



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2016 60 stp
Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese av 3-oksa n-3 DPA - en DHA-analog med potensielle antiinflammatoriske egenskaper

Synthesis of 3-oxa n-3 DPA
- a DHA Analog with Potential Anti-Inflammatory
Effects

Maria Kant Pangopoulos
Kjemi

Forord

Arbeidet med denne oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil først og fremst takke mine to veiledere Professor Yngve Stenstrøm og Professor Trond Vidar Hansen for en spennende oppgave.

Takk til stipendiatene Simen, Harrison og Ida for gode tips og råd når ting har gått trått, og for å skape god stemning i hverdagen.

Takk til Professor Dag Ekeberg for HRMS-analyser.

Takk til Karoline Gangestad Primdahl ved UiO for opptak av 600 MHz-spekter, og for bistand med innledende biologiske forsøk, samt HPLC-analyser.

Takk til Pronova Biopharma AS for utgangsmaterialet som er benyttet i denne oppgaven.

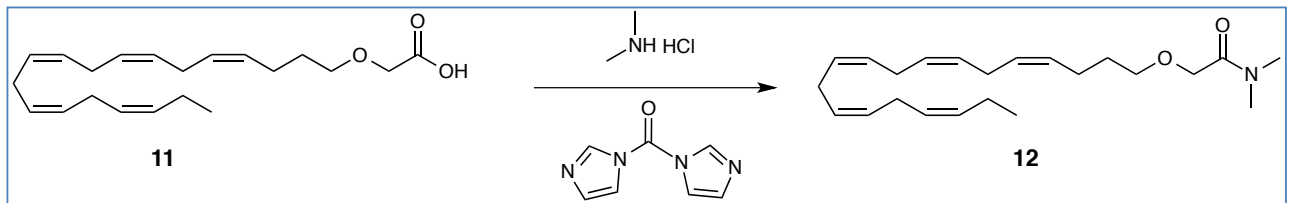
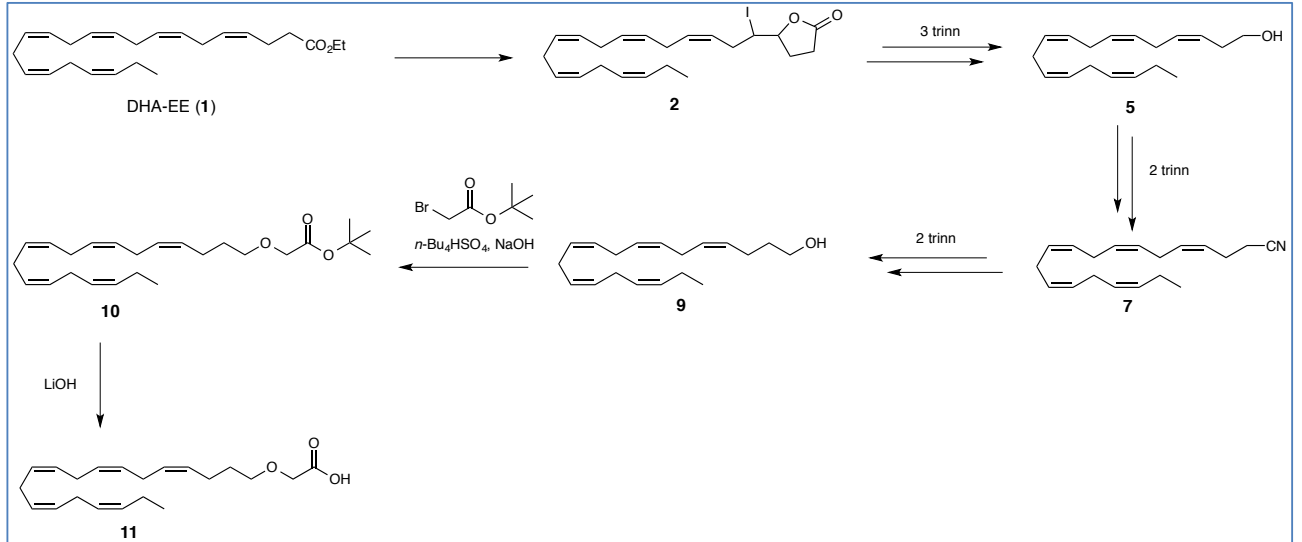
Jeg vil rette en spesielt stor takk til forsker Jens Nolsøe (Ph.D.), som har bistått med prosedyrer og veiledning, både praktisk og teoretisk.

Til slutt vil jeg takke Matheo og Amina for å ha holdt ut med studentmammaen sin, og mannen min, Rolf, for hans tålmodighet og støtte gjennom hele utdannelsen.

Ås, Mai 2016

Maria Kant Pangopoulos

Grafisk sammendrag



Sammendrag

Det er stor interesse for å studere både kjemiske og biologiske egenskaper av flerumettede ω -3 fettsyrer, som dokosaheksaensyre, (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre (DHA) (**15**). I denne oppgaven er det utviklet en metode for syntese av DHA-analogen 3-oksa n-3 DPA (**11**).

Etylesteren av DHA (**1**) ble benyttet som utgangsmateriale for syntesen, og etter kjente metoder ble DHA-EE omsatt til C-18 aldehydet (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaenal (**4**), som deretter ble forlenget til C-19 aldehydet (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (**8**). En ny metode ble utviklet for syntesen av **11**, hvor *tert*-butyl bromacetat ble benyttet sammen med en faseoverføringskatalysator i et tofasesystem. Den totale syntesen involverte 10 reaksjonstrinn, og ga et utbytte på 8 %.

3-oksa n-3 DPA (**11**) er interessant med tanke på biologisk aktivitet, da den kan være substrat for humant 15-LOX, og dermed danne nye oksygenererte fettsyrederivater med antiinflammatoriske og vevsbeskyttende egenskaper. Ved å ha innført oksygen i β -posisjon i forbindelsen, vil den oksidative degraderingen av fettsyren forhindres. Dette kan resultere i en forbedret biologisk aktivitet. Det er påbegynt innledende biologiske studier av 3-oksa n-3 DPA (**11**), men det ble ikke tid til å fullføre studiene innenfor den gitte tidsrammen.

3-oksa n-3 DPA (**11**) har også blitt benyttet til å syntetisere dimetylamidet *N,N*-dimetyl-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)acetamid (**12**).

Denne forbindelsen kan inneha inhibitor-egenskaper, og bør også testes videre biologisk.

Abstract

Great interest has been shown for the studies of both chemical and biological properties of the polyunsaturated ω -3 fatty acids, like docosahexaenoic acid, (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid (DHA) (**15**). A method for the synthesis of the DHA analog 3-oxa n-3 DPA (**11**) has been developed in this thesis.

The ethyl ester of DHA (**1**) was used as starting material for the synthesis, and was converted to the C-18 aldehyde (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaenal (**4**), which was subsequently extended to the C-19 aldehyde (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeca-4,7,10,13,16-pentaenal (**8**). This work was done following well-known procedures.

A new method was developed for the synthesis of **11**, where *tert*-butyl bromoacetate was used along with a phase transfer catalyst in a biphasic system. The overall synthesis involved 10 reaction steps and gave a total yield of 8 %.

3-oxa n-3 DPA (**11**) is interesting in terms of biological activity, as it can be a substrate for human 15-LOX, thus forming new Specialized Proresolving Lipid Mediators (SPMs) with anti-inflammatory and tissue protectant properties. By having introduced oxygen in the β -position in **11**, the oxidative degradation of the fatty acid is prevented. This may result in an improved biological activity. A preliminary biological study of 3-oxa n-3 DPA (**11**) has been started, but there was no time to complete the study within the given time frame.

3-oxa n-3 DPA (**11**) has also been used as starting material for the synthesis of the dimethyl amide *N,N*-dimethyl-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeca-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy) acetamide (**12**). This compound may possess inhibitor properties, and should also be studied biologically.

Forkortelser

AA	Arakidonsyre, (5Z,8Z,11Z,14Z)-icosa-5,8,11,14-tetraensyre
ACP	Acyl carrier protein
d	Dublett
CDI	Karboxyl-diimidazol
CoA	Coenzym A
COX	Cyklooksygenase
DCM	Diklormetan
DHA	(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre
DHA-EE	etyl-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaenat
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydrid
DMSO	Dimetylsulfoksid
EtOH	Etanol
Et ₂ O	Dietyleter
EPA	(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre
-EE	Etylester
EtOAc	Etylacetat
HDHA	Hydroksydokosaheksaensyre
LOX	Lipoksygenase
m	Multipllett
MeOH	Metanol
Ms	Mesylat (metylsulfonyl)
PD	Protectin D1
PUFA	Flerumettet fettsyre (Polyunsaturated Fatty Acid)
q	Kvartett
Rt	Romtemperatur
Rv	Resolvin
RvD	Resolvin av D-klassen, avledet fra DHA
s	Singlett
SPM	Specialized Pro-Resolving Mediator
t	Tripllett
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Tynnsjikt-kromatografi (Thin layer chromatography)
15-LOX	15-lipoksygenase

Generelle bemerkninger

IUPAC-nomenklatur er i størst mulig grad benyttet for navnsetting av forbindelsene.

ChemBioDraw 14.0 er benyttet for å tegne molekylene, og strukturene representerer ikke romlig orientering dersom ikke annet er oppgitt.

Innholdsfortegnelse

Forord	I
Grafisk sammendrag.....	II
Sammendrag.....	III
Abstract.....	IV
Forkortelser.....	V
Generelle bemerkninger	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Fettsyrer	1
1.2 Flerumettede fettsyrer	1
1.3 Biosyntese av fettsyrer.....	2
1.4 Fettsyrekatabolisme, nedbrytning av fettsyrer	4
1.4.1 β -oksidasjon.....	5
1.5 Helseeffekter	7
1.6 Dokosanoider	8
1.6.1 D-serie resolviner	9
1.6.2 Protektiner	10
1.6.3 Maresiner	12
1.6.4 Resolviner, protektiner og maresiner fra n-3 DPA	12
1.7 Syntese av flerumettede fettsyrer	14
1.7.1 Syntese av oksa- og tio- fettsyremetabolitter.....	16
1.8 Retrosyntese av målmolekylet.....	17
1.9 Mål og bakgrunn for oppgaven.....	18
2 Resultater og diskusjon	19
2.1 Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-jodoktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl)furan-2(3H)-on (2)	19
2.2 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,5-dihydroksydokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre (3)	20
2.3 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaenal (4).....	21
2.4 Forsøk på syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (8)	21
2.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (5).....	22
2.6 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl-metansulfonat (6) ..	22
2.7 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-nitril (7)	23
2.8 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (8).....	24
2.9 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-ol (9).....	26
2.10 Syntese av <i>tert</i> -butyl 2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)acetat (10).....	26
2.10.1 Metode 1	27
2.10.2 Metode 2	28
2.11 Syntese av 3-oksa n-3 DPA (2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)eddiksyre) (11)	29
2.12 Syntese av <i>N,N</i> -dimetyl-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)acetamid (12)	29
3 Oppsummering og veien videre.....	31
4 Konklusjon	32

5	Eksperimentelt.....	33
5.1	Generelt.....	33
5.2	Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-jodoktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl)furan-2(3H)-on (2)	33
5.3	Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,5-dihydroksydokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre (3)	37
5.4	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaenal (4).....	40
5.5	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (5).....	43
5.6	Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl-metansulfonat (6) ..	46
5.7	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-nitril (7)	49
5.8	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (8).....	52
5.9	Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-ol (9).....	55
5.10	Syntese av <i>tert</i> -butyl 2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)acetat (10).....	58
5.10.1	Metode 1	58
5.10.2	Metode 2	58
5.11	Syntese av 3-oksa n-3 DPA (2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)eddiksyre) (11)	61
5.12	Syntese av <i>N,N</i> -dimetyl-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)acetamid (12)	64
6	Vedlegg.....	67
6.1	HRMS-spektre	67
6.2	NMR-spektre.....	71
7	Referanser	73

1 Innledning

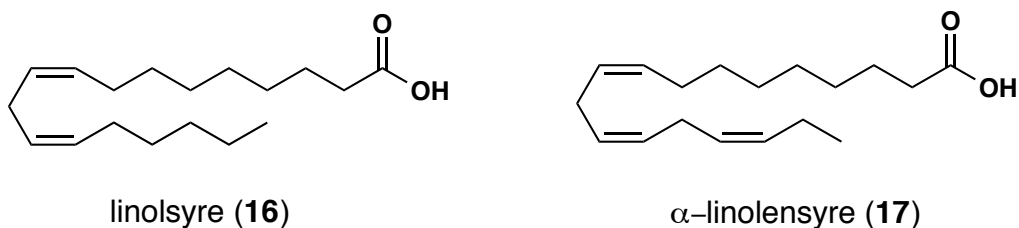
1.1 Fettsyrer

Fettsyrer består av en hydrokarbonkjede med en karboksylsyregruppe i den ene enden, og en metylgruppe i den andre. Naturlige fettsyrer kan inneholde fra 4-36, eller enda fler, karbonatomer. Størstedelen av de naturlig forekommende fettsyrene er rettkjedete og består av likt antall karbonatomer, dette kan forklares ved at byggesteinen i fettsyresyntesen er acetyl-coenzym A,¹ som vist i skjema 1.3.1. Fettsyren kan være mettet eller umettet. I mettede fettsyrer er det ingen dobbeltbindinger, mens en umettet fettsyre inneholder én eller flere dobbeltbindinger. Dobbeltbindingene forekommer vanligvis med *Z* (*cis*)-konfigurasjon, og det er vanligst at dobbeltbindingene er ukonjugerte, avbrutt av en metylengruppe.

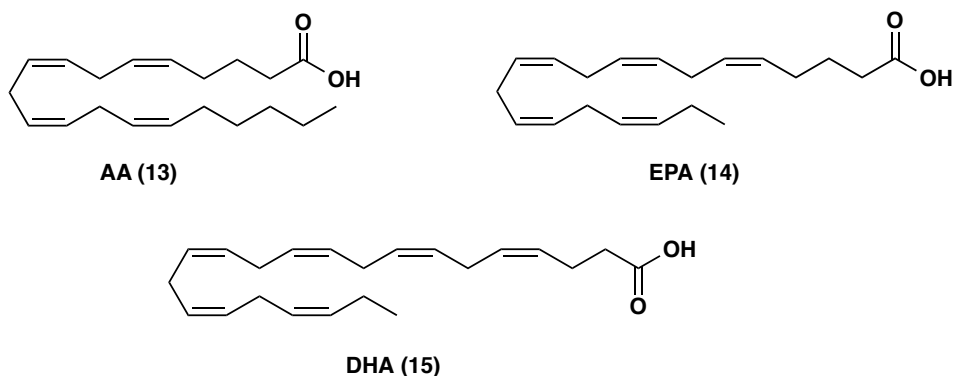
1.2 Flerumettede fettsyrer

Fettsyrer med mer enn én dobbeltbinding kalles flerumettede fettsyrer. Disse deles igjen inn i tre grupper; ω -3, ω -6 og ω -9. Her klassifiseres fettsyrene i forhold til plasseringen av dobbeltbindingen nærmest metylenden (ω -enden).

Kroppen produserer selv de fleste fettsyrer den trenger, men noen fettsyrer må tilføres via kosten for å unngå mangelsykdommer. Disse kalles essensielle fettsyrer.² De essensielle fettsyrene er linolsyre (en ω -6 fettsyre, **16**) og α -linolensyre (en ω -3 fettsyre, **17**). Disse er igjen forløpere til AA (**13**), EPA (**14**) og DHA (**15**)¹, som er mye omtalt på grunn av sine helsebringende effekter.



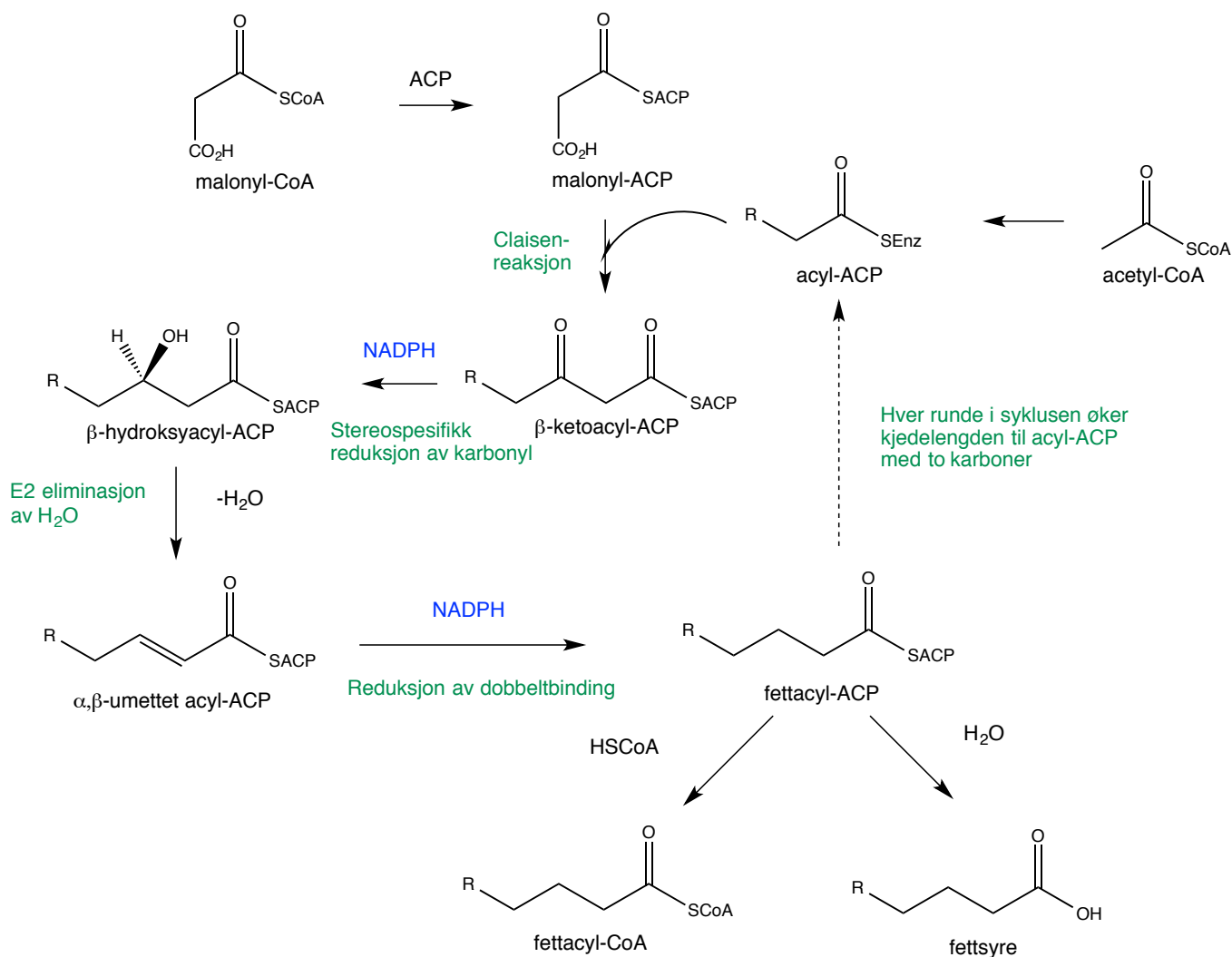
Figur 1.2.1 De essensielle fettsyrene linolsyre og linolensyre



Figur 1.2.2 Molekylstrukturen til fettsyrene AA, EPA og DHA.

1.3 Biosyntese av fettsyrer

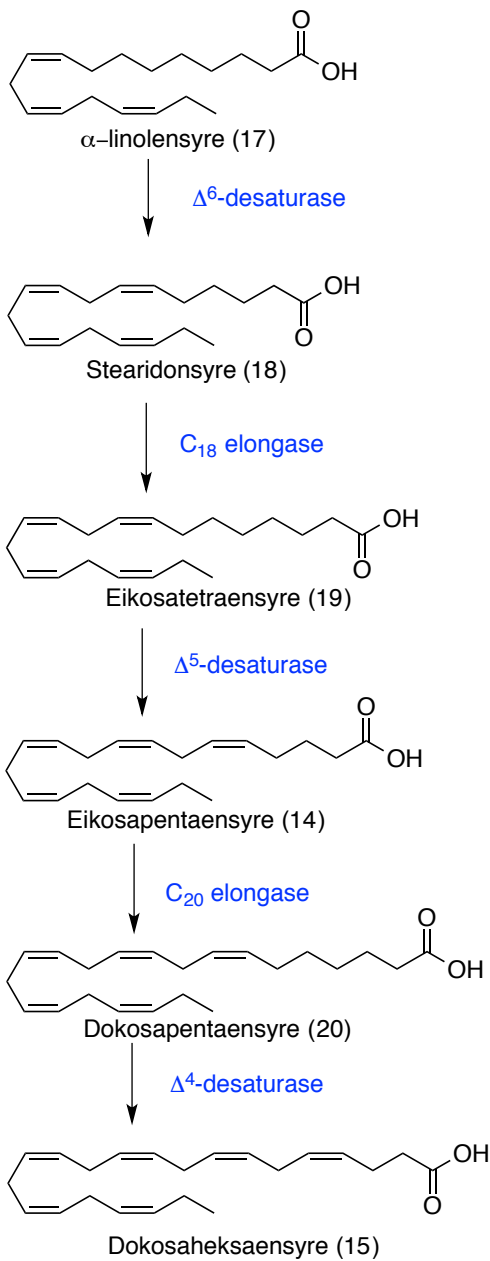
Biosyntesen av fettsyrer er velstudert, og det er kjent at den katalyseres av fettsyresyntase-enzymet (FAS).¹ Biosyntesen av mettede fettsyrer er via acetat-biosynteseveien fra acetyl-CoA-enheter. Acetyl-CoA og malonyl-CoA omdannes til enzyumbundne tioestere, malonyl med ACP, før de kondenseres til en β -ketoacyl-ACP ved en Claisen-reaksjon. Karbonylgruppen på β -karbonet reduseres deretter stereospesifikt ved hjelp av NADPH til en hydroksylgruppe, som ved eliminering av vann danner en α , β -umettet *E* (*trans*)-dobbelbinding. Denne reduseres ved hjelp av NADPH til en enkeltbinding. Produktet er en mettet karbonkjede med acyl-ACP, som er to karboner lengre enn startmaterialet. Denne kan gå tilbake i syklusen og kondensere med malonyl-ACP, for gradvis å øke kjeden med to karbonatomer inntil den nødvendige lengden er oppnådd. Deretter kan fettacylkjeden frigjøres som fettacyl-CoA, eller som den frie fettsyren. Biosyntesen av mettede fettsyrer er skissert i skjema 1.3.1.



Skjema 1.3.1 Biosyntese av mettede fettsyrer.¹

Umettede fettsyrer dannes ved å innføre en dobbeltbinding med *Z*-konfigurasjon mellom C9 og C10 i den allerede syntetiserte korresponderende mettede fettsyren. Dobbeltbindingen dannes ved en syn-eliminering av to vicinale pro-*R* hydrogenatomer, og katalyseres av desaturase-enzymet.¹ Plasseringen av flere dobbeltbindinger avhenger av arten fettsyren biosyntetiseres i. Planter har enzymer som kan introdusere nye dobbeltbindinger mellom C-9 og metylenen, mens dyr har enzymer som innfører nye dobbeltbindinger mot karboksylsyreenden.¹ Dette er grunnen til at ω-3 og ω-6 fettsyrer omtales som essensielle.

ω-3 og ω-6 fettsyrer biosyntetiseres henholdsvis fra α-linolensyre (**17**) og linolsyre (**16**). Biosyntesen av EPA (**14**) og DHA (**15**) fra α-linolensyre (**17**) er skissert i skjema 1.3.2.



Skjema 1.3.2 Biosyntese av EPA (14) og DHA (15). Enzymene er merket i blått¹

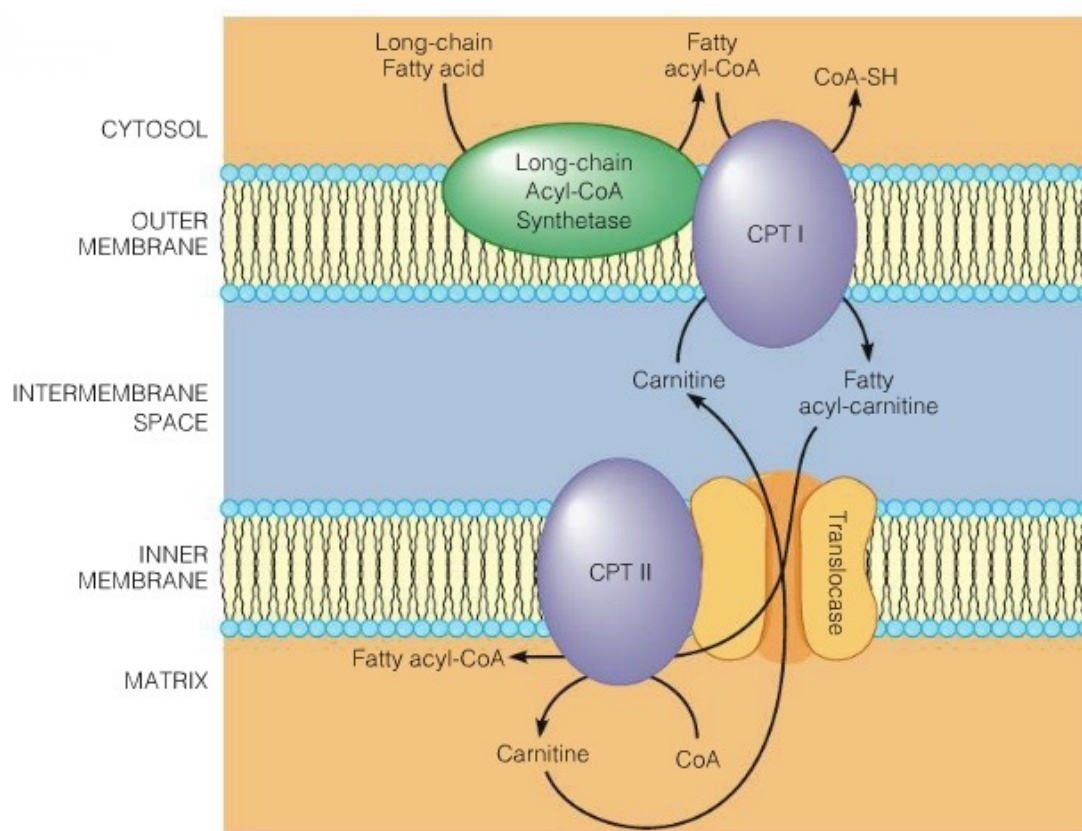
1.4 Fettsyrekatabolisme, nedbrytning av fettsyrer

Fettsyrer lagres som triglyserider i kroppen. Hydrolyse av disse gir frie fettsyrer som kan brytes ned, ved hjelp av spesifikke enzymer, i forskjellige katabolske prosesser.³ Fettsyredegradering forekommer stort sett som β -oksidasjon, en mitokondriell prosess som involverer trinnvis oksidasjon og fjerning av

to-karbonfragmenter i form av acetyl-CoA. Andre viktige oksidasjonsformer er α - og ω -oksidasjon, men hastigheten for begge disse reaksjonene er betydelig lavere enn for β -oksidasjonen.

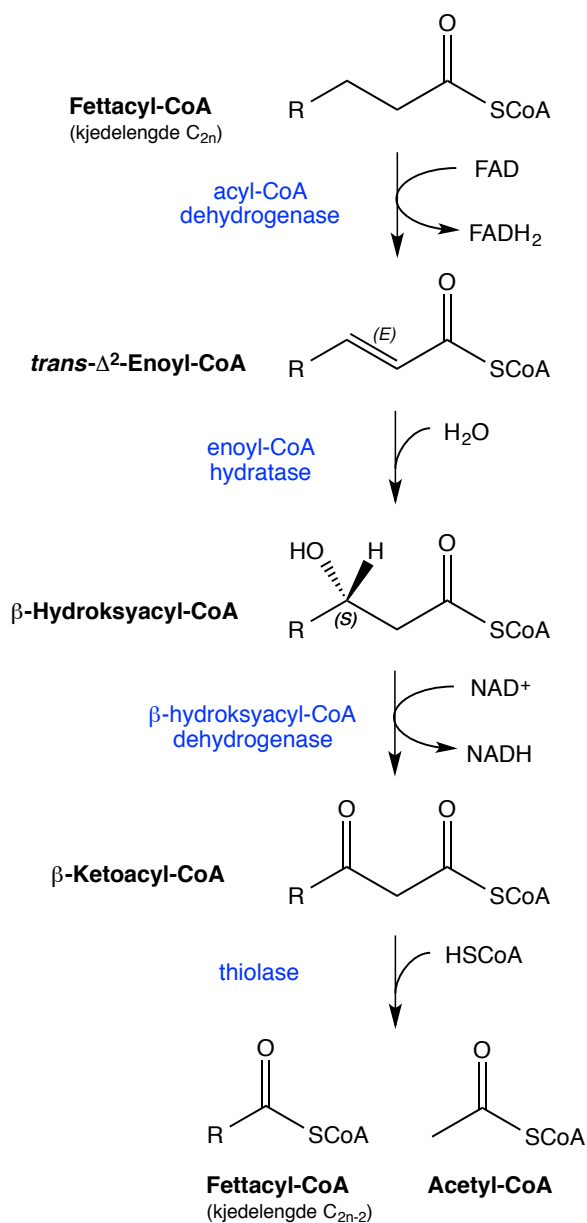
1.4.1 β -oksidasjon

De frie fettsyrene befinner seg i cytosol, og må transporteres til den indre mitokondrielle membranen for å oksideres. Fettsyren aktiveres med acyl-CoA for å komme gjennom den ytre membranen. Deretter bindes molekylet til karnitin, for så å transporteres gjennom den indre membranen. Karnitin frigjøres når fettacyl-CoA er transportert til matriks. Dette kalles karnitinsyklusen.



Figur 1.4.1 Karnitinsyklusen, transport av fettsyrer inn i mitokondriematriks.³

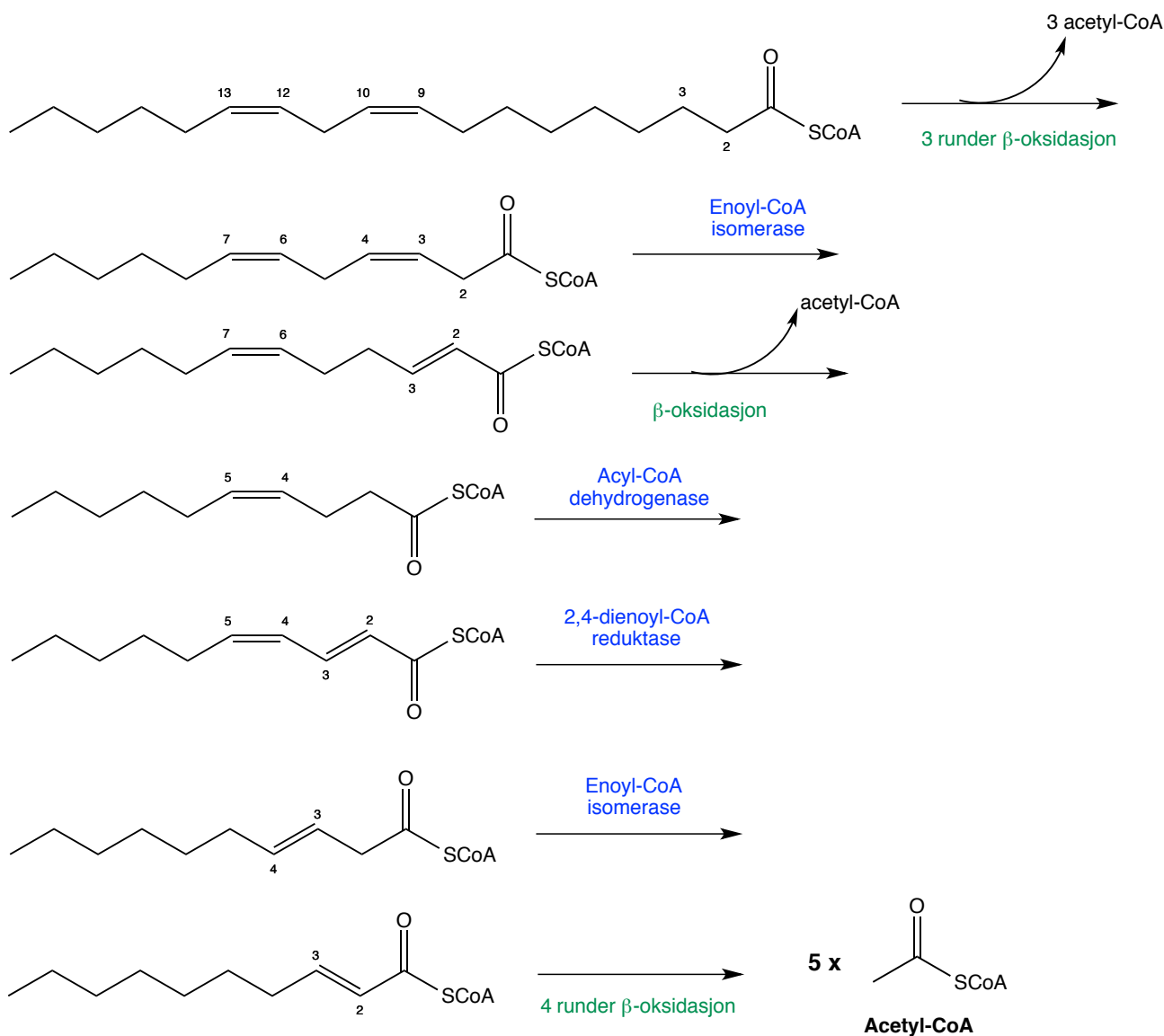
Inne i matriks oksideres fettacyl-CoA ved oksidasjon av β -karbonet. Dette foregår i en rekke reaksjoner, med tilhørende enzymer. Oksidasjonsveien er syklisk, og hver runde korter ned fettsyrekjeden med to karboner, som vist i skjema 1.4.1.



Skjema 1.4.1 β -oksidasjon av en mettet fettacyl-CoA. Fettacyl-CoA som dannes i det avsluttende trinnet går deretter gjennom en ny runde β -oksidasjon. Dette fortsetter inntil to acetyl-CoA-molekyler er produsert i det siste trinnet.⁴

Denne syklusen er spesifikk for mettede fettsyrer. β -oksidasjon av umettede fettsyrer er mer komplisert, og må igjennom flere steg. Dette på grunn av stereokjemien som er involvert, plasseringen av en *cis*-binding kan hindre dannelse av en *trans*- Δ^2 binding. Dette håndteres av ytterligere to enzymer, enoyl-CoA isomerase og 2,4-dienoyl-CoA reduktase. Disse katalyserer *cis*-dobbeltbindingen

til en *trans*-dobbeltbinding, slik at den kommer i rett posisjon og β -oksidasjonen kan fortsette, som illustrert i skjema 1.4.2.³ Prosessen fortsetter deretter som normalt, inntil en ny *cis*-dobbeltbinding eventuelt kommer i β -posisjon, og de ekstra trinnene gjentas.



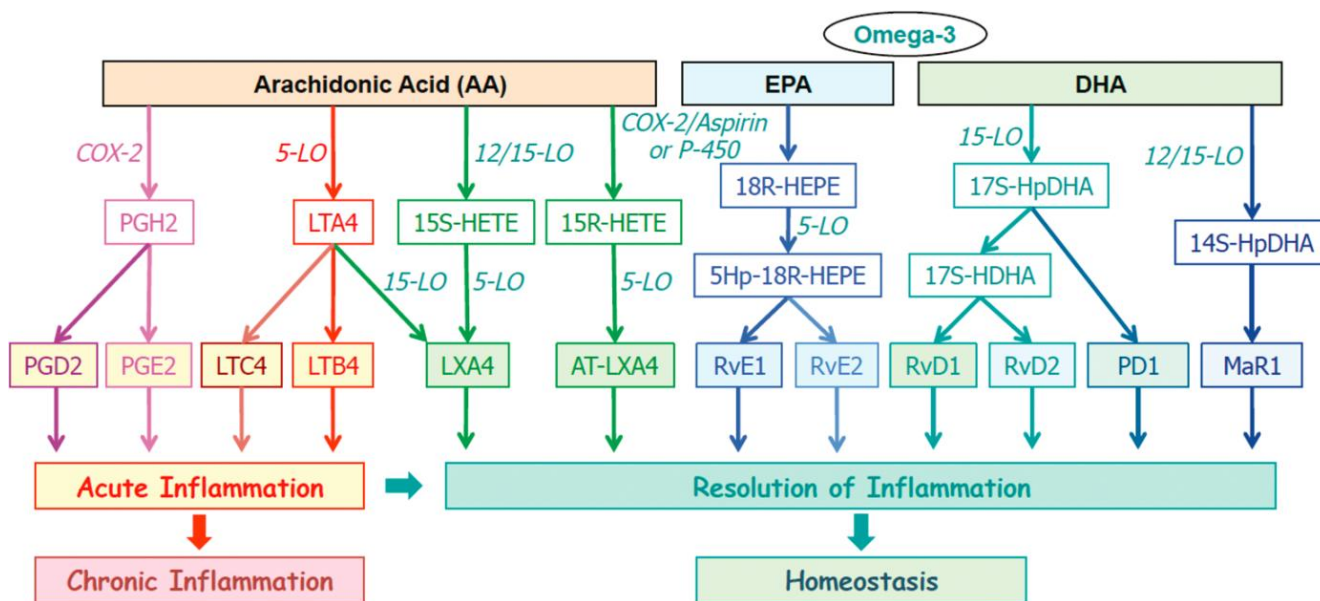
Skjema 1.4.2 Oksidasjon av en flerumettet ω -6 fettsyre; linolsyre. Enzymene som deltar er merket i blått³

1.5 Helseeffekter

Det er forsket mye på ω -3 og ω -6 fettsyrene i forhold til deres biologiske virkninger. Effektene av disse fettsyrene i menneskets metabolisme mer kjent enn noen annen klasse av fettsyrer.⁵ Selv om studier på mennesker er inkonsekvente, er det bevist at økt inntak av fiskeolje-fettsyrer, spesielt DHA, vil virke

positivt på noen fysiologiske og helsemessige tilstander, inkludert graviditet og amming, inflammatoriske og kardiovaskulære sykdommer, diabetes, kreft, og noen mentale og emosjonelle tilstander. Det er imidlertid nødvendig med et inntak av relativt store mengder av fettsyrene over tid for å oppnå resultater.⁶ Det har også vist seg at forholdet mellom ω -6 og ω -3 i kroppen er viktig for en god helse.⁷ Store mengder ω -6 flerumettede fettsyrer, og en svært høy ω -6/ ω -3 ratio, som finnes i dagens vestlige dietter, kan gi opphav til kardiovaskulære, inflammatoriske og autoimmune sykdommer, men også kreft og diabetes.⁸

Lipidmediatorer avledet fra essensielle fettsyrer som AA via enzymene cyklooksygenase (COX) og lipoksygenase (LOX) spiller en viktig, og noen ganger sentral rolle i fysiologiske prosesser. Prostaglandiner, leukotriener og lipoksiner er velkjente eikosanoider som spiller en rolle i inflammasjon. Prostaglandinene og leukotrienene vil ha en proinflammatorisk effekt, mens lipoksinene har en antiinflammatorisk effekt. Nyere forskning utført av Serhan og medarbeidere⁹ har avdekket nye mediatorer, som stimulerer oppløsning av akutt betennelse og er organbeskyttende. Disse kalles SPM (specialized pro-resolving lipid mediators), og inkluderer resolviner (E- og D-serie), protektiner (neuroprotectin D1 / protectin D1) og maresiner syntetisert fra ω -3 essensielle fettsyrer.¹⁰

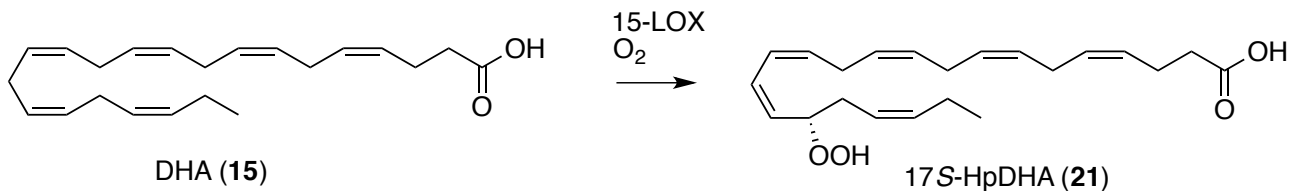


Figur 1.5.1 Biosyntetiske kaskader for dannelse av lipidmetabolitter fra AA, EPA og DHA¹¹

1.6 Dokosanoider

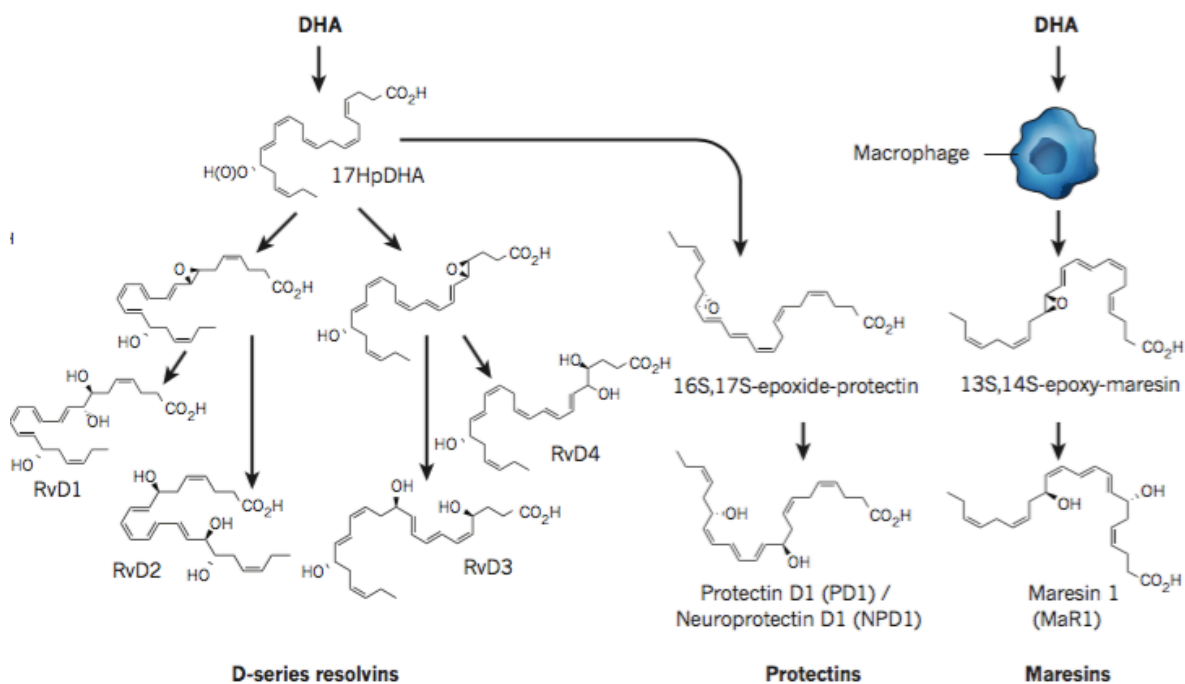
Dokosanoider er bioaktive metabolitter som dannes gjennom enzymatisk oksidasjon av C22-fettsyrer, spesielt DHA (15). Disse metabolittene har vist seg å inneha anti-inflammatoriske egenskaper og bidrar

til å løse opp inflammasjonsprosesser.⁹ Dokosanoidene inkluderer D-serie resolviner (RvD) og dokosatriener som protektiner (PD1) og maresiner. Når protektiner dannes i celler fra sentralnervesystemet, kalles de neuroprotektiner. Den viktigste biosynteseveien for RvD og PD1 er via et 17*S*-HpDHA (**21**) intermediat produsert av enzymet 15-LOX, som adderer molekylært oksygen på C-17, slik at det dannes en hydroperoksigruppe¹² som vist i skjema 1.6.1.



Skjema 1.6.1 Viser DHA som substrat for 15-LOX¹³

I skjema 1.6.2 vises noen av de oksiderte fettsyremetabolittene som dannes fra DHA og 17*S*-HpDHA.

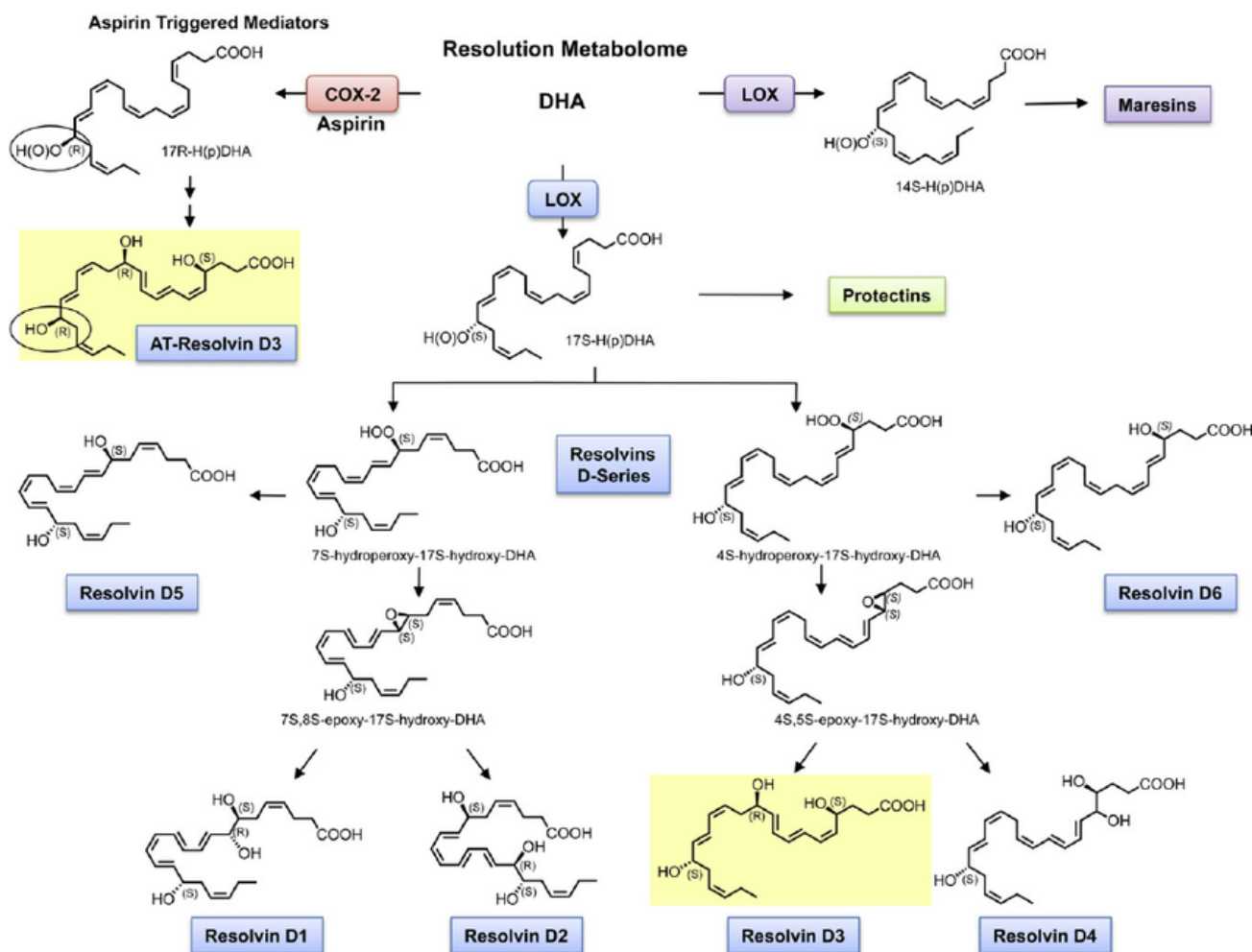


Skjema 1.6.2 Noen oksiderte fettsyremetabolitter (SPM) som dannes enzymatisk fra DHA.¹⁴

1.6.1 D-serie resolviner

Resolvinene var den første gruppen av C22-inneholdende SPM som ble rapportert av Serhan *et al.*¹⁵ i 2000. Som tidligere nevnt dannes D-serie resolviner fra intermediatet 17*S*-HpDHA (**21**). Videre transformering av intermediatet med lipoksygenaseenzymer via enten 7*S*- eller 4*S*-HpDHA og de

korresponderende epoksidene gir opphav til 6 ulike D-serie 17*S*-resolviner,¹⁶ som vist i skjema 1.6.3. RvD dannes lokalt i inflammasjonsområdet, og har sterke anti-inflammatoriske effekter.¹⁷

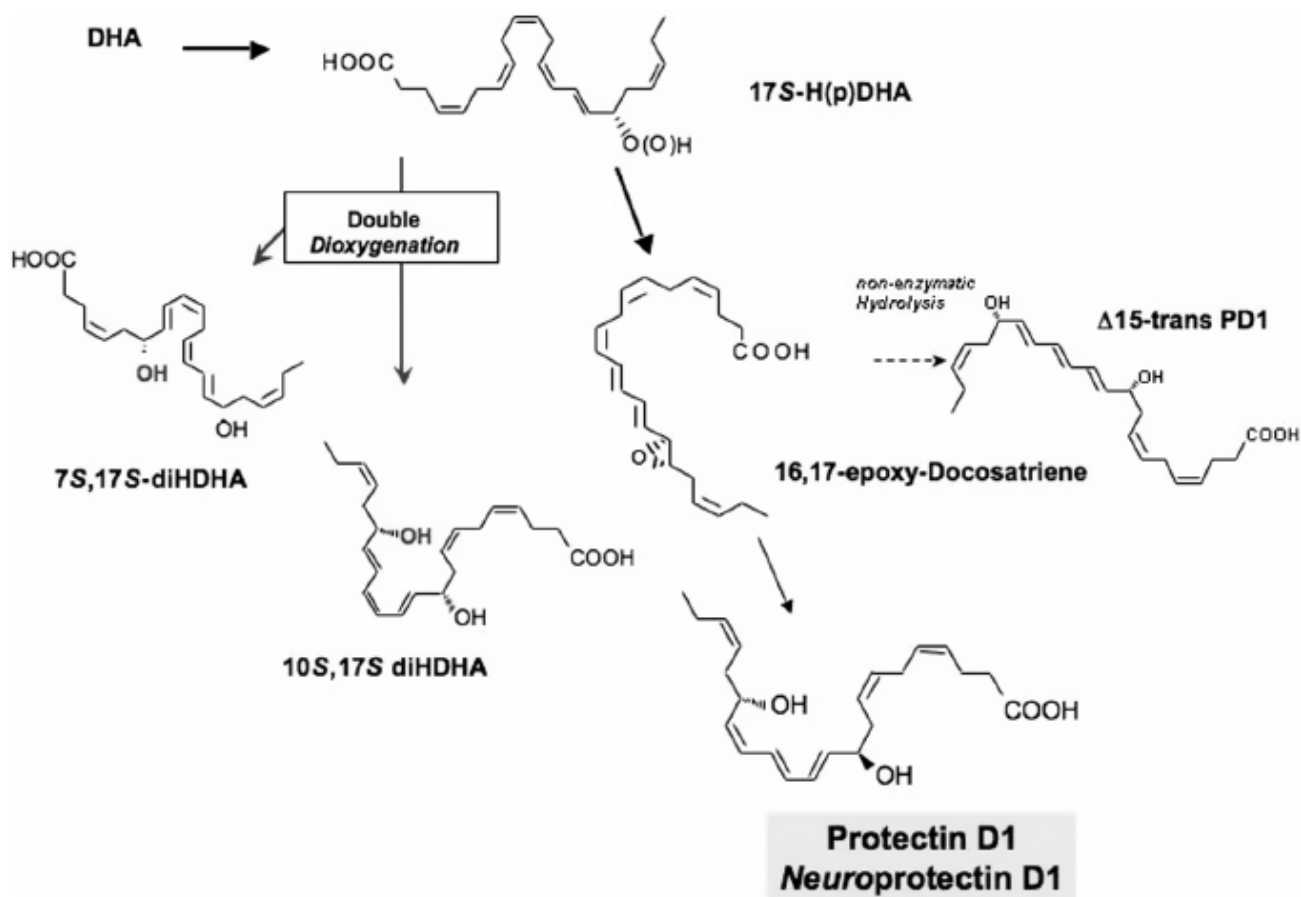


Skjema 1.6.3 Biosyntetisk skjema for D-serie resolviner og deres slektskap til protektiner og maresiner. Uthevet er posisjonen til RvD3 og aspirin-utløste RvD3 (COX). Den fullstendige stereokjemien til RvD1, RvD2 og RvD3 er bestemt som vist.¹⁸

1.6.2 Protektiner

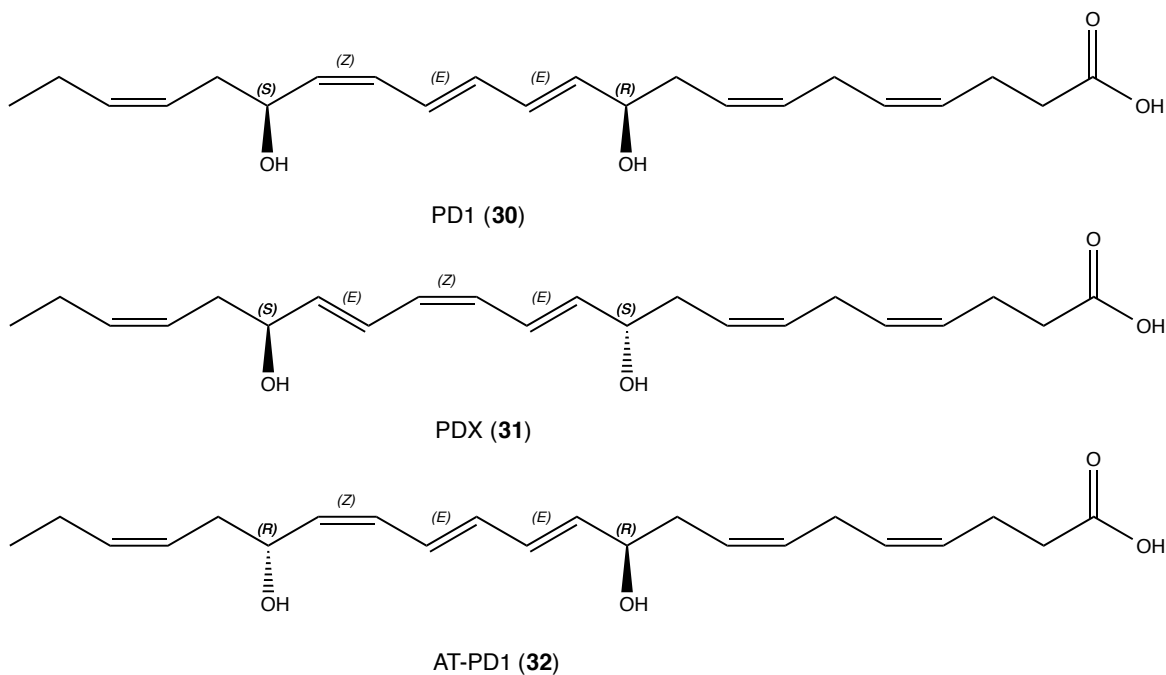
Protectin D1 er i nær slekt med resolvinene, og ble først rapportert i 2002 av Serhan og medarbeidere.^{17,19} Denne gruppen av lipidmediatorer har fått navn etter deres beskyttende virkning observert i nervesystemet og innen immunsystemet. PD1 karakteriseres ved et konjugert triensystem og to alkoholgrupper.¹⁶ Også dette dannes fra 17*S*-HpDHA, som først omdannes til et 16*S*,17*S*-epoksid²⁰, og deretter hydrolyseres enzymatisk til 10*R*,17*S*-dihydroksydokosa-4*Z*,7*Z*,11*E*,13*E*,15*Z*,19*Z*-heksaensyre (**30**). Den eksakte stereokjemien til PD1 ble fastslått av Serhan og medarbeidere i 2006²¹.

De hadde da kun indirekte bevis på biosyntesen, denne ble bevist av Aursnes *et al.*²² i 2014. Hvert trinn i den biosyntetiske sekvensen er under nøyaktig stereokjemisk kontroll av enzymer, og den stereokjemiske strukturen er viktig for biologisk aktivitet.²³



Skjema 1.6.4 PD1 og beslektede diHDHA-isomerer.²⁴

Andre isomerer kan dannes når forbindelsene ikke er under enzymatisk kontroll, noen av disse er vist i skjema 1.6.4. I 2009 ble PDX (**31**) karakterisert av Lagarde og medarbeidere.²⁵ PDX er en PD1-isomer som er resultat av dobbel lipoksygenering, og som hemmer blodplateaggregasjon. Serhan og medarbeidere²⁶ fastslo i 2011 stereokjemien til den aspirin-utløste NPD1/PD1, AT-(NPD1/PD1) (**32**), som viser en sterk beskyttende bioaktivitet, sammenlignbart med NPD1/PD1 (**30**) *in vitro* og *in vivo*.



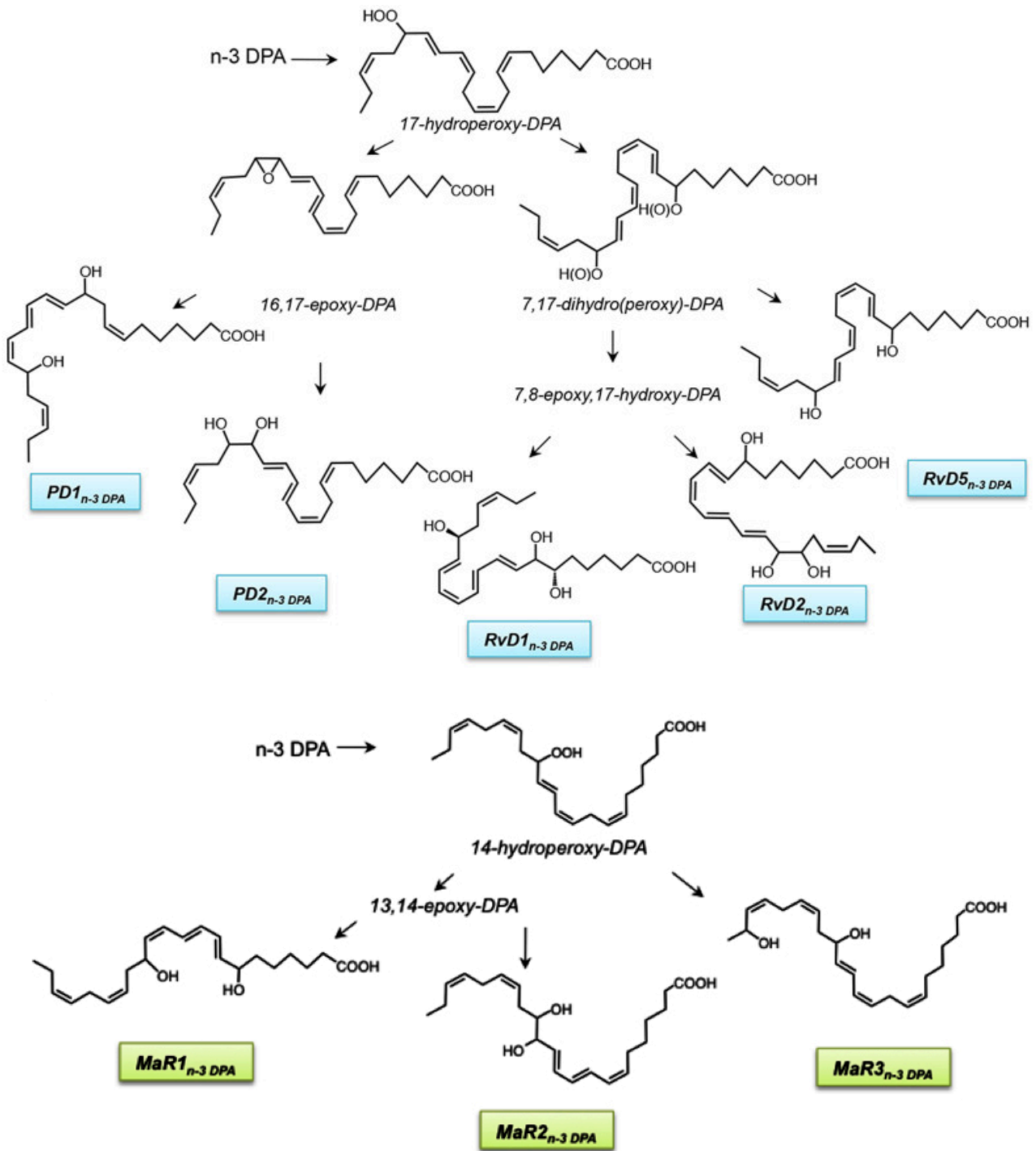
Figur 1.6.1 Viser stereokjemien til PD1 (30) og isomerene PDX (31) og AT-PD1 (32).

1.6.3 Maresiner

En ny gruppe SPM ble rapportert av Serhan *et al.*²⁷ i 2009. Disse lipidmediatorene biosyntetiseres av makrofager, og fikk derfor navnet *macrophage mediator in resolving inflammation*, forkortet til maresin.²⁸

1.6.4 Resolviner, protektiner og maresiner fra n-3 DPA

Som vist i skjema 1.3.2 er n-3 DPA (20) et mellomprodukt i biosyntesen av DHA (15). Den eneste strukturelle forskjellen mellom DHA og n-3 DPA er fraværet av en *cis*-dobbeltbinding i C4-posisjon i 20. Denne forskjellen antas å gi unike biofysiske egenskaper, for eksempel i nervesystemet.²⁹ I 2013 rapporterte Dalli *et al.*³⁰ at n-3 DPA omdannes til nye SPM, og at disse produktene utviser sterke anti-inflammatoriske og vevsbeskyttende egenskaper *in vivo*.



Anti-inflammatory, Pro-resolving, Organ Protective

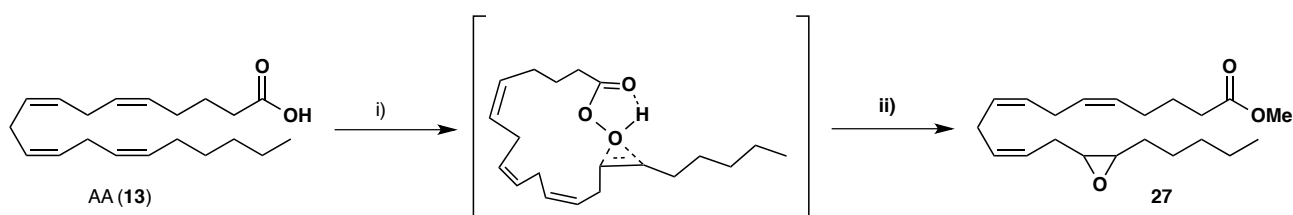
Skjema 1.6.5 Foreslåtte biosyntetiske skjemaer for nye n-3 DPA produkter og deres virkeområder.³⁰ Fullstendig stereokjemi er ikke fastslått.

I 2014 rapporterte Aursnes *et al.*³¹ den første totalsyntesen av PD1_{n-3} DPA, og et indirekte bevis for biosyntesen, som var analog med PD1-biosyntesen. I samme år fastslo Tungen *et al.*³¹ stereokjemien til MaR1_{n-3} DPA.

1.7 Syntese av flerumettede fettsyrer

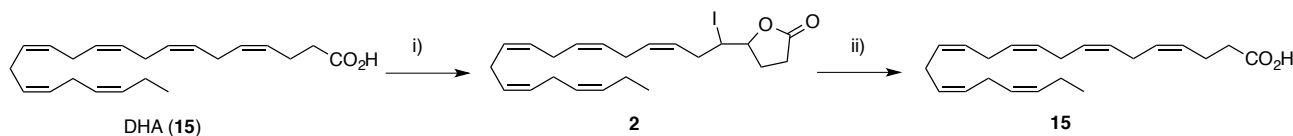
En utfordring ved syntese av flerumettede fettsyrer og derivater av disse er å beholde dobbeltbindingenes geometri. Det er derfor viktig med kontroll av stereokjemien i syntesene. De naturlig forekommende flerumettede fettsyrene kan benyttes som startmateriale i synteser av mer komplekse forbindelser. En spesiell fordel ved å bruke denne tilnærmingen er bevaring av de ukonjugerte, metylenavbrutte dobbeltbindingene gjennom syntesen.

Den første bruken av flerumettede fettsyrer som utgangsmateriale for syntese av naturstoffer ble rapportert av Corey og medarbeidere³² i 1979, da de viste at intramolekylær epoksidering av AA (**13**) vil gi epoksidet **27**.



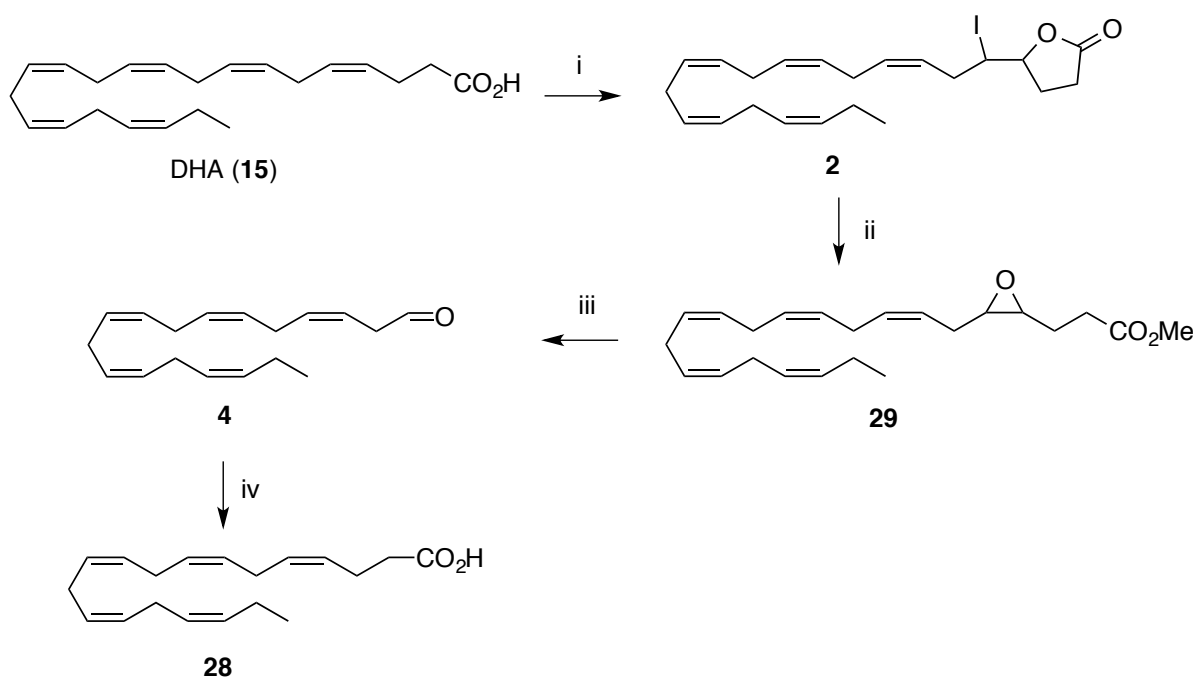
Skjema 1.7.1 Selektiv intern epoksidering av AA (**13**) utført av Corey *et al.*³² Reagenser: i) a) karbonyldiimidazol, CH₂Cl₂; b) H₂O₂, Et₂O; ii) CH₂N₂³³

Corey og medarbeidere utarbeidet senere en metode for å isolere DHA fra fiskeoljeblandinger.³⁴ Metoden innebærer jodlaktonisering av dobbeltbindingen nærmest karbonylgruppen i DHA for å danne et γ -lakton (**2**). Dette kan isoleres, og omdannes tilbake til DHA, som vist i skjema 1.7.2



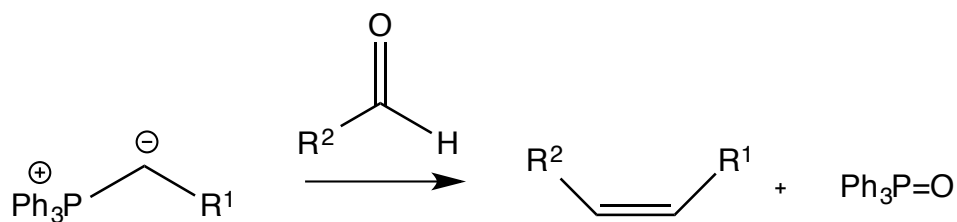
Skjema 1.7.2 Jodlaktonisering av DHA. Reagenser: i) KHCO₃, KI, I₂, THF, H₂O; ii) NaI, ClSiMe₃, CH₃CN.³⁴

I 1992 benyttet Kuklev *et al.*³⁵ denne metoden da DHA (**15**) ble brukt som startmateriale i syntesen av oktadekapeptaensyren **28**. De viste videre at jodlaktonet **2** kan konverteres til det korresponderende epoksidet **29**, som med perjodsyre spaltes til aldehydet **4**. Oksidasjon med Jones reagens ga produktet **28**, som vist i skjema 1.7.3.



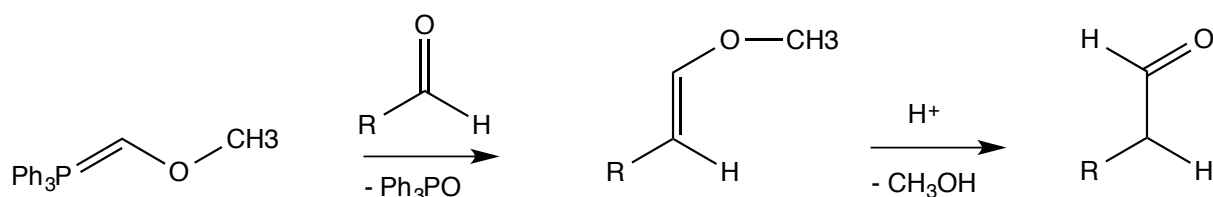
Skjema 1.7.3 Kuklevs syntese av oktadekapentaensyren **28**. Reagenser: i) K_2CO_3 , I_2 , EtOH; ii) Et_3N , MeOH; iii) H_5IO_6 , Et_2O ; iv) CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O , acetone.

Det finnes også fremgangsmåter for forlengelse av karbonkjeden i flerumettede fettsyrer. En viktig metode for alkensyntese er Wittig-reaksjonen, som gir full kontroll over posisjonen til dobbeltbindingen, og en viss kontroll over dens geometri. Ved å reagere et keton eller aldehyd med et trifenyfosfoniumylid dannes et alken og trifenyfosfinoksid.³⁶



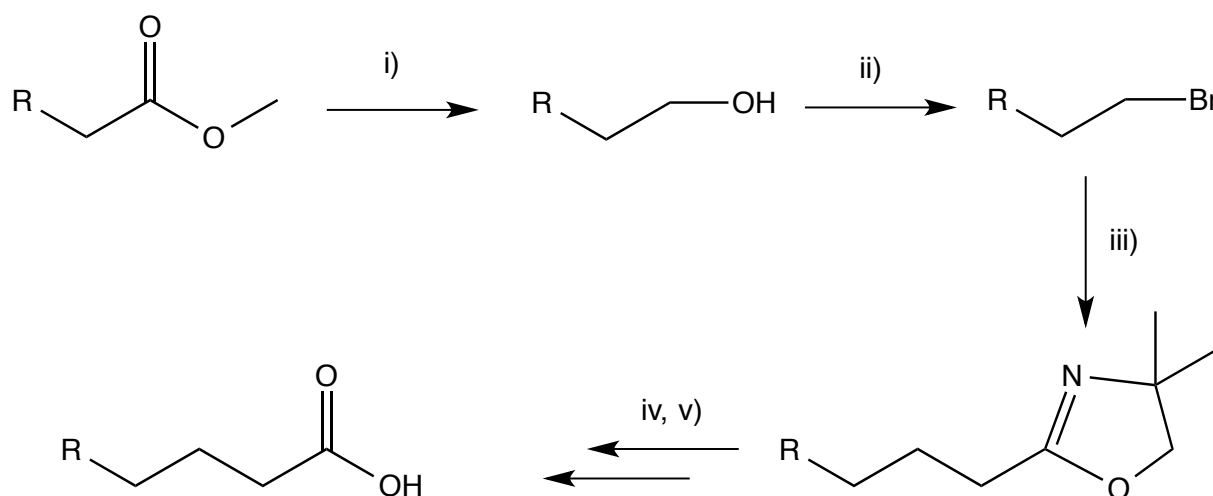
Skjema 1.7.4 Wittig-reaksjon for alkensyntese. Reaksjon med aldehyd gir vanligvis et Z-alken.³⁶

Denne metoden kan også benyttes til homologering av et aldehyd. Ved å benytte Wittig-reagensen metoksymetylen-trifenyfosfin vil det dannes en enoleter, som ved tilsetning av syre kan omdannes til et aldehyd som er ett karbonatom lengre enn det opprinnelige,³⁷ som vist i skjema 1.7.5.



Skjema 1.7.5 Homologering av aldehyd ved Wittig-reaksjon.

Kuklev og Smith³⁸ har også rapportert en metode hvor to karbonatomer introduseres i kjeden, som vist i skjema 1.7.6.

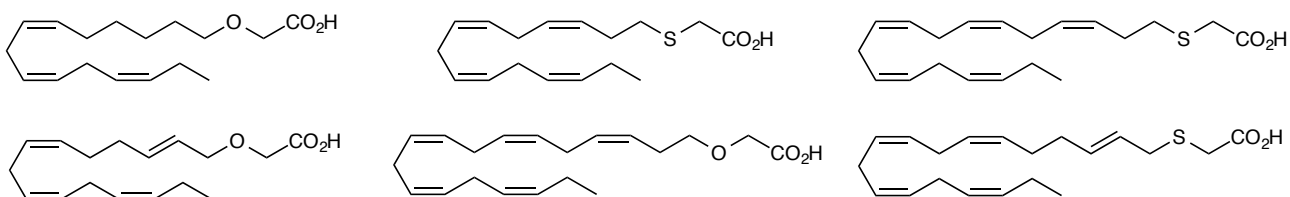


Skjema 1.7.6 Kjemisk C2-forlengelse av flerumettede fettsyremetylestere.³⁸ Reagenser: i) LiAlH_4 , eter; ii) Ph_3PBr_2 , CH_2Cl_2 ; iii) 2,4,4-trimetyl-2-oxazoline, BuLi ; iv) HCl/MeOH ; v) KOH/vann , H_3O^+ .

Mange rapporterte synteser tar i bruk de ovennevnte metodene. Skattebøl og medarbeidere^{39,40,41} rapporterte på begynnelsen av 2000-tallet synteser for flere ulike forbindelser med EPA og DHA som startmateriale. Vik og Hansen⁴² rapporterte i 2011 syntesen av et flerumettet aminoketon isolert fra svampen *Haliclona* med EPA som startmateriale. Jakobsen *et al.*⁴³ syntetiserte i 2012 tre ulike ω -3 fettsyrer, en av disse var n-3 DPA, hvor EPA-EE var utgangsmaterialet.

1.7.1 Syntese av oksa- og tio- fettsyremetabolitter

Ved å benytte kjemien beskrevet i 1.7 har det blitt mulig å selektivt modifisere de flerumettede fettsyrene.³³ Derfor har utskifting av β -metylen gruppen i EPA og DHA med svovel eller oksygen blitt utført for å studere den biologiske aktiviteten til forbindelsene.^{44,45} Noen eksempler på slike molekyler er fremstilt i figur 1.7.1

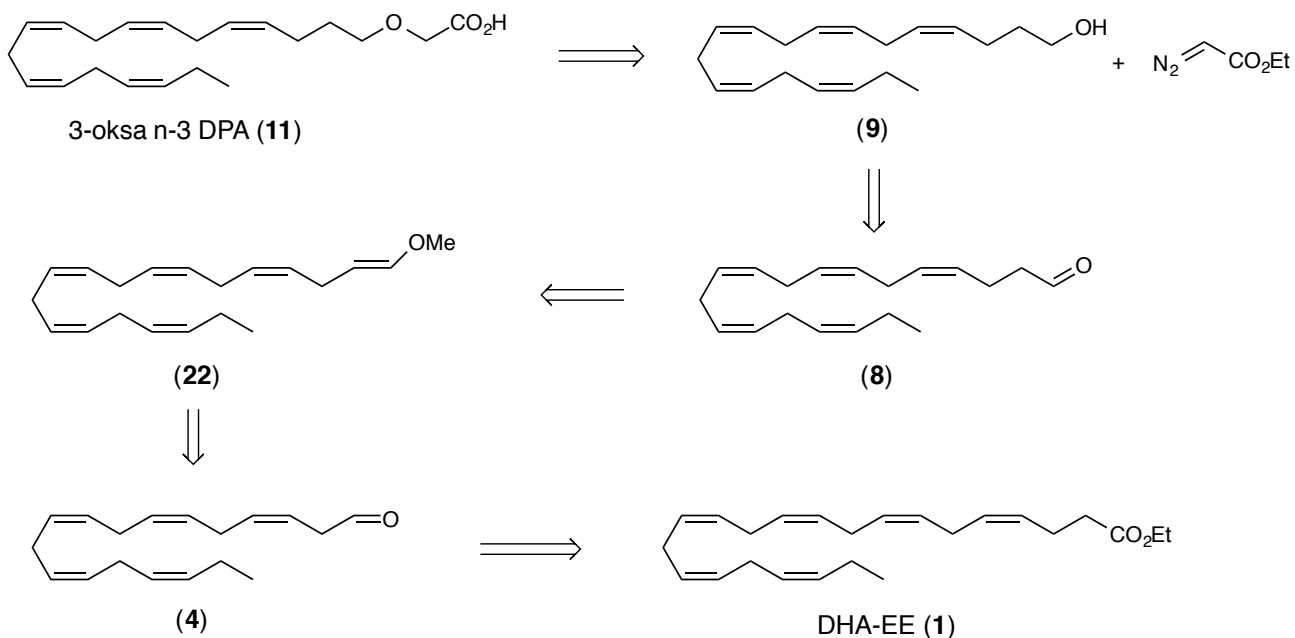


Figur 1.7.1 Oksa- og tio- fettsyremetabolitter, syntetisert fra EPA og DHA.^{44,45}

1.8 Retrosyntese av mål molekylet

En syntese strategi begynner ofte med en retrosyntetisk analyse av mål molekylet. Retrosyntese er en metode hvor man systematisk og logisk går ut fra mål molekylet, og tilbake til kommersielle eller lett tilgjengelige utgangsmaterialer. For hvert trinn må man ha kjente kjemiske reaksjoner.⁴⁶ Denne metoden ble først rapportert av Robinson⁴⁷ i 1917, men ble ikke satt i system før på 1960-tallet av Corey.⁴⁸

I skjema 1.8.1 vises retrosyntesen for mål molekylet **11**. Denne syntesen tar utgangspunkt i kommersielt tilgjengelig DHA-EE (**1**) som utgangsmateriale.



Skjema 1.8.1 Retrosynteseskjema for mål molekylet **11**.

1.9 Mål og bakgrunn for oppgaven

Som tidligere nevnt viser nyere forskning at oksygenerte metabolitter av langkjedete flerumettede ω -3 fettsyrer har antiinflammatoriske effekter. Siden β -oksidasjon er den viktigste metabolismeveien for fettsyrene ønsker vi å skifte ut β -metylen-gruppen i DHA med oksygen for å forhindre degradering av fettsyren.^{49,50} Dette kan resultere i en forbedret og / eller forlenget biologisk aktivitet av de modifiserte DHA-derivatene.⁴⁴

Målet med oppgaven har derfor vært å utvikle en syntese av 3-oksa n-3 DPA (**11**).

For å få til dette er en fordelaktig strategi å lage et mellomprodukt fra startmaterialet DHA-EE (**1**), slik at *Z*-konfigurasjonen på dobbeltbindingene kan beholdes. Dette mellomproduktet kan da reagere slik at vi får både et oksygenatom inkorporert i kjeden og en syregruppe i enden av kjeden. Basert på tidligere erfaringer, skal det selektivt utføres oksidativ spalting av den dobbeltbindingen som ligger nærmest C1-atomet i DHA. Deretter skal kjeden økes med ett karbonatom. Dette skal skje via en Wittig-reaksjon, som gir et C-19 aldehyd. Disse syntesene er kjente, og tidligere rapportert av blant annet Corey *et al.*⁵¹, Flock *et al.*⁴⁴ og Langseter *et al.*⁵² Deretter må en ny syntesemetode utvikles for dannelsen av produktet **11**. Det er ikke rapportert noen syntese av denne forbindelsen tidligere i litteraturen.

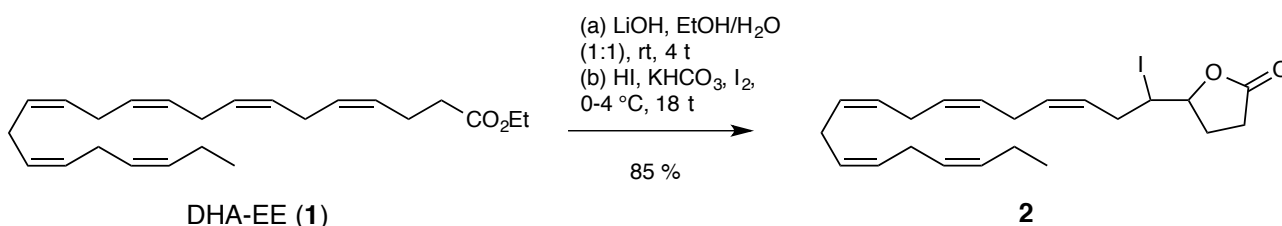
Når en ny syntesemetode er på plass skal molekylet brukes som substrat i nærvær av humant 15-LOX, for å undersøke om 3-oksa n-3 DPA kan være et substrat for dette enzymet, på samme måte som DHA.

Det skal også forsøkes å syntetisere et dimetylamid med 3-oksa n-3 DPA som utgangsmateriale.

2 Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-jodoktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl)furan-2(3H)-on (2)

Corey og medarbeidere viste på 1980-tallet at DHA kan konverteres selektivt til dets korresponderende jodlakton.^{51,34} Dette ble senere reproduisert i en artikkel av Flock og medarbeidere⁴⁴, med videre omdannelse til et C-18 aldehyd over tre trinn. Syntesen av jodlakton **2** er gjentatt av Langseter *et al*⁵². Det er denne prosedyren som er benyttet her.



Reaksjonsskjema 2.1.1 Syntese av jodlakton 2

I denne reaksjonen ble DHA-EE (**1**), donert fra Pronova BioPharma AS, benyttet som utgangsmateriale. Etylesteren ble først hydrolysert til den korresponderende karboksylsyren, og deretter omsatt til γ -jodlakton **2** over 18 timer *in situ*, som vist i reaksjonsskjema 2.1.1. Utbyttet ble 85 %, som er litt lavere enn de tidligere rapporterte 95-97 %.^{44,52} Spektroskopiske data stemmer overens med det som tidligere er rapportert.^{35,44}

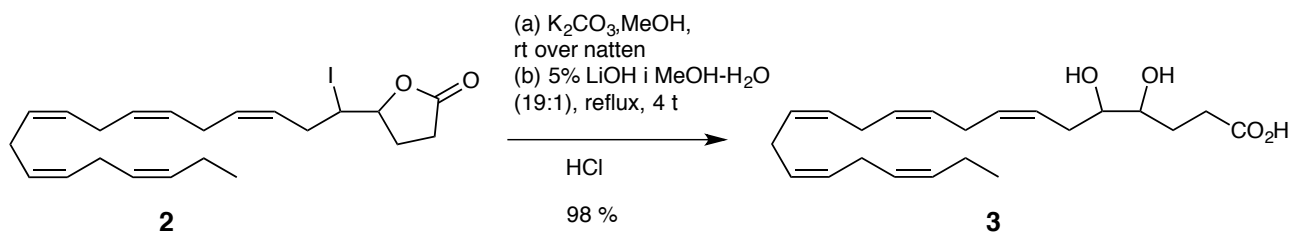
Karbonylgruppen i laktonet (C1) bekreftes ved signal på 176.2 ppm i ¹³C NMR-spekteret. Videre viser signalet ved 80.7 ppm i samme spekter karbonet (C4) som er bundet til oksygen, og karbonatomet som er bundet til jod (C5) kommer ut ved 37.7 ppm. Karbonet i metylengruppa (C6) har kjemisk skift på 34.6 ppm. ¹³C NMR-spekteret bekrefter også at ingen isomerisering har forekommet, alle dobbeltbindinger har fortsatt Z-konfigurasjon og er ukonjugerte, noe som vises ved at metylengruppene mellom dobbeltbindingene kommer ut med kjemiske skift under 29 ppm.⁵³

I ¹H NMR-spekteret observeres protonet som sitter på karbonet (C5) som er bundet til jod ved 4.12 ppm, mens protonet som sitter på karbonatomet bundet til oksygen (C4) bekreftes ved et kjemisk skift på 4.27 ppm.

Produktet ble benyttet til videre syntese uten noen form for opprensning.

2.2 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,5-dihydroksydokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre (3)

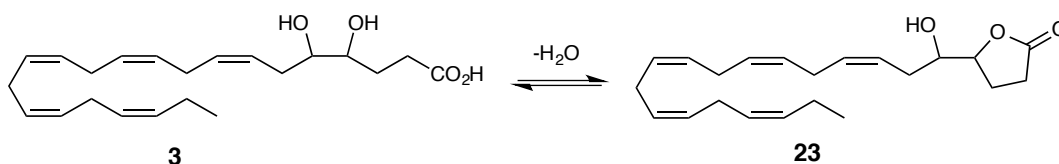
Itoh *et al.*⁵⁴ har publisert en metode for direkte omsetning av jodlaktone til dihydroksysyre med EPA som utgangsmateriale. Denne metoden er gjentatt av Langseter *et al.*⁵² for jodlaktone **2** fra DHA, og samme prosedyre ble benyttet i dette arbeidet.



Reaksjonsskjema 2.2.1 Syntese av dihydroksysyren **3**

Syntesen ble utført som vist i reaksjonsskjema 2.2.1. Litteraturen oppgir 85 % utbytte. I denne reaksjonen var utbyttet 98 %.

Det er kjent at γ - og δ -hydroksysyrer danner laktoner under sure betingelser. Dette har også vært observert i tidligere publiserte forsøk.^{33,44}



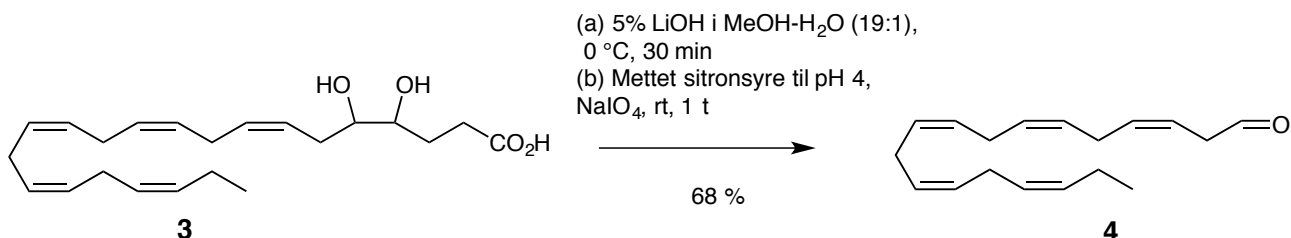
Reaksjonsskjema 2.2.2 Likevekt mellom dihydroksysyren **3** og det korresponderende hydroksylaktonet **23**.

Diolsyren **3** vil som beskrevet av Flock *et al.*⁴⁴ kunne syklisere til det korresponderende hydroksylaktonet **23**, som vist i reaksjonsskjema 2.2.2. Det er ikke tidligere rapportert spektroskopiske data for **3**, men for hydroksylaktonet **23**.⁵⁴

Spektroskopiske data i forsøket stemmer overens med rapporterte data for **23**. ^{13}C -NMR-spekteret viser toppen ved 177.1 ppm karbonylkarbonet. Toppen ved 81.8 ppm svarer til γ -karbonatomet, og ved 73.1 ppm vises hydroksylkarbonet. 1H NMR-spekteret integreres til 31 protoner, som også tidligere er rapportert for forbindelsen **23**. Signalet ved 4.49 ppm er protonet bundet til γ -karbonet, og ved 3.63 ppm vises protonet bundet til C5.

2.3 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaenal (4)

Metoden for syntese av aldehydet **4** er basert på publisert materiale av Itoh *et al.*⁵⁴, som senere er gjentatt av Langseter *et al.*⁵²



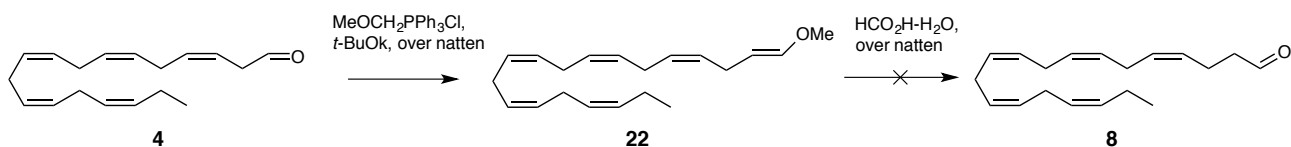
Reaksjonsskjema 2.3.1 Oksidativ spalting av dihydroksysyren **3** til aldehyd **4**.

Siden det ble observert hydroksylakton i råproduktet av **3**, og dette ikke ville komme til å reagere som en diol med NaIO₄, ble reaksjonsblandingen satt på røring med 5 % LiOH i MeOH/H₂O ved romtemperatur i 30 minutter for å være sikker på at alt lakton var hydrolysert. Deretter ble pH justert til 4 før dihydroksysyren **3** ble oksidativt spaltet til aldehydet **4** med NaIO₄. Reaksjonen ga et utbytte på 68 %. Litteraturen oppgir 74 % utbytte. Spektroskopiske data stemmer overens med tidligere rapporterte data. I ¹³C NMR-spekteret vises karbonylkarbonet i aldehydet ved 199.3 ppm, og det observeres nå kun 18 karbonresonanser. Aldehydprotonet vises som en tripplett i ¹H NMR-spekteret ved 9.67 ppm.

Siden aldehydet **4** er en labil forbindelse ble det reagert videre umiddelbart.

2.4 Forsøk på syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (**8**)

På dette tidspunktet ble det forsøkt med en Wittig-reaksjon, som beskrevet i skjema 1.7.5, for å forlenge karbonkjeden i aldehydet med ett karbon. Metoden som ble benyttet er rapportert av Langseter *et al.*⁵² Denne reaksjonen var ikke vellykket, og ga ikke ønsket produkt.



Reaksjonsskjema 2.4.1 Forsøk på syntese av aldehyd **8**.

Det er uvisst hvor reaksjonen feilet, men de spektroskopiske dataene (Spekter 6.2.1 og 6.2.2) tyder på

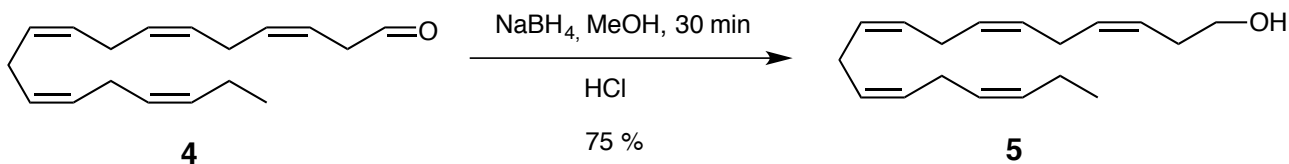
at det har blitt dannet en isomer hvor dobbeltbindingen nærmest aldehydet har flyttet seg i konjugasjon med aldehydet. Dette kan blant annet sees i ^1H NMR-spekteret, hvor de to protonene i den antatt konjugerte dobbeltbindingen kommer ved høyere kjemiske skift enn normalt, ved 6.80 og 6.15 ppm. Alkentuippen ved 9.50 ppm er en dublett, og bekrefter denne antakelsen ytterligere.

^{13}C NMR-spekteret viser et alkenkarbon, sannsynligvis β -karbonet, ved 157.7 ppm, noe som også indikerer at dobbeltbindingen har flyttet på seg.

Reaksjonen ble gjennomført to ganger med samme resultat. Det ble dermed bestemt å prøve en annen syntesestrategi, rapportert av Filippova og medarbeidere.⁵⁵ Den rapporterte metoden benytter C-15 alkohol som startmateriale, og danner et C-16 aldehyd via mesylat og nitril. Denne strategien involverer flere reaksjoner, men de rapporterte utbyttene for de to synteseveiene er tilnærmet de samme.

2.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (5)

For å redusere aldehydet **4** til alkoholen **5** ble en generell metode for reduksjon av aldehyd, publisert av Flock et al.⁴⁴, benyttet.



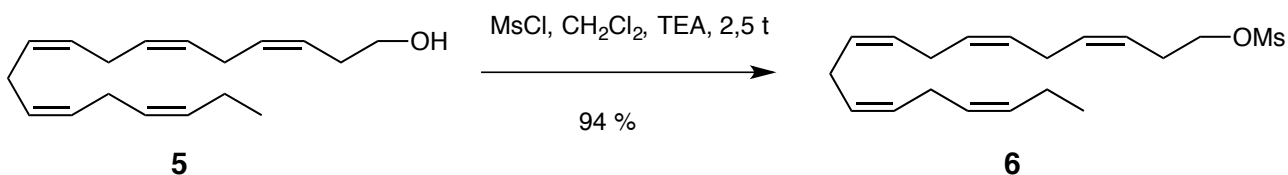
Reaksjonsskjema 2.5.1 Reduksjon av aldehyd **4** til alkohol **5**.

Reaksjonen ga **5** i 75 % utbytte. Litteraturen oppgir 80 % utbytte.

Spektroskopiske data stemmer overens med tidligere oppgitte data. I ^{13}C NMR-spekteret er toppen for karbonylkarbonet ved 199.3 ppm borte, mens en topp ved 62.2 ppm representerer hydroksylkarbonet.

2.6 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl-metansulfonat (6)

Metoden som ble benyttet er rapportert av Filippova og medarbeidere.⁵⁵ De brukte C-15 alkohol dannet fra EPA-EE som utgangsmateriale i sine forsøk.



Reaksjonsskjema 2.6.1 Syntese av mesylat **6**

Utbyttet ble 94 %, mot 91 % oppgitt i litteraturen for EPA-derivat.

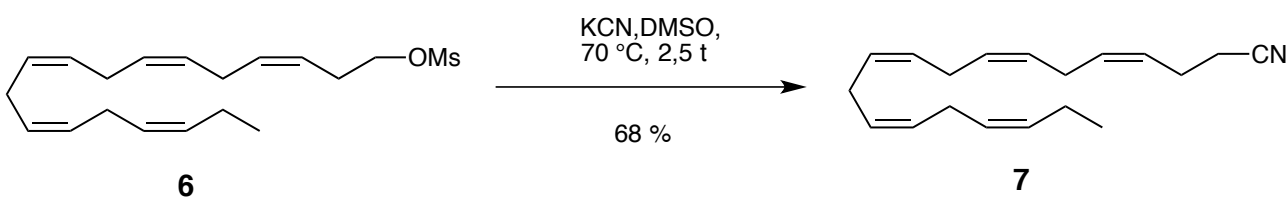
Mesylatet **6** er ikke kjent fra litteraturen. Spektrale data stemmer overens med de forventede data for strukturen, og med tidligere rapporterte data for C-15 mesylat med EPA-EE som utgangsmateriale.⁵⁵ Disse dataene er ikke direkte overførbare, men forventes å være svært like, da forskjellen mellom C-15 mesylat og **6** kun er en dobbeltbinding mindre, og 3 færre karbon totalt.

¹³C NMR-spekteret viser 19 forskjellige karbonresonanser. Karbonet bundet til oksygen vises ved 69.0 ppm, og metylgruppen bundet til svovel ved 37.5 ppm. I ¹H NMR-spekteret kommer protonene i metylengruppen bundet til oksygen som en triplett ved 4.22 ppm og i metylgruppen bundet til svovel som en singlett ved 3.00 ppm.

Produktet ble benyttet til videre syntese av **7** uten opprensing.

2.7 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-nitril (**7**)

Prosedyren utviklet av Filippova *et al.*⁵⁵ ble benyttet til denne syntesen, hvor det ble utført nitrilsubstitusjon i en S_N2-reaksjon.



Reaksjonsskjema 2.7.1 Omdannelse av mesylat **6** til nitril **7**.

Reaksjonen ga et utbytte på 68 %. Litteraturen oppgir 82 % utbytte for EPA-derivat.

Nitril **7** er ikke kjent fra litteraturen. Spektrale data stemmer overens med de forventede for molekylstrukturen.

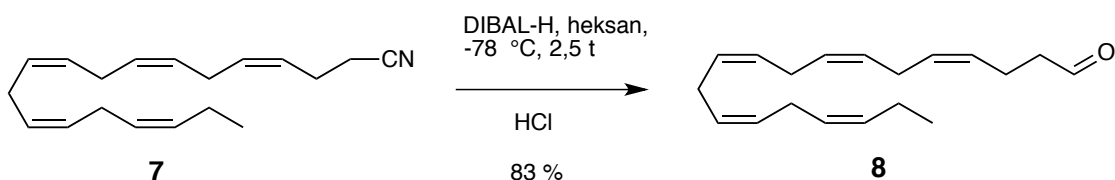
I ¹³C NMR-spekteret er de karakteristiske toppene for mesylat **6** borte. En topp ved 119.2 ppm er karakteristisk for nitrilkarbonet. Det er kun 17 synlige topper, hvorav toppen ved 25.7 ppm er mye

høyere enn de andre, og sannsynligvis representerer 3 karbonatomer, slik at det blir 19 karbonatomer totalt.

I ^1H NMR-spekteret, hvor det integreres til 27 protoner, er de karakteristiske toppene for mesylat **6** borte. De to protonene i metylengruppa nærmest nitrilkarbonet kommer med en skiftverdi på 2.38 ppm, i overlapp med protonene i nabo-metylengruppa. NMR-spektrene stemmer også godt overens med de tidligere rapporterte⁵⁵ for C-16 nitril. IR-spekteret viser en absorbans ved 2246 cm^{-1} , som er karakteristisk for nitril.

HRMS bekrefter summeformelen som $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}$.

2.8 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (**8**)



Reaksjonsskjema 2.8.1 Reduksjon av nitril **7** til aldehyd **8**.

Proseduren til Filippova *et al.*⁵⁵ ble benyttet til reduksjon av nitril **7**. Ved å følge den rapporterte fremgangsmåten ble utbyttet svært dårlig. Det ble kun oppnådd rundt 10 % over 2 trinn, av C-19 alkohol **9**. Reaksjonene ble gjentatt flere ganger, men ga omtrent samme utbytte hver gang. Det var ikke mulig å få full omsetning, heller ikke når mer DIBAL-H ble tilsatt. Reaksjonen ble utført etter prosedyren noen ganger, uten endring i resultatet. Deretter ble det forsøkt å endre løsemiddelet fra dietyleter til heksan. Dette gjorde at reaksjonen gikk fullstendig, men under opparbeidelse dekomponerte forbindelsen. Det ble derfor forsøkt å stanse reaksjonen på tre ulike måter; med mettet vandig løsning av Rochelles salt (kaliumnatriumtartrat tetrahydrat), vandig H_2SO_4 og til slutt vandig HCl. Det viste seg at vandig HCl ga et mye bedre resultat, og råproduktutbytte av **8** var 83 %.

Tabell 2.8-1 Oversikt over de forskjellige metodene som ble utprøvd ved reduksjon av nitril **7** til aldehyd **8**. Utbytte er oppgitt over 2 trinn, til alkohol **9**.

Nitrilreduksjon - oversikt									
Forsøk	Nitril 7 , mmol	°C	Løsemiddel	DIBAL-H, ekv	Reaksjon stoppet med	ml/mmol DIBAL	Aldehyd 8 , mmol	Alkohol 9 , mmol	Utbytte %
a	1,22	0	Et ₂ O	1,12	1.0 M H ₂ SO ₄	2,6	0,5	0,15	12,30
b	1,96	0	Et ₂ O	1,12	1.0 M H ₂ SO ₄	3,1	1,58	0,19	9,69
c	0,89	0	Et ₂ O	1,91	1.0 M H ₂ SO ₄	2,6	0,8	0,12	13,48
d	1,57	25	Et ₂ O	1,91			-		
e	0,74	-78	heksan	2,43	Rochellesalt	1,1	0,71	0,07	9,46
f	0,74	0	heksan	2,20	1.0 M H ₂ SO ₄	2,3	0,09	-	-
g	1,04	-78	heksan	2,02	1.4 M HCl	3,5	0,86	0,5	48,08

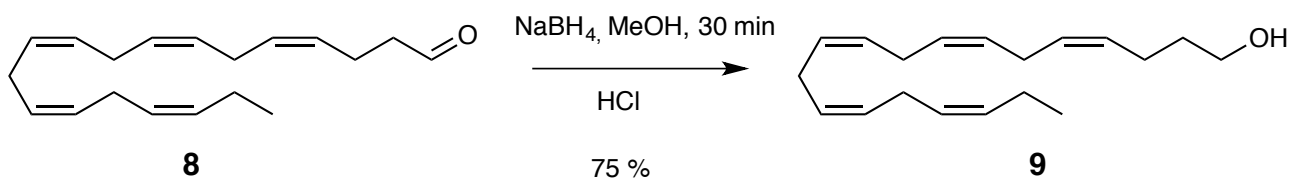
Aldehydet **8** viste seg å være svært reaktivt. Det ble forsøkt rensert raskt gjennom en silikaplugg for å få et renere stoff å redusere videre, men forbindelsen dekomponerte. Ved senere reaksjoner ble aldehydet derfor raskt omsatt videre til alkohol **9**.

Aldehyd **8** er ikke kjent fra litteraturen. ¹³C NMR-spekteret viser 19 topp, og en topp karakteristisk for aldehyd ved 201.9 ppm. Nitriltoppen ved 119.2 ppm er borte. Metylenkarbonet nærmest aldehydet (C2) vises ved 43.7 ppm. I ¹H NMR-spekteret vises aldehydprotonet ved 9.78 ppm.

Det totale utbyttet over 4 trinn, fra **4** til **8**, ble dermed 39 %. Det rapporterte utbyttet for samme syntese ved en Wittig-reaksjon⁵² er 38 %.

2.9 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-ol (9)

En generell metode for reduksjon av aldehyd, publisert av Flock *et al.*⁴⁴ ble benyttet i denne reaksjonen.



Reaksjonsskjema 2.9.1 Reduksjon av aldehyd **8** til alkohol **9**.

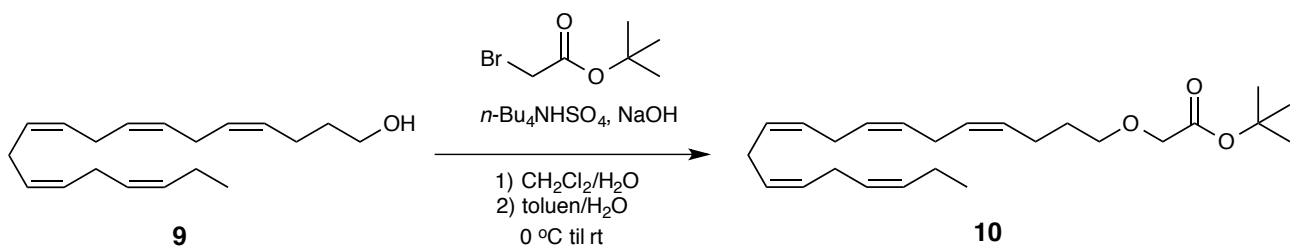
Reaksjonen ga 75 % utbytte. Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

Spektroskopiske data stemmer overens med forventede data for molekylet. I ¹³C NMR-spekteret er toppen for karbonylkarbonet ved 201.9 ppm borte, mens en topp ved 62.8 ppm representerer hydroksylkarbonet. Absorpsjon i IR-spekteret ved 3338 cm⁻¹ bekrefter hydroksylgruppen.

2.10 Syntese av *tert*-butyl 2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)acetat (**10**)

I den opprinnelige planen for syntesen av 3-oksa n-3 DPA skulle metoden publisert av Flock *et al.*⁴⁴ benyttes, hvor en borttrifluorid-katalysert reaksjon av en C-18 alkohol med etyl diazoacetat etterfulgt av hydrolyse ga den tilsvarende syren i 46 % totalt utbytte.⁵⁶

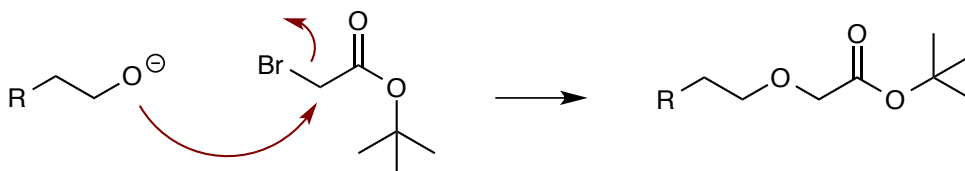
Etyl diazoacetat er en mulig kreftfremkallende og akutt giftig forbindelse.⁵⁷ Den er også potensielt eksplosiv, og må behandles med forsiktighet.⁵⁸ Det ble derfor foreslått å benytte en ny og tryggere metode, hvor *tert*-butyl bromacetat brukes som reagens.⁵⁹



Reaksjonsskjema 2.10.1 Syntese av *tert*-butylesteren **10**.

Bruken av α -*tert*-butylester er avgjørende for at reaksjonen skal gi det ønskede produktet. Som enkelt skissert i skjema 2.10.1 vil nukleofilen, mot normalt, angripe α -karbonet i stedet for karbonylkarbonet,

på grunn av den steriske hindringen *tert*-butyl gruppen utgjør. Resultatet blir derfor at man i produktet får et β -oksygen inkorporert i kjeden, som også blir forlenget med *tert*-butylacetatgruppen. Hadde det blitt benyttet et annet acetatregens uten den steriske hindringen, ville det skjedd en omestring.

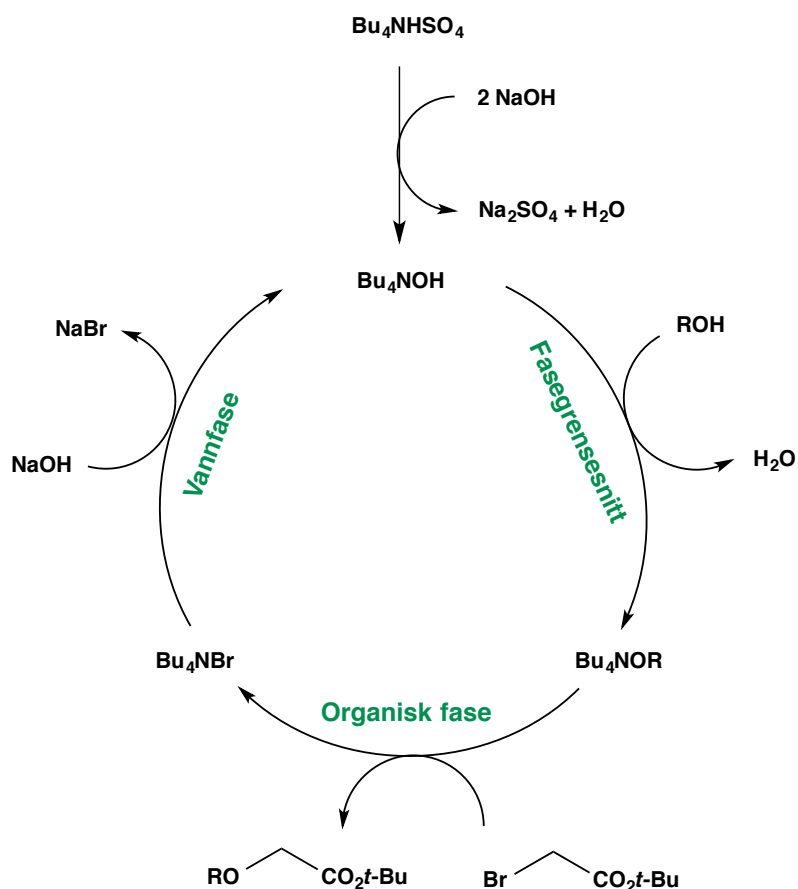


Skjema 2.10.1 Nukleofilt angrep av α -karbonet i *tert*-butyl bromoacetat.

2.10.1 Metode 1

Denne metoden involverte bruk av støkiometriske mengder reagens. Dette fordi det var uvisst hvor stabilt molekylet var, og det var ønskelig med en rask reaksjon. Reaksjonen ga ønsket produkt, men også forholdsvis store mengder biprodukt, i form av di-*tert*-butylfumarat, ble observert i ¹H NMR-spekteret. Produktet ble rensert med flashkromatografi, men selv etter separasjon var det spor av biproduktet. Etter hydrolyse av **10**, som beskrevet i 2.10, ble utbytte over to trinn 63 %.

Som vist i figur 2.9.1 går faseoverføringsreagensen *n*-Bu₄NHSO₄ i en katalytisk syklus, hvor den fornyes i hver runde. Derfor behøves kun små mengder katalysator for å holde reaksjonen i gang. Det ble bestemt å gjennomføre den samme reaksjonen med katalytiske mengder reagens.



Figur 2.10.1 Katalytisk syklus for faseoverføringsreagensen, Bu_4NHSO_4 . Den katalytisk aktive forbindelsen er Bu_4NOH , som ligger i fasegrensesnittet.⁵⁹

2.10.2 Metode 2

Denne metoden medførte lengre reaksjonstid. Reaksjonen gikk allikevel like godt som med den første metoden, og den ga et mye renere produkt. Dette produktet ble ikke renset ytterligere før videre reaksjon. Etter hydrolyse av **10**, som beskrevet i 2.10 ble utbyttet 64 % over to trinn.

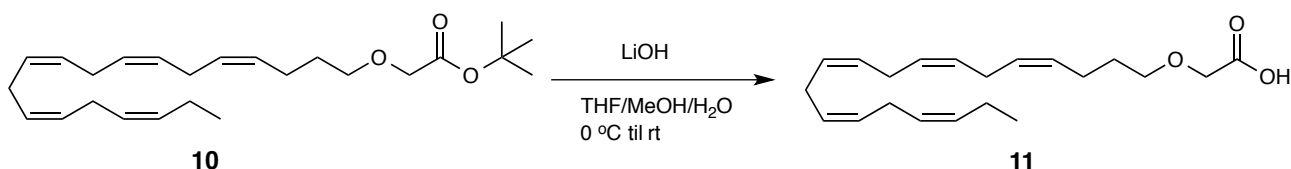
Tert-butylesteren **10** er ikke kjent fra litteraturen.

Karbonylgruppen vises ikke i dette ^{13}C NMR-spekteret, men de andre signalene stemmer overens med de forventede for strukturen. Toppen ved 81.5 ppm er karbonet i *tert*-butylgruppen som er bundet til oksygen. Toppene ved 71.1 ppm og 68.8 ppm er karbonene på hver sin side av eter-oksygenet.

I ^1H NMR-spekteret integreres antall protoner til 40. Ved 3.94 ppm vises protonene i metylengruppen mellom eter og karbonyl som en singlett, mens protonene i metylengruppen på den andre siden av eter-

oksygenet vises som en triplett ved 3.51 ppm. Ved 1.47 ppm kommer de ni protonene i de tre like metylgruppene i *tert*-butylgruppen som en singlett.

2.11 Syntese av 3-oksa n-3 DPA (2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)eddiksyre) (11)



Reaksjonsskjema 2.11.1 Syntese av 3-oksa n-3 DPA (11).

Hydrolyse av **10** med LiOH ble utført etter metode beskrevet av Nølsø⁵⁹, og ga produktet **11** med 64 % utbytte over 2 trinn.

3-oksa n-3 DPA (**11**) er ikke kjent fra litteraturen.

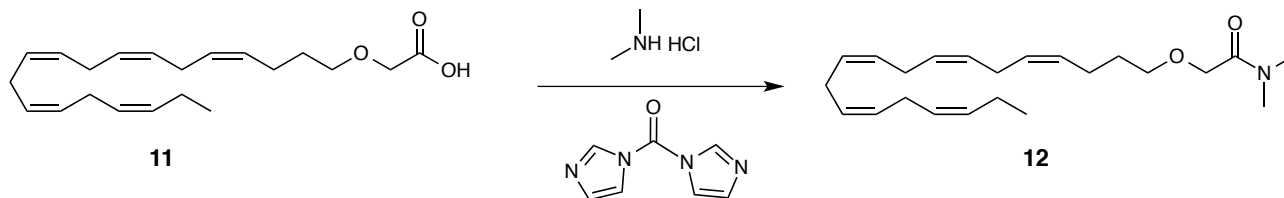
Spektroskopiske data stemmer overens med forventede data for molekylet. ¹³C NMR-spekteret viser 21 ulike karbonresonanser. Karboksylsyrekarbonet vises ved 174.2 ppm, karbonene på hver side av β-oksygenet vises ved 72.0 og 68.8 ppm. Det integreres til 31 protoner i ¹H NMR-spekteret, i tillegg til en svært bred topp i karboksylsyreområdet. De to protonene i metylengruppen nærmest syregruppen vises som en singlett ved 4.10 ppm. Protonene på den andre siden av β-oksygenet kommer som en triplett ved 3.57 ppm.

IR-spekteret viser en absorpsjon karakteristisk for karboksylsyre, med en bred topp i området 3500-2500 cm⁻¹, og en topp ved 1729 cm⁻¹.

2.12 Syntese av *N,N*-dimetyl-2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)acetamid (12)

Som vist i figur 1.5.1 er Leukotrien B₄ (LTB₄), som dannes enzymatisk fra AA (**13**), et leukotrien som er involvert i inflammasjon. Showell *et al.*⁶⁰ har vist at LTB₄ dimetylamid er en antagonist som inhiberer LTB₄-reseptoren. Det var derfor interessant å syntetisere et dimetylamid med 3-oksa n-3 DPA

(11) som utgangsmateriale, for å finne ut om denne forbindelsen innehar lignende egenskaper. Nolsøe⁵⁹ står bak metoden som ble benyttet i dette forsøket.



Reaksjonsskjema 2.12.1 Syntese av dimetylamidet 12.

Denne reaksjonen ble kun forsøkt én gang, og den ga 10 % utbytte. Reaksjonen var gått tørr over natten, derfor ble mer løsemiddel tilsatt. Det viste seg også at ikke alt startmateriale var blitt omsatt, så mer reagens ble tilsatt. Dette har mest sannsynlig hatt innvirkning på utbyttet i reaksjonen. Dimetylamid 12 er ikke kjent fra litteraturen.

Spektroskopiske data stemmer overens med forventede data for forbindelsen.

I ¹³C NMR-spekteret kommer karbonylkarbonet med kjemisk skift på 169.3 ppm. Karbonene på hver side av eter-oksygenet vises ved 70.9 og 70.3 ppm. De to karbonene i metylgruppene bundet til nitrogen kommer ved 36.4 og 35.5 ppm. Disse har ikke samme kjemiske skift, på grunn av resonans.

Det integreres til 37 topper i ¹H NMR-spekteret. Protonene i metylgruppen mellom karbonyl og eter vises som en singlett ved 4.12 ppm, mens protonene i metylgruppen på den andre siden av eter-oksygenet vises som en triplett ved 3.50 ppm. Ved 3.01 og 2.95 ppm vises protonene i de to ulike metylgruppene bundet til nitrogen som singletter.

3 Oppsummering og veien videre

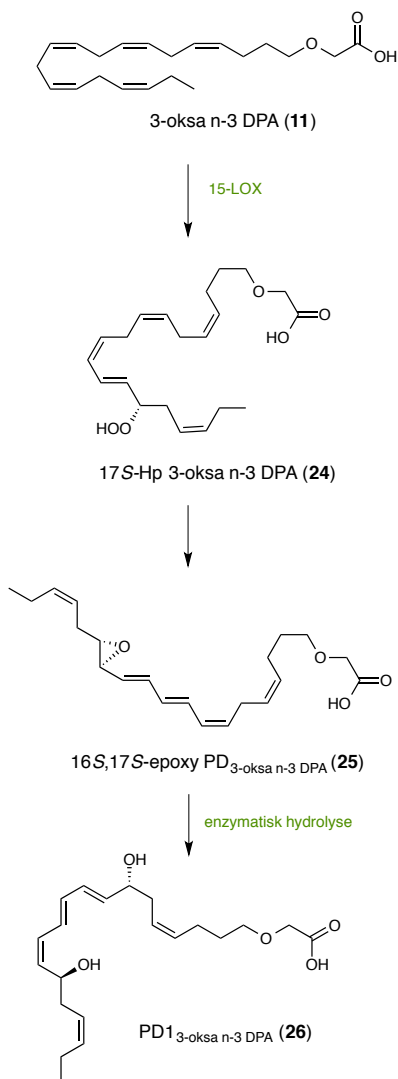
En metode for syntese av 3-oksa n-3 DPA (**11**) er utviklet. Syntesen involverer 10 reaksjonstrinn, og har gitt et totalt utbytte på 8 %.

Det var kjente og tidligere rapporterte syntesemetoder som skulle benyttes for å danne alkoholen **9**, som var utgangsmaterialet i syntesen av produktet. Det viste seg allikevel å være problematisk å forlenge karbonkjeden med en Wittig-reaksjon som planlagt, og en syntesevei via mesylat og nitril ble i stedet benyttet for forlengelsen. Den rapporterte metoden måtte modifiseres for å få et tilfredsstillende utbytte. Denne synteseveien medførte flere reaksjonstrinn i den totale syntesen, men utbyttet i karbonforlengelsen ble det samme som tidligere rapportert.

Innledende biologiske forsøk av 3-oksa n-3 DPA (**11**) ble så vidt påbegynt, men det ble dessverre ikke tid til å oppnå resultater innenfor den gitte tidsrammen.

En naturlig videreføring av arbeidet vil derfor være å fortsette med biologiske studier av **11** som substrat for human 15-LOX, som vist i skjema 3.1. Dersom det viser seg at **11** omdannes til 17S-Hp 3-oksa n-3 DPA (**24**) i nærvær av enzymet, vil det være utallige muligheter for videre studier. Disse studiene kan avdekke nye SPM dannet fra **11**, og deres virkeområder. Ett eksempel på en slik forbindelse kan være PD1_{3-oksa n-3 DPA} (**26**), som er vist i skjema 3.1.

3-oksa n-3 DPA (**11**) har også blitt benyttet til å syntetisere dimetylamidet **12**. Denne forbindelsen kan inneha inhibitor-egenskaper, og bør også testes videre biologisk.



Skjema 3.1 Foreslått biosyntese av PD1_{3-oxa n-3} DPA.

4 Konklusjon

I denne oppgaven ble det utviklet en metode for syntese av 3-oxa n-3 DPA (11). Forbindelsen ble syntetisert med totalt 8 % utbytte over 10 trinn.

Det ble også utviklet en metode for syntese av dimetylamidet 12 med 11 som utgangsmateriale.

Biologiske forsøk bør utføres på disse forbindelsene for å undersøke om de innehar biologiske egenskaper.

5 Eksperimentelt

5.1 Generelt

Alle reaksjonene ble utført under nitrogenatmosfære. Reaksjonskolber var til en hver tid pakket inn i aluminiumsfolie for å beskytte forbindelsene mot lys. Ved lengre oppbevaring av forbindelser ble kolbene fylt med nitrogen og lagret i fryser.

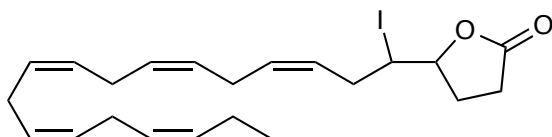
DHA-etyleter ble gitt i gave fra Pronova Biopharma, Sandefjord, Norge. Alle andre reagenser ble brukt som innkjøpt. I reaksjoner der løsemidler måtte være tørre, ble septumforseglede flasker benyttet, og stoffet tatt ut med sprøyte.

Tynnsjiktskromatografi ble utført på plater av typen Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, og kaliumpermanganatløsning ble benyttet til fremkalling. Ved opprensning ble Silica gel 60 (0,040-0,063 mm) fra Merck benyttet til kolonnekromatografi.

NMR-spektre ble tatt opp på et Bruker Ascend 400-instrument ved 25 °C, 400 MHz for ¹H NMR og 100 MHz for ¹³C NMR. Deuterert kloroform, CDCl₃, ble benyttet som løsemiddel for alle prøver.

IR-spektre ble tatt opp på et Perkin-Elmer FT-IR instrument (Spectrum Bx, 50/60 Hz)

5.2 Syntese av Dihydro-5-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-1-jodoktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl)furan-2(3H)-on (2)



2

C₂₂H₃₁IO₂

Mm: 454,39 g/mol

Utbytte: 85 %

En blanding av DHA-etyleter (10,20 g, 28,6 mmol) og LiOH·H₂O (5,80 g, 138,2 mmol) i EtOH-H₂O (1:1) (60 ml) ble satt på omrøring til alt DHA-EE var omdannet (TLC, Heksan:EtOAc 80:20). Vann (90 ml) ble tilsatt, og reaksjonskolben ble dekket med aluminiumsfolie og kjølt ned til 0 °C. HI (57%;

20 ml) ble tilsatt reaksjonsblandingen, etterfulgt av mettet KHCO_3 (10 ml) og 2 spatelspisser $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ til pH 8. Deretter ble I_2 -løsning (21,38 g, 84,2 mmol) i THF (70 ml) tilsatt dråpevis. Blandingen fikk stå under omrøring ved 0-4 ° C i mørke i 18 timer. Reaksjonen ble stanset ved tilsetning av $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (13,25 g, 83,8 mmol) i vann (100 ml). NaCl ble tilsatt til metning og produktet ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med mettet NaCl -løsning (2 x 50 ml), tørket (Na_2SO_4) og dampet inn under redusert trykk for å gi jodlaktonet **2** (10,91 g; 85 %) som en blekgul olje.

Data.^{35,44}

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.60-5.54 (m, 1 H), 5.43-5.30 (m, 9 H), 4.27 (m, 1 H), 4.12 (m, 1 H), 2.86-2.80 (m, 10 H), 2.72 (m, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.07 (m, 2 H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 176.19 (CO), 132.07 (CH), 131.62 (CH), 128.80 (CH), 128.63 (CH), 128.44 (CH), 127.94 (CH), 127.86 (CH), 127.37 (CH), 127.03 (CH), 126.74 (CH), 80.69 (CH), 37.71 (CH), 34.61 (CH_2), 28.51 (CH_2), 27.31 (CH_2), 25.91 (CH_2), 25.70 (CH_2), 25.67 (CH_2), 25.57 (CH_2), 20.58 (CH_2), 14.31 (CH_3)

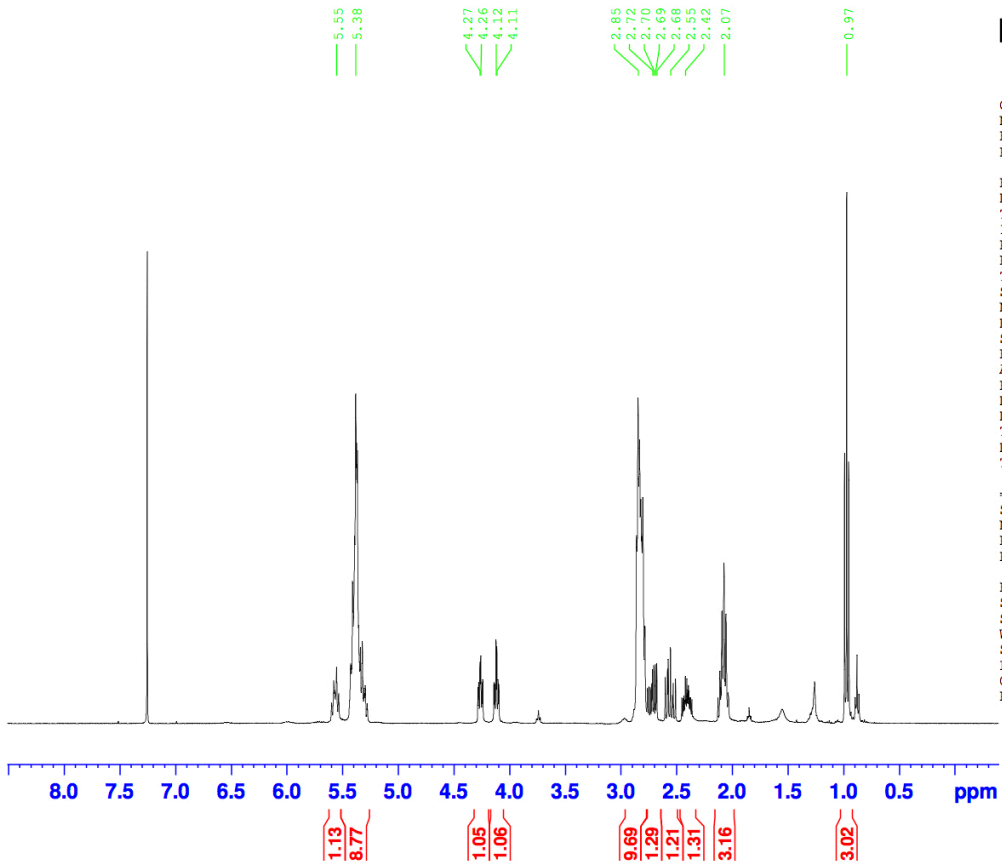


Current Data Parameters
NAME 20151215-mp
EXPNO 10
PROCNO 1

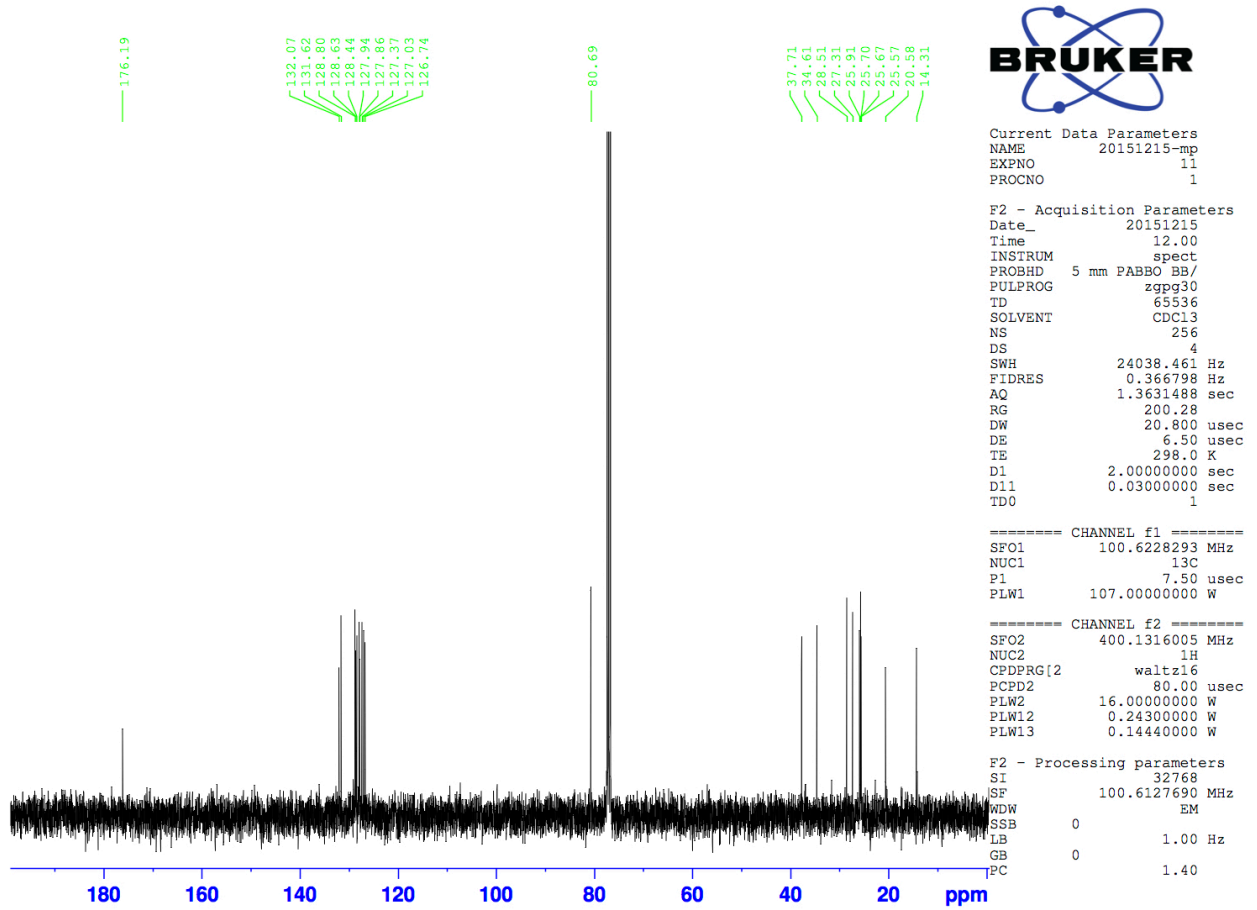
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20151215
Time 11.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 77.84
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

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

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300115 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



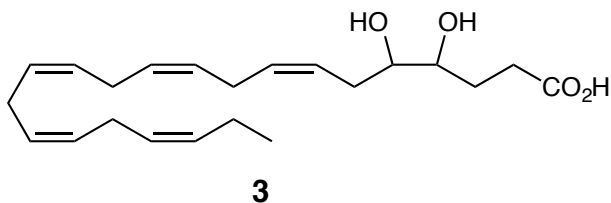
Spekter 5.2.1 ¹H NMR-spekter av jodlaktone 2.



Spekter 5.2.2 ¹³C NMR-spekter av jodlaktone 2.

5.3 Syntese av (7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,5-dihydroksydokosa-7,10,13,16,19-pentaensyre

(3)



C₂₂H₃₄O₄

Mm: 362,51 g/mol

Utbytte: 98 %

En løsning av jodlaktonet **2** (8,95 g, 19,7 mmol) i tørr MeOH (100 ml) ble avkjølt til 0 °C og K₂CO₃ (5,25 g, 38,0 mmol) ble tilsatt. Blandingen fikk stå under omrøring ved romtemperatur over natten. Vann (11 ml) ble tilsatt, etterfulgt av 5% LiOH·H₂O i MeOH-H₂O (19:1) (90 ml). Blandingen ble refluxert i 4 timer, avkjølt i isbad og surgjort med fortdynnet HCl (1,4 M). NaCl ble tilsatt til metning og løsningen ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med mettet saltløsning (2 x 50 ml) og tørket (Na₂SO₄). Fordampning av løsningsmidlet under redusert trykk ga **3** (7,03 g; 98 %) som en brun olje.

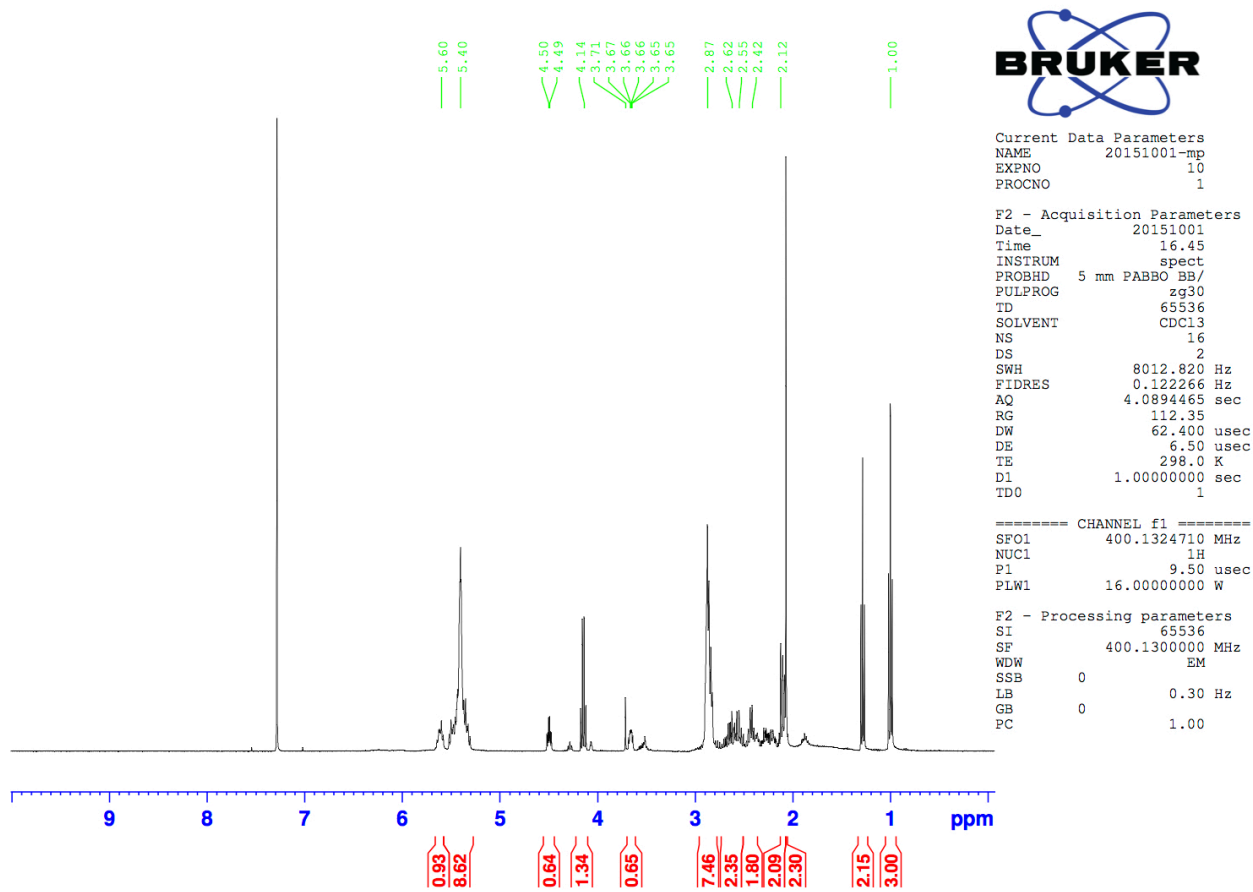
Data.^{52,54}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.60-5.55 (m, 1 H), 5.47-5.30 (m, 9 H), 4.49 (dt, J = 7.3 og 3.5 Hz, 1 H), 3.63 (m, 1 H), 2.85-2.80 (m, 8 H), 2.62-2.55 (m, 2 H), 2.42 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)

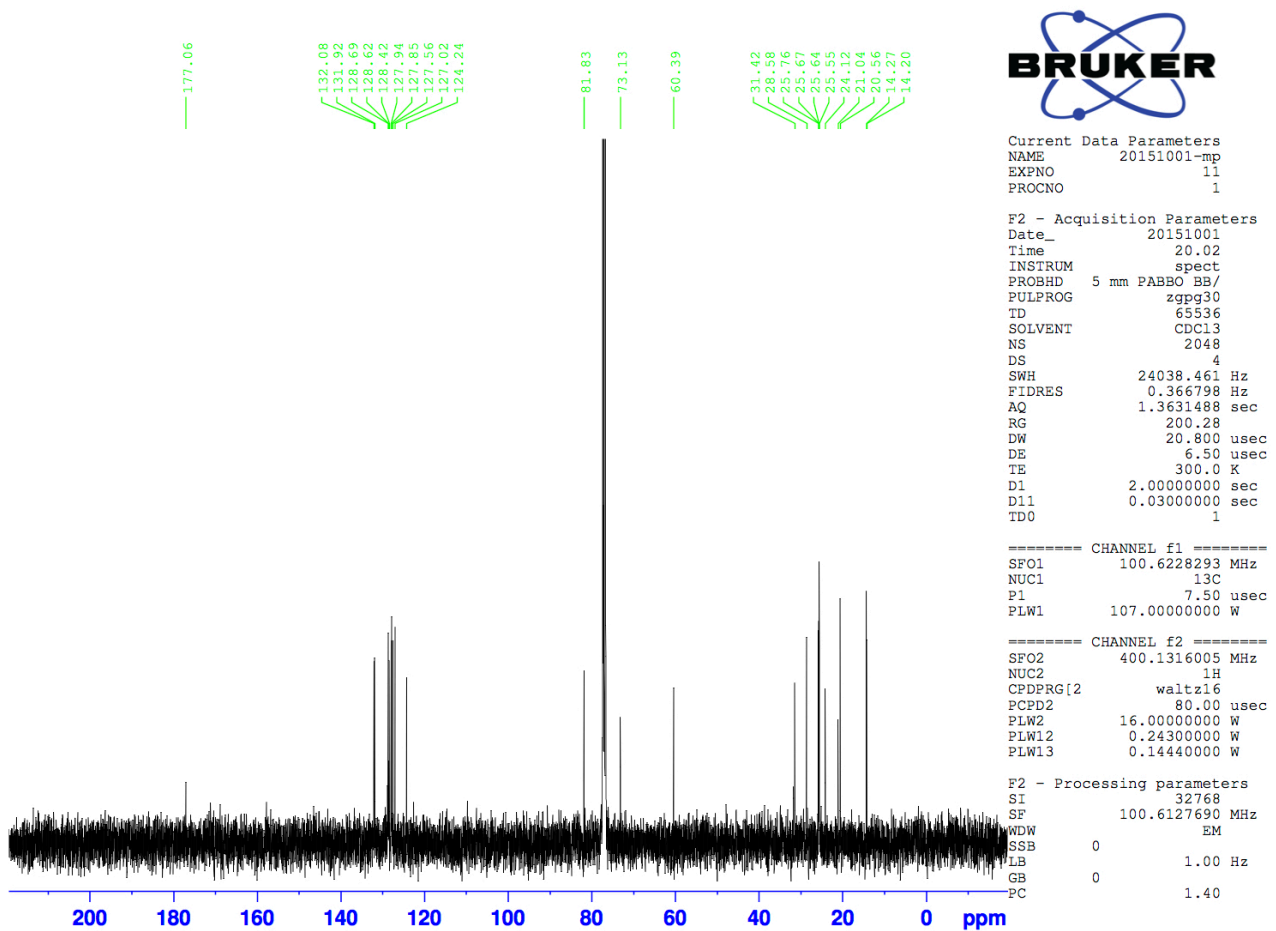
Rester av EtOAc vises i ¹H NMR-spekteret ved δ 4.14 (q), 2.05 (s) og 1.27 (t).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 177.06 (CO), 132.08 (CH), 131.92 (CH), 128.69 (CH), 128.62 (CH), 128.42 (CH), 127.94 (CH), 127.85 (CH), 127.56 (CH), 127.02 (CH), 124.24 (CH), 81.83 (CH), 73.13 (CH), 31.42 (CH₂), 28.58 (CH₂), 25.76 (CH₂), 25.67 (CH₂), 25.64 (CH₂), 25.55 (CH₂), 24.12 (CH₂), 20.56 (CH₂), 14.27 (CH₃).

Rester av EtOAc vises i ¹³C NMR-spekteret ved δ 60.39, 21.04 og 14.20.

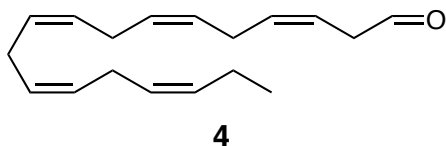


Spekter 5.3.1 ^1H NMR-spekter av diolsyren 3.



Spekter 5.3.2 ¹³C NMR-spekter av diolsyren 3.

5.4 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaenal (4)



C₁₈H₂₆O

Mm: 258,41 g/mol

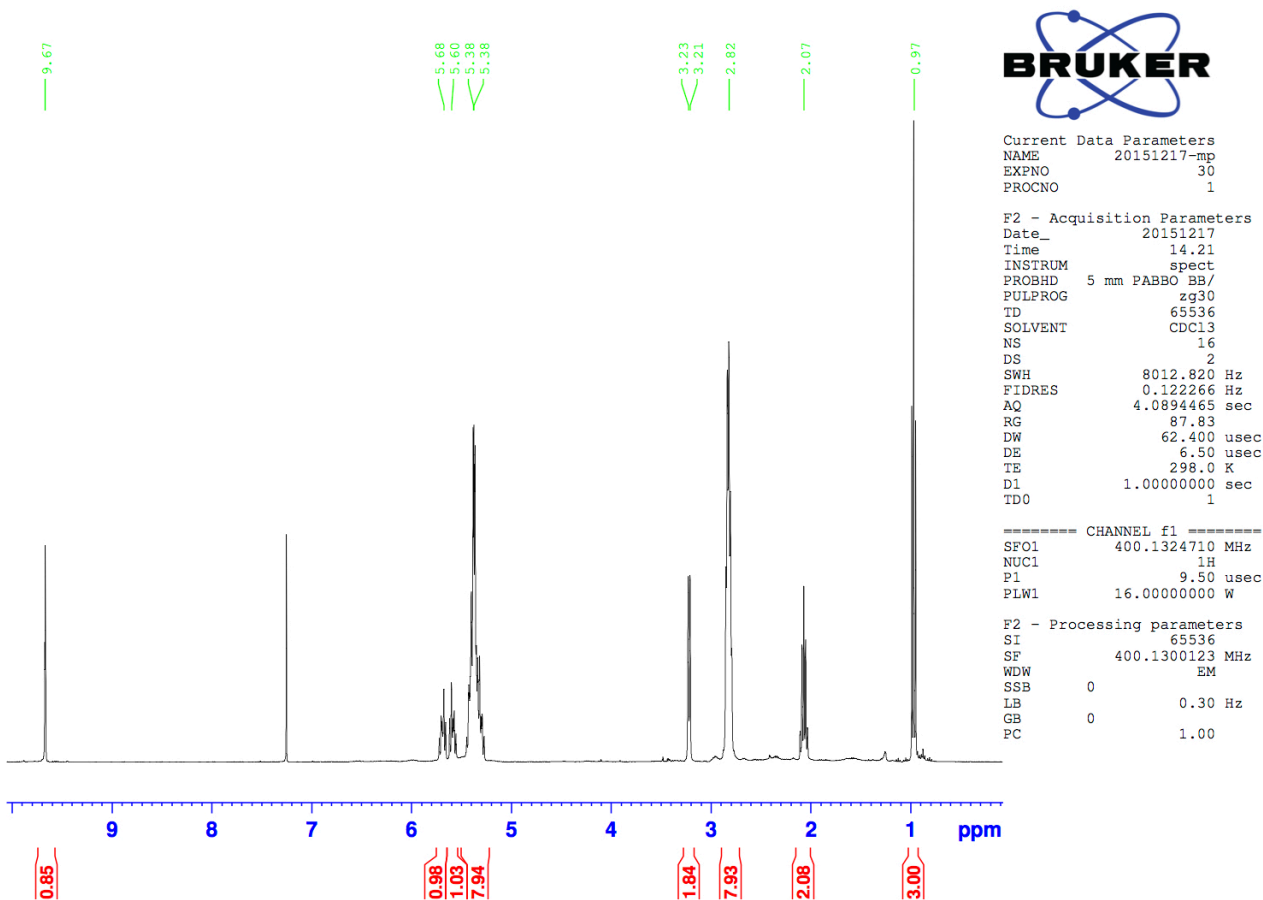
Utbytte: 68 %

En blanding av dihydroksysyren **3** (7,03 g, 19,4 mmol) og 5% LiOH·H₂O i MeOH-H₂O (19:1) (80 ml) ble avkjølt til 0 °C og satt på omrøring i 30 min. Vann (60 ml) ble tilsatt, etterfulgt av mettet sitronsyreløsning til pH 4 ble nådd. NaIO₄ (6,00 g, 28,0 mmol) ble tilsatt i én porsjon, og reaksjonsblandingen ble satt til røring ved romtemperatur i 1 time. NaCl ble tilsatt til metning og reaksjonsblandingen ble ekstrahert med heksan (3 x 50 ml). Ekstraktet ble vasket med mettet saltløsning (2 x 50 ml) og tørket (Na₂SO₄). Fordampning under redusert trykk ga aldehydet **4** (3,40 g; 68 %) som en gul olje.

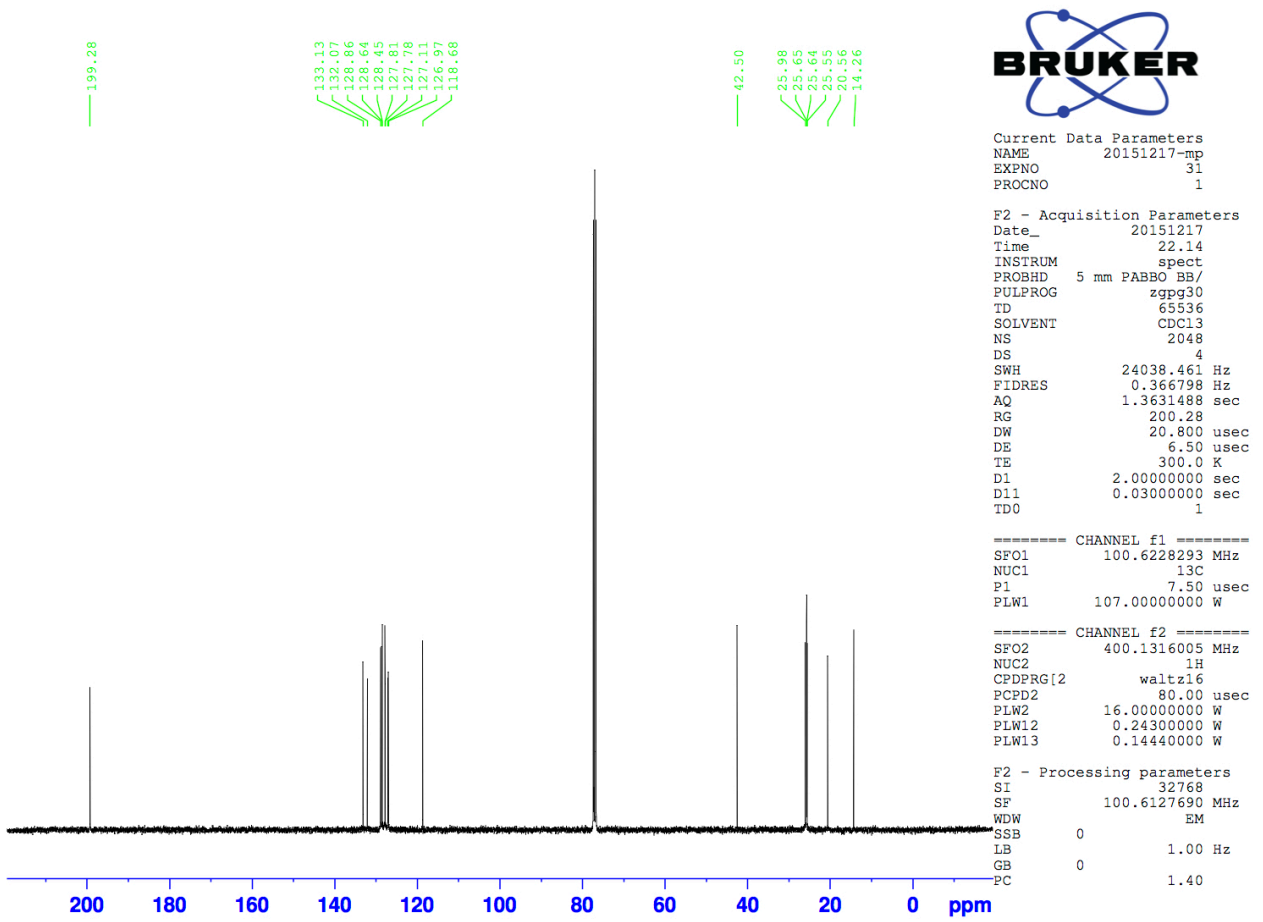
Data.^{35,44}

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.68 (m, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 5.45-5.27 (m, 8 H), 3.22 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.85-2.79 (m, 8 H), 2.07 (kvintett, J = 7.4 Hz, 2 H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 199.28 (CO), 133.13 (CH), 132.07 (CH), 128.86 (CH), 128.64 (CH), 128.45 (CH), 127.81 (CH), 127.78 (CH), 127.11 (CH), 126.97 (CH), 118.68 (CH), 42.50 (CH₂), 25.98 (CH₂), 25.65 (CH₂), 25.64 (CH₂), 25.55 (CH₂), 20.56 (CH₂), 14.26 (CH₃)

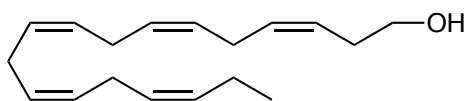


Spekter 5.4.1 ¹H NMR-spekter av aldehyd 4.



Spekter 5.4.2 ¹³C NMR-spekter av aldehyd 4.

5.5 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (5)



5

C₁₈H₂₈O

Mm: 260,42 g/mol

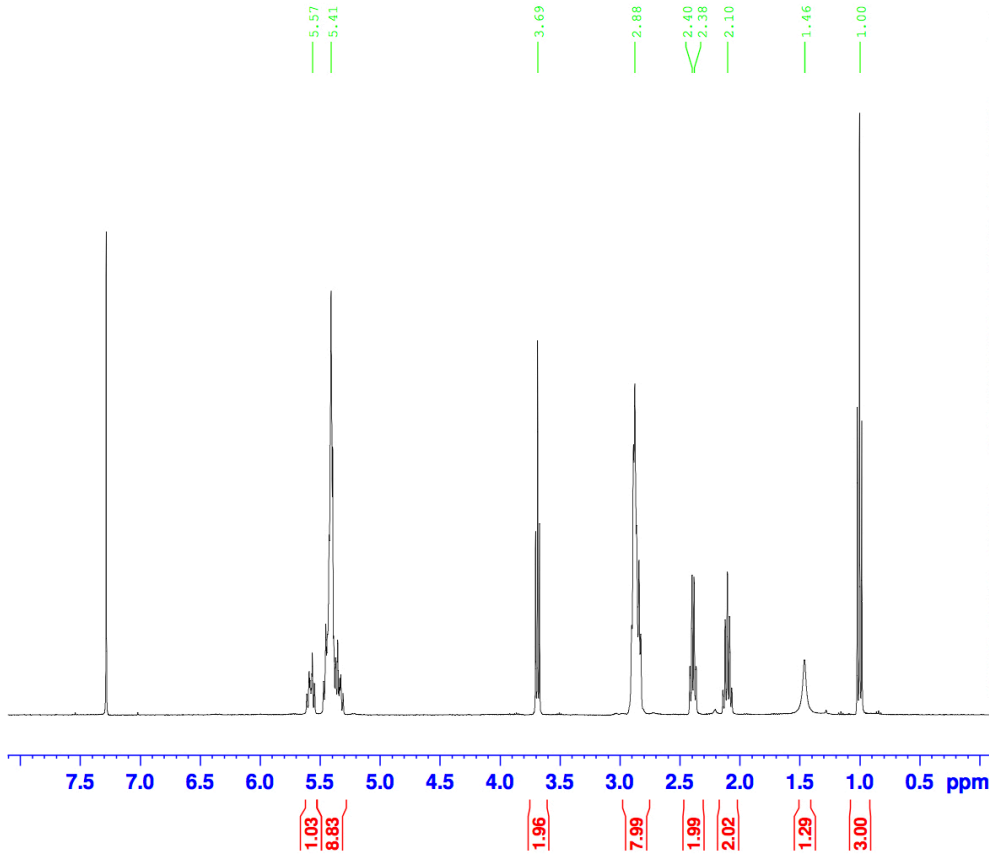
Utbytte: 75 %

Aldehyd 4 (3,39 g, 13,1 mmol) i MeOH (40 ml) ble kjølt ned på is til 0 °C. NaBH₄ (1,29 g, 34,2 mmol) i MeOH (51 ml) ble tilsatt blandingen, og fikk stå på røring til alt startmateriale hadde reagert (TLC, heksan:EtOAc 80:20). Etter 30 min ble 1,4 M HCl (51 ml) tilsatt dråpevis. Produktet ble ekstrahert (heksan:eter 2:1, 3 x 50 ml), vasket med saltløsning (2 x 50 ml) og tørket med MgSO₄. Råoljen ble rensert på en kromatografisk kolonne (SiO₂) med heksan/EtOAc (90:10). Etter inndamping på rotavapor var resultatet en klar olje (2,56 g; 75%).

Data.⁴⁴

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.57 (m, 1 H), 5.47-5.31 (m, 9 H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.90-2.83 (m, 8 H), 2.39 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.10 (kvintett, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 132.07 (CH), 131.13 (CH), 128.60 (CH), 128.34 (CH), 128.31 (CH), 128.04 (CH), 127.99 (CH), 127.87 (CH), 127.02 (CH), 125.66 (CH), 62.22 (CH₂), 30.83 (CH₂), 25.77 (CH₂), 25.66 (CH₂), 25.64 (CH₂), 25.55 (CH₂), 20.57 (CH₂), 14.28 (CH₃).



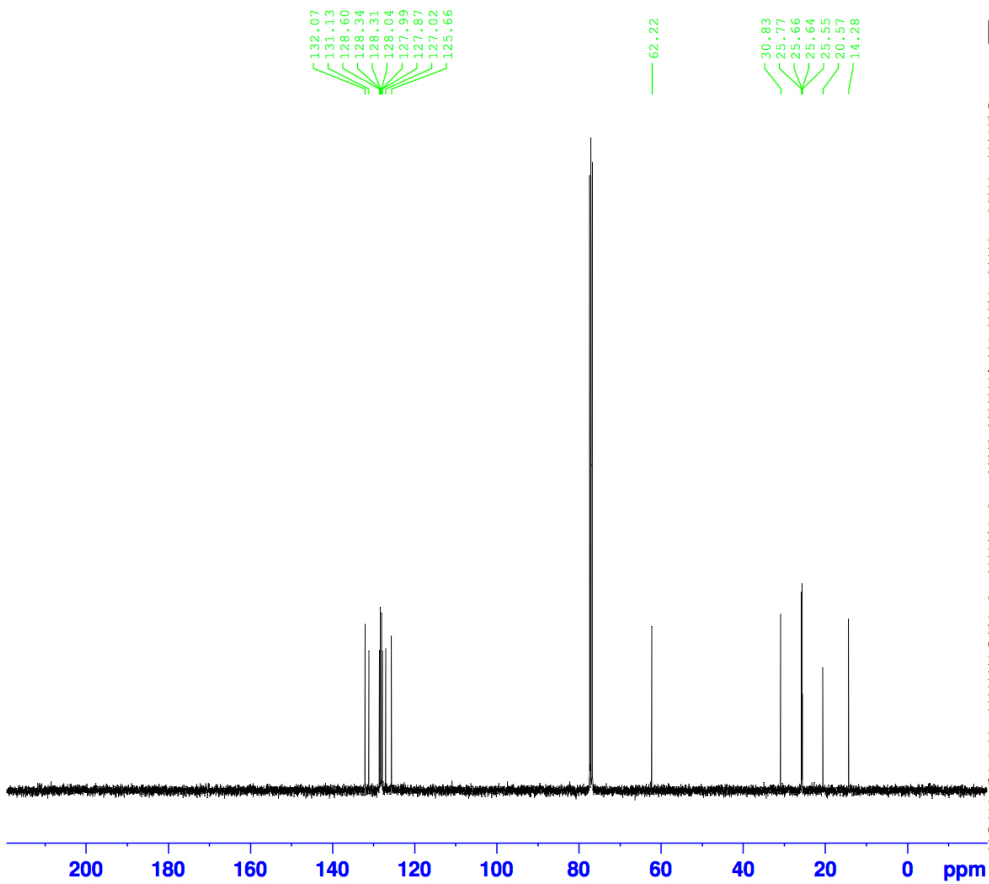
Current Data Parameters
NAME 20150917-mp
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150917
Time 11.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 125.4
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
PC 1.00

Spekter 5.5.1 ^1H NMR-spekter av alkohol 5.



```

Current Data Parameters
NAME      20160111-mp
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20160111
Time     13.01
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB/
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       256
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.366798 Hz
AQ       1.3631488 sec
RG       200.28
DW       20.800 usec
DE       6.50 usec
TE       298.0 K
D1       2.00000000 sec
D11     0.03000000 sec
TD0     1

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

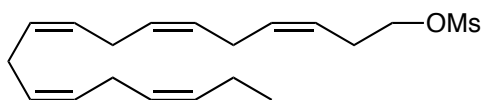
===== CHANNEL f2 =====
SFO2    400.1316005 MHz
NUC2    1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2   80.00 usec
PLW2    16.00000000 W
PLW12   0.24300000 W
PLW13   0.14440000 W

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

```

Spekter 5.5.2 ¹³C NMR-spekter av alkohol 5.

5.6 Syntese av (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-oktadeka-3,6,9,12,15-pentaen-1-yl-metansulfonat (6)



6

$C_{19}H_{30}SO_3$

Mm: 338,51 g/mol

Utbytte: 94 %

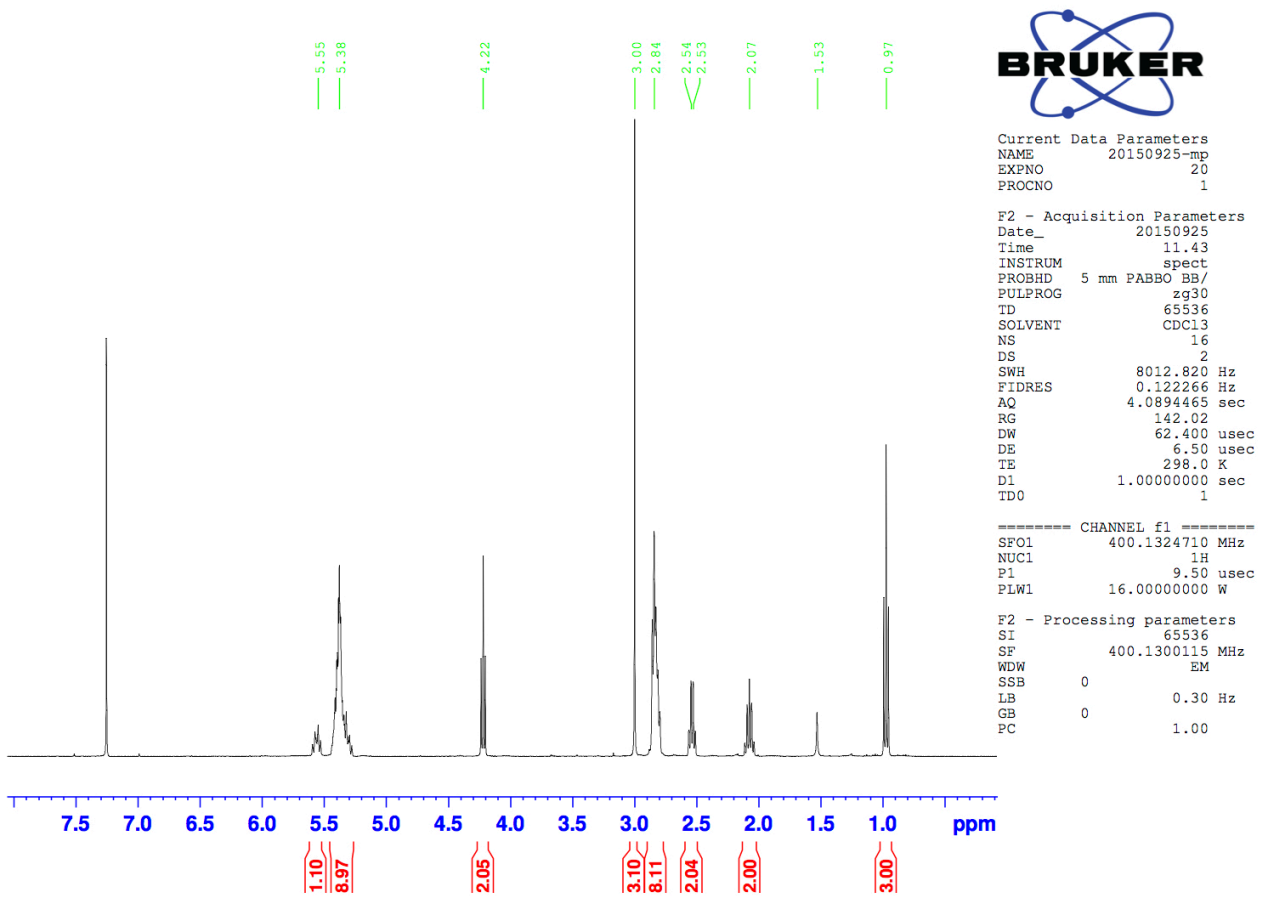
Alkohol **5** (2,56 g, 9,8 mmol) og trietylamin (2,75 ml, 19,7 mmol) i DCM (30 ml) nedkjølt på isbad ble tilsatt mesylklorid (1,52 ml, 19,7 mmol). Reaksjonen fikk nå romtemperatur. Etter 2,5 timer var alt startmateriale omsatt (mini-opparbeidelse, NMR). Mettet saltløsning (20 ml) ble tilsatt, og flyktige stoffer dampet av på rotavapor. Løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 30 ml), vasket med mettet $NaHCO_3$ -løsning (2 x 20 ml) og saltløsning (2 x 10 ml), og tørket (Na_2SO_4). Ekstraktet ble konsentrert under redusert trykk, og ga **6** (3,13 g; 94 %) som en brun olje.

Data.⁵⁵

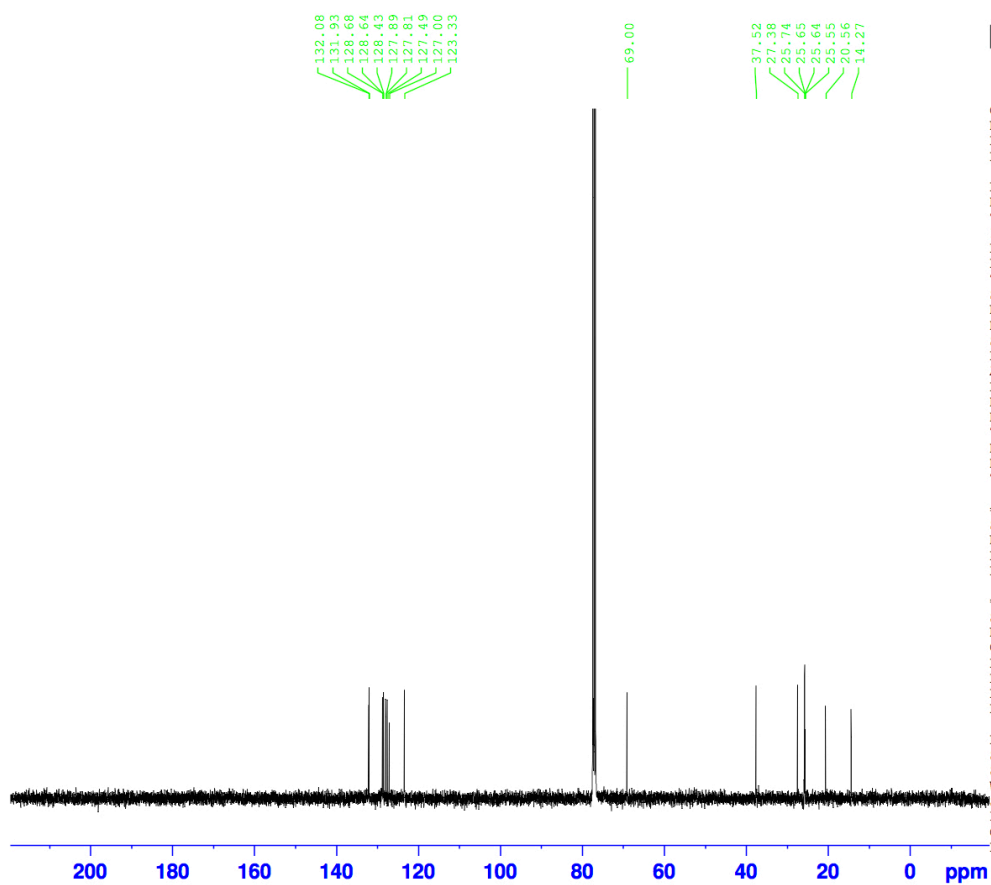
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.60-5.53 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 9 H), 4.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.86-2.80 (m, 8 H), 2.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 2.08 (p, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 132.08 (CH), 131.93 (CH), 128.68 (CH), 128.64 (CH), 128.43 (CH), 127.89 (CH), 127.81 (CH), 127.49 (CH), 127.00 (CH), 123.33 (CH), 69.00 (CH_2), 37.52 (CH_3), 27.38 (CH_2), 25.74 (CH_2), 25.65 (CH_2), 25.64 (CH_2), 25.55 (CH_2), 20.56 (CH_2), 14.27 (CH_3).

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.



Spekter 5.6.1 ¹H NMR-spekter av mesylat 6.



Current Data Parameters
 NAME 20150918-mp
 EXPNO 30
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150918
 Time 20.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2048
 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 300.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1

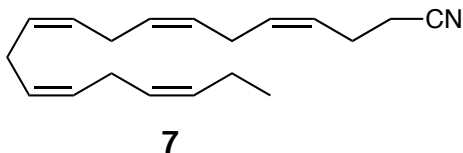
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6228293 MHz
 NUC1 13C
 P1 7.50 usec
 PLW1 107.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1316005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 16.00000000 W
 PLW12 0.24300000 W
 PLW13 0.14440000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6127507 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Spekter 5.6.2 ¹³C NMR-spekter av mesylat 6.

5.7 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-nitril (7)



C₁₉H₂₇N

Mm: 269,43 g/mol

Utbytte: 68 %

Mesylat **6** (3,13 g, 9,2 mmol) og KCN (0,90 g, 13,9 mmol) i DMSO (25 ml) ble satt på røring ved 70 °C i 2,5 timer. Vann (90 ml) ble tilsatt, og løsningen ble ekstrahert med EtOAc (3 x 50 ml), tørket med Na₂SO₄ og dampet inn på rotavapor. Råproduktet ble rensert på silikakolonne (heksan:EtOAc 15:1), og ga produktet **7** (1,68 g; 68 %) som en klar lys gul olje.

Data:⁵⁵

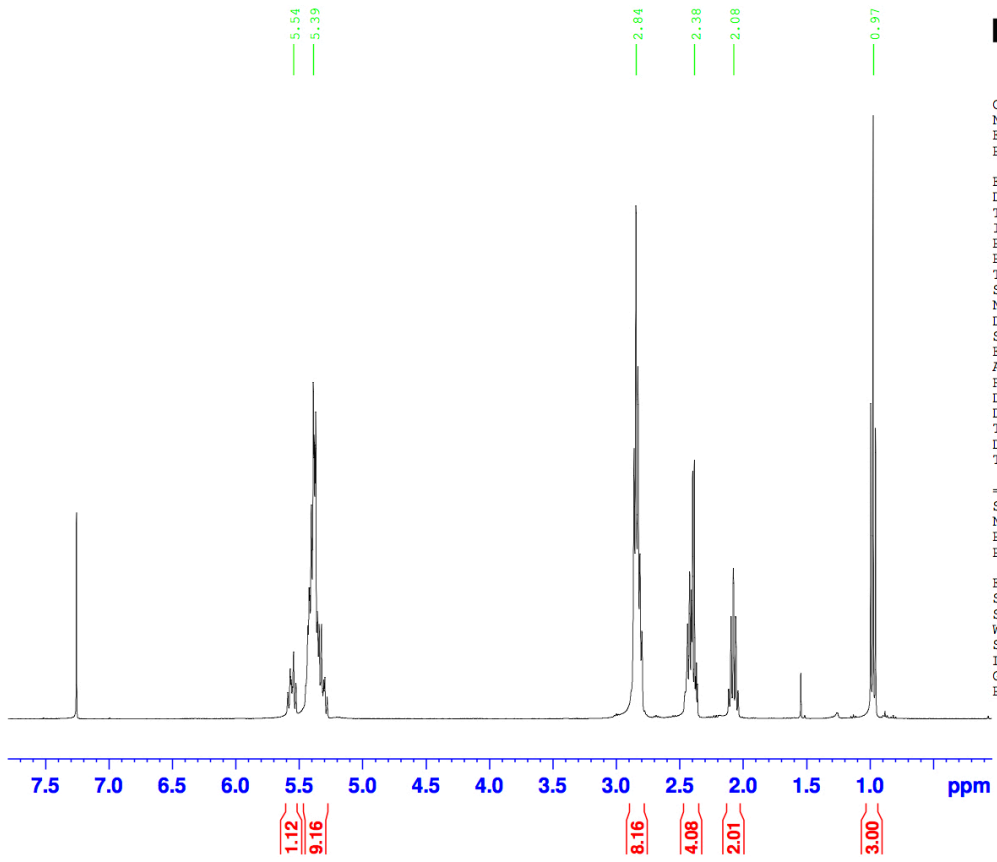
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.54 (m, 1 H), 5.45-5.28 (m, 9 H), 2.86-2.80 (m, 8 H), 2.38 (m, 4 H), 2.08 (p, J = 7.3 Hz, 2 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 132.08 (CH), 131.48 (CH), 128.74 (CH), 128.64 (CH), 128.45 (CH), 127.85 (CH), 127.80 (CH), 127.42 (CH), 126.99 (CH), 125.51 (CH), 119.26 (C), 25.65 (3 x CH₂), 25.55 (CH₂), 23.30 (CH₂), 20.57 (CH₂), 17.51 (CH₂), 14.27 (CH₃)

IR: 3013, 2963, 2932, 2246 cm⁻¹.

HRMS: Kalkulert masse: 269,2144. Funnet masse: 269,2124.

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.



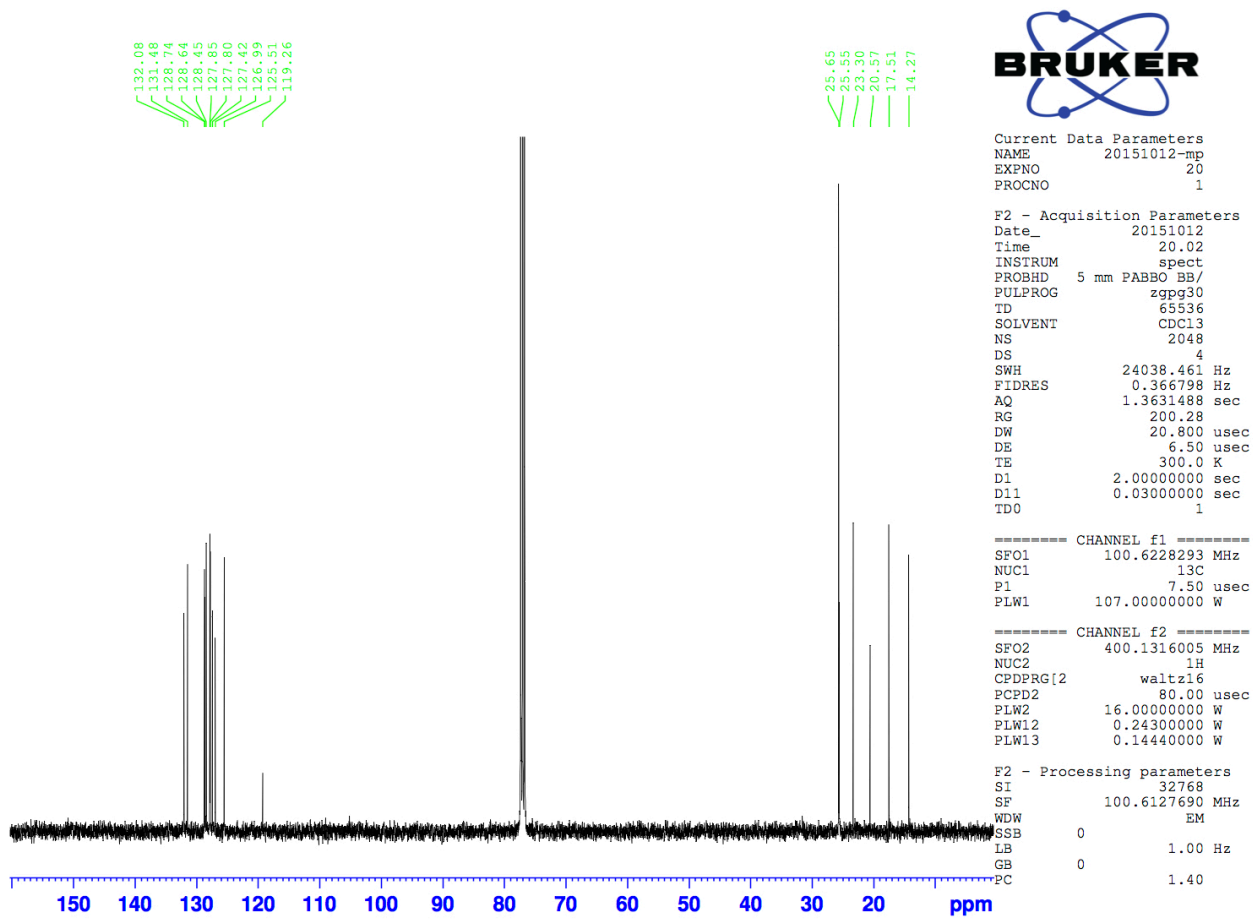
```
Current Data Parameters
NAME      20160210-mp
EXPNO     20
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20160210
Time      13.53
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB/
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDC13
NS         16
DS         2
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.122266 Hz
AQ         4.0894465 sec
RG         77.84
DW         62.400 usec
DE         6.50 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

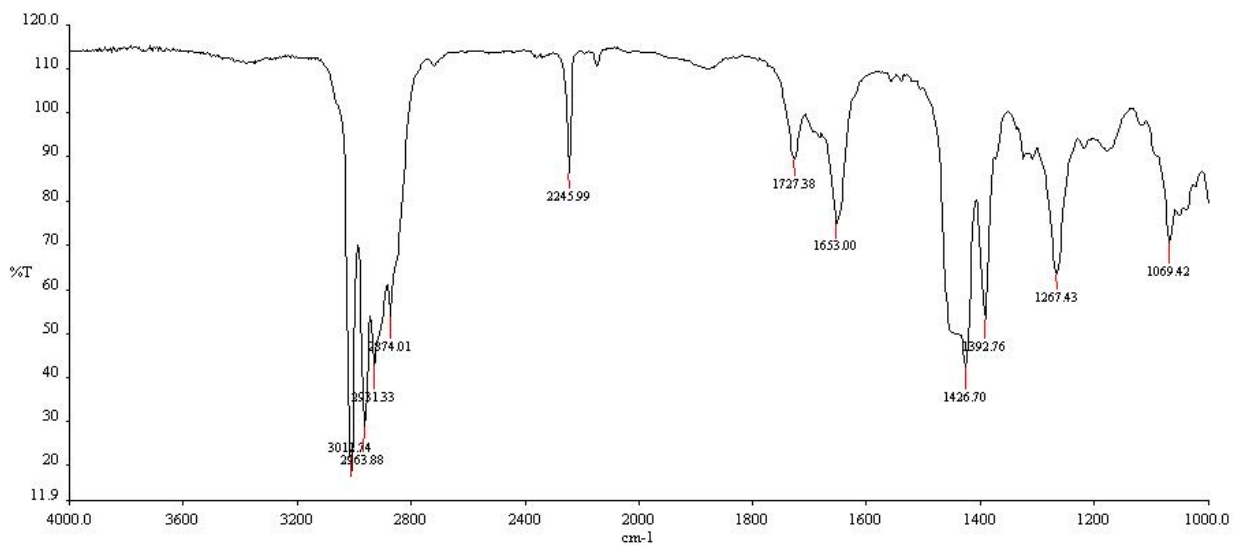
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1324710 MHz
NUC1       1H
P1         9.50 usec
PLW1      16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         400.1300111 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
```

Spekter 5.7.1 ¹H NMR-spekter av nitril 7.

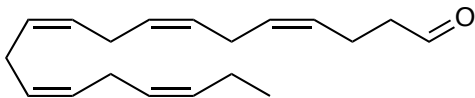


Spekter 5.7.2 ¹³C NMR-spekter av nitril 7.



Spekter 5.7.3 IR-spekter av nitril 7.

5.8 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaenal (8)



8

C₁₉H₂₈O

Mm: 272,43 g/mol

Utbytte: 83 %

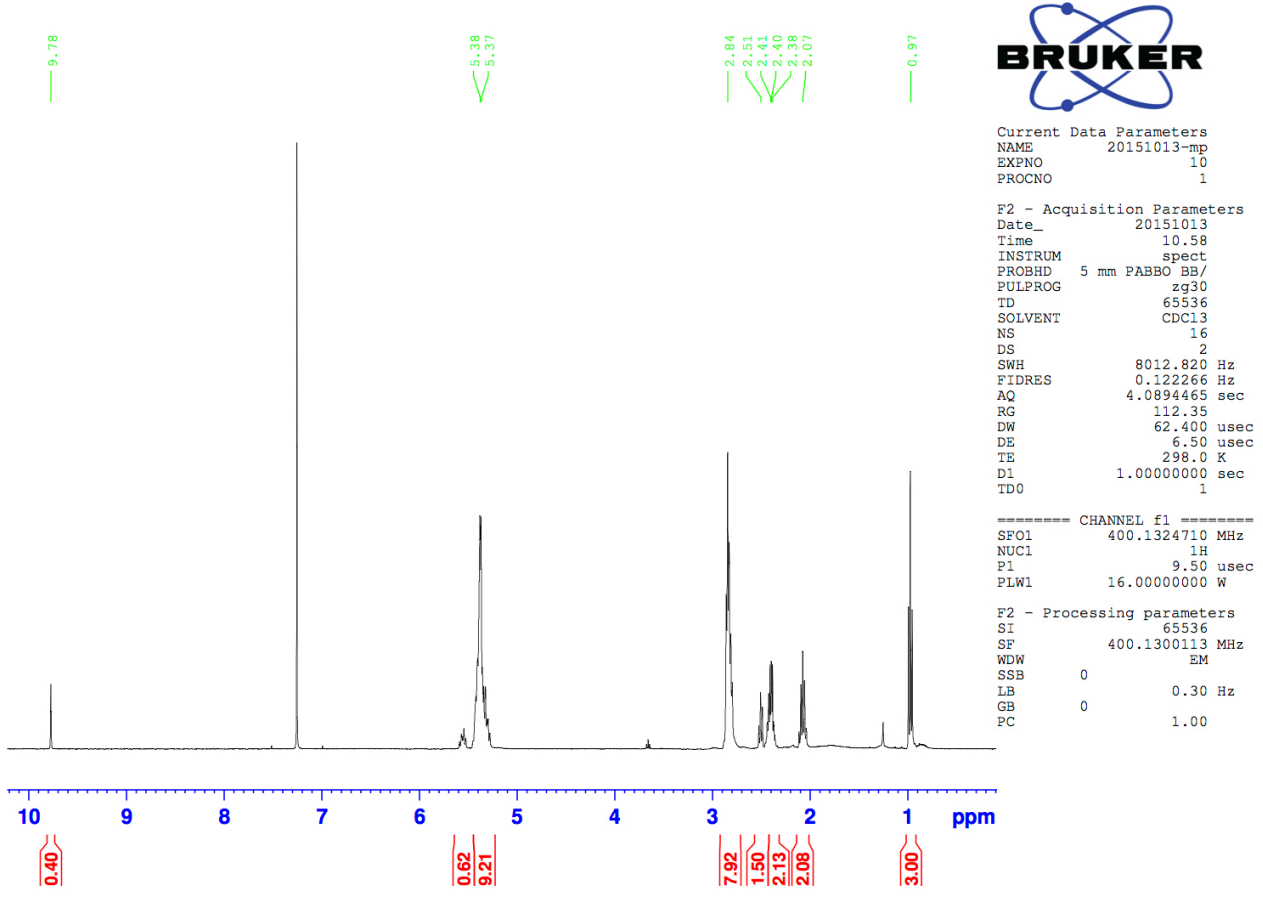
Til nitril **7** (0,280 g, 1,04 mmol) i heksan (5 ml) ved -78 °C ble DIBAL-H (1,4 ml, 1,4 mmol) tilsatt forsiktig. Reaksjonen ble overvåket med TLC (heksan:EtOAc 15:1, KMnO₄). Etter 1 times reaksjon ble mer DIBAL-H (0,7 ml, 0,7 mmol) tilsatt. Etter totalt 2,5 timer ble reaksjonen stoppet med 1,4 M HCl, til sur løsning. Løsningen fikk stå til røring i 30 minutter ved -78 °C, før isbadet ble fjernet og løsningen fikk nå romtemperatur. Løsningen ble ekstrahert med heksan (4 x 20 ml), tørket (Na₂SO₄) og dampet inn på rotavapor. Resultatet var **8** (0,235 g; 83 %) som en klar olje.

Data:⁵⁵

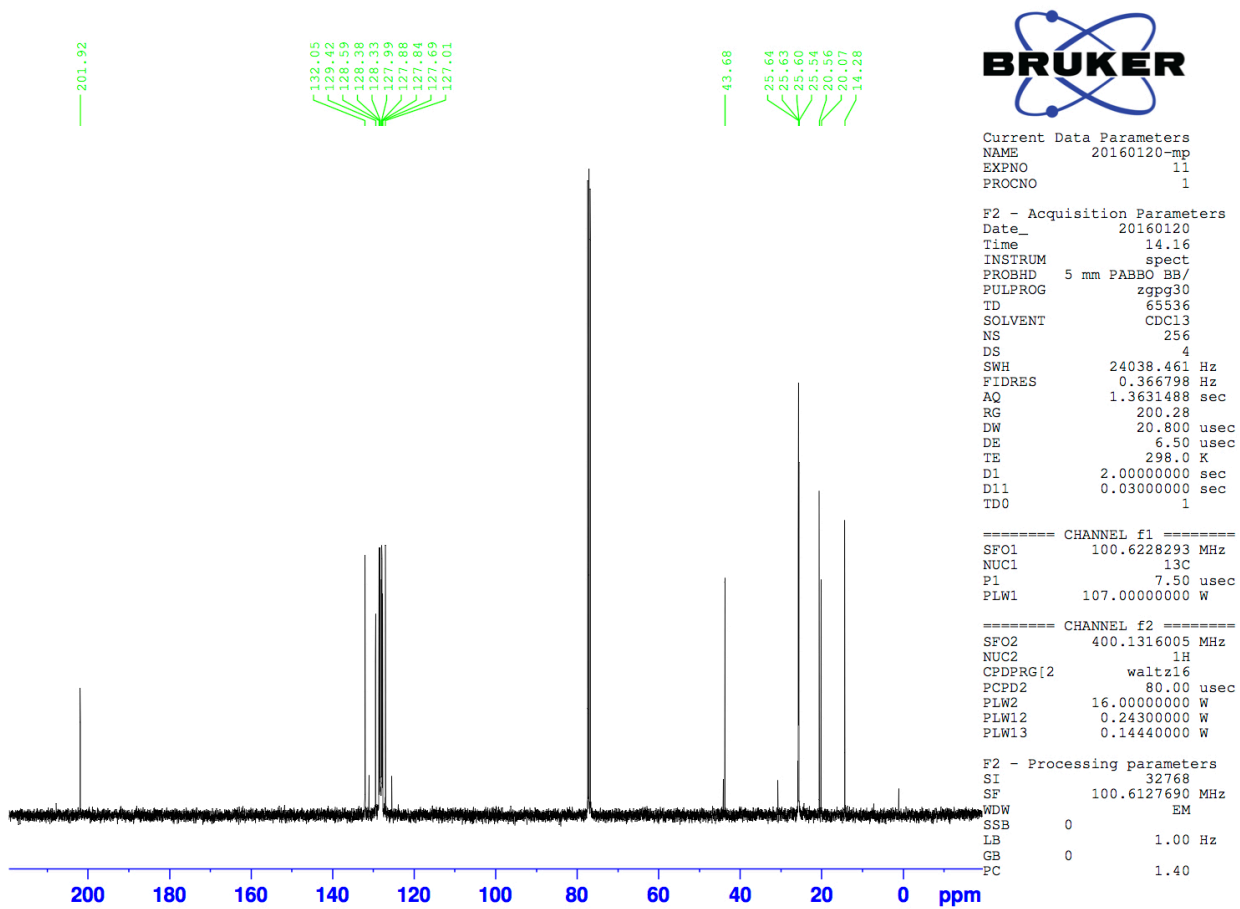
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.52-5.46 (m, 1 H), 5.36-5.21 (m, 9 H), 2.79-2.73 (m, 8 H), 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.07 (kvintett, J = 7.3 Hz, 2 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 201.92 (CO), 132.05 (CH), 129.42 (CH), 128.59 (CH), 128.38 (CH), 128.33 (CH), 127.99 (CH), 127.88 (CH), 127.84 (CH), 127.69 (CH), 127.01 (CH), 43.68 (CH₂), 25.64 (CH₂), 25.63 (CH₂), 25.60 (CH₂), 25.54 (CH₂), 20.56 (CH₂), 20.07 (CH₂), 14.28 (CH₃).

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

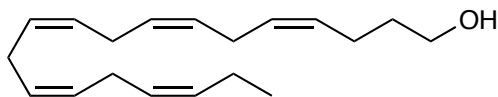


Spekter 5.8.1 ¹H NMR-spekter av aldehyd 8.



Spekter 5.8.2 ¹³C NMR-spekter av aldehyd 8.

5.9 Syntese av (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-ol (9)



9

C₁₉H₃₀O

Mm: 274,45 g/mol

Utbytte: 58 %

Aldehydet **8** (0,235 g, 0,86 mmol) løst i MeOH (2,6 ml) ble kjølt ned til 0 °C. NaBH₄ (0,085 g, 2,24 mmol) i MeOH (3,5 ml) ble tilsatt løsningen. Etter 30 minutter viste TLC (heksan:EtOAc 15:1, KMnO₄) ingen spor av startmateriale. Reaksjonen ble stoppet med 1,4 M HCl (3,5 ml). Produktet ble ekstrahert med heksan:eter (2:1), vasket med mettet NaCl-løsning og tørket med Na₂SO₄. Løsemidler ble dampet av på rotavapor, og råproduktet renses på silikakolonne (heksan, deretter 5% EtOAc).

Resultatet var **9** (0,137 g; 58 %) som en klar olje.

Data:

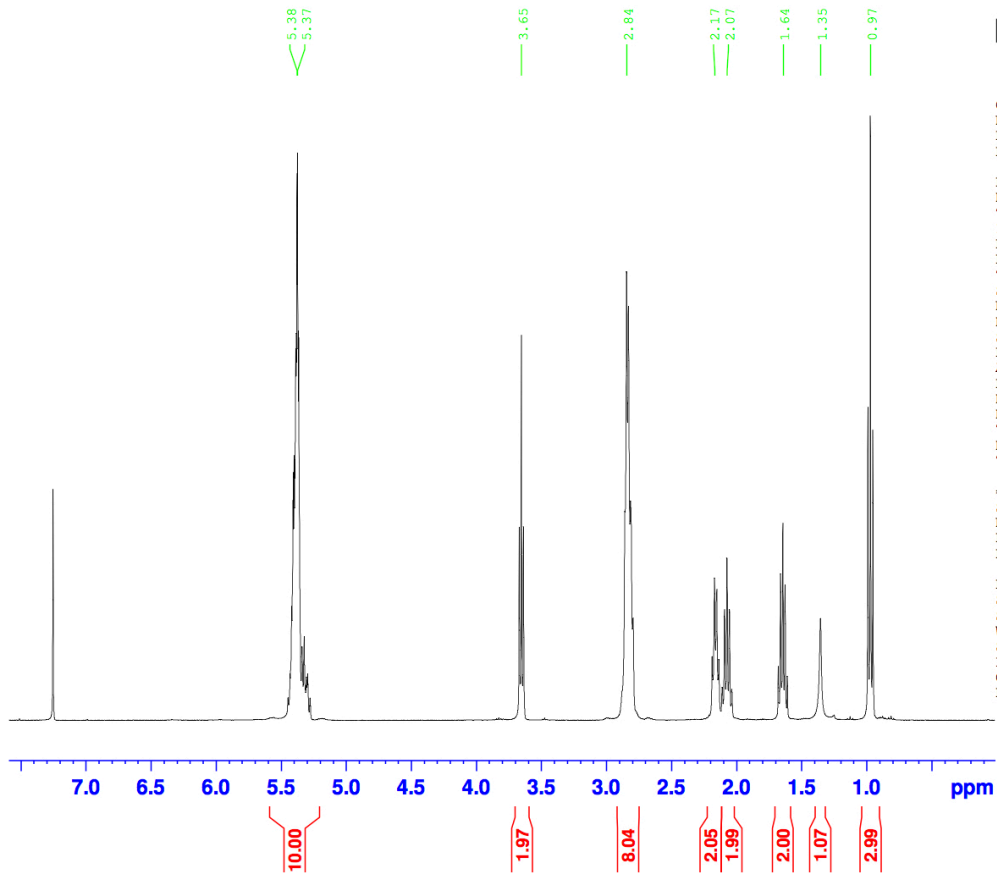
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.45-5.28 (m, 10 H), 3.65 (t, J = 6.48 Hz, 2 H), 2.86-2.79 (m, 8 H), 2.17 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.07 (p, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.64 (p, J = 7.1 Hz, 2 H), 1.35 (s, 1 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H)

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 132.33 (CH), 129.70 (CH), 128.84 (CH), 128.76 (CH), 128.55 (CH), 128.53 (CH), 128.40 (CH), 128.37 (CH), 128.15 (CH), 127.29 (CH), 62.78 (CH₂), 32.76 (CH₂), 25.91 (CH₂), 25.90 (CH₂), 25.87 (CH₂), 25.81 (CH₂), 23.85 (CH₂), 20.82 (CH₂), 14.53 (CH₃)

IR: 3338 (bred), 3012, 2963, 2932 cm⁻¹.

HRMS: Kalkulert masse: 274,2297. Funnet masse: 274,2295.

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.



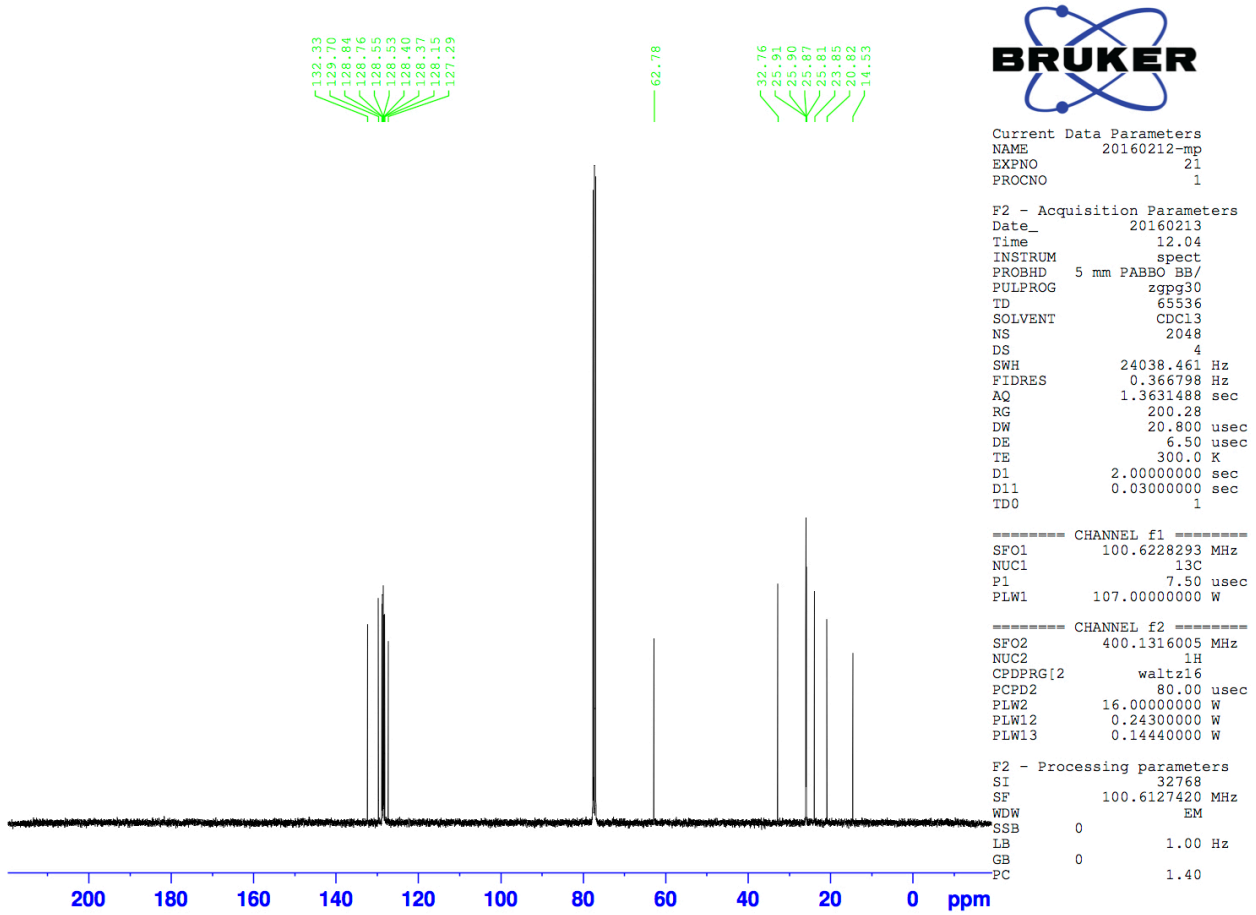
Current Data Parameters
NAME 20160212-mp
EXPNO 20
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160212
Time 15.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 77.84
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 298.0 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

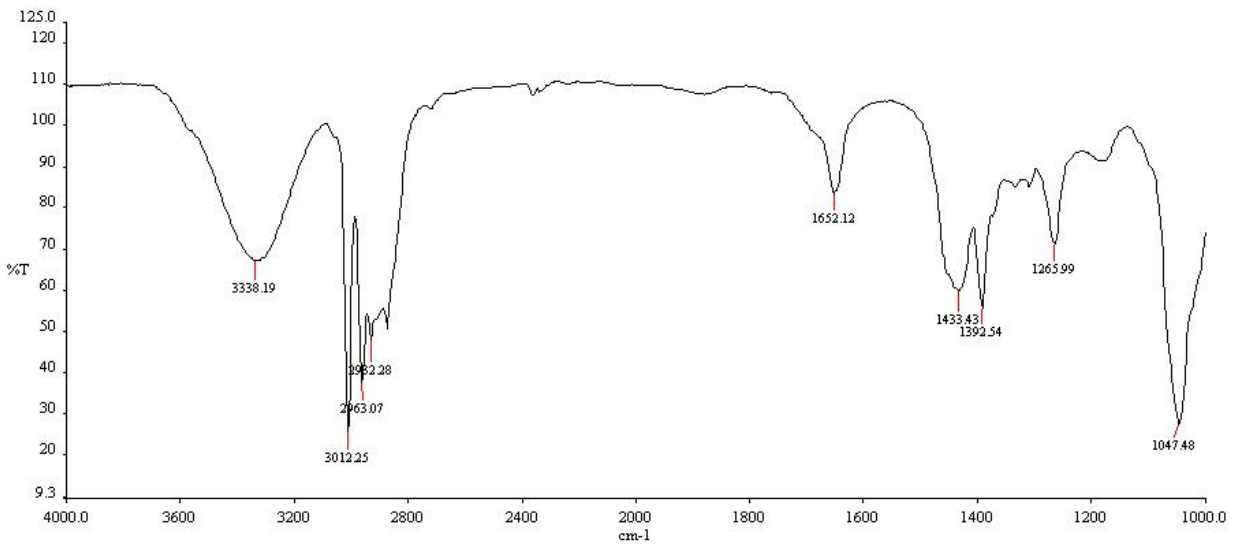
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324710 MHz
NUC1 1H
P1 9.50 usec
PLW1 16.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300121 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Spekter 5.9.1 ^1H NMR-spekter av alkohol 9.

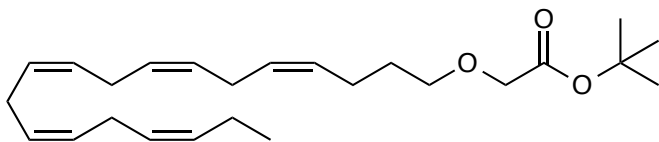


Spekter 5.9.2 ¹³C NMR-spekter av alkohol 9.



Spekter 5.9.3 IR-spekter av alkohol 9.

5.10 Syntese av *tert*-butyl 2-(((4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oksy)acetat (**10**)



10

$C_{25}H_{40}O_3$

Mm: 388,59 g/mol

Utbytte: 64% over 2 trinn, til **11**

5.10.1 Metode 1

Alkoholen **9** (0,128 g, 0,47 mmol) løst i DCM (10 ml) ble tilsatt *n*-Bu₄NHSO₄ (0,160 g, 0,47 mmol) og *tert*-butyl bromacetat (0,69 ml, 4,7 mmol). Løsningen ble rørt kraftig, og kjølt ned til 0 °C. NaOH (50 %, 10 ml) ble tilsatt, alt på en gang. Reaksjonen fikk nå romtemperatur, og ble overvåket med TLC (heksan:EtOAc 80:20, KMnO₄). Etter 3,5 timer ble is tilsatt, etterfulgt av fortykning med DCM, og fasene ble separert. Vannfasen ble ekstrahert 4 ganger med DCM, og de organiske fasene ble slått sammen, tørket med Na₂SO₄, filtrert og dampet inn på rotavapor.

Forbindelsen ble renset på silikakolonne (ren heksan, etterfulgt av 5% eter i heksan), og ga råproduktet av **10** (0,258 g; 0,66 mmol).

5.10.2 Metode 2

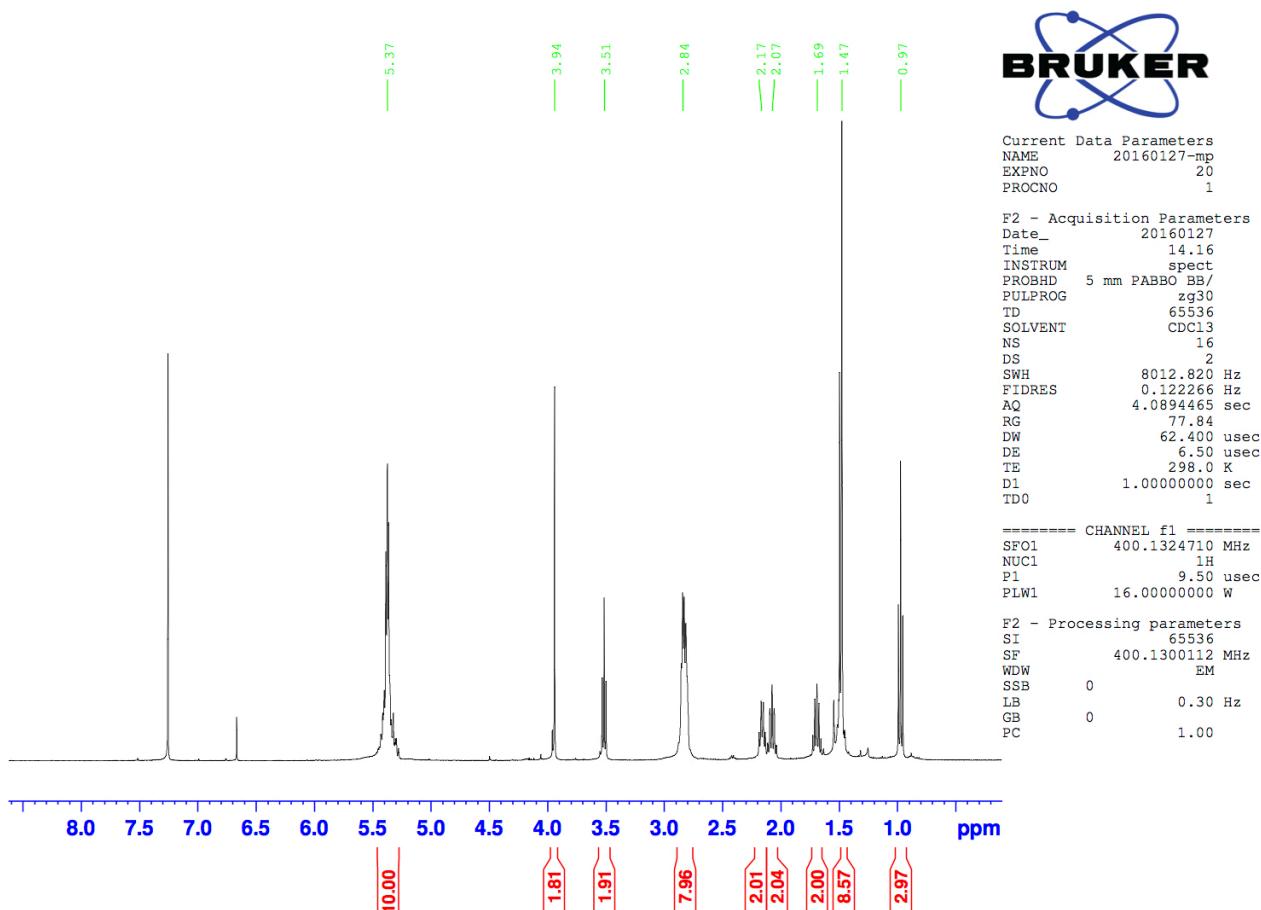
Alkoholen **9** (0,210 g, 0,77 mmol) i toluen (10 ml) ble kjølt til 0 °C, og NaOH (50 %, 10 ml) ble tilsatt under omrøring. *n*-Bu₄NHSO₄ (0,026 g, 0,077 mmol) ble tilsatt, og løsningen fikk stå på røring i 1 time. *Tert*-butyl bromacetat (0,17 ml, 1,15 mmol) ble tilsatt dråpevis, og reaksjonen fikk stå til omrøring ved romtemperatur over natten. Heksan:vann (1:1, 40 ml) ble tilsatt. Løsningen ble ekstrahert med eter (4 x 20 ml), tørket (Na₂SO₄), filtrert og dampet inn på rotavapor. Resultatet var råoljen **10** (0,339 g, 0,87 mmol).

Data:

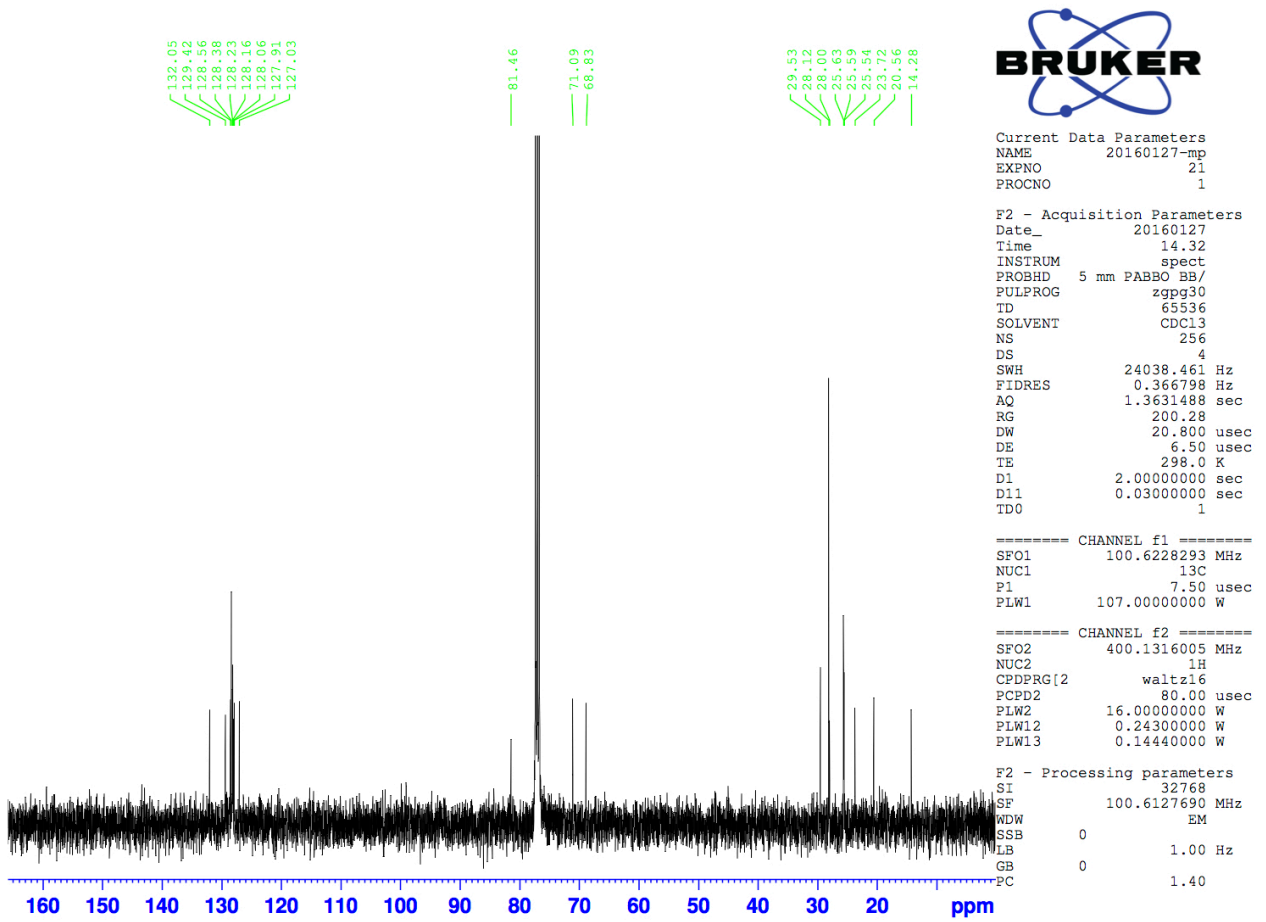
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.43-5.30 (m, 10 H), 3.94 (s, 2 H), 3.51 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.85-2.80 (m, 8 H), 2.15 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.06 (kvintett, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 1.69 (kvintett, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H)

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 132.05 (CH), 129.42 (CH), 128.56 (CH), 128.38 (2 x CH), 128.23 (CH), 128.16 (CH), 128.06 (CH), 127.91 (CH), 127.03 (CH), 81.46 (C), 71.09 (CH_2), 68.83 (CH_2), 29.53 (CH_2), 28.12 (3 x CH_3), 28.00 (CH_2), 25.63 (CH_2), 25.59 (CH_2), 25.54 (CH_2), 23.72 (CH_2), 20.56 (CH_2), 14.28 (CH_3)

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.

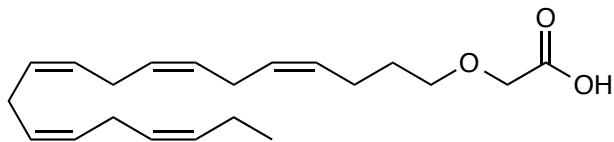


Spekter 5.10.1 ^1H NMR-spekter av *tert*-butylester 10.



Spekter 5.10.2 ¹³C NMR-spekter av *tert*-butylester 10.

5.11 Syntese av 3-oksa n-3 DPA (2-(((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)eddiksyre) (**11**)



11

C₂₁H₃₂O₃

Mm: 332,48 g/mol

Utbytte: 64% over 2 trinn, fra **9**

Esteren **10** (0,339 g, 0,87 mmol) løst i THF/MeOH/H₂O (2:2:1) (43 ml) ble kjølt ned til 0 °C, og LiOH·H₂O (1,278 g, 30,45 mmol) ble tilsatt, alt på én gang. Reaksjonen ble overvåket med TLC (heksan:EtOAc 80:20, KMnO₄) for å påvise fravær av startmateriale. Etter 3 timer fikk reaksjonen nå romtemperatur, og konsentrert HCl ble tilsatt til pH 2. Løsningen ble fortynnet med DCM, og fasene separert. Vannfasen ble deretter ekstrahert med DCM fire ganger. De organiske fasene ble slått sammen og tørket med Na₂SO₄, og organiske løsemidler ble dampet av på rotavapor. Råproduktet ble renset med kolonnekromatografi på silikagel. (DCM, etterfulgt av DCM:MeOH 97,5:2,5). Resultatet ble syren **11** (0,162 g; 64 % over 2 steg) som en gul olje.

Data:

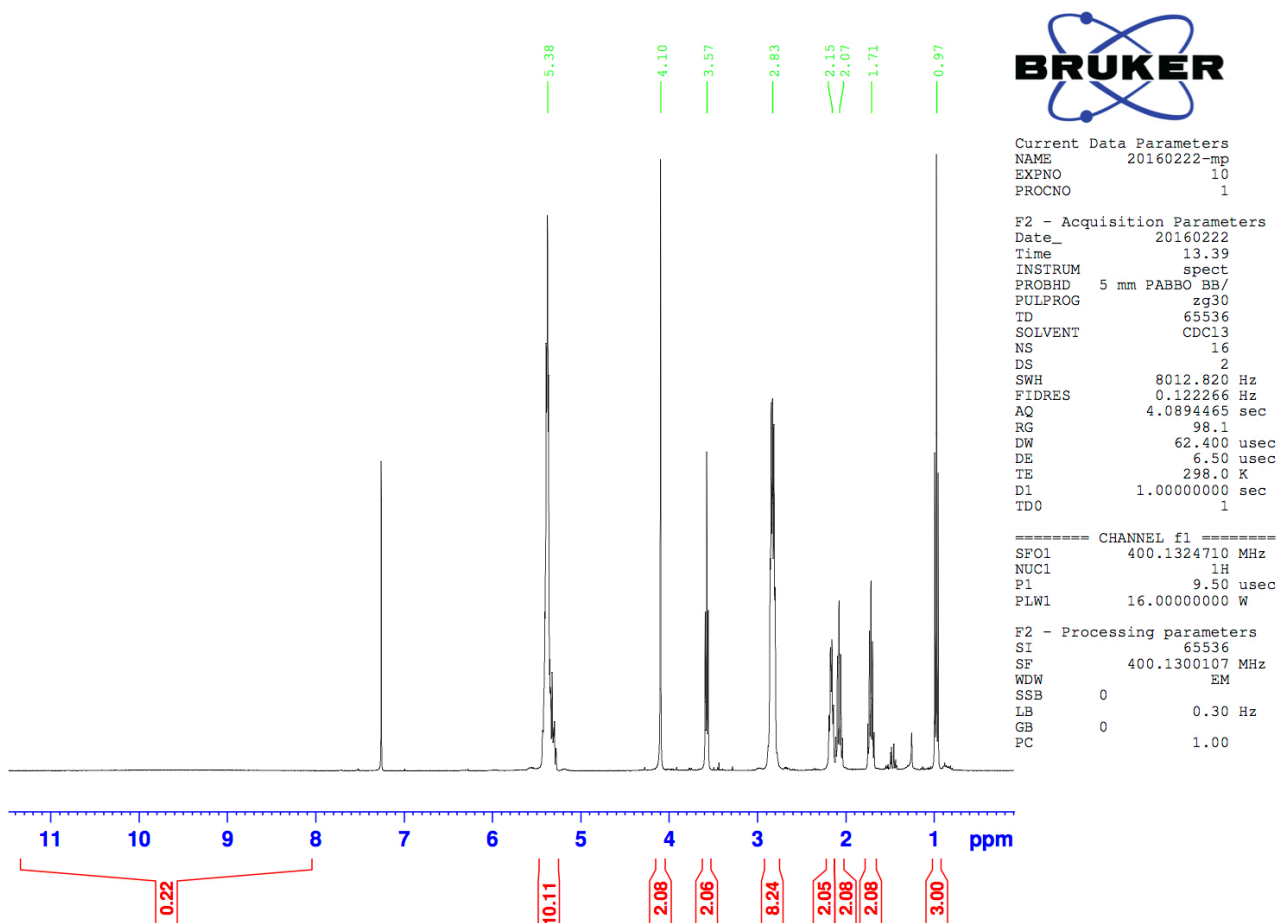
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.43-5.30 (m, 10 H), 4.10 (s, 2 H), 3.57 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.88-2.78 (m, 8 H), 2.15 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.07 (kvintett, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.71 (kvintett, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C NMR (600MHz, CD₃OD): δ 174.18 (CO), 132.78 (CH), 130.33 (CH), 129.48 (CH), 129.43 (CH), 129.32 (CH), 129.14 (CH), 129.13 (CH), 129.00 (CH), 128.92 (CH), 128.18 (CH), 71.97 (CH₂), 68.81 (CH₂), 30.52 (CH₂), 26.57 (CH₂), 26.55 (CH₂), 26.51 (CH₂), 26.44 (CH₂), 24.67 (CH₂), 21.50 (CH₂), 14.68 (CH₃)

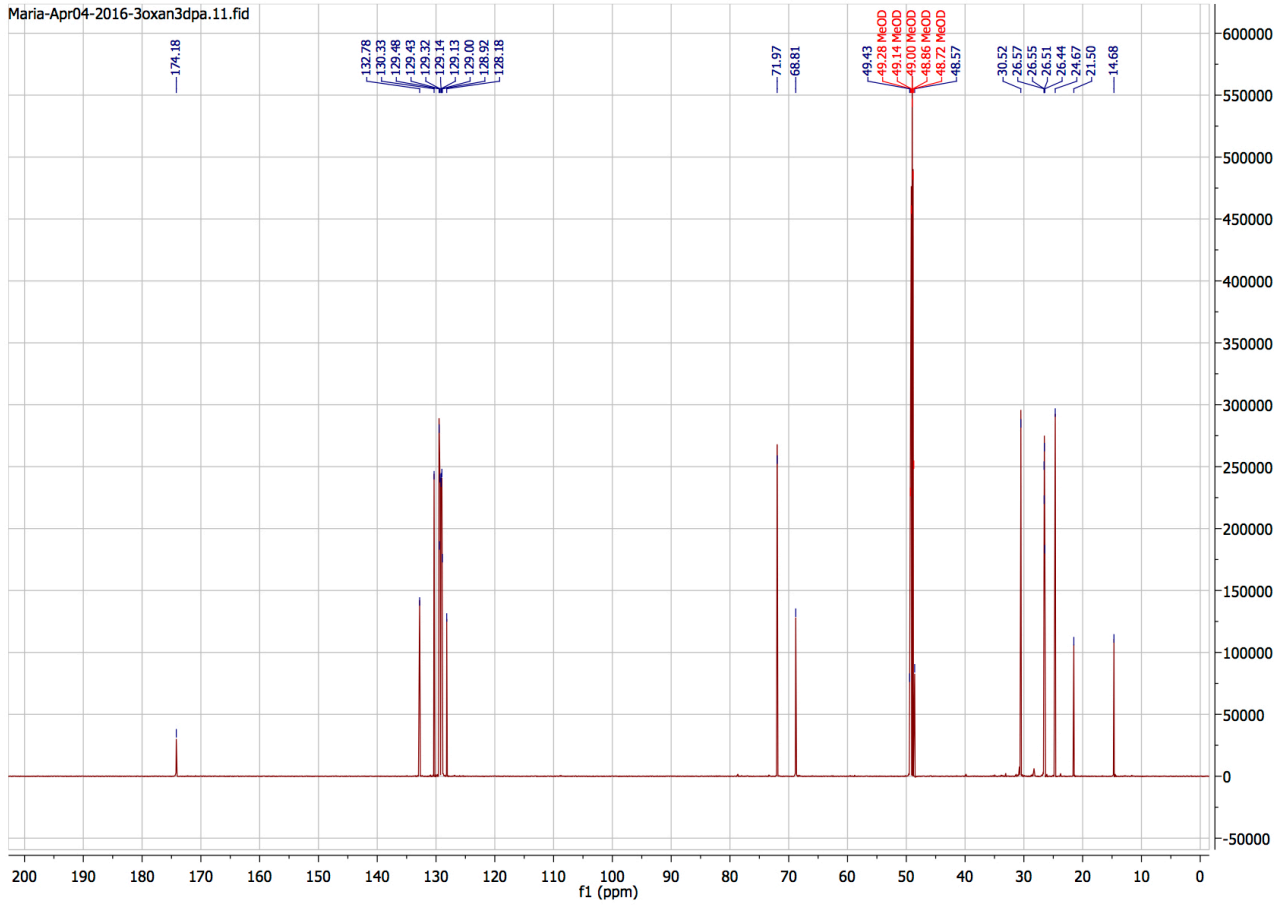
IR: 3500-2500 (bred), 3012, 2963, 1729 cm⁻¹.

HRMS: Kalkulert masse: 332,2351. Funnet masse: 332,2369.

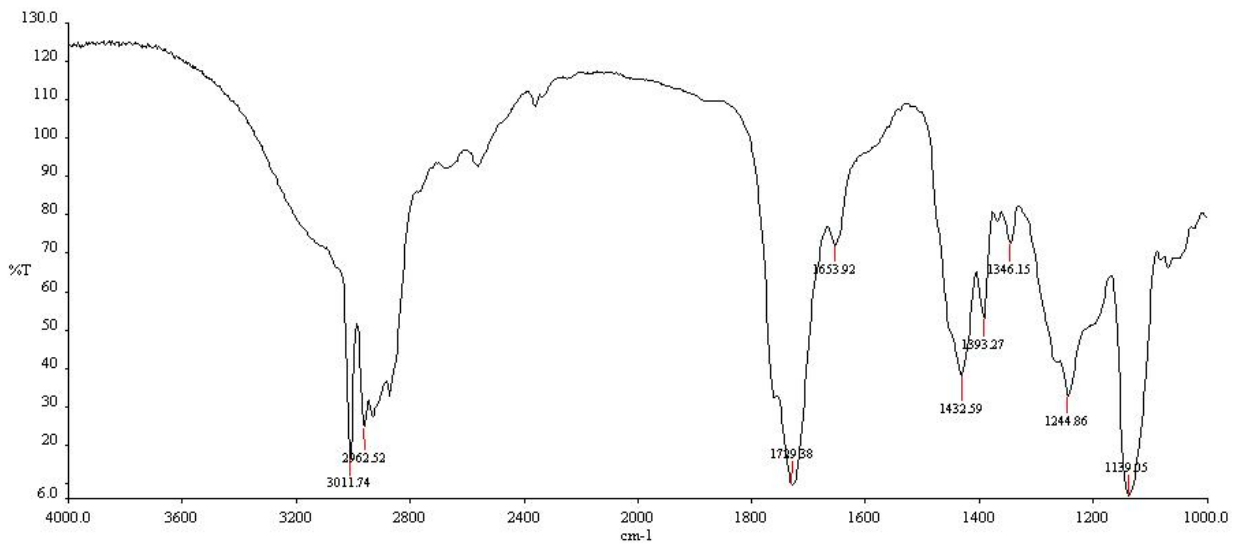
Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.



Spekter 5.11.1 ¹H NMR-spekter av 3-oxa n-3 DPA (11)

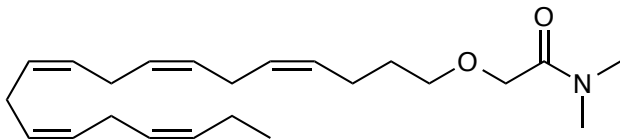


Spekter 5.11.2 ^{13}C NMR-spekter av 3-oxa n-3 DPA (11).



Spekter 5.11.3 IR-spekter av 3-oxa n-3 DPA (11)

5.12 Syntese av *N,N*-dimetyl-2-(((4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*)-nonadeka-4,7,10,13,16-pentaen-1-yl)oxy)acetamid (**12**)



12

$C_{23}H_{37}NO_2$

Mm: 359,55 g/mol

Utbytte: 10 %

CDI (0,034 g, 0,21 mmol) ble tilsatt 3-oksa n-3 DPA (**11**) (0,048 g, 0,21 mmol) i DCM (5 ml), og satt på røring i romtemperatur i 40 min. Dimetylamminhydroklorid (0,017 g, 0,21 mmol) ble deretter tilsatt blandingen, som fikk stå på røring i romtemperatur over natta.

Mer DCM (5 ml) og CDI (0,034 g, 0,21 mmol) ble tilsatt, og etter 45 min: dimetylamminhydroklorid (0,017 g, 0,21 mmol). Reaksjonen ble overvåket med TLC (DCM:MeOH 95:5, $KMnO_4$) underveis. Etter 3 timers reaksjon ble 1,4 M HCl tilsatt til pH 1-2. Mettet saltløsning (10 ml) ble tilsatt, og produktet ble ekstrahert med DCM, tørket (Na_2SO_4) og organiske løsemidler dampet av på rotavapor. Råproduktet ble renset på silikakolonne (Heksan, etterfulgt av 5% EtOAc, 10% EtOAc, 50 % EtOAc). Resultatet var **12** (0,008 g; 10 %) som en blank olje.

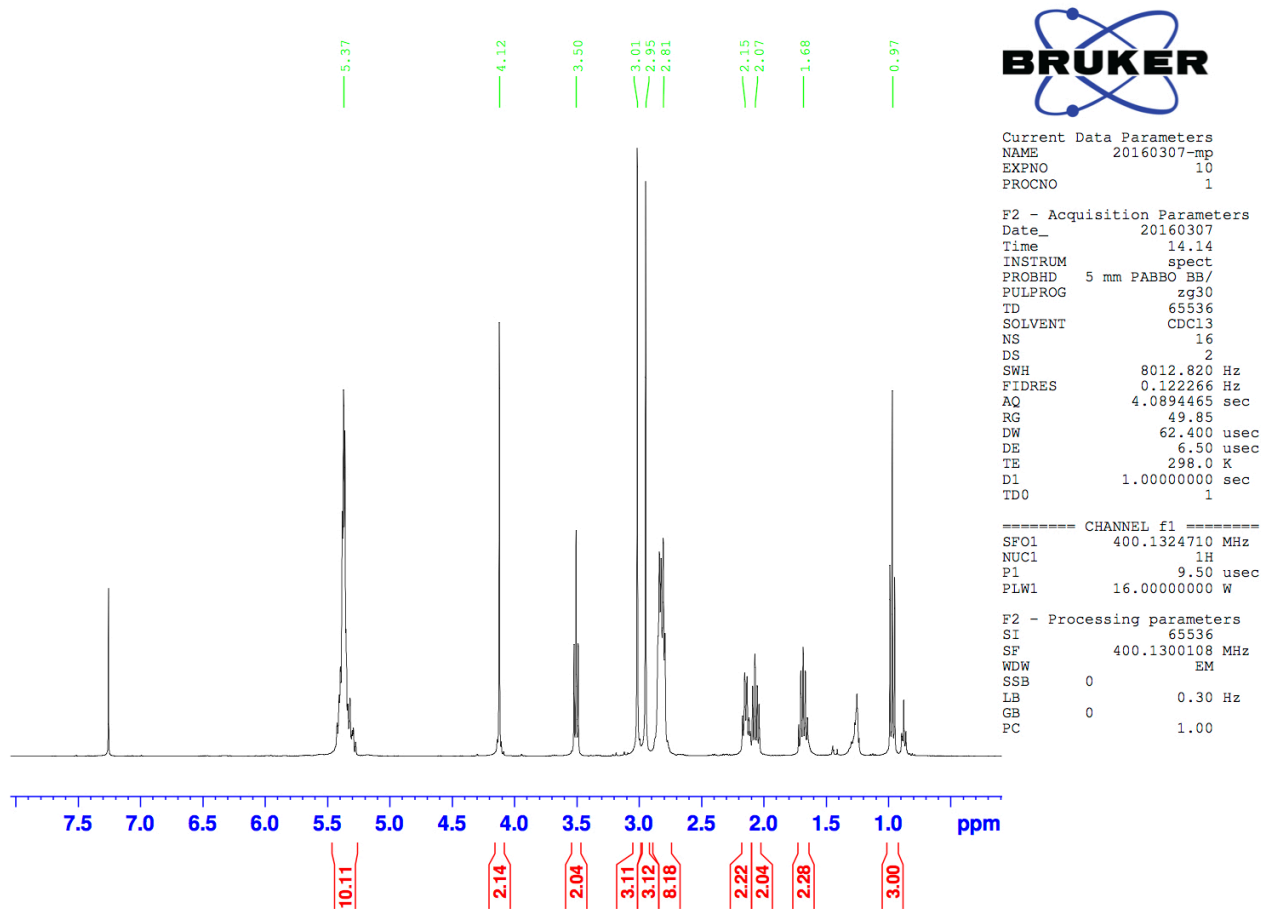
Data:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.42- 5.27 (m, 10 H), 4.12 (s, 2 H), 3.50 (t, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H) 2.85-2.77 (m, 8 H), 2.15 (q, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 2.07 (kvintett, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 1.68 (kvintett, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H).

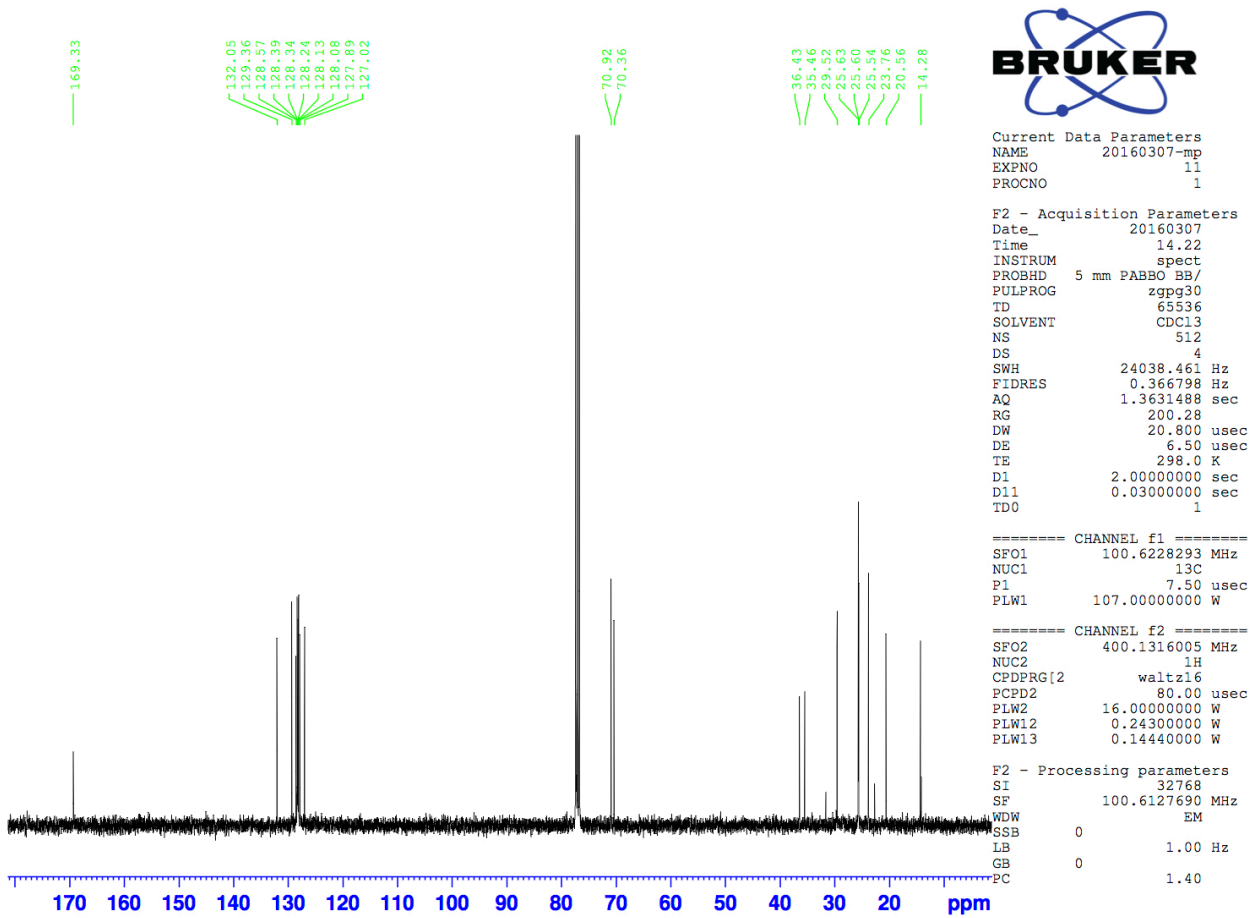
^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$): δ 169.33 (CO), 132.05 (CH), 129.36 (CH), 128.57 (CH), 128.39 (CH), 128.34 (CH), 128.24 (CH), 128.13 (CH), 128.08 (CH), 127.89 (CH), 127.02 (CH), 70.92 (CH_2), 70.36 (CH_2), 36.43 (CH_3), 35.46 (CH_3), 29.52 (CH_2), 25.63 (2 x CH_2), 25.60 (CH_2), 25.54 (CH_2), 23.76 (CH_2), 20.56 (CH_2), 14.27 (CH_3)

HRMS: Kalkulert masse: 359,2824. Funnet masse: 359,2813.

Denne forbindelsen er ikke kjent fra litteraturen.



Spekter 5.12.1 ¹H NMR-spekter av dimetylamid 12.



Spekter 5.12.2 ¹³C NMR-spekter av dimetylamid 12.

6 Vedlegg

6.1 HRMS-spektre

Elemental Composition Report

Page 1

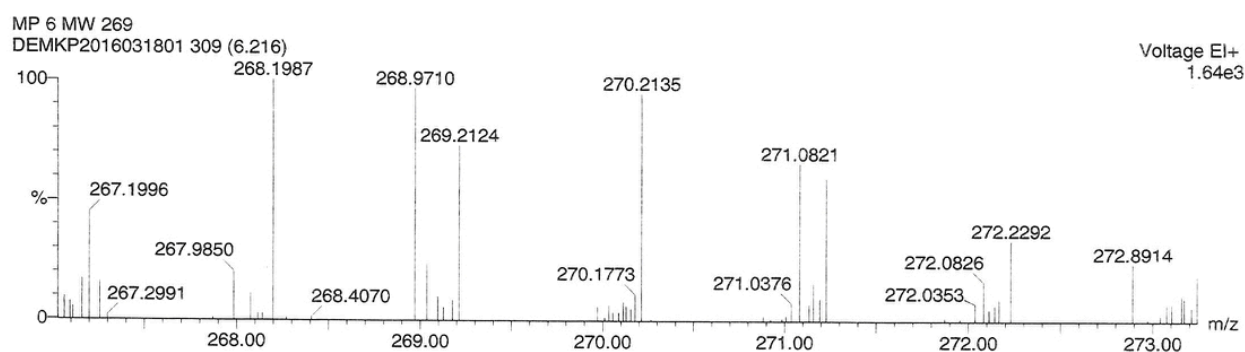
Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

12 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
269.2124	269.2144	-2.0	-7.2	7.0	1	C19 H27 N

Spekter 6.1.1 HRMS-spekter av nitril 7.

Single Mass Analysis

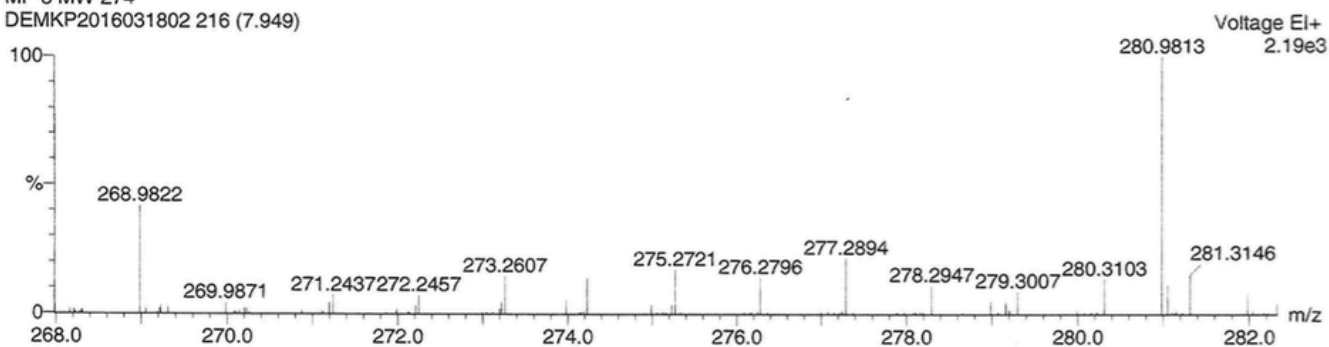
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

34 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

MP 8 MW 274
DEMKP2016031802 216 (7.949)



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
274.2295	274.2297	-0.2	-0.6	5.0	1	C19 H30 O

Spekter 6.1.2 HRMS-spekter av alkohol 9.

Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

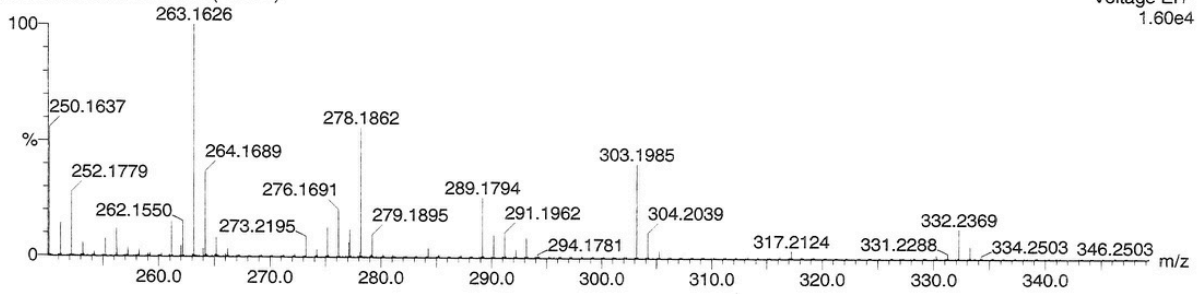
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

44 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

C₂₁H₃₂O₃ HRMS MW 332,2351
DEM KP2016030401 600 (12.071)

Voltage EI+
1.60e4



Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
332.2369	332.2351	1.8	5.3	6.0	1	C ₂₁ H ₃₂ O ₃

Spekter 6.1.3 HRMS-spekter av 3-oksa n-3 DPA (11).

Single Mass Analysis

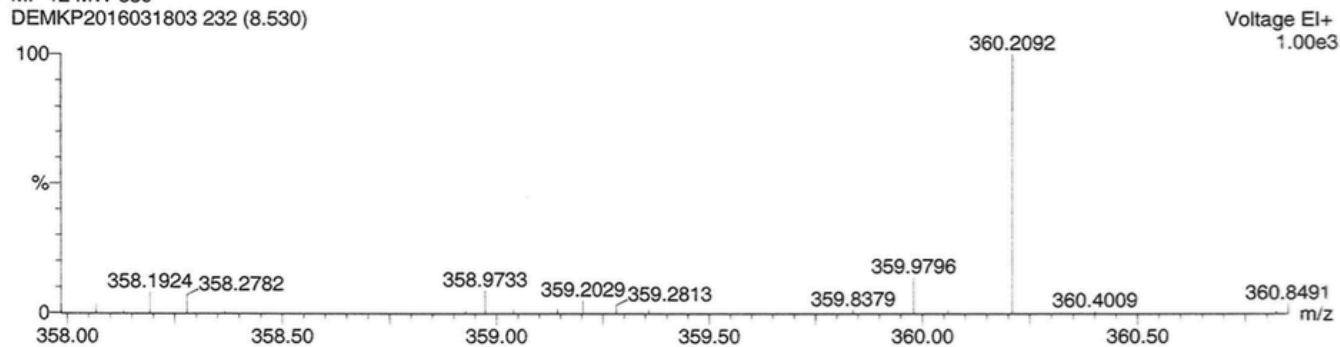
Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

93 formula(e) evaluated with 2 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

MP 12 MW 359
DEM KP2016031803 232 (8.530)

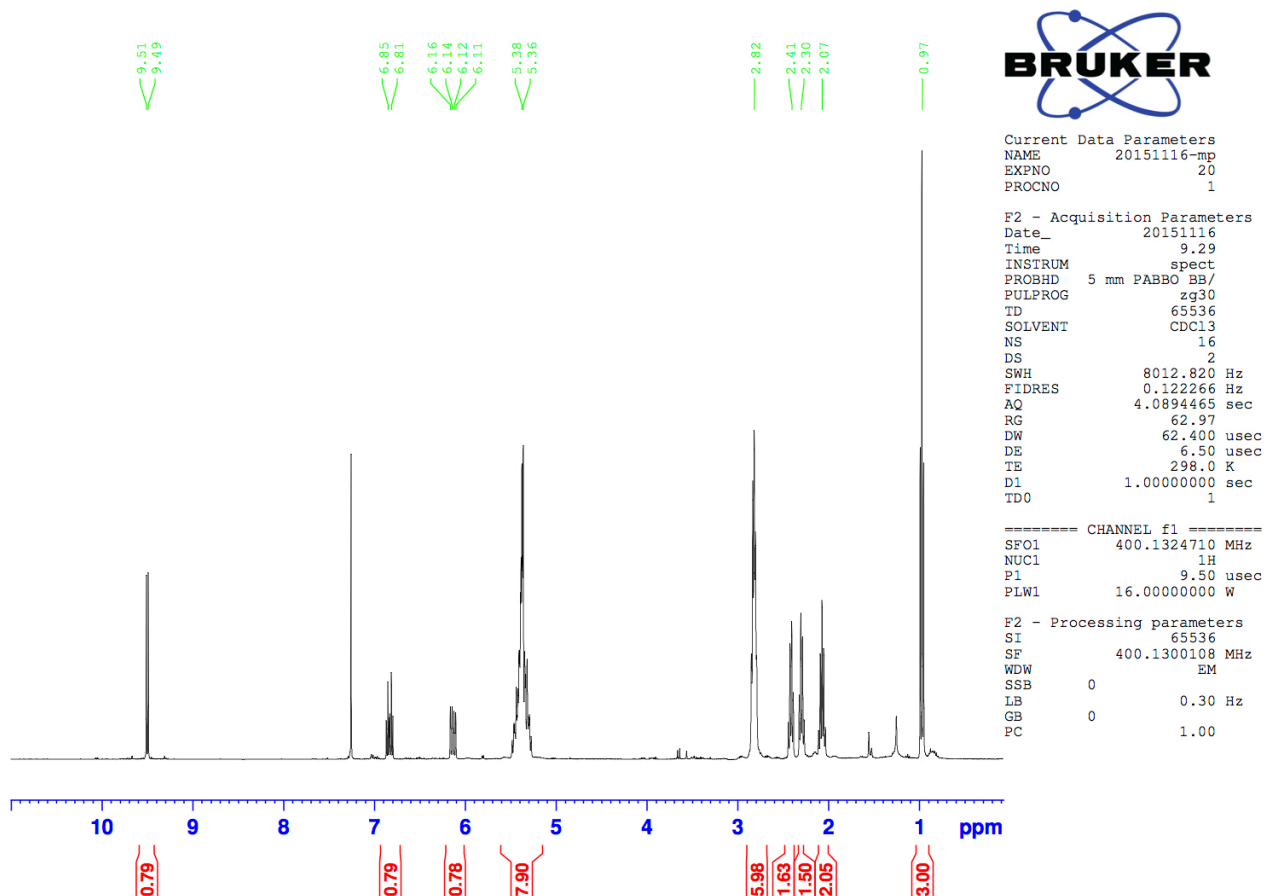


Minimum: -1.5
Maximum: 200.0 10.0 50.0

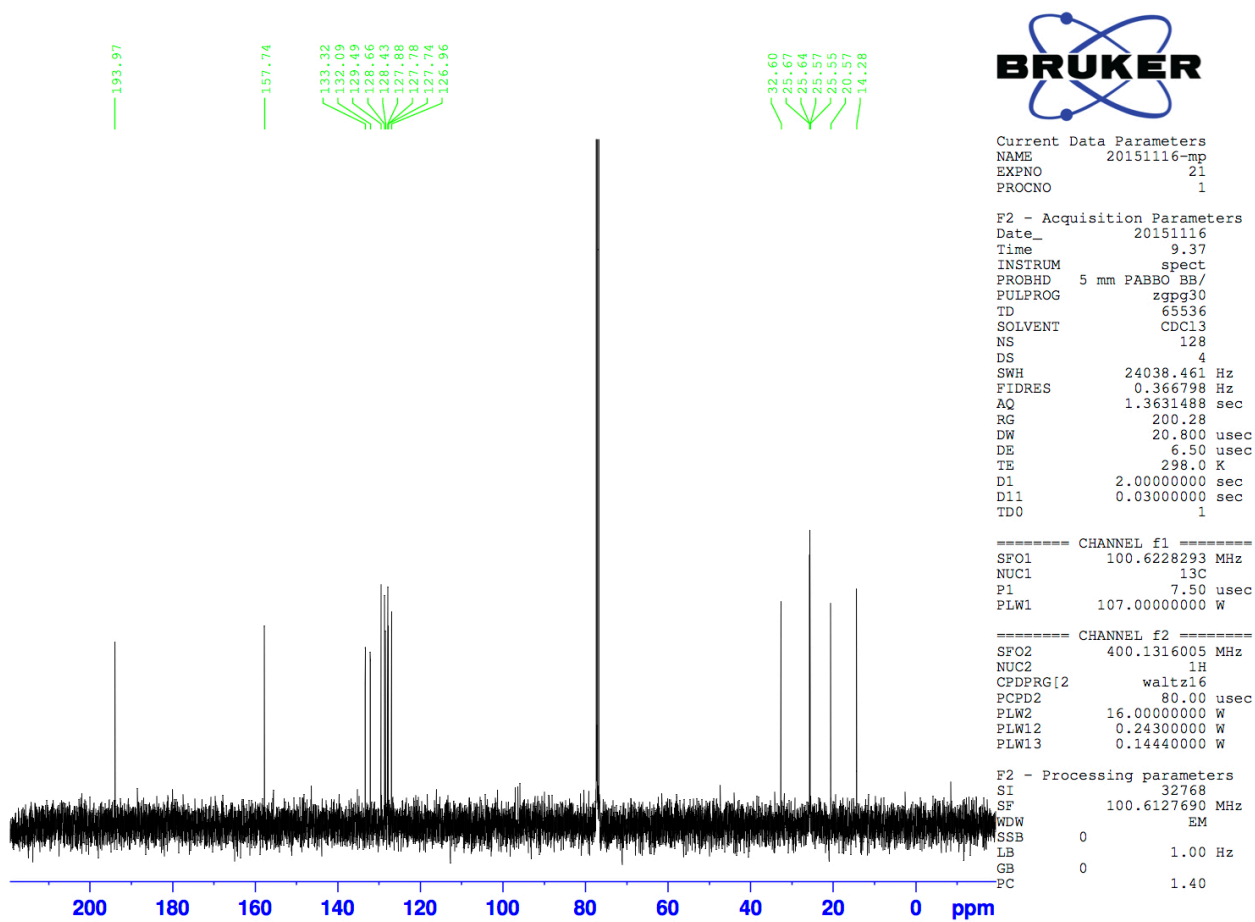
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
359.2813	359.2824	-1.1	-3.1	6.0	2	C23 H37 N O2
	359.2797	1.6	4.3	1.5	1	C20 H39 O5

Spekter 6.1.4 HRMS-spekter av dimetylamid 12.

6.2 NMR-spektre



Spekter 6.2.1 ^1H NMR-spekter av produkt i mislykket forsøk på syntese av aldehyd **8** ved Wittig-reaksjon.



Spekter 6.2.2 ^{13}C NMR-spekter av produkt i mislykket forsøk på syntese av aldehyd **8** ved Wittig-reaksjon.

7 Referanser

1. Dewick, P. M. i *Medicinal Natural Products*; 3. ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, UK, 2009. s. 39-53
2. Helsedirektoratet, Essensielle fettsyrer (omega-6 og omega-3), matportalen.no/kosthold_og_helse/tema/naringsstoffer/essensielle_fettsyrer_omega-6_og_omega-3, 2015, lokaliseringsdato: 21.04.2016
3. Mathews, C. K.; van Holde, K. E.; Appling, D. R.; Anthony-Cahill, S. J. *Biochemistry*; 4. ed.; Pearson Canada Inc., 2013.
4. Dewick, P. M. i *Medicinal Natural Products*; 3 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, UK, 2009. s. 19
5. Simopoulos, A. P. *Am. J. Clin. Nutr.* **1991**, *54*, 438-463.
6. Palmquist, D. L. *PAS* **2009**, *25*, 207-249.
7. Simopoulos, A. P. *Environ. Health Prev. Med.* **2002**, *6*, 203-209.
8. Simopoulos, A. P. *Biomed. Pharmacother.* **2002**, *56*, 365-379.
9. Serhan, C. N. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* **2005**, *8*, 115-121.
10. Yang, R., Chiang, N., Oh, S. F., Serhan, C. N. *Curr. Protoc. Immunol.* **2011**, *36*.
11. Serhan, C. N., Petasis, N. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5922-5943.
12. Serhan, C. N. *Am. J. Pathol.* **2010**, *177*, 1576-1591.
13. Itoh, T., Saito, T., Yamamoto, Y., Ishida, H., Yamamoto, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 343-345.
14. Serhan, C. N. *Nature* **2014**, *510*, 92-101.
15. Serhan, C. N., Clish, C. B., Brannon, J., Colgan, S. P., Chiang, N., Gronert, K. *J. Exp. Med.* **2000**, *192*, 1197-1204.
16. Recchiuti, A., Serhan, C. N. *Front. Immunol.* **2012**, *3*, 1-23.
17. Hong, S., Gronert, K., Devchand, P. R., Moussignac, R. L., Serhan, C. N. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 14677.
18. Dalli, J., Winkler, J. W., Colas, R. A., Amardottir, H., Cheng, C.-Y. C., Chiang, N., Petasis, N. A., Serhan, C. N. *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 188-201.
19. Serhan, C. N., Hong, Gronert, K., Colgan, S. P., Devchand, P. R., Mirick, G., Moussignac, R.-L. *J. Exp. Med.* **2002**, *196*, 1025-1037.
20. Aursnes, M., Tungen, J. E., Colas, R., Vlasakov, I., Dalli, J., Serhan, C., N., Hansen, T. V. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2924-2931.
21. Serhan, C. N., Gotlinger, K., Hong, S., Lu, Y., Siegelman, J., Baer, T., Yang, R., Colgan, S. P., Petasis, N. A. *J. Immunol.* **2006**, *176*, 1848-1859.
22. Aursnes, M., Tungen, J. E., Vik, A., Dalli, J., Hansen, T. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 432-437.
23. Christie, W. W., Protectins, Resolvins and Maresins - Specialized Pro-Resolving Mediators, lipidhome.co.uk/lipids/fa-eic/eicresol/, 2016, lokaliseringsdato: 25.04.2016
24. Serhan, C. N. *Scand. J. Food Nutr.* **2006**, *50*, 68-78.

25. Chen, P., Fenet, B., Michaud, S., Tomczyk, N., Véricel, E., Lagarde, M., Guichardant, M. *FEBS Lett.* **2009**, *583*, 3478-3484.
26. Serhan, C. N., Fredman, G., Yang, R., Karamnov, S., Belayev, L. S., Bazan, N. G., Zhu, M., Winkler, J. W., Petasis, N. A. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 976-987.
27. Serhan, C. N., Yang, R., Martinod, K., Kasuga, K., Pillai, P. S., Porter, T. F., Oh, S. F., Spite, M. *J. Exp. Med.* **2009**, *206*, 15-23.
28. Tungen, J. E., PhD thesis, Universitetet i Oslo, 2015.
29. Crawford, M. A., Broadhurst, C. L., Guest, M., Nagar, A., Wang, Y., Ghebremeskel, K., Schmidt, W. F. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2013**, *88*, 5-13.
30. Dalli, J., Colas, R. A., Serhan, C. N. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 1940.
31. Aursnes, M., Tungen, J. E., Vik, A., Colas, R., Cheng, C.-Y. C., Dalli, J., Serhan, C. N., Hansen, T. V. *J. Nat. Prod.* **2014**, *4*, 910-916.
32. Corey, E. J., Niwa, H., Falck, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1586-1587.
33. Langseter, A. M., PhD thesis, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, 2013.
34. Wright, S. W., Kuo, E. Y., Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4399-4401.
35. Kuklev, D. V., Aizdaicher, N. A., Imbs, A. B., Bexuglov, V. V., Latyshev, N. A. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2401-2403.
36. Warren, S., Wyatt, P. i *Organic Synthesis : The Disconnection Approach*; 2 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, UK, 2008. s. 108-109
37. Wikipedia, Methoxymethylenetriphenylphosphine, en.wikipedia.org/wiki/Methoxymethylenetriphenylphosphine, 2013, lokaliseringsdato: 08.05.2016
38. Kuklev, D. V., Smith, W. L. *Chem. Phys. Lipids.* **2006**, *144*, 172-177.
39. Flock, S., Skattebøl, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 3071-3076.
40. Holmeide, A. K., Skattebøl, L., Sydnes, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 1942-1946.
41. Holmeide, A. K., Skattebøl, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 2271-2276.
42. Vik, A., Hansen, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1060-1061.
43. Jakobsen, M. G., Vik, A., Hansen, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5837-5839.
44. Flock, S., Lundquist, M., Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, 436-445.
45. Hamberg, M., Chechetkin, I. R., Grechkin, A. N., de Leon, I. P., Castresana, C., Bannenberg, G. *Lipids* **2006**, *41*, 499-506.
46. Warren, S., Wyatt, P. i *Organic Synthesis : The Disconnection Approach*; 2 ed.; John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, UK, 2008. s. 1-5
47. Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762.
48. a.Corey, E. J. *Quart. Rev.* **1971**, *25*, 455 b.Corey, E. J., Cheng, C.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; Wiley: New York, 1989.
49. Larsen, L. N., Bremer, J., Flock, S., Skattebøl, L. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 405-411.
50. Larsen, L. N., Hørvik, K., Sørensen, H. I. N., Bremer, J. *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, *1348*, 346-354.
51. Corey, E. J., Shih, C., Cashman, J.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1983**, *80*, 3581-3584.
52. Langseter, A., Stenstrøm, Y., Skattebøl, L. *Molecules* **2014**, *19*, 3804-3812.

53. Gunstone, F. i *Fatty Acid and Lipid Chemistry*; First ed.; Blackie Academic & Professional: Glasgow, 1996. s. 143-147
54. Itoh, T., Murota, I., Yoshikai, K., Yamada, S., Yamamoto, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 98-108.
55. Filippova, L., Aarum, I., Ringdal, M., Dahl, M. K., Hansen, T. V., Stenstrøm, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4680-4685.
56. Flock, S., dr. scient. thesis, Universitetet i Oslo, 2002.
57. Sigma-Aldrich, Sikkerhetsdatablad: Ethyl diazoacetate, sigmaaldrich.com, 2015, lokaliseringsdato: 14.04.2016
58. Searle, N. E. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 25.
59. Nolsøe, J. M. J. *Upublisert arbeid*, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, 2015.
60. Showell, H. J., Otterness, I. G., Marfat, A., Corey, E. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *106*, 741-747.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway