



Nederland

⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8700847**

⑲ NL

⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van (+)-13-norfarnal.**

⑤1 Int.Cl.: C07C 47/21, C07C 143/11, C07D 309/30.

⑦1 Aanvrager: Egis Gyogyszergyar te Boedapest, Hongarije.

⑦4 Gem.: Drs. A. Kupecz c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Postbus 20052
1000 HB Amsterdam.

②1 Aanvraag Nr. 8700847.

②2 Ingediend: 10 april 1987.

③2 Voorrang vanaf 11 april 1986.

③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 152686 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 2 november 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van (+)-13-norfaranal

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor de bereiding van (+)-13-norfaranal, welke verbinding het tracerende feromon van Farao's mier is.

Van de insectpesten, aanwezig in de omgeving van de mens, zijn Farao's mieren het lastigste te bestrijden. Farao's mieren verstoppen hun nesten in de wanden van flats en zijn daar de koninginnen, die voor rasbehoud, spreiding en snelle vermenigvuldiging zorgen, praktisch onbereikbaar voor de gebruikelijke insecticiden.

Recent bleken verbindingen met jeugdige hormoonwerking succesvol te kunnen worden ingezet voor de bestrijding van Farao's mieren (bijv. methopren). De Farao's mieren brengen de met methopren behandelde voedingsstoffen in het mierennest, waardoor het leggen van eieren door de koninginnen wordt belet.

Farao's mieren maken gebruik van 20-25 m lange routes bij het zoeken naar voedsel, waarbij de mieren deze routes markeren met behulp van een specifiek blokmateriaal - de zogenaamde "tracerend feromon" - dat karakteristiek is voor deze soort. (+)-Faranal is de meest actieve component van het tracerende feromon van Farao's mieren, welke verbinding ervoor zorgt, dat de Farao's werkmieren het mierennest verlaten en het spoor volgen reeds bij een concentratie van $1 \mu\text{g}/\text{cm}$. Deze verbinding kan met succes worden gebruikt voor de bestrijding van Farao's mieren in een combinatie met juvenoiden.

Volgens Hoyama en medew. [Naturwissenschaften 70, 469 (1983)] oefent (+)-13-norfaranal met een meer simpele structuur dan (+)-faranal een zeer sterke tracerende werking op Farao's werkmieren uit, welke werking praktisch even sterk is als die van (+)-faranal. Het spreekt vanzelf, dat (+)-13-faranal eveneens geschikt is voor toepassing bij de bestrijding van Farao's mieren in een combinatie met juvenoiden.

(+)-13-Norfaranal werd tot nu toe niet in zuivere vorm bereid. De stand der techniek beschrijft een enkelvoudige bereiding [T. Koyama, M. Matsubara, K. Ogura, I.E.M. Brügge-

8700847

mann, A. Vrieling: Naturwissenschaften 70, 469 (1983)7, die
resulteert in een 40 : 60-mengsel van (+)-13-norfaranal en het
diastereomeer ervan, met een (3R,4R)-configuratie. Hierbij
werd geraniol als uitgangsmateriaal gebruikt, welke verbinding
5 een fosforylgroep bevat, waarbij het aldus verkregen geranyl-
fosfaat wordt gekoppeld aan (Z)-3-methyl-3-pentenyl-pyrofos-
faat met behulp van een gezuiverd synthetase-enzymstelsel,
afkomstig van varkenslever. Deze reactie levert in een lage
opbrengst het pyrofosfaat van (4R)-(2E,6E)-3,4,7,11-tetramethyl-
10 2,6,10-dodecatrieen-1-ol op, waarna het aldus verkregen pro-
dukt wordt gehydrolyseerd met behulp van een fosfatase-enzym-
stelsel, waarbij het (4R)-(2E,6E)-3,4,7,11-tetramethyl-2,6,10-
dodecatrieen-1-ol wordt geoxideerd met geactiveerd mangaan-
oxide. Het aldus verkregen (4R)-(2E,6E)-3,4,7,11-tetramethyl-
15 2,6,10-dodecatrienal wordt gereduceerd met een tetrakis-
(trifenyldifosfaat)-palladiumtributyl-tin-hydridesysteem tot
een 40 : 60-mengsel van (3S,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-
6,10-dodecadienal en (3R,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-
dodecadienal; de beide componenten worden niet van elkaar
20 gescheiden.

Het doel van de uitvinding is het opheffen van de
nadelen van de bekende methode en het verschaffen van een ge-
makkelijk uit te voeren werkwijze voor de bereiding van (+)-
13-norfaranal.

25 Hiertoe verschaft de uitvinding een werkwijze voor
de bereiding van (+)-(3S,4R)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-dode-
cadienal [(+)-13-norfaranal]7 met formule 1 van het formule-
blad, met het kenmerk, dat van de verbinding met formule 2
van het formuleblad een anion wordt gevormd met behulp van een
30 sterke base, waarna het aldus verkregen anion wordt omgezet
met een verbinding met algemene formule 3 van het formuleblad
(waarin X chloor, broom, jood, methaansulfonyloxy of p-tolu-
eensulfonyloxy voorstellen), gevolgd door verestering van de
aldus verkregen verbinding met formule 4 van het formuleblad,
35 waarna de aldus verkregen verbinding met algemene formule 5
van het formuleblad (waarin R¹ een al dan niet vertakte alkyl-
groep met 1-6 koolstofatomen voorstelt) wordt behandeld met
een middel, dat in staat is de hydroxygroep te beschermen,

gevolgd door reductie van de aldus verkregen verbinding met algemene formule 6 van het formuleblad, met een metaalhydride (waarin R^1 de boven vermelde betekenissen heeft en R^2 methoxymethyl, 1-ethoxyethyl of 2-tetrahydropyranyl voorstelt);
5 waarna de aldus verkregen verbinding met algemene formule 7 van het formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde betekenissen heeft) wordt omgezet met een halogenerings- of acyleringsmiddel, waarna de aldus verkregen verbinding met algemene formule 8 van het formuleblad (waarin R^2 en X de boven vermelde betekenissen hebben) wordt gereduceerd, waarbij de aldus verkregen
10 verbinding met algemene formule 9 van het formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde betekenissen heeft) wordt gehydrolyseerd en de aldus verkregen verbinding met formule 10 van het formuleblad wordt geoxideerd tot (+)-13-norfaranal met formule 1
15 van het formuleblad.

De onderhavige uitvinding is gebaseerd op het inzicht, dat (+)-13-norfaranal met formule 1 van het formuleblad gemakkelijk in zuivere vorm kan worden bereid uit de gemakkelijk verkrijgbare optisch actieve verbinding met formule 2 van het formuleblad [C.S. Chen. Y. Fujimoto, G. Gir-
20 daukas, C.J. Sih: J. Am. Chem. Soc. 104, 7297 (1982)]. In de eerste trap van de synthese wordt uit (S)-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-2-on met formule 2 van het formuleblad een anion gevormd met behulp van een sterke base (bij voorkeur met
25 lithiumdiethylamide, bereid uit diethylamine en butyllithium), waarna het aldus gevormde anion wordt omgezet zonder isoleren ervan met een verbinding met algemene formule 3 van het formuleblad, (waarin X chloor, broom, jood, mesyloxy, tosyloxy is), bij voorkeur met het gemakkelijk verkrijgbare geranyl-
30 bromide met algemene formule 3 van het formuleblad (waarin X broom is); P. Gosselin, G. Madman F. Roussac: [Synthesis 877, (1984)]. De reactie wordt uitgevoerd bij een lage temperatuur, bij voorkeur bij een temperatuur tussen -78 en -30°C. Uit het reactiemengsel wordt de aldus verkregen verbinding met formule
35 4 van het formuleblad, die verontreinigd is met 5-6 % van het (3S,4S)-diastereomeer ervan, geïsoleerd door extractie, gevolgd door zuivering ervan met behulp van kolomchromatografie.

De verbinding met formule 4 van het formuleblad

wordt omgezet in een ester met algemene formule 5 van het formuleblad, (waarin R^1 een rechte of vertakte alkylgroep met 1-6 koolstofatomen is). De vorming van een methylester in methanol met trimethylamine verdient de voorkeur. De aldus
5 verkregen ester met algemene formule 5 van het formuleblad wordt desgewenst geïsoleerd, waarna de ester wordt omgezet in een verbinding met algemene formule 6 van het formuleblad (waarin R^1 de boven vermelde betekenissen heeft en R^2 methoxymethyl, 1-ethoxyethyl of 2-tetrahydropyranyl is). Deze reactie
10 wordt uitgevoerd op een op zichzelf bekende wijze, bijv. door omzetting van de verbinding met algemene formule 5 van het formuleblad met chloormethylmethylether, onder oplevering van een verbinding met algemene formule 6 van het formuleblad, waarin R^1 methyl is en R^2 methoxymethyl voorstelt.

15 De verbinding met algemene formule 6 van het formuleblad wordt gereduceerd met een metaalhydride (bij voorkeur met lithiumtetrahydridoaluminaat) in een watervrij aprotisch oplosmiddel (bij voorkeur in droog tetrahydrofuran), onder oplevering van de verbinding met algemene formule 7 van het
20 formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde betekenissen heeft).

De verbinding met algemene formule 7 van het formuleblad wordt geïsoleerd en vervolgens omgezet in een verbinding met algemene formule 8 van het formuleblad, onder toepassing van op zichzelf bekende methoden (waarin X en R^2
25 de boven vermelde betekenissen hebben). Hierbij kan tewerk worden gegaan door bij voorkeur gebruik te maken van mesylchloride, onder oplevering van een mesylaat met algemene formule 8 van het formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde betekenissen heeft, bij voorkeur methoxymethyl, terwijl X mesyl-
30 oxy is). De aldus verkregen verbinding wordt gereduceerd met een metaalhydride (bij voorkeur lithiumtetrahydridoaluminaat) in een watervrij aprotisch oplosmiddel (bij voorkeur watervrij tetrahydrofuran), onder oplevering van een verbinding met algemene formule 9 van het formuleblad (waarin R^2 de boven
35 vermelde betekenissen heeft).

De verbinding met algemene formule 9 van het formuleblad wordt geïsoleerd, waarna de beschermende groep wordt verwijderd door middel van zuur-gekatalyseerde hydrolyse - bij

voorkeur onder gebruikmaking van 0,1-0,01 M metanolisch waterstofchloride. De aldus verkregen verbinding met algemene formule 10 van het formuleblad wordt geïsoleerd en vervolgens geoxideerd met een bekend oxidatiemiddel (bij voorkeur pyridiniumdichromaat). Uit het reactiemengsel wordt de gewenste verbinding met formule 1 van het formuleblad [(+)-13-norfarnal] geïsoleerd met een isomeerzuiverheid van 94-95 %.

Nadere bijzonderheden van de uitvinding zijn te vinden in de volgende voorbeelden zonder de beschermingsomvang 10 van de uitvinding tot die voorbeelden te beperken.

VOORBEELD I

(-)-(3R,4S)-(E)-4-methyl-3-(3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-on (verbinding met formule 4 van het formuleblad).

15 Aan een oplossing van 1,2 g (1,7 ml, 16,7 mmol) diethylamine en 15 ml watervrij tetrahydrofuran werd 12,4 ml (16,7 mmol) van een hexaanoplossing van n-butyllithium toegevoegd bij een temperatuur beneden -10°C, waarna het mengsel gedurende een half uur bij -10°C werd geroerd, onder argon-atmosfeer. Het mengsel werd afgekoeld tot een temperatuur tussen -70°C en -78°C, bij welke temperatuur een oplossing van 1,9 g (16,7 mmol) (S)-4-methyl-tetrahydro-2H-pyran-2-on (verbinding met formule 2 van het formuleblad) en 3 ml water-
25 vrij tetrahydrofuran druppelsgewijs werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende een uur bij -78°C geroerd, waarna een oplossing van 3,62 g (3,04 ml, 16,7 mmol) geranyl-bromide (verbinding met algemene formule 3 van het formuleblad, X = Br) en 2 ml watervrij hexamethylfosforzuurtriamide
30 werd toegevoegd, waarna het mengsel gedurende een uur bij -78°C werd geroerd en daarna gedurende de nacht bij -30°C bewaard.

Aan het reactiemengsel werd 10 ml water en 50 ml ether toegevoegd, waarna de etherfase werd afgezonderd en de
35 waterlaag werd geëxtraheerd met 50 ml ether, terwijl de verenigde etherische oplossingen achtereenvolgens werden gewassen met 10 ml 5 % zoutzuur en 10 ml van een verzadigde zoutzuurnatriumchloride-oplossing, gevolgd door drogen boven magne-

8700847

siumsulfaat. Het oplosmiddel werd onder vacuum op een waterbad verwijderd, waarna het residu werd gezuiverd met behulp van een lage-druk-kolomchromatografie (Kieselgel 60 HR, een 10 : 1-mengsel van hexaan en aceton).

5 Van de gewenste verbinding werd hierbij 2,6 g verkregen in een opbrengst van 63 %, in de vorm van een kleurloze olie.

$[\alpha]_D^{25} = -5,2^\circ$; $[\alpha]_{516}^{25} = -6,9^\circ$ (c = 2,7 chloroform).

TLC: $R_f = 0,57$ (hexaan - aceton 5 : 2)

10 Gc : Rt = 11,83 $\bar{S}P$ 2100, 30m x 0,25 mm, 160-260°C, 3°C/min,

N_2 -7, voornaamste component (4); 94,1 %

3S,4S-isomeer: Rt = 11,64 min, 5,9 %.

IR (film): 1730 (CO), 1660 (C=C), 1450, 1380, 1270, 1200, 1140, 1100, 1070 cm^{-1} .

15 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,09 (3H, d, J = 6Hz, CH_3), 1,4-1,95 (12H, m, 3 CH_3), CH_2 , CH), 2,05 (6H, me, 3 CH_2), 2,4 (1H, me, CH), 4,25 (2H, me, CH_2 -O), 5,09 (2H, m, 2 $CH=C$).

20 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 16,23, 17,67, 20,65, 25,71 (4 CH_3), 20,50, 27,67 (2 CH_2), 2984 (CH), 30,95, 39,89 (CH_2), 48,26 (CH), 67,54 (=CH $_2$), 120,63, 124,17, 131,31, 137,66 (4-C=), 173,75 (-COO).

MS: m/z 250 (37) $\bar{M}^{++}$ -7, 207 (18), 194 (3), 181 (30), 137 (23), 136 (23), 127 (19), 114 (100, 109) (26), 99 (39), 69 (74).

VOORBEELD II

(2R,1'S)-(E)-methyl-2-(3-hydroxy-1-methyl-propyl)-5,9-dimethyl-4,8-dodecadienoaat-7 (V: $R^1 = CH_3$).

Aan een mengsel van 5 ml triethylamine en 15 ml
30 watervrij methanol werd 1,9 g (7,6 mmol) (3R,4S)-(E)-4-methyl-3-(3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)-tetrahydro-2H-pyranon met formule 4 van het formuleblad toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 18 uur geroerd. Het oplosmiddel werd onder vacuum afgedestilleerd, waarna het residu werd gezuiverd met
35 behulp van kolomchromatografie (Kieselgel 60 HR, een 10 : 1-mengsel van hexaan en aceton).

Hierbij werd 1,69 g van de gewenste verbinding verkregen in de vorm van een kleurloze olie, opbrengst 79 %.

8700847

TLC: $R_f = 0,48$ (hexaan - aceton 5 : 2)

IR (film): 3380 (OH), 1730 (CO), 1660 ($C \equiv C$), 1440, 1380, 1185, 1150, 1100, 1050 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,95 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,4 - 1,95 (3H, m, CH_2 , CH), 1,6 (6H, br, s, 2 CH_3), 1,66 (3H, s, CH_3), 3,63 (2H, t, $J = 6$ Hz, OCH_2), 5,06 (2H, m, 2 $CH=C$).

MS: m/z 282 (10) $[M^+]$ 250 (6), 239 (10), 207 (16), 195 (11), 181 (24), 145 (13), 134 (20), 113 (22), 108 (31), 96 (19), 93 (20), 81 (29), 79 (16), 69 (100), 55 (22), 43 (12), 41 (63).

VOORBEELD III

(2R,1'S)-(E)-methyl- $[5,9$ -dimethyl-2- $[1$ -methyl-3-(methoxy-methoxy)-propyl]-4,8-decadienoaat] $]$
(6: $R^1 = CH_3$; $R^2 = -CH_2-OCH_3$).

Methode A

Er werd 1,62 g (5,74 mmol) (2R,1S')-(E)-methyl-2-(3-hydroxy-1-methyl-propyl)-5,9-dimethyl-4,8-dodecadienoaat (formule 5 van het formuleblad: $R^1 = CH_3$) opgelost in 10 ml dimethoxymethaan, waarna 0,1 g (1,15 mmol) lithiumbromide en 0,1 g (0,06 mmol) p-tolueensulfonzuur werden toegevoegd, terwijl het mengsel gedurende 45 min. bij kamertemperatuur werd geroerd. Het reactiemengsel werd onder vacuum op een waterbad ingedampt, waarna het residu werd opgelost in 50 ml ether, waarna de etherische oplossing achtereenvolgens werd gewassen met 5 ml van een verzadigde natriumcarbonaatoplossing, 5 ml water en 5 ml van een verzadigde natriumchloride-oplossing, waarna de oplossing werd gedroogd en de ether onder vacuum werd afgedestilleerd. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie (Kieselgel 60 HR, een mengsel van hexaan en ether). Van de gewenste verbinding werd hierbij 0,9 g verkregen in de vorm van een kleurloze olie, opbrengst 48 %.

Methode B

0,81 g (2,87 mmol) Van de verbinding met formule 5 van het formuleblad ($R^1 = CH_3$) en 0,3 g (0,41 ml, 1,3 mmol) triethylamine werden opgelost in 8 ml watervrije ether, waarna aan de oplossing 0,69 g (8,6 mmol) chloormethyl-methylether

8700847

werd toegevoegd, terwijl het verkregen mengsel gedurende 8 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Aan het reactiemengsel werd 50 ml ether toegevoegd, waarna het mengsel achtereenvolgens met 5 ml 5 % zoutzuur, 5 ml van een verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 5 ml van een verzadigde natriumchloride-oplossing werd gewassen, waarna het geheel werd gedroogd. Het oplosmiddel werd afgedestilleerd. Het residu werd gezuiverd op de in voorbeeld I beschreven wijze. Opbrengst 0,68 g (73 %).

10 TLC: $R_f = 0,52$ (hexaan - aceton 10 : 1)

GC: $R_t = 14,70$ min

voornaamste produkt (verbinding met formule 6 van het formuleblad: $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_2-O-CH_3$): 95 %
2S,1'S-isomeer: $R_t = 14,57$ min, 5 %.

15 IR (film): 1730 (CO), 1660 (C=C), 1440, 1200, 1160, 1120, 1040 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 0,95 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,2-1,8 (3H, m, CH_2 , CH), 1,59 (6H, br, s, $2CH_3$), 1,67 (3H, s, CH_3), 1,9-2,4 (7H, m, $3CH_2$, CH), 3,34 (3H, s, OCH_3), 3,55 (2H, t, $J = 7$ Hz, CH_2-O),
20 3,63 (3H, s, OCH_3), 4,68 (2H, s, $O-CH_2-O$), 5,06 (2H, m, $CH=C$).

MS: m/z 326 (20) $[M^+]$, 294 (12), 281 (10), 265 (4), 263 (5),
249 (10), 225 (7), 195 (24), 181 (7), 157 (8), 149 (17),
25 135 (24), 69 (88), 55 (17), 45 (100), 41 (55).

VOORBEELD IV

(-)-(2R,1'S)-(E)-5,9-dimethyl-2- β -methyl-(3-methoxymethoxy)-propyl-4,8-decadien-1-ol
(verbinding met formule 7 van het formuleblad:
30 $R^2 = -CH_2-OCH_3$).

Aan een suspensie van 0,17 g (4,5 mmol) van lithiumtetrahydridoaluminaat (verbinding met formule 3 van het formuleblad) en 7 ml watervrij tetrahydrofuran werd 0,7 g (2,14 mmol) (2R,1'S)-(E)-methyl-5,9-dimethyl-2- β -methyl-3-(methoxymethoxy)-propyl-4,8-decadienoaat (verbinding met
35 formule 6 van het formuleblad: $R^1 = CH_3$, $R^2 = -CH_2-OCH_3$) in 3 ml watervrij tetrahydrofuran toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende een uur bij kamertemperatuur geroerd, gevolgd

8700847

door ontleding door toevoeging van 2 ml water. Dan werd 10 ml 1 : 1 zoutzuur toegevoegd, waarna het mengsel met 60 ml ether in drie porties werd geëxtraheerd. De verenigde etherische oplossingen werden gewassen met 10 ml van een verzadigde natriumwaterstofcarbonaatoplossing en 10 ml van een verzadigde natriumchloride-oplossing, gevolgd door drogen, terwijl het oplosmiddel onder vacuum werd afgedestilleerd. Hierbij werd 0,54 g van de gewenste verbinding verkregen in de vorm van een kleurloze olie, opbrengst 85 %.

$$10 \quad [\alpha]_D^{22} = 1,7; [\alpha]_{546}^{22} = 2,0 \quad (c = 3,2, \text{CHCl}_3)$$

TLC: $R_f = 0,48$ (hexaan - ethylacetaat 10 : 5)

$R_f = 0,50$ (hexaan - aceton 5 : 2)

IR (film): 3420 (OH), 1660 (C=C), 1460, 1380, 1160, 1120, 1040 cm^{-1} .

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,94 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,4-1,9 (4H, m, CH_2 , 2CH), 1,61 (6H, br, s, 2CH_3), 1,68 (3H, s, CH_3), 1,9-2,4 (6H, m, 3CH_2), 3,29 (3H, s, OCH_3), 3,46 (2H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3,52 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,50 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 5,09 (2H, m, $2\text{CH}=\text{C}$).

20 MS: m/z 298 (1) $[\text{M}^+]$, 280 (3), $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]$, 266 (3), 235 (20), 205 (3), 123 (19), 111 (21), 85 (51), 81 (47), 69 (94), 55 (24), 45 (100), 41 (51).

VOORBEELD V

25 (+)-(3S,4R)-(E)-3,7,11-trimethyl-1-(methoxymethoxy)-4-(mesyloxymethyl)-6,10-dodecadieen (verbinding met formule 8 van het formuleblad: $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, X = OMesyl).

Aan een oplossing van 0,24 g (2,1 mmol) mesylchloride en 2 ml watervrije ether werd een oplossing van 0,50 g (1,68 mmol) (2R,1'S)-(E)-5,9-dimethyl-2-[1-methyl-3-(methoxymethoxy)-propyl]-4,8-decadieen-1-ol (verbinding met formule 7 van het formuleblad: $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-OCH}_3$) en 0,25 g (0,35 ml, 2,5 mmol) triethylamine in 5 ml ether toegevoegd bij 0°C onder koelen en roeren. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna 20 ml ether en 5 ml 5 % zoutzuur werden toegevoegd, de etherische fase werd afgezonderd en vervolgens met 5 ml van een verzadigde natrium-

8700847

chloride-oplossing gewassen, gedroogd en onder vacuum ingedampt. Hierbij werd 0,53 g van de gewenste verbinding verkregen in de vorm van een olie, opbrengst 84 %.

$[\alpha]_D^{21} = -1,7^\circ$; $[\alpha]_{546}^{21} = -1,9$ ($c = 5,22$, CHCl_3)

5 TLC: R_f : 0,52 (hexaan - ethylacetaat 2 : 1)

IR (film): 1660 (C=C), 1460, 1380, 1350, 1200, 1170, 1150, 1100, 1050, 1030, 960, 940, 820 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 0,92 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,57 (6H, m, 2 CH_3), 1,64 (3H, s, CH_3), 1,4-1,9 (4H, m, 10 CH_2 , 2CH), 1,9-2,4 (6H, m, 3 CH_2), 2,86 (3H, m, $\text{CH}_3\text{-SO}_2$), 3,25 (3H, s, OCH_3), 3,47 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,04 (2H, d, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-D}$), 4,46 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 5,05 (2H, m, 2CH=C).

15 MS: m/z 344 (12) $[\text{M-CH}_3\text{-OH}]^+$, 331 (13), 280 (7), 248 (5), 235 (20), 205 (5), 179 (10), 161 (8), 149 (16), 135 (20), 123 (25), 111 (23), 109 (22), 107 (28), 85 (49), 81 (46), 69 (100), 67 (23), 55 (33), 45 (85), 41 (49).

VOORBEELD VI

20 (-)-(3S,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-1-(methoxymethoxy)-6,10-dodecadieen (verbinding met formule 9 van het formuleblad: $R^2 = \text{-CH}_2\text{-OCH}_3$).

Aan een suspensie van 2,209 g (5,52 mmol) lithium-tetrahydridoaluminaat in 5 ml watervrij tetrahydrofuran werd
25 een oplossing van 0,52 g (1,38 mmol) (3S,4R)-(E)-2,7,11-trimethyl-1-(methoxymethoxy)-4-(mesyloxymethyl)-6,10-dodecadieen (verbinding met formule 8 van het formuleblad: $R^2 = \text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $X = \text{-OMesyl}$) druppelsgewijs en onder roeren toegevoegd. Het reactiemengsel werd verhit tot koken gedurende een
30 uur, waarna het werd afgekoeld tot kamertemperatuur. Dan werd 2 ml aceton en 2 ml water toegevoegd. Het mengsel werd verdund met 30 ml ether en vervolgens geëxtraheerd met 10 ml 5 % zoutzuur. De waterlaag werd geëxtraheerd met een totale hoeveelheid van 20 ml ether, waarna de verenigde etherische
35 oplossingen werden gewassen met 10 ml van een verzadigde natriumchloride-oplossing, gevolgd door drogen, waarna het oplosmiddel onder vacuum werd afgedestilleerd. Hierbij werd van de gewenste verbinding 0,354 g verkregen in de vorm van

een kleurloze olie, opbrengst 81 %.

$$\angle \alpha_D^{22} = -4,5, \angle \alpha_{546}^{22} = -5,4 \quad (c = 4,63, \text{CHCl}_3)$$

TLC: R_F : 0,56 (hexaan - aceton 5 : 0,2)

IR (film): 1660 (C=C), 1460, 1380, 1265, 1120, 1060, 1040 cm^{-1} .

5 $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): 0,80 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 0,87 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,4-1,9 (4H, m, CH_2 , 2CH), 1,58 (6H, br, s, 2CH_3), 1,64 (3H, s, CH_3), 2,01 (6H, m, 3CH_2), 3,24 (3H, s, OCH_3), 3,45 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,46 (2H, s, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 5,06 (2H, m, $2\text{CH}=\text{C}$).

10 MS: m/z 282 (7) $[\text{M}^+]$, 250 (9), 237 (13), 208 (10), 177 (7), 163 (5), 137 (20), 113 (12), 109 (21), 99 (26), 95 (45), 83 (20), 81 (45), 69 (96), 55 (27), 45 (100), 41 (53).

VOORBEELD VII

15 (-)-(3S,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-dodeca-
dieen-1-ol.

Er werd 0,35 g (1,24 mmol) (3S,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-1-(methoxymethoxy)-6,10-dodecadieen (verbinding met formule 9 van het formuleblad: $\text{R}^2 = -\text{CH}_2\text{-OCH}_3$) opgelost in 5 ml methanolisch waterstofchloride (0,05 mol/l), waarna de oplossing gedurende 48 uur bij kamertemperatuur werd geroerd. Het oplosmiddel werd onder vacuum verwijderd, waarna het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie (Kieselgel 60 HR, een 10 : 0,2-mengsel van hexaan en aceton).
25 Hierbij werd 0,183 g van de gewenste verbinding verkregen in de vorm van een kleurloze olie, opbrengst 62 %.

$$\angle \alpha_D^{23} = -3,8, \angle \alpha_{546}^{23} = -4,8 \quad (c = 4,2, \text{CHCl}_3)$$

IR (film): 3350 (OH), 1660 (C=C), 1460, 1380, 1210, 1100, 1060 cm^{-1} .

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,84 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 0,89 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,4-1,9 (4H, m, CH_2 , 2CH), 1,59 (6H, br, s, 2CH_3), 1,68 (3H, s, CH_3), 2,03 (6H, m, 3CH_2), 3,62 (2H, t, $J = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5,10 (2H, m, $2\text{CH}=\text{C}$).

35 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 16,09, 16,76, 17,67, 25,71, (6 CH_3), 26,71, 31,53 (2 CH_2), 33,73 (CH), 35,95 (CH_2), 38,78 (CH), 39,9 (CH_2), 61,63 63 (OCH_2), 123,91, 124,44, 131,22, 135,32 (4 $-\text{CH}=\text{C}$).

8700847

MS: m/z 238 (11) $\underline{M}^+$, 195 (12), 177 (4), 165 (4), 137 (7),
123 (39), 109 (25), 99 (24), 95 (49), 83 (42), 81 (37),
69 (100), 55 (41), 41 (48).

VOORBEELD VIII

5 (+)-(3S,4R)-(E)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-dode-
cadienal (verbinding met formule 1 van het formu-
leblad: $\underline{(+)-13-norfaranal}$).

Aan een oplossing van 0,106 g (0,45 mmol) (3S,4R)-
(E)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-dodecadieen-1-ol (met formule
10 10 van het formuleblad) en 5 ml watervrij dichloormethaan
werd 0,216 g (0,58 mmol) pyridiniumdichromaat toegevoegd. Het
reactiemengsel werd gedurende 3 uur bij kamertemperatuur ge-
roerd en vervolgens via een kolom, gepakt met 8 g silicagel,
gefiltreerd, waarna de kolom werd gewassen met 30 ml ether,
15 de verenigde oplossingen onder vacuum werden ingedampt, waarna
het residu werd gezuiverd met behulp van lage-druk-kolomchro-
matografie. (Kieselgel 60 HR, een 10 : 5-mengsel van hexaan
en aceton). Hierbij werd van de gewenste verbinding 0,071 g
verkregen in de vorm van een kleurloze olie, opbrengst 67 %.

20 $\underline{\alpha}_D^{22} = -14,2$, $\underline{\alpha}_{546}^{22} = -15,8$ (c = 2,56, CHCl₃)

TLC: R_f = 0,53 (hexaan - aceton 5 : 0,2)

IR (film): 2720, 1660 (C=C), 1450, 1380, 1115, 1080, 1020 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,83 (3H, d, J = 6 Hz, CH₃), 0,88 (3H, d,
J = 6 Hz, CH₃), 1,4-1,9 (2H, m, 2CH), 1,59
25 (6H, br, s, 2CH₃), 1,68 (3H, s, CH₃), 2,01
(8H, m, 4CH₂), 5,09 (2H, m, 2CH=C), 9,45
(1H, dd, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): 15,97, 16,09, 17,55, 17,67, 25,71 (5CH₃),
26,62, 31,91 (2CH₂), 32,0, 38,49 (2CH),
30 39,84, 47,42 (2CH₂), 133,09, 124,29, 131,31,
135,9 (4 -C=), 203,21 (-CHO).

MS: m/z 236 $\underline{M}^+$, 193 (22), $\underline{M-CH_2-CHO}$, 175 (5), 149 (5),
137 (5), 124 (33), 109 (17), 81 (23), 69 (100), 41 (40).

35

8700847

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van (+)-(3S,4R)-
3,4,7,11-tetramethyl-6,10-dodecadienal/[(+)-13-norfaranal] met
formule 1 van het formuleblad, met het kenmerk,
5 dat van de verbinding met formule 2 van het formuleblad een
anion wordt gevormd met behulp van een sterke base, waarna het
aldus verkregen anion wordt omgezet met een verbinding met
formule 3 van het formuleblad (waarin X chloor, broom, jood,
methaansulfonyloxy of p-tolueensulfonyloxy is), waarna de
10 aldus verkregen verbinding met formule 4 van het formuleblad
wordt veresterd, gevolgd door behandeling van de aldus ver-
kregen verbinding met formule 5 van het formuleblad (waarin
 R^1 een niet vertakte of vertakte alkylgroep met 1-6 koolstof-
atomen voorstelt) met een middel dat in staat is de hydroxy-
15 groep te beschermen, waarna de aldus verkregen verbinding met
de algemene formule 6 van het formuleblad wordt gereduceerd
met een metaalhydride (waarin R^1 de boven vermelde betekenis-
sen heeft en R^2 methoxymethyl, 1-ethoxyethyl of 2-tetrahydro-
pyranyl voorstelt), waarna de aldus verkregen verbinding met
20 formule 7 van het formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde
betekenissen heeft) wordt omgezet met een halogenerings- of
acyleringsmiddel, waarna de aldus verkregen verbinding met
formule 8 van het formuleblad (waarin R^2 en X de boven ver-
melde betekenissen hebben) wordt gereduceerd, gevolgd door
25 hydrolyse van de aldus verkregen verbinding met formule 9 van
het formuleblad (waarin R^2 de boven vermelde betekenissen
heeft) en de hierbij verkregen verbinding met formule 10 van
het formuleblad wordt geoxideerd, onder oplevering van
(+)-13-norfaranal met formule 1 van het formuleblad.

30 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het
kenmerk, dat de verbinding met formule 10 van het
formuleblad wordt geoxideerd met pyridiniumdichromaat.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met
het kenmerk, dat de hydrolyse van de verbinding
35 met formule 9 van het formuleblad wordt uitgevoerd met
methanolisch waterstofchloride.

4. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies

1-3, met het kenmerk, dat de verbinding met algemene formule 8 van het formuleblad (waarin X methaansulfonyloxy is) wordt gereduceerd met lithiومتetrahydroaluminaat.

5 5. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-4, met het kenmerk, dat bij bereiding van de verbinding de algemene formule 9 van het formuleblad een verbinding wordt gebruikt met de algemene formule 8 van het formuleblad, waarin X methaansulfonyloxy is.

10 6. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-5, met het kenmerk, dat voor de bereiding van de verbinding met de algemene formule 8 van het formuleblad een verbinding met de algemene formule 7 van het formuleblad wordt gebruikt, waarin R^2 methoxymethyl is.

15 7. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-6, met het kenmerk, dat voor de bereiding van de verbinding met algemene formule 7 van het formuleblad een verbinding met de algemene formule 6 van het formuleblad wordt gebruikt, waarin R^1 methyl is.

20 8. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies 1-7, met het kenmerk, dat de verbinding met algemene formule 6 van het formuleblad wordt gereduceerd met lithiومتetrahydridoaluminaat.



