

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

Masteroppgave 2014  
60 stp

# Forsøk på syntese av (all-Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15, 19,22,25,28-nonan

Synthesis towards  
(all-Z)-hentriaconta-3,9,12,15,19,22,25,28-  
nonane

Ida Synnøve Aarum



## Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap, under Fakultetet for veterinærmedisin og biovitenskap ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet.

Takk til mine to veiledere, Professor Yngve Stenstrøm og Professor Trond Vidar Hansen, for god veiledning under stressende tider.

Takk til labingeniør Anne Gravdahl for førstehjelp og bestilling av kjemikaler. Takk til alle stipendiatene for at dere hjalp meg i gang og kom med gode tips.

Takk til Dag Ekeberg for å ha utført MS analysene i denne oppgaven og lært meg mye underveis. Også takk til Nils K. Afseth på Nofima for å ha tatt Raman-spekter.

Takk til Pronova Biopharma for et uvurdelig utgangsmateriale som denne oppgaven ikke kunne vært foruten.

Og til slutt stor takk til alle som har vært i "lab-gangen" for mange underholdene dager, det hadde ikke vært det samme uten dere.

Ås, mai 2014.

Ida Synnøve Aarum

## Sammendrag

Målet med oppgaven var å syntetisere hydrokarbonet (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan (**1**). Dette hydrokarbonet er et lang kjedet, flerumettet hydrokarbon (LC-PUCH) som er funnet i flere mikroorganismer, blant annet slekten *Shewanella*.

Syntesen av **1** er basert på kommersielt tilgjengelige fettsyren eicosapentaensyre-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre) som startmateriale for C-31 hydrokarbonet. Dette blir gjort via en addisjonsreaksjon av aldehydet **17** og alkynet **18** til propargylalkoholen **16** med et utbytte på 39 %.

Propargylalkoholen ble forsøkt redusert på flere måter, blant annet ved bruk av Appel- og Barton-McCombie-reaksjonen, men uten hell. Propargylalkoholen **16** ble omsatt til propargyljodid **22** via mesylatet **23** med gode utbytter.

For å fullføre syntesen ble det forsøkt flere forskjellige strategier. Direkte semi-hydrogenering av **22** med Lindlar katalysatorer med håp om at dette skulle lede til hydrogenolyse av jodbindingen ga kun reduksjon av dobbeltbindingen til alkenjodid **25**. Fjerning av halogenet med  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  fra mesylatet **23** ga heller ikke ønsket produkt. Det ble da forsøkt å redusere propargyljodid **22** til tilsvarende alkyn **15**, men dette resulterte i dannelse av allenet **26**.

Allenet **26** ble til sist forsøkt redusert med to metoder, med Lindlar katalysator og med en 10 % Pd-C katalysator. Hydrogenering ble kun observert ved sistnevnte katalysator, men dessverre med mye overhydrogenering og målmolekylet **1** ble ikke syntetisert.

Videre undersøkelse av en mer optimalisert hydrogenering vil trolig føre til en syntese av **1**. På grunn av tid ble ikke dette forsøkt i denne oppgaven. Med bakgrunn i arbeidet som er gjort og forslagene til videre arbeid, kan dette føre frem til en god syntesevei av målmolekylet **1**.

## Abstract

Synthetic studies towards the long chain polyunsaturated hydrocarbon (LC-PUCH), (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriaconta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonane (**1**). The LC-PUCH in this thesis have been found in several microorganisms, including the genus *Shewanella*.

The synthesis of **1** is based on commercially available fatty acid eicosapentaenoic acid ((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanoic acid) as the starting material for the C-31 hydrocarbon. This is done by an addition reaction of the aldehyde **17** and the alkyne **18** to the alcohol **16** with a yield of 39%.

The alcohol **16** was attempted reduced in several ways, including using Appel- and Barton-McCombie reaction without luck. The alcohol **16** was converted into the iodide **22** through mesylate **23** with good yields.

To complete the synthesis there was several attempted strategies, one was direct semi-hydrogenation of **22** with Lindlar catalysts, with the hope that this would lead to hydrogenolysis of the iodine bond. Only reduction of the triple bond to give alkeniodide **25** was achieved. Removal of the halogen with  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  from mesylate **23** did not give the desired product. It was then attempted to reduce iodide **22** to the corresponding alkyne **15**, but this resulted in the formation of allene **26**.

Allene **26** was at the end attempted to be reduced by two different methods, using Lindlar and a 10% Pd/C catalyst. Hydrogenation was only observed with the latter, but unfortunately this gave a lot of over hydrogenation and the target molecule **1** was not synthesized.

Further examination of a more optimized hydrogenation is likely to lead to a synthesis of **1**. Unfortunately because of limited time this was not attempted in this paper. Based on the work done and suggestions for future work, it should be possible to synthesis the target molecule **1**.

## Forkortelser

ACP	Acyl bæreprotein ("Acyl Carrier Protein")
AD/HD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
AMD	Aldersbetinget makulardegenerasjon ("Age-related macular degeneration")
CoA	Coenzym A
DCM	Diklorometan
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
DMF	Dimetylformamid
EFA	Essenielle fettsyrer ("Essential Fatty Acids")
EPA	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre
LC-PUFA	Langkjedet flerumettet fettsyre ("Long Chained Polyunsaturated Fatty Acid")
LC-PUHC	Langkjedet flerumettet fettsyre ("Long Chained Polyunsaturated Hydrocarbons")
Ms	Mesylat (-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , metylsulfonyl)
MsCl	Mesylklorid
Pd/C	Palladium adsorbert på karbon
PUHC	Flerumettet hydrokarbon ("Polyunsaturated Hydrocarbon")
PUFA	Flerumettet fettsyre ("Polyunsaturated Fatty Acid")
Rt	Romtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Tosylat (-SO <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>3</sub> , toulensulfonyl)
TsCl	<i>p</i> -toulensulfonylklorid

## Generelle bemerkninger

IUPAC-nomenklatur er i størst mulig grad brukt for navnsetting av forbindelser. For  $\delta$ -verdier fra NMR benyttes punktum i stede for komma. Eksempelvis 1.9 fremfor 1,9. Figurene i teoridelen er tegnet på enkel måte og representerer ikke molekylens romlige orientering, bortsett fra når dette er spesielt bemerket.

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	I
Sammendrag.....	II
Abstract.....	III
Forkortelser .....	IV
Generelle bemerkninger.....	V
1 Introduksjon .....	1
1.1 Naturprodukter og naturlig forekommende polyumettede forbindelser.....	1
1.2 Litt mer om metabolitter og deres biosyntese.....	2
1.3 Lipider .....	2
1.3.1 Fettsyrer og deres biosyntese .....	5
1.3.2 Langkjedet flerumettete fettsyrer og deres biosyntese .....	7
1.3.3 Helseeffekter forbundet med LC-PUFAs.....	11
1.3.4 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner .....	11
1.4 Kjemisk bakgrunn .....	13
1.4.1 Syntese av flerumettete fettsyrer og –derivater.....	13
1.4.2 Hydrogenering .....	15
1.4.3 Deoksygenering .....	16
1.4.4 Allener .....	18
1.5 Retrosyntese av målmolekylet .....	19
1.6 Mål og bakgrunn for oppgaven.....	21
2 Resultater og diskusjon .....	22
2.1 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodopentadeka-3,6,9,12-tetraenyl)pyran-2-on (20) 22	
2.2 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (19) ...	22
2.3 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (17) .....	23
2.4 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-hexadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18) .....	24



2.5	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-og lignende (16).....	26
2.6	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22) .....	27
2.7	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne-17-yl metansulfonat (23) og (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-yl 4-toulensulfonat (24) .....	28
2.8	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15) .....	29
2.9	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22) .....	31
2.10	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-18-jodohentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (25).....	32
2.11	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15) .....	33
2.12	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,16,19,22,25,28-dekaen (26) .....	34
2.13	Forsøk på syntese (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1).....	35
2.14	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1).....	36
2.14.1	Metode 1 Lindlars katalysator .....	37
2.14.2	Metode 2 10 %Pd-C .....	37
3	Oppsummering og veien videre.....	38
4	Konklusjon .....	40
5	Eksprimentelt.....	41
5.1	Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodopentadeka-3,6,9,12-tetraenyl)pyran-2-on (20) 41	
5.2	Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (19) ...	43
5.3	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (17) .....	45

5.4	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-hexadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18) .....	47
5.5	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-og lignende (16).....	52
5.6	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22) .....	56
5.7	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne-17-yl metansulfonat (23) og (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-yl 4-toulensulfonat (24) .....	57
5.8	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15) .....	63
5.9	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22) .....	64
5.10	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-18-jodohentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (25).....	67
5.11	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15) .....	70
5.11.1	Metode 1: .....	70
5.11.2	Metode 2: .....	70
5.11.3	Metode 3: .....	70
5.11.4	Metode 4: .....	70
5.12	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,16,19,22,25,28-dekaen (26) .....	71
5.13	Forsøk på syntese (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1) 1.....	74
5.14	Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1) 2.....	75
5.14.1	Metode 1 Lindlars katalysators:.....	75
5.14.2	Metode 2, 10%Pd-C: .....	75
6	Vedlegg .....	78

7 Referanser.....82

# 1 Introduksjon

## 1.1 Naturprodukter og naturlig forekommende polyumettede forbindelser

Naturprodukter er et vidt begrep, det omfatter alle organiske forbindelser som blir produsert av levende systemer. Isolering og undersøkelse av naturprodukter er et interessant område for oppdagelse av nye mulige legemidler. Av dagens medisiner er over halvparten et naturprodukt eller et naturprodukt derivat. Innenfor kreftmedisin er denne andelen til og med over 60 %. Mange naturprodukter har interessante biologiske virkninger også utenfor den organismen som produserer forbindelsen. Modifiseringer av naturproduktet kan føre til både en økning og en minking i effektivitet og selektivitet for et medikament.<sup>1</sup>

Det er en rekke naturlig forekommende polyumettede naturprodukter i dag som har blitt isolert og strukturoppklart, for eksempel polyumettede fettsyrer, polyketider og polyumettede hydrokarboner. Et eksempel på et naturlig forekommende, polyumettet hydrokarbon er sekundærmetabolitten, (all-Z)-3,6,9,12,15,19,22,25,28-hentriacontanonaene (**1**) (se Figur 1.1.1). Denne forbindelsen som er et eksempel på et langkjedet flerumettet hydrokarbon (LC-PUCH) er målmolekylet i denne oppgaven. Forbindelsen stammer fra marine organismer som *Shewanella amazonensis* SB2B, *Colwellia psychererythraea*, *Shewanella* sp. strain osh08, men også funnet i flere andre mikroorganismer. Denne forbindelsen ble først funnet i arktiske dyphavsbakterier, men har senere også blitt funnet i mesofiliske bakterier.<sup>2-7</sup>

Karakteristisk for **1** er at den har et oddetall karbonatomer (31) i en rettkjede.

Dobbeltbindingene er skilt med en metylen-gruppe bortsett fra midt på kjeden hvor det er to metylen-grupper mellom dobbeltbindingene.



**1**

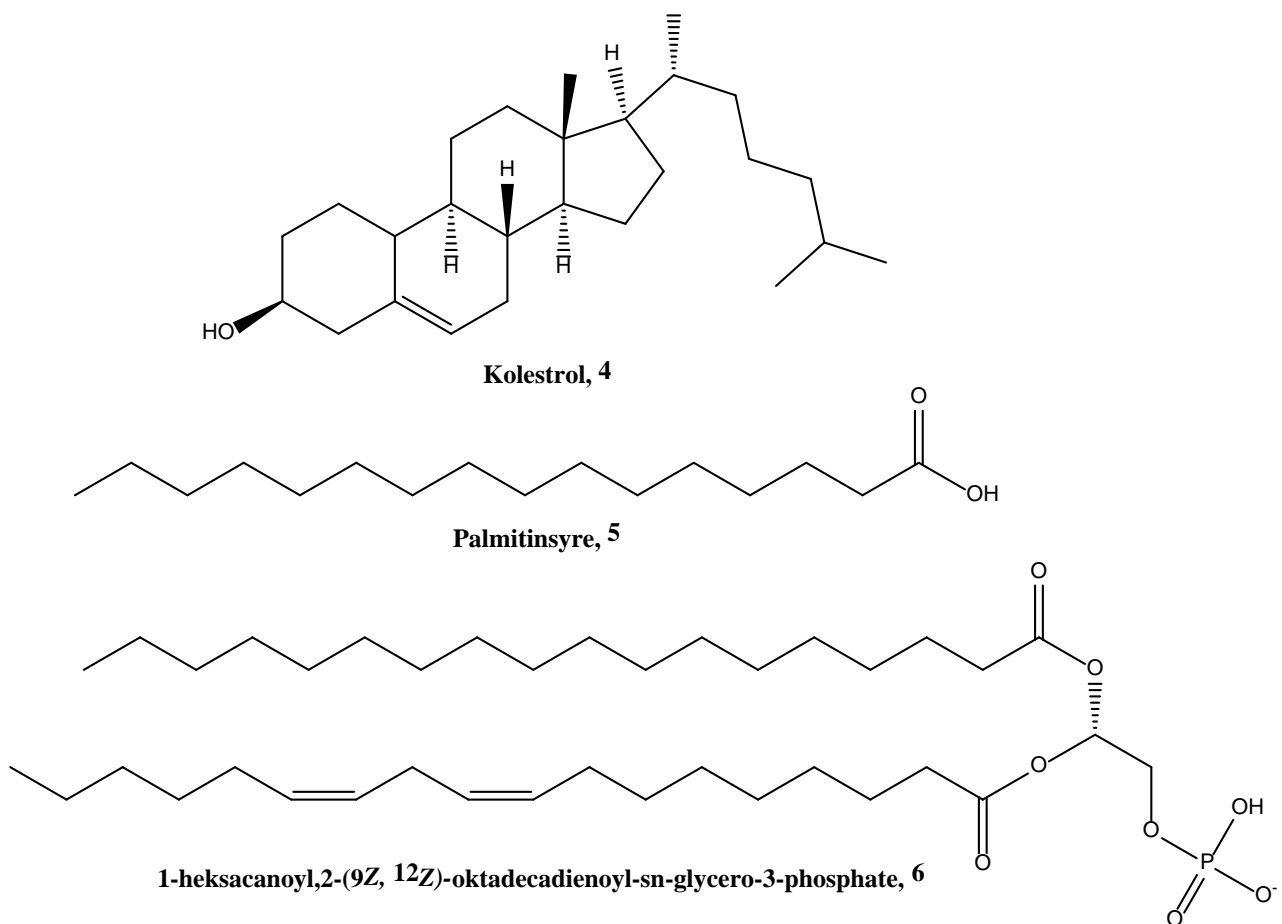
**Figur 1.1.1** Målmolekylet (all-Z)-3,6,9,12,15,19,22,25,28-hentriacontanonaene (**1**).

De samme mikroorganismene som produserer **1** produserer også  $\omega$ -3 fettsyrene eikosapentaensyre (EPA, **2**) og dokosaheksaensyre (DHA, **3**)<sup>8</sup>, se Figur 1.1.2.



består av forsåpete lipider, slik som glycerider (fett og oljer) og fosforlipider, i tillegg ikke-forsåpete lipider, spesielt steroider.”<sup>11</sup>. Det har vært flere forslag til oppdateringer av denne definisjonen, hvorav en nyere versjon definerer lipider som ”hydrofobe eller amfipatiske små molekyler som helt eller delvis stammer fra karbanion-baserte kondensasjoner av tioestere og/eller fra karbokation-baserte kondensasjoner av isoprenenheter”<sup>12</sup>.

Lipider er naturligprodukter som har mange ulike oppgaver i cellen. I hovedsak blir de brukt som cellemembran eller energilager, men de fungerer også som biologiske regulatorer i cellen.<sup>13a</sup>. Klassifisering av lipider er omfattende og det er flere klassifiseringsmåter. Fysikalske egenskaper ved romtemperatur (flytende eller faste lipider), polaritet (polare eller upolare lipider), deres nødvendighet for mennesker (essensielle eller ikke-essensielle fettsyrer) eller deres struktur (enkle eller komplekse) er noen eksempler på slike klassifiseringer.<sup>14a</sup>



**Figur 1.3.1** Eksempler på typiske lipider i en celle

Basert på struktur kan lipider bli delt inn i tre grupper; deriverte, enkle og komplekse. De deriverte lipidene inneholder frie fettsyrer og alkoholer. Det er disse som bygger opp de enkle og komplekse lipidene. Palmitinsyre (5) i Figur 1.3.1 er en slik fri fettsyre. Enkle lipider er lipider som ved hydrolyse blir to forskjellige komponenter, dette er ofte alkoholer og syrer. Noen eksempler på slike er steroler (Kolestrol (4), Figur 1.3.1), deres estere og voksestere. Komplekse lipider vil ved hydrolyse bli tre eller flere komponenter, eksempler på dette er lipider som fosfolipider ((6), Figur 1.3.1), glykolipider og sphingolipider.<sup>14a</sup>

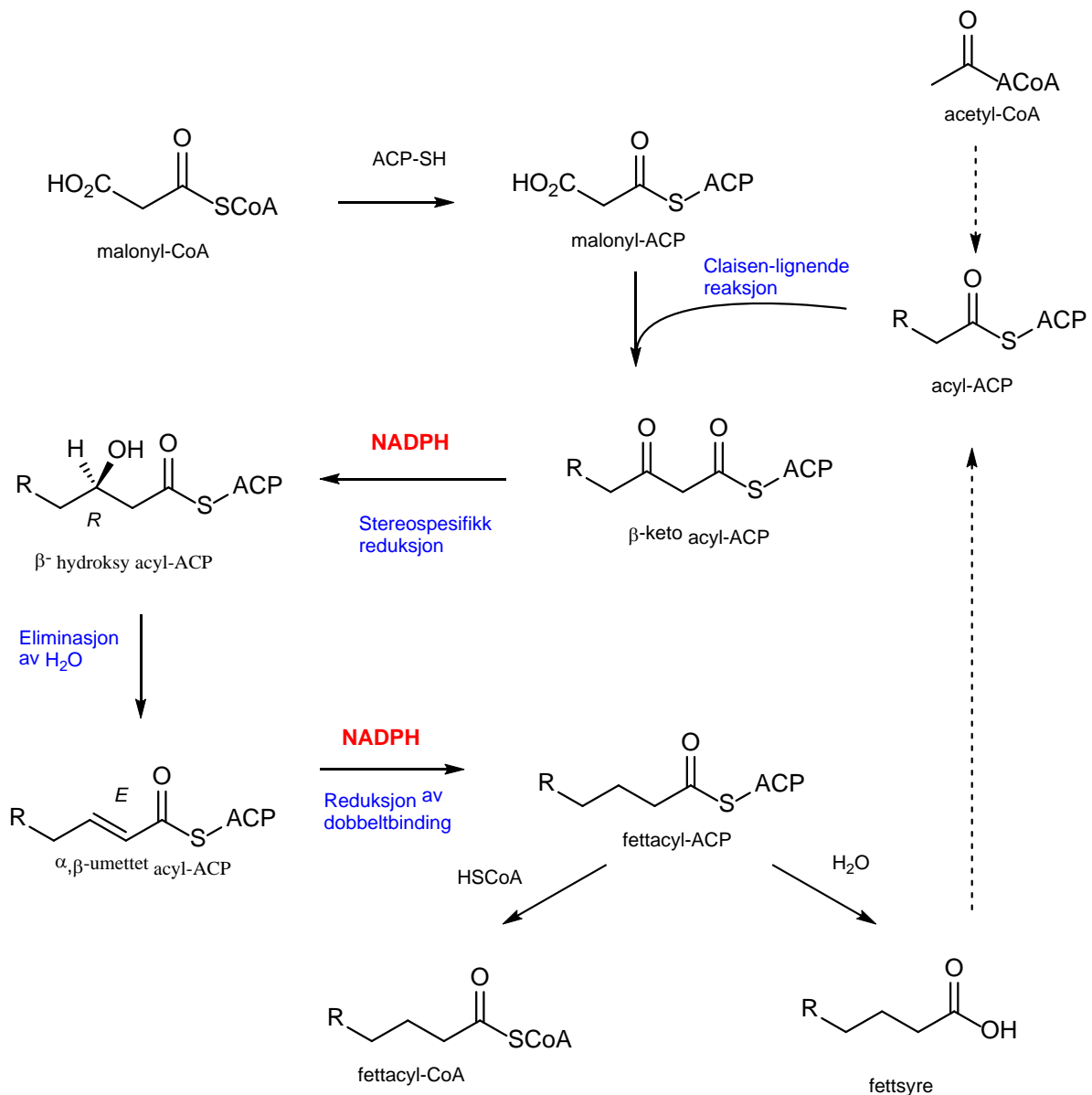
Cellemembraner består hovedsakelig av fosfolipider slik som 6, men den består også av andre komponenter som proteiner, steroider, glykolipider og flere andre.<sup>15</sup> Cellens mobilitetsegenskaper er ofte viktig for organismens overlevelse. Det er flere fysiske og kjemiske faktorer som styrer denne mobiliteten, som temperatur, trykk, membranpotensial, fettsyresammensetning, protein inkorporering og konsentrasjon av  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>14b</sup> Celleflyten er en av de viktigste egenskapene til en cellemembran og er essensiell for optimal funksjon av reseptorer, membranbundet enzymer og ionekanaler. Denne celleflyten har blitt koblet med blant annet konsentrasjonen av flerumettede fettsyrer (PUFAs) som er esterifisert til glykolipider.<sup>16</sup>

Fettsyrer er definert som alifatisk monokarboksyliksyrer avledet fra eller beholdt i ester form i olje, voks, animalsk- eller vegetabilisk fett. Naturlige fettsyrer har ofte en lengde på fire til 28 karboner, er uforgrenet og med partall<sup>11</sup>. Selv om de fleste fettsyrene funnet i naturen er rettkjedete er det også funnet eksempler på forgreinede og sykliske strukturer, dette primært i bakterier.<sup>13a</sup>

Fettsyrer kan kombineres til mer komplekse lipider som triglyserider eller fosfolipider. Det er i form av triglyserider mesteparten av fettene lagret. I flercellede organismer som dyr og planter er det ofte inndelt egne celler for dette formålet. De kalles henholdsvis *adipocyter*<sup>13</sup> og *olesomer*<sup>17</sup> hvor store fettdråper opptar mye av den intracellulære plassen. I plantevev består lipidene ofte av umettet fett som forekommer som flytende oljer. Triglyserider har også noen andre roller i tillegg til å fungere som energilagere. De kan hjelpe til med å dempe sjokkskader for organer, og fungere som varmeisolasjon ved lavere temperaturer. Dette gjelder spesielt i marine pattedyr da disse trenger å opprettholde en høyere temperatur enn sjøvannet som omgir dem<sup>13b</sup>.

### 1.3.1 Fettsyrer og deres biosyntese

Mange biosynteser er studert nøye. Kjennskap til disse er viktig da de kan gi inspirasjon til synteser av de samme forbindelsene. Biosyntese av fettsyrer er en “de novo”- prosess som gir en C-18 mettet fettsyrekjede, fra en C-2 forbindelse (acetyl-gruppe) via mange trinn<sup>18a</sup>, se Skjema 1.3.1. Som tidligere nevnt har de fleste naturlige fettsyrene har et partalls antall karbonatomer, men det finnes noen naturlige oddetalls fettsyrer. Ofte vil syntese av disse oddetalls fettsyrer foregå med at organismen starter med et annet startmolekyl enn malonsyre, som for eksempel propansyre<sup>18a</sup>

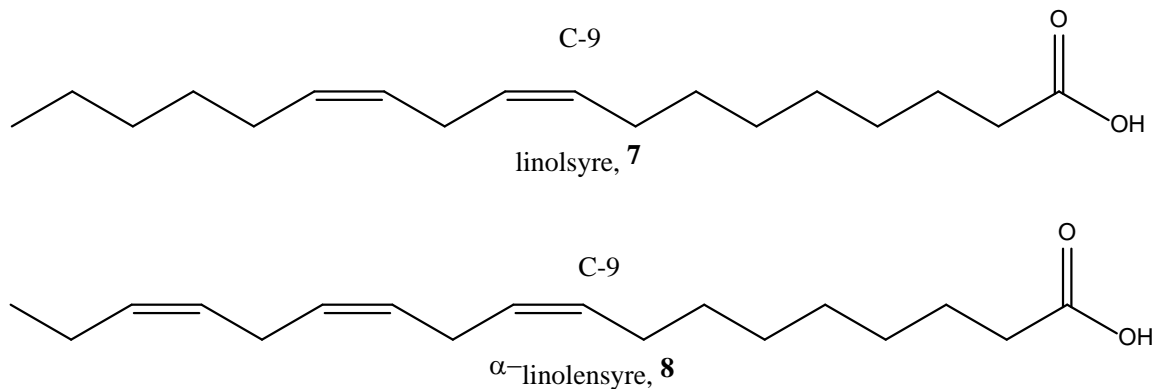


Skjema 1.3.1 Biosyntese av mettede fettsyrer<sup>9b</sup>.



Mange viktige naturlige forekommende fettsyrer er umettede fettsyrer. En énumettet eller flerumettet fettsyre inneholder henholdsvis en eller flere dobbeltbindinger i karbonkjeden, mens en mettet fettsyre ikke inneholder slike dobbeltbindinger.

I Figur 1.3.2 er det fremstilt to eksempler på noen flerumettede fettsyrer. I naturlig forekommende umettede fettsyrer er det mer vanlig at orienteringen til dobbeltbindingene er i *Z* og ikke *E* konfigurasjon. Dette fører til en viktig strukturell egenskap i umettede fettsyrer ved at deres romlige struktur inneholder “knekker” og opptar større plass enn vanlig. Umettede fettsyrene kan ikke bli pakket like godt som mettede fettsyrer og får dermed et lavere smeltepunkt enn sistnevnte. Ved romtemperatur er mange av de umettede fettsyrene i flytende form og er klassifisert som oljer.<sup>13a</sup>



**Figur 1.3.2 Essensielle fettsyrer**

Innføring av dobbeltbindinger i fettsyrer skjer via et mikrosomalt system som dehydrogenerer fettsyrene med enzymet “fatty acyl-CoA desaturase”. Den første dobbeltbindingen som blir introdusert er på karbonet  $\Delta^9$ . I animalskeceller er det flere dehydrogenase enzymer, og disse enzymerne introduserer dobbeltbindinger mot karboksylgruppen. Planteceller inneholder andre typer dehydrogenase enzymer og introduserer dobbeltbindinger mot metyl-enden av fettsyren<sup>18a</sup>. En alternativ måte å nummerere umettede fettsyrene, er å telle i fra metylenden til første dobbeltbinding. Ved en slik nummerering vil linolsyre (7) være en (C18:2)  $\omega$ -6 fettsyre og  $\alpha$ -linolensyre (8) en (C18:3)  $\omega$ -3 fettsyre<sup>9b</sup>.

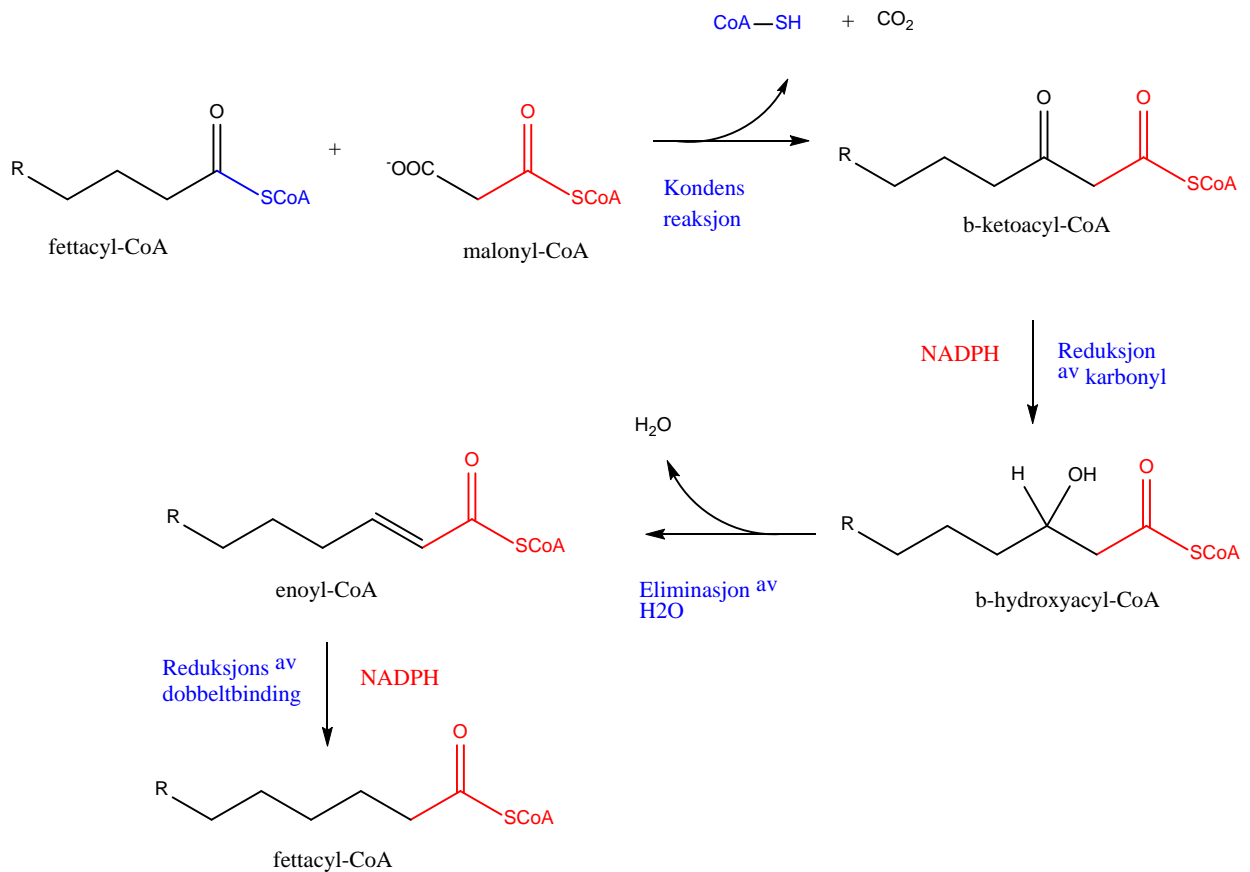
### 1.3.2 Langkjedet flerumettede fettsyrer og deres biosyntese

I Avsnitt 1.3.1 ovenfor blir det nevnt hvordan énumettede og flerumettede fettsyrer blir syntetisert i animalske og vegetative celler, men dette gjelder kun fettsyrer opp til C-18 i karbonkjedelengde. Langkjedet flerumettede fettsyrer (LC-PUFA) er fettsyrer som EPA og DHA. Disse har 20 eller flere karboner og samtidig to eller flere dobbeltbindinger i kjeden.

LC-PUFAs er ofte biosyntetisert i fra palmitolensyre (16:1,cis- $\Delta^9$ ), oljesyre (18:1,  $\Delta^9$ ), linolsyre (7) og  $\alpha$ -linolensyre (8). De to sistnevnte av disse er to av de viktigste essensielle fettsyrene (EFAs) vi må innta via plantekost, da pattedyr ikke er i stand til å syntetisere disse<sup>19</sup>. EFAs er startmateriale for blant annet EPA, DHA, prostaglandiner og leukotriener, som alle er viktig for god helse. Fisk er en av de store inntaks kildene for EPA og DHA og som ofte blir referert til kun som  $\omega$ -3 fettsyrer i dagligtale.<sup>9b</sup>

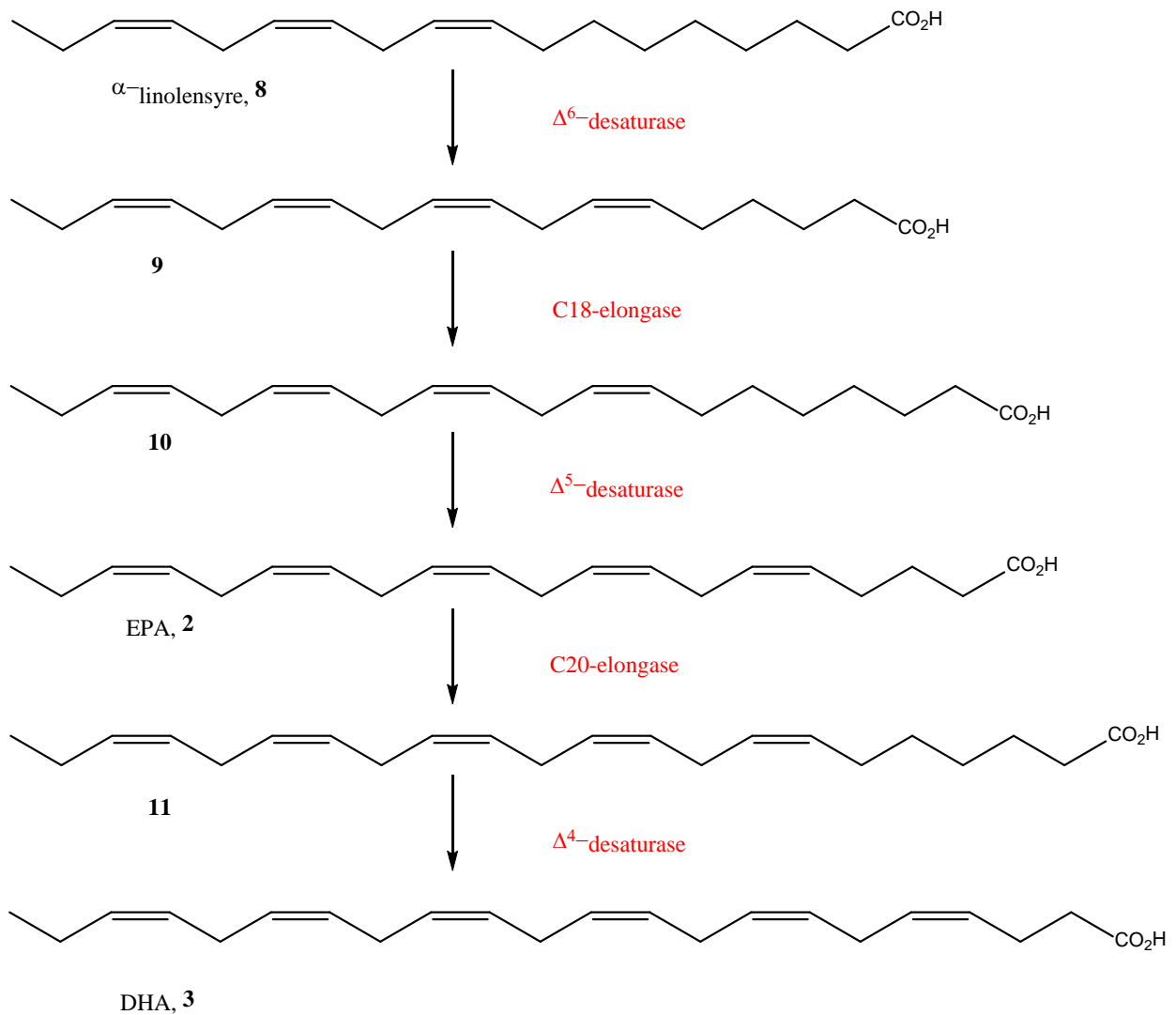
For at fettsyrene skal bli lengre enn 18 karbonatomer må de igjennom et annet mikrosomalt biosyntese system som har likhetstrekk med fettsyresyntesen. Dette systemet forlenger en fettsyre med to karboner for hver omgang. Det begynner med en langkjedet fettsyre-CoA som kondenserer med malonyl-CoA. En rekke energikrevende trinn som reduksjon, dehydrering og reduksjon igjen, fører til en forlengelse av karbonkjeden med to karboner, se Skjema 1.3.2

<sup>13b</sup>



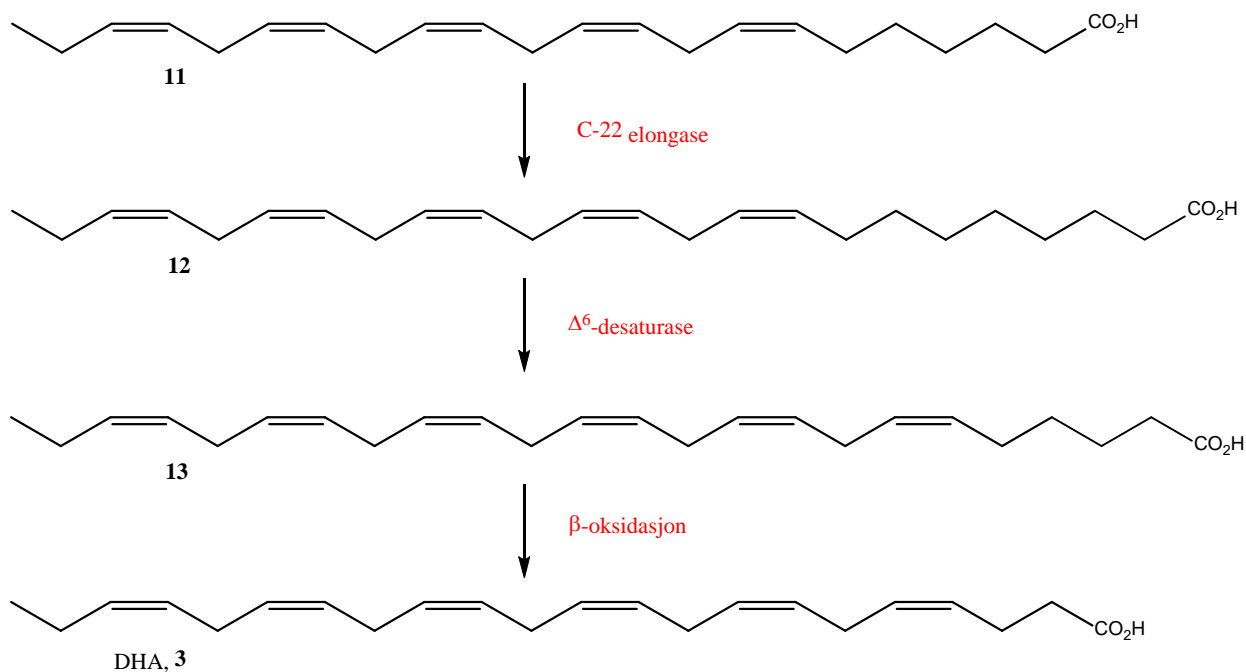
### Skjema 1.3.2 Elongering av fettsyrer<sup>13b</sup>

Dette systemet i samarbeid med  $\Delta^9$ -,  $\Delta^6$ -,  $\Delta^5$ - og  $\Delta^4$ -desaturase enzymene skaper disse langkjedete umettede fettsyrene. Det foregår ved at en C-18 fettsyre blir avmettet til en  $\Delta^6$ -umettet fettsyre, via  $\Delta^9$ - og  $\Delta^6$ -desaturase, før forlengelse til en C-20 fettsyre. Dette kan igjen avmettes og forlenges til en enda lengre flerumettet fettsyre.<sup>9b</sup> Denne biosynteseveien har i senere tid blitt revidert med et mulig alternativ for forlengelse mellom EPA og DHA.



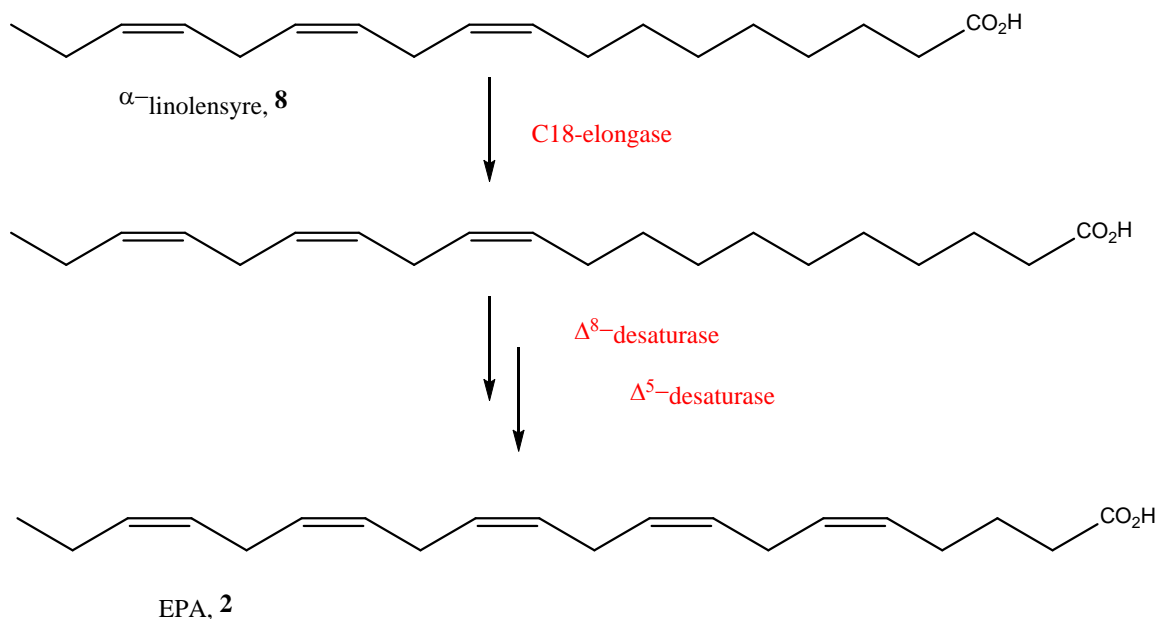
### Skjema 1.3.3 Svært skjematisk biosyntese av EPA og DHA<sup>20</sup>

I Skjema 1.3.3 er det fremstilt en skjematisk oversikt over den først antatte biosyntesen av LC-PUFAs, men nyere forskning har vist at det finnes et alternativ for denne biosyntesen av DHA. I denne veien, fremstilt i Skjema 1.3.4, blir EPA, som tidligere, forlenget til C-22 fettsyren **11**. Deretter blir **11** forlenget til en C-24 fettsyre, som blir avmettet med  $\Delta^6$ -desaturase før den gjennomgår et  $\beta$ -oksidasjonstrinn til DHA, **3**. Denne biosynteseveien har blitt funnet i blant annet to terrestriskedyr, som beskrevet i en publikasjon av Gemperlein *et al.*<sup>21</sup>



**Skjema 1.3.4 Skjematisk fremstilling av ny alternativsyntesevei for DHA<sup>21</sup>**

Det finnes også et tredje alternativ for biosyntese av LC-PUFAs, kalt “den alternative biosynteseveien”, dette biosystemet involverer et annet enzym kalt  $\Delta^8$ -desaturase.  $\alpha$ -linolensyre **8**, eller linolsyre **7**, blir først forlenget til C-20 fettsyrer etterfulgt av  $\Delta^8$ - og  $\Delta^5$ -avmettning.<sup>22</sup> Den alternative biosynteseveien ble først identifisert i et pattedyr, men har senere også blitt funnet i andre mikroorganismer.<sup>23, 24</sup> Biosyntesen er skissert ut i Skjema 1.3.5 og det er spekulert i at denne også finner sted i blant annet *Sphaeroforma artica*<sup>22</sup>, som målmolekylet i denne oppgaven blant annet har blitt isolert fra.



**Skjema 1.3.5 Alternativ biosyntese av EPA<sup>20, 22</sup>**

### 1.3.3 Helseeffekter forbundet med LC-PUFAs

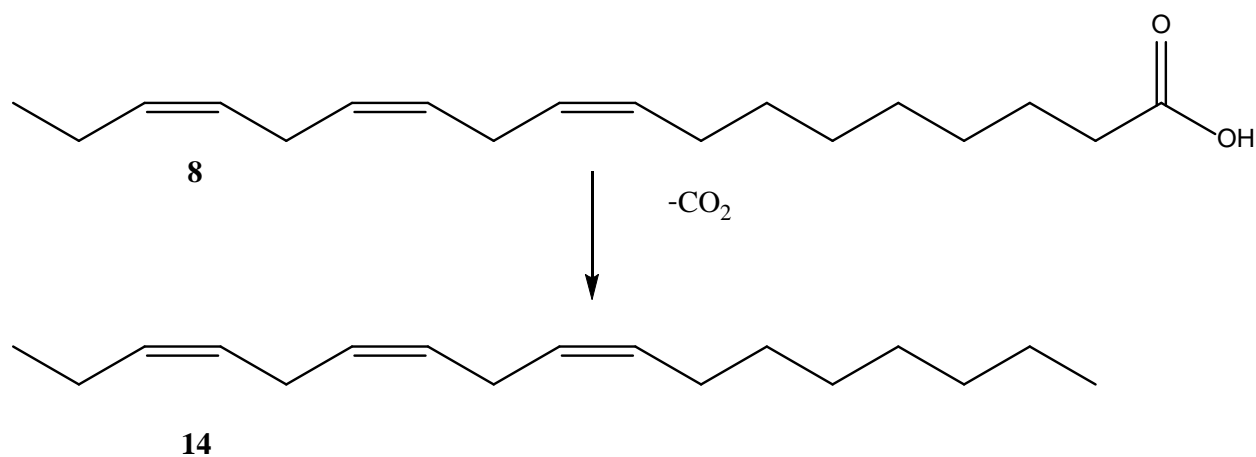
Polyumettede fettsyrer som EPA og DHA, har lenge vært antatt å ha gunstige helseeffekter. På 1960 tallet ble det rapportert at inuitter på Grønland hadde signifikant lavere risiko for hjerte- og karsykdommer enn for eksempel i USA eller Danmark, selv om de inntok tilsvarende store mengder med fett. Observasjoner som ble gjort i andre land hvor mye av kosten bestod av fisk og marine produkter viste seg også å ha lav forekomst av hjerte- og karsykdommer<sup>25</sup>.

Nyere forskning har vist at EPA og DHA omsettes i kroppen til metabolitter som har gunstige helseeffekter. Eksempler på dette er tromboksaner, prostaglandiner og leukotriener. Det er viktig å innta de essensielle fettsyrene slik som **7** og **8** i Figur 1.3.2 i kosten, da disse er utgangsmaterialene i kroppen for omgjøring til EPA og DHA som igjen er forgjengeren til nevnte hormon-forbindelser. Derimot er det kun en liten del av de inntatte essensielle fettsyrene som blir konvertert til EPA og DHA i kroppen.<sup>26</sup>

### 1.3.4 Biosyntese av langkjedede hydrokarboner

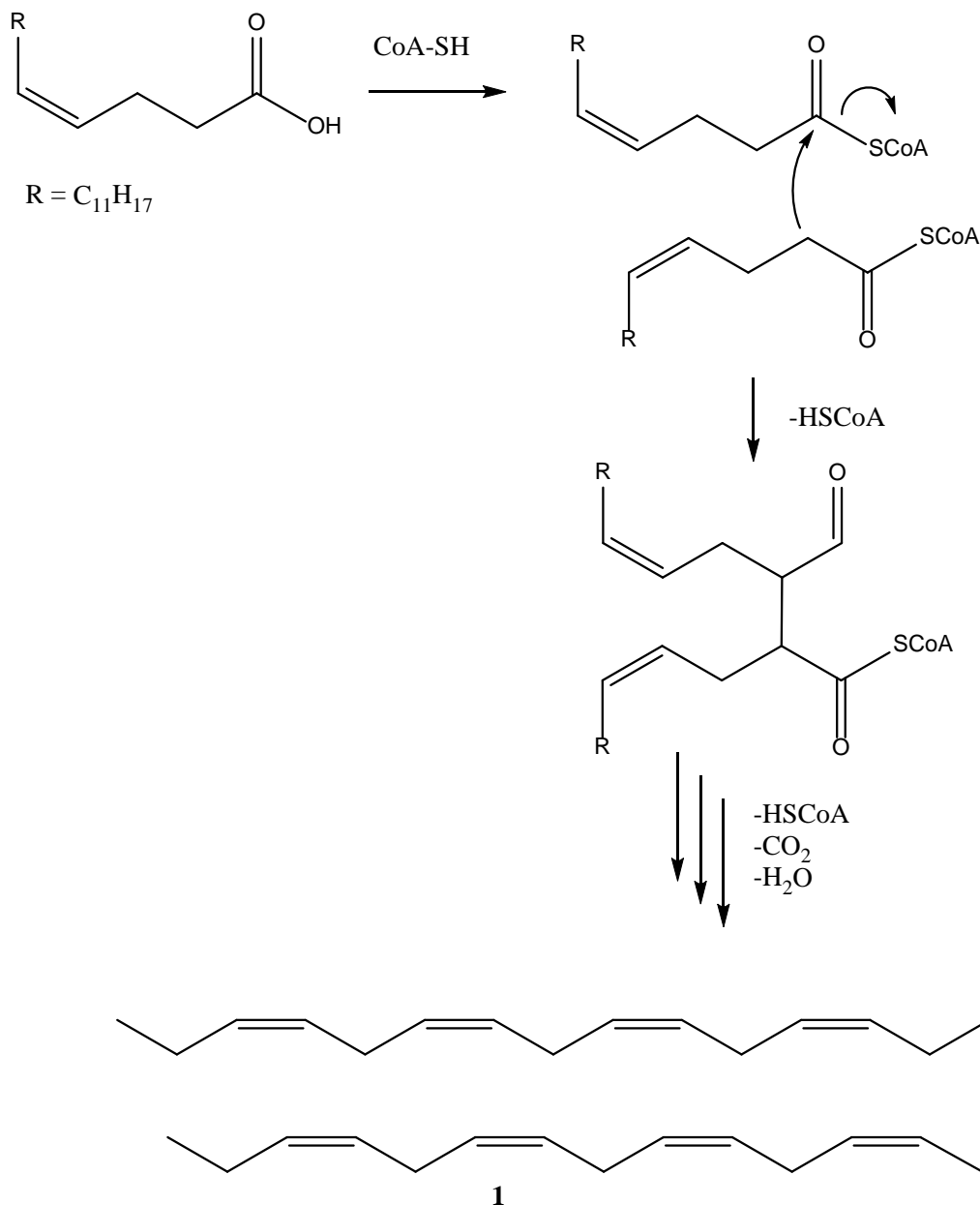
Interessen for hvordan mikroorganismer syntetiserer langkjedede hydrokarboner har økt de siste årene. En viktig motivasjon for dette er samfunnets stadig økende behov for eksempelvis høy-energetisk bio-drivstoff<sup>6</sup>. Det er hovedsakelig to hypotetiske biosynteseveier

for dannelse av slike umettede hydrokarboner. Den første mulighet er en dekarboksylering av en tilsvarende LC-PUFA til en LC-PUCH med  $C_{n-1}$ ,<sup>5</sup> se Skjema 1.3.6. Denne metoden vil trolig ikke gi opphav til LC-PUHCs slik som **1**, da ingen tilsvarende C-32 fettsyre er blitt observert i mikroorganismene<sup>4</sup>.



**Skjema 1.3.6 Dekarboksylering av  $\alpha$ -linolensyre (8).**<sup>5, 20</sup>

Den andre muligheten er en “head-to-head” –kondensasjon av to fettsyrer og ligner mye på en vanlig Claisen kondensasjon. Denne kondensasjonen danner en karbon-karbon binding mellom en karboksylgruppe og et  $\alpha$ -karbon med to forskjellige karboksylsyrer. Dette resulterer i en hydrokarbonkjede som har en lengde mellom C-23 og C-33, med en eller flere dobbeltbindinger.<sup>4, 5, 7</sup> Reaksjonen er skisser i Skjema 1.3.7 under.



Skjema 1.3.7 "Head-to-head" -kondensasjon av fettsyrer til mål molekylet (1) <sup>5, 20</sup>

## 1.4 Kjemisk bakgrunn

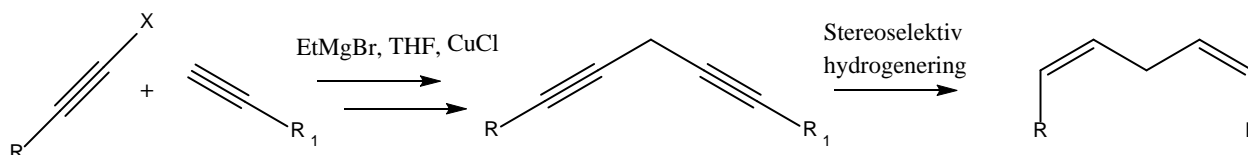
### 1.4.1 Syntese av flerumettede fettsyrer og –derivater.

Syntese av PUFAs og derivater av dette har vært et mye studert tema i de siste 50 årene. Dette fordi mange av disse forbindelsene og ikke minst derivater og metabolitter av disse har vist seg å ha stor innvirkning på organismene og da spesielt på mennesket. De største utfordringene med en slik syntese er å få de ikke-konjugerte Z-dobbelbindingene. For å få til



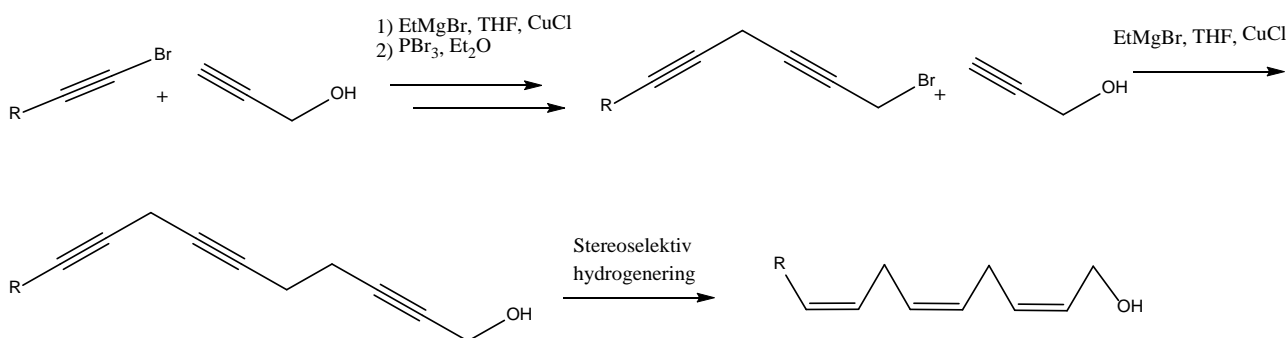
denne Z-konfigurasjon har delvis hydrogenering av alkyner ved bruk av Lindlars katalysator spilt en stor rolle.<sup>27</sup> Dette blir diskutert nærmere i Avsnitt 1.4.2.

Det er flere metoder for å bygge opp en 1,4-dien-enhet.<sup>28a</sup> En av de første metodene rapportert ble utviklet av Raphael *et al*<sup>29</sup>. Denne metoden brukte i førsteomgang metansulfonat, men ble senere forbedret ved bytte til bromid og kopperklorid. Metoden er fremdeles en god syntesevei for PUFAs og er skissert i Skjema 1.4.1.<sup>27</sup>



#### Skjema 1.4.1 Veldig forenklet framstilling av acetylenkjemi i forbindelse med PUFAs syntese

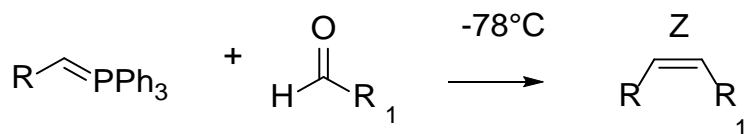
En annen generell metode for syntese av PUFAs ble utviklet av Osbond *et al*.<sup>30</sup> I denne metoden blir karbonskjelettet forlenget fra metylenden med gjentatte addisjoner av en propargylalkohol, som vist i Skjema 1.4.2. Denne syntesen er lineær og er senere blitt forbedret av Van der Steen *et al*. med en konvergent syntese som gir bedre utbytte. Dette minimaliserer også mengden av labile mellomprodukter.<sup>27, 28a</sup>



#### Skjema 1.4.2 Forenklet fremstilling av acetylenkjemi med propargylalkohol enheter

Wittig-reaksjoner er en annen framgangsmetode for å syntetisere PUFAs. De første fettsyresyntesene hvor Wittig-reaksjoner er benyttet ga ofte moderat stereoselektivitet ved dannelsen av dobbeltbindingen, men metoden er senere forbedret av Viala og Santelli.<sup>28a</sup> De

syntetiserte arakidonmetylester stereoselektivt ved å senke temperaturen til  $-100^{\circ}\text{C}$  under reaksjonen.<sup>31</sup>



### Skjema 1.4.3 Forenklet prinsipp av Wittig-reaksjon

En ganske annen mulighet for å lage fettsyrederivater er å ta i bruk kommersielt tilgjengelige fettsyrer, som allerede har stereokjemien som vi finner igjen i sluttproduktet. Dette er blitt spesielt benyttet i de siste par tiårene ettersom teknologien for å renfremstille flere slike PUFAs er blitt stadig bedre. Denne metoden har blitt brukt i denne oppgaven, med EPA-etylester som startmateriale. Noen andre eksempler på synteser som tar i bruk denne fremgangsmåten er publisert av flere forfattere som Stenstrøm og medarbeidere<sup>32</sup>, Skattebøl og medarbeidere<sup>33</sup>, Penkov og medarbeidere<sup>34</sup> og Hansen og medarbeidere<sup>35</sup>.

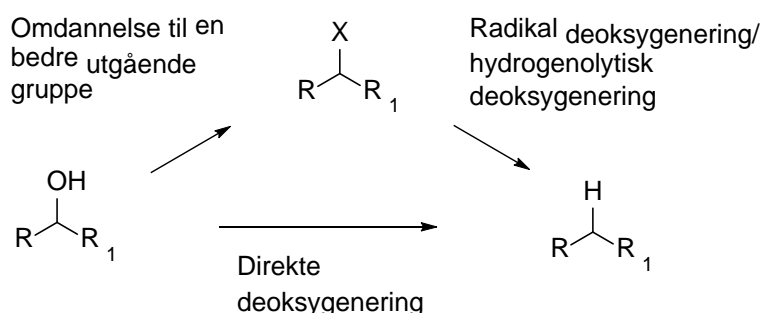
### 1.4.2 Hydrogenering

Hydrogenering er en addisjonsreaksjon av hydrogen til en umettet forbindelse, slik som alkyner eller alkener. Reaksjonen skjer ofte med hydrogengass og en metallkatalysator, men det finnes andre muligheter. Hovedsakelig er det to metoder for stereoselektiv semi-hydrogenering av trippelbindinger; 1) katalytisk hydrogenering og 2) hydridreduksjon. Førstnevnte reaksjon er velkjent, men den andre ikke har vært så mye benyttet. Et eksempel på hydridreduksjon er rapportert av Brown og Zweifel.<sup>36</sup> Reaksjonen gir høy stereoselektivitet for *Z*-alkener via hydroborering av alkyner. Dette blir oppnådd p.g.a. den sterisk hindringen som boranederivater har fått.

Fordelen med en katalytisk hydrogenering er at katalysatoren ofte kan bli gjenvunnet og brukt om igjen. Noen problemer med katalytisk hydrogenering er at det ofte blir dannet små mengder med *Z/E* alkener og/eller overreduksjon til alkaner.<sup>37</sup> I Skjema 1.4.4 er det vist en fremstilling av katalytisk hydrogenering. En mulighet for å dempe overreduksjon i hydrogeneringen er å tilsette et terminalt alkyne i reaksjonen. Terminale alkyner er mindre stabile enn disubstituerte alkyner og disse vil bli først redusert.

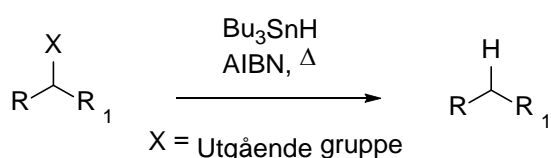


for omdannelse til alkaner. En annen mulighet er å omsette hydroksylgruppen til en bedre utgående gruppe som deretter blir fjernet i neste trinn. Omsetning av hydroksygrupper til halider er veldig vanlig for en slik fremgangsmåten. Disse halidene kan deretter bli redusert ved hjelp av alkalimetall-reaksjoner eller stannaner slik som i en Barton-McCombie deoksygenering.<sup>40</sup>



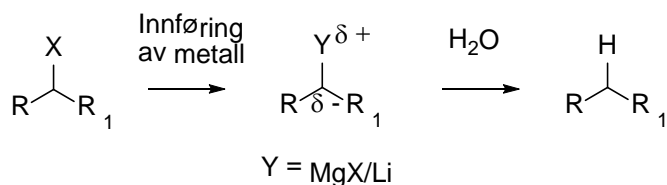
### Skjema 1.4.5 Veldig enkel fremstilling av noen deoksygenerings metoder

Barton-McCombie<sup>41</sup> deoksygenering er en anvendelig metode i organisk syntese for reduisering av oksygengrupper. Dette er en kjemoselektiv radikalreaksjon som bruker  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  som en radikal-induserer og hydrogenkilde. En ulempe ved denne metoden er at stannaner, som  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , er giftig og vanskelig å fjerne fra reaksjonsblandingen. Denne metoden er dermed lite brukt i for eksempel farmasøytiskindustri.<sup>40, 42</sup>



### Skjema 1.4.6 Enkel fremstilling av Barton-McCombie deoxygenering.

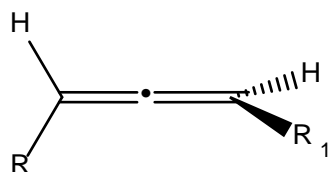
En annen metode for å redusere hydroksygrupper er ved omsetning av hydroksylgruppen til et halid på samme måte som beskrevet over. Men dette reagerer til et organometallisk-reagens som for eksempel en Grignard- eller organoliumforbindelse. Ved tilsetning av vann til disse reagere de til tilsvarende hydrokarbon. Dette kommer av at alkali- og jordalkalimetallene har svakere affinitet for elektroner enn karbonatomer og fører til at karbonatomet blir nukleofilt i denne typen forbindelser.



**Skjema 1.4.7 Skjematisk fremstilling av redusering via organometallisk reaksjon.**

#### 1.4.4 Allener

Allener er en klasse av umettede hydrokarboner som inneholder to akkumulerte dobbeltbindinger i en ortogonalgeometri, se Figur 1.4.1. Allener er strukturisomer av alkyner. Alkyner er den mest termodynamisk stabile isomeren av de to, og ved en evt termodynamisk likevekt vil alkynet være favorisert over allenet. Denne likevekten kan bli påvirket av flere faktorer på to forskjellige måter. Den termodynamiske stabilitet kan bli forskjøvet via substituenten eller kinetiske faktorer som støkiometrisk deprotonering etterfulgt av kinetisk protonering.<sup>43</sup>



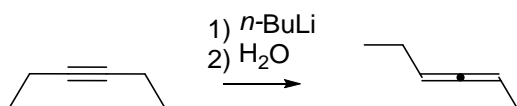
**Figur 1.4.1 Skjematisk fremstilling av geometriskstruktur på et allen.**

Allenkjemi har fått mye interesse fra forskere de siste 30 årene. Alleniske-naturprodukter har vist seg å ha stor diversitet, og flere har lovende terapeutisk aktivitet.<sup>44</sup> Det har blitt identifisert over 150 naturprodukter med allen eller cumulen struktur. Flere nye studier av allener har vist at de har et interessant reaksjonsmønster med tanke på kjemo-, regio- og diastereoselektivitet. Alt dette er beskrevet i flere artikler oppsamlet i en publikasjon av Alcaide og Almendros.<sup>44</sup>

Organometallisk syntese av allener er en utviklet metode og fundamentale forskjeller er godt etablerte. I disse reaksjonene fungerer ofte organolitium- og Grignard-reagenser som en base. Ved usymmetriske dienyer vil organolitiumreagere ved den minst substituerte dobbeltbindingen.<sup>45</sup> En annen bruk av organometalliske reagenser for syntese av allener er via

Skattebøl-omleiringen<sup>46</sup>. I denne reaksjonen blir en *gem*-dihalosyklopropan omdannes til et allen via et karben-intermediat.

En tredje metode for dannelse av allener er via isomeriseringsreaksjoner. En slik type isomeriseringsreaksjon skjer via behandling av alkyner med sterke baser og deretter protonering; se Skjema 1.4.8. Disse reaksjonene er ikke regioselektive, bortsett fra hvis alkynet er symmetrisk eller har et tertiært senter på en side av alkynet.<sup>43</sup>



### Skjema 1.4.8 Allen isomerisering

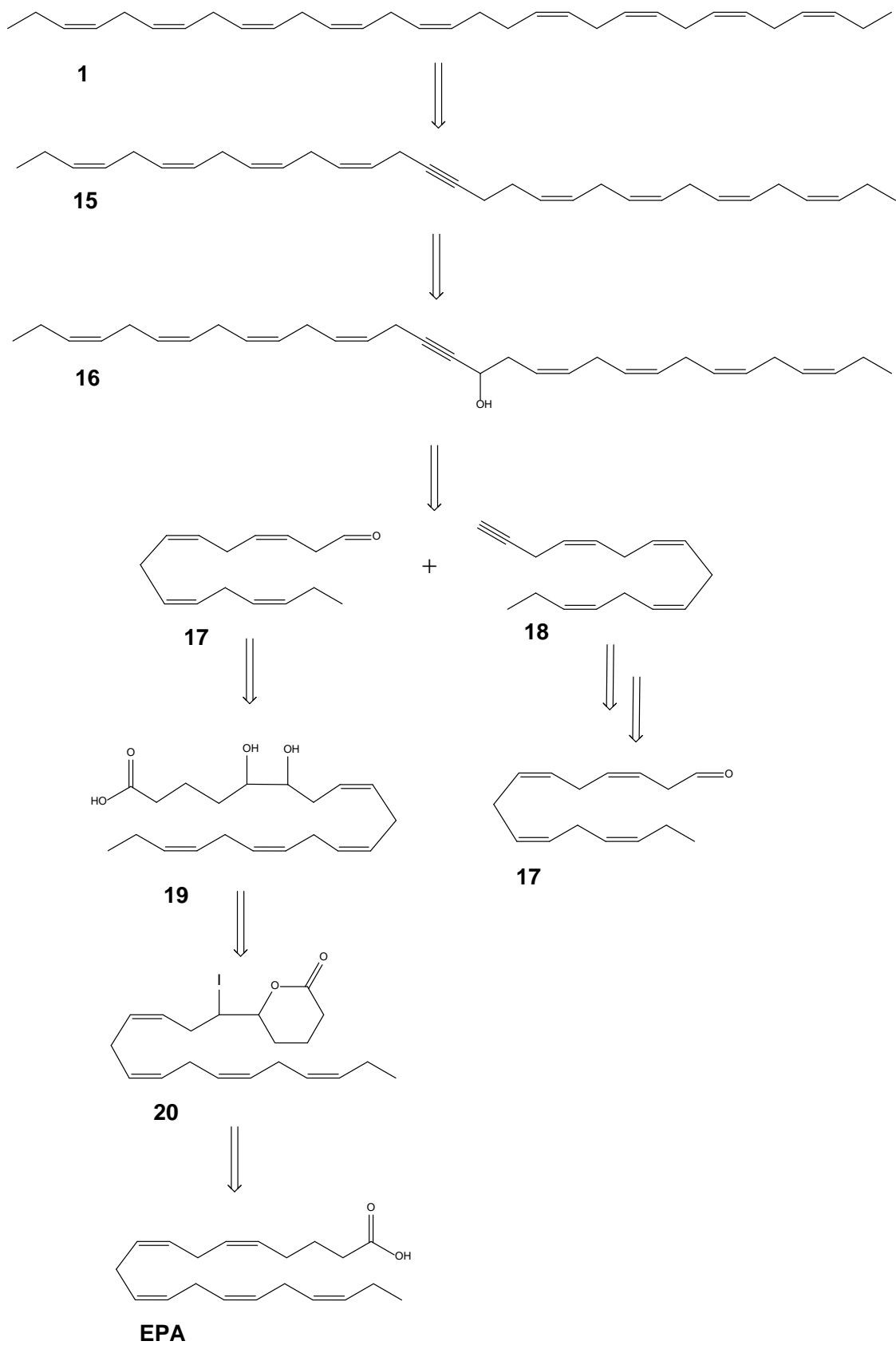
## 1.5 Retrosyntese av målmolekylet

De sekundære metabolittene, som er omtalt i Avsnitt 1.2, har som sagt stor kjemisk diversitet og undersøkelse av disse er interessante. Derimot er produksjonen av slike sekundærmolekylter lav i naturen, det blir da viktig å finne en enkel og rimelig produksjonsmetode for disse. En måte å gjøre dette på er ved å finne en syntesevei slik at naturproduktet kan bli undersøkt.

I dag begynner ofte en syntese strategi med en retrosyntese analyse av målmolekylet.

Retrosyntese analyse er en metode hvor man systematisk og logisk går fra målmolekylet tilbake til kommersielle eller lett tilgjengelige utgangsmaterialer. For hvert trinn må man ha kjente kjemiske reaksjoner. Ofte kan man ta inspirasjon fra kjente biosynteser, men disse kan ikke alltid brukes direkte siden biosynteser benytter enzymer som ikke er tilgjengelige. Denne metoden ble først rapportert av Robinson så tidlig som 1917.<sup>47</sup> Først på 1960-tallet ble dette systematisert av Corey for planlegging av organisk syntese.<sup>47</sup>

I Skjema 1.5.1 under er retrosyntesen vist for målmolekylet **1** i denne oppgaven. Denne retrosyntesen tar utgangspunkt i kommersielt tilgjengelig EPA som utgangsmateriale, og mye kjent kjemi.



Skjema 1.5.1 Retrosynteseskjema for målmolekylet 1

## 1.6 Mål og bakgrunn for oppgaven

Målet for oppgaven er å utvikle en sikker og reproducerbar syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-2,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan **1**. Denne besvarelsen, samt laboratoriearbeidet som er beskrevet, utgjør min masteroppgave. Store deler av syntesen bygger på doktorgradsavhandlingen til Anne Marie Langseter<sup>48</sup>, mastergradsoppgaven til Martine Ringdal<sup>20</sup> og andre lignende arbeider<sup>33, 49</sup>. Ingen syntese av **1** er tidligere rapportert i litteraturen.

Det er interesse for å studere målmolekylets biologiske aktivitet, da dette naturstoffet trolig inngår i mikroorganismers cellevegger og kan ha regulatoriske egenskaper i celleveggstrukturen. Målmolekylet **1** og andre lignende polyumettede forbindelser er antatt å hjelpe celler å tilpasse seg ved hurtige fall i temperatur.<sup>5</sup> Målmolekylet **1** har blitt observert i et signifikant antall bakterier som er isolert fra kalde omgivelser, hvorav produksjonen av **1** har økt med fall i temperaturen. De samme mikroorganismene produserer også EPA og DHA. Interessant er det å merke at i *Shewanella* sp. strain osh08 ble det observert at produksjonen av **1** øket samtidig som EPA i organismen minsket ved lavere temperaturer.<sup>4</sup> Slike umettede hydrokarboner kan trolig ha en antimikrobiologisk effekt. Dette har blitt observert tidligere for andre polyumettede hydrokarboner.<sup>50, 51</sup>

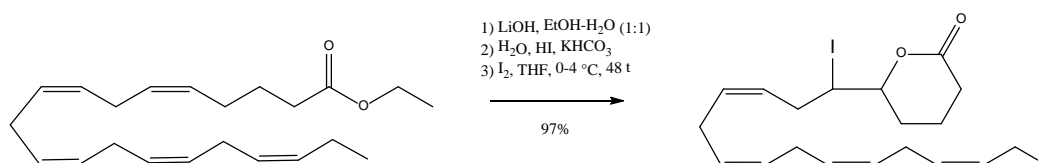
I det synteseforslaget som er benyttet i denne masteroppgaven, er det tatt utgangspunkt i en “head-to-head” –kondensasjon, slik som beskrevet i Avsnitt 1.3.4. To fragmenter på henholdsvis 15 og 16 karbonatomer ble alkylert sammen til en C-31-kjede. Tilsvarende “head-to-head”- syntese har blitt rapportert av en C-61 voksester, publisert av Penkov *et al.*<sup>34</sup>



## 2 Resultater og diskusjon

### 2.1 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodopentadeka-3,6,9,12-tetraenyl)pyran-2-on (20)

Corey *et al.* publiserte i 1983 en artikkel som beskriver en metode for jodlaktonisering av umettede fettsyrer<sup>52</sup>. Dette ble senere reproduisert i en artikkel av Skattebøl og medarbeidere.<sup>53</sup> for EPA, med videre omdannelse til et C-15 aldehyd i totalt tre trinn. Syntesen av jodlaktonet **20** er gjentatt av både Langseter<sup>48</sup> og Ringdal<sup>20</sup>.

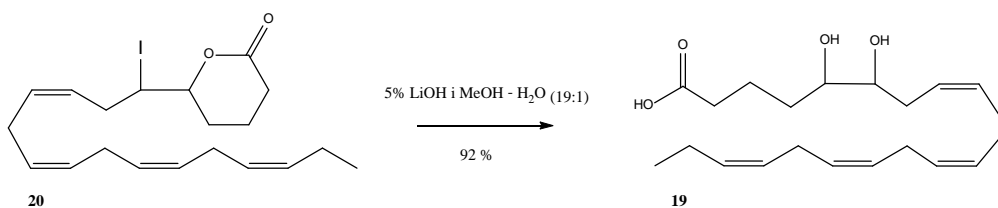


#### Skjema 2.1.1 Syntese av jodlakton **20** fra EPA-EE

I denne reaksjonen ble EPA-EE først hydrolysert til tilsvarende karboksylsyre og deretter omsatt til  $\delta$ -jodlakton **20** over 48 timer *in situ*. Utbyttet ble 97 % og er omtrentlig det samme som andre har rapportert.<sup>20, 48, 53</sup> Spektroskopiske data stemmer overens med det som tidligere er rapportert i de samme publikasjonene. Resultatet bekreftes av blant annet absorpsjon ved 1739 cm<sup>-1</sup> i IR og 170.4 ppm i <sup>13</sup>C-NMR spekteret som viser karboksylgruppen. Skiftverdi i <sup>13</sup>C-NMR ved 80.9 ppm svarer til karbonatomet som jodatomet er bundet til. I <sup>1</sup>H-NMR spekteret ser man protonet som sitter på det samme karbonet som en multipllett ved 3.96-3.99 ppm, mens protonet som sitter på karbonet som er bundet til oksygenet kommer som en multipllett ved 4.09-4.12 ppm.

### 2.2 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihydroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (19)

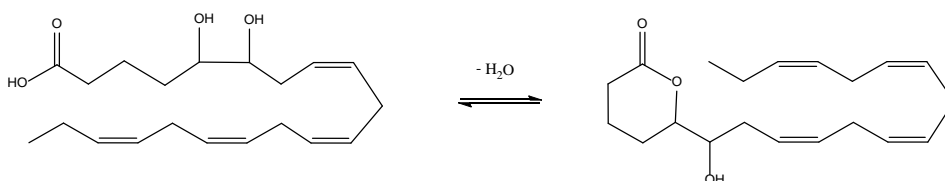
Itoh *et al.*<sup>54</sup> har publisert en metode for direkte omsetning av jodlaktonet **20** til diolsyren **19** som dette trinnet baseres på. Denne metoden er gjentatt av Langseter<sup>48</sup> og Ringdal<sup>20</sup>.



### Skjema 2.2.1 Syntese av diolsyren **19** fra jodlakton **20**

Også denne metoden er blitt gjentatt flere ganger av andre med tilsvarende like utbytter som viser at dette er en reproducerbar metode. Jodlaktonet **20** gjennomgår en hydrolysereaksjon under basiske omgivelser for å gi diolsyren **19**.

Litteraturen oppgir 99 % utbytte, hvorav det ble oppnådd 92 %. Spektroskopiske data stemmer overens med tidligere rapportert. Absorpsjoner i IR spekteret ved  $3377 \text{ cm}^{-1}$  og  $1706 \text{ cm}^{-1}$  viser til hydroksylgruppene og karboksylgruppen. De samme karbonatomene ses i  $^{13}\text{C}$ -NMR spekteret ved henholdsvis 73.0, 73.7 og 178.5 ppm. De to frie hydroksygruppene vises ved skiftverdi 3.43 ppm i  $^1\text{H}$ -NMR.

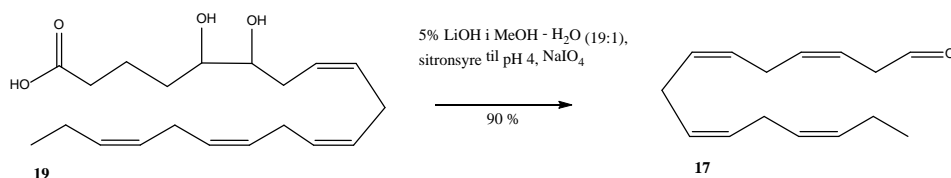


### Skjema 2.2.2 Fremstilling av likevekten mellom diolsyren **19** og det tilsvarende laktonet

Diolsyren **19** er i likevekt med  $\delta$ -hydroxylaktonet som vist i Skjema 2.2.2 over. Skiftverdiene i  $^1\text{H}$ -NMR ved 4.04-4.06 ppm svarer til protonet som er bundet til  $\gamma$ -karbonatomet. Det samme  $\gamma$ -karbonatomet viser i  $^{13}\text{C}$ -NMR ved 60.4 ppm.

## 2.3 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (**17**)

Syntese av aldehydet **17**, er basert på publisert materiale av Itoh *et al.*<sup>54</sup> som igjen er gjentatt av Langseter<sup>48</sup> og Ringdal<sup>20</sup>.



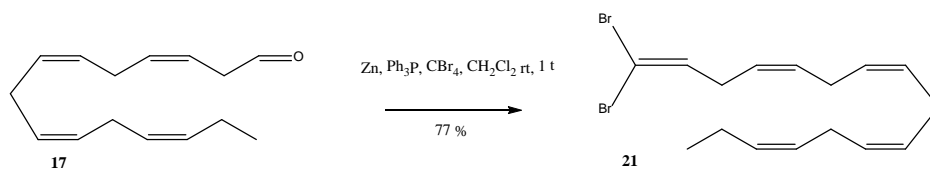
### Skjema 2.3.1 Syntese av aldehyd 17 fra diol 19

I denne syntesen blir diolsyren **19** oksidativtspaltet for å gi aldehydet **17**. I publikasjonen til Itoh *et al.* blir aldehydet **17** redusert videre til en tilsvarende primæralkohol, men dette var ikke ønskelig i denne oppgaven.

Litteraturen oppgir 80 % utbytte, mens det ble oppnådd 90 %, med noe urent. En forandring i dette trinnet var å fylle skilletrakten med nitrogen gass ved ekstraksjon, dette ble gjort for å forhindre oksydering av aldehydet til tilsvarende karboksylsyre. Spektroskopiske data stemmer overens de som er oppgitt tidligere. Skiftverdi i  $^{13}\text{C}$ -NMR spekteret ved 199.4 ppm svarer til karbonatomet i aldehydet og det registreres nå kun 15 karbonatom signaler. Aldehydprotonet ses i  $^1\text{H}$ -NMR spekteret kommer som en tripplett ved 9.61 ppm.

## 2.4 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-hexadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (**18**)

For å danne C-16 forbindelsen som skulle kobles med C-15 for å danne C-31 karbonatomkjeden som er **1**, ble det benyttet en metode av Skattebøl og medarbeidere.<sup>53</sup> og som er gjentatt av Ringdal<sup>20</sup>. Denne metoden er en Corey-Fuchs reaksjon som alkylterer aldehydet **17** til alkynen **18** over to trinn, via et dibromid **21**.



### Skjema 2.4.1 Syntese av dibromid 21 fra aldehyd 17

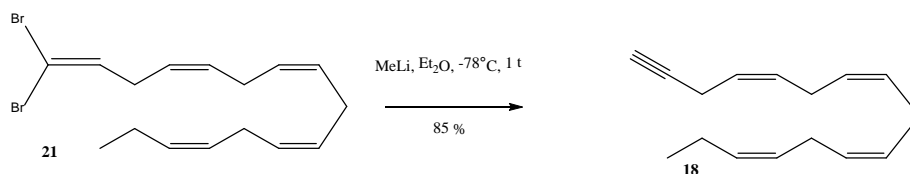
Utbyttet ble lavere enn forventet da det kun ble oppnådd 65 % over to trinn mens litteraturen oppgir 91 %.

Det første trinnet er omgjøring av aldehydet **17** til dibromidet **21**. I dette trinnet ble en løsning av Zn, PPh<sub>3</sub> og CBr<sub>4</sub> løst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og rørt ved romtemperatur i førti timer, dette danner et ylid, Br<sub>2</sub>CPPh<sub>3</sub>. Dette ylidet vil i kontakt med aldehydet **17** danne det geminale dibromidet **21**.<sup>55</sup>

Dannelsen av ylidet i dette trinnet ble observert i å være veldig sensitiv for luft og en totalt tettning av systemet økte utbyttet fra 60 % til 77 %. Denne ylid blandingen har en grårosa farge, men i kontakt med luft og/eller aldehydet skiftet den farge til brun.

Det var vanskeligheter ved opprensningen av dette produktet da det dannet seg en brun og viskøs olje ved inndampning av løsemidler. Denne råoljen ble rensset på en kort plugg av silikagel med heksan som elueringsmiddel, som ga et utbytte på 77 %.

Spektroskopiske data stemmer overens med det som er oppgitt i litteraturen. I <sup>1</sup>H-NMR spekteret vises protonet ved siden av det kvarternære karbonatomet ved 6.40 ppm som en triplett, og aldehydprotonet er borte. I <sup>13</sup>C-NMR vises det kvaternære karbonatomet ved 89.4 ppm og det er kun 16 karbonatom signaler.



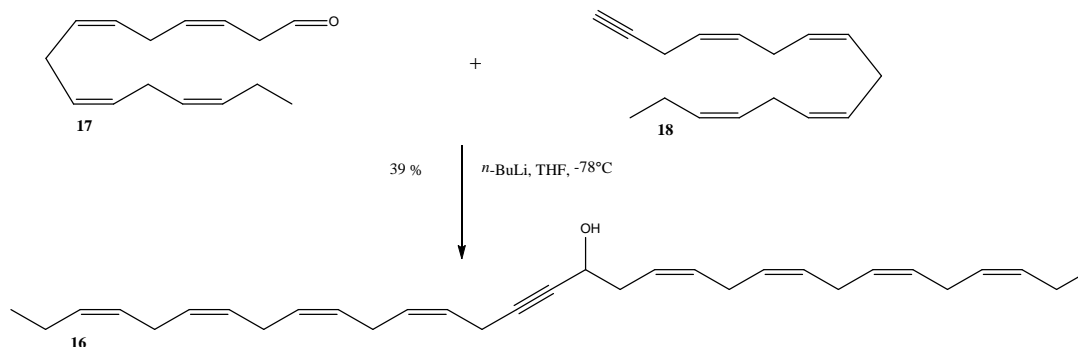
#### Skjema 2.4.2 omgjøring av dibromidet **21** til alkynet **18**

Det andre trinnet ga et utbytte på 85 % av alkynet **18**. I dette trinnet vil den først ekvivalenten av MeLi deprotonere det geminale dibromidet og gi et alkynbromid. Den andre ekvivalenten av MeLi vil gi en litium-halogen utskiftning. Ved kontakt med vann vil denne hydrolysere og gi det terminale alkynet **18**.

Spektroskopiske data stemmer overens med det som er oppgitt i litteraturen, men det er noe uvisst ved 1.57 ppm i <sup>1</sup>H-NMR spekteret. De to sp-hybridiserte karbonatomene ses i IR ved 3306 cm<sup>-1</sup>. De samme karbonatomene vises også i <sup>1</sup>H-NMR spekteret med tripletten ved 2.01 ppm og i <sup>13</sup>C-NMR spekteret ved 68.1 og 82.6 ppm.

## 2.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-og lignende (16)

I det neste trinnet skulle aldehydet **17** og alkynet **18** kobles sammen. Metoden som ble benyttet for addisjonen er beskrevet av H. F. Anwar og T. V. Hansen<sup>49</sup> og gjentatt av Ringdal<sup>20</sup>. Denne metoden er vist i Skjema 2.5.1.



### Skjema 2.5.1 Addisjon av aldehydet **17** og alkynet **18** til propargylalkoholen **16**

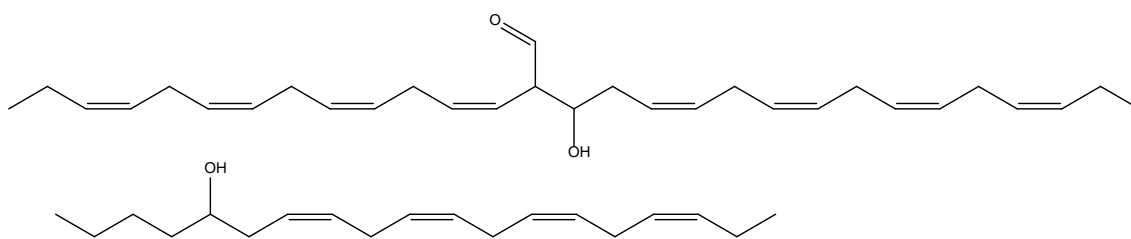
Reaksjonen hadde et moderat utbytte på 39 % etter opprensning. Før opprensning viste de spektroskopiske dataene at det var noe biprodukt i blandingen, dette ble skilt ut med kolonne og tatt  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  og IR spekter av og vist i vedlegg.

Alkynet **18** ble deprotonert ved det  $sp$ -hybridiserte karbonatomet av  $n\text{-BuLi}$  og dannet en organolittiumforbindelse. Ved tilsetning av aldehydet **17**, vil organolittiumreagenset nukleofilt angripe karbonylgruppen og danne propargylalkoholen **16** ved opparbeiding med  $\text{NH}_4\text{Cl}$  til pH 8.

Propargylalkoholen **16** tidligere kjent fra Ringdals masteroppgave<sup>20</sup> og de spektroskopiske dataene stemmer overens med dette. I  $^{13}\text{C-NMR}$  spekteret vises alkynkarbonatomene ved 80.4 og 83.6 ppm. Man kan også se hydroksylkarbonet ved 62.1 ppm. I  $^1\text{H-NMR}$  spekteret summeres protonene til 43, og hydroksylgruppen vises ikke i spekteret. IR spekteret bekrefter derimot hydroksylgruppen med absorpsjon ved  $3370\text{ cm}^{-1}$ . Protonet som er bundet til karbonatomet ved hydroksylgruppen kan også bli sett ved 4.32 ppm i  $^1\text{H-NMR}$  spekteret.

Et problem ved dette trinnet var dannelsen av et ubestemt biprodukt. Noen muligheter er selvkondensering av aldehydet **17** til et aldolprodukt, for eksempel aldol-addisjon eller aldolkondensasjon, eller en alkylering av  $n\text{-BuLi}$  og aldehydet **17** til en sekundæralkohol, vist

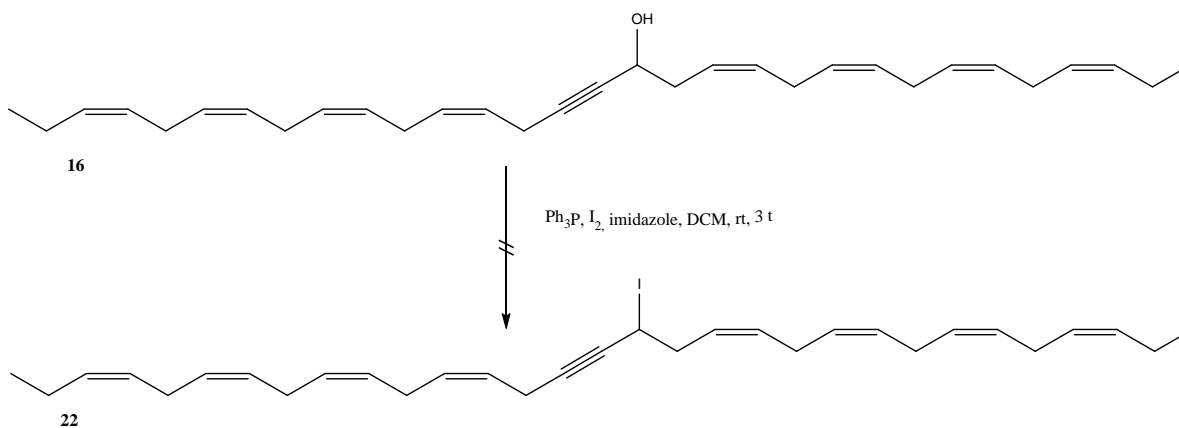
i Figur 2.5.1. Aldehyder er en gruppe som lett blir enolisert av *n*-BuLi, og lignende reagenser, da den er svært elektrofil og aldehydet vil ofte under slike betingelser selvkondensere.<sup>47a</sup>. En mulighet for å forhindre dette kan vært å tilsett aldehydet **17** *in situ* i forrige trinn før den ble stoppet ved tilsetning av vann. I dette trinnet er organolitiumreagentet allerede dannet og det vil være mindre overskudd av MeLi som kan enolisere aldehydet **17** for selvkondensasjon. Dette ble dessverre ikke prøvd, men vil i teorien øke utbyttet til propargylalkoholen **16**. For opprensning av **16** ble det brukt gradienteluering med heksan/EtOAc (1:0, 95:5, 9:1) som ga en  $R_f=0,28$  i 10 % etylacetat i heksan.



**Figur 2.5.1** To alternativer for biprodukter; en aldoladdisjon og et alkylerings-produkt

## 2.6 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (**22**)

For å fjerne alkoholgruppen ble det bestemt å gå via propargyljodid **22**, det ble da forsøkt å gå direkte fra alkoholgruppen til jodidgruppen. Dette er en Appel-reaksjon hvor sekundære alkoholer blir byttet ut med tilsvarende halogenforbindelser. Denne metoden er beskrevet av G. L. Lange og C. Gottardo<sup>56</sup> og er en omsetning av primær- og sekundæralkoholer til tilsvarende jodider ved lave temperaturer med gode utbytter.

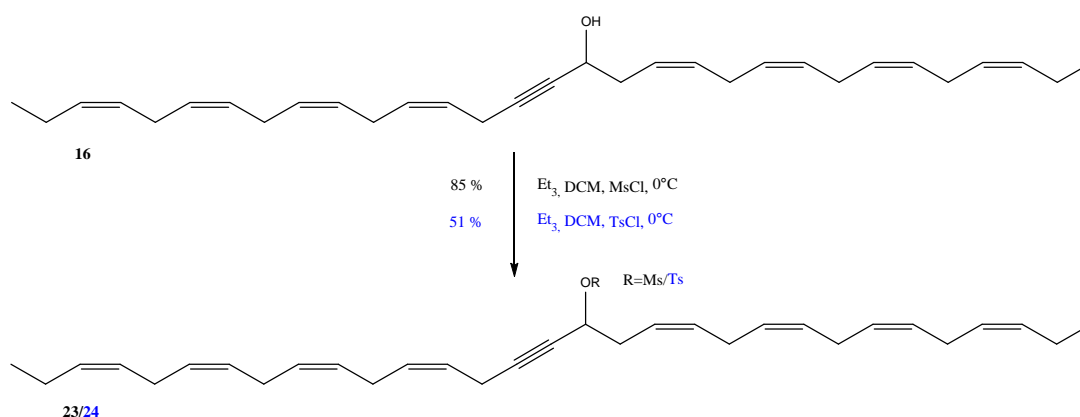


**Skjema 2.6.1** Forsøk på omgjøring fra propargylalkoholen **16** til propargyljodidet **22**

Reaksjonen gikk ikke og det var problemer med å få rensset dette produktet på kolonnen. Dette medførte at  $^1\text{H-NMR}$  og  $^{13}\text{C-NMR}$  spekterne ble vanskelig å tolke. I IR spekteret vises det ingen topp for alkyn ( $2300\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$ ) og det ble vurdert om en eliminasjonsreaksjon hadde skjedd. Substitusjonsreaksjoner er i konkurranse med eliminasjonsreaksjoner. Det er flere betingelser som favoriserer eliminering, to av de er basisk miljø og sterisk hindring ved substitusjonsgruppen.

## 2.7 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne-17-yl metansulfonat (23) og (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-yl 4-toulensulfonat (24)

Siden direkte omsetning til propargyljodid **22** ikke fungerte vurderte vi andre gode utgående grupper som mesylat (Ms) og tosylat (Ts). Denne metoden er beskrevet av Stenstrøm *et al.*<sup>32</sup> og gjentatt av Ringdal<sup>20</sup>. Omsetning til både Ts og Ms ble gjort, da det var interessant å se om det var forskjell i omsetning fra disse til propargyljodidet, se Avsnitt 2.9.



### Skjema 2.7.1 Omgjøring av propargylalkohol 16 til mesylat 23/tosylat 24

Både mesylatet **23** og tosylatet **24** ble dannet med gode utbytter. Mesylatet **23** ble isolert i 85 % utbytte etter opprensning på en silicagel kolonne med 10 % etylacetat i heksan.

Mesylatet **23** er kjent i fra Ringdals masteroppgave<sup>20</sup> og de spektroskopiske dataene stemmer overens med de som er oppgitt der. I  $^{13}\text{C-NMR}$  spekteret registreres det nå 32 karbonatomer og

karbonet hvor metylsulfonyl-gruppen sitter vises ved 34.0 ppm.  $^1\text{H-NMR}$  spekteret viser at protonet som er bundet til karbonatomet ved den funksjonelle gruppen som skiftes ut har forandret seg fra 4.32 ppm til 5.09 ppm som svarer til utskiftningen av hydroksylgruppen til mesylat. I IR spekteret bekreftes dette ved at absorpsjons for hydroksylgruppen ved  $3370\text{ cm}^{-1}$  er borte.

Tosylatet **24** ble isolert i 51 % utbytte etter flere opprensninger på silicagelkolonne. Det var problematisk å få separert ureagert toulensulfonylchlorid fra produktet. I følge TLC fikk man den beste separasjonen ved å benytte 10 % etylacetat i heksan. Dette ga en  $R_f$ -verdi på 0,22 for **24** og 0,39 for forurensningen. Til tross for dette ble det ingen separasjon mellom de to forbindelsene på silicagelkolonne med tilsvarende elueringsmiddel. Separasjonen ble forsøkt flere ganger også med økende mengde silicagel, uten hell.

Tosylatet **24** er ikke kjent fra litteraturen. Forbindelsen ble identifisert fra IR,  $^1\text{H-NMR}$  og  $^{13}\text{C-NMR}$  spekterne. Dessverre ga HR-MS ingen konkluderende resultater.

I  $^1\text{H-NMR}$  spekteret ses en forurensning i form av ureagert toulensulfonylchlorid ved 2.46, 7.34 og 7.81 ppm. Summen av andre protoner er 50. I  $^1\text{H-NMR}$  spekteret vises protonet som er bundet til karbonatomet ved tosylategruppen på skiftverdi 5.07-5.09 ppm. Metylgruppen på tosylatet ses på skiftverdi 5.07-5.09 ppm.

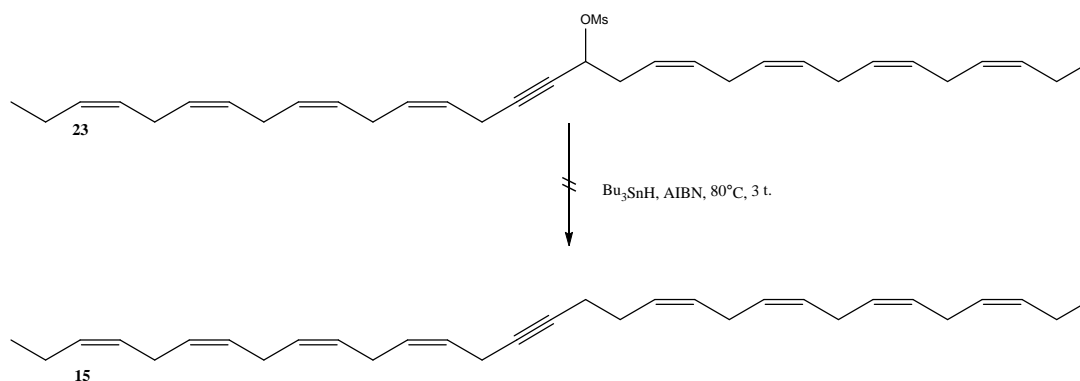
De spektroskopiskedataene fra  $^{13}\text{C-NMR}$  spekteret var vanskeligere å tolke da det var mye ureagert toulensulfonylchlorid som vises ved blant annet 21.7, 146.8 ppm. Det ble registrert 38 karbonsignaler, hvorav tosylatgruppen kan ses ved 21.8, 128.1, 130.0, 142.7 og 144.5 ppm. I tillegg vises ikke lengere hydroksylgruppen i IR spekteret ved  $3370\text{ cm}^{-1}$ .

## **2.8 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15)**

Det ble gjort forsøk på å redusere mesylatet **23** til propargylen **15**, via en Barton-McCombie reaksjon. Dette er en radikalreaksjon som blir initiert av AIBN ved dannelsen av radikalet  $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$  fra  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Dette radikalet vil kjemoselektivt binde seg til svovel, da tinn-svovel bindingen er stabil, og danner et radikalt hydrokarbon. Det radikale hydrokarbonet blir deretter hydrogenert av  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , som gjenvinner  $\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$  radikalet og forskyver likevekten.



Dette var basert på tidligere arbeid av Porter *et al.*<sup>57</sup> hvor de hadde utført dette på et primærjodid med et moderat utbytte.



### Skjema 2.8.1 Forsøk på reduksjon av mesylatet **23** til propyn **15**

Reaksjonen gikk ikke og de spektroskopiske dataene var vanskelig å tolke før opprensning p.g.a. sterke signaler fra ureagert  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Denne råoljen ble forsøkt rensert på en silicagel kolonne som var deaktivert med 10 % trietylamin i heksan. I følge TLC ble det ingen god separasjon, kun en stor flekk var synlig. Denne hadde en  $R_f$ -verdi på 0,95 i ren heksan.

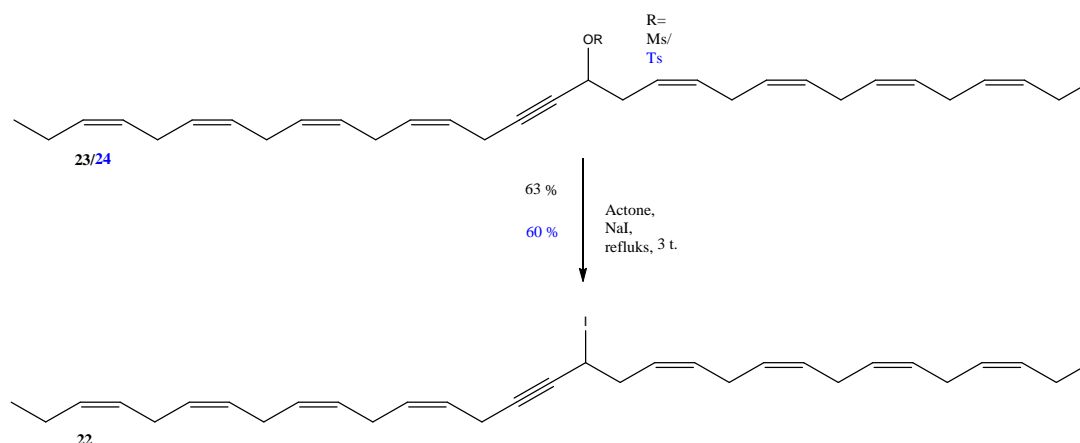
Det var ikke mulig å rense råoljen og i  $^1\text{H-NMR}$  spekteret ble det vist en liten alkentopp ved 5.3 ppm, og et sterkt signal for ureagert  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ved 5.2 ppm som overlappet med mange andre signaler. Siden det ikke var mulig for å få rensert råoljen for å få bekreftet om produktet var dannet ble det bestemt å forsøke å rense dette uten å deaktivere silicagelen.

Mesylatet **23** hadde ved tidligere forsøk blitt observert i å dekomponere med ikke deaktivert silicagel, men et eventuelt produkt ble vurdert til å ikke kunne dekomponere under de samme betingelsene da den ikke har en vinylgruppe.

Dette resulterte i at kun ureagert  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ble isolert fra blandingen og det ureagerte mesylatet dekomponerte trolig på kolonnen.

## 2.9 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22)

Neste trinn i syntesen var å skifte ut mesylat-/tosylatgruppen med jodid. Disse reaksjonene er basert på tidligere arbeider av Ringdal<sup>20</sup> og Langseter<sup>48</sup>, og tidligere publisert materiale av Matyushenkov *et al.*<sup>58</sup>



### Skjema 2.9.1 Omdannelse til propargyljodid 22 fra mesylat 23/tosylat 24

Reaksjonen gikk og det ble oppnådd et utbytte på 63 % fra mesylatet **23** og 60 % fra tosylatet **24**. Dette produktet var enkelt å isolere med en  $R_f$ -verdi på 0,7 i 10 % etylacetat.

Mesylat og tosylat har den samme reaktiviteten, men de har en størrelseforskjell. Tosylat ble vurdert til å ha en større omsetnings til propargyljodidet enn mesylatet da den er betraktelig større gruppe. Dette begrunnes i at en større gruppe kan minske effekten av sterisk hindring fra buktningen som er antatt forekommer i veldig lange kjeder som **23**. Videre er tosylat en bedre utgående gruppe enn mesylat, dette kommer av dens egenskaper til å bedre stabilisere ladning.

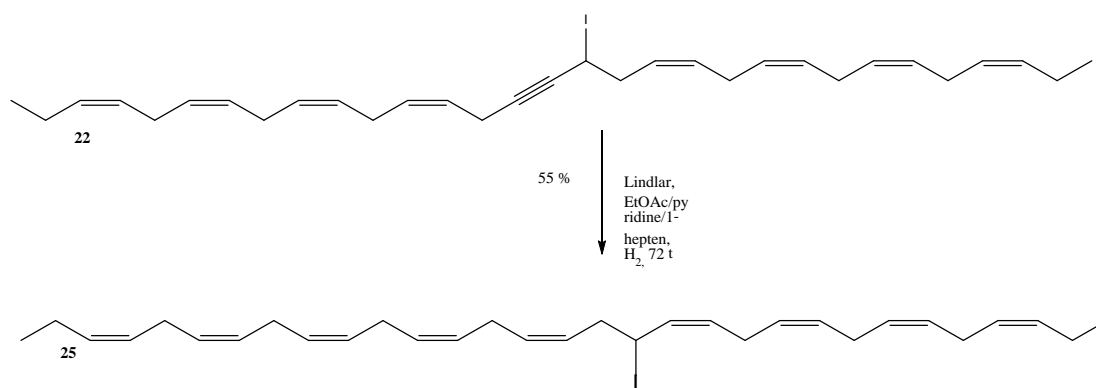
Som nevnt tidligere ble det gått bort i fra strategien som gikk via tosylatet **24** til propargyljodidet **22**. Dette var det flere grunner til. Hovedsakelig var det problematisk å rense opp tosylatet **24**, mens det var enkelt å få mesylatet **23** i ren tilstand. Samtidig ses det fra resultatene i omsetningen til propargyljodidet **22** at det er kun små forskjeller i utbyttene for disse reaksjonene.

Propargyljodidet **22** er tidligere kjent fra Ringdals masteroppgave<sup>20</sup> og de spektroskopiske dataene stemmer overens med dette. I <sup>1</sup>H-NMR spekteret vises at protonets i CHI-gruppen har

flyttet seg til 4.46 ppm. I  $^{13}\text{C}$ -NMR spekteret vises karbonet i den samme gruppen (CHI) ved 10.9 ppm og det registreres 31 karbonsignaler.

## 2.10 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-18-jodohentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**25**)

Da det var gjort et forsøk på hydrogenolyse med tvetydige resultater i Ringdals masteroppgave<sup>20</sup>, fant vi det interessant å undersøke om dette var mulig slik som beskrevet i publisert materiale av Lunin og Lokteva<sup>59</sup>. Metoden som ble benyttet var basert på Ringdal<sup>20</sup> og annen litteratur som Chang og Paquette<sup>60</sup>.



### Skjema 2.10.1 Hydrogenering av paropargyljodid **22**

Lindlars katalysators ble benyttet for denne reaksjonen. 1-Hepten ble tilsatt reaksjonsblandingen for å hindre overhydrogenering av forbindelsen. I denne reaksjonen kunne det hende at det var mulighet for en to i en reaksjon. Lindlars katalysator kan under noen omstendigheter både redusere og hydrolysere jodidet, det er derimot sjeldent dette skjer.

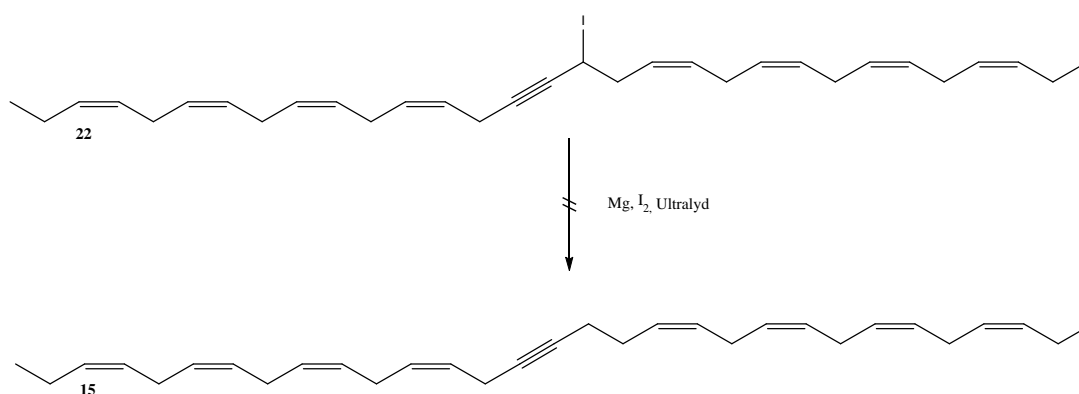
Reaksjonen gikk, men forbindelsen ble kun redusert til alkenjodidet **25** og isolert i 55 % utbytte. Dette alkenjodidet **25** ble senere forsøkt å reduseres i Avsnitt 2.13.

Denne forbindelsen **25** er ikke kjent fra litteraturen. I  $^{13}\text{C}$ -NMR vises CHI-gruppen fremdeles ved 10.9 ppm og begge alkyn toppene kan ikke lengre registreres. I  $^1\text{H}$ -NMR vises CHI-gruppen også fremdeles ved 4.46 ppm, og alkene toppen inneholder nå 18 protoner. At alkynet har blitt redusert bekreftes av IR hvor toppen ved  $2230\text{ cm}^{-1}$  ikke lengre vises.

HR-MS av denne forbindelsen ga ikke et molekylion  $[M^+]$  ved 544,26  $m/z$ . Da det er velkjent at slike jodidforbindelsen ofte spalter av jod eller hydrogenjodid ble det undersøkt om dette var tilfellet. HR-MS viste  $[M^+ - HI]$ -ionet ved 416,3437  $m/z$  som var kalkulert til 416.3443  $m/z$ . Alt dette tyder på at alkenjodidet **25** er produktet. Det ble forsøkt å ta et GC-MS spekter av **25** uten konkluderende resultater. Det ble også, som et siste forsøk, prøvd med direkte innsprøytnings MS da det kan forekomme at forbindelser dekomponerer under GC, men heller ikke denne metoden viste noe molekylion for jodidet **25**.

### 2.11 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15)

Det ble gjort et forsøk på å redusere propargyljodidet **22**, med en Grignard-reaksjon, siden det er velkjent at Grignardreagenser vil reagere med vann til det tilsvarende hydrokarbonet **15**.



#### Skjema 2.11.1 Forsøk på å redusere propargyljodidet **22** med Grignard-reaksjon

Det ble prøvd ut fire forskjellige metoder med to forskjellige løsemidler. Dette er oppsummert i Avsnitt 5.11. Dessverre ga ingen av disse metodene ønsket produkt. Det var trolig et problem å få aktivert magnesiumen for dannelse av den tilsvarende organometaliske forbindelsen.

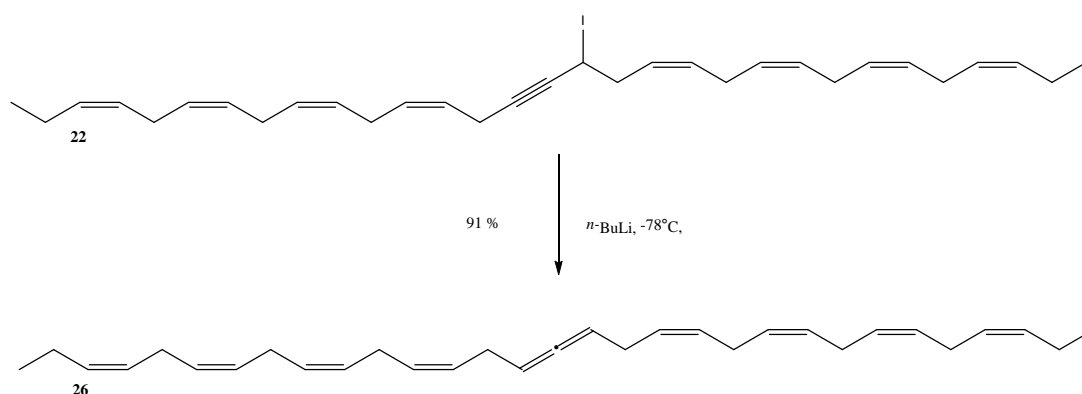
Det ble forsøkt å aktivere magnesiumen med fire forskjellige metoder. De tre første metodene bruker dietyleter som løsemiddel. I den første metoden ble magnesium varmet opp til 100°C og tilsatt et krystall jod. Da ingen varmeutvikling skjedde ved tilsetning av **22**, ble det også brukt ultralydbad i en time. I den andre metoden ble magnesium, jod og halvparten av **22** blandet. Ingen varmeutvikling skjedde ved tilsetning av **22** og ultralydbad ble anvendt med

refluks ved 35°C i en time. Den tredje metoden var nesten lik som metode to, men reaksjonsblandningen ble her refluksset i to timer. Den fjerde metoden anvendte THF som løsemiddel og refluksset ved 66°C i to timer. Ingen av metodene så ut til gi noen reaksjon med magnesium.

De spektraledatane etter alle reaksjonene viser protonet i CHI-gruppen ved 4.46 ppm i <sup>1</sup>H-NMR og 10.9 ppm i <sup>13</sup>C-NMR spekterne. Det har dermed ikke skjedd en reduksjon i dette trinnet.

## 2.12 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,16,19,22,25,28-dekaen (26)

Da reduksjon av propargyljodidet ikke fungerte med Grignardprosedyren, ble det bestemt å prøve med *n*-BuLi. Begge disse metodene bygger på samme prinsipp som betyr at karbonet i CHI-gruppen blir nukleofilt siden alkalimetallet har svakere elektronaffinitet. I praksis gjør det at den organometalliske forbindelsen vil reagere med vann til det tilsvarende hydrokarbonet. Denne metoden er basert på tidligere publisert materiale av Negishi *et al.*<sup>61</sup> hvor de omsetter primære alkynjodider til organolitiumreagenser, den samme metoden er også brukt i en publikasjon av Liu *et al.*<sup>62</sup>



### Skjema 2.12.1 reduksjon av propargyljodidet 22 til allenet 26

Reaksjonen gikk ikke som forventet, men dannet i stedet allenet **26** med 91 % utbytte. Allener er strukturisomer til alkyner. Forskjellen er plasseringen av en  $\pi$ -binding og ett hydrogenatom. I denne reaksjonen ble jodidet redusert bort, men i tillegg skjedde det en isomerisering av propargyl-gruppen som trolig skjedde p.g.a. et overskudd av *n*-BuLi.

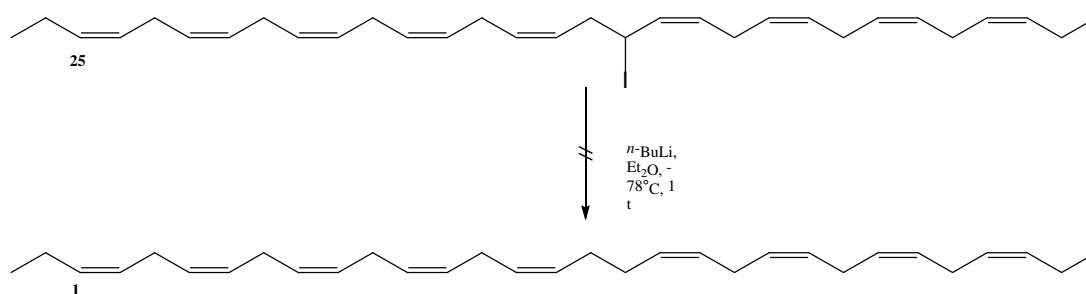
Allenet **26** er ikke kjent fra litteraturen. Det interessante i dette tilfellet er at allenet er fullstendig symmetrisk. Dette gjør at det kun observeres to signaler for allen-gruppen i  $^{13}\text{C}$ -NMR spekteret. Disse observeres ved henholdsvis 203.2 og 89.5 ppm som dessuten er ganske typisk for et allen. Den sistnevnte toppen stemmer også overens med biproduktet som Ringdal fikk dannet når hun prøvde å redusere til propyn **17** i sin masteroppgave.<sup>20</sup>

Spektrale data viser også at jodidet nå er borte da resonansene ved 4.46 ppm i  $^1\text{H}$ -NMR spekteret og 10.9 ppm i  $^{13}\text{C}$ -NMR ikke lengre er tilstede.

Det ble utført HR-MS på **26** som ga massen 416.3434, hvorav kalkulert masse er 416,3443. Dette tyder på at allenet **26** har blitt dannet. I tillegg ble det utført GC-MS på **26** som viser et fraksjonsmønster som stemmer overens med et publisert MS-spekter fra Sugihara *et al.*<sup>4</sup> av målmolekylet **1**. Allenet **26** er veldig lik målmolekylet **1**, det er kun to hydrogenner forskjell, og fragmenteringen stemmer overens med  $m/z$  79, 91 og 105 i spekteret. Molekylionet  $[\text{M}^+]$  vises ved 416  $m/z$  og det vises en topp ved 414  $m/z$  som trolig svarer til  $[\text{M}^+-2\text{H}]$ . Det ble også tatt et Raman-spekter ved NOFIMA. Dessverre er dette opptaket gjort av andre (NOFIMA)<sup>63</sup>, men i følge muntlig meddelelse ga en absorpsjon ved  $1955\text{ cm}^{-1}$ . Allener har en absorpsjon mellom  $1930$  og  $1950\text{ cm}^{-1}$ ,<sup>64</sup> og alt tyder på at allenet **26** har blitt dannet.

### 2.13 Forsøk på syntese (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**1**)

Det ble deretter forsøk å redusere alkenjodidet **25** til målmolekylet **1** etter den samme organoliumreagens-reaksjonen som er beskrevet av Negishi *et al.*<sup>61</sup> og Liu *et al.*<sup>62</sup> til det tilsvarende hydrokarbonet. Grignard ble ikke testet på denne forbindelsen da det ble antatt at problemet lå i å aktivere magnesiumen. Siden *n*-BuLi hadde fungert til å redusere propargyljodidet **22** ble det vurdert at den også ville fungere på denne forbindelsen.



Skjema 2.13.1 Forsøk på reduksjon av alkenjodidet **25**

Reaksjonen gikk ikke og de spektroskopiske dataene viste at jodidet fremdeles er bundet til forbindelsen. Dette ses som en multipllett ved 4.46 ppm i  $^1\text{H-NMR}$  og ved 10.9 ppm i  $^{13}\text{C-NMR}$  spekterne.

Da reduksjonen av jodidet fungerte på propargyljodidet **22** var det muligheter for at alkenjodidet **25** kunne bli redusert med samme metode. Dette er en velkjent prinsipp og burde gå fint på sekundærejodider med et stabilt intermediat. Dessverre ble ingen slik reaksjon observert og dette kan skyldes at det ble utført på en LC-PUCH. Det er en teori om at LC-PUCH oppfører seg annerledes i enkelte reaksjoner. Dette trolig pga bukninger i molekylet, i dette tilfellet kan *n*-BuLi ha blitt sterisk hindret i å redusere jodidet, slike tilsvarende problemer har blitt observert tidligere i ande slike synteser som beskrevet i Ringdals masteroppgave.<sup>20</sup>

#### 2.14 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**1**)

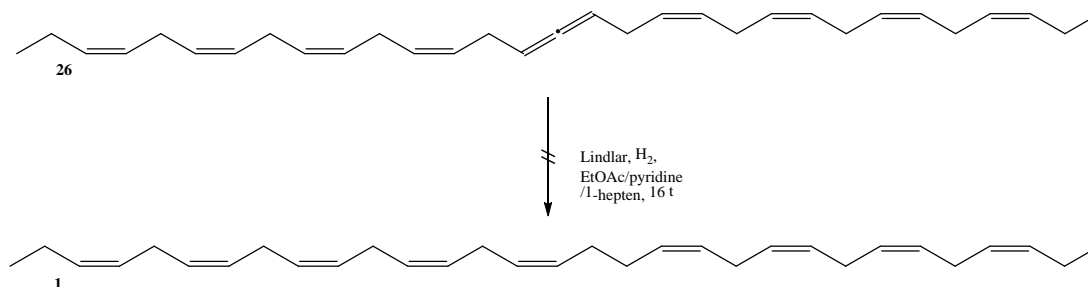
Som tidligere nevnt er allener isomerer av alkyner og disse forbindelsene kan også hydrogeneres. Da allenet **26** som ble dannet i reduksjonen av propargyljodidet **22**, var helt symmetrisk ville en stereospesifik semi-hydrogenering av denne resultere i målmolekylet **1**, uansett hvilken av de to dobbeltbindingene i allenet som faktisk blir hydrogenert. Det er dessuten tidligere rapportert at et allen selektivt kan reduseres til et Z-alken.<sup>65</sup> Dette gjorde oss ganske optimistiske og vi ønsket da å se om dette ville være en mulig, alternativ syntesevei til **1**.

Tre forskjellige metoder for denne hydrogeneringsreaksjonen ble vurdert: 1) Lindlars katalysator, 2) 10 % Pd-C katalysator og 3) hydrogenoverføring ved bruk av hydrazin.

Den sistnevnte metoden, basert på publisert materiale av Nagendrappa og Devaprabhakara<sup>66</sup>, ble forkastet, fordi det benyttes hydrogenperoksid i reaksjonsblandingen. Dette kunne ha ført til oksidering av metylen-gruppene som sitter mellom dobbeltbindingene. Dessuten har forfatterne rapportert at utbyttene for denne metoden var dårlige for molekyler med høy molekylvekt. Kun de to førstnevnte metodene ble forsøkt.

### 2.14.1 Metode 1 Lindlars katalysator

I første omgang ble det forsøkt med Lindlars katalysator, slik som tidligere utført på propargyljodidet **22**. Metoden for denne reaksjonen er basert på tidligere publisert materiale av Chang og Paquette.<sup>60</sup>

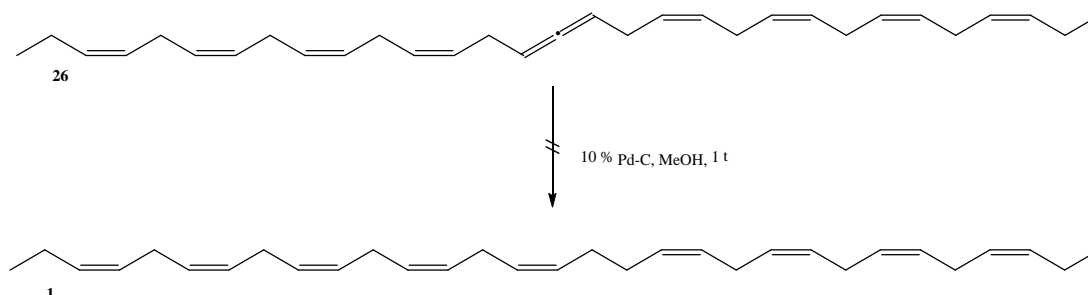


#### Skjema 2.14.1 Hydrogenering av allenet 26 med Lindlars katalysator

Reaksjonen gikk ikke og de spektroskopise dataene vises i <sup>13</sup>C-NMR ved at skiftene 203.2 og 89.5 ppm, som svarer til allener, er tilstede og heller ingen annen forandring er observerbar i spekterne av råproduktet. Det kan dermed tenkes at Lindlars katalysators ikke er aktiv nok til å redusere allener.

### 2.14.2 Metode 2 10 % Pd-C

Denne reaksjonsmetoden er basert på tidligere beskrevet arbeide av Gardner og Narayana<sup>65</sup>. I denne brukes en 10 % paladium-kullkatalysator samtidig som hydrogenopptaket blir monitorert under reaksjonen. Semi-hydrogeneringen skjedde etter en time. Det var ikke mulighet for tilsvarende monitorering i denne reaksjonen siden mengdene av allenet var så små (milligram- mengder).



#### Skjema 2.14.2 Hydrogenering av allenet 26 med 10 % Pd-C katalysator



Vi benyttet derfor samme reaksjonstid som beskrevet (en time). Dessverre stoppet ikke reduksjonen og overhydrogenering ble i stedet observert. Denne katalysatorer er nok for kraftig til dette formålet, men det kan være en mulighet ved å forgifte katalysatoren, med for eksempel kinolin og evt et terminalt alkyn.

I de spektroskopiske datene vises det et lite signal for alkener ved 5.27-5-35 ppm i  $^1\text{H-NMR}$  spekteret og noen få i  $^{13}\text{C-NMR}$  spekteret ved 124.5, 126.0, 127.2, 128.9 og 131.0 ppm. Det ble ikke registrert noen signaler som er typiske for allener, og det er rimelig å anta dette har blitt hydrogenert. Det førstnevnte signalet i  $^1\text{H-NMR}$  spekteret stemmer overens med alken skiftverdiene som er rapportert for målmolekylet **1** i artikkelen av Sukovich *et al.*<sup>6</sup> og patentet fra Wackett *et al.*<sup>7</sup>

Dessverre er disse resultatene overdøvet av alkan signaler i både  $^1\text{H-NMR}$  og  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrene. Produktet er tydelig overhydrogenert i varierende grad. Det ble også vurdert at de forskjellige produktene ville være vanskelig å skille fra hverandre ved for eksempel kromatografi da de vil ha svært lik polaritet. I fra IR spekteret ble det bekreftet at de dobbeltbindingene som er igjen har en Z-konfigurasjon med absorpsjon ved  $733\text{ cm}^{-1}$  og trolig er disubstituerte med absorpsjon ved  $906\text{ cm}^{-1}$ .

Det ble utført HR-MS på denne blandingen, men dessverre uten resultater. Dette bekrefter at målmolekylet **1** ikke har blitt dannet med en detekterbar mengde.

### 3 Oppsummering og veien videre

Det ble oppnådd generelt gode utbytter i denne syntesen bortsett fra i dannelsen av propargylalkoholen **16**. Dette trinnet muligens forbedres ved *in situ* dannelse av alkynet **18** slik som allerede diskutert i Avsnitt 2.5. I tillegg bør en mer kontrollert tildryppning av aldehydet minske selvkondensasjon.

I denne syntesen gjenstår det å få hydrogenert allenet **26** til målmolekylet **1**, da det ikke kom helt i mål med dette. De to metodene for hydrogenering som ble utført var ikke optimale for reduseringen av allenet **26**. Lindlars katalysator var for lite aktiv til å hydrogenere allenet mens Pd/C var for aktiv og ga overhydrogenering.

Guo *et al.*<sup>67</sup> har publisert resulater for en tredje katalysator som er kjent for å semi-hydrogenere allener med høy *Z*-stereoselektivitet. Katalysatoren består av et palladium-kompleks, [Pd(Ar-BIAN)(alken)]. I denne reaksjons-mekanismen blir det antatt at alken-lignaden blir byttet ut med allenet, [Pd(Ar-BIAN)(allen)], som deretter blir redusert med hydrogengass før gjenvinning av katalysatoren. Dette er en katalysator som også burde vært forsøkt.<sup>67</sup>

Dersom hydrogeneringen av allenet **26** hadde vært vellykket, ville det også vært interessant å optimalisere syntesen av allenet **26** fra enten propargylalkoholen **16** eller mesylatet **23**. Da dette ville forkortet ned en linjær syntese med opptil to trinn.

En alternativ syntesevei for målmolekylet **1** kunne være å bruke en metode som er publisert av D'Yakonov *et al.* I denne publikasjonen har de en original metode for å koble sammen to fragmenter via allenkjemi til en di-metyl skippet karboksylsyre ((5*Z*, 9*Z*)-5,9-eikosadiensyre). For dannelse av målmolekylet **1** ville det da være behov for å syntetisere to terminale allener på henholdsvis C-15 og C-16 som deretter ville bli koblet sammen som beskrevet i metoden.

Det er allerede annen syntesevei av målmolekylet **1** under utvikling fra kjemiavdelingen på NMBU. Denne metoden tar i bruk en direkte sammenkobling til målmolekylet **1** via en Wittig-reaksjon av et C-15 aldehyd (**17**) og et C-16 ylid.

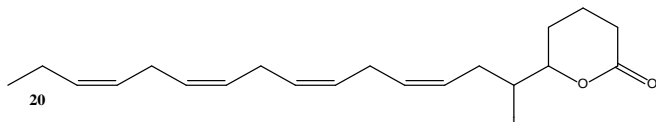
## 4 Konklusjon

Målmolekylet **1** ble ikke syntetisert i denne oppgaven. Dette skyldes at verken hydrogeneringen av allenet **26** eller reduksjonen av alkenjodidet **25** ga ønsket resultat. Imidlertid ser det ut til at målmolekylet dannes under hydrogeneringen av allenet, men problemet er å kontrollere betingelsene godt nok slik at isomerisering og overreduksjon unngås. Også reduksjon av alkenjodidet og derivater av dette (mesylat og tosylat), ga blandinger, men det er flere andre metoder som kunne ha vært forsøkt, så også denne strategien kunne det ha vært mer med dersom tiden hadde tillatt det. Det burde derfor være gode muligheter å fullføre syntesen etter i hvert fall en av disse strategiene, med det vil kreve en del mer arbeid.

Arbeidet anses likevel som viktig da dokumentering av hvordan LC-PUCH oppfører seg i kjente reaksjoner er et mindre undersøkt tema. Bredere erfaring med hvilke betingelser som kreves for å lage **1** vil derfor kunne åpne for synteser av flere slike LC-PUCH naturprodukter.

## 5 Eksprimentelt

### 5.1 Syntese av 6-((3Z,6Z,9Z,12Z)-1-jodopentadeka-3,6,9,12-tetraenyl)pyran-2-on (20)



$C_{20}H_{29}O_2I$

Mm: 428,35 g/mol

Utbytte: 97 %

#### Fremgangsmåte:

EPA-EE (10,0 g, 30 mmol) ble løst i etanol/vann (1:1, 60mL) før  $LiOH \cdot H_2O$  (6,30 g, 150 mmol) ble tilsatt løsningen. Blandingen ble rørt til esteren var fullstendig omgjort til syren, konverteringen ble overvåket med tynnsjiktspalter. Vann ble tilsatt (90 mL) før nedkjøling med isbad og tildekning av kolben for beskyttelse mot lys. Løsningen ble deretter tilsatt 57% HI (20 mL) og nøytralisert med mettet  $KHCO_3$  (10 mL).  $I_2$  (22,8 g, 90 mmol) ble løst i THF (70 mL), løsningen ble tilsatt reaksjonsblandingen, som deretter stod på 0–4°C i mørket over 48t. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette en mettet løsning av  $Na_2S_2O_3$  (100 mL). NaCl ble tilsatt til mettnings og løsningen ble ekstrahert med heksan (3x50 mL). Eksanekstraktet ble vasket med saltlake (2x50 mL) og tørket (med  $Na_2SO_4$ ). Løsemiddler ble dampet inn og resultatet var en gul olje av jodlaktonet **20** (12,67g, 97%).

#### Data:

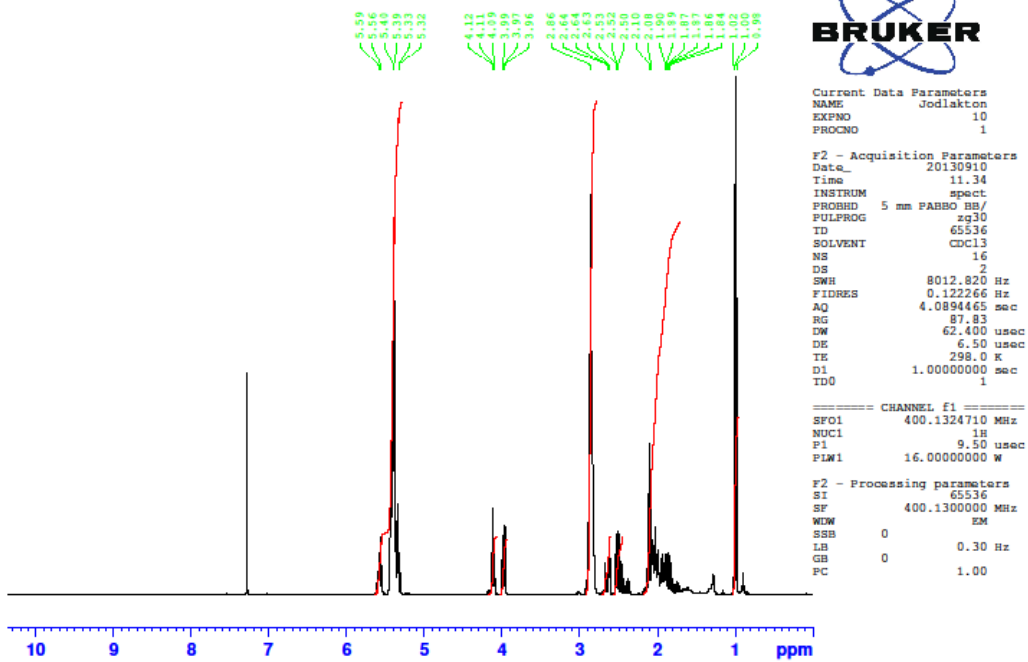
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.00 (t,  $J=8,0$  Hz, 3H), 1.84-2.10 (m, 6H), 2.50-2.64 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.11-4.12 (m, 1H), 5.39-5.59 (m, 8H)

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH), 81.0 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 131.4 (CH), 132.1 (CH), 170.4 (CO).

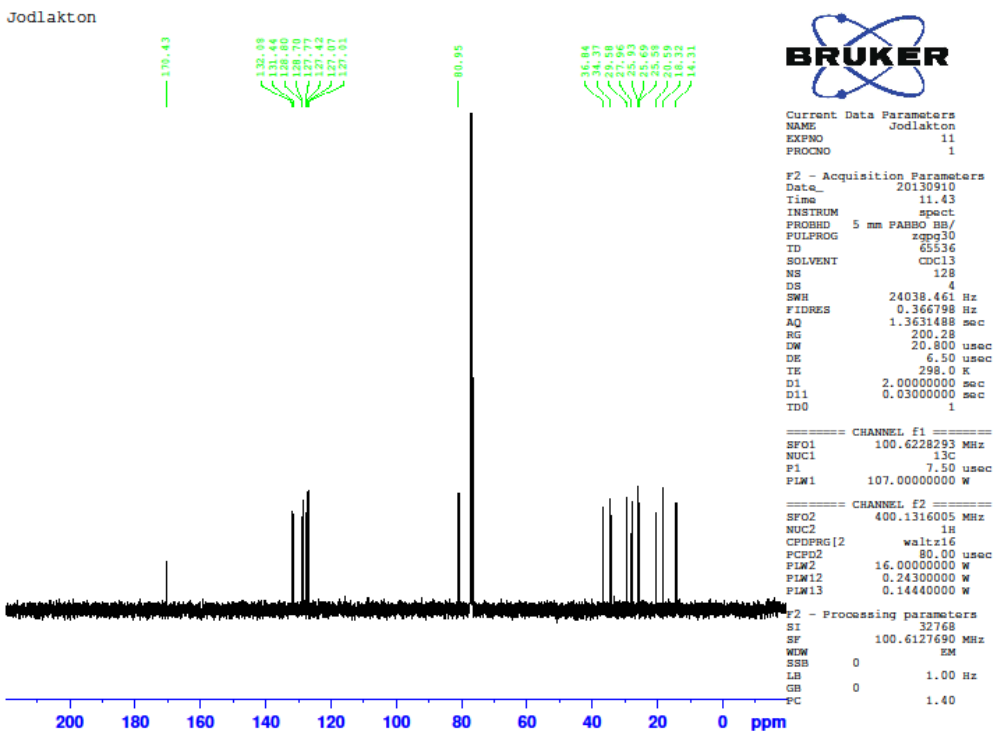
IR (film): 3011, 2961, 2974, 1740  $cm^{-1}$ .

Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen<sup>20</sup>

Jodlakton

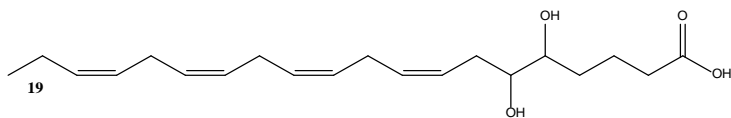


### Spekter 5.1.1 <sup>1</sup>H-NMR av jodlakton 20



### Spekter 5.1.2 <sup>13</sup>C-NMR av jodlakton 20

## 5.2 Syntese av (8Z,11Z,14Z,17Z)-5,6-dihidroksyeikosa-8,11,14,17-tetraensyre (19)



$C_{20}H_{32}O_4$

Mm: 336,47 g/mol

Utbytte: 92 %

### Fremgangsmåte:

Jodlaktonet **20** (12, 6 g, 29,5 mmol) ble tilsatt en løsning av 5% LiOHxH<sub>2</sub>O i metanol/vann (19:1, 120 mL) og refluxert i seks timer. Vann (120 mL) ble deretter tilsatt og mesteparten av metanolen ble dampet av *in vacuo*. Løsningen ble deretter nedkjølt med isbad og surgjort med fortynnet HCl (0,1 M). NaCl ble tilsatt til metning og løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3x50 mL), før vasking med saltlake (2x50 mL). Den organiske fasen ble deretter tørket (med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), og dampet inn. Resultatet var en oransj ojele med diolsyren **19** (9,2 g, 92%).

### Data:

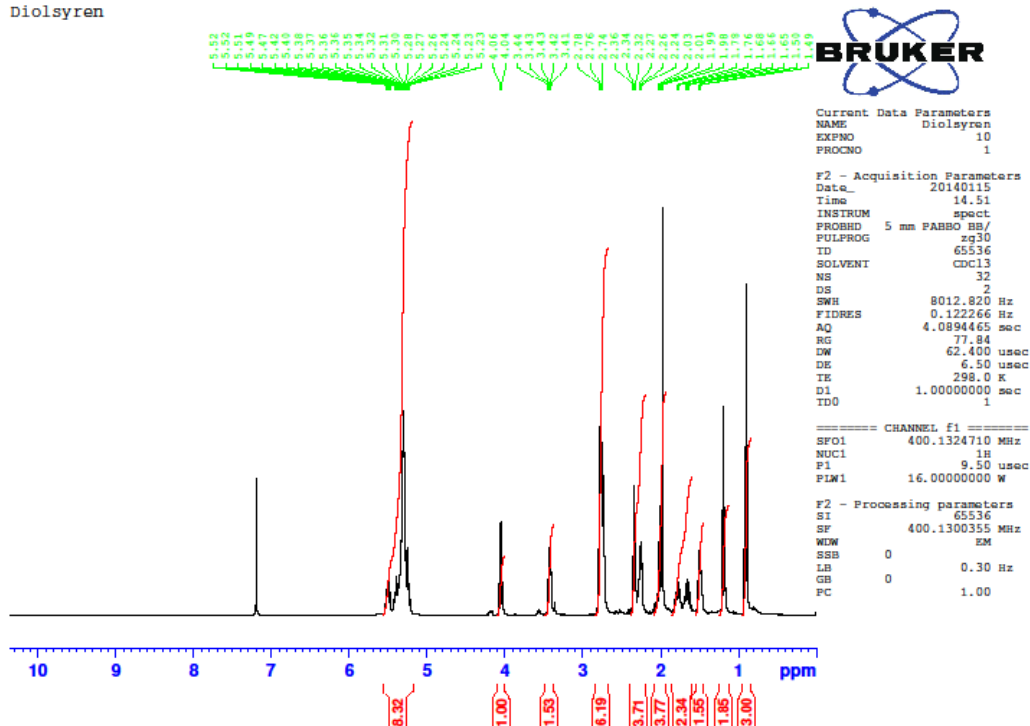
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.91 (t, J=8 Hz, 3H), 1.50-2.01 (m, 6H), 2.26-2.34 (m, 4H), 2.76-2.78 (m, 6H), 3.42-3.43 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 5.30-5.49 (m, 9H).

<sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.2 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>) 31.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 73.0 (CH), 73.7 (CH), 125.1 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 131.5 (CH), 132.1 (CH) 178.5 (CO).

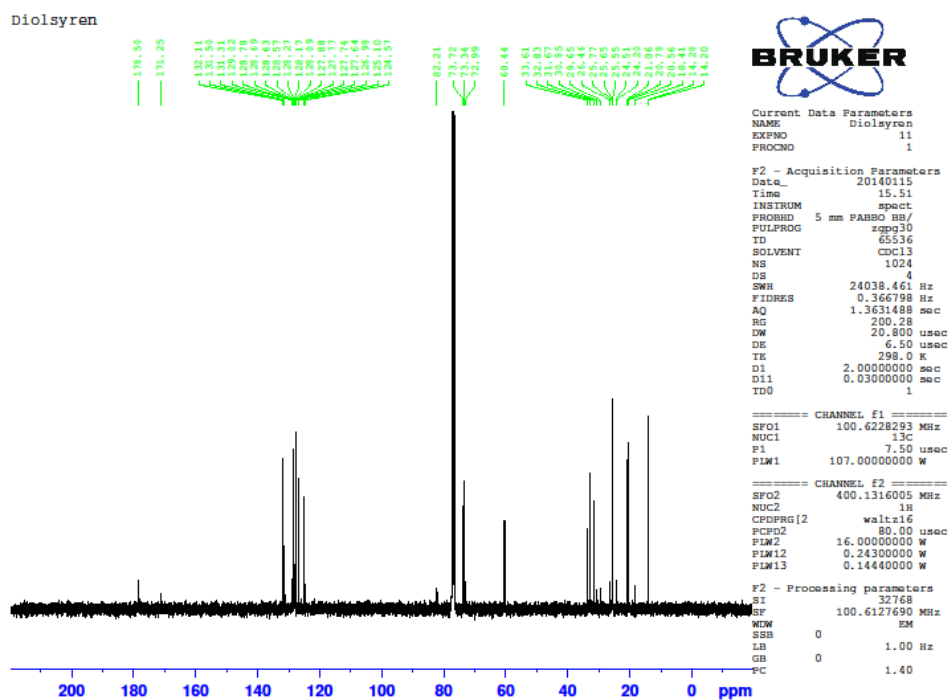
IR (film): 3378, 3012, 2962, 1707 cm<sup>-1</sup>.

Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen<sup>20</sup>

Diolsyren

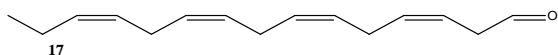


Spekter 5.2.1 <sup>1</sup>H-NMR av diolsyren 19



Spekter 5.2.2 <sup>13</sup>C-NMR av diolsyren 19

### 5.3 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeka-3,6,9,12-tetraenal (17)



$C_{15}H_{22}O$

Mm: 218,33 g/mol

Utbytte: 90 %

#### Fremgangsmåte:

Diolsyren **19** (9,2 g, 27,3 mmol) ble tilsatt en 5 % løsning med  $LiOH \cdot H_2O$  i metanol/vann (19:1, 90 mL) på isbad. Løsningen rørte på  $0^\circ C$  i 30 minutter før vann (90 mL) ble tilsatt. Sitronsyre i mettet løsning ble tilsatt reaksjonsblandingen til pH 4.  $NaIO_4$  (8,26 g, 38,5 mmol) ble tilsatt i en posjon, løsningen rørte deretter i en time ved romtemperatur.  $NaCl$  ble tilsatt til metning og løsningen ble ekstrahert ut med heksan (3x25 mL). Den organsike fasen ble deretter vasket med saltlake (2x25 mL), tørket med  $MgSO_4$  og dampet inn. Resultatet var en lys gul olje, aldehydet **17** (5,4 g, 90%).

#### Data

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J=8$  Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 6H), 3.15-3.26 (m, 2H), 5.29-5.62 (m, 8H), 9.61 (t,  $J=4$  Hz, 1H).

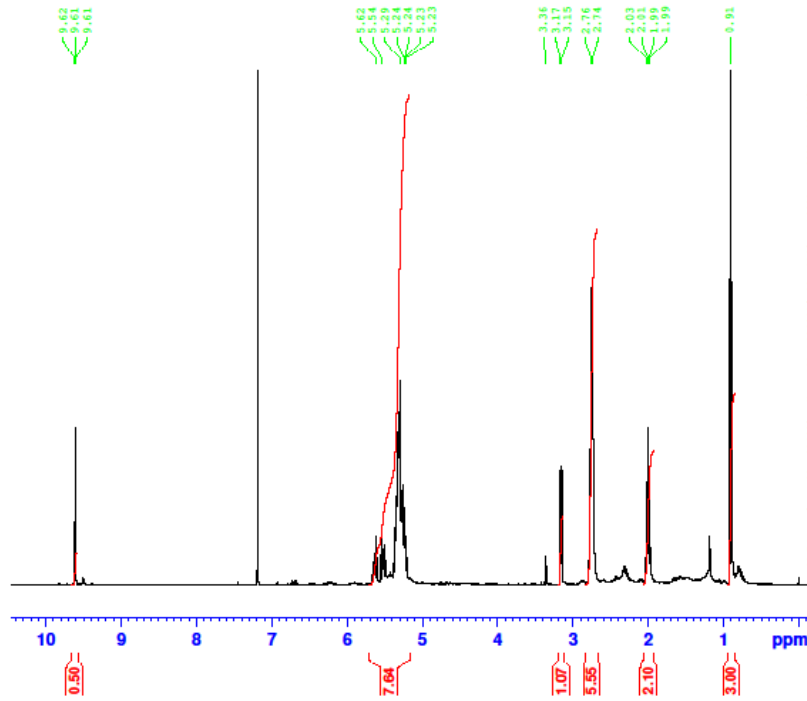
**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 118.7 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 132.1 (CH), 133.2 (CH), 199.4 (CO).

**IR (film):** 3012, 2963, 2981, 1726  $cm^{-1}$ .

Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen<sup>20</sup>



Aldehyd



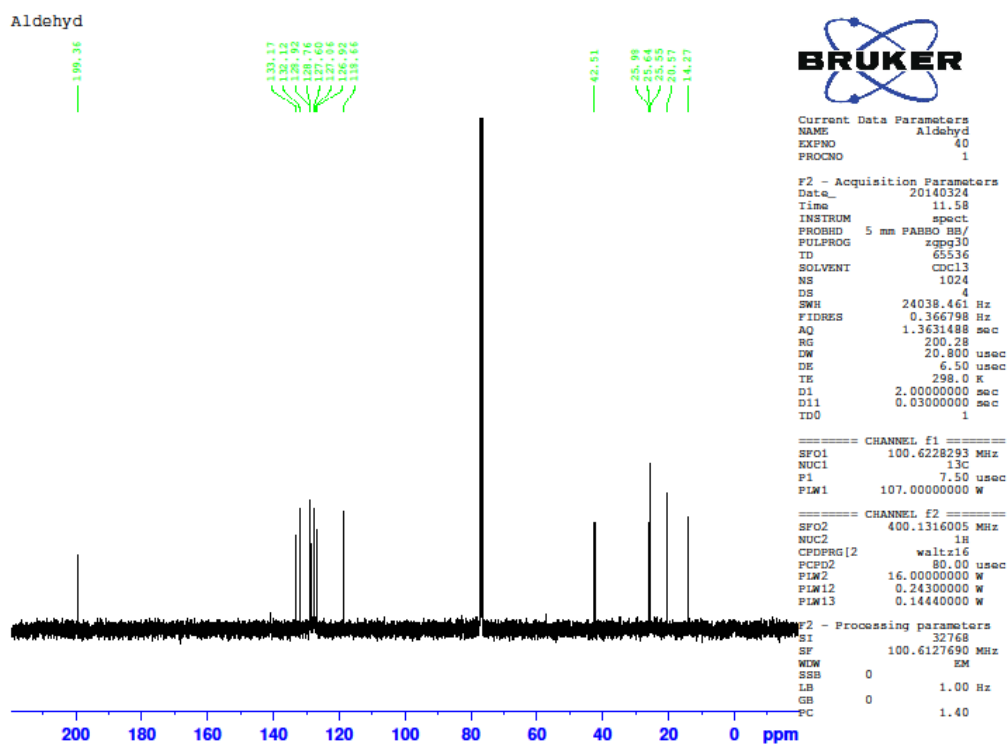
```
Current Data Parameters
NAME      Aldehyd
EXPNO    20
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140324
Time     11.22
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       112.35
EW       62.400 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

==== CHANNEL F1 ====
SFO1    400.1324710 MHz
NUC1     1H
P1      9.50 usec
PLW1    16.00000000 W

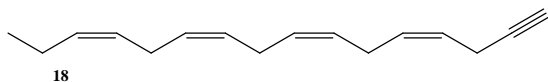
F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1300370 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
```

Spekter 5.3.1  $^1\text{H}$ -NMR av aldehydet 17



### Spekter 5.3.2 <sup>13</sup>C-NMR av aldehydet 17

## 5.4 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z)-hexadeka-4,7,10,13-tetraen-1-yn (18)

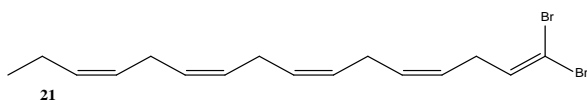


C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>

Mm: 214,35 g/mol

Utbytte: 65 % over to trinn.

### Dibromid 21:



### Framgangsmåte:

En blanding av CBr<sub>4</sub> (12,3 g, 37 mmol), PPh<sub>3</sub> (9,7 g, 37 mmol) og Zn pulver (12,26 g, 37 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) ble rørt ved romtemperatur i 40 timer med N<sub>2</sub> atmosfære til en grå-lilla væske. Aldehydet (4,0 g, 18,3 mmol) i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) ble deretter tilsatt løsningen, og fargen skifter til brun. Reaksjonsblandingen rørte ved romtemperatur i en time før det ble

filtrert og løsningsmiddler delvis dampet av under redusert trykk. Den resterende væsken ble filtrert igjennom en silica plugg med heksan som løsningsmiddel. Dibromidet **21** som en klar olje (4,4 g, 69 %) er da resultatet etter inndampning in vacuo. Beste oppnådde utbytte i denne reaksjonen var 77 %.

Data:

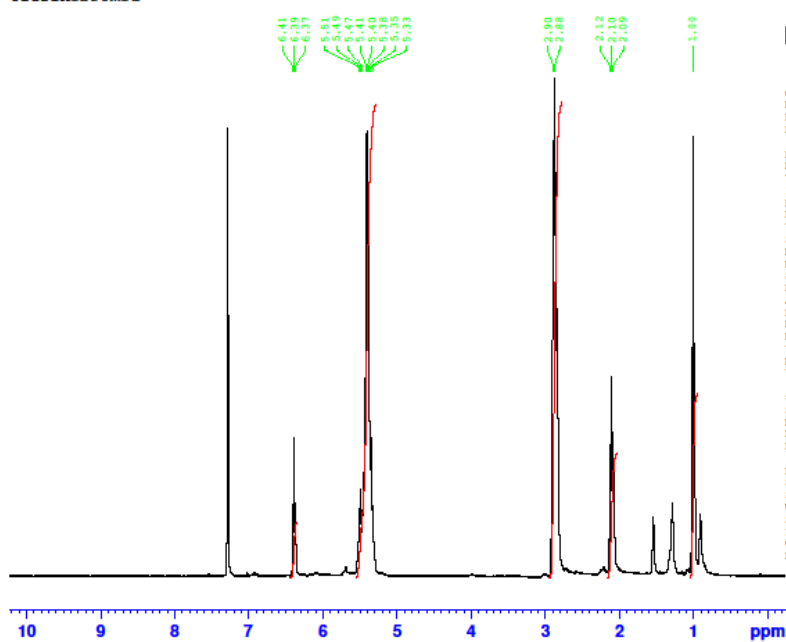
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.0 (t, J= 8 Hz, 3H), 2.1-2.12 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 8H), 5.33-5.51 (m, 8H), 6.40 (t, J= 8 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 89.4 (C), 124.2 (CH), 127.0 (CH), 127.5(CH), 127.7 (CH), 128.7 (2xCH), 130.3 (CH), 132.1 (CH), 136.6 (CH).

**IR (film):** 3013, 2963, 2930, 2873 cm<sup>-1</sup>.

Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen.<sup>20</sup>

Olefinibromid



Current Data Parameters  
NAME Dibromid  
EXPNO 10  
PROCNO 1

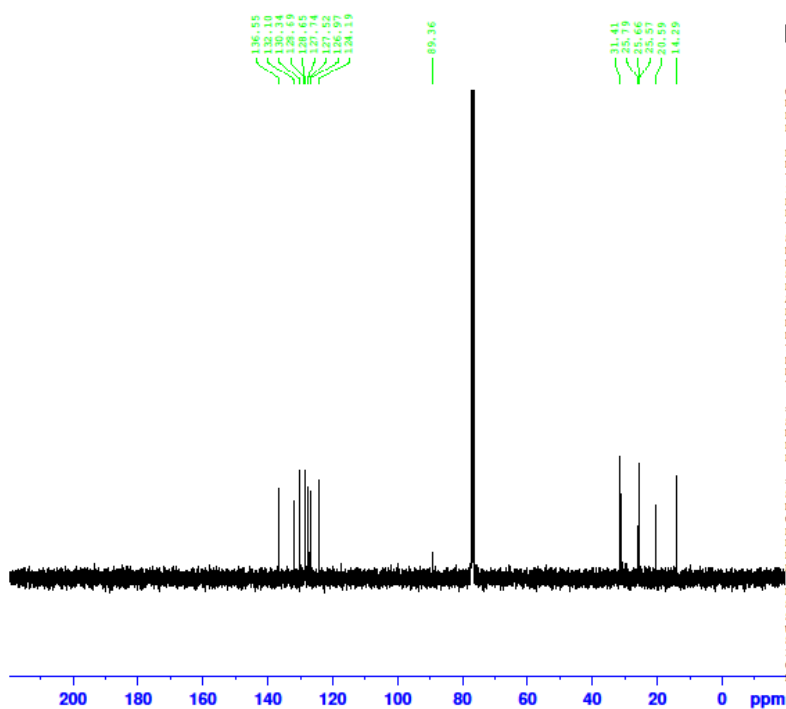
F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20140117  
Time 14.20  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm F4BBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 65536  
SOLVENT cdc13  
NS 32  
DS 2  
SWH 8012.820 Hz  
FIDRES 0.122266 Hz  
AQ 4.0894465 sec  
RG 142.02  
DW 62.400 usec  
DE 6.50 usec  
TE 298.0 K  
D1 1.00000000 sec  
TD0 1

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

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

### Spekter 5.4.1 <sup>1</sup>H-NMR av dibromidet 21

Olefindibromid



Current Data Parameters  
NAME Dibromid  
EXPNO 21  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20131107  
Time 14.18  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm F4BBO BB/  
PULPROG zgpg30  
TD 65536  
SOLVENT cdc13  
NS 512  
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 2.00000000 sec  
D11 0.03000000 sec  
TD0 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 waltr16  
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  
FC 1.40

### Spekter 5.4.2 <sup>13</sup>C-NMR av dibromidet 21

### Alkyn 18:

MeLi (10 mL, 6,25 mmol, 1,6M) ble tilsatt en rørende løsning med Dibromidet **21** (4,4 g, 12,24 mmol) i tørr dietyler (60 mL) ved -78°C. Etter en time røring ble vann tilsatt og løsningen ble ekstrahert med dietyler. Den kombinerte organiske løsningen ble tørket (med MgSO<sub>4</sub>) og oppkonsentrert under redusert trykk. Resten ble rensert med kromatografi kolonne med (SiO<sub>2</sub>) med kun heksan som eluent for å gi alkynet **18** (2,23 g, 85 %) som en olje.

### Data:

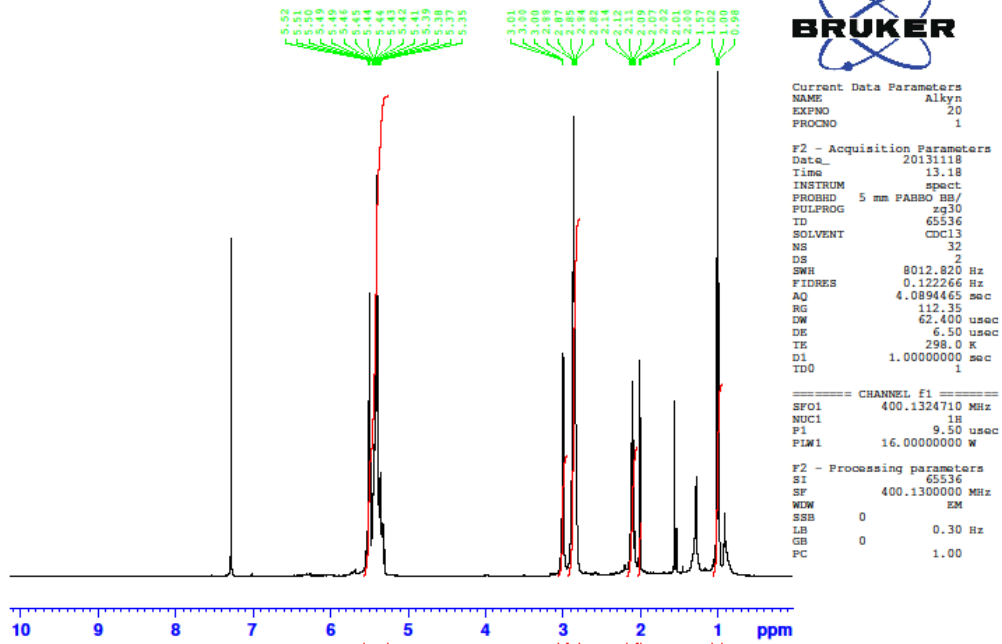
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.0 (t, J= 8Hz, 3H), 2,01 (t, J= 4 Hz, 1H), 2.09-2.14 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 5.35-5.52 (m, 8H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (2xCH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (C), 82.6 (C), 124.0 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2xCH), 130.1 (CH), 132.0 (CH).

**IR (film):** 3306, 3013, 2982, 2874, 2121, 1652, 1433 cm<sup>-1</sup>.

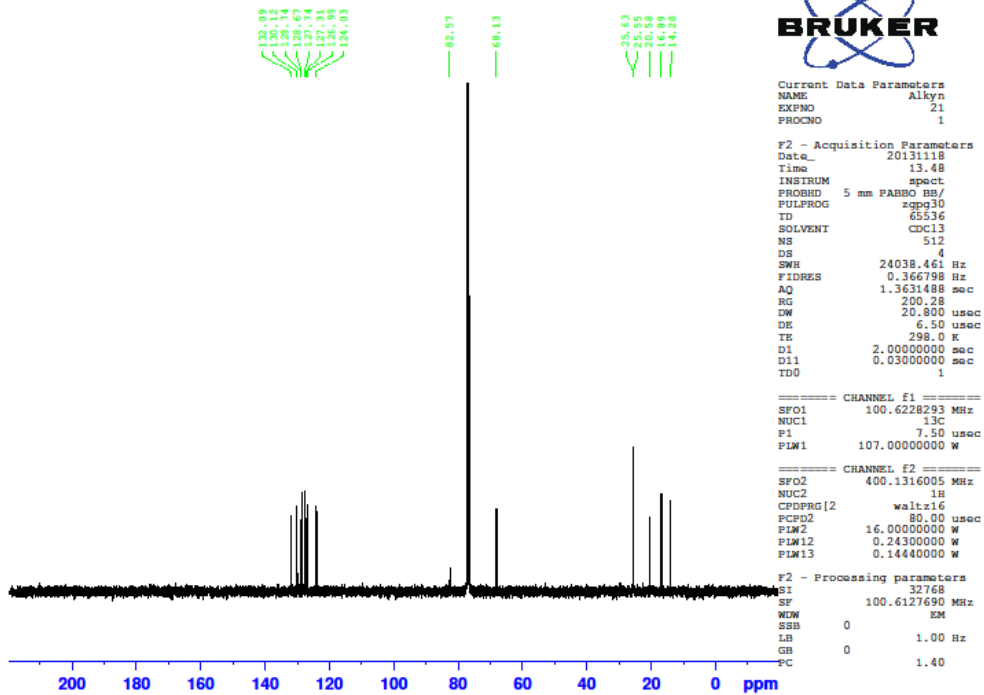
Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen<sup>20</sup>

Alkyn



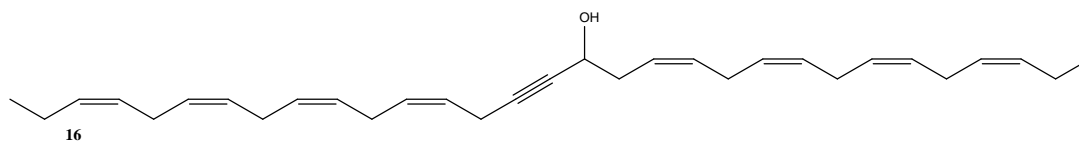
### Spekter 5.4.3 <sup>1</sup>H-NMR av alkyne 18

Alkyn



### Spekter 5.4.4 <sup>13</sup>C-NMR av alkyne 18

## 5.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-og lignende (**16**)



$C_{31}H_{44}O$

Mm: 432,68 g/mol

Utbytte: 39 %

### Fremgangsmåte:

*n*-BuLi (6,5 mL, 10,40 mmol, 1,6M) ble tilsatt en løsning med alkynet **18** (2,04 g, 10,40 mmol) i THF(100 mL) under  $N_2$  atmosfære ved  $-78^\circ C$ , og rørt i 10 min. En løsning av aldehydet **17** (2,27 g, 10,40 mmol) i THF(60 mL) ble dråpevis tilsatt over 60 min.

Reaksjonsblandingen ble deretter rørt i en time ved  $-78^\circ C$  før den ble satt til å ekvivalere til romtemperatur over to timer. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette vandig  $NH_4Cl$  til pH 8.

Blandingen ble deretter ekstrahert med dietyleter (3x25 mL), det kombinerte organiske laget ble vasket med saltlake (2x25 mL). Tørket den organiske fasen (med  $MgSO_4$ ) og dampet inn med redusert trykk. Dette råproduktet ble rensert via kromatografisk kolonne ( $SiO_2$ ) med heksan/EtOAc (95:5,  $R_f=0,28$ ). Etter inndampning på rotavaporen var resultatet en gul olje av propargylalkoholen **16** (1,75 g, 39 %).

### Data:

**Rf:** 0,28 (5 % etylacetat i heksan)

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J=8Hz$ , 6H), 1.73 (m, 1H), 2.01 (t,  $J=8 Hz$ , 4H), 2.41-2.43 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 12H), 2.93 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.30-5.50 (m, 16H).

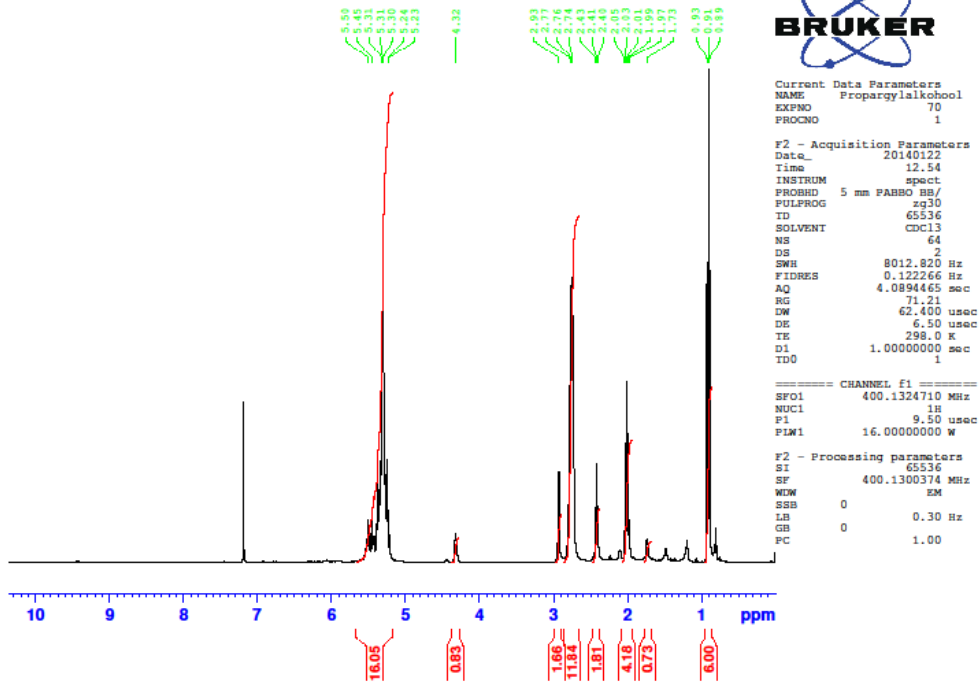
**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (4xCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH), 80.6 (C), 83.7 (C), 124.2 (CH), 124.4 (CH), 127.0 (2xCH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.8 (CH), 131.7 (CH), 132.0 (CH), 132.1 (CH).

**IR (film):** 3370, 3012, 2963, 2229  $cm^{-1}$ .

Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen.<sup>20</sup>

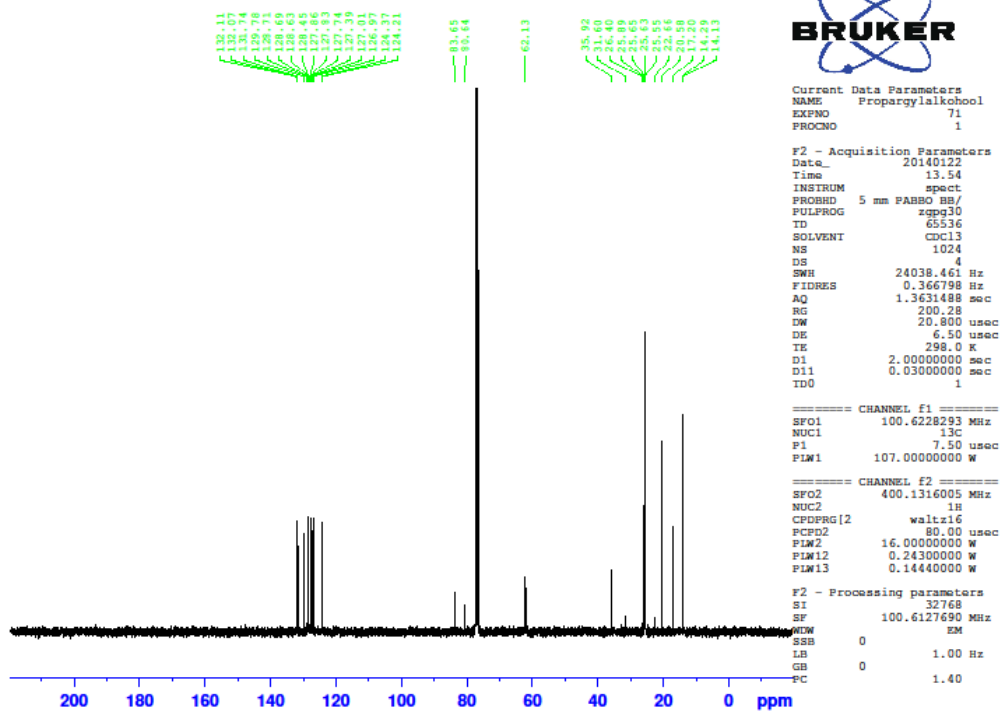


Propargylalkohol



### Spekter 5.5.1 <sup>1</sup>H-NMR av propargylalkoholen 16

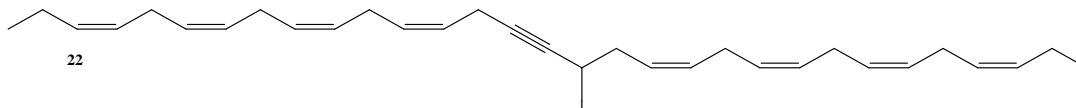
Propargylalkohol



### Spekter 5.5.2 <sup>13</sup>C-NMR av propargylalkoholen 16



## 5.6 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (22)



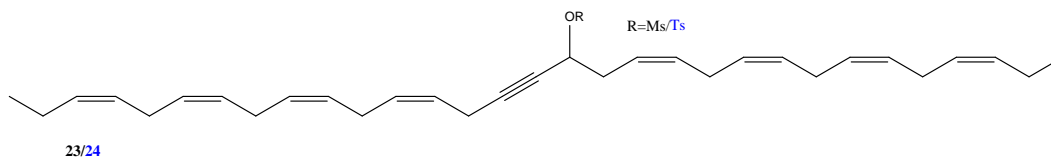
$C_{31}H_{43}I$

Mm: 542,59 g/mol

Utbytte: --

Blandet  $Ph_3P$  (292 mg, 1,12 mmol), imidazole (94 mg, 1,12 mmol) og  $I_2$  (301 mg, 1,12 mmol) i diklormetane (4 mL) i rekkefølge, ved romtemperatur. Tilsatte deretter en blanding av propargylalkoholen (322 mg, 0,744 mmol) i tørr diklormetan til reaksjonen. Dette rørte i tre timer ved romtemperatur. Ekstaherte med heksan (3x20 mL), vasket med HCl (1M, 2x20 mL), saltlake (1x20 mL) og tørket (med  $MgSO_4$ ) over natta før inndamping. Resultatet var en gul olje (300 mg) .

## 5.7 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne-17-yl metansulfonat (**23**) og (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-16-yn-15-yl 4-toulensulfonat (**24**)



$C_{32}H_{46}O_3S$ ,  $C_{38}H_{50}O_3S$ .

Mm: 510,77 g/mol, 586,88 g/mol

Utbytte: 85 %, 51 %

### Fremgangsmåte:

Propargylalkoholen **16** (100 mg, 0,231 mmol/ 250 mg, 0,426 mmol) ble løst i  $Et_3N$  (65  $\mu L$ , 0,462 mmol/ 161  $\mu L$ , 0,852 mmol) og  $CH_2Cl_2$  (2,4 mL/ 5 mL) ved  $0^\circ C$  med  $N_2$  atmosfære. Tilsatte deretter  $MsCl/TsCl$  (5,3 mg, 36  $\mu L$ , 0,462 mmol/ 162,4 mg, 0,852 mmol) og rørte i 2 timer ved romtemperatur. Saltlake ble tilsatt og løsemiddel blir dampet bort ved redusert trykk. Ekstraherte med eter (3x5 mL) og vasket med  $NaHCO_3$  (2x5 mL) og saltlake (2x5 mL), deretter oppkonsentreret til en gul råolje med mesylatet **23** (107 mg, 85 %) eller en gul olje med tosylat **24** (150 mg, 51 %). Råoljene ble rensert på en kolonne med heksan/ $EtOAc$  (9:1,  $R_f=0,26$ , 0,22) og ga utbytte for mesylat

### Data:

Blåverdier tilsvarer tosylatet.

$R_f$ : 0,26, 0,22 (10 % etylacetat i heksan)

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.91 (t,  $J=8$  Hz, 6H), 2.01 (m, 4H), 2.58-2.59 (m, 2H), 2.75-2.76 (m, 12H), 2.96-3.02 (m, 5H), 5.09 (s, 1H), 5.30-5.54 (m, 16H).

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3 (2x $CH_3$ ), 17.2 ( $CH_2$ ), 20.6 ( $CH_2$ ), 25.6 (4x $CH_2$ ), 25.9 (2x $CH_2$ ), 34.0 ( $CH_2$ ), 39.2 ( $CH_3$  mesylate), 71.7 (CH), 75.6 (C), 88.0 (C), 122.3 (2xCH), 123.2 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (2xCH), 128.7 ( $CH_2$ ), 28.8 (CH), 128.9 (CH), 130.6 (CH), 132.1 (2xCH), 132.4 (CH).

**IR (film):** 3012, 2962, 2924, 2854, 2241 cm<sup>-1</sup>.

Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen<sup>20</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 1.0 (t, J=8 Hz, 6H), 2.10 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.59-2.83 (m, 16H), 5.07-5.09 (m, 1H), 5.20-5.53 (m, 16H), 7.45-7.42 (d, J=8 Hz, 2H), 7.94-7.96 (d, J=8 Hz, 2H).

**Ureagert Bu<sub>3</sub>SnH: 2.46 (s, 1H), 7.34 (d, J=8 Hz), 7.83 (d, J=8 Hz)**

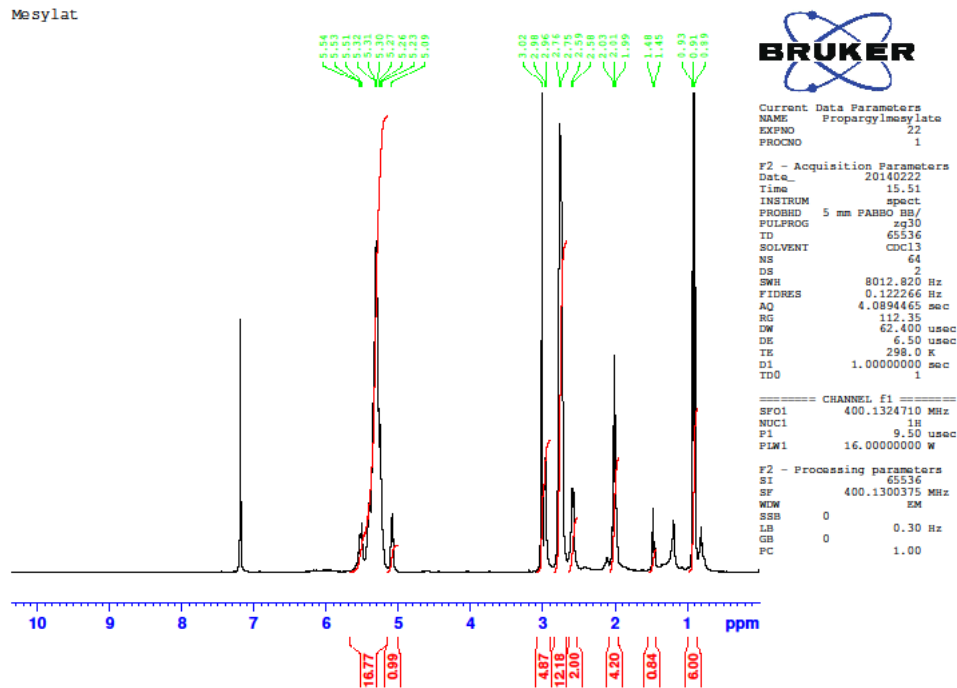
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 14.3 (2xCH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (2xCH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (2xCH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCH<sub>2</sub>), 25.8 (2xCH), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (CH), 75.3 (C), 87.4 (C), 122.4 (CH), 123.5 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (2xCH), 127.8 (CH), 128.1 (2xCH<sub>aromat</sub>), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (2xCH), 129.5 (CH), 130.0 (2xCH<sub>aromat</sub>), 132.1 (2xCH), 132.2 (CH), 141.7 (CH), 144.5 (CH).

**Ureagert Bu<sub>3</sub>SnH: 21.7 CH<sub>3</sub>, 126.7, 130.2, 146.8 CH.**

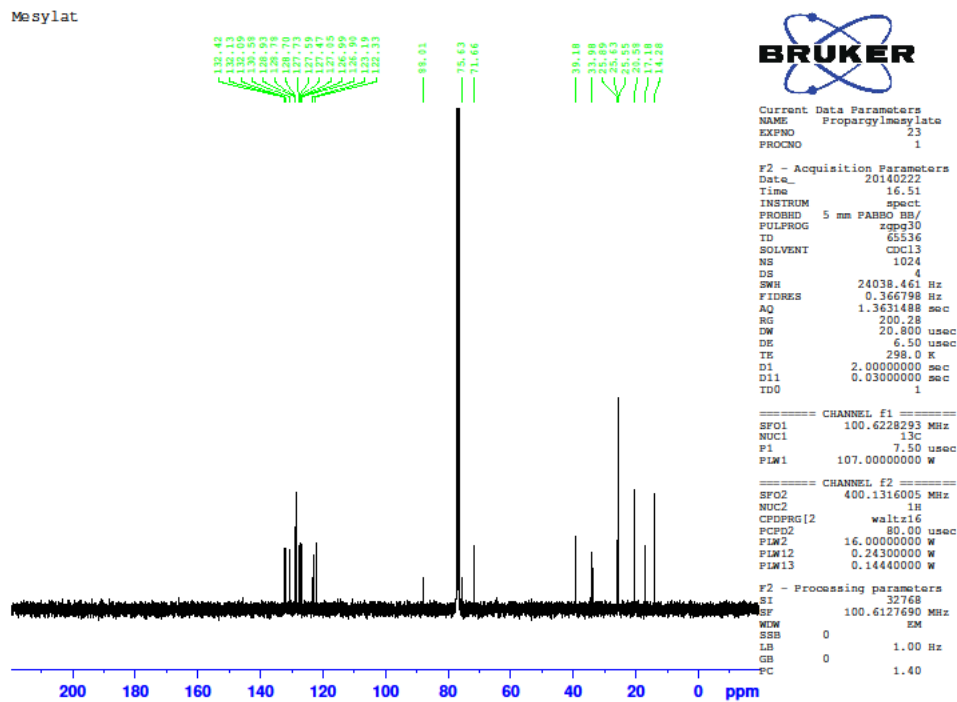
**IR (film):** 3013, 2963, 2926, 2249, 1652, 1595 cm<sup>-1</sup>.

Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

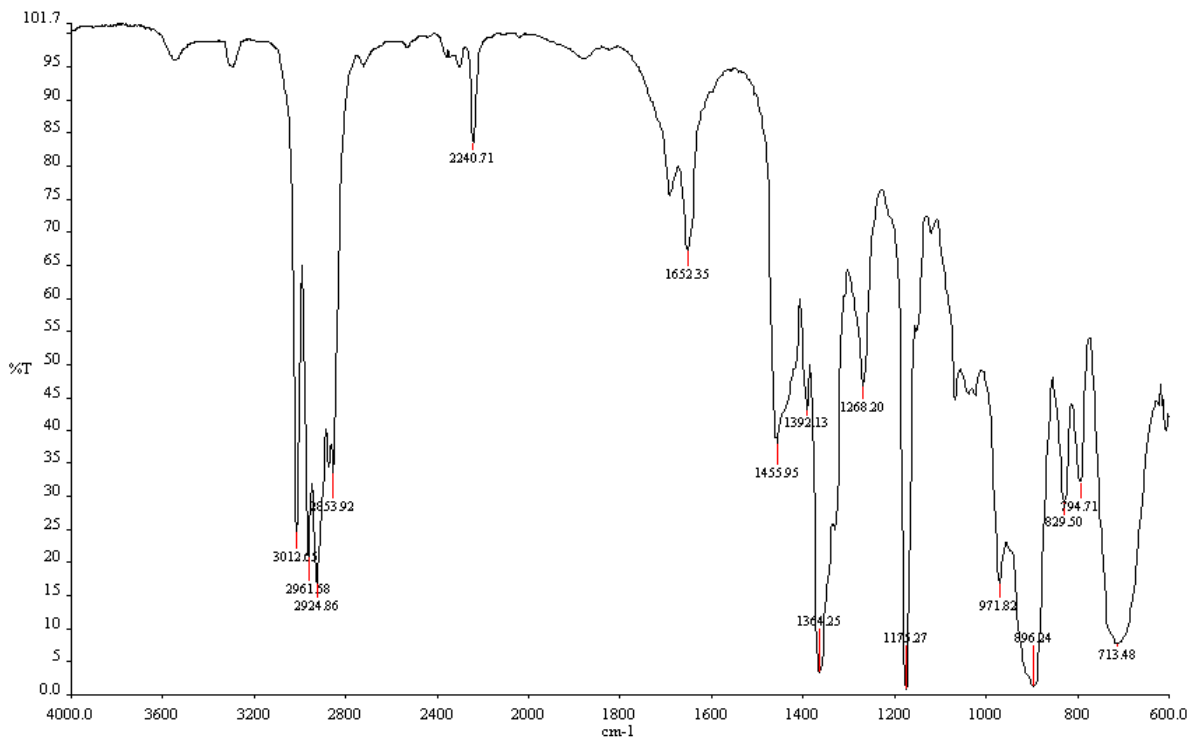
Mesylat 23:



Spekter 5.7.1 <sup>1</sup>H-NMR av mesylat 23

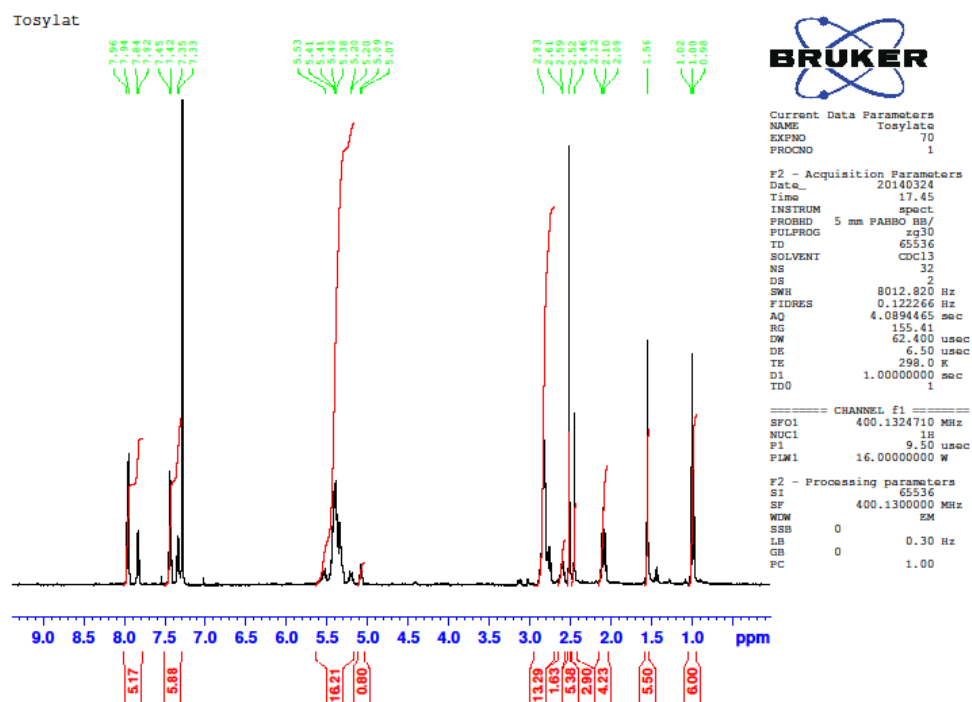


Spekter 5.7.2 <sup>13</sup>C-NMR av mesylat 23



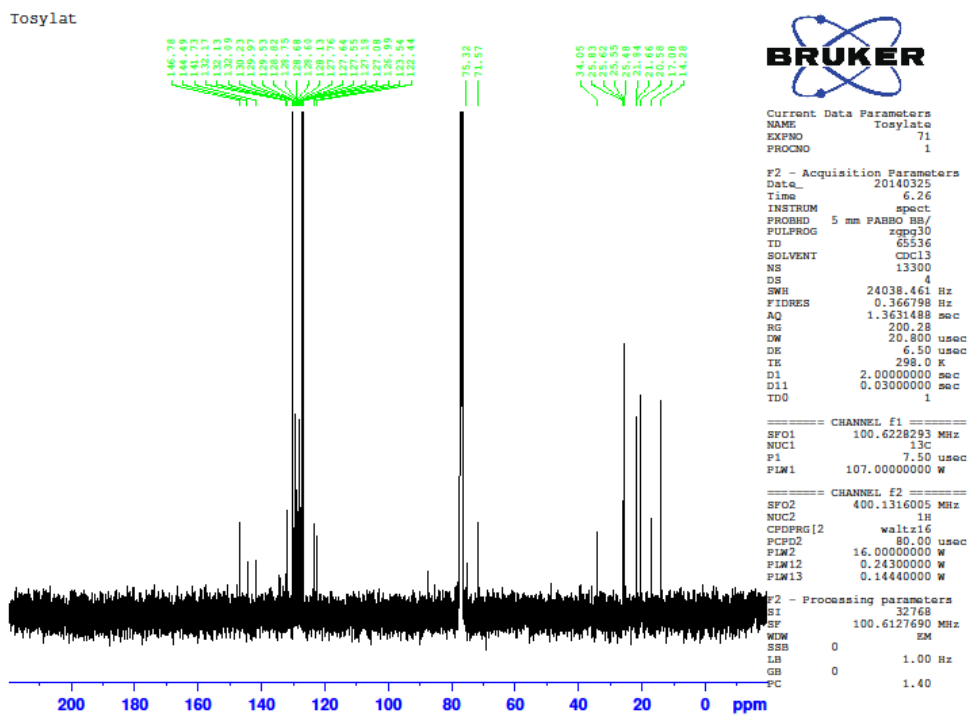
**Spekter 5.7.3 IR av mesylatet 23**

## Tosylat 24:

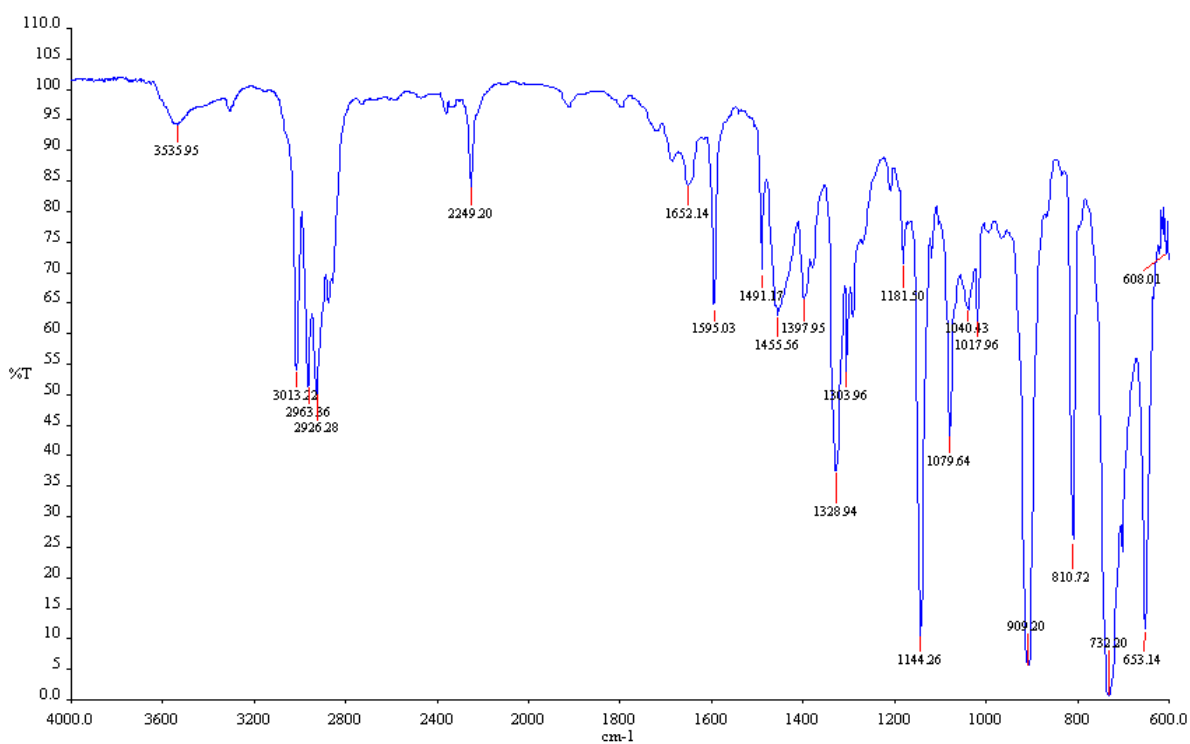


Spekter 5.7.4  $^1\text{H}$ -NMR av tosylat 24



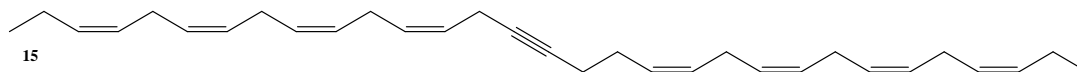


Spekter 5.7.5  $^{13}\text{C}$ -NMR av tosylat 24



Spekter 5.7.6 IR av tosylat 24

## 5.8 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15)



$C_{31}H_{44}$

Mm: 416,69 g/mol

Utbytte: - %

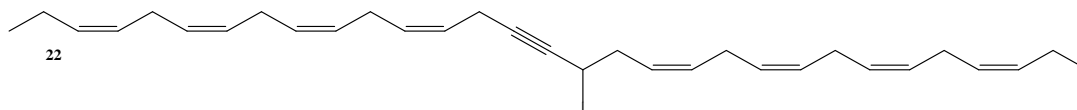
### Fremgangsmåte:

Til en blanding av Mesylatet **23** (40 mg, 0,078 mmol) i tørr benzen (26 mL, 3 mM) ble det tilsatt  $Bu_3Sn$  (23  $\mu L$ , 0,086 mmol) og AIBN (48  $\mu g$ ). Dette stod ved reflux ved  $80^\circ C$  i tre timer under  $N_2$  atmosfære. Løsemidler ble deretter dampet inn og reaksjonsblandingen ble rensset på en kort kolonne med heksan før inndampning. Resultatet var en blank væske (123 mg) som bestod av  $Bu_3SnH$ . ( $R_f=0,95$ , heksan)

### Data:

**Rf:** 0,95 (heksan)

## 5.9 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-17-jodohentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (**22**)



$C_{31}H_{43}I$

Mm: 542,59 g/mol

Utbytte: 63 %

### Fremgangsmåte:

Mesylatet **23** (85 mg, 0,166 mmol) ble løst i acetone og NaI (75 mg, 0,500 mmol) ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble refluksert i 3 timer ved 56°C. Stoppet reaksjonen ved å tilsette vann og deretter heksan. Det organiske ekstraktet ble skilt i fra og vannfasen ble vasket med heksan (3x5 mL). Den organiske fasen ble deretter vasket med vann (2x5 mL) og tørket (med  $MgSO_4$ ), før inndampning in vacuo. Dette ble rensert med kromatografisk kolonne med heksan/EtOAc (9:1,  $R_f=0,7$ ). Resultatet ble en gul olje av popargyljodidet **22** (57 mg, 63 %)

### Data:

**Rf:** 0,70 (10 % etylacetat i heksan)

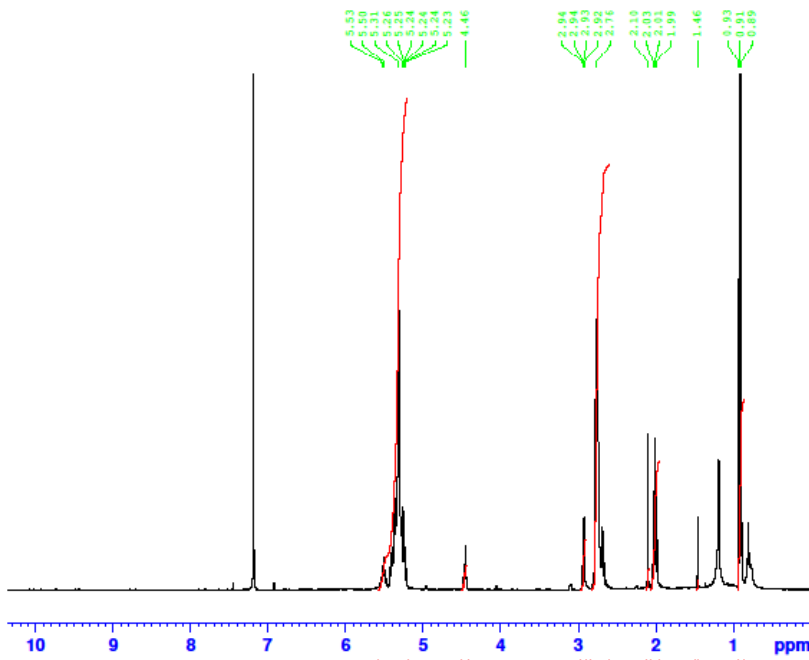
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J=8$ , 6H), 1.99-2.03 (m, 4H), 2.76-2.94 (m, 16H), 4.46 (m, 1H), 5.16-5.55 (m, 16H).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  10.9 (CHI), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub> v alkyn), 20.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCH<sub>2</sub>), 25.7 (2xCH<sub>2</sub>), 26.1 (2xCH<sub>2</sub>), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 81.3 (C), 85.6 (C), 123.8 (2xCH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (2xCH), 128.6 (CH), 128.7 (2xCH), 130.0 (2xCH), 131.1 (CH), 132.1 (CH).

**IR (film) :** 3013, 2962, 2927 2230  $cm^{-1}$ .

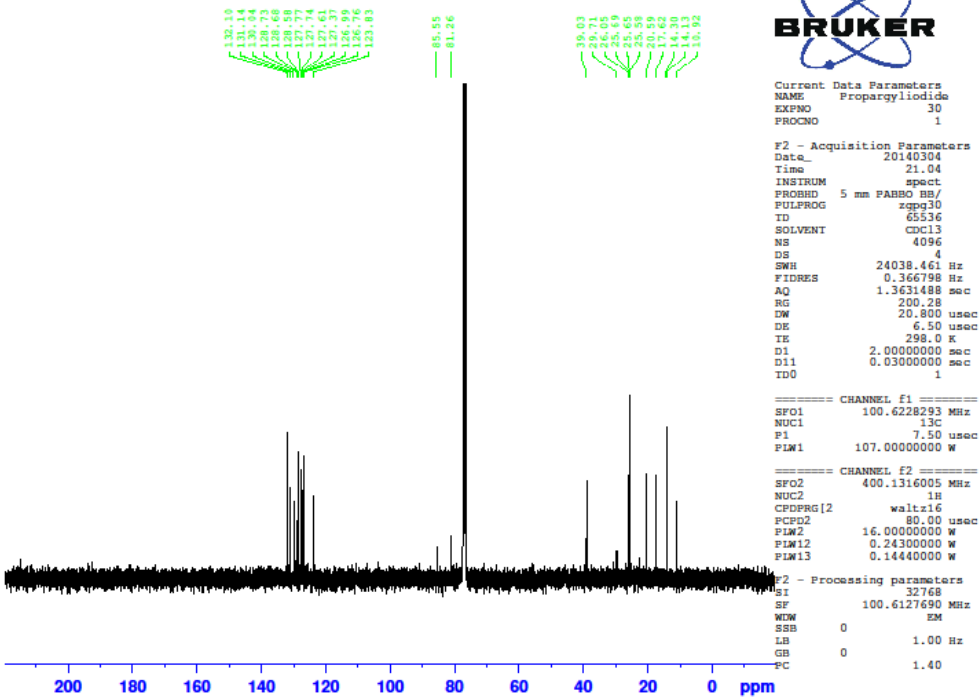
Denne forbindelsen er kjent i fra litteraturen, og spektrale data stemmer med referansen.<sup>20</sup>

Propargyliodid

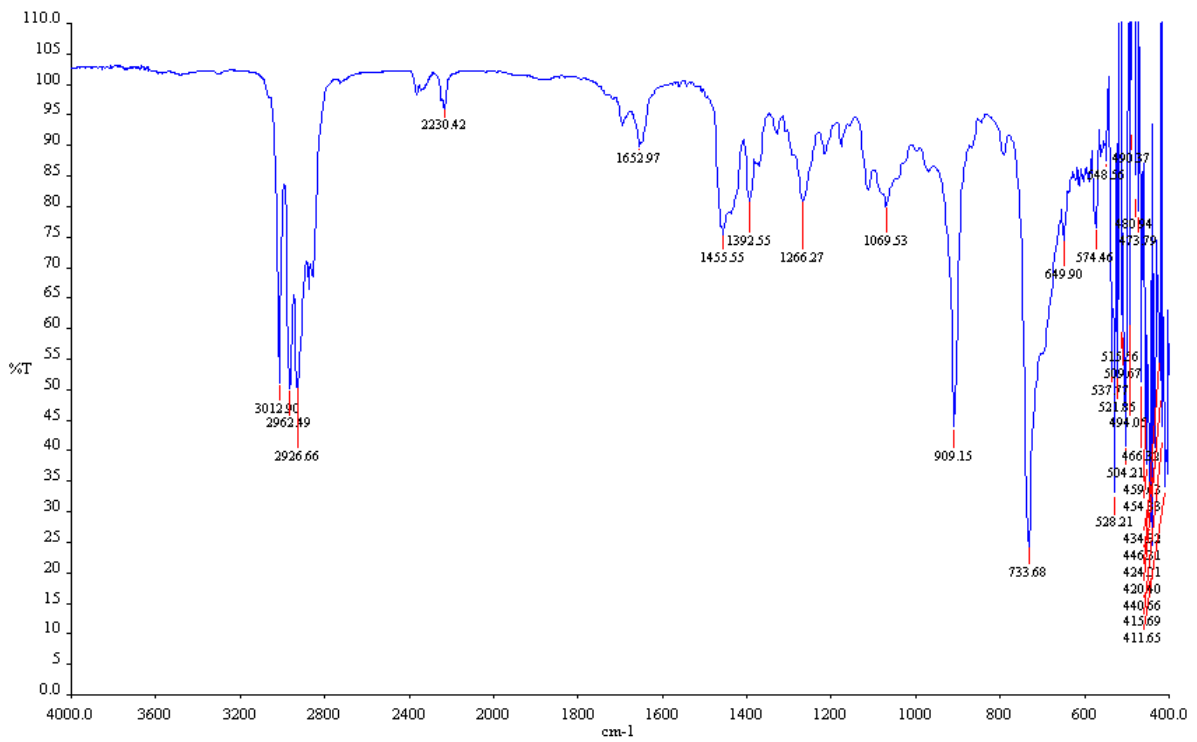


### Spekter 5.9.1 <sup>1</sup>H-NMR av propargyljodid 22

Propargyliodid

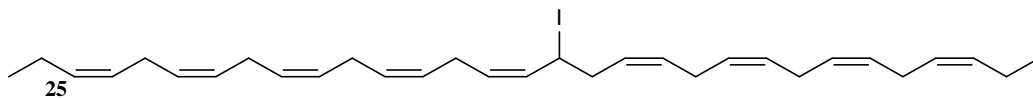


### Spekter 5.9.2 <sup>13</sup>C-NMR av propargyljodid 22



**Spekter 5.9.3 IR av propargyljodid 22**

## 5.10 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-18-jodohentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (**25**)



$C_{31}H_{45}I$

Mm: 544,61 g/mol

Utbytte: 55 %

### Fremgangsmåte:

Propargyljodidet **22** (12,6 mg, 0,023 mmol), Lindlars katalysators (7 mg) og EtOAc/pyridine/1-hepten (10:1:1, 3 mL) ble blandet sammen i en rundkolbe under  $H_2$  atm. Dette stod å rørte i 72 timer før den ble filterert igjennom celite og rensset på en kolonne med heksan/EtOAc (9:1,  $R_f = 0,56$ ). Resultatet var en gul olje med alkenjodidet **25** (7 mg, 55 %).

### Data:

**$R_f$ :** 0,56 (10 % etylacetat i heksan).

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J = 8$  Hz, 6H), 1.98-2.03 (m, 4H), 2.69-2.94 (m, 16H), 4.46 (m, 1H), 5.23-5.53 (m, 18H)

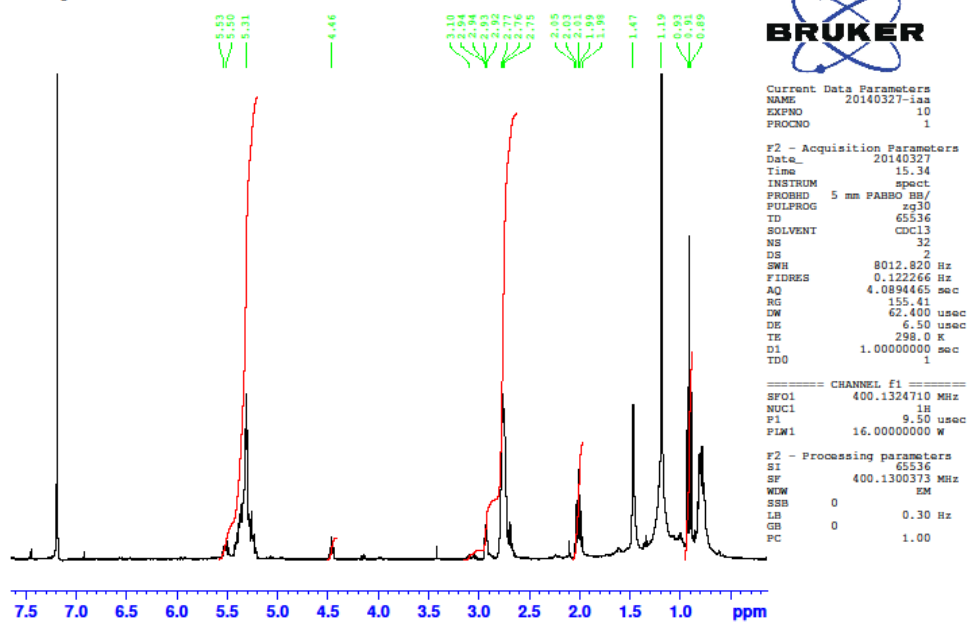
**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  10.9 (CHI), 14.3 (2xCH<sub>3</sub>), 20.6 (2xCH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 123.8 (CH), 126.8 (2xCH), 127.0 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.7 (CH), 130.4 (CH), 131.1 (CH), 132.1 (2xCH).

**IR (film):** 3013, 2962, 2925, 1456  $cm^{-1}$ .

**HR-MS:** Kalkulert masse: 416,3443. Funnet masse: 416,3437.

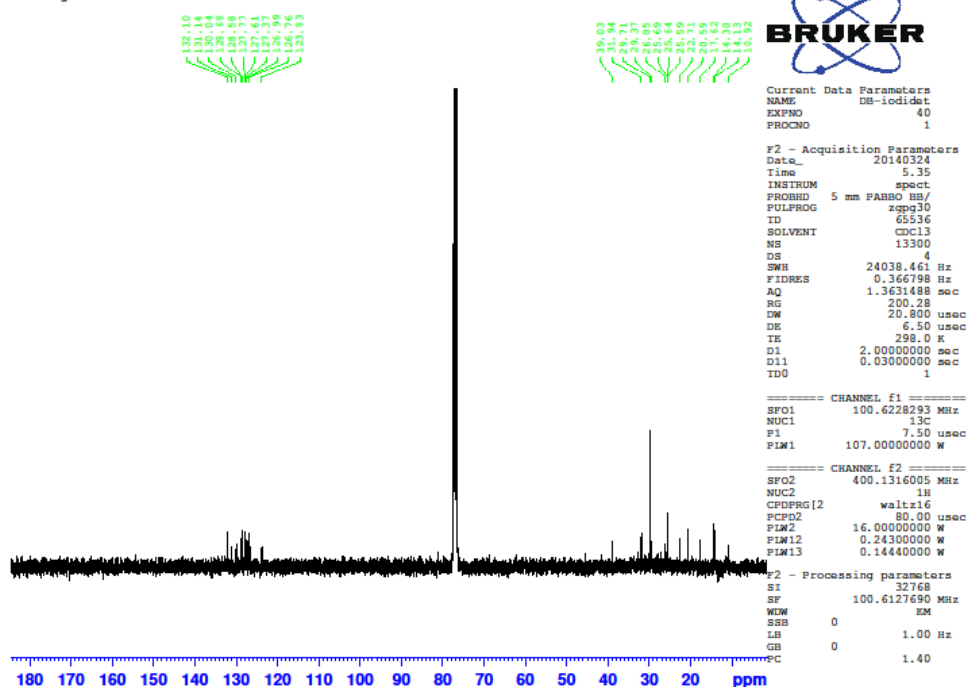
Noe løsningsmiddel (heksan) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

Alkenjodid

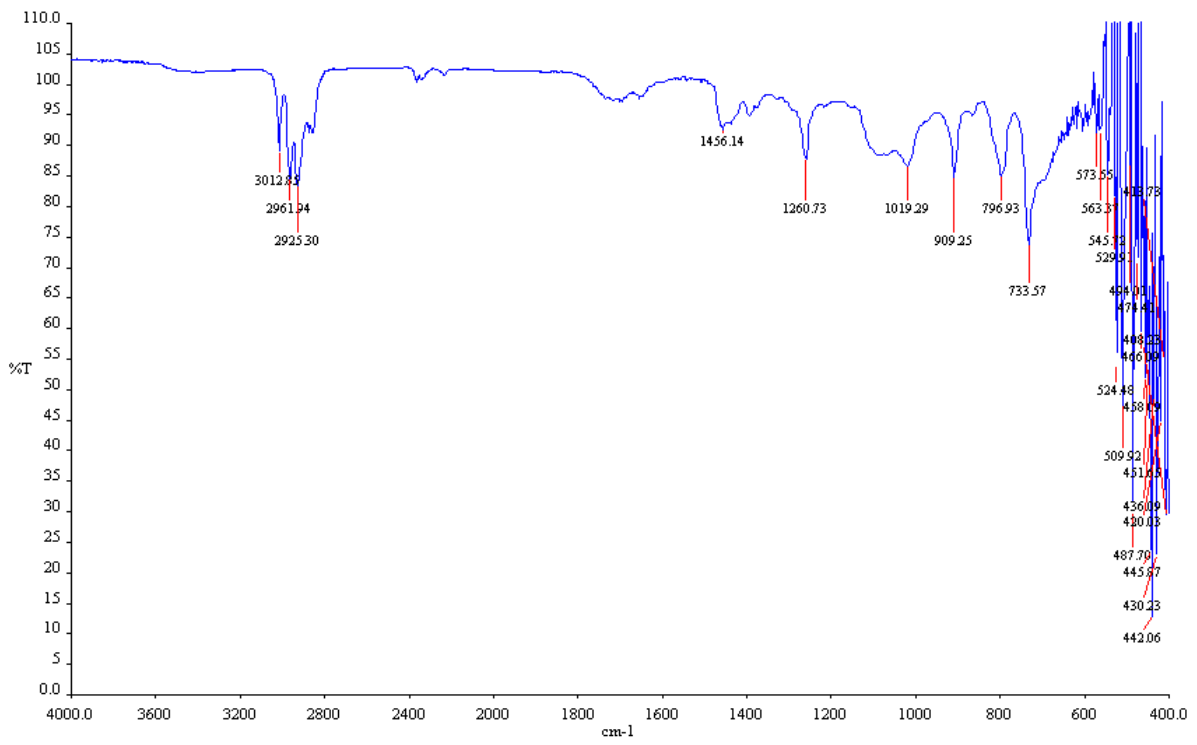


### Spekter 5.10.1 <sup>1</sup>H-NMR av alkenjodid 25

Alkenjodid



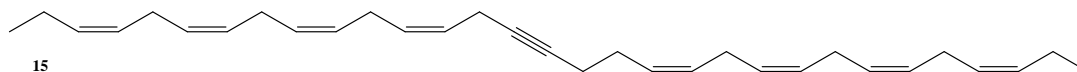
### Spekter 5.10.2 <sup>13</sup>C-NMR av alkenjodid 25



**Spekter 5.10.3 IR av alkenjodid 25**



## 5.11 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,19,22,25,28-oktaen-15-yne (15)



$C_{31}H_{44}$

Mm: 416,69 g/mol

Utbytte: -

### 5.11.1 Metode 1:

Mg (1,8 mg, 0,074 mmol) ble varmet opp i en rundkolbe til 100°C i en time, før det ble tilsatt en kule  $I_2$  og tørr eter. Propargyljodidet **22** (20 mg, 0,037 mmol) ble løst i tørr eter og halvparten ble raskt tilsatt. Da ingen varmeutvikling skjedde ble resten av forbindelsen tilsatt i reaksjonskolben, over et ultralydbad i en time.

### 5.11.2 Metode 2:

Mg (1,8 mg, 0,074 mmol) og en kule  $I_2$  i tørr eter. Propargyljodidet **22** (20 mg, 0,037 mmol) ble løst i tørr eter og halvparten ble raskt tilsatt. Da ingen varmeutvikling skjedde ble resten av forbindelsen tilsatt i reaksjonskolben, over et ultralydbad i en time med reflux ved 35°C.

### 5.11.3 Metode 3:

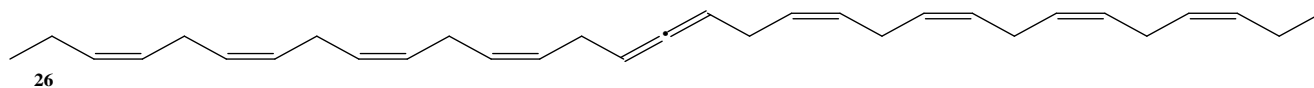
Metode 2 med to timer ultralyd og reflux ved 35°C.

### 5.11.4 Metode 4:

Metode 2 med to timer ultralyd, tørr THF som løsemiddel og reflux ved 66°C.

Alle metodene ble stoppet ved at det ble tilsatt vann før ekstraksjon med eter (3x5 mL). Den organiske fasen ble vasket med saltlake (2x5 mL) og tørket (med  $MgSO_4$ ) før inndampning til en gul olje.

## 5.12 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,16,19,22,25,28-dekaen (26)



$C_{31}H_{44}$

Mm: 416,69 g/mol

Utbytte: 91 %

### Fremgangsmåte:

Propargyljodidet **22** (20 mg, 0,037 mmol) ble løst i tørr eter og kjølt ned til  $-78^{\circ}\text{C}$  under  $\text{N}_2$  atm. Tilsatte deretter *n*-BuLi (7,1  $\mu\text{L}$ , 0,074 mmol, 1,6M). Dette stod å rørte i en time før kjølebadet ble fjernet og reaksjonsblandingen stod å ekvivalerte til romtemperatur. Stoppet reaksjonen ved å tilsette vann. Ekstrahert med dietyleter (3x10 mL) og vasket med saltlake (2x10 mL), før tørking (med  $\text{MgSO}_4$ ) og inndampning. Resultatet ble en gul olje av allenet **26** (14 mg, 91 %).

### Data:

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  0.91 (t,  $J=8$  Hz, 6H), 2.01 (m, 6H), 2.74-2.76 (m, 14H), 5.06-5.31 (m, 18H).

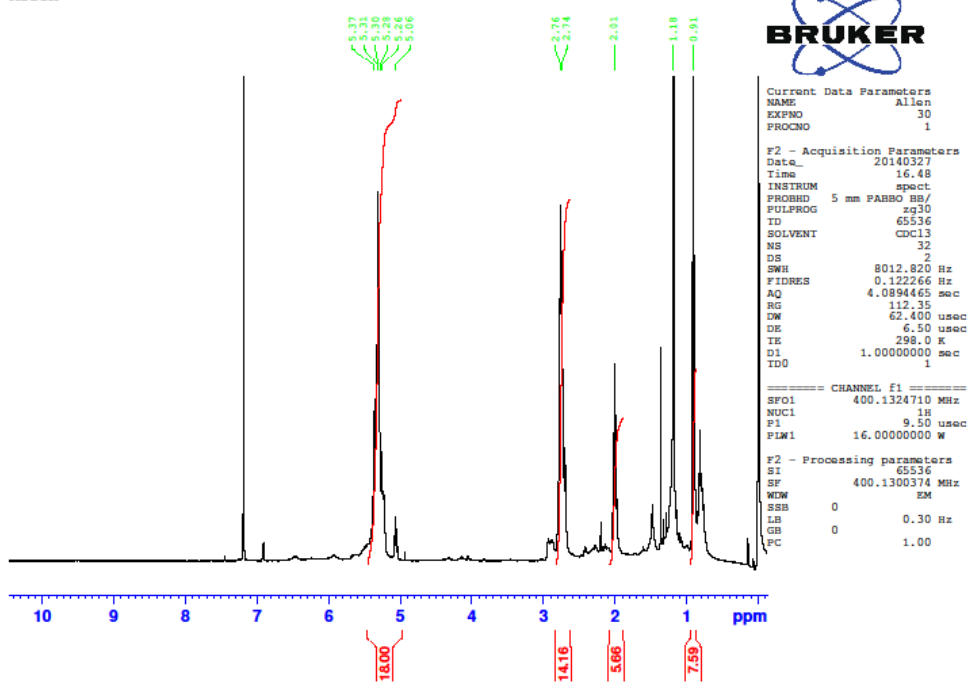
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13.3 (2x $\text{CH}_3$ ), 19.5 (2x $\text{CH}_2$ ), 24.5 (2x $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 (2x $\text{CH}_2$ ), 89.5 (2x $\text{CH}$ ), 126.0 (2x $\text{CH}$ ), 126.6 (2x $\text{CH}$ ), 126.7 (2x $\text{CH}$ ), 127.1 (2x $\text{CH}$ ), 127.2 (2x $\text{CH}$ ), 127.5 (2x $\text{CH}$ ), 127.6 (2x $\text{CH}$ ), 131.0 (2x $\text{CH}$ ), 203.2 (C).

**IR (film):** 3013, 2926, 2360  $\text{cm}^{-1}$ .

**HR-MS:** Kalkulert masse: 416,3443. Funnet masse: 416,3434.

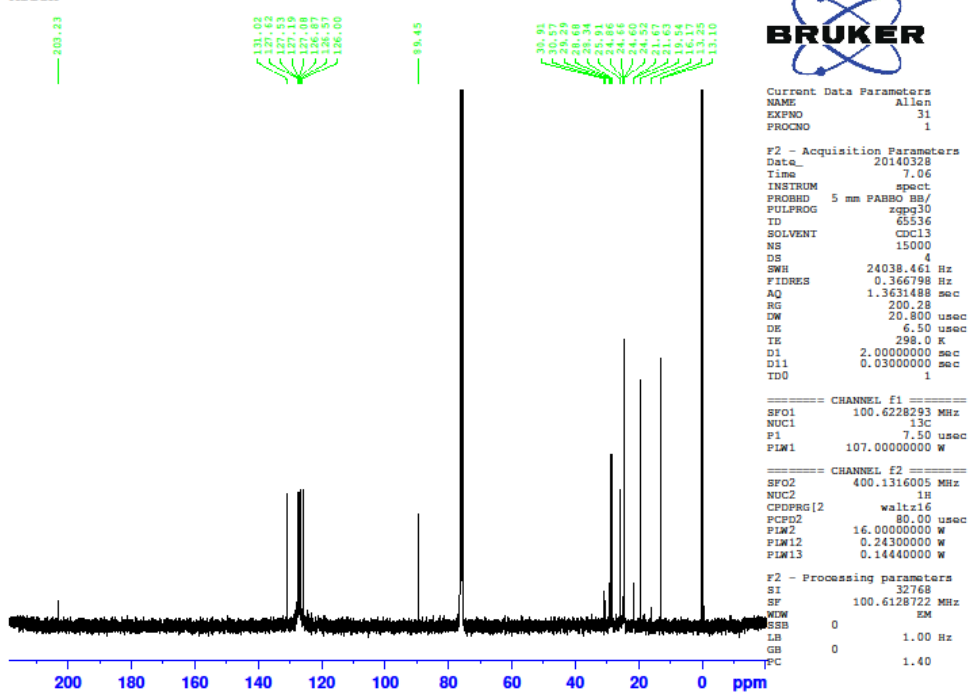
Noe løsningsmiddel (dietyleter) kan registreres i NMR-spekterne. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

Allen

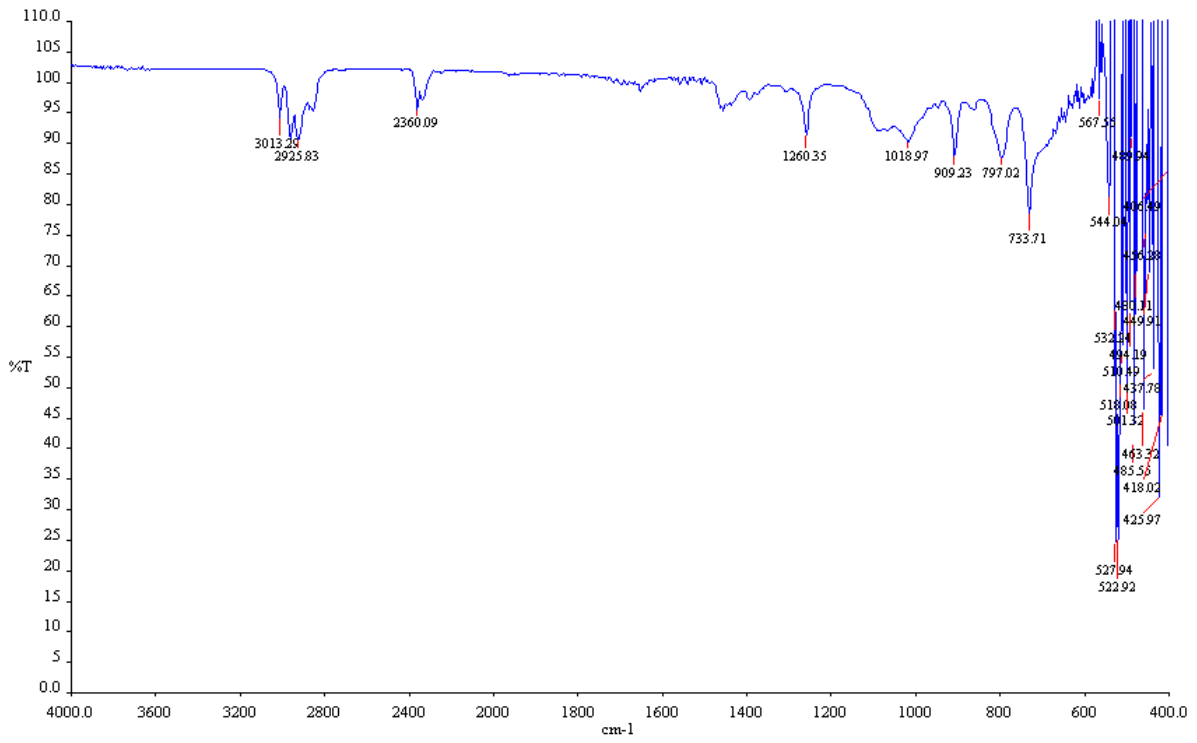


Spekter 5.12.1  $^1\text{H}$ -NMR av allenet 26

Allen

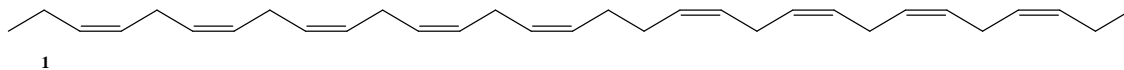


Spekter 5.12.2  $^{13}\text{C}$ -NMR av allenet 26



**Spekter 5.12.3 IR av allenet 26**

### 5.13 Forsøk på syntese (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1) 1



$C_{31}H_{46}$

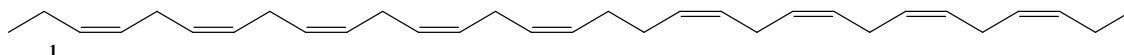
Mm: 418,36 g/mol

Utbytte: --

#### Fremgangsmåte:

Alkenjodidet **25** (20 mg, 0,037 mmol) ble løst i tørr eter og kjølt ned til  $-78^{\circ}\text{C}$  under  $\text{N}_2$  atm. Tilsatte deretter *n*-BuLi (7,1  $\mu\text{L}$ , 0,074 mmol, 1,6M). Dette stod å rørte i en time før kjølebadet ble fjernet og reaksjonsblandingen stod å ekvivalerte til romtemperatur. Stoppet reaksjonen ved å tilsette vann. Ekstrahert med dietyleter (3x10 mL), vasket med saltlake (2x10 mL) og tørket ( $\text{MgSO}_4$ ) før inndampning. Resultatet ble en gul olje (27 mg,).

## 5.14 Forsøk på syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z,19Z,22Z,25Z,28Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonaen (1) <sup>2</sup>



$C_{31}H_{46}$

Mm: 418,36 g/mol

Utbytte: - %

### 5.14.1 Metode 1 Lindlars katalysators:

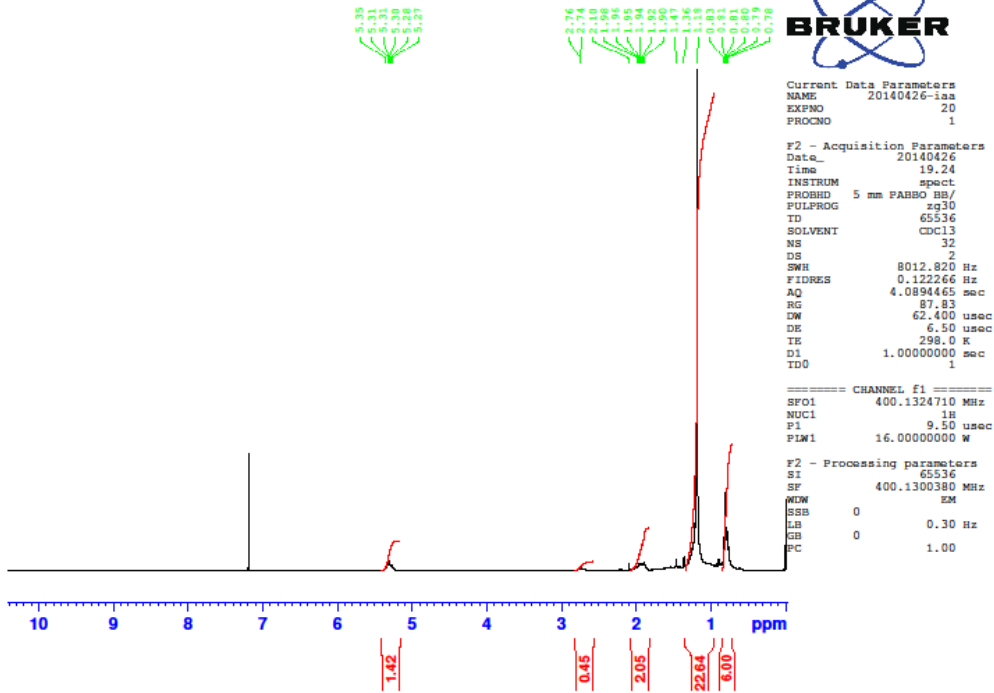
Allenet **26** (14 mg, 0,036 mmol), Lindlars katalysators (7 mg) og EtOAc/pyridine/1-hepten (10:1:1, 3 mL) ble blandet sammen i en rundkolbe under  $H_2$  atm. Dette stod å rørte i 16 timer før den ble filterert med celite og rensset på en kolonne med heksan. Resultatet var en gul olje (8 mg).

### 5.14.2 Metode 2, 10%Pd-C:

Allenet **26** (8 mg, 0,019 mmol), 10% Pd-C (4 mg) og MeOH (5 mL) ble blandet sammen i en rundkolbe under  $H_2$  atm. Dette stod å rørte i en time før det filtrert med celite og dampet inn. Denne råoljen ble ekstrahert med heksan, vasket med saltlake og tørket (med  $MgSO_4$ ) før inndampning. Resultatet ble et hvitt belegg på glasset (9 mg, -%).

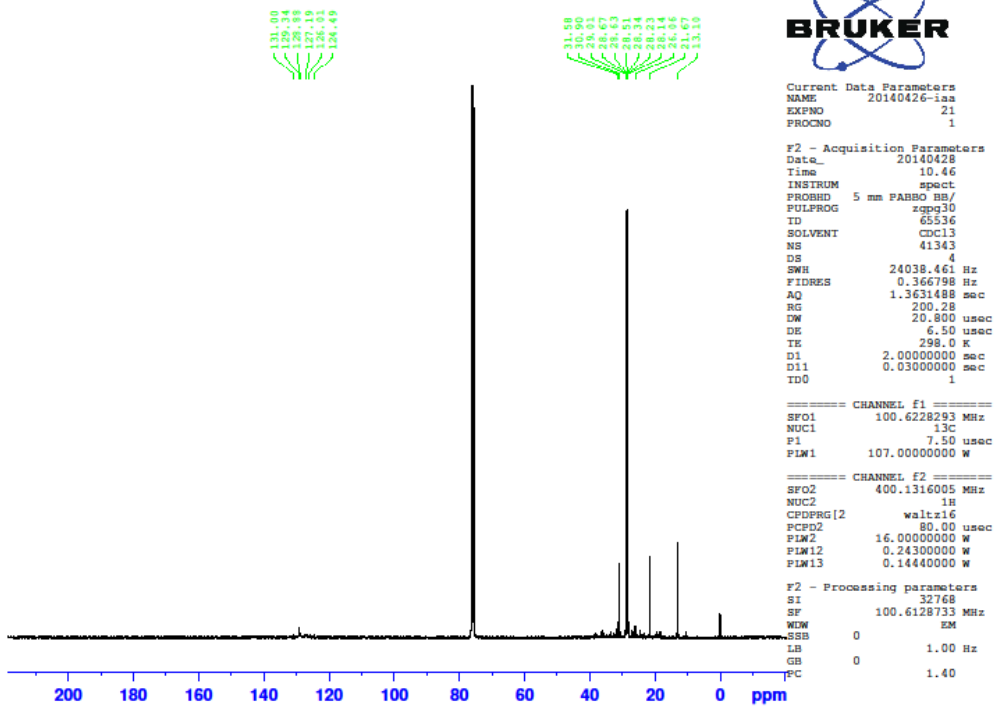
Denne forbindelsen er kun kjent fra litteraturen med MS-analyser.<sup>6,7</sup>

10 % Pd/C

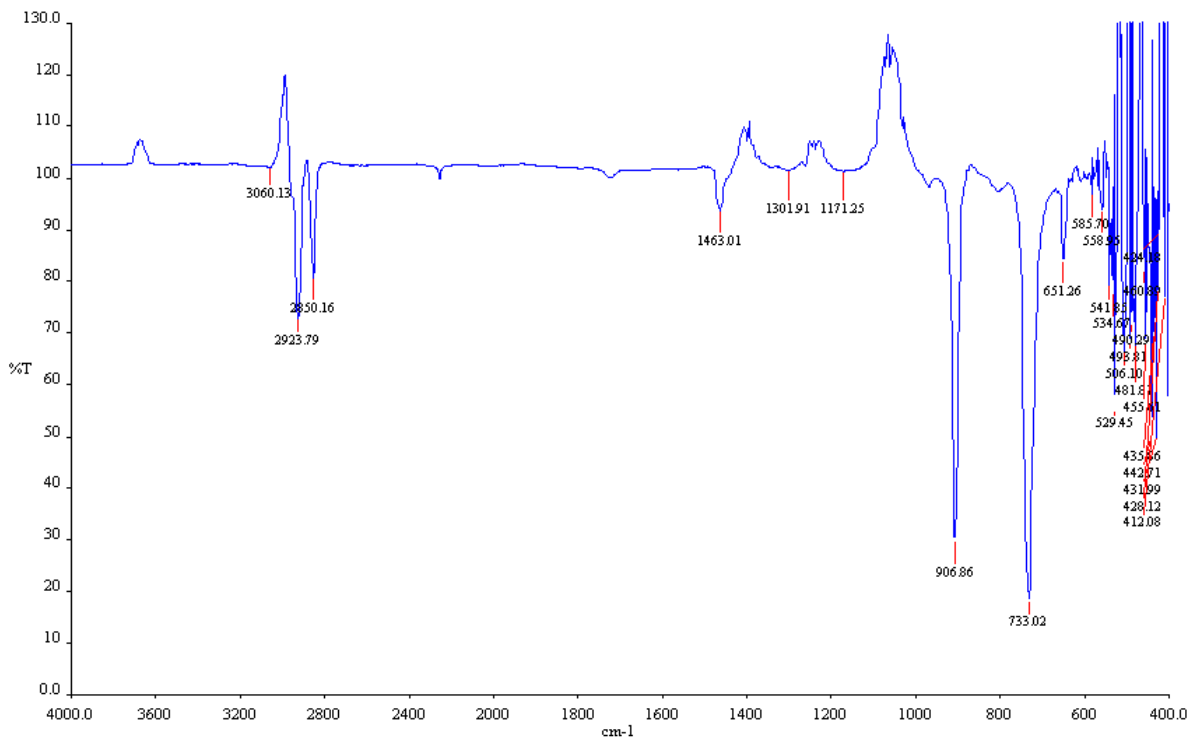


### Spekter 5.14.1 <sup>1</sup>H-NMR av 10% Pd/C

10 % Pd/C



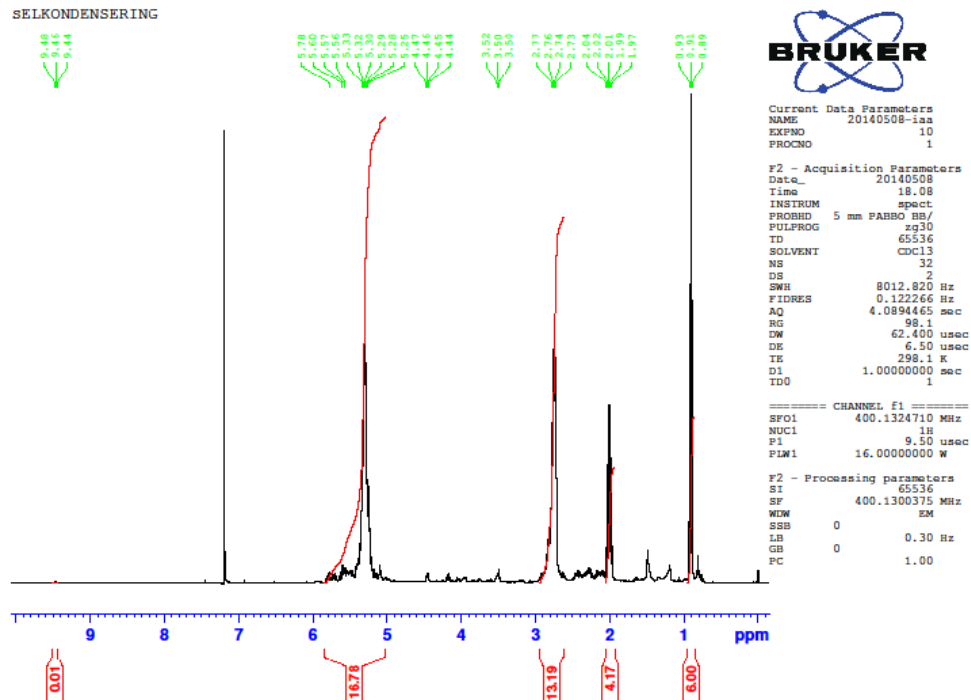
### Spekter 5.14.2 <sup>13</sup>C-NMR av 10 % Pd/C



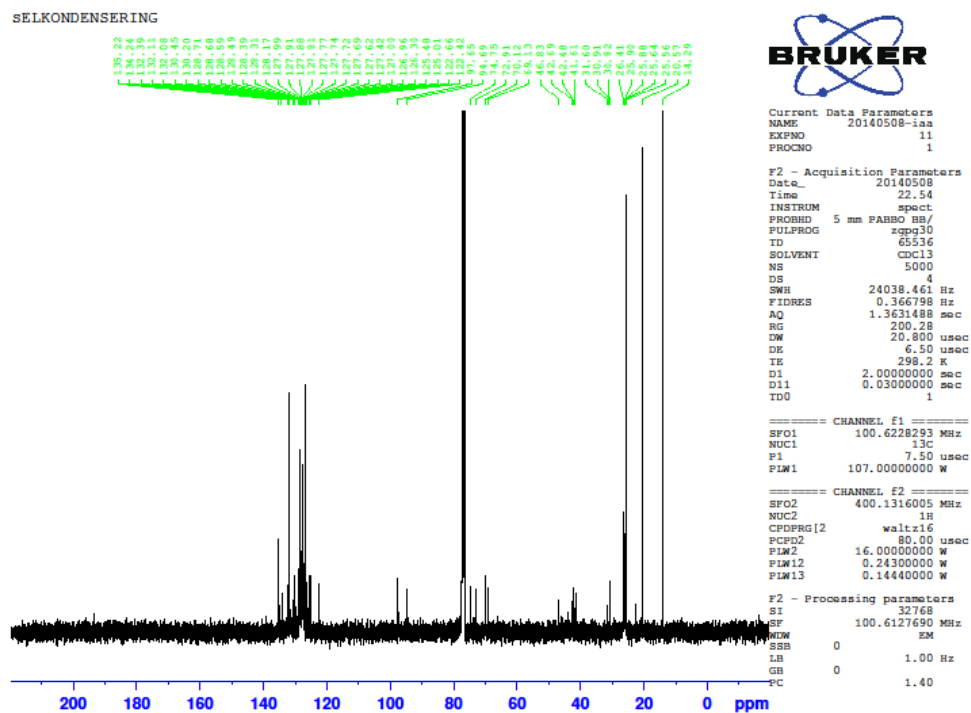
Spekter 5.14.3 IR av 10 % Pd/C



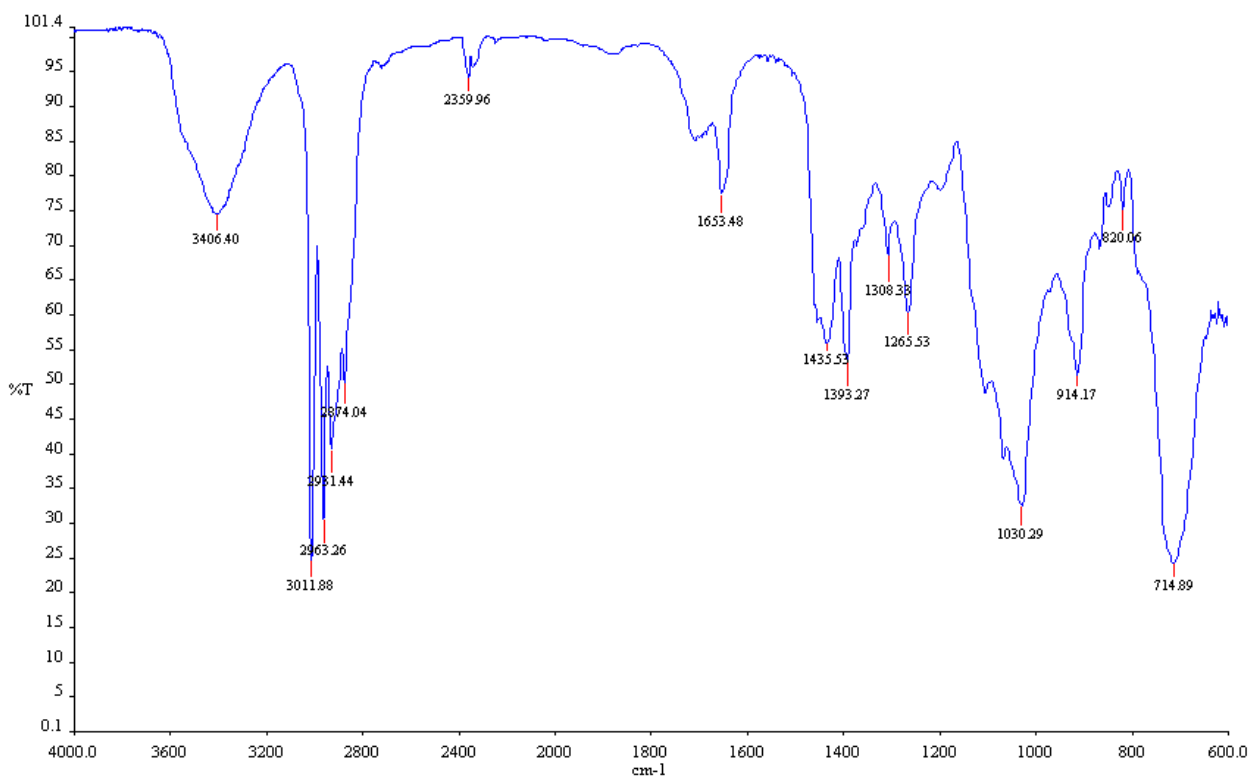
## 6 Vedlegg



Spekter 5.14.1  $^1\text{H}$ -NMR spekter av biprodukt i propargylalkohol 16 trinnet



Spekter 5.14.2  $^{13}\text{C}$ -NMR spekter av biprodukt i propargylalkohol 16 trinnet



### Spekter 5.14.3 IR spekter av biprodukt i propargylalkohol 16 trinnet

#### Elemental Composition Report

Page 1

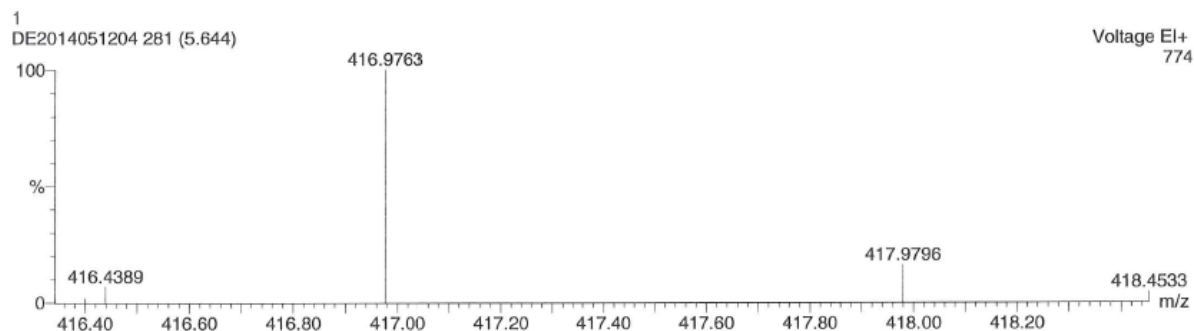
#### Single Mass Analysis

Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

45 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
416.3437	416.3443	-0.6	-1.4	10.0	2	C31 H44
	416.3474	-3.7	-9.0	5.0	3	C27 H48 O Si
	416.3290	14.7	35.2	6.0	1	C27 H44 O3

### Spekter 5.14.4 HR-MS spekter av alkenjodid 25 [M<sup>+</sup>-HI]

Single Mass Analysis

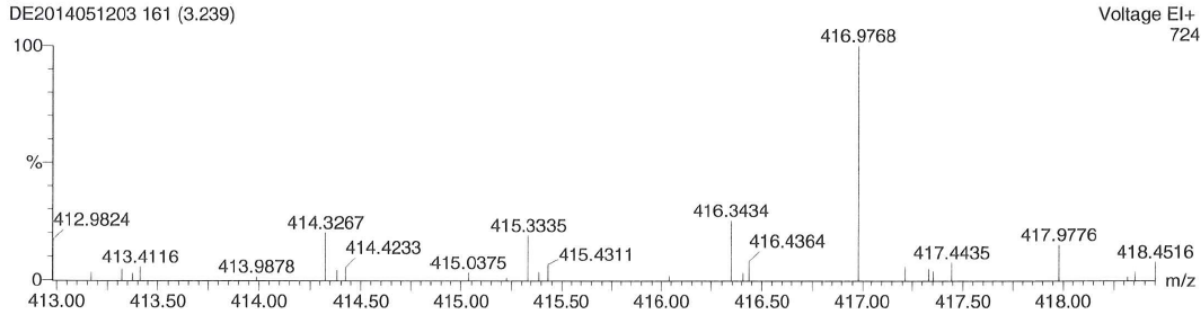
Tolerance = 50.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

45 formula(e) evaluated with 3 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

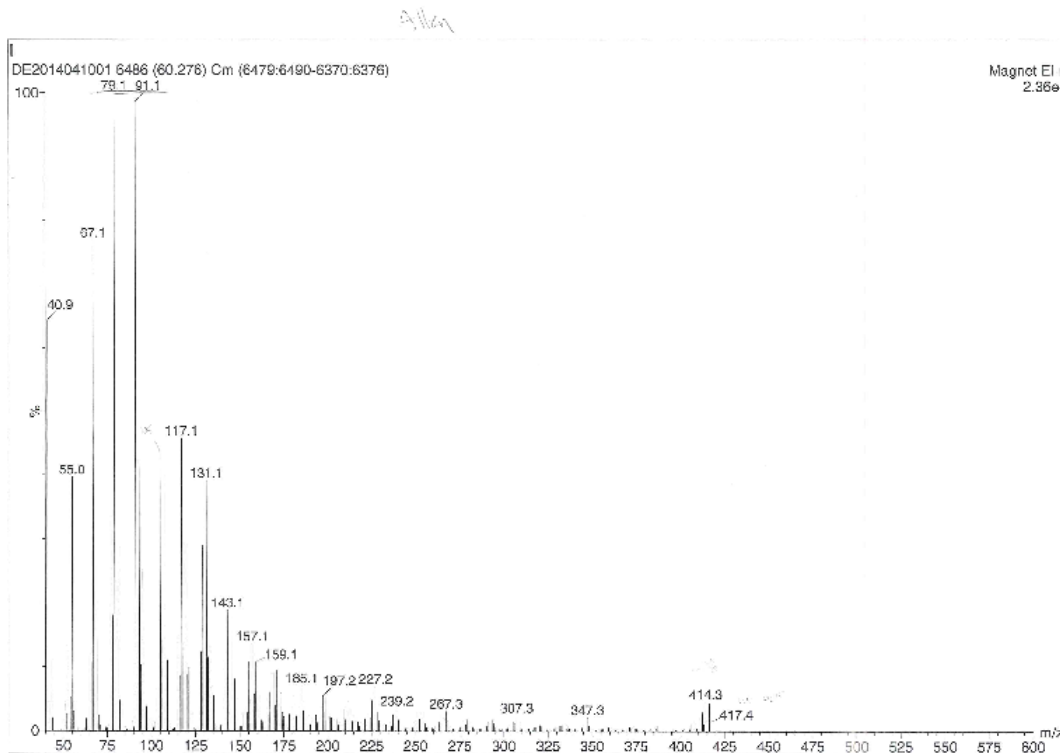
3  
DE2014051203 161 (3.239)



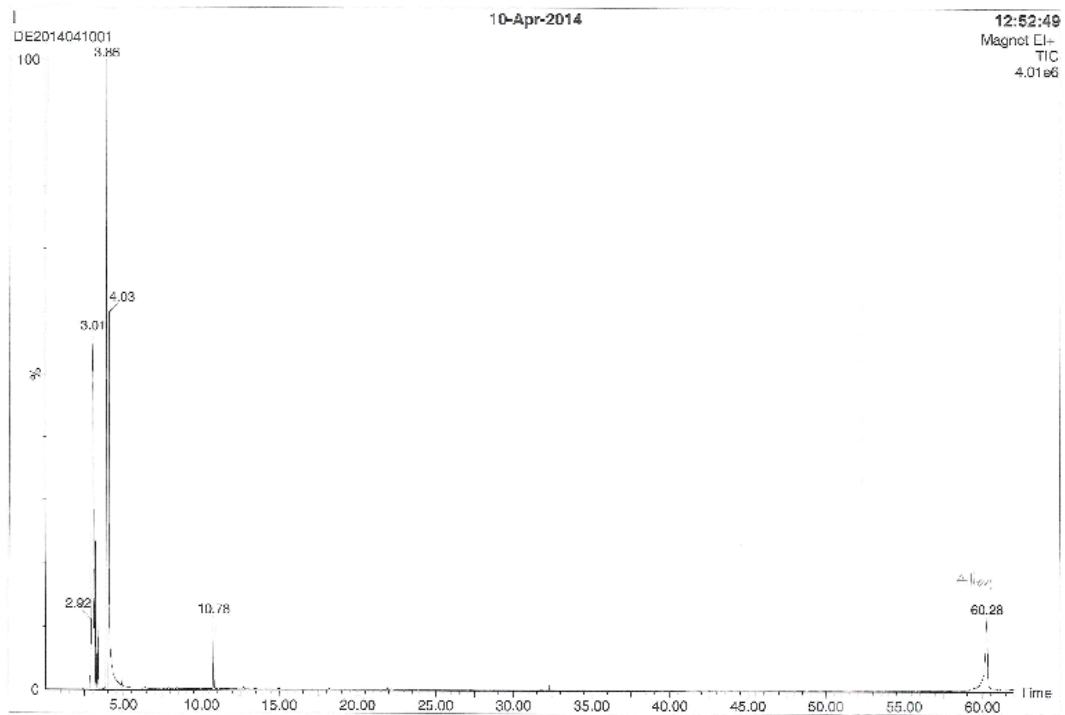
Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 50.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
416.3434	416.3443	-0.9	-2.2	10.0	2	C31 H44
	416.3474	-4.0	-9.7	5.0	3	C27 H48 O Si
	416.3290	14.4	34.5	6.0	1	C27 H44 O3

Spekter 5.14.5 HR-MS av allenet 26



Spekter 5.14.6 MS spekter av allenet 26



**Spekter 5.14.7 GC spekter av allenet 26**

## 7 Referanser

1. Gordaliza, M. *Clin. Transl. Oncol.*, **2007**, 9 (12): 767-776.
2. Sukovich, D. J., Seffernick, J. L., Richman, J. E., Gralnick, J. A. & Wackett, L. P. *Applied and Environmental Microbiology*, **2010**, 76 (12): 3850-3862.
3. Motoigi, T. & Okuyama, H. *J. Basic Microbiol.*, **2011**, 51 (5): 484-489.
4. Sugihara, S., Hori, R., Nakanowatari, H., Takada, Y., Yumoto, I., Morita, N., Yano, Y., Watanabe, K. & Okuyama, H. *Lipids*, **2010**, 45 (2): 167-77.
5. Sukovich, D. J., Seffernick, J. L., Richman, J. E., Gralnick, J. A. & Wackett, L. P. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2010**, 76 (12): 3850-3862.
6. Sukovich, D. J., Seffernick, J. L., Richman, J. E., Hunt, K. A., Gralnick, J. A. & Wackett, L. P. *Appl. Environ. Microbiol.*, **2010**, 76 (12): 3842-3849.
7. Wackett, L. P., Seffernick, J. L., Frias, J. A. & Sukovich, D. J. (2012). *Production of long-chain alkenes and alkenones by bacteria possessing the oleABCD gene cluster*. US20120015414A1. 106 pp.
8. Sugihara, S., Hori, R., Nakanowatari, H., Takada, Y., Yumoto, I., Morita, N., Yano, Y., Watanabe, K. & Okuyama, H. *Lipids*, **2010**, 45 (2): 167-177.
9. Dewick, P. M. *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*. 3rd ed. Hoboken: Wiley. isbn: 9780470741672. a)7-8, b)39-53 p.
10. Zhao, J., Davis, L. C. & Verpoorte, R. *Biotechnology Advances*, **2005**, 23 (4): 283-333.
11. Moss, G. P., Smith, P. A. S. & Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.*, **1995**, 67 (8/9): 1307-75.
12. Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H. A., Glass, C. K., Merrill, A. H., Jr., Murphy, R. C., Raetz, C. R. H., Russell, D. W., Seyama, Y., Shaw, W., *et al.* *J. Lipid Res.*, **2005**, 46 (5): 839-861.
13. Mathews, C. K., Van Holde, K. E. & Ahern, K. G. *Biochemistry*. 3rd ed. ed. San Francisco, Calif. ; Harlow: Benjamin Cummings. isbn: 0201702355. a)315-316, b)627-631, c)650-660 p.
14. Akoh, C. C. & Min, D. B. *Food lipids : chemistry, nutrition, and biotechnology*. 2nd ed., rev. and expanded. ed. New York: Marcel Dekker. isbn: 0824707494. a)1-3, b)44-46 p.
15. Lodish, H. F. *Molecular cell biology*. 4th ed. ed. New York ; Basingstoke: W.H. Freeman. isbn: 0716731363. sec. 5.3 p.
16. Schaeffer, E. L., Skaf, H. D., Novaes, B. d. A., da Silva, E. R., Martins, B. A., Joaquim, H. D. G. & Gattaz, W. F. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **2011**, 35 (7): 1612-1617.
17. Mohr, H. & Schopfer, P. *Plant Physiology*: Springer. isbn: 9783540580164. p. 203 pp.
18. Gunstone, F. D. *Fatty Acid and Lipid Chemistry*: Springer US. isbn: 0751402532. a)23-28 p.
19. Berg, J. M., Tymoczko, J. L. & Stryer, L. (2002). *Biochemistry*. 5th ed., 22.6 Elongation and Unsaturation of Fatty Acids Are Accomplished by Accessory Enzyme Systems. New York: W. H. Freeman and CO.
20. Ringdal, M. H. (2013). *Forsøk på syntese av (all-Z)-hentriakonta-3,6,9,12,15,19,22,25,28-nonan*. Masteroppgave: Universitetet for miljø- og biovitenskap, Instituttet for Kjemi, Bioteknologi og matvitenskap.
21. Gemperlein, K., Rachid, S., Garcia, R. O., Wenzel, S. C. & Muller, R. *Chemical Science*, **2014**, 5 (5): 1733-1741.
22. Vrinten, P., Mavraganis, I., Qiu, X. & Senger, T. *Lipids*, **2013**, 48 (3): 263-274.
23. Stoffel, W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1961**, 6: 270-3.

24. Korn, E. D. *J. Biol. Chem.*, **1964**, 239 (2): 396-400.
25. Vannice, G. & Rasmussen, H. *J Acad Nutr Diet*, **2014**, 114 (1): 136-53.
26. Pereira, H., Barreira, L., Figueiredo, F., Custodio, L., Vizetto-Duarte, C., Polo, C., Resek, E., Engelen, A. & Varela, J. *Mar Drugs*, **2012**, 10 (9): 1920-35.
27. Durand, S., Parrain, J.-L. & Santelli, M. *Perkin 1*, **2000** (3): 253-273.
28. Gunstone, F. D. *Lipid synthesis and manufacture*. Chemistry and technology of oils and fats. Sheffield, Eng. ; Boca Raton, Fla.: Sheffield Academic Press ; CRC Press. isbn: 0849397375. xv, 472 p. pp. a)1-18 p.
29. Raphael, R. A. & Sondheimer, F. *J. Chem. Soc.*, **1950**: 2100-3.
30. Osbond, J. M., Philpott, P. G. & Wickens, J. C. *J. Chem. Soc.*, **1961**: 2779-87.
31. Viala, J. & Santelli, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53 (26): 6121-3.
32. Langseter, A. M., Skattebol, L. & Stenstrom, Y. *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53 (8): 940-941.
33. Flock, S., Lundquist, M. & Skattebol, L. *Acta Chem. Scand.*, **1999**, 53 (6): 436-445.
34. Penkov, S., Ogawa, A., Schmidt, U., Tate, D., Zagoriy, V., Boland, S., Gruner, M., Vorkel, D., Verbavatz, J.-M., Sommer, R. J., *et al. Nat. Chem. Biol.*, **2014**, 10 (4): 281-285.
35. Mohamed, Y. M. A. & Hansen, T. V. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83 (3): 489-493.
36. Brown, H. C. & Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81: 4106-7.
37. Oger, C., Balas, L., Durand, T. & Galano, J.-M. *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, **2013**, 113 (3): 1313-1350.
38. Lindlar, H. & Dubuis, R. *Osaka-shiritsu Daigaku Igaku Zasshi*, **1966**, 46: 89-92.
39. Zhao, Y., Liu, Q., Li, J., Liu, Z. & Zhou, B. *Synlett*, **2010** (12): 1870-1872.
40. Herrmann, J. M. & Koenig, B. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013 (31): 7017-7027.
41. Barton, D. H. R. & McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975** (16): 1574-85.
42. Lopez, R. M., Hays, D. S. & Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (29): 6949-6950.
43. Hashmi, A. S. K. (2004). *Synthesis of allenes by isomerization reactions*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 3-50 pp.
44. Alcaide, B. & Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43 (9): 2886-2887.
45. Krause, N. & Hoffmann-Roeder, A. *Tetrahedron*, **2004**, 60 (51): 11671-11694.
46. Skattebol, L. *Tetrahedron Lett.*, **1961**: 167-72.
47. Warren, S. G. & Wyatt, P. *Organic synthesis : the disconnection approach*. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd. isbn: 9780470712368. viii, 329 pp. a)140 p.
48. Langseter, A. M. (2013). *The use of  $\omega$ -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Total Syntheses of Natural Products (With Methylene Interrupted Z-double bonds)* Philosophiae Doctor (PhD) Thesis: Norwegian University of Life Sciences Department of Chemistry, Biotechnology and Food Science.
49. Anwar, H. F. & Hansen, T. V. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (3): 587-588.
50. Kabara, J. J. & Vrible, R. *Lipids*, **1977**, 12 (9): 753-9.
51. Moleyar, V. & Narasimham, P. *Food Microbiol.*, **1986**, 3 (4): 331-6.
52. Corey, E. J., Shih, C. & Cashman, J. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1983**, 80 (12): 3581-4.
53. Flock, S., Holmeide, A. K. & Skattebol, L. *Synthetic Communications*, **2007**, 37 (22-24): 4005-4015.
54. Itoh, T., Murota, I., Yoshikai, K., Yamada, S. & Yamamoto, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14 (1): 98-108.
55. Corey, E. J. & Fuchs, P. L. *Tetrahedron Letters*, **1972**, 13 (36): 3769-3772.
56. Lange, G. L. & Gottardo, C. *Synth. Commun.*, **1990**, 20 (10): 1473-9.

57. Porter, N. A., Magnin, D. R. & Wright, B. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108* (10): 2787-8.
58. Matyushenkov, E. A., Churikov, D. G., Sokolov, N. A. & Kulinkovich, O. G. *Russ. J. Org. Chem.*, **2003**, *39* (4): 478-485.
59. Lunin, V. V. & Lokteva, E. S. *Russian Chemical Bulletin*, **1996**, *45* (7): 1519-1534.
60. Chang, J. & Paquette, L. A. *Org. Lett.*, **2002**, *4* (2): 253-256.
61. Negishi, E., Swanson, D. R. & Rousset, C. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55* (19): 5406-9.
62. Liu, J. F. & Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64* (22): 8263-8266.
63. Muntlig meddelse fra Nils Kristian Afseth, NOFIMA, Ås.
64. Williams, D. H. & Fleming, I. *Spectroscopic methods in organic chemistry*. 6 ed. ed. London: McGraw-Hill. isbn: 10007711812X. 52 p.
65. Gardner, P. D. & Narayana, M. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*: 3518-19.
66. Nagendrappa, G. & Devaprabhakara, D. *Tetrahedron Lett.*, **1970** (49): 4243-4.
67. Guo, H., Zheng, Z., Yu, F., Ma, S., Holuigue, A., Tromp, D. S., Elsevier, C. J. & Yu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2006**, *45* (30): 4997-5000.



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)