



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2021 60 stp

Fakultet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (KBM)

Syntese av prebiotiske glykokonjugater

Synthesis of perbiotic glycoconjugates

Erlend Steinvik

Studieprogram for Kjemi

Forord

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

Jeg vil først takke mine hovedveiledere professor Yngve Stenstrøm og doktor Simen Antonsen, samt biveileder doktor Jens M. J. Nølsøe for en interessant oppgave, og god veiledning med både det praktiske og teoretiske arbeid.

Takk til biveiledere førsteamanuensis Bjørge Westereng og postdoktor Shaun Allan Leivers for tilgang til utgangsstoffer, muligheten til å bidra i et spennende prosjekt og for HPLC-analyser. Jeg vil også takke overingeniør Anne Gravdahl for bestilling av kjemikalier og for muligheten til å være hjelpelærer på laboratoriekurs i organisk kjemi.

Videre vil jeg også takke mine medstudenter for et fint år. Jeg vil spesielt takke Kristian Molvær Løndal, Kristin Lye og Dorentina Osmani for godt samarbeid og mange morsomme stunder.

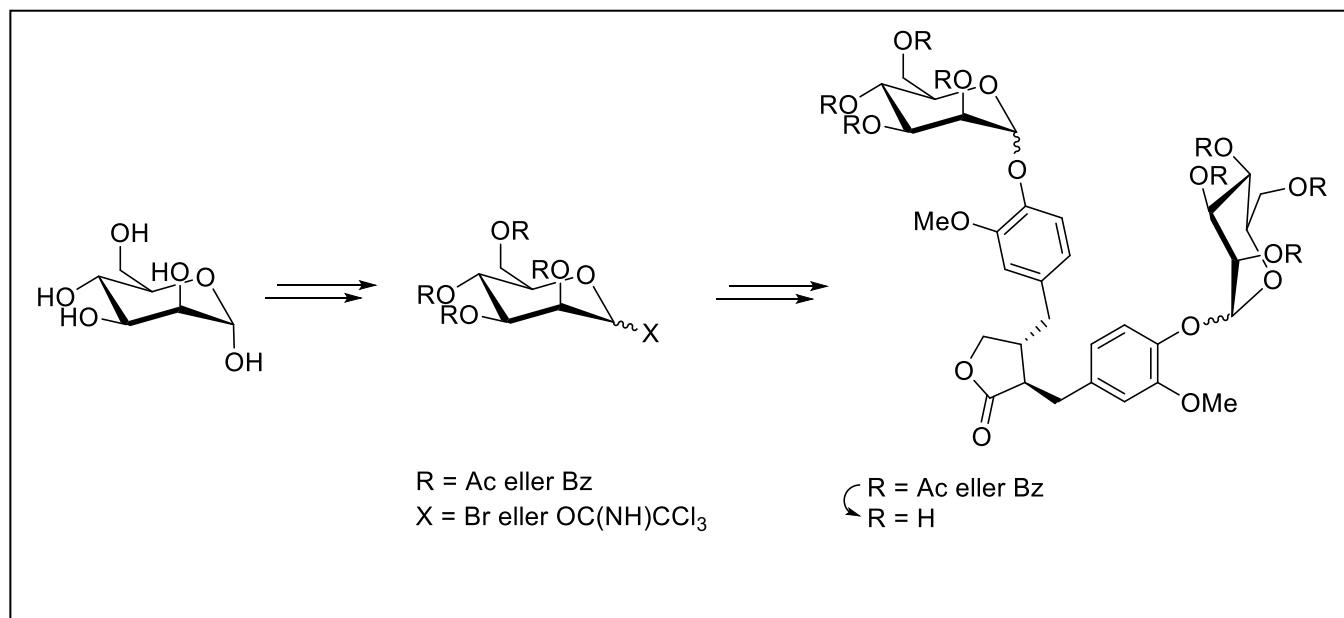
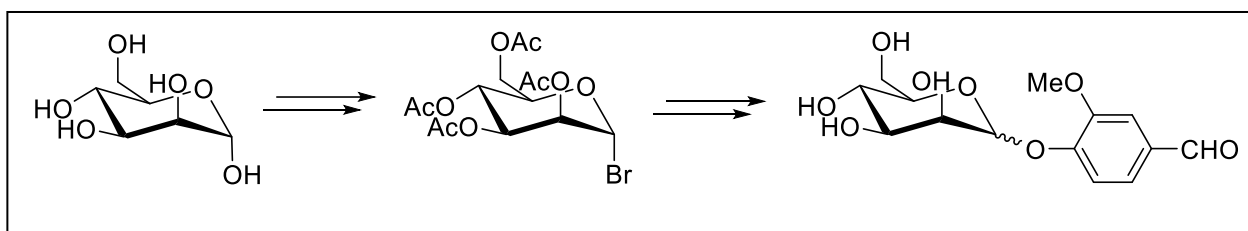
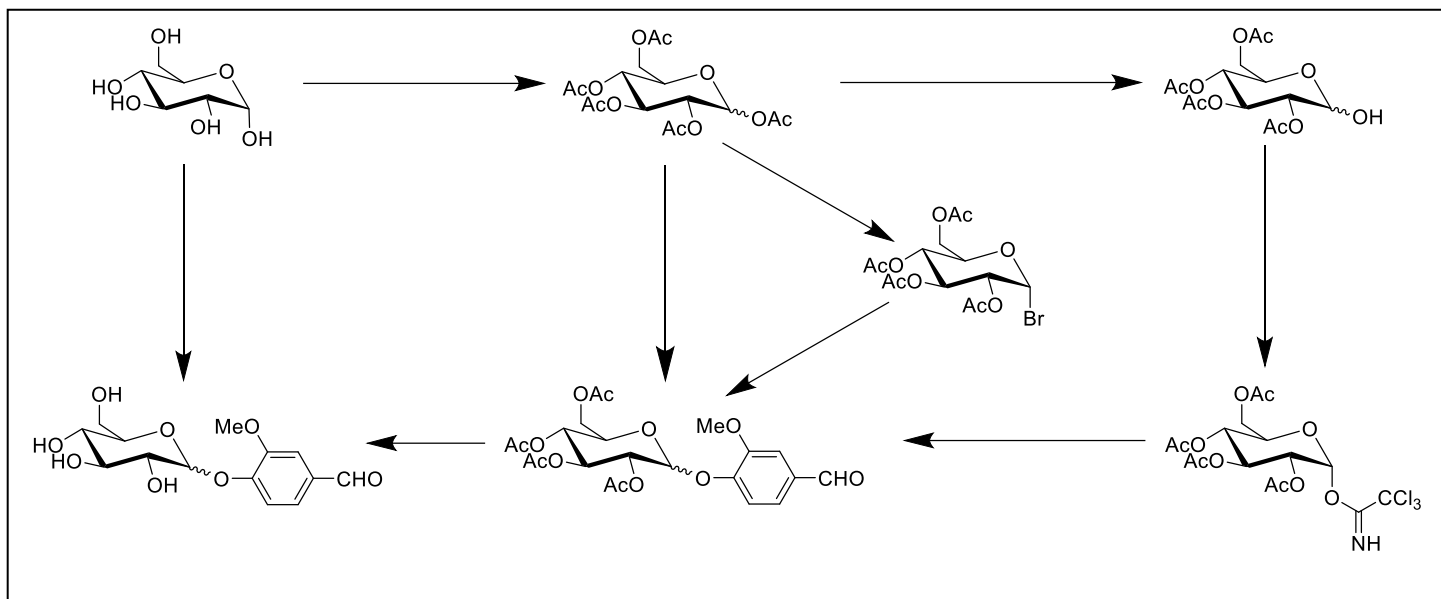
Denne oppgaven ble skrevet under spesielle omstendigheter, med nedstengning på grunn av COVID-19. I tillegg gjorde en laboratoriebrann i kjemiavdelingen at arbeidet igjen ble stoppet. Derfor vil jeg vise takknemlighet ovenfor alle som har gjort det mulig å fullføre arbeidet til tross for dette, og vist forståelse for omstendighetene.

En stor takk rettes ellers til gode venner og familie for oppmuntring gjennom hele studiet. Til slutt vil jeg takke min kjære samboer, Enya Amundsen-Isaksen for å ha tatt på seg rollen som korrekturleser, moralsk støtte, mental trener og selverklært biveileder gjennom en lang og krevende masteroppgave.

Ås, juni 2021

Erlend Steinvik

Grafisk sammendrag



Sammendrag

I denne oppgaven ble det forsøkt syntetisert en rekke fenoliske glykokonjugater med antatt prebiotisk effekt. Det ble benyttet D-glukose og vanillin for å undersøke ulike strategier for å danne glykosidet vanillin-D-glukopyranosid. I testsystemet ble det prøvd fem syntesestrategier med ulike glykosyldonorer og aktivatorer, for å finne en generell syntesestrategi for syntese av fenoliske glykokonjugater.

For fire av syntesestrategiene var det nødvendig å beskytte og aktivere glykosyldonoren før glykosylering, mens den siste strategien benyttet 1,3-dimetyl-2- klorimidazoliumklorid, et koblingsreagens, for direkte glykosylering av D-glukose med vanillin. Av de fem syntesestrategiene var det kun glykosyleringsreaksjonen med vanillin og 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid i bifasisk system bestående av CH_2Cl_2 og basisk vandig løsning som ga rent isolert produkt. Strategien ga et totalutbytte av vanillin-D-glukopyranosid på 42% over fire steg.

Den vellykkede glykosyleringsreaksjonen ble videre benyttet som generell syntesestrategi for å danne andre fenoliske glykokonjugater. Det ble brukt mannose som glykosyldonor for å danne 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid, men det lot seg ikke gjøre å isolere produktet.

Det ble også forsøkt å danne matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid, men det ble ikke observert produktdannelse fra glykosyleringsreaksjonen.

For syntese av vanillinglykosid med β -MOS skulle det benyttes preparativ HPLC for opprensning, men da dette ikke kunne gjennomføres innenfor tidsrammen av oppgaven ble alle stegene i glykosyleringsreaksjonen utført uten å isolere produktet etter hvert steg. Det ble observert mulig dannet peracetyliert glykosidprodukt.

For å danne matairesinol-di-O-D-mannopyranosid ble det forsøkt en strategi med benzoyletering og trikloracetimidat-aktivering av glykosyldonoren. Syntesen av glykosyldonoren ga et utbytte på 56% over 3 steg, og analyse med HPLC-MS av råprodukt for glykosyleringsreaksjonen viste dannelse av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid. Ved forsøk på avbeskyttelse for å danne målmolekylet matairesinol-di-O-D-mannopyranosid ble det ikke observert dannelse av produkt.

Abstract

In this thesis, there was attempted to synthesize several phenolic glycoconjugates with an assumed prebiotic effect. D-glucose and vanillin were used to investigate various strategies to form the glycoside vanillin-D-glucofuranoside. In the test system, five synthesis strategies were attempted with various glycosylic donors and activators to find a general synthesis strategy for synthesizing phenolic glycoconjugates.

In four of the synthesis strategies, it was necessary to protect and activate the glycosylic donor prior to glycosylation, while the final strategy used 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride, a coupling reagent, for direct glycosylation of D-glucose with vanillin. Of the five synthesis strategies, only the glycosylation reaction with vanillin and 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucofuranosyl bromide in the biphasic system consisting of CH₂Cl₂ and basic aqueous solution gave a pure isolated product. The strategy gave a total yield of Vanillin-D-glucofuranoside of 42% through four steps.

The successful glycosylation reaction was further used as a general synthesis strategy to form other phenolic glycoconjugates. Mannose was used as a glycosyl donor to form 4-formyl-2-methoxyphenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannofuranoside, but it was not possible to isolate the product.

An attempt was made to form matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannofuranoside, but product formation was not observed from the glycosylation reaction.

For the synthesis of vanillin glycoside with β -MOS, preparative HPLC should be used for clean-up. Unfortunately, this could not be carried out within the time frame of the thesis, and all steps of the glycosylation reaction were performed without isolating the product after each step. A possible peracetylated glycoside product was observed.

To form matairesinol-di-O-D mannofuranoside, a strategy of benzylation and trichloroacetimidate activation of the glycosyl donor was attempted. The synthesis of the glycosylic donor gave a 56% yield over three steps, and analysis with HPLC-MS of the crude sample from the glycosylation reaction showed the formation of matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannofuranoside. Despite this, attempted deprotection to form the target molecule matairesinol-di-O-D-mannofuranoside, the product was not observed.

Forkortelser og begreper

Forkortelser

Ac	Acetyl
ATP	Adenosin trifosfat
Bn	Benzyl
Bz	Benzoyl
β -MOS	β -mannanligosakkarider
DBU	<i>1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene</i>
DMAP	4-dimetylamminopyridin
DMC	1,3-dimetyl-2-klorimidazoliumklorid
LG	Utgående gruppe (<i>leaving group</i>)
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimetylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldifenylsilyl
TMS	Trimetylsilyl

Begreper

Aglykon: Glykosidkomponent som er igjen etter avspaltning av karbohydrat.

β -MOS: β -mannanoligosakkarider; en blanding av monomer og korte rettkjedede oligomerer av β -mannose.

Glykokonjugat: Generell beskrivelse av karbohydrater bundet til andre biomolekyler, som lipider, proteiner og peptider.

Glykosid: En forbindelse der en funksjonell gruppe eller molekyl er bundet til karbohydrat via en glykosidbinding. Glukosid og mannosid brukes om glykosider med henholdsvis glukose eller mannose som glykosylgruppe.

Glykosylakseptor: Et molekyl med passende nukleofil gruppe som kan reagere med en glykosyldonor.

Glykosyldonor: Et karbohydrat som vil reagere med en passende glykosylakseptor og inneholde anomert karbon i resulterende glykosidbinding.

Glykosylgruppe: Karbohydratkomponenten i et molekyl.

Prebiotika: Forbindelser i mat som induserer vekst eller aktivitet til gunstige mikroorganismer.

Innhold

FORORD	I
GRAFISK SAMMENDRAG	II
SAMMENDRAG	III
ABSTRACT	IV
FORKORTELSER OG BEGREPER	V
1 INTRODUKSJON	1
1.1 MÅL FOR OPPGAVEN.....	1
1.2 PREBIOTIKA	2
1.3 NATURPRODUKTER.....	4
1.4 KARBOHYDRATER	5
1.4.1 Glykosider og Glykokonjugater	7
1.5 KJEMISK BAKGRUNN	8
1.5.1 Karbohydratkjemi.....	8
1.5.2 Beskyttelsesgrupper	10
1.5.3 Aktivering av glykosyldonor.....	13
2 RESULTATER OG DISKUSJON	17
2.1 BESTEMMELSE AV STRATEGI FOR SYNTESE AV 4-FORMYL-2-METOKSIFENYL-D-GLUKOPYRANOSID	17
2.2 SYNTESE AV 1,2,3,4,6-PENTA-O-ACETYL-D-GLUKOPYRANOSID	19
2.3 SYNTESER MOT 4-FORMYL-2-METOKSYFENYL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETYL-D-GLUKOPYRANOSID.....	19
2.3.1 Strategi 1	19
2.3.2 Strategi 2	21
2.3.3 Strategi 3	22
2.3.4 Strategi 4	23
2.3.5 Strategi 5 – direkte syntese av 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid	23
2.3.6 Avbeskyttelse av acetylt vannilinglykosid	24
2.4 SYNTESE MOT GLYKOSIDER MED MANNOSE.....	25
2.4.1 Syntese av mannose-glykosyldonor	25
2.5 SYNTESE MOT GLYKOSID MED B-MOS OG VANNILIN.....	27
2.6 SYNTESE MOT GLYKOSYLERING AV BENZOYLERT MANNOSE (39) OG MATAIRESINOL (4).....	29

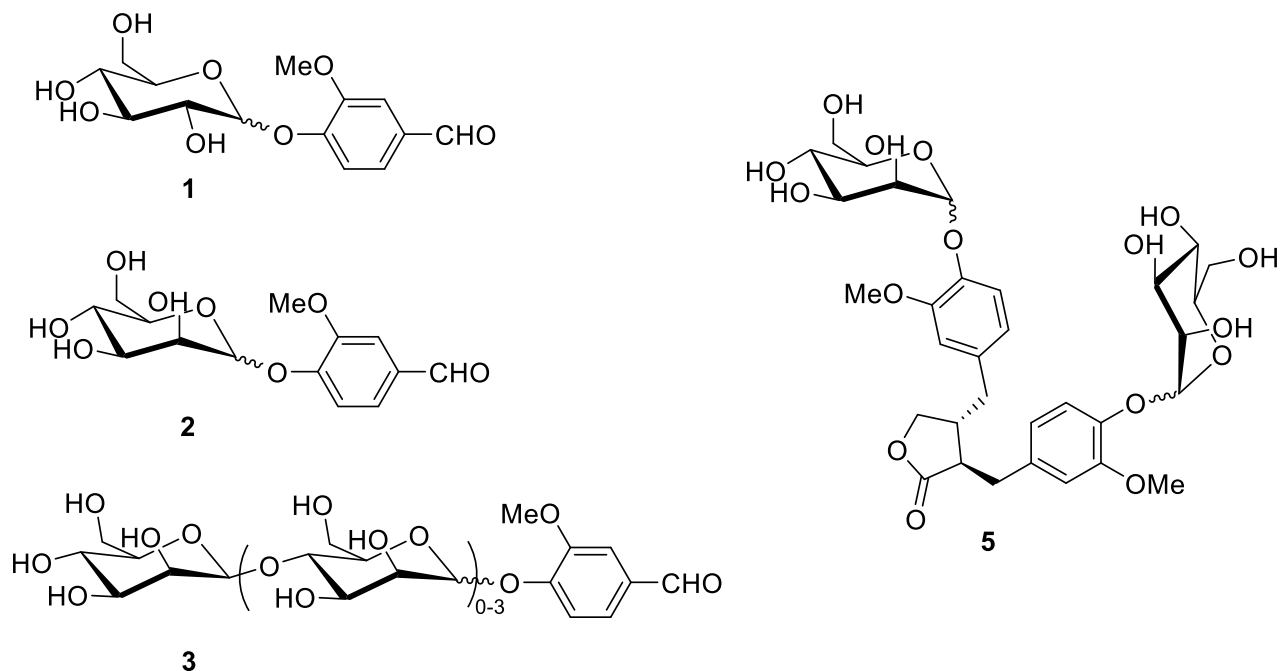
3	KONKLUSJON OG VIDERE ARBEID	33
4	EKSPERIMENTELT.....	34
4.1	SYNTESE AV 1,2,3,4,6-PENTA-O-ACETYL-D-GLUKOPYRANOSID (22).....	34
4.2	SYNTESE AV 4-FORMYL-2-METOKSYFENYL-2,3,4,6-TETRA-O-ACETYL-D-GLUKOPYRANOSID (30).....	35
4.2.1	Glykosylering strategi 1	35
4.2.2	Glykosylering strategi 2	36
4.2.3	Glykosylering strategi 3	38
4.2.4	Glykosylering strategi 4 – Koenigs-Knorr-reaksjon	40
4.2.5	Glykosylering strategi 5	40
4.3	SYNTESE AV MÅLMOLEKYLET 4-FORMYL-2-METOKSIFENYL-D-GLUKOPYRANOSID (1).....	41
4.4	SYNTESE MOT 4-FORMYL-2-METOKSIFENYL-D-MANNOPYRANOSID (2).....	42
4.4.1	Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosid (33)	42
4.4.2	Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid (32)	42
4.4.3	Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (33).....	43
4.5	SYNTESE MOT MATAIRESINOL-4,4-DI-O-D-MANNOSID (5)	44
4.5.1	Forsøk på syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (35).....	44
4.5.2	Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-mannopyranose (39)	44
4.5.3	Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (40).....	45
4.5.4	Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosyl trikloracetimidat (41)	46
4.5.5	Syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (42).....	46
4.5.6	Syntese av matairesinol-4,4-di-D-mannopyranosid (5).....	47
4.6	SYNTESE MOT VANILLINGLYKOSID AV B-MOS (3)	47
4.6.1	Syntese av peracetylerede mannaner (37).....	47
4.6.2	Syntese av peracetylerede mannanbromider (38)	48
4.6.3	Forsøk på syntese av peracetylerede mannanvanilliner (43).....	48
5	REFERANSER.....	49
6	VEDLEGG	54
6.1	NMR-SPEKTRA.....	54
6.2	IR-SPEKTRA.....	97
6.3	MS-SPEKTRA.....	98

1 Introduksjon

1.1 Mål for oppgaven

Målet med dette prosjektet var å finne en generell strategi for syntese av fenoliske glykosider, for å syntetisere en rekke fenoliske glykokonjugater med antatt prebiotisk effekt. Det var ønskelig å undersøke glykokonjugatenes effekt i grisefôr, og det ble benyttet reaktanter som kan utvinnes i stor skala fra restprodukter fra industriell foredling av tømmer.¹

Det ble tatt utgangspunkt i syntese av et vanillinglykosid (**1**), og det ble benyttet et utvalg strategier med ulike glykosyldonorer og aktivatorer. Videre var det ønskelig å benytte den best egnede strategien til å danne vanillin-glykokonjugater med mannose og β -MOS (β -mannan-oligosakkarider). Det var også ønskelig å syntetisere glykosid med det polyfenoliske aglykonet matairesinol (**4**) for å gi matairesinol-di-O-D-mannosid (**5**).



Figur 1-1 Målmolekylene **1**: vanillinglukosid, **2**: vanillinmannosid, **3**: vanillinglykosid av β -MOS, **5**: matairesinol-di-O-D-mannosid

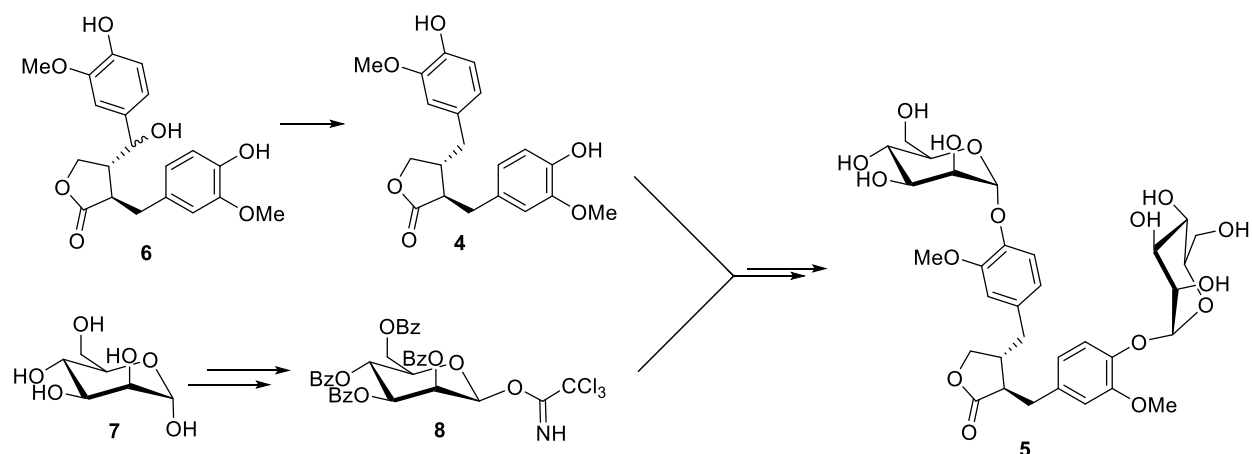
1.2 Prebiotika

Kostfiber og dets positive helseeffekt har vært kjent i lang tid, og siden antikkens Hellas har folk hatt kunnskap om grovt mel sin effekt mot forstoppelse.² Siden den gang har inntak av kostfiber blitt koblet opp mot lavere risiko for enkelte typer kreft, hjerte- og karsykdommer, diabetes og overvekt.²⁻⁴

I senere tid har det blitt beskrevet en gruppe kostfibre som kalles prebiotika, som trolig bidrar til mange av helseeffektene som er koblet opp mot kostfiber. Prebiotika er forbindelser som ikke brytes ned av magesyre eller enzymer, men brukes utelukkende av gunstige mikroorganismer som melkesyrebakterier i fordøyelsessystemet til en vert.^{5,6} Prebiotika defineres som et substrat som selektivt metaboliseres av tarmbakterier, og bidrar til en positiv helseeffekt for verten gjennom økt vekst av gunstig tarmflora.⁷

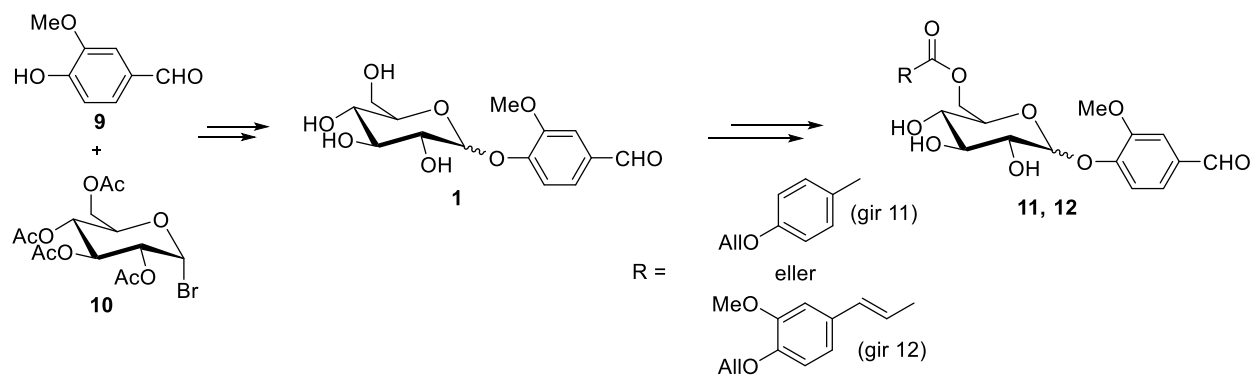
Vanlige former for prebiotika er karbohydrater som resistent stivelse (amylose og amylopektin), cellulose og hemicellulose (xylan, mannan, β -glukan og xyloglukan).⁸⁻¹⁰ Fenoliske forbindelser som lignin, lignaner og andre fenoliske forbindelser kan også ha prebiotisk effekt, der fenoliske glykosider har ulike biologiske egenskaper fra frie aglykoner.¹¹⁻¹³ I tarmen metaboliserer de gunstige bakteriene disse forbindelsene om til kortkjedede fettsyrer og fenoliske metabolitter.^{12, 14}

De vanligste kildene til disse prebiotiske forbindelsene er planter, korn, frukt, grønnsaker og frø, men med et stadig økende matbehov kan nye kilder til næring bli viktig.^{15, 16} Trevirke inneholder store mengder av karbohydrater og fenoliske forbindelser, og det er derfor ønskelig å undersøke om disse kan nyttiggjøres enten til dyrefôr eller som tilsetning i menneskemat.¹⁷⁻¹⁹ På grunn av den økende interessen for, og pågående forskning på forbindelsenes biologiske aktivitet, rapporteres det om stadig nye fenoliske glykosider som er isolerte fra plante verden.



Skjema 1-1 Syntese av glykosid **5**, med reaktanter isolert fra trevirke.²⁰

Syntese av disse forbindelsene krever at det tas hensyn til mange kjemiske aspekter som blir tatt for seg i kapittel 1.5, og feltet er under stadig utvikling.²¹ Ekholm *et al.* rapporterte i 2010 om en syntese av lignanglykosidet matairesinol-di-O-D-dimannosid(**5**) vist i skjema 1-1, som kan produseres fra D-mannosid (**7**) og hydroxymatairesinol (**6**), som begge kan utvinnes fra trevirke.^{1, 20} I 2018 rapporterte Yan *et al.* om en syntese av to nylig isolerte fenoliske glykosider vitexngetheroin A (**11**) og ovatoside D (**12**), vist i skjema 1-2.²²

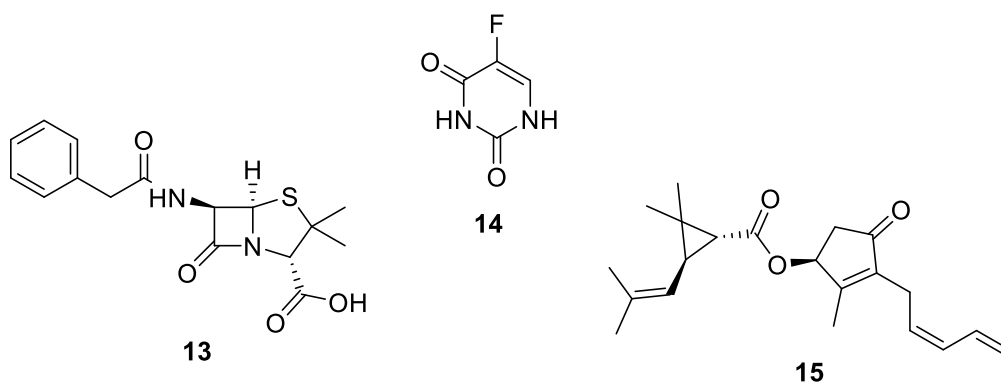


Skjema 1-2 Syntese av de fenoliske glykosidene vitexngetheroin A (**11**) og ovatoside D (**12**).

1.3 Naturprodukter

Naturprodukter er forbindelser som kan biosyntetiseres i levende organismer, og kan deles inn i to kategorier, primære metabolitter og sekundære metabolitter, ut fra hvilken funksjon de har i organismer. Primære metabolitter er felles for alle former for liv, og har livsnødvendige funksjoner for vekst og reproduksjon. Eksempel på primære metabolitter som er essensielle for alt liv er karbohydrater, nukleinsyrer og proteiner.²³

Sekundære metabolitter finnes kun i enkelte grupper organismer, og har ofte en begrenset biologisk funksjon. Eksempel på sekundære metabolitter er glykosider, fenoliske forbindelser og terpenener. Mange av disse sekundære metabolittene har også funksjoner som er gunstige i andre sammenhenger enn de egentlig er ment for. Eksemplene er utallige, blant annet er mange virkestoffer i produkter som benyttes for deres funksjon innen medisin, industri og landbruk. Naturproduktene er enten isolert fra naturen, syntetisert eller semisyntetisert ved modifisering av naturproduktene.²⁴



Figur 1-2 Struktur for penicillin G (**13**), fluoruracil (**14**) og pyretrin I (**15**).

Figur 1-2 viser et utvalg sekundære metabolitter. Penicillin G (**13**) er et naturprodukt som først ble ekstrahert fra *Penicillium* sopp da det ble oppdaget av Alexander Fleming i 1928. Den antibiotiske forbindelsen er på WHO's liste over essensielle medisiner, og brukes i behandling av bakterielle infeksjoner som lungebetennelse, syfilis, difteri og flere ulike bakterielle infeksjoner i sår, hud og bløtvev.^{25, 26} Fluoruracil (**14**) ble på 50-tallet syntetisert som et derivat av nitrogenbasen uracil i RNA, og har i lang tid blitt brukt i cellegiftkurer mot tarm-, mage-, bryst- og livmorhalskreft, for å nevne noen.²⁷ Det var først over 50 år senere, i 2003, at fluoruracil ble observert som en naturlig sekundær metabolitt, da den ble isolert fra sjøsvampen *Phakellia fusca*.²⁸ Denne oppdagelsen gjør fluoruracil (**14**) til et av få naturprodukter som ble kjemisk

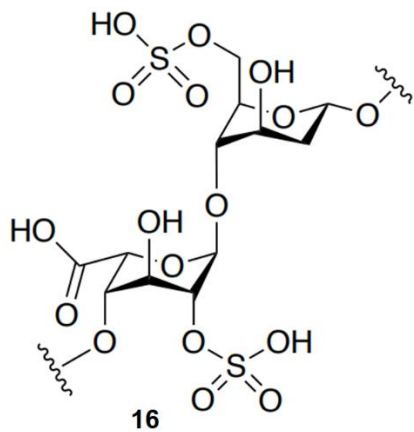
syntetisert før det ble oppdaget og isolert fra en naturlig kilde, i tillegg til at det er et av få naturstoffer som inneholder fluor. Pyretrin I (**15**) kommer fra planten *Tanacetum cinerariifolium*, og er et insektmiddel som enten dreper eller frastøter insekter.²⁹ Pyretrin I (**15**) brukes både i landbruket og som insektmiddel til privat bruk, og er lett biologisk nedbrytbart og relativt harmløst for pattedyr og mennesker.^{30, 31}

1.4 Karbohydrater

Betegnelsen karbohydrat ble først brukt om en gruppe biomolekyler bygd opp av en eller flere sukkerenheter, med generell formel $C_n(H_2O)_m$. I dag brukes betegnelsen karbohydrat om forbindelser som er polyhydroksialdehyder og -ketoner, eller som omdannes til det via hydrolyse.

Karbohydrater klassifiseres etter antall sukkerenheter i forbindelsen, og hvilke sukkerenheter de er bygget opp av. Monosakkarider består av kun en sukkerenhet, oligosakkarider er oftest satt sammen av to-ti sukkerenheter og polysakkarider består av alt fra ti til flere tusen sukkerenheter. Eksempel på et monosakkarid er glukose og mannose, et eksempel på oligosakkarid er disakkaridet sukrose, bedre kjent som bordsukker, og de vanligste polysakkaridene er cellulose og stivelse (amylose og amylopektin).

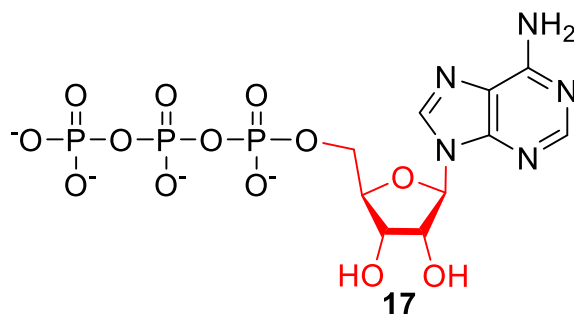
Karbohydrater er de vanligste organiske forbindelsene i naturen, der de produseres via fotosyntese i planter, planteplankton og alger. Som en av byggesteinene til alt liv inngår karbohydrater i alle biologiske systemer og utgjør blant annet strukturelementer i DNA og cellemembraner. Polysakkarider benyttes som beskyttelse for mange typer celler og organismer. Det vanligste polysakkaridet er cellulose som benyttes av grønne planter til å danne cellevegg. I celleveggen i sopp, og i det ytre skjelettet til skalldyr og insekter er det kitin som benyttes.^{32, 33}



Figur 1-3 utsnitt av polysakkaridet heparin (**16**)³⁴

Figur 1-3 viser heparin (**16**), som ble oppdaget i 1916, og er et antikoagulerende middel som dannes i bindevev.³⁵ Heparin (**16**) er en heterogen gruppe med svært sulfatsubstituerte polysakkarider kalt glykosaminoglykaner. Den antikoagulerende forbindelsen benyttes ofte på hydrolysert form som oligosakkarider med ulik molekyllengde, og har siden oppdagelsen blitt brukt som et legemiddel for å forhindre blodproppdannelse.³⁶

Mennesker trenger store mengder karbohydrater i kostholdet, og det er anbefalt at omtrent halvparten av kaloriene man spiser bør komme fra karbohydrater.³⁷ Oksidasjon av karbohydrater er den viktigste energikilden i de fleste celler som ikke benytter fotosyntese, og den største andelen av karbohydrater går til dette.³⁸ Gjennom glykolyse av karbohydrater til pyruvat, som deretter brukes i sitronsyresyklusen, blir den kjemiske energien i karbohydrater omdannet til adenosintrifosfat (ATP) vist i Figur 1-4, via fosforylering av ADP. ATP kan deretter brukes som energikilde for enzymer og strukturelle proteiner til å utføre biosyntetiske reaksjoner i celler.³⁹



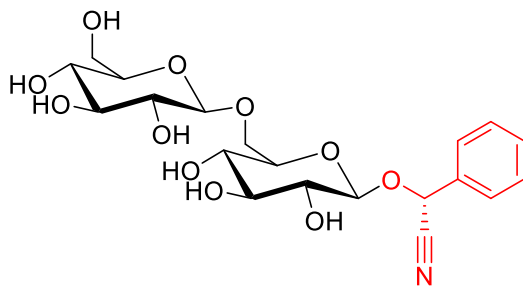
Figur 1-4 Nukleotidet adenosintrifosfat (ATP), med glykosylgruppen i rødt

Ut over å være en viktig energikilde, har karbohydrater også stor innvirkning på mange biologiske prosesser i kroppen. På overflaten av nesten alle eukaryote celler finnes spesifikke oligosakkaridkjeder som gir cellens ekstracellulære miljø viktig informasjon.³² I de fleste tilfeller

vil disse informasjonsrike karbohydratene være kovalent bundet til et protein eller et lipid for å danne et biologisk aktivt glykokonjugat. Glykokonjugater er essensielle i å regulere kommunikasjon mellom celler, samt kontrollerer proteintransport, proteinfolding, immunrespons, og hvilke proteiner som skal brytes ned.⁴⁰⁻⁴²

1.4.1 Glykosider og Glykokonjugater

Glykosider er forbindelser som består av en karbohydratdel bundet til en funksjonell gruppe via en glykosidbinding. Karbohydratdelen kalles glykosid, mens den funksjonelle gruppen kalles aglykon, som vist i Figur 1-5 av glykosidet amygdalin (**18**).



Figur 1-5 glykosidet amygdalin (**18**), med aglykonet i rødt

Amygdalin (**18**) er et glykosid som ble isolert fra bitre mandler for første gang i 1830, og er ellers å finne i frø i kjernen av frukter som eple, aprikos, plommer og fersken.⁴³ En av funksjonene til amygdalin i planter er å beskytte plantens frø, eller andre deler av planten som inneholder glykosidet, fra å bli spist, da amygdalin har toksisk effekt på dyr og mennesker.⁴⁴ Glykosidet brytes ned av enzymer i kroppen, og vil frigi nitrilgruppen i form av hydrogencyanid, som kan føre til cyanidforgiftning.⁴⁵

Glykosider og glykokonjugater kan ha både små og store grupper på begge sider av glykosidbindingen. Glykosylgruppen kan bestå av monosakkarider og små aglykoner, som vanillinglykosidet (**1**), eller ha lange oligosakkarider bundet med proteiner, som proteoglykanene nevnt i kapittel 1.4. Glykokonjugater er glykosider der aglykonet er biomolekyler, ofte proteiner, lipider og peptider.

Fenoliske glykokonjugater er sekundære metabolitter som produseres av planter, og består av et karbohydrat bundet til et fenolisk aglykon via en O-glykosidbinding.¹³ Planter har i lang tid blitt brukt innen farmakologi, og det har senere blitt bevist at fenoliske glykokonjugater har hatt den medisinske effekten fra planten.²² I planter er de biologisk aktive forbindelsene ofte glykosylert, og ved inntak kan disse glykosidene enten ha en biologisk effekt som glykosid, der

glykosylgruppen spiller en avgjørende rolle, eller så kan den biologiske aktiviteten tre i kraft ved hydrolyse av glykosidbindingen.⁴⁶

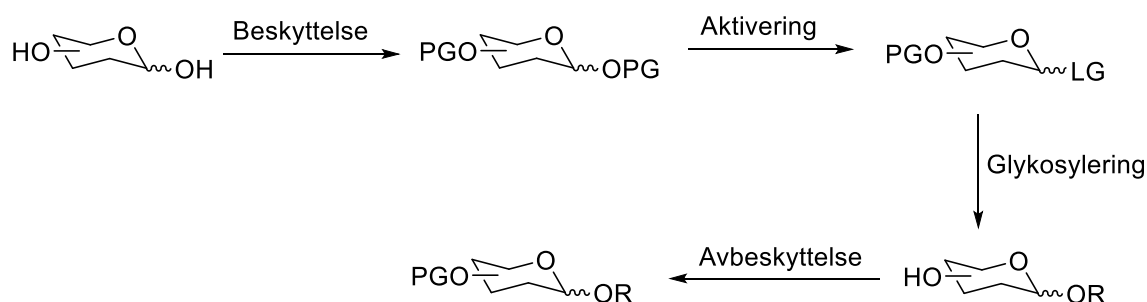
1.5 Kjemisk bakgrunn

1.5.1 Karbohydratkjemi

1.5.1.1 Syntetisk framstilling av glykosider

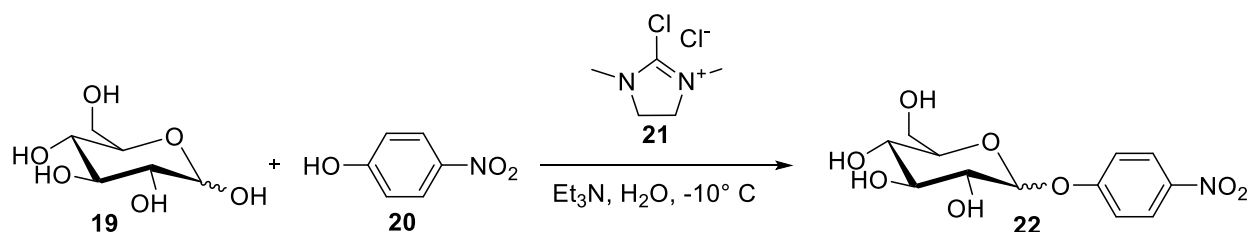
En glykosyleringsreaksjon er en koblingsreaksjon som danner en glykosidbinding mellom en glykosyldonor og -akseptor. Glykosyldonoren er et karbohydrat med en utgående gruppe ved det anomere senteret. Glykosylakseptoren er en forbindelse med en nukleofil gruppe som kan reagere med glykosyldonoren.

Generell syntetisk framstilling av glykosider benytter en strategi som består av fire hovedtrinn, vist i Skjema 1-3. 1) beskyttelse av hydroksylgrupper med beskyttelsesgrupper (PG), 2) aktivering av glykosyldonor 3) koblingsreaksjon som danner glykosidbinding mellom glykosylakseptor og glykosyldonor, 4) avbeskytting, fjerning av beskyttelsesgrupper.



Skjema 1-3 Generell strategi for syntetisk framstilling av glykosider

På grunn av at bruken av beskyttelsesgrupper fører til flere syntesetrinn, er det utarbeidet metoder for å utføre glykosyleringsreaksjoner på ubeskyttede sukker. Qiu og Fairbanks har rapportert at ved bruk av et koblingsreagens, 1,3-dimetyl-2-klorimidazoliumklorid (DMC) (**21**), kan et bredt utvalg av nukleofiler kobles til anomer posisjon på ubeskyttede karbohydrater, som vist i Skjema 1-4.⁴⁷

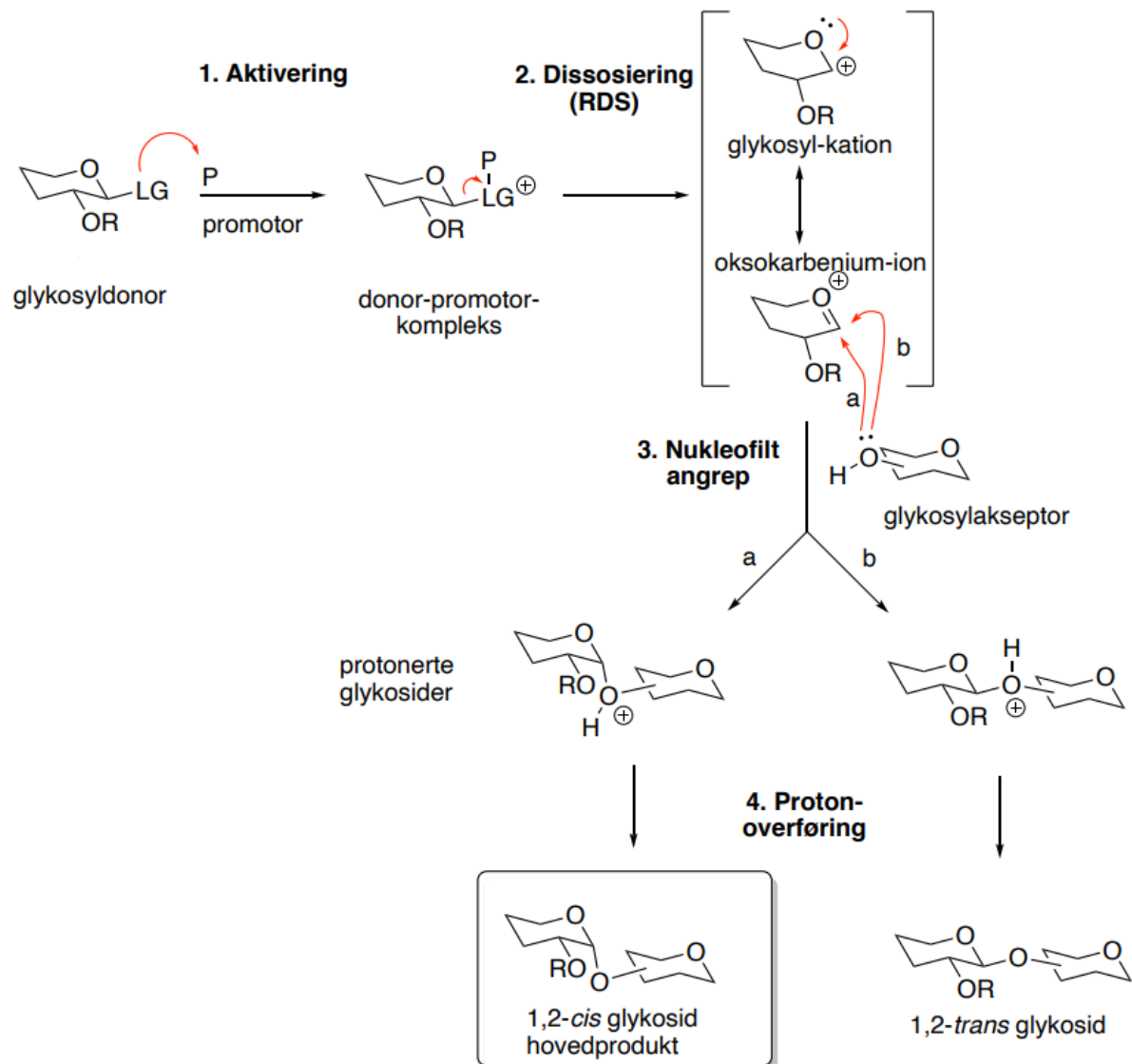


Skjema 1-4 Glykosylering av *D*-glukose (**19**) og *p*-nitrofenol (**20**) med koblingsreagenset DMC(**21**)⁴⁷

1.5.1.2 Reaksjonsmekanisme

Den generelle mekanismen for glykosyleringsreaksjonen kan beskrives som en S_N1 -reaksjon og består av fire trinn, vist i skjema 1-5: ⁴⁸

1) reversibel eller irreversibel dannelselse av donor-promotor-kompleks, 2) ionisering av glykosyldonoren, normalt et irreversibelt steg og det mest langsomme trinnet i reaksjonen 3) nukleofilt angrep fra glykosylakseptoren, og 4) protonoverføring for å gi nøytralt glykosid.



Skjema 1-5 Mekanismen og de viktigste intermediatene for glykosyleringsreaksjon.⁴⁹

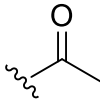
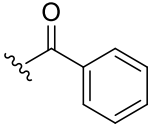
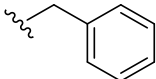
Skjema 1-5 viser i steg 1. en glykosyldonor med en utgående gruppe (*Leaving group* (LG)) som er en nukleofil (halogen, OR, SR, ol.), som danner et donor-promotor-kompleks med en elektrofil promotor/aktivator (P). Dette komplekset omdannes i steg 2. til et glykosyl-

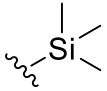
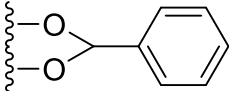
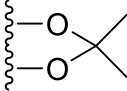
karbokation, som resonansstabiliseres med et oksokarbenium-ion. I oksokarbenium-ionet er det anomere karbonet sp^2 -hybridisert, og gir glykosyldonoren en flat halv-stolkonformasjon. Dermed er det i steg 3. mulig med nukleofilt angrep fra glykosylakseptoren fra både undersiden (a) og oversiden (b) av glykosyldonoren for å danne henholdsvis α - eller β -glykosidbinding. I steg 4. vil tap av proton gi de nøytrale (cis) α - eller (trans) β -glykosidene.⁴⁸

1.5.2 Beskyttelsesgrupper

I organisk syntese forekommer det situasjoner hvor en reaksjon kan ha flere mulige utfall enn ønsket produkt, enten det skyldes mangel på kjemo-, regio- eller stereoselektivitet. For å styre reaksjonen mot det ønskede resultatet, kan beskyttelsesgrupper benyttes for å skjule en funksjonell gruppe, og bevare gruppen gjennom reaksjonen. En viktig del av karbohydratkjemi er å beskytte hydroksylgrupper, differensiere mellom ulike grupper, og å kunne fjerne beskyttelsesgruppene uten å påvirke glykosidbindingen eller andre deler av molekylet. God forståelse av fordeler og ulemper ved de forskjellige beskyttelsesgruppene er derfor viktig for å styre syntesen i riktig retning. Et utvalg av beskyttelsesgrupper for karbohydrater vises i Tabell 1-1.

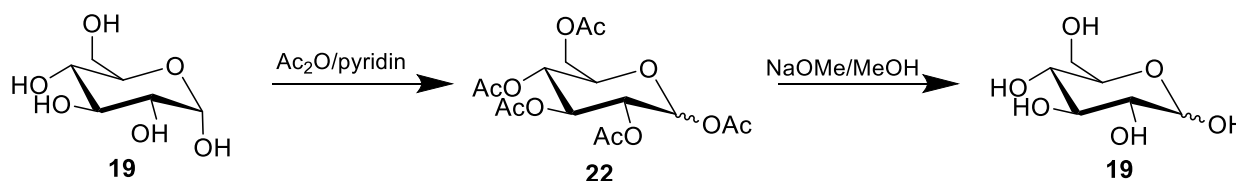
Tabell 1-1 viktige beskyttelsesgrupper i karbohydratkjemi for beskyttelse av hydroksylgrupper⁵⁰

Funksjonalitet	Beskyttelsesgr.	Struktur	Beskyttelse	Avbeskytte
Ester	Acetyl		Ac ₂ O, pyridin	CH ₃ ONa og MeOH NH ₃ og MeOH MeOH/THF/H ₂ O
	Benzoyl		BzCl, pyridin	CH ₃ ONa og MeOH NH ₃ og MeOH MeOH/THF/H ₂ O
Eter	Benzyl		BnBr, NaH	H ₂ og Pd/C, Na og NH ₃ BCl ₃

	Trimetylsilyl		TMSCl, pyridin	H ⁺ og H ₂ O, TBAF
Sykliske acetaler (til dioler)	Benzyliden		Dimetoksy- metylbenzen eller benzaldehyd, H ⁺	AcOH eller TFA
	Isopropyliden		Dimetoksypropan eller aceton, H ⁺	AcOH eller TFA

1.5.2.1 Ester

Acetater og benzoater er mye brukt som beskyttelsesgrupper i karbohydratkjemi, da de er enkle å introdusere og fjerne. Acylering av karbohydrater gjøres vanligvis ved bruk av anhydrider eller syreklorider, ofte sammen en med base, som pyridin, trietylamin eller 4-dimetylaminopyridin (DMAP), vist i Skjema 1-6.^{51,52} Den vanligste formen for avbeskyttelse er Zemplén betingelser med natriummetoksid i metanol.⁵³ Om det kreves, kan avbeskyttelse gjøres med andre basiske betingelser, som med NH₃ eller trietylamin i metanol eller andre polare løsningsmiddel.²⁰

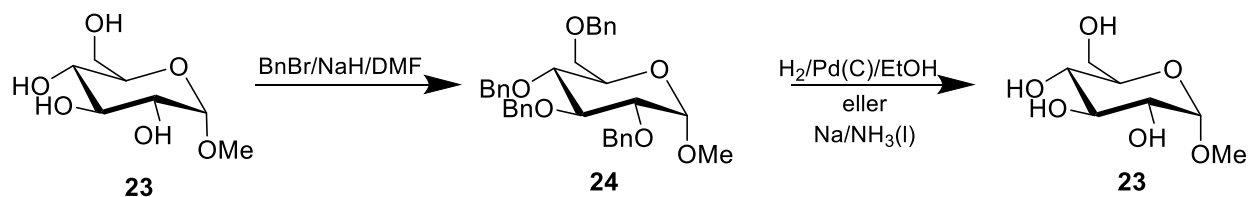


Skjema 1-6 Acetylering av D-glukose (**19**) med eddiksyreanhydrid, og avbeskyttelse under Zemplén betingelser.^{51, 53}

1.5.2.2 Eter

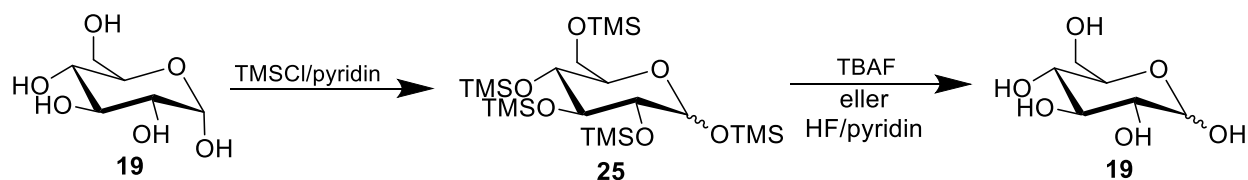
Benzyletere er stabile ved både sure og basiske betingelser, og kan fjernes med katalytisk hydrogenering.⁵⁴ Dette gjør benzylgrupper til en av de vanligst brukte beskyttelsesgruppene. Standard betingelser for benzylering er bruk av benzylbromid og natriumhydrid i et aprotisk polart løsningsmiddel som THF, EtOAc eller DMF (Skjema 1-7). Skulle det være nødvendig å benzylere i sure eller svakt basiske betingelser kan Ag₂O benyttes som base, eventuelt benzyltrikloracetimidat eller benzyltriflat som reagens. Disse reagensene er snillere mot labile grupper, men reaksjonen vil gi et lavere utbytte.⁵⁰

For avbeskyttelse av benzyletere er det vanlig å bruke hydrogenolyse med Pd-katalysator, eller Birch-reduksjon med Na/flytende ammoniakk.



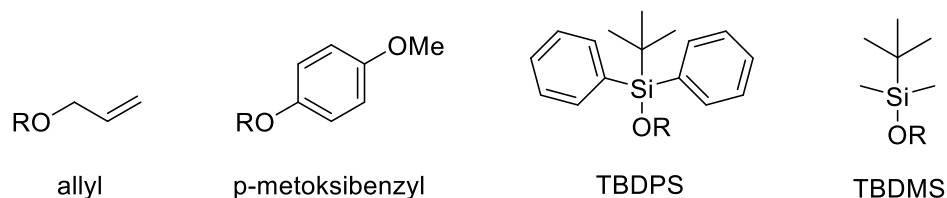
Skjema 1-7 Metode for benzylering og avbeskyttelse.⁵⁰

Silyleter er en gruppe silisiumbaserte etere med et vidt spekter av egenskaper, avhengig av substituentene koblet til silisiumatomet. Små substituentene på trimetylsilyl (TMS) gjør TMS utsatt for hydrolyse fra svakt nukleofile betingelser som silikagel, eller svakt basisk eller sur vandig løsning.⁵⁵ Ved å bytte ut en metylgruppe med større substituenten som eksempel fenol- eller butylgrupper, får *tert*-butyldimetylsilyl (TBDMS) og *tert*-butyldifenylsilyl (TBDPS) mer sterisk hindring mot silisiumatomet. Den steriske hindringen øker med størrelsen på substituentene, og gjør det mulig å bruke TBDMS og TBDPS som beskyttelsesgrupper i arbeid med vandige løsninger eller silikagel. Standard betingelser for silylering er silylchlorid i pyridin. Silyleter kan fjernes med fluorider, og vanlige metoder benytter tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) eller HF/pyridin (Skjema 1-8).⁵⁶



Skjema 1-8 Beskyttelse og avbeskyttelse av glukose med bruk av beskyttelsesgruppen TMS.^{56, 57}

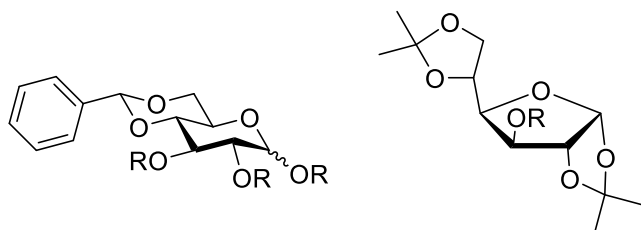
Det finnes flere ulike beskyttelsesgrupper som det ikke blir gått dypere inn på, men som er nevnt med eksempel i Figur 1-6.



Figur 1-6 Vanlige beskyttelsesgrupper

1.5.2.3 Sykliske acetal

Sykliske acetal kan brukes for å beskytte to hydroksylgrupper samtidig. Beskyttelse med sykliske acetal skjer ved syrekatalyse med enten aldehydet, ketonet eller metoksi-acetalet av beskyttelsesgruppen. Avbeskyttelse skjer ved syrehydrolyse med enten eddiksyre eller trifloureddiksyre.⁵⁰ Benzaldehyd brukes oftest til beskyttelse av 1,3-dioler, mens isopropylidenacetal danner syklisk acetal med *cis*-vicinale hydroksylgrupper.^{58, 59}



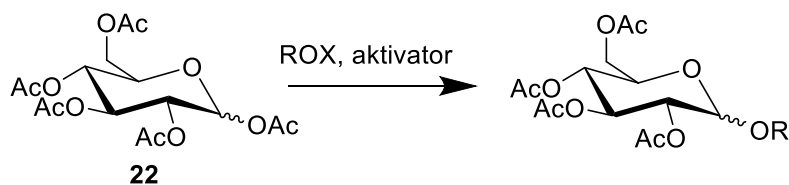
Figur 1-7 Karbohydrater beskyttet med benzyliden og isopropyliden

1.5.3 Aktivering av glykosyldonor

Innenfor karbohydratkjemi er glykosyleringsreaksjonen kanskje den viktigste og mest utfordrende reaksjonen. Det er derfor nødvendig med en glykosyldonor som er aktivert, i form av en god utgående gruppe som er egnet for den ønskede reaksjonen. Ofte fjernes den utgående gruppen ved hjelp av en promotor eller en aktivator, og gir et resonansstabilisert karbokation i anomer posisjon, hvor glykosylakseptoren kan angripe for å danne en glykosidbinding, som vist i Skjema 1-5. Noen vanlige aktiveringsgrupper for glykosyleringsreaksjoner er acylgrupper, halider og trikloracetimidater.

1.5.3.1 Glykosylacetater

Acetylgrupper brukes vanligvis som beskyttelsesgrupper, men kan også fungere som en utgående gruppe for glykosyleringsreaksjon. En lewisyre kan bidra til å aktivere en acetyllert glykosyldonor for å danne glykosid, som vist i Skjema 1-9.⁶⁰ Det behøves ofte kun katalytiske mengder aktivator for å gjennomføre glykosyleringsreaksjon.⁶¹ En fordel med bruk av 1-O-acetylgrupper er at det kan redusere antall steg i syntesen, ved at glykosyldonoren blir beskyttet og aktivert i samme trinn.



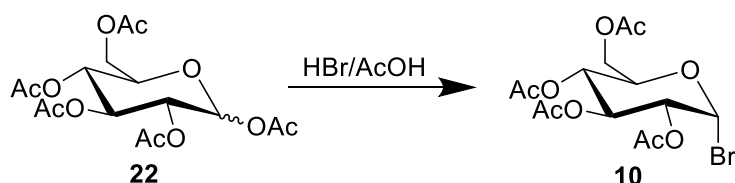
Skjema 1-9 Bruk av acetylgruppe som utgående gruppe

Acetylgruppen kan også fungere som utgående grupper til fordel for andre aktiveringsgrupper, slik at det om nødvendig kan dannes andre glykosyldonorer.

1.5.3.2 Glykosylhalider

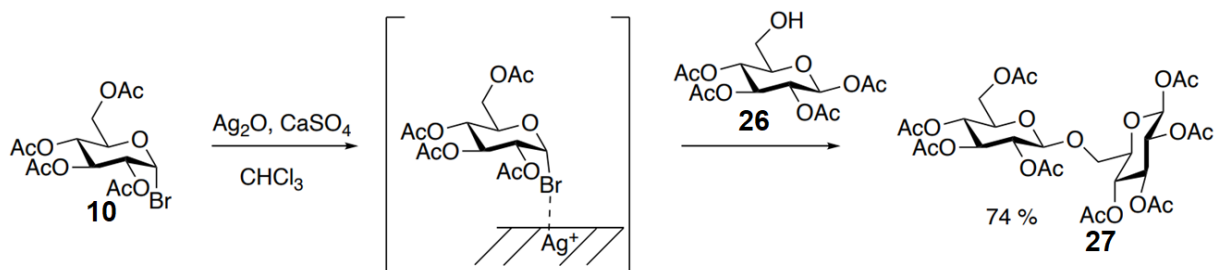
Koenigs og Knorr rapporterte i 1901 om en glykosyleringsreaksjon mellom et tetra-O-acetylt glykosylbromid og en alkohol.⁶² Noen år tidligere hadde Michael brukt et tetra-O-acetylt glykosylklorid for å lage et fenolisk glykokosid.⁶³ Disse reaksjonene, sammen med arbeidet til Fischer og Armstrong i 1901 var begynnelsen av glykosyleringsreaksjoner med glykosylhalider som glykosyldonor.^{48, 64}

Glykosylklorider og glykosylbromider kan dannes på ulike måter. For dannelse av glykosylklorider er det vanligst med bruk av PCl_3 , SOCl_2 med SnCl_4 eller MeOCHCl_2 og ZnCl_2 .⁶⁵ For å danne glykosylbromider er den vanligste metoden å benytte en blanding av hydrogenbromid i eddiksyre (Skjema 1-10).⁶⁶



Skjema 1-10 Syntese av glykosylbromid

Koenigs og Knorrs syntese med glykosylbromid utnytter sølvsalter som Ag_2CO_3 og Ag_2O til å nøytralisere syrebiproduktet, og som aktivator av koblingsreaksjon.⁶¹ Den originale intensjonen med sølvsaltene var at de skulle fungere som baser, og fjerne hydrogenhalidet som dannes som biprodukt. I ettertid har det vist seg at et kompleks mellom glykosylbromidet (10) og sølvsaltet gjør det anomere senteret mer utsatt for nukleofilt angrep, vist i Skjema 1-11.⁴⁸



Skjema 1-11 Koenigs-Knorr glykosylering promotert av uløselige sølvsalter.⁴⁹

I senere tid har det blitt utviklet nye glykosyleringsstrategier for glykosyl-klorider og -bromider. Noen av disse benytter Lewissyser som $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ eller SnCl_4 .⁶⁷ Faseoverføringskatalysatorer

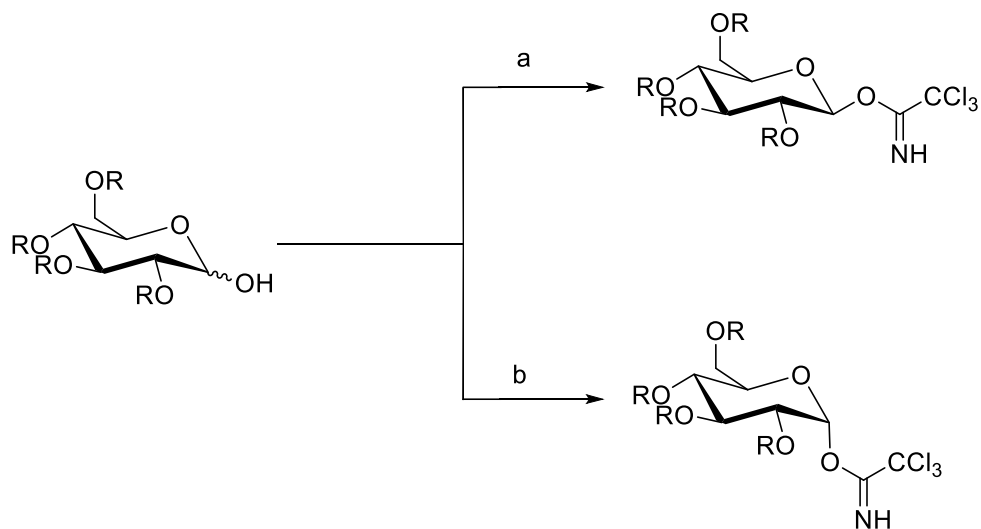
som tetra-*n*-butylammoniumbromid (TBAB) og benzyltriethylammonium bromid er vist å være nyttige blant annet i syntese av fenoliske glykosider.^{61, 68} I et bifasisk system med CH₂Cl₂ og basisk vandig løsning viste faseoverføringskatalysatorene å være stereospesifikke i dannelsen av α -anomer av glykosidene, samtidig som de er milde nok til å ivareta aromatiske substituentter som aldehyder og nitrilgrupper.⁶⁹

I senere tid har også glykosylfluorider og -jodider blitt tatt i bruk til glykosyleringsreaksjoner. Glykosylfluorider som glykosyldonor ble først rapportert av Mukajyama *et al.* i 1981. Viktige egenskaper ved glykosylfluorider er at de kan aktiveres under milde betingelser som ikke ødelegger beskyttelsesgruppene på glykosidet.⁷⁰ På grunn av den høye bindingsenergien i C-F-bindingen, har glykosylfluoridene en høyere stabilitet enn de andre glykosylhalidene, og opprensning av glykosylfluorider kan gjøres ved bruk av både destillasjon og silikagel kolonnekromatografi.⁷⁰

Glykosyljodid ble først rapportert brukt av Thiem og Meyer i 1980.⁷¹ Glykosyljodider er ustabile, og mer reaktive enn de andre glykosylhalidene. Dette gjør opprensning av glykosyldonoren vanskelig, men til gjengjeld kan glykosyleringsreaksjonen reagere effektivt ved nøytrale betingelser.⁷²

1.5.3.3 Glykosyltrikloracetimidater

I 1980 utviklet Schmidt og Michel trikloracetimidater som et nytt alternativ til utgående gruppe for glykosyleringsreaksjoner.⁷³ Glykosyltrikloracetimidater lages ved addisjon av trikloracetoneitril (CCl₃CN) under basiske betingelser til beskyttet sukker med fri anomer hydroksylgruppe. Ved bruk av en sterk base, som *1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene* (DBU) eller NaH, vil det mest stabile termodynamiske produktet β -imidat dannes, og ved bruk en svak base, som K₂CO₃, vil hovedproduktet være det kinetiske produktet α -imidat som vist i Skjema 1-12.⁷⁴



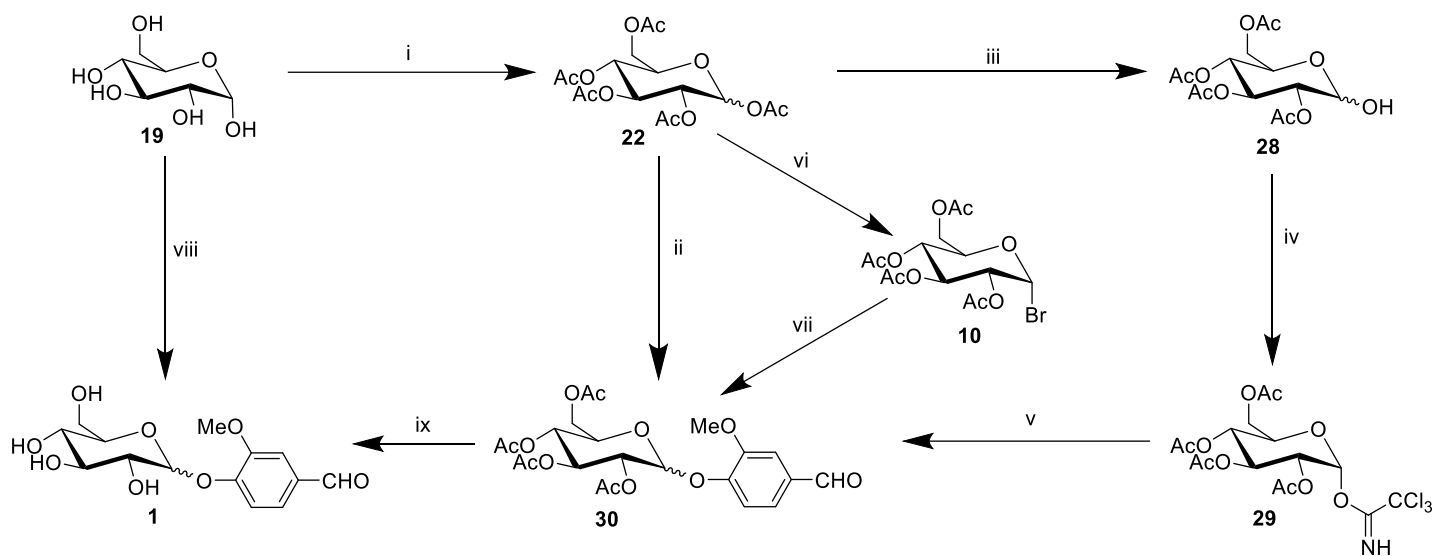
Skjema 1-12 Syntese av glykosyltrikloracetimidater, a: CCl_3CN , K_2CO_3 (aq), CH_2Cl_2 , b: CCl_3CN , DBU eller NaH , CH_2Cl_2 .⁷³

Glykosyltrikloracetimidatene er relativt stabile under basiske og nøytrale forhold, men er reaktive ved sure betingelser. For glykosylering med sure nukleofiler, som Brøndstedsyrer, er det rapportert dannelse av glykosidprodukt uten bruk av katalysator.⁷⁵ Glykosyleringsreaksjon under nøytrale betingelser gjøres ofte med katalytiske mengder Brønsted eller Lewisyre, der de vanligste syrene er TsOH , TMSOTf eller $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.^{20, 75, 76}

2 Resultater og diskusjon

2.1 Bestemmelse av strategi for syntese av 4-formyl-2-metoksifeny1-D-glukopyranosid

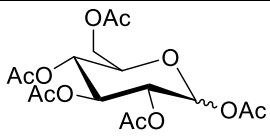
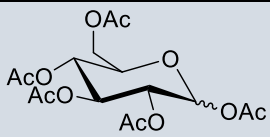
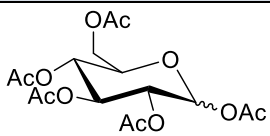
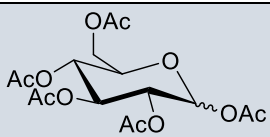
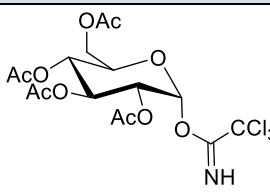
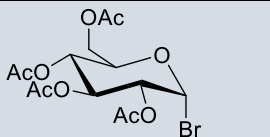
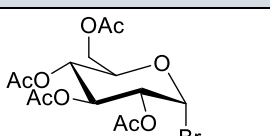
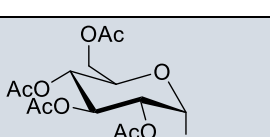
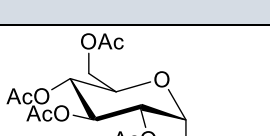
Først skulle det etableres den best egnede strategien for syntese av fenoliske glykosider. Det ble derfor benyttet et testsystem bestående av glukose og vanillin til å danne **vanillinglukosidet** vist i skjema 2-1, der fem ulike lineære syntesestrategier ble utprøvd.



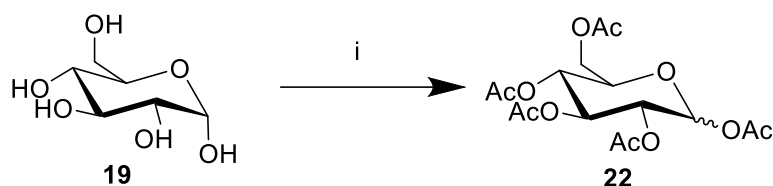
Skjema 2-1 Syntesestrategier for glykosylering **Beskyttelse:** i) Ac_2O , pyridin. **Strategi 1:** ii) vanillin, CH_2Cl_2 og Lewisyre ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, TMSOTf eller $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$). **Strategi 2:** iii) AcOH , $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ og DMF . iv) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 . v) vanillin, TMSOTf , CH_2Cl_2 . **Strategi 3:** vi) HBr/AcOH . vii) vanillin, TBAB , basisk vandig løsning (1.0 M NaOH , 0.25 M K_2CO_3 eller 0.5 M K_2CO_3), CH_2Cl_2 . **Strategi 4:** vii) vanillin, Ag_2O , pyridin. **Strategi 5:** viii) vanillin, Et_3N , H_2O , DMC . **Avbeskyttelse:** ix) NaOMe/MeOH

Syntesestrategiene 1-4 benytter acetylgrupper som beskyttelsesgrupper, og gir peracetylet vanillinglukosid (**30**). Strategiene 1-3 ble utført etter prosedyre av Yan *et al.*²² mens strategi 4 baseres på en Koenigs-Knorr-reaksjon etter prosedyre av Miyagawa *et al.*⁵³ Disse fire strategiene tar utgangspunkt i peracetylet glukose (**22**), der det peracetylte glukosemolekylet enten ble koblet direkte til det fenoliske aglykonet ved bruk av en lewisyre, eller at det anomere karbonet først ble aktivert. Resultatet av glykosyleringsreaksjonene 1-4 er oppsummert i tabell 2-1. I strategi 5 ble det forsøkt en koblingsreaksjon med ubeskyttet sukker, der koblingsreagenset DMC (**21**) ble benyttet for å danne målmolekylet (**1**) i ett trinn, etter prosedyre av Qiu og Fairbanks.⁷⁷

Tabell 2-1 Forsøkte glykosyleringsstrategier med vanillin og glykosyldonor for syntese av acetyleret vanillinglykosid, der utbytte kun er oppgitt i strategier med isolert produkt

Strategi	Glykosyldonor	Betingelser	Utbytte
1a		$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2	-
1b		$\text{In}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2	-
1c		TMSOTf , CH_2Cl_2	-
1d		$\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2	-
2		TMSOTf , CH_2Cl_2	-
3a		TBAB , 1.0 M NaOH (aq), CH_2Cl_2	42%
3b		TBAB , 0.25 M K_2CO_3 (aq), CH_2Cl_2	41%
3c		TBAB , 0.5 M K_2CO_3 (aq), CH_2Cl_2	53%
4		Ag_2O , pyridin	-

2.2 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranosid



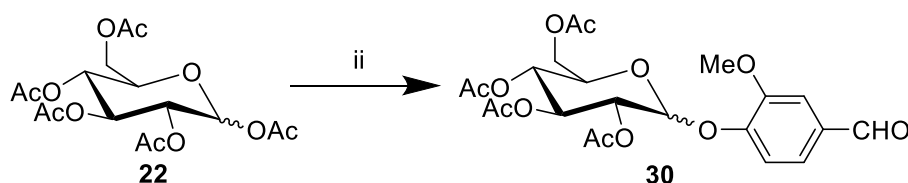
Skjema 2-2 i) Ac_2O og pyridin

For å danne vanillinglukosidet (**30**) fra strategi 1-4 måtte det først dannes beskyttet glukose (**22**). Dette ble utført etter prosedyre av Wu *et al.*⁵¹ der glukose (**19**) og eddiksyreanhydrid i pyridin ga produkt peracetylert glukose (**22**). Etter opparbeiding viste ^1H og ^{13}C -NMR rester av pyridin, som ble fjernet med azeotrop-destillering med toluen. Det ble også prøvd å omkrystallisere i etanol, men dette førte også til tap av produkt og ga lavere utbytte. Opprensning med flash kolonnekromatografi ga rent produkt, men var en mer tidkrevende metode. Det ble besluttet at azeotrop-destillering var tilstrekkelig, og gjentatte azeotrop-destilleringer ga til slutt rent peracetylert glukose (**22**) som hvitt fast stoff med utbytte på 89%. Wu *et al.* har rapportert kvantitativt utbytte, med flash kolonnekromatografi som opprenningsmetode.⁵¹

Spektrale data var i overenstemmelse med rapporterte verdier.⁷⁸ Skiftverdier for produkt ble observert i ^1H -NMR med 15 hydrogen i området 2.01-2.18 ppm, som tilsvarer de 5 acetylgruppene. Begge anomere ble dannet, med et forhold $\alpha:\beta = 10:1$. Skiftverdiene for det anomere hydrogenet var 6.33 ppm (d, $J=3.7$ Hz) for α og 5.71 ppm (d, $J= 8.7$ Hz) for β -anomeren. I ^{13}C -NMR kommer acetylgruppene med fem topper med skiftverdier mellom 20.50-21.00 ppm og fem topper mellom 168.88-170.76 ppm. På grunn av den lave andelen β -anomer, ble kun α -anomert karbon observert, med topp på 89.07 ppm.

2.3 Synteser mot 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid

2.3.1 Strategi 1



Skjema 2-3 ii) vanillin, CH_2Cl_2 og Lewissyre ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, TMSOTf eller $\text{HAuCl}_4\cdot 3\text{H}_2\text{O}$).

Syntesestrategi 1 for koblingsreaksjon ble utført etter publisert arbeid av Yan *et al.*²² Her ble peracetyliert glukose (**22**) benyttet som glykosyldonor, der det beskyttede anomere karbonatomet skulle aktiveres med en lewissyre og kobles til fenolgruppen på vanillin. Dette syntesetrinnet ble forsøkt flere ganger med totalt fire ulike lewissyre som aktivator, vist i Skjema 2-3.

Glykosyldonor **22** og vanillin (**9**) ble løst i tørr diklormetan før lewissyren ble tilsatt. I arbeidet til Yan *et al.*²² ble lewissyren $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ benyttet som aktivator, og i tillegg prøvde vi samme reaksjon med lewissyrene $\text{In}(\text{OTf})_3$, TMSOTf og $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Reaksjonene ble gjennomført med overskudd av glykosyldonor tilsvarende 1.5 ekvivalenter glykosyldonor **22** relativt til glykosylakseptoren **9**, mens aktivator ble benyttet i støkiometriske mengder.

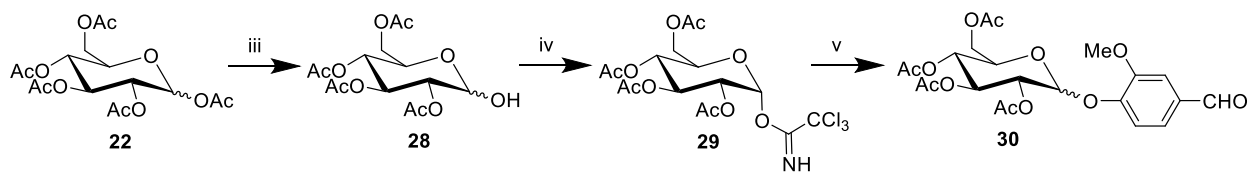
Reaksjonen med $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ som aktivator ble forsøkt flere ganger, for å forsøke å få dannet produkt. Det ble forsøkt å destillere aktivatoren før bruk for å fjerne urenheter, og det ble benyttet 4Å molekylsiler for å fjerne mulig tilstedeværende vann i reaksjonen. Ingen av forsøkene viste rapporterte verdier i NMR-spekter som tilsvarer produkt.²²

Reaksjonen med $\text{In}(\text{OTf})_3$ som aktivator viste ingen produkt dannelse på NMR-spektra av råproduktet. Det ble ikke tatt med i strategien at ved bruk av $\text{In}(\text{OTf})_3$ bør prøven filtreres med Celite, så dermed ble denne tykk, klebrig og vanskelig å rense, og denne ble ikke videreført.

TMSOTf er rapportert brukt som aktivator i glykosyleringsreaksjoner, og det ble derfor forsøkt å bruke TMSOTf som aktivator med fremgangsmåten til Yan *et al.*^{20, 22} NMR-spektra av råstoff viste mulig dannelse av produkt, med topp i ^{13}C -NMR ved 99.70 ppm, men også store mengder urenheter. Det ble forsøkt å rense opp produktet ved flash kolonnekromatografi, men NMR-spektra viste fortsatt urent produkt, med rester av utgangsstoffer og at det mulig var dannet halvacetalet **28** via hydrolyse av glykosidet. Det var flere topper i ^{13}C -NMR med skift 90-100 ppm, som er i området for rapporterte skiftverdier for anomert karbon for både biproduktet **28** og produkt **30**.^{22, 51, 79} Siden glykosylbindingen til produktet kan hydrolysere i surt miljø burde silikagelen i kolonnen vært nøytralisert med trietylamin, men på bakgrunn av lavt utbytte før opprensning ble ikke metoden utprøvd videre.

Det ble også forsøkt å bruke lewissyren $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ som aktivator i glykosyleringsreaksjon. Denne ga omtrent samme resultat som for glykosyleringen med TMSOTf, der det ble observert små mengder produkt, med store mengder utgangsstoff til stede, og denne metoden ble ikke utprøvd videre.

2.3.2 Strategi 2



Skjema 2-4 iii) AcOH , $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ og DMF . iv) CCl_3CN , DBU , CH_2Cl_2 . v) vanillin, TMSOTf , CH_2Cl_2

Syntesestrategi 2 gikk over tre steg. I første steg ble penta-acetylert glukose (**22**) omdannet til tilhørende halvacetal **28**, i det andre steget ble det anomere karbonet aktivert som glykosyldonor **29**, før den aktiverte glykosyldonoren i det tredje trinnet skulle reageres med aglykonet **9** og danne glykosidet **30**.

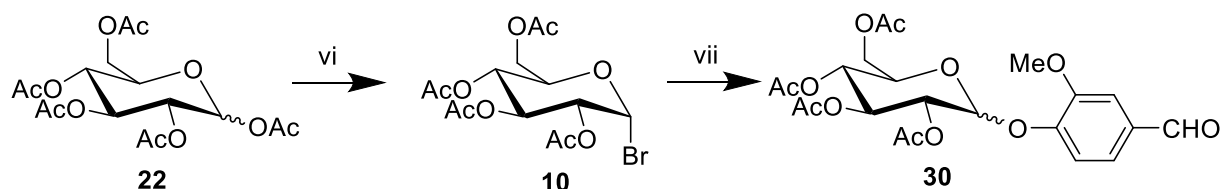
Avbeskytting av den anomere acetylgruppen til **22** ble gjort etter prosedyre fra Zuffo *et al.*⁷⁹, med $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ og eddiksyre i DMF . Opprensing av produktet ble gjort med flash-kolonnekromatografi, til 37% utbytte, mot 86% i litteratur. NMR-spektra viser gjendannelse av halvacetal på anomert karbon, med en blanding av α - og β -anomer. $^1\text{H-NMR}$ viser H-1 for α -konfigurasjon ved 5.31 ppm (d, $J=3.6$ Hz) og for β -konfigurasjon ved 4.65 ppm (d, $J=8.0$ Hz), i forholdet $\alpha:\beta=3:1$. $^{13}\text{C-NMR}$ viser C-1 ved 89.76 ppm for α -anomer og 95.04 ppm for β -anomer. IR-spekter viste dannelse av hydroksylgruppe ved 3450 cm^{-1} .

For å lage den aktiverte glykosyldonoren **29** fra halvacetalet **28** ble det benyttet CCl_3CN og DBU , etter prosedyre av Stanca-Kaposta *et al.*⁸⁰ Råproduktet ble rensert med Celite og forsøkt isolert med flash-kolonnekromatografi. Ut fra analyse med NMR ble det vist en blanding av produkt **30** og utgangsstoff **28**, da NMR-spektrene viste små topper av signalene for **28**, blant annet med topper i området 90-95 ppm. Det er mulig at noe av produktet har reagert med den svakt sure silikagelen og hydrolysert. Spektrale data viser $^1\text{H-NMR}$ -topper for dannelse av α -anomer av produkt, ved at H-1 har økt i skiftverdi til 6.41 ppm (d, 1H, $J=3.7$ Hz), og et nytt signal ved 8.70 ppm (s, 1H) fra imidat-protonet. Toppene for imidatet var også synlige i $^{13}\text{C-NMR}$ der de kom ved 93.04 ppm og 161.06 ppm. Utbytte ble estimert fra intensiteten av forventede topper i $^1\text{H-NMR}$ til 40%, som er relativt lavt i forhold til 99% rapportert av Stanca-Kaposta *et al.*

For koblingsreaksjon ble prosedyre fra arbeidet til Yan *et al.* som benytter en lewissyre som aktivator. Trikloracetimidatet **29** og vanillin **9** ble løst i CH_2Cl_2 før katalytisk mengde av aktivatoren TMSOTf ble tilsatt. NMR-spektra av råprodukt av glykosidet **30** viste blanding av flere forbindelser, men forsøk på opprensing med flash kolonnekromatografi viste kun små

mengder av ønsket glykosid. Samme prosedyre, med $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ som aktivator, ble også forsøkt, uten at det ga bedre resultater. Et tydelig tegn på at reaksjonen ikke fungerte som den skulle, var toppen for aldehydet i vanillin. Ved 9.77 ppm kom kun en liten topp på ca 1/20-del av topper i området for aromater og karbohydrater.

2.3.3 Strategi 3



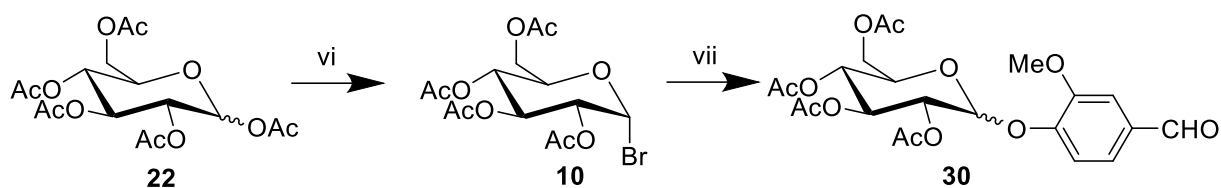
Skjema 2-5 vi) HBr/AcOH . vii) vanillin, TBAB, basisk vandig løsning (1.0 M NaOH , 0.25 M K_2CO_3 eller 0.5 M K_2CO_3), CH_2Cl_2 .

Strategi 3 gikk over to trinn, der det først ble dannet glykosyldonor **10** fra **22**, før en glykosyleringsreaksjon i et bifasisk system skulle brukes for å gi vanillinglykosidet **30**.

Brom-aktivering av sukkeret **22** ble gjort etter prosedyre av Huang.⁸¹ Til acetykert glukosid **22** ble det tilsatt en løsning av HBr i eddiksyre for å danne glykosyldonor **10**. Reaksjonen ga et utbytte på 94%, mot 97% rapportert av Huang. NMR-spektra viste dannelsen av kun α -anomer av glukosebromidet, med en ^1H -NMR-topp 6.58 ppm (d, $J = 4.0$ Hz) og ^{13}C -NMR viser topp for anomert karbon ved 86.68 ppm. Spektrale data samsvarer med publiserte resultater av Huang.

For den bifasiske koblingsreaksjonen ble glukosebromid **10**, vanillin **9** og TBAB løst i CH_2Cl_2 og basisk vannfase (1.0 M NaOH , 0.25 M K_2CO_3 eller 0.5 M K_2CO_3), etter prosedyre av Yan *et al.*²² Omkrystallisering ble benyttet for å få rent produkt **30**, og som vist i tabell 2-1 ga reaksjonene utbytte på hhv 42% for 1.0 M NaOH , 41% for 0.25 M K_2CO_3 og 53% 0.5 M K_2CO_3 . Yan *et al.* rapporterte henholdsvis 68%, 79% og 91% for reaksjonene, men ut fra oppgitt vekt produkt kan det se ut som det er gjort en regnefeil, og korrekt utbytte skal være 56%, 65% og 75%. Reaksjonen med 0.5 M K_2CO_3 ga best utbytte, og NMR-spektra viste dannelsen av glykosid **30** med signal i ^1H -NMR på 5.13 ppm (d, $J = 7.7$ Hz), som tilsvarer β -konfigurasjonen.²² I ^{13}C -NMR ble det observert signal for kobling hos anomert karbon ved 99.86 ppm. Resten av spektra var i samsvar med litteraturen.²²

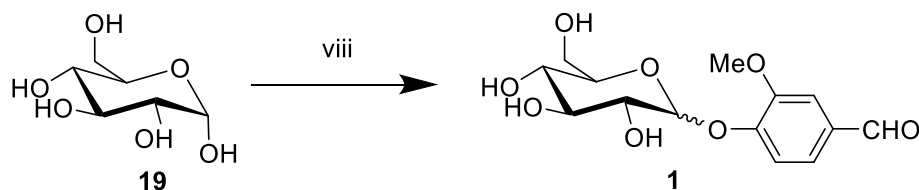
2.3.4 Strategi 4



Skjema 2-6 vi) HBr/AcOH. vii) vanillin, Ag₂O, pyridin.

Syntesestrategi 4 for glykosylering av glykosyldonor **10** og vanillin **9** baserte seg på Koenigs-Knorr-reaksjon etter prosedyre av Miyagawa *et al.*⁵³ Bruken av kinolin som løsningsmiddel ble byttet ut med pyridin, da forsøk på syntesen viste at kinolin ikke lot seg fjerne fra reaksjonsblandingen med den beskrevne fremgangsmåten til Miyagawa *et al.*⁵³ Glykosyleringen ble dermed gjort med glykosylbromid **10**, vanillin **9** og Ag₂O i pyridin. Det ble ikke observert karakteristiske topper for glykosylert produkt **30** i ¹H-NMR og ¹³C-NMR, og videre opprensing eller gjentagelse av strategien ble ikke gjort.

2.3.5 Strategi 5 – direkte syntese av 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid

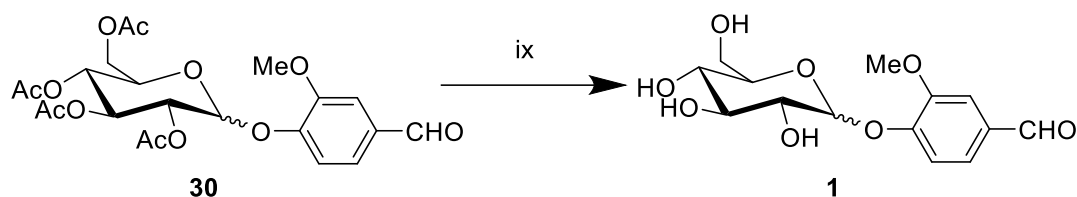


Skjema 2-7 viii) vanillin **9**, Et₃N, H₂O, DMC (**21**).

Det ble gjort et forsøk på en ett-trinns syntese av 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid **1** etter prosedyre av Qiu og Fairbanks.⁷⁷ Qiu og Fairbanks brukte 12 ekvivalenter av *p*-nitrofenol **20** som glykosylakseptor, det ble derimot brukt to ekvivalenter av vanillin **9** i dette forsøket. Strategien baserer seg på å benytte koblingsreagenset **21** i basisk miljø for å danne kobling mellom vanillin **9** og glukose **19** uten bruk av beskyttelsesgrupper. Spektrale data av råprodukt viste dannelsen av glykosidprodukt **1**, ved signal i ¹H-NMR for anomert hydrogen på glukose ved 5.24 ppm og topp i ¹³C-NMR ved 99.59 ppm for C-1 i glykosidet **1**. Det ble også observert en forurensning, med topper ved 23.34 ppm og 181.46 ppm i ¹³C-NMR. Dette er muligens rester av koblingsreagenset **21** eller et derivat av dette.

Det skulle foretas en opprensing med flash kolonnekromatografi, men på grunn av lite tid ble ikke dette gjort.

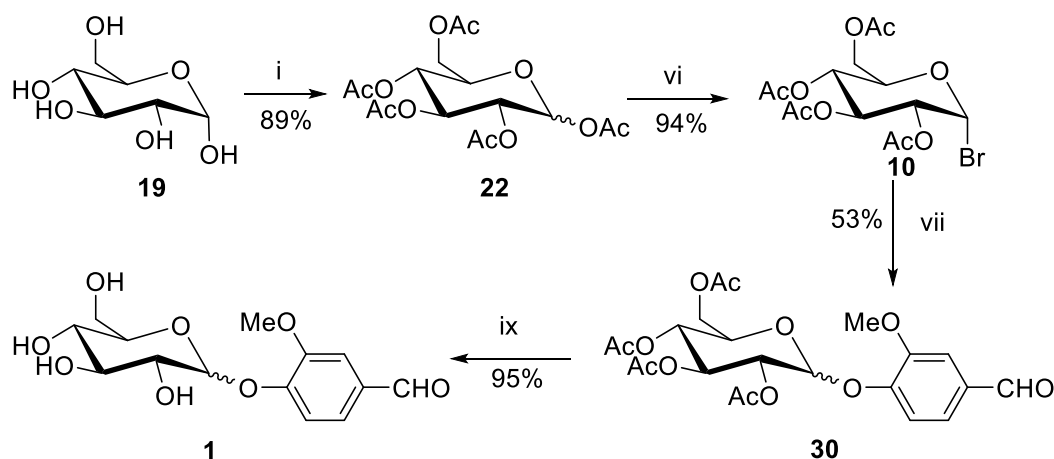
2.3.6 Avbeskyttelse av acetylerert vannilinglykosid



Skjema 2-8 ix) NaOMe/MeOH

For å avbeskytte vanillinglykosid **30** ble det gjort en deacetylering etter publisert arbeid av Miyagawa *et al.*⁵³ Denne reaksjonen er en transesterifisering som ble gjort under Zemplén-betingelser, med 25% natriummetoksid i metanol, før prøven ble filtrert gjennom et ionebytteresin (DOWEX 50W-8X). Miyagawa *et al.* brukte preparativ-TLC for å få rent isolert produkt **1**, men på bakgrunn av spektrale data fra NMR ble det konkludert med at inndampet produkt ikke trengte videre opprensing. Karakteristiske topper i ¹H-NMR ble observert ved 5.10 ppm for anomert hydrogen i glykosylgruppen, og aldehydproton i aglykonet ved 9.86 ppm. Alle andre topper i ¹H-NMR og ¹³C-NMR var i samsvar med litteraturen.⁵³ Reaksjonen hadde et utbytte på 95%.

Totalsyntese av målmolekylet **1** fra D-glukose **19** og vanillin **9** ga et utbytte på 42% over fire steg for reaksjonene, vist i Skjema 2-9.

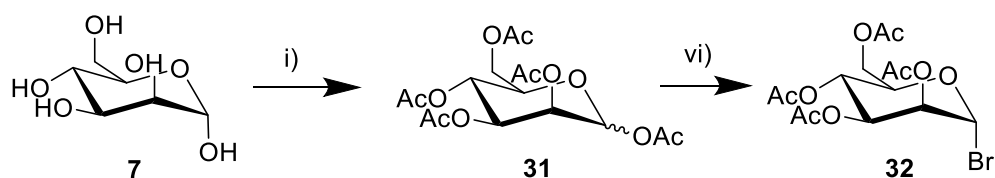


Skjema 2-9 Totalsyntese av glykosidet **1**, med betingelser og utbytte for reaksjonene: i) Ac₂O, pyridin. vi) HBr/AcOH. vii) vanillin, TBAB, basisk vandig løsning (0.5 M K₂CO₃), CH₂Cl₂. ix) NaOMe/MeOH

2.4 Syntese mot glykosider med mannose

Ut fra resultatene fra testsystemet ble det besluttet å forsøke syntese­strategi 3 med bifasisk system med 0.5 M vandig K_2CO_3 for videre reaksjoner, dannelse av glykosider med mannose som glykosiddonor, og vanillin **9** og matairesinol **4** som glykosylakseptorer.

2.4.1 Syntese av mannose-glykosyldonor

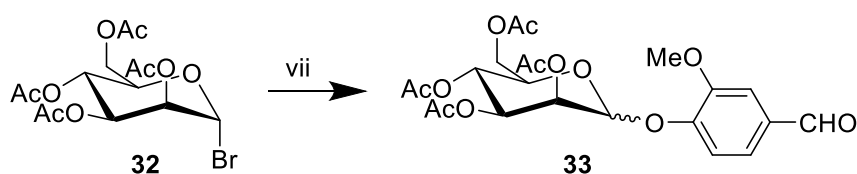


Skjema 2-10 i) Ac_2O pyridin. vi) $HBr/AcOH$.

For å kunne danne glykosiddonoren **32** måtte det først lages peracety­lert mannose (**31**). Dette ble gjort på samme måte som for D-glukose, etter publisert arbeid av Wu *et al.*⁵¹ med D-mannose (**7**) og eddiksyreanhydrid i pyridin. Azeotropdestillering med toluen under redusert trykk ble brukt for å fjerne rester av pyridin. Reaksjonen ga 89% utbytte, likt som peracetylering av glukose, med et forhold mellom anomere $\alpha:\beta = 1:1.9$. I 1H -spektra kom topper for det anomere hydrogenet ved 6.07 ppm (d, $J=2.0$ Hz) for α og 5.85 ppm (d, $J=1.2$ Hz) for β -anomeren. ^{13}C -NMR viste de karakteristiske toppene for C-1 anomere ved 90.72 og 90.54 ppm. Resten av skiftverdiene fra spektra var i overensstemmelse med rapporterte verdier.⁸²

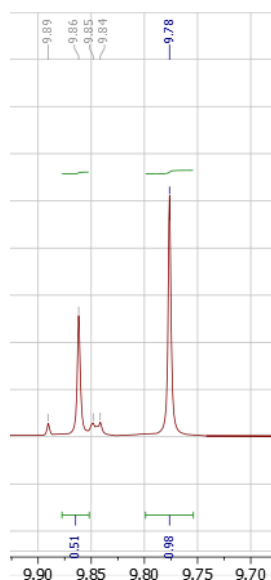
For å danne aktivert glykosyldonor **32** ble det tilsatt HBr i eddiksyre (33%) til peracety­lert mannose **31**, etter publisert prosedyre av Huang.⁸¹ Denne reaksjonen ga α -anomeren av mannosylbromidet med 77% utbytte, som er noe lavere enn for tilsvarende reaksjon med glukose (94%) og prosedyren til Huang med glaktose (97%). I 1H -NMR-spekteret var skiftverdien for anomert hydrogen, H-1, på 6.28 ppm (d, $J=1.7$ Hz), som tilsvarte α -anomeren, og i ^{13}C -NMR-spektra ga anomert karbon skiftverdi på 83.15 ppm, og alle topper var i samsvar med litteraturen.⁸² Det ble også observert rester av eddiksyre, ved ekstra signaler i ^{13}C -NMR ved 177.02 ppm og ca. 20 ppm.

2.4.1.1 Glykosylering med acetylert mannose og vanillin



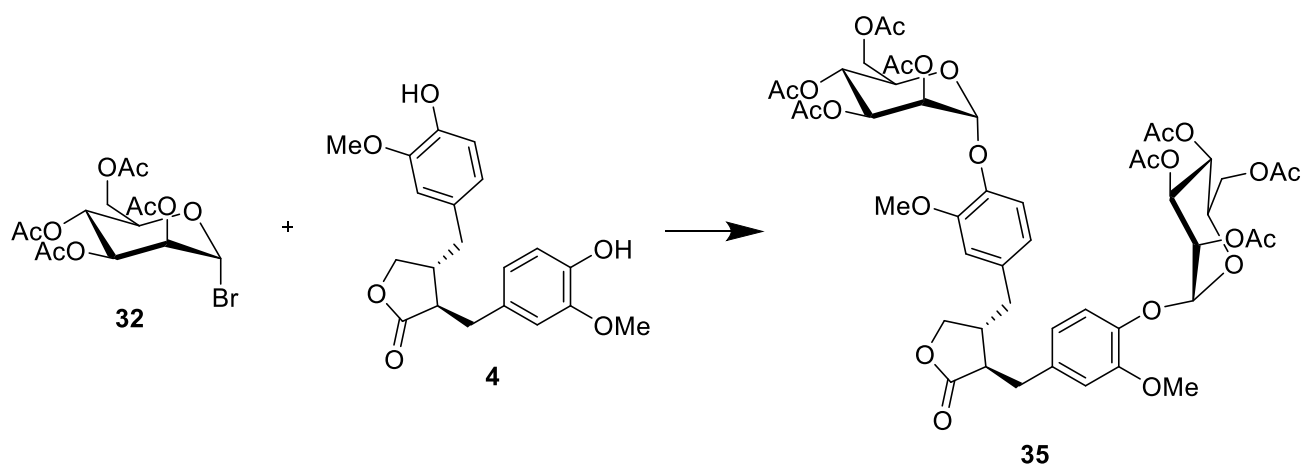
Skjema 2-11 vii) vanillin, TBAB, basisk vandig løsning (0.5 M K_2CO_3), CH_2Cl_2 .

For å danne vanillinglykosidet **33** ble det benyttet en koblingsreaksjon tilsvarende glykosyleringsstrategi 3, etter prosedyre av Yan *et al.*²² Det ble brukt acetylerert mannosebromid, vanillin og TBAB i bifasisk løsning bestående av 0.50 M vandig K₂CO₃ og CH₂Cl₂. I råoljen ble det observert signaler i ¹³C-NMR som indikerte dannelse av ønsket glykosid **33**, med topper for anomert karbon på 97.53 ppm og 92.21 ppm. I tillegg til ønsket produkt ble det observert signaler som indikerer biprodukt. Dette biproduktet er trolig hydrolysert glykosylbromid, som gir halvacetalet **34**. Ureagert vanillin kunne også observeres i ¹H-NMR med topp for aldehydet ved 9.78 ppm, sammenlignet med glykosidet der aldehydsignalet kommer ved 9.86 ppm. Det ble forsøkt opprensning med omkrystallisering i etanol uten ønsket resultat, før et forsøk med flash kolonnekromatografi, men glykosidet ble trolig hydrolysert av silikagel og ga ikke rent produkt. Ut fra tolkning av integral for signaler i ¹H-NMR-spektra ble det anslått et utbytte på 25% av produkt **33** før forsøk på opprensning, som er relativt lavt i forhold til 53% isolert produkt for tilsvarende reaksjon for dannelse av vanillinglukosid **1**.



Figur 2-1 Utsnitt av ¹H-NMR-spekteret i området for signal fra CHO i råolje av **33**

2.4.1.2 Glykosylering med acetylt mannose og matairesinol



Skjema 2-12 vii) vanillin, TBAB, basisk vandig løsning (0.5 M K_2CO_3), CH_2Cl_2 .

Strategi 3 etter Yan *et al.*²² ble også forsøkt for å danne glykosid **35** med to mannosylenheter koblet til aglykonet matairesinol **4**. Det ble brukt acetylt mannosebromid **32**, vanillin og TBAB i bifasisk løsning bestående av 0.50 M vandig K_2CO_3 og CH_2Cl_2 . NMR-spektra av råproduktet viste ingen dannelse av glykosidprodukt **35**. I området for acetalsignaler i ^{13}C -NMR ble det observert signal ved 83.16 ppm som tilsvarer ureagert glykosylbromid og 91.91 ppm som tilsvarer det hydrolyserte halvacetatet av glykosidet **34**, som kan dannes som biprodukt.⁸²

2.5 Syntese mot glykosid med β -MOS og vannilin

Parallelt med syntesen av acetylte mannoseforbindelser ble de samme reaksjonene utført på en blanding av rettkjededde oligomerer av mannan (β -MOS). Siden forbindelsene inneholder flere oligomerer av ulik lengde, vil ikke opprensingsmetoder som er brukt tidligere være gunstige. I stedet skulle prøvene renframstilles ved bruk av preparativ HPLC, men ble ikke mulig å gjennomføre innenfor tidsrammen for dette prosjektet.

Beskyttelse av mannan **36** med acetylgrupper ble gjort med eddiksyreanhydrid i pyridin, etter prosedyre av Wu *et al.*⁵¹ Spektrale data for peracetylt mannan **37** viste flere topper som bekrefter dannelse av produkt. I ^{13}C -NMR er det tre ulike topper i området for anomert karbon, med skiftverdier på 89.30, 92.10 og 92.16 ppm. Også i 1H -NMR var det lignende topper som for peracetylt mannose **31**, men denne gang i form av en rekke overlappende signaler, og dermed vanskeligere å tolke. I området for anomert hydrogen (ca 5.75-6.25 ppm) ble det observert flere par dubletter. En intens singlett ved 2.18 ppm tyder på rester av eddiksyre i prøven.

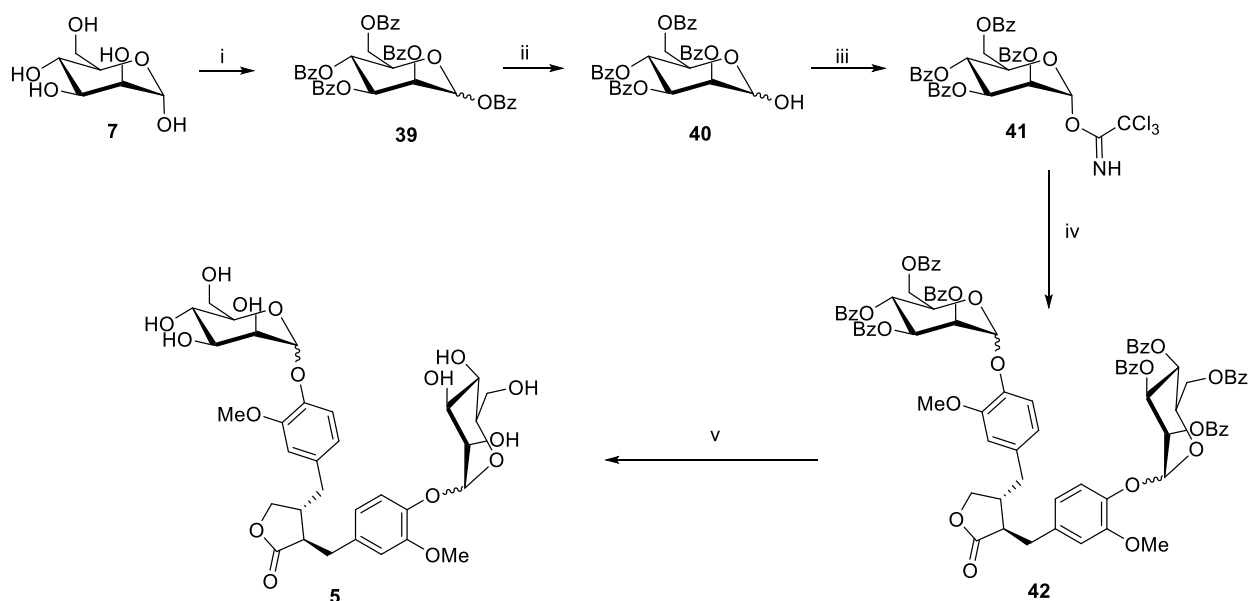
For å danne glykosylbromid (**38**) ble **37** tilsatt en løsning av HBr i eddiksyre. Dette ga en forflytning av dublettene som ble observert i $^1\text{H-NMR}$, der signalene hadde skiftverdier i området 6.35-6.60 ppm, noe høyere enn for tilsvarende monomer av mannose. Det ble også observert en vesentlig andel utgangsstoff **37** i både karbon- og proton-NMR.

Uten videre form for opprensing, ble blandingen av glykosyldonorer **38**, TBAB og vanillin reagert i et bifasisk systembestående av CH_2Cl_2 og 0.5 M K_2CO_3 . Spektrale data viste at toppene i området 6.35-6.60 ppm i $^1\text{H-NMR}$ nå var borte, mens det var en økning i topper i området 5.00-5.40 ppm, som kan tilsi dannelse av produkt **43**. Fire tydelige topper i området for aldehyd, mellom 9.80 og 9.95 ppm kan tyde på dannelse av flere glykosid av ulike oligomerer.

Sammen med de vedvarende toppene fra peracetyleringen av mannan, kan det også være rester av ureagert vanillin til stede. Det ble ikke gjort forsøk på avbeskyttelse av glykosid-råoljen.

Da analyse med NMR var utfordrende, ble det bestemt at produktet **43** skulle undersøkes på HPLC og MALDI-TOF, men disse analysene ble ikke utført innenfor tidsskjemaet for dette masterprosjektet.

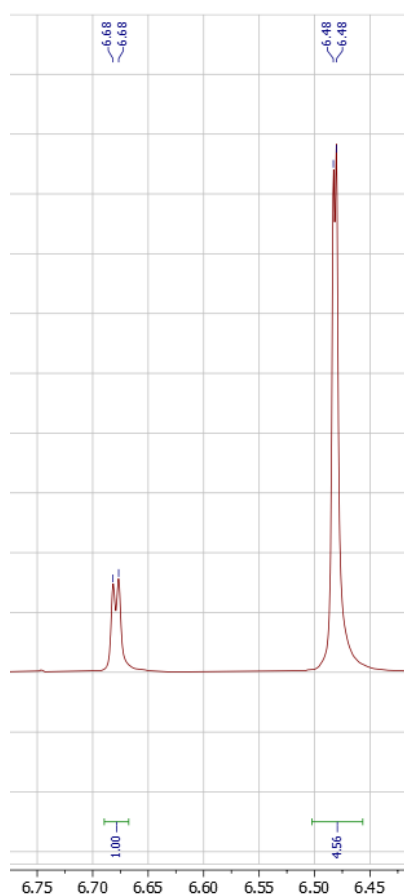
2.6 Syntese mot glykosylering av benzoylert mannose (**39**) og matairesinol (**4**)



Skjema 2-13 i) BzCl , DMAP, pyridin. ii) CH_2Cl_2 , $\text{HBr}/\text{AcOH} \rightarrow \text{aceton}$, H_2O , Ag_2CO_3 . iii) CH_2Cl_2 , K_2CO_3 , CCl_3CN . iv) matairesinol **4**, CH_2Cl_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. v) $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$

Etter mislykket forsøk på å danne matairesinol-mannosid **5** etter prosedyre av Yan *et al.*²² via acetyllert mannosebromid **35**, ble det besluttet å forsøke en glykosyleringsstrategi lignende Strategi 2 fra Yan *et al.*²² Den nye strategien for glykosylering etter prosedyre av Ekholm *et al.*²⁰ benytter benzoylgrupper i stedet for acetylgrupper som beskyttelsesgrupper, på grunn av observert deaktivering av anomert karbon fra migrering av acetylgruppe i C-2 posisjon.²⁰ Dette betydde at D-mannose **7** først måtte beskyttes med benzoylgrupper, dette ble gjort etter prosedyre av Brimble *et al.*⁵²

D-mannose **7** og DMAP i pyridin på isbad ble tilsatt overskudd av benzoylklorid, og sto i 16 timer. Før råproduktet ble vasket måtte det tilsettes is for å reagere med eventuelle rester av benzoylklorid. Etter flere runder med vasking ble det besluttet at prøven var ren nok for videre bruk, selv om det fortsatt var rester av benzoat i $^1\text{H-NMR}$ -spektra. Dette ble besluttet ut fra at det totale integralet for toppene i aromatområdet mellom 7.1 ppm og 8.3 ppm var høyere enn forventet. Benzoyleringen ga en blanding av α - og β -anomer av produkt **39**, der det ut fra $^1\text{H-NMR}$ ble bestemt et forhold mellom anomerene $\alpha:\beta=2:9$. $\alpha\text{H-1}$ kommer med skiftverdi på 6.68 ppm ($J=1.9$ Hz) mens $\beta\text{H-1}$ har skiftverdi på 6.48 ppm ($J=1.2$ Hz). I $^{13}\text{C-NMR}$ ble begge anomerene observert, med skift på hhv. 91.28 ppm og 91.40 ppm. Utover dette var det overenstemmelse mellom observerte spektra og data fra litteratur.^{52 83}



Figur 2-2 signal for anomere α - og β -hydrogen for benzoylert mannose **39**

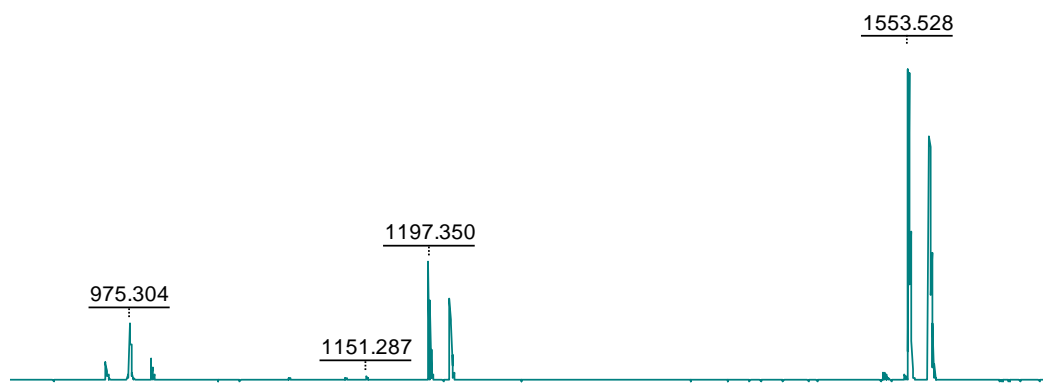
For å regioselektivt avbeskytte det anomere karbonet ble det gjort en reaksjon over to trinn etter metode beskrevet av Pilgrim *et al.*⁸⁴ Det ble først gjort en bromering av pentabenzoylert mannose **39** med HBr i eddiksyre, før halvacetatet **40** ble dannet ved å hydrolysere bromidet med Ag_2CO_3 i aceton og vann. Opprensning med flash-kolonnekromatografi ga **40** med 82% utbytte over to steg, mot kvantitativt utbytte som rapportert av Pilgrim og Murphy.

For å bekrefte avbeskyttelse av det anomere karbonet, og dannelsen av **40** ble det tatt opp et IR-spekter med forventning om et OH-strekk. Spekteret viste absorpsjon ved 3463 cm^{-1} for OH, og karbonyl-strekken ved 1722 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ viste dannelse av halvacetal med at protonet fra den nye OH-gruppa resonerte ved 3.50 ppm som en bred topp, og at anomert hydrogen fra pentabenzoylert mannose (**39**) ved 6.68 ppm og 6.48 ppm kun var til stede som forurensning, men i så små mengder at videre opprensing ikke ble prioritert. Med unntak av rester av etylacetat og små mengder utgangsstoff **39**, var resultatene for IR, $^{13}\text{C-NMR}$ og $^1\text{H-NMR}$ i overensstemmelse med rapporterte resultater fra litteraturen.⁵²

Det neste trinnet innebar aktiveringen av glykosyldonoren. I likhet med strategi 2 fra testsystemet for dannelse av vanillinglukosid **1**, skulle det også her benyttes halvacetal **40** og CCl_3CN for å danne trikloracetimidatet **41**, men denne gangen med strategi etter arbeidet til Brimble *et al.*⁵², som brukte K_2CO_3 som base i diklormetan. Siden forsøk på å danne trikloracetimidatet **41** med metoden til Stanca-Kaposta *et al.*⁸⁰ viste at den aktiverte glykosyldonoren var sensitiv for hydrolyse av silikagel, var det ønskelig å forsøke å få rent produkt uten bruk av kolonnekromatografi. Ved å benytte K_2CO_3 fikk vi en promotor som enkelt kunne filtreres og vaskes vekk etter fullstendig konvertering av halvacetalet **40** til trikloracetimidatet **41**. Løsningen ble filtrert og dampet inn til ønsket forbindelse og 94% utbytte, likt som rapportert i litteraturen.⁵² Tolking av spektra viste tilnærmet rent produkt **41** uten bruk av videre opprensing. I $^1\text{H-NMR}$ -spekeret ga anomert hydrogen resonans ved 6.58 ppm, med koblingskonstant $J=1.9$ Hz, som tilsvarer α -anomer. En ny singlet dukket opp ved 8.87 ppm, og dette er i samsvar med skiftverdi for N-H-hydrogenet i det nylig dannede imidatet. I spektra for $^{13}\text{C-NMR}$ var det også kommet to nye topper, begge fra trikloracetimidatet, CCl_3 kommer ved 90.64 ppm og $\text{C}=\text{NH}$ ved 159.88 ppm.

Glykosyleringsreaksjonen ble gjort etter det publiserte arbeidet til Ekholm *et al.*²⁰

Glykosyldonoren **41** og matairesinol **4** løst i CH_2Cl_2 , før $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ble tilsatt ved 0°C . Spektrale data fra $^1\text{H-NMR}$ og $^{13}\text{C-NMR}$ viste mange topper som gjorde det vanskelig å identifisere karakteristiske topper fra litteraturen, men en topp med lav intensitet ved 5.80 ppm ($J=2.0$ Hz) samsvarer med litteraturen for anomert hydrogen i glykosylert produkt **42**. Siden dette gjorde tolkningen vanskelig, ble det bestemt å benytte MALDI-TOF. MS-spekter av forbindelsen viser et signal ved 975.304 m/z som svarer til matairesinol-mono-mannosid, og et signal ved 1553.528 m/z som stemmer med forventet masse for produktet matairesinol-di-mannosid (**42**).



Figur 2-3 MS-spekter av matairesinol-di-mannosid og matairesinol-mono-mannosid **42**.

Råproduktet etter glykosyleringsreaksjonen ble uten videre opprensing forsøkt avbeskyttet. For å avbeskytte den dannede forbindelsen ble det brukt en strategi etter Ekholm *et al.*²⁰, som rapporterte at Zemplén-betingelser ble for kraftige, og trolig ga ringåpning i laktonet på aglykonet. Det ble i stedet benyttet en mildere metode for avbeskyttelsen, med metanol, THF, vann og trietylamin ved 50°C, for kjemoselektiv reaksjon mot benzoylesterene. Da det kun var små mengder stoff, med lav andel reaktant **42**, viste NMR-spekter av avbeskyttet glykosid ingen dannelse av målmolekyl **5**. Det var planlagt å gjennomføre MS-analyse også av denne forbindelsen, men på grunn av manglende tid ble ikke dette gjennomført.

3 Konklusjon og videre arbeid

I denne oppgaven ble det forsøkt å finne en generell syntesestrategi for syntese av en rekke fenoliske glykosider. Det ble forsøkt flere strategier for glykosyleringsreaksjoner, hvor det ble benyttet ulike glykosyldonorer og -akseptorer under ulike glykosyleringsbetingelser for å danne glykosidene **1**, **2**, **3**, og **5**.

I et testsystem med D-glukose (**19**) og vanillin (**9**) ble det prøvd ulike strategier for å danne vanillinglukosid **1** fra fire ulike glykosyldonorer. Glykosyleringsreaksjonene ble forsøkt med de tre beskyttede og aktiverte forbindelsene peracetyllert glukose (**22**), glykosylbromid (**10**), glykosyltrikloracetimidat (**29**), og den siste glykosyleringsreaksjonen benyttet D-glukose (**19**) sammen med koblingsreagenset DMC (**21**). Av de utprøvde strategiene var det kun koblingsreaksjon med glykosylbromid **10** i bifasisk system med CH_2Cl_2 og basisk vandig løsning med faseoverføringsreagenset TBAB som ga rent isolert produkt **30**.

Den totale syntesestrategien for syntese av glykosidet **1** ble da på 4 trinn med totalt utbytte på 42%, der trinnet med koblingsreaksjonen kun ga 53% utbytte, og var den største begrensningen i strategien.

Den vellykkede syntesestrategien ble overført til glykosyldonorer av mannose (**7**) og β -MOS (**36**), for å danne glykosidene **2**, **3** og **5**. Det ble kun observert lav konvertering til peracetyllerte glykosider **30**, **35** og **43** ved forsøk på glykosylering, og det kan være ønskelig å tilpasse og forbedre glykosyleringsreaksjonen for disse forbindelsene.

På grunn av den lave observerte dannelsen av glykosidene, ble det for glykosidet **5** også forsøkt en strategi med benzoyllert mannosyltrikloracetimidat (**41**) som glykosyldonor, men også her ble det kun observert små mengder konvertering til benzoylglykosid **42** ved glykosyleringsreaksjonen.

Forbindelsene av mannose og β -MOS viste seg vanskelig å renframstille som isolert produkt, særlig siden opprensning med preparativ HPLC ikke kunne gjennomføres innen tidsrommet for oppgaven.

For videre arbeid med syntese av fenoliske glykokonjygater vil forbedring av glykosyleringsstrategien være viktig for å øke det totale utbyttet av syntesen. For synteser på større skala vil utbedringer av beskyttelsesgrupper spille inn som et viktig økonomisk aspekt, hvor bruk beskyttelsesfri direkte syntese kan gi et lavere forbruk av ressurser, sett opp mot bruk av beskyttelsesgrupper som acetyl- og benzoylgrupper.

4 Eksperimentelt

Alle reaksjonene ble utført under N₂-atmosfære. Alle reagensene ble brukt som de ble kjøpt fra kommersielle leverandører med mindre noe annet er nevnt.

Tynnsljikt-kromatografi (TLC) ble utført på TLC silika gel F254 plater. KMnO₄ og H₂SO₄ (5% /10%) ble brukt for utvikling av platene. Silika gel 60 (40-63µm) fra Merck ble brukt i flashkolonnekromatografi.

NMR-spektre ble fremstilt ved bruk av Bruker Ascend 400-instrument ved 25 °C, ved 400 MHz for ¹H-NMR og 100MHz for ¹³C-NMR. CDCl₃, D₂O, CD₃OD og DMSO ble brukt som løsemidler. Spektrene er behandlet i Mestrenova 14.11.

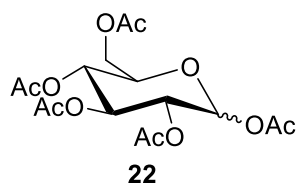
IR-spektre ble målt på et Agilent 5500 Series FT-IR instrument med en ATR-diamantcelle.

UV-spektre ble tatt opp på et instrument av merket Biochrom Libra S32 PC.

HPLC-kromatogram ble tatt opp med et Dionex Ultimate 3000-instrument. MS-detektoren var en Velos pro LTQ lineær ionefelle.

Syntese mot 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (**1**)

4.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranosid (**22**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Wu *et al.*⁵¹

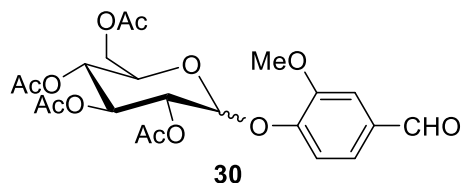
En løsning av D-glukose **19** (5.0 g, 28 mmol, 1.0 ekv) og Ac₂O (25mL, 320 mmol, 11.4 ekv) i pyridin (50 mL) sto på røring i 24 timer ved romtemperatur og deretter oppkonsentrert under redusert trykk og løst i CH₂Cl₂ (30 mL). Organisk fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x20 mL), 1M HCl (3x20 mL) og mettet vandig løsning av NaCl(20 mL), tørket med Na₂SO₄ og inndampet under redusert trykk. Azeotropdestillering med toluen ble benyttet for å fjerne rester av pyridin. Dette ga **22** som hvitt fast stoff (89%, 9.7 g, 25 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.33 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 4.27 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.78, 170.37, 169.80, 169.54, 168.90, 89.20, 77.48, 77.16, 76.84, 72.93, 69.96, 69.33, 68.02, 61.59, 21.02, 20.84, 20.80, 20.70, 20.59

4.2 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (30)

4.2.1 Glykosylering strategi 1



Synteser ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²² og er beskrevet under

4.2.1.1 Med $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ som aktivator

1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (2.6 g, 6.7 mmol, 1.5 ekv) og vanillin (0.61 g, 4.0 mmol, 1.0 ekv) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 (50 mL) med 4Å molekylærsiler (0.2 g) i en rundkolbe dekket med aluminiumsfolie for å beskytte reaksjonen mot lys. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.65 mL, 5.3 mmol, 1.3 ekv) ble tilsatt dråpevis og sto med røring i 24 timer. Løsningen ble vasket med mettet vandig løsning av NaHCO_3 (2x 50 mL), vann (2x 50 mL), tørket med Na_2SO_4 og dampet inn under redusert trykk. $^{13}\text{C-NMR}$ viste ingen dannelse av glykosid **30** da det ikke ble observert karakteristisk topp glykosylert anomert karbon.

4.2.1.2 Med $\text{In}(\text{OTf})_3$ som aktivator

1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (0.29 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv) og vanillin (0.076 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 (15 mL) i en rundkolbe dekket med aluminiumsfolie for å beskytte reaksjonen mot lys. $\text{In}(\text{OTf})_3$ (0.65 mL, 5.3 mmol, 1.3 ekv) ble tilsatt posjonsvis og sto med røring i 24 timer. Resulterende produkt ble vasket med mettet vandig løsning av NaHCO_3 (2x 50 mL), vann (2x 50 mL), tørket med Na_2SO_4 og dampet inn under redusert trykk. Løsningen viste seg å være vanskelig å rense opp, og metoden ble dermed forkastet.

4.2.1.3 Med TMSOTf som aktivator

1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (2.6 g, 6.7 mmol, 1.5 ekv) og vanillin (0.68 g, 4.5 mmol, 1.0 ekv) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 (50 mL) i en rundkolbe dekket med aluminiumsfolie for

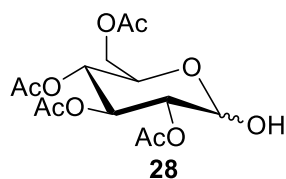
å beskytte reaksjonen mot lys. TMSOTf (0.81 mL, 4.7 mmol, 1.0 ekv) ble tilsatt porsjonsvis og sto med røring i 24 timer. Deretter ble prøven vasket med mettet løsning av vandig NaHCO₃ (2x 50 mL), vann (2x 50 mL), tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Resulterende produkt ble forsøkt rensed ved flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc, 1:2). Forsøkt rensed prøve viste seg å være en blanding av utgangsstoff **22** og produkt **30**. Metoden ble ikke benyttet videre på grunn av beregnet dårlig utbytte, ut fra NMR-spektra.

4.2.1.4 Med H₂AuCl₄·3H₂O som aktivator

1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (0.29 g, 0.75 mmol, 1.5 ekv) og vanillin (0.076 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv) ble løst i vannfri CH₂Cl₂ (15 mL) i en rundkolbe dekket med aluminiumsfolie for å beskytte reaksjonen mot lys. H₂AuCl₄·3H₂O (0.197 g, 0.5 mmol, 1.0 ekv) ble tilsatt og sto med røring i 24 timer. Prøven ble vasket med mettet løsning av vandig NaHCO₃ (2x 50 mL), vann (2x 50 mL), tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Det inndampede råproduktet ble forsøkt rensed med flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc, 1:2). Forsøkt rensed prøve viste ut fra karakteristiske topper i ¹³C-NMR-spektra å være en blanding av utgangsstoff **22** og produkt **30**, og på grunn av lavt utbytte ble ikke videre opprensing utført.

4.2.2 Glykosylering strategi 2

4.2.2.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose (**28**)



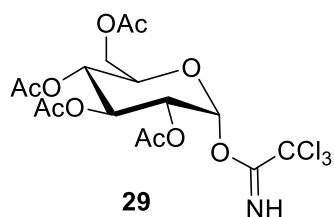
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Zuffo *et al.*⁷⁹

Til en løsning av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (1.2 g, 3.1 mmol, 1.0 ekv) i DMF (7 mL) ble eddiksyre (0.21 mL, 3.7 mmol, 1.2 ekv) og N₂H₄·H₂O (0.30 mL, 6.2 mmol, 2.0 ekv) tilsatt dråpevis. Reaksjonen sto med omrøring i romtemperatur i 3 timer før den ble fortynnet med vann (20 mL) og ekstrahert med EtOAc (3x25 mL). Organisk fase ble tørket med MgSO₄ og konsentrert under redusert trykk. Forbindelsen ble rensed ved bruk av flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc, 1:1 → 1:2) og ga produkt **28** (37%, 0.40 g, 1.4 mmol), α : β =3:1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.39 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.83 – 4.63 (m, 2H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 3.91 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 17H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.58, 171.00, 170.91, 170.29, 170.27, 170.19, 169.75, 169.55, 95.04, 89.76, 72.73, 72.50, 71.69, 71.10, 69.87, 68.45, 68.28, 66.75, 61.93, 60.46, 20.84, 20.53, 20.50, 20.42.

4.2.2.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloracetimidat (**29**)



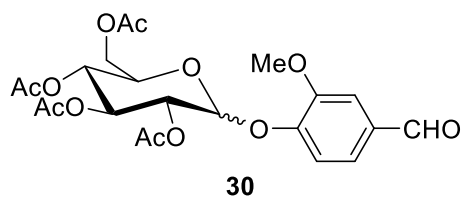
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Stanca-Kaposta *et al.*⁸⁰

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose **28** (0.40 g, 1.2 mmol, 1.0 ekv) og CCl_3CN (1.1 mL, 11 mmol, 10 ekv) ble løst i vannfri CH_2Cl_2 (8 mL) med aktivert 4Å molekylsiler (0.2 g) og sto i 1 time ved 0°C. DBU (0.034 mL, 0.23 mmol, 0.2 ekv) ble tilsatt før reaksjonen sto med røring i 90 minutter, til TLC (heksan:EtOAc, 1:1, $R_f=0.50$) viste fullstendig konvertering av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranose. Deretter ble reaksjonsblandingen filtrert gjennom Celite og konsentrert på rotavapor. Råoljen ble rensert med flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc, 7:3 \rightarrow 1:1) og NMR viste dannelse av **29** med små rester av utgangsstoff **28**. Ut fra NMR-spekter ble mengde produkt estimert til 40% (0.24 g, 0.48 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.11 – 4.87 (m, 3H), 4.19 – 4.02 (m, 2H), 1.96 – 1.83 (m, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.84, 170.40, 169.90, 169.80, 163.35, 92.63, 73.21, 72.69, 72.39, 71.63, 68.26, 61.84, 20.75, 20.45, 20.38, 20.31.

4.2.2.3 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**)

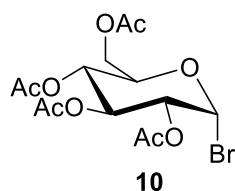


Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²²

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloracetimidat **29** (0.35 g, 0.71 mmol, 1.2 ekv) og vanillin (0.091 g, 0.59 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (8 mL) med 4Å molekylsiler (0.15 g) ved -20°C, og tilsatt 0.02M TMSOTf i DMC (0.44 mL). Reaksjonen sto ved romtemperatur over natta, før løsningen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med mettet vandig NaHCO₃ (2x50 mL) og vann (2x50 mL), tørket over Na₂SO₄. Løsningen ble dampet inn på rotavapor og forsøkt rensset med flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc, 4:1 → 1:1). Analyse av NMR viste en blanding av flere forbindelser, men lite av ønsket produkt **30**. Videre forsøk på opprensing ble ikke gjort.

4.2.3 Glykosylering strategi 3

4.2.3.1 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (**10**)



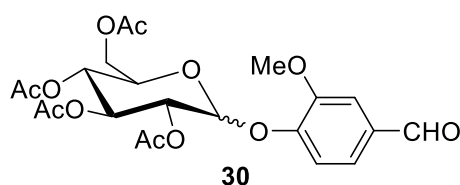
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Huang.⁸¹

HBr i eddiksyre (33%, 100 mL) ble tilsatt dråpevis til 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose **22** (10.0 g, 25.6 mmol) ved 0°C. Etter røring ved romtemperatur i to timer ble løsningen fortynnet med CH₂Cl₂ (250mL), vasket forsiktig med isvann, tørket med MgSO₄ og inndampet under redusert trykk som ga α-anomeren av produkt **10** som fast stoff (94%, 9.94 g, 24.3 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 4.81 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 2.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 2.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.56, 169.91, 169.85, 169.53, 86.68, 77.48, 77.36, 77.16, 76.84, 72.24, 70.69, 70.26, 67.27, 61.05, 20.74, 20.72, 20.69, 20.62.

4.2.3.2 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**)



Bifasiske glykosyleringsreaksjoner

Synteser ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²²

4.2.3.2.1 Med bruk av 1.0 M NaOH (aq) og TBAB

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (1.0 g, 2.4 mmol, 1.5 ekv), vanillin (0.25 g, 1.6 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (0.26 g, 0.81 mmol, 0.5 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (8.0 mL) og 1.0 M NaOH (8.0 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt over natta ved 40°C, før det ble tilsatt EtOAc (15 mL). Fasene ble skilt, og organisk fase ble vasket med vann (3x15 mL), mettet vandig NaCl (15mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Råoljen ble rensset med omkrystallisering i etanol til produkt **30** (42%, 0.34 g, 0.70 mmol), Rf: 0.62 (heksan: EtOAc, 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 – 5.30 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 2H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 10.0, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.07 (2s, 6H), 2.05 (2s, 6H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.02, 170.64, 170.37, 169.52, 169.38, 151.24, 151.16, 132.99, 125.49, 118.37, 110.95, 99.88, 72.54, 72.42, 71.18, 68.41, 62.03, 56.26, 20.82, 20.76, 20.73.

4.2.3.2.2 Med bruk av 0.25 M K₂CO₃ (aq) og TBAB

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (2.3 g, 5.6 mmol, 1.5 ekv), vanillin (0.57 g, 3.8 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (0.60 g, 1.9 mmol, 0.5 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (12 mL) og 0.25 M K₂CO₃ (12 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt over natta ved 40°C, før det ble tilsatt EtOAc (25 mL). Fasene ble skilt, og organisk fase ble vasket med vann (3x30 mL), mettet vandig NaCl (30mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Råoljen ble rensset med omkrystallisering i etanol til rent produkt **30** (41%, 0.75 g, 1.6 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (s, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.29 – 7.17 (m, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 2H), 5.24 – 5.12 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.28 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.3, 2.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 4H), 2.14 – 1.99 (m, 12H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):δ 191.05, 169.53, 151.24, 132.99, 125.52, 118.35, 110.90, 99.88, 72.53, 72.41, 71.16, 68.39, 62.03, 56.26, 20.84, 20.76.

4.2.3.2.3 Med bruk av 0.5 M K₂CO₃ (aq) og TBAB

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (9.4 g, 23 mmol, 1.5 ekv), vanillin (2.3 g, 15 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (2.5 g, 7.6 mmol, 0.5 ekv) ble løst i CH₂Cl₂(45 mL) og 0.5 M K₂CO₃ (45 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt over natta ved 40°C, før det ble tilsatt EtOAc (90 mL). Fasene ble skilt, og organisk fase ble vasket med vann (3x60 mL), mettet vandig NaCl (60

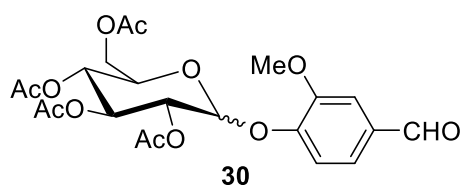
mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Råoljen ble rensed med omkrystallisering i etanol til rent produkt **30** (53%, 3.9 g, 8.1 mmol).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.89 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 2H), 5.24 – 5.11 (m, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 59 4.18 (dd, J = 12.3, 2.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (ddd, J = 9.9, 5.2, 2.6 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 10.6, 2.0 Hz, 13H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.04, 170.65, 170.37, 169.52, 169.38, 151.24, 151.15, 132.97, 125.50, 118.34, 110.90, 99.87, 72.52, 72.40, 71.15, 68.38, 62.01, 56.24, 20.83, 20.76, 20.74.

4.2.4 Glykosylering strategi 4 – Koenigs-Knorr-reaksjon

4.2.4.1 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**)

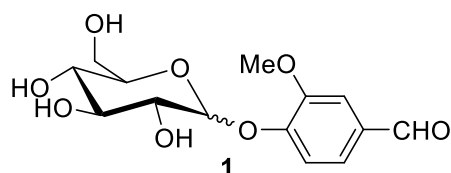


Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Miyagawa *et al.*⁵³

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid **10** (0.22 g, 0.54 mmol, 1.0 ekv) og vanillin (0.081g, 0.54 mmol, 1.0 ekv) ble løst i pyridin (2.5mL) ved 0°C. Ag₂O (0.13g, 0.54 mmol) ble tilsatt og reaksjonen sto ved røring i romtemperatur over natta. Reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom Celite med CH₂Cl₂, vasket med mettend vandig NaHCO₃ (3x25 mL), vann (2x25 mL) og mettend vandig NaCl (25 mL), før organisk fase ble tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Deretter ble råoljen forsøkt rensed med flash kolonnekromatografi (heksan:EtOAc , 1:1 → 1:2). NMR viste ingen produktdannelse.

4.2.5 Glykosylering strategi 5

4.2.5.1 Syntese av målmolekylet 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (**1**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Qiu og Fairbanks.⁷⁷

Til en løsning av D-glukose **19** (0.5 g, 2.8 mmol, 1.0 ekv) i vann (3.0 mL) og trietylamin (3.9mL, 28 mmol, 10 ekv) ble det tilsatt vanillin **9** (0.84g, 5.6 mmol, 2.0 ekv). Løsningen ble rørt

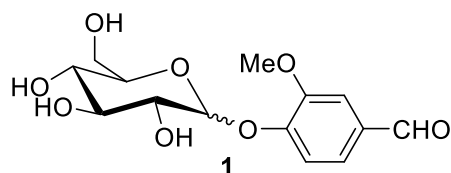
kraftig i 10 min og avkjølt til -10°C med kryostat, tilsatt DMC **21** (1.4 g, 8.2 mmol, 3 ekv.), og rørt i 30 min før den ble brakt til romtemperatur.

Løsningen ble fortynnet med vann (20 mL) og nøytralisert til pH 7 med eddiksyre. Deretter ble organisk fase ekstrahert med eter (2x10 mL) og vasket med vann (10 mL). Vannfasene ble samlet og fortynnet med 25% NH_4OH (2x20 mL) og dampet inn under redusert trykk.

NMR av råproduktet viste flere uidentifiserte forurensninger, så blandingen ble løst i mettet vandig Na_2CO_3 (50mL), vasket med CH_2Cl_2 (3x50 mL), MeOH (2x50mL) og dampet inn under redusert trykk.

NMR av råproduktet viste produktdannelse av **1** og ukjent forurensning, men videre arbeid ble ikke utført på grunn av manglende tid.

4.3 Syntese av målmolekylet 4-formyl-2-metoksifenyl-D-glukopyranosid (**1**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Miyagawa *et al.*⁵³

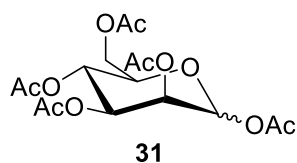
Til en løsning av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid **30** (0.48 g, 1.0 mmol) i metanol (40 mL) ved 0°C ble det dråpevis tilsatt 25% NaOMe i metanol (0.92 mL). Løsningen ble rørt ved romtemperatur i 1 time, før pH ble nøytralisert ved å filtreres gjennom DOWEX 50W-X8 kationbytteresin (ca 0.5 g), konsentrert under redusert trykk og ga målmolekyl **1** (95%, 0.30 g, 0.95 mmol).

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 9.75 (s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.31 – 5.21 (m, 1H), 4.79 (s, 24H), 3.98 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O): δ 194.74, 151.11, 148.88, 130.99, 126.68, 114.81, 111.28, 99.57, 76.22, 75.39, 72.64, 69.20, 60.40, 55.84.

4.4 Syntese mot 4-formyl-2-metoksifenyl-D-mannopyranosid (2)

4.4.1 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosid (33)



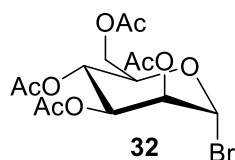
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Wu *et al.*⁵¹

En løsning av D-mannose **7** (5.0 g, 28 mmol, 1.0 ekv) og Ac₂O (25 mL, 320 mmol, 11.4 ekv) i pyridin (50 mL) sto på røring i 24 timer ved romtemperatur og deretter oppkonsentrert under redusert trykk og løst i CH₂Cl₂ (20 mL). Organisk fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x20 mL), 1M HCl (3x20 mL) og mettet vandig NaCl (20 mL), tørket med Na₂SO₄ og inndampet under redusert trykk. Inndamping med toluen gjentatte ganger ble benyttet for å fjerne rester av pyridin. Dette ga peracetyllert mannose **31** som en brun olje (89%, 9.7 g, 24,7 mmol) med et forhold mellom anomerene $\alpha:\beta=1:1.9$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.48 (dd, $J = 3.3, 1.2$ Hz, 2H), 5.38 – 5.22 (m, 5H), 5.12 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 2H), 4.28 (ddd, $J = 12.4, 10.2, 5.1$ Hz, 3H), 4.17 – 4.09 (m, 4H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.80 (ddd, $J = 9.8, 5.3, 2.4$ Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 13H), 2.13 – 1.97 (m, 37H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 170.77, 170.32, 170.11, 169.92, 169.69, 168.49, 168.18, 90.72, 90.54, 77.48, 77.16, 76.84, 73.42, 70.77, 70.73, 68.85, 68.45, 68.30, 65.65, 65.52, 62.22, 62.18, 60.51, 21.16, 20.98, 20.89, 20.87, 20.84, 20.79, 20.76, 20.65, 14.32.

4.4.2 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid (32)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Huang.⁸¹

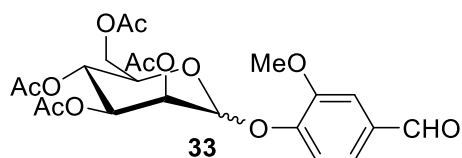
HBr i eddiksyre (33%, 100 mL) ble tilsatt dråpevis til 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranose **31** (9.6 g, 24.6 mmol) ved 0°C og brakt til romtemperatur. Etter røring ved romtemperatur i to timer ble løsningen fortynnet med CH₂Cl₂ (250 mL), vasket forsiktig med

isvann, tørket med MgSO₄ og inndampet under redusert trykk til rent produkt, α -anomer av mannosylbromid **32** (77%, 7.8 g, 18.9 mmol).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.28 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.2, 3.4$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.20 (dddd, $J = 10.2, 5.0, 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 12.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 9H), 1.99 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.02, 170.69, 169.85, 169.71, 83.15, 77.48, 77.16, 76.84, 72.93, 72.25, 68.05, 65.42, 61.57, 20.86, 20.82, 20.77, 20.74, 20.67.

4.4.3 Syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (**33**)

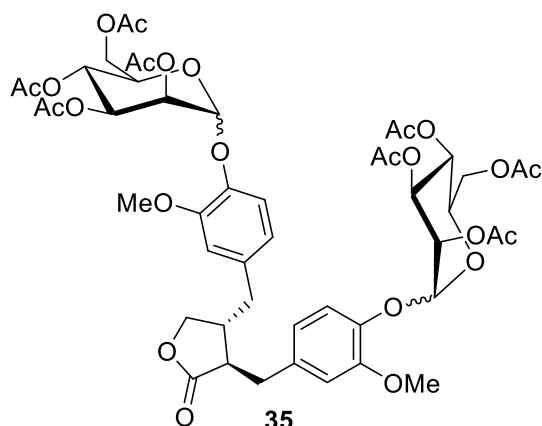


Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²²

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid **32** (2.6 g, 6.3 mmol, 1.3 ekv), vanillin (0.75 g, 4.9 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (0.66 g, 2.0 mmol, 0.42 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (15 mL) og 0.5 M K₂CO₃ (15 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt i 3 timer ved 40°C, før det ble tilsatt EtOAc (70 mL). Fasene ble skilt og organisk fase ble vasket med vann (3x50 mL), mettet vandig NaCl (50 mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Råoljen ble forsøkt rensert med både omkrystallisering i etanol og flash kolonnekromatografi, men ga ikke isolert produkt. NMR av råoljen viser dannelse av produkt **33** til ca 25% utbytte (beregnet fra ¹³C-NMR).

4.5 Syntese mot matairesinol-4,4-di-O-D-mannosid (**5**)

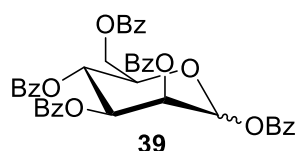
4.5.1 Forsøk på syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (**35**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²²

2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosylbromid **32** (1.36 g, 3.3 mmol, 3 ekv), vanillin (0.4 g, 1.1 mmol, 1.0 ekv) og TBAB (0.2 g, 0.62 mmol, 0.56 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (5 mL) og 0.5 M K₂CO₃ (5 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt i 3 timer ved 40°C, før det ble tilsatt EtOAc (70 mL). Fasene ble skilt og organisk fase ble vasket med vann (3x50 mL), mettet vandig NaCl (50 mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk. Det ble ikke identifisert produkt **35** med glykosidbinding ved analyse av spektrale data fra NMR.

4.5.2 Syntese av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-mannopyranose (**39**)



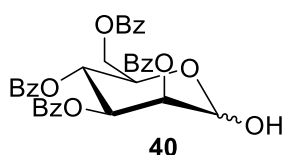
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Brimble *et al.*⁵²

D-mannose **7** (2.0 g, 11.1 mmol, 1.0 ekv) og DMAP (0.04 g, 0.32 mmol, 0.03 ekv) ble løst i pyridin (24 mL). Ved 0 °C ble benzoylchlorid (8.0 mL, 69 mmol, 6.2 ekv) tilsatt dråpevis før løsningen sto ved romtemperatur i 16 timer. Løsningen ble inndampet under redusert trykk, fortynnet med CH₂Cl₂ (50 mL) og tilsatt 10g is, vasket med mettet vandig NaCl (50 mL), 1M HCl (50 mL), mettet vandig NaHCO₃ (5x50 mL) og mettet vandig NaCl (50 mL). Organisk fase ble deretter tørket med MgSO₄ og dampet inn til perbenzoylert mannose **39** (73%, 5.7 g, 8.1 mmol)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 – 8.07 (m, 9H), 8.01 – 7.84 (m, 6H), 7.73 – 7.22 (m, 25H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.25 – 6.06 (m, 2H), 5.83 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.82 – 4.68 (m, 1H), 4.64 – 4.48 (m, 1H), 4.39 (ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.36 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 166.22, 165.70, 165.60, 165.40, 164.23, 162.48, 137.98, 134.66, 133.87, 133.68, 133.53, 133.19, 130.69, 130.26, 130.13, 130.08, 129.97, 129.93, 129.89, 129.49, 129.15, 129.00, 128.97, 128.89, 128.82, 128.78, 128.64, 128.61, 128.56, 128.54, 128.49, 128.34, 125.42, 91.37, 77.48, 77.16, 76.84, 73.44, 71.68, 71.32, 69.53, 66.53, 62.78, 21.57.

4.5.3 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (**40**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Pilgrim *et al.*⁸⁴

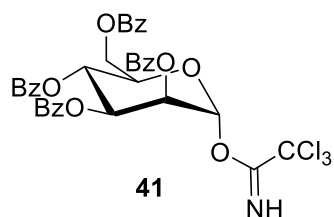
1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-mannopyranose **39** (4.6 g, 6.5 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH_2Cl_2 (30 mL), avkjølt til 0 °C og tilsatt HBr i eddiksyre (33%, 12 mL) og sto over natta ved romtemperatur. Løsningen ble fortynnet med eter (50mL) og nøytralisert med is (10 g), vasket med vann (50 mL), mettet vandig NaHCO_3 (50 mL), vann (50 mL), mettet vandig NaCl (50 mL), tørket med Na_2SO_4 før løsemiddel ble dampet vekk under redusert trykk.

Resterende råprodukt (5.3g) ble løst i aceton (100 mL) og vann (2 mL), og tilsatt Ag_2CO_3 (1.0g, 3.8 mmol, 0,58 ekv) før den sto over natta ved romtemperatur. Løsningen ble filtrert gjennom Celite, deretter tørket med MgSO_4 og konsentrert under redusert trykk til produkt tetra benzoylmannose **40** (82%, 3.2g, 5.3 mmol) som hvitt fast stoff.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (dt, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 5H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.67 – 7.51 (m, 4H), 7.55 – 7.32 (m, 11H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.17 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.68 (dt, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.55 – 4.42 (m, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 171.82, 166.52, 165.75, 165.65, 133.91, 133.58, 133.32, 133.23, 130.34, 129.98, 129.95, 129.90, 129.41, 129.21, 129.14, 128.70, 128.62, 128.59, 128.44, 92.52, 77.48, 77.16, 76.84, 71.02, 69.94, 69.02, 67.02, 62.89, 31.72, 22.79, 14.26.

4.5.4 Syntese av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosyl trikloracetimidat (**41**)



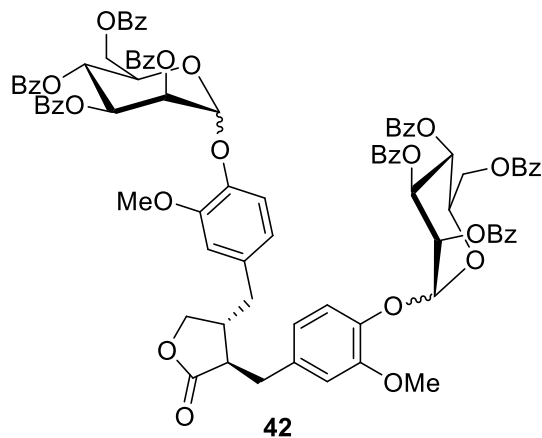
Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Brimble *et al.*⁵²

2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid **40** (1.1 g, 1.8 mmol, 1.0 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (20 mL) og tilsatt K₂CO₃ (0.45 g, 3.26 mmol, 1.8 ekv). Løsningen ble rørt i 10 minutter før CCl₃CN (0.9 mL, 8.97 mmol, 5.0 ekv) ble tilsatt dråpevis, og løsningen sto i 3 døgn ved romtemperatur. Deretter ble løsningen filtrert, vasket med mettet vandig NaHCO₃ (20 mL), mettet vandig NaCl (20 mL), tørket med Na₂SO₄ og dampet inn til produkt **41** (94%, 1.25 g, 1.69 mmol)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 7.95 (ddt, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 4H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.53 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.21 (m, 7H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.11 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.89 – 5.73 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (ddd, *J* = 10.2, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 166.17, 165.62, 165.51, 165.25, 160.01, 133.83, 133.73, 133.49, 133.24, 130.09, 130.00, 129.91, 129.07, 128.96, 128.88, 128.81, 128.63, 128.58, 128.52, 94.80, 90.77, 77.48, 77.16, 76.84, 71.68, 69.95, 68.98, 66.19, 62.51.

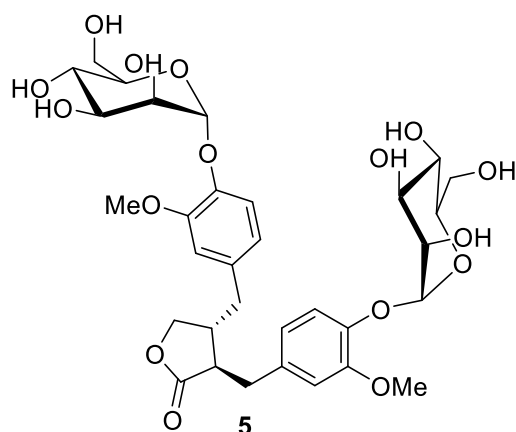
4.5.5 Syntese av matairesinol-4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (**42**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Ekholm *et al.*²⁰

2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosyl trikloracetimidat **41** (0.60g, 0.81 mmol, 2.6 ekv) og matairesinol **4** (0.113g, 0.31 mmol, 1.0 ekv) og aktiverte 4Å molekylsiler (0.1g) ble løst i CH₂Cl₂ (10mL) før BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.3 mmol, 1.0 ekv) ble tilsatt ved 0 °C. Etter 2 timer ble løsningen varmet til romtemperatur, vasket med mettet vandig NaHCO₃ (10 mL), tørket med Na₂SO₄ og dampet inn under redusert trykk. Ved undersøkelse av råprodukt med HPLC og MALDI-TOF ble det observert mulig dannet produkt **42** og matairesinol-mono-tetrabenzoylmannosid.

4.5.6 Syntese av matairesinol-4,4-di-D-mannopyranosid (**5**)



Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Ekholm *et al.*²⁰

Råolje av matairesinol-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid **42** (73 mg) ble løst i en blanding av metanol/THF/H₂O/Et₃N (2.5 ml/3 mL/0.5 mL/1 mL) ved 55°C og sto med røring i 4 døgn. Prøven ble dampet inn under redusert trykk. Da analyse med NMR var utfordrende, ble det bestemt at råproduktet skulle undersøkes på HPLC og MALDI-TOF, men disse analysene ble ikke utført innenfor tidsskjemaet for dette masterprosjektet.

4.6 Syntese mot vanillinglykosid av β-MOS (**3**)

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Wu *et al.*⁵¹

4.6.1 Syntese av peracetylte mannener (**37**)

En løsning av β-MOS (**36**) (0.95 g) og Ac₂O (15 mL, 160 mmol) i pyridin (15 mL) sto på røring i 24 timer ved romtemperatur og ble deretter oppkonsentrert under redusert trykk og løst i CH₂Cl₂ (30 mL). Organisk fase ble vasket med mettet vandig NaHCO₃ (3x30mL), 1M HCl (3x30 mL) og mettet vandig NaCl (30 mL), tørket med Na₂SO₄ og inndampet under redusert trykk. Azeotropdestillering med toluen ble benyttet for å fjerne rester av pyridin. Dette ga peracetylte mannener (**37**) (68%, 1.2g)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 – 5.59 (m, 1H), 5.48 – 5.37 (m, 1H), 5.37 – 5.23 (m, 1H), 5.23 – 5.13 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 5.00 – 4.88 (m, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 3.96 (m, 6H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 10H), 2.27 – 2.07 (m, 7H), 2.08 (d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 2.07 – 1.93 (m, 27H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 7H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.22, 170.59, 170.20, 169.90, 169.88, 169.38, 166.48, 92.16, 92.10, 89.30, 77.48, 77.16, 76.84, 71.04, 69.91, 69.55, 69.41, 68.72, 68.38, 68.13, 62.84, 62.31, 60.70, 60.45, 22.21, 21.08, 20.90, 20.85, 20.76, 20.73, 20.70, 20.65, 20.59, 20.53, 14.24.

4.6.2 Syntese av peracetylerede mannanbromider (**38**)

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Huang.⁸¹

HBr i eddiksyre (33%, 10mL) ble tilsatt dråpevis til peracetylerede mannaner (**37**) (1.5 g) ved 0°C. Etter røring ved romtemperatur i to timer ble løsningen fortynnet med CH₂Cl₂ (100mL), vasket forsiktig med isvann, tørket med MgSO₄ og inndampet under redusert trykk som ga mannanbromider **38** (1.1g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 4H), 6.56 – 6.44 (m, 1H), 5.45 – 5.32 (m, 1H), 5.35 – 5.19 (m, 2H), 5.23 – 4.98 (m, 1H), 4.98 – 4.78 (m, 2H), 4.68 (td, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 4.25 – 3.87 (m, 4H), 3.87 – 3.59 (m, 2H), 2.14 – 1.99 (m, 4H), 2.04 – 1.83 (m, 26H), 1.86 (s, 1H).

4.6.3 Forsøk på syntese av peracetylerede mannanvanilliner (**43**)

Syntesen ble utført i henhold til det publiserte arbeid av Yan *et al.*²²

Mannanbromider **38** (1.1 g), vanillin (0.2 g, 1.3 mmol, 1.5 ekv) og TBAB (0.20 g, 0.62 mmol, 0.72 ekv) ble løst i CH₂Cl₂ (30 mL) og 0.5 M K₂CO₃ (30 mL). Den bifasiske reaksjonen ble rørt over natta ved 45°C, før det ble tilsatt EtOAc (70 mL). Fasene ble skilt og organisk fase ble vasket med vann (3x50 mL), mettet vandig NaCl (50mL), tørket med Na₂SO₄ og konsentrert under redusert trykk til 0.6 g råolje av produkt **43**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 5.51 – 5.08 (m, 4H), 4.40 – 4.02 (m, 6H), 3.99 – 3.89 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 3H), 2.23 – 1.96 (m, 32H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 190.99, 171.29, 169.95, 152.04, 147.38, 129.86, 127.63, 125.85, 114.59, 110.52, 108.94, 98.50, 77.48, 77.16, 76.84, 69.58, 69.29, 68.17, 62.35, 61.60, 60.50, 56.19, 56.09, 21.13, 20.80, 14.28.

5 Referanser

1. Eklund, P.; Lindholm, A.; Mikkola, J.-P.; Smeds, A.; Lehtilä, R.; Sjöholm, R., Synthesis of (–)-matairesinol,(–)-enterolactone, and (–)-enterodiol from the natural lignan hydroxymatairesinol. *Organic letters* **2003**, *5* (4), 491-493.
2. Slavin, J., Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients* **2013**, *5* (4), 1417-1435.
3. Chassaing, B.; Koren, O.; Goodrich, J. K.; Poole, A. C.; Srinivasan, S.; Ley, R. E.; Gewirtz, A. T., Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* **2015**, *519* (7541), 92-96.
4. Upadhyay, S.; Dixit, M., Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling. *Oxidative medicine and cellular longevity* **2015**, *2015*.
5. Campos, D.; Betalleluz-Pallardel, I.; Chirinos, R.; Aguilar-Galvez, A.; Noratto, G.; Pedreschi, R., Prebiotic effects of yacon (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. & Endl), a source of fructooligosaccharides and phenolic compounds with antioxidant activity. *Food Chemistry* **2012**, *135* (3), 1592-1599.
6. Manning, T. S.; Gibson, G. R., Prebiotics. *Best practice & research clinical gastroenterology* **2004**, *18* (2), 287-298.
7. Gibson, G. R.; Hutkins, R.; Sanders, M. E.; Prescott, S. L.; Reimer, R. A.; Salminen, S. J.; Scott, K.; Stanton, C.; Swanson, K. S.; Cani, P. D., Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* **2017**, *14* (8), 491.
8. de Paulo Farias, D.; de Araújo, F. F.; Neri-Numa, I. A.; Pastore, G. M., Prebiotics: Trends in food, health and technological applications. *Trends in food science & technology* **2019**, *93*, 23-35.
9. Cummings, J.; Macfarlane, G., The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology* **1991**, *70* (6), 443-459.
10. Barsett, H.; Ebringerová, A.; Harding, S.; Heinze, T.; Hromádková, Z.; Muzzarelli, C.; Muzzarelli, R.; Paulsen, B.; ELSEOUD, O., *Polysaccharides I: Structure, characterisation and use*. Springer Science & Business Media: 2005; Vol. 186.
11. Theilmann, M. C.; Goh, Y. J.; Nielsen, K. F.; Klaenhammer, T. R.; Barrangou, R.; Abou Hachem, M., *Lactobacillus acidophilus* metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. *MBio* **2017**, *8* (6).
12. Alves-Santos, A. M.; Sugizaki, C. S. A.; Lima, G. C.; Naves, M. M. V., Prebiotic effect of dietary polyphenols: A systematic review. *Journal of Functional Foods* **2020**, *74*, 104169.
13. Karakaya, S., Bioavailability of phenolic compounds. *Critical reviews in food science and nutrition* **2004**, *44* (6), 453-464.
14. Cummings, J. H.; Macfarlane, G. T., Gastrointestinal effects of prebiotics. *British Journal of Nutrition* **2002**, *87* (S2), S145-S151.
15. Johnson, J. B.; Mani, J. S.; Broszczak, D.; Prasad, S. S.; Ekanayake, C. P.; Strappe, P.; Valeris, P.; Naiker, M., Hitting the sweet spot: A systematic review of the bioactivity and health benefits of phenolic glycosides from medicinally used plants. *Phytotherapy Research* **2021**.
16. Landete, J., Plant and mammalian lignans: A review of source, intake, metabolism, intestinal bacteria and health. *Food research international* **2012**, *46* (1), 410-424.
17. Scheller, H. V.; Ulvskov, P., Hemicelluloses. *Annual review of plant biology* **2010**, *61*.

18. Holmbom, B.; Eckerman, C.; Eklund, P.; Hemming, J.; Nisula, L.; Reunanen, M.; Sjöholm, R.; Sundberg, A.; Sundberg, K.; Willför, S., Knots in trees—A new rich source of lignans. *Phytochemistry Reviews* **2003**, *2* (3), 331-340.
19. Michalak, L.; Gaby, J. C.; Lagos, L.; La Rosa, S. L.; Hvidsten, T. R.; Tétard-Jones, C.; Willats, W. G.; Terrapon, N.; Lombard, V.; Henrissat, B., Microbiota-directed fibre activates both targeted and secondary metabolic shifts in the distal gut. *Nature communications* **2020**, *11* (1), 1-15.
20. Ekholm, F. S.; Eklund, P.; Leino, R., A short semi-synthesis and complete NMR-spectroscopic characterization of the naturally occurring lignan glycoside matairesinol 4, 4'-di-O- β -d-diglycoside. *Carbohydrate research* **2010**, *345* (13), 1963-1967.
21. Shadrack, M.; Singh, Y.; Demchenko, A. V., Stereocontrolled α -Galactosylation under Cooperative Catalysis. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85* (24), 15936-15944.
22. Yan, S.; Ren, S.; Ding, N.; Li, Y., Concise total synthesis of acylated phenolic glycosides vitexnegheteroin A and ovatoside D. *Carbohydrate research* **2018**, *460*, 41-46.
23. Dewick, P., Secondary metabolism: the building blocks and construction mechanisms. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach* **2009**, 7-38.
24. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W., *Introduction to natural products chemistry*. Science press: 2012.
25. Lalchandama, K., Reappraising Fleming's snot and mould. *Mizo Academy of Sciences* **2020**, *20* (1), 29-42.
26. Organization, W. H. *World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019*; World Health Organization: 2019.
27. Chu, E., Clinical colorectal cancer: "ode to 5-fluorouracil". *Clinical colorectal cancer* **2007**, *6* (9), 609.
28. Xu, X.-H.; Yao, G.-M.; Li, Y.-M.; Lu, J.-H.; Lin, C.-J.; Wang, X.; Kong, C.-H., 5-Fluorouracil derivatives from the sponge *Phakellia fusca*. *Journal of natural products* **2003**, *66* (2), 285-288.
29. Todd, G. D.; Wohlers, D.; Citra, M. J., *Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids*. Agency for toxic substances and disease registry: 2003.
30. Markham, T. E.; Kotze, A. C.; Duggan, P. J.; Johnston, M. R., Reduction Chemistry of Natural Pyrethrins and Preliminary Insecticidal Activity of Reduced Pyrethrins. *Australian Journal of Chemistry* **2020**.
31. Dabiri, M.; Majdi, M.; Bahramnejad, B., Partial sequence isolation of DXS and AOS genes and gene expression analysis of terpenoids and pyrethrin biosynthetic pathway of *Chrysanthemum cinerariaefolium* under abiotic elicitation. *Acta Physiologiae Plantarum* **2020**, *42* (3), 1-15.
32. Cox, M. M.; Nelson, D. L., *Lehninger principles of biochemistry*. Wh Freeman: 2008.
33. Harmsen, R. A.; Tuveng, T. R.; Antonsen, S. G.; Eijsink, V. G.; Sørli, M., Can we make Chitosan by Enzymatic Deacetylation of Chitin? *Molecules* **2019**, *24* (21), 3862.
34. Osmani, D. Forsøk på syntese av monogalaktosyldiacylglyseroler og syntese av pakkemateriale til HPLC-kolonne for separasjon av oligosakkarider. Norwegian University of Life Sciences, Ås, 2020.
35. Hirsh, J., Heparin. *New England Journal of Medicine* **1991**, *324* (22), 1565-1574.
36. Damus, P. S.; Hicks, M.; Rosenberg, R. D., Anticoagulant action of heparin. *Nature* **1973**, *246* (5432), 355-357.
37. Ritchie, H.; Roser, M., Diet compositions. *Our World in Data* **2017**.
38. Jequier, E., Carbohydrates as a source of energy. *The American journal of clinical nutrition* **1994**, *59* (3), 682S-685S.
39. Henze, K.; Martin, W., Essence of mitochondria. *Nature* **2003**, *426* (6963), 127-128.

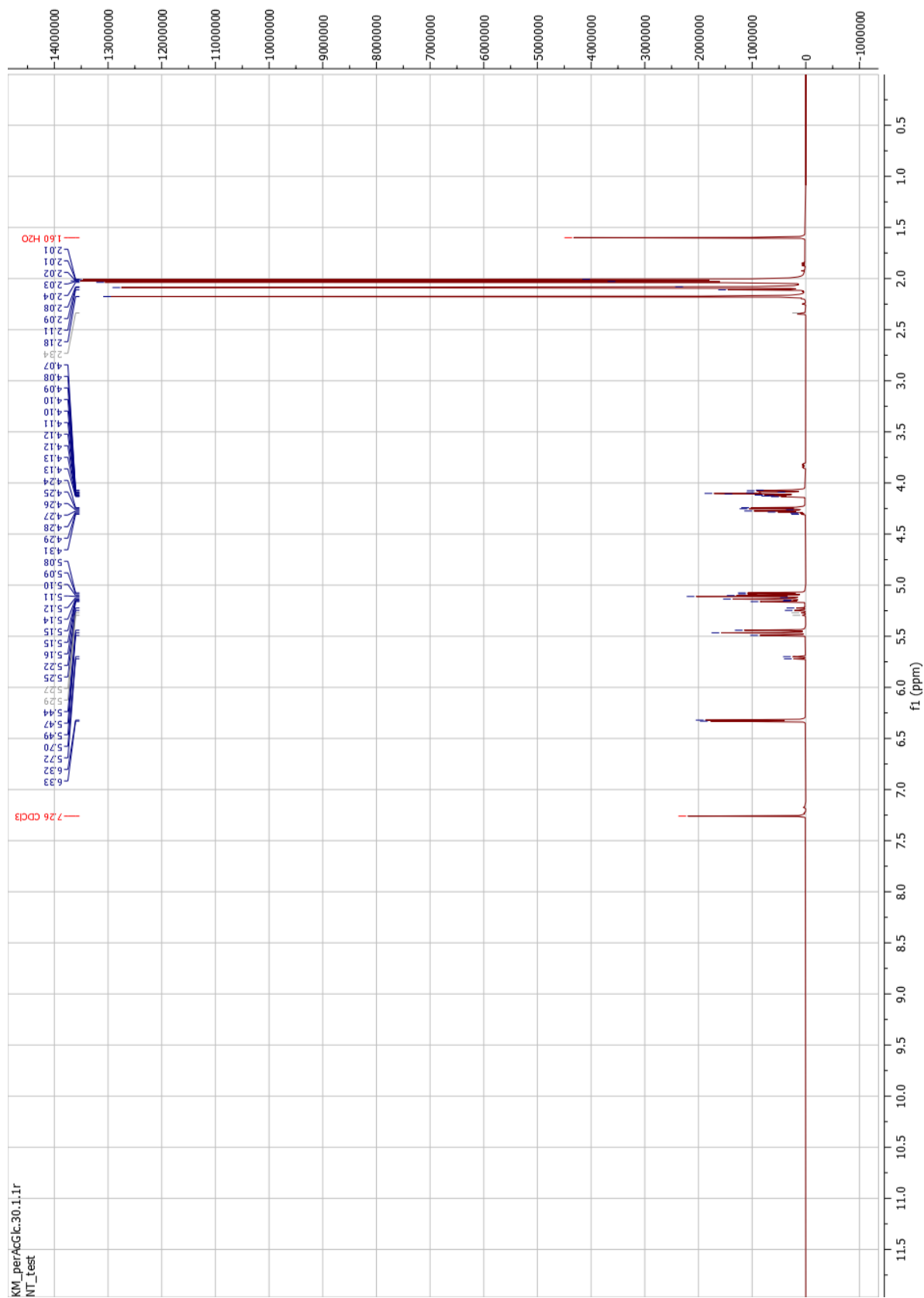
40. Van Kooyk, Y.; Rabinovich, G. A., Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. *Nature immunology* **2008**, *9* (6), 593-601.
41. Cummings, R. D., The repertoire of glycan determinants in the human glycome. *Molecular BioSystems* **2009**, *5* (10), 1087-1104.
42. Varki, A.; Cummings, R. D.; Esko, J. D.; Stanley, P.; Hart, G. W.; Aebi, M.; Darvill, A. G.; Kinoshita, T.; Packer, N. H.; Prestegard, J. H., Essentials of Glycobiology [internet]. **2015**.
43. Wisniak, J., Pierre-jean robiquet. *educación química* **2013**, *24*, 139-149.
44. Newton, G. W.; Schmidt, E. S.; Lewis, J. P.; Lawrence, R.; Conn, E., Amygdalin toxicity studies in rats predict chronic cyanide poisoning in humans. *Western Journal of Medicine* **1981**, *134* (2), 97.
45. Sauer, H.; Wollny, C.; Oster, I.; Tutdibi, E.; Gortner, L.; Gottschling, S.; Meyer, S., Severe cyanide poisoning from an alternative medicine treatment with amygdalin and apricot kernels in a 4-year-old child. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **2015**, *165* (9), 185-188.
46. Kren, V.; Martínková, L., Glycosides in medicine: "The role of glycosidic residue in biological activity". *Current medicinal chemistry* **2001**, *8* (11), 1303-1328.
47. Fairbanks, A. J., Applications of Shoda's reagent (DMC) and analogues for activation of the anomeric centre of unprotected carbohydrates. *Carbohydrate Research* **2021**, *499*, 108197.
48. Mydock, L. K.; Demchenko, A. V., Mechanism of chemical O-glycosylation: from early studies to recent discoveries. *Organic & biomolecular chemistry* **2010**, *8* (3), 497-510.
49. Lye, K. Syntese av 1, 2-O-dinonadekanoyl-3-O-galaktopyranosyl-glycerol: et marint galaktolipid. Norwegian University of Life Sciences, Ås, 2021.
50. Levy, D. E.; Fügedi, P., *The organic chemistry of sugars*. CRC Press: 2005.
51. Wu, L.; Sampson, N. S., Fucose, mannose, and β -N-acetylglucosamine glycopolymers initiate the mouse sperm acrosome reaction through convergent signaling pathways. *ACS chemical biology* **2014**, *9* (2), 468-475.
52. Brimble, M. A.; Kowalczyk, R.; Harris, P. W.; Dunbar, P. R.; Muir, V. J., Synthesis of fluorescein-labelled O-mannosylated peptides as components for synthetic vaccines: comparison of two synthetic strategies. *Organic & biomolecular chemistry* **2008**, *6* (1), 112-121.
53. Miyagawa, Y.; Mizukami, T.; Kamitakahara, H.; Takano, T., Synthesis and fundamental HSQC NMR data of monolignol β -glycosides, dihydromonolignol β -glycosides and p-hydroxybenzaldehyde derivative β -glycosides for the analysis of phenyl glycoside type lignin-carbohydrate complexes (LCCs). *Holzforschung* **2014**, *68* (7), 747-760.
54. Volbeda, A. G.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D., Protecting group strategies in carbohydrate chemistry. *Protecting Groups: Strategies and Applications in Carbohydrate Chemistry* **2019**, 1-27.
55. Weinreb, S.; Trost, B.; Fleming, I., Comprehensive organic synthesis. *Trost, BM; Fleming, I.(eds.)* **1991**, 5.
56. Crouch, R. D., Selective monodeprotection of bis-silyl ethers. *Tetrahedron* **2004**, *28* (60), 5833-5871.
57. Du, W.; Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J., Efficient, one-pot syntheses of biologically active α -linked glycolipids. *Chemical communications* **2007**, (23), 2336-2338.
58. Mycock, D. K.; Sherlock, A. E.; Glossop, P. A.; Hayes, C. J., Studies on DMDO-mediated benzylidene acetal oxidation. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (45), 6390-6392.
59. Baeschlin, D. K.; Chaperon, A. R.; Green, L. G.; Hahn, M. G.; Ince, S. J.; Ley, S. V., 1, 2-Diacetals in synthesis: total synthesis of a glycosylphosphatidylinositol anchor of Trypanosoma brucei. *Chemistry—A European Journal* **2000**, *6* (1), 172-186.

60. Mukaiyama, T.; Matsubara, K., Stereoselective synthesis of 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranosides and galactopyranosides by using a catalytic amount of tin (II) trifluoromethanesulfonate. *Chemistry letters* **1992**, 21 (9), 1755-1758.
61. Toshima, K.; Tatsuta, K., Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis. *Chemical reviews* **1993**, 93 (4), 1503-1531.
62. Koenigs, W.; Knorr, E., Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, 34 (1), 957-981.
63. Michael, A., On the synthesis of helicin and phenolglucoside. *Am. Chem. J* **1879**, 1, 305-312.
64. Fischer, E.; Armstrong, E., Over isomers of the aceto-halogen derivative of grape sugar and the synthesis of the glucosides. *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1901**, 34, 2885-2900.
65. Su, W.; Weng, Y.; Jiang, L.; Yang, Y.; Zhao, L.; Chen, Z.; Li, Z.; Li, J., Recent progress in the use of Vilsmeier-type reagents. *Organic Preparations and Procedures International* **2010**, 42 (6), 503-555.
66. Pestova, S.; Izmet'Ev, E.; Rubtsova, S.; Polukeev, A.; Kutchin, A., Synthesis of Thioglycosides with Nitrogen-Containing Heterocyclic Fragments. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2018**, 54 (7), 1041-1044.
67. Ogawa, T.; Matsui, M., A novel oxidative transformation: oxidative esterification. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, 98 (6), 1629-1630.
68. Lemieux, R.; Hendriks, K.; Stick, R.; James, K., Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Syntheses of α -linked disaccharides. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, 97 (14), 4056-4062.
69. Kleine, H. P.; Weinberg, D. V.; Kaufman, R. J.; Sidhu, R. S., Phase-transfer-catalyzed synthesis of 2, 3, 4, 6-tetra-O-acetyl- β -d-galactopyranosides. *Carbohydrate research* **1985**, 142 (2), 333-337.
70. Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S.-i., An efficient method for glycosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride. *Chemistry Letters* **1981**, 10 (3), 431-432.
71. Thiem, J.; Meyer, B., Synthesen mit Iod- und Bromtrimethylsilan in der Saccharidchemie. *Chemische Berichte* **1980**, 113 (9), 3075-3085.
72. Hadd, M. J.; Gervay, J., Glycosyl iodides are highly efficient donors under neutral conditions. *Carbohydrate research* **1999**, 320 (1-2), 61-69.
73. Schmidt, R. R.; Michel, J., Facile synthesis of α - and β -O-glycosyl imidates; preparation of glycosides and disaccharides. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1980**, 19 (9), 731-732.
74. Schmidt, R. R.; Michel, J., Direct o-glycosyl trichloroacetimidate formation, nucleophilicity of the anomeric oxygen atom. *Tetrahedron letters* **1984**, 25 (8), 821-824.
75. Schmidt, R. R.; Michel, J., O-(α -d-glucopyranosyl) trichloroacetimidate as a glucosyl donor. *Journal of Carbohydrate Chemistry* **1985**, 4 (2), 141-169.
76. Kanai, A.; Kamino, T.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S., Synthetic studies directed toward the assembly of the C-glycoside fragment of the telomerase inhibitor D8646-2-6. *Organic letters* **2003**, 5 (16), 2837-2839.
77. Qiu, X.; Fairbanks, A. J., Direct synthesis of para-nitrophenyl glycosides from reducing sugars in water. *Organic letters* **2020**, 22 (6), 2490-2493.
78. Lipp, B.; Kammer, L. M.; Küçükdisli, M.; Luque, A.; Kühnborn, J.; Pusch, S.; Matulevičiūtė, G.; Schollmeyer, D.; Šačkus, A.; Opatz, T., Visible Light-Induced Sulfonylation/Arylation of Styrenes in a Double Radical Three-Component Photoredox Reaction. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2019**, 25 (38), 8965-8969.

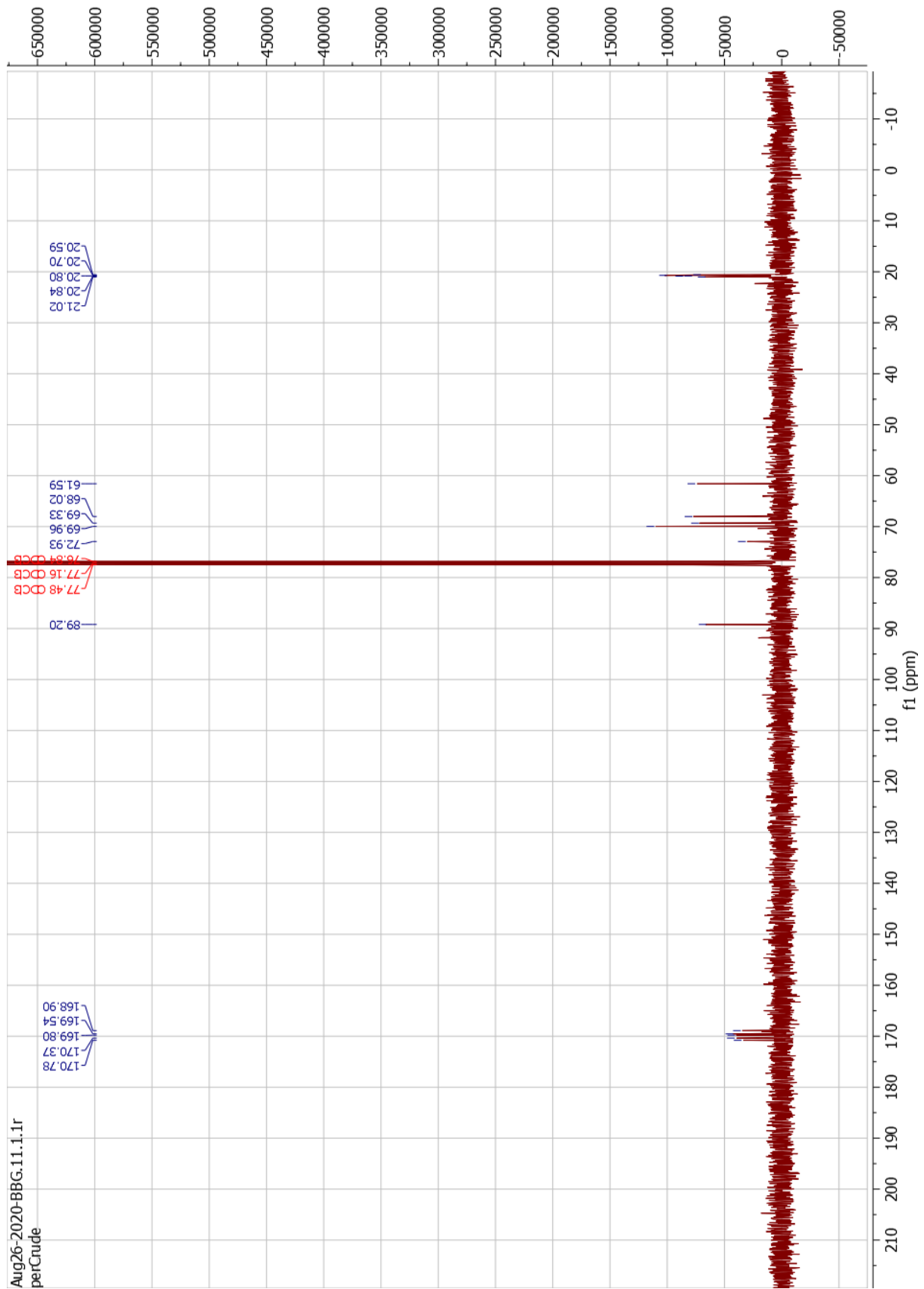
79. Zuffo, M.; Stucchi, A.; Campos-Salinas, J.; Cabello-Donayre, M.; Martínez-García, M.; Belmonte-Reche, E.; Pérez-Victoria, J.; Mergny, J.-L.; Freccero, M.; Morales, J. C., Carbohydrate-naphthalene diimide conjugates as potential antiparasitic drugs: Synthesis, evaluation and structure-activity studies. *European journal of medicinal chemistry* **2019**, *163*, 54-66.
80. Stanca-Kaposta, E. C.; Gamblin, D. P.; Cocinero, E. J.; Frey, J.; Kroemer, R. T.; Fairbanks, A. J.; Davis, B. G.; Simons, J. P., Solvent interactions and conformational choice in a core N-glycan segment: gas phase conformation of the central, branching trimannose unit and its singly hydrated complex. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (32), 10691-10696.
81. Huang, G., Synthesis and biological activities of galactose–aspirin conjugate prodrug designed for ADEPT and PMT. *Medicinal Chemistry Research* **2018**, *27* (3), 705-708.
82. Nóbrega, C.; Vázquez, J. T., Conformational Study of the Hydroxymethyl Group in α -D-mannose Derivatives. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14* (18), 2793-2801.
83. Ivlev, E.; Backinowsky, L.; Abronina, P.; Kononov, L., A Short and Simple Synthesis of Branched Mannooligosaccharides with I1-" CJ-Labelled.
84. Pilgrim, W.; Murphy, P. V., SnCl₄-and TiCl₄-catalyzed anomerization of acylated O- and S-glycosides: analysis of factors that lead to higher α : β anomer ratios and reaction rates. *The Journal of organic chemistry* **2010**, *75* (20), 6747-6755.

6 Vedlegg

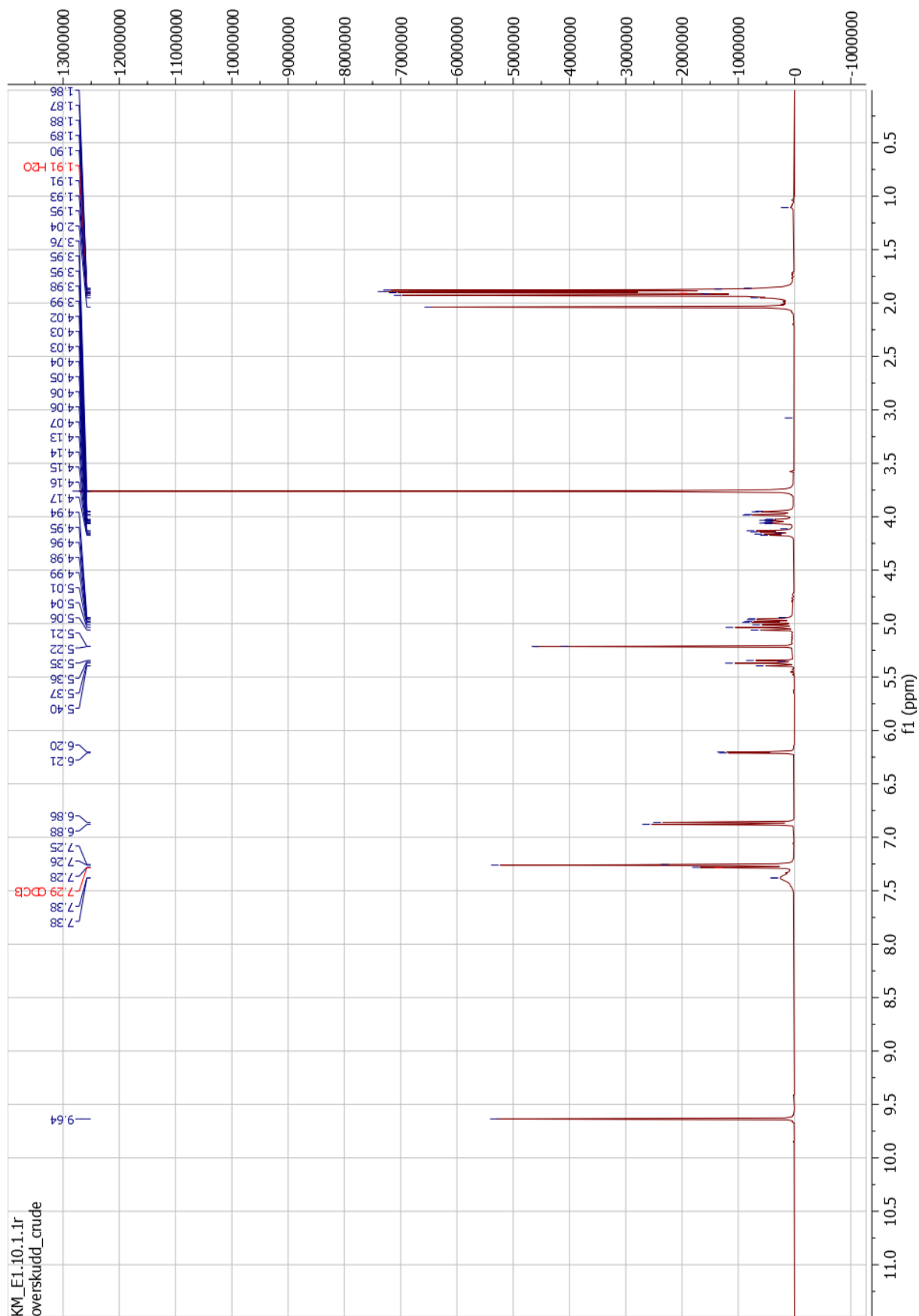
6.1 NMR-spektra



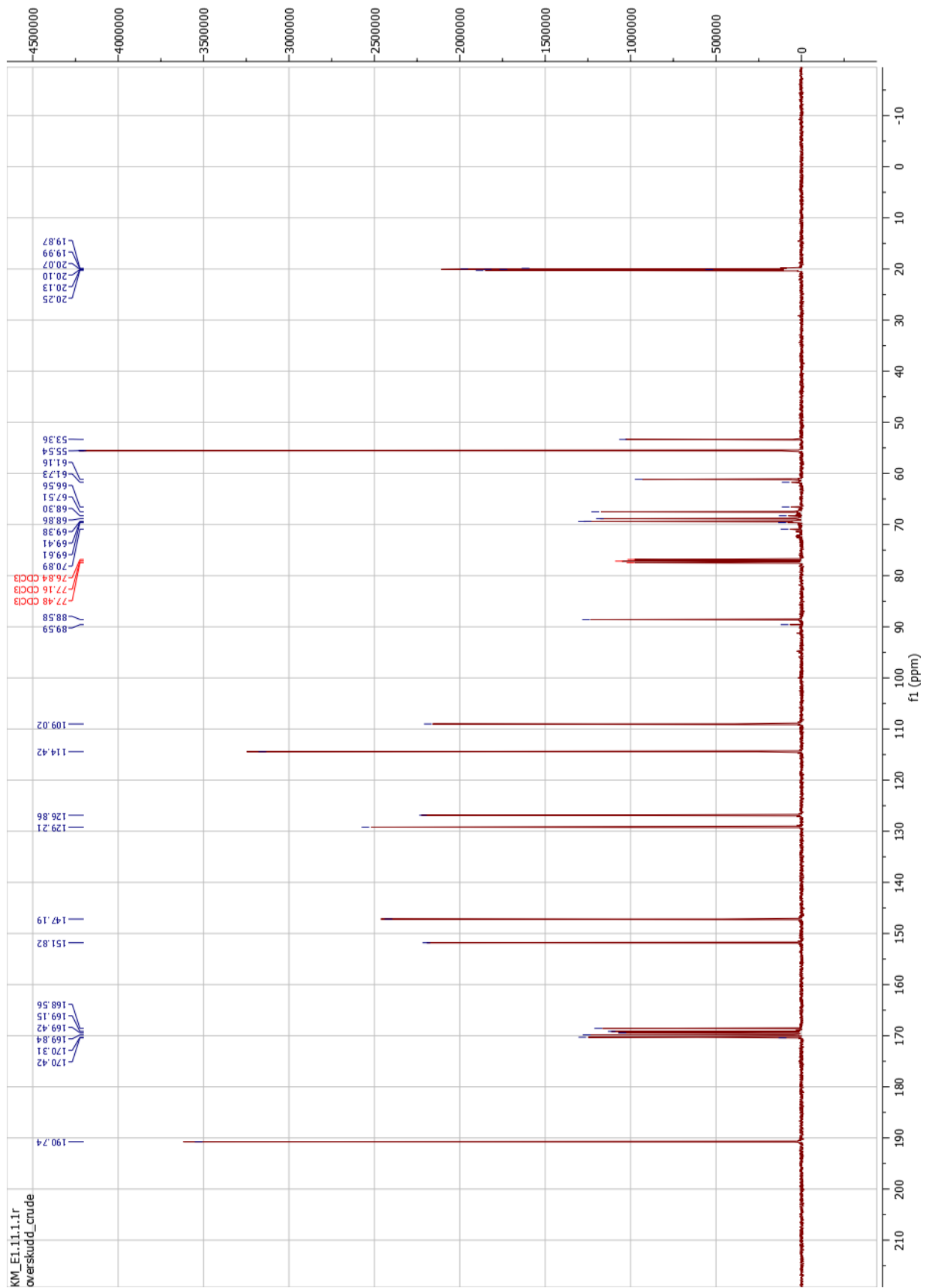
Figur 6-¹H-NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose (22)



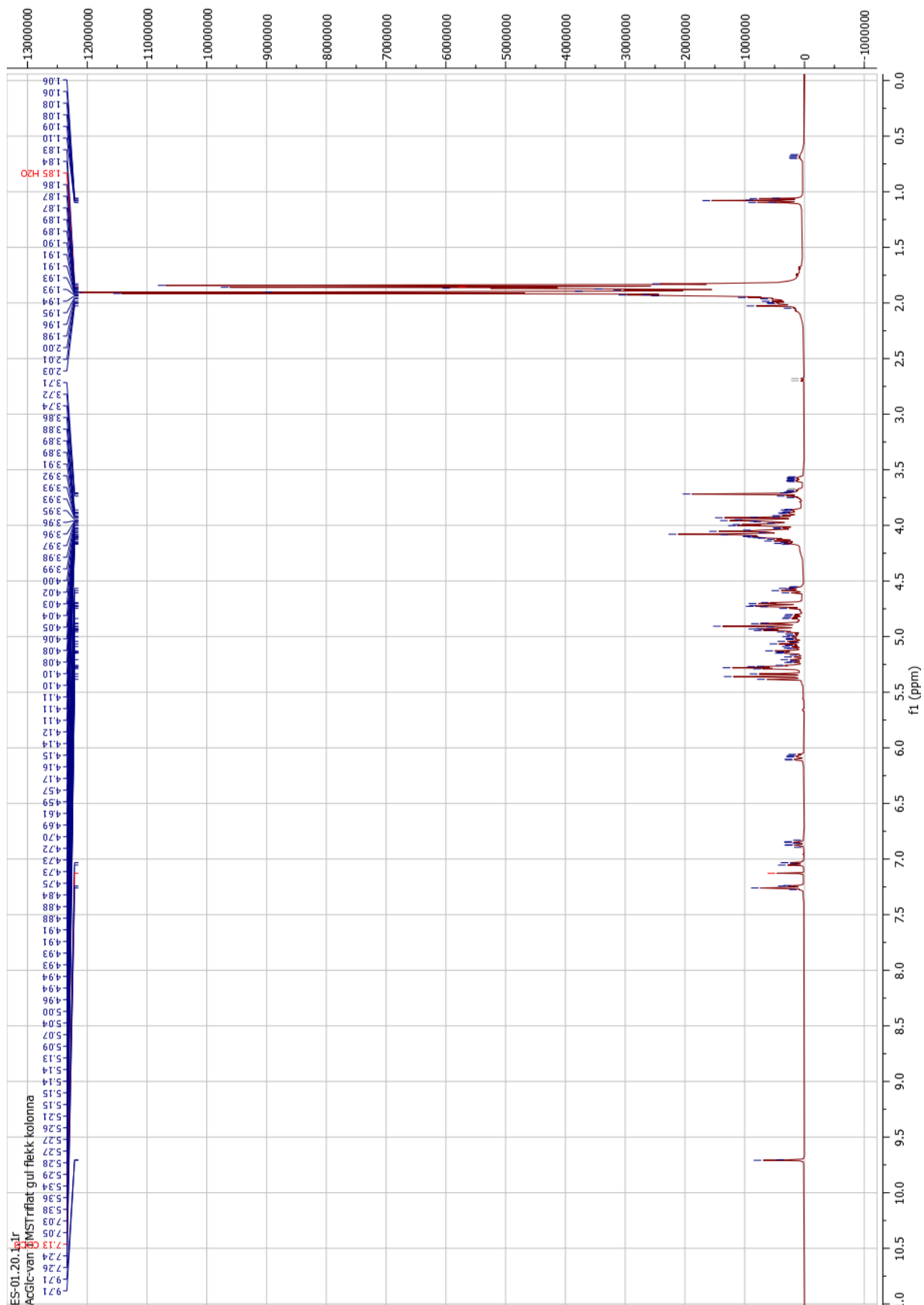
Figur 6-2 ^{13}C -NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glukopyranose (22)



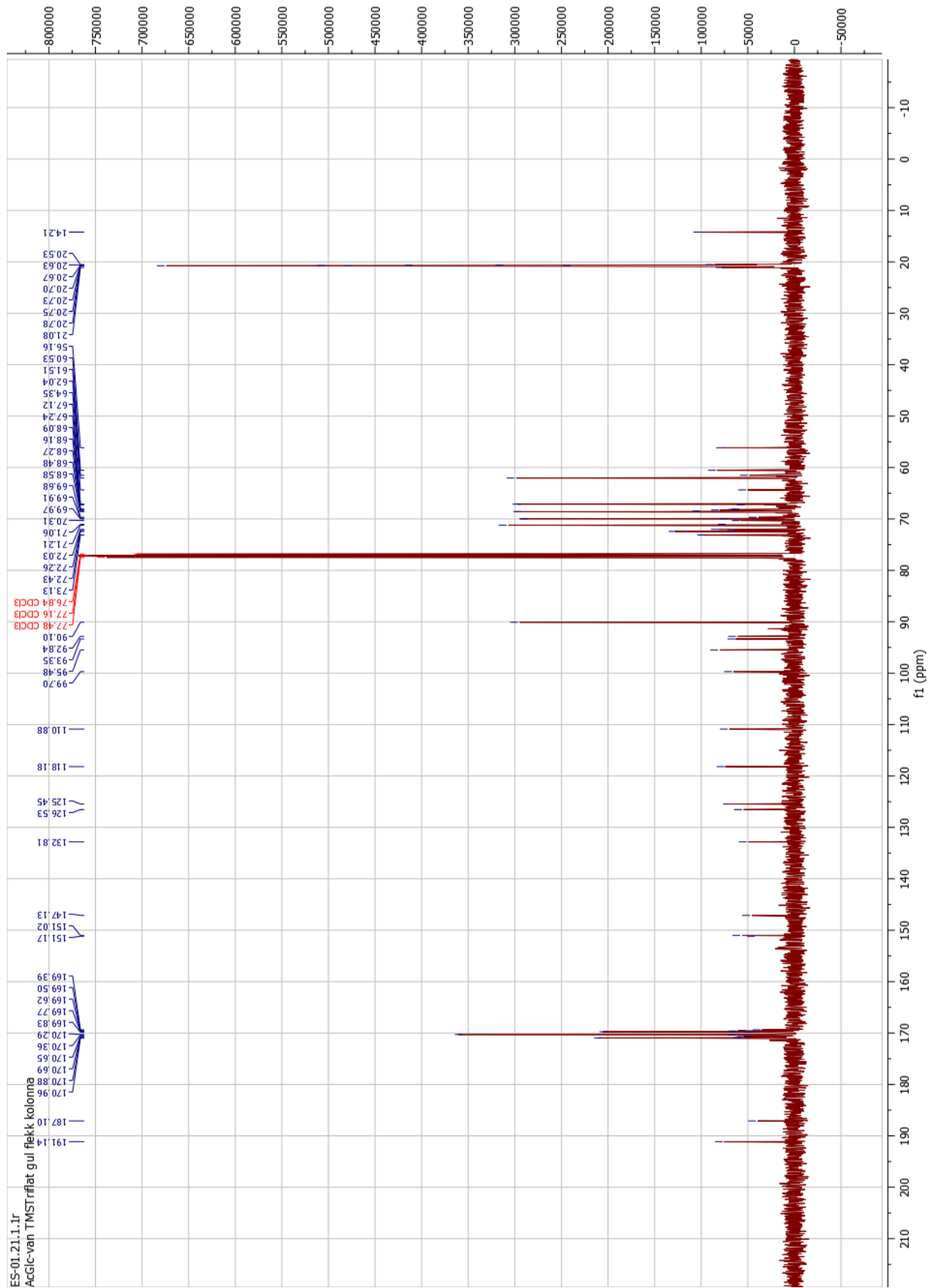
Figur 6-3 ¹H-NMR-spekter for forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (30) med BF₃EtO₂



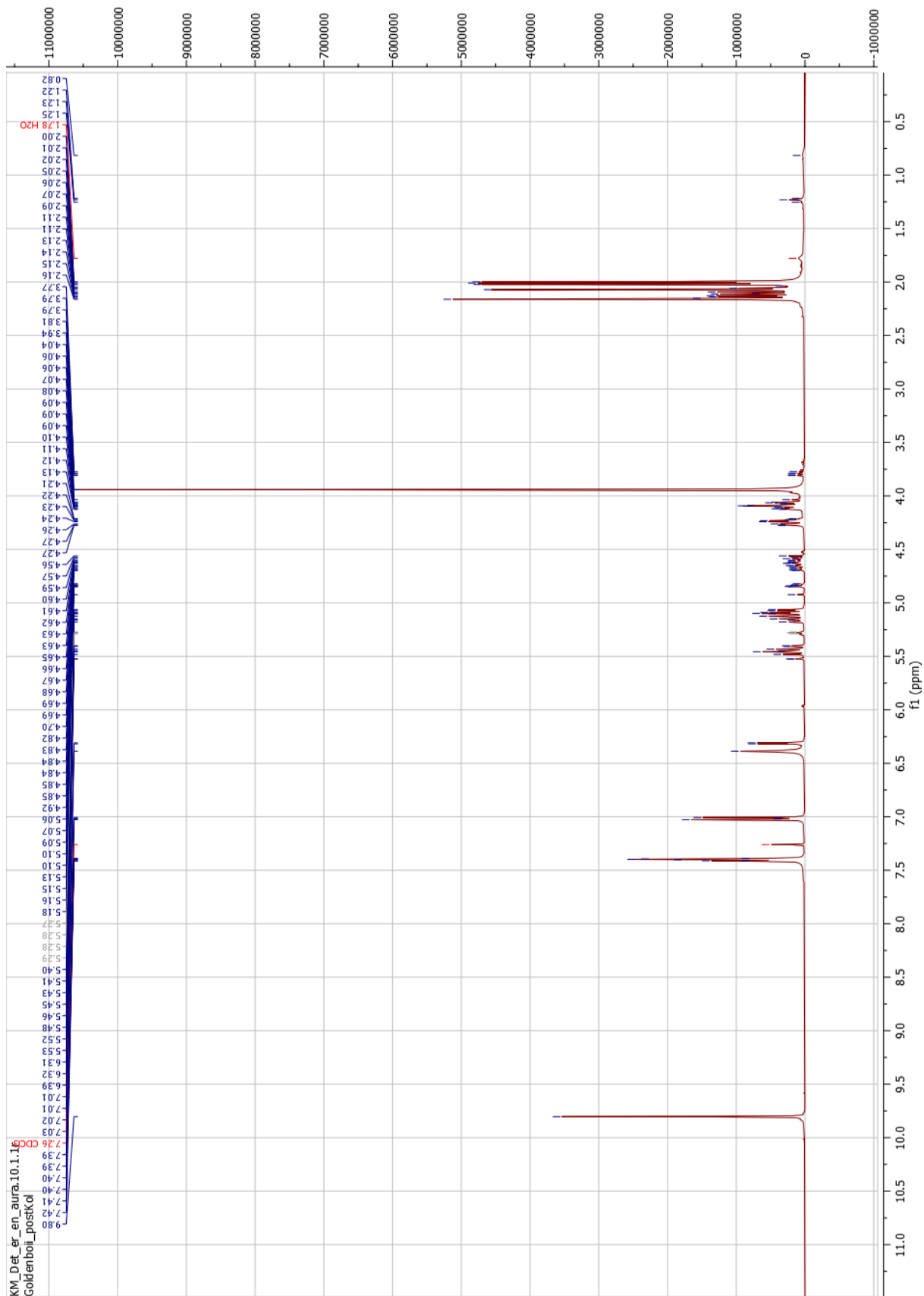
Figur 6-4 ¹³C-NMR-spekter for forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**) med BF₃EtO₂



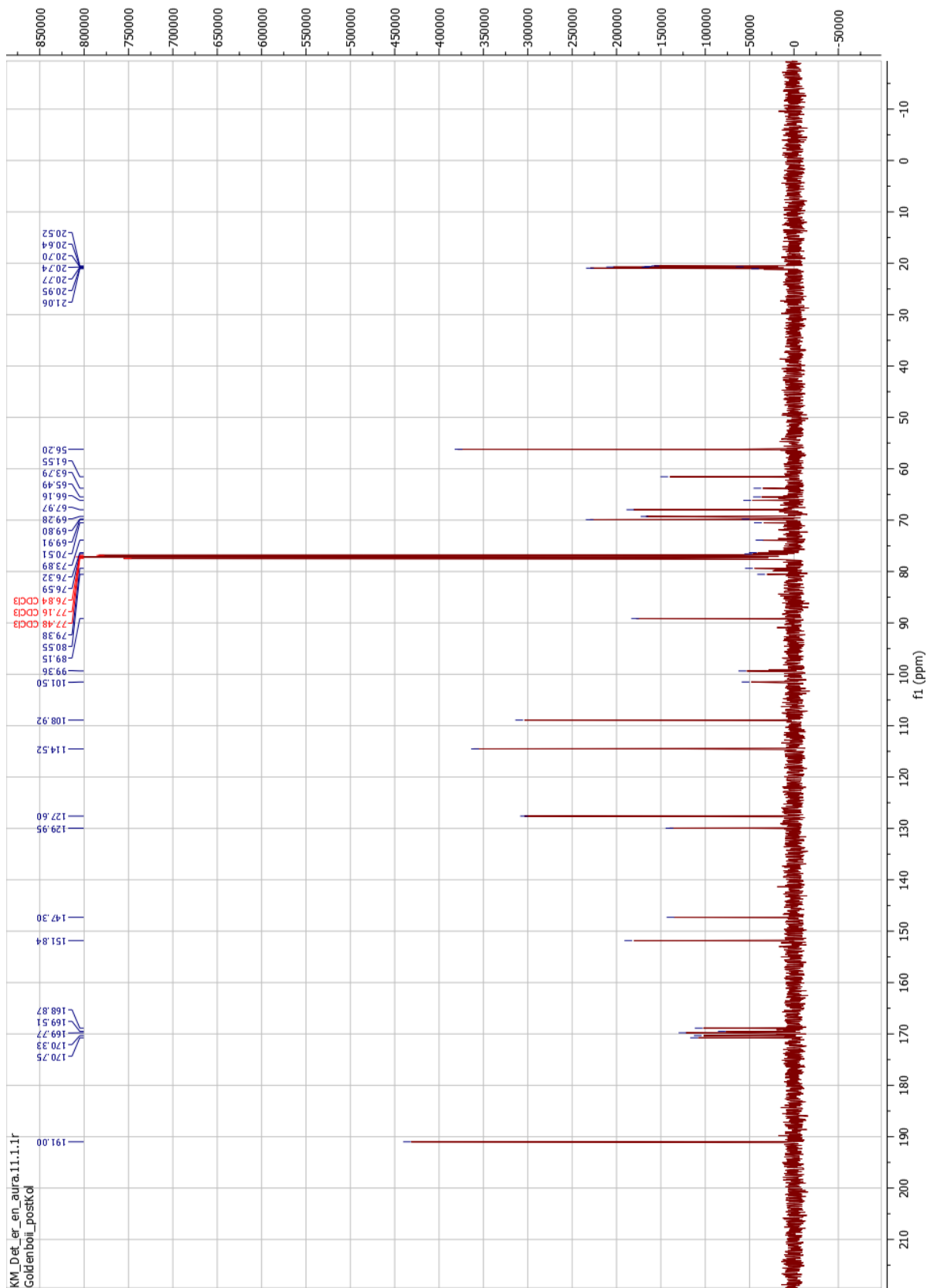
Figur 6-5 $^1\text{H-NMR}$ -spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**) med TMSOTf



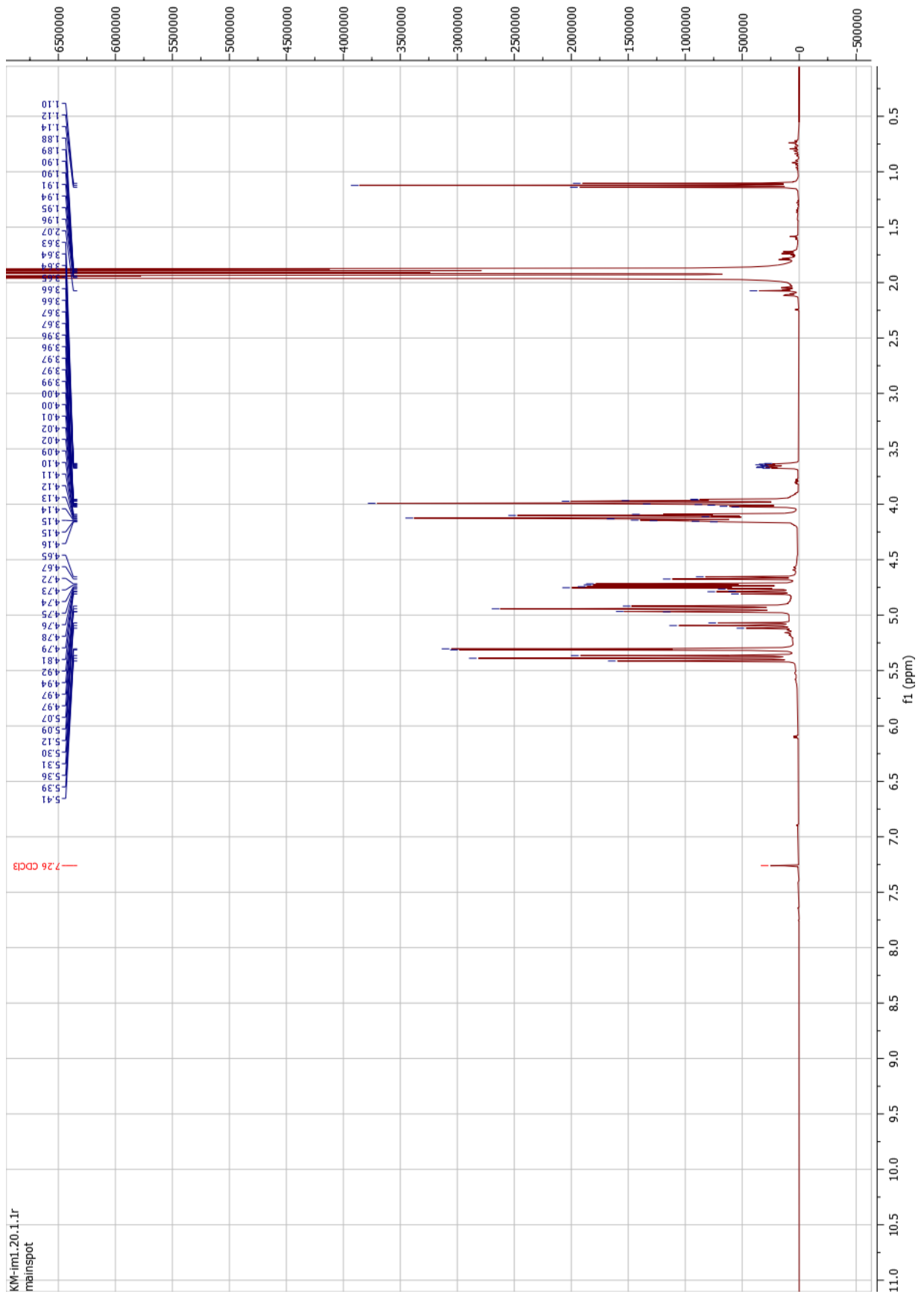
Figur 6-6 ^{13}C -NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**30**) med TMSOTf



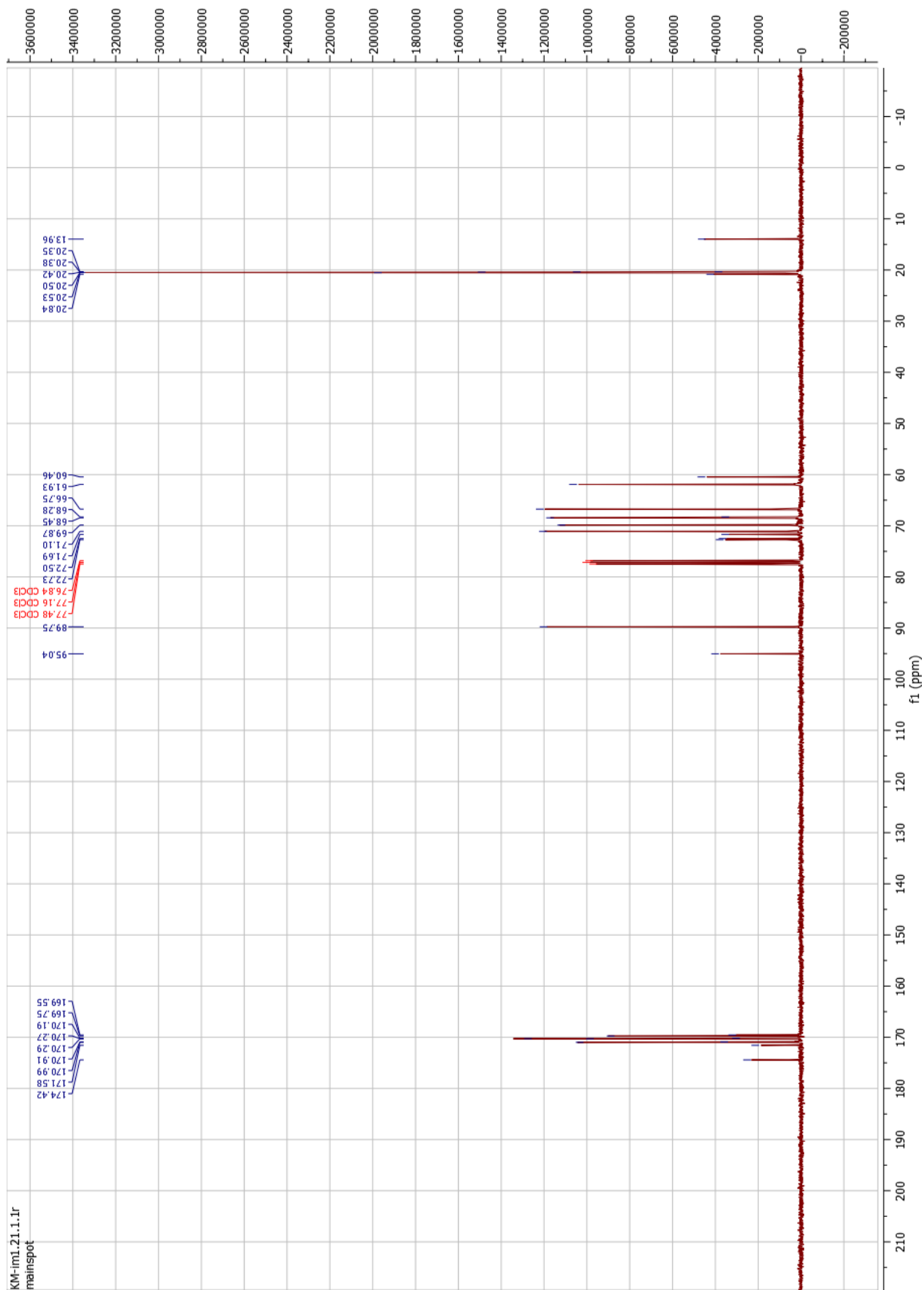
Figur 6-7 $^1\text{H-NMR}$ -spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-*D*-glukopyranosid (11) med strategi 1, $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



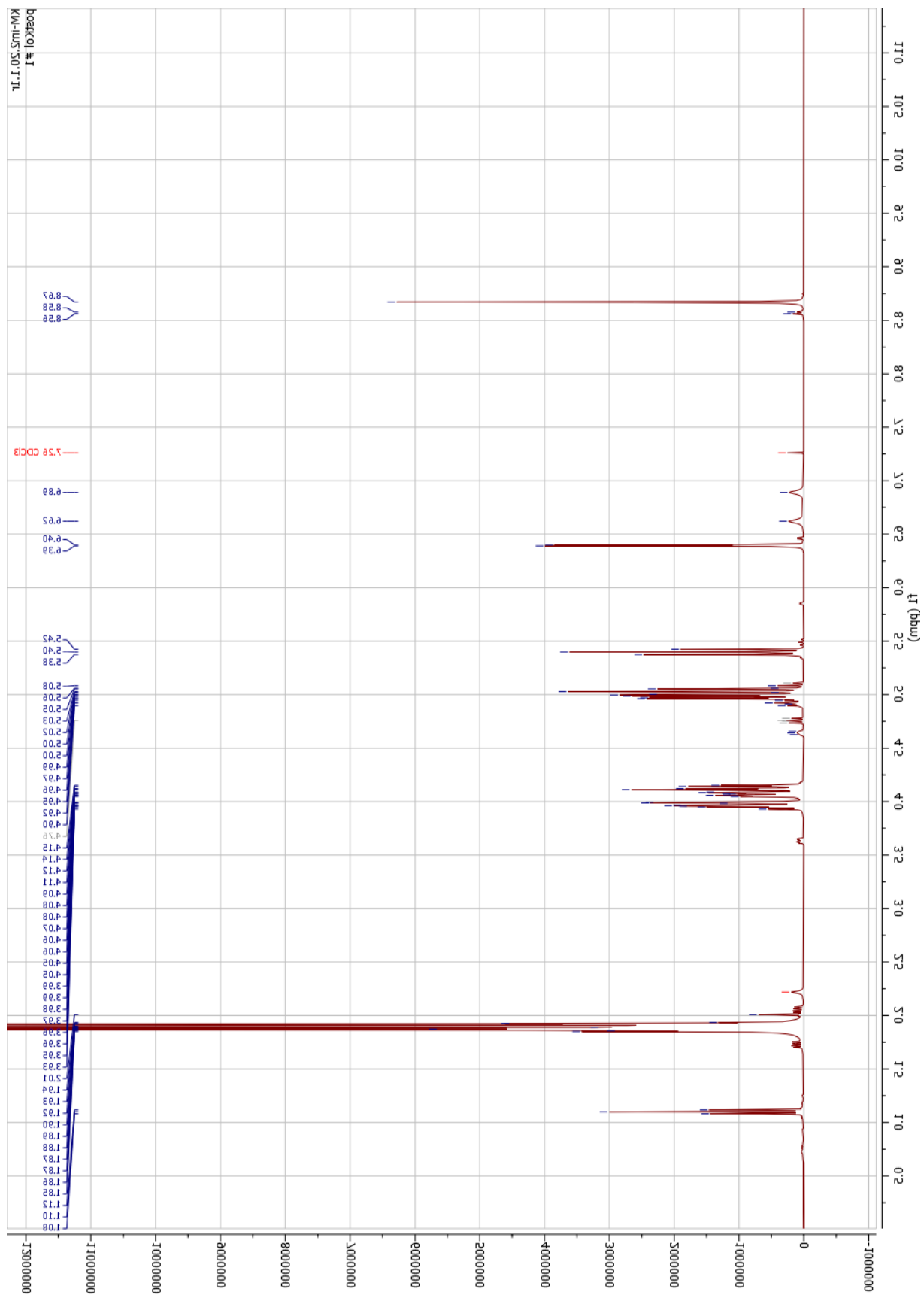
Figur 6-8 ^{13}C -NMR-spekter etter forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glucopyranosid (11) med strategi 1, $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$



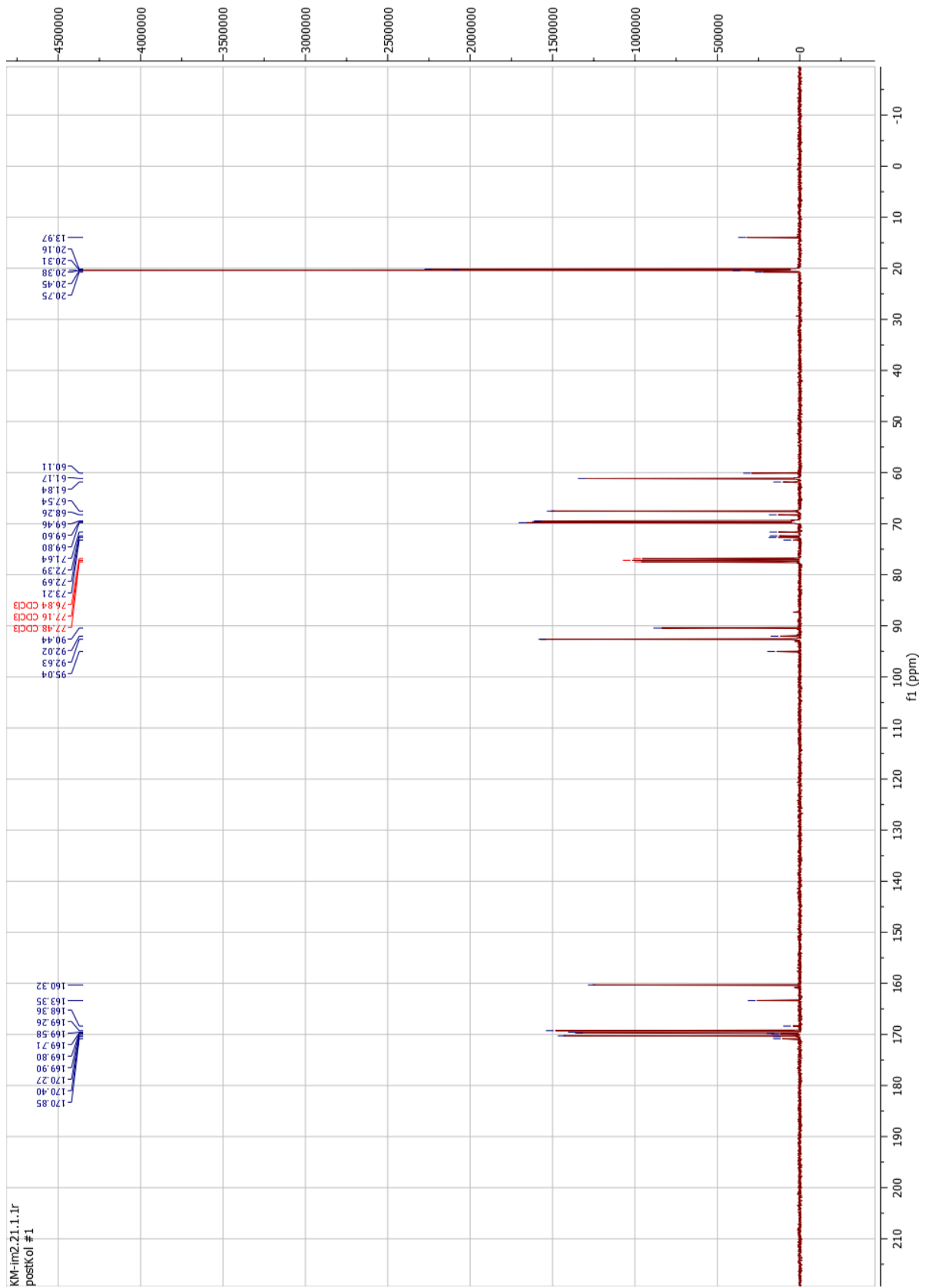
Figur 6-9 ¹H-NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyleret-D-glukopyranosid (28)



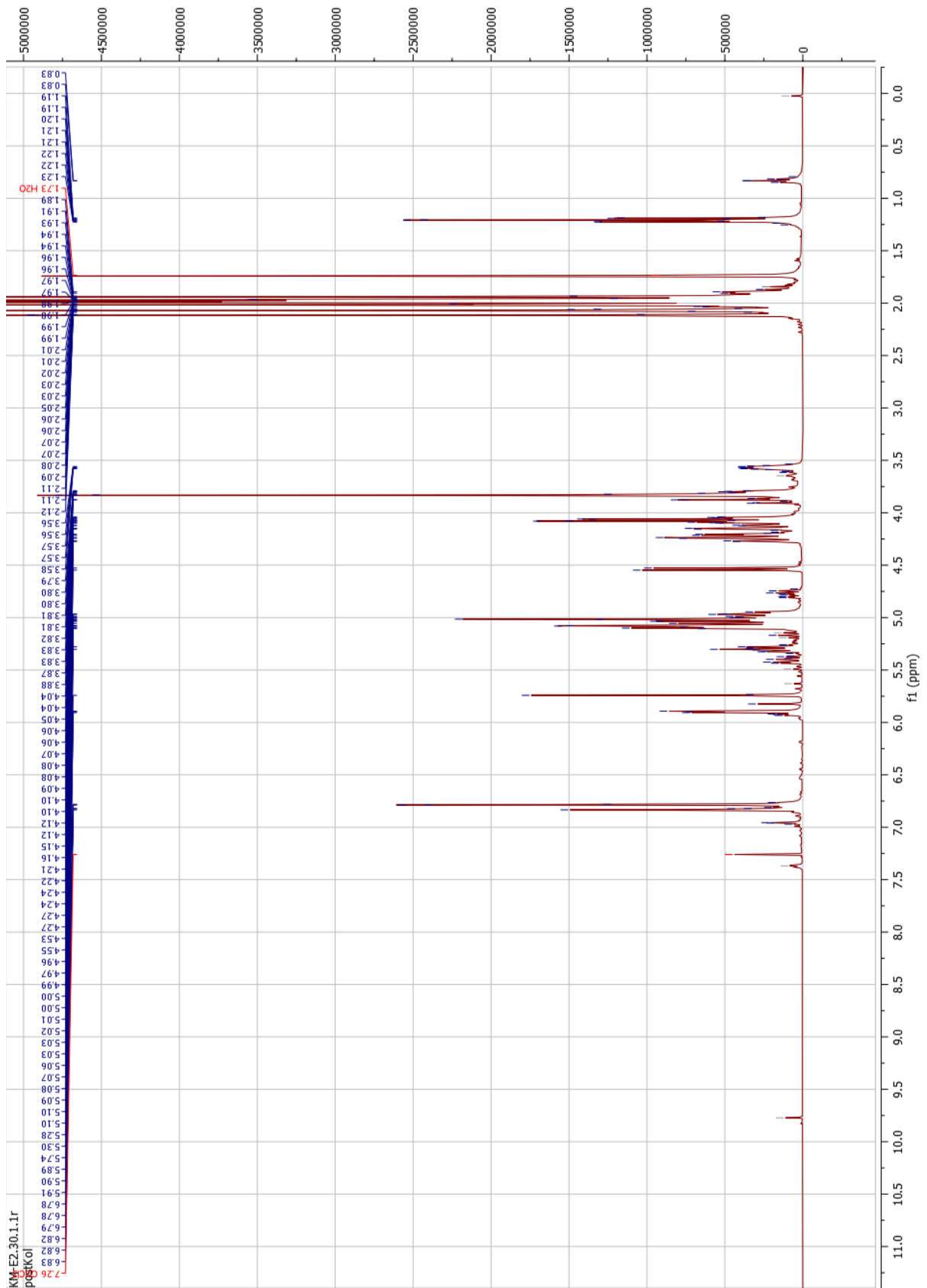
Figur 6-10 ¹³C-NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-glukopyranosid (28)



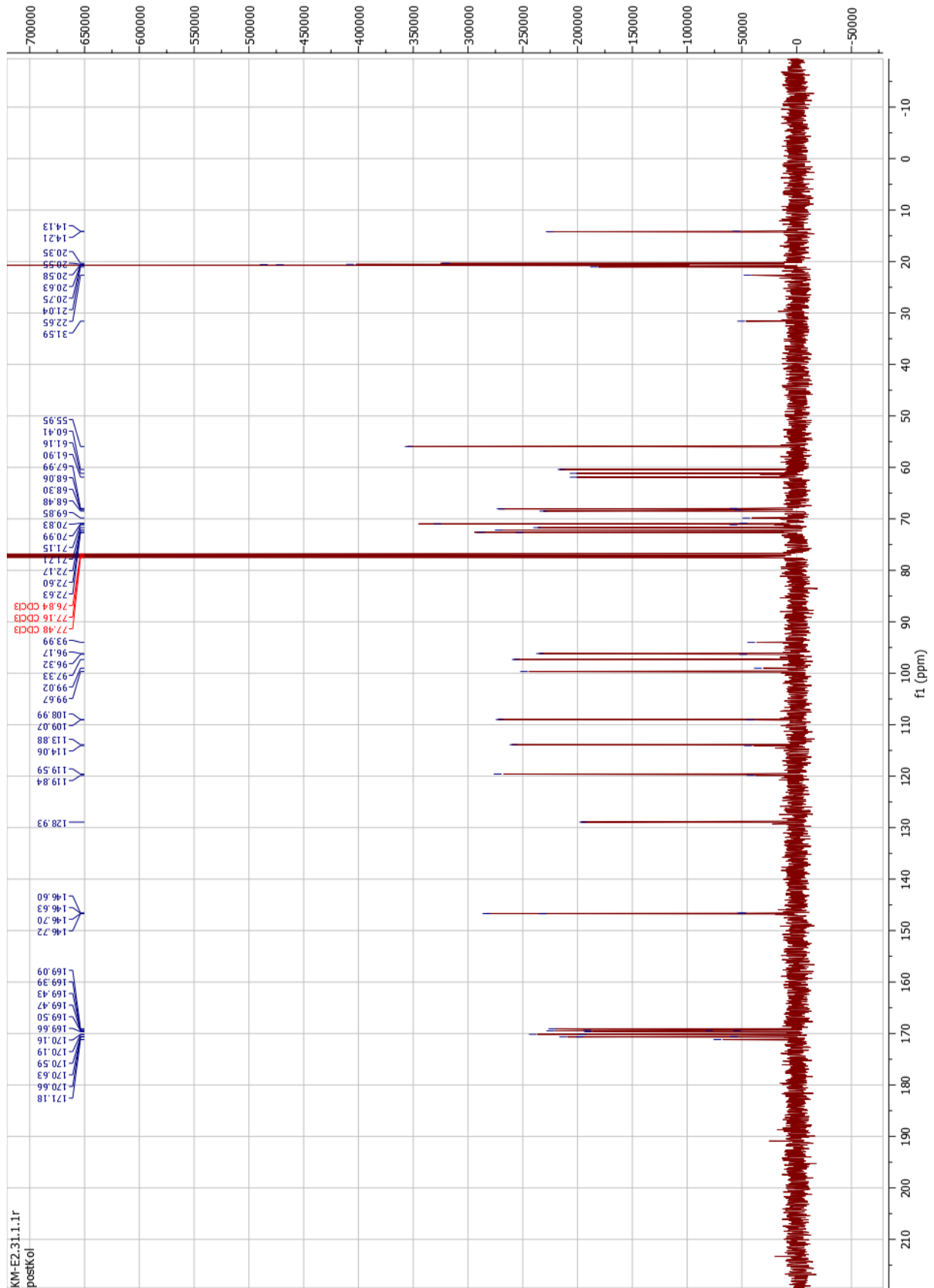
Figur 6-11 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (29)



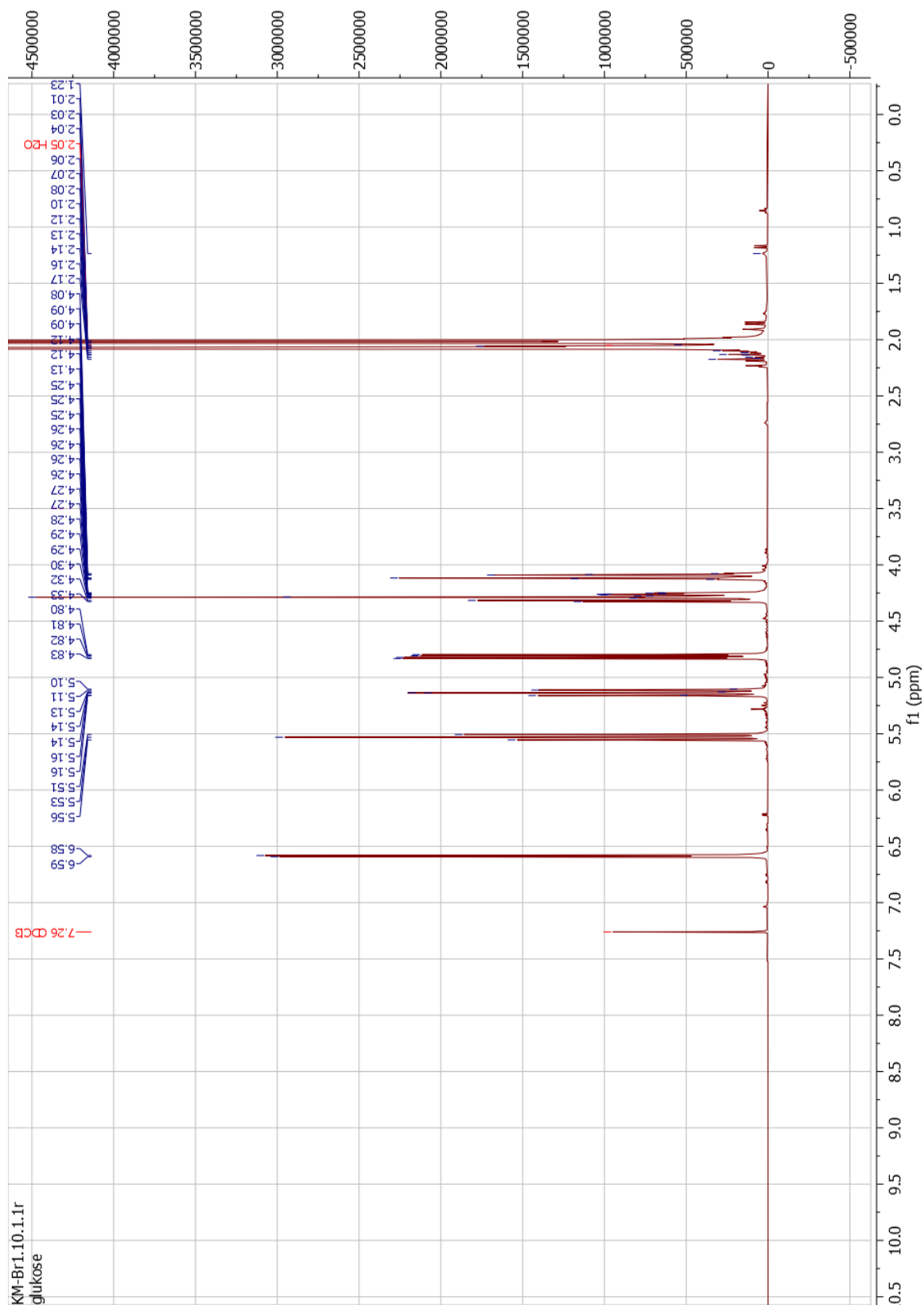
Figur 6-12 ^{13}C -NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosyltrikloroacetimidat (29)



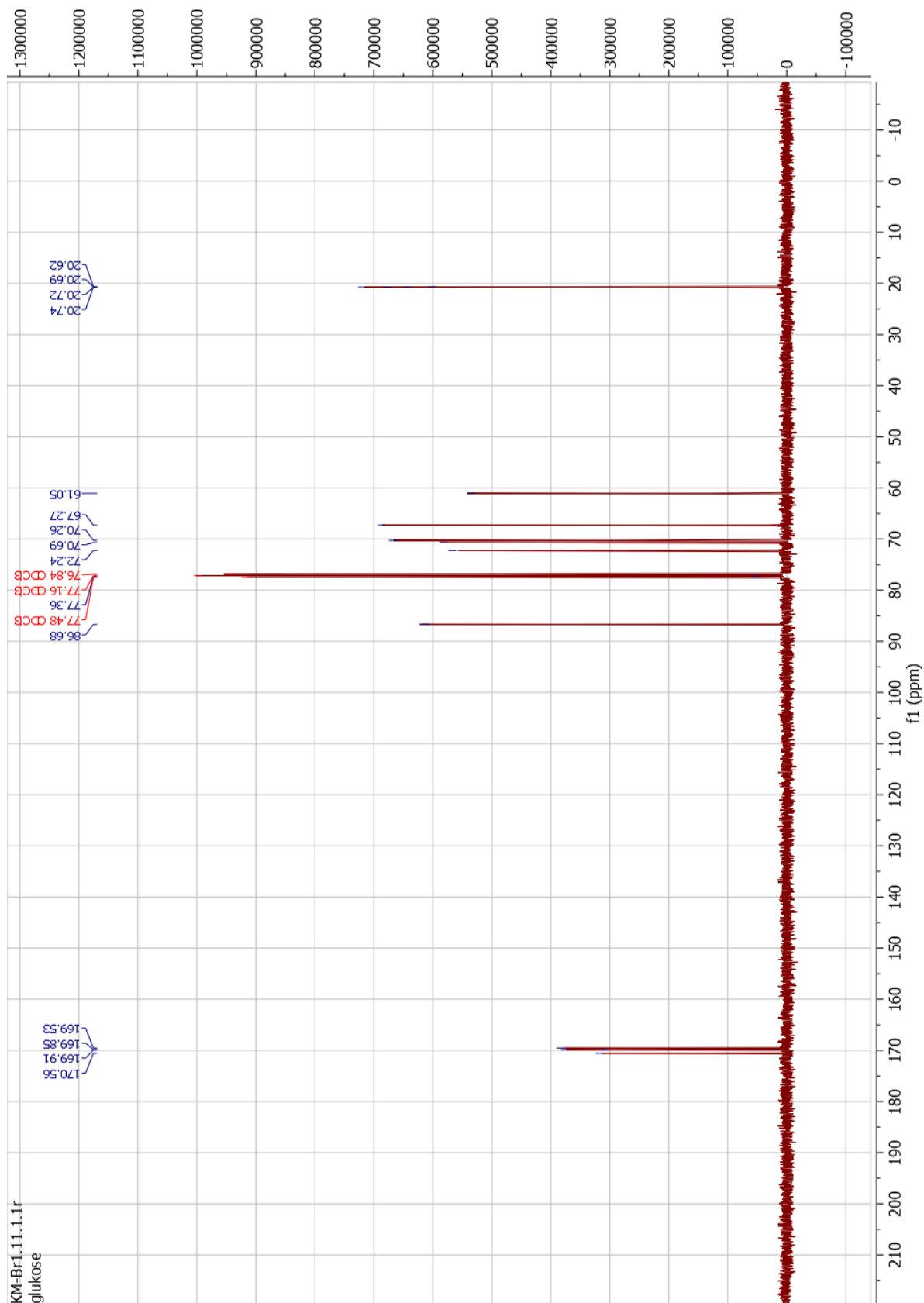
Figur 6-13 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av forsøkt syntese på glykosid av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glykopyranosid (30) med strategi 2



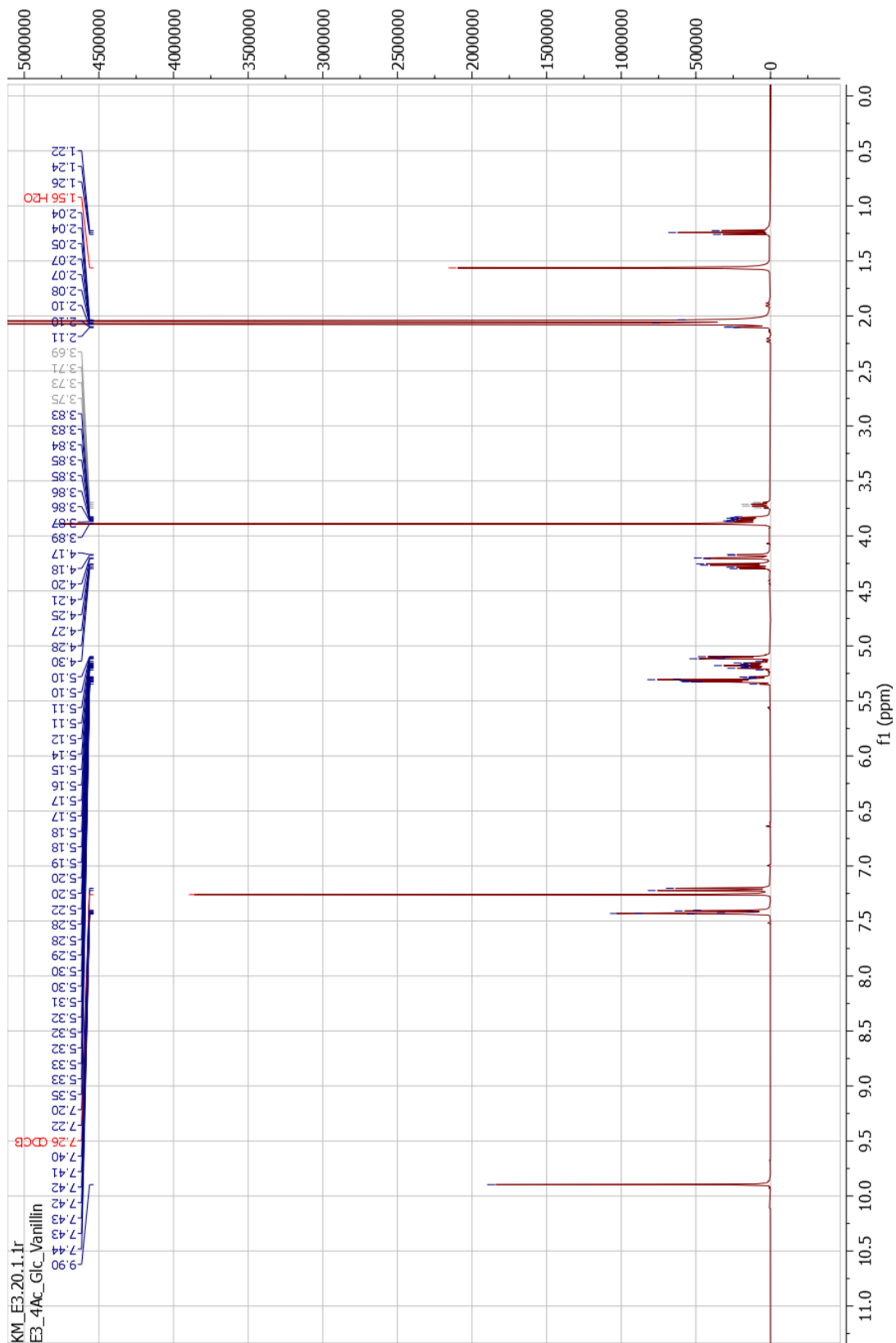
Figur 6-14 ^{13}C -NMR-spekter av forsøkt syntese på glykosid av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glykopyranosid (**30**) med strategi 2



Figur 6-15 ¹H-NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (10)

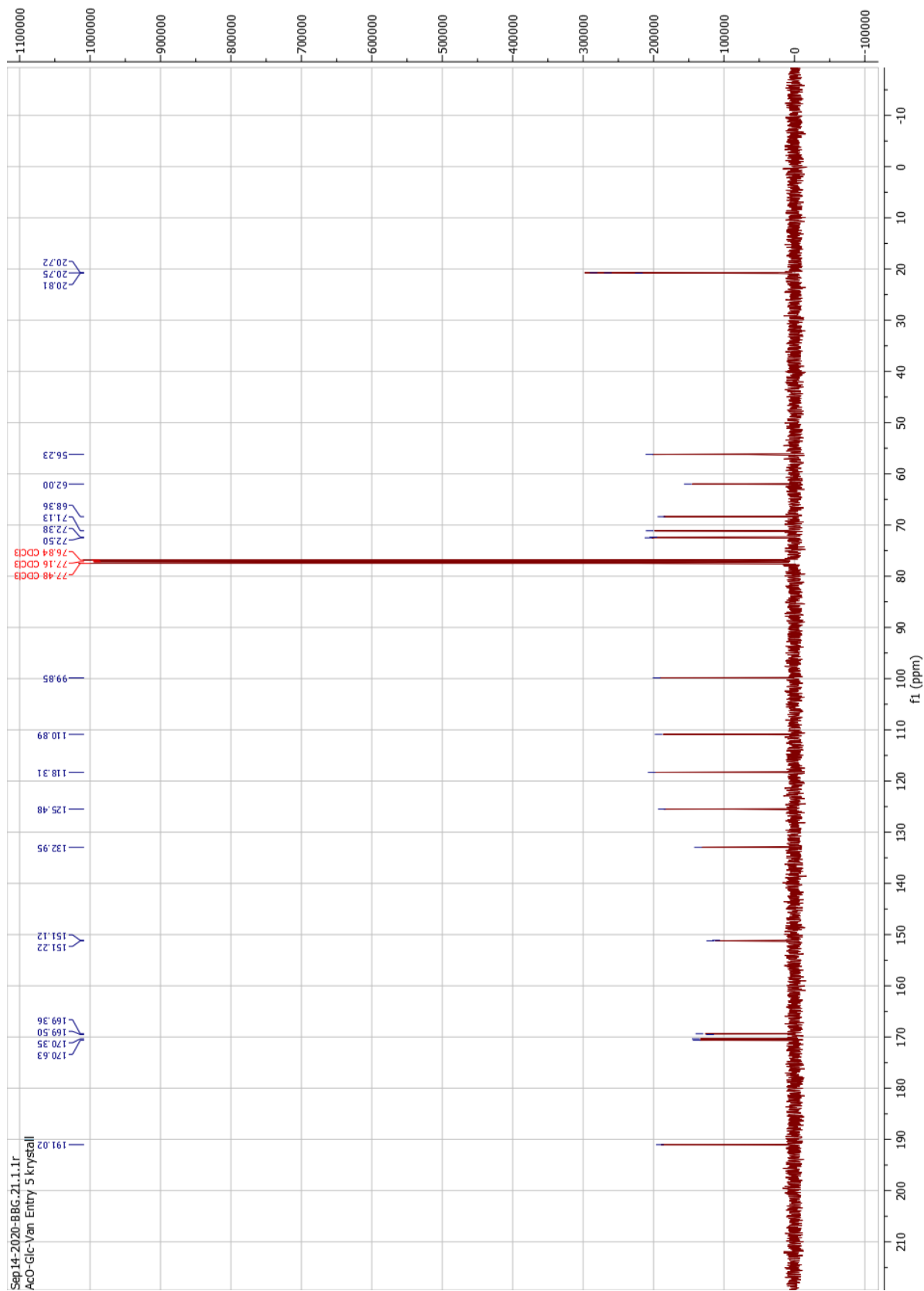


Figur 6-16 ^{13}C -NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosylbromid (10)



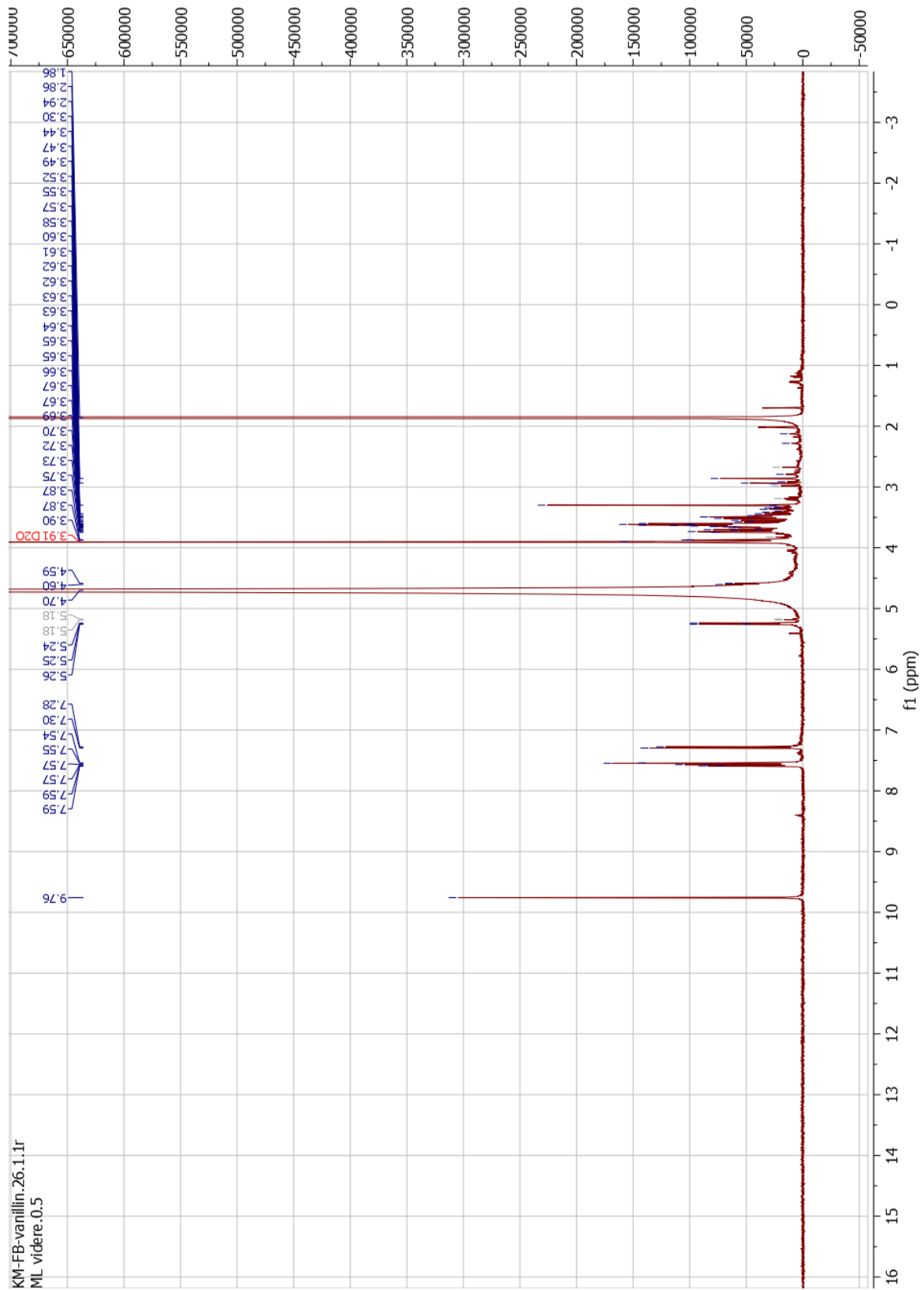
Figur 6-17 ^1H -NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (30) med strategi

3

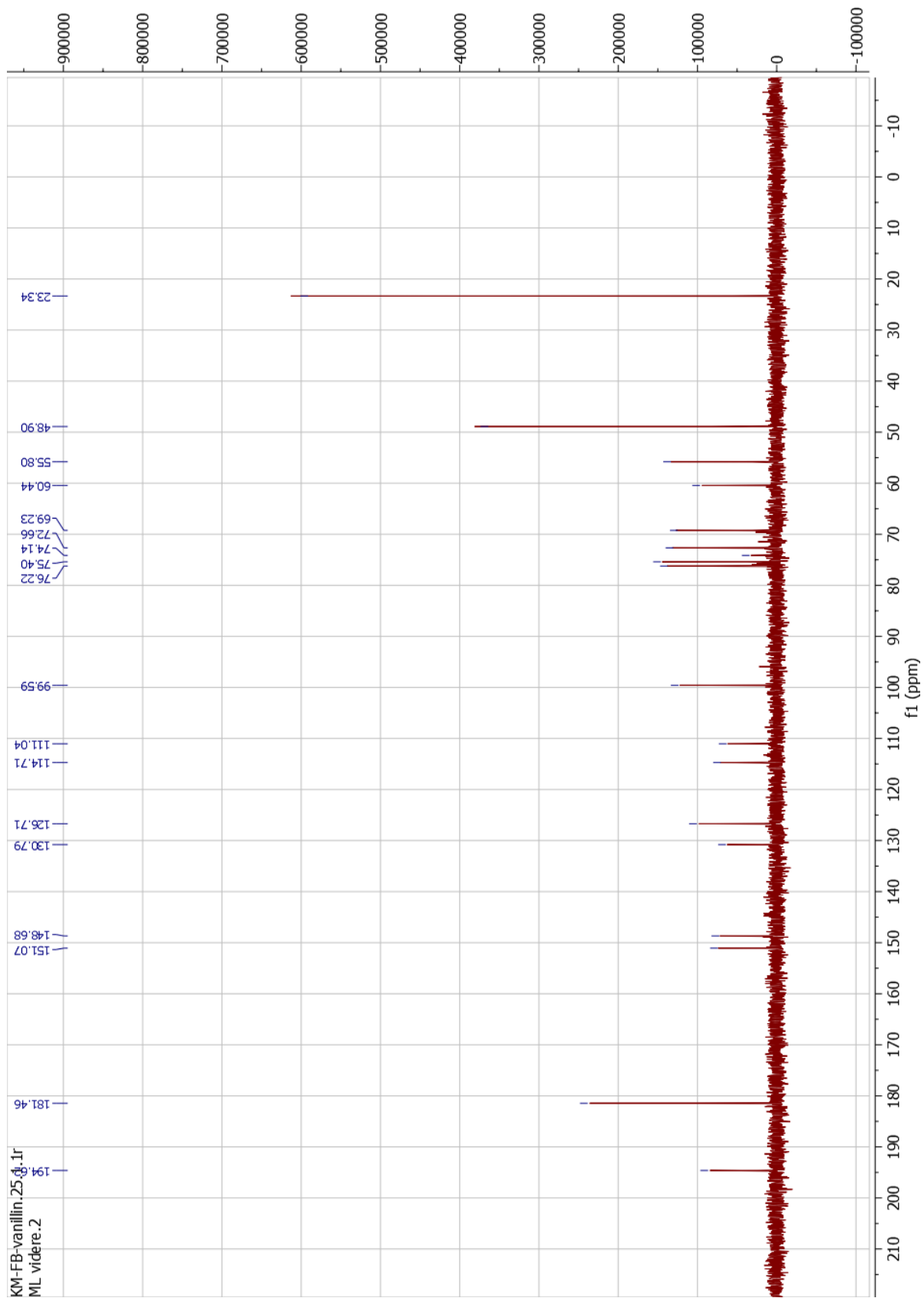


Figur 6-18 ^{13}C -NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (30) med strategi

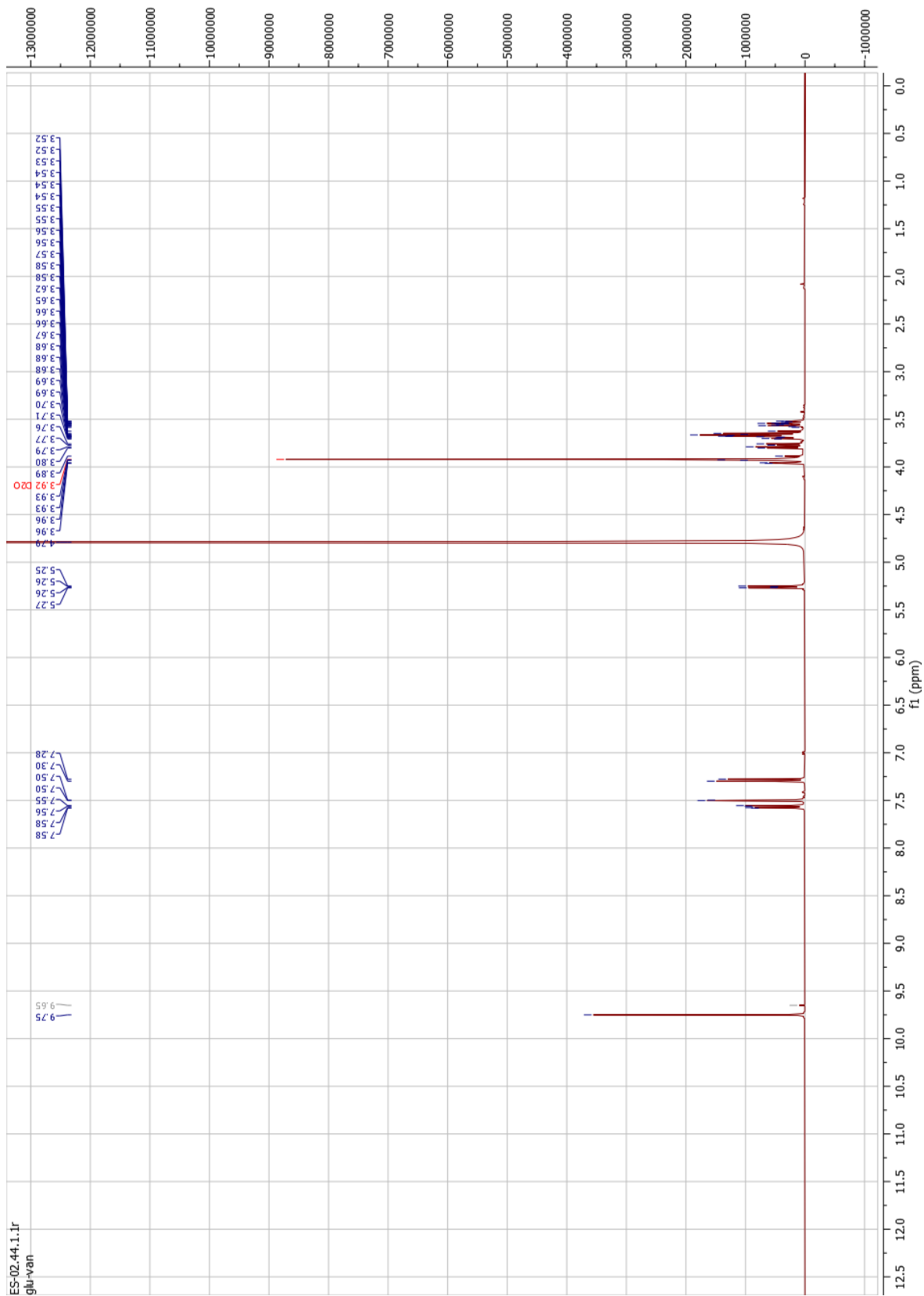
3



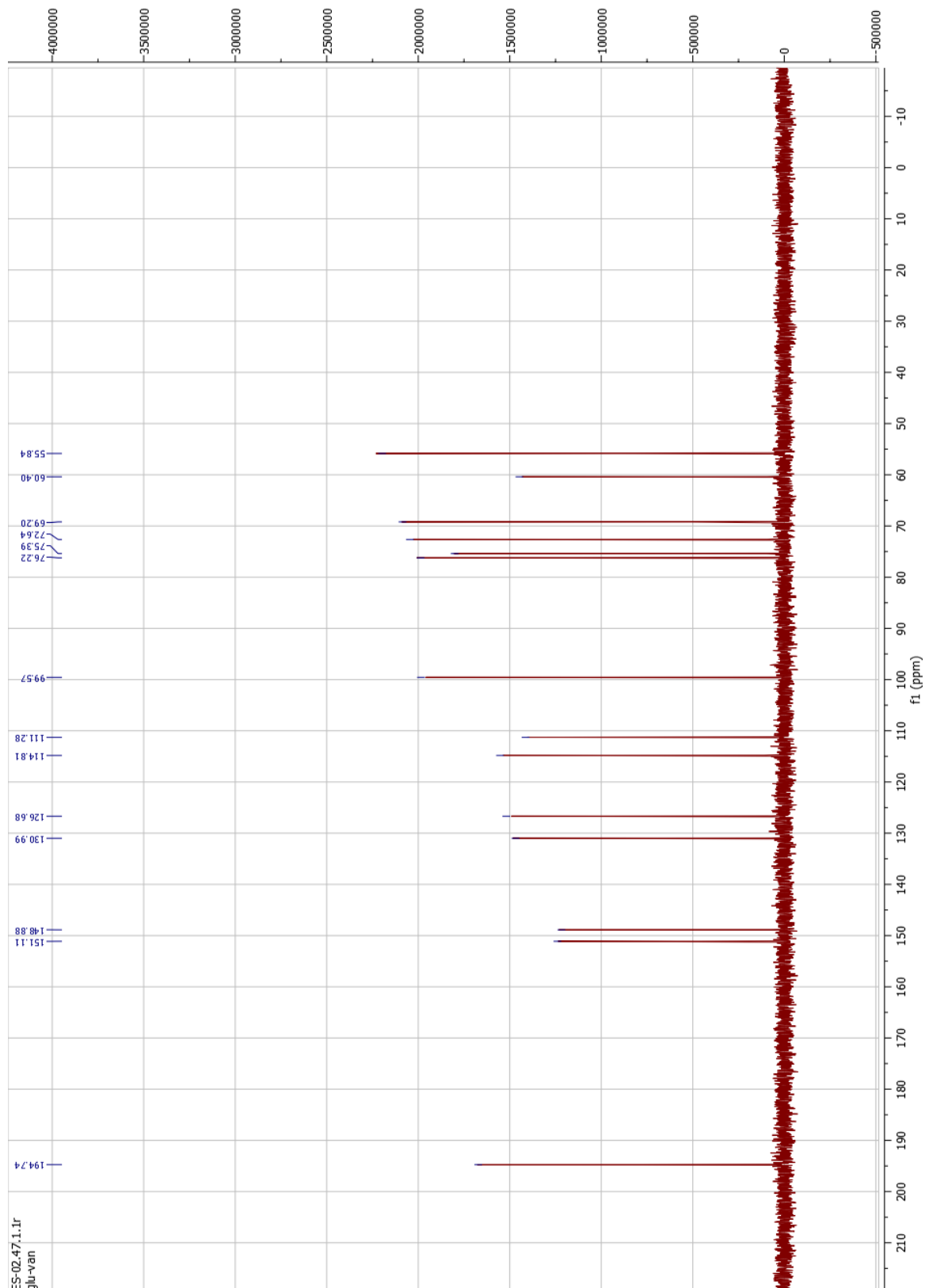
Figur 6-19 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (1) med strategi 5



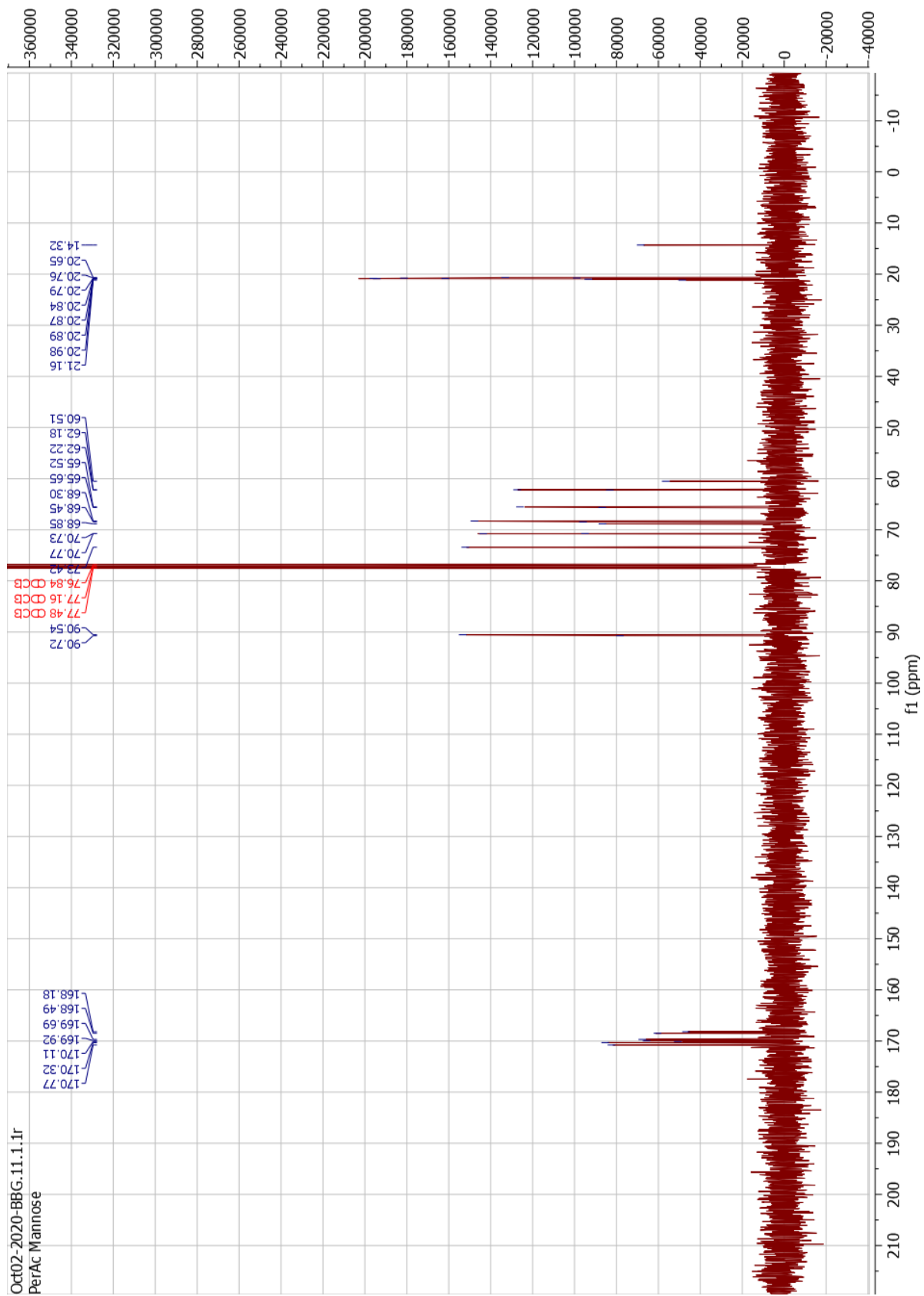
Figur 6-20 ^{13}C -NMR-spekter av forsøk på syntese av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (1) med strategi 5



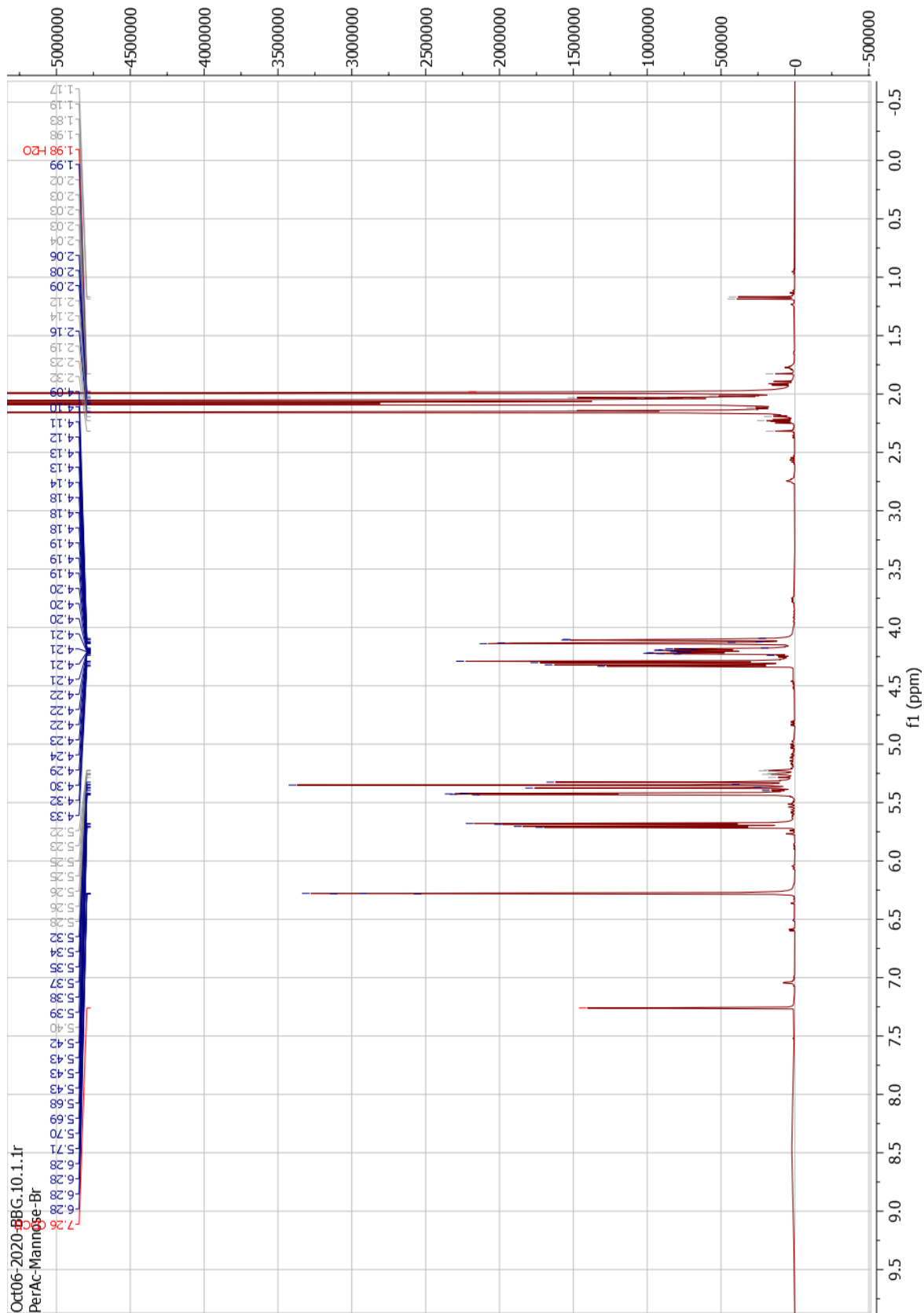
Figur 6-21 ^1H -NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (1)



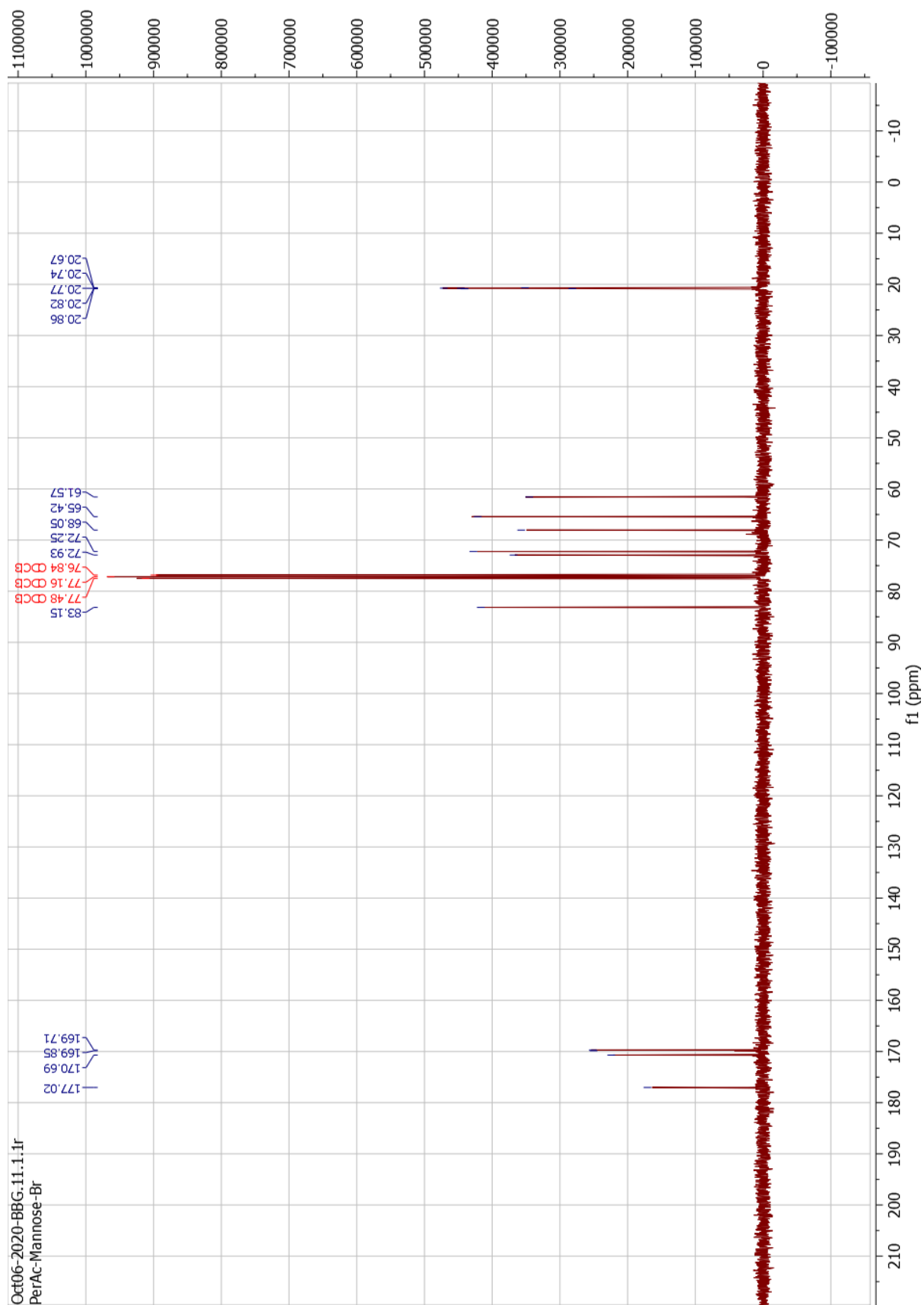
Figur 6-22 ^{13}C -NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-D-glukopyranosid (1)



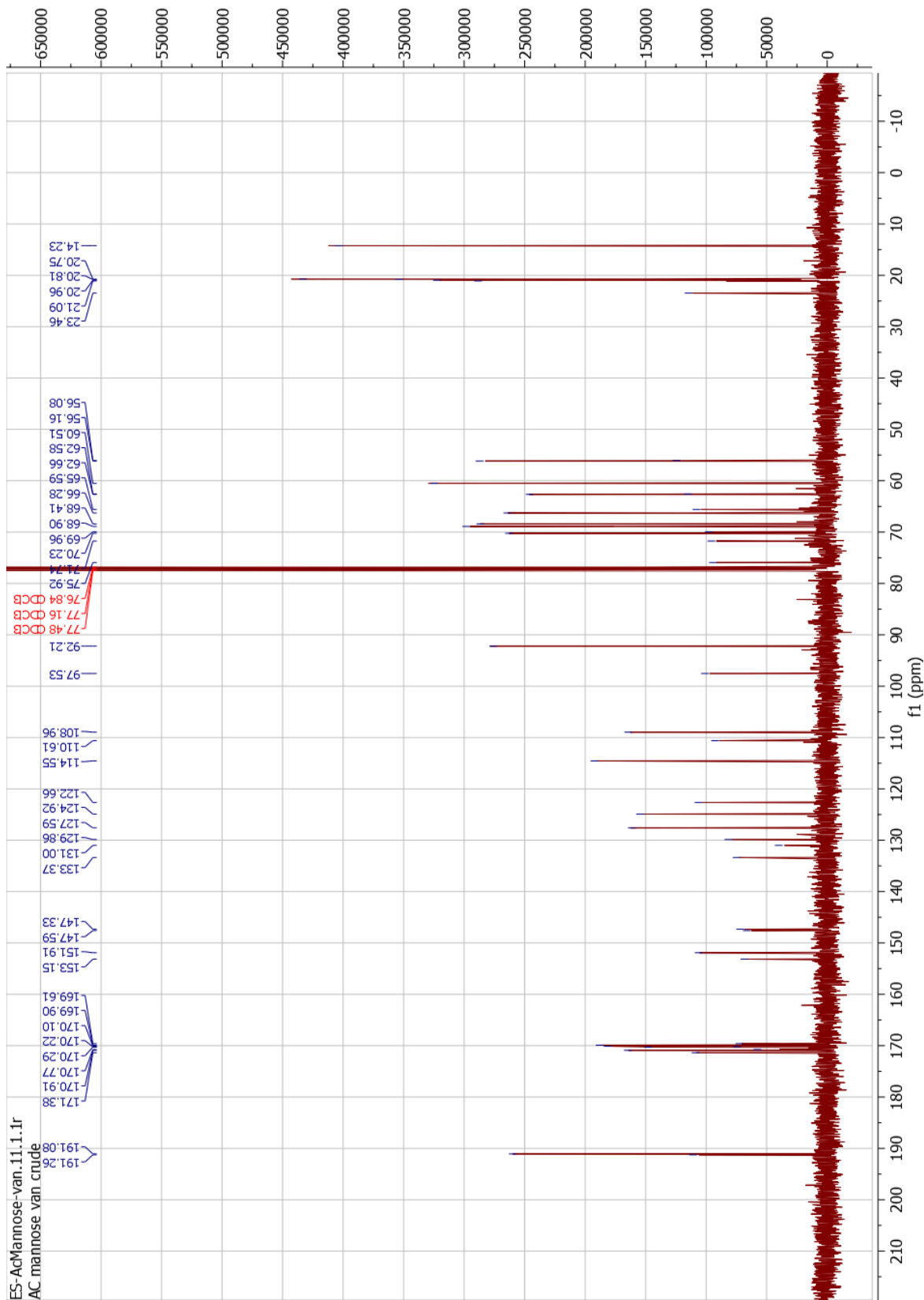
Figur 6-24 ¹³C-NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranosid (31)



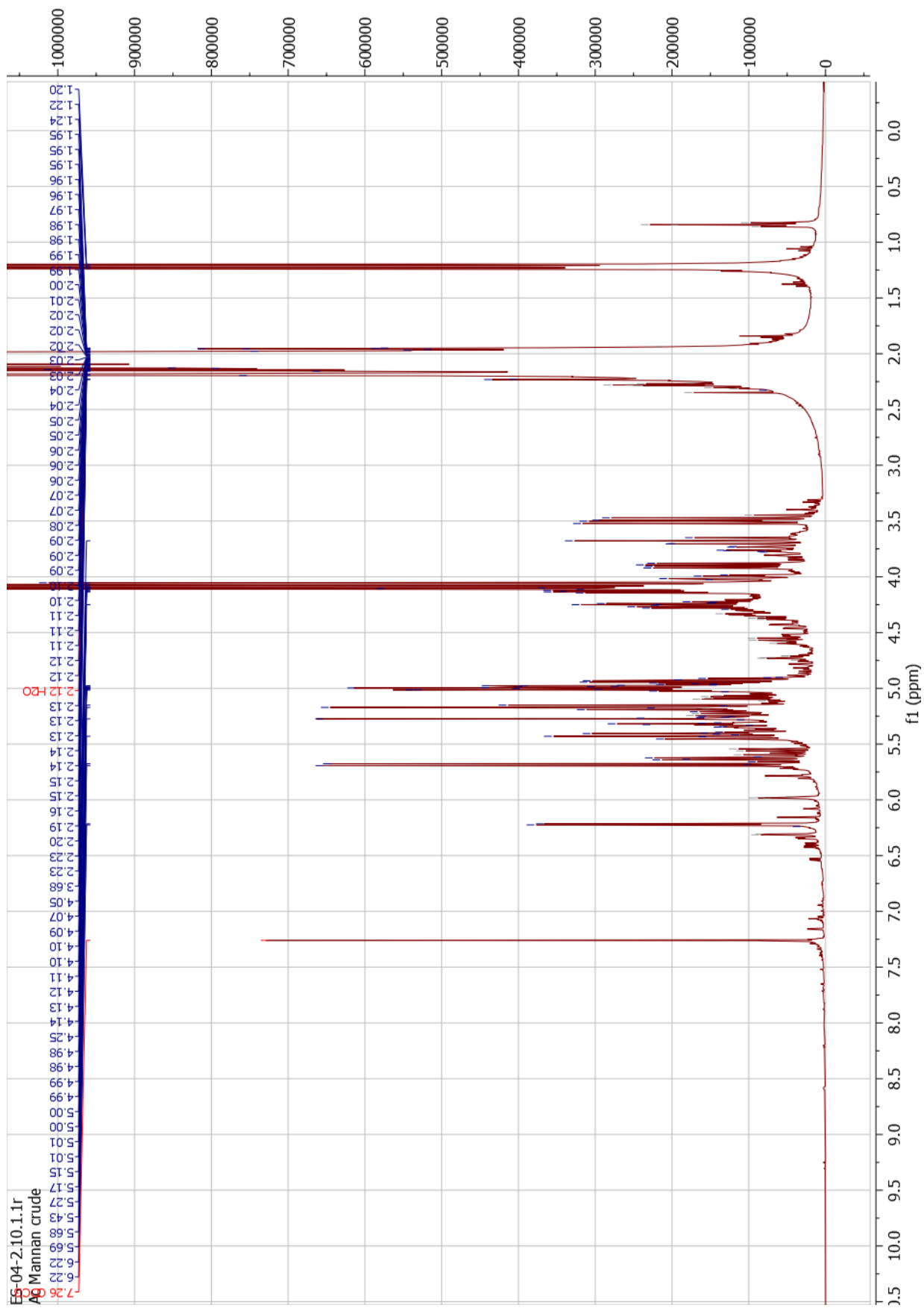
Figur 6-25 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-mannopyranosylbromid (32)



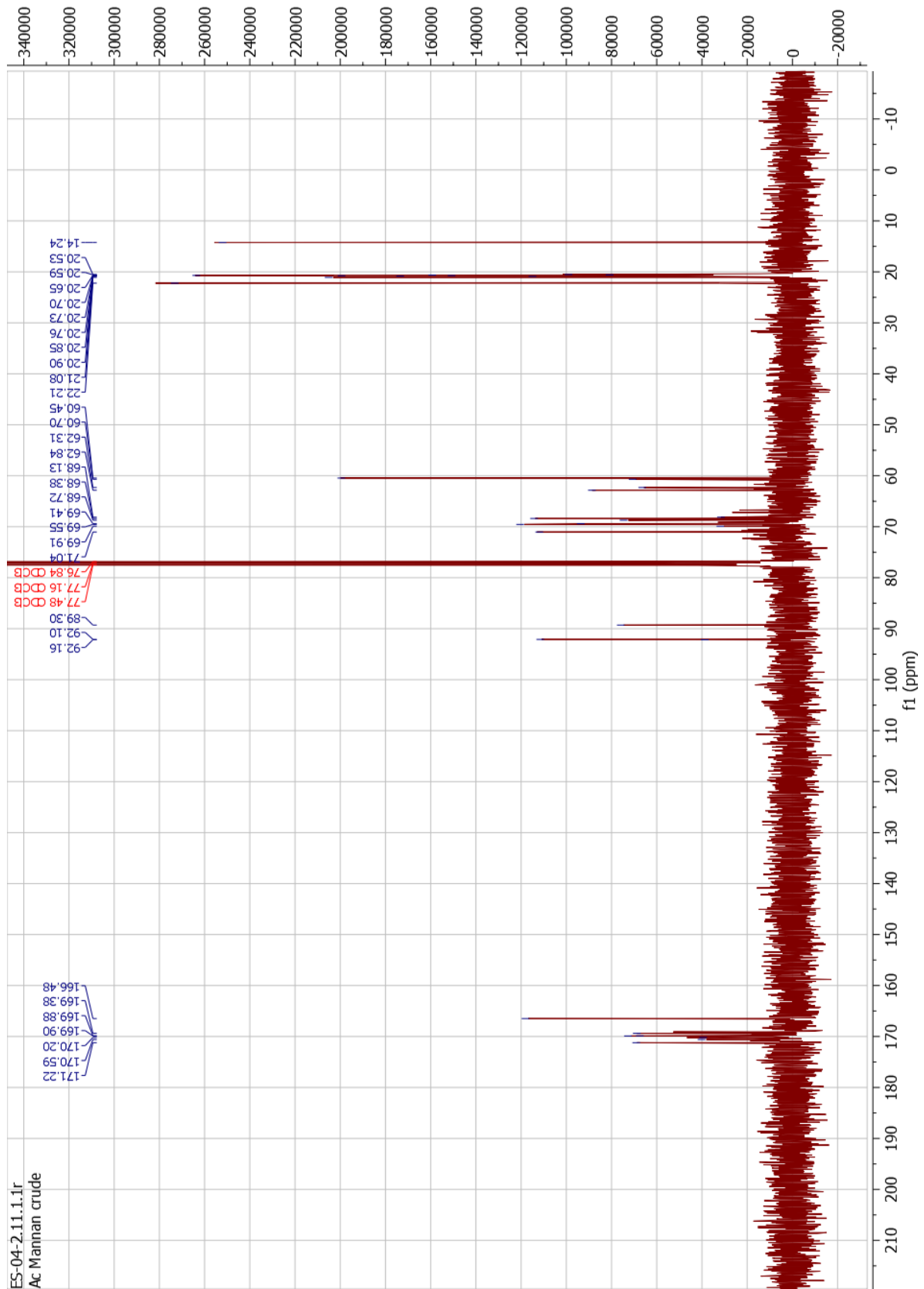
Figur 6-26 ^{13}C -NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetylt-D-mannopyranosylbromid (32)



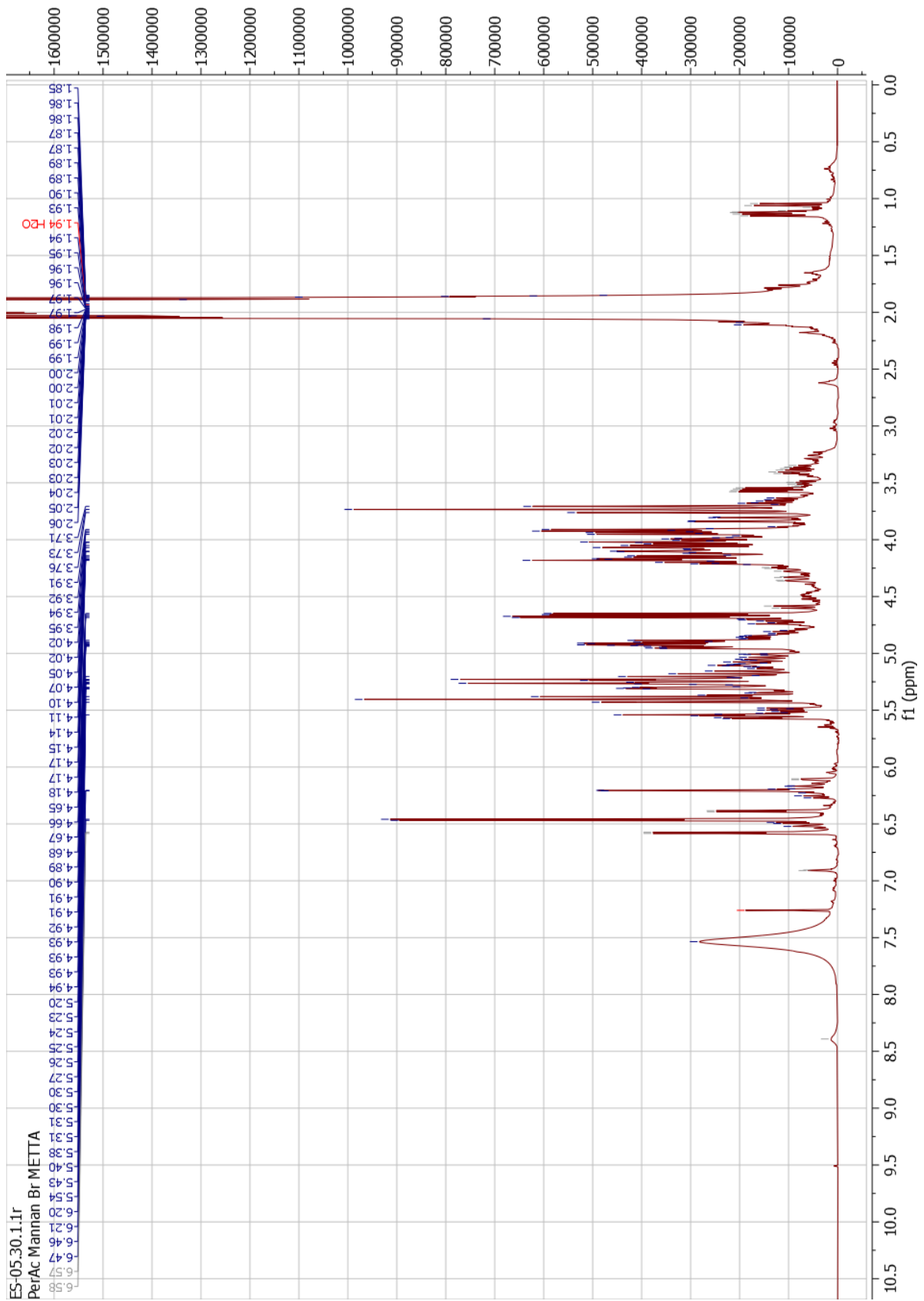
Figur 6-28 ^{13}C -NMR-spekter av 4-formyl-2-metoksyfenyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-mannopyranosid (33)



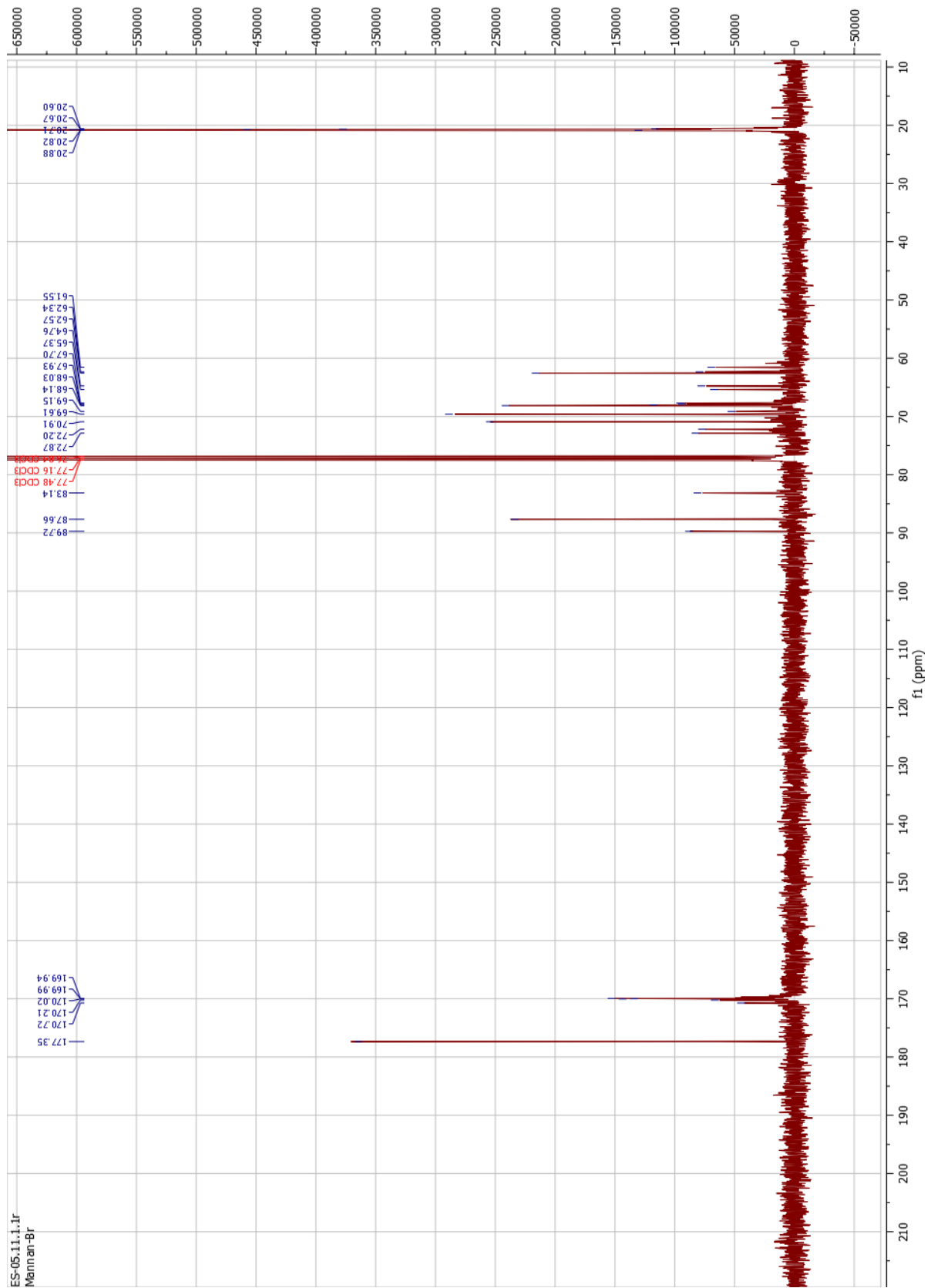
Figur 6-29 ^1H -NMR-spekter av acetylerede mannane (37)



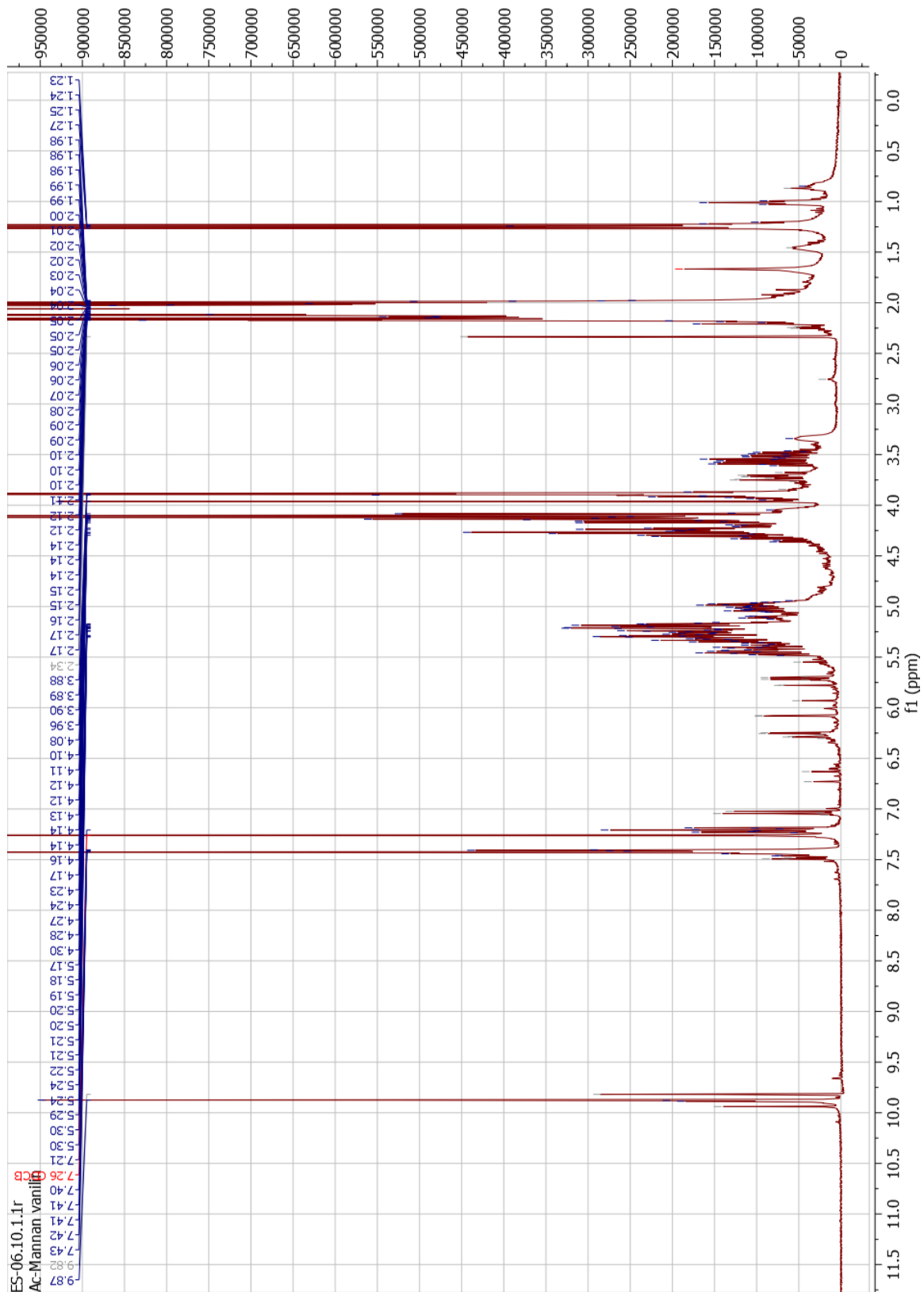
Figur 6-30 ¹³C-NMR-spekter av acetylerede mannaner (37)



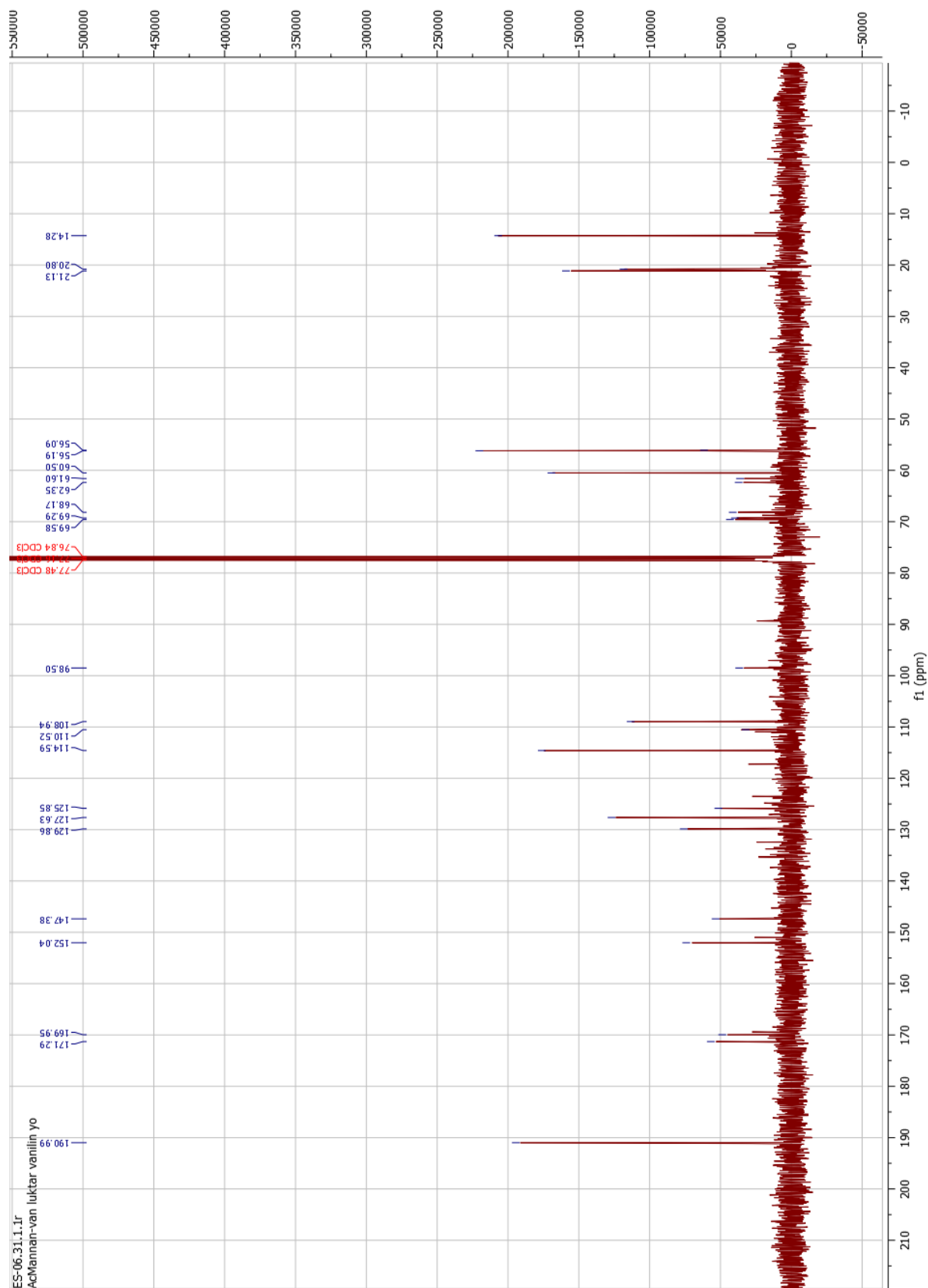
Figur 6-31 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av bromaktiverete mannener (38)



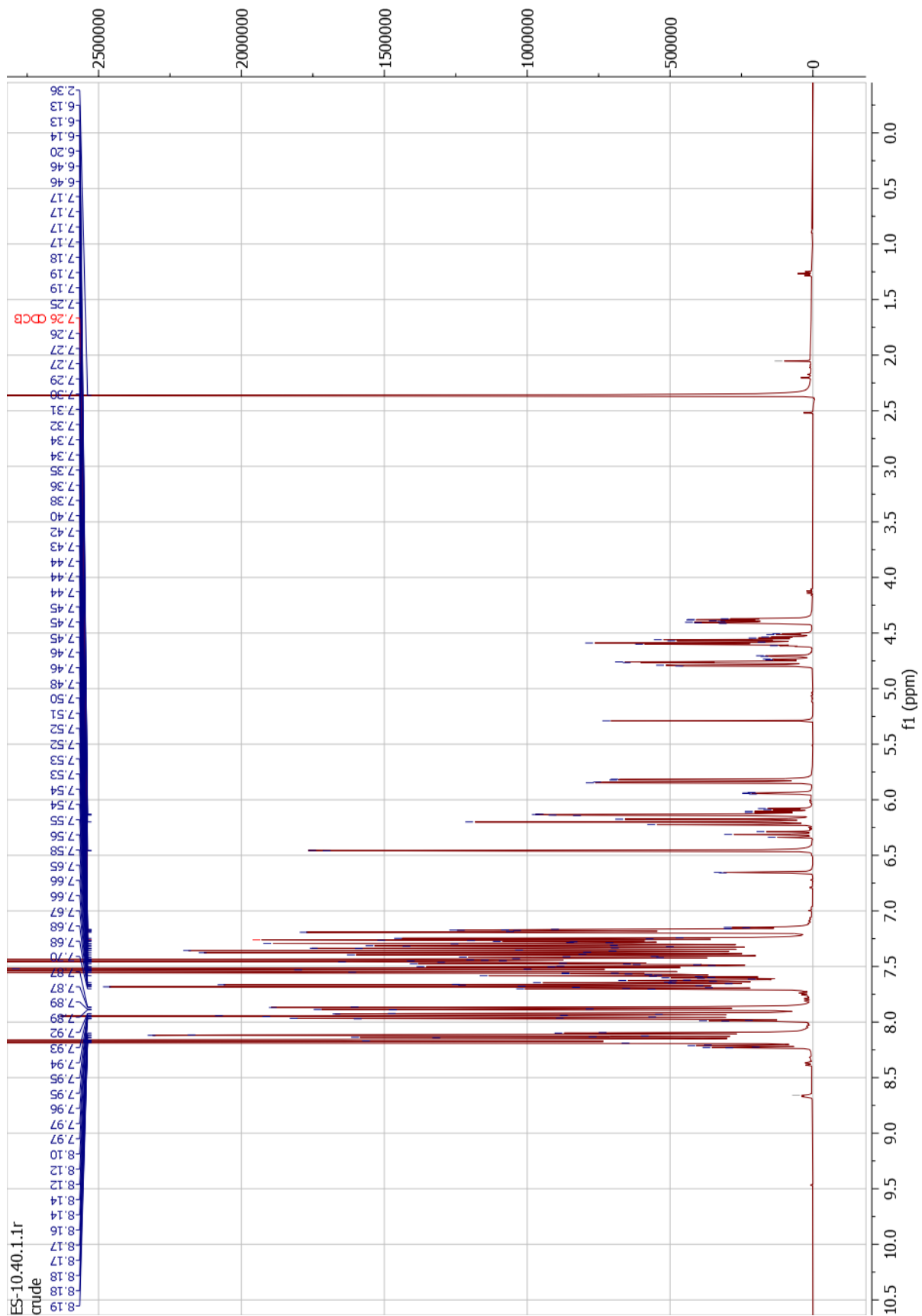
Figur 6-32 ^{13}C -NMR-spekter av bromaktiverede mannaner (38)



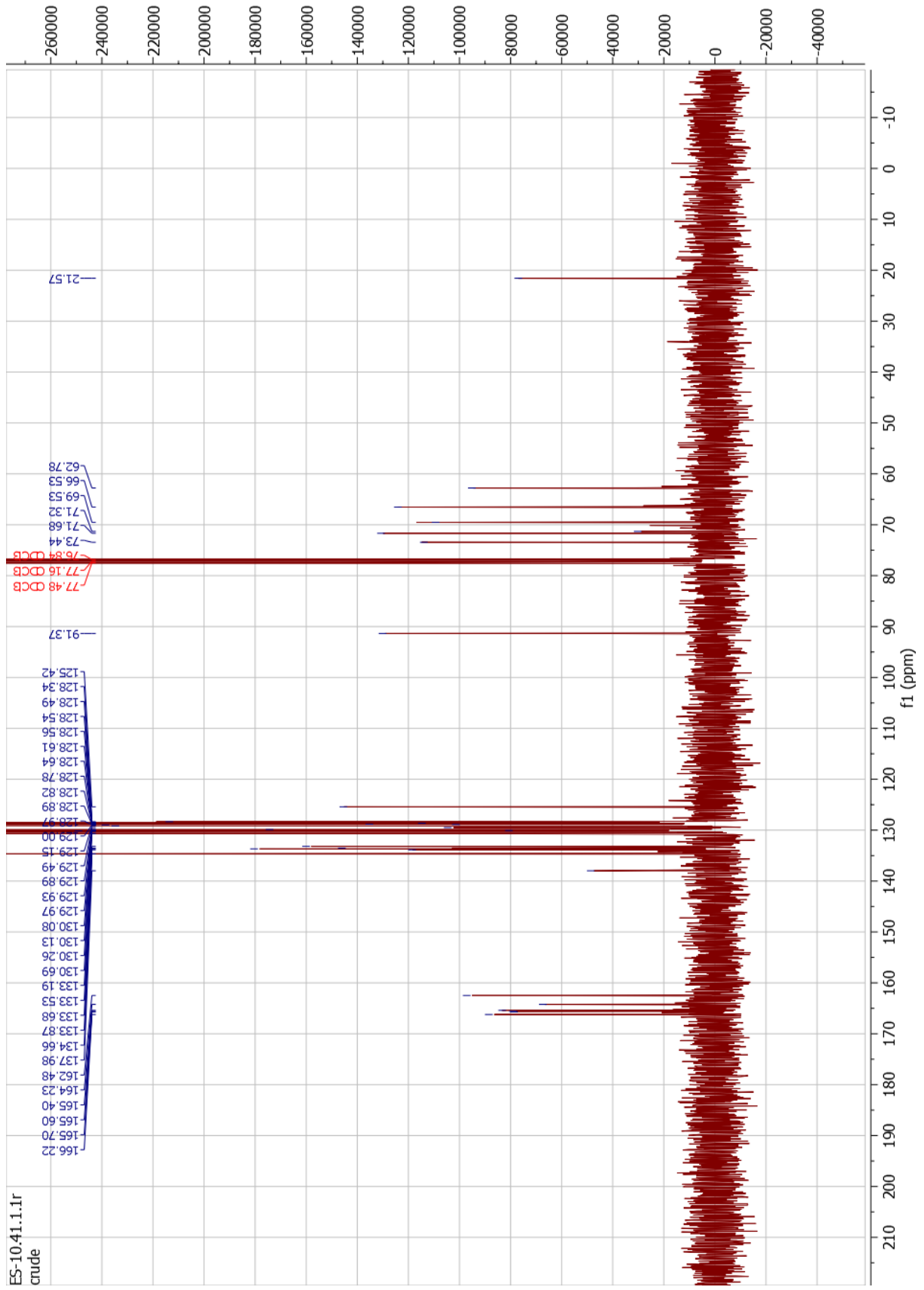
Figur 6-33 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av forsøk på syntese av acetyleret mannanvanilliner (43)



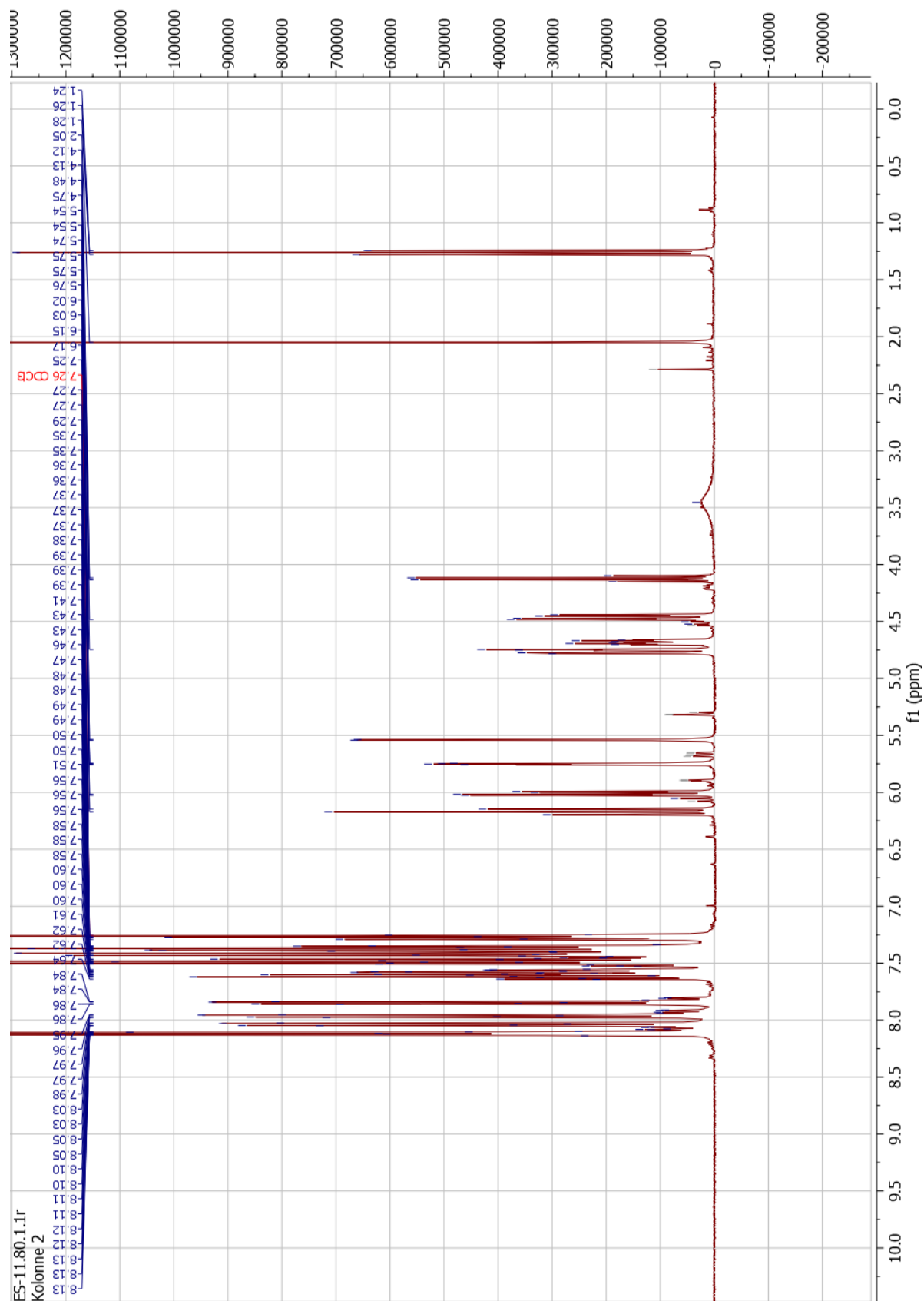
Figur 6-34 ¹³C-NMR-spekter av forsøk på syntese av acetyleret mannanvanilliner (43)



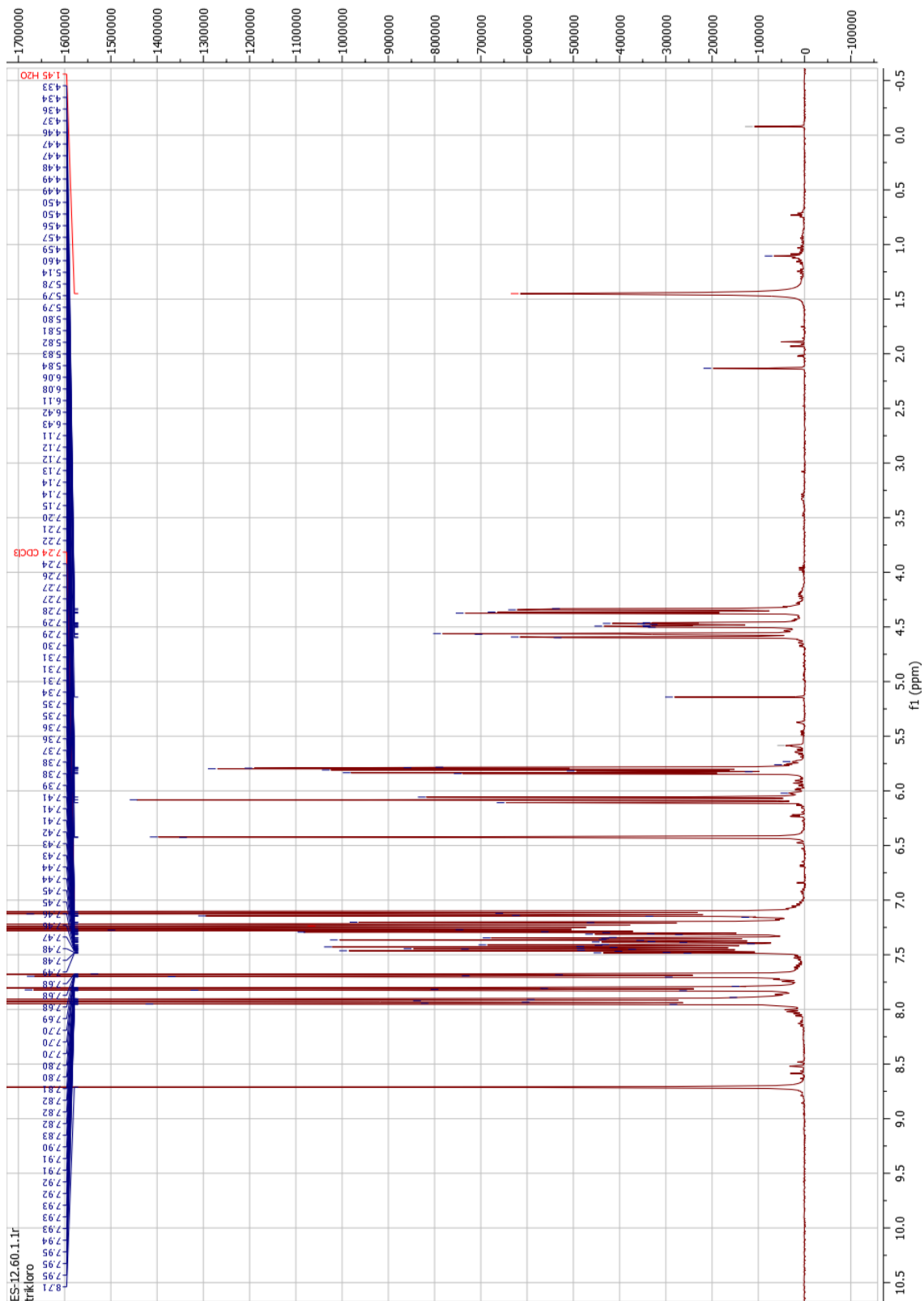
Figur 6-35 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-mannopyranose (**39**)



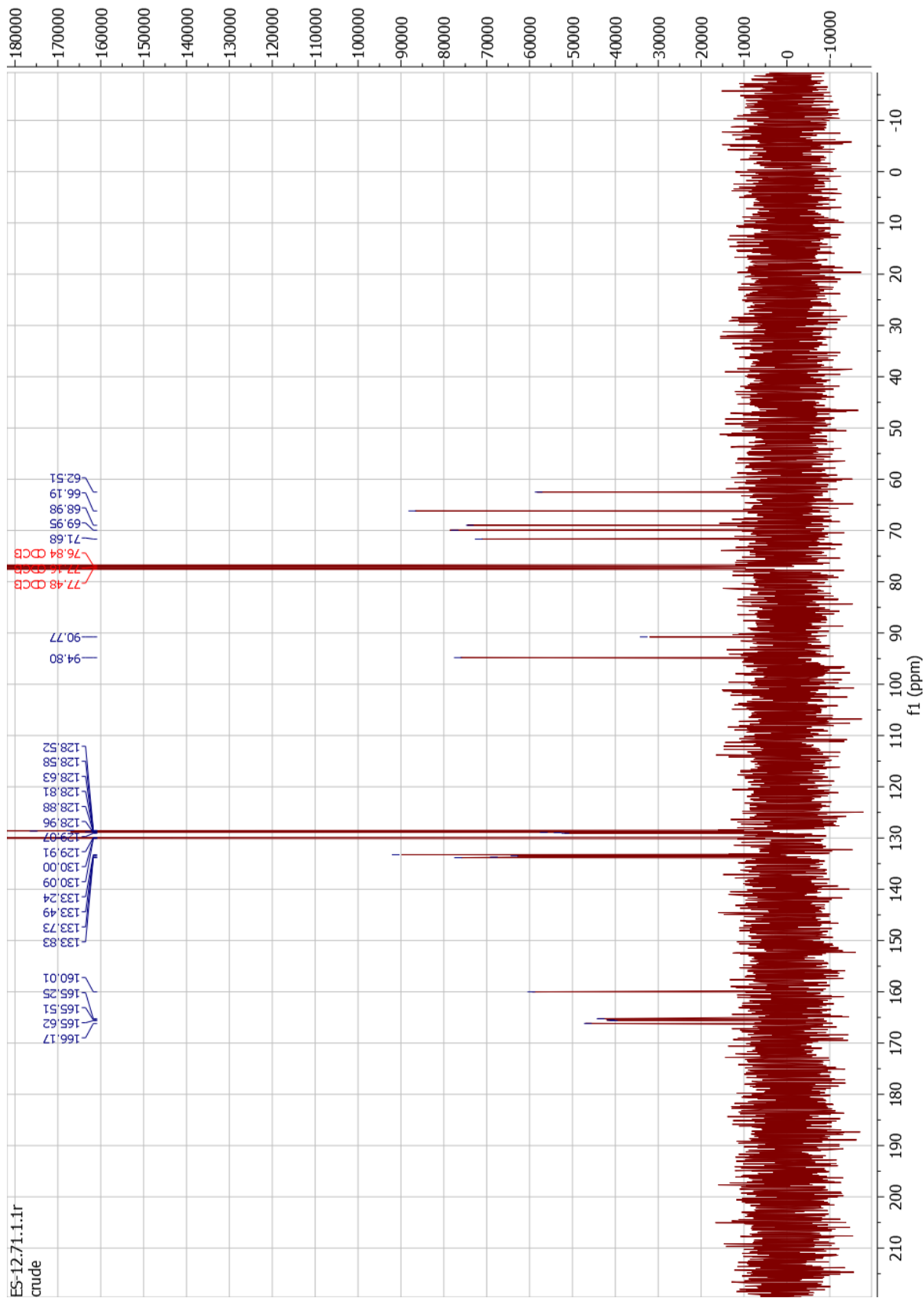
Figur 6-36 ^{13}C -NMR-spekter av 1,2,3,4,6-penta-*O*-benzoyl-*D*-mannopyranose (39)



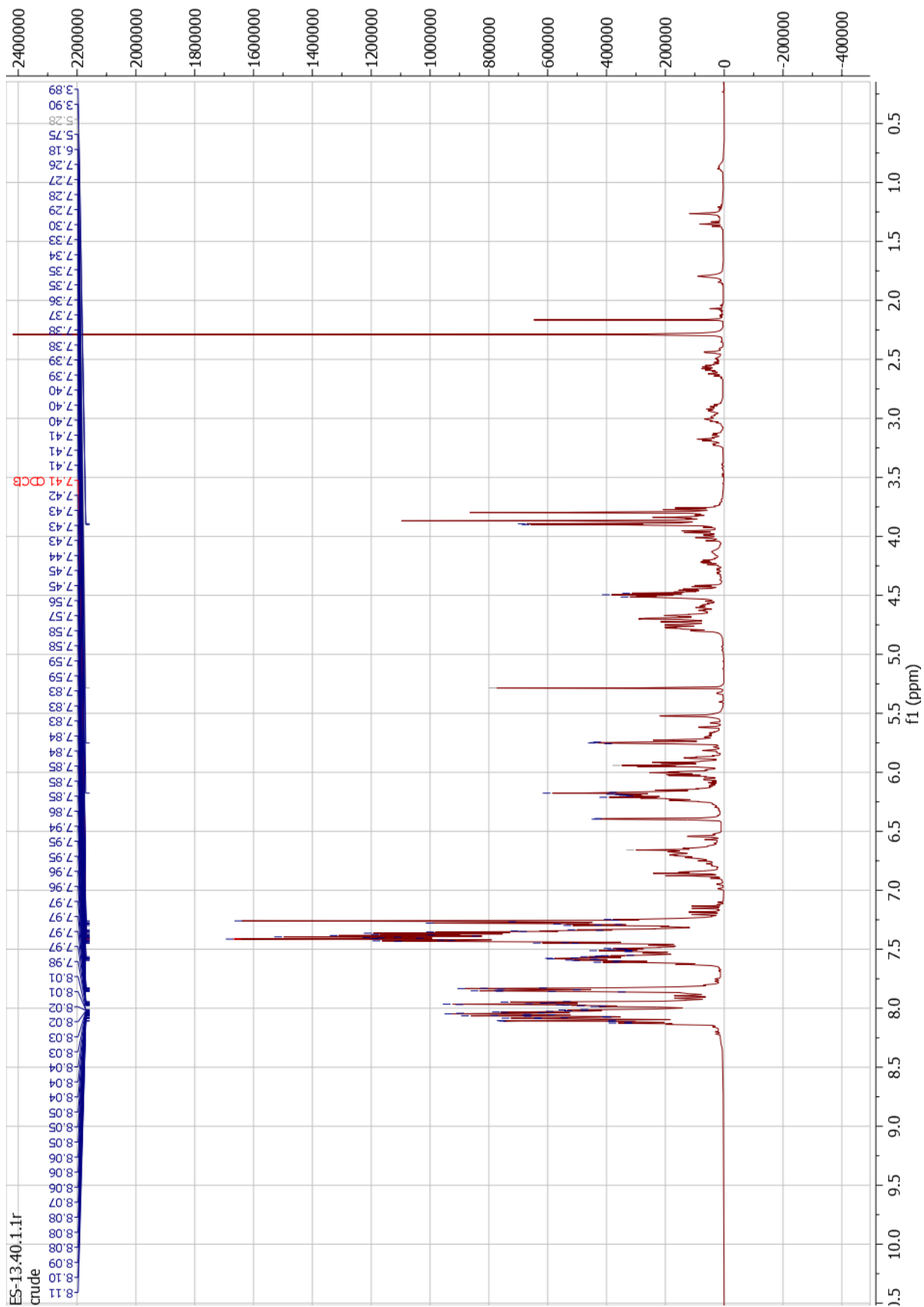
Figur 6-37 $^1\text{H-NMR}$ -spekter av 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-mannopyranosid (**40**)



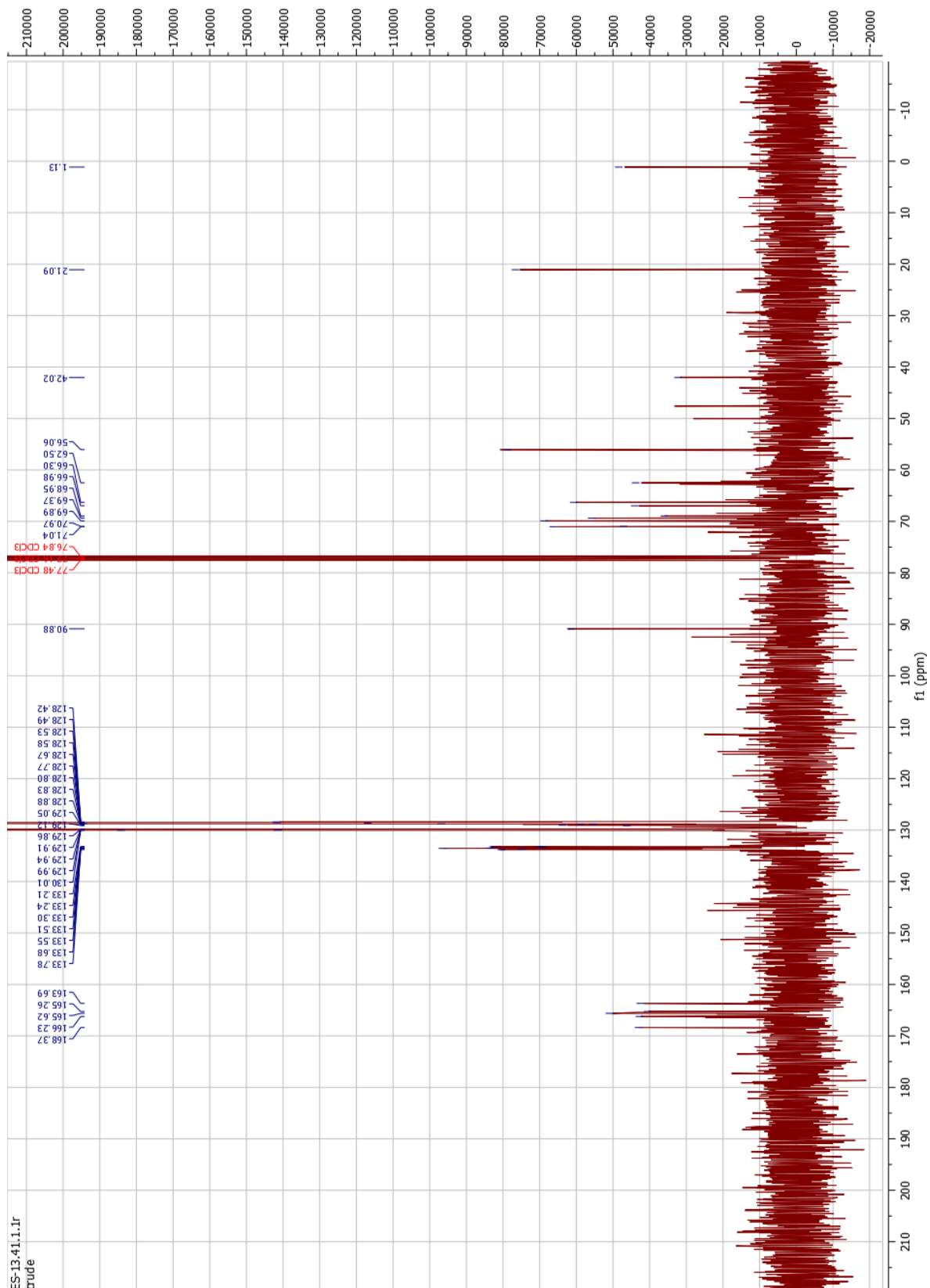
Figur 6-39 ¹H-NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosyltrikloroacetimidat (**41**)



Figur 6-40 ^{13}C -NMR-spekter av 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-*D*-mannopyranosyltrichloroacetimidat (**41**)

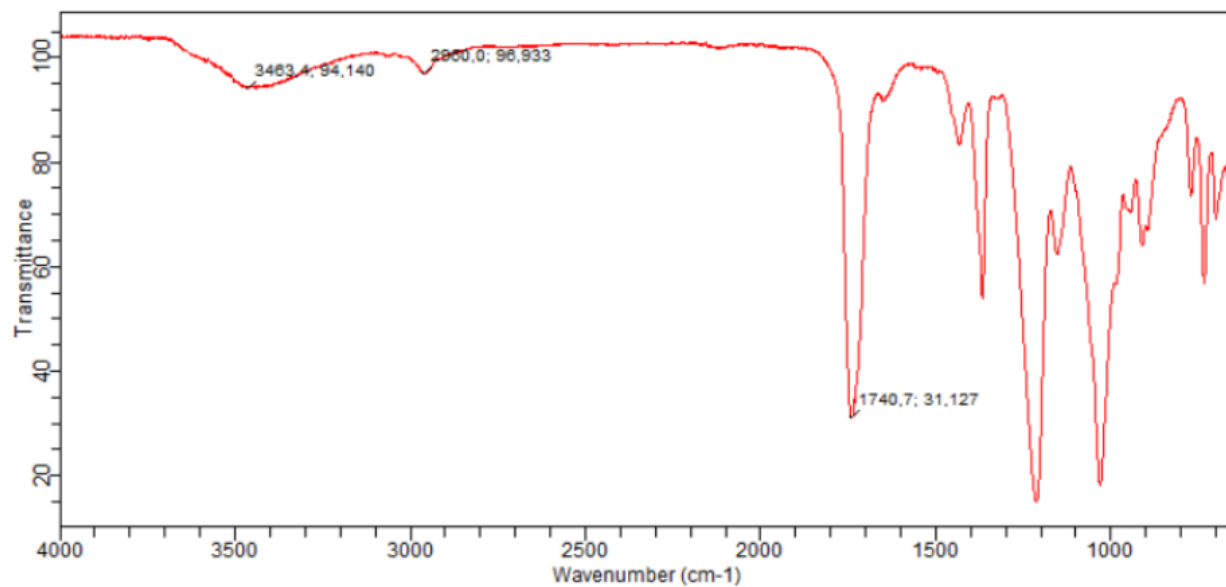


Figur 6-41 ¹H-NMR-spekter av matairesinol 4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (42)

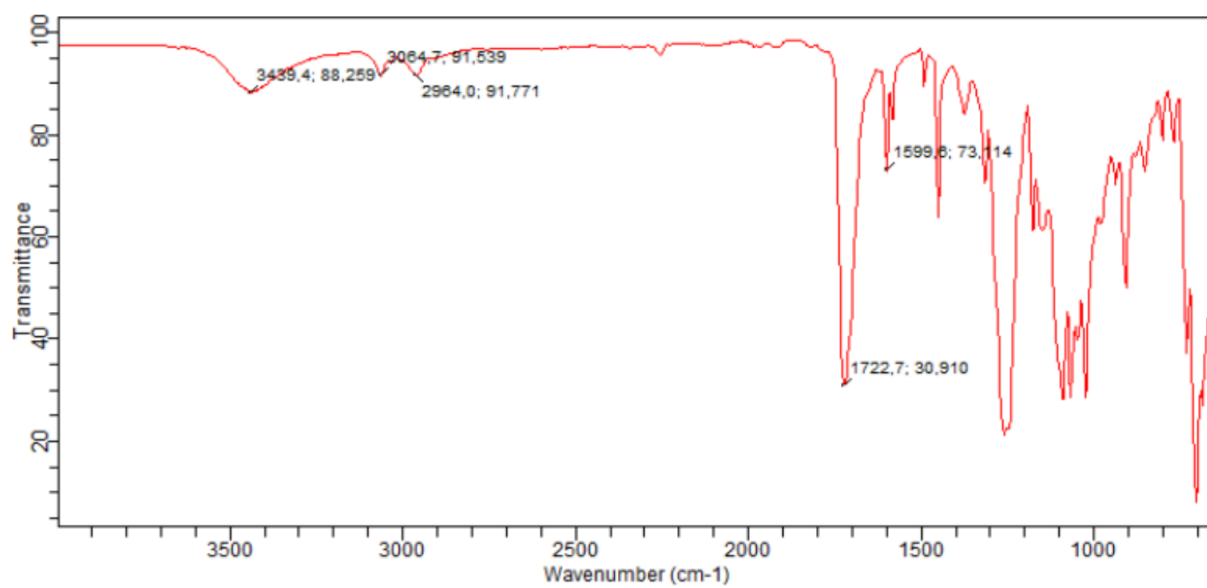


Figur 6-42 ¹³C-NMR-spekter av matairesinol 4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (42)

6.2 IR-spektra

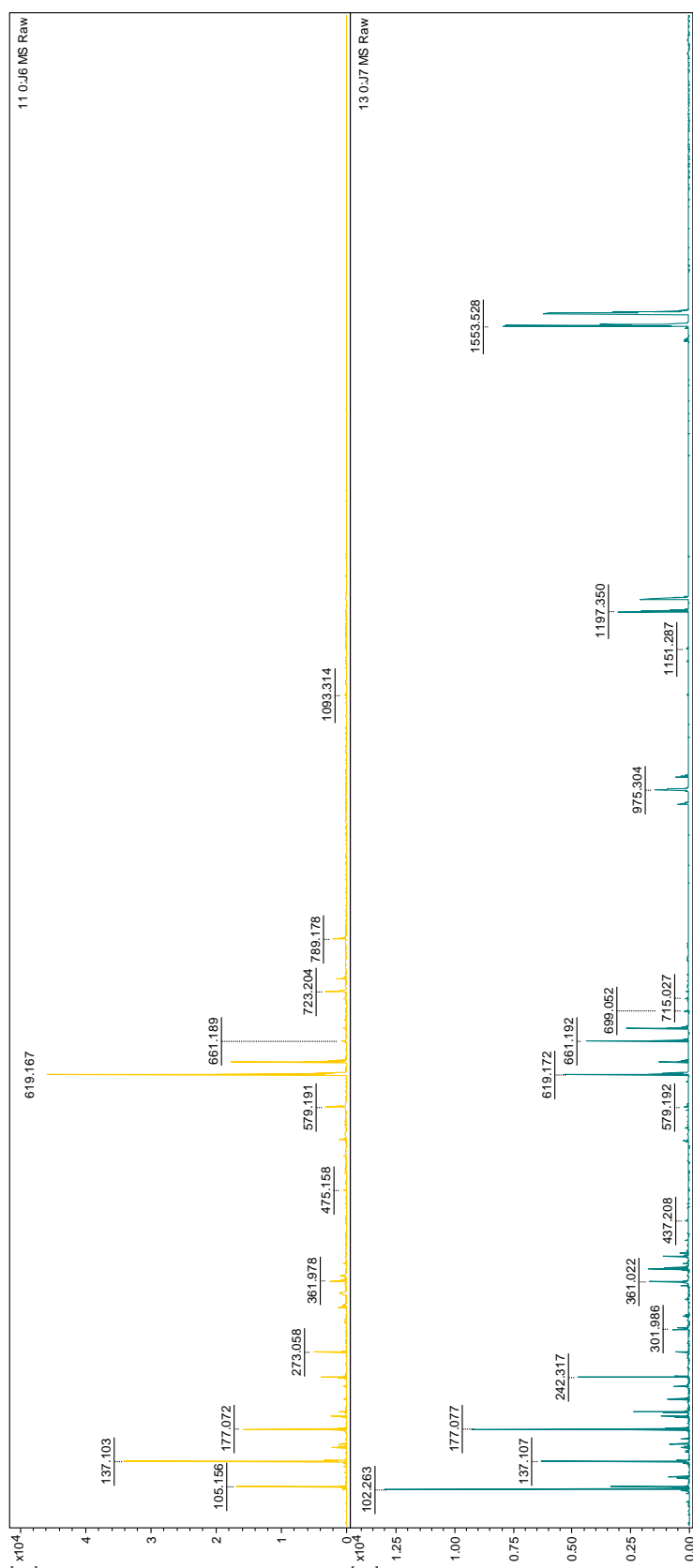


Figur 6-43 IR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-glukopyranosid (**28**)



Figur 6-44 IR-spekter av 2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (**40**)

6.3 MS-spektra



Figur 6-45 MS-spektra av 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-mannopyranose (**39**) og matairesinol 4,4-di-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-D-mannopyranosid (**42**)



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway