



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2020 30 stp
Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap

Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre og 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre

Synthesis of 8-(5-hexylthiophen-2-yl)octanoic acid
and 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl)octanoic acid

Amalie Time Teigen
Kjemi og bioteknologi

Forord

Denne oppgaven er skrevet og utført våren 2020. Det praktiske arbeidet med oppgaven ble utført ved kjemiavdelingen på fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.

Jeg vil først og fremst takke mine veiledere professor Yngve Stenstrøm og Dr. Simen Antonsen for en interessant oppgave. Takk for god veiledning gjennom hele prosessen, og tilrettelegging i en spesiell situasjon som oppstod grunnet koronaviruset. Deres veiledning og tilbakemeldinger har vært med å øke min interesse for naturstoffkjemi og organisk syntese.

Takk til overingeniør Anne Gravdahl for bestilling av kjemikalier.

Takk til alle de andre studentene på syntesegruppen for fine dager sammen på laboratoriet.

Til slutt en stor takk til min mann, familie og gode venner for deres støtte og oppmuntring gjennom hele studiet.

Ås, mai 2020

Amalie Time Teigen

Sammendrag

I denne oppgaven skulle to mulige synteser av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) og tre mulige synteser av 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**) bli testet.

To av strategiene tok utgangspunkt i å først syntetisere 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) for deretter å redusere denne til 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**).

Den første strategien benytter 2-brom-5-heksyltiofen (**30**) og 7-oktyn-1-ol (**31**) som startmaterialer. Det ble først syntetisert 2-oktyn-1-ol via alkylering av 1-brompentan og propargylalkohol. Deretter ble 7-oktyn-1-ol (**31**) omdannet fra 2-oktyn-1-ol via zipperreaksjon. Flere metoder ble testet, men kun middels/dårlige utbytter ble oppnådd (30-40 %). Syntesen av 2-heksyltiofen ble utført via alkylering av tiofen og 1-bromheksan. Denne ble prøvd å syntetiseres videre til 2-brom-5-heksyltiofen (**30**). 2-brom-5-heksyltiofen skulle deretter omdannes til 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**), som skulle reduseres til 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**). Siden tiden ikke strakk til kom ikke syntesen av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) og 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**) i mål.

I den andre strategien skulle det benyttes 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**33**) og metyl-7-(trifenyfosfanyliden)heptanat (**34**) som startmaterialer. Det skulle også her syntetiseres 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) som skulle reduseres til 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**).

I den tredje strategien skulle det benyttes 2-heksyl-2,5-dihydrotiofen-1,1-dioksid (**40**) og metyl-6-jodheksanat (**41**) som startmaterialer for å syntetisere 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**).

På grunn av koronaviruset og situasjonen som oppstod var det bare mulig å utføre en del av det praktiske arbeidet på laboratoriet. Dermed er syntesene som ikke var mulig å utføre på laboratoriet basert på rapporterte studier og lignende synteser. Disse er vedlagt til slutt i denne oppgaven.

Abstract

In this thesis, two strategies of 8-(5-hexylthiophen-2-yl) octanoic acid (**2**) and three strategies of 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**) were to be tested.

Two of these were based on first synthesizing 8-(5-hexylthiophen-2-yl) octanoic acid (**2**) and then reducing it to 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**).

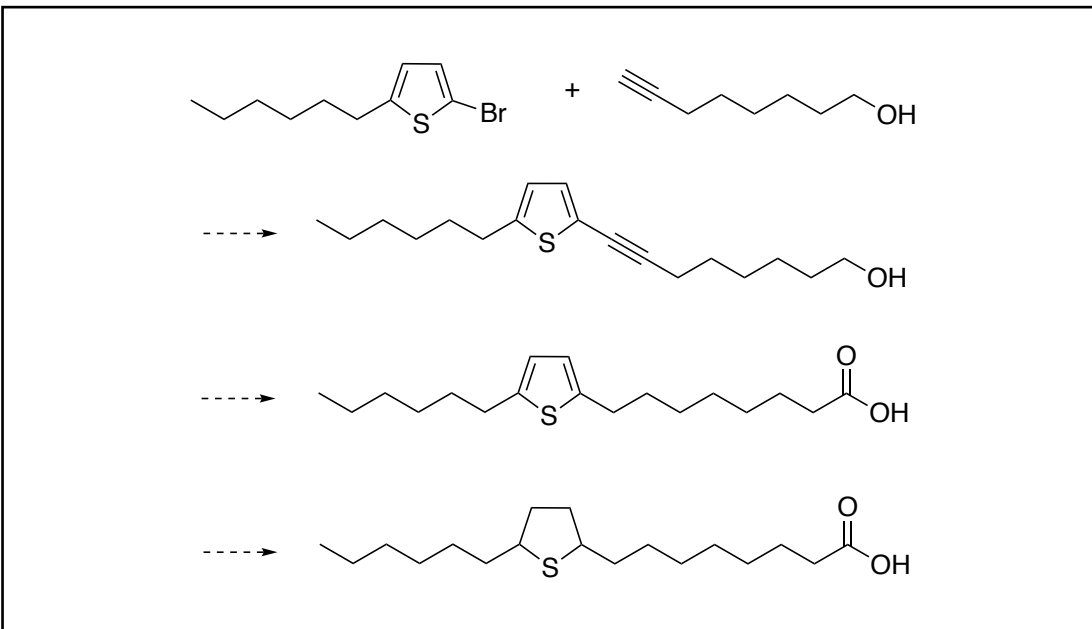
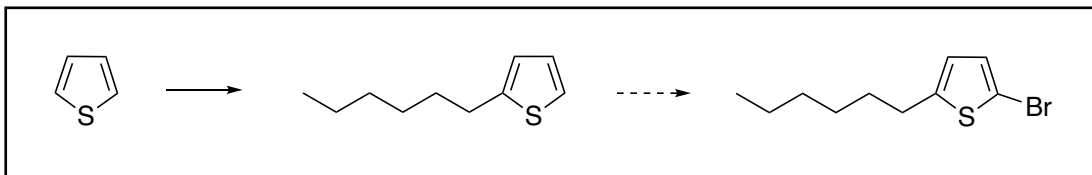
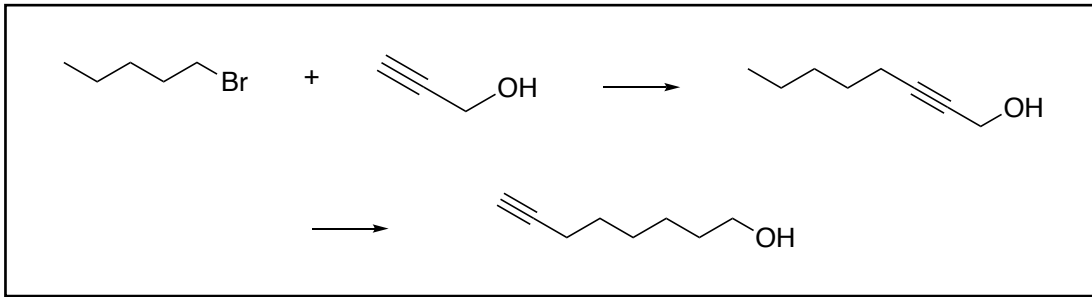
The first strategy uses 2-bromo-5-hexylthiophene (**30**) and 7-octyn-1-ol (**31**) as starting materials. The alkyne 2-octyn-1-ol was synthesized via alkylation of 1-bromopentane and propargyl alcohol. Then, 7-octyn-1-ol (**31**) was prepared from 2-octyn-1-ol via zipper reaction. Different literature procedures were tested, but only poor to moderate yields (30-40 %) were obtained. The synthesis of 2-hexylthiophene was carried out via alkylation of thiophene and 1-bromohexane. This was attempted to be further converted to 2-bromo-5-hexylthiophene (**30**). 2-bromo-5-hexylthiophene (**30**) was to be converted to 8-(5-hexylthiophen-2-yl) octanoic acid (**2**). This was to be reduced to 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**) thereafter. Due to lack of time, the final steps toward 8-(5-hexylthiophen-2-yl) octanoic acid (**2**) and 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**) remain to be done.

In the second strategy, 5-hexylthiophen-2-carbaldehyde (**33**) and methyl 7-(triphenylphosphanyliden) heptanate (**34**) were to be used as starting materials. The same intermediate as above, 8-(5-hexylthiophen-2-yl) octanoic acid (**2**), was to be prepared, and then converted to 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**).

In the third strategy, 2-hexyl-2,5-dihydrothiophen-1,1-dioxide (**40**) and methyl-6-iodohexanate (**41**) were to be used as starting materials to synthesize 8-(5-hexyltetrahydrothiophen-2-yl) octanoic acid (**3**).

Due to the coronavirus and the situation that arose it was only possible to perform part of the practical work in the laboratory. Thus, the syntheses that were not possible to perform in the laboratory are based on reported studies and similar syntheses. These are included as attachments.

Grafisk sammendrag



Forkortelser

| | |
|--------------------|--|
| 5(<i>S</i>)-HETE | (5 <i>S</i> ,6 <i>E</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i>)-3-Hydroksieikosa-6,8,11,14-tetraensyre |
| ACP | <i>Acyl carrier protein</i> |
| CoA | Koenzym A |
| DHA | (4 <i>Z</i> ,7 <i>Z</i> ,10 <i>Z</i> ,13 <i>Z</i> ,16 <i>Z</i> ,19 <i>Z</i>)-Dokosa-4,7,10,13,16,19-heksaensyre |
| DMSO | Dimetylsulfoksid |
| EPA | (5 <i>Z</i> ,8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i> ,14 <i>Z</i> ,17 <i>Z</i>)-Eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| HWE | Horner-Wadsworth-Emmons |
| KAPA | Kalium-1,3-diaminopropanid |
| LO | Lipoksygenase |
| NBS | N-bromsukksinimid |
| PCC | Pyridiniumklorkromat |
| PDC | Pyridiniumdikromat |
| PUFA | Polyumettet fettsyre (<i>polyunsaturated fatty acid</i>) |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TPAP | Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat |

Innholdsfortegnelse

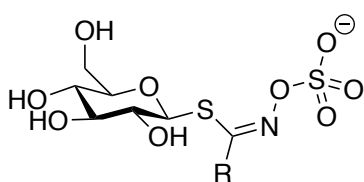
| | |
|--|------------|
| Forord | I |
| Sammendrag | II |
| Abstract | III |
| Grafisk sammendrag | IV |
| Forkortelser | V |
| Innholdsfortegnelse | VI |
| 1. Innledning | 1 |
| 1.1 Bakgrunn og målet med oppgaven | 1 |
| 1.2 Naturstoffer | 2 |
| 1.3 Fettsyrer og lipider | 4 |
| 1.3.1 Fettsyrebiosyntese | 5 |
| 1.3.2 Svovelholdige lipider | 6 |
| 1.3.3 Biologisk aktivitet av svovelholdige fettsyrer | 9 |
| 1.4 Kjemisk bakgrunn | 11 |
| 1.4.1 Heterosykliske forbindelser | 11 |
| 1.4.2 Alkylering av tiofen | 13 |
| 1.4.3 Hydrogenering | 14 |
| 1.4.4 Reduksjon av svovelholdige heterosykliske forbindelser | 17 |
| 1.4.5 Alkyn zipper-reaksjon | 19 |
| 1.4.6 Palladium-katalysert krysskoblingsreaksjon | 20 |
| 1.4.7 Swern-oksidasjon | 22 |
| 1.4.8 Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon (HWE) | 24 |
| 1.5 Syntesestrategi | 25 |
| 2. Resultater og diskusjon | 28 |
| 2.1 Syntese av 2-oktyn-1-ol | 28 |
| 2.2 Syntese av 7-oktyn-1-ol (31) | 29 |
| 2.3 Syntese av 2-heksyltiofen | 30 |
| 2.4 Syntese av 2-brom-5-heksyltiofen (30) | 30 |
| 3. Konklusjon og videre arbeid | 32 |

| | |
|--|-----------|
| 4. Eksperimentelt | 33 |
| 4.1 Generelt | 33 |
| 4.2 Syntese av 2-oktyn-1-ol..... | 33 |
| 4.3 Syntese av 7-oktyn-1-ol (31)..... | 34 |
| 4.4 Syntese av 2-heksyltiofen..... | 35 |
| 4.5 Syntese av 2-brom-5-heksyltiofen (30)..... | 36 |
| 5. Vedlegg..... | 37 |
| 5.1 Syntese av målmolekyl 2 og 3 ved å benytte den første strategien (Skjema 26) | 37 |
| 5.1.1 Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-yn-1-ol (29)..... | 37 |
| 5.1.2 Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktan-1-ol (28)..... | 37 |
| 5.1.3 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (27) | 38 |
| 5.1.4 Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanoat (26)..... | 38 |
| 5.2 Syntese av målmolekyl 2 og 3 ved å benytte alternativ strategi (Skjema 27)..... | 38 |
| 5.2.1 Syntese av metyl-7-(trifenyfosfanyliden)heptanat (34)..... | 38 |
| 5.2.2 Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (33)..... | 39 |
| 5.2.3 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-enoat (32)..... | 39 |
| 5.2.4 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (27) | 39 |
| 5.3 Syntese av målforbindelse 3 ved å benytte alternativ strategi (Skjema 28)..... | 39 |
| 5.3.1 Syntese av metyl-6-jodheksanat (41) | 39 |
| 5.3.2 Syntese av 2-heksyl-2,5-dihydrotiofen-1,1-dioksid (40)..... | 40 |
| 5.3.3 Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokso-2,5-dihydrotiofen-2-yl)heksanat (39)..... | 40 |
| 5.3.4 Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-dioksotetrahydrotiofen-2-yl)heksanat (38) | 40 |
| 5.3.5 Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksan-1-ol (37) | 41 |
| 5.3.6 Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksanal (36) | 41 |
| 5.3.7 Syntese av metyl-(<i>E</i>)-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)okt-2-enat (35)..... | 41 |
| 5.3.8 Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat (26)..... | 41 |
| 5.4 NMR spektraldata..... | 42 |
| 6. Referanser..... | 52 |

1. Innledning

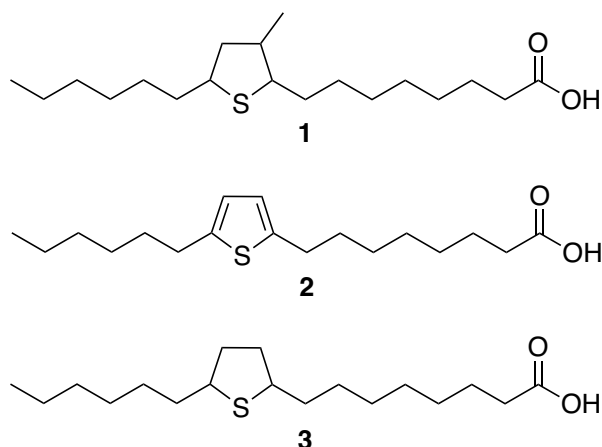
1.1 Bakgrunn og målet med oppgaven

Forekomsten av små mengder svovelholdige forbindelser i rapsolje har lenge vært kjent.¹ Disse forbindelsene opptrer som deaktivatorer av hydrogeneringskatalysatorer.^{2, 3} Det vil si at de hindrer hydrogenering av fettsyrene i oljen. Hydrogenering av fettsyrene gjør at for eksempel holdbarheten og stabiliteten til oljen økes. De svovelholdige forbindelsene regnes også som årsak til ubehagelig lukt i oppvarmet rapsolje.⁴ Mange av de svovelholdige forbindelsene i rapsolje er trolig avledet fra glukosinolat (Figur 1). Innføring av nye rapsarter (*Brassica juncea*, *Brassica napus* og *Brassica rapa*, også kallet canola) med lavt glukosinolatinhold har hjulpet å produsere oljer med mindre svovelinnhold.⁵ Svovelinnhold så lavt som 1 mg/kg olje er i stand til å forstyrre katalytisk hydrogenering av rapsolje,^{2, 6} og det er dermed behov for å redusere nivået av disse forbindelsene ytterligere. Det er derfor nødvendig med en grundig forståelse av den kjemiske sammensetningen av alle svovelholdige forbindelser som er tilstede i oljen.⁵



Figur 1. Struktur av glukosinolat.

En av de svovelholdige forbindelsene som har blitt isolert fra canolaolje er 8-(5-heksyl-3-metyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**1**).⁵ Denne forbindelsen er kun strukturoppklart med GC-MS, noe som gjør resultatene noe usikre.⁵ To beslektede fettsyrer som også inneholder svovel er 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) og 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**). Disse forbindelsene er isolert fra hvitløk (*Allium sativum*), og er strukturoppklart ved å benytte GC-MS.⁷ Forbindelse **3** er beskrevet og syntetisert i et patent, og det er rapportert ¹H og ¹³C NMR-spektre for denne strukturen.⁸ Siden forbindelse **2** kun er oppklart med GC-MS er det ønskelig å lage rapportert struktur for å kunne undersøke om strukturen stemmer eller ikke. For å få fulle analytiske data og en grundigere kjemisk forståelse av fettsyre **2** og **3** er målet med oppgaven å syntetisere 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) for deretter å redusere tiofenringen slik at det blir dannet 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**). Disse forbindelsene er vist i Figur 2.



Figur 2. Strukturer av forbindelse 1-3.

Forbindelse **3** har to stereogene sentra, men det vil i første omgang ikke bli tatt hensyn til stereokjemien siden naturstoffets stereokjemi er ukjent. I stedet vil en syntese rute basert på lett tilgjengelige utgangsstoffer og reagenser bli prioritert. Dersom syntesen kommer i mål vil det være aktuelt å se på stereokjemien, og jobbe videre med stereoselektivitet i syntesen. Det vil også være av interesse å undersøke biologisk aktivitet av fettsyrene dersom syntesen kommer i mål.

Ut fra studier av svovelholdige fettsyrer kan det tenkes at den biologiske aktiviteten til målforbindelsene kan være redusert konsentrasjon av lipider i blodet,⁹ og i patentet hvor forbindelse **3** beskrives nevner de også at det kan være et potensielt baktericid.⁸

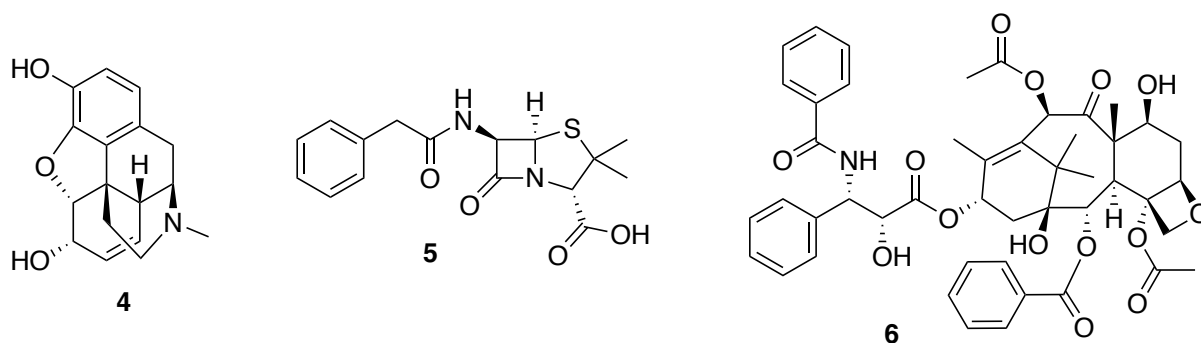
1.2 Naturstoffer

Alle organismer må transformere og omsette mange ulike organiske forbindelser for at de skal kunne leve, vokse og reproducere seg. Disse prosessene beskrives som metabolismen og kan deles inn i primær og sekundær metabolisme. Karbohydrater, proteiner, fett og nukleinsyrer er eksempler på primære metabolitter. Disse forbindelsene er nødvendige for at en organisme skal overleve, og finnes i alle organismer med få eller ingen variasjoner i strukturen.

Forbindelser som kun finnes i spesifikke organismer, eller grupper av organismer, kalles sekundære metabolitter. Det er disse sekundære metabolittene som i organisk kjemi kalles for naturstoffer.¹⁰ Funksjonen til de sekundære metabolittene er ikke alltid kjent, men det antas at de ofte spiller en vital rolle for å øke organismens levedyktighet.¹¹

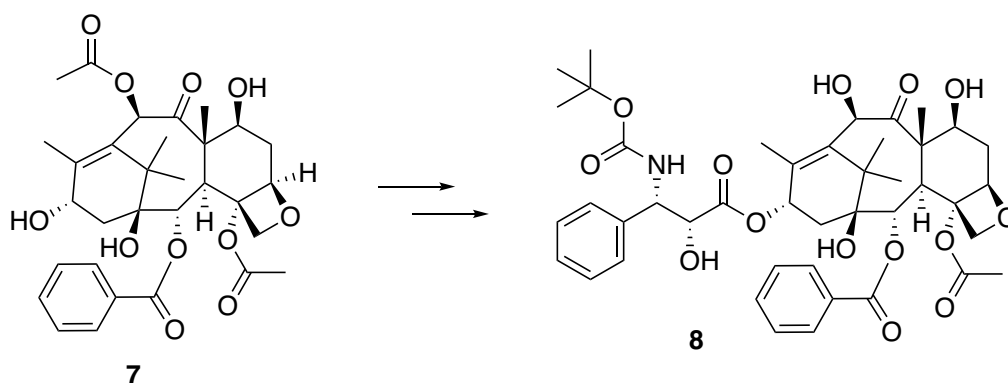
Naturstoffgruppen består av mange ulike forbindelser som varierer både i størrelse og innhold av funksjonelle grupper. Altså har denne gruppen stor kjemisk diversitet. Samtidig er mange av naturstoffene biokjemisk spesifikke. Det vil si at forbindelsene er spesifikke med tanke på hva de vil binde til, og dermed hvordan de vil påvirke biologisk aktivitet. Dette kan utnyttes til utvikling av nye legemidler.¹² Det er mulig både å isolere og å benytte naturstoffet i seg selv som legemiddel, men i mange tilfeller er det ikke mulig eller effektivt å isolere det fra organismer. Da kan det i stedet fremstilles syntetisk, noe som kan bli ansett å være bærekraftig siden det sparer sårbare organismer. Det er i tillegg mulig å gjøre kjemiske modifikasjoner på naturstoffene, både når de er isolert fra sin naturlige kilde og når de er syntetisert på laboratoriet. I noen tilfeller vil disse analoge forbindelsene ha økt biologisk aktivitet sammenlignet med naturproduktet.¹³

Nesten en tredjedel av alle legemidler som er godkjent av FDA (*Food and Drug Administration*) er naturstoffer eller analoger av naturstoffer.¹⁴ Typiske eksempler er morfin (4), penicillin G (5) og paclitaxel (6), vist i Figur 3.



Figur 3. Struktur av forbindelse 4-6.

Morfin (4) produseres kommersielt ved ekstraksjon fra opiumsvalmue,¹⁵ penicillinderivater ved fermentering fra muggsoppen *Penicillium chrysogenum*,¹⁶ mens den industrielle produksjonen av taxol (6) er en semisyntese fra naturproduktet baccatin III (7).¹⁷ En analog, taxotere (8), er også godkjent for klinisk bruk. Denne utarbeides også via en semisyntetisk rute, og er vist i Skjema 1.

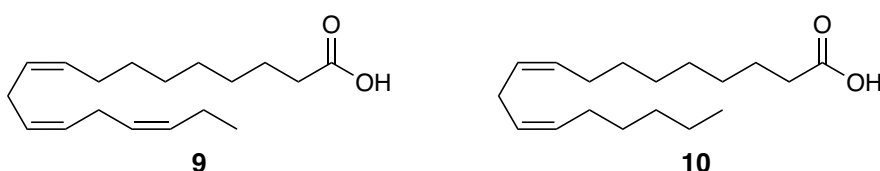


Skjema 1. Semisyntetisk rute til 8 fra naturproduktet 7.

1.3 Fettsyrer og lipider

En av hovedgruppene under naturprodukter er lipider. Lipider er «hydrofobe eller amfipatiske små molekyler som dannes helt eller delvis fra karbanionbaserte kondensasjoner av tioestere og/eller ved karbokationbaserte kondensasjoner av isoprenenheter».¹⁸ Fettsyrer tilhører de lipidene som dannes fra karbanionbaserte kondensasjoner av tioestere, og kjennetegnes ved at de består av upolare karbonkjeder bundet til en polar karboksylgruppe.

Lenge ble fettsyrer ansett å være energibærende forbindelser, og ikke nødvendige for organismer som får sin energi fra andre forbindelser gjennom dietten. Dette ble antatt siden fett kan dannes biosyntetisk fra karbohydrater, og mangelsykdommer ved en fettfri diett ble antatt å skyldes fravær av fettløselige vitaminer.¹⁹ Når Burr og Burr i 1929 publiserte sine eksperimenter hvor rotter ble føret på en fettfri diett, ble dette synet rokket ved.²⁰ Rottene viste i dette studiet tegn på en ukjent mangelsykdom på tross av inntak av rikelig med vitaminer, proteiner og karbohydrater.²¹ Burr og Burr utførte flere studier, og kom frem til at fravær av ω -3-fettsyren α -linolensyre (9) og ω -6-fettsyren linolsyre (10) førte til denne sykdommen.²² Disse fettsyrene er vist i Figur 4.



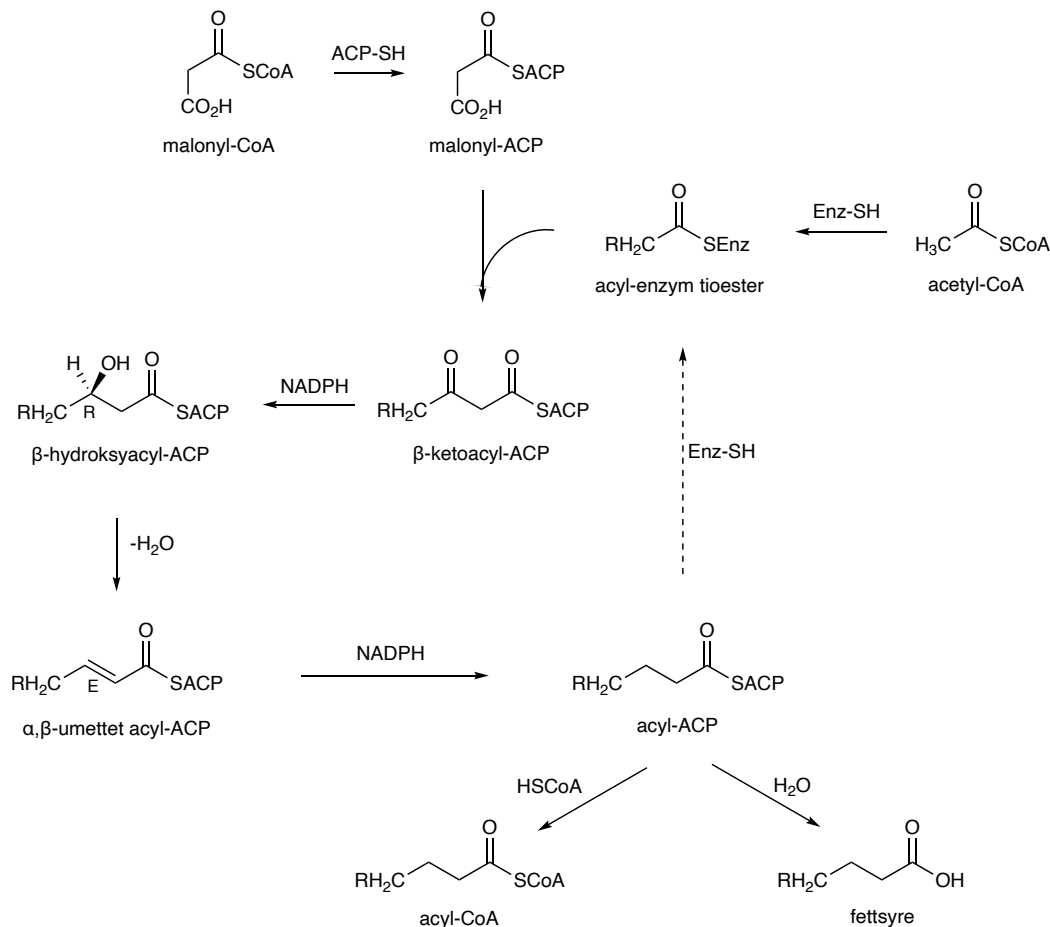
Figur 4. De essensielle fettsyrene α -linolensyre (9) og linolsyre (10).

Senere studier har vist at enzymene som oksiderer enkeltbindinger til dobbeltbindinger nær metylenden av fettsyrene kun finnes i planter, og at dyr dermed ikke kan syntetisere ω -3 og

ω -6 fettsyrer. Oppdagelsen av essensielle fettsyrer var viktig for å øke kunnskapen om de metabolske reaksjonsveiene hos dyr. Studier av ulike metabolitter av fettsyrer har sammen med forsøkene til Burr og Burr gitt biologer og kjemikere en god forståelse av betydningen fettsyrer har i celler og vev.

Fettsyregruppen inneholder alt fra forbindelser som finnes uforandret i alt liv, til sterkt modifiserte forbindelser som kun finnes i noen få arter. De fleste fettsyrer er rettkjedet, uforgrenet alkansyrer som består av et partall antall karbonatomer. Dersom det er dobbeltbindinger til stede vil disse som regel være adskilt av en metylengruppe (Z-metylenavbrutt dobbeltbindinger), og er dermed ikke i et konjugert system. Flerumettede fettsyrer (PUFAer) inneholder slike repeterende enheter med dobbeltbindinger. Det er koblet flere gunstige helseeffekter opp mot inntak av PUFAer.²³⁻²⁶ Studier har vist at ω -3 og ω -6 fettsyrer blant annet er forløpere i biosyntesen av både pro- og anti-inflammatoriske metabolitter.^{24, 26, 27}

1.3.1 Fettsyrebiosyntese

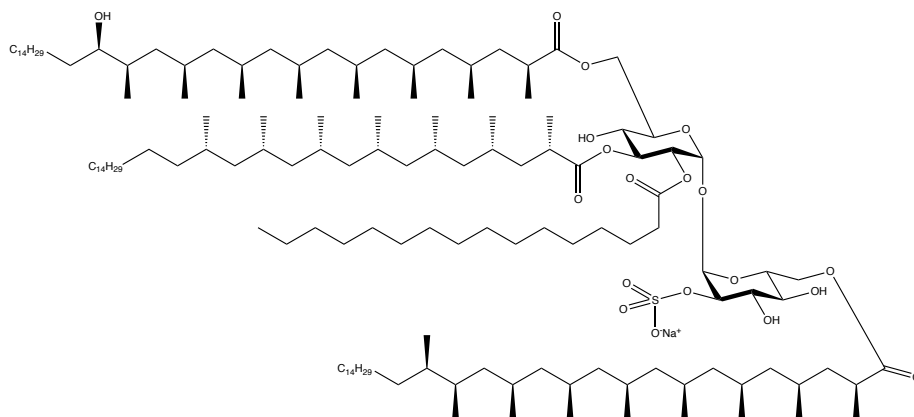


Skjema 2. Fettsyrebiosyntesen.¹¹

Utgangspunktet for fettsyrebiosyntesen (Skjema 2) er glykolysen og sitronsyresyklusen hvor karbohydrater oksideres til acetyl-CoA (AcCoA). Denne biosyntesen er kjemisk sett en rekke Claisen-reaksjoner mellom et tioester-derivat av den voksende fettsyrekjeden, og tioestere av byggesteiner som hver forlenger den med to karbonatomer. Biosyntesen er godt studert, og enzymkomplekset fettsyresyntase (FAS) katalyserer omdannelsen av malonyl-CoA til fettsyrer. Acetyl-CoA og malonyl-CoA selv er ikke involvert i kondensasjonsreaksjonene, men omdannes til enzym-bundet tioestere. Studier utført av Majerus *et al.*²⁸ viste at FAS først omdanner malonyl-CoA til en tioester av *acyl carrier protein* (ACP).²⁸ Den første Claisen-reaksjonen gir acetoacetyl-ACP (β -ketoacyl-ACP; R=H) som reduseres stereospesifikt til den korresponderende β -hydroksyesteren ved å benytte NADPH. Deretter vil eliminasjon av vann danne en *E*-konfigurert dobbeltbinding. Reduksjon av dobbeltbindingen vil benytte NADPH igjen og det dannes mettet acyl-ACP som er to karbonatomer lenger enn startmaterialet. Når ønsket kjedelengde er oppnådd kan fettsyre-acyl-kjeden frigjøres som acyl-CoA eller som fri fettsyre.

1.3.2 Svovelholdige lipider

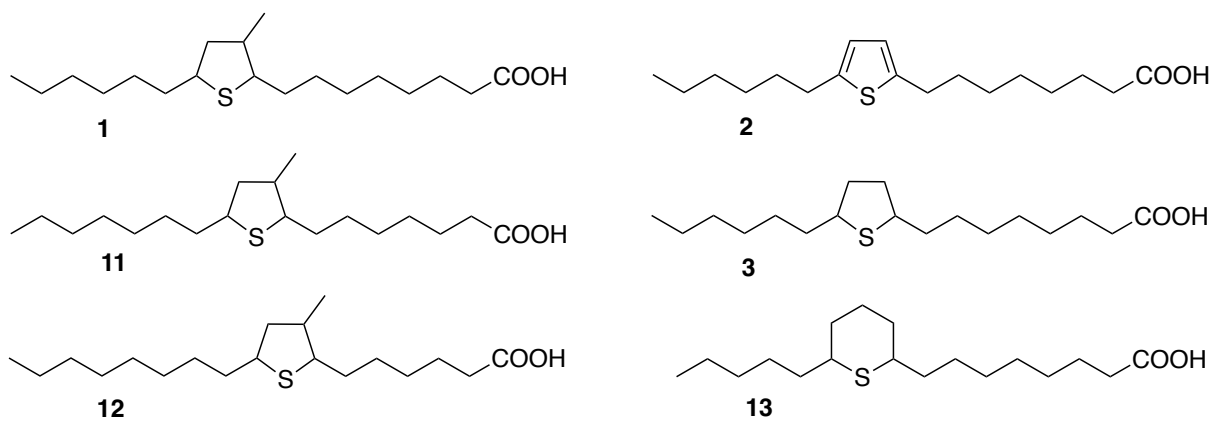
Sulfolipider er monogalaktosyldiglyserid som har festet svovel i form av sulfat til galaktose. Disse, f.eks. sulfolipid-1 vist i Figur 5, ble opprinnelig isolert fra bakterien *Mycobacterium tuberculosis* av Middlebrook og medarbeidere i 1959.²⁹ De ble også oppdaget i diatomeer (kiselalger) i 1966 av Morris Kates.³⁰ I senere tider har sulfolipider blitt identifisert i mer enn 30 arter av grønne (*Chlorophyceae*), brune (*Phaeophyceae*) og røde (*Rhodophyceae*) ferskvann og marine makroskopiske alger og andre mikroalger.⁷



Figur 5. Strukturen til sulfolipid-1.

Sulfolipider spiller en viktig rolle i planter, og da spesielt i de fotosyntetiske membranene til plastider.³¹ For eksempel har en positiv korrelasjon blitt observert mellom sulfolipidinnhold og salteksponering³²⁻³⁵ eller eksponering for tørke.^{36,37} Økning av sulfolipider har også blitt observert i kaldherdete planter³⁸ eller i løpet av vintersesongen i furunåler.³⁹ Imidlertid er en av de mest slående faktorene som påvirker sulfolipidinnholdet i bakterier og planter fosfatmangel. Dette antyder at sulfolipider kan erstatte fosfatidylglyserol til en viss grad for å opprettholde den anioniske overflateladningen til de fotosyntetiske membranene.⁴⁰⁻⁴⁸

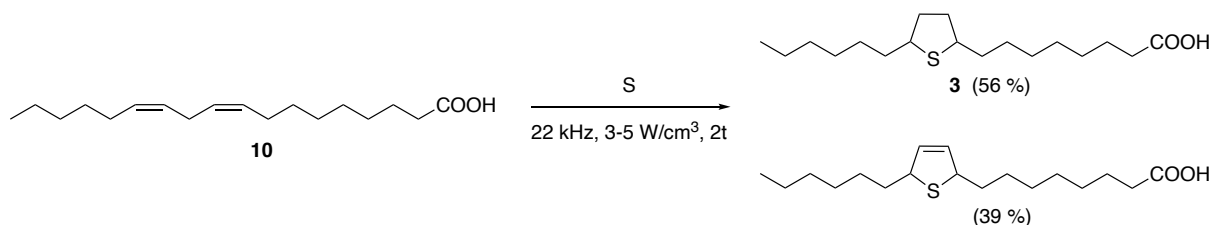
Svovelholdige fettsyrer der svovel erstatter et eller flere av karbonene kalles organiske sulfider eller tioetere. Disse er sjeldne i naturen, men flere slike forbindelser har blitt isolert fra blader og tørre frø fra bønneplanten *Entada phaseoloides*, rapsolje, hvitløk fra flere steder i verden, og de produseres også av mikroorganismer.⁷ Eksempler på organiske sulfider isolert fra naturen er vist i Figur 6.



Figur 6. Svovelholdige fettsyrer isolert fra rapsolje (1, 11, 12) og fra hvitløk (2, 3, 13).^{5, 7, 49}

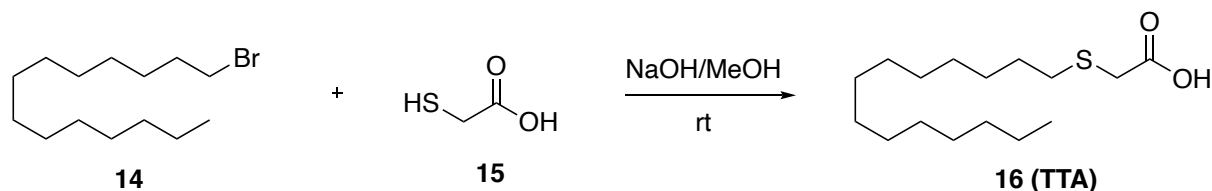
De svovelholdige forbindelsene i rapsolje opptrer som deaktivatorer av hydrogeneringskatalysatorer,^{2,3} og regnes også som årsak til ubehagelig lukt i oppvarmet rapsolje.⁴ Hydrogenering av matoljer utføres blant annet for å øke stabiliteten og holdbarheten til fettsyrene i oljen. Mange av de svovelholdige forbindelsene i rapsolje er trolig avledet fra glukosinolat (Figur 1). Innføring av nye rapsarter (*Brassica juncea*, *Brassica napus* og *Brassica rapa*, også kallet canola) med lavt glukosinolatinnhold har hjulpet å produsere oljer med mindre svovelinnhold.⁵ Svovelinnhold så lavt som 1 mg/kg olje er i stand til å forstyrre katalytisk hydrogenering av rapsolje.^{2,6} Den biologiske aktiviteten til fettsyrene vist i Figur 6 er ikke kjent enda.

Fettsyrene i Figur 6 er alle strukturoppklart med GC-MS, men kun forbindelse **3** er rapportert syntetisert.⁸ Syntesen av denne ble utført ved reaksjon av linolsyre (**10**) med elementært svovel i et molforhold lik 1:2 under ultralydbølger med en frekvens på 22 kHz og 3-5 W/cm³ effekt i to timer. Denne reaksjonen ga et utbytte på 56 % av forbindelse **3** og 39 % av 8-(5-hekssyl-2,5-dihydrotiofen-2-yl)oktansyre. Syntesen er vist i Skjema 3.



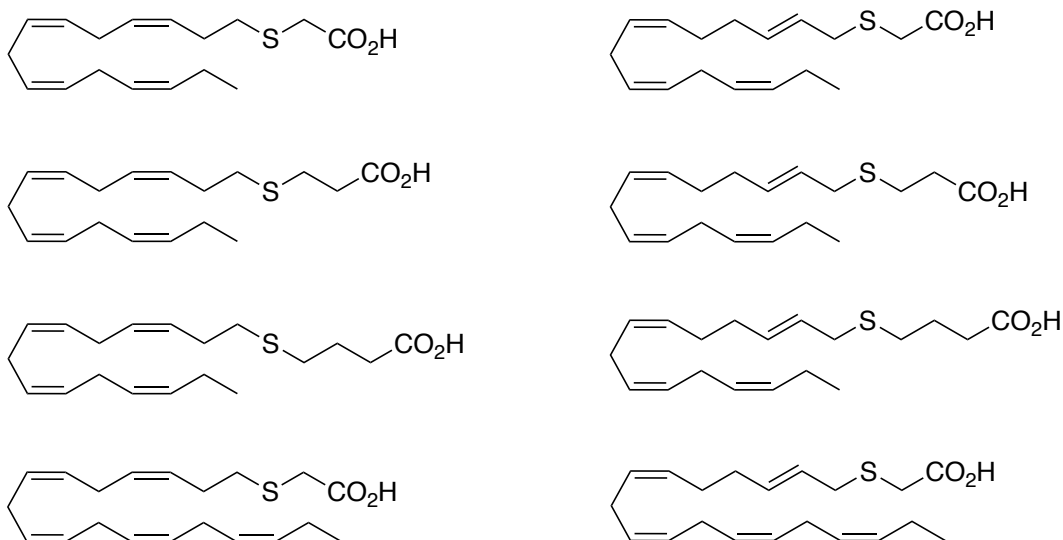
Skjema 3. Patentert syntese av forbindelse **3**.⁸

Tiofettsyrer er mettede fettsyrer som er modifisert ved at de inneholder svovel i stedet for karbon ved et bestemt sted i karbonskjelettet.⁵⁰ I løpet av de siste årene har studier vist at tiofettsyrer, slik som tetradecyltioeddiksyre (**16**, vist i Skjema 4), kan påvirke en rekke parametere knyttet til lipidmetabolismen i gunstig retning.⁵⁰ Dette er beskrevet mer i avsnitt 1.3.3. En syntesevei for **16** som er benyttet flere ganger er vist i Skjema 4.^{51, 52} Her skjer det en nukleofil substitusjon mellom tetradecylbromid (**14**) og tioglykolsyre (**15**) under basiske betingelser, og forbindelse **16** blir dannet.



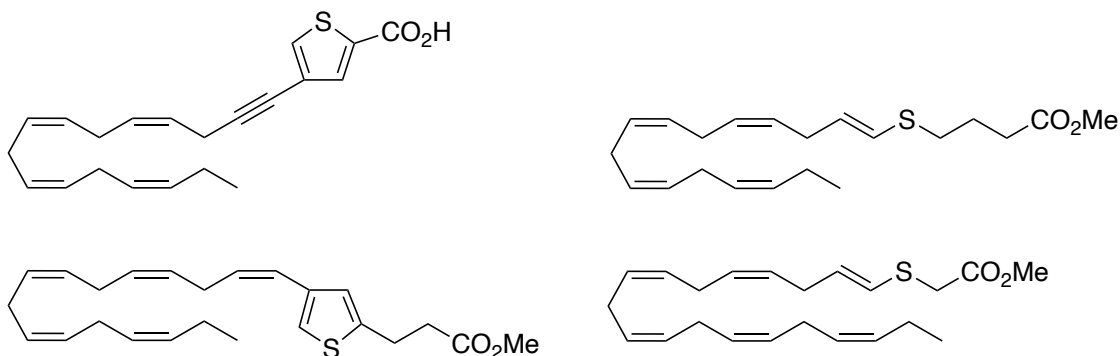
Skjema 4. Syntese av tetradecyltioeddiksyre (**16**).^{51, 52}

Det er tidligere blitt syntetisert flere svovelholdige fettsyrer. I 1999 ble det av Flock *et al.*⁵³ rapportert flere svovelholdige fettsyrer som inneholdt et svovelatom i karbonkjeden ved å ta utgangspunkt i (all-*Z*)-eikosa-5,8,11,14,17-pentaensyre (EPA) og (all-*Z*)-4,7,10,13,16,19-dokosaheksaensyre (DHA). Disse er vist i Figur 7. Motivasjonen for å syntetisere disse fettsyrene var å øke og/eller forlenge den biologiske aktiviteten til de modifiserte EPA- og DHA-derivatene.⁵³



Figur 7. Tidligere syntetiserte svovelholdige fettsyrer.⁵³

I 2007 rapporterte Flock *et al.*⁵⁴ flere polyummettede fettsyrer som inneholdt et svovelatom enten i karbonkjeden eller i en tiofenring, de fleste i form av metylesteren til fettsyrene. Også disse ble syntetisert ved å benytte EPA og DHA som startmateriale, og er vist i Figur 8. Motivasjonen for å syntetisere disse fettsyrene var å undersøke om de kunne være lipoksygenase-inhibitorer.⁵⁴



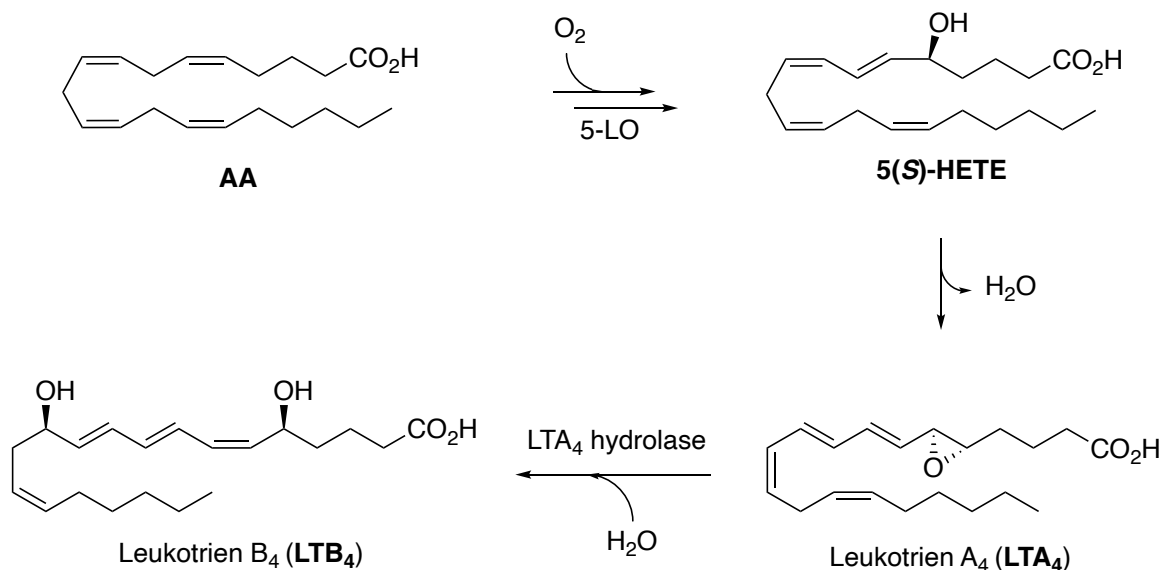
Figur 8. Tidligere syntetiserte svovelholdige fettsyrer, de fleste i form av metylesteren til fettsyrene.⁵⁴

1.3.3 Biologisk aktivitet av svovelholdige fettsyrer

Studier har vist at mettede fettsyrer som inneholder svovelatomer i karbonkjeden viser interessante biologiske effekter. For eksempel har redusert konsentrasjon av lipider i blodet blitt observert.⁹ I tillegg er det vist at de biologiske responsene på **16** inkluderer mitokondriell spredning, økt katabolisme av fettsyrer, forbedring innen insulinsensitivitet, antioksidierende

egenskaper, redusert spredning og induksjon av apoptose i raskt spredende celler, celle differensiering og antiinflammatorisk virkning.⁵⁰

Når det gjelder svovelholdige flerumettede fettsyrer kan det være hensiktsmessig å først se på leukotriener og deres biologiske aktivitet. Leukotriener er sluttprodukter etter oksidasjon av arakidonsyre (AA), en polyumettet ω -6 fettsyre.⁵⁵ Biosyntesen av leukotrien A₄ og B₄ fra arakidonsyre er vist i Skjema 5.

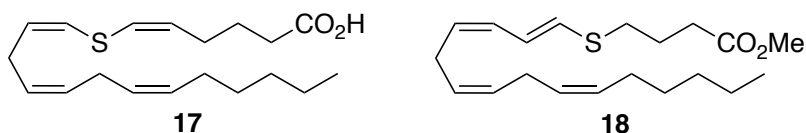


Skjema 5. Biosyntese av leukotriener.⁵⁵

Det er veletablert at leukotriener er viktige mediatorer av utbredte inflammatoriske sykdommer som bronkial astma, revmatoid artritt, leddgikt og psoriasis.⁵⁶ Følgelig er det ikke overraskende at betydelig forskningsinnsats har vært målrettet mot utviklingen av medikamenter som hemmer dannelsen av leukotriener.⁵⁷ Blant hovedmålene er inhibitorer av 5-lipoksygenase (5-LO), et enzym som starter kaskaden av oksidasjonssteg som fører til en rekke strukturelt forskjellige leukotriener.⁵⁸ De samme oksidative enzymene konverterer også ω -3 fettsyren EPA til tilsvarende leukotriener, som avviker strukturelt fra de som er avledet fra arakidonsyre bare med en ekstra *Z*-dobbeltbinding.⁵⁴ Imidlertid skiller de biologiske egenskapene til disse leukotrienene seg fra de som er avledet fra arakidonsyre på flere områder, spesielt ved å ikke være så sterke mediatorer av inflammasjon.⁵⁴

Corey *et al.*⁵⁹ har substituert metylengruppen ved 7-posisjon i arakidonsyre med svovel, og den resulterende forbindelsen **17** (Figur 9) hadde hemmende aktivitet for 5-LO. Senere

syntetiserte Hanko *et al.*⁶⁰ flere analoger av arakidonsyre som inneholdt et svovelatom i 5- posisjon som de testet for 5-LO inhibering. Struktur-aktivitetsstudier konkluderte med at svovelatomet fortrinnsvis burde festes til en konjugert dienenhet slik som i forbindelse **18** (Figur 9), siden dette utgjorde den mest aktive 5-LO hemmeren av de som ble testet.⁵⁴



Figur 9. Struktur av forbindelse **17** og **18** som er blitt testet for 5-LO inhibering.

1.4 Kjemisk bakgrunn

1.4.1 Heterosykliske forbindelser

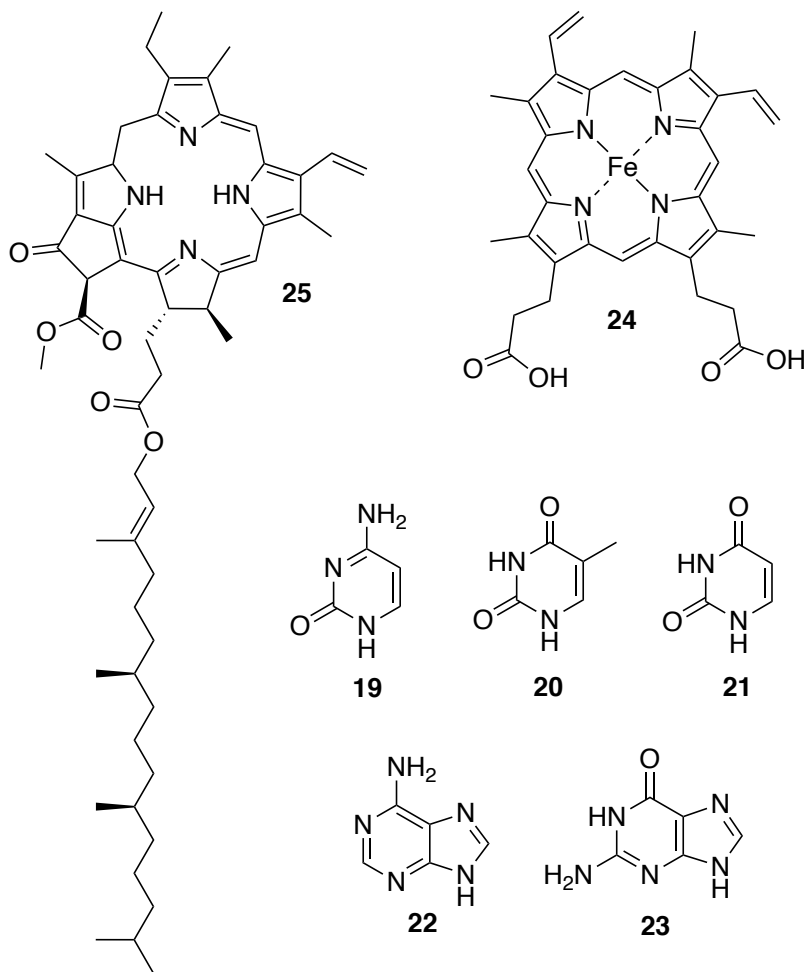
Heterosykliske molekyler er sykliske molekyler hvor minst et av karbonatomene er erstattet av et heteroatom som for eksempel nitrogen, oksygen eller svovel. Heterosykler finnes i mange ulike størrelser, kan inneholde flere typer bindinger og kan ha karbonkjeder eller ringer festet til seg.

Både primær- og sekundærmetabolitter inneholder ofte heterosykliske strukturer. Med den betydning disse da har for forskjellige typer biologisk aktivitet, er det ikke overraskende at svært mange legemidler inneholder forskjellige typer heterosykliske forbindelser.

Heterosykler kan deles inn i to undergrupper: Aromatiske og ikke-aromatiske. De ikke-aromatiske forbindelsene reagerer kjemisk likt deres asykliske analoge forbindelser.

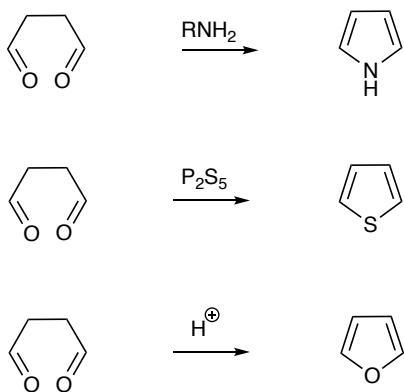
Aromatiske heterosykler derimot vil ofte reagere annerledes, og disse utgjør mest sannsynlig to tredjedeler av alle organiske forbindelser.¹⁰ Blant de aromatiske heterosyklene finnes noen av de viktigste forbindelsene for mennesker, som f.eks. pyrimidiner (**19**, **20** og **21**) og puriner (**22** og **23**) som er viktige baser i DNA og RNA, hem (**24**) i hemoglobin som frakter oksygen rundt i kroppen, og klorofyll (**25**) som er nødvendig i planter for å kunne utføre fotosyntese.

Disse er vist i Figur 10.



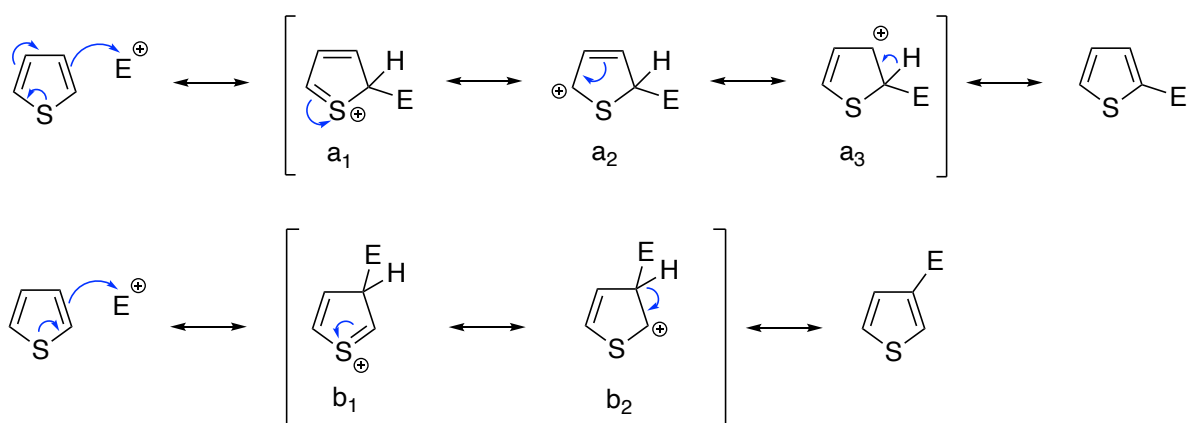
Figur 10. Strukturer av forbindelse 19-25.

De vanligste aromatiske heterosyklene er femringet eller seksringet. De enkleste femringede aromatiske heterosyklene er pyrrol, tiofen og furan som inneholder et atom av henholdsvis nitrogen, svovel og oksygen. Disse lages ideelt fra 1,4-dikarbonylforbindelser ved strategien vist i Skjema 6.¹⁰



Skjema 6. Syntese av femringet aromatiske heterosyklene.¹⁰

Tiofen er den minst reaktive av de tre siden p-orbitalet til elektronparet på svovelatomet som konjugerer med ringen er et 3p orbital i stedet for 2p orbital som er tilfelle ved nitrogen og oksygen. Dette fører til at overlapp med 2p-orbitalene på karbon er dårligere.¹⁰ Alle disse aromatiske femringede heterosyklene vil være mer reaktive ved 2-posisjonen i forhold til 3-posisjonen ved en elektrofil substitusjon, og vil dermed reagere regioselektivt. Forklaringen på dette kan man finne ved å se på mekanismene ved den elektrophile substitusjonen, vist i Skjema 7.

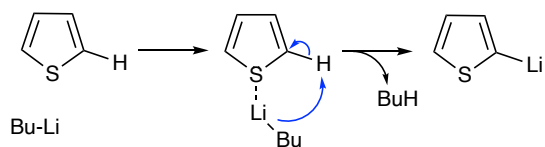


Skjema 7. Reaksjonsmekanismer for reaksjon mellom tiofen og elektrofil i 2- og 3-posisjon.

I resonanshybridene a_1 og b_1 (Skjema 7) er dobbeltbindingene konjugert med hverandre, men kun i resonanshybriden a_1 er begge dobbeltbindingene også konjugert med svovelatomet. I tillegg vil det ved elektrofil substitusjon ved 2-posisjon være tre resonanshybrider (a_1 , a_2 , a_3) i motsetning til ved elektrofil substitusjon ved 3-posisjon hvor det vil være to resonanshybrider (b_1 , b_2). Dermed vil elektrofil substitusjon ved 2-posisjon være favorisert.

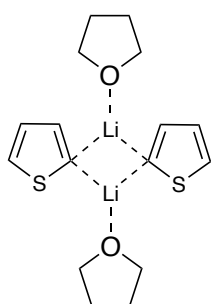
1.4.2 Alkylering av tiofen

En type reaksjon som foregår spesielt godt med tiofen er metallering, særlig litiering, av en CH-gruppe ved siden av heteroatomet.¹⁰ Heteroatomet i ringen vil gi den nødvendige aktiveringen for at reaksjonen skal skje. Aktiveringen skjer ved koordinering av svovel til litium, etterfulgt av syre/base-reaksjon mellom butylgruppen og protonet i 2-posisjon på tiofen.¹⁰ Biproduktet som dannes er butangass, og reaksjonen blir dermed irreversibel i praksis siden butangassen forsvinner. Disse litiumforbindelsene har en karbon-litium sigma-binding, og er løselige i organiske løsemidler.¹⁰ En enkel representasjon av reaksjonen er vist i Skjema 8.



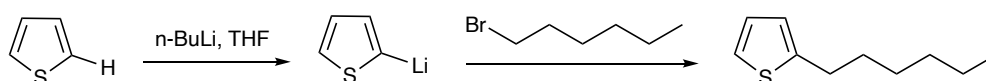
Skjema 8. Litiering av tiofen.¹⁰

Egentlig er produktene typiske dimerer eller mer komplekse aggregater hvor koordinasjonssfæren til litium er fullført av THF-molekyler.^{10, 61} Et eksempel på dette er vist i Figur 11.



Figur 11. Dimer aggregat av litiert tiofen løst i THF.⁶¹

Disse litiumforbindelsene er veldig reaktive, og vil reagere med de fleste elektrofile forbindelser. Et eksempel på dette er alkyleringen av tiofen som skal utføres i denne oppgaven, vist i Skjema 9.



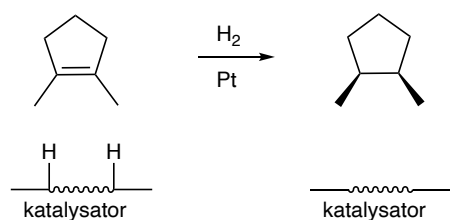
Skjema 9. Alkylering av tiofen.

1.4.3 Hydrogenering

Hydrogenering er addisjon av hydrogen til alkener eller alkyner i nærvær av en katalysator. Hydrogenering uten katalysator vil kun foregå ved veldig høye temperaturer.⁶² Katalysatorene som benyttes til hydrogenering er overgangsmetaller: Vanligvis palladium eller platina, og noen ganger nikkel, rhodium eller ruthenium.⁶³ Katalytisk hydrogenering finner sted på overflaten til metallet, og metallet må dermed være jevnt fordelt. Dette løses vanligvis ved at det er spredt utover overflaten til en inert forbindelse, for eksempel karbon i form av kullpulver.⁶³ Det første steget i katalytisk hydrogenering er kjemisk adsorpsjon av hydrogen

til metalloverflaten, en prosess som resulterer i brytning av H-H bindingene og distribuerer hydrogenatomer der de kan reagere med det organiske substratet.⁶³ Nå kan også alkenet binde seg til metallet, slik at hydrogen kan overføres fra metallet til alkenet.

Begge hydrogenatomene vil vanligvis adderes fra katalysatoroverflaten til den samme overflaten på dobbeltbindingen, altså *syn*-addering. Dette fører til at gruppene som sitter på dobbeltbindingene kommer ut i *cis*-posisjon i produktet som dannes etter hydrogeneringen (Skjema 10).

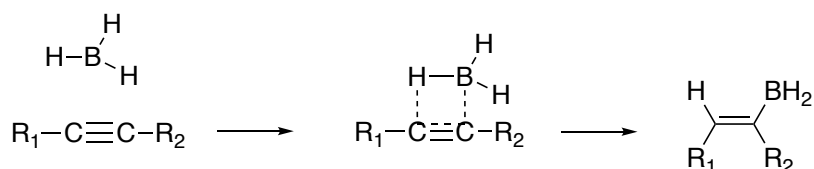


Skjema 10. Katalysert hydrogenering av dobbeltbinding.

Katalysatorene er ofte delt inn i to hovedklasser: Homogene og heterogene katalysatorer. Homogene katalysatorer løses opp i løsemiddelet som inneholder det umettede substratet som skal reduseres ved hydrogenering.⁶⁴ Heterogene katalysatorer er faste stoffer som er suspendert i samme løsning som substratet.⁶⁴ Det mest vanlige i industrien er å benytte heterogene katalysatorer. Fordelen med å benytte heterogene katalysatorer er at de ofte kan bli gjenvunnet og brukt om igjen.

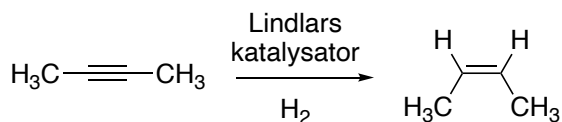
Ved å benytte en ordinær nikkel- eller platinakatalysator vil alkyner hydrogeneres til alkaner. For å dempe overreduksjon i hydrogeneringen av et internt alkyn er det mulig å tilsette et terminalt alkyn i reaksjonen. Interne alkyner er mer stabile enn terminale alkyner, og dermed vil det terminale alkynet bli redusert først.

Dersom man ønsker å utføre stereoselektiv semihydrogenering av trippelbindinger finnes det hovedsakelig to metoder for dette: 1) katalytisk hydrogenering med forgiftning og 2) hydridreduksjon. Førstnevnte reaksjon er velkjent, og er beskrevet nedenfor. Hydridreduksjon har ikke vært så mye benyttet, men et eksempel på dette er rapportert av Brown og Zweifel.⁶⁵ Reaksjonen gir høy stereoselektivitet for *Z*-alkener via hydroborering av alkyner, og oppnås på grunn av den steriske hindringen til boranderivatet. Dette er vist i Skjema 11.



Skjema 11. Hydroborering av alkyner.

To katalysatorer for stereoselektiv semihydrogenering som ofte benyttes er Lindlars katalysator eller en katalysator med palladium adsorbent på karbon (Pd/C). Lindlars katalysator består av palladium på kalsiumkarbonat, forgiftet med bly.⁶³ Blyet reduserer aktiviteten til katalysatoren og gjør at ytterlig reduksjon av alkenproduktet vil skje sakte. Ved å benytte Lindlars katalysator vil produktet bli et *Z*-alken, siden begge hydrogenene adderes samtidig til den samme siden av trippelbindingen fra katalysatoroverflaten.⁶⁶ Den beste selektiviteten oppnås dersom det også tilsettes kinolin til reaksjonen.⁶³ Både hastigheten og selektiviteten til reaksjonen, og renheten til den ønskede målforbindelsen, er sterkt relatert til prosentdel kinolin som tilsettes.⁶⁷ Likevel må Lindlar-reaksjonene ofte overvåkes nøye for å sikre at overreduksjon ikke finner sted. Et eksempel på Lindlar-reaksjonen er vist i Skjema 12.

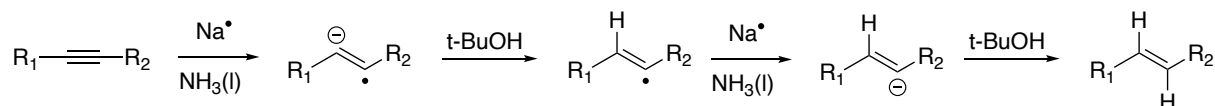


Skjema 12. Semihydrogenering ved bruk av Lindlars katalysator.

Som nevnt ovenfor er det mulig å benytte Pd/C katalysatoren for å få dannet et produkt med *Z*-binding etter hydrogeneringen. Et problem med denne katalysatoren er at det ofte blir overreduksjon av alkynet slik at det dannes alkaner i stedet for alkener. Til tross for dette er det blitt rapportert semihydrogenering ved bruk av denne katalysatoren.⁶⁷ Den fungerer imidlertid best i større skala hvor det er mulig å ha kontroll på mengden hydrogen som forbrukes.⁶⁸ Dette kan for eksempel gjøres enten ved å måle trykket av hydrogengass, eller å fremstille hydrogen *in situ*.

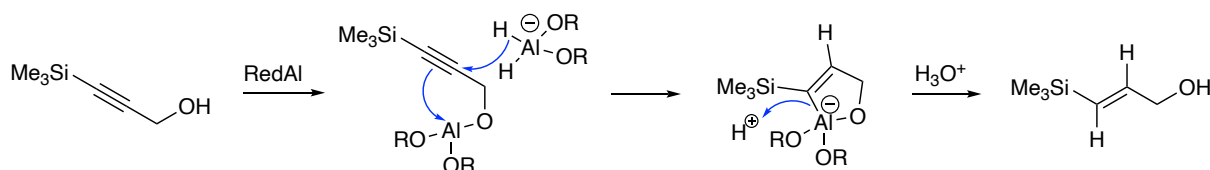
De fleste hydrogeneringsreaksjonene danner produkter med *Z*-alkener. Det finnes også reduksjonsmetoder hvor det blir dannet *E*-alkener fra alkyner. Eksempler på dette er 1) Ved å benytte metallisk natrium i flytende ammoniakk og 2) aluminiumhydridreduksjon med LiAlH₄ eller RedAl.⁶⁶ Ved å benytte metallisk natrium i flytende ammoniakk vil natrium

donere et elektron til trippelbindingen. Det resulterende radikalanionet kan trekke til seg et proton fra ammoniakkløsningen, som vil resultere i et vinylradikal. Et annet elektron, også fra natrium, vil gi et anion som kan danne en mer stabil *trans*-geometri. Ved å tilsette en protonkilde til slutt vil man få dannet *E*-alkenet. Dette er vist i Skjema 13.



Skjema 13. Reduksjon av alkyn ved bruk av metallisk natrium i flytende ammoniakk.

De andre metodene hvor det benyttes $LiAlH_4$ eller RedAl er to mer brukte metoder. Disse reaksjonene fungerer kun dersom det er en hydroksy- eller en etergruppe i nærheten av alkynet. Dette siden det avhenger av at det doneres et elektron til trippelbindingen ved å danne et kompleks med oksygenatomet.⁶⁶ Reaksjonsmekanismene hvor RedAl reagerer med propargylalkohol er vist i Skjema 14.

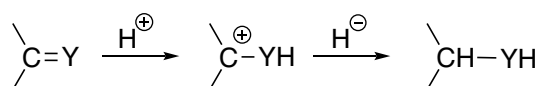


Skjema 14. Reduksjon av propargylalkohol ved å benytte RedAl. $R = CH_2CH_2OCH_3$.

1.4.4 Reduksjon av svovelholdige heterosykliske forbindelser

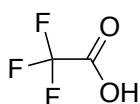
Heterogene katalysatorer blir vanligvis forgiftet av svovelholdige forbindelser. Dette faktum gjør at tetrahydrotiofener er vanskelig å danne. De syntetiseres generelt ved indirekte, komplekse og flere steg i stedet for direkte fra tiofener.⁶⁹ Bruken av den ioniske hydrogeneringsmetoden er dermed av spesiell betydning for svovelholdige forbindelser.⁶⁹ Ved å benytte silan og syre har Kursanov *et al.*⁶⁹ vist at det er mulig å danne hydrogenerte tiofener direkte fra det korresponderende tiofenet. Dette kalles ionisk hydrogenering.

Ionisk hydrogenering baseres på prinsippet hvor karbokationer, dannet ved protonering av dobbeltbindingene, reagerer med en hydridion-donor og danner det hydrogenerte produktet.⁶⁹ Dette er vist i Skjema 15.

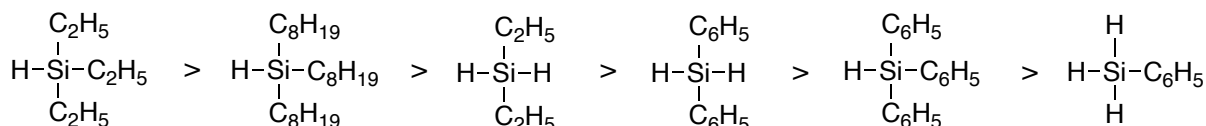


Skjema 15. Protonering av dobbeltbinding, Y = O, C eller N

Det er blitt oppdaget at hydrogenering kun er mulig når forbindelsen som blir introdusert i reaksjonen er i stand til å produsere karbokationer ved de gitte betingelsene, og når det resulterende karbokationet kan trekke til seg hydridioner fra donormolekylet.⁶⁹ Det hydrogenerende paret må imøtekomme følgende krav: 1) Komponentene må ikke reagere med hverandre, 2) de skal ikke involveres i sidereaksjoner med substratet, og 3) hydrogeneringsforbindelsene og deres konverteringsprodukter må ikke hindre utviklingen av de reduserte forbindelsene. Av hensyn til dette har parene som involverer trifluoreddiksyre og organosilaner vist seg mest nyttige.⁶⁹ Figur 12 viser strukturen til trifluoreddiksyre og ulike organosilaner sortert i donasjonsevne fra best til dårligst.



trifluoreddiksyre

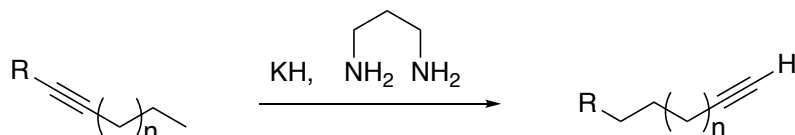


Figur 12. Struktur av trifluoreddiksyre og ulike organosilaner sortert i donasjonsevne fra best til dårligst.

Ionisk hydrogeneringsreaksjoner er eksperimentelt enkle. Reaksjonen utføres vanligvis ved 50 – 60°C, men i enkelte tilfeller vil hydrogeneringen skje ved temperaturer så lave som -15°C.⁷⁰ Høyere temperaturer øker reaksjonshastigheten, men dette vil også føre til at interaksjonen mellom syren og silan øker. Dersom interaksjonen mellom syren og silan øker vil den ønskede hydrogeneringen avta. Ofte utføres reaksjonen i fravær av et løsemiddel.⁶⁹ Et løsemiddel må imidlertid benyttes hvis reaktantene ikke er løselige med det hydrogenerende paret. Noen ganger tilsettes det også løsemiddel for å redusere hastigheten på reaksjoner som går for raskt.⁶⁹ Ved å benytte løsemidler blir det mulig å variere surhetsgraden til mediet. Dersom det benyttes løsemiddel må ikke dette interagere med reaktantene. For å isolere produktene etter en ionisk hydrogenering vil reaksjonsløsningen som regel nøytraliseres med en løsning av karbonater av alkalimetaller.⁶⁹

1.4.5 Alkyn zipper-reaksjon

Alkyn zipper-reaksjonen, vist i Skjema 16, er en reaksjon som gjennom isomerisering danner et terminalt alkyn fra et internt alkyn.⁷¹ Denne reaksjonen har sitt opphav fra de tidligste funnene innen alkynkjemi, som dateres tilbake til den siste tiden av 1800-tallet, når den unike reaktiviteten og surheten til de terminale og interne alkynene ble oppdaget.^{72, 73}



Skjema 16. Alkyn zipper-reaksjon, R = elektronegativ gruppe.

I løpet av de siste årene har det vært et stort fokus på hvordan alkyngruppens kjemiske egenskaper kan benyttes innenfor organisk syntese.⁷⁴ Spesiell oppmerksomhet er det gitt den eksplosive veksten av nye overgangsmetallkatalyserte reaksjoner.⁷⁵ Disse inkluderer reaksjoner som addisjon over π -bindingene til et alkyn, så vel som funksjonalisering av acetylen- og propargylposisjonene.⁷⁶⁻⁷⁹ Studiene av disse nye reaksjonene i sammenheng med kompleks syntese resulterer i oppdagelsen av nye syntesetransformasjoner som utvider spekteret av strukturer som kan utføres ved totalsyntese.^{80, 81}

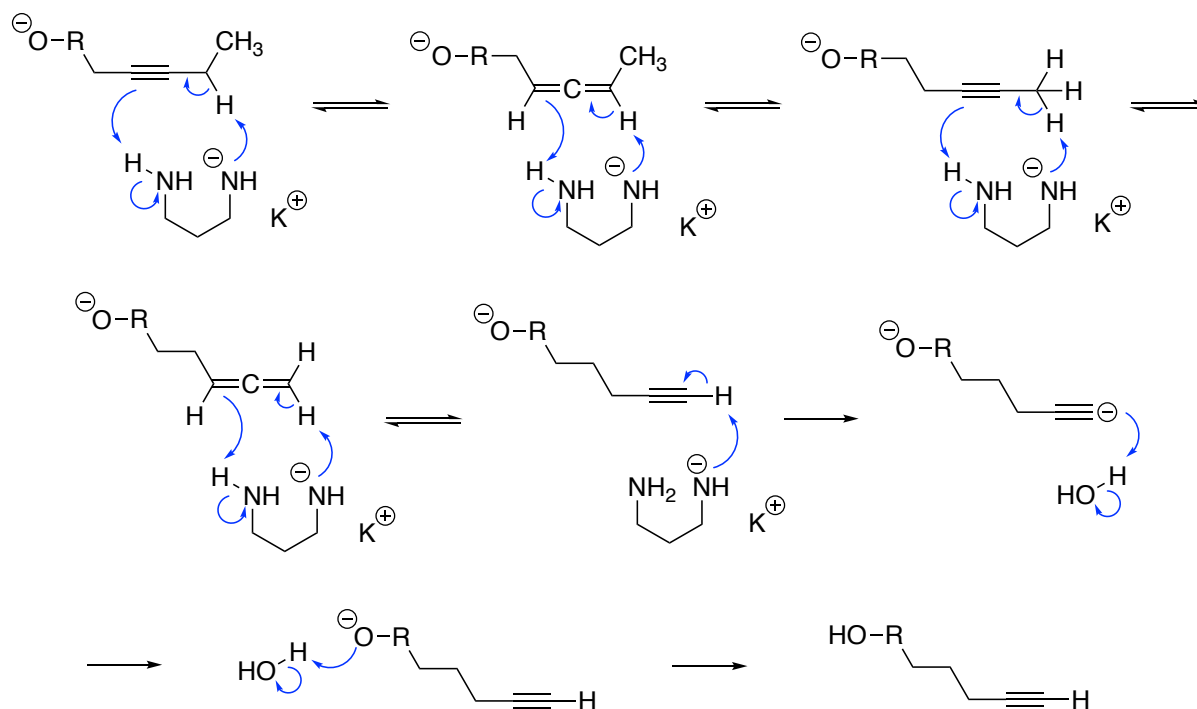
Alkyner kan reagere både med elektrofile og nukleofile reagenser. Ved reaksjon med nukleofile reagenser må forbindelsen inneholde et acetylid for å kunne reagere. Dette vil skje raskere enn ved en elektrofil reaksjon, og foregår primært i syre/basekjemi.⁷¹

Syre/basekjemien til alkyner er blitt direkte sammenvevd med utviklingen innen alkynkjemi, og spesielt den reversible deprotoneringen av alkyner ved propargyl- og acetylposisjonen og den unike stabiliteten til acetylidanioner.⁷¹

Alkyn zipper-reaksjonen ble ikke kjent som en generaliserbar reaksjon før 1970-tallet.

Reaksjonen kom ikke i vanlig bruk i organiske synteser før slutten av 1900-tallet, og faller sammen med tilgjengeligheten av kaliumhydrid.⁷¹ De første rapportene om zipper-reaksjonen går tilbake til arbeidet av Kraft og Reuter i 1892, som ble fulgt opp av mer syntesevennlige protokoller i 1925.⁷¹ Det var imidlertid først i 1971 utfordringene med denne reaksjonen ble påpekt i litteraturen, hvor problemene var disse: Lange reaksjonstider, høy temperatur, ufullstendige reaksjoner og produkt av alkyn polymerisering.⁷¹ Dette endret seg med oppdagelsen av kalium-1,3-diaminopropanid (KAPA).⁸² I 1974 oppdaget Brown at når alkyn zipper-reaksjonen ble utført på 3-heksyn, 4-oktyn, 5-dekyn, 7-tetradekyn, 2-metyl-4-nonyn, 3-

metyl-4-nonyn og 2,2-dimetyl-3-nonyn med et lite overskudd av KAPA i diaminopropan, ble isomeriseringsreaksjonene fullført i løpet av noen minutter ved romtemperatur.⁸² Dette tillot også å utføre alkyn zipper-reaksjoner på substrater som krevde migrasjon over lange, lineære alkylkjeder (7-tetradekyn til 1-tetradekyn) uten tegn til isomerdannelse (93% utbytte).⁸² Grunnen til at reaksjonen skjer raskere ved bruk av KAPA-reagenset er at dette fungerer både som en sterk base og egnet syre for hurtig deprotonering/reprotoneringsindusert migrering av et hydrogen fra propargyldelen til en allenisk posisjon og omvendt.⁷¹ Reaksjonsmekanismene for alkyn zipper-reaksjon ved bruk av KAPA er vist i Skjema 17.



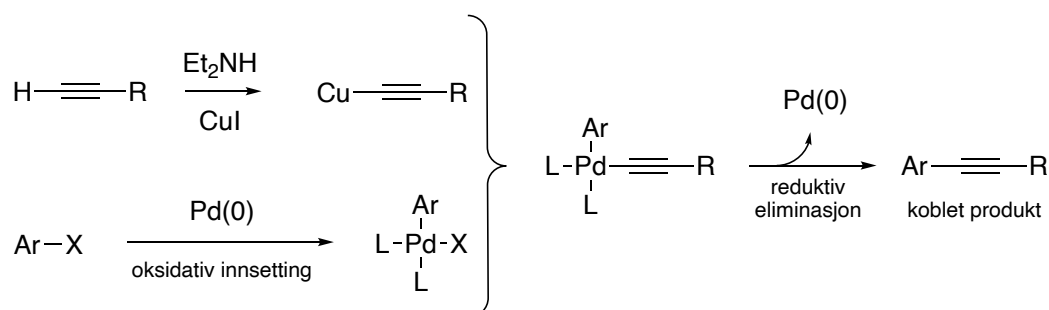
Skjema 17. Reaksjonsmekanismer for alkyn zipper-reaksjon ved bruk av KAPA.

1.4.6 Palladium-katalysert krysskoblingsreaksjon

Krysskoblingsreaksjoner representerer en rekke transformasjoner hvor to fragmenter kobles sammen i nærvær av en metallkatalysator. Blant disse er de palladium-katalyserte karbon-karbon-bindingsreaksjonene blitt fremtredende.⁸³ En generell katalytisk syklus for krysskoblingsreaksjoner er vist i Skjema 18.

De mest brukte metodene innenfor palladium-katalysert krysskobling er følgende: Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira, Tsuji-Trost og Negishi reaksjonene.⁸³ En oversikt over disse reaksjonene er vist i Skjema 19.

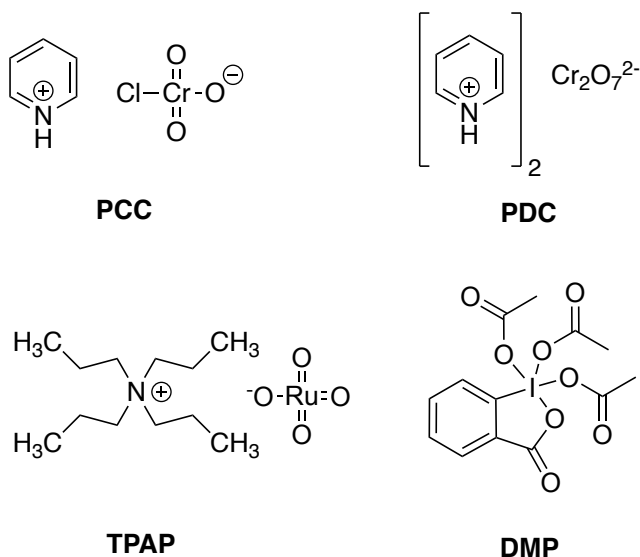
I denne oppgaven vil Sonogashira-reaksjonen være den mest relevante. Dette er en krysskoblingsreaksjon hvor et terminalt alkyn binder til aryl, benzyl eller vinyl.⁸³ I motsetning til Stille-reaksjonen og Suzuki-reaksjonen krever ikke Sonogashira-reaksjonen noe metall bundet til R¹ i Skjema 19 for å aktiveres, det holder med selve alkynet.⁸⁵ Det benyttes vanligvis milde betingelser under Sonogashira-reaksjonen, ofte romtemperatur.⁸⁵ Dette gjør at reaksjonen kan brukes på termisk sensitive substrater. Det første som skjer i Sonogashira-reaksjonen er at oksidativ addisjon av det organiske halidet gir et palladium(II)intermediat som gjennomgår transmetallering med alkynylkobber-forbindelsen. Denne forbindelsen lages fra det terminale alkynet, base og kobberjodid. Reduktiv eliminasjon med kobling av de to organiske fragmentene gir det ønskede produktet, og gjenvinner palladium(0)-katalysatoren. Reaksjonen er vist i Skjema 20.



Skjema 20. Reaksjonsveien i Sonogashira-reaksjon.

1.4.7 Swern-oksidasjon

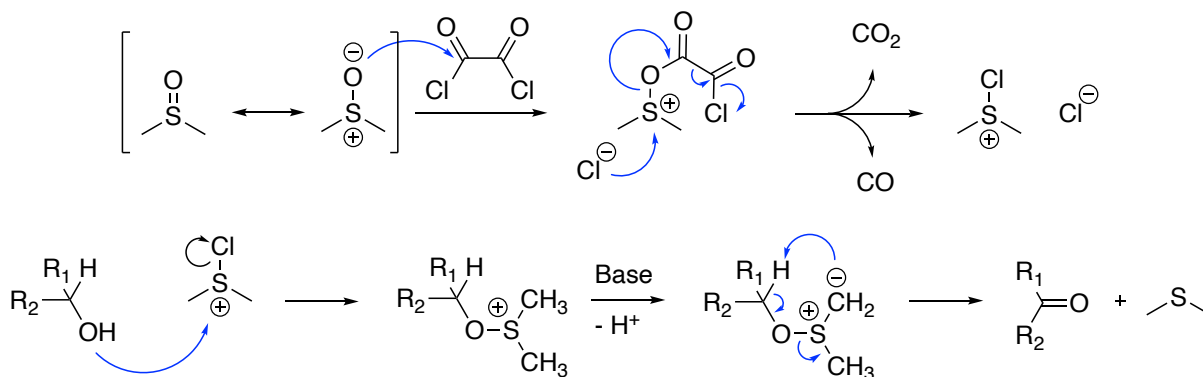
De mest vanlige metodene for å oksidere alkoholer er basert på metaller med høye oksidasjonstall, ofte krom(VI)- eller mangan(VII)-oksider. Disse er også kjemoselektive for alkoholer og karbonylforbindelser.⁶³ Primære alkoholer kan oksideres til aldehyder, og videre til karboksylsyrer, mens sekundære alkoholer kan oksideres til ketoner. Dersom det er ønskelig å stoppe oksidasjonen av en primær alkohol når det er blitt oksidert til aldehyd kan ikke hvilket som helst oksidasjonsmiddel benyttes. For eksempel vil de typiske krom- og manganoksidene oksidere aldehydet videre til karboksylsyrer.⁶³ Det finnes flere mildere oksidasjonsmidler som er mulig å bruke i dette tilfellet. Eksempler på dette er PCC (pyridiniumklorokromat), PDC (pyridiniumdikromat), TPAP (tetra-*n*-propylammoniumperruthenat), DMP (Dess-Martin periodinan), og sist men ikke minst svovel(IV) som benyttes i Swern-oksidasjon og brukes mye i synteser.⁶³ Et utvalg av disse reagensene er vist i Figur 13.



Figur 13. Eksempler på milde oksidasjonsmidler.

Swern-oksidasjon er en reaksjon hvor en primær eller sekundær alkohol oksideres til henholdsvis et aldehyd eller keton ved bruk av oksalyklorid, dimetylsulfoksid (DMSO) og en organisk base som f.eks. trietylamin.⁸⁶⁻⁸⁸ Reaksjonen er oppkalt etter Daniel Swern, og er kjent for sin milde karakter og brede toleranse av funksjonelle grupper.⁸⁹⁻⁹¹

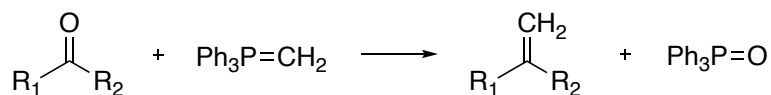
Det første steget i Swern-oksidasjon er aktivering av DMSO. Dette skjer ved at DMSO reagerer med oksalyklorid og danner dimetylklorosulfoniumion. Dette sulfoniumionet reagerer deretter med alkoholforbindelsen, og danner et alkoksysulfoniumion-intermediat. Ved å tilsette minst to ekvivalenter av base vil alkoksysulfoniumionet deprotoneres og gi svovelylid. Svovelylidet vil deretter dekomponere og gi dimetylsulfid og den ønskede karbonylforbindelsen. Reaksjonsmekanismene for Swern-oksidasjonen er vist i Skjema 21.



Skjema 21. Reaksjonsmekanismer for Swern-oksidasjon.

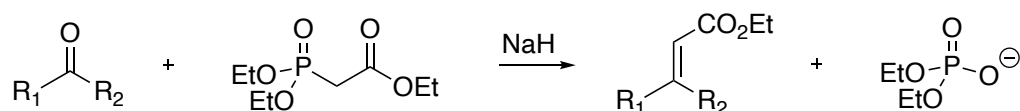
1.4.8 Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon (HWE)

Wittig-reaksjon er en reaksjon hvor karbonylforbindelser reagerer med fosfoniumylider og danner et alken og fosfinoksid.⁹² Dette er vist i Skjema 22.



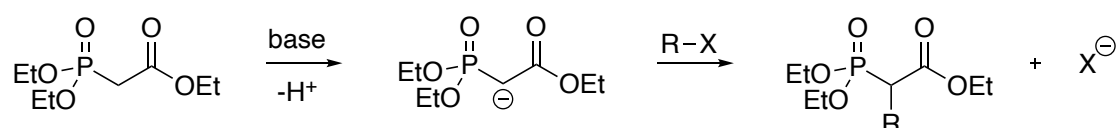
Skjema 22. Wittig-reaksjon.

Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon (HWE) er en modifisert Wittig-reaksjon hvor det benyttes fosfonatstabiliserte karbanioner i stedet for fosfoniumylider.⁹³ Det var først Leopold Horner som publiserte denne modifiserte Wittig-reaksjonen i 1958.^{94,95} Noen år senere publiserte William S. Wadsworth og William D. Emmons arbeider hvor de definerte reaksjonen ytterligere.^{96,97} HWE-reaksjonen er vist i Skjema 23.



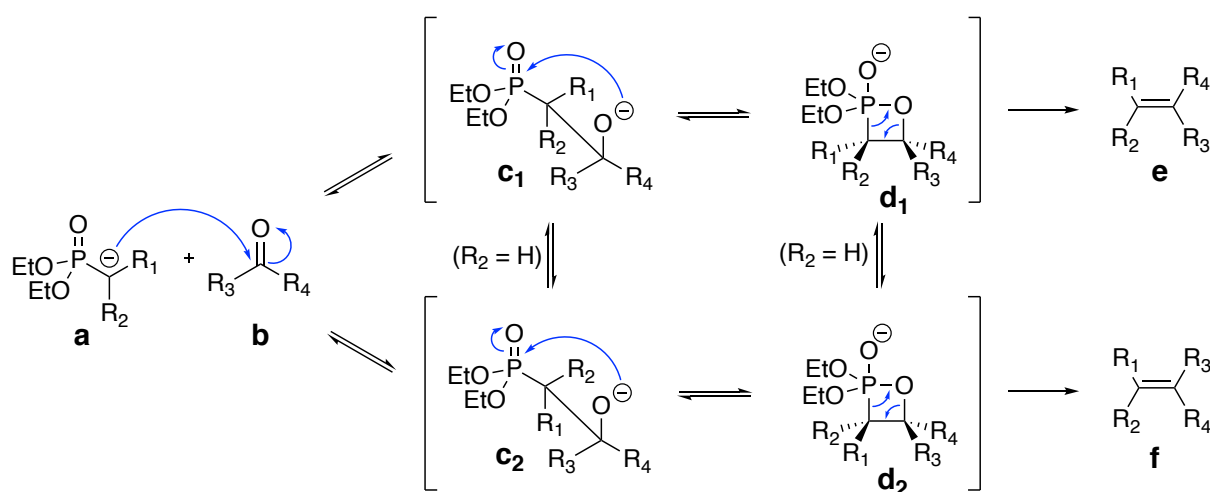
Skjema 23. Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjon.

Det er først og fremst fem fordeler med HWE-reaksjonen i forhold til Wittig-reaksjonen som kan trekkes frem: 1) I motsetning til fosfoniumylider som brukes i Wittig-reaksjonen, er fosfonatstabiliserte karbanioner mer nukleofile.^{96,98} Dermed reagerer fosfonatanionene med et bredere utvalg av karbonylforbindelser, og under mildere forhold. Eksempler på relativ reaktivitet av fosfoniumioner og fosfonatkarbanioner har blitt demonstrert av Horner *et al.*⁹⁸ 2) Det vannløselige fosfationet som dannes fra fosfonatkarbanionene fører til mye enklere separasjon av alkenforbindelsen fra reaksjonsløsningen. 3) Den økte reaktiviteten til fosfonatkarbanionene gjør det mulig å alkylere α -karbonet (Skjema 24), mens fosfoniumylider vil generelt ikke alkyleres.^{96,99} 4) Fosfonater er lett tilgjengelige fra Arbuzov-reaksjonen,^{100,101} og er billigere enn alkylfosfoniumsalter.¹⁰² 5) HWE-reaksjonen er mye mer karbonøkonomisk enn Wittig-reaksjonen.



Skjema 24. Alkylering av fosfonatkarbanion.

Reaksjonsmekanismene til HWE-reaksjonen er vist i Skjema 25. Reaksjonen starter med deprotonering av fosfonatmolekylet slik at det dannes fosfonatkarbanion **a**. R_1 er en elektrontiltrekkende gruppe, for eksempel $-\text{CO}_2\text{Et}$. Nukleofil addisjon av karbanionet til aldehyd eller keton **b** produserer **c**₁ eller **c**₂. Dette er det hastighetsbegrensende trinnet.¹⁰³ Intermediatene **c**₁ og **d**₁ og intermediatene **c**₂ og **d**₂ vil kunne interkonvertere med hverandre dersom $R_2 = \text{H}$.¹⁰³ Elimineringen av **d**₁ og **d**₂ vil gi (*E*)-alken **e** og (*Z*)-alken **f**, med biproduktet dietylfosfat i dette tilfellet. Den elektrontiltrekkende gruppen er nødvendig for at den siste eliminasjonsreaksjonen skal skje. I fravær av denne elektrontiltrekkende gruppen vil sluttproduktet være α -hydroksyfosfonat **c**₁ og **c**₂.¹⁰⁴

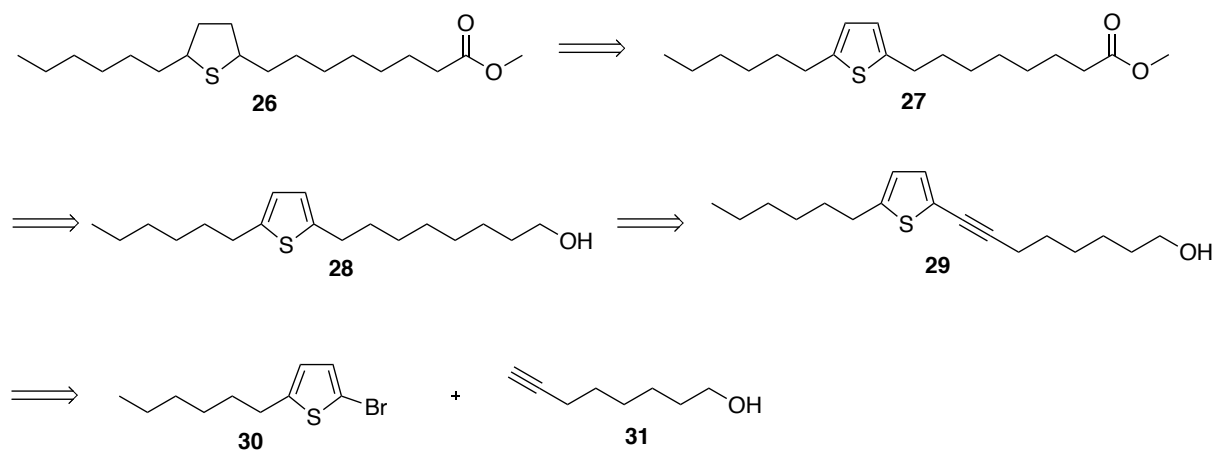


Skjema 25. Reaksjonsmekanismer for Horner-Wadsworth-Emmons-reaksjonen.

1.5 Syntesestrategi

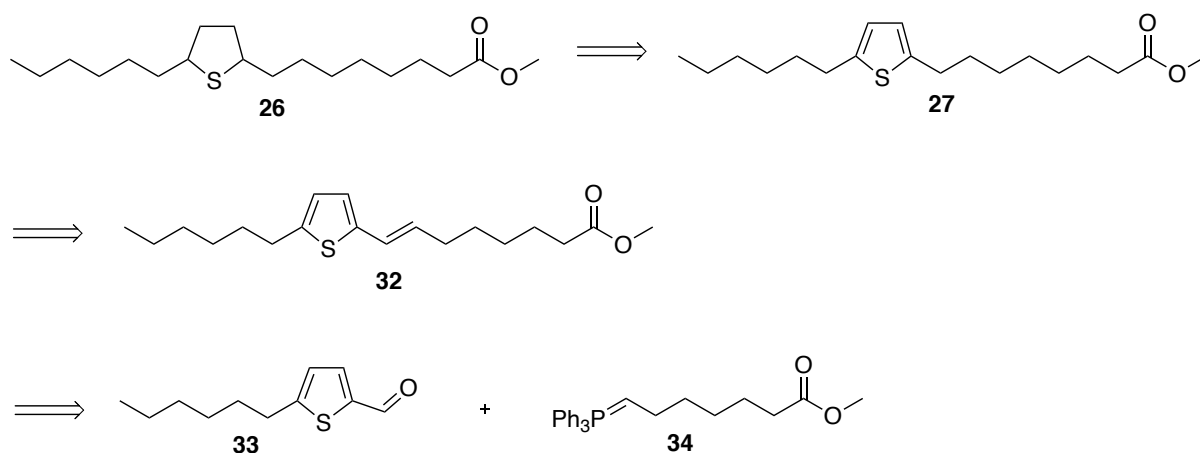
I syntesen mot mål molekyl **2** og **3** skal det benyttes kommersielt tilgjengelige utgangsstoffer og reagenser. Forskjellen på **2** og **3** er at **2** består av en aromatisk tiofen med to sidekjedder, mens **3** består av tetrahydrotiofen med de samme to sidekjedene. Denne forskjellen innebærer også at **3** vil inneholde to stereogene sentra med foreløpig ukjent stereokjemi. For å lage begge forbindelsene i en syntese, var det et ønske å danne **3** fra **2** via reduksjon. Det ble satt opp tre ulike strategier for å danne **2** og **3**, vist i Skjema 26, Skjema 27 og Skjema 28.

Metylestere **26** dannes ved å redusere tiofenringen i **27**. For å danne **27** må alkoholgruppen på alkohol **28** først oksideres og deretter esterifiseres. Alkohol **28** dannes ved reduksjon av alkynet i forbindelse **29**. Denne forbindelsen (**29**) dannes via palladium-katalysert krysskobling av **30** og **31**, som vist av Yasser *et al.*¹⁰⁵ **30** og **31** syntetiseres fra allerede publiserte prosedyrer.^{106,107}



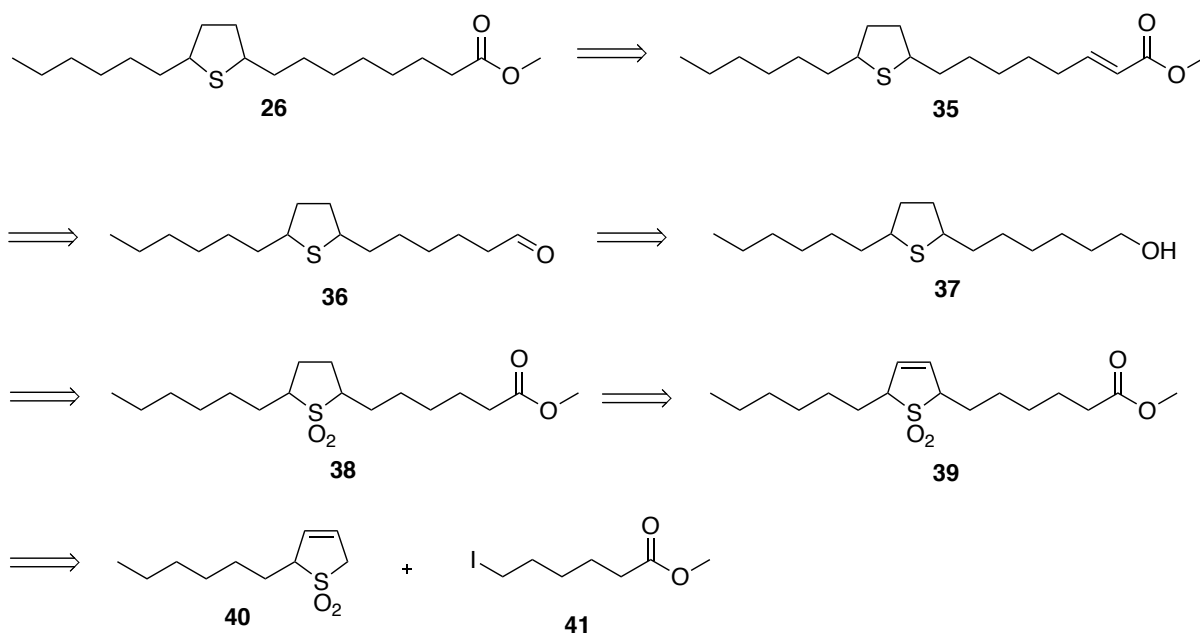
Skjema 26. Retrosyntese av målmolekyl 2 og 3.

En alternativ strategi er vist i Skjema 27. Tiofenet **27** kan da fremstilles ved å redusere dobbeltbindingen i **32**, som dannes via olefineringsreaksjon mellom forbindelse **33** og **34**. Tiofenet **33** og trifenyylfosfanesteren **34** syntetiseres ved å ta utgangspunkt i allerede publiserte prosedyrer.^{106, 108-110}



Skjema 27. Alternativ retrosyntese av målmolekyl 2 og 3.

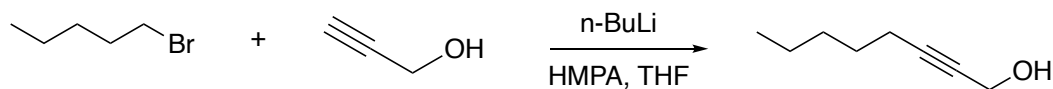
En tredje strategi for å syntetisere målmolekyl **3** er vist i Skjema 28 hvor det benyttes sulfolen i stedet for tiofen. Metylesteren **26** dannes ved å redusere dobbeltbindingen i forbindelse **35**. Alkenesteren **35** dannes via olefineringsreaksjon fra aldehyd **36**, som dannes via oksidasjon av alkohol **37**. Tetrahydrotiofenalkohol **37** dannes ved å redusere sulfolan **38**, som igjen dannes ved reduksjon av sulfolen **39**. Sulfolen **39** dannes ved alkylering mellom sulfolen **40** og jodester **41**, som syntetiseres ved å ta utgangspunkt i allerede publiserte prosedyrer.^{108, 111}



Skjema 28. Alternativ retrosyntese av målmolekyl 3.

2. Resultater og diskusjon

2.1 Syntese av 2-oktyn-1-ol



Skjema 29. Syntese av 2-oktyn-1-ol fra 1-brompentan og propargylalkohol.

I første trinn ble 2-oktyn-1-ol dannet fra 1-brompentan og propargylalkohol etter en prosedyre beskrevet av Liu *et al.*¹⁰⁷ Spektrale data viste høy grad av urenheter grunnet HMPA som ikke forsvant ved oppkonsentrering under trykk. Grunnet veldig likt kokepunkt mellom HMPA og 2-oktyn-1-ol ved 1 torr var det ikke mulig å benytte vakuumdestillasjon for å rense produktet. Det ble prøvd å rense ved å benytte silikaplugg, men dette førte til at mye av produktet forsvant, og det var fortsatt ikke helt rent. Etter å ha prøvd å rense produktet i flere omganger, satt man igjen med 10 % av startmaterialet, og det var fortsatt ikke helt rent for HMPA. Reaksjonen ble dermed gjentatt.

Ved gjentakelse av prosedyren viste den seg å ikke reagere fullstendig. Det ble spekulert i om kvaliteten til *n*-butyllitiumløsningen var blitt dårlig siden det hadde stått lagret for lenge, og at konsentrasjonen dermed ikke var lik det som var oppgitt på flasken.

Derfor ble *n*-butyllitiumløsningen titrert for å kontrollere konsentrasjonen. Det ble nå benyttet en nyåpnet flaske, og konsentrasjonen var riktig i forhold til det som var oppgitt på flasken. Reaksjonen gikk da som forventet. Produktet ble renses ved å ekstrahere den organiske fasen flere ganger med en mettet vannløsning av natriumklorid. Dette førte til at store deler av HMPA ble ekstrahert bort, men man klarte ikke å fjerne alt.

Utbyttet av råoljen var 5,48 g. Det teoretiske utbyttet av 2-oktyn-1-ol var 6,30 g. Ved å ta hensyn til integralene i ¹H NMR spekteret ble molforholdet mellom HMPA og ønsket stoff estimert til å være henholdsvis 10 % og 90 %. Det vil si at om man hadde fått produktet helt rent ville utbyttet vært ca. 78 %. Det ble bestemt at produktet skulle forsøkes å benytte videre uten mer opprensing.

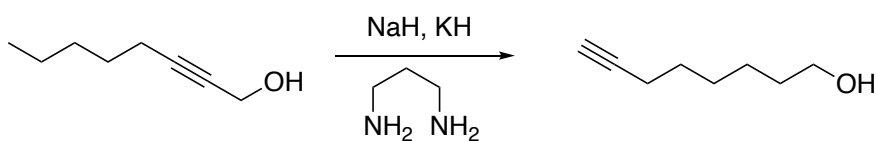
I ¹H NMR spekteret vises signalet til de to protonene på karbonet ved siden av alkoholgruppen ved 4.17 ppm, og signalet til OH-gruppen kommer ut som en bred topp ved

3.12 ppm. Urenheten rundt 2.56 ppm kommer fra HMPA. I ^{13}C NMR spekteret vises signalet fra de to alkynkarbonene ved 85.9 og 78.6 ppm. Urenheten rundt 37 ppm kommer fra HMPA.

2.2 Syntese av 7-oktyn-1-ol (**31**)

Syntesen av 7-oktyn-1-ol (**31**) ble forsøkt utført etter to ulike prosedyrer. Den første prosedyren, Skjema 30, var beskrevet av Liu *et al.*¹⁰⁷ Den andre prosedyren, Skjema 31, var beskrevet av Streib og Breit.¹¹²

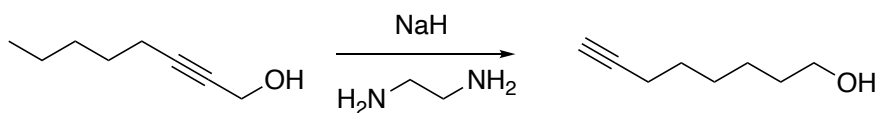
Metode 1:



Skjema 30. Syntese av 7-oktyn-1-ol ved å benytte prosedyren beskrevet av Liu *et al.*¹⁰⁷

Ved å benytte prosedyren beskrevet av Liu *et al.*¹⁰⁷ ga reaksjonen 7-oktyn-1-ol (**31**) med et utbytte på 40 % etter rensing. I prosedyren beskrevet av Liu *et al.*¹⁰⁷ ble forbindelsen brukt i videre syntese uten rensing, og det ble dermed valgt å rensse forbindelsen ved å kjøre silikakolonne som beskrevet i prosedyren publisert av Streib og Breit¹¹². Ved gjentakelse av prosedyren ble det prøvd å rensse forbindelsen ved vakuumdestillasjon. Dette var ikke vellykket siden forbindelsen ikke ble noe særlig renere ved destillasjonen. Hovedårsaken til at utbyttet kun ble 40 % etter rensing, mens det i litteraturen er 84 %, ¹⁰⁷ kan være at utgangsmaterialet ikke var rent siden det ble brukt direkte videre uten rensing.

Metode 2:

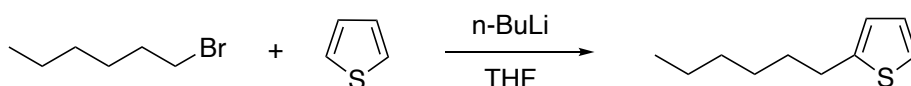


Skjema 31. Syntese av 7-oktyn-1-ol ved å benytte prosedyren beskrevet av Streib og Breit.¹¹²

Ved å benytte prosedyren beskrevet av Streib og Breit¹¹² ga reaksjonen 7-oktyn-1-ol (**31**) med et utbytte på 31 % etter rensing på silikakolonne. Også ved å benytte denne prosedyren ble utbyttet lavt i forhold til 78 % som er rapportert i litteraturen.¹¹² En mulig årsak kan være at utgangsmaterialet ikke ble rensset før det ble brukt videre.

Spektrale data for 7-oktyn-1-ol (**31**) stemte overens med tidligere rapporterte data. I ^1H NMR spekteret er det et terminalt alkynproton som gir signal ved 1.90 ppm, og to protoner på karbonet ved siden av alkoholgruppen som gir signaler ved 3.56 ppm. I ^{13}C NMR spekteret gir de to alkynkarbonene signaler ved 84.6 og 68.3 ppm. I tillegg gir karbonet bundet til alkoholgruppen signal ved 62.7 ppm.

2.3 Syntese av 2-heksyltiofen



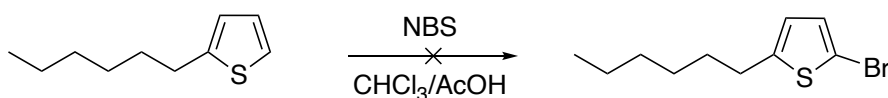
Skjema 32. Syntese av 2-heksyltiofen fra 1-bromheksan og tiofen.

Syntesen av 2-heksyltiofen ble utført etter prosedyren beskrevet av Yang *et al.*¹⁰⁶ Reaksjonen ga 2-heksyltiofen i form av en råolje, som ble brukt videre uten opprensing i likhet med litteraturen. Utbyttet av råoljen var 10,2 g, mens det teoretiske utbyttet av 2-heksyltiofen var 8,4 g. Løsemidlene klarte ikke å fjernes ved inndamping, og utbyttet skulle derfor regnes ut over to trinn. Det neste trinnet gikk ikke som forventet, og dermed var det ikke mulig å regne ut utbyttet.

Spektrale data stemte overens med tidligere rapporterte data, men tydet på at råoljen fortsatt inneholdt rester av dietyleter, THF og små mengder tiofen. Dermed burde forbindelsen blitt renset ved for eksempel destillasjon før den ble benyttet videre ved gjentakelse av reaksjonen. Dette ble ikke gjort siden tiden ikke strakk til.

I ^1H NMR spekteret gir de tre protonene bundet til tiofenringen signaler ved 7.09, 6.90 og 6.77 ppm. I tillegg vises det signaler ved 7.23 og 6.96 ppm som tyder på at det er rester av tiofen til stede. I ^{13}C NMR spekteret gir de fire karbonene i tiofenringen signaler ved 146.0, 126.7, 124.0 og 122.8 ppm.

2.4 Syntese av 2-brom-5-heksyltiofen (**30**)



Skjema 33. Syntese av 2-brom-5-heksyltiofen.

Syntesen av 2-brom-5-heksyltiofen (**30**) ble utført etter prosedyren beskrevet av Yang *et al.*¹⁰⁶ Spektrale data stemte ikke overens med tidligere rapporterte data. Det ble ikke gjort ytterligere forsøk på grunn av stengte laboratorier grunnet koronaviruset.

I ^1H NMR spekteret og ^{13}C NMR spekteret stemmer ikke mønsteret i aromatområdet med den ønskede forbindelsen.

3. Konklusjon og videre arbeid

På grunn av koronaviruset forsvant muligheten til å utføre det praktiske laboratoriearbeidet, og dermed er det utført mye mindre arbeider på laboratoriet i forhold til det som var planlagt. Dermed kom ikke syntesen av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktansyre (**2**) og 8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktansyre (**3**) i mål.

Syntesene av 2-oktyn-1-ol, 7-oktyn-1-ol (**31**) og 2-heksyltiofen var vellykket. Det ble først syntetisert 2-oktyn-1-ol via alkylering av 1-brompentan og propargylalkohol. Deretter ble 7-oktyn-1-ol (**31**) syntetisert via zipper-reaksjon av 2-oktyn-1-ol ved å benytte to ulike metoder. Begge metodene var brukbare til å syntetisere **31**, men begge ga et middels/dårlig utbytte (30-40 %). Syntesen av 2-heksyltiofen ble utført via alkylering av tiofen og 1-bromheksan. Denne ble prøvd å syntetiseres videre til 2-brom-5-heksyltiofen (**30**), men spektrale data stemte ikke overens med tidligere rapporterte data.

På grunn av stengte laboratorier var det ikke mulig å gjennomføre det gjenstående praktiske arbeidet ved strategi en. Det var heller ikke mulig å gjennomføre det praktiske arbeidet ved strategi to eller tre. På grunn av dette er det planlagte laboratoriearbeidet som ikke kunne gjennomføres beskrevet under vedlegg.

Det kunne videre blitt jobbet med å forbedre utbyttet av de syntetiserte forbindelsene, og syntesen av 2-brom-5-heksyltiofen (**30**) burde blitt gjentatt. Videre burde det gjenstående arbeidet utføres praktisk når situasjonen tillater det.

4. Eksperimentelt

4.1 Generelt

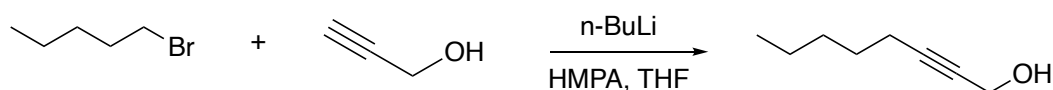
Alle syntetiserte forbindelser har blitt lagret mørkt og kaldt (ca. 4°C), og oppbevart under nitrogenatmosfære. Reaksjonene er også utført under nitrogenatmosfære.

Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ tynnsjiktspalter ble benyttet til tynnsjiktskromatografi, og platene ble fremkalt med kaliumpermanganat.

Rensing av forbindelsene ble gjort ved kolonnekromatografi med Merck Silica gel 60 (0.040-0.063 mm) som stasjonærfase.

NMR-spektre ble tatt opp på instrumentet Bruker Ascend 400 ved 25°C. Det ble benyttet 400 MHz under ¹H NMR og 100 MHz under ¹³C NMR med CDCl₃ som løsemiddel.

4.2 Syntese av 2-oktyn-1-ol



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Liu et.al.¹⁰⁷

Propargylalkohol (2.8 g, 50 mmol) ble løst i HMPA (21 mL) og THF (75 mL) under omrøring. Løsningen ble kjølt ned til -70°C, og n-butyllitium (42 mL, 2.5 M i heksan, 105 mmol) ble tilsatt dråpevis. Løsningen ble varmet opp til ca. -30°C og rørt om i 90 min. Deretter ble 1-bromopentan (8.25 g, 55 mmol) tilsatt dråpevis, og reaksjonsløsningen ble varmet opp til romtemperatur. Etter å ha blitt rørt om over natten ble reaksjonen stoppet ved å tilsette vann (50 mL). Produktet ble deretter ekstrahert med CH₂Cl₂ (5 x 30 mL). Den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under redusert trykk. Råproduktet ble deretter løst i vann/dietyleter (50 mL, 1:1), fasene ble separert fra hverandre, og organisk fase ble vasket med en mettet vannløsning av NaCl (3 x 25 mL), tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under redusert trykk. Ved å ta hensyn til integralene i ¹H NMR spekteret ble utbyttet av 2-oktyn-1-ol regnet ut til å være 78 %.

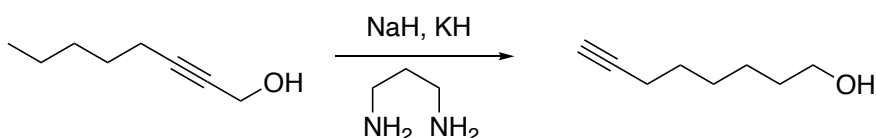
Data

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.17 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.12 (tt, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 4H), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 85.9, 78.6, 50.9, 31.0, 28.3, 22.2, 18.7, 13.9

4.3 Syntese av 7-oktyn-1-ol (31)

Metode 1:



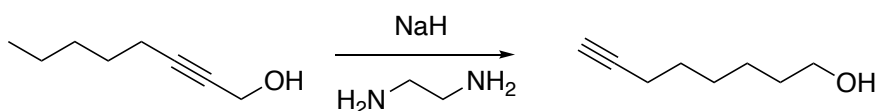
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Liu og medarbeidere.¹⁰⁷

1,3-diaminopropan (10 mL) ble kjølt ned til 0°C, og det ble tilsatt natriumhydrid (0.81 g, 60 % i mineralolje, 20 mmol) og katalytisk mengde kaliumhydrid (0.1 g, 2.5 mmol) under omrøring. Løsningen ble rørt om i 30 min ved 0°C. Deretter ble den varmet opp til 70°C og rørt om i en time. Reaksjonsløsningen ble kjølt ned til romtemperatur, og det ble tilsatt 2-oktyn-1-ol (0.51 g, 4 mmol) dråpevis. Etter å ha blitt rørt om ved ca. 55°C over natten ble reaksjonen stoppet ved å tilsette vann (10 mL). Produktet ble ekstrahert med dietyleter (3 x 20 mL), den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under redusert trykk. Råoljen ble rensert ved å kjøre silikakolonne (1:1 heksan/EtOAc). Dette ga 7-oktyn-1-ol (40 %) som en gul olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16 (td, J = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.55 – 1.42 (m, 4H), 1.40 – 1.31 (m, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 84.7, 68.3, 62.8, 32.6, 28.6, 28.4, 25.3, 18.4

Metode 2:



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Steib og Breit.¹¹²

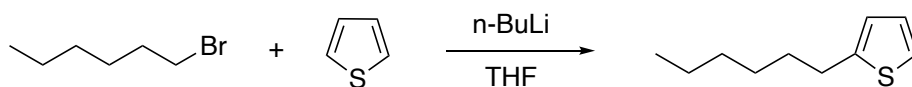
Natriumhydrid (0.96 g, 24 mmol) ble tilsatt 25 mL etylendiamin ved 0°C under omrøring. Dette ble rørt ved romtemperatur i 1,5 timer før den fiolette blandingen ble varmet opp til 60°C og rørt i en time til. Fargen gikk da til å bli mørk blå, og det ble tilsatt 2-oktyn-1-ol (0.51 g, 4 mmol) dråpevis til løsningen. Etter omrøring ved 70 °C i 2 timer ble løsningen kjølt ned til 0°C, og det ble forsiktig tilsatt vann og HCl (1M) til pH var ca. 7. Løsningen ble så ekstrahert med dietyleter (5 x 25 mL), og den organiske fasen ble tørket med Na₂SO₄ og oppkonsentrert under redusert trykk. Dette ga uren 7-oktyn-1-ol med et utbytte på 84 %. Råoljen ble rensed ved å kjøre silikakolonne (10:1 → 5:1 heksan/EtOAc). Dette ga 7-oktyn-1-ol (31 %) som en gul olje.

Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.26 (bs, 1H), 2.14 (td, J = 7.0, 2.6 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 4H), 1.36 – 1.30 (m, 4H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 84.6, 68.3, 62.7, 32.6, 28.5, 28.4, 25.3, 18.3

4.4 Syntese av 2-heksyltiofen



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Yang og medarbeidere.¹⁰⁶

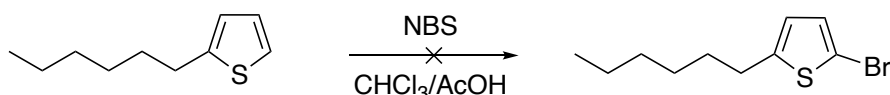
Til en løsning av tiofen (4 mL, 4.2 g, 50 mmol) i tørr THF (50 mL) ble det tilsatt n-butyllitium (22 mL, 2.5M i heksan, 55 mmol) dråpevis ved -65°C under omrøring. Løsningen ble rørt om ved -65°C i en time. Deretter ble det tilsatt 1-bromheksan (7.7 mL, 9.1 g, 55 mmol) dråpevis ved -65°C. Reaksjonsløsningen ble deretter gradvis varmet opp til romtemperatur og rørt om over natten. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette vann (100 mL), og produktet ble deretter ekstrahert med dietyleter (3 x 50 mL). Den organiske fasen ble vasket med en mettet vannløsning av NaCl (100 mL), tørket med Na₂SO₄, og oppkonsentrert under redusert trykk. Dette ga 2-heksyltiofen som en gul råolje. Denne ble ikke rensed før den ble benyttet videre.

Data:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.90 (t, J = 4.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.0, 126.7, 124.0, 122.8, 31.9, 31.7, 30.0, 28.9, 22.7, 14.2

4.5 Syntese av 2-brom-5-heksyltiofen (30)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeidet av Yang og medarbeidere.¹⁰⁶

Råproduktet av heksyltiofen (8.4 g, 50 mmol) ble løst i en blanding av kloroform (30 mL) og eddiksyre (30 mL). Etter å ha kjølt det ned til 0°C ble det tilsatt NBS (9.1 g, 51 mmol) porsjonsvis. Etter å ha rørt om i 15 min ved 0°C ble løsningen varmet opp til romtemperatur og rørt om i 2 timer til. Løsningen ble deretter fortynnet med CH₂Cl₂ (150 mL), vasket med en mett vannløsning av NaCl (3 x 100 mL) og tørket med Na₂SO₄. Den organiske fasen ble oppkonsentrert under redusert trykk til en gul råolje. Råproduktet ble rensed ved å kjøre silikakolonne med ren heksan som eluent. Etter rensing stemte ikke mønsteret i aromatområdet til NMR spektrene overens med rapporterte data for 2-brom-5-heksyltiofen. Reaksjonen har dermed ikke gått som forventet.

Data:

Forventet signal:

¹H NMR: δ 6.83 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.43-1.21(m, 6H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

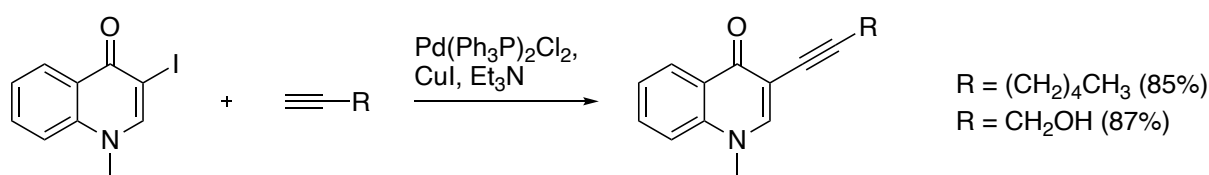
¹³C NMR: δ 147.66, 129.37, 124.32, 108.53, 31.51, 31.41, 30.33, 28.64, 22.54, 14.06.

5. Vedlegg

5.1 Syntese av mål molekyl **2** og **3** ved å benytte den første strategien (Skjema 26)

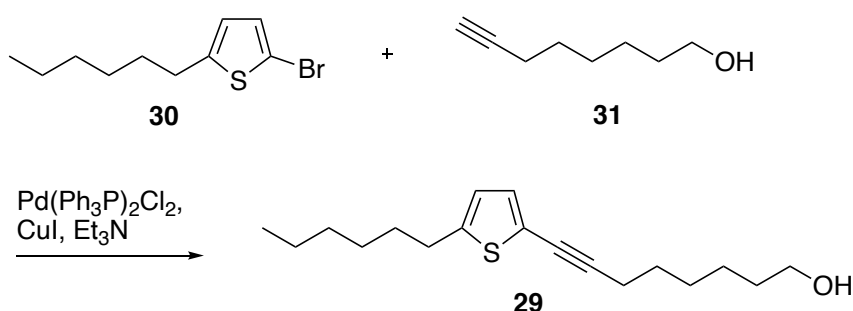
5.1.1 Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-yn-1-ol (**29**)

Syntesen av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-yn-1-ol (**29**) skulle utføres ved palladium-katalysert krysskobling mellom **30** og **31**. Yasser *et al.*¹⁰⁵ har tidligere utført en liknende krysskobling vist i Skjema 34. Det regnes med at denne metoden også vil kunne benyttes til krysskobling mellom forbindelse **30** og **31** siden strukturene har likheter med de benyttet av Yasser *et al.*¹⁰⁵



Skjema 34. Palladium-katalysert krysskobling utført av Yasser *et al.*¹⁰⁵

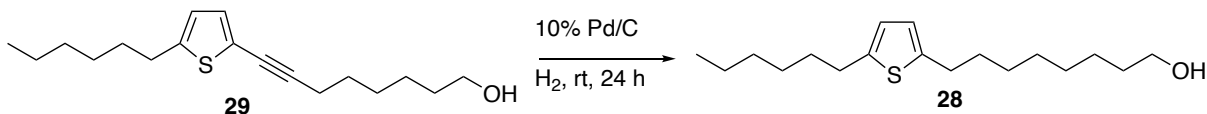
Syntesen av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-yn-1-ol (**29**) er vist skjematisk i Skjema 35.



Skjema 35. Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-yn-1-ol (**29**).

5.1.2 Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktan-1-ol (**28**)

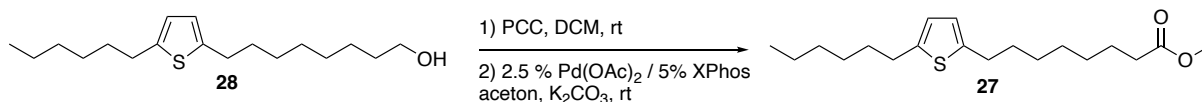
Syntesen av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktan-1-ol (**28**) skulle utføres ved palladiumkatalysert hydrogenering av forbindelse **29**, som vist i Skjema 36. Fremgangsmåten skulle hentes fra Mongucji *et al.*¹¹³. Dersom dette ikke hadde gått som planlagt hadde det vært mulig å tilsette litt trifenylfosfin i tillegg slik at det ville tåle svovel bedre.



Skjema 36. Syntese av 8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktan-1-ol (**28**).

5.1.3 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (27)

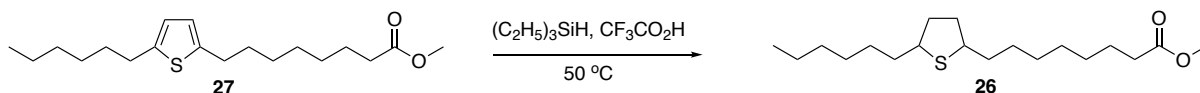
Syntesen av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**27**) skulle utføres ved å først oksidere alkoholgruppen ved Swern-oksidasjon, for deretter å esterifisere aldehydet. Swern-oksidasjonen utføres etter en prosedyre fra Corey og Suggs¹¹⁴, mens esterifiseringen utføres etter en prosedyre fra Tschaen *et al.*¹¹⁵ Dette er vist i Skjema 37.



Skjema 37. Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (27).

5.1.4 Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanoat (26)

Syntesen av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanoat (**26**) skulle utføres ved ionisk hydrogenering av tiofenringen i forbindelse **27** (Skjema 38). Dette skulle utføres ved å benytte en prosedyre fra Kursanov *et al.*⁶⁹

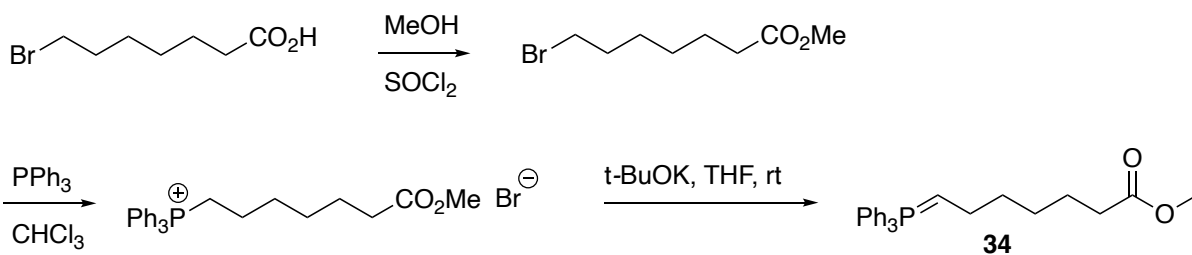


Skjema 38. Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanoat (26).

5.2 Syntese av målmolekyl 2 og 3 ved å benytte alternativ strategi (Skjema 27)

5.2.1 Syntese av metyl-7-(trifenylfosfanyliden)heptanat (34)

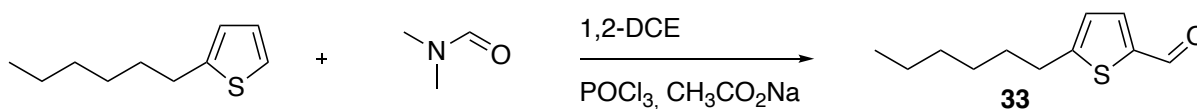
Syntesen av metyl-7-(trifenylfosfanyliden)heptanat (**34**) skulle utføres ved å ta utgangspunkt i tidligere publiserte prosedyrer.^{108, 109} Utgangsstoffet skulle være 7-bromheptansyre som syntetiseres til ylidet (7-metoksy-7-oksoheptyl)trifenylfosfoniumbromid ved å ta utgangspunkt i en prosedyre publisert av Kolodyazhnaya og Kolodyazhny.¹⁰⁸ Dette ylidet skulle deretter omdannes til det korresponderende ylidet **34** ved å ta utgangspunkt i en prosedyre publisert av Reiter *et al.*¹⁰⁹ Syntesen er vist skjematisk i Skjema 39.



Skjema 39. Syntese av metyl-7-(trifenylfosfanyliden)heptanat (34).

5.2.2 Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**33**)

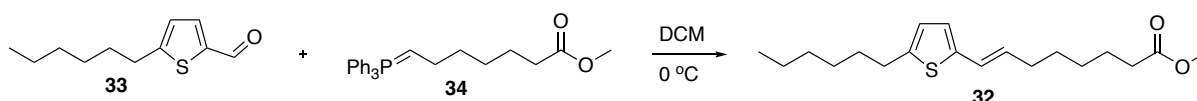
Syntesen av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**33**) skulle utføres ved først å syntetisere 5-heksyltiofen som vist tidligere,¹⁰⁶ for deretter å danne 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**33**) via Vilsmeier formylering etter tidligere publisert prosedyre.¹¹⁰ Dette er vist i Skjema 40.



Skjema 40. Syntese av 5-heksyltiofen-2-karbaldehyd (**33**).

5.2.3 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-enoat (**32**)

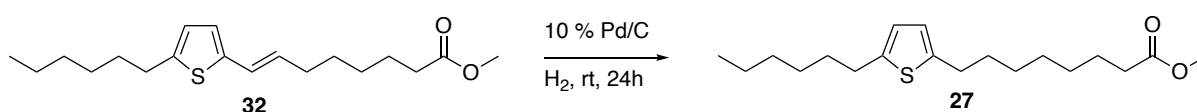
Syntesen av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-enoat (**32**) skulle utføres via Wittig-reaksjon mellom forbindelse **33** og **34**, som vist i Skjema 41.



Skjema 41 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)okt-7-enoat (**32**).

5.2.4 Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**27**)

Syntesen av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**27**) skulle utføres ved palladiumkatalysert hydrogenering av forbindelse **32**, som vist i Skjema 42. Dersom dette ikke hadde gått som planlagt hadde det vært mulig å tilsette litt trifenylfosfin slik at det ville tåle svovel bedre. Fremgangsmåten er hentet fra Mongucji *et al.*¹¹³

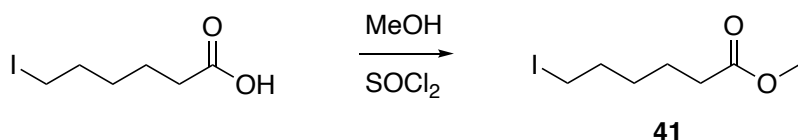


Skjema 42. Syntese av metyl-8-(5-heksyltiofen-2-yl)oktanat (**27**).

5.3 Syntese av målforbindelse **3** ved å benytte alternativ strategi (Skjema 28)

5.3.1 Syntese av metyl-6-jodheksanat (**41**)

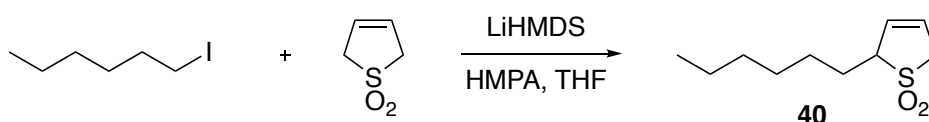
Syntesen av metyl-6-jodheksanat (**41**) skulle utføres ved å benytte en allerede publisert prosedyre.¹⁰⁸ Denne prosedyren skulle modifiseres ved å benytte jod i stedet for brom i forbindelsene, og er vist i Skjema 43. På grunn av like kjemiske egenskaper mellom brom og jod regnes det med at reaksjonen ville gått slik som i den publiserte prosedyren.



Skjema 43. Syntese av metyl-6-jodheksanat (41).

5.3.2 Syntese av 2-heksyl-2,5-dihydrotiofen-1,1-dioksid (40)

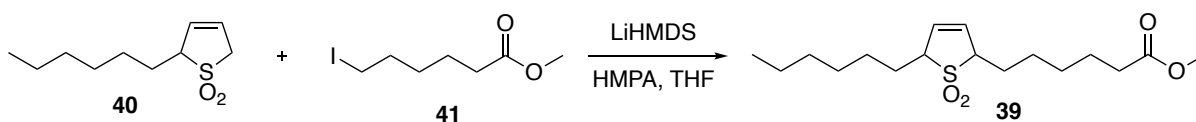
Syntesen av 2-heksyl-2,5-dihydrotiofen-1,1-dioksid (40) skulle utføres ved å benytte en prosedyre tidligere publisert av Yamada *et al.*¹¹¹ Denne prosedyren modifiseres ved å la sulfolenet reagere med 1-jodheksan i stedet for 1-jodheptan, og er vist i Skjema 44.



Skjema 44. Syntese av 2-heksyl-2,5-dihydrotiofen-1,1-dioksid (40).

5.3.3 Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokso-2,5-dihydrotiofen-2-yl)heksanat (39)

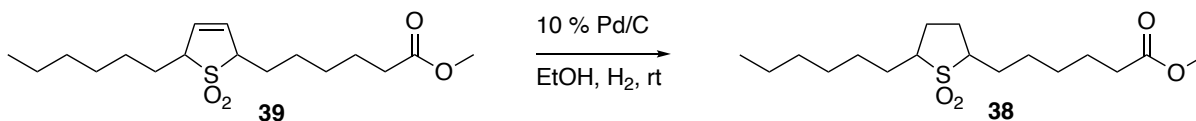
Syntesen av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokso-2,5-dihydrotiofen-2-yl)heksanat (39) skulle også utføres ved å ta utgangspunkt i prosedyren tidligere beskrevet av Yamada *et al.*¹¹¹ Det regnes med at denne reaksjonen ville gått selv om den ikke er utført med akkurat samme forbindelse tidligere. Reaksjonen er vist skjematisk i Skjema 45.



Skjema 45. Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokso-2,5-dihydrotiofen-2-yl)heksanat (39).

5.3.4 Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokсотetrahydrotiofen-2-yl)heksanat (38)

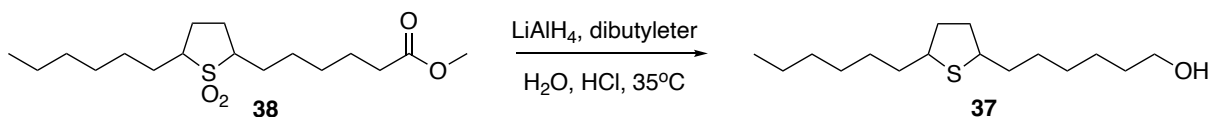
Syntesen av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokсотetrahydrotiofen-2-yl)heksanat (38) skulle utføres ved å hydrogenere sulfolenet i forbindelse 39. Dette skulle utføres ved å benytte Pd/C-katalysator i EtOH, og la det stå i 3 døgn under reduserende hydrogenatmosfære (Skjema 46).



Skjema 46. Syntese av metyl-6-(5-heksyl-1,1-diokсотetrahydrotiofen-2-yl)heksanat (38).

5.3.5 Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksan-1-ol (**37**)

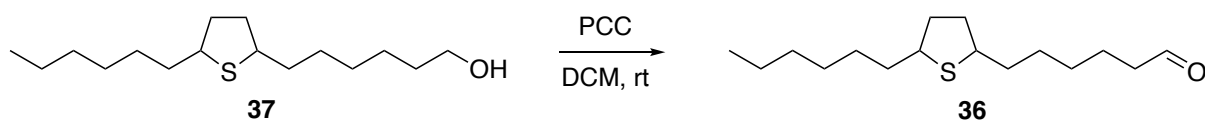
Syntesen av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksan-1-ol (**37**) skulle utføres ved reduksjon av forbindelse **38** (Skjema 47). Dette skulle gjøres ved å benytte LiAlH₄ og ta utgangspunkt i en tidligere publisert prosedyre.¹¹⁶



Skjema 47. Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksan-1-ol (**37**).

5.3.6 Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksanal (**36**)

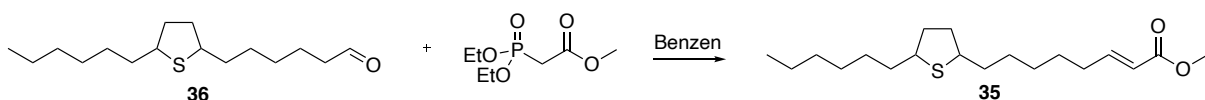
Syntesen av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksanal (**36**) skulle utføres via Swern-oksidasjon av forbindelse **37** ved å ta utgangspunkt i en tidligere publisert prosedyre.¹¹⁴ Dette er vist skjematisk i Skjema 48.



Skjema 48. Syntese av 6-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)heksanal (**36**).

5.3.7 Syntese av metyl-(*E*)-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)okt-2-enat (**35**)

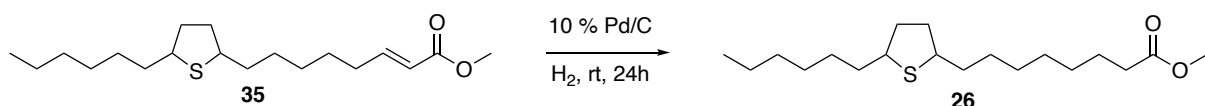
Syntesen av metyl-(*E*)-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)okt-2-enat (**35**) skulle utføres via HWE-reaksjon ved å ta utgangspunkt i en tidligere publisert prosedyre.¹¹⁷ Skjema 49 viser denne reaksjonen.



Skjema 49. Syntese av metyl-(*E*)-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)okt-2-enat (**35**).

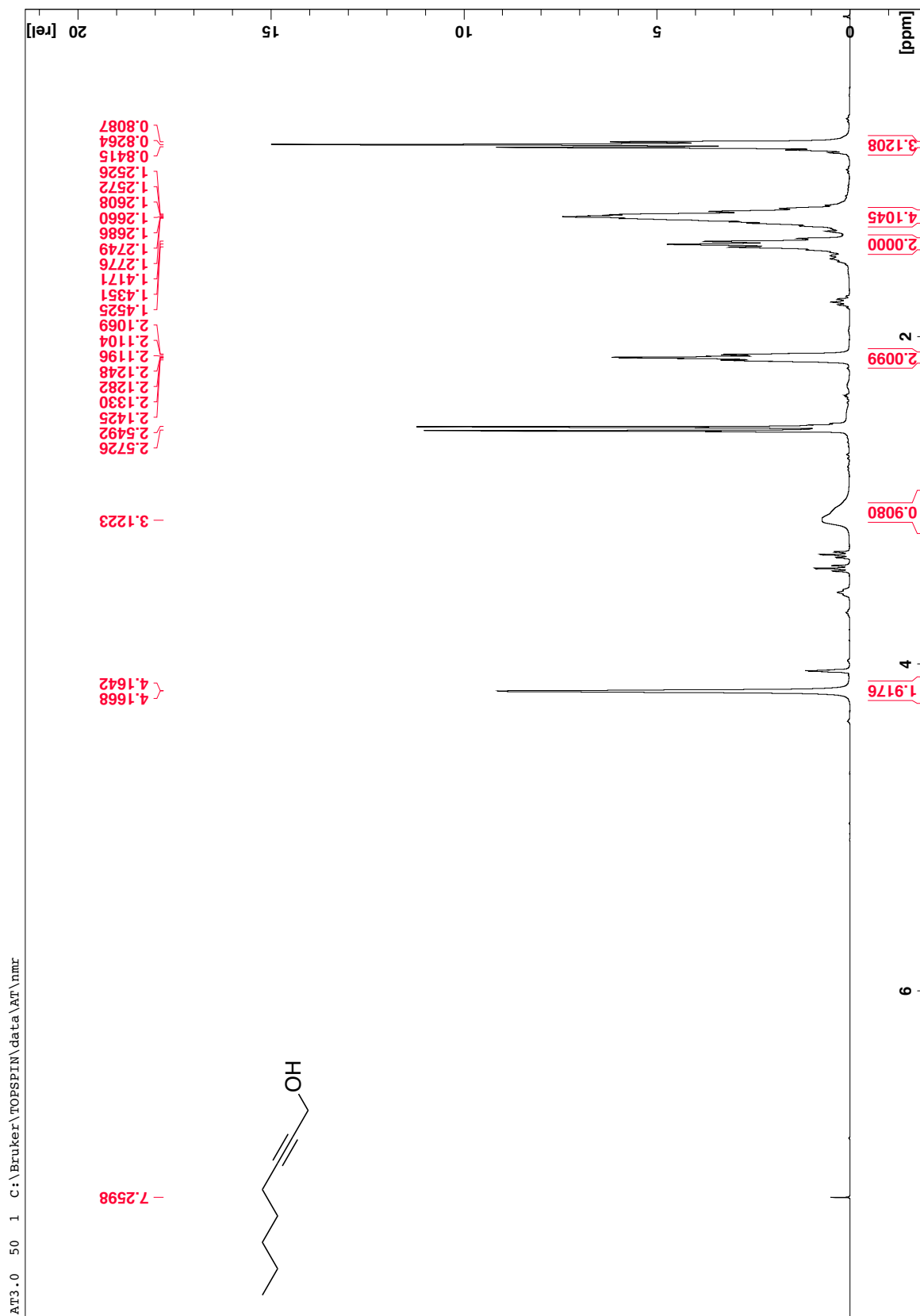
5.3.8 Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat (**26**)

Syntesen av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat (**26**) skulle utføres ved palladiumkatalysert hydrogenering av forbindelse **35**, som vist i Skjema 50, ved å ta utgangspunkt i en tidligere publisert prosedyre.¹¹³ Dersom dette ikke hadde gått som planlagt hadde det vært mulig å tilsette litt trifenyfosfin i tillegg slik at det ville tåle svovel bedre.

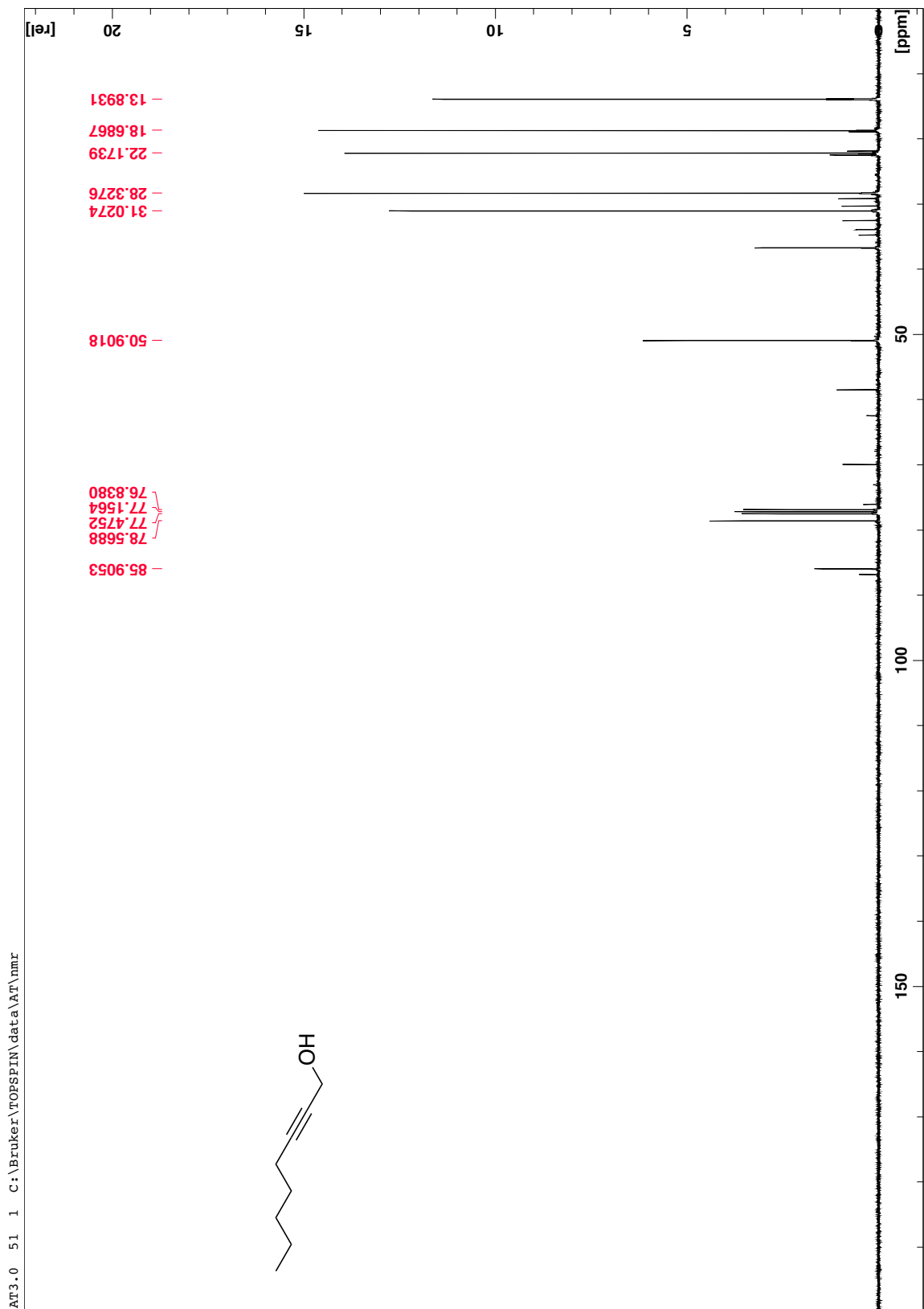


Skjema 50. Syntese av metyl-8-(5-heksyltetrahydrotiofen-2-yl)oktanat (**26**).

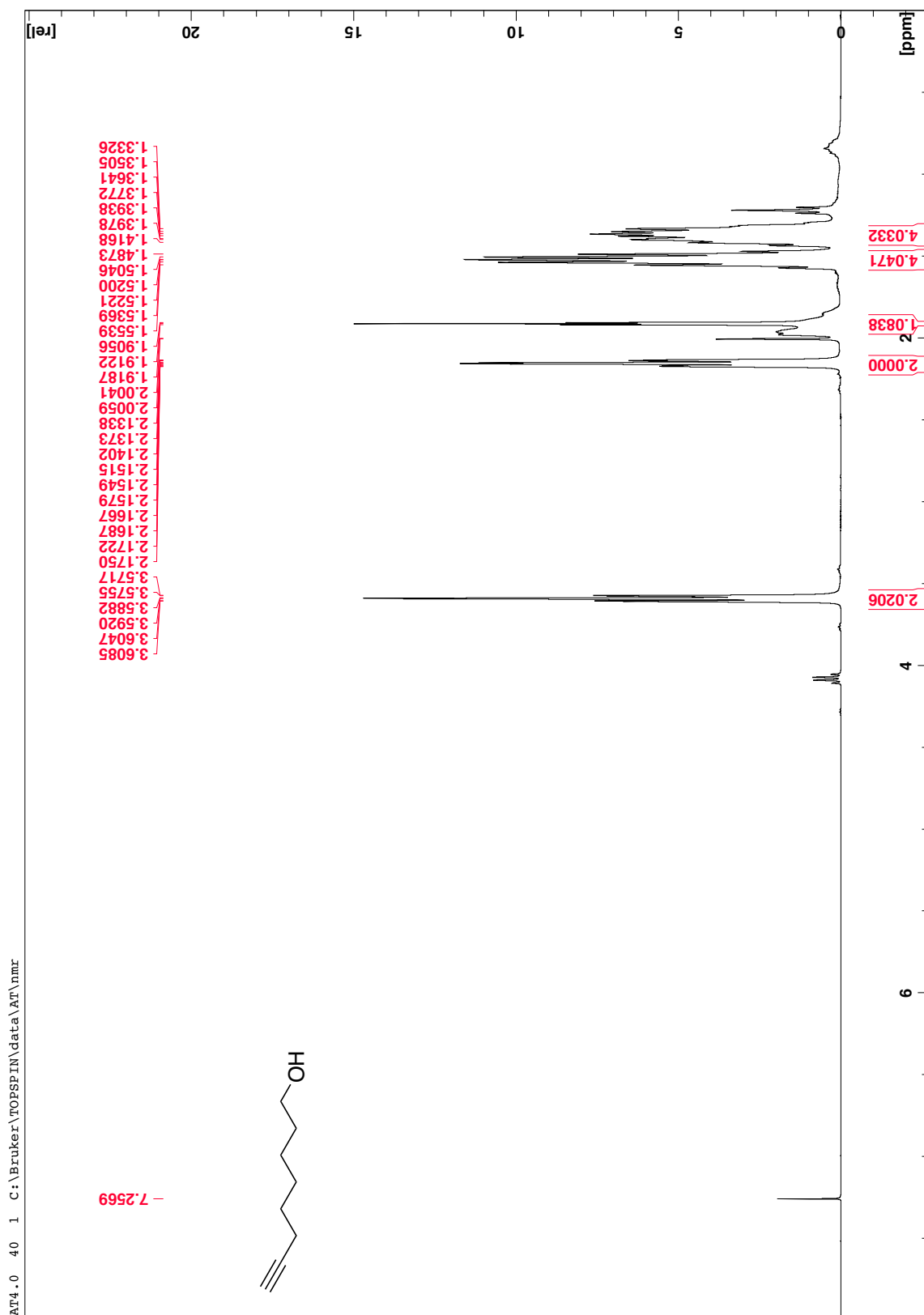
5.4 NMR spektraldata



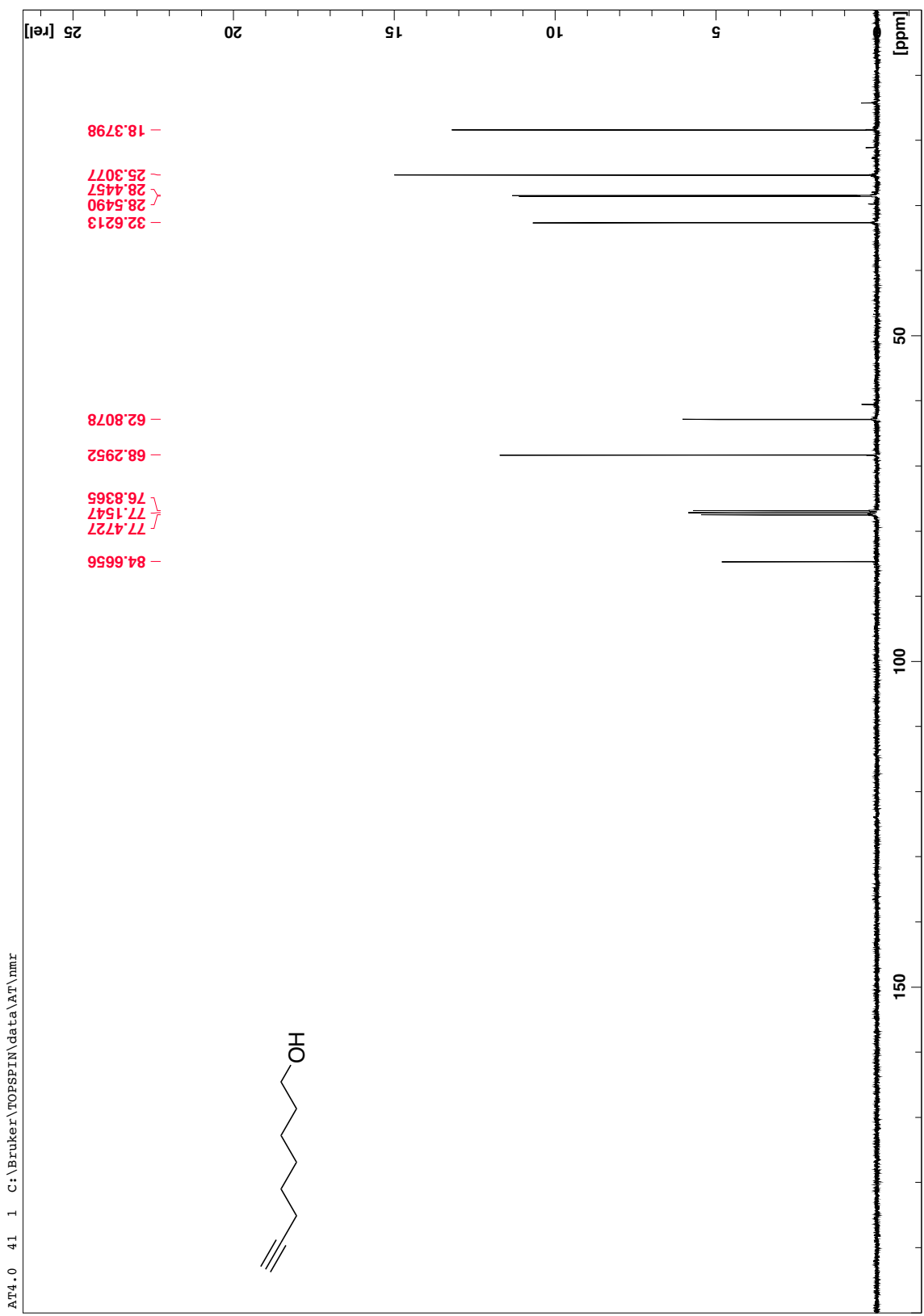
Figur 14. ^1H NMR-spekter av 2-oktyn-1-ol.



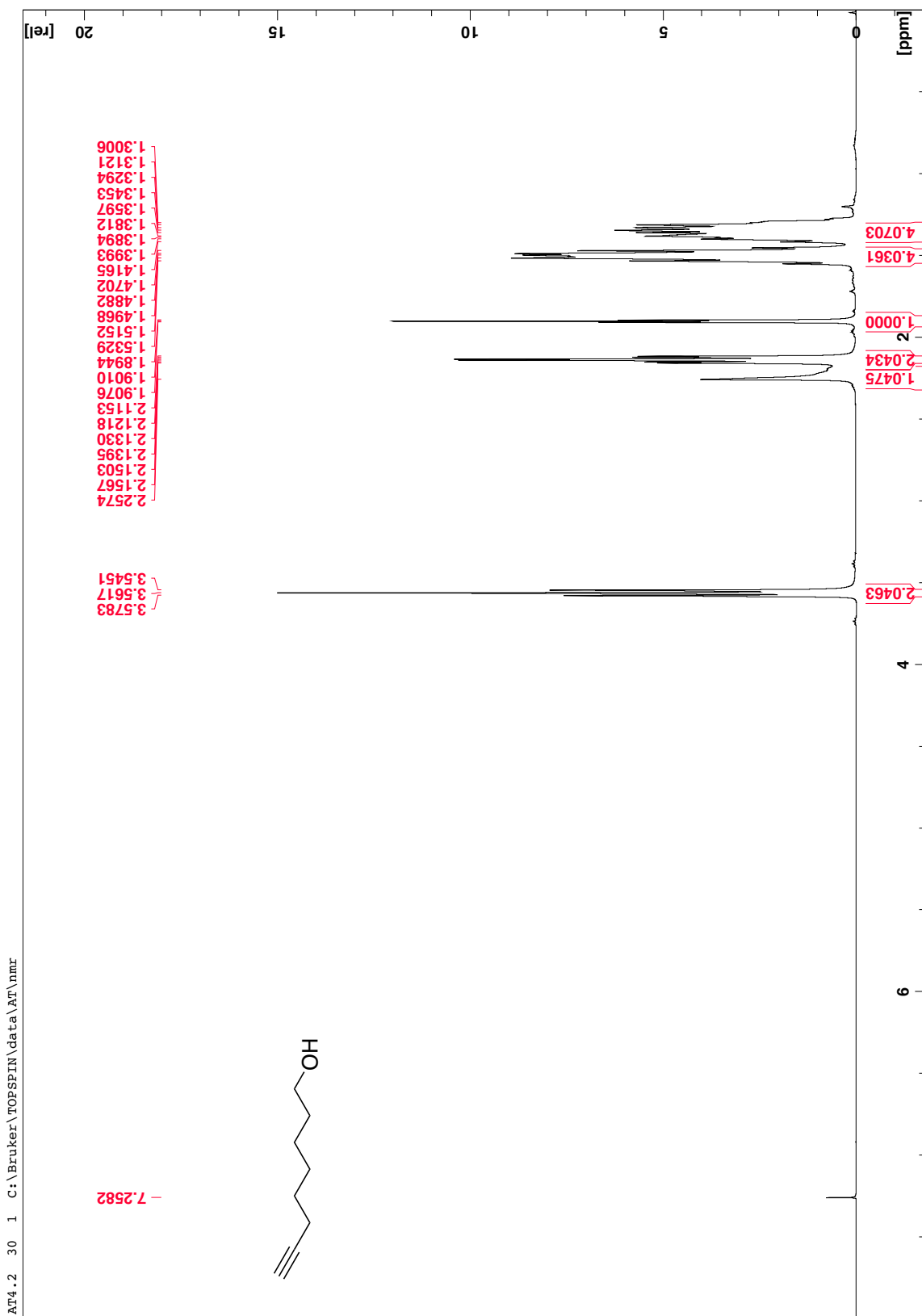
Figur 15. ^{13}C NMR-spekter av 2-oktyn-1-ol.



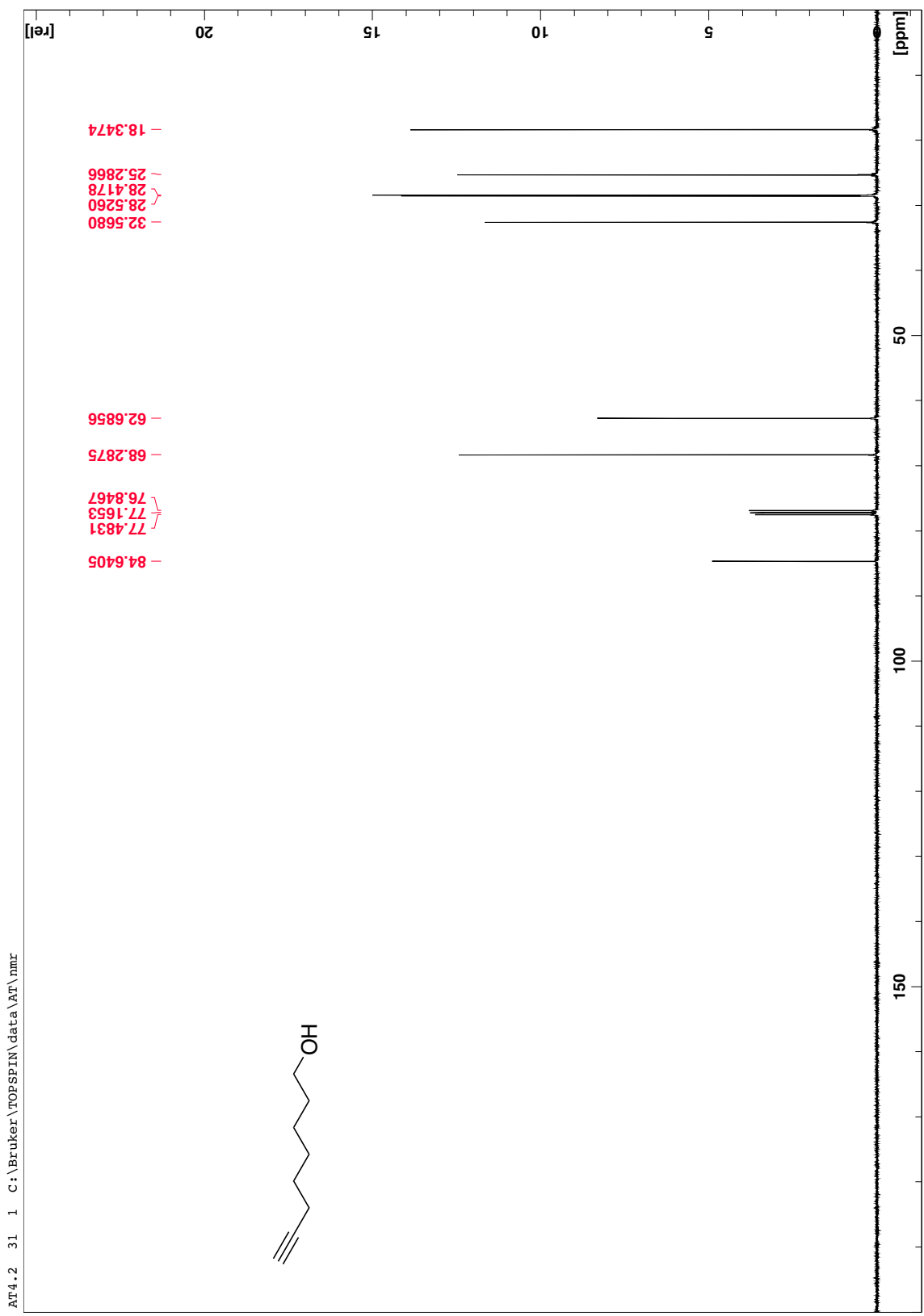
Figur 16. ^1H NMR-spekter av 7-oktyn-1-ol (31) fra metode 1.



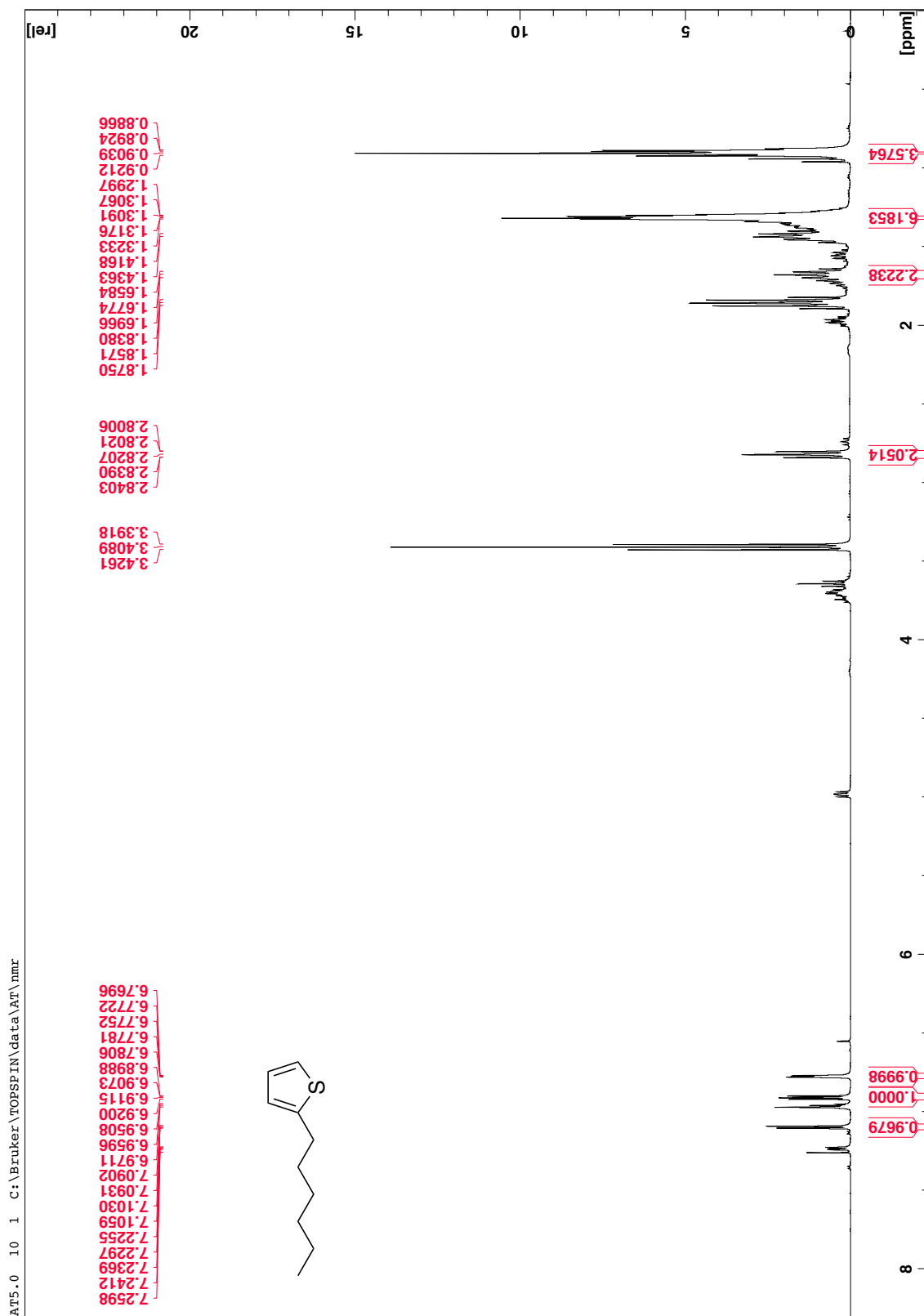
Figur 17. ¹³C NMR-spekter av 7-oktyn-1-ol (31) fra metode 1.



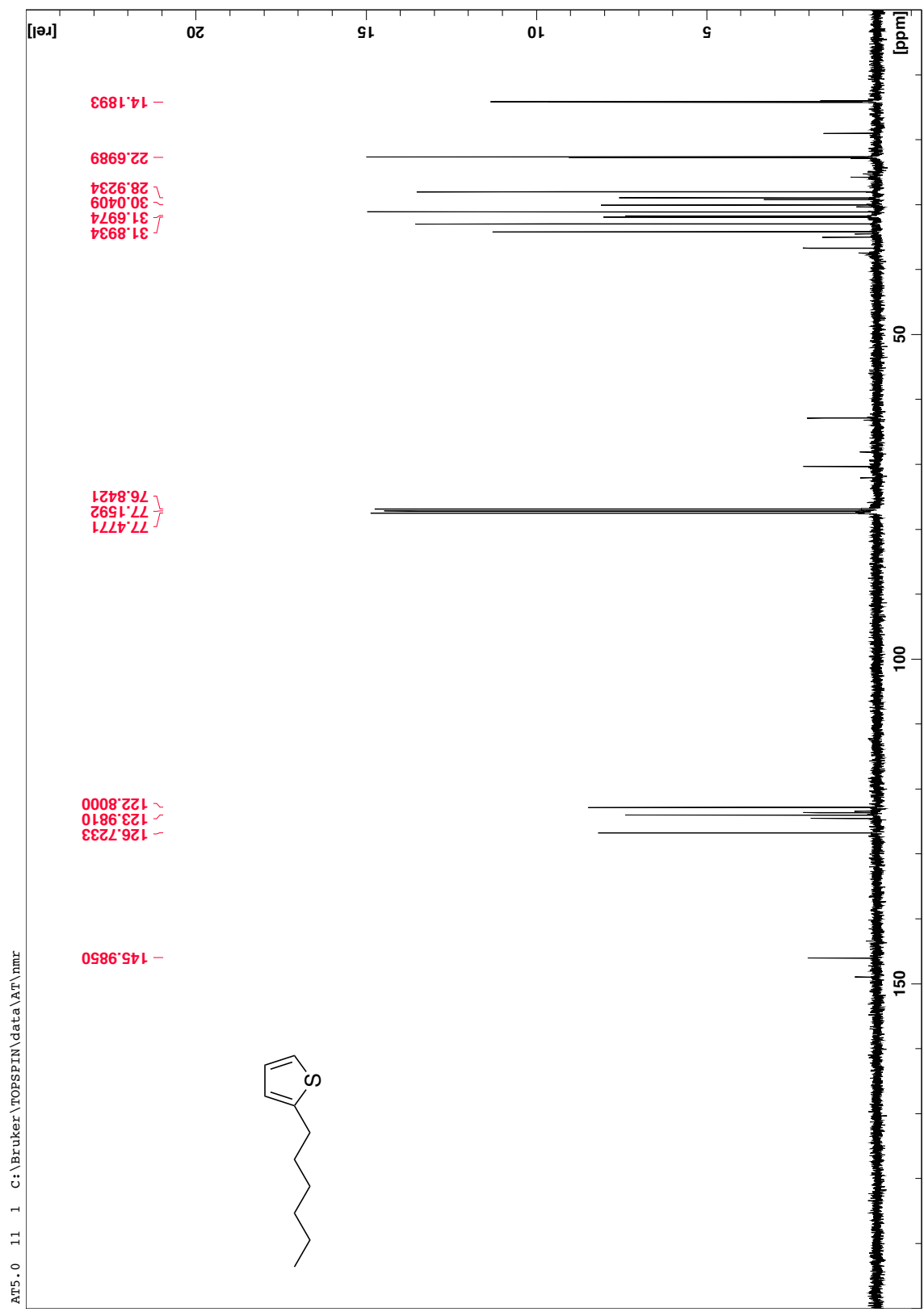
Figur 18. ^1H NMR-spekter av 7-oktyn-1-ol (31) fra metode 2.



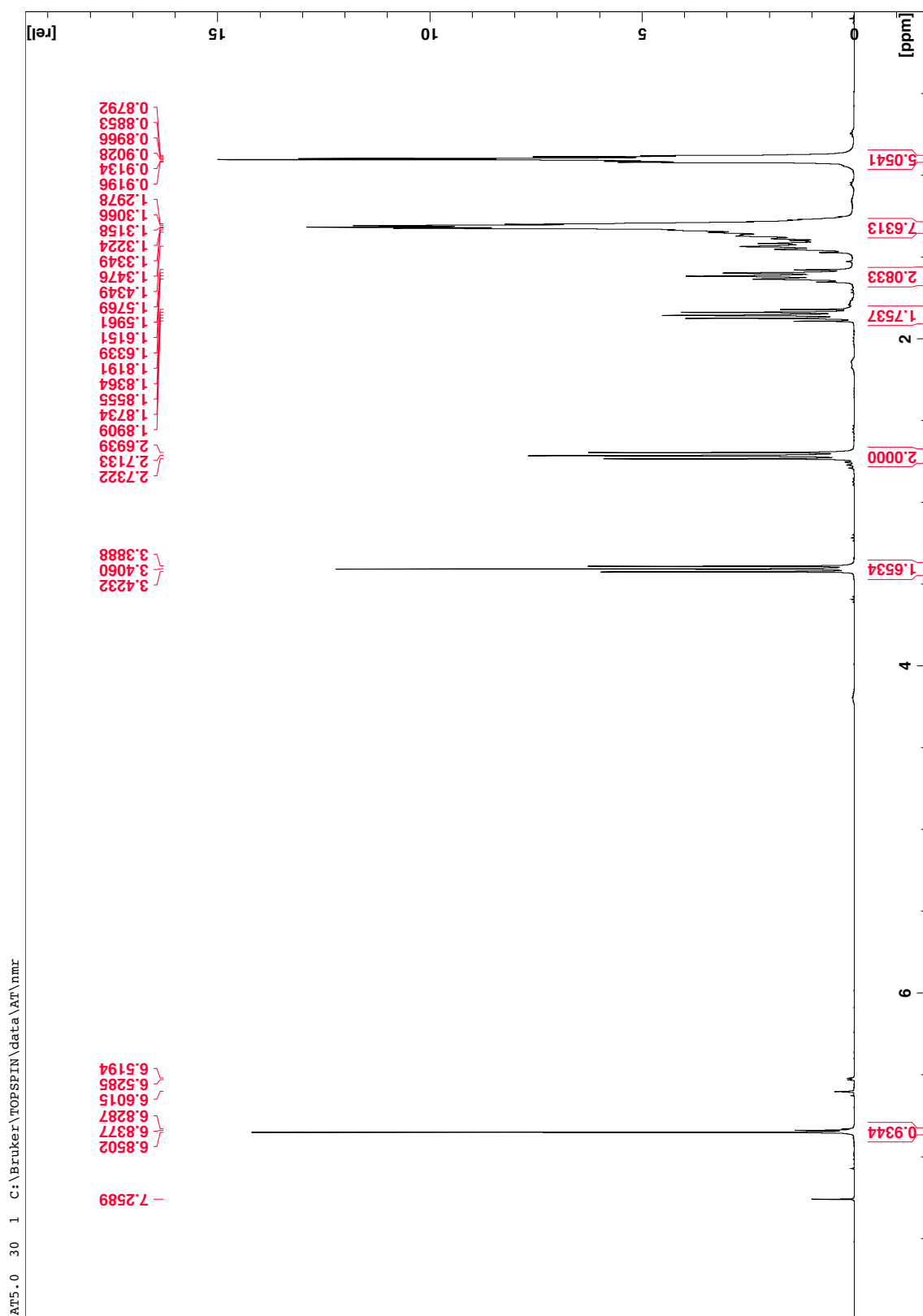
Figur 19. ¹³C NMR-spekter av 7-oktyn-1-ol (31) fra metode 2.



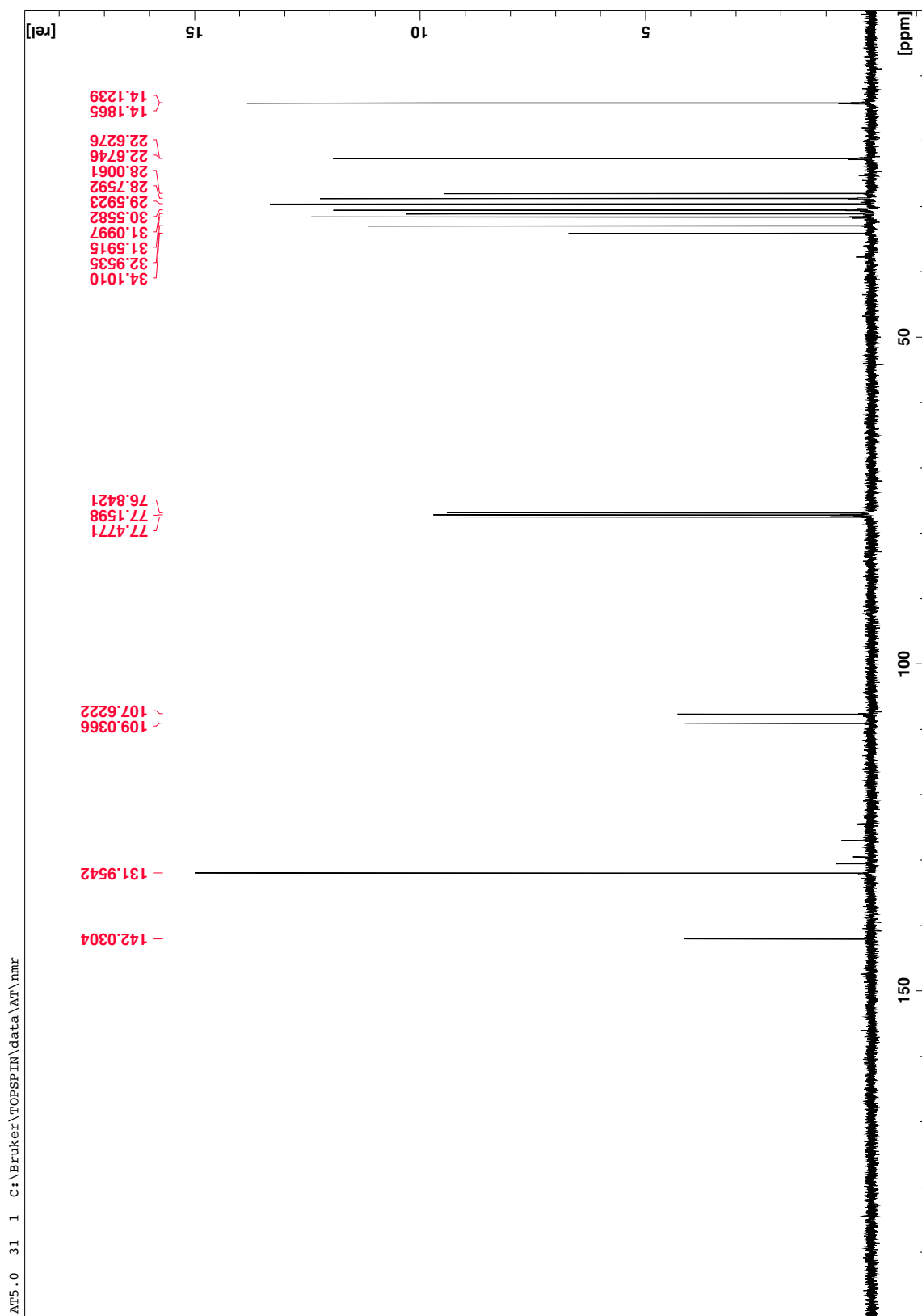
Figur 20. ¹H NMR-spekter av 2-heksyltiofen.



Figur 21. ^{13}C NMR-spekter av 2-heksyltiofen.



Figur 22. ^1H NMR-spekter av produkt etter reaksjon mot 2-brom-5-heksyltiofen (30).



Figur 23. ^{13}C NMR-spekter av produkt etter reaksjon mot 2-brom-5-heksyltiofen (30).

6. Referanser

1. T. V. Fellenberg, *Mitt. Lebensm. Hyg.* 1945, *36*, 355-359.
2. J. M. deMan, E. Pogorzelska, L. deMan, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1983, *60*, 558-562.
3. A. Rutkowski, S. Gwiazda, S. Krygier, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1982, *59*, 7-11.
4. H. A. Moser, C. D. Evans, G. Mustakas, J. C. Cowan, *J. Am. Chem. Soc.* 1965, *42*, 811-813.
5. R. C. Wijesundera, R. G. Ackman, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1988, *65*, 959-963.
6. Y. El-Shattory, L. deMan, J. M. deMan, *Can. Inst. Food Sci. Technol. J.* 1981, *14*, 53-58.
7. V. M. Dembitsky, S. Abu-Lafi, L. O. Hanus, *Acta Chr.* 2007, *18*, 206-216.
8. I. V. Rusakov, V. R. Akhmetova, R. V. Kunakova, G. L. Sharipov, A. M. Abdrakhmanov, E. A. Paramonov 2009, RU 2368605 C2 20090927, Russland.
9. R. K. Berge, H. Kryvi, N. Aarsaether, A. Aarsland, J. Akorve, Ch. 12: Proliferation of peroxisomes and mitochondria and modulation of lipid metabolizing enzymes by hypolipidaemic non- β -oxidizable fatty acids (3-thia fatty acids). In *Peroxisomes*, G. Gibson, B. Lake, Eds. Taylor & Francis: London, 1993; 277-293, ISBN: 07484-0053-2
10. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. 2. ed.; Oxford University Press Inc.: NY, 2012; 723-755, ISBN: 978-0-19-927029-3
11. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3. ed.; John Wiley & Sons Ltd: UK, 2009; 7-41, ISBN: 978-0-470-74168-9
12. F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005, *4*, 206.
13. P. A. Wender, J. L. Baryza, C. E. Bennett, F. C. Bi, S. E. Brenner, M. O. Clarke, J. C. Horan, C. Kan, E. Lacôte, B. Lippa, P. G. Nell, T. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 13648-13649.
14. E. V. Patridge, P. Gareiss, M. Kinch, D. Hoyer, *Drug Discov. Today* 2016, *21*, 204-207.
15. P. R. Blakemore, J. D. White, *Chem. Commun.* 2002, 1159-1168.
16. G. Wang, J. Chu, H. Noorman, J. Xia, W. Tang, Y. Zhuang, S. Zhang, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014, *98*, 2359-2369.
17. F. Han, L. Z. Kang, X. L. Zeng, Z. W. Ye, L. Q. Guo, J. F. Lin, *J. Sci. Food Agric* 2014, *94*, 2376-2383.
18. E. Fahy, S. Subramaniam, H. A. Brown, C. K. Glass, A. H. Merrill, R. C. Murphy, C. R. H. Raetz, D. W. Russell, Y. Seyama, W. Shaw, T. Shimizu, F. Spener, G. vanMeer, M. S. VanNieuwenhze, S. H. White, J. L. Witztum, E. A. Dennis, *J. Lipid Res.* 2005, *46*, 839-861.
19. A. A. Spector, H. Y. Kim, *J. Lipid Res.* 2015, *56*, 11-21.
20. G. O. Burr, M. M. Burr, *J. Biol. Chem.* 1929, *82*, 345-367.
21. R. T. Holman, *J. Nutr.* 1988, *118*, 535-540.
22. G. O. Burr, M. M. Burr, *J. Biol. Chem.* 1930, *86*, 587-621.
23. L. A. Horrocks, Y. K. Yeo, *Pharmacol. Res.* 1999, *40*, 211-225.
24. C. N. Serhan, *Annu. Rev. Immunol.* 2007, *25*, 101-137.
25. A. P. Simopoulos, *Am. J. Clin. Nutr.* 1991, *54*, 438-463.
26. A. P. Simopoulos, *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, *70*, 560-569.
27. C. N. Serhan, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2005, *8*, 115-121.
28. P. W. Majerus, A. W. Alberts, P. R. Vagelos, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1964, *51*, 1231-1238.
29. G. Middlebrook, C. Colemann, W. B. Schaeffer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1959, *45*, 1801-1804.
30. M. Kates, B. E. Volcani, *Biochim. Biophys. Acta* 1966, *116*, 264-278.

31. C. Benning, R. M. Garavito, M. Shimojima, Sulfolipid Biosynthesis and Function in Plants. Springer, Dordrecht: 2008; 185-200, ISBN: 978-1-4020-6863-8
32. P. J. C. Kuiper, M. Kähr, C. E. E. Stuiver, A. Kylin, *Physiol. Plant.* 1974, *32*, 33-36.
33. M. Müller, K. A. Santarius, *Plant Physiol.* 1978, *62*, 326-329.
34. B. Ramani, H. Zorn, J. Papenbrock, *Z. Naturforsch. C. J. Biosci.* 2004, *59*, 835-842.
35. K. B. Hamed, N. B. Youssef, A. Ranieri, M. Zarrouk, C. Abdelly, *J. Plant. Physiol.* 2005, *162*, 599-602.
36. N. Taran, A. Okanenko, N. Musienko, *Biochem. Soc. Trans.* 2000, *28*, 922-924.
37. M. F. Quartacci, C. Pinzino, C. L. M. Sgherri, F. Navari-Izzo, *Plant Physiol.* 1995, *108*, 191-197.
38. P. J. C. Kuiper, *Plant Physiol.* 1970, *45*, 684-686.
39. G. Oquist, *Plant Physiol.* 1982, *69*, 869-875.
40. D. A. Gage, Z. H. Huang, C. Benning, *Lipids.* 1992, *27*, 632-636.
41. S. Güler, A. Seelinger, H. Härtel, G. Renger, C. Benning, *J. Biol. Chem.* 1996, *29*, 7501-7507.
42. H. Härtel, B. Essigmann, H. Lokstein, S. Hoffmann-Benning, M. Peters-Kottig, C. Benning, *Biochim. Biophys. Acta* 1998, *1415*, 205-218.
43. C. Benning, J. T. Beatty, R. C. Prince, C. R. Somerville, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, *90*, 1561-1565.
44. B. Essigmann, S. Güler, R. A. Narang, D. Linke, C. Benning, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, *95*, 1950-1955.
45. N. Sato, *J. Plant. Res.* 2004, *117*, 495-505.
46. N. Sato, M. Hagio, H. Wada, M. Tsuzuki, *Biochem. Soc. Trans.* 2000, *28*, 912-914.
47. B. Yu, C. Benning, *Plant J.* 2003, *36*, 762-770.
48. B. Yu, C. Xu, C. Benning, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, *99*, 5732-5737.
49. V. M. Dembitsky, S. Abu-Lafi, L. O. Hanus, *Nat. Prod. Comm.* 2007, *2*, 771-774.
50. R. K. Berge, J. Skorve, K. J. Tronstad, K. Berge, O. A. Gudbrandsen, H. Grav, *Curr. Opin. Lipidol* 2002, *13*, 295-304.
51. J. Lund, C. Stensrud, Rajender, P. Bohov, G. H. Thoresen, R. K. Berge, M. Wright, A. Kamal, A. C. Rustan, A. D. Miller, J. Skorve, *Bioorg. Med. Chem.* 2016, *24*, 1191-1203.
52. M. R. Jorgensen, Y. Bhurruth-Alcor, T. Røst, P. Bohov, M. Müller, C. Guisado, K. Kostarelos, E. Dyrøy, R. K. Berge, A. D. Miller, J. Skorve, *J. Med. Chem.* 2009, *52*, 1172-1179.
53. S. Flock, M. Lundquist, L. Skatttebøl, *Acta Chem. Scand.* 1999, *53*, 436-445.
54. S. Flock, A. K. Holmeide, L. Skatttebøl, *Synth. Commun.* 2007, *37*, 4005-4015.
55. N. A. Petasis, I. Akritopoulou-Zanze, V. V. Fokin, G. Bernasconi, R. Keledjian, R. Yang, J. Uddin, K. C. Nagulapalli, C. N. Serhan, *Prostag. Leukotr. Ess.* 2005, *73*, 301-321.
56. F. A. Fitzpatrick, R. Lepley, L. Orning, K. Duffin, *Ann. NY Acad. Sci.* 1994, *714*, 64-74.
57. J. M. Drazen, E. Israel, P. M. O'Byrne, *N. Engl. J. Med.* 1999, *340*, 197-206.
58. J. Z. Haeggström, C. D. Funk, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 5866-5898.
59. E. J. Corey, J. R. Cashman, T. M. Eckrich, D. R. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, *107*, 713-715.
60. R. Hanko, M. D. Hammond, R. Fruchtmann, J. Pfitzner, G. A. Place, *J. Med. Chem.* 1990, *33*, 1163-1170.
61. B. W. Bulling. Reaction mechanism of solvated n-BuLi with thiophene in THF: A theoretical and spectroscopic study. University of Pretoria, 2018.
62. A. Berkessel, T. J. S. Schubert, T. N. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 8693-8698.

63. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*. 2. ed.; Oxford University Press Inc.: NY, 2012; 534-546, ISBN: 978-0-19-927029-3
64. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*. 2. ed.; Oxford University Press Inc.: NY, 2012; 1117-1120, ISBN: 978-0-19-927029-3
65. H. C. Brown, B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* 1959, *81*, 6428-6434.
66. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. Oxford University Press Inc.: NY, 2012; 682-693, ISBN: 978-0-19-927029-3
67. C. Oger, L. Balas, T. Durand, J. M. Galano, *Chem. Rev.* 2013, *113*, 1313-1350.
68. Y. Zhao, Q. Liu, J. Li, Z. Liu, B. Zhou, *Synlett* 2012, *12*, 1870-1872.
69. D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis* 1974, *9*, 633-651.
70. F. A. Carey, H. S. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, *91*, 2967-2972.
71. B. M. Trost, C. J. Li, *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014; ISBN: 978-3-527-67789-4
72. A. J. Faworsky, *J. Prakt. Chem.* 1888, *37*, 382-395.
73. F. Krafft, L. Reuter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1892, *25*, 2243-2251.
74. A. L. Shi Shun, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2006, *45*, 1034-1057.
75. L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* 2006, *348*, 2271-2296.
76. C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* 2002, *102*, 813-834.
77. G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* 2003, *1*, 215-236.
78. I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* 1996, *96*, 635-662.
79. B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* 1999, 2405-2412.
80. B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* 1998, *1*, 1-16.
81. B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* 2001, *101*, 2067-2096.
82. C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* 1975, *97*, 891-892.
83. K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2005, *44*, 4442-4489.
84. A. Biffis, P. Centomo, A. Del Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* 2018, *118*, 2249-2295.
85. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*. 2. ed.; Oxford University Press Inc.: NY, 2012; 1078-1099, ISBN: 978-0-19-927029-3
86. K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* 1978, *34*, 1651-1660.
87. A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem* 1979, *44*, 4148-4150.
88. A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem* 1978, *43*, 2480-2482.
89. R. Bishop, *Org. Synth.* 1992, *70*, 120-128.
90. A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synth.* 2000, *77*, 64-70.
91. E. J. Leopold, *Org. Synth.* 1986, *64*, 164-170.
92. G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* 1954, *87*, 1318-1330.
93. W. S. Wadsworth, *Org. React.* 1977, *25*, 74-253.
94. L. Horner, H. Hoffman, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* 1958, *91*, 61-63.
95. L. Horner, H. Hoffman, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* 1959, *92*, 2499-2505.
96. W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, *83*, 1733-1738.
97. W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *Org. Synth., Coll.* 1973, *5*, 547-549, 1965, *45*, 44.
98. L. Horner, W. Klink, H. Hoffman, *Chem. Ber.* 1963, *96*, 3133-3140.
99. A. E. Arbusow, A. A. Dunin, *Chem. Ber.* 1927, *60*, 291-295.
100. P. C. Crofts, *Q. Rev. Chem. Soc.* 1958, *12*, 341-366.
101. A. K. Bhattacharya, G. Thyagarajan, *Chem. Rev.* 1981, *81*, 415-430.
102. J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* 1974, *74*, 87-99.
103. G. Lefèbvre, J. Seyden-Penne, *J. Chem. Soc. D* 1970, *20*, 1308-1309.
104. E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 1966, *88*, 5654-5656.
105. M. Yasser, E. J. Solum, A. F. Eweas, *Monatsh. Chem.* 2018, *149*, 1857-1864.

106. X. Yang, F. Rominger, M. Mastalerz, *Org. Lett.* 2018, *20*, 7270-7273.
107. F. Liu, J. Zhong, S. Li, M. Li, L. Wu, Q. Wang, J. Mao, S. Liu, B. Zheng, M. Wang, Q. Bian, *J. Nat. Prod.* 2016, *79*, 244-247.
108. A. O. Kolodyazhnaya, O. I. Kolodyazhny, *Russ. J. Gen. Chem.* 2019, *89*, 1998-2004.
109. D. Reiter, P. Frisch, T. Szilvási, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 2019, *141*, 16991-16996.
110. S. Akoudad, P. Frère, N. Mercier, J. Roncali, *J. Org. Chem* 1999, *64*, 4267-4272.
111. S. Yamada, H. Ohsawa, T. Suzuki, H. Takayama, *J. Org. Chem* 1986, *51*, 4934-4940.
112. P. Steib, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* 2018, *57*, 6572-6576.
113. Y. Monguchi, Y. Fujita, S. Hashimoto, M. Ina, T. Takahashi, R. Ito, K. Nozaki, T. Maegawa, H. Sajiki, *Tetrahedron* 2011, *67*, 8628-8634.
114. E. J. Corey, W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, *16*, 2647-2650.
115. B. A. Tschaen, J. R. Schmink, G. A. Molander, *Org. Lett.* 2013, *15*, 500-503.
116. F. G. Bordwell, W. H. McKellin, *J. Am. Chem. Soc.* 1951, *73*, 2251-2253.
117. J. Uenishi, T. Iwamoto, J. Tanaka, *Org. Lett.* 2009, *11*, 3262-3265.



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway