

University of Groningen

Dihydropyridines and macrocyclic rings

Troostwijk, Coos Bram

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1980

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Troostwijk, C. B. (1980). *Dihydropyridines and macrocyclic rings: syntheses and reactions*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

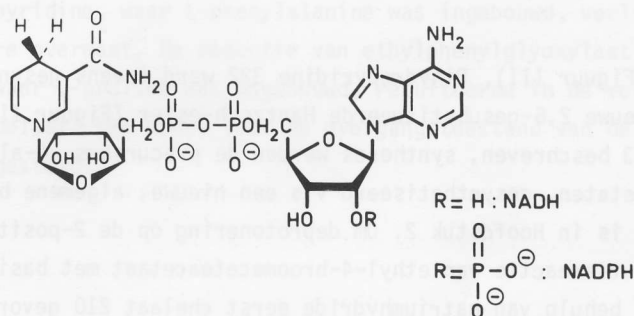
Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

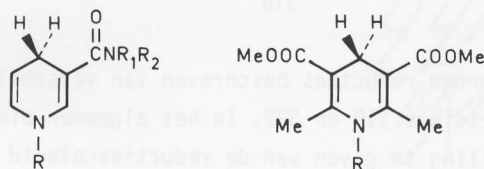
SAMENVATTING

Het coenzym nicotinamideadeninedinucleotide (NADH) en het gefosforileerde NADPH (Figuur I) zijn cofactoren in de reversibele enzymgekatalyseerde oxidatie-reductie reacties van diverse substraten.



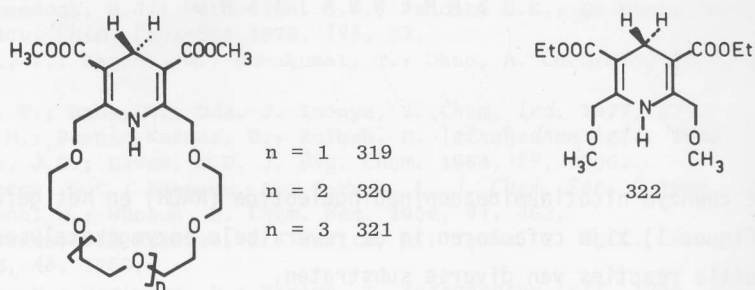
Figuur I

Het 1,4-dihydropyridinamidegedeelte van het NADH-molecuul is daarbij het chemisch-actieve gedeelte. Onderzoek naar de chemie van NADH heeft geleid tot de bestudering van modelsystemen, zoals 1,4-dihydropyridinamides en Hantzsch-esters (Figuur II).



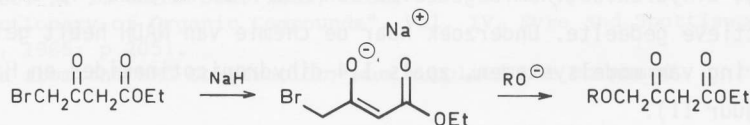
Figuur II

Omdat in enzymatische reducties veelal metaalionen aanwezig bleken te zijn, was een van de doelstellingen van de research beschreven in dit proefschrift de synthese van een modelsysteem, waarin een metaalion gecomplexed zou kunnen worden, teneinde ook het te reduceren substraat in een gunstige oriëntatie ten opzichte van de 1,4-dihydropyridinamide ring te brengen. Het is bekend, dat kroonethers (macrocyclische polyethers) in staat zijn metaalionen te complexeren. Via de Hantzsch-estercondensatie werden drie 2,6-kroonetheroverbrugde 1,4-dihydropyridines gesynthetiseerd, waarvan verbinding 319 de belang-



Figuur III

rijkste was (Figuur III). Dihydropyridine 322 werd tevens gesynthetiseerd als zijnde een nieuwe 2,6-gesubstitueerde Hantzsch-ester (Figuur III). Voor deze, in Hoofdstuk 3 beschreven, syntheses werden de precursors, 4-alkoxygesubstitueerde acetoacetaten, gesynthetiseerd via een nieuwe, algemene bereidingswijze, die behandeld is in Hoofdstuk 2. Om deprotonering op de 2-positie te vermijden in de substitutiereactie van ethyl-4-broomacetoacetaat met basische nucleofielen, werd met behulp van natriumhydride eerst chelaat 210 gevormd (Schema I). Substitutie van broom door verschillende basische nucleofielen vond vervolgens plaats in goede opbrengst.

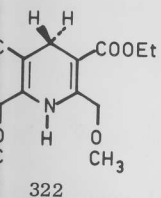


Schema I

210

In Hoofdstuk 4 worden reducties beschreven van verschillende substraten door de 1,4-dihydropyridines 319 en 322. In het algemeen bleken deze dihydropyridines geen versnelling te geven van de reductiesnelheid ten opzichte van de Hantzsch-ester. De reductie van phenacylammoniumperchloraat vond in het geheel niet plaats, vanwege complexering van de ammoniumgroep in de macrocyclische ring, zodat de CH_2 -groep van het substraat te ver verwijderd is van de C-4 positie van de dihydropyridine, waardoor hydrideoverdracht verhinderd wordt.

In Hoofdstuk 5 worden syntheses en reacties van 3,5-gesubstitueerde chirale macrocyclische dihydropyridines beschreven. Chiraliteit werd verkregen door de inbouw van een L-aminozuur, zoals L-phenylalanine en L-proline (Figuur IV). Reducties van enige geactiveerde carbonylverbindingen door een macrocy-



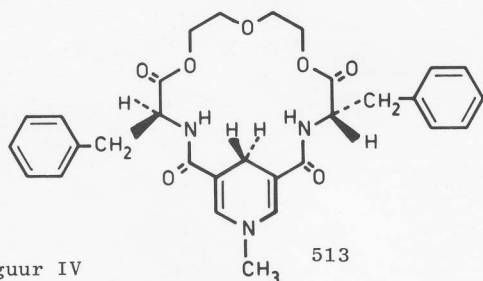
322

gesynthetiseerd als
 (ur III). Voor deze,
 4-alkoxygesubstitu-
 ene bereidingswijze,
 positie te vermijden
 basische nucleofie-
 gevormd (Schema I).
 len vond vervolgens



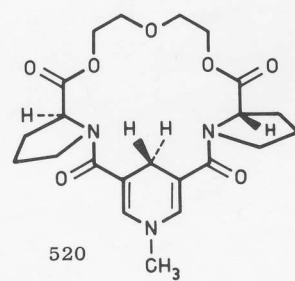
llende substraten
 eken deze dihydro-
 ten opzichte van
 at vond in het
 p in de macrocy-
 verwijderd is van de
 ht verhinderd

ubstitueerde chi-
 werd verkregen
 L-proline (Figuur
 oor een macrocy-



Figuur IV

513



520

clisch dihydropyridine, waar L-phenylalanine was ingebouwd, verliepen in een hoge enantiomere overmaat. De reductie van ethylphenylglyoxylaate door dihydropyridine 520, waar L-proline was ingebouwd, resulteerde in de vorming van racemisch ethylmandelaate. Een model voor de overgangstoestand van de reductiereactie wordt voorgesteld.

9418
 1980