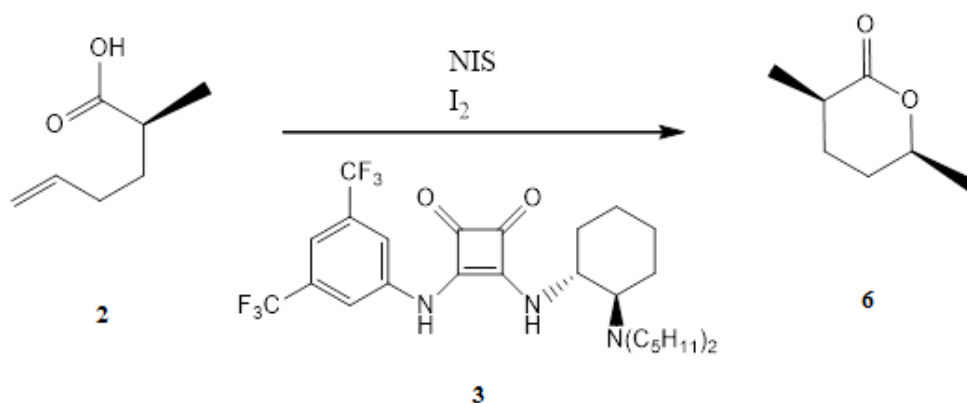
Referansene som finnes på dette området, oppgir kun at *cis* og *trans* av metylgruppen har ulike kjemiske skift i spekteret, mens det trolig har vært for dårlig oppløsning (200 MHz mot vårt 400 MHz-instrument) til å observere at også andre protoner ser ut til å splittes i ¹H NMR-spekteret. Vi observerer derimot at multiplottene for de to protonene på samme karbon som metyl- og etyl-gruppen, er fullt oppløste (se eksperimentelt) i motsetning til det litteraturen oppgir, og at der litteraturen oppgir én multiplott, ser vi *to* multiplott. Begge disse fordeler seg i et 1:2-forhold uten bruk av katalysator (figur 1-6).

¹³C NMR-spekteret viser også ulike kjemiske skift for hver av isomerene, og disse stemmer godt med litteraturen.^[18] Det er derimot vanskelig å si noe om *cis/trans*-forholdet ut fra disse dataene.



Figur 1-6: Metylgruppens integraler i ^1H NMR-spekteret indikerer et 1:1.4 cis/trans-forhold hos jodlakton **6**.

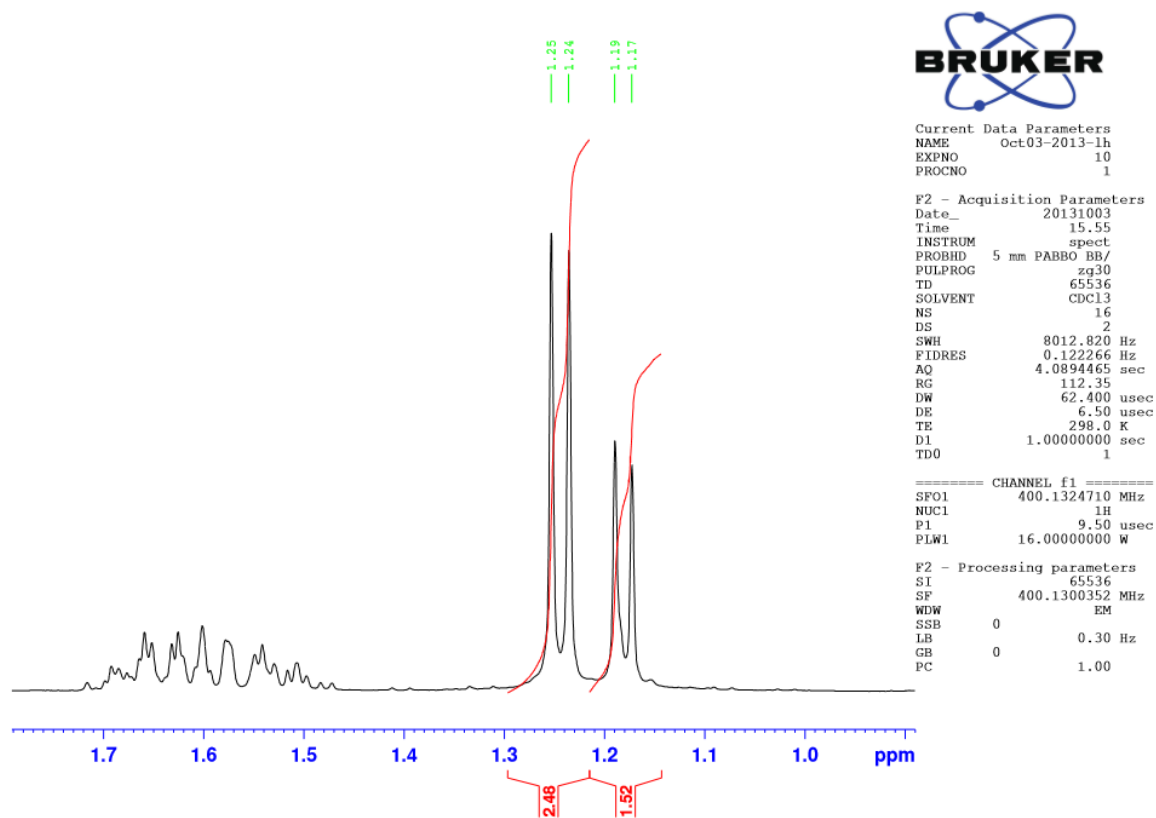
2.7.2 Metode 2: med (R,R)-katalysator



Skjema 2-8: Jodlaktonisering av syren **2** med (R,R)-**3**.

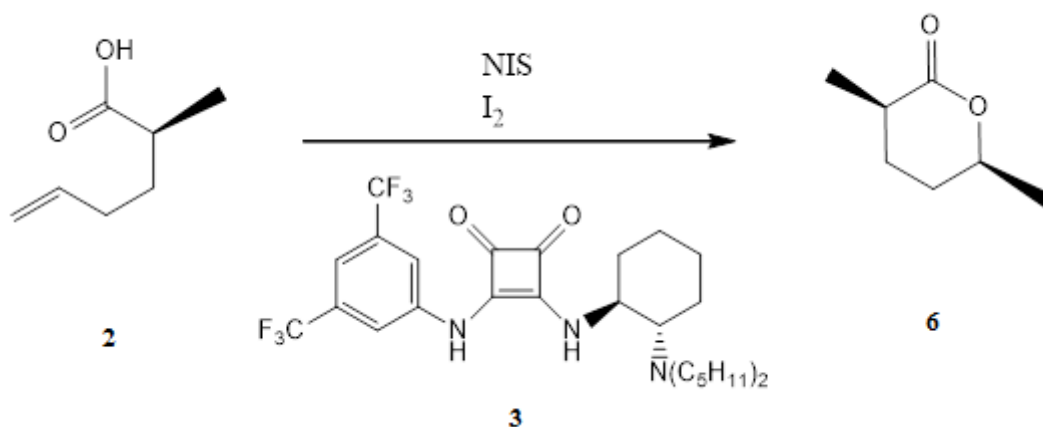
Reaksjonen var vellykket, og ga et utbytte på 49 %.

^1H NMR-spektra (figur 1-7) viser at metylgruppen i α -posisjon til karbonylgruppen har et *cis/trans*-forhold på 1:1.6 etter reaksjon med denne katalysatoren. Dette gir med andre ord uønsket stereokjemi som dominerende produkt.



Figur 1-7: Metylgruppens integraler i ^1H NMR-spekteret indikerer et 1:1.63 *cis/trans*-forhold hos jodlakton **6**.

2.7.3 Metode 3: Med (S,S)-katalysator



Skjema 2-9: Jodlaktonisering av syren **2** med (S,S)-**3**.

Reaksjonen var vellykket, med 51 % utbytte. ¹H NMR-spektra viser det samme forholdet av *cis*- og *trans*-konfigurasjon som da antipoden ble brukt, og tilsvarende kjemiske skift. Dette indikerer nok en gang at katalysatoren gir oss mest av det uønskede produktet, og dermed ikke er gunstig for denne syntesen. Vi får også fastslått her at det heller ikke spiller noen rolle hvilken enantiomer av katalysatoren som benyttes.

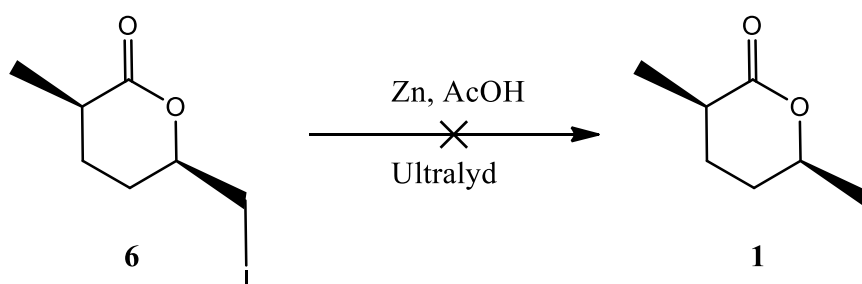
Det ble i tillegg forsøkt å tilsette den kirale forbindelsen **15** for å undersøke forholdet mellom de ulike enantiomerene av jodlaktonet **6** nærmere.^[21] Til tross for at ulike blandingsforhold (se eksperimentelt) var det ikke mulig å konkludere noe ut fra ¹H NMR-spektrene.

2.8 Forsøk på syntese av (2R,5S)-2-metyl-5-heksanolid fra (3R,6S)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2H-pyran-2-on

Det siste steget i syntesen, var å fjerne jodidet for å ende opp med målmolekylet **1**. Identisk reaksjon er tidligere utført av Wu og Yeh.^[18] Deres rapporterte utbytte fant vi ikke tilfredsstillende, og ønsket derfor å prøve alternativ metode.

2.8.1 Metode 1

I det første forsøket ble det brukt en reduksjonsmåte som er vanlig for α,α -dihalosyklobutanoler (figur 2-10). Her vil zink i eddiksyre gi reduksjon med gode utbytter. Vi var usikre på om jodidet **6** ville være reaktivt nok til at denne reaksjonen ville gå her, men valgte å gjøre et forsøk siden metoden er såpass enkel. Reaksjonen ble utført i ultralydbad. Denne typen dehalogenering er ikke rapportert tidligere på vårt system.

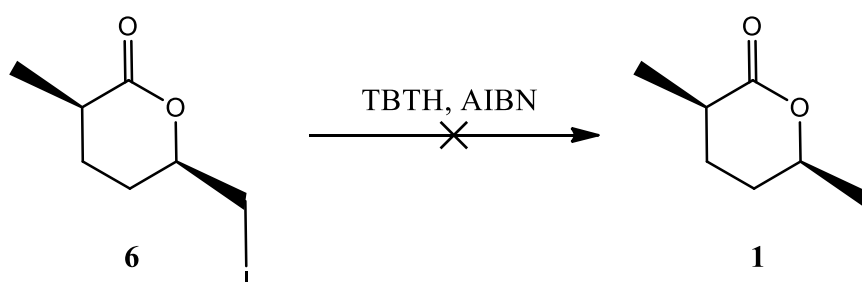


*Skjema 2-10: Dehalogenering av jodlaktonet **6**.*

Spektrale data viser at reaksjonen ikke var vellykket, og at vi fremdeles sitter igjen med utgangsmaterialet **6**.

2.8.2 Metode 2

Halogenet ble da i stedet forsøkt fjernet med tributyltinnhydrid (TBTH) og azobisisobutyronitril (AIBN). Denne reaksjonen var allerede kjent, men med lavt utbytte (30 %).^[18]



*Skjema 2-11: Dehalogenering av jodlaktonet **6**.*

Reaksjonen var ikke vellykket. ^1H NMR viste mye urenheter, selv etter rensing. Reaksjonen ble kun forsøkt to ganger grunnet små mengder utgangsmateriale, og på en mye mindre skala enn det som tidligere har blitt rapportert.

2.9 Oppsummering og veien videre

Selv om det her har blitt utviklet en formell syntese frem mot målmolekylet **1**, er det rom for forbedring både når det gjelder utbytter og enantiomeriske forhold. Å utforske dette videre var dessverre ikke mulig innenfor tidsrammen av denne masteroppgaven.

Det noe overraskende ved resultatene, er at de to ulike enantiomerene av katalysatoren gir svært like utfall av reaksjonen. Dette kan indikere at den ikke involverer seg i syntesen på den måten vi ønsker og at det ikke er noen påvirkning fra metylgruppen i α -posisjon, men at den ganske enkelt påvirker reaksjonen som en vanlig Lewis syre. Derfor hadde det i første omgang vært interessant å utføre jodlaktoniseringen med en tilsvarende katalysator, men uten kiralitet, for å undersøke hvorvidt den kirale delen av katalysatoren er involvert i selve laktoniseringen.

Videre blir utfordringen å finne en katalysator som vil kunne bidra med bedre stereokjemiske egenskaper for å fremstille feromonet **1** stereoselektivt. Aktuelle katalysatorer som ville vært verdt å prøve er blant annet fenyl para-CF₃, samt bensylanalogene med 3,5-diCF og para-CF₃. Det lages stadig nye kvadrat-syrebaserte katalysatorer i Hansen sin gruppe, og disse bør også testes i syntesen av feromonet i denne oppgaven.

Selv om organokatalysatoren ikke egnert seg for vår syntese, har den likevel påvirket stereokjemien noe. Det kan dermed tenkes at den kan brukes med større fordel i syntese av andre molekyler.

2. Eksperimentelt

3.1 Generelt

Alle reaksjoner i denne oppgaven var fuktighetssensitive, og ble derfor utført i fuktighetsfri omgivelser og under N₂-atmosfære.

Alle løsemidler var av teknisk kvalitet. I synteser hvor løsemiddelflaskene hadde septum, ble løsemidlene tatt ut ved hjelp av sprøyter.

For rensing ved hjelp av flash-kromatografi ble Merck Silica-gel (0.040 – 0.063 mm) benyttet. Lengde og bredde på kolonnen var avhengig av mengden materiale som skulle renses.

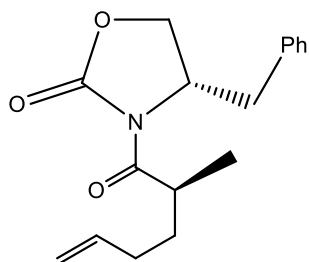
Til tynnsljikt-kromatografi ble det brukt TLF Silica gel 60 F254 fra Merck, og platene ble fremkalt ved bruk av kaliumpermanganat.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument. Alle prøver som ble analysert ble løst i CDCl₃. Spektrene ble tatt opp ved 25 °C og 400 MHz for ¹H NMR, og 25 °C og 100 MHz for ¹³C NMR.

IR-spektra ble tatt opp på et Perkin-Elmer FT-IR (Spectrum Bx, 50/60 Hz) med en HATR (ZnSe)-plate for reflektansspektra (både væsker og faststoff).

Optisk dreining ble fastslått ved bruk av Perkin Elmer polarimeter (Model 341).

3.2 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-bromo-1-buten



$C_{17}H_{21}NO_3$

Mw: 287.35 g/mol

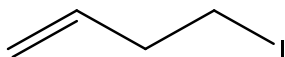
Utbytte: N/A

Fremgangsmåte

Til en løsning av NaHMDS (1M i THF, 0.6 mL, 0.6 mmol) i THF (5 mL), ble det tilsatt en løsning av (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (100 mg, 0.43 mmol) i THF (5 mL) dråpevis ved $-78^{\circ}C$. Etter å ha rørt i 1 time, ble reaksjonen behandlet med 4-bromo-1-buten (0.29 g, 2.14 mmol), før den ble rørt i enda tre timer. Reaksjonen ble stanset med HOAc (0.2 mL) og varmet til romtemperatur. Vann ble tilsatt, og vannfasen ekstrahert med EtOAc (2x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake, tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *in vacuo*.

Spektroskopiske data viste ingen tegn på at reaksjonen hadde gått.

3.4 Syntese av 4-jod-1-buten fra 4-bromo-1-buten



C_4H_7I

Mw: 182.00 g/mol

Utbytte: 76 %

Fremgangsmåte

Til en løsning av NaI (3.3 g, 0.02 mol) i aceton (18 mL) ble det tilsatt 4-bromo-1-buten (2 g, 0.01 mol) under røring, før løsningen ble varmet med reflux i 45 minutter. Etter å ha destillert av det meste av løsemiddelet (ca. 15 mL), ble vann (5.5 mL) og Et₂O (5.5 mL) tilsatt. Fasene ble separert, og vannfasen ble ekstrahert med Et₂O (2 x 4.4 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med vann, mettet Na₂SO₃-løsning (5,5 mL), saltlake (5,5 mL), og deretter forsiktig konsentrert *in vacuo*. Destillasjon med THF (2 x 5 mL) ga produktet **36** (2.78 g, 76 %) som en klar væske.

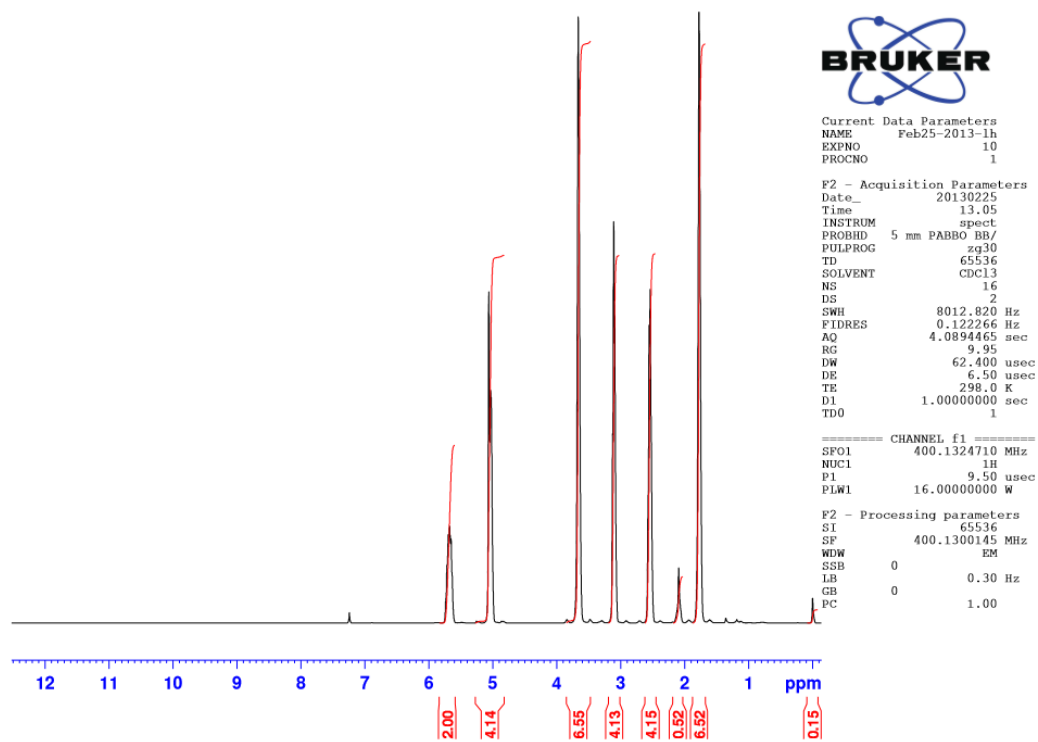
Spektroskopiske data

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.65-5.69 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H).

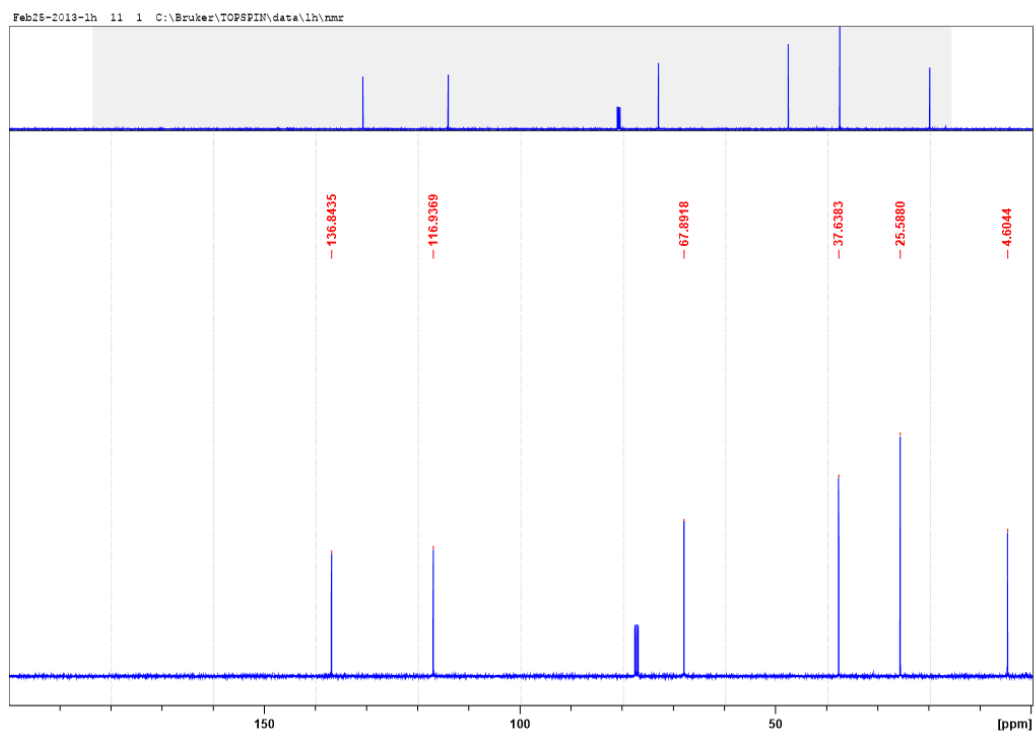
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.84, 116.94, 37.64, 4.60.

Kommentar

Spektroskopiske data var i overensstemmelse med litteraturen^[47] bortsett fra verdi merket med blått. NMR-spektra viser tegn på løsemiddel (THF). ¹H NMR hadde ganske dårlig oppløsningen på grunn av shimningen som vi hadde problemer med på denne tiden. Spekteret ble ikke tatt på nytt da vi var sikre på at forbindelsen var den riktige. Hensikten med å destillere med THF mot slutten av prosedyren, var å erstatte aceton med THF siden det var dette løsemiddelet som eventuelt skulle brukes i neste steg av syntesen.

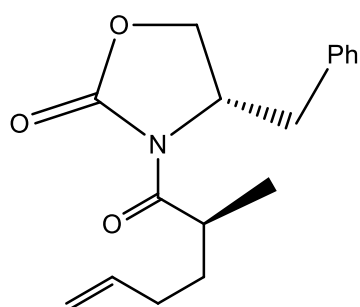


Spekter 3-1: ^1H NMR-spekter av jodidet 36.



Spekter 3-2: ^{13}C NMR-spekter av jodidet 36.

3.5 Forsøk på syntese av 4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enol)oxazolidin-2-on fra (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon og 4-jod-1-buten



$C_{17}H_{21}NO_3$

Mw: 287.35 g/mol

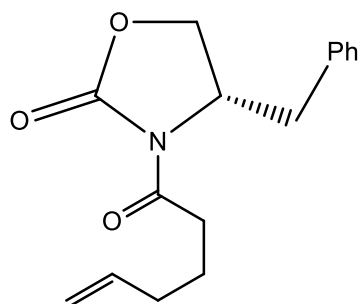
Utbytte: N/A

Fremgangsmåte

Til en løsning av NaHMDS (1.0 M i THF, 0.6 mL, 0.6 mmol) i THF (5 mL), ble det under omrøring dråpevis tilsatt en løsning av (R)-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (100 mg, 0.43 mmol) i THF (5 mL) ved $-78^{\circ}C$. Etter å ha rørt i én time, ble det tilsatt en løsning av 4-jod-1-buten (0.38 g, 1.96 mmol) i THF. Reaksjonen ble stanset med AcOH (0.2 mL) og varmet til romtemperatur. Det ble tilsatt vann, og vannfasen ble ekstrahert med EtOAc (2x 5 mL). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake, og deretter tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *in vacuo*.

1H og ^{13}C NMR viste ikke tegn til reaksjon.

3.6 Syntese av (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on fra (S)-(-)-4-benzyl-2-oxazolidinon og 5-heksensyre



$C_{16}H_{19}NO_3$

Mw: 273.33 g/mol

Utbytte: 77 %

Fremgangsmåte

Til en løsning av 5-heksensyre (1.02 g, 8.94 mmol) i THF (34 mL), ble det tilsatt *i*Pr₂NEt (2.0 mL, 2.3 mmol) og trimetylacetylchlorid (PivCl) (1.21 mL, 9.8 mmol) ved -78 °C. Etter å ha rørt i 15 minutter, ble løsningen varmet til romtemperatur og rørt over natten.

Løsningen ble deretter overført til en løsning av (S)-4-benzyl-2-oxazolidinone (1.9 g, 10.7 mmol) ved bruk av toveisnål og septa. Blandingen ble behandlet med *n*BuLi (1.6 M løsning i heksan, 6.7 mL, 10.8 mmol) i THF (25 mL) ved -78 °C. Etter 15 minutter ble løsningen varmet til romtemperatur over to timer. Reaksjonen ble stanset med mettet NH₄Cl-løsning og ekstrahert med EtOAc (3x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake, tørket (Na₂SO₄), og konsentrert *in vacuo*. Løsningen ble rensert med kolonnekromatografi (10 % EtOAc i heksan), og ga til slutt produktet **7** som en klar olje (1,84 g, 77 %)

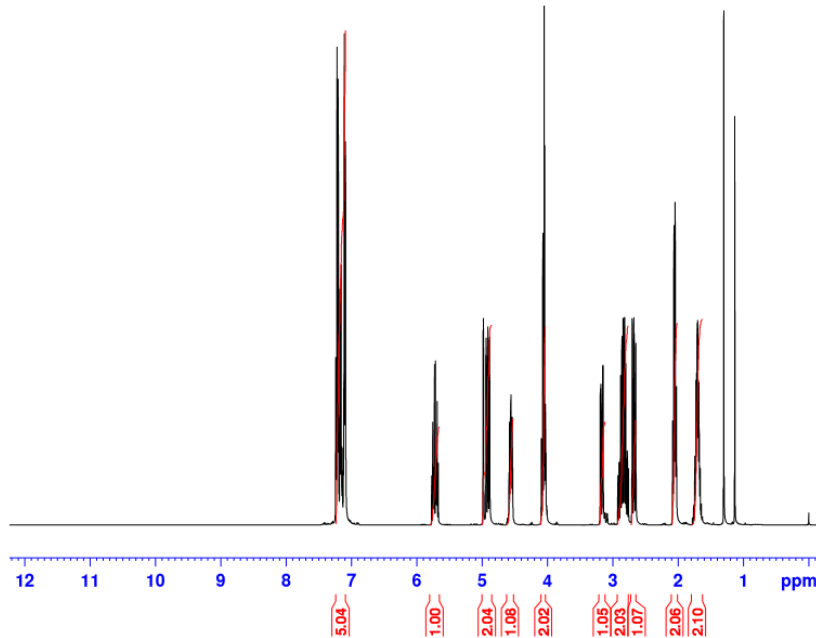
Spektroskopiske data

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.13 -7.24 (m, 5H), 5.72 (m, 1H), 4.99 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 13.4, 3.0 Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 9.5, 9.4 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.09, 153.44, 137.84, 135.37, 129.44, 129.44, 128.93, 128.93, 127.31, 115.34, 66.18, 55.08, 37.86, 34.82, 33.01, 23.38.

IR (cm^{-1}) 1780, 1698 cm^{-1} .

Det finnes løsemiddeltopper (vann) i NMR-spektrene. Forbindelsen er kjent, og de spektroskopiske data er i overenstemmelse med denne.^[48]



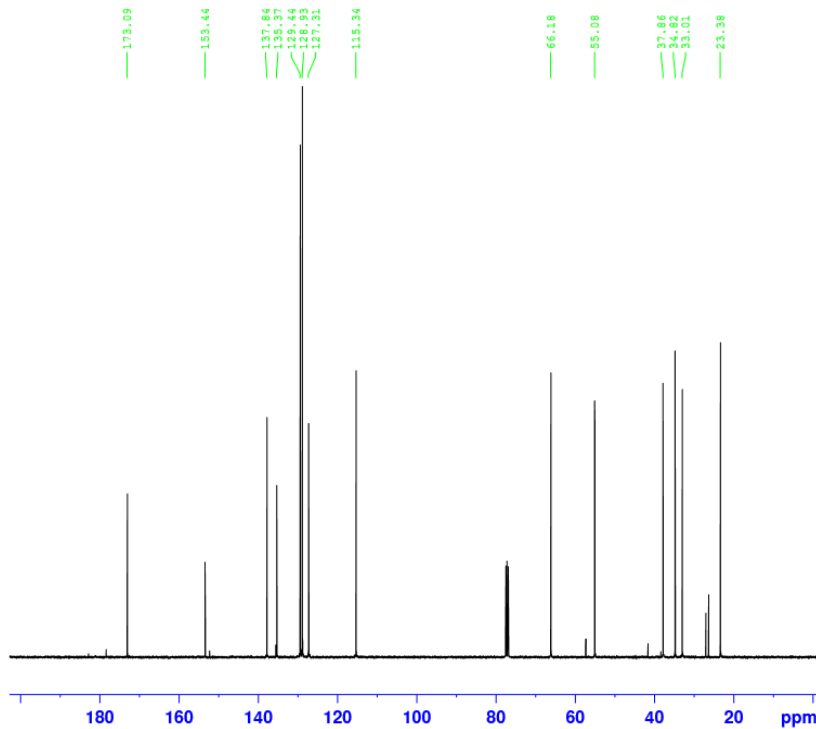
Current Data Parameters
NAME Aug20-2013-1h
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130820
Time 10.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 9.95
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324710 MHz
NUC1 1H
P1 9.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300425 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 3-3: ^1H NMR-spekter av oxazolidinonet 7.



Current Data Parameters
NAME Aug20-2013-1h
EXPNO 11
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130820
Time 10.45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 128
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.366798 Hz
AQ 1.3631488 sec
RG 200.28
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 1

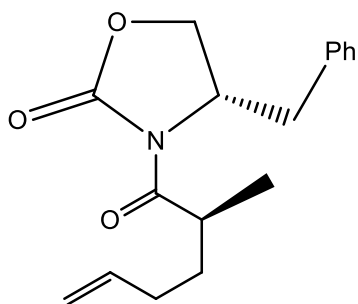
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6228293 MHz
NUC1 13C
P1 7.50 usec
PLW1 107.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 16.00000000 W
PLW12 0.24300000 W
PLW13 0.14440000 W

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

Spekter 3-4: ^{13}C NMR-spekter av oxazolidinonet 7.

3.7 Syntese av (S)-4-benzyl-3-((S)-2-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on fra (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on



C₁₇H₂₁NO₃

Mw: 287.35 g/mol

Utbytte: 75 %

Fremgangsmåte

Til en løsning av NaHMDS (1.0 M løsning i THF, 4 mL, 4 mmol) i THF (4 mL) ble det dråpevis tilsatt en løsning av (S)-4-benzyl-3-heks-5-enoyloxazolidin-2-on (646 mg, 2.4 mmol) i THF (3.5 mL). Etter å ha rørt i én time ved -78°C , ble blandingen behandlet med MeI (0.8 mL, 13.3 mmol) i THF og deretter rørt i 3 timer ved samme temperatur. Reaksjonen ble stanset med AcOH (1 mL) og varmet til romtemperatur. Det ble tilsatt vann, og vannfasen ble ekstrahert med EtOAc (2x). De kombinerte organiske fasene ble vasket med saltlake, tørket (Na₂SO₄) og konsentrert *in vacuo*. Løsningen ble rensert med flash-kromatografi (8 % EtOAc i heksan) til å gi produktet **8** som en klar olje (650 mg, 75 %).

Spektroskopiske data

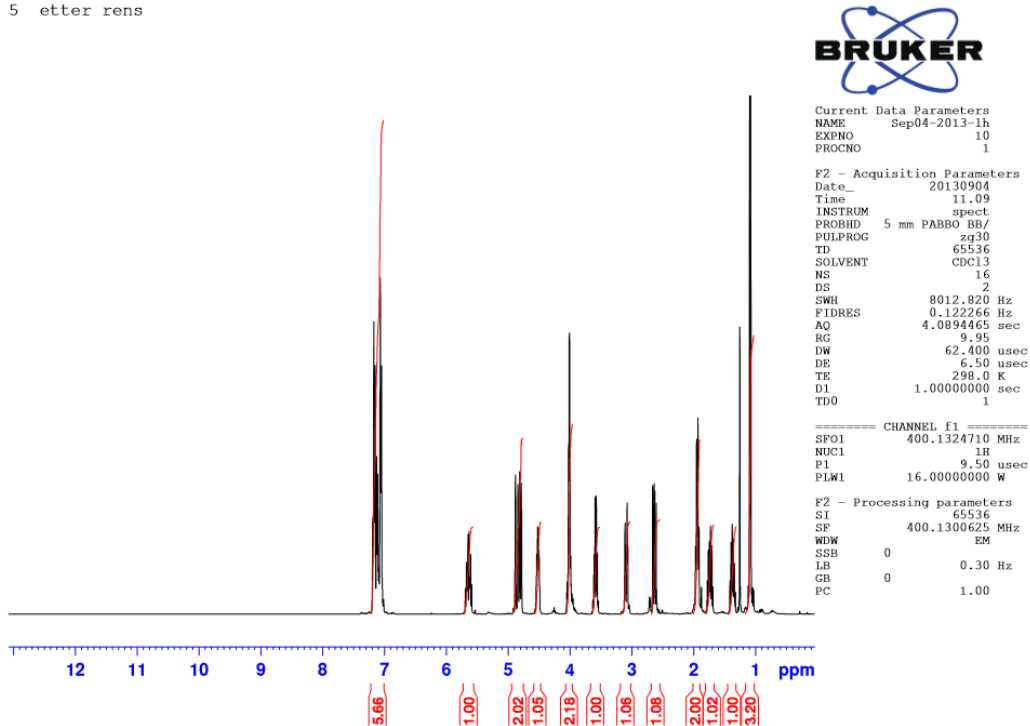
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.07-7.17 (m, 5H), 5.65 (m, 1H), 4.85 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 13.3, 9.5 Hz, 1H), 1.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.16, 153.45, 137.82, 135.32, 129.43, 129.43, 128.95, 128.95, 127.34, 115.35, 66.18, 55.13, 37.90, 34.84, 33.01, 27.01, 23.38.

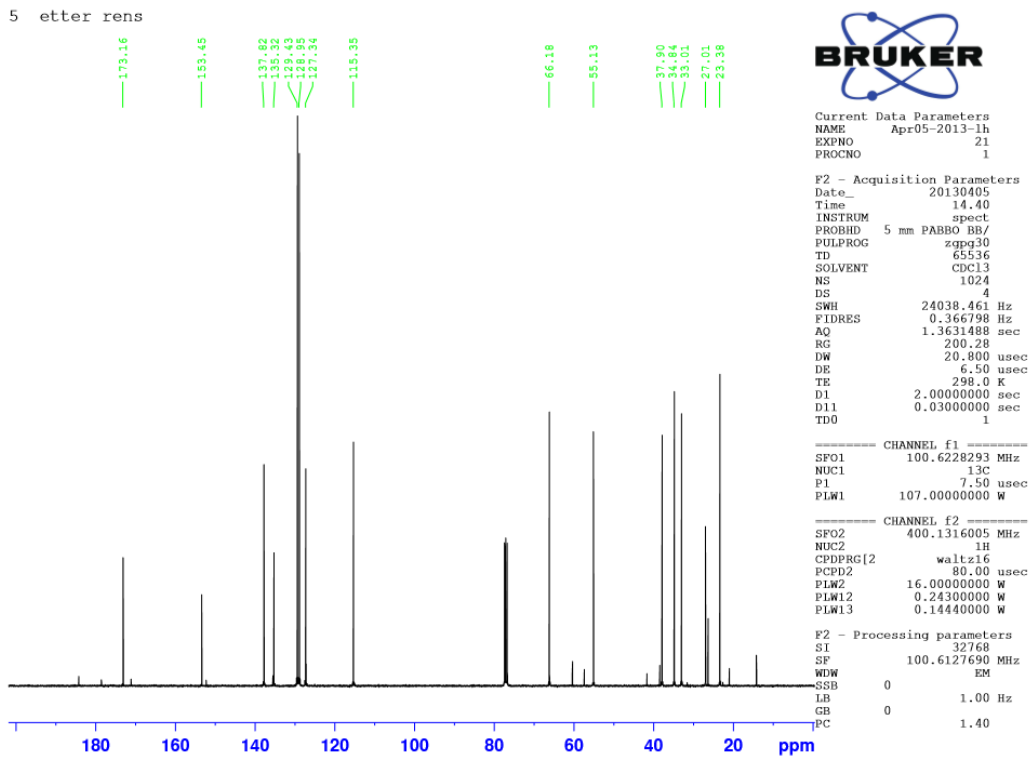
IR (film) cm^{-1} : 1678, 1695 cm^{-1} .

NMR-spektrene viser også noe spor av løsemiddel (EtOAc).

5 etter rens

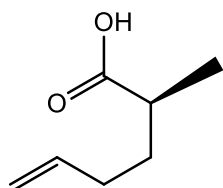


Spekter 3-5: ^1H NMR-spekter av oxazolidinonet 8.



Spekter 3-6: ^{13}C NMR-spekter av oxazolidinonet 8.

3.8 Syntese av (S)-2-metyl-heksensyre fra (S)-4-benzyl-3-((S)-metylheks-5-enoyl)oxazolidin-2-on



$C_7H_{12}O_2$

Mw: 128.17 g/mol

Utbytte: 79 %

Fremgangsmåte

Til en løsning av imidet **8** (500 mg, 1.74 mmol) i THF (5 mL) og H_2O (5 mL) ved $0^\circ C$, ble det tilsatt H_2O_2 (30% aq løsning, 0.45 mL) etterfulgt av $LiOH \cdot H_2O$ (142 mg, 3.38 mmol). Reaksjonen ble rørt ved $0^\circ C$ i 2.5 timer til reaksjonen var gjennomført (overvåket med TLC). Etter ferdig reaksjon ble det meste av THF fjernet *in vacuo*. Den vandige løsningen (pH 12) ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (x2) for gjenvinning av kiral hjelpegruppe. Den vandige løsningen ble så surgjort med HCl (2M) til pH ~1 og re-ekstrahert med CH_2Cl_2 (4x). Den organiske løsningen ble tørket (Na_2SO_4) og konsentrert *in vacuo*. Løsningen ble rensset med flash-kromatografi til å gi produktet **2** som en blank olje (1.84 g, 79 %).

Spektroskopiske data

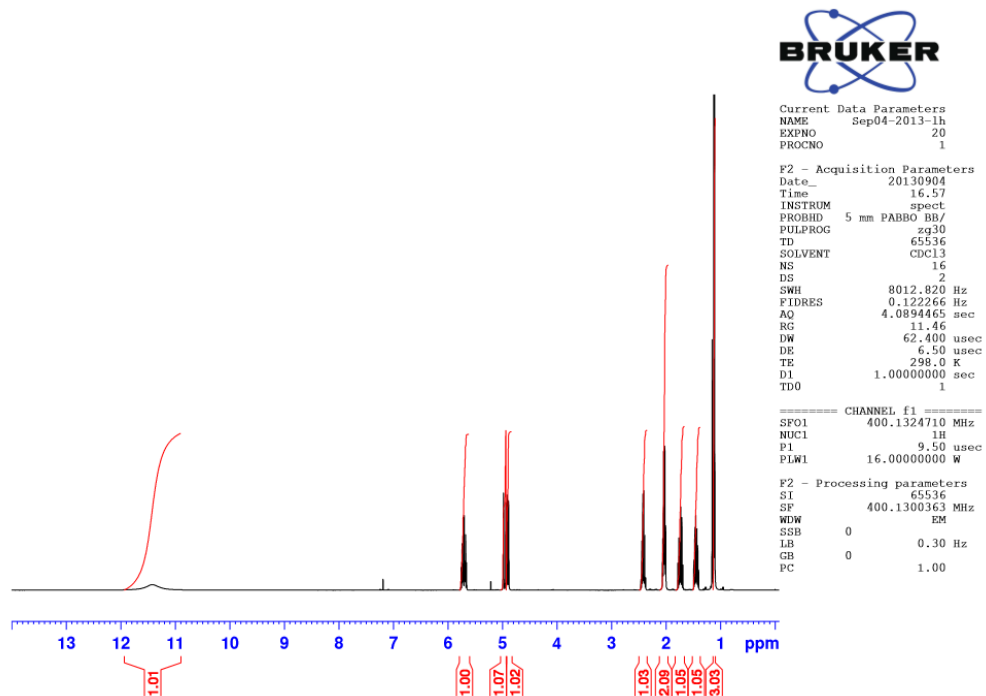
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.45 (br, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.98 (d, $J = 17.11$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 9.2$, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 183.20, 137.70, 115.23, 38.68, 32.51, 31.22, 16.76.

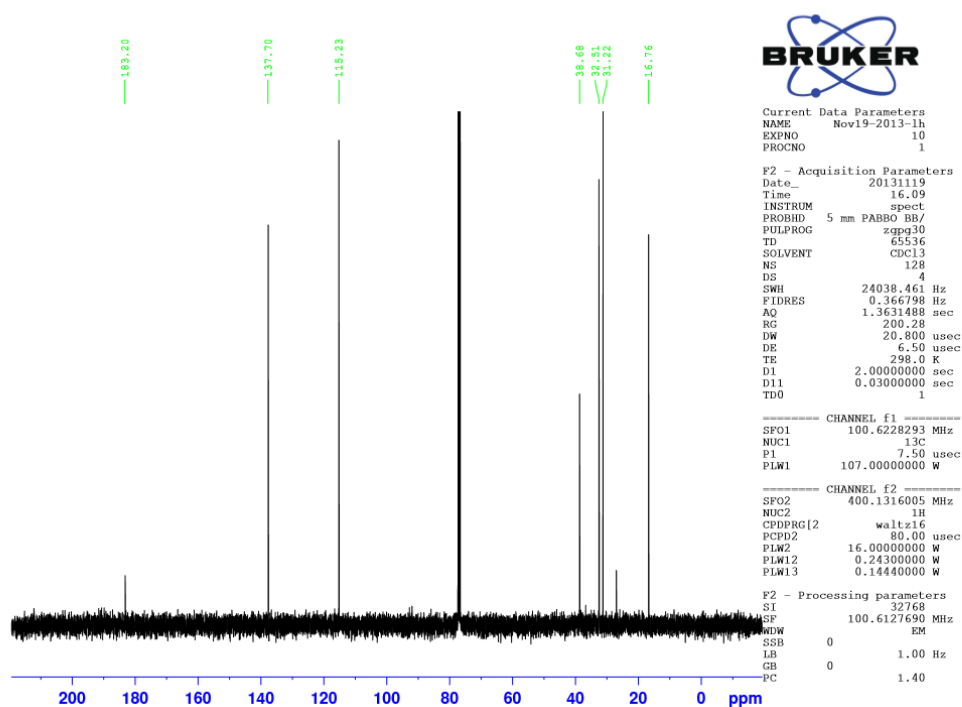
IR (cm^{-1}): 3400-2800, 1690 cm^{-1} .

$[\alpha]^{20}$: 21.87

Denne forbindelsen har tidligere blitt syntetisert, og de spektrale data er i overenstemmelse med litteraturen.^[48]

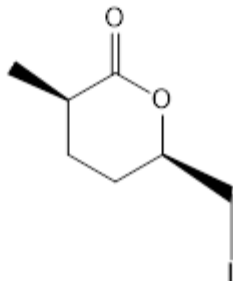


Spekter 3-7: ^1H NMR-spekter av syren 2.



Spekter 3-8: ^{13}C NMR-spekter av syren 2.

3.9 Syntese av (3*R*,6*S*)-6-etyl-3-metyltetrahydro-2*H*-pyran-2-on fra (*S*)-2-metylheksensyre



$C_7H_{11}O_2$

Mw: 254.07 g/mol

Utbytte metode 1: 49 %

Utbytte metode 2: 51 %

Utbytte metode 3: 46 %

3.9.1 Metode 1: Kontroll uten katalysator

Fremgangsmåte:

Disse reaksjonene ble kjørt i test-rør og ble tidvis flushet med N_2 -gass og dekket med septum. Røret var hele tiden pakket i aluminiumsfolie for å unngå lys.

Den umettede syren **2** (35 mg, 273 μ mol) ble løst i en aceton/ CH_2Cl_2 -blanding (1:1). Blandingen ble så kjølt ned til -78 °C før jod (10.5 mg, 41 μ mol) og N-jodsuccinimide (61 mg, 273 μ mol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 24 timer ved -78 °C.

Reaksjonsblandingen ble behandlet med mettet $Na_2S_2O_3$ -løsning (10 mL), og deretter varmet til romtemperatur. EtOAc ble tilsatt, fasene separert, og vannfase ekstrahert med EtOAc (2x) ble de organiske fasene vasket med NaOH (0.1 M 2x) og saltlake. Deretter ble den organiske blandingen tørket ($MgSO_4$) og dampet inn *in vacuo*. Produktet var en klar olje (0.032 g, 46%).

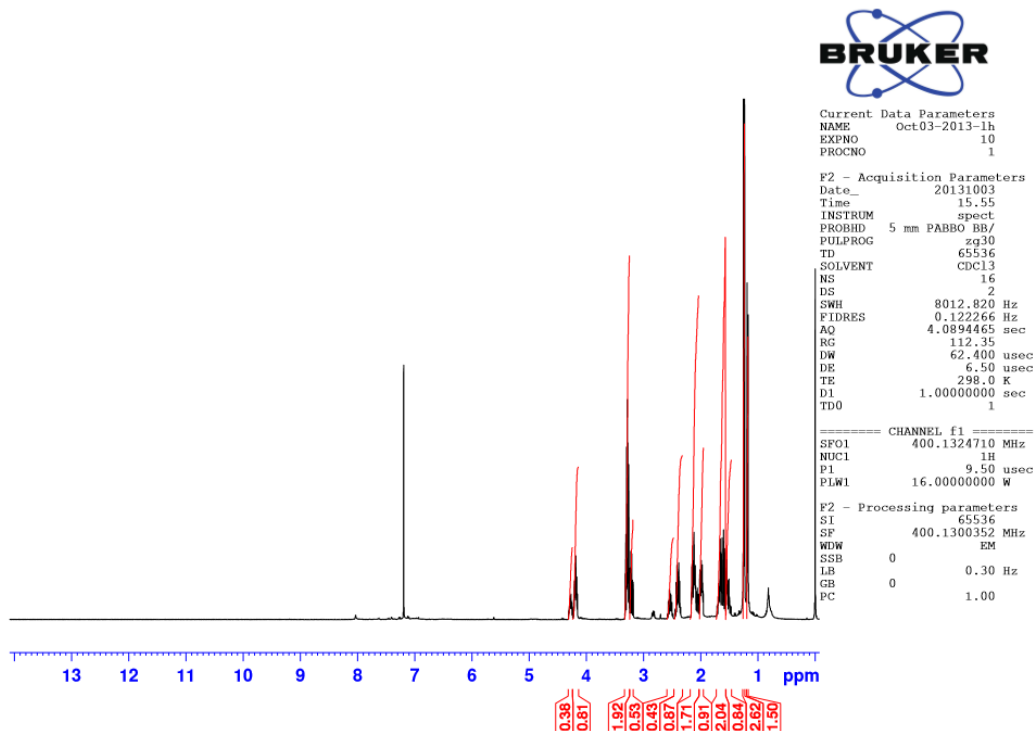
Spektroskopisk data:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.18-3.28 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.1$, *trans*, 2H), 1.18 (d, $J = 6.8$, *cis*, 1H).

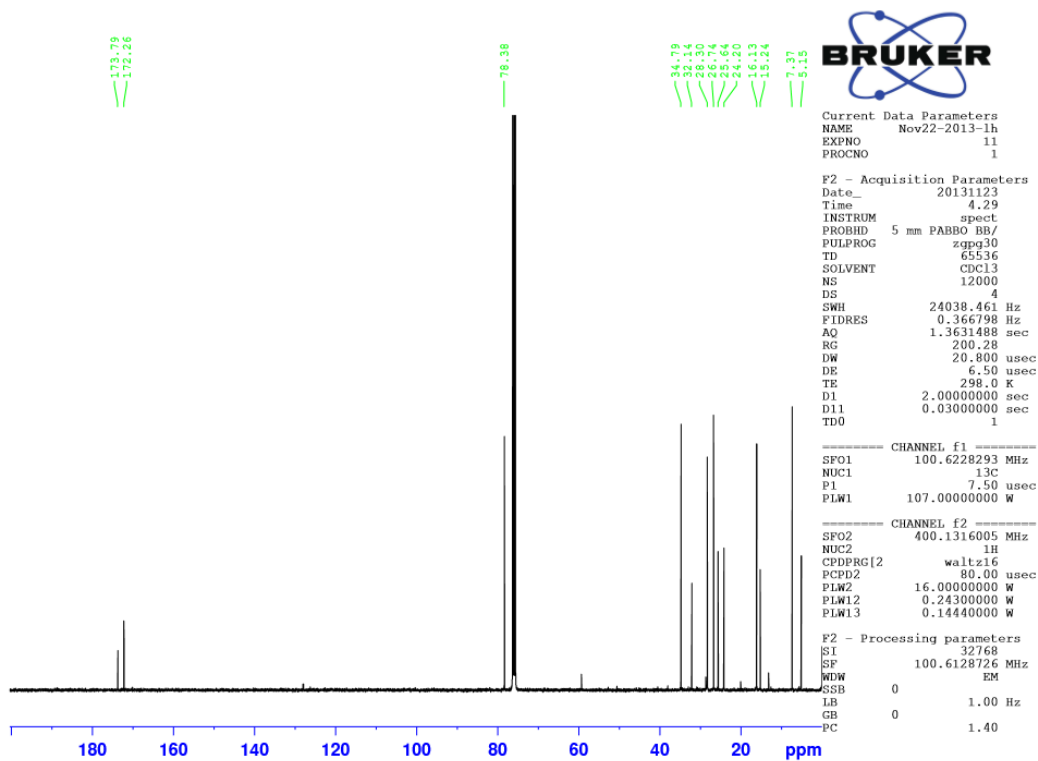
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.38, 78.38, 32.14, 26.74, 24.20, 15.24, 5.15 (*cis*); 172.26, 78.38, 34.79, 28.30, 25.64, 16.13, 7.37 (*trans*).

IR (cm^{-1}): 1720 cm^{-1} .

Det er også spor av løsemiddel (EtOAc) i NMR-spektrene.



Spekter 3-9: ^1H NMR-spekter av jodlaktonet 6.



Spekter 3-10: ^{13}C NMR-spekter av jodlaktonet 6.

3.9.2 Metode 2: Med (*R,R*)-katalysator

Fremgangsmåte

Den umettede syren **2** (40 mg, 210 μmol) ble løst i en aceton/ CH_2Cl_2 -blanding (1:1), før organokatalysatoren (*R,R*)-**3** ble tilsatt. Blandingen ble så kjølt ned til $-78\text{ }^\circ\text{C}$ før jod (8 mg, 31 μmol) og N-jodsuccinimide (47 mg, 210 μmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt i 24 timer ved $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som tidligere.

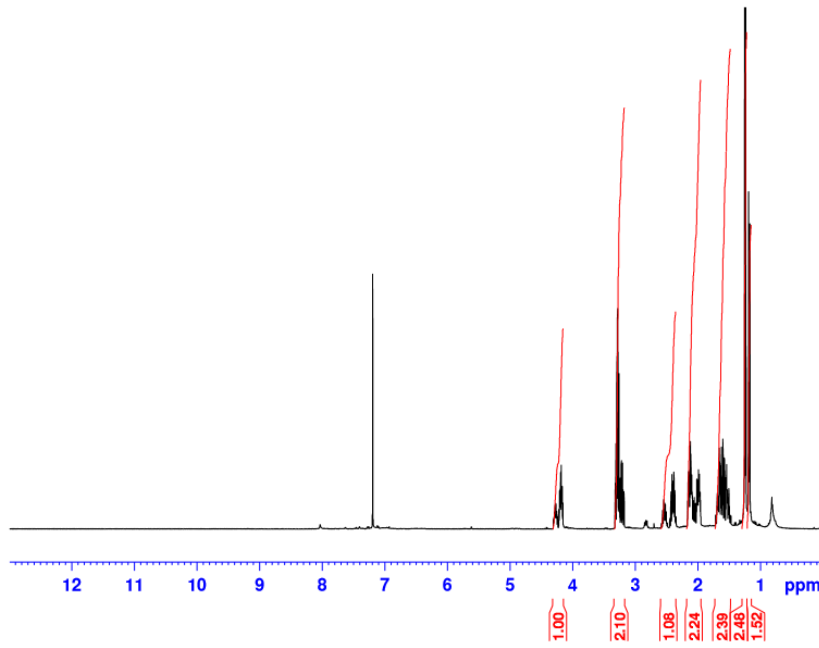
Spektroskopiske data

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.18-4.28 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.38-2.56 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.1$, *trans*, 1.74 H), 1.18 (d, $J = 6.8$, *cis*, 1.26 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.32, 79.42, 33.18, 27.77, 25.22, 16.27, 6.15 (*cis*); 173.32, 79.42, 35.82, 29.33, 26.67, 17.15, 8.38 (*trans*).

IR (cm^{-1}): 1720 cm^{-1} .

Vi ser også noe spor av løsemidler (EtOAc) i NMR-spektrene.



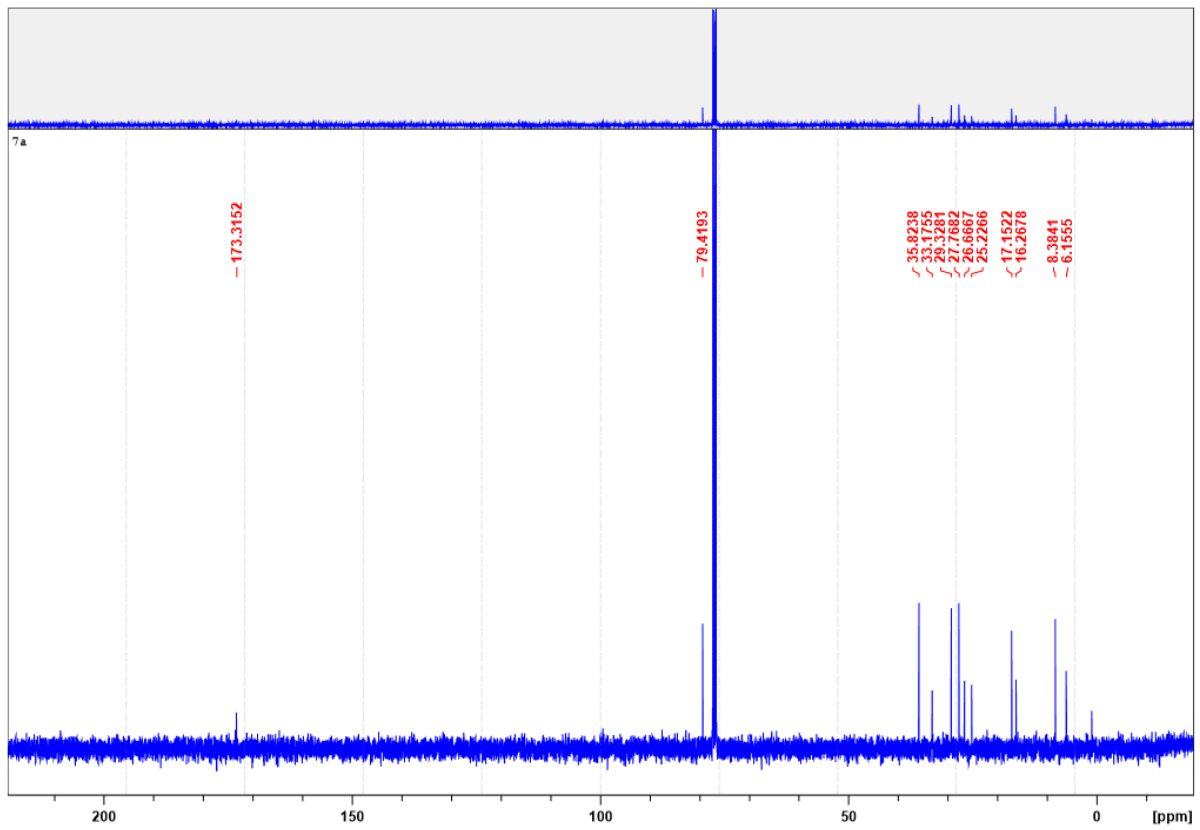
Current Data Parameters
NAME Oct03-2013-1h
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20131003
Time 15.55
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 112.35
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300352 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 3-11: ^1H NMR-spekter av jodlaktonet 6.



Spekter 3-12: ^{13}C NMR-spekter av jodlaktonet 6.

3.9.3 Metode 3: Med (S,S)-katalysator

Fremgangsmåte:

Det ble brukt samme fremgangsmåte som over, men med motsatt absolutt konfigurasjon på katalysatoren. Produktet ble en mørkegrønn olje (0.05 g, 51%).

Spektroskopisk data:

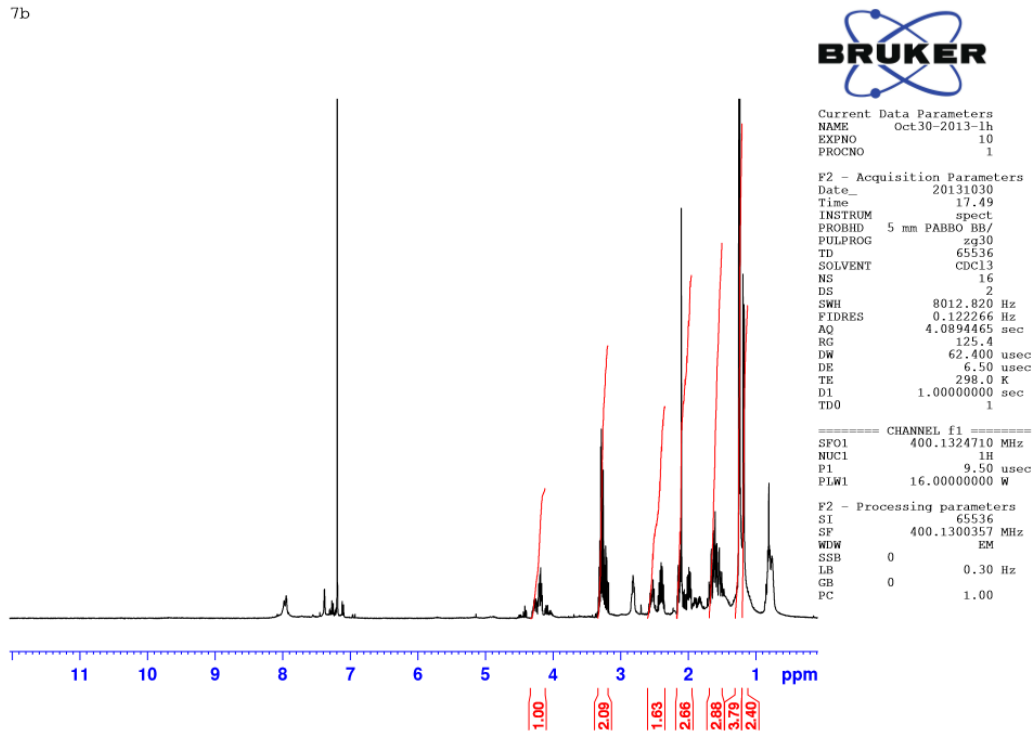
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.18-4.19 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, *trans*, 1.83 H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, *cis*, 1.17 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.84, 77.79, 32.15, 26.74, 24.20, 15.24, 5.11(*cis*); 172.32, 78.41, 34.80, 28.30, 25.61, 16.12, 7.34 (*trans*).

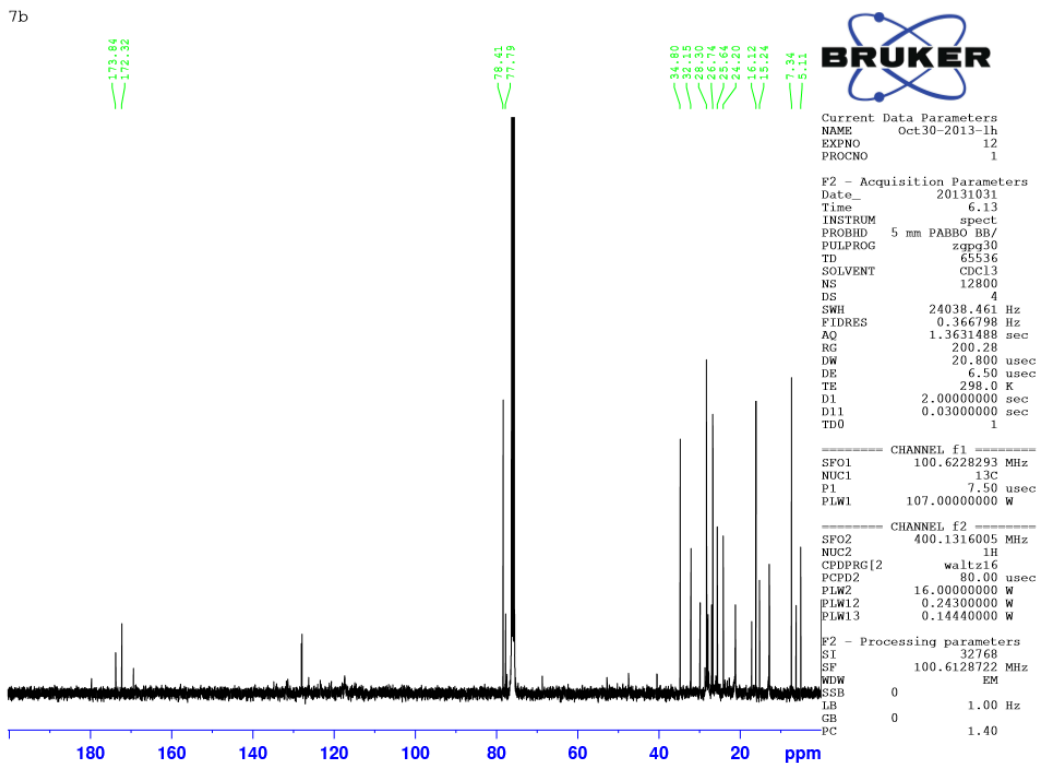
IR (cm^{-1}): 1720 cm^{-1} .

NMR-spekterne viser også små spor av løsemiddel (EtOAc).

7b

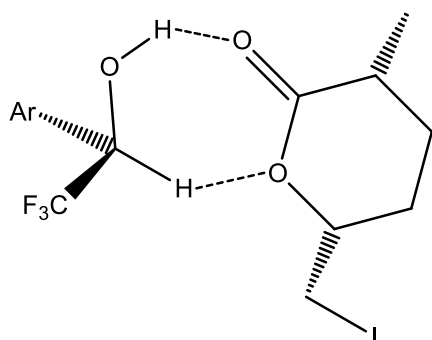


Spekter 3-13: ^1H NMR-spekter av jodlaktone 6.



Spekter 3-14: ^{13}C NMR-spekter av jodlaktone 6.

3.9.4 Kiral analyse

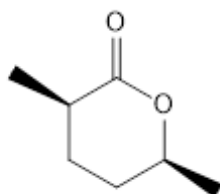


Fremgangsmåte

Jodlaktonet **6** (10 mg, 0.039 mmol) og (*R*)-(-)-1-(9-antryl)-2,2,2-trifluoretanol (32.6 mg, 0.118 mmol) ble løst i CDCl₃, og det ble tatt opp et ¹H NMR-spekter.

¹H NMR-spekteret for metode 2 og 3 viste små forskyvninger i de kjemiske skiftene til dublettene for metylgruppen i jodlaktonet, men resultatene var for uklare til at vi kunne trekke en konklusjon ut fra disse. Det eneste spekteret som viste tegn til splitting av dublettene, var jodlaktonet **6** som hadde blitt syntetisert *uten* katalysator, men også her var det vanskelig å tolke dataene.

3.10 Forsøk på syntese av *cis*-2-metyl-5-heksanolid



C₇H₁₂O₂

Mw: 128.08 g/mol

Utbytte: N/A

3.10.1 Metode 1

Fremgangsmåte

Reaksjonen ble utført i ultralydbad, med temperatur på ca 10 °C. Til en blanding av Zn (0.05 g, 787 µmol) og AcOH (1 mL) ble det dråpevis tilsatt jodlakton **6** (0.02 g, 78.7 µmol) løst i AcOH (3 mL). Løsningen ble rørt ved romtemperatur i 24 timer. Deretter ble den ekstrahert med EtOAc (3x) og vasket med NaOH (3x). Løsemidlene ble deretter destillert bort.

¹H og ¹³C NMR viser tydelig at vi fremdeles sitter igjen med utgangsmaterialet **6**, og at reaksjonen dermed ikke har gått.

3.10.2 Metode 2

Fremgangsmåte

Til en løsning av jodlakton **6** (11 mg, 674 µmol) i benzen (10 mL), ble det tilsatt Bu₃SnH (32 mg, 112 µmol) og AIBN (52 mg, 25.8 µmol). Løsningen ble varmet ved reflux i én time, før den ble kjølt ned til romtemperatur. Løsemidlene ble fjernet ved destillasjon.

Det er vanskelig å se fra ¹H og ¹³C NMR om reaksjonen har gått. Reaksjonen er tidligere kjent[18], men da denne viser til utbytte på 30 %, kan vi forvente bare små mengder av produktet dersom reaksjonen har vært vellykket.

4. Litteratur

1. Xu, R., Y. Ye, and W. Zhao, *Introduction to Natural Products Chemistry*. 2012.
2. Dewik, P.M., *Medicinal natural products - a biosynthetic approach*. 2009: Wiley.
3. Sudek, S., et al., *Identification of the Putative Bryostatin Polyketide Synthase Gene Cluster from "Candidatus Endobugula sertula", the Uncultivated Microbial Symbiont of the Marine Bryozoan Bugula neritina*. *Journal of Natural Products*, 2006. **70**(1): p. 67-74.
4. Kortmansky, J. and G.K. Schwartz, *Bryostatin-1: A Novel PKC Inhibitor in Clinical Development #*. *Cancer Investigation*, 2003. **21**(6): p. 924-936.
5. Sun, M.-K. and D.L. Alkon, *Synergistic effects of chronic bryostatin-1 and α -tocopherol on spatial learning and memory in rats*. *European Journal of Pharmacology*, 2008. **584**(2-3): p. 328-337.
6. Koskinen, A.M.P., *Asymmetric Synthesis of Natural Products*, ed. Wiley. 2012.
7. Mori, K., *Chemical Synthesis of Pheromones and Other Bioregulators*. Postgraduate Chemistry Series, ed. Wiley. 2010, Storbritannia: Wiley.
8. Butenandt, A., R. Beckman, and E.Z. Hecker, *Sexual attractant of the silk moth. Biological testing and isolation of the pure sexual attractant bombykol*. *Physiol Chem*, 1961. **324**: p. 71-83.
9. Butenandt, A., et al., *Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners Bombyx mori. Reindarstellung und Konstitution*. *Z. Naturforsch*, 1959: p. 283-284.
10. Karlson, P. and A. Butenandt, *Pheromones (Ectohormones) in insects*. *Annual Review of Entomology*, 1959. **4**: p. 39-58.
11. Witzgall, P., P. Kirsch, and A. Cork, *Sex pheromones and their impact on pest management*. *Journal of Chemical Ecology*, 2010. **36**: p. 80-100.
12. Nandagopal, V., A. Prakash, and J. Rao, *Know the pheromones: basics and its applications*. *Journal of pesticides*, 2008. **1**(2): p. 210-215.
13. Mori, K., *Recent results in pheromone synthesis*. *Pure & Appl. Chem.*, 1996. **68**(11): p. 2111-2118.
14. Jones, S.C. *Carpenter Bee*. Ohio State University Fact Sheets 2013 [cited 2013 11.11.13].

15. Wheeler, J.W. and S.L. Evans, *Cis-methyl-5-hydroxyhexanoic acid lactone in the mandibular gland secretion of a carpenter bee*. Tetrahedron Letters, 1976. **45**: p. 4029-4032.
16. Yang, J.-H., et al., *Asymmetric synthesis of (2R,5S)-2-methyl-5-hexanolide, the sex pheromone of carpenter bee Xylocopa hirutissima*. Tetrahedron: Asymmetry, 2008. **19**(18): p. 2164-2166.
17. Narasaka, K., Y. Ukaji, and K. Watanabe, *Selective 1,4-Chiral Induction in the Reaction of Enolates Generated from t-Butyl alfa-Hydroxy Carboxylates*. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1987. **60**: p. 1457-1464.
18. Wu, M. and J. Yeh, *An efficient synthesis of (2R,5R)- and (2R,5S)-2-methyl-5-hydrohexanoic acid lactones*. Organic preparations and procedures international, 1994. **26**(6): p. 671-674.
19. Zarbin, P.H.G., et al., *An easy and versatile approach to the synthesis of chiral pheromone lactones via 4,4-dimethyl-2-oxazoline derivatives*. Tetrahedron letters 2004. **45**: p. 7399-7400.
20. Bacardit, R. and M. Moreno-Manas, *Synthesis of 6-lactonic pheromones of Xylocopa hirsutissima and Vespa orientalis and an allomone of some ants of genus Camponotus*. Journal of Chemical Ecology, 1983. **9**(6): p. 703-714.
21. Mori, K. and S. Senda, *Synthesis of the enantiomers of cis-2-methyl-5-hexanolide, the major component of the sex pheromone of the carpenter bee*. Tetrahedron, 1985. **41**(3): p. 541-546.
22. Pirkle, W.H., D.L. Sikkenga, and M.S. Pavlin, *Nuclear Magnetic Resonance Determination of enantiomeric Composition and Absolute Configuration of γ -Lactones Using Chiral 2,2,2-Trifluoro-1-(g-anthryl)ethanol* Journal of Organic Chemistry, 1977. **42**(2): p. 384-386.
23. Pirkle, W.H. and P.E. Adams, *Broad-spectrum synthesis of enantiomerically pure lactones. I. Synthesis of sex pheromones of the carpenter bee, rove beetle, japanese beetle, black-tailed deer, and oriental hornet*. J. Org. Chem., 1979. **44**(13): p. 1979.
24. Tsunoi, S., I. Ryu, and N. Sonoda, *Remote carbonylation. The synthesis of δ -lactones from saturated alcohols and carbon monoxide*. J. Am. Chem. Soc., 1994. **116**: p. 5473-5474.
25. Tungen, J.E., J.M. Nolsøe, and T.V. Hansen, *Asymmetric Iodolactonization Utilizing Chiral Squaramides*. Organic letters 2012. **14**(23): p. 5884-5887.

26. Filippova, L., Y. Stenstrøm, and T.V. Hansen, *An asymmetric iodolactonization reaction catalyzed by a zinc bis-proline–phenol complex*. Tetrahedron Letters, (0).
27. Smith, M.B. and J. March, *March's advanced organic chemistry - reactions, mechanisms, and structure*, ed. Wiley. 2001, Canada: John Wiley & Sons
28. *Thermodynamic vs. kinetic control*. 2013 [cited 2013].
29. Mehta, A. *Thermodynamic Product vs Kinetic Product – with example of enolate formation of 2-methylcyclohexanone*. 2011 [cited 2013 11.11.13].
30. Murai, K. and H. Fujioka, *Recent progress in organocatalytic asymmetric halolactonization*. Heterocycles, 2013. **87**(4): p. 763-805.
31. Baldwin, J.E., *Rules for ring closure*. J.C.S. Chem. Comm., 1976: p. 734-736.
32. Baldwin, J.E., et al., *Rules for ring closure: Ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles*. J. Org. Chem., 1977. **42**(24): p. 3846-3852.
33. Ranganathan, S., et al., *Halo- and selenolactonization: the two major strategies for cyclofunctionalisation*. 2004.
34. Dowle, M.D. and D.I. Davies, *Synthesis and synthetic utility of halolactones*. Chemical society reviews, 1979. **8**(2).
35. Corey, E.J., et al., *Stereo-controlled synthesis of dl-prostaglandins F2.alpha. And E2*. Journal of the American Chemical Society, 1969. **91**(20): p. 5676-5677.
36. Zhou, Q. and B.B. Snider, *Synthesis of (±)-Vibralactone*. Organic letters, 2008. **10**(7): p. 1401-1404.
37. Danishefsky, S., et al., *The total synthesis of dl-vernolepin and dl-vernomenin*. Journal of the American Chemical Society, 1977. **99**(18): p. 6066-6075.
38. Brown, W.V. and B.P. Moore, *Volatile secretory products of an australian formicine ant of the genus Calomyrmex (Hymenoptera: Formicidae)*. Insect Biochemistry, 1979. **9**(5): p. 451-460.
39. TUMLINSON, J.H., et al., *Identification of the Female Japanese Beetle Sex Pheromone: Inhibition of Male Response by an Enantiomer*. Science, 1977. **197**(4305): p. 789-792.
40. Snyder, S.A., D.S. Treitler, and A.P. Brucks, *Halonium-induced cyclization reactions*. Aldrichimica Acta, 2011. **44**(2): p. 27-37.
41. Bougault, J., *Le Bore et ses composés minéraux, par J. Bougault*. 1904, Paris: A. Joanin.

42. French, A.N., S. Bissmire, and T. Wirth, *Iodine electrophiles in stereoselective reactions: recent developments and synthetic applications*. Chem. Soc. Rev., 2004. **33**: p. 354-362.
43. Zhou, Q. and B.B. Snider, *Synthesis of (+-)-Vibralactone*. Organic Letters, 2008. **10**(7): p. 1401-1404.
44. Wang, M., et al., *Enantioselective iodolactonization catalyzed by chiral quaternary ammonium salts derived from cinchonidine*. Journal of Organic Chemistry, 2003. **69**: p. 2874-2876.
45. Evans, D.A., M.D. Ennis, and D.J. Mathre, *Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of alfa-substituted carboxylic acid derivatives*. J. Am. Chem. Soc., 1985. **104**: p. 1737-1739.
46. Bartlett, P.A., D.P. Richardson, and J. Myerson, *Electrophilic lactonization as a tool in acyclic stereocontrol*. Tetrahedron, 1984. **40**(12): p. 2317-2327.
47. Hodgson, D.M., J. Kloesges, and B. Evans, *Asymmetric synthesis of terminal N-tert-butylsulfinyl aziridines from organoceriums and an alfa-chloroimine*. Organic letters, 2008. **10**(13): p. 2781-2783.
48. Ghosh, A.K. and G. Gong, *Total Synthesis and Revision of C6 Stereochemistry of (+)-Amphidinolide W*. Journal of Chemistry, 2005.