



Ontwikkeling van spirocyclische vitamine D₃ analoga met potentiële dissociatie van biologische activiteiten

Frederik De Buysser

Verhandeling voorgelegd tot het behalen van de graad van
Doctor in de Wetenschappen - Chemie

Promotor: Prof. Dr. P. De Clercq

2008

Lijst met afkortingen

APT	<i>attached proton test</i>
CaBP	calcium bindend proteïne
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
DBP	vitamine D-bindingsproteïne
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
E	<i>entgegen</i>
ee	<i>enantiomeric excess</i>
eq	equivalenten
GC	gaschromatografie
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
Hz	hertz
IR	infraroodspectroscopie
J	koppelingsconstante
kt	kamertemperatuur
LDA	lithiumdiispropylamide
LBP	ligandbindingsplaats
MG	moleculair gewicht
MHz	megahertz
MS	massaspectrometrie
NBS	N-broomsuccinimide
NMR	nucleaire magnetische resonantie

NOE	nucleair Overhauser effect
PTH	parathyroïdhormoon
<i>p</i> -TSOH	paratolueensulfonzuur
rac	racemisch
Rf	<i>ratio to front</i>
TBAF	tetrabutylammoniumfluoride
Tf	triflaat
THF	tetrahydrofuran
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TMS	trimethylsilyl
TES	triethylsilyl
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
UV	ultraviolet
VDR	vitamine D receptor
Z	zijketen
Z	<i>zusammen</i>

Inhoudsopgave

Lijst met afkortingen	2
Inhoudsopgave	4
Hoofdstuk I - Inleiding	7
I.1 De geschiedenis van vitamine D	7
I.2 Biosynthese van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3	9
I.3 Biologische activiteit van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3	12
I.3.1 Klassieke activiteit: regulatie van het calciummetabolisme	12
I.3.2 Niet-klassieke activiteiten van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3	14
I.4 Gengereguleerde en niet-gengereguleerde activiteit.....	16
I.4.1 Gengereguleerde activiteit.....	16
I.4.2 Niet-gengereguleerde activiteit of snelle respons	18
I.5 Testen van analoga.....	20
I.5.1 In vitro studies	20
I.5.2 In vivo studies.....	23
I.6 Enkele voorbeelden van synthetische analoga	25
I.6.1 Analoga met wijzigingen in de A-ring	25
I.6.2 Analoga met wijzigingen in de zijketen	25
I.6.3 Analoga met wijzigingen in het CD-ringdeel	29
I.7 Conformationele analyse van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3	33
I.7.1 De flexibiliteit van de zijketen	34
I.7.2 De flexibiliteit van de seco-B-ring.....	35
I.7.3 De flexibiliteit van de A-ring	35
I.8 Structuur-activiteitsrelaties.....	37
Hoofdstuk II – Doelstelling en strategie	40
II.1 Doelstelling.....	40
II.2 Strategie	43
Hoofdstuk III – Synthese van bouwsteen 1: het CF-spirosysteem	46
III.1 Inleiding: synthese van spiroderivaten	46
III.2 Asymmetrische synthese: enantioselectieve kationische π -cyclisatie.....	48
III.3 Synthese van de centrale spirobouwsteen via enantioselectieve kationische π -cyclisatie	51
III.4 Synthese van het stereogeen spirocentrum via C-H insertie	54
III.4.1 De asymmetrische Michaëladditie	55

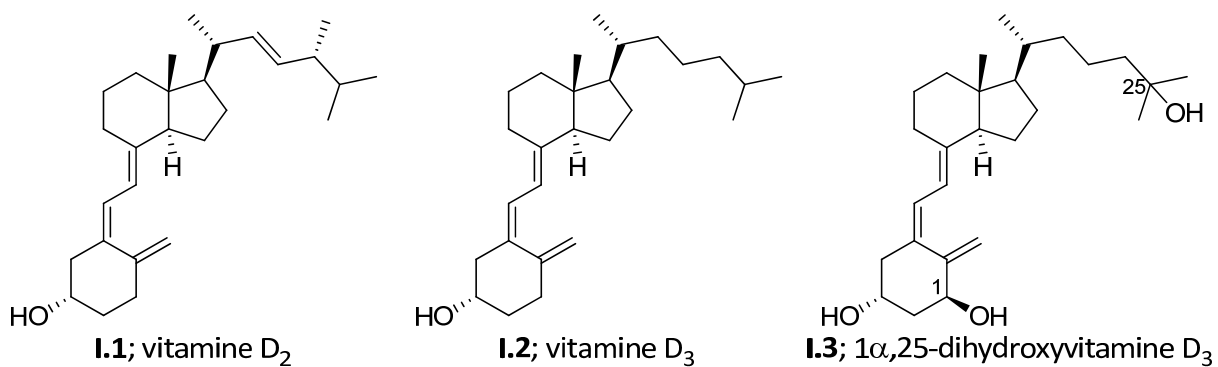
III.4.2 De Krapchodecarboxylatie	58
III.4.3 Ketenverlenging met diazo-reagentia	59
III.4.4 Rodium-gekatalyseerde ringsluiting	60
III.4.5 Synthese van de enantiomere bouwsteen <i>ent</i> -II.2	62
III.4.6 Bepaling enantiomere overmaat.....	62
Hoofdstuk IV – Synthese van 5,4-spiroanaloga met de oxa-zijketen	65
IV.1 Inleiding.....	65
IV.2 Synthese	66
IV.2.1 Reductie van het keton	67
IV.2.2 Williamson ethersynthese.....	67
IV.2.3 De kwikgeïnduceerde elektrofile additie	68
IV.2.4 Ontschermen van het acetaal en beschermen van de hydroxylfunctie	68
IV.2.5 Koppelen met de 19- <i>nor</i> -A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxylfuncties	69
IV.2.6 Synthese van de andere 3 analoga binnen deze reeks	70
IV.3 Bepaling van de stereochemie	71
IV.4 Biologische activiteiten	75
Hoofdstuk V – Synthese van oxa-analoog met verlengde zijketen	77
V.1 Inleiding.....	77
V.2 Synthese	77
V.2.1 Reductie van de zijketen en koppeling met de 19- <i>nor</i> -A-ring (II.6)	78
V.3 Biologische activiteit	79
Hoofdstuk VI – Synthese van 5,4-spiroanaloga met een gewijzigde oxa-zijketen	80
VI.1 Inleiding.....	80
VI.2 Synthese	80
VI.2.1 Synthese van de zijketens	81
VI.2.2 Optimaliseren.....	81
VI.2.3 Aanhechting van de zijketen	82
VI.2.4 Koppelen met de 19- <i>nor</i> -A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxylfuncties	85
VI.3 Biologische activiteiten	86
VI.4 ¹ H-NMR van analoga van VI.21a en VI.22a	88
Hoofdstuk VII – Besluit	90
Hoofdstuk VIII – Experimenteel gedeelte.....	96
VIII.1 Methoden, chromatografie en spectroscopie	96
VIII.2 Experimenteel deel bij hoofdstuk III.3	98

VIII.3 Experimenteel deel bij hoofdstuk III.4	106
VIII.4 Experimenteel deel bij hoofdstuk IV	137
VIII.5 Experimenteel deel bij hoofdstuk V	167
VIII.6 Experimenteel deel bij hoofdstuk VI	175

Hoofdstuk I - Inleiding

I.1 De geschiedenis van vitamine D

Wat is een vitamine? De naam is een samentrekking van vita (leven) en amine omdat werd gedacht dat alle vitamines amines waren, iets wat achteraf fout bleek te zijn.¹ Het is de verzamelnaam voor voedingsstoffen die een organisme nodig heeft om te overleven, maar die het zelf niet, of onvoldoende, kan aanmaken. Bij de naamgeving is aanvankelijk uitgegaan van een eenvoudige één-letter naamgeving, pas later werden ze ingedeeld naar functionele werking. De vitamines kunnen ook in twee grote groepen worden ingedeeld: de vetoplosbare (vitamine A, D, E en K) en de wateroplosbare (vitamine B en C). Zo komt vitamine D veel voor in visolie, eierdooiers, boter, margarine,²



Figuur I.1: vitamine D is de verzamelnaam voor vitamine D₁ tot D₅

In 1920 werd de naam “vitamine D” door de Engelse bioloog Sir Edward Mellanby geïntroduceerd. Vitamine D is de verzamelnaam voor vitamines D₁, D₂, D₃, D₄ en D₅. De twee belangrijkste daarvan zijn vitamine D₂ (I.1; ergocalciferol) en vitamine D₃ (I.2; cholecalciferol) (figuur I.1). Hij publiceerde immers dat de in die tijd veel voorkomende beenderziekte rachitis (synoniem: osteomalacie, ziekte gekenmerkt door vertraagde ossificatie (verbening), waardoor de beendergroei afwijkingen vertoont)³ vermoedelijk het gevolg was van een tekort aan een essentieel bestanddeel in de voeding. Hij slaagde er in

¹ Groot woordenboek van de Nederlandse taal 14de editie © 2005 Van Dale lexicografie BV, Utrecht, Antwerpen.

² (a) Biology, fifth edition, Eldra Pearl Solomon, Linda R. Berg Diana W. Martin © Saunders College Publishing, ISBN 0-03-022299-0; (b) Cui, Y.; Rohan, T. E. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2006**, *15*, 1427.

³ Zakwoordenboek der geneeskunde, Coëlho, 27ste druk, Elsevier gezondheidszorg, Doetinchem 2003, ISBN 90-6228-420-5.

deze ziekte bij honden (binnenshuis gefokt in de afwezigheid van zon- of ultraviolet licht) op te wekken door hen aan een bepaald dieet (havermout) te onderwerpen. Daarenboven werd ontdekt dat het toedienen van levertraan de aandoening deed verdwijnen. Dit wees op de aanwezigheid van een essentieel bestanddeel in levertraan. Een bestanddeel dat de naam "vitamine D" werd toebedeeld.

In 1923 werd vastgesteld door Goldblatt en Soames dat rachitis bij ratten verdween door hen met ultraviolet licht te bestralen.⁴ Deze dieren waren dus zelf in staat voldoende hoeveelheden vitamine D aan te maken. Vitamine D bleek aldus geen vitamine maar een hormoon te zijn maar bleef desalniettemin zijn naam behouden.

In 1932 werd de structuur van vitamine D₂ (**I.1**) opgehelderd in het laboratorium van Prof. A. Windaus.⁵ De chemische karakterisatie van vitamine D₃ (**I.2**) volgde vier jaar later. Pas in de jaren '60 werd de precieze werking van deze verbindingen duidelijk toen men via het gebruik van radioactief gemerkte derivaten het vitamine D metabolisme kon bestuderen.⁶ Zo bleek dat niet vitamine D₃ zelf, maar wel één van zijn metaboliëten, 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**; 1 α ,25(OH)₂D₃), ook calcitriol genaamd, de actieve stof is.

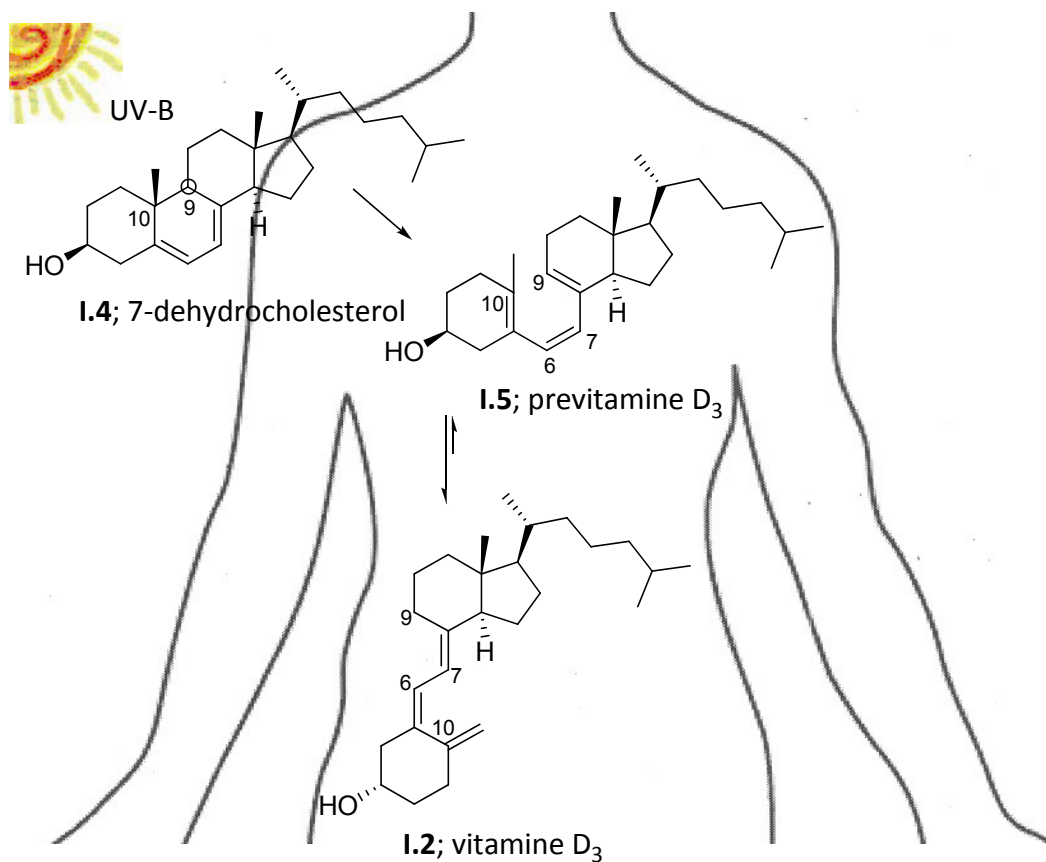
⁴ Goldblatt, H.; Soames, K. N. *Biochem. J.* **1923**, *17*, 294.

⁵ (a) Windaus, A.; Linsert, O.; Luttringhaus, A.; Weidlich, G. *Liebigs Ann. Chem* **1932**, *492*, 226; (b) Windaus, A.; Schenk, F.; Von Werder, F. *Physiol. Chem* **1936**, *241*, 100.

⁶ Blunt, J. W.; DeLuca, H. F.; Schnoes, H. K. *Biochem. J.* **1968**, *6*, 3317.

I.2 Biosynthese van 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃

In de huid wordt 7-dehydrocholesterol (**I.4**) door middel van ultraviolette straling (golflengte 290-315 nm) omgezet in previtamine D₃ (**I.5**) (figuur I.2) door het breken van de binding tussen C₉ en C₁₀.⁷ De daaropvolgende thermische antarafaciale [1,7]-sigmatrope hydrideshift leidt, na rotatie rond de C₆-C₇ binding tot vitamine D₃ (**I.2**). De evenwichtssamenstelling tussen vitamine D₃ (**I.2**) en previtamine D₃ (**I.5**) bedraagt 92/8 in het voordeel van de vitaminevorm.⁸



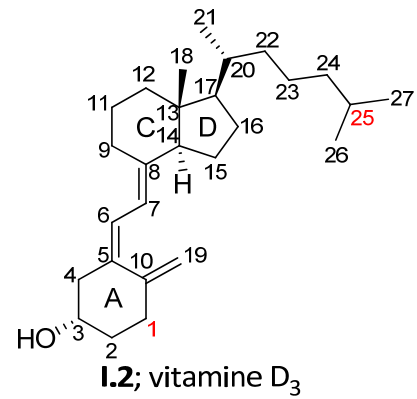
Figuur I.2: biosynthese van vitamine D₃

Aldus kan vitamine D₃ worden gecatalogeerd als secosteroïde (dit is een steroïde waarbij één van de ringen opengeboken is). Bijgevolg kende men aan zijn structuur de steroïdnummering van zijn uitgangsstof, 7-dehydrocholesterol (**I.4**), toe (figuur I.3).

⁷ Walters, M. R. *Endocr. Rev.* **1992**, 13, 719.

⁸ Hanewald, K. H.; Rappoldt, M. P.; Roborg, J. R. *Rec. Trav. Chim.* **1961**, 80, 1003.

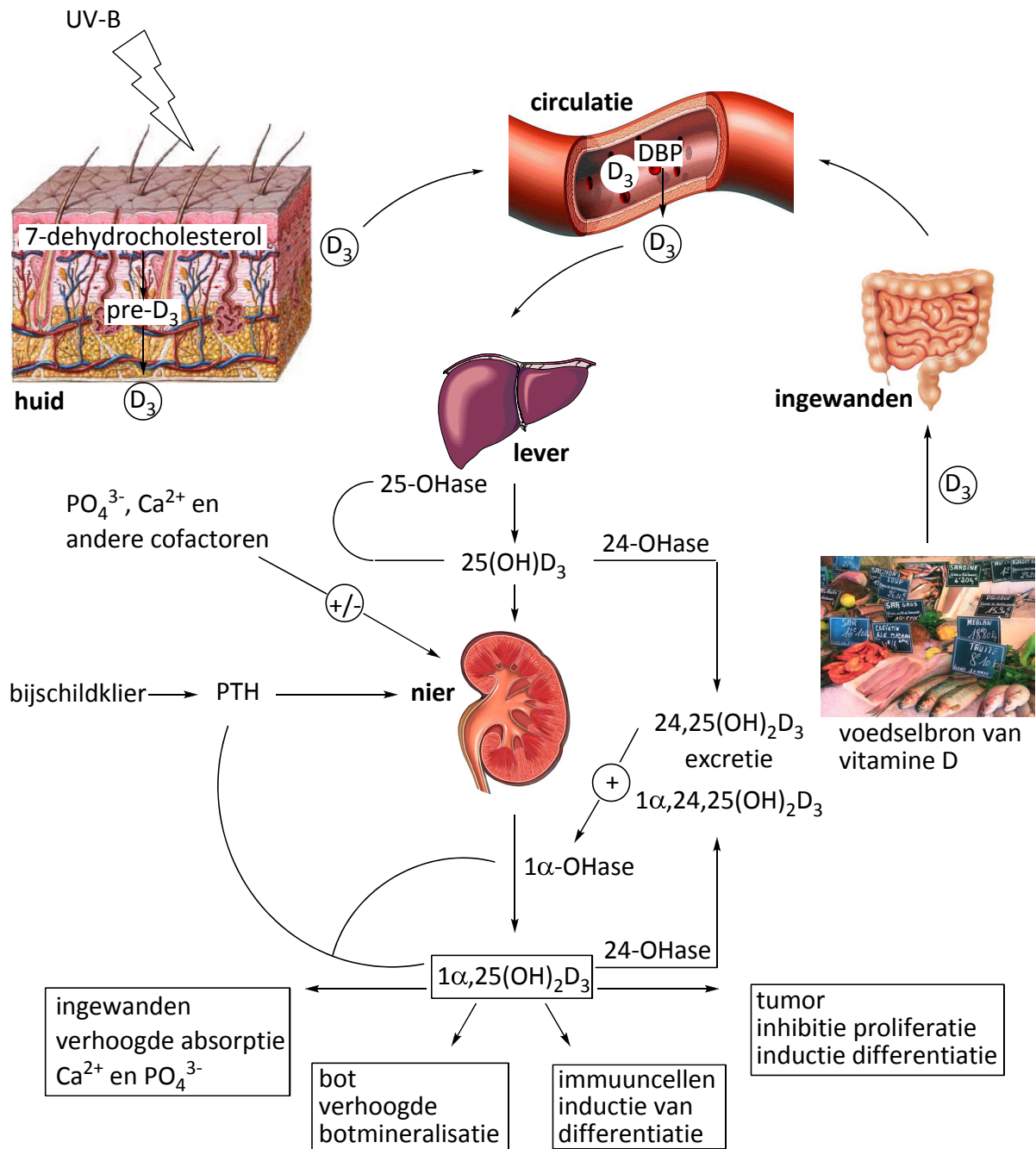
Om het hormonaal actieve metaboliet $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 (**I.3**) te bekomen wordt koolstofatoom C_{25} gehydroxyleerd in de lever en koolstofatoom C_1 in de nieren door cytochroom P450 enzymes (figuur I.3). Deze laatste hydroxylering wordt gereguleerd door het parathyroïd hormoon (PTH), het bijnierhormoon waarvan de productie onder meer afhankelijk is van de calciumconcentratie in het bloed (zie



Figuur I.3: vitamine D_3

I.3.1 Regulatie van het calciummetabolisme). Vervolgens wordt het hormoon getransporteerd naar zijn doelcellen zoals bijvoorbeeld de darmen, de nieren en de beenderen waar het interageert met specifieke receptoren zoals de vitamine D-receptor (nVDR) om daar gereguleerde en/of niet-gereguleerde activiteiten uit te voeren (zie I.4 Gereguleerde en niet-gereguleerde activiteit). Dit transport gebeurt via het bloed door binding met het vitamine D-bindingsproteïne (DBP). Figuur I.4 vat de synthese en het katabolisme van vitamine D_3 samen.⁹ Het is immers zo dat zowel $25(OH)D_3$ en $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (**I.3**) door het enzym 24-hydroxylase worden afgebroken. De synthese van $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (**I.3**) uit $25(OH)D_3$ wordt gestimuleerd door PTH en onderdrukt door Ca^{2+} , PO_4^{3-} en $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (**I.3**) zelf.

⁹ (a) Deeb, K. K.; Trump, D. L.; Johnson, C. S. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, *7*, 684; (b) Jones, G.; Strugnell, S. A.; DeLuca, H. F. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 1193; (c) Okuda, K.; Usui, E.; Ohyama, Y. *J. Lipid Res.* **1995**, *36*, 1641; (d) Eelen, G.; Gysemans, C.; Verlinden, L.; Vanoirbeek, E.; Clercq, P. D.; Haver, D. V.; Mathieu, C.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 1893; (e) *Nature Reviews Cancer* **7**, 684-700 (September 2007).



Figuur 1.4: synthese en katabolisme van vitamine D₃

I.3 Biologische activiteit van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3

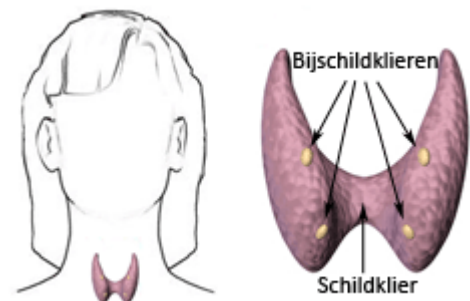
I.3.1 Klassieke activiteit: regulatie van het calciummetabolisme

Calcium speelt een ongemeen belangrijke biochemische rol in ons lichaam, zoals spiercontractie, zenuw prikkelgeleiding, bloedklontering en mediatie van hormonale signalen als een zogenaamde “tweede boodschapper”. Het lichaam zal er aldus alles aan doen om de bloedspiegel van calcium op peil te houden. Samen met twee andere hormonen, het parathyroïd hormoon en calcitonine, regelt $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 (I.3) de concentratie van calcium (Ca^{2+}) in het bloed (figuur I.6). Vroeger dacht men dat dit de enige biologische activiteit van vitamine D_3 was.^{7,9b}

Er zijn drie orgaansystemen (de darmen, de nieren en de botten) die verantwoordelijk zijn voor deze regulatie. In een nauwkeurig gereguleerd samenspel bepalen zij de calciumconcentratie in het bloed. De darm neemt het calcium uit het voedsel op, de nieren scheiden overtollig calcium uit in de urine en de botten fungeren als calciumopslagplaats.

Hypocalcemie is de naam voor een verlaging van de concentratie calcium in het bloed. Deze verlaging zet de bijschildklieren aan tot de productie van het parathyroïd hormoon, dat op zijn beurt de werking van 1α -hydroxylase in de nieren stimuleert tot de aanmaak van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 I.3.

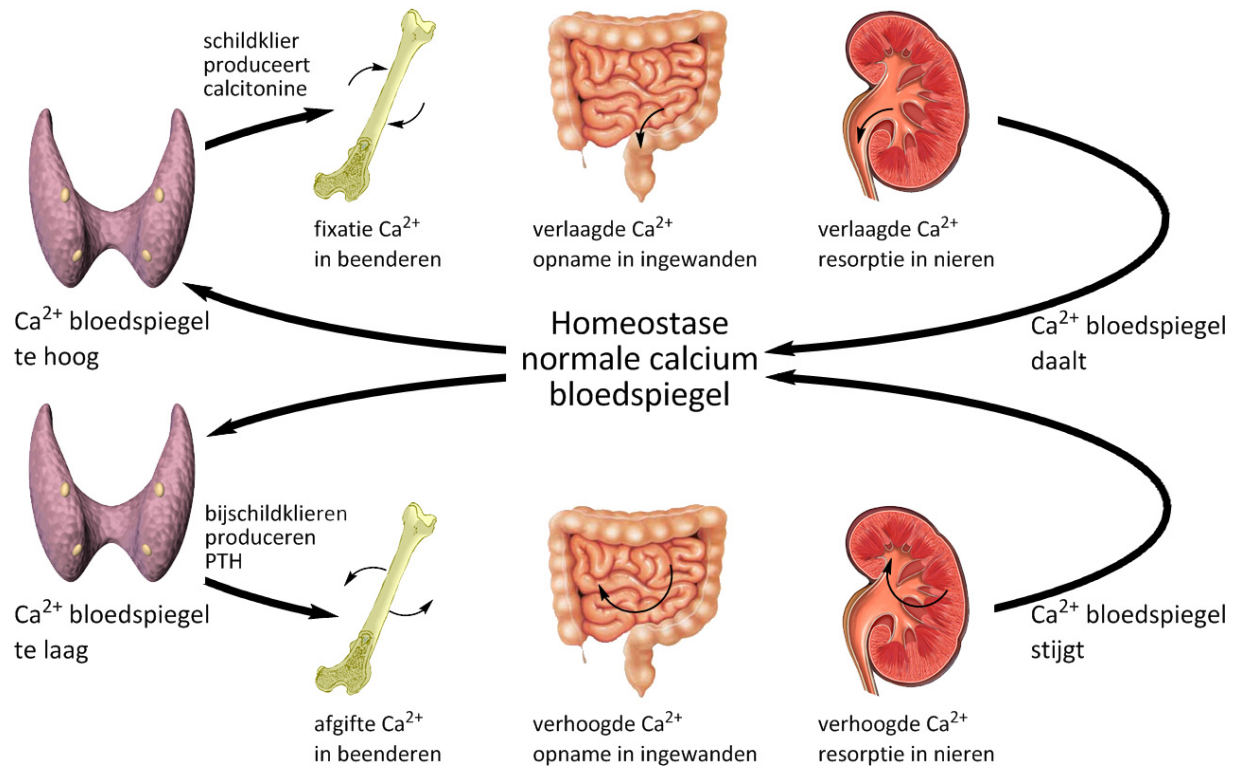
Gebonden aan het transporteiwit hDBP (*human Vitamin D Binding Protein*) zal dit hormoon via het bloed worden getransporteerd naar de darmcellen en het skelet. In de darmcellen zal er afgifte van intestinale calciumionen naar het bloed worden gestimuleerd als gevolg van twee factoren: enerzijds stimuleert $1\alpha,25(OH)_2D_3$ de synthese van het calciumbindend proteïne (CaBP: *Calcium Binding Protein*), anderzijds zal door complexatie met een receptor, gelegen op het basaal lateraal membraan van de darmcel, een potentiaalverschil ontstaan waardoor de calciumkanalen in werking worden gesteld (dit noemt men *transcaltachia*¹⁰; een voorbeeld van een niet-genomische



Figuur I.5: de schildklier en bijschildklieren

¹⁰ deBoland, A. R.; Norman, A. W. *Endocrinology* **1990**, *127*, 39.

activiteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3)). In de beenderen zal $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) samen met het parathyroïd hormoon de mobilisatie van calcium- en fosfaationen bewerkstelligen (door de zogenaamde osteoclasten). Diezelfde hormonen zorgen voor de resorptie van calcium uit de zich vormende urine in de nieren. Ook zal het PTH de eliminatie van fosfaationen via de urine stimuleren, om te voorkomen dat de beendemineralisatie zou leiden tot een te hoge, schadelijke fosfaatconcentratie in het bloed.



Figuur 1.6: regulatie van het calciummetabolisme

Hypercalcemie anderzijds is de naam voor een te hoge calciumconcentratie. Hier zal de schildklier (voorheen werd gedacht dat dit ook de bij schildklier was; dit bleek echter niet te kloppen) calcitonine afscheiden. Deze zal de calcium- en de fosfaatconcentratie in het bloed terug op peil brengen door fixatie van calcium- en fosfaationen in de beenderen (door de osteoblasten) en door de onderdrukking van de calciumresorptie in de nieren.

I.3.2 Niet-klassieke activiteiten van 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃

De aanwezigheid van de vitamine D-receptor in weefsels die niet participeren aan de calciumhomeostase leidde tot de ontdekking van tal van andere functies van vitamine D. Afwijkingen in het vitamine D endocriene systeem werden gelinkt met ziektes als hypertensie, verstoorde spierwerking en kanker.¹¹ In tal van weefsels werden (vanaf 1979) receptoren voor 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) teruggevonden die geen rechtstreekse rol spelen bij het calciumtransport.¹² Men trof vitamine D receptoren (VDR) aan in ondermeer spiercellen, pancreascellen, neuronen, huid-keratinocyten (de epidermis bestaat voor het grootste deel uit één type cel: de keratinocyt), huid-fibroblasten (jonge bindweefselcellen), geactiveerde T-cellen, ovariumcellen, colon-enterocyten, prostaatcellen, hypofyse-cellen en endotheelcellen in de aorta.

Naast de klassieke activiteit van 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) is het vermogen om de celproliferatie en de celdifferentiatie van tal van cellen, waaronder ook kwaadaardige, te regelen zijn belangrijkste activiteit. Er werd vastgesteld dat 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) interessante therapeutische mogelijkheden biedt bij de behandeling van psoriasis, een huidaandoening die bij 1 tot 3% van de bevolking voorkomt en gekenmerkt wordt door de ongecontroleerde proliferatie van de keratinocyten.

Vitamine D₃ bleek ook één van de krachtigste middelen waarmee de celdifferentiatie van onder meer HL-60 cellen (leukemiecellen) kan worden gestimuleerd.

In conclusie blijkt dus dat 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) in staat is om celproliferatie te inhiberen en de differentiatie van normale cellen en van een breed spectrum aan kwaadaardige cellen te bewerkstelligen. Onder meer leukemie, borstkanker en prostaatkanker zouden zo in aanmerking komen voor een therapeutische behandeling met 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃, ware het niet dat dit metaboliet ook een calcemische functie bezit. Het toedienen van 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) leidt immers tot een hoge calciumconcentratie (hypercalcemie) die botontkalking veroorzaakt samen met calcificatie van tal van weefsels, met een geblokkeerde werking van die weefsels als gevolg. De

¹¹ Dusso, A. S.; Brown A. J., Slatopolsky E. *Am J Physiol Renal Physiol* **2005**, 289, 8 en daarin vermelde referenties.

¹² Bouillon, R.; Van Baelen, H. *Saudi Med. J.* **1989**, 10, 260 en daarin vermelde referenties.

synthese van analoga, waarbij de celdifferentiërende eigenschap van de calcemische gescheiden wordt, is dus noodzakelijk, wil men toepassingen bij de bestrijding van allerhande ziekten bekomen.

I.4 Gengereguleerde en niet-gengereguleerde activiteit

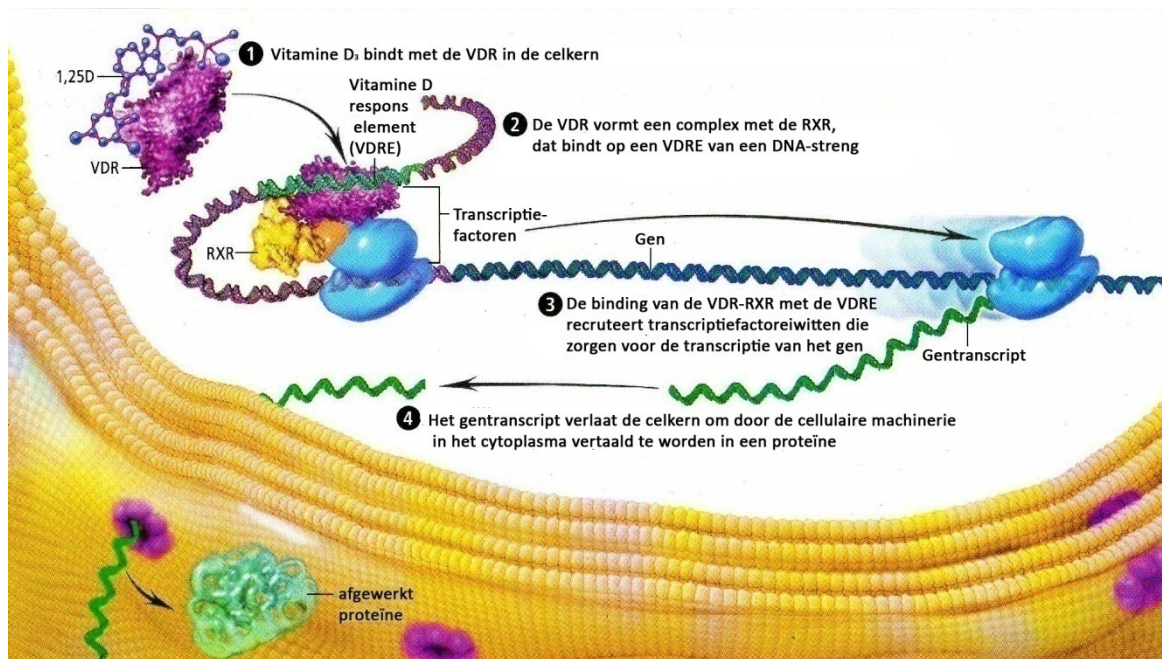
In plaats van de biologische activiteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) in te delen in een “klassieke” en een “niet-klassieke” activiteit zou men deze ook kunnen indelen via de manier waarop de activiteit tot uiting komt. Steroïde hormonen als $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) zijn immers in staat om als chemische boodschapper te dienen in tal van weefsels om daar signalen uit te zenden die resulteren in gengereguleerde en niet-gengereguleerde (snelle respons) responsen.¹³ In het midden van de jaren '80 werd een “nieuwe wereld” aan $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) gemedieerde snelle responsen ontdekt. Deze gebeurden te snel om verklaard te kunnen worden door middel van het eenvoudige gevolg van gentranscriptie, gereguleerd door de nucleaire VDR.

I.4.1 Gengereguleerde activiteit

Op moleculair niveau moduleert $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) genexpressie door vorming van een heterodimeer met de retinoïde X receptor (RXR) (figuur I.7).¹⁴ Dit dimeer bindt met de VDRE's (vitamine D₃ respons elementen) die aanwezig zijn in de promotorregio's van vitamine D₃-responsieve genen (zoals bijvoorbeeld osteocalcin, calbindin,...). Zo kan het die genen zowel positief als negatief gaan reguleren door interactie met transcriptionale cofactoren en de basale transcriptionale “machinerie”. Het kan ook, als derde mogelijkheid, inhiberen door als antagonist te dienen voor bepaalde transcriptiefactoren.

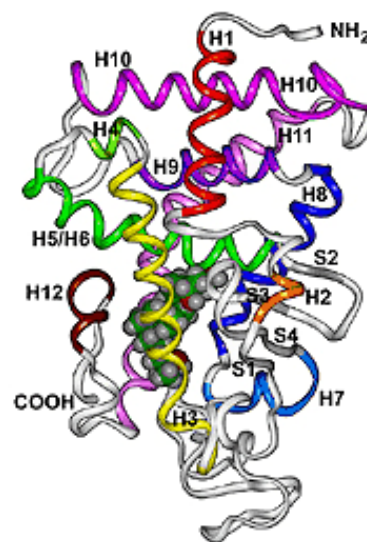
¹³ (a) Norman A. W. *Steroids* **2001**, *66*, 147; (b) Norman A. W. *Endocrinology* **2006**, *147*, 5542 en daarin vermelde referenties; (c) Mizwicki *et al.* *PNAS* **2004**, *101*, 12876; (d) Huhtakangas *et al.* *Mol Endocrinol* **2004**, *18*, 2660; (e) Zanello L. P.; Norman A. W. *PNAS* **2004**, *101*, 1589; (f) Norman A.W. *Steroids* **1999**, *64*, 120; (g) Baran D. T. *Journal of Cellular Biochemistry* **2000**, *80*, 259; (h) Baran D. T. *Journal of Cellular Biochemistry* **2000**, *78*, 34; (i) Norman A. W. *The Journal of Biological Chemistry* **1994**, *38*, 23750; (j) Jones, G.; Strugnell, S. A.; DeLuca, H. F. *Physiol. Rev.* **1998**, *78*, 1193 (k) Nagpal, S.; Na, S; Ratnachalam, R. *Endocr Rev* **2005**, *26*, 662; (l) Rochel N. *et al.* *Molecular Cell* **2000**, *5*, 173.

¹⁴ figuur overgenomen uit Scientific American, november 2007 en vertaald.



Figuur I.7: gengereguleerde activiteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3)

Het kennen van de structuur van de ligandbindingsplaats (LBP) van de VDR is zeer belangrijk wil men het moleculair mechanisme begrijpen dat zorgt voor de scheiding van de antiproliferatieve en differentiërende effecten enerzijds en de calcemische activiteiten anderzijds. Nevenstaande figuur toont het driedimensionale model van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) gebonden in de LBP van de VDR. Het toont de 12 α -helices van het proteïne en de 4 β -strengen die samen de LBP van de VDR definiëren. Elke helix wordt voorgesteld door middel van een unieke kleur.¹⁵ Zo werd reeds ontdekt dat er een expansie van de bindingsplaats is nabij de 2 positie van de A-ring en dat er een bijkomende ruimte is rond de zijketen.¹⁶



Figuur I.8: 3D model van calcitriol gebonden in de LBP van de VDR

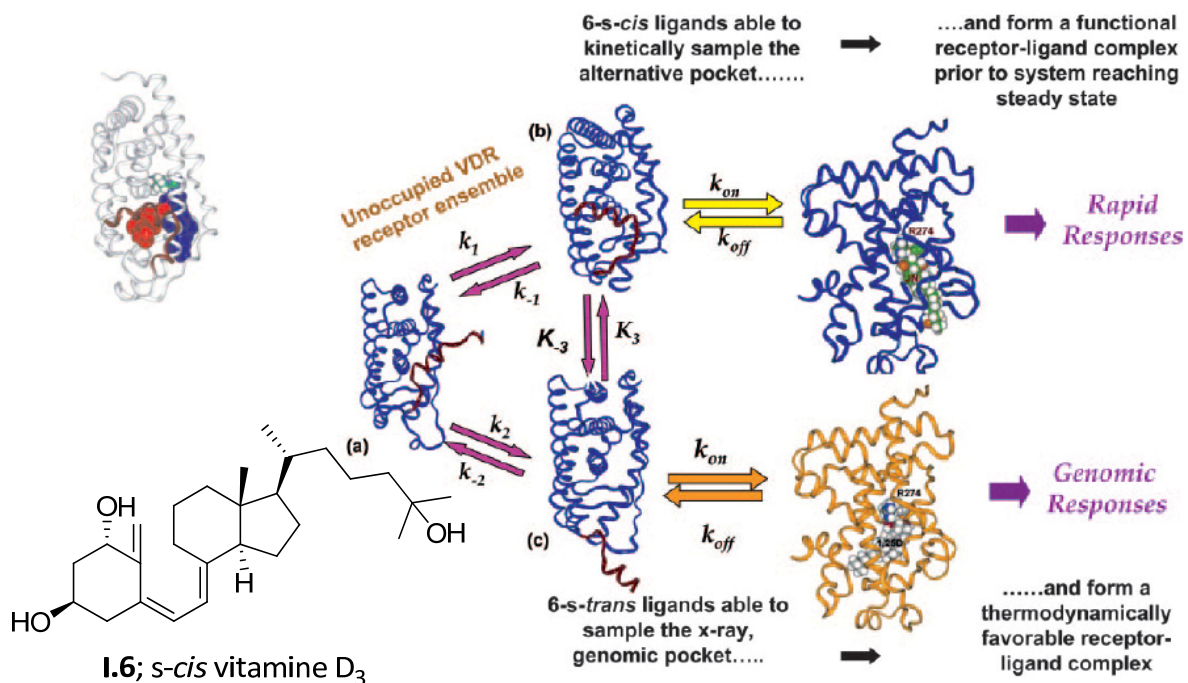
¹⁵ <http://www.biochemistry.ucr.edu/faculty/norman.html>.

¹⁶ (a) Fujishima, T.; Kojima, Y.; Azumaya, I.; Kittaka, A.; Takayama, H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11*, 3621; (b) Grzywacz, P.; Plum, L. A.; Sicinski, R. R.; Clagett-Dame, M.; DeLuca, H. F. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **2007**, *460*, 274; (c) O'Kelly, J.; Uskokovic, M.; Lemp, N.; Vadgama, J.; Koeffler, H. P. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2006**, *100*, 107; (d) Weyts, F. A.; Dhawan, P.; Zhang, X.; Bishop, J. E.; Uskokovic, M. R.; Ji, Y.; Studzinski, G. P.; Norman, A. W.; Christakos, S. *Biochemical Pharmacology* **2004**, *67*,

I.4.2 Niet-gengereguleerde activiteit of snelle respons

Nieuw bewijs toont aan dat de snelle respons een gevolg is van binding met een aantal receptortypes gelokaliseerd of geassocieerd met het plasmamembraan. In tegenstelling tot een gengereguleerde respons die enkele uren tot dagen kan duren alvorens die volledig tot uiting komt, is een snelle respons tot uiting gekomen in enkele seconden tot maximaal 60 minuten.

Van de flexibele molecule $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) is geweten dat ze een grote variëteit aan snelle responsen bewerkstelligt: de snelle absorptie van Ca^{2+} in de darmen (*transcaltachia*), secretie van insuline door de β -cellen van de pancreas, de snelle migratie van endotheelcellen, het openen van ionkanalen van de osteoblast.... Wat heel intrigerend is aan dit hele gebeuren, is dat de conformatie die $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) aanneemt voor gengereguleerde responsen verschilt van die van de niet-gengereguleerde. Toch blijkt ook de nVDR betrokken te zijn in de snelle responsen.¹⁷



Figuur I.9: de niet-gengereguleerde activiteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3)

1327; (e) Shimizu, M.; Miyamoto, Y.; Kobayashi, E.; Shimazaki, M.; Yamamoto, K.; Reischl, W.; Yamada, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 4277.

¹⁷ Norman, A. W. *Endocrinology* **2006**, *147*, 5542.

Er wordt algemeen aangenomen dat bij receptor-ligand-interacties het ligand “bevroren” wordt in een bepaalde conformatie. Deze conformatie wordt enerzijds bepaald door de structurele beperkingen van het ligand zelf, anderzijds is de driedimensionale structuur van het ligand ook bepalend. Door de enorme flexibiliteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) kan dit ligand vele conformaties aannemen. Het staat vast dat de vorm van het ligand voor snelle responsen anders is dan die voor de gengeruleerde responsen. Het moet dus mogelijk zijn om analoge te synthetiseren die specifiek inwerken op de snelle responsen. Voor deze snelle responsen is gebleken dat de receptor een 6-*s-cis* ligandvorm **I.6** vereist. Omdat blijkt dat de VDR ook een rol speelt in de snelle responsen is het bijna noodzakelijk dat zowel de 6-*s-cis* **I.6** als de 6-*s-trans* **I.3** kunnen binden met de VDR. Hoewel de X-straaldiffractie slechts één domein voor ligandbinding kan aantonen, wordt verondersteld dat er een tweede bindingsplaats aanwezig is die verantwoordelijk is voor de snelle responsen. Zo worden er in bovenstaande figuur twee bindingsplaatsen getekend.¹⁸ De klassieke bindingsplaats wordt in het rood weergegeven, de voorgestelde tweede bindingsplaats in het blauw. Deze blijken elkaar te overlappen.

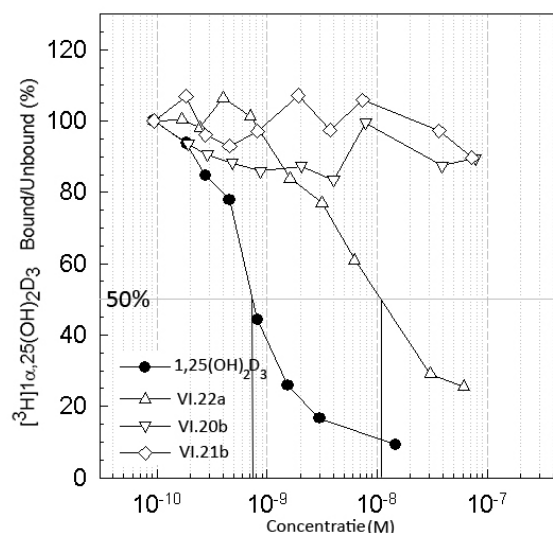
¹⁸ Figuur overgenomen uit *Endocrinology* **2006**, 147, 5542.

I.5 Testen van analoga

Om de ontwikkelde analoga te evalueren op hun eventuele bruikbaarheid als geneesmiddel worden ze getest op verschillende biologische activiteiten.¹⁹

I.5.1 In vitro studies

Binding studies: De affiniteit van de analoga voor de vitamine D-receptor (VDR) wordt getest op intestinaal slijmvlies van varkens en ratten. Deze affiniteit wordt geëvalueerd door hun mogelijkheid om in competitie te gaan met [³H]1 α ,25-(OH)₂D₃. De relatieve affiniteit wordt berekend op de concentratie nodig om 50% van het vermelde getritieerde 1 α ,25(OH)₂D₃ van zijn receptor te verdrijven, vergeleken met 1 α ,25(OH)₂D₃ (**I.3**). Op analoge wijze wordt de affiniteit voor het menselijke vitamine D-bindingsproteïne (hDBP) getest. Grafiek 1 geeft de binding studie van analoga **VI.22a**, **VI.20b** en **VI.21b** (voor de synthese ervan: zie hoofdstuk VI) weer. In deze grafiek kan men de 50% waarde aflezen voor bv. **VI.22a** en voor 1 α ,25(OH)₂D₃ (**I.3**). Als men de waarde voor 1 α ,25(OH)₂D₃ (**I.3**) gelijkstelt aan 100, wordt het analoog **VI.22a** gelijkgesteld aan 8. Op deze manier kan men tabel I.1 aanvullen.



Grafiek I.1: binding van de analoga met de VDR

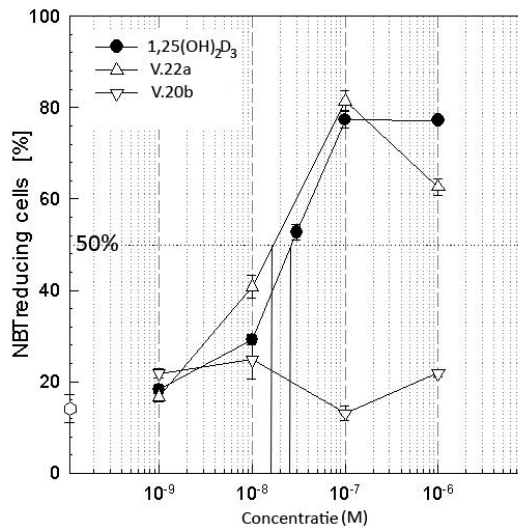
¹⁹ Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Van Baelen, H.; Sabbe, K.; D'Halleweyn, C.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R. *J. Bone Miner. Res.* **1998**, *13*, 549.

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie		Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	HL-60	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100 ^a			
VI.22a	8			

^a De affiniteit bij 4°C en pH 7,4: $1,3 \pm 0,5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$

Tabel I.1: biologische activiteit van analoog VI.22a, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

De HL-60 differentiatie test: Het vermogen om celdifferentiatie te induceren in promyelocytische HL-60-leukemiecellen (bij promyelocytische leukemie is er een abnormale ophoping van promyelocyten) wordt hier getest. Leukemie is een verzamelterm voor een groep van beenmergkankers die gekenmerkt worden door een ontregelde groei van witte bloedcellen. Er wordt onderscheid gemaakt op basis van het type witte bloedcel (*monocyten, lymfocyten of granulocyten*) en de plaats in het rijpingstraject waar de ontsporing optreedt. Zo is in de HL-60 (*Human promyelocytic Leukemia*) cellijn de ontwikkeling van stamcellen tot granulocyten stilgevallen op het stadium van de promyelocyten. Door middel van de HL-60-test wordt nagegaan in welke mate een analoog in staat is de differentiatie van deze onrijpe promyelocyte cellen tot volwassen witte bloedcellen te induceren. Gedifferentieerde cellen worden hierbij aan de hand van de NBT-test (Nitro Blauw Tetrazolium) opgespoord. Deze test is gebaseerd op het feit dat gedifferentieerde witte bloedcellen (granulocyten) fagocyterende activiteit vertonen waarbij superoxide radicalen ($\text{O}_2^{\bullet-}$), verantwoordelijk voor de (bacteriële) afbraak, geproduceerd worden. Het geel gekleurde tetrazoliumchloride zal door de gedifferentieerde cellen opgenomen worden (fagocytose), waarna deze kleurstof door de superoxideradicalen gereduceerd wordt tot het donkerblauw wateronoplosbaar formazan. Alle cellen waarbij differentiatie is opgetreden zullen bijgevolg blauw kleuren. Uit grafiek I.2 kan men aldus afleiden dat naarmate de concentratie van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) toeneemt, er meer cellen differentiëren. Het analoog **VI.22a** toont dezelfde trend maar er is, als men opnieuw kijkt naar de 50% waarde, minder analoog nodig dan het natuurlijke $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) = 100, **VI.22a** = 200). Het andere analoog weergegeven in deze grafiek heeft dus geen effect op de differentiatie. Aldus kan men tabel I.2 verder aanvullen.



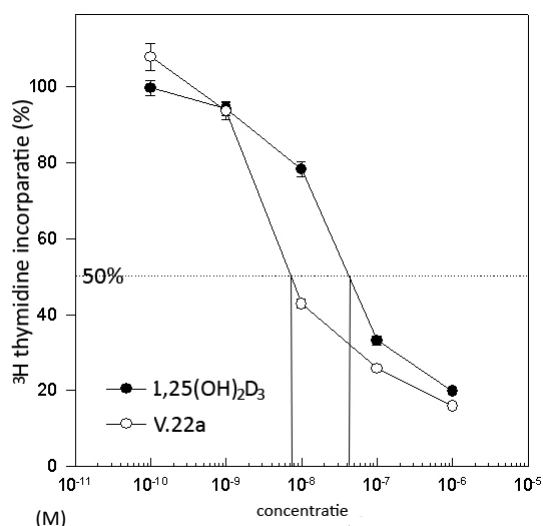
Grafiek I.2: de HL-60 test

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie		Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	HL-60	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100 ^a		
VI.22a	8	200		

^a De concentratie $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) nodig voor een 50%-respons is $2,9\pm 0,3 \times 10^{-8}$ M

Tabel I.2: biologische activiteit van analoog VI.22a, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

De MCF-7 test. Deze test de remmende werking op de celproliferatie bij MCF-7-cellen (borstkankercellen). De incorporatie van radioactief gemerkt [methyl-³H]thymidine wordt bepaald na een incubatieperiode van 76 uur. Thymidine is immers één van de vier bouwstenen die nodig zijn voor de replicatie van DNA. Door de radioactiviteit van de MCF-7-celcultuur, tengevolge van het geïncorporeerde [methyl-³H]thymidine, te meten, kan de proliferatiesnelheid op eenvoudige wijze worden bepaald. Standaard gaat men terug de 50% waarden vergelijken. Grafiek I.3 stelt de MCF-7 test voor van analoog **VI.22a**. Men kan hier aflezen dat, als men de waarde van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) terug gelijk stelt aan 100, men het analoog **VI.22a** de waarde 500 toekent.



Grafiek I.3: de MCF-7 test

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie		Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	HL-60	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100 ^a	
VI.22a	8	200	500	

^a De concentratie $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) nodig voor een 50%-respons is $3,7 \pm 0,8 \times 10^{-8}$ M

Tabel I.3: biologische activiteit van analoog VI.22a, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

I.5.2 In vivo studies

De calcemische activiteit wordt getest door muizen gedurende zeven opeenvolgende dagen een intramusculaire inspuiting toe te dienen van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) of zijn analoga. De calciumconcentratie aanwezig in de urine wordt dan gemeten als parameter van de calcemische activiteit. Bij het toedienen van meer dan $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ calcitriol (**I.3**) treedt hypercalciurie op. De geteste analoga gaat men vergelijken met deze waarde. Met andere woorden, als men $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ calcitriol (**I.3**) en, in een ander experiment, $40 \mu\text{g}$ van een analoog mag toedienen zonder dat er hypercalciurie optreedt, dan schrijft men een waarde 0,25 in tabel I.4.

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie		Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	HL-60	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100	100 ^a
VI.22a	8	200	500	0,25

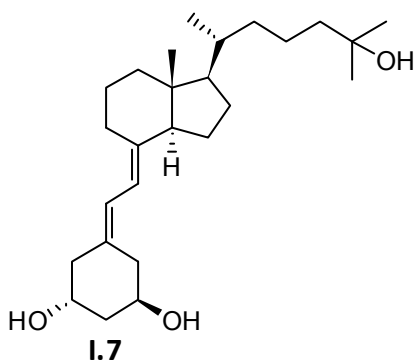
^a de maximaal toedienbare dosis $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) zonder dat hypercalciurie optreedt bedraagt 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$

Tabel I.4: biologische activiteit van analoog VI.22a, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

I.6 Enkele voorbeelden van synthetische analoga

Hoewel reeds in alle delen van de molecule structurele wijzigingen werden aangebracht is er een voorkeur om wijzigingen aan te brengen aan de zijketen en in mindere mate ook aan de A-ring.²⁰ Dit is om twee redenen een logische keuze. Enerzijds verwacht men interferentie met de degradatie van de molecule in het lichaam door juist daar wijzigingen aan te brengen. Anderzijds is het, vanuit synthetisch oogpunt, eenvoudiger om wijzigingen aan te brengen in de zijketen en de A-ring.

I.6.1 Analoga met wijzigingen in de A-ring



Figuur I.10: 19-nor-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ (I.7)

In 1990 meldde DeLuca de synthese van 19-nor-1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ (**I.7**).²¹ Dit analoog heeft een met calcitriol vergelijkbare celdifferentiërende en celprolifererende activiteit, doch blijkt het nauwelijks invloed te hebben op het calciummetabolisme (zie tabel I.1). Verder wordt ook vaak substitutie op de C2-plaats van de A-ring uitgevoerd.^{9d,e,16e,22}

I.6.2 Analoga met wijzigingen in de zijketen

Meer dan 3000 analoga werden reeds gesynthetiseerd met als doel het biologisch profiel te verbeteren, om toepasbaar te worden voor therapeutische toepassingen, maar slechts een gering aantal vond zijn weg naar de farmaceutische industrie.²³ Figuur I.11 toont

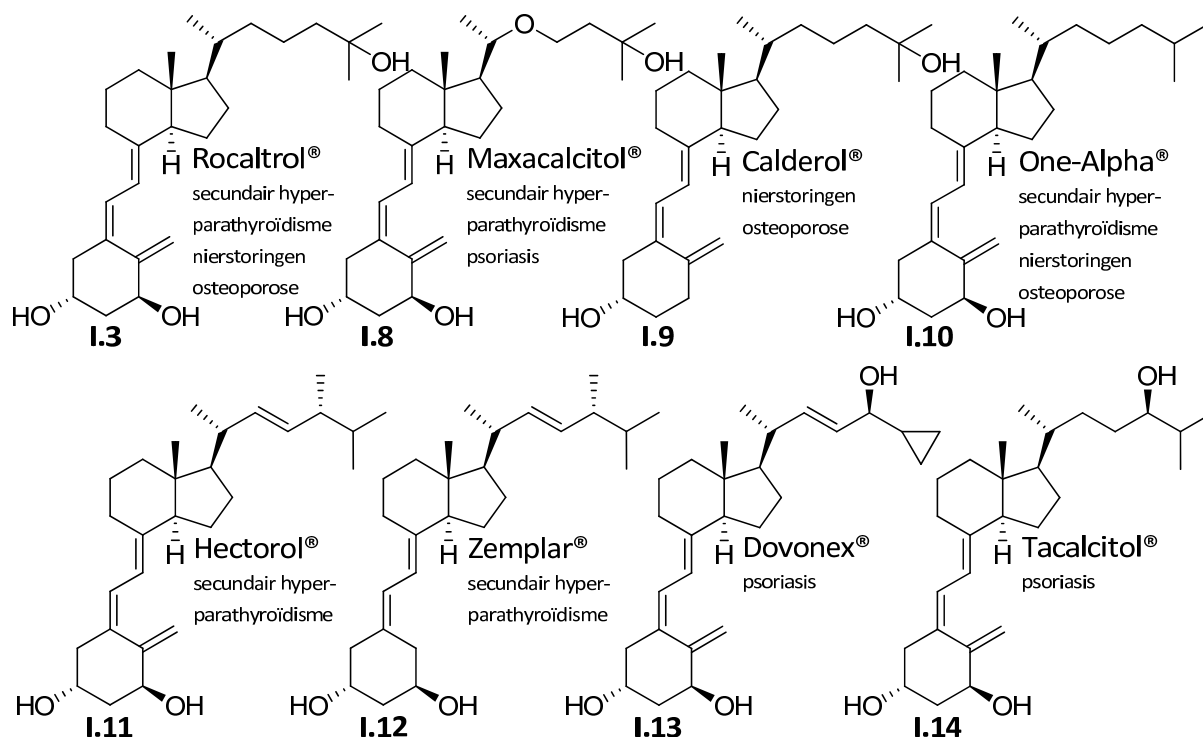
²⁰ (a) Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W. *Endocrine Rev.* **1995**, *16*, 200; Eelen, G.; Gysemans, C.; (b) Verlinden, L.; Vanoirbeek, E.; Clercq, P. D.; Haver, D. V.; Mathieu, C.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Current Medicinal Chemistry* **2007**, *14*, 1893.

²¹ Perlman, K. L.; Sicinski, R. R.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1823.

²² Bouillon, R.; Verlinden, L.; Eelen, G.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Mathieu, C.; Verstuyf, A. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2005**, *97*, 21.

²³ Bury, Y.; Herdick, M.; Uskokovic, M. R.; Carlberg, C. J. *Cell. Biochem.* **2001**, *S36*, 179.

enkele analoga die reeds als geneesmiddel worden gebruikt.²⁴ Deze figuur vermeldt de naam van het geneesmiddel en zijn toepassing. Alle hebben een gewijzigde zijketen en/of A-ring. Merk ook op dat $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D₃ (**I.3**) als geneesmiddel (Rocaltrol®) wordt gebruikt.



Figuur I.11: enkele analoga die reeds als geneesmiddel worden gebruikt

In analogoog **I.8** (figuur I.11) wordt C22 door een zuurstofatoom vervangen. Dit was het eerste analogoog waarbij de gewenste dissociatie in biologische activiteit werd vastgesteld (tabel I.1).²⁵ Dit 22-oxa-analoog toont een toename in celdifferentiërende activiteit, terwijl zijn calcemische werking aanzienlijk lager (100 maal) is dan het natuurlijke hormoon.

Een ander succesvol analogoog is calcipotriol (**I.13**). Dit werd in 1991 door Leo Pharmaceuticals als Dovonex® op de markt gebracht als geneesmiddel tegen psoriasis.²⁶ Het desbetreffende analogoog is enerzijds een goede inductor van celdifferentiatie en inhibitor van

²⁴ Posner, G. H.; Kahraman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3889-3895.

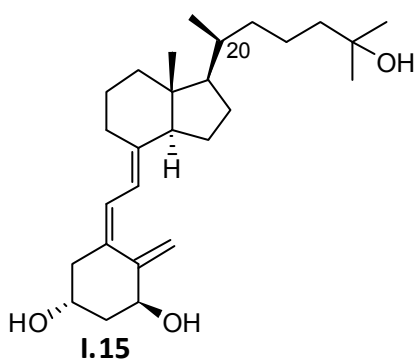
²⁵ (a) Abe, E.; Miyaura, C.; Sakagami, A.; Takida, K.; Komo, K.; Yamazaki, T.; Yoshiki, S.; Suda, T.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 4990; (b) Murayama, E.; Miyamoto, K.; Kubodera, N.; Mori, T.; Matsunaga, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4410; (c) Kubodera, N.; Watanebe, H.; Kawanishi, T.; Matsumoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1494.

²⁶ (a) Binderup, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1891; (b) Calverley, M. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4609; (c) Binderup, L.; Bramm, E. *Biochem. Pharm.* **1988**, *37*, 889.

celproliferatie, anderzijds vertoont deze amper de ongewenste calcemische nevenwerkingen van het natuurlijke hormoon.

	Bindingsaffiniteit		Celdifferentiatie en proliferatie			Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	hDBP (mens)	HL-60	MCF-7	Keratinocyten	Serum (muis)
I.3	100	100	100	100	100	100
I.7	90	40	150	90	-	2
I.8	20	0	200	100	300	0,3
I.13	85	7	150	-	200	1
I.15	90	0.2	3000	5000	2200	800
I.16	9	-	100	150	400	0,1
I.17	70	-	90	150	90	1
I.18	80	-	215	3500	3500	1
I.19	100	-	300	2000	4500	1
I.20	40	-	600	400	600	0,5
I.21	60	-	500	7500	7000	20
I.22	40	-	400	20000	16000	100
I.23	40	-	350	1300	2000	4
I.24	60	-	400	700	300	2
I.25	50	-	400	6000	15000	25
I.26	25	7	40	20	100	0,1
I.27	26	2	320	1000	700	0,1

Tabel I.5: biologische activiteit van enkele analoga, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)



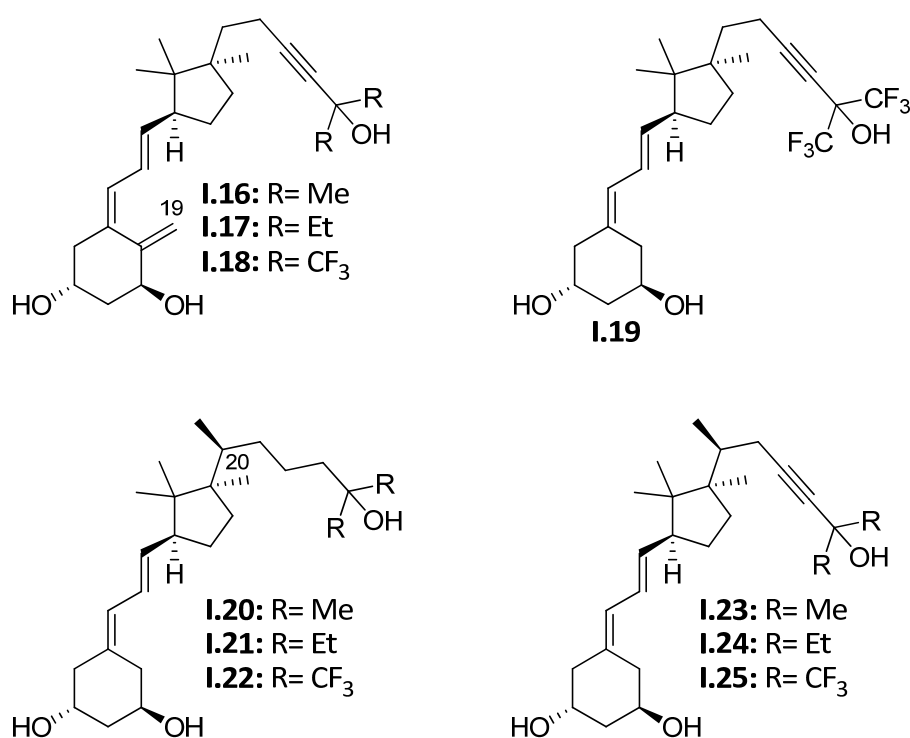
Figuur I.12: het 20S-epimere analoog

Een ander interessant analoog wordt weergegeven in figuur I.12. Dit 20S-epimere analoog **I.15** toont een toename van de totale biologische activiteit.²⁷

In figuur I.13 wordt een serie analoga afgebeeld die gekenmerkt wordt door een gewijzigd CD-ringsysteem. Daarenboven vertonen ze ook wijzigingen aan de zijketen. Binnen de reeks **I.16** tot **I.18** kan men besluiten dat het

²⁷ Binderup, L.; Latini, S.; Binderup, E.; Bretting, C.; Calverley, M.; Hansen, K. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1569.

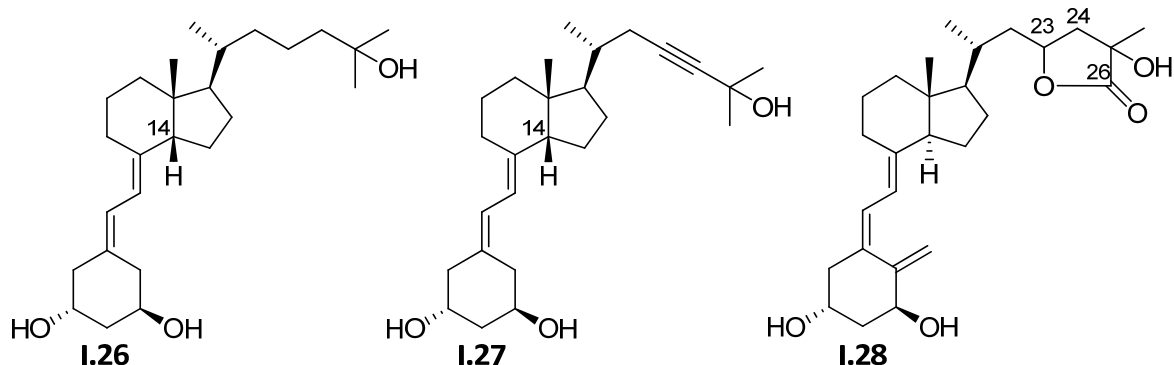
vervangen van de methylgroepen door ethylgroepen geen positief effect heeft, maar dat het fluoreren van de methylgroepen een enorme toename van de inhibitie van de celproliferatie en de inductie van de celdifferentiatie teweegbrengt, terwijl de calcemische functie nagenoeg afwezig blijft. Het verwijderen van koolstofatoom 19 brengt geen noemenswaardige verandering van de biologische activiteit teweeg (analoog **I.19**). De inductie van de celdifferentiatie is ook hoger en de inhibitie van celproliferatie is hoger voor de keratinocyten maar lager voor de MCF-7 test. De reeks **I.20** tot **I.22** wordt gekenmerkt door een methylgroep op de 20-plaats. De *S*-configuratie op deze plaats heeft ook hier het grootste effect op de biologische activiteit ten opzichte van het *R*-isomeer maar de trend is dezelfde: het vervangen van de methylgroepen door ethylgroepen heeft hier wel een positief effect en het fluoreren van diezelfde methylgroepen nog een groter effect. In deze reeks stijgt evenwel de calcemische activiteit ook. De laatste reeks, analoga **I.23** tot **I.25**, hebben een alkynfunctie in hun zijketen. Hier hebben ethylgroepen opnieuw een minder gunstig effect maar het fluoreren brengt wederom een stijging teweeg van de biologische activiteiten, behalve dan van de calcemische activiteit.²⁸



Figuur I.13: serie analoga gekenmerkt door een gewijzigd CD-ringsysteem

²⁸ (a) Wu Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1629; (b) Wu Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1633.

De introductie van een alkynfunctie in **I.26** (analoog **I.27**) heeft een positieve invloed op de biologische activiteiten daar waar deze gunstige invloed niet merkbaar is als je reeksen **I.20** tot **I.22** en **I.23** tot **I.25** met elkaar vergelijkt (figuur I.14).²⁹



Figuur I.14: invoeren van een alkyn-zijketen in I.26 (I.27) en een metaboliet van calcitriol (I.28)

De verklaring voor de grotere biologische activiteit van de hexafluoranaloga ligt in het katabolisme. Door kleine structurele wijzigingen aan te brengen aan de zijketen kan men analoga bekomen die meer resistent zijn tegen degradatie. Dubbele of driedubbele bindingen gaat men om dezelfde reden invoeren.^{9d,e,30} Bij de biologische afbraak worden immers o.a. koolstofatomen 23, 24 en/of 26 gehydroxyleerd. Door dubbele of driedubbele bindingen of zeer sterke koolstof-fluor bindingen aan te brengen zal men deze hydroxylering afremmen. Een van de mogelijke metabolieten van het natuurlijke $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 (**I.3**) wordt weergegeven in figuur I.14 (**I.28**).

I.6.3 Analoga met wijzigingen in het CD-ringdeel

Daar waar de meeste onderzoeksgroepen in de A-ring of in de zijketen wijzigingen aanbrengen, spitst onze onderzoekseenheid zich toe op het synthetisch minder toegankelijke CD-ringdeel van de molecule om tot de ontwikkeling van analoga te komen.³¹

²⁹ (a) Verlinden, L.; Verstuyf, A.; Van Camp, M.; Marcelis, S.; Sabbe, K.; Zhao, Z. -Y.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 2673; (b) Sabbe, K. *Doctoraatsthesis* UGent **1995**.

³⁰ (a) Honda A. et al. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1992**, *41*, 109; (b) Honda, A.; Nakashima, N.; Shida, Y.; Mori, Y.; Nagata, A.; Ishizuka, S. *Biochemical Journal* **1993**, *295*, 509; (c) Sakaki, T.; Sawada, N.; Abe, D.; Komai, K.; Shiozawa, S.; Nonaka, Y.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Ohta, M.; Inouye, K. *Biochemical Pharmacology* **2003**, *65*, 1957.

³¹ (a) Bouillon, R.; De Clercq, P.; Pirson, P.; Vandewalle, M. *Novel Structural Analogues of Vitamin D*, Patent PCT/EP 93.202037.3, 1993 (*Chem. Abstr.*, 1996, **122**, 314933m); (b) Chen, Y.-J.; Gao, L.-J.; Murad, I.; Verstuyf,

In figuur 1.15 vindt men de modificaties die reeds in het CD-ringdeel werden aangebracht. Met de focus op dat ringdeel werd de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ molecule (**1.3**) gestript tot zijn ruggengraat en terug gesubstitueerd op verschillende manieren:²²

- vervanging van het natuurlijk *trans*-verknootte CD-ringsysteem door een *cis*-hydrindaan- (*cis*-CD)²⁹ of een decalinesysteem (66CD)³²,
- weglaten van het CD-ringsysteem, al dan niet met de introductie van een nieuwe onnatuurlijke ring, E-ring genaamd (5E),³³
- weglaten van één van de ringen van het centrale hydrindaanskelet (6C³⁴ of 5D³⁵),
- een onnatuurlijke D-zesring die de centrale eenheid vormt (6D),³⁶
- vervangen van het natuurlijke *trans*-verknootte CD-ringsysteem door een CE-*cis*-perhydrindaansysteem (65CE),³⁷
- vervangen van het centrale CD-ringdeel door een CF-spirosysteem (CF) met F een vijf- of een zesring.³⁸

A.; Verlinden, L.; Verboven, C.; Bouillon, R.; Viterbo, D.; Milanesio, M.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 257.

³² (a) Chen, Y. -J.; Gao, L., -J.; Murad, I.; Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Verboven, C.; Bouillon, R.; Viterbo, D.; Milanesio, M.; Van Haver D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. *J. Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 257; (b) Chen, Y. -J.; De Clercq, P.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9361.

³³ (a) Sabbe, K.; D'Halleweyn, C.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; Verstuyf, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1697; (b) Zie ref. 19.

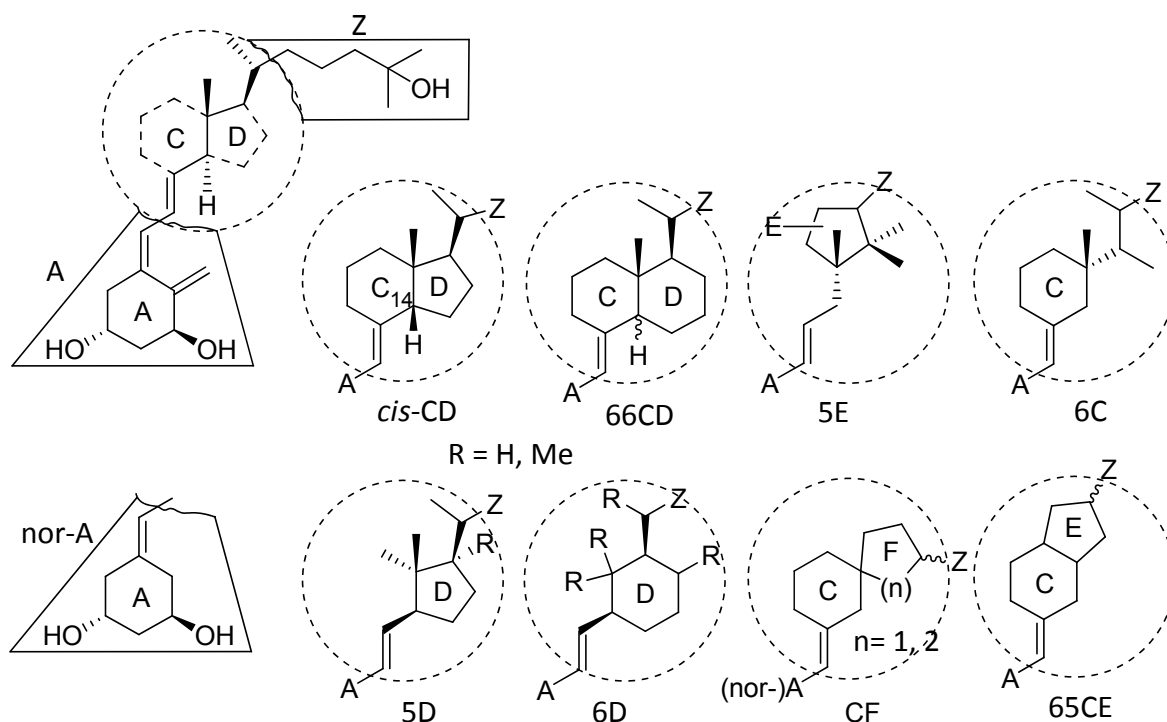
³⁴ (a) Zhu, G-D.; Chen, Y.; Zhou, X.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1703; (b) Zhou, X.; Zhu, G. -D.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3539.

³⁵ (a) Wu, Y.; Ling, S.; D'Halleweyn, C.; Van Haver, D.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 923; (b) Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Van Etten, E.; Ling, S.; Wu, Y.; D'Halleweyn, C.; Van Haver, D.; Zhu, G. -D.; Chen, Y. -J.; Zhou, X.; Haussler, M. R.; De Clercq, P.; Vandewalle, H.; Van Baelen, H.; Mathieu, C.; Bouillon, R. *J. Bone Miner. Res.* **2000**, *15*, 237.

³⁶ (a) Linclau, B.; De Clercq, P.; Vandewalle, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1461; (b) Linclau, B.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7*, 1465; (c) Gabriëls, S.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 520.

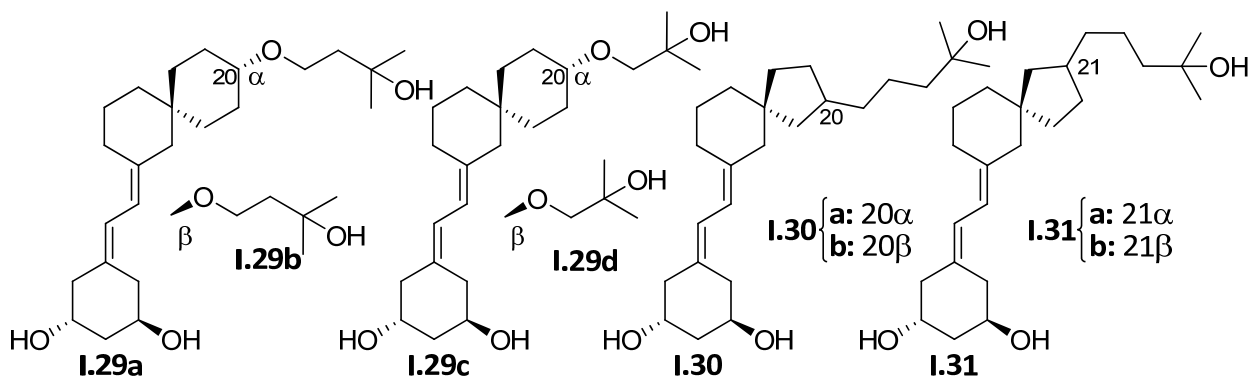
³⁷ Demin, S.; Haver, D. V.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. J.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14*, 3885.

³⁸ (a) Schepens, W.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; Verstuyf, A.; De Clercq, P. *Organic Lett* **2006**, *8*, 4247; (b) Schepens, W.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; De Clercq, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3889; (c) Schepens, W. *Doctoraatsthesis* UGent **2004**.



Figuur I.15: modificaties die reeds in het CD-ringdeel werden aangebracht

Uit deze analoga kon men heel wat besluiten. Zo blijkt dat de aanwezigheid van het volledige CD-ringdeel geen vereiste is voor de activiteit van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**). Analogia waar het *trans*-hydrindaansysteem door een *cis*-hydrindaan- of door een decalinesysteem wordt vervangen tonen nog steeds biologische activiteit. Ook als één enkele ring de centrale eenheid vormt, stelt men dit vast. Verder leiden structurele modificaties in het centrale CD-ringdeel doorgaans tot een verminderde calcemische activiteit. Daarenboven gaat deze verlaagde calcemische activiteit in een aantal gevallen gepaard met een toegenomen celdifferentiërende en antiprolifererende activiteit.



Figuur I.16: de reeks CF-spiroanaloga gesynthetiseerd door Dr. Schepens

Binnen dit doctoraatswerk is de biologische activiteit van het CF-type zeer belangrijk. In ons labo werd door Dr. Wim Schepens analoga van het type **I.29** (figuur I.16) gesynthetiseerd.³⁸ De biologische activiteit was echter matig, vermoedelijk te wijten aan een te star 5,5-spiro-ringsysteem. Daarom werden analoga van het type **I.30** en **I.31** gesynthetiseerd. Uit de biologische activiteiten (tabel I.2) kan men besluiten dat:

- alle analoga nauwelijks binden met de nVDR, behalve **I.31a**.
- analoga met een 5,4-spiro-ringsysteem een betere biologische activiteit vertonen.
- de biologische activiteit (vooral de MCF-7 test) groter is als de zijketen α -georiënteerd staat.
- bij analoog **I.31a** de gewenste dissociatie in biologische activiteit wordt vastgesteld.

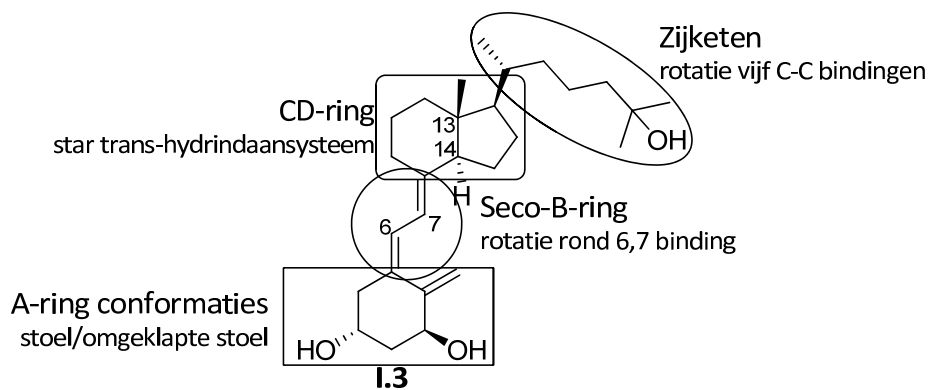
	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie		Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	HL-60	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100	100
I.29a	<0,1	8	60	0,5
I.29b	<0,1	6	7	0,1
I.29c	0,4	9	10	-
I.29d	<0,1	<1	0	-
I.30a	0,7	8	20	-
I.30b	0,4	4	9	-
I.31a	10	200	450	0,5
I.31b	0,8	10	50	-

Tabel I.6: biologische activiteit van de CF-spiroanaloga gesynthetiseerd door Dr. Schepens, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

I.7 Conformationele analyse van $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3

Vitamine D en al zijn metabolieten bezitten, in vergelijking met andere stereoïde hormonen, een ongewone conformationele flexibiliteit. Men kan vier verschillende delen onderscheiden in deze molecule (figuur I.17):³⁹

- De zijketen heeft vijf koolstof-koolstof enkele bindingen waar een rotatie van 360° rond mogelijk is.
- Het centrale *trans*-verknoopte CD-hydrindaansysteem is vrij star. De C-zesring neemt hierin de stoelvorm aan, die wegens de exocyclische dubbele binding lichtjes afgevlakt is aan C_8 en bezit tengevolge van zijn *trans*-verknoping met de D-vijfkring een grote torsiehoek ter hoogte van de $C_{13,14}$ -enkele binding. De D-vijfkring vertoont enige flexibiliteit omwille van pseudorotatie tussen twee envelop- en een twistconformatie.
- De opengebroke B-ring met één koolstof-koolstof enkele binding (C_6 - C_7) waarrond met 360° kan worden gedraaid.
- De A-ring met twee mogelijke stoelconformaties. In elke stoelconformatie staat één hydroxylgroep axiaal en één equatoriaal.



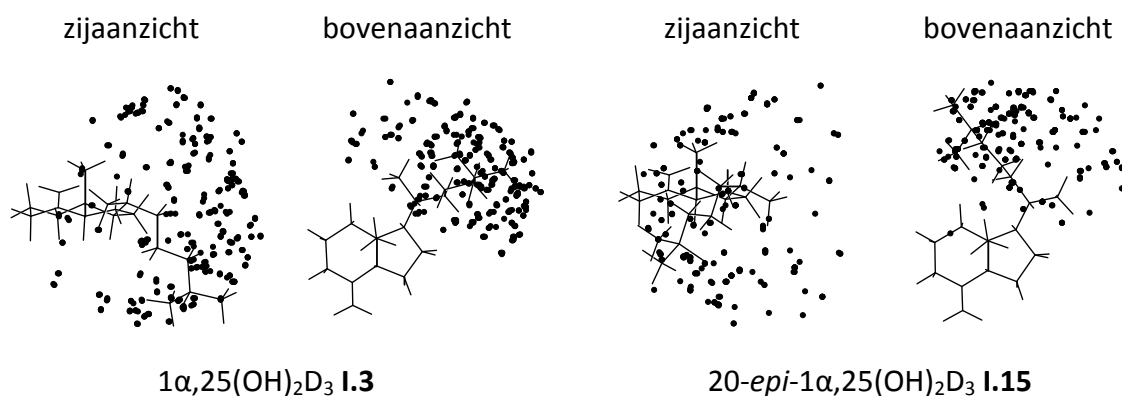
Figuur I.17: $1\alpha,25(OH)_2D_3$ (I.3) kan men beschouwen als opgebouwd uit vier delen

³⁹ (a) Norman, A.W. *Steroids* **2001**, 66, 147; (b) Okamura, W. H.; Midland, M. M.; Hammond, M. W.; Rahman, N. A.; Dormanen, M. C.; Nemere, I.; Norman, A. W. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1995**, 53, 603.

I.7.1 De flexibiliteit van de zijketen

De klassieke steroïdhormonen bezitten meestal geen of een afgeknotte zijketen. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) daarentegen bezit de volledig intacte 8-koolstofzijketen van cholesterol. Omwille van de vrije draaibaarheid rond zes enkelvoudige bindingen is het conformationele gedrag van deze zijketen echter zeer complex. Als men alleen al maar de geschrante conformaties in acht neemt, zijn $3^6 = 729$ rotameren mogelijk. Door Okamura werd een conformationele analyse van de zijketen uitgevoerd op basis van MM2 krachtveldberekeningen. Deze leverde 393 verschillende conformaties op gelegen binnen 16,8 kJ/mol t.o.v. het globale minimum.⁴⁰ Vermits de A-ring weinig invloed heeft op het conformationeel gedrag van de zijketen, werd deze voor de eenvoud bij de berekeningen buiten beschouwing gelaten. Om de bekomen zijketenconformaties visueel weer te geven introduceerde Okamura de zogenaamde “dot maps” (figuur I.18). Hierbij wordt iedere zijketenoriëntatie vertegenwoordigd door een punt (“dot”) dat de positie aangeeft van het 25-zuurstofatoom in die welbepaalde conformatie. Het weergegeven koolstofskelet is dat van het conformeer met de laagste energie. Men tracht een driedimensionaal beeld te creëren door zowel een boven- als een zijaanzicht weer te geven.

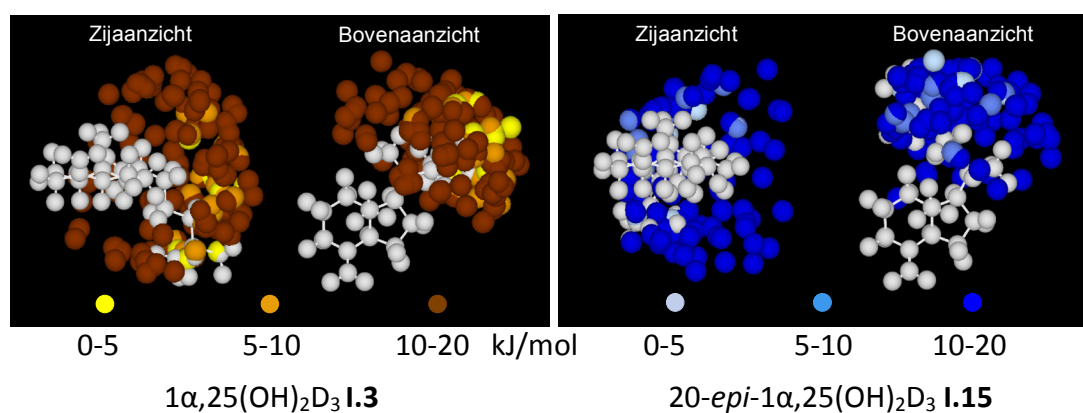
Ook voor de zijketen van analoga kan men een dergelijke conformationele analyse uitvoeren. Zo wordt in figuur I.18 ook, naast $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**), van het 20-*epi* derivaat (**I.15**) een conformationele analyse weergegeven.



Figuur I.18: de dot maps van Okamura

⁴⁰ Okamura, W. H.; Palenzuela, J. A.; Plumet, J.; Midland, M. M. J. *Cell. Biochem.* **1992**, *49*, 10.

Door ons labo werd in 1998 een visueel verbeterde versie van Okamura's *dot map* benadering gepubliceerd: de *volume map* benadering.⁴¹ De positie van het 25-zuurstofatoom wordt hierbij niet langer voorgesteld door een punt, maar door middel van een gekleurde bal om zo een beter zicht te krijgen op het effectief volume dat door de zijketen ingenomen wordt. Bovendien worden aan de hand van kleurnuances verschillende energievensters weergegeven. In figuur I.19 worden ter illustratie de volume mappen van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) en het 20-*epi* analoog (**I.15**) afgebeeld. De drie kleurnuances corresponderen hierbij telkens met de 0-5, 5-10, 10-20 kJ/mol energievensters. De lichtste kleur duidt de meest stabiele conformaties aan.



Figuur I.19: de volume map benadering

I.7.2 De flexibiliteit van de seco-B-ring

Het trieensysteem van de seco-B-ring omvat twee dubbele bindingen die nagenoeg coplanair en bijna uitsluitend *s-trans* ($J_{6\text{H},7\text{H}} = 11,2$ Hz) georiënteerd zijn. Men verwacht dat ook de *s-cis* conformatie kan worden aangenomen (evenwicht vitamine-previtaminevorm, zie I.2).

I.7.3 De flexibiliteit van de A-ring

Ondanks de aanwezigheid van twee sp^2 -koolstofatomen in de A-zesring, neemt deze een zo goed als perfecte stoelvorm aan. De oorzaak ervan ligt in het feit dat door sterische

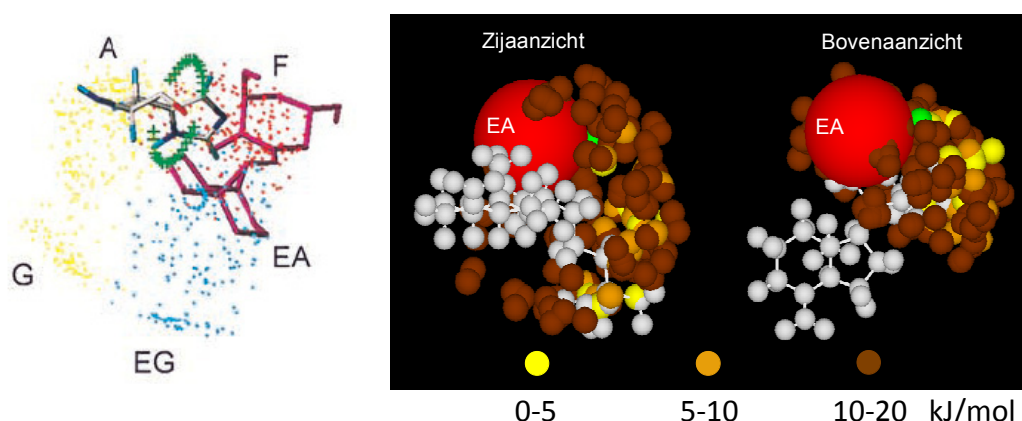
⁴¹ Van Haver, D.; De Clercq, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1029.

spanning de twee aanwezige dubbele bindingen niet in hetzelfde vlak gelegen zijn; hun onderlinge torsiehoek bedraagt ongeveer 50°. Uit ¹H-NMR studie blijken beide stoelconformaties in een 1/1 verhouding voor te komen.

I.8 Structuur-activiteitsrelaties

De relatieve oriëntatie van de zijketen speelt een ongemeen belangrijke rol in de biologische activiteit van vitamine D₃ en zijn analoga. De drastische toename in biologische activiteit bij het 20-*epi* analoog **I.15** wijst daarop.

Yamada en medewerkers stelden in een *structuur-activiteitsstudie* met betrekking tot zijketenanaloga vast dat bij het merendeel van de analoga met een verhoogde biologische activiteit, de hydroxylgroep op de 25-positie zich preferentieel in het door haar genaamde EA-gebied bevindt.⁴² Naast het EA-gebied werd ook een A-, G-, F- en EG- gebied gedefinieerd (figuur I.20). De letters A en G refereren naar anti en gauche omdat 1 α ,25(OH)₂D₃ (**I.3**) de A- en G-gebieden bezet als de geschrante conformatie van de C₂₀-C₂₂ enkele binding anti en gauche (+) is. De EA en EG verwijzen naar diezelfde hoek die bij het 20-*epi* analoog (**I.15**) anti en gauche (-) staan. De F staat voor “front”.⁴³



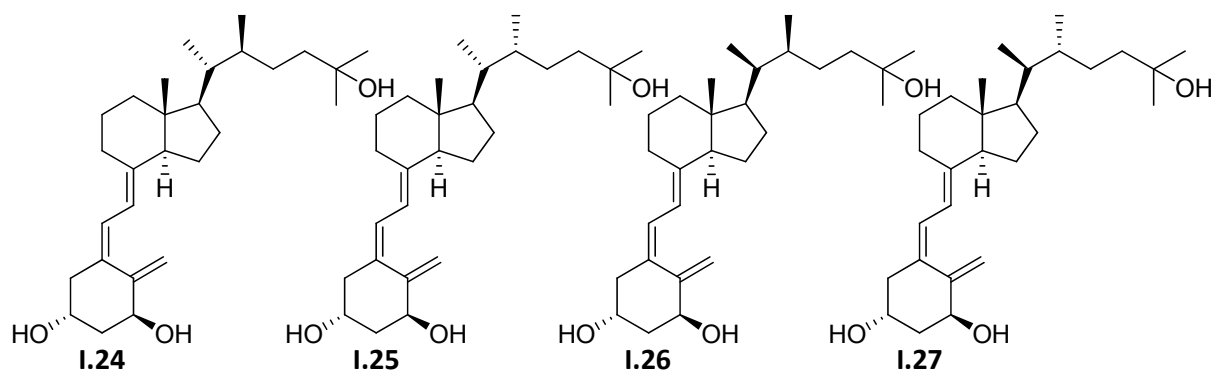
Figuur I.20: de vijf gebieden gedefinieerd door Yamada

Door onze onderzoekseenheid werd in dezelfde context een zogenaamd “relatief actief volume” (= bol) bepaald. Daar waar Yamada zich baseerde op een serie van vier diastereomere 22-methyl gesubstitueerde analoga (**I.24-I.27**), werd door ons slechts naar het minst en het meest actieve epimeer (respectievelijk **I.26** en **I.27**) gekeken. Er werd een bol gecreëerd waarvan de dimensies zo gekozen werden, dat deze de hoogst mogelijke molfractie (Boltzmann verdeling bij 298K) bevat aan zijketenconformaties van het meest

⁴² (a) Yamada, S.; Yamamoto, K.; Masuno, H.; Ohta, M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1467; (b) Yamada, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1041; (c) Yamada, S. *et al. Steroids* **2001**, *66*, 177.

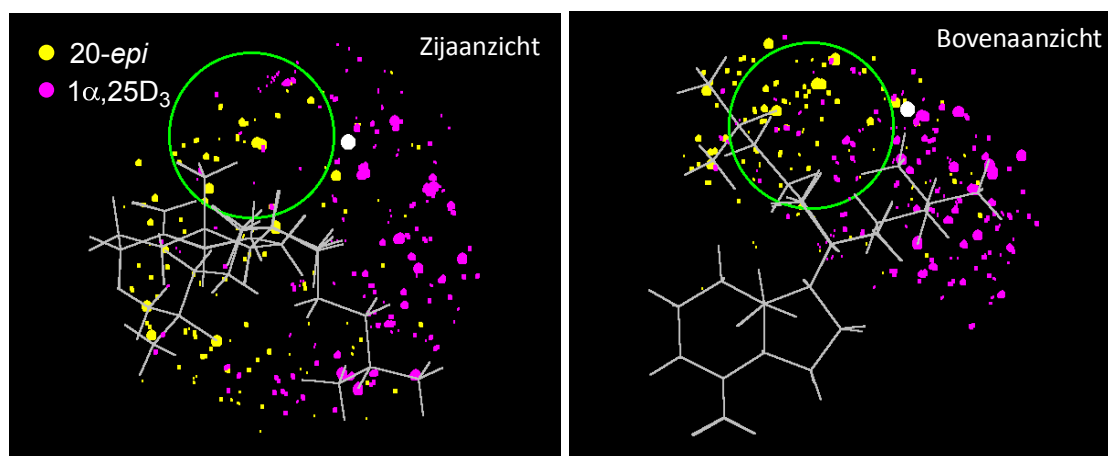
⁴³ Yamada, S. *et al. Medical Research Reviews* **2003**, *23*, 89.

actieve analoog (**1.27**), maar terzelfdertijd geen enkele zijketenconformatie van het minst actieve analoog (**1.26**) van deze serie. Zoals uit bovenstaande figuur blijkt, valt het aldus bekomen *actief volume* - in een volume map conventioneel weergegeven als een rode bal - samen met het EA-gebied van Yamada. De groene bol duidt de positie aan van het 25-zuurstofatoom van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**1.3**) bij binding met de nVDR.



Figuur 1.21: Yamada baseerde zich op een serie van vier diastereomere 22-methyl gesubstitueerde analoga

Het gebruik van het *relatief actief volume* bij het afleiden van de biologische activiteit van analoga werd in ons labo reeds meermaals succesvol toegepast.⁴⁴ Zo wordt doorgaans vastgesteld dat binnen een serie van structureel verwante analoga, het analoog met de grootste molfractie aan zijketenconformaties in de actieve bol de grootste biologische activiteit bezit.



Figuur 1.22: “actief volume” (groen); positie van O_{25} bij binding van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (1.3**) met de nVDR (wit)**

⁴⁴ (a) Chen, Y. -J.; Gao, L. -J.; Murad, I.; Verstuyf, A.; Verlinden, L.; Verboven, C.; Bouillon, R.; Viterbo, D.; Milanesio, M.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P. *J. Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 257 (b) Gabriëls, S.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 520.

In figuur 1.22 wordt als voorbeeld hiervan de zijketenconformaties van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**1.3**) en zijn 20-*epi* derivaat **1.15** weergegeven, respectievelijk door paarse en gele bolletjes. De grootte van het bolletje weerspiegelt het energieniveau (0-5, 5-10, 10-20 kJ/mol) van de zijketenconformatie: hoe groter het bolletje, des te stabielere de betreffende conformatie. Uit deze grafische voorstelling is duidelijk zichtbaar dat bij het 20-*epi* analoog **1.15**, welke een grotere biologische activiteit bezit dan het natuurlijke $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**1.3**), de fractie aan zijketenconformaties in het actief volume (groene cirkel) het grootst is.

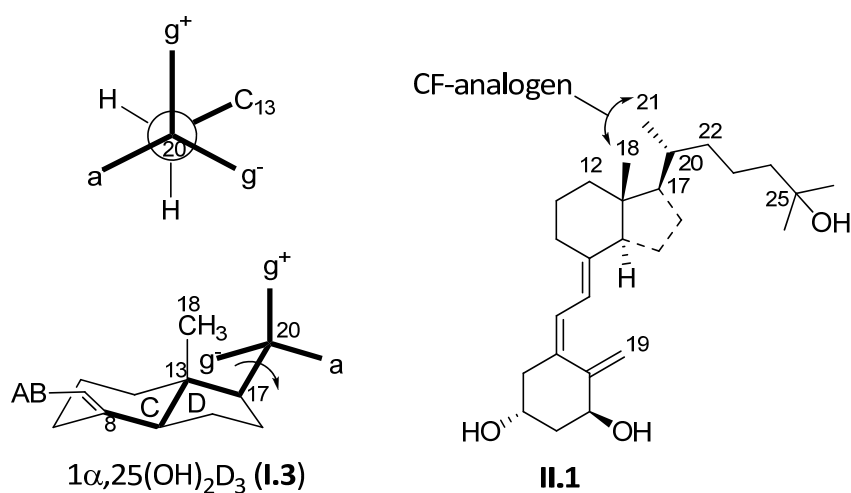
Groot nadeel van structuur-activiteitsstudies op basis van *dot* en *volume maps* is het feit dat ze gebaseerd zijn op de conformationele populatie van 0-20 kJ/mol van de zijketen, deze kan echter tengevolge van sterische en elektronische interacties met zijn receptorproteïne een totaal andere oriëntatie aannemen.⁴⁵

⁴⁵ Jorgensen, W. L. *Science* **1991**, 254, 954.

Hoofdstuk II – Doelstelling en strategie

II.1 Doelstelling

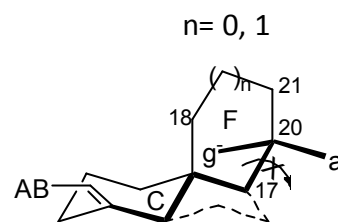
Intussen is er al heel wat onderzoek gevoerd naar analoga van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**). Hoewel inmiddels ook de structuur van de nVDR gekend is, is nog heel wat onderzoek vereist omdat het verband tussen de biologische activiteit en de positie van de zijketen nog niet echt duidelijk is. Met de synthese van analoga wil men een fundamentele bijdrage leveren tot de kennis van de relatie tussen de structuur en de activiteit. Door restricties op te leggen aan de zijketen wordt getracht zijn conformationele vrijheid te beperken. Zo kan men zagezegd de hele ruimte “aftasten” en kijken waar de zijketen zich bevindt bij een actief of minder actief analoog. Men kan dit op verschillende manieren bereiken; het aanbrengen van alkeen- of alkynefuncties, het verkorten van de zijketen, ringstructuren aanbrengen in de zijketen, ...



Figuur II.1: bij CF-spiroanaloga wordt de conformationele vrijheid van de zijketen beperkt door koolstofatomen 18 en 21 met elkaar te verbinden

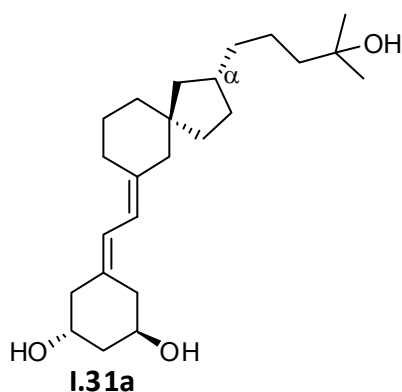
De wijzigingen kunnen echter ook aangebracht worden in het centrale deel van $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**). Zoals in hoofdstukdeel I.6.3 vermeld, werden in ons labo analoga gesynthetiseerd met een CF-spiroringdeel (**II.1**, figuur II.1) in plaats van het klassieke CD-ringsysteem.³⁸ Bij dit type analoga wordt de conformationele vrijheid van de zijketen beperkt door koolstofatomen 18 en 21, al dan niet met een extra koolstofatoom, met elkaar

te verbinden. Zo gaat men rotatie rond de C₁₇-C₂₀ enkele binding verhinderen (figuur II.1). Als we enkel de geschrankte conformaties beschouwen, dan kan de zijketen tengevolge van de rotatie, drie oriëntaties in de ruimte aannemen: anti (a), gauche⁺ (g⁺) en gauche⁻ (g⁻) (figuur II.1). Door de vrije draaibaarheid rond deze binding te blokkeren kan bijgevolg een welbepaalde oriëntatie aan de zijketen worden opgelegd. Als we koolstofatoom 18 en 21 met elkaar verbinden kan de zijketen nog de anti- of gauche⁻ configuratie aannemen (figuur II.2). De zijketen kan ook op koolstofatoom 21 worden ingeplant.



spirocyclisch CF

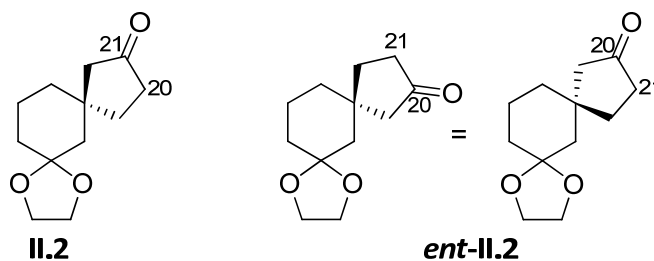
Figuur II.2: rotatie rond C₁₇-C₂₀ wordt verhinderd



Figuur II.3: analoog I.31a

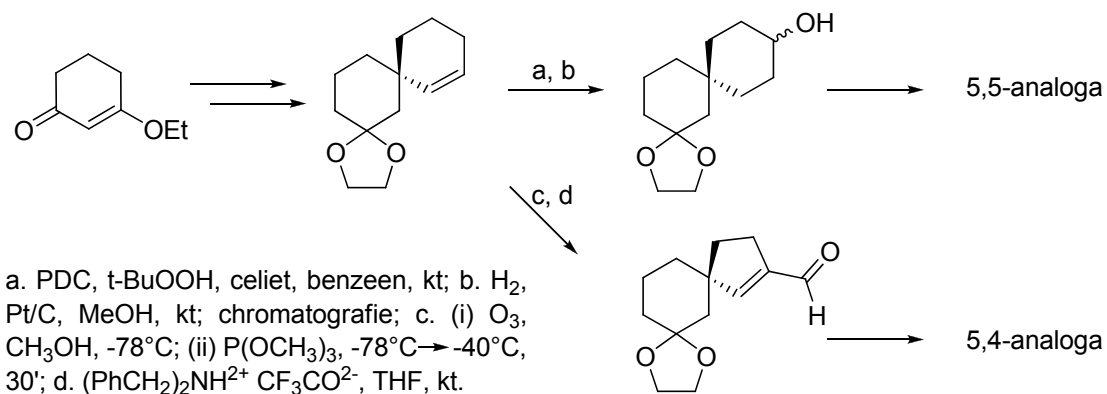
Analoog **I.31a** (figuur II.3) bleek zeer interessante biologische eigenschappen te hebben. Daarom heeft dit doctoraatsonderzoek zich geënt op dat van Dr. Wim Schepens. Er wordt verder onderzocht wat de invloed is van verschillende zijketens op de biologische activiteit maar in eerste instantie wordt een syntheseseweg voor bouwstenen **II.2** en **ent-II.2** op punt gesteld die toelaat op efficiënte manier verschillende zijketens aan te hechten

(figuur II.4). Hierbij moet, om verwarring te vermijden, worden opgemerkt dat het verplaatsen van het keton van koolstofatoom 21 naar 20 correspondeert met de inversie van het aanwezige stereocentrum. In het vervolg van dit werk zullen de intermediären en de analoga steeds op basis van structuur **II.2** worden weergegeven.



Figuur II.4: bouwstenen II.2 en ent-II.2

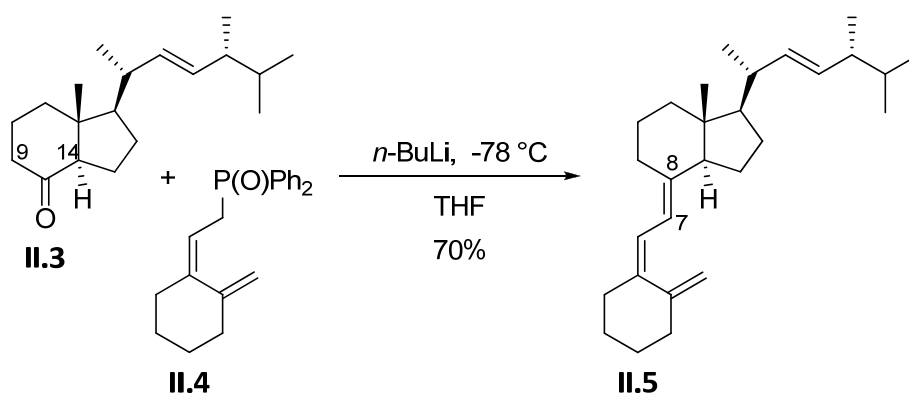
De syntheseweg die door Dr. Wim Schepens werd gebruikt is voor ons minder toepasbaar omdat daar werd geopteerd voor een syntheseweg die zowel tot 5,5-analoga als 5,4-analoga leidt (figuur II.5).



Figuur II.5: de syntheseweg volgens Dr. Schepens om CF-spiroanaloga te ontwikkelen

II.2 Strategie

Voor de synthese van analoga zijn al tal van strategieën ontwikkeld.⁴⁶ Veelal vertonen deze een convergent verloop waarbij het A-ring- en het CD-ringfragment (met zijketen) afzonderlijk opgebouwd worden, waarna ze via een welbepaalde C–C koppelingsreactie aan elkaar gehecht worden. Daar leent de “Lythgoekoppeling” zich uitstekend tot. Lythgoe slaagde er immers als eerste in om het trieensysteem van vitamine D in één stap op te bouwen (1975).⁴⁷ De Horner-Wittigreactie van het Z-allylisch fosfineoxide **II.4** met het bicyclisch keton **II.3** leidde tot 3-deoxyvitamine D₂ (**II.5**) (figuur II.6).



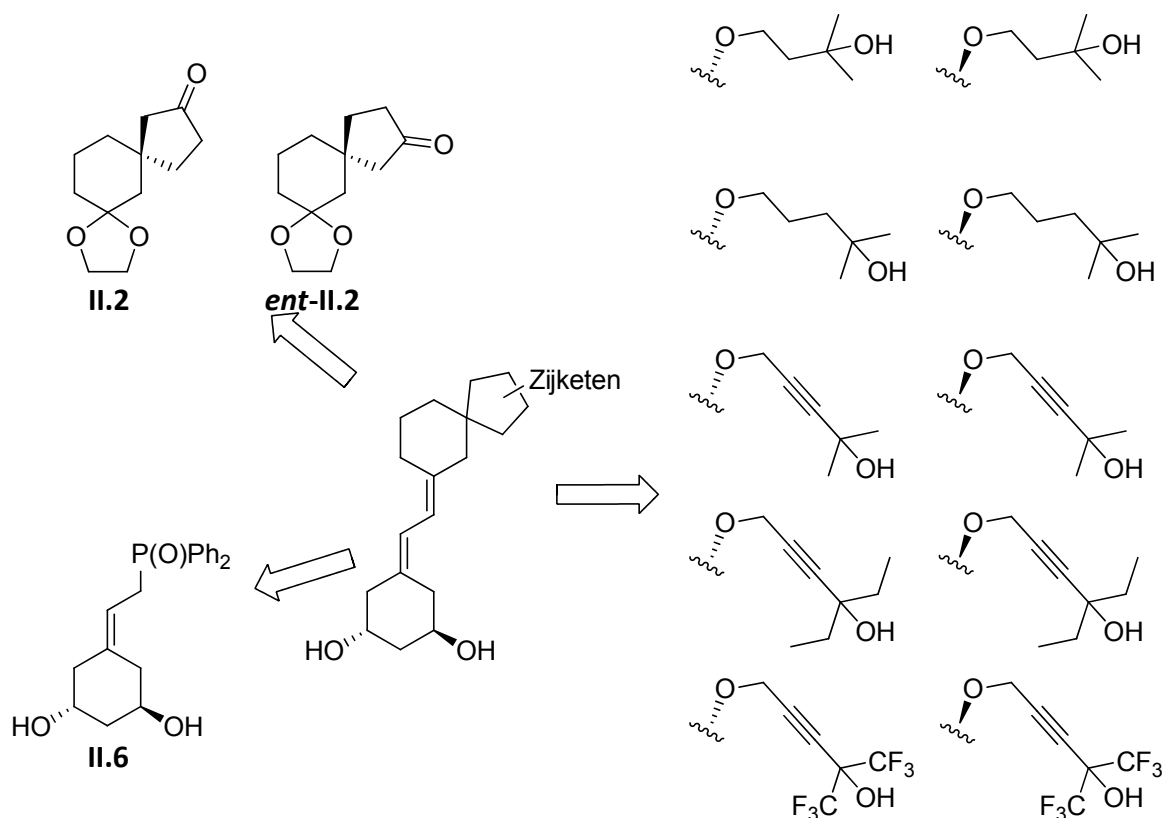
Figuur II.6: de Lythgoekoppeling

Het verloop van deze koppeling is volledig stereoselectief: enkel het E-isomeer (dubbele binding C₇-C₈) wordt gevormd. Vermoedelijk ligt het verschil in sterisch volume tussen de α-substituenten aan beide zijden van de carbonyl (deze op C₉ en C₁₄) aan de oorsprong van de waargenomen *E/Z*-selectiviteit. De verdere ontwikkeling van deze koppelingsreactie door de Hoffmann-La Roche groep leidde tot de eerste totaalsynthese van calcitriol (**I.3**).⁴⁸ Deze synthese strategie wordt nu nog steeds het meest gebruikt bij de ontwikkeling van vitamine D₃-analoga.

⁴⁶ (a) Okamura, W. H.; Zhu, G. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1877; (b) Dai, H.; Posner, G. H. *Synthesis* **1994**, 1383.

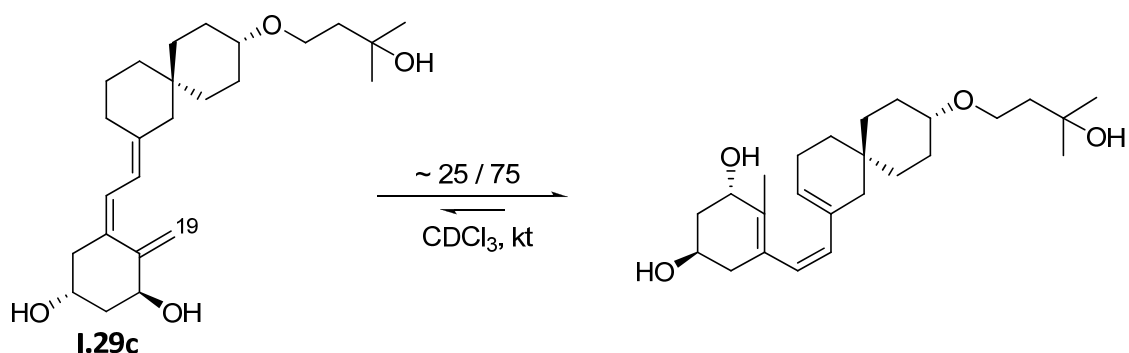
⁴⁷ (a) Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Ruston, S.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3863; (b) Lythgoe, B.; Moran, T. A.; Nambudiry, M. E. N.; Ruston, S.; Tideswell, J.; Wright, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1978**, 590.

⁴⁸ (a) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945; (b) Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3098.



Figuur II.7: strategie voor het opbouwen van de CF-spiroanaloga

Zo wordt ook in dit onderzoek deze methode gebruikt (figuur II.7). Het analoog wordt in drie belangrijke onderdelen opgesplitst: het CF-spiroringdeel **II.2** en **ent-II.2**, een zijketen en de 19-*nor*-A-ring (**II.6**). We gebruiken de 19-*nor*-A-ring (**II.6**) omdat door Dr. Wim Schepens werd aangetoond dat analoog **I.29c** na drie maanden een 25/75 verhouding in het voordeel van de previtaminevorm bereikt (figuur II.8).

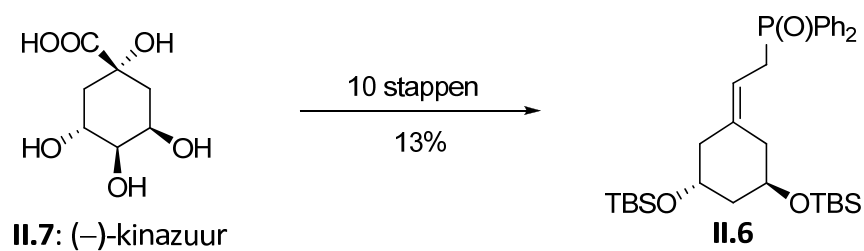


Figuur II.8: door de aanwezigheid van C₁₉ bereikt analoog I.29c de previtaminevorm na drie maanden in een 25/75 verhouding

Dit ongunstig vitamine/previtamine evenwicht kan vermeden worden door het weglaten van de exocyclische dubbele binding (deletie van koolstofatoom 19), hetgeen een

[1,7]-sigmatrope hydrideschift onmogelijk maakt. Bovendien heeft het weglaten van de 19-methyleenfunctie doorgaans een gunstige invloed op de biologische eigenschappen van het desbetreffende analogoog: er wordt een daling van de calcemische activiteit vastgesteld.

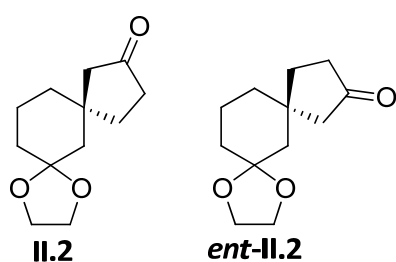
De 19-*nor*-A-ring (**II.6**) wordt bereid vertrekkende uit (-)-kinazuur (**II.7**), via een door DeLuca in 1991 ontwikkelde synthesesequentie (figuur II.9).⁴⁹



Figuur II.9: de synthese van de 19-*nor*-A-ring (II.6)

⁴⁹ Perlman, K. L.; Swenson, R. E.; Paaren, H. E.; Schnoes, H. K.; DeLuca, H. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7663.

Hoofdstuk III – Synthese van bouwsteen 1: het CF-spirosysteem



Figuur III.1: de CF-spirobouwstenen

Dit hoofdstuk beschrijft de synthese van de centrale bouwstenen van de analoga: de spiroverbindingen **II.2** en **ent-II.2** (figuur III.1).

III.1 Inleiding: synthese van spiroderivaten

In 1900 werd door Bayer de eerste spirocyclische verbinding gedefinieerd als een bicyclisch koolwaterstof met twee ringen die met elkaar zijn verbonden met slechts één koolstofatoom.⁵⁰ Deze structurelementen zijn interessant omwille van hun conformationele eigenschappen en hun voorkomen in vele natuurproducten. Naar de synthese van spirocyclische verbindingen werd al heel wat onderzoek verricht. Men kan ze op verschillende manieren synthetiseren: intramoleculaire alkylation,⁵⁰ omleggingen,⁵¹ cycloadditie,⁵² radicalaire reactie, via het breken van bindingen in gebrugde systemen,⁵³ Asymmetrische synthese strategieën zijn daarbij weinig gekend.

Om selectiviteit te bekomen (voor de synthese van quaternaire koolstofatomen) kan men bijvoorbeeld gebruik maken van stereocentra die reeds in het startproduct aanwezig zijn (figuur III.2, III.1) of van chirale hulpstoffen (III.3).⁵⁴

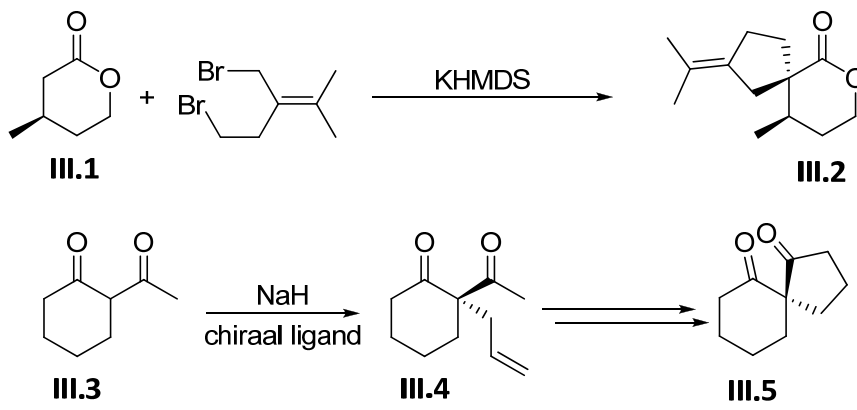
⁵⁰ Krapcho, A. P. *Synthesis-Stuttgart* **1974**, 383.

⁵¹ Krapcho, A. P. *Synthesis-Stuttgart* **1976**, 425.

⁵² Krapcho, A. P. *Synthesis-Stuttgart* **1978**, 77.

⁵³ (a) Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, 36, 419; (b) Sannigrahi, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9007.

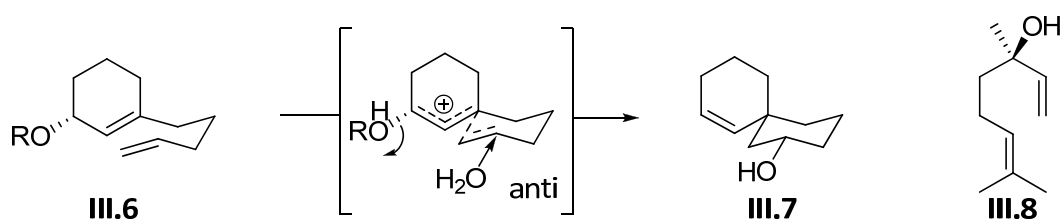
⁵⁴ (a) Pradhan, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 779; (b) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037.



Figuur III.2: enkele voorbeelden van asymmetrische synthese van spirosystemen

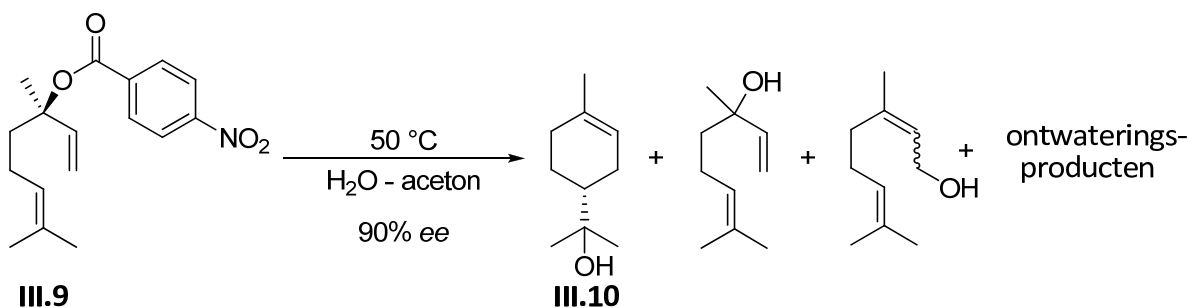
III.2 Asymmetrische synthese: enantioselectieve kationische π -cyclisatie

De asymmetrische synthese van spiroderivaten zou ook kunnen gebeuren via enantioselectieve kationische π -cyclisatie. Mijn licentiaatsthesis had tot doel de cyclisatie van cyclohexenol **III.6** tot spirodervivaat **III.7** te onderzoeken gebruik makend van modelsubstraat **III.8**, om zo een enantioselectieve methode te ontwikkelen (figuur III.3).⁵⁵ Dit bekomen spirostelsel **III.7** zou dan gebruikt worden door Dr. Wim Schepens om CF-spiroanaloga te synthetiseren.^{38c}



Figuur III.3: de cyclisatie van cyclohexenol **III.6**

Onderzoek uit 1898 was daarbij het startpunt. Daaruit bleek dat de behandeling van (–)-linalool (**III.8**), of esters daarvan, in zuur milieu leidde tot cyclisatie met vorming van optisch actief (+)- α -terpineol (**III.10**). Ook de vorming van andere isomere alcoholen en eliminatieproducten werd waargenomen (figuur III.4).⁵⁶ Vele jaren later, in 1972, verscheen een artikel waarin de solvolyse van de linalyl *p*-nitrobenzoaatester **III.9** bestudeerd werd. Zo werd vastgesteld dat bij solvolyse in 70% waterige aceton bij 50°C, naast een reeks acyclische isomere alcoholen en ontwateringsproducten, (+)- α -terpineol (**III.10**) met een enantiomere overmaat van 90% bekomen werd.⁵⁷



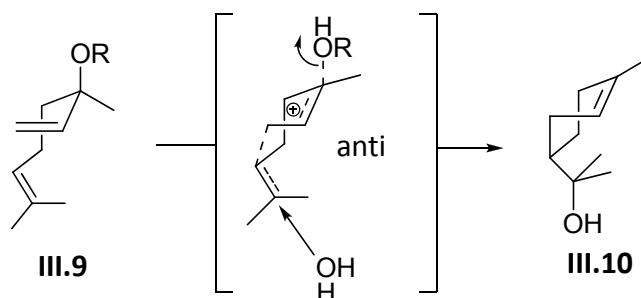
Figuur III.4: de solvolyse van de linalyl *p*-nitrobenzoaatester **III.9**

⁵⁵ (a) Harding, K. E.; Cooper, J. L.; Puckett, P. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2834; (b) De Buysser, F. *Licentiaatsthesis* **2003**.

⁵⁶ Stephan, W. *J. Prakt. Chem.* **1898**, *58*, 109.

⁵⁷ Winstein, S.; Valkanas, G.; Wilcox Jr., C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2286.

Deze enantioselectiviteit tijdens de cyclisatie wijst bijgevolg op een geconcentreerd mechanisme waarbij de vorming van de nieuwe binding en de uitstoot van de leaving-groep terzelfdertijd (π -participatie) plaatsgrijpen. Aan de hand van gedeutereerde linalyl *p*-nitrobenzoaatester derivaten **III.9** toonde Arigoni in 1977 aan dat deze cyclisatie op anti wijze doorgaat (figuur III.5).⁵⁸



Figuur III.5: de cyclisatie gaat door op anti wijze

Onderzoek om bovengenoemde reacties te reproduceren en eventueel te optimaliseren leidde echter tot ontmoedigende resultaten.^{55b} Niettegenstaande de door Winstein beschreven cyclisatie van linalyl *p*-nitrobenzoaatester **III.9** tot (+)- α -terpineol (**III.10**) in de literatuur soms omschreven wordt als een “zeer efficiënt stereospecifiek proces”, is tot nu toe niemand erin geslaagd deze cyclisatiemethode algemeen synthetisch toepasbaar te maken.

Om deze reactie verder te onderzoeken werd uitgegaan van de in de literatuur aanwezige kennis omtrent de stereospecificiteit van kationische cyclisatiereacties.⁵⁹ Dit waren vooral artikels waarin de terpeenbiosynthese bestudeerd werd. De meest relevante worden in onderstaande tabel weergegeven. Hierbij valt op dat cyclisaties die met goede enantioselectiviteit doorgaan, echter met een laag rendement gepaard gaan. Er zijn immers, zoals eerder in figuur III.4 weergegeven, talrijke nevenreacties mogelijk: eliminatie en solvolyse zonder voorafgaande cyclisatie. Cyclisaties met een bevredigend rendement vertoonden daarentegen een bedroevende enantioselectiviteit.

⁵⁸ Godtfredsen, S.; Obrecht, J. P.; Arigoni, D. *Chimia* **1977**, *31*, 62.

⁵⁹ (a) Cori, O.; Chayet, L.; Perez, M. L. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1310; (b) Yu, W.; Wen, M.; Yang, L.; Liu, Z. L. *Chinese Chemical Letters* **2002**, *6*, 495.

Substraat	Solvent	Lewiszuur	T (°C)	α -terp. (%)	ee (%)	ref.
<i>p</i> -nitrobenzoaat	water/aceton 7/3	-	50	8	90	57
<i>p</i> -nitrobenzoaat	water/aceton 7/3	-	reflux	6	50	57
trifluoracetaat	water/aceton 1/3	-	kt	14	62	59a
trifluoracetaat	water/aceton 1/3	LiClO ₄	kt	60	10	59a
(-)-linalool	acetonitril	FeCl ₃ .6H ₂ O	kt	65	?	59b

Tabel III.1: gegevens uit de literatuur omtrent de stereospecificiteit van kationische cyclisatiereacties toegepast op (-)-linalool of derivaten daarvan

Uit het onderzoek kon geconcludeerd worden dat:

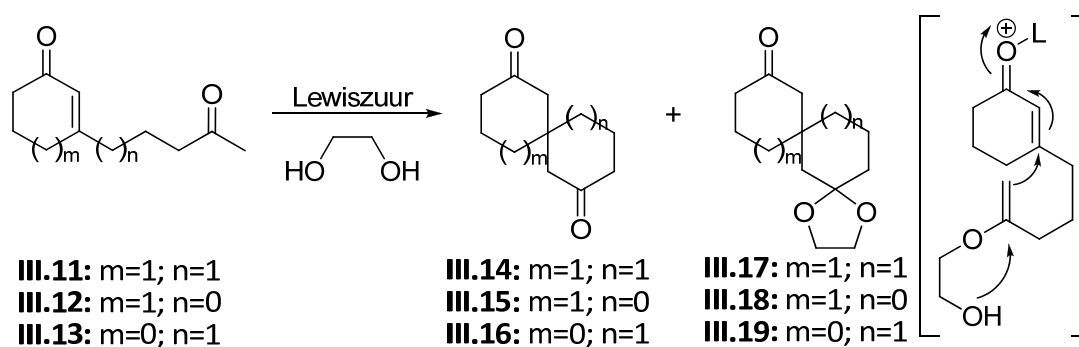
(i) de cyclisatie van de *p*-nitrobenzoaatester **III.9** tot (+)- α -terpineol (**III.10**) bij 50°C onder de door Winstein en medewerkers (summier) beschreven reactieomstandigheden moeilijk te reproduceren was. Enkel wanneer een Lewiszuur toegevoegd werd kon enige conversie (10%) waargenomen worden, hiervan was echter naar schatting slechts 13% het gewenste α -terpineol. Dit laatste bleek wel een enantiomere overmaat van 80% te bezitten.

(ii) ondanks de talrijk uitgeteste reactieomstandigheden wat betreft solvent (o.a. aceton, acetonitril, butanon, dichloormethaan, tetrahydrofuran, water, ...), temperatuur, type Lewiszuur (o.a. *p*-nitrobenzoëzuur, FeCl₃.6H₂O, LiBr, HCl, FeCl₂.H₂O, SnCl₂.2H₂O, ...) en type leavinggroep (acetaat, *p*-nitrobenzoaat) men er tot nu toe niet in geslaagd is de cyclisatie met zowel een bevredigend rendement als een goede enantioselectiviteit te laten doorgaan.

Omwille van de weinig bemoedigende resultaten besloot Dr. Wim Schepens om van deze syntheseweg af te zien.

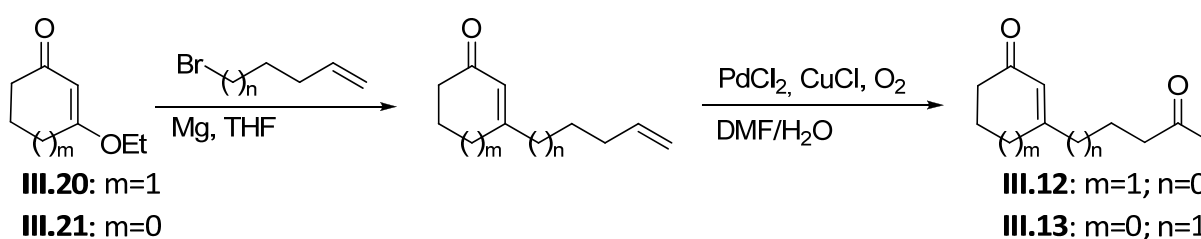
III.3 Synthese van de centrale spirobouwsteen via enantioselectieve kationische π -cyclisatie

Suemene et al. beschrijft de (asymmetrische) synthese van diketonen **rac-III.14** tot **rac-III.16** met goed rendement en, indien asymmetrisch, met goede enantiomere overmaat.⁶⁰ Hij maakt daarvoor gebruik van een Lewiszuur en een diol. De invloed van verschillende diolen en Lewiszuren wordt onderzocht. Het mechanisme wordt voorgesteld in figuur III.6. Men beschrijft ook dat vaak acetalen **rac-III.17** tot **rac-III.19** uit het reactiemengsel kunnen worden geïsoleerd. Voor de asymmetrische synthese maakt men gebruik van chirale diolen zoals 1*R*,2*R*-cyclohexaandiol om de nodige enantioselectiviteit te induceren (bv. $m=n=1$, 86%, 85% ee, *S*-isomeer).



Figuur III.6: synthese van diketonen via π -cyclisatie

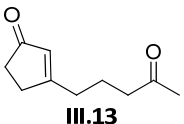
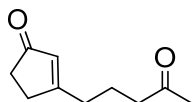
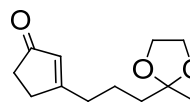
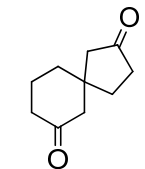
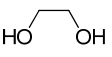


Om de reproduceerbaarheid van deze condities te controleren werden ketonen **III.12** en **III.13** gesynthetiseerd. Op hexenon **III.20** of pentenon **III.21** wordt een Grignardreactie uitgevoerd om daarna de dubbele binding om te zetten naar een keton via het Wackerproces (figuur III.7).



Figuur III.7: synthese van ketonen **III.12** en **III.13**

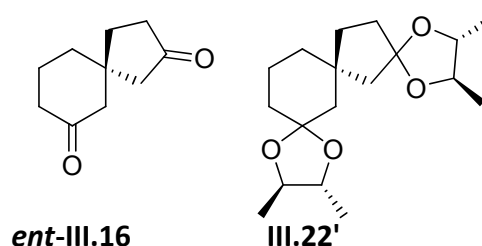
⁶⁰ (a) Suemene, H.; Takahashi, Y.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1858; (b) Yamada, S.; Karasawa, S.; Takahashi, Y.; Aso, M.; Suemune, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15555; (c) Kiguchi, T.; Tsurusaki, Y.; Yamada, S.; Aso, M.; Tanaka, M.; Sakai, K.; Suemune, H. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2000**, *48*, 1536.

Reproductie van deze condities op keton **III.13** leidde tot minder gunstige resultaten (tabel III.2, rij 1 tot 3).⁶¹ Ook het toepassen van de condities die in mijn thesisonderzoek het beste resultaat opleverden waren weinig belovend. De reactiecondities van rij 2 en 3 werden ook toegepast op substraat **III.12** maar er werd geen reactie vastgesteld. Een andere synthese strategie dringt zich dus op.

					
1	2 eq. BF ₃ OEt ₂ , 3 eq.  CH ₂ Cl ₂ , 3u, kt		27%	20%	
2	2 eq. BF ₃ OEt ₂ , 3 eq.  CH ₂ Cl ₂ , 24u, kt				90%, 60% ee
3	0,5 eq. TMSOTf, 1,5 eq.  CH ₂ Cl ₂ , 24u, kt				93%, 56% ee
4	2 eq. BF ₃ OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂		61%		27%
5	2 eq. FeCl ₃ ·6H ₂ O, CH ₃ CN			geen reactie	
6	HCOOH			geen reactie	
7	1 eq. TMSOTf, CH ₂ Cl ₂				13%

Tabel III.2: cyclisatie van **III.13**

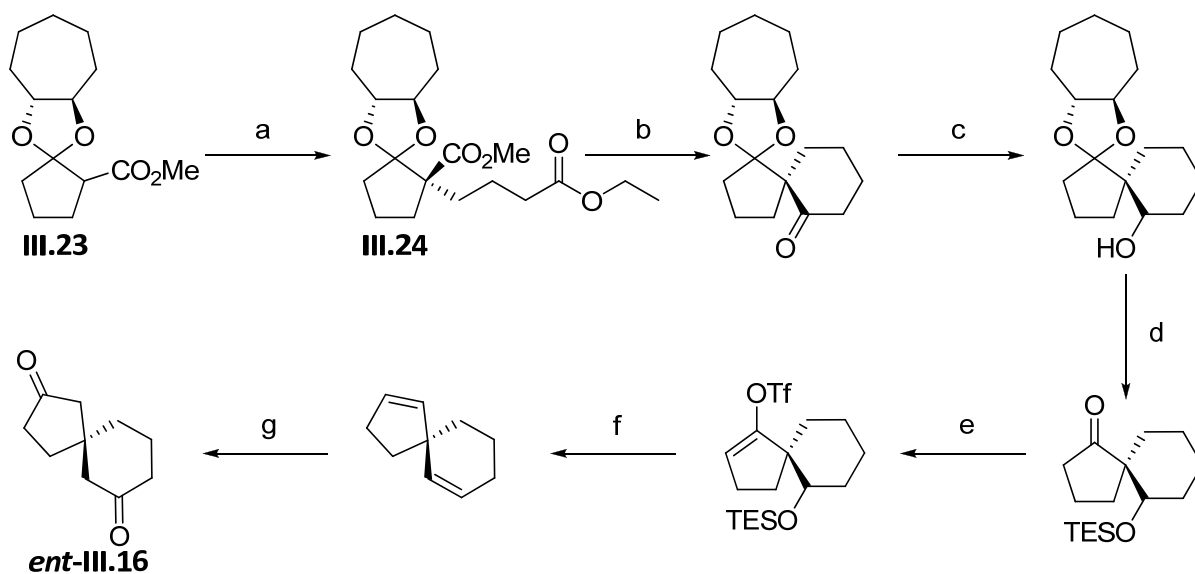
In het voorgaande werk werd de enantiomere overmaat bepaald aan de hand van de ¹H- en ¹³C-NMR spectra van **III.22'** (figuur III.8). De absolute stereochemie van **ent-III.16** is afgeleid uit de enantioselectieve synthese van **ent-III.16** vertrekkende van **III.23** waarin het spirocentrum wordt verkregen via asymmetrische alkylatie (figuur III.9).⁶² De optische draaiing van *R*-isomeer **ent-III.16** is +31,9° (c= 0,9; CHCl₃).



Figuur III.8: **III.22'** voor de bepaling van de ee

⁶¹ De enantiomere overmaat werd bepaald via de optische draaiing.

⁶² (a) Suemene, H.; Maeda, K.; Kato, K.; Sakai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3441; (b) Kato, K.; Suemune, H.; Sakai, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3315.

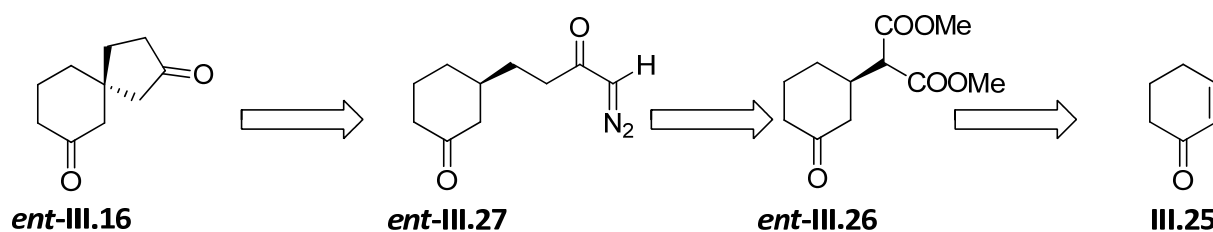


a. LDA, HMPA, THF, Br(CH₂)₃CO₂Et; b. (TMS)₂NLi; c. DIBAL-H; d. (i) *p*-TSOH; (ii) TESCO; e. LiHMDS, PhNTf₂; f. (i) Pd(OAc)₂, PPh₃, HCOOH, Et₃N; (ii) PCC; (iii) *p*-TsNHNH₂; (iv) BuLi; g. (i) hydroboration; (ii) PCC.

Figuur III.9: de enantioselectieve synthese van *ent*-III.16 uit III.23

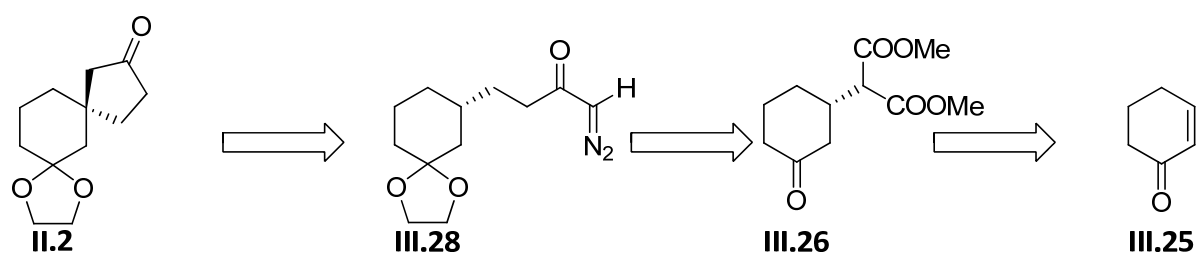
III.4 Synthese van het stereogeen spirocentrum via C-H insertie

De enantioselectieve synthese van **ent-III.16** kan ook via een andere synthesesmethode gebeuren.⁶³ Een enantioselectieve Michaëladditie toegepast op van cyclohexenon **III.25** levert keton **ent-III.26** op dat wordt omgezet tot diazoketon **ent-III.27**. Na ringsluiting wordt het gewenste diketon **ent-III.16** verkregen met een rendement van 29% over acht stappen (figuur III.10).



Figuur III.10: retrosynthese van **ent-III.16**

De enantiomere overmaat werd ook bepaald via het ¹H- en ¹³C-NMR spectra van **III.22'** (figuur III.8). De optische draaiing wordt vergeleken met die uit de artikels van Suemene et al.⁶⁰ Deze bedraagt hier voor **ent-III.16** +31,9° (c= 0,9; CHCl₃). Er wordt besloten dat er een enantiomere overmaat is van meer dan 98% en dat de configuratie aldus behouden blijft bij de ringsluiting.



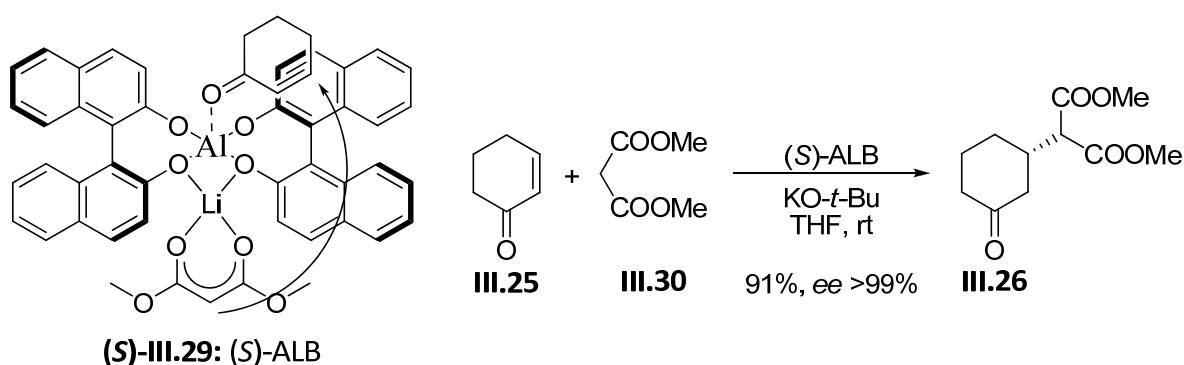
Figuur III.11: retrosynthese van bouwsteen **II.2**

Deze reactiesequentie is ook toepasbaar voor de synthese van de spiroverbindingen **II.2** en **ent-II.2** (figuur III.11, niet weergegeven voor **ent-II.2**). Het is immers wenselijk om twee verschillende functionele groepen in te bouwen om in een later stadium de aanhechting van de zijketen en de 19-*nor*-A-ring (**II.6**) selectief te kunnen uitvoeren. De retrosynthese is voorgesteld in figuur III.11.

⁶³ Yao, W.-G.; Wang, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 546.

III.4.1 De asymmetrische Michaëladditie

De additie van 1,3-dicarbonylgroepen aan geconjugeerde acceptoren (d.i. de klassieke Michaëladditie) is al dikwijls het doelwit geweest van onderzoek.⁶⁴ De asymmetrische synthese, op punt gesteld door Shibasaki, maakt gebruik van heterobimetaalkatalysatoren.⁶⁵ Deze hebben twee metaalcentra waarbij één een Lewiszuur is (lanthanides zoals Lanthaan en Gallium of elementen uit groep 13 zoals aluminium) dat in staat is de acceptor te activeren, terwijl het andere metaal (alkalimetalen zoals Li en Na) het enolaat coördineert.



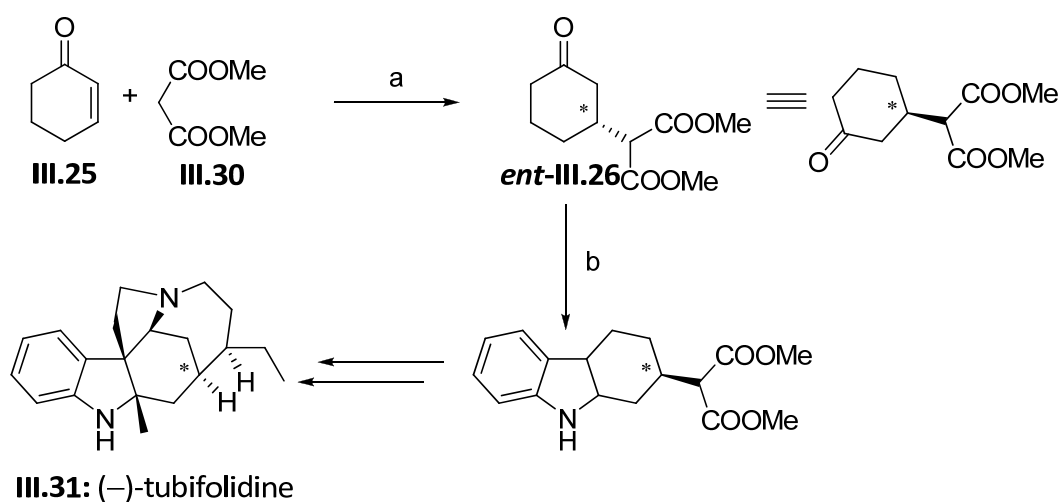
Figuur III.12: de asymmetrische Michaëladditie

⁶⁴ (a) Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 8805; (b) Erasmus M. Vogl, H. G. M. S. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38*, 1570; (c) Knudsen, K. R.; Mitchell, C. E. T.; Ley, S. V. *Chemical Communications* **2006**, 66; (d) P. Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; (e) P. Sibi, M.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033; (f) Martin Ostendorf, S. v. d. N. F. P. J. T. R. H. H. *European Journal of Organic Chemistry* **2000**, *2000*, 105; (g) Alemayehu Mekonnen, R. C. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006*, 2005; (h) Choudary, B. M.; Lakshmi Kantam, M.; Kavita, B.; Venkat Reddy, C.; Figueras, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9357; (i) Jha, S. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2463; (j) Kantam, M. L.; Ranganath, K. V. S.; Mahendar, K.; Chakrapani, L.; Choudary, B. M. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 7646; (k) Ye, W.; Xu, J.; Tan, C.-T.; Tan, C.-H. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 6875; (l) Hoffmann-Roder, A.; Krause, N. *Synthesis* **2001**, 171; (m) Guo, R.; Chen, X.; Elpelt, C.; Song, D.; Morris, R. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1757; (n) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508; (o) Thierry, B.; Perrard, T.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Cahard, D. *Synthesis* **2001**, 1742.

⁶⁵ (a) Xu, Y.; Ohori, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585; (b) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569; (c) Takita, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4661; (d) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837; (e) Mihara, H.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 359; (f) Majima, K.; Tosaki, S.-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 5377; (g) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 8473; (h) Arai, T.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 441; (i) Kim, Y. S.; Matsunaga, S.; Das, J.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6506; (j) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187; (k) Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7547; (l) Ken Ohori et al. *Chirality* **2000**, *12*, 400.; (m) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546; (n) Yamada, K. i.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3666.

Zo katalyseert het chirale complex (*S*)-Allibis(binaftoxide), (**(S)-III.29**, (*S*)-ALB) de Michaëladditie van malonaatesters (in ons geval dimethylmalonaat **III.30**) met cyclohexenon **III.25** (figuur III.12). Dit gebeurt met hoge rendementen en een grote enantiomere overmaat. De katalysator wordt bereid uit lithiaaluminiumhydride en BINOL en vereist slechts de aanwezigheid van 0,3 mol% in de reactie. Kalium-*tert*-butoxide helpt de reactie te versnellen en de moleculaire zeven voorkomen decompositie van de katalysator. De structuur van deze katalysator werd bepaald d.m.v. X-straalkristallografie. In het veronderstelde mechanisme van stereoinductie zal cyclohexenon met het aluminium coördineren en reageren met het lithiumenolaat (figuur III.12, **(S)-III.29**). Ook blijkt uit computersimulaties, gebaseerd op de X-straalstructuur van de katalysator, dat de (*R*)-katalysator beter het pro-*R*-adduct complexeert.⁶⁶

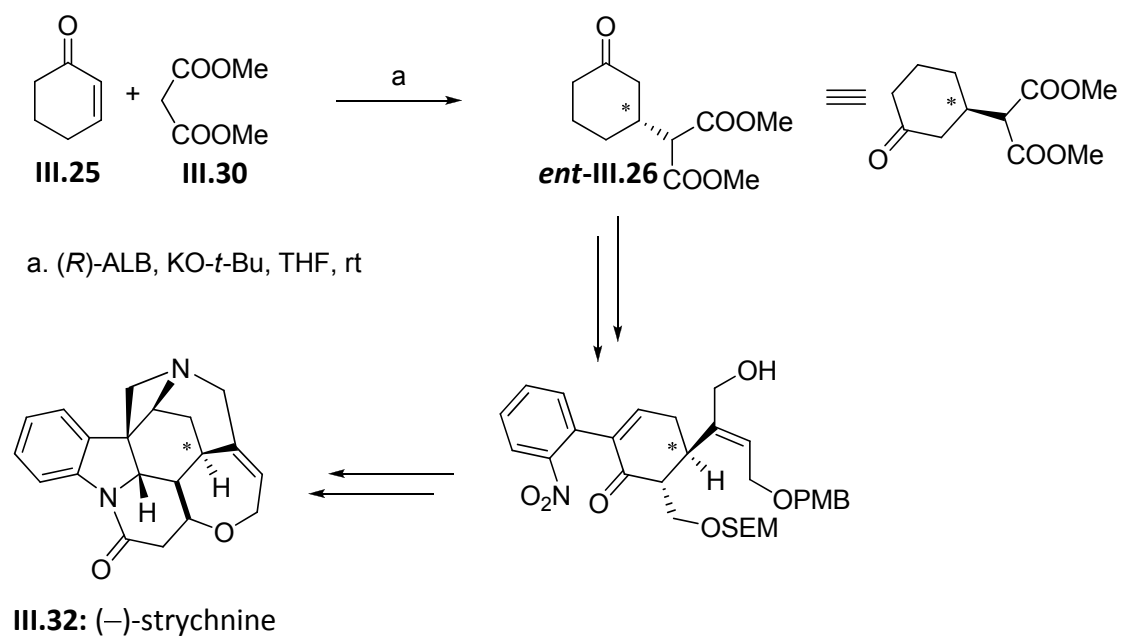
Deze Michaëladditie werd reeds vele malen toegepast in de literatuur. Shibasaki gebruikt zijn methode onder meer voor de synthese van (–)-tubifolidine (**III.31**) (figuur III.13)^{65k,l} en (–)-strychnine (**III.32**) (figuur III.14)^{65b,m}. De bekomen producten hebben dezelfde spectrale data als de natuurproducten wat een bevestiging is van de stereochemie en de stereoselectiviteit van de reactie.



a. (*R*)-ALB, KO-*t*-Bu, THF, rt; b. PhNHNH₂·HCl (1,05 eq.), AcOH, 80 °C.

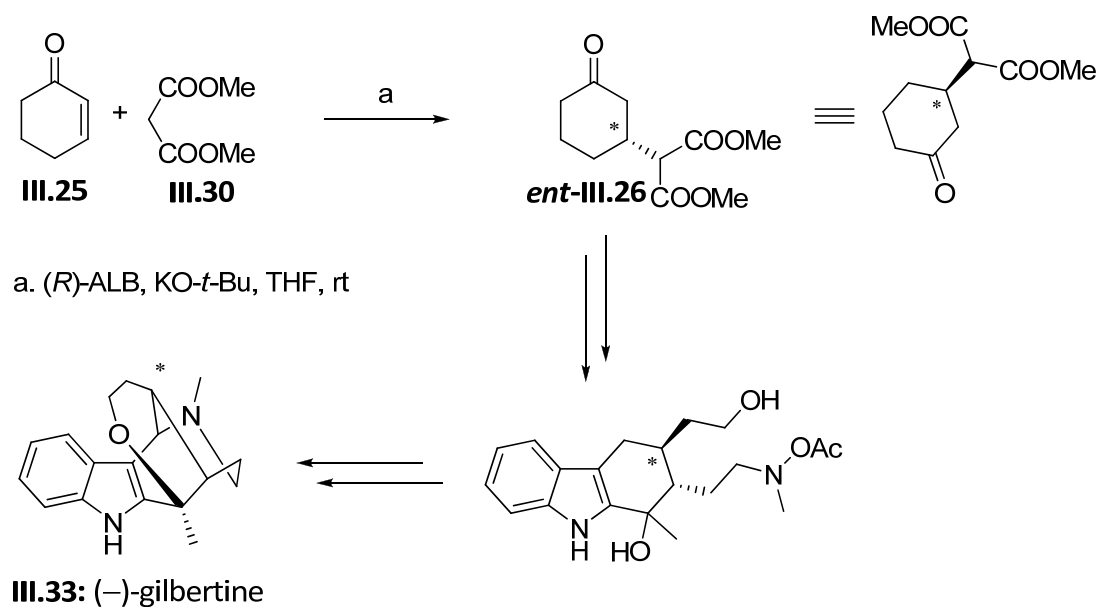
Figuur III.13: synthese van (–)-tubifolidine (III.31)

⁶⁶ Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Houk, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194.



Figuur III.14: synthese van (-)-strychnine (III.32)

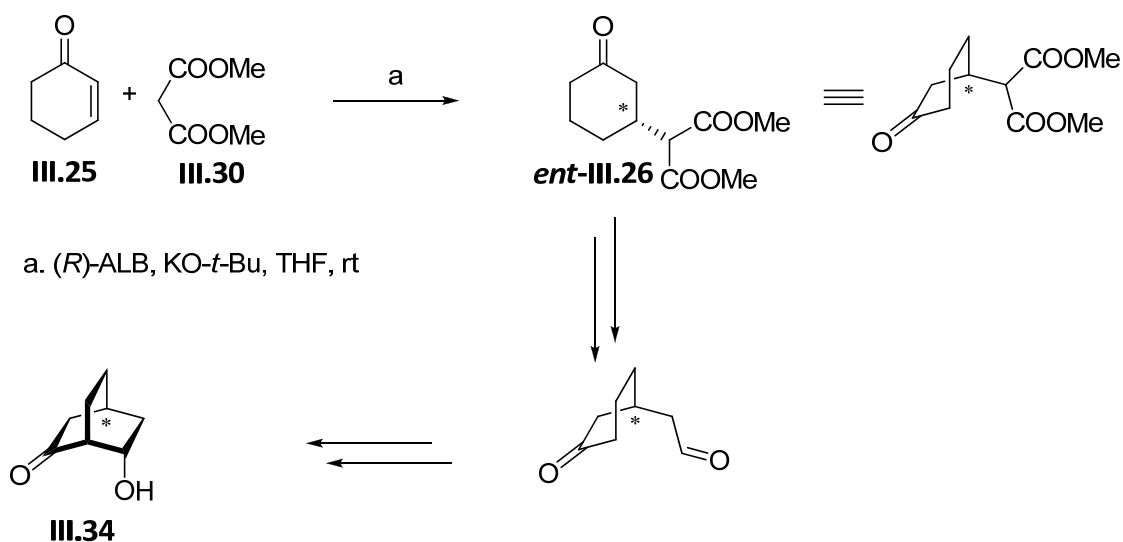
Op dezelfde manier zijn de synthese van (-)-gilbertine (III.33) (figuur III.15)⁶⁷ en octanon III.34 (figuur III.16)⁶⁸ een bewijs van de absolute configuratie.



Figuur III.15: synthese van (-)-gilbertine (III.33)

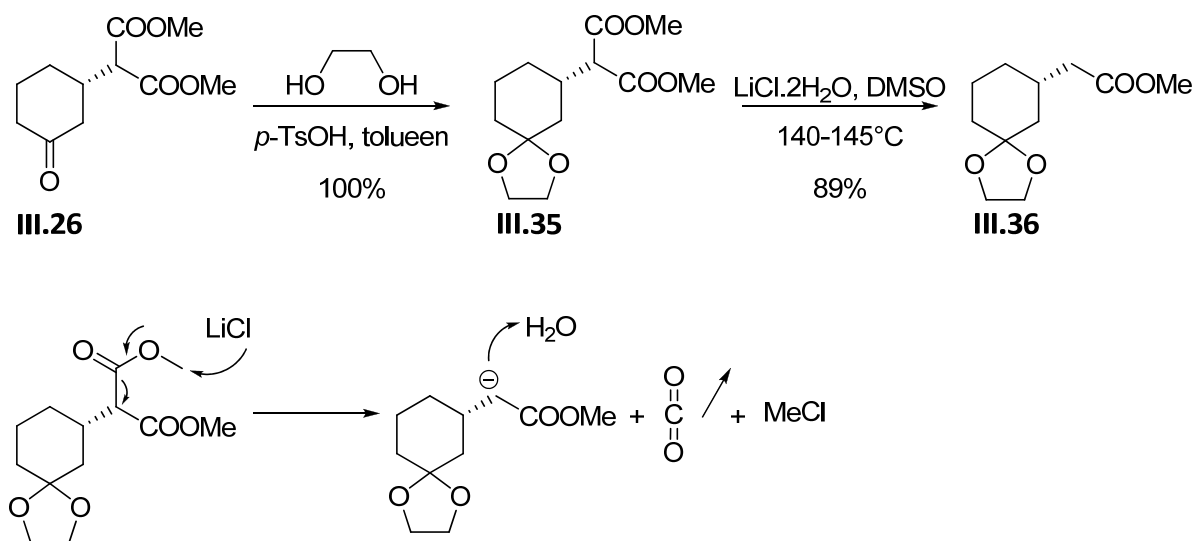
⁶⁷ Jiricek, J.; Blechert, S. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 3534.

⁶⁸ (a) Tzvetkov, N. T.; Schmoldt, P.; Neumann, B.; Stammer, H.-G.; Mattay, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 993; (b) Schmoldt, P.; Mattay, J. *Synthesis* **2003**, 1071; (c) Almqvist, F.; Freid, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 957.



Figuur III.16: synthese van octanon III.34

III.4.2 De Krapchodecarboxylatie



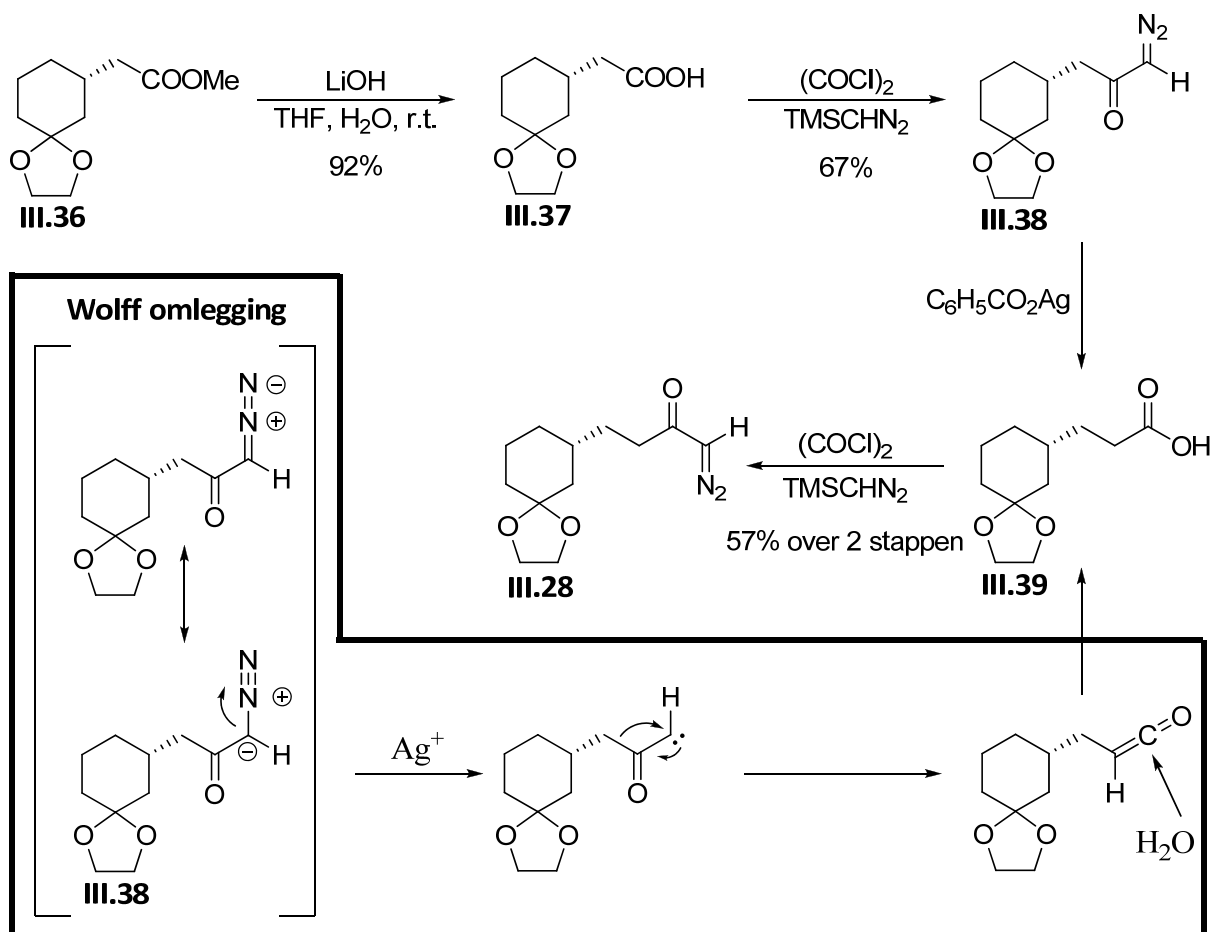
Figuur III.17: de Krapchodecarboxylatie

Na het beschermen van keton III.26 met ethandiol wordt malonester III.35 onderworpen aan de Krapchodecarboxylatie (figuur III.17).⁶⁹ Deze gebeurt door een aanval

⁶⁹ (a) Krapcho, A. P. *Synthesis-Stuttgart* **1982**, 805; (b) Krapcho, A. P. *Synthesis-Stuttgart* **1982**, 893; (c) Krapcho, A. P., Weimaster, J. F.; Eldridge, J. M.; Jahngen, E. G. E. Jr.; Lovey, A. J.; Stephens, W. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138; (d) Krapcho, A. P.; Jahngen, E. G. E.; Lovey, A. J.; Short, F. W. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 1091; (e) Liotta, C. L.; Cook, F. L. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 1095; (f) Moreau, S.; Cacan, M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2632; (g) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 957; (h) Krapcho, A. P. *Arkivoc* **2007**, *1*; (i) Krapcho, A. P. *Arkivoc* **2007**, 54.

van het chloride-ion op de methoxygroep door gebruik te maken van lithiumchloridedihydraat in dimethylsulfoxide en water bij hoge temperatuur.

III.4.3 Ketenverlenging met diazo-reagentia



Figuur III.18: ketenverlenging met diazo-reagentia

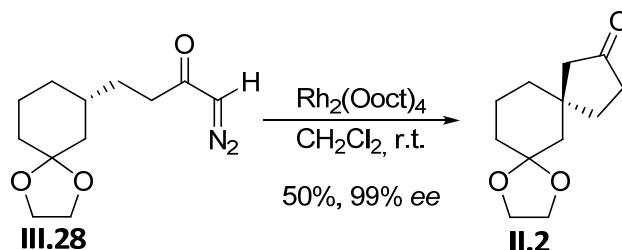
Na verzeping van ester III.36 worden opeenvolgend twee koolstofatomen ingevoerd (figuur III.18). De reactie waarbij een carbonzuur in het volgende hogere homologe wordt omgezet, noemt men de Arndt-Eistertsynthese. Deze bestaat uit de conversie van geactiveerde carbonzuren naar diazoketonen, gevolgd door een Wolffomlegging (figuur III.18).⁷⁰ Waar dit vroeger werd uitgevoerd met het ietwat gevaarlijke diazomethaan (toxisch, labiel en explosief) wordt dit hier vervangen door het stabielere

⁷⁰ (a) T. Laue and A. Plagens, *Named Organic Reactions*, 2nd ed., John Wiley & Sons, 2005; (b) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 2193.

trimethylsilyldiazomethaan, dat analoge rendementen geeft.⁷¹ Bij de Wolffomlegging ondergaan α -diazoketonen zoals **III.38** een omlegging met eliminatie van een zeer stabiele stikstofmolecule om zo een keteen te vormen. Wanneer de reactie echter wordt uitgevoerd in de aanwezigheid van water, een alcohol of een amine zal respectievelijk het carbonzuur, het ester of het amine verkregen worden. Deze omlegging kan thermisch of fotochemisch doorgaan. Voor de thermische reactie gebruikt men typisch een zilverkatalysator, maar platinum of koper doen het evenwel ook.

In deze synthesesweg wordt carbonzuur **III.37** met trimethylsilyldiazomethaan en een zilverkatalysator omgezet tot het homologe carbonzuur **III.39**. Een tweede koolstofatoom wordt ingevoerd met hetzelfde trimethylsilyldiazomethaan om diazoketon **III.28** te verkrijgen. Daarna voert men een rodium-gekatalyseerde ringsluiting uit (zie volgend hoofdstukdeel).

III.4.4 Rodium-gekatalyseerde ringsluiting



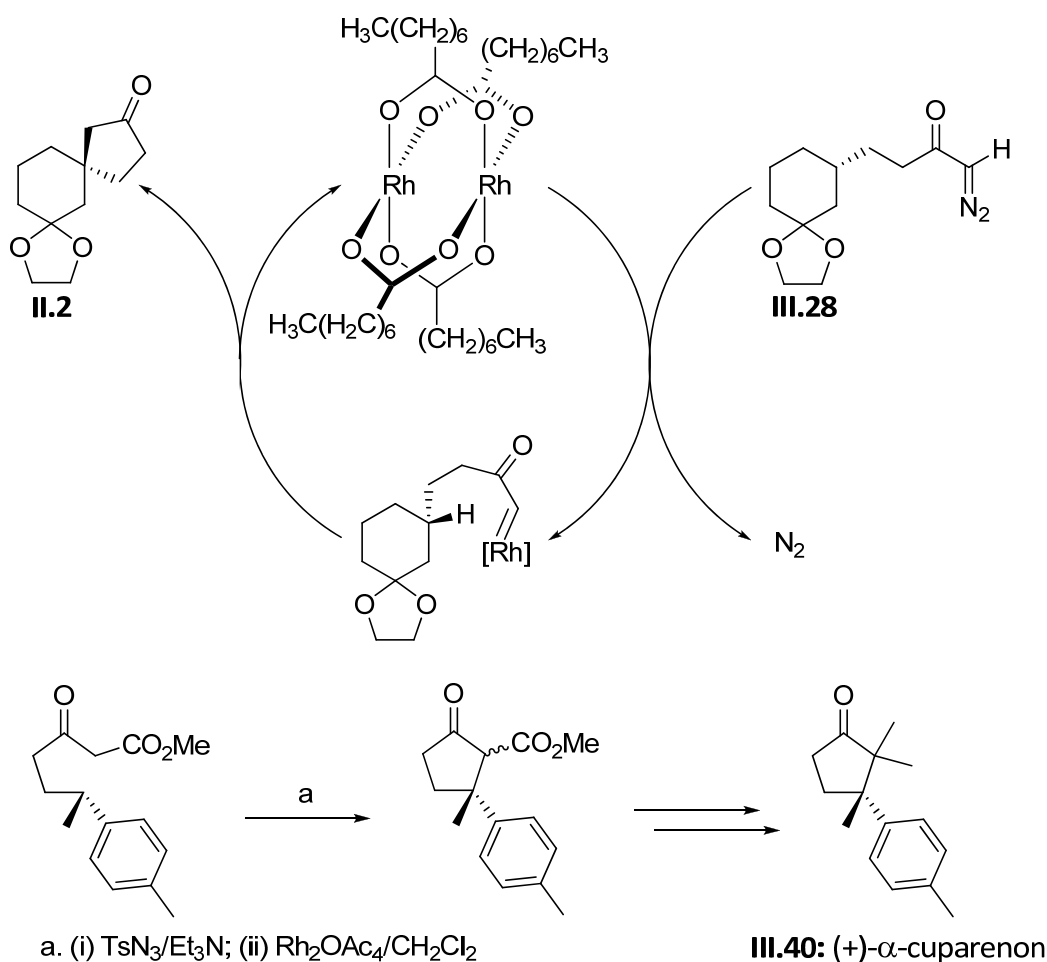
Figuur III.19: rodium-gekatalyseerde ringsluiting

Tetragerebrugde dirodium(II)verbindingen kunnen verschillende waardevolle reacties van diazocarbonylproducten katalyseren zoals C-H en N-H inserties, cyclopropanatie van alkenen en cyclopropanatie van alkyenen.⁷² Het conventionele mechanisme voor deze

⁷¹ (a) Cesar, J.; Sollner Dolenc, M. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 7099; (b) Yamaguchi, K.; Nakatomi, S.; Yoshitake, Y.; Harano, K. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 1087; (c) *Organic Syntheses* **1963**, Coll. Vol. 4, 943; (d) *Organic Syntheses* **1963**, Coll. Vol. 4, 250.

⁷² (a) Nowlan, D. T.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6190; (b) Aburel, A. S.; Undheim, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1891; (c) Taber, D. F.; Ruckle, R. E. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7686; (d) Taber, D. F.; Amedio, J. C. Jr.; Sherill, R. G. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3382; (e) Taber, D. F.; Petty, E. H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4808; (f) Hashimoto, S.-i.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Letters* **1992**, 33, 2709; (g) Padwa, A.; Krumpke, K. E. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5385; (h) Adams, J.; Spero, D. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 1765; (i) Sonowane, H. R.; Bellur, N. S.; Ahuja, J. R.; Kulkarni, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1434; (j) Aburel, P. S.;

reacties houdt de vorming van een rodiumcarbenoïde in, gevolgd door een C-H insertie of cycloadditie. Er wordt algemeen aangenomen dat de tetragebrugde structuur intact blijft in het actieve rodiumcarbenoïde. Figuur III.20 toont het mechanisme toegepast op diazoketon **III.28**. In dat proces worden bij voorkeur vijfringen gevormd. Aan de hand van de synthese van het natuurproduct (+)- α -cuparenon (**III.40**) is ook bewezen dat deze ringsluiting gebeurt met retentie van de absolute configuratie (figuur III.20).⁷³ De synthese van *ent*-**III.16** door Wang et al. (figuur III.10) bevestigt dit ook.⁶³



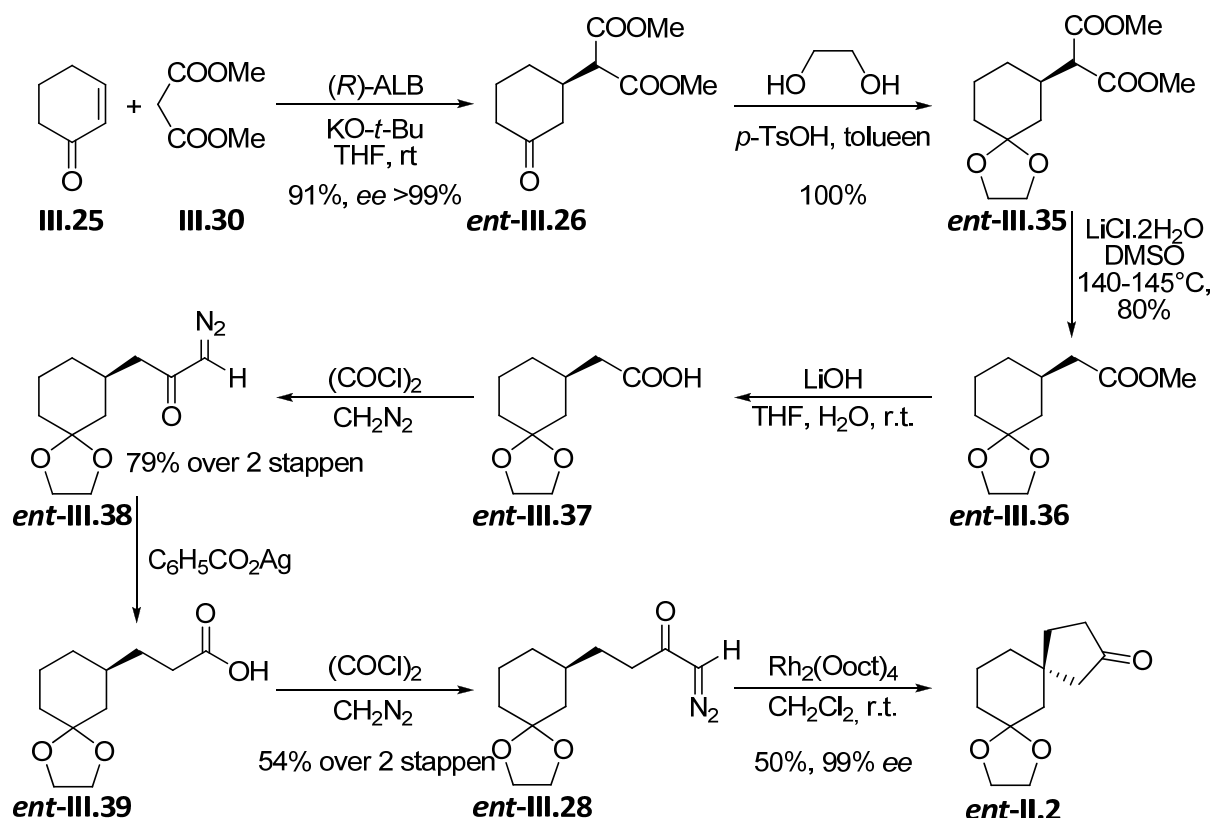
Figuur III.20: mechanisme van de rodiumgekatalyseerde ringsluiting en de synthese van (+)- α -cuparenon (III.40)

Romming, C.; Undheim, K. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **2001**, 1024; (k) Padwa, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, 617-618, 3; (l) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, 617-618, 47; (m) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3063; (n) Merlic, C. A.; Zechman, A. L. *Synthesis-Stuttgart* **2003**, 1137.
⁷³ Taber, D. F.; Petty, E. H.; Raman, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 196.

III.4.5 Synthese van de enantiomere bouwsteen *ent*-II.2

Op analoge wijze synthetiseren we de enantiomere bouwsteen *ent*-II.2 met vergelijkbare rendementen. Hier gebruiken we in de eerste stap echter wel (*R*)-ALB ((*R*)-III.29) in plaats van (*S*)-ALB ((*S*)-III.29) om *ent*-III.26 (figuur III.21). Deze bouwsteen *ent*-II.2 werd als eerste gesynthetiseerd en er werd nog gebruik gemaakt van diazomethaan. Omwille van veiligheidsredenen (zie hierboven) en omdat Diazald® slechts onder bepaalde voorwaarden beschikbaar is, werd overgeschakeld naar trimethylsilyldiazomethaan.

De bouwstenen II.2 en *ent*-II.2 kunnen aldus met een totaalrendement van 16% worden gesynthetiseerd.

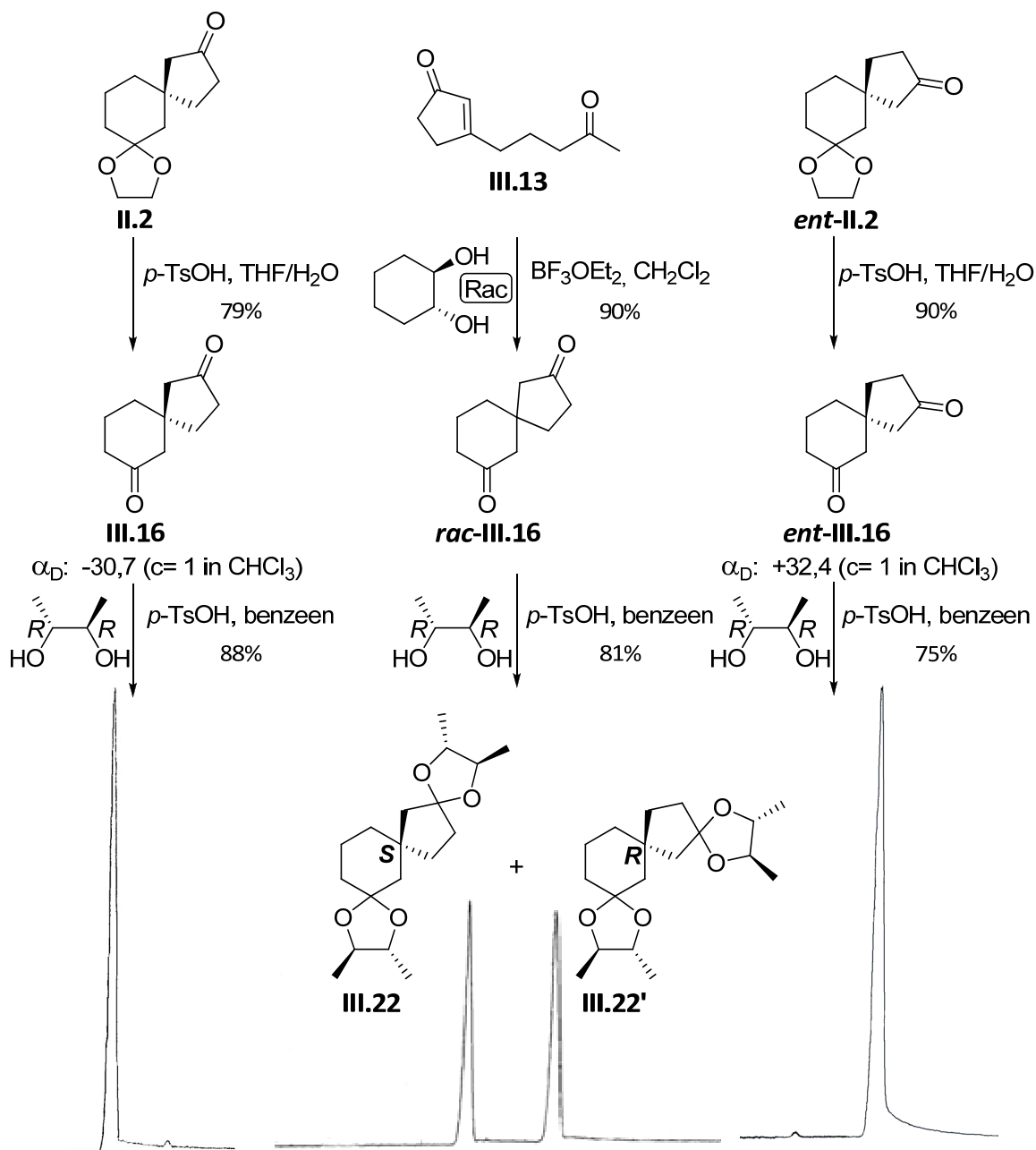


Figuur III.21: Synthese van de enantiomere bouwsteen *ent*-II.2

III.4.6 Bepaling enantiomere overmaat

Om de enantiomere overmaat te kunnen bepalen werd eerst diketon *rac*-III.16 gesynthetiseerd via een kationolefiencyclisatie (figuur III.22). Steunend op de literatuur

beschreven in hoofdstuk III.3, kan men, door de cyclisatie niet te laten doorgaan met een enantiomeer zuiver diol, maar met zijn racemaat, (\pm)-1,2-cyclohexaandiol, diketon **rac-III.16** verkrijgen. Het verkregen racemisch diketon **rac-III.16** wordt beschermd met 2*R*,3*R*-butaandiol om zo twee epimeren **III.22** en **III.22'** te verkrijgen. Met behulp van gaschromatografie (CHIRASIL VAL 25 m x 0,32 mm x 0,2 μ m) kunnen beide epimeren worden gescheiden. Vervolgens wordt de enantiomere overmaat van ketonen **II.2** en **ent-II.2** als volgt bepaald: het acetaal van **II.2** en **ent-II.2** wordt ontschermd en daarna worden beide ketonen beschermd met 2*R*,3*R*-butaandiol. Dat leidt tot acetaal **III.22** uit bouwsteen **II.2** en acetaal **III.22'** uit bouwsteen **ent-II.2**. Voor zowel het *S*- als het *R*-epimeer stelt men een enantiomere overmaat van 99% vast. Hoewel overbodig, vermits de stereochemie reeds is gekend uit de enantioselectieve Michaëladditie, worden de GCpieken van de epimeren aan de hand van de optische draaiing toegewezen. Men vergelijkt daarvoor de optische draaiing van diketonen **ent-III.16** en **III.16** met de gekende waarde van **ent-III.16** in de literatuur.^{60,63}

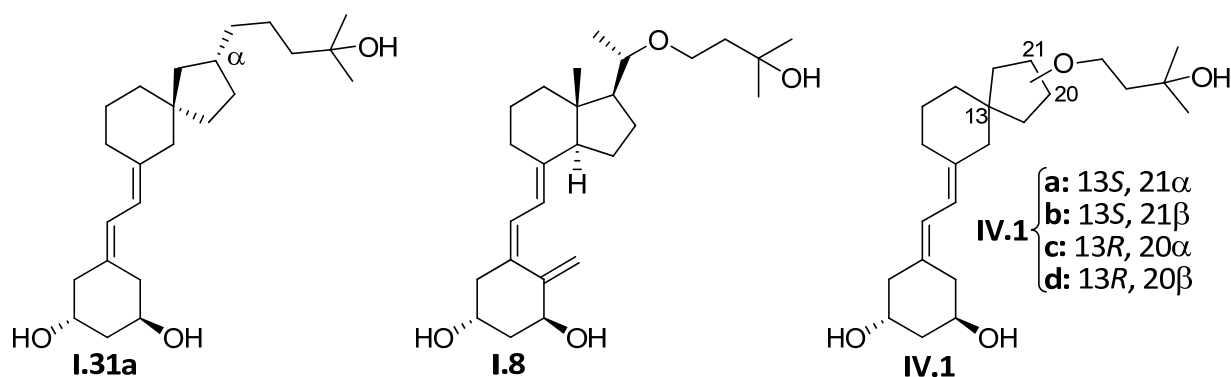


Figuur III.22: vergelijking (via GC) van de acetalen **III.22** en **III.22'** verkregen uit de enantiomeer zuivere ketonen **II.2** en **ent-II.2** met de acetalen verkregen uit **rac-III.16**

Hoofdstuk IV – Synthese van 5,4-spiroanaloga met de oxa-zijketen

IV.1 Inleiding

Zoals reeds vermeld vertoont analogoog **I.31a** een gunstige biologische activiteit (figuur IV.1 en tabel IV.1). Nu verwachten we dat het aanbrengen van structurele wijzigingen waarvan men weet dat ze een positieve invloed hebben op de scheiding van de biologische activiteiten bij andere analoga een gunstige invloed zullen hebben op de biologische activiteiten van **I.31a**. Daarom is het interessant om na te gaan wat de invloed is van het invoeren van een zuurstofatoom op de 22-plaats, vermits deze wijziging in analogoog **I.8** ook een gunstige invloed heeft op de scheiding van de biologische activiteiten. De synthese van analoga van het type **IV.1** zal deze hypothese al dan niet bevestigen. Uit tabel IV.1 blijkt dat analogoog **I.8**, wat betreft de MCF-7, even actief is als calcitriol (**I.3**) maar dat de calcemische activiteit nagenoeg afwezig is. Deze eigenschap maakt het analogoog interessant voor therapeutische toepassingen.



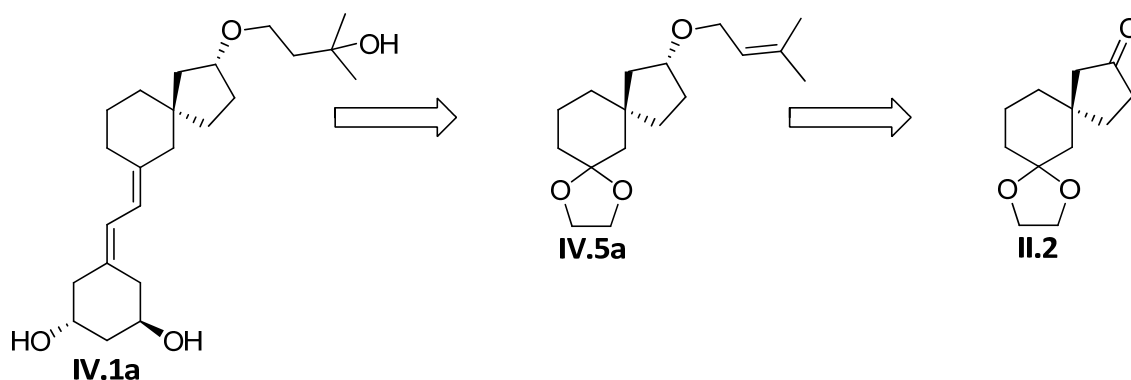
Figuur IV.1: het gunstige analogoog **I.31a** van Dr. Schepens, het 22-oxa analogoog **I.8** en de analoga **IV.1**, waarvan de synthese in dit hoofdstuk worden besproken

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie	Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100
I.31a	10	450	0,5
I.8	20	100	0,3

Tabel IV.1: biologische activiteit van **I.31a** en **I.8**, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**I.3**) (wordt gelijkgesteld aan 100)

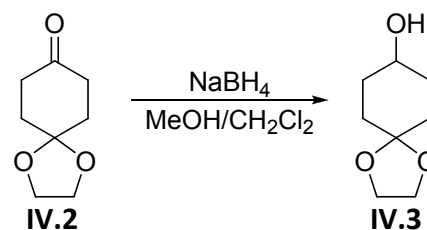
IV.2 Synthese

De retrosynthese van analoog **IV.1a** wordt weergegeven in figuur IV.2. De overige drie analoga **IV.1b-c** worden op analoge wijze gesynthetiseerd.



Figuur IV.2: retrosynthese van IV.1a

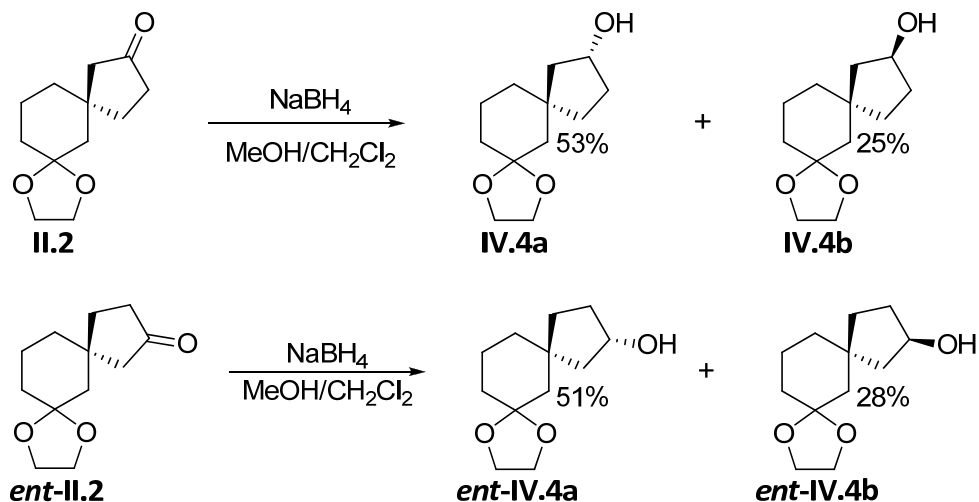
Alvorens met de bouwstenen **II.2** en *ent*-**II.2** van start te gaan werden eerst de reacties getest en geoptimaliseerd op alcohol **IV.3**. Dit testsubstraat kan gesynthetiseerd worden uit het commercieel beschikbare cyclohexanonderivaat **IV.2** (figuur IV.3).⁷⁴



Figuur IV.3: reductie van IV.2

⁷⁴ Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021.

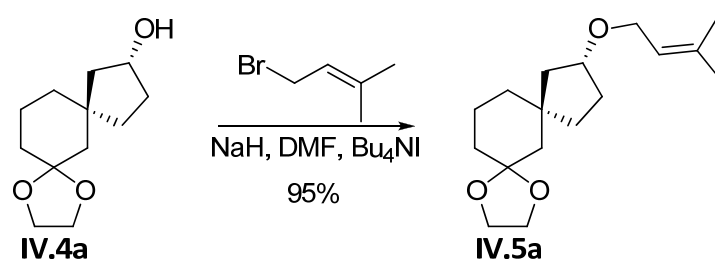
IV.2.1 Reductie van het keton



Figuur IV.4: reductie van de ketonen II.2 en ent-II.2

De eerste stap is de reductie van de ketonen **II.2** en **ent-II.2** (figuur IV.4). Bij deze reducties ontstaan telkens twee alcoholen in een 2/1-verhouding (het bewijs van de stereochemie van deze alcoholen komt later aan bod).

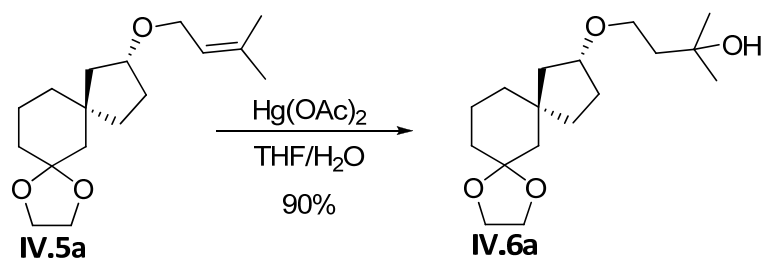
IV.2.2 Williamson ethersynthese



Figuur IV.5: de Williamson ethersynthese

Een tweede stap in de synthese van deze reeks analoga is de Williamson ethersynthese. Dit is een zeer belangrijke en handige methode voor het synthetiseren van eenvoudige en gemengde ethers.^{70a} Met deze methode wordt de zijketen aan alcohol **IV.4a** gekoppeld. Daarvoor deprotoneert men de hydroxylgroep met natriumhydride om dan het gevormde alkoxide te laten aanvallen op 4-broom-2-methyl-2-buteen. Tetrabutylammoniumiodide wordt toegevoegd om de reactie te versnellen.^{38b,c}

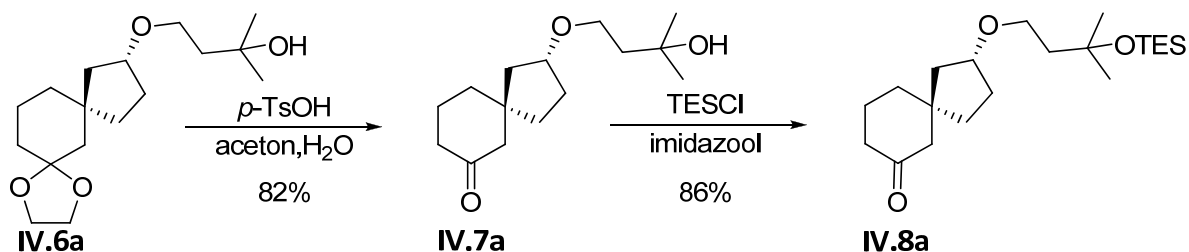
IV.2.3 De kwikgeïnduceerde elektrofile additie



Figuur IV.6: de kwikgeïnduceerde elektrofile additie

Op de bekomen ether **IV.5a** wordt de milde kwikgeïnduceerde elektrofile additie van water aan de dubbele binding verricht. Deze voert een hydroxylfunctie in volgens de Markovnikovregel. Het kwikacetaat zorgt ervoor dat tijdens de additie geen migratie van alkylgroepen optreedt. Na de additie wordt het kwikacetaat gereduceerd met NaBH_4 dat zo het gewenste alcohol **IV.6a** vrijstelt.^{38b,c}

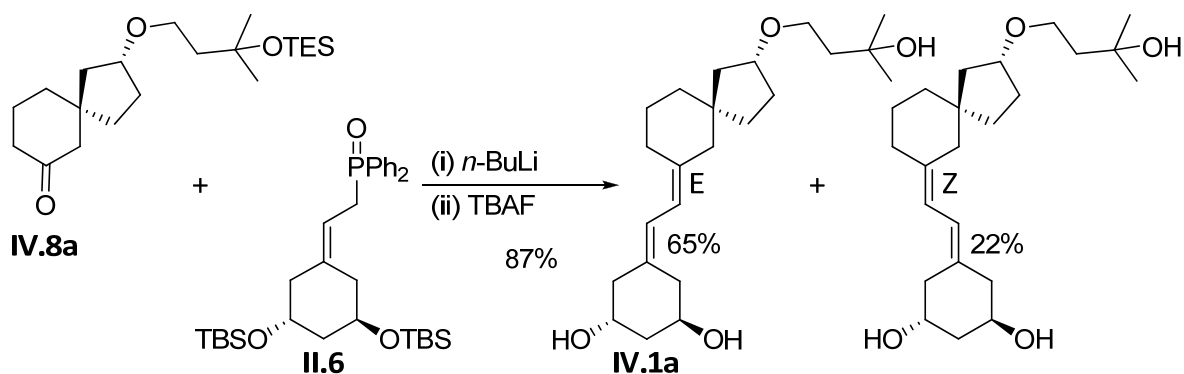
IV.2.4 Ontschermen van het acetaal en beschermen van de hydroxylfunctie



Figuur IV.7: ontschermen van het acetaal en beschermen van de hydroxylfunctie

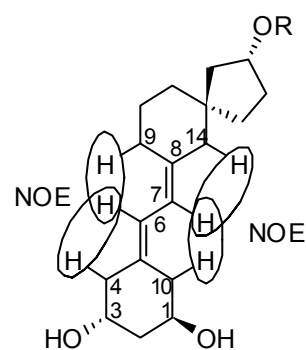
Het acetaal **IV.6a** wordt ontschermd en de hydroxylfunctie wordt beschermd als silylether. Deze bescherming is niet noodzakelijk maar verhoogt het rendement van de Horner-Wittigreactie die hierop volgt.^{32a}

IV.2.5 Koppelen met de 19-nor-A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxyfuncties



Figuur IV.8: koppelen met de 19-nor-A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxyfuncties

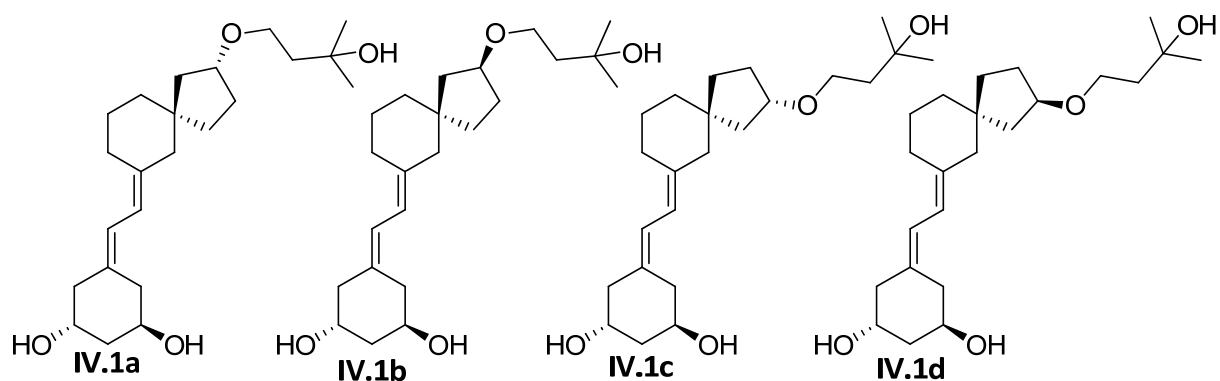
In deze laatste stap gaat men de 19-nor-A-ring (**II.6**) aan keton **IV.8a** hechten. Hiervoor gebruikt men de Horner-Wittigvariant van de Wittigreactie. Waar een Wittigreactie normaal wordt uitgevoerd met een fosforylide wordt de Horner-Wittigvariant uitgevoerd met het carbanion afgeleid van het fosfine-oxide. Deze zijn nucleofiel en leiden bij voorkeur tot *E*-isomeren. De gevormde producten hebben nog drie beschermde hydroxylgroepen die verwijderd worden door behandeling met TBAF. Zo verkrijgt men *E*-isomeer **IV.1a**. Er wordt ook een kleine fractie aan *Z*-isomeer gevormd. Deze zijn via HPLC van elkaar te scheiden. Via NOE- en COSY-experimenten kan men het onderscheid maken tussen de 2 isomeren. Via het COSY spectrum werden de signalen van de vinylicke protonen H6 (kruispeken met H4 en H10) en H7 (kruispeken met H9 en H14) bepaald. Door middel van een 2D NOESY experiment werd de stereochemie van de 7,8-dubbele binding aangetoond. Bij instralen op waterstofatoom H6 wordt immers een NOE-effect met de protonen op C9 waargenomen, terwijl bij instralen op H7 een NOE-sigitaal bij de H14 waterstofatomen vastgesteld wordt. Het totaalrendement voor de synthese van **IV.1a**, vertrekkende van spirobouwsteen **II.2**, bedraagt 4%.



Figuur IV.9: bepaling van de stereochemie via NMR

IV.2.6 Synthese van de andere 3 analoga binnen deze reeks

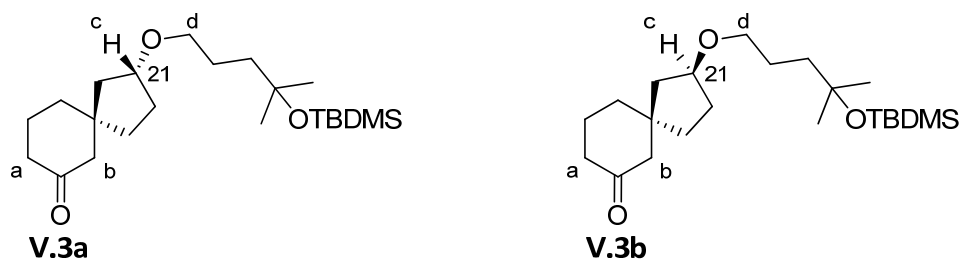
Op analoge wijze kan men nog drie andere stereoisomere analoga synthetiseren (figuur IV.10). Het rendement van **IV.1c** is vergelijkbaar met dat van **IV.1a** (4%). De rendementen van **IV.1b** en **IV.1d** zijn lager omdat bij de reductie van **II.2** en *ent*-**II.2** alcoholen ontstaan in een 2/1 verhouding. Het totale rendement voor deze analoga bedraagt 2%.



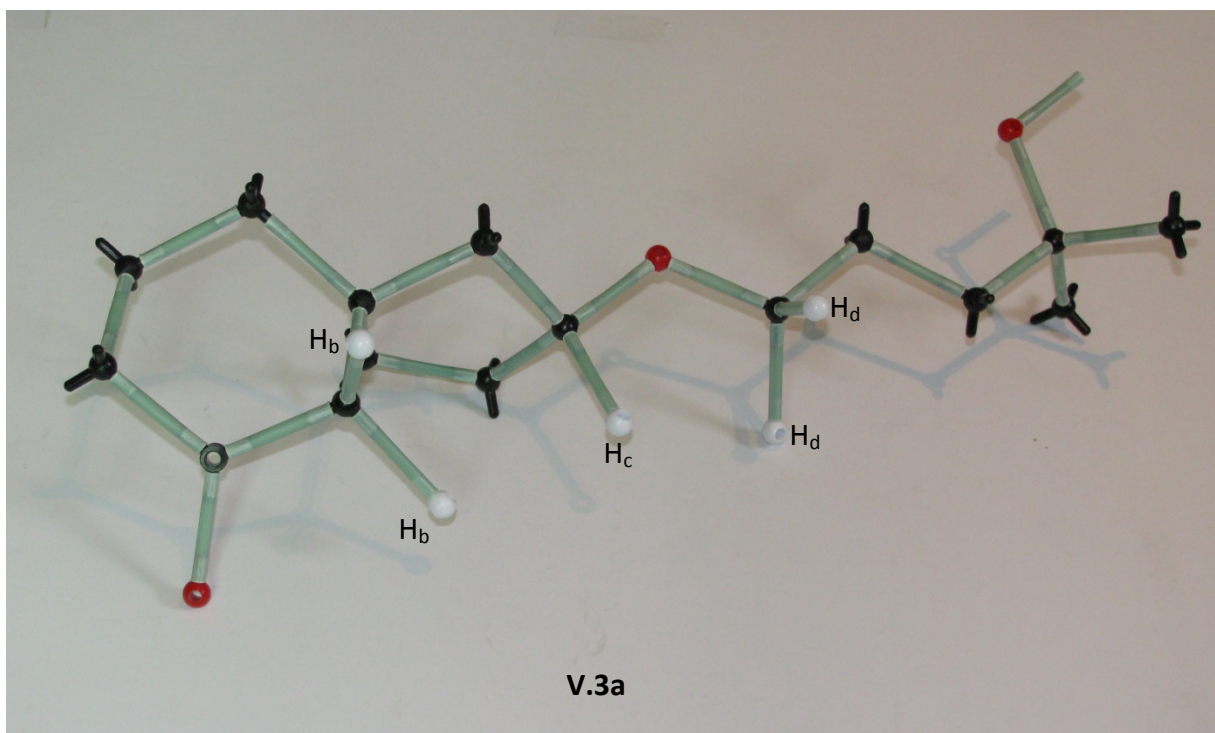
Figuur IV.10: de eerste reeks gesynthetiseerde analoga: IV.1a tot IV.1d

IV.3 Bepaling van de stereochemie

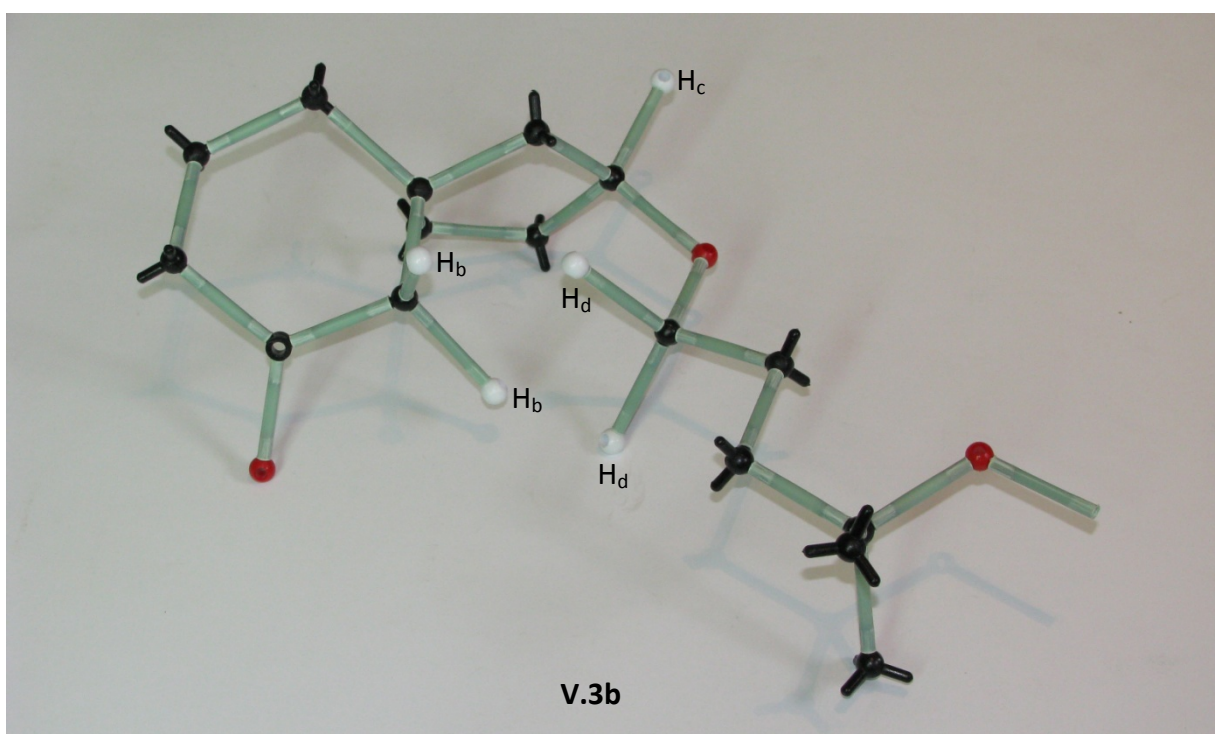
Bij de reductie van ketonen **II.2** en **ent-II.2** ontstaan vier alcoholen (**IV.4a**, **IV.4b**, **ent-IV.4a**, **ent-IV.4b**; figuur IV.4). De bepaling van de stereochemie gebeurt via NMR-experimenten op het stadium van de ethers **V.3** (figuur IV.11). De synthese van deze ethers wordt besproken in hoofdstuk V. Figuur IV.14 toont een 2D NOESY van **V.3a**. Er wordt vastgesteld dat er een NOE-effect aanwezig is tussen protonen H_b en H_c . Dit effect is afwezig in de 2D NOESY van **V.3b** (figuur IV.15). Hieruit wordt besloten dat de stereochemie van koolstofatoom 21 van keton **V.3a**, de *R*-configuratie moet bezitten. Bovendien merkt men bij **V.3b** een NOE-effect tussen protonen H_b en H_d , iets wat alleen mogelijk is als koolstofatoom 21 de *S*-configuratie bezit.



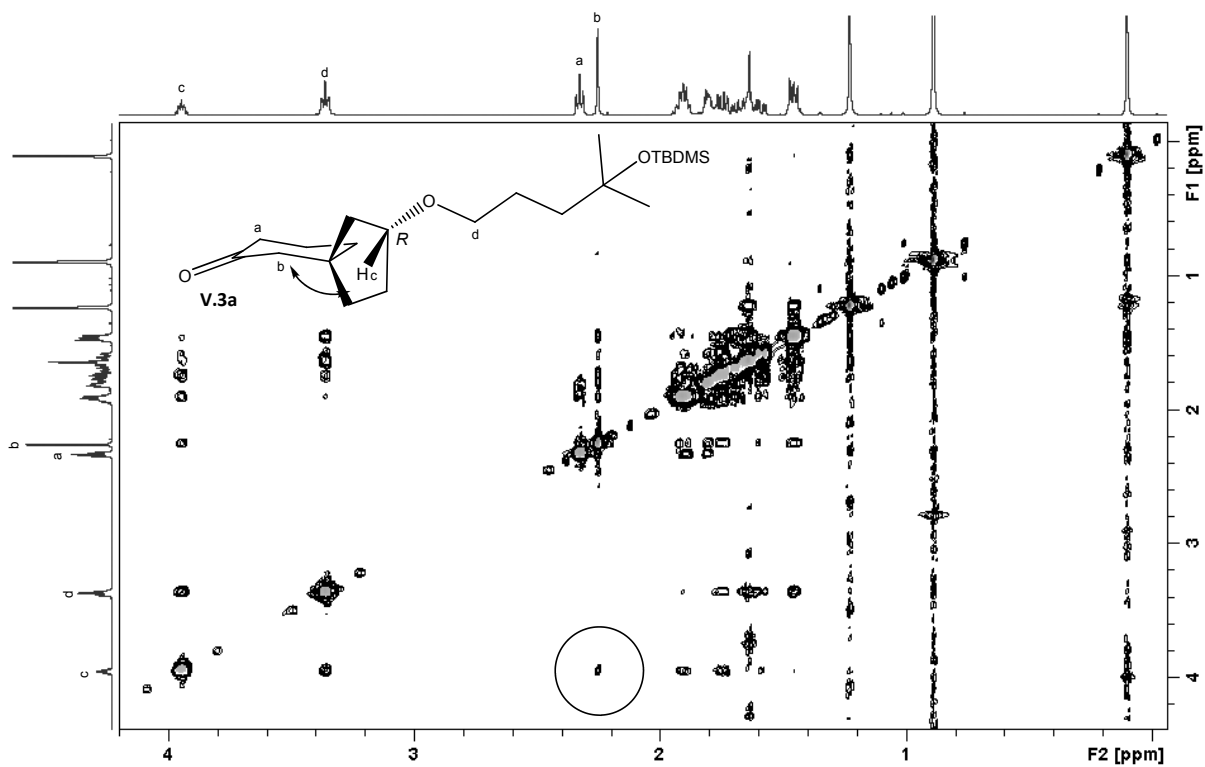
Figuur IV.11: bepaling van de stereochemie aan de hand van een 2D NOESY van ethers V.3a en V.3b



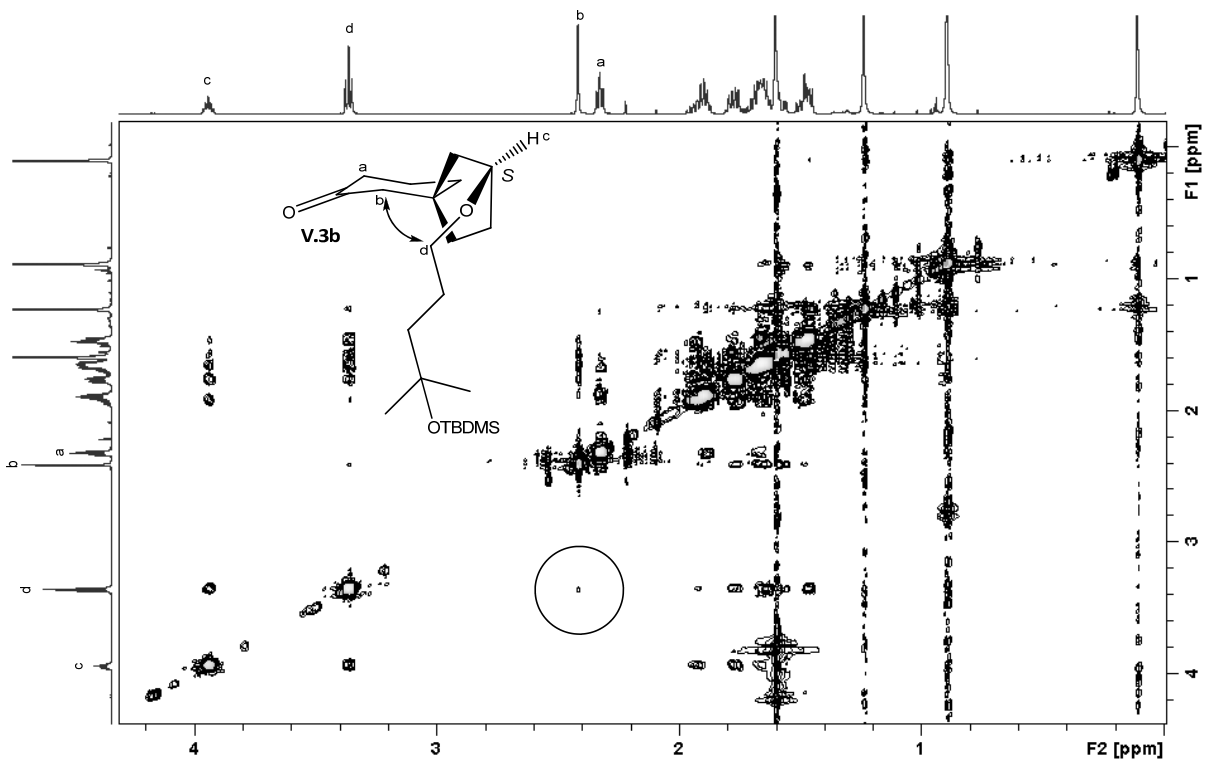
Figuur IV.12: de ruimtelijke structuur van ether V.3a



Figuur IV.13: de ruimtelijke structuur van ether V.3b

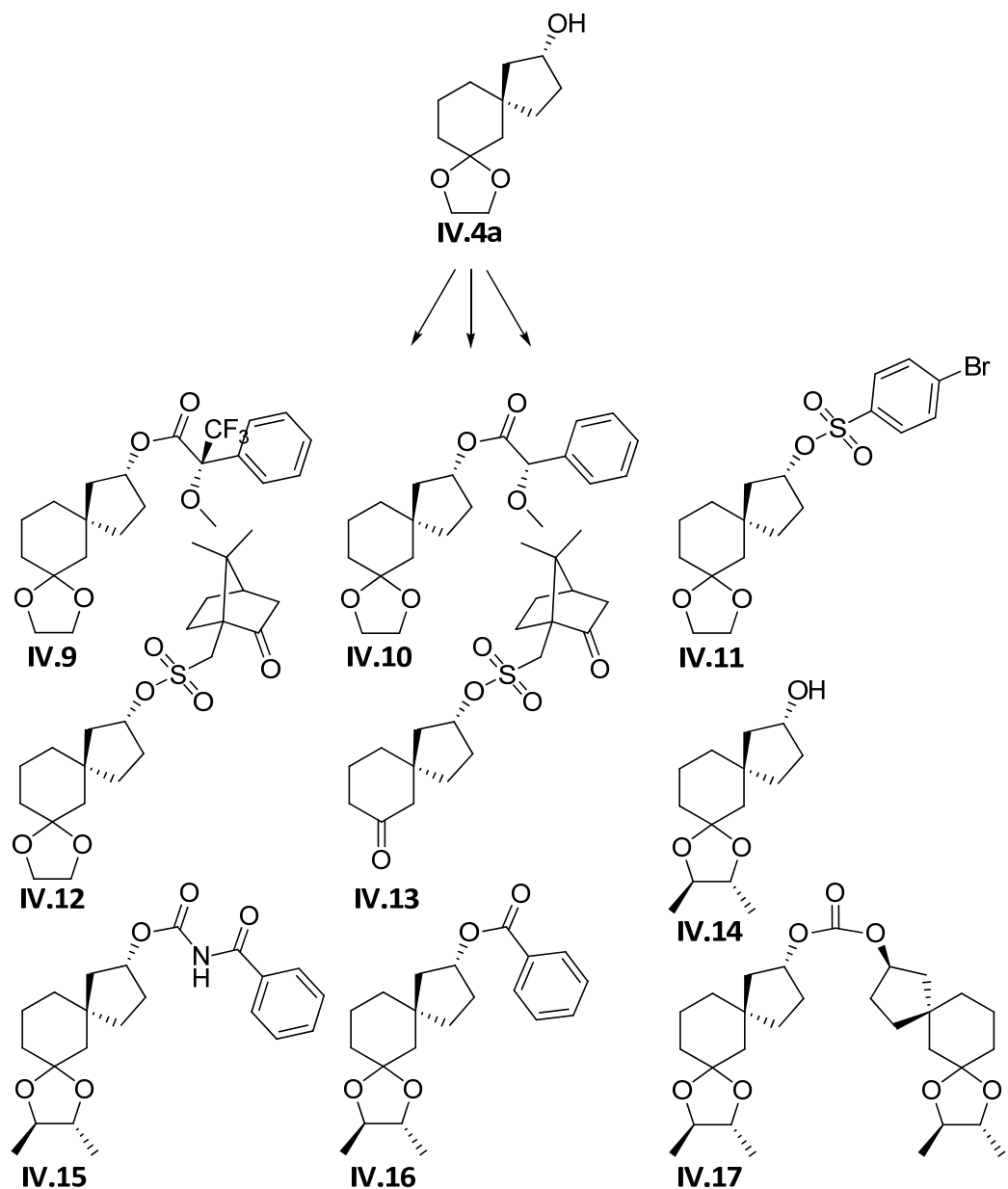


Figuur IV.14: de 2D NOESY van V.3a (500 MHz, mengtijd: 450 ms)



Figuur IV.15: de 2D NOESY van V.3b (500 MHz, mengtijd: 450 ms)

Omdat bouwsteen **IV.4a** kristallijn (41°C) is, werd deze laatste, in een poging om de stereochemie van beide stereocentra te bewijzen via X-straaldiffractie, gederivatiseerd, maar elk van de derivaten afgebeeld in figuur IV.16 werd bekomen als een viskeuze olie. Enkele analoga waren kristallijn maar waren moeilijk om te kristalliseren wegens een te kleine hoeveelheid.



Figuur IV.16: derivaten van **IV.4a** in een poging om een kristallijn product te bekomen

IV.4 Biologische activiteiten

De evaluatie van de biologische activiteit van de gesynthetiseerde analoga werd uitgevoerd in het Laboratorium voor Endocrinologie van Prof. Dr. R. Bouillon en Prof. Dr. A. Verstuyf aan de Katholieke Universiteit Leuven. De uitleg van deze testen vindt u terug in hoofdstuk I.5. Deze biologische evaluatie houdt in: de *in vitro* bepaling van de bindingsaffiniteit voor de nucleaire vitamine D-receptor (nVDR) en het menselijk vitamine D-bindingsproteïne (hDBP), het testen van de remmende werking op de celproliferatie bij MCF-7-borstkankercellen en de eventuele bepaling (*in vivo*) van de calcemische werking bij muizen. De resultaten van deze eerste vier analoga zijn weergegeven in tabel IV.2. Omdat de binding met de hDBP voor elk van deze analoga nul is wordt deze niet weergegeven in de tabel.

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie	Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100
I.31a	10	450	0,5
I.8	20	100	0,3
IV.1a	<0,1	10	-
IV.1b	0	10	-
IV.1c	0	0	-
IV.1d	0	1	-

Tabel IV.2: biologische activiteit van de eerste reeks analoga, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

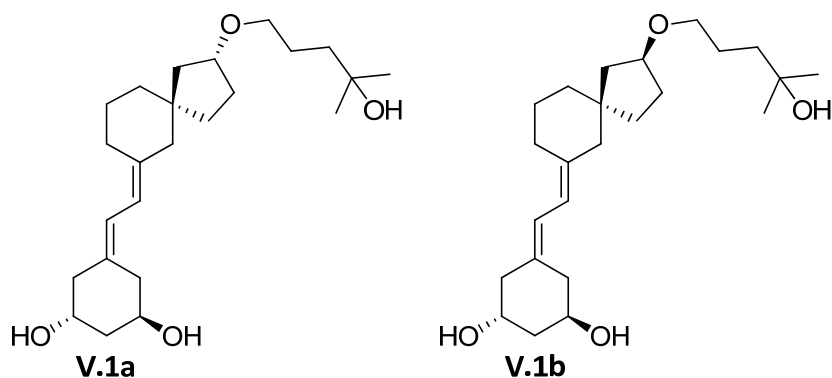
Men stelt vast dat **IV.1a** en **IV.1b** een lage inhiberende activiteit van de celproliferatie bezitten en **IV.1c** en **IV.1d** totaal inactief zijn. Waar men verwachtte dat analoog **IV.1a** een goede scheiding in biologische activiteiten ging vertonen, blijkt deze een zwakke activiteit te bezitten. Als een analoog voor de MCF-7 test een zwakke activiteit vertoont, wordt de calcemische test niet uitgevoerd omdat het analoog als dusdanig geen therapeutische waarde heeft, ook al is de calcemische activiteit volledig afwezig. Het invoeren van een zuurstofatoom in de zijketen van analoog **I.31a** heeft dus niet dezelfde invloed als bij $1\alpha,25-$

dihydroxyvitamine D₃ (**1.3**) (analoog **1.8**). Waarschijnlijk zijn deze resultaten te wijten aan een te korte zijketen.

Hoofdstuk V – Synthese van oxa-analoog met verlengde zijketen

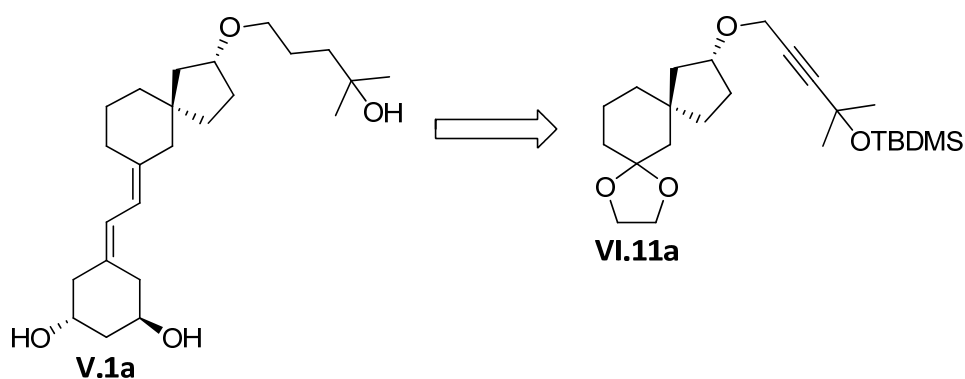
V.1 Inleiding

Uit de biologische activiteit van de eerste reeks analoga besluit men dat de zijketen vermoedelijk te kort is. Daarom wordt een tweede reeks analoga, **V.1a** en **V.1b**, gesynthetiseerd met een extra koolstofatoom in de zijketen (figuur V.1). Omdat de twee analoga **IV.1c** en **IV.1d** (hoofdstuk IV) nauwelijks een biologische activiteit vertonen worden uit bouwsteen **ent-II.2** geen analoga meer gesynthetiseerd.



Figuur V.1: de tweede reeks analoga: V.1a en V.1b

V.2 Synthese

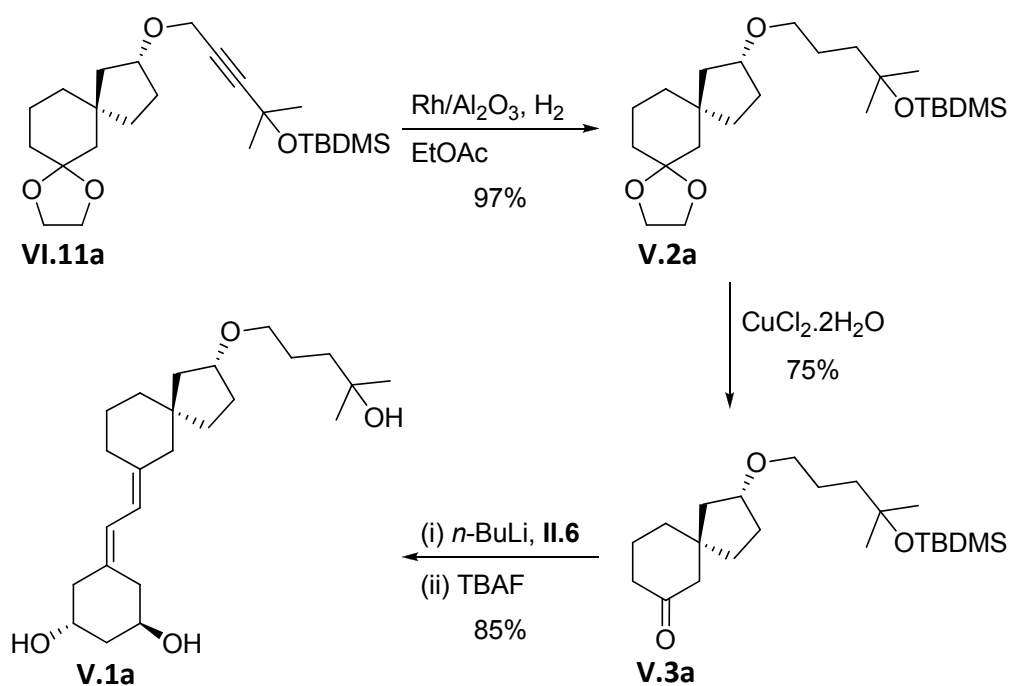


Figuur V.2: retrosynthese van V.1a

Voor de synthese van deze analoga vertrekken we van acetalen **VI.11a** en **VI.11b** (figuur V.2, alleen de retrosynthese van **V.1a** wordt getoond; de synthese van deze acetalen wordt besproken in hoofdstuk VI).

V.2.1 Reductie van de zijketen en koppeling met de 19-nor-A-ring (II.6)

Acetaal **VI.11a** wordt gereduceerd met een rodiumkatalysator en waterstofgas om zo acetaal **V.2a** te bekomen. Hydrolyse van het acetaal geeft keton **V.3a**. Na koppeling met de 19-nor-A-ring (**II.6**) en het verwijderen van de drie beschermende groepen wordt analoog **V.1a** verkregen. Op analoge wijze synthetiseert men analoog **V.1b** uit **VI.11b**. Ook hier wordt Z-isomeer gevormd (verhouding 7/3; te scheiden via HPLC).



Figuur V.3: reductie van de zijketen en koppeling met de 19-nor-A-ring (II.6)

V.3 Biologische activiteit

De biologische activiteit van de eerste reeks analoga (**IV.1a** tot **IV.1b**) deed ons vermoeden dat de zijketen te kort is. Daarom werd in deze tweede reeks analoga **V.1a** en **V.1b** een zijketen met een extra koolstofatoom aangehecht. De biologische activiteiten van deze analoga tonen dat de invloed van dat extra koolstofatoom echter niet gunstig is (vergelijk **IV.1a** met **V.1a**). Er valt ook op dat **V.1b** beter bindt met de VDR ondanks minder goede resultaten op de MCF-7 test. Dit duidt erop dat er geen direct verband bestaat tussen de biologische activiteit en de binding met de VDR. Een gegeven dat we wel vaker in de literatuur terugvinden.^{35b}

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie	Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100
I.31a	10	450	0,5
I.8	20	100	0,3
IV.1a	<0,1	10	-
IV.1b	0	10	-
IV.1c	0	0	-
IV.1d	0	1	-
V.1a	0	2	-
V.1b	3	0,9	-

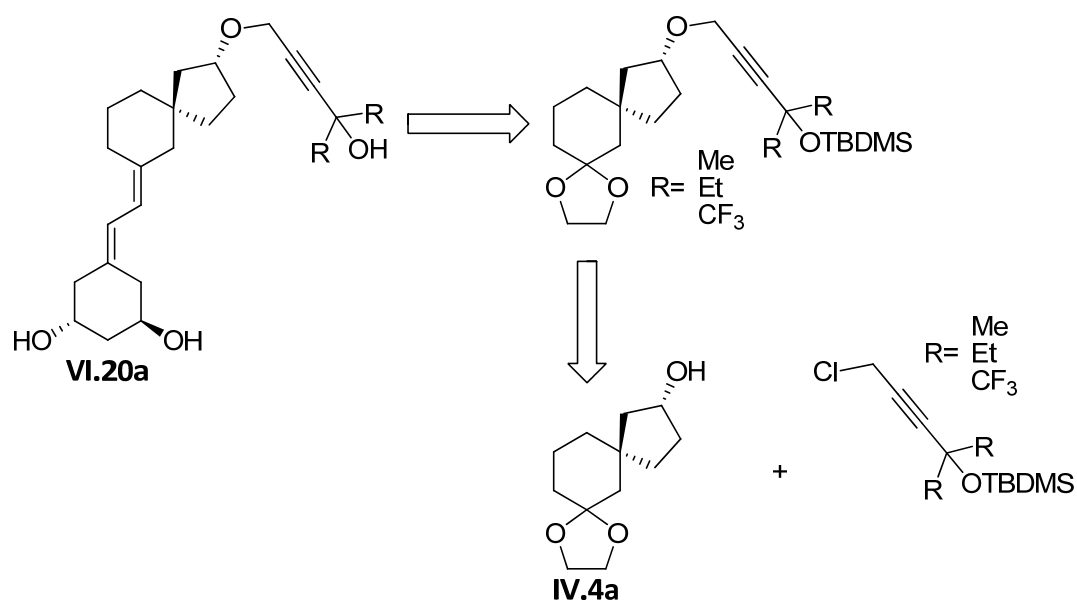
Tabel V.1: biologische activiteit van de tweede reeks analoga, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

Hoofdstuk VI – Synthese van 5,4-spiroanaloga met een gewijzigde oxa-zijketen

VI.1 Inleiding

Uit de tweede reeks analoga werd besloten dat het extra koolstofatoom geen positieve invloed heeft op de biologische activiteit. In dit hoofdstuk zullen daarom analoga worden gesynthetiseerd met datzelfde extra koolstofatoom in de zijketen, in combinatie met wijzigingen waarvan men vermoedt dat ze de scheiding van de biologische activiteiten gunstig beïnvloeden. Zo zal een driedubbele binding worden geïncorporeerd omdat die de metabolische afbraak van het analogoog in het lichaam enigszins afremt. Ook het vervangen van de methylgroepen van de zijketen door ethylgroepen of CF₃-groepen zorgt voor de verlenging van de halveringstijd.^{9d,e,30}

VI.2 Synthese

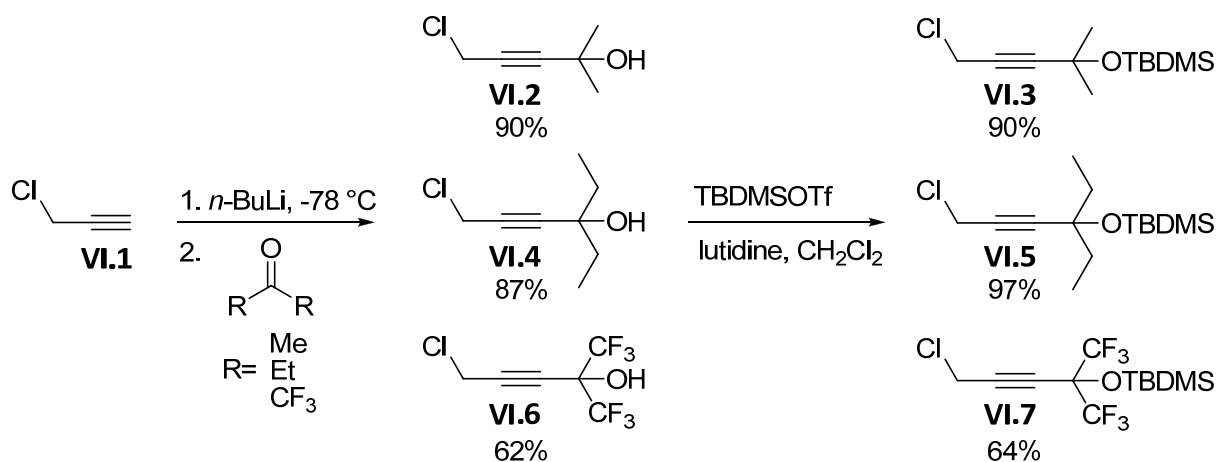


Figuur VI.1: retrosynthese van VI.20a

Drie verschillende zijketens zullen via een Williamson ethersynthese aan de centrale bouwsteen **II.2** (via alcoholen **IV.4a** en **IV.4b**; figuur VI.1; alleen **IV.4a** wordt getoond) worden gekoppeld.²⁸

VI.2.1 Synthese van de zijketens

De synthese van de verschillende zijketens vertrekt van het commercieel beschikbare propargylchloride (**VI.1**) (figuur VI.2). Het carbanion dat ontstaat na onttrekken van het proton laat men aanvallen op respectievelijk aceton, 3-pentanon en het gas hexafluoraceton om zo de alcoholen **VI.2**, **VI.4** en **VI.6** te verkrijgen. Deze laten zich makkelijk zuiveren door middel van destillatie. De aldus ontstane hydroxylfunctie wordt in een tweede stap met *tert*-butyldimethylsilyltriflaot beschermd.



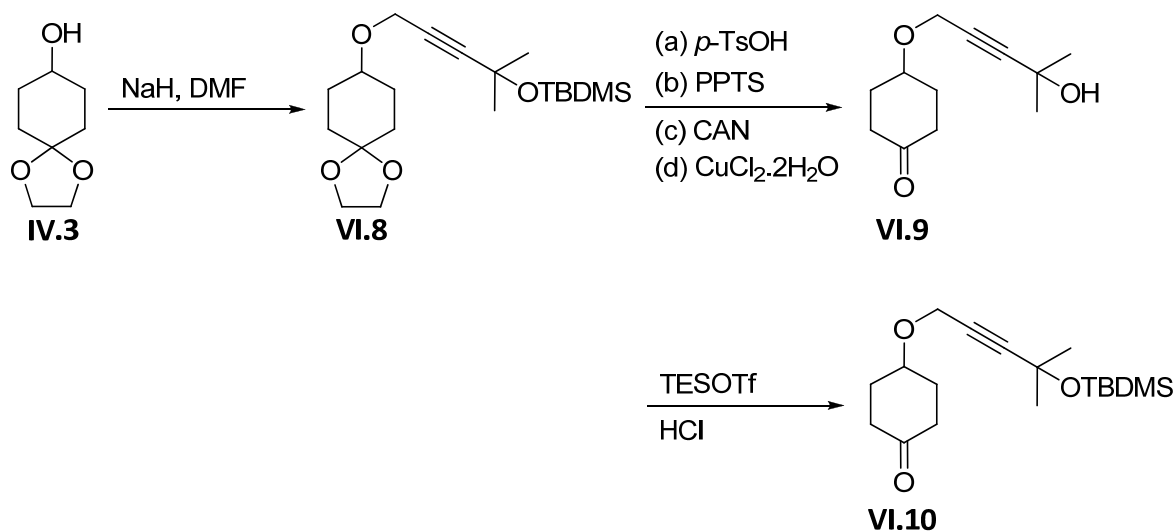
Figuur VI.2: synthese van de zijketens

VI.2.2 Optimaliseren

De synthese van deze analoga werd ook eerst uitgetest en geoptimaliseerd op een eenvoudiger substraat, alcohol **IV.3** (figuur VI.3). De eerste stap vormde hierin geen probleem. De tweede stap, waar het acetaal moest worden ontschermd, verliep echter niet zoals verwacht. Zowel met het klassieke *p*-tolueensulfonzuur als met pyridinium-*para*-tolueensulfonaat⁷⁵, ceriumammoniumnitraat⁷⁶ en koper(II)chloridedihydraat⁷⁷ werd zowel

⁷⁵ Chanu, A.; Castellote, I.; Commeureuc, A.; Safir, I.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2565.

de carbonylfunctie als de hydroxyfunctie vrijgesteld (VI.9) (figuur VI.3). Met trifluorazijnzuur⁷⁸ ontbindt het startproduct en azijnzuur geeft geen reactie. Behandeling van VI.8 met triethylsilyltriflaot (TESOTf) bezorgde ons het gewenste selectief ontschermde VI.10.⁷⁹ Dit laatste reagens wordt beschreven als een zeer milde methode die acetalen naast ketalen kan ontschermen.



Figuur VI.3: het optimaliseren van de reactiecondities

VI.2.3 Aanhechting van de zijketen

De geoptimaliseerde omstandigheden werden dan toegepast op bouwstenen **IV.4a** en **IV.4b**. De eerste stap, de Williamson ethersynthese, verliep voor de zijketens **VI.3** en **VI.5** zonder problemen. Ethers **VI.11a**, **VI.11b**, **VI.12a** en **VI.12b** werden verkregen (figuur VI.4). De corresponderende ketonen **VI.13a**, **VI.13b**, **VI.14a** en **VI.14b** verkrijgt men door het ontschermen van het acetaal met een gemiddeld rendement van 80% (figuur VI.7). Daarvoor gaat men in eerste instantie de in vorig hoofdstukdeel geoptimaliseerde ontschermingsreactie met TESOTf toepassen. Vreemd genoeg krijgt men hier eliminatie van

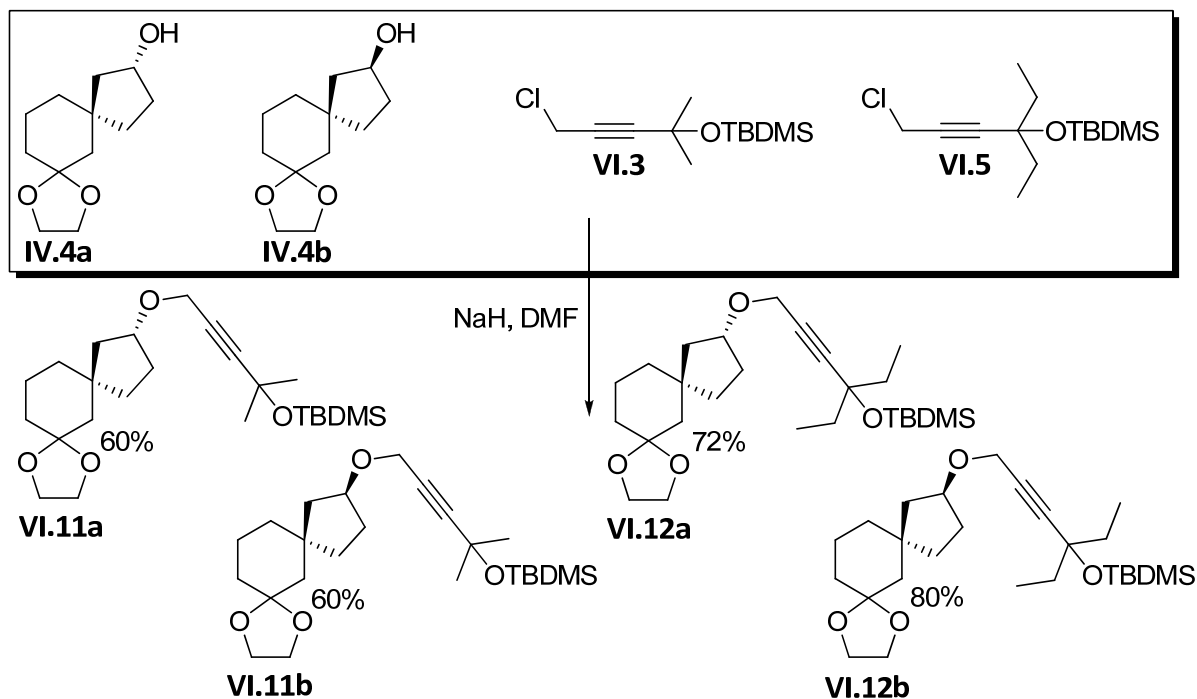
⁷⁶ Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Vanherck, J.-C.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8989.

⁷⁷ (a) Semmelhack, M. F.; Sarpong, R.; Bergman, J.; Ho, D. M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 541; (b) Saravanan, P.; Chandrasekhar, M.; Vijaya Anand, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 3091; (c) Semmelhack, M. F.; Jaskowski, M.; Sarpong, R.; Ho, D. M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4947.

⁷⁸ (a) Magnus, P.; Annoura, H.; Harling, J. J. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 1709; (b) Magnus, P.; Carter, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1626.

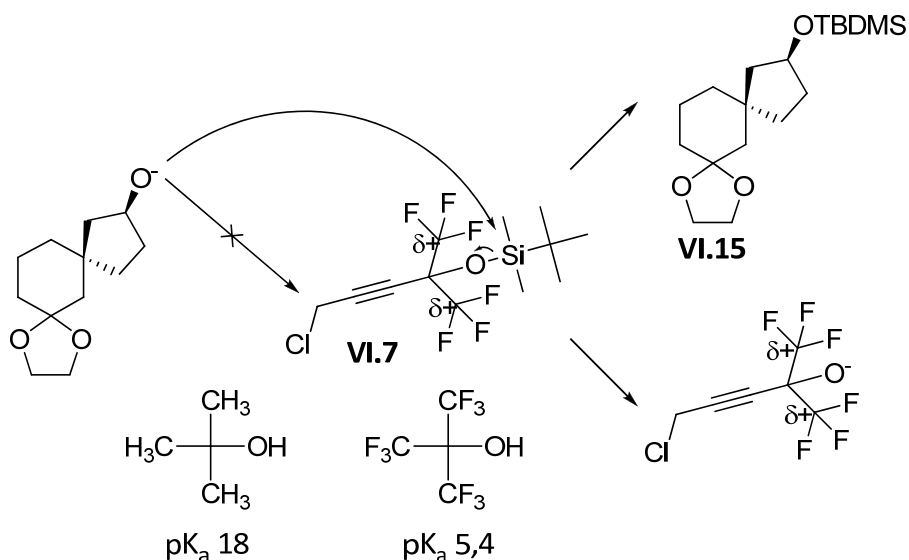
⁷⁹ (a) Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, S.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800; (b) Hiromichi Fujioka et al. *Chemistry - A European Journal* **2007**, *13*, 10225; (c) Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 5930.

de TBDMSGroep en deels ontscherming van het acetaal. Hier kan koper(II)chloridedihydraat de oplossing brengen: de ontscherming van het acetaal gebeurt zonder de TBDMSGroep te verwijderen of te elimineren.



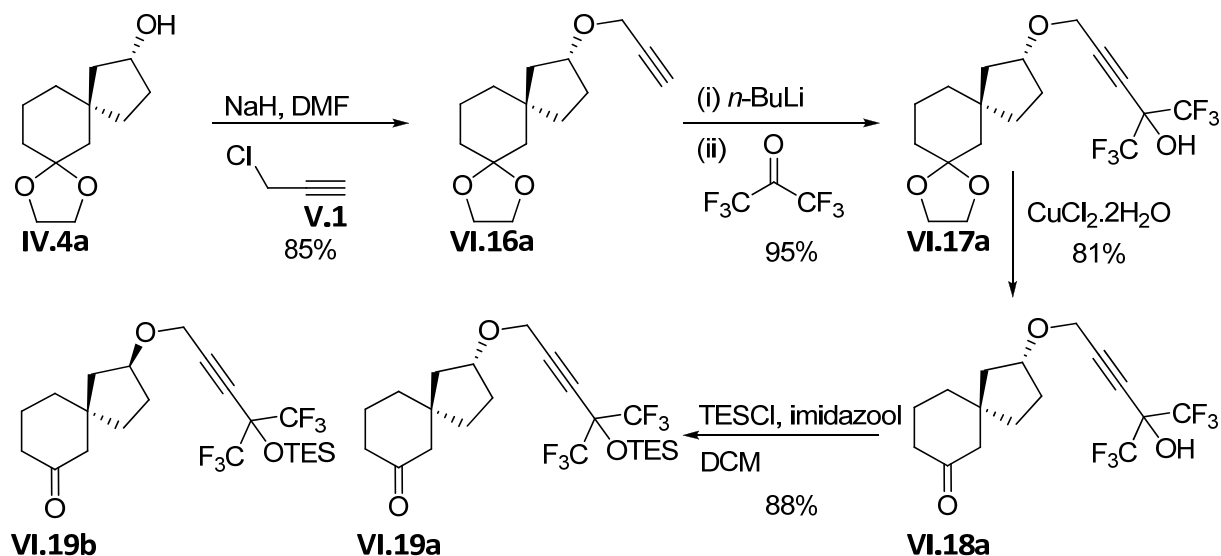
Figuur VI.4: aanhechting van de zijketen

De Williamson ethersynthese toegepast op de hexafluorzijketen **VI.7** resulteerde ook niet in het verwachte product; bouwsteen **IV.2a** werd beschermd verkregen (figuur VI.5; **VI.15**). Vermoedelijk is dit te wijten aan de elektronegativiteit van de zes fluoratomen. Deze zorgen er immers voor dat het ontstane anion in de zijketen beter wordt gestabiliseerd dan in zijketens **VI.3** en **VI.5** (figuur VI.5). In dat verband wordt de pK_a van *t*-butanol en zijn gefluoreerd derivaat weergegeven.



Figuur VI.5: de Williamson ethersynthese met zijketen VI.7 verloopt niet zoals verwacht

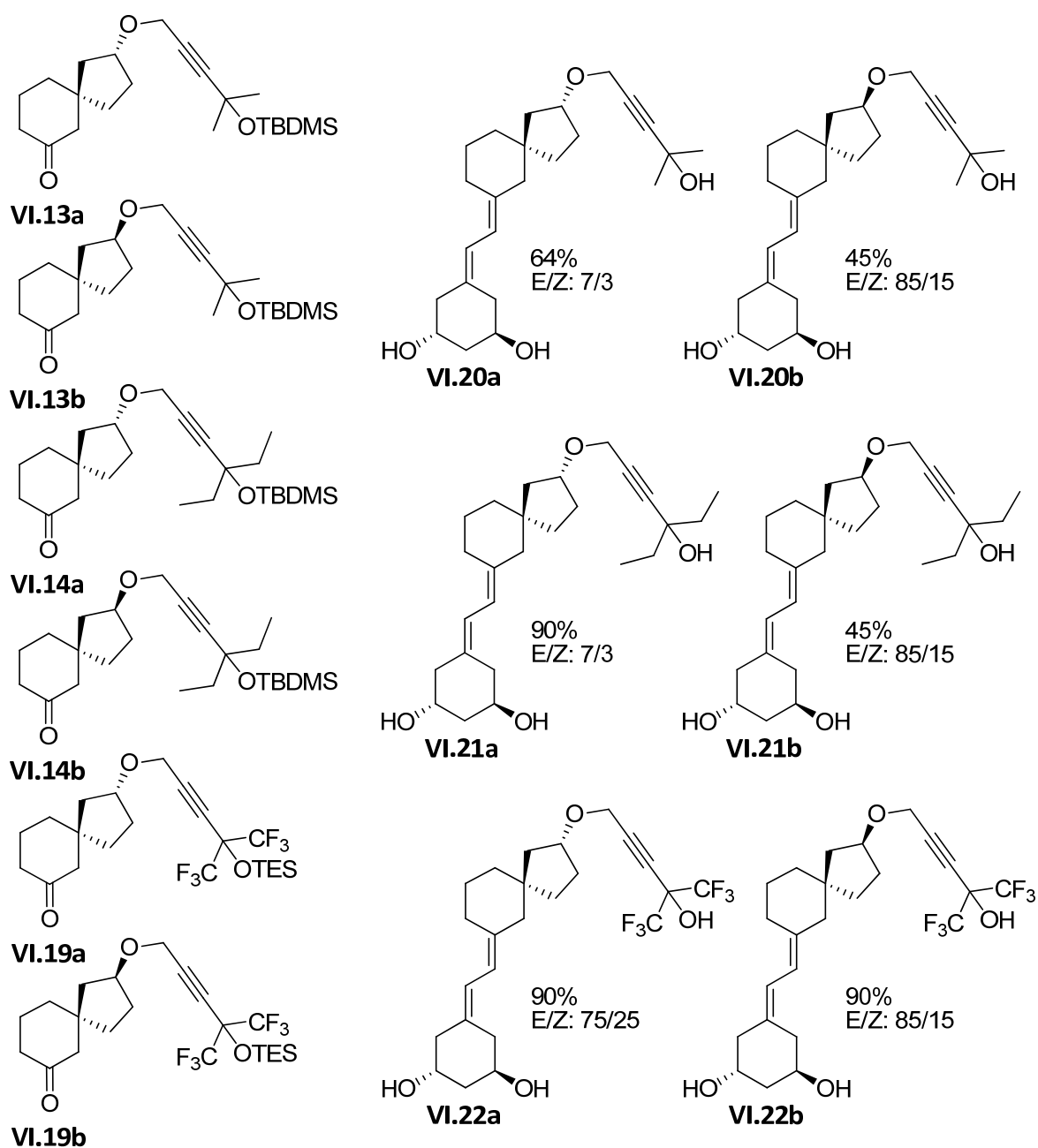
Voor de synthese van bouwstenen **VI.19a** en **VI.19b** moet men dus een andere, minder convergente syntheseroute volgen (figuur VI.6). Opnieuw gaat men de Williamson ethersynthese toepassen maar dan met propargylchloride **VI.1** als substraat. De zijketen wordt verder opgebouwd door terug het carbanion van het gedeprotoneerde alkyne af te vangen met hexafluoraceton. Dan wordt het acetaal ontschermd en de hydroxylgroep beschermd om keton **VI.19a** te verkregen. Op analoge wijze kan men **VI.19b** synthetiseren.



Figuur VI.6: synthese van VI.19a en VI.19b

VI.2.4 Koppelen met de 19-nor-A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxyfuncties

De laatste stap is opnieuw het aanhechten van de 19-nor-A-ring II.6 aan de zes ketonen VI.13a, VI.13b, VI.14a, VI.14b, VI.19a en VI.19b (figuur VI.7) via een Horner-Wittigreactie. Na het ontschermen van de drie hydroxyfuncties van elk analoog verkrijgt men de zes gewenste analoga. Hier waren de E- en Z-isomeren niet altijd volledig van mekaar te scheiden; enkele analoga bleven met resten van het Z-isomeer gecontamineerd (VI.20a: 20% Z; VI.20b: 9% Z; VI.21a: 4% Z, VI.21b: 0% Z; VI.22a: 3% Z; VI.22b: 0% Z).



Figuur VI.7: koppelen met de 19-nor-A-ring (II.6) en ontscherming van de hydroxyfuncties

VI.3 Biologische activiteiten

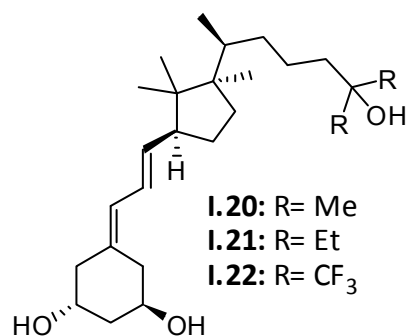
Deze derde reeks analoga werd opnieuw getest in het Laboratorium voor Endocrinologie van van Prof. Dr. R. Bouillon en Prof. Dr. A. Verstuyf aan de Katholieke Universiteit Leuven (tabel VI.1).

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie	Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100
I.31a	10	450	<0,5
IV.1a	<0,1	10	-
IV.1b	0	10	-
IV.1c	0	0	-
IV.1d	0	1	-
V.1a	0	2	-
V.1b	3	0,9	-
VI.20a	<0,1	10	-
VI.20b	0	0	-
VI.21a	2	80	< 0,5
VI.21b	0	10	-
VI.22a	8	500	0,25
VI.22b	0,9	30	-

Tabel VI.1: biologische activiteit van de derde reeks analoga, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

Uit deze resultaten kan men besluiten dat de analoga, met uitzondering van **VI.22a**, nauwelijks binden met de VDR van het varken. De analoga met de zijketen α georiënteerd vertonen ook een betere biologische activiteit dan die met de β -oriëntatie. Verder bezit analoog **VI.22a** een zeer goede celdifferentieërende (de HL-60 test is niet weergegeven in de tabel, deze bedraagt 200 voor analoog **VI.22a**) en celinhiberende (MCF-7) werking. Het extra koolstofatoom, in combinatie met een alkynfunctie, heeft dus weinig invloed op de biologische activiteiten. Het invoeren van een alkynfunctie in combinatie met ethylgroepen maar vooral CF_3 -groepen daarentegen heeft een zeer gunstige invloed op de celdifferentieërende en inhiberende activiteit. Iets wat we ook opmerkten in hoofdstukdeel I.6.2 bij bijvoorbeeld analoga **I.20** tot **I.22** (figuur VI.8). Men mag natuurlijk niet uit het oog

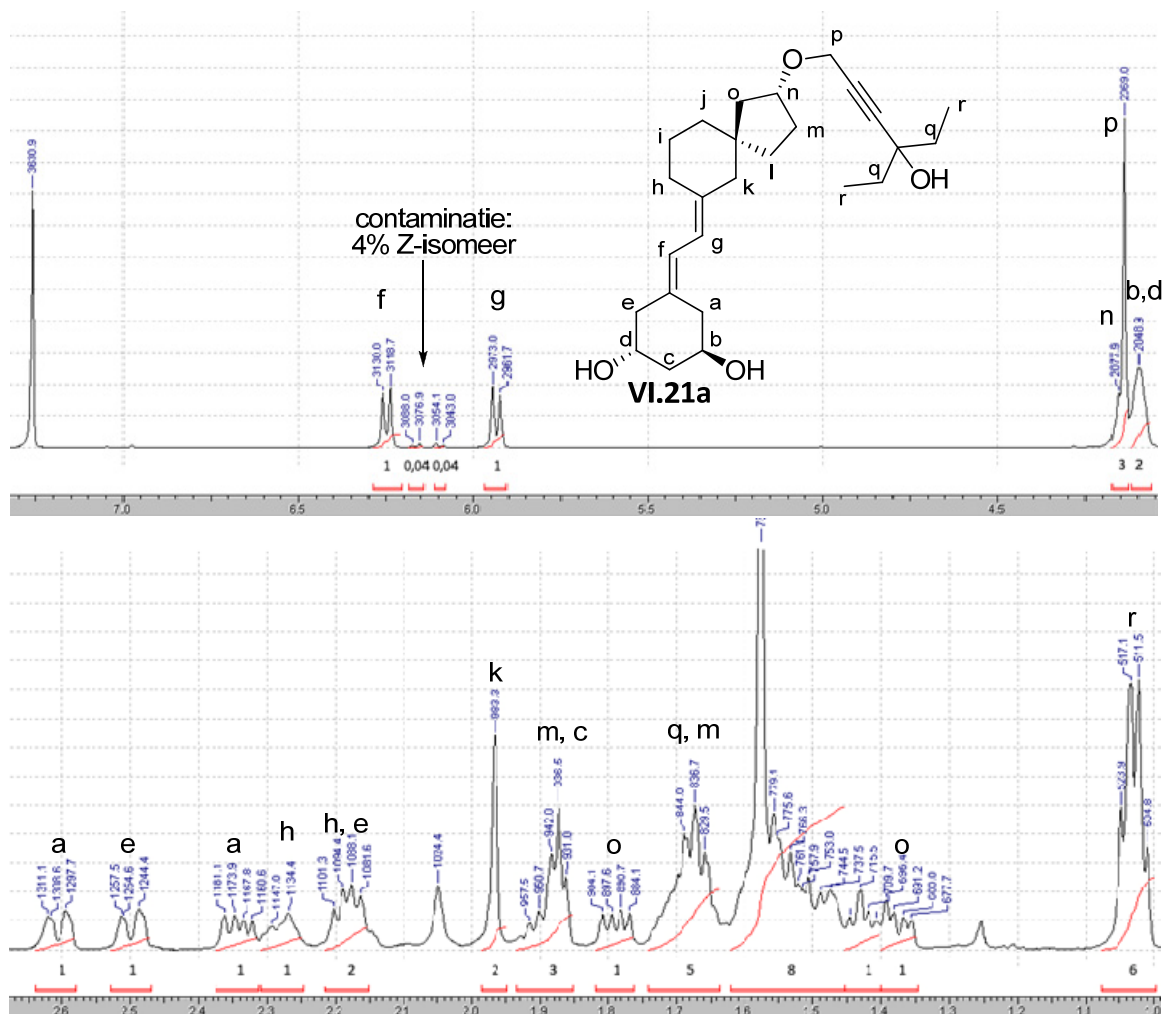
verliezen dat, als de MCF-7 test goed scoort, men niet per definitie een therapeutisch interessant analogo heeft. Daarvoor is de calcemische activiteit belangrijk. U ziet in tabel VI.1 dat bij analoga **VI.21a** en **VI.22a** de calcemische activiteit zeer laag is. De combinatie van een hoge activiteit in de MCF-7 test en een lage calcemische activiteit maakt deze twee analoga therapeutisch interessant.



Figuur VI.8: reeks analoga waar ethylgroepen en trifluoromethylgroepen een gunstige invloed uitoefenen op de biologische activiteit

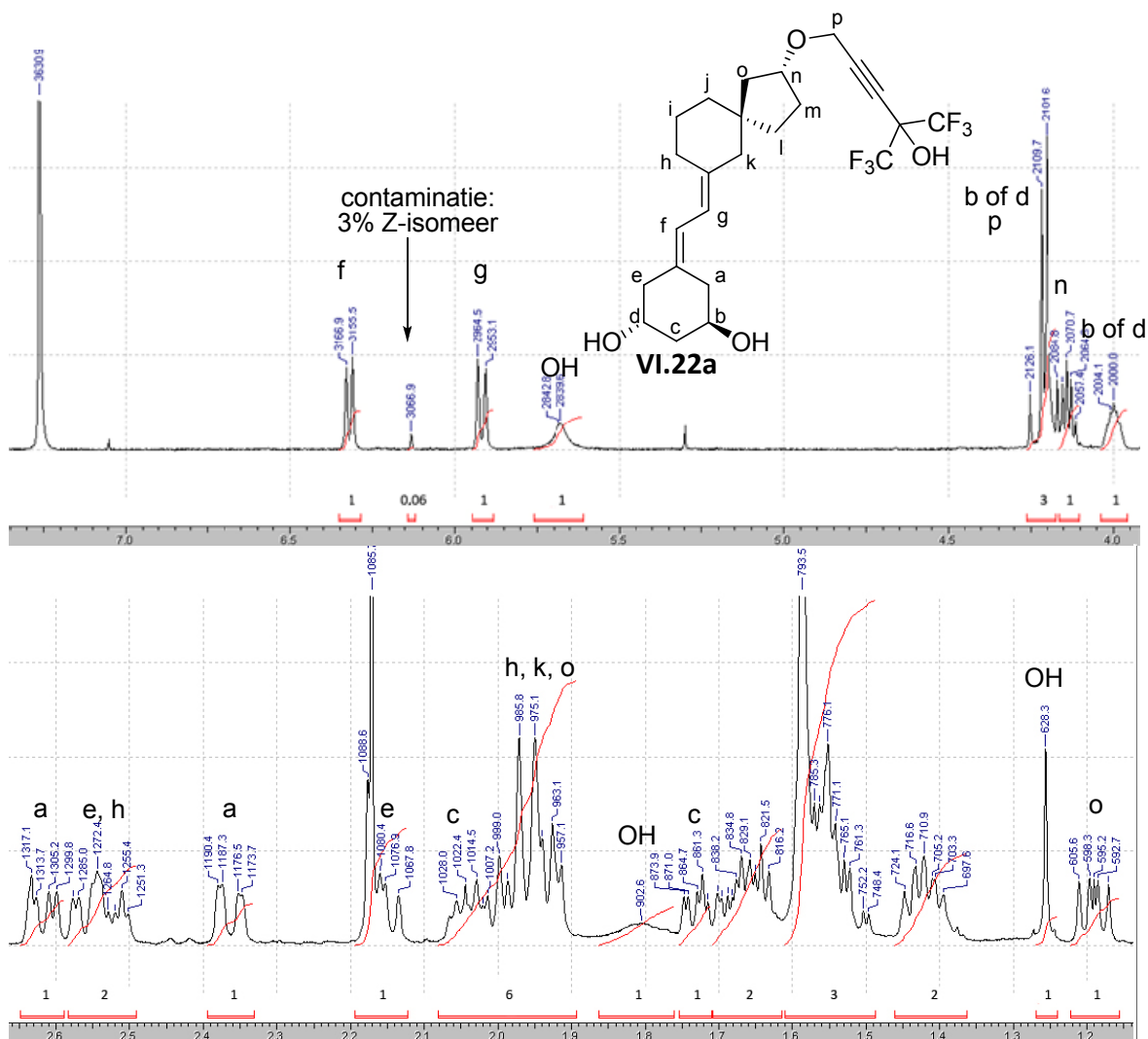
VI.4 ¹H-NMR van analoga van VI.21a en VI.22a

Om een idee te geven van de zuiverheid van de bekomen eindproducten is het nuttig om even dieper in te gaan op de ¹H-NMR-spectra van de meest actieve analoga, namelijk VI.21a en VI.22a. De toewijzing gebeurde aan de hand van COSY-, HSQC-, APT- en 2D NOESY-experimenten.



Figuur VI.9: ¹H-NMR-spectrum van analog VI.21a

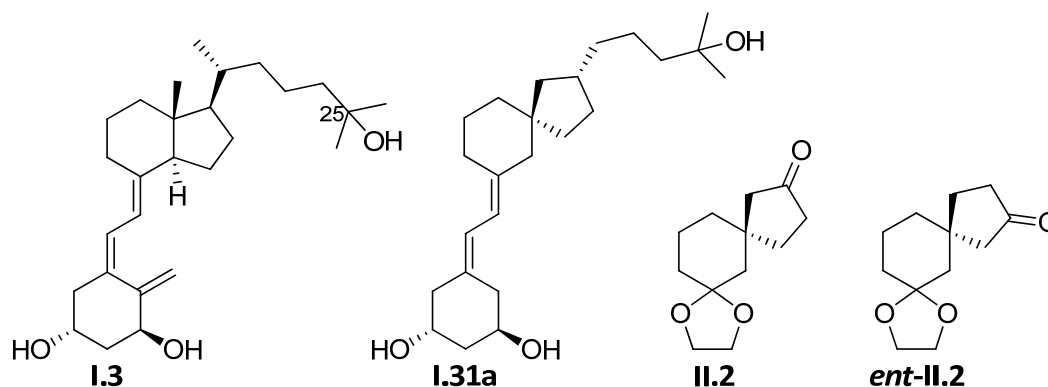
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (6 H, q, J = 5,6), 1,38 (1 H, dd, J = 5,1; 13,4), 1,41-1,44 (1 H, m), 1,47-1,57 (8 H, m), 1,64-1,72 (5 H, m), 1,79 (1 H, dd, J = 13,4; 6,5), 1,84-1,93 (3 H, m), 1,96 (2 H, s), 2,15-2,20 (2 H, m), 2,27-2,29 (1 H, m), 2,34 (1 H, dd, J = 13,3; 7,2), 2,50 (1 H, dd, J = 2,9; 13,1), 2,60 (1 H, dd, J = 2,5; 13,4), 4,10 (2 H, m), 4,14 (2 H, s), 4,15 (1 H, m), 5,93 (1 H, d, J = 11,3), 6,25 (1 H, d, J = 11,3) ppm



Figuur VI.10: ¹H-NMR-spectrum van analog VI.22a

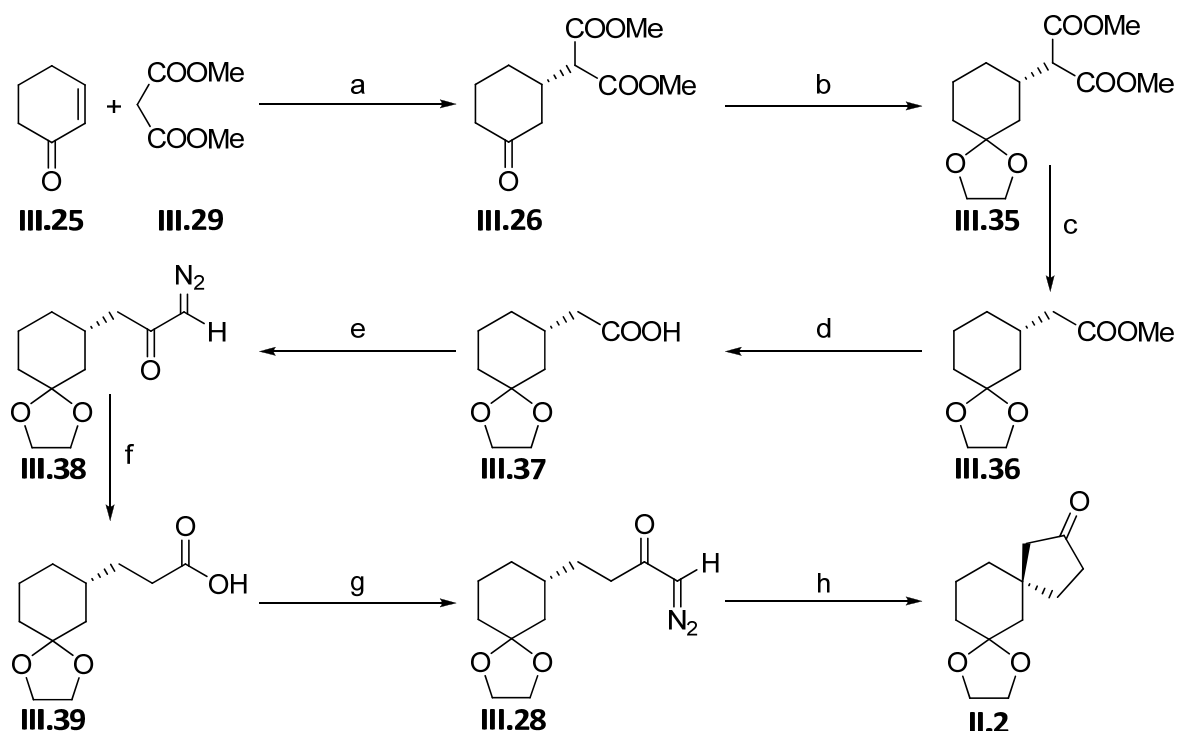
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,19 (1 H, dd, J= 7,2; 12,9), 1,26 (1 H, s), 1,39-1,45 (2 H, m), 1,52-1,59 (3 H, m), 1,63-1,70 (2 H, m), 1,73 (1 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,91-2,05 (6 H, m), 2,15 (1 H, dd, J= 8,6; 11,6), 2,36 (1 H, dd, J= 3,2; 13,9), 2,50-2,58 (2 H, m), 2,61 (1 H, dd, J= 5,3; 13,8), 4,00 (1 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,20 (2 H, m), 4,23 (1 H, m), 5,68 (1 H, br. s), 5,92 (1 H, d, J= 11,3), 6,32 (1 H, d, J= 11,3) ppm

Hoofdstuk VII – Besluit



Figuur VII.1: calcitriol (I.3), het gunstige analoog van Dr. Schepens I.31a en de bouwstenen II.2 en ent-II.2

Omdat $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) naast zijn gunstige invloed op de celdifferentiatie en de celproliferatie ook een calcemische activiteit heeft, is men reeds enige tijd op zoek naar structureel verwante structuren, analoga, die de calcemische werking weinig of niet bezitten (figuur VII.1). De inhibitie van celproliferatie en de inductie van celdifferentiatie, wil men des te meer aanwezig zien in de biologische activiteit. Deze queeste heeft al enkele nuttige geneesmiddelen opgebracht, maar de zoektocht naar hét middel blijft. Uit de in groten getale gesynthetiseerde analoga heeft men al heel wat over de structuur-activiteitsrelatie kunnen afleiden. Dit zijn relaties tussen de ruimtelijke oriëntaties van aanwezige structuurdelen van de analoga en hun biologische activiteit. Zo is daaruit gebleken dat de ruimtelijke oriëntatie van de 25-hydroxylfunctie een zeer belangrijke rol vervult. Het synthetiseren van meer analoga kan ertoe leiden deze relaties nog meer te verfijnen en op punt te stellen. Op basis van modellen kan men dan enigszins voorspellen of een analoog enige scheiding van activiteit zal vertonen. In ons labo werd door Dr. Schepens reeds een analoog I.31a gesynthetiseerd dat een gunstige scheiding van biologische activiteiten vertoonde. Daarom werd besloten om meer onderzoek te verrichten naar dit soort analoga met een 5,4-spiroringdeel als centraal ringdeel.



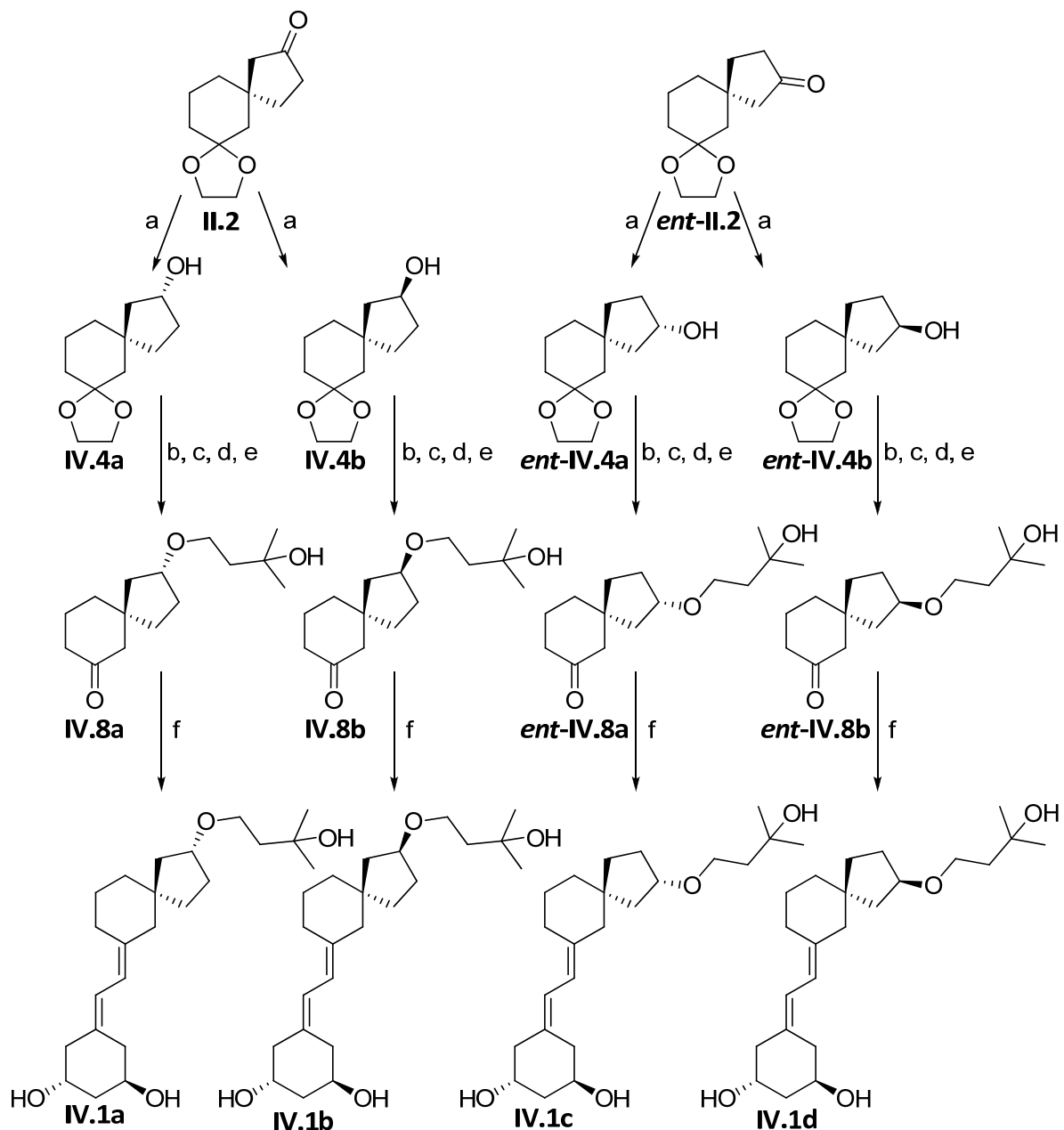
a. (S)-ALB, KO-*t*-Bu, THF, rt, 91%, ee>99%; b. ethyleenglycol, *p*-TsOH, toluen, 100%; c. LiCl, DMSO, 140-145°C, 89%; d. LiOH, THF, H₂O, r.t., 92%; e. (COCl)₂, TMSCHN₂, 67%; f. C₆H₅CO₂Ag; g. (COCl)₂, TMSCHN₂; 57% over 2 stappen; h. Rh₂(Ooct)₄; CH₂Cl₂, r.t.; 50%, 99%ee

Figuur VII.2: synthese van II.2

Om deze analoga te synthetiseren werd eerst gezocht naar een efficiënte manier om de centrale bouwstenen **II.2** en **ent-II.2** enantioselectief op te bouwen (figuur VII.1). Deze vond men in de door Wang et al. enantioselectieve synthese van het overeenkomstig diketon. Aan de hand van de door Shibasaki's ontwikkelde methode gaat men daar in de eerste stap het stereocentrum enantioselectief opbouwen om in een laatste stap met behoud van stereochemie een ringsluiting uit te voeren. Met een totaalrendement van 16% kan men aldus bouwstenen **II.2** en **ent-II.2** enantiomeer zuiver synthetiseren (figuur VII.2, analoog voor bouwsteen **ent-II.2**).

De aanhechting van de zijketen en de 19-*nor*-A-ring **II.6** levert ons vier stereoisomere analoga (figuur VII.3). Tabel VII.1 toont de biologische activiteiten van deze analoga. Men stelt vast dat, in vergelijking met **I.31a**, **IV.1a** een zwakke biologische activiteit bezit. Waar het vervangen van koolstofatoom 22 door een zuurstofatoom in 1 α ,25(OH)₂D₃ **I.3** een zeer positieve invloed heeft, is dit bij analoog **I.31a** niet vast te stellen. Van deze vier analoga vertonen analoga **IV.1c** en **IV.1d** nauwelijks activiteit (tabel VII.1). Dit kon men enigszins verwachten vermits diezelfde analoga zonder zuurstofatoom in de zijketen ook geen

activiteit vertonen. Om die reden werd bouwsteen **ent-II.2** niet meer aangewend bij de synthese van de volgende reeks analoga waar men een extra koolstofatoom in de zijketen gaat aanbrengen.

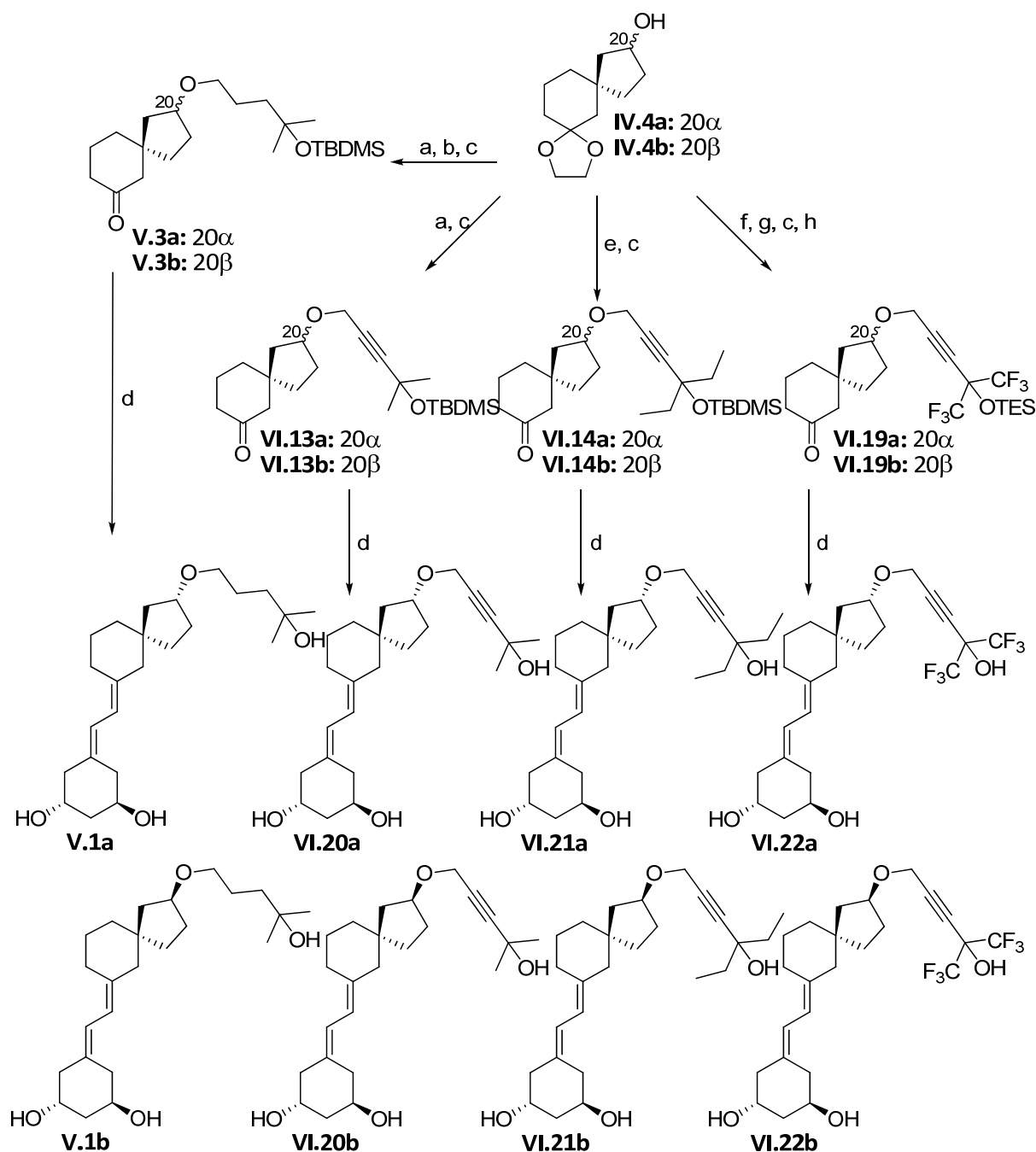


a. NaBH_4 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; b. NaH , DMF , 3,3-dimethylallyl bromide; c. $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; d. *p*- TsOH , $\text{acetone}/\text{H}_2\text{O}$; e. TESCl , imidazool; f. (i) *n*- BuLi , **II.6**; (ii) TBAF

Figuur VII.3: synthese van de eerste reeks analoga IV.1a tot IV.1d

Dit extra koolstofatoom wordt toegevoegd omdat wordt vermoed dat de zwakke biologische activiteit van de eerste reeks analoga te wijten is aan een te korte zijketen. De aanhechting van **V.3a** en **V.3b** aan de 19-*nor*-A-ring **II.6** levert twee analoga op met een

extra koolstofatoom in de zijketen (figuur VII.4). Uit de biologische activiteiten blijkt dat dit extra koolstofatoom geen positieve invloed heeft op de biologische activiteit (tabel VII.1).



a. NaH, DMF, **VI.3**; b. Rh/Al₂O₃, H₂, EtOAc; c. CuCl₂·2H₂O, CH₃CN; d. (i) *n*-BuLi, **II.6**; (ii) TBAF; e. NaH, DMF, **VI.5**; f. NaH, DMF, propargylchloride; g. *n*-BuLi, hexafluoroaceton; h. TESCl, imidazol, CH₂Cl₂

Figuur VII.4: synthese van de tweede en de derde reeks analoga

Een derde reeks wordt gekenmerkt door verdere modificaties van de zijketen. Deze zorgen voor een andere ruimtelijke oriëntatie van de 25-hydroxylgroep en zorgen er ook voor dat de metabolische afbraak van het analoog in het lichaam wordt afgeremd. Er

worden drie verschillende zijketens aan de bouwstenen **IV.4a** en **IV.4b** gehecht. Deze precursoren gaat men dan koppelen met de 19-*nor*-A-ring **II.6** om de gewenste analoga te bekomen (figuur VII.4). Men kan besluiten dat de ethyl-, maar vooral de hexafluormethylgroepen bij dit type analoga een positieve invloed heeft op de biologische activiteit. Als men **V.1a** en **VI.20a** vergelijkt kan men stellen dat het invoeren van een alkynfunctie een minimale invloed heeft op de biologische activiteiten.

In conclusie kunnen we stellen dat:

- een efficiënte methode is ontwikkeld om 5,4-spiroanaloga te synthetiseren die toelaat om op eenvoudige wijze een diversiteit aan zijketens aan te hechten.
- we er in geslaagd zijn om een analoog, **VI.22a**, te synthetiseren met een hoge celdifferentiërende en inhiberende activiteit, in combinatie met een lage calcemische activiteit.
- de analoga nauwelijks binden met de VDR met als uitzondering **VI.22a**.
- de analoga met de zijketen in de α -positie (aangeduid met **a** of **c** in de letterbenaming) de meest actieve analoga zijn.
- naast het werk van Dr. Schepens ook dit werk bevestigt dat de *S*-stereochemie van het spirocentrum en de *R*-stereochemie aan de zijketen die stereochemie is die er voor zorgt dat die ruimtelijke oriëntatie wordt aangenomen die tot actieve analoga leidt. Het is niet uitgesloten dat verdere functionalisatie van de zijketen leidt tot meer actieve analoga maar men acht die kans relatief klein omdat reeds alle wijzigingen werden aangebracht waarvan men weet dat ze een zeer gunstige invloed hebben op de biologische activiteit (zuurstofatoom op de 22-plaats, een alkynfunctie en fluoratomen).

	Bindingsaffiniteit	Celdifferentiatie en proliferatie	Calcemische activiteit
	nVDR (varken)	MCF-7	Serum (muis)
I.3	100	100	100
I.31a	10	450	<0,5
IV.1a	<0,1	10	-
IV.1b	0	10	-
IV.1c	0	0	-
IV.1d	0	1	-
V.1a	0	2	-
V.1b	3	0,9	-
VI.20a	<0,1	10	-
VI.20b	0	0	-
VI.21a	2	80	< 0,5
VI.21b	0	10	-
VI.22a	8	500	0,25
VI.22b	0,9	30	-

Tabel VII.1: biologische activiteit van het gunstige analoog I.31a en de drie reeksen analoga gesynthetiseerd in dit werk, relatief t.o.v. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (I.3) (wordt gelijkgesteld aan 100)

Hoofdstuk VIII – Experimenteel gedeelte

VIII.1 Methoden, chromatografie en spectroscopie

Alle reacties werden uitgevoerd onder inerte argonatmosfeer in vooraf gedroogd glaswerk en geroerd met behulp van teflon roerstaafjes. De reacties werden gevolgd via dunnelaagchromatografie (TLC) op silicagel (SIL G-25 UV₂₅₄, 0,25 mm dik). De R_f-waarden zijn aangegeven voor deze silicagel. Een eerste zuivering werd uitgevoerd door middel van kolomchromatografie met behulp van silicagel (Biosolve, 60 Å, 0,063-0,200 mm). Indien vermeld werd een tweede zuivering uitgevoerd met behulp van HPLC. Voor kleine hoeveelheden (15 mg) op een Phenomenex (Luna, 100 Å, 250x10 mm) en voor grote hoeveelheden (100 mg) op een Bio-Rad (Bio-Sil D90-10, 250x10mm). De producten werden na zuivering gedroogd onder verminderde druk en bewaard bij -18°C onder argonatmosfeer.

Diëthylether en toluen werden voor gebruik gedestilleerd op respectievelijk natrium/fluorenon, natrium/benzofenon en natrium. Tetrahydrofuran onderging dezelfde behandeling of werd droog aangekocht. DMSO, DMF en pyridine werden droog aangekocht. Dichloormethaan en triëthylamine werden gedestilleerd van calciumhydride. Aceton, ethylacetaat, iso-octaan en methanol waren van HPLC-kwaliteit.

Smeltpunten werden gemeten met een smeltmicroscop (electrothermal 9100). Optische draaiingen werden opgenomen met een Perkin-Elmer 241 polarimeter met een Na-lamp. De infraroodspectra werden opgenomen met een Perkin-Elmer 1000 spectrometer op KBr-plaatjes. De relatieve intensiteiten worden worden weergegeven als: *w= weak*; *m= medium*; *s= strong* en *br. s= broadened* en *strong*. De UV-spectra werden opgenomen met een Varian Cary 300 BioUV-Vis in MeOH.

De ¹H-NMR-spectra werden opgenomen bij 700 MHz, 500 MHz of 300 MHz. De APT en ¹³C-NMR-spectra werden opgenomen bij 75 of 125 MHz. De NOEdiff en 2D NOESY experimenten werden opgenomen bij 500 MHz. De COSY, HSQC en HMBC-spectra werden opgenomen bij 500 MHz of 300 MHz. De koppelingsconstanten zijn aangegeven in hertz. De

chemische verschuiving δ werd uitgedrukt ten opzichte van het solvent (in ppm) als secundaire referentie:

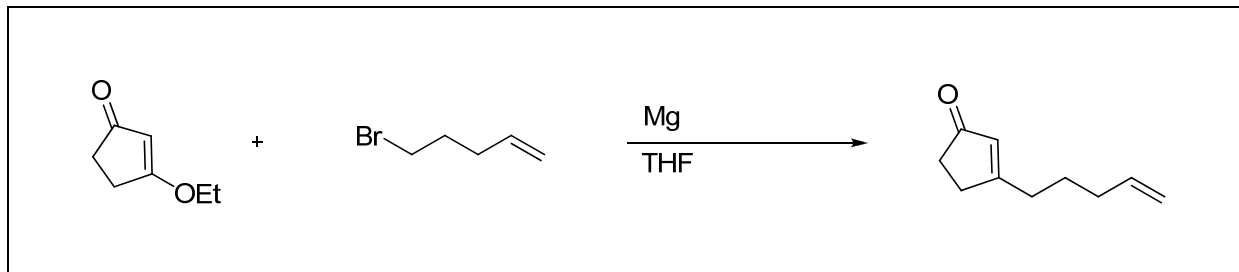
CDCl_3 : 7,26 ppm (^1H) en 77,16 ppm (^{13}C)

C_6D_6 : 7,16 ppm (^1H) en 128,06 ppm (^{13}C)

Het elektronimpact massaspectrum werd opgenomen met een Hewlett-Packard 5898A.

VIII.2 Experimenteel deel bij hoofdstuk III.3

Synthese van 3-(pent-4-enyl)cyclopent-2-enon



Aan een oplossing van 1,25 g magnesium (1,3 eq.; 51,43 mmol) in 25 ml THF worden enkele druppels 1,2-dibroomethaan toegevoegd. Een oplossing van 8 g 5-broom-1-penteen (1,35 eq.; 53,68 mmol) in 45 ml THF wordt toegevoegd. Als bijna alle magnesium is weggereageerd, wordt 5 g 3-ethoxy-2-cyclopentenon (1 eq.; 39,63 mmol) in 45 ml THF toegevoegd. Het mengsel gaat nu over van kleurloos naar geel, oranje en dan bruin. Na een uur roeren bij kamertemperatuur wordt 40 ml van een verzadigde NH_4Cl -oplossing in water toegevoegd. Het mengsel wordt met 1 M HCl aangezuurd. Na 3 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het mengsel overgebracht in een scheidtrechter. De waterfase wordt nog 3 maal geëxtraheerd met 200 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 8/2 pentaan/ethylacetaat) wordt 4,81 g (81%) van het gewenste product als gele olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ **MG:** 150,22 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,45

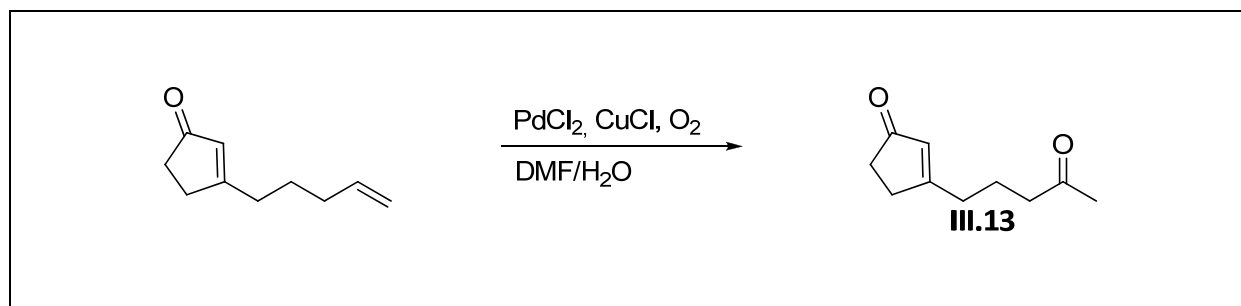
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,68 (2 H, qu, $J = 7,46$), 2,11 (2 H, q, $J = 7,03$), 2,41 (4 H, m), 2,57 (2 H, m), 4,99 (1 H, dd, $J = 1,55; 10,25$), 5,02 (1 H, dd, $J = 1,55; 17,37$), 5,78 (1 H, ddt, $J = 10,22; 17,01; 6,76$), 5,95 (1 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 26,20 (CH_2), 31,56 (CH_2), 32,82 (CH_2), 33,27 (CH_2), 35,31 (CH_2), 115,47 (CH_2), 129,58 (CH), 137,70 (CH), 182,82 (C), 210,17 (C)

IR (film): 3076 (s), 2929 (m), 2861 (s), 1707 (s), 1676 (m), 1640 (s), 1615 (m), 1438 (s), 1409 (s), 1337 (s), 1264 (s), 1235 (s), 1184 (m), 994 (s), 912 (s), 870 (s), 840 (s) cm^{-1}

MS (m/z): 192 (23), 177 (3), 174 (2), 159 (20), 149 (4), 131 (100), 119 (53), 105 (98), 91 (67), 79 (28), 77 (37), 65 (14), 41 (18), 40 (2)

Synthese van III.13



Aan een oplossing van 2,07 g PdCl₂ (0,5 eq.; 11,65 mmol) in 87,5 ml DMF en 14,9 ml H₂O onder O₂-atmosfeer, wordt 9,23 g CuCl (4 eq.; 93,20 mmol) toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 3,50 g van het cyclopentenon (1 eq.; 23,30 mmol) in 17,5 ml DMF en 5,25 ml H₂O toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt 100 ml NH₄Cl toegevoegd. De waterige fase wordt 2 maal geëxtraheerd met 150 ml diëthylether en 2 maal met 150 ml dichloormethaan. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. De resterende DMF wordt verwijderd door middel van azeotrope destillatie met toluen (3 maal). Het resterende toluen wordt verwijderd door middel van azeotrope destillatie met methanol (3 maal). Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 3,37 g (87%) van het gewenste product als gele olie bekomen.

Brutoformule: C₁₀H₁₄O₂ **MG:** 166,22

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,14

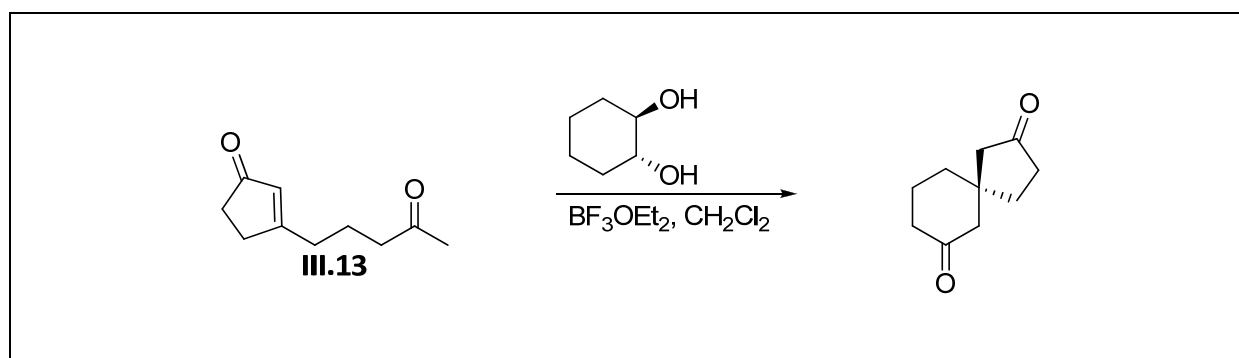
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,84 (2 H, qu, J= 7,46), 2,12 (3 H, s), 2,38 (4 H, m), 2,48 (2 H, t, J= 7,12), 2,55 (2 H, m), 5,92 (1 H, s met fijnkoppeling, ⁴J= 0,77)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,71 (CH₂), 29,90 (CH₃), 31,30 (CH₂), 32,53 (CH₂), 35,15 (CH₂), 42,48 (CH₂), 129,55 (CH), 181,78 (C), 207,73 (C), 209,80 (C)

IR (film): 2928 (s), 1705 (s), 1674 (m), 1436 (w), 1358 (w), 1284 (w), 1184 (w), 986 (w), 843 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 166 (15), 148 (39), 133 (1), 123 (14), 109 (100), 96 (32), 95 (21), 79 (32), 67 (18), 58 (31), 43 (80)

Cyclisatie van III.13



75 mg van het cyclopentenon (1 eq.; 0,45 mmol) wordt opgelost in 2,5 ml dichloormethaan en 157 mg *R,R*-trans-cyclohexaandiol (3 eq.; 1,35 mmol) wordt toegevoegd. Vervolgens wordt 114 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 eq.; 0,9 mmol) toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 2 ml van een verzadigde NaHCO_3 -oplossing in water toegevoegd. De waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en 2 maal met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 67 mg (90%) van het gewenste product als heldere olie bekomen. De enantiomere overmaat bedraagt 60% (bepaald via de optische draaiing).

Brutoformule: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ **MG:** 166,22

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,42

$[\alpha]_D$: $-22,7^\circ$ ($c = 0,86$ in CHCl_3)

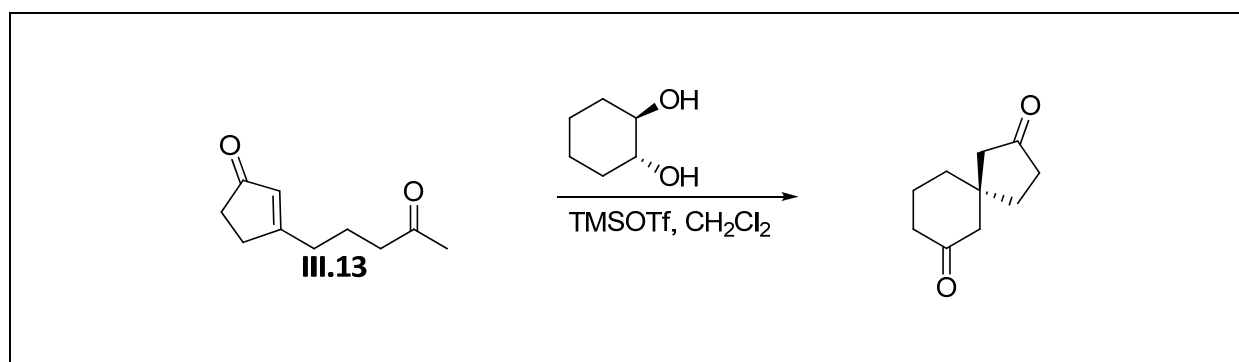
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,72-2,05 (6 H, m), 2,13-2,41 (8 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22,79 (CH_2), 33,98 (CH_2), 35,74 (CH_2), 36,64 (CH_2), 40,90 (CH_2), 44,49 (C), 50,99 (CH_2), 52,24 (CH_2), 210,01 (C), 217,40 (C)

IR (film): 2942 (m), 2875 (m), 1740 (s), 1710 (s), 1448 (w), 1406 (w), 1352 (w), 1309 (w), 1292 (w), 1229 (w), 1157 (m), 1074 (w), 891 (w), 516 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 166 (100), 148 (21), 138 (61), 123 (49), 120 (5), 109 (66), 105 (9), 95 (46), 81 (50), 79 (31), 67 (82), 56 (18), 55 (71), 41 (48)

Cyclisatie van III.13



75 mg van het cyclopentenon (1 eq.; 0,45 mmol) wordt opgelost in 2,5 ml dichloormethaan en 157 mg *R,R*-trans-cyclohexaandiol (3 eq.; 1,35 mmol) wordt toegevoegd. Vervolgens wordt 82 μ l TMSOTf (1 eq.; 0,45 mmol) toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 2 ml van een verzadigde NaHCO₃-oplossing in water toegevoegd. De waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en 2 maal met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 70 mg (93%) van het gewenste product als heldere olie bekomen. De enantiomere overmaat bedraagt 56% (bepaald via de optische draaiing).

Brutoformule: C₁₀H₁₄O₂ **MG:** 166,22

R_f (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,42

[α]_D: -20,1° (c= 0,89 in CHCl₃)

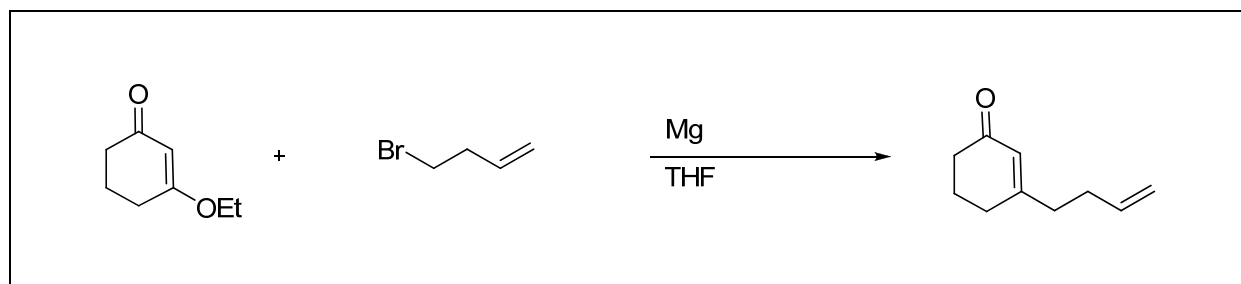
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,72-2,05 (6 H, m), 2,13-2,41 (8 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,79 (CH₂), 33,98 (CH₂), 35,74 (CH₂), 36,64 (CH₂), 40,90 (CH₂), 44,49 (C), 50,99 (CH₂), 52,24 (CH₂), 210,01 (C), 217,40 (C)

IR (film): 2942 (m), 2875 (m), 1740 (s), 1710 (s), 1448 (w), 1406 (w), 1352 (w), 1309 (w), 1292 (w), 1229 (w), 1157 (m), 1074 (w), 891 (w), 516 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 166 (100), 148 (21), 138 (61), 123 (49), 120 (5), 109 (66), 105 (9), 95 (46), 81 (50), 79 (31), 67 (82), 56 (18), 55 (71), 41 (48)

Synthese van 3-(but-3-enyl)-cyclohex-2-enon



Aan een oplossing van 451 mg magnesium (1,3 eq.; 18,55 mmol) in 9 ml THF worden enkele druppels 1,2-dibroomethaan toegevoegd. Een oplossing van 2,58 g 4-broom-1-buteen (1,35 eq.; 19,26 mmol) in 16 ml THF wordt toegevoegd. Als bijna alle magnesium is weggereageerd, wordt 2 g 3-ethoxy-2-cyclohexenon (1 eq.; 14,27 mmol) in 16 ml THF toegevoegd. Het mengsel wordt geel. Na 90 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt 20 ml van een verzadigde NH_4Cl -oplossing in water toegevoegd. Het mengsel wordt met 1 M HCl aangezuurd. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt het mengsel overgebracht in een scheidrecter. De waterfase wordt nog 3 maal geëxtraheerd met 100 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefilterd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 8/2 pentaan/ethylacetaat) wordt 1,73 g (81%) van het gewenste product als gele olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$ **MG:** 150,22 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,47

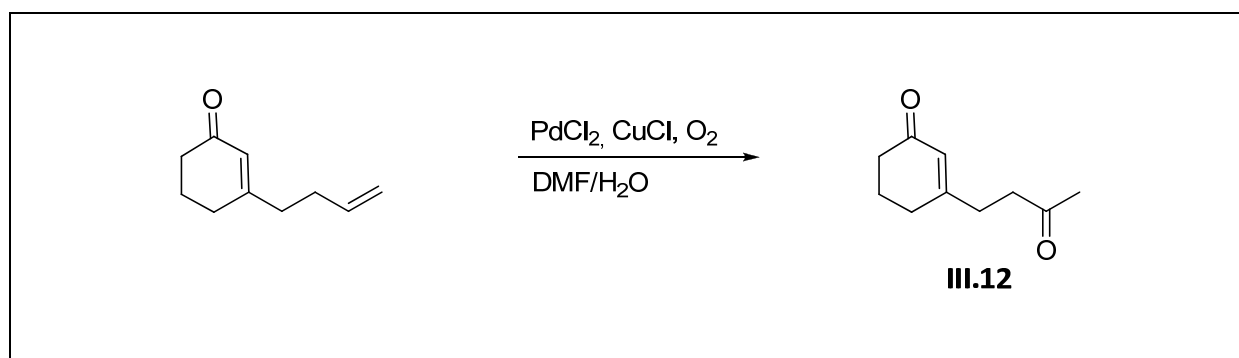
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,98 (2 H, qu, $J = 6,29$), 2,28 (6 H, m), 2,35 (2 H, t, $J = 6,35$), 5,00 (1 H, dd, $J = 1,24; 10,22$), 5,04 (1 H, dd, $J = 1,46; 17,08$), 5,78 (1 H, ddt, $J = 10,22; 16,76; 6,38$), 5,87 (1 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 22,55 (CH_2), 29,62 (CH_2), 30,88 (CH_2), 37,10 (CH_2), 37,23 (CH_2), 115,49 (CH_2), 125,85 (CH), 136,87 (CH), 165,36 (C), 199,91 (C)

IR (film): 3077 (w), 2930 (m), 1670 (s), 1624 (m), 1454 (w), 1428 (w), 1373 (w), 1347 (w), 1325 (w), 1253 (w), 1192 (w), 1132 (w), 996 (w), 965 (w), 914 (w), 914 (w), 886 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 150 (32), 132 (25), 131 (2), 121 (20), 108 (5), 107 (22), 94 (47), 91 (18), 79 (100), 66 (15), 53 (27), 51 (10), 41 (26)

Synthese van III.12



Aan een oplossing van 296 mg PdCl₂ (0,5 eq.; 1,66 mmol) in 12,5 ml DMF en 2,15 ml H₂O onder O₂-atmosfeer, wordt 1,32 g CuCl (4 eq.; 13,31 mmol) toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 0,50 g van het cyclohexenon (1 eq.; 23,30 mmol) in 2,5 ml DMF en 0,75 ml H₂O toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 20 ml NH₄Cl toegevoegd. De waterige fase wordt 2 maal geëxtraheerd met 100 ml diëthylether en 2 maal met 100 ml dichloormethaan. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na₂SO₄. De Na₂SO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. De resterende DMF wordt verwijderd door middel van azeotrope destillatie met toluen (3 maal). Het resterende toluen wordt verwijderd door middel van azeotrope destillatie met methanol (3 maal). Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 0,45 g (82%) van het gewenste product als gele olie bekomen.

Brutoformule: C₁₀H₁₄O₂ **MG:** 166,22

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,18

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,95 (2 H, qu, J= 6,69), 2,15 (3 H, s), 2,27 (2 H, t, J= 5,91), 2,31 (2 H, t, J= 7,02), 2,45 (2 H, t, J= 7,31), 2,63 (2 H, t, J= 7,70), 5,76 (1 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,46 (CH₂), 29,40 (CH₃), 29,83 (CH₂), 31,01 (CH₂), 37,14 (CH₂), 40,21 (CH₂), 125,18 (CH), 164,53 (C), 199,40 (C), 206,55 (C)

IR (film): 2946 (m), 2827 (w), 1715 (s), 1667 (s), 1626 (m), 1455 (w), 1417 (m), 1367 (m), 1649 (m), 1326 (m), 1255 (m), 1193 (m), 1164 (m), 1132 (w), 964 (w), 886 (w), 502 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 166 (29), 155 (2), 148 (2), 138 (5), 123 (100), 108 (40), 95 (85), 91 (8), 79 (21), 67 (37), 53 (15), 43 (63)

Bereiding CuCl

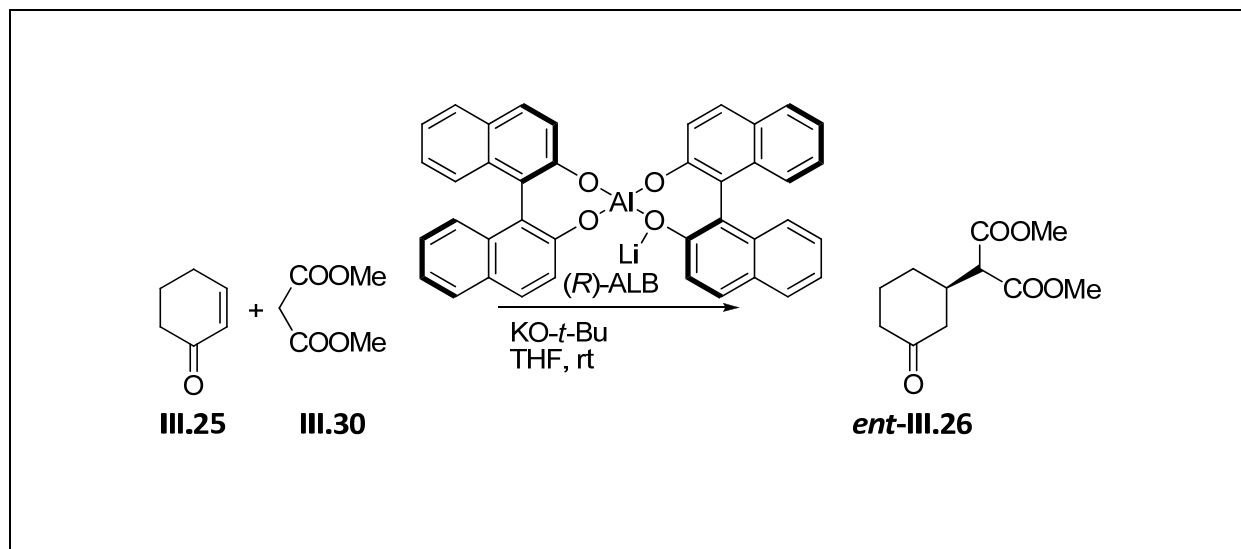
Maak 3 oplossingen:

- a) 30 g Na_2SO_3 (natriumsulfiet) in 150 ml water
- b) 39 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 75 ml water
- c) 3 g Na_2SO_3 en 24 ml 1 M HCl in 3 l water

Voeg traag, onder constant roeren, oplossing a aan b toe. Verdun de gevormde kopersuspensie met de helft van c. Laat het gevormde CuCl precipiteren en decanteer. Filtreer het CuCl af en was met de rest van c, 3 porties ijszijn, 3 porties ethanol en 3 porties ether.

VIII.3 Experimenteel deel bij hoofdstuk III.4

Synthese van *ent*-III.26



Aan een oplossing van 34,2 mg LiAlH_4 (0,9 mmol) in 4 ml THF wordt traag 0,5154 g *R*-BINOL (1,8 mmol) (vooraf 3 uur gedroogd bij 50°C aan de oliepomp) in 4 ml THF toegevoegd (2 x 0,5 ml om te spoelen) bij 3°C. Na 30 minuten roeren bij 3°C en 1 uur roeren bij kamertemperatuur wordt de bekomen oplossing niet meer geroerd voor 12 uur. Het supernatant wordt gebruikt als 0,1 M oplossing van (*R*)-ALB in THF.

In een 250 ml kolf wordt 12,9 g MS4Å poeder afgewogen. Na koelen tot 3°C wordt 59 ml dimethylmalonaat (1 eq.; 0,52 mol), 5,2 ml 0,1 M (*R*)-ALB (0,001 eq.; 0,52 mmol) en 5,4 ml 0,086 M KO-*t*-Bu (0,001 eq.; 0,52 mmol) in THF toegevoegd. Het cyclohexenon (50 ml; 1 eq.; 0,52 mol) (vooraf destilleren) wordt over 30 minuten toegevoegd m.b.v. een toevoegtrechter. Na 90 minuten roeren bij 3°C wordt nog 22 uur geroerd bij kamertemperatuur. Daarna wordt 85 ml EtOAc toegevoegd en het reactiemengsel wordt afgefilterd over celiet. De kolf wordt 3 keer nagespoeld met 17 ml EtOAc. De verzamelde organische fasen worden 2 maal gewassen met 17 ml 1 M HCl, 1 maal met een verzadigde oplossing van NaHCO_3 en 1 maal met een verzadigde zoutoplossing. De organische fase wordt gedroogd op anhydrisch Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefilterd en het filtraat wordt geconcentreerd tot 170 ml. Vervolgens wordt onder stevig roeren 260 ml hexaan

toegevoegd waarbij het gewenste product kristalliseert. Na het affiltreren wordt 108 g (91%) bekomen als witte kristallen. Via chirale GC (DAICEL CHIRALPACK ASH hexaan/ethanol 90/10 v/v) werd een ee groter dan 99% vastgesteld.

Brutoformule: $C_{11}H_{16}O_5$ **MG:** 228,24 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,30

$[\alpha]_D$: +4,26° (c= 1,18 in $CHCl_3$)

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 1,44 (1 H, qd, J= 3,04; 12,23), 1,62 (1 H, qt, J= 3,74; 12,82), 1,88 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 13,16), 2,02 (1 H, m), 2,20 (1 H, t, J= 13,63), 2,21 (1 H, t, J= 14,29), 2,35 (2 H, t met fijnkoppeling, J= 14,06), 2,48 (1 H, m), 3,29 (1 H, d, J= 8,05), 3,68 (3 H, d, J= 1,14), 3,69 (3 H, d, J= 1,12)

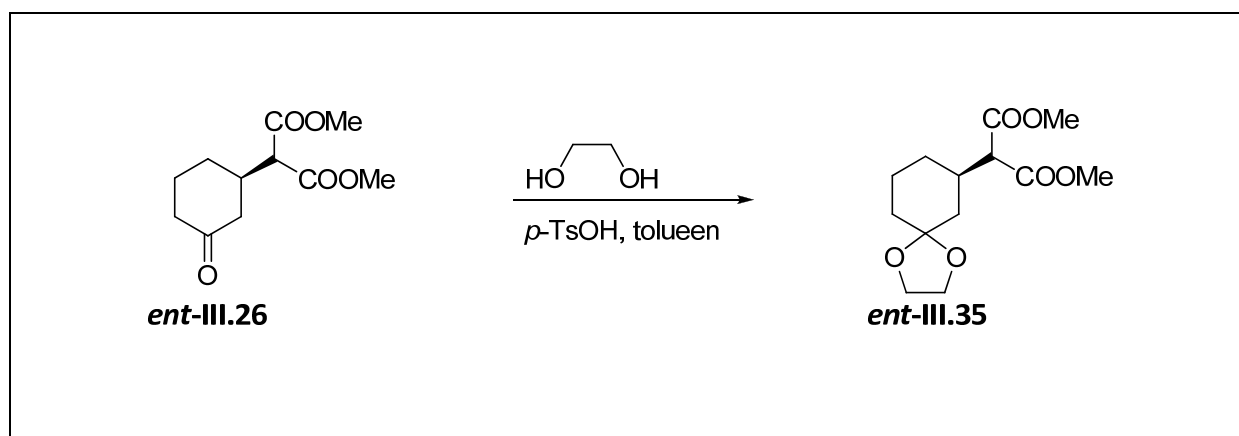
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 24,35 (CH_2), 28,61 (CH_2), 37,95 (CH), 40,79 (CH_2), 44,89 (CH_2), 52,38 (CH_3), 56,42 (CH), 168,00 (C), 168,09 (C), 209,25 (C)

IR (film): 2955 (m), 1732 (s), 1714 (s), 1436 (m), 1342 (m), 1290 (m), 1257 (m), 1229 (m), 1195 (m), 1156 (m), 1108 (w), 1065 (w), 1018 (w), 931 (w), 870 (w), 512 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 228 (1), 197 (11), 182 (1), 168 (20), 157 (18), 153 (20), 136 (27), 132 (40), 112 (7), 109 (7), 96 (53), 84 (49), 69 (68), 59 (50), 49 (100), 41 (71)

CH-analyse: berekend: C= 57,88, H= 7,07, O= 35,05; gevonden: C= 57,07, H= 7,02

synthese van *ent*-III.35



In een tweeliterkolf, voorzien van een Dean-Stark separator wordt 35 g van het Michaëladduct (1 eq.; 0,153 mol), 1,5 g *p*-tolueensulfonzuur (0,05 eq.; 7,9 mmol) en 45,5 ml ethyleenglycol (5,25 eq.; 0,82 mol) afgewogen in 1,4 l toluen. Na 4 uur refluxen wordt het reactiemengsel uitgegoten in 1,75 l van een verzadigde Na₂CO₃-oplossing. De waterfase wordt 3 maal geëxtraheerd met 1,75 l EtOAc. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. De MgSO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 3/1 petroleumether/ethylacetaat) wordt 41 g (98%) van het gewenste product als heldere olie bekomen.

Brutoformule: C₁₃H₂₀O₆ **MG:** 272,19 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,33

[α]_D: -3,58° (c= 1,90 in CHCl₃)

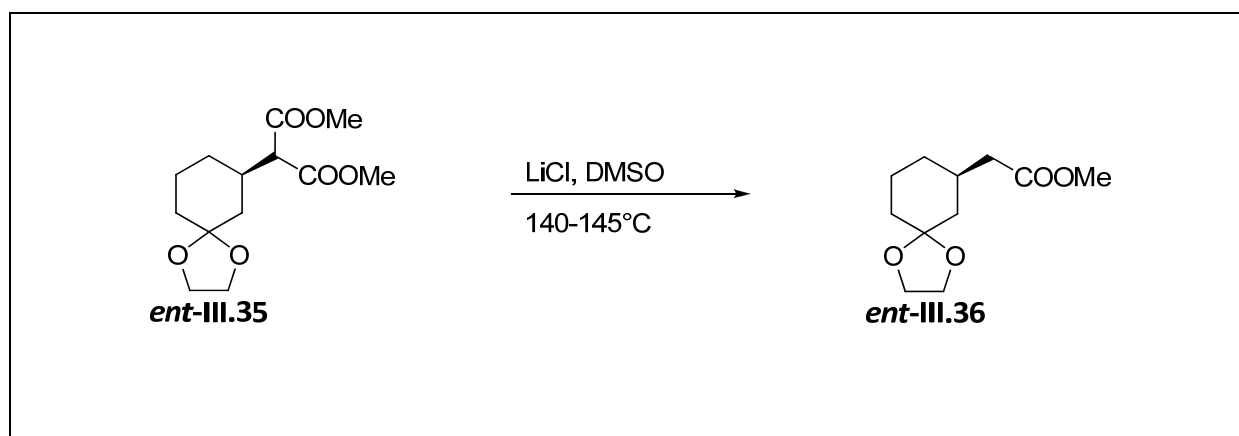
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,05 (1 H, qd, J= 3,19; 12,13), 1,32 (1 H, t, J= 12,51), 1,43 (1 H, dt, J= 4,70; 13,67), 1,55 (1 H, qt, J= 12,73; 3,55), 1,78-1,66 (4 H, m), 2,40 (1 H, ddt, J= 12,00; 8,24; 3,37), 3,25 (1 H, d, J= 8,43), 3,71 (6 H, s), 3,92 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,56 (CH₂), 28,99 (CH₂), 34,54 (CH₂), 35,55 (CH), 38,60 (CH₂), 52,22 (CH₃), 56,91 (CH), 64,15 (CH₂), 64,17 (CH₂), 108,50 (C), 168,66 (C), 168,75 (C)

IR (film): 2951 (s), 2887 (m), 1737 (s), 1436 (s), 1372 (m), 1356 (m), 1336 (m), 1259 (s), 1270 (s), 1252 (s), 1168 (s), 1150 (s), 1091 (m), 1073 (m), 1050 (m), 1022 (s), 948 (m), 930 (m), 876 (m), 846 (w), 822 (w), 722 (w), 684 (w), 568 (w), 516 (w), 477 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 272 (2), 241 (3), 229 (8), 213 (8), 197 (2), 181 (2), 170 (2), 165 (2), 141 (100), 139 (13), 125 (6), 113 (13), 99 (99), 86 (56), 69 (31), 59 (42), 41 (30)

synthese van *ent*-III.36



10,3 g LiCl (2 eq.; 0,24 mol) wordt opgelost in 132 ml DMSO en 4,32 ml water. 33 g van het dimethylester (1 eq.; 0,12 mol) wordt toegevoegd. Na 5 uur roeren bij 140-145°C wordt de reactie uitgegoten in 430 ml van een verzadigde NaCl-oplossing. De waterige fase wordt 3 keer geëxtraheerd met 430 ml ether en 3 keer met 430 ml EtOAc. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. De MgSO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 3/1 petroleumether/ethylacetaat) wordt 20,5 g (80%) van het gewenste product als heldere olie bekomen.

Brutoformule: C₁₁H₁₈O₄ **MG:** 214,26 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,41

[α]_D: 2,73° (c= 1,47 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,92 (1 H, q met fijnkoppeling, J =12,55), 1,20 (1 H, t, J= 12,31), 1,39 (1 H, q met fijnkoppeling, J= 13,27), 1,52 (1 H, q met fijnkoppeling, J= 14,50), 1,69 (3 H, d, J= 10,07), 1,76 (1 H, d, J= 12,79), 2,07 (1 H, m), 2,21 (2 H, d, J= 7,69), 3,63 (3 H, s), 3,91 (4 H, s)

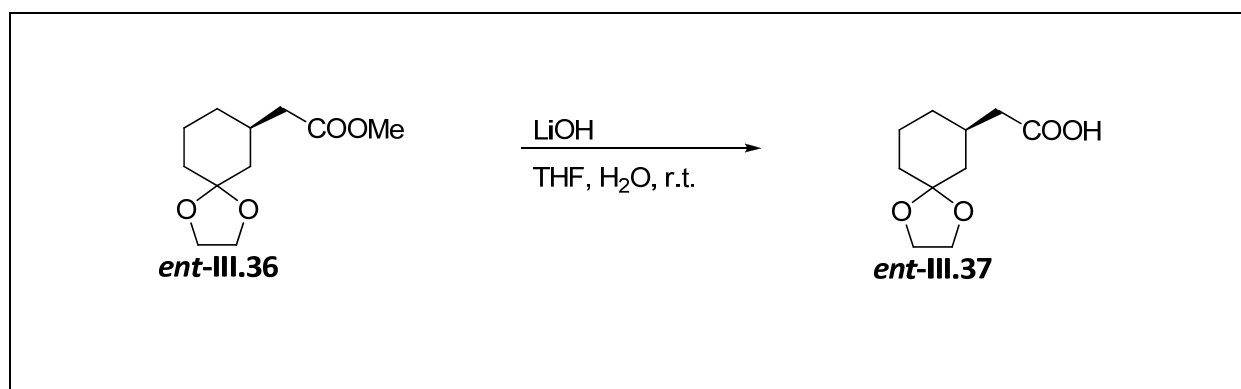
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,71 (CH₂), 31,33 (CH₂), 32,52 (CH), 34,52 (CH₂), 41,01 (CH₂), 41,06 (CH₂), 51,22 (CH₃), 64,06 (CH₂), 64,16 (CH₂), 108,71 (C), 172,83 (C)

IR (film): 2940 (s), 2884 (m), 1738 (s), 1436 (m), 1373 (m), 1355 (m), 1336 (m), 1284 (m), 1236 (m), 1172 (m), 1146 (m), 1095 (m), 1069 (m), 1047 (m), 1016 (m), 965 (m), 948 (m), 931 (m), 908 (w), 879 (w), 846 (m), 817 (w), 805 (w), 685 (w), 511 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 214 (13), 184 (3), 183 (16), 171 (50), 155 (3), 141 (58), 129 (8), 125 (2), 113 (16), 99 (100), 95 (10), 86 (39), 69 (8), 59 (10), 55 (31), 41 (42)

CH-analyse: berekend: C= 61,66, H= 8,47; gevonden: C= 60,90, H= 8,28

synthese van *ent*-III.37

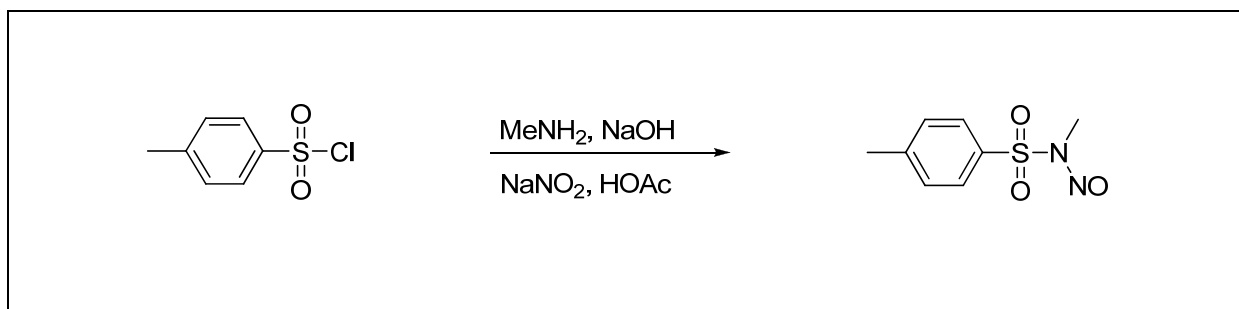


10 g van het ester (1 eq.; 46,7 mmol) wordt opgelost in 110 ml THF en 37 ml water. Er wordt 2,5 g LiOH (2,25 eq.; 0,1 mol) toegevoegd. Na 8 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 100 ml van een 1 M HCl-oplossing toegevoegd. De waterige fase wordt 3 keer geëxtraheerd met 120 ml ethylacetaat. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. De MgSO₄ wordt afgefilterd en het filtraat wordt geconcentreerd. Het bekomen ruwe mengsel wordt onmiddellijk in de volgende stap gebruikt.

Brutoformule: C₁₀H₁₆O₄ **MG:** 200,23 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,21

synthese van diazald®



Een totaal van 320 g *p*-tolueensulfonylchloride (vooraf omgekristalliseerd in hexaan) wordt verdeeld in porties van 190, 90 en 40 g. Een alkalische oplossing wordt gemaakt door 70 g NaOH op te lossen in 70 ml water. De eerste portie chloride wordt over 5 minuten onder roeren toegevoegd aan 174 ml van een 40% methylamine-oplossing in water in een 1-literkolf. Het mengsel wordt opgewarmd tot 80-90°C om de sulfonylmethylamine in gesmolten toestand te houden. Als de eerste portie volledig is toegevoegd, wordt sterk geroerd. D.m.v. waterkoeling wordt voorkomen dat de methylamine verloren gaat.

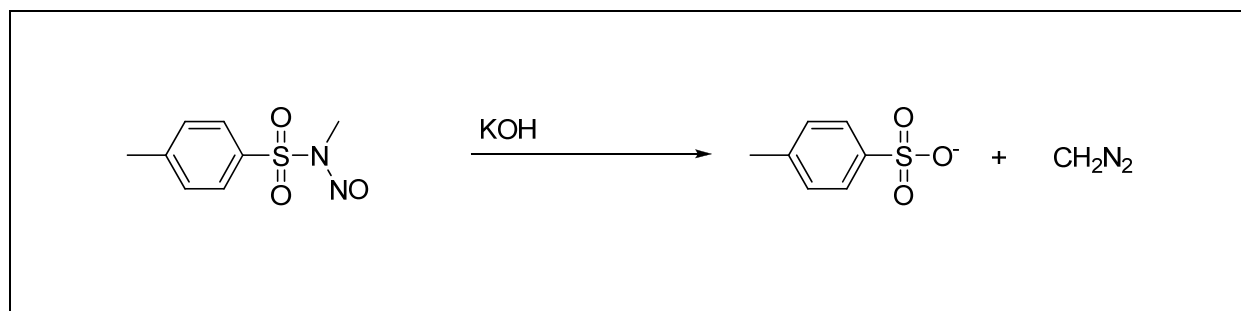
Als het mengsel zuur wordt t.o.v. lakmoes wordt 50 ml van de 50% NaOH oplossing voorzichtig toegevoegd. Daarna voegt men voorzichtig de tweede portie over 5 minuten toe. Als de oplossing opnieuw zuur wordt, wordt 25 ml van de 50% NaOH oplossing toegevoegd, gevolgd door de derde portie van het chloride. Als het mengsel opnieuw zuur wordt, wordt de rest van de NaOH oplossing toegevoegd. Deze vloeibare fase zou alkalisch moeten zijn.

Nadat de randen werden afgespoeld met water wordt het reactiemengsel 15 minuten geroerd bij 100°C onder heftig roeren. Het hete reactiemengsel wordt uitgegoten in 1,5 liter ijsazijn in een 5-literkolf. De kleinere kolf wordt nog eens nagespoeld met 250 ml ijsazijn. De oplossing wordt gekoeld tot 5°C en 124 g natriumnitriet in 250 ml water wordt m.b.v. een toevoegtrechter over 45 minuten toegevoegd. De temperatuur wordt onder de 10°C gehouden. Er wordt nog 15 minuten geroerd. Gedurende de additie kristalliseert het product als gele kristallen uit.

Er wordt 1 liter water toegevoegd en de gele kristallen worden op een glasfilter afgefiltreerd. Deze worden gewassen met 500 ml water. Het product wordt in een beker gedaan en 500

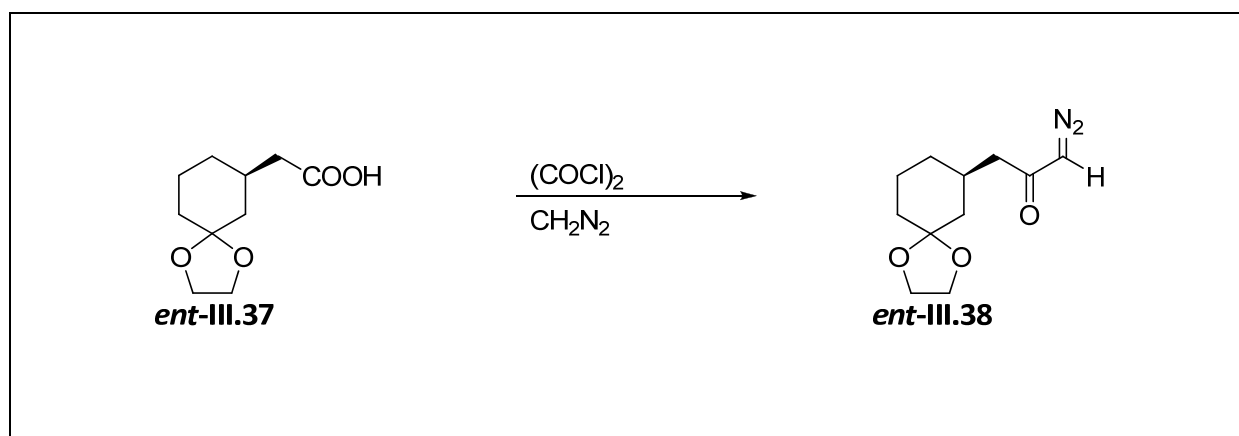
ml water wordt toegevoegd. De kristallen worden opnieuw afgefiltreerd. Dit proces wordt herhaald tot de geur van azijnzuur is verdwenen.

synthese van diazomethaan



In een 100 ml tweenek destillatiekolf, voorzien van een spatbol en een toevoegtrechter van 250 ml, wordt een oplossing gemaakt van 6 g KOH, 10 ml water en 35 ml diëthyleenglycolmonoëthylether en 10 ml diëthylether. Verwarm tot 70-75°C en als de ether destilleert, wordt 21,5 g diazald in 125 ml diëthylether in 15 minuten toegevoegd. De opvangkolf wordt gekoeld in een ijs/zout bad en bevat reeds 35 ml diëthylether. De koeling gebeurt met een dubbelwandige koeler met isopropanol bij -7°C. De koeler wordt beschermd tegen condensatie van water m.b.v. absorberend papier. Als alle diazald is toegevoegd, wordt nagespoeld met 35 ml diëthylether. De opvangkolf kleurt geel als gevolg van een overmaat diazomethaan. Zorg steeds voor een Argon flux binnen de opstelling. De bekomen etheroplossing bevat ongeveer 3,4 g diazomethaan (ongeveer 125 ml).

Synthese van *ent*-III.38



2 g van het ruwe mengsel van het carbonzuur (1 eq.; 0,01 mol) wordt opgelost in 88 ml benzeen. Vervolgens wordt 9,12 ml oxalylchloride (10 eq.; 0,1 mol) toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt de benzeen en de overmaat oxalylchloride ingedampt. Het residu wordt heropgelost in 32 ml droge ether en wordt druppelsgewijs toegevoegd aan 120 ml van een diazomethaanoplossing in ether (ongeveer 3,4 g diazomethaan) bij 0°C. Na 15 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 3/1 petroleumether/ethylacetaat) wordt 1,77 g (79% over de 2 stappen) als gele olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ **MG:** 224,26 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,29

$[\alpha]_D$: 17,7° (c= 0,92 in CHCl_3)

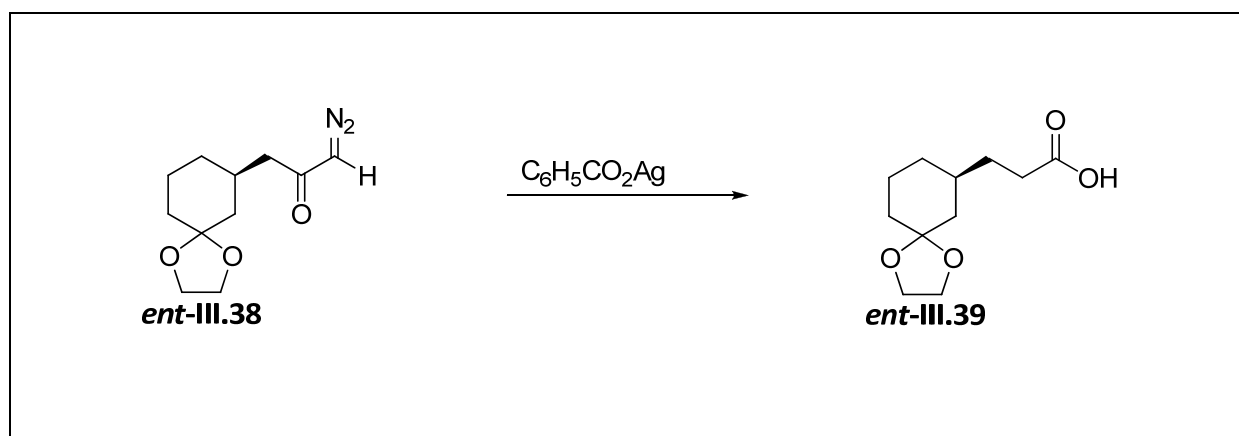
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0,94 (1 H, qd, J= 12; 1,7), 1,22 (1 H, t, J= 12,50), 1,41 (1 H, td, J= 13,2; 4,2), 1,54 (1 H, qt, J= 13,5; 3,1), 1,70 (3 H, m), 1,78 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 13), 2,11 (1 H, m), 2,21 (2 H, m), 3,92 (4 H, m), 5,32 (1 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 22,71 (CH_2), 31,44 (CH_2), 32,98 (CH), 34,56 (CH_2), 41,09 (CH_2), 47,93 (C), 64,10 (CH_2), 64,19 (CH_2), 108,67 (C), 193,90 (C), 272,39 (CH)

IR (film): 3084 (m), 2937 (s), 2886 (s), 2101 (s), 1732 (w), 1634 (s), 1447 (m), 1364 (s), 1321 (s), 1281 (m), 1236 (m), 1163 (m), 1070 (s), 1043 (m), 1002 (m), 949 (m), 930 (m), 844 (w), 817 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 228 (5), 197 (5), 186 (4), 185 (39), 155 (5), 141 (60), 125 (15), 113 (12), 111 (4), 99 (100), 86 (26), 79 (7), 69 (7), 59 (10), 55 (41), 41 (34)

Synthese van *ent*-III.39

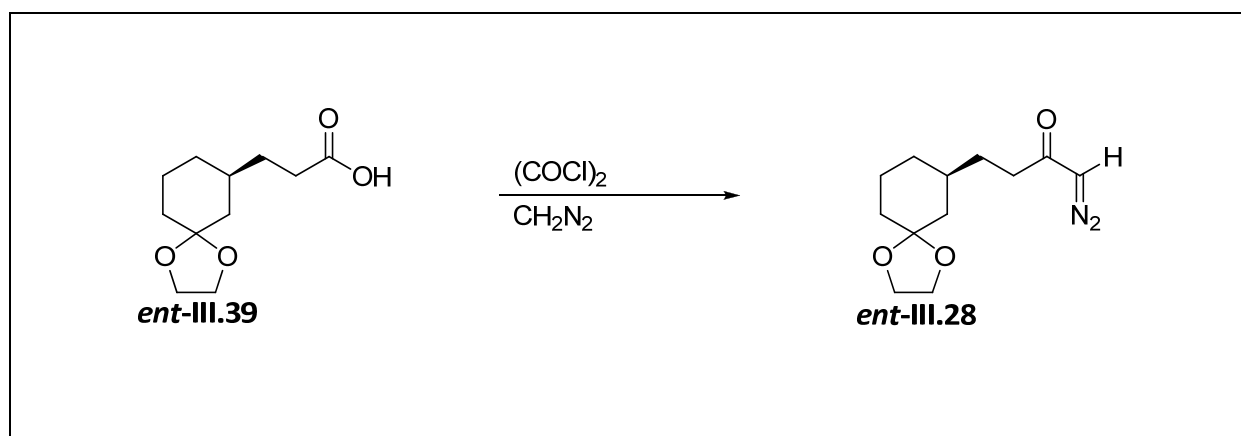


220 mg van het diazoketon (1 eq.; 1 mmol) wordt opgelost in 11,6 ml dioxaan en 5,7 ml water. Vervolgens wordt 29 mg zilverbenzoaat (0,125 eq.; 0,12 mmol) toegevoegd. Na 1 uur roeren bij 70°C wordt het reactiemengsel afgefiltreerd en geconcentreerd. Er wordt 20 ml van een verzadigde $NaHCO_3$ -oplossing toegevoegd. Deze waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met 25 ml diëthylether. Vervolgens brengt men met een 1 M HCl-oplossing de pH van de waterfase op 2. De waterfase wordt vervolgens nog 2 maal geëxtraheerd met EtOAc. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch $MgSO_4$. De $MgSO_4$ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Het bekomen ruwe mengsel wordt onmiddellijk in de volgende stap gebruikt.

Brutoformule: $C_{11}H_{18}O_4$ **MG:** 214,26 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,44

Synthese van *ent*-III.28



2,14 g van het carbonzuur (1 eq.; 0,01 mol) wordt opgelost in 88 ml benzeen. Vervolgens wordt 9,12 ml oxalylchloride (10 eq.; 0,1 mol) toegevoegd. Na 2 uur roeren bij kamertemperatuur wordt de benzeen en de overmaat oxalylchloride ingedampt. Het residu wordt heropgelost in 32 ml droge ether en wordt druppelsgewijs toegevoegd aan 120 ml van een diazomethaanoplossing in ether (ongeveer 3,4 g diazomethaan) bij 0°C. Na 15 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/4 petroleumether/ethylacetaat) wordt 1,43 g (60% over de 2 stappen) als gele olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ **MG:** 238,28 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,27

$[\alpha]_D$: $-3,5^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3)

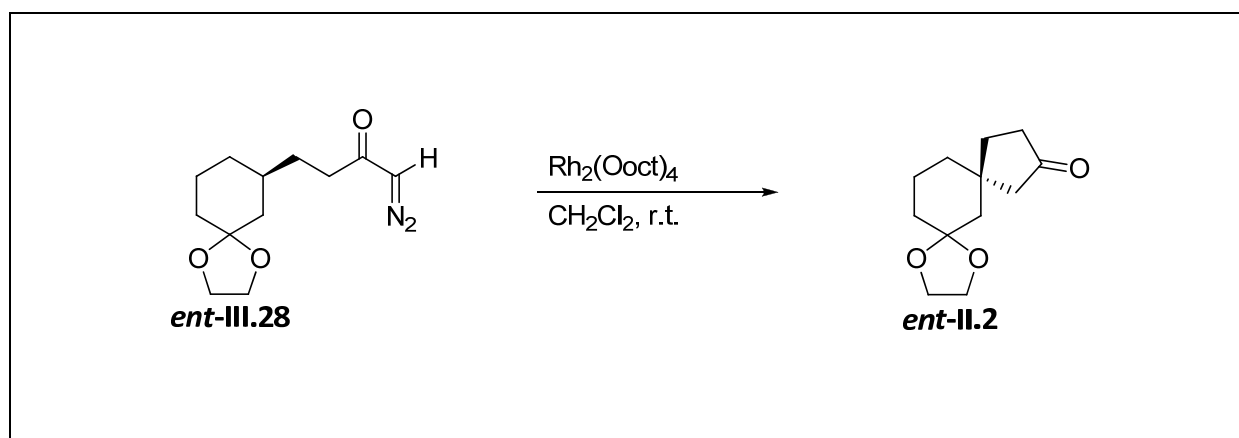
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0,86 (2 H, m), 1,17 (2 H, m), 1,40 (2 H, m), 1,56 (2 H, m), 1,73 (3 H, m), 2,32 (2 H, m), 3,93 (4 H, m), 5,22 (1 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 23,07 (CH_2), 31,49 (CH_2), 34,76 (CH_2), 35,27 (CH), 41,52 (CH_2), 64,18 (CH_2), 64,33 (CH_2), 109,15 (C), 179,61 (CH), 195,08 (C)

IR (film): 2938 (m), 2102 (m), 1732 (m), 1652 (m), 1384 (s), 1073 (s) cm^{-1}

MS (m/z): 242 (6), 211 (7), 197 (4), 199 (49), 167 (2), 155 (2), 141 (74), 125 (14), 113 (10), 99 (100), 86 (31), 69 (8), 55 (36), 53 (6), 41 (37)

Synthese van *ent*-II.2



Het diazoketon (106 mg; 1 eq.; 0,44 mmol) wordt opgelost in 10 ml dichloormethaan. Deze oplossing wordt over 6 uur toegevoegd aan een oplossing van 16 mg Rh₂(Ooct)₄ (0,046 eq.; 0,02 mmol) in 5 ml dichloormethaan. Na 14 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 8/1 petroleumether/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 7/1 iso-octaan/ethylacetaat). Er wordt 46 mg (50%) bekomen als heldere olie.

Brutoformule: C₁₂H₁₈O₃ **MG:** 210,27 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,33

[α]_D: -14° (c= 0,97 in CHCl₃)

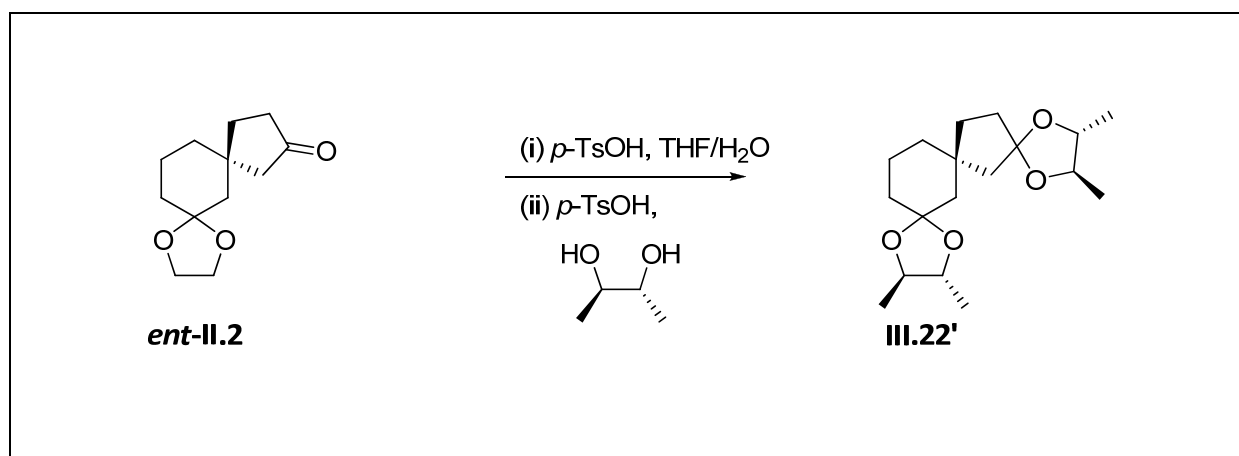
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,35-1,40 (1 H, m), 1,45-1,49 (1 H, m), 1,53-1,71 (6 H, m), 1,87 (2 H, t, J= 8,2), 2,17 (1 H, d, J= 18,3), 2,24 (2 H, t, J= 8,0), 2,30 (1 H, d, J= 18,4), 3,91 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,41 (CH₂), 34,84 (CH₂), 35,80 (CH₂), 36,31 (CH₂), 41,20 (C), 45,13 (CH₂), 51,11 (CH₂), 64,42 (CH₂), 64,53 (CH₂), 109,36 (C), 220,15 (C)

IR (film): 2933 (m), 2360 (m), 2342 (m), 1738 (s), 1451 (w), 1153 (w), 1111 (m), 1041 (w), 942 (m), 804 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 210 (19), 181 (3), 169 (5), 167 (49), 153 (2), 139 (4), 126 (9), 123 (3), 114 (8), 99 (100), 95 (5), 86 (65), 79 (16), 67 (15), 56 (3), 55 (33), 41 (25)

Synthese van III.22'



Het keton (100 mg; 1 eq.; 0,48 mmol) wordt opgelost in 3 ml THF en 1 ml water en een spatelpunt *p*-TsOH wordt toegevoegd. Na 5 uur refluxen wordt 100 ml diëthylether toegevoegd. Deze organische fase wordt gewassen met 10 ml water. De organische fase wordt ingedampt. Het residu wordt heropgelost in 29 ml benzeen. Er wordt een spatelpunt *p*-TsOH toegevoegd en 86 mg *R,R*-2,3-butaandiol (2 eq.; 0,95 mmol). Er wordt 6 uur gerefluxed onder Dean-Stark omstandigheden. Na afloop wordt 10 ml van een verzadigde NaHCO₃-oplossing toegevoegd. De waterfase wordt 3 maal geëxtraheerd met 50 ml EtOAc. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op MgSO₄. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 95/5 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens 95/5 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 110 mg (75%) van het gewenste product geïsoleerd. Aan de hand van gaschromatografie (CHIRASIL VAL 25 m x 0,32 mm x 0,2 μm) (er wordt een staal gemaakt van 5 mg/ml, 1 μl wordt ingespoten) wordt een enantiomere overmaat van 98,91% vastgesteld.

Brutoformule: C₁₈H₃₀O₄ **MG:** 310,43 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,61

[α]_D: -1,1° (c= 0,92 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,21 (12 H, m), 1,32 (1 H, m), 1,43-1,64 (7 H, m), 1,70 (3 H, m), 1,88 (2 H, m), 2,01 (1 H, d, J= 14,1), 3,55 (3 H, m), 3,63 (1 H, m)

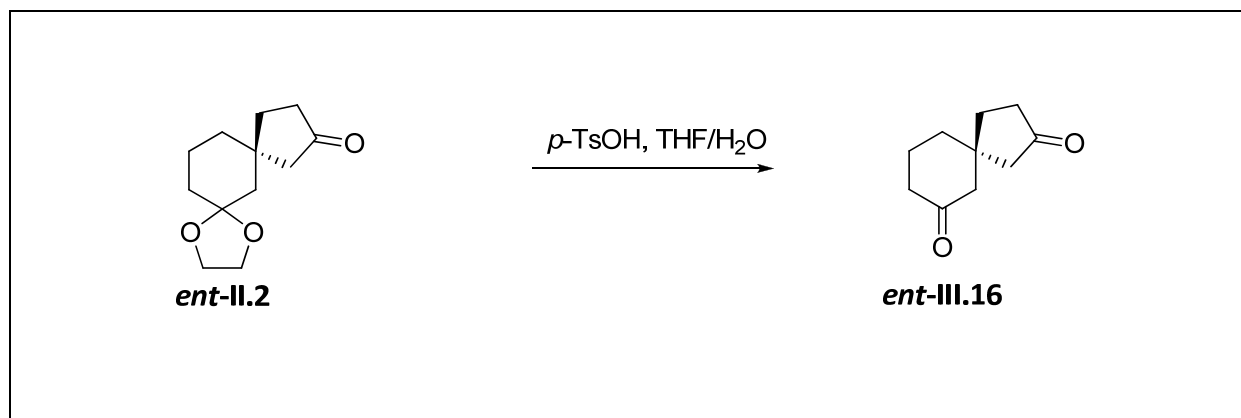
¹H NMR (500 MHz, benzeen d₆): 1,01 (12 H, m), 1,26 (1 H, m), 1,48 (1 H, m), 1,55-1,70 (4 H, m), 1,74 (2 H, m), 1,87 (2 H, m), 2,04 (2 H, m), 2,12 (1 H, m), 2,30 (1 H, d, J= 14,0), 3,46 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 16,77 (CH₃), 17,05 (CH₃), 17,10 (CH₃), 20,71 (CH₂), 36,58 (CH₂), 36,76 (CH₂), 36,94 (CH₂), 37,30 (CH₂), 41,90 (C), 46,26 (CH₂), 49,70 (CH₂), 77,51 (CH), 77,75 (CH), 77,92 (CH), 78,06 (CH), 108,32 (C), 117,22 (C)

IR (film): 2970 (s), 2932 (s), 2867 (s), 1444 (m), 1375 (m), 1338 (m), 1292 (m), 1268 (m), 1232 (m), 1182 (m), 1099 (s), 1037 (m), 978 (m), 957 (m), 936 (m), 914 (m), 839 (m), 591 (w), 557 (w), 522 (w)

MS (m/z): 310 (4), 281 (6), 267 (35), 237 (25), 209 (4), 195 (6), 179 (6), 165 (6), 127 (100), 114 (18), 91 (15), 67 (26), 55 (81), 43 (54) cm⁻¹

Synthese van *ent*-III.16



Het keton (50 mg; 1 eq.; 0,24 mmol) wordt opgelost in 1,5 ml THF en 0,5 ml water en een spatelpunt *p*-TsOH wordt toegevoegd. Na 5 uur refluxen wordt 50 ml diëthylether toegevoegd. Deze organische fase wordt 1 maal gewassen met 5 ml water. De waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met 50 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op MgSO₄. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: iso-octaan/ethylacetaat 7/3) wordt 33 mg (79%) van het gewenste product geïsoleerd.

Brutoformule: C₁₀H₁₄O₂ **MG:** 166,217 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,42

[α]_D: +32,4° (c= 1 in CHCl₃)

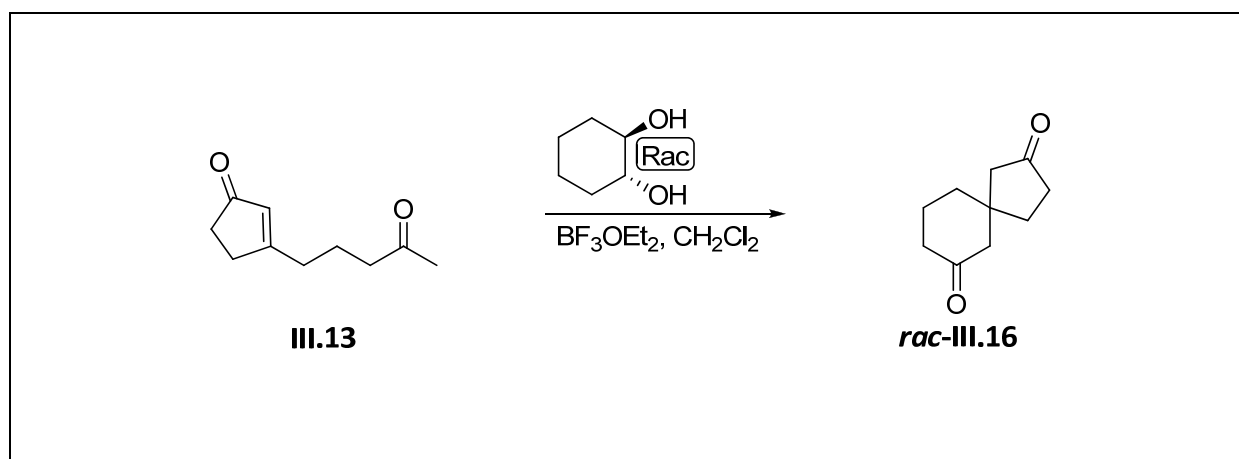
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,72-2,05 (6 H, m), 2,13-2,41 (8 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,79 (CH₂), 33,98 (CH₂), 35,74 (CH₂), 36,64 (CH₂), 40,90 (CH₂), 44,49 (C), 50,99 (CH₂), 52,24 (CH₂), 210,01 (C), 217,40 (C)

IR (film): 2942 (m), 2875 (m), 1740 (s), 1710 (s), 1448 (w), 1406 (w), 1352 (w), 1309 (w), 1292 (w), 1229 (w), 1157 (m), 1074 (w), 891 (w), 516 (w)

MS (m/z): 166 (100), 148 (21), 138 (61), 123 (49), 120 (5), 109 (66), 105 (9), 95 (46), 81 (50), 79 (31), 67 (82), 56 (18), 55 (71), 41 (48) cm⁻¹

Synthese van *rac*-III.16



1,61 g van het cyclopentenon (1 eq.; 9,7 mmol) wordt opgelost in 54 ml dichloormethaan en 3,37 g (\pm)-*trans*-cyclohexaandiol (3 eq.; 29,1 mmol) wordt toegevoegd. Vervolgens wordt 2,45 ml BF_3OEt_2 (2 eq.; 19,4 mmol) toegevoegd. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 43 ml van een verzadigde NaHCO_3 -oplossing in water toegevoegd. De waterfase wordt 2 maal geëxtraheerd met ethylacetaat en 2 maal met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch Na_2SO_4 . De Na_2SO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 1,45 g (90%) van het gewenste product als heldere olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ **MG:** 166,2170

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,42

$[\alpha]_D$: 0° ($c = 0,90$ in CHCl_3)

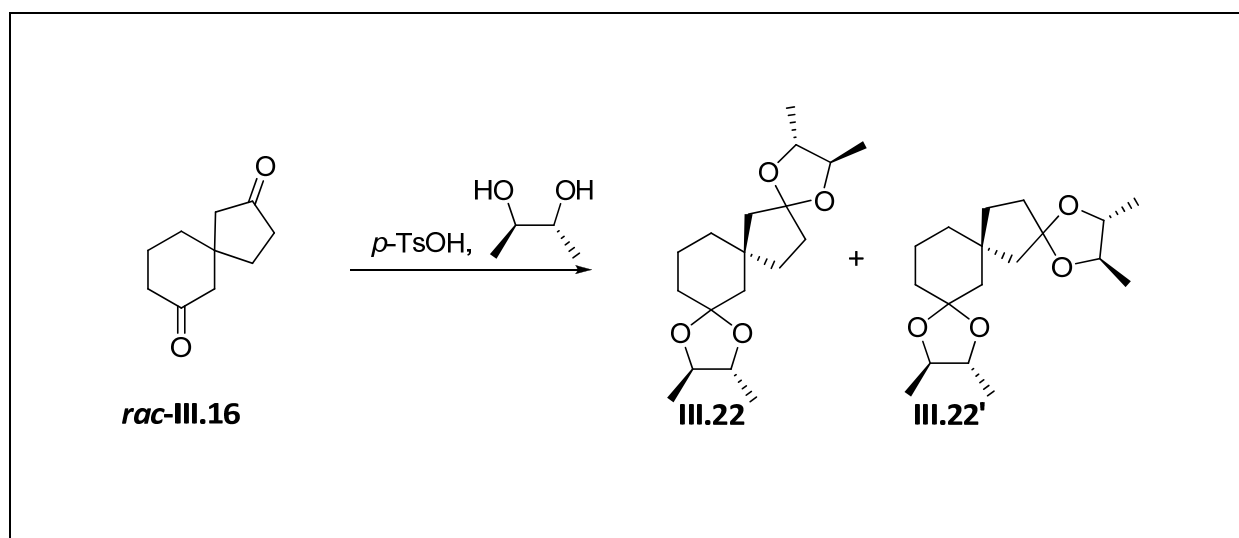
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,72-2,05 (6 H, m), 2,13-2,41 (8 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 22,79 (CH_2), 33,98 (CH_2), 35,74 (CH_2), 36,64 (CH_2), 40,90 (CH_2), 44,49 (C), 50,99 (CH_2), 52,24 (CH_2), 210,01 (C), 217,40 (C)

IR (film): 2942 (m), 2875 (m), 1740 (s), 1710 (s), 1448 (w), 1406 (w), 1352 (w), 1309 (w), 1292 (w), 1229 (w), 1157 (m), 1074 (w), 891 (w), 516 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 166 (100), 148 (21), 138 (61), 123 (49), 120 (5), 109 (66), 105 (9), 95 (46), 81 (50), 79 (31), 67 (82), 56 (18), 55 (71), 41 (48)

Synthese van III.22 en III.22'



Het diketon (1,89 g; 1 eq.; 11,4 mmol) wordt opgelost in 695 ml benzeen. Er wordt een spatelpunt *p*-TsOH toegevoegd en 2,064 g *R,R*-2,3-butaandiol (2 eq.; 22,8 mmol) wordt toegevoegd. Er wordt 6 uur gerefluxed onder Dean-Stark omstandigheden. Na afloop wordt 150 ml van een verzadigde NaHCO₃-oplossing toegevoegd. De waterfase wordt 3 maal geëxtraheerd met 200 ml EtOAc. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op MgSO₄. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 95/5 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 95/5 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 2,84 g (81%) van het gewenste product als mengsel van epimeren geïsoleerd. Aan de hand van gaschromatografie (CHIRASIL VAL 25 m x 0,32 mm x 0,2 μm) (er wordt een staal gemaakt van 5 mg/ml, 1 μl wordt ingespoten) wordt een enantiomere overmaat van 0% vastgesteld.

Brutoformule: C₁₈H₃₀O₄ **MG:** 310,43 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,61

[α]_D: -18° (c= 1,025 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,21 (12 H, m), 1,30 (1 H, m), 1,43-1,60 (8 H, m), 1,63-1,71 (2 H, m), 1,74-1,93 (3 H, m), 3,50-3,57 (3 H, m), 3,58-3,65 (1 H, m)

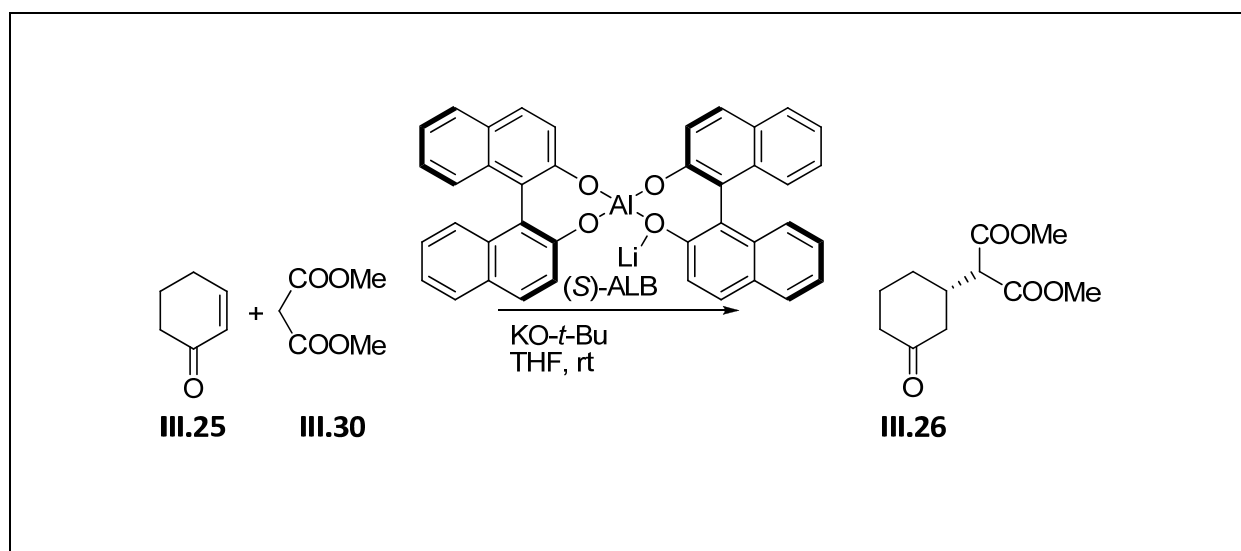
¹H NMR (500 MHz, benzeen d₆): 1,01 (12 H, m), 1,26 (1 H, m), 1,56-1,68 (5 H, m), 1,69-1,81 (3 H, m), 1,83-1,89 (1 H, m), 1,99-2,15 (3 H, m), 2,27 (1 H, dd, J= 14,0; 32,8), 3,39-3,45 (3 H, m), 3,46-3,51 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 17,09 (CH₃), 17,13 (CH₃), 17,18 (CH₃), 17,19 (CH₃), 17,23 (CH₃), 17,24 (CH₃), 20,79 (CH₂), 20,97 (CH₂), 36,64 (CH₂), 36,93 (CH₂), 37,04 (CH₂), 37,11 (CH₂), 37,29 (CH₂), 37,58 (CH₂), 37,65 (CH₂), 42,11 (C), 42,28 (C), 46,66 (CH₂), 48,07 (CH₂), 50,13 (CH₂), 50,34 (CH₂), 78,12 (CH), 78,26 (CH), 78,36 (CH), 78,53 (CH), 78,58 (CH), 78,67 (CH), 108,45 (C), 108,48 (C), 117,35 (C) 117,40 (C)

IR (film): 2971 (s), 2932 (s), 2867 (s), 1443 (m), 1375 (m), 1338 (m), 1293 (m), 1268 (m), 1231 (m), 1183 (m), 1098 (s), 1037 (m), 979 (m), 956 (m), 937 (m), 914 (m), 839 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 310 (2), 281 (4), 267 (23), 251 (2), 237 (22), 210 (2), 195 (3), 179 (3), 165 (5), 154 (4), 128 (13), 127 (100), 114 (14), 95 (7), 79 (12), 67 (14), 55 (68), 43 (31)

Synthese van III.26



Het michaëladduct wordt verkregen uit cyclohexenon volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 88%. Via chirale GC (DAICEL CHIRALPACK ASH hexaan/ethanol 90/10 v/v) werd een *ee* groter dan 99% vastgesteld.

Brutoformule: C₁₁H₁₆O₅ **MG:** 228,24 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,34

[α]_D: -3,93° (c= 1,12 in CHCl₃)

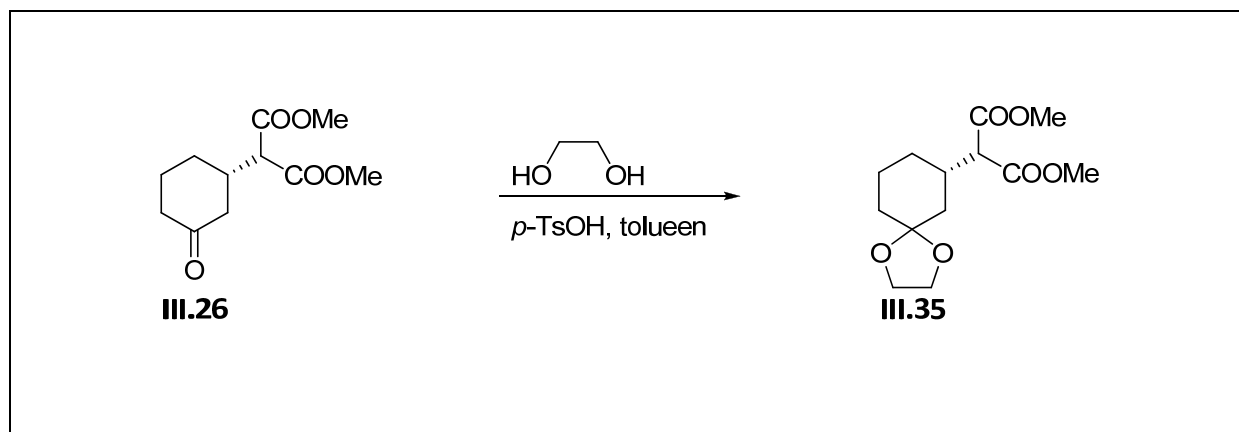
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,47 (1 H, qd, J= 3,5; 12,70), 1,65 (1 H, qt, J= 4,2; 13,2), 1,91 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 13,2), 2,04 (1 H, m), 2,23 (1 H, t, J= 13,1), 2,24 (1 H, t, J= 13,2), 2,38 (2 H, t met fijnkoppeling, J= 14,5), 2,50 (1 H, m), 3,31 (1 H, d, J= 8,1), 3,71 (3 H, s), 3,72 (3 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,53 (CH₂), 28,81 (CH₂), 38,13 (CH), 41,00 (CH₂), 45,10 (CH₂), 52,61 (CH₃), 56,63 (CH), 168,18 (C), 168,28 (C), 209,48 (C)

IR (film): 2954 (m), 1732 (s), 1714 (s), 1434 (m), 1334 (w), 1293 (w), 1258 (m), 1228 (m), 1157 (m), 1017 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 157 (2), 153 (1), 148 (1), 132 (5), 113 (4), 111 (2), 97 (4), 81 (15), 69 (31), 59 (88), 41 (100)

Synthese van III.35



De bescherming verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 100%.

Brutoformule: C₁₃H₂₀O₆ **MG:** 272,19 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,42

[α]_D: 3,80° (c= 1,08 in CHCl₃)

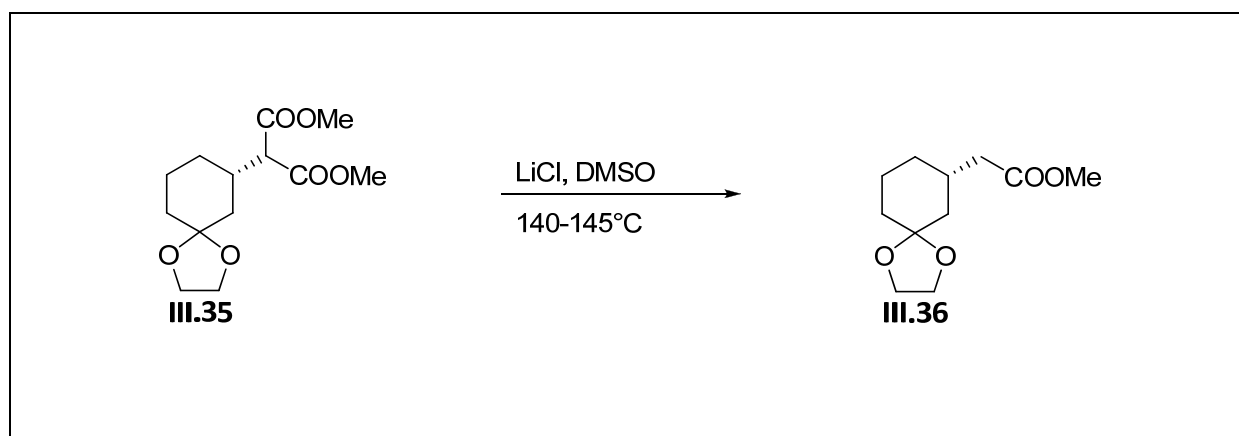
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,00 (1 H, qd, J= 2,90; 12,30), 1,27 (1 H, t, J= 12,50), 1,37 (1 H, dt, J= 4,60; 12,50), 1,50 (1 H, q met fijnkoppeling, J= 13,10), 1,72-1,61 (4 H, m), 2,34 (1 H, m), 3,20 (1 H, d, J= 8,20), 3,66 (6 H, s), 3,86 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,64 (CH₂), 29,06 (CH₂), 34,62 (CH₂), 35,62 (CH), 38,67 (CH₂), 52,29 (CH₃), 56,95 (CH), 64,22 (CH₂), 64,25 (CH₂), 108,55 (C), 168,72 (C), 168,81 (C)

IR (film): 2952 (s), 2886 (m), 1755 (s), 1736 (s), 1436 (m), 1356 (m), 1336 (m), 1271 (s), 1253 (s), 1168 (s), 1150 (s), 1091 (m), 1073 (m), 1050 (m), 1021 (m), 949 (w), 930 (m), 876 (w), 846 (w), 822 (w), 772 (w), 685 (w), 600 (w), 564 (w), 516 (w), 476 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 272 (36), 257 (1), 241 (40), 229 (47), 213 (41), 209 (22), 197 (10), 181 (14), 165 (2), 153 (3), 141 (58), 125 (5), 113 (20), 99 (100), 97 (19), 86 (58), 69 (27), 59 (43), 42 (31)

Synthese van III.36



De Krapcho-decarboxylatie verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 89%.

Brutoformule: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ **MG:** 214,26 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,48

$[\alpha]_{\text{D}}$: $-3,45^{\circ}$ ($c = 1,02$ in CHCl_3)

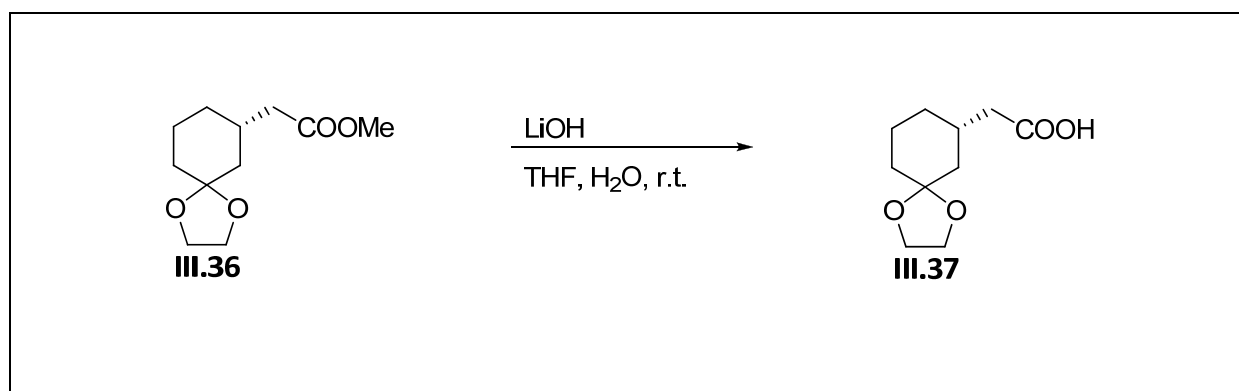
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0,91 (1 H, qd, $J = 3,00; 12,55$), 1,20 (1 H, t, $J = 12,31$), 1,39 (1 H, dt, $J = 13,2; 4,2$), 1,52 (1 H, qt, $J = 12,5; 2,9$), 1,69 (3 H, d met fijnkoppeling, $J = 10,07$), 1,76 (1 H, d, $J = 12,79$), 2,07 (1 H, m), 2,21 (2 H, d, $J = 7,69$), 3,63 (3 H, s), 3,91 (4 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 22,88 (CH_2), 31,46 (CH_2), 32,67 (CH), 34,66 (CH_2), 41,14 (CH_2), 41,23 (CH_2), 51,46 (CH_3), 64,23 (CH_2), 64,33 (CH_2), 108,86 (C), 173,05 (C)

IR (film): 2940 (s), 2886 (m), 1737 (s), 1436 (m), 1372 (w), 1355 (m), 1336 (w), 1284 (m), 1236 (m), 1172 (s), 1146 (m), 1096 (m), 1069 (m), 1046 (m), 1015 (m), 964 (w), 948 (w), 931 (m), 908 (w), 846 (w), 770 (w), 685 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 214 (8), 199 (1), 183 (9), 171 (37), 155 (2), 141 (47), 129 (5), 113 (18), 99 (100), 86 (61), 69 (16), 59 (54), 42 (85)

Synthese van III.37



21,8 g van het ester (1 eq.; 0,102 mol) wordt opgelost in 240 ml THF en 74 ml water. Er wordt 3,05 g LiOH (1,25 eq.; 0,127 mol) toegevoegd. Na 8 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 100 ml van een 1 M HCl-oplossing toegevoegd. De waterige fase wordt 3 keer geëxtraheerd met 250 ml ethylacetaat. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO_4 . De MgSO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 18,67 g (92%) als olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ **MG:** 200,23 g/mol

R_f (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,21

[α]_D: -6,50° (c= 0,99 in CHCl_3)

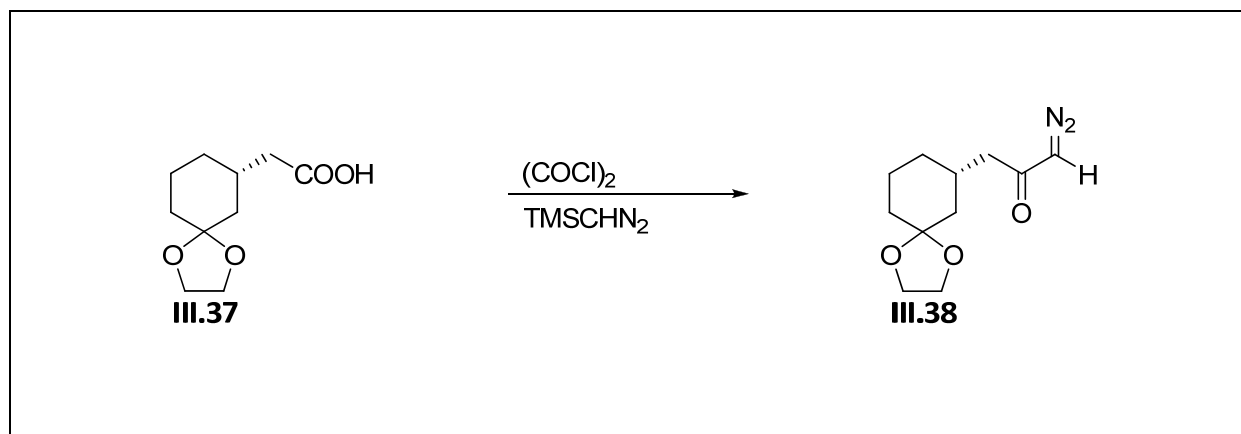
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,02 (1 H, qd, J= 12,3; 2,6), 1,31 (1 H, t, J= 12,60), 1,47 (1 H, td, J= 13,3; 4,7), 1,60 (1 H, qt, J= 13,6; 3,2), 1,71 (3 H, m), 1,75-1,82 (3 H, m), 1,87 (1 H, d, J= 12,6), 2,16 (1 H, m), 2,32 (2 H, m), 3,98 (4 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 22,82 (CH_2), 31,40 (CH_2), 32,41 (CH), 34,60 (CH_2), 41,03 (CH_2), 41,06 (CH_2), 64,23 (CH_2), 64,33 (CH_2), 108,65 (C), 178,34 (C)

IR (film): 3080 (br. s), 2938 (s), 1714 (s), 1447 (m), 1434 (m), 1415 (m), 1356 (m), 1287 (m), 1237 (m), 1175 (m), 1150 (m), 1094 (m), 1070 (m), 1046 (m), 1004 (w), 968 (m), 949 (m), 930 (m), 846 (m), 771 (w), 686 (w), 607 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 200 (13), 183 (3), 171 (2), 159 (8), 157 (50), 141 (53), 137 (1), 125 (3), 113 (24), 99 (100), 86 (58), 79 (10), 69 (12), 55 (39), 45 (41), 41 (50)

Synthese van III.38



15 g van het carbonzuur (1 eq.; 0,075 mol) wordt opgelost in 930 ml benzeen. Vervolgens wordt 96,50 ml oxalylchloride (10 eq.; 0,75 mol) toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur wordt de benzeen en de overmaat oxalylchloride ingedampt. Het residu wordt heropgelost in 300 ml droge acetonitrile (gedroogd op magnesiumsulfaat) bij 0°C. Vervolgens wordt 90 ml TMSCHN₂ (2 M in diëthylether; 2,4 eq.; 0,18 mol) toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij 0°C wordt het reactiemengsel geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 8/2 pentaan/ethylacetaat) wordt 12,27 g (73%) als gele olie bekomen.

Brutoformule: C₁₁H₁₆N₂O₃ **MG:** 224,26 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,23

[α]_D: -18° (c= 1 in CHCl₃)

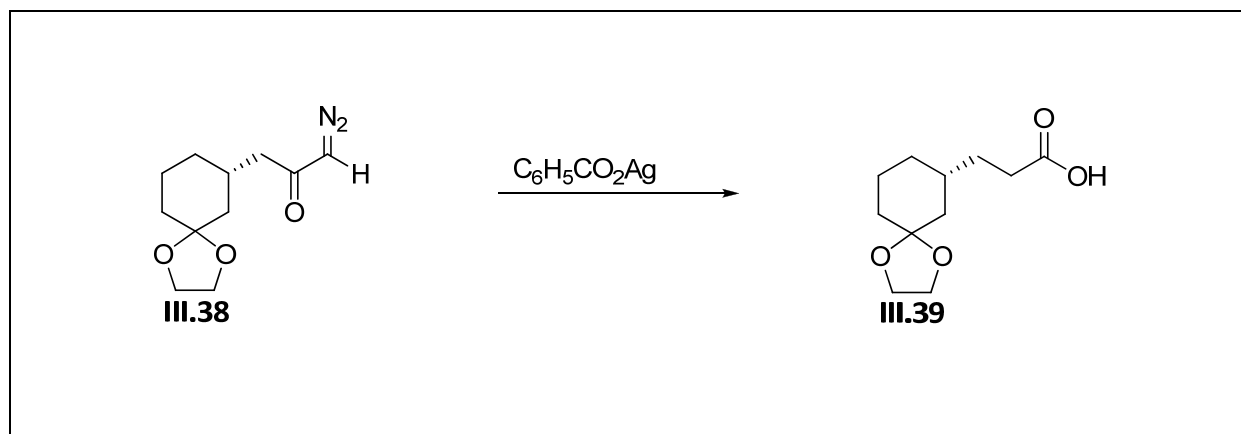
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,94 (1 H, qt, J= 11,9; 1,8), 1,22 (1 H, t, J= 12,40), 1,42 (1 H, m), 1,54 (1 H, q met fijnkoppeling, J= 13,6), 1,71 (3 H, m), 1,79 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 12,8), 2,11 (1 H, m), 2,22 (2 H, m), 3,93 (4 H, s), 5,23 (1 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,85 (CH₂), 31,58 (CH₂), 33,12 (CH), 34,70 (CH₂), 41,23 (CH₂), 48,06 (C), 64,25 (CH₂), 64,33 (CH₂), 108,82 (C), 194,06 (C)

IR (film): 3082 (w), 2936 (m), 2883 (m), 2364 (w), 2102 (s), 1637 (s), 1448 (w), 1364 (s), 1320 (m), 1280 (w), 1234 (w), 1162 (m), 1116 (m), 1070 (s), 1000 (w), 930 (m), 841 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 195 (1), 179 (1), 168 (2), 154 (3), 153 (4), 139 (9), 135 (1), 125 (10), 113 (4), 112 (4), 99 (26), 86 (14), 69 (54), 67 (12), 55 (65), 41 (100)

Synthese van III.39

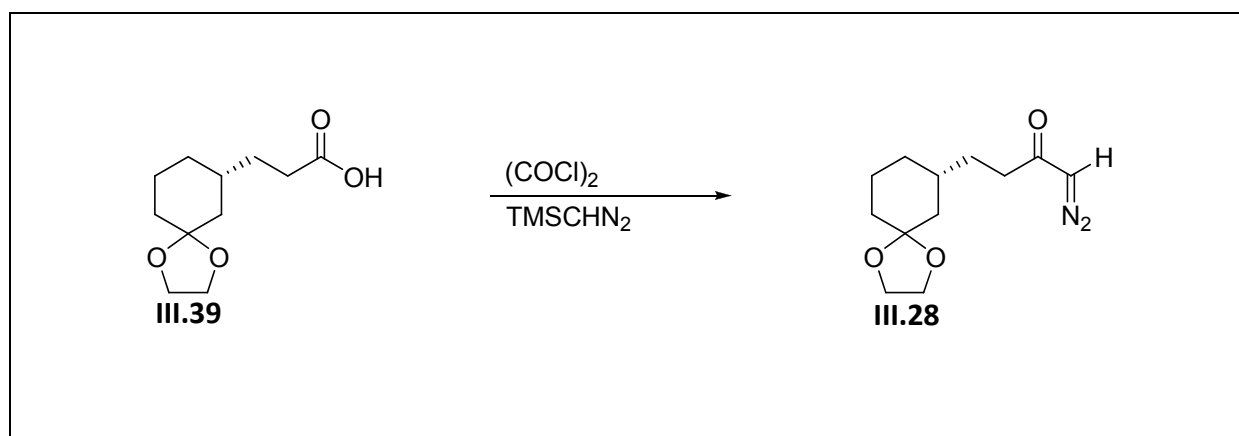


De vorming van het carbonzuur verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven. Het carbonzuur wordt zonder verdere zuivering in de volgende stap ingezet.

Brutoformule: C₁₁H₁₈O₄ **MG:** 214,26 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,44

Synthese van III.28



9 g van het ruwe carbonzuur (1 eq.; 0,042 mol) wordt opgelost in 522 ml benzeen. Vervolgens wordt 54 ml oxalylchloride (10 eq.; 0,42 mol) toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur wordt de benzeen en de overmaat oxalylchloride ingedampt. Het residu wordt heropgelost in 170 ml droge acetonitrile (gedroogd op magnesiumsulfaat) bij 0°C. Vervolgens wordt 50,4 ml TMSCHN_2 (2 M in diëthylether; 2,4 eq.; 0,1 mol) toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij 0°C wordt het reactiemengsel geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 8/2 pentaan/ethylacetaat) wordt 5 g (60% over de 2 stappen) als gele olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ **MG:** 238,28 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,27

$[\alpha]_D$: 4,5° (c= 1 in CHCl_3)

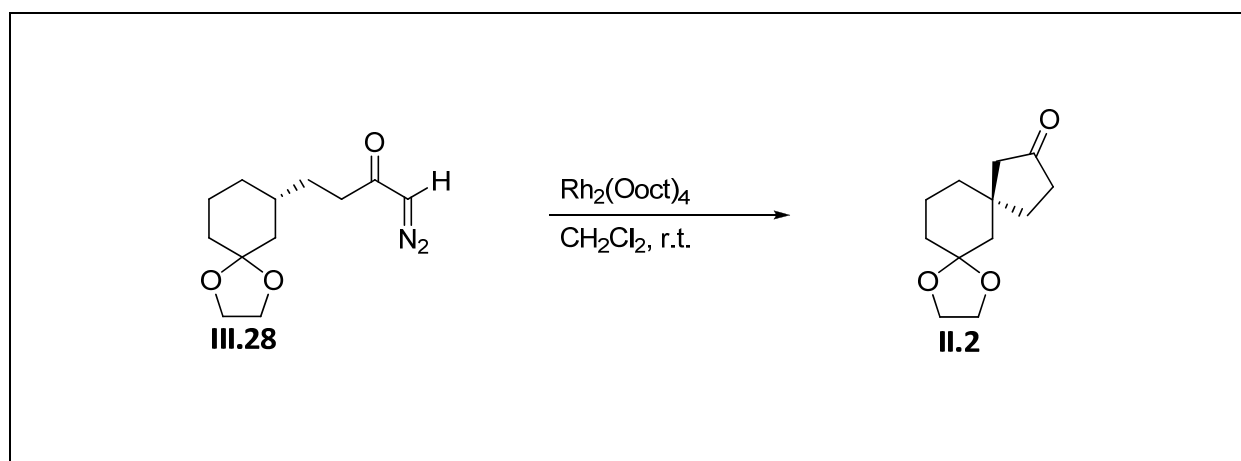
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,73 (1 H, m), 1,04 (1 H, t, J= 12,3), 1,28 (1 H, qd, J= 13,6; 2,5), 1,32-1,39 (1 H, m), 1,43 (3 H, m), 1,60 (4 H, m), 2,19 (2 H, s), 3,80 (4 H, m), 5,09 (1 H, s)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 23,07 (CH_2), 31,51 (CH_2), 34,77 (CH_2), 35,28 (CH), 41,53 (CH_2), 64,18 (CH_2), 64,33 (CH_2), 109,15 (C), 195,05 (C)

IR (film): 3084 (w), 2935 (s), 2883 (m), 2104 (s), 1643 (s), 1449 (w), 1371 (s), 1236 (w), 1151 (m), 1076 (s), 949 (w), 932 (w), 846 (w), 682 (w), 512 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 239 (1), 210 (3), 195 (2), 181 (5), 167 (77), 155 (5), 154 (18), 139 (35), 125 (27), 113 (19), 112 (41), 99 (100), 86 (43), 79 (15), 69 (26), 55 (73), 41 (66)

Synthese van II.2



Deze ringsluiting gebeurt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 50%.

Brutoformule: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ **MG:** 210,27 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,33

$[\alpha]_D$: 16,53° (c= 1,10 in CHCl_3)

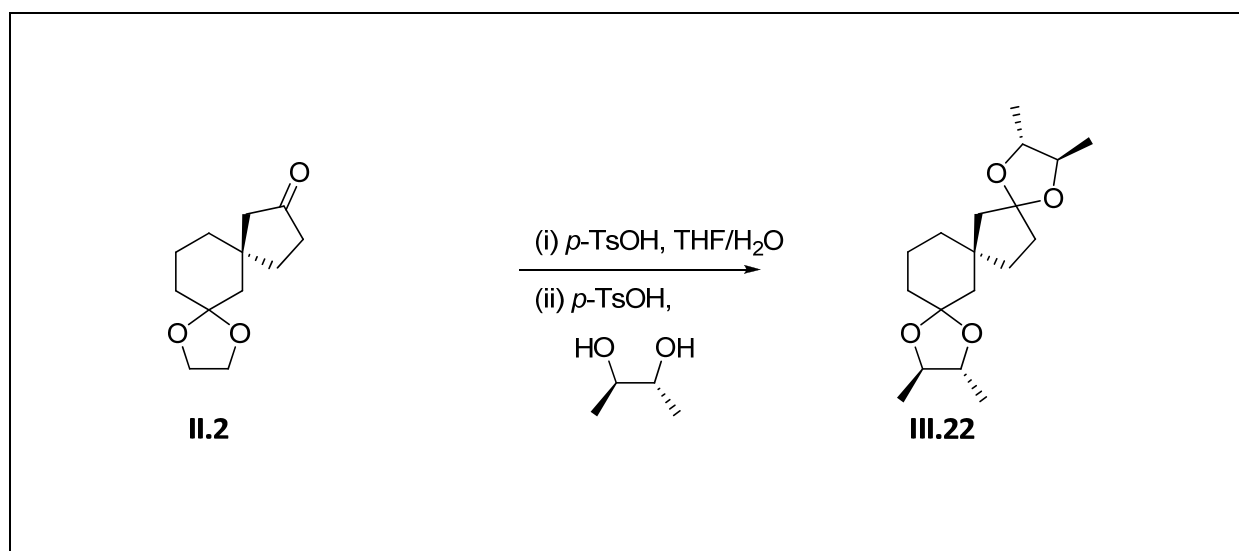
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,39-1,45 (1 H, m), 1,49-1,54 (1 H, m), 1,57-1,76 (6 H, m), 1,91 (2 H, t, J= 7,9), 2,21 (1 H, d, J= 18,3), 2,24 (2 H, t, J= 7,9), 2,34 (1 H, d, J= 18,3), 3,95 (4 H, s)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 20,40 (CH_2), 34,78 (CH_2), 35,73 (CH_2), 36,24 (CH_2), 41,10 (C), 45,01 (CH_2), 50,95 (CH_2), 64,17 (CH_2), 64,29 (CH_2), 108,85 (C), 220,12 (C)

IR (film): 2934 (m), 2876 (m), 1739 (s), 1450 (w), 1406 (w), 1365 (w), 1322 (w), 1274 (w), 1248 (w), 1213 (w), 1179 (w), 1153(w), 1112 (w), 1075 (w), 1042 (w), 1010 (w), 994 (w), 943 (w), 895 (w), 835 (w), 683 (w), 518 (w), 486 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 211 (15), 210 (63), 195 (4), 185 (3), 181 (8), 167 (86), 165 (1), 153 (6), 139 (9), 137 (3), 116 (19), 113 (15), 109 (6), 99 (100), 86 (59), 79 (12), 67 (21), 65 (8), 55 (31), 42 (27)

Synthese van III.22



De achtereenvolgende ontscherming en bescherming verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 73%. Aan de hand van gaschromatografie (CHIRASIL VAL 25 m x 0,32 mm x 0,2 μ m) (er wordt een staal gemaakt van 5 mg/ml, 1 μ l wordt ingespoten) wordt een enantiomere overmaat van 99,33% vastgesteld.

Brutoformule: C₁₈H₃₀O₄ **MG:** 310,43 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,60

[α]_D: -21,6° (c= 1 in CHCl₃)

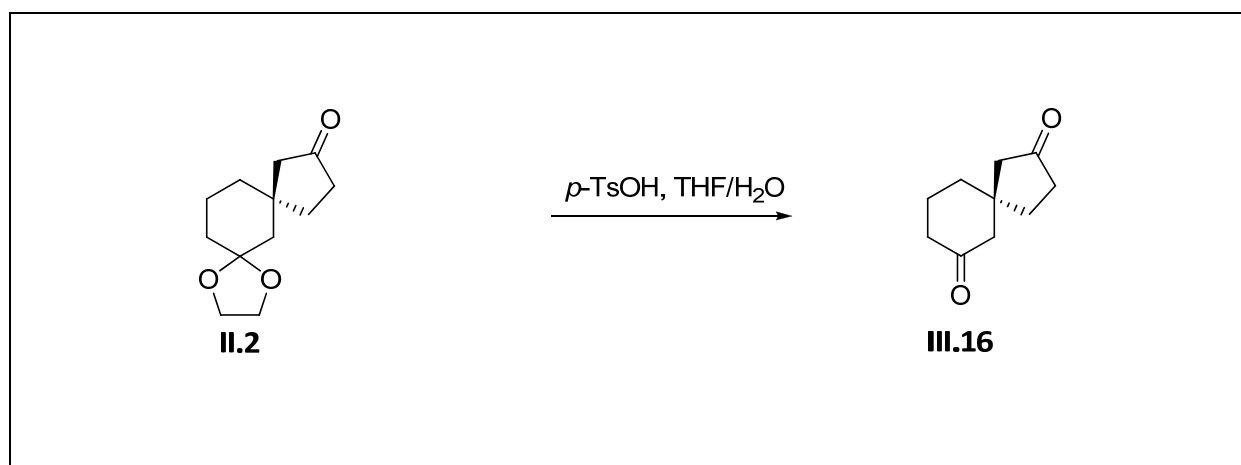
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,27 (12 H, q, J= 5,7), 1,34-1,40 (1 H, m), 1,52 (1 H, m), 1,57-1,69 (8 H, m), 1,83 (1 H, d, J= 14,2), 1,87-1,95 (2 H, m), 1,98 (1 H, d, J= 14,2), 3,58-3,65 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 17,02 (CH₃), 17,10 (CH₃), 17,14 (CH₃), 17,20 (CH₃), 20,68 (CH₂), 36,44 (CH₂), 36,71 (CH), 36,84 (CH), 37,36 (CH₂), 41,86 (CH), 47,80 (CH), 50,06 (C), 78,25 (CH), 78,53 (CH), 78,58 (CH), 78,66 (CH), 108,50 (C), 117,41 (C)

IR (film): 2970 (s), 2932 (s), 2867 (s), 1454 (m), 1375 (m), 1338 (m), 1314 (w), 1293 (w), 1268 (w), 1229 (w), 1186 (m), 1098 (s), 979 (w), 957 (m), 936 (m), 914 (w), 858 (w), 835 (w), 788 (w), 590 (w), 532 (w), 496 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 310 (5), 281 (6), 267 (38), 255 (7), 251 (5), 239 (9), 237 (26), 210 (4), 195 (4), 165 (4), 149 (6), 127 (100), 114 (18), 91 (8), 79 (14), 55 (54), 43 (37)

Synthese van III.16



De ontscherming verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven met een rendement van 90%.

Brutoformule: C₁₀H₁₄O₂ **MG:** 166,217 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,42

[α]_D: -30,7° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,71-1,74 (2 H, m), 1,79-1,83 (1 H, m), 1,81 (2 H, t, J= 8,2), 1,85-1,94 (1 H, m), 2,06 (1 H, d, J= 18,3), 2,10 (1 H, d, J= 17,9), 2,25 (2 H, t, J= 7,9), 2,29-2,31 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 22,79 (CH₂), 33,99 (CH₂), 35,77 (CH₂), 36,31 (CH₂), 40,90 (CH₂), 44,48 (C), 50,46 (CH₂), 52,26 (CH₂), 209,91 (C), 217,29 (C)

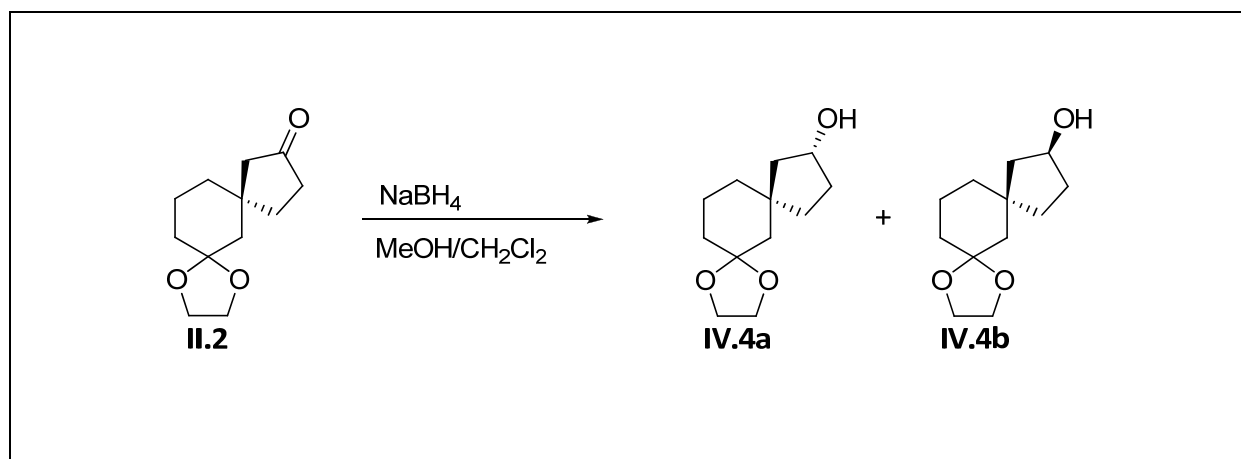
IR (film): 2941 (w), 1740 (s), 1709 (s), 1404 (w), 1293 (w), 1229 (w), 1158 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 166 (76), 155 (1), 148 (9), 138 (42), 133 (3), 123 (40), 112 (9), 109 (62), 96 (26), 95 (39), 81 (45), 77 (18), 67 (100), 55 (89), 53 (59), 42 (100)

VIII.4 Experimenteel deel bij hoofdstuk IV

Omdat de recepten steeds per vier gelijk zijn, wordt slechts een recept uitgeschreven en wordt de experimentele data van de vier stereoisomeren onder het recept uitgeschreven.

Synthese van IV.4



Aan 86,1 mg van het spiroketon (1 eq.; 0,41 mmol) in 1 ml methanol en 1 ml CH_2Cl_2 wordt bij 0°C 15,2 mg NaBH_4 toegevoegd. Na 30 minuten roeren bij 0°C wordt het solvent verwijderd en wordt 4,05 ml water wordt toegevoegd. Er wordt aangezuurd tot pH 7 met een 5% HCl-oplossing. De waterige fase wordt 3 maal geëxtraheerd met 50 ml dichloormethaan. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO_4 . Het MgSO_4 wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 7/3 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 46 mg (53%) van alcohol **IV.2a** en 22 mg (25%) van alcohol **IV.2b** als heldere vloeistof bekomen.

Alcohol **IV.4a**: 53%

Brutoformule: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ **MG:** 212,29 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,28

Smeltpunt: 41,4°C

[α]_D: 1,59° (c= 0,95 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,42-1,63 (12 H, m), 1,65-1,69 (1 H, m), 1,85-1,94 (1 H, m), 1,97 (1 H, dd, J= 6,9; 13,9), 3,90 (4 H, s), 4,33 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 21,17 (CH₂), 34,71 (CH₂), 35,12 (CH₂), 37,31 (CH₂), 38,70 (CH₂), 43,15 (C), 46,12 (CH), 48,56 (CH₂), 64,41 (CH₂), 64,44 (CH₂), 74,20 (CH), 109,42 (C)

IR (film): 3394 (br. s), 2935 (s), 2869 (m), 1698 (w), 1446 (w), 1362 (w), 1169 (w), 1104 (w), 1080 (w), 1052 (m), 945 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 212 (7), 195 (5), 183 (1), 179 (2), 169 (100), 155 (3), 151 (11), 139 (5), 125 (9), 113 (20), 107 (8), 99 (100), 86 (18), 79 (14), 67 (13), 55 (30), 43 (19), 41 (22)

Alcohol **IV.4b**: 25%

Brutoformule: C₁₂H₂₀O₃ **MG:** 212,29 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,24

[α]_D: -8,8° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,28 (2 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,54-1,61 (6 H, m), 1,66 (2 H, q, J= 13,6), 1,67 (1 H, m), 1,76 (1 H, dt, J= 8,2; 12,9), 1,84 (1 H, dd, J= 6,6; 13,9), 1,87-1,93 (1 H, m), 3,89-3,94 (4 H, m), 4,32 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,91 (CH₂), 34,40 (CH₂), 35,04 (CH₂), 37,04 (CH₂), 37,45 (CH₂), 42,91 (C), 46,39 (CH), 48,43 (CH₂), 64,09 (CH₂), 73,72 (CH), 109,40 (C)

IR (film): 3416 (br. s), 2934 (s), 2877 (m), 2362 (w), 1446 (m), 1361 (m), 1259 (w), 1207 (w), 1168 (m), 1108 (s), 1072 (s), 1054 (s), 1004 (m), 948 (m), 858 (w), 828 (w), 805 (w), 684 (w), 518 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 212 (3), 205 (1), 197 (1), 182 (1), 169 (78), 151 (15), 149 (20), 133 (1), 126 (5), 113 (11), 107 (6), 99 (100), 86 (32), 79 (12), 67 (14), 55 (49), 53 (14), 41 (36)

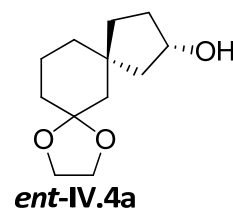
Alcohol **ent-IV.4a**: 51%

Brutoformule: C₁₂H₂₀O₃ **MG:** 212,29 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,34

[α]_D: -1,8° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,42-1,62 (12 H, m), 1,63-1,69 (1 H, m), 1,87-1,93 (1 H, m), 1,96 (1 H, dd, J= 6,9; 13,7), 3,90 (4 H, s), 4,32 (1 H, m)



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 21,04 (CH₂), 34,47 (CH₂), 34,90 (CH₂), 37,07 (CH₂), 38,44 (CH₂), 42,86 (C), 45,82 (CH), 48,23 (CH₂), 64,42 (CH), 64,46 (CH₂), 73,71 (CH), 109,42 (C)

IR (film): 3384 (br. s), 2938 (s), 2359 (m), 1446 (w), 1362 (w), 1101 (m), 1051 (m), 946 (m), 804 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 212 (4), 195 (2), 169 (75), 151 (16), 141 (2), 126 (4), 113 (12), 99 (100), 86 (27), 79 (16), 67 (16), 55 (49), 41 (42)

Alcohol **ent-IV.4b**: 28%

Brutoformule: C₁₂H₂₀O₃ **MG:** 212,29 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,31

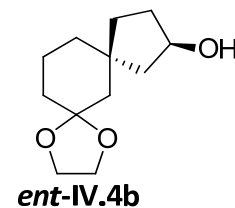
[α]_D: 7° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,28 (2 H, m), 1,50 (1 H, m), 1,54-1,61 (6 H, m), 1,66 (2 H, q, J= 13,6), 1,76 (1 H, dt, J= 8,2; 12,6), 1,84 (1 H, dd, J= 6,6; 14,2), 1,87-1,93 (1 H, m), 3,88-3,95 (4 H, m), 4,32 (1 H, m)

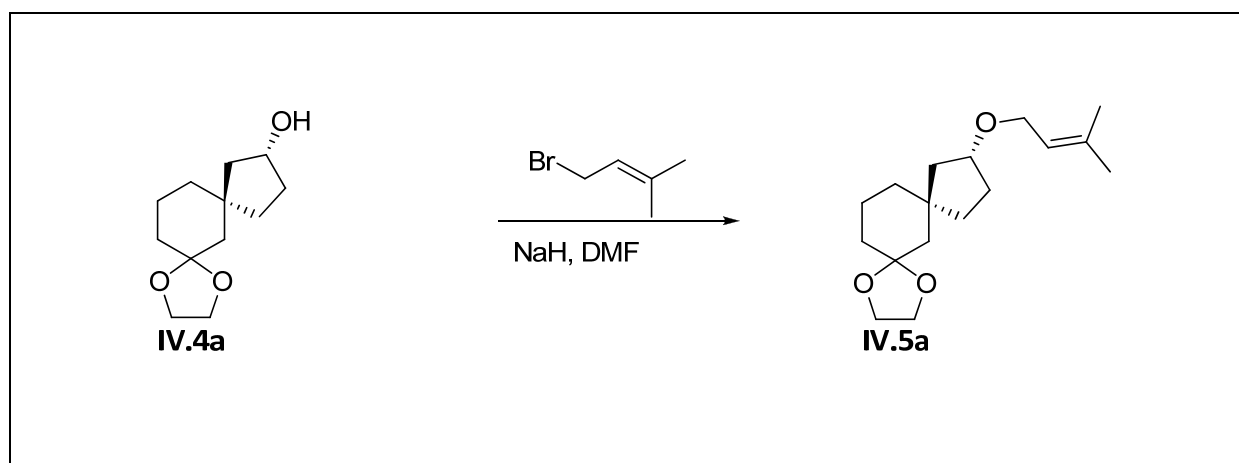
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,90 (CH₂), 34,37 (CH₂), 35,02 (CH₂), 37,02 (CH₂), 37,41 (CH₂), 42,89 (C), 46,36 (CH), 48,39 (CH₂), 64,09 (CH₂), 73,69 (CH), 109,41 (C)

IR (film): 3410 (br. s), 2937 (s), 1446 (w), 1362 (w), 1071 (s), 946 (m), 804 (s) cm⁻¹

MS (m/z): 212 (4), 195 (1), 169 (70), 167 (4), 151 (20), 126 (5), 113 (10), 99 (100), 86 (42), 79 (22), 67 (20), 55 (59), 41 (53)



Synthese van IV.5



Aan een suspensie van 172 mg NaH (3 eq., 4,29 mmol) in 2,6 ml droge DMF wordt bij 0°C een oplossing van 304 mg van het alcohol (1 eq.; 1,43 mmol) in 1,6 ml DMF toegedruppeld. Na 15 minuten roeren bij 0°C wordt 32 mg tetrabutylammoniumjodide (0,06 eq., 0,086 mmol) en een oplossing van 427 mg van het bromide (2 eq.; 2,86 mmol) in 1 ml DMF toegevoegd. Er wordt 3,5 uur geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel wordt uitgedoten in 5 ml van een verzadigde NH₄Cl-oplossing. De waterige fase wordt 3 maal geëxtraheerd met 50 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. Het MgSO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 369 mg (92%) van de ether als heldere vloeistof bekomen.

Ether IV.5a: 92%

Brutoformule: C₁₇H₂₈O₃ **MG:** 280,41 g/mol

Rf (4/6 iso-octaan/EtOAc): 0,59

[α]_D: -3,29° (c= 0,79 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,43 (1 H, m), 1,48 (1 H, m), 1,52 (3 H, m), 1,56 (3 H, m), 1,60 (3 H, m), 1,67 (1 H, m), 1,67 (3 H, s), 1,73 (3 H, s), 1,88-1,94 (2 H, m), 3,85-3,95 (7 H, m), 5,33 (1 H, t, J= 6,9)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 18,03 (CH₃), 21,00 (CH₂), 25,85 (CH₃), 31,36 (CH₂), 34,98 (CH₂), 36,90 (CH₂), 37,89 (CH₂), 42,61 (C), 44,71 (CH₂), 45,74 (CH₂), 64,03 (CH₂), 64,06 (CH₂), 65,47 (CH₂), 80,25 (CH), 109,49 (C), 121,67 (CH), 136,28 (C)

IR (film): 2934 (s), 2868 (m), 2362 (w), 1676 (w), 1446 (m), 1360 (m), 1319 (w), 1167 (m), 1109 (s), 1060 (s), 1010 (m), 947 (m), 857 (w), 782 (w) cm⁻¹

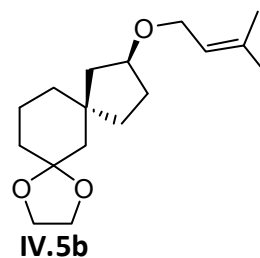
MS (m/z): 280 (5), 237 (13), 211 (41), 195 (51), 181 (2), 153 (43), 151 (15), 133 (19), 113 (28), 99 (97), 69 (68), 55 (40), 41 (100)

Ether **IV.5b**: 92%

Brutoformule: C₁₇H₂₈O₃ **MG:** 280,41 g/mol

Rf (4/6 iso-octaan/EtOAc): 0,59

[α]_D: -20,1° (c= 1,04 in CHCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,29-1,36 (2 H, m), 1,49-1,53 (1 H, m), 1,58-1,67 (6 H, m), 1,71 (3 H, s), 1,68-1,75 (3 H, m), 1,78 (3 H, s), 1,86 (1 H, dd, J= 6,6; 13,5), 1,90-1,94 (1 H, m), 3,90-4,00 (7 H, m), 5,38 (1 H, t, J= 6,9)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 18,03 (CH₃), 20,91 (CH₂), 25,83 (CH₃), 31,06 (CH₂), 35,18 (CH₂), 36,84 (CH₂), 37,12 (CH₂), 42,64 (C), 45,02 (CH₂), 45,82 (CH₂), 64,06 (CH₂), 64,09 (CH₂), 65,44 (CH₂), 80,15 (CH), 109,40 (C), 121,69 (CH), 136,22 (C)

IR (film): 2933 (s), 2868 (m), 1676 (w), 1446 (w), 1376 (w), 1360 (w), 1320 (w), 1278 (w), 1239 (w), 1208 (w), 1166 (w), 1111 (m), 1067 (m), 1008 (w), 946 (w), 856 (w), 684 (w), 510 (w) cm⁻¹

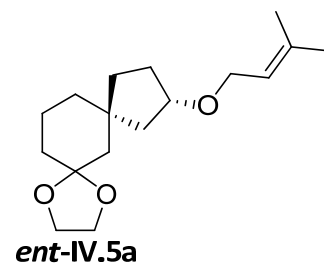
MS (m/z): 280 (1), 237 (3), 211 (14), 196 (26), 178 (3), 167 (17), 153 (41), 133 (12), 107 (9), 99 (7), 69 (54), 55 (44), 41 (100)

Ether **ent-IV.5a**: 95%

Brutoformule: C₁₇H₂₈O₃ **MG:** 280,41 g/mol

Rf (4/6 iso-octaan/EtOAc): 0,63

[α]_D: 2,8° (c= 1 in CHCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,38 (1 H, m), 1,50 (4 H, s), 1,53-1,58 (2 H, m), 1,59 (3 H, s), 1,60 (3 H, s), 1,61-1,66 (2 H, m), 1,67-1,72 (1 H, m), 1,78-1,86 (3 H, m), 1,89 (1 H, dd, J= 6,8; 13,9), 3,51 (4 H, m), 3,92 (3 H, m), 5,51 (1 H, tt, J= 6,6; 1,4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 17,81 (CH₃), 21,26 (CH₂), 25,56 (CH₃), 31,66 (CH₂), 35,28 (CH₂), 37,47 (CH₂), 37,88 (CH₂), 42,94 (C), 45,22 (CH₂), 46,42 (CH₂), 63,92 (CH₂), 63,96 (CH₂), 65,59 (CH₂), 80,35 (CH), 109,49 (C), 123,12 (CH), 134,38 (C)

IR (film): 2931 (s), 2861 (m), 2364 (s), 1358 (m), 1121 (m), 1086 (m), 1057 (m) cm^{-1}

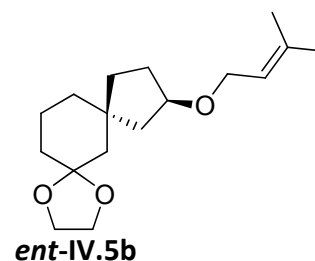
MS (m/z): 280 (4), 237 (10), 211 (21), 195 (29), 179 (2), 169 (11), 153 (35), 151 (12), 133 (12), 125 (5), 113 (19), 99 (81), 86 (25), 69 (64), 55 (45), 41 (100)

Ether **ent-IV.5b**: 95%

Brutoformule: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ **MG:** 280,41 g/mol

Rf (4/6 iso-octaan/EtOAc): 0,63

$[\alpha]_D$: 13,2° (c= 1 in CHCl_3)



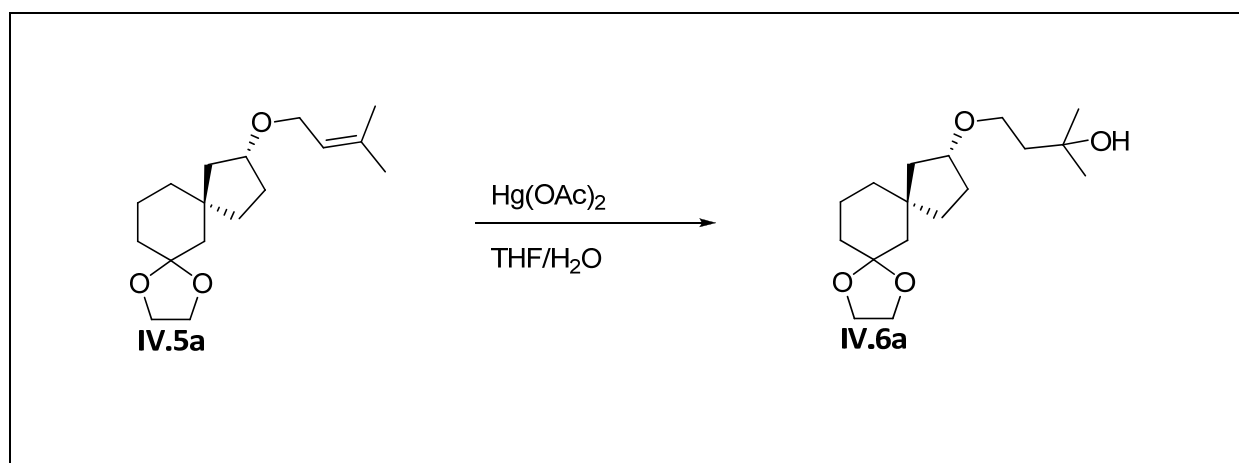
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,14 (2 H, m), 1,44 (1 H, m), 1,51 (3 H, s), 1,59 (6 H, s), 1,61-1,65 (1 H, m), 1,69-1,88 (6 H, m), 1,95 (1 H, dd, J= 4,2; 13,7), 3,48-3,56 (4 H, m), 3,88 (1 H, m), 3,94 (2 H, t, J= 5,7), 5,52 (1 H, tt, J= 6,5; 1,4)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 17,83 (CH_3), 21,28 (CH_2), 25,56 (CH_3), 31,44 (CH_2), 35,57 (CH_2), 37,41 (CH_2), 37,69 (CH_2), 42,87 (C), 45,34 (CH_2), 46,18 (CH_2), 63,95 (CH_2), 65,53 (CH_2), 80,31 (CH), 109,38 (C), 123,15 (CH), 134,33 (C)

IR (film): 2983 (s), 2958 (w), 2360 (m), 1446 (w), 1362 (w), 1100 (m), 1066 (s), 942 (m), 804 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 280 (3), 237 (8), 211 (25), 196 (44), 183 (3), 169 (25), 167 (38), 153 (61), 133 (16), 121 (14), 113 (14), 99 (60), 86 (33), 69 (81), 55 (43), 41 (100)

Synthese van IV.6



Aan een oplossing van 541 mg $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (1,2 eq.; 1,70 mmol) in 2 ml water en 2 ml THF (gele oplossing) wordt 380 mg (1 eq.; 1,42 mmol) van het ether in 2 ml THF toegevoegd (de gele kleur verdwijnt na 5 minuten). Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 2,26 ml van een 6 M NaOH-oplossing toegevoegd. NaBH_4 wordt toegevoegd tot het mengsel stopt met bruisen (er ontstaat een kwikneerslag). Het mengsel wordt afgefilterd over celiet. De waterige fase wordt 3 maal geëxtraheerd met 50 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO_4 . Het MgSO_4 wordt afgefilterd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 6/4 pentaan/ethylacetaat) wordt 348 mg (82%) van de alcohol als heldere vloeistof bekomen.

Alcohol **IV.6a**: 82%

Brutoformule: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ **MG:** 298,42 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,32

$[\alpha]_D$: $-6,7^\circ$ ($c=1$ in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,23 (6 H, s), 1,35-1,42 (1 H, m), 1,44-1,46 (1 H, m), 1,51 (2 H, s), 1,53-1,64 (7 H, m), 1,65-1,70 (1 H, m), 1,73 (2 H, t, $J=5,7$), 1,83-1,91 (2 H, m), 3,62 (2 H, t, $J=5,4$), 3,64 (1 H, s), 3,90 (5 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 20,95 (CH_2), 29,26 (CH_3), 29,29 (CH_3), 31,21 (CH_2), 34,88 (CH_2), 37,06 (CH_2), 37,73 (CH_2), 41,37 (CH_2), 42,68 (C), 44,74 (CH_2), 45,84 (CH_2), 64,03 (CH_2), 64,08 (CH_2), 66,37 (CH_2), 70,59 (C), 81,77 (CH), 109,42 (C)

IR (film): 3470 (br. s), 2934 (s), 2869 (m), 1446 (w), 1362 (m), 1276 (w), 1211 (w), 1166 (m), 1108 (m), 1052 (m), 946 (m), 857 (w), 833 (w), 799 (w), 684 (w) cm^{-1}

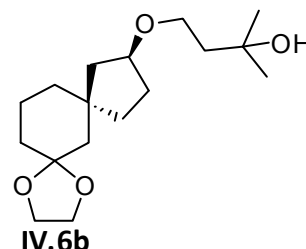
MS (m/z): 298 (3), 283 (2), 255 (16), 237 (1), 223 (2), 211 (5), 195 (18), 179 (4), 169 (8), 149 (45), 133 (9), 113 (21), 99 (100), 86 (33), 67 (17), 59 (57), 43 (63)

Alcohol **IV.6b**: 96%

Brutoformule: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ **MG:** 298,42 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,36

$[\alpha]_D$: $-7,4^\circ$ ($c=1$ in CHCl_3)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,23 (6 H, s), 1,26-1,31 (2 H, m), 1,45-1,51 (1 H, m), 1,52-1,63 (6 H, m), 1,65-1,70 (3 H, m), 1,73 (2 H, t, $J=5,4$), 1,77 (1 H, dd, $J=5,7; 13,3$), 1,81-1,87 (1 H, m), 3,60 (1 H, s), 3,62 (2 H, t, $J=5,7$), 3,88-3,94 (5 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 20,91 (CH_2), 29,28 (CH_3), 29,36 (CH_3), 30,91 (CH_2), 35,13 (CH_2), 37,04 (CH_2), 37,30 (CH_2), 41,40 (CH_2), 42,63 (C), 44,83 (CH_2), 45,88 (CH_2), 64,09 (CH_2), 64,13 (CH_2), 66,27 (CH_2), 70,57 (C), 81,72 (CH), 109,30 (C)

IR (film): 3500 (br. s), 2933 (s), 2877 (m), 1446 (w), 1361 (m), 1274 (w), 1210 (m), 1166 (m), 1090 (s), 1069 (w), 1049 (m), 1006 (m), 942 (m), 856 (w) cm^{-1}

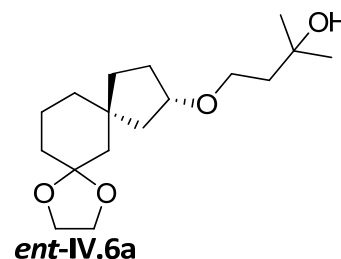
MS (m/z): 298 (5), 283 (3), 255 (21), 237 (2), 223 (4), 211 (7), 195 (12), 183 (45), 167 (12), 153 (26), 151 (74), 133 (10), 121 (8), 99 (100), 97 (65), 79 (26), 59 (82), 55 (53), 43 (76)

Alcohol **ent-IV.6a**: 86%

Brutoformule: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_4$ **MG:** 298,42 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,32

$[\alpha]_D$: $4,6^\circ$ ($c=1$ in CHCl_3)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,23 (6 H, s), 1,35-1,42 (1 H, m), 1,44-1,46 (1 H, m), 1,51 (2 H, s), 1,53-1,64 (7 H, m), 1,65-1,70 (1 H, m), 1,73 (2 H, t, $J=5,7$), 1,83-1,91 (2 H, m), 3,62 (2 H, t, $J=5,4$), 3,64 (1 H, s), 3,90 (5 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 21,28 (CH_2), 29,79 (CH_3), 31,45 (CH_2), 35,24 (CH_2), 37,40 (CH_2), 37,86 (CH_2), 42,10 (CH_2), 42,96 (CH_2), 45,14 (C), 46,45 (CH_2), 64,03 (CH_2), 64,07 (CH_2), 66,50 (CH_2), 70,03 (C), 81,86 (CH), 109,50 (C)

IR (film): 3433 (br. s), 2937 (s), 2870 (m), 1362 (m), 1161 (m), 1107 (m), 1079 (m), 1041 (m), 943 (m) cm^{-1}

MS (m/z): 298 (3), 283 (2), 256 (3), 255 (11), 211 (7), 195 (13), 183 (24), 169 (9), 151 (50), 133 (6), 126 (6), 107 (8), 99 (55), 86 (34), 69 (20), 59 (100), 43 (92)

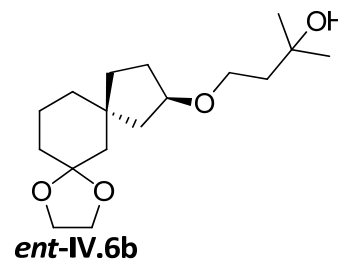
CH-analyse: berekend: C= 68,42, H= 10,13; gevonden: C= 66,80, H= 10,21

Alcohol **ent-IV.6b**: 96%

Brutoformule: C₁₇H₃₀O₄ **MG:** 298,42 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,29

[α]_D: 7,7° (c= 1 in CHCl₃)



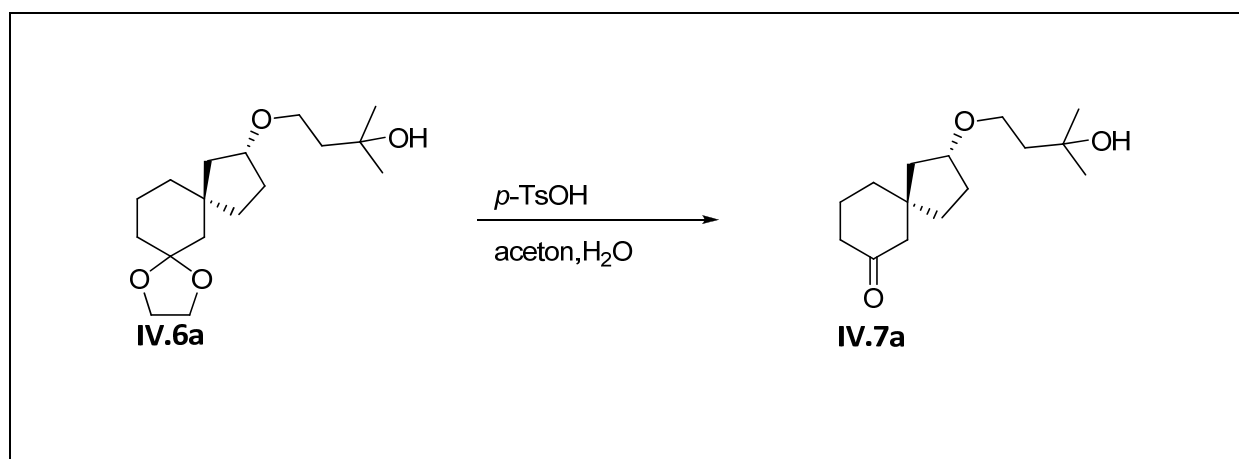
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,23 (6 H, s), 1,26-1,31 (2 H, m), 1,45-1,51 (1 H, m), 1,52-1,63 (6 H, m), 1,65-1,69 (3 H, m), 1,73 (2 H, t, J= 5,2), 1,77 (1 H, dd, J= 5,7; 13,3), 1,81-1,87 (1 H, m), 3,63 (1 H, s), 3,62 (2 H, t, J= 5,7), 3,87-3,94 (5 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 21,36 (CH₂), 29,79 (CH₃), 31,16 (CH₂), 35,62 (CH₂), 37,58 (CH₂), 37,84 (CH₂), 42,08 (CH₂), 42,86 (CH₂), 45,11 (C), 46,45 (CH₂), 64,09 (CH₂), 64,19 (CH₂), 66,36 (CH₂), 70,05 (C), 81,95 (CH), 109,34 (C)

IR (film): 3433 (br. s), 2929 (s), 2865 (m), 1446 (w), 1363 (m), 1166 (m), 1089 (m), 942 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 298 (4), 283 (2), 255 (16), 237 (1), 195 (32), 179 (7), 169 (12), 153 (32), 133 (11), 113 (17), 99 (76), 79 (21), 59 (100), 43 (79)

Synthese van IV.7



Aan een oplossing van 365 mg (1 eq.; 1,22 mmol) van het alcohol in 5 ml water en 9,5 ml aceton wordt een spatelpunt p -TSOH gevoegd. Na 43 uur roeren bij kamertemperatuur worden de solventen ingedampd. Het water wordt verwijderd door middel van azeotrope destillatie met toluen. Vervolgens wordt 10 ml diëthylether toegevoegd. De oplossing wordt afgefiltreerd over silica. Na het indampen van het solvent wordt het filtraat onmiddellijk gezuiverd door middel van HPLC (eluens: 1/1 iso-octaan/ethylacetaat). Er wordt 259 mg (83%) van het keton als heldere vloeistof bekomen.

Keton **IV.7a**: 82%

Brutoformule: $C_{15}H_{26}O_3$ **MG:** 254,37 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,28

$[\alpha]_D$: $-4,6^\circ$ ($c = 1$ in $CHCl_3$)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (6 H, s), 1,43 (1 H, tt, $J = 5,13; 7,83$), 1,57 (1 H, dd, $J = 3,9; 13,5$), 1,61-1,66 (1 H, m), 1,69-1,80 (6 H, m), 1,81-1,92 (3 H, m), 2,20 (2 H, s), 2,28 (2 H, t, $J = 6,1$), 2,72 (1 H, s), 3,61 (2 H, m), 3,92 (1 H, m)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 23,68 (CH_2), 29,27 (CH_3), 29,34 (CH_3), 31,00 (CH_2), 35,96 (CH_2), 37,75 (CH_2), 41,14 (CH_2), 41,39 (CH_2), 44,66 (CH_2), 46,35 (C), 53,89 (CH_2), 66,42 (C), 70,61 (CH_2), 81,31 (CH), 211,54 (C)

IR (film): 3458 (br. s), 2940 (s), 2871 (m), 1709 (s), 1445 (m), 1362 (m), 1312 (w), 1286 (w), 1227 (w), 1154 (m), 1089 (m), 939 (w), 888 (w), 810 (w), 727 (w), 513 (w) cm^{-1}

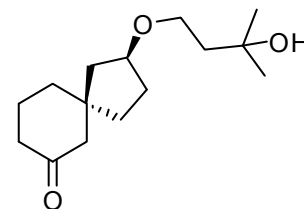
MS (m/z): 254 (3), 239 (2), 211 (3), 169 (3), 167 (8), 151 (32), 133 (29), 125 (13), 109 (13), 107 (13), 93 (23), 79 (34), 67 (31), 59 (100), 43 (94)

Keton **IV.7b**: 89%

Brutoformule: C₁₅H₂₆O₃ **MG:** 254,37 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,26

[α]_D: -4,77° (c= 0,88 in CHCl₃)



IV.7b

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,22 (6 H, s), 1,43-1,49 (1 H, m), 1,55 (1 H, dd, J= 4,1; 13,9), 1,58-1,66 (3 H, m), 1,70-1,78 (4 H, m), 1,81-1,86 (2 H, m), 1,87-1,94 (1 H, m), 2,27 (2 H, t, J= 6,9), 2,35 (2 H, s), 3,28 (1 H, s), 3,59 (2 H, m), 3,92 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 23,46 (CH₂), 29,35 (CH₃), 29,43 (CH₃), 31,32 (CH₂), 35,99 (CH₂), 37,26 (CH₂), 41,10 (CH₂), 41,51 (CH₂), 44,24 (CH₂), 46,25 (C), 54,18 (CH₂), 66,26 (C), 70,51 (CH₂), 81,28 (CH), 211,42 (C)

IR (film): 3476 (br. s), 2938 (s), 2871 (m), 1706 (s), 1444 (w), 1362 (m), 1312 (w), 1287 (w), 1227 (m), 1155 (m), 1090 (m), 939 (w), 886 (w), 512 (w) cm⁻¹

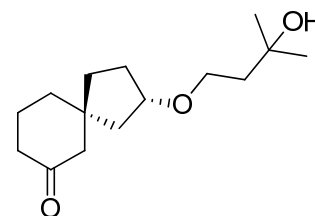
MS (m/z): 254 (1), 239 (1), 196 (3), 169 (6), 151 (20), 139 (8), 133 (16), 125 (8), 110 (12), 93 (21), 81 (25), 79 (28), 59 (100), 55 (54), 43 (82)

Keton **ent-IV.7a**: 74%

Brutoformule: C₁₅H₂₆O₃ **MG:** 254,37 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,28

[α]_D: 6,3° (c= 0,995 in CHCl₃)



ent-IV.7a

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,22 (6 H, s), 1,43 (1 H, tt, J= 5,3; 7,9), 1,56 (1 H, dd, J= 4,0; 13,9), 1,60-1,66 (1 H, m), 1,70-1,78 (6 H, m), 1,82-1,89 (3 H, m), 2,20 (2 H, s), 2,27 (2 H, t, J= 6,4), 2,47 (1 H, s), 3,60 (2 H, m), 3,91 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 23,66 (CH₂), 29,26 (CH₃), 29,33 (CH₃), 30,99 (CH₂), 35,95 (CH₂), 37,74 (CH₂), 41,12 (CH₂), 41,41 (CH₂), 44,65 (CH₂), 46,33 (C), 53,87 (CH₂), 66,40 (C), 70,58 (CH₂), 81,29 (CH), 211,50 (C)

IR (film): 3470 (br. s), 2940 (s), 2871 (m), 2360 (w), 1707 (s), 1462 (w), 1444 (w), 1426 (w), 1360 (m), 1312 (w), 1285 (w), 1228 (w), 1156 (m), 1089 (m), 940 (w), 514 (w) cm⁻¹

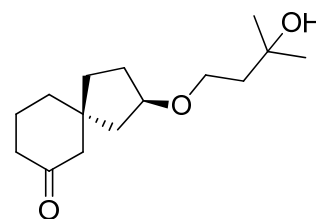
MS (m/z): 254 (18), 240 (3), 239 (11), 211 (11), 196 (3), 182 (1), 170 (7), 167 (36), 151 (95), 139 (20), 133 (58), 111 (16), 109 (29), 93 (42), 81 (46), 70 (70), 59 (93), 43 (100)

Keton **ent-IV.7b**: 92%

Brutoformule: C₁₅H₂₆O₃ **MG:** 254,37 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/EtOAc): 0,26

[α]_D: 11,8° (c= 0,895 in CHCl₃)



ent-IV.7b

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,23 (6 H, s), 1,44-1,49 (1 H, m), 1,55 (1 H, dd, J= 4,2; 13,9), 1,59-1,64 (3 H, m), 1,69-1,76 (4 H, m), 1,81-1,86 (2 H, m), 1,86-1,94 (1 H, m), 2,27 (2 H, t, J= 7,0), 2,35 (2 H, s), 3,29 (1 H, s), 3,59 (2 H, m), 3,92 (1 H, m)

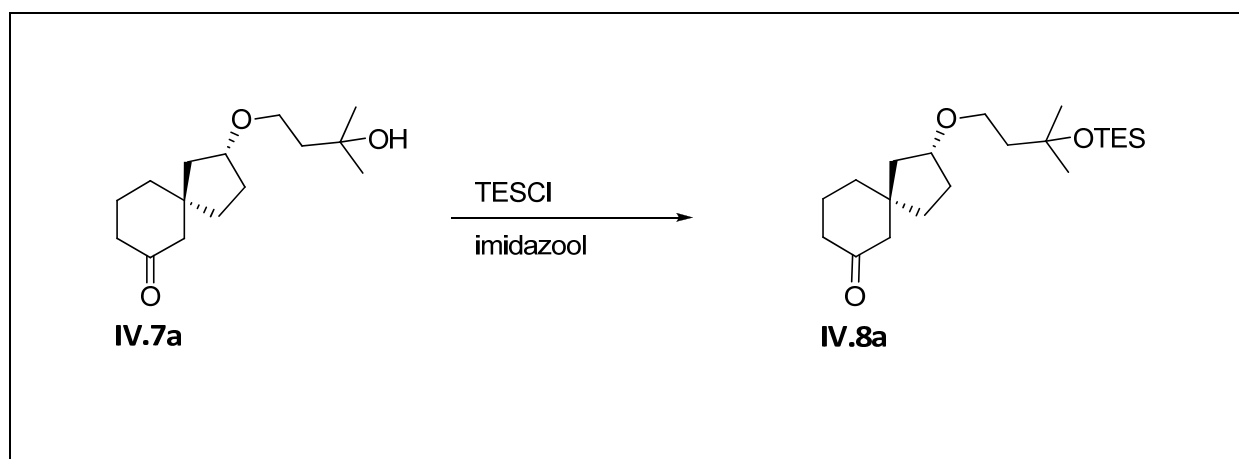
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 23,46 (CH₂), 29,34 (CH₃), 29,42 (CH₃), 31,31 (CH₂), 35,99 (CH₂), 37,26 (CH₂), 41,10 (CH₂), 41,49 (CH₂), 44,23 (CH₂), 46,25 (C), 54,17 (CH₂), 66,62 (C), 70,52 (CH₂), 81,28 (CH), 211,44 (C)

IR (film): 3458 (br. s), 2938 (s), 2864 (m), 1705 (s), 1445 (w), 1361 (w), 1312 (w), 1283 (w), 1227 (m), 1158 (m), 1091 (m), 941 (w), 884 (w), 512 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 256 (6), 255 (5), 239 (7), 221 (1), 211 (4), 196 (15), 181 (1), 169 (40), 151 (68), 139 (26), 133 (51), 123 (20), 110 (35), 93 (43), 81 (48), 67 (45), 59 (94), 43 (100), 41 (82)

CH-analyse: berekend: C= 70,83, H= 10,30; gevonden: C= 71,74, H= 10,70

Synthese van IV.8



Aan een oplossing van 2,13 g imidazool (40 eq.; 31,45 mmol) in 10,7 ml droge dichloormethaan wordt 1,18 g TESCI (10 eq.; 7,86 mmol) toegevoegd. Vervolgens wordt de alcohol (200 mg; 1 eq.; 0,786 mmol) in 3,6 ml droge dichloormethaan toegevoegd. Na 1,5 uur roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 8/2 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 270 mg (93%) als heldere vloeistof bekomen.

Keton **IV.8a**: 93%

Brutoformule: C₂₁H₄₀O₃ **MG:** 368,63 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,66

[α]_D: -0,7° (c= 1,00 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,56 (6 H, q, J= 7,9), 0,94 (9 H, t, J= 8,2), 1,21 (6 H, s), 1,42 (1 H, tt, J= 5,4; 7,6), 1,53 (1 H, dd, J= 4,7; 13,6), 1,62-1,68 (1 H, m), 1,70 (3 H, t, J= 7,3), 1,73-1,77 (2 H, m), 1,84-1,89 (3 H, m), 2,21 (2 H, s), 2,28 (2 H, t, J= 6,9), 3,46 (2 H, m), 3,90 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 6,78 (CH₂), 7,12 (CH₃), 23,67 (CH₂), 30,39 (CH₃), 30,44 (CH₃), 31,12 (CH₂), 35,99 (CH₂), 37,75 (CH₂), 41,21 (CH₂), 44,55 (CH₂), 44,59 (CH₂), 46,32 (C), 53,93 (CH₂), 65,67 (CH₂), 72,49 (C), 80,41 (CH), 211,76 (C)

IR (film): 2953 (s), 2875 (s), 1715 (s), 1459 (w), 1420 (w), 1385 (w), 1361 (w), 1314 (w), 1290 (w), 1225 (m), 1160 (m), 1053 (m), 1036 (m), 1018 (m), 794 (w), 743 (m), 723 (m)

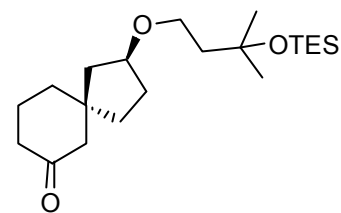
MS (m/z): 340 (11), 310 (1), 265 (1), 253 (15), 236 (7), 189 (67), 161 (69), 151 (23), 133 (43), 103 (46), 75 (100), 55 (83), 41 (39)

Keton **IV.8b**: 91%

Brutoformule: C₂₁H₄₀O₃ **MG:** 368,63 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,66

[α]_D: -3,60 (c= 1,00 in CHCl₃)



IV.8b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,56 (6 H, q, J= 7,9), 0,94 (9 H, t, J= 7,9), 1,22 (6 H, s), 1,41-1,47 (1 H, m), 1,52 (1 H, dd, J= 4,4; 13,6), 1,62 (3 H, m), 1,67-1,76 (4 H, m), 1,82-1,92 (3 H, m), 2,28 (2 H, t, J= 6,6), 2,37 (2 H, s), 3,42-3,50 (2 H, m), 3,89 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 5,73 (CH₂), 6,08 (CH₃), 22,39 (CH₂), 29,35 (CH₃), 29,40 (CH₃), 30,26 (CH₂), 34,69 (CH₂), 36,22 (CH₂), 40,09 (CH₂), 43,46 (CH₂), 43,79 (CH₂), 45,06 (C), 53,24 (CH₂), 64,61 (CH₂), 71,49 (C), 79,49 (CH), 210,72 (C)

IR (film): 2954 (s), 2875 (s), 1714 (s), 1459 (m), 1409 (w), 1364 (m), 1261 (m), 1225 (m), 1160 (s), 1089 (s), 1053 (s), 1033 (s), 1012 (s), 795 (m), 742 (m), 722 (m) cm⁻¹

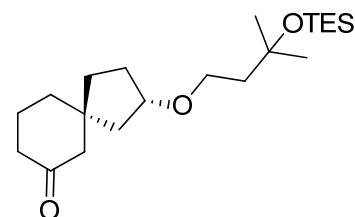
MS (m/z): 369 (1), 339 (73), 310 (2), 283 (6), 253 (74), 236 (3), 211 (2), 189 (54), 133 (48), 173 (24), 161 (65), 151 (31), 133 (35), 115 (25), 103 (39), 75 (100), 67 (32), 55 (69)

Keton **ent-IV.8a**: 93%

Brutoformule: C₂₁H₄₀O₃ **MG:** 368,63 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,66

[α]_D: 1,39° (c= 1,01 in CHCl₃)



ent-IV.8a

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,56 (6 H, q, J= 7,9), 0,93 (9 H, t, J= 8,2), 1,21 (6 H, s), 1,41 (1 H, tt, J= 5,0; 7,5), 1,53 (1 H, dd, J= 4,8; 13,6), 1,62-1,68 (1 H, m), 1,70 (3 H, t, J= 7,2), 1,72-1,78 (3 H, m), 1,83-1,90 (3 H, m), 2,21 (2 H, s), 2,28 (2 H, t, J= 6,2), 3,46 (2 H, m), 3,90 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 6,77 (CH₂), 7,11 (CH₃), 23,67 (CH₂), 30,38 (CH₃), 30,43 (CH₃), 31,11 (CH₂), 35,97 (CH₂), 37,74 (CH₂), 41,20 (CH₂), 44,54 (CH₂), 44,57 (CH₂), 46,31 (C), 53,92 (CH₂), 65,66 (CH₂), 72,48 (C), 80,40 (CH), 211,79 (C)

IR (film): 2954 (s), 2875 (s), 1715 (m), 1458 (w), 1364 (w), 1226 (m), 1051 (s), 1036 (s), 1010 (m), 735 (s), 723 (s) cm⁻¹

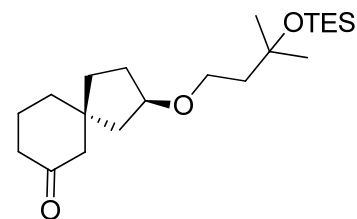
MS (m/z): 339 (55), 310 (3), 283 (7), 265 (5), 253 (62), 224 (2), 189 (100), 173 (47), 161 (83), 133 (38), 103 (55), 75 (87), 55 (76), 41 (50)

Keton **ent-IV.8b**: 79%

Brutoformule: C₂₁H₄₀O₃ **MG:** 368,63 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,66

[α]_D: 5,48° (c= 0,99 in CHCl₃)



ent-IV.8b

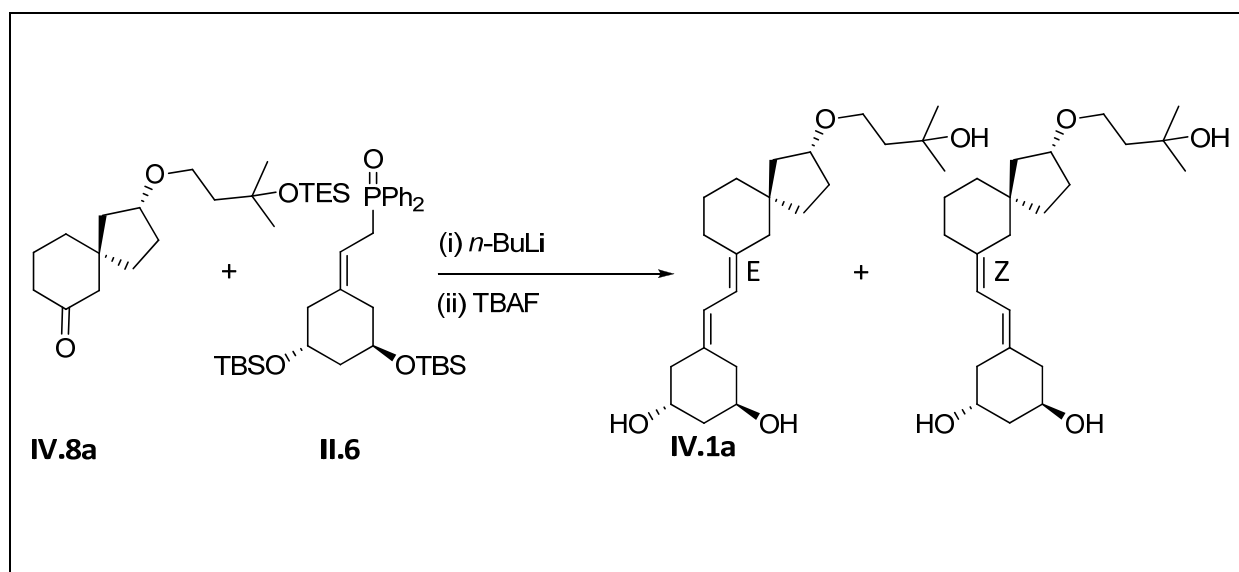
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,56 (6 H, q, J= 8,0), 0,93 (9 H, t, J= 7,9), 1,21 (6 H, s), 1,41-1,46 (1 H, m), 1,52 (1 H, dd, J= 4,6; 13,6), 1,61 (3 H, m), 1,66-1,76 (4 H, m), 1,82-1,92 (3 H, m), 2,27 (2 H, t, J= 6,4), 2,36 (2 H, s), 3,42-3,50 (2 H, m), 3,88 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 6,77 (CH₂), 7,11 (CH₃), 23,67 (CH₂), 30,38 (CH₃), 30,43 (CH₃), 31,11 (CH₂), 35,97 (CH₂), 37,74 (CH₂), 41,20 (CH₂), 44,54 (CH₂), 44,57 (CH₂), 46,31 (C), 53,92 (CH₂), 65,66 (CH₂), 72,48 (C), 80,40 (CH), 211,79 (C)

IR (film): 2954 (s), 2876 (s), 1712 (s), 1459 (w), 1416 (w), 1382 (w), 1364 (w), 1312 (w), 1226 (m), 1161 (m), 1035 (m), 1018 (m), 850 (w), 724 (s) cm⁻¹

MS (m/z): 339 (13), 310 (2), 281 (2), 265 (2), 253 (16), 189 (100), 173 (36), 161 (95), 133 (48), 103 (38), 75 (87), 55 (72), 41 (39)

Synthese van IV.1



Aan een oplossing van 611 mg van het A-ring fosfineoxide (3,95 eq.; 1,07 mmol) in 12 ml droge THF wordt 0,378 ml *n*-BuLi (3,5 eq.; 2,5 M in hexaan) bij -78°C druppelsgewijs toegevoegd. De gevormde donkerrode oplossing wordt bij -78°C voor 1 uur geroerd en een oplossing van 100 mg van het keton in 4 ml THF wordt toegedruppeld. Er wordt 1 uur geroerd bij -78°C, waarna het wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. Er wordt nog even geroerd aan de lucht tot de rode kleur verdwijnt. Het ruw mengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Het bekomen product wordt onmiddellijk in de volgende stap ingezet. Het wordt opgelost in 6,40 ml THF en 3,40 ml TBAF (1 M in THF) wordt toegevoegd. Na 12 uur roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en HPLC (eluens: 2/8 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 90 mg (87%) als heldere vloeistof bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 75/25 in het voordeel van het E-isomeer. Het E- en Z-isomeer kan zuiver worden verkregen via HPLC (eluens: 8/2 dichloormethaan/acetone).

Analoog **IV.1a**: E-isomeer: 65%

Brutoformule: C₂₃H₃₈O₄ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,15

[α]_D: 41,67° (c= 0,96 in CHCl₃)

λ_{\max} : 252 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,23 (6 H, s), 1,39-1,54 (6 H, m), 1,70-1,74 (4 H, m), 1,81-1,92 (3 H, m), 1,96 (2 H, s), 2,17-2,20 (7 H, m), 2,31 (1 H, dd, J= 13,2; 7,3), 2,49 (1 H, dd, J= 12,8; 2,2), 2,64 (1 H, dd, J= 9,7; 2,2), 3,61 (2 H, m), 3,90 (1 H, m), 4,09 (2 H, m), 5,93 (1 H, d, J= 11,2), 6,24 (1 H, d, J= 11,2)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,59 (CH₂), 28,74 (CH₂), 29,42 (CH₃), 29,51 (CH₃), 31,20 (CH₂), 35,87 (CH₂), 37,17 (CH₂), 39,77 (CH₂), 41,56 (CH₂), 42,49 (CH₂), 44,48 (C), 44,64 (CH₂), 45,16 (CH₂), 50,07 (CH₂), 66,67 (CH₂), 67,67 (CH), 67,88 (CH), 71,07 (C), 82,09 (CH), 119,11 (CH), 124,49 (CH), 132,51 (C), 142,11 (C)

IR (film): 3364 (br. s), 2928 (s), 2886 (m), 1442 (m), 1358 (m), 1211 (w), 1157 (w), 1088 (m), 1049 (m), 977 (w), 935 (m), 911 (w), 862 (w), 808 (w), 731 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 378 (1), 360 (6), 342 (2), 306 (1), 274 (2), 256 (2), 238 (2), 215 (2), 201 (4), 179 (4), 159 (5), 131 (9), 117 (9), 91 (3), 79 (23), 59 (100), 43 (59)

Analoog **IV.1a:** Z-isomeer: 22%

Brutoformule: C₂₃H₃₈O₄ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,15

[α]_D: 2,18° (c= 0,55 in CHCl₃)

λ_{\max} : 252 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,16 (6 H, s), 1,36 (2 H, dd, J= 13,3; 5,1), 1,44-1,51 (6 H, m), 1,63-1,66 (5 H, m), 1,75-1,85 (4 H, m), 2,03-2,04 (2 H, m), 2,10-2,13 (2 H, m), 2,23 (1 H, dd, J= 13,2; 7,6), 2,41 (1 H, dd, J= 12,9; 3,1), 2,58 (1 H, dd, J= 12,9; 3,2), 3,41 (1 H, q, J= 7), 3,55 (2 H, m), 3,87 (1 H, m), 4,02 (2 H, m), 6,02 (1 H, d, J= 11), 6,09 (1 H, d, J= 11,3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,46 (CH₂), 29,26 (CH₃), 29,34 (CH₃), 31,13 (CH₂), 35,77 (CH₂), 37,03 (CH₂), 37,13 (CH₂), 39,61 (CH₂), 41,07 (CH₂), 41,31 (CH₂), 42,19 (CH₂), 44,28 (C), 44,44 (CH₂), 44,94 (CH₂), 66,29 (CH₂), 67,27 (CH), 67,48 (CH), 70,64 (C), 81,61 (CH), 118,55 (CH), 123,49 (CH), 131,39 (C), 141,45 (C)

IR (film): 3392 (br. s), 2926 (s), 2873 (m), 1736 (w), 1712 (w), 1654 (w), 1613 (w), 1561 (w), 1437 (w), 1356 (w), 1210 (w), 1152 (w), 1088 (m), 1048 (m), 977 (m), 936 (w), 901 (w), 872 (w), 812 (w), 735 (w), 697 (w), 673 (w), 644 (w), 621 (w), 597 (w), 574 (w), 551 (w), 533 (w), 486 (w), 450 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 377 (<1), 376 (<1), 360 (2), 342 (1), 306 (1), 291 (1), 290 (2), 274 (1), 273 (1), 263 (1), 254 (1), 239 (1), 238 (3), 209 (2), 176 (6), 177 (11), 133 (18), 105 (24), 91 (54), 59 (92), 43 (100)

Analoog **IV.1b**: E-isomeer: 56%

Brutoformule: C₂₃H₃₈O₄ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,15

[α]_D: 1,47° (c= 0,6 in CHCl₃)

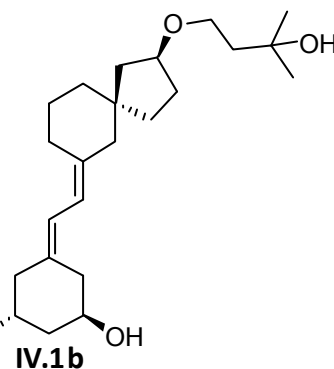
λ_{max}: 252 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,22 (3 H, s), 1,26 (3 H, s), 1,31-1,38 (3 H, m), 1,38 (1 H, t, J= 9,5), 1,44 (1 H, br. s), 1,48-1,58 (4 H, m), 1,62-1,66 (2 H, m), 1,81 (1 H, d, J= 14,5), 1,73-1,85 (2 H, m), 1,88-1,95 (1 H, m), 1,95 (1 H, d, J= 12,3), 2,03 (1 H, d, J= 13,5), 2,09 (1 H, t, J= 11), 2,15 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 13), 2,33 (1 H, d, J= 12,9), 2,56 (1 H, dd, J= 12,6; 4,4), 2,66 (1 H, d, J= 13,8), 2,91 (1 H, dd, J= 13,9; 3,8), 3,46 (1 H, td, J= 9,2; 3,4), 3,72 (1 H, dt, J= 9,5; 4,3), 3,92 (1 H, m), 4,04 (1 H, s), 4,08 (1 H, m), 4,21 (1 H, m), 4,47 (1 H, s), 5,97 (1 H, d, J= 11,7), 6,23 (1 H, d, J= 11,3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,65 (CH₂), 28,16 (CH₃), 28,40 (CH₂), 29,67 (CH₃), 30,45 (CH₂), 35,42 (CH₂), 39,10 (CH₂), 39,48 (CH₂), 40,98 (CH₂), 41,62 (CH₂), 42,85 (CH₂), 45,04 (C), 46,38 (CH₂), 47,97 (CH₂), 66,23 (CH₂), 66,91 (CH), 67,74 (CH), 71,43 (C), 82,39 (CH), 119,84 (CH), 122,64 (CH), 133,46 (C), 139,45 (C)

IR (film): 3376 (br. s), 2925 (s), 2886 (m), 1614 (w), 1470 (w), 1434 (w), 1362 (w), 1221 (w), 1156 (w), 1084 (w), 1049 (m), 978 (w), 942 (w), 912 (w), 806 (w), 734 (m), 639 (w), 550 (w), 515 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 376 (1), 360 (3), 342 (3), 327 (1), 292 (2), 356 (5), 255 (4), 215 (5), 197 (4), 159 (7), 131 (10), 105 (16), 91 (31), 59 (100), 43 (57)



Analoog **IV.1b**: Z-isomeer: 19%

Brutoformule: C₂₃H₃₈O₄ **MG:** 378,55 g/mol

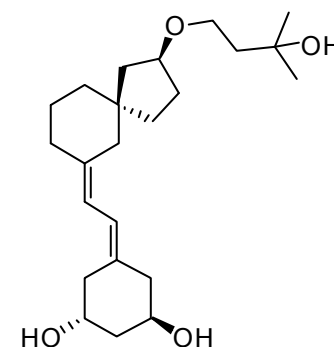
Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,15

[α]_D: 12,5° (c= 0,22 in CHCl₃)

λ_{max}: 252 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,16 (3 H, s), 1,19 (3 H, s), 1,25-1,86 (16 H, m), 1,97 (1 H, dt, J= 12,3; 4,1), 2,06-2,09 (2 H, m), 2,23 (1 H, dd, J= 13,5; 1,6), 2,34 (1 H, d met fijnkoppeling; J= 13,8), 2,53 (1 H, d, J= 12,9), 2,94 (1 H, dd, J= 12,6; 4,1), 3,43 (1 H, td, J= 3,5; 8,8), 3,68 (1 H, m), 3,75 (1 H, br. s), 3,84-3,87 (1 H, m), 4,00 (1 H, m), 4,10 (1 H, m), 4,28 (1 H, br. s), 6,06 (1 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,46 (CH₂), 28,52 (CH₃), 29,55 (CH₃), 30,17 (CH₂), 37,17 (CH₂), 38,05 (CH₂), 38,35 (CH₂), 40,27 (CH₂), 41,02 (CH₂), 41,39 (CH₂), 41,83 (CH₂), 43,36 (CH₂), 43,39 (CH₂), 44,10 (C), 66,14 (CH₂), 66,96 (CH), 67,18 (CH), 71,35 (C), 82,76 (CH), 118,97 (CH), 122,39 (CH), 133,15 (C), 140,07 (C)



IR (film): 3366 (br. s), 2926 (s), 2866 (m), 1434 (w), 1359 (w), 1258 (w), 1211 (w), 1152 (m), 1081 (m), 1052 (m), 975 (m), 940 (m), 910 (m), 875 (s), 804 (s), 727 (s) cm^{-1}

MS (m/z): 375 (3), 335 (3), 318 (3), 295 (3), 256 (5), 246 (3), 205 (3), 192 (4), 159 (5), 147 (6), 105 (14), 84 (45), 59 (100), 49 (99)

Analoog **IV.1c**: E-isomeer: 59%

Brutoformule: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,20

$[\alpha]_D$: 14,4° (c= 1 in CHCl_3)

λ_{max} : 252 nm

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,25 (3 H, s), 1,26 (3 H, s), 1,32-2,21 (22 H, m), 2,40-2,47 (2 H, m), 2,79 (1 H, dd, J= 3,3; 12,9), 3,55-3,59 (1 H, m), 3,66-3,69 (1 H, m), 3,92 (1 H, m), 3,96 (1 H, m), 4,13 (1 H, br. s), 5,98 (1 H, d, J= 11,4), 6,19 (1 H, d, J= 11,2)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 24,78 (CH_2), 28,77 (CH_3), 29,21 (CH_3), 29,57 (CH_2), 31,22 (CH_2), 37,45 (CH_2), 38,16 (CH_2), 39,46 (CH_2), 41,60 (CH_2), 41,95 (CH_2), 43,43 (C), 44,77 (CH_2), 49,82 (CH_2), 66,74 (CH_2), 67,45 (CH), 67,97 (CH), 71,44 (C), 82,58 (CH), 119,68 (CH), 123,88 (CH), 133,29 (C), 141,47 (C)

IR (film): 3384 (br. s), 2930 (s), 2237 (w), 1434 (m), 1361 (m), 1211 (m), 1157 (m), 1086 (m), 1050 (s), 976 (m), 910 (m), 878 (w), 812 (w), 646 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 379 (3), 378 (3), 376 (2), 360 (24), 345 (3), 342 (20), 327 (5), 320 (1), 306 (7), 288 (9), 275 (6), 274 (21), 256 (25), 240 (2), 233 (13), 215 (16), 169 (18), 159 (21), 133 (23), 91 (50), 79 (47), 59 (100)

Analoog **IV.1c**: Z-isomeer: 20%

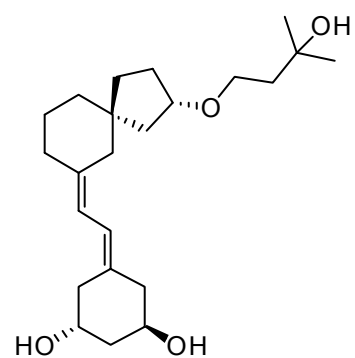
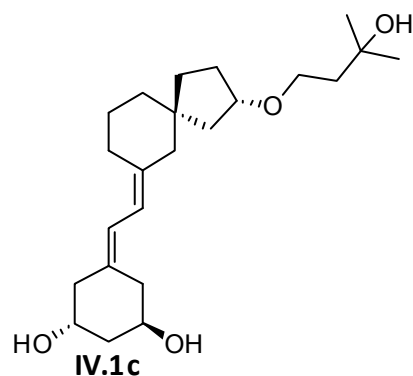
Brutoformule: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,20

$[\alpha]_D$: 19° (c= 1,00 in CHCl_3)

λ_{max} : 252 nm

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,18 (6 H, s), 1,30-1,37 (2 H, m), 1,42-1,52 (8 H, m), 1,62-1,76 (5 H, m), 1,85-1,90 (1 H, m), 2,01-2,03 (2 H, m), 2,12-2,26 (3 H, m), 2,24 (1 H, d, J= 12,9), 2,38 (1 H, dd, J= 3,2; 13,3), 2,62 (1 H, dd, J= 3,8; 13,3), 3,55-3,58 (2 H, m), 3,73 (1 H, m), 3,80 (1 H, m), 3,99 (1 H, m), 4,06 (1 H, m), 6,00 (1 H, d, J= 11), 6,16 (1 H, d, J= 11)



Analoog **IV.1d**: Z-isomeer: 23%

Brutoformule: C₂₃H₃₈O₄ **MG:** 378,55 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,15

[α]_D: 18,5° (c= 0,77 in CHCl₃)

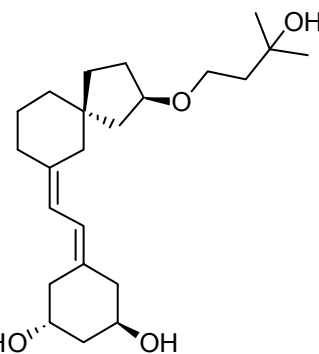
λ_{max}: 252 nm

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): 1,23 (6 H, s), 1,42-1,96 (18 H, m), 2,10 (2 H, m), 2,15-2,21 (1 H, m), 2,32 (1 H, dd, J= 7,4; 13,4), 2,49 (1 H, dd, J= 3,7; 13,0), 2,60-2,63 (1 H, m), 3,58-3,65 (3 H, m), 3,93 (1 H, m), 4,08 (2 H, m), 6,11 (1 H, d, J= 11,2), 6,16 (1 H, d, J= 11,2)

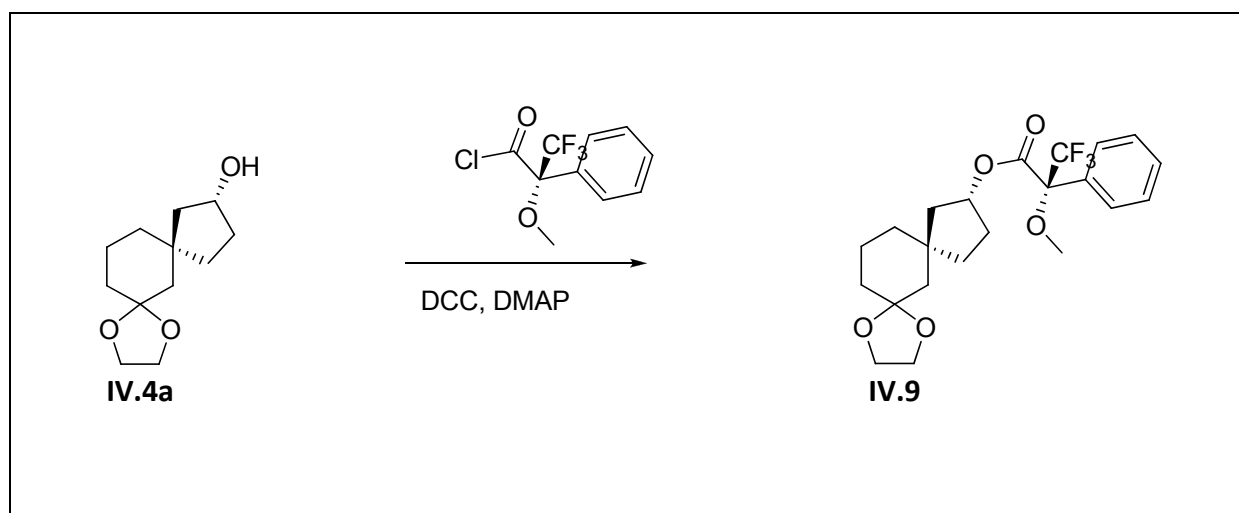
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,43 (CH₂), 29,29 (CH₃), 29,34 (CH₃), 31,18 (CH₂), 35,77 (CH₂), 36,95 (CH₂), 37,13 (CH₂), 39,58 (CH₂), 41,06 (CH₂), 41,36 (CH₂), 42,21 (CH₂), 44,31 (C), 44,50 (CH₂), 45,05 (CH₂), 66,31 (CH₂), 67,30 (CH), 67,51 (CH), 70,63 (C), 81,70 (CH), 118,55 (CH), 123,52 (CH), 131,91 (C), 141,46 (C)

IR (film): 3348 (br. s), 2932 (s), 2861 (m), 1707 (w), 1660 (w), 1625 (w), 1438 (w), 1356 (w), 1298 (w), 1216 (w), 1158 (w), 1089 (m), 1047 (m), 977 (w), 942 (w), 913 (w), 883 (w), 860 (w), 808 (w), 726 (w), 697 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 376 (1), 360 (1), 342 (1), 306 (1), 292 (1), 290 (2), 274 (1), 263 (1), 255 (1), 238 (3), 229 (1), 215 (1), 211 (1), 179 (7), 177 (13), 133 (18), 105 (20), 91 (45), 59 (97), 43 (100)



Synthese van IV.9



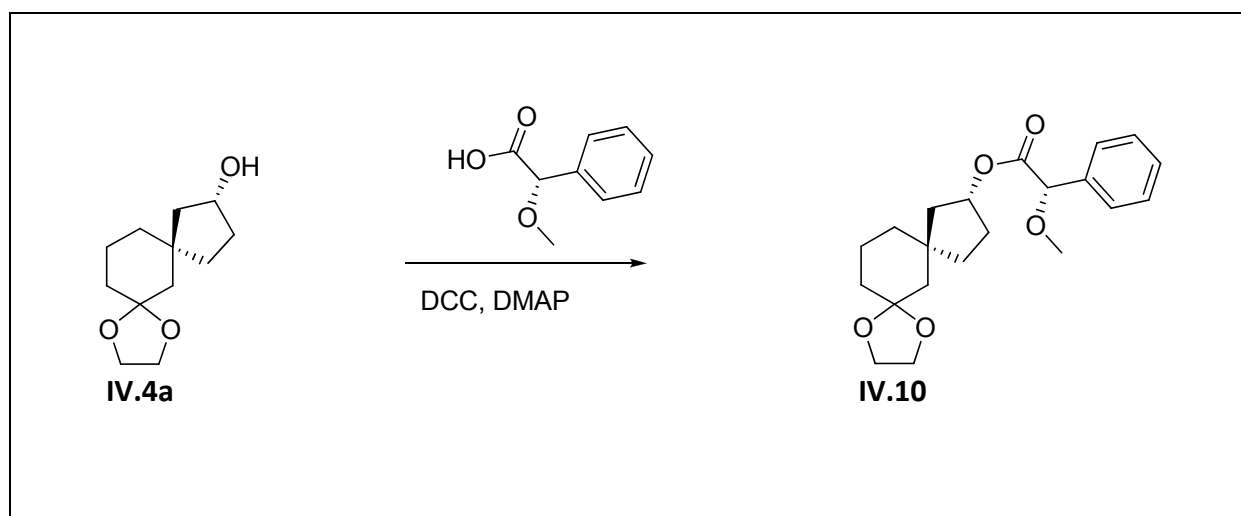
Aan een oplossing van 18 mg van alcohol **IV.4a** (1 eq.; 0,07 mmol) in 0,8 ml dichloormethaan wordt 21,5 mg (S)-(+)-alfa-methoxy-alfa-trifluormethylfenylacetyl chloride (1 eq.; 0,07 mmol) toegevoegd samen met 21 mg *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1,2 eq.; 0,085 mmol) en 4,14 mg 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (0,4 eq., 0,03 mmol). Na 1 uur wordt 1 ml van een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 7/3 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 75/25 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 27 mg (74%) van het ester **IV.9** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5$ **MG:** 428,44 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,56

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,22-1,33 (2 H, m), 1,46-1,52 (6 H, m), 1,56-1,64 (3 H), 1,77-1,88 (1 H, m), 1,97 (1 H, dd, $J=15,1; 7,0$), 2,02-2,15 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,90 (4 H, s), 5,41 (1 H, m), 7,38-7,41 (3 H, m), 7,50-7,53 (2 H, m)

Synthese van IV.10



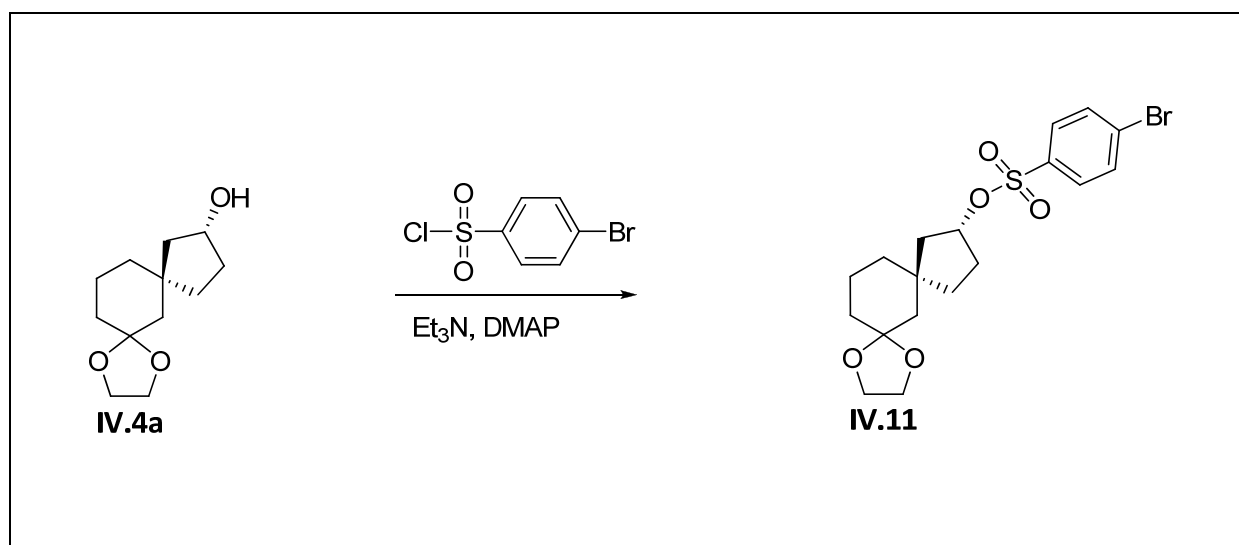
Aan een oplossing van 15 mg van alcohol **IV.4a** (1 eq.; 0,07 mmol) in 0,8 ml dichloormethaan wordt 12 mg (*S*)-(-)-alpha-methoxyphenylazijnzuur (1 eq.; 0,07 mmol) toegevoegd samen met 17,5 mg *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1,2 eq.; 0,085 mmol) en 3,5 mg 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (0,4 eq., 0,03 mmol). Na 40 minuten wordt 1 ml van een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 7/3 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 17 mg (67%) van het ester **IV.10** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ **MG:** 360,44 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,45

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,29-1,35 (2 H, m), 1,42-1,56 (9 H, m), 1,62 (1 H, dd, $J = 14,7; 3,2$), 1,90 (2 H, m), 3,41 (3 H, s), 3,88 (4 H, s), 4,70 (1 H, s), 5,18 (1 H, m), 7,29-7,38 (3 H, m), 7,40-7,43 (2 H, m)

Synthese van IV.11



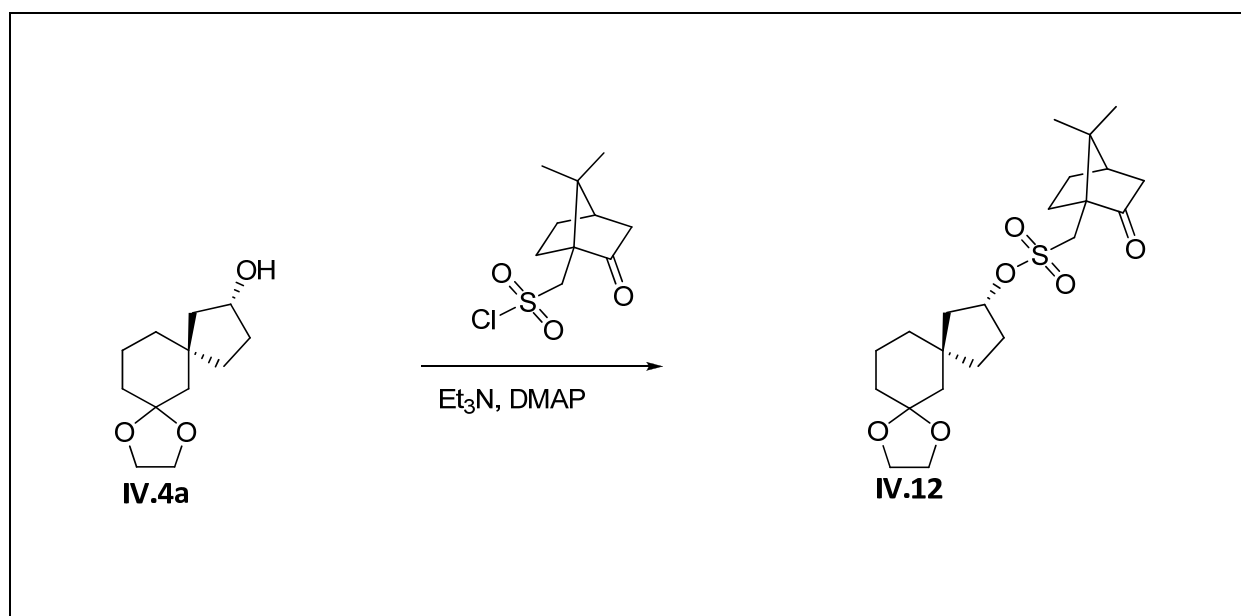
Aan een oplossing van 15 mg van alcohol **IV.4a** (1 eq.; 0,07 mmol) in 1,1 ml dichloormethaan en 20 µl Et₃N wordt 36 mg 4-broombenzeensulfonyl chloride (2 eq.; 0,14 mmol) samen met 8,6 mg DMAP (0,2 eq., 0,015 mmol) bij 0°C toegevoegd. Na 1 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reatiemengsel ingedampt. Vervolgens wordt 1 ml water toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met MTBE en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel over een dun laagje silicagel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel HPLC (eluens: 8/2 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 29 mg (95%) van het bromide **IV.11** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: C₁₈H₂₃BrO₅S **MG:** 431,34 g/mol

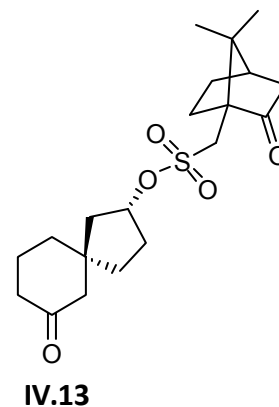
Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,46

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,36-1,51 (2 H, m), 1,49 (2 H, s), 1,55-1,78 (7 H, m), 1,80-2,01 (3 H, m), 3,89 (4 H, m), 4,98 (1 H, m), 7,70 (2 H, d met fijnkoppeling, J= 8,8), 7,77 (2 H, d met fijnkoppeling, J= 8,7)

Synthese van IV.12 en IV.13



Aan een oplossing van 15 mg van alcohol **IV.4a** (1 eq.; 0,07 mmol) in 0,7 ml dichloormethaan en 8,5 mg Et_3N wordt 21,3 mg (1S)-(+)-10-kamfersulfonyl chloride (1,2 eq.; 0,085 mmol) toegevoegd samen met 1,7 mg DMAP (0,2 eq., 0,015 mmol). Na 30 minuten wordt 1 ml van een verzadigde NH_4Cl -oplossing toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 7/3 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 25 mg (83%) van het kamferderivaat **IV.12** als visceuze olie bekomen. Bij een poging om deze olie om te kristalliseren (reflux in CCl_4) ontstaat keton **IV.13**.



IV.12

Brutoformule: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}$ **MG:** 426,57 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,36

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,87 (3 H, s), 1,11 (3 H, s), 1,39-1,74 (12 H, m), 1,84 (1 H, dd, J= 14,8; 3,4), 1,90- 2,14 (6 H, m), 2,38 (1 H, dt, J= 18,6; 4,5), 2,49 (1 H, m), 2,95 (1 H, d, J= 15,1), 3,57 (1 H, d, J= 15,1), 3,89 (4 H, s), 5,16 (1 H, m)

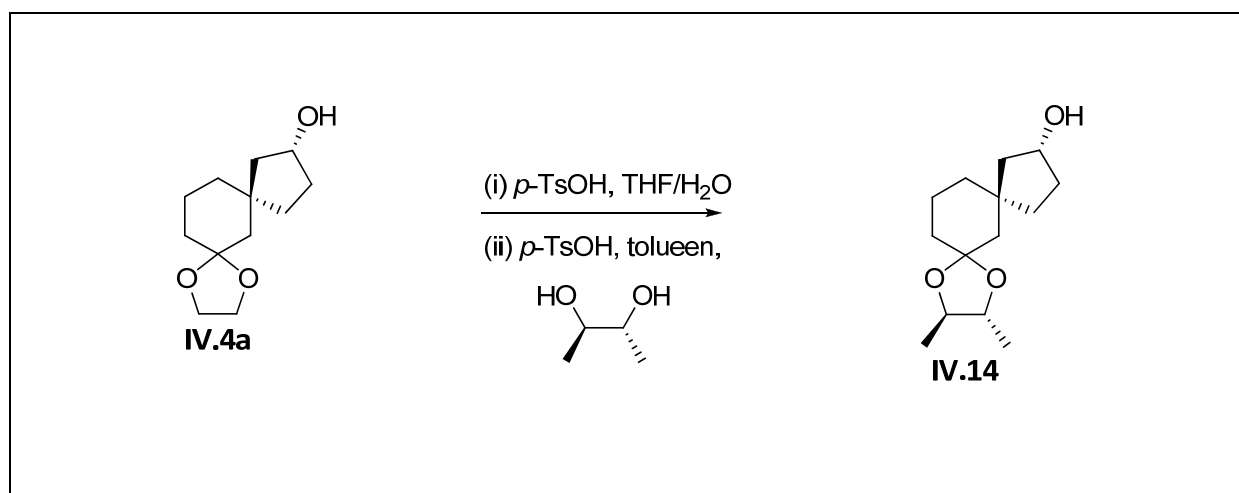
IV.13

Brutoformule: C₂₀H₃₀O₅S **MG:** 382,51 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,27

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,88 (3 H, s), 1,12 (3 H, s), 1,39-1,48 (1 H, m), 1,52 (1 H, m), 1,57-1,60 (1 H, m), 1,61-1,68 (1 H, m), 1,72-1,76 (1 H, m), 1,79-1,93 (6 H, m), 2,01-2,13 (4 H, m), 2,24 (2 H, s), 2,31 (2 H, t, J= 7,1), 2,35-2,53 (2 H, m), 2,97 (1 H, J= 15,1), 3,58 (1 H, J= 15,1), 5,19 (1 H, m)

Synthese van IV.14



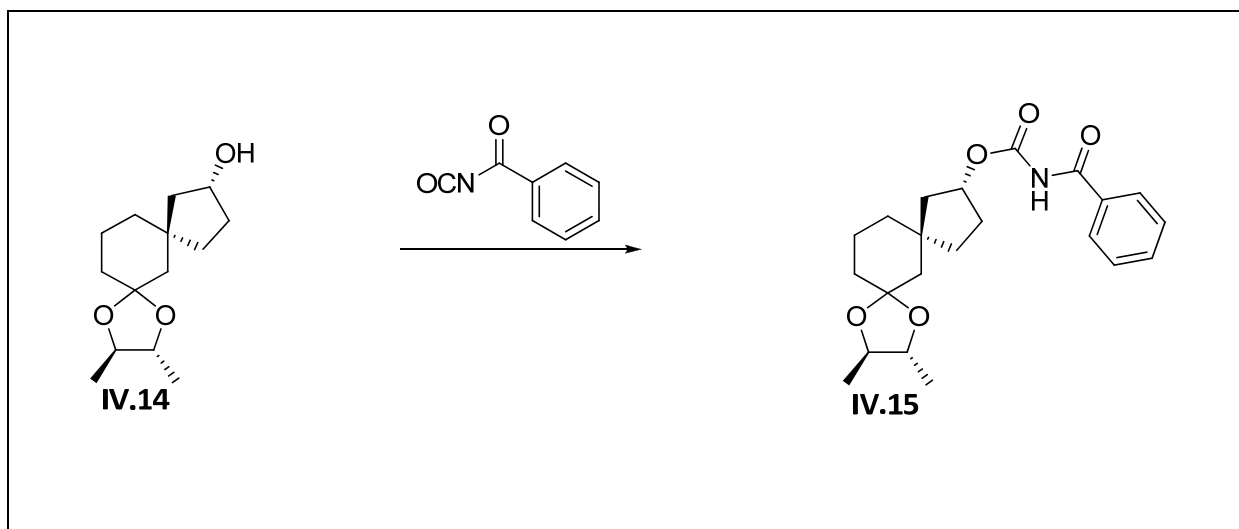
Aan een oplossing van 20 mg van alcohol **IV.4a** (1 eq.; 0,094 mmol) in 2 ml THF en 0,5 ml water wordt een spatelpunt *p*-TsOH toegevoegd. Na 17 uur roeren wordt het reactiemengsel ingedampd. Aan het ruw mengsel wordt 10 ml toluene toegevoegd en 17 mg (2*R*,3*R*)-2,3-butaandiol (2 eq.; 0,19 mmol). Na 4 uur refluxen in een Dean-Stark opstelling wordt 1 ml van verzadigde NaHCO₃-oplossing toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met MTBE en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel over een dun laagje silicagel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel van HPLC (eluens: 8/2 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 20 mg (88%) van het bromide **IV.14** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: C₁₄H₂₄O₃ **MG:** 240,34 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,37

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,22 (6 H, d, J= 5,6), 1,28 (1 H, d, J= 3,77), 1,41 (2 H, dd, J= 13,75, 4,71), 1,47-1,53 (4 H, m), 1,56-1,67 (6 H, m), 1,86-1,97 (1 H, m), 2,06 (1 H, dd, J= 13,7; 6,8), 3,58 (2 H, m), 4,33 (1 H, m)

Synthese van IV.15



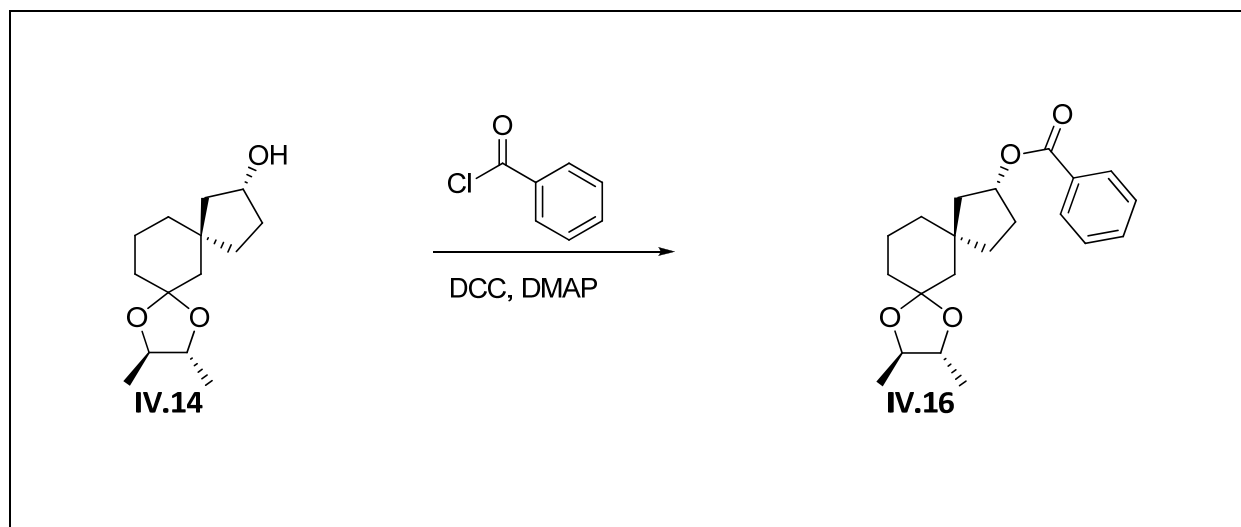
Aan een oplossing van 10 mg van alcohol **IV.14** (2 eq.; 0,047 mmol) in 1 ml dichloormethaan wordt 8,5 mg benzoylisocyanaat (1,1 eq.; 0,052 mmol) toegevoegd. Na 7 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 6/4 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 97/3 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 13 mg (71%) van het acetaal **IV.15** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: C₂₂H₂₉NO₅ **MG:** 387,47 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,44

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,22 (6 H, d, J= 5,27), 1,36-1,48 (2 H, m), 1,54-1,71 (9 H, m), 1,75-1,86 (1 H, m), 2,03-2,16 (2 H, m), 3,58 (2 H, m), 5,25 (1 H, m), 7,47 (2 H, t, J= 7,35), 7,58 (1 H, J= 7,35), 7,81 (2 H, d, 7,35)

Synthese van IV.16



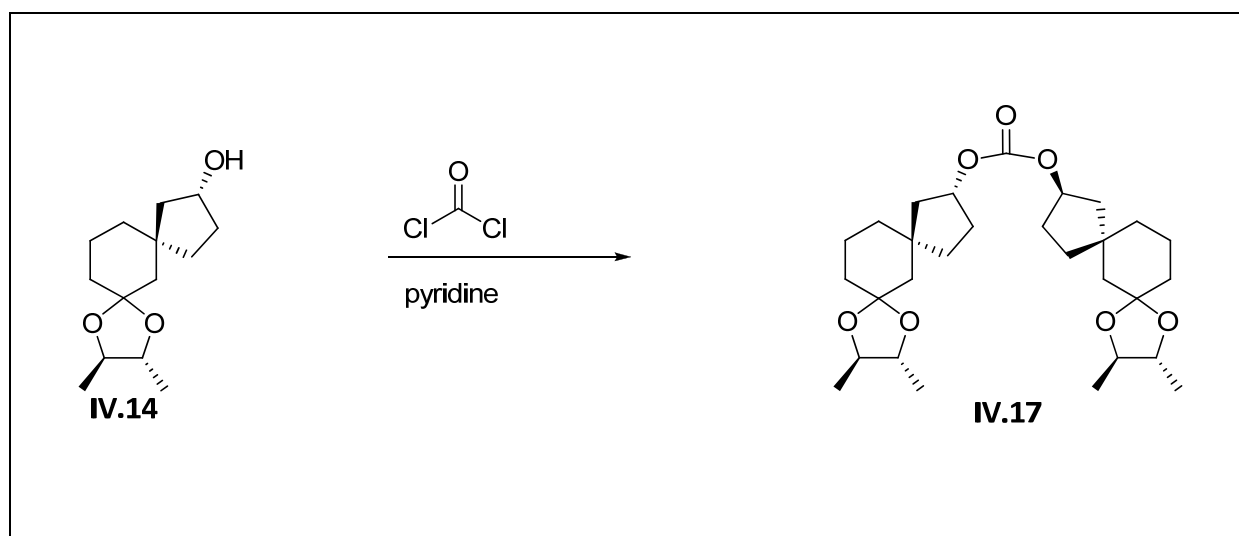
Aan een oplossing van 15 mg van alcohol **IV.14** (1 eq.; 0,07 mmol) in 0,8 ml dichloormethaan wordt 10 mg benzoylchloride (1 eq.; 0,07 mmol) toegevoegd samen met 17,5 mg *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1,2 eq.; 0,085 mmol) en 3,5 mg 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) (0,4 eq., 0,03 mmol). Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur wordt 1 ml van een verzadigde NH₄Cl-oplossing toegevoegd. De waterfase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 95/5 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 12 mg (49%) van het ester **IV.16** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: C₂₁H₂₈O₄ **MG:** 344,44 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,58

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,23 (6 H, d, J= 5,66), 1,47-1,80 (11 H, m), 1,83-1,91 (1 H, m), 2,04-2,20 (2 H, m), 3,60 (2 H, m), 5,41 (1 H, m), 7,40-7,46 (2 H, m), 7,51-7,57 (1 H, m), 8,00-8,08 (2 H, m)

Synthese van IV.17



Aan een oplossing van 15 mg van alcohol **IV.14** (2 eq.; 0,07 mmol) in 1 ml toluen wordt 14 mg pyridine (5 eq.; 0,175 mmol) en een spatelpunt DMAP toegevoegd. Er wordt 0,19 ml van een 20% fosgeenoplossing in toluen (1,1 eq.; 0,039 mmol) toegevoegd bij 0°C. Na 30 minuten roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) wordt 14 mg (78%) van het carbonaat **IV.17** als visceuze olie bekomen.

Brutoformule: $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{O}_7$ **MG:** 506,67 g/mol

Rf (1/1 iso-octaan/ethylacetaat): 0,64

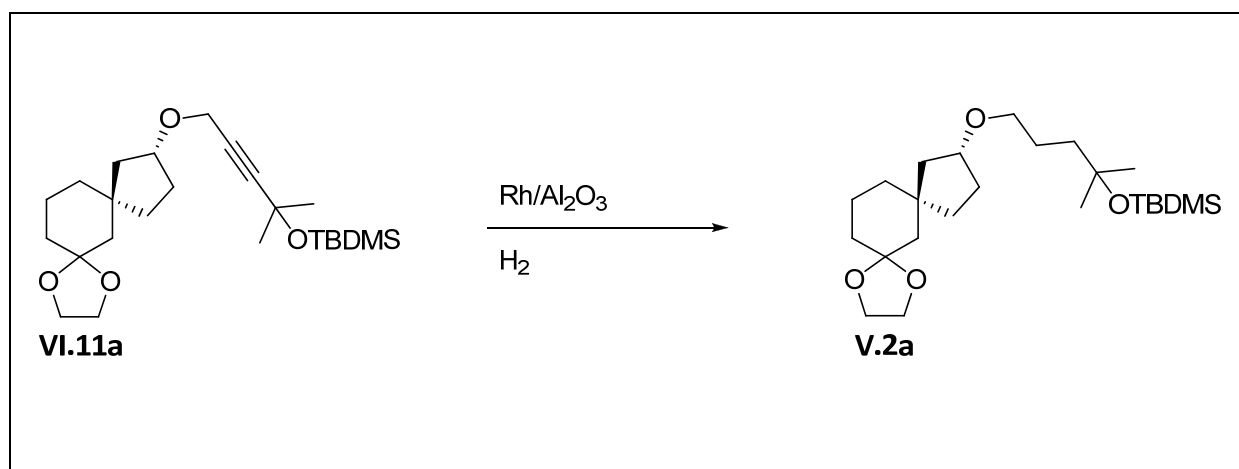
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,22 (12 H, d, $J = 5,46$), 1,38-1,49 (4 H, m), 1,53-1,78 (18 H, m), 1,82-1,93 (2 H, m), 2,02-2,14 (4 H, m), 3,58 (4 H, m), 5,26 (2 H, m)

IR (film): 2966 (w), 2932 (w), 2869 (w), 1773 (s), 1444 (w), 1360 (w), 1375 (w), 1318 (w), 1992 (w), 1267 (w), 1234 (w), 1153 (s), 1111 (m), 1097 (m), 1016 (w), 980 (w), 953 (w), 923 (w), 837 (w), 692 (w)

VIII.5 Experimenteel deel bij hoofdstuk V

Omdat de recepten steeds per twee gelijk zijn, wordt slechts een recept uitgeschreven. De experimentele data van beide producten worden onder het recept uitgeschreven.

Synthese van V.2



Aan een oplossing van 86,3 mg van het ether (1 eq.; 0,204 mmol) in 9,45 ml droge EtOAc (HPLC EtOAc wordt een uur op voorhand gedroogd met moleculaire zeven) wordt 37,8 mg Rh-katalysator op Al₂O₃ toegevoegd. Onder waterstofgasatmosfeer (ballon, 1 atm) wordt 40 minuten geroerd bij kamertemperatuur. Het reactiemengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Men bekomt 85 mg (97%) als heldere vloeistof.

V.2a: 97%

Brutoformule: C₂₄H₄₆O₄Si **MG:** 426,71 g/mol

Rf (9/1 iso-octaan/EtOAc): 0,33

[α]_D: -1,00° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,06 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,18 (6 H, s), 1,39-1,44 (3 H, m), 1,47-1,49 (1 H, m), 1,51 (1 H, m), 1,51 (2 H, s), 1,53-1,66 (9 H, m), 1,83-1,91 (2 H, m), 3,33 (2 H, dt, J= 6,93; 2,52), 3,88 (1 H, m), 3,91 (4 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,03 (CH₃), 18,11 (C), 20,99 (CH₂), 25,08 (CH₂), 25,88 (CH₃), 29,80 (CH₃), 31,34 (CH₂), 34,99 (CH₂), 36,96 (CH₂), 37,82 (CH₂), 41,61 (CH₂), 42,56 (C), 44,71 (CH₂), 45,82 (CH₂), 64,03 (CH₂), 64,06 (CH₂), 69,62 (CH₂), 73,36 (C), 80,65 (CH), 109,51 (C)

IR (film): 2950 (s), 2933 (s), 2856 (m), 2360 (w), 2343 (w), 1472 (w), 1462 (w), 1446 (w), 1381 (w), 1363 (m), 1321 (w), 1252 (m), 1216 (m), 1165 (m), 1099 (m), 1068 (m), 1039 (m), 1006 (w), 946 (w), 834 (m), 793 (w), 772 (m), 688 (w), 663 (w) cm⁻¹

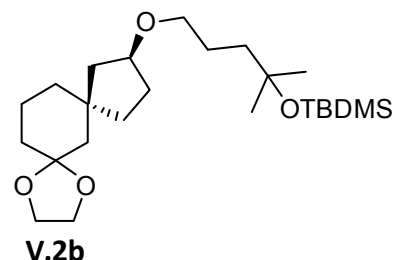
MS (m/z): 383 (1), 294 (1), 266 (2), 251 (1), 238 (3), 225 (1), 213 (3), 195 (84), 173 (32), 133 (56), 115 (11), 75 (100), 73 (46), 41 (19)

V.2b: 90%.

Brutoformule: C₂₄H₄₆O₄Si **MG:** 426,71 g/mol

Rf (9/1 iso-octaan/EtOAc): 0,33

[α]_D: -6,20° (c= 1 in CHCl₃)



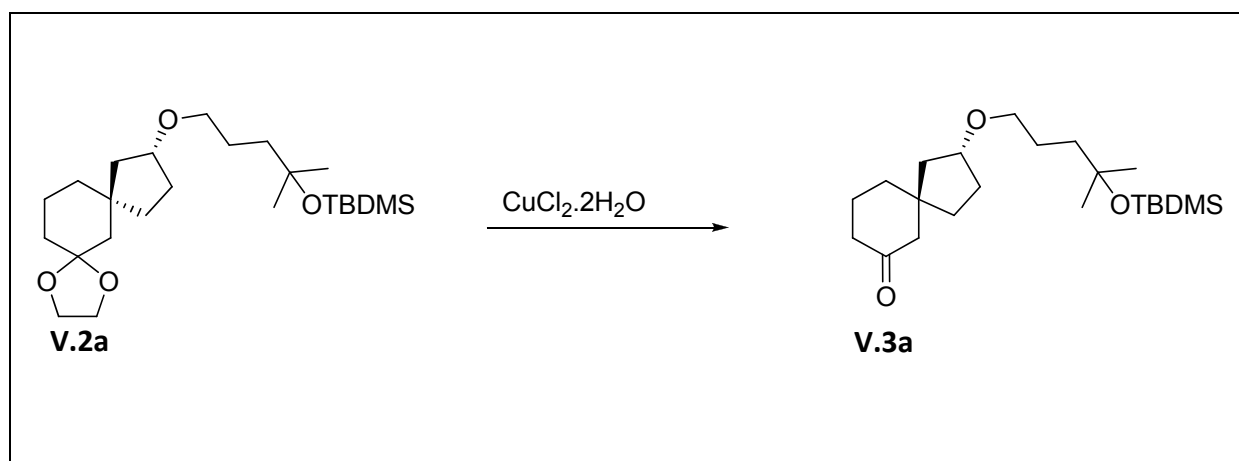
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,06 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,19 (6 H, s), 1,28 (3 H, m), 1,41-1,48 (3 H, m), 1,57-1,72 (10 H, m), 1,77 (1 H, dd, J= 13,55; 6,62), 1,82-1,86 (1 H, m), 3,33 (2 H, dt, J= 8,83; 1,89), 3,88 (1 H, m), 3,91 (4 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -0,01 (CH₃), 20,13 (C), 22,97 (CH₂), 27,09 (CH₂), 27,91 (CH₃), 31,84 (CH₃), 33,05 (CH₂), 37,22 (CH₂), 38,90 (CH₂), 39,26 (CH₂), 43,63 (CH₂), 44,58 (C), 47,06 (CH₂), 47,80 (CH₂), 66,08 (CH₂), 66,10 (CH₂), 71,65 (CH₂), 75,36 (C), 82,60 (CH), 111,46 (C)

IR (film): 2950 (s), 2933 (s), 2857 (m), 1472 (w), 1462 (w), 1446 (w), 1381 (w), 1363 (m), 1322 (w), 1252 (m), 1216 (m), 1159 (m), 1097 (m), 1068 (m), 1039 (m), 1006 (m), 941 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 426 (1), 383 (7), 369 (1), 311 (1), 294 (1), 269 (2), 238 (6), 215 (13), 195 (100), 173 (34), 133 (57), 115 (11), 99 (61), 75 (55), 41 (13)

Synthese van V.3a



Aan een oplossing van 80 mg van het acetaal (1 eq.; 0,197 mmol) in 4,2 ml acetonitrile wordt 64 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ toegevoegd. Na 1 uur roeren wordt het reactiemengsel afgefilterd over silicagel en gezuiverd door middel van HPLC (eluens: 93/7 iso-octaan/ethylacetaat). Men bekomt 54 mg (75%) als heldere vloeistof.

V.3a: 75%

Brutoformule: $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ **MG:** 382,65 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,51

$[\alpha]_D$: $-0,06^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,05 (6 H, s), 0,84 (9 H, s), 1,18 (6 H, s), 1,38-1,43 (3 H, m), 1,54 (1 H, dd, $J = 4,73; 13,56$), 1,57-1,66 (3 H, m), 1,68-1,79 (4 H, m), 1,83-1,90 (3 H, m), 2,21 (2 H, s), 2,28 (2 H, t, $J = 6,62$), 3,31 (2 H, dt, $J = 1,89; 6,62$), 3,90 (1 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -0,00 (CH_3), 20,14 (C), 25,71 (CH_2), 27,05 (CH_2), 27,90 (CH_3), 31,82 (CH_3), 33,19 (CH_2), 38,01 (CH_2), 39,74 (CH_2), 43,24 (CH_2), 43,61 (CH_2), 46,57 (CH_2), 48,34 (C), 55,99 (CH_2), 71,70 (CH_2), 75,33 (C), 82,28 (CH), 213,82 (C)

IR (film): 2954 (s), 2934 (s), 2856 (m), 1715 (s), 1472 (m), 1462 (m), 1440 (w), 1429 (w), 1381 (w), 1364 (m), 1312 (w), 1252 (m), 1218 (m), 1157 (m), 1041 (m), 1037 (s), 1006 (m), 835 (s), 799 (w), 772 (m), 690 (w) cm^{-1}

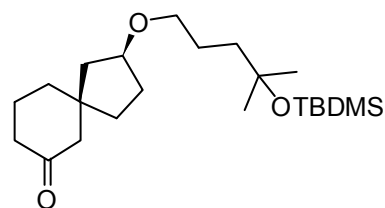
MS (m/z): 367 (1), 325 (4), 225 (6), 199 (2), 173 (29), 133 (53), 115 (12), 75 (100), 55 (43), 41 (28)

V.3b: 79%

Brutoformule: C₂₂H₄₂O₃Si **MG:** 382,65 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,51

[α]_D: -6,5° (c= 1 in CHCl₃)



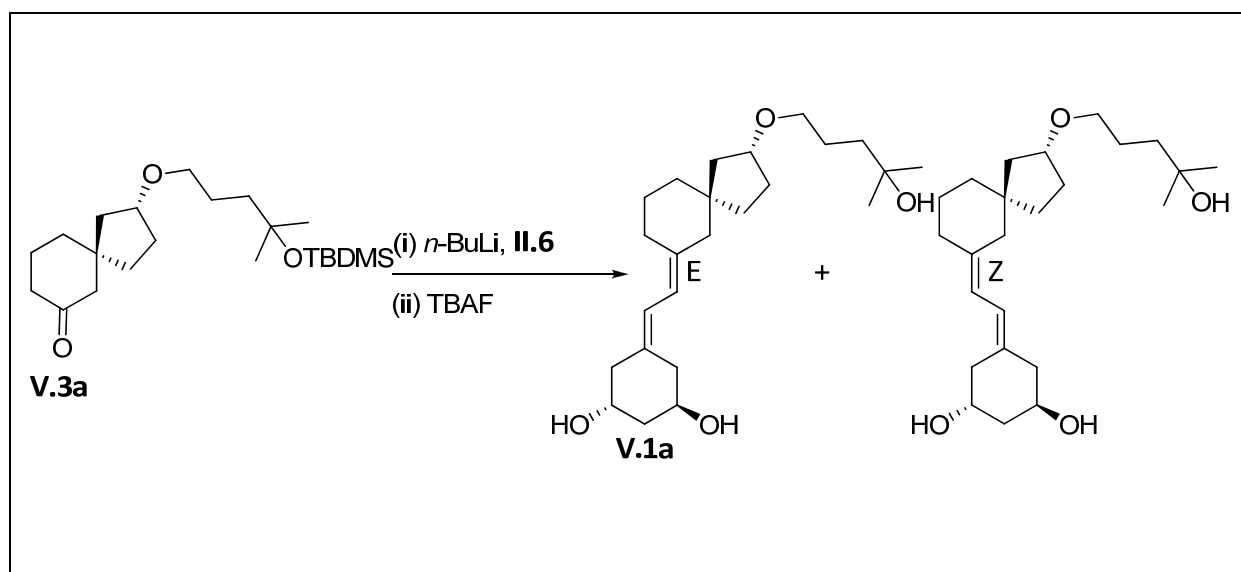
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,06 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,19 (6 H, s), 1,40-1,47 (3 H, m), 1,52 (1 H, dd, J= 4,58; 13,74), 1,58-1,67 (5 H, m), 1,70-1,76 (2 H, m), 1,82-1,92 (3 H, m), 2,28 (2 H, t, J= 6,56, 2,37 (2 H, s), 3,31 (2 H, dt, J= 6,72), 3,89 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,04 (CH₃), 22,06 (C), 23,44 (CH₂), 24,97 (CH₂), 25,89 (CH₃), 29,81 (CH₃), 31,36 (CH₂), 35,81 (CH₂), 37,30 (CH₂), 41,14 (CH₂), 41,58 (CH₂), 44,65 (CH₂), 46,10 (C), 54,27 (CH₂), 69,64 (CH₂), 73,34 (C), 80,36 (CH), 210,35 (C)

IR (film): 2953 (s), 2930 (s), 2853 (m), 1714 (s), 1650 (w), 1557 (w), 1540 (w), 1523 (w), 1509 (w), 1470 (w), 1460 (w), 1429 (w), 1383 (w), 1363 (w), 1310 (w), 1286 (w), 1251 (m), 1220 (m), 1157 (w), 1095 (m), 1069 (m), 1036 (m), 1004 (w), 938 (w), 831 (m), 799 (w), 771 (m), 688 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 367 (3), 325 (22), 265 (5), 225 (100), 207 (2), 194 (4), 173 (46), 151 (23), 133 (44), 115 (13), 105 (9), 83 (48), 75 (67), 55 (37), 41 (18)

Synthese van V.1



Analoog **V.1a**

Aan een oplossing van 159 mg van het A-ring fosfineoxide (3,95 eq.; 0,279 mmol) in 3,12 ml droge THF wordt 0,1 ml *n*-BuLi (3,5 eq.; 2,5 M in hexaan) bij -78°C druppelsgewijs toegevoegd. De gevormde donkerrode oplossing wordt bij -78°C voor 1 uur geroerd en een oplossing van 27 mg van het keton (1 eq.; 0,052 mmol) in 0,95 ml THF wordt toegedruppeld. Er wordt 1 uur geroerd bij -78°C . Daarna wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. Er wordt nog even geroerd aan de lucht tot de rode kleur verdwijnt. Het ruw mengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Het bekomen product wordt onmiddellijk in de volgende stap ingezet. Het wordt opgelost in 2 ml THF en 1,3 ml TBAF (1 M in THF) wordt toegevoegd. Na 24 dagen roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 7/3 dichloormethaan/aceton) en HPLC (eluens: 7/3 dichloormethaan/aceton) wordt 24 mg (85%) van het analoog **VI.1a** bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 7/3 in het voordeel van het E-isomeer. Beide worden zuiver verkregen.

Analoog **V.1a**: E-isomeer: 60%

Brutoformule: C₂₄H₄₀O₄ **MG:** 392,57 g/mol

Rf (7/3 dichloormethaan/acetone): 0,14

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,21 (6 H, s), 1,37 (1 H, dd, J= 13,56; 5,36), 1,39-1,45 (2 H, m), 1,48-1,58 (7 H, m), 1,64-1,70 (3 H, m), 1,74 (1 H, dd, J= 13,24; 6,62), 1,83-1,92 (3 H, m), 1,96 (2 H, s), 2,16-2,27 (3 H, m), 2,31 (1 H, d, J= 13,24; 7,56), 2,49 (1 H, dd, J= 13,24; 3,46), 2,63 (1 H, dd, J= 13,24; 7,56), 3,91 (2 H, m), 3,91 (1 H, m), 4,09 (2 H, m), 5,92 (1 H, d, J= 11,35), 6,24 (1 H, d, J= 11,35)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,41 (CH₂), 24,99 (CH₂), 28,57 (CH₂), 29,35 (CH₃), 29,40 (CH₃), 30,95 (CH₂), 35,61 (CH₂), 36,95 (CH₂), 39,46 (CH₂), 41,31 (CH₂), 42,20 (CH₂), 44,08 (CH₂), 44,12 (C), 44,88 (CH₂), 49,67 (CH₂), 67,24 (CH), 67,46 (CH), 69,60 (CH₂), 70,07 (C), 80,89 (CH), 118,35 (CH), 123,75 (CH), 131,63 (C), 141,31 (C)

IR (film): 3370 (br. s), 2925 (s), 2858 (m), 1625 (w), 1437 (m), 1354 (m), 1300 (w), 1217 (w), 1186 (w), 1153 (w), 1093 (m), 1050 (m), 975 (w), 938 (w), 904 (w), 864 (w), 809 (w), 729 (w), 667 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 392 (1), 375 (3), 374 (7), 356 (3), 274 (3), 256 (4), 238 (3), 215 (3), 193 (5), 178 (9), 159 (8), 142 (24), 121 (20), 91 (42), 83 (52), 55 (88), 43 (100)

Analoog **V.1a**: Z-isomeer: 25%

Brutoformule: C₂₄H₄₀O₄ **MG:** 392,57 g/mol

Rf (7/3 dichloormethaan/acetone): 0,14

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,21 (6 H, s), 1,33-1,43 (2 H, m), 1,48-1,62 (7 H, m), 1,63-1,70 (3 H, m), 1,74 (1 H, dd, J= 13,56; 6,62), 1,84 (1 H, dd, J= 7,88; 3,47), 1,87-1,96 (3 H, m), 2,05-2,14 (4 H, m), 2,18 (1 H, dd, J= 13,25; 6,63), 2,28 (1 H, dd, J= 13,25; 7,57), 2,48 (1 H, dd, J= 3,79; 13,24), 2,65 (1 H, dd, J= 3,47; 13,24), 3,39 (2 H, m), 3,95 (1 H, m), 4,08 (2 H, m), 6,08 (1 H, d, J= 11,04), 6,16 (1 H, d, J= 11,04)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,95 (CH₂), 25,42 (CH₂), 29,34 (CH₃), 29,40 (CH₃), 31,05 (CH₂), 35,75 (CH₂), 37,04 (CH₂), 37,14 (CH₂), 39,35 (CH₂), 40,92 (CH₂), 41,26 (CH₂), 41,31 (C), 42,18 (CH₂), 44,13 (CH₂), 44,92 (CH₂), 67,24 (CH), 67,46 (CH), 69,61 (CH₂), 70,09 (C), 80,93 (CH), 118,25 (CH), 123,50 (CH), 131,86 (C), 141,48 (C)

IR (film): 3364 (br. s), 2956 (m), 2927 (m), 2874 (m), 2360 (w), 2040 (w), 1651 (m), 1633 (m), 1520 (w), 1452 (w), 1446 (w), 1380 (w), 1361 (w), 1220 (w), 1170 (w), 1150 (w), 1092 (m), 1051 (m), 1003 (w), 977 (w), 938 (w), 851 (m), 726 (s), 667 (s) cm⁻¹

MS (m/z): 392 (1), 374 (7), 356 (2), 320 (1), 274 (3), 256 (4), 215 (3), 201 (6), 178 (9), 159 (8), 142 (25), 121 (20), 93 (43), 83 (55), 55 (86), 43 (100)

Analoog **VI.1b**

Aan een oplossing van 159 mg van het A-ring fosfineoxide (3,95 eq.; 0,279 mmol) in 3,12 ml droge THF wordt 0,1 ml *n*-BuLi (3,5 eq.; 2,5 M in hexaan) bij -78°C druppelsgewijs toegevoegd. De gevormde donkerrode oplossing wordt bij -78°C voor 1 uur geroerd en een oplossing van 27 mg van het keton (1 eq.; 0,052 mmol) in 0,95 ml THF wordt toegedruppeld. Er wordt 1 uur geroerd bij -78°C. Daarna wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. Er wordt nog even geroerd aan de lucht tot de rode kleur verdwijnt. Het ruw mengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Het bekomen product wordt onmiddellijk in de volgende stap ingezet. Het wordt opgelost in 2 ml THF en 1,3 ml TBAF (1 M in THF) wordt toegevoegd. Na 24 dagen roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 7/3 dichloormethaan/acetone) en HPLC (eluens: 7/3 dichloormethaan/acetone) wordt 33 mg (91%) van het analoog **VI.1b** bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 7/3 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer wordt zuiver verkregen. Het Z-isomeer blijft met 12% van het E-isomeer gecontamineerd.

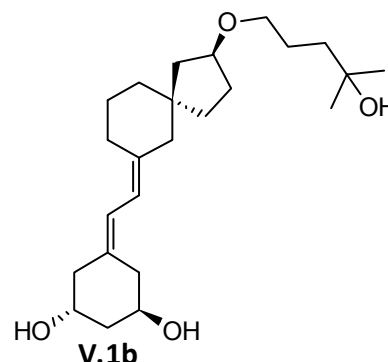
Analoog **VI.1b**: E-isomeer: 64%

Brutoformule: C₂₄H₄₀O₄ **MG:** 392,57 g/mol

Rf (7/3 dichloormethaan/acetone): 0,14

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,23 (3 H, s), 1,24 (3 H, s), 1,35 (1 H, dt, J= 8,20; 12,92), 1,39-1,48 (4 H, m), 1,52 (1 H, s), 1,55-1,76 (8 H, m), 1,79-1,87 (2 H, s), 1,88-1,93 (1 H, m), 2,00-2,08 (2 H, m), 2,14-2,19 (2 H, m), 2,39-2,45 (2 H, m), 2,52 (2 H, dt, J= 3,47; 16,40), 3,08 (1 H, s), 3,38 (2 H, m), 3,89 (1 H, m), 4,10 (2 H, m), 6,01 (1 H, d, J= 11,35), 6,23 (1 H, d, J= 11,35)



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,55 (CH₂), 25,01 (CH₂), 28,54 (CH₂), 29,29 (CH₃), 29,53 (CH₃), 31,11 (CH₂), 36,85 (CH₂), 37,00 (CH₂), 39,48 (CH₂), 41,46 (CH₂), 41,87 (CH₂), 42,74 (CH₂), 44,39 (C), 45,20 (CH₂), 49,84 (CH₂), 66,98 (CH), 67,66 (CH), 69,44 (CH₂), 70,29 (C), 81,61 (CH), 118,92 (CH), 123,37 (CH), 132,13 (C), 140,82 (C)

IR (film): 3364 (br. s), 3034 (w), 2923 (s), 2858 (m), 1620 (w), 1442 (m), 1354 (m), 1326 (w), 1297 (w), 1218 (m), 1168 (w), 1155 (w), 1092 (s), 1049 (s), 977 (m), 938 (w), 905 (w), 863 (w), 809 (w), 732 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 374 (5), 356 (4), 275 (3), 274 (17), 256 (17), 238 (3), 215 (13), 197 (13), 173 (6), 159 (10), 131 (15), 117 (14), 91 (46), 79 (42), 55 (88), 43 (100)

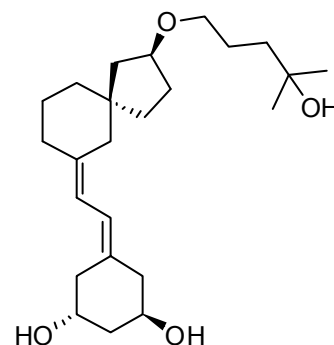
Analoog VI.1b: Z-isomeer: 27%

Brutoformule: C₂₄H₄₀O₄ **MG:** 392,57 g/mol

Rf (7/3 dichloormethaan/acetone): 0,14

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,22 (3 H, s), 1,23 (3 H, s), 1,35 (1 H, dt, J= 7,25; 12,92), 1,40-1,52 (3 H, m), 1,54-1,62 (7 H, m), 1,66-1,69 (1 H, m), 1,71-1,78 (2 H, m), 1,82 (1 H, m), 1,94-1,98 (1 H, m), 2,04-2,19 (4 H, m), 2,23 (1 H, dd, J=3,79; 13,24), 2,38 (1 H, d, J= 13,24), 2,44 (1 H, dd, J= 2,83; 13,24), 2,75 (1 H, dd, J= 3,79; 13,24), 2,99 (1 H, m), 3,39 (2 H, dt, J= 1,89, 5,99), 3,89 (1 H, m), 4,04-4,12 (2 H, m), 6,09 (1 H, d, J= 11,35), 6,24 (1 H, d, J= 11,35)



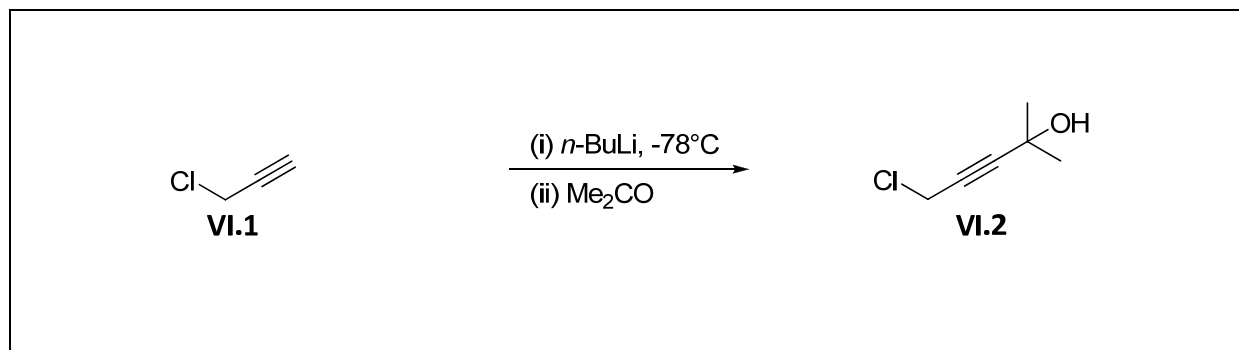
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,08 (CH₂), 25,47 (CH₂), 29,29 (CH₃), 29,49 (CH₃), 31,20 (CH₂), 36,77 (CH₂), 37,13 (CH₂), 37,32 (CH₂), 39,40 (CH₂), 41,25 (CH₂), 41,41 (CH₂), 41,95 (CH₂), 43,54 (CH₂), 44,24 (C), 44,64 (CH₂), 67,25 (CH), 67,28 (CH), 69,47 (CH₂), 70,26 (C), 81,47 (CH), 118,54 (CH), 123,62 (CH), 131,88 (C), 141,21 (C)

IR (film): 3364 (br. s), 2925 (m), 2858 (m), 2360 (w), 2331 (w), 2042 (w), 1651 (m), 1436 (w), 1380 (w), 1361 (m), 1218 (w), 1153 (w), 1091 (m), 1050 (m), 977 (w), 936 (w), 906 (w), 721 (s), 668 (s) cm⁻¹

MS (m/z): 374 (5), 356 (3), 302 (1), 274 (18), 256 (16), 233 (13), 215 (13), 197 (11), 159 (11), 145 (13), 131 (16), 93 (18), 91 (46), 55 (94), 43 (100)

VIII.6 Experimenteel deel bij hoofdstuk VI

Synthese van VI.2



Aan een oplossing van 5 g propargylchloride (1 eq.; 67 mmol) in tetrahydrofuran (150 ml), gekoeld tot -78°C, wordt *n*-BuLi (26,8 ml van een 2,5 M oplossing in hexaan; 1 eq.; 67 mmol) toegedruppeld. Na vijftien minuten roeren wordt 10 ml aceton (2 eq.; 134 mmol) toegevoegd; het geheel wordt 30 minuten geroerd bij -78°C. Tenslotte wordt water toegevoegd, waarna het reactiemengsel wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. De waterfase wordt geëxtraheerd met diëthylether en de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van destillatie (oliepomp) geeft 8 g (90%) van de alcohol als heldere olie.

Brutoformule: C₆H₉ClO **MG:** 132,59 g/mol

Rf (7/3 petroleumether/diëthylether): 0,28

Kookpunt: 80°C (0,04 mmHg)

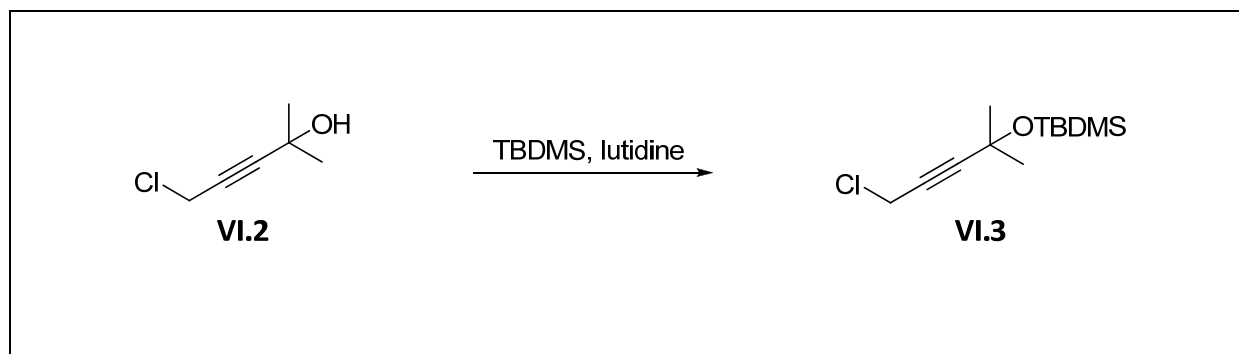
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,56 (6 H, s), 2,23 (1 H, s), 4,19 (2 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 30,40 (CH₂), 31,15 (CH₃), 65,18 (C), 76,99 (C), 91,02 (C)

IR (film): 3362 (br. s), 2984 (s), 2934 (m), 1701 (w), 1459 (w), 1432 (w), 1377 (m), 1365 (m), 1264 (s), 1241 (m), 1167 (s), 1064 (w), 952 (s), 857 (w), 701 (s), 560 (w), 461 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 133 (1), 117 (100), 115 (7), 97 (4), 89 (4), 81 (24), 63 (19), 53 (53), 43 (52)

Synthese van VI.3



Aan een oplossing van 5 g van de alcohol (1 eq.; 38 mmol) in dichloormethaan (66 ml), gekoeld in een ijsbad, wordt achtereenvolgens 10,53 ml 2,6-lutidine (2,4 eq.; 92 mmol) en 9,65 ml *tert*-butyldimethylsilyltriflaat (1,1 eq.; 41,67 mmol) toegedruppeld. Na drie uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel uitgegoten in een 1 M zoutzuuroplossing; de waterige fase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat; het droogmiddel wordt afgefiltreerd en het solvent geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van destillatie resulteert in 8,4 g (90%) van de beschermde alcohol als heldere olie.

Brutoformule: C₁₂H₂₃ClOSi **MG:** 246,85 g/mol

R_f (petroleumether): 0,45

Kookpunt: 40°C (0,05 mmHg)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,16 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,44 (6 H, s), 4,14 (2 H, s)

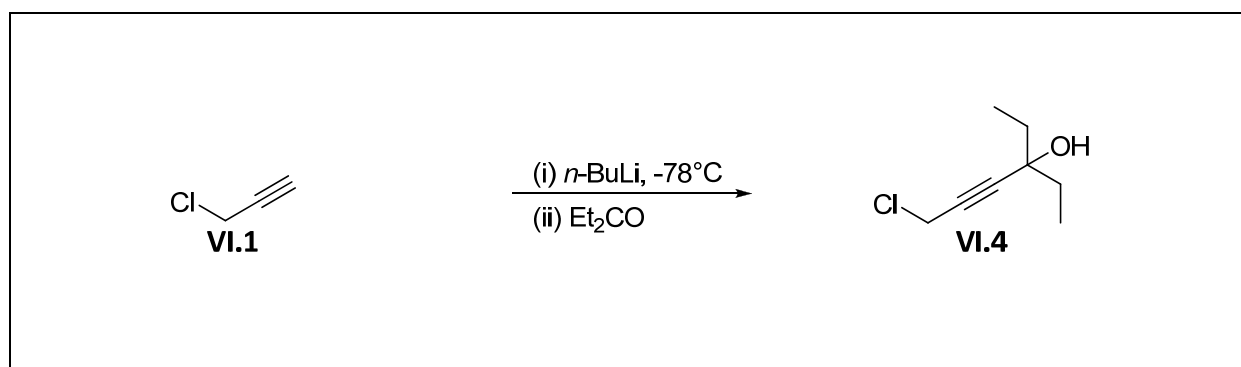
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -3,00 (CH₃), 17,90 (C), 25,70 (CH₃), 30,59 (CH₂), 32,66 (CH₃), 66,24 (C), 77,14 (C), 91,95 (C)

IR (film): 2984 (m), 2957 (s), 2931 (s), 2888 (m), 2856 (m), 1473 (w), 1463 (w), 1378 (w), 1361 (w), 1263 (s), 1247 (s), 1164 (s), 1065 (m), 1039 (s), 1005 (m), 939 (w), 904 (m), 838 (s), 811 (m), 777 (s), 704 (m), 671 (w), 564 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 246 (1), 231 (24), 211 (7), 189 (66), 173 (2), 153 (13), 139 (21), 131 (26), 115 (32), 93 (82), 75 (81), 73 (46), 57 (100), 59 (43), 41 (82)

CH-analyse: berekend: C= 58,39, H= 9,39; gevonden: C= 58,43, H= 9,31

Synthese van VI.4



De synthese van deze zijketen verloopt volgens dezelfde procedure als hierboven beschreven. Men krijgt een rendement van 87%.

Brutoformule: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ClO}$ **MG:** 160,64 g/mol

Rf (7/3 petroleumether/diëthylether): 0,29

Kookpunt: 80°C (0,04 mmHg)

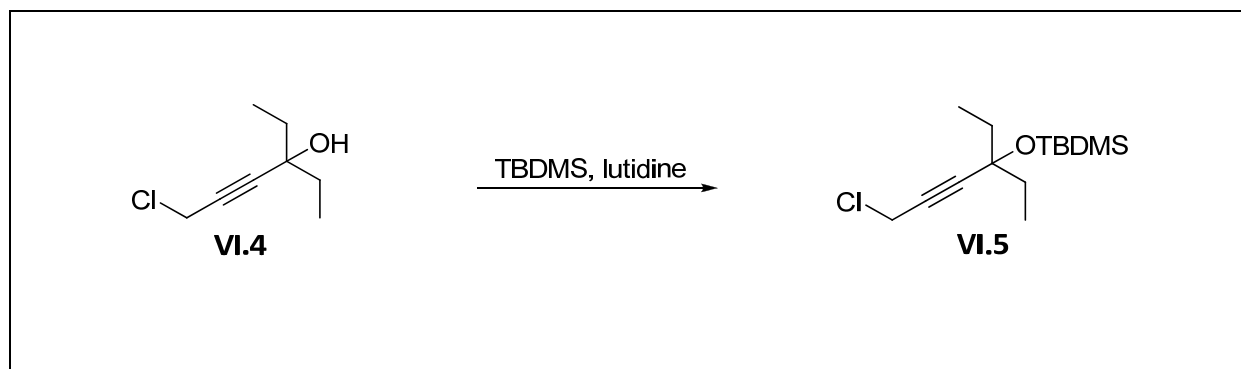
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,04 (6 H, t, $J=7,6$), 1,69 (1 H, m), 1,88 (1 H, s), 4,18 (1 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 8,49 (CH_3), 30,48 (CH_2), 34,23 (CH_2), 72,21 (C), 79,29 (C), 89,13 (C)

IR (film): 3549 (m), 3400 (br. s), 2971 (s), 2939 (s), 2880 (m), 1459 (m), 1379 (m), 1327 (m), 1262 (s), 1191 (m), 1146 (m), 1080 (m), 1034 (m), 958 (s), 934 (m), 889 (w), 775 (w), 700 (s), 635 (w), 560 (w), 463 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 143 (1), 134 (3), 131 (100), 115 (1), 109 (1), 101 (5), 95 (18), 91 (7), 81 (8), 77 (21), 73 (6), 67 (56), 57 (29), 51 (21), 43 (29), 41 (34)

Synthese van VI.5



De bescherming gebeurt op analoge wijze als hierboven beschreven met een rendement van 97%.

Brutoformule: C₁₄H₂₇ClOSi **MG:** 274,91 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/ethylacetaat): 0,38

Kookpunt: 85°C (0,08 mmHg)

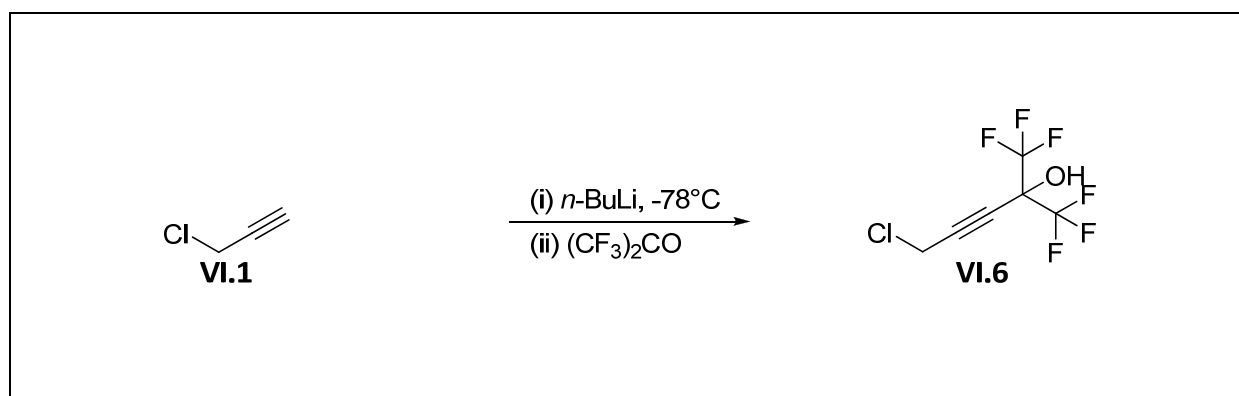
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,16 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,94 (6 H, t, J= 7,3), 1,63 (4 H, q, J= 7,3), 4,18 (2 H, s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,87 (CH₃), 8,63 (CH₃), 18,23 (C), 25,80 (CH₃), 30,63 (CH₂), 35,03 (CH₂), 73,14 (C), 79,45 (C), 90,35 (C)

IR (film): 2956 (s), 2938 (s), 2883 (s), 2857 (s), 1472 (s), 1462 (s), 1408 (w), 1388 (w), 1377 (w), 1360 (m), 1336 (w), 1324 (w), 1310 (w), 1292 (w), 1261 (s), 1200 (m), 1154 (s), 1138 (m), 1122 (s), 1069 (s), 1014 (s), 1005 (s), 938 (m), 896 (w), 862 (s), 837 (s), 800 (s), 776 (s), 735 (w), 703 (s), 670 (m), 582 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 274 (1), 261 (6), 248 (18), 245 (61), 217 (41), 202 (1), 189 (5), 175 (3), 167 (3), 153 (12), 143 (56), 131 (17), 115 (19), 105 (25), 93 (63), 79 (52), 73 (100), 57 (97), 41 (71)

Synthese van VI.6



Aan een oplossing van 1 g propargylchloride (1 eq.; 13,4 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml), gekoeld tot -78°C , wordt *n*-BuLi (5,36 ml van een 2,5 M oplossing in hexaan; 1 eq.; 67 mmol) toegedruppeld. Na vijftien minuten roeren wordt 4,45 g hexafluoraceton (2 eq.; 26,8 mmol) overgeheveld uit een gasflesje, het geheel wordt 30 minuten geroerd bij -78°C . Tenslotte wordt water toegevoegd, waarna het reactiemengsel wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. De waterfase wordt geëxtraheerd met diëthylether; de verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat. Na affiltreren van het droogmiddel wordt het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van destillatie (oliepomp) geeft 2 g (62%) van de alcohol als heldere olie. Het product blijft licht vervuild met diëthylether en THF.

Brutoformule: $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_6\text{ClO}$ **MG:** 240,53 g/mol

Rf (7/3 petroleumether/diëthylether): 0,50

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4,18 (2 H, s), 4,86 (1 H, s)

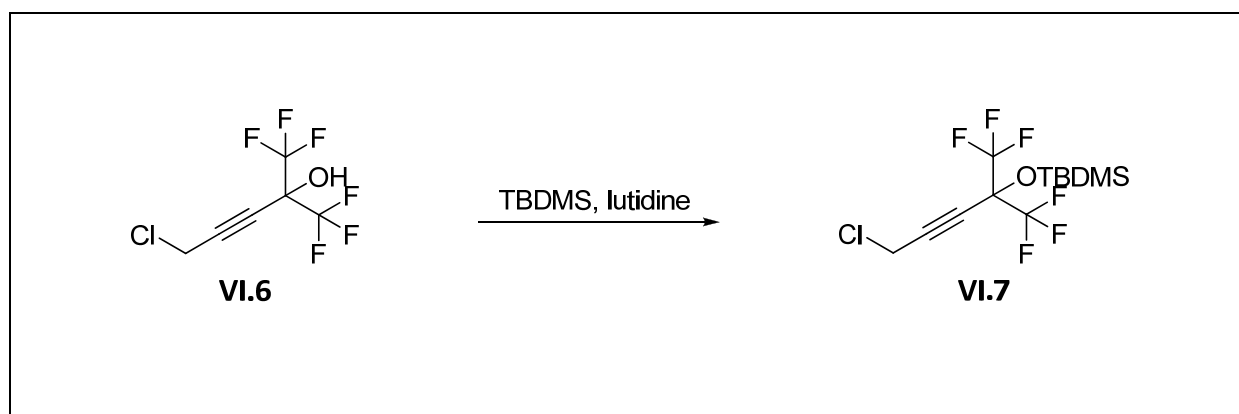
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 28,63 (CH_2), 74,26 (C), 82,96 (C), 85,11 (C), 121,55 (C, q, $J=287,6$)

^{19}F : -77,44

IR (film): 3134 (br. s), 2986 (w), 2885 (w), 2256 (w), 1701 (w), 1618 (w), 1432 (w), 1388 (w), 1292 (m), 1162 (s), 1227 (s), 1198 (s), 1165 (m), 1100 (m), 960 (m), 926 (w), 887 (w), 835 (w), 757 (w), 722 (m), 647 (w), 539 (w), 494 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 240 (1), 219 (1), 205 (1), 185 (2), 171 (100), 157 (5), 135 (27), 119 (11), 107 (26), 101 (32), 73 (26), 69 (98), 50 (17)

Synthese van VI.7



Aan een oplossing van 1,30 g van de alcohol (1 eq.; 5,4 mmol) in dichloormethaan (9,4 ml), gekoeld in een ijsbad, wordt achtereenvolgens 1,51 ml 2,6-lutidine (2,4 eq.; 13 mmol) en 1,38 ml *tert*-butyldimethylsilyltriflaaat (1,1 eq.; 5,9 mmol) toegedruppeld. Na 24 uur roeren bij kamertemperatuur wordt het reactiemengsel uitgegoten in een 1 M zoutzuuroplossing en de waterige fase wordt geëxtraheerd met dichloormethaan. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat, het droogmiddel wordt afgefiltreerd en het solvent geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: pentaan) resulteert in 1,24 g (64%) van de beschermde alcohol als heldere olie.

Brutoformule: C₁₂H₁₇ClF₆SiO **MG:** 354,79 g/mol

Rf (7/3 petroleumether/EtOAc): 0,54

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,28 (6 H, s), 0,91 (9 H, s), 4,20 (2 H, s)

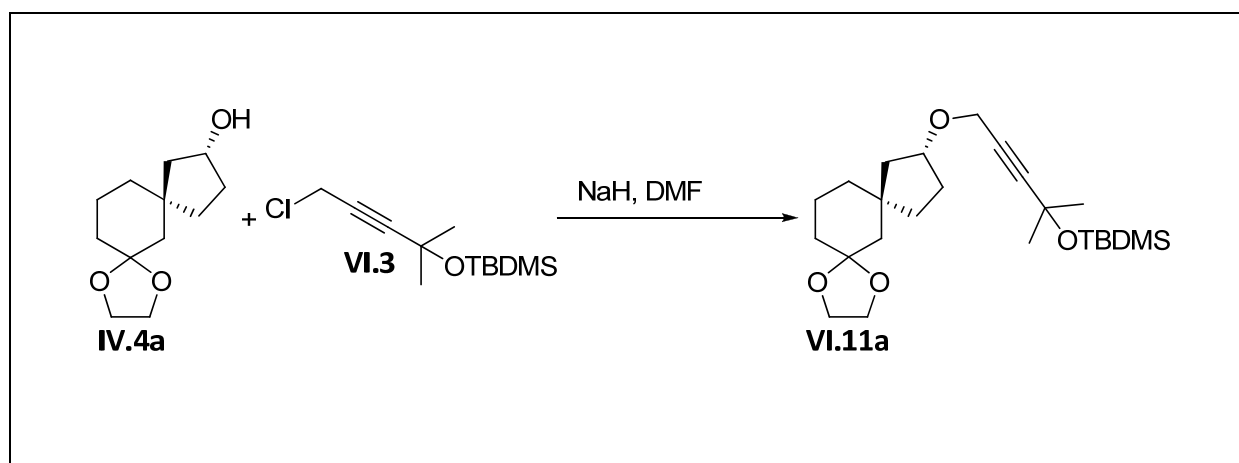
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -3,83 (CH₃), 18,11 (C), 25,10 (CH₃), 28,76 (CH₂), 75,32 (C), 85,26 (C), 121,77 (C, q, J= 288,7)

¹⁹F: -77,66

IR (film): 2960 (m), 2935 (m), 2891 (w), 2864 (m), 1474 (m), 1466 (w), 1364 (w), 1308 (m), 1291 (m), 1256 (s), 1227 (s), 1202 (s), 1163 (m), 1138 (s), 1007 (w), 962 (s), 939 (w), 844 (m), 787 (m), 722 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 354 (2), 247 (2), 201 (13), 175 (15), 173 (42), 151 (22), 137 (8), 111 (24), 101 (16), 77 (100), 69 (25), 57 (95), 41 (64)

Synthese van VI.11



Er wordt 28,3 mg NaH (3 eq.; 0,71 mmol, 60% dispersie in olie) opgelost in 0,43 ml DMF bij 0°C. Daaraan wordt een oplossing van 50 mg van de alcohol (1 eq.; 0,24 mmol) in 0,26 ml DMF toegevoegd. Na een kwartier roeren bij 0°C wordt 5 mg nBu₄NI (0,06 eq.; 0,01416 mmol) toegevoegd, alsook 116 mg van het chloride (2 eq.; 0,472 mmol) in 0,16 ml DMF. Na 3,5 uur roeren bij kamertemperatuur wordt NH₄Cl toegevoegd. De waterfase wordt 3 maal geëxtraheerd met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. De MgSO₄ wordt afgefiltreerd over silica en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van HPLC (eluens: 98/2 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 60 mg (60%) van het gewenste product als gele olie bekomen.

Ether **VI.11a**: 60%

Brutoformule: C₂₄H₄₂O₄Si **MG:** 422,65 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,56

[α]_D: 2,5° (c= 1 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,00 (6 H, s), 0,71 (9 H, s), 1,30 (6 H, s), 1,23-1,33 (2 H, m), 1,36 (2 H, s), 1,38-1,49 (7 H, m), 1,50-1,57 (1 H, m), 1,70-1,78 (2 H, m), 3,75 (4 H, s), 3,95 (2 H, s), 3,97 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,99 (CH₃), 17,93 (C), 20,97 (CH₂), 25,72 (CH₃), 31,05 (CH₂), 32,89 (CH₃), 34,94 (CH₂), 36,96 (CH₂), 37,72 (CH₂), 42,68 (C), 44,50 (CH₂), 45,77 (CH₂), 56,37 (CH₂), 64,04 (CH₂), 64,06 (CH₂), 66,29 (C), 79,07 (C), 79,94 (CH), 90,92 (C), 109,44 (C)

IR (film): 2933 (s), 2856 (m), 1462 (w), 1377 (w), 1360 (m), 1245 (m), 1162 (s), 1073 (m), 1040 (s), 1002 (w), 946 (m), 901 (w), 837 (s), 813 (w), 776 (m), 679 (w) cm^{-1}

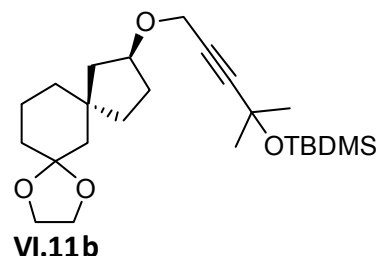
MS (m/z): 407 (2), 379 (3), 321 (1), 290 (1), 263 (7), 211 (11), 195 (69), 153 (26), 133 (31), 113 (10), 99 (100), 75 (100), 41 (22)

Ether **VI.11b**: 60%

Brutoformule: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ **MG:** 422,65 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,55

$[\alpha]_D$: $-13,1^\circ$ (c= 1 in CHCl_3)



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,15 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,29 (2 H, m), 1,45 (6 H, s), 1,45-1,49 (1 H, s), 1,55-1,63 (5 H, m), 1,65-1,72 (4 H, m), 1,78 (1 H, dd, $J = 6,7; 13,9$), 1,84-1,90 (1 H, m), 3,91 (4 H, m), 4,10 (2 H, d, $J = 1,6$), 4,11-4,14 (1 H, m)

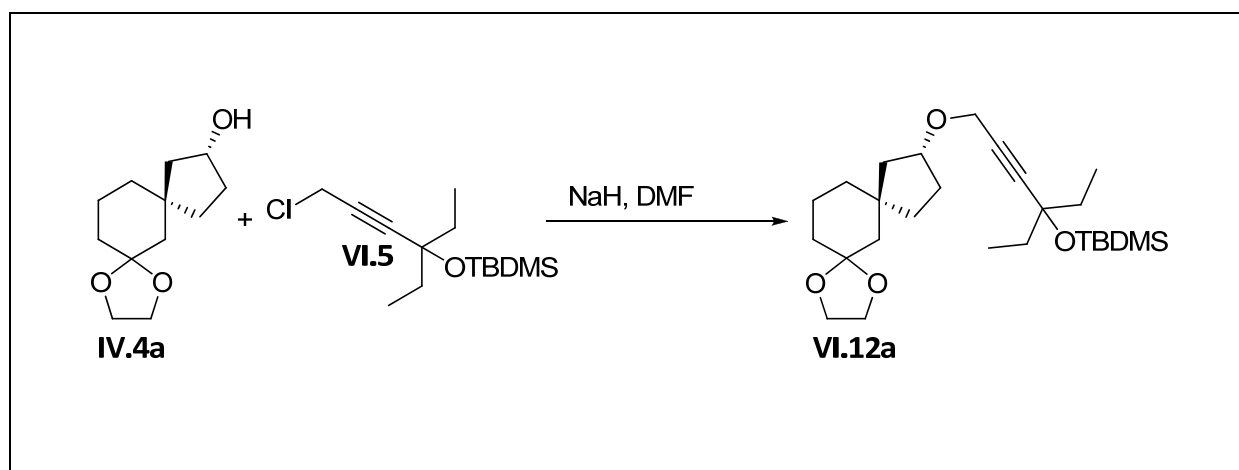
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -2,98 (CH_3), 17,93 (C), 20,94 (CH_2), 25,73 (CH_3), 30,80 (CH_2), 32,90 (CH_3), 35,15 (CH_2), 36,91 (CH_2), 37,22 (CH_2), 42,70 (C), 44,64 (CH_2), 45,74 (CH_2), 56,29 (CH_2), 64,07 (CH_2), 64,08 (CH_2), 66,31 (C), 79,05 (C), 79,81 (CH), 90,94 (C), 109,37 (C)

IR (film): 2930 (s), 2884 (m), 2853 (w), 1455 (w), 1360 (m), 1245 (m), 1162 (s), 1073 (m), 1038 (s), 949 (w), 833 (m), 775 (w), 677 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 379 (3), 365 (1), 321 (2), 290 (1), 263 (13), 247 (1), 225 (6), 195 (65), 167 (12), 153 (29), 133 (35), 99 (73), 75 (100), 55 (44), 41 (35)

CH-analyse: berekend: C= 68,20, H= 10,02; gevonden: C= 66,00, H= 9,68

Synthese van VI.12



De koppeling gebeurt op analoge wijze als hierboven beschreven met een rendement van 72%.

Ether **VI.12a**: 72%

Brutoformule: C₂₆H₄₆O₄Si **MG:** 450,73 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,74

[α]_D: 2,55° (c= 0,98 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,15 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 0,94 (6 H, t, J= 7,2), 1,42 (1 H, m), 1,47-1,66 (14 H, m), 1,54 (1 H, m), 1,89 (2 H, m), 3,91 (4 H, s), 4,13 (2 H, m), 4,16 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,88 (CH₃), 8,72 (CH₃), 18,25 (C), 20,97 (CH₂), 25,84 (CH₃), 31,00 (CH₂), 34,96 (CH₂), 35,01 (CH₂), 36,99 (CH₂), 37,73 (CH₂), 42,70 (C), 44,50 (CH₂), 45,78 (CH₂), 56,28 (CH₂), 64,05 (CH₂), 64,07 (CH₂), 73,16 (C), 79,63 (C), 81,40 (C), 89,06 (C), 109,45 (C)

IR (film): 2935 (s), 2885 (m), 2856 (m), 1472 (w), 1462 (w), 1446 (w), 1360 (w), 1250 (m), 1198 (w), 1154 (w), 1109 (m), 1119 (m), 1070 (s), 1057 (s), 1006 (m), 946 (w), 861 (w), 836 (m), 800 (w), 776 (m), 675 (w), 585 (w), 512 (w) cm⁻¹

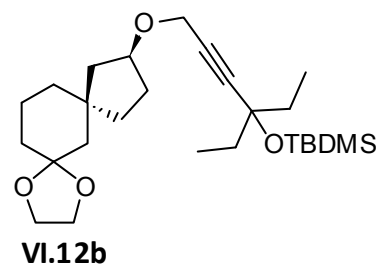
MS (m/z): 450 (1), 421 (13), 393 (3), 377 (1), 349 (2), 319 (2), 291 (1), 263 (9), 239 (1), 211 (9), 195 (65), 153 (28), 133 (27), 113 (13), 99 (100), 75 (100), 41 (27)

Ether **VI.12b**: 80%

Brutoformule: C₂₆H₄₆O₄Si **MG:** 450,73 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,55

[α]_D: 18,7° (c= 1,00 in CHCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,15 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,94 (6 H, t, J= 7,4), 1,28-1,30 (2 H, m), 1,45-1,49 (1 H, m), 1,55-1,72 (13 H, m), 1,77 (1 H, dd, J= 6,5; 13,7), 1,83-1,89 (1 H, m), 3,88-3,94 (4 H, m), 4,14 (2 H, d, J= 1,3), 4,17-4,19 (1 H, m)

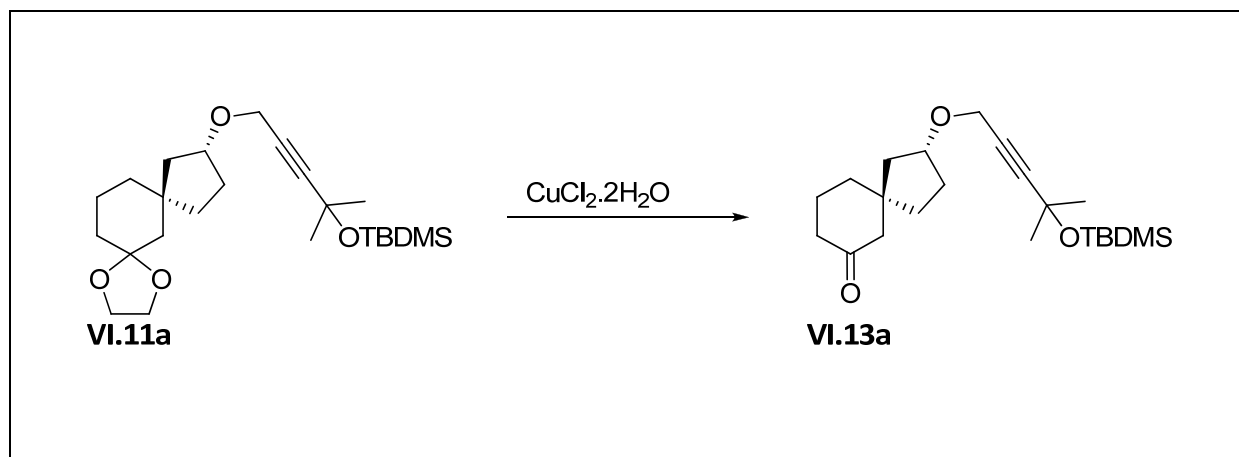
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,87 (CH₃), 8,71 (CH₃), 18,24 (C), 20,94 (CH₂), 25,83 (CH₃), 30,74 (CH₂), 35,02 (CH₂), 35,15 (CH₂), 36,92 (CH₂), 37,27 (CH₂), 42,69 (C), 44,60 (CH₂), 45,73 (CH₂), 56,20 (CH₂), 64,06 (CH₂), 64,08 (CH₂), 73,16 (C), 79,50 (C), 81,38 (C), 89,08 (C), 109,37 (C)

IR (film): 2940 (s), 2881 (m), 2856 (m), 1473 (w), 1462 (w), 1449 (w), 1390 (w), 1359 (w), 1321 (w), 1249 (m), 1199 (w), 1154 (w), 1110 (m), 1087 (s), 1070 (s), 1005 (m), 941 (w), 861 (w), 836 (m), 800 (w), 776 (m), 676 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 450 (3), 421 (48), 407 (13), 393 (13), 349 (11), 319 (5), 307 (24), 263 (98), 211 (66), 195 (100), 153 (44), 133 (29), 75 (68), 55 (18)

CH-analyse: berekend: C= 69,28, H= 10,29; gevonden: C= 69,23, H= 10,22

Synthese van VI.13



Het acetaal (32 mg; 1 eq.; 0,076 mmol) wordt opgelost in 1,70 ml acetonitrile. Vervolgens wordt 25,9 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 eq.; 0,152 mmol) toegevoegd. Na 2,5 uur roeren wordt het reactiemengsel afgefilterd over silicagel en ingedampt. Na zuivering door middel van HPLC (eluens: 95/5 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 22 mg (76%) van het gewenste keton bekomen.

Keton **VI.13a**: 76%

Brutoformule: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$ **MG:** 378,62 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,49

$[\alpha]_D$: 0,9° (c= 1 in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,15 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 1,42 (1 H, dd, J= 5,4; 7,5), 1,45 (6 H, s), 1,60 (1 H, dd, J= 4,4; 13,8), 1,63-1,69 (1 H, m), 1,71-1,81 (4 H, m), 1,84-1,92 (3 H, m), 2,22 (2 H, s), 2,19 (2 H, t, J= 6,6), 4,10 (2 H, s), 4,14 (1 H, tt, J= 4,4; 6,3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -2,98 (CH_3), 17,92 (C), 23,65 (CH_2), 25,71 (CH_3), 30,91 (CH_2), 32,86 (CH_3), 35,86 (CH_2), 37,64 (CH_2), 41,17 (CH_2), 44,51 (CH_2), 46,39 (C), 53,88 (CH_2), 56,42 (CH_2), 66,29 (C), 78,74 (C), 79,59 (CH), 91,21 (C), 211,56 (C)

IR (film): 2934 (s), 2885 (m), 2856 (m), 1714 (s), 1472 (w), 1462 (w), 1441 (w), 1374 (w), 1359 (m), 1306 (w), 1246 (m), 1162 (s), 1078 (m), 1037 (s), 1000 (w), 938 (w), 902 (w), 838 (m), 808 (w), 776 (m), 673 (w), 564 (w), 512 (w) cm^{-1}

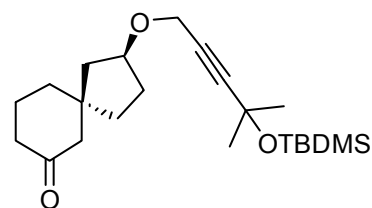
MS (m/z): 363 (3), 321 (13), 263 (12), 225 (11), 183 (17), 171 (10), 133 (17), 105 (9), 93 (39), 75 (100), 41 (34)

Keton **VI.13b**: 83%

Brutoformule: C₂₂H₃₈O₃Si **MG:** 378,62 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,49

[α]_D: -13,08° (c= 2 in CHCl₃)



VI.13b

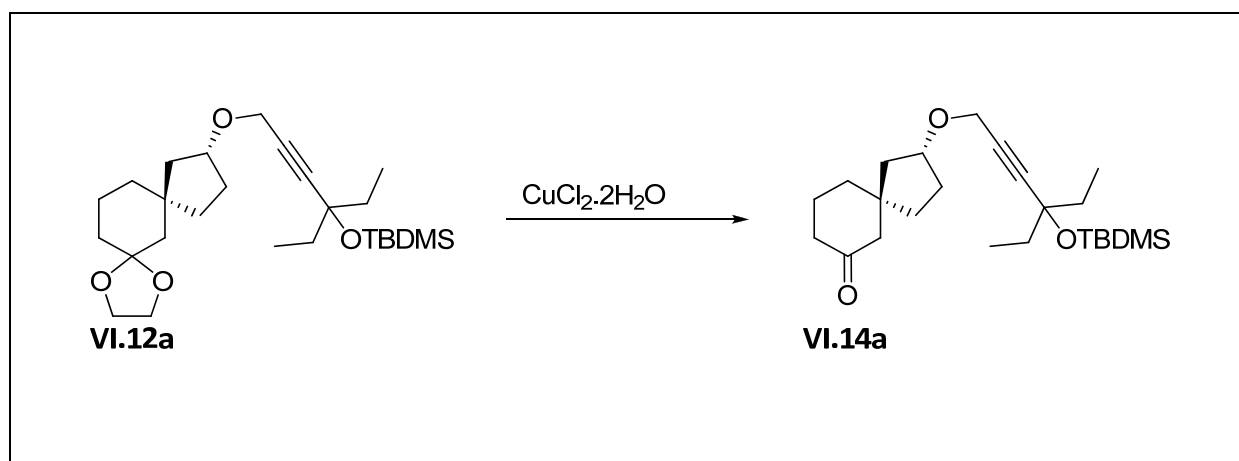
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,14 (6 H, s), 0,85 (9 H, s), 1,43-1,49 (1 H, m), 1,44 (6 H, s), 1,55 (1 H, dd, J= 4,1; 13,9), 1,58-1,68 (3 H, m), 1,72-1,80 (2 H, m), 1,82-1,94 (3 H, m), 2,28 (2 H, t, J= 6,6), 2,36 (2 H s), 4,09 (2 H, d, J= 1,6), 4,15 (1 H, tt, J= 4,4; 6,6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,97 (CH₃), 17,93 (C), 23,45 (CH₂), 25,59 (CH₃), 25,72 (CH₃), 31,07 (CH₂), 32,88 (CH₃), 35,83 (CH₂), 37,25 (CH₂), 41,10 (CH₂), 44,37 (CH₂), 46,22 (C), 54,18 (CH₂), 56,24 (CH₂), 66,31 (C), 78,74 (C), 79,34 (CH), 91,21 (C), 211,56 (C)

IR (film): 2930 (s), 2857 (m), 1714 (m), 1449 (w), 1359 (w), 1246 (w), 1165 (m), 1042 (m), 831 (m), 682 (w), 547 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 363 (2), 323 (1), 321 (18), 303 (2), 263 (8), 247 (1), 225 (36), 211 (6), 183 (4), 171 (6), 151 (13), 133 (24), 115 (6), 96 (15), 79 (39), 75 (100), 55 (33), 41 (34)

Synthese van VI.14



Deze ontscherming gebeurt op analoge wijze als hierboven beschreven. Het rendement bedraagt 78%.

Keton **VI.14a**: 78%

Brutoformule: $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}$ **MG:** 406,67 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,49

$[\alpha]_D$: 1,00° (c= 1,00 in CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 0,14 (6 H, s), 0,86 (9 H, s), 0,93 (6 H, t, J= 7,5), 1,43 (1 H, m), 1,56-1,67 (6 H, m), 1,68-1,73 (1 H, m), 1,74-1,80 (3 H, m), 1,84-1,89 (3 H, m), 2,21 (2 H, s), 2,29 (2 H, t, J= 6,6), 4,12 (2 H, s), 4,18 (1 H, tt, J= 4,4; 6,3)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): -2,87 (CH_3), 8,71 (CH_3), 18,24 (C), 23,65 (CH_2), 25,82 (CH_3), 30,88 (CH_2), 34,97 (CH_2), 35,85 (CH_2), 37,63 (CH_2), 41,17 (CH_2), 44,54 (C), 46,40 (CH_2), 53,90 (CH_2), 56,33 (CH_2), 73,15 (C), 79,35 (CH), 81,06 (C), 89,37 (C), 211,59 (C)

IR (film): 2935 (s), 2884 (m), 2856 (m), 1715 (s), 1558 (w), 1541 (w), 1522 (w), 1508 (w), 1472 (m), 1458 (m), 1454 (w), 1351 (w), 1311 (w), 1249 (m), 1226 (w), 1198 (w), 1153 (w), 1122 (w), 1070 (s), 1058 (s), 1005 (m), 937 (w), 894 (w), 862 (m), 837 (s), 800(m), 776 (m) cm^{-1}

MS (m/z): 405 (1), 392 (2), 377 (33), 350 (14), 349 (43), 305 (3), 263 (41), 239 (4), 225 (14), 199 (10), 183 (7), 167 (6), 155 (9), 133 (18), 107 (19), 93 (40), 75 (100), 55 (39), 41 (38)

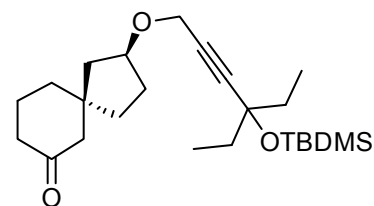
CH-analyse: berekend: C= 70,88, H= 10,41; gevonden: C= 70,78, H= 10,26

Keton **VI.14b**: 79%

Brutoformule: C₂₄H₄₂O₃Si **MG:** 406,67 g/mol

Rf (7/3 iso-octaan/EtOAc): 0,46

[α]_D: -11,00° (c= 1,00 in CHCl₃)



VI.14b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,14 (6 H, s), 0,87 (9 H, s), 0,94 (6 H, t, J= 7,3), 1,47 (1 H, ddd, J= 6,6; 8,2; 14,8), 1,56 (1 H, dd, J= 13,8; 4,1), 1,60-1,69 (7 H, m), 1,74 (1 H, d, J= 13,5; 6,7), 1,76-1,80 (1 H, m), 1,85 (2 H, qt, J= 6,3), 1,88-1,94 (1 H, m), 2,28 (2 H, t, J= 6,7), 2,37 (2 H, s), 4,13 (2 H, d, J= 2,2), 4,20 (1 H, tt, J= 4,4; 6,3)

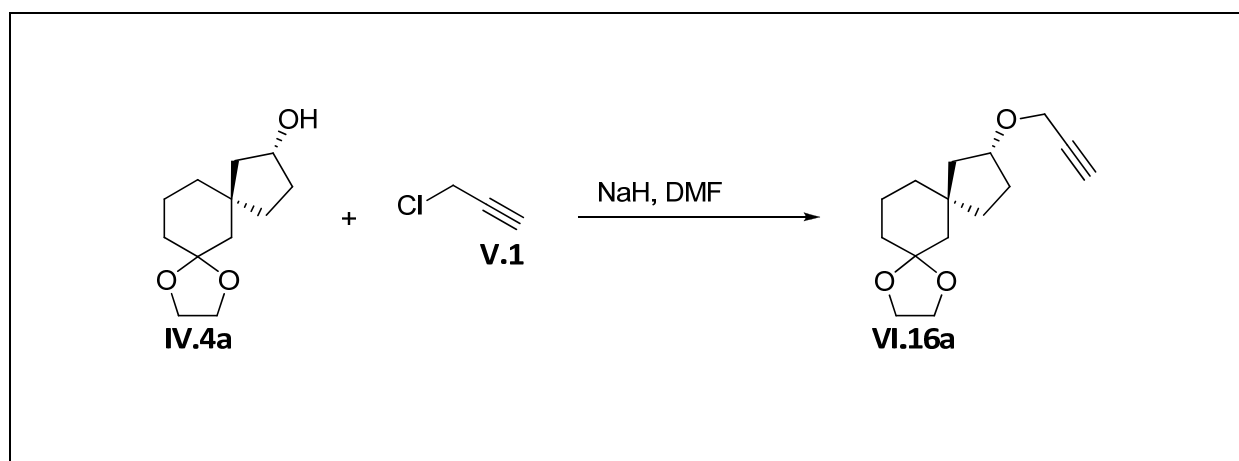
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): -2,89 (CH₃), 8,68 (CH₃), 18,21 (C), 23,42 (CH₂), 25,79 (CH₃), 30,99 (CH₂), 34,98 (CH₂), 35,83 (CH₂), 37,24 (CH₂), 41,07 (CH₂), 44,29 (C), 46,20 (CH₂), 54,16 (CH₂), 56,13 (CH₂), 73,15 (C), 79,02 (CH), 81,04 (C), 89,33 (C), 211,50 (C)

IR (film): 2935 (s), 2855 (m), 1715 (m), 1458 (w), 1351 (w), 1248 (w), 1225 (w), 1071 (m), 1016 (w), 838 (w), 804 (w), 778 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 376 (5), 358 (8), 348 (1), 348 (1), 330 (2), 304 (1), 282 (14), 264 (13), 249 (7), 236 (5), 211 (6), 195 (8), 171 (20), 155 (26), 143 (29), 129 (41), 105 (33), 91 (100), 77 (68), 55 (46), 41 (48)

CH-analyse: berekend: C= 70,88, H= 10,41; gevonden: C= 70,83, H= 10,31

Synthese van VI.16



Er wordt 28,3 mg NaH (3 eq.; 0,71 mmol, 60% dispersie in olie) opgelost in 0,43 ml DMF bij 0°C. Daaraan wordt een oplossing van 50 mg van de alcohol (1 eq.; 0,24 mmol) in 0,26 ml DMF toegevoegd. Na een kwartier roeren bij 0°C wordt 5 mg nBu₄NI (0,06 eq.; 0,014 mmol) toegevoegd, alsook 35 mg van het chloride (2 eq.; 0,472 mmol) in 0,16 ml DMF. Na 3,5 uur roeren bij kamertemperatuur wordt NH₄Cl toegevoegd. De waterfase wordt 3 maal geëxtraheerd met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch MgSO₄. De MgSO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt geconcentreerd. Na zuivering door middel van HPLC (eluens: 9/1 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 50 mg (85%) van het gewenste product als heldere olie bekomen.

Ether **VI.16a**: 85%

Brutoformule: C₁₅H₂₂O₃ **MG:** 250,33 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,60

[α]_D: 1,5° (c= 1,00 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,38-1,42 (1 H, m), 1,46 (1 H, t, J= 5,2), 1,51 (2 H, s), 1,49-1,64 (7 H, m), 1,65-1,73 (1 H, m), 1,88 (1 H, dd, J= 13,3; 7), 1,91 (1 H, m), 2,38 (1 H, t, J= 2,4), 3,90 (4 H, s), 4,08 (2 H, d, J= 1,3), 4,12 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,97 (CH₂), 31,04 (CH₂), 34,93 (CH₂), 36,92 (CH₂), 37,71 (CH₂), 42,70 (C), 44,42 (CH₂), 45,72 (CH₂), 56,09 (CH₂), 64,04 (CH₂), 64,06 (CH₂), 73,64 (CH), 80,35 (CH), 80,47 (C), 109,41 (C)

IR (film): 3279 (m), 2935 (s), 2883 (m), 2114 (w), 1443 (m), 1357 (m), 1320 (w), 1274 (w), 1235 (w), 1225 (w), 1202 (w), 1164 (m), 1070 (s), 947 (m), 910 (w), 885 (w), 832 (w), 790 (w), 671 (w) cm^{-1}

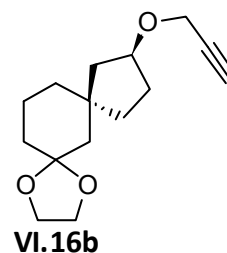
MS (m/z): 249 (1), 235 (4), 211 (23), 207 (29), 177 (2), 167 (5), 153 (34), 126 (13), 113 (17), 99 (100), 86 (37), 67 (19), 55 (45), 41 (34)

Ether **VI.16b**: 93%

Brutoformule: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ **MG:** 250,33 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,61

$[\alpha]_D$: $-21,0^\circ$ ($c=1,00$ in CHCl_3)



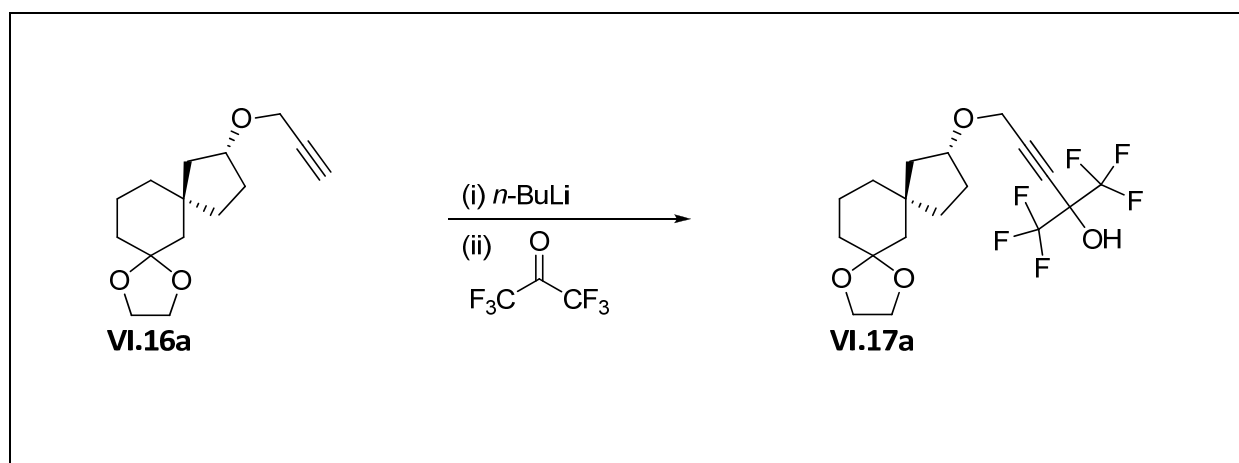
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1,25-1,33 (2 H, m), 1,43-1,51 (1 H, m), 1,53-1,63 (5 H, m), 1,65-1,74 (4 H, m), 1,78 (1 H, dd, $J=13,9; 6,6$), 1,84-1,93 (1 H, m), 2,38 (1 H, t, $J=2,5$), 3,91 (4 H, q, $J=5,4$), 4,09 (2 H, d, $J=2,5$), 4,11-4,14 (1 H, m)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 20,90 (CH_2), 30,77 (CH_2), 35,10 (CH_2), 36,91 (CH_2), 37,15 (CH_2), 42,73 (C), 44,46 (CH_2), 45,68 (CH_2), 55,98 (CH_2), 64,04 (CH_2), 73,61 (CH), 80,27 (CH), 80,44 (C), 109,31 (C)

IR (film): 3277 (w), 2934 (s), 2888 (m), 2369 (w), 2115 (w), 1443 (w), 1358 (m), 1349 (m), 1184 (w), 1166 (w), 1107 (s), 1087 (s), 1076 (s), 947 (m), 840 (w), 660 (w) cm^{-1}

MS (m/z): 250 (5), 211 (100), 207 (62), 183 (1), 167 (31), 153 (41), 121 (19), 99 (96), 86 (52), 67 (25), 55 (73), 41 (47)

Synthese van VI.17



Het eindstandig alkyn (55 mg; 1 eq.; 0,22 mmol) wordt opgelost in 0,5 ml THF bij -78°C. Er wordt 0,088 ml *n*-BuLi (1 eq.; 0,22 mmol; 2,5 M in hexaan) toegevoegd. Na 15 minuten roeren wordt ongeveer 75 mg hexafluoraceton (2 eq.; 0,44 mmol) overgeheveld uit een gasflesje. Na 30 minuten roeren bij -78°C wordt 0,5 ml water toegevoegd en de reactie wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. De waterige fase wordt drie maal geëxtraheerd met diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gedroogd op anhydrisch magnesiumsulfaat, het droogmiddel wordt afgefiltreerd en het solvent geconcentreerd onder verminderde druk. Zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 1/1 pentaan/ethylacetaat) en HPLC (eluens: 6/4 iso-octaan/ethylacetaat) resulteert in 87 mg (95%) van het hexafluorderivaat als heldere olie.

Alcohol **VI.17a**: 95%

Brutoformule: C₁₈H₂₂F₆O₄ **MG:** 416,36 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,53

[α]_D: 0° (c= 1,00 in CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,34-1,38 (1 H, m), 1,47-1,56 (2 H, m), 1,52 (2 H, s), 1,58-1,63 (5 H, m), 1,64-1,67 (1 H, m), 1,68-1,73 (1 H, m), 1,92-1,95 (2 H, m), 3,92 (4 H, s), 4,08 (1 H, tt, J= 4,9; 6,7), 4,18 (1 H, d, J= 16,5), 4,29 (1 H, d, J= 16,6)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,78 (CH₂), 31,04 (CH₂), 34,83 (CH₂), 37,25 (CH₂), 37,40 (CH₂), 42,70 (C), 43,99 (CH₂), 45,69 (CH₂), 56,30 (CH₂), 63,96 (CH₂), 64,14 (CH₂), 74,33 (C), 81,86 (CH), 87,81 (C), 109,59 (C), 120,99 (C, q, J= 277,5), 121,01 (C, q, J= 277,5)

¹⁹F: -77,47

IR (film): 3224 (br. s), 2939 (m), 2889 (m), 2362 (w), 2336 (w), 1448 (w), 1357 (w), 1287 (m), 1223 (s), 1189 (s), 1162 (m), 1096 (s), 1010 (w), 958 (m), 906 (w), 858 (w), 834 (w), 721 (w), 649 (w) cm⁻¹

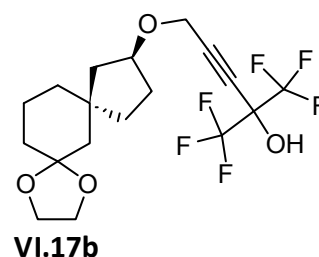
MS (m/z): 416 (4), 399 (4), 374 (4), 373 (22), 347 (7), 319 (2), 313 (1), 249 (8), 221 (1), 211 (23), 195 (14), 167 (6), 153 (35), 135 (15), 113 (15), 99 (100), 79 (13), 55 (34), 41 (22)

Alcohol **VI.17b**: 53%

Brutoformule: C₁₈H₂₂F₆O₄ **MG:** 416,36 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,57

[α]_D: -18,5° (c= 2,00 in CHCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,26-1,33 (2 H, m), 1,43-1,49 (1 H, m), 1,52-1,62 (5 H, m), 1,66-1,73 (3 H, m), 1,76 (1 H, dd, J= 6,6; 14,2), 1,83 (1 H, dd, J= 4,4; 13,9), 1,88-1,96 (1 H, m), 3,90-3,96 (4 H, m), 4,07-4,11 (1 H, m), 4,18 (1 H, d, J= 16,7), 4,24 (1 H, d, J= 16,4), 5,20 (1 H, s)

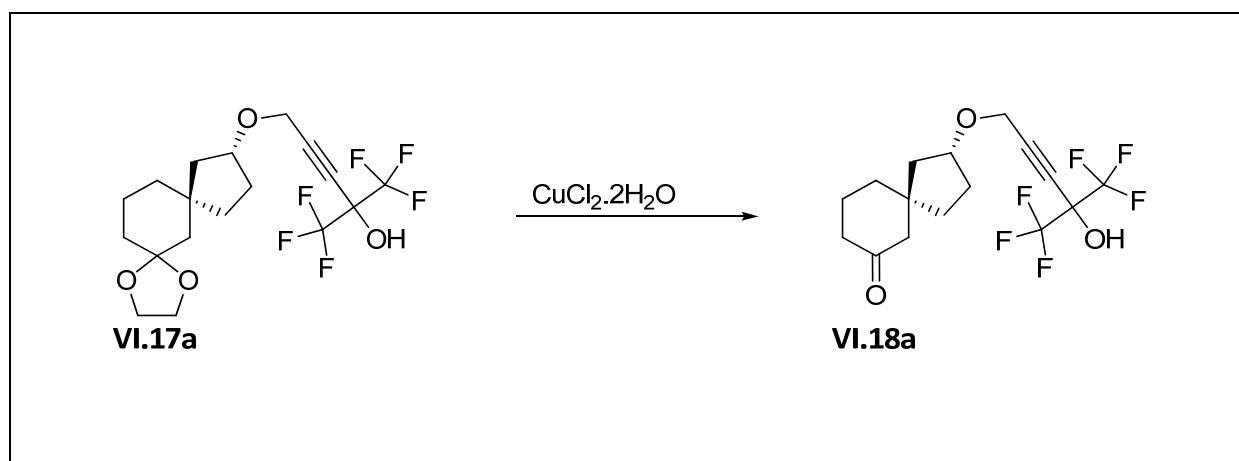
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 20,84 (CH₂), 30,89 (CH₂), 34,83 (CH₂), 37,13 (CH₂), 42,75 (C), 44,04 (CH₂), 45,27 (CH₂), 56,16 (CH₂), 63,86 (CH₂), 64,00 (CH₂), 74,52 (C), 82,06 (CH), 87,33 (C), 109,63 (C), 121,82 (C, q, J= 287,6)

¹⁹F: -77,60

IR (film): 3228 (br. s), 2939 (m), 2891 (m), 1712 (w), 1447 (m), 1429 (w), 1357 (m), 1276 (s), 1223 (s), 1190 (s), 1162 (s), 1093 (s), 1010 (w), 958 (s), 905 (w), 855 (w), 759 (m), 723 (m), 646 (w), 458 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 416 (2), 399 (2), 373 (22), 347 (2), 301 (2), 261 (1), 249 (1), 211 (73), 167 (19), 151 (20), 99 (100), 86 (48), 55 (61)

Synthese van VI.18



Het beschermd keton (158 mg; 1 eq.; 0,38 mmol) wordt opgelost in 8,4 ml acetonitrile. Er wordt 129,4 mg $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2 eq.; 0,76 mmol) toegevoegd. Na 2 uur roeren wordt het reactiemengsel afgefiltreerd over silica en ingedampt. Na zuivering door middel van HPLC (eluens: 7/3 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 114 mg (81%) als heldere olie verkregen.

Keton **VI.18a**: 81%

Brutoformule: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{O}_3$ **MG:** 372,30 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,53

$[\alpha]_D$: $6,6^\circ$ ($c = 1,00$ in CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,45 (1 H, m), 1,55 (1 H, dd, $J = 5,0; 13,7$), 1,64-1,69 (1 H, m), 1,73-1,79 (4 H, m), 1,81-1,95 (3 H, m), 2,23 (2 H, s), 2,30 (2 H, t, $J = 6,7$), 4,14 (1 H, qu, $J = 5,8$), 4,20 (2 H, s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 23,75 (CH_2), 30,69 (CH_2), 35,78 (CH_2), 37,57 (CH_2), 41,00 (CH_2), 43,91 (CH_2), 46,53 (C), 53,59 (CH_2), 56,08 (CH_2), 74,82 (C), 80,68 (CH), 86,59 (C), 121,09 (C, q, $J = 286$), 213,29 (C)

^{19}F : -77,42

IR (film): 3222 (br. s), 2948 (m), 2362 (w), 1699 (s), 1439 (w), 1354 (w), 1284 (s), 1252 (s), 1225 (s), 1190 (s), 1162 (m), 1096 (s), 982 (w), 958 (s), 936 (w), 928 (w), 912 (w), 739 (w), 722 (w), 706 (w), 684 (w), 652 (w), 612 (w) cm^{-1}

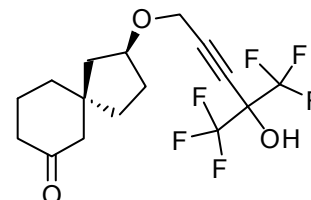
MS (m/z): 372 (13), 344 (10), 329 (13), 303 (3), 301 (7), 275 (2), 261 (3), 245 (3), 221 (3), 205 (6), 195 (5), 167 (18), 151 (86), 133 (76), 133 (76), 123 (28), 107 (62), 93 (72), 67 (71), 55 (100), 41 (74)

Keton **VI.18b**: 99%

Brutoformule: C₁₆H₁₈F₆O₃ **MG:** 372,30 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,56

[α]_D: -5° (c= 1,20 in CHCl₃)



VI.18b

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,37 (1 H, dd, J= 5,36; 14,50), 1,58-1,65 (2 H, m), 1,71-1,80 (3 H, m), 1,80-1,86 (2 H, m), 1,96-2,02 (2 H, m), 2,28-2,38 (2 H, m), 2,40 (1 H, d, J= 13,25), 2,61 (1 H, dt, J= 13,24; 1,89), 3,97 (1 H, d, J= 17,03), 4,04-4,06 (1 H, m), 4,43 (1 H, d, J= 17,02), 6,66 (1 H, s)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 23,76 (CH₂), 32,41 (CH₂), 38,30 (CH₂), 38,33 (CH₂), 41,17 (CH₂), 41,54 (CH₂), 46,84 (C), 53,80 (CH₂), 56,88 (CH₂), 74,91 (C), 84,59 (CH), 87,41 (C), 121,20 (C, q, J= 286), 121,3 (C, q, J= 287), 215,53 (C)

¹⁹F: -77,64

IR (film): 3205 (br. s), 2944 (m), 2161 (w), 1693 (m), 1432 (w), 1352 (w), 1281 (m), 1218 (s), 1183 (s), 1160 (s), 1089 (s), 956 (s), 907 (w), 755 (w), 734 (w), 721 (w), 649 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 348 (1), 329 (3), 301 (4), 287 (2), 257 (2), 215 (2), 193 (2), 169 (4), 151 (62), 107 (46), 79 (66), 55 (100), 41 (94)

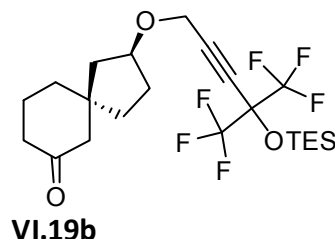
MS (m/z): 457 (28), 255 (6), 213 (1), 187 (1), 163 (5), 133 (55), 105 (91), 77 (100), 55 (64), 40 (73)

Keton **VI.19b**: 75%

Brutoformule: C₂₂H₃₂F₆O₃Si **MG:** 486,56 g/mol

Rf (3/7 iso-octaan/EtOAc): 0,70

[α]_D: -8,5° (c= 1,00 in CHCl₃)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,76 (6 H, q, J= 7,9), 0,97 (9 H, t, J= 7,9), 1,48 (1 H, ddd, J= 6,6; 8,2; 14,8), 1,55-1,60 (1 H, m), 1,62-1,69 (3 H, m), 1,73 (1 H, dd, J= 6,6; 13,9), 1,77-1,81 (1 H, m), 1,83-1,88 (2 H, m), 1,89-1,95 (1 H, m), 2,29 (2 H, t, J= 6,6), 2,36 (2 H, s), 4,11-4,15 (1 H, m), 4,16 (1 H, d, J= 12,3), 4,19 (1 H, d, J= 16,7)

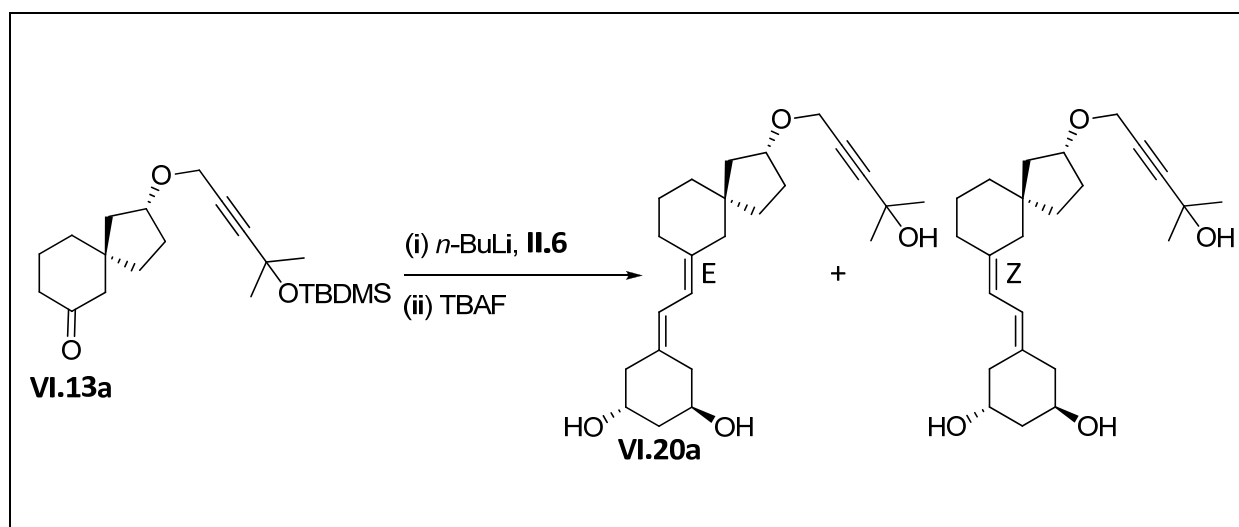
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 5,39 (CH₂), 6,32 (CH₃), 23,41 (CH₂), 30,97 (CH₂), 35,83 (CH₂), 37,21 (CH₂), 41,03 (CH₂), 44,20 (CH₂), 46,25 (C), 54,05 (CH₂), 55,75 (CH₂), 75,19 (C), 80,32 (CH), 87,66 (C), 121,18 (C, q, J= 289), 211,34 (C)

¹⁹F: -77,71

IR (film): 2956 (w), 2880 (w), 1710 (m), 1459 (w), 1445 (w), 1385 (w), 1350 (w), 1303 (m), 1251 (m), 1220 (s), 1192 (s), 1160 (m), 1124 (s), 1073 (m), 1018 (m), 1006 (m), 958 (s), 915 (w), 889 (w), 832 (m), 799 (w), 781 (w), 749 (m), 732 (m), 722 (s), 692 (m), 644 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 457 (100), 255 (8), 213 (2), 175 (2), 151 (15), 133 (33), 105 (39), 77 (85), 55 (61), 41 (43)

Synthese van VI.20



Analoog VI.20a

Aan een oplossing van 117 mg van het A-ring fosfineoxide **II.6** (3,95 eq.; 0,204 mmol) in 2,3 ml droge THF wordt 0,073 ml *n*-BuLi (3,5 eq.; 2,5 M in hexaan) bij -78°C druppelsgewijs toegevoegd. De gevormde donkerrode oplossing wordt bij -78°C voor 1 uur geroerd en een oplossing van 19,6 mg van het keton (1 eq.; 0,052 mmol) in 0,7 ml THF wordt toegedruppeld. Er wordt 1 uur geroerd bij -78°C . Daarna wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. Er wordt nog even geroerd aan de lucht tot de rode kleur verdwijnt. Het ruw mengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Het bekomen product wordt onmiddellijk in de volgende stap ingezet. Het wordt opgelost in 1,23 ml THF en 0,65 ml TBAF (1 M in THF) wordt toegevoegd. Na 12 uur roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en HPLC (eluens: 85/15 dichloormethaan/aceton) wordt 12,8 mg (64%) als witte kristallen bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 7/3 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer blijft met 20% van het Z-isomeer gecontamineerd. Ook het Z-isomeer blijft gecontamineerd met het E-isomeer.

Analoog **VI.20a**: E-isomeer: 32%

Brutoformule: C₂₄H₃₆O₄ **MG:** 388,54 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,19

λ: 242, 250, 259 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,30 (1 H, dd, J= 5,3; 13,5), 1,34-1,38 (1 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,45 (3 H, s), 1,41-1,51 (5 H, m), 1,60-1,67 (1 H, m), 1,73 (1 H, dd, J= 6,6; 13,5), 1,81-1,95 (3 H, m), 1,90 (2 H, s), 2,07-2,17 (2 H, m), 2,20-2,24 (1 H, m), 2,29 (1 H, dd, J= 6,9; 13,2), 2,43 (1 H, dd, J= 3,8; 13,6), 2,53 (1 H, dd, J= 3,1; 13,2), 3,99-4,09 (3 H, m), 4,04 (2 H, s), 5,87 (1 H, d, J= 11,0), 6,18 (1 H, d, J= 11,4)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,45 (CH₂), 28,59 (CH₂), 30,94 (CH₂), 31,36 (CH₃), 35,78 (CH₂), 36,83 (CH₂), 39,48 (CH₂), 42,19 (CH₂), 43,70 (CH₂), 44,34 (C), 45,01 (CH₂), 49,60 (CH₂), 56,42 (CH₂), 65,16 (C), 67,31 (CH), 67,50 (CH), 78,59 (C), 80,05 (CH), 90,40 (C), 118,45 (CH), 123,74 (CH), 131,77 (C), 141,25 (C)

IR (film): 3345 (br. s), 2924 (s), 2880 (m), 2857 (m), 1438 (m), 1354 (m), 1231 (m), 1169 (m), 1085 (M), 1049 (m), 976 (w), 951 (m), 861 (w), 814 (w), 730 (m) cm⁻¹

MS (m/z): 388 (1), 370 (16), 352 (2), 330 (83), 312 (25), 294 (2), 274 (5), 256 (7), 238 (3), 223 (3), 202 (8), 201 (11), 171 (7), 159 (14), 145 (27), 121 (24), 105 (29), 93 (46), 67 (28), 43 (100), 41 (31)

Analoog **VI.20a**: Z-isomeer: 32%

Brutoformule: C₂₄H₃₆O₄ **MG:** 388,54 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,19

Analoog **VI.20b**

De koppeling van de bouwstenen tot vorming van de analoga verloopt op analoge wijze als hierboven beschreven. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en *reversed-phase* HPLC (eluens: acetonitrile/water: 25% acetonitrile tot 60% in 60 minuten) wordt 9 mg (45%) als witte kristallen bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 85/15 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer blijft met 9% van het Z-isomeer gecontamineerd. Het Z-isomeer wordt zuiver verkregen.

Analoog **VI.20b**: E-isomeer: 35%

Brutoformule: C₂₄H₃₆O₄ **MG:** 388,54 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,12

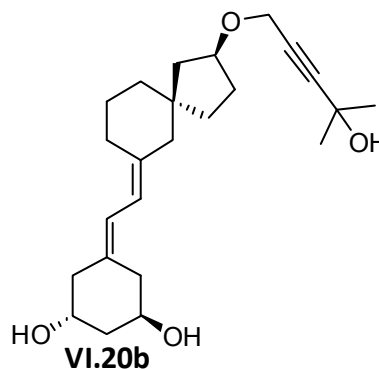
λ: 244, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,32 (1 H, dt, J= 8,2; 12,9), 1,41-1,50 (6 H, m), 1,51 (3 H, s), 1,52 (3 H, s), 1,57-1,62 (2 H, m), 1,66 (1 H, dd, J= 3,8; 13,9), 1,72-1,78 (1 H, m), 1,84 (1 H, dd, J= 3,5; 7,9), 1,89-1,96 (2 H, m), 2,04-2,12 (1 H, m), 2,06 (1 H, d, J= 13,2), 2,17-2,24 (1 H, m), 2,21 (1 H, d, J= 13,2), 2,28 (1 H, dd, J= 7,9; 13,6), 2,33-2,38 (1 H, m), 2,48 (1 H, dd, J= 3,8; 13,6), 2,72 (1 H, dd, J= 3,5; 13,2), 4,02 (1 H, m), 4,05-4,13 (4 H, m), 6,01 (1 H, d, J= 11,3), 6,24 (1 H, d, J= 11,3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,56 (CH₂), 28,54 (CH₂), 31,30 (CH₂), 31,34 (CH₃), 31,40 (CH₃), 36,45 (CH₂), 37,03 (CH₂), 39,12 (CH₂), 42,04 (CH₂), 42,55 (CH₂), 44,57 (C), 44,77 (CH₂), 49,59 (CH₂), 56,52 (CH₂), 65,08 (C), 67,20 (CH), 67,48 (CH), 78,62 (C), 81,05 (CH), 90,26 (C), 118,59 (CH), 123,68 (CH), 131,74 (C), 141,26 (C)

IR (film): 3364 (br. s), 2928 (s), 2239 (w), 2112 (w), 1436 (m), 1343 (m), 1232 (m), 1205 (m), 1172 (m), 1062 (s), 937 (m), 910 (s), 828 (w), 736 (s), 655 (w), 551 (w), 467 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 388 (1), 386 (1), 370 (14), 368 (1), 355 (1), 337 (1), 319 (1), 337 (1), 306 (1), 305 (1), 290 (3), 289 (1), 274 (4), 265 (1), 256 (9), 233 (6), 215 (7), 197 (8), 159 (12), 131 (17), 105 (21), 79 (40), 55 (31), 43 (100)



Analoog **VI.20b**: Z-isomeer: 10%

Brutoformule: C₂₄H₃₆O₄ **MG:** 388,54 g/mol

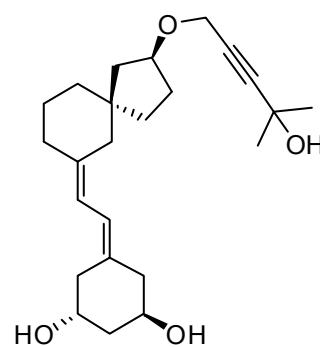
Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,12

λ: 244, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,38 (1 H, dt, J= 8,2; 16,1), 1,41-1,51 (4 H, m), 1,51 (3 H, s), 1,51 (3 H, s), 1,59-1,65 (3 H, m), 1,76-1,83 (2 H, m), 1,87-1,93 (2 H, m), 2,03 (1 H, d, J= 12,9), 2,07-2,10 (1 H, m), 2,11-2,17 (1 H, m), 2,21 (1 H, dd, J= 6,6; 12,9), 2,26 (1 H, dd, J= 7,6; 13,2), 2,51 (1 H, d, J= 12,9), 2,57 (1 H, dd, J= 3,2; 12,9), 2,67 (1 H, dd, J= 3,8; 13,2), 4,02 (1 H, m), 4,08 (2 H, s), 4,08-4,12 (2 H, m), 6,09 (1 H, d, J= 11,4), 6,30 (1 H, d, J= 11,0)

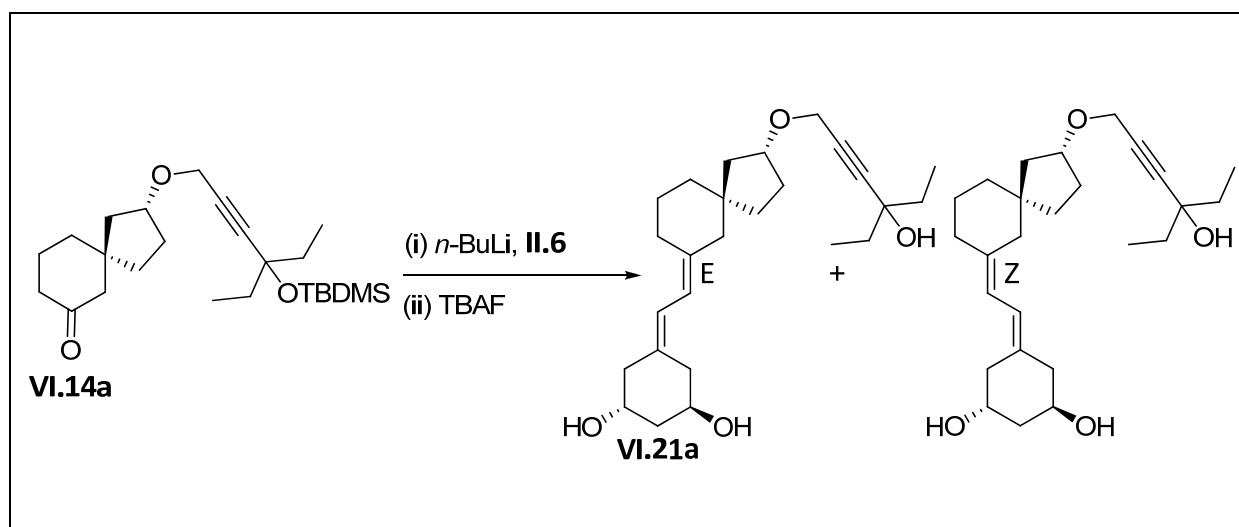
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,66 (CH₂), 31,33 (CH₃), 31,45 (CH₂), 37,02 (CH₂), 37,16 (CH₂), 39,56 (CH₂), 41,03 (CH₂), 41,97 (CH₂), 42,67 (CH₂), 44,55 (C), 44,89 (CH₂), 56,61 (CH₂), 64,50 (C), 67,29 (CH), 67,49 (CH), 78,70 (C), 81,36 (CH), 90,10 (C), 118,53 (CH), 124,10 (CH), 131,55 (C), 141,63 (C)

IR (film): 3371 (br. s), 2928 (s), 2241 (w), 1435 (w), 1358 (w), 1172 (w), 1072 (m), 937 (w), 814 (w), 733 (w), 632 (w), 521 (w) cm⁻¹



MS (m/z): 388 (1), 370 (8), 337 (1), 306 (1), 290 (2), 274 (3), 256 (6), 233 (4), 215 (8), 197 (7), 177 (8), 159 (11), 149 (19), 133 (16), 105 (19), 79 (42), 67 (32), 43 (100), 41 (47)

Synthese van VI.21



Analoog VI.21a

De koppeling van de bouwstenen tot vorming van de analoga verloopt op analoge wijze als hierboven beschreven. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en HPLC (eluens: 85/15 dichloormethaan/aceton) wordt 38 mg (90%) als witte kristallen bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 7/3 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer blijft met 4% van het Z-isomeer gecontamineerd. Ook het Z-isomeer blijft gecontamineerd met het E-isomeer.

Analoog VI.21a: E-isomeer: 60%

Brutoformule: C₂₆H₄₀O₄ **MG:** 416,59 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,26

λ: 242, 250, 259 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,03 (6 H, q, J= 5,6), 1,38 (1 H, dd, J= 5,1; 13,4), 1,41-1,44 (1 H, m), 1,47-1,57 (8 H, m), 1,64-1,72 (5 H, m), 1,79 (1 H, dd, J= 13,4; 6,5), 1,84-1,93 (3 H, m), 1,96 (2 H, s), 2,15-2,20 (2 H, m), 2,27-2,29 (1 H, m), 2,34 (1 H, dd, J= 13,3; 7,2), 2,50 (1 H, dd, J= 2,9; 13,1), 2,60 (1 H, dd, J= 2,5; 13,4), 4,10 (2 H, m), 4,14 (2 H, s), 4,15 (1 H, m), 5,93 (1 H, d, J= 11,3), 6,25 (1 H, d, J= 11,3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 8,60 (CH₃), 24,44 (CH₂), 28,60 (CH₂), 30,93 (CH₂), 34,28 (CH₂), 34,31 (CH₂), 35,76 (CH₂), 36,88 (CH₂), 39,52 (CH₂), 42,21 (CH₂), 43,79 (CH₂), 44,30 (C), 44,99

(CH₂), 49,66 (CH₂), 56,37 (CH₂), 67,30 (CH), 67,50 (CH), 72,17 (C), 79,80 (CH), 80,88 (C), 88,25 (C), 118,43 (CH), 123,75 (CH), 131,77 (C), 141,29 (C)

IR (film): 3389 (br. s), 2966 (m), 2932 (s), 2880 (m), 2243 (w), 1622 (w), 1460 (w), 1445 (w), 1421 (w), 1413 (w), 1393 (w), 1357 (w), 1350 (w), 1189 (w), 1053 (s), 972 (w), 956 (w), 936 (w), 910 (s), 874 (w), 861 (w), 762 (w), 734 (s), 698 (w), 646 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 416 (2), 398 (59), 380 (9), 351 (14), 330 (20), 290 (6), 271 (15), 239 (11), 219 (18), 201 (16), 159 (23), 145 (41), 105 (43), 91 (74), 57 (100), 41 (72)

Analoog **VI.21a**: Z-isomeer: 30%

Brutoformule: C₂₆H₄₀O₄ **MG:** 416,59 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,26

Analoog **VI.21b**

De koppeling van de bouwstenen tot vorming van de analoga verloopt op analoge wijze als hierboven beschreven. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en *reversed-phase* HPLC (eluens: acetonitrile/water: 30% acetonitrile tot 100% in 30 minuten) wordt 12 mg (45%) als witte kristallen bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 85/15 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer en het Z-isomeer worden zuiver verkregen.

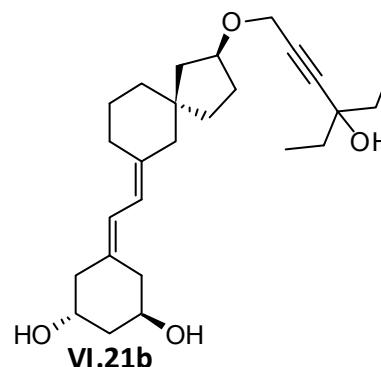
Analoog **VI.21b**: E-isomeer: 38%

Brutoformule: C₂₆H₄₀O₄ **MG:** 416,59 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,25

λ: 244, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,02 (3 H, t, J= 7,6), 1,03 (3 H, t, J= 7,6), 1,33 (1 H, dt, J= 7,9; 15,8), 1,41-1,64 (7 H, m), 1,67 (4 H, dt, J= 3,2; 7,6), 1,72-1,77 (1 H, m), 1,80-1,85 (1 H, m), 1,87-1,94 (2 H, m), 2,08 (1 H, d, J= 12,6), 2,11-2,19 (2 H, m), 2,19 (1 H, d, J= 12,6), 2,33-2,26 (2 H, m), 2,48 (1 H, dd, J= 3,4; 13,2), 2,69 (1 H, dd, J= 3,8; 13,3), 4,05-4,11 (3 H, m), 4,13 (2 H, d, J= 6,0), 6,00 (1 H, d, J= 11,3), 6,23 (1 H, d, J= 11,3)



¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 8,56 (CH₃), 24,48 (CH₂), 28,54 (CH₂), 31,31 (CH₂), 34,21 (CH₂), 36,19 (CH₂), 37,05 (CH₂), 39,11 (CH₂), 42,07 (CH₂), 43,02 (CH₂), 44,43 (C), 44,79 (CH₂), 49,80

(CH₂), 56,39 (CH₂), 67,18 (CH), 67,47 (CH), 72,12 (C), 80,56 (CH), 80,90 (C), 88,12 (C), 118,49 (CH), 123,68 (CH), 131,74 (C), 141,27 (C)

IR (film): 3380 (br. s), 2967 (m), 2934 (s), 2880 (m), 2243 (w), 1614 (w), 1446 (m), 1382 (w), 1352 (m), 1189 (w), 1140 (w), 1084 (m), 1049 (m), 972 (m), 909 (s), 809 (w), 790 (w), 735 (s), 696 (w), 670 (w), 650 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 399 (3), 398 (6), 369 (1), 351 (5), 290 (1), 274 (5), 239 (6), 215 (11), 197 (9), 185 (7), 145 (20), 131 (20), 105 (31), 91 (73), 57 (100), 41 (71)

Analoog **VI.21b**: Z-isomeer: 7%

Brutoformule: C₂₆H₄₀O₄ **MG:** 416,59 g/mol

λ: 244, 250, 260 nm

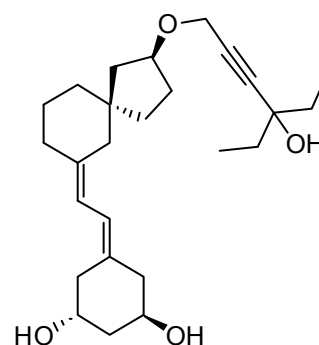
R_f (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,25

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,01 (3 H, t, J= 7,5), (3 H, t, J= 7,3), 1,37 (1 H, dt, J= 7,6; 15,8), 1,42-1,52 (3 H, m), 1,67 (4 H, dt, J= 2,5; 7,2), 1,58-1,73 (3 H, m), 1,74-1,83 (2 H, m), 1,87-1,93 (2 H, m), 2,07 (1 H, d, J= 12,9), 2,04-2,14 (2 H, m), 2,19 (1 H, dd, J= 6,6; 13,3), 2,27 (1 H, dd, J= 7,5; 13,2), 2,47 (1 H, d, J= 12,9), 2,53 (1 H, dd, J= 3,1; 13,2), 2,66 (1 H, dd, J= 3,5; 13,3), 4,06-4,10 (3 H, m), 4,12 (2 H, s), 6,09 (1 H, d, J= 11,0), 6,28 (1 H, d, J= 11,4)

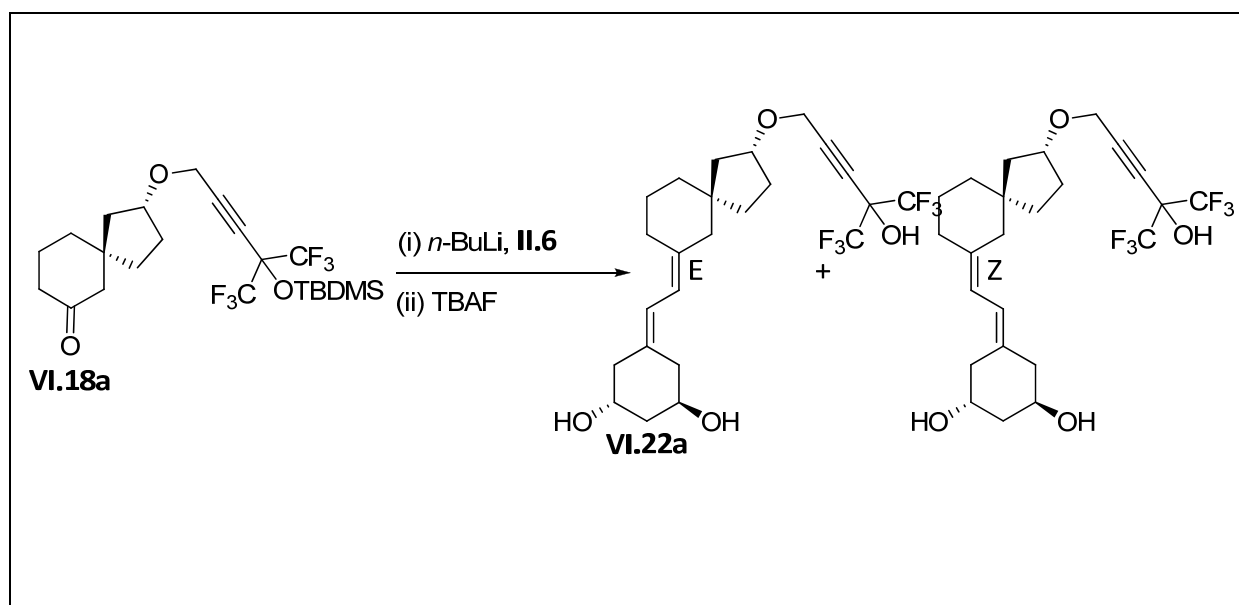
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 8,56 (CH₃), 25,58 (CH₂), 31,37 (CH₂), 34,17 (CH₂), 34,20 (CH₂), 36,92 (CH₂), 37,03 (CH₂), 37,14 (CH₂), 39,48 (CH₂), 41,11 (CH₂), 42,02 (CH₂), 42,98 (CH₂), 44,50 (C), 44,90 (CH₂), 56,48 (CH₂), 67,28 (CH), 67,46 (CH), 71,97 (C), 80,81 (CH), 80,99 (C), 88,19 (C), 118,53 (CH), 124,02 (CH), 131,60 (C), 141,57 (C)

IR (film): 3377 (br. s), 3036 (w), 2968 (m), 2930 (s), 2881 (m), 2244 (w), 1610 (w), 1458 (m), 1448 (m), 1376 (w), 1352 (m), 1189 (w), 1144 (m), 1086 (m), 1054 (m), 972 (w), 908 (s), 809 (w), 790 (w), 730 (s), 695 (w), 681 (w), 670 (w), 649 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 401 (1), 398 (1), 385 (1), 369 (1), 351 (1), 344 (1), 335 (1), 321 (1), 304 (1), 289 (1), 274 (1), 263 (1), 255 (1), 236 (1), 233 (2), 41 (71), 215 (3), 185 (4), 159 (4), 149 (13), 109 (11), 91 (28), 57 (65), 40 (100)



Synthese van VI.22



Analoog VI.22a

Aan een oplossing van 111 mg van het A-ring fosfineoxide (3,95 eq.; 0,195 mmol) in 2,18 ml droge THF wordt 0,07 ml *n*-BuLi (3,5 eq.; 0,173 mmol; 2,5 M in hexaan) bij -78°C druppelsgewijs toegevoegd. De gevormde donkerrode oplossing wordt bij -78°C voor 1 uur geroerd en een oplossing van 24 mg (1 eq.; 0,049 mmol) van het keton in 0,75 ml THF wordt toegedruppeld. Er wordt 1 uur geroerd bij -78°C . Daarna wordt opgewarmd tot kamertemperatuur. Er wordt nog even geroerd aan de lucht tot de rode kleur verdwijnt. Het ruw mengsel wordt ingedampt en gezuiverd door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 pentaan/ethylacetaat). Het bekomen product wordt onmiddellijk in de volgende stap ingezet. Het wordt opgelost in 1,16 ml THF en 0,62 ml TBAF (1 M in THF) wordt toegevoegd. Na 12 uur roeren wordt het reactiemengsel ingedampt. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en HPLC (eluens: 2/8 iso-octaan/ethylacetaat) wordt 93 mg (90%) als heldere vloeistof bekomen. Men bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 75/25 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer blijft met 3% van het Z-isomeer gecontamineerd (HPLC; eluens: 8/2 dichloormethaan/aceton).

Analoog **VI.22a**: E-isomeer: 63%

Brutoformule: C₂₄H₃₀F₆O₄ **MG:** 496,48 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,33

λ: 242, 250, 259 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,19 (1 H, dd, J= 7,2; 12,9), 1,26 (1 H, s), 1,39-1,45 (2 H, m), 1,52-1,59 (3 H, m), 1,63-1,70 (2 H, m), 1,73 (1 H, m), 1,80 (1 H, m), 1,91-2,05 (6 H, m), 2,15 (1 H, dd, J= 8,6; 11,6), 2,36 (1 H, dd, J= 3,2; 13,9), 2,50-2,58 (2 H, m), 2,61 (1 H, dd, J= 5,3; 13,8), 4,00 (1 H, m), 4,14 (1 H, m), 4,20 (2 H, m), 4,23 (1 H, m), 5,68 (1 H, br. s), 5,92 (1 H, d, J= 11,3), 6,32 (1 H, d, J= 11,3)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,46 (CH₂), 28,54 (CH₂), 30,83 (CH₂), 35,77 (CH₂), 36,65 (CH₂), 39,72 (CH₂), 41,77 (CH₂), 41,96 (CH₂), 44,70 (C), 45,73 (CH₂), 49,31 (CH₂), 56,12 (CH₂), 67,73 (CH), 68,03 (CH), 69,40 (C), 74,69 (C), 80,17 (CH), 86,84 (C), 118,47 (CH), 124,32 (CH), 131,24 (C), 141,69 (C)

¹⁹F: -77,44

IR (film): 3347 (br. s), 2929 (m), 2863 (m), 1708 (w), 1620 (w), 1612 (w), 1439 (w), 1354 (w), 1336 (w), 1287 (m), 1277 (m), 1256 (s), 1221 (s), 1186 (s), 1163 (m), 1090 (m), 1070 (m), 1052 (m), 975 (w), 959 (m), 820 (w), 739 (w), 721 (w), 706 (w), 657 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 496 (10), 478 (3), 399 (2), 313 (2), 290 (1), 257 (1), 239 (2), 211 (3), 197 (5), 157 (22), 135 (48), 107 (37), 91 (69), 55 (45), 45 (100)

Analoog **VI.22a**: Z-isomeer: 27%

Brutoformule: C₂₄H₃₀F₆O₄ **MG:** 496,48 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,33

¹⁹F: -77,42

IR (film): 3339 (br. s), 2926 (s), 2863 (m), 2362 (w), 1706 (w), 1612 (w), 1439 (w), 1354 (w), 1222 (s), 1192 (s), 1094 (m), 972 (w), 957 (m), 791 (w), 716 (w) cm⁻¹

Analoog **VI.22b**

De koppeling van de bouwstenen tot vorming van de analoga verloopt op analoge wijze als hierboven beschreven. Na zuivering door middel van kolomchromatografie (eluens: 9/1 ethylacetaat/iso-octaan) en *reversed-phase* HPLC (eluens: acetonitrile/water: 30% acetonitrile tot 60% in 30 minuten) wordt 26 mg (90%) als witte kristallen bekomen. Men

bekomt een mengsel van E- en Z-isomeer in een verhouding 85/15 in het voordeel van het E-isomeer. Het E-isomeer en het Z-isomeer worden zuiver verkregen.

Analoog **VI.22b**: E-isomeer: 77%

Brutoformule: C₂₄H₃₀F₆O₄ **MG:** 496,48 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,33

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,31-1,43 (4 H, m), 1,47-1,53 (1 H, m), 1,56-1,61 (1 H, m), 1,64-1,69 (4 H, m), 1,73-1,80 (2 H, m), 1,90 (1 H, dt, J= 12,9; 4,7), 1,96-1,99 (3 H, m), 2,01 (1 H, d, J= 12,6), 2,16 (1 H, dd, J= 8,2; 12,6), 2,28 (1 H, d, J= 12,6), 2,47-2,59 (4 H, m), 3,98 (1 H, m), 4,03 (1 H, m), 4,13 (1 H, d, J= 16,08), 4,18-4,20 (1 H, m), 4,20 (1 H, d, J= 16,08), 5,97 (1 H, d, J= 11,35), 6,29 (1 H, d, J= 11,35)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 24,71 (CH₂), 28,58 (CH₂), 31,58 (CH₂), 35,96 (CH₂), 37,77 (CH₂), 39,18 (CH₂), 41,21 (CH₂), 41,82 (CH₂), 45,19 (C), 45,27 (CH₂), 48,74 (CH₂), 56,63 (CH₂), 67,59 (CH), 68,08 (CH), 69,89 (C), 74,41 (C), 82,82 (CH), 86,84 (C), 118,85 (CH), 121,23 (C, q, J= 286,9), 124,25 (CH), 131,04 (C), 141,63 (C)

¹⁹F: -77,51

IR (film): 3370 (br. s), 2925 (m), 2107 (w), 1786 (s), 1730 (s), 1686 (s), 1672 (s), 1610 (s), 1566 (w), 1477 (m), 1452 (m), 1370 (m), 1309 (s), 1290 (m), 1253 (s), 1221 (s), 1184 (s), 1178 (s), 1157 (s), 1096 (s), 1044 (s), 1002 (w), 982 (w), 957 (m), 935 (w), 903 (w), 840 (w), 773 (m), 755 (m), 721 (w), 700 (m), 628 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 496 (12), 478 (7), 399 (1), 301 (2), 256 (6), 229 (6), 221 (11), 201 (13), 157 (26), 135 (60), 105 (49), 91 (100), 55 (79), 41 (100)

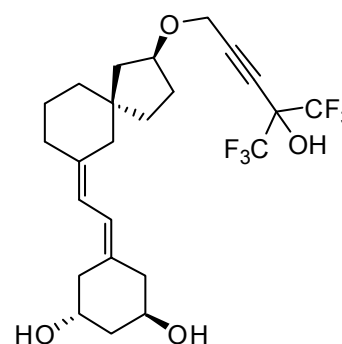
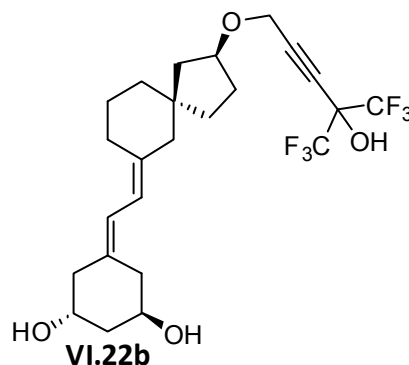
Analoog **VI.22b**: Z-isomeer: 14%

Brutoformule: C₂₄H₃₀F₆O₄ **MG:** 496,48 g/mol

Rf (1/9 iso-octaan/EtOAc): 0,33

λ: 242, 250, 260 nm

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,34-1,44 (4 H, m), 1,50 (1 H, d, J= 12,6; 3,5), 1,54-1,60 (4 H, m), 1,65 (1 H, d, J= 15,1), 1,69-1,73 (1 H, m), 1,77 (1 H, d, J= 13,2), 1,80-1,84 (1 H, m), 1,86-1,93 (2 H, m), 2,04 (1 H, dt, J= 4,4; 12,3), 2,15-2,20 (2 H, m), 2,26 (1 H, d met fijnkoppeling, J= 13,9), 2,47 (1 H, d, J= 13,9), 2,77 (1 H, d, J= 13,0), 3,05 (1 H, J= 12,3), 3,92 (1 H, m), 3,99 (1 H, m),



4,03 (1 H, d, J= 15,8), 4,22 (1 H, d, J= 15,8), 4,22 (1 H, m), 6,12 (1 H, d, J= 11,03), 6,26 (1 H, d, J= 11,03), 7,11 (1 H, m)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 25,91 (CH₂), 31,02 (CH₂), 37,16 (CH₂), 38,10 (CH₂), 38,68 (CH₂), 40,04 (CH₂), 40,61 (CH₂), 41,64 (CH₂), 41,77 (CH₂), 43,41 (CH₂), 44,97 (C), 56,40 (CH₂), 67,02 (CH), 67,97 (CH), 70,02 (C), 74,82 (C), 82,98 (CH), 86,84 (C), 118,42 (CH), 121,26 (C, q, J= 283,2), 124,77 (CH), 130,42 (C), 142,31 (C)

¹⁹F: -77,72

IR (film): 3364 (br. s), 2927 (m), 2863 (w), 2842 (m), 1705 (w), 1616 (w), 1435 (w), 1356 (w), 1286 (m), 1256 (m), 1220 (s), 1186 (s), 1160 (m), 1096 (m), 1046 (m), 958 (m), 908 (w), 874 (w), 810 (w), 756 (w), 721 (m), 649 (w) cm⁻¹

MS (m/z): 496 (8), 478 (3), 424 (2), 301 (2), 256 (4), 235 (4), 221 (8), 201 (8), 159 (13), 135 (41), 105 (37), 91 (91), 55 (74), 41 (100)