

2644

SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE



F. L. M. SMEETS

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

...the ...

SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE

SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE WISKUNDE EN NATUURWETENSCHAPPEN
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. P. G. A. B. WIJDEVELD,
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DECANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 13 NOVEMBER 1981,
DES NAMIDDAGS 2 UUR PRECIES

DOOR

FRANS LEO MARIA SMEETS

GEBOREN TE VOERENDAAL

1981

DRUKKERIJ-UITGEVERIJ BRAKKENSTEIN
NIJMEGEN

Bij het gereedkomen van dit proefschrift wil ik graag iedereen danken die op enigerlei wijze heeft meegewerkt aan de totstandkoming ervan. Met name Ruud Luiten en Frans Vos voor hun bijdrage in het experimenteel gedeelte. Ton Klunder wil ik hartelijk danken voor de stimulerende diskussies voor en tijdens het op schrift stellen van het verrichte onderzoek. Zeer erkentelijk ben ik Will Bongaerts voor het nauwgezette tekenwerk. Tenslotte dank ik Henny Wigman-Roeffen voor het snel en vaardig typen en de lay-out van het manuscript.

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd onder auspiciën van de Stichting "Scheikundig Onderzoek Nederland" (SON) met financiële steun van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO).

Vuur door Pap en de Mam

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1	Gefunctionaliseerde epoxiden.....	1
1.2	Synthese van α,β -epoxydiazomethylketonen.....	1
1.3	Reacties van α,β -epoxydiazomethylketonen.....	4
1.3.1	Reacties met protonzuren.....	4
1.3.2	Reacties met Lewis zuren.....	6
1.3.3	Foto-geïnduceerde omleggingen.....	7
1.3.4	Pyrolytische en metaalgekatalyseerde reacties.....	10
1.4	Chemie van 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuranen.....	13
1.5	Doel van het onderzoek en indeling van het proefschrift....	15
1.6	Referenties.....	16

Hoofdstuk 2

Synthese van pyrenophorine via epoxydiazomethylketonen

2.1	Inleiding.....	21
2.2	Synthese van pyrenophorine.....	31
2.2.1	Benadering van het halve pyrenophorine via een 7-silylether-derivaat.....	31
2.2.2	Benadering van het halve pyrenophorine via een 7-acetoxy-groep als beschermfunctie.....	39
2.2.3	Dilactonisatie van derivaten van het halve pyreno- phorine.....	44
2.3	Slotopmerkingen.....	47
2.4	Experimenteel gedeelte.....	49
2.5	Referenties.....	72

Hoofdstuk 3

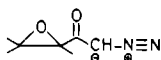
Synthese van pyrenophorine via 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran-derivaten

3.1 Inleiding.....	77
3.2 Synthese van pyrenophorine via DHDMF-derivaten.....	78
3.2.1 Bereiding van het halve pyrenophorine-derivaat 7-acetoxy-4-oxo-2-octeenzuur.....	78
3.2.2 Bescherming van de 4-oxo-functie in 7-acetoxy-4-oxo- 2-octeenzuur door acetalisering.....	82
3.2.3 Bescherming van de 4-oxo-functie in 7-acetoxy-4-oxo- 2-octeenzuur door reductie.....	84
3.2.4 Bescherming van de 2-alkeenfunctie in 7-acetoxy-4-oxo- 2-octeenzuur door een Diels-Alder reactie met cyclo- pentadiëen.....	85
3.2.5 Dilactonisatie van het halve pyrenophorine-derivaat 3-(4-hydroxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen- 2-carbonzuur.....	87
3.3 Samenvattende opmerkingen.....	88
3.4 Experimenteel gedeelte.....	89
3.5 Referenties.....	101
SUMMARY.....	103
CURRICULUM VITAE.....	107

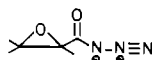
INLEIDING

1.1 GEFUNCTIONALISEERDE EPOXIDEN

Epoxydiazomethylketonen 1 en glycidaziden 2 zijn epoxiden die een reactieve functionele groep dragen als substituent. Het is algemeen bekend dat zowel epoxiden¹ als diazoketonen² en ook acylaziden³ bijzonder reactief zijn en een breed scala aan reacties vertonen. Combinatie van deze functionele groepen in één molecule zal, naar mag worden verwacht, leiden tot verbindingen, die zich goed lenen voor onderzoek naar selectieve transformaties van òf de



1



2

epoxy- òf de diazoketon-, resp. acylazide-groep. Door een juiste keuze van reagentia en reactie-omstandigheden kunnen (a) selectieve omzettingen met elk der functies worden bewerkstelligd of (b) de volgorde waarin elk der functies in reactie treedt, worden beïnvloed. De bestudering van de chemische reactiviteit van substraten van het type 1 en 2 kan de basis vormen voor nieuwe synthetische methodologiën. Het ter beschikking komen van nieuwe constructiemethoden voor het opbouwen van organische verbindingen is van belang voor het ontwikkelen van (nieuwe) syntheseroutes voor gecompliceerde organische structuren, bijv. natuurstoffen. In de volgende paragrafen zal worden ingegaan op de synthese van epoxydiazomethylketonen en op de reeds verkregen resultaten met betrekking tot de reactiviteit van deze verbindingenklasse. Tevens zal het doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek, namelijk de synthese van het schimmelmetaboliet pyrenophorine, nader worden toegelicht.

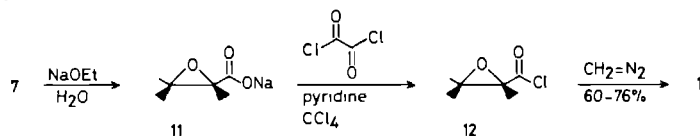
1.2 SYNTHESE VAN α,β -EPOXYDIAZOMETHYLKETONEN

De bereiding van epoxydiazomethylketonen kan in principe op twee manieren worden benaderd. Men kan uitgaan van verbindingen

methaan in ether. De gewenste epoxydiazomethylketonen 1 kunnen door kristallisatie of chromatografie in het algemeen in een redelijke opbrengst worden geïsoleerd (schema 1.3). Een nevenreactie bij deze synthese, nl. de aanval van diazomethaan op de carbonaat-carbonylgroep *b* van het gemengde anhydride 10, hetgeen leidt tot methylglycidaat en ethyldiazoacetaat, kan enigszins worden onderdrukt door sterisch grotere alkylgroepen, bijv. een isobutylsubstituent, in het chloorformiaat aan te brengen.

Een betere en eenduidiger methode om epoxydiazomethylketonen 1 te bereiden, verloopt via glycidzuurchloriden 12 op de wijze zoals in schema 1.4 is aangegeven⁹. De glycidesters 7 werden m.b.v. de Claisen-verzeping⁸ omgezet in de natriumglycidaten 11. Een suspensie

Schema 1.4



van deze zorgvuldig gedroogde zouten, in benzeen of tetrachloorkoolstof wordt vervolgens behandeld met oxalylchloride. Zonder isolatie worden de aldus verkregen glycidzuurchloriden 12 met diazomethaan omgezet in de epoxydiazoketonen 1. Aangezien deze methode geen storende nevenreacties vertoont, zoals dat het geval was met de gemengde anhydriden 10 (schema 1.3), is de isolatie van de producten 1 aanzienlijk gemakkelijker en zijn de opbrengsten gemiddeld hoger.

*Bereiding van epoxydiazomethylketonen 1 via gemengde anhydriden (algemeen voorschrift)*⁹

Een kleine overmaat 4N HCl wordt toegevoegd aan een gekoelde oplossing (ijs) van natriumglycidaat 11 (15 mmol) in water (50 ml). Vaak vormt zich een neerslag van het zuur 9. Na ether-extractie en drogen van de etheroplossing over MgSO₄ bij 4^o, wordt een lichte overmaat Et₃N (16 mmol) toegevoegd en onder roeren vervolgens één equivalent ethylchloorformiaat in ether. De oplossing van het gemengde anhydride wordt na affiltreren van het Et₃N.HCl toegevoegd aan een overmaat etherische diazomethaanoplossing (40 mmol) bij -20^o.

Na 2 dagen staan op kamertemperatuur wordt de eventueel gevormde vaste stof afgefiltreerd en het nog aanwezige diazomethaan verwijderd met een stikstofstroom. Indampen van de oplossing geeft het ruwe epoxydiazoketon 1, dat kan worden omgekristalliseerd uit pet.ether/benzeen of ethanol.

*Bereiding van epoxydiazomethylketonen 1 via zuurchloriden (algemeen voorschrift)*⁹

Een suspensie van zorgvuldig gedroogd natriumglycidaat 11 in 75 ml CCl₄ (of benzeen) met daarin 4-5 druppels pyridine, wordt onder roeren behandeld met een oplossing van oxalylchloride (25 mmol) in CCl₄ (10 ml), terwijl wordt gekoeld in een ijs-zout bad. De suspensie lost langzaam op ($\frac{1}{2}$ uur) en het oplosmiddel en de overmaat oxalylchloride worden vervolgens *in vacuo* verwijderd bij een temperatuur <10°. Na het toevoegen van ether, gevolgd door filtratie, wordt een overmaat diazomethaan in ether (50 mmol) toegevoegd. Na 16 uur staan op kamertemperatuur wordt de overmaat diazomethaan met een stikstofstroom verwijderd, waarna het ruwe product 1 kan worden omgekristalliseerd uit een geschikt oplosmiddel.

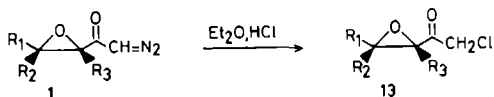
1.3 REACTIES VAN α,β -EPOXYDIAZOMETHYLKETONEN

1.3.1 Reacties met protonzuren

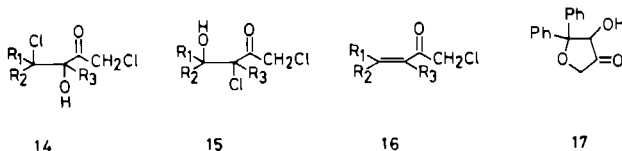
Epoxiden kunnen onder invloed van een mineraalzuur HX opensplitsen, waarbij de stabiliteit van het te vormen carbocation bepaalt of verbrekning van de C _{α} -O of de C _{β} -O plaatsvindt (opening met sterk S_N1-karakter)¹. Door reacties met halogeenwaterstofzuren in ether als oplosmiddel kunnen uit diazomethylketonen halomethylketonen worden bereid. Deze reactie verloopt via protonering en nucleofiele substitutie aan het diazo-koolstofatoom onder afsplitsing van een molecuul stikstof^{2,10}.

Onder zorgvuldig gekozen omstandigheden is het mogelijk de diazofunctie in epoxydiazomethylketonen 1 met chloorwaterstof in ether in goede opbrengst (65-80%) om te zetten in chloormethylketonen 13 (schema 1.5)^{4,5}. In het geval het epoxydiazomethylketon 1 twee fenylsubstituenten op de β -plaats bezit (R₁=R₂=Ph, R₃=H) reageert ook de epoxyfunctie en ontstaat het halohydrin 14 in redelijke op-

Schema 1.5



$R_1=R_2=R_3=Ph$, $R_1,R_2=adamantyl$, $R_3=H$,
 $R_1=R_3=Ph$, $R_2=H$, $R_2=4-NO_2C_6H_4$, $R_1=R_3=H$



brengst (50%). Waarschijnlijk verzwakken de twee β -fenylgroepen de C_{β} -O binding voldoende voor een zuurgekatalyzeerde nucleofiele epoxide-ringopening⁵.

Woolsey en Khalil⁴ vinden voor de reactie van het β -fenylepoxydiazoketon 1 ($R_1=R_3=H$ en $R_2=Ph$) met waterstofchloride in ether i.p.v. het bovengenoemde epoxychloroketon 13 ($R_1=R_3=H$ en $R_2=Ph$) als hoofdproduct het chloorhydrin 14 (58%) en als nevenproduct het isomeer 15 (13%). Deze auteurs postuleren een push-pull mechanisme voor de ringopening van het epoxide met HCl. Echter, tevens wordt vermeld dat deze veronderstelling niet overeenstemt met de bevinding dat chloorhydrin 15 ($R_1=R_3=H$, $R_2=4-MeOC_6H_4$) het hoofdproduct (42%) is bij de reactie van een fenylepoxydiazoketon met in de fenylring een stuwende substituent ($R_2=4-MeOC_6H_4$). Bij deze reactie wordt de enolverbinding 16 als nevenproduct (16%) geïsoleerd.

Uit het voorgaande blijkt dat bij de behandeling van epoxydiazomethylketonen 1 met droog HCl-gas in ether onder goed gecontroleerde omstandigheden de diazogroep selectief in reactie kan worden gebracht. In enkele gevallen, dit is sterk afhankelijk van de aard van de substituenten aan de epoxide-ring, kan een volgreactie met de epoxyfunctie niet worden vermeden.

Wanneer het β,β -difenylgesubstitueerde epoxydiazomethylketon 1 ($R_1=R_2=Ph$, $R_3=H$) wordt behandeld met een zuur reagens, dat geen nucleofiel anion bevat, bijv. geconcentreerd H_2SO_4 in ether, dan ontstaat de vijfring-verbinding 17 (opbrengst 50%)⁵.

De vorming kan worden verklaard door aan te nemen dat eerst de diazoketonfunctie wordt omgezet in een hydroxyketon, waarna door

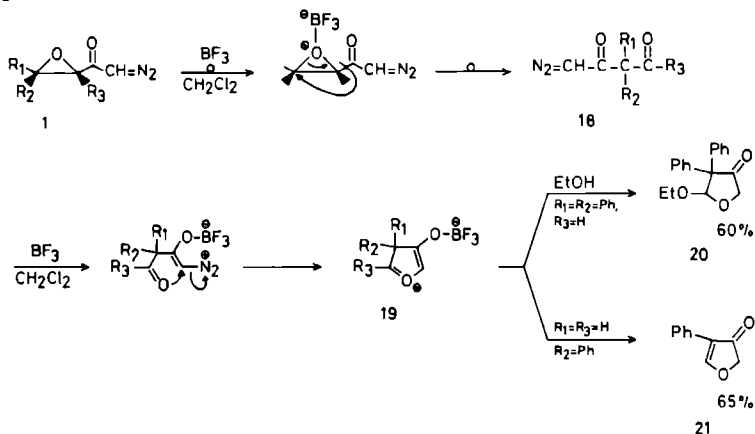
een intramoleculaire alcoholyse reactie de epoxidering wordt geopend^{10,11}.

1.3.2 Reactie met Lewis zuren

In een reactie met epoxiden hechten Lewis zuren zich aan het electronenrijke epoxyzuurstofatoom, waarna een omlegging tot een carbonylverbinding kan plaatsvinden door migratie van een substituent aan de epoxide-ring¹. Anderzijds is ook bekend dat diazoketonen o.i.v. Lewis-katalysatoren reacties kunnen ondergaan door complexatie van dit zuur met het electronenrijke carbonylzuurstofatoom, eventueel gevolgd door een nucleofiele reactie aan het diazokoolstofatoom¹².

Bij de reactie van β,β -difenyl-epoxydiazomethylketon 1 ($R_1=R_2=Ph$, $R_3=H$) met BF_3 -etheraat in dichloormethaan vindt in eerste

Schema 1.6

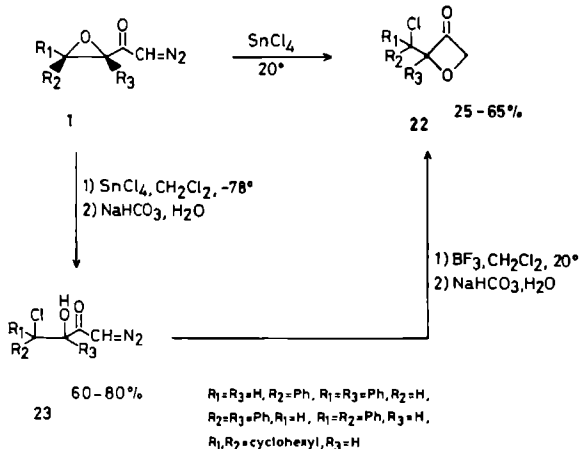


instantie een reactie van de epoxidefunctie plaats, nl. een acylmigratie tot het nieuwe diazoketon 18 dat in een opbrengst van 80% kan worden geïsoleerd¹³ (schema 1.6). Verdere behandeling van deze verbinding 18 met BF_3 -etheraat geeft dan het cyclische oxoniumproduct 19 door complexering van BF_3 met de diazoketonfunctie, gevolgd door een nucleofiele aanval van het aldehyde-zuurstofatoom. De in dichloormethaan aanwezige ethanol reageert vervolgens met de oxoniumverbinding 19 tot acetaal 20 (opbrengst 60%). Wanneer $R_1=R_3=H$ en $R_2=Ph$ is het niet mogelijk het intermediair diazoketon

18 te isoleren. Onder de omstandigheden van de reactie reageert dit waarschijnlijk meteen verder tot de cyclische oxoniumverbinding 19, dat vervolgens gemakkelijk een proton verliest onder vorming van het dihydrofuranon 21 (opbrengst 65%)¹³.

Met het halogeendonerende Lewis zuur tintetrachloride ontstaan geheel andere producten, nl. oxetanonen 22¹⁴ (schema 1.7). Het is mogelijk de reactie stapsgewijs uit te voeren en het blijkt dat,

Schema 1.7



evenals bij de reactie met BF₃ (schema 1.6) er in eerste instantie een reactie aan het epoxide plaatsvindt. In een *syn*-proces opent een chloride-ion, afkomstig van de aan het epoxyzuurstof gecomplexeerde SnCl₄, de epoxide-ring op de β-positie^{14,15}. Het intermediaire, isoleerbare chlorohydrin 23 geeft dan onder invloed van een Lewis zuur een intramoleculaire alcoholyse die leidt tot het oxetanon 22.

1.3.3 Foto-geïnduceerde omlieggingen

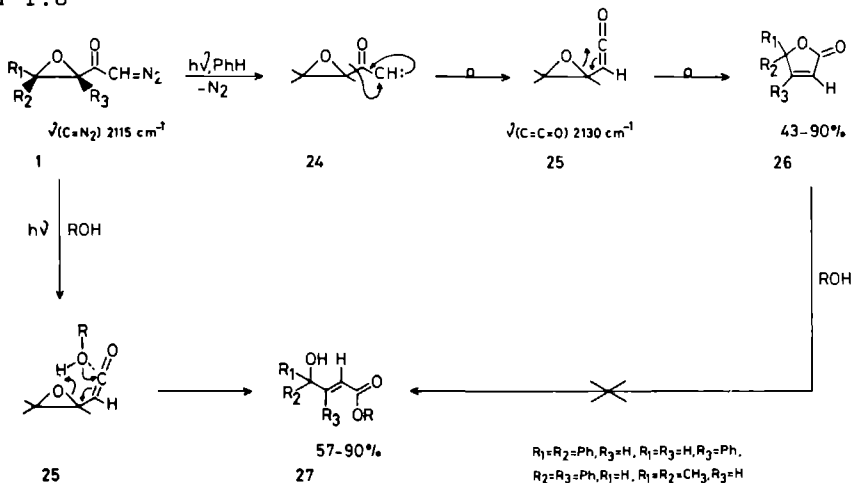
Bij bestraling van epoxiden met licht van korte golflengte (254 nm) treedt er ethersplitsing op onder vorming van biradicalen die door H-abstractie uit het milieu en disproportionering uiteindelijk ketonen, alcoholen en aldehyden geven¹⁶. Diazoketonen gaan over in de eerste aangeslagen singlettoestand bij bestraling met licht uit het nabije UV of zichtbare gebied (instralen op de

verboden overgang van de diazoketofunctie)². Dit aangeslagen molecuul geeft door stikstofafsplitsing een singlet ketocarbeen dat op twee manieren verder kan reageren, nl. intermoleculair via een reactie met bijv. olefinen waarbij cyclopropaanderivaten resulteren of intramoleculair door een omleggingsreactie tot een keteen. Deze laatste reactie, die bekend staat als de Wolff-omlegging vindt vooral toepassing in de synthese van homologe carbonzuurderivaten volgens de methode van Arndt en Eistert^{2,10,17}.

Er zijn voorbeelden in de literatuur bekend waarbij een keteen *intermoleculair* reageert met een epoxide tot een cyclisch keteen-acetaal of een verzadigd vijftring-lacton¹⁸.

Bestraling van epoxydiazomethylketonen 1 in benzeen met licht van 300 nm, waarbij dus selectief het diazoketon wordt geëxciteerd, resulteert in butenoliden 26 (schema 1.8)¹⁹. De vorming hiervan wordt verklaard door een intramoleculaire ringexpansie van het epoxyketeen 25, een intermediair dat ontstaat door een Wolff-omlegging van het ketocarbeen 24. Dat een dergelijk keteen inderdaad ontstaat

Schema 1.8



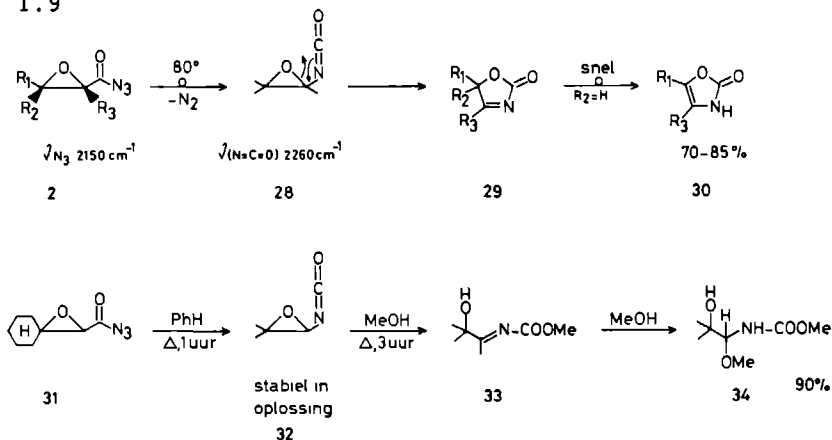
bij bestraling van 1 werd aangetoond m.b.v. een infraroodspectrum van het bestralingsproduct in tetrachloorkoolstof of een koolwaterstofmatrix ($\nu\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 2130 cm^{-1})¹⁹.

Geheel andere producten ontstaan wanneer de bestraling van epoxydiazoketonen 1 wordt uitgevoerd in benzeen waaraan een tien-

voudige overmaat alcohol is toegevoegd. De gevormde γ -hydroxy- α,β -onverzadigde esters 27 ontstaan in een alcoholyse van de intermediaire epoxyketenen, zoals in schema 1.8 is aangegeven, door een nucleofiele reactie van het alcohol met de keteenfunctie en een gelijktijdige opening van de epoxide-ring. De γ -hydroxy-crotonaten 27 ontstaan niet door alcoholyse van mogelijk in de reactie gevormde butenoliden 26¹⁹.

De structureel nauw aan epoxydiazomethylketonen verwante glycidaziden 2 reageren onder thermische (echter niet onder fotochemische) omstandigheden op een vergelijkbare wijze (schema 1.9)²⁰. Eerst geeft het azide 2 een Curtius-omlegging³ waarbij een epoxy-isocyanaat 28 ontstaat, dat intramoleculair cycliseert tot een Δ^3 -oxazolinon 29. Wanneer zich aan C-5 een waterstofatoom bevindt, Δ^3 -oxazolinon 29. Wanneer zich aan C-5 een waterstofatoom bevindt,

Schema 1.9



tautomeriseren deze verbindingen snel tot isomere Δ^4 -oxazolinonen 30. Het pentamethyleen-gesubstitueerde glycidazide 31 legt, eveneens thermisch, om tot een in oplossing redelijk stabiel epoxy-isocyanaat 32. Bij behandeling van 32 met methanol ontstaat er in eerste instantie een verbinding 33, volgens een reactiepatroon dat vergelijkbaar is met dat van epoxyketeen 25 en methanol. Het tussenproduct 33 reageert in het onderhavige geval verder tot 34 door methanoladditie aan de imineband²⁰.

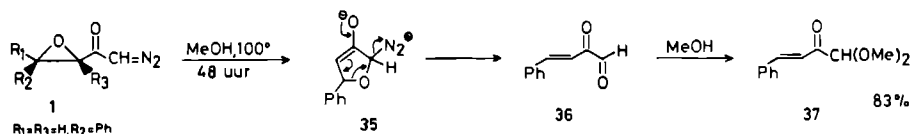
1.3.4 Pyrolytische en metaalgekatalyzeerde reacties

Thermisch zijn epoxiden niet stabiel en vertonen bij hogere temperaturen (afhankelijk van de substituenten) (a) een ethersplitsingsreactie waarbij complexe mengsels van producten ontstaan (voornamelijk aldehyden en ketonen)^{1a,21} of (b) een koolstof-koolstof-bandbreuk²².

Thermolyse van diazoketonen kan aanleiding geven tot stikstofafplitsing gevolgd door een Wolff-omlegging². Veelal worden voor deze thermische omleggingen katalysatoren gebruikt zoals zilverzouten (thermische variant van de Arndt-Eistert synthese)^{2,10}. Indien echter koperzouten worden gebruikt dan worden de intermediaire ketocarbenen 24 gestabiliseerd en leggen niet om tot ketenen 25 (schema 1.8)^{23,24}.

Woolsey en Khalil⁴ vinden bij langdurige verhitting (48 uur) van β -fenyl-epoxydiazomethylketon 1 ($R_1=R_3=H$, $R_2=Ph$) in methanol bij 100° in afwezigheid van een katalysator het onverzadigde ketoacetaal 37 als eindproduct (schema 1.10). Genoemde auteurs veronder-

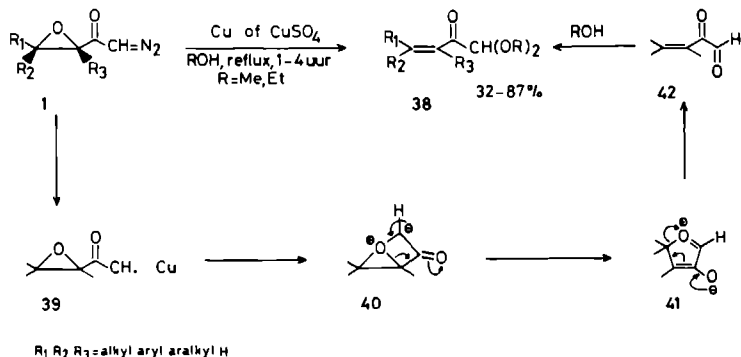
Schema 1.10



stellen dat er in eerste instantie een cyclisatie plaatsvindt tot intermediair 35, waarna op de aangegeven wijze stikstof afsplitst onder vorming van α -oxoaldehyde 36, dat in methanol snel acetaliseert tot het geïsoleerde product 37. Zij zeggen aanwijzingen te hebben dat deze reactie niet verloopt via een ketocarbeen.

Bij behandeling van epoxydiazomethylketonen 1 met koper of koper(II)sulfaat in methanol of ethanol (1-4 uur bij reflux-temperatuur) ontstaan weliswaar eveneens alkeen- α -oxo-acetalen 38 (vergelijk 37), echter volgens een geheel ander mechanisme (schema 1.11)²⁵. Onder invloed van Cu-brons of $CuSO_4$ wordt eerst een door koper gestabiliseerd ketocarbeen 39 gegenereerd dat vervolgens verder reageert via een intramoleculaire reactie van het epoxidezuurstofatoom. Het resulterende bicyclische intermediair 40 ondergaat een

Schema 1.11

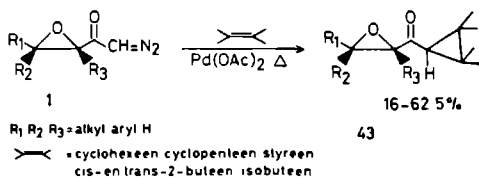


epoxide-ringopening op de aangegeven wijze, waarbij via het cyclisch oxoniumion 41 het α -oxoaldehyde 42 ontstaat. Evenals boven reeds werd aangegeven, reageert dit snel met methanol verder tot de acetalen 38²⁵.

Pogingen om het door koper gestabiliseerde ketocarbenoïd 39 af te vangen met cyclohexeen in een (2+1)-cycloadditie hadden weinig succes. Er werd geen cyclopropanenderivaat waargenomen; als enige product werd een butenolide geïsoleerd (opbrengst 20%) dat afkomstig is van het tot epoxyketeen omgelegde ketocarbeen, gevolgd door een intramoleculaire cyclisatie zoals in schema 1.8 reeds is aangegeven²⁶.

Genoemde cyclopropanering met het epoxyketocarbeen kan wel worden gerealiseerd met palladium(II)acetaat als katalysator²⁶. Meerdere

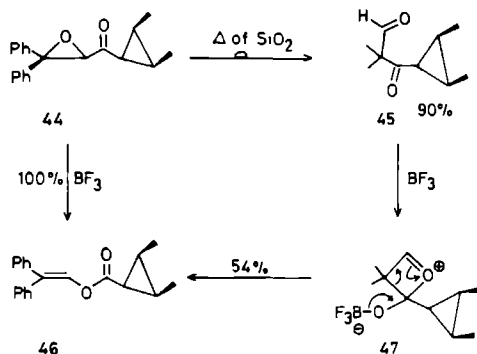
Schema 1.12



epoxydiazomethylketonen 1 reageren met diverse olefinen tot epoxy-cyclopropylketonen 43 (schema 1.12). Opgemerkt dient te worden dat de geometrie van *cis*- en *trans*-2-buteen in de cyclopropanenderivaaten behouden blijft; dit betekent dat er sprake is van een intermediair ketocarbenoïd met singlet-carbeenkarakter^{26,27}.

In een aantal gevallen, nl. wanneer zich in de epoxydiazomethylketonen 1 twee β -fenylsubstituenten bevinden, werden 1,3-diketo-verbindingen geïsoleerd (schema 1.13)²³. Deze omzetting van 44 tot 45 is een omlegging van de acylgroep van het α - naar het β -koolstofatoom van de epoxide-functie. Pogingen om deze acylomlegging ook

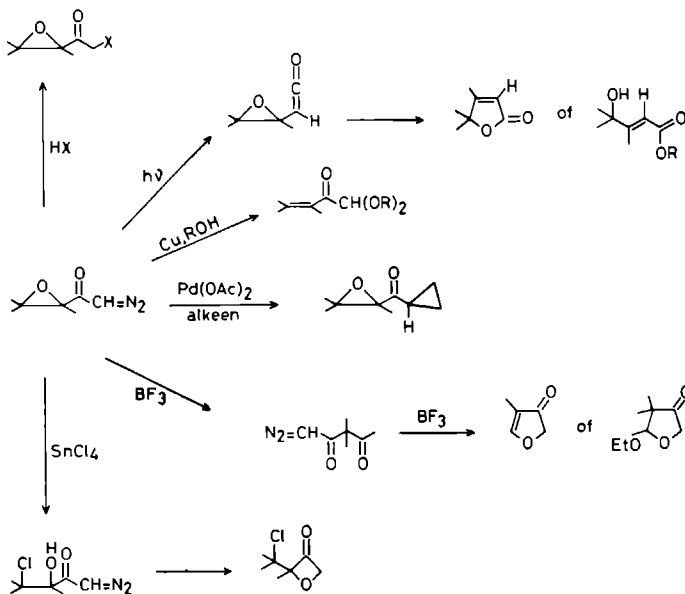
Schema 1.13



met een Lewis zuur te bewerkstelligen leiden tot een ander product, nl. de enolester 46. De vorming van deze verbinding kan worden verklaard door eerst een acylomlegging tot ketoaldehyde 45 aan te nemen, waarna dit onder invloed van het Lewis zuur via een vierring-intermediair 47 omlegt tot enolester 46. Inderdaad resulteert behandeling van het ketoaldehyde 45 met BF_3 tot de enolester 46 in een opbrengst van 54%²⁶.

In schema 1.14 zijn de reacties die tot dusver van epoxydiazomethylketonen bekend zijn nog eens samengevat. De mogelijkheid om selectieve transformaties uit te voeren met hetzij de diazoketone-functie hetzij de epoxidegroep valt uit dit schema duidelijk af te lezen. Veelal vindt er na de primaire reactie een volgreactie plaats die leidt tot de uiteindelijke producten.

Schema 1.14



1.4 CHEMIE VAN 2,5-DIHYDRO-2,5-DIMETHOXY-FURANEN

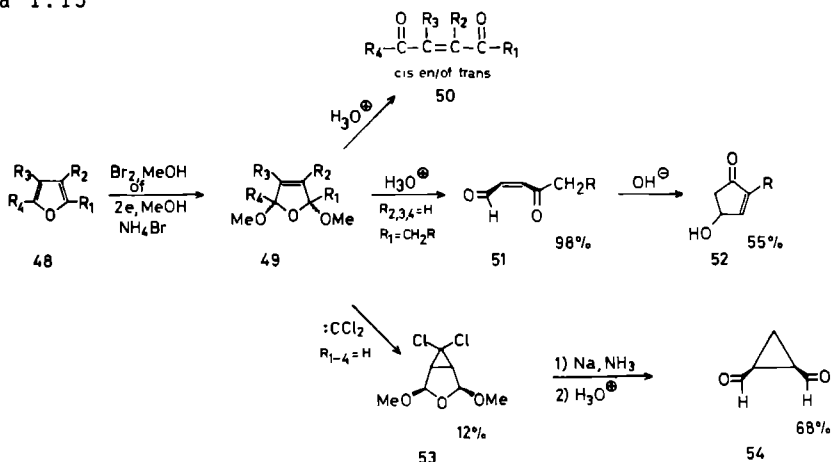
Een tweede categorie verbindingen die een rol speelt in het kader van dit proefschrift (§ 1.5) zijn de 2,5-dihydro-2,5-dimethoxy-furanen (afgekort DHDMF). In tegenstelling tot de epoxy-diazomethylketonen 1 en glycidaziden 2 zijn de synthese en reacties van DHDMF-derivaten uitvoerig beschreven in de literatuur²⁸⁻³⁰.

Daarom wordt hier volstaan met een kort overzicht. De DHDMF-verbindingen 49 (schema 1.15) zijn gemakkelijk te bereiden door methoxylering van de overeenkomstige furanen 48. Dit kan op chemische wijze ($\text{Br}_2/\text{methanol}$)^{31,32} of electrochemisch ($2e/\text{methanol}/\text{electrolyt}$)^{29,32-34} geschieden.

Andere methoden gaan vaak gepaard met vorming van moeilijk te verwijderen bijproducten³⁵⁻³⁷. De electrochemische methode, die ook op industriële schaal wordt toegepast³⁸ verdient de voorkeur boven de chemische vanwege de geringere kans op halogeen-bevattende verontreinigingen²⁹.

Wanneer er naast de furanring een andere heterocyclisch systeem aanwezig is, kan de electrolyse zodanig worden gestuurd dat er toch

Schema 1.15



selectieve oxidatie aan de furanring plaatsvindt³⁹ (bijv. E_{1/2} furan=1.7 V en E_{1/2} thiofeen=1.9 V)²⁹. Dit geldt overigens alleen voor systemen waarbij de hetero-aromaat niet geconjugeerd is met de furanring⁴⁰.

Veelal wordt de oxidatieve methoxylering van furanen gebruikt bij verbindingen met een alkylsubstituent op de 2- en/of 5-plaats. Dit vloeit voort uit een synthetisch gezien belangrijke reactie van DHDMF-derivaten 49. Deze verbindingen 49 zijn in feite als bi-acetaal beschermde onverzadigde 1,4-dicarbonylverbindingen 50. Voor de hydrolyse van dihydrodimethoxyfuranen 49 tot die 1,4-dicarbonylverbindingen 50 is een alkylsubstituent op de 2- of 5-plaats tenminste noodzakelijk. In het algemeen geldt dat DHDMF-verbindingen 49 die een alkylsubstituent op de 2- en/of 5-plaats hebben onder neutrale of onder zwak zure omstandigheden hydrolyseren tot de *cis*-1,4-dicarbonylverbindingen 50⁴¹⁻⁴³. In sommige gevallen geeft gebruik van sterker zuur het overeenkomstige *trans*-product^{30,44,45}. *Cis/trans*-isomerisatie gebeurt soms spontaan⁴⁶, en is ook mogelijk m.b.v. jodium in ether⁴¹.

Deze zure hydrolyse tot 1,4-dicarbonylverbindingen 50 is in feite de belangrijkste synthetische toepassing van DHDMF-derivaten; voorbeelden zijn o.a. de bereiding van voedselsmaakstoffen zoals furaneol⁴⁷ en maltoïl^{48,49}, van suikers⁵⁰ en van het antibioticum A 26771B⁵¹.

Een andere belangrijke toepassing van DHDMF-derivaten behelst de bereiding van 4-hydroxy-cyclopentenonen 52. Daartoe worden de DHDMF-derivaten eerst gehydrolyseerd tot de onverzadigde 1,4-dicarbonylverbindingen 51, waarna een basische intramoleculaire aldolcondensatie tot het cyclische enon 52 volgt (schema 1.15). Deze hydroxycyclopentenonen 52 zijn dienstige precursors voor de synthese van de insecticiden *rethrolonen*⁵² en van PGE prostaglandines⁴³.

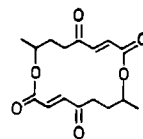
Een ander type reactie van DHDMF-derivaten is gebaseerd op reacties aan de dubbele binding in 49, zoals bromering⁵³⁻⁵⁵, hydroxylering^{53,56}, hydrogenering⁵⁷, methanoladditie⁵⁸, (2+2)-cycloadditie⁵⁹, epoxidatie via de primaire additie van hypohalogeenzuren⁶⁰ en de (2+1)-cycloadditie van carbenen tot cyclopropaanderivaten⁶¹. Een toepassing van deze laatste reactie is de synthese van het *cis*-cyclopropaandicarbaldehyde 54 via dichloorcarbeen-adduct 53 (schema 1.15)⁶¹.

1.5 DOEL VAN HET ONDERZOEK EN INDELING VAN HET PROEFSCHRIFT

Een van de oogmerken van exploratief synthetisch onderzoek is nieuwe synthetische methodologiën te ontwikkelen en deze zo mogelijk toe te passen bij een synthetisch probleem.

Het primaire doel van het in dit proefschrift beschreven onderzoek is na te gaan in hoeverre de fotochemische omzetting van α,β -epoxydiazomethylketonen in γ -hydroxy- α,β -onverzadigde esters (schema 1.8) kan worden benut bij de synthese van het schimmelmetaboliet pyrenophorine. Zoals is uiteengezet in

§ 1.4 zijn dihydrodimethoxyfuranen op te vatten als synthetische equivalenten voor onverzadigde 1,4-dicarbonylverbindingen. In verband met het onderzoek aan deze DHDMF-verbindingen in het Nijmeegs organisch chemisch laboratorium werd als tweede doelstelling geformuleerd het macrolide pyrenophorine te benaderen via DHDMF-derivaten.



pyrenophorine

In hoofdstuk *twee* wordt uiteengezet op welke wijze deze chemie van α,β -epoxydiazomethylketonen kan worden ingebouwd in de strategie van de synthese van dit macrocyclische natuurproduct.

In hoofdstuk *drie* wordt een alternatieve route voor de synthese

van pyrenophorine uitgewerkt. Deze synthese berust op de bereiding van een onverzadigde 1,4-dicarbonylverbinding via een geschikt 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran-derivaat.

In beide hoofdstukken wordt uitvoerig ingegaan op het gebruik van beschermende groepen.

1.6 REFERENTIES

1. a. A. Rosowsky in "Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings", (A. Weissberger, ed.), deel 1, p. 231 (1964), Wiley, Interscience, New York.
b. R.E. Parker, N.S. Isaacs, Chem. Rev. 59, 737 (1959).
c. S. Winstein, R.B. Henderson in "Heterocyclic Compounds", (R.C. Elderfield, ed.), 2e dr., p. 1 (1959), John Wiley, New York.
d. G. Dittus, "Dreigliedrige cyclische Äther", in "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Sauerstoffverbindungen I, deel 3, p. 447 (1965).
2. H. Meier, K.-P. Zeller, Angew. Chem. 87, 52 (1975) + referenties.
3. P.A.S. Smith, Org. Reactions 3, 337 (1946).
4. N.F. Woolsey, M.H. Khalil, J. Org. Chem. 38, 4216 (1973); 40, 3521 (1975).
5. B. Zwanenburg, L. Thijs, Tetrahedron Lett. 1974, 2459.
6. M.S. Newman, B.J. Magerlein, Org. Reactions 5, 413 (1949); zie ook referentie 9 en 20.
7. D. Swern, Org. Reactions 7, 378 (1953); R.D. Bach, M.W. Klein, R.A. Ryntz, J.W. Holubka, J. Org. Chem. 44, 2569 (1979) + referenties.
8. L. Claisen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 693 (1905).
9. L. Thijs, F.L.M. Smeets, P.J.M. Cillissen, J. Harmsen, B. Zwanenburg, Tetrahedron 36, 2141 (1980).
10. F. Weygand, H.J. Bestmann in "Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie" III, p. 280 (1961), Verlag Chemie; A.L. Fridman, G.S. Ismagilova, V.S. Zalesov, S.S. Novikov, Russ. Chem. Rev. 41, 371 (1972).
11. N.A. Nelson, J. Org. Chem. 38, 3798 (1973).
12. E. Fahr, Angew. Chem. 73, 766 (1971); A.B. Smith III, S.J.

- Branca, B.H. Toder, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4225.
13. A.C. Brouwer, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* 1975, 807.
 14. P.J.M. Cillissen en B. Zwanenburg, nog niet gepubliceerde resultaten.
 15. J.H. Noordik, P.J.M. Cillissen, *Cryst. Struct. Comm.* 10, 345 (1981).
 16. R.B. Cundall, A. Gilbert, "Photochemistry", p. 120, Nelson, London (1970); J.H. Bayless, L. Friedmann, F.B. Cook, H. Shechter, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 531 (1968).
 17. W. Kirmse, "Carbene Chemistry", in "Organic Chemistry", (A.T. Blomquist, H. Wasserman, eds.), 2e dr., p. 475 (1971), Acad. Press, New York.
 18. M. Nitta, H. Nakatani, *Chem. Lett.* 1978, 957.
 19. P.M.M. van Haard, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* 1975, 803.
 20. J.M. Lemmens, Dissertatie, Nijmegen, december 1981.
 21. P.F. Hudrlik, C.-N. Wan, G.P. Whithers, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1449 + referenties.
 22. W. Eberbach, B. Burchardt, *Chem. Ber.* 111, 3665 (1978); W.J. Linn, O.W. Webster, R.E. Benson, *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2032 (1963).
 23. W. Kirmse, "Carbene, Carbenoide and Carbenanaloge", p. 101 (1969), Verlag Chemie.
 24. A. Small, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 2091 (1964).
 25. L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* 36, 2145 (1980).
 26. F.L.M. Smeets, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* 36, 3269 (1980).
 27. P.S. Skell, R.C. Woodsworth, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 4496 (1956).
 28. N. Elming in "Advances in Organic Chemistry; Methods and Results", (R.A. Raphael, E.C. Taylor en H. Wijnberg, eds.), deel 2, p. 67 (1960), Interscience, New York.
 29. N.L. Weinberg, H.R. Weinberg, *Chem. Rev.* 68, 449 (1968).
 30. J.K. MacLeod, G. Bott, J. Cable, *Aust. J. Chem.* 30, 2561 (1977).
 31. N. Clauson-Kaas, *Kgl. Danske Vedenskab. Selskab. Mat.-fys. medd.* 24, no. 6 (1947); *Chem. Abstr.* 42, 1930f (1948).
 32. S.D. Ross, M. Finkelstein, J.J. Uebel, *J. Org. Chem.* 34, 1018 (1969) + referenties.

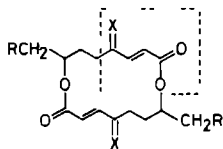
33. N. Clauson-Kaas, F. Limborg, K. Glens, Act. Chem. Scand. 6, 531 (1952).
34. K.E. Kolb, C.L. Wilson, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1966, 271.
35. R.B. Greene, K.G. Lewis, Aust. J. Chem. 21, 1845 (1968).
36. R.B. Greene, K.G. Lewis, Aust. J. Chem. 31, 627 (1978).
37. L.-I. Olsson, A. Claeson, Synthesis 1979, 743.
38. W.J.M. van Tilborg, Chemisch Weekblad Magazine 1979, m697.
39. J. Srogl, M. Janda, I. Stibor, Z. Salajka, Coll. Czech. Chem. Comm. 31, 2410 (1966).
40. I. Stibor, J. Srogl, M. Janda, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, 397.
41. J.A. Hirsch, A.J. Szur, J. Heterocyclic Chem. 9, 523 (1972).
42. K. Rice, J.R. Dyer, J. Heterocyclic Chem. 12, 1325 (1975).
43. M.B. Floyd, J. Org. Chem. 43, 1641 (1978) + referenties.
44. J. Srogl, M. Janda, M. Valentova, Coll. Czech. Chem. Comm. 35, 148 (1970).
45. S. Torri, H. Tanaka, H. Ogo, S. Yamasita, Bull. Chem. Soc. Jpn. 44, 1079 (1971).
46. A.R. Pinder, B.W. Staddon, J. Chem. Soc. 1965, 2955.
47. G. Büchi, E. Demole, A.F. Thomas, J. Org. Chem. 38, 123 (1973).
48. T. Shono, Y. Matsumura, Tetrahedron Lett. 1976, 1363.
49. S. Torri, H. Tanaka, T. Anoda, Y. Simizu, Chem. Lett. 1976, 495.
50. O. Achmatowicz, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, Tetrahedron 27, 1973 (1971).
51. T.A. Hase, E.-L. Nylund, Tetrahedron Lett. 1979, 2633.
52. T. Shono, Y. Matsumura, H. Hamaguchi, K. Nakamura, Chem. Lett. 1976, 1249.
53. J. Srogl, F. Liska, Coll. Czech. Chem. Comm. 29, 1277 (1964).
54. J. Srogl, Coll. Czech. Chem. Comm. 29, 1380 (1964).
55. J.W. Scheeren, R.W. Aben, Tetrahedron Lett. 1974, 1019.
56. J. Srogl, M. Janda, I. Stibor, J. Kucera, Coll. Czech. Chem. Comm. 38, 455 (1972); J. Srogl, M. Janda, I. Stibor, Coll. Czech. Chem. Comm. 38, 3666 (1973); J. Srogl, M. Janda, I. Stibor, Coll. Czech. Chem. Comm. 39, 185 (1974).
57. P. Brownbridge, T.-H. Chan, Tetrahedron Lett. 1979, 4437.
58. P.X. Iten, H.P. Weber, C.-H. Engster, Helv. Chim. Acta 60, 410 (1977).

59. J.C. Hinshaw, J. Org. Chem. 39, 3951 (1974).
60. J. Srogl, J. Pavlikova, Coll. Czech. Chem. Comm. 33, 1954 (1968).
61. G. Maier, T. Sayrac, Chem. Ber. 101, 1354 (1968); J. Dodge, W. Hedges, J.W. Timberlake, L.M. Trefonas, R.J. Majeste, J. Org. Chem. 43, 3615 (1978).

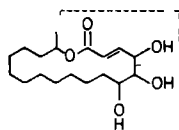
SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE VIA EPOXYDIAZOMETHYLKETONEN

2.1 INLEIDING

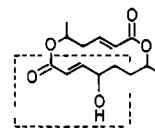
In het voorafgaande hoofdstuk is de exploratieve chemie van epoxydiazomethylketonen uitvoerig besproken. Daarbij is in § 1.5 de mogelijkheid geopperd de verworven kennis te benutten bij de synthese van natuurstoffen. Zo zouden, althans in principe, in de natuur voorkomende butenoliden, bijv. de belangrijke cardenoliden¹, bereid kunnen worden door bestraling van geschikt gesubstitueerde epoxydiazomethylketonen in benzeen. Synthetisch meer interessant is de mogelijkheid natuurprodukten te bereiden die een γ -hydroxy- α,β -onverzadigde estergroep of een daarvan afgeleide groepering bevatten. Dergelijke structurele eenheden komen voor in tal van natuurprodukten^{2,3}, zoals cytochalasine-A en -B, brefeldine A, pyrenophorine⁴ en pyrenopherol, vermiculine, aspiciline, colletalol



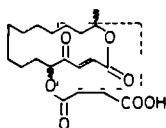
R=COCH ₃	X=O	vermiculine
R=H	X=O	pyrenophorine
R=H	X=H,OH	pyrenopherol



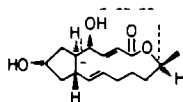
aspiciline



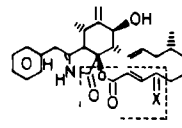
colletalol



A 26771B



brefeldine A



X=O	cytochalasine A
X=H,OH	cytochalasine B

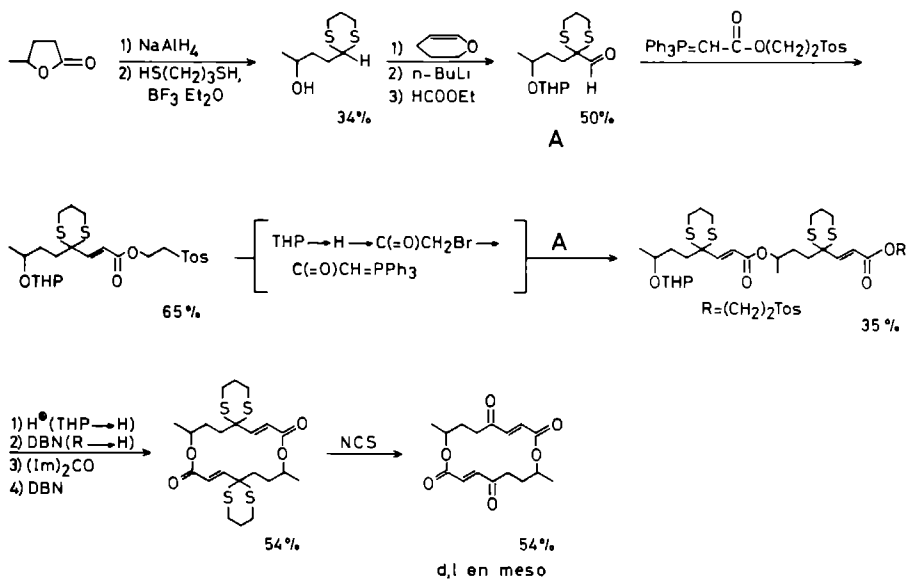
en het A 26771B. Deze verbindingen behoren alle tot de grote en belangrijke klasse van macrocyclische mono-, di-, tri- en tetra-lactonen, ook wel macroliden, resp. dioliden (of diliden), trioliden en tetra-oliden genoemd, die doorgaans interessante biolo-

gische - veelal antibiotische of antifungale - werking vertonen². Macrocyclische lactonen vormen sinds enkele jaren een uitdaging voor synthetisch organici vanwege het veelvoud aan functionele groepen en asymmetrische centra in de ring.

Als onderwerp voor een toepassing van epoxydiazomethylketonen bij de natuurstofsynthese werd gekozen voor de synthese van het relatief eenvoudige fungicide pyrenophorine. Dit symmetrische 16-ring diolide werd in 1965 door Nozoe en medewerkers^{4a} geïsoleerd uit de schimmels *pyrenophora avenae* en *stemphylium radicinum*. Sindsdien zijn er een zestal totaalsyntheses van dit macrocyclische dilacton verschenen, waarbij met name de problematiek van de ring-sluiting, de diverse synthetische routes tot γ -oxo-crotonaten⁵ (het zgn. "halve"-pyrenophorine), het gebruik van geschikte beschermgroepen en de chiraal zuivere bereiding centraal staan. De verschillende synthetische benaderingen zullen in chronologische volgorde worden toegelicht.

In 1972 hebben Raphael *et al.*^{4b} de eerste totaalsynthese van racemisch pyrenophorine beschreven. Deze synthese is gebaseerd op een stapsgewijze vorming van de beide esterbindingen (schema 2.1). Essentieel is verder dat de γ -oxo-functie als dithioketaal wordt

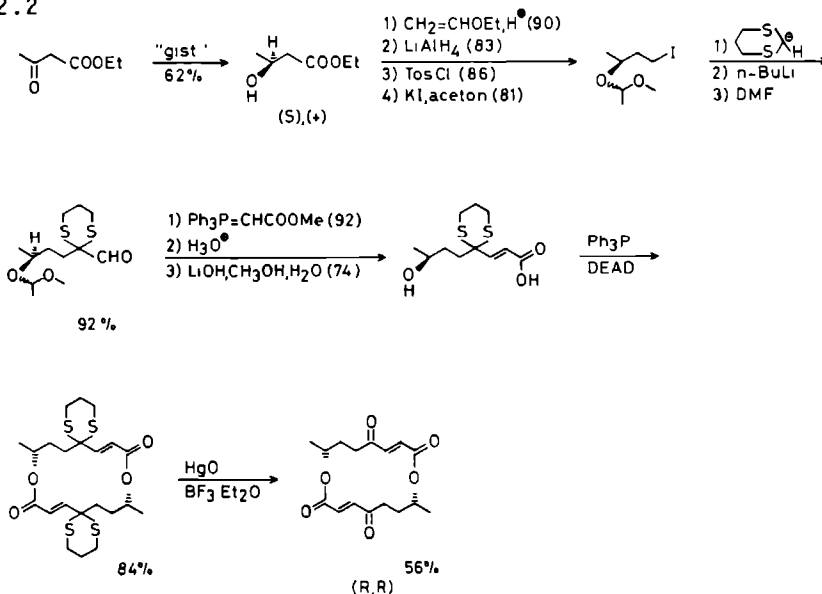
Schema 2.1



geïntroduceerd en dat de sluiting van het macrolide geschiedt via een imidazolide van een hydroxy-carbonzuur. Van belang is verder het gebruik van de β -tosylethylgroep als beschermfunctie van een carbonzuur, die specifiek kan worden verwijderd met DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-een) zonder aantasting van de andere in het molecuul aanwezige esterfunctie.

Seebach *et al.*^{4c} vermelden in 1977 de synthese van (-)-pyrenophorine met de natuurlijke (R,R)-configuratie, uitgaande van (S),(+)-3-hydroxyboterzuren ethylester als "chiral pool". Evenals bij de synthese van Raphael^{4b} berust de synthese op het gebruik

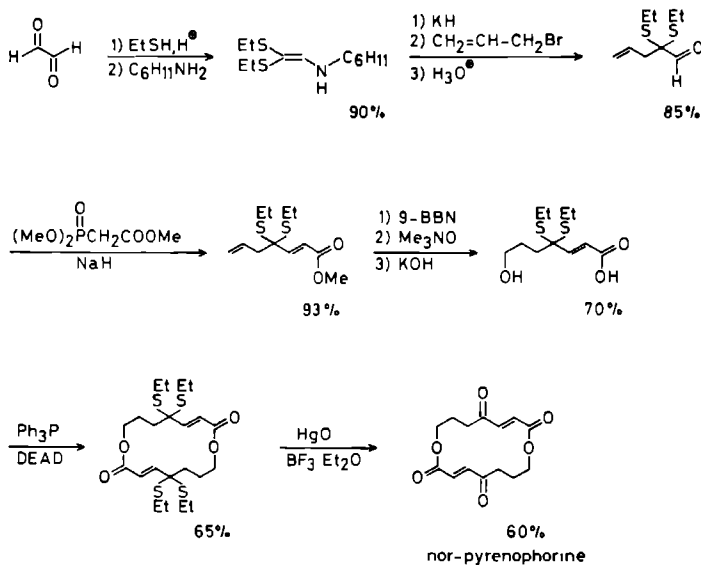
Schema 2.2



van 1,3-dithianen als acylanionequivalent, waarmee de γ -keto-functie als dithioketaal wordt geïntroduceerd. Voor de dilactonisatie van het halve pyrenophorine werd de methode van Mitsunobu⁶ toegepast, gebruikmakend van diethylazodicarboxylaat (DEAD) en tri-fenylfosfine als reagens. Deze sluitingsmethode gaat gepaard met een inversie aan het carbinol-koolstofatoom. Op analoge wijze zijn de nauwverwante verbindingen vermiculine en norpyrenophorine gemaakt (schema 2.2).

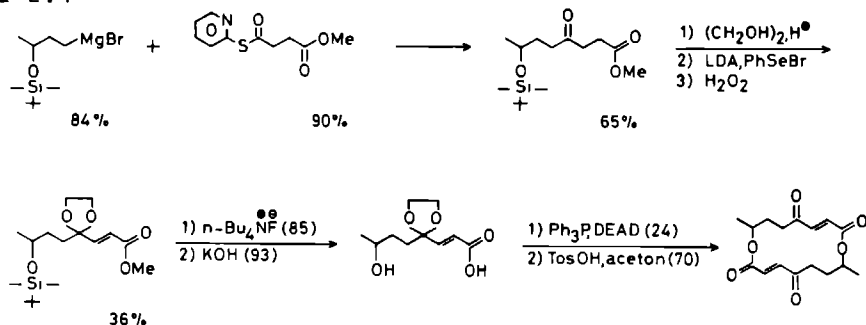
De synthese van het eveneens fysiologisch actieve norpyrenophorine, zoals die door Bates *et al.*⁷ werd beschreven, verloopt ook via een formyldithioketaal, zoals is weergegeven in schema 2.3.

Schema 2.3



Deze sleutelverbinding werd verkregen door een alkylering met allylbromide van het in het schema 2.3 aangegeven enamine (te maken uit glyoxaal) en daaropvolgende hydrolyse. Invoering van een hydroxyfunctie via een hydroboreringsreactie, gevolgd door dilactonisatie m.b.v. azodicarboxylaat/trifenylfosfine en hydrolytische verwijdering van de dithioketaalfunctie resulteerde tenslotte in de achirale nor-verbinding.

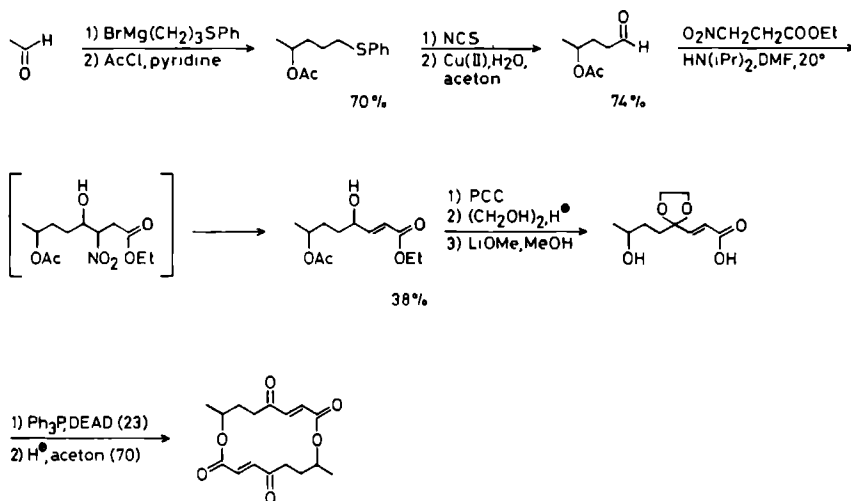
Schema 2.4



De methode die Gerlach *et al.* (1977)^{4d} volgden om te komen tot het halve pyrenophorine is een geheel andere dan hierboven vermeld in schema 2.2. Door een Grignard reactie met een oxaalester die één actieve estergroep bevat, werd het vereiste koolstofskelet gemaakt (schema 2.4). Na acetalisering van de γ -oxo-functie werd de α,β -onverzadiging geïntroduceerd m.b.v. een selenylering-deselenoxyleringsreactie. Na verwijdering van de *tert*-butyldimethylsilylgroep m.b.v. fluoride-ionen volgde er dilactonisatie met azodicarboxylaat/trifenylfosfine in een matige opbrengst van 24%. Andere cyclodimerisatie-methoden waren nog minder bevredigend (1-5% opbrengst).

Door Bakuzis *et al.* (1978)^{4e} werd een algemene methode ontwikkeld voor de synthese van γ -geoxygeneerde crotonaten en enon-systemen door gebruik te maken van de condensatie met β -nitro-esters als β -acylvinylanion-equivalent "[$\ominus\text{C}=\text{C}-(\text{C}=\text{O})\text{R}$]". Het voor de condensatie benodigde aldehyde werd door een Grignard-koppeling verkregen, zoals is aangegeven in schema 2.5. De auteurs claimen

Schema 2.5

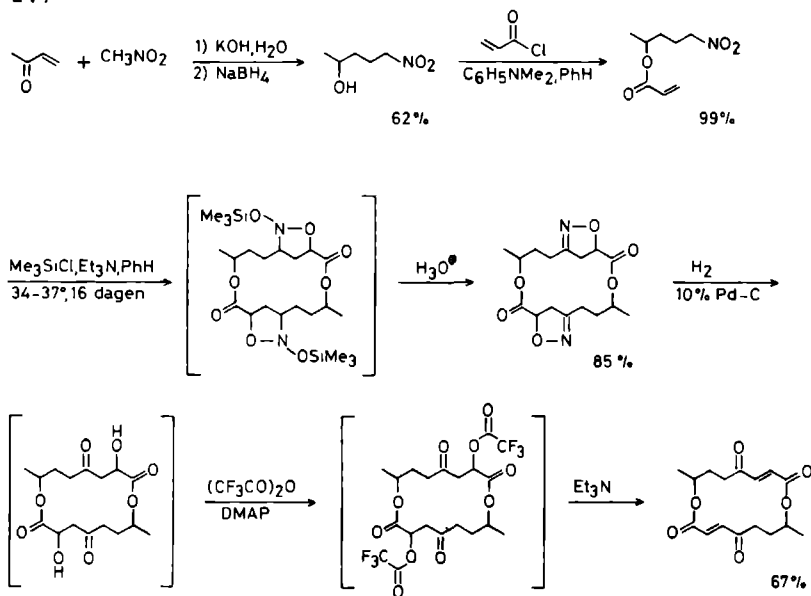


dat de γ -hydroxy- α,β -onverzadigde ester door oxidatie met PCC kan worden omgezet in de corresponderende γ -oxo-verbinding, waarna deze functie wordt overgevoerd in een ethyleenketaalgroep. Er bestaat echter gerede twijfel omtrent deze laatste stap omdat geen

α,β -onverzadigde carbonzuur. Pogingen om het onbeschermd 7-hydroxy-4-oxo- α,β -onverzadigde zuur C te dilactoniseren faalden. De vermoedelijke reden is een intramoleculaire halfacetaalvorming. Er zijn slechts drie gevallen in de literatuur bekend, waarbij een hydroxy- γ -keto- α,β -onverzadigd carbonzuur direct kan worden gelactoniseerd, nl. in de synthese van vermiculine zoals beschreven door Fukuyama⁸ (15%), het antibioticum A 26771B volgens Hase³ (8%) en volgens Asaoka *et al.*³ (39%). Takei *et al.* slaagden er in dit probleem op te lossen door het dioxo-carbonzuur B te diketaliseren m.b.v. methylorthoformiaat en vervolgens selectief te hydrolyseren tot het 4-mono-ketaal. Reductie van de 7-keto-functie gaf dan een op de 4-plaats beschermd half pyrenophorine dat dan met azodicarboxylaat/trifenyfosfine werd gedilactoniseerd.

In de tweede publicatie (1981)^{4g} presenteert Takei een geheel andere strategie zowel voor de opbouw van het koolstofskelet als voor de vorming van de macrocyclische ring. Het 16-ring diolide

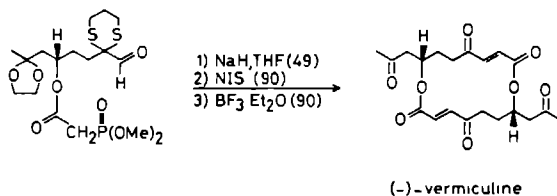
Schema 2.7



wordt niet gevormd door de dilactonisatie van een 7-hydroxy-carbonzuur maar door een dubbele 1,3-dipolaire cycloadditie van silylnitronaten. De totale opbrengst in deze betrekkelijk eenvoudige en

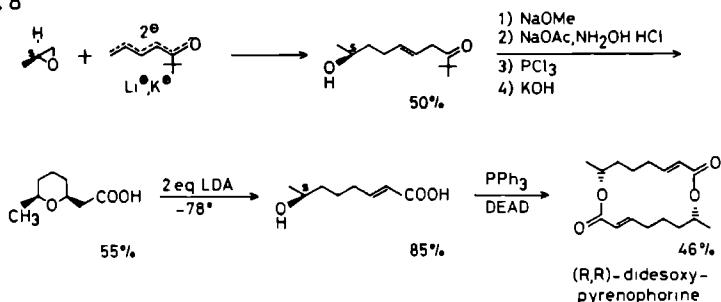
korte synthese van pyrenophorine bedraagt 35%.

In het algemeen geldt dat de lactonisatie bij deze synthese van 16-ring macrocyclische dilactonen de cruciale stap is. Dit geldt ook voor het structureel met het pyrenophorine sterk verwante vermiculine^{3,7,9}. Een afwijkende synthese is die van Burri *et al*¹⁰, waarbij een Wadsworth-Emmons modificatie van de Wittig reactie dient voor de kritieke ringsluiting tot het macrolide:



Zonder in te gaan op de details wordt nog gememoreerd dat Seebach en Pohmakotr¹¹ tevens (R,R),(-)-didesoxy-pyrenophorine hebben gesynthetiseerd uitgaande van methyloxiraan als chirale uitgangsstof:

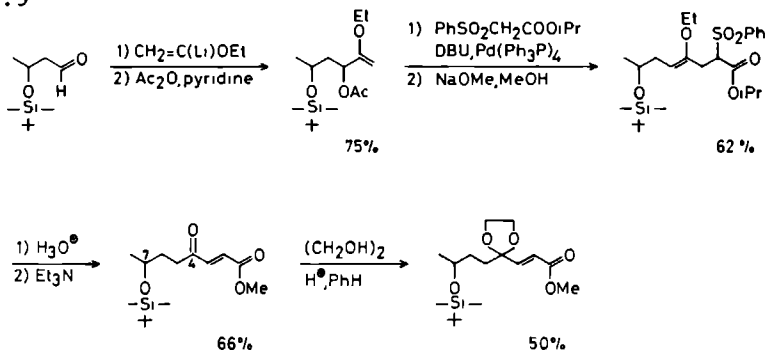
Schema 2.8



Geen van de didesoxypyrenophorines, ook (d,l) en meso niet, hebben antibiotische activiteit bij micro-organismen. Dat bewijst dat de γ -keto- α,β -onverzadigde ester-eenheid (Michael-acceptor) essentieel is in het biochemisch mechanisme.

Trost *et al.* (1979)¹² hebben een halve-pyrenophorine-derivaat gesynthetiseerd via de palladium-gekatalyseerde alkylering van een allylacetaat m.b.v. een fenylsulfonylazijnester (schema 2.9). De

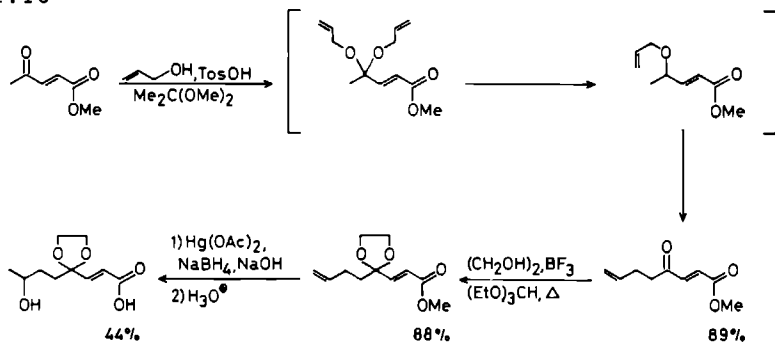
Schema 2.9



sulfonylgroep kan uit het koppelingsproduct onder milde omstandigheden worden geëlimineerd onder vorming van de vereiste α,β -onverzadiging. Deze synthese geeft na acetalisering van de γ -oxogroep (welke in matige opbrengst verloopt) dezelfde verbinding als door Gerlach werd bereid (schema 2.4).

Zeer recent (juli 1981) publiceerden Hase *et al.*¹³ een vierstaps synthese van het halve pyrenophorine met een beschermde 4-oxo-functie uitgaande van 4-oxo-2-penteenzure methylester (schema 2.10). Sleutelstap is de Claisen-omlegging van een *in situ* ge-

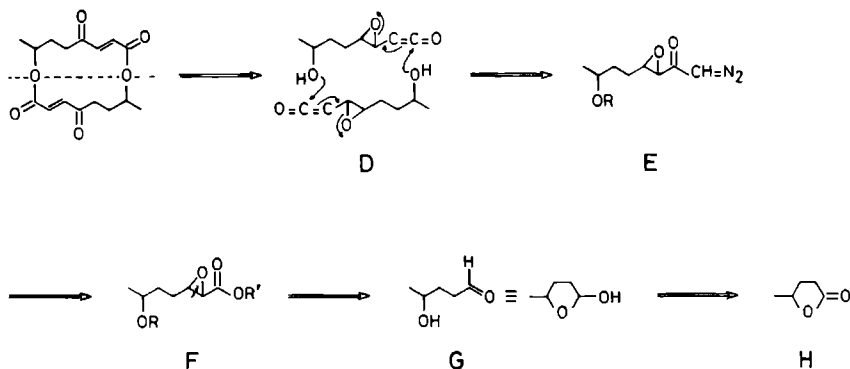
Schema 2.10



vormde enol-allyl-ether, wat leidt tot een diëen-verbinding. Na acetalisering van het keton met glykol, wordt de 7-hydroxy-functie ingevoerd via een reductieve oxy-mercurering. Daar dit onder basische omstandigheden gebeurt, vindt tevens hydrolyse van de esterfunctie plaats en wordt aldus het halve-pyrenophorine-derivaat (zie ook schema 2.4) in een één-pots reactie gevormd.

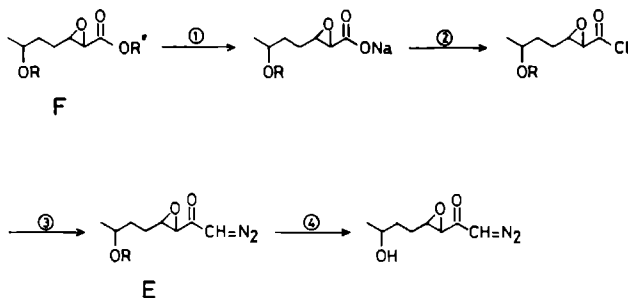
Teneinde de chemie van epoxydiazomethylketonen te kunnen toepassen bij de bereiding van pyrenophorine werd in eerste aanleg de in schema 2.11 weergegeven retro-synthese opgesteld. De grondslag voor dit schema is de vorming van γ -hydroxy-crotonaten bij de bestraling van epoxydiazomethylketonen in aanwezigheid van een alco-

Schema 2.11



hol. Een cyclodimerisatie van het hydroxy-epoxy-keteen D zou aldus een mogelijke route tot pyrenophorine kunnen zijn. Een mogelijke concurrentie-reactie, nl. een intramoleculaire lactonisatie van D tot een achtring lacton, is om entropie redenen niet erg waarschijnlijk¹⁴. Het intermediair D zou in principe door bestraling van E verkregen kunnen worden. Epoxide E kan op de eerder beschreven wijze (§ 1.2) worden bereid uit de overeenkomstige glycidester F, welke op zijn beurt uit het hydroxy-aldehyde G gemaakt kan worden. Dit aldehyde, of liever dit lactol¹⁵, is goed toegankelijk door een reductie van γ -valerolacton H.

Essentieel in deze route is de keus van de 6-OH beschermgroep R. Deze moet aan een aantal voorwaarden voldoen, welke hoofdzakelijk worden bepaald door de bereiding van het 6-hydroxy-epoxydiazomethylketon E (R=H). De eerste stap ①, de verzeping van de epoxy-ester, vereist dat de beschermde alcohol base-stabiel is, terwijl in de ontschermingsstap ④ het gebruik van een zuur reagens niet gewenst is wegens mogelijke bijreacties van de epoxydiazomethylketongroep onder zure omstandigheden. Een beschermgroep die voor dit doel geschikt lijkt, is de door Corey geïntroduceerde *tert*-butyldimethylsilylether¹⁶. Deze groep is nl. base-stabiel en af-



splitsbaar onder neutrale omstandigheden m.b.v. watervrij tetra-butylammoniumfluoride in tetrahydrofuran.

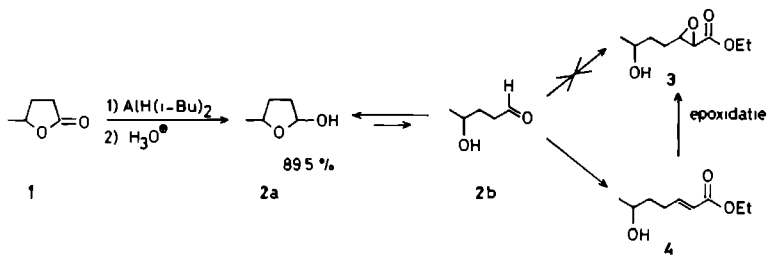
Bovenstaande retrosynthese met de *tert*-butyldimethylsilyl-ether als beschermgroep van de 6-OH-functie vormde bij het begin van het onderzoek in het najaar van 1977 de leidraad voor de eerste poging om te komen tot de totaalsynthese van pyrenophorine.

2.2 SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE

2.2.1 Benadering van het halve pyrenophorine via een 7-silylether-derivaat

De eerste stap op weg naar het epoxydiazoketon E (schema 2.11) is de reductie van γ -valerolacton 1 tot het lactol 2a. Deze omzetting werd volgens een in de literatuur aangegeven methode met diisobutylaluminiumhydride bewerkstelligd^{17,18} (schema 2.12). Een goede opbrengst is mogelijk mits bij het opwerken van het reactieproduct het oplosmiddel zorgvuldig wordt afgedestilleerd m.b.v. een korte vigreux-kolom. De gebruikelijke verwijdering van het oplosmiddel (hexaan of toluen) m.b.v. een roterende filmverdamer,

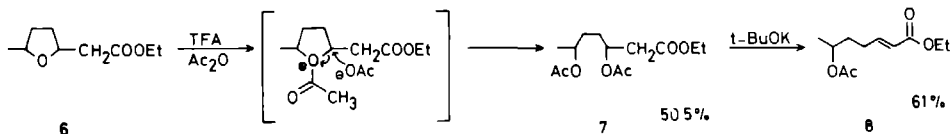
Schema 2.12



In het geval van lactol 2a/b als carbonylverbinding wordt weliswaar de 6-hydroxy-alkeenester 4 gevormd, maar in het basische milieu vindt er een intramoleculaire Michael-additie plaats onder vorming van het tetrahydrofuran-derivaat 6 (schema 2.13). Dit type reactie is in de literatuur niet onbekend; Maurer *et al.* hebben op analoge wijze de overeenkomstige zesring-verbinding gemaakt²². Deze intramoleculaire reactie is onder bepaalde omstandigheden reversibel²³. Seebach heeft hiervan gebruik gemaakt bij de synthese van didesoxy-pyrenophorine (zie schema 2.8)¹¹. Naast de base-gekatalyzeerde retro-Michael-reactie kunnen cyclische ethers ook onder zure condities gemakkelijk ringopening ondergaan, via een oxoniumion als intermediair²⁴. Meestal wordt hiervoor een halogeenzuur gebruikt, echter een door zuur (trifluoroazijnzuur²⁵ of BF₃-etheraat²⁶) gekatalyzeerde acetolyse geeft eveneens ringgeopend product, nl. een 1,4-diacetaat, in goede opbrengst. Indien een α,β -onverzadigde carbonylverbinding kan worden gevormd, treedt vaak spontane eliminatie van azijnzuur op²⁵.

Bij behandeling van het THF-derivaat 6 met azijnzuuranhydride en trifluoroazijnzuur (TFA) blijft deze eliminatie uit en wordt het diacetaat 7 in 50.5% geïsoleerd (schema 2.14). Eliminatie tot het

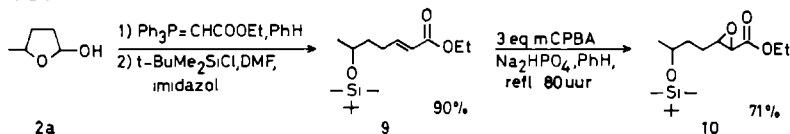
Schema 2.14



trans- α,β -onverzadigde systeem 8 kan wel worden bewerkstelligd met behulp van kalium-*tert*-butylaar. Hoewel het in principe mogelijk moet zijn het acetaat 8 om te zetten in de gewenste silylether door een selectieve verzeping gevolgd door een silylering, is deze route t.g.v. deze extra stappen niet aantrekkelijk voor de bereiding van de glycidester 3. Derhalve werd getracht de complicerende intramoleculaire Michael-additie tijdens de olefineringsreactie te vermijden door gebruik te maken van het minder basische Wittig-ylide (pKa 8.8)^{21,27} als reagens (schema 2.15). Zoals reeds werd vermeld is het nadeel van deze methode de minder eenvoudige opwerkprocedu-

re. Echter deze problematiek kon worden omzeild door de 6-hydroxy-onverzadigde ester niet te isoleren, maar het ruwe reactiemengsel direct in te zetten bij de silyleringsreactie. Met behulp van hogedruk vloeistofchromatografie is de 6-silylether 9 dan goed te scheiden van het trifenylfosfineoxide. Uit de grote koppelingscon-

Schema 2.15

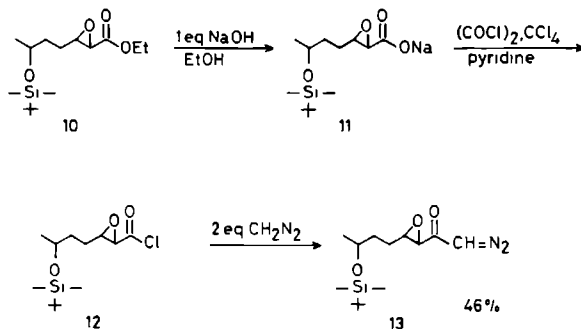


stante (16 Hz) voor de olefinische protonen van de onverzadigde ester 9 volgt dat de dubbele binding de *trans*-geometrie heeft. De silylether in 9 blijkt voldoende zuurstabiel te zijn voor een epoxidatie van de dubbele binding m.b.v. *m*-chlorperbenzoëzuur ($m\text{CPBA}$) in aanwezigheid van dinatriumwaterstoffsfaat als buffer²⁸. Zoals mag worden verwacht voor een relatief electronenarm olefine als 9, verloopt de reactie met dit electrofiële epoxidatiemiddel langzaam. De reactie is goed te volgen door het afnemen van de olefine-absorpties bij δ 5.81 en 6.96 ppm en het verschijnen van de epoxide-protonen bij 3.2 ppm in het NMR-spectrum. Door de lange reactietijd treedt ook ontleding op van het perzuur waardoor een volledige omzetting in de praktijk niet haalbaar is. Dit is echter niet strikt noodzakelijk, omdat de glycidester 10 en de resterende alkeenester 9 d.m.v. HPLC snel zijn te scheiden, waarna de teruggewonnen alkeenester 9 opnieuw kan worden ingezet in de epoxidatiereactie. De epoxidatie verloopt stereospecifiek, d.w.z. er vindt een *cis*-additie plaats en de *trans*-geometrie in de alkeenester 9 blijft in de glycidester 10 behouden. Andere epoxidatiemiddelen zoals waterstofperoxide in acetonitril²⁹, singlet zuurstof³⁰ en hypochloriet in pyridine³¹ geven in het geheel geen glycidester 10.

Voor de bereiding van het epoxydiazomethylketon 13 werd de in hoofdstuk 1 aangegeven methode gevolgd. Claisen-verzeping van glycidester 10 met één equivalent natriumhydroxide in ethanol (voor details zie het experimenteel gedeelte) geeft na opwerken het Na-zout 11 als een visceuze olie (schema 2.16). Met behulp van

oxalylchloride wordt dit natriumzout dan omgezet in het overeen-

Schema 2.16

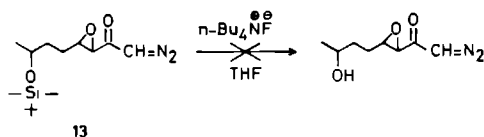


komstige epoxyzuurchloride **12**, dat niet als zodanig wordt geïsoleerd maar zonder zuivering wordt behandeld met een etherische diazomethaanoplossing. Door toepassing van preparatieve HPLC is het mogelijk het niet al te stabiele epoxydiazomethylketon **13** op efficiënte wijze te isoleren in een opbrengst van 46% (berekend op glycidester **10**).

Alvorens het epoxydiazomethylketon te bestralen, dient eerst de silyletherfunctie verwijderd te worden om de beoogde lactonisatie van het fotochemisch gegenereerde intermediaire epoxyketen mogelijk te maken (zie de retrosynthese in schema 2.11). Voor deze ontscherming werd de door Corey¹⁶ ontwikkelde en door Ogilvie³² verder uitgewerkte fluoridemethode gebruikt. De benodigde fluoride-oplossing in tetrahydrofuran werd volgens de literatuur bereid door titratie van een waterige HF-oplossing met tetrabutylammoniumhydroxide in methanol, gevolgd door azeotropisch afdestilleren van water en drogen boven P_2O_5 ^{32,33}.

De ontschermingsmethode blijkt echter niet geschikt voor de verbinding **13** (schema 2.17). Na toevoegen van de fluoride-oplossing aan de silylether **13** vindt onmiddellijke bruinkleuring en vorming van een neerslag plaats. Na opwerken is geen uitgangsstof meer

Schema 2.17

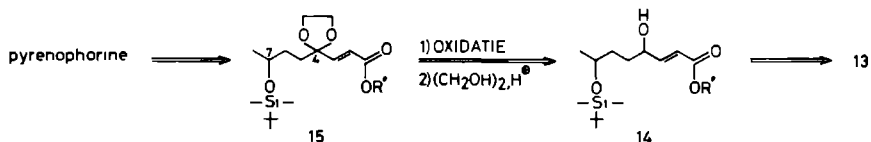


aantoonbaar, evenmin als een diazofunctie (IR-absorptie bij 2100 cm^{-1}). Volgens TLC zijn er een zestal verbindingen ontstaan, die echter niet konden worden geïdentificeerd. Herhaling van dit experiment met tetrabutylammoniumfluoride, gekocht van Aldrich, geeft geen verbetering. De oorzaak voor het mislukken van deze desilyleringsreactie moet wellicht gezocht worden in verdere reacties van het ontschermd product (d.i. verbinding E in schema 2.11 met $\text{R}=\text{H}$), bijv. is een intramoleculaire reactie van de 6-OH-functie met de epoxidering of de carbonylgroep denkbaar, voorts kan het fluoride-ion het diazoproton abstraheren en aldus aanleiding geven tot ongewenste reacties. Vast staat dat de meerdere functionele groepen in 13 een selectieve desilylering met F^- onmogelijk maakt. Andere methoden voor het ontschermen van de 6-OH-functie in 13 dienden zich niet aan.

De consequentie van bovenstaande waarnemingen is dat de synthese van het gewenste 6-hydroxy-epoxydiazomethylketon (E met $\text{R}=\text{H}$ in schema 2.11) niet mogelijk is en dat derhalve de in schema 2.11 aangegeven strategie wijziging behoeft.

Op de volgende wijze zou aansluiting verkregen kunnen worden op de syntheses van Gerlach (schema 2.4) en Trost (schema 2.9). Fotochemische omlegging van epoxydiazomethylketon 13 zal naar verwachting leiden tot de γ -hydroxy- α,β -onverzadigde ester 14, oxidatie van de 4-hydroxy-functie, gevolgd door ketalisering leidt

Schema 2.18

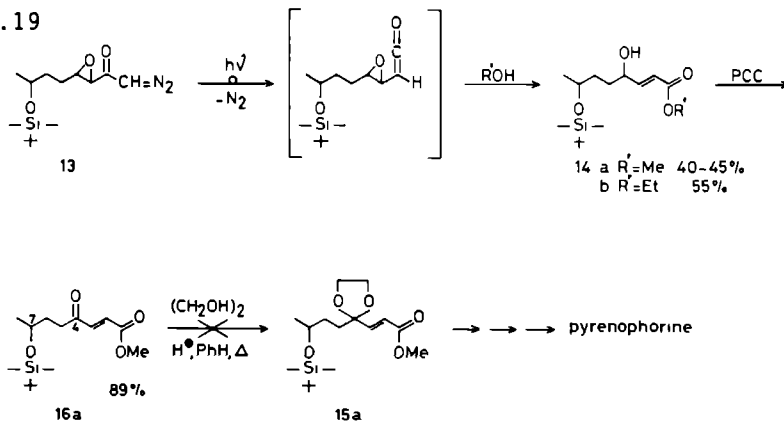


dan tot het op de 7- en 4-plaats beschermde halve pyrenophorine 15, dat ook in de voornoemde schema's 2.4 en 2.9 een voorloper is in de synthese van pyrenophorine. Dit plan is retrosynthetisch samengevat in schema 2.18.

Bestraling van epoxydiazoketon 13 met licht van 360 nm in methanol geeft de gewenste alkeenester 14a in een opbrengst van

40-45% na isolatie m.b.v. HPLC. Het bleek niet mogelijk de resterende 55-60% van het verkregen mengsel nader te identificeren. Bestraling in ethanol geeft een lichte verbetering van de opbrengst tot 55% (schema 2.19). Een zwak basisch milieu dat voor een Wolff-omlegging wel wordt aanbevolen³⁴ blijkt in het onderhavige geval geen invloed te hebben. Oxidatie van het bestralingsproduct 14a

Schema 2.19



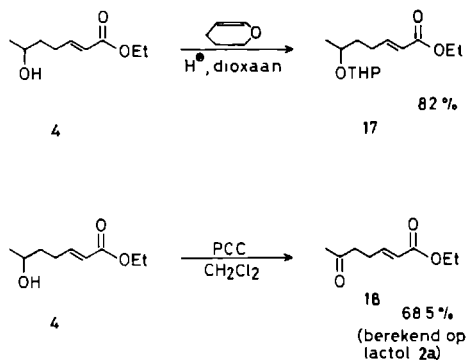
verloopt in goede opbrengst met het door Corey ontwikkelde pyridiniumchlorochromaat (PCC)³⁵. De ketalisering van de 4-oxo-ester 16a leverde echter grote problemen op. Slechts ontledingsreacties werden waargenomen. Ook de condities vermeld door Trost¹² (zie ook schema 2.9) gaven niet het verwachte resultaat. Een mogelijke oorzaak voor het falen van deze ketalisatie is dat onder de gebruikte zure condities de 7-silylether wordt afgesplitst en dat de aldus gevormde 7-hydroxy-groep intramoleculair reageert met òf de 4-keto-functie òf de alkeenester (Michael-additie)^{4f} (zie ook schema 3.4 en 3.11). De conclusie is dat deze benadering niet tot succes leidt. De problemen zijn in feite alle terug te voeren tot de aard van de beschermfunctie van de OH-groep. De silylether levert moeilijkheden bij de selectieve ontscherming in het epoxydiazoketon 13 en is anderzijds onvoldoende stabiel onder de omstandigheden van de ketalisering.

Een andere beschermgroep voor de OH-functie is de tetrahydropyranyl-ether (THP-ether). Deze is onder zeer milde condities te

vormen en af te splitsen³⁶. Echter de grote zuergevoeligheid kan nadelig meespelen bij de epoxidatiereactie en de chromatografie over silicagel. Bovendien wordt met de THP-ether een extra asymmetrisch centrum ingevoerd dat complicerend werkt bij zuivering en interpretatie van spectra. Ook werd overwogen de hydroxy-functie eerst te oxideren³⁵ tot een ketogroep en in een later stadium weer te reduceren.

De THP-ether 17 en de oxo-verbinding 18 zijn volgens de aan-

Schema 2.20



gegeven standaardmethoden goed te bereiden. Beide alkeenesters zijn echter moeilijk of niet epoxideerbaar. In het geval van de THP-ether 17 werd m.b.v. NMR een omzetting van ten hoogste 30% waargenomen, zelfs met grote overmaat perzuur. Dit komt ten dele doordat er bij langere reactietijden ontleding plaatsvindt, onder meer door afsplitsing van de tetrahydropyranylgroep.

De 6-oxo-alkeenester 18 wordt na behandeling met *m*CPBA onveranderd teruggewonnen; ook de verwachte nevenreactie, de Baeyer-Villiger-oxidatie van de 6-ketogroep, blijft uit. Dat hier meer aan de hand is dan alleen moeilijke epoxidatie van een electronenarm olefine, blijkt ook nog eens uit de stabiliteit van de onbeschermd 6-hydroxy-alkeenester 4 t.o.v. epoxidatie. Na 50 uur verwarmen in een kokend benzeen/acetonitril (1:1) mengsel met twee equivalenten *m*CPBA is nog geen epoxidatie waarneembaar. De alkeenester 8 met de 6-hydroxy-functie beschermd in de vorm van een acetaat (deze verbinding werd verkregen zoals reeds in schema 2.14 werd aangegeven) kan wel worden geëpoxideerd (opbrengst: 47-57%). Resumerend zijn

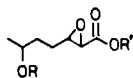
de opbrengsten voor de epoxidatie van de verschillende 6-OR-alkeenesters: R=-Si*t*-BuMe₂ 71%; -Ac 57%; -THP 30%; -H 0%. Een mogelijke verklaring voor deze waarnemingen zou de volgende kunnen zijn.



Door dipool-dipool interactie komt de 6-OR in de buurt van de dubbele binding (zie gevouwen conformatie I) en bij nadering van het perzuur wordt de intramoleculaire H-brug van het perzuur door de basische ether-zuurstof verbroken en wordt de epoxidatie bemoeilijkt³⁷. Dit is het sterkst voor de 6-OH en het minst voor de 6-OS*t*-BuMe₂ omdat de gevouwen conformatie I door sterische factoren minder aanwezig is. Het acetaat heeft minder basische zuurstofatomen en de gevouwen conformatie wordt minder bevoordeeld en dus epoxidatie minder belemmerd. De THP-ether heeft een meer basische zuurstof en bovendien nog een tweede O-atoom in de buurt, hetgeen een remming van de epoxidatie door verbreking van de H-brug in het perzuur tot gevolg heeft³⁷.

2.2.2 Benadering van het halve pyrenophorine via een 7-acetoxycgroep als beschermfunctie

Uit voorgaande blijkt dat de tetrahydropyranylether minder aantrekkelijk is als beschermgroep. Echter de redelijke opbrengst aan epoxide in het geval van de acetaatgroep als beschermfunctie biedt bruikbare mogelijkheden. Na epoxidatie van de 6-acetoxyalkeenester 8 tot glycidester 19, dient de acetaatfunctie selectief verwijderd te worden (verbinding 20), om vervangen te worden door een beschermgroep die èn gebruikt kan worden bij de diazoketonsynthese èn verwijderd kan worden zonder aantasting van de diazoketongroep.

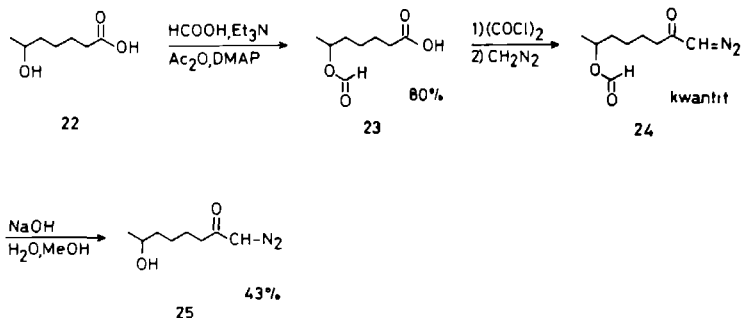


19 R=Ac, R'=Et
20 R=H, R'=H
21 R=Ac, R'=H

Mocht dit gerealiseerd kunnen worden dan kan de in schema 2.11 weergegeven strategie alsnog worden gevolgd. Een geschikte groep voor deze tussentijdse bescherming is wellicht de formiaatgroep³⁸.

De bruikbaarheid van deze groep werd getest in de synthese van de modelverbinding 25 (schema 2.21). Het hydroxyzuur 22 werd in goede opbrengst verkregen door een Baeyer-Villiger-oxidatie van 2-methylcyclohexanon met kaliumperoxydisulfaat in zwavelzuur. Na bescherming van de hydroxy-functie als formiaat wordt het zuur

Schema 2.21

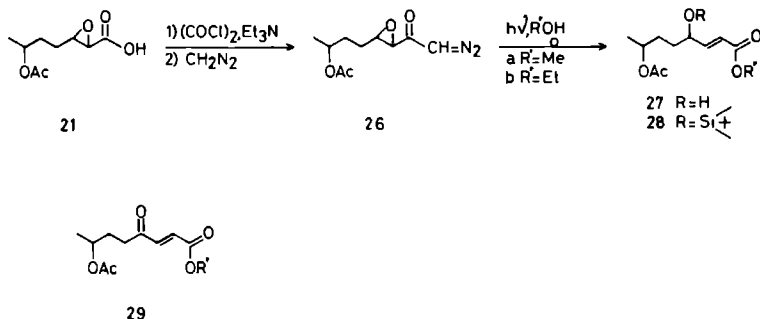


22 volgens de standaardprocedure (zie hoofdstuk 1) omgezet in het diazoketon 24. Verwijdering van de formiaatgroep met behoud van de diazofunctie is mogelijk door behandeling met natriumhydroxide in waterige methanol³⁸. Tijdens deze laatste stap vindt er echter ook enige ontleding van de diazoverbinding plaats onder de gebruikte basische omstandigheden.

Hiermee is de bruikbaarheid van de formyloxygroep voor het gestelde doel aangetoond. Er rest nu nog een selectieve verwijdering van de acetaatgroep in 6-acetoxy-glycidester 19. Bij behandeling van deze ester 19 met kaliumcarbonaat in methanol/water werd alleen de ethylester verzeept, waarbij het 6-acetoxy-glycidzuur 21 in hoge opbrengst (94%) werd verkregen. Forsere condities om de 6-acetaat af te splitsen werden niet geprobeerd. Voorts bestaat er gerede twijfel of de gewenste selectieve hydrolyse van de acetaatgroep doorgevoerd kan worden.

Met de modelverbinding uit schema 2.21, diazoketon 25, bestaat de mogelijkheid het concept van de cyclodimerisatie van een 6-hydroxy-keteen te testen. Het was teleurstellend te moeten constateren dat bij de bestraling van 25 geen lactonisatie werd waargenomen, evenmin werden andere identificeerbare producten geïsoleerd. Deze vinding noopt tot een wijziging van de strategie. Omdat de cyclodimerisatie van een keteen niet realiseerbaar lijkt, komt een dilactonisatie van het halve pyrenophorine of een derivaat daarvan, het meest in aanmerking.

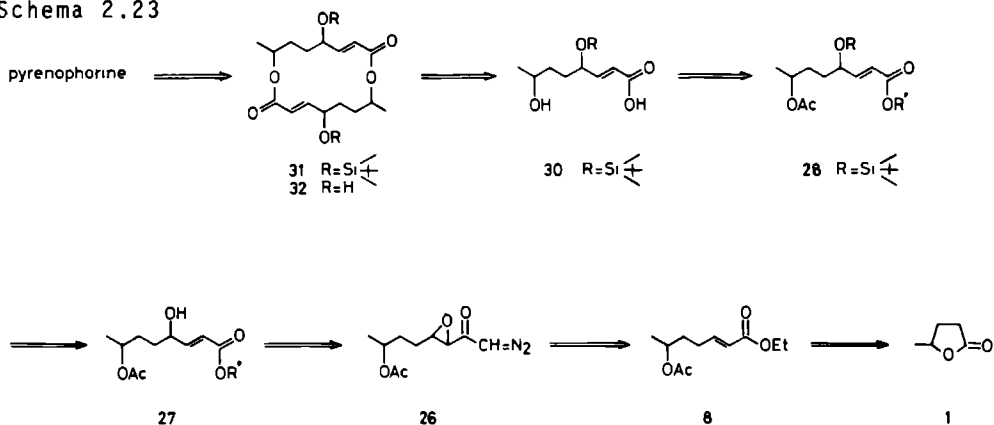
Schema 2.22



Fotochemische omlegging van een epoxydiazomethylketon met op de 6-positie een acetoxy-groep (26) levert naar mag worden verwacht een 7-acetoxy-4-hydroxy-alkenenester 27 (schema 2.22). Bij een geschikte bescherming van de 4-hydroxygroep zal de 7-OAc kunnen worden omgezet in een hydroxylgroep, verzeping van de ester zal dan leiden tot 7-hydroxy-alkeen-carbonzuur 30 met op de 4-plaats een beschermde alcoholfunctie.

De keuze van de beschermfunctie van de 4-OH-groep is nu van belang. Uit het voorgaande is duidelijk dat deze beschermgroep base-stabiel moet zijn omdat zowel een acetaat als een esterfunctie verwijderd moeten worden, waarvoor basische condities voor de hand liggen. De *tert*-butyldimethylsilyloxygroep voldoet uitstekend aan de gestelde voorwaarden^{16,32,39}. Derhalve werd besloten de verbinding 30 te maken. Het nieuwe totale syntheseplan is retrosynthetisch samengevat in schema 2.23.

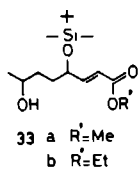
Schema 2.23



De vereiste 6-acetoxy-alkeenester 8 kan worden bereid op de wijze als geschetst is in schema 2.14. Echter een meer voor de hand liggende methode is die waarbij, in analogie met schema 2.15, na de Wittig-reactie de acetylering op C-6 wordt uitgevoerd. Epoxidatie en omzetting in het corresponderende glycidzuur 21 verlopen als hiervoor reeds is aangegeven. Behandeling van dit zuur 21 met oxalylchloride in aanwezigheid van triethylamine geeft het corresponderende zuurchloride, dat zonder verdere zuivering wordt toegevoegd aan een overmaat etherische diazomethaanoplossing. Met behulp van hogedruk vloeistofchromatografie is dan het diazoketon 26 in redelijke opbrengst (58% uitgaande van verbinding 21) te isoleren (schema 2.22). Na de bestraling van het epoxydiazoketon 26 in methanol of ethanol wordt het ruwe reactiemengsel meteen ingezet in de silyleringsreactie. Deze procedure is het meest praktisch aangezien er bij chromatografische zuivering van de 4-hydroxy-alkeenester 27 grote verliezen optreden. De 7-acetoxy-4-silyloxy-alkeenmethyl- en ethylester 28a en 28b worden aldus in een opbrengst van 52 resp. 49% verkregen*.

De gelijktijdige hydrolytische verwijdering van de acetoxy-groep op C-7 en de methylester op C-1 in 28a met kaliumhydroxide in methanol/water geeft weinig reproduceerbare resultaten. In opbrengsten variërend van 66 tot 91% wordt de 7-hydroxy-ester 33a gevormd, waarbij in sommige gevallen ook kleine hoeveelheden (ca. 15%) van het 7-hydroxy-carbonzuur 30 ontstaan. Vooral bij reactietijden langer dan 4½ uur worden niet-identificeerbare bijproducten gevormd, die volgens de NMR-spectra het gevolg zijn van een Michael-additie aan de α,β -onverzadigde esterfunctie.

Chromatografische zuivering van de hydroxy-ester 33a gaat bovendien gepaard met beduidende verliezen (uiteindelijk opbrengsten variëren van 30-47%). Veel betere resultaten worden verkregen met de omestering op C-7 van de 7-acetoxyalkeenester 28

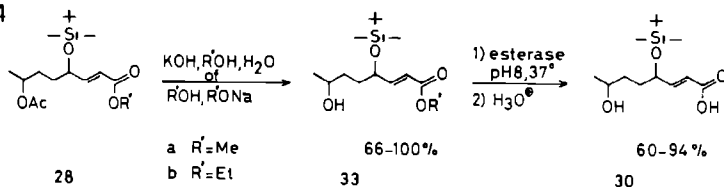


*Naar analogie van de in schema 2.19 geschetste reactie kan de γ -hydroxy-functie in 27a (schema 2.22) gemakkelijk worden geoxideerd tot een keton met PCC. De gevormde γ -keto- α,β -onverzadigde ester 29a wordt hier verder niet gebruikt, maar is belangrijk als "link" tussen de in hoofdstuk 2 en 3 beschreven routes tot pyrenophorine (zie ook schema 3.8).

m.b.v. natriummethoxide in methanol: de 7-hydroxy-alkeenester 33a wordt nl. kwantitatief verkregen.

Het bleek niet mogelijk deze hydroxy-ester 33 met conventionele methoden te verzeppen tot het 7-hydroxy-alkeencarbonzuur 30. Onder meer lukte het niet deze omzetting te bewerkstelligen met lithiumhydroxide dat voor vergelijkbare verbindingen wel positief resultaat geeft^{4c}. Derhalve werd toevlucht gezocht bij de enzymatische esterhydrolysen. Door Porter *et al.*⁴⁰ werd lipase met succes toegepast bij de hydrolyse van de methylester van een prostaglandine F_{2α}-derivaat. In het onderhavige geval blijkt lipase echter niet in staat om de gewenste hydrolyse van 33a te bewerkstelligen. Uitstekende resultaten geeft daarentegen een carbonzuur-hydrolase, het esterase type II, uit varkenslever. De reactie wordt uitgevoerd in een Tris.HCl-buffer, bij pH 8.0, en bij een temperatuur van ca. 37°.

Schema 2.24

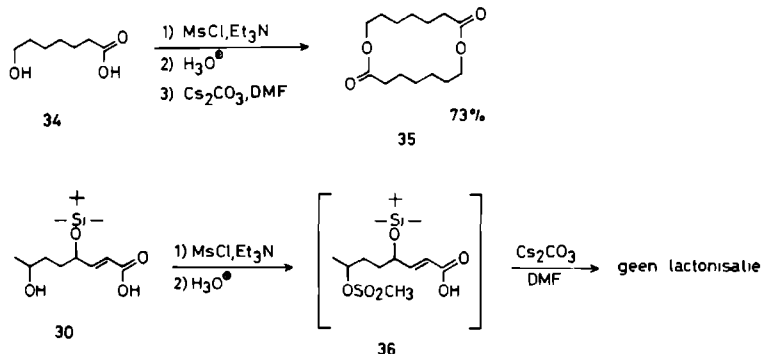


De reactie kan goed worden gevolgd m.b.v. gaschromatografie door het afnemen van de uitgangsstof te bepalen. Na een zuur/base-extractie wordt het zuivere 7-hydroxyalkeenzuur 30 in 60-94% geïsoleerd. Het werken met enzymen heeft als consequentie dat in waterig milieu moet worden gewerkt en dat de te hydrolyseren verbinding in zekere mate water-oplosbaar moet zijn. Hierbij mag maximaal 10 vol-% aan organisch oplosmiddel (ethanol of aceton) worden gebruikt. In het onderhavige geval is het de vrije hydroxy-functie in 33 die voor een voldoende oplosbaarheid in waterig milieu zorgt. In het geval van de meer apolaire verbinding 28 met de alcohol-functie op plaats 7 beschermd als acetaat, vindt er geen reactie plaats; er treedt een duidelijke ontmenging op. De aard van de esterfunctie heeft waarschijnlijk eveneens invloed op de snelheid van de enzymatische hydrolyse: de indruk bestaat dat ethylester 28b sneller hydrolyseert dan de methylester 28a.

2.2.3 Dilactonisatie van derivaten van het halve pyrenophorine

Voor de dilactonisatie van het halve pyrenophorine-derivaat 30 werd in eerste instantie gebruik gemaakt van een nog weinig toegepaste, onlangs ontwikkelde methode van Kellogg. Deze is gebaseerd op een S_N2 -reactie van cesiumcarboxylaten met halides of als mesylaat geactiveerde alcoholen⁴¹. Om de toepasbaarheid van deze methode bij de onderhavige lactonisatie te testen, werd eerst een reactie uitgevoerd met een modelverbinding, namelijk het

Schema 2.25



7-hydroxy-octaanzuur 34. Met methaansulfonylchloride (mesylchloride)⁴² kan dit hydroxyzuur worden omgezet in het corresponderende 7-mesylaat. Daarbij wordt ook het gemengde anhydride van het carboxzuur en het sulfonzuur gevormd. Dit hydrolyseert gemakkelijk bij de toevoeging van cesiumcarbonaat aan een oplossing van het mesylaat in dimethylformamide. Het zo bereide Cs-carboxylaat, dat redelijk oplosbaar blijkt te zijn in het medium DMF⁴¹, wordt 24 uur geroerd bij kamertemperatuur. Na verwijdering van het oplosmiddel wordt het kristallijne dilacton 35 geïsoleerd m.b.v. chromatografie (opbrengst 73%)⁴³.

Op overeenkomstige wijze werd getracht 7-hydroxyalkeenzuur 30 via het mesylaat 36 te lactoniseren, echter zonder succes. Uit complexe reactiemengsels kon na preparatieve TLC geen identificeerbaar product worden geïsoleerd. De diverse fracties bleken vrij polaire stoffen (lage R_f -waarden) te zijn, waarvan enkele volgens NMR-spectra nog de mesylaatgroep bevatten. Hieruit mag misschien

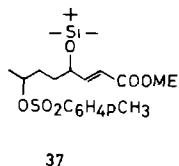
geconcludeerd worden dat de substitutie van het mesylaat moeilijk verloopt.

Een mogelijke verklaring voor het verschil in gedrag tussen de hydroxyzuren 34 en 30 resp. de corresponderende mesylaten bij deze lactonisatiereactie, zou de volgende kunnen zijn. De mesylaatgroep in 36, die in een S_N2 -reactie moet reageren, bevindt zich nabij de zeer grote *tert*-butyldimethylsilyloxygroep. Molecuulmodellen suggereren dat de gunstigste conformatie nodig voor deze S_N2 -reactie ten gevolge van de aanwezigheid van de grote silyl-ethergroep in 36 slecht toegankelijk is.

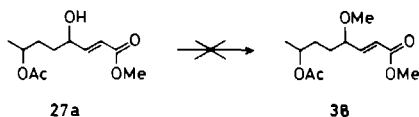
In overeenstemming met deze sterische beïnvloeding van de substituent op C-7 door de 4-silyloxygroep is wellicht de waarneming dat het tosylaat van 28a (verbinding 37) slechts in 43% opbrengst

kan worden verkregen. Introductie van de tosylaatgroep, die ruimtelijk groter is dan de mesylgroep, zou dan sterisch worden belemmerd.

Teneinde na te gaan of sterische hinder door de substituent op C-4 inderdaad verantwoordelijk is voor het falen van de lactonisatie met Cs_2CO_3 werd getracht op de 4-plaats een kleinere beschermgroep te introduceren. Gedacht werd aan de methylether. Echter alle gebruikte methyle-



Schema 2.26

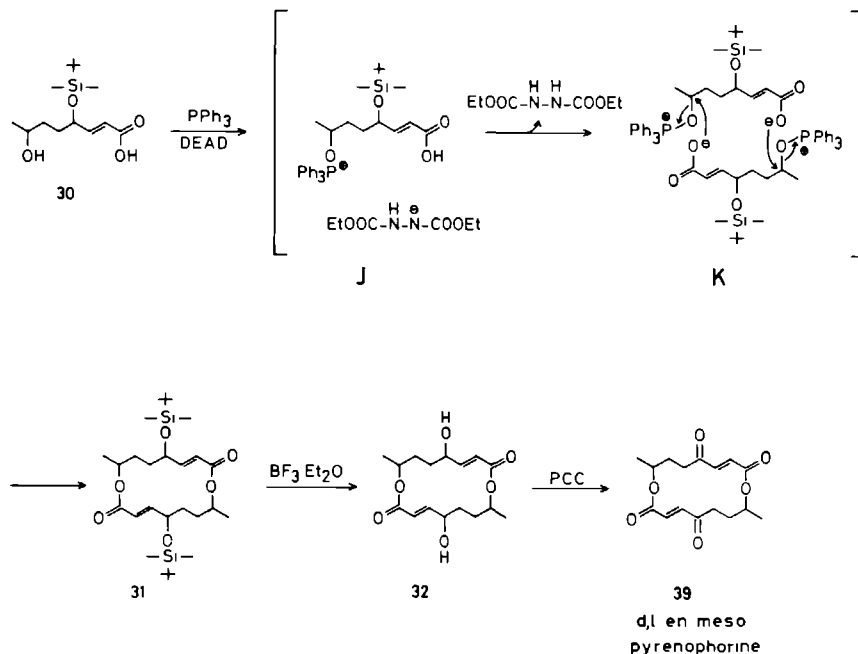


ringsmethoden⁴⁴, zoals natriumhydride/methyljodide, LDA/methyljodide, zilveroxide/methyljodide en diazomethaan, leiden niet tot de gewenste omzetting van 27a in methylether 38 (schema 2.26). Het is niet duidelijk waarom deze methylering zo problematisch is.

Gezien het geringe succes met de Cs_2CO_3 -methode werd gezocht naar een andere procedure om het 7-hydroxy-alkenezuur 30, waarin zich op C-4 de silyloxygroep bevindt, toch te lactoniseren. De meest aantrekkelijke methode qua uitvoering blijkt die van Mitsunobu te zijn waarbij gebruik wordt gemaakt van trifenylfos-

fine/diethylazodicarboxylaat (DEAD) als reagens⁶. Behandeling van 7-hydroxy-4-silyloxy-octeenzuur **30** met dit reagens geeft in 28% de gewenste dilactonisatie tot de zestienving **31**. Het mechanisme van deze lactonisatiereactie is weergegeven in schema 2.27. Aangenomen wordt dat er een alkoxyfosfoniumzout K wordt gevormd, waarbij het DEAD dienst doet als protonvanger. De vorming van de ester-

Schema 3.27



binding vindt plaats door een S_N2 -reactie van het carboxylaat-ion op C-7, waarbij trifenylfosfineoxide als leaving groep optreedt. Klaarblijkelijk zijn de sterische voorwaarden voor deze S_N2 -reactie minder stringent dan die voor de Cs_2CO_3 -methode.

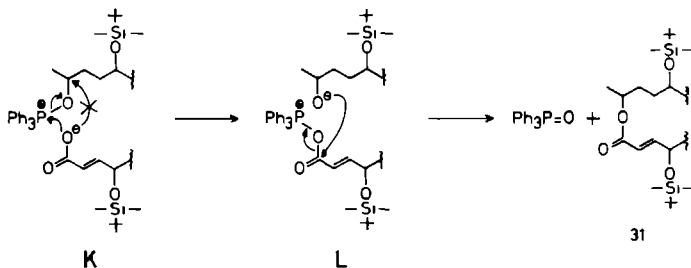
Het verschil in resultaat van de twee lactonisatiemethoden zou echter ook verklaard kunnen worden door een verschil in mechanisme ten gevolge van sterische factoren.

In de literatuur is één geval bekend, waarbij verestering van een sterisch gehinderd alcohol, diacetonglucose, met PPh_3/DEAD niet verloopt via het algemeen gangbare mechanisme gebaseerd op een S_N2 -reactie aan het carbinol-koolstofatoom^{6,45}. De verwachte inver-

sie bleef namelijk uit.

Het gepostuleerde mechanisme, dat de retentie van configuratie verklaart, zou van toepassing kunnen zijn in het onderhavige geval (schema 2.28). In eerste instantie wordt weer het alkoxy-fosfonium-zout K gevormd, waarna echter geen S_N2 -substitutie plaatsvindt, maar het carboxylaat-anion valt aan op het electrofiële fosforkation, waarbij een acyloxy-fosfonium-alcoholaat L ontstaat.

Schema 2.28



Vervolgens vormt zich de gewenste esterbinding in een nucleofiele aanval van het alcoholaat op het geactiveerde carbonzuur onder afsplitsing van een molecuul trifenylfosfineoxide. In het onderhavige geval zou opheldering over de aard van het mechanisme verkregen kunnen worden door optisch-zuiver hydroxy-zuur 30 met behulp van de PPh₃/DEAD-methode te dilactoniseren. Retentie van configuratie zou dan duiden op een acyleringsmechanisme, zoals weergegeven in schema 2.28.

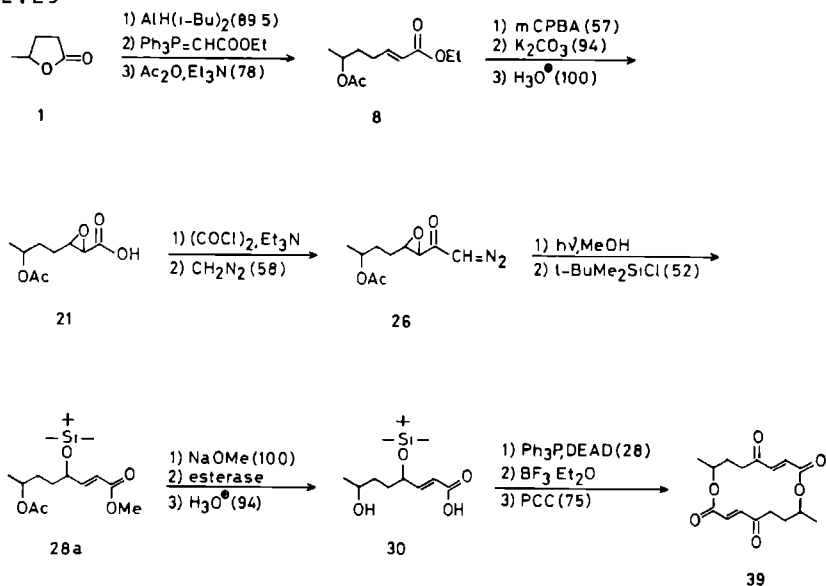
De omzetting van het dilacton 31 in het pyrenophorine geeft geen problemen. Desilylering van 31 m.b.v. BF₃-etheraat³⁹ geeft kwantitatief het pyrenopherol 32, dat zonder verdere zuivering door oxidatie met pcc³⁵ in het pyrenophorine 39 overgevoerd wordt. De d,l- en meso-vorm van 39 zijn m.b.v. dunnelaagchromatografie in resp. 40 en 35% opbrengst te isoleren (schema 2.27).

2.3 SLOTOPMERKINGEN

De syntheseroute naar pyrenophorine, waarbij gebruik wordt gemaakt van de fotochemische omlegging van een epoxydiazomethylketon, is samengevat in schema 2.29. Deze synthese leidt in feite

tot een geschikt derivaat van het zogenaamde "halve"-pyrenophorine, dit is 7-hydroxy-4-oxo-2-octeenzuur. De hydroxy-substituent op C-7 wordt geïntroduceerd in het begin van de synthese door de keuze van één der uitgangsstoffen, namelijk het γ -valerolacton 1.

Schema 2.29



De oxo-substituent op C-4 wordt in latente vorm als een hydroxylgroep aangebracht tegelijk met de onverzadiging tussen C-2 en C-3 tijdens de sleutelstap van de synthese, de fotochemische omlegging van het epoxydiazoketon 26.

Aanvankelijk werd de C-4 hydroxylgroep direct na de introductie geoxideerd tot de gewenste ketofunctie, echter het dan resulterende γ -oxo-crotonaat is moeilijk hanteerbaar vanwege de uiterst reactieve dubbele binding.

De keuze van de beschermfunctie op C-7 en C-4 is van doorslaggevend belang voor het succes van de synthese. Een acetoxygroep op C-7 samen met een *tert*-butyldimethylsilyloxygroep op C-4 bleek een goede combinatie.

Voorts bleek dat de hydrolyse op C-1 alleen maar gerealiseerd kon worden door gebruik te maken van het enzym esterase. Het α, β -onverzadigde ester(zuur)systeem is dermate gevoelig, waarschijnlijk vooral voor intramoleculaire Michael-additie met de vrije OH

op C-7, dat te sterk basische condities absoluut vermeden moeten worden.

De hier gepresenteerde synthese maakt gebruik van de trifenylfosfine/diethylazodicarboxylaat lactonisatiemethode. In de literatuur wordt de dilactonisatie uitgevoerd met het halve pyrenophorine waarin de 4-oxo-functie beschermd is als acetaal of als dithioacetaal. In het onderhavige geval is de C-4 substituent als een beschermde hydroxylgroep aanwezig, waarbij de oxidatie tot de ketogroep pas plaatsvindt na de lactonisatie.

De in schema 2.29 geschetste syntheseroute kan ook worden gebruikt voor de synthese van (R,R)- of (S,S)-pyrenophorine. Als chirale uitgangsstof zou in beide gevallen het goedkope L-glutaminezuur kunnen dienen⁴⁶.

2.4 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De IR-spectra werden opgenomen met een Perkin-Elmer 257 en 298 spectrofotometer. De ¹H-NMR-spectra werden opgenomen met een Varian EM-390 of Bruker WH-90 spectrometer met TMS (tetramethylsilaan, $\delta = 0.00$ ppm) als interne standaard. De vorm van de NMR-absorpties wordt aangegeven door de volgende afkortingen: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = kwartet, m = multiplet, br = breed. De massaspectra werden gemeten met een Varian MAT SM 2B, een Finigan 3100 GC/MS en een LKB 9000 GC/MS spectrometer. De smeltpunten werden bepaald met een Reichert smeltmicroscop en zijn niet gecorrigeerd. Bij de dunnelaagchromatografie werd gebruik gemaakt van Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.25 mm (art. 5715, Merck). Bij de preparatieve TLC werden Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.25 mm (art. 5715, Merck) en Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.5 mm (art. 5744, Merck) gebruikt. Bij de preparatieve hogedruk vloeistofchromatografie (HPLC) werd gebruik gemaakt van de Chromatospac 100 (kolomdoorsnee 40 mm, 250 g SiO₂ en 80 mm, 1000 g SiO₂) en de Miniprep LC (kolomdoorsnee 20 mm, 35 g SiO₂) van Jobin Yvon (Instruments S.A. Nederland), waarbij Kieselgel H type 60 (art. 7736, Merck) als kolom materiaal werd gebruikt. Detectie bij HPLC-scheidingen geschiedde m.b.v. een ISCO Dual Beam UV-Visible optical unit bij 254 nm en/of een Knauer refractometer. Gaschromatografische analyses werden uitgevoerd met een Varian

Aerograph 1400 of een Hewlett&Packard 5710A gaschromatograaf, voorzien van een vlamionisatiedetector (kolommen: 10% SE 30, 6x1/8; 10% SE 52, 6x1/8 en 10% UCW, 1½x1/8). Voor de flits-vacuum-pyrolyse (fvp) werd gebruik gemaakt van een in het organisch lab gebouwd apparaat met horizontale oven naar voorbeeld van Brown⁴⁷. Bij de electrochemische syntheses werd gebruik gemaakt van een op het organisch lab gebouwd apparaat naar een voorbeeld van Clauson-Kaas *et al.*⁴⁸ met een positieve platina-electrode (20 cm²), een negatieve nikkel-electrode (35 cm²) en als stroombron een Philips PE 1527 (0-150V, 3A). Voor de bestralingen (λ 360 nm) werd gebruik gemaakt van 4 TL lampen F15T8-BL, Blacklite-Sylvania (USA). De bij de ester-verzepingen gebruikte enzymen werden betrokken van Sigma Chemical Company: lipase, art. L-3126 en esterase, art. E-9627.

A. *5-methyltetrahydrofuran-2-ol* 2

Aan een oplossing van 40 g (400 mmol) γ -valerolacton 1 in droge hexaan (1 l) werd bij -30⁰ in een stikstofatmosfeer en al roerende een oplossing van diisobutylaluminiumhydride^{18,49} in hexaan (500 ml, 1M) toegedruppeld over een periode van 2 uur. Daarna werd nog 2½ uur geroerd, waarbij de temperatuur niet boven -5⁰ steeg. De reactie werd gevolgd met behulp van GLC door het verdwijnen van 1 (10% SE 30; 150⁰, R_t = 62 sec) te bepalen. Na afkoelen tot -30⁰ werd methanol (150 ml) toegedruppeld en het reactiemengsel verwarmd tot 0⁰. Vervolgens werd water (60 ml) toegedruppeld, een ½ uur geroerd en 300 g Na₂SO₄ toegevoegd om het overtollige water te verwijderen. De vaste stof werd afgefiltreerd en gewassen met ethylacetaat (2 x 100 ml). Na afdestilleren van het oplosmiddel bij atmosferische druk (dit is zeer essentieel) m.b.v. een korte vigreux kolom werd 36.5 g (358 mmol, 89.5%) lactol 2 als heldere olie verkregen, die zonder verdere zuivering werd gebruikt.

IR (film): ν (OH) 3510, ν (C=O) 1720 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.22 en 1.33 (3H, 2d, CH₃, J 6Hz); 1.7-2.4 (4H, m, CH₂CH₂); 3.7-4.1 (1H, br s, OH); 3.9-4.6 (1H, m, CH₃CH); 5.4-5.6 (1H, m, CH₂CHOH) ppm.

B. *Z-6-hydroxy-2-hepteenzure ethylester* 4

i. *Bereiding van carboethoxymethyleentriphenylfosforaan* ⁵⁰

Aan 131 g (0.5 mol) trifenylfosfine in 500 ml toluen werd in 30 min. 80 g (0.48 mol) broomazijnzure ethylester toegedruppeld, waarbij de reactietemperatuur op 30-40° werd gehouden. Na één nacht roeren op kamertemperatuur werd de vaste stof afgefiltreerd en gewassen met achtereenvolgens toluen en pet.ether (40-60). Na drogen bleek het fosfoniumzout voldoende zuiver voor verder gebruik: smpt. 222-224° (lit.⁵⁰ 223-224°). Dit fosfoniumbromide (92 g, 0.21 mol) werd opgelost in 1200 ml water waaraan enkele druppels van een thymolfenolftaleïne-oplossing (indicator voor pH 8.3-10.5) waren toegevoegd. Aan deze oplossing werd 1N NaOH toegedruppeld tot blijvende blauwkleuring. Na één nacht roeren werd het ylide afgefiltreerd en omgekristalliseerd uit ethylacetaat (300 ml)/pet. ether (40-60) (100 ml). Opbrengst 42 g (0.12 mol, 57%) kleurloze kristallen, smpt. 115-117.5° (lit.⁵⁰ 116-117°).

ii. *Synthese van* 4

Hiervoor werd de werkwijze van Bonjouklian⁵¹ gevolgd. Een mengsel van 11.7 g (114.7 mmol) lactol 2 en 40 g (115 mmol) fosforaan werd gedurende 6 uur in 600 ml droge benzeen onder terugvloeiing gekookt. Na indampen en affiltreren van de vaste stof (trifenylfosfineoxide) bleef 17.5 g olie over. Deze werd gechromatografeerd over silicagel (Kieselgel H type 60, prep. HPLC ϕ 8 cm, P_{k01} 8 Bar, P_{e1} 6 Bar, flow 55 ml/min, elutie met diisopropylether/hexaan 1:1). Opbrengst 3.1 g (18 mmol, 12%) alkeenester 4; $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.10 in diisopropylether/hexaan 1:1. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3440, $\nu(\text{C-H})$ 3060, $\nu(\text{C=O})$ 1720, $\nu(\text{C=C})$ 1650 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.12-1.40 (6H, m, OCH_2CH_3 en CH_3CH); 1.48-1.77 (2H, m, $\text{C}(5)\text{H}_2$); 2.13-2.48 (2H, m, $\text{C}(4)\text{H}_2$); 2.57-2.89 (1H, br s, OH); 3.62-4.05 (1H, m, CH_3CH); 4.15 (2H, q, OCH_2CH_3); 5.83 (1H, d, $\text{C}(2)\text{H}$, J 16Hz); 6.96 (1H, dxt, $\text{C}(3)\text{H}$, J 16 en 6Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

C. *Ethyl-2-(5-methyltetrahydrofuran-2-yl)acetaat* 6

i. *Bereiding van triethylfosfanoacetaat* 5

Een mengsel van 116 g (1 mol) triethylfosfiet en 109 g (1 mol) broomazijnzure ethylester werd langzaam verwarmd tot ongeveer 95^o, waarbij het vrijkomende ethylbromide door destillatie werd verwijderd. Vervolgens werd het reactiemengsel gedurende 6 uur op 150-170^o gehouden. Na afkoelen werd het reactiemengsel *in vacuo* gedestilleerd.

Opbrengst 190.6 g (87%), kpt. 95^o/0.5-0.7 torr (lit.⁵² 140-143^o/10 torr). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.16 in ether; IR (CCl_4): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1740, $\nu(\text{P}=\text{O})$ 1270, $\nu(\text{P}-\text{O})$ 1030-970 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.25 (3H, t, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1.34 (6H, t, POCH_2CH_3); 2.84 (2H, d, PCH_2COOEt , J 22Hz); 4.05 (6H, m, CH_2CH_3) ppm.

ii. *Synthese van* 6

Voor de uitvoering van dit experiment werd de methode van Wadsworth en Emmons²⁰ gevolgd. Een dispersie van natriumhydride in minerale olie (4.8 g 50%, 100 mmol) werd gewassen met pentaan en gesuspendeerd in benzeen. In een stikstofatmosfeer werd in een half uur 22.4 g (100 mmol) triethylfosfanoacetaat 5 in 25 ml benzeen toegedruppeld, waarbij de temperatuur onder 35^o bleef. Vervolgens werd 10.2 g (100 mmol) lactol 2 in 25 ml benzeen toegedruppeld. Na één uur koken onder terugvloeiing werd het reactiemengsel uitgestort in een verzadigde waterige NH_4Cl -oplossing. Benzeen werd afgedampt *in vacuo* en het residu geëxtraheerd met chloroform (5x100 ml). De gezamenlijke chloroformlagen werden nog twee maal gewassen met een verzadigde waterige NH_4Cl -oplossing en gedroogd op MgSO_4 . Na indampen werd de resterende olie (20.6 g) gedestilleerd. Opbrengst aan 6: 11.95 g (69.5 mmol, 69.5%); kpt. 58-59^o/1 torr. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.72 in ether. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1733 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, CHCH_3 , J 6Hz); 1.26 (3H, t, CH_2CH_3 , J 7Hz); 1.41-2.40 (4H, m, CH_2CH_2); 2.42-2.66 (2H, m, CH_2COOEt); 3.87-4.53 (4H, m, CHOCH en OCH_2CH_3 , q, bij 4.15 J 7Hz) ppm. Massa: M^+ 172.1072 (berekend voor $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$: 172.1099), m/e 130 (100%).

D. *3,6-diacetoxy-heptaanzure ethylester* 7

Een oplossing van 11.5 g (66.8 mmol) 6 in 100 ml azijnzuuranhydride werd gedurende 6 uur onder terugvloeiing gekookt in aanwezigheid van 4 ml trifluoroazijnzuur. Na afkoelen werd het reactiemengsel uitgestort op 800 g ijs en geëxtraheerd met chloroform (4x250 ml). Vervolgens werden de gezamenlijke organische lagen gewassen met een verzadigde waterige NaHCO₃-oplossing (2x150 ml) en water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Er resteerde 13.6 g gele olie, die volgens het NMR-spectrum vrijwel uitsluitend het diacetaat 7 bevatte. Opbrengst na destillatie: 9.3 g (33.7 mmol, 50.5%), kpt. 122-124^o/0.7 torr. R_f(SiO₂) 0.45 in pentaan/ether 1:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1735 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.13-1.38 (6H, m, OCH₂CH₃ en CH₃CH); 1.45-1.80 (4H, m, CH₂CH₂); 2.00 (6H, s, CH₃CO); 2.52 (2H, d, CH₂COOEt, J 6.5Hz); 4.12 (2H, q, OCH₂CH₃); 4.63-5.02 (1H, m, C(6)H); 5.06-5.43 (1H, m, C(3)H) ppm. Massa: m/e 171 (100%).

D. *6-acetoxy-2-hepteenzure ethylester* 8

i. uitgaande van 7

Een oplossing van 9.0 g (32.8 mmol) 7 en 3.7 g (36.0 mmol) *t*-BuOK in 200 ml *tert*-butylalcohol werd bij kamertemperatuur geroerd. De reactie werd gevolgd met behulp van NMR en TLC en was na 20 uur volledig. Het reactiemengsel werd ingedampt en aan het residu werd 100 ml 10% zijnzuur toegevoegd. Vervolgens werd vijf maal geëxtraheerd met 100 ml ether. De gezamenlijke etherlagen werden gewassen met respectievelijk twee maal een verzadigde NaHCO₃-oplossing en één maal een verzadigde NH₄Cl-oplossing, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. De resterende olie werd gezuiverd m.b.v. chromatografie over silicagel (Kieselgel H type 60, prep. HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 4 Bar, elutie met chloroform/hexaan 2:1). Opbrengst 4.28 g (20.0 mmol, 61%) aan alkeenester 8. R_f(SiO₂) 0.60 in pentaan/ether 1:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1648 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.17-1.40 (6H, m, OCH₂CH₃ en CH₃CH); 1.47-1.87 (2H, m, C(5)H₂); 2.00 (3H, s, CH₃CO); 2.07-2.40 (2H, m, C(4)H₂); 4.16 (2H, q, OCH₂CH₃); 4.77-5.11 (1H, m, CH₃CH); 5.82 (1H, dxt, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.93 (1H, dxt, C(3)H, J 6.5 en 16Hz).

De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.
Massa: m/e 154 (100%).

ii. uitgaande van hydroxy-alkeenester 4

Aan een mengsel van 516 mg (3 mmol) hydroxyalkeenester 4, 400 mg (4 mmol) triethylamine en 65 mg (0.5 mmol) 4-N,N-dimethylamino-pyridine (DMAP)⁵³ werd 357 mg (3.5 mmol) azijnzuuranhydride toegevoegd, waarbij de temperatuur steeg en na 5 min. een neerslag ontstond (DMAP-Ac₂O complex). De reactie werd m.b.v. TLC gevolgd en was na 2 uur volledig. Na toevoegen van 50 ml ether aan het reactiemengsel werd twee maal gewassen met 25 ml 2N HCl, twee maal met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en één maal met een verzadigde NH₄Cl-oplossing. Na drogen en indampen resteert 500 mg olie, die volgens NMR en TLC zuiver acetaat 8 is. Opbrengst 2.34 mmol (78%). R_f(SiO₂) 0.28 in diisopropylether/hexaan 1:1. R_t (10% SE30, 200^o) 113 sec., kpt. 89-91^o/0.4 torr. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1650 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.13-1.38 (6H, m, CH₃CH en OCH₂CH₃); 1.50-1.83 (2H, m, C(5)H₂); 1.99 (3H, s, CH₃CO); 2.06-2.37 (2H, m, C(4)H₂); 4.16 (2H, q, OCH₂CH₃); 4.70-5.10 (1H, m, CH₃CH); 5.81 (1H, dxt, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.93 (1H, dxt, C(3)H, J 6 en 16Hz) ppm.

F. *6-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2-hepteenzure ethylester 9*

Een mengsel van 408 (4 mmol) lactol 2 en 1400 mg (4 mmol) carboethoxymethyleentriphenylfosforaan (voor de bereiding hiervan zie experiment B) in 50 ml droge benzeen werd gedurende 6 uur onder terugvloeiing gekookt. Na indampen werd het residu met 734 mg (4.9 mmol) *tert*-butyl dimethylsilylchloride en 624 mg (9.2 mmol) imidazol in 10 ml DMF gedurende 16 uur op kamertemperatuur gerouerd³². Het reactiemengsel werd uitgestort in 100 ml verzadigde NH₄Cl-oplossing en geëxtraheerd met ether (4x50 ml). De verzamelde etherlagen werden vijf maal gewassen met een verzadigde NH₄Cl-oplossing om het DMF te verwijderen en gedroogd op MgSO₄. Na indampen resteerde er 1.05 g olie die werd gechromatografeerd over silicagel (Kieselgel H typ 60, prep HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 4 Bar, flow 20 ml/min., elutie met pentaan/ether 4:1). Opbrengst 1.027 g (3.6 mmol, 90%). R_f(SiO₂) 0.67 in pentaan/ether

4:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1650, $\nu(\text{SiCH}_3)$ 1255 en 835 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.08 (6H, s, CH_3Si); 0.90 (9H, s, $t\text{-BuSi}$); 1.17 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.31 (3H, t, OCH_2CH_3 , J 7.5Hz); 1.44-1.79 (2H, m, $\text{C}(4)\text{H}_2$); 2.07-2.46 (2H, m, $\text{C}(5)\text{H}_2$); 3.61-4.02 (1H, m, CH_3CH); 4.16 (2H, q, OCH_2CH_3 , J 7.5Hz); 5.81 (1H, d, $\text{C}(2)\text{H}$, J 16Hz); 6.96 (1H, dxt, $\text{C}(3)\text{H}$, J 16 en 6.5 Hz) ppm.

G. *6-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-2,3-epoxy-heptaanzure ethylester* 10

Een mengsel van 10.9 g (38 mmol) alkeenester 9, 15.2 g (76 mmol) metachloorperbenzoezuur (85%) en 16.2 g (114 mmol) Na_2HPO_4 werd in 300 ml benzeen gedurende 80 uur onder terugvloeiing gekookt. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd een oplossing van 12.6 g (0.2 mol) Na_2SO_3 in 100 ml water toegevoegd en gedurende 1 uur heftig geroerd om de overmaat metachloorperbenzoezuur te verwijderen. Vervolgens werd ter neutralisatie 33 g (0.4 mol) NaHCO_3 toegevoegd, de organische laag afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met ether (3x100 ml). De gezamenlijke organische lagen werden gewassen met resp. een verzadigde Na_2SO_3 -oplossing, een verzadigde NaHCO_3 -oplossing en water, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. De resterende olie, 12.6 g, werd gechromatografeerd over silicagel (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 8 cm, P_{k01} 8 Bar, P_{e1} 3 Bar, flow 52 ml/min., elutie met pentaan/ether 10:1). Verkregen werd 5.91 g (20.5 mmol) alkeenester 9 en 3.77 g (12.5 mmol) epoxy-ester 10. Opbrengst aan 10 berekend op omgezette alkeenester 9: 71%. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.50 in pentaan/ether 4:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1735, $\nu(\text{SiCH}_3)$ 1255 en 835, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1195 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.07 (6H, s, CH_3Si); 0.91 (9H, s, $t\text{-BuSi}$); 1.17 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.32 (3H, t, OCH_2CH_3 , J 7.5Hz); 1.48-1.92 (4H, m, CH_2CH_2); 3.09-3.32 (2H, m, $\text{C}(2)\text{H} + \text{C}(3)\text{H}$); 3.67-4.21 (1H, m, CH_3CH); 4.23 (2H, q, OCH_2CH_3 , J 7.5Hz) ppm.

H. *7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-diazo-3,4-epoxy-2-octanon* 13

In 10 ml ethanol werd 345 mg (15 mmol) natrium opgelost en vervolgens één equivalent water (270 μl) toegevoegd. Aan deze oplossing werd 4.53 g (15 mmol) epoxy-ester 10 toegevoegd, waarbij het reactiemengsel donkergeel kleurde. Na 72 uur roeren op kamer-

temperatuur was de kleur lichtgeel en was geen uitgangsstof 10 meer aantoonbaar (TLC). Na indampen van de oplossing werd achtereenvolgens twee maal 25 ml benzeen toegevoegd en opnieuw ingedampt aan de oliepomp om restanten ethanol en water te verwijderen. Aan het visceuze natriumzout 11 [IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1600 cm^{-1}] werden 30 ml tetra, drie druppels pyridine en een druppel DMF⁵⁴ toegevoegd. Bij een temperatuur van -5 tot -10^o werd vervolgens een oplossing van 3.81 g (30 mmol) oxalylchloride in 10 ml tetra toegedruppeld. Na 4 uur roeren bij -5^o werd ingedampt aan de oliepomp, waarbij de temperatuur op 0^o werd gehouden (verwijdering van nog aanwezig oxalylchloride). Na toevoeging van 50 ml droge ether aan het residu en affiltreren van de vaste stof (NaCl) werd een overmaat etherische diazomethaan-oplossing toegevoegd. Het reactiemengsel werd na een nacht staan bij kamertemperatuur ingedampt en het residu (6.26 g) gechromatografeerd over silicagel (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 4 Bar, flow 40 ml/min., elutie met pentaan/ether 4:1). Opbrengst 2.065 g (6.93 mmol, 46%) diazoketon 13. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.24 in pentaan/ether 4:1. IR (film): $\nu(\text{N}_2\text{C}-\text{H})$ 3120, $\nu(\text{C}=\text{N}_2)$ 2100, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1635, $\nu(\text{SiCH}_3)$ 1250 en 830 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.06 (6H, s, CH_3Si); 0.90 (9H, s, *t*-BuSi); 1.15 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.37-1.92 (4H, m, CH_2CH_2); 2.89-3.09 (1H, m, C(4)H); 3.22 (1H, d, C(3)H, J 2.5Hz); 3.66-4.02 (1H, m, CH_3CH); 5.45 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}_2$) ppm.

I. *Bestraling van 7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-1-diazo-3,4-epoxy-2-octanon 13*

i. *in neutrale methanol - synthese van 7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-hydroxy-2-octeenzure methylester 14a*

Door een oplossing van 150 mg (0.5 mmol) epoxydiazoketon 13 in 250 ml droge en zuivere methanol in een pyrex buis werd gedurende 15 min. droge stikstof geleid om de zuurstof te verwijderen. Vervolgens werd bestraald met licht van 360 nm. Na 3 uur was m.b.v. IR [$\nu(\text{C}=\text{N}_2)$ 2100 cm^{-1}] geen uitgangsstof meer aantoonbaar. Na indampen van het bestralingsmengsel bleek uit de integratie van de NMR-signalen voor de olefine- en silylether-protonen dat het gehalte aan 14a ongeveer 50% was. M.b.v. prep.TLC (0.5 mm SiO_2 -platen, elutie met pentaan/ether 2:1) werd 60 mg (0.2 mmol,

40%) 14a geïsoleerd. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.34 in pentaan/ether 2:1 (diazoketon 13: 0.46).

ii. in basische methanol - synthese van 14a

Een mengsel van 15 g moleculaire zeef (3 \AA) en 15 g basische aluminiumoxide H (type 60/E, Merck) in 500 ml droge en zuivere methanol werd 24 uur geroerd³⁴. Na filtratie werd 250 ml van de basische methanol gebruikt om 250 mg (0.84 mmol) epoxydiazoketon 13 op te lossen. Na 15 min. stikstof doorleiden werd de oplossing gedurende 3 uur bestraald in een pyrex buis met licht van 360 nm. Na indampen bleef 215 mg gele olie over die volgens het NMR-spectrum voor 60% uit 14a bestond. Na chromatografie over silica-gel (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 5 Bar, elutie met diisopropylether/hexaan 1:1) werd 110 mg (0.36 mmol, 43%) hydroxyalkeenester 14a geïsoleerd. IR (CCl_4): $\nu(\text{OH}$ vrij) 3610, $\nu(\text{OH}$, H-brug gebonden) 3400, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.07 (6H, s, CH_3Si); 0.91 (9H, s, $t\text{BuSi}$); 1.17 (3H, d, CH_3CH , J 6.5Hz); 1.39-1.89 (4H, m, CH_2CH_2); 2.52-3.26 (1H, br s, OH); 3.62-4.06 (4H, m, CH_3CH en OCH_3 als s bij 3.72); 4.11-4.47 (1H, m, CHOH); 6.04 (1H, dxt, $\text{C}(2)\text{H}$, J 1.5 en 16Hz); 6.92 (1H, dxd, $\text{C}(3)\text{H}$, J 4.5 en 16Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

iii. in ethanol - synthese van 7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-hydroxy-2-octeenzure ethylester 14b

Analoog aan experiment *i*. Uit het NMR-spectrum van het ingedampde bestralingsmengsel bleek het gehalte aan 14b ca. 55% te zijn. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3430, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.07 (6H, s, CH_3Si); 0.90 (9H, s, $t\text{-BuSi}$); 1.05-1.38 (6H, m, OCH_2CH_3 en CH_3CH); 1.42-1.91 (4H, m, CH_2CH_2); 3.60-3.97 (1H, m, CH_3CH); 4.05-4.43 (3H, m, OCH_2CH_3 en CHOH); 6.03 (1H, dxt, $\text{C}(2)\text{H}$, J 1.5 en 16Hz); 6.91 (1H, dxd, $\text{C}(3)\text{H}$, J 4.5 en 16Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

J. 7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-oxo-2-octeenzure methylester 16a

Voor de bereidingswijze van 16 werd de methode van Corey³⁵ gebruikt: Een oplossing van 100 mg (0.33 mmol) hydroxy-alkeenester

14a in 2 ml dichloormethaan werd toegevoegd aan een suspensie van 110 mg (0.5 mmol) pyridiniumchlorochromaat (PCC) in 2 ml dichloormethaan. Na 3 uur roeren op kamertemperatuur werd 20 ml ether toegevoegd en gefiltreerd over een florisil-kolom (15x2 cm). Na wassen met 250 ml ether werd het filtraat ingedampt en bleef zuivere ketoalkeenester 16a als olie over. Opbrengst 88 mg (0.29 mmol, 89%). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.46 in diisopropylether/hexaan 1:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 en 1700, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1635(10) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.03 (6H, s, CH_3Si); 0.88 (9H, s, $t\text{-BuSi}$); 1.13 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.48-1.92 (1H, m, C(6) H_2); 2.68 (2H, t, C(5) H_2 , J 7.5Hz); 3.36-4.05 (4H, m, CH_3CH en OCH_3 als s bij 3.76); 6.64 (1H, d, C(2) H , J 16Hz); 7.07 (1H, d, C(3) H , J 16Hz) ppm¹².

K. *7-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-4-oxo-2-octeenzure ethylester* 16b

Een oplossing van 300 mg (1.0 mmol) epoxydiazomethylketon 13 in 250 ml basische ethanol (zie experiment *Iiii*) werd gedurende 3 uur bestraald in een pyrex buis met licht van 360 nm. Na indampen resteerde er 325 mg gele olie, die volgens het NMR-spectrum ca. 55% gewenst product 14b bevatte. Zonder verdere zuivering werd deze hydroxy-alkeenester 14b geoxideerd. Daartoe werd de olie opgelost in 2 ml dichloormethaan en toegevoegd aan een suspensie van 323 mg (1.5 mmol) pyridiniumchlorochromaat in 2 ml dichloormethaan³⁵. Na 3 uur roeren op kamertemperatuur werd 50 ml ether toegevoegd en gefiltreerd over een florisil-kolom (15x2 cm). Na spoelen met in totaal 300 ml ether werd ingedampt en gechromatografeerd over silicagel (Kieselgel H type 60, prep HPLC \varnothing 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 4 Bar, elutie met diisopropylether/hexaan 1:2). Opbrengst 140 mg (0.45 mmol, 45%) keto-alkeenester 16b. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.47 in diisopropylether/hexaan 1:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 en 1700, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1635 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.06 (6H, s, CH_3Si); 0.73 (9H, s, $t\text{-BuSi}$); 1.14 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.32 (3H, t, OCH_2CH_3 , J 7Hz); 1.51-1.92 (2H, m, C(6) H_2); 2.68 (2H, t, C(5) H_2 , J 7.5Hz); 3.67-4.05 (1H, m, CH_3CH); 4.23 (2H, q, OCH_2CH_3 , J 7Hz); 6.62 (1H, d, C(2) H , J 16Hz); 7.03 (1H, d, C(3) H , J 16Hz) ppm.

L. *6-tetrahydropyranyloxy-2-hepteenzuren ethylester* 17

De bereidingswijze van Van Boom³⁶ werd gevolgd. Aan een oplossing van 516 mg (3 mmol) hydroxy-alkeenester 4 en 50 mg (0.26 mmol) *p*-tolueensulfonzuur ($\cdot 1\text{H}_2\text{O}$) in 10 ml droge dioxan, werd bij kamertemperatuur 1 ml (~ 11 mmol) dihydro-4H-pyran toegevoegd in 2 min. De reactie werd met TLC gevolgd (SiO_2 , loopmiddel diisopropylether/hexaan 2:1). Na 1 min. was een extra vlek (R_f 0.35) zichtbaar en na 4 min. was de uitgangsstof (R_f 0.12) verdwenen. Er werd nog 15 min. geroerd, waarna een verzadigde NaHCO_3 -oplossing (50 ml) werd toegevoegd. Vervolgens werd geëxtraheerd met ether (3x50 ml) en de verzamelde organische lagen werden twee maal gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing en één maal met een verzadigde NH_4Cl -oplossing. Na drogen en indampen resteerde 825 mg olie, die werd gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 6 Bar, P_{el} 4 Bar, flow 28 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 4:3). Opbrengst 632 mg (2.47 mmol, 82%) THP-ether 17. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.35 in diisopropylether/hexaan 2:1. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1718, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1650 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.10 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.26 (3H, t, OCH_2CH_3); 1.38-1.98 (8H, m, C(5) H_2 en $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$); 2.04-2.48 (2H, m, C(4) H_2); 3.28-4.02 (3H, m, CH_3CH en $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3$); 4.15 (2H, q, OCH_2CH_3); 4.48-4.73 (1H, m, OCHO); 5.81 (1H, dxt, C(2) H , J 1.5 en 16Hz); 6.77-7.18 (1H, m, C(3) H , J 4.5 en 16Hz) ppm.

M. *6-oxo-2-hepteenzuren ethylester* 18

Een oplossing van 6.7 g (65.6 mmol) lactol 2 en 22.8 g (65.5 mmol) carboethoxymethyleentriphenylfosforaan⁵⁰ (zie experiment B) in 300 ml benzeen werd gedurende 6 uur onder terugvloeiing gekookt. Na indampen werd het residu (30.0 g) opgelost in 100 ml dichloormethaan en toegevoegd aan een suspensie van 21.1 g (98.3 mmol) pyridiniumchlorochromaat in dichloormethaan³⁵. Na 5 uur roeren op kamertemperatuur was de uitgangsstof niet verdwenen en werd met nog eens 7 g (32 mmol) PCC gedurende 2 uur geroerd. Vervolgens werd 500 ml ether toegevoegd en de vaste stof afgefiltreerd over 50 g florisisil. Na indampen werd de resterende olie gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 8 cm, P_{kol} 8 Bar,

P_{e1} 3 Bar, flow 35 ml/min., elutie met diisopropylether). Opbrengst 7.65 g (45 mmol, 68.5% berekend op 2). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.25 in diisopropylether. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1712, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1653 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.27 (3H, t, OCH_2CH_3 , J 6Hz); 2.16 (3H, s, CH_3CO); 2.33-2.77 (4H, m, CH_2CH_2); 4.17 (2H, q, OCH_2CH_3 , J 6Hz); 5.83 (1H, dxt, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.92 (1H, dxt, C(3)H, J 6 en 16Hz) ppm.

N. *6-acetoxy-2,3-epoxy-heptaanzure ethylester* 19

Een mengsel van 10.7 g (50 mmol) alkeenester 8 en 10 g (50 mmol) metachloorperbenzoezuur (*m*CPBA, 85%) in 500 ml benzeen werd onder terugvloeiing gekookt. Na 6 uur werd een tweede equivalent perzuur toegevoegd en na 24 uur koken was volgens het NMR-spectrum de verhouding olefine/epoxide 1:1. Er werden nogmaals 2 equivalenten perzuur toegevoegd en 24 uur onder terugvloeiing gekookt. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur en gedurende 1 uur geroerd met 61 g (0.5 mol) Na_2SO_3 in 200 ml water om nog aanwezig *m*CPBA te verwijderen. Vervolgens werd ter neutralisatie 66 g (0.8 mol) NaHCO_3 toegevoegd, de organische laag afgescheiden en de waterlaag gewassen met ether (3x100 ml). De gezamenlijke organische lagen werden vervolgens twee maal gewassen met een verzadigde Na_2SO_3 -oplossing, één maal met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing en met water. Na drogen op MgSO_4 en indampen resteerde er 11.6 g olie, die werd gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, prep HPLC \varnothing 8 cm, P_{kol} 10 Bar, P_{e1} 2 Bar, flow 40 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 1:2). Geïsoleerd werden een fractie van 953 mg (4.45 mmol) alkeenester 8, $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.46 in diisopropylether en een fractie van 4.879 g (21.2 mmol) epoxy-ester 19, $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.33 in diisopropylether. De opbrengst aan epoxy-ester 19 berekend op omgezet alkeenester 8 was 47%.

Een hogere opbrengst werd verkregen met het volgende schema voor het toevoegen van extra *m*CPBA: bij het begin 1 eq., en een $\frac{1}{2}$ eq. na resp. 18, 27, 42, 50 en 67 uur. In totaal werd 72 uur onder terugvloeiing gekookt. Uitgaande van 10.5 g (49 mmol) alkeenester 8 werd 6.4 g (28 mmol, 57%) epoxy-ester 19 geïsoleerd. R_t (10%

SE 30, 200⁰) 189 sec (R_t alkeenester 8: 132 sec.). IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.15-1.43 (6H, m, CH₃CH en OCH₂CH₃); 1.55-1.88 (4H, m, CH₂CH₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 3.0-3.5 (2H, m, C(2)H + C(3)H); 4.22 (2H, q, OCH₂CH₃); 4.75-5.17 (1H, m, CH₃CH) ppm.

O. *6-acetoxy-2,3-epoxy-heptaanzuur* 21

Aan een oplossing van 2.07 g (15 mmol) kaliumcarbonaat in 10 ml water en 70 ml ethanol werd 3.45 g (15 mmol) epoxy-ester 19 toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur was er volgens GLC nog maar weinig uitgangsstof aanwezig (10% SE 30, 200⁰: 189 sec.; 225⁰: 90 sec.). Het reactiemengsel werd ingedampt, verdund met 100 ml water en vervolgens gewassen met ether (3x100 ml). Na drogen op MgSO₄ en indampen werd uit deze basische etherlagen 600 mg (2.6 mmol) uitgangsstof 19 teruggewonnen. De waterlaag werd gekoeld tot 0⁰, aangezuurd met 15 ml 2N HCl en geëxtraheerd met ether (3x100 ml). Na drogen op MgSO₄ en indampen werd 2.36 g (11.7 mmol) epoxy-zuur 21 als olie geïsoleerd. De opbrengst, berekend op omgezette ester was 94%. IR (film): $\nu(\text{COOH})$ 2300-3700, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.23 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.53-1.87 (4H, m, CH₂CH₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 3.20 (1H, br s, epoxy-H); 3.24 (1H, br s, epoxy-H); 4.77-5.17 (1H, m, CH₃CH); 7.93-8.45 (1H, br s, COOH) ppm.

P. *Synthese en bestraling van 1-diazo-6-hydroxy-2-octanon* 25

i. *6-formyloxy-heptaanzuur* 23

De ethylester van 6-hydroxyheptaanzuur werd bereid uit 2-methylcyclohexanon volgens een voorschrift van Robbinson en Smith⁵⁵: 100 g (0.37 mol) kaliumperoxydisulfaat (K₂S₂O₈) werd bij een temperatuur van 5 tot 15⁰ langzaam toegevoegd aan een goed geroerd mengsel van 142 ml geconcentreerd zwavelzuur en 48 ml water. Bij dezelfde temperatuur werd eerst 200 ml ethanol toegevoegd en vervolgens in 2 uur een oplossing van 22.4 g 2-methylcyclohexanon in 60 ml ethanol. Na 1 nacht roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel met water verdund tot 2 liter, de oplossing verzadigd met NH₄Cl en geëxtraheerd met ether (3x500 ml). De gecom-

bineerde etherlagen werden gewassen met resp. een verzadigde NaHCO₃-oplossing, een NH₄Cl-oplossing en met water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Het residu (20.8 g) werd gedestilleerd. Opbrengst 12.78 g (73.5 mmol, 37%) hydroxy-ethylester, kpt. 80^o/0.2 torr (lit.⁵⁶ 103-104^o/2 torr). IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3300-3600, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.10-1.31 (6H, m, CH₃CH en OCH₂CH₃); 1.3-1.8 (6H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂); 1.83 (1H, br s, OH); 2.30 (2H, t, C(2)H₂, J 7.5Hz); 3.52-4.05 (1H, m, CH₂OH); 4.15 (2H, q, OCH₂CH₃) ppm.

Het natriumzout van 6-hydroxyheptaanzuur werd bereid door een oplossing van 12.78 g (73.5 mmol) ethylester in 50 ml ether toe te voegen aan een oplossing van 70 mmol NaOH in methanol (uit 1.66 g natrium in methanol en 1.25 g water). Na enkele uren roeren op kamertemperatuur werd het kristallijne natriumzout afgefiltreerd en gewassen met ether en gedroogd. Opbrengst 11.48 g (68 mmol, 93%). IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3100-3700, $\nu(\text{COO}^-)$ 1560 cm⁻¹.

Voor de bereiding van 6-formyloxy-heptaanzuur 23 werd 3.36 g (20 mmol) natrium-6-hydroxy-heptanoaat bij 0^o langzaam toegevoegd aan een oplossing van 1.0 g (10 mmol) geconcentreerd zwavelzuur in 50 ml dichloormethaan. Er ontstond een neerslag van natriumsulfaat. Vervolgens werd 1.8 ml (48 mmol) mierzuur, 12.8 ml (100 mmol) triethylamine en 2.0 g (16 mmol) dimethylaminopyridine^{38,53} toegevoegd en bij -40^o langzaam 3.72 ml (40 mmol) azijnzuuranhydride. Na een half uur roeren bij -30^o werd het reactiemengsel op kamertemperatuur gebracht, drie maal gewassen met 10% zoutzuur en geëxtraheerd met dichloormethaan (3x50 ml). De gezamenlijke organische lagen werden gewassen met een verzadigde NH₄Cl-oplossing, water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Dit leverde 2.8 g (16 mmol, 80%), volgens het NMR-spectrum zuiver, formyloxy-zuur 23 op. IR (film): $\nu(\text{COOH})$ 2600-3200, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1700-1730 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.30 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.4-1.8 (6H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, 2.30 (2H, t, C(2)H₂, J 7.5Hz); 5.00 (1H, m, CH₃CH); 7.95 (1H, s, OCH=O); 11.10 (1H, br s, COOH) ppm.

ii. 1-diazo-6-formyloxy-2-octanon 24

Aan een oplossing van 2.8 g (16 mmol) 6-formyloxy-heptaanzuur 23 in 50 ml ether werd bij -30^o 7.0 ml (80 mmol) oxalylchloride toe-

gevoegd. Na 2 uur roeren op kamertemperatuur werden de ether en nog aanwezige oxalylchloride zorgvuldig afgedampt. De resterende olie werd opgelost in 50 ml ether en toegevoegd aan 150 ml 0.3M etherische diazomethaanoplossing. Het reactiemengsel werd gedurende 16 uur in het donker bij kamertemperatuur bewaard. Na doorleiden van stikstof om resten diazomethaan te verwijderen en filtratie, werd ingedampt. Er resulteerde 3.38 g (17 mmol), volgens het NMR-spectrum zuivere, diazoverbinding 24. IR (film): $\nu(\text{N}_2\text{C-H})$ 3100, $\nu(\text{C}=\text{N}_2)$ 2100, $\nu(\text{OCH}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{N}_2\text{CHC}=\text{O})$ 1635 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.25 (3H, d, CH_3CH); 1.3-1.8 (6H, m, C(4) H_2 , C(5) H_2 , C(6) H_2); 2.25 (2H, t, C(3) H_2 , J 7.5Hz); 5.00 (1H, m, CH_3CH); 5.30 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}_2$); 7.95 (1H, s, $\text{OCH}=\text{O}$) ppm.

iii.1-diazo-6-hydroxy-2-octanon 25

Aan een oplossing van 3.38 g van boven verkregen diazoketon 24 in 50 ml methanol werd 10 ml 1M NaOH toegevoegd. Na 30 min. roeren op kamertemperatuur was de ontscherming volgens TLC nog niet volledig en werd nog 2 ml 1M NaOH toegevoegd. Na 30 min. roeren werd verdund met 25 ml water en geëxtraheerd met ether (3x100 ml). Vervolgens werden de gezamenlijke etherlagen gewassen met verzadigde NH_4Cl -oplossing, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. De resterende gele olie (2.75 g) werd gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, miniprep ϕ 2cm, elutie met diisopropylether/methanol 97:3). Opbrengst 1.19 g (7.0 mmol) diazoketon 25 als gele olie (35% berekend op het natriumzout van 6-hydroxy-heptaanzuur). IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3200-3700, $\nu(\text{N}_2\text{C-H})$ 3100, $\nu(\text{C}=\text{N}_2)$ 2100, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.20 (3H, d, CH_3CH); 1.3-1.8 (6H, m, C(4) H_2 , C(5) H_2 , C(6) H_2); 2.30 (2H, t, C(3) H_2 , J 7.5Hz); 3.80 (1H, m, CH_3CH); 5.30 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}_2$) ppm.

iv.bestraling van 1-diazo-6-hydroxy-2-octanon 25

Een oplossing van 510 mg (3 mmol) diazoketon 25 in één liter alcoholvrije benzeen werd gedurende één nacht bestraald met licht van 360 nm, waarna de diazo-absorptie in het IR-spectrum was verdwenen. Het oplosmiddel werd vervolgens onder atmosferische druk voorzichtig afgedestilleerd. Het residu werd opgelost in ether, de oplossing gefiltreerd en het filtraat ingedampt. Er resulteerde 460 mg gele olie. Scheiding van de verschillende producten in deze olie werd geprobeerd met HPLC (Kieselgel H type 60, mini-

prep ϕ 2 cm, elutie met diisopropylether/hexaan 1:3). Detectie met behulp van UV-absorptie liet elf componenten zien, die samen een gewicht hadden van 23 mg. Uit spectroscopische gegevens bleek dat geen van de fracties het diolide bevatte. Van de top van de kolom werd 420 mg van de opgebrachte hoeveelheid geëxtraheerd als een zeer visceuze olie, die niet kon worden geïdentificeerd.

Q. *7-acetoxy-1-diazo-3,4-epoxy-2-octanon* 26

Aan een oplossing van 3.7 g (18.3 mmol) epoxyzuur 21 (zie experiment O) in 50 ml CCl_4 werden 2.77 g (27.5 mmol, 3.82 ml) triethylamine en 3 druppels DMF^{54} toegevoegd. Bij -15° werd in één uur 4.61 g (36.6 mmol, 3.17 ml) oxalylchloride toegedruppeld, waarna nog één uur werd geroerd bij -5° . Vervolgens werd de overmaat oxalylchloride m.b.v. een rotatieverdamer en een oliepomp verwijderd, waarbij de temperatuur op 0° werd gehouden. Na toevoeging van benzeen werd nogmaals op dezelfde wijze ingedampt. Aan het residu werd 250 ml ether toegevoegd en na afkoelen tot 0° een overmaat etherische diazomethaanoplossing (160 ml 0.3M). Het reactiemengsel werd na 16 uur staan gedroogd op MgSO_4 , gefiltreerd en ingedampt. Het residu, 4.5 g bruine olie, werd chromatografisch gezuiverd (Kieselgel H type 60, prep HPLC ϕ 4 cm, P_{kol} 10 Bar, P_{el} 8 Bar, flow 21 ml/min., elutie met diisopropylether). Geïsoleerd werd 2.40 g (10.6 mmol, 58%) epoxydiazoketon 26. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.10 in diisopropylether. IR (film): $\nu(\text{N}_2\text{C-H})$ 3110, $\nu(\text{C=N}_2)$ 2110, $\nu(\text{CH}_3\text{C=O})$ 1728, $\nu(\text{N}_2\text{CHC=O})$ 1635 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.48-1.78 (4H, m, CH_2CH_2); 2.01 (3H, s, CH_3CO); 2.97 (1H, br s, C(4)H); 3.21 (1H, d, C(3)H, J 1.5Hz); 4.74-5.10 (1H, m, CH_3CH); 5.46 (1H, s, CH=N_2) ppm.

R. *Bestraling van 7-acetoxy-1-diazo-3,4-epoxy-2-octanon* 26

i. *in methanol: bereiding van 7-acetoxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-octeenzure methylester* 28a

Een oplossing van 1.22 g (5.4 mmol) epoxydiazoketon 26 in 1 l zuivere methanol werd, na 15 min. stikstof doorleiden, in een pyrex buis gedurende 12 uur bestraald met licht van 360 nm. Na indampen bleef 1.12 g olie over die werd opgelost in 10 ml DMF.

Aan deze oplossing werden 1.18 g (7.8 mmol) *tert*-butyldimethylsilylchloride en 1.00 g (14.7 mmol) imidazol^{16,32} toegevoegd. Na 16 uur roeren op kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgestort in 100 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing. Vervolgens werd zes maal geëxtraheerd met 100 ml pentaan. De gezamenlijke pentaanlagen werden gewassen met resp. een verzadigde NH₄Cl-oplossing en water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Het residu, 2.2 g, werd in drie porties gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, miniprep. ø 2 cm, P_{kol} 12 Bar, P_{el} 5 Bar, flow 7.5 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 1:4). Geïsoleerd werd 975 mg (2.83 mmol, 52%) acetoxy-silyloxy-alkenenester 28a. R_f(SiO₂) 0.25 in diisopropylether/hexaan 1:2. R_t (10% SE 30, 250^o) 132 sec. IR (film): ν(C=O) 1720, ν(C=C) 1655 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.07 (6H, s, CH₃Si); 0.93 (9H, s, *t*-BuSi); 1.22 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.47-1.73 (4H, m, CH₂CH₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 3.72 (3H, s, CO₂CH₃); 4.21-4.48 (1H, m, CHOSi); 4.65-5.05 (1H, m, CH₃CH); 5.98 (1H, dxd, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.89 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

ii. in ethanol, bereiding van 7-acetoxy-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-octeenzure ethylester 28b

Analoog aan de bereiding van de methylester 28a (Exp. Ri) werd uitgaande van 1.18 g (5.22 mmol) epoxydiazoketon 26 925 mg (2.58 mmol, 49%) ethylester 28b geïsoleerd door bestraling in ethanol. IR (film): ν(C=O) 1722, ν(C=C) 1655 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.07 (6H, s, CH₃Si); 0.93 (9H, s, *t*-BuSi); 1.12-1.36 (6H, m, CH₃CH en OCH₂CH₃); 1.45-1.78 (4H, m, CH₂CH₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 4.03-4.51 (3H, m, CHOSi en OCH₂CH₃ als q bij 4.21); 4.69-5.14 (1H, m, CH₃CH); 5.97 (1H, dxd, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.90 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

S. 7-acetoxy-4-oxo-2-octeenzure methylester 29a

Analoog aan de synthese van 16a (Exp. J) werd uitgaande van 384 mg (1.67 mmol) hydroxy-ester 27a 325 mg (1.42 mmol, 85%) keto-ester 29a verkregen. R_t (10% SE 30, 250^o) 70 sec. IR (film):

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 en 1700, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 (ω) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.23 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.7-2.3 (5H, m, C(6) H_2 en CH_3CO als singlet bij 1.98); 2.65 (2H, t, C(5) H_2 , J 7Hz); 3.77 (3H, s, OCH_3); 4.72-5.08 (1H, m, CH_3CH); 6.62 (1H, d, C(2) H , J 16Hz); 7.02 (1H, d, C(3) H , J 16Hz) ppm.

T. *4-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-octeenzuren methylester*
33a

i. *met KOH in methanol/water*

Aan een oplossing van 250 mg (0.73 mmol) acetaat 28a in 10 ml zuivere methanol werd 1 ml 2N KOH toegevoegd. De verzeping werd gevolgd met TLC (SiO_2): R_f acetaat 0.51, R_f alcohol 0.28 in diisopropylether of met GLC (10% SE 30, 250°): R_t acetaat 170 sec., R_t alcohol 149 sec. Na $2\frac{1}{2}$ uur was de uitgangsstof verdwenen. Er werd 100 ml verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd en geëxtraheerd met chloroform (5x75 ml). Na drogen op MgSO_4 en indampen werd 170 mg (0.56 mmol, 77%) volgens het NMR-spectrum zuivere, 7-hydroxy-alkenenester 33a geïsoleerd. Aanzuren van de waterlaag met 2N HCl tot pH 4.5-5 en extractie met chloroform (5x50 ml) gaf in ca. 15% opbrengst het hydroxyzuur 30 (zie experiment U). Met deze methode varieerde de opbrengst aan 33a van 66-91% en waarbij in sommige gevallen hydroxyzuur 30 werd geïsoleerd. Na chromatografische zuivering (m.b.v. HPLC of TLC) nam de opbrengst af tot 30-47%.

ii. *met NaOMe in methanol*

Aan een oplossing van 115 mg (0.33 mmol) acetaat 28a in 5 ml methanol werd 54 mg (1 mmol) natriummethoxide toegevoegd. De reactie werd gevolgd met TLC en na 2 uur was de uitgangsstof verdwenen. Na opwerken zoals beschreven in experiment Ti werd 100 mg (0.33 mol, 100%) 7-hydroxy-alkenenester 33a verkregen. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.28 in diisopropylether. R_t (10% SE 30, 250°) 149 sec. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3430, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1660 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.05 (6H, s, CH_3Si); 0.90 (9H, s, *t*- BuSi); 1.15 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.28-1.86 (4H, m, CH_2CH_2); 2.65 (1H, br s, OH); 3.47-3.97 (4H, m, CH_3CH en OCH_3 als s bij 3.68); 4.10-4.47 (1H, m, CHOSi); 5.93 (1H, dxd, C(2) H , J 1.5 en 16Hz); 6.84 (1H, dxd, C(3) H , J 4.5 en 16Hz) ppm.

U. 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-octeenzuur 30

Een oplossing van 505 mg (1.67 mmol) 7-hydroxy-alkeenester 33a in 30 ml aceton werd toegevoegd aan 400 ml Tris.HCl-buffer pH 8.0, waarbij een troebele oplossing ontstond. Daaraan werd 0.5 ml van een esterase-oplossing (Sigma E9627, esterase type II, 120 eenheden/mg eiwit, 10 mg eiwit/ml) toegevoegd en bij ca. 37^o geroerd totdat er volgens GLC geen uitgangsstof meer aanwezig was en de oplossing helder werd. Na afkoelen tot 0^o werd met 2N HCl aangezuurd tot pH 3 en vervolgens geëxtraheerd met chloroform (5x150 ml). Na drogen en indampen resulteerde er 396 mg (1.38 mmol, 82%) hydroxyzuur 30 als olie, die spoedig kristalliseerde, smpt. 90-92^o (CH₂Cl₂/pentaan). Afhankelijk van de hoeveelheid ingezet enzym varieerde de snelheid van de reactie (1-3 dg) en de opbrengst aan 30 (94-60%). IR (KBr): ν (OH en COOH) 2350-3650, ν (C=O) 1698, ν (C=C) 1658 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.09 (6H, s, CH₃Si); 0.95 (9H, s, *t*-BuSi); 1.22 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.37-1.93 (4H, m, CH₂CH₂); 3.57-4.03 (1H, m, CH₃CH); 4.25-4.55 (1H, m, CHSi); 5.97 (1H, dxd, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.71 (2H, br s, OH en COOH); 6.99 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz) ppm.

V. *Synthese en lactonisatie van 7-hydroxy-heptaanzuur* 34

i. *Synthese van* 34

Voor de bereiding van de methylester van 34 werd het voorschrift gevolgd, zoals beschreven bij de synthese van 22 (experiment P). Uitgaande van 22.8 g (0.2 mmol) cycloheptanon werd 15.81 g methylester van 34 geïsoleerd, die volgens het NMR-spectrum voor 90% zuiver was (opbrengst ca. 45%). IR (film): ν (OH) 3300-3600, ν (C=O) 1730 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.13-1.87 (8H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂); 2.10 (1H, br s, OH); 2.27 (2H, t, C(2)H₂, J 7.5Hz); 3.47-3.77 (5H, m, CH₂OH en OCH₃ als s bij 3.60) ppm. Zonder verdere zuivering werd 7.9 g van deze hydroxy-ester verzeept door deze toe te voegen aan een oplossing van 50 mmol NaOH in 25 ml methanol (uit 1.15 g natrium in methanol en 0.9 ml water). Na 2 dagen staan bij kamertemperatuur werd de oplossing ingedampt en de resterende vaste stof weer opgelost in 50 ml water. De waterlaag werd vervolgens twee maal gewassen met 50 ml ether, aangezuurd met 25 ml 2N HCl en geëxtraheerd met chloroform (8x50

ml). Na drogen en indampen resulteerde 6.0 g (41 mmol, 82%) hydroxyzuur 34 als een olie. IR (film): $\nu(\text{COOH en OH})$ 2600-3550, $\nu(\text{C=O})$ 1700 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.17-2.05 (8H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂); 2.33 (2H, t, C(2)H₂, J 7.5Hz); 3.50-3.82 (2H, m, CH₂OH); 7.78 (2H, br s, COOH en OH) ppm.

ii. lactonisatie van 34 m.b.v. Cs_2CO_3 ⁴¹: vorming van 1,9-dioxa-cyclohexadeca-2,10-dion 35

Een oplossing van 438 mg (3 mmol) hydroxyzuur 34, 760 mg (7.5 mmol, 1.05 ml) triethylamine, 61 mg (0.5 mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridine (DMAP)⁵³ en 684 mg (6 mmol, 462 μl) mesylchloride in 10 ml dichloormethaan werd gedurende 2½ uur bij 5^o geroerd. Het reactiemengsel werd uitgestort in 25 ml water en geëxtraheerd met dichloormethaan (3x50 ml). Na drogen en indampen van de organische lagen bleef 855 mg olie over, volgens het NMR- en IR-spectrum het gemengde anhydride van 7-mesyloxy-octaanzuur en methaansulfonzuur. IR (film): $\nu(\text{C=O, anh})$ 1815 en 1735 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3): δ 1.15-2.18 (8H, m, C(3)H₂, C(4)H₂, C(5)H₂, C(6)H₂); 2.45 (2H, t, C(2)H₂, J 7.5Hz); 2.97 (3H, s, CH₃SO₂OCH₂); 3.67 (3H, s, COOSO₂CH₃); 4.21 (2H, t, CH₃SO₂OCH₂, J 7Hz) ppm.

Aan een oplossing van dit anhydride in 100 ml DMF werd 984 mg (3 mmol) Cs_2CO_3 toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd 100 ml verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd en 100 ml ether. Na afscheiden van de organische laag werd nog drie maal met 100 ml ether geëxtraheerd. De verzamelde etherlagen werden vervolgens tien maal gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing, gedroogd en ingedampt. Er resulteerde 310 mg olie, die volgens GLC voor 90% zuiver 35 was. Opbrengst 73%. R_t (10% SE 30, 250^o) 175 sec. Met behulp van preparatieve kolomchromatografie (Kieselgel 60 type H, miniprep ϕ 2 cm, P_{k01} 10 Bar, P_{e1} 5 Bar, flow 8 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 1:2) werd een fractie (80 mg, 0.31 mmol, 20%) verkregen die uitkristalliseerde, smpt. 40.5-43^o (chloroform/hexaan) (lit.⁴³ 40-41^o). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.10 in diisopropylether/hexaan 1:4. IR (KBr): $\nu(\text{C=O})$ 1722 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.45-2.15 (16H, m, C(4)-C(7)H₂ en C(12)-C(15)H₂); 2.33 (4H, m, C(3)H₂ en C(11)H₂); 4.07 (4H, t, C(8)H₂ en C(16)H₂, J 6Hz) ppm. Massa: m/e 256 (M^+), 237, 128, 110, 82.

W. *4-tert-butyl*dimethylsilyloxy-7-*p*-tolylsulfonyl-2-octeenzuren methylester 37

Een mengsel van 170 mg (0.56 mmol) hydroxy-ester 33a, 101 mg (0.53 mmol) *p*-tolueensulfonylchloride, 100 μ l (1.25 mmol) pyridine en 6 mg (0.05 mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridine⁵³ in 5 ml alcohol-vrije chloroform werd bij kamertemperatuur geroerd. Na 46 uur was volgens TLC de uitgangsstof verdwenen en 30 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing toegevoegd om niet gereageerd *p*-tosylchloride te hydrolyseren. Na 1 uur roeren werd geëxtraheerd met chloroform (4x25 ml) en de gezamenlijke organische lagen werden gewassen met een verzadigde NH₄Cl-oplossing en water, gedroogd en ingedampt. Er resteerde 270 mg roodbruine olie die volgens het NMR-spectrum ca. 40% van de gewenste verbinding 37 bevatte. Chromatografische zuivering (Kieselgel H type 60, miniprep \emptyset 2 cm, P_{kol} 12 Bar, P_{e1} 7 Bar, flow 7 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 1:2) gaf 110 mg (0.24 mmol, 43%) tosylaat 37. R_t (10% SE 52, 250^o) 145 sec. (hydroxy-ester 32a: 240 sec.). R_f (SiO₂) 0.10 in diisopropylether/hexaan 1:2 en 0.62 in diisopropylether (hydroxy-ester 33a: 0.28). IR (film): ν (C=O) 1715, ν (C=C) 1650 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.07 (6H, s, CH₃Si); 0.95 (9H, s, *t*-BuSi); 1.30 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.42-1.78 (4H, m, CH₂CH₂); 2.46 (3H, s, CH₃C₆H₄); 3.73 (3H, s, OCH₃); 4.07-4.43 (1H, m, CHOSi); 4.47-4.79 (1H, m, CHOTos); 5.92 (1H, dxd, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.80 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz); 7.32 en 7.77 (4H, ABq, CH₃C₆H₄, J 7.5Hz) ppm.

X. *lactonisatie van* 30

*i. volgens de PPh₃-DEAD methode*⁶. *Synthese van (3E,11E)-(5,13)-tert-butyl*dimethylsilyloxy-8,16-dimethyl-1,9-dioxacyclohexadeca-3,11-diëen-2,10-dion 31

Een oplossing van 288 mg (1.0 mmol) hydroxy-alkeenzuur 30, 800 mg (3.0 mmol) trifenylfosfine en 540 mg (3.1 mmol) diethylazodicarboxylaat in 200 ml droge toluen werd gedurende 18 uur bij -25^o, 18 uur bij -15^o en 2 dagen bij kamertemperatuur geroerd. Na affiltreren van het hydrazinedicarboxylaat werd 150 ml water toegevoegd en geëxtraheerd met chloroform (4x150 ml). De verzamelde organische lagen werden vervolgens gewassen met een

verzadigde NaHCO_3 -oplossing, een verzadigde NH_4Cl -oplossing en water. Na drogen en indampen resteerde 1.6 g olie die in twee porties werd gechromatografeerd (Kieselgel H type 60, miniprep \varnothing 2 cm, P_{kol} 11 Bar, P_{el} 5 Bar, flow 7.5 ml/min., elutie met diisopropylether/hexaan 1:2). Geïsoleerd werd 75 mg (0.138 mmol, 28%) 31 als mengsel van diastereomeren (NMR). R_t (10% SE 52, 290⁰) 300 sec. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.46 in diisopropylether/hexaan 1:2. IR (CH_2Cl_2): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.10 (12H, s, CH_3Si); 0.94 en 0.96 (18H, 2s, *t*-BuSi); 1.25 en 1.27 (6H, 2d, CH_3CH , J 6Hz); 1.42-1.97 (8H, m, CH_2CH_2); 4.05-4.61 (2H, m, CHOSi); 4.80-5.33 (2H, m, CH_3CH); 5.70-6.17 (2H, m, C(3)H en C(11)H); 6.63-7.03 (2H, m, C(4)H en C(12)H) ppm. Massa: m/e 540 (M^+) en 213 (100%).

ii. poging tot dilactonisatie van 30 met behulp van Cs_2CO_3 ⁴¹

In een typisch voorbeeld werd analoog aan de synthese van 35 (experiment V) een mengsel van 140 mg (0.5 mmol) hydroxy-alkeen-zuur 30, 6 mg (0.05 mmol) 4-N,N-dimethylaminopyridine, 200 mg (2 mmol, 280 μl) triethylamine en 182 mg (1.6 mmol, 125 μl) mesylchloride in 2 ml dichloormethaan gedurende 15 uur geroerd bij kamertemperatuur. Na uitstorten van het reactiemengsel in 25 ml water (pH 2) werd geëxtraheerd met dichloormethaan (4x50 ml). De verzamelde organische lagen werden gedroogd en ingedampt. De resterende 160 mg olie werd opgelost in 100 ml DMF. Na toevoegen van 632 mg (2 mmol) cesiumcarbonaat werd het mengsel gedurende 96 uur bij 40⁰ geroerd. Vervolgens werd het oplosmiddel met behulp van een oliepomp aan de rotatieverdamer verwijderd. Aan het residu werd 50 ml ether toegevoegd en de organische laag tien maal gewassen met een verzadigde NH_4Cl -oplossing. Na drogen en indampen resteerde 140 mg olie die werd gechromatografeerd (3 TLC-platen 0.5 mm SiO_2 , ontwikkelvloeistof diisopropylether). Er werden drie hoofdfracties verkregen van \pm 10 mg (R_f 0.03, 0.09 en 0.21) die niet waren te identificeren. De NMR-spectra vertoonden echter herkenbare patronen van *t*-BuMe₂Si, CH_2CH_2 , CHOSi , CH_3CH protonen, evenals een olefine-patroon. De fractie met R_f 0.21 had bovendien een OH-absorptie bij 3.4 ppm; de fracties met R_f 0.03 en 0.09 vertoonden een singlet bij 2.9 ppm, waarschijnlijk afkomstig van de mesylaat-protonen. Met behulp van GC/MS

kon eveneens geen dilide worden aangetoond. Het bleek niet mogelijk de resterende 110 mg van de opgebrachte hoeveelheid met behulp van propranol-2 uit de TLC-platen te extraheren.

- Y. (3E,11E)-5,13-dihydroxy-8,16-dimethyl-1,9-dioxacyclohexadeca-3,11-diëen-2,11-dion 32, pyrenopherol.

Aan een oplossing van 75 mg (0.138 mmol) disilyl-verbinding 31 in 2 ml dichloormethaan werd 0.5 ml 1M BF₃-etheraat in dichloormethaan toegevoegd³⁹. De reactie werd gevolgd met GLC en na 2 uur werd nogmaals 0.5 ml 1M BF₃-etheraat extra toegevoegd. Na 4 uur roeren bij kamertemperatuur was de uitgangsstof verdwenen en werd het reactiemengsel geneutraliseerd met 20 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing. Na extractie met ethylacetaat/chloroform 1:2, drogen en indampen bleef 60 mg olie over, die zonder verdere zuivering werd ingezet bij de oxidatie tot pyrenophorine 39. R_f(SiO₂) 3 vlekken van diastereomeren op 0.06, 0.10 en 0.14 in diisopropylether/hexaan 2:1. IR (CH₂Cl₂): ν(OH, vrij) 3595, ν(OH, H-brug gebonden) 3490, ν(C=O) 1710, ν(C=C) 1655 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.18-1.38 (6H, m, CH₃CH); 1.45-2.07 (8H, m, CH₂CH₂); 2.75 (2H, br s, OH); 4.05-4.58 (2H, m, CHOH); 4.82-5.31 (2H, m, CH₃CH); 5.80-6.16 (2H, m, C(3)H en C(11)H); 6.83-7.08 (2H, m, C(4)H en C(12)H) ppm.

- Z. (3E,11E)-8,16-dimethyl-1,9-dioxacyclohexadeca-3,11-diëen-2,5,10,13-tetra-on 39, pyrenophorine.

Een oplossing van de 60 mg ongezuiverde dihydroxy-verbinding 32 (experiment Y) in 1 ml dichloormethaan werd toegevoegd aan een suspensie van 88 mg (0.4 mmol) pyridiniumchlorochromaat in 1 ml dichloormethaan³⁵. De reactie werd gevolgd met TLC en was na 3 uur roeren bij kamertemperatuur volledig. Na toevoegen van 5 ml ether werd de vaste stof afgefiltreerd en het filtraat ingedampt. De resterende olie (65 mg) werd gechromatografeerd (3 TLC platen SiO₂, 0.25 mm, ontwikkelvloeistof hexaan/ethylacetaat 1:1). Geïsoleerd: 17 mg (40%) d,l-pyrenophorine 39 (R_f 0.45) en 15 mg (35%) meso-pyrenophorine 39 (R_f 0.36).

d,l-pyrenophorine: smpt. 140-142.5^o uit hexaan/chloroform (lit.^{4d} 139-140^o). R_t (10% UCW, 250^o) 100 sec. IR (KBr): ν(=C-H) 3060,

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 en 1692, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1} . Het fingerprint-gebied stemt in detail overeen met de beschrijving in ref. 4d. NMR (CDCl_3): δ 1.28 (6H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.9-2.2 (4H, m, C(7) H_2 en C(15) H_2); 2.45-2.83 (4H, m, C(6) H_2 en C(14) H_2); 4.83-5.23 (2H, m, CH_3CH); 6.47 (2H, d, C(3) H en C(11) H , J 16Hz); 6.93 (2H, d, C(4) H en C(12) H , J 16Hz) ppm. Massa: m/e 308 (M^+), 293, 264, 195, 171, 155, 138 (100%), 124, 113, 110, 99, 81, 67, 55, 43.

meso-pyrenophorine: smpt. 128.5-129.5 $^{\circ}$ uit hexaan/chloroform (lit.^{4d} 126-127.5 $^{\circ}$, lit.^{4f,9} 128-128.5 $^{\circ}$). R_t (10% UCW, 250 $^{\circ}$) 100 sec. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{H})$ 3070, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 en 1690, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1620 cm^{-1} . Het fingerprint-gebied stemt in detail overeen met de beschrijving in ref. 4d. NMR (CDCl_3): δ 1.32 (6H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.92-2.27 (4H, m, C(7) H_2 en C(15) H_2); 2.40-2.72 (4H, m, C(6) H_2 en C(14) H_2); 4.83-5.25 (2H, m, CH_3CH); 6.43 (2H, d, C(3) H en C(11) H , J 16Hz); 6.87 (2H, d, C(4) H en C(12) H , J 16Hz) ppm. Massa: op kleine intensiteitsverschillen na, identiek aan het spectrum van d,l-pyrenophorine.

2.5 REFERENTIES

1. Y.S. Rao, Chem. Rev. 75, 625 (1975); A.A. Avetisyan en M.T. Danyan, Russian Chem. Rev. 46, 643 (1977).
2. Overzichten: S. Masamune, G.S. Bates en J.W. Corcoran, Angew. Chem. 89, 602 (1977); K.C. Nicolaou, Tetrahedron 33, 683 (1977); T.G. Back, Tetrahedron 33, 3041 (1977).
3. Niet in ref. 2 geciteerde literatuur:
aspiciline: S. Huneck, K. Schreiber en W. Steglich, Tetrahedron 29, 3687 (1973).
cytochalasine B: T. Schmidlin, W. Zürcher en C. Tamm, Helv. Chim. Acta 64, 235 (1981).
brefeldine A: P.A. Bartlett en F.R. Green III, J. Amer. Chem. Soc. 102, 7583 (1980).
pyrenopherol: Z. Kis, P. Furger en H.P. Sigg, Experientia 25, 123 (1969); J.F. Grove, J. Chem. Soc. C 1971, 2261.
colletalol: J. MacMillan en T.J. Simpson, J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 1487.
vermiculine: B. Seuring en D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. 1978, 2044.

- A 26771B: T.A. Hase, E.-L. Nylund, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2633; K. Tatsuta, A. Nakagawa, S. Maniwa, M. Kinoshita, *Tetrahedron Lett.* 21, 1479 (1980); M. Asoaka, M. Yanagida, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* 21, 4611 (1980).
4. Structuuropheldering en syntheses van *pyrenophorine*:
- S. Nozoe, K. Hirai, K. Tsuda, K. Ishibashi, M. Shirasaka, J.F. Grove, *Tetrahedron Lett.* 1965, 4675.
 - E.W. Colvin, T.A. Purcell en R.A. Raphael, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1976, 1718.
 - D. Seebach, B. Seuring, H.O. Kalinowski, W. Lubosch, B. Renger, *Angew. Chem.* 89, 270 (1977); B. Seuring, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 2044.
 - H. Gerlach, K. Oertle en A. Thalmann, *Helv. Chim. Acta* 60, 2860 (1977).
 - P. Bakuzis, M.L.F. Bakuzis, T.F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2371.
 - M. Asaoka, N. Yanagida, N. Sugimura, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53, 1061 (1980).
 - M. Asaoka, T. Mukuta en H. Takei, *Tetrahedron Lett.* 22, 735 (1981).
5. Andere benaderingen voor γ -oxo- α,β -onverzadigde estersystemen zijn beschreven in:
- H.M. Walton, *J. Org. Chem.* 22, 308 (1957).
 - M.S. Newman, W.C. Sagar en C.C. Cochrane, *J. Org. Chem.* 23, 1832 (1958).
 - H.J. Bestmann, F. Seng en H. Schulz, *Chem. Ber.* 96, 465 (1963).
 - H.J. Bestmann, G. Graf en H. Hartung, *Liebigs Ann. Chem.* 68, 706 (1967).
 - R. Scheffold en P. Dubs, *Helv. Chim. Acta* 50, 798 (1967).
 - G.R. Pettit, B. Green en ~~G.L. Dunn~~, *J. Org. Chem.* 35, 1367 (1970).
 - M. Kuchar, B. Kakac, O. Nemecek, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 37, 3950 (1972).
 - P.L. Stotter en J.B. Eppner, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2417.
 - H. Lerche, D. Koning, T. Severin, *Chem. Ber.* 107, 1509 (1974).
 - P.A. Bartlett, *J. Amer. Chem. Soc.* 98, 3305 (1977) + referenties.
6. O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 (overzichtsartikel).

7. G.S. Bates, S. Ramaswamy, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1980, 904.
8. Y. Fukuyama, C.L. Kirkemo en J.D. White, J. Amer. Chem. Soc. 99, 646 (1977).
9. E.J. Corey, K.C. Nicolaou, T. Toru, J. Amer. Chem. Soc. 97, 2287 (1975).
10. K.F. Burri, R.A. Cardone, W.Y. Chen, P. Rosen, J. Amer. Chem. Soc. 100, 7069 (1978).
11. D. Seebach en H. Pohmakotr, Helv. Chim. Acta 62, 843 (1979).
12. B.M. Trost en F.W. Gowland, J. Org. Chem. 44, 3448 (1979).
13. T.A. Hase, A. Ourila, C. Holmberg, J. Org. Chem. 46, 3137 (1981).
14. C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, J. Amer. Chem. Soc. 99, 2591 (1977); M. Sisido, Macromolecules 4, 737 (1971).
15. H. Kröper in: "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Sauerstoffverbindungen I, deel 3, p. 688 (1965).
16. E.J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6190 (1972).
17. E. Winterfeldt, Synthesis 1975, 617 (overzichtsartikel).
18. J. Schmidlin, A. Wettstein, Helv. Chim. Acta 46, 2799 (1963).
19. N.F. Woolsey, M.H. Khalil, J. Org. Chem. 40, 3521 (1975); C.G. Gordon-Gray, C.G. Whiteby, J. Chem. Soc. Perkin I 1977, 2040; G. Kavadias, S. Velkof, Can. J. Chem. 56, 730 (1978).
20. W.S. Wadsworth jr., W.D. Emmons, Org. Synthesis 45, 44 (1965).
21. A.W. Johnson, "Ylid Chemistry", Acad. Press, New York (1966).
22. B. Maurer, A. Grieder, W. Thommen, Helv. Chim. Acta 62, 44 (1979); T.A. Eggelte, H. de Koning, H.O. Huisman, J. Chem. Soc. Perkin I 1978, 980; I. Tömösközi, G. Galambos, G. Kovács, L. Gruber, Tetrahedron Lett. 1979, 1927; H. Gerlach, H. Wetter, Helv. Chim. Acta 57, 2307 (1974).
23. C.G. Kruse, A.C.V. Janse, V. Dert, A. van der Gen, J. Org. Chem. 44, 2916 (1979).
24. H. Kröper in: "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Sauerstoffverbindungen I, deel 3, p. 648 e.v. (1965).
25. I.T. Harrison, R. Grayshaw, T. Williams, A. Semenovski, J.H. Fried, Tetrahedron Lett. 1972, 5151.
26. N. Borworth, P.D. Magnus, J. Chem. Soc. Perkin I 1972, 943.
27. W.R. Roush, J. Amer. Chem. Soc. 100, 3599 (1978).
28. H.Y. Aboul-Enein, Synth. Comm. 4, 255 (1974).

29. G. Dittus in: "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Sauerstoffverbindungen I, deel 3, p. 402 (1965).
30. N. Shimitzu, P.D. Bartlett, J. Amer. Chem. Soc. 98, 4193 (1976); M. Malacria, J. Goré, J. Org. Chem. 44, 885 (1979).
31. D.D. Keane, W.I. O'Sullivan, E.H. Philbin, R.A. Simons, P.C. Teague, Tetrahedron 27, 3535 (1971); A.A. Jakubowski, F.S. Guziec, M. Tischler, Tetrahedron Lett. 1977, 2399.
32. K.K. Ogilvie, Can. J. Chem. 51, 3799 (1973).
33. M.S. Fieser en L.F. Fieser, Reagents for Organic Synthesis 4, 477 (1974).
34. M. Martin, M. Regitz en G. Maas, Liebigs Ann. Chem. 1978, 789.
35. E.J. Corey, J.W. Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
36. J.H. van Boom, J.D.M. Herscheid, C.B. Reese, Synthesis 1973, 169; N. Miyashita, A. Yoshikoshi, P.A. Grieco, J. Org. Chem. 42, 3272 (1977).
37. N.M. Schwartz en J.M. Blumbergs, J. Org. Chem. 29, 1976 (1964).
38. F. Reber, A. Lardon, T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 37, 45 (1954).
39. D.R. Kelly, S.M. Roberts, R.F. Newton, Synth. Comm. 9, 295 (1979).
40. N.A. Porter, J.D. Beyers, K.M. Holden, D.B. Menzel, J. Amer. Chem. Soc. 101, 4319 (1979).
41. W.H. Kruizinga en R.M. Kellogg, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1979, 286 en persoonlijke mededeling.
42. R.K. Crossland, K.L. Servis, J. Org. Chem. 35, 3195 (1970).
43. M. Stoll, A. Rouvé, Helv. Chim. Acta 18, 1087 (1935).
44. H. Meerwein in: "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Sauerstoffverbindungen I, deel 3, p. 24 (1965); N. Finch, J.J. Fitt, I.H.S. Hsu, J. Org. Chem. 40, 206 (1975) + referenties.
45. H. Kunz, P. Schmidt, Z. Naturf. 33b, 1009 (1978).
46. L.R. Smith, H.J. Williams, J. Chem. Ed. 56, 696 (1979) + referenties.
47. R.F.C. Brown, "Pyrolytic Methods in Organic Chemistry", Organic Chemistry 41, 28 (1980), Acad. Press, New York.
48. N. Clauson-Kaas, F. Limborg en K. Gleus, Acta Chem. Scand. 6, 531 (1952).
49. E.J. Corey, N.M. Weinshenker, T.K. Schaaf, W. Huber, J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969).

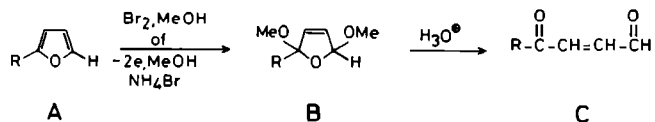
50. O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 40, 1242 (1957).
51. R. Bonjouklian, R.A. Ruden, *J. Org. Chem.* 42, 4095 (1977).
52. G.M. Kosolapoff, *J. Amer. Chem. Soc.* 68, 1103 (1946).
53. G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 90, 602 (1978).
54. P.A. Stadler, *Helv. Chim. Acta* 61, 1675 (1978).
55. R. Robinson, L.H. Smith, *J. Chem. Soc.* 1937, 371.
56. E.J. Lease, *J. Amer. Chem. Soc.* 55, 806 (1933).

SYNTHESE VAN PYRENOPHORINE VIA
2,5-DIHYDRO-2,5-DIMETHOXYFURAN DERIVATEN

3.1 INLEIDING

In hoofdstuk 1 (§ 1.4) is reeds aangegeven dat 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran derivaten dienst kunnen doen als synthetische equivalenten voor onverzadigde 1,4-diketonen. Deze dihydrofuran-verbindingen B zijn doorgaans gemakkelijk te verkrijgen uit furanen A door een oxidatieve methoxylering. Deze omzetting kan met broom in methanol of electrochemisch worden bewerkstelligd¹. De onverzadigde 1,4-di-carbonylverbindingen C kunnen door zure hydrolyse van de dihydrodimethoxyfuranen (afgekort DHDMF), dit zijn bis-acetalen, worden bereid (schema 3.1)².

Schema 3.1

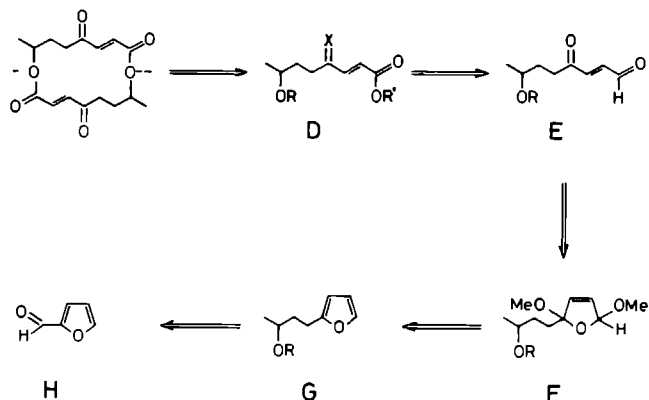


Het pyrenophorine bevat een γ -oxo- α,β -onverzadigde esterfunctie, in feite dus ook een onverzadigde 1,4-dicarbonylverbinding. Bij de juiste keuze van de substituent R in de verbinding C is de synthese van het (halve) pyrenophorine op basis van het concept dat is weergegeven in schema 3.1 zeer wel denkbaar. De retrosynthese van pyrenophorine via een DHDMF-derivaat F als sleutelintermediair is weergegeven in schema 3.2. Het halve pyrenophorine derivaat D (met of zonder beschermfuncties R, R' en X) lijkt toegankelijk te zijn uit het γ -oxo- α,β -onverzadigde aldehyde E door een oxidatiestap. Verbinding E op zijn beurt kan door hydrolyse uit DHDMF-derivaat F worden verkregen, terwijl F op de aangegeven wijze gerelateerd is aan de eenvoudige en goedkope uitgangsstof furfural H.

In het organisch-chemisch lab van de Nijmeegse Universiteit zijn er gunstige ervaringen verkregen met DHDMF-derivaten als precursor voor onverzadigde 1,4-dicarbonylverbindingen³. Daarom was er alle aanleiding om het syntheseplan zoals dat is weergegeven in

het retrosynthetisch schema 3.2 nader uit te werken.

Schema 3.2

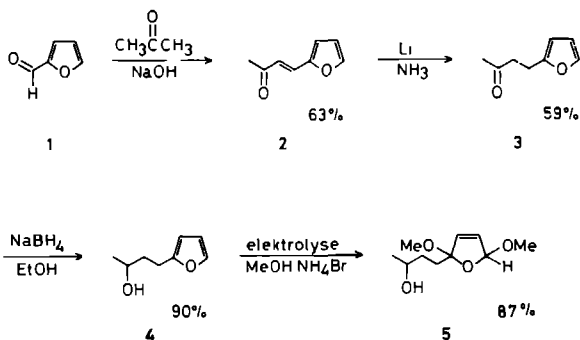


3.2 SYNTHESF VAN PYRENOPHORINE VIA DHDMF-DFRIVATEN

3.2.1 Bereiding van het halve pyrenophorine-derivaat 7-acetoxy-4-oxo-2-octeenzuur

Voor de bereiding van het benodigde DHDMF-derivaat van het type **F** (dit is verbinding **5**) is het reactieschema 3.3 gevolgd. In een gekruiste aldolcondensatie van furfural **1** met aceton wordt in

Schema 3.3

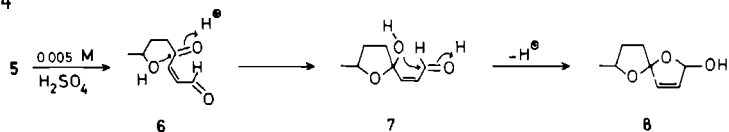


een opbrengst van 63% het furfuralaceton **2** verkregen⁴. Hoewel in de literatuur een reductie van het α,β -onverzadigde carbonylsysteem tot de overeenkomstige verzadigde hydroxy-verbinding met Raney-Nickel is beschreven voor de met **2** vergelijkbare verbinding, nl.

benzalaceton⁵ werd toch besloten om in het onderhavige geval de reductie in twee stappen uit te voeren. Reductie van de koolstof dubbele binding in 2 met lithium in vloeibare ammoniak⁶ levert het keton 3, waarna met behulp van natriumboorhydride dit keton wordt omgezet in de alcohol 4. Voor de bereiding van het DHDMF-derivaat 5 is gekozen voor de electrolysemethode vanwege de geringere kans op de vorming van halogeen-bevattende verontreinigingen, welke wel ontstaan bij de oxidatieve reactie met broom in methanol¹. Inderdaad verloopt deze electrochemische reactie volledig naar wens.

De zure hydrolyse van het DHDMF-derivaat dient bij voorkeur zo te verlopen dat in één keer *trans*-onverzadigde dicarbonyl verbinding ontstaat. De omzetting van verbinding 5 tot het keto-aldehyde 6 (schema 3.4) is problematisch. Behandeling met verdund zuur² leidt tot een product waarin volgens het infrarood-spectrum geen carbonyl-functie aanwezig is, echter wel een alkeen ($\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1}) en een hydroxylgroep ($\nu(\text{O}-\text{H})$ 3400 cm^{-1}). Mede met behulp van de ¹H-NMR gegevens kan worden vastgesteld dat er in plaats van het gewenste

Schema 3.4

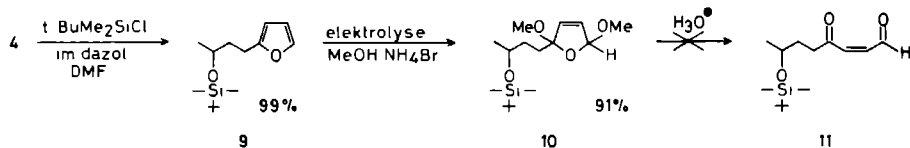


γ -keto-aldehyde 6 de vorming van de spiroverbinding 8 is opgetreden (schema 3.4). Het ontstaan van verbinding 8 kan worden verklaard door aan te nemen dat wél eerst de hydrolyse tot het 7-hydroxy-4-oxo-aldehyde 6 heeft plaatsgevonden, maar dat dit product door een intramoleculaire acetalisering via het hemi-acetaal 7 cycliseert op de in schema 3.4 aangegeven wijze. De *cis*-geometrie van het olefine 6 is waarschijnlijk de reden waarom de cyclisatie tot de spiroverbinding zo gemakkelijk plaatsvindt (Het complexe karakter van de patronen in het NMR-spectrum is goed te rijmen met de aanwezigheid van drie asymmetrische centra in lactol 8).

De ongewenste vorming van 8 maakt het noodzakelijk de 7-hydroxy functie te beschermen voordat tot hydrolyse van het DHDMF-derivaat wordt overgegaan. In eerste instantie werd gekozen voor de *tert*-butyldimethylsilyloxy-groep, aangezien deze gemakkelijk afsplits-

baar is met BF_3 -etheraat⁷ en toch voldoende zuur-stabiel om de hydrolyse van het DHDMF-derivaat met 0.005 M H_2SO_4 te overleven^{2,8}. De bereiding van silylether 9 verloopt kwantitatief, evenals de electrolyse tot de DHDMF-verbinding 10 (schema 3.5). Helaas bleek het

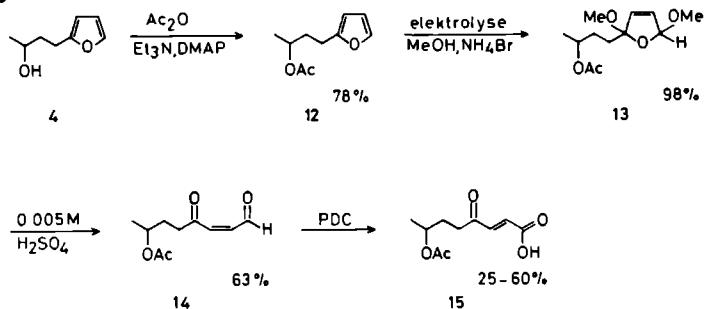
Schema 3.5



niet mogelijk de hydrolyse tot een keto-aldehyde te bewerkstelligen. Onder de gebruikelijke hydrolyse-omstandigheden (0.005 M H_2SO_4 in water/THF)² vindt geen omzetting plaats en gebruik van een hogere zuurconcentratie brengt ontleding van de silylether met zich mee. Een mogelijke oorzaak voor het falen van de DHDMF-hydrolyse is misschien de slechte oplosbaarheid van de verbinding 10 in het water/THF-milieu, als gevolg van de aanwezigheid van de sterk apolaire silylether. Verandering van oplosmiddel (dioxaan i.p.v. THF) of het gebruik van meer THF gaf eveneens slechte resultaten.

In tweede instantie werd de acetylgroep gekozen voor de bescherming van de hydroxy-functie op C-7 in 4. Deze groep werd gekozen ondanks het feit dat verwijdering ervan onder basische omstandigheden dient te geschieden en dat hiermede het gevaar van een intramoleculaire Michael-additie van de vrijgemaakte 7-OH-groep met het enon-systeem wordt gerisiceerd. Introductie van de acetylgroep op C-7 geschiedt door behandeling van hydroxy-verbinding 4 met azijnzuuranhydride en triethylamine in aanwezigheid van de katalysator 4-N,N-dimethylaminopyridine (DMAP)⁹ (schema 4.6). Electrochemische dimethoxylering van 12 geeft bijna kwantitatief het DHDMF-derivaat 13. De aanwezigheid van vier singlets in het NMR-spectrum van 13 voor de methoxy-protonen (bij ca. 3.2 ppm) wijst op de twee mogelijke isomeren die van elkaar verschillen in de onderlinge positie van de twee methoxy-groepen (*cis*- en *trans*-13). Hydrolyse van DHDMF-derivaat 13 met 0.005 M H_2SO_4 leidt probleemloos tot het 7-acetoxy-4-keto-aldehyde 14, dat op grond van de koppelingsconstante (12Hz) van de twee olefinische protonen in het NMR-spectrum waarschijnlijk de *cis*-geometrie bezit. Langere tijd staan van de verbinding

Schema 3.6



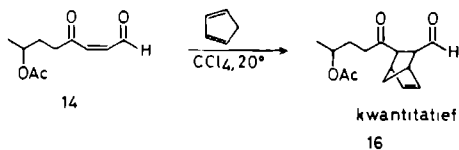
bij kamertemperatuur geeft aanleiding tot isomerisatie (waarschijnlijk o.i.v. licht) van de *cis*- naar de *trans*-verbinding. De koppelingsconstante van de olefinische protonen in de *trans*-isomeer bedraagt 16Hz, tevens is in vergelijking met de *cis*-isomeer een verschuiving van het signaal van het aldehyde-proton van δ 10.2 naar 9.7 ppm opgetreden.

De oxidatie van het α,β -onverzadigde aldehyde 14 tot het overeenkomstige carbonzuur 15 bleek meer problemen op te roepen dan op grond van literatuurgegevens voor vergelijkbare systemen werd verwacht. Het in een vergelijkbare situatie -bij de synthese van A 26771B¹⁰ -toegepast natriumchloriet (NaClO_2)¹¹, blijkt niet het gewenste resultaat op te leveren. Na de in de literatuur¹¹ genoemde reactietijd van 15 min. is er nog een aanzienlijke hoeveelheid van het aldehyde 14 in het reactiemengsel aanwezig (aangetoond met dunnelaag chromatografie). Na 60 min. is in het NMR-spectrum van het reactieproduct niet alleen het signaal van het aldehydeproton verdwenen, maar ook de olefinische protonen worden niet meer waargenomen. De aard van de producten werd niet verder geanalyseerd.

Na enig experimenteren bleek dat de oxidatie van aldehyde 14 nog het beste verliep met pyridiniumdichromaat (PDC)¹², ondanks het feit dat hierbij de reproduceerbaarheid te wensen overlaat (opbrengsten variëren van 25-60%). Een prettige bijkomstigheid is het feit dat tijdens de oxidatie een isomerisatie van het *cis*-olefine naar de *trans*-isomeer heeft plaatsgevonden. Deze isomerisatie blijkt uit de koppelingsconstante van de olefinische protonen in het ¹H-NMR-spectrum. Voor het carbonzuur 15 bedraagt deze waarde 16Hz.

Gezien de wisselende opbrengsten bij deze oxidatiestap werd tevens een andere benadering voor de omzetting van 14 in 15 onderzocht. Aangezien werd vermoed dat reacties met de reactieve dubbele binding in 14 en/of 15 debet zijn aan het minder vlotte verloop van de oxidatiereactie, werd deze eerst beschermd in een Diels-Alder-adduct met cyclopentadiëen¹³. Deze (4+2)-cycloadditie verloopt kwantitatief bij kamertemperatuur in 25 min. (schema 3.7). Na oxidatie van de aldehyde functie tot een carbonzuur zou via een thermische retro-Diels-Alder reactie (bij voorkeur m.b.v. flits vacuum pyrolyse, f.v.p.) de dubbele binding weer teruggevormd kunnen

Schema 3.7



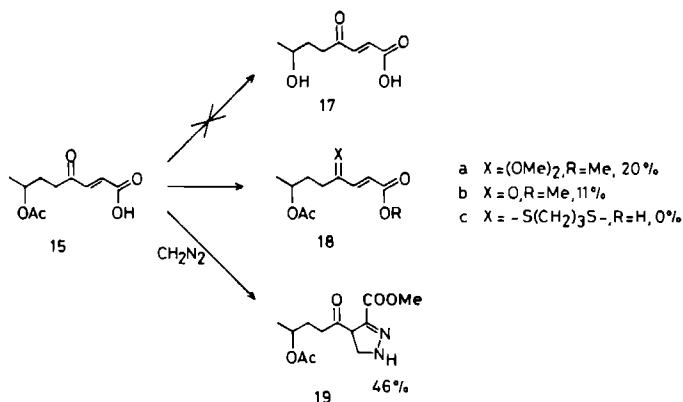
worden^{13,14}. Echter het Diels-Alder-adduct 16 is niet te oxideren tot het overeenkomstige carbonzuur met oxidantia zoals zilvercarbonaat (Ag₂CO₃)/Celite¹⁵, natriumchloriet (NaOCl₂)¹¹, zilveroxide (Ag₂O)/natriumcyanide (NaCN)¹⁶, pyridiniumdichromaat (PDC)¹² of kaliumpermanganaat (KMnO₄) en 18-kroon-6-ether in benzeen¹⁷. In alle gevallen worden niet-identificeerbare reactiemengsels gevonden.

3.2.2 Bescherming van de 4-oxo-functie in 7-acetoxy-4-oxo-2-octeen-zuur door acetalisering

Teneinde het 7-acetoxy-4-oxo-2-octeen-zuur 15 te kunnen overvoeren in het dilactolide pyrenophorine moet de acetaatfunctie op C-7 worden verzeept. Pogingen om deze acetaatgroep te hydrolyseren door een basische hydrolyse (kaliumhydroxide/methanol/water), zure hydrolyse (HCl/ethanol of *p*-tolueensulfonzuur/methanol), estersplitsing m.b.v. trimethylsilyljodide (Me₃SiI)¹⁸ of o.i.v. esterase¹⁹ (zie schema 2.24) leidden alle niet tot de gewenste verbinding 17²⁰ (schema 3.8). Uit hoofdstuk 2 is reeds bekend dat het γ-oxo-onverzadigde estersysteem in 15 een hoge reactiviteit bezit. De vermoedelijke reden voor het falen van de hydrolyse van de acetaatgroep in 15 is dan ook het optreden van reacties van de vrij-

gemaakte γ -hydroxyfunctie met het γ -oxo- α,β -onverzadigde carbonylsysteem (zie ook schema 3.4 en 3.11). Een mogelijkheid om deze problematiek te omzeilen is het deactiveren van de γ -ketogroep, bijv. door overvoering in een ketaalfunctie. Diverse methoden zijn geprobeerd om deze γ -ketogroep te beschermen. M.b.v. trimethylorthoformiaat in methanol met een katalytische hoeveelheid HCl-gas of *p*-tolueensulfonzuur wordt in maximaal 20% ketaalester 18a geïsoleerd naast 11% van de keto-ester 18b (schema 3.8). De door Takei²⁰ voor het met 14 vergelijkbare 4,7-dioxo-2-octeenzuur be-

Schema 3.8



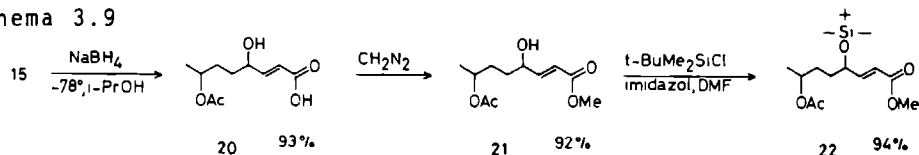
schreven methode met trimethylorthoformiaat in methanol in aanwezigheid van de ionenwisselaar Amberlyst 15 als zure katalysator geeft in het geheel geen identificeerbare producten. Het is trouwens opmerkelijk dat Takei²⁰ bij deze methode geen verestering van de carboxylfunctie waarneemt, terwijl dat juist in ons geval de belangrijkste reactie is. Ook het veel gebruikte DMF-acetaal²¹ leidt niet tot γ -ketalisering van 15. Uit het NMR-spectrum van het opgewerkte reactiemengsel blijkt dat de olefinische dubbele band verdwenen is. Dat gebeurt eveneens zeer snel bij een poging de γ -keto-functie te thioketaliseren met 1,3-propaandithiol/ AlCl_3 ²².

De reactiviteit van de dubbele binding in de γ -oxo- α,β -onverzadigde carboxyl-verbinding blijkt ook nog eens uit de vorming van het pyrazoline 19 in een reactie van 15 met diazomethaan bij een poging de methylester 18b te bereiden²³.

3.2.3 Bescherming van de 4-oxo-functie in 7-acetoxy-4-oxo-2-octeen- zuur door reductie

Een veel effectievere manier om het γ -ketozuur 15 om te zetten in een hanteerbare verbinding blijkt de reductie van de γ -keto-functie met natriumborhydride te zijn (schema 3.9). Een dergelijke reductie is in de literatuur toegepast op vergelijkbare structuureenheden in het macrolide Brefeldine A²⁴. In het onderhavige geval blijkt de keuze van het oplosmiddel zeer essentieel te zijn. Wordt i.p.v. isopropylalcohol het in de literatuur aanbevolen methanol gebruikt dan verloopt de reductie niet naar wens. Met de in schema 3.9 aangegeven methode kan het 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzuur 20 vrijwel kwantitatief worden verkregen, zonder dat een reactie van de koolstof dubbele binding interfereert. In deze γ -hydroxy-verbin-

Schema 3.9



ding 20 is de olefine-band reeds aanmerkelijk minder reactief dan in de γ -keto-verbinding 15, aangezien behandeling van 20 met diazomethaan zonder problemen de methylester 21 oplevert (vergelijk de vorming van pyrazoline 19 uit 15, schema 3.8).

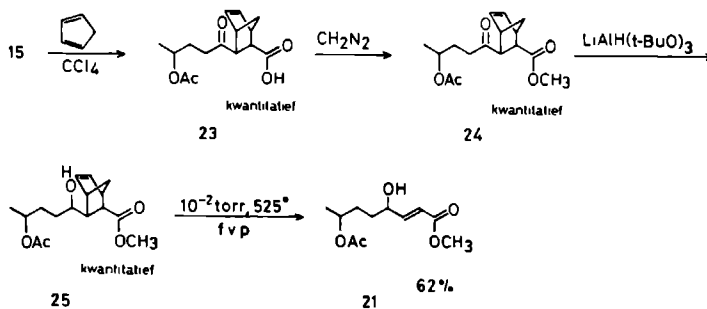
In feite is met de bereiding van de 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzure ester 21 aansluiting verkregen met de in hoofdstuk 2 uitgewerkte synthese van pyrenophorine. Ester 21 werd, zoals in hoofdstuk 2 is beschreven, ook bereid door bestraling van een epoxydiazomethylketon in methanol (schema 2.22). Via de silylether 22 werd de dilactonisatie tot een 16-ring-dilacton gerealiseerd (zie schema 2.24 en 2.27).

De overall-opbrengst aan pyrenophorine-precursor 22 via epoxydiazomethylketonen en via DHDMF-verbindingen bedraagt in beide gevallen circa 10%, echter de route van de electrochemische bereiding van de DHDMF-verbindingen verdient uit praktische overwegingen de voorkeur gezien het geringer aantal zuiveringen.

3.2.4 Bescherming van de 2-alkeenfunctie in 7-acetoxy-4-oxo-2-octeen- zuur door een Diels-Alder reactie met cyclopentadiëen.

Een geheel andere methode om het γ -oxo- α,β -onverzadigde carboxylsysteem in verbinding 15 te deactiveren is een blokkering van de olefine-binding d.m.v. een Diels-Alder met cyclopentadiëen¹³ (zie ook schema 3.7). De cyclo-additie van 15 met cyclopentadiëen verloopt vlot en kwantitatief (schema 3.10). Nu is de carbonzuur-functie zonder problemen te veresteren met diazomethaan (zie voor het contrast de vorming van 19 in schema 3.8). Voor de reductie van

Schema 3.10



de ketofunctie in 24 blijkt het sterisch gehinderde hydride $\text{LiAlH}(t\text{-BuO})_3$ de beste resultaten te geven. De aldus verkregen hydroxy-ester 25 kan door een flits-pyrolytische retro-Diels-Alder reactie worden omgezet in de hierboven reeds genoemde 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzuren methylester 21 (schema 3.9). Deze omweg naar genoemde verbinding 21 biedt ook de mogelijkheid om de 4-methylether van 21 te bereiden. In hoofdstuk 2 werd reeds aangegeven dat directe methylering van 21 niet lukte (schema 2.26). Deze methylether van 21 zou mogelijk licht kunnen werpen op het falen van de dilactonisatie van de 4-*tert*-butyldimethylsilylether van 4,7-dihydroxy-2-octeenzuur m.b.v. de cesiumcarbonaatmethode (zie schema 2.25). In hoofdstuk 2 werd gesuggereerd dat door de invloed van de grote silylethergroep op C-4 de lactonisatie sterisch wordt belemmerd. Helaas, pogingen om 25 te methyleren m.b.v. lithiumdiisopropylamide/methyljodide, zilveroxide/methyljodide²⁵ lukten evenmin als de directe verethering van 21. Slechts in het geval van diazomethaan- BF_3 zijn er aanwijzingen dat de 4-methylether wordt gevormd (ver-

schijnen van OCH_3 -signalen bij 3.3 ppm in het NMR-spectrum). Deze laatste methode geeft echter een gecompliceerd reactiemengsel, o.a. wegens polymerisatie van het diazomethaan o.i.v. BF_3 , waardoor zuivering zeer bemoeilijkt wordt. Misschien dat de sterische afscherming van de hydroxyfunctie in 25 door het bicyclohepteen-systeem nu sterk gaat meespelen bij de verethering van deze hydroxygroep.

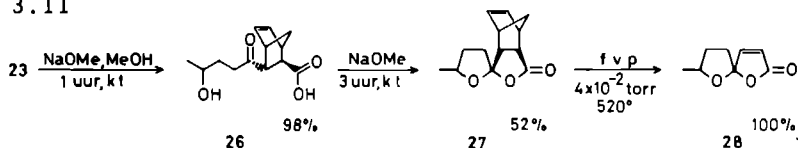
De omzetting van 25 in de *tert*-butyldimethylsilylether m.b.v. *tert*-butyldimethylsilylchloride/imidazol⁸ lukt evenmin, zeer waarschijnlijk om dezelfde reden (een silylether kan wel worden gemaakt van verbinding 21).

Voor de synthese van pyrenophorine kan het Diels-Alder-adduct van 7-hydroxy-4-oxo-2-octeenzuur eveneens als mogelijke precursor voor de dilactonisatie dienst doen. Na de vorming van het dilacton kan dan door een thermische demaskering de dubbele binding weer worden geregenereerd. Het aantrekkelijke van deze benadering zou kunnen zijn dat de γ -ketofunctie in het 7-hydroxy-4-oxo-2-octeenzuur niet beschermd behoeft te worden. Eerder is reeds aangegeven dat een dergelijke bescherming niet gemakkelijk is te realiseren (zie schema 3.8). Opgemerkt dient te worden dat de meeste literatuursyntheses van pyrenophorine en verwante verbindingen zoals vermicultine (zie § 2.1) uitgaan van γ -keto- α, β -onverzadigde zuren waarin de γ -ketogroep als een ketaal of thioketaal beschermd is. Deze beschermfunctie dient dan reeds in een vroeg stadium van de synthese van de lactonisatieprecursor te worden ingevoerd.

Voor een nadere uitwerking van bovengenoemde benadering van de synthese van pyrenophorine, werd getracht de acetaatfunctie in Diels-Alder-adduct 23 te verwijderen. Basische esterhydrolyse ($\text{KOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ of $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) geeft evenals zure hydrolyse (*p*-TosOH/MeOH) en het gebruik van esterase (zie schema 2.24) niet-definieerbare reactiemengsels. Met het trimethylsilyljodide¹⁸ als reagens voor de estersplitsing werden producten geïsoleerd die blijkens het NMR-spectrum geen olefinische protonen meer bevatten. Na aanvankelijke problemen bleek een omestering van het acetaat met natriummethoxide in methanol de aangewezen methode voor het verkrijgen van de vrije 7-hydroxy-functie. Daarbij is wel de reactietijd van groot

belang. Na één uur roeren bij kamertemperatuur wordt in kwantita-

Schema 3.11



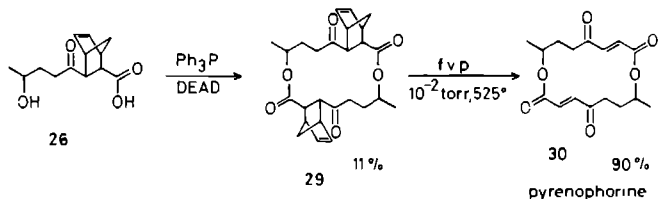
tieve opbrengst het hydroxy-zuur 26 gevormd, echter een langere reactietijd geeft aanleiding tot nevenreacties. Zo wordt na vier uur een product geïsoleerd, waaraan de spirostructuur 27 kon worden toegekend (schema 3.11). Een ondubbelzinnige bevestiging van deze structuur werd verkregen door het product 27 aan flitspyrolyse te onderwerpen. Hierbij ontstaat het in de literatuur²⁰ bekende onverzadigde spirolacton 28. De vorming van 27 vertoont sterke gelijk-nis met die van het spirolacton 8 dat wordt gevormd door een intra-moleculaire ketaliseringsreactie (schema 3.4) van *cis*-7-hydroxy-4-oxo-2-octenal 6. De voor de sluiting van de tweede vijf-ring gunstige *cis*-geometrie is in 6 en ook in 7 (zie schema 3.4) reeds aanwezig; echter in het geval van de ringsluiting van 26 tot spiro-verbinding 27 is de ruimtelijke oriëntatie van de substituenten aan het bicyclohepteenskelet (*trans*) ongunstig. Verondersteld wordt dat onder de basische condities van de omestering van 23 naar 26 een epimerisatie optreedt, waarna spirolactonisatie kan plaatsvinden.

3.2.5 Dilactonisatie van het halve pyrenophorine-derivaat

3-(4-hydroxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen-2-carbonzuur

Het op de in schema 3.11 aangegeven wijze verkregen hydroxy-carbonzuur 26 werd aan dilactonisatie onderworpen. Behandeling van deze verbinding 26 met trifenylfosfine/diethylazodicarboxylaat (DEAD) volgens Mitsunobu²⁶ (zie schema 2.27 en 2.28 voor het mechanisme) en chromatografie van het reactiemengsel leverde in 11% op-

Schema 3.12



brengt het dilacton 29. De flitspyrolytische afsplitsing van cyclo-

pentadiëen onder vorming van pyrenophorine 30 verloopt in een opbrengst van 90% (schema 3.12). Ook in dit geval bestaat het pyrenophorine uit een mengsel van de meso- en d,l-isomeren.

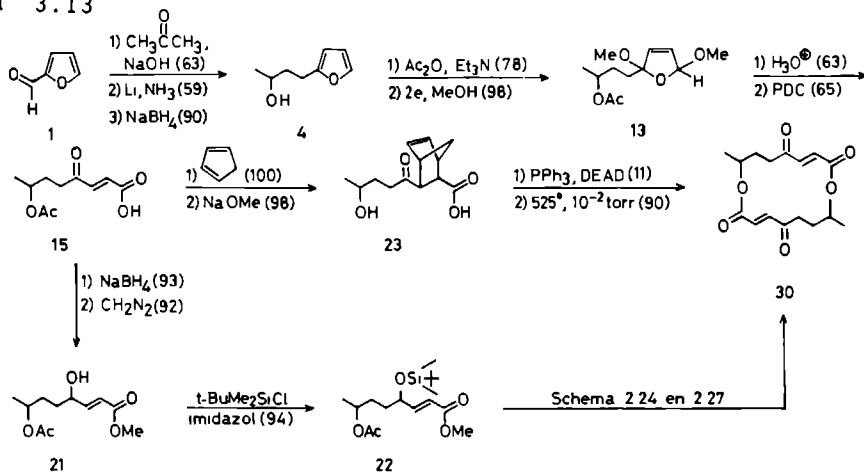
3.3 SAMENVATTENDE OPMERKINGEN

In schema 3.13 is de synthese van pyrenophorine 30 uitgaande van furfural samengevat. In enkele eenvoudige stappen is uit furfural het 7-acetoxy-4-oxo-2-octeenzuur 15 te bereiden. Een essentiële stap hierbij is de electrochemische methoxylering van een furan-derivaat tot 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran 13. Voor de verdere omzetting van het als acetaat beschermde "halve"-pyrenophorine 15 in het 16-ring dilacton 30 dient deze beschermfunctie verwijderd te worden. Daartoe is het noodzakelijk het γ -oxo- α,β -onverzadigde systeem eerst te deactiveren. Dit kan in principe op drie manieren gebeuren: allereerst door acetalisering van de γ -ketofunctie; ten tweede door reductie van de ketofunctie tot een hydroxygroep en ten derde door maskering van de koolstof dubbele binding m.b.v. een Diels-Alder reactie met cyclopentadiëen.

De ketalisering van 15 blijkt slechte resultaten op te leveren (max. 20% van het gewenste product).

Reductie van de γ -ketogroep in 15 verloopt kwantitatief onder zorgvuldig gekozen reactie-omstandigheden. Aldus wordt 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzure methylester 21 verkregen, een verbinding die ook werd bereid door een fotochemische omlegging van een epoxy-

Schema 3.13



diazomethylketon (hoofdstuk 2). Opgemerkt dient nog te worden dat, zoals in hoofdstuk 2 beschreven, de 4-hydroxy-verbinding 21 door een oxidatie met PCC kon worden omgezet in de methylester van 15. Op deze wijze zijn de beide syntheseroutes, nl. die via epoxy-diazomethylketonen en via een DHDMF-derivaat, aan elkaar gekoppeld door de verbinding 21.

De derde deactiveringsmethode, de Diels-Alder reactie van de koolstof dubbele binding in 15 met cyclopentadiëen, leidt tot een adduct waarin, onder speciale condities, de 7-acetaatfunctie kan worden omgezet in de hydroxylgroep.

Dilactonisatie van het aldus verkregen hydroxycarbonzuur 26 verloopt succesvol, waarna de beide dubbele bindingen in het dilacton worden ingevoerd via een flitspyrolytische retro-Diels-Alder reactie en het pyrenophorine wordt gevormd.

Samenvattend blijken voor de in dit hoofdstuk beschreven synthese van pyrenophorine twee technieken van groot belang te zijn, nl. de electrochemische methoxylering van furanen en de flitspyrolytische retro-Diels-Alder reactie.

3.4 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De algemene opmerkingen gemaakt in § 2.4 gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven.

A. 4-furyl-3-buteen-2-on 2

Aan een mengsel van 48 g (0.5 mol) vers gedestilleerde furfural (kpt. 54^o/2 torr) en 400 ml water werd bij 10^o al roerende achtereenvolgens 67 g (1.15 mol) zuivere aceton en 10 ml NaOH-oplossing (33%) toegedruppeld. Na 4 uur roeren op kamertemperatuur werd het reactiemengsel aangezuurd tot pH 5 met 10% H₂SO₄ en geëxtraheerd met chloroform (6x50 ml). De verzamelde organische lagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. De resterende 70 g bruine olie werd gedestilleerd. Opbrengst 43.05 g (0.32 mol, 63%) 4-furyl-3-buteen-2-on 2, kpt. 59^o/0.5 torr (lit.⁴ 114-118^o/10 torr), smpt. 37-38^o (lit.⁴ 37-39^o). R_f(SiO₂) 0.31 in ether. IR (KBr): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1665, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 2.29 (3H, s, CH₃); 6.45 (1H, dxd, OCH=CH-CH, J 1.5 en 3Hz); 6.58 (1H, d, C(3)H, J 16Hz); 6.65

(1H, d, OCH=CH-CH, J 3Hz); 7.25 (1H, d, C(4)H, J 16Hz); 7.46 (1H, d, OCH=CH-CH, J 1.5Hz) ppm.

B. 4-furyl-2-butanon 3

In een op -78° gekoelde driehalskolf van 1000 ml werden ca. 700 ml vloeibare ammoniak gecondenseerd. Vervolgens werd in een stikstofatmosfeer zoveel lithium toegevoegd tot de oplossing blauwkleurde. Hierna werd nog eens 4.0 g (0.57 mol) lithium toegevoegd. Nadat het metaal volledig was opgelost werd in een periode van 30 min. een mengsel van 25.27 g (0.186 mol) 4-furyl-3-buteen-2-on en 13.76 g (0.186 mol) *tert*-butylalcohol in 100 ml droge ether toegevoegd en na 30 min. roeren 50 g NH_4Cl en 150 ml ether. Het reactiemengsel werd vervolgens overnacht op kamertemperatuur gebracht, waarbij de ammoniak verdampte. Na toevoegen van 200 ml water aan het residu werd geëxtraheerd met ether (4x100 ml). De gecombineerde etherlagen werden gewassen met 6% HCl-oplossing, een verzadigde NaHCO_3 -oplossing, een verzadigde NH_4Cl -oplossing, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Door destillatie van het residu werd 15.24 g (0.11 mol, 59%) 4-furyl-2-butanon 3 verkregen. Kpt. $48^{\circ}/0.9$ torr (lit.²⁷ $100-104^{\circ}/23$ torr). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.37 in diisopropylether. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.11 (3H, s, CH_3CO); 2.57-3.02 (4H, m, CH_2CH_2); 5.94 (1H, d, OCH=CH-CH, J 3Hz); 6.21 (1H, dxd, OCH=CH-CH, J 1.5 en 3Hz); 7.21 (1H, d, OCH=CH-CH, J 1.5 Hz) ppm.

C 4-furyl-2-butanol 4

Aan een oplossing van 16.27 g (0.118 mol) keton 3 in 200 ml ethanol werd bij kamertemperatuur 4.91 g (0.130 mol) natriumborhydride toegevoegd. Na 2 uur roeren werd de ethanol *in vacuo* afgedampt en aan het residu 200 ml water toegevoegd. Vervolgens werd de waterlaag met 2N HCl op pH 3-4 gebracht en geëxtraheerd met ether (4x100 ml). De gezamenlijke etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -oplossing, een verzadigde NH_4Cl -oplossing, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Er bleef 14.87 g (0.106 mol, 90%), volgens het NMR-spectrum zuiver, 4-furyl-2-butanol 4 over²⁸; $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.28 in diisopropylether. IR (film): $\nu(\text{O-H})$

3360 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.23 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.62-2.06 (2H, m, $\text{C}(3)\text{H}_2$); 2.2 (1H, br s, OH); 2.72 (2H, t, $\text{C}(4)\text{H}_2$, J 8Hz); 3.6-4.0 (1H, m, CH_3CH); 5.94 (1H, d, $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$, J 3Hz); 6.24 (1H, dxd, $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$, J 1.5 en 3Hz); 7.25 (1H, d, $\text{OCH}=\text{CH}-\text{CH}$, J 1.5Hz) ppm.

D. *2,5-dimethoxy-2-(3-hydroxybutyl)-2,5-dihydrofuran* 5

In een dubbelwandig reactievat werden 3.0 g (0.021 mol) 4-furyl-2-butanol 4 en 2.5 g (0.026 mol) ammoniumbromide (NH_4Br) opgelost in 70 ml zuivere en droge methanol. Na afkoelen tot -25° werd door de oplossing onder roeren gedurende 90 min. een stroom geleid van 0.75 A (1.13 AmH; theoretische stroomdoorvoer: $2 \times 26.7 \times 0.021 = 1.14$ AmH). Nadat het reactiemengsel op kamertemperatuur was gekomen, werd 1.6 g (0.03 mol) natriummethoxide toegevoegd en de methanol *in vacuo* afgedampt m.b.v. de rotatieverdamper. Aan het residu werd ether toegevoegd en na drogen op MgSO_4 en indampen resteerde 3.70 g (0.018 mol, 87%) 5 als een lichtgele olie, die zonder verdere zuivering in een hydrolyse-reactie werd gebruikt (experiment E). $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.16 in diisopropylether/methanol 96:4. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3500, $\nu(=\text{C}-\text{H})$ 3090, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1632 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.13-1.50 (3H, m, CH_3CH); 1.75-2.28 (4H, m, CH_2CH_2); 2.38 (1H, br s, OH); 3.09, 3.17, 3.42 en 3.47 (6H, 4xs, OCH_3); 4.02-4.62 (1H, m, CH_3CH); 5.43-6.18 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}$ en CHOMe) ppm.

E. *Hydrolyse van 5. Vorming van 2-hydroxy-7-methyl-1,5-dioxa-spiro-[4,4]-non-3-een* 8

Aan een oplossing van 230 mg (ca. 1.1 mmol) ongezuiverde dihydrofuranverbinding 5 (experiment D) in 1 ml THF werd 10 ml 0.005 M H_2SO_4 toegevoegd². Na 35 min. roeren op kamertemperatuur werd het reactiemengsel geëxtraheerd met chloroform (3x20 ml). Na wassen van de verzamelde organische lagen met een NaHCO_3 -oplossing werd gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Er resteerde 165 mg olie. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.14 in diisopropylether/methanol 96:4. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3450, $\nu(=\text{C}-\text{H})$ 3095, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.95-3.55 (7H, m, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_2$, CH_3CH als 3xd op 1.21, 1.34 en

1.35, J 6Hz); 3.98-4.67 (2H, m, CHOH en CH₃CH); 5.38-6.40 (3H, m, CH=CH-CHOH) ppm.

F. 2-(3-*tert*-butyldimethylsilyloxybutyl)-furan 9

Een mengsel van 700 mg (5 mmol) hydroxyverbinding 4, 1.0 g (6.6 mmol) *tert*-butyldimethylsilylchloride en 850 mg (12.5 mmol) imidazol in 10 ml DMF werd gedurende 20 uur op kamertemperatuur geroerd⁸. Na toevoegen van 25 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing werd met pentaan geëxtraheerd (6x50 ml). Na drogen op MgSO₄ en indampen resteerde 1.26 g (4.96 mmol, 99%), volgens het NMR-spectrum zuivere, silylether 9. R_t (10% UCW, 150^o) 70 sec. IR (film): ν (Si-CH₃) 1255 en 835 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.03 (6H, s, CH₃Si); 0.90 (9H, s, *t*-BuSi); 1.16 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.56-1.93 (2H, m, C(3)H₂); 2.66 (2H, t, C(4)H₂, J 8Hz); 3.6-4.0 (1H, m, CH₃CH); 5.93 (1H, d, OCH=CH-CH, J 3Hz); 6.23 (1H, dxd, OCH=CH-CH, J 1.5 en 3Hz); 7.22 (1H, d, OCH=CH-CH, J 1.5Hz) ppm.

G. 2-(*s*-*tert*-butyldimethylsilyloxybutyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran 10

Analoog aan experiment D werd uitgaande van 1.26 g (4.96 mmol) furanderivaat 9 1.425 g (4.5 mmol, 91%), volgens het NMR-spectrum zuivere, dihydrofuranverbinding 10 geïsoleerd. IR (film): ν (C=C) 1630, ν (Si-CH₃) 1255 en 835 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 0.02 (6H, s, CH₃Si); 0.86 (9H, s, *t*-BuSi); 1.08 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.17-2.03 (4H, m, CH₂CH₂); 3.05, 3.13, 3.37 en 3.43 (6H, 4xs, OCH₃); 3.55-3.97 (1H, m, CH₃CH); 5.39 en 5.68 (1H, 2xs, OCHOCH₃); 5.82 en 5.97 (2H, ABq, CH=CH, J 6Hz) ppm.

H. 2-(3-acetoxyl-butyl)-furan 12

Aan een mengsel van 15.18 g (0.108 mol) 4-furyl-2-butanol 4, 16.4 g (0.162 mol) triethylamine en 2.64 g (0.022 mol) 4-N,N-dimethylaminopyridine (DMAP)⁹ in 100 ml droge dichloormethaan werd 13.81 g (0.135 mol) azijnzuuranhydride toegedruppeld. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur werd 100 ml ether en 100 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing toegevoegd. De etherlaag werd af-

gescheiden en de waterlaag nog twee maal geëxtraheerd met 50 ml ether. De gezamenlijke etherlagen werden resp. gewassen met 2N HCl, NH₄Cl-oplossing, NaHCO₃-oplossing en water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Vacuümdestillatie van het residu gaf 15.36 g (0.083 mol, 78%) acetaat 12. R_f(SiO₂) 0.48 in diisopropylether/methanol 98:2. R_t (10% UCW, 170^o) 113 sec., kpt. 77-78^o/2 torr. IR (film): ν(C=O) 1735 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.24 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.79-2.12 (5H, m, C(3)H₂ en CH₃CO als s op 2.00); 2.65 (2H, t, C(4)H₂, J 8Hz); 4.7-5.1 (1H, m, CH₃CH); 5.96 (1H, d, O-CH=CH-CH, J 3Hz); 6.23 (1H, dxd, O-CH=CH-CH, J 1.5 en 3Hz); 7.24 (1H, d, O-CH=CH-CH, J 1.5Hz) ppm.

I. *2-(3-acetoxybutyl)-2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuran* 13

Analoog aan experiment D werd uitgaande van 11.01 g (0.061 mol) furanverbinding 12 14.5 g (0.059 mol, 98%) DHDMF-derivaat 13 verkregen. R_f(SiO₂) 0.40 in diisopropylether/methanol 98:2. IR (film): ν(C=O) 1735, ν(C=C) 1630 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.21 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.5-1.9 (4H, m, CH₂CH₂); 1.98 (3H, s, CH₃CO); 3.07, 3.15, 3.42 en 3.47 (6H, 4xs, OCH₃, ratio 1:1); 4.65-5.07 (1H, m, CH₃CH); 5.42 en 5.70 (1H, br s, OCHOCH₃, ratio 1:1); 5.83 en 6.02 (2H, ABq, J 6Hz) ppm.

J. *7-7-acetoxy-4-oxo-2-octenal* 14

Een mengsel van 11.75 g (48.2 mmol) DHDMF-verbinding 13, 7 ml THF en 300 ml 0.005 M H₂SO₄ werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd². Na extractie met chloroform (6x100 ml) werden de gezamenlijke chloroformlagen gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing, water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Er resteerde 8.59 g oranje-gele olie die volgens het NMR-spectrum 70% aldehyde 14 bevatte (opbrengst ± 30 mmol, 63%). Dit werd zonder verdere zuivering gebruikt voor de bereiding van het zuur 15. R_f(SiO₂) 0.11 in diisopropylether/methanol 98:2. IR (film): ν(C=O) 1730 en 1685, ν(C=C) 1615 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.25 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.72-2.27 (5H, m, C(6)H₂ en CH₃CO als s bij 2.00); 2.67 (2H, t, C(5)H₂, J 7Hz); 4.71-5.15 (1H, m, CH₃CH); 6.15 (1H, dxd, C(2)H, J 7 en 12Hz); 6.91 (1H, d, C(3)H, J 12Hz); 10.20 (1H, d, CH=O,

J 7Hz) ppm. De koppelingsconstante van 12Hz duidt op de *cis*-geometrie van het olefine.

K. *7-acetoxy-4-oxo-2-octeenzuur* 15

Volgens een voorschrift van Corey en Schmidt¹² werd pyridiniumdichromaat (PDC) bereid: in een bekglas van 100 ml werd 10.0 g (0.10 mol) chromtrioxide (CrO₃) opgelost in 10 ml water. Na afkoeling tot 5-10^o werd portiegewijs 8.1 ml pyridine toegevoegd, waarbij vaste stof ontstond. Er werd 40 ml zuivere aceton toegevoegd en 3 uur geroerd bij -20^o, waarna de vaste stof werd afgefiltreerd. Na wassen met koude aceton werd het oranjekleurig PDC in een vacuümexsiccator boven silicagel gedroogd. Opbrengst 15.68 g (0.040 mol, 80%).

Bereiding van het carbonzuur 15

Een mengsel van 4.0 g ruwe aldehyde 14 (uit 22.4 mmol 13) en 15 g (40 mmol) PDC in 70 ml DMF werd 5 uur geroerd bij kamertemperatuur. Na toevoegen van 100 ml verzadigde NaHCO₃-oplossing werd de waterlaag gewassen met 3x100 ml ether. Na aanzuren met 2N HCl tot pH 3.5 werd geëxtraheerd met ether (6x100 ml). De gezamenlijke etherlagen werden gewassen met water van pH 3.5 (8x50 ml) om resten DMF te verwijderen, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Er resteerde 2.10 g olie, die spoedig kristalliseerde, smpt. 66-67.5^o (chloroform/hexaan). Opbrengst 9.8 mmol (43%). In verschillende experimenten varieerde de opbrengst van 25-60%. IR (film): $\nu(\text{COOH})$ 2200-3700, $\nu(\text{C-H})$ 3070, $\nu(\text{C=O})$ 1660-1730 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.27 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.6-2.1 (5H, m, C(6)H₂ en CH₃CO als s bij 2.02); 2.68 (2H, t, C(5)H₂); 4.7-5.1 (1H, m, CH₃CH); 6.63 (1H, d, C(2)H, J 16Hz); 7.10 (1H, d, C(3)H, J 16Hz); 8.3 (1H, br s, COOH) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

L. *2-formyl-3-(4-acetoxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen* 16

Aan 512 mg (2.59 mmol) aldehyde 14 in 20 ml tetrachloorkoolstof werd bij kamertemperatuur 2 g (ca. 30 mmol) vers gekraakt cyclopentadiën²⁹ toegevoegd. Na 25 min. roeren werd het oplosmiddel

en de overmaat cyclopentadiëen aan de rotatieverdamer afgedampt. Er bleef 647 mg gele olie over die instabiel bleek te zijn en zonder verdere zuivering werd gebruikt in pogingen om het te oxideren tot zuur 23. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 en 1710 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.20 (3H, 2d, CH_3CH , J 6Hz); 1.45-2.20 (7H, m, CH_3CHCH_2 , C(7) H_2 als t bij 1.80 (J 6Hz) en CH_3CO als s bij 2.03); 2.32-3.76 (6H, m, C(1) H , C(2) H , C(3) H en C(4) H en CH_2CO als t bij 2.50 (J 6Hz)); 4.60-5.15 (1H, m, CH_3CH); 5.85-6.52 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$); 9.38 (1H, d, $\text{CH}=\text{O}$, J 4Hz) ppm.

M. *7-acetoxy-4,4-dimethoxy-2-octeenzure methylester* 18a

Een mengsel van 237 mg (1.63 mmol) ketozuur 15, 2 ml methanol, 2 ml trimethylorthoformiaat en 0.1 ml gec. HCl in methanol werd gekookt onder terugvloeiing. Na 2 dagen was er volgens GLC geen toename van 18a meer (10% UCW, 180^o, R_t 132 sec.). Na toevoegen van NaHCO₃ werd het reactiemengsel ingedampt, aan het residu water toegevoegd en geëxtraheerd met ether (3 x 50 ml). De gezamenlijke etherlagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO₃-oplossing en water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. De resterende 405 mg olie werd gezuiverd door chromatografie met 5 TLC-platen (0.5 mm SiO₂, elutie met diisopropylether). Geïsoleerd werd 88 mg (0.32 mmol, 20%) acetaalester 18a en 40 mg (0.17 mmol, 11%) keto-ester 18b.

Dimethoxy-acetaalester 18a: R_f(SiO₂) 0.40 in diisopropylether. R_t (10% UCW, 180^o) 132 sec. R_t (10% SE 30, 250^o) 80 sec. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1660 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.25 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.3-1.9 (4H, m, CH_2CH_2); 2.01 (3H, s, CH_3CO); 3.17 (6H, s, (OCH₃)₂); 3.76 (3H, s, COOCH₃); 4.63-5.07 (1H, m, CH_3CH); 6.22 (1H, d, C(2) H , J 16Hz); 6.72 (1H, d, C(3) H , J 16Hz) ppm. Massa: m/e 243 (M⁺-OMe); 159 (100%, C(OMe)₂CH=CHCOOMe).

Keto-ester 18b: R_f(SiO₂) 0.55 in diisopropylether. R_t (10% UCW, 180^o) 90 sec. R_t (10% SE 30, 250^o) 68 sec. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1728 en 1700, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1635 (ω) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.73-2.13 (5H, m, C(6) H_2 en CH_3CO als s bij 1.97); 2.64 (2H, t, C(5) H_2 , J 7.5Hz); 3.79 (3H, s, COOCH₃); 4.68-5.15 (1H, m, CH_3CH); 6.59 (1H, d, C(2) H , J 16Hz); 7.00 (1H, d, C(3) H , J 16Hz) ppm.

N. 4-(4-acetoxy-2-oxo-pentyl)-3-carbomethoxy- Δ^2 -pyrazoline 19

Aan een oplossing van 214 mg (1 mmol) ketozuur 15 in 3 ml ether werd 10 ml (ca. 3 mmol) etherische diazomethaanoplossing toegevoegd. Na 10 min. roeren bij kamertemperatuur was de reactie volgens TLC volledig en werd het oplosmiddel afgedampt. Er bleef 250 mg bruine olie over die chromatografisch werd gezuiverd (0.5 mm SiO₂, elutie met diisopropylether/methanol 92:8). Opbrengst 125 mg (0.46 mmol, 46%) pyrazoline 19 als gele olie. R_f(SiO₂) 0.08 in diisopropylether. IR (film): ν (N-H) 3375, ν (C=O) 1728, ν (C=C) 1655 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.22 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.7-2.1 (5H, m, CH₂CH₂C=O en CH₃CO als s bij 1.98); 2.82 (2H, t, CH₂C=O, J 7.5Hz); 3.67 (3H, s, COOCH₃); 3.73-4.08 (3H, m, C(4)H en C(5)H₂); 4.60-5.03 (1H, m, CH₃CH); 6.48 (1H, br s, NH)ppm.

O. 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzuur 20

Aan een oplossing van 214 mg (1 mmol) ketozuur 15 in 2 ml 2-propanol werd bij -78^o 50 mg (1.3 mmol) NaBH₄ toegevoegd. Na 24-26 uur staan bij -78^o werd het reactiemengsel op kamertemperatuur gebracht en uitgestort in 10 ml water van pH 2. Na de hydrolyse werd NaHCO₃ toegevoegd en de 2-propanol aan de rotatieverdamer *in vacuo* verwijderd. De waterlaag werd weer aangezuurd tot pH 3.5 en geëxtraheerd met chloroform/ethylacetaat 2:3 (3x25 ml). Na drogen op MgSO₄ en indampen van de organische lagen bleef 200 mg (0.93 mmol, 93%), volgens het NMR-spectrum zuiver, hydroxyzuur 20 over. Bij reactietijden langer dan 28 uur, ontstonden niet-identificeerbare bijproducten en korter dan 24 uur gaf onvolledige reacties. IR (film): ν (COOH) 2400-3700, ν (C=O) 1700 (br) CM⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.22 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.47-1.80 (4H, m, CH₂CH₂); 2.01 (3H, s, CH₃CO); 4.15-4.45 (1H, m, CHOH); 4.70-5.10 (1H, m, CH₃CH); 5.99 (1H, d, C(2)H, J 16Hz); 6.98 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz); 7.5 (2H, br s, OH en COOH) ppm.

P. 7-acetoxy-4-hydroxy-2-octeenzure methylester 21

i. uit het zuur 20

Een oplossing van 109 mg (0.5 mmol) hydroxyzuur 20 in 10 ml droge

ether werd behandeld met een etherische diazomethaanoplossing (10 ml 0.3M). Na 25 min. roeren bij kamertemperatuur werd stikstof doorgeleid om resten diazomethaan te verwijderen. De oplossing werd achtereenvolgens gewassen met een verzadigde NaHCO_3 -, een NH_4Cl -oplossing en water. Na drogen op MgSO_4 en indampen resteerde 105 mg olie, volgens het NMR-spectrum zuivere, methylester 21. Opbrengst 0.46 mmol (92%). R_t (10% SE 30, 250°) 47 sec. De IR- en NMR-spectra waren identiek aan die van verbinding 27a uit hoofdstuk 2 (schema 2.22). IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3450 (br), $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.25 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.08-1.80 (4H, m, CH_2CH_2); 2.01 (3H, s, CH_3CO); 3.61-3.90 (4H, m, OH en OCH_3 als s bij 3.71); 4.13-4.47 (1H, m, $\text{C}(4)\text{H}$); 4.72-5.08 (1H, m, CH_3CH); 6.01 (1H, d, $\text{C}(2)\text{H}$, J 16Hz); 6.90 (1H, dxd, $\text{C}(3)\text{H}$, J 4.5 en 16Hz) ppm.

ii. flitspyrolytisch uit het Diels-Alder-adduct 25

Diels-Alder-adduct 25 (experiment T) (64 mg, 0.22 mmol) werd bij een voorverwarming van 80° , 10^{-2} torr en een oventemperatuur van 525° gepyrolyseerd. Er werd 31 mg (0.13 mmol, 62%), volgens het NMR-spectrum zuivere, α, β -onverzadigde ester 21 geïsoleerd.

IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3500, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.25 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.45-1.83 (4H, m, CH_2CH_2); 2.00 (3H, s, CH_3CO); 2.95 (1H, br s, OH); 3.70 (3H, s, OCH_3); 4.1-4.4 (1H, m, $\text{C}(4)\text{H}$); 4.67-5.17 (1H, m, CH_3CH); 6.00 (1H, dxd, $\text{C}(2)\text{H}$, J 1.5 en 16Hz); 6.88 (1H, dxd, $\text{C}(3)\text{H}$, J 4.5 en 16Hz) ppm. De koppelingsconstante van 16Hz duidt op de *trans*-geometrie.

Q. *7-acetoxy-4-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-octeenzure methylester 22*

Analoog aan experiment F, hoofdstuk 3, en experiment R, hoofdstuk 2, werd de 4-hydroxy-methylester 21 omgezet in de 4-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-methylester 22. Opbrengst: 94%. De spectra waren identiek aan die van verbinding 28a in hoofdstuk 2 (schema 2.22). R_t (10% UCW, 180°) 320 sec. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1655 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.06 (6H, s, CH_3Si); 0.95 (9H, s, *t*-BuSi); 1.22 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.45-1.75 (4H, m, CH_2CH_2); 2.03 (3H, s, CH_3CO); 3.74 (3H, s, OCH_3); 4.19-4.43 (1H, m,

C(4)H); 4.68-5.09 (1H, m, CH₃CH); 5.98 (1H, dxd, C(2)H, J 1.5 en 16Hz); 6.88 (1H, dxd, C(3)H, J 4.5 en 16Hz) ppm.

R. *3-(4-acetoxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen-2-carbonzuur* 23

Aan een oplossing van 1.100 g (5.14 mmol) onverzadigd carbonzuur 15 in 20 ml tetrachloorkoolstof werd bij kamertemperatuur 2.64 g (40 mmol) vers gekraakt cyclopentadiëen²⁹ toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur werd het oplosmiddel en de overmaat cyclopentadiëen *in vacuo* afgedampt met de rotatieverdamper. Er resteerde 1.445 g (kwantitatief), volgens het NMR-spectrum zuiver, Diels-Alder-adduct 23, dat zonder verdere zuivering werd gebruikt. IR (film): $\nu(\text{COOH})$ 2260-3700, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1700 (br) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.22 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.37-1.97 (4H, m, CH₃CHCH₂ en C(7)H₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 2.33-3.52 (6H, m, CH₂CO en C(1)H, C(2)H, C(3)H en C(4)H); 4.71-5.11 (1H, m, CH₃CH); 5.85-6.37 (2H, m, CH=CH); 10.43 (1H, br s, COOH) ppm.

S. *3-(4-acetoxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen-2-carbonzure methylester* 24

Toevoegen van een overmaat etherische diazomethaan-oplossing aan een oplossing van het zuur 23 in ether gaf na wassen van het reactiemengsel met een verzadigde NH₄Cl-oplossing en water, drogen op MgSO₄ en indampen in kwantitatieve opbrengst methylester 24. R_t (10% UCW, 200⁰) 170 sec. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.26 in diisopropyl-ether. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 en 1708 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.23 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.33-1.97 (4H, m, CH₃CHCH₂ en C(7)H₂); 2.02 (3H, s, CH₃CO); 2.36-3.47 (6H, m, CH₂CO en C(1)H, C(2)H, C(3)H en C(4)H); 3.61 en 3.68 (3H, 2xs, OCH₃); 4.65-5.11 (1H, m, CH₃CH); 5.86-6.37 (2H, m, CH=CH) ppm. Massa: m/e 293 (M^+-1); 168 (100%).

T. *3-(4-acetoxy-1-hydroxy-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen-2-carbonzure methylester* 25

Aan een oplossing van 125 mg (0.43 mmol) ketoverbinding 24 in 5 ml ether werd 375 mg (1.48 mmol) LiAlH(*t*-BuO)₃ toegevoegd.

De reactie werd gevolgd m.b.v. GLC (10% UCW, 200⁰) op het verdwijnen van de uitgangsstof 24 ($R_t = 170$ sec.). Na 25 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgestort in 25 ml aangezuurd water. Er werd zes maal geëxtraheerd met 50 ml chloroform/ethylacetaat 2:3. De organische lagen werden gewassen met een verzadigde NaHCO_3^- , een NH_4Cl -oplossing en water, gedroogd op MgSO_4 en ingedampt. Er bleef 128 mg (0.43 mmol, 100%), volgens het NMR-spectrum en GLC zuivere, hydroxy-verbinding 25 over. R_t (10% UCW, 200⁰) 208 sec. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3500, $\nu(=\text{C}-\text{H})$ 3055, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710-1720 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.1-1.3 (3H, 2xd, CH_3CH , J 6Hz); 1.40-1.85 (6H, m, CH_2CH_2 en $\text{C}(7)\text{H}_2$); 1.9-3.3 (9H, m, $\text{C}(1)\text{H}$, $\text{C}(2)\text{H}$, $\text{C}(3)\text{H}$, $\text{C}(4)\text{H}$, CHOH en CH_3CO als 2xs bij 1.99 en 2.01, ratio 1:1); 3.61, 3.62, 3.67 en 3.68 (3H, 4xs, OCH_3 , ratio 1:1:1:1); 4.67-5.13 (1H, m, CH_3CH); 5.78-6.33 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm.

U. *3-(4-hydroxy-1-oxo-pentyl)-bicyclo[2.2.1]-5-hepteen-2-carbonzuur* 26

Aan een oplossing van 325 mg acetoxy-carbonzuur 23 (uit 246 mg, 1.15 mmol onverzadigd carbonzuur 15 volgens experiment R) in 5 ml methanol werd 135 mg (2.5 mmol) natriummethoxide toegevoegd en gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd in 50 ml verzadigde NH_4Cl -oplossing uitgegoten. De waterlaag werd met 2N HCl aangezuurd tot pH 2 en geëxtraheerd met chloroform (4x50 ml). Na drogen op MgSO_4 en indampen bleef 270 mg (1.13 mmol, 98%) hydroxyzuur 26 als olie over. Na methylering met diazomethaan (volgens experiment S) werd de overeenkomstige hydroxy-ester TLC-zuiver verkregen. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.11 in diisopropylether.

hydroxyzuur 26: IR (film): $\nu(\text{OH}$ en $\text{COOH})$ 2230-3700, $\nu(=\text{C}-\text{H})$ 3060, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1700 (br) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.23 (3H, d, CH_3CH , J 6Hz); 1.33-1.98 (4H, m, CH_3CHCH_2 en $\text{C}(7)\text{H}_2$); 2.33-3.50 (6H, m, $\text{C}(1)\text{H}$, $\text{C}(2)\text{H}$, $\text{C}(3)\text{H}$ en $\text{C}(4)\text{H}$ en CH_2CO); 3.56-3.97 (1H, m, CH_3CH); 5.81-6.37 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$); 7.47 (2H, br s, COOH en OH) ppm.

methylester van 26: IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3450, $\nu(=\text{C}-\text{H})$ 3060, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1725 en 1707 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): identiek aan dat van 26 met 2 extra singletten bij 3.61 en 3.67 ppm afkomstig van COOCH_3 .

V. 7-methyl-2-oxo-1,6-dioxaspiro[4,4]-non-3-een 28

Een mengsel van 1.10 g (5.14 mmol) onverzadigd carbonzuur 15 en 2.64 g (40 mmol) vers gekraakt cyclopentadiëen²⁹ in 20 ml tetrachloorkoolstof werd bij kamertemperatuur gedurende 1 uur geroerd. Na indampen resteerde 1.445 g, volgens het NMR-spectrum zuivere, verbinding 23 als olie (zie experiment R). Nadat deze olie was opgelost in 15 ml methanol werd gedurende 4 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd in 50 ml verzadigde NH₄Cl-oplossing uitgestort, waarna de methanol aan de rotatieverdamer *in vacuo* werd afgedampt. De waterlaag werd vervolgens met 2N HCl aangezuurd tot pH 2 en geëxtraheerd met chloroform (4x50 ml). Na drogen op MgSO₄ en indampen resteerde 1.030 g olie, die chromatografisch werd gezuiverd (Kieselgel H type 60, miniprep ø 2 cm, P_{kol} 12 Bar, P_{el} 8 Bar, flow 6.5 ml/min., elutie met diisopropylether). Geïsoleerd werd 375 mg (1.7 mmol, 52%) spiroverbinding 27. Er werden enkele fracties verkregen die volgens GLC (10% UCW, 175^o) òf zuiver *exo-27* (R_t 167 sec.) òf zuiver *endo-27* (R_t 189 sec.) bevatten. Flitspyrolyse (bij een voorverwarming van 80^o; 4x10⁻² torr; oventemperatuur 520^o) gaf uitgaande van zowel *exo-27* als *endo-27* kwantitatief het spirobutenolide 28 als mengsel van twee d,l-paren (volgens het dubbele signaal van CH₃CH en C(4)H in het NMR-spectrum).

exo-27: R_f(SiO₂) 0.23 in diisopropylether, smpt. 89-90.5^o (dichloormethaan/hexaan). IR (KBr): ν(C-H) 3050, ν(C=O) 1760 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.24 (3H, d, CH₃CH, J 6Hz); 1.30-2.33 (6H, m, CH₂CH₂CHCH₃ en C(7)H₂ als s bij 1.44); 2.43 (1H, d, C(=O)CH-CH, J 7.5Hz); 2.80 (1H, d, C(=O)CH-CH, J 7.5 Hz); 3.02 en 3.25 (2H, 2 br s, C(1)H en C(4)H); 4.10-4.57 (1H, m, CH₃CH); 6.15-6.30 (2H, m, CH=CH) ppm.

endo-27: R_f(SiO₂) 0.23 in diisopropylether, smpt. 83.5-85^o (dichloormethaan/hexaan). IR (KBr): ν(C-H) 3055, ν(C=O) 1755 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.28 (3H, d, CH₃CH); 1.38-2.23 (6H, CH₂CH₂CHCH₃ en C(7)H₂); 2.91-3.55 (4H, m, C(=O)CH-CH en C(1)H en C(4)H); 4.02-4.44 (1H, m, CH₃CH); 6.02-6.29 (2H, m, CH=CH) ppm.

*spirobutenolide 28*²⁰: R_t (10% UCW, 175^o) 26 sec. IR (film): ν(C-H) 3080, ν(C=O) 1755 (br), ν(C=C) 1610 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.28 en 1.38 (3H, 2xd, CH₃CH, ratio 1:1, J 6Hz); 1.53-2.53

(4H, m, CH_2CH_2); 4.21-4.67 (1H, m, CH_3CH); 6.09 (1H, d, C(3)H, J 6Hz); 7.03 en 7.04 (1H, 2xd, C(4)H, ratio 1:1, J 6Hz) ppm.
Massa: m/e 154 (M^+), 110 (100%, $\text{M}^+ - \text{CO}_2$).

W. (3E,11E)-8,16-dimethyl-1,9-dioxacyclohexadeca-3,11-diën-2,5,10,13-tetra-on 30 (pyrenophorine)

Aan een mengsel van 150 mg (0.63 mmol) hydroxy-zuur 26 en 440 mg (1.68 mmol) trifenylfosfine in 200 ml toluen werd bij -25° 300 mg (1.72 mmol) diethylazodicarboxylaat toegevoegd²⁵. Na drie dagen roeren bij -20° werd het oplosmiddel verwijderd en er resteerde 800 mg olie die chromatografisch werd gezuiverd (Kiesel gel H type 60, miniprep \varnothing 2 cm, P_{kol} 12 Bar, P_{el} 5 Bar, flow 5 ml/min., elutie met diisopropylether). Geïsoleerd werd 15 mg (0.034 mmol, 11%) dilactide 29. $R_f(\text{SiO}_2)$ 0.36 in diisopropylether/methanol 92:8. IR (CH_2Cl_2): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710 (br) cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.1-1.4 (6H, m, CH_3CH); 1.45-2.10 (8H, m, CH_3CHCH_2 en C(7)H₂); 2.15-3.40 (12H, m, CH_2CO en C(1)H, C(2)H, C(3)H en C(4)H); 4.6-5.1 (2H, m, CH_3CH); 5.9-6.4 (4H, m, $\text{CH}=\text{CH}$) ppm.
Flitspyrolyse van 15 mg dilactide 29 (bij een voorverwarming van 140° ; 10^{-2} torr; oventemperatuur 525°) gaf 10 mg olie die werd gezuiverd met preparatieve TLC (0.25 mm SiO_2 , elutie met diisopropylether/methanol 98:2). Opbrengst 6 mg (0.02 mmol, 60%) kristallijn d,l-pyrenophorine, smpt. $139-141^\circ$ (ether/hexaan), spectroscoopisch en chromatografisch identiek aan d,l-pyrenophorine zoals beschreven in hoofdstuk 2 (verbinding 39). Verder werd er 3 mg (ca. 0.01 mmol, ~30%) olie verkregen, waarvan de spectra en chromatogrammen vergelijkbaar waren met die van meso-pyrenophorine. Door de kleine hoeveelheid was verder opzuiveren niet mogelijk.

3.5 REFERENTIES

1. N. Weinberg, H. Weinberg, Chem. Rev. 68, 449 (1968).
2. J.K. MacLeod, G. Bott, J. Cable, Aust. J. Chem. 30, 2561 (1977).
3. Jos Verlaak, in het kader van zijn promotie-onderzoek.
4. C.J. Leuck, L. Cejka, Org. Synth. Coll. Vol. 1, 283 (1946).
5. C.F. Koelsch, R.F. Raffaui, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1857 (1944).

6. L.E. Lightower, L.R. Glasgow, K.M. Stone, D.A. Albertson, H.A. Smith, *J. Org. Chem.* 35, 1881 (1970); D. Caine, *Org. React.* 23, 1 (1976).
7. D.R. Kelly, S.H. Roberts, R.F. Newton, *Synth. Comm.* 9, 295 (1979).
8. K.K. Ogilvie, *Can. J. Chem.* 51, 3799 (1973).
9. G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 90, 602 (1978).
10. T. Hase, E. Nylund, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2633.
11. B.O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* 27, 888 (1973).
12. E.J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399.
13. H.M. Walton, *J. Org. Chem.* 22, 308 (1957).
14. R.F.C. Brown, "Pyrolytic Methods in Organic Chemistry", *Organic Chemistry* 41, Acad.Press, New York, 1980.
15. M. Fetizon, M. Golfier, J.M. Louis, *Tetrahedron* 31, 171 (1975).
16. E.J. Corey, N.W. Gilman, B.E. Ganem, *J. Amer. Chem. Soc.* 90, 5616 (1968).
17. D.J. Sam, H.E. Simmons, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 4024 (1972).
18. M.E. Jung, M.A. Lyster, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 968 (1977); G.A. Olah, S.C. Narang, G.F. Salem, B.G.B. Gupta, *Synthesis* 1981, 142.
19. N.A. Porter, J.D. Beyers, K.M. Holden, D.B. Menzel, *J. Amer. Chem. Soc.* 101, 4319 (1979).
20. M. Asaoka, N. Yanagida, N. Sugimura, H. Takei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53, 1061 (1980).
21. H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber, E. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 75, 296 (1963); H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 75, 296 (1963).
22. B.S. Ong, *Tetrahedron Lett.* 21, 4425 (1980).
23. A.I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis", p. 28 e.v. Wiley Interscience, New York, 1974.
24. A.E. Green, C. Le Drian, P. Crabbé, *J. Amer. Chem. Soc.* 102, 7584 (1980).
25. N. Finch, J.J. Fitt, I.H.S. Hsu, *J. Org. Chem.* 40, 206 (1975).
26. O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1 (overzichtsartikel).
27. M. Matsui, F.B. La Forge, N. Green, M.S. Schechter, *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 2181 (1952).
28. H. Fukuda, M. Takeda, Y. Sato, O. Mitsunobu, *Synthesis* 1979, 368.
29. M.S. Fieser en L.F. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", 1, 181 (1967).

This thesis deals with the total synthesis of pyrenophorin, a naturally occurring mould metabolite, by two different pathways, namely *via* α,β -epoxy diazomethyl ketones (route I) and *via* 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfurans (route II).

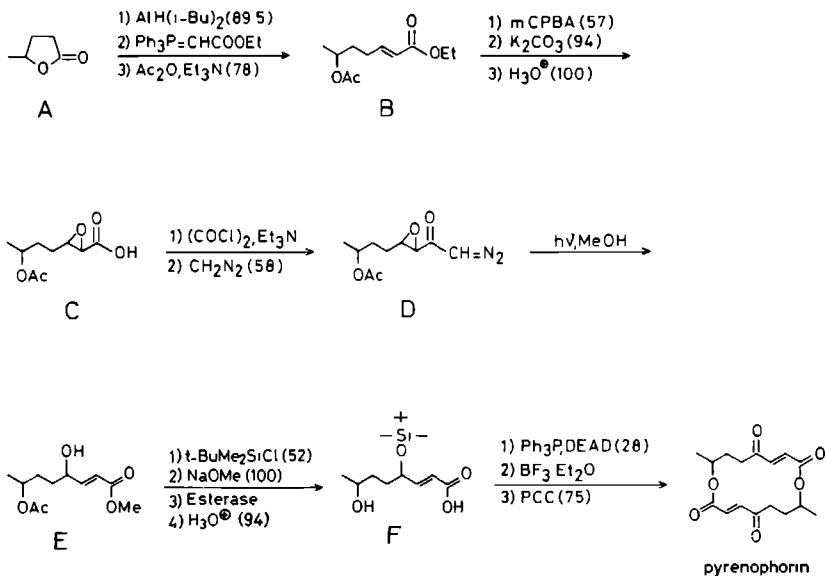
In chapter *one* a review is given of the literature concerning the synthesis and reactions of α,β -epoxy diazomethyl ketones. Also the applicability of 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfurans in organic synthesis is briefly described.

Chapter *two* is devoted to the synthesis of pyrenophorin *via* epoxy diazomethyl ketones. The keystone is the application of a photo-induced rearrangement of epoxy diazomethyl ketones in alcoholic medium into γ -hydroxy- α,β -unsaturated esters. This structural unit is encountered in several natural products including macrolides.

In this route to the synthesis of pyrenophorin the starting material is γ -valerolactone which is reduced and then converted into α,β -unsaturated ester B. The use of a Wittig ylid is of essential importance in this step because by employing a Wittig-Horner reagent, *i.e.* triethylphosphonoacetate/sodiumhydride, an undesired formation of a tetrahydrofuran derivative takes place by an intramolecular Michael addition of the initially formed 6-hydroxy unsaturated ester. After epoxidation of the α,β -double bond in B the diazoketone function was introduced by saponification to the glycidic acid C, followed by conversion of acid C to the corresponding acid chloride and treatment with diazomethane. Subsequent irradiation of epoxy diazomethyl ketone D in methanol leads to γ -hydroxy- α,β -unsaturated ester E.

In a similar sequence an ester analogous to E but possessing a *tert*-butyldimethylsilyl group as the protecting function for the C-7 hydroxyl group, was prepared. Unfortunately after oxidation of the alcohol function at C-4 to a ketone this ketone function could not be acetalized without decomposition of the silyl ether. The use of the C-7 acetoxy group proved to be more appropriate.

After protection of the C-4 hydroxyl group of E as a silyl ether, the acetate at C-7 can be removed by a transesterification using sodiummethoxide in methanol. The only successful method for the



hydrolysis of the unsaturated ester appeared to be treatment with the enzyme esterase. The thus-obtained macrolide precursor **F** was dilactonized by means of triphenylphosphine and diethyl azodicarboxylate (PPh_3/DEAD). The synthesis of the natural product was completed by removal of the silyl ether groups and subsequent oxidation of the deprotected hydroxyl groups to the required carbonyl functions.

An alternative cyclization of precursor **F** to a sixteen-membered ring compound involving conversion of the C-7 hydroxyl group into its mesylate and subsequent treatment with cesium carbonate in dimethylformamide, was met with no success. Inspection of molecular models suggests that the required $\text{S}_{\text{N}}2$ displacement of the C-7 mesyloxy group which is the essential feature of this cyclization process, is sterically hampered by the bulky C-4 *tert*-butyldimethylsilyl ether.

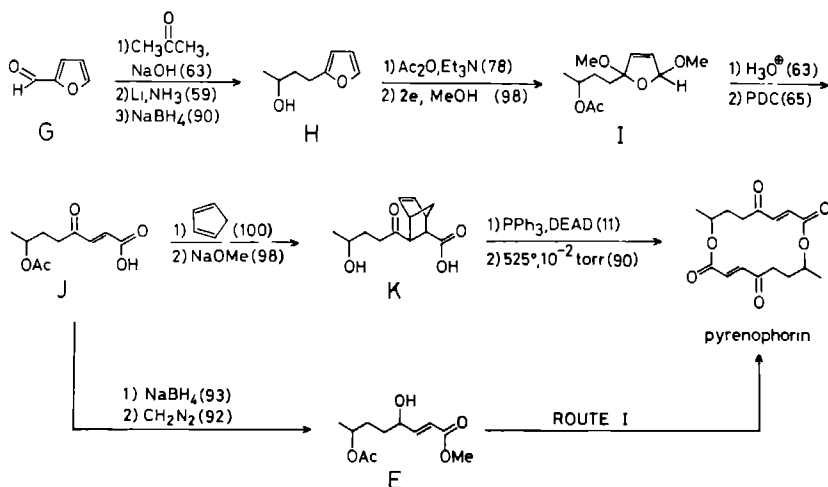
It should be noted that the generally accepted mechanism of the PPh_3/DEAD -method also involves an $\text{S}_{\text{N}}2$ substitution reaction, *viz.* that with a $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ as the leaving group. In the present case

of the successful dilactonization of F the PPh_3/DEAD -method may be either sterically less demanding than the mesylate/ Cs_2CO_3 -method or proceed through a deviating mechanism. It is suggested that a process involving an acyloxyphosphonium alcoholate intermediate that circumvents the difficult $\text{S}_{\text{N}}2$ substitution may be an acceptable alternative.

In chapter *three* the synthesis of pyrenophorin using 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfurans (DHDMF-derivatives) is described (route II).

Starting from furfural the key-intermediate, the DHDMF-compound I, is conveniently obtained in a good yield. Subsequent hydrolysis under mild conditions, followed by oxidation of the thus-obtained aldehyde with pyridinium dichromate (PDC), results in the desired unsaturated 1,4-dicarbonyl compound J. This compound J is a very reactive species; it cannot be hydrolyzed to "half"-pyrenophorin because of competing reactions of the γ -oxo- α,β -unsaturated acid moiety. Deactivation of J by acetalization of the γ -keto function was not successful.

ROUTE II PYRENOPHORIN VIA 2,5-DIHYDRO-2,5-DIMETHOXY-FURANS



An effective blocking of the reactive carbon-carbon double bond in J can be achieved by a Diels-Alder reaction with cyclopentadiene. In the Diels-Alder adduct of J the protecting acetate group can be removed using carefully controlled conditions to give the macrolide precursor K. Dilactonization of this hydroxy acid K following the $\text{Ph}_3\text{P}/\text{DEAD}$ -procedure and subsequent regeneration of the α,β -unsaturation by flash vacuum pyrolysis, completes the synthesis of pyrenophorin according to route II.

Deactivation of the γ -keto- α,β -unsaturated moiety in acid J can be accomplished by reduction of the γ -ketone function with sodium borohydride at low temperature. Treatment of this reduced material with diazomethane then leads to ester E that had also been prepared by irradiation of α,β -epoxy diazomethyl ketone D as outlined in route I. In this manner both synthetic routes to pyrenophorin are interconnected.

A summary in English concludes this thesis.

C U R R I C U L U M V I T A E

De auteur van dit proefschrift werd geboren op 9 juni 1953 te Voerendaal (L). Na het behalen van het diploma Atheneum-B aan het Bernardinus College te Heerlen in 1971, werd in hetzelfde jaar begonnen met de studie in de scheikunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Op 1 juli 1974 werd het kandidaatsexamen (S2) afgelegd. De doctoraalstudie omvatte als eerste hoofdvak Organische Chemie (Prof.Dr. B. Zwanenburg), als tweede hoofdvak Farmacochemie (Prof.Dr. J.M. van Rossum en Mevr.Dr. F. Seutter-Berlage). Op 26 september 1977 werd het doctoraalexamen scheikunde afgelegd.

Gedurende de jaren 1974 t/m 1977 was hij als student-assistent verbonden aan het practicum organische chemie. Op 1 oktober 1977 werd hij aangesteld als wetenschappelijk medewerker aan het Laboratorium voor Organische Chemie van de Nijmeegse Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen in dienst van de Stichting Scheikundig Onderzoek in Nederland (S.O.N.) en werd onder leiding van Prof.Dr. B. Zwanenburg begonnen met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

STELLINGEN

1. De door Koedam beschreven extractiemethode voor de bepaling van de samenstelling van vluchtige oliën, zou een betrouwbaar beeld van die samenstelling kunnen geven wanneer de relatieve vluchtigheid van de oliën t.o.v. het extractiemiddel vermeld zou zijn.

A. Koedam, dissertatie Leiden (1980)

2. Het is Hofmann en medewerkers ontgaan dat Δ^3 -oxazolinonen niet alleen oplossen in methanol, maar er ook mee reageren.

H. Hofmann, R. Wagner, J. Uhl,
Chem. Ber. 104. 2134 (1971)

3. Gezien het feit, dat op grond van morfometrische bepalingen, toegepast op cytologische preparaten, belangrijke additionele informatie omtrent de diagnose van maligne tumoren mogelijk lijkt, dient deze vorm van specieel pathologisch anatomisch onderzoek meer aandacht te krijgen.

P.J. Spaander, H.J. de Voogt, D.J. Ruiter,
J. Hermans, J. Brussee, M.E. Boon,
Ned. T. Geneesk. 125, 1478 (1981)

4. De synthese van 1-methyl-2,5-piperazinedion door Harris en medewerkers heeft qua rendement en methode niets nieuws te bieden.

T.D. Harris, T.J. Reilly, J.A. DelPrincipe,
J. Heterocycl. Chem. 18, 423 (1981)

C. Shin, K. Sato, A. Ohtsuka,
K. Mikami, J. Yoshimura,
Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 3876 (1973)
en daarin vermelde referenties.

5. Bij het zoeken naar een verklaring voor de lage opbrengst (3%) in de synthese van 2-(hydroxymethyl)asparaginezuur hebben Walsh en medewerkers de mogelijkheid van lactonisatie over het hoofd gezien.

J.J. Walsh, D.E. Metzler, D. Powell,
R.A. Jacobson,
J. Amer. Chem. Soc. 102, 7136 (1980)

6. Aangezien bij de flits-vacuüm-pyrolyse contacttijden moeilijk te bepalen zijn, is het niet zinvol deze te vermelden.

R.F.C. Brown, "Pyrolytic Methods in Organic Chemistry", in "Organic Chemistry" (H.H. Wasserman, ed.) vol. 41, pag. 41, Academic Press, New York (1980) en daarin vermelde referenties.

7. In tegenstelling tot de algemene opinie zit 'm de kneep bij waterpolo meer boven dan onder water.

Nijmegen, 13 november 1981

F.L.M. Smeets



