

EEN MODELSYNTHESE VOOR MOMILACTONEN

Onderzoek naar de totaalsynthese  
van 98H-pimara-7,15-diënen

CENTRALE LANDBOUWCATALOGUS



0000 0086 4617

60951

Promotor: dr. Ae. de Groot, hoogleraar in de organische scheikunde

NA 08201, 984

**A. Sicherer-Roetman**

**EEN MODELSYNTHESE VOOR MOMILACTONEN**

**Onderzoek naar de totaalsynthese van 9 $\beta$ H-pimara-7,15-diënen**

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van  
doctor in de landbouwwetenschappen,  
op gezag van de rector magnificus,  
dr. C.C. Oosterlee,  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 8 juni 1984  
des namiddags te vier uur in de aula  
van de Landbouwhogeschool te Wageningen.

**BIBLIOTHEEK  
DER  
LANDBOUWHOGESCHOOL  
WAGENINGEN**

15N=206213-03

## STELLINGEN

- 1 Voor het door Matsuyama gesignaleerde verschil tussen de door hemzelf en de door Cartwright et al. gevonden concentraties van momilacton A in bladeren van met *Pyricularia oryzae* Cav. geïnfecteerde rijstplanten kan een plausible verklaring worden gegeven.  
*N.Matsuyama, Ann.Phytopath.Soc.Japan, 49, 200 (1983)*  
*D.W.Cartwright, P.Langcake, J.P.Ride, Physiol.Plant Pathol., 17, 259 (1980)*
- 2 Het is niet duidelijk op welke wijze de door Orsini et al. bereide synthons kunnen worden toegepast voor de synthese van annonalide.  
*F.Orsini, F.Pelizzoni, R.Destro, Gazz.Chim.Ital., 108, 693 (1978)*
- 3 De betrouwbaarheid van de door Moder en Leonard gegeven  $K_M$ -waarden is aan bedenkingen onderhevig.  
*K.P.Moder, N.J.Leonard, J.Amer.Chem.Soc., 104, 2613 (1982)*
- 4 De identificatie door Tam et al. van neopine als biotransformatieproduct van thebaïne wordt onvoldoende ondersteund door hun gegevens.  
*W.H.J.Tam, W.G.W.Kurz, F.Constabel, K.B.Chatson, Phytochemistry, 21, 253 (1982)*
- 5 De resultaten van Raghunath et al. geven geen aanleiding tot hun conclusie met betrekking tot de antistollende eigenschappen van het heparine-collageen complex.  
*K.Raghunath, G.Biswas, K.Panduranga Rao, K.T.Joseph, M.Chvapil, J.Biomed. Materials Res., 17, 613 (1983)*
- 6 Het is beter de ongecontroleerde verspreiding van medicamenten bij de fabricage van mengvoeders te voorkomen, dan achteraf met kostbare analysemethoden de eindproducten op residu-gehalten te moeten onderzoeken.  
*D.A.Rice, C.H.McMurray, The Veterinary Record, 113, 495 (1983)*  
*G.H.M.Counotte, T.Eefting, A.Bosch, Tijdschr.Diergeneesk., 109, 000 (1984)*

- 7 In publicaties over de structuuropheldering van geïsoleerde natuurproducten dienen ook massaspektrometrische gegevens te worden vermeld.

*K.K.Purushothaman, K.Duraiswamy, J.D.Connoily, Phytochemistry, 23, 135 (1984)*

*R.Baker, A.J.Organ, K.Prout, R.Jones, Tetrahedron Lett., 25, 579 (1984)*

*M.Fukuoka, M.Kuroyanagi, K.Yoshihira, S.Natori, Chem.Pharm.Bull., 26, 2365 (1978)*

- 8 Door foutieve randvoorwaarden in de voorgeschreven testprocedures laat de Amerikaanse overheid meetapparatuur voor luchtverontreiniging toe, die op grond van haar definitie van de onderste detectiegrens zou moeten worden afgekeurd.

*Federal Register (USA) 40, 7052 (1975)*

- 9 Er wordt te weinig aandacht besteed aan het feit dat aan een ambtenaar deugdelijke persoonlijke beschermingsmiddelen dienen te worden verstrekt als hij bij de uitoefening van zijn functie blootstaat aan stoffen welke schadelijk zijn voor de gezondheid.

- 10 Het verdient aanbeveling om als aanduiding voor de geheugencapaciteit van microcomputers niet alleen de grootte van het RAM op te geven, maar ook steeds de voor gebruikersprogramma's beschikbare netto hoeveelheid geheugenruimte te vermelden.

- 11 Berichten over gifschandalen dienen voor plaatsing in kranten te worden gecontroleerd door iemand met kennis van chemie op tenminste VWO-niveau.

A.Sicherer-Roetman

Wageningen, 8 juni 1984

Een modelsynthese voor momilactonen.

Onderzoek naar de totaalsynthese van 98H-pimara-7,15-diënen.

*In de wetenschap gelijken wij op kinderen,  
die aan de oever der kennis  
hier en daar een steentje oprapen,  
terwijl de wijde oceaan van het onbekende  
zich voor onze ogen uitstrekt.*

*Newton*

Aan mijn ouders  
Voor Carel

## VOORWOORD

Bij het gereedkomen van dit proefschrift wil ik graag ieder bedanken die op enigerlei wijze heeft bijgedragen aan de totstandkoming ervan.

In de eerste plaats ben ik mijn ouders dankbaar dat ze mij in de gelegenheid hebben gesteld het tot scheikundige te brengen. Hun belangstelling voor mijn studie en werk heeft steeds een stimulerende invloed gehad.

Zeer veel dank ben ik verschuldigd aan mijn promotor, prof.dr. Aede de Groot voor de mogelijkheid die hij mij heeft geboden dit onderzoek onder zijn leiding uit te voeren, voor zijn vele adviezen, zijn voortdurende belangstelling en voor zijn snelle en kritische beoordeling van het manuscript.

Ben Jansen heeft op de hem eigen, vakkundige wijze een belangrijke bijdrage aan het onderzoek geleverd. Met name zijn aandeel in hetgeen in hoofdstuk 5 wordt beschreven is van veel waarde geweest. Mary Vollering voerde niet alleen een aantal experimenten uit, maar corrigeerde ook de drukproeven zeer nauwgezet. Hen beiden dank ik voor de bijzonder plezierige samenwerking.

Jan Willem van der Kuy en ir. Arian van Eijk dank ik voor de enthousiaste wijze waarop zij in het kader van H.B.O.-stage respectievelijk afstudeervak aan het onderzoek hebben bijgedragen en de heer C. Coops voor het onvermoeibaar aanmaken van enkele van de belangrijkste uitgangsstoffen.

De GCMS analyses werden verricht door dr. Maarten Posthumus, de massaspektra werden gemeten door drs. C.A. Landheer en de heren W.P. Combé en Cees Teunis.  $^{13}\text{C}$ -NMR en 300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spektra werden opgenomen door Beb van Veldhuizen en dr. Herman Holterman. Hen allen dank ik voor de snelle, bekwame en prettige wijze waarop zij de vele door mij gevraagde spektroskopische gegevens aan-droegen.

Op chromatografisch gebied gaat mijn dank uit naar Pim Melger en Gerrit Lelyveld en voor de elementenanalyses naar Hugo Jongejan.

Dr. J.H. Noordik en de heer J.M.M. Smits (K.U.van Nijmegen) ben ik zeer erkentelijk voor het bepalen van de structuur van twee, voor het onderzoek belangrijke intermediairen.

Frits de Vries (vakgroep Fytopathologie) dank ik voor het uitvoeren van de bioassays met *Cladosporium cucumerinum*. Prof.dr. Adriaan Fuchs ben ik dank verschuldigd voor het zorgvuldig en kritisch doornemen van een deel van het manuscript. Dr. L. Maat (T.H.Delft) ben ik erkentelijk voor zijn adviezen op het gebied van de IUPAC-nomenclatuur.

Tenslotte zijn er twee personen naar wie mijn dank in het bijzonder uitgaat. Zij zijn gedurende het onderzoek in zeer wezenlijke zin mijn paranimfen geweest en zullen die functie ook bij de promotie vervullen:

Lucas Doddema voor zijn voortdurende, stimulerende belangstelling, zijn talrijke waardevolle suggesties, zijn morele en daadwerkelijke steun bij het onderzoek en voor het doornemen van het manuscript en

mijn man Carel voor zijn adviezen op chemisch gebied, zijn belangstelling, aanmoediging en opoffering tijdens het onderzoek en de schrijfperiode en ook voor het met zorg verwerken van een gedeelte van de tekst van het manuscript.

Verder dank ik iedereen die hierboven niet met name is genoemd en het mede mogelijk heeft gemaakt dat ik dit proefschrift heb kunnen voltooien, in het bijzonder de leden van de vakgroep Organische Chemie voor de plezierige samenwerking en de goede sfeer op het laboratorium.



## INHOUDSOPGAVE

1	STRUCTUUR, BIOSYNTHESE EN BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN	
1.1	ISOLATIE EN STRUCTUUROPHELDING VAN MOMILACTONEN EN VERWANTE VERBINDINGEN	
1.1.1	<i>Momilactonen</i>	1
1.1.2	<i>Annonalide</i>	2
1.1.3	<i>Icacine en analoge</i>	3
1.1.4	<i>Humirianthenoliden</i>	4
1.2	BIOSYNTHESE VAN MOMILACTONEN	
1.2.1	<i>Pimaraanbiosynthese</i>	5
1.2.2	<i>Mogelijke biosynthese van 9<math>\beta</math>H-pimaranen</i>	7
1.3	BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN	
1.3.1	<i>Momilactonen als groei- en kiemremmers</i>	10
1.3.2	<i>Momilactonen als fytoalexinen</i>	12
1.3.3	<i>Biologische werking van verwante stoffen, motivering van het onderzoek</i>	13
1.4	LITERATUUR	14
2	MOMILACTONEN EN SYNTHESE	
2.1	INLEIDING	17
2.2	DE SYNTHESE VAN DE ( $\pm$ )-9-ISOPIMARADIËNEN DOOR CHURCH EN IRELAND	18
2.3	SYNTHETISCHE BENADERING VAN ANNONALIDE DOOR ORSINI EN PELIZZONI	19
2.4	DE CHEMISCHE REACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN	23
2.5	LITERATUUR	26
3	VORMING VAN TRICYCLISCHE SYSTEMEN VIA DIELS-ALDER REACTIE	
3.1	INLEIDING	
3.1.1	<i>Achtergrond</i>	27
3.1.2	<i>Syntheseplan</i>	28
3.2	DIELS-ALDER REACTIES MET METHACROLEÏNE	
3.2.1	<i>Stereoselectiviteit; katalyse door Lewiszuren</i>	31
3.2.2	<i>Structuuropheldering van de Diels-Alder adducten</i>	33

3.3	TRICYCLISCHE VERBINDINGEN	
3.3.1	<i>Diels-Alder reactie van een bicyclisch <math>\Delta^{5,6}</math>-substraat</i>	35
3.3.2	<i>Synthese van <math>\Delta^{8,9}</math>-pimaradiëen en <math>\Delta^{8,9}</math>-sandaracopimaradiëen</i>	38
3.4	INVOERING VAN DE $\Delta^{7,8}$ DUBBELE BINDING	
3.4.1	<i>Isomerisatie-proeven</i>	41
3.4.2	<i>Hydroborering</i>	44
3.4.3	<i>Allylische oxidatie</i>	45
3.4.4	<i>Conclusies</i>	46
3.5	EXPERIMENTEEL GEDEELTE	46
3.6	LITERATUUR EN VOETNOTEN	58
4	VORMING VAN TRANS-SYN-CIS PERHYDROFENANTREENSYSTEMEN VIA STEREOSPECIFIEKE MICHAEL ADDITIE	
4.1	INLEIDING	
4.1.1	<i>Achtergrond</i>	61
4.1.2	<i>Syntheseplan</i>	63
4.2	SYNTHESE VAN DE UITGANGSSTOF	65
4.3	SYNTHESE VAN EEN TRICYCLISCH EENDION MET TRANS-SYN-CIS STRUCTUUR	67
4.4	INVOERING VAN EEN METHYLGROEP OP C-13	
4.4.1	<i>Methyleringsproeven</i>	69
4.4.2	<i>Directe synthese van 13-methyl eendionen</i>	70
4.5	INVOERING VAN EEN TWEEDE SUBSTITUENT OP C-13	
4.5.1	<i>Inleiding</i>	72
4.5.2	<i>Synthese van de uitgangsstoffen</i>	72
4.5.3	<i>Invoering van een <math>-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}</math> substituent</i>	74
4.5.4	<i>Invoering van een (beschermde) aldehydefunctie</i>	76
4.5.5	<i>Invoering van een allylgroep</i>	77
4.6	PROTON-NONEQUIVALENTIE IN DE $^1\text{H}$ -NMR SPEKTRA VAN 10-ETHOXYCARBONYL-7-DECALONEN	80
4.7	EXPERIMENTEEL GEDEELTE	82
4.8	LITERATUUR EN VOETNOTEN	97
5	SYNTHESE VAN EEN MOMILACTONMODEL VIA STEREOSPECIFIEKE DIELS-ALDER REACTIE	
5.1	INLEIDING	
5.1.1	<i>Achtergrond</i>	99

5.1.2	<i>Syntheseplan</i>	100
5.2	DIELS-ALDER REACTIES MET 2-TRIMETHYLSILYLOXY-1,3-BUTADIËNEN	
5.2.1	<i>2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen</i>	101
5.2.2	<i>1,3-Digesubstitueerde-1,3-butadiënen</i>	103
5.3	INVOERING VAN EEN TWEDE SUBSTITUENT OP C-13	
5.3.1	<i>Synthese via een trimethylsilylenoether</i>	104
5.3.2	<i>Synthese via een t-butyldimethylsilylenoether</i>	106
5.4	VERDERE STRATEGIE	109
5.5	SYNTHESE VIA HET $\Delta^{7,8}$ -INTERMEDIAR	
5.5.1	<i>Invoering van de C-13 vinylgroep</i>	112
5.5.2	<i>Deoxygenatie van de alcoholfunctie</i>	115
5.5.3	<i>Synthese van de modelstof</i>	118
5.6	SYNTHESE VIA HET C-7 ACETAAT INTERMEDIAR	
5.6.1	<i>Invoering van de C-13 substituent</i>	120
5.6.2	<i>Hydrolyse van de thioacetaalfunctie</i>	121
5.6.3	<i>Stereospecifieke synthese van het momilactonmodel</i>	122
5.7	FUNGITOXICITEITSTEST	125
5.8	EXPERIMENTEEL GEDEELTE	125
5.9	LITERATUUR EN VOETNOTEN	144
6	DE STEREOCHEMIE OP C-13	
6.1	INLEIDING	147
6.2	BEPALING VAN DE CONFIGURATIE VAN DE GEMINALE METHYL-VINYL GROEPERING UIT HET $^{13}\text{C}$ -NMR SPEKTRUM	147
6.3	DE KRISTALSTRUCTUUR VAN DE <i>CISOID-4a,4b-TRANS-4b-2-(1,3-DITHIOLAN-2- YL)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-DODECAHYDRO-2-METHYL-FENANTREN-3-ONEN</i>	150
6.4	LITERATUUR	158
7	SAMENVATTING EN NABESCHOUWING	159
	SUMMARY	164

# 1 STRUCTUUR, BIOSYNTHESE EN BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN

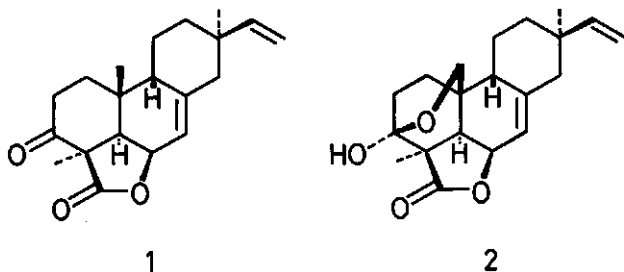
## 1.1 ISOLATIE EN STRUCTUUROPHELDING VAN MOMILACTONEN EN VERWANTE VERBINDINGEN

### 1.1.1 Momilactonen

Rijst (*Oryza sativa* L.) is een van de belangrijkste cultuurgewassen ter wereld. Het vormt het hoofdvoedsel voor een aanzienlijk deel van de wereldbevolking.

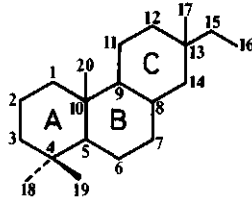
Rijst vertoont een per cultivar verschillende kiemrust. Het is bekend dat deze kiemrust wordt beïnvloed door stoffen in de zaadhuid van de rijstkorrel. In het begin der zeventiger jaren startte een groep Japanse onderzoekers daarom een onderzoek naar mogelijke kiemremmende stoffen. Zij kozen hiervoor de rijstcultivar Koshihikari, die een sterke kiemrust vertoont.

In 1973 publiceerden zij de structuuropheldering van twee door hen geïsoleerde kiem- en groeiremmers, die zij respectievelijk momilacton A (1) en B (2) noemden (momi is het Japanse woord voor



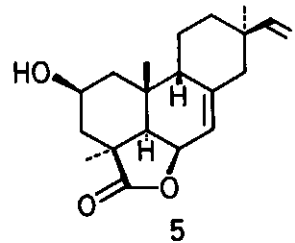
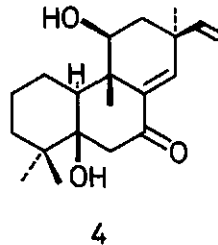
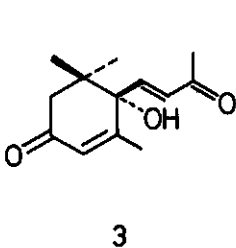
zaadhuid)<sup>1</sup>. Deze stoffen komen voor in hoeveelheden van respectievelijk 0,75 en 0,50 mg per kg droge zaadhuid. Het zijn diterpenen met een pimaraanskelet (figuur 1.1), waarbij het C-9 waterstofatoom  $\beta$ -standig is. In het betreffende artikel werd het in de structuurformules echter  $\alpha$ -standig aangeduid, terwijl de röntgen-

Figuur 1.1



structuuropheldering van momilacton A toch duidelijk op een  $9\beta$ H wees. Zo bleef nog enige tijd onopgemerkt dat het hier de eerst beschreven  $9\beta$ H-pimaranen betrof.

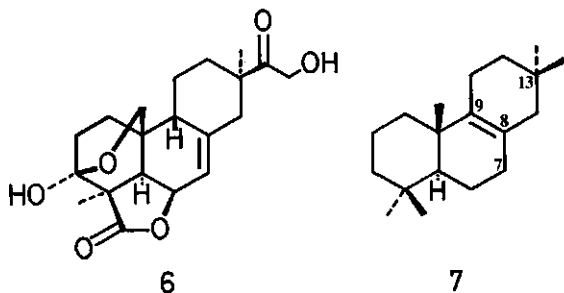
Later werd door dezelfde groep Japanse onderzoekers de structuuropheldering gepubliceerd<sup>2,3</sup> van nog drie kiemremmers in de zaadhuid van de rijstcultivar Koshihikari: het reeds bekende *S*(+)-dehydrovomifoliol (3), ineketon (4), dat een rimueenskelet bezit, en het  $9\beta$ H-pimaraan momilacton C (5). Deze stoffen komen voor in hoeveelheden van respectievelijk 0,04, 0,03 en 0,01 mg per kg droge zaadhuid.



### 1.1.2 Annonalide

Inmiddels was tussen 1973 en 1978 van een groep Italiaanse en Amerikaanse onderzoekers een aantal publicaties verschenen over de structuur van annonalide<sup>4,5,6,7</sup>. Dit is een stof die geïsoleerd werd uit de vruchten van *Annona coriacea* (Annonaceae). Tenslotte

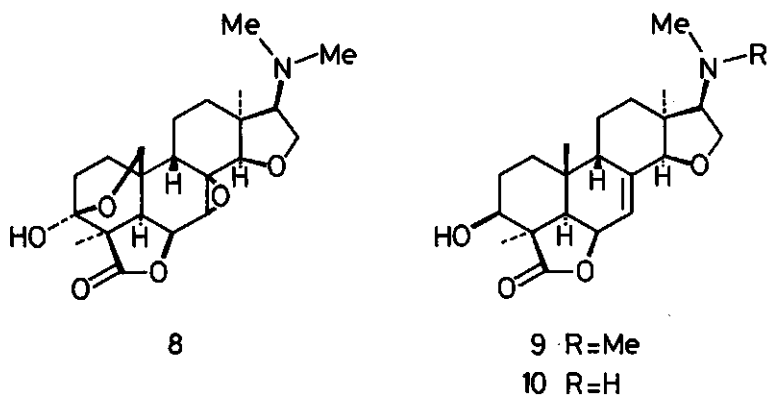
kon men via röntgen-analyse ondubbelzinnig vaststellen<sup>6,7</sup>, dat deze stof structuur 6 bezit en dus zeer veel overeenkomst vertoont met momilacton B (2). Pas toen bleek dat annonalide chemisch in



momilacton B kon worden omgezet<sup>6</sup>, werd de foute structuurtoekening in de eerste publicatie<sup>1</sup> over de momilactonen A en B rechtgezet. Bovendien werd door chemische correlatie met het reeds eerder bekende (+)-13,13-dimethylpodocarp-8(9)-een (7) en met behulp van ORD-curven de absolute configuratie van annonalide bepaald<sup>4</sup>.

### 1.1.3 Icacine en analoge

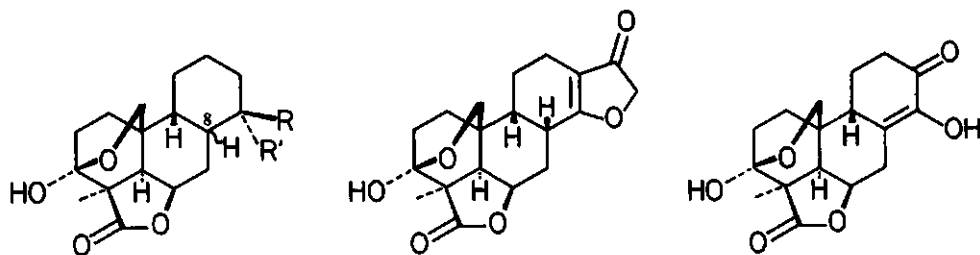
*Icacina guesfeldtii* Ascher (Icacinaceae) is een heester, die voorkomt in verschillende delen van tropisch Afrika. In Zaïre wordt een aftreksel van de wortels in de volksgeneeskunde gebruikt



als middel tegen krampen en stuipen. Een groep Belgische onderzoekers publiceerde in het kader van de structuuropheldering van actieve bestanddelen in 1977<sup>8</sup> en 1980<sup>9</sup> de structuur van icacine (8), icaceïne (9), en de-N-methyl-icaceïne (10). De eerstgenoemde verbinding komt zowel in de wortels als in de bladeren voor terwijl de beide andere vrijwel uitsluitend in de bladeren worden aangetroffen. De gelijkenis met de momilactonen en annonalide is opvallend. Het zijn bovendien de eerst beschreven diterpeenalkaloiden met een pimaraanskelet.

#### 1.1.4 Humirianthenoliden

Ten tijde van het schrijven van dit proefschrift waren de momilactonen A, B en C, annonalide, icacine, icaceïne en de-N-methyl-icaceïne de enig bekende  $9\beta$ H-pimaraanlactonen. Wel zijn door Braziliaanse onderzoekers<sup>10,11</sup> in 1980 enkele zeer verwante stoffen gevonden in de knollen van *Humirianthera rupestris* (Icacinaceae).



11  $R+R'=O, 8\beta H$

12  $R=H, R'=OH, 8\beta H$

15  $R+R'=O, 8\alpha H$

16  $R=OH, R'=H, 8\alpha H$

13

14

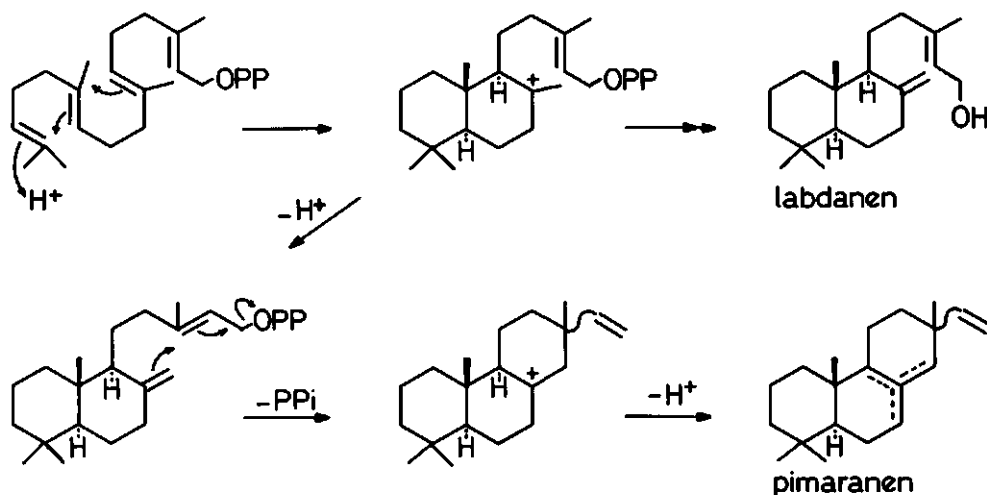
Dit is een heester waarvan de circa 40 kg zware knol na malen en wassen met water wordt gebruikt als meel. Humirianthenolide C (13), is een 17-norpimaraan, terwijl de humirianthenoliden A (11), B (12), D (14), E (15) en F (16), 15,16,17-trinorpimaranen zijn. Op de situatie rond C-7 en C-8 na, hebben ze alle een AB-ring-systeem zoals momilacton B, annonalide en icacine.

## 1.2 BIOSYNTHESE VAN MOMILACTONEN

## 1.2.1 Pimaraanbiosynthese

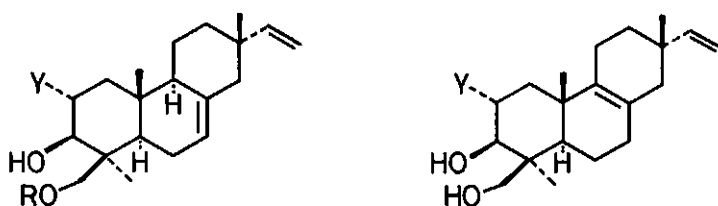
Diterpenen ontstaan in de biosynthese uit geranylgeranylpyrofosfaat. De normale (9 $\alpha$ H) pimarane worden door opeenvolgende cyclisaties gevormd. Hierbij neemt men aan<sup>12</sup>, dat de vorming van het AB-ringsysteem in een "concerted" reactie geschiedt, zoals afgebeeld in schema 1.1.

Schema 1.1



De eerste en tot nu toe enige onderzoeken naar de biosynthese van pimarane werden beschreven door Polonsky et al.<sup>13,14</sup>. Zij gebruikten <sup>13</sup>C-NMR spektroskopie voor het ophelderen van de biosynthese van het diterpeengedeelte van virescenoside A en B (17a en 17b), twee metabolieten van de schimmel *Oospora virescens* (Link) Wallr. Men voegde respectievelijk [1-<sup>13</sup>C]-natriumacetaat en [2-<sup>13</sup>C]-natriumacetaat toe aan een cultuur van de schimmel, isoleerde de virescenosiden, hydrolyseerde ze, onder isomerisatie,





17a: R =  $\beta$ -D-altropyranosyl; Y = OH

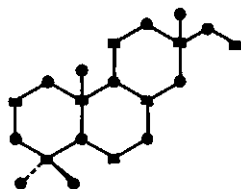
18a: Y = OH

17b: R =  $\beta$ -D-altropyranosyl; Y = H

18b: Y = H

tot isovirescenol A (18a) en B (18b) en bepaalde hiervan de  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra. Vergelijking van de aldus verkregen spektra met de normale, natuurlijke abundantie spektra, toonde duidelijk sterkere signalen voor de koolstofatomen die zijn aangegeven in figuur 1.2. Een en ander is in overeenstemming met de biosynthesetheorie.

Figuur 1.2



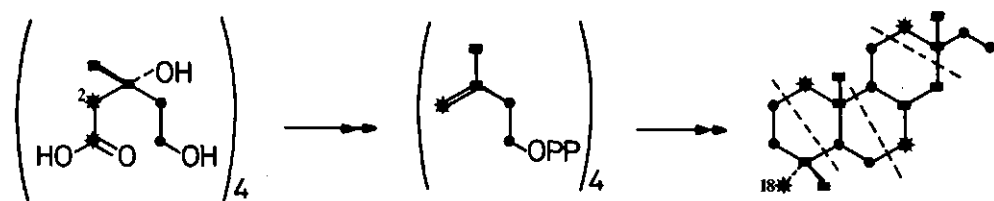
■ [1- $^{13}\text{C}$ ]-acetaat

● [2- $^{13}\text{C}$ ]-acetaat

Door een 1:1 mengsel van ongelabeld en [1,2- $^{13}\text{C}$ ]-gelabeld acetaat aan de schimmel aan te bieden kon uit de  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra van de geïsoleerde producten bovendien worden bepaald, dat C-18 afkomstig is van het C-2 atoom van mevalonzuur.  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  spin-spin koppeling wordt immers in veel grotere mate waargenomen tussen twee

C-atomen die samen in het dubbelgelabelde acetaat voorkwamen, dan tussen andere C-atomen onderling. Aangezien het C-2 atoom tijdens de decarboxylatie van het mevalonzuur zijn "partner" verliest (zie figuur 1.3), vertoont een oorspronkelijk C-2 atoom zich in het  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum van het eindproduct als een singulet. In figuur 1.3 zijn deze vier C-atomen, zoals gevonden in de virescenosiden, aangegeven met \*.

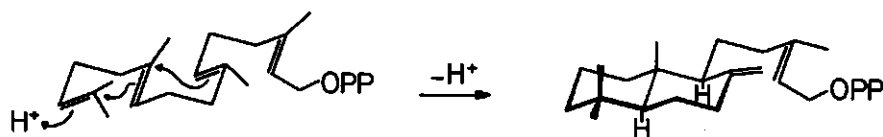
Figuur 1.3



### 1.2.2 Mogelijke biosynthese van $9\beta\text{H}$ -pimaranen

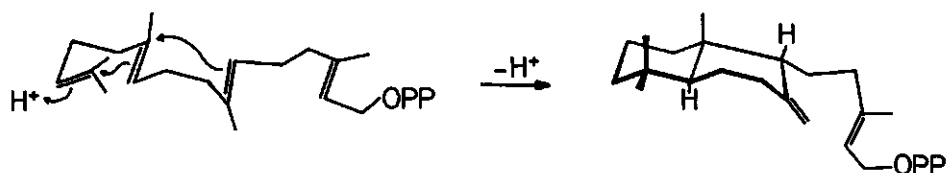
De trans-anti ringverknoping ontstaat wanneer het geranylgeranylpyrofosfaat zich tijdens de "concerted" verloopende cyclisatiereactie in een stoel-stoel conformatie bevindt<sup>12</sup>, zoals aangegeven

Schema 1.2



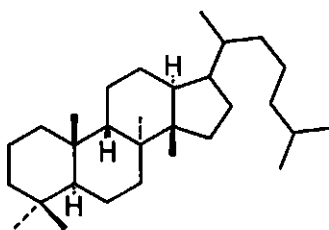
in schema 1.2. De trans-syn ringverknoping, zoals die bij  $9\beta\text{H}$ -pimaranen aanwezig is, kan daarentegen bij een "concerted" cyclisatiemechanisme slechts worden gevormd, wanneer het geranylgeranylpyrofosfaat zich in een stoel-boot conformatie bevindt, zoals aangegeven in schema 1.3.

Schema 1.3



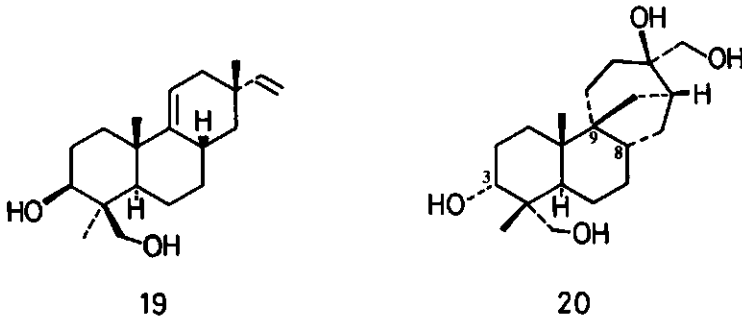
Bij de triterpenen zijn dergelijke trans-syn verknoopte systemen meer algemeen. Voor de vorming van het skelet van bepaalde triterpenen neemt men aan dat het epoxysqualeen zich bij de cyclisatie in de stoel-boot(-stoel-boot) conformatie bevindt<sup>12</sup>. In sommige gevallen is in het eindproduct door verschuivingen en eliminaties geen waterstof meer op C-9 aanwezig, in andere gevallen bezit het wel een  $9\beta\text{H}$ . Dit is onder andere het geval bij de protostanen (figuur 1.4).

Figuur 1.4



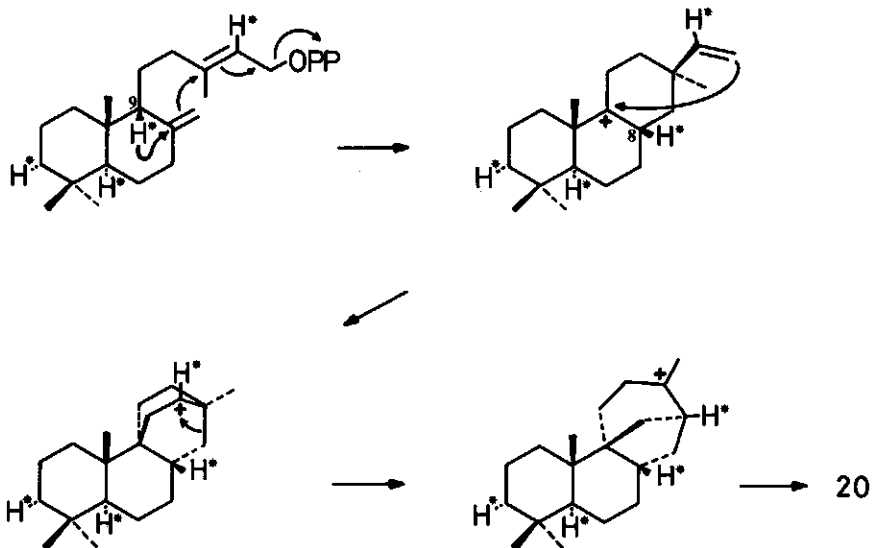
Door aan te tonen dat de structuur van de enige vijf voor 1964 opgehelderde trans-syn tricyclische diterpenen fout was toegekend en te bewijzen dat alle vijf in feite de trans-anti structuur bezitten, meenden Scott et al.<sup>15</sup> te hebben bewezen, dat de cyclisatie van het geranylgeranylpyrofosfaat universeel all-trans verloopt. In een publicatie over de structuuropheldering van het isopimara-9(11),15-diëen 19 waren Jefferies en Ratajczak<sup>16</sup> daardoor enigszins terughoudend toen zij als een der mogelijke precursors

van deze verbinding een 9-epi-pimaraan postuleerden. Toen echter de structuur van de nu bekende 9 $\beta$ H-pimaranen ondubbelzinnig werd vastgesteld, bleek dat er toch uitzonderingen op de "all-trans-regel" voorkomen.



Interessant is in dit verband de studie van Adams en Bu'Lock<sup>17</sup>, die aantoonde dat de inbouw van [2-<sup>14</sup>C,4R-<sup>3</sup>H]-mevalonaat in de schimmelmetaboliet aphidicioline (20) plaatsvindt met behoud van

Schema 1.4



drie van de vier mogelijke tritiumlabels. De ontbrekende label gaat verloren gedurende de hydroxylering op C-3 (met retentie) van een precursor, zodat de  $^3\text{H}$  die oorspronkelijk aanwezig was op C-6 in het geranylgeranylpyrofosfaat (C-9 in de pimaraan-nummering) zich nog in het aphidicioline bevindt. Het was niet mogelijk de plaats van deze label in de metaboliet ondubbelzinnig vast te stellen, maar men nam als waarschijnlijk aan, dat hij naar C-8 was verhuisd. Deze gepostuleerde waterstofmigratie werd later definitief bevestigd door Ackland et al.<sup>18</sup>. Omdat het waterstofatoom op C-8  $\beta$ -standig is, en 1,2-verschuivingen bij de biosynthese steeds langs één kant van het molecuul optreden, gaat men er van uit dat de precursor een 9-epilabdanoïde is. Een dergelijke configuratie kan ontstaan, zoals eerder aangegeven, uit een stoel-boot conformatie van de geranylgeranylprecursor. De gehele weg tot het aphidiciolineskelet, zoals voorgesteld door Adams en Bu'Lock<sup>17</sup> is weergegeven in schema 1.4.

Hiermee lijkt het voorkomen van een 9-epilabdanoïde precursor te zijn aangetoond. Een dergelijke precursor zou ook kunnen optreden bij de biosynthese van de momilactonen en andere  $9\beta\text{H}$ -pimaranen. Opgemerkt moet wel worden dat  $9\beta\text{H}$ -labdanen tot op heden niet bekend zijn. Er is nog geen biosynthetisch onderzoek van  $9\beta\text{H}$ -pimaranen beschreven, zodat meer definitieve uitspraken nog niet kunnen worden gedaan.

### 1.3 BIOLOGISCHE ACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN

#### 1.3.1 Momilactonen als groei- en kiemremmers

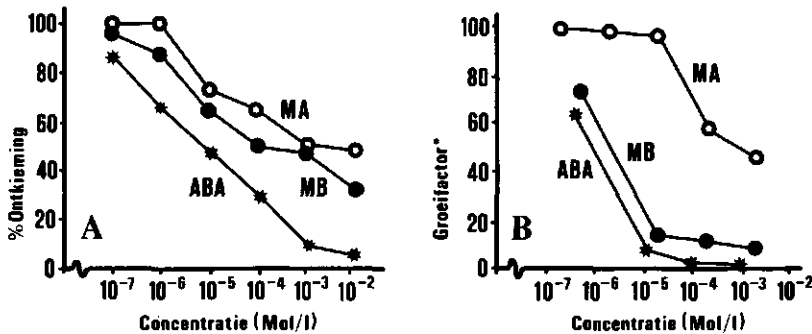
De momilactonen zijn ontdekt bij een onderzoek naar stoffen die de ontkieming van rijst remmen (zie 1.1). Zij werden geïsoleerd uit de cultivar Koshihikari (Japan) en later ook aangetroffen in de cultivar Surjamukhi (India), die een nog sterkere kiemrust heeft. Surjamukhi bevatte meer momilacton B (MB) dan momilacton A (MA), Koshihikari meer MA dan MB<sup>19</sup>. Kato et al. bereidden een aantal derivaten<sup>20</sup> van momilactonen A en B en testten deze<sup>3</sup> op remmende activiteit ten aanzien van de ontkieming van slazaad en de wortelgroei van rijst. Tevens vergeleken zij de effecten van momilactonen A en B met die van abscisinezuur, een bekende groeirem-

Tabel 1.1 Remming van ontkieming van slazaad en wortelgroei van rijst bij 1000 µg/ml, uitgedrukt in procenten ontkieming respectievelijk groei ten opzichte van onbehandelde controles (lit.3).

Verbinding*	slazaad	rijstwortel
momilacton A (MA) (1)	64	94
15,16-dihydro-MA (44)	72	.
3-dihydro-MA (46)	8	38
3-acetyl-3-dihydro-MA (50)	72	.
3,15,16-tetrahydro-MA (47)	39	.
momilacton B (MB) (2)	6	52
15,16-dihydro-MB (53)	83	.
3-acetyl-MB (54)	0	14
momilacton C (MC) (5)	50	.

\*zie ook schema 2.5 en 2.6

Figuur 1.5 Effecten van groeiremmers op rijst; A) zaadontkieming; B) wortelgroei. (\*groefactor: (lengte wortelgroei in testoplossing/ lengte wortelgroei in gedestilleerd water) x 100%) (lit.19). N.B. ABA= abscisinezuur.



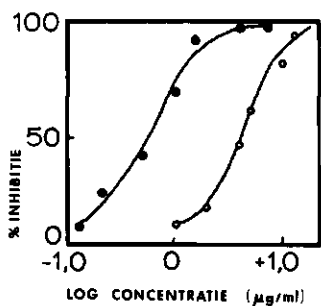
mer<sup>19</sup>. Enkele resultaten hiervan vindt men in tabel 1.1 en figuur 1.5.

De momilactonen, vooral MB, remmen de ontkieming van sla- en rijstzaad en de wortel- en coleoptielgroei van rijst. MB veroorzaakt zelfs nog bij 10 µg/ml het niet-ontkiemen van 55% van het slazaad. Alle derivaten die de slazaadontkieming remden bleken ook

de groei van rijstwortels te remmen. 3-Dihydro-MA (46, zie hoofdstuk 2) en 3-acetyl-MB (54) waren de sterkste remmers uit de reeks (zie tabel 1.1). Reductie van de vinylgroep op C-13 vermindert duidelijk de activiteit. Momilacton B benadert in remmende activiteit de sterke groeiremmer abscisinezuur (zie fig.1.5).

### 1.3.2 Momilactonen als fytoalexinen

In 1976 maakten Cartwright et al.<sup>21</sup> op een planteziektenkundig symposium te Wageningen voor het eerst melding van fytoalexine werking van de momilactonen. Later publiceerden zij hierover uitgebreider<sup>22,23,24</sup>. In hun onderzoek hadden deze auteurs vastgesteld dat 2,2-dichloor-3,3-dimethylcyclopropaan-carbonzuur (code-naam WL 28325) een systemische werking heeft tegen *Pyricularia oryzae* Cav., de schimmel die de verwekker is van "nek-rot" (Eng.: rice blast disease) bij rijst. Deze activiteit bleek niet voort te komen uit fungitoxiciteit van WL 28325 zelf, noch van metabolieten hiervan in de plant. Zij infecteerden met WL 28325 behandelde en onbehandelde planten van de gevoelige cultivar Sasashigure met *P.oryzae* en vonden dat ethanol-extracten van behandelde, geïnfecteerde bladeren en in mindere mate van onbehandelde, geïnfecteerde bladeren een remmende activiteit vertoonden op sporenkieming en kiembuisgroei van *P.oryzae*. Ongeïnfecteerde bladeren, behandeld en onbehandeld, vertoonden geen fungitoxische activiteit. De actieve ethanol-extracten werden aan dunnelaagchromatografie onderworpen en na een bioassay met *Cladosporium cucumerinum* bleken twee zônes in het chromatogram voor te komen met schimmeldodende activiteit. De zich in deze twee zônes bevindende stoffen werden geïdentificeerd als de reeds door Kato et al.<sup>1</sup> beschreven momilactonen A en B. Later bleek dat deze stoffen ook in de plant ontstaan onder invloed van UV-bestraling. Dit laatste bewijst dat ze een product zijn van de plant en niet van de schimmel. De momilactonen A en B zijn de eerst beschreven fytoalexinen met een diterpeenstructuur en tevens de eerste die zijn gevonden in een vertegenwoordiger van de familie der grassen (Gramineae). De dosis-respons curve is gegeven in figuur 1.6. Concentraties van momilacton A groter dan 20 µg/ml en van momilacton B groter dan 5 µg/ml zijn toxisch voor de kiembuisgroei van *P.oryzae*. Als schimmeldodende stoffen zijn bei-



Figuur 1.6 Dosis-respons-curven voor de remmende werking van momilacton A (o) en B (•) ten opzichte van de kiembuisgroei van *P.oryzae* in moutextract-pepton medium (lit.24).

de momilactonen zeer actief, waarbij de fungitoxische concentraties relatief non-toxisch zijn ten opzichte van de plant<sup>24</sup>. Men heeft op grond van voorlopige resultaten reeds geopperd dat er een zeker verband is tussen sterke kiemrust en resistentie tegen *P.Oryzae*<sup>25</sup>.

In een recente publicatie trekt Matsuyama<sup>26</sup> de bevindingen van Cartwright et al. in twijfel. Matsuyama was niet in staat de momilactonen A en B te detecteren in extracten van bladeren van met *P.Oryzae* geïnfecteerde rijstplanten. Hierbij moet worden opgemerkt dat hij de cultivar Sasashigure niet heeft onderzocht en dat de gaschromatografische gegevens van beide auteurs een duidelijke discrepantie vertonen. Een definitieve conclusie over deze zaak is daarom voorsnog niet te trekken. In ieder geval is ook door andere onderzoekers<sup>27,28</sup> de door Cartwright et al. beschreven fungitoxische activiteit van de momilactonen A en B bevestigd.

### 1.3.3 Biologische werking van verwante stoffen. Motivering van het onderzoek

Van annonalide is geen biologische activiteit beschreven en ook van de humirianthenoliden is geen activiteit bekend<sup>29</sup>. Icacinine en analoga zijn gevonden bij een onderzoek naar de actieve stoffen in een plant waarvan het aftreksel in de volksgeneeskunde als middel tegen krampen wordt gebruikt (zie 1.1.3), maar ook deze stoffen zijn nog niet op biologische activiteit onderzocht.



Voor de momilactonen geldt dat daarvan weliswaar groei- en kiemremmende alsmede schimmeldodende werking bekend is, maar dat men op moleculair niveau niets weet van de hierbij optredende processen. Cartwright et al.<sup>24</sup> vermelden dat activiteit ten opzichte van verschillende andere schimmels niet kon worden getest door de zeer beperkte hoeveelheden waarin de stoffen beschikbaar waren. Synthese van deze stoffen en een reeks derivaten en deelmoleculen is noodzakelijk voor verder onderzoek met betrekking tot werkingspektra en structuur-activiteit-relaties. Het in dit proefschrift beschreven onderzoek had tot doel hieraan een bijdrage te leveren.

#### 1.4 LITERATUUR

1. Kato, T., C. Kabuto, N. Sasaki, M. Tsunakawa, H. Aizawa, K. Fujita, Y. Kato, Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, 3861 (1973)
2. Tsunakawa, M., A. Ohba, N. Sasaki, C. Kabuto, T. Kato, Y. Kitahara, N. Takahashi, *Chem. Lett.*, 1157 (1976)
3. Kato, T., M. Tsunakawa, N. Sasaki, H. Aizawa, K. Fujita, Y. Kitahara, N. Takahashi, *Phytochemistry*, 16, 45 (1977)
4. Mussini, P., F. Orsini, F. Pelizzoni, G. Ferrari, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2551 (1973)
5. Mussini, P., F. Orsini, F. Pelizzoni, B. L. Buckwalter, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, 4849 (1973)
6. Orsini, F., F. Pelizzoni, A. T. McPhail, K. D. Onan, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, 1085 (1977)
7. Onan, K. D., A. T. McPhail, *J. Chem. Res. (S)*, 15 (1978)
8. On'Okoko, P., M. Hans, B. Colau, C. Hootel , J. P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 86, 655 (1977)
9. On'Okoko, P., M. Van Haelen, *Phytochemistry*, 19, 303 (1980)
10. Roque, N. F., M. D. G. B. Zoghbi, H. E. Gottlieb, *Abstr. IUPAC 12th. Int. Symp. Chem. Nat. Prod.*, B34 (1980)
11. Zoghbi, M. D. G. B., N. F. Roque, H. E. Gottlieb, *Phytochemistry*, 20, 1669 (1981)
12. Manitto, P., "Biosynthesis of Natural Products", Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1981, p. 256 en pp. 278-279
13. Polonsky, J., Z. Baskevitch, N. Cagnoli-Bellavita, P. Ceccherelli, B. L. Buckwalter, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4369 (1972)
14. Polonsky, J., G. Lukacs, N. Cagnoli-Bellavita, P. Ceccherelli, *Tetrahedron Lett.*, 481 (1975)

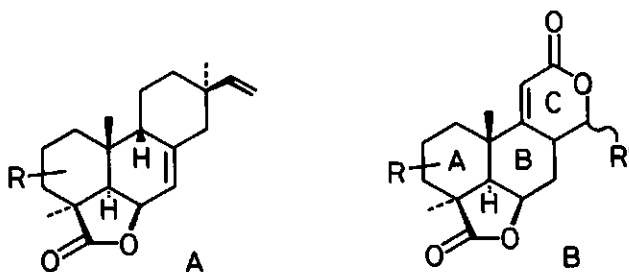
15. Scott, A.I., F. McCapra, F. Comer, S.A. Sutherland, D.W. Young, G.A. Sim, G. Ferguson, *Tetrahedron*, 20, 1339 (1964)
16. Jefferies, P.R., T. Ratajczak, *Aust. J. Chem.*, 26, 173 (1973)
17. Adams, M.R., J.D. Bu'Lock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 389 (1975)
18. Ackland, M.J., J.R. Hanson, A.H. Ratcliffe, I.H. Sadler, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 165 (1982)
19. Takahashi, N., T. Kato, M. Tsunakawa, N. Sasaki, Y. Kitahara, *Japan. J. Breed.*, 26, 91 (1976)
20. Kato, T., H. Aizawa, M. Tsunakawa, N. Sasaki, Y. Kitahara, N. Takahashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 250 (1977)
21. Langcake, P., D.W. Cartwright, D.P. Leworthy, R.J. Pryce, J.P. Ride, *Neth. J. Pl. Path.*, 83 (Suppl.1), 153 (1977)
22. Cartwright, D.W., P. Langcake, R.J. Pryce, D.P. Leworthy, J.P. Ride, *Nature*, 267, 511 (1977)
23. Cartwright, D.W., P. Langcake, R.J. Pryce, D.P. Leworthy, J.P. Ride, *Phytochemistry*, 20, 535 (1981)
24. Cartwright, D.W., P. Langcake, J.P. Ride, *Physiol. Plant Pathol.*, 17, 259 (1980)
25. Saha, P.K., K. Hatakeda, T. Kato, S. Yamanaka, N. Takahashi, *Japan. J. Crop. Sci.*, 50, 382 (1981)
26. Matsuyama, N., *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, 49, 200 (1983)
27. Watanabe, M., S. Sakaniwa, M. Uchiyama, H. Abe, *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, 45, 509 (1979)
28. Yamanaka, S., T. Namai, T. Kato, N. Sasaki, N. Takahashi, *Ann. Phytopath. Soc. Japan*, 46, 494 (1980)
29. Roque, N.F., persoonlijke mededeling

## 2 MOMILACTONEN EN SYNTHESE

### 2.1 INLEIDING

Bij het gereedkomen van dit proefschrift is in de literatuur nog geen synthese van een momilacton of een ander  $9\beta$ H-pimaraanlacton beschreven. Het AB-ringsysteem van de momilactonen (figuur 2.1 A) is vrijwel gelijk aan dat van de podolactonen (figuur 2.1 B). Aan de synthese van deze laatste verbindingen wordt op het Laboratorium voor Organische Chemie der Landbouwhogeschool al een aantal

Figuur 2.1

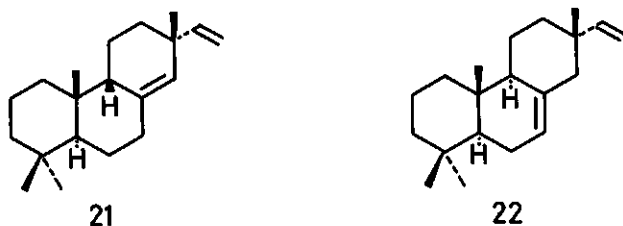


jaren gewerkt (zie o.a. ref.1). Daarom werd besloten ons voornamelijk te richten op de stereospecifieke constructie van het BC-ringsysteem van de momilactonen. In een later stadium zouden dan wellicht uitgaande van eenzelfde basisverbinding zowel podo- als momilactonen gesynthetiseerd kunnen worden.

Een van de belangrijkste aspecten bij de synthese van de momilactonen is het construeren van het vereiste trans-syn (-cis) ringsysteem. Daarom wordt in dit hoofdstuk een overzicht gegeven van de literatuur met betrekking tot de synthese van trans-syn (-cis) hydrofenantreen systemen. In een afsluitende paragraaf wordt tevens aandacht besteed aan de reactiviteit van de momilactonen.

## 2.2 DE SYNTHESE VAN DE ( $\pm$ )-9-ISOPIMARADIËNEN DOOR CHURCH EN IRELAND

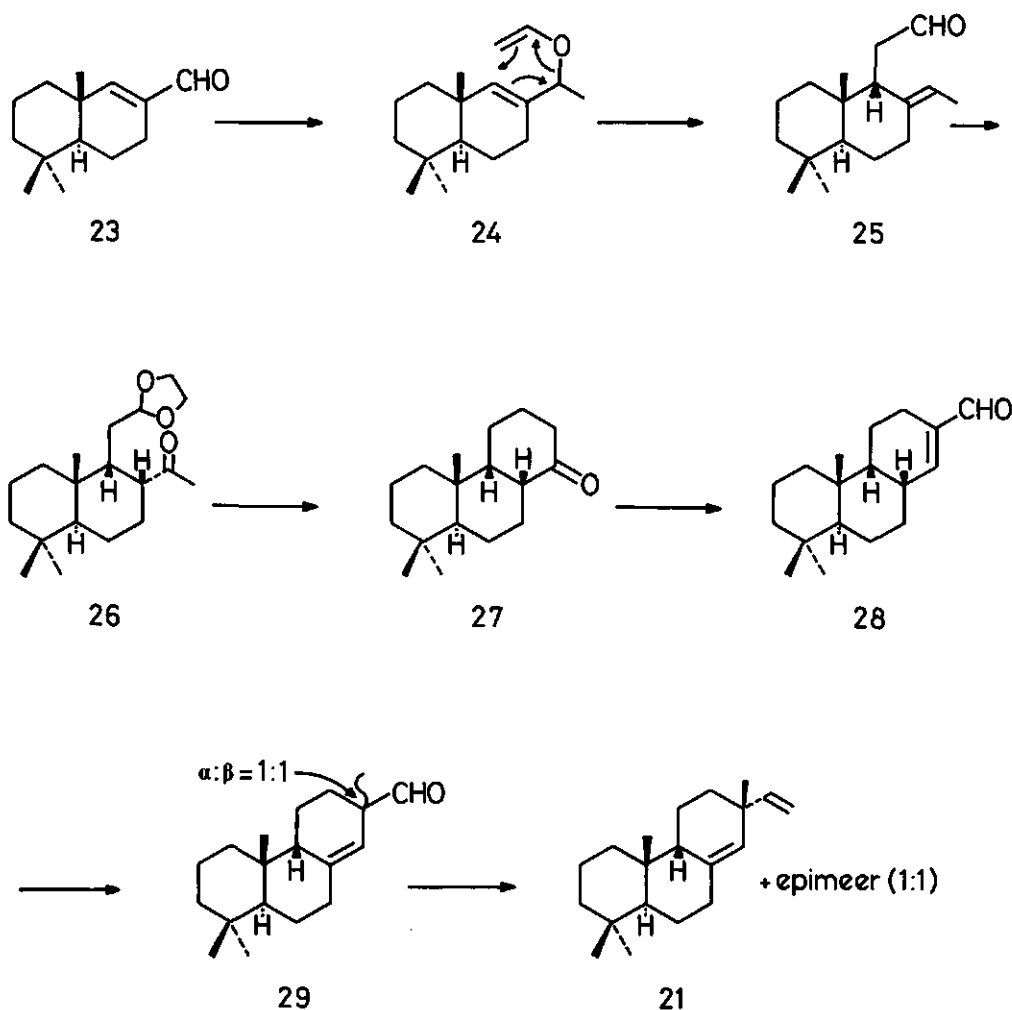
Voor zover kon worden nagegaan is slechts eenmaal de totaalsynthese van een 9 $\beta$ H-pimaraan beschreven. Een tijdlang had men aangenomen dat isopimaradiëen, een onder andere uit *Dacrydium bidwillii*<sup>2</sup> geïsoleerde verbinding, structuur 21 bezat. Synthese van 21



door Church en Ireland<sup>3</sup> toonde echter aan dat deze structuurtoekenning fout was. Later bleek isopimaradiëen structuur 22 te bezitten<sup>4</sup>.

De synthese van 21 heeft als sleutelstap de constructie van het trans-syn-cis keton 27 (schema 2.1). Hiervoor werd gebruik gemaakt van de reeds door de groep van Ireland gevonden<sup>5</sup> stereospecifieke Claisenomlegging van allylvinylother 24. Deze werd uit aldehyde 23 bereid door reactie met methyllithium, gevolgd door verethering met ethylvinylother. Door verhitting treedt dan Claisenomlegging op tot aldehyde 25. Na bescherming van de aldehydefunctie, hydroborering en Jones-oxidatie werd oxo-acetaal 26 verkregen. Hydrolyse, aldolcondensatie en katalytische reductie leverden daarna sleutelverbinding 27 op. Deze werd vervolgens omgezet in het onverzadigde aldehyde 28 door formylering, S-butylering, reductie met NaBH<sub>4</sub> en hydrolyse. De alkylering van 28 verliep niet stereoselectief; men verkreeg een 1:1 epimeren-mengsel van 29. Deze zeer instabiele aldehyden werden direct via een Wittig reactie omgezet in 21 en diens epimeer. Deze beide verbindingen konden tenslotte met behulp van preparatieve gaschromatografie worden gescheiden. Uitgaande van aldehyde 23 omvat deze synthese 15 stappen. Dit is een vrij groot aantal, temeer daar de opbrengst van enkele stappen tussen 60 en 70% ligt. Bovendien vormt de niet stereoselectieve alkylering van 29 een nadeel van deze route.

Schema 2.1

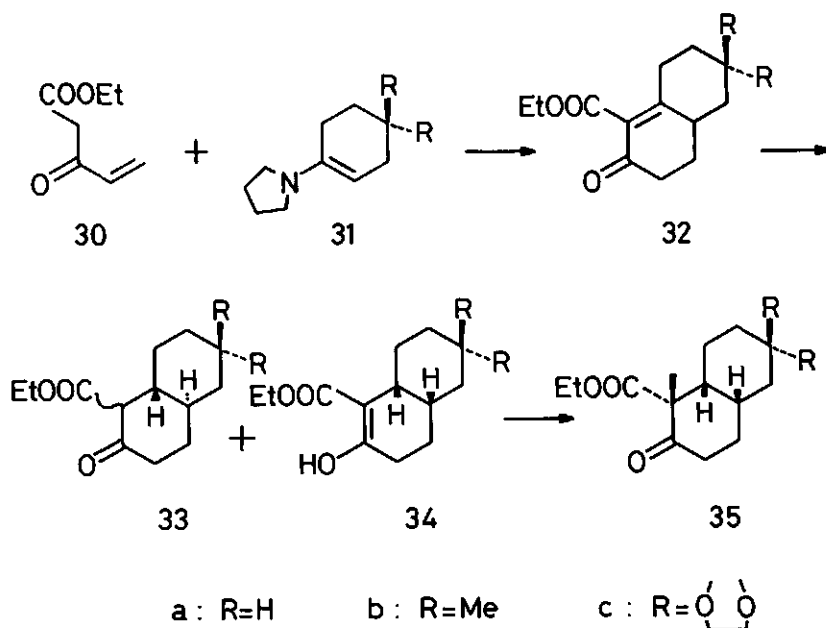


### 2.3 SYNTHETISCHE BENADERING VAN ANNONALIDE DOOR ORSINI EN PELIZZONI

In 1978 publiceerden de Italiaanse onderzoeksters Orsini en Pelizzoni<sup>6</sup> een eerste artikel over de synthetische benadering van het, ook door hen geïsoleerde, annonalide (6). Zij meldten daarin de stereoselectieve synthese van de synthons 35, zoals aangegeven in schema 2.2.

De Robinson annelering van enamine 31 met het Nazarov reagens 30 leverde na hydrolyse oxo-ester 32. Vervolgens onderzocht men de

Schema 2.2

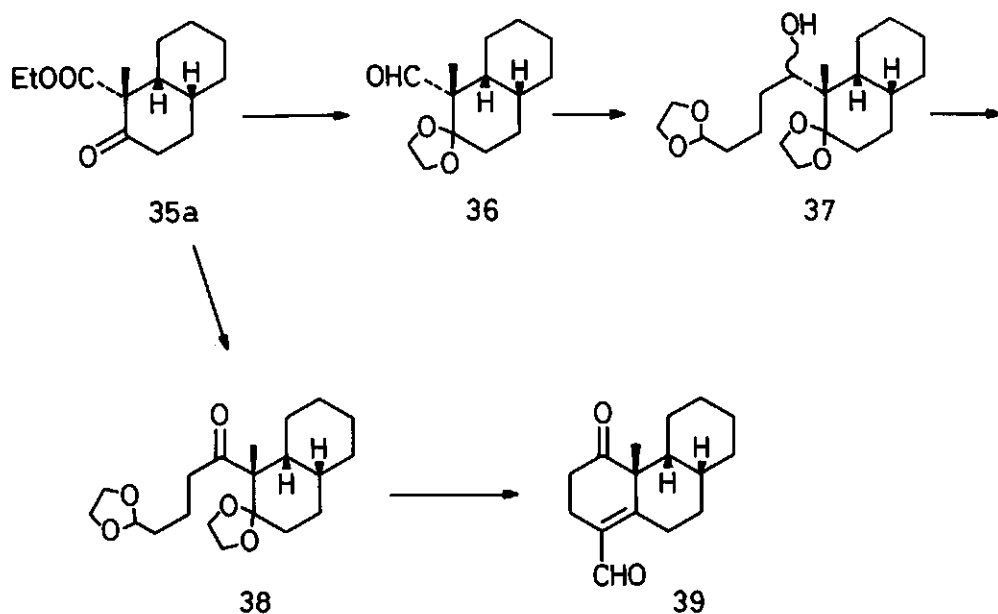


hydrogenering van 32 in verschillende oplosmiddelen met het oog op een zo hoog mogelijke cis:trans verhouding van de reductieproducten. Tert.butanol bleek het beste te voldoen. Met Pd/C (10%) als katalysator ontstond een mengsel van 34/33 in een verhouding van 82:18. Na scheiding van deze isomeren werd 34 met methyljodide/Triton B gemethyleerd tot 35. Deze reactie verliep stereospecifiek. De structuur van 35a werd bevestigd met behulp van röntgendiffractie-analyse.

In 1980 verscheen een tweede publicatie<sup>7</sup> waarin de synthese van de tricyclische verbinding 39 werd beschreven. Deze is weergegeven in schema 2.3.

Acetalisering van 35a, reductie met Red-Al en oxidatie met chromtrioxide/pyridine leverde acetaal-aldehyde 36. Reactie van 36 met het lithiumderivaat van 2-(3-bromopropyl)-1,3-dioxolaan leverde in 50% opbrengst verbinding 37, die daarna in 50% opbrengst met chromtrioxide/pyridine werd geoxideerd tot 38. Directe reactie van het dioxolaanderivaat van 35a met de lithiumverbinding leverde 38 met een maximale opbrengst van slechts 25%. Hydrolyse

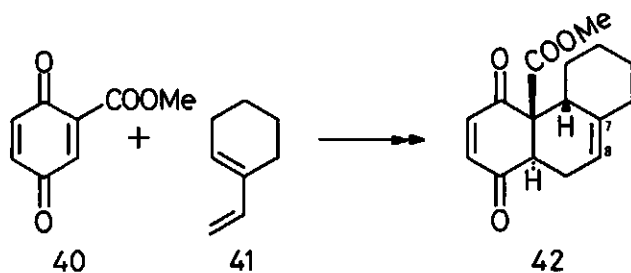
Schema 2.3



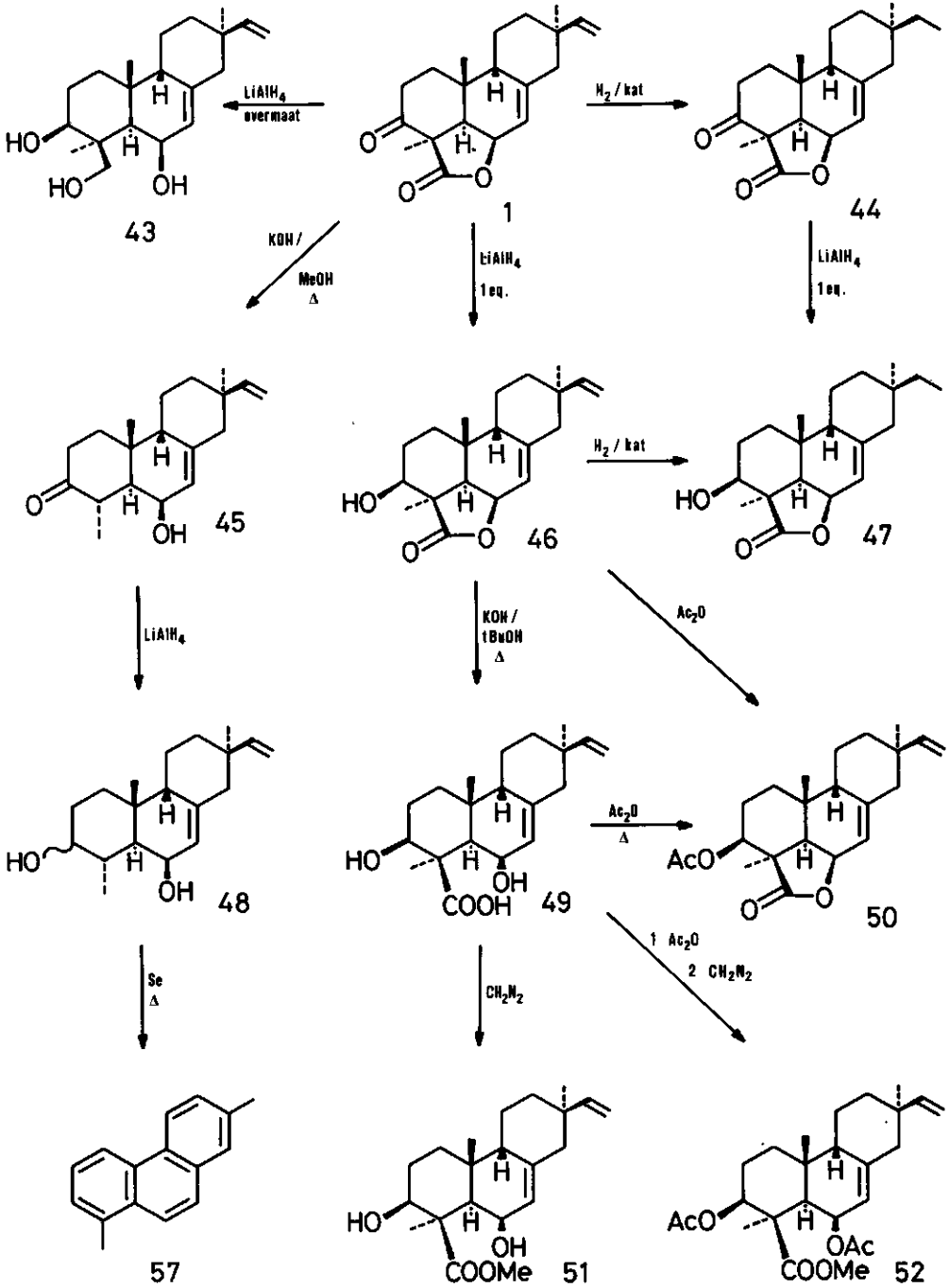
van 38 met perijoodzuur in kokende dioxaan en Robinson annelering onder invloed van  $\text{NaHCO}_3$  in kokende methanol gaf in 20% opbrengst oxo-aldehyde 39. De lage opbrengsten noopten Orsini en Pelizzoni een andere benadering te zoeken.

Op een IUPAC symposium in 1980<sup>8</sup> meldden zij de eerste resultaten van een nieuwe aanpak. Deze zijn weergegeven in schema 2.4.

Schema 2.4



Schema 2.5



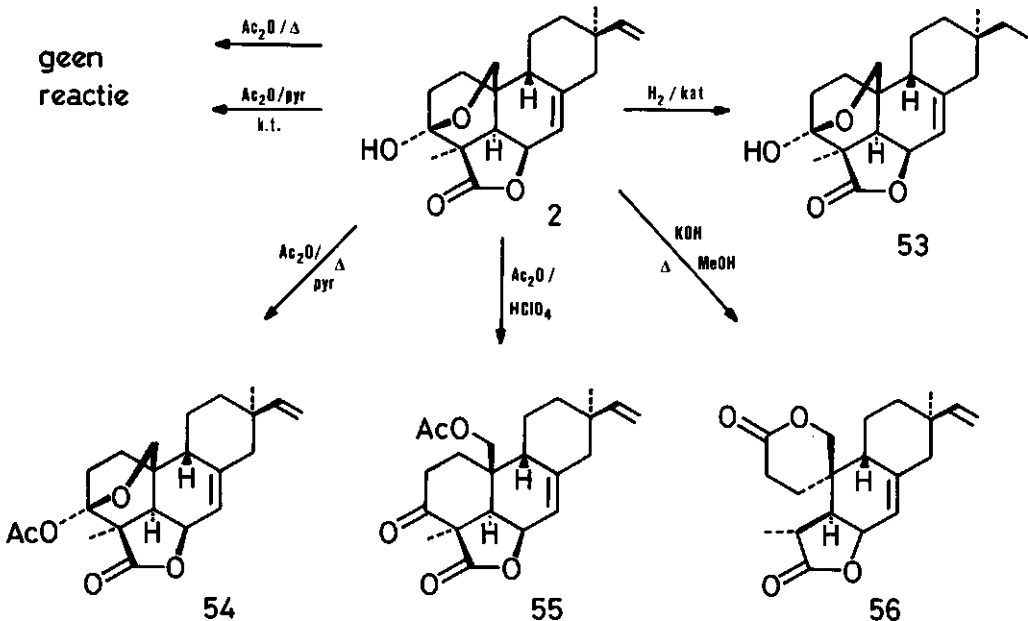


Het Diels-Alder adduct 42 dat na equilibratie in goede opbrengst wordt verkregen, bezit de vereiste trans-syn stereochemie en de  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding. De structuur van 42 werd bevestigd met behulp van röntgendiffractie-analyse<sup>9</sup>. Het zal moeilijk zijn 42 op de juiste wijze te functionaliseren. Een meer gesubstitueerd diën 41 biedt betere perspectieven maar vereist een bewerkelijker synthese. Ten tijde van het gereedkomen van dit proefschrift waren geen vorderingen meer gemeld.

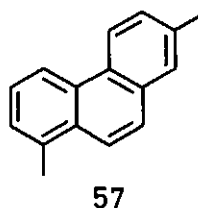
#### 2.4 DE CHEMISCHE REACTIVITEIT VAN MOMILACTONEN

Over de chemische reactiviteit van de momilactonen is niet erg veel bekend. De geringe hoeveelheden van de geïsoleerde verbindingen zijn hier ongetwijfeld debet aan. Bij de structuuropheldering is wel een beperkt aantal reacties uitgevoerd, hoofdzakelijk oxidaties, reducties en derivatiseringsreacties. De voor de momilactonen A en B beschreven reacties<sup>10</sup> zijn weergegeven in de schema's 2.5 en 2.6.

Schema 2.6

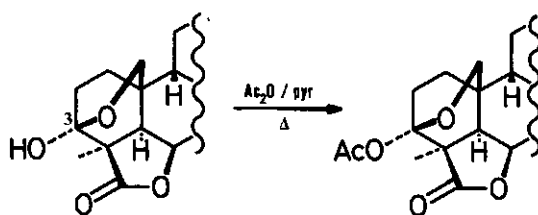


Van de andere 9 $\beta$ H-pimarane is nog minder bekend. Icacine (8), icaceïne (9) en derivaten van annonalide (6) en momilacton A (1) (zie schema 2.5) konden worden gedehydrogeneerd<sup>10,11,12</sup> met selenium tot 1,7-dimethylfenantreen, 57, hetgeen een bevestiging vormde voor de aanwezigheid van het pimaraanskelet.



De acetylering zoals vermeld voor momilacton B (2) (zie schema 2.6) is ook beschreven voor annonalide (6)<sup>12</sup>, humirianthenolide C (13)<sup>13</sup>, en icacine (8)<sup>14</sup>. Deze reactie verloopt niet bij kamertemperatuur maar vereist enige uren koken in pyridine. Men neemt aan dat dit wordt veroorzaakt<sup>10</sup> door de gehinderde positie van de 3-OH groep (schema 2.7).

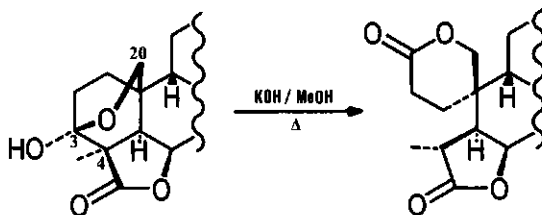
Schema 2.7



Bij de reactie met base, zoals beschreven voor momilacton B (2)<sup>10</sup>, humirianthenolide B (12)<sup>13</sup> en een derivaat van annonalide (6)<sup>12</sup>, treedt splitsing van de 3,4-binding op (schema 2.8) door retro-aldolreactie. Het gemak waarmee deze reactie optreedt wordt toegeschreven<sup>10</sup> aan de grote spanning van ring A in de verbindingen met een halfacetaalbrug tussen C-3 en C-20.

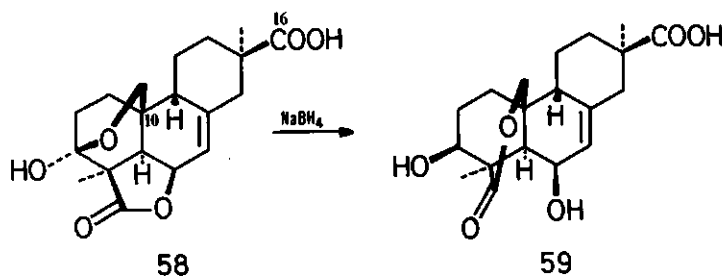
Bij de reductie met NaBH<sub>4</sub> van 16-nor-annonalide (58) werd lac-

Schema 2.8



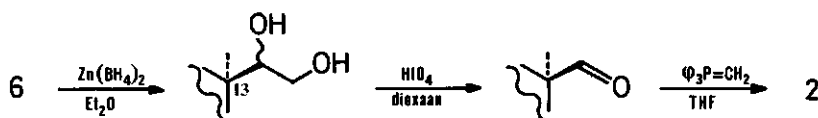
ton 59 verkregen via hydrolyse, reductie en relactonisering (schema 2.9). Dit vormde een bewijs voor de 1,3-diaxiale configuratie van de hydroxymethylgroep op C-10 en de lactonring<sup>12</sup>.

Schema 2.9



De-N-methyllicaceïne (10) kon door methylering met  $\text{CH}_3\text{I}$  worden omgezet in icaceïne (9)<sup>11</sup>. In 1.1 is reeds vermeld dat annonalide (6) is omgezet in momilacton B (2) zoals weergegeven in schema 2.10<sup>15</sup>.

Schema 2.10



## 2.5 LITERATUUR

1. Peterse, A.J.G.M., dissertatie, Wageningen, 1979
2. Grant, P.K., C.Huntrakul, D.R.J.Sheppard, *Aust.J.Chem.*, 20, 969 (1967)
3. Church, R.F., R.E.Ireland, *J.Org.Chem.*, 28, 17 (1963)
4. Ireland, R.E., J.Newbould, *J.Org.Chem.*, 28, 23 (1963)
5. Church, R.F., R.E.Ireland, J.A.Marshall, *J.Org.Chem.*, 27, 1118 (1962)
6. Orsini, F., F.Pelizzoni, R.Destro, *Gazz.Chim.Ital.*, 108, 693 (1978)
7. Orsini, F., F.Pelizzoni, *Gazz.Chim.Ital.*, 110, 499 (1980)
8. Orsini, F., F.Pelizzoni, *Abstr. IUPAC 12<sup>th</sup> Int.Symp.Chem.Nat.Pr.*, C22 (1980)
9. Orsini, F., F.Pelizzoni, D.Pitea, E.Abbondanti, A.Mugnoli, *J.Org.Chem.*, 48, 2866 (1983)
10. Kato, T., H.Aizawa, M.Tsunakawa, N.Sasaki, Y.Kitahara, N.Takahashi, *J.Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 250 (1977)
11. On'Okoko, P., M.Van Haelen, *Phytochemistry*, 19, 303 (1980)
12. Mussini, P., F.Orsini, F.Pelizzoni, G.Ferrari, *J.Chem.Soc., Perkin Trans. I*, 2551 (1973)
13. Zoghbi, M.D.G.B., N.F.Roque, H.E.Gottlieb, *Phytochemistry*, 20, 1669 (1981)
14. On'Okoko, P., M.Hans, B.Colau, C.Hootelé, J.P.Declercq, G.Germain, M.Van Meerssche, *Bull.Soc.Chim.Belg.*, 86, 655 (1977)
15. Orsini, F., F.Pelizzoni, A.T.McPhail, K.D.Onan, E.Wenkert, *Tetrahedron Lett.*, 1085 (1977).

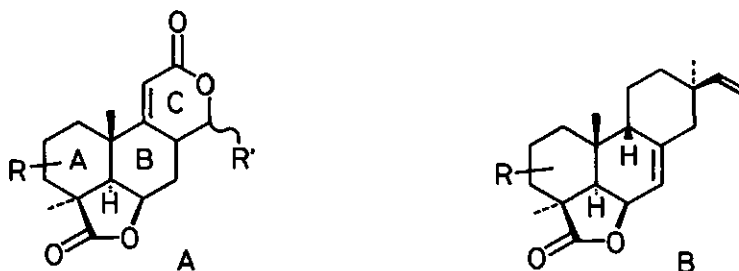
### 3 VORMING VAN TRICYCLISCHE SYSTEMEN VIA DIELS-ALDER REACTIE

#### 3.1 INLEIDING

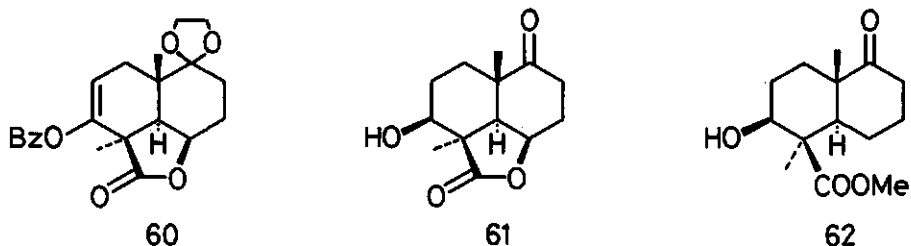
##### 3.1.1 Achtergrond

Bij het begin van het in dit proefschrift beschreven onderzoek was er op het Laboratorium voor Organische Chemie der Landbouwhogeschool Wageningen reeds verscheidene jaren gewerkt aan de totaalsynthese van diterpeenlactonen. Het door Peterse<sup>1</sup> en Reuvers<sup>2</sup> verrichte onderzoek naar de synthese van podolactonen heeft een aantal nuttige intermediären opgeleverd. Gezien de overeenkomst

Figuur 3.1



tussen het AB-ringsysteem van de podolactonen (figuur 3.1.A) en dat van de momilactonen (figuur 3.1.B), leek het zinvol de resultaten van dit onderzoek als uitgangspunt te nemen. Met name de synthese van de  $\gamma$ -lactonen 60 en 61 en ester 62 zijn hierbij van

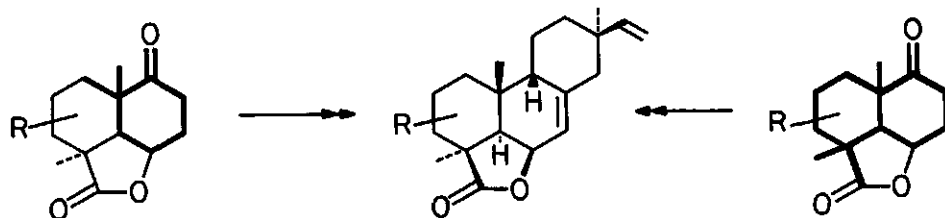


belang. Annelering van een ring C aan dergelijke moleculen kan eerst aan modelsystemen worden onderzocht. Er is in het in dit hoofdstuk beschreven onderzoek gewerkt met een model dat alleen de B-ring voorstelt en met bicyclische verbindingen als model voor het AB-systeem.

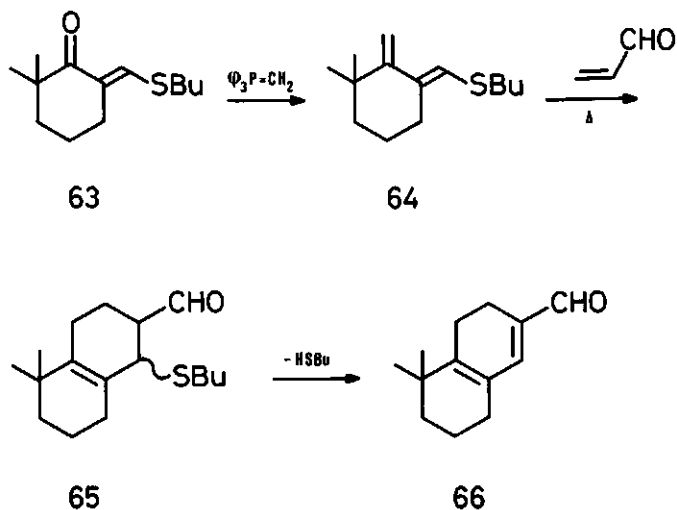
### 3.1.2 Syntheseplan

Als model voor de annelering van ring C aan een  $\gamma$ -lacton werden in eerste instantie 2,2-dimethylcyclohexanon en trans-4,4,10-trimethyldecal-9-on gekozen (figuur 3.2, dik gedrukt). De Groot en

Figuur 3.2

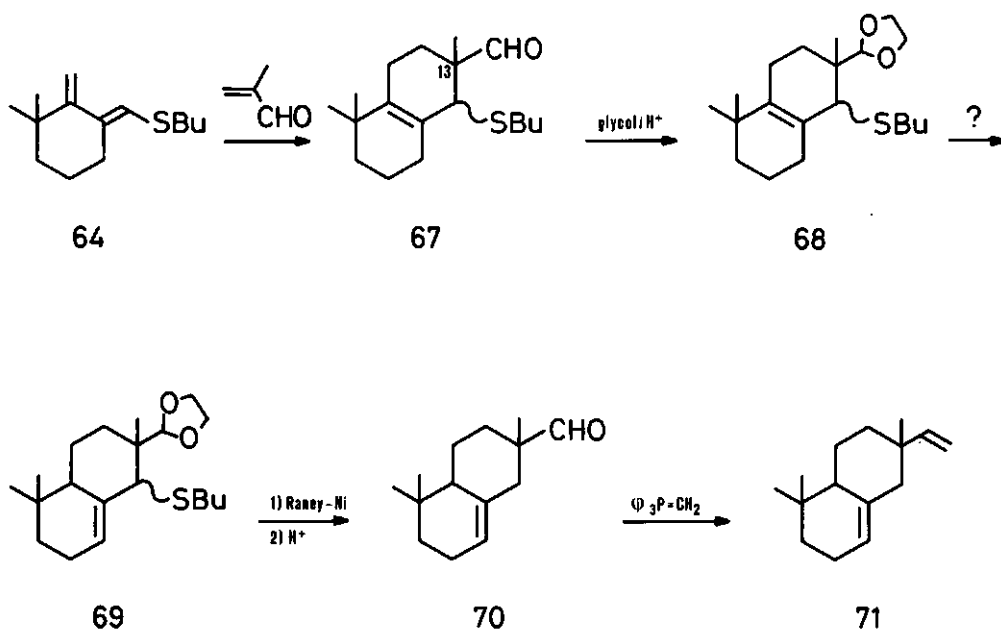


Schema 3.1



Jansen<sup>3</sup> toonden aan dat in principe butylthiomethyleenderivaten van dergelijke ketonen, zoals 63, via een Wittig reactie in hoge opbrengst kunnen worden omgezet in exocyclische diënen zoals 64 (Schema 3.1). Verbinding 64 reageert regiospecifiek in een Diels-Alder reactie met acroleïne tot adduct 65. Bij gebruik van methacroleïne als diënofiel is de begeleidende eliminatiereactie niet waarschijnlijk.

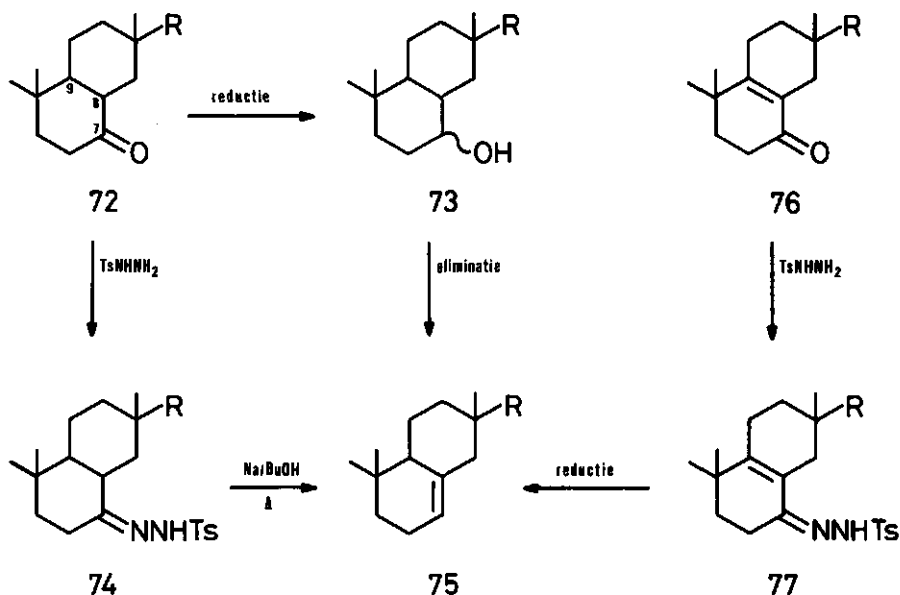
Schema 3.2



Met deze reactie als uitgangspunt werd een eerste model-synthesepan opgesteld, dat is weergegeven in schema 3.2. Na Diels-Alder reactie van diëen 64 met methacroleïne wordt de aldehydefunctie beschermd als acetaal, vervolgens moet de dubbele binding geïsomereerd worden en tenslotte wordt dan na ontzweveling en hydrolyse de aldehydegroep via een Wittig reactie omgezet in een vinylgroep. Het stereochemische verloop van de Diels-Alder reactie zal moeten worden nagegaan in verband met de configuratie op C-13 in de momilactonen. Bovendien zal er een goede methode moeten worden gevonden voor de isomerisatie van de dubbele binding.

Men kan voor dit laatste onder andere denken aan een isomerisatie onder invloed van zuur, maar in principe zou ook een oxogroep op C-7\* een goed aanknopingspunt kunnen bieden voor het vormen van een dubbele binding tussen C-7 en C-8 (zie ook 4.5.2). Wanneer de  $\Delta^{8,9}$ -binding niet meer aanwezig is, kan ofwel via reductie en eliminatie, ofwel via de Bamford-Stevens reactie<sup>4</sup> een  $\Delta^{7,8}$ -binding

Schema 3.3

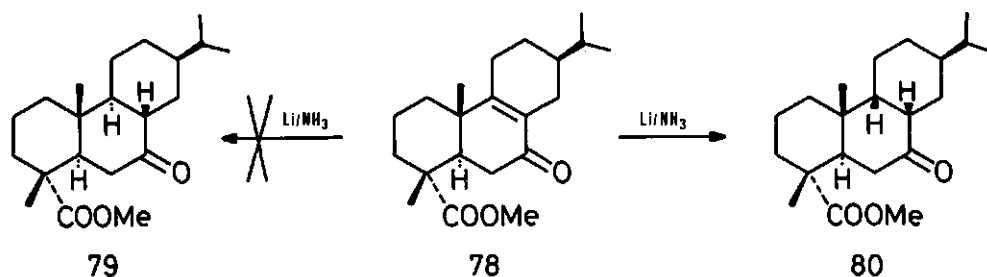


worden aangebracht (schema 3.3). Is de  $\Delta^{8,9}$ -binding nog aanwezig, dan kan geprobeerd worden uit dit  $\alpha,\beta$ -onverzadigde keton, 76, via een tosylhydrazone-reductie<sup>5,6,7</sup> (zie ook schema 4.3) direct een  $\Delta^{7,8}$ -binding te vormen (schema 3.3). Van groot belang hierbij is vooral een publicatie van Herz en Schmid<sup>8</sup>, die reeds in 1969 de reductie met lithium in ammoniak bestudeerden van enkele enonen,

\*Ter wille van de duidelijkheid wordt in de gehele discussie de pimaraan-nummering aangehouden (zie Figuur 1.1). In het experimentele gedeelte worden echter naamgeving en nummering volgens de IUPAC-regels gehanteerd. Alle synthetische producten zijn racemische mengsels.



Schema 3.4



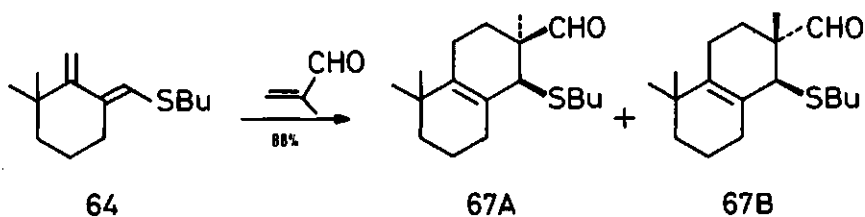
die waren verkregen uit derivatiseringsreacties van abiëtaanzuur. Zij vonden dat het enon 78 niet wordt gereduceerd tot het verwachte verzadigde trans-anti-trans systeem 79 maar tot het minder stabiele keton 80 met de trans-syn-cis structuur (schema 3.4). Zij verklaren dit door aan te nemen dat het product wordt gevormd door protonering van het meest stabiele intermediaire radicaalanion<sup>9</sup>.

### 3.2 DIELS-ALDER REACTIES MET METHACROLEÏNE

#### 3.2.1 Stereoselectiviteit; katalyse door Lewiszuren

Reactie van diëen 64 met methacroleïne leverde na 24 uur koken in toluen vrijwel volledige omzetting in twee Diels-Alder adducten 67 (Schema 3.5). Uit gaschromatografische analyse bleek dat de verhouding van beide adducten ongeveer 7:3 was. Ook met benzeen en xyleen als oplosmiddel was dit het geval. Het bleek mogelijk de beide producten te scheiden met behulp van kolomchromatografie.

Schema 3.5



Door middel van een  $^1\text{H-NMR}$  lanthanide shift experiment werd aangetoond (zie 3.2.2) dat de verbinding die in overmaat wordt gevormd structuur 67A bezit. Op grond van de endo-regel<sup>10</sup> was dit ook te verwachten.

Diels-Alder reacties kunnen zoals bekend<sup>10</sup> worden gekatalyseerd door Lewiszuren. Wanneer er in een ongekatalyseerde Diels-Alder reactie verschillende adduct-isomeren worden gevormd, treedt onder invloed van Lewiszuren vaak een verschuiving op in de productverhouding. Het is zelfs mogelijk dat specifiek één isomeer wordt verkregen. De Diels-Alder reactie van diën 64 met methacroleïne tot 67A en 67B werd uitgevoerd met verschillende Lewiszuren als katalysator. De resultaten van deze experimenten zijn te vinden in tabel 3.1. Uit de tabel kan worden geconcludeerd dat van de beschouwde katalysatoren  $\text{AlCl}_3$  het beste voldoet wanneer het erom gaat één isomeer te verkrijgen.

Tabel 3.1. Lewiszuur-katalyse in de Diels-Alder-reactie van 64 met methacroleïne\*

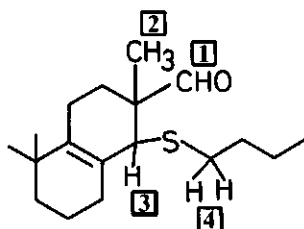
Lewiszuur	temp (°C)	tijd (h)	omzetting (%)	verhouding 67A/67B
-	80	24	84	70:30
-	110	24	95	70:30
-	140	24	95	70:30
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	25	2	99	82:18
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	-50	2	93	86:14
$\text{AlCl}_3$	25	2	92	93: 7
$\text{AlCl}_3$	-50	2	93	95: 5
$\text{TiCl}_4$	25	2	60-90	80:20
$\text{TiCl}_4$	-50	2	30-40	75:25
$\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	25	2	93	80:20
$\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	-50	2	91	91: 9

\* steeds werd 0,2 eq. katalysator gebruikt

## 3.2.2 Structuuropheldering van de Diels-Alder adducten

Na scheiding van de isomeren 67 bleek het niet mogelijk om op grond van  $^1\text{H-NMR}$ -,  $^{13}\text{C-NMR}$ -, IR- of MS-gegevens te besluiten welke structuur aan welke kolomfractie moest worden toegekend. Met een  $^1\text{H-NMR}$  lanthanide shift experiment kon deze vraag echter worden

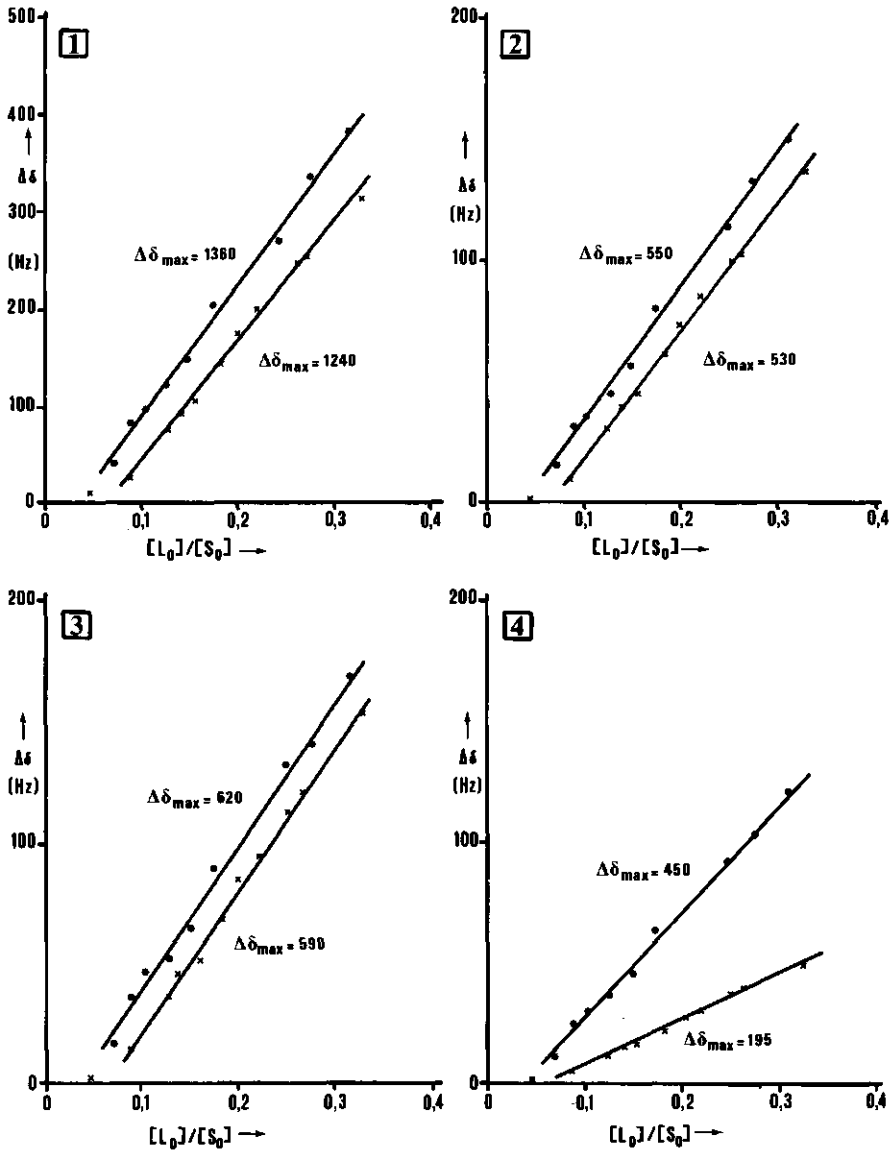
Figuur 3.3



beantwoord. Als reagens werd gebruikt  $\text{Eu}(\text{fod})_3$ . Voor beide isomeren werd voor een aantal reagens/substraat verhoudingen de verschuiving,  $\Delta\delta$ , van een viertal proton-soorten bepaald (figuur 3.3, zie ook het experimentele gedeelte). Wanneer men de gemeten  $\Delta\delta$ -waarden [ $\Delta\delta = \delta(\text{met } \text{Eu}(\text{fod})_3) - \delta(\text{zonder } \text{Eu}(\text{fod})_3)$ ] in een grafiek uitzet<sup>11</sup> tegen de reagens/substraat verhouding  $[\text{L}_0]/[\text{S}_0]$ , vindt men uit de richtingscoëfficiënt van de verkregen rechte de waarde van  $\Delta\delta_{\text{max}}$  (zie figuur 3.4). Deze is een globale maat voor de afstand van het beschouwde proton tot het lanthanideatoom<sup>12</sup>. Hoe groter de afstand, hoe kleiner  $\Delta\delta_{\text{max}}$ .

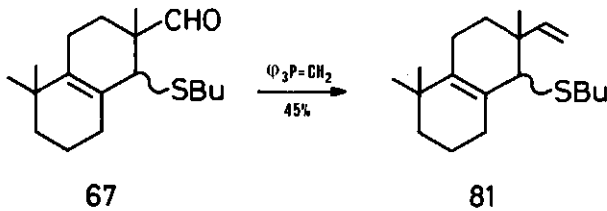
Neemt men nu aan<sup>13</sup> dat het lanthanide-atoom complexeert met de aldehydegroep, dan vindt men in het gedrag van protonsoort 4 het antwoord op de gestelde vraag. Beschouwing van Dreiding-modellen van 67A en 67B leert dat voor beide de afstand van proton 3 tot de aldehydefunctie in dezelfde orde van grootte ligt, maar dat de afstand van de protonen 4 tot de aldehydefunctie in 67A duidelijk kleiner is dan dezelfde afstand in 67B. Dit betekent dat de verbinding, die aanleiding geeft tot de steilste rechte voor de protonen 4, structuur 67A bezit en de andere 67B. 67A was de verbinding die in overmaat werd gevormd.

Figuur 3.4.  $\Delta\delta$  als functie van  $[L_0]/[S_0]$  (zie tekst) • = 67A; × = 67B  
 N.B. De onzekerheid in de uit de meetpunten berekende  $\Delta\delta_{\max}$ -waarden is  $\pm 10$

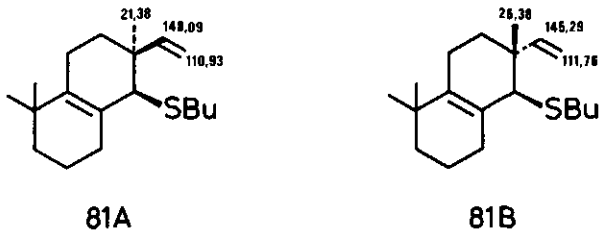


Voor verdere gegevens omtrent de conformatie der adducten 67 werden beide diastereomeren via een Wittig reactie omgezet in de overeenkomstige vinyl-verbindingen (schema 3.6). De verbindingen 81 bezitten nu een geminale methyl-vinyl-groepering, die in het

Schema 3.6



Figuur 3.5



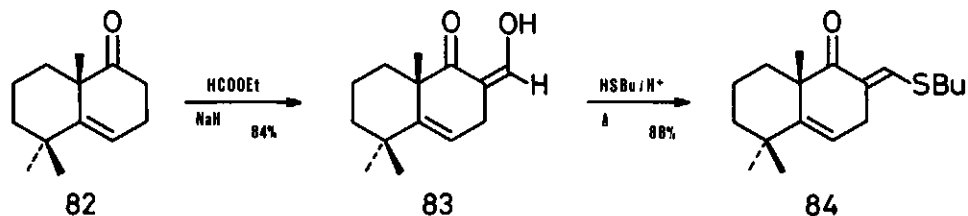
$^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum zijn conformatie "verraadt" doordat een axiale methine-C is afgeschermd ten opzichte van een equatoriale<sup>14</sup>. Dit zelfde geldt voor de methyl-koolstofatomen. De in figuur 3.5 aangegeven gemeten  $^{13}\text{C}$ -NMR-signalen geven aan dat in 81A de vinyl-groep equatoriaal en in 81B axiaal staat (zie ook 6.2).

### 3.3 TRICYCLISCHE VERBINDINGEN

#### 3.3.1 Diels-Alder reactie van een bicyclisch $\Delta^{5,6}$ -substraat

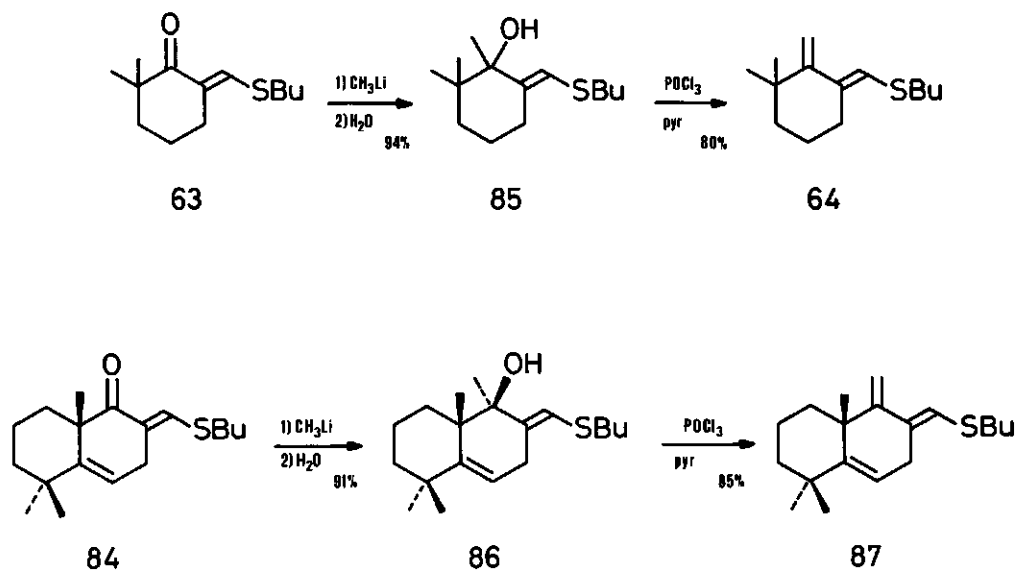
De volgende stap in het onderzoek was na te gaan hoe de Diels-Alder reactie verloopt voor bicyclische diënen. Hiervoor werd als eerste model het bicyclisch keton 82<sup>15</sup> gekozen. Hieruit kon door

Schema 3.7



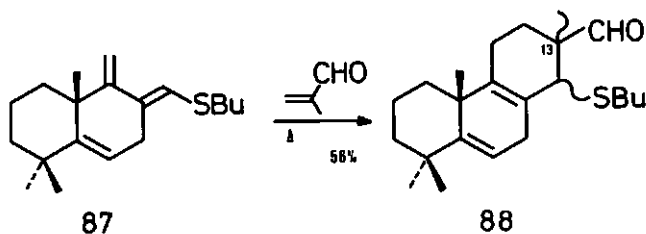
formylering en S-butylering (Schema 3.7) het butylthiomethyleenderivaat 84 worden bereid. Keton 84 ondergaat echter, naar bleek, geen Wittig reactie, waarschijnlijk als gevolg van sterische hindering door de angulaire methylgroep in dit systeem, dat meer star is dan 64. Ook Peterson-olefinering<sup>16</sup> met  $(\text{CH}_3)_2\text{SiCH}_2\text{Cl}$  mislukte; er werd slechts uitgangsstof teruggevonden. In dit geval kan echter ook een methyleengroep worden ingevoerd door additie van me-

Schema 3.8



thyllithium gevolgd door eliminatie van water; er zijn immers geen  $\alpha$ -protonen naast de oxogroep aanwezig. Wij testten deze synthese eerst op keton 63 en inderdaad werd diëen 64 als product geïsoleerd (Schema 3.8). Dezelfde reacties, uitgevoerd op verbinding 84, leverden met succes het gewenste diëen 87. Dit diëen is echter nogal instabiel; binnen enkele dagen treedt zelfs bij bewaring onder stikstof bij  $-18^{\circ}\text{C}$  volledige ontleding op. Zuivering bleek daardoor niet goed mogelijk en daarom werd steeds direct met het ruwe product verder gewerkt.

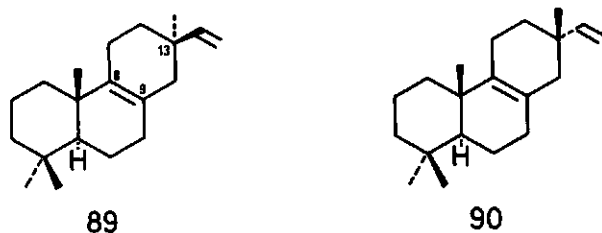
Schema 3.9



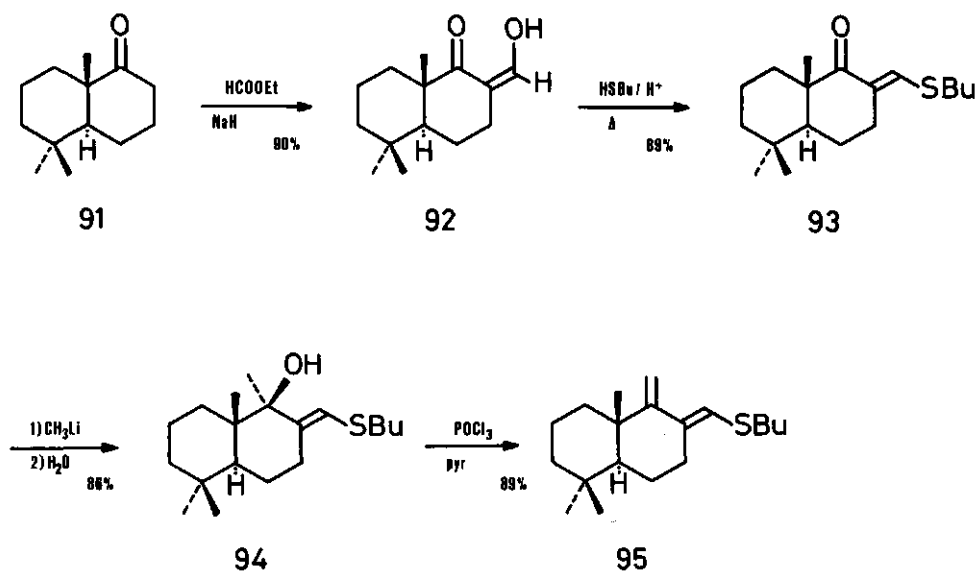
Diels-Alder reactie van 87 met methacroleïne leverde na 18 uur koken in toluen volledige omzetting in vier producten (begeleid door enige ontledingsproducten van 87). Blijkens GCMS-analyse waren dit de vier te verwachten isomeren 88 (schema 3.9). Helaas bleek het niet mogelijk deze preparatief te scheiden. Scheidingspogingen werden bovendien bemoeilijkt door de instabiliteit van 88. Onder invloed van  $\text{AlCl}_3$  verliep de Diels-Alder reactie bij  $0^{\circ}\text{C}$  volledig in 2 uur. Ook hier ontstonden alle vier isomeren, zij het in geheel andere verhoudingen. In een poging om het mengsel te vereenvoudigen werd na acetalisering ontzwaveld. Er ontstond nu echter een mengsel dat naast de beide verwachte epimeren een aantal onopgehelderde producten bevatte waaronder isomeren waarin een dubbele binding verschoven was (GCMS). Omdat opheldering van de stereochemie op C-13 van de adducten 88 niet mogelijk was en noch Lewiszuur-katalyse noch ontzwaveling het mengsel eenvoudiger maakten werd van verder werk uitgaande van 87 afgezien.

### 3.3.2 Synthese van $\Delta^{8,9}$ -pimaradiëen en $\Delta^{8,9}$ -sandaracopimaradiëen

Omdat inmiddels door Reuvers en De Groot<sup>17</sup> de synthese van het verzadigde bicyclische keton 91 (zie o.a. ref. 18) sterk was verbeterd, werd besloten om deze verbinding te gebruiken voor de synthese van  $\Delta^{8,9}$ -pimaradiëen (89) en/of  $\Delta^{8,9}$ -sandaracopimaradiëen (90). Beide verbindingen zijn al sinds lange tijd in de literatuur



Schema 3.10

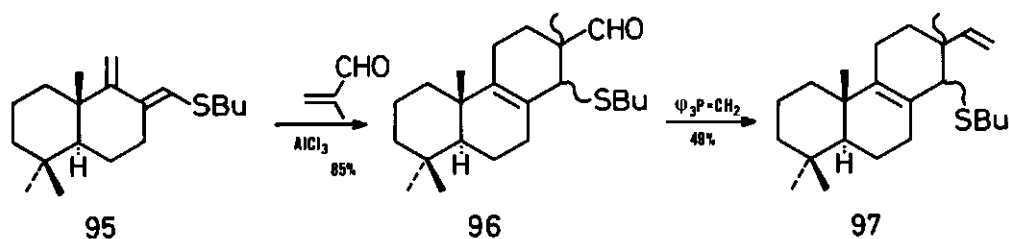




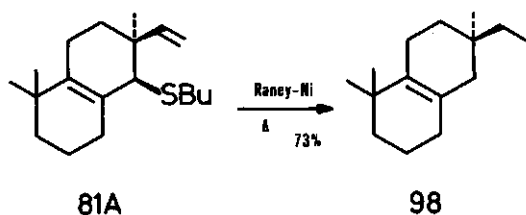
bekend, voornamelijk als cyclisatie-<sup>19,20</sup> of isomerisatieproducten<sup>21</sup> van uit natuurlijk materiaal geïsoleerde diterpenen. Van  $\Delta^{8,9}$ -sandaracopimaradiëen, 90, is één stereospecifieke synthese beschreven<sup>22</sup>. Tenslotte is vermeldenswaard dat  $\Delta^{8,9}$ -pimaradiëen, 89, is geïsoleerd als metaboliet van de schimmel *Trichotecium roseum*<sup>23</sup>. Aangezien van beide verbindingen de <sup>13</sup>C-NMR-spektra bekend zijn<sup>24</sup> moet het mogelijk zijn ons reactieproduct wat betreft de stereochemie op C-13 te karakteriseren.

Geheel analoog aan de synthese van 87 werd diëen 95 bereid uit keton 91 (schema 3.10). Ook diëen 95 is zeer instabiel. Diels-Alder reactie van 95 met methacroleïne onder invloed van AlCl<sub>3</sub> leverde nu slechts twee producten. Omdat niet duidelijk was om welke twee van de vier mogelijke isomeren het hier ging en het een onscheidbaar mengsel bleek, werd met dit mengsel verder gewerkt. Via een Wittig reactie werden beide aldehyden 96 omgezet in de vinylverbindingen 97 (schema 3.11). Omdat bij een modelexperiment, uitgevoerd op 81A, al was gebleken dat, zoals verwacht, Raney-nikkel ook de vinylgroep reduceert (schema 3.12), werd de ontzwaave-

Schema 3.11

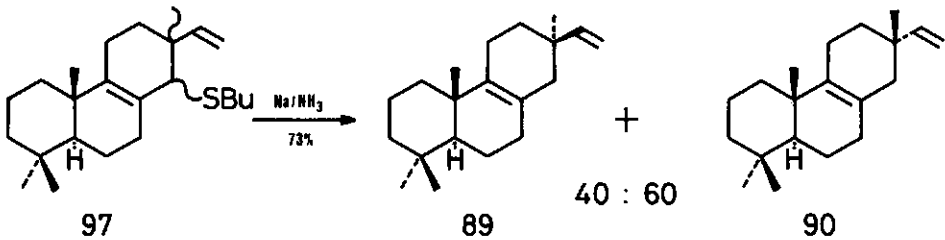


Schema 3.12

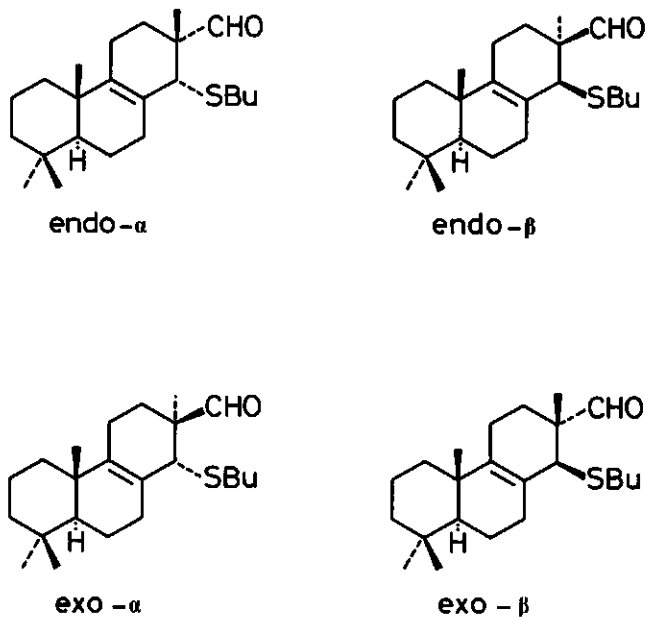


ling van verbinding 97 uitgevoerd met natrium in ammoniak<sup>25</sup>. Deze reactie verliep, waarschijnlijk vooral omdat het een allylisch sulfide betreft, in goede opbrengst en bleek twee isomere eindproducten tot resultaat te hebben (schema 3.13). Beide isomeren konden worden gescheiden met behulp van preparatieve gaschromatografie en met behulp van <sup>13</sup>C-NMR spektroskopie werd aangetoond dat  $\Delta^{8,9}$ -sandaracopimaradiëen, 90, in overmaat was gevormd (zie ook 6.2).

Schema 3.13



Figuur 3.6



Volgens gaschromatografische analyse was de verhouding 89:90 = 40:60. Bij de Diels-Alder reactie met methacroleïne kunnen, zoals gezegd, vier producten ontstaan (bij regiospecifieke reactie) resulterend uit aanval van het methacroleïne van de  $\alpha$ - dan wel de  $\beta$ -zijde, respectievelijk in endo- of in exo-oriëntatie<sup>10</sup> (zie figuur 3.6). Het is waarschijnlijk dat uitsluitend endo-product is gevormd, met een geringe voorkeur voor de iets minder gehinderde  $\alpha$ -zijde.

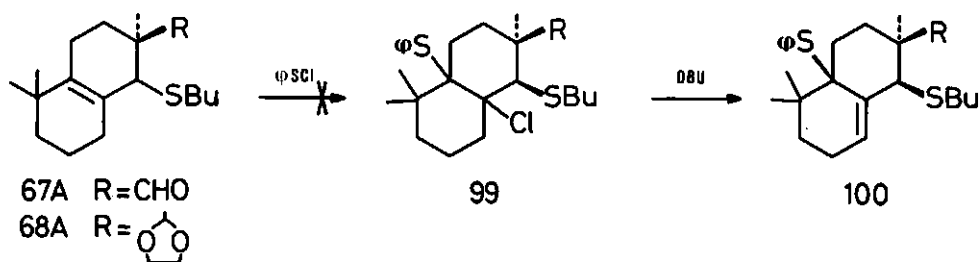
### 3.4 INVOERING VAN DE $\Delta^{7,8}$ -DUBBELE BINDING

#### 3.4.1 Isomerisatie-proeven

Naast de bestudering van de Diels-Alder reacties zoals beschreven in 3.3 werd met behulp van het eenvoudiger model een aantal isomerisatieproeven uitgevoerd.

Hopkins en Fuchs<sup>26</sup> beschrijven een tweetal reacties waarbij via chlorosulfonylering en dehydrochlorering een alkeen wordt omgezet in een allylsulfide onder isomerisatie van de dubbele binding. Gebruik makend van hun bevindingen hoopten wij de gewenste isomerisatie tot stand te kunnen brengen zoals weergegeven in schema 3.14. Echter, reactie van 67A en 68A (dat in 82% opbrengst

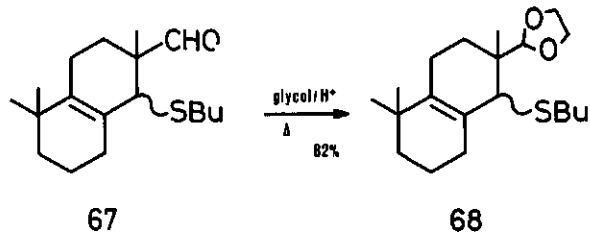
Schema 3.14



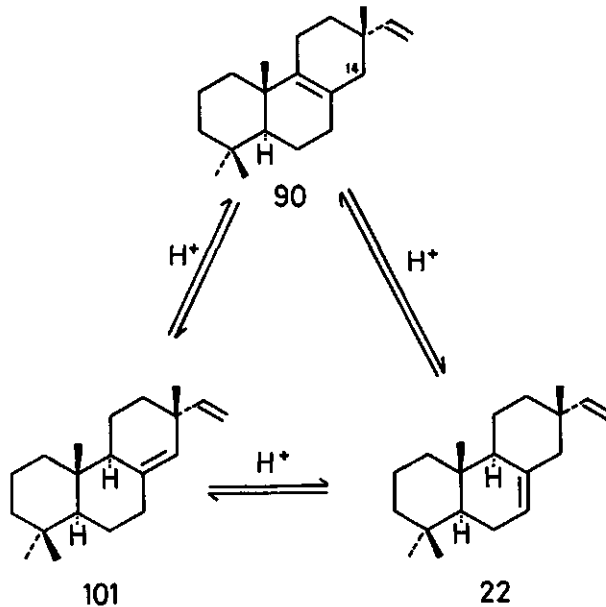
uit 67A werd bereid door reactie met glycol; zie schema 3.15) met fenylsulfenylchloride leverde, behalve difenylsulfide en butylfenyldisulfide, geen enkel identificeerbaar product op.

Een tweede poging tot isomerisatie van de dubbele binding werd ondernomen met HCl-gas. Door Wenkert en Kumazawa<sup>19</sup> is beschreven

Schema 3.15



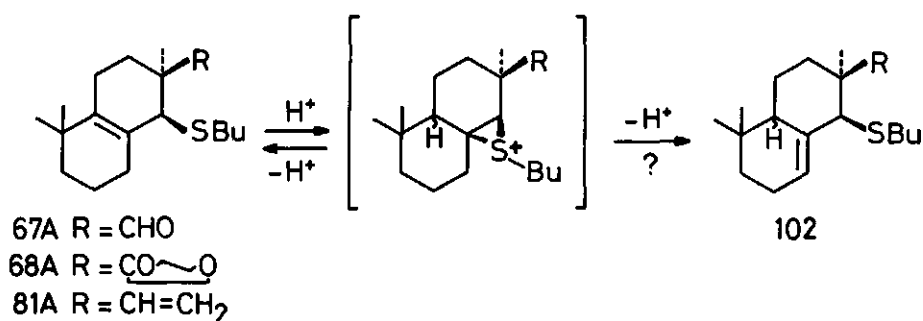
Schema 3.16



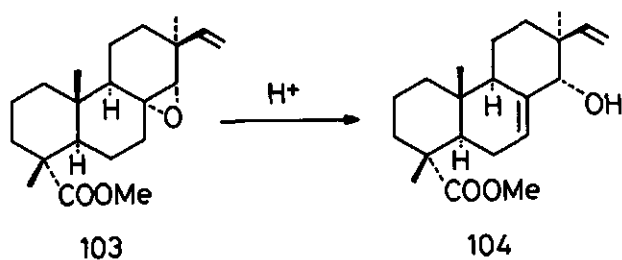
dat bij behandeling van elk der drie verbindingen 90, 101 en 22 met HCl-gas in chloroform bij 0°C een evenwichtsmengsel ontstond van 90:101:22 = 6:2:1 (schema 3.16). Het ligt voor de hand te veronderstellen dat een carbenium-ion-stabiliserende groep op C-14 deze verhouding verschuift. Bij additie van een proton aan de dubbele binding van het alkylsulfide is de vorming van een episulfoniumion waarschijnlijk (schema 3.17). Bij deprotonering kan ofwel

de uitgangsstof weer ontstaan ofwel verbinding 102, die de gewenste  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding bezit. Aan deze overwegingen werd extra grond gegeven door het werk van Delmond et al.<sup>27</sup>, die beschreven dat het epoxide van methylpimaraat, 103, in aanwezigheid van sporen zuur isomeriseert tot methyl-14 $\alpha$ -hydroxy-7,15-pimaradiënoaat, 104 (Schema 3.18).

Schema 3.17



Schema 3.18

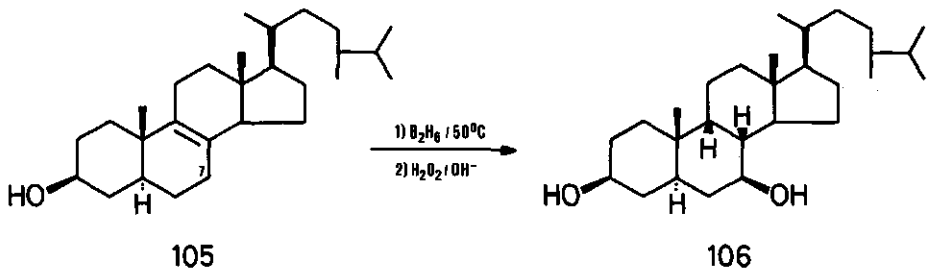


Bij behandeling van 67A, 68A en 81A met HCl-gas in chloroform bij 0°C onstond een mengsel van producten. Hoofdproduct was steeds blijkens GCMS-analyse een verbinding die uit de uitgangsstof was ontstaan door eliminatie van butaanthiol. Daarnaast werden de uitgangsstof zelf en enkele isomeren daarvan aangetroffen. Bij 68A trad bovendien gedeeltelijk hydrolyse op van de acetaalfunctie.

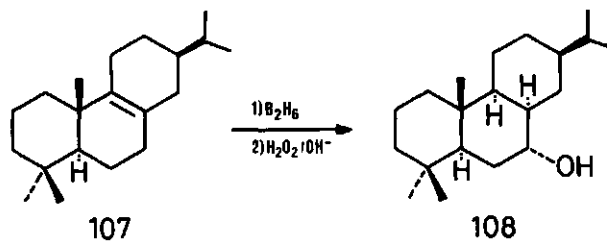
## 3.4.2 Hydroborering

Zowel door Mincione<sup>28</sup> als door Herz en Schmid<sup>29</sup> is de hydroborering bestudeerd van  $\Delta^{8,9}$ -systemen. Beide publicaties vermelden dat deze hydroborering onder isomerisatie verloopt zodat de hydroxygroep uiteindelijk op C-7 terecht komt, maar de stereochemische uitkomst is tegengesteld (Mincione schema 3.19, Herz en

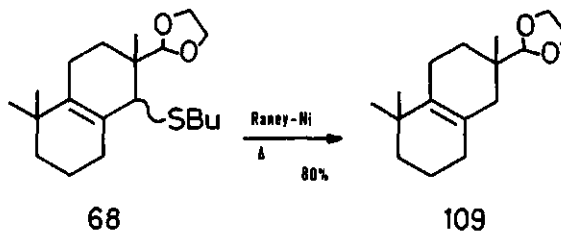
Schema 3.19



Schema 3.20



Schema 3.21



Schmid schema 3.20). Het leek ons in ieder geval de moeite waard om na te gaan hoe in ons geval het reactieverloop zou zijn.

Omdat diboraan met zowel vinyl- als aldehydegroepen reageert, werd gekozen voor 109 als substraat. Dit werd in 80% opbrengst verkregen door ontzweveling van 68 met Raney-nikkel (schema 3.21). Verbinding 109 reageerde bij 50°C langzaam met diboraan. Na ongeveer 6 uur was alle uitgangsstof verdwenen. Er ontstonden na oxidatie polaire producten. Echter, bij herhaling van deze reactie bleek dat het reactieverloop zeer slecht reproduceerbaar was en dat steeds gecompliceerde mengsels ontstonden. Daarom werd van verdere pogingen afgezien.

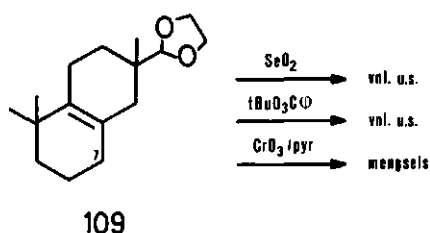
### 3.4.3 Allylische oxidatie

Een voor de hand liggende methode voor invoering van een oxo- of een hydroxygroep op C-7 is allylische oxidatie. Daarom werd op 109 een aantal oxidatie-proeven uitgevoerd. C-7 is hierin de minst gehinderde allylische positie.

Oxidatie van 109 met seleniumdioxide<sup>30</sup> en t-butylperbenzoaat<sup>31</sup> leverde volgens GCMS-analyse in beide gevallen voornamelijk uitgangsstof, begeleid door enkele ongeïdentificeerde producten (Schema 3.22).

De aanwezigheid van de acetaalfunctie in 109 sluit oxidatie in zuur milieu uit. Daarom werd als laatste de oxidatie door chroomtrioxide/pyridine<sup>32</sup> bestudeerd. Deze leverde echter steeds mengsels van mono- en dioxidatieproducten. Bovendien was de opbrengst van deze reactie laag (max 35%).

Schema 3.22



### 3.4.4 Conclusies

De Diels-Alder reactie van methacroleïne met diënen als 95 vormt een goede benadering voor de synthese van  $\Delta^{8,9}$ -pimaradiënen. Wel vormt de geringe stereoselectiviteit van de reactie onder de bestudeerde omstandigheden een bezwaar. Voor de benadering van de momilactonen is deze methode minder geschikt, gezien het feit dat isomerisatie van de  $\Delta^{8,9}$  dubbele binding naar de gewenste  $\Delta^{7,8}$ -positie moeilijk te verwezelijken blijkt.

Met het oog op dit alles werd besloten een geheel andere benadering te kiezen, waarbij de C-7 positie reeds geoxideerd is vóórdat een C-ring wordt geanneleerd aan een geschikt AB-systeem. De resultaten van dit onderzoek worden beschreven in de hoofdstukken 4 en 5.

### 3.5 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Infrarood spektra werden opgenomen met een Perkin-Elmer 237 of met een Hitachi EPI-G3 spektrometer. N.B. Bij de vermelding van infrarood gegevens zijn steeds de in alle stoffen voorkomende pieken bij  $3000-2820\text{ cm}^{-1}$  (s) en  $1450\text{ cm}^{-1}$  (m) weggelaten.

$^1\text{H-NMR}$  spektra werden opgenomen met een Hitachi/Perkin-Elmer R-24B (60 MHz) of met een Varian EM-390 (90 MHz) spektrometer met tetramethylsilaan als interne standaard.  $^{13}\text{C-NMR}$  spektra werden opgenomen met een Varian XL-100 (25,2 MHz) of met een Bruker CXP-300 (75,46 MHz) spektrometer met behulp van puls-Fourier-transformatie.

Massaspektra werden opgenomen en exacte massametingen uitgevoerd met een AEI-MS902 massaspektrometer uitgerust met een VG Micromass ZAB console (elektronenenergie 70 eV, versnelspanning 8 KV). GCMS-spektra werden opgenomen met een VG Micromass 7070F spektrometer (elektronenenergie 70 eV, versnelspanning 4 KV). N.B. Bij de vermelding van de massaspektrale gegevens worden naast het moleculair ion steeds alle pieken met een massa/ladingsverhouding van meer dan m/e 50 en een intensiteit van meer dan 20% opgegeven.

Gaschromatografische analyses ten behoeve van het volgen van reacties en het bepalen van productzuiverheid werden uitgevoerd met een Hewlett-Packard 5710A gaschromatograaf. Hierbij werd af-



wisselend gebruik gemaakt van een kolom gepakt met 3% SE-30 en een kolom gepakt met 3% OV-17 op Chromosorb-W (beide: lengte 2m, doorsnede 2mm). In het algemeen lag de gebruikte kolomtemperatuur in het gebied tussen 180 en 240°C.

Kolomchromatografie werd uitgevoerd over Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM) (tenzij anders vermeld).

Smelt- en kookpunten zijn ongecorrigeerd opgegeven.

In het experimentele gedeelte wordt IUPAC-nomenclatuur en -nummering gebruikt.

In het algemeen zijn voor de reacties en kolomzuiveringen gedestilleerde oplosmiddelen gebruikt. Droge THF werd onmiddellijk voor het gebruik verkregen door destillatie vanaf natriumhydride en opvangen van het destillaat op calciumhydride. Drogen van DMSO, ether en dimethoxyethaan geschiedde op calciumhydride, benzeen en toluen werden op natrium gedroogd. Pyridine werd bewaard op kaliumhydroxide. Andere oplosmiddelen werden gedroogd met behulp van geactiveerde molzeven (3A). Voor zover niet anders vermeld heeft de gebruikte petroleum-ether een kooktraject van 40-60°C.

#### 1-Butylthiomethyleen-3,3-dimethyl-2-methyleencyclohexaan (64)

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.3. Onder stikstof werd 1,46 g (61 mmol) natriumhydride opgelost in 250 ml droge dimethylsulfoxide door gedurende 45 min. op 80°C te roeren. Na afkoelen werd 22,3 g (55 mmol) trifenylmethylfosfoniumjodide toegevoegd. Er ontstond direct een oranje oplossing. Na 30 min. roeren werd een oplossing van 10 g (44 mmol) 63<sup>3</sup> in 25 ml DMSO toegedruppeld. De diep donkerrode oplossing werd vervolgens op 55°C geroerd gedurende 20 uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten op 1 kg ijsbrokjes en geëxtraheerd met 10 x 60 ml petroleum-ether. Na drogen op magnesiumsulfaat en indampen werd het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met petroleumether als loopmiddel. Dit leverde 64 (6,46 g, 65%) als een kleurloze olie.  $n_{20}^D$  1,4942; IR (CCl<sub>4</sub>) 3100 (w), 1380 (w), 1360 (w), 895 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,92 (t, J=7Hz, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,20-1,80 (m, 8H), 2,30 (m, 2H), 2,68 (t, J=7Hz, 2H), 4,60 (d, J=2Hz, 1H), 4,75 (d, J=2Hz, 1H), 5,85 (t, J=1Hz, 1H); MS m/e 224 (M<sup>+</sup>, 14), 167 (93), 97 (100).

1 $\beta$ -Butylthio-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\alpha$ ,5,5-trimethylnaftaleen-2 $\beta$ -carbaldehyde (67A) en

1 $\beta$ -butylthio-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\beta$ ,5,5-trimethylnaftaleen-2 $\alpha$ -carbaldehyde (67B)

Een oplossing van 7 g (31 mmol) 64 en 3,8 g (4,5 ml, 54 mmol) methacroleïne in 50 ml toluen werd na toevoeging van 0,75 g hydrochinon onder terugvloeiëking gekookt gedurende 24 uur. Na afkoelen en affiltreren van het hydrochinon werd de toluen afgedampt. Het residu werd onderworpen aan kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 1,5 vol% ether in petroleum-ether. Dit leverde achtereenvolgens 0,6 g (7%) 67B, 4,5 g (49%) mengfractie van 67B en 67A en 2,9 g (32 %) 67A, alle als visceuse kleurloze olie. Bij experimenten welke geen isomerenscheiding vereisten werd het ruwe reactieproduct als uitgangsstof gebruikt (67A:67B=7:3 (GLC)).

67A : IR (CHCl<sub>3</sub>) 2720 (w), 1715 (s), 1380 (m), 1360 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,91 (t, J=7Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,43 (t, J=7Hz, 2H), 2,63 (s, br, 1H), 9,47 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,69 (q), 18,54, 19,41, 20,37, 22,14, 24,33, 28,10, 28,32, 29,66, 32,14, 33,75, 34,13 (s), 39,79, 48,86 (s), 52,35 (d), 125,20 (s), 137,52 (s), 204,94 (s); MS m/e 294 (M<sup>+</sup>, 6), 205 (23), 204 (26), 177 (42), 176 (44), 175 (84), 161 (70), 119 (22), 107 (30), 105 (100), 95 (26), 91 (27). Analyse: berekend voor C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>OS : m/e 294,2017. Gevonden : m/e 294,2012.

67B : IR (CHCl<sub>3</sub>) 2710 (w), 1715 (s), 1380 (w), 1355 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,90 (t, J=7Hz, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,50 (t, J=7Hz, 2H), 2,92 (s, br, 1H), 9,31 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13,73 (q), 19,35, 21,09, 21,63, 22,16, 26,44, 28,13, 28,20, 30,39, 32,30, 34,07 (s), 34,51, 39,68, 50,49 (s), 53,22 (d), 128,28 (s), 138,35 (s), 196,96 (s); MS m/e 294 (M<sup>+</sup>, 12), 205 (22), 204 (23), 177 (33), 176 (27), 175 (95), 161 (36), 159 (26), 119 (20), 107 (21), 105 (100), 91 (29).

Diels-Alderreactie van 64 met methacroleïne onder invloed van Lewiszuren

Aan een oplossing van 224 mg 64 (1,0 mmol) en 123 mg (147  $\mu$ l, 1,75 mmol) methacroleïne in 20 ml toluen werd, al of niet gekoeld in een ijs(-zout)bad, toegevoegd een spatelpunt hydrochinon en 0,2 mmol van een Lewiszuur (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, AlCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> of SnCl<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O). Er ontstond in het algemeen een roodachtige oplossing. Na 2 uur roeren op de gewenste temperatuur werd 2 ml water toegevoegd waarop onmiddellijk ontkleuring volgde. De productverhouding werd na scheiden van de lagen en drogen op magnesiumsulfaat bepaald met behulp van gaschromatografie (OV-17, 240°C).

NMR lanthanide-shift metingen aan 67A en 67B

In een NMR-buis werd afgewogen respectievelijk 63,11 mg (0,2143 mmol) 67A en 66,40 mg (0,2255 mmol) 67B. Hieraan werd toegevoegd 0,500 ml tetra. Na opnemen van het spektrum werd steeds een kleine, nauwkeurig bekende, hoeveelheid (5-10 mg)  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  (Tris-[1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octaandionato]-europium) toegevoegd. Dit werd herhaald totdat de signalen te breed werden om nauwkeurige meting van de verschuiving mogelijk te maken (toen was ongeveer 70 mg  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  toegevoegd). De metingen werden uitgezet in een grafiek van de geïnduceerde verschuiving tegen de molverhouding shiftreagens/substraat (3.2.2).

1 $\beta$ -Butylthio-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\alpha$ ,5,5-trimethyl-2 $\beta$ -vinylnaftaleen (81A)

Onder stikstof werd 350 mg (14,6 mmol) natriumhydride opgelost in 80 ml droge DMSO door gedurende 45 min. op 80°C te roeren. Na afkoelen werd 5,9 g (14,6 mmol) trifenylmethylfosfoniumjodide toegevoegd. Er ontstond direct een oranje oplossing. Na 30 min. roeren werd een oplossing van 1,0 g (3,4 mmol) 67A in 10 ml DMSO toegedruppeld. De rode oplossing werd vervolgens op kamertemperatuur geroerd gedurende 3 uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten op 250 g ijsbrokjes en geëxtraheerd met 5 x 30 ml petroleum-ether. Het extract werd gedroogd op magnesiumsulfaat en ingedampt. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met petroleum-ether als loopmiddel. Dit leverde 81A (450 mg, 45%) als een kleurloze olie.

81A : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 3080 (w), 1820 (vw), 1640 (w), 1000 (m), 913 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,91 (t, J=7Hz, 3H), 0,97 (s, 6H), 0,99 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,33 (s, 1H), 2,41 (t, J=7Hz, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,01 (dd, J=10,0 Hz & J=17,5Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,74 (q), 19,67, 21,38, 22,02, 22,21, 28,27, 28,36, 29,82, 30,71, 32,24, 33,97 (s), 34,83, 39,64 (s), 40,18, 58,29 (d), 110,93 (t), 127,14 (s), 136,02 (s), 148,09 (d); MS m/e 292 ( $\text{M}^+$ , 10), 203 (100), 202 (44), 187 (28), 167 (45). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{S}$  : m/e 292,2225. Gevonden : m/e 292,2229.

1 $\beta$ -Butylthio-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\beta$ ,5,5-trimethyl-2 $\alpha$ -vinylnaftaleen (81B)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 81A. Uitgaande van 1 g (3,4 mmol) 67B werd na isolatie via kolomchromatografie 81B verkregen als een kleurloze olie (480 mg, 48%).

81B : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 3080 (w), 1820 (vw), 1635 (w), 1355 (m), 990 (w), 912 (s), 909 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,90 (t, J=7Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,48 (t, J=7Hz, 2H), 2,51 (s, br, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,74 (dd, J=10Hz & J=18Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,76 (q),

19,62, 22,00, 22,21, 26,38, 28,12, 28,20, 30,40, 30,78, 32,35, 33,92 (s), 34,88, 39,97, 40,47 (s), 58,03 (d), 111,76 (t), 127,45 (s), 136,86 (s), 145,29 (d); MS m/e 292 ( $M^+$ , 12), 203 (100), 202 (44), 187 (44), 167 (46), 147 (23), 105 (20).

1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-2-hydroxymethyleen-8a,5,5-trimethylnaftalen-1-on  
(83)

Een mengsel van 0,62 g (26 mmol) natriumhydride, 1,5 ml ethanol en 0,5 l droge ether werd gekoeld in een waterbad ( $\pm 10^\circ\text{C}$ ). Onder roeren werd in 90 min. toegedruppeld een mengsel van 5,0 g (26 mmol) 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-8a,5,5-trimethylnaftalen-1-on (82)<sup>15</sup> en 2,9 g (3,2 ml, 39 mmol) ethylformiaat. Het roeren werd gedurende 16 uur voortgezet. Vervolgens werd aan de bruingele suspensie 4 ml ethanol toegevoegd en 30 min. geroerd. Daarna werd onder roeren 25 ml water toegevoegd en werden de lagen gescheiden. De etherlaag werd geëxtraheerd met 2 x 15 ml 0,1N natronloog. De gecombineerde waterextracten werden gewassen met 2 x 25 ml ether, aangezuurd met 6N zoutzuur en geëxtraheerd met 5 x 25 ml ether. Het etherextract werd gewassen met 1 x 15 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing, gedroogd op magnesiumsulfaat en ingedampt. Dit leverde 83 als een kleurloze olie (4,8 g, 84%).

83 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1635 (s), 1580 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,12 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 6H), 2,91 (d,  $J=4,2\text{Hz}$ , 2H), 5,70 (t,  $J=4,2\text{Hz}$ , 1H), 8,35 (s, 1H), 14,5 (br, 1H).

2-Butylthiomethyleen-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-8a,5,5-trimethylnaftalen-1-on  
(84)

Een oplossing van 7,3 g (33 mmol) 83, 14,6 g (17,5 ml, 162 mmol) n-butaan-thiol en 40 mg p-tolueensulfonzuur in 50 ml droge benzeen werd onder wateraf-scheiding gekookt gedurende 5 uur. De oranjebruine oplossing werd gewassen met 2 x 40 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 40 ml water. De waterwaslagen werden geëxtraheerd met 2 x 20 ml ether. De samengevoegde organische extracten werden gedroogd op magnesiumsulfaat. Afdampen van het oplosmiddel leverde 84 (8,5 g, 88%) als een oranjegele olie. Een analytisch monster werd verkregen door kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:19.

84 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1675 (s), 1560 (s), 1385 (w), 1370 (w), 1310 (m), 1160 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,92 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,08 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 10H), 2,76 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2,86 (d,  $J=3\text{Hz}$ , 2H), 5,56 (t,  $J=3\text{Hz}$ , 1H), 7,15 (t,  $J=1,5\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 292 ( $M^+$ , 100), 277 (53), 249 (43), 235 (68),

223 (20), 210 (27), 209 (60), 203 (43), 175 (29), 159 (32), 135 (96), 105 (83).  
Analyse: berekend voor  $C_{18}H_{28}OS$  : C 73,92, H 9,65. Gevonden : C 73,93, H 9,64.

2-Butylthiomethyleen-1,6,6-trimethylcyclohexan-1-ol (85)

Aan 80 ml droge ether werd onder stikstof toegevoegd 15 ml van een 2M oplossing van methyllithium-lithiumbromide in ether. Daarna werd in 20 min. onder roeren toegedruppeld een oplossing van 2,26 g (10 mmol) 63 in 20 ml droge ether. Het reactiemengsel werd vervolgens 2 uur gekookt onder terugvloei-koeling. Na afkoelen tot  $0^{\circ}C$  werd 50 ml water toegedruppeld en werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd met 2 x 20 ml ether geëxtraheerd en de gecombineerde etherlagen gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen (bij kamertemperatuur) werd 85 verkregen als een lichtgele, zeer onaangenaam riekende, olie (2,27 g, 94%). De instabiliteit van deze stof sloot verdere zuivering uit.

$\bar{84}$  : IR ( $CCl_4$ ) 3635 (w), 3600-3200 (br), 1360 (w), 1350 (w), 1125 (w)  $cm^{-1}$ ;  
 $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ )  $\delta$  0,90 (t, J=7Hz, 3H), 0,90 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,2-1,8 (m, 10H), 2,5 (br, 1H), 2,62 (t, J=7Hz, 2H), 5,84 (s, 1H); MS m/e 242 ( $M^+$ , 15), 153 (100), 109 (21), 81 (60).

2-Butylthiomethyleen-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1 $\alpha$ ,5,5,8a $\beta$ -tetramethyl-1 $\beta$ -naftol (86)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 85. Uitgaande van 5,0 g (17 mmol) 84 werd 86 verkregen als een lichtgele, zeer onaangenaam riekende, olie (4,8 g, 91%). De instabiliteit van deze stof sloot verdere zuivering uit.

$\bar{86}$  : IR ( $CCl_4$ ) 3635 (w), 3600-3200 (br), 1380 (w), 1370 (w), 1005 (w)  $cm^{-1}$ ;  
 $^1H$ -NMR ( $CCl_4$ )  $\delta$  0,93 (t, J=7Hz, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,10 (s, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,4-1,9 (m, 10H), 2,62 (t, J=7Hz, 2H), 2,8 (m, 2H), 5,46 (t, J=4Hz, 1H), 5,7 (br, 1H), 5,97 (s, br, 1H); MS m/e 308 ( $M^+$ , 19), 251 (61), 219 (36), 218 (34), 203 (52), 171 (32), 161 (24), 147 (20), 137 (32), 129 (24). Analyse: berekend voor  $C_{19}H_{32}OS$  : m/e 308,2174. Gevonden : m/e 308,2161.

2-Butylthiomethyleen-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-5,5,8a-trimethyl-1-methyleen-naftaleen (87)

Een oplossing van 4,5 g (14,6 mmol) 86 in 20 ml pyridine werd toegevoegd aan een mengsel van 20 ml (33,5 g, 220 mmol) fosforoxychloride en 50 ml pyridine. Er werd gekookt onder terugvloei-koeling gedurende 45 min. Na afkoelen werd de bruine oplossing voorzichtig uitgegoten op 500 g ijsbrokjes. Er werd geëxtraheerd met 10 x 50 ml petroleum-ether. De gecombineerde organische extracten

werden achtereenvolgens gewassen met 3 x 50 ml 5%-ige zoutzuur, 2 x 50 ml van een 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 50 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel bij kamertemperatuur werd 87 verkregen als een bruine olie (3,6 g, 85%). De instabiliteit van de stof verhinderde verdere zuivering.

87 : IR (CCl<sub>4</sub>) 3060 (w), 1380 (w), 1365 (w) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,94 (t, J=7Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,14 (s, 6H), 1,2-1,9 (m, 10H), 2,66 (t, J=7Hz, 2H), 2,8 (m, 2H), 4,55 (d, 1,5Hz, 1H), 4,75 (d, 1,5Hz, 1H), 5,56 (t, J=4Hz, 1H), 5,94 (t, 2Hz, 1H); MS m/e 290 (M<sup>+</sup>, 11), 233 (100), 163 (24), 151 (26), 137 (31), 123 (94), 111 (31), 109 (23), 97 (57).

#### Diels-Alder reactie van 87 met methacroleïne

Aan een oplossing van 4,0 g (13,8 mmol) 87 en 1,68 g (2,0 ml, 24 mmol) methacroleïne werd een schepje hydrochinon toegevoegd. Het reactiemengsel werd vervolgens gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 20 uur. Na afkoelen en af-filtreren van het hydrochinon werd ingedampt. Met behulp van GCMS-analyse werd aangetoond dat de vier adducten 88 (M<sup>+</sup> m/e 390) aanwezig waren in een verhouding van ongeveer 15:10:40:35.

Reactie onder invloed van droge aluminiumchloride bij 0°C gedurende 2 uur leverde hetzelfde mengsel, echter in een verhouding van ongeveer 5:10:50:35.

Scheiding van de isomeren met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 1,5 vol% ether in petroleum-ether bleek niet goed mogelijk. In totaal werd daaruit 2,8 g (56%) 88 als isomerenmengsel verkregen.

#### Trans-perhydro-2-hydroxymethyleen-5,5,8a-trimethylnaftalen-1-on (92)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 83. Uitgaande van 3,6 g (19 mmol) *trans*-perhydro-8a,5,5-trimethylnaftalen-1-on (91)<sup>17</sup> werd 92 verkregen als een lichtgele olie (3,7 g, 90%).

92 : IR (CCl<sub>4</sub>) 1640 (s), 1580 (s), 1030 (w) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,88 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,2-2,2 (m, 9H), 2,36 (t, J=4,2Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 14,5 (br, 1H); MS m/e 222 (M<sup>+</sup>, 45), 194 (20), 193 (25), 139 (31), 137 (100), 109 (26), 95 (45), 81 (47), 69 (44), 67 (23), 55 (37).

#### Trans-2-butylthiomethyleen-perhydro-5,5,8a-trimethylnaftalen-1-on (93)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 84. Uitgaande van 2,0 g (9 mmol) 92 werd 93 verkregen als een gele olie, die bij bewaring in de koelkast vast werd (2,36 g, 89%).

93 : m.p. 60-62°C; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,90 (t, J=7Hz, 3H), 0,90 (s, 3H), 0,93 (s,

3H), 1,04 (s, 3H), 1,2-2,5 (m, 15H), 2,81 (t, J=7Hz, 2H), 7,34 (t, J=2Hz, 1H).

Trans-2-butylthiomethyleen-perhydro-1 $\alpha$ ,5,5,8 $\beta$ -tetramethyl-1 $\beta$ -naftol (94)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 85. Uitgaande van 6,3 g (22 mmol) 93 werd 94 verkregen als een lichtgele, zeer onaangenaam riekende, olie (5,78 g, 86%). De instabiliteit van deze stof sloot verdere zuivering uit.

94 : IR (CCl<sub>4</sub>) 3630 (w), 3650-3300 (w, br), 1365 (m), 1135 (s), 1090 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,85 (s, 6H), 0,90 (t, J=7Hz, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,2-2,4 (m, 16H), 2,58 (t, J=7Hz, 2H), 5,85 (s, br, 1H); MS m/e 310 (M<sup>+</sup>, 5), 221 (100), 203 (24), 149 (52), 138 (27), 137 (47), 123 (65), 109 (33), 99 (26), 97 (26), 95 (41), 85 (21), 83 (25), 81 (27), 69 (44), 55 (29). Analyse: berekend voor C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>OS : m/e 310,2331. Gevonden : m/e 310,2329.

Trans-2-butylthiomethyleen-perhydro-5,5,8a-trimethyl-1-methyleennaftaleen (95)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 87. Uitgaande van 5,78 g (19 mmol) 94 werd 95 verkregen als een geelbruine olie (4,86 g, 89%). De instabiliteit van de stof verhinderde verdere zuivering.

95 : IR (CCl<sub>4</sub>) 3100 (w), 1360 (w), 830 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$  0,98 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,02 (t, 7Hz, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 15H), 2,72 (t, J=7Hz, 2H), 4,53 (d, J=2,0Hz, 1H), 4,68 (d, J=2,0Hz, 1H), 5,85 (d, J=2,0Hz, 1H); MS m/e 292 (M<sup>+</sup>, 18), 236 (24), 235 (100), 153 (40), 151 (21), 125 (73), 111 (41), 97 (99), 69 (43). Analyse: berekend voor C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>S : m/e 292,2225. Gevonden : m/e 292,2214.

Trans-4b-1-butylthio-1,2,3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-dodecahydro-2,4b,8,8-tetramethylfenantreen-2-carbaldehyde (96)

Aan een oplossing van 4,86 g (17 mmol) 95 in 150 ml droge toluen werd toegevoegd een mespuntje hydrochinon en 2,0 g (2,4 ml, 29 mmol) methacroleïne en het mengsel werd vervolgens gekoeld in een ijsbad. Na toevoegen van 0,49 g (3,7 mmol) watervrij aluminiumchloride ontstond een paarsrode oplossing die werd geroerd op 0°C gedurende 2,5 uur. Na toevoegen van 50 ml water (het mengsel werd lichtgeel) werden de lagen gescheiden en vervolgens werd de waterlaag geëxtraheerd met 20 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 20 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Zo werd 96 verkregen als een lichtgele olie (5,1 g, 85%). Hier van werd 0,5 g gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:19. De rest werd ongezuiverd gebruikt voor de

Wittig reactie.

96 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1715 (s), 1250 (m), 1080 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,90 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,99 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,00 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 22H), 9,57 (s, 1H) (minor 9,53 (s, 1H)); MS m/e 362 ( $\text{M}^+$ , 1), 273 (37), 245 (34), 244 (44), 243 (100), 229 (42), 203 (20), 161 (26), 149 (28), 145 (26), 137 (22), 135 (21), 125 (32), 123 (52), 121 (37), 119 (26), 109 (37), 107 (25), 105 (46), 95 (43), 81 (32), 69 (43), 55 (27). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{OS}$  : m/e 362,2644. Gevonden : m/e 362,2650.

Trans-4b-1-butylthio-1,2,3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10-dodecahydro-2,4b,8,8-tetramethyl-2-vinylfenantreen (97)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 81A. Uitgaande van 4,5 g (12 mmol) 96 werd 97 na kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 1,5 vol% ether in petroleum-ether verkregen als een lichtgele olie (2,1 g, 49%).

97 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 3100 (w), 1355 (m), 910 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,88 (s, 3H), 0,88 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0,93 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,2-2,9 (m, 25H), 4,93 (dd,  $J=18,0\text{Hz}$  &  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H), 4,94 (dd,  $J=11,4\text{Hz}$  &  $J=2,0\text{Hz}$ , 1H), 6,02 (dd,  $J=11,4\text{Hz}$  &  $J=18,0\text{Hz}$ , 1H) (minor 6,05 (dd,  $J=11,4\text{Hz}$  &  $J=18,6\text{Hz}$ , 1H)); MS m/e 360 ( $\text{M}^+$ , 3), 272 (21), 271 (100), 270 (57), 255 (58), 235 (45), 203 (36), 161 (21), 147 (28), 133 (20), 125 (20), 111 (24), 107 (22), 97 (20), 95 (22), 81 (22), 69 (31), 55 (23). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{S}$  : m/e 360,2851. Gevonden : m/e 360,2846.

Reactie van 81A met Raney-nikkel

Aan een oplossing van 300 mg (1,0 mmol) 81A in 20 ml absolute ethanol werd toegevoegd 2 ml van een bezonken suspensie van Raney-nikkel W-2 (ca. 1,2 g). Dit mengsel werd onder heftig roeren gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 30 min. Er werd 20 ml water toegevoegd en de Raney-nikkel werd afgezogen met behulp van een glasfilter. Vervolgens werd het reactiemengsel geëxtraheerd met 10 x 5 ml petroleum-ether. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel werd 2-ethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,5,5-trimethylnaftaleen (98) verkregen als een kleurloze olie (150 mg, 73%).

98 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,79 (s, 3H), 0,90 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0,97 (s, 6H), 1,2-2,2 (m, 14H); MS m/e 206 ( $\text{M}^+$ , 14), 191 (100), 121 (27), 107 (20).



Pimara-8,15-diëen (89) en  
sandaracopimara-8,15-diëen (90)

Onder stikstof werd een oplossing van 1,25 g (3,5 mmol) 97 in 5 ml droge ether toegevoegd aan 50 ml droge vloeibare ammoniak. Er ontstond een lichtgele suspensie. Hieraan werd vervolgens in totaal 4 g (174 mmol) natrium in kleine brokjes toegevoegd, steeds na 15 min. roeren per brokje gevolgd door zoveel ammoniumchloride, dat net ontkleuring van het donkerblauwe mengsel optrad. Na het afdampen van de ammoniak werd vervolgens het residu verdeeld tussen 50 ml ether en 50 ml water. De waterlaag werd geëxtraheerd met 2 x 50 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 25 ml 10% ammoniumchloride-oplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na afdampen van het oplosmiddel werd het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel petroleum-ether. Dit leverde een kleurloze olie (0,69 g, 73%). Uit NMR-analyse bleek de olie te bestaan uit twee epimeren (89/90) in een verhouding van 4:6. Een analytische hoeveelheid van beide epimeren afzonderlijk werd verkregen door preparatieve gaschromatografie, gebruik makend van carbowax als stationaire fase.

89 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,83 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 1,0-2,0 (m, 17H), 4,5-4,8 (m, 2H), 5,60 (dd,  $J=8,4\text{Hz}$  &  $J=15,6\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19,05, 19,15, 19,46, 20,72, 21,72, 23,34, 32,65, 33,32, 33,49, 34,10, 35,05, 36,85, 37,56, 41,82, 42,36, 51,87 (d), 109,44 (t), 124,15 (s), 136,63 (s), 149,32 (d); MS m/e 272 ( $\text{M}^+$ , 31), 258 (21), 257 (100), 187 (35), 175 (21), 161 (52), 135 (20), 133 (27), 121 (22), 119 (30), 109 (26), 107 (33), 105 (43), 95 (45), 93 (32), 91 (31), 81 (41), 79 (24), 69 (54), 57 (21), 55 (42).

90 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,83 (s, 3H), 0,87 (s, 3H), 0,93 (s, 6H), 1,0-2,0 (m, 17H), 4,5-4,9 (m, 2H), 5,53 (dd,  $J=10,2\text{Hz}$  &  $J=15,0\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18,95, 19,05, 19,46, 21,18, 21,82, 27,83, 32,56, 33,24, 33,44, 35,05 (2C), 36,65, 37,56, 41,89, 42,14, 51,87 (d), 110,62 (t), 124,22 (s), 137,14 (s), 146,38 (d); MS m/e 272 ( $\text{M}^+$ , 34), 258 (21), 257 (100), 187 (37), 161 (49), 133 (28), 121 (23), 119 (29), 109 (25), 107 (37), 105 (47), 95 (40), 93 (33), 91 (30), 81 (39), 79 (25), 69 (50), 67 (20), 55 (40). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$  : m/e 272,2504. Gevonden: m/e 272,2512.

1 $\beta$ -Butylthio-2 $\beta$ -(1,3-dioxolan-2-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\alpha$ ,5,5-trimethyl-naftaleen (68A)

Aan een oplossing van 1,10 g 67A (3,74 mmol) in 200 ml droge benzeen werd toegevoegd 2,5 ml ethyleenglycol en 400 mg p-tolueensulfonzuur. Er werd gekookt onder waterafscheiding gedurende 4 uur. Het reactiemengsel werd gewassen met 2

x 100 ml 10% natriumbicarbonaat oplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd 68A verkregen als een lichtgele olie (1,12 g, 88%).

68A : IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 1375 (w), 1355 (w), 1110 (s), 1095 (s), 1075 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80 (s, 3H), 0,91 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0,97 (s, 6H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,54 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2,62 (s, br, 1H), 3,84 (s, br, 4H), 5,05 (s, 1H); MS m/e 248 ( $\text{M}^+-90$ , 21), 186 (34), 171 (29), 105 (33), 73 (100).

1 $\beta$ -Butylthio-2 $\alpha$ -(1,3-dioxolan-2-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2 $\beta$ ,5,5-trimethyl-naftaleen (68B)

De bereiding werd uitgevoerd als hiervoor is beschreven voor 68A. Uitgaande van 200 mg 67B (0,68 mmol) werd 68B verkregen als een lichtgele olie (188 mg, 82%).

68B :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,90 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 0,99 (s, 9H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,53 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 2,82 (s, br, 1H), 3,84 (s, br, 4H), 4,77 (s, 1H).

Reactie van 67A en 68A met fenylsulfenylchloride

Onder stikstof werd aan een tot  $-78^\circ\text{C}$  gekoelde oplossing van 125 mg (0,86 mmol) fenylsulfenylchloride in 5 ml droge dichloormethaan toegevoegd een oplossing van 250 mg (0,85 mmol) 67A respectievelijk 288 mg (0,85 mmol) 68A in 0,5 ml dichloormethaan. De oranjegele oplossing werd pas kleurloos toen na 5 min. roeren het koelbad werd verwijderd. Na nog 10 min. roeren werd het reactiemengsel met 5 ml dichloormethaan overgebracht in een scheitrechter en gewassen met 2 x 5 ml water en 1 x 5 ml verzadigde keukenzoutoplossing. De productsamenstelling werd bepaald met behulp van (preparatieve) dunnelaag chromatografie (silicagel, ether/petroleum-ether 1:19). In beide gevallen werd naast enige uitgangsstof behalve difenyldisulfide en n-butyl-fenyl-disulfide geen identificeerbaar product gevonden.

Zure isomerisatie van 67A, 68A en 81A

Door een in een ijs-zout bad tot  $-5^\circ\text{C}$  gekoelde oplossing van 1 mmol respectievelijk 67A, 68A of 81A in 25 ml droge chloroform werd gedurende 15 min. droog HCl-gas geleid. Tijdens het doorleiden werd de oplossing oranje-rood en liep de temperatuur op tot  $10-15^\circ\text{C}$ . Het reactiemengsel werd vervolgens overgebracht in een scheitrechter en gewassen met achtereenvolgens 2 x 15 ml water, 1 x 25 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing (er trad ontkleuring op) en 1 x 20 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd de productsamenstelling met behulp van GCMS-analyse bepaald. Bij het product uit 67A werd van het preparatieve dunnelaag chromatogram (silicagel, ether/petroleum-ether 1:19) een tweetal

banden afgekrabd en geëxtraheerd waarvan één blijkens NMR de aldehydegroep miste en de andere uit meerdere isomeren van 67A bleek te bestaan.

#### 2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,5,5-trimethylnaftaleen (109)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor de reactie van 81A met Raney-nikkel. Uitgaande van 4,4 g (13 mmol) 68A+68B werd 109 verkregen als een kleurloze olie (2,6 g, 80%). Blijkens NMR en GC- en TLC-analyse was dit product nagenoeg zuiver.

110 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1385 (w), 1360 (w), 1115 (m), 1090 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,79 (s, 3H), 0,95 (s, 6H), 1,2-2,2 (m, 12H), 3,77 (s, br, 4H), 4,39 (s, 1H); MS m/e 250 ( $\text{M}^+$ , 23), 126 (21), 113 (41), 105 (22), 73 (100).

#### Hydroborering van 109

Onder stikstof werd door een oplossing van 250 mg (1,0 mmol) 109 in 25 ml diglyme gedurende 1 uur diboraan geleid. Dit werd in een ander kolfje ontwikkeld door aan een suspensie van 2,4 g  $\text{NaBH}_4$  in 25 ml diglyme toe te druppelen 20 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Vervolgens werd de oplossing geroerd op  $50^\circ\text{C}$  gedurende 3 uur. Na afkoelen werd voorzichtig 5 ml water toegedruppeld. Daarna werd in één keer 6,5 ml 3N natriumhydroxide-oplossing toegevoegd. Na afkoelen tot  $0^\circ\text{C}$  werd langzaam 4 ml 30% waterstofperoxide toegedruppeld en nog 30 min. geroerd. Het reactiemengsel werd overgebracht in een scheitrechter en geëxtraheerd met 6 x 20 ml ether. Na wassen met 2 x 30 ml water, drogen op magnesiumsulfaat en indampen werd het product geanalyseerd met gaschromatografie, IR, NMR en MS. Een reproduceerbaar resultaat werd niet bereikt. Wel waren steeds alcoholen aanwezig in het product.

#### Oxidatie van 109 met chroomtrioxide/pyridine

Onder stikstof werd aan een in ijs gekoelde oplossing van 10 g (10 ml, 126 mmol) pyridine in 120 ml dichloormethaan voorzichtig toegevoegd 6,0 g (60 mmol) droog chroomtrioxide. Na 5 min. roeren werd het ijsbad weggehaald. Er ontstond een donkerrode oplossing die nog gedurende 20 min. werd geroerd. Toen werd een oplossing van 1,0 g (4,0 mmol) 109 in 4 ml dichloormethaan ineens toegevoegd. Er ontstond direct enig neerslag. Er werd geroerd gedurende 20 uur. Het reactiemengsel werd vervolgens bevrijd van teerachtige producten door het over een korte kolom, gevuld met neutraal aluminiumoxide, te spoelen met 250 ml dichloormethaan. Na indampen van het eluaat werd het opgelost in 25 ml ether, gewassen met 2 x 35 ml 10% zoutzuur en 1 x 35 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd 370 mg geelbruine olie

verkregen. Preparatieve dunnelaagchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:19 leverde één dioxo- en twee mono-oxo-producten.

### 3.6 LITERATUUR EN VOETNOTEN

1. Peterse, A.J.G.M., dissertatie, Wageningen, 1979
2. Reuvers, J.T.A., dissertatie in bewerking, Wageningen
3. Groot, A.E.de, B.J.M.Jansen, Synthesis, 52 (1978)
4. Cambie, R.C., P.A.Craw, R.J.Hughes, P.S.Rutledge, P.D.Woodgate, Aust.J. Chem., 35, 2111 (1982)
5. Kabalka, G.W., D.T.C.Yang, J.D.Baker, Jr., J.Org.Chem., 41, 574 (1976)
6. Hutchins, R.O., M.Kacher, L.Rua, J.Org.Chem., 40, 923 (1975)
7. Hutchins, R.O., N.R.Natale, J.Org.Chem., 43, 2299 (1978)
8. Herz, W., J.J.Schmid, J.Org.Chem., 34, 3473 (1969)
9. Zij vergelijken de twee mogelijke intermediären met equatoriale isopropylgroep. Het intermediaire radicaal-anion dat op stereoelektronische gronden iets bevoordeeld wordt, is minder stabiel doordat de ring C geen stoel- maar een quasi-bootvorm heeft. Omdat de sterische hindering in beide intermediären aan beide zijden ongeveer hetzelfde lijkt te zijn, is de vorming van 80 kennelijk het resultaat van protonering van het meer stabiele intermediair.
10. Sauer, J., Angew.Chem., 79, 76 (1967)
11. Cockerill, A.F., G.L.O.Davies, R.C.Harden, D.M.Rackham, Chem.Rev., 73, 553 (1973)
12. Er werd gebruik gemaakt van de volgende betrekkingen:

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{\max} \frac{[L_0]}{[S_0]} \quad (\text{voor kleine concentraties})$$

$$\Delta\delta_{\max} \approx \frac{c}{r^3}$$

- waarin:  $\Delta\delta$  =  $\delta$  (met reagens) -  $\delta$  (zonder reagens)  
 $\Delta\delta_{\max}$  = maximale  $\Delta\delta$   
 $[L_0]$  = hoeveelheid toegevoegd reagens/volume-eenheid  
 $[S_0]$  = hoeveelheid toegevoegd substraat/volume-eenheid  
 $c$  = constante  
 $r$  = afstand beschouwde proton - lanthanideatoom

13. De verbindingen 67A en 67B hebben twee groepen die in aanmerking komen

voor het binden van het reagens. Het coördinatief onverzadigde europium kan elektronen ontvangen van hetzij het zuurstof-, hetzij het zwavelatoom in 67. Uit de grafieken in figuur 3.4 blijkt dat het zuurstofatoom de voorkeur geniet. Immers, als het zwavelatoom de voorkeur had, kan men niet verklaren hoe het verschil in helling van de rechten voor protonsoort 4 (thio-methyleengroep) ontstaat.

14. Buckwalter, B.L., I.R.Burfitt, H.Felkin, M.Joly-Goudket, K.Naemura, M.F.Salomon, E.Wenkert, P.M.Wovkulich, J.Am.Chem.Soc., 100, 6445 (1978)
15. Cocker, J.D., T.G.Halsall, J.Chem.Soc., 3441 (1957)
16. Peterson, D.J., J.Org.Chem., 33, 780 (1968)
17. Reuvers, J.T.A., A.E. de Groot, J.Org.Chem., 49, .... (1984)
18. Snitman, D.L., M-Y.Tsai, D.S.Watt, C.L.Edwards, P.L.Stotter, J.Org.Chem., 44, 2838 (1979)
19. Wenkert, E., Z.Kumazawa, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 140 (1968)
20. McCreadie, T., K.H.Overton, J.Chem.Soc., Chem.Comm., 288 (1968)
21. Church, R.F., R.E.Ireland, J.Org.Chem., 28, 17 (1963)
22. Duc, D.K.M., M.Fétizon, Synth.Comm., 3, 277 (1973)
23. Dockerill, B., J.R.Hanson, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 324 (1977)
24. Wenkert, E., B.L.Buckwalter, J.Am.Chem.Soc., 94, 4367 (1972)
25. Ireland, R.E., J.A.Marshall, J.Org.Chem., 27, 1615 (1962)
26. Hopkins, P.B., P.L.Fuchs, J.Org.Chem., 43, 1208 (1978)
27. Delmond, B., B.Papillaud, J.Valade, C.R.Acad.Sc.Paris, 285, C603 (1977)
28. Mincione, E., Ann.Chim.Roma, 67, 119 (1977)
29. Herz, W., J.J.Schmid, J.Org.Chem., 34, 3464 (1969)
30. Campbell, W.P., G.C.Harris, J.Am.Chem.Soc., 63, 2721 (1941)
31. Pedersen, K., P.Jakobson, S-O.Lawesson, Org.Synth., 48, 18 (1968)
32. Dauben, W.G., M.Lorber, D.S.Fullerton, J.Org.Chem. 34, 3587 (1969)

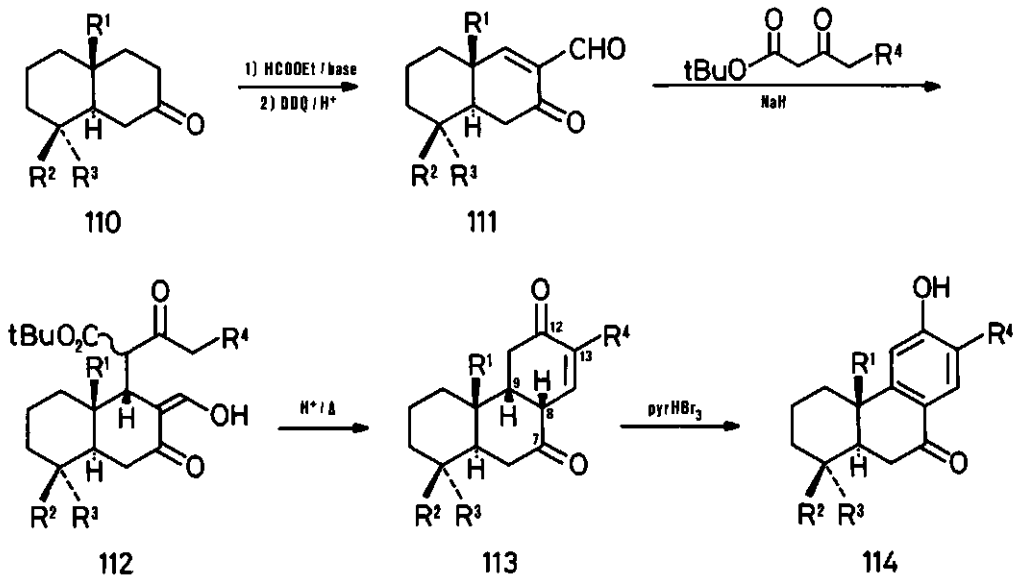
#### 4 VORMING VAN TRANS-SYN-CIS-HYDROFENANTREENSYSTEMEN VIA STEREOSPECIFIEKE MICHAEL ADDITIE

##### 4.1 INLEIDING

##### 4.1.1 Achtergrond

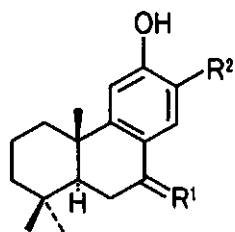
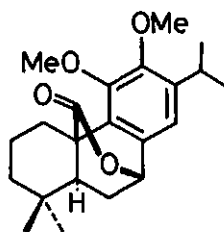
In 1966 verscheen de eerste<sup>1</sup> in een reeks publicaties van de werkgroep van W.L.Meyer et.al., waarin een nieuwe benadering werd beschreven van de totaalsynthese van tricyclische diterpenen. Hun werkwijze geeft een algemene ingang tot de synthese van een verscheidenheid aan diterpenen met een hydrofenantreenskelet (schema 4.1).

Schema 4.1

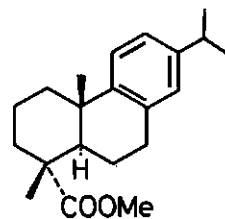


Men gaat uit van het onverzadigde oxo-aldehyde 111, dat wordt bereid door formylering van decalon 110, gevolgd door dehydrogenering met 2,3-dichloor-2,3-dicyano-1,4-chinon (DDQ). Michael additie van het enolaat van een β-oxo-t-butylester aan het aldus

dubbel geactiveerde  $\beta$ -koolstofatoom van het  $\alpha, \beta$ -onverzadigde oxo-aldehyde 111 geeft in hoge opbrengst het adduct 112. Dit reageert bij verhitting in azijnzuur in aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid *p*-tolueensulfonzuur (pTSA) tot het tricyclisch eendion 113 door achtereenvolgens splitsing van de *t*-butylester, decarboxylatie, aldoladditie en eliminatie van water. Vervolgens aromatiseert men ring C met pyridinium hydrobromide perbromide. Daarna worden verdere omzettingen uitgevoerd om een bepaald gewenst eindproduct te verkrijgen. Deze reactiereeks kan worden uitgevoerd met verschillende substituenten  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  en  $R^4$ . In een aantal vervolgp-publicaties werd, gebaseerd op de hierboven besproken methode, een reeks syntheses beschreven van tricyclische diterpenen waaronder ferruginol (115)<sup>2</sup>, nimbiol (116)<sup>2</sup>, carnosol dimethyl ether (117)<sup>3</sup> en methyldehydroabiëtaat (118)<sup>4</sup>.

115  $R^1=H_2$ ;  $R^2=iPr$ 116  $R^1=O$ ;  $R^2=Me$ 

117



118

In een afzonderlijk artikel<sup>5</sup> werd de structuur van de intermediaire tricyclische eendionen 113 ondubbelzinnig vastgesteld; hierbij speelde <sup>1</sup>H-NMR spektroskopie een belangrijke rol. In alle onderzochte gevallen bleek de Michael additie van de  $\beta$ -oxo-*t*-butylester aan het onverzadigde oxo-aldehyde 111 stereospecifiek te verlopen. De reactie wordt kinetisch bepaald en verloopt snel en specifiek aan de  $\alpha$ -zijde van het oxo-aldehyde. Het waterstofatoom op C-9 is daardoor dus  $\beta$ -standig. Na cyclisatie ontstaat dan op elegante wijze een tricyclisch systeem met een trans-syn-cis ringverknoping.

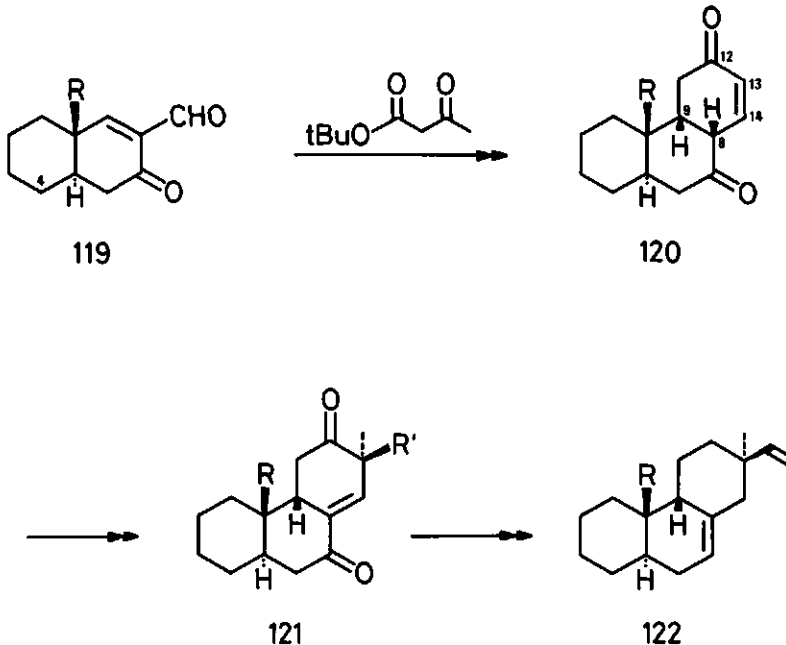
Voor de synthese van de momilactonen biedt deze benadering veel perspectief. De ringverknoping heeft de gewenste trans-syn(-cis)

configuratie, de oxogroep op C-7 kan als aangrijpingspunt dienen voor het aanbrengen van de  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding en de oxogroep op C-12 kan gebruikt worden voor de invoering van substituenten op C-13.

#### 4.1.2 Syntheseplan

Voor het bestuderen van dergelijke omzettingen kozen wij een bicyclisch model (119), dat eenvoudiger te synthetiseren is dan uitgangsstof 111 van Meyer c.s., doordat het de substituenten op C-4 mist. Voor het uittesten van een bruikbare synthese van het BC ringsysteem van de momilactonen leek ons dit geen bezwaar. Het syntheseplan, zoals ons dit bij het begin van dit deel van het onderzoek voor ogen stond, is weergegeven in schema 4.2.

Schema 4.2



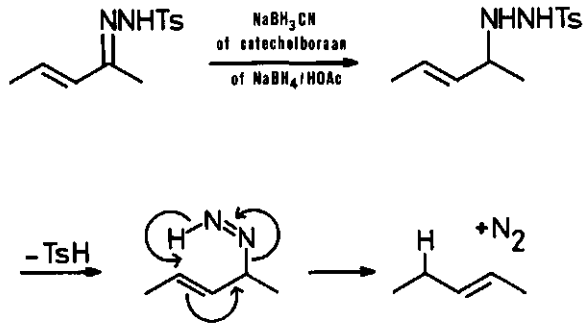
Reactie van oxo-aldehyde 119 met t-butylacetoacetaat naar de methode van Meyer c.s. zou het tricyclisch eendion 120 moeten opleveren. Aangezien de invoering van een tweede substituent op C-13 op sterische gronden waarschijnlijk bij voorkeur aan de  $\beta$ -zijde



geschiedt, dient eerst de methylgroep op C-13 te worden aangebracht. Immers, deze groep is in de momilactonen  $\alpha$ -standig. Als volgende stap dient dan op C-13 een tweede substituent R' te worden ingevoerd, die in een later stadium in een vinylgroep omgezet kan worden. Er zijn hiervoor verschillende alternatieven, die besproken worden in 4.5.

De aantrekkelijkste afronding van de synthese van modelverbinding 122 zou daarna zijn de omzetting van beide oxo-groepen in tosylhydrazonen en reductie hiervan met natriumcyanoboorhydride<sup>6</sup>, catecholboraan<sup>7</sup> of natriumborhydride in azijnzuur<sup>8</sup>. Bij dergelijke reducties treedt verschuiving op van de dubbele binding in een  $\alpha,\beta$ -onverzadigd keton zoals weergegeven in schema 4.3<sup>8</sup>. Voor

Schema 4.3



onze synthese zou dit betekenen dat de dubbele binding naar de gewenste  $\Delta^{7,8}$  positie verschuift. Zou deze aanpak geen succes hebben, bijvoorbeeld omdat sterische hindering tosylhydrazonvorming verhindert, dan is een meer stapsgewijze benadering noodzakelijk.

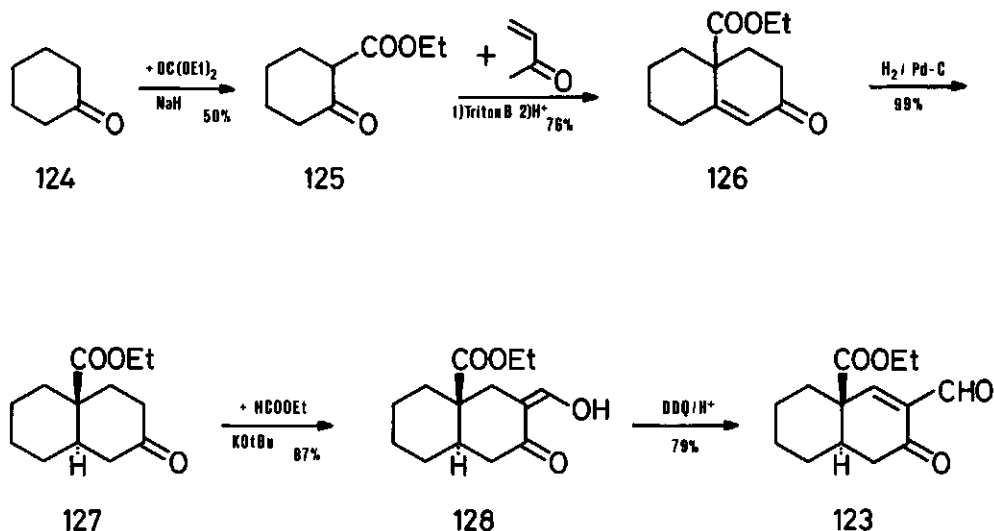
Tijdens het onderzoek werd geruime tijd aan deze benadering gewerkt tegelijkertijd met de in hoofdstuk 5 beschreven aanpak. Beide worden afzonderlijk behandeld, maar over en weer is van bepaalde resultaten gebruik gemaakt waardoor enige verwijzingen onderling noodzakelijk zijn.

## 4.2 SYNTHESE VAN DE UITGANGSSTOF

Momilactonen A en C hebben een angulaire methylgroep op C-10 terwijl bij momilacton B deze functie geoxideerd is (vergelijk ook de andere in hoofdstuk 1 genoemde stoffen). Daarom werd besloten twee model-uitgangsstoffen te bereiden, één met op C-10 een methylgroep (119) en één met op C-10 een ethoxycarbonylgroep (123). De synthese van beide verbindingen werd uitgevoerd analoog aan de synthese van 111 door Meyer et al.<sup>2,3</sup>.



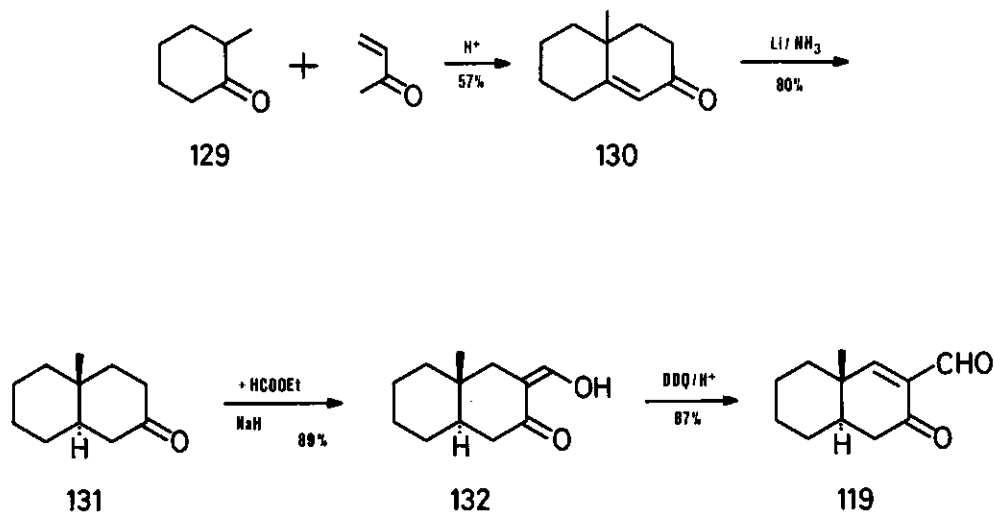
Schema 4.4



Voor de synthese van 123 werd uitgegaan van het reeds in 1958 door Kronenthal en Becker<sup>9</sup> beschreven decalon 127 (schema 4.4). De synthese gaat uit van oxo-ester 125, die in 50% opbrengst wordt

bereid uit cyclohexanon<sup>10</sup>. Robinson annelering van 125 met methylvinylketon en katalytische reductie van anneleringsproduct 126 levert het verzadigde decalon 127. Bij deze reductie ontstaat specifiek het trans-decalon. Kennelijk is hier sprake van een specifieke nadering van de katalysator aan de minst gehinderde  $\alpha$ -zijde van het molecuul<sup>11</sup>. Formylering van 127 levert specifiek de 8-hydroxymethyleen-verbinding 128, door reactie van het meest stabiele enolaat<sup>12</sup>. Tenslotte wordt door reactie met DDQ oxo-aldehyde 123 verkregen. Uitgaande van 127 is de opbrengst 68%. De opbrengst van de gehele synthese route tot 123 is 52% over 5 stappen.

Schema 4.5

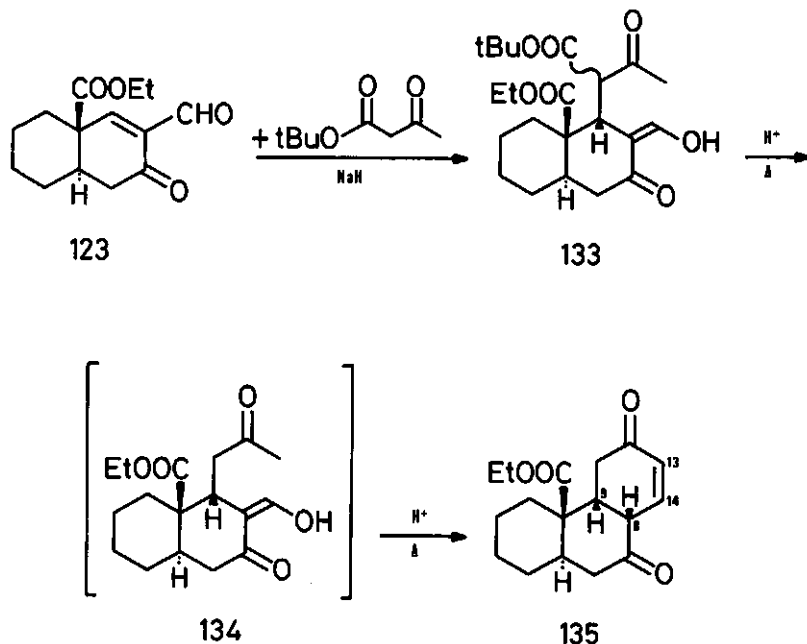


Voor de synthese van 119 werd uitgegaan van decalon 130<sup>13</sup>. Dit wordt bereid door Robinson annelering van methylcyclohexanon met methylvinylketon gevolgd door reductie met lithium in ammoniak. Katalytische reductie levert hier voornamelijk het cis-verknoopte decalon<sup>11</sup>, terwijl bij reductie met  $Li/NH_3$  vrijwel uitsluitend de gewenste trans-isomeer ontstaat<sup>13</sup>. Formylering van 131 en dehydrogenering met DDQ levert 119 in een opbrengst van 77% uitgaande van 131. De opbrengst van de gehele synthese, uitgaande van 2-methylcyclohexanon is 35% over 4 stappen (Schema 4.5).

### 4.3 SYNTHESE VAN EEN TRICYCLISCH EENDION MET TRANS-SYN-CIS STRUCTUUR

Door reactie van 123 met *t*-butylpropionylacetaat zou direct een methylgroep op C-13 aanwezig zijn in het anneleringsproduct. Meyer et al.<sup>2</sup> geven voor dit reagens echter een moeizaam verlopende synthese met een maximale opbrengst van 12%. Daarom werd aanvankelijk de voorkeur gegeven aan de in 4.1.2 aangegeven stapsgewijze benadering.

Schema 4.6



Reactie van 123 met *t*-butylacetoacetaat onder invloed van natriumhydride leverde een epimerenmengsel van het Michael-adduct 133, dat door verhitting in azijnzuur met wat pTSA overging in eendion 135. De opbrengst van 135 bedroeg 77% uitgaande van 123 (schema 4.6). Door Meyer et al.<sup>3</sup> werd reeds gepostuleerd dat splitsing van de *t*-butylestergroep en decarboxylatie aan de cyclisatiestap voorafgaan. Zij hebben echter nooit het dan optredende

intermediair 134 kunnen isoleren. Door onopgehelderde oorzaak werd door ons in één geval een onvolledige cyclisatiereactie gevonden waarbij zich naast ongeveer 60% 135 ook ongeveer 40% van een andere verbinding in het reactiemengsel bevond, die na isolatie structuur 134 bleek te bezitten. Hiermee is het voorkomen van dit intermediair aangetoond.

De stereochemie van eendion 135 werd bewezen met behulp van  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopie<sup>1,5</sup>. De zure condities waaronder de cyclisatiereactie plaatsvindt zullen zeker leiden tot equilibratie op C-8 door enolisatie van het vinyloge  $\beta$ -diketon systeem. Bij een Michael additie aan de  $\alpha$ -zijde zal daardoor een trans-syn-cis systeem ontstaan (8 $\beta$ H, 9 $\beta$ H) terwijl bij Michael additie aan de  $\beta$ -zijde een trans-anti-trans systeem het resultaat zal zijn (8 $\beta$ H, 9 $\alpha$ H).

Beschouwing van Dreiding modellen van de meest waarschijnlijke conformaties van beide mogelijke producten en berekening<sup>14,15</sup> van de bij de verschillende dihedrale hoeken optredende koppelingsconstanten leerde dat we hier te maken hebben met het trans-syn-cis systeem (zie tabel 4.1). Net als in het geval van de synthese van Meyer et al. wordt hier dus de Michael additie kinetisch bepaald en deze geschiedt stereospecifiek aan de achterzijde van het molecuul. Het thermodynamisch bepaalde product zou zonder twijfel dat zijn met de grote zijketen op C-9 in 133  $\beta$ -equatoriaal en daardoor met een 9 $\alpha$ H, aanleiding gevend tot een trans-anti-trans verknoopt ringsysteem in 135.

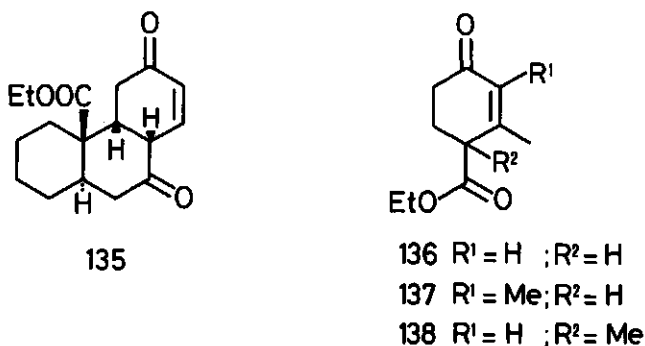
Parameter	Berekend		Gevonden
	9 $\alpha$ H	9 $\beta$ H	
$\delta$ H <sub>8</sub> (ppm)	3,7	3,7	?
$\delta$ H <sub>13</sub> (ppm)	6,1	6,1	6,08
$\delta$ H <sub>14</sub> (ppm)	6,8	6,8	6,98
$^3J_{8,9}$ (Hz)	12,2	5,2	?
$^3J_{8,14}$ (Hz)	2,9	6,0	5,85
$^4J_{8,13}$ (Hz)	-2,3	0,8	<1,0

Tabel 4.1 Berekende en gevonden  $^1\text{H-NMR}$  parameters van 135

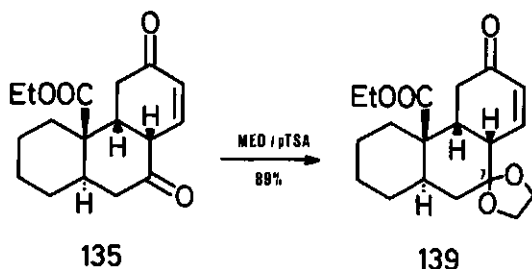
## 4.4 INVOERING VAN EEN METHYLGROEP OP C-13

## 4.4.1 Methyleringsproeven

Literatuurgegevens van methylering van vinyloge  $\beta$ -diketonen zijn uitermate schaars. Een enigszins met 135 vergelijkbaar systeem waaraan alkyleringsreacties zijn onderzocht is Hagemans ester (136)<sup>16</sup>. Methylering met methyljodide onder invloed van natriummethoxide levert een mengsel van de twee monomethylproducten 137 en 138 in een verhouding van 4:1.



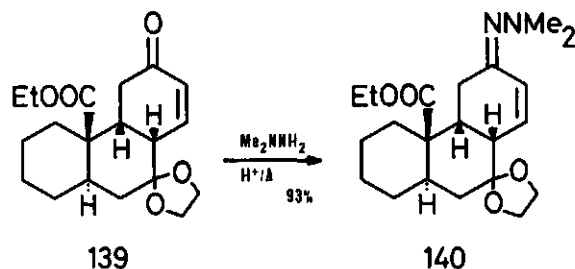
Schema 4.7



Methylering van 135 met methyljodide leverde met zowel  $K_2CO_3$ <sup>17</sup> als natriummethoxide als base een complex mengsel op. Blijkens GCMS-analyse bevond zich hierin naast wat uitgangsstof een aantal monomethylproducten en ook poly-gemethyleerd product. Kennelijk is het moeilijk in dit reactieve systeem monoalkyleringen specifiek op één plaats uit te voeren. Daarom werd de carbonylgroep op C-7

selectief beschermd als acetaal door reactie met methylethyl-dioxolaan<sup>18</sup> (schema 4.7). Vervolgens werd getracht het nu overgebleven  $\alpha,\beta$ -onverzadigde keton een monoalkylering op de  $\alpha$ -plaats te laten ondergaan. Echter reactie met methyljodide onder invloed van natriumhydride in kokende glycoldimethylether<sup>19</sup> leverde uitsluitend uitgangsstof op terwijl onder invloed van kalium-*t*-butoxide<sup>20</sup> een complex mengsel onstond waarin met GCMS naast mono- ook poly-alkylproduct werd aangetoond. Mono-alkylering van  $\alpha,\beta$ -onverzadigde ketonen kan soms met succes worden bewerkstelligd via een metalloenamine<sup>21</sup>. Hierbij wordt een cyclohexylimine of een 1,1-dimethylhydrazon omgezet in een enamide-ion, dat daarna met een alkylhalogenide wordt gealkyleerd. Het 1,1-dimethylhydrazon 140 werd bereid

Schema 4.8



door reactie van 139 met 1,1-dimethylhydrazine (schema 4.8), maar methyleringsproeven leverden vrijwel uitsluitend gehydrolyseerde uitgangsstof 139 op. Met het oog op deze weinig succesvol verlopen pogingen om een methylgroep op C-13 in te voeren werd besloten toch de annelering uit te voeren met *t*-butylpropionylacetaat ten einde bij de "Meyer-annelering" direct een methylgroep op C-13 aan te brengen.

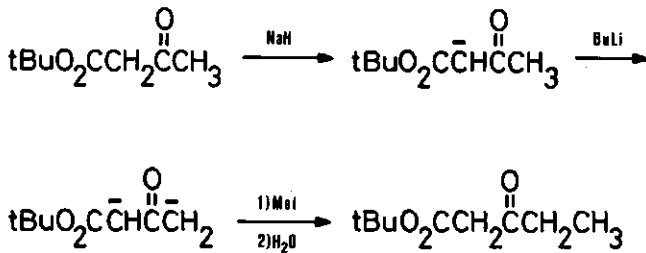
#### 4.4.2 Directe synthese van 13-methyl-eendionen

Zoals reeds vermeld in 4.3 levert de synthese van *t*-butylpropionylacetaat volgens Meyer et al.<sup>2</sup> (door condensatie van *t*-butylacetaat en *p*-difenylpropionaat) slechts 12% product op. Door Huckin en Weiler<sup>22</sup> is echter een elegante methode ontwikkeld voor de alkylering van di-anionen van  $\beta$ -oxo-esters. Eén equivalent na-

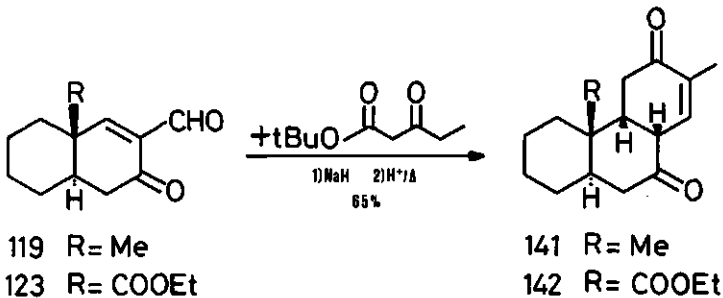
triumhydride wordt gebruikt om methyl- of ethylacetoacetaat om te zetten in het mono-anion. De carbonylgroepen van dit anion zijn nu beschermd tegen nucleofiele aanval door butyllithium waarvan vervolgens één equivalent wordt toegevoegd om het di-anion te vormen. Dit di-anion wordt tenslotte op de  $\gamma$ -plaats gealkyleerd met een reactief alkylhalogenide.  $\alpha$ -Alkyleringsproduct wordt niet waargenomen.

Wij maakten van deze methode gebruik en verkregen uit t-butylacetoacetaat en methyljodide in een zeer schoon verlopende reactie t-butylpropionylacetaat in 71% opbrengst na destillatie (schema 4.9). Reactie van dit reagens met 119 respectievelijk 123 leverde in goede opbrengst de C-13-methyl-eendionen 141 en 142 op. Ook van deze producten werd met behulp van  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopie aangetoond dat we te maken hadden met trans-syn-cis (9 $\beta$ H) systemen (zie schema 4.10 en tabel 4.2).

Schema 4.9



Schema 4.10





Tabel 4.2 Berekende en gevonden  $^1\text{H-NMR}$  parameters van 141 en 142

Parameter	Berekend		Gevonden	
	9 $\alpha$ H	9 $\beta$ H	141	142
$\delta$ H <sub>8</sub> (ppm)	3,7	3,7	3,58	?
$\delta$ H <sub>14</sub> (ppm)	6,8	6,8	6,76	6,68
$^3J_{8,9}$ (Hz)	12,2	5,2	5,10	5,20*
$^3J_{8,14}$ (Hz)	2,9	6,0	5,85	5,85

\*bepaald uit de resonantie van H<sub>9</sub> in het 300 MHz spectrum

#### 4.5 INVOERING VAN EEN TWEDE SUBSTITUENT OP C-13

##### 4.5.1 Inleiding

De volgende stap in het syntheseplan (schema 4.2) is de invoering op C-13 van een tweede substituent die in een later stadium via één of meer reacties in een vinylgroep kan worden omgezet. Gebruikmakend van de oxogroep op C-12 werden hiervoor verschillende alternatieven onderzocht. Deze vallen in 3 groepen uiteen:

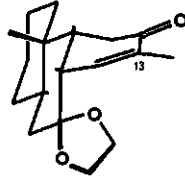
- invoering van een  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$  groep waaruit later HX kan worden geëlimineerd,
- invoering van een aldehydegroep die via een Wittig reactie in een vinylgroep kan worden omgezet en
- invoering van een allylgroep waaruit via onder andere oxidatieve afbraak een vinylgroep kan worden gevormd.

De bevindingen met betrekking tot deze alternatieven worden in de volgende paragrafen besproken. Hierbij werd voor de verschillende methoden van een aantal uitgangsstoffen gebruik gemaakt waarvan eerst de synthese wordt behandeld.

##### 4.5.2 Synthese van de uitgangsstoffen

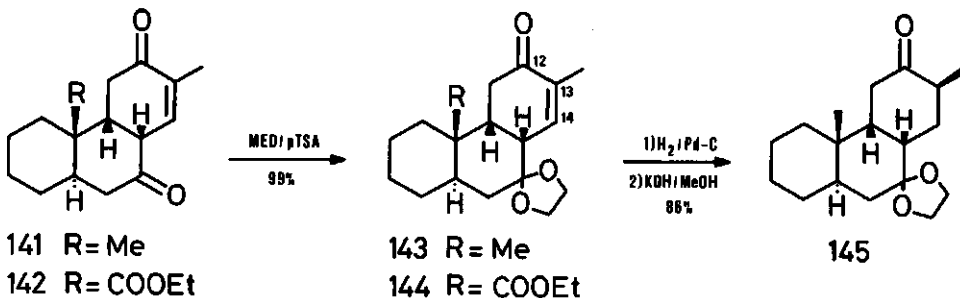
Bescherming van de 7-oxogroep als ethyleenacetaal heeft als voordeel dat door de gebogen structuur van het ringsysteem de on-

Figuur 4.1



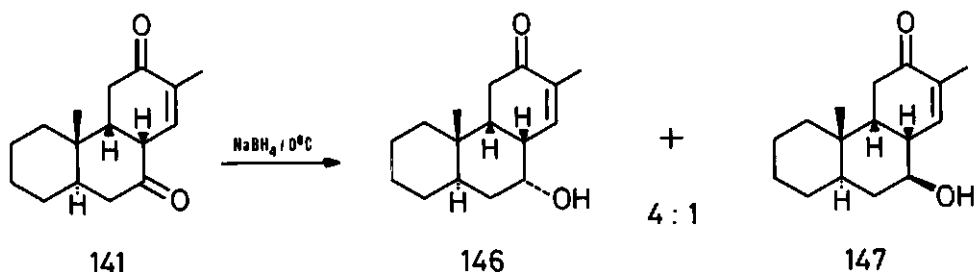
derzijde van C-13 effectief door de acetaalring wordt afgeschermd (zie figuur 4.1), zodat een aanval op het (di-)enolaat van de 12-oxoverbinding het gemakkelijkst van bovenaf plaats zal vinden. Om-acetalisering met methylethyldioxolaan levert in hoge opbrengst het mono-acetaal 143 resp. 144. Voor sommige reacties die verderop worden besproken is het gewenst de  $\Delta^{13,14}$  dubbele binding te reduceren. Hydrogenering van 143 leidt kwantitatief tot het verzadigde keton 145 (schema 4.11) als een 1:1 epimerenmengsel, dat werd ge-epimeriseerd tot de  $\beta$ -equatoriale C-13 methylverbinding.

Schema 4.11



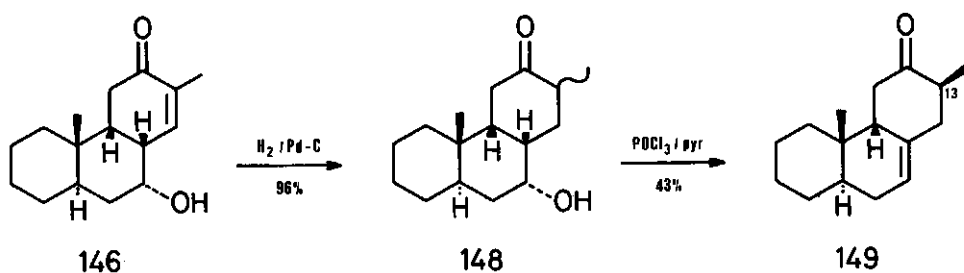
De oxogroep op C-7 kan worden gereduceerd met natriumboorhydride (schema 4.12). Dit levert een 4:1 epimerenmengsel (<sup>1</sup>H-NMR), waaruit door herkristallisatie de hoofdcomponent kan worden geïsoleerd. Door katalytische reductie van 146 ontstaat vervolgens in goede opbrengst een 1:1 epimerenmengsel van 148.

Schema 4.12



Van veel belang is tenslotte de bevinding dat uit 148 door behandeling met POCl<sub>3</sub>/pyridine water kan worden geëlimineerd waarbij specifiek de gewenste Δ<sup>7,8</sup> dubbele binding ontstaat (schema 4.13). De Δ<sup>6,7</sup> isomeer kon niet in het reactieproduct worden aangetoond (zie ook 5.4). In 149 heeft bovendien equilibratie op C-13 plaatsgehad. Tevens bevestigt deze eliminatie de juiste, op het <sup>1</sup>H-NMR spectrum berustende, toekenning van de stereochemie van de beide alcoholen 146 en 147. Immers, POCl<sub>3</sub>/pyridine heeft een anti-eliminatiemechanisme<sup>23</sup> en zou in geval van een β-OH in dit systeem nooit tot een Δ<sup>7,8</sup> dubbele binding kunnen leiden.

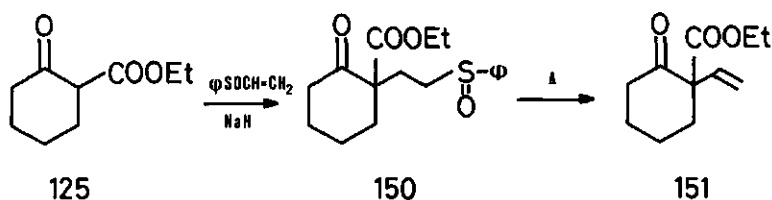
Schema 4.13



#### 4.5.3 Invoering van een -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X substituent

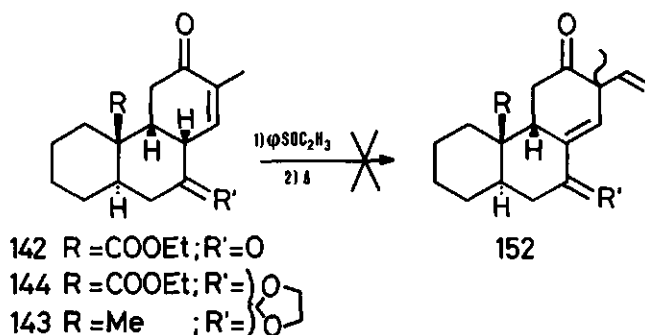
In 1975 publiceerden Koppel en Kinnick<sup>24</sup> een artikel over de invoering van een vinylgroep door Michael additie van fenylvinylsulfoxide aan een enolaatanion, gevolgd door pyrolyse van het

Schema 4.14



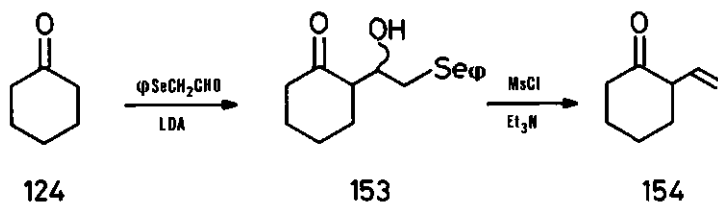
adduct (schema 4.14). Reactie van 142 met fenylvinylsulfoxide onder invloed van natriumhydride leverde een onidentificeerbaar mengsel op. Reactie van fenylvinylsulfoxide met het thermodynamisch enolaat<sup>19</sup> van 143 en 144 leverde een niet goed te karakteriseren vaste stof op, die na 72 uur koken in xyleen was ontleed. Na kolomzuivering werd in lage opbrengst een product geïsoleerd,

Schema 4.15



waarvan op grond van het NMR spectrum heel goed kon worden aangenomen dat het verbinding 152 was (schema 4.15). Het massaspectrum toonde echter aan dat er kennelijk een tweede additie had plaatsgehad gezien het feit dat het moleculair ion 26 massa-eenheden zwaarder was dan verbinding 152. In het <sup>1</sup>H-NMR spectrum werd echter slechts één vinylgroep waargenomen. De lage opbrengst deed ons besluiten onze aandacht aan een andere aanpak te wijden. Wel werd nog nagegaan hoe deze reactie verloopt met 149 als substraat. Hier werd echter geen identificeerbaar product verkregen.

Schema 4.16



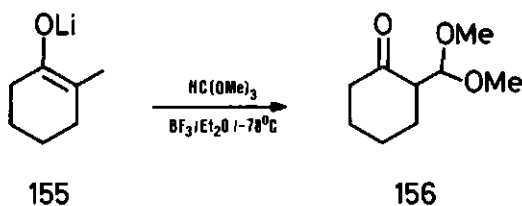
Een enigszins verwante methode voor de indirecte invoering van een vinylgroep is beschreven door Kowalski en Dung<sup>25</sup> en door Clive et al.<sup>26,27</sup> (schema 4.16). Hierbij voerde men een aldolcondensatie uit van een enolaatanion met fenylselenylacetaldehyde, gevolgd door eliminatie van het intermediaire  $\beta$ -hydroxyselenide onder invloed van methaansulfonylchloride en triëthylamine (schema 4.16). Een dergelijke reactie, uitgevoerd op 143 en 149, leverde echter alleen uitgangsstof op.

Tot slot werd nog getracht verbinding 145 op C-13 te alkyleren met  $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OTHP}$  maar ook dit leverde alleen uitgangsstof op.

#### 4.5.4 Invoering van een (beschermde) aldehydefunctie

De indirecte invoering van een vinylgroep kan ook gebeuren door eerst een beschermde aldehydefunctie aan te brengen en hierop na hydrolyse een Wittig reactie uit te voeren. De aldehydegroep kan als oxo- of als thioacetaal worden ingevoerd.

Schema 4.17

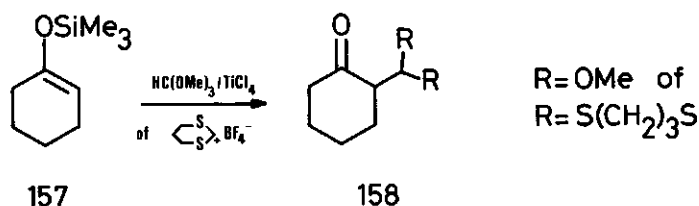


Door Suzuki et al.<sup>28</sup> is een  $\alpha$ -dialkoxymethylering beschreven van specifieke lithiumenolaten met trimethylorthoformiaat/boron-

trifluoride (schema 4.17). De lithiunenolaten werden genereerd uit de regioselectief<sup>29</sup> te bereiden trimethylsilylenolethers.

Eveneens van trimethylsilylenolethers wordt gebruik gemaakt door Mukaiyama en Hayashi<sup>30</sup> en Paterson en Price<sup>31</sup> voor  $\alpha$ -alkylering met respectievelijk trimethylorthoformaat (onder invloed van  $\text{TiCl}_4$ ) en 1,3-dithieniumtetrafluoroboraat (schema 4.18).

Schema 4.18



Voor dergelijke reacties is een silylenolether-substraat noodzakelijk. Echter de trimethylsilylenolether van 145, bereid volgens House et al.<sup>29</sup> was dermate hydrolysegevoelig dat isolatie onmogelijk bleek. Ook Voyle et al.<sup>32</sup> maken melding van de extreme instabiliteit van een dergelijk trimethylsilylenolether-systeem. Er is door ons wel een oplossing voor dit probleem gevonden. Hierop wordt in het volgende hoofdstuk teruggekomen.

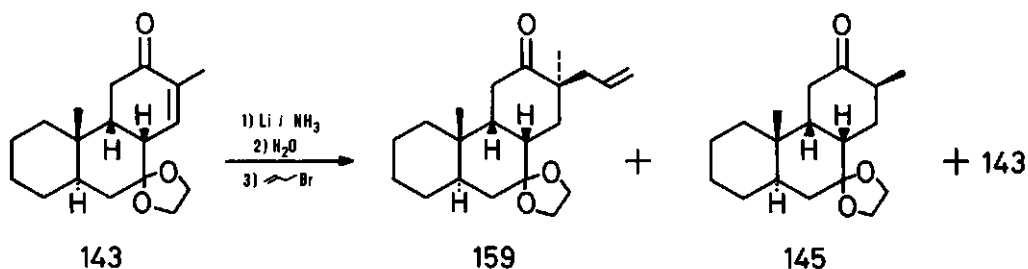
#### 4.5.5 Invoering van een allylgroep

Door het aanbrengen van een allylgroep op C-13 zou in een later stadium via bijvoorbeeld ozonolyse, reductie tot de alcohol en eliminatie van water<sup>33</sup> als netto resultaat een vinylgroep op C-13 kunnen worden ingevoerd. Evenals bij de poging tot methylering van 135 met methyljodide onder invloed van  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , leverde ook reactie van 142 met allylbromide in dit milieu een mengsel op van uitgangsstof en mono- en polygealkyleerde producten. Ook hier werd daarom de 7-oxogroep beschermd.

In acetaal 143 ligt het voor de hand te proberen de allylgroep in te voeren via een reductieve alkylering. Een specifieke nadering door het alkyleringsmiddel van de C-13 positie aan de bovenzijde is waarschijnlijk daar de onderzijde effectief wordt afge-

schermd door de acetaalring (zie figuur 4.1). Om polyalkylering bij dergelijke reacties te vermijden voegt men 1 equivalent water als protondonor toe<sup>34</sup>. Bij reactie van 143 met 2 equivalenten lithium in ammoniak, 1 equivalent water en een overmaat allylbromide ontstond echter steeds een mengsel van 159, 145 en 143 in wisselende verhoudingen, waarbij het mengsel voor meer dan de helft uit 145 bestond (schema 4.19). Ook uitvoering van de reactie zonder protondonor had een dergelijk resultaat. Het reductieproduct 145 zou kunnen worden gevormd door reactie van het enolaat met een ammoniumzout, afgeleid van de reactie van het allylbromide met de ammoniak<sup>34</sup>.

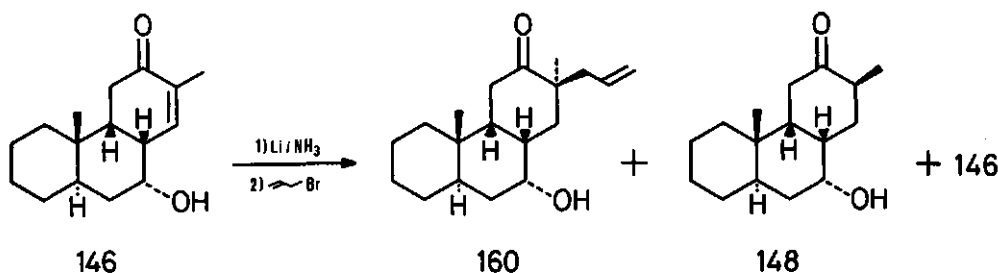
Schema 4.19



Met behulp van hogedrukvlloeistofchromatografie konden de producten worden gescheiden. Toen bleek, dat zich slechts één C-13 epimeer van 159 had gevormd, namen we op sterische gronden aan dat deze de allylgroep in de gewenste  $\beta$ -equatoriale positie heeft. Het  $^1\text{H-NMR}$  signaal van een axiaal georiënteerde methylgroep  $\alpha$  ten opzichte van een carbonylgroep wordt, gaande van chloroform naar deuterobenzeen als oplosmiddel, als regel naar hoger veld verschoven<sup>35</sup>. Door in beide oplosmiddelen een spectrum op te nemen zou men zo een uitspraak kunnen doen over de stereochemie rond C-13 in verbinding 159. In dit geval bleek echter dat in benzeen de ene methyl hoger en de andere lager resoneerde dan in  $\text{CHCl}_3$  en aangezien men niet weet welke resonantie door welke methylgroep wordt veroorzaakt was het niet mogelijk op deze manier ons vermoeden te bevestigen.

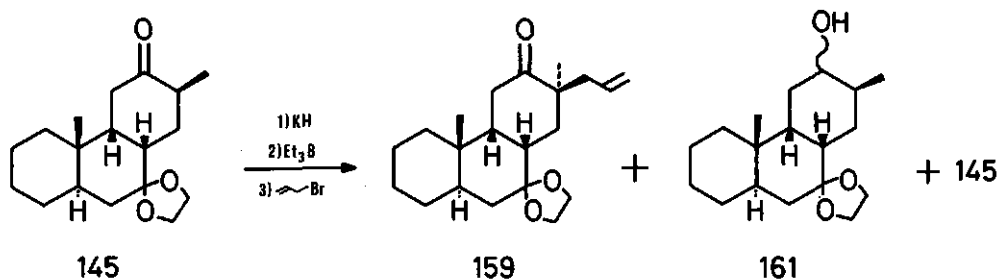
De reductieve alkylering werd ook nog beproefd op alcohol 146. Deze verbinding is naast substraat tevens protondonor, zodat er

Schema 4.20



precies 1 equivalent aanwezig is. Ook hier traden weer wisselende hoeveelheden alkyleringsproduct, reductieproduct en uitgangsstof op (schema 4.20). Daarom werd van verdere reductieve alkyleringspogingen afgezien.

Schema 4.21



Tot slot werd nog getracht 145 met allylbromide specifiek op C-13 te alkyleren via het enoxyboraat<sup>36,37</sup>. Reactie via enoxyboraten geeft monoalkylering met zeer hoge regioselectiviteit. Reactie van 145 met 1 equivalent kaliumhydride in THF bij kamertemperatuur, gevolgd door reactie met 1,25 equivalent triëthylboraan en 1,5 equivalent allylbromide leverde een mengsel van allylproduct 159, twee isomere alcoholen 161 en uitgangsstof 145 (schema 4.21). Kennelijk was vóór toevoeging van triëthylboraan het enolaat niet volledig gevormd, waardoor een gedeelte van 145 is gereduceerd tot de overeenkomstige alcohol. Door langer te reageren vóór toevoeging van triëthylboraan en door verse kaliumhydride te gebruiken kan deze alkylering met allylbromide waarschijnlijk wel geoptimaliseerd worden tot een bruikbare synthese-



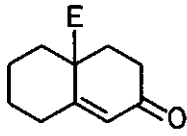
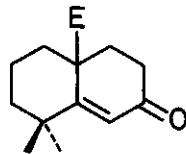
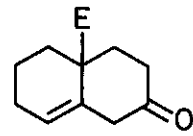
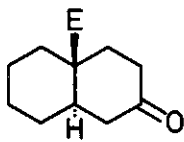
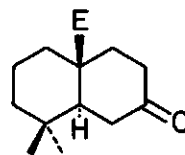
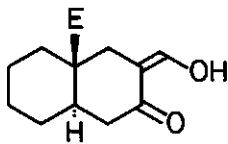
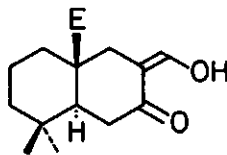
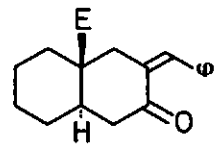
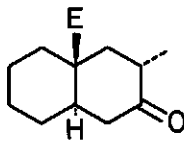
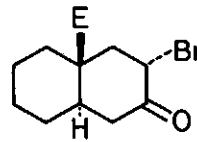
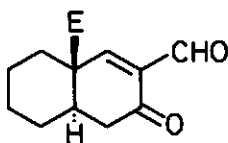
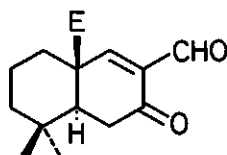
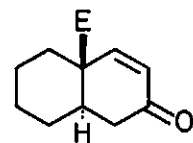
route voor de momilactonen, maar de resultaten die intussen waren behaald in de benadering die in hoofdstuk 5 wordt beschreven deden ons besluiten onze aandacht verder daarop te concentreren.

#### 4.6 PROTON-NONEQUIVALENTIE IN DE $^1\text{H}$ -NMR SPEKTRA VAN 10-ETHOXYCARBONYL-7-DECALONEN

Reeds in 1965 publiceerden Meyer et al.<sup>38</sup> een studie over het  $^1\text{H}$ -NMR gedrag van de O-methyleenprotonen in spektra van onder andere 10-ethoxycarbonyl-7-decalonen. Daarin werd een aantal op C-4 ongesubstitueerde decalonen vergeleken met 4,4-dimethyl analoga. Hierbij bleek dat de O-methyleenprotonen van de 4,4-dimethylverbindingen een  $\text{ABC}_3$ -patroon vertoonden terwijl de overeenkomstige resonantie van de ongesubstitueerde verbindingen een normaal kwartet was. Hieruit werd geconcludeerd dat sterische interactie tussen de ester- en de axiale 4- $\beta$ -methylgroep een belangrijke rol speelt voor het bestaan van een magnetisch verschillende omgeving voor de O-methyleenprotonen. Voor zover men kon nagaan zijn elektronische effecten, zoals die worden veroorzaakt door een verschillend substitutiepatroon in beide ringen van het decaline-systeem, niet op zichzelf voldoende voor het veroorzaken van O-methyleen-nonequivalentie bij afwezigheid van de 4,4-gem-dimethylgroep. Zij stellen daarom dat introductie van elektronisch en magnetisch anisotrope groepen niet leidt tot deze non-equivalentie als niet tevens de 4,4-gem-dimethylgroep aanwezig is. Wij waren daarom verrast dat onze uitgangsstof 123 (figuur 4.2) een zeer duidelijk  $\text{ABC}_3$ -patroon vertoont voor de resonantie van de O-methyleenprotonen. Met behulp van computersimulatie (T.H.Delft) werd bepaald dat het resonantieverschil tussen beide protonen  $\Delta\nu=6,4$  Hz bedroeg. Aangezien op C-4 geen substituenten aanwezig zijn moet men aannemen dat de extra aanwezigheid van twee zeer anisotrope groepen (C=C en C=O) hier de nonequivalentie veroorzaakt.

In een poging enig licht in deze zaak te brengen werden nog enkele derivaten gesynthetiseerd (figuur 4.2). Hierbij werd alleen voor 170 een nonequivalentie waargenomen, die bovendien kleiner was dan die in 123. Voor het merkwaardige feit dat Meyer et al. juist voor het 4,4-dimethylanalogon 169 hiervan geen nonequivalentie aangeven<sup>3</sup> kon geen verklaring worden gevonden.

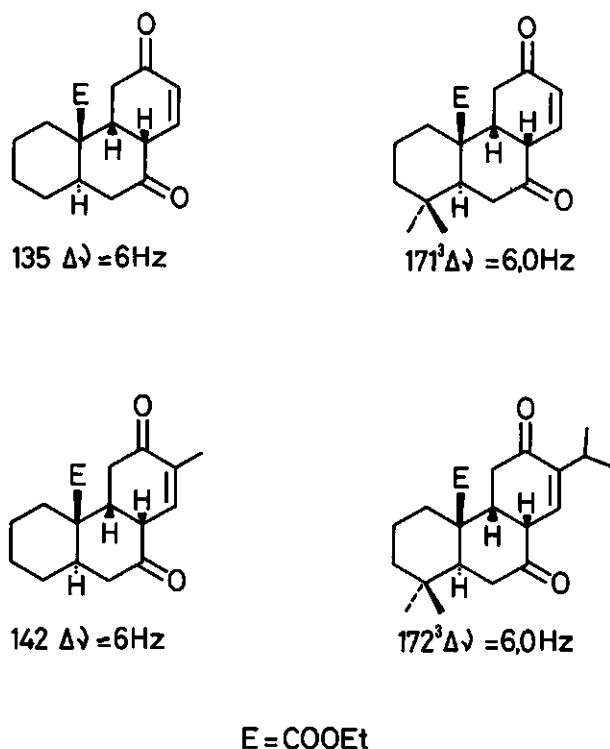
Figuur 4.2

126  $\Delta\nu = 0$ 162<sup>38</sup>  $\Delta\nu = 5,7\text{Hz}$ 163  $\Delta\nu = 0$ 127  $\Delta\nu = 0$ 164<sup>38</sup>  $\Delta\nu = 4,2\text{Hz}$ 128  $\Delta\nu = 0$ 165<sup>3</sup>  $\Delta\nu = 6,0\text{Hz}$ 166  $\Delta\nu = 0$ 167  $\Delta\nu = 0$ 168  $\Delta\nu = 0$ 123  $\Delta\nu = 6,4\text{Hz}$ 169<sup>3</sup>  $\Delta\nu = 0$ 170  $\Delta\nu = 4\text{Hz}$ 

E=COOEt

Ook de tricyclische verbindingen 135 en 142 vertonen  $ABC_3$  patronen voor de resonantie van de O-methyleenprotonen (figuur 4.3). Een literatuuronderzoek bracht geen recentere publicaties over deze materie aan het licht. In hun artikel<sup>38</sup> schrijven Meyer et al. "A convincing example is yet to be reported.". Wij menen in ieder geval verbinding 123 als zo'n voorbeeld te mogen beschouwen. Synthese van meer derivaten is noodzakelijk voor het verwerven van een beter inzicht, maar gezien de aard van ons hoofdonderzoek werd hieraan verder geen tijd besteed.

Figuur 4.3



#### 4.7 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Voor algemene experimentele gegevens wordt verwezen naar het begin van het experimentele gedeelte van hoofdstuk 3.

Ethyl-2-oxocyclohexanon-1-carboxylaar (125)

Aan een oplossing van 118 g (121 ml, 1 mol) diethylcarbonaat in 500 ml droge THF werd onder stikstof toegevoegd 17,5 g (0,73 mol) natriumhydride. Het mengsel werd tot koken verhit en onder terugvloeiakoeling werd gedurende 2 uur 60 g (63 ml, 0,61 mol) cyclohexanon toegedruppeld. Na nog een uur koken was de waterstofontwikkeling gestopt. Er werd aangezuurd met azijnzuur en 10 min. geroerd. Het mengsel werd vervolgens uitgegoten in 1 l ijswater en geëxtraheerd met 5 x 200 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 10% natriumbicarbonaatoplossing totdat er geen gasontwikkeling meer optrad en vervolgens gedroogd op magnesiumsulfaat. Na afdampen van het oplosmiddel werd gedistilleerd. Dit leverde 125 als een kleurloze vloeistof (52,2 g, 50%).

125 : b.p. 108-110°C (13 mm Hg);  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  1,24 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-2,5 (m, 9H), 4,12 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H).

Ethyl-3-oxo-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naftaleen-8a-carboxylaar (126)

Een mengsel van 40 g (0,24 mmol) 125 en 2,5 ml triton B (40% in methanol) werd onder stikstof gekoeld in een ijsbad. Vervolgens werd 26 g (30 ml, 0,37 mmol) methylvinylketon in 30 min. onder roeren toegedruppeld. Na een nacht staan werd 100 ml ether toegevoegd en er werd gewassen met 1 x 50 ml 5%-ig zoutzuur, 1 x 50 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 50 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat en indampen werd 56,2 g residu verkregen, dat werd opgelost in 300 ml droge toluen. Na toevoegen van 0,6 g pTSA werd onder waterafscheiding gekookt gedurende 16 uur. Na afkoelen werd het reactiemengsel gewassen met 1 x 100 ml water, 1 x 100 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 100 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd het oplosmiddel afgedampt. Destillatie leverde 126 als een zeer lichtgele olie (39,6 g, 76%).

126 : b.p. 135-145°C (0,15 mm Hg), IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1725 (s), 1675 (s), 1250 (m), 1160 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-2,6 (m, 12H), 4,18 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 5,72 (s, br, 1H); MS m/e 222 ( $\text{M}^+$ , 31), 150 (22), 149 (100), 148 (77), 138 (21), 121 (22), 107 (47), 93 (22), 91 (35), 79 (36), 77 (22).

Trans-ethyl-3-oxo-perhydro-naftaleen-8a-carboxylaar (127)

Aan een oplossing van 5,8 g (26 mmol) 126 in 125 ml ethylacetaat werd toegevoegd 810 mg palladium op kool (10%). Vervolgens werd gedurende 1 uur geroerd onder 1 atm waterstofdruk. Na affiltreren van de katalysator werd ingedampt. Dit leverde 127 als een kleurloze olie (5,8 g, 99%).

127 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1705 (s), 1285 (m), 1170 (s), 1120 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,1-2,3 (m, 14H), 2,9 (m, 1H), 4,16 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H); MS m/e

224 ( $M^+$ , 31), 196 (29), 178 (34), 168 (22), 151 (61), 150 (100), 139 (26), 135 (26), 133 (22), 109 (25), 108 (25), 95 (26), 93 (27), 91 (23), 81 (45), 80 (22), 79 (31), 67 (40).

Trans-ethyl-2-hydroxymethyleen-3-oxo-perhydronaftaleen-8a-carboxylaar (128)

Onder stikstof werd 22,5 g (0,58 mol) kalium opgelost in 500 ml droge t-butanol. Hieraan werd toegevoegd 20,0 g (89 mmol) 127. Er ontstond een oranjegele oplossing. Na 10 min. roeren werd in 30 min. toegedruppeld 35,8 g (39,0 ml, 0,48 mol) ethylformiaar. Er ontstond een beige suspensie die werd geroerd gedurende 16 uur. Het oplosmiddel werd zoveel mogelijk afgedampt en het residu verdeeld tussen 100 ml ether en 200 ml 20% kaliumhydroxide-oplossing. De etherlaag werd geëxtraheerd met 4 x 50 ml 20% kaliumhydroxide-oplossing. De gecombineerde waterextracten werden gewassen met 2 x 100 ml ether en daarna aangezuurd met geconcentreerd zoutzuur tot pH=5. Er werd geëxtraheerd met 10 x 50 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 100 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Indampen leverde 128 als gele kristallen (19,6 g, 87%).

128 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,14 (t,  $J=7,1\text{Hz}$ , 3H), 1,2-2,9 (m, 13H), 4,05 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 8,40 (s, 1H), 14,0 (br, 1H); 252 ( $M^+$ , 74), 179 (56), 178 (98), 161 (100), 160 (28), 149 (28), 136 (20), 57 (69).

Trans-ethyl-2-formyl-3-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaftaleen-8a-carboxylaar (123)

Aan een oplossing van 12,7 g (50 mmol) 128 en 5 ml azijnzuur in 100 ml dioxaan werd in schepjes toegevoegd 11,4 g (50 mmol) vast 2,3-dichloor-5,6-dicyaan-1,4-chinon. Na 10 min. roeren werd de dioxaan zoveel mogelijk afgedampt. Het residu werd op een filter overgebracht en geëxtraheerd met in totaal 300 ml 1:6 chloroform/petroleum-ether. Het filtraat werd vervolgens gewassen met porties van 100 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing totdat de waterlaag vrijwel kleurloos was. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Dit leverde 123 als een oranje olie (9,84 g, 79%). De instabiliteit van de stof verhinderde verdere zuivering.

123 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-2,5 (m, 10H), 3,0 (m, 1H), 4,15 (ABC<sub>3</sub>, 2H), 7,23 (s, 1H), 9,99 (s, 1H); MS m/e 250 ( $M^+$ , 40), 222 (31), 177 (73), 176 (21), 155 (100), 149 (49), 148 (31), 127 (25), 107 (33), 91 (33), 79 (25), 77 (24). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$  : m/e 250,1205. Gevonden : m/e 250,1212.

1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-8a-methylnaftalen-3-on (130)

De reactie werd uitgevoerd volgens lit. 39. Een oplossing van 50 g (0,45 mol) 2-methylcyclohexanon en 40 g (46 ml, 0,57 mol) methylvinylketon in 200 ml benzeen werd gekoeld in een ijsbad en er werd 0,35 ml geconcentreerd zwavelzuur toegevoegd. Daarna werd het mengsel gekookt onder waterafscheiding gedurende 18 uur. Na afkoelen werd de oplossing verdund met 200 ml petroleum-ether. Na wassen met 5 x 40 ml 5% kaliumhydroxide-oplossing werd gedroogd op magnesiumsulfaat en ingedampt. Destillatie leverde 130 als een kleurloze olie (42,1 g, 57%).

130 : b.p. 133-135°C (18 mm Hg); IR (CCl<sub>4</sub>) 1675 (s), 1620 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 1,24 (s, 3H), 1,2-2,5 (m, 12H), 5,51 (s, br, 1H); MS m/e 164 (M<sup>+</sup>, 82), 136 (58), 122 (100), 121 (46), 108 (23), 107 (57), 93 (28), 79 (36).

Trans-perhydro-8a-methylnaftalen-3-on (131)

De reactie werd uitgevoerd volgens lit. 13. Er werd onder stikstof een oplossing gemaakt van 2,55 g (0,36 mol) lithium in 600 ml droge vloeibare ammoniak. Hieraan werd toegevoegd een oplossing van 15,0 g (91 mmol) 130 en 9,3 ml (7,3 g, 98 mmol) t-butanol in 120 ml droge ether. Na 2 min. roeren werd vast ammoniumchloride toegevoegd totdat de blauwe kleur verdwenen was. Na afdampen van de ammoniak werd het residu verdeeld tussen 150 ml ether en 150 ml water en werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 2 x 25 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 75 ml verzadigde keukenzoutoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het residu werd opgelost in 60 ml aceton en er werd gekoeld tot 0°C. Vervolgens werd onder roeren 8N chroomzuur toegedruppeld totdat het mengsel oranje bleef. Na nog 15 min. roeren werd de overmaat oxidatiemiddel met isopropanol vernietigd. Het mengsel werd met 60 ml ether overgebracht in een scheidrecther en gewassen met 3 x 60 ml verzadigde natriumcarbonaatoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat werd het oplosmiddel afgedampt. Destillatie van het residu leverde 131 als een zeer lichtgele olie (12,1 g, 80%).

131 : b.p. 126-130°C (20 mm Hg), IR (CCl<sub>4</sub>) 1715 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 1,03 (s, 3H), 1,2-2,5 (m, 15H); MS m/e 166 (M<sup>+</sup>, 74), 137 (21), 123 (21), 111 (100), 110 (33), 109 (87), 98 (21), 96 (27), 95 (80), 94 (57), 93 (26), 84 (49), 81 (59), 69 (78), 68 (29), 67 (61), 55 (65).

Trans-perhydro-2-hydroxymethyleen-8a-methylnaftalen-3-on (132)

Een mengsel van 4,0 g (166 mmol) natriumhydride, 2 ml ethanol en 500 ml droge ether werd onder stikstof gekoeld in een waterbad (±10°C). Vervolgens

werd onder roeren in ongeveer 1 uur toegedruppeld een mengsel van 20,0 g (120 mmol) 131 en 13,4 g (14,6 ml, 181 mmol) ethylformiaat. Het roeren werd op kamertemperatuur voortgezet gedurende 16 uur. Daarna werd voorzichtig 50 ml ethanol toegevoegd en nog 15 min. geroerd. Er werd 400 ml 20% kaliumhydroxide-oplossing toegevoegd en de lagen werden gescheiden. De etherlaag werd geëxtraheerd met 2 x 50 ml 20% kaliumhydroxide-oplossing. De gecombineerde waterextracten werden gewassen met 3 x 80 ml ether en vervolgens met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd tot pH=5. Er werd geëxtraheerd met 5 x 100 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 50 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Indampen leverde 132 als oranjebruine kristallen (20,7 g, 89%).

132 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,83 (s, 3H), 1,0-1,9 (m, 9H), 2,0-2,2 (m, 4H), 8,49 (s, 1H), 14,2 (br, 1H); MS m/e 194 ( $\text{M}^+$ , 53), 96 (100), 95 (46), 81 (68), 67 (23).

Trans-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-8a-methyl-3-oxonaftaleen-2-carbaldehyde (119)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 123. Uitgaande van 21,3 g (110 mmol) 132 werd 119 verkregen als een oranjebruine olie (18,3 g, 87%). De instabiliteit van de stof verhinderde verdere zuivering.

119 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,10 (s, 3H), 1,2-2,0 (m, 9H), 2,1-2,3 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 9,87 (s, 1H); MS m/e 192 ( $\text{M}^+$ , 15), 164 (51), 96 (100), 81 (43).

Trans-ethyl-perhydro-2-hydroxymethyleen-3-oxo-1 $\alpha$ -(2-oxo-propyl)-naftaleen-8a $\beta$ -carboxylaet (134)

Eénmaal werd bij de synthese van 135 een tussenproduct gevonden en geïsoleerd door kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 30 vol% ether in petroleum-ether. Zo werd verbinding 134 verkregen als een kleurloze olie.

134 IR ( $\text{CCl}_4$ ) 3500-3100 (br, w), 1725 (s), 1710 (s), 1630 (m), 1575 (m), 1180 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,16 (t, J=7Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 13H), 3,24 (dd, J=4,0Hz & J=8,3Hz, 1H), 4,01 (q, J=7Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 14,4 (br, 1H); MS m/e 308 ( $\text{M}^+$ , 4), 290 (58), 234 (33), 217 (100), 216 (78), 196 (25), 177 (81), 155 (35), 149 (40), 136 (21), 127 (20), 107 (39), 81 (23).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-3,10-dioxofenantreen-4b-carboxylaet (135)

Onder stikstof werd 0,29 g (12 mmol) natriumhydride toegevoegd aan een oplossing van 2,2 g (14 mmol) t-butylacetoacetaat in 100 ml droge ether. Er werd geroerd totdat de gasontwikkeling was gestopt ( $\pm$  40 min.). Toen werd 2,8 g (11,2 mmol) 123 toegevoegd. Na 10 min. roeren werd geneutraliseerd met azijn-

zuur. Het reactiemengsel werd uitgedogen in 100 ml water en de lagen werden gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 5 x 20 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 40 ml water en na drogen op magnesiumsulfaat ingedampt.

Het residu werd opgelost in 100 ml azijnzuur en er werd 1 g p-tolueensulfonzuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 2 uur verhit op 110°C. Na afkoelen werd 150 ml water en 100 ml ether toegevoegd en geneutraliseerd met kaliumhydroxide. De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd geëxtraheerd met 5 x 30 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 60 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd een rood visceus residu verkregen, dat na enige keren indampen met toluen, ter verwijdering van resten azijnzuur, kristalliseerde. Wassen met koude ether leverde 135 als witte kristallen (2,5 g, 77%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropylether.

135 : m.p. 136-138°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3020 (m), 1710 (s), 1700 (s), 1675 (s), 1670 (s), 1280 (m), 1175 (m), 1130 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,2-3,4 (m, 15H), 4,23 (ABC<sub>3</sub>, 2H), 6,08 (d, J=10,05Hz, 1H), 6,98 (dd, J=5,85Hz & J=10,05Hz, 1H); MS m/e 290 (M<sup>+</sup>, 4), 217 (16), 196 (100), 168 (20), 139 (24). Analyse: berekend voor C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> : C 70,32, H 7,64, m/e 290,1518. Gevonden : C 69,69, H 7,73, m/e 290,1518.

#### Methylering van 135

Aan een oplossing van 0,5 g (1,7 mmol) 135 in 5 ml aceton werd toegevoegd 0,3 g (0,13 ml, 2,1 mmol) methyljodide en 220 mg droog kaliumcarbonaat. Dit mengsel werd gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 20 uur. Het rode reactiemengsel werd gefiltreerd en geneutraliseerd met azijnzuur (kleurloos). Er werd 20 ml water toegevoegd en geëxtraheerd met 5 x 10 ml ether. Na drogen op magnesiumsulfaat werd de samenstelling bepaald met behulp van GCMS-analyse. Naast uitgangsstof werden verschillende monomethyl- en polymethylproducten aangetroffen.

#### Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-10,10-ethyleendioxy-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-3-oxofenantreen-4b-carboxylaar (139)

Een mengsel van 1,83 g (6,3 mmol) 135, 0,09 ml glycol, 10 ml MED, 10 ml toluen en een mespuntje p-tolueensulfonzuur werd geroerd op 30 °C gedurende 24 uur. Er werd 20 ml ether toegevoegd en het mengsel werd gewassen met 2 x 25 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat en indampen werd 139 verkregen als een kleurloze visceuse olie (1,88 g, 89%).



139 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 3040 (w), 1730 (s), 1680 (s), 1180-1070 (s), 970 (m), 950 (m), 920 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,4-2,8 (m, 15H), 3,8 (m, 4H), 4,15 (ABC<sub>3</sub>, 2H), 5,98 (d,  $J=10,2\text{Hz}$ , 1H), 6,87 (dd,  $J=10,2\text{Hz}$  &  $J=6,0\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 334 ( $\text{M}^+$ , 5), 240 (17), 87 (65), 86 (100).

#### Methylering van 139

a. Met natriumhydride als base. Onder stikstof werd aan een oplossing van 100 mg (0,30 mmol) 139 in 2 ml droge dimethoxyethaan toegevoegd 8 mg (0,33 mmol) natriumhydride. Dit mengsel werd op  $70^\circ\text{C}$  geroerd gedurende 16 uur. Toen werd toegevoegd een oplossing van 47 mg (21  $\mu\text{l}$ , 0,33 mmol) methyljodide in 2 ml dimethoxyethaan en gedurende 3 uur gekookt onder terugvloeiokoeling. Na afkoelen werd het mengsel verdeeld tussen 10 ml ether en 10 ml water. Na scheiden van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 2 x 5 ml ether. Na drogen van het etherextract op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het residu (85 mg) bleek geheel te bestaan uit 139.

b. Met kalium-*t*-butoxide als base. Onder stikstof werd 1 ml  $3 \times 10^{-4}\text{M}$  kalium-*t*-butoxide in *t*-butanol verhit tot koken. Hieraan werd toegevoegd een oplossing van 100 mg (0,30 mmol) 139 in 1 ml *t*-butanol. Vervolgens werd in 2,5 uur aan het kokende mengsel toegedruppeld een oplossing van 53 mg (23  $\mu\text{l}$ , 0,37 mmol) methyljodide in 5 ml *t*-butanol. Daarna werd nog 30 min. gekookt onder terugvloeiokoeling. Na afkoelen werd met verdund zoutzuur geneutraliseerd en het oplosmiddel zoveel mogelijk afgedampt. Het residu werd verdeeld tussen 10 ml ether en 10 ml water. Na het scheiden van de lagen werd de waterlaag nog geëxtraheerd met 3 x 5 ml ether. Na drogen op magnesiumsulfaat werd de samenstelling bepaald met behulp van GCMS-analyse. Het mengsel bevatte meerdere mono- en polymethylproducten.

#### *Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-3-dimethylhydrazono-10,10-ethyleendioxy-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydrofenantreen-4b-carboxyla*t (140)

Aan een oplossing van 0,50 g (1,5 mmol) 139 en 0,32 g (0,40 ml, 5,3 mmol) 1,1-dimethylhydrazine 25 ml droge benzeen werd toegevoegd een mespuntje *p*-tolueensulfonzuur en er werd onder stikstof gekookt onder waterafscheiding gedurende 16 uur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd over een laagje vast natriumbicarbonaat en ingedampt. Dit leverde 140 als een lichtgele olie (0,52 g, 93%).

140 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,18 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-2,2 (m, 14H), 2,28 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 3H), 2,38 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 3,73 (s, 4H), 4,05 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 6,07 (m, 1H), 7,05 (m, 1H); MS m/e 376 ( $\text{M}^+$ , 11), 240 (7), 87 (49), 86 (100).

Methylering van 140

Onder stikstof werd aan een oplossing van 500 mg (1,3 mmol) 140 in 12 ml droge toluëen toegevoegd 45 mg (1,9 mmol) natriumhydride en 0,4 ml hexamethylfosfortriamide. Dit mengsel werd gekookt onder terugvloeiëkoeling gedurende 16 uur. Daarna werd gekoeld tot  $-10^{\circ}\text{C}$  en 1,1 g (0,5 ml, 7,7 mmol) methyljodide toegevoegd. Het reactiemengsel werd geroerd op  $60^{\circ}\text{C}$  gedurende 4 uur en vervolgens gekoeld tot  $0^{\circ}\text{C}$ . Na toevoegen van een bufferoplossing bestaande uit 1 g natriumacetaat, 2 ml azijnzuur en 2 ml water werd gekookt onder terugvloeiëkoeling gedurende 2 uur. De organische laag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met 3 x 10 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 3 x 10 ml 5%-ig zoutzuur, 2 x 10 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 10 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het residu (410 mg) bleek vrijwel uitsluitend te bestaan uit 139.

tert-Butylpropionylacetaat

Onder stikstof werd aan een in ijs gekoelde suspensie van 4,8 g (0,2 mol) natriumhydride in 450 ml droge tetrahydrofuraan toegedruppeld 29 g (30 ml, 184 mmol) t-butylacetoacetaat. Er werd op  $0^{\circ}\text{C}$  geroerd gedurende 30 min. Vervolgens werd toegedruppeld 121 ml 1,6 M butyllithium in hexaan (194 mmol). De oplossing werd donkergeel. Na nog 15 min. roeren op  $0^{\circ}\text{C}$  werd toegevoegd 27 g (12 ml, 193 mmol) methyljodide. Er ontstond direct een dikke lichtgele suspensie. Het ijsbad werd verwijderd en er werd geroerd gedurende nog 30 min. Het reactiemengsel werd geneutraliseerd met verdund zoutzuur en overgebracht in een scheitrechter. Na het toevoegen van 45 ml water werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd vervolgens geëxtraheerd met 3 x 30 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met water totdat de waterlaag pH7 had. Na drogen op magnesiumsulfaat werd het extract ingedampt. Destillatie van het residu onder verminderde druk leverde tert-butylpropionylacetaat als kleurloze olie (22,4 g, 71%).

tert-butylpropionylacetaat : b.p.  $49,5-50,5^{\circ}\text{C}$  (0,2 mm Hg);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,06 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,45 (s, 9H), 2,24 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3,31 (s, 2H); MS m/e 172 ( $\text{M}^+$ , 2), 116 (24), 99 (30), 59 (27), 57 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$  : m/e 172,1099. Gevonden : m/e 172,1102.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b-dimethylfenantreen-3,10-dion (141)

Onder stikstof werd 1,25 g natriumhydride (52 mmol) toegevoegd aan een in ijs gekoelde oplossing van 9,7 g (56 mmol) t-butylpropionylacetaat in 450 ml

droge ether. Er werd geroerd totdat de gasontwikkeling was gestopt ( $\pm$  40 min.). Toen werd 9,0 g (47 mmol) 119 toegevoegd. Na 30 min. roeren werd geneutraliseerd met azijnzuur. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 400 ml water en de lagen werden gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 5 x 50 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 80 ml water en na drogen op magnesiumsulfaat ingedampt.

Het residu werd opgelost in 125 ml azijnzuur en er werd 1,2 g p-tolueensulfonzuur toegevoegd. Het reactiemengsel werd gedurende 1 uur verhit op 110°C. Na afkoelen werd het oplosmiddel zoveel mogelijk afgedampt. Vervolgens werd het residu verdeeld tussen 150 ml water en 100 ml ether en werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd met natriumbicarbonaat op pH=6 gebracht en geëxtraheerd met 5 x 50 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 60 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd een rood kristallijn residu verkregen. Wassen met koude ether leverde 141 als witte kristallen (7,9 g, 69%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropylether.

141 : m.p. 148-149°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1700 (s), 1660 (s), 1360 (m), 1090 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,22 (s, 3H), 1,83 (d, J=1,5Hz, 3H), 1,3-2,7 (m, 14H), 3,58 (t, br, J=5,2Hz, 1H), 6,76 (dq, J=5,85Hz & J=1,5Hz, 1H); MS m/e 246 (M<sup>+</sup>, 22), 218 (68), 161 (21), 109 (100), 108 (46), 81 (24). Analyse: berekend voor C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> : C 78,00, H 9,00, m/e 246,1620. Gevonden: C 78,07, H 9,09, m/e 246,1578.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2-methyl-3,10-dioxonaftaleen-4b-carboxylaat (142)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 141. Uitgaande van 6,0 g (24 mmol) 123 werd 142 na wassen met koude ether verkregen als witte kristallen (4,7 g, 65%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropylether.

142 : m.p. 158-159°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3030 (w), 1710 (s), 1700 (s), 1675 (s), 1665 (s), 1365 (m), 1280 (s), 1130 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,30 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,83 (d, J=1,3Hz, 3H), 1,2-3,5 (m, 15H), 4,25 (ABC<sub>3</sub>, 2H), 6,76 (dd, J=5,85Hz & J=1,30Hz, 1H); MS m/e 304 (M<sup>+</sup>, 2), 196 (100), 168 (20), 154 (25), 139 (24). Analyse: berekend voor C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> : C 71,02, H 7,95, m/e 304,1674. Gevonden: C 70,80, H 7,99, m/e 304,1683.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-10,10-ethyleendioxy-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b-dimethylfenantren-3-on (143)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 139. Uitgaande van 3,34 g (14 mmol) 141 werd 143 verkregen als witte kristallen (3,92 g, 99%).

143 : m.p. 141-145°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1660 (s), 1650 (s), 1160 (m), 1095 (m), 1040 (m), 1000 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (s, 3H), 1,81 (d, J=1,5Hz, 3H), 1,2-2,8 (m, 14H), 2,95 (t, br, J=5,2Hz, 1H), 3,80 (m, 4H), 6,73 (dq, J=5,85Hz & J=1,5Hz, 1H); MS m/e 290 (M<sup>+</sup>, 21), 125 (20), 87 (86), 86 (100).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-10,10-ethyleendioxy-3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2-methyl-3-oxofenantreen-4b-carboxylaet (144)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 139. Uitgaande van 1,0 g (3,3 mmol) 142 werd 144 verkregen als een kleurloze visceuse olie (1,13 g, 99%).

144 : IR (CHCl<sub>3</sub>) 1730 (s), 1670 (s), 1375 (m), 1300 (m), 1160-1080 (s), 1010 (m), 950 (w) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (t, J=7Hz, 3H), 1,75 (s, br, 3H), 1,2-2,9 (m, 15H), 3,75 (m, 4H), 4,10 (q, J=7Hz, 2H), 6,60 (d, br, J=5,85Hz, 1H); MS m/e 348 (M<sup>+</sup>, 1), 275 (3), 240 (13), 87 (95), 86 (100).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-10,10-ethyleendioxy-perhydro-2β,4bβ-dimethylfenantren-3-on (145)

Aan een oplossing van 0,58 g (20 mmol) 143 in 10 ml ethylacetaat werd toegevoegd 150 mg palladium op kool (10%) en onder 1 atm. waterstofdruk geroerd gedurende 0,5 uur. Na affiltreren van de katalysator werd ingedampt. Het residu werd opgelost in 1N methanolische kaliumhydroxideoplossing en geroerd gedurende 16 uur. Methanol werd zoveel mogelijk afgedampt en er werd 10 ml water toegevoegd. Na neutraliseren werd geëxtraheerd met 5 x 5 ml ether. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Verbinding 145 werd verkregen als witte kristallen (0,50 g, 86%).

145 : m.p. 136-138°C; IR (CDCl<sub>3</sub>) 1700 (s), 1260 (m), 1170 (m), 1100 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (d, J=7Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,2-2,0 (m, 18H), 3,92 (s, br, 4H); MS m/e 292 (M<sup>+</sup>, 67), 125 (100), 99 (49), 86 (51). Analyse: berekend voor C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> : C 73,94, H 9,65, m/e 292,2038. Gevonden: C 73,66, H 9,95, m/e 292,2034.

#### Reductieve alkylering van 143 met allylbromide

Aan een oplossing van 50 mg lithium (7 mmol) in 10 ml droge vloeibare ammoniak werd toegedruppeld een oplossing van 1,0 g (3,44 mmol) 143 in 10 ml droge tetrahydrofuraan. Na nog 2 min. roeren werd 62 mg (62  $\mu$ l, 3,44 mmol) water in 2,5 ml THF toegevoegd gevolgd door 2,4 g (1,7 ml, 20 mmol) allylbromide. Na nog 1 uur roeren werd 0,9 g ammoniumchloride toegevoegd. Na het verdampen van de ammoniak werd het residu verdeeld tussen 20 ml ether en 25 ml water. Na scheiding van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 2 x 10 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 10 ml 4N zoutzuur, 2 x 10 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 2 x 10 ml keukenzoutoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt en het residu werd onderworpen aan HPLC op een RP-18 kolom met methanol-water 60:40 als loopmiddel. Zo werd eerst 100 mg 143 geëluëerd, gevolgd door 350 mg 145 en tenslotte 240 mg *cis*-4a-*cisoid*-4a,4b-*trans*-4b-2 $\beta$ -allyl-10,10-ethyleendioxy-perhydro-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3-on (159) (kleurloze visceuse olie, 21%).

159 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,99 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,1-2,7 (m, 19H), 3,9 (m, 4H), 4,91 (d, br, 1H), 5,06 (s, br, 1H), 5,6 (m, 1H); MS m/e 332 ( $\text{M}^+$ , 64), 291 (15), 125 (100), 99 (42), 87 (25), 86 (55). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$  : m/e 332,2351. Gevonden : m/e 332,2357.

#### Reductieve alkylering van 146 met allylbromide

De reactie werd uitgevoerd zoals hierboven beschreven voor 143, met dien verstande dat er geen water werd toegevoegd. Na opwerken werd de productsamenstelling bepaald met behulp van GCMS-analyse. Het reactieproduct bleek te bestaan uit een mengsel van 146, 148 en 160.

#### Alkylering van 145 met allylbromide via het enoxyboraat

Onder stikstof werd aan een oplossing van 0,5 g (1,7 mmol) 145 in 10 ml droge tetrahydrofuraan toegevoegd 0,07 g (1,8 mmol) kaliumhydride. Na 5 min. roeren werd toegedruppeld 2,14 ml van een oplossing van 1M triëthylboraan in THF. Na nog 20 min. roeren werd tenslotte toegevoegd 0,31 g (0,22 ml, 2,56 mmol) allylbromide. Het reactiemengsel werd direct melkwit. Na 3 uur roeren werd toegevoegd een oplossing van 0,3 g natriumhydroxide in 3 ml water gevolgd door 0,5 ml 30% waterstofperoxide. Na een nacht staan werd het oplosmiddel zoveel mogelijk afgedampt en het residu verdeeld tussen 10 ml ether en 10 ml water. Na het scheiden van de lagen werd de etherlaag gewassen met 5 ml 5%-ig zoutzuur, 5 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 5 ml water. Daarna werd de samenstelling bepaald met behulp van GCMS-analyse. Het mengsel bleek te bestaan uit

145, 159 en twee isomere alcoholen 161.

Ethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-3-oxonaftaleen-8a-carboxylaet (163)

Onder stikstof werd 0,26 g (11 mmol) natriumhydride in 40 ml droge ether gebracht. Dit mengsel werd gekoeld in een ijsbad en er werd toegedruppeld een oplossing van 1,0 g (4,5 mmol) 126 in 5 ml ether. Na 2 uur roeren werd 20 ml water toegevoegd en geneutraliseerd met geconcentreerd zoutzuur. De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd geëxtraheerd met 3 x 10 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 20 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Indampen leverde 163 als een kleurloze olie (0,94 g, 94%).

163: IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1720 (s) 1180 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 3H), 1,5-2,7 (m, 10H), 2,79 (d,  $J=16,2\text{Hz}$ , 1H), 3,28 (dq,  $J=16,2\text{Hz}$  &  $J=3,3\text{Hz}$ , 1H), 4,20 (q,  $J=7,2\text{Hz}$ , 2H), 5,57 (q,  $J=3,3\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 222 (33), 149 (100), 148 (67), 107 (26), 93 (24), 91 (36), 79 (25).

Trans-ethyl-2-benzylideen-perhydro-3-oxonaftaleen-8a-carboxylaet (166)

Onder roeren werd 2,25 g (10,0 mmol) 127 toegevoegd aan een in ijs gekoelde oplossing van 0,5 g natriumhydroxide in 7 ml water/ethanol 2:1. Daarna werd toegevoegd 1,0 g (1,0 ml, 9,4 mmol) benzaldehyde. Vervolgens werd het ijsbad weggehaald en geroerd gedurende 3 uur. Er ontstond een donkergeel troebel mengsel. Er werd 25 ml water toegevoegd en geneutraliseerd tot pH=7 met druppels geconcentreerd zoutzuur. Het mengsel werd geëxtraheerd met 5 x 10 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 1 x 10 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:9. Zo werd 166 verkregen als witte kristallen (2,0 g, 65%). Zie ook lit. 40.

166: m.p. 72-75°C; IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1735 (s), 1690 (s), 1610 (m), 1260 (m), 1190 (s), 910 (s), 730 (m), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,97 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-3,0 (m, 11H), 3,4 (m, 2H), 3,93 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 7,30 (s, 5H), 7,40 (s, br, 1H); MS m/e 312 ( $\text{M}^+$ , 45), 311 (30), 239 (49), 238 (54), 158 (100), 147 (22), 117 (20), 115 (24), 91 (79).

Trans-ethyl-perhydro-2 $\alpha$ -methylnaftaleen-8a $\beta$ -carboxylaet (167)

Aan een oplossing van 4,0 g (16 mmol) 128 en 5,2 g (2,3 ml, 37 mmol) methyljodide in 25 ml aceton werd toegevoegd 2,0 g gepoederd kaliumcarbonaat. Dit mengsel werd gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 16 uur. Na afkoelen werd de aceton afgedampt en het residu werd opgelost in een mengsel van 15 ml methanol en 3 ml 0,5 N zoutzuur en geroerd gedurende twee uur. Het oplosmiddel werd

zoveel mogelijk afgedampt en het residu werd verdeeld tussen 20 ml ether en 10 ml water. Na het scheiden van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 2 x 5 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 5 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing.

Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt en het residu werd opgelost in een 10%-ige oplossing van kaliumhydroxide in water/methanol 1:1 en geroerd gedurende 30 min. Het oplosmiddel werd zoveel mogelijk afgedampt en het residu geëxtraheerd met 5 x 5 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 1 x 5 ml 5%-ig zoutzuur, 1 x 5 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 5 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Met behulp van kolomchromatografie over silicagel werd het product gescheiden van de uitgangsstof. Als loopmiddel werd gebruikt ether/petroleum-ether 1:3. Zo werd 167 verkregen als een kleurloze olie (0,30 g, 15%).

167 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1730 (s), 1720 (s), 1380 (w), 1370 (w), 1190 (s), 1140 (s);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,97 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-3,2 (m, 14H), 3,00 (t,  $J=13\text{Hz}$ , 1H), 4,20 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H); MS m/e 238 (40), 196 (100), 168 (61), 165 (53), 164 (81), 154 (32), 139 (60), 122 (28), 109 (21), 108 (25), 95 (30), 81 (46), 80 (25), 79 (24), 67 (27), 55 (25).

Trans-ethyl-2 $\alpha$ -bromo-perhydro-3-oxonaftaleen-8 $\beta$ -carboxylaet (168)

Aan een in ijs gekoelde oplossing van 5,0 g (22 mmol) 127 in 170 ml droge ether werd onder roeren toegedruppeld 3,9 g (1,3 ml, 49 mmol) broom. Na 15 min. roeren werd de ether afgedampt. Het residu werd na enige tijd staan kristallijn. Na herkristallisatie uit petroleum-ether werd 168 verkregen als witte kristallen (1,76 g, 26%).

168 : m.p. 108-110°C; IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1735 (s), 1300 (m), 1205 (m), 1185 (m), 1150 (m),  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,31 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,4-3,3 (m, 13H), 4,20 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 4,33 (dd,  $J=5,7\text{Hz}$  &  $J=13,8\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 304 ( $\text{M}^+$ , 1), 302 ( $\text{M}^+$ , 1), 223 (29), 196 (100), 168 (28), 151 (26), 150 (47), 149 (52), 139 (28), 107 (24), 81 (24), 79 (21).

Trans-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-3-oxonaftaleen-8a-carboxylaet (170)

Een mengsel van 1,5 g (5 mmol) 168 en 2 ml 2,4,6-collidine werd onder stikstof gedurende 45 min. verhit op 170-180°C. Na afkoelen werd 3 ml 5%-ig zoutzuur toegevoegd en het mengsel werd geëxtraheerd met 4 x 5 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 5 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/

petroleum-ether 1:3. Dit leverde 170 als een kleurloze olie ( 0,69 g, 63%).

170 : IR (CCl<sub>4</sub>) 1740 (s), 1695 (s), 1300 (m), 1260 (m), 1195 (s), 1140 (s);  
<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 1,28 (t, J=7Hz, 3H), 1,4-2,5 (m, 10H), 2,97 (dd, J=13,5Hz & J=16,5Hz, 1H), 4,14 (ABC<sub>3</sub>, 2H), 5,82 (d, J=10Hz, 1H), 6,61 (d, J=10Hz, 1H); MS  
 m/e 222 (38), 150 (46), 149 (100), 148 (26), 121 (39), 108 (30), 107 (41), 93  
 (23), 91 (30), 79 (38). Analyse: berekend voor C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> : m/e 222,1256.  
 Gevonden: m/e 222,1296.

#### 4.8 LITERATUUR EN VOETNOTEN

1. Meyer, W.L., G.B.Clemans, R.W.Huffman, Tetrahedron Lett., 4255 (1966)
2. Meyer, W.L., G.B.Clemans, R.A.Manning, J.Org.Chem., 40, 3686 (1975)
3. Meyer, W.L., R.A.Manning, E.Schindler, R.S.Schroeder, D.C.Shew, J.Org.Chem., 41, 1005 (1976)
4. Meyer, W.L., C.W.Sigel, J.Org.Chem., 42, 2769 (1977)
5. Meyer, W.L., R.A.Manning, P.G.Schroeder, D.C.Shew, J.Org.Chem., 42, 2754 (1977)
6. Hutchins, R.O., M.Kacher, L.Rua, J.Org.Chem., 40, 923 (1975)
7. Kabalka, G.W., D.T.C.Yang, J.D.Baker, Jr., J.Org.Chem., 41, 574 (1976)
8. Hutchins, R.O., N.R.Natale, J.Org.Chem., 43, 2299 (1978)
9. Kronenthal, R.L., E.I.Becker, J.Am.Chem.Soc., 79, 1095 (1957)
10. De opbrengst van deze reactie wordt sterk gedrukt door de destillatie waarbij veel stof verloren gaat. Vergelijking van de <sup>1</sup>H-NMR spektra van gezuiverd en ongezuiverd product leerde, dat de destillatie achterwege kan blijven en hierdoor kan de opbrengst met bijna een factor 2 worden verbeterd.
11. Augustine, R.L., "Catalytic Hydrogenation", M.Dekker Inc., New York, 1965, pp.61-62
12. Corey, E.J., R.A.Sneen, J.Am.Chem.Soc., 77, 2505 (1955)
13. House, H.O., R.W.Giese, K.Kronberger, J.P.Kaplan, J.F.Simeone, J.Am.Chem.Soc., 92, 2800 (1970)
14. Günther, H., "NMR Spektroskopie", G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, p.113
15. Garbisch, E.W., J.Am.Chem.Soc., 86, 5561 (1964)
16. White, J.D., W.L.Sung, J.Org.Chem., 39, 2323 (1974)
17. Johnson, A.W., E.Markham, R.Price, Org.Synth., 42, 75 (1962)
18. Bauduin, G., J.Pietrasanta, Tetrahedron, 29, 4225 (1973)
19. Weber, W., W.Krans, D.Spitzner, Chem.Ber., 113, 385 (1980)
20. Atwater, N.W., J.Am.Chem.Soc., 82, 2847 (1960)
21. Stork, G., J.Benaim, J.Am.Chem.Soc., 93, 5938 (1971)



22. Huckin, S.N., L.Weiler, J. Am. Chem. Soc., 96, 1082 (1974)
23. Fieser, L.F., M.Fieser, R.N.Chakravarti, J. Am. Chem. Soc., 71, 2226 (1949)
24. Koppel, G.A., M.D.Kinnick, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 473 (1975)
25. Kowalski, C.J., J.S.Dung, J. Am. Chem. Soc., 102, 7950 (1980)
26. Clive, D.L.J., C.G.Russel, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 434 (1981)
27. Clive, D.L.J., C.G.Russel, S.C.Suri, J. Org. Chem., 47, 1632 (1982)
28. Suzuki, M., A.Yanagisawa, R.Noyori, Tetrahedron Lett., 23, 3595 (1982)
29. House, H.O., L.J.Czuba, M.Gall, H.D.Olmstead, J. Org. Chem., 34, 2324 (1969)
30. Mukaiyama, T., M.Hayashi, Chem. Lett., 15 (1974)
31. Paterson, I., L.G.Price, Tetrahedron Lett., 22, 2829 (1981)
32. Voyle, M., N.K.Dunlap, D.S.Watt, O.P.Anderson, J. Org. Chem., 48, 3242 (1983)
33. Ohfuné, Y., K.Takaki, H.Kameoka, T.Sakai, Chem. Lett., 209 (1982)
34. Caine, D., Org. React., 23, 1 (1976)
35. Williams, D.H., N.S.Bhacca, Tetrahedron, 21, 2021 (1965)
36. Negishi, E., M.J.Idacavage, F.DiPasquale, A.Silveira, Jr., Tetrahedron Lett., 845 (1979)
37. Negishi, E., S.Chatterjee, Tetrahedron Lett., 24, 1341 (1983)
38. Meyer, W.L., D.L.Davis, L.Foster, A.S.Levinson, V.L.Sawin, D.C.Shew, R.F.Weddleton, J. Am. Chem. Soc., 87, 1573 (1965)
39. Heathcock, C.H., J.E.Ellis, J.E.McMurry, A.Coppolino, Tetrahedron Lett., 4995 (1971)
40. Hassner, A., T.C.Mead, Tetrahedron, 20, 2201 (1964)

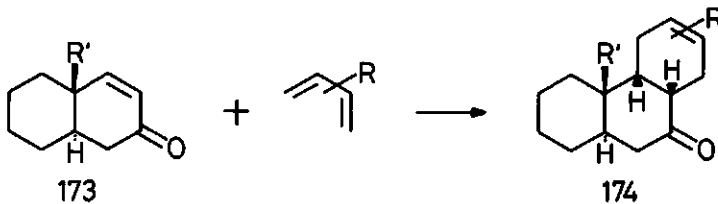
## 5 SYNTHESE VAN EEN MOMILACTONMODEL VIA STEREOSPECIFIEKE DIELS-ALDER REACTIE

### 5.1 INLEIDING

#### 5.1.1 Achtergrond

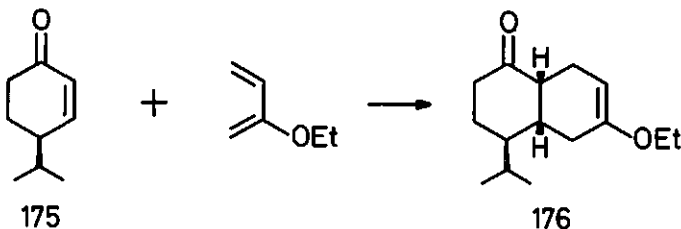
Een synthetische benadering van trans-syn(-cis) hydrofenan-treensystemen zou in principe gevonden kunnen worden in de reactie van een diënofiel als 173 met een geschikt gesubstitueerd diën (schema 5.1). Men mag veronderstellen dat sterische hindering door

Schema 5.1



de angulaire groep R' een selectieve nadering van het diën aan de  $\alpha$ -zijde van het diënofiel zal bevorderen. Het te gebruiken diën dient aanknopingspunten te hebben voor het op de juiste wijze functionaliseren van de C-ring. Daarnaast moet het ook regioselectief reageren. Op grond van deze overwegingen kozen wij voor een

Schema 5.2



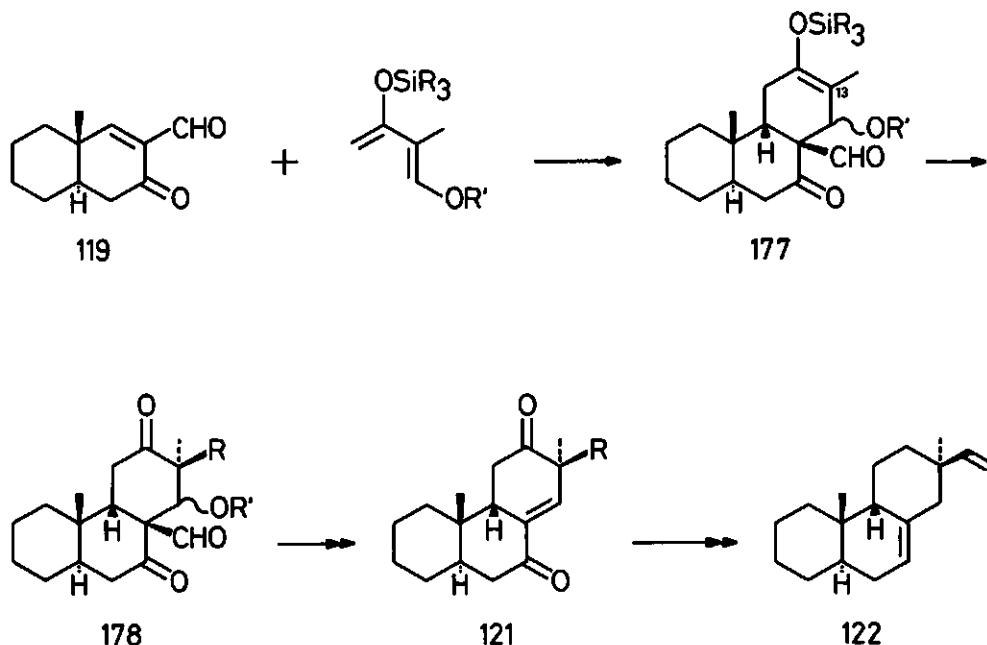
gesubstitueerd 2-silyloxy-1,3-butadiëen. Dergelijke diënen zijn eenvoudig te bereiden en reageren regiospecifiek met cyclohexenonen tot "para"-adducten<sup>1</sup>. Door de groep van Danishefsky<sup>2,3</sup> is een reeks gesubstitueerde 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiënen gesynthetiseerd en de Diels-Alder reacties daarvan met een aantal diënofielen bestudeerd.

Onze verwachting met betrekking tot de stereochemische afloop van de Diels-Alder reactie vond ondersteuning in een publicatie van Soffer et al.<sup>4</sup>, waarin de reactie van enon 175 met 2-ethoxy-1,3-butadiëen wordt beschreven. Hierbij ontstaat regio- en stereospecifiek adduct 176 (schema 5.2). De angulaire waterstofatomen zijn in dit adduct syn respectievelijk cis georiënteerd ten opzichte van de isopropylgroep.

### 5.1.2 Syntheseplan

Het syntheseplan voor dit gedeelte van het onderzoek is weer-gegeven in schema 5.3.

Schema 5.3



Het feit dat Diels-Alder reacties met diënofielen die met twee elektronenzuigende groepen zijn gesubstitueerd sneller verlopen pleit voor 119 of 123 als uitgangsstof. Later bleek dat bij afwezigheid van de extra formylgroep zelfs in het geheel geen Diels-Alder reactie optrad. Na de cycloadditie zou eerst de stereochemie van adduct 177 moeten worden bevestigd. Dit kan gebeuren door correlatie met de tricyclische producten uit de "Meyer-synthese", die in hoofdstuk 4 zijn beschreven. Vervolgens dient een substituent R te worden ingevoerd waaruit in een later stadium een vinylgroep kan worden gesynthetiseerd.

Een groot voordeel van de benadering via een dergelijke Diels-Alder reactie is de directe regiospecifieke vorming van een silylenolether die op C-13 kan worden gealkyleerd. Enige alternatieven hiervoor zijn reeds beschreven in 4.5.4. De stereoselectiviteit van deze reactie wordt waarschijnlijk gunstig beïnvloed door de gebogen vorm van het tricyclisch systeem. Tenslotte zou dan via deformatie, eliminatie, tosylhydrazonreductie (schema 4.3) en afwerking van de R-substituent de gewenste modelverbinding, 122, kunnen worden gesynthetiseerd.

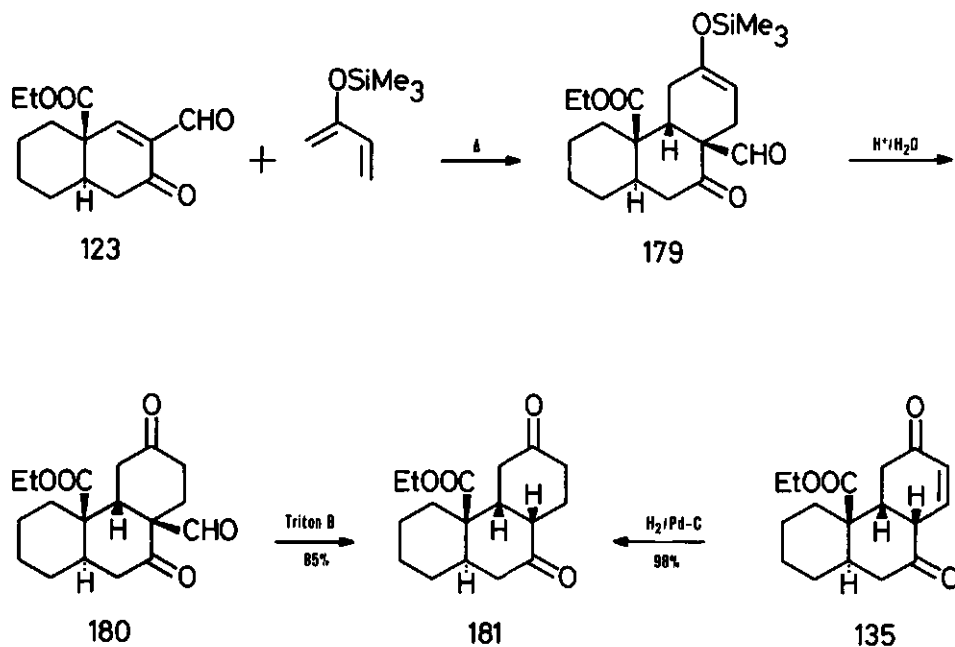
## 5.2 DIELS-ALDER REACTIES MET 2-TRIMETHYLSILYLOXY-1,3-BUTADIËNEN

### 5.2.1 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadiënen

Voor een eerste verkenning werd het eenvoudigste 2-silyloxy-1,3-butadiënen gebruikt. Door reactie van methylvinylketon met chloortrimethylsilaan is 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiënen gemakkelijk te bereiden<sup>1</sup>. Reactie van dit diënen met diënofiel 123 leverde na 17 uur koken in toluëen volledige omzetting in adduct 179 (schema 5.4). Dit product werd direct gehydrolyseerd. Een complicatie bij het volgen van deze reacties met gaschromatografie is, dat zowel 179 als 180 tijdens het verblijf in de kolom thermisch blijken te decarbonyleren, hetgeen tot zeer brede pieken aanleiding geeft. Uit het <sup>1</sup>H-NMR spectrum van 180 bleek, dat we met één isomeer te maken hadden. Hiervan werd vervolgens de stereochemie opgehelderd.

Reactie van 180 met Triton B leverde het gedeformyleerde product 181. Na hydrogenering van het via Meyer's route bereide een-

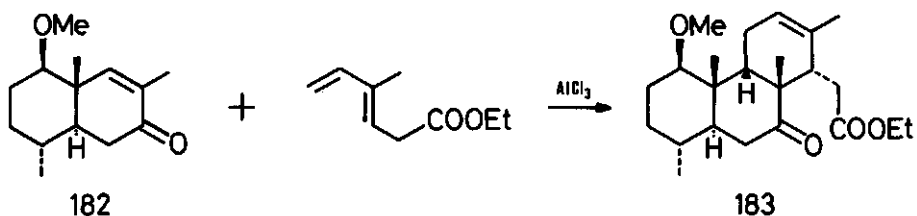
Schema 5.4



dion 135 ontstond een product dat identiek bleek te zijn aan 181. Er wordt in de Diels-Alder reactie dus regio- en stereospecifiek het trans-syn-cis adduct gevormd. Later werd bewezen dat dit ook het geval is wanneer zich op de angulaire positie een methylgroep in plaats van een ethoxycarbonylgroep bevindt.

Niet lang hierna verscheen een publicatie van Grieco et al.<sup>5</sup> waarin een verwante Diels-Alder reactie wordt beschreven met dezelfde stereochemische afloop (schema 5.5). Dit vormde een extra ondersteuning van onze bevindingen.

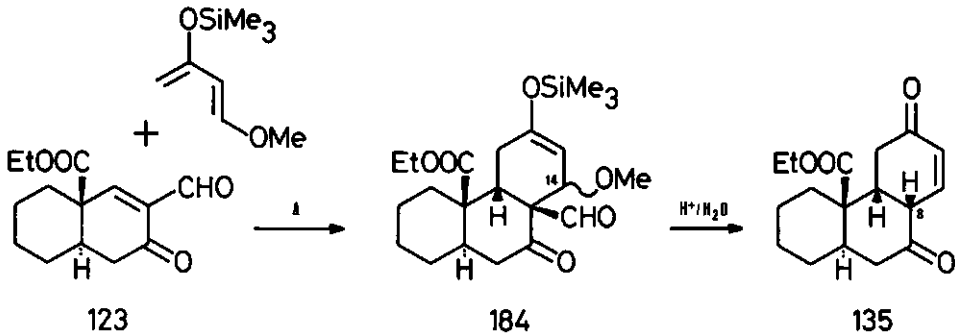
Schema 5.5



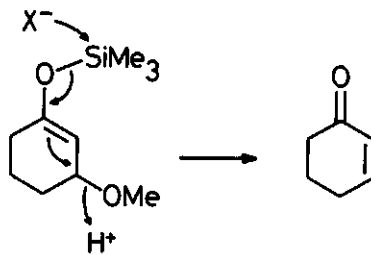
## 5.2.2 1,3-Digesubstitueerde-1,3-butadiënen

Omdat het voor ons syntheseplan wenselijk was om een alkoxy substituent op de C-14 positie aan te brengen werd vervolgens de Diels-Alder reactie beproefd met het zogenaamde Danishefsky-diëen<sup>2</sup>, 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen. Dit diëen kan in één stap worden bereid door trimethylsilyltering van het in de handel verkrijgbare 1-methoxy-1-buten-3-on.

Schema 5.6



Schema 5.7

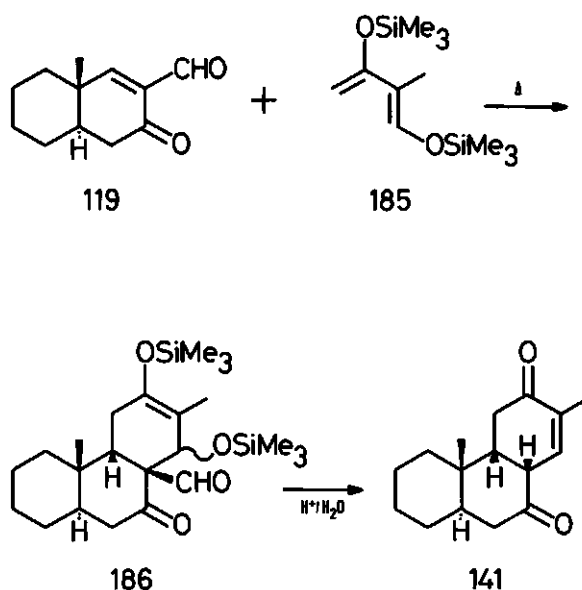


Na 18 uur koken in toluëen was 123 volledig omgezet (schema 5.6). Na hydrolyse van 184 bleek een stof te zijn ontstaan, die identiek was aan het "Meyerproduct" 135. De eliminatie van methanol tijdens de hydrolyse was verwacht. Danishefsky et al.<sup>2</sup> postuleren hiervoor een mechanisme zoals afgebeeld in schema 5.7. Kennelijk is de C-8 positie in het vinyloge 1,3-diketon dermate geactiveerd dat deformylering optreedt tijdens de hydrolyse. Pro-

duct waarin de formylgroep nog aanwezig is werd niet aangetroffen.

Na deze ervaringen werd in eerste instantie verder gewerkt met 2-methyl-1,3-bis-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiën<sup>6,7</sup> (185). Dit wordt bereid uit 2-formyl-butan-3-on<sup>8</sup>. Diën 185 bleek vrij traag met 119 te reageren. Na 48 uur koken in toluen was alles omgezet (schema 5.8). Bij hydrolyse van het adduct trad ook hier direct deformylering op en werd een product verkregen, dat identiek bleek te zijn aan verbinding 141, die eerder via de "Meyersynthese" (hoofdstuk 4) was bereid. Dit bewijst nog eens de stereospecificiteit van de door ons ontwikkelde Diels-Alder benadering van trans-syn-cis-hydrofenantreensystemen.

Schema 5.8



### 5.3 INVOERING VAN EEN TWEEDE SUBSTITUENT OP C-13

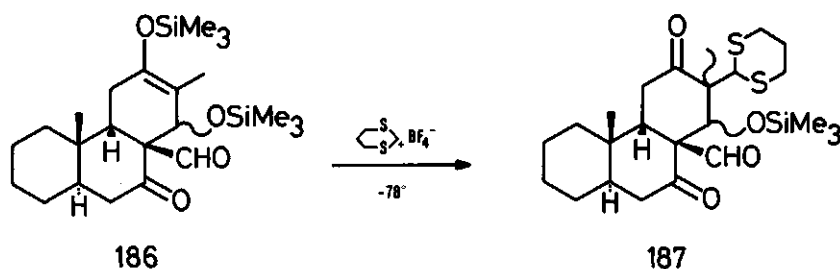
#### 5.3.1 *Synthese via een trimethylsilylenolether*

Zoals reeds vermeld in 4.5.4 kunnen trimethylsilylenolethers (of daarvan afgeleide regioselectieve enolaten) worden gealkyleerd

of geacyleerd met een aantal verschillende reagentia. Hiervoor is een elektrofiel vereist, dat gemakkelijk een kation kan vormen en vaak is een Lewiszuur nodig om dit te bevorderen.

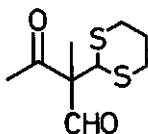
Voor de invoering van een vinylgroep op C-13 lijkt de beste aanpak het aanbrengen van een beschermde aldehydefunctie, die na hydrolyse via een Wittig reactie in een vinylgroep kan worden omgezet. In eerste instantie werd besloten hiervoor het dithieniumtetrafluoroboraat te beproeven. Paterson en Price<sup>9</sup> beschrijven de alkylering van trimethylsilylenolethers met dit reagens, die een goede synthesemethode voor  $\beta$ -oxo-thioacetalen vormt. Het reagens wordt bereid door reactie van trityltetrafluoroboraat met dithiaan<sup>10</sup>.

Schema 5.9

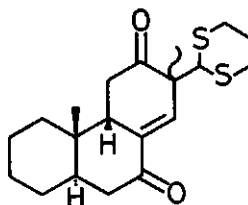


Reactie van 119 met 185 (2 eq., 48 uur koken in toluen) tot 186, in dezelfde kolf gevolgd door reactie met het alkyleringsreagens (schema 5.9) leverde een mengsel op, dat werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie. Er werd slechts één fractie geïsoleerd, die uit twee componenten bleek te bestaan. Deze twee componenten konden met behulp van kristallisatie van elkaar worden gescheiden. De vloeibare component bleek verbinding 188 te zijn, ontstaan door reactie van dithieniumtetrafluoroboraat met de overmaat 185, gevolgd door hydrolyse. De kristallijne component bleek structuur 189 te bezitten. Kennelijk treedt op de silicagelkolom reactie op, waarbij het productenmengsel, waarschijnlijk bestaande uit allerlei tussenproducten tussen 187 en 189, geheel overgaat in 189. Er werd van 189 maar één isomeer gevonden. Het was echter op dit punt niet mogelijk vast te stellen welke.





188



189

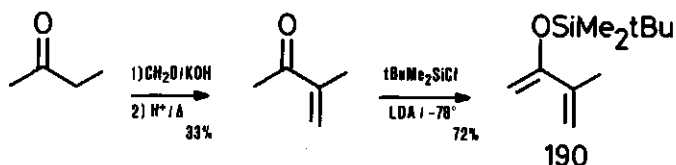
Wanneer slechts één equivalent 185 wordt gebruikt, zou 188 niet meer kunnen worden gevormd, waardoor het scheidingsprobleem van 188 en 189 vervalt. De Diels-Alder reactie verloopt dan echter zeer traag. Na 7 dagen koken in toluen was nog geen volledige omzetting bereikt. Bovendien vormde de hydrolyse van het Diels-Alder adduct een groot probleem. Katalyse van de reactie met droge zinkchloride<sup>11</sup> had als resultaat, dat reeds na 1 uur roeren bij kamertemperatuur volledige omzetting maar ook volledige hydrolyse van de intermediaire silylenolether had plaatsgevonden. In een recente publicatie vermelden Voyle et al.<sup>12</sup> ook de extreme hydrolysegevoeligheid van een zeer verwante trimethylsilylenolether.

Aangezien de synthese van zowel diën 185 als het alkyleringsreagens moeizaam verliepen, beide tamelijk instabiel waren<sup>8,10</sup> en de Diels-Alder reactie vaak al tot hydrolyse leidde vóórdat het reagens werd toegevoegd, besloten wij zowel een ander diën als een ander alkyleringsreagens te beproeven. Het feit dat we 189 hadden kunnen isoleren was een krachtige stimulans om deze benadering verder te exploreren.

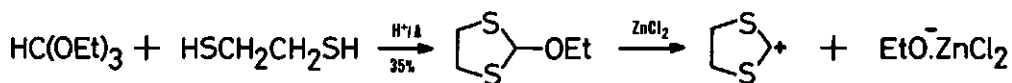
### 5.3.2 Synthese via een *t*-butyldimethylsilylenolether

Omdat *t*-butyldimethylsilylenolethers veel stabielere zijn dan trimethylsilylenolethers<sup>13</sup> werd besloten om voor verdere studies een diën te gebruiken met een *t*-butyldimethylsilyloxysubstituent. Daar inmiddels vast was komen te staan (zie 4.5.2) dat eliminatie van een hydroxygroep op C-7 tot de gewenste  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding leidt, was de vermeende noodzaak tot aanwezigheid van een tweede alkoxy substituent in het diën vervallen. Daarom werd ver-

Schema 5.10



Schema 5.11

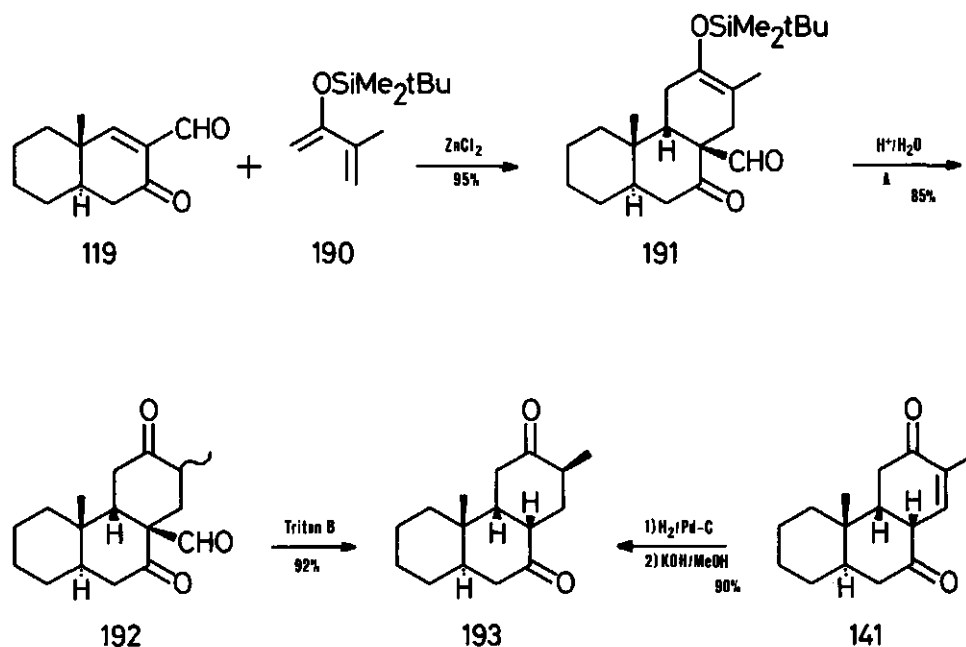


der gewerkt met diëen 190. Dit diëen is reeds beschreven door Ireland en Thompson<sup>14</sup>. Het wordt bereid uit 2-methyl-1-buten-3-on<sup>15</sup> in een zeer schoon verlopende reactie (schema 5.10). Als alkyleeringsmiddel kozen wij 2-ethoxy-1,3-dithiolaan/zinkchloride<sup>16,17</sup>. 2-Ethoxy-1,3-dithiolaan kan in 35% opbrengst worden bereid uit triëthylorthoformiaat en ethaandithiol (schema 5.11). Voor alkylering van onder andere silylenolethers met dit reagens postulieren Tanimoto et al.<sup>18</sup> dat het zinkchloride hieruit het dithiolenyl kation vrijmaakt.

Reactie van oxo-aldehyde 119 met 1 equivalent diëen 190 verliep onder invloed van zinkchloride bij kamertemperatuur volledig in 4 uur. Het adduct 191 kon nu zelfs met behulp van kolomchromatografie worden gezuiverd en was een stabiele kristallijne stof. Hydrolyse door verwarmen met verdund zuur leverde verbinding 192 als een 1:1 C-13 epimeren-mengsel. Reactie van 192 met Triton B leidde via deformylering en equilibratie van de methylgroep tot verbinding 193. Deze stof is identiek aan het product dat door hydrogenatie en equilibratie werd bereid uit het in hoofdstuk 4 beschreven "Meyerproduct" 141 (schema 5.12). Ook deze Diels-Alder reactie verloopt dus stereospecifiek.

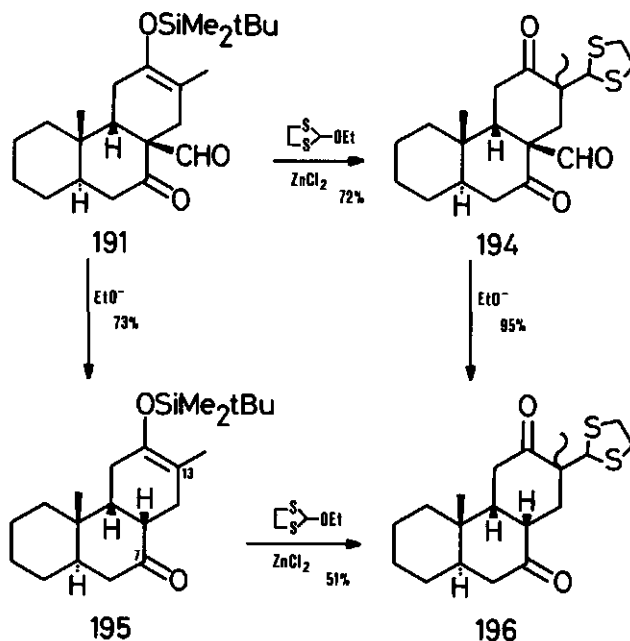
Aangezien tijdens de Diels-Alder reactie reeds zinkchloride in het reactiemengsel aanwezig is, kan in principe na afloop daarvan

Schema 5.12



direct het alkyleringsmiddel worden toegevoegd. Dit leverde na 48 uur roeren volledige omzetting in een product dat bleek te bestaan uit 2 epimeren 194 in een verhouding van ongeveer 2:1 ( $^1H$ -NMR) (schema 5.13). Kennelijk verloopt deze reactie niet stereospecifiek. Omdat de vrees bestond dat de formylgroep op C-8 aan de  $\beta$ -zijde de stereoselectiviteit nadelig beïnvloedt werd deze verwijderd. De deformylering verliep met Triton B volledig in 1,5 uur in kokende methanol en met natriummethanolaat bij kamertemperatuur zelfs in 5 minuten. Alkylering van 195 leverde (48 uur,  $20^\circ C$ ) wederom een 2:1 epimerenmengsel. Na deformylering van 194 konden beide mengsels direct met behulp van  $^1H$ -NMR spectroscopie worden vergeleken. Toen bleek dat bij synthese van 196 uit 195 de verhouding der resulterende epimeren andersom is dan bij synthese van 196 uit 191 via 194. Waarschijnlijk wordt bij de alkylering van 195 in overmaat de  $\beta$ -1,3-dithiolan-2-yl isomeer gevormd. Beide reacties waren wel goed reproduceerbaar en hiermee waren de hydrolysemoeilijkheden (zie 5.3.1) dus overwonnen.

Schema 5.13

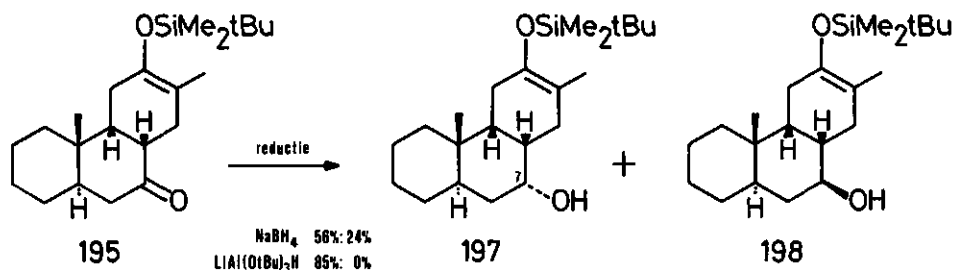


#### 5.4 VERDERE STRATEGIE

Gezien de resultaten in 5.3.2 was het noodzakelijk om de onderzijde van het molecuul beter af te scherm, zodat alkylering van het molecuul specifiek aan de bovenzijde zou kunnen plaatsvinden. Daartoe probeerden wij eerst het ethyleenglycol acetaal van verbinding 195 te bereiden. Dit zou een zeer effectieve afscherming van de onderzijde van de C-13 positie tot gevolg hebben (vgl. fig. 4.1). Echter, reactie met methylethyldioxolaan onder invloed van pyridinium-p-tolueensulfonaat<sup>19</sup> (een voor zuergevoelige verbindingen geschikte katalysator) leidde slechts langzaam tot omzetting, waarbij de silylenolether toch gedeeltelijk hydrolyseerde.

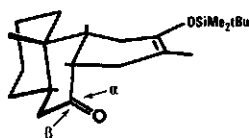
Daarop werd besloten de C-7 oxogroep te reduceren tot een alcoholfunctie. Reductie met natriumboorhydride leverde een mengsel van 197 en 198 in een verhouding van ongeveer 2:1. Werd als reduc-

Schema 5.14



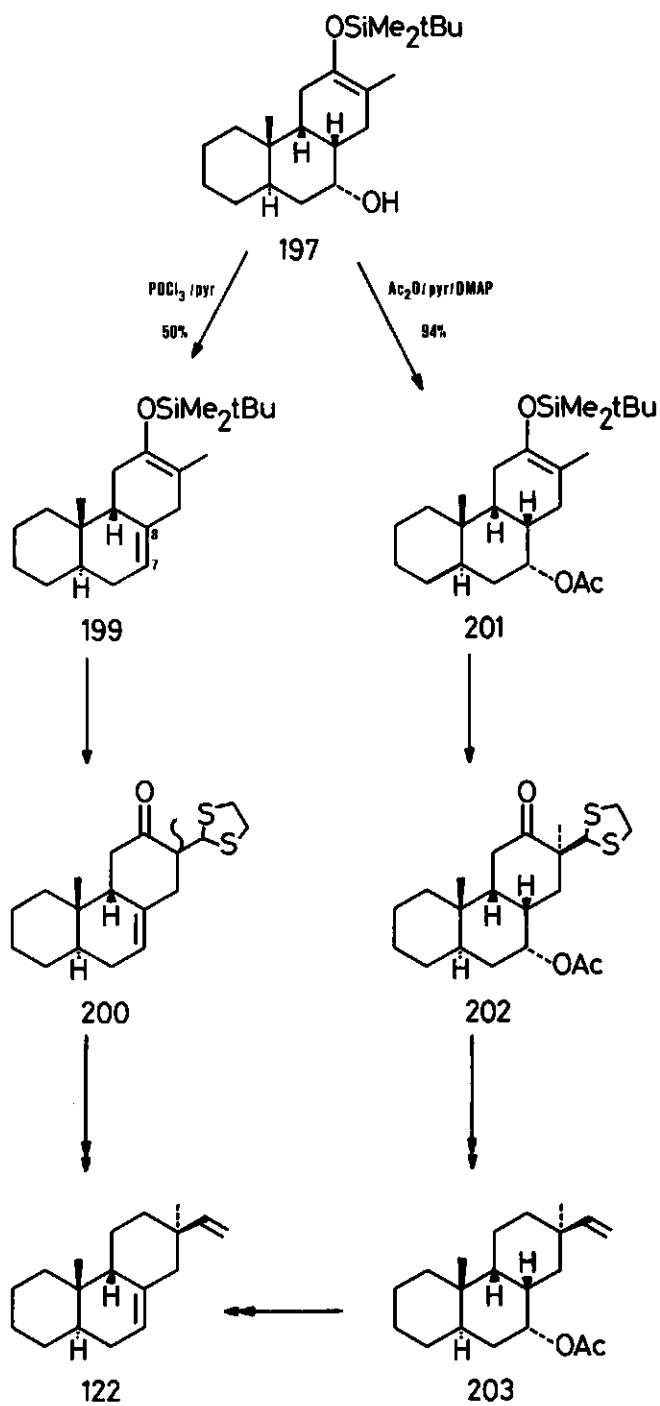
tiemiddel lithium-tri-*t*-butoxy-aluminiumhydride gebruikt, dan was 197 het enige product (schema 5.14). Een gehinderd hydridereagens valt bij voorkeur vanuit de equatoriale (hier  $\beta$ ) richting aan, zodat de axiale ( $\alpha$ ) alcohol wordt gevormd. Dit gedrag wordt versterkt door het feit dat de bovenzijde van C-7 toegankelijker is dan de onderzijde (zie fig.5.1). Met het oog op het aanbrengen van de dubbele binding is het noodzakelijk dat de hydroxygroep  $\alpha$ -axiaal staat (zie ook 4.5.2). Op dit punt besloten wij langs twee wegen de synthese van 122 te exploreren (schema 5.15).

Figuur 5.1

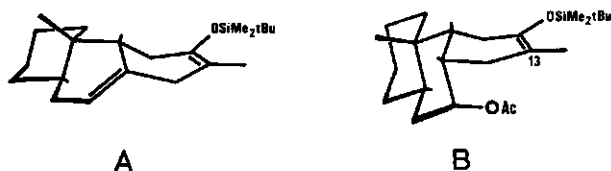


Om de reacties te verkennen en de (vooral chromatografische) eigenschappen van de producten te leren kennen, werd in de eerste plaats aan de synthese via 199 begonnen. Dit werd bereid door eliminatie van water uit 197 onder invloed van fosforoxytrichloride/pyridine. Bij de alkylering hiervan verwachtten wij twee epimere producten 200, gezien het feit dat er op sterische gronden weinig voorkeur voor  $\alpha$ - dan wel  $\beta$ -aanval zal bestaan (figuur 5.2.A). Verbinding 199 bezit echter wel reeds de  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding,

Schema 5.15



Figuur 5.2



zodat de gehele syntheseroute korter is. Waarschijnlijk is op enig punt in deze route wel een epimerenscheiding mogelijk.

Acetaat 201 kon worden bereid uit 197 door reactie met azijnzuuranhydride in pyridine onder invloed van dimethylaminopyridine (DMAP). Zonder deze katalysator trad geen reactie op, waarschijnlijk als gevolg van sterische hindering van de hydroxygroep door de C-ring. Tosylering verliep in het geheel niet. Bij alkylering van 201 verwachtten wij een stereoselectieve alkylering van de  $\beta$ -zijde door de afscherming van de  $\alpha$ -zijde van C-13 door de acetaatgroep (figuur 5.2.B). Deze route vereist wel meer synthestappen dan die, uitgaande van 199.

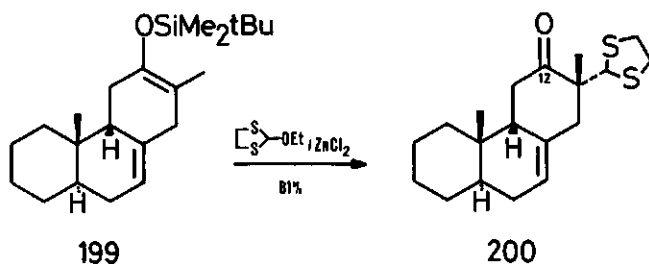
In de navolgende paragrafen zal eerst de linker- en daarna de rechter route uit schema 5.15 worden besproken.

## 5.5 SYNTHESE VIA HET $\Delta^{7,8}$ -INTERMEDIAR

### 5.5.1 Invoering van de C-13 vinylgroep

Verbinding 199 reageerde snel met het alkyleringsreagens (4 uur; vgl. 48 uur voor 191 en 195, schema 5.16). Onverwacht was echter het feit dat slechts één isomeer werd gevormd. Het was niet mogelijk met behulp van de gebruikelijke technieken de stereochemie van product 200 op te helderen, maar wij verwachtten dit in een later stadium te kunnen doen (zie ook 6.3). Paterson en Price<sup>9</sup> vermelden een voorkeur voor axiale aanval van dithieniumtetrafluoroboraat. Indien deze voorkeur hier ook van toepassing is, zou de  $\alpha$ -dithiolanyl verbinding zijn ontstaan. In verbinding 200 moet nu nog de C-12 positie worden gedeoxygeneerd en de dithiolanylgroep via hydrolyse en Wittig reactie in een vinylgroep worden omgezet.

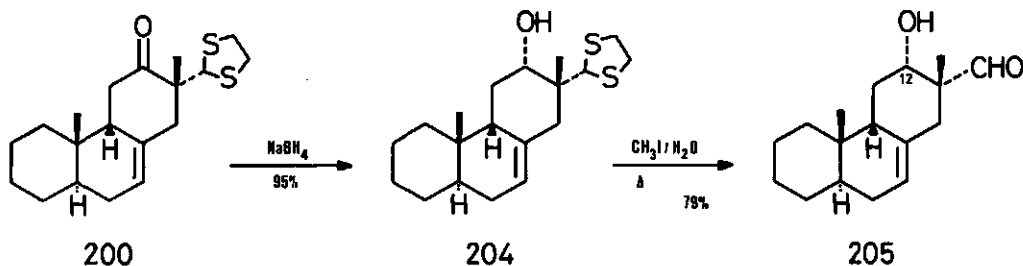
Schema 5.16



Wolff-Kishner reductie van een verbinding met een thioacetaalgroep leidt waarschijnlijk tevens tot ontzwaveling<sup>20</sup> (zie ook 5.6.2). Daarom werd een andere aanpak gekozen.

Hydrolyse van de thioacetaalfunctie in 200 zou een  $\beta$ -oxo-aldehyde opleveren en de vrees bestond, dat deze verbinding onder de basische omstandigheden van de Wittig reactie zou deformyleren (zie ook 5.6.2). Daarom besloten wij de oxo-groep tot een alcohol te reduceren. Er bestaan verschillende methoden om de resulterende alcohol daarna te deoxygeneren (zie 5.5.2). Reductie van 200 met natriumboorhydride leverde voor zover was na te gaan één isomeer 204 met een equatoriale hydroxygroep (<sup>1</sup>H-NMR) (schema 5.17). Verbinding 204 kon in goede opbrengst worden gehydrolyseerd door verwarming met methyljodide in waterige acetone<sup>21</sup>.

Schema 5.17

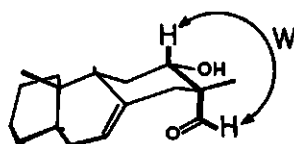


Het <sup>1</sup>H-NMR signaal van het aldehyde proton in 205 is een doublet ( $J=2,7\text{Hz}$ ), dat door instralen op het C-12 proton in een singulet verandert. Een dergelijke grote <sup>4</sup>J-koppeling over drie verzadigde



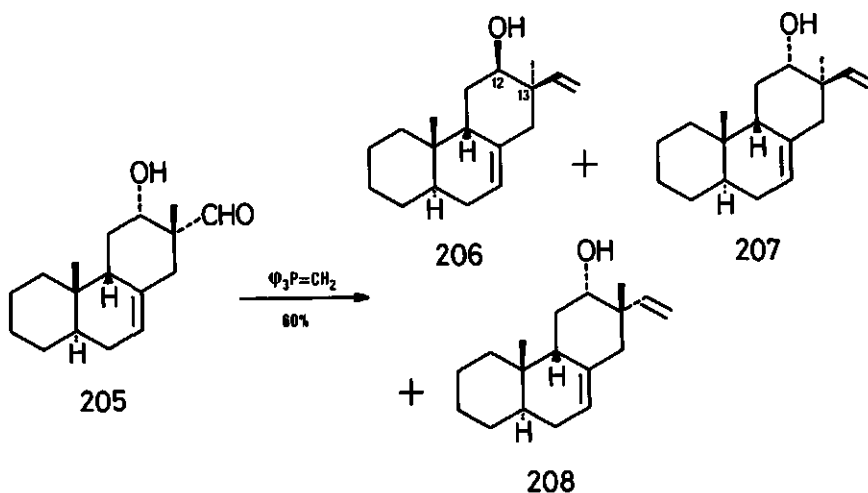
koolstofatomen wijst op een zigzag ("W") conformatie in één vlak van het koppelende systeem<sup>22</sup>. Beschouwing van Dreiding-modellen leerde dat een W-conformatie alléén kan optreden, wanneer de C-ring zich in de stoelvorm bevindt en zowel de hydroxy- als de formylgroep  $\alpha$ -standig zijn (fig.5.3). Dit laatste stemt overeen met ons vermoeden ten aanzien van de stereochemie van de alkylering op C-13.

Figuur 5.3

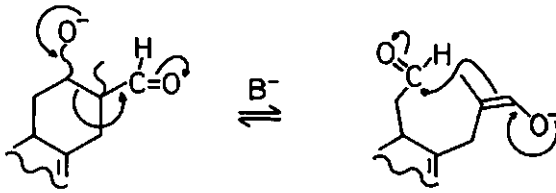


De Wittig reactie van 205 bleek snel te verlopen maar leverde tot onze verwondering drie isomere producten (schema 5.18). Eén hiervan (206) kon van de beide andere worden gescheiden met behulp van kolomchromatografie. Dat de andere kolomfractie uit twee componenten bestond (207+208) werd pas duidelijk uit het  $^1\text{H-NMR}$  spectrum van deze fractie. Met behulp van  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopie werd de stereochemie rond C-12 opgehelderd terwijl de stereochemie

Schema 5.18

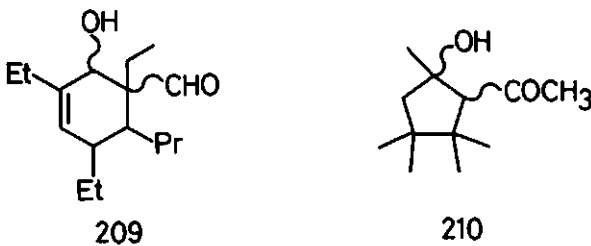


Schema 5.19



op C-13 uit de  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra werd afgeleid (zie 6.2). De drie Wittig-producten ontstonden in een verhouding van 206:207:208 = 2:4:1.

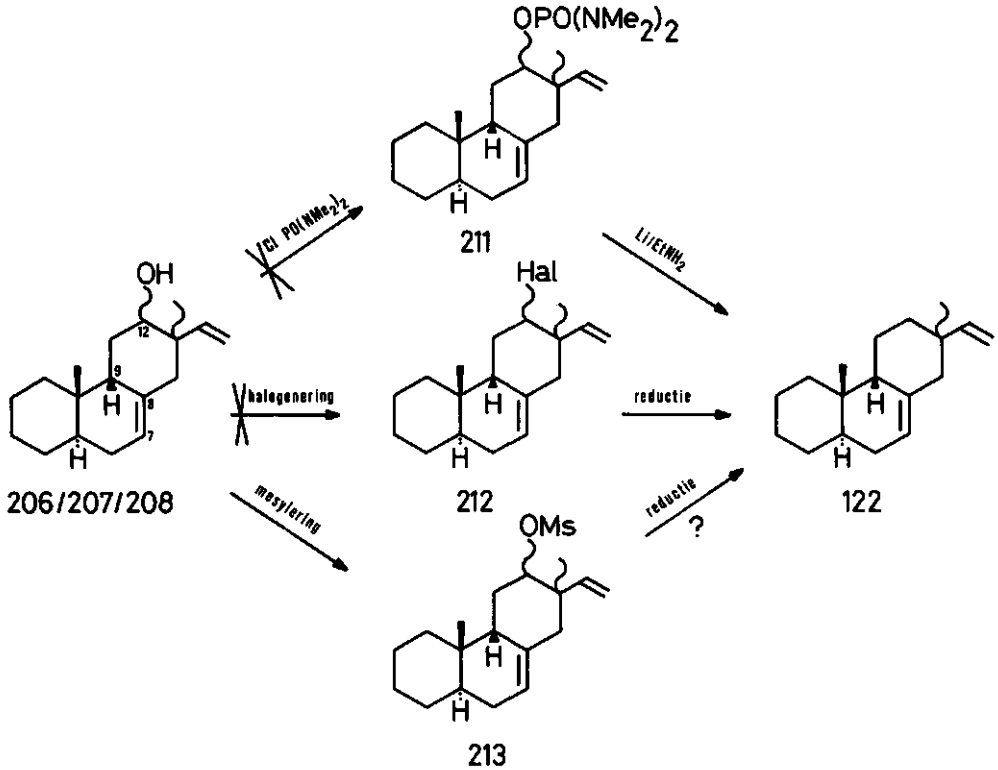
Een verklaring voor deze ongewoon verlopende Wittig reactie zou gevonden kunnen worden in het optreden van een (retro-)aldol evenwicht onder de basische reactieomstandigheden<sup>23</sup>, resulterend in de drie aangegeven producten (schema 5.19). Bij sommige aldolcondensaties is bekend, dat bij milde omstandigheden meerdere stereoisomeren worden gevormd en bij rigoreuzere alleen de stabielste. Dit is onder andere beschreven voor 209 en 210<sup>24</sup>. In ons geval werd het meest stabiele product, 207, in overmaat gevormd, terwijl het minst stabiele product ( $\beta$ -OH en  $\alpha$ -vinyl, beide axiaal) niet werd aangetroffen. Product 208 kan overigens ook gevormd zijn via een directe Wittig reactie van aldehyde 205.



### 5.5.2 Deoxygenatie van de alcoholfunctie

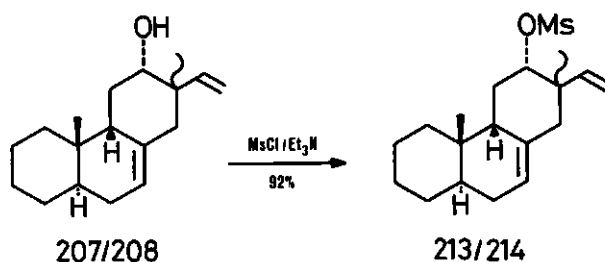
De laatste stap in de synthese van modelverbinding 122 was nu het verwijderen van de hydroxygroep op C-12. Hiervoor staat een aantal methoden ter beschikking (zie schema 5.20). Een beperkende factor is gelegen in het feit, dat de vinylgroep niet mag worden

Schema 5.20



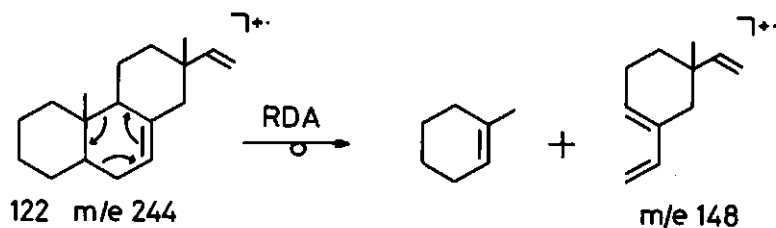
gereduceerd en dat zure omstandigheden mogelijk isomerisatie van de  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding naar de  $\Delta^{8,9}$  positie veroorzaken (zie ook 1.2.1 en 3.4.1). Hierdoor valt een aantal mogelijkheden af. Omdat van het mengsel van 207 en 208 het meeste stof voorhanden was, werd daarmee een aantal verkennende proeven gedaan. Reacties van 207 + 208 met N,N,N',N'-tetramethylfosforodiamidaat<sup>25</sup>, tetra/trifenylofosfine<sup>26</sup>, N-broomsuccinimide/trifenylofosfine<sup>27</sup> en natriumjodide/chloortrimethylsilaan<sup>28</sup> verliepen alle slecht. Er onstonden steeds meerdere producten, naast nog zeer veel uitgangsstof. Tosylering bleek ook onmogelijk maar de mesylering<sup>29</sup> verliep vlot. In 15' bij 0°C was het mengsel van 207 + 208 geheel omgezet in 213 + 214 (schema 5.21). Voor de reductie van mesylaten staan verschillende methoden ter beschikking. Bij een aantal vormt eliminatie een meer of minder storende nevenreactie. Bovendien moeten ook

Schema 5.21



hierbij zure of hydrogenerende omstandigheden worden vermeden. Bij reactie van het mesylaat met lithiaaluminiumhydride<sup>30</sup> ontstonden uitsluitend de alcoholen 207 en 208. Reactie met natriumboorhydride/hexamethylfosfortriamide<sup>31</sup> resulteerde in eliminatie, terwijl het mesylaat niet bleek te reageren met het complex koperjodide/lithiumtrimethoxyaluminiumhydride<sup>32</sup>. Reactie met zink/natriumjodide<sup>33,34</sup> tenslotte leverde een mengsel van eliminatieproduct en reductieproduct. De reactie bleek slecht reproduceerbaar. GCMS-analyse van het mengsel toonde aan dat het reductieproduct weliswaar het juiste molecuulgewicht had ( $m/e=244$ ), maar dat de dubbele binding zich niet op de  $\Delta^{7,8}$ -positie kan bevinden, gezien het ontbreken van de retro-Diels-Alder fragmentatie, die tot  $m/e=148$  aanleiding geeft en die zeer karakteristiek is<sup>35</sup> (zie schema 5.22). Daarnaast is de waargenomen sterke buteenafplitsing uit het moleculair ion ook niet in overeenstemming met de structuur van 122.

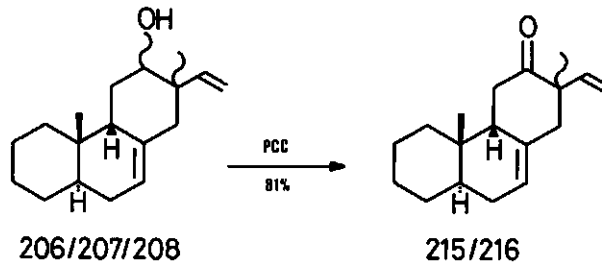
Schema 5.22



## 5.5.3 Synthese van de modelstof

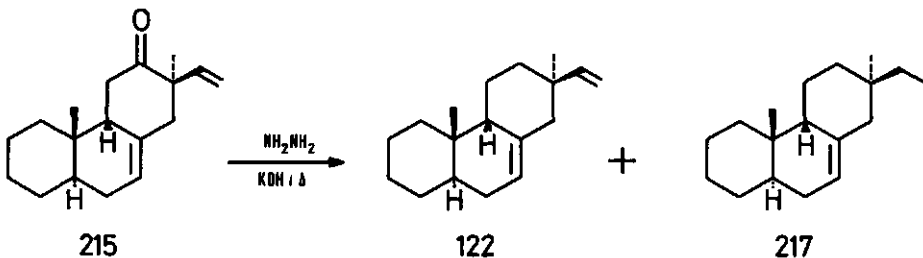
Omdat, zoals hiervoor is beschreven, de hydroxygroep op C-12 moeilijk te verwijderen bleek, werd besloten deze weer te oxideren tot een oxogroep en die te deoxygeneren. Een aantrekkelijk niet-zuur oxidatiemiddel is pyridiniumchlorochromaat (PCC)<sup>36</sup> op aluminiumoxide, gebufferd met natriumacetaat. Reactie van zowel alcohol 206 als het mengsel 207 + 208 leverde in een zeer schoon verlopen de reactie in hoge opbrengst het gewenste keton (schema 5.23).

Schema 5.23



Hierbij ontstond, zoals verwacht, hetzelfde  $\beta$ -vinylproduct, 215, uit 206 en uit 207. Wolff-Kishner reductie van 215 en 215 + 216 leverde tenslotte de gewenste modelverbinding 122 (schema 5.24). In het monster, afkomstig uit 215 + 216 wordt uiteraard ook een kleine hoeveelheid C-13 epimeer gevormd. Als nevenreactie trad reductie op van de vinylgroep, maar beide producten konden goed van elkaar worden gescheiden. Bovendien kon deze nevenreactie in

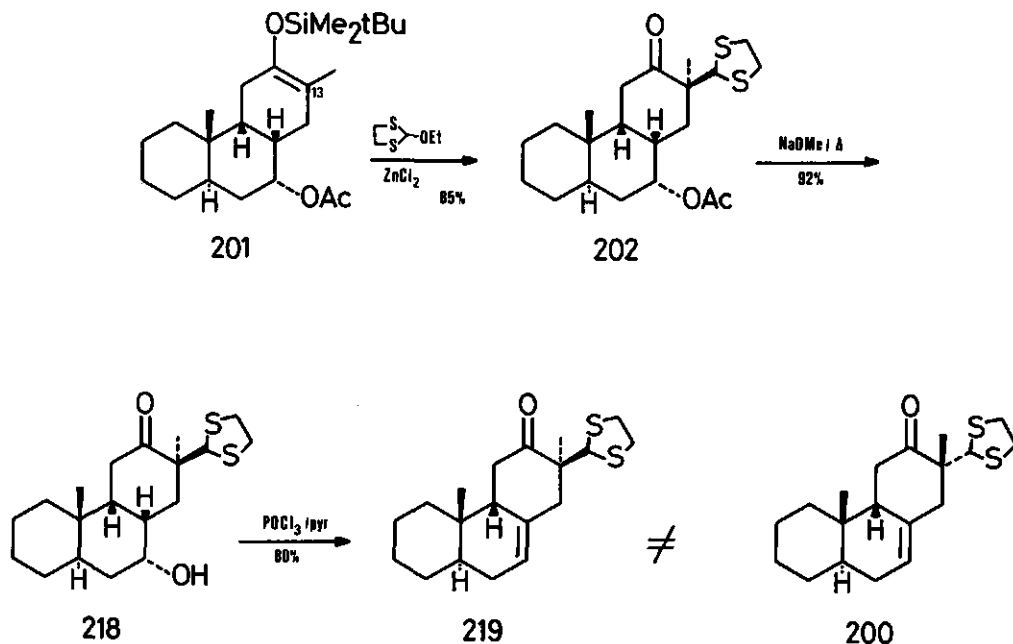
Schema 5.24



belangrijke mate worden onderdrukt door de overmaat hydrazine af te destilleren vóór het verhitten met base.

Met behulp van  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopie werd bewezen dat de stereochemie op C-13 in verbinding 122 is zoals afgebeeld, dus met een  $\beta$ -vinylgroep (zie 6.2). Uit de  $^{13}\text{C}$ - en  $^1\text{H}$ -NMR spektra blijkt dat in dit product de  $\Delta^{7,8}$  dubbele binding nog aanwezig is, hetgeen bevestigd wordt door de retro-Diels-Alder fragmentatie ( $m/e=148$ ) in het massaspectrum. Dankzij het (retro-)aldol evenwicht tijdens de Wittig reactie werd de synthese omgebogen in de richting van de gewenste  $\beta$ -vinyl isomeer, terwijl uitgegaan werd van een product dat stereospecifiek aan de  $\alpha$ -zijde was gealkyleerd. Een beter uitgangspunt is vanzelfsprekend een product dat stereospecifiek aan de  $\beta$ -zijde is gealkyleerd. Deze benadering is beschreven in de volgende paragraaf.

Schema 5.25

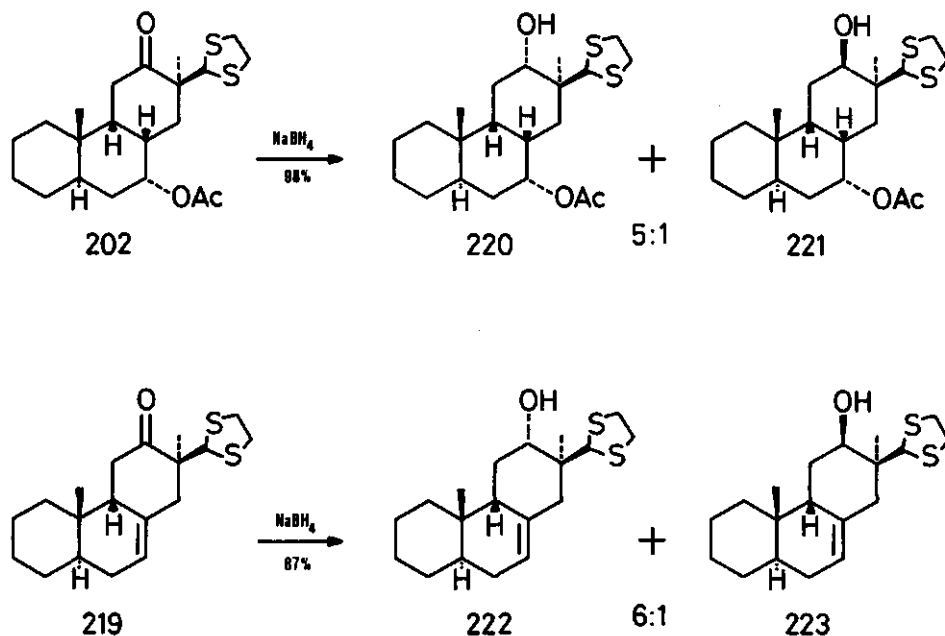


## 5.6 SYNTHESE VIA HET C-7 ACETAAT INTERMEDIAIR

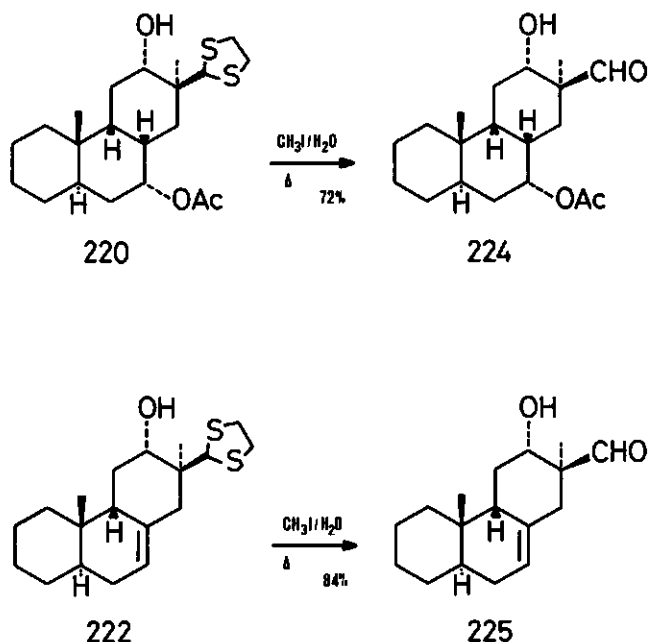
## 5.6.1 Invoering van de C-13 substituent

Zoals reeds in 5.4 vermeld, werd verwacht dat alkylering van verbinding 201 stereoselectief van de  $\beta$ -zijde zal verlopen, omdat de  $\alpha$ -zijde van C-13 wordt afgeschermd door de acetaatgroep. Verbinding 201 reageerde in goede opbrengst met 2-ethoxy-1,3-dithio-*l*aan tot 202 en er werd slechts één isomeer gevormd (schema 5.25). Op stereochemische gronden werd aangenomen dat dit de  $\beta$ -dithio-*l*aan isomeer was. Het was niet mogelijk met de gebruikelijke technieken hierover een uitspraak te doen. Verbinding 202 kon echter wel gecorreleerd worden met de eerder verkregen verbinding 200 door hydrolyse van het acetaat gevolgd door eliminatie van water (schema 5.25). Het op deze wijze verkregen product 219 was niet identiek aan verbinding 200, maar de verschillende spektra vertoonden wel een zeer grote gelijkenis. Om onze voorlopige conclu-

Schema 5.26



Schema 5.27



sies met betrekking tot de stereochemie van de alkyleringsreactie te bevestigen werd van zowel 200 als 219 een structuuranalyse uitgevoerd met behulp van röntgendiffractie (zie 6.3).

#### 5.6.2 Hydrolyse van de thioacetaalfunctie

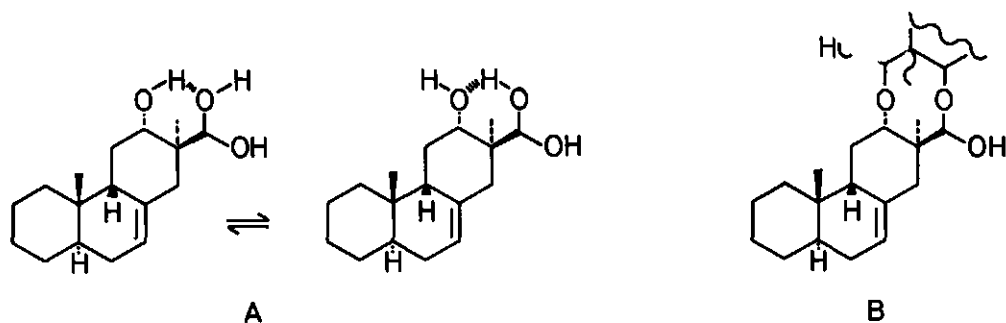
Wolff-Kishner reductie van 202 leverde slechts onidentificeerbaar product op en hydrolyse van de thioacetaalfunctie in verbinding 219 leidde zoals verwacht tevens tot deformylering, waardoor verbinding 149 ontstond (zie 4.5.2). Daarom werd zowel 219 als 202 gereduceerd met natriumboorhydride. Dit leidde in beide gevallen tot twee isomere alcoholen, waarbij de  $\alpha$ -equatoriale alcohol in overmaat werd gevormd (schema 5.26). Na scheiding van de isomeren werd de hoofdcomponent vervolgens gehydrolyseerd door verwarming met methyljodide in waterige aceton<sup>21</sup>. Dit leverde de aldehyden 224 en 225 (schema 5.27).

De identificatie van 225 vormde een onverwacht probleem. Hoewel het massaspectrum in overeenstemming leek te zijn met de verwachte



structuur ( $M^+ m/e=262$ ), ontbrak in het infraroodspectrum een carbonylvibratie en in het  $^1H$ -NMR spectrum een aldehyde-proton resonantie. Dit zou kunnen worden verklaard door aan te nemen dat een hydraat is gevormd (figuur 5.4.A) of dat de stof als dimeer voorkomt, doordat twee intermoleculaire halfacetaalbindingen zijn ontstaan (figuur 5.4.B). Het antwoord op deze vraag kon worden verkregen met behulp van veld-desorptie massaspektrometrie. Bij lage temperatuur werd een moleculair ion  $m/e=524$  waargenomen. Er is dus sprake van een dimeer. Bij verhoging van de temperatuur werd ook de monomeer waargenomen, terwijl de intensiteit van de dimeerpiek bij stijgende temperatuur afnam. Later bleek dat bij bewaren in de koelkast ook verbinding 224 een dimeer vormt. Deze verschijnselen werden bij  $\alpha$ -aldehyde 205 niet waargenomen. Wanneer men Dreiding modellen van de dimeren van 205 en 225 bekijkt, blijkt dat dimeervorming van 205 door ongunstiger sterische interacties minder waarschijnlijk is.

Figuur 5.4

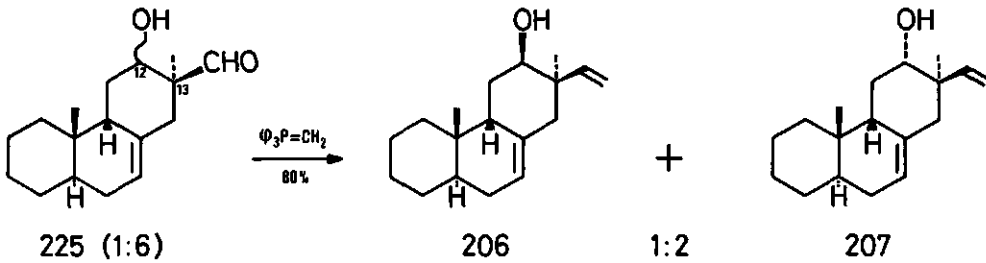


### 5.6.3 Stereospecifieke synthese van het momilactonmodel

Een Wittig reactie van 224 resulteerde tevens in hydrolyse van de C-7 acetaatgroep. Er zijn dan twee hydroxygroepen in het molecuul aanwezig, die op een verschillende manier zouden moeten worden afgewerkt, hetgeen selectiviteitsproblemen zou kunnen opleveren. Daarom werd besloten alleen met 225 verder te werken.

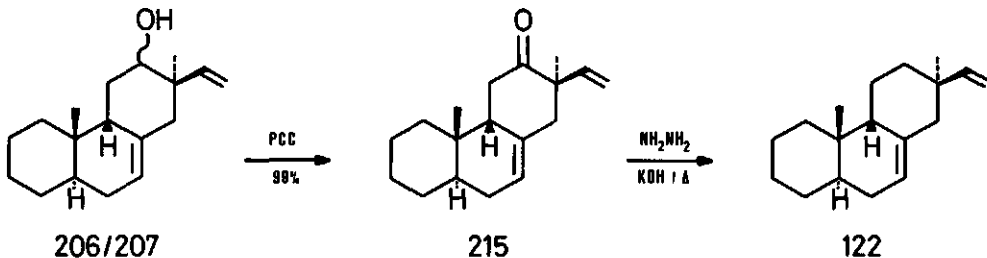
Verbinding 225 (als dimeer) reageerde snel in de Wittig reactie en er ontstonden twee producten (verhouding 1:2) waaraan de struc-

Schema 5.28



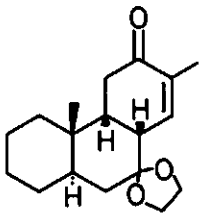
turen 206 en 207 konden worden toegekend (schema 5.28). Er werd uitgegaan van een C-12-epimerenmengsel met een verhouding  $\beta$ -OH :  $\alpha$ -OH = 1:6. Tijdens de Wittig reactie moet dus ook hier een epimerisatie, waarschijnlijk via een (retro-) aldol reactie, zijn opgetreden. In tegenstelling tot de in schema 5.18 weergegeven Wittig reactie op het C-13 stereoisomere aldehyde 205 werd hier geen  $\alpha$ -vinylproduct 208 gevonden, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat product 208 het resultaat is van een Wittig reactie van 205 vóór retro-aldol ringopening. Zowel bij reactie uitgaande van aldehyde 205 als uitgaande van 225 was de productverhouding van 206 en 207 ongeveer gelijk.

Schema 5.29

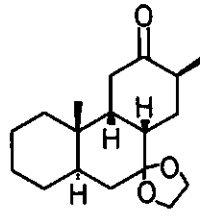


Oxidatie van het Wittig productenmengsel met PCC leverde ten slotte in hoge opbrengst uitsluitend keton 215 (schema 5.29). De synthese van modelstof 122 uit keton 215 werd reeds in 5.5.3 behandeld. Langs de in deze paragraaf besproken weg is dus een geheel stereospecifieke synthese bereikt van momilactonmodel 122.

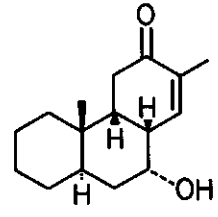
Figuur 5.5



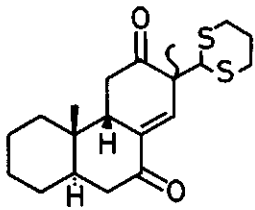
143



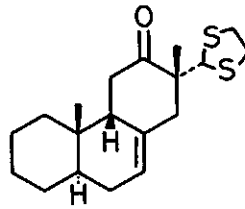
145



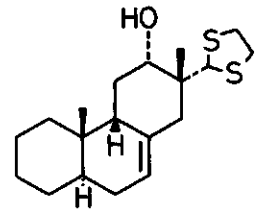
146



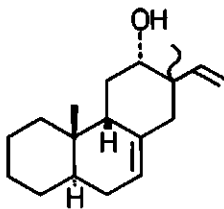
189



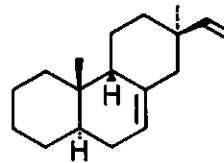
200



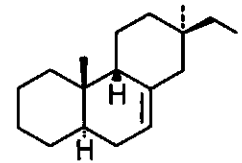
204



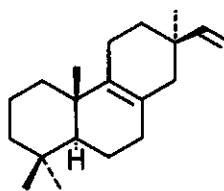
207/208



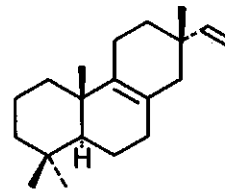
122



217



89



90

Daarmee werd het onderzoek, dat het onderwerp vormt van dit proefschrift, afgesloten.

### 5.7 FUNGITOXICITEITSTEST

In verband met structuur-werking-relaties was het interessant na te gaan of onze modelstof, 122, schimmeldodende werking vertoonde. Daarom werd deze, samen met een aantal synthese-intermediären (zie fig.5.5) onderworpen aan een bioassay<sup>37</sup> met *Cladosporium cucumerinum*\*. Hierbij bleek dat geen van de geteste stoffen enige fungitoxische activiteit vertoonde. Over de oorzaak hiervan kan zonder uitgebreider onderzoek helaas geen uitspraak worden gedaan.

### 5.8 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

Voor algemene experimentele gegevens wordt verwezen naar het begin van het experimentele gedeelte van hoofdstuk 3.

#### 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.1. Onder stikstof werd 65 g (89 ml, 0,64 mol) triëthylamine gemengd met 200 ml dimethylformamide en het mengsel werd op 85°C verhit. Uit twee druppeltrechters werd onder roeren in 30 min. toegevoegd 40 g (0,57 mol, 46 ml) methylvinylketon in 25 ml DMF en 69,5 g (0,64 mol, 81 ml) chloortrimethylsilaan in 25 ml DMF. Dit mengsel werd gedurende 16 uur geroerd op 85°C. Na afkoelen werd het mengsel in een scheidtrechter gefiltreerd waarin zich 300 ml pentaan bevond. Er werd 1 liter 5% natriumbicarbonaatoplossing toegevoegd en de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 2 x 300 ml pentaan. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 200 ml water. Na indampen werd het residu gedestilleerd en het diëen werd verkregen als een kleurloze olie (28 g, 35%).

2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen : b.p. 104-105°C;  $n_D^{20}$  1,4258; IR (CCl<sub>4</sub>) 3120 (w), 3110 (w), 2990 (w), 2970 (m), 2910 (w), 1830 (w), 1620 (m), 1570 (s), 1395 (w), 1360 (m), 1285 (s), 1240 (s), 1045 (s), 995 (s), 970 (m), 905 (s), 865 (s); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,15 (s, 9H), 4,13 (s, 2H), 4,87 (dm, J=10,0Hz, 1H), 5,25

\* deze tests werden uitgevoerd door de heer F.W. de Vries op het Laboratorium voor Fytopathologie (LH Wageningen).

(dd,  $J=16,7\text{Hz}$  &  $J=2,7\text{Hz}$ , 1H), 5,98 (dd,  $J=16,7\text{Hz}$  &  $J=10,0\text{Hz}$ , 1H); MS  $m/e$  142 ( $M^+$ , 37), 127 (86), 85 (56), 75 (100), 73 (34).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-10a-formyl-perhydro-3,10-dioxofenantreen-4b-carboxylaar (180)

Een oplossing van 1,0 g (4,0 mmol) 123 en 2,3 g (16,0 mmol) 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiën in 20 ml droge toluen werd onder stikstof gekookt onder terugvloei-coeling gedurende 17 uur. Na afkoelen werd ingedampd en het residu opgelost in een mengsel van tetrahydrofuraan/0,01 N waterige zoutzuur (4:1) en er werd 0,5 uur geroerd. Na afdampen van zoveel mogelijk oplosmiddel werd geëxtraheerd met 5 x 5 ml ether en gewassen met 1 x 5 ml 10% natriumbicarbonaat-oplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampd. Het residu werd onderworpen aan kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleumether 1:1. Als eerste werd geëluëerd verbinding 181 (zie onder, 30 mg, 2%) en daarna verliet 180 de kolom (witte kristallen, 250 mg, 20%). Ontleding op de kolom leidde verder tot een aantal onidentificeerbare fracties.

180 : m.p. 118-122°C, IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1720 (s), 1715 (s), 1710 (s), 1290 (m), 1180 (m), 1140 (m), 1120 (m), 1020 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-3,5 (m, 18H), 4,06 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 9,17 (s, 1H); MS  $m/e$  320 ( $M^+$ , 0,5), 292 (20), 219 (23), 218 (100), 201 (23), 196 (41), 139 (23), 138 (49). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ : C 67,48, H 7,55,  $m/e$  320,1624. Gevonden: C 67,19, H 7,47,  $m/e$  320,1621.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-ethyl-perhydro-3,10-dioxofenantreen-4b-carboxylaar (181)

A. Via deformylering van 180. In 1 ml methanol werd opgelost 20 mg (0,06 mmol) 180. Hieraan werd toegevoegd 25  $\mu\text{l}$  40% Triton B in methanol. Vervolgens werd gekookt onder terugvloei-coeling gedurende 1,5 uur. Er werd aangezuurd met een druppel verdund zoutzuur en er werd 10 ml water toegevoegd. Het mengsel werd geëxtraheerd met 10 x 1 ml ether en de gecombineerde etherextracten werden gedroogd op magnesiumsulfaat. Indampen leverde 181 als een kleurloze visceuse olie (16 mg, 85%).

B. Via hydrogenatie van 135. In 10 ml ethylacetaat werd opgelost 0,58 g (20 mmol) 135. Er werd 150 mg palladium op kool (10%) toegevoegd en onder 1 atm. waterstofdruk geroerd gedurende 0,5 uur. Na affiltreren van de katalysator werd ingedampd. 181 werd verkregen als een kleurloze visceuse olie (0,57 g, 98%).

181 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,2-3,0 (m, 19H), 4,18 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H); MS  $m/e$  292 ( $M^+$ , 16), 219 (42), 218 (88), 201 (20), 196 (100), 168 (40),

161 (23), 155 (23), 154 (23), 139 (44), 138 (44), 95 (21), 81 (30), 67 (21), 55 (40).

#### 1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.2. Onder stikstof werd 1 g (7 mmol) zinkchloride toegevoegd aan 57 g (79 ml, 0,56 mol) triëthylamine. Er werd 1 uur geroerd tot het zout was gesuspenderd. Vervolgens werd toegevoegd een oplossing van 25 g (25 ml, 0,25 mol) 1-methoxy-1-buten-3-on in 75 ml droge benzeen gevolgd door 54,3 g (63 ml, 0,5 mol) chloortrimethylsilaan. Er trad een exotherme reactie op en er ontstond langzaam een roodbruine oplossing. Na 30 min. werd verwarmd tot 40°C en geroerd gedurende 16 uur. Na afkoelen werd het mengsel uitgegoten in 0,5 l ether en gefiltreerd. De ether werd door destillatie verwijderd. Daarna werd gedestilleerd onder verminderde druk en het diëen werd verkregen als een kleurloze olie (18,1 g, 42%).

1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen : b.p. 54-55°C (5 mm Hg); <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,23 (s, 9H), 3,50 (s, 3H), 4,01 (d, J=2Hz, 2H), 5,26 (d, 12,4Hz, 1H), 6,72 (d, J=12,4Hz, 1H).

#### Diels-Alder reactie van 123 met 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen

De reactie werd uitgevoerd als hiervoor is beschreven voor de bereiding van 180. Uitgaande van 1,0 g (4,0 mmol) 123 en 2,8 g (16,0 mmol) 1-methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiëen werd 135 verkregen als witte kristallen na kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleumether 1:2.

Eigenschappen: zie experimenteel gedeelte hoofdstuk 4.

#### 3-Hydroxymethyleenbutan-2-on

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.8. Aan een in een waterbad gekoelde suspensie van 12 g natriumhydride (0,5 mol) in 0,5 l droge toluëen werd toegevoegd 6 ml ethanol. Vervolgens werd onder heftig mechanisch roeren in ± 2 uur toegedruppeld een mengsel van 51,8 g (56,5 ml, 0,7 mol) ethylformiaat en 36 g (44,7 ml, 0,5 mol) butanon. Er werd verder geroerd gedurende 2 uur. Tijdens de gehele reactie werd in totaal nog 1 l toluëen toegevoegd om het mengsel roerbaar te houden. Na een nacht staan werd daarna het beige neerslag afgezogen, het residu gemengd met ether, weer afgezogen en tenslotte gedroogd in een exsiccator. Dit leverde 43,5 g (71%) 3-hydroxymethyleenbutan-2-on als natriumzout (beige poeder). Vlak voor de vervolgreactie werd hieruit de zeer instabiele vrije verbinding vrijgemaakt door oplossen in water, aanzuren, extraheren met ether en na drogen voorzichtig indampen. Dan ontstond een rode olie die direct

verder werd verwerkt.

2-Methyl-1,3-bis-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadiëen (185)

De reactie werd uitgevoerd naar lit.6. Een mengsel van 4,5 g (33 mmol) zinkchloride en 245 g (335 ml, 2,42 mol) droge triëthylamine werd onder stikstof geroerd gedurende 1 uur. Toen was een witte homogene suspensie ontstaan. Hieraan werd vervolgens toegedruppeld uit 89 g (0,73 mol) natriumzout vrijgemaakt formylbutanon in 260 ml droge benzeen. Er ontstond een donkerrode oplossing. Daarna werd langzaam toegedruppeld 237 g (277 ml, 2,18 mol) chloor-trimethylsilaan. Na een nacht roeren op 40°C was een roze-beige suspensie ontstaan die na afkoelen werd ingedampt. Het residu werd gemengd met 0,75 l ether, afgezogen over een glasfilter, ingedampt, gemengd met 400 ml petroleum-ether, afgezogen en ingedampt. Destillatie van het residu onder verminderde druk leverde 185 als een zeer lichtgele olie (25,0 g, 14%).

185 : b.p. 58-60°C (1 mm Hg); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,20 (s, 18H), 1,68 (s, 3H), 4,10 (s, br, 1H), 4,23 (s, br, 1H), 6,77 (s, br, 1H); MS m/e 244 (M<sup>+</sup>, 22), 229 (79), 157 (23), 147 (100), 75 (42), 73 (84).

Diels-Alder reactie van 119 met diëen 185

De reactie werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor de bereiding van 180. Uitgaande van 0,77 g (4,0 mmol) 119 en 4 eq. diëen 185 werd 141 na kolomchromatografie verkregen als witte kristallen (0,47 g, 48%).

Eigenschappen: zie experimenteel gedeelte van hoofdstuk 4.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-2-(1,3-dithian-2-yl)-2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10-dodecahydro-2,4b-dimethylfenantreen (189)

Een oplossing van 0,8 g (4 mmol) 119 en 2,0 g (8 mmol) 185 in 20 ml droge toluëen werd onder stikstof gedurende 48 uur gekookt onder terugvloei-koeling. Na afkoelen werd 10 ml droge dichloormethaan toegevoegd en gekoeld tot -78°C. Vervolgens werd een oplossing van 1,65 g (8 mmol) dithieniumtetrafluoroboraat in 12 ml droge nitromethaan toegedruppeld onder roeren. Er werd nog 30 min. verder geroerd op -78°C en opgewarmd tot kamertemperatuur. Na toevoegen van 20 ml water werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 2 x 10 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 2 x 10 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:3. Door herkristallisatie werd 189 van 188 gescheiden. Verbinding 189 werd geïsoleerd als witte kristallen (300 mg, 20%).

189 : m.p. 226-229°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1720 (s), 1675 (s), 1630 (m), 1360 (m), 1250 (s), 1030 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,3-3,0 (m, 20H), 4,45 (s, 1H), 6,85 (s, br, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 20,8 (q), 21,2 (q), 21,6 (t), 25,6 (t, 2C), 29,3 (t), 30,9 (t), 31,1 (t), 33,5 (d), 34,5 (s), 36,2 (t), 42,3 (t), 542,5 (t), 43,5 (d), 52,9 (s), 55,6 (d), 138,1 (d), 141,9 (s), 176,0 (s), 186,9 (s); MS m/e 364 (M<sup>+</sup>, 1), 119 (100). Analyse: berekend voor C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : C 65,89, H 7,74, m/e 364,1531. Gevonden : C 65,78, H 7,59, m/e 364,1529.

### 2-Methyl-1-buten-3-on

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.15. Een mengsel van 360 g (440 ml, 5 mol) butanon en 30 g (1 mol) paraformaldehyde werd onder roeren verwarmd tot 40°C. Vervolgens werd 3,5 ml 0,5 N ethanolische kaliumhydroxide-oplossing toegevoegd. Na ±10 min. roeren was de melkwitte vloeistof helder geworden. Er werd verder geroerd op 40°C gedurende nog 50 min. Na neutraliseren met 2 ml 1 N azijnzuur in butanon werd ingedampt (bij kamertemperatuur). Het residu (89 g) werd in een kleinere kolf overgebracht en er werd toegevoegd 5 ml geconcentreerd fosforzuur, 0,5 g koperpoeder en 0,5 g hydrochinon. Dit mengsel werd in een stikstofstroom verhit op 120-130°C waarbij water en het product werden uitgedestilleerd. Na afscheiden van het water uit het destillaat en drogen hiervan op magnesiumsulfaat werd het tenslotte gedestilleerd. De verschillende fracties werden met <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopie gecontroleerd op de afwezigheid van butanon. Zo werd 2-methyl-1-buten-3-on verkregen als een kleurloze vloeistof met een stekende, traanverwekkende geur (27,7 g, 33%).

2-methyl-1-buten-3-on : b.p. 96-97°C; n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,4185; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 1,79 (s, br, 3H), 2,24 (s, 3H), 5,67 (m, 1H), 5,91 (s, br, 1H).

### 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methyl-1,3-butadiën (190)

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.14. Onder stikstof werd 110 ml 1,6 M n-butyllithium in hexaan gekoeld tot -78°C. Hieraan werd onder roeren toegevoegd 20,6 g (28,5 ml, 203 mmol) diisopropylamine in 250 ml droge THF. Na 10 min. roeren werd in 10 min. toegevoegd een oplossing van 12,5 g (149 mmol) 2-methyl-1-buten-3-on in 18 ml droge THF. Na nog 10 min. roeren werd toegevoegd 35 ml HMPA gevolgd door een oplossing van 25 g (166 mmol) t-butylchloridimethylsilaan in 30 ml droge THF. In de volgende 60 min. werd opgewarmd tot kamertemperatuur. Vervolgens werd toegevoegd 180 ml water en 450 ml petroleum-ether. Na het scheiden van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 10 x 40 ml petroleum-ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen



met 100 ml water en 100 ml verzadigde keukenzoutoplossing en na drogen ingedampt bij kamertemperatuur. Destillatie van het residu bij verminderde druk leverde tenslotte 190 als een kleurloze olie (21,3 g, 72%).

190 : b.p. 82-85°C (17 mm Hg);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,17 (s, 6H), 0,97 (s, 9H), 1,88 (s, br, 3H), 4,33 (s, br, 1H), 4,49 (s, br, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,46 (m, 1H); MS m/e 198 ( $\text{M}^+$ , 5), 142 (68), 141 (100), 129 (27), 127 (22), 99 (29), 75 (99).

### 2-Ethoxy-1,3-dithiolaan

De reactie werd uitgevoerd volgens lit.16. Een mengsel van 47 g (41,8 ml, 0,5 mol) 1,2-ethaandithiol, 74,2 g (83,3 ml, 0,5 mol) triëthylorthoformaat en 1,2 g (1,2 ml) azijnzuur werd gekookt onder een Dean-Stark separator gedurende 8 uur. Toen was de theoretische hoeveelheid ethanol (58 ml) afgescheiden. Na afkoelen werd het gele reactiemengsel uitgegoten in 600 ml 5% natriumhydroxideoplossing. De organische laag werd afgescheiden en de waterlaag geëxtraheerd met 3 x 100 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gedroogd op magnesiumsulfaat en ingedampt. Destillatie onder verminderde druk van het residu leverde 2-ethoxy-1,3-dithiolaan als een zeer lichtgele onwelriekende olie (26,2 g, 35%).

2-ethoxy-1,3-dithiolaan : b.p. 105-107°C (19 mm Hg);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1,16 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 3,30 (m, 4H), 3,53 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 6,31 (s, 1H).

### Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-3-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b-dimethyl-10-oxofenantreen-10a-carbaldehyde (191)

Door enige uren onder waterafscheiding te koken in 120 ml toluen werd 6,8 g (50 mmol) zinkchloride watervrij gemaakt. Na afkoelen werd toegevoegd een mengsel van 9,7 g (50 mmol) 119 en 9,7 g (49 mmol) 190 en geroerd gedurende 16 uur. Het mengsel werd gefiltreerd en ingedampt. Het residu werd zo gebruikt voor de deformyleringsreactie (19,3 g, 95%). Een analytisch monster werd verkregen door zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:9. Zo werd 191 verkregen als witte kristallen.

191 : m.p. 117-118°C; IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1725 (s), 1710 (s), 1380 (m), 1250 (m), 1190 (m), 1180 (m), 1070 (m), 860 (m), 835 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,10 (s, 6H), 0,87 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,55 (s, br, 3H), 1,2-2,5 (m, 16H), 9,45 (s, 1H); MS m/e 390 ( $\text{M}^+$ , 1), 362 (31), 361 (100), 75 (41), 73 (71). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  : C 70,72, H 9,81. Gevonden : C 70,73, H 9,67.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-perhydro-2,4b-dimethyl-3,10-dioxofenantreen-10a-carbaldehyde (192)

Een oplossing van 0,5 g (1,3 mmol) 191 in 8 ml van een mengsel van azijnzuur/water/THF 2:1:1 werd gedurende 1 uur verhit op 80°C. Er werd 15 ml water toegevoegd en 10 ml chloroform. De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd met 4 x 10 ml chloroform geëxtraheerd. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 10 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en gedroogd op magnesiumsulfaat. Indampen leverde een 1:1 epimerenmengsel (<sup>1</sup>H-NMR bepaling) van 192 (0,3 g, 85%) als een kleurloze olie.

192 : IR (CCl<sub>4</sub>) 1725 (s), 1715 (s), 1705 (s), 1380 (m), 1160 (m), 1080 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,81 (s), 0,94 (s), 1,00 (s), 1,10 (s) (samen 6H), 1,2-3,0 (m, 17H), 9,36 (s), 9,56 (s) (samen 1H); MS m/e 276 (M<sup>+</sup>, 2), 258 (10), 248 (38), 233 (21), 205 (25), 153 (48), 152 (100), 137 (23), 109 (33), 96 (98), 95 (46), 81 (89), 68 (20), 67 (50), 55 (43), 53 (20).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-perhydro-2β,4bβ-dimethylfenantreen-3,10-dion (193)

A. Via deformylering van 192. Aan een oplossing van 160 mg (0,6 mmol) 192 in 8 ml methanol werd toegevoegd 0,2 ml 40% Triton B in methanol en er werd 1,5 uur gekookt onder terugvloeiokoeling. Het reactiemengsel werd geneutraliseerd met enkele druppels geconcentreerd zoutzuur en vervolgens werd 80 ml water toegevoegd. Er werd geëxtraheerd met 10 x 4 ml ether. Na drogen op magnesiumsulfaat en indampen werd 193 verkregen als witte kristallen (130 mg, 92%).

B. Via hydrogenering van 141. Aan een oplossing van 200 mg 141 in 20 ml ethylacetaat werd toegevoegd 400 mg palladium op kool (10%). Er werd onder 1 atm. waterstofdruk geroerd gedurende 0,5 uur. Na affiltreren van de katalysator werd ingedampt. Het residu werd opgelost in 15 ml 1N methanolische kaliumhydroxide-oplossing en geroerd gedurende de nacht. Methanol werd zoveel mogelijk afgedampt en er werd 10 ml water toegevoegd. Na neutraliseren met verdund HCl werd geëxtraheerd met 5 x 5 ml ether. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Verbinding 193 werd verkregen als witte kristallen (180 mg, 90%).

193 : m.p. 113-115°C; IR (CCl<sub>4</sub>) 1710 (s), 1705 (s), 1090 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02 (d, J=7Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,2-3,0 (m, 18H); MS m/e 248 (M<sup>+</sup>, 100), 165 (53), 163 (26), 153 (30), 152 (49), 139 (39), 134 (40), 110 (39), 109 (41), 96 (30), 95 (33), 83 (23), 81 (35), 69 (33), 67 (28), 55 (30). Analyse: berekend voor C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> : m/e 248,1776. Gevonden : m/e 248,1774.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-2-(1,3-dithiolan-2-yl)-perhydro-2,4b-dimethyl-3,10-dioxofenantreen-10a-carbaldehyde (194)

Door enige uren onder waterafscheiding te koken in 120 ml toluen werd 2,5 g (18,3 mmol) zinkchloride watervrij gemaakt. Na afkoelen werd toegevoegd een mengsel van 3,5 g (18 mmol) 119 en 3,5 g (18 mmol) 190 en geroerd gedurende 16 uur. Vervolgens werd gekoeld in een ijsbad en er werd toegevoegd 2,8 g (19 mmol) 2-ethoxy-1,3-dithiolaan. Na 5 minuten werd het ijsbad weggehaald en geroerd gedurende 48 uur. Er werd 50 ml water toegevoegd en de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 3 x 15 ml chloroform. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 50 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd een geel, gedeeltelijk kristallijn residu verkregen. Na wassen met koude ether werd 194 verkregen als witte kristallen (mengsel van epimeren 1:2) (4,3 g, 72%). Door tweemaal te herkristalliseren werd een zuiver monster verkregen van de isomeer die in overmaat aanwezig was. 194 : m.p. (1 isomeer) 183-184°C (dec.); IR (CHCl<sub>3</sub>) 1720 (s), 1705 (s), 1695 (s), 1370 (m), 1270 (m), 1255 (m), 1150 (s), 1090 (s), 1005 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,2-2,9 (m, 16H), 3,19 (s, br, 4H), 4,90 (s, br, 1H), 9,71 (s, 1H); MS m/e 380 (M<sup>+</sup>, 0,5), 352 (0,5), 105 (100). Analyse: berekend voor C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> : C 63,12, H 7,42. Gevonden : C 63,03, H 7,28.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b-dimethylfenantreen-10-on (195)

Een oplossing van 5,0 g (12,8 mmol) 191 in 45 ml ethanol werd in 5 min. toegruppeld aan een oplossing van 12,8 mmol natriumethoxide in 45 ml ethanol. Na nog 5 min. roeren werd met 85% fosforzuur geneutraliseerd. Na filtratie werd het reactiemengsel ingedampt en het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleumether 1:4. Zo werd 195 verkregen als een lichtgele olie (3,41 g, 73%).

195 : IR (CHCl<sub>3</sub>) 1695 (s), 1370 (m), 1240 (m), 1150 (s), 1080 (m), 930 (m), 900 (m), 820 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 12H), 1,56 (s, br, 3H), 1,7-2,7 (m, 16H), 2,87 (t, J=5,1Hz, 1H); MS m/e 362 (M<sup>+</sup>, 100), 195 (21), 165 (29), 141 (22), 109 (35), 96 (27), 95 (34), 81 (28), 75 (80), 74 (25), 73 (57), 67 (20), 59 (34).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-2-(1,3-dithiolan-2-yl)-perhydro-2,4b-dimethylfenantreen-3,10-dion (196)

A. Door deformylering van 194. De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 195. Uitgaande van 0,85 g (2,2 mmol) 194 werd 196 verkregen

als witte kristallen (isomerenmengsel) (0,78 g, 95%).

B. door reactie van 195 met 2-ethoxy-1,3-dithiolaan. De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 194. Uitgaande van 0,50 g (1,4 mmol) 195 en 0,21 g (1,4 mmol) 2-ethoxy-1,3-dithiolaan werd 196 na zuivering met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:9 verkregen als een witte kristallijne stof (isomerenmengsel) (0,25 g, 51%).

196 : m.p. 184-187°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1700 (s), 1690 (s), 1090 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,03 (s, 3H), 1,07&1,12 (s, samen 3H), 1,2-2,9 (m, 17H), 3,0 (br, s, 4H), 4,77&4,83 (s, samen 1H); MS m/e 352 (M<sup>+</sup>, 1), 105 (100). Analyse: berekend voor C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> : m/e 352,1530. Gevonden : m/e 352,1538.

#### Acetalisering van 195

Een mengsel van 360 mg (1 mmol) 195, 5 ml toluen, 5 ml methylethyldioxolaan, 0,05 ml glycol en een mespuntje pyridinium-p-tolueensulfonaat werd gedurende 48 uur geroerd op kamertemperatuur. Er werd gewassen met 2 x 5 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Blijkens GCMS-analyse was er een mengsel ontstaan van uitgangsstof, hydrolyseproduct, geacetaliseerde uitgangsstof en geacetaliseerd hydrolyseproduct.

#### Reductie van 195 met natriumboorhydride

Aan een in ijs gekoelde oplossing van 1,0 g (2,8 mmol) 195 in 80 ml ethanol werd toegevoegd 100 mg (2,6 mmol) vast natriumboorhydride. Na 90 min. roeren bij 0°C werd 40 ml water toegevoegd en geneutraliseerd met azijnzuur. Het oplosmiddel werd zoveel mogelijk afgedampt en het residu werd verdeeld tussen 80 ml water en 80 ml chloroform. Na het scheiden van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 3 x 30 ml chloroform. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 30 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel werd het residu onderworpen aan kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 15:85. Eerst werd 560 mg (56%) 197 geëluëerd en vervolgens 240 mg (24%) 198. Beide werden geïsoleerd als een lichtgele olie.

197 : IR (CHCl<sub>3</sub>) 3670 (w), 3580-3400 (w,br), 1380 (m), 1260 (s), 1175 (s), 1100 (m), 1020 (s), 1010 (m), 950 (m), 915 (m), 885 (m), 840 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09 (s, 6H), 0,99 (s, 12H), 1,64 (s, br, 3H), 1,2-2,7 (m, 18H), 3,94 (m, 1H); MS m/e 365 (24), 364 (M<sup>+</sup>, 86), 307 (40), 254 (21), 253 (100), 237 (21), 161 (21), 105 (20), 81 (23), 75 (88), 73 (77), 57 (46), 55 (54).

198 : IR (CHCl<sub>3</sub>) 3590 (w), 3520-3300 (br, w), 1380 (m), 1260 (s), 1170 (s),

1105 (s), 1020 (m), 1010 (m), 940 (m), 880 (m), 840 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,12 (s, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,00 (s, 3H), 1,60 (s, br, 3H), 1,2-2,6 (m, 18H), 3,57 (m, 1H); MS  $m/e$  365 (27), 364 ( $\text{M}^+$ , 100), 307 (23), 289 (22), 253 (71), 165 (21), 159 (27), 95 (23), 91 (25), 75 (62), 73 (67).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b $\beta$ -dimethylfenantren-10 $\alpha$ -ol (197)

Een suspensie van 8,3 g (33 mmol) lithium-tri-tert.butoxyaluminiumhydride in 90 ml droge THF werd onder stikstof gekoeld tot  $-78^\circ\text{C}$ . Vervolgens werd in 10 min. toegedruppeld een oplossing van 9,3 g (26 mmol) 195 in 45 ml THF. Er werd geroerd op  $-78^\circ\text{C}$  gedurende 30 min. en daarna op  $0^\circ\text{C}$  gedurende 1 uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten in 500 ml water en gefiltreerd over een glasfilter. Er werd vervolgens geëxtraheerd met 10 x 50 ml ether. De gecombineerde etherextracten werden gewassen met 3 x 100 ml water en gedroogd op magnesiumsulfaat. Na indampen werd 197 verkregen als een lichtgele olie, die zonder verdere zuivering werd gebruikt voor eliminatie (7,65 g, 85%).

Eigenschappen zie boven.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-3-(tert-butylidimethylsilyloxy)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-decahydro-2,4b-dimethylfenantreen (199)

Een oplossing van 2,18 g (6,0 mmol) 197 in 20 ml pyridine werd onder roeren toegedruppeld aan een mengsel van 21 g (13 ml, 140 mmol) fosforoxychloride en 20 ml pyridine. Na 2 uur roeren werd het reactiemengsel voorzichtig uitgegoten op 400 g ijsbrokjes en geëxtraheerd met 10 x 20 ml petroleum-ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 3 x 20 ml 5%-ig zoutzuur, 2 x 20 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 20 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampd en het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether/petroleum-ether 1:19. Zo werd 199 verkregen als een kleurloze olie (1,03 g, 50%)

199 : IR ( $\text{CCl}_4$ ) 1370 (m), 1240 (m), 1160 (s), 1085 (m), 865 (m), 850 (m), 830 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,13 (s, 6H), 0,87 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 1,58 (s, br, 3H), 1,2-2,2 (m, 10H), 2,37 (d,  $J=17,7\text{Hz}$ , 1H), 2,77 (d, br,  $J=17,4\text{Hz}$ , 1H), 5,35 (d, br,  $J=4,6\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -3,78 (s), -3,53 (q, 2C), 15,88 (q), 18,63 (q), 22,06, 25,88 (q, 3C), 26,67, 29,02, 29,71, 30,44, 34,41, 34,85, 35,88, 40,15 ( $\tau$ ), 46,42 (d), 111,42 (s), 117,45 (d), 137,11 (s), 142,75 (s); MS  $m/e$  347 (22), 346 ( $\text{M}^+$ , 72), 331 (24), 289 (34), 215 (27), 147 (38), 141 (20), 118 (20), 75 (75), 74 (75), 73 (57), 69 (20), 59 (100), 57 (28), 55 (20). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{OSi}$  :  $m/e$  346,2691. Gevonden :  $m/e$  346,2694.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-2 $\alpha$ -(1,3-dithiolan-2-yl)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2 $\beta$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3-on (200)

Door enige uren te koken in toluen onder waterafscheiding werd 0,38 g (2,8 mmol) zinkchloride watervrij gemaakt. Na afkoelen werd 8 ml van deze suspensie toegevoegd aan een in ijs gekoelde oplossing van 2,0 g (5,6 mmol) 199 en 0,84 g (5,6 mmol) 2-ethoxy-1,3-dithiolaan in 12 ml droge dichloormethaan. Na 10 min. werd het ijsbad weggehaald en er werd onder stikstof geroerd gedurende 2 uur. Vervolgens werd 20 ml water toegevoegd en de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 3 x 10 ml chloroform en de gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 20 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het kristallijne residu werd enige malen gewassen met koude ether. 200 werd verkregen als witte kristallen (1,58 g, 81%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropylether.

200 : m.p. 170-171°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1700 (s), 1090 (s) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,81 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,2-2,5 (m, 16H), 3,17 (s, br, 4H), 4,98 (s, 1H), 5,57 (d, br, J=4,2Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16,31 (q), 18,90 (q), 21,84 (t), 26,48 (t), 28,74 (t), 30,23 (t), 34,48 (d), 34,78 (s), 35,93 (t), 38,53 (t), 39,68 (t), 42,06 (t), 48,74 (t), 49,68 (d), 56,02 (s), 57,98 (d), 123,96 (d), 133,54 (s), 211,78 (s); MS m/e 336 (M<sup>+</sup>, 5), 105 (100). Analyse: berekend voor C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>OS<sub>2</sub> : C 67,81, H 8,39, m/e 336,1582. Gevonden : C 67,99, H 8,31, m/e 336,1585.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-10 $\alpha$ -acetyl-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a-dodecahydro-2,4b $\beta$ -dimethylfenantreen (201)

Aan een oplossing van 5,60 g (15,6 mmol) 197 in 25 ml pyridine werd toegevoegd 25 ml azijnzuuranhydride en 100 mg dimethylaminopyridine. Na 48 uur roeren werd het reactiemengsel voorzichtig uitgegoten op 400 g ijsbrokjes, aangezuurd en geëxtraheerd met 5 x 50 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 3 x 50 ml verzadigde keukenzoutoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt en het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 2 vol% ethylacetaat in petroleum-ether. Zo werd 201 verkregen als een kleurloze olie, die bij bewaren in de koelkast vast werd (5,64 g, 94%).

201 : m.p. 55-57°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,08 (s, 6H), 0,90 (s, 12H), 1,44 (s, br, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,2-2,4 (m, 17H), 5,09 (m, 1H); MS m/e 406 (M<sup>+</sup>, 29), 347 (22), 346 (62), 290 (20), 289 (65), 237 (79), 179 (34), 117 (97), 75 (87), 73 (100). Analyse: berekend voor C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>O<sub>2</sub>Si : m/e 406,2902. Gevonden : m/e 406,2908.

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-10 $\alpha$ -acetyl-2 $\beta$ -(1,3-dithiolan-2-yl)-perhydro-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3-on (202)

Door enige uren te koken in 25 ml toluen onder waterafscheiding werd 1,36 g (10 mmol) zinkchloride watervrij gemaakt. Na afkoelen werd hieraan toegevoegd een mengsel van 2,66 g (6,81 mmol) 201 en 1,50 g (10 mmol) 2-ethoxy-1,3-dithioolaan. Er werd onder stikstof geroerd gedurende 70 uur. Vervolgens werd 100 ml verzadigde keukenzoutoplossing toegevoegd en geroerd gedurende 20 min. Daarna werden de lagen gescheiden. De waterlaag werd geëxtraheerd met 3 x 20 ml chloroform en de gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 20 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 1:9. Zo werd 202 verkregen als witte kristallen (2,30 g, 85%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit methanol.

202 : m.p. 128-128,5 $^{\circ}$ C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,02 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,2-3,0 (m, 17H), 1,98 (s, 3H), 3,22 (s, br, 4H), 4,95 (s, br, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17,92 (q), 21,43, 24,60, 26,48, 28,07, 31,64, 32,41, 33,49, 33,59 (s), 35,58, 36,39, 38,21, 38,28, 38,85, 39,05, 43,13 (d), 50,61 (s), 63,23 (d), 75,42 (d), 170,32 (s), 213,73 (s); MS m/e 396 ( $\text{M}^+$ , 0,3), 336 (1), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{S}_2$  : m/e 396,1792. Gevonden : m/e 396,1800.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-2 $\alpha$ -(1,3-dithiolan-2-yl)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2 $\beta$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3 $\alpha$ -ol (204)

Aan een in ijs gekoelde oplossing van 1,58 g (4,7 mmol) 200 in 45 ml THF/ethanol (2:1) werd in 10 min. toegedruppeld een oplossing van 190 mg (5,0 mmol) natriumboorhydride in 10 ml ethanol. Na 90 min. roeren bij 0 $^{\circ}$ C werd 40 ml water toegevoegd en geneutraliseerd met azijnzuur. Het oplosmiddel werd zoveel mogelijk afgedampt en er werd vervolgens geëxtraheerd met 10 x 15 ml chloroform. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 40 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel werd 204 verkregen als witte kristallen (1,51 g, 95%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropylether.

204 : m.p. 146-148 $^{\circ}$ C; IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3580 (s), 3400-3250 (w, br), 1375 (m), 1050 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,77 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,2-2,3 (m, 17H), 3,03 (m, 4H), 3,57 (m, W1/2=18Hz, 1H), 4,67 (s, br, 1H), 5,40 (d, br, J=4,2Hz, 1H); MS m/e 338 ( $\text{M}^+$ , 2), 310 (84), 215 (30), 161 (25), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{OS}_2$  : C 65,86, H 8,93, m/e 338,1739. Gevonden : C 65,70, H 8,95, m/e 338,1739.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\beta$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantreen-2 $\alpha$ -carbaldehyde (205)

Aan een oplossing van 1,64 g (4,8 mmol) 204 in 50 ml aceton werd toegevoegd 7,1 g (3,1 ml, 50 mmol) methyljodide, 0,65 g (0,65 ml, 36 mmol) water en een mespuntje natriumcarbonaat. Vervolgens werd het mengsel gekookt onder terugvloeikoeling gedurende 4 uur. Na affiltreren van het natriumcarbonaat en indampen werd het residu verdeeld tussen 50 ml dichloormethaan en 20 ml water. Na scheiding van de lagen werd de waterlaag geëxtraheerd met 4 x 10 ml chloroform. De gecombineerde organische extracten werden achtereenvolgens gewassen met 20 ml water, 20 ml 5% natriumthiosulfaatoplossing en 20 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampd. Het kristallijne residu werd enige malen gewassen met koude ether en 205 werd verkregen als witte kristallen (1,0 g, 79%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit isopropyl-ether.

205 : m.p. 127-128°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3600-3300 (m, br), 2710 (w), 1700 (s), 1370 (w), 1060 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,83 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,2-2,1 (m, 15H), 2,48 (d, J=13,5Hz, 1H), 2,93 (d, br, J=10,5Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 5,40 (d, br, J=4,2Hz, 1H), 9,47 (d, 2,7Hz, 1H); MS m/e 262 (M<sup>+</sup>, 12), 244 (22), 217 (81), 216 (23), 215 (46), 161 (20), 148 (20), 120 (24), 119 (100), 109 (24), 108 (10), 107 (15), 106 (20), 105 (60), 96 (33), 95 (22), 81 (33). Analyse: berekend voor C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub> : C 77,82, H 9,99, m/e 262,1933. Gevonden : C 77,69, H 9,86, m/e 262,1936.

Wittig reactie van 205

Door onder stikstof gedurende 45 min. op 80°C te roeren werd 445 mg (18,5 mmol) natriumhydride opgelost in 100 ml droge DMSO. Na afkoelen werd 7,76 g (19,2 mmol) trifenylmethylfosfoniumjodide toegevoegd. Er ontstond direct een oranjegele oplossing. Na 30 min. roeren werd een oplossing van 1,0 g (3,8 mmol) 205 in 10 ml DMSO toegedruppeld. De donkerrode oplossing werd vervolgens op kamertemperatuur geroerd gedurende 2 uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten op 400 g ijsbrokjes en geëxtraheerd met 10 x 35 ml petroleum-ether. De gecombineerde organische extracten werden vervolgens gewassen met 5 x 35 ml water. Het extract werd gedroogd op magnesiumsulfaat en ingedampd. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ether /petroleum-ether 1:9. Zo werd als eerste geëluëerd 206 (100 mg, 10%, kleurloze olie), gevolgd door een mengfractie van 206 + 207/208 (140 mg, 14%, kleurloze olie) en tenslotte 207/208 (360 mg, 36%, witte kristallen). Bij NMR onderzoek bleek dat 207/208 bestond uit twee C-13 epimeren in een verhouding van ongeveer



4:1.

206 : IR (CHCl<sub>3</sub>) 3580 (w), 3600-3300 (w, br), 3100 (w), 1630 (w), 1370 (m), 1250 (m), 1090 (m), 1000 (m), 910 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,0-2,1 (m, 16H), 2,66 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,10 (dd, J=17,4Hz & J=1,8Hz, 1H), 5,16 (dd, J=11,3Hz & J=1,8Hz, 1H), 5,33 (d, br, J=4,3Hz, 1H), 5,90 (dd, J=17,4Hz & J=11,3Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 18,89 (q), 22,06 (t), 22,94 (q), 26,71 (t), 29,02 (t), 30,39 (t), 30,56 (t), 33,84 (s), 35,12 (d), 36,08 (t), 40,07 (t), 42,33 (d), 43,77 (s), 73,43 (d), 114,04 (t), 119,90 (d), 136,96 (s), 145,98 (d); MS m/e 260 (M<sup>+</sup>, 13), 243 (20), 242 (100), 227 (72), 201 (30), 159 (20), 145 (39), 144 (22), 131 (26), 119 (20), 109 (22), 105 (34), 91 (26), 81 (22), 55 (20). Analyse berekend voor C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O : m/e 260,2140. Gevonden : m/e 260,2137.

207 (major) + 208 (minor) : m.p. 71-75°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 3580 (w), 3600-3300 (br, w), 3080 (w), 1635 (m), 1625 (m), 1370 (m), 1255 (m), 1050 (m), 1000 (m), 915 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,0-2,1 (m, 17H), 3,57 (dd, J=9,9Hz & J=4,4Hz, 1H), 5,10 (dd, J=11,8Hz & J=1,9Hz, 1H), 5,10 (dd, J=18,0Hz & J=1,9Hz, 1H), 5,33 (d, br, J=4,3Hz, 1H), 5,83 (dd, J=18,0Hz & J=11,8Hz) (major) en 6,00 (dd, J=18,0Hz & J=11,8Hz) (minor) (samen 1H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13,85 (q), 19,07 (q), 22,01 (t), 26,61 (t), 28,97 (t), 30,36 (t), 31,69 (t), 34,16 (s), 35,17 (d), 36,20 (t), 44,16 (s), 46,76 (t), 47,91 (d), 75,64 (d), 113,36 (t) (minor 115,71 (t)), 120,98 (d), 135,39 (s), 146,96 (d) (minor 139,98 (d)); MS m/e 261 (17), 260 (M<sup>+</sup>, 85), 246 (20), 245 (100), 242 (54), 228 (20), 227 (97), 217 (20), 216 (28), 203 (24), 201 (44), 187 (21), 164 (48), 161 (26), 159 (32), 149 (20), 148 (26), 147 (37), 146 (34), 145 (38), 135 (31), 133 (39), 131 (38), 121 (50), 120 (50), 119 (41), 117 (22), 109 (56), 108 (21), 107 (39), 106 (71), 105 (68), 96 (23), 95 (38), 93 (39), 92 (38), 84 (47), 81 (50), 79 (32), 67 (30), 55 (44). Analyse: berekend voor C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O : m/e 260,2140. Gevonden : m/e 260,2130.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-3α-methaansulfonyl-2,4bβ-dimethyl-2-vinylfenantreen (213/214)

Onder stikstof werd aan een oplossing van 100 mg (0,38 mmol) 207+208 in 2,8 ml dichloormethaan toegevoegd 57 mg (78 µl, 0,56 mmol) triëthylamine. Na afkoe- len van deze oplossing tot 0°C werd langzaam toegevoegd 47 mg (32 µl, 0,41 mmol) methaansulfonylchloride. Na 10 min. roeren werd het reactiemengsel met 10 ml dichloormethaan overgespoeld in een scheitrechter en achtereenvolgens gewas- sen met 5 ml water, 5 ml verdund zoutzuur, 5 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 5 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel

werd 213/214 verkregen als witte kristallen (120 mg, 92%).

213 (major) + 214 (minor) : IR (CHCl<sub>3</sub>) 3080 (w), 1635 (m), 1340 (m), 1320 (m), 1250 (m), 1160 (s), 1085 (s), 995 (s), 960 (s), 905 (s), 890 (s), 830 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,1-2,2 (m, 16H), 2,97 (s, 3H), 4,63 (m, 1H), 5,10 (dd, J=17,1Hz & J=1,9Hz, 1H), 5,10 (dd, J=11,5Hz & J=1,9Hz, 1H), 5,37 (d, br, J=4,2Hz, 1H), 5,90 (dd, J=17,7Hz & J=11,5Hz)(major) en 6,00 (dd, J=17,7Hz & J=11,5Hz)(minor) (samen 1H); MS m/e 338 (M<sup>+</sup>, 1), 243 (32), 242 (100), 227 (67), 213 (23), 188 (63), 159 (26), 147 (25), 146 (67), 145 (23), 131 (32), 105 (25), 96 (20), 95 (20), 91 (20), 81 (23), 55(22). Analyse: berekend voor C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S : m/e 338,1911. Gevonden : m/e 338,1906.

#### Reactie van 213+214 met natriumjodide/zink

Aan een oplossing van 68 mg (0,2 mmol) 213+214 in 2 ml dimethoxyethaan werd toegevoegd 150 mg zinkpoeder, 150 mg natriumjodide en 0,15 ml water. Er werd onder roeren gekookt onder terugvloei koeling gedurende 70 uur. Na afkoelen werd het reactiemengsel met wat ether overgebracht in een scheidrecter en gewassen met achtereenvolgens verdund zoutzuur, 10% natriumbicarbonaatoplossing, 5% natriumthiosulfaatoplossing en water. De organische fase werd gedroogd op magnesiumsulfaat en vervolgens met GCMS geanalyseerd. Steeds werd een mengsel gevonden van eliminatie- (m/e=242) en reductieproduct (m/e=244, belangrijk fragment m/e 188). Dit reductieproduct was (naar later bleek) niet identiek aan 122.

#### Cisoid-4a,4b-trans-4b-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2α,4bβ-dimethyl-2β-vinylfenantren-3-on (215)

Aan een oplossing van 100 mg (0,38 mmol) 206 in 5 ml droge benzeen werd toegevoegd 0,95 g (± 0,95 mmol) pyridiniumchlorochromaat<sup>36</sup> op aluminiumoxide en een schepje vast natriumacetaat. Na 4 uur roeren werd de oxidator afgefiltreerd met als filtreerhulp aluminiumoxide voor dunnelaagchromatografie. Het residu werd nagewassen met 5 x 5 ml benzeen. Na afdampen van het oplosmiddel werd 215 verkregen als een kleurloze stroop (80 mg, 81%) die na enige dagen staan vast werd.

Voor 207+208 werd de reactie geheel gelijk uitgevoerd met dien verstande dat een C-13 epimerenmengsel 215+216 werd verkregen.

215 : m.p. 60-62°C; IR (CCl<sub>4</sub>) 3090 (w), 1695 (s), 1370 (m), 1250 (s), 1070 (s), 1000 (s), 900 (m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>) δ 0,82 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,0-2,3 (m, 16H), 4,83 (dd, J=17,5Hz & J=1,2Hz, 1H), 4,93 (dd, J=11,0Hz & J=1,2Hz, 1H), 5,42 (d, br, J=4,2Hz, 1H), 6,13 (verb.215, dd, J=17,5Hz & J=11,0Hz, 1H) (216:

5,80 (dd,  $J=17,5\text{Hz}$  &  $J=10,8\text{Hz}$ , 1H); MS  $m/e$  258 ( $M^+$ , 33), 230 (22), 216 (41), 215 (32), 201 (39), 199 (22), 163 (22), 162 (36), 161 (28), 159 (28), 147 (25), 146 (20), 145 (37), 143 (22), 134 (34), 133 (26), 129 (24), 128 (28), 121 (23), 120 (43), 119 (44), 118 (28), 117 (33), 115 (31), 109 (29), 107 (31), 106 (47), 105 (80), 96 (33), 95 (30), 93 (37), 92 (37), 91 (100), 81 (67), 79 (55), 78 (47), 77 (46), 68 (21), 67 (57), 55 (57), 54 (24), 53 (37), 52 (23), 51 (28), 50 (33). Analyse: berekend voor  $C_{18}H_{26}O$  :  $m/e$  258,1984. Gevonden :  $m/e$  258,1986.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethyl-2 $\beta$ -vinylfenantreen (122) en

cisoid-4a,4b-trans-4b-2 $\beta$ -ethyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantreen (217)

100 mg (0,39 mmol) 215 werd opgelost in 2 ml diethyleenglycol. Hieraan werd toegevoegd 0,5 g (0,5 ml, 10 mmol) hydrazinehydraat en dit mengsel werd onder stikstof geroerd op  $140^{\circ}\text{C}$  gedurende 2 uur. Door vacuüm te zuigen werden vervolgens water en hydrazine uitgedestilleerd. Na afkoelen werd 1 pellet kaliumhydroxide toegevoegd ( $\pm 140$  mg, 2,5 mmol) en het reactiemengsel werd geroerd op  $210^{\circ}\text{C}$  gedurende 2 uur. Na afkoelen werd 5 ml water toegevoegd en geëxtraheerd met 5 x 2 ml ether. Na wassen van de gecombineerde etherextracten met 2 x 2 ml water en drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt. Het residu werd gescheiden met behulp van preparatieve dunnelaagchromatografie over silicagel (Merck Fertiplatte 1mm) met als loopmiddel petroleum-ether. Afkrabben en extractie van de twee met kaliumpermanganaat zichtbaar gemaakte banden leverde 122 (47 mg, 49%) en 217 (9 mg, 9%), beide als kleurloze stroop.

Wanneer werd uitgegaan van 215+216 (bereid uit 207+208), dan werd een mengsel van twee C-13 epimeren van beide stoffen 122 en 217 verkregen (N.B. de afwijkende resonanties van de C-13 epimeer zijn tussen haakjes vermeld).

122 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,81 (s, 3H), 0,86 (s, 3H) (epi: 0,94 (s)), 1,0-2,0 (m, 18H), 4,76 (dd,  $J=10,8\text{Hz}$  &  $J=1,8\text{Hz}$ , 1H), 4,82 (dd,  $J=17,4\text{Hz}$ , &  $J=1,8\text{Hz}$ , 1H), 5,19 (d, br,  $J=4,2\text{Hz}$ , 1H), 5,71 (dd,  $J=17,4\text{Hz}$  &  $J=10,8\text{Hz}$ , 1H) (epi: 5,76 (dd,  $J=17,4\text{Hz}$  &  $J=10,8\text{Hz}$ ));  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18,90 (q), 21,62 (q), 22,09 (t), 24,57 (t), 26,70 (t), 29,05 (t), 30,45 (t), 34,25 (s), 35,18 (d), 36,21 (t), 37,78 (t), 39,39 (s), 48,10 (t), 50,30 (d), 108,93 (t) (epi: 111,01 (t)), 119,27 (d) (epi: 118,95 (d)), 137,46 (s), 150,40 (d) (epi: 145,84 (d)); MS  $m/e$  245 (20), 244 ( $M^+$ , 99), 229 (100), 215 (69), 187 (32), 148 (26), 133 (25), 119 (33), 105 (43), 93 (20), 81 (26). Analyse: berekend voor  $C_{18}H_{28}$  :  $m/e$  244,2191. Gevonden :  $m/e$  244,2193.

217 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0,81 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,93 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1,0-2,0 (m, 20H), 5,25 (d, br,  $J=4,2\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 246 ( $\text{M}^+$ , 19), 231 (100), 150 (30), 121 (32), 93 (27), 81 (20), 55 (24).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-2 $\beta$ -(1,3-dithiolan-2-yl)-perhydro-10 $\alpha$ -hydroxy-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3-on (218)

Een oplossing van 700 mg (1,77 mmol) 202 in 0,1N natriummethoxide in 100 ml methanol werd gekookt onder terugvloeiokoeling gedurende 3 uur. Na afdampen van het oplosmiddel werd 50 ml water toegevoegd, aangezuurd met zoutzuur en geëxtraheerd met 4 x 15 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 20 ml water en na drogen op magnesiumsulfaat ingedampt. Het residu werd gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 1:9. Dit leverde 218 als witte kristallen (575 mg, 92%).

218 : m.p. 201-202°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,83 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,2-2,1 (m, 17H), 3,13 (s, br, 4H), 4,09 (m, 1H), 4,85 (s, 1H); MS m/e 354 ( $\text{M}^+$ , 1), 336 (2), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{S}_2$  : m/e 354,1687. Gevonden : m/e 354,1675.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-2 $\beta$ -(1,3-dithiolan-2-yl)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantren-3-on (219)

Een oplossing van 225 mg (0,63 mmol) 218 in 3 ml pyridine werd onder roerer toegedruppeld aan een mengsel van 1,5 g (0,9 ml, 10 mmol) fosforoxychloride er 2 ml pyridine. Na 16 uur roeren werd het reactiemengsel voorzichtig uitgegoten op 50 g ijsbrokjes en geëxtraheerd met 10 x 5 ml ether. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 3 x 10 ml 5%-ig zoutzuur, 2 x 10 ml 10% natriumbicarbonaatoplossing en 1 x 10 ml water. Na drogen op magnesiumsulfaat werd ingedampt en het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 1:19. Zo werd 219 verkregen als witte kristallen (170 mg, 80%). Een analytisch monster werd verkregen door herkristallisatie uit petroleum-ether.

219 : m.p. 143-143,5°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,88 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,2-2,0 (m, 12H), 2,2-2,4 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 5,03 (s, 1H), 5,57 (d, br,  $J=4,4\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18,73 (q), 21,87 (t), 22,61 (q), 26,55 (t), 28,77 (t), 30,36 (t), 34,34 (d), 34,57 (s), 35,92 (t), 38,82 (t, 2C), 41,58 (t), 41,95 (t), 48,09 (d), 56,01 (s), 59,68 (d), 123,17 (d), 134,40 (s), 214,10 (s); MS m/e 336 ( $\text{M}^+$ , 9), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{OS}_2$  : m/e 336,1582. Gevonden : m/e 336,1582.

Reductie van 202 met natriumboorhydride

Aan een in ijs gekoelde oplossing van 4,70 g (11,9 mmol) 202 in 350 ml methanol werd in 10 min. toegevoegd 1,33 g (35,0 mmol) natriumboorhydride. Na 16 uur roeren bij kamertemperatuur werd het oplosmiddel afgedampt en er werd 250 ml water toegevoegd en vervolgens geëxtraheerd met 4 x 50 ml dichloormethaan. De gecombineerde organische extracten werden gewassen met 2 x 40 ml verzadigde keukenzoutoplossing. Na drogen op magnesiumsulfaat en afdampen van het oplosmiddel werd het residu gezuiverd met behulp van kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 1:9. Zo werd eerst geëluëerd 0,71 g (15%) 221, gevolgd door 3,94 g (83%) 220, beide als witte kristallen.

220 : m.p. 76-78°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,2-2,4 (m, 17H), 2,12 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,69 (dd,  $J=6\text{Hz}$  &  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4,84 (s, br, 1H), 4,93 (m, 1H); MS m/e 398 ( $\text{M}^+$ , 0,3), 380 (2), 233 (79), 215 (55), 161 (82), 106 (26), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_2$  : m/e 398,1950. Gevonden : m/e 398,1936.

221 : m.p. 194-197°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,2-2,3 (m, 17H), 2,05 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 3,73 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,93 (m, 1H); MS m/e 398 ( $\text{M}^+$ , 0,2), 380 (3), 233 (25), 215 (22), 161 (20), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_2$  : m/e 398,1950. Gevonden : m/e 398,1944.

Reductie van 219 met natriumboorhydride

De reactie werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor de reductie van 202. Uitgaande van 1,0 g (3,0 mmol) 219 werd tenslotte na kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 1:9 eerst geëluëerd 0,125 g (12%) 223, gevolgd door 0,75 g (75%) 222, beide als witte kristallen.

222 : m.p. 125-127°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,87 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,1-2,3 (m, 16H), 3,22 (m, 4H), 3,97 (dd,  $J=10\text{Hz}$  &  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4,85 (s, 1H), 5,33 (d, br,  $J=4,4\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 338 ( $\text{M}^+$ , 1), 320 (7), 310 (20), 215 (29), 105 (100). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{OS}_2$  : m/e 338,1739. Gevonden : m/e 338,1739.

223 : m.p. 160-162°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,85 (s, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,1-2,3 (m, 16H), 3,18 (s, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,33 (d, br,  $J=4\text{Hz}$ , 1H); MS m/e 338 ( $\text{M}^+$ , 0,2), 310 (8), 215 (28), 214 (20), 105 (100).

Cis-4a-cisoid-4a,4b-trans-4b-10 $\alpha$ -acetyl-perhydro-3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantreen-2 $\beta$ -carbaldehyde (224)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 205. Uitgaande van 3,10 g (7,8 mmol) 220 werd 224 na kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 15:85 verkregen als een kleurloze olie (1,80 g, 72%).

224 :  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,92 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,2-2,4 (m, 16H), 2,09 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,79 (dd,  $J=6\text{Hz}$  &  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4,88 (m, 1H), 9,40 (s, 1H); MS m/e 322 ( $\text{M}^+$ , 0,6), 262 (9), 217 (22), 216 (35), 215 (22), 148 (23), 147 (20), 121 (30), 120 (33), 119 (23), 109 (64), 108 (25), 107 (33), 106 (100), 105 (46), 95 (42), 93 (30), 91 (20), 81 (45), 79 (22), 71 (20), 67 (40), 55 (48). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4$  : m/e 322,2144. Gevonden : m/e 322,2145.

Cisoid-4a,4b-trans-4b-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-dodecahydro-3 $\alpha$ -hydroxy-2 $\alpha$ ,4b $\beta$ -dimethylfenantreen-2 $\beta$ -carbaldehyde (225)

De bereiding werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor 205. Uitgaande van 0,80 g (2,4 mmol) 222 werd 225 na kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel ethylacetaat/petroleum-ether 15:85 verkregen als een kleurloze olie (0,52 g, 84%).

225 : IR ( $\text{CHCl}_3$ ) 3600 (w), 3550-3200 (br, m), 1375 (m), 1120-1040 (s), 980 (m);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,83 (s, br, 12H), 1,0-2,0 (m, 32H), 3,7-5,0 (m, 4H), 5,33 (d, br,  $J=4\text{Hz}$ , 2H); MS m/e 262 ( $\text{M}^+$ , 9), 244 (21), 229 (26), 216 (26), 215 (60), 201 (22), 121 (31), 120 (23), 119 (73), 109 (24), 107 (20), 106 (22), 105 (100), 96 (25), 95 (24), 93 (22), 91 (27), 81 (45), 79 (26), 67 (31), 55 (39). FD-MS 19mA m/e 524 ( $\text{M}^+$ , 100). 24mA m/e 524 ( $\text{M}^+$ , 100), 263 (54). Analyse: berekend voor  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$  : m/e 262,1933. Gevonden : m/e 262,1928.

Wittig reactie van 225

De reactie werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor de Wittig reactie van 205. Uitgaande van 214 mg (0,8 mmol) 225 werd tenslotte bij kolomchromatografie over silicagel met als loopmiddel 5 vol% ethanol in petroleum-ether als eerste geëluëerd 206 (55 mg, 26%, kleurloze olie), gevolgd door een mengfractie van 206 + 207 (25 mg, 12%, kleurloze olie) en tenslotte 207 (90 mg, 42%, witte kristallen). Beide bevatten geen C-13 epimeer. Eigenschappen zie hiervoor.

Oxidatie van 206 + 207 met pyridiniumchlorochromaat

De reactie werd uitgevoerd zoals hiervoor is beschreven voor de bereiding

van 215. Uitgaande van 25 mg (0,10 mmol) 206+207 werd 215 verkregen als een kleurloze stroop (25 mg, 100%), die bij staan vast werd.

Eigenschappen zie hiervoor.

#### Bioassay met *Cladosporium cucumerinum*

Van de in figuur 5.5 aangegeven verbindingen werden standaardoplossingen gemaakt in chloroform. Hiervan werden hoeveelheden op een dunnelaagplaat (silicagel) aangebracht, overeenkomend met 10, 25 en 50 µg stof. Na elutie met, al naar gelang de Rf-waarden, hexaan of ether/hexaan 1:1 werd de plaat gedroogd en bespoten met een sporensuspensie van *Cladosporium cucumerinum* in water, waaraan per liter was toegevoegd: 7 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 3 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 1 g  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1 g NaCl, 4 g  $\text{KNO}_3$  en 45 g glucose. Na verwarming op 23 °C gedurende 48 uur werden de platen bekeken. Zij bleken egaal groen te zijn geworden, hetgeen erop wijst, dat de geteste verbindingen geen schimmeldodende werking bezitten.

#### 5.9 LITERATUUR EN VOETNOTEN

1. Jung, M.E., C.A. McCombs, Tetrahedron Lett., 2935 (1976)
2. Danishefsky, S., T. Kitahara, C-F. Yan, J. Morris, J. Am. Chem. Soc., 101, 6996 (1979)
3. Danishefsky, S., C-F. Yan, R.K. Singh, R.B. Gammill, P.M. McCurry, Jr., N. Fritsch, J. Clardy, J. Am. Chem. Soc., 101, 7001 (1979)
4. Soffer, M.D., G.E. Günay, O. Korman, M.B. Adams, Tetrahedron Lett., 389 (1963)
5. Grieco, P.A., G. Vidari, S. Ferriño, R.C. Haltiwanger, Tetrahedron Lett., 21, 1619 (1980)
6. Ibuka, T., Y. Ito, Y. Mori, T. Aoyama, Y. Inubushi, Synth. Commun., 7, 131 (1977)
7. Ibuka, T., Y. Mitsui, K. Hayashi, H. Minakata, Y. Inubushi, Tetrahedron Lett., 22, 4425 (1981)
8. Een complicatie hierbij blijkt te zijn dat de formylering van butanon, door onopgehelderde oorzaak, nu eens regiospecifiek op de 3-plaats verloopt en dan weer zonder enige regiospecificiteit zowel op de 1- als op de 3-plaats. Bovendien is het uit synthetisch oogpunt een lastig uitvoerbare reactie (zie ook het experimentele gedeelte) omdat relatief zeer grote hoeveelheden oplosmiddel nodig zijn om het mengsel roerbaar te houden. Ook door Lemmens (J.M. Lemmens, dissertatie, Nijmegen, 1981) zijn moeilijkheden bij deze reactie beschreven. Formylbutanon is bovendien zeer instabiel.
9. Paterson, I., L.G. Price, Tetrahedron Lett., 22, 2829 (1981)

10. Dithieniumtetrafluoroboraat is een zeer instabiele verbinding, die ook bij bewaren in een exsiccator snel ontleedt. De beige poederachtige stof wordt dan een bruine teer.
11. Danishefsky, S., J.F.Kerwin, Jr., S.Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 358 (1982)
12. Voyle, M., N.K.Dunlap, D.S.Watt, O.P.Anderson, *J. Org. Chem.*, 48, 3242 (1983)
13. Stork, G., P.F.Hudrlik, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4462 (1968)
14. Ireland, R.E., W.J.Thompson, *J. Org. Chem.*, 44, 3041 (1979)
15. Landau, E.F., E.P.Irany, *J. Org. Chem.*, 12, 422 (1947)
16. Tanimoto, S., T.Miyake, M.Okano, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, 55, 276 (1977)
17. Hatanaka, K., S.Tanimoto, T.Sugimoto, M.Okano, *Tetrahedron Lett.*, 22, 3243 (1981)
18. Tanimoto, S., Y.Matsumura, T.Sugimoto, M.Okano, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 51, 665 (1978)
19. Sterzycki, R., *Synthesis*, 724 (1979)
20. Georgian, V., R.Harrison, N.Gubish, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5834 (1959)
21. Fétizon, M., M.Jurion, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 382 (1972)
22. Lambert, J.B., H.F.Shurvell, L.Verbit, R.G.Cooks, G.H.Stout, "Organic Structural Analysis", MacMillan Publ.Co.Inc., 1976, pp. 74-77
23. House, H.O., "Modern Synthetic Reactions", W.A.Benjamin Inc., Menlo Park, 2<sup>nd</sup> ed., 1972, pp. 637-638
24. Nielsen, A.T., W.J.Houlihan, *Org. React.*, 16, 1 (1968)
25. Ireland, R.E., D.C.Muchmore, U.Hengartner, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5098 (1972)
26. Hooz, J., S.S.H.Gilani, *Can. J. Chem.*, 46, 86 (1968)
27. Bose, A.K., B.Lal, *Tetrahedron Lett.*, 3937 (1973)
28. Olah, G.A., S.C.Narang, B.G.B.Gupta, R.Malhotra, *J. Org. Chem.*, 44, 1247 (1979)
29. Crossland, R.K., K.L.Servis, *J. Org. Chem.*, 35, 3195 (1970)
30. Krishnamurthy, S., H.C.Brown, *J. Org. Chem.*, 41, 3064 (1976)
31. Bell, H.M., C.W.Vanderslice, A.Spehar, *J. Org. Chem.*, 34, 3923 (1969)
32. Masamune, S., P.A.Rossy, G.S.Bates, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6452 (1973)
33. Fujimoto, Y., T.Tatsuno, *Tetrahedron Lett.*, 3325 (1976)
34. Kočovský, P., V.Černý, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 44, 246 (1979)
35. Audier, H.E., S.Bory, M.Fétizon, N-T.Anh, *Bull. Chim. Soc. Fr.*, 4002 (1966)
36. Cheng, Y-S., W-L.Lin, S-J.Chen, *Synthesis*, 223 (1980)
37. Homans, A., A.Fuchs, *J. Chromatogr.*, 51, 327 (1970)



## 6 DE STEREOCHEMIE OP C-13

### 6.1 INLEIDING

Bij de Wittig reactie van de verbindingen 205 en 225 onstonden respectievelijk drie en twee isomere producten. Het was daarom noodzakelijk in deze producten en ook in het eindproduct zorgvuldig na te gaan hoe de configuratie op C-13 is. Met behulp van  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopie kon de stereochemie op C-13 van de vinylverbindingen ondubbelzinnig worden vastgesteld. De resultaten van deze metingen worden vermeld in 6.2.

Zoals eerder beschreven, namen wij op basis van stereochemische overwegingen aan dat alkylering van verbinding 201 met 2-ethoxy-1,3-dithiolaan specifiek aan de  $\beta$ -zijde geschiedde. Tevens werd verondersteld, dat alkylering van 199 aan de  $\alpha$ -zijde had plaats gehad. Direct spektroskopisch bewijs voor deze aannames kon niet worden verkregen (zie ook 5.6 en 5.7). Daarom werd van de verbindingen 200 en 219 een röntgenanalyse uitgevoerd. De resultaten daarvan worden besproken in 6.3.

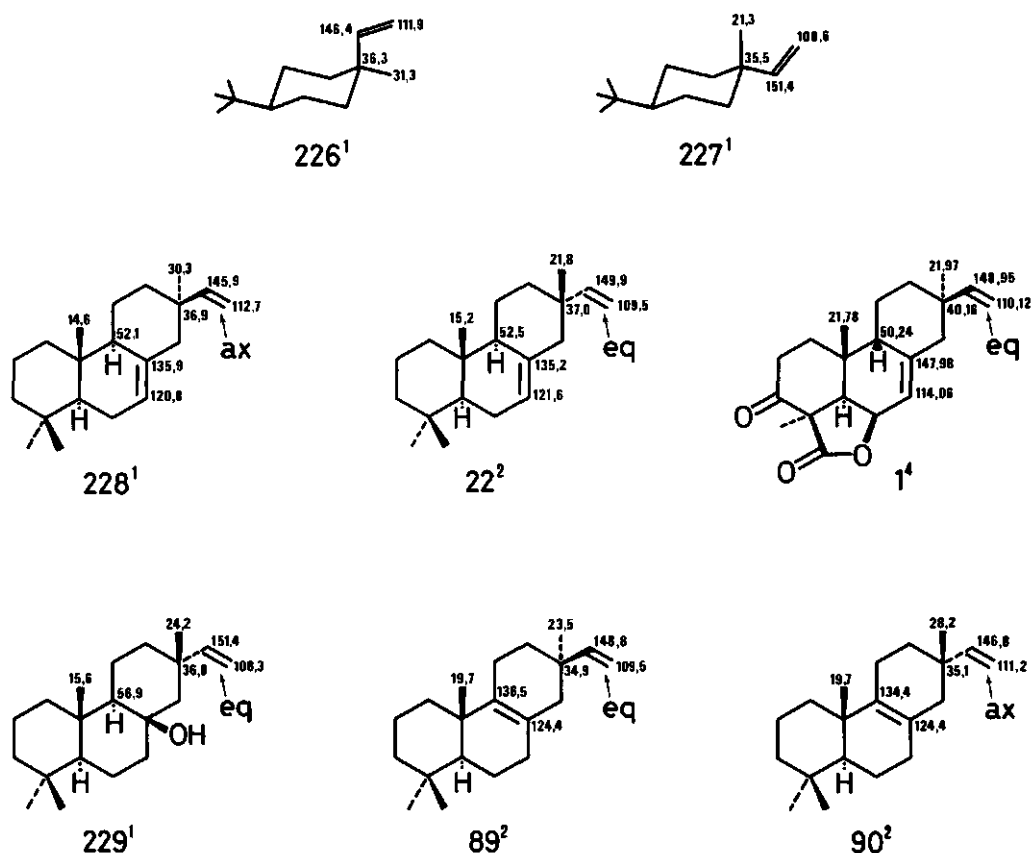
### 6.2 BEPALING VAN DE CONFIGURATIE VAN DE GEMINALE METHYL-VINYL GROEPERING UIT HET $^{13}\text{C}$ -NMR SPEKTRUM

De stereochemie op C-13 van een aantal syntheseproducten uit hoofdstuk 5 kon worden bepaald door meting van de resonantiefrequenties van de methyl- en vinyl koolstofatomen en vergelijking daarvan met de overeenkomstige  $\delta$ -waarden voor pimaradiënen<sup>1,2,3</sup> en cyclohexaanmodellen<sup>1</sup>.

Geminale methyl-vinyl groepen weerspiegelen hun conformatie in hun koolstofshifts. Een axiaal georiënteerde methine-C is afgeschermd in vergelijking tot een equatoriale C-15. Ditzelfde geldt mutatis mutandis voor de C-17 methylkoolstof<sup>1</sup>. Op basis van vergelijking van de  $^{13}\text{C}$ -NMR gegevens van de in dit onderzoek gesynthetiseerde stoffen met op C-13 methyl + vinyl, met die van een aantal in de literatuur bekende verbindingen (fig 6.1), werd de conformatie vastgesteld van het C-13 centrum in "onze" verbindingen.

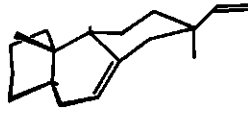
De "vertaling" van conformatie naar configuratie geschiedde aan

Figuur 6.1

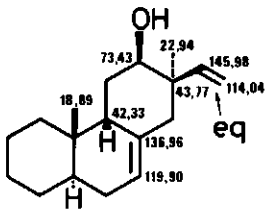


de hand van beschouwing van Dreiding-modellen om de meest waarschijnlijke conformatie van de C-ring te vinden en door vergelijking met momilacton A, waarvan de conformatie en de configuratie uit röntgenanalyse bekend zijn<sup>4</sup>. De C-ring van de gesynthetiseerde stoffen bevindt zich naar alle waarschijnlijkheid in een stoelconformatie (zie fig. 6.2). In figuur 6.3 zijn de door ons gesynthetiseerde en gemeten verbindingen weergegeven met een aantal gemeten <sup>13</sup>C-shifts en met de configuratie die daaruit werd afgeleid. In het geval van 208, 216 en 230 werd aan een mengsel samen met de hoofdcomponent gemeten waaruit door correlatie van mengverhouding (uit GC of <sup>1</sup>H-NMR) en piekintensiteit de verschillende pieken aan de verschillende stoffen werden toegekend. Gezien de overeenkomst in structuur en de daarmee samenhangende relaxatietijden is dit geoorloofd.

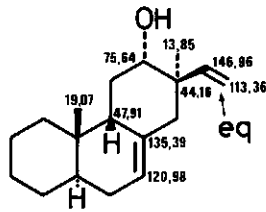
Figuur 6.2



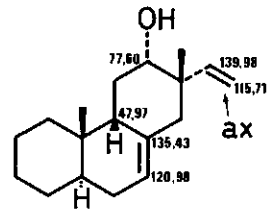
Figuur 6.3



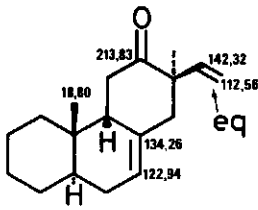
206



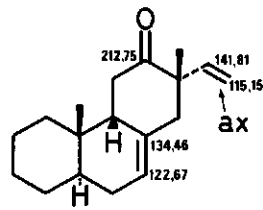
207



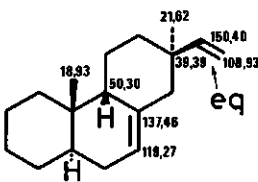
208



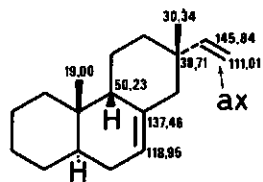
215



216



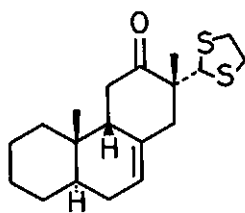
122



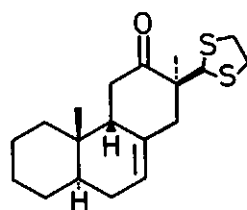
230

6.3 DE KRISTALSTRUCTUUR VAN DE *CISOID*-4a,4b-*TRANS*-4b-2-(1,3-DITHIOLAN-2-YL)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-DODECAHYDRO-2,4b-DIMETHYLFENANTREN-3-ONEN

Een definitief bewijs voor onze toekenning van de stereochemie van de verbindingen 200 en 219 kon worden verkregen door een röntgendiffractie-analyse<sup>5</sup> van de kristallen van beide stoffen. Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door Dr. J.H. Noordik en de heer J.M.M. Smits op het Kristallografisch Laboratorium van de Katholieke Universiteit Nijmegen.



200



219

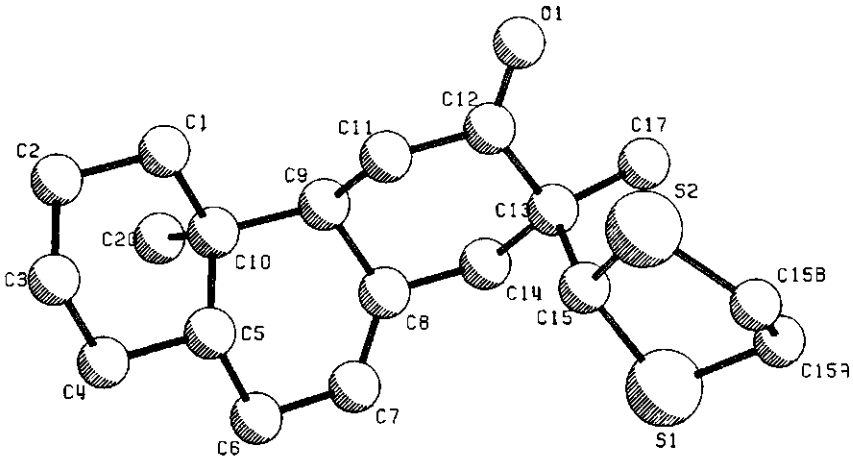
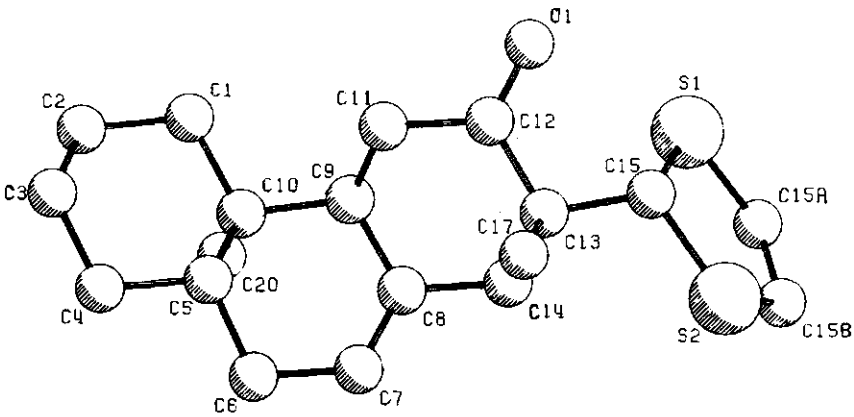
De metingen werden uitgevoerd met een Enraf-Nonius CAD4 diffractometer bij 290K en gebruik makend van  $\text{MoK}_\alpha$  straling ( $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$ ).

Kristallen van verbinding 200 zijn orthorhombisch, ruimtegroep  $P2_12_12_1$  met 4 moleculen per eenheidscel met de volgende dimensies:  $a=8,096(2)$ ,  $b=8,338(3)$  en  $c=26,465(4) \text{ \AA}$ . Kristallen van verbinding 219 zijn monoklien, ruimtegroep  $P2_1/n$ , met 4 moleculen per eenheidscel met dimensies:  $a=11,340(3)$ ,  $b=6,386(3)$ ,  $c=25,159(6) \text{ \AA}$  en  $\beta=101,20(2)^\circ$ . Van 200 werden 1962 en van 219 1121 unieke reflecties gemeten met een intensiteit boven het  $3,0\sigma(F)$  niveau.

De structuur werd opgelost met behulp van directe methoden (MULTAN<sup>6</sup> en voor verbinding 200 ook DIRDIF<sup>7</sup>) en de positionele en anisotrope thermische parameters van de niet-waterstof atomen werden verfijnd. De plaats van de waterstofatomen werd bepaald uit verschilfouriers en verfijnd met vaste thermische parameters. De uiteindelijke R-waarden waren 0,028 voor verbinding 200 en 0,043 voor verbinding 219. De koolstofatomen C15A en C15B van de thiolanylring in verbinding 219 vertonen een grote thermische beweging. Daarom kon de plaats van de hieraan gebonden waterstofatomen

Figuur 6.4

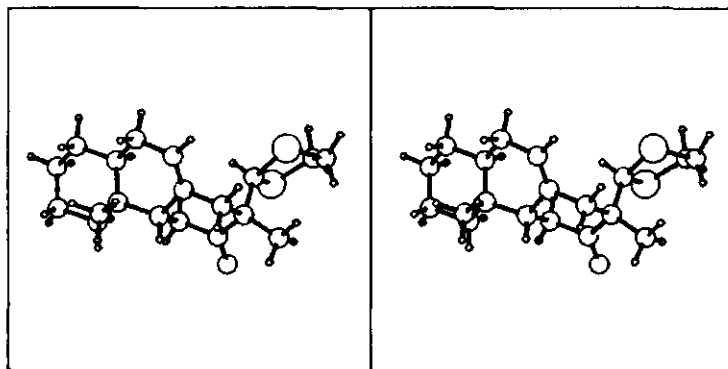
Ruimtelijke structuur van verbinding 200 (A) en 219 (B) (N.B. deze afbeeldingen hebben de enantiomere configuratie van de in dit proefschrift afgebeelde structuurformules)

**A****B**

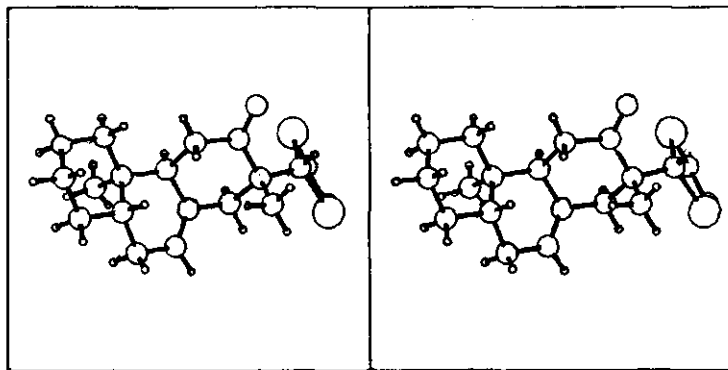
niet worden bepaald. De fractionele coördinaten worden gegeven in de tabellen 6.1 en 6.2 en de bindingsafstanden en -hoeken in de tabellen 6.3 en 6.4.

De driedimensionale structuur wordt weergegeven in figuur 6.4. Een stereopaar van beide structuren, inclusief de waterstofatomen is afgebeeld in figuur 6.5. Uit deze figuren is het duidelijk dat de beide verbindingen de verwachte configuratie hebben. Verbinding 200 is de  $\alpha$ -dithiolanyl epimeer en verbinding 219 de  $\beta$ -dithiolanyl epimeer. Ook de trans-syn ringverknoping komt duidelijk naar voren. Interessant is tevens dat figuur 6.4.A ook de absolute configuratie van de moleculen in het gemeten kristal van 200 weergeeft. Verbinding 219 kristalliseert echter als racemaat.

Onze vermoedens en de aanwijzingen uit spectroscopische gegevens omtrent het stereochemische verloop van de alkylering met 2-ethoxy-1,3-dithiolaan werden aldus bevestigd.



Figuur 6.5.A.  
Stereopaar van de  
ruimtelijke  
structuur van  
verbinding 200



Figuur 6.5.B.  
Stereopaar van de  
ruimtelijke  
structuur van  
verbinding 219

Tabel 6.1 Fractionele coördinaten en equivalente isotrope thermische parameters met standaarddeviaties van verbinding 200

Atoom	x	y	z	U/Ueq (Å <sup>2</sup> )
S1	0,7060(1)	-0,1356(1)	0,8278(1)	0,0433(3)
S2	0,9556(1)	0,1209(1)	0,8378(1)	0,0450(3)
O1	0,7499(4)	0,4478(3)	0,7876(1)	0,0627(11)
C1	0,4273(6)	0,6398(5)	0,9351(1)	0,0493(13)
C2	0,3592(6)	0,7083(5)	0,9848(2)	0,0586(15)
C3	0,3857(6)	0,5934(5)	1,0283(1)	0,0562(15)
C4	0,3143(5)	0,4283(5)	1,0165(1)	0,0496(13)
C5	0,3773(4)	0,3603(4)	0,9660(1)	0,0346(10)
C6	0,3009(5)	0,1946(4)	0,9554(1)	0,0455(13)
C7	0,3440(4)	0,1357(4)	0,9035(1)	0,0382(11)
C8	0,3991(4)	0,2274(4)	0,8669(1)	0,0299(10)
C9	0,4332(4)	0,4052(4)	0,8735(1)	0,0340(11)
C10	0,3507(4)	0,4752(4)	0,9217(1)	0,0357(11)
C11	0,6215(5)	0,4287(4)	0,8678(1)	0,0401(12)
C12	0,6768(4)	0,3623(4)	0,8170(1)	0,0378(10)
C13	0,6339(4)	0,1892(4)	0,8041(1)	0,0316(10)
C14	0,4472(4)	0,1640(4)	0,8157(1)	0,0389(11)
C15	0,7346(4)	0,0764(4)	0,8392(1)	0,0313(10)
C15A	0,9009(5)	-0,1689(5)	0,7965(2)	0,0572(15)
C15B	1,0292(5)	-0,0780(5)	0,8249(2)	0,0569(15)
C17	0,6671(5)	0,1538(5)	0,7481(1)	0,0456(13)
C20	0,1666(5)	0,4956(5)	0,9094(2)	0,0547(15)
H011	0,544(5)	0,632(5)	0,938(1)	0,060
H012	0,409(5)	0,711(5)	0,908(2)	0,060
H021	0,243(5)	0,727(5)	0,979(2)	0,060
H022	0,413(5)	0,812(5)	0,988(1)	0,060
H031	0,335(5)	0,629(5)	1,062(1)	0,060
H032	0,510(5)	0,582(4)	1,031(1)	0,060
H041	0,189(5)	0,432(4)	1,016(1)	0,060
H042	0,340(5)	0,344(4)	1,045(1)	0,060
H051	0,496(5)	0,344(4)	0,968(1)	0,060
H061	0,184(5)	0,205(5)	0,956(2)	0,060
H062	0,354(4)	0,116(5)	0,981(1)	0,060

Tabel 6.1 vervolg

H071	0,335(5)	0,022(4)	0,898(1)	0,060
H091	0,389(4)	0,458(5)	0,846(2)	0,060
H111	0,651(5)	0,549(5)	0,868(1)	0,060
H112	0,671(5)	0,371(5)	0,894(1)	0,060
H141	0,430(5)	0,045(5)	0,813(1)	0,060
H142	0,389(5)	0,223(5)	0,794(2)	0,060
H151	0,698(5)	0,088(4)	0,872(1)	0,060
H152	0,887(5)	0,876(5)	0,763(1)	0,060
H153	0,908(5)	0,708(5)	0,804(1)	0,060
H154	1,126(5)	-0,060(5)	0,808(1)	0,060
H155	1,042(5)	-0,149(5)	0,859(1)	0,060
H171	0,785(5)	0,161(5)	0,741(1)	0,060
H172	0,598(5)	0,237(5)	0,728(1)	0,060
H173	0,631(5)	0,036(5)	0,739(1)	0,060
H201	0,115(5)	0,387(5)	0,897(1)	0,060
H202	0,156(5)	0,581(5)	0,885(2)	0,060
H203	0,088(5)	0,529(5)	0,939(2)	0,060

Tabel 6.2 Fractionele coördinaten en equivalente isotrope thermische parameters met standaarddeviaties van verbinding 219

Atoom	x	y	z	U/Ueq ( $\text{\AA}^2$ )
S1	0,0707(2)	0,1171(3)	0,1068(1)	0,074(1)
S2	-0,1210(2)	-0,1953(3)	0,0768(1)	0,080(1)
O1	0,2264(4)	-0,1118(7)	0,1986(2)	0,063(2)
C1	0,1755(6)	0,027(1)	0,3901(3)	0,064(3)
C2	0,1807(7)	0,006(2)	0,4511(3)	0,078(4)
C3	0,1207(8)	-0,192(1)	0,4639(3)	0,080(4)
C4	-0,0068(6)	-0,204(1)	0,4332(3)	0,063(3)
C5	-0,0158(5)	-0,175(1)	0,3719(2)	0,048(4)
C6	-0,1459(6)	-0,182(1)	0,3425(3)	0,065(3)
C7	-0,1569(6)	-0,138(1)	0,2832(3)	0,043(3)
C8	-0,0707(5)	-0,0506(9)	0,2623(2)	0,043(3)
C9	0,0474(5)	0,0153(9)	0,2956(2)	0,040(2)



Tabel 6.2 vervolg

C10	0,0467(5)	0,0216(9)	0,3570(2)	0,042(3)
C11	0,1460(5)	-0,120(1)	0,2784(3)	0,049(3)
C12	0,1367(5)	-0,1303(9)	0,2180(2)	0,045(3)
C13	0,0151(5)	-0,1734(9)	0,1832(2)	0,044(3)
C14	-0,0792(6)	-0,033(1)	0,2022(3)	0,048(3)
C15	0,0194(5)	-0,143(1)	0,1232(3)	0,055(3)
C15A	-0,0647(8)	0,214(1)	0,0640(4)	0,128(5)
C15B	-0,1552(8)	0,050(1)	0,0463(4)	0,117(5)
C17	-0,0162(7)	-0,405(1)	0,1916(3)	0,061(4)
C20	-0,0206(8)	0,218(1)	0,3680(3)	0,070(4)
H011	0,205(5)	0,160(9)	0,381(2)	0,06
H012	0,221(5)	-0,08(1)	0,378(2)	0,06
H021	0,260(5)	0,018(9)	0,471(2)	0,06
H022	0,135(5)	0,136(9)	0,464(2)	0,06
H031	0,153(6)	-0,30(1)	0,454(3)	0,06
H032	0,130(4)	-0,216(9)	0,508(2)	0,06
H041	-0,044(5)	-0,34(1)	0,440(2)	0,06
H042	-0,052(5)	-0,074(9)	0,449(2)	0,06
H051	0,027(5)	-0,305(9)	0,359(2)	0,06
H061	-0,166(5)	-0,31(1)	0,344(2)	0,06
H062	-0,189(5)	-0,074(9)	0,360(2)	0,06
H071	-0,233(5)	-0,172(9)	0,259(2)	0,06
H091	0,064(5)	0,157(9)	0,284(2)	0,06
H111	0,136(5)	-0,27(1)	0,292(2)	0,06
H112	0,215(5)	-0,066(9)	0,294(2)	0,06
H141	-0,072(5)	0,11(1)	0,192(2)	0,06
H142	-0,156(5)	-0,084(9)	0,182(2)	0,06
H151	0,074(5)	-0,22(1)	0,117(2)	0,06
H171	-0,102(5)	-0,426(9)	0,166(2)	0,06
H172	0,043(5)	-0,48(1)	0,181(2)	0,06
H173	-0,003(5)	-0,421(9)	0,232(2)	0,06
H201	-0,033(5)	0,214(9)	0,406(2)	0,06
H202	0,025(5)	0,33(1)	0,363(2)	0,06
H203	-0,087(5)	0,25(1)	0,342(2)	0,06

Tabel 6.3 Bindingslengten (in Ångstrom) en bindingshoeken (in graden) van de niet-waterstofatomen van verbinding 200 (standaarddeviatie tussen haakjes)

Binding	Lengte	Binding	Lengte	Binding	Lengte
S1-C15	1,808(3)	C5-C6	1,539(4)	C12-C13	1,523(4)
S1-C15A	1,802(4)	C6-C7	1,501(4)	C13-C14	1,556(4)
S2-C15	1,828(3)	C7-C8	1,313(4)	C8-C14	1,504(4)
S2-C15B	1,795(4)	C8-C9	1,518(4)	C13-C15	1,553(4)
O1-C12	1,209(4)	C9-C10	1,553(4)	C13-C17	1,535(4)
C1-C2	1,535(4)	C1-C10	1,547(4)	C10-C20	1,535(4)
C2-C3	1,513(6)	C5-C10	1,530(4)	C15A-C15B	1,489(6)
C3-C4	1,525(6)	C9-C11	1,545(4)		
C4-C5	1,540(4)	C11-C12	1,522(4)		

Binding	Hoek	Binding	Hoek
C1 -C2 -C3	111,4(3)	C8 -C14-C13	112,4(3)
C2 -C3 -C4	111,3(3)	C9 -C11-C12	109,3(3)
C3 -C4 -C5	112,6(3)	C10-C9 -C11	117,2(3)
C4 -C5 -C6	110,8(3)	C11-C12-C13	118,4(3)
C5 -C6 -C7	111,5(3)	C12-C13-C15	108,7(1)
C6 -C7 -C8	124,4(3)	C12-C13-C14	107,8(3)
C7 -C8 -C9	123,0(3)	C14-C13-C15	108,1(3)
C8 -C9 -C10	112,6(3)	C12-C13-C17	111,0(3)
C1 -C10-C9	110,5(3)	C15-C13-C17	111,7(3)
C5 -C10-C9	109,5(3)	C14-C13-C17	109,6(3)
C1 -C10-C5	108,8(3)	O1 -C12-C11	119,8(3)
C1 -C10-C20	109,9(3)	O1 -C12-C13	121,8(3)
C9 -C10-C20	106,6(3)	C15-S1 -C15A	96,6(1)
C5 -C10-C20	111,6(3)	C15-S2 -C15B	98,1(1)
C2 -C1 -C10	112,5(3)	S1 -C15-S2	108,7(1)
C4 -C5 -C10	112,9(3)	S1 -C15-C13	115,2(1)
C6 -C5 -C10	111,5(3)	S2 -C15-C13	112,3(1)
C8 -C9 -C11	107,0(3)	S1-C15A-C15B	107,5(3)
C9 -C8 -C14	113,6(3)	S2-C15B-C15A	109,6(3)
C7 -C8 -C14	123,2(3)		

Tabel 6.4 Bindingslengten (in Ångstrom) en bindingshoeken (in graden) van de niet-waterstofatomen van verbinding 219 (standaarddeviatie tussen haakjes)

Binding	Lengte	Binding	Lengte	Binding	Lengte
S1-C15	1,832(7)	C5-C6	1,517(9)	C12-C13	1,509(7)
S1-C15A	1,805(8)	C6-C7	1,498(10)	C13-C14	1,542(8)
S2-C15	1,813(6)	C7-C8	1,321(8)	C8-C14	1,501(8)
S2-C15B	1,757(8)	C8-C9	1,496(8)	C13-C15	1,531(8)
O1-C12	1,217(6)	C9-C10	1,547(8)	C13-C17	1,542(9)
C1-C2	1,531(10)	C1-C10	1,535(8)	C10-C20	1,524(9)
C2-C3	1,497(12)	C5-C10	1,525(8)	C15A-C15B	1,472(5)
C3-C4	1,503(10)	C9-C11	1,542(8)		
C4-C5	1,537(9)	C11-C12	1,503(8)		

Binding	Hoek	Binding	Hoek
C1 -C2 -C3	111,0(7)	C8 -C14-C13	110,8(5)
C2 -C3 -C4	111,4(7)	C9 -C11-C12	113,3(5)
C3 -C4 -C5	112,3(6)	C10-C9 -C11	116,1(5)
C4 -C5 -C6	110,8(5)	C11-C12-C13	118,1(5)
C5 -C6 -C7	111,4(6)	C12-C13-C14	108,9(5)
C6 -C7 -C8	123,4(6)	C12-C13-C15	110,4(5)
C7 -C8 -C9	123,1(6)	C14-C13-C15	112,8(5)
C8 -C9 -C10	112,9(5)	C12-C13-C17	107,7(5)
C1 -C10-C9	110,7(5)	C15-C13-C17	108,0(5)
C5 -C10-C9	108,4(5)	C14-C13-C17	108,9(5)
C1 -C10-C5	108,9(5)	O1 -C12-C11	120,2(5)
C1 -C10-C20	110,0(6)	O1 -C12-C13	121,7(5)
C9 -C10-C20	107,6(5)	C15-S1 -C15A	100,1(4)
C5 -C10-C20	111,3(5)	C15-S2 -C15B	102,0(4)
C2 -C1 -C10	112,9(6)	S1 -C15-S2	107,5(3)
C4 -C5 -C10	113,5(5)	S1 -C15-C13	114,3(4)
C6 -C5 -C10	111,0(5)	S2 -C15-C13	114,7(4)
C8 -C9 -C11	107,6(5)	S1 -C15A-C15B	113,5(6)
C7 -C8 -C14	121,8(6)	S2 -C15B-C15A	114,9(6)
C9 -C8 -C14	114,8(5)		

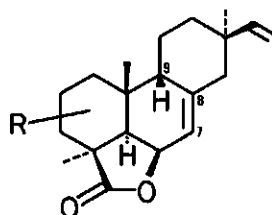
## 6.4 LITERATUUR

1. Buckwalter, B.L., I.R. Burfitt, H. Felkin, M. Joly-Goudket, K. Naemura, M.F. Salomon, E. Wenkert, P.M. Wovkulich, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6445 (1978)
2. Wenkert, E., B.L. Buckwalter, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 4367 (1972)
3. Beier, R., *Org. Magn. Res.*, 11, 586 (1978)
4. Kato, T., C. Kabuto, N. Sasaki, M. Tsunakawa, H. Aizawa, K. Fujita, Y. Kato, Y. Kitahara, *Tetrahedron Lett.*, 3861 (1973)
5. Smits, J.M.M., J.H. Noordik, A. Sicherer-Roetman, B.J.M. Jansen, A.E. de Groot, publicatie in bewerking
6. Main, P., S.J. Fiske, S.E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J.P. Declercq, M.M. Woolfson, "MULTAN 80, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data", Universiteiten van York, Engeland en Louvain-la-Neuve, België
7. Beurskens, P.T., W.P. Bosman, H.M. Doesburg, Th.E.M. van den Hark, P.A.J. Prick, J.H. Noordik, G. Beurskens, R.O. Gould, V. Parthasarathi, DIRDIF, Techn. Report, Crystall. Lab. Toernooiveld, Nijmegen

## 7 SAMENVATTING EN NABESCHOUWING

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven naar de totaalsynthese van momilactonen. Dit zijn diterpenen met een pimaraanskelet (figuur 7.1), die zijn geïsoleerd uit rijst. Deze verbindingen bezitten, in tegenstelling tot de meeste pimarane, een trans-syn verknoopt ringsysteem en vertonen kiemremmende en schimmeldodende activiteit.

Figuur 7.1

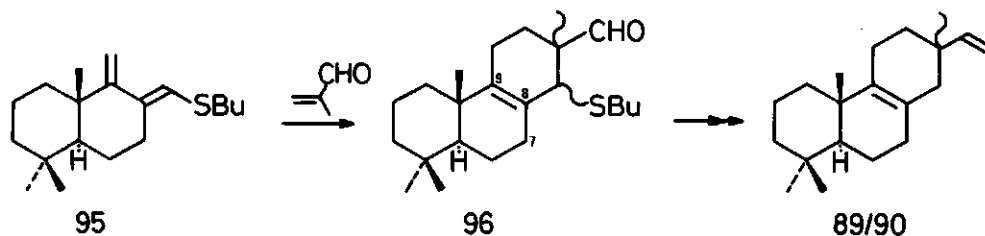


In twee inleidende hoofdstukken wordt een overzicht gegeven van de momilactonen en de andere tot nu toe bekende trans-syn pimaaraanlactonen en van de literatuur met betrekking tot synthetisch onderzoek aan trans-syn(-cis) perhydrofenantreen systemen.

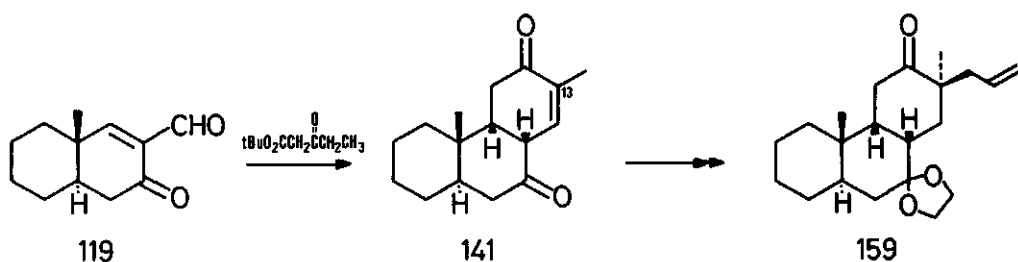
Het eerste gedeelte van het onderzoek was gebaseerd op de in schema 7.1 afgebeelde Diels-Alder reactie. Deze benadering resulteerde in een totaalsynthese van  $\Delta^{8,9}$ -pimaradiëen en  $\Delta^{8,9}$ -sandara-copimaradiëen. Pogingen om de dubbele binding te isomeriseren naar de gewenste  $\Delta^{7,8}$ -positie hadden echter weinig succes (hoofdstuk 3)

Een andere aanpak werd gebaseerd op het werk van W.L. Meyer et

Schema 7.1



Schema 7.2

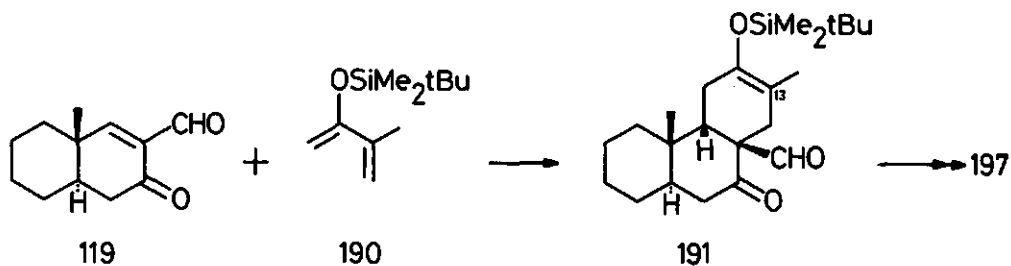


al. Via een Michael additie/aldol condensatie werd stereospecifiek een trans-syn-cis perhydrofenantreen systeem gesynthetiseerd zoals weergegeven in schema 7.2 (hoofdstuk 4). Vervolgens werden verschillende methoden bestudeerd voor het stereospecifiek invoeren van een tweede substituent op C-13. De synthese van verbinding 159 zou waarschijnlijk wel verder kunnen worden geoptimaliseerd maar we besloten onze aandacht te concentreren op de meer belovende syntheseroute die in hoofdstuk 5 wordt beschreven.

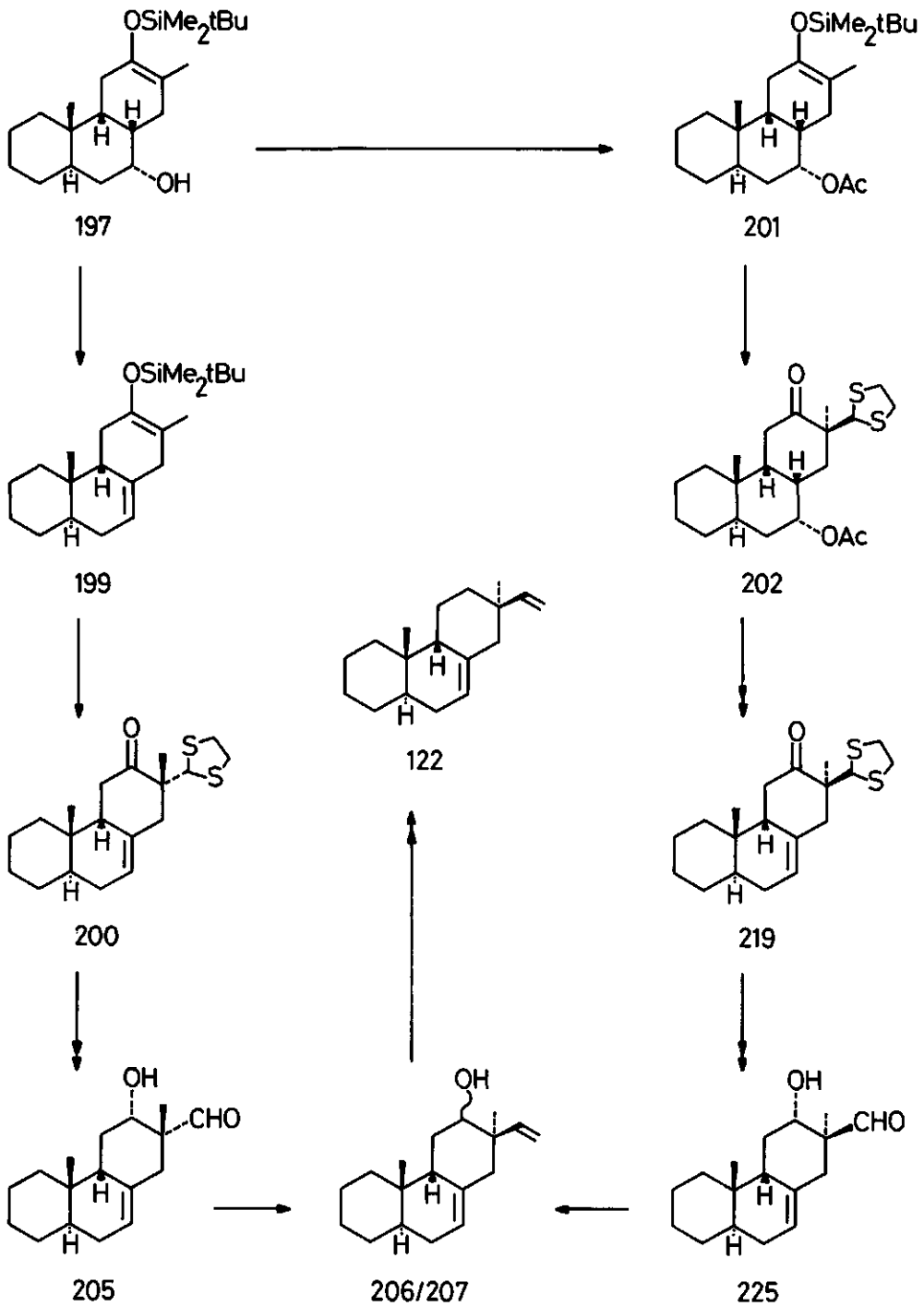
De benadering die tenslotte leidde tot de succesvolle synthese van modelverbinding 122 is gebaseerd op de stereospecifieke Diels-Alder reactie die is weergegeven in schema 7.3. In eerste instantie werden 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiënen als diëen component gebruikt, maar de resulterende adducten bleken uiterst hydrolysegevoelig. Dit probleem kon met succes worden overwonnen door het gebruik van diëen 190. In het adduct wordt tevens direct een regiospecifieke enolether gecreëerd die op C-13 kan worden gealkyleerd. Na deformylering en stereospecifieke reductie werden twee mogelijke syntheseroutes verder onderzocht (schema 7.3).

Alkylering van verbinding 199 met 2-ethoxy-1,3-dithiolaan resulteerde in slechts één product waarvan later werd aangetoond dat

Schema 7.3



Schema 7.3 vervolg



de thiolanylgroep  $\alpha$ -standig is. Reductie en hydrolyse leverden daarna hydroxyaldehyde 205. Tijdens de Wittig reactie van deze verbinding werd bijna volledige epimerisatie op C-13 waargenomen, hetgeen waarschijnlijk moet worden verklaard door het optreden van een (retro-)aldol reactie onder de basische reactieomstandigheden. Er werd slechts een klein percentage  $\alpha$ -vinyl product gevonden. Oxidatie en Wolff-Kishner reductie leverden tenslotte modelverbinding 122.

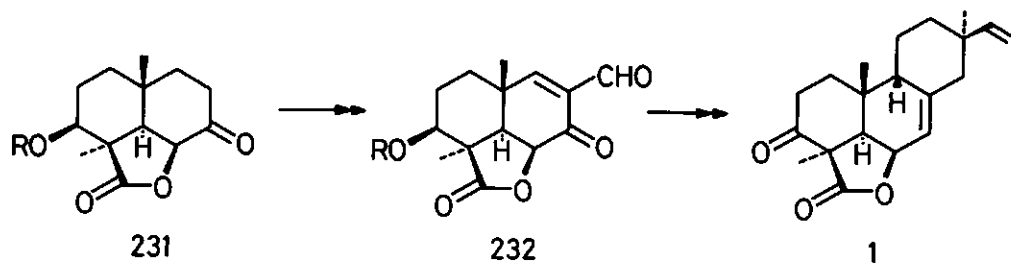
De alkylering van verbinding 201 met 2-ethoxy-1,3-dithiolaan verliep, zoals op stereochemische gronden verwacht, stereospecifiek met de  $\beta$ -thiolanylverbinding als resultaat. Dit product werd verder omgezet zoals aangegeven in de figuur. Ook hier trad tijdens de Wittig reactie van 225 epimerisatie op, resulterend in beide isomere  $\beta$ -vinylalkoholen. Er werd in dit geval geen  $\alpha$ -vinyl product waargenomen. Na oxidatie van de alcoholfunctie en reductie van de carbonylgroep is op deze wijze een stereospecifieke synthese van het momilactonmodel 122 tot stand gebracht.

Met behulp van röntgendiffractie-analyse (van de verbindingen 200 en 219) en  $^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopie werd de stereochemie opgehelderd van een aantal producten, met name wat betreft de configuratie op C-13. De resultaten van deze metingen kwamen overeen met de verwachtingen (hoofdstuk 6).

Het onderzoek heeft een goede methode opgeleverd voor de synthese van  $\Delta^{7,8}$  trans-syn perhydrofenantreensystemen. Een synthese van momilacton A, gebaseerd op deze benadering, zou op de in schema 7.4 aangegeven wijze gerealiseerd kunnen worden. In de gehele benadering van de synthese van de modelverbinding is getracht rekening te houden met de latere aanwezigheid van een ester- en/of lactongroep. De gebruikte reacties laten deze groepen waarschijnlijk intact, behoudens mogelijk de Wolff-Kishner reductie en/of de Wittig reactie die gevaard zouden kunnen gaan met verzeeping waardoor opnieuw veresteren of lactoniseren noodzakelijk zou zijn. De geslaagde synthese van modelverbinding 122 vormt een goede basis voor de totaalsynthese van momilactonen.



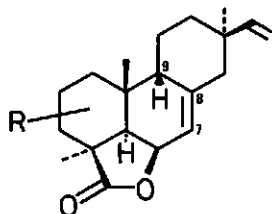
Schema 7.4



## SUMMARY

This thesis describes investigations into the total synthesis of momilactones, germination inhibitors and phytoalexins isolated from rice. These compounds possess a  $\Delta^{7,8}$ -pimaradiene type skeleton with an unusual trans-syn ring-arrangement (figure 1).

Figure 1

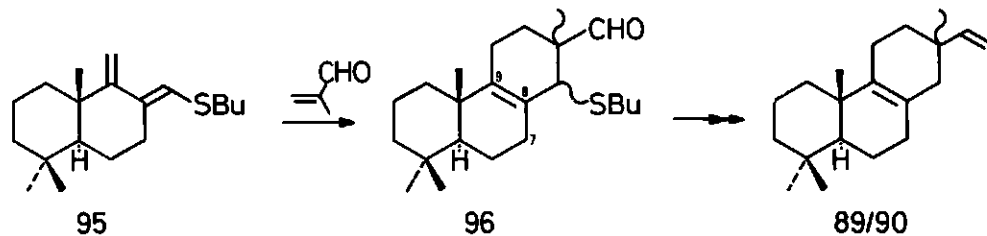


In chapter 1 a survey is given of the momilactones and the other hitherto known trans-syn pimaranelactones, with emphasis on their structures, biosynthesis and physiological activities.

Chapter 2 is devoted to a literature survey of synthetic studies towards trans-syn(-cis) perhydrophenanthrene systems. The chemical reactivity of trans-syn pimaranelactones is also discussed.

In chapter 3 the results are presented of a synthetic investigation, based on the Diels-Alder reaction depicted in scheme 1.

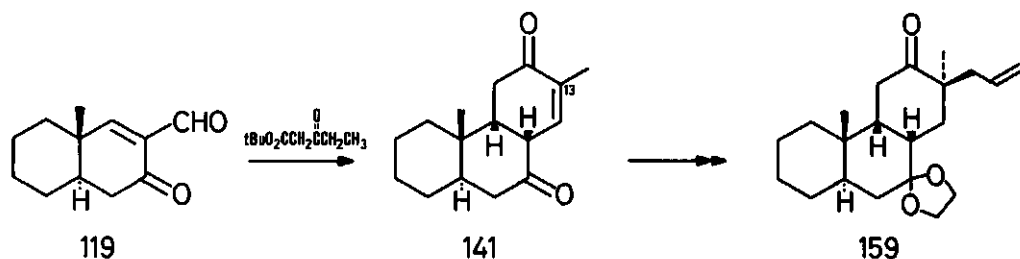
Scheme 1



This approach provided a total synthesis of  $\Delta^{8,9}$ -pimaradiene and  $\Delta^{8,9}$ -sandaracopimaradiene. However, attempts to isomerize the double bond to the desired  $\Delta^{7,8}$ -position met with little success. We therefore turned our attention towards starting compounds bearing an oxo group on C-7, in order to utilize this group for the introduction of the  $\Delta^{7,8}$ -double bond at a later stage.

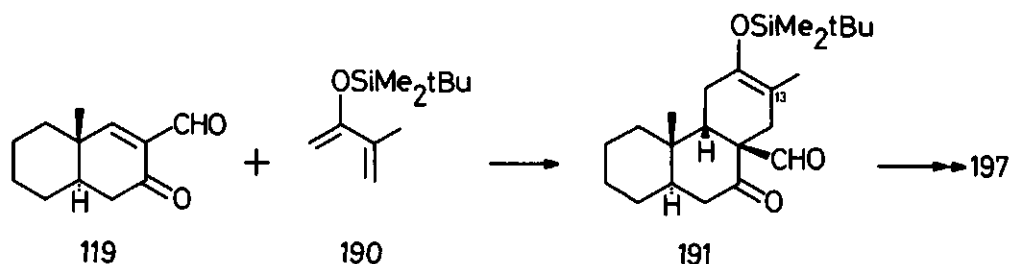
Using the work of W.L.Meyer and coworkers as a starting point, we stereospecifically synthesized a trans-syn-cis perhydrophenanthrene system as outlined in scheme 2. This part of the investigations is described in chapter 4. Several ways for the stereospecific introduction of a second substituent on C-13 were investigated. Our synthesis of compound 159 could probably have been elaborated further, but we chose to focus our attention on a more promising approach which is described in chapter 5.

Scheme 2



Our stereospecific synthesis of trans-syn-cis perhydrophenanthrene systems, which forms the subject of chapter 5, is based on the stereospecific Diels-Alder reaction depicted in scheme 3 and culminates in the successful synthesis of model compound 122. Initially we used 2-trimethylsilyloxybutadienes as diene components, but severe hydrolysis problems were encountered with the resulting adducts. These problems were effectively overcome by using diene 190. The adduct possesses a regiospecific silylenol-ether system which can be alkylated at C-13. Adduct 191 could be deformedylated and stereoselectively reduced to the alcohol 197 leaving the t-butyldimethylsilylenolether intact. Two possible synthetic routes were then investigated.

Scheme 3



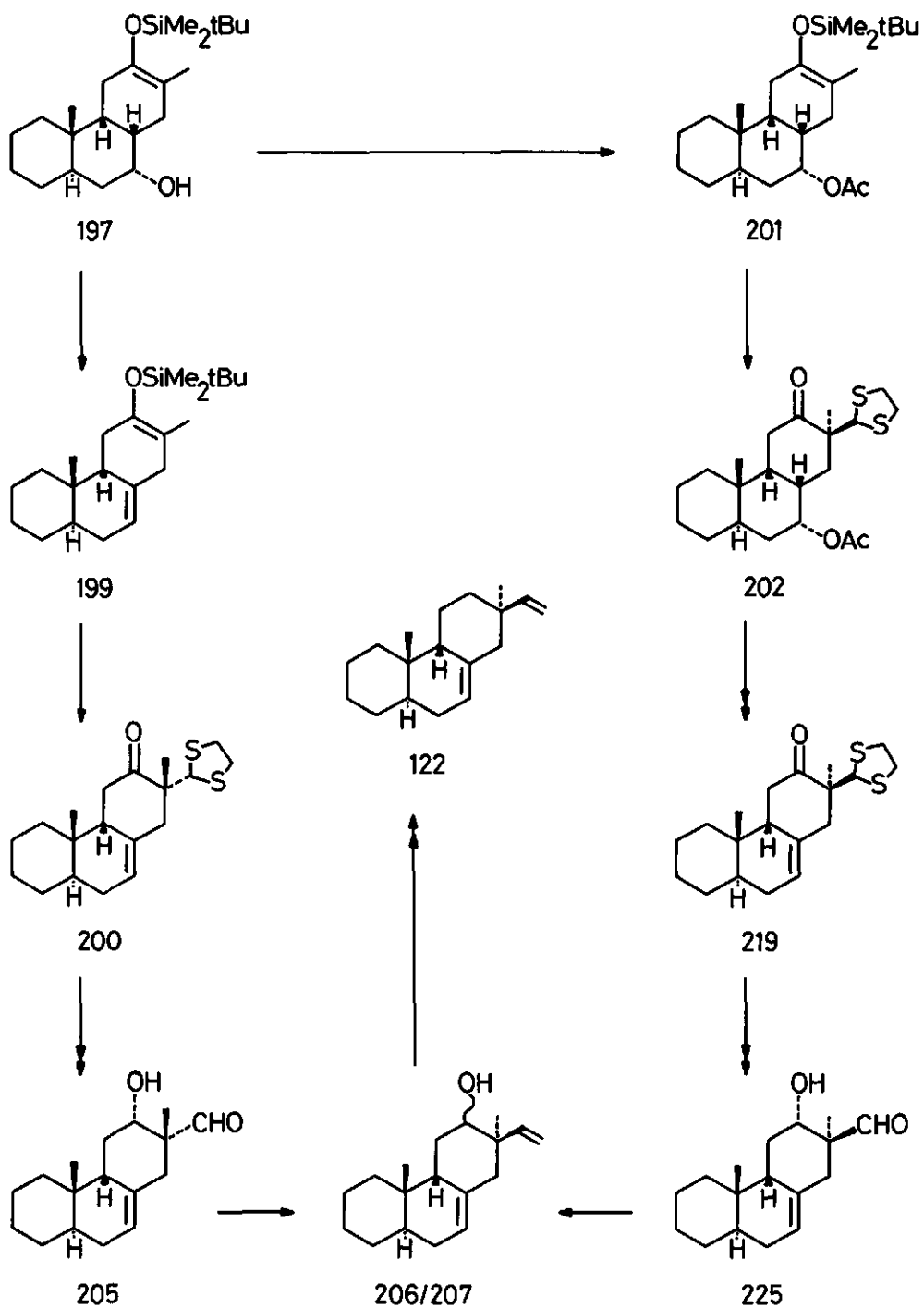
Alkylation of compound 199 with 2-ethoxy-1,3-dithiolan surprisingly only gave one thiolanyl compound (200) which proved to have the thiolanyl group in the  $\alpha$ -position. Reduction and hydrolysis of this compound gave the hydroxyaldehyde 205. However, during the Wittig reaction of the latter compound, equilibration occurred via (retro-)aldol reaction, resulting in considerable epimerization at C-13. Only a small amount of  $\alpha$ -vinyl product was found. Oxidation and Wolff-Kishner reduction finally afforded the model compound 122.

Alkylation of compound 201 with 2-ethoxy-1,3-dithiolan yielded stereospecifically the  $\beta$ -thiolanyl product, as could be expected for steric reasons. This product was elaborated further as shown. Here, too, a (retro-)aldol reaction occurred during the Wittig reaction of compound 225, resulting in both hydroxy-epimers of the  $\beta$ -vinyl alcohol. No  $\alpha$ -vinyl product could be detected in this case. This concluded the stereospecific synthesis of compound 122.

X-ray crystallography of thiolanyl-compounds 200 and 219 and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy were used to establish the stereochemistry of a number of reaction products, especially concerning the configuration at C-13. Details of these measurements can be found in chapter 6.

Finally, in chapter 7, the results of the investigations are summarized and evaluated in relation to the total synthesis of momilactones.

## Scheme 3 continued



## CURRICULUM VITAE

Op 14 januari 1953 ben ik geboren in Harderwijk.

Na het behalen van het diploma gymnasium- $\beta$  (oude stijl) aan de Scholengemeenschap "De Amersfoortse Berg" te Amersfoort in 1971, begon ik aan de studie scheikunde aan de Rijksuniversiteit te Utrecht.

In september 1974 werd het kandidaatsexamen (S1) afgelegd. Als hoofdvak koos ik vervolgens analytische chemie (anorganische sporenanalyse, Prof.Dr.G. Dijkstra / Dr.J. Agterdenbos) en als bijvak organische chemie (natuurstoffensynthese, Prof.Dr.C.A. Salemink / Dr. H.J.W.Spronck). In september 1976 slaagde ik cum laude voor het doctoraalexamen.

Daarna was ik gedurende een jaar werkzaam bij Duphar te Weesp, waar ik mij bezighield met analyse van afvalwater.

Van 1 mei 1978 tot 1 mei 1984 was ik als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de vakgroep Organische Chemie van de Landbouwhogeschool te Wageningen, waar ik onder leiding van Prof.Dr.Ae.de Groot het in dit proefschrift beschreven onderzoek heb verricht. Daarnaast werd een deel van mijn tijd besteed aan het begeleiden van studenten in diverse fasen van hun studie.

Via avondstudie deed ik met succes examen voor de eerste twee modules van de AMBI informatica-opleiding.

Sedert 1 mei 1984 werk ik, als tijdelijk projectmedewerker in dienst van de Landbouwhogeschool, op het Laboratorium voor Luchtonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven. In een samenwerkingsverband met de vakgroep Luchthygiëne en -verontreiniging (LH) verricht ik daar analytisch onderzoek naar de bijdrage van bodemverontreiniging aan de kwaliteit van binnenlucht.

## COLOFON

De tekst van dit proefschrift werd verwerkt met een Wordwise tekstverwerkingsprogramma (Computer Concepts) op een Acorn BBC model B 32 K microcomputer. Het manuscript werd vervolgens afgedrukt met een Brother CE-60 daisywheelprieter. Hierbij werd als lettertype voor de hoofdtekst Brougham 10 gebruikt en voor het experimentele gedeelte Prestige Elite 12.

De tekeningen werden vervaardigd met behulp van een Chemie Verlag schabloon met een Rotring 0,5 mm pen. Voor de bijschriften werden verschillende typen wrijfletters van Mecanorma gebruikt.

Het fotografisch verkleinen van de tekeningen en de vermenigvuldiging van het proefschrift werden verzorgd door Pudoc Offsetdrukkerij te Wageningen. De kleur van de omslag is Pantone Process Blue C.

Omslagontwerp: "Ringverknoping", door Carel Sicherer.