



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Masteroppgave 2018 60 stp  
Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

# **Syntese av mettede fettsyreamider med karbonyldiimidazol som koblingsreagens**

Synthesis of Saturated Fatty Acid Amides using  
Carbonyl Diimidazole as the Coupling Reagent

Tonje Johannessen  
Kjemi



## Forord

Arbeid med denne masteroppgaven ble gjort ved Norges miljø- og biovitenskaplige universitet (NMBU) under fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap.

Jeg ønsker å takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm, professor Trond Vidar Hansen, doktor Jens Mortansson Jelstrup Nolsøe og doktor Simen Gjelseh Antonsen for god hjelp og veiledning både med labarbeidet og skriveprosessen. Jeg er veldig takknemlig for alt dere har lært meg.

Jeg vil også takke professor Dag Ekeberg for opptak av HR-MS spektre, og overingeniør Anne Gravdal for bestilling av kjemikalier.

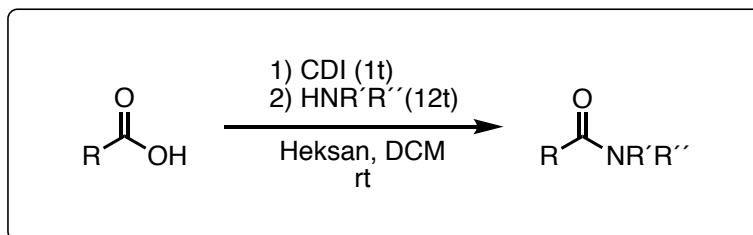
Jeg må også få takke familie og venner, og da spesielt samboeren min, for god støtte og oppmuntring dette året.

Sist men ikke minst vil jeg takke de andre studentene i kjemigangen, og spesielt Fredrik Garnås Rylandsholm og Gard Gjessing som jeg har delt lab med det siste året. Dere har gjort dette til et fantastisk år!

Ås, mai 2018

Tonje Johannessen

## Grafisk sammendrag



## Sammendrag

Målet med denne oppgaven var å lage et bibliotek med fettsyreamider. Bakgrunnen for dette er at fettsyreamider har vist en rekke interessante biologiske aktiviteter, noe som gjør forbindelsene svært interessante for legemiddelindustrien.

Det var også et mål å se om en metode som er utviklet for syntese av umettede fettsyreamider fungerer like godt ved syntese av mettede fettsyreamider. Metoden går ut på å bruke karbonyldiimidazol (CDI) som koblingsreagens for amidbindingsdannelse. Det viste seg at ved syntese av mettede fettsyreamider ga metoden lavere utbytter og vanskeligere opparbeidelse, og metoden ble derfor videreutviklet for dette formålet.

Med små modifikasjoner av metoden ble 12 mettede fettsyreamider syntetisert. Utbyttene er tilsvarende resultater fra andre rapporterte metoder, noe som gjør at bruk av CDI kan anses som en gunstig og generell metode for syntese av fettsyreamider. Videre arbeid vil være å sende forbindelsene til biologisk testing.

## Abstract

The purpose of this master thesis was to make a library consisting of fatty acid amides. This is of interest because fatty acid amides have shown important biological activities, and they are therefore of great pharmacological interest.

Furthermore, there was a wish to see if a method that has been developed for synthesis of unsaturated fatty acid amides works equally well for synthesis of saturated fatty acid amides. The method involves the use of carbonyldiimidazole (CDI) as the coupling reagent for amide bond formation. The purification was more difficult for the saturated fatty acid amides, and the yields were lower. The method was therefore further developed for this purpose.

With minor modifications, the original method was used to synthesize 12 saturated fatty acid amides. The modified method gives yields similar to those of other reported methods, which makes the use of CDI a favorable method for synthesis of fatty acid amides. Further work will consist of testing the compounds for biological activity.

## Forkortelser

Ac-CoA	Acetyl-coenzyme A
BMC	<i>N</i> -tertbutyl- <i>N'</i> -metylkarbodiimid
CB <sub>1</sub>	Cannabinoidreseptor 1
CDI	Karbyldiimidazol
DCC	<i>N,N</i> -disykloheksylkarbodiimide
DCM	Diklormetan
DIC	Diisopropylkarbodiimid
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid
EtOAc	Etylacetat
FAAH	Fettsyreamidhydrolase
HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat
HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat
HOAt	7-aza-1-hydroxybenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
NADAs	<i>N</i> -acyldopaminer
NAEs	<i>N</i> -acetyletanolamider
NAMs	<i>N</i> -asylamider
NAPE	<i>N</i> -acylfosfatidyletanolamin
NAPE-PLD	NAPE-spesifikk fosfolipase D
NAAs	<i>N</i> -acylaminosyrer
OEA	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)oleamide
PEA	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)palmitamide
PFAMs	Primære fettsyreamider
rt	Romtemperatur
SEA	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)stearamide
THF	Tetrahydrofuran

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>I</b>
<b>Grafisk sammendrag</b> .....	<b>II</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>III</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IV</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Naturstoffer</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Fettsyrer</b> .....	<b>2</b>
1.2.1 Biologisk aktivitet hos fettsyrer.....	3
1.2.2 Biosyntese av fettsyrer og fettsyrer i kosten.....	4
<b>1.3 Fettsyreamider</b> .....	<b>6</b>
1.3.1 Biologisk aktivitet hos fettsyreamider .....	7
1.3.2 Biosyntese av fettsyreamider.....	10
<b>1.4 Kjemisk bakgrunn</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 Dannelse av amidbindinger.....	13
1.4.2 Wittig-reaksjonen .....	19
<b>1.5 Bakgrunn og mål for oppgaven</b> .....	<b>21</b>
<b>2 Resultater og diskusjon</b> .....	<b>22</b>
<b>2.1 Videreutvikling av protokoll for amiddannelse med CDI</b> .....	<b>22</b>
2.1.1 Ufullstendig reaksjon.....	22
2.1.2 Heksan som løsningsmiddel.....	23
2.1.3 Geldannelse.....	25
2.1.4 Løsningsmiddel i opparbeidelsen .....	26
<b>2.2 Syntese av fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3 Forsøk på syntese av <math>\alpha</math>-sanshool</b> .....	<b>30</b>
<b>2.4 Dannelse av azid-gruppe på fettsyreamid</b> .....	<b>34</b>
<b>3 Konklusjon og veien videre</b> .....	<b>36</b>
<b>4 Eksperimentelt</b> .....	<b>37</b>
<b>4.1 Generelt</b> .....	<b>37</b>
<b>4.2 Generell fremgangsmåte for amidering</b> .....	<b>38</b>
<b>4.3 Syntese av fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre</b> .....	<b>39</b>
4.3.1 Syntese av 1-(pyrrolidin-1-yl)heksadekan-1-on ( <b>2a</b> ).....	39
4.3.2 Syntese av 1-(piperidin-1-yl)heksadekan-1-on ( <b>3a</b> ) .....	42
4.3.3 Syntese av 1-morfolinoheksadekan-1-on ( <b>4a</b> ).....	45
4.3.4 Syntese av <i>N</i> -(1-fenyletyl)palmitamid ( <b>5a</b> ).....	48
4.3.5 Syntese av <i>N</i> -(2-hydroksyetyl)palmitamid ( <b>6a</b> ).....	51
4.3.6 Syntese av <i>N</i> -(3-hydroksypropyl)palmitamid ( <b>7a</b> ) .....	54
4.3.7 Syntese av 1-(pyrrolidin-1-yl)oktadekan-1-on ( <b>2b</b> ).....	57
4.3.8 Syntese av 1-(piperidin-1-yl)oktadekan-1-on ( <b>3b</b> ) .....	60
4.3.9 Syntese av 1-morfolinooktadekan-1-on ( <b>4b</b> ).....	63
4.3.10 Syntese av <i>N</i> -(1-fenyletyl)stearamid ( <b>5b</b> ).....	66
4.3.11 Syntese av <i>N</i> -(2-hydroksyetyl)stearamid ( <b>6b</b> ).....	69
4.3.12 Syntese av <i>N</i> -(3-hydroksypropyl)stearamid ( <b>7b</b> ).....	72
<b>4.4 Forsøk på totalsyntese av <math>\alpha</math>-sanshool</b> .....	<b>75</b>



4.4.1 Syntese av tetrahydrofuran-2-ol/4-hydroksybutanal (17).....	75
4.4.2 Syntese av metyl-( <i>E</i> )-6-((tetrahydrofuran-2-yl)oksy)heks-2-enoat (19).....	78
4.4.3 Syntese av metyl-( <i>E</i> )-6-hydroksyheks-2-enoat (15).....	80
4.4.4 Forsøk på syntese av metyl-( <i>E</i> )-6-hydroksyheks-2-enoat (15).....	83
<b>4.5 Syntese av 2-azidoetan-1-amin (27).....</b>	<b>84</b>
<b>4.6 Syntese av <i>N</i>-(2-azidoetyl)palmitamid (28).....</b>	<b>87</b>
<b>Referanser.....</b>	<b>90</b>
<b>Vedlegg.....</b>	<b>i</b>

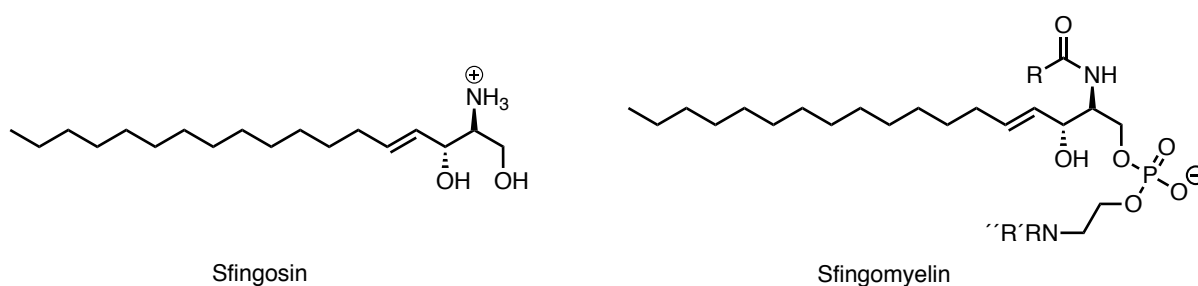
# 1 Innledning

## 1.1 Naturstoffer

Naturstoffer omfatter alle stoffer som produseres av levende organismer<sup>1</sup> og begrepet brukes selv om stoffet blir syntetisert på et laboratorium. Naturstoffer deles normalt inn i primære og sekundære metabolitter.<sup>2</sup> Primære metabolitter er byggesteinene i celler og er livsviktige for organismen som produserer dem. De er lite spesialiserte og finnes i mange ulike arter.

Funksjonen til primære metabolitter i en organisme er blant annet næringsopptak, energiproduksjon, utvikling og vekst. Eksempler på primære metabolitter er karbohydrater, lipider, aminosyrer og nukleinsyrer.<sup>2,3</sup>

Sekundære metabolitter er mer spesialiserte molekyler og er ikke nødvendige for organismens fundamentale livsprosesser.<sup>3</sup> De blir produsert i spesialiserte celler i organismen og har funksjoner innenfor blant annet forsvarsmekanisme og kommunikasjon. Sekundære metabolitter er derfor ofte svært viktige for overlevelsen til arten i miljøet.<sup>3</sup> Et eksempel på dette er sfingolipider som blant annet finnes i nervesystemet hos pattedyr.<sup>4</sup> Strukturen til sfingosin og sfingomyelin, som er to vanlige sfingolipider, er vist i Figur 1. Det har vist seg at denne gruppen forbindelser regulerer overlevelse og vekst av celler, samt dannelse av nye blodårer. De spiller derfor en stor rolle i spredning av kreftceller og dannelse av kreftsvulster.<sup>4</sup>



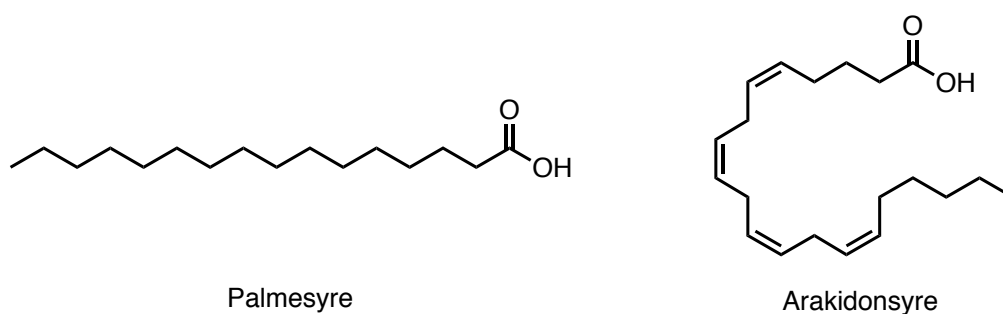
Figur 1. Strukturen til sfingolipidene sfingosin og sfingomyelin

Naturprodukter har i lang tid blitt brukt av mennesker for å behandle sykdom og lidelser.<sup>5</sup> I dag er omtrent en tredjedel av dagens legemidler naturprodukter, eller derivater eller analoger av disse.<sup>6</sup> Det er de sekundære metabolittene som er av interesse for legemiddelproduksjon, grunnet stoffenes spesifikke egenskaper. For å kunne produsere legemidler i større skala, er det derfor av stor interesse å syntetisere naturproduktene.<sup>7</sup>

## 1.2 Fettsyrer

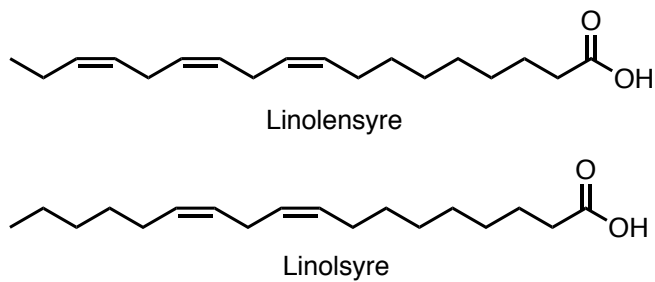
En fettsyre er en karboksylsyre med en lang, alifatisk kjede. Kjeden inneholder som regel et partall antall karboner, og lengden er normalt mellom 4-28 karboner.<sup>8</sup> Fettsyrer er lipider, som er en stor gruppe naturstoffer. Lipider er naturprodukter som er hydrofobiske eller amfipatiske, og er derfor løselige i organiske løsemidler som for eksempel kloroform og eter.<sup>9</sup>

Fettsyrer deles inn i mettede og umettede fettsyrer.<sup>10</sup> Mettede fettsyrer har ingen dobbeltbindinger i den alifatiske kjeden, og forbindelsene er derfor mettet med hydrogen. Umettede fettsyrer derimot, har en eller flere dobbeltbindinger i den alifatiske kjeden, og inneholder derfor færre hydrogenatomer. Umettede fettsyrer i naturen har gjerne Z-konfigurasjon på dobbeltbindingene, som gjør at den alifatiske kjeden bøyer seg. Dette fører til at umettede fettsyrer ikke kan ligge like tett pakket som mettede fettsyrer, noe som påvirker egenskapene til fettsyrene. Strukturen til en mettet fettsyre (palmesyre) og en umettet fettsyre (arakidonsyre) er vis i Figur 2.



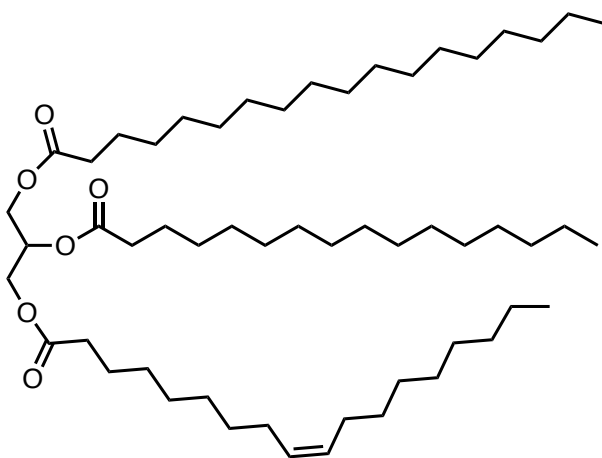
Figur 2. Strukturen til palmesyre og arakidonsyre.

De umettede fettsyrene kategoriseres etter plasseringen av den dobbeltbindingen som er lengst unna karboksylsyren. Dette angis som posisjonen til den første dobbeltbindingen sett fra den terminale metylgruppen, og betegnelsen omega,  $\omega$ , brukes for dette. De vanligste umettede fettsyrene er  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6 fettsyrer, men det finnes også blant annet  $\omega$ -2 og  $\omega$ -7 fettsyrer. Strukturen til linolensyre ( $\omega$ -3) og linolsyre ( $\omega$ -6) er vist i Figur 3.



Figur 3. Strukturen til linolensyre og linolsyre

Fettsyrer forekommer sjelden i sin frie form i levende organismer. De forekommer derimot som komponenter i mer komplekse lipider. Det vanligste er at 3 fettsyrer binder seg til glyserol ved hjelp av esterbindinger og danner triglyserider (Figur 4). Triglyseridene inneholder ofte en blanding av ulike fettsyrer og omtales normalt som fett. Fett som er rike på umettede fettsyrer, for eksempel olivenolje, er flytende ved romtemperatur, mens fett som er rike på mettede fettsyrer, for eksempel smør, er faste ved romtemperatur. Dette kan forklares med at mettede fettsyrer ligger mer tett pakket og har flere van der Waals bindinger i strukturen som gjør at smeltepunktet øker.<sup>10</sup>



Figur 4. Eksempel på et triglyserid.

### 1.2.1 Biologisk aktivitet hos fettsyrer

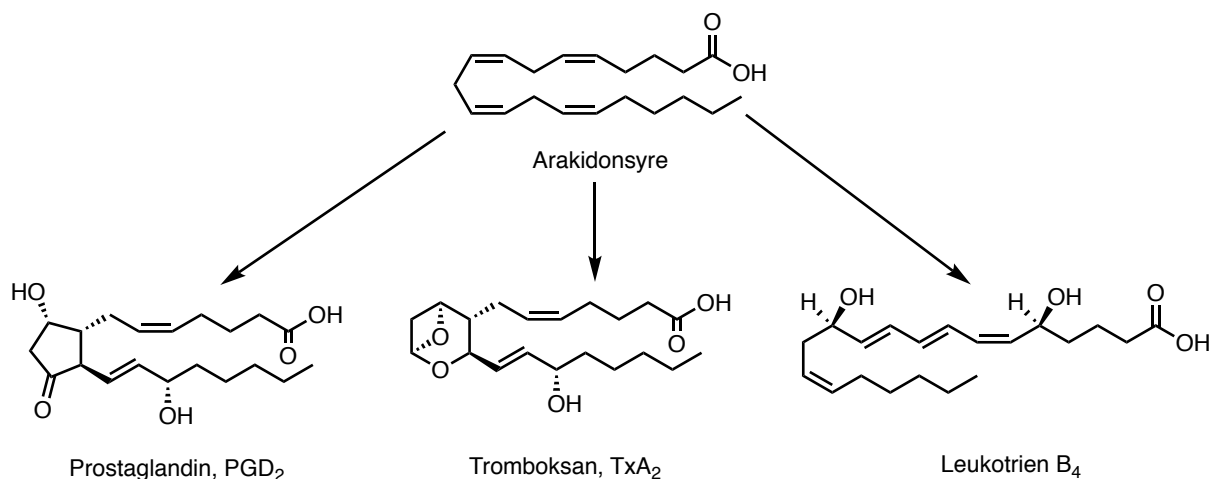
Den største andelen av lipider i celler brukes til å danne celledemembraner.<sup>10</sup> Celledemembranen består hovedsakelig av proteiner og lipider, og den største komponenten av lipidene er fosfolipider. Fosfolipider er triglyserider der den ene fettsyren er byttet ut med en fosfatgruppe. Glyserol-fosfat-delen av molekylet er polart, mens de lange fettsyrekjedene er upolare. Fosfolipidene danner en tolags-struktur hvor de hydrofobe delene peker inn mot

hverandre, mens den polare delen peker utover. Denne formasjonen forsegler seg og separerer dermed to vandige miljøer, normalt innsiden og utsiden av en celle.<sup>11</sup>

Fettsyrer er også viktig i energi-metabolismen.<sup>10</sup> De lange hydrokarbonkjedene i fettsyrene er svært energirike fordi de inneholder karbon på redusert form. Ved oksidering av fett frigjøres energien, som tilsvarer 37 kJ/g. Fett er mye mer energirikt per vektenhet enn karbohydrater, og fett er derfor mer fordelaktig for energilagring. Et gjennomsnittlig menneske på 70 kg har energireserver i form av fett som tilsvarer omtrent 500 000 kJ.

Fettsyrer er også forløpere til viktige signalmolekyler i celler, kalt eikosanoider.

Eikosanoidene blir syntetisert fra arakidonsyre, som er en  $\omega$ -6 fettsyre.<sup>12</sup> Eikosanoidene består av prostaglandiner, tromboksaner og leukotriener (se eksempler i Skjema 1) og har svært mange ulike biologiske funksjoner i pattedyr. Prostaglandiner fremmer smerte og betennelse, regulerer graviditet og fødsel, kontrollerer blodtrykk og utskillelse av mageslim og syre, med mer. Tromboksaner regulerer blod koagulering ved å fremme blodplateaggregering. Leukotriener tiltrekker blant annet immun-celler til steder hvor det er betennelse og klemmer sammen bronkier i lungene.<sup>13</sup>

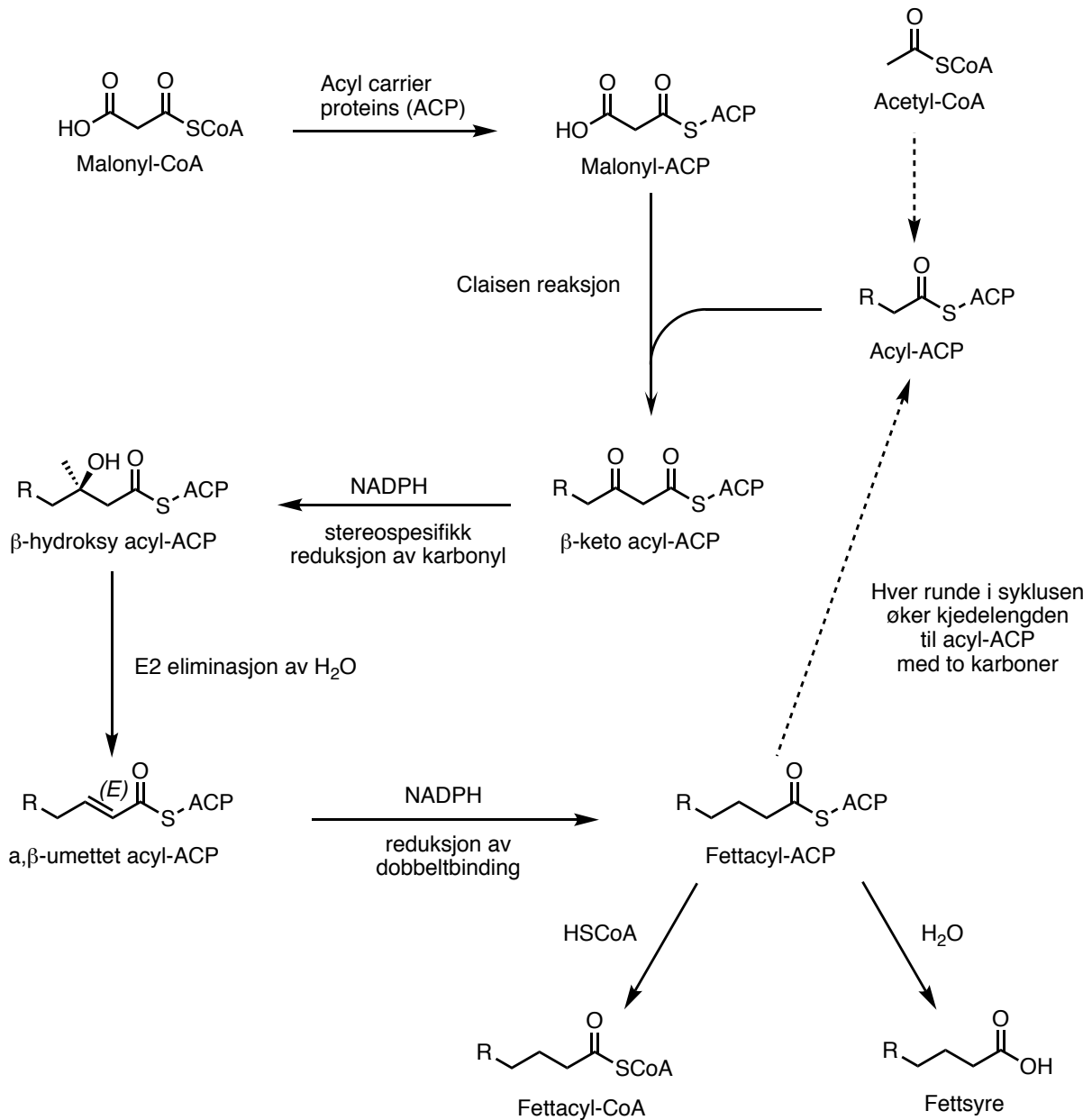


Skjema 1. Strukturen til Arakidonsyre, samt eksempler på et prostaglandin, et tromboksan og et leukotrien.

### 1.2.2 Biosyntese av fettsyrer og fettsyrer i kosten

Som nevnt tidligere, er fett mer gunstig for energilagring i celler enn karbohydrater. Men for mange dyr, spesielt oss mennesker, er det energi fra karbohydrater som dominerer i kostholdet. Fett blir derfor syntetisert i celler med karbohydrater som utgangsstoff. Den sentrale metabolitten som gjør denne omdanningen mulig er acetyl-coenzyme A (Ac-CoA).

Ac-CoA blir nemlig dannet både fra nedbryting av karbohydrater og fettsyrer, samtidig er den forløperen for fettsyredannelse. Biosyntesen av fettsyrer er vist i Skjema 2.<sup>14</sup>



Skjema 2. Biosyntese av fettsyrer

Som vist i Skjema 2, øker kjedelengden til den syntetiserte fettsyren med to karboner for hver runde i syklusen. Dette er grunnen til at de fleste fettsyrer inneholder et partall antall karboner.

Det er kun mettede fettsyrer som blir syntetisert. Umettede fettsyrer blir dannet ved å innføre dobbeltbindinger i allerede syntetiserte, mettede fettsyrer ved hjelp av enzymer. Den første Z-

dobbeltbindingen blir alltid innført mellom karbon nummer 9 og 10, telt fra karboksylsyreenden av fettsyren. Deretter kan det bli satt inn flere dobbeltbindinger mot karboksylsyre-enden. Disse dobbeltbindingene blir separert med en metylen-gruppe, slik at dobbeltbindingene ikke er konjugerte.<sup>10</sup>

Planter har enzymer som kan innføre dobbeltbindinger ved karboner som er 12 og 15 posisjoner unna karboksylsyren, mens dyr ikke kan innføre dobbeltbindinger etter karbon nummer 9. Derfor kan ikke dyr, inkludert oss mennesker, produsere  $\omega$ -3 og  $\omega$ -6 fettsyrer. Disse fettsyrene kalles derfor essensielle fettsyrer, og må innføres via kosten fra planter. Linolensyre ( $\omega$ -3) (Figur 3) gir opphav til andre  $\omega$ -3 fettsyrer, som EPA og DHA. Linolsyre ( $\omega$ -6) (Figur 3) gir opphav til arakidonsyre, som igjen gir opphav til de viktige eikosanoidene.<sup>13</sup>

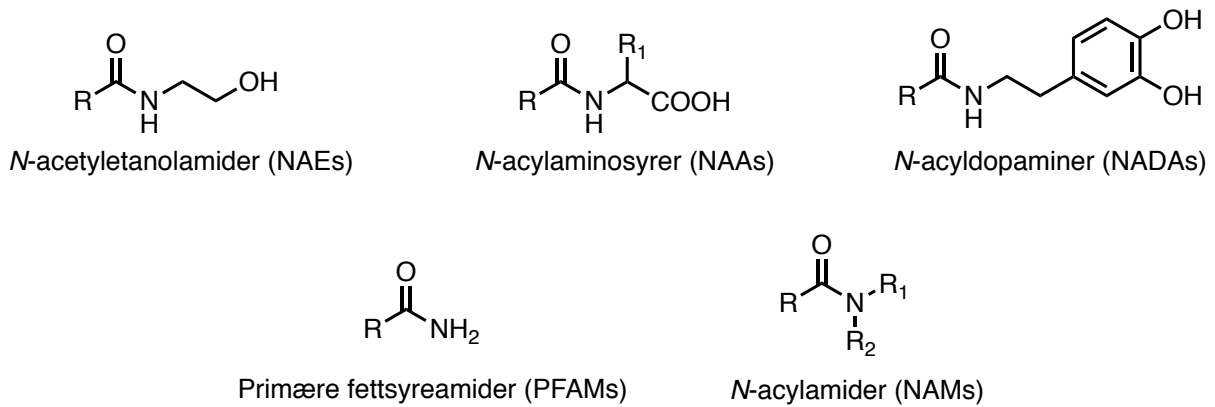
### 1.3 Fettsyreamider

Amider er svært vanlige karboksylsyrederivater og har en stor forekomst i naturen, hovedsakelig i peptider. Gruppen omfatter mange biologisk aktiv og viktige forbindelser og er faktisk en av de mest forekommende funksjonelle gruppene i alle kjente legemidler.<sup>15</sup>

Fettsyreamider er amider dannet fra en fettsyre og et amin. De har vist seg å ha et mangfold av viktige biologiske aktiviteter og er derfor av stor interesse for legemiddelindustrien.<sup>16</sup>

Fettsyreamider har lenge vært kjent i naturen som en komponent i sfingolipider.<sup>17</sup> De finnes blant annet i sfingomyeliner, se Figur 1. Senere har mindre fettsyreamider blitt identifisert.

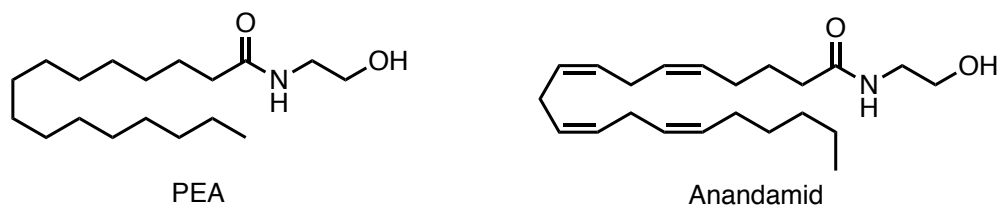
Fettsyreamider som er funnet i biologiske systemer deles inn i ulike kategorier, basert på strukturen til den opprinnelige amin-gruppen.<sup>18</sup> *N*-acetyletanolamider (NAEs) er de mest undersøkte, men også gruppene *N*-acylaminosyrer (NAAs), *N*-acyldopaminer (NADAs) og primære fettsyreamider (PFAMs) er blitt karakterisert. Alle gruppene er funnet i biologiske systemer, og den generelle strukturen til de ulike gruppene er vist i Figur 5. Fettsyreamider som ikke tilhører noen av gruppene nevnt over går under fellesbetegnelsen *N*-asylamider (NAMs). Den generelle strukturen til NAMs er også vist i Figur 5.<sup>18</sup>



Figur 5. Generell struktur til ulike grupper fettsyreamider

### 1.3.1 Biologisk aktivitet hos fettsyreamider

Det første fettsyreamidet som ble isolert og karakterisert, som ikke var et sfingolipid, var *N*-(2-hydroksyetyl)palmitamid (PEA) (Figur 6). Det tilhører gruppen NAEs og ble isolert fra eggeplomme i 1957.<sup>19</sup> Forbindelsen viste virkning mot betennelse, men det var ikke før i 1992 at interessen for NAEs tok av. Da ble (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-*N*-(2-hydroksyetyl)icosa-5,8,11,14-tetraenamid (anandamid) identifisert i hjernen hos pattedyr som en ligand som binder til CB<sub>1</sub>, en cannabinoidreseptor.<sup>20</sup>

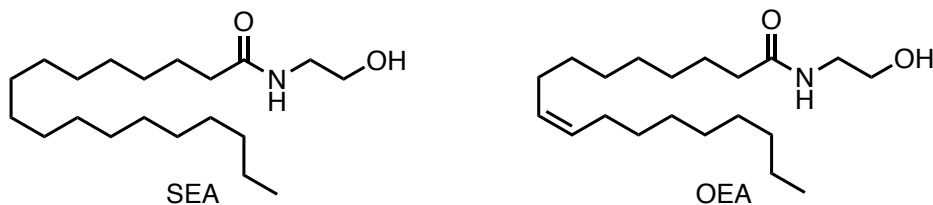


Figur 6. Strukturen til PEA og Anandamid

Den første cannabinoidreseptoren, som senere fikk navnet CB<sub>1</sub>, ble identifisert i 1990.<sup>21</sup> Det var et stort fremskritt i forskningen på hvordan cannabinoider virker på nervesystemet i kroppen. Cannabis, som er en fellesbetegnelse på marihuana, hasj og cannabisolje, har blitt brukt som legemiddel i mange tusen år,<sup>22</sup> og inneholder en rekke narkotiske stoffer kalt cannabinoider. Inntak av cannabinoider fremkaller en rus av oppstemthet, men fører også ofte til angstanfall og nedsatte kognitive evner. Cannabinoidene virker ved at de binder seg til CB<sub>1</sub>,<sup>22</sup> i likhet med anandamide. Kroppsegne ligander som binder til CB<sub>1</sub>-reseptoren blir kalt endocannabinoider.



Oppdagelsen av anandamide som et endocannabinoid gjorde forskningen på fettsyreamider, og da spesielt NAEs, veldig populært. Det ble raskt funnet ut at det eksisterer en rekke NAEs i hjernen hos pattedyr, hvorav de mest forekommende er PEA, *N*-(2-hydroksyetyl)stearamid (SEA) og *N*-(2-hydroksyetyl)oleamid (OEA) (Figur 7). Anandamid og andre NAEs eksisterer i mye lavere konsentrasjon.<sup>23</sup>



Figur 7. Strukturen til SEA og OEA

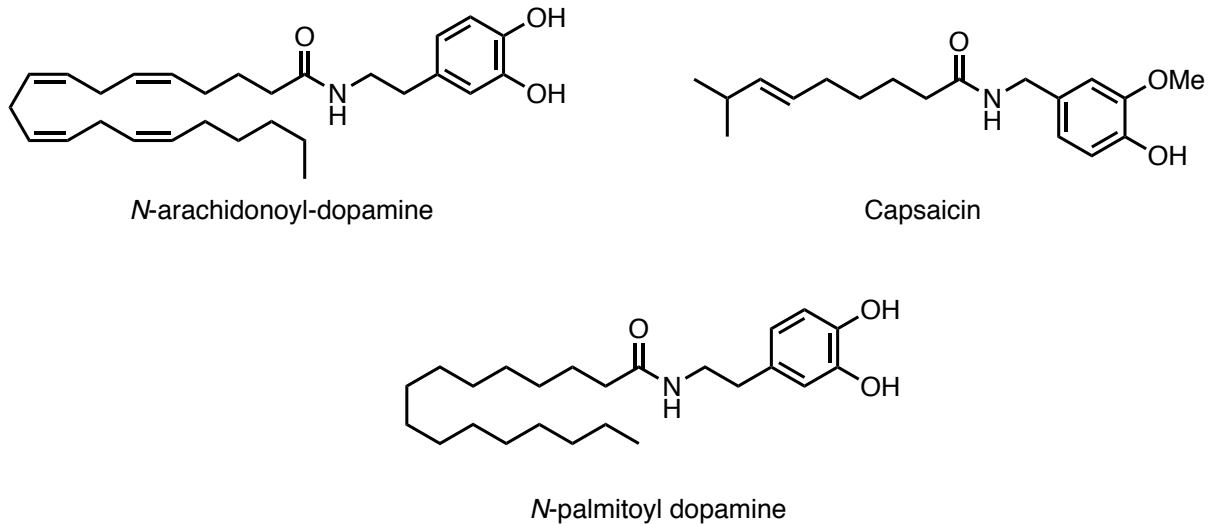
Anandamid er det mest undersøkte fettsyreamidet. Funksjonen til anandamid i pattedyr baserer seg stort sett på bindingen til CB<sub>1</sub>, men det er også påvist at anandamid binder seg til CB<sub>2</sub> og andre ikke-cannabinoidreseptorer. Anandamid er blant annet involvert i reguleringen av kroppstemperatur<sup>24</sup>, bevegelse<sup>24</sup>, appetitt<sup>25</sup>, samt oppfatning av smerte<sup>26</sup> og angst.<sup>27</sup>

Anandamid blir nedbrutt av enzymet fettsyreamidhydrolase (FAAH), og dermed regulert slik at ikke egenskapene blir for sterkt uttrykt. Dette ble vist i en studie hvor mus som ikke hadde enzymet FAAH, ikke klarte å nedbryte anandamid, og som dermed viste sterk oppførsel som kjennetegner CB<sub>1</sub>-reseptoren.<sup>24</sup>

De andre NAEs er foreløpig mindre undersøkt, men det er påvist at PEA, SEA og OEA binder til ikke-cannabinoidreseptorer i hjernen hos pattedyr. PEA regulerer smerte og betennelse<sup>19</sup>,<sup>28</sup>, mens OEA påvirker matadferden og metthetsfølelsen,<sup>29</sup> samt stimulerer søvn.<sup>30</sup> PEA, OEA og SEA har i tillegg påvist mange av de samme egenskapene som anandamid, selv om de ikke binder til samme reseptor.<sup>31,32</sup> Siden disse forbindelsene også nedbrytes av FAAH,<sup>33</sup> er det foreslått at de inhiberer nedbrytningen av anandamid på grunn av konkurranse, og dermed fører til at anandamid kommer mer til uttrykk.<sup>32</sup>

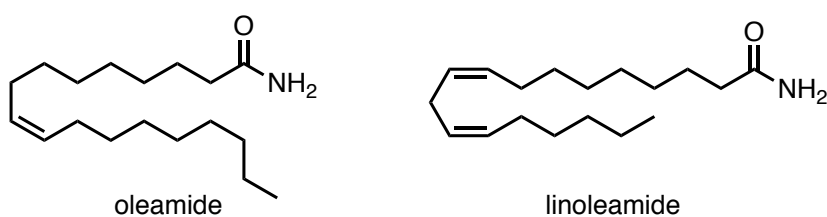
Det er foreløpig kun et fåtall fettsyreamider av gruppen NADAs som har blitt isolert og karakterisert fra hjernen i pattedyr. *N*-arachidonoyl-dopamin (Figur 8) har blitt identifisert som en substans som binder til vanillinoidreseptoren og dermed regulerer kroppstemperaturen.<sup>34</sup> Forbindelsen har strukturelle likheter med (*E*)-*N*-(4-hydroksy-3-metoksybenzyl)-8-metylnon-6-enamid (capsaicin) (Figur 8), som finnes i chili. Capsaicin

binder også til vanillinoidreseptoren og er kjent for å gi en brennende smerte.<sup>34</sup> *N*-palmitoyl dopamin (Figur 8) har også blitt undersøkt, og det har vist seg at forbindelsen effektivt hindrer spredning av kreftceller.<sup>35</sup>



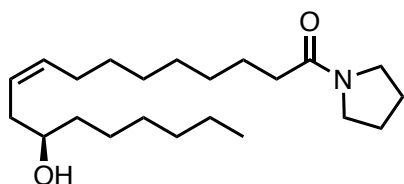
Figur 8. Strukturen til *N*-arachidonoyl-dopamine, Capsaicin og *N*-palmitoyl dopamine

Allerede i 1989 ble 5 fettsyreamider innenfor gruppen PFAMs identifisert i menneskets plasma.<sup>36</sup> Men interessen for PFAMs økte ikke før i 1995, da en studie påviste at oleamid (Figur 9) induserer søvn.<sup>37</sup> Senere har forskning vist at oleamid også påvirker en rekke andre prosesser, blant annet kommunikasjon mellom celler i nervesystemet.<sup>38</sup> Flere PFAMs har også vist biologisk aktivitet, blant annet øker linoleamid (Figur 9)  $\text{Cu}^{2+}$  konsentrasjonen i celler.<sup>39</sup>



Figur 9. Strukturen til oleamide og linoleamide

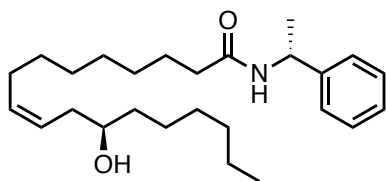
Det er også forsket en del på syntese av fettsyreamider som foreløpig ikke er identifisert i kroppen. I studien til D'Oca *et al.* fra 2010, ble en rekke fettsyreamider syntetisert og testet mot tuberkulose.<sup>16</sup> Det viste seg at (*R,Z*)-12-hydroksey-1-(pyrrolidin-1-yl)octadek-9-en-1-on (ricinoleylpyrrolidilamid) (Figur 10) hadde den beste virkningen mot tuberkulose, noe som indikerer at fettsyreamider av pyrrolidin har biologisk aktivitet.



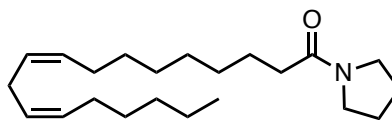
Ricinoleylpyrrolidilamid

Figur 10. Strukturen til ricinoleylpyrrolidilamid

I 2015 publiserte D'Oca *et al.* en ny studie, hvor en rekke nye fettsyreamider hadde blitt syntetisert og testet for effekt på spredning av kreftceller.<sup>40</sup> Spredningen ble testet på syv ulike typer kreftceller, blant annet glioma (hjernesvulst), brystkreft, eggstokkreft og lungekreft. Studien viste at fettsyreamider av 1-fenyletan-1-amine og fenylmetanamin var effektive i å hindre spredning av kreftceller, noe som indikerer at fenyl-grupper i fettsyreamider også er av stor interesse. *(R,Z)*-12-hydroksey-N-((*R*)-1-fenyletyl)oktadec-9-enamid (Figur 11) viste best effekt mot glioma kreftceller, som er den mest aggressive krefttypen. Fettsyreamider av pyrrolidin, piperidin og morfolin visste også effekt mot kreftcellespredning, hvorav *(9Z,12Z)*-1-(pyrrolidin-1-yl)oktadeca-9,12-dien-1-on (Figur 11) utpekte seg som spesifikk for glioma kreftceller og eggstokk kreftceller.<sup>40</sup>



*(R,Z)*-12-hydroxy-N-((*R*)-1-phenylethyl)oktadec-9-enamide



*(9Z,12Z)*-1-(pyrrolidin-1-yl)oktadeca-9,12-dien-1-one

Figur 11. Strukturen til *(R,Z)*-12-hydroxy-N-((*R*)-1-phenylethyl)oktadec-9-enamide og *(9Z,12Z)*-1-(pyrrolidin-1-yl)oktadeca-9,12-dien-1-one

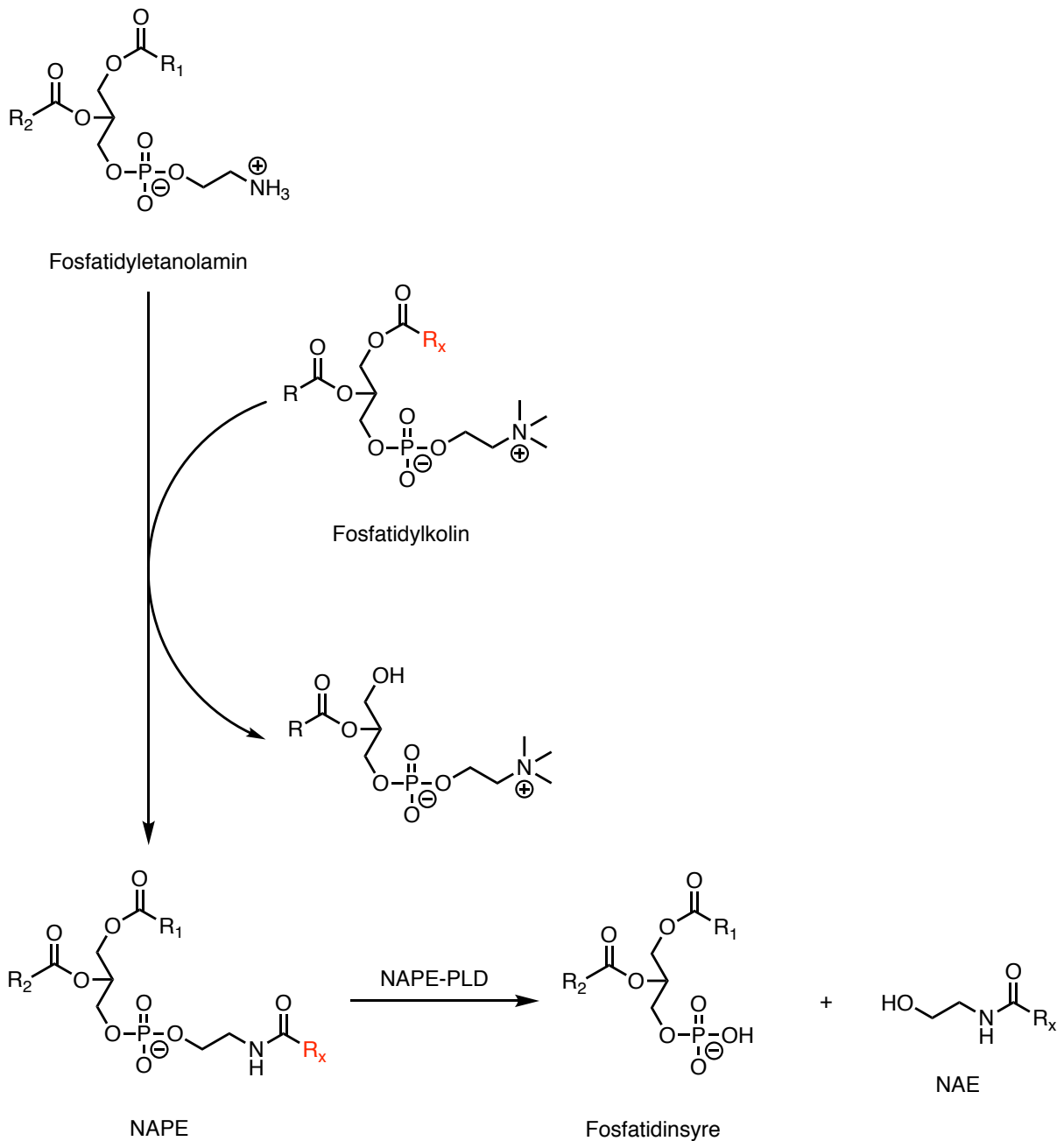
På grunn av den omfattende biologiske aktiviteten som har blitt avdekket de siste årene, blir fettsyreamider omtalt som en ny familie biologisk viktige lipider. Etter hvert som videre forskning pågår, vil trolig flere viktige egenskaper bli avdekket i tiden fremover.

### 1.3.2 Biosyntese av fettsyreamider

Det er fortsatt ikke helt avklart hvordan fettsyreamider blir dannet i biologiske systemer, men det er mye som tyder på at de ulike gruppene fettsyreamider har ulike biosynteser. Mange forslag har blitt publisert, og de mest anerkjente innenfor hver gruppe er presentert her. Det er

forsket mest på biosyntesen av NAEs, på grunn av den store interessen for gruppens biologiske aktivitet.<sup>41</sup>

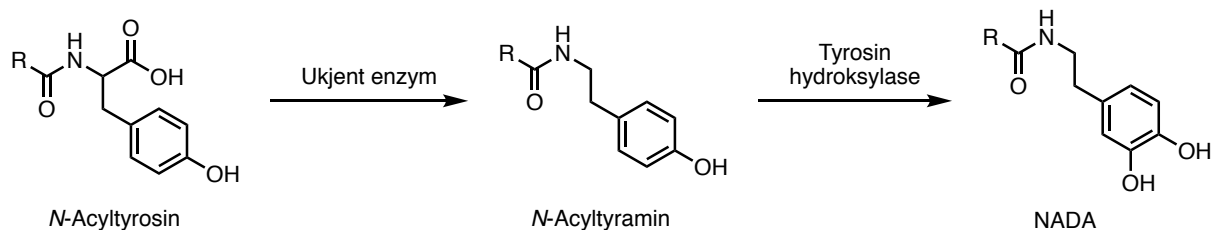
Den mest aksepterte biosyntesen av NAEs er spaltning av *N*-acylfosfatidyletanolamin (NAPE) til den korresponderende NAE og fosfatidinsyre (Skjema 3).<sup>42</sup> Avspaltningen skjer ved hjelp av enzymet NAPE-spesifikk fosfolipase D (NAPE-PLD). Det er også foreslått at NAPE kan omdannes til andre analoger før avspaltning av NAE.<sup>41</sup> NAPE blir dannet fra fosfatidyletanolamin og en acetyl-gruppe fra fosfatidylkolin, se Skjema 3. Fosfatidylkolin er en klasse innenfor fosfolipider, noe som indikerer at amidbindingen i NAEs ikke dannes fra frie fettsyrer i biologiske systemer.<sup>42</sup>



Skjema 3. Biosyntese av NAEs

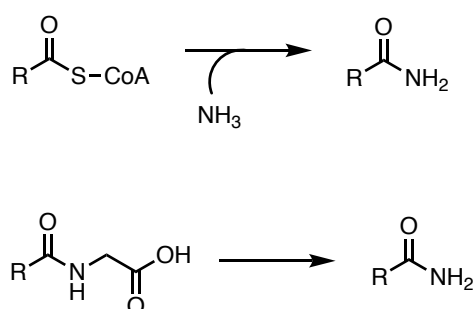
Det har også blitt bevist at NAEs kan dannes fra frie fettsyrer og etanolamin i mikrosomer fra hjernen *in vitro*, men hvorvidt dette foregår *in vivo* er fortsatt usikkert.<sup>41</sup>

Det er foreløpig forsket lite på biosyntesen av NADAs, men det er foreslått at de dannes fra N-Acetyltyrosin ved hjelp av enzymet tyrosin hydroksylase, se Skjema 4. Teorien støttes av at inhibering av tyrosin hydroksylase fører til redusert dannelse av NADAs.<sup>41</sup>



Skjema 4. Biosyntese av NADAs

I likhet med NADAs, er det foreløpig noe uklart hvordan PFAMs blir dannet i biologiske systemer. Flere biosynteser er foreslått, men det er kun to som støttes av forskning.<sup>41</sup> Den første er direkte amidering på fettacyl-CoA, ved hjelp av ammoniakk. Den andre er spaltning av *N*-Acylglysin til den korresponderende PFAM. De to biosyntesene er vist i Skjema 5.<sup>41</sup>



Skjema 5. Biosyntese av PFAMs

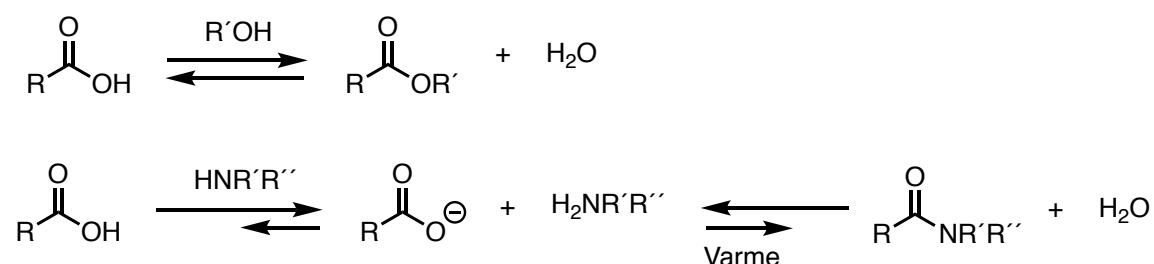
## 1.4 Kjemisk bakgrunn

### 1.4.1 Dannelse av amidbindinger

På grunn av den omfattende biologiske aktiviteten til amider er det av stor interesse å finne enkle, billige og effektive metoder for å syntetisere slike forbindelser, slik at de blant annet kan benyttes i legemidler. Dannelse av amidbindinger har derfor vært et populært forskningsområde i mange år, og det finnes svært mange rapporterte metoder i litteraturen. Hvilken metode som bør brukes avhenger av hvilke forbindelser som blir brukt i hvert tilfelle. For eksempel bør molekyler med flere funksjonelle grupper reagere under milde betingelser, det vil si at metoden er minst mulig reaktiv mot andre funksjonelle grupper i molekylet.<sup>43</sup>

Det er mulig å danne amider ved å reagere karboksylsyrer med aminer i en kondensasjonsreaksjon. Reaksjonen er ganske lik den vanligste formen for ester-dannelse, der en karboksylsyre reagerer med en alkohol. Forskjellen er at aminer er basiske, noe som gjør at karboksylsyren og aminet først reagerer med en syre-base reaksjon og danner stabile salter, se

Skjema 6. Dette gjør dannelse av amidbindingen mindre termodynamisk stabil enn mellomproduktene, og det er derfor vanskeligere å danne amider enn estere på denne måten.<sup>43</sup>

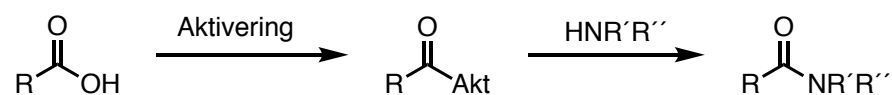


Skjema 6. Dannelse av esterbinding kontra amidbinding

Det er mulig å danne amider ved hjelp av kondensasjonsreaksjon dersom man tilfører varme.<sup>44</sup> De optimale forholdene for pyrolytisk dannelse av amider fra karboksylsyre og amin har vist seg å være 160-180°C i 10-30 minutter. Denne metoden har gitt høye utbytter ved tillagning av mange ulike amider. Metoden har sine fordeler ved at den er billig, enkel og krever lite tid. På den annen side må både reagensene og produktene være stabile, ikke flyktige og i flytende form ved 160-180°C, noe som ikke er tilfelle for alle forbindelser.<sup>44</sup> I tillegg kan andre funksjonelle grupper i utgangsstoffene reagere når temperaturen øker, noe som gir lite kontroll over reaksjonen.<sup>43</sup>

#### 1.4.1.1 Koblingsreagenser for amidbindingsdannelse

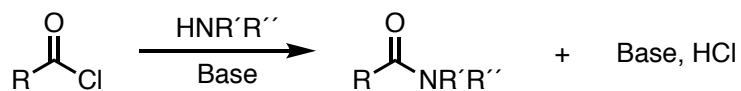
For å unngå oppvarming er det svært vanlig å aktivere karboksylsyren før dannelse av amidbinding.<sup>45</sup> Det vil si å konvertere OH-gruppen i karboksylsyren til en bedre utgående gruppe før reaksjon med amin, se Skjema 7. Reagensene som blir brukt til å aktivere syren kalles koblingsreagenser, og kan gi opphav til mange ulike karboksylsyrederivater. Det er rapportert svært mange koblingsreagenser i litteraturen,<sup>45</sup> og det er derfor bare de mest omtalte som blir presentert her.



Skjema 7. Generell reaksjon for aktivering av karboksylsyre før amidering

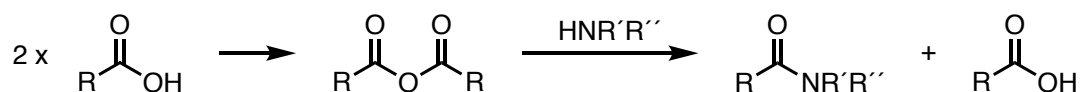
En av de enkleste måtene å aktivere en karboksylsyre på er å danne acylhalider.<sup>43</sup> Det vanligste er å danne acylklorider, men acylfluorider og acylbromider kan også brukes. Acylklorider kan dannes fra den korresponderende syren ved hjelp av blant annet tionylklorid

eller fosforpentaklorid, men det finnes også mange acylklorider kommersielt tilgjengelig. Acylklorider danner amidbinding ved å reagere direkte med et amin, se Skjema 8. Det bør være en base tilstede i reaksjonen som kan reagere med HCl som blir dannet, slik at ikke det ureaktive HCl-saltet av aminet dannes. Selv om metoden er mye brukt har den sine begrensninger ved at den kan danne sidereaksjoner som hydrolyse og rasemisering, og acylhalider anses derfor ikke som et mildt koblingsreagens.<sup>43</sup>



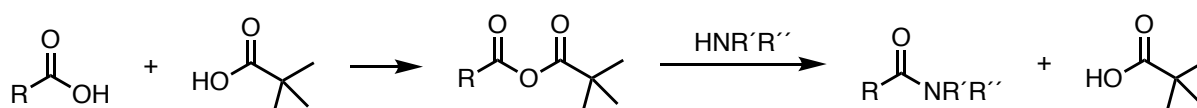
Skjema 8. Dannelse av amidbinding med acylklorid

Man kan også aktivere karboksylsyrer ved å omdanne de til anhydrider, da disse forbindelsene er svært reaktive mot blant annet aminer.<sup>43</sup> Kommersielt tilgjengelige anhydrider er begrenset, slik at det ønskede anhydridet må lages på forhånd. Symmetriske anhydrider kan lages ved å reagere to molekyler av den aktuelle karboksylsyrer med hverandre. Ulempen med dette er at i amid-dannelsen vil kun halvparten av karboksylsyrer reagere til amid, noe som er negativt dersom karboksylsyrer er kostbar.



Skjema 9. Generell reaksjon for dannelse av symmetriske anhydrider samt amidering av disse

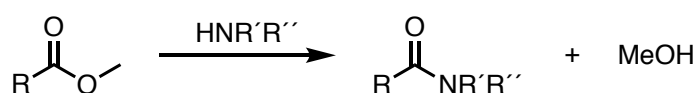
Det er mulig å danne blandede anhydrider ved å reagere den aktuelle karboksylsyrer med en annen, mindre kostbar, syre. Men i amidierungsreaksjonen er det ofte vanskelig å reagere aminet utelukkende med «riktig side» av anhydridet, og det oppstår gjerne to ulike amider. Et unntak er å bruke blandede anhydrider av 2,2-dimetylpropansyre (pivalinsyre). Da dannes det foretrukne amidet på grunn av sterisk hindring av tert-butyl gruppa.<sup>46</sup>



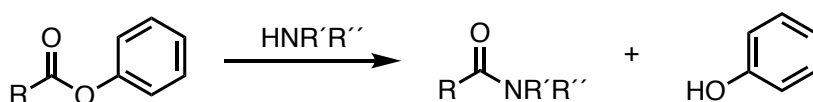
Skjema 10. Bruk av pivalinsyre for dannelse av anhydrid i amidierungsreaksjon



Dannelse av estere blir også ansett som en måte å aktivere karboksylsyrer på.<sup>43</sup> Alkylestere anses riktignok ikke som aktiverte syrer, men under betingelser som høy temperatur eller tilsetning av syre kan alkylestere bli omdannet til amider ved tilstedeværelse av amin (Skjema 11). Bruk av alkylestere anses derfor ikke som et mildt koblingsreagens. Aktiverte estere, for eksempel aromatiske estere, hydrolyserer mye enklere og krever derfor ikke de samme betingelsene som alkylestere gjør (Skjema 12). Aktiverte estere anses derfor som et mye mildere koblingsreagens.<sup>43</sup>

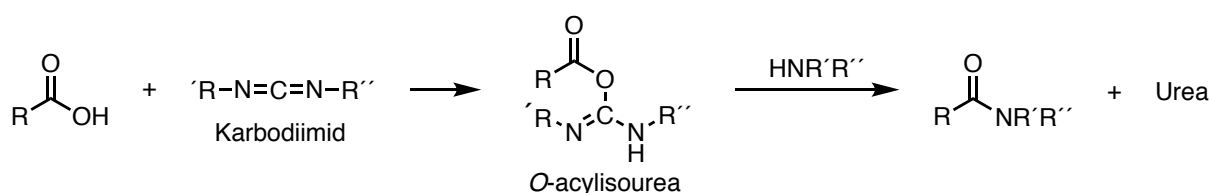


Skjema 11. Dannelse av amidbinding ved bruk av alkylester



Skjema 12. Dannelse av amidbinding ved bruk av aktivert ester

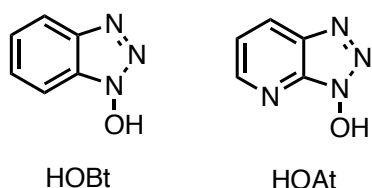
De første koblingsreagensene som ble syntetisert var karbodiimider. Karbodiimider reagerer med karboksylsyrer og danner esteren *O*-acylisourea, som er svært reaktiv og kan gi opphav til mange ulike produkter. Den reagerer blant annet til amider ved tilstedeværelse av aminer, se Skjema 13. I reaksjonen dannes ulike ureabiprodukter, som kan være vanskelig å separere fra produkt.<sup>45</sup>



Skjema 13. Dannelse av amider med karbodiimider som koblingsreagens

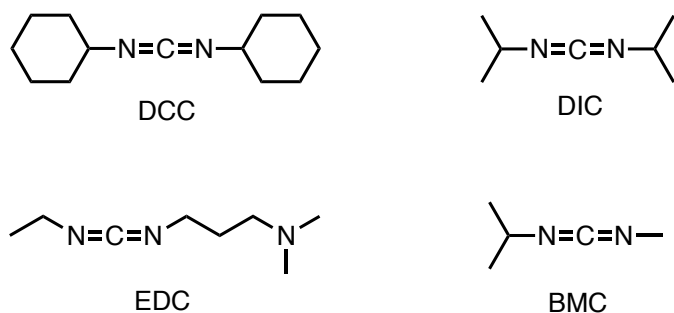
På grunn av den høye reaktiviteten til *O*-acylisourea kan uønskede reaksjoner oppstå, noe som krever tilsetning av additiver for å få høye utbytter av amid. 1-hydroksybenzotriazole (HOBt) ble introdusert som et additiv i 1970,<sup>47</sup> og var det mest dominerende additivet frem til 7-aza-1-hydroksybenzotriazole (HOAt) ble beskrevet i 1993.<sup>48</sup> Strukturen til forbindelsene er vist i Figur 12. HOAt er et mer reaktivt additiv enn HOBt, og fører dermed til raskere dannelse av amidbindinger, samt høyere utbytter. Begge additivene virker ved at de omgjør *O*-acylisourea

til en mer aktiv ester. Både HOAt og HOBt er eksplosive og må derfor benyttes med stor forsiktighet.<sup>49</sup>



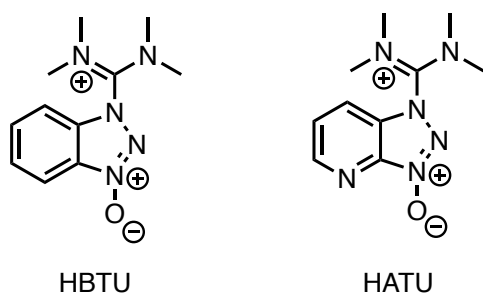
Figur 12. Struktur til HOBt og HOAt

Det første karbodiimidet ble beskrevet allerede i 1955 og var *N,N*-disykhloheksylkarbodiimide (DCC).<sup>50</sup> Senere har flere forbindelser blitt beskrevet, blant annet diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid (EDC) og *N*-tertbutyl-*N'*-metylkarbodiimid (BMC). Strukturen til forbindelsene er vist i Figur 13. DIC med HOAt som additiv har gitt best resultater av karbodiimidene som koblingsreagens.<sup>51</sup> Det er påvist at både DCC og DIC er giftig ved hudkontakt, så reagensene må behandles med forsiktighet.<sup>52</sup>



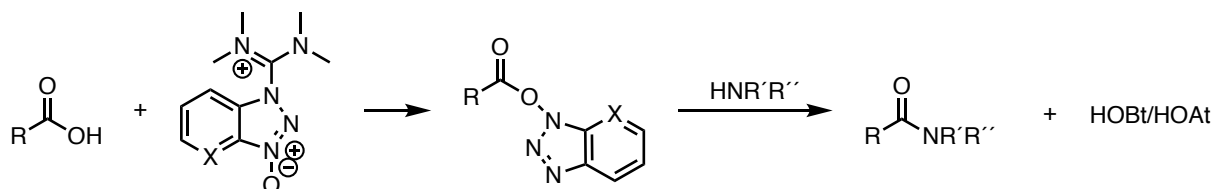
Figur 13. Strukturen til ulike karbodiimider

I senere tid er det uroniumsalter som baserer seg på HOAt og HOBt som dominerer mer enn de tradisjonelle karbodiimidene som koblingsreagenser for amiddannelse.<sup>53</sup> De vanligste koblingsreagensene er *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat (HATU), som baserer seg på HOAt, og *O*-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium heksafluorofosfat (HBTU), som baserer seg på HOBt. Strukturene er vist i Figur 14.



Figur 14. Struktur til HBTU og HATU

HATU og HBTU reagerer med karboksylsyre og danner aktive estere, som igjen reagerer med aminer, se Skjema 14.<sup>45</sup> En vanlig sidereaksjon som kan oppstå ved bruk av HATU og HBTU er at de reagerer direkte med aminet. Det er derfor viktig at koblingsreagenset får reagere med karboksylsyren først, og at aminet blir tilsatt reaksjonsblandingen senere.<sup>45</sup>



Skjema 14. Generell reaksjon for dannelse av amider med HATU ( $X=N$ ) og HBTU ( $X=CH$ ) som koblingsreagens.

I likhet med de opprinnelige benzotriazolene, er HATU mer reaktivt enn HBTU og gir derfor høyere utbytter.<sup>53</sup> Til gjengjeld er HATU mer kostbart, noe som gjør det mindre attraktivt. I tillegg dannes HOAt og HOBT som biprodukter i reaksjonen, noe som er uheldig da disse, som nevnt tidligere, er eksplosive.

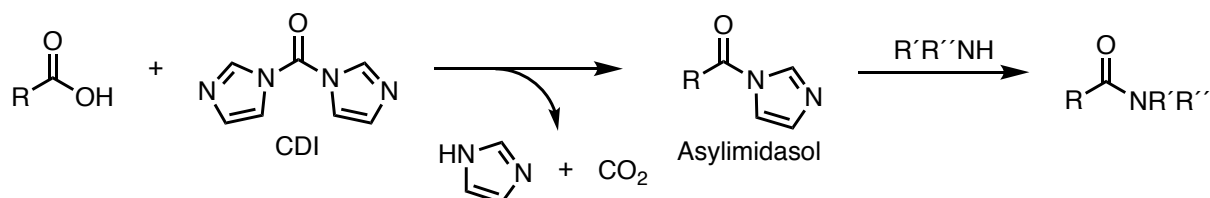
#### 1.4.1.2 CDI som koblingsreagens

Karbonyldiimidazol (CDI) ble rapportert som koblingsreagens allerede i 1960 av Rolf Paul og George W. Andersen.<sup>54</sup> De beskrev metoden som beleilig siden biproduktene som dannes er ufarlige. I tillegg er metoden rask, gir høye utbytter, krever kun enkel opparbeidelse og foregår under milde betingelser. CDI er mye rimelige enn både HATU og HBTU, men er på tross av alt dette ikke like mye omtalt i litteraturen som de andre koblingsreagensene.

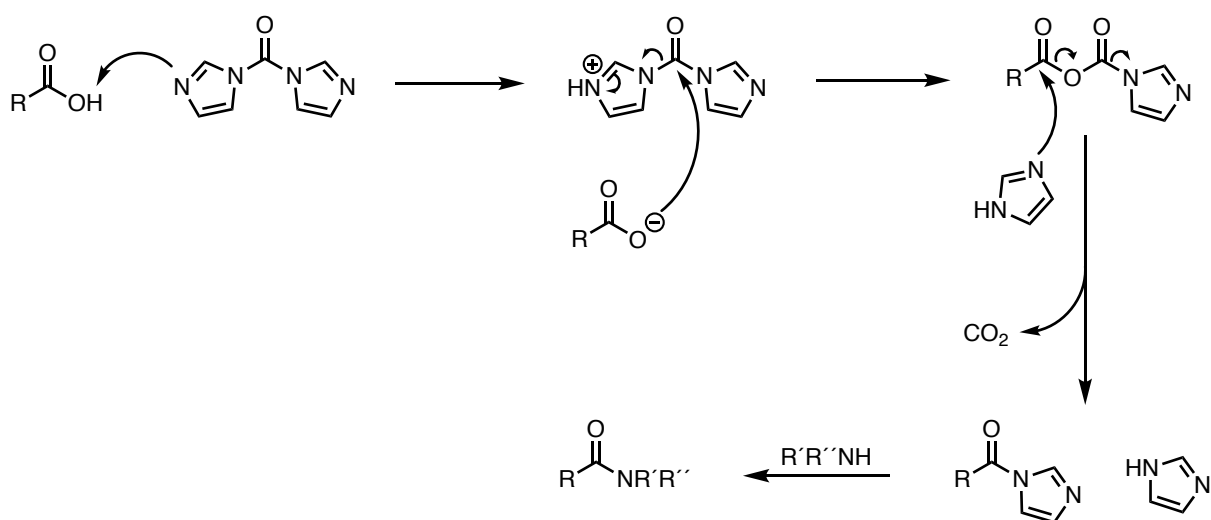
CDI reagerer med karboksylsyre og danner asylimidazol, som deretter reagerer med amin og danner amid. Reaksjonen er vist i Skjema 15, og mekanismen er vist i Skjema 16.<sup>55</sup>

Biproduktene i reaksjonen er imidazol og karbondioksid, som begge er enkle å separere fra

produkt. Karbondioksid forsvinner fra løsningen som gass, mens imidazol, samt eventuelt overskudd av amin, kan vaskes vekk med syre. Dannelsen av karbondioksid gjør dessuten reaksjonen irreversibel, noe som driver reaksjonen mot produktsiden og øker utbyttet.



Skjema 15. Generell reaksjon for dannelse av amid med CDI som koblingsreagens.



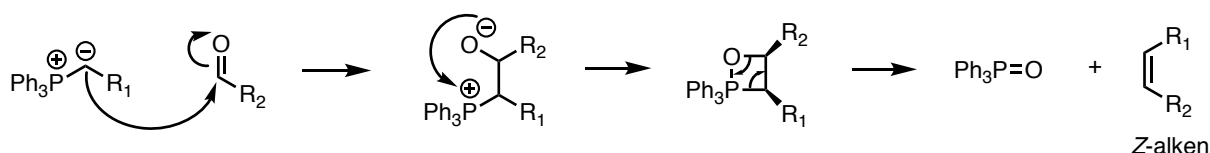
Skjema 16. Mekanisme for dannelse av amid med CDI som koblingsreagens.

Ved bruk av CDI som koblingsreagens er det noen hensyn man må ta. CDI dekomponerer umiddelbart i kontakt med vann, og reaksjonen mellom karboksylsyre og CDI må derfor utføres ved tørre betingelser. Mellomproduktet asylimidasol er kun stabilt ovenfor vann i en kort periode, så reaksjonen med amin bør også foregå ved tørre betingelser. Dersom karboksylsyre og amin blandes sammen, for så å tilsettes CDI, blir det ikke dannet produkt. Karboksylsyren må derfor reagere i 30 minutter med CDI først, deretter tilsettes amin.<sup>54</sup> Dette er forholdsvis enkle hensyn å ta, og CDI er derfor et gunstig koblingsreagens i forhold til mange andre alternativer.

#### 1.4.2 Wittig-reaksjonen

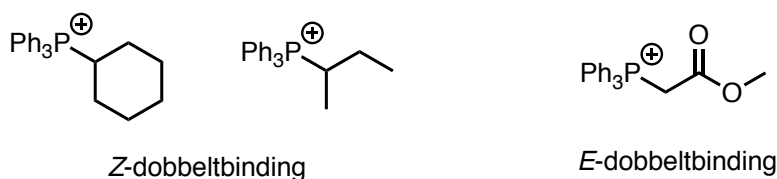
En av de viktigste metodene for dannelse av alkener er Wittig-reaksjonen.<sup>56</sup> Reaksjonen gir full kontroll over posisjonen til dobbeltbindingen. Dobbeltbindingen dannes ved at et

fosfoniumylid, normalt trifenylfosfoniumylid, reagerer med et aldehyd. Det er fortsatt diskusjon rundt mekanismen til reaksjonen, men det mest aksepterte forslaget er vist i Skjema 17. Her er mellomproduktet en firering, som forklarer hvorfor dobbeltbindingen dannes med høy grad av stereoselektivitet.



Skjema 17. Mekanisme til Wittig-reaksjon

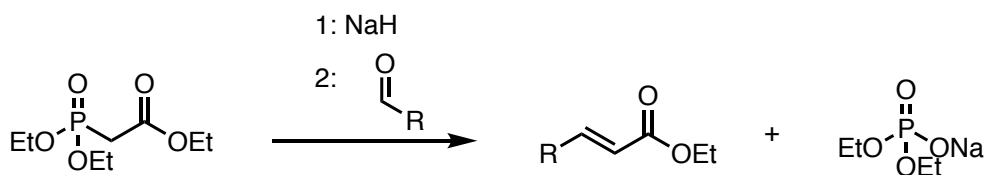
Om det blir dannet *E*- eller *Z*-dobbeltbinding avhenger av ylidet som brukes. Dersom  $\text{R}_1$  i Skjema 17 er en alkyl-gruppe blir det dannet en *Z*-dobbeltbinding. Dersom  $\text{R}_1$  er en substituent som stabiliserer ladningen til ylidet, for eksempel en karbonylgruppe, blir det dannet en *E*-dobbeltbinding. Eksempler på yliden som danner *E*- og *Z*-dobbeltbinder i Wittig reaksjonen er vist i Figur 15.<sup>56</sup>



Figur 15. Trifenylfosfoniumylider som gir henholdsvis *Z*- og *E*-dobbeltbinder i Wittig reaksjonen

#### 1.4.2.1 Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjonen

Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjonen er også en vanlig reaksjon for å danne dobbeltbindinger.<sup>57</sup> Den er en modifikasjon av Wittig-reaksjonen og kjennetegnes ved at den er lettere å rense opp fordi fosfat-biproduktet er vannløselig. Her dannes dobbeltbindingen ved at et aldehyd reagerer med et fosfonat. Reaksjonen danner *E*-dobbeltbindinger da disse er mest termodynamisk stabile. Reaksjonen er vist i Skjema 18.<sup>57</sup>



Skjema 18. Horner-Wadsworth-Emmons reaksjon

## 1.5 Bakgrunn og mål for oppgaven

På grunn av den omfattende biologiske aktiviteten til fettsyreamider, er det av stor interesse å finne enkle og billige metoder for å syntetisere disse. Det er både interesse for å syntetisere forbindelser som allerede er funnet i biologiske systemer for å kunne kartlegge virkemåten til stoffene, men det er også interessant å syntetisere nye fettsyreamider for å se om de har nyttige egenskaper i biologiske systemer.

Målet for denne oppgaven er å syntetisere et bibliotek med fettsyreamider og senere teste de for biologisk aktivitet. For å syntetisere fettsyreamidene skal det brukes en protokoll som har blitt utviklet for syntese av umettede fettsyreamider. Denne protokollen går ut på å bruke CDI som koblingsreagens ved dannelse av amidbinding mellom fettsyre og amin, og har tidligere gitt svært gode resultater.<sup>58</sup> CDI er et mildt koblingsreagens, noe som var gunstig for dannelse av de umettede fettsyreamidene, da et sterkere koblingsreagens kunne reagert med dobbeltbindingene i fettsyrene.

De milde betingelsene med metoden er ikke like viktige for dannelse av mettede fettsyreamidene da disse forbindelsene ikke inneholder dobbeltbindinger. Det er likevel av interesse å undersøke om metoden er like godt egnet for mettede fettsyreamider, for å lære mer om omfanget og begrensningene til metoden. Målet med denne oppgaven er derfor å syntetisere et bibliotek med mettede fettsyreamider ved å bruke CDI som koblingsreagens.

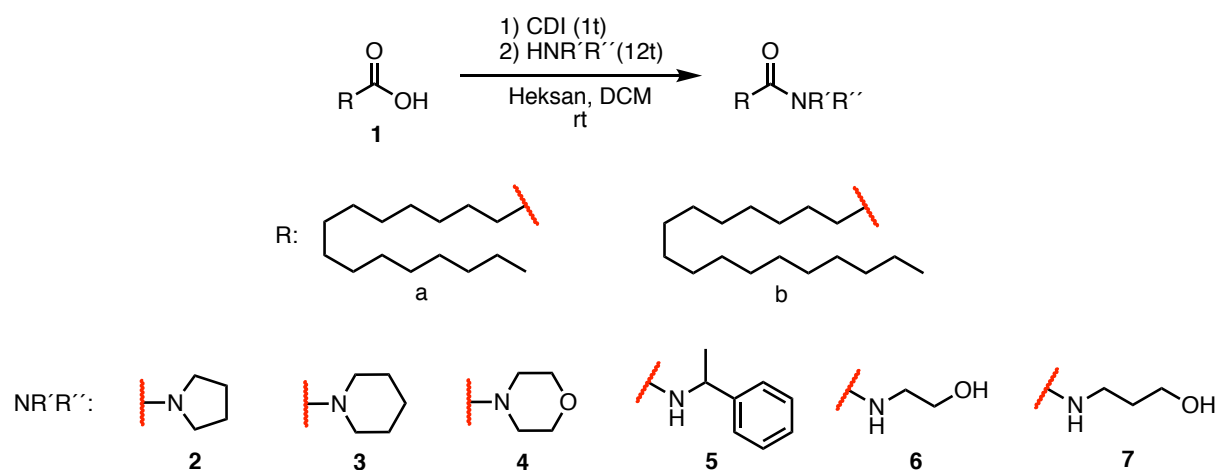
I tillegg til denne oppgaven jobber andre studenter i gruppen med syntese av andre fettsyreamider, slik at omfanget og begrensningene til metoden blir enda mer kartlagt.

## 2 Resultater og diskusjon

### 2.1 Videreutvikling av protokoll for amiddannelse med CDI

Protokollen for amiddannelse med CDI som koblingsreagens har tidligere gitt svært gode resultater ved tillagning av flerumettede fettsyreamider. Med få ekvivalenter av reagenser og enkel opparbeidelse ble 24 fettsyreamider produsert med over 90% utbytte.<sup>58</sup>

Det ble forsøkt å bruke den samme protokollen for tillagning av mettede fettsyreamider, noe som viste seg å ikke være like vellykket. Utbyttene i reaksjonene var dårligere, i tillegg krevde det en mer omfattende opparbeidelse for å få rent produkt. For å kunne produsere mettede fettsyreamider med høyest mulig utbytte, ble metoden videreutviklet for dette formålet. Detaljene for dette er beskrevet under. Deretter ble det dannet 12 mettede fettsyreamider som vist i Skjema 19.



Skjema 19. Reakjonsskjema for dannelse av mettede fettsyreamider

#### 2.1.1 Ufullstendig reaksjon

Det første problemet ved bruk av metoden for tillagning av mettede fettsyreamider var at den ga urent produkt. <sup>13</sup>C-NMR spekter ble tatt opp og viste at produktet inneholdt to karbonylgrupper. Det var til å begynne med uvisst hvilken forbindelse som forårsaket den andre karbonylresonansen.

Karbonylresonansen i produktet var nemlig ved et kjemisk skift på 2 ppm lavere enn i fettsyren som ble brukt som utgangsstoff. Det ble derfor antatt at biproduktet ikke var rester av fettsyren. For å være helt sikker på dette ble likevel utgangsfettsyren tilsatt NMR-prøven. Nytt opptak av <sup>13</sup>C-NMR spekter viste da at karbonylresonansen økte i intensitet og fikk

høyere kjemisk skift. Dermed ble det konkludert med at interaksjonene mellom fettsyre og amid påvirker det kjemiske skiftet til karbonylgruppa i fettsyren. Karbonylresonansen i spekteret skyldtes dermed ureagert fettsyre, noe som indikerer at reaksjonen ikke gir fullstendig omsetning av fettsyre.

Det ble endret på flere parametere for å forsøke å forskyve likevekten. Det ble forsøkt å forlenge reaksjonstiden mellom fettsyre og CDI til to timer, samt doble ekvivalentene av både CDI og amin. Reaksjonsblandingen ble også fortynnet med mer løsemiddel. Det ble også forsøkt å bruke andre løsemidler som fettsyrene var mer løselig i og både kloroform og tørr THF ble testet som løsemiddel. I et forsøk ble reaksjonsblandingen satt til reflux i 2 timer før tilsetning av amin, og ble deretter stående ved reflux i 12 timer. For å utelukke at det var vann tilstede i reaksjonen som kunne dekomponere CDI, ble det forsøkt å tørke fettsyrene før reaksjonen. Ingen av parameter-endringene ga ønsket effekt, og det var rester av fettsyre i samtlige av produktblandingene.

### 2.1.2 Heksan som løsningsmiddel

En teori på hvorfor de mettede fettsyrene ikke reagerer like godt som de umettede er at de aggregerer med hverandre. Mettede fettsyrer er lange, rette kjeder og aggregeringen gjør at de vil legge seg tett inntil hverandre. Dette fører til at syre-gruppen blir mindre tilgjengelig for reaksjon. De umettede fettsyrene derimot, har knekker i kjeden på grunn av alle dobbeltbindingene, og de vil derfor ikke ligge like tettpakket, og syregruppen vil være mer tilgjengelig.

Det ble forsøkt å bryte opp aggregeringen mellom de mettede fettsyrene ved å løse de i heksan. Heksan er også en mettet kjede, og det var derfor en teori om at heksan ville aggregerer med de mettede fettsyrekjedene på samme måte som de aggregerer med hverandre.

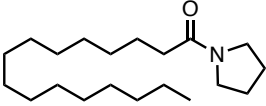
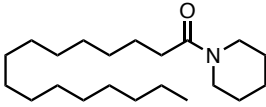
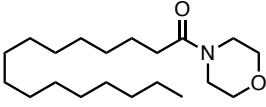
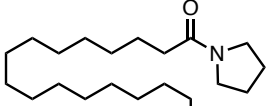
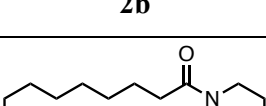
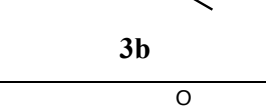
Fettsyrene var dårligere løselig i heksan enn i DCM, men etter omtrent 5 minutter med kraftig røring løste både palmesyre og stearinsyre seg i heksan. Det visste seg derimot at CDI ikke var løselig i heksan, og DCM ble derfor tilsatt som tilleggløsningsmiddel ved tilsetning av CDI.

Totalt 6 forbindelser ble laget med heksan og DCM som løsningsmiddel, og det ble i tillegg kjørt parallelle forsøk med kun DCM som løsemiddel for å kunne sammenligne resultatene.



Utbyttene var svært varierende mellom de ulike fettsyreamidene, se Tabell 1, noe som gjør at det er vanskelig å konkludere om tilstedeværelse av heksan økte utbyttene. Men siden tilstedeværelse av heksan åpenbart ikke gjorde utbyttene dårligere, ble heksan tilsatt som tilleggsløsningsmiddel i tillagning av fettsyreamider.

Tabell 1. Utbyttene til 6 fettsyreamider ved bruk av ulike løsningsmidler.

Amid	Utbytte med DCM som løsningsmiddel	Utbytte med heksan/DCM som løsningsmiddel
 <p><b>2a</b></p>	72%	71%
 <p><b>3a</b></p>	85%	87%
 <p><b>4a</b></p>	63%	91%
 <p><b>2b</b></p>	56%	93%
 <p><b>3b</b></p>	96%	64%
 <p><b>4b</b></p>	49%	74%

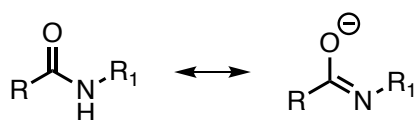
### 2.1.3 Geldannelse

Siden vi ikke klarte å få fullstendig omsetning av fettsyre i reaksjonen, var det rester av fettsyre i samtlige produkter. For å få rent produkt, måtte prøven bli vasket med base i to omganger. I samtlige av tillagningene ble det dannet en kraftig gel ved tilsetning av base, noe som gjorde fase-separasjonen i skilletrakta vanskelig. Det var veldig varierende hvordan gelen la seg i skilletrakta. Som regel lå den som et belte mellom vannfase og organisk fase, men den kunne også legge seg kun i organisk fase. Noen ganger var det gel i hele skilletrakta, og faseskille var derfor ikke synlig.

Det ble gjort flere forsøk på å løse opp gelen, uten hell. Løsningen ble sentrifugert, kjørt gjennom en glassintertrakt og til og med bestrålt med mikrobølger, uten at gelen gikk i oppløsning. I noen tilfeller ble faseskille mer synlig ved røring med pasteur-pipette fordi gelen da samlet seg. Dersom gelen la seg i hele skilletrakta ble det tilsatt saltlake for å få gelen mot den organiske fasen, og dette hjalp til en viss grad.

Det ble testet å la gelen være igjen i skilletrakta med vannfasen, men da sank utbyttet betraktelig. Gelen ble derfor tatt ut med organisk fase, men på grunn av svakt synlig faseskille fulgte det med en del vann. Prøven måtte derfor bli tørket med en god porsjon  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  over lengre tid. Ved filtrering ble gelen værende igjen i filterpapiret og dermed separert fra den organiske fasen.

Det er trolig både fettsyrene og amidene som danner gel. Amidbindingen er i teorien upolar, og burde ikke danne gel. Men i basisk miljø, kan nitrogenet avgi  $\text{H}^+$  og resonansformen i Skjema 20 under dannes. Ladningen som oppstår fører til at amid-bindingen blir polar, og dermed kan forbindelsen danne gel. De ulike amin-gruppene vil ha ulik forutsetning for geldannelse, og resonansformen kan dermed variere. Dette kan forklare de svært varierende utbyttene.



Skjema 20. Resonansformen til amidet i basisk miljø

Fettsyrene har en lang, upolar del og en svært polar del med ladning i basisk miljø. De er derfor gode kandidater for geldannelse. Det at fettsyrene også forårsaker geldannelse kan forklare hvorfor det dannes gel ved basetilsetning selv om utbyttene av amid er kvantitative.

#### 2.1.4 Løsningsmiddel i opparbeidelsen

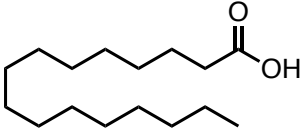

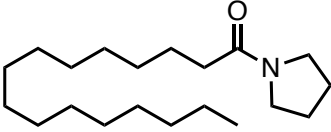
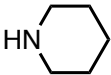
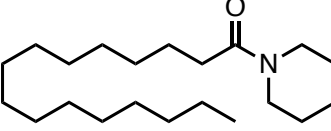
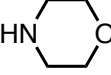
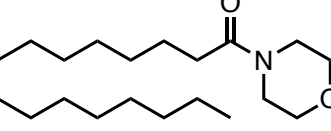
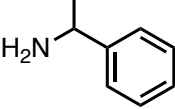
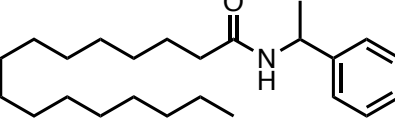
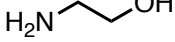
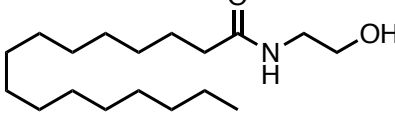

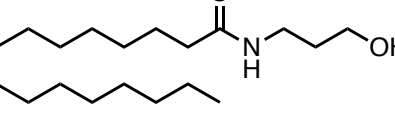
I den opprinnelige metoden ble det brukt DCM som løsningsmiddel i opparbeidelsen. Det var en teori om at bruk av EtOAc i opparbeidelsen ville øke utbyttet fordi de mettede fettsyreamidene var mer løselig i EtOAc enn DCM. Forbindelse **3a** ble forsøkt opparbeidet med DCM og EtOAc, og utbyttet ble det samme i de to forsøkene. DCM ble benyttet som løsningsmiddel i opparbeidelsen fordi det var lettere å håndtere emulsjonen i skilletrakta når organisk fase var i bunn, samt at DCM er lettere å dampe av enn EtOAc.

Fettsyreamider som ble tillaget fra aminene 2-aminoetanol og 3-amino-1-propanol var ikke løselig i hverken DCM eller EtOAc, og det ble derfor benyttet kloroform i opparbeidelsen av disse forbindelsene.

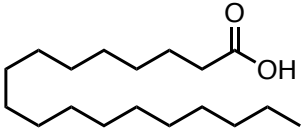

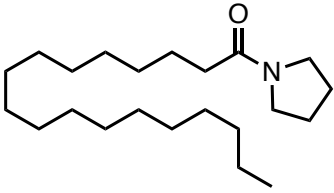
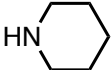
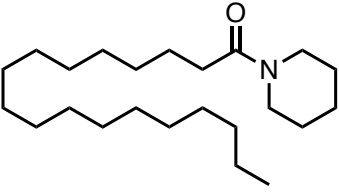
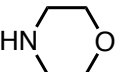
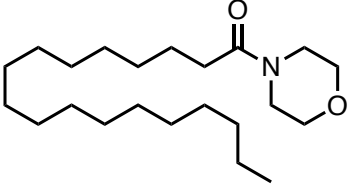
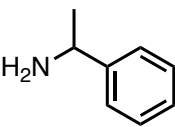
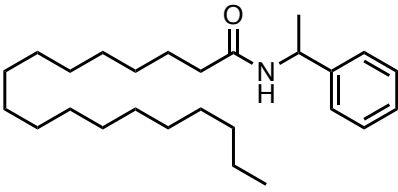
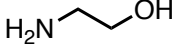
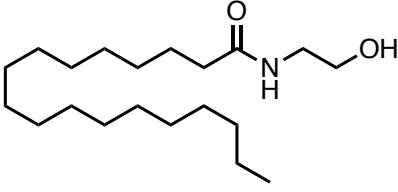

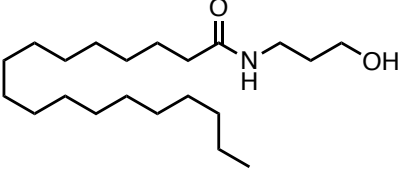
## 2.2 Syntese av fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre

Det ble syntetisert 12 fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre med den videreutviklede metoden for amiddannelse. Fettsyreamidene er fremstilt i Tabell 2, Tabell 3, samt Skjema 19. I samtlige amidbindingsreaksjoner ble det brukt CDI som koblingsreagens. Mekanismen for amidbindingsreaksjonen er vist i Skjema 16.

Tabell 2. Oversikt over syntetiserte fettsyreamider fra palmesyre

Fettsyre:	Amin:	Produkt:	Råutbytte:
 <b>1a</b> Palmesyre	 Pyrrolidin	 <b>2a</b>	71%
	 Piperidin	 <b>3a</b>	87%
	 Morfolin	 <b>4a</b>	63%
	 $\alpha$ -metylbensylamin	 <b>5a</b>	85%
	 2-aminoetanol	 <b>6a</b>	81%
	 3-amino-1-propanol	 <b>7a</b>	>96%

Tabell 3. Oversikt over syntetiserte fettsyreamider fra stearinsyre

Fettsyre:	Amin:	Produkt:	Råutbytte:
 <b>1b</b> Stearinsyre	 Pyrrolidin	 <b>2b</b>	93%
	 Piperidin	 <b>3b</b>	64%
	 Morfolin	 <b>4b</b>	>96%
	 α-metylbensylamin	 <b>5b</b>	74%
	 2-aminoetanol	 <b>6b</b>	>96%
	 3-amino-1-propanol	 <b>7b</b>	>96%

Som beskrevet tidligere, var opparbeidelsen av de mettede fettsyreamidene mer utfordrende enn i den opprinnelige metoden for umettede fettsyreamider. Utbyttene var også noe lavere for de fleste fettsyreamidene. Metoden er derfor ikke like optimal for syntese av mettede fettsyreamider som den er for de umettede variantene. Som nevnt tidligere krever ikke dannelse av de mettede fettsyreamidene like milde betingelser som de umettede. Det har faktisk blitt rapportert at flere mettede fettsyreamider er dannet ved hjelp av andre metoder med høye utbytter.

I studien til D'Oca *et. al.* ble nesten alle fettsyreamidene som er beskrevet syntetisert i denne oppgaven syntetisert ved hjelp av enten koblingsreagenset DCC eller ved dannelse av alkylester.<sup>16</sup> De har ikke rapportert utbytte for hvert enkelt forsøk, men de oppgir at utbyttene er fra 60-80%. Det betyr at ved bruk av CDI som koblingsreagens er utbyttene omtrent det samme eller litt høyere. Dersom man også tar med i betrakningen at DCC er giftig, er CDI helt klart mer fordelaktig.

I en annen studie har en rekke fettsyreamider, blant annet **3b** og **4b**, blitt syntetisert ved hjelp av  $\text{TiO}_2/\text{SO}_4^{2-}$  som katalysator. Metoden ga høye utbytter, blant annet 70% for fettsyreamid **3b** og 95% for **4b**.<sup>59</sup> Utbyttene for disse to forbindelsene er overraskende nok de samme som ved bruk av CDI.

Den metoden som trolig er mest vanlig for dannelse av mettede fettsyreamider er nok bruk av syreklorider. Det har blitt bevist fra en rekke uavhengige studier at mettede fettsyreamider kan dannes fra syreklorider med høye utbytter. Det er blant annet rapportert at fettsyreamid **6a** og **6b** har blitt syntetisert med 95% utbytte<sup>60,61</sup>, **4b** har blitt syntetisert med 89% utbytte<sup>62</sup> og **7a** har blitt syntetisert med 82% utbytte<sup>63</sup> ved hjelp av syreklorid. Det er også rapportert at fettsyreamidene **2a** og **2b**, er syntetisert med 94% utbytte ved bruk av deoksofluor reagenser.<sup>64</sup> Igjen er utbyttene ganske like som ved bruk av CDI.

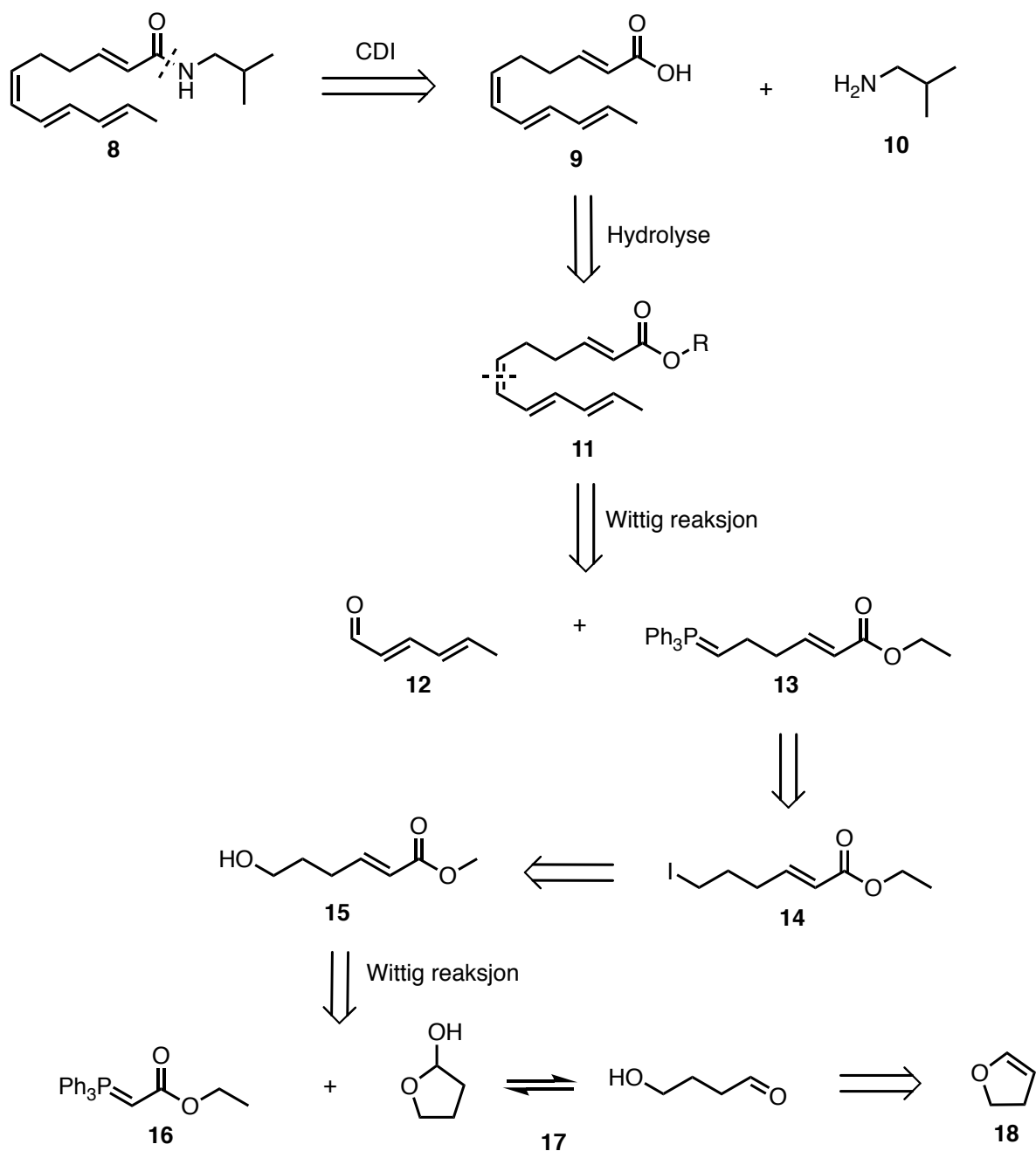
Dette viser at mettede fettsyreamider kan syntetiseres ved bruk av mange ulike metoder, og at flere av metodene gir omtrent like gode resultater som ved bruk av CDI. De mettede fettsyrene er stabile forbindelser, og koblingsreagensene må derfor ikke være like milde som for umettede fettsyrer.

Resultatene viser også at CDI er et svært godt alternativ for dannelse av mettede fettsyreamider da metoden gir omtrent like høye utbytter sammenlignet med andre metoder. I tillegg er CDI et billig reagens, det er ikke giftig samt at den har en mild lukt sammenlignet med syrekloridene. Resultatene viser dessuten at med små modifikasjoner fra den opprinnelige metoden, fungerer denne metoden for tillagning av en rekke mettede fettsyreamider, noe som betyr at bruk av CDI som koblingsreagens kan anses som en generell metode for dannelse av fettsyreamider.

### 2.3 Forsøk på syntese av $\alpha$ -sanshool

Det var av interesse å syntetisere (*2E,6Z,8E,10E*)-*N*-isobutyl-dodeka-2,6,8,10-tetraenamid (**8**), også kjent som  $\alpha$ -sanshool fordi forbindelsen har vist interessant biologisk aktivitet.<sup>65</sup>  $\alpha$ -sanshool gir blant annet en brennende følelse (riktignok mye mildere enn capsaicin), samt prikking og nummenhet i munnhulen.  $\alpha$ -sanshool har blitt isolert fra smalbladet solhatt (*Echinacea angustifolia*), samt flere arter innenfor plantefamilien *Zanthoxylum*.<sup>65</sup>

Retrosyntesen av **8** er vist i Skjema 21. Den går ut på å behandle 3,4-dihydrofuran (**18**) med syre slik at det dannes 2-hydroksytetrahydrofuran, som er i likevekt med den åpenkjedede 4-hydroksybutanal (**17**). Deretter skal **17** reagere i en Wittig-reaksjon slik at det dannes en *E*-dobbeltbinding i esteren **15**. Le Chateliers prinsipp vil sørge for full omdannelse av **17**. Videre omdannes **15** til trifosfonium-saltet **13** ved at hydroksylgruppen erstattes med trifenylfosfin via jodidet **14**. Saltet **13** blir reagert i nok en Wittig-reaksjon for å generere *Z*-dobbeltbindingen i esteren **11**. Videre skal **11** hydrolyseres til fettsyren **9**. Målmolekylet **8** skal dannes via en amidierungsreaksjon med CDI mellom fettsyre **9** og amin **10**.



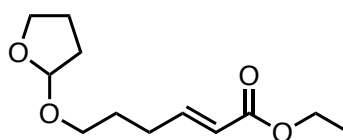
Skjema 21. Retrosyntese av **8**

Litteraturprosedyrer ble fulgt for å danne **17**,<sup>66</sup> og utbyttet fra reaksjonen var 77%. Det var vanskelig å tolke spektraldata på grunn av likevekten mellom 2-hydroxytetrahydrofuran og den åpenkjedede 4-hydroxybutanal. Ifølge NMR-spektrene av forbindelsen var det riktignok ingen tvil om at det var et aldehyd tilstede, samt at alt av startmaterialet **18** var konsumert. I tillegg viste <sup>1</sup>H-NMR spekteret at det var resonanser ved 5 ppm, noe som indikerer tilstedeværelse av halvacetalet. Dette bekreftes i <sup>13</sup>C-NMR spekteret, da det er resonans ved 100 ppm. Det at det er to resonanser ved 100 ppm i <sup>13</sup>C-NMR spekteret tyder på at det kan



være en tredje forbindelse i blandingen. Likevekten **17** ble likevel ikke rensset ytterligere før neste reaksjon, i likhet med prosedyren i litteraturen.<sup>66</sup>

Forbindelse **15** ble forsøkt syntetisert med en Wittig-reaksjon,<sup>66</sup> men NMR-spekteret av det rensede stoffet viste at det isteden var acetalet **19** som hadde blitt dannet. Dette kan forklares med at det dannede produktet **15** reagerte med utgangsstoffet fra forrige reaksjon, **18**, og beskyttet hydroksylgruppen. Basert på spektraldata fra dannelse av **17** er det likevel mer sannsynlig at **18** beskyttet hydroksylgruppen i 4-hydroksybutanal før Wittig-reaksjonen ble utført. Det forklarer at det var to acetaler i blandingen av **17**, at det ikke var rester av **18** i blandingen og at **19** blir dannet istede for **15**.



**19**

Opparbeidelsen av **19** var vanskelig på grunn tilstedeværelse av det tungtløselige biproduktet fra Wittig-reaksjonen, trifenyfosfinoksid. For å få separert trifenyfosfinoksid fra produktet ble prøven tilsatt heksan og filtrert i flere omganger. Trifenyfosfinoksid er ikke løselig i heksan, og ble værende igjen i filterpapiret, mens produktet var løselig i heksan. Trolig ble en del av produktet også igjen i filteret.

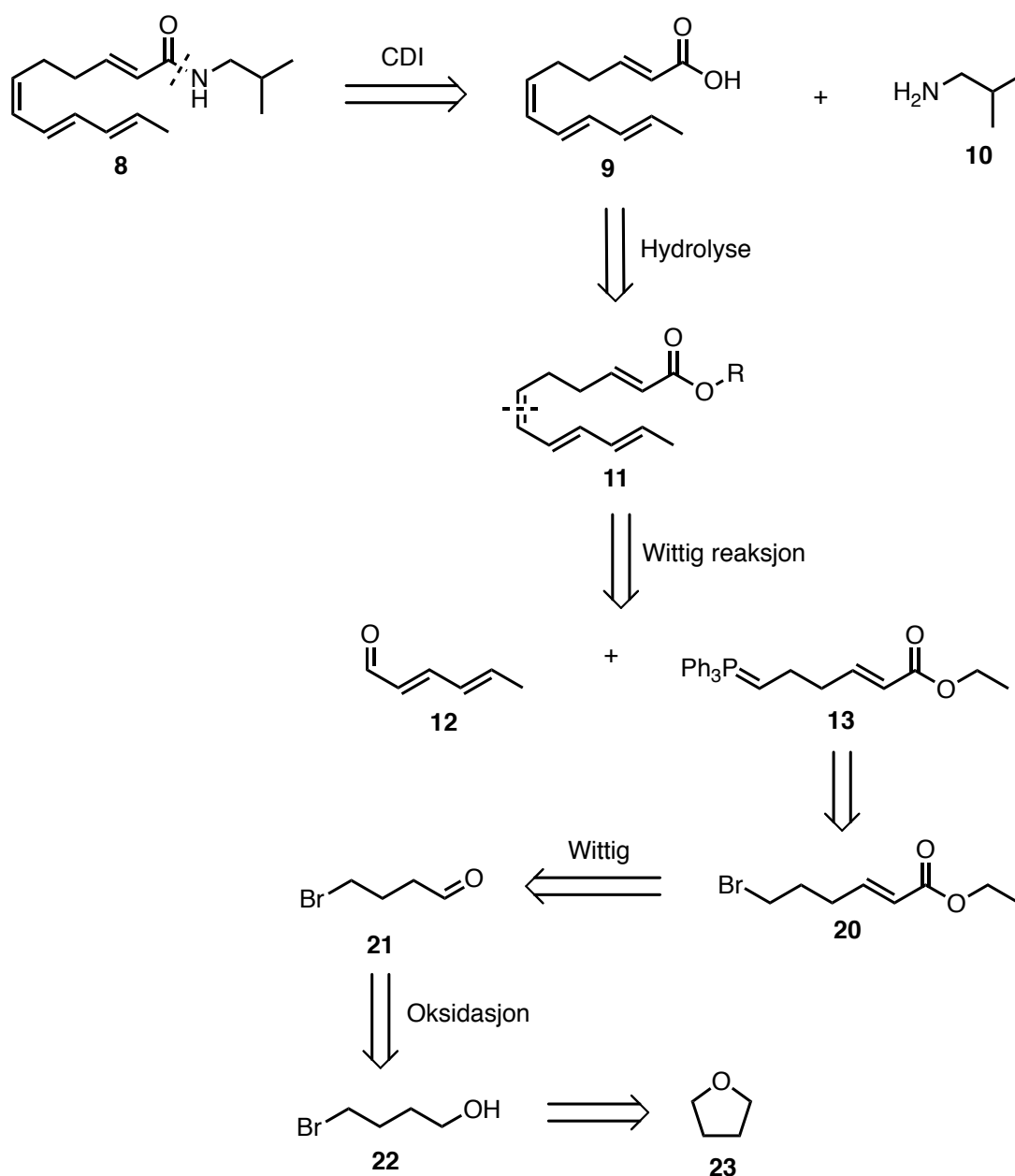
For å få dannet **15** som planlagt, ble **19** behandlet med  $\rho$ -toluensulfonsyre. Utbytte fra **17** til **1** ble 1%. Det lave utbyttet skyldes nok hovedsakelig den vanskelige opparbeidelsen fra Wittig-reaksjonen.

Det ble forsøkt å minske opprensingsproblemene, samt øke utbyttet, av **1** ved å syntetisere den ved Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaksjon.<sup>67</sup> Reaksjonen var ikke vellykket, og det ble ikke dannet produkt. Dette skyldes trolig at basen som ble brukt var for svak. Reaksjonen ble ikke gjentatt med sterkere base på grunn av de tidligere problemene med urent utgangsstoff.

I et forsøk på å forbedre synteserekken ble det ble forsøkt å rense **17**, slik at ikke mellomproduktet **19** skulle kunne dannes i neste reaksjon. Det ble først forsøkt å destillere

prøven, men destillatene var like råoljen. Det ble også forsøkt å rense stoffet på silikakolonne, men heller ikke gjorde at vi fikk rent produkt.

På grunn av problemene beskrevet over, ble det bestemt at vi skulle utføre syntesen på annet vis. En alternativ retrosyntese av målmolekylet er vist i Skjema 22. Her starter syntesen med åpning av tetrahydrofuran (**23**) til 4-bromobutan-1-ol (**22**). Videre skal **22** oksideres til aldehydet **21**, og deretter skal Wittig-reaksjon eller Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon utføres slik at trifosfonium-saltet **13** blir dannet via bromidet **20**. Resten av syntesen er lik som i Skjema 21.



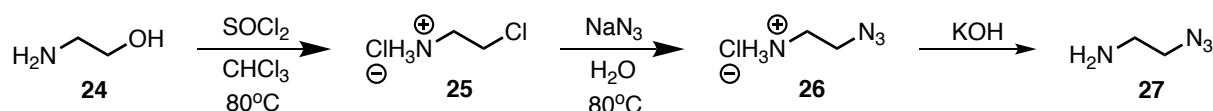
Skjema 22. Alternativ retrosyntese av **8**

På grunn av tidsmangel ble ikke den nye synteseveien påbegynt.

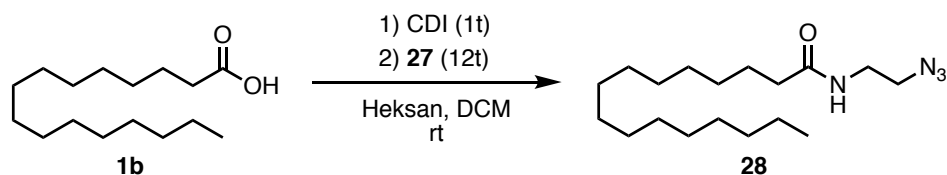
## 2.4 Dannelse av azid-gruppe på fettsyreamid

Azider kan reagere med alkyner og danne triazoler i en 1,3-dipolar sykkloaddisjonsreaksjon. Ved bruk av Cu(I) som katalysator blir reaksjonen meget regioslektiv og gir kun 1,4-triazoler. Denne reaksjonen er den mest kjente innenfor click-kjemi og kjennetegnes ved at den ofte gir høye utbytter, er robust, enkel, ikke-sensitiv og svært anvendelig ovenfor en rekke ulike molekyler.<sup>68</sup> Click-kjemi har vist seg å være svært nyttig innenfor syntese av legemidler,<sup>68, 69</sup> og det er derfor av interesse å danne azider på biologisk aktive forbindelser slik at det deretter kan utføres click-kjemi.

På grunn av fettsyreamidenes omfattende biologiske aktivitet var det derfor av interesse å danne en azid-gruppe på et fettsyreamid. Dette ble gjort ved å først syntetisere 2-azido-1-amin (**27**) fra 2-aminoetanol (**24**) (Skjema 23), og deretter koble aminet på palmesyre ved hjelp av amidbindingsreaksjon med CDI (Skjema 24). Dette førte til dannelse av *N*-(2-azidoethyl)palmitamide (**28**).



Skjema 23. Syntesevei for dannelse av 2-azidoetan-1-amine



Skjema 24. Dannelse av *N*-(2-azidoethyl)palmitamide

Aminet **27** ble syntetisert ifølge litteraturprosedyre<sup>70</sup>. Det ble raskt avklart at forbindelsen er svært flyktig, noe som førte til svært lave utbytter. Det ble forsøkt å øke utbyttene ved å destillere av løsningsmiddelet ved atmosfærisk trykk, men det førte til at alt produkt dampet bort. Løsningen ble derfor dampet forsiktig på rotavapor.

Det var en teori om at problemet med flyktighet kunne løses ved å avslutte syntesen før det siste trinnet i synteseveien vist i Skjema 23, altså beholde saltet **26**. Saltet kunne nemlig blitt brukt i amidierungsreaksjonen, da saltet ville ha fribaset seg med imidasol i reaksjonsblandingen og deretter reagert med fettsyre som et vanlig amin. I teorien ville saltet som ble dannet vært en blanding av **26**, NaCl og NaN<sub>3</sub>. Dette ville ikke vært noen hindring i den kommende amidierungsreaksjonen, da forurensningene ville legge seg i vannfase i opparbeidelsen. Det ville derimot vært vanskelig å bestemme mengden av **26** i blandingen, men det hadde vært mulig å tilsette et stort overskudd av saltet.

Det ble forsøkt å danne **26**, men det var vanskelig å se hvorvidt det hadde blitt dannet produkt eller ikke. IR-spekteret av saltet viste en tydelig absorpsjon ved 2100 cm<sup>-1</sup>, som tyder på tilstedeværelse av azid, men det er mulig at det kun var NaN<sub>3</sub> som utløste signalet. NMR-spekteret viste to CH<sub>2</sub>-grupper, men det var vanskelig å si om disse tilhørte produktet **26**, mellomproduktet **25** eller utgangsstoffet **24**. Vi kunne ha forsøkt å reagere saltet med en fettsyre for å se om det ønskede amidet hadde blitt dannet, men det viste seg å være svært vanskelig å få saltet fritt for vann. Vann ble brukt som løsemiddel i den siste reaksjonen i syntesen, og ble ikke borte fra saltet ved bruk av hverken rotavapor eller eksikator over flere dager. Siden koblingsreagenset i amidierungsreaksjonen, CDI, er svært sensitivt for vann, ble ikke den planlagte amidierungsreaksjonen med fettsyre utført.

På grunn av tidsmangel ble ikke metoden for dannelse av aminet **27** optimalisert. Reaksjonen ble utført i stor skala for å produsere nok av **27** til at amidierungsreaksjonen med **1b** kunne gjennomføres. Det dannede aminet var ikke rent, men inneholdt rester av vann og dietyler. Det var derfor vanskelig å bestemme korrekt utbytte, men det er lavere enn 8%. På grunn av flyktigheten til **27** ble det ikke rensset ytterligere, da mer inndamping ville ført til tap av stoff.

Aminet **27** ble så reagert med **1b** i en amidierungsreaksjon med CDI. Siden aminet inneholdt rester av vann, ble aminet løst i DCM og tørket med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> før tilsetning til reaksjonsblandingen, for å unngå dekomponering av CDI. Fettsyreamidet **28** ble dannet med 21% utbytte. NMR-spekter av råproduktet viste at det inneholdt rester av imidasol og fettsyre, selv om prøven hadde blitt vasket med både syre og base i opparbeidelsen. Råproduktet ble derfor rensset på kolonne. Amidet koeluerte med den del av fettsyren, og prøven ble derfor vasket med base i to omganger for å få rent produkt.

Det at det var så mye ureagert fettsyre i råproduktet skyldes trolig at det ikke var overskudd av **27** i reaksjonsblandingen, da det er vist tidligere i denne oppgaven at amidbindingsreaksjon med CDI gir høyere utbytter dersom man er sikker på overskudd av amin. Som beskrevet over var det usikkert hvor mye av aminet **27** som hadde blitt dannet, da råproduktet var urent. Det er også sannsynlig at en del av aminet fordampet vekk før det fikk reagert med fettsyre.

Dette viser at det er mulig å danne fettsyreamidet **28** i en amidierungsreaksjon med CDI, og at utbyttet trolig vil øke dersom metoden for dannelse av aminet **27** blir optimalisert. Videre arbeid vil være å utføre click-kjemi på fettsyreamidet **28**.

### 3 Konklusjon og veien videre

Metoden som tidligere har blitt utviklet for syntese av umettede fettsyreamider har i denne oppgaven blitt videreutviklet for syntese av mettede fettsyreamider. Opparbeidelsen av de mettede fettsyreamidene var vanskeligere enn for de umettede, og utbyttene var også lavere. Det viste seg likevel at med små modifikasjoner av metoden kunne mettede fettsyreamider bli dannet med utbytter som tilsvarende andre rapporterte metoder. Dette gjør at CDI kan anses som en gunstig og generell metode for syntese av fettsyreamider.

Det har blitt syntetisert 12 mettede fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre ved bruk av CDI som koblingsreagens. Videre arbeid vil bestå av å sende forbindelsene til biologisk testing.

Det ble forsøkt å totalsyntetisere fettsyreamidet  $\alpha$ -sanshool. Det var en del problemer med de første reaksjonene, og den planlagte synteseveien ble derfor forkastet. På grunn av tidsmangel ble ikke syntesen fullført. Veien videre vil bestå av å prøve en annen syntesevei.

Et azid-amin ble syntetisert og deretter koblet på palmesyre slik at det ble dannet et fettsyreamid med en azid-gruppe. Aminet som ble dannet var svært flyktig, noe som førte til lave utbytter. Dersom dannelsen av aminet blir optimalisert, er det mye som tyder på at fettsyreamidet kan dannes med høyere utbytter. På grunn av tilstedeværelse av azid-gruppen kan det videre utføres click-kjemi på fettsyreamidet.

## 4 Eksperimentelt

### 4.1 Generelt

Alle forsøk ble gjort i N<sub>2</sub>-atmosfære, med mindre annet er presisert. I reaksjoner hvor CDI ble benyttet ble kolben flambert og avkjølt under N<sub>2</sub> atmosfære før bruk for å fjerne vann fra glasset. Alle løsemidlene som ble brukt var av teknisk kvalitet.

Til tynnsjiktskromatografi ble plater av typen TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> benyttet, og det ble brukt kaliumpermanganat for fremkalling. Ved opprensning med kolonnekromatografi ble «Silica gel 60 (0,040-0,063mm)» fra Merk benyttet.

NMR spektre ble tatt opp på et instrument av typen Bruker Ascend 400. Spektrene ble tatt opp ved 25°C, 400 MHz for <sup>1</sup>H NMR og 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR. Samtlige prøver ble løst opp i kloroform-d, CDCl<sub>3</sub> og aksene til spekteret ble kalibrert etter løsningsmiddelet, δ7,26 i <sup>1</sup>H-NMR og δ77,36 i <sup>13</sup>C-NMR. I rapportering av NMR-skift og koblingskonstanter er det brukt punktum i stedet for komma, eksempelvis 3.5 i stedet for 3,5.

IR-spektre ble tatt opp på et Agilent 5500 Series FITR instrument med en ATR diamantcelle, og MS-spektre ble tatt opp et instrument av typen Autospec Ultima (EI/70ev) fra Micromass Ltd.

For fettsyreamiddannelse er kun struktur av målmolekylet vist i eksperimentelt fordi dette ble ansett som ryddigere. Reaksjonene er vist i Skjema 19 og Skjema 24. For øvrige reaksjoner er reaksjonsskjema vist.

## 4.2 Generell fremgangsmåte for amidering

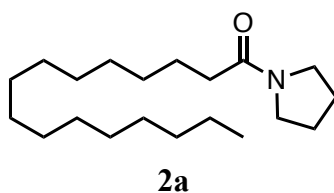
Fettsyre (1,0 mmol) ble løst i heksan (10 mL) og tilsatt CDI (0,178 g, 1,1 mmol, 1,1 ekv). Deretter ble DCM (5 mL) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 1t. Til slutt ble amin (1,2 mmol, 1,2 ekv) tilsatt og reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 12t.

Reaksjonsblandingen ble fortynnet med DCM eller kloroform (10 mL) og tilsatt HCl (1,6M, 20 mL). Fasene ble separert i en skilletrakt og vannfasen ble ekstrahert med DCM eller kloroform (3 x 10 mL). Deretter ble den organiske fasen vasket med NaOH (1M, 2 x 20 mL), før den ble tørket godt med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 30 min og dampet inn på rotavapor. Hvilket løsemiddel som ble brukt i opparbeidelsen er angitt for hver reaksjon.

Til slutt ble 0,030 g av fettsyreamidet rensert opp på mikrokolonne, med mindre annet er presisert.

## 4.3 Syntese av fettsyreamider fra palmesyre og stearinsyre

### 4.3.1 Syntese av 1-(pyrrolidin-1-yl)heksadekan-1-on (**2a**)



#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **2a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var pyrrolidin (0,10 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 71%

Rf: 0,14 (30% EtOAc i heksan)

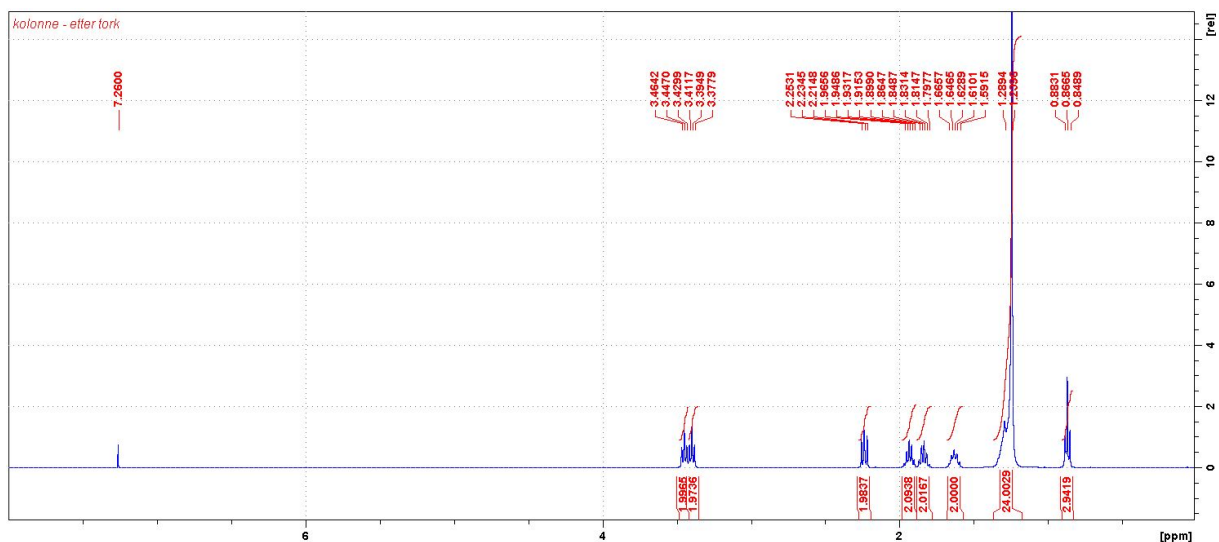
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.45 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.40 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.24 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.93 (p,  $J=6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 1.83 (p,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 1.63 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.87 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.18 ( $\text{C=O}$ ), 46.93, 45.88 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 35.20 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.25, 30.01, 30.00, 29.97, 29.89, 29.86, 29.81, 29.68, 26.47, 25.30, 24.75, 23.01 ( $\text{CH}_2 \times 15$ , noen resonanser er identiske), 14.44 ( $\text{CH}_3$ ).

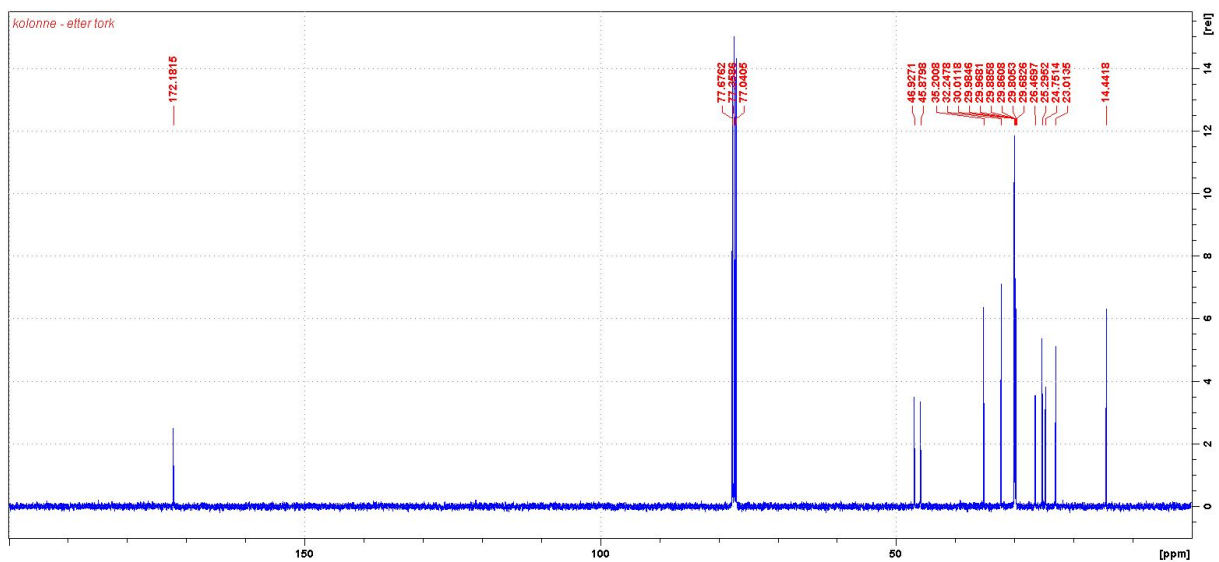
IR: 2924, 2852, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS: Beregnet masse: 309,3032. Funnet masse: 309,3046

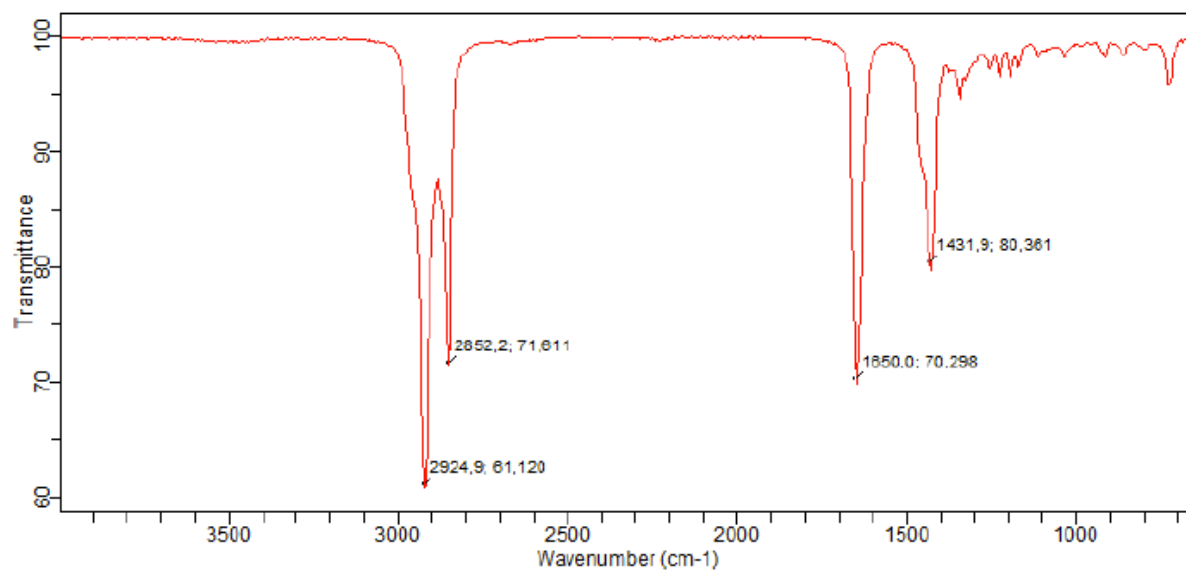




Spekter 1.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2a

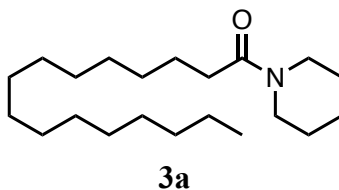


Spekter 2.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2a



Spekter 3. IR-spekter av forbindelse 2a

#### 4.3.2 Syntese av 1-(piperidin-1-yl)heksadekan-1-on (**3a**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **3a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var piperidin (0,12 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 87%

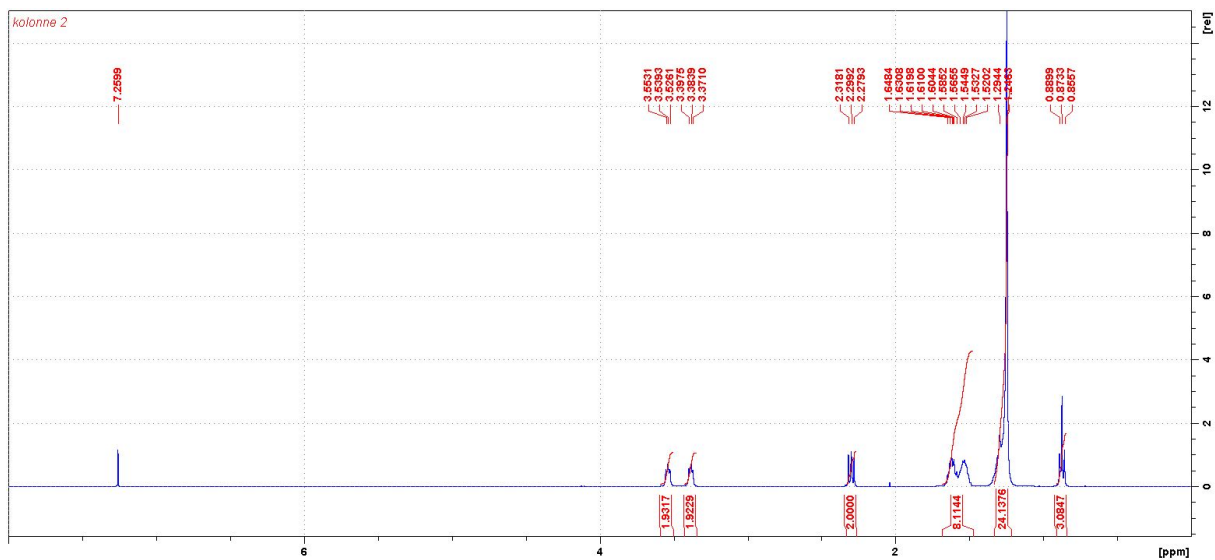
Rf: 0,43 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.54 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.38 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.30 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.65-1.52 (m, 8H,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.87 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

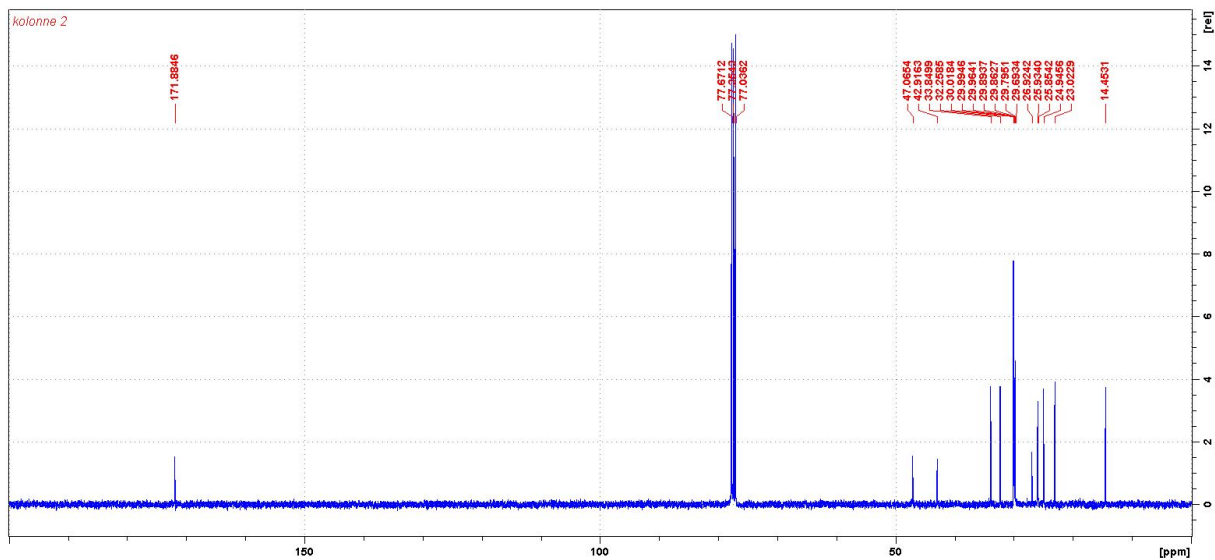
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.89 ( $\text{C=O}$ ), 47.07, 42.92 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 33.85 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.26, 30.02, 30.00, 29.96, 29.89, 29.86, 29.80, 29.69, 26.92, 25.92, 25.93, 24.95, 23.02 ( $\text{CH}_2 \times 16$ , noen resonanser er identiske), 14.45 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 2919, 2852, 1650  $\text{cm}^{-1}$

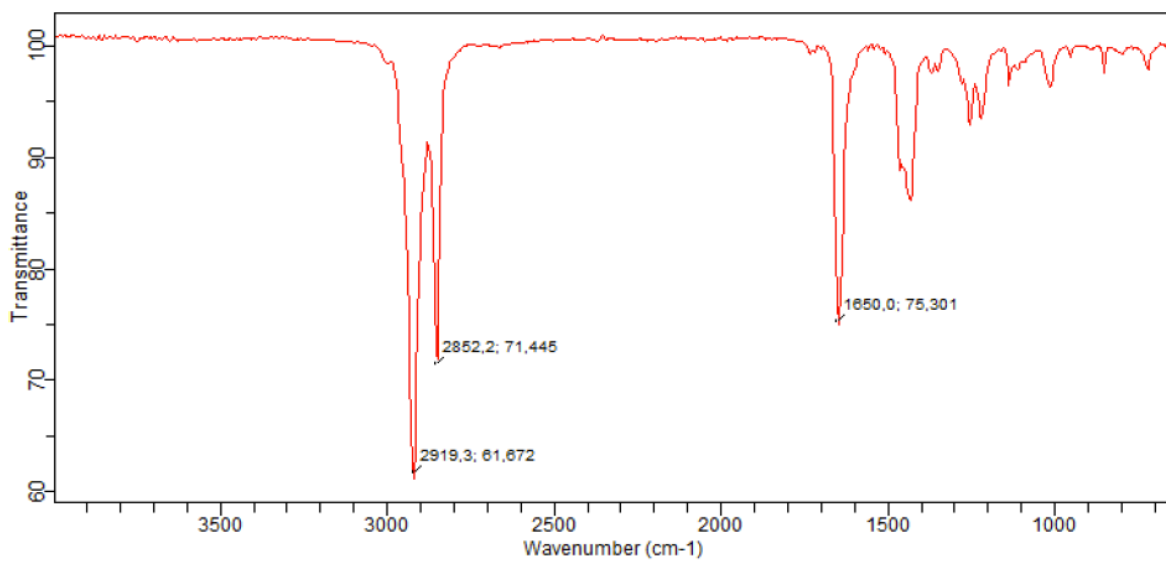
HR-MS: Beregnet masse: 323,3188. Funnet masse: 323,3179



Spekter 4.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 3a

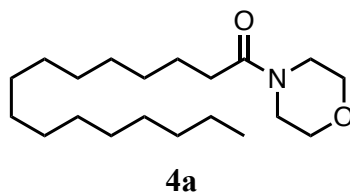


Spekter 5.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 3a



Spekter 6. IR-spekter av forbindelse 3a

### 4.3.3 Syntese av 1-morfolinoheksadekan-1-on (**4a**)



#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **4a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var morfolin (0,11 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 63%

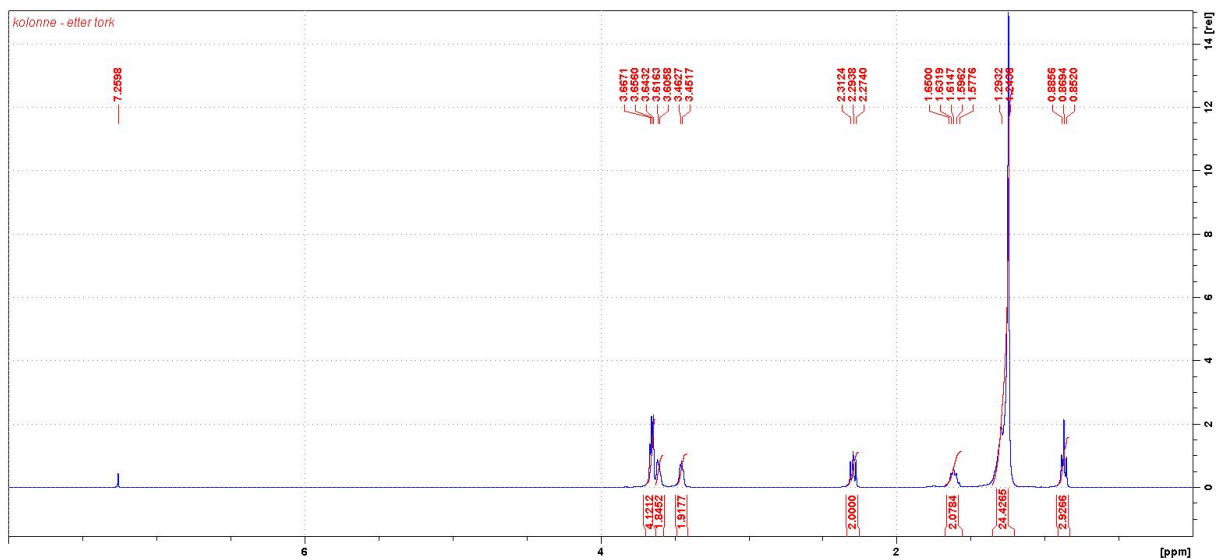
Rf: 0,23 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3.61 (t,  $J=4.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.45 (t,  $J=4.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.29 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.61 (p,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.87 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

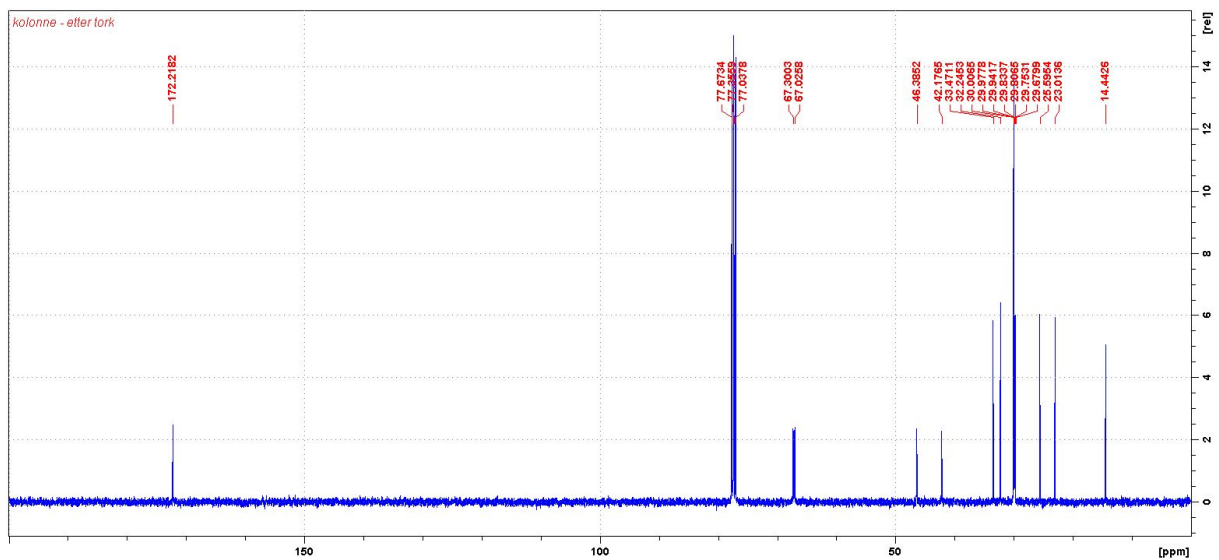
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.22 ( $\text{C=O}$ ), 67.30, 67.03 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 46.39, 42.18 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 33.47 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.25, 30.01, 29.98, 29.94, 29.83, 29.81, 29.75, 29.68, 25.60, 23.01 ( $\text{CH}_2 \times 13$ , noen resonanser er identiske), 14.44 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 2919, 2852, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

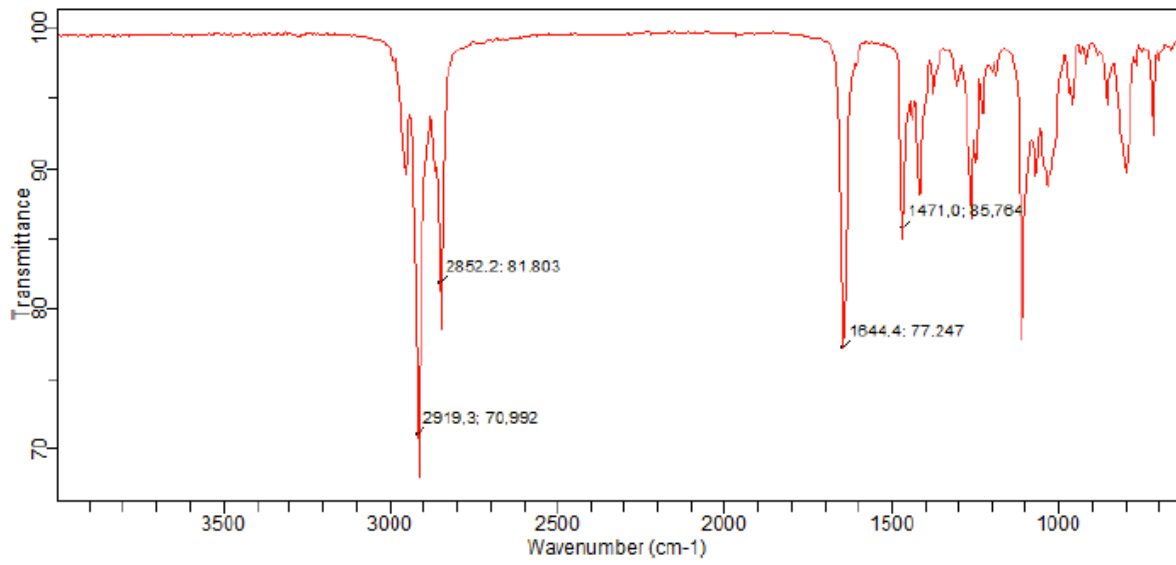
HR-MS: Beregnet masse: 325,2981. Funnet masse: 325,2961



Spekter 7.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4a



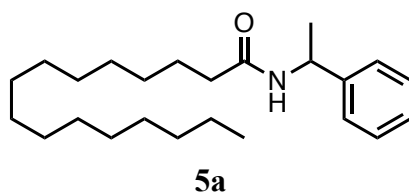
Spekter 8.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4a



Spekter 9. IR-spekter av forbindelse 4a



#### 4.3.4 Syntese av *N*-(1-fenyletyl)palmitamid (**5a**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **5a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var  $\alpha$ -metylbensylamin (0,15 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 85%

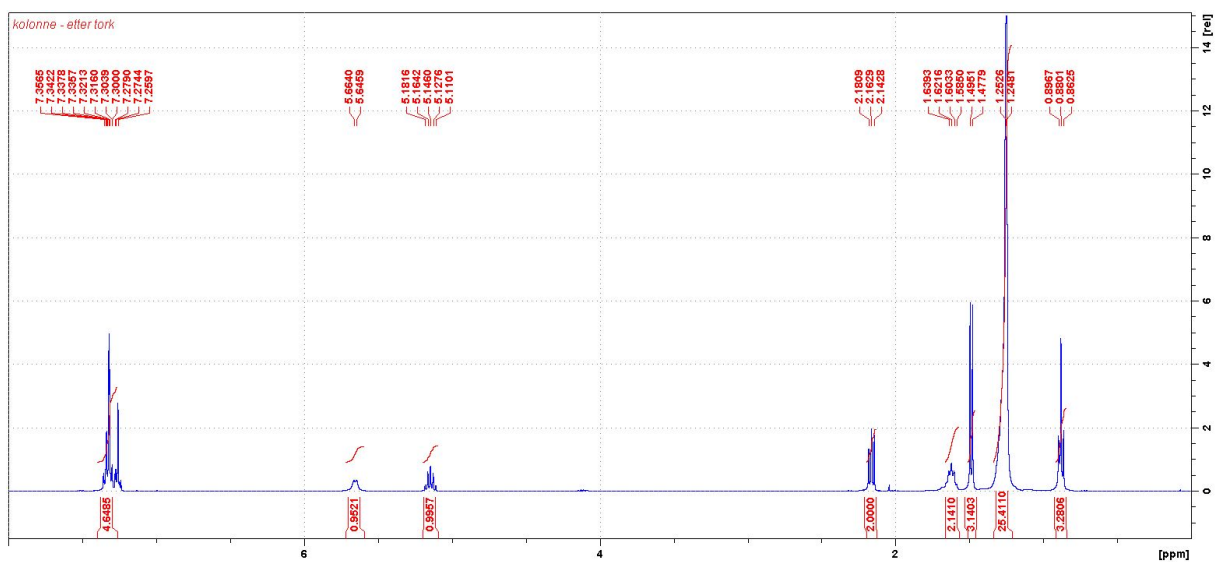
Rf: 0,45 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.27 (m, 5H,  $\text{CH}_x5$ ), 5.66 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 5.15 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{N-CH}$ ), 2.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.62 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.49 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.88 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

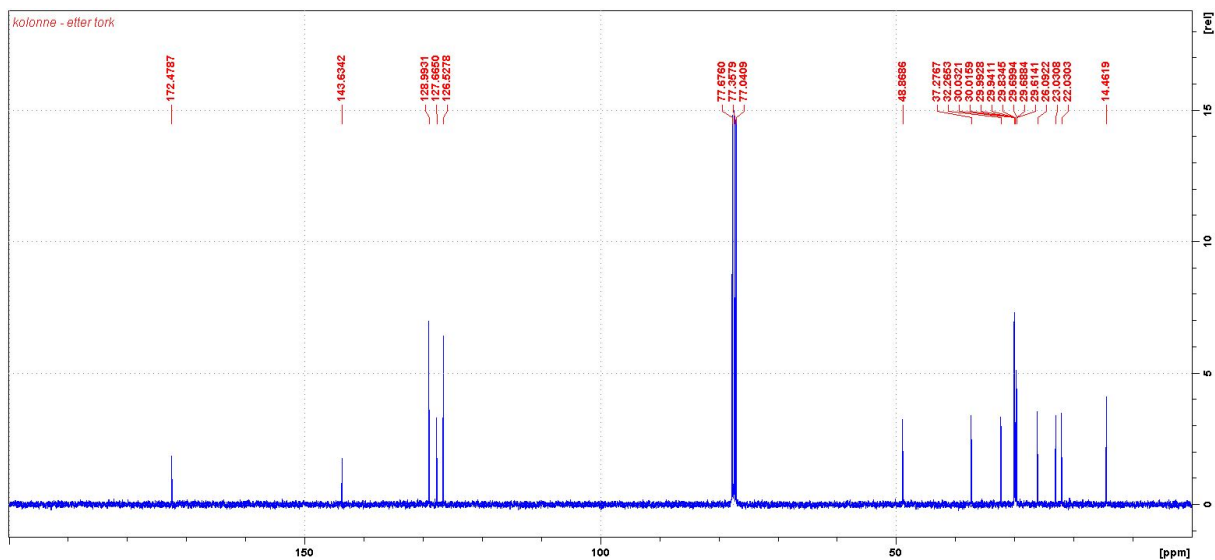
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.48 ( $\text{C=O}$ ), 143.63 ( $\text{CH-CH-N}$ ), 128.99, 127.67, 126.53 ( $5 \times \text{CH}$ , noen resonanser er identiske), 48.87 ( $\text{CH-N}$ ), 37.28 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.27, 30.03, 30.02, 29.99, 29.94, 29.83, 29.70, 29.67, 29.61, 26.09, 23.03 ( $\text{CH}_2 \times 13$ , noen resonanser er identiske), 22.03 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 14.46 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

IR: 3299, 2919, 2852, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

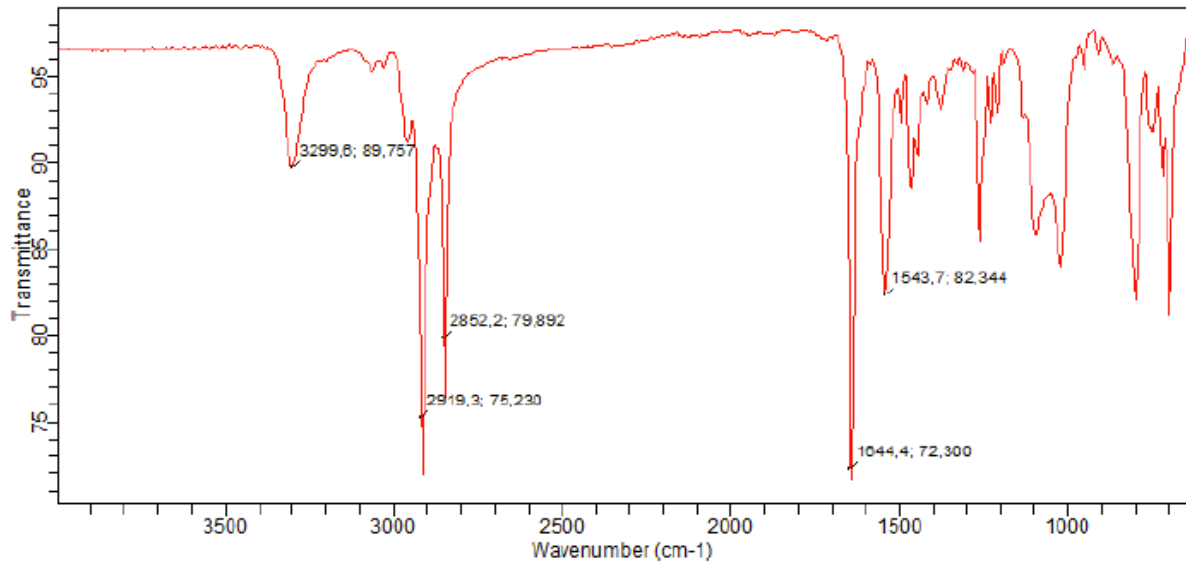
HR-MS: Beregnet masse: 359,3188. Funnet masse: 359,3184.



Spekter 10.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5a

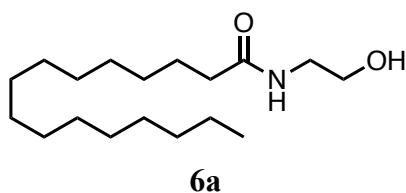


Spekter 11.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5a



Spekter 12. IR-spekter av forbindelse 5a

#### 4.3.5 Syntese av *N*-(2-hydroksyetyl)palmitamid (**6a**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **6a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var 2-aminoetanol (0,08 mL, 1,2 mmol). Kloroform ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen. Forbindelsen ble ikke rensset på mikrokolonne, fordi det ble ansett som rent nok.

Utbytte: 81%

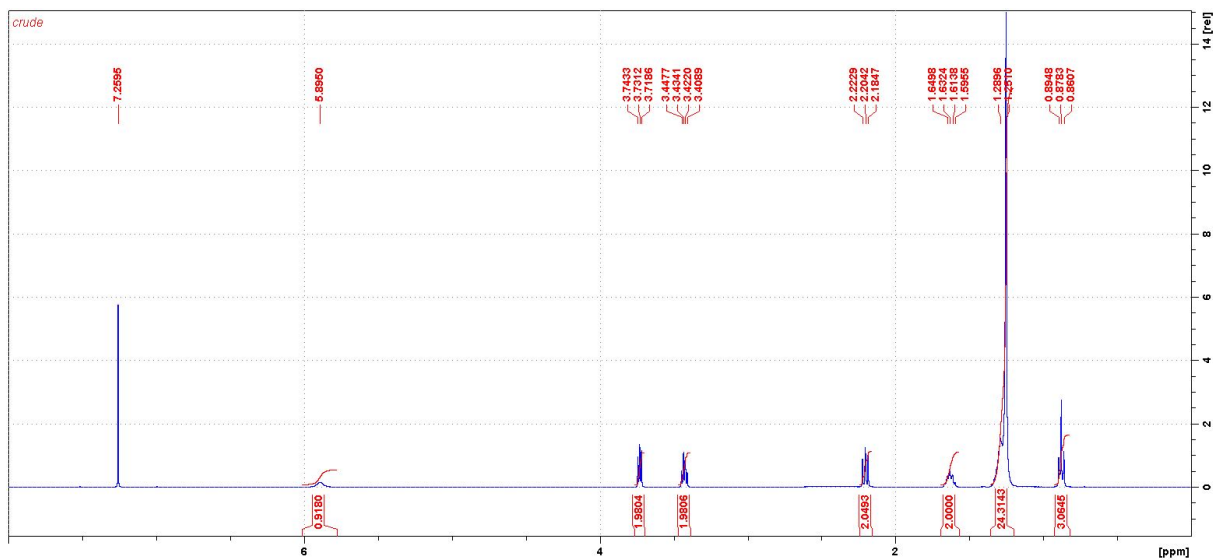
Rf: 0,08 (EtOAc)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.90 (s, 1H, NH), 3.73 (t,  $J=4.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.43 (q,  $J=5.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.63 (p,  $J=7.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.88 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

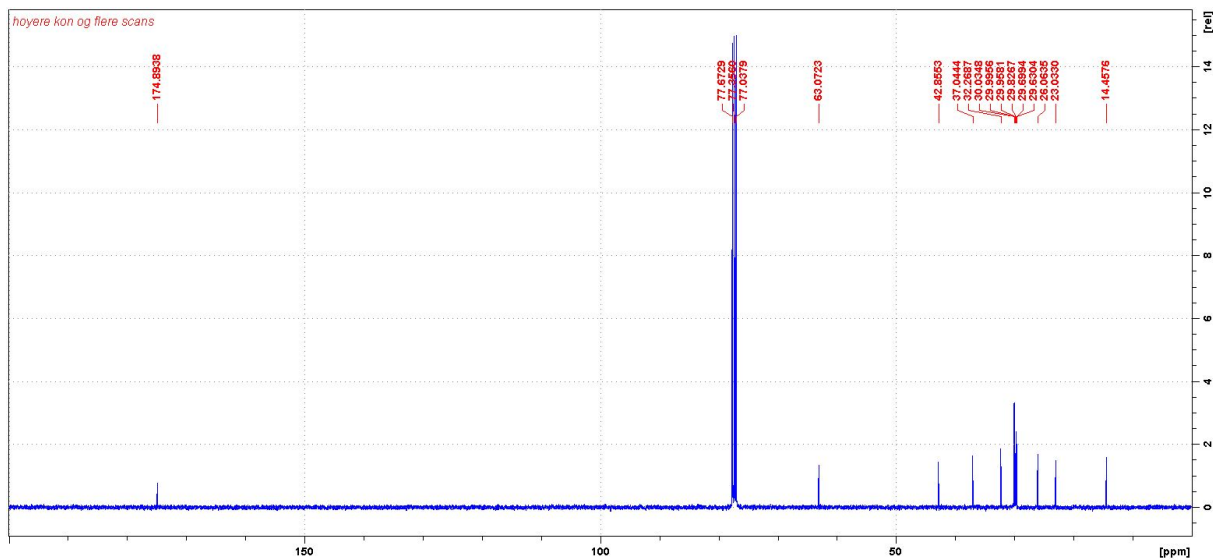
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.89 ( $\text{C=O}$ ), 63.07 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 42.86 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 37.04 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.27, 30.03, 30.00, 29.96, 29.83, 29.70, 29.63, 26.06, 23.03 ( $\text{CH}_2 \times 13$ , noen resonanser er identiske), 14.46 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 3294, 2919, 2852, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

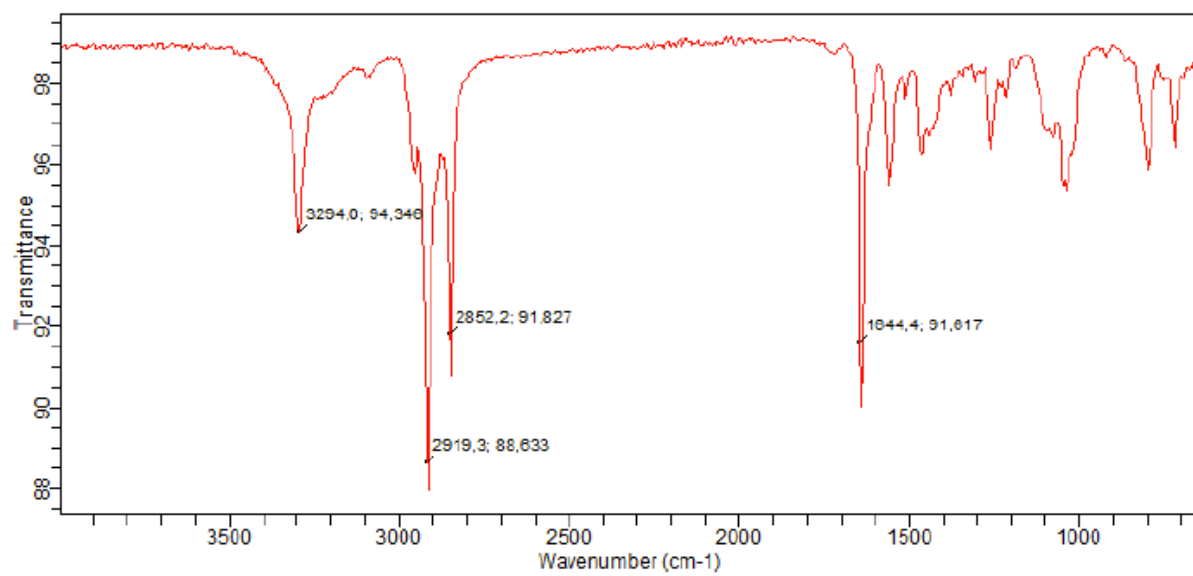
HR-MS: Beregnet masse: 299,2824. Funnet masse: 299,2804.



Spekter 13.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6a

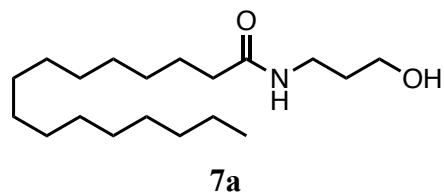


Spekter 14.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6a



Spekter 15. IR-spekter av forbindelse 6a

#### 4.3.6 Syntese av *N*-(3-hydroksypropyl)palmitamid (**7a**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **7a**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,256 g, 1,0 mmol) og aminet var 3-amino-1-propanol (0,09 mL, 1,2 mmol). Kloroform ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: kvantitativt

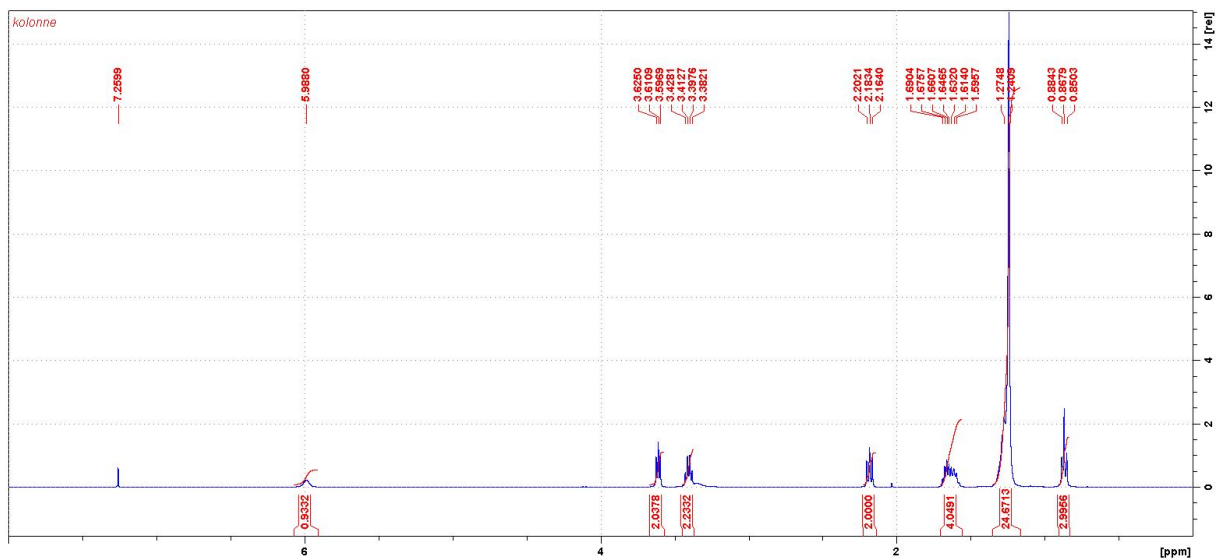
Rf: 0,13 (EtOAc)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.99 (s, 1H, NH), 3.61 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.40 (q,  $J=6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.69-1.60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH/NH}$ ), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.87 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

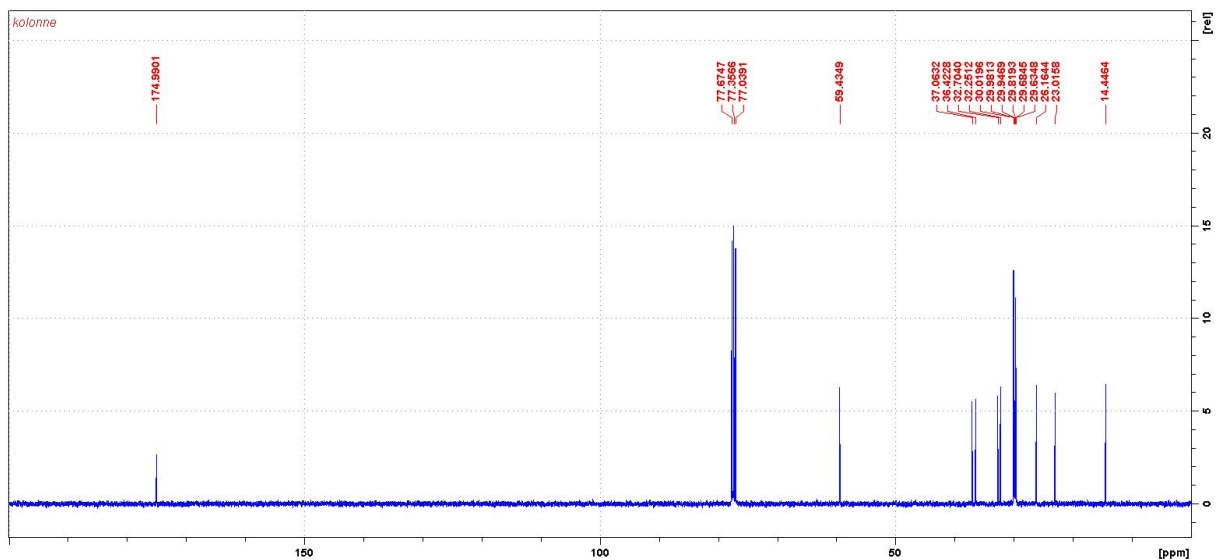
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.99 ( $\text{C=O}$ ), 59.43 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 37.06 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 36.42 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.70, 32.25, 30.02, 29.98, 29.95, 29.82, 29.68, 29.63, 26.16, 23.02 ( $\text{CH}_2 \times 14$ , noen resonanser er identiske), 14.45 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 3299, 2919, 2852, 1633  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS: Beregnet masse: 313,2981. Funnet masse: 313,2993.

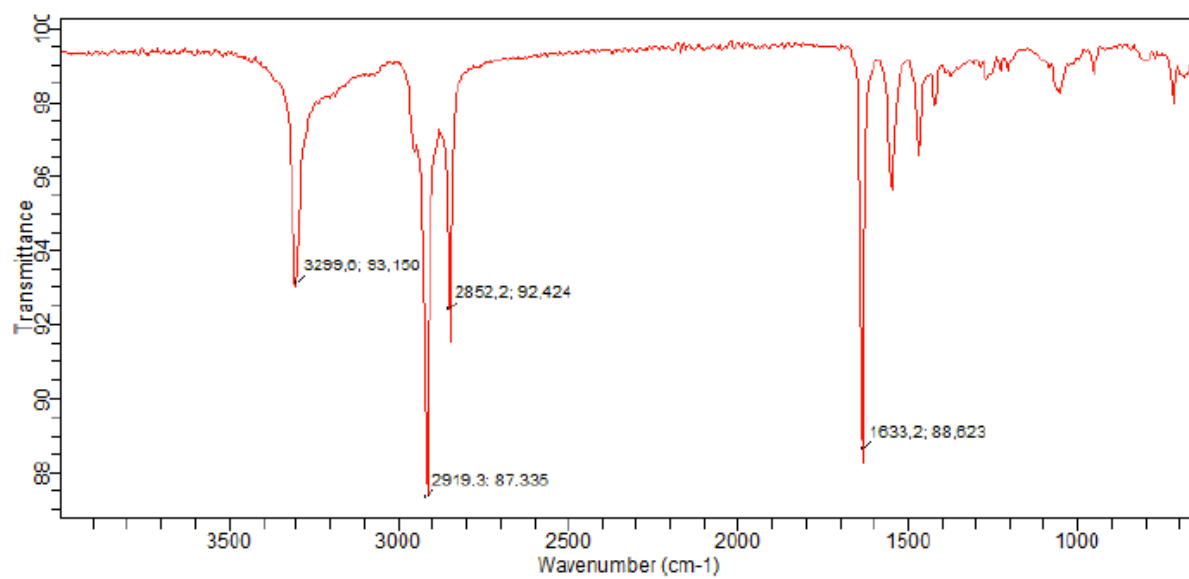


Spekter 16.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7a



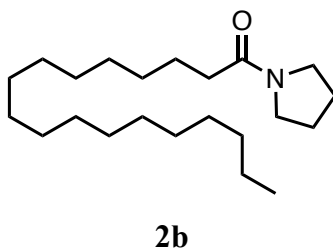
Spekter 17.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7a





Spekter 18. IR-spekter av forbindelse 7a

#### 4.3.7 Syntese av 1-(pyrrolidin-1-yl)oktadekan-1-on (**2b**)



#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **2b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var pyrrolidin (0,10 mL, 1,2 mmol).

DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 93%

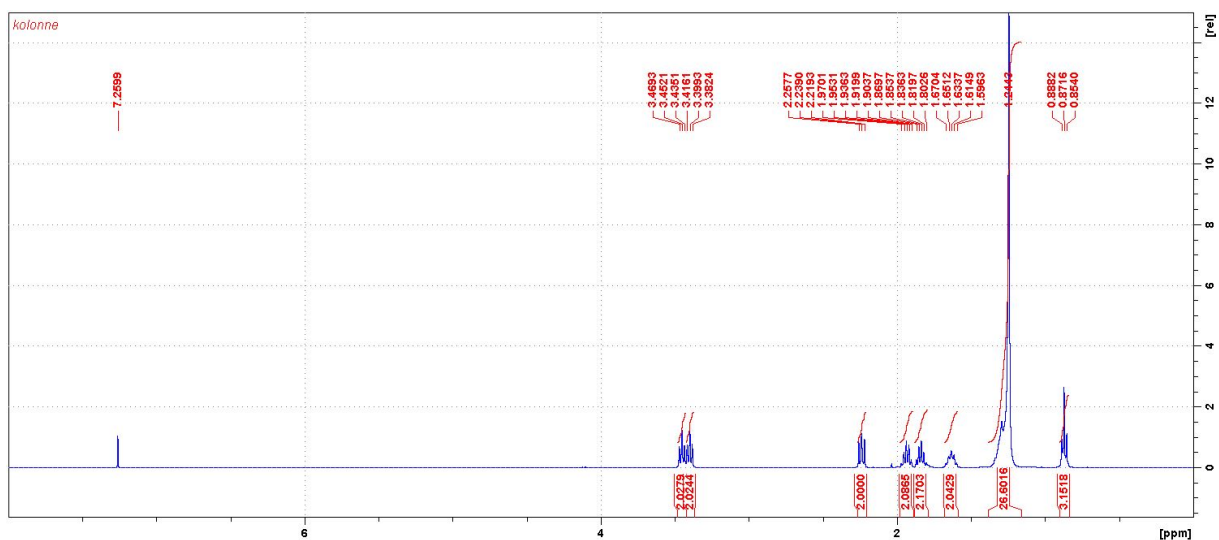
Rf: 0,14 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.45 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.40 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.24 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.94 (p,  $J=6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 1.84 (p,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ), 1.63 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.87 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

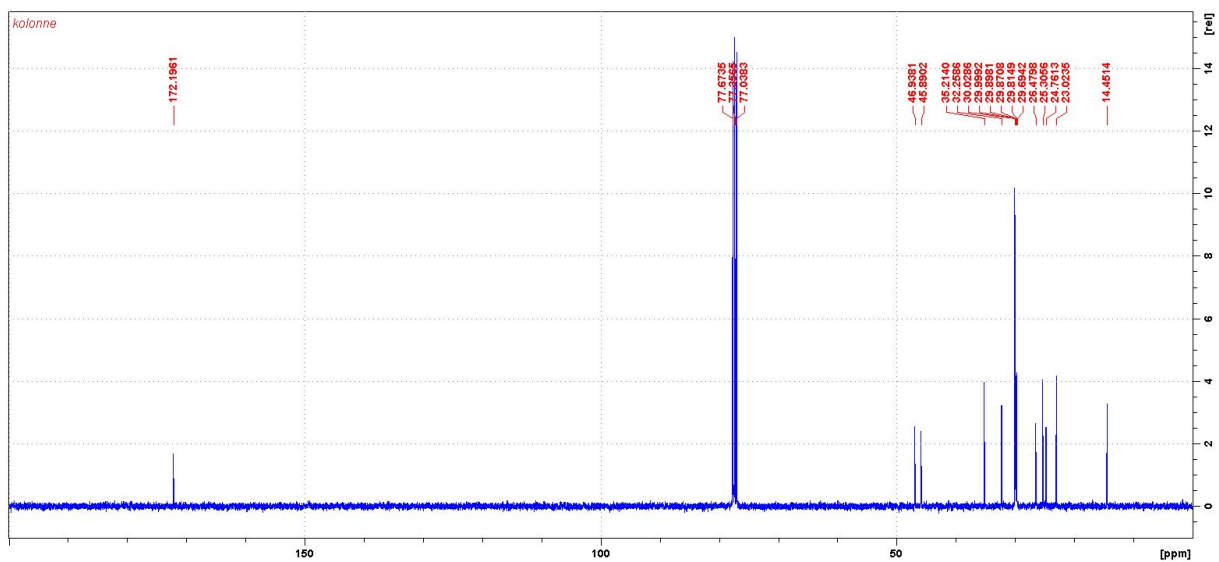
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.20 ( $\text{C=O}$ ), 46.94, 45.89 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 35.21 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.26, 30.03, 30.00, 29.90, 29.87, 29.81, 29.70, 26.48, 25.31, 24.76, 23.02 ( $\text{CH}_2 \times 17$ , noen resonanser er identiske), 14.45 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 2924, 2852, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

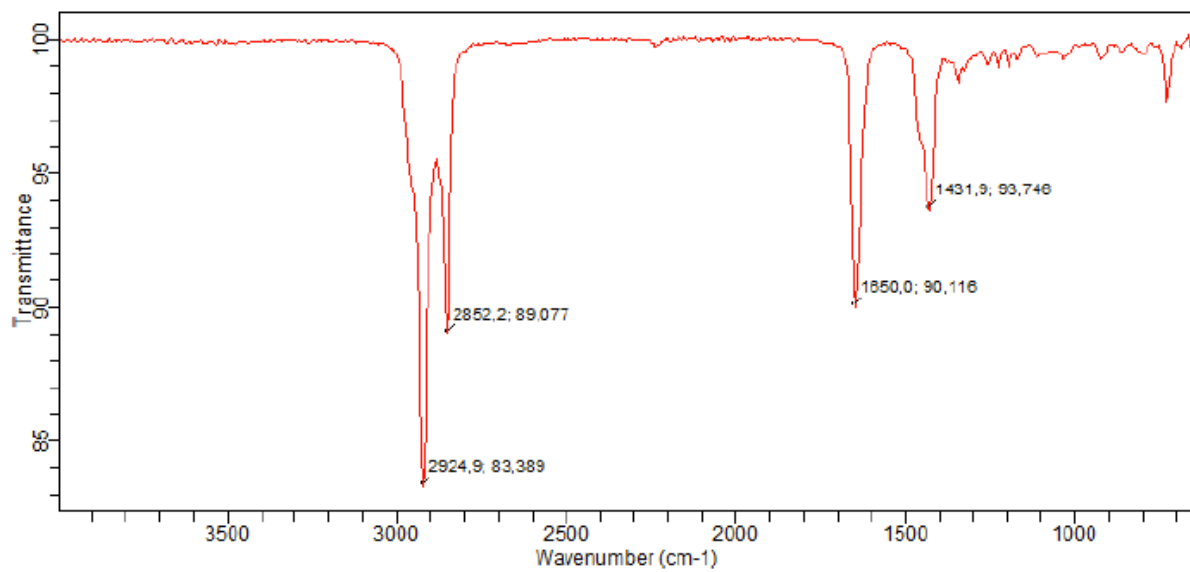
HR-MS: Beregnet masse: 337,3345. Funnet masse: 337,3365.



Spekter 19.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2b

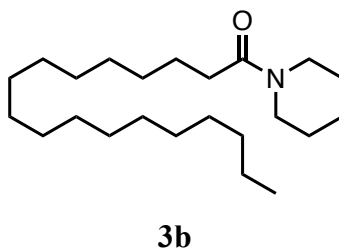


Spekter 20.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 2b



Spekter 21. IR-spekter av forbindelse 2b

#### 4.3.8 Syntese av 1-(piperidin-1-yl)oktadekan-1-on (**3b**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **3b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var piperidin (0,12 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 64%

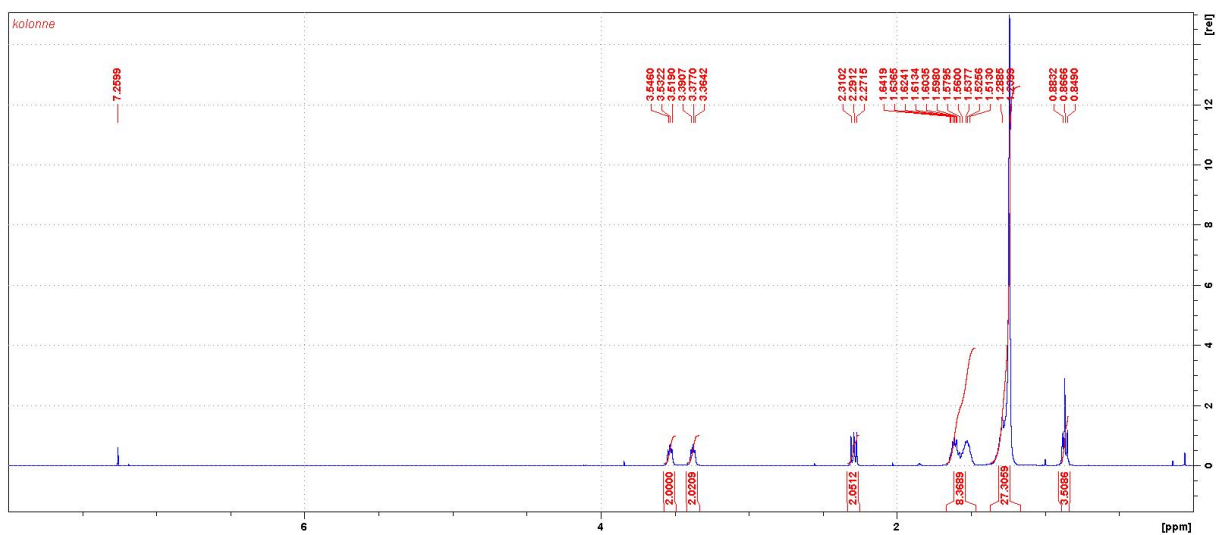
Rf: 0,42 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.53 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.38 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.29 (t,  $J=7.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.64-1.51 (m, 8H,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$ ,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.87 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

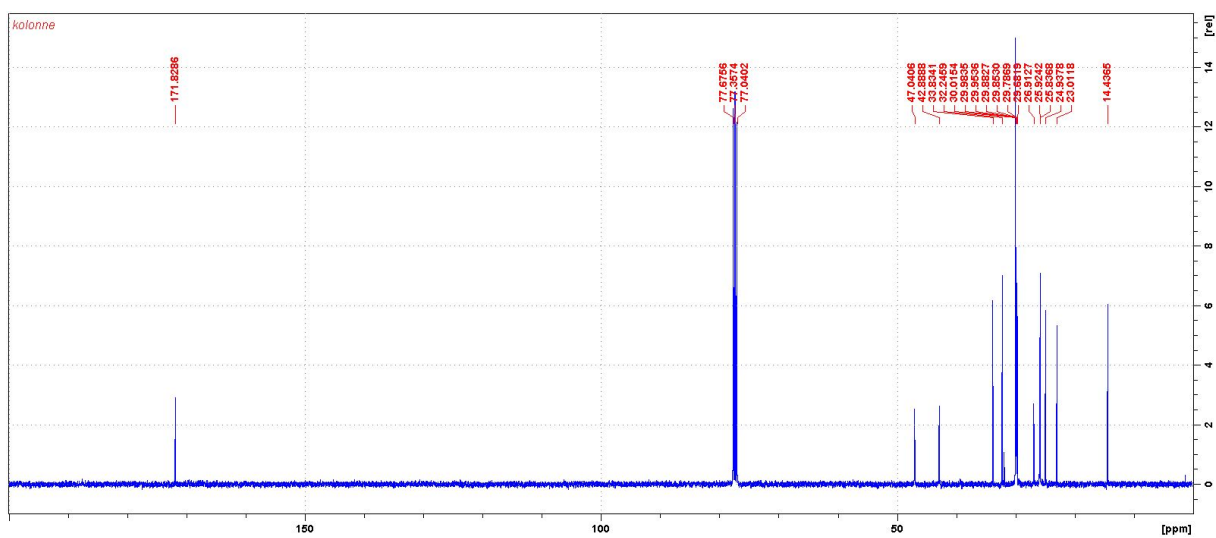
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.83 ( $\text{C=O}$ ), 47.04, 42.89 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 33.83 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.25, 30.02, 29.98, 29.95, 29.88, 29.85, 29.79, 29.68, 26.91, 25.92, 25.84, 24.94, 23.01 ( $\text{CH}_2 \times 18$ , noen resonanser er identiske), 14.44 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 2924, 2852, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

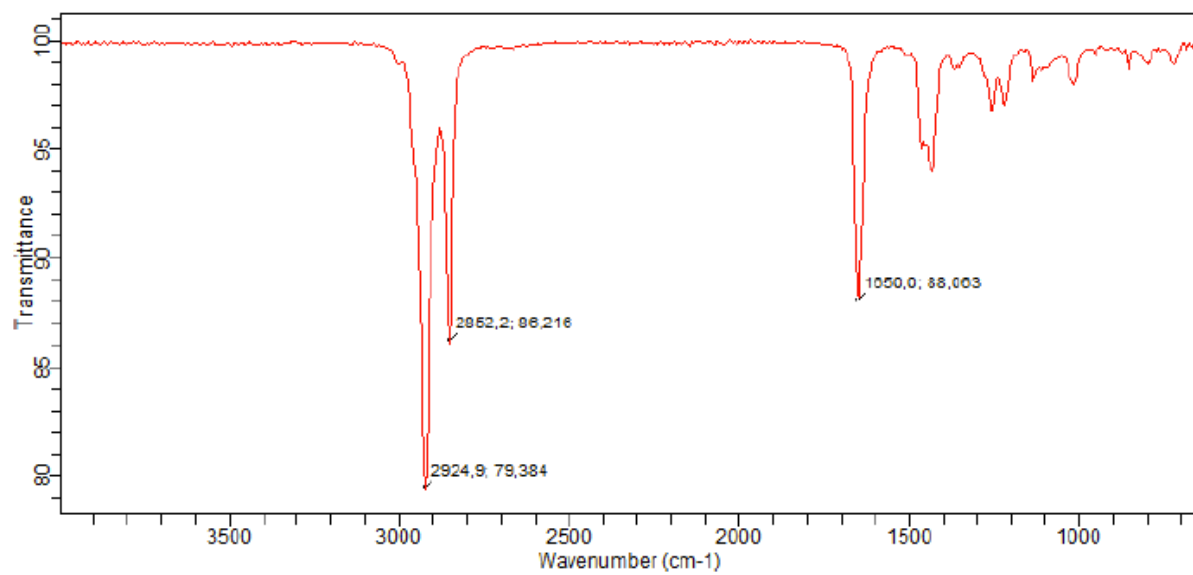
HR-MS: Beregnet masse: 351,3501. Funnet masse: 351,3509.



Spekter 22.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 3b

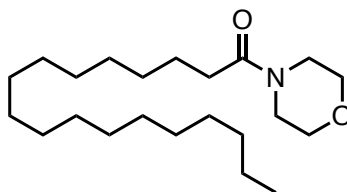


Spekter 23.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 3b



Spekter 24. IR-spekter av forbindelse 3b

#### 4.3.9 Syntese av 1-morfolinooktadekan-1-on (**4b**)



**4b**

#### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **4b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var morfolin (0,11 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: kvantitativt

Rf: 0,17 (30% EtOAc i heksan)

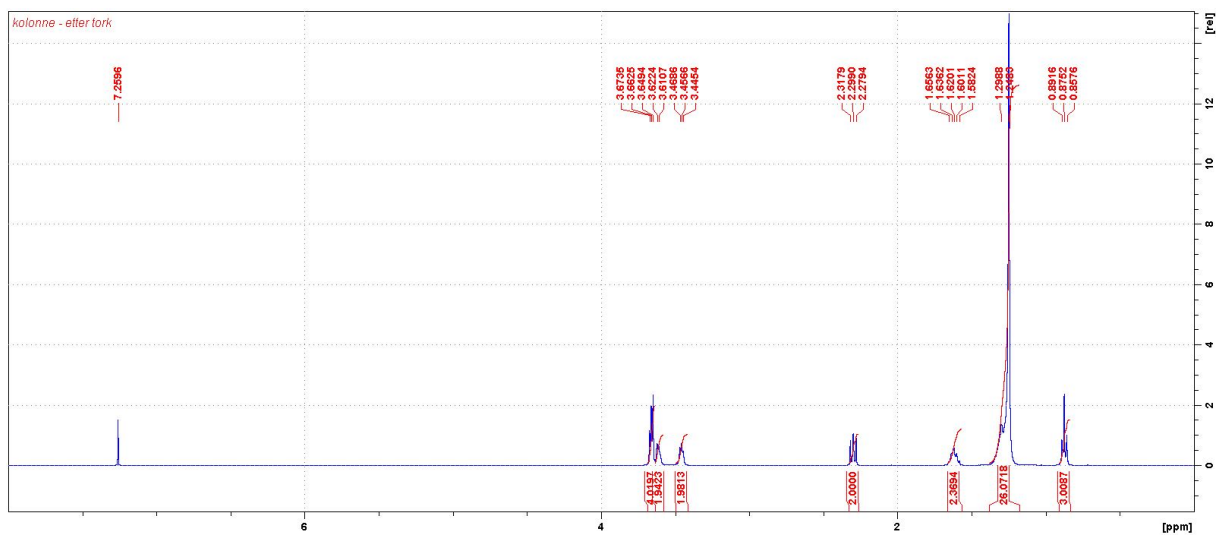
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3.61 (t,  $J=4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.46 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 2.30 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.62 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.88 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.25 ( $\text{C=O}$ ), 67.32, 67.05 ( $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 46.40, 42.20 ( $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 33.49 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.26, 30.03, 30.00, 29.96, 29.85, 29.83, 29.77, 29.70, 25.62, 23.03 ( $\text{CH}_2 \times 15$ , noen resonanser er identiske), 14.46 ( $\text{CH}_3$ ).

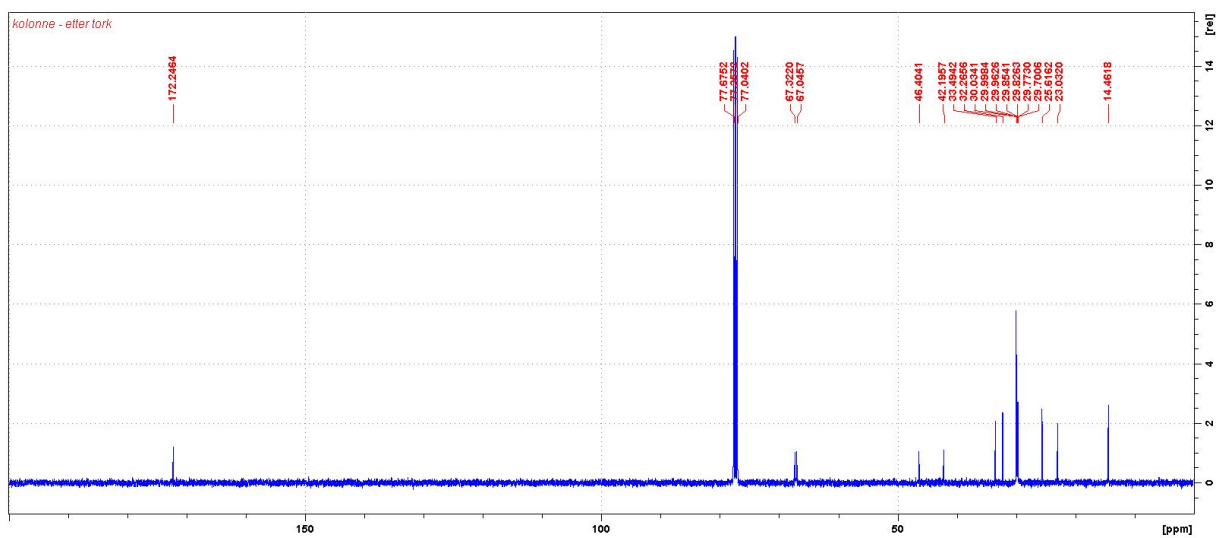
IR: 2919, 2852, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS: Beregnet masse: 353,3294. Funnet masse: 353,3292

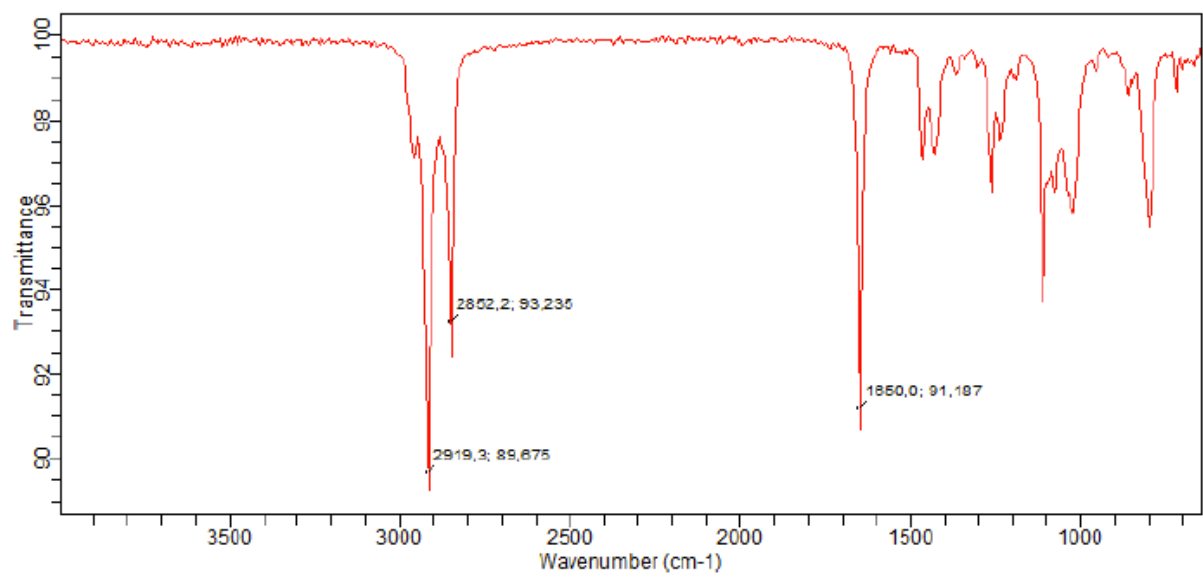




Spekter 25.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4b

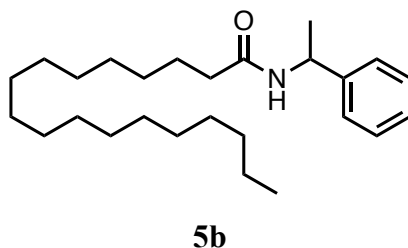


Spekter 26.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 4b



Spekter 27. IR-spekter av forbindelse 4b

#### 4.3.10 Syntese av *N*-(1-fenyletyl)stearamid (**5b**)



##### Fremgangsmåte:

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **5b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var  $\alpha$ -metylbensylamin (0,15 mL, 1,2 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: 74%

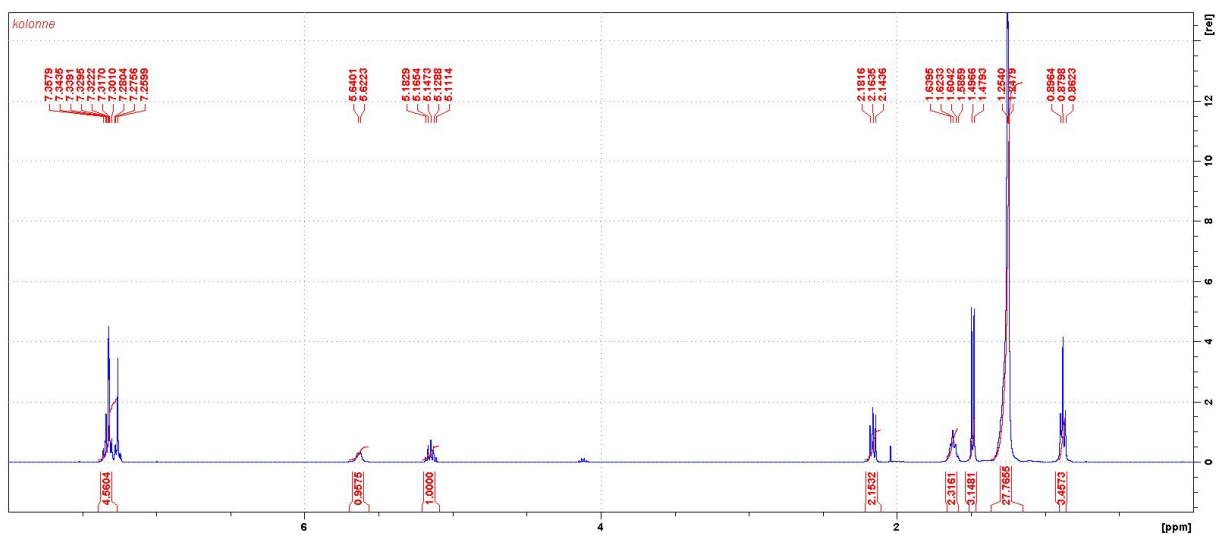
Rf: 0,45 (30% EtOAc i heksan)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.28 (m, 5H,  $\text{CH}_x5$ ), 5.63 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H,  $\text{NH}$ ), 5.15 (p,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH-N}$ ), 2.16 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.62 (p,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.49 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.88 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

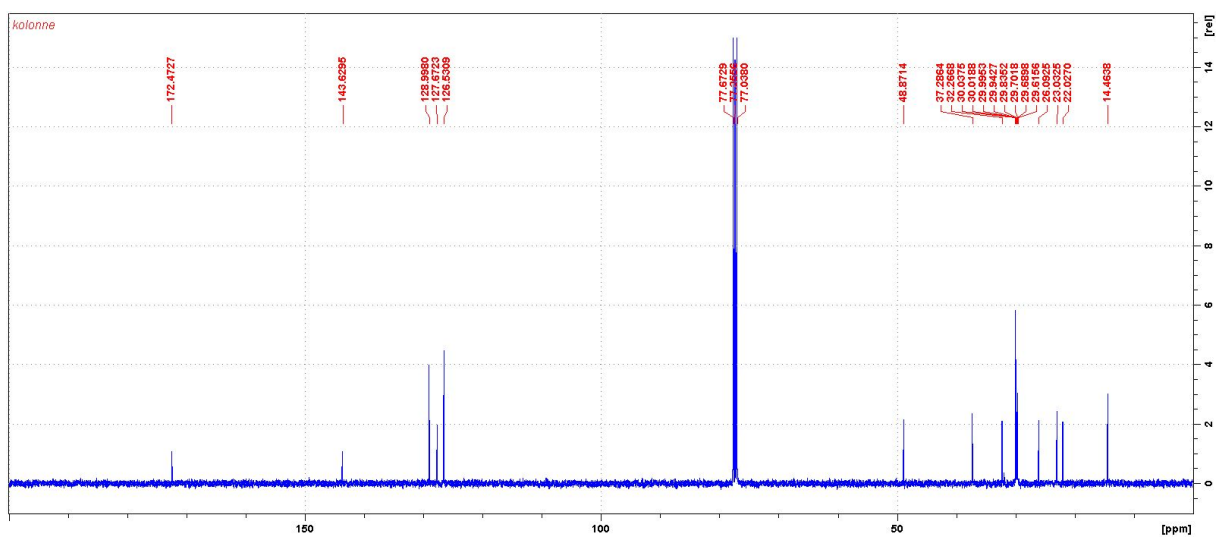
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.47 ( $\text{C=O}$ ), 143.63 ( $\text{CH-CH-N}$ ), 129.00, 127.67, 126.53 ( $\text{CH}_x5$ , noen resonanser er identiske), 48.87 ( $\text{CH-N}$ ), 37.29 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.27, 30.04, 30.02, 30.00, 29.94, 29.84, 29.70, 29.69, 29.62, 26.09, 23.03 ( $\text{CH}_2 \times 15$ , noen resonanser er identiske), 22.03 ( $\text{CH}_3\text{-CH}$ ), 14.46 ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ).

IR: 3299, 2919, 2852, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

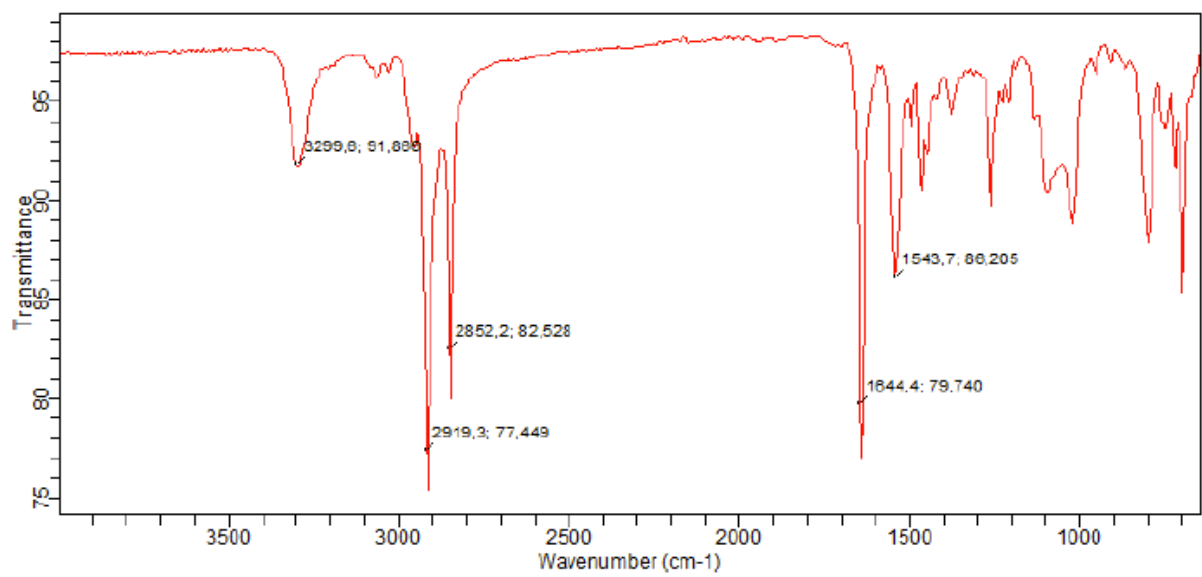
HR-MS: Beregnet masse: 387,3501. Funnet masse: 387,3503.



Spekter 28.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5b

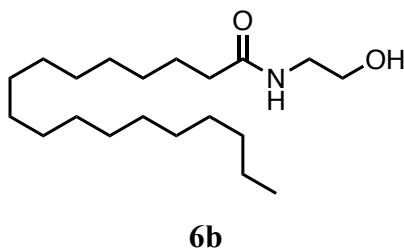


Spekter 29.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 5b



Spekter 30. IR-spekter av forbindelse 5b

#### 4.3.11 Syntese av *N*-(2-hydroksyetyl)stearamid (**6b**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **6b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var 2-aminoetanol (0,08 mL, 1,2 mmol). Kloroform ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen. Forbindelsen ble ikke rensset på mikrokolonne, fordi det ble ansett som rent nok.

Utbytte: kvantitativt

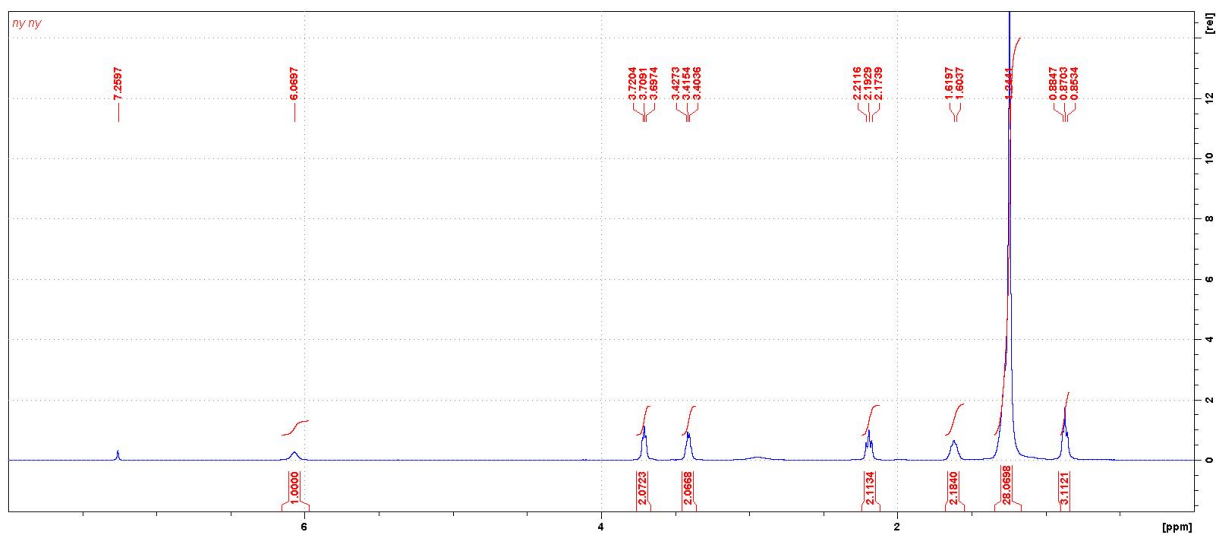
Rf: 0,11 (EtOAc)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.07 (s, 1H, NH), 3.71 (t,  $J=4.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.42 (t,  $J=4.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.19 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.62 (p,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.87 (t,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

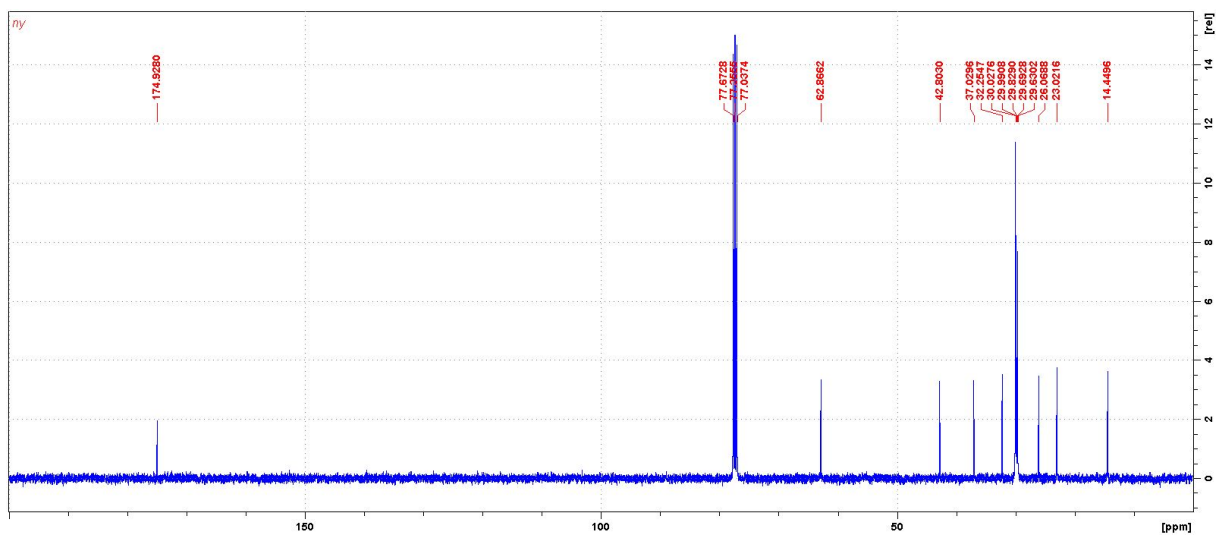
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.93 ( $\text{C=O}$ ), 62.87 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 42.80 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 37.03 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.26, 30.03, 29.99, 29.83, 29.69, 29.63, 26.07, 23.02 ( $\text{CH}_2 \times 15$ , noen resonanser er identiske), 14.45 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 3299, 2919, 2852, 1644  $\text{cm}^{-1}$ .

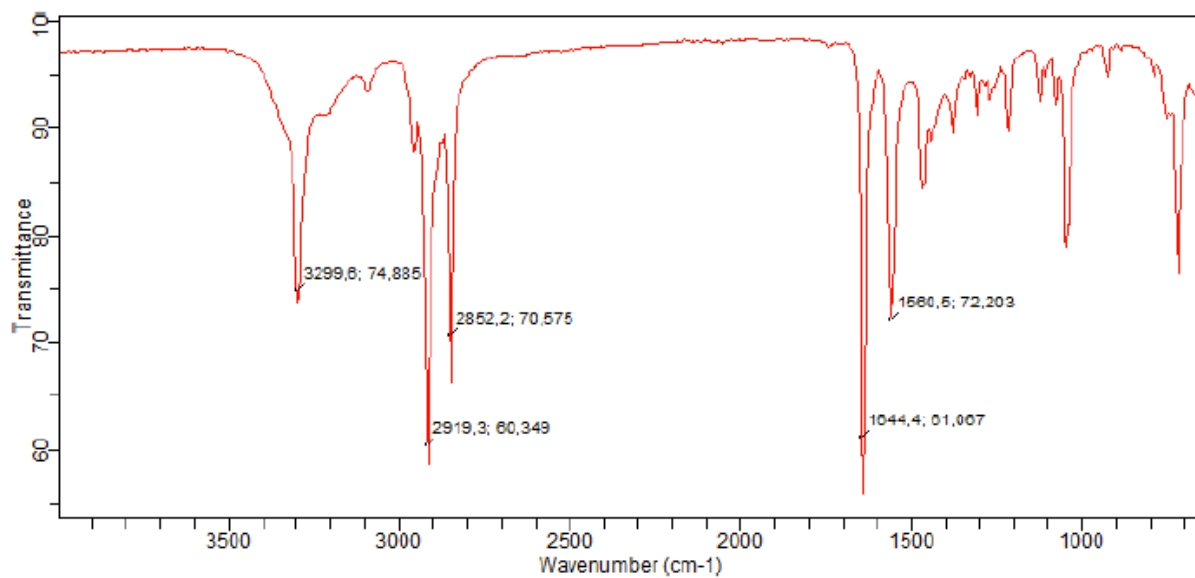
HR-MS: Beregnet masse: 327,3137. Funnet masse: 327,3124.



Spekter 31.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6b



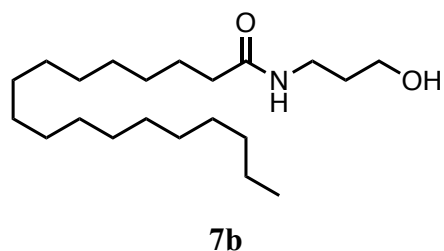
Spekter 32.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 6b



Spekter 33. IR-spekter av forbindelse 6b



#### 4.3.12 Syntese av *N*-(3-hydroksypropyl)stearamid (**7b**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **7b**. Fettsyren som ble brukt var stearinsyre (0,284 g, 1,0 mmol) og aminet var 3-amino-1-propanol (0,09 mL, 1,2 mmol). Kloroform ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Utbytte: kvantitativt

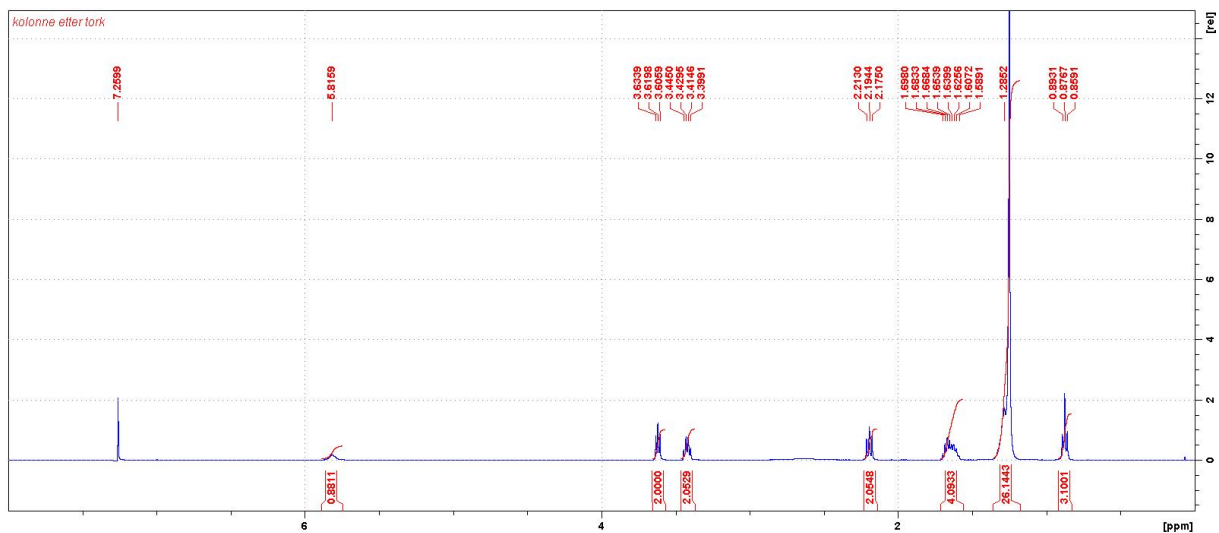
Rf: 0,13 (EtOAc)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.82 (s, 1H, NH), 3.62 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 3.42 (q,  $J=6.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.19 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 1.70-1.59 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH/NH}$ ), 1.35-1.20 (m, 28H,  $\text{CH}_2 \times 14$ ), 0.88 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

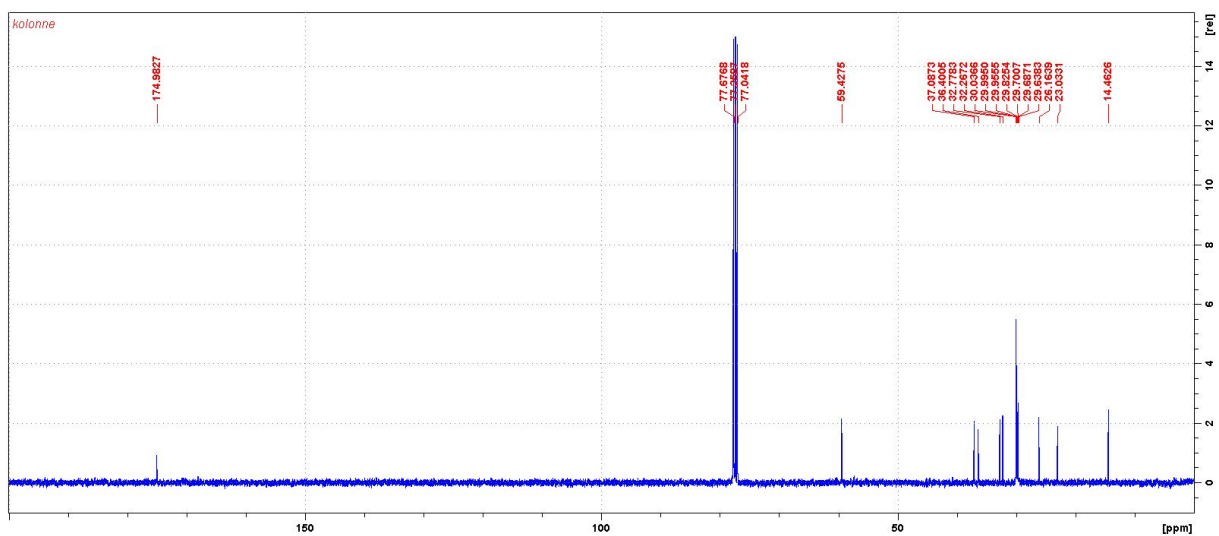
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  174.98 ( $\text{C=O}$ ), 59.43 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 37.09 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 36.40 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 32.78, 32.27, 30.04, 30.00, 29.96, 29.83, 29.70, 29.69, 29.64, 26.16, 23.03 ( $\text{CH}_2 \times 16$ , noen resonanser er identiske), 14.46 ( $\text{CH}_3$ ).

IR: 3305, 2919, 2852, 1633  $\text{cm}^{-1}$ .

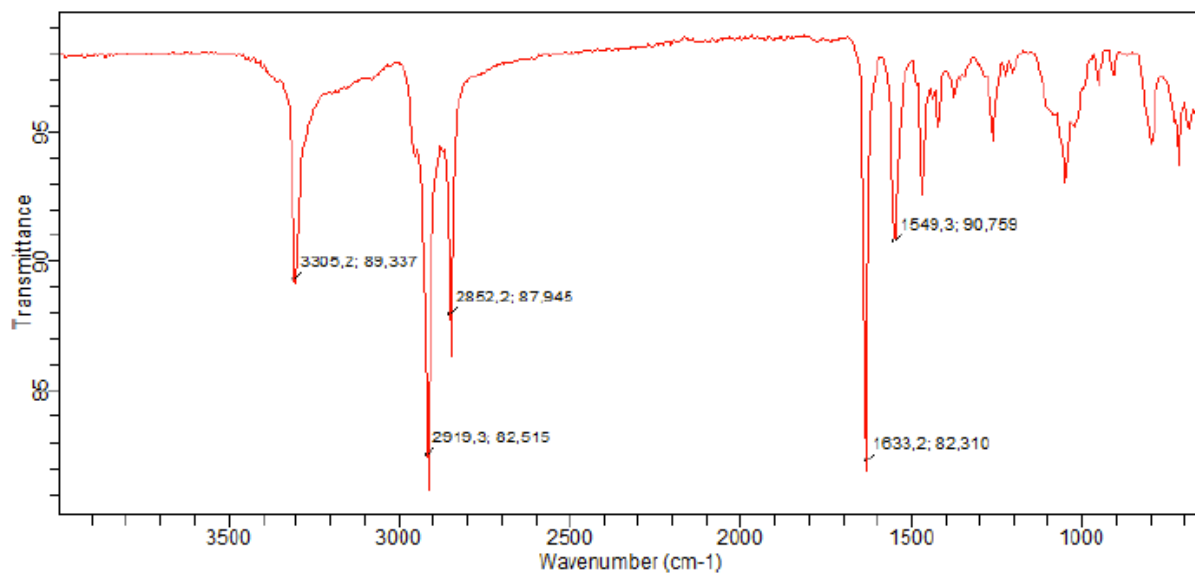
HR-MS: Beregnet masse: 341,3294. Funnet masse: 341,3315.



Spekter 34.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7b



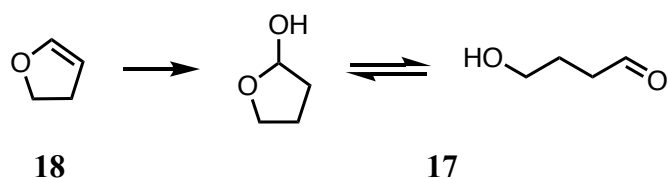
Spekter 35.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 7b



Spekter 36. IR-spekter av forbindelse 7b

## 4.4 Forsøk på totalsyntese av $\alpha$ -sanshool

### 4.4.1 Syntese av tetrahydrofuran-2-ol/4-hydroksybutanal (**17**)



#### Fremgangsmåte:

Forbindelse **18** (10 g, 0,14 mol) og HCl (30 mL, 1 M) ble løst i THF (120 mL) og reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 3 timer. Blandingen ble tilsatt vann (30 mL) og ekstrahert med DCM (4 x 30mL). Den samlede organiske fasen ble tørket med MgSO<sub>4</sub> før oppkonsentrering på rotavapor.<sup>66</sup>

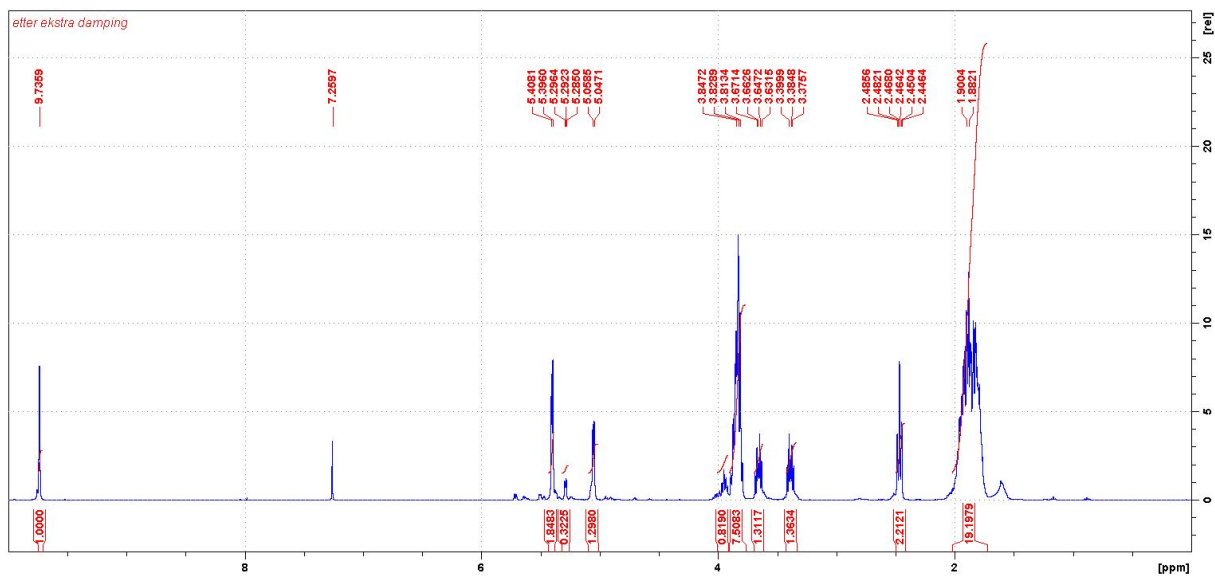
Utbytte: 77%.

Blanding av flere komponenter gjør tilordningen vanskelig. Kun delvis tilordning er derfor utført.

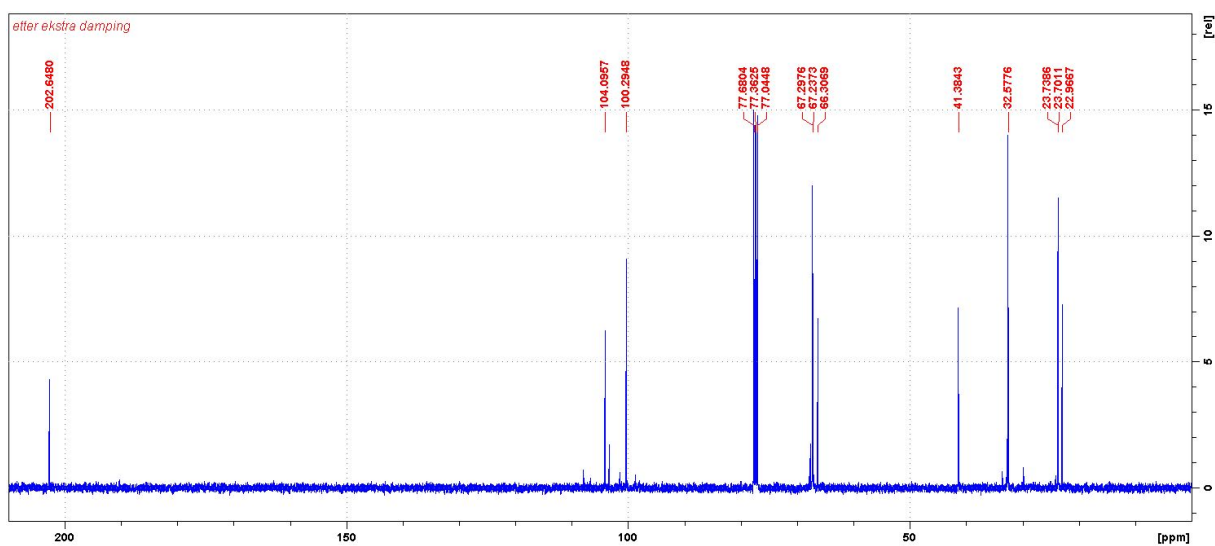
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.74 (t, 1H, CH=O), 5.40/5.29/5.05 (O-CH-O).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  202.65 (HC=O), 104.10/100.30 (O-CH-O(H)), 67.30/67.24/66.31 (CH<sub>2</sub>-O, CH<sub>2</sub>-OH), 41.38, 32.58 (CH<sub>2</sub>-CH=O, CH<sub>2</sub>-CH-O), 23.74/23.70/22.97 (2xCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

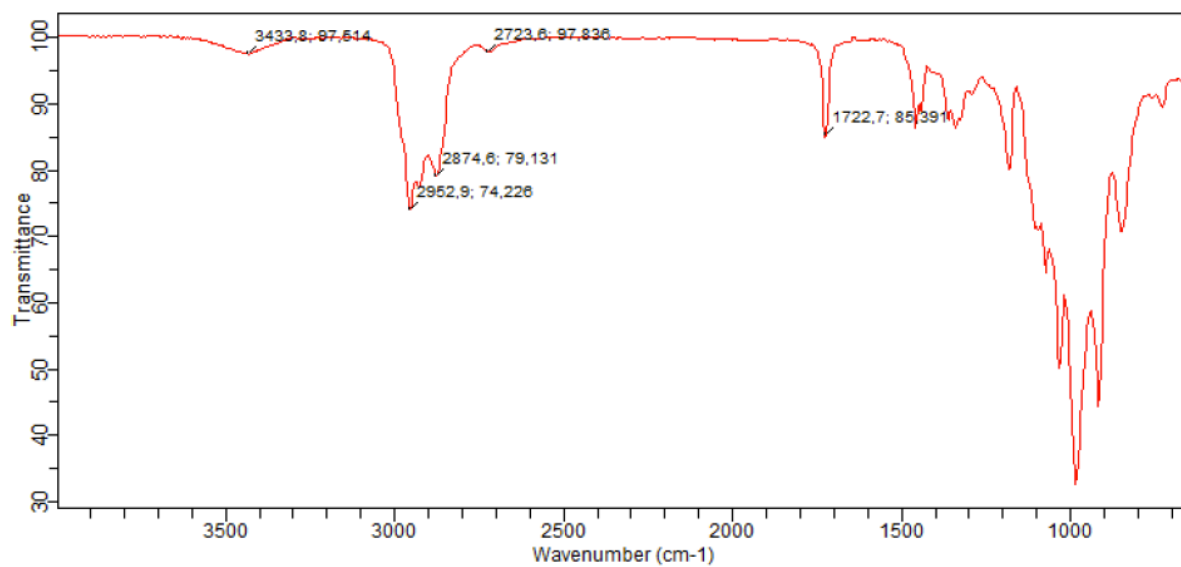
IR: 3433, 2952, 2874, 1722 cm<sup>-1</sup>.



Spekter 37.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 17

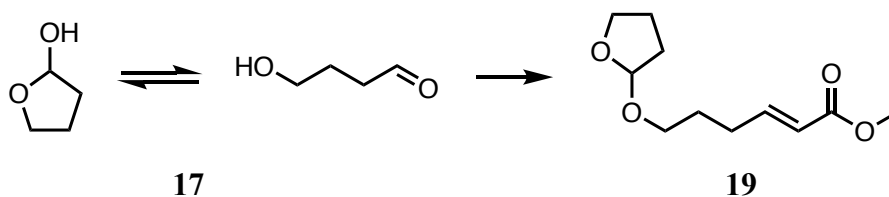


Spekter 38.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 17



Spekter 39. IR-spekter av forbindelse 17

#### 4.4.2 Syntese av metyl-(*E*)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)oksy)heks-2-enoat (**19**)



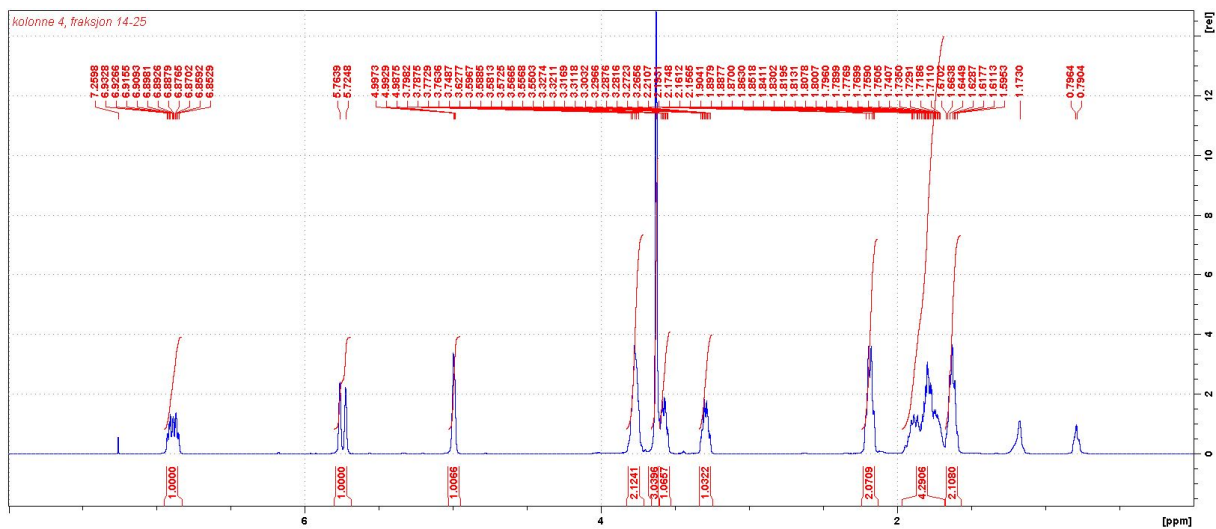
##### Fremgangsmåte:

Forbindelse **17** (1,8 g, 20,5 mmol) ble løst i DCM (50 mL) og tilsatt metyl(trifenylfosforanilyden)acetat (8,9 g, 26,6 mmol, 1,3 ekv). Reaksjonsblandingen ble satt til reflux over natta.<sup>66</sup>

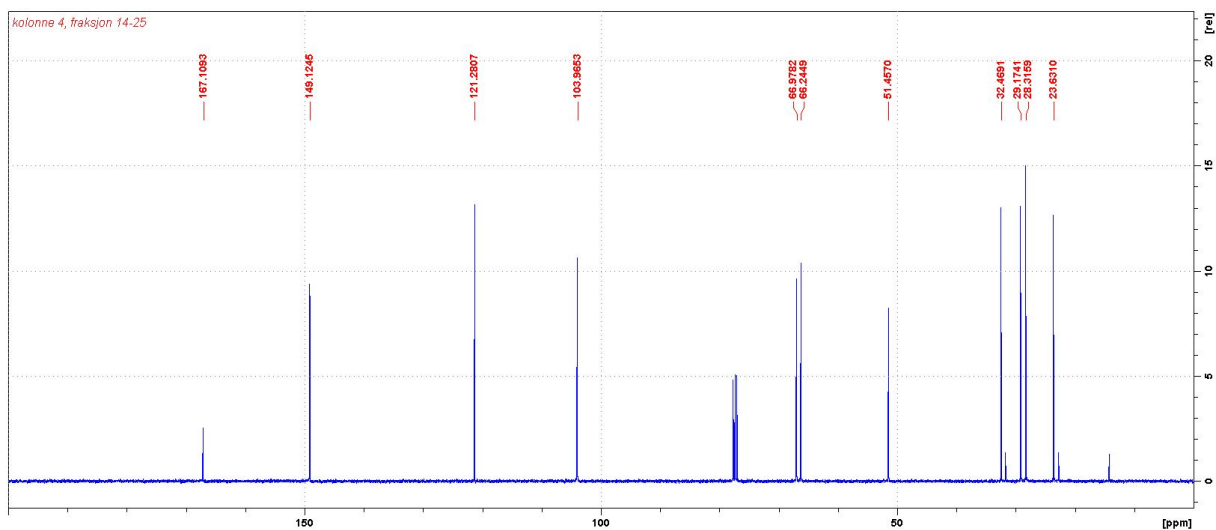
Prøven ble tilsatt heksan og filtrert i flere omganger. Deretter ble heksan dampet av på rotavapor.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93-6.85 (m, 1H, CH=CH-C=O), 5.74 (d, J=15.6 Hz, 1H, CH=CH-C=O), 4.99 (m, 1H, O-CH-O), 3.80-3.75 (m, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-O), 3.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 3.60-3.55 (m, 1H) og 3.33-3.27 (m, 1H, CH-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH), 2.21-2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH), 1.90-1.71 (m, 4H, O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 1.67-1.60 (m, 2H, CH-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.11 (C=O), 149.13 (CH=CH-C=O), 121.28 (CH-C=O), 103.97 (O-CH-O), 66.98, 66.24 (2xO-CH<sub>2</sub>), 51.46 (O-CH<sub>3</sub>), 32.47, 29.17, 28.32, 23.63 (4xCH<sub>2</sub>).



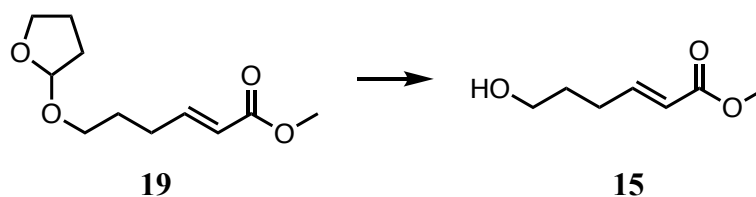
Spekter 40.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 19



Spekter 41.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 19



#### 4.4.3 Syntese av metyl-(*E*)-6-hydroksyheks-2-enoat (**15**)



##### Fremgangsmåte:

Forbindelse **19** ble løst i metanol (20 mL) og tilsatt *p*-toluensulfonsyre (5,6 g, 32,5 mmol, 7,7 ekv). Reaksjonsblandingen ble refluxert i 2t, avkjølt og dampet inn på rotavapor. Oljen ble så løst i DCM (25 mL) og vasket med mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning (4 x 10 mL) og vann (2 x 15 mL). Den organiske fasen ble tørket med MgSO<sub>4</sub> og dampet inn på rotavapor.<sup>71</sup>

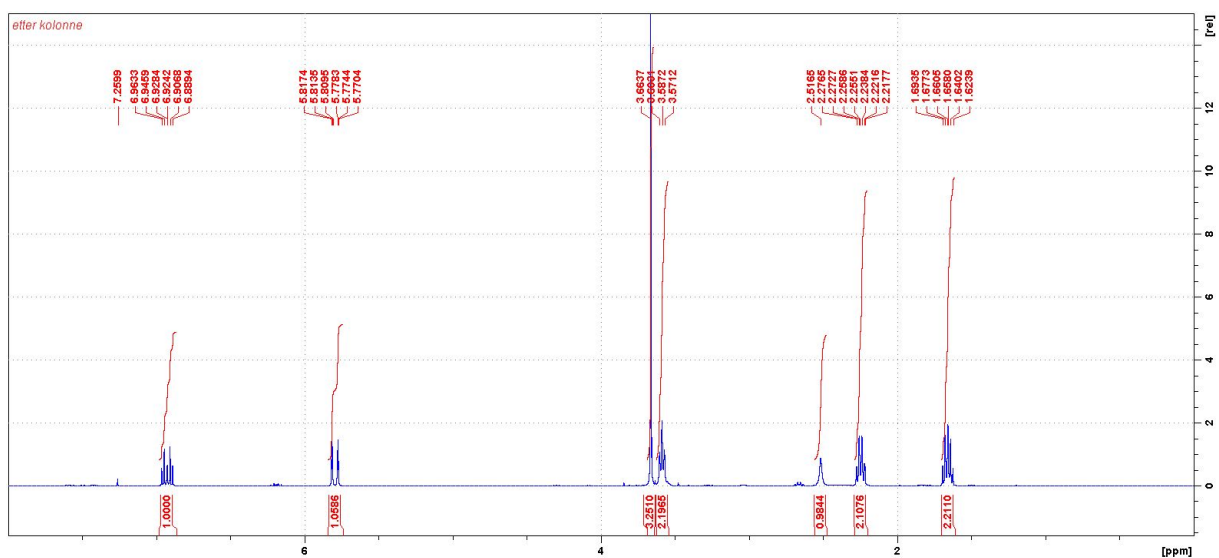
Tilslutt ble forbindelsen rensert på silika-kolonne og der ble den eluert med EtOAc.

Utbytte fra **17** til **15**: 1%

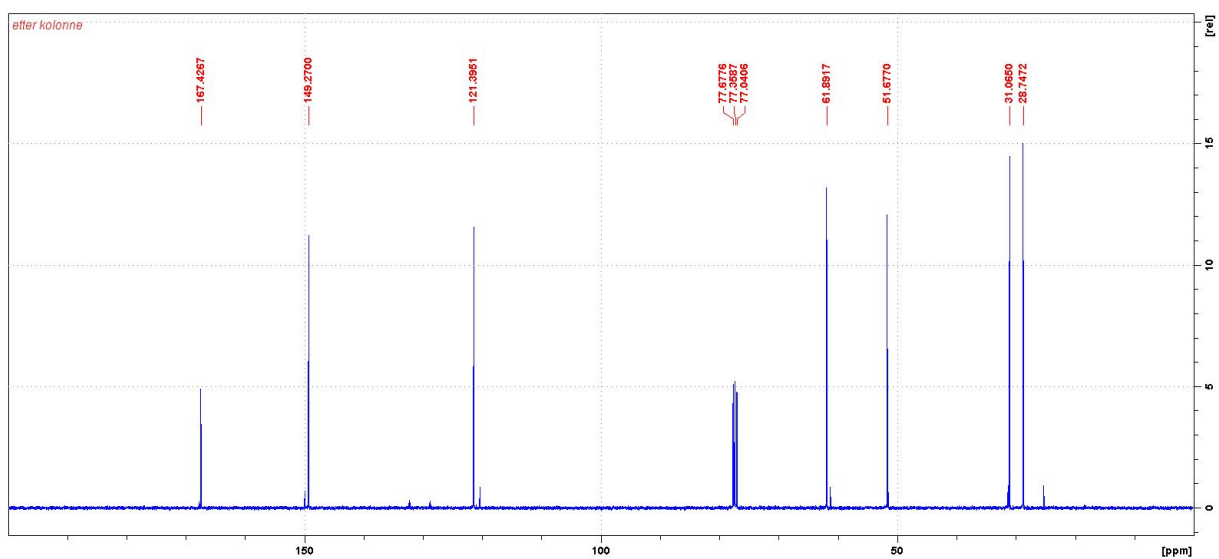
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.93 (dt, J=7.0, 15.6 Hz, 1H, CH=CH-C=O), 5.80 (dt, J=1.6, 15.6 Hz), 1H, CH=CH-C=O), 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 3.59 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-OH), 2.52 (s, 1H, OH), 2.25 (dq, J=7.0, 1.5 Hz), 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH), 1.66 (p, J=7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167.43 (C=O), 149.27 (CH=CH-C=O), 121.40 (CH-C=O), 61.89 (CH<sub>2</sub>-OH), 51.68 (CH<sub>3</sub>-O), 31.07-28.75 (2xCH<sub>2</sub>).

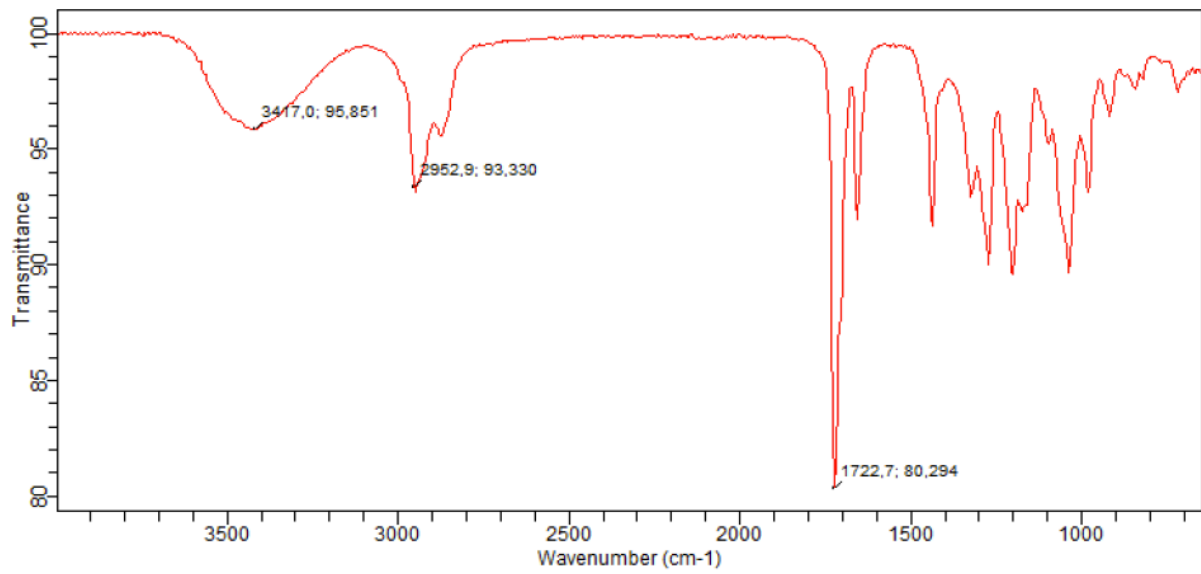
IR: 3417, 2952, 1722 cm<sup>-1</sup>



Spekter 42.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 15

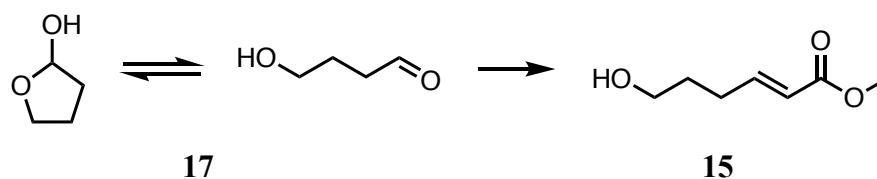


Spekter 43.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 15



Spekter 44. IR-spekter av forbindelse 15

#### 4.4.4 Forsøk på syntese av metyl-(*E*)-6-hydrokseyheks-2-enoat (**15**)



##### **Fremgangsmåte:**

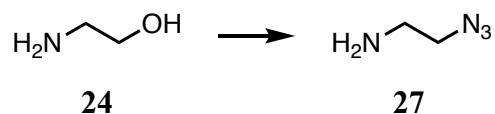
Trietylfosfonoacetat (5,24g, 23,4 mmol, 1,5 ekv), acetonitril (150 mL) og LiCl (0,99g, 23,4 mmol, 1,5 ekv) ble blandet sammen og DBU (2,34mL, 3,56g, 23,4 mmol, 1,5 ekv) ble tilsatt gjennom septum. Reaksjonsblandingen ble rørt ved rt i 12t, før den ble avkjølt til 0°C.

Forbindelse **17** (1,4g, 15,6mmol) ble løst i acetonitril (15mL) og tilsatt reaksjonsblandingen.

Reaksjonsblandingen ble rørt i 24t.<sup>67</sup>

Det ble ikke dannet produkt.

#### 4.5 Syntese av 2-azidoetan-1-amin (**27**)



Forbindelse **24** (5,0 g, 81,9 mmol) ble løst i kloroform og reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0°C. Thionylklorid (8,9 mL, 122,9 mmol, 1,5 ekv) ble løst i kloroform (30 ml) og tilsatt 2-aminoetan-1-ol dråpevis. Deretter ble blandingen satt til reflux i 4 timer. Løsemiddelet ble dampet av på rotavapor.

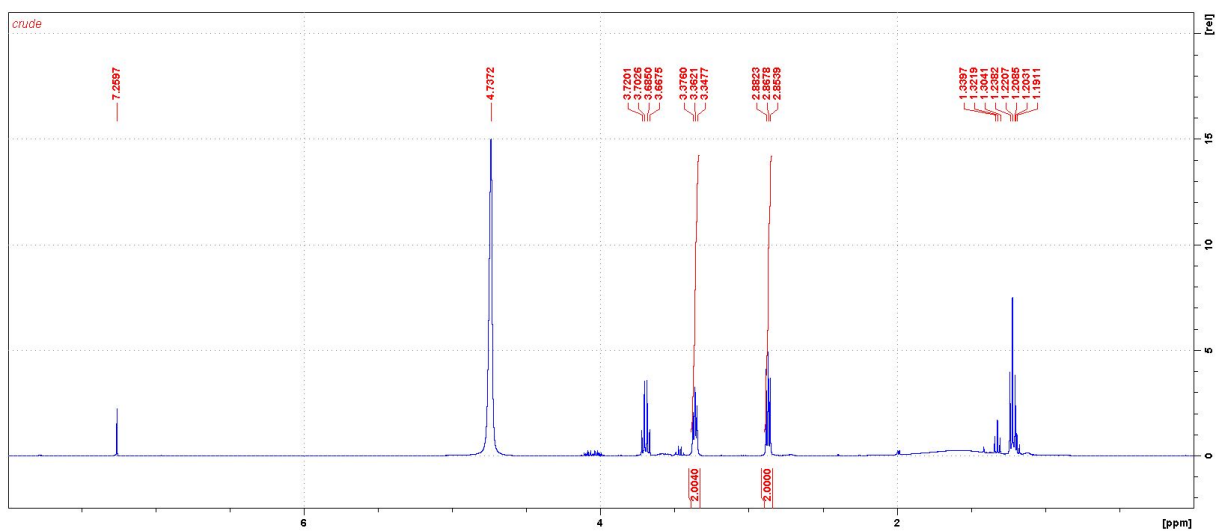
Mellomproduktet ble løst i vann (100mL) og tilsatt natrium azid (16g, 245,7 mmol, 3,0 ekv). Reaksjonsblandingen ble varmet til 80°C og sto med røring over natta (ikke i N<sub>2</sub>-atmosfære). Løsning ble avkjølt og tilsatt KOH til pH=12. Reaksjonsblandingen ble ekstrahert med dietyleter (4x10mL) og den organiske fasen ble tørket godt med Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> før forsiktig damping på rotavapor.<sup>70</sup>

Råutbytte: <8%

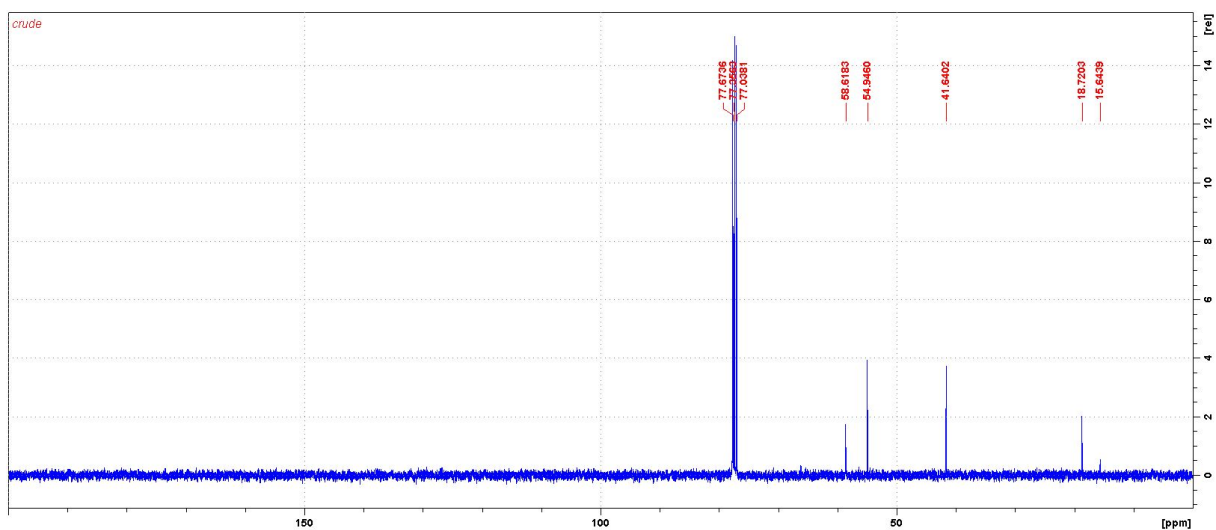
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.36 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 2.87 (t, J=5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 54.95 (CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>), 41.64 (CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>).

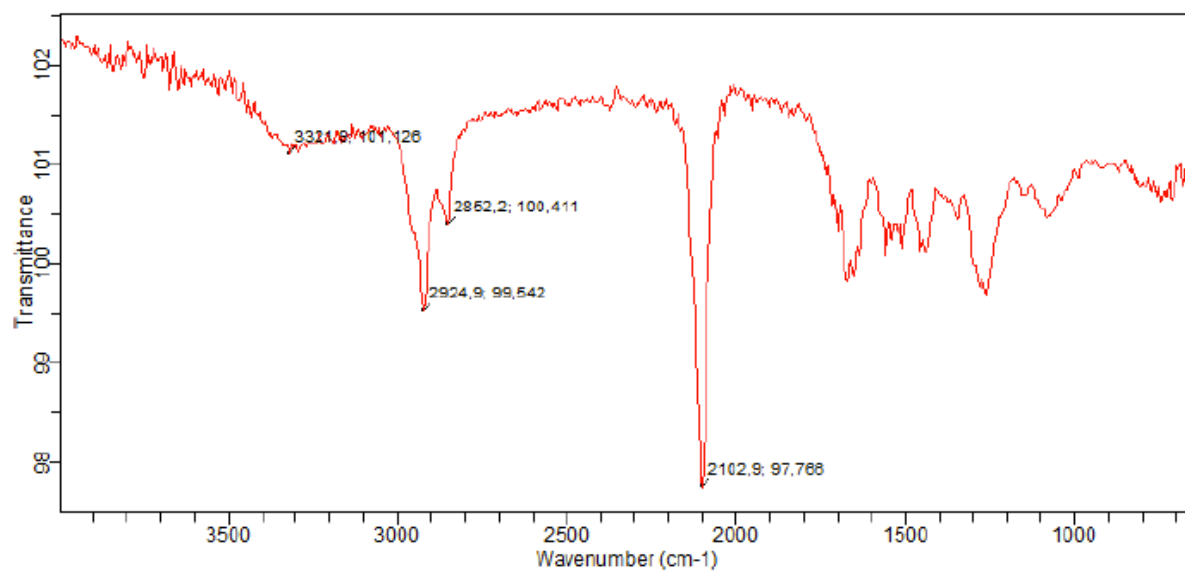
IR: 3321, 2924, 2852, 2102 cm<sup>-1</sup>.



Spekter 45.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 27

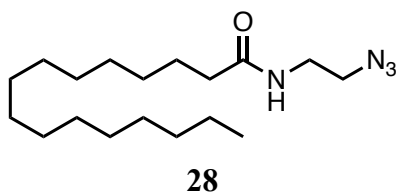


Spekter 46.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 27



Spekter 47. IR-spekter av forbindelse 27

#### 4.6 Syntese av *N*-(2-azidoetyl)palmitamid (**28**)



##### **Fremgangsmåte:**

Det ble brukt generell fremgangsmåte for amidering for å syntetisere **28**. Fettsyren som ble brukt var palmesyre (0,128 g, 0,5 mmol) og aminet var **27** (0,7 mmol). DCM ble brukt som løsningsmiddel i opparbeidelsen.

Tilslutt ble forbindelsen rensert på silika-kolonne og der ble den eluert med 20% EtOAc i heksan.

Utbytte: 21%

Rf: 0,15 (30% EtOAc i heksan)

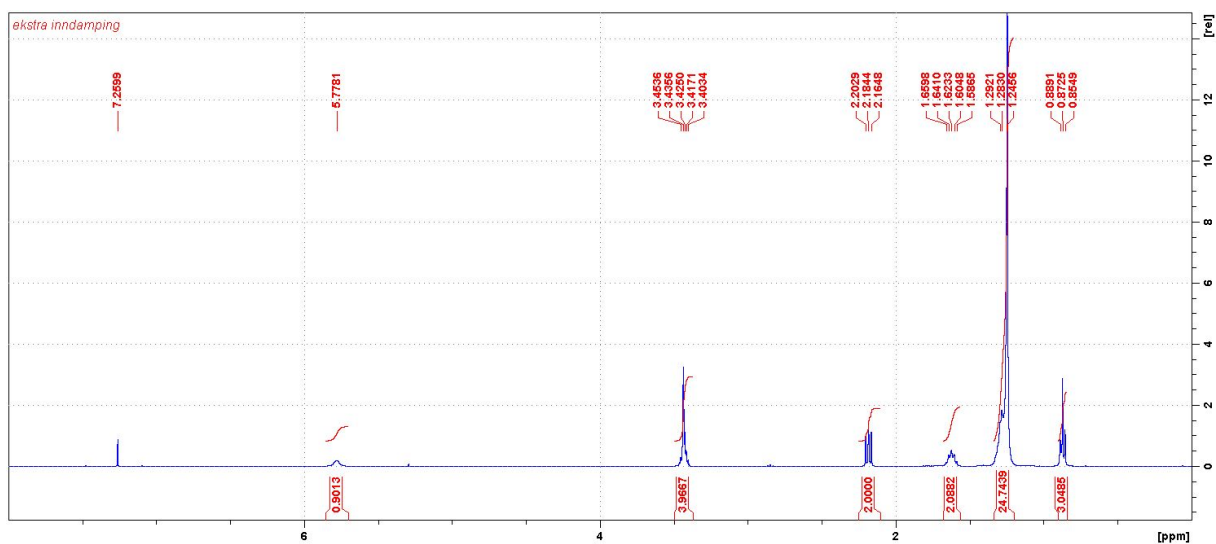
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.78 (s, 1H, NH), 3.45-3.40 (m, 4H, N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N), 2.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ -C=O), 1.62 (p,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -C=O), 1.35-1.20 (m, 24H,  $\text{CH}_2 \times 12$ ), 0.87 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.77 (C=O), 51.35 ( $\text{CH}_2$ - $\text{N}_3$ ), 39.20 ( $\text{CH}_2$ -NH), 37.04 ( $\text{CH}_2$ -C=O), 32.25, 30.02, 29.98, 29.94, 29.81, 29.69, 29.61, 25.96, 23.02 ( $\text{CH}_2 \times 13$ , noen resonanser er identiske), 14.45 ( $\text{CH}_3$ ).

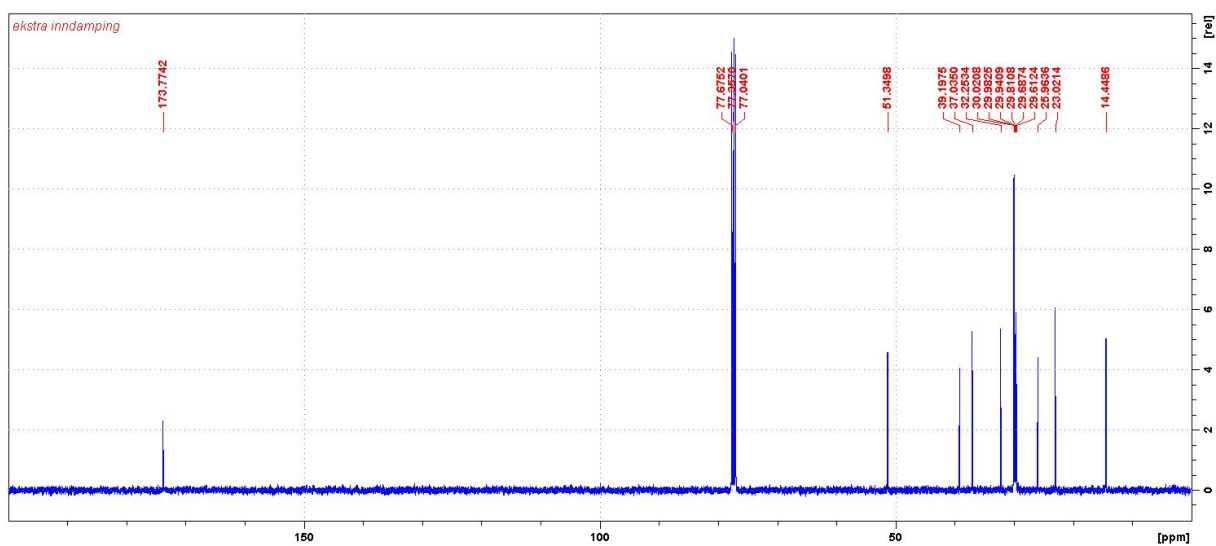
IR: 3305, 2919, 2852, 2130, 1638  $\text{cm}^{-1}$ .

HR-MS: Beregnet masse: 324,2889. Funnet masse: 324,2876.

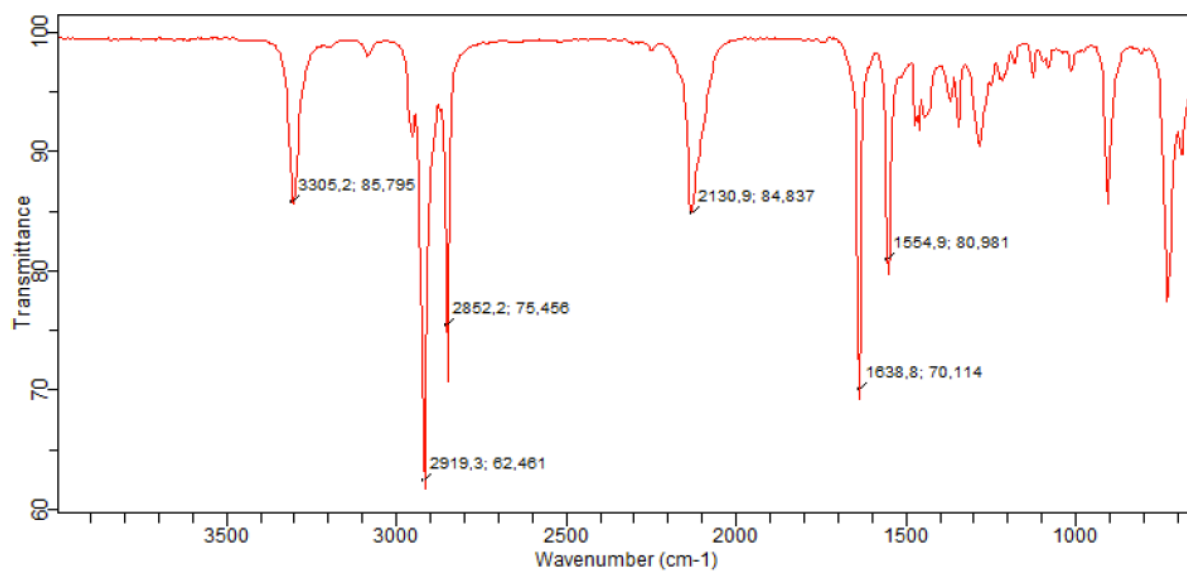




Spekter 48.  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 28



Spekter 49.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spekter av forbindelse 28



Spekter 50. IR-spekter av forbindelse 28

## Referanser

1. *Natural Product*. (1913). Webster's Revised Unabridged Dictionary: C. & G. Merriam Co. Tilgjengelig fra: <https://www.thefreedictionary.com/Natural+product>.
2. Kossel, A. (1891). "Ueber die chemische Zusammensetzung der Zelle" [The chemical composition of the cell]. *Archiv für Physiologie*: 181-186.
3. Kliebenstein, D. J. (2004). Secondary metabolites and plant/environment interactions: a view through *Arabidopsis thaliana* tinted glasses. *Plant, Cell and Environment*, 27 (6): 675-684. doi: 10.1111/j.1365-3040.2004.01180.x.
4. Wymann, M. P. & Schneider, R. (2008). Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9 (2): 162-76. doi: 10.1038/nrm2335.
5. Dias, D. A., Urban, S. & Roessner, U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2 (2): 303-36. doi: 10.3390/metabo2020303.
6. Gradillas, A. & Perez-Castells, J. (2006). Macrocyclization by ring-closing metathesis in the total synthesis of natural products: reaction conditions and limitations. *Angew Chem Int Ed Engl*, 45 (37): 6086-101. doi: 10.1002/anie.200600641.
7. Jones, S. B., Simmons, B., Mastracchio, A. & MacMillan, D. W. (2011). Collective synthesis of natural products by means of organocascade catalysis. *Nature*, 475 (7355): 183-8. doi: 10.1038/nature10232.
8. Moss, G. P., Smith, P. A. S. & Tavernier, D. (1995). Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry*, 67 (8-9): 1307-1375. doi: 10.1351/pac199567081307.
9. Fahy, E., Subramaniam, S., Brown, H. A., Glass, C. K., Merrill, A. H., Jr., Murphy, R. C., Raetz, C. R., Russell, D. W., Seyama, Y., Shaw, W., et al. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*, 46 (5): 839-61. doi: 10.1194/jlr.E400004-JLR200.
10. Mathews, C. K., Holde, K. E. V., Appling, D. R. & Anthony-Cahill, S. J. (2013). *Biochemistry*. 4. utg.: Pearson.
11. Lodish, H., Berk, A. & Zipursky, S. L. (2000). Biomembranes: Structural Organization and Basic Functions. I: *Molecular Cell Biology*. New York: W. H. Freeman.
12. Samuelsson, B. (1983). From studies of biochemical mechanism to novel biological mediators: Prostaglandin endoperoxides, thromboxanes, and leukotrienes. *Bioscience Reports*, 3 (9): 791-813. doi: 10.1007/bf01133779.
13. Neitzel, J. J. (2010). Fatty Acid Molecules: Fundamentals and Role in Signaling. *Nature Education*, 3 (9): 57.
14. Dewick, P. M. (2009). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3 utg.: John Wiley & Sons Ltd.
15. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N. & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem*, 1 (1): 55-68. doi: 10.1021/cc9800071.
16. D'Oca Cda, R., Coelho, T., Marinho, T. G., Hack, C. R., Duarte Rda, C., da Silva, P. A. & D'Oca, M. G. (2010). Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. *Bioorg Med Chem Lett*, 20 (17): 5255-7. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.06.149.
17. Levene, P. A. (1916). SPHINGOMYELIN. III. *Journal of Biological Chemistry*, 24 (1): 69-89.

18. Farrell, E. K. & Merkler, D. J. (2008). Biosynthesis, degradation and pharmacological importance of the fatty acid amides. *Drug Discov Today*, 13 (13-14): 558-68. doi: 10.1016/j.drudis.2008.02.006.
19. Kuehl, F. A., Jacob, T. A., Ganley, O. H., Ormond, R. E. & Meisinger, M. A. P. (1957). The Identification of N-(2-Hydroxyethyl)-Palmitamide as a Naturally Occurring Anti-Inflammatory Agent. *Journal of the American Chemical Society*, 79 (20): 5577-5578. doi: 10.1021/ja01577a066.
20. Devane, W., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R., Stevenson, L., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258 (5090): 1946-1949. doi: 10.1126/science.1470919.
21. Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346 (6284): 561-4. doi: 10.1038/346561a0.
22. Ben Amar, M. (2006). Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*, 105 (1-2): 1-25. doi: 10.1016/j.jep.2006.02.001.
23. Mechoulam, R., Fride, E. & Di Marzo, V. (1998). Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol*, 359 (1): 1-18. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00649-9.
24. Cravatt, B. F., Demarest, K., Patricelli, M. P., Bracey, M. H., Giang, D. K., Martin, B. R. & Lichtman, A. H. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98 (16): 9371-6. doi: 10.1073/pnas.161191698.
25. Williams, C. M. & Kirkham, T. C. (1999). Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 143 (3): 315-7. doi: 10.1007/s002130050953.
26. Walker, J. M., Huang, S. M., Strangman, N. M., Tsou, K. & Sanudo-Pena, M. C. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (21): 12198-203. doi: 10.1073/pnas.96.21.12198.
27. Kathuria, S., Gaetani, S., Fegley, D., Valino, F., Duranti, A., Tontini, A., Mor, M., Tarzia, G., La Rana, G., Calignano, A., et al. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med*, 9 (1): 76-81. doi: 10.1038/nm803.
28. Lo Verme, J., Fu, J., Astarita, G., La Rana, G., Russo, R., Calignano, A. & Piomelli, D. (2005). The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*, 67 (1): 15-9. doi: 10.1124/mol.104.006353.
29. Fu, J., Gaetani, S., Oveisi, F., Lo Verme, J., Serrano, A., Rodriguez De Fonseca, F., Rosengarth, A., Luecke, H., Di Giacomo, B., Tarzia, G., et al. (2003). Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- $\alpha$ . *Nature*, 425 (6953): 90-3. doi: 10.1038/nature01921.
30. Huitron-Resendiz, S., Gombart, L., Cravatt, B. F. & Henriksen, S. J. (2001). Effect of oleamide on sleep and its relationship to blood pressure, body temperature, and locomotor activity in rats. *Exp Neurol*, 172 (1): 235-43. doi: 10.1006/exnr.2001.7792.
31. Maccarrone, M. (2002). Cannabimimetic Activity, Binding, and Degradation of Stearoylethanolamide within the Mouse Central Nervous System. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 21 (1): 126-140. doi: 10.1006/mcne.2002.1164.

32. Lambert, D. M. & Di Marzo, V. (1999). The Palmitoylethanolamide and Oleamide Enigmas : are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Current medicinal chemistry*, 6 (8): 757-773.
33. Ueda, N., Puffenbarger, R. A., Yamamoto, S. & Deutsch, D. G. (2000). The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem Phys Lipids*, 108 (1-2): 107-21. doi: 10.1016/s0009-3084(00)00190-0.
34. Huang, S. M., Bisogno, T., Trevisani, M., Al-Hayani, A., De Petrocellis, L., Fezza, F., Tognetto, M., Petros, T. J., Krey, J. F., Chu, C. J., et al. (2002). An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 (12): 8400-5. doi: 10.1073/pnas.122196999.
35. Burstein, S. & Salmonsén, R. (2008). Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation. *Bioorg Med Chem*, 16 (22): 9644-51. doi: 10.1016/j.bmc.2008.10.015.
36. Arafat, E. S., Trimble, J. W., Andersen, R. N., Dass, C. & Desiderio, D. M. (1989). Identification of fatty acid amides in human plasma. *Life Sciences*, 45 (18): 1679-87. doi: 10.1016/0024-3205(89)90278-6.
37. Cravatt, B., Prospero-Garcia, O., Siuzdak, G., Gilula, N., Henriksen, S., Boger, D. & Lerner, R. (1995). Chemical characterization of a family of brain lipids that induce sleep. *Science*, 268 (5216): 1506-1509. doi: 10.1126/science.7770779.
38. Hiley, C. R. & Hoi, P. M. (2007). Oleamide: a fatty acid amide signaling molecule in the cardiovascular system? *Cardiovasc Drug Rev*, 25 (1): 46-60. doi: 10.1111/j.1527-3466.2007.00004.x.
39. Lo, Y.-K., Tang, K.-Y., Chang, W.-N., Lu, C.-H., Cheng, J.-S., Lee, K.-C., Chou, K.-J., Liu, C.-P., Chen, W.-C., Su, W., et al. (2001). Effect of oleamide on Ca<sup>2+</sup> signaling in human bladder cancer cells. *Biochemical Pharmacology*, 62 (10): 1363-1369. doi: 10.1016/s0006-2952(01)00772-9.
40. dos Santos, D. S., Piovesan, L. A., D'Oca, C. R., Hack, C. R., Treptow, T. G., Rodrigues, M. O., Vendramini-Costa, D. B., Ruiz, A. L., de Carvalho, J. E. & D'Oca, M. G. (2015). Antiproliferative activity of synthetic fatty acid amides from renewable resources. *Bioorg Med Chem*, 23 (2): 340-7. doi: 10.1016/j.bmc.2014.11.019.
41. Farrell, E. K. (2010). *Biosynthesis of fatty acid amides*: University of South Florida.
42. Schmid, H. H. & Berdyshev, E. V. (2002). Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 66 (2-3): 363-76. doi: 10.1054/plf.2001.0348.
43. Montalbetti, C. A. G. N. & Falque, V. (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, 61 (46): 10827-10852. doi: 10.1016/j.tet.2005.08.031.
44. Jursic, B. S. & Zdravkovski, Z. (1993). A Simple Preparation of Amides from Acids and Amines by Heating of Their Mixture. *Synthetic Communications*, 23 (19): 2761-2770. doi: 10.1080/00397919308013807.
45. Valeur, E. & Bradley, M. (2009). Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem Soc Rev*, 38 (2): 606-31. doi: 10.1039/b701677h.
46. Wittenberger, S. J. & McLaughlin, M. A. (1999). Preparation of endothelin antagonist ABT-627. *Tetrahedron Letters*, 40 (40): 7175-7178. doi: 10.1016/s0040-4039(99)01497-5.
47. König, W. & Geiger, R. (1970). Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-

- Hydroxy-benzotriazolonen. *Chemische Berichte*, 103 (3): 788-798. doi: 10.1002/cber.19701030319.
48. Carpino, L. A. (1993). 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An efficient peptide coupling additive. *Journal of the American Chemical Society*, 115 (10): 4397-4398. doi: 10.1021/ja00063a082.
  49. Wehrstedt, K. D., Wandrey, P. A. & Heitkamp, D. (2005). Explosive properties of 1-hydroxybenzotriazoles. *J Hazard Mater*, 126 (1-3): 1-7. doi: 10.1016/j.jhazmat.2005.05.044.
  50. Sheehan, J. C. & Hess, G. P. (1955). A New Method of Forming Peptide Bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 77 (4): 1067-1068. doi: 10.1021/ja01609a099.
  51. Carpino, L. A. & El-Faham, A. (1999). The diisopropylcarbodiimide/ 1-hydroxy-7-azabenzotriazole system: Segment coupling and stepwise peptide assembly. *Tetrahedron*, 55 (22): 6813-6830. doi: 10.1016/s0040-4020(99)00344-0.
  52. Surh, I., Behl, M., Elmore, S. A. & Chhabra, R. S. (2012). Comparative dermal toxicity of dicyclohexylcarbodiimide and diisopropylcarbodiimide in rodents. *Cutan Ocul Toxicol*, 31 (3): 177-87. doi: 10.3109/15569527.2011.629384.
  53. Albericio, F., Bofill, J. M., El-Faham, A. & Kates, S. A. (1998). Use of Onium Salt-Based Coupling Reagents in Peptide Synthesis1. *The Journal of Organic Chemistry*, 63 (26): 9678-9683. doi: 10.1021/jo980807y.
  54. Paul, R. & Anderson, G. W. (1960). N,N'-Carbonyldiimidazole, a New Peptide Forming Reagent1. *Journal of the American Chemical Society*, 82 (17): 4596-4600. doi: 10.1021/ja01502a038.
  55. El-Faham, A. & Albericio, F. (2011). Peptide coupling reagents, more than a letter soup. *Chem Rev*, 111 (11): 6557-602. doi: 10.1021/cr100048w.
  56. Warren, S. G. & Wyatt, P. (2008). *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*. 2 utg.: John Wiley & Sons
  57. Li, J. J. (2009). Horner-Wadsworth-Emmons reaction. I: *Name Reactions: A collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*: Springer.
  58. Johansson, S. J. R. (2017). *Syntese av fettsyreamider med larvicid-aktivitet*. Ås: Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet.
  59. Hosseini-Sarvari, M., Sodagar, E. & Doroodmand, M. M. (2011). Nano sulfated titania as solid acid catalyst in direct synthesis of fatty acid amides. *J Org Chem*, 76 (8): 2853-9. doi: 10.1021/jo2002769.
  60. Takao, K., Noguchi, K., Hashimoto, Y., Shirahata, A. & Sugita, Y. (2015). Synthesis and evaluation of fatty acid amides on the N-oleoylethanolamide-like activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 63 (4): 278-85. doi: 10.1248/cpb.c14-00881.
  61. Morales-Serna, J. A., Boutureira, O., Diaz, Y., Matheu, M. I. & Castillon, S. (2008). Highly efficient and stereoselective synthesis of beta-glycolipids. *Org Biomol Chem*, 6 (3): 443-6. doi: 10.1039/b718521a.
  62. Badioli, M., Ballini, R., Bartolacci, M., Bosica, G., Torregiani, E. & Marcantoni, E. (2002). Addition of Organocerium Reagents to Morpholine Amides: Synthesis of Important Pheromone Components of *Achaeajanata*. *The Journal of Organic Chemistry*, 67 (25): 8938-8942. doi: 10.1021/jo0263061.
  63. Guan, L.-P., Sui, X., Deng, X.-Q., Zhao, D.-H., Qu, Y.-L. & Quan, Z.-S. (2010). N-palmitoylethanolamide derivatives: synthesis and studies on anticonvulsant and

- antidepressant activities. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (5): 601-606. doi: 10.1007/s00044-010-9357-7.
64. Kangani, C. O. & Kelley, D. E. (2005). One pot direct synthesis of amides or oxazolines from carboxylic acids using Deoxo-Fluor reagent. *Tetrahedron Lett*, 46 (51): 8917-8920. doi: 10.1016/j.tetlet.2005.10.068.
  65. Chruma, J. J., Cullen, D. J., Bowman, L. & Toy, P. H. (2018). Polyunsaturated fatty acid amides from the Zanthoxylum genus - from culinary curiosities to probes for chemical biology. *Nat Prod Rep*, 35 (1): 54-74. doi: 10.1039/c7np00044h.
  66. Magalhaes Araujo, F., Martins Ventura, W. & Guy Taylor, J. (2014). Synthesis of a Benzannulated Pyrrolizidine by a Copper-Catalyzed Intramolecular  $\alpha$ -Arylation Reaction. *Helvetica Chimica Acta*, 97 (4): 569-573. doi: 10.1002/hlca.201300313.
  67. Lin, L., Romano, C. & Mazet, C. (2016). Palladium-Catalyzed Long-Range Deconjugative Isomerization of Highly Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J Am Chem Soc*, 138 (32): 10344-50. doi: 10.1021/jacs.6b06390.
  68. Meldal, M. & Tornøe, C. W. (2008). Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem Rev*, 108 (8): 2952-3015. doi: 10.1021/cr0783479.
  69. Kolb, H. C. & Sharpless, K. B. (2003). The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today*, 8 (24): 1128-37. doi: 10.1016/s1359-6446(03)02933-7.
  70. Xiao, C., Cheng, Y., Zhang, Y., Ding, J., He, C., Zhuang, X. & Chen, X. (2014). Side chain impacts on pH- and thermo-responsiveness of tertiary amine functionalized polypeptides. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 52 (5): 671-679. doi: 10.1002/pola.27048.
  71. Busqué, F., de March, P., Figueredo, M. & Font, J. (1995). Synthesis of some new highly functionalized C<sub>6</sub>-synthons. *Tetrahedron*, 51 (5): 1503-1508. doi: 10.1016/0040-4020(94)01044-z.

## Elemental Composition Report

Page 1

## Single Mass Analysis

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

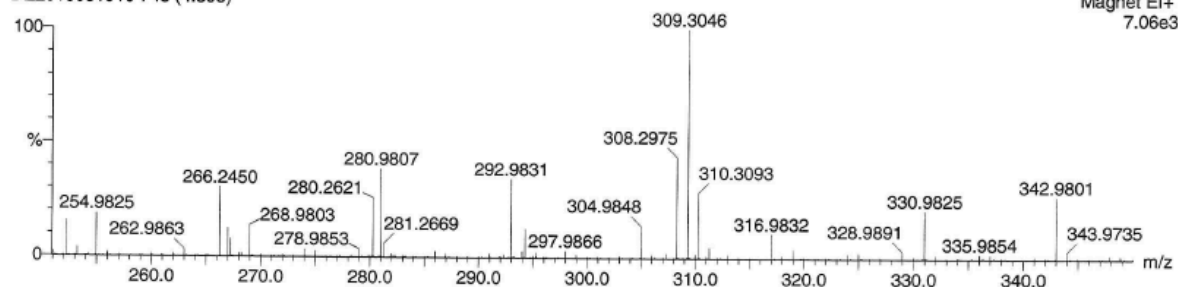
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-36

DE2018031910 748 (4.395)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
309.3046	309.3032	1.4	4.6	2.0	1	C20 H39 N O

Spekter 51. HR-MS spekter av forbindelse 2a

## Elemental Composition Report

Page 1

## Single Mass Analysis

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

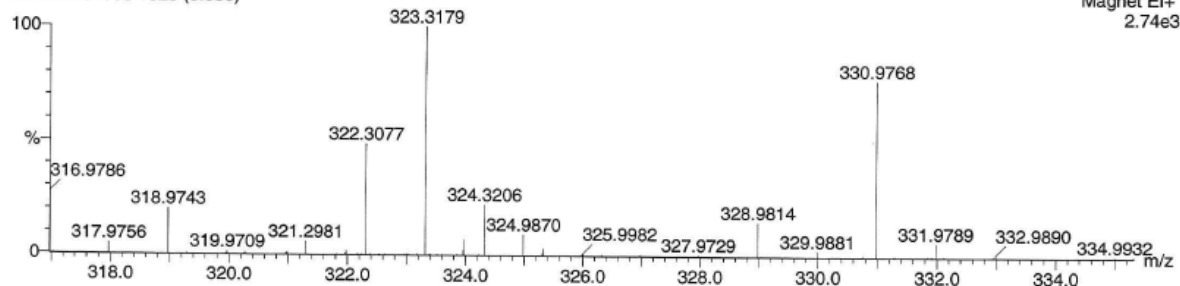
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-31

DE2018031903 1023 (5.856)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
323.3179	323.3188	-0.9	-2.8	2.0	1	C21 H41 N O

Spekter 52. HR-MS spekter av forbindelse 3a



## Elemental Composition Report

Page 1

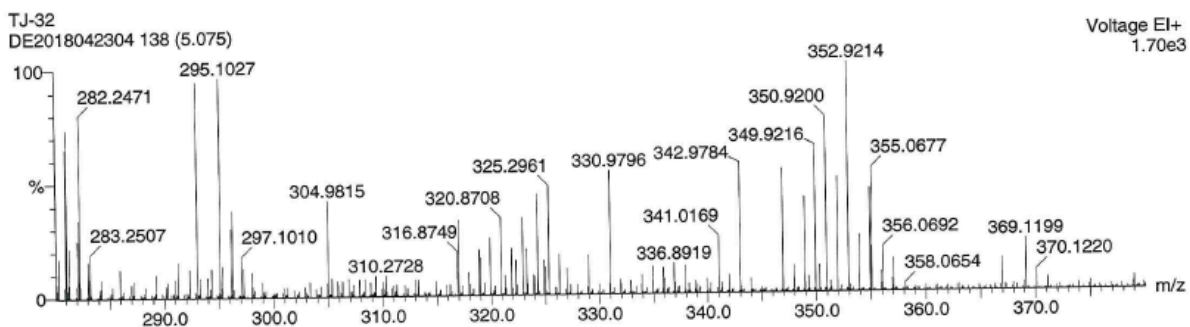
### Single Mass Analysis

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

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



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
325.2961	325.2981	-2.0	-6.1	2.0	1	C20 H39 N O2

Spekter 53. HR-MS spekter av forbindelse 4a

## Elemental Composition Report

Page 1

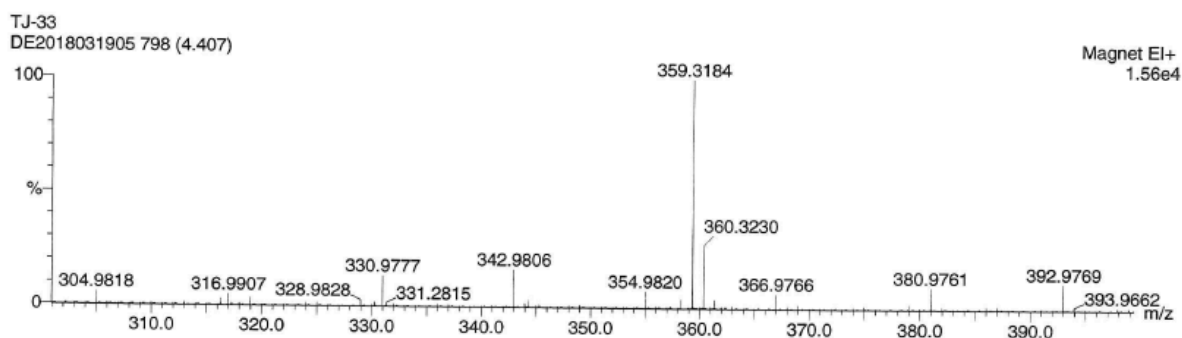
### Single Mass Analysis

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

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



Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
359.3184	359.3188	-0.4	-1.2	5.0	1	C24 H41 N O
	359.3161	2.3	6.3	0.5	2	C21 H43 O4

Spekter 54. HR-MS spekter av forbindelse 5a

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

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

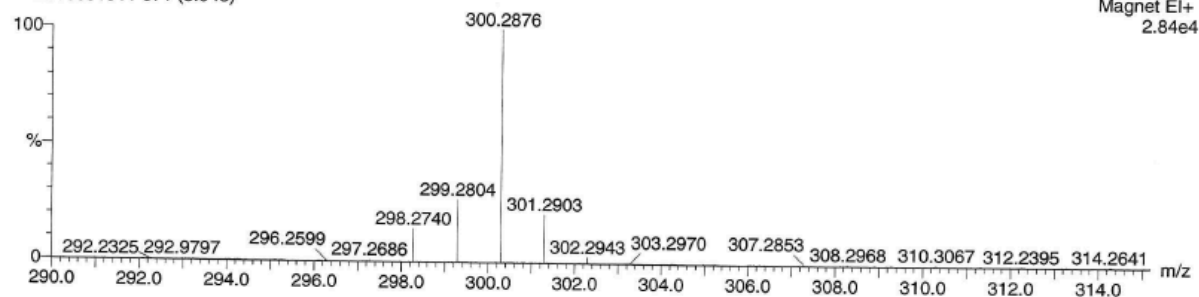
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-38

DE2018031911 671 (3.943)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
299.2804	299.2824	-2.0	-6.8	1.0	1	C18 H37 N O2

Spekter 55. HR-MS spekter av forbindelse 6a

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

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

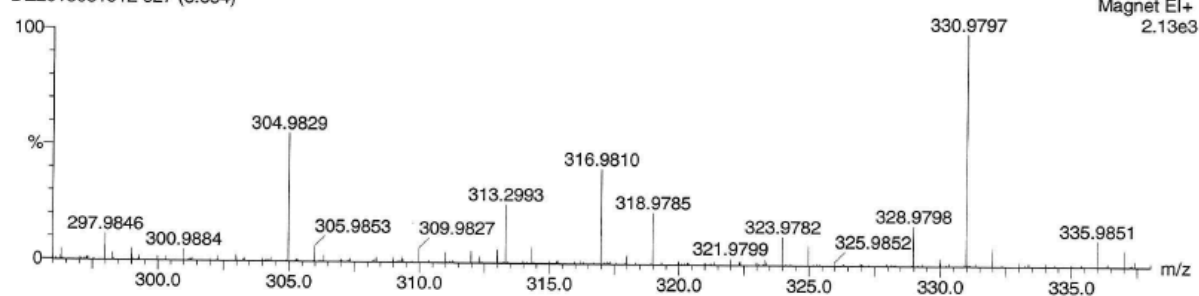
Isotope cluster parameters: Separation = 1.0 Abundance = 1.0%

Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-41

DE2018031912 627 (3.684)



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
313.2993	313.2981	1.2	3.9	1.0	1	C19 H39 N O2

Spekter 56. HR-MS spekter av forbindelse 7a

## Elemental Composition Report

Page 1

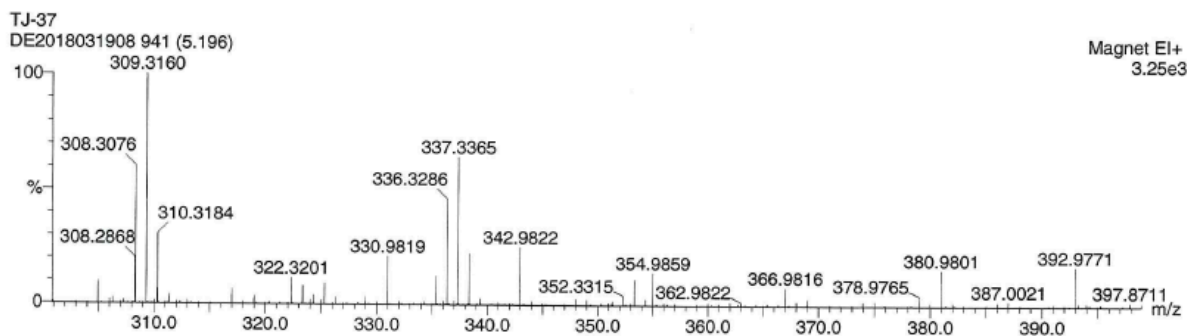
### Single Mass Analysis

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

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



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
337.3365	337.3345	2.0	6.0	2.0	1	C22 H43 N O

Spekter 57. HR-MS spekter av forbindelse 2b

## Elemental Composition Report

Page 1

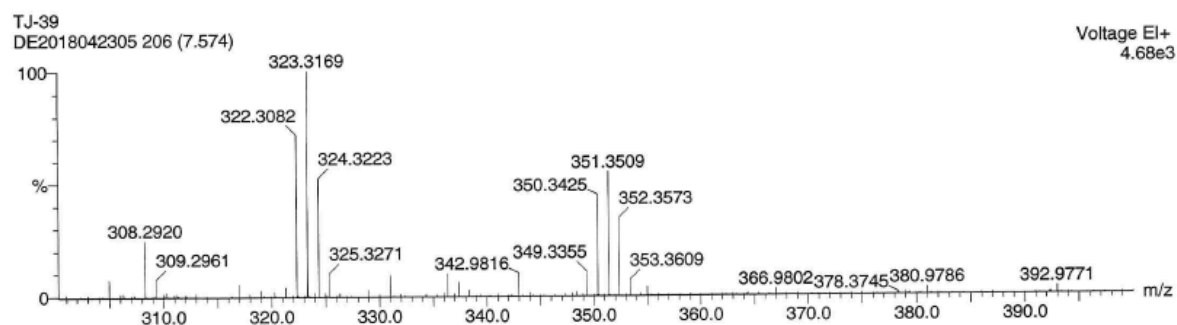
### Single Mass Analysis

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

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



Minimum: -1.5  
Maximum: 200.0 10.0 50.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
351.3509	351.3501	0.8	2.2	2.0	1	C23 H45 N O

Spekter 58. HR-MS spekter av forbindelse 3b

## 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%

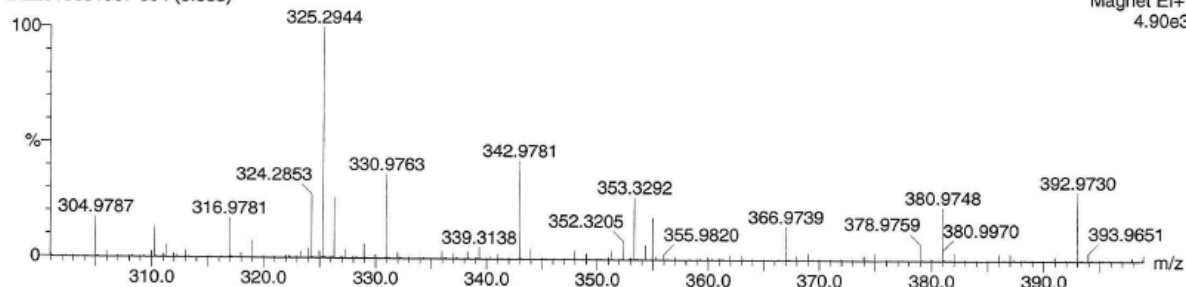
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-35

DE2018031907 604 (3.335)

Magnet EI+  
4.90e3



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
353.3292	353.3294	-0.2	-0.5	2.0	1	C22 H43 N O2

Spekter 59. HR-MS spekter av forbindelse 4b

## 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%

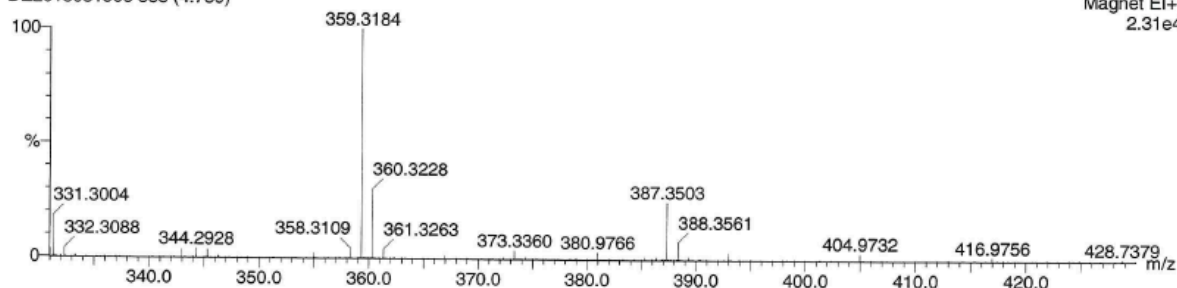
Monoisotopic Mass, Odd and Even Electron Ions

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

TJ-34

DE2018031906 888 (4.739)

Magnet EI+  
2.31e4



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
387.3503	387.3501	0.2	0.5	5.0	1	C26 H45 N O
	387.3474	2.9	7.4	0.5	2	C23 H47 O4

Spekter 60. HR-MS spekter av forbindelse 5b

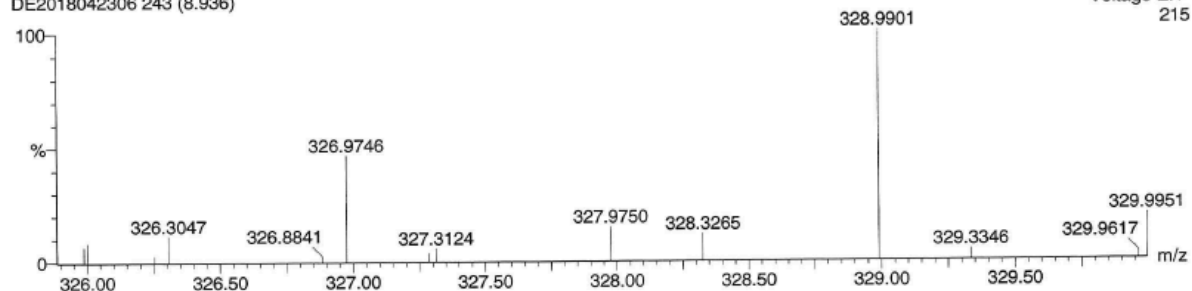
## Single Mass Analysis

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

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

TJ-40  
DE2018042306 243 (8.936)

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
327.3124	327.3137	-1.3	-4.1	1.0	1	C20 H41 N O2

Spekter 61. HR-MS spekter av forbindelse 6b

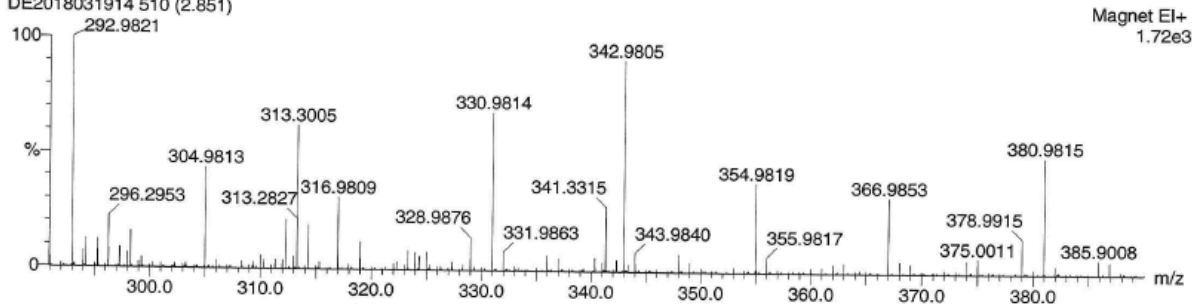
## Single Mass Analysis

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

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

TJ-42  
DE2018031914 510 (2.851)

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
341.3315	341.3294	2.1	6.2	1.0	1	C21 H43 N O2

Spekter 62. HR-MS spekter av forbindelse 7b

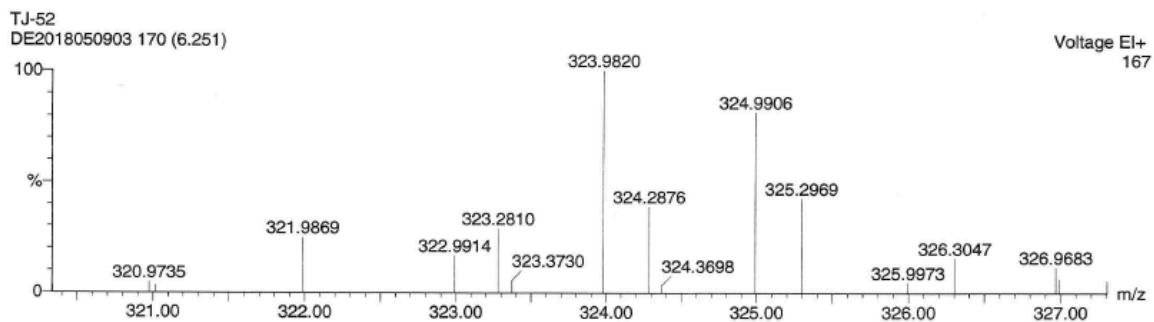
## Single Mass Analysis

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

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



Minimum:

Maximum: 200.0 10.0 -1.5

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Score	Formula
324.2876	324.2889	-1.3	-4.0	3.0	2	C18 H36 N4 O
	324.2862	1.4	4.2	-1.5	3	C15 H38 N3 O4
	324.2903	-2.7	-8.2	2.5	1	C20 H38 N O2

Spekter 63. HR-MS spekter av forbindelse 28





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

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
Norway